



(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 I577663 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 11 日

(21)申請案號：102126266

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 07 月 23 日

(51)Int. Cl. : C07D213/803(2006.01)

(30)優先權：2012/07/24 美國 61/675,235

(71)申請人：陶氏農業科學公司(美國) DOW AGROSCIENCES LLC (US)
美國(72)發明人：倫加 詹姆士 M RENGA, JAMES M. (US)；程暘 CHENG, YANG (US)；木賀海
喬斯克 M MUHUHI, JOSECK M. (KE)；波德霍瑞茲 大衛 E PODHOREZ, DAVID
E. (US)；羅斯 葛雷 A ROTH, GARY A. (US)；維斯特 史考特 P WEST, SCOTT
P. (US)；懷克 喬治 T WHITEKER, GREGORY T. (US)；朱遠明 ZHU,
YUANMING (US)

(74)代理人：憚軼群；陳文郎

(56)參考文獻：

TW 200512194A

TW 200736224A

WO 03/101926A1

審查人員：林美君

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：0 共 111 頁

(54)名稱

用於製備 4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-AMINO-5-FLUORO-3-HALO-6-(SUBSTITUTED)
PICOLINATES

(57)摘要

本文提供一種用於製備 4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法，其包括將氯吡啶甲
醯氯(chloropicolinoyl chlorides)變成氟吡啶甲醯氯(fluoropicolinoyl fluorides)之步驟。

Provided herein are processes for the preparation of 4-amino-5-fluoro-3-halo-6-(substituted)picolines
comprising a step of converting chloropicolinoyl chlorides to fluoropicolinoyl fluorides.

發明摘要

公告本

※ 申請案號：102/26266

※ 申請日：102.7.23

※IPC 分類：C07D213/803 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法
PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-AMINO-5-FLUORO-3-
HALO-6-(SUBSTITUTED)PICOLINATES

【中文】

本文提供一種用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法，其包括將氯吡啶甲醯氯(chloropicolinoyl chlorides)變成氟吡啶甲醯氟(fluoropicolinoyl fluorides)之步驟。

【英文】

Provided herein are processes for the preparation of 4-amino-5-fluoro-3-halo-6-(substituted)picolines comprising a step of converting chloropicolinoyl chlorides to fluoropicolinoyl fluorides.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ ）圖。（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法

PROCESS FOR THE PREPARATION OF 4-AMINO-5-FLUORO-3-HALO-6-(SUBSTITUTED)PICOLINATES

【技術領域】

優先權主張

[0001] 本文主張於July 24, 2012提申之美國臨時申請案 No. 61/675,235 標題為“用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法”的優先權。上述申請案整體係被納入本文中作為參考。

發明領域

[0002] 本文提供一種用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法。更特別的是，本文提供一種用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法，其包括將氯吡啶甲醯氯(chloropicolinoyl chlorides)變成氟吡啶甲醯氟(fluoropicolinoyl fluorides)之步驟。

【先前技術】

發明背景

[0003] 美國專利6,297,197 B1描述尤其是該6-(烷氧基或芳氧基)-4-胺基-3-氯-5-氟吡啶甲酸酯化合物及其作為除草劑用途。美國專利6,784,137 B2及7,314,849 B2描述尤其是該6-(芳基)-4-胺基-3-氯-5-氟吡啶甲酸酯化合物及其作為

除草劑之用途。美國專利7,432,227 B2描述尤其是該6-(烷基)-4-胺基-3-氯-5-氟吡啶甲酸酯化合物及其作為除草劑之用途。此等專利各自描述藉由以1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)氟化對應之5-未經取代之吡啶來製造4-胺基-3-氯-5-氟吡啶甲酸酯之起始物質。這有利於製造4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯而不須倚賴使用如1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)之昂貴氟化劑來直接氟化該吡啶環5-位置。

[0004]美國申請案 No. 13/356,691描述尤其是用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法，其包括以一氟離子來源氟化5-氟-吡啶甲酸酯。美國申請案No. 13/356,686描述尤其是用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法，其包括氟以一氟離子來源化5-氟-2-氟吡啶化合物。由於相關該酯官能基之弱給電子能力，如CsF之高反應氟離子來源較佳地被用於美國申請案Nos. 13/356,691及13/356,686之氟化方法。當使用一較低反應氟離子來源(如KF)，該氯吡啶甲酸酯化合物之氟化導致所欲產物降低為中等產量，其係肇因於不完全氟化及該起始物質及產物於強迫條件下之分解。提供改善且更具成本效益之用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯而不須倚賴如CsF之昂貴氟化劑的方法是有利的。

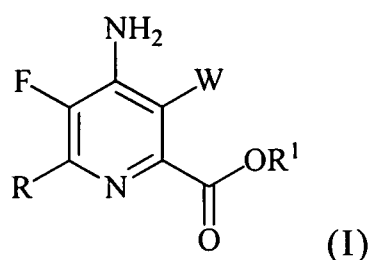
【發明內容】

發明概要

[0005]本文提供一種用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素

-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法。更特別的是，本文提供一種用於製備4-氨基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法，其包括將氯吡啶甲醯氯變成氟吡啶甲醯氟之步驟。

[0006]一具體實施例中，本文提供一種製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體(isotopologue)或多晶型物(polymorph)的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其係經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基的取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

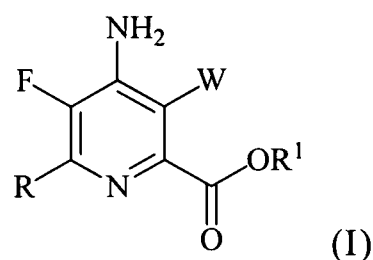
將該氟取代基導入至該式(I)之吡啶結構之5-位置，其係藉由以一氟離子來源氟化一5-Cl-吡啶甲醯氯化合物來形成一5-F-吡啶甲醯氟化合物；

將該氨基取代基導入至該式(I)之吡啶結構之4-位置，其係藉由以一氨來源胺化一4-鹵基-吡啶化合物；

將該W取代基導入至該式(I)之吡啶結構之3-位置，其係藉由以一鹵素來源鹵化一3-未經取代-吡啶化合物；及

將該R取代基導入至該式(I)之吡啶結構之6-位置，其係藉由以一R-Met化合物耦合一6-鹵基-吡啶化合物，其中該R-Met化合物係如此處或他處之定義。

[0007]一具體實施例中，本文提供一種製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

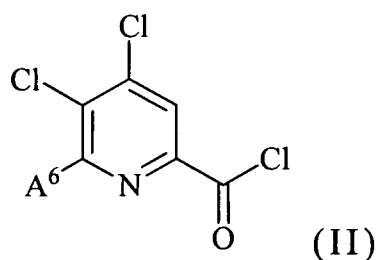
W代表Cl、Br或I；

R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其係經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基的取代基取代；及

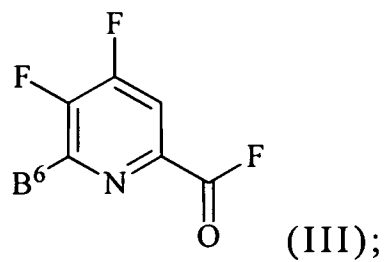
R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

(a)以一氟離子來源氟化式(II)化合物來形成式(III)化合物：

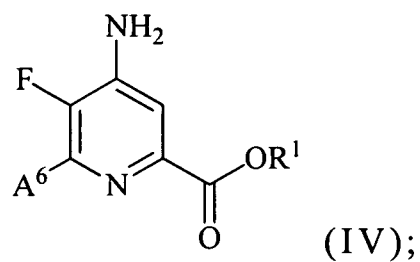


其中A⁶為鹵素或R；

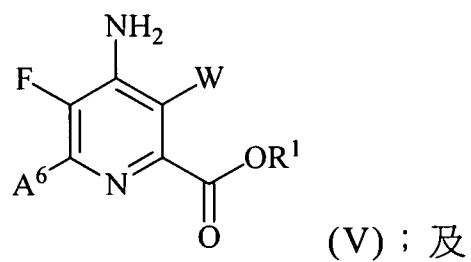


其中B⁶為F或R；

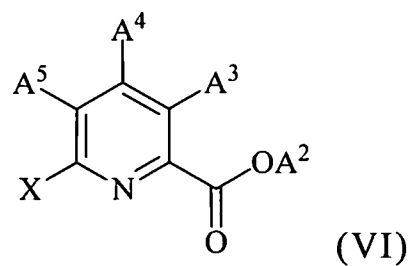
以及將該式(III)化合物轉換成式(IV)化合物：



(b) 以一鹵素來源鹵化式(IV)化合物來形成式(V)化合物：



(c) 耦合式(VI)化合物與式(VII)化合物：



其中

X為Cl、Br或I；

A²為氫或R¹；

A³為氫或W；

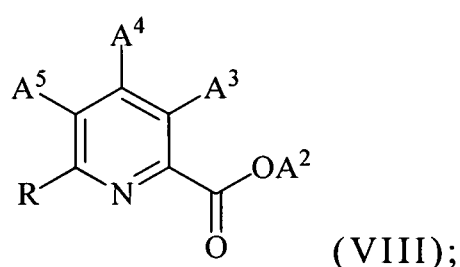
A^4 為 Cl、F、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 或一經保護胺基；

A^5 為 F 或 Cl；

R-Met (VII)

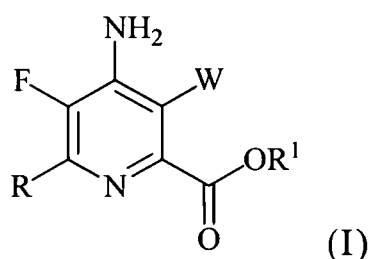
其中 Met 為 Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C_1 - C_4 烷基)錫、銅或 $B(OR^2)(OR^3)$ ，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基，或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(VIII)化合物：



其中轉換步驟(c)係在轉換步驟(a)及(b)之前、之間或之後發生。

[0008] 一具體實施例中，本文提供一種製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W 代表 Cl、Br 或 I；

R 代表 C_1 - C_4 烷基、環丙基、 C_2 - C_4 烯基或苯基，其係經以 0 至 5 個獨立地選自於鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 鹵烷氧基的取代基取代；及

R^1 代表 C_1 - C_{12} 烷基，或未經取代或經取代之 C_7 - C_{11} 芳烷基；

其包括：

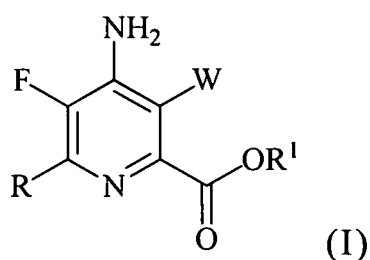
將該氟取代基導入至該式(I)之吡啶結構之5-位置，其係藉由以一氟離子來源氟化一5-氯吡啶甲醯氮化合物來形成一5-F-吡啶甲醯氮化合物；

將該胺基取代基導入至該式(I)之吡啶結構之4-位置，其係藉由以一氨來源胺化一4-鹵基-吡啶化合物；

將該W取代基導入至該式(I)之吡啶結構之3-位置，其係藉由以一鹵素來源鹵化一3-未經取代-吡啶化合物；及

將該R取代基導入至該式(I)之吡啶結構之6-位置，其係藉由以一R-Met化合物耦合一6-鹵基-吡啶化合物，其中該R-Met化合物係如此處或他處之定義。

[0009]一具體實施例中，本文提供一種製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

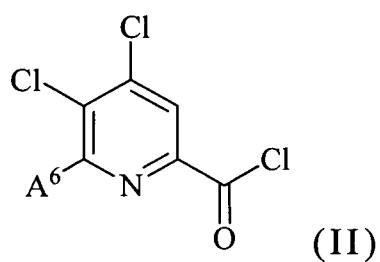
W代表Cl、Br或I；

R代表 C_1 - C_4 烷基、環丙基、 C_2 - C_4 烯基或苯基，其係經以0至5個獨立地選自於鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4 烷氧基或 C_1 - C_4 鹵烷氧基的取代基取代；及

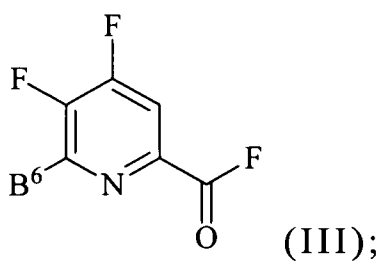
R^1 代表 C_1 - C_{12} 烷基，或未經取代或經取代之 C_7 - C_{11} 芳烷基；

其包括：

(a)以一氟離子來源氟化式(II)化合物來形成式(III)化合物：

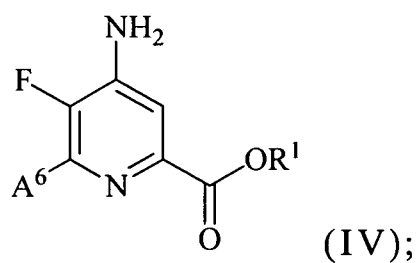


其中 A^6 為鹵素或R；

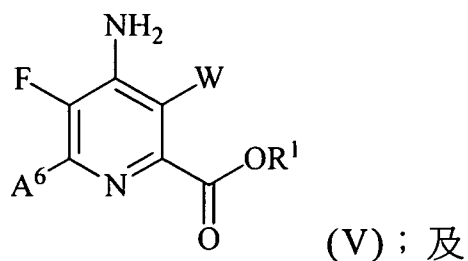


其中 B^6 為F或R；

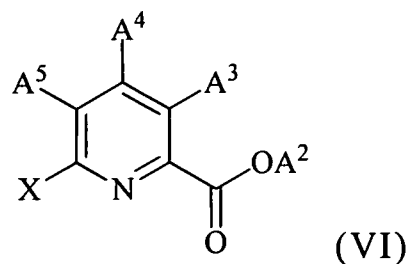
以及將該式(III)化合物轉換成式(IV)化合物：



(b)以一鹵素來源鹵化式(IV)化合物來形成式(V)化合物：



(c) 耦合式(VI)化合物與式(VII)化合物：



其中

X 為 Cl、Br 或 I；

A² 為氫或 R¹；

A³ 為氫或 W；

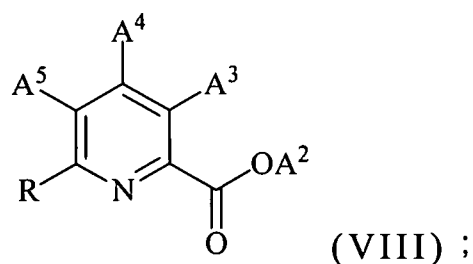
A⁴ 為 Cl、F、NH₂、NHCOCH₃ 或一經保護胺基；

A⁵ 為 F 或 Cl；

R-Met (VII)

其中 Met 為 Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄ 烷基)錫、銅或 B(OR²)(OR³)，其中 R² 及 R³ 各自獨立地為氫、C₁-C₄ 烷基，或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(VIII)化合物：



其中轉換步驟(c)係在轉換步驟(a)及(b)之前、之間或之後發生。

【圖式簡單說明】

(無)

【實施方式】

較佳實施例之詳細說明

定義

[0010]在本文中，除非另有指明，本文之術語“方法”係指本文所揭露用於製備本文所提供之化合物的方法。本文所述之方法之改變(例如，起始物質、試劑、保護基、溶劑、溫度、反應時間、純度)係被包含在本說明書之揭露範圍中。

[0011]在本文中，除非另有指明，術語“添加”、“反應”、“處理”等意指將一反應劑、試劑、溶劑、催化劑、反應基等與另一反應劑、試劑、溶劑、催化劑、反應基等接觸。反應劑、試劑、溶劑、催化劑、反應基等可單獨、同時或分開加入，及依任何順序加入。其等可在有或沒有熱的存在下加入，及可擇地在惰性氣氛下加入。“反應”可指在原位形成或分子內反應，其中該反應基係在相同分子中。

[0012]在本文中，除非另有指明，“實質上完全(substantially complete)”之反應或者是“實質完成(substantial completion)”意指該反應含有大於約80%所欲產物之產率百分比，於一具體實施例中大於約90%之產率百分比，於另一具體實施例中大於約95%之產率百分比，以及於另一具體實施例大於約97%之產率百分比。

[0013]在本文中，除非另有指明，術語“鹽類”包含但不限於本文所述化合物中存在的酸或鹼基之鹽類。具鹼性之化合物可與各種無機及有機酸形成各種鹽類。使用於製備

該鹼性化合物之鹽類的酸類係為形成含有以下陰離子之鹽類者，該等陰離子包含但不限於：醋酸根、苯磺酸根、苯甲酸根、重碳酸根、酒石酸氫根、溴離子、乙二胺四乙酸鈣根(calcium edetate)、右旋樟腦磺酸根(camsylate)、碳酸根、氯離子、溴離子、碘離子、檸檬酸根、二氫氯酸根(dihydrochloride)、乙二胺四乙酸根(edetate)、乙二磺酸根(edislyate)、依托酸根(estolate)、依席酸根(esylate)、富馬酸根、葡庚糖酸根(glucaptate)、葡糖酸根、麩胺酸根、乙醇醯阿散酸根(glycollylarsanilate)、己基間苯二酚酸根(hexylresorcinate)、海巴胺(hydrabamine)、羥基萘甲酸根(hydroxynaphthoate)、羥乙基磺酸根(isethionate)、乳酸根(lactate)、乳糖醛酸根(lactobionate)、蘋果酸根、馬來酸根(maleate)、杏仁酸根、甲磺酸根(mesylate)、甲基硫酸根(methylsulfate)、黏酸根(mucate)、萘磺酸根(napsylate)、硝酸根、泛酸根(panthothenate)、磷酸根/二磷酸根、聚半乳糖醛酸根(polygalacturonate)、水楊酸根、硬脂酸根、琥珀酸根、硫酸根、單寧酸根、酒石酸根、茶氯酸根、三乙碘根(triethiodide)及雙羥萘酸根(pamoate)。包含胺基之化合物也可以與各種上述酸類以外之胺基酸形成鹽類。具酸性之化合物可與各種陽離子形成鹽類。該等鹽類之非限制性實施例包含鹼金屬或鹼土金屬鹽類以及在某些具體實施例中為鈣、鎂、鈉、鋰、鋅、鉀及鐵鹽。具酸性之化合物也可與包含胺基之化合物形成鹼鹽。

[0014]在本文中，除非另有指明，術語“水合物”意指一

進一步包含以非共價分子間力連結之化學計量或非化學計量數量之水的化合物或其鹽類。

[0015]在本文中，除非另有指明，術語“溶劑化物”意指一由一或多種溶劑分子結合至一化合物的溶劑化物。術語“溶劑化物”包含例如單水合物、二水合物、三水合物、四水合物等之水合物。

[0016]在本文中，除非另有指明，術語“多晶型”意指一化合物或其錯合物之固體結晶型。同一化合物之不同多晶型可具有不同的物理、化學及/或光譜性質。

[0017]術語“烷基”、“烯基”及“炔基”以及衍生術語例如本文之“烷氧基”、“醯基”、“烷硫基”及“烷磺醯基”，其範圍包含直鏈、支鏈及環狀基團。除非特別說明，其各未經取代或經以一或多個選自於但不限於鹵素、羥基、烷氧基、烷硫基、 C_1 - C_6 醯基、醛基、氰基、芳氧基或芳基取代基取代，條件是該等取代基係空間相容且能滿足化學鍵結及應變能量之規則。術語“烯基”及“炔基”旨在包含一或多個非飽和鍵。

[0018]本文之術語“芳烷基”係指一經已苯基取代之具有總共7至11個碳原子之烷基，例如苯甲基苯甲基($-CH_2C_6H_5$)、2-甲基萘基($-CH_2C_{10}H_7$)及1-或2-苯乙基($-CH_2CH_2C_6H_5$ 或 $-CH(CH_3)C_6H_5$)。該苯基本身係未經取代或經以一或多個獨立地選自於以下之取代基取代：鹵素、硝基、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、鹵化之 C_1 - C_6 烷基、鹵化之 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷硫基、 $C(O)OC_1$ - C_6 烷基，或其

中二鄰近之取代基一起為 $-O(CH_2)_nO-$ (其中 $n=1$ 或 2)，條件是該等取代基係空間相容且能滿足化學鍵結及應變能量之規則。

[0019]除非另有特別限定，術語“鹵素”以及衍生術語例如“鹵素取代基”係指氟、氯、溴及碘。

[0020]在本文中，除非另有指明，術語“胺”或“胺基”意指化學式為 $-NH_2$ 、 $-NH(\text{烷基})$ 、 $-NH(\text{芳基})$ 、 $-N(\text{烷基})_2$ 、 $-N(\text{芳基})_2$ 或 $-N(\text{烷基})(\text{芳基})$ 之單價基團。

[0021]胺基保護基，例如醯胺基(如 $-C(=O)R^{aa}$)包含但不限於甲醯胺、乙醯胺、氯乙醯胺、三氯乙醯胺、三氟乙醯胺、苯基乙醯胺、3-苯基丙醯胺、吡啶甲醯胺、3-吡啶基羧醯胺、*N*-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物、苯甲醯胺、*p*-苯基苯甲醯胺、*o*-硝基苯基乙醯胺、*o*-硝基苯氧基乙醯胺、乙醯乙醯胺、(*N*'-二硫苄氧基羰基胺基)乙醯胺、3-(*p*-羥基苯基)丙醯胺、3-(*o*-硝基苯基)丙醯胺、2-甲基-2-(*o*-硝基苯氧基)丙醯胺、2-甲基-2-(*o*-苯基偶氮苯氧基)丙醯胺、4-氯丁醯胺、3-甲基-3-硝基丁醯胺、*o*-硝基桂皮醯胺、*N*-乙醯甲硫胺酸衍生物、*o*-硝基苯甲醯胺及*o*-(苯甲醯基氧基甲基)苯甲醯胺。

[0022]胺基保護基，例如胺基甲酸酯基團(如 $-C(=O)OR^{aa}$)包含但不限於：甲基胺基甲酸酯、乙基胺基甲酸酯、9-苄基甲基胺基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)苄基甲基胺基甲酸酯、9-(2,7-二溴基)苄基甲基胺基甲酸酯、2,7-二-*t*-丁基-[9-(10,10-二氧-10,10,10,10-四氫硫基氧蒽基)]

甲基胺基甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲醯甲基胺基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基胺基甲酸酯(Troc)、2-三甲基矽乙基胺基甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基胺基甲酸酯(hZ)、1-(1-金剛烷基)-1-甲基乙基胺基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-鹵乙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴基乙基胺基甲酸酯(DB-*t*-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基胺基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-二苯基)乙基胺基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二-*t*-丁基苯基)-1-甲基乙基胺基甲酸酯(*t*-Bumeoc)、2-(2'-及4'-吡啶基)乙基胺基甲酸酯(Pyoc)、2-(*N,N*-二氯己基甲醯胺基)乙基胺基甲酸酯、*t*-丁基胺基甲酸酯(BOC)、1-金剛烷基胺基甲酸酯(Adoc)、乙烯基胺基甲酸酯(Voc)、丙烯基胺基甲酸酯(Alloc)、1-異丙基丙烯基胺基甲酸酯(Ipaoc)、桂皮基胺基甲酸酯(Coc)、4-硝基桂皮基胺基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基胺基甲酸酯、*N*-羥基哌啶基胺基甲酸酯、烷基二硫胺基甲酸酯、苯甲基胺基甲酸酯(Cbz)、*p*-甲氧基苯甲基胺基甲酸酯(Moz)、*p*-硝基苯甲基胺基甲酸酯、*p*-溴基苯甲基胺基甲酸酯、*p*-氯基苯甲基胺基甲酸酯、2,4-二氯基苯甲基胺基甲酸酯、4-甲基亞磺醯基苯甲基胺基甲酸酯(Msz)、9-蒎基甲基胺基甲酸酯、二苯基甲基胺基甲酸酯、2-甲基硫基乙基胺基甲酸酯、2-甲基磺醯基乙基胺基甲酸酯、2-(*p*-甲磺醯基)乙基胺基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基胺基甲酸酯(Dmoc)、4-甲基硫基苯基胺基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲基硫基苯基胺基甲酸酯(Bmpc)、2-磷鎢基乙基胺基甲酸酯(Peoc)、2-三苯基磷鎢基異丙基胺基甲

酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基胺基甲酸酯、*m*-氯-*p*-
 醯氧基苯甲基胺基甲酸酯、*p*-(二羥基氧硼基)苯甲基胺基甲
 酸酯、5-苯并異噁唑甲基胺基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色
 酮基(chromonyl)甲基胺基甲酸酯(Tcroc)、*m*-硝基苯基胺基
 甲酸酯、3,5-二甲氧基苯甲基胺基甲酸酯、*o*-硝基苯甲基胺
 基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苯甲基胺基甲酸酯、苯基
 (*o*-硝基苯基)甲基胺基甲酸酯、*t*-戊基胺基甲酸酯、*S*-苯甲
 基硫基胺基甲酸酯、*p*-氰基苯甲基胺基甲酸酯、環丁基胺
 基甲酸酯、環己基胺基甲酸酯、環戊基胺基甲酸酯、環丙
 基甲基胺基甲酸酯、*p*-癸氧基苯甲基胺基甲酸酯、2,2-二
 甲氧基羰基乙烯基胺基甲酸酯、*o*-(*N,N*-二甲基甲醯胺基)
 苯甲基胺基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(*N,N*-二甲基甲醯胺基)
 丙基胺基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基胺基甲酸酯、二(2-吡
 啶基)甲基胺基甲酸酯、2-喃基甲基胺基甲酸酯、2-碘基乙
 基胺基甲酸酯、異茨基(isoborynl)胺基甲酸酯、異丁基胺基
 甲酸酯、異煙鹼醯(isonicotinyl)胺基甲酸酯、*p*-(*p*'-甲氧基
 苯基偶氮)苯甲基胺基甲酸酯、1-甲基環丁基胺基甲酸酯、
 1-甲基環己基胺基甲酸酯、1-甲基-1-環丙基甲基胺基甲酸
 酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基胺基甲酸酯、1-甲
 基-1-(*p*-苯基偶氮苯基)乙基胺基甲酸酯、1-甲基-1-苯基乙
 基胺基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基胺基甲酸酯、苯
 基胺基甲酸酯、*p*-(苯基偶氮)苯甲基胺基甲酸酯、2,4,6-
 三-*t*-丁基苯基胺基甲酸酯、4-(三甲基鉍)苯甲基胺基甲酸
 酯及2,4,6-三甲基苯甲基胺基甲酸酯。

[0023]胺基保護基，例如磺胺基(如 $-S(=O)_2R^{aa}$)包含但不限於

-甲苯磺胺(Ts)、苯磺胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺胺(Mte)、4-甲氧基苯磺胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基二氫苯并呋喃-6-磺胺(Pmc)、甲烷磺胺(Ms)、 β -三甲基矽乙烷磺胺(SES)、9-蒎磺胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺胺(DNMBS)、苯甲基磺胺、三氟甲基磺胺及苯甲醯甲基磺胺。

[0024]其他胺基保護基包含但不限於：啡噻嗪(phenothiazinyl)-(10)-羰基衍生物，*N'*-*p*-甲苯磺醯基胺基羰基衍生物，*N'*-苯基胺基硫基羰基衍生物，*N*-苯甲醯基苯基丙胺醯基衍生物，*N*-乙醯甲硫胺酸衍生物，4,5-二苯基-3-oxazolin-2-酮，*N*-酞醯亞胺，*N*-二硫琥珀醯亞胺(dithiasuccinimide)(Dts)，*N*-2,3-二苯基馬來醯亞胺，*N*-2,5-二甲基吡咯，*N*-1,1,4,4-四甲基二矽氮雜環戊烷加合物(STABASE)，5-經取代之1,3-二甲基-1,3,5-三氮環己烷(triazacyclohexan)-2-酮，5-經取代之1,3-二苯甲基-1,3,5-三氮環己烷-2-酮，1-經取代之3,5-二硝基-4-吡啶酮，*N*-甲基胺，*N*-丙烯基胺，*N*-[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基胺(SEM)，*N*-3-乙醯氧基丙胺(acetoxypyrpylamine)，*N*-(1-異丙基-4-硝基-2-氧基-3-吡咯-3-yl)胺，第四銨鹽，*N*-苯甲基胺，*N*-二(4-甲氧基苯基)甲基胺，*N*-5-二苯并環庚基胺，*N*-三苯基甲基胺(Tr)，*N*-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺

(MMTr), *N*-9-苯基芴基胺(PhF), *N*-2,7-二氯-9-芴基伸甲基胺, *N*-二茂鐵基(ferrocenyl)甲基胺基 (Fcm), *N*-2-吡啶甲基胺基 *N'*-氧化物, *N*-1,1-二甲基硫基伸甲基胺, *N*-苯亞甲基胺, *N*-*p*-甲氧基苯亞甲基胺, *N*-二苯基伸甲基胺, *N*-[(2-吡啶基)2,4,6-三甲苯基]伸甲基胺, *N*-(*N'*,*N'*-二甲基胺基伸甲基)胺, *N,N'*-異亞丙基二胺, *N*-*p*-硝基苯亞甲基胺, *N*-亞柳基胺, *N*-5-氯亞柳基胺, *N*-(5-氯-2-羥基苯基)苯基伸甲基胺, *N*-環亞己基胺, *N*-(5,5-二甲基-3-氧基-1-環己烯基)胺, *N*-硼烷衍生物, *N*-二苯基硼酸衍生物, *N*-[苯基(五羰基鉻-或鎢)羰基]胺, *N*-銅螯合物, *N*-鋅螯合物, *N*-硝基胺, *N*-亞硝胺, 胺 *N*-氧化物, 二苯基膦醯胺(phosphinamide)(Dpp), 二甲基硫基膦醯胺(Mpt), 二苯基硫基膦醯胺(Ppt), 二烷基磷醯胺酯, 二苯甲基磷醯胺酯, 二苯基磷醯胺酯, 苯亞磺醯胺, *o*-硝基苯亞磺醯胺 (Nps), 2,4-二硝基苯亞磺醯胺, 五氯苯亞磺醯胺, 2-硝基-4-甲氧基苯亞磺醯胺, 三苯基甲基亞磺醯胺, 及3-硝基吡啶次磺醯胺(Npys)。

[0025]在本文中, 除非另有指明, 當使用術語“經取代的”或“取代基”描述一化學結構或基團, 意指該結構或基團之衍生物, 其中一或多個其氫原子係被以下例如但不限於之取代基取代: 烷基、烯基、炔基及環烷基; 烷氧烷基; 芳醯基; 氬、鹵素; 鹵烷基(如三氟甲基); 雜環烷基; 鹵烷氧基(如三氟甲氧基); 羥基; 烷氧基; 環烷氧基; 雜環氧基; 氧基; 烷醯基; 芳基; 雜芳基(如吡啶基, 咪唑基, 呋喃基,

噻吩基，噻唑基，吡咯基，吡啶基及嘧啶基)；芳烷基；烷芳基；雜芳基；雜坊烷基；雜芳基；雜環基；雜環烷基-烷基；芳氧基，烷醯氧基；胺基；烷胺基；芳胺基；芳烷胺基；環烷胺基；雜環胺基；單及二-經取代之胺基；烷醯胺基；芳醯胺基；芳烷醯基胺基；胺烷基；胺甲醯基(如 CONH_2)；經取代之胺甲醯基(如 CONH -烷基， CONH -芳基， CONH -芳烷基或在氮上有二個取代基的情況)；羰基；烷氧羰基；羧基；氰基；酯；醚；胍基；硝基；磺醯基；烷基磺醯基；芳基磺醯基；芳烷基磺醯基；磺醯胺基(如 SO_2NH_2)；經取代之磺醯胺基；硫基；烷基硫基；芳硫基；芳烷基硫基；環烷基硫基；雜環基硫基；烷硫羰基；芳硫羰基及芳烷基硫羰基。某些具體實施例中，取代基本身係經以一或多個例如但不限於本文所述之化學基團取代。

[0026]在本文中，除非另有指明，術語“約”係被使用以指出給定之數值係一近似值。對實施例而言，其中被使用在與反應溫度相關之術語“約”表示所指溫度之溫差係包括在30%、25%、20%、15%、10%或5%之內。近似地，其中被使用在與反應時間相關之術語“約”表示所指時間週期之時段差係包括在30%、25%、20%、15%、10%或5%之內。

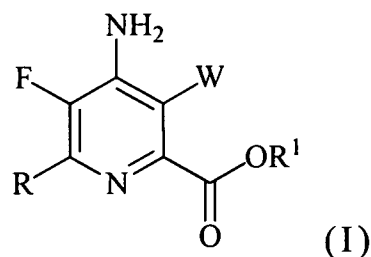
[0027]參考以下之發明詳細說明及作為例示而非限制，之具體實施例之供用於說明的實施例，可以更完整地理解本發明之揭露內容。

方法

[0028]本文提供一種用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素

-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法。更特別的是，本文提供一種用於製備4-胺基-5-氟-3-鹵素-6-(經取代之)吡啶甲酸酯的方法，其包括氯吡啶甲醯氯變成氟吡啶甲醯氯之步驟。

[0029]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其係經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基的取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

該方法包括：

將該氟取代基導入至該式(I)之吡啶結構之5-位置，其係藉由以一氟離子來源氟化一5-Cl-吡啶甲醯氯化合物來形成一5-F-吡啶甲醯氯化合物；

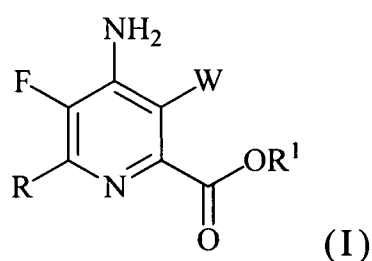
將該胺基取代基導入至該式(I)之吡啶結構之4-位置，其係藉由以一氨來源胺化一4-鹵基-吡啶化合物；

將該W取代基導入至該式(I)之吡啶結構之3-位置，其係藉

由以一鹵素來源鹵化—3-未經取代-吡啶化合物；及
將該R取代基導入至該式(I)之吡啶結構之6-位置，其係藉由以一R-Met化合物耦合—6-鹵基-吡啶化合物，其中該R-Met化合物係如此處或他處之定義。

[0030]於一具體實施例中，R為苯基，其係經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基的取代基取代。於一具體實施例中，R為4-經取代之苯基、2,4-二經取代之苯基、2,3,4-三經取代之苯基、2,4,5-三經取代之苯基及2,3,4,6-四經取代之苯基，其中各取代基係獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基。

[0031]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

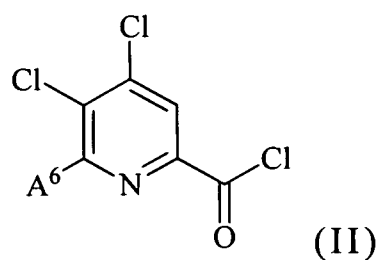
R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其係經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基的取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷

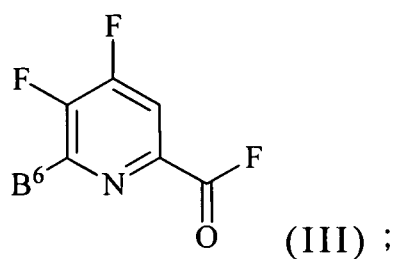
基；

其包括：

(a)以一氟離子來源氟化式(II)化合物來形成式(III)化合物：

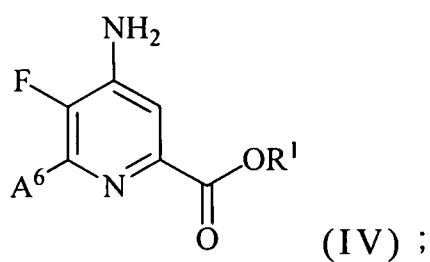


其中A⁶為鹵素或R；

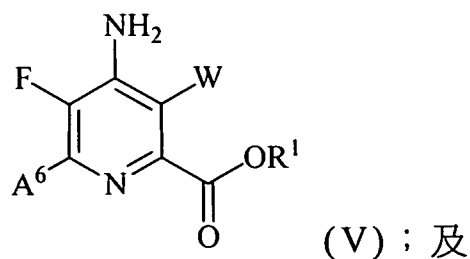


其中B⁶為F或R；

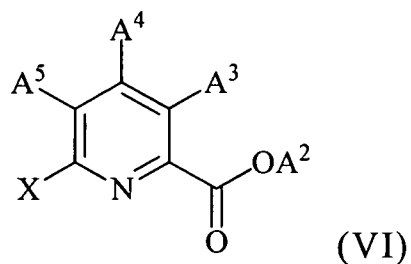
以及將式(III)化合物轉換成式(IV)化合物：



(b)以一鹵素來源鹵化式(IV)化合物來形成式(V)化合物：



(c) 耦合式(VI)化合物與式(VII)化合物



其中

X為Cl、Br或I；

A²為氫或R¹；

A³為氫或W；

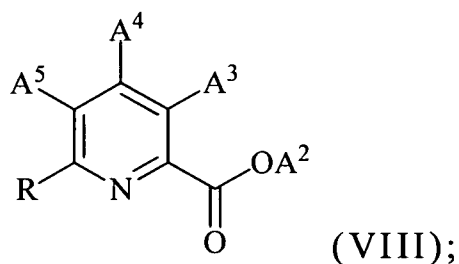
A⁴為Cl、F、NH₂、NHCOCH₃或一經保護胺基；

A⁵為F或Cl；

R-Met (VII)

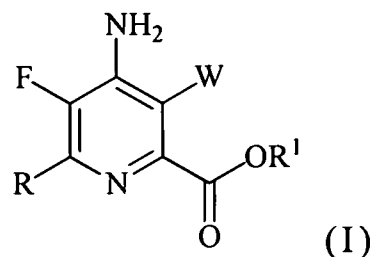
其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基，或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(VIII)化合物：



其中轉換步驟(c)係在轉換步驟(a)及(b)之前、之間或之後發生。

[0032] 一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以0至5個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

將該氟取代基導入至該式(I)之吡啶結構之5-位置，其係藉由以一氟離子來源氟化5-氨基吡啶甲酯氯化物，來形成一5-F-吡啶甲酯氟化合物；

將該胺基取代基導入至該式(I)之吡啶結構之4-位置，其係藉由以一氨來源胺化一4-鹵基-吡啶化合物；

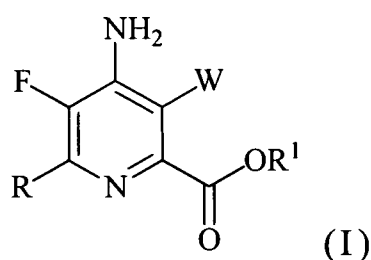
將該W取代基導入至該式(I)之吡啶結構之3-位置，其係藉由以一鹵素來源鹵化一3-未經取代-吡啶化合物；及

將該R取代基導入至該式(I)之吡啶結構之6-位置，其係藉由以一R-Met化合物耦合一6-鹵基-吡啶化合物，其中該R-Met化合物係如此處或他處之定義。

[0033]於一具體實施例中，R為經以0至5個獨立地選自

於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代的苯基。於一具體實施例中，R為4-取代之苯基、2,4-二取代之苯基、2,3,4-三取代之苯基、2,4,5-三取代之苯基及2,3,4,6-四取代之苯基，其中各取代基係獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基。

[0034]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

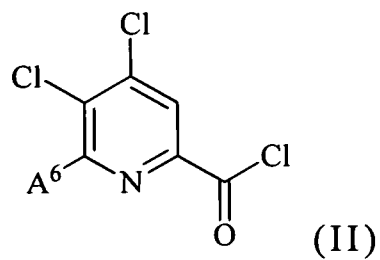
W代表Cl、Br或I；

R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以0至5個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

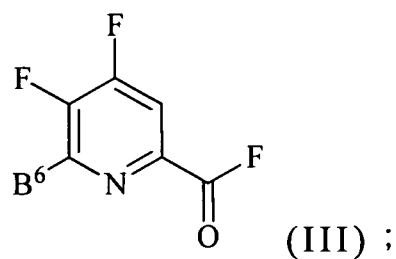
R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

(a)以一氟離子來源氟化式(II)化合物來形成式(III)化合物：

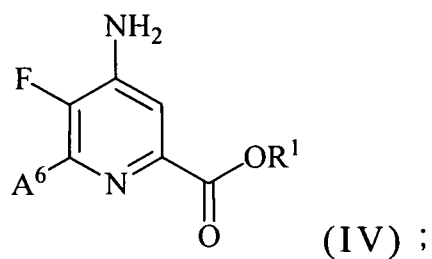


其中A⁶為鹵素或R；

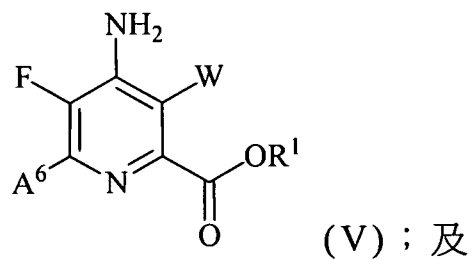


其中B⁶為F或R；

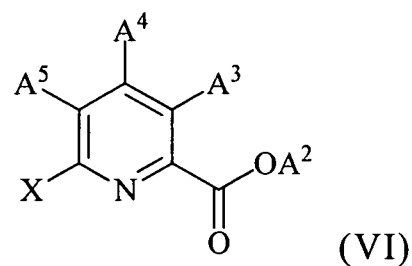
以及將式(III)化合物轉換成式(IV)化合物：



(b)以一鹵素來源鹵化式(IV)化合物來形成式(V)化合物：



(c)耦合式(VI)化合物與式(VII)化合物



其中

X為Cl、Br或I；

A²為氫或R¹；

A³為氫或W；

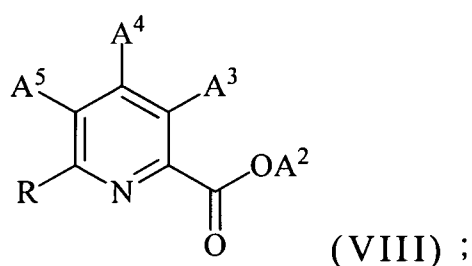
A⁴為Cl、F、NH₂、NHCOCH₃或一經保護胺基；

A⁵為F或Cl；

R-Met (VII)

其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基，或一起形成仲乙基或仲丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(VIII)化合物：

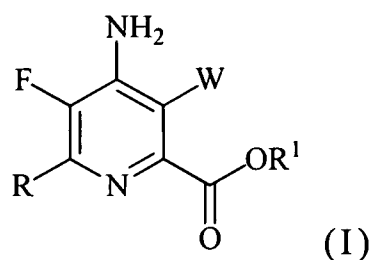


[0035] 其中轉換步驟(c)係在轉換步驟(a)及(b)之前、之間或之後發生。

[0036] 該轉換步驟(c)進行之順序係基於該技術領域所知之反應條件調整。對實施例而言，於一具體實施例中，轉換步驟(c)係在轉換步驟(a)及轉換步驟(b)之前發生。於另

一具體實施例中，轉換步驟(c)係在轉換步驟(a)及轉換步驟(b)之間發生。於又一具體實施例中，步驟(c)係在轉換步驟(a)及轉換步驟(b)之後發生。

[0037]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

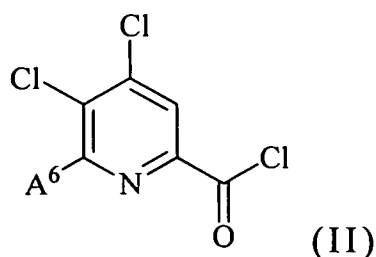
W代表Cl、Br或I；

R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

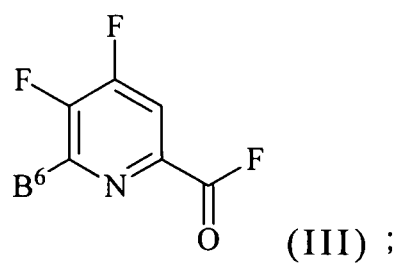
R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

(a)以一氟離子來源氟化式(II)化合物來形成式(III)化合物：

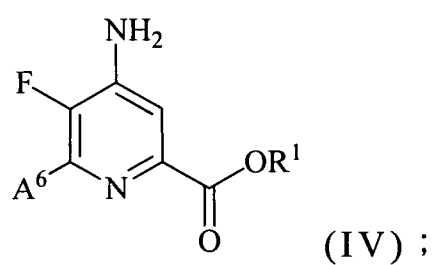


其中A⁶為鹵素或R；

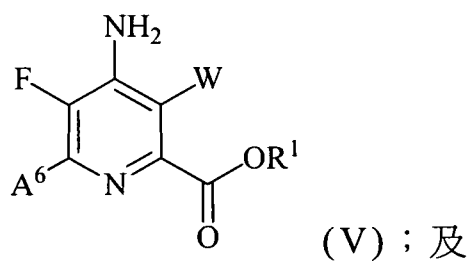


其中B⁶為F或R；

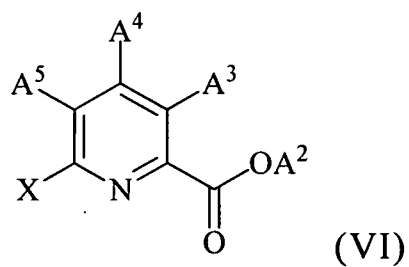
以及將式(III)化合物轉換成式(IV)化合物：



(b)以一鹵素來源鹵化式(IV)化合物來形成式(V)化合物：



(c)耦合式(VI)化合物與式(VII)化合物



其中

X為Cl、Br或I；

A²為氫或R¹；

A^3 為氫或 W ；

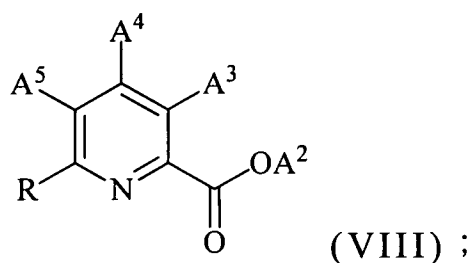
A^4 為 Cl、F、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 或一經保護胺基 ；

A^5 為 F 或 Cl ；



其中 Met 為 Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C_1 - C_4 烷基)錫、銅或 $B(OR^2)(OR^3)$ ，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地為氫、 C_1 - C_4 烷基或一起形成伸乙基或伸丙基 ；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(VIII)化合物 ：



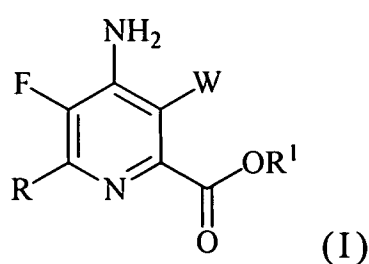
其中該轉換步驟係以下述順序發生 ：

(i) 轉換步驟(a)係在轉換步驟(b)之前發生，轉換步驟(b)係在轉換步驟(c)之前發生 ；

(ii) 轉換步驟(a)係在轉換步驟(c)之前發生，轉換步驟(c)係在轉換步驟(b)之前發生 ；或

(iii) 轉換步驟(c)係在轉換步驟(a)之前發生，轉換步驟(a)係在轉換步驟(b)之前發生 。

[0038] 一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

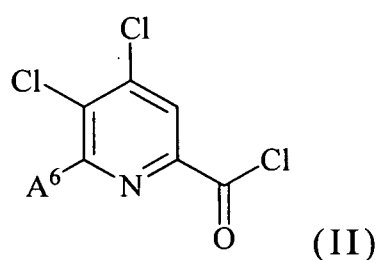
W代表Cl、Br或I；

R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以0至5個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

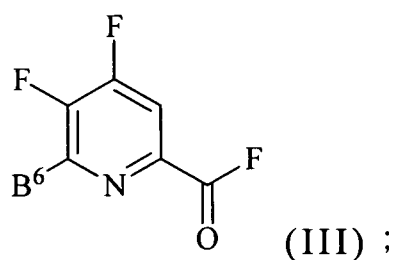
R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

(a)以一氟離子來源氟化式(II)化合物來形成式(III)化合物：

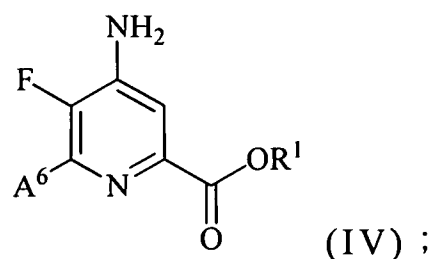


其中A⁶為鹵素或R；

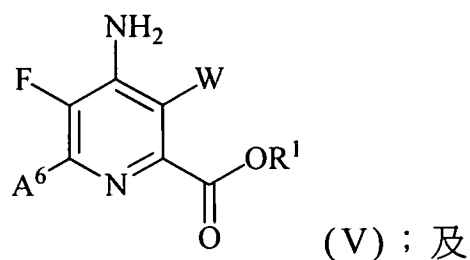


其中B⁶為F或R；

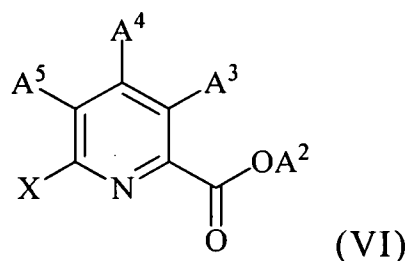
以及將式(III)化合物轉換成式(IV)化合物：



(b)以一鹵素來源鹵化式(IV)化合物來形成式(V)化合物：



(c)耦合式(VI)化合物與式(VII)化合物



其中

X為Cl、Br或I；

A²為氫或R¹；

A³為氫或W；

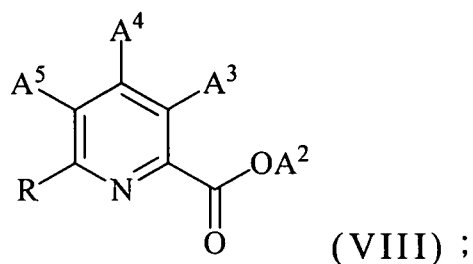
A⁴為Cl、F、NH₂、NHCOCH₃或一經保護胺基；

A⁵為F或Cl；

R-Met (VII)

其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(VIII)化合物：



其中該轉換步驟係以下述順序發生：

(i)轉換步驟(a)係在轉換步驟(b)之前發生，轉換步驟(b)係在轉換步驟(c)之前發生；

(ii)轉換步驟(a)係在轉換步驟(c)之前發生，轉換步驟(c)係在轉換步驟(b)之前發生；或

(iii)轉換步驟(c)係在轉換步驟(a)之前發生，轉換步驟(a)係在轉換步驟(b)之前發生。

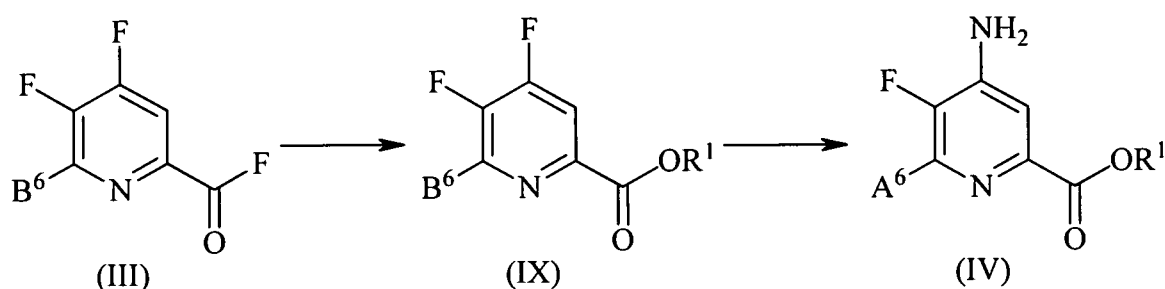
[0039] 本文提供之方法進一步包括涉及以下之額外步驟：本文提供之化學式之吡啶結構之官能基的操作(例如，吡啶結構2-位置之羧酸基的酯化及/或水解，吡啶結構4-位置之胺基之保護及/或去保護；及吡啶結構6-位置之鹵素交換)。該官能基的操作係在該技術領域所知之適合條件下發生。參見如U.S.申請案Nos. 13/356,691及13/356,686，其等整體係被納入本文中作為參考。

[0040] 用來形成式(III)化合物之氟化式(II)化合物之具體實施例中，A⁶為鹵素且B⁶為F。用來形成式(III)化合物之氟化式(II)化合物之具體實施例中，A⁶為Cl且B⁶為F。用來形成式(III)化合物之氟化式(II)化合物之另一具體實施例中，A⁶及B⁶二者皆為R。

[0041] 式(III)化合物至式(IV)化合物之轉換包括多個步驟，例如但不限於：於吡啶結構2-位置酯化，於吡啶結構4-位置胺化，以碘、溴或氯取代基交換吡啶結構6-位置之氟基取代基。該等進行步驟之順序並不重要。該等步驟係在該技術領域所知適合用於轉換之條件下發生。

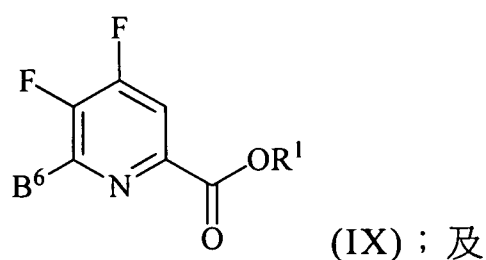
[0042] 一具體實施例中，例示性之式(III)化合物轉換成式(IV)化合物的步驟係如流程1所示。

流程1



[0043] 一具體實施例中，式(III)化合物至式(IV)化合物之轉換步驟包括：

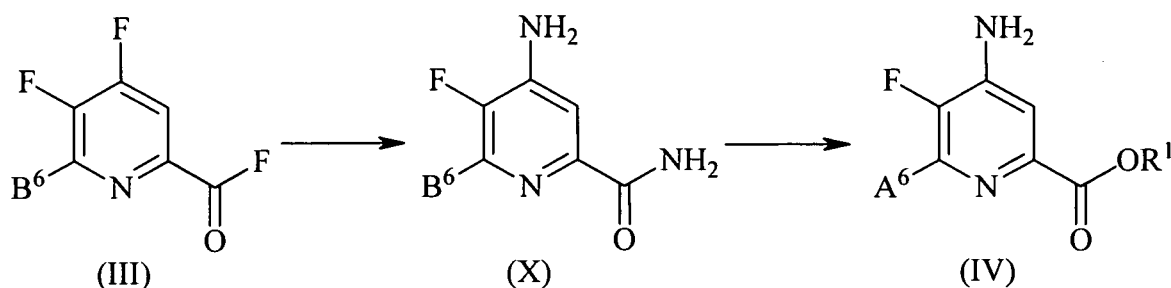
使式(III)化合物與一醇 R^1OH 接觸，來形成式(IX)化合物：



以一胺基來源胺化式(IX)化合物，以形成式(IV)化合物。

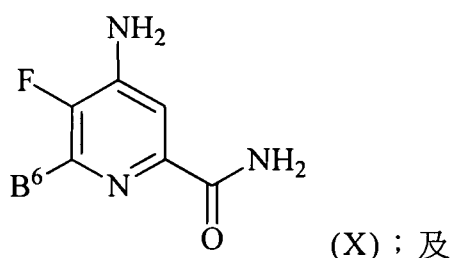
[0044] 一具體實施例中，例示性之式(III)化合物轉換成式(IV)化合物的步驟係如流程2所示。

流程2



[0045] 一具體實施例中，式(III)化合物至式(IV)化合物之轉換步驟包括：

使式(III)化合物與一胺基來源接觸，來形成式(X)化合物：



使該式(X)化合物與酸HX及醇R¹OH接觸，來形成式(IV)化合物，其中X為I、Br或Cl。

[0046] 用來形成式(V)化合物之鹵化式(IV)化合物的具體實施例中，A⁶為鹵素。用來形成式(V)化合物之鹵化式(IV)化合物的具體實施例中，A⁶為Cl、Br或I。用來形成式(V)化合物之鹵化式(IV)化合物的另一具體實施例中，A⁶為R。

[0047] 用來形成式(VIII)化合物之式(VI)化合物與R-Met之耦合的具體實施例中，A²為氫。用來形成式(VIII)化合物之式(VI)化合物與R-Met之耦合，A²為R¹。

[0048] 用來形成式(VIII)化合物之式(VI)化合物與R-Met之耦合的具體實施例中，A⁴為Cl。用來形成式(VIII)化合物之式(VI)化合物與R-Met之耦合的另一具體實施例-

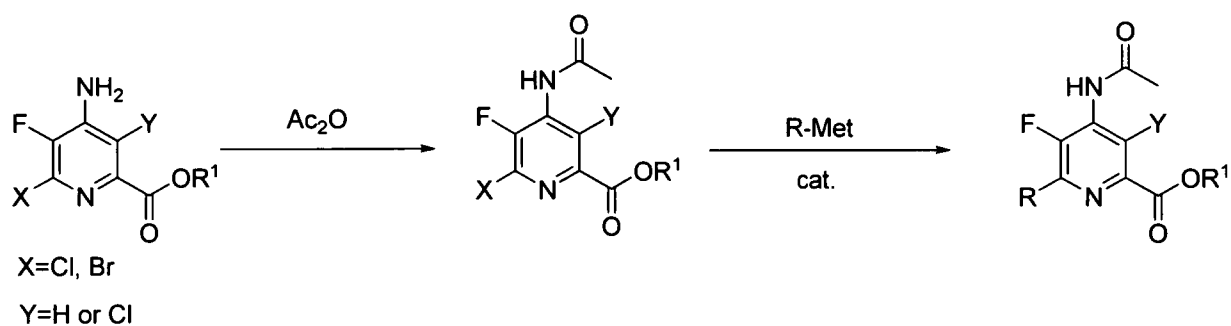
中， A^4 為F。用來形成式(VIII)化合物之式(VI)化合物與R-Met之耦合的又一具體實施例中， A^4 為 NH_2 。用來形成式(VIII)化合物之式(VI)化合物與R-Met之耦合的又一具體實施例中， A^4 為 $NHCOCH_3$ 。用來形成式(VIII)化合物之式(VI)化合物與R-Met之耦合的又一具體實施例中， A^4 為 $NHCOPh$ 、 $NHCOCH_2Ph$ 、 $NHCOOMe$ 、 $NHCOOEt$ 、 $NHCOOCMe_3$ 、 $NHCOOPh$ 或 $NHCOOCH_2Ph$ 。

[0049]於某些具體實施例中，本文提供之方法進一步包括保護及去保護該吡啶結構4-位置之胺基取代基。於某些具體實施例中，本文提供之方法進一步包括在轉換步驟(c)之前保護該吡啶結構4-位置的 NH_2 ；及進一步包括去保護步驟。該等適合的胺基保護基團係為該技術領域具通常知識者所熟知。保護基之選擇與使用以及安置或去除保護基的反應條件係被描述在 *T. W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis* (Third Ed., Wiley, New York, 1999)中，其整體係被納入本文中作為參考。

[0050]於一具體實施例中，本文提供之方法具體實施例中保護本文提供之化學式中吡啶結構4-位置之 $NHCOCH_3$ 之 NH_2 取代基。於一具體實施例中，該保護包括使本文提供之4-胺基吡啶化合物與 Ac_2O 接觸。

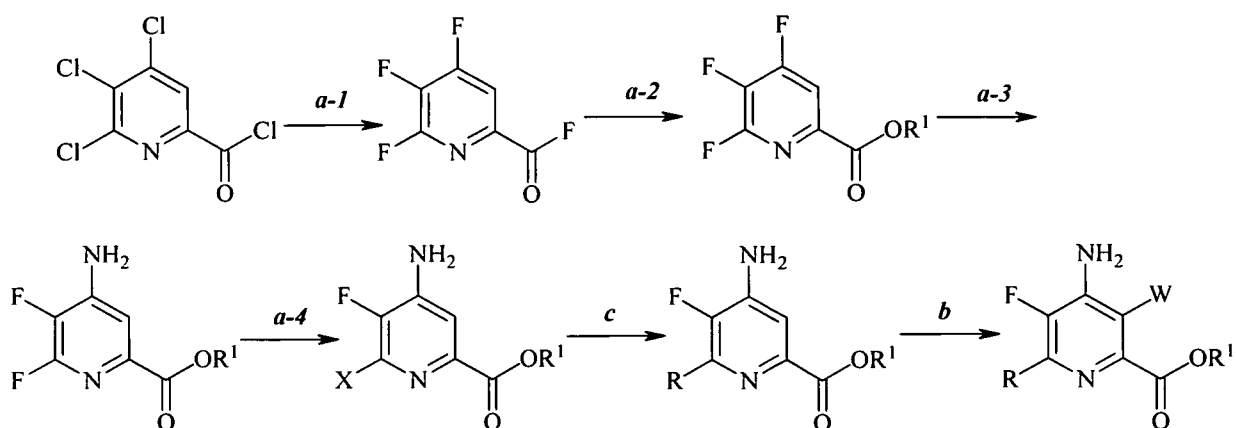
[0051]一具體實施例中，例示性式(VI)化合物轉換成式(VIII)化合物的步驟係如流程3所示。

流程3

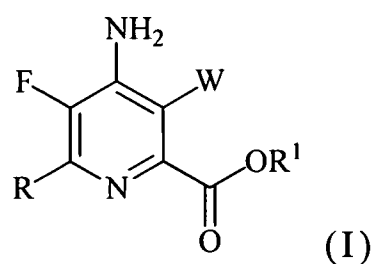


[0052] 於一具體實施例中，吡啶結構4-位置之胺基取代基之保護容許在本文提供之式(VI)化合物與R-Met間耦合反應中之催化劑的低度使用。

[0053] 一具體實施例中，本文提供一種如流程4所示之方法。



[0054] 一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物

的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

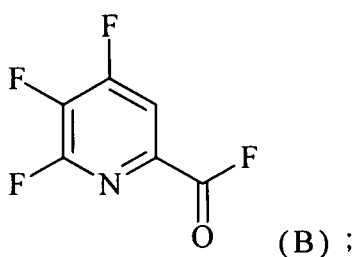
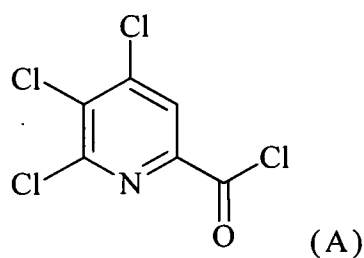
R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

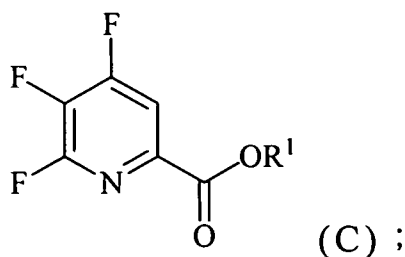
其包括：

轉換步驟(a)，其包括：

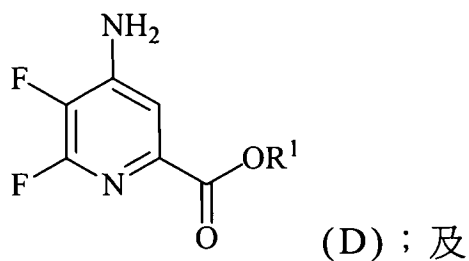
(a-1)以一氟離子來源氟化式(A)化合物來形成式(B)化合物：



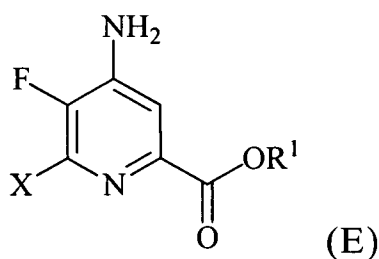
(a-2)使式(B)化合物與醇R¹OH接觸來形成式(C)化合物：



(a-3)以一胺基來源胺化式(C)化合物來形成式(D)化合物：



(a-4)在適合鹵素交換之條件下使式(D)化合物與碘、溴或氯來源接觸來形成式(E)化合物：



其中X為Cl、Br或I；

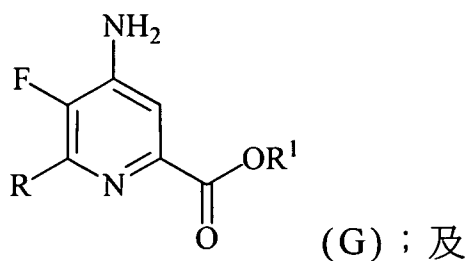
轉換步驟(c)，其包括：

耦合式(E)化合物與式(F)化合物



其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基或一起形成伸乙基或伸丙基；

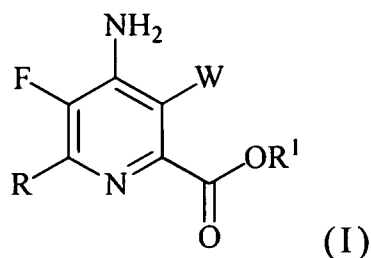
於過渡金屬催化劑存在下形成式(G)化合物：



轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化式(G)化合物來形成式(I)化合物。

[0055]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

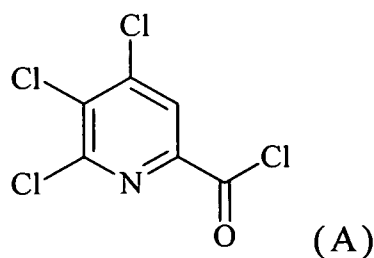
R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以0至5個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

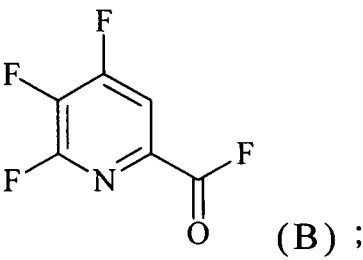
R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

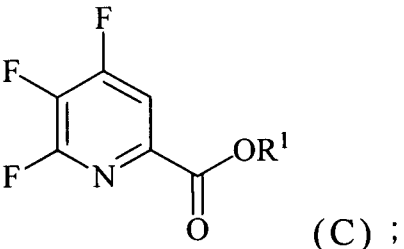
轉換步驟(a)，其包括：

(a-1)以一氟離子來源氟化式(A)化合物來形成式(B)化合物：

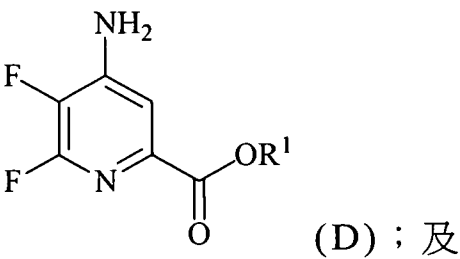




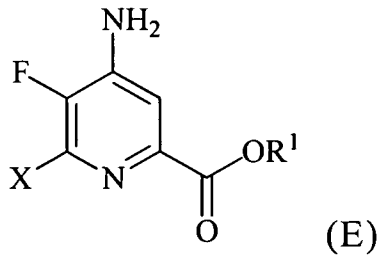
(a-2)使式(B)化合物與醇R¹OH接觸來形成式(C)化合物：



(a-3)以一胺基來源胺化式(C)化合物來形成式(D)化合物：



(a-4)在適合鹵素交換之條件下使式(D)化合物與碘、溴或氯來源接觸來形成式(E)化合物：



其中X為Cl、Br或I；

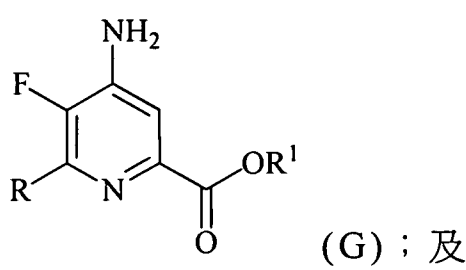
轉換步驟(c)，其包括：

耦合式(E)化合物與式(F)化合物



其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(G)化合物：

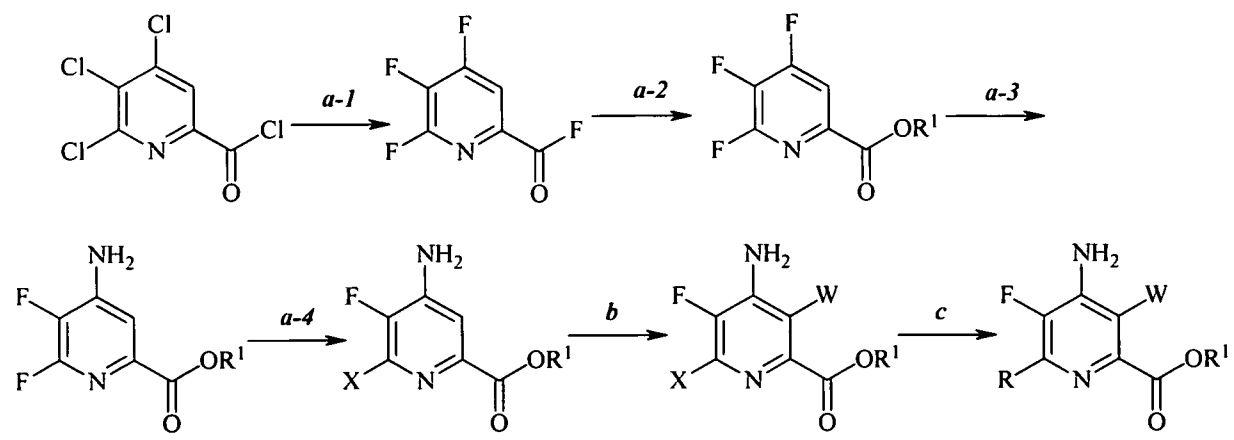


轉換步驟(b)，其包括：

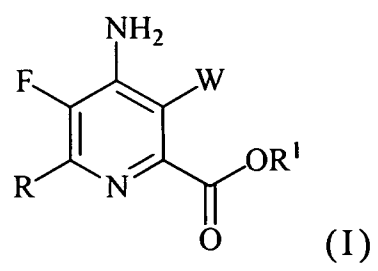
以一鹵素來源鹵化式(G)化合物來形成式(I)化合物。

[0056]於一具體實施例中，本文提供一種如流程5所示之方法。

流程5



[0057]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

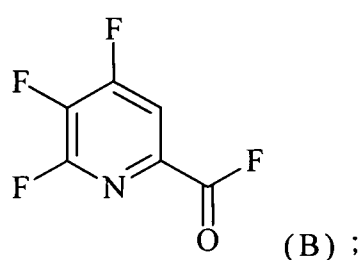
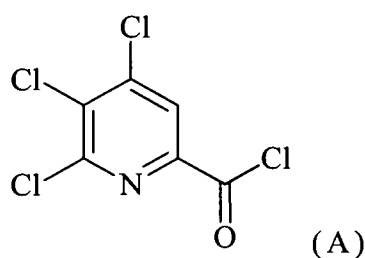
R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

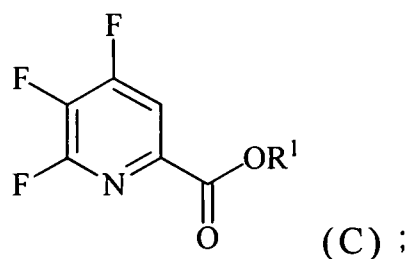
其包括：

轉換步驟(a)，其包括：

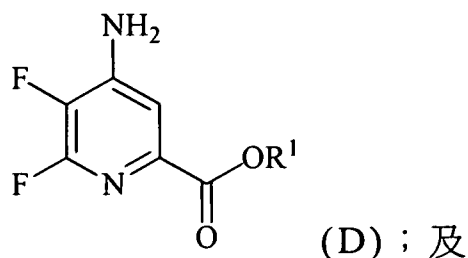
(a-1)以一氟離子來源氟化式(A)化合物來形成式(B)化合物：



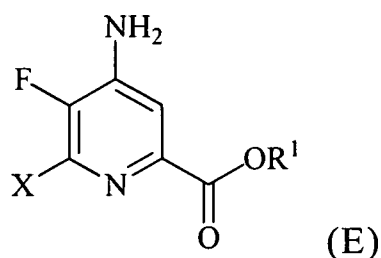
(a-2)使式(B)化合物與醇R¹OH接觸來形成式(C)化合物：



(a-3)以一胺基來源胺化式(C)化合物來形成式(D)化合物：



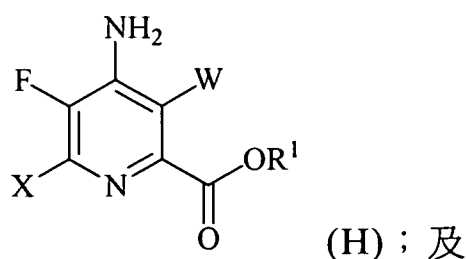
(a-4)在適合鹵素交換之條件下使式(D)化合物與碘、溴或氯來源接觸來形成式(E)化合物：



其中X為Cl、Br或I；

轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化式(E)化合物來形成式(H)化合物；



轉換步驟(c)，其包括：

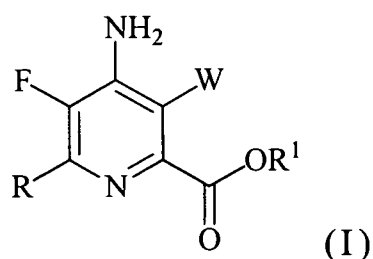
耦合式(H)化合物與式(F)化合物



其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(I)化合物。

[0058]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

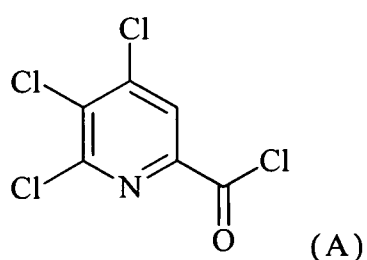
R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以0至5個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

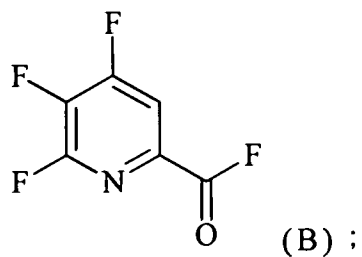
R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

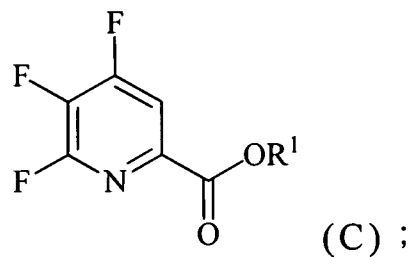
轉換步驟(a)，其包括：

(a-1)以一氟離子來源氟化式(A)化合物來形成式(B)化合物：

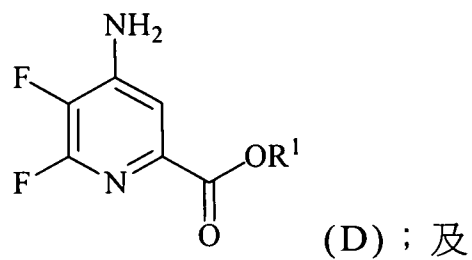




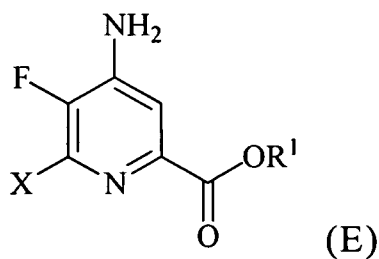
(a-2)使式(B)化合物與醇 R^1OH 接觸來形成式(C)化合物：



(a-3)以一胺基來源胺化式(C)化合物來形成式(D)化合物：



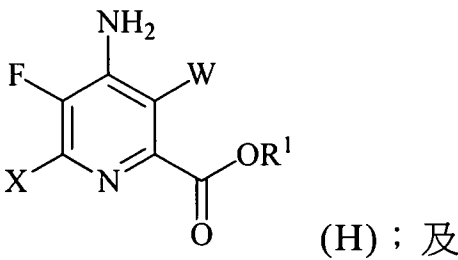
(a-4)在適合鹵素交換之條件下使該式(D)化合物與碘、溴或氯來源接觸來形成式(E)化合物：



其中X為Cl、Br或I；

轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化式(E)化合物來形成式(H)化合物；



轉換步驟(c)，其包括：

耦合式(H)化合物與式(F)化合物

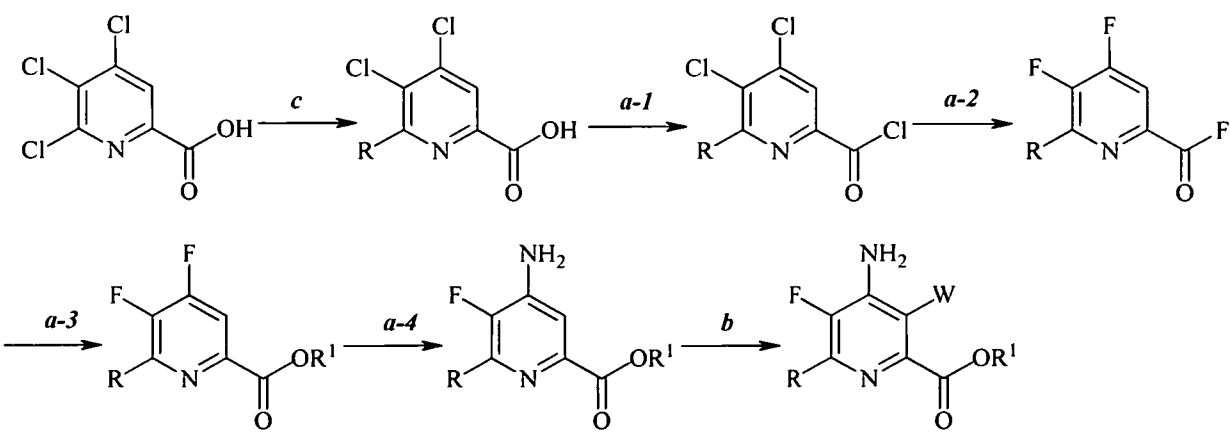


其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基或一起形成伸乙基或伸丙基；

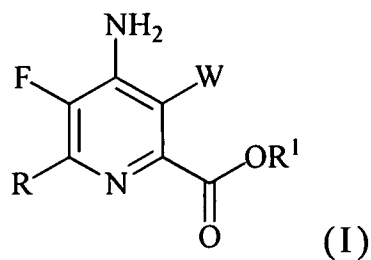
於過渡金屬催化劑存在下形成式(I)化合物。

[0059]於一具體實施例中，本文提供一種如流程6所示之方法。

流程6



[0060]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

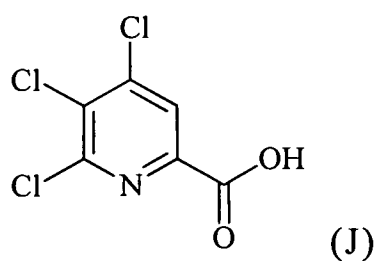
R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄ 鹵烷基、C₁-C₄ 烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

轉換步驟(c)，其包括：

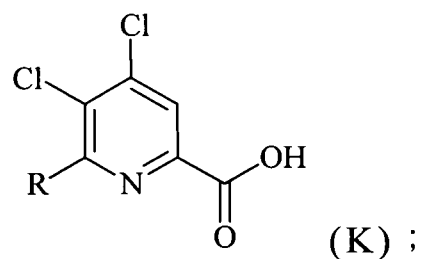
耦合式(J)化合物與式(F)化合物：



R-Met (F)

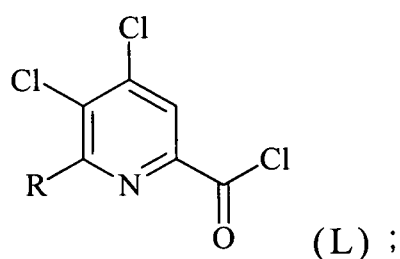
其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基，或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(K)化合物：

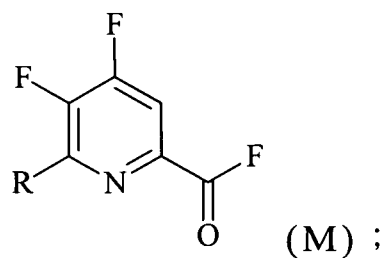


轉換步驟(a)，其包括：

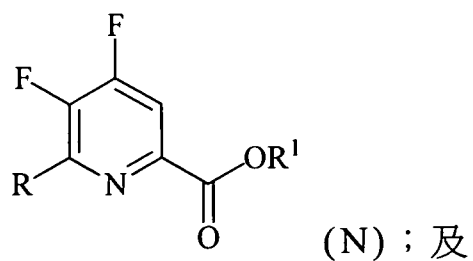
(a-1)在適合形成酰氯的條件下將該式(K)化合物轉換成式(L)化合物：



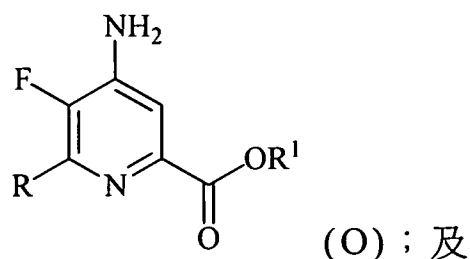
(a-2)以一氟離子來源氟化該式(L)化合物來形成式(M)化合物：



(a-3)使該式(M)化合物與醇R¹OH接觸形成式(N)化合物：



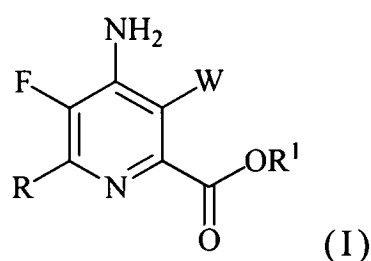
(a-4)以一胺基來源胺化該式(N)化合物來形成式(O)化合物：



轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化式(O)化合物來形成式(I)化合物。

[0061]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

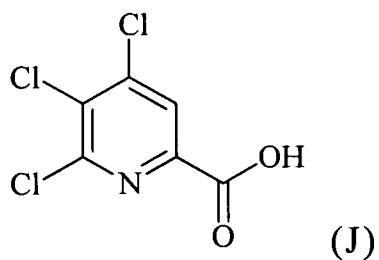
R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以0至5個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

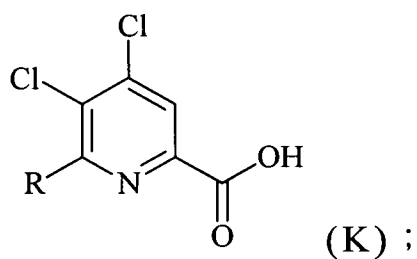
轉換步驟(c)，其包括：

耦合式(J)化合物與式(F)化合物：



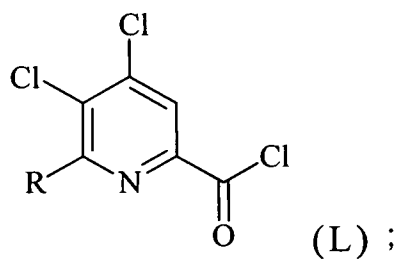
其中Met爲Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地爲氫、C₁-C₄烷基，或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(K)化合物：

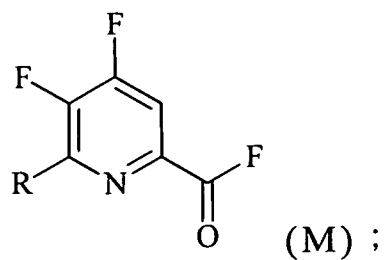


轉換步驟(a)，其包括：

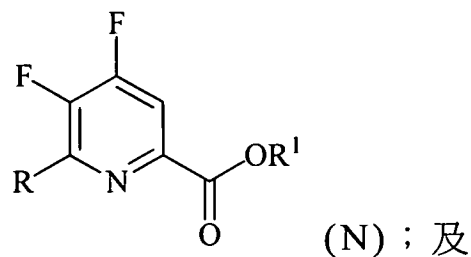
(a-1)在適合形成醯氯的條件下將該式(K)化合物轉換成式(L)化合物：



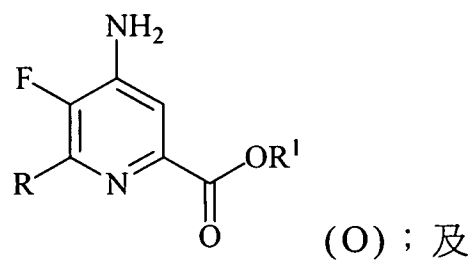
(a-2)以一氟離子來源氟化該式(L)化合物來形成式(M)化合物：



(a-3)使該式(M)化合物與醇 R^1OH 接觸形成式(N)化合物：



(a-4)以一胺基來源胺化該式(N)化合物來形成式(O)化合物：

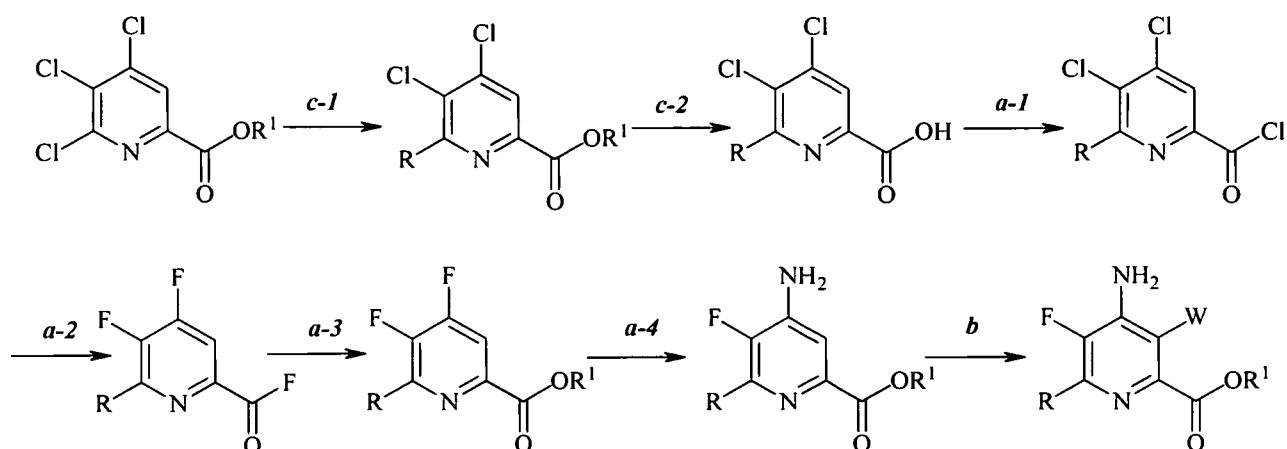


轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化式(O)化合物來形成式(I)化合物。

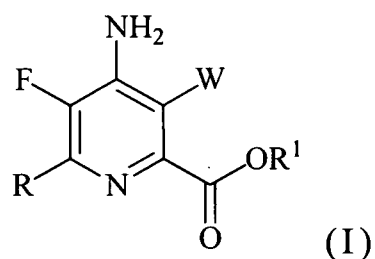
[0062]於一具體實施例中，本文提供一種如流程7所示之方法。

流程7



[0063] 一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)

化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

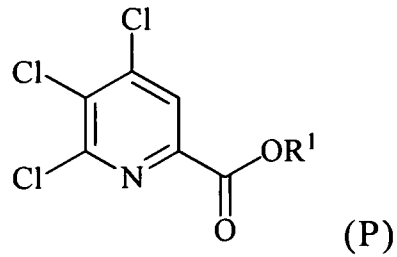
R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

轉換步驟(c)，其包括：

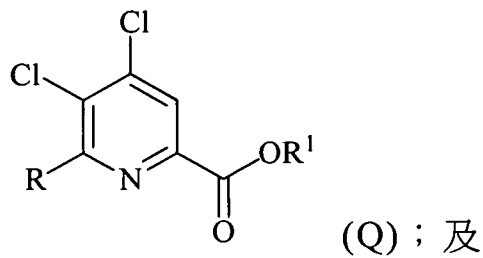
(c-1)耦合式(P)化合物與式(F)化合物：



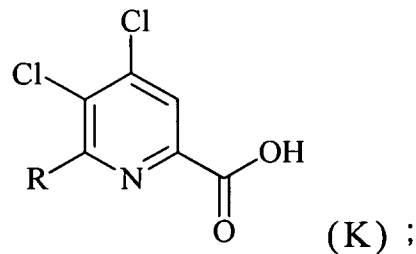
R-Met (F)

其中Met爲Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地爲氫、C₁-C₄烷基，或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(Q)化合物：

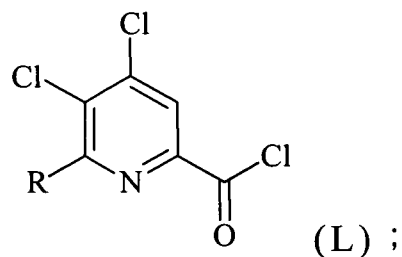


(c-2)將該式(Q)化合物水解成式(K)化合物：

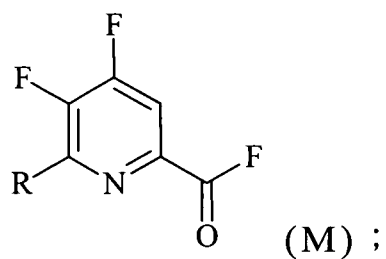


轉換步驟(a)，其包括：

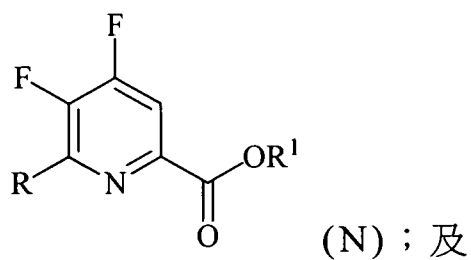
(a-1)在適合形成醯氨的條件下將該式(K)化合物轉換成式(L)化合物：



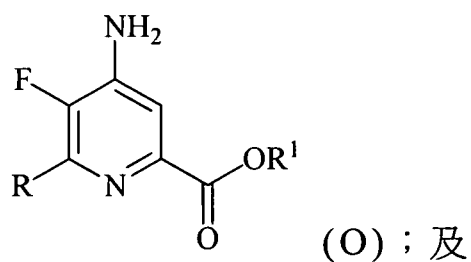
(a-2)以一氟離子來源氟化該式(L)化合物來形成式(M)化合物：



(a-3)使該式(M)化合物與醇R¹OH接觸形成式(N)化合物：



(a-4)以一胺基來源胺化該式(N)化合物來形成式(O)化合物：

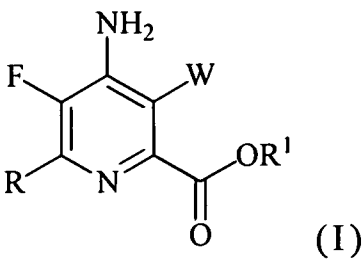


轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化式(O)化合物來形成式(I)化合物。

[0064]一具體實施例中，本文提供一種用於製備式(I)

化合物



或其鹽類、含有水合物之溶劑合物、同位素體或多晶型物的方法，其中：

W代表Cl、Br或I；

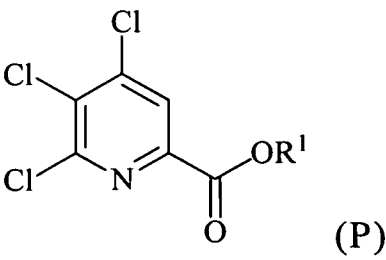
R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以0至5個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

轉換步驟(c)，其包括：

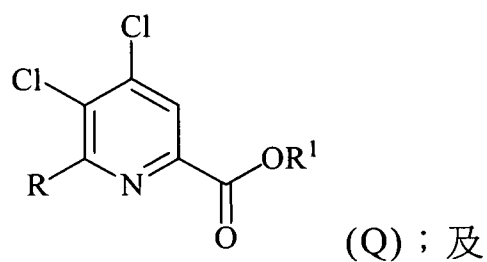
(c-1)耦合式(P)化合物與式(F)化合物：



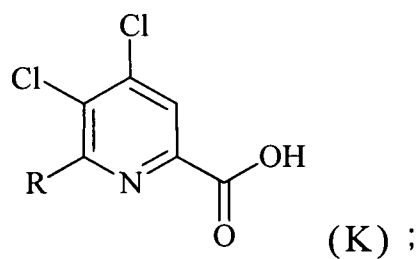
R-Met (F)

其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基，或一起形成伸乙基或伸丙基；

於過渡金屬催化劑存在下形成式(Q)化合物：

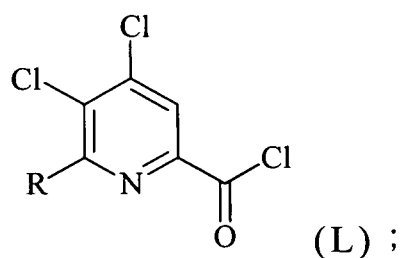


(c-2)將該式(Q)化合物水解成式(K)化合物：

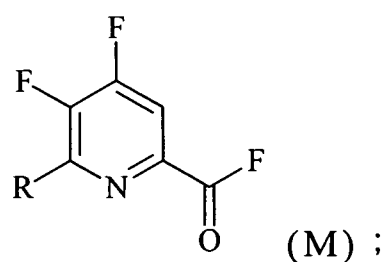


轉換步驟(a)，其包括：

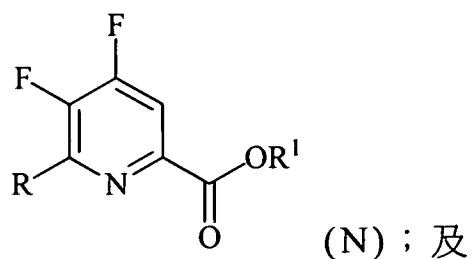
(a-1)在適合形成酰氯的條件下將該式(K)化合物轉換成式(L)化合物：



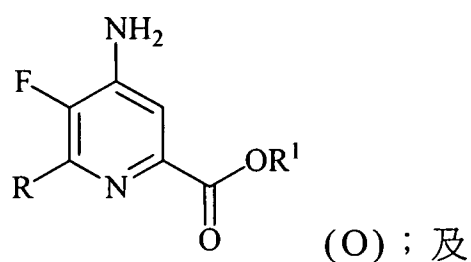
(a-2)以一氟離子來源氟化該式(L)化合物來形成式(M)化合物：



(a-3)使該式(M)化合物與醇R¹OH接觸形成式(N)化合物：



(a-4) 以一胺基來源胺化該式(N)化合物來形成式(O)化合物：

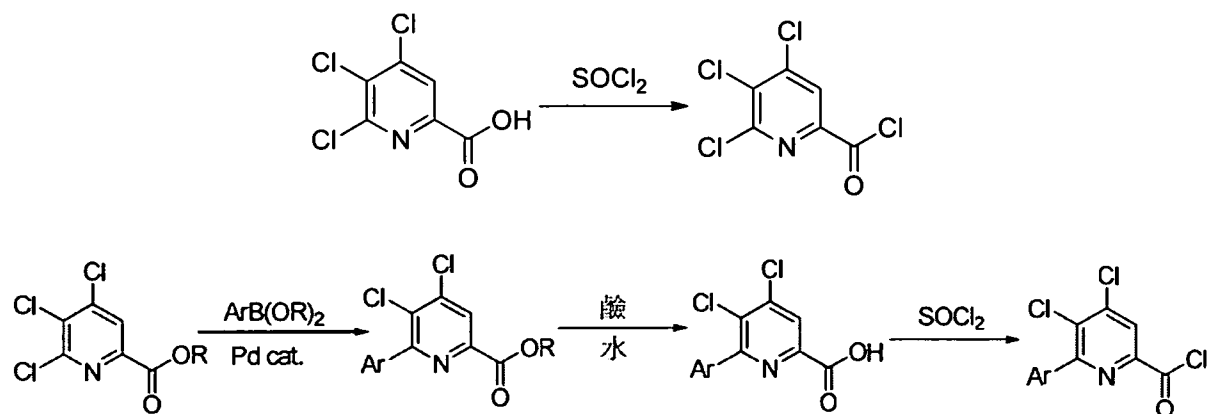


轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化式(O)化合物來形成式(I)化合物。

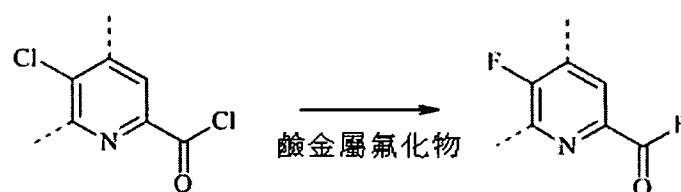
[0065] 該氯吡啶甲醯氯化合物(例如，式(II)化合物)係已知之化合物，且/或係使用該技術領域已知之例行技術由已知的氯吡啶甲酸酯製得。參見如U.S.專利 6,784,137 B2。

二個例示用於製備6-芳基-吡啶甲醯氯之流程係如下所示：



[0066] 於氟基交換反應中(例如，式(II)化合物轉換成式(III)化合物)，該氟化吡啶甲酸酯係藉由使氯化吡啶甲酸酯

之各欲交換之氯取代基與至少等價之氟離子來源反應製得。



[0067]典型的氟離子來源包含鹼金屬氟化物(“M-F”),其包含氟化鈉(NaF)、氟化鉀(KF)及氟化銫(CsF)。使用的氟鹽例如四丁基銨氟化物(*n*-Bu₄NF)。

[0068]於某些具體實施例中,該氟交換反應係在一溶劑或反應介質(例如乙腈、四氫噁吩、烷腈、聚醚或烷磺,包含其等之混合物)中進行。於該等具體實施例中,該使用的溶劑為烷腈或烷磺。於特定具體實施例中,該使用的溶劑為乙腈或四氫噁吩。

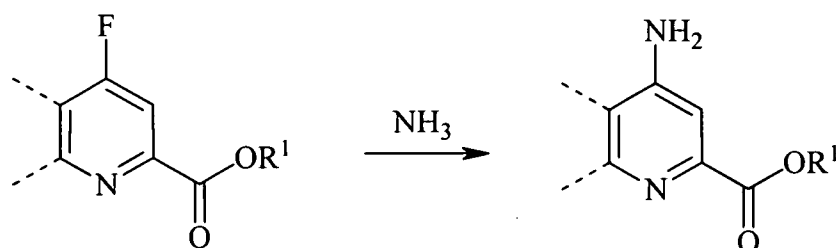
[0069]使用已知可增加氟交換比例之催化劑,如冠狀醚或相轉移劑。於某些具體實施例中,該催化劑為冠狀醚、鹵化鎘、聚醚、磷腈鹽(phosphazanium salt)或一四-經取代之銨鹵化物。於此等具體實施例中,該催化劑為冠狀醚,例如18-冠-6。

[0070]氟交換反應進行之溫度並不重要,但通常為約50°C至約200°C,而於某些具體實施例中,為約80°C至約140°C。最適溫度會隨著在特定反應中所使用的溶劑而改變。通常而言,溫度愈低反應進行愈慢。本反應典型地係在存在有足以維持本質上均勻分散之反應劑混合物的劇烈攪拌下進行。

[0071]在氟交換反應進行中，至關重要的是反應劑之添加，而不是比例或順序。通常，該溶劑及鹼金屬氟化物及可擇的催化劑係在吡啶甲醯氟被添加至該反應混合物之前混合。一典型的反應通常需要自約2至約100小時，且通常在環境大氣壓力下進行。於某些具體實施例中，該反應係在至多及包含500 psi之壓力下進行。

[0072]反應劑的確切數量不是很重要。於一具體實施例中使用在起始物質中以將被交換之氟原子數量為基礎提供至少約當量克分子數量之氟原子之數量的鹼金屬氟化物，即至少當量克分子數量之鹼金屬氟化物。

[0073]在胺化反應中，4-氟吡啶甲酸酯係被容許與氨反應，以胺基取代該氟原子。



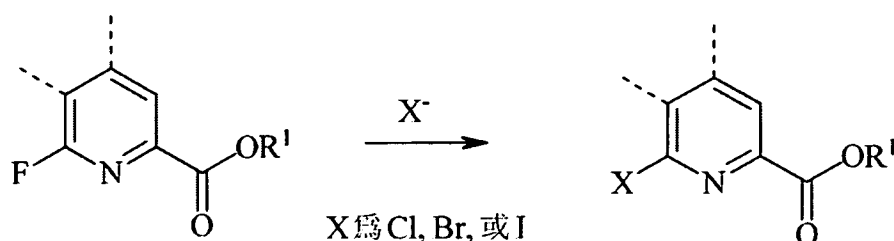
[0074]當只需要有化學計量數量之氨，通常便利地使用大量過量之氨。該反應係在惰性溶劑中進行，於某些具體實施例中，極性非質子溶劑或反應介質，例如DMSO、NMP、DMF、HMPA或四氫噻吩。或者使用水性銨氫氧化物，其可與有機溶劑一起使用或不使用。該反應進行的溫度不重要，但通常在約0°C至約45°C，而於某些具體實施例中，在約10°C至約30°C。

[0075]胺化反應進行中，該4-氟吡啶甲酸酯被溶解在溶劑

中，而氨被加入至該反應混合物一邊冷卻。典型地將過量氨氣通入反應混合物中。一典型反應通常需要約0.5至約5小時，且通常在環境大氣壓力下進行。該反應係在高達30 psi之氨氣壓力下進行。該反應亦可使用水性氨進行。

[0076]該由此等方法之任一者所獲得之含胺產物或中間產物可藉由傳統方法回收，例如蒸發或萃取，且可藉由標準程序純化，例如再結晶或色層分析。該含胺產物或中間產物之純度，也會受到使用酸形成藉由結晶、沈澱或萃取分離出高純度鹽類的質子化作用影響。可使用的各種酸類例如氫氯酸、氫溴酸、硝酸、乙酸或硫酸。於一具體實施例中，該酸為氫氯酸。該純化鹽類之後以鹼中和來形成該中性含胺產物或中間產物。可使用之無機鹼例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鉀、碳酸鈉或重碳酸鈉。於一具體實施例中，該鹼為一有機鹼，例如三乙胺。此方法中該含胺產物或中間產物之純化係立即在該胺化步驟之後進行，或在接續的反應(例如鹵化、耦合)進行之後進行。

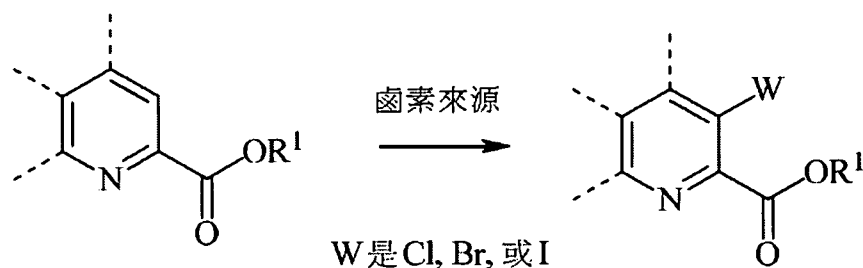
[0077]在鹵素(碘、溴或氯)交換反應中，該6-碘化、6-溴化或6-氯化之吡啶甲酸酯係藉由將對應之6-氟化之吡啶甲酸酯與至少當量之碘、溴或氯來製備。



[0078]典型地，該鹵素交換反應係在有大量過量之無水

碘化氫(HI)、溴化氫(HBr)或氯化氫(HCl)存在下進行。該反應典型地係在無水下進行，以最小化副產物的形成。該鹵素交換通常需要約5至約50當量之HI、HB或HCl，於某些具體實施例中為10至20當量。該反應係在惰性溶劑中進行，於某些具體實施例中為極性溶劑，例如二氧陸園或乙酸。該反應進行之溫度並不重要，但通常為約75°C至約150°C，且於某些具體實施例中為約100°C至約125°C。該反應典型地係在能含有HI、HBr或HCl氣體之密閉壓力反應器中進行。一典型反應通常需要約0.5至約5小時。

[0079]該鹵化反應中，氯、溴或碘原子藉由以惰性溶劑中之鹵素來源與3-未經取代之吡啶甲酸酯反應而被導入至該吡啶甲酸酯3-位置。



[0080]當該3-位置之鹵原子為氯，該氯來源可為氯(Cl₂)本身或以下試劑：例如磺酰氯，*N*-氯琥珀酰亞胺或1,3-二氯-5,5-二甲基乙內酰脲。使用氯或磺酰氯時，使用大量過量之氯化劑。當使用氯氣，該反應係在惰性溶劑中進行，於某些具體實施例中該溶劑為例如二氯甲烷、二氯甲烷-水或乙酸。使用磺酰氯時，該反應係在如二氯甲烷之惰性溶劑或在純磺酰氯中進行。該反應進行之溫度並不重要，但通常為約0°C至約45°C，且於某些具體實施例中為約10°C至約

30°C。一典型反應通常需要約0.5至約5小時。該氯化反應通常在環境大氣壓力下進行。

[0081]當使用之該氯化劑為*N*-氯琥珀醯亞胺或1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲時，使用化學計量數量之氯化試劑來進行該反應。對使用1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲作為氯化劑之氯化反應而言，該乙內醯脲中之二個氯都會進行反應。該反應係在惰性極性溶劑中進行，例如DMF或乙腈。該反應進行之溫度並不重要，但通常為約20°C至約85°C，且於某些具體實施例中為約50°C至約80°C。當使用乙腈作為溶劑時，可以方便地在回流溫度下進行該反應。一典型反應通常需要約0.5至約5小時。該氯化反應通常在環境大氣壓力下進行。

[0082]當3-位置之鹵原子為Br時，該溴來源可以是溴(Br₂)本身或以下試劑：例如磺醯溴，*N*-溴琥珀醯亞胺或1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲。可使用大量過量之溴作為溴化劑，且該反應係在惰性溶劑中進行，於某些具體實施例中該溶劑為例如二氯甲烷、二氯甲烷-水或乙酸。該反應進行之溫度並不重要，但通常為約0°C至約45°C，且於某些具體實施例中為約10°C至約30°C。一典型反應通常需要約0.5至約5小時。該溴化反應通常在環境大氣壓力下進行。

[0083]當使用之溴化劑為*N*-溴琥珀醯亞胺或1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲時，使用化學計量數量之溴化試劑來進行該反應。該反應係在例如DMF或乙腈之惰性溶劑中進行。該反應進行之溫度並不重要，但通常為約20°C至約

85°C，且於某些具體實施例中為約50°C至約80°C。當使用乙腈作為溶劑時，可以方便地在回流溫度下進行該反應。一典型反應通常需要約0.5至約5小時。該溴化反應通常在環境大氣壓力下進行。

[0084] 當3-位置之鹵原子為I時，該碘來源可以是碘(I₂)本身或以下試劑：例如一氯化碘或*N*-碘琥珀醯亞胺。可結合使用過碘酸與I₂。可使用大量過量之碘作為碘化劑，且該反應係在惰性溶劑中進行，於某些具體實施例中該溶劑為例如二氯甲烷、二氯甲烷-水、甲基醇或乙酸。該反應進行之溫度並不重要，但通常為約0°C至約45°C，且於某些具體實施例中為約10°C至約30°C。一典型反應通常需要約0.5至約5小時。該碘化反應通常在環境大氣壓力下進行。

[0085] 在該耦合反應中，6-碘基、溴基或氯基吡啶甲酸酯係與芳基、烷基或烯基金屬化合物反應，其中該金屬為Zn-鹵素、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基，或一起形成伸乙基或伸丙基，其係在過渡金屬催化劑存在下。



[0086] 耦合反應中使用之“催化劑”為過渡金屬催化劑，特別是鈀催化劑(例如二醋酸鈀或二(三苯膦)鈀(II)二氯化物)或鎳催化劑(例如乙醯乙酸鎳(II)二(三苯膦)鎳(II)二氯化物)。

化物。此外，催化劑可在原位由金屬鹽類及配位劑製備，例如醋酸鈮及三苯膦或鎳(II)氯化物及三苯膦。此等原位催化劑可在金屬鹽類及配位劑反應之前製備，接著添加至該反應混合物中，或藉由分別將金屬鹽類及配位劑直接添加入該反應混合物中。

[0087]典型地，使用如氮氣或氬氣之惰性氣體在無氧情況下進行該耦合反應。該技術領域熟知用於將耦合反應混合物之氧氣排除的技術(例如以惰性氣體攪動)。該技術之實施例係被描述在*The Manipulation Air-Sensitive Compounds*, 2nd ed.; Shriver, D. F., Drezdson, M. A., Eds.; Wiley-Interscience, 1986中。使用低於化學劑量數量之催化劑，典型地約0.0001當量至0.1當量。額外數量之配位劑可擇地被加入以增加催化劑之穩定性及活性。此外，例如Na₂CO₃、K₂CO₃、KF、CsF、K₂HPO₄、K₃PO₄及NaF之添加物係典型地被加入至該耦合反應。該耦合反應通常需要約1至約5當量之該等添加物，於某些具體實施例中為1至2當量。可擇地添加水至該耦合反應，以增加該等添加劑之溶解度。該耦合反應通常需要約1至約3當量之芳基、烷基或烯基金屬化合物，於某些具體實施例中為1至1.5當量。該反應係在例如甲苯、四氫呋喃(THF)、二氧陸園或乙腈之惰性溶劑中進行。該反應進行之溫度並不重要，但通常為約25°C至約150°C，且於某些具體實施例中為約50°C至約125°C。一典型反應通常需要約0.5至約24小時。典型地，反應劑之添加沒有特定順序。通常在操作上較簡單的方式

是將除催化劑之外的所有反應劑加在一起，然後去氧化該反應溶液。去氧化反應之後，添加該催化劑以開始該耦合反應。

[0088]當該芳基、烷基或烯基金屬化合物之Met部分為Zn-鹵素、Zn-R或銅，反應官能基的保護是必要的。對實施例而言，若一胺基取代基(-NHR或-NH₂)存在，需要保護此等反應基。於技術領域中已知多種以有機金屬化合物試劑保護胺基避免反應的方式。該等保護基之實施例係被描述在*Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed.; Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., Eds.; Wiley-Interscience, 1999中。在R-Met中使用何種金屬的選擇會受到多種因素影響，例如成本、穩定度、反應性及保護反應官能基之需求。

[0089]由此等方法之一者獲得之產物可藉傳統方法回收，例如蒸發或萃取，且可藉由標準程序純化，例如再結晶或色層分析。

[0090]上述具體實施例之組合係被包括在本發明中。

實施例

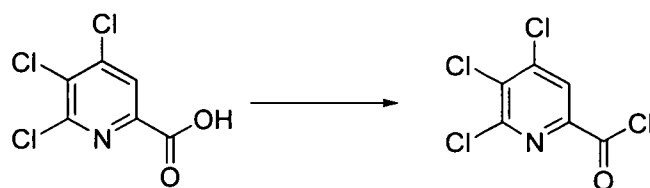
[0091]在本文中，於此等方法、流程及實施例中所使用之符號及約定，不論是否為特別界定之特定縮寫，係與當代科學文獻(例如Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry)所使用者一致。特別是(但並非限制)以下將被使用在實施例及整篇說明書中之縮寫：g (克)；mg (毫克)；mL (毫升)；μL (微升)；M (莫耳濃度)；mM (毫莫耳濃度)；μM (微莫耳濃度)；eq. (當量)；

mmol (毫莫耳)；Hz(赫)；MHz (兆赫)；hr或hrs (小時或數小時)；min (分鐘)；及MS (質譜分析)。

[0092]對以下所有實施例而言，除非另有指定，使用本技術領域已知之標準工作及純化方法。除非另有指定，所有溫度係以°C(攝氏溫度)表示。除非另有說明，所有反應係在室溫下進行。本文所示之合成方法係藉由使用特定實施例以例示可施行之化學反應，而非在表示本發明揭露之範圍。

實施例

實施例1. 4,5,6-三氯吡啶甲醯氯



[0093]將一500 mL具熱套管之三頸圓底燒瓶裝配一具有連通至收集器之冷凝器，然後將10% NaOH水溶液滌氣機、磁性攪拌子、二個栓塞及溫度計。將4,5,6-三氯吡啶羧酸(86 g，其中包含8.6 g水，77.4 g有活性，0.32 mol)，甲苯(160 mL)，亞硫醯氯(85 mL，1.12 mol)及DMF (0.3 mL)加入至容器中。該漿體係被加熱至70-80°C，維持7 h，然後降溫至室溫，攪拌一晚。將約0.2 mL淡黃色溶液裝入小瓶中，在N₂流中濃縮成固體。以三乙胺/甲醇(0.3 mL/2 mL)混合物處理該固體，然後以熱風機加熱1分鐘。HPLC分析表示相較於該甲基酯衍生物有少於1%的羧酸殘留。在一旋轉蒸發器趁濃縮該溶液，得到一淡黃色固體。乾燥該固體(40°C/20

mmHg)約1h，得到本標題之化合物(92 g): mp 68-70°C; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 8.12 (s)，該固體含有約4 wt%甲苯，其係藉由質子訊號整合來決定；¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) 167.3, 151.0, 145.82, 145.8, 135.7, 125.5。

實施例2. 4,5,6-三氟吡啶甲醯氟

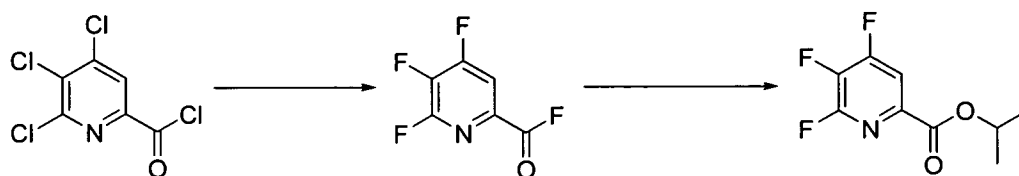


[0094]以N₂吹洗1升三頸圓底燒瓶，將其與冷凝器/N₂起泡器、機械攪拌器以及栓塞組裝。加入CsF (172 g, 1.13 mol)、無水乙腈(400 mL)、18-冠-6 (6.0 g, 0.023 mol)及該4,5,6-三氯吡啶甲醯氯(55 g, 0.23 mol)至該反應器。該混合物加熱回流並保持20h。該漿體被降溫至室溫，該鹽類係在N₂壓力下過濾。以無水乙腈(100 mL)沖洗該鹽餅，得到琥珀色液體(372 g)。一個具有熱套管之以N₂吹洗之250 mL三頸圓底燒瓶被裝配二個栓塞、一磁性攪拌子及一真空夾層Vigruex蒸餾塔(15 cm x 1 cm)，該蒸餾塔具有連接至一N₂起泡器之餾分收集器。添加140 g上述之乙腈溶液至該管中。該蒸餾管係被加熱至82-85°C，在80-83°C時收集透明無色之頂部餾出物(乙腈)。當該蒸餾鍋溫度開始升高且頂部溫度開始下降，結束該蒸餾並將其於N₂中降溫至室溫。將該蒸餾鍋剩餘物移到N₂吹洗之二頸25 mL圓底燒瓶。該燒瓶裝有溫度計、磁性攪拌子以及與上述相同之蒸餾組件。此蒸餾系統可連通真空或N₂。建立真空(ca. 70 mmHg)然後開始

加熱該蒸餾管。收集透明無色液體之產物(6.7 g, bp 55-60°C @ 55-60 mmHg)。GC面積百分比分析顯示該物質為99.1%純度: ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) 8.08 (ddd, $J=8.4, 4.4, 0.4$ Hz); MS (GC, 70 eV電子撞擊) 179 (M^+ , 100%), 160 (8%), 151 (100%), 132 (80%), 82 (63%); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 157.71 (dt, $J = 269.0, 6.5$ Hz), 152.96 (dd, $J = 246.1, 13.4$ Hz), 152.49 (d, $J = 348.6$ Hz), 138.69 (ddd, $J = 275.3, 30.2, 12.9$ Hz), 135.44 (dddd, $J = 74.6, 15.1, 7.8$ Hz), 117.00 (dt, $J = 18.2, 4.2$ Hz)。

[0095]另一具體實施例中，在過濾及清洗該鹽餅後，得到366 g琥珀色溶液。面積百分比GC分析表示該混合物為86.4% 4,5,6-三氟吡啶甲醯氟及13.6% 18-C-6。使用二甲基酞酸酯作為內部標準及上述製得之物質作為純組分來建立一內部標準GC分析方法。該琥珀色溶液之GC檢驗表示其為與89%產率相關之9.8 wt.%產物。

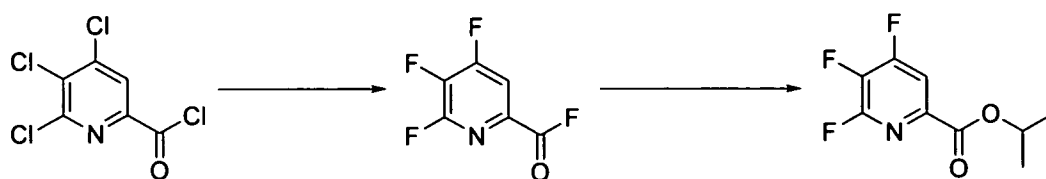
實施例3. 異丙基4,5,6-三氟吡啶甲酸酯(經CsF途徑)



[0096]添加 4,5,6-三氯吡啶甲醯氯(23.3 g, 95 mmol), CsF (72.2 g, 475 mmol), 18-冠-6 (2.5 g, 9.5 mmol)及無水乙腈(150 mL)至一裝有機械攪拌器及冷凝器之250 mL三頸燒瓶。用氮氣覆蓋該反應，將該混合物回流加熱一邊劇烈攪拌22小時。取一樣品並以GC分析。結果顯示該反應不完

全，因此添加額外的CsF(14.43 g, 95 mmol)，回流加熱該混合物額外24小時，直到該反應被認為達到完全。然後於6°C下逐滴加入6.28 g(104.5 mmol)無水之2-丙醇及9.61 g (95 mmol)無水三乙胺至該燒瓶。於室溫下攪拌該混合物5-6小時。當GC顯示無起始之4,5,6-三氟吡啶甲醯氟留在該混合物中時，停止該反應。藉由過濾及以乙腈清洗來移除鹽類。以旋轉蒸發器去除乙腈之後，將該濕潤的產物再溶解於乙醚中。以水清洗該混合物，用MgSO₄乾燥。以旋轉蒸發器去除大多數的乙醚。以矽膠床過濾乙醚中的該濃縮粗產物混合物，以乙醚洗滌。在旋轉蒸發器上剝離該溶劑後，得到17.52 g (84%產率，94% HPLC純度)之異丙基4,5,6-三氟吡啶甲酸酯¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 7.90 (ddd, 1 H, *J* = 9 Hz, 5 Hz, 1 Hz), 5.30 (m, 1 H, *J* = 6 Hz), 1.41 (d, 6 H, *J* = 6 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz, ¹H decoupled) δ 161.2 (d, *J* = 4 Hz), 157.2 (ddd, *J* = 265 Hz, 9 Hz, 6 Hz), 152.1 (ddd, *J* = 241 Hz, 12 Hz, 5 Hz), 140.9 (m), 136.8 (ddd, *J* = 269 Hz, 30 Hz, 13 Hz), 113.6 (m), 70.4 (s), 21.3 (s)。

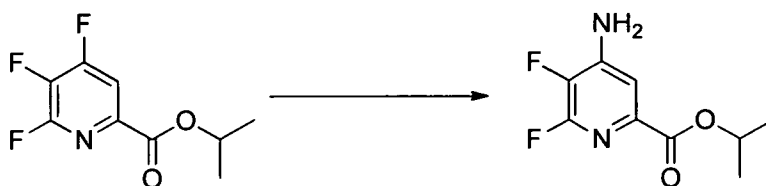
實施例4. 異丙基4,5,6-三氟吡啶甲酸酯(經KF途徑)



[0097] 清潔、乾燥並用氮氣漏氣測試一個100 mL Parr反應器(Hastelloy C結構)。添加3.673 g (15 mmol)4,5,6-三氯吡啶甲醯氯、7.844 g (135 mmol)KF、0.396 g (1.5 mmol)18-

冠-6及40 mL無水乙腈至該容器中。以氮氣吹洗整個系統。在135°C下攪拌該反應混合物22小時，然後將其冷卻至低於45°C。使該系統緩慢地通氣。取一樣品並以GC、GC-MS及NMR分析。GC表示該反應完全。EIMS $m/z = 179$ (M^+ , 96%), 160 (11%), 151 (100%), 132 (79%), 82 (73%); ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ 15.68 (t, $J = 3.4$ Hz), -82.55 (t, $J = 23.3$ Hz), -119.60 – -119.82 (m), -154.95 (dd, $J = 24.3, 17.3$ Hz)。於5-10 °C在Parr反應器中將無水2-丙醇 (1.517 g, 25 mmol)及 Et_3N (1.518, 15 mmol)緩慢添加至上述反應混合物。在室溫下攪拌該混合物整晚，然後移出該反應器。藉由過濾及以乙腈清洗來移除鹽類。鍋內產率為77% (GC)，其係藉使用純化之異丙基4,5,6-三氟吡啶甲酸酯(純度=97 LC面積%及98 GC面積%)作為標準及使用二-丙基-酞酸酯作為參考值。EIMS $m/z = 178$ (M^+ , 40%), 160 (100%), 132 (69%), 82 (22%), 43 (35%)。

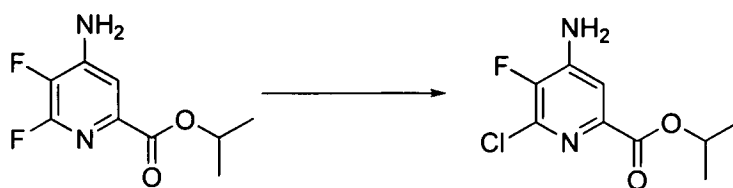
實施例5. 異丙基4-胺基-5,6-二氟吡啶甲酸酯



[0098]在一個裝備有攪拌子之500 mL燒瓶中將異丙基4,5,6-三氟吡啶甲酸酯(17.52 g, 80 mmol)溶解在NMP (175 g)中。用氮氣覆蓋該混合物，然後在室溫下逐滴添加銨氫氧化物(10.70 g 176 mmol, 28%於水)至該燒瓶，攪拌該反應整晚。添加水(190 mL)至該反應，將所產漿體在冰浴中冷

卻並攪拌5小時。藉由過濾收集該固體，並以水清洗該餅。以真空乾燥，獲得灰白色固體之異丙基4-胺基-5,6-二氟吡啶甲酸酯(11.7 g, 68%產率, 96% HPLC純度): mp 167-168 °C; ^1H NMR (THF- d_8 , 300 MHz) δ 7.25 (d, 1 H, $J = 6$ Hz), 6.07 (s, 2 H), 5.01 (m, 1 H, $J = 6$ Hz), 1.20 (d, 6 H, $J = 6.3$ Hz); ^{13}C NMR (THF- d_8 , 75 MHz, ^1H decoupled) δ 162.9 (s), 151.5 (dd, $J = 228$ Hz, 12 Hz), 146.1 (dd, $J = 9$ Hz, 6 Hz), 140.4 (dd, $J = 17$ Hz, 5 Hz), 134.5 (dd, $J = 251$ Hz, 32 Hz), 111.9 (m), 68.4 (s), 21.0 (s)。

實施例6. 異丙基4-胺基-6-氯-5-氟吡啶甲酸酯

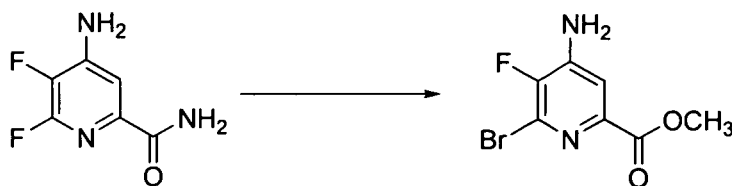


[0099] 清潔、乾燥並用氮氣漏氣測試一個100 mL Parr 反應器(Hastelloy C結構)。裝1.081 g (5 mmol)異丙基4-胺基-5,6-二氟吡啶甲酸酯及50 mL HCl (1M, 於乙酸中) (50 mmol)至該容器。以氮氣吹洗整個系統。在110°C下攪拌該反應混合物3小時，然後將其冷卻至低於50°C。使該系統緩慢地通氣，並以氮氣吹洗。通氣線路係被浸在 Na_2CO_3 /水溶液中。於氮氣流動整晚的情況下，將該反應混合物濃縮至將近乾燥。取一樣品並以LC-MS分析。結果顯示此反應混合物中有4個主要的組分：異丙基4-胺基-6-氯-5-氟吡啶甲酸酯(46 area %)、異丙基4-乙醯胺基-6-氯-5-氟吡啶甲酸酯(33 area %)、4-乙醯胺基-6-氯-5-氟吡啶羧酸(10 area %)及4-胺

基-6-氯-5-氟吡啶羧酸(7 area %)。

[0100] 然後將50 mL無水2-丙醇與6滴濃縮的 H_2SO_4 添加至該反應器。於 100°C 攪拌該混合物22小時。降至室溫後，由該反應器移出該混合物。以一旋轉蒸發器移除過量之2-丙醇。將該固體膏體溶解在乙酸乙酯中。將該乙酸乙酯混合物先以 Na_2CO_3 /水溶液處理，然後再以水清洗並以 MgSO_4 乾燥。使用旋轉蒸發器移除溶劑，得到粗產物(1.00 g, LC純度= 90%)。由2-丙醇再結晶後，得到白色固體產物(0.7 g, LC純度= 98%,產率= 60%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{THF}-d_8$) δ 7.44 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.17 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.35 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{THF}-d_8$) δ 162.97 (s), 145.46 (s), 144.47 (d, $J = 11.8$ Hz), 143.64 (d, $J = 5.2$ Hz), 142.93 (s), 137.06 (d, $J = 16.4$ Hz), 112.57 (d, $J = 4.0$ Hz), 68.51 (s), 21.02 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{THF}-d_8$) δ -143.12 (s)。

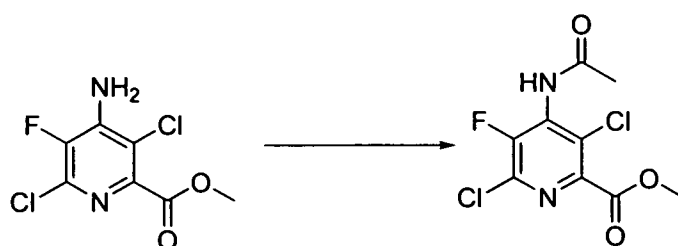
實施例7. 甲基4-胺基-6-溴-5-氟吡啶甲酸酯



[0101] 清潔、乾燥並用氮氣漏氣測試一個100 mL Parr反應器(Hastelloy C結構)。裝4-胺基-5,6-二氟吡啶甲醯胺(5.196 g, 30 mmol)及HBr (54 mL, 300 mmol, 33 wt%於乙酸中)至Parr反應器。以氮氣吹洗整個系統。在 115°C 下攪拌該反應混合物3小時，然後將其冷卻至低於 45°C 。使該系統緩

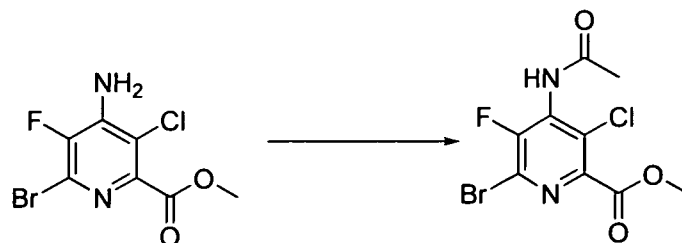
慢地通氣，並以氮氣吹洗。通氣線路係被浸在 Na_2CO_3 /水溶液中。於氮氣流動整晚的情況下，將該反應混合物蒸發至將近乾燥。然後將55 mL無水甲醇與5滴濃縮的 H_2SO_4 添加至該反應器。於 95°C 攪拌該混合物6小時。降至室溫後，沉澱並過濾一固體。該粗產物(3.26 g) (LC純度= 93%)係得自該產物之第一部分。該過濾物係在一旋轉蒸發器上濃縮以移除大部分的溶劑。接著以乙酸乙酯萃取該濕潤的固狀膏體。以水清洗該乙酸乙酯混合物，以 MgSO_4 乾燥。以一旋轉蒸發器移除該溶劑。由此一第二部分得到額外的粗產物(2.56 g) (LC純度= 81%)。將二個部分的粗產物加在一起，以甲醇再結晶，得到4.3 g (57%產率, LC純度=97%)的產物。將該甲醇母液放在冰箱一週。得到額外0.14 g (96% LC純度)之產物：mp $194\text{-}196^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR ($\text{THF-}d_8$, 300 MHz) 7.29 (d, 1H, $J = 6$ Hz), 6.06 (s, 2H), 3.71 (s, 3 H); ^{13}C NMR ($\text{THF-}d_8$, 75 MHz, ^1H decoupled) 164.0 (s), 147.2 (s), 144.0 (m), 127.9 (d, $J = 20$ Hz), 112.8 (d, $J = 5$ Hz), 51.5 (s). EIMS $m/z = 250, 248 (\text{M}^+, 1 \text{ Br}, 9\%), 220 (14\%), 218 (15\%), 192 (95\%), 191 (31\%), 190 (100\%), 189 (27\%), 164 (10\%), 162 (10\%), 137 (7\%), 111 (12\%), 110 (19\%), 109 (10\%), 84 (9\%), 83 (14\%), 82 (10\%)$ 。

實施例8. 甲基4-(乙醯胺基)-3,6-二氯-5-氟-吡啶甲酸酯



[0102] 在50 mL三頸圓底燒瓶中裝該甲基4-胺基-3,6-二氯-5-氟吡啶甲酸酯(12.1 mmol)、甲苯(50 mL)及CHCl₃ (15 mL)。將在甲苯(5 mL)中預混合之硫酸(0.05 mmol)及乙酐(24.2 mmol)溶液逐滴添加至此懸浮液。然後在55-60°C於N₂流中加熱該反應混合物，並以TLC監控該反應。一旦該反應被認為已完全，移除該加熱套並將該反應溶液降至環境溫度。然後逐滴添加該混合物至飽和NaHCO₃/甲苯/CHCl₃(180 mL, 3/10/5)水溶液混合物，攪拌20分鐘，使用分液漏斗分層。在有機層添加矽膠(14.8 g)，使用旋轉蒸發器移除該溶劑。矽上的粗產物接著使用Combi-Flash矽膠純化系統進行純化，其係使用乙酸乙酯及己烷作為洗析液。該產物之純度係經HPLC分析：mp = 183-186 °C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.5 (s, 1 H, NH), 3.93 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.9, 162.8, 151.7, 149.0, 142.8 (d, *J*_{F-C} = 24 Hz), 136.2 (d, *J*_{F-C} = 80 Hz), 134.7 (d, *J*_{F-C} = 56 Hz), 126.6, 53.2, 22.5; ¹⁹F NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ -114.5; 有關C₉H₇Cl₂FN₂O₃的MS計算值：280.0。發現值：281 (MH⁺), 245, 180。

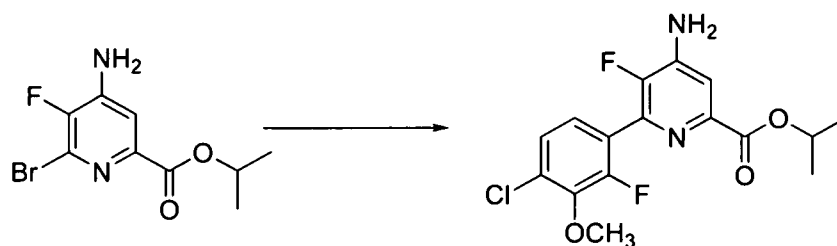
實施例9. 甲基4-(乙醯胺基)-6-溴-3-氯-5-氟-吡啶甲酸酯



[0103] 以類似於實施例8之甲基4-(乙醯胺基)-3,6-二氯

-5-氟-吡啶甲酸酯的方法來製備甲基4-(乙醯胺基)-6-溴基-3-氯-5-氟-吡啶甲酸酯，不同在於使用了甲基 4-胺基-6-溴基-3-氯-5-氟吡啶甲酸酯來取代甲基4-胺基-3,6-二氯-5-氟吡啶甲酸酯: mp = 190-192°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.5 (s, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.16 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 168.0, 162.8, 153.1, 150.5, 143.7 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 24 Hz), 134.1 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 56 Hz), 127.3 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 96 Hz), 53.2, 22.5; ^{19}F NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ -108.3; 有關 $\text{C}_9\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{FN}_2\text{O}_3$ 的MS計算值: 323.93。發現值: 289, 226。

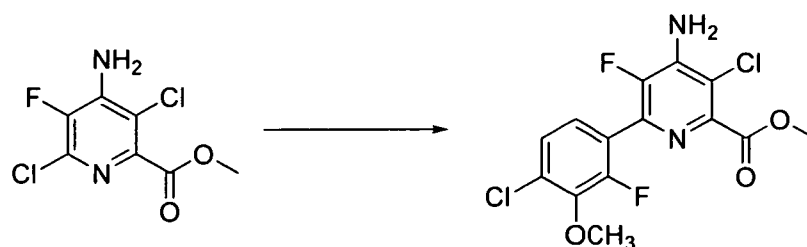
實施例10. 異丙基4-(胺基)-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸酯



[0104]在50 mL三頸圓底燒瓶中裝氟化鉀二水合物 (12.0 mmol)、2-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-1,3,2-二氧雜硼烷 (5.40 mmol)、異丙基 4-胺基-6-溴基-5-氟吡啶甲酸酯 (4.0 mmol)、MeCN (15 mL) 及 H_2O (5 mL)。以 N_2 噴射產生的混合物15分鐘，然後添加 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.006-0.08 mmol)。產生的懸浮物噴20分鐘之後加熱至68-70°C。攪拌1h之後，取一小分 (1-2 μL) 以 MeCN (2 mL) 稀釋。以HPLC監測起始物質 4-(乙醯胺)-5-氟吡啶甲酸酯之消耗來分析該小分。認為該反應完成之後，移除加熱套，將該混合物降至環境溫度並以

MeCN/甲苯/H₂O (75 mL, 3/1/1)稀釋；若需要，添加額外體積的溶劑混合物來溶解該固體。使用分液漏斗來分離該層。使用內部標準(苯己酮,hexanophenone)來決定該產物的檢驗： mp = 177-179 °C；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.52 (d, *J*_{F-H} = 6.8 Hz, 1 H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 7.2 Hz, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 5.12 (p, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 1.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 163.6, 154.4, 151.2, 148.0, 145.5, 144.0 (dd, *J*_{F-C} = 38.3, 4.2 Hz), 143.7 (d, *J*_{F-C} = 2.9 Hz), 139.0 (d, *J*_{F-C} = 13.6 Hz), 128.2 (d, *J*_{F-C} = 3.1 Hz), 126.0 (d, *J*_{F-C} = 3.4 Hz), 125.4 (d, *J*_{F-C} = 3.5 Hz), 123.9 (dd, *J*_{F-C} = 14.2, 3.5 Hz), 112.5 (d, *J*_{F-C} = 5.1 Hz), 68.5, 61.5 (d, *J*_{F-C} = 4.0 Hz), 21.6; ¹⁹F{¹H} NMR (376.5 MHz, DMSO-*d*₆) δ -129.4 (d, *J*_{F-F} = 25.6 Hz), -142.8 (d, *J*_{F-F} = 25.6 Hz);有關C₁₆H₁₅ClF₂N₂O₃的MS計算值： 356.1。發現值： 356 (M⁺), 270。

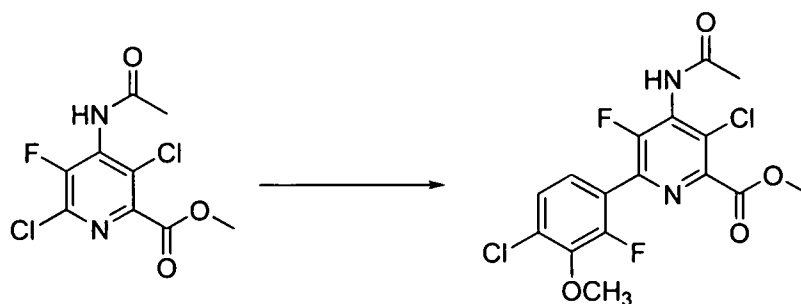
實施例11. 甲基4-(胺基)-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸酯



[0105]以類似於實施例10之異丙基 4-(胺基)-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸酯的方法，來製備甲基4-(胺基)-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸

酯，不同在於使用了甲基 4-胺基-3,6-二氯-5-氟吡啶甲酸酯來取代異丙基 4-胺基-6-溴基-5-氟吡啶甲酸酯：mp = 169-171 °C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.46 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 8.8, 7.2 Hz, 1 H), 7.10 (s, 2 H), 3.93 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 164.8, 154.3, 151.8, 146.2, 144.5, 143.9-143.7 (m), 141.6 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 14.0 Hz), 136.3 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 13.4 Hz), 128.5 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 2.6 Hz), 125.5 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 3.6 Hz), 122.9 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 13.7, 4.0 Hz), 61.6 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 4.2 Hz), 52.7; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ -129.2 (d, $J_{\text{F-F}}$ = 27.5 Hz), -137.7 (d, $J_{\text{F-F}}$ = 27.1 Hz); IR: 3482, 3381, 2950, 1741, 1612, 1466, 1423, 1366, 1228, 1202, 1045, 970, 905, 815; 有關 $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ 的 MS 計算值：362.0。發現值：362 (M^+), 304。

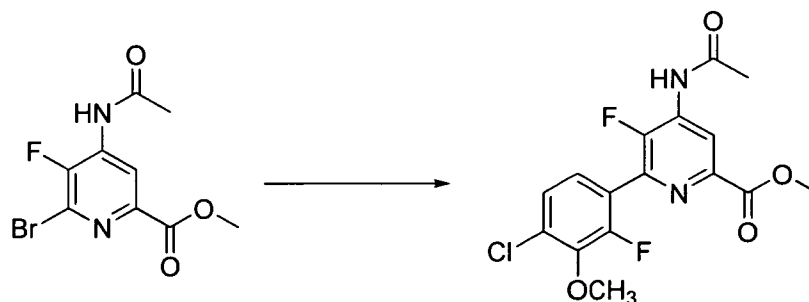
實施例12. 甲基4-(乙醯胺基)-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸酯



[0106]以類似於實施例10之異丙基 4-(胺基)-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸酯的方法，來製備甲基 4-(乙醯胺基)-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸酯，不同在於使用了甲基4-乙醯胺基-3,6-二氯-5-氟吡啶甲酸酯來取代異丙基 4-胺基-6-溴基-5-氟吡啶甲酸酯：

mp = 175-177 °C ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1 H), 7.38 (dd, J = 8.4, 7 Hz, 1 H), 3.95 (d, J = 0.8 Hz, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 2.17 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, DMSO- d_6) δ 168.0, 163.9, 154.4, 153.7, 151.9, 151.0, 144.9 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 4.4 Hz), 143.9 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 13.3 Hz), 139.5 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 16.7 Hz), 133.7 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 14.4 Hz), 129.3 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 3.2 Hz), 126.7, 125.9 (dd, $J_{\text{F-C}}$ = 14.6, 3.6 Hz), 121.9 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 13.2, 4.3 Hz), 61.7 (d, $J_{\text{F-C}}$ = 4.4 Hz), 53.1, 22.5; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376.5 MHz, DMSO- d_6) δ -119.0 (d, $J_{\text{F-F}}$ = 28.6 Hz), -129.0 (d, $J_{\text{F-F}}$ = 28.6 Hz); IR: 3182, 3008, 2952, 1736, 1674, 1512, 1464, 1422, 1401, 1372, 1263, 1238, 1213, 1173, 1049, 1026, 977, 904, 687; 有關 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$ 的MS計算值：404.0。發現值：404 (M^+), 369。

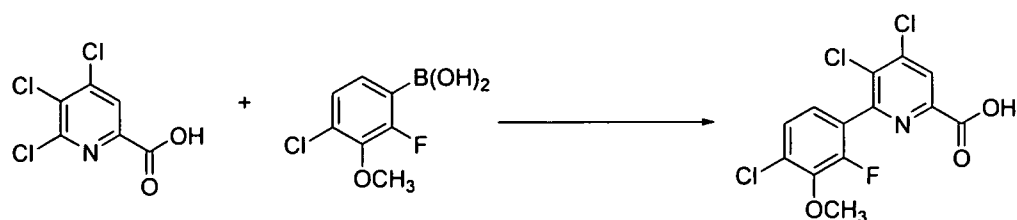
實施例13. 甲基4-(乙醯胺基)-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸酯



[0107]以類似於實施例10之異丙基 4-(胺基)-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸酯的方法，來製備甲基 4-(乙醯胺基)-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟-吡啶甲酸酯，不同在於使用了甲基 4-乙醯胺基-6-溴基-5-氟吡啶甲酸酯來取代異丙基 4-胺基-6-溴基-5-氟吡啶甲酸酯：mp =

189-191°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.5 (s, 1 H), 9.04 (d, $J_{\text{F-H}} = 5.6$ Hz, 1 H), 7.53 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 8.4, 7.0$ Hz, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H); ^{13}C NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 170.3, 164.1, 154.4, 151.9, 149.4, 146.7, 144.1-143.8 (m), 140.5 (d, $J_{\text{F-C}} = 15.3$ Hz), 135.1 (d, $J_{\text{F-C}} = 10.8$ Hz), 128.9 (d, $J_{\text{F-C}} = 3.4$ Hz), 125.9 (dd, $J_{\text{F-C}} = 35.0, 3.5$ Hz), 122.9 (dd, $J_{\text{F-C}} = 13.7, 3.5$ Hz), 61.6, 52.6, 24.1; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129.5 (d, $J_{\text{F-F}} = 27.5$ Hz), -142.8 (d, $J_{\text{F-F}} = 27.5$ Hz); IR: 3341, 2972, 2944, 1733, 1705, 1599, 1507, 1439, 1416, 1406, 1371, 1283, 1166, 1039, 974, 926, 890, 823, 678; 有關 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}_4$ 的MS計算值: 370.1。發現值: 370 (M^+), 312。

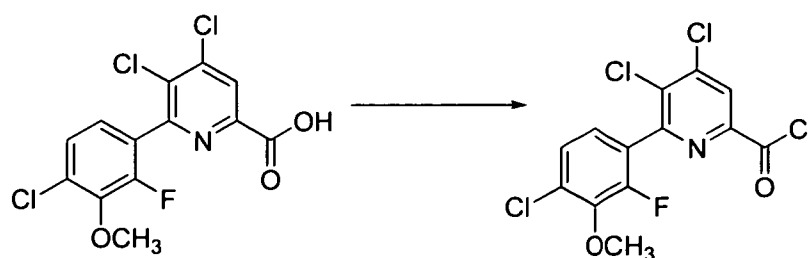
實施例14. 4,5-二氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)吡啶羧酸



[0108] 將4,5,6-吡啶羧酸(0.503 g, 90%純度, 2 mmol)、三乙胺(0.607, 6 mmol)、乙腈(5 g)及水(5 g)置於一個配有攪拌子及冷凝器之50 mL三頸燒瓶中。噴氮氣15分鐘使該混合物成為均質溶液。添加二(三苯膦)鈰(II)二氯化物(0.042 g, 0.06 mmol), 將該混合物加熱至50°C。將(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-硼酸(1.951 g, 22 wt%於甲基 異丁基丙酮/二甲氧基乙烷, 2.1 mmol)及乙腈(2.5 g)置於一個單頸燒瓶中。以氮

氣吹該溶液15分鐘，然後在50°C以注射泵緩慢添加至吡啶羧酸溶液。總添加時間為約二小時。該反應混合物係在50°C攪拌3個多小時。取一樣品並以HPLC分析。LC結果表示該反應已完成。使該反應混合物降至室溫。將氫氯酸(6 g, 1 N HCl於水中)逐滴添加至該燒瓶使反應混合物酸化。攪拌產生的漿體一晚。過濾該混合物，得到淡棕色固體。於室溫下在乙腈中攪拌此粗產物2小時。在過濾及真空乾燥之後，得到該白色產物(0.44 g, 92% LC純度，58%產率)。¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈) δ 8.35 (s, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.5, 6.9 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, THF-*d*₈) δ 163.62 (s), 154.81 (s), 153.03 (s), 152.31 (s), 147.36 (s), 144.64 (d, *J* = 13.4 Hz), 143.70 (s), 133.21 (s), 129.55 (d, *J* = 3.5 Hz), 126.34 (d, *J* = 14.4 Hz), 125.71 (s), 125.41 – 125.01 (m), 60.91 (d, *J* = 4.8 Hz); ¹⁹F NMR (376 MHz, THF-*d*₈) δ -128.96. ESI/LC/MS/PI (M+H)⁺ = 349.9559 (100%), 351.9531 (99.66%), 353.95 (33.59%)。

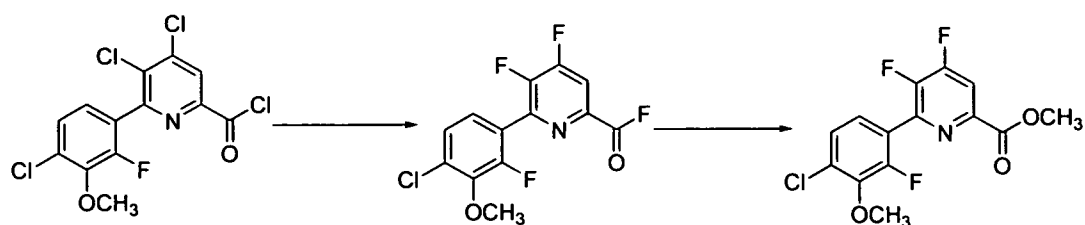
實施例15. 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二氯-2-吡啶羧基氯化物



[0109]使 33.5 g (~95 mmol) 6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二氯-2-吡啶羧酸、10.2 mL (140 mmol) 亞硫醯氯、

0.1 mL N,N-二甲基甲醯胺(DMF)及200 mL甲苯之混合物於至75°C中加熱5h。藉由醯氯轉換為其甲基酯(將一滴反應混合物添加至5滴含有10% wt 4-(二甲基胺基)吡啶之甲醇溶液，短暫加熱回流，以乙腈稀釋後注入)，來監測該反應過程。LC分析表示8面積%之剩餘羧酸及3面積%未辨識緊接之產物。添加另外5 mL亞硫醯氯及0.1 mL之DMF，繼續加熱額外2h。LC分析表示甲基酯產物、羧酸只殘留在未辨識之極性峰。在RT中攪拌一晚，過濾該反應混合物以去除少數之不溶物質。在真空中濃縮該過濾物，添加甲苯二次，在真空中再濃縮，以蒸發殘留的亞硫醯氯。在40°C真空箱中乾燥該白色固體(38.6 g)，得到33.3 g標題之化合物(mp 134-136°C)。LC內部標準分析(轉換成上述之其甲基酯)表示98.1 wt%。EIMS m/e (相對強度) 369 (4Cl, 80), 332 (3Cl, 38), 304 (3Cl, 82), 269 (2Cl, 100), 254 (2Cl, 30), 226 (2Cl, 73), 191 (30), 156 (46); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1 H), 7.32 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.15 (dd, $J = 8, 7$ Hz, 1 H), 4.02 (dd, $J = 1$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, ^1H decoupled, CDCl_3)-126.83。

實施例16. 甲基6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二氟-2-吡啶羧酸酯



[0110]於130°C下加熱1.74 g (30 mmol, 6 eq)之KF(於

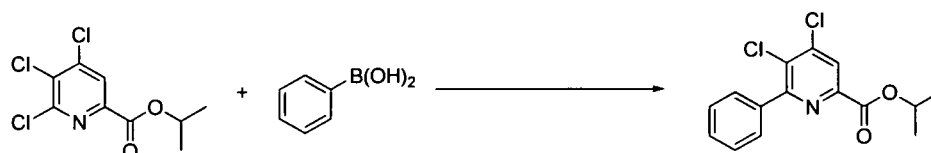
115°C以N₂吹洗一晚乾燥)，1.85 g (5 mmol)6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-4,5-二氯-2-吡啶羰基氯化物及10 mL四氫噻吩(乾燥之4A分子篩)的混合物10h，然後在室溫下一晚。LC面積分析表示不完全之反應(63%產物，15%單氟中間產物)。當LC面積分析表示74%產物及4%單氟中間產物時，於130°C加熱該混合物另外7h。該中間產物之酸性氟化物資料：EIMS *m/e* (relative intensity) 319 (1Cl, 100), 304 (1Cl, 20), 276 (1Cl, 56), 241 (11), 228 (8), 213 (12), 194 (18), 174 (5). ¹⁹F NMR (376 MHz, 四氫噻吩) δ 17.84 (s), -123.40 - -123.54 (m), -129.29 (dd, *J* = 29, 7 Hz), -137.70 (ddd, *J* = 29, 21, 5 Hz). ¹⁹F NMR (376 MHz, ¹H decoupled, 四氫噻吩) δ 17.84 (br s), -123.38 - -123.58 (m), -129.29 (d, *J* = 29 Hz), -137.70 (dd, *J* = 29, 21 Hz)。

[0111]在降至50°C之後，添加0.24 mL (6 mmol)MeOH，於室溫下攪拌該混合物一晚。於20分鐘中逐滴添加10 mLH₂O至該琥珀色混合物。最初形成粘性固體，其最終消失留下一個厚棕灰色混合物。於RT下攪拌15分鐘，過濾該混合物，以4 mL之1:1四氫噻吩/H₂O及2x與4 mLH₂O清洗，得到5.44 g棕色固體。空氣乾燥該固體得到1.54 g棕褐色粉末。LC內部標準分析表示78.4 wt%之純度及73.0%之產率。

[0112]將上述氟化實驗所得之物質(1.8 g, 67面積% LC)加熱並溶解在15 mL甲苯中。在矽膠上以甲苯洗析快速層析此溶液(500 g, 70-230 mesh)。將10L甲苯通過該管柱後，看見產物並收集接下來的2L洗析液。在真空中濃縮該包含有

該產物之甲苯分，得到647 mg白色固體，以LC分析之94面積%純度。將此固體溶解在3 mL乙腈中，在冰箱中冷卻，過濾並以0.5 mL冰的乙腈清洗，在通風櫥中乾燥一晚得到529 mg白色固體，mp 134-134°C，以LC分析之97 面積%純度。EIMS m/e (相對強度) 331 (1Cl, 50), 273 (1Cl, 100), 238 (46), 237 (28), 222 (14), 194 (48); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (dd, $J = 9, 6$ Hz, 1 H), 7.35-7.27 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.00 (d, $J = 1$ Hz, 3 H); ^{19}F NMR (376 MHz, ^1H decoupled, CDCl_3) δ -123.64 (d, $J = 20$ Hz), -128.51 (d, $J = 31$ Hz), -139.59 (dd, $J = 31, 20$ Hz); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -123.64 (dd, $J = 19, 9$ Hz), -128.51 (dd, $J = 31, 6$ Hz), -139.59 (ddd, $J = 31, 19, 6$ Hz)。

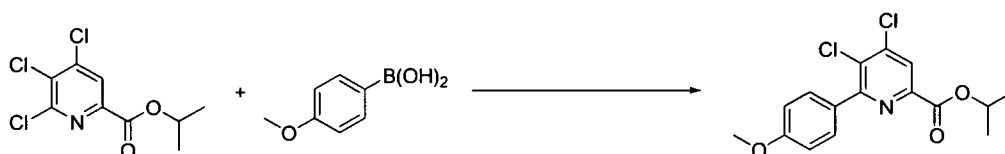
實施例17. 異丙基4,5-二氯-6-苯基吡啶甲酸酯



[0113]將氟化鉀二水合物(4.52 g, 38.0 mmol)、苯硼酸(4.88 g, 40 mmol)、異丙基 4,5,6-三氯吡啶甲酸酯(4.28 g, 16.0 mmol)、MeCN (60 mL)及 H_2O (20 mL)裝入125 mL三頸圓底燒瓶中。以 N_2 噴產生之懸浮物15分鐘，然後添加二(三苯膦)鈹(II)氯化物(0.45 g, 0.64 mmol)。對該產生之黃色懸浮物噴15分鐘，然後加熱至65-68°C。攪拌1h之後，取一小分(1-2 μL)以MeCN(2 mL)稀釋。以HPLC監測起始物質異丙基4,5,6-三氯吡啶甲酸酯之消耗來分析該小分。反應在3h

之後被認為完成。移除該加熱套，將該混合物冷卻至環境溫度，以MeCN/EtOAc/H₂O (150 mL, 2/2/1)稀釋。使用分液漏斗分離該層，添加矽膠(22 g)至有機層。在真空中去除該溶劑，將該固體以CombiFlash使用220 g管柱純化。小分的濃縮物是白色的固體，重4.07 g (82%)。mp = 94-96°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1 H), 7.74-7.71 (m, 2 H), 7.49-7.46 (m, 3 H), 5.31 (h, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 1.41 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 158.6, 146.5, 144.3, 137.5, 132.1, 129.6, 129.4, 128.0, 125.0, 70.2, 21.8; 有關C₁₅H₁₃Cl₂N₂O₂的MS計算值：309.03。發現值：309 (M⁺), 223, 188, 152, 125。

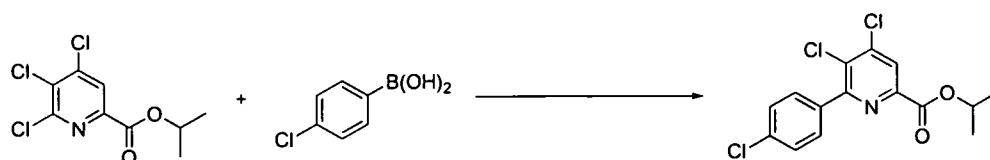
實施例18. 異丙基4,5-二氯-6-(4-甲氧基苯基)吡啶甲酸酯



[0114] 將氟化鉀di水合物 (5.65 g, 60.0 mmol)、4-甲氧基苯基硼酸酯(3.42 g, 22.5 mmol)、異丙基 4,5,6-三氯吡啶甲酸酯(4.00 g, 15.0 mmol)、MeCN (72 mL)、及H₂O (24 mL) 裝入一個125 mL三頸圓底燒瓶中。以N₂吹產生的懸浮物15分鐘，然後添加二(三苯膦)鈰(II)氯化物(0.42 g, 0.60 mmol)。吹產生的黃色懸浮物15分鐘，然後加熱至60-62°C。攪拌1h之後取一小份(1-2 μL)並以MeCN (2 mL)稀釋。以HPCL藉由監測起始物質異丙基 4,5,6-三氯吡啶甲酸酯之消耗分析該小分。反應3h之後被認為完成。移除該加熱套，

將該混合物冷卻至環境溫度，並以MeCN/PhMe/H₂O (100 mL, 4/3/3)稀釋。使用分液漏斗分離各層，添加矽膠(22 g)至該有機層。在真空中去除該溶劑，以CombiFlash純化固體得到一重2.90 g (57%)之白色固體。mp = 113-116°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (s, 1 H), 7.74 (dt, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 2 H), 6.99 (dt, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 2 H), 5.30 (h, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 163.2, 160.6, 158.1, 146.4, 144.2, 131.7, 131.2, 129.9, 124.4, 113.4, 70.1, 55.3, 21.8; 有關C₁₆H₁₅Cl₂NO₃的MS計算值: 339.04。發現值: 339 (M⁺), 253, 218, 203, 182。

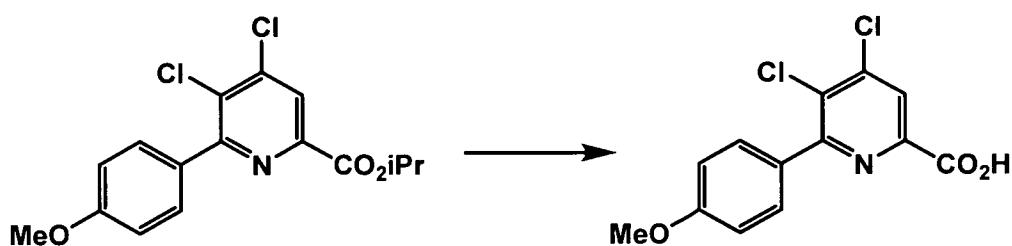
實施例19. 異丙基4,5-二氯-6-(4-氯苯基)吡啶甲酸酯



[0115]將氟化鉀二水合物(4.52 g, 38.0 mmol)、4-氯苯基硼酸酯(5.00 g, 32.0 mmol)、異丙基 4,5,6-三氯吡啶甲酸酯(4.28 g, 16.0 mmol)、MeCN (70 mL)及H₂O (23 mL)裝入一個125 mL三頸圓底燒瓶中。以N₂吹產生的懸浮物15分鐘，然後添加二(三苯膦)鉀(II)氯化物(0.45 g, 0.64 mmol)。吹產生的黃色懸浮物15分鐘，然後加熱至65-68°C。攪拌1h之後取一小份(1-2 μL)並以MeCN (2 mL)稀釋。以HPCL藉由監測起始物質異丙基4,5,6-三氯吡啶甲酸酯之消耗分析該小分。反應3h之後被認為完成。移除該加熱套，將該混合物冷卻至

環境溫度，並以MeCN/PhMe/H₂O (80 mL, 2/3/2)稀釋。使用分液漏斗分離各層，添加矽膠(22.5 g)至該有機層。在真空中去除該溶劑，以CombiFlash純化固體，於溶劑濃縮後得到一重3.44 g (62%)之白色固體。mp = 133-135 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1 H), 7.69 (dt, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 2 H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2 H), 5.31 (h, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 1.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 162.9, 157.4, 146.6, 144.5, 135.8, 135.7, 132.0, 131.0, 128.3, 125.2, 70.3, 21.8;有關C₁₅H₁₂Cl₃NO₂的MS計算值：342.99。發現值：343 (M⁺), 257, 222, 186, 151。

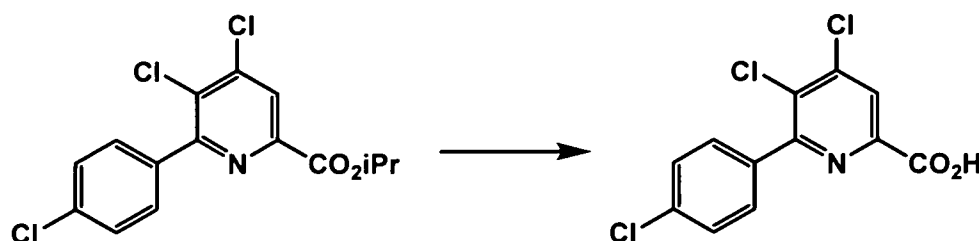
實施例20. 4,5-二氯-6-(4-甲氧基苯基)吡啶羧酸



[0116] 添加氫氧化鉀(1.26 g, 22.4 mmol)至四氫呋喃(40 mL)及水(10 mL)中的異丙基4,5-二氯-6-(4-甲氧基苯基)吡啶甲酸酯(5.25 g, 15.4 mmol)混合物。於室溫攪拌該反應混合物12h。攪拌1小時後，由該混合物沉澱出固體。將HCl (aq) (2N, 25 mL)添加至該反應混合物，形成透明雙相混合物。將該混合物添加到分液漏斗中的水(75 mL)中，以EtOAc (2 x 75 mL)萃取。以水(25 mL)及飽和之NaCl (50 mL)清洗相加之有機層，然後在減壓中濃縮得到白色固體之4.57 g (99%產率)4,5-二氯-6-(4-甲氧基苯基)吡啶羧酸。¹H NMR

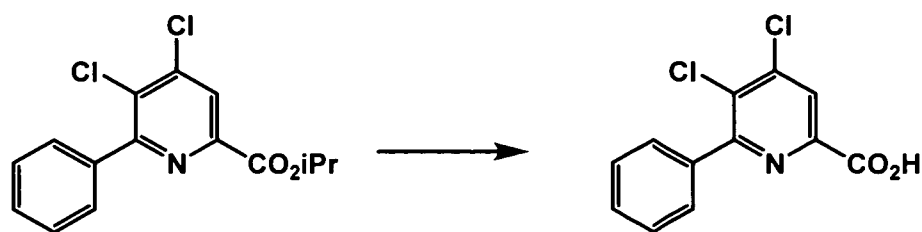
(400 MHz, CDCl_3) δ 8.23 (s, 1H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.78, 161.05, 157.26, 146.30, 143.76, 133.54, 130.98, 128.72, 123.45, 113.77, 55.48; mp = 164-181°C。

實施例21. 4,5-二氯-6-(4-氯苯基)吡啶羧酸



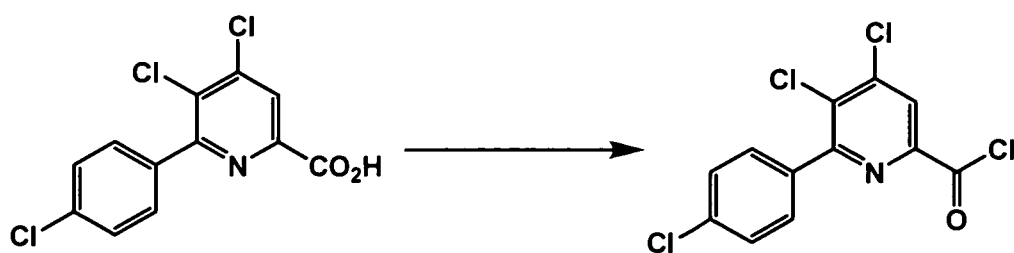
[0117] 將異丙基4,5-二氯-6-(4-氯苯基)吡啶甲酸酯(7.6 g, 22.1 mmol)及異丙醇(70 mL)裝入一個裝配有冷凝器、氮氣入口、架空攪拌器、溫度計及加熱套之125 mL三頸圓底燒瓶中。加熱反應混合物至40°C，添加氫氧化鉀(85%, 5.1 g, 77.4 mmol)及水(5 mL)。由該混合物沉澱出固體，該混合物變得難以攪拌。以水(250 mL)稀釋該混合物以溶解多數的固體，使其可在室溫下攪拌。逐滴添加濃縮的HCl(12 N, 5.6 mL)至該反應混合物，以達到~2的Ph起由該混合物沉澱出固體。藉真空過濾分離出該固體，以水(2 x 100 mL)清洗，然後使其乾燥得到7.3 g(以重量計108%產率) 4,5-二氯-6-(4-氯苯基)吡啶羧酸之白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{THF}-d_8/\text{D}_2\text{O}$) δ 8.19 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 10.3, 3.5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{THF}-d_8/\text{D}_2\text{O}$) δ 167.70, 156.03, 152.40, 143.60, 136.49, 134.76, 131.22, 129.24, 128.04, 124.71; mp = 229 °C。

實施例22. 4,5-二氯-6-(苯基)吡啶羧酸



[0118] 將異丙基4,5-二氯-6-苯基吡啶甲酸酯(7.0 g, 22.5 mmol)及異丙醇(65 mL)裝入一個裝配有冷凝器、氮氣入口、架空攪拌器、溫度計及加熱套之125 mL三頸圓底燒瓶中。將反應混合物加熱至40°C, 添加氫氧化鉀(85%, 5.1 g, 77.4 mmol)及水(5 mL)。由該混合物沉澱出固體, 該混合物變得難以攪拌。以水(250 mL)稀釋該混合物以溶解多數的固體, 使其可在室溫下攪拌。逐滴添加濃縮的硫酸(5 mL)至該反應混合物, 以達到~2的Ph值, 由該混合物沉澱出固體。以真空過濾分離該固體, 以水(2 x 100 mL)清洗, 然後使其乾燥得到5.8 g(96%產率) 4,5-二氯-6-苯基吡啶羧酸之白色固體。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.59 – 7.45 (m, 3H), 5.98 (br s, 1H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.97, 157.76, 146.26, 144.00, 136.51, 133.84, 130.02, 129.26, 128.38, 124.16; mp = 159-160 °C。

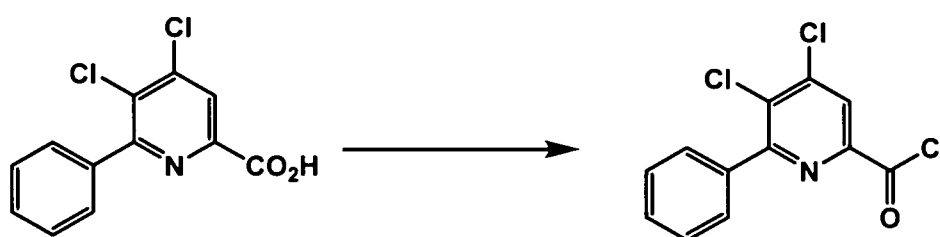
實施例23. 4,5-二氯-6-(4-氯苯基)吡啶甲酰氯



[0119] 將亞硫酰氯(1.08 mL, 14.9 mmol)及二甲基甲醯

胺(0.04 mL, 0.5 mmol)添加至溶於甲苯 (25 mL)中之4,5-二氯-6-(4-氯苯基)吡啶羧酸(3.00 g, 9.9 mmol)混合物。於80°C加熱反應混合物2.5 h。以甲醇及二甲基胺基吡啶處理之該反應混合物之小分之HPLC分析表示仍有起始物質剩餘。將該反應混合物冷卻至室溫，添加額外的亞硫醯氯(0.5 mL, 6.9 mmol)及二甲基甲醯胺(0.04 mL, 0.5 mmol)。於80°C加熱該反應2 h。使該反應冷卻至室溫，在減壓下濃縮得到白色固體。添加甲苯(40 mL)以溶解該固體，在減壓下濃縮，然後執行此方法第二遍。分離出4,5-二氯-6-(4-氯苯基)吡啶甲醯氯之白色固體(3.05 g, 96%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.66, 157.63, 146.48, 145.44, 136.35, 135.10, 134.28, 131.04, 128.63, 124.90。有關C₁₂H₅Cl₄NO的MS計算值：320.91。發現值：257, 222, 207, 186, 151。

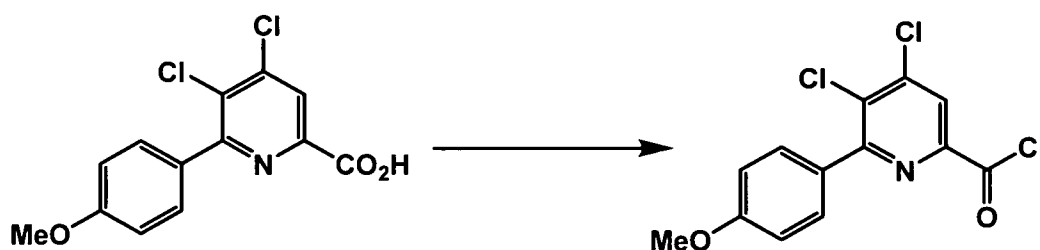
實施例24. 4,5-二氯-6-(苯基)吡啶甲醯氯



[0120]將亞硫醯氯(1.22 mL, 16.8 mmol)及二甲基甲醯胺(0.04 mL, 0.6 mmol)添加至溶於甲苯 (40 mL)中之4,5-二氯-6-苯基吡啶羧酸(3.00 g, 11.2 mmol)混合物。於80°C加熱反應混合物3 h。以甲醇及二甲基胺基吡啶處理之該反應混

合物之小分之HPLC分析表示起始物質完全轉換。將該反應冷卻至室溫，在減壓下濃縮得到白色固體。添加甲苯(40 mL)以溶解該固體，在減壓下濃縮，然後執行此方法第二遍。分離出4,5-二氯-6-苯基吡啶甲醯氯之白色固體(2.84 g, 89% 產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.55 – 7.47 (m, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 168.80, 158.88, 146.42, 145.21, 136.79, 134.40, 129.98, 129.61, 128.31, 124.74; 有關 C₁₂H₆Cl₃NO 的 MS 計算值：284.95。發現值：285 (M⁺), 250, 222, 187, 152; mp = 106-111 °C。

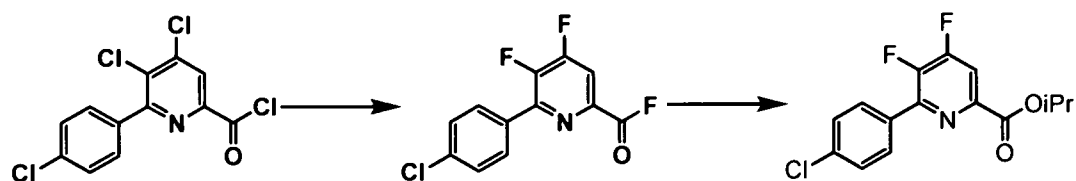
實施例25. 4,5-二氯-6-(4-甲氧基苯基)吡啶甲醯氯



[0121]將亞硫醯氯(1.65 mL, 22.6 mmol)及二甲基甲醯胺(0.06 mL, 0.8 mmol)添加至溶於甲苯(40 mL)中之4,5-二氯-6-(4-甲氧基苯基)-吡啶羧酸(4.50 g, 15.1 mmol)混合物。於80°C加熱反應混合物12 h。以甲醇及二甲基胺基吡啶處理之該反應混合物之小分之HPLC分析表示起始物質完全轉換。將該反應冷卻至室溫，在減壓下濃縮得到黃色固體。添加甲苯(40 mL)以溶解該固體，在減壓下濃縮，然後執行此方法第二遍。分離出4,5-二氯-6-(4-甲氧基苯基)-吡啶甲醯氯之黃色固體(4.64 g, 97%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)

δ 8.09 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.06 – 6.98 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 168.91, 161.06, 158.35, 146.26, 145.13, 133.92, 131.35, 129.16, 124.13, 113.70; 有關 $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_2$ 的 MS 計算值：314.96。發現值：253, 218。

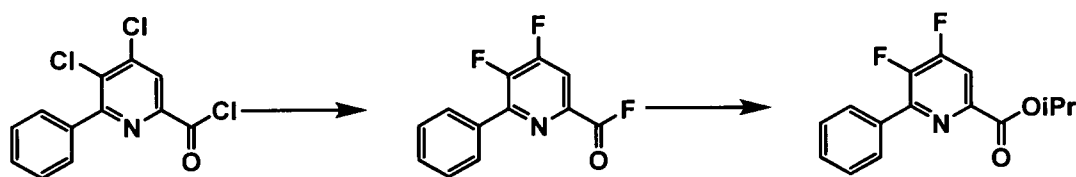
實施例26. 異丙基4,5-二氟-6-(4-氯苯基)吡啶甲酸酯



[0122] 將氟化鉀(2.2 g, 37.4 mmol)添加至溶於四氫噁吩(40 mL, 於4Å分子篩乾燥, 100 ppm H_2O)中之4,5-二氯-6-(4-氯苯基)吡啶甲醯氯(2.0 g, 6.23 mmol)溶液。於130°C加熱反應混合物24 h。以GC-MS及 ^{19}F NMR分析該反應混合物。6-(4-氯苯基)-4,5-二氟吡啶甲醯氟之 GC-MS之資訊： m/z = 271, 223; ^{19}F NMR (376 MHz, 甲苯- d_8) δ 17.05 (s), -123.81 (d, J = 19.1 Hz), -140.17 (d, J = 19.1 Hz)。使反應冷卻至室溫, 添加三乙胺(1.1 mL, 7.8 mmol)及異丙醇(0.7 mL, 9.4 mmol)。在攪拌1.5h之後, 以水(100 mL)稀釋該反應混合物並移置分液漏斗中。以甲基第三丁基酯(MTBE, 2 x 50 mL)萃取該反應混合物。該相加之有機萃取物係以水(3 x 50 mL)及飽和的NaCl(50 mL)清洗, 在減壓下濃縮得到棕色的油。以矽膠快速層析(己烷/乙基醋酸鹽成分, 100%己烷→20%己烷/乙基醋酸鹽)該粗產物油, 得到0.93 g(48%產率)異丙基6-(4-氯苯基)-4,5-二氟吡啶甲酸酯之白色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 7.98 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 9.4,

5.3 Hz, 1H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 5.31 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.72 (d, $J = 3.5$ Hz), 158.12 (d, $J = 12.6$ Hz), 155.49 (d, $J = 12.4$ Hz), 149.41 (d, $J = 11.0$ Hz), 147.16 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz), 146.73 (d, $J = 10.9$ Hz), 136.51 (d, $J = 0.9$ Hz), 130.34 (d, $J = 6.6$ Hz), 128.93 (s), 113.80 (d, $J = 16.1$ Hz), 70.25 (s), 21.85 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -124.73 (dd, $J = 17.7, 9.5$ Hz), -144.38 (dd, $J = 17.7, 5.4$ Hz); 有關 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$ 的MS計算值：307.10。發現值：307 (M^+), 221, 206; mp = 73-74°C。

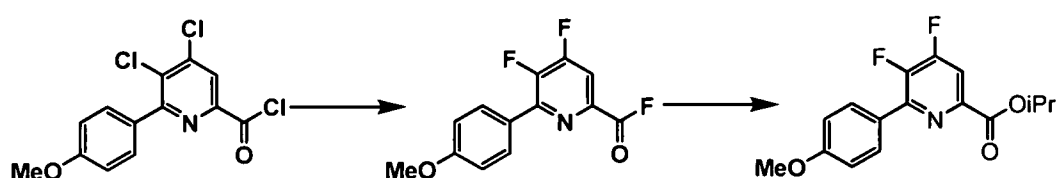
實施例27. 異丙基4,5-二氟-6-(苯基)吡啶甲酸酯



[0123] 將氟化鉀(2.14 g, 36.9 mmol)添加至溶於四氫噁吩(40 mL, 於4Å分子篩乾燥, ~100 ppm H_2O)中之4,5-二氯-6-苯基吡啶甲醯氯(1.76 g, 6.14 mmol)溶液。於130°C加熱反應混合物24 h。以GC-MS及 ^{19}F NMR分析該反應混合物。4,5-二氟-6-苯基吡啶甲醯氟之GC-MS之資訊： $m/z = 237, 189$ ； ^{19}F NMR (376 MHz, 甲苯- d_8) δ 17.03 (s), -124.14 (d, $J = 19.1$ Hz), -140.76 (d, $J = 19.1$ Hz)。使反應冷卻至室溫，添加三乙胺(1.1 mL, 7.7 mmol)及異丙醇(0.7 mL, 9.2 mmol)。在攪拌1.5h之後，以水(100 mL)稀釋該反應混合物並移置分液漏斗中。以甲基第三丁基酯(MTBE, 2 x 50 mL)萃取該反應混合物。該相加之有機萃取物係以水(3 x 50 mL)

及飽和的NaCl(50 mL)清洗，在減壓下濃縮得到棕色的油。以矽膠快速層析(己烷/乙基醋酸鹽成分，100%己烷→ 20%己烷/乙基醋酸鹽)該粗產物油，得到1.2 g (70%產率)異丙基4,5-二氟-6-苯基-吡啶甲酸酯之黃色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.07 – 7.99 (m, 2H), 7.89 (dd, *J* = 9.4, 5.3 Hz, 1H), 7.56 – 7.42 (m, 3H), 5.31 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 162.89 (d, *J* = 3.4 Hz), 156.74 (dd, *J* = 264.2, 12.5 Hz), 148.07 (dd, *J* = 268.9, 10.8 Hz), 146.99 (dd, *J* = 309.2, 10.8 Hz), 145.45 (s), 134.12 – 133.60 (m), 130.20 (s), 129.05 (d, *J* = 5.9 Hz), 128.64 (s), 113.56 (d, *J* = 16.0 Hz), 70.14 (s), 21.86 (s); ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -125.22 (dd, *J* = 17.7, 9.5 Hz), -144.74 (dd, *J* = 17.7, 5.4 Hz);有關C₁₅H₁₃F₂NO₂的MS計算值：277.09。發現值：277 (M⁺), 218, 191。

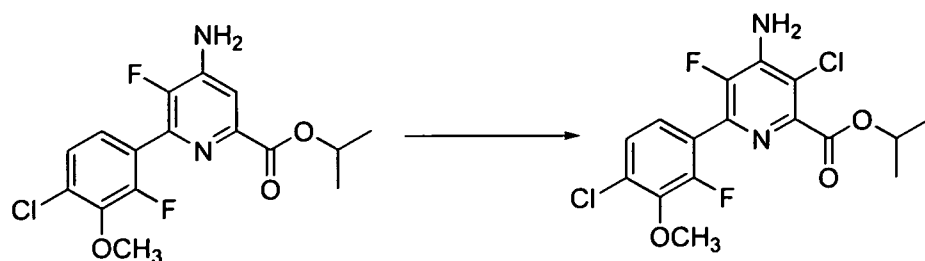
實施例28. 異丙基4,5-二氟-6-(4-甲氧基苯基)吡啶甲酸酯



[0124] 氟化鉀(2.75 g, 47.4 mmol)添加至溶於四氫噁吩(40 mL, 於4 Å 分子篩乾燥, 100 ppm H₂O)中之4,5-二氯-6-(4-甲氧基苯基)吡啶甲醯氯(2.5 g, 7.9 mmol)溶液。於150°C加熱反應混合物24 h。添加額外的氟化鉀(1.4 g, 24 mmol), 於150°C將該反應混合物加熱額外的24 h。以GC-MS及¹⁹F NMR分析該反應混合物。4,5-二氟-6-(4-甲氧基苯基)

吡啶甲醯氟之GC-MS之資訊： $m/z = 267, 224, 176$ ； ^{19}F NMR (376 MHz, Tol) δ 16.94 (s), -124.65 (d, $J = 19.1$ Hz), -141.23 (d, $J = 19.1$ Hz)。使反應冷卻至室溫，添加三乙胺(1.4 mL, 9.9 mmol)及異丙醇(0.9 mL, 11.9 mmol)。在攪拌1.5h之後，以水(125 mL)稀釋該反應混合物並移置分液漏斗中。以甲基第三丁基酯(MTBE, 2 x 75 mL)萃取該反應混合物。該相加之有機萃取物係以水(3 x 75 mL)及飽和的NaCl(75 mL)清洗，在減壓下濃縮得到棕色的油。以矽膠快速層析(己烷/乙基醋酸鹽成分，100%己烷 $\rightarrow$ 20%己烷/乙基醋酸鹽)該粗產物油，得到0.60 g(25%產率)異丙基 4,5-二氟-6-(4-甲氧基苯基)吡啶甲酸酯之淡黃色固體。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08 – 8.01 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 9.5, 5.2$ Hz, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 5.30 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.93 (s), 161.22 (s), 156.68 (dd, $J = 263.5, 12.7$ Hz), 147.70 (dd, $J = 267.9, 10.9$ Hz), 146.61 (dd, $J = 286.4, 10.5$ Hz), 145.18 (s), 130.53 (d, $J = 6.6$ Hz), 126.43, 114.02 (s), 112.77 (d, $J = 16.1$ Hz), 69.99 (s), 55.32 (s), 21.82 (s); ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -125.81 (d, $J = 17.7$ Hz), -145.30 (d, $J = 19.1$ Hz); 有關 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_2\text{NO}_3$ 的MS計算值：307.10。發現值：307 (M^+), 221, 206。

實施例29. 異丙基4-胺基-3-氯-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶甲酸酯



[0125] 將異丙基 4-(胺基)-6-(4-氯-2-氟-3-甲氧基苯基)-5-氟吡啶甲酸酯(450 mg, 1.26 mmol)、乙腈 (25 mL)及 1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲(137 mg, 0.69 mmol)裝入一個 50 mL三頸圓底燒瓶中。以N₂吹產生的混合物5分鐘，然後加熱至 68-70°C。攪拌 2 h之後，取一小分(1-2 μL)並以 MeCN(2 mL)稀釋。以HPLC藉由監測起始物質吡啶酯之消耗分析該小分。在認為反應完成之後，移除該加熱套，將該混合物冷卻至環境溫度，並以EtOAc (50 mL)及溶於H₂O (20 mL)之NaHSO₃ (20 mg)稀釋。使用分液漏斗分離各層。添加矽膠(10.1 g)至該有機層，並使用旋轉蒸發器去除該溶劑。然後使用Combi-Flash矽膠純化梯度系統EtOAc/Hex (5/100至70/30)純化矽膠上之該粗產物。藉此濃縮得到重 466 mg (95%)之黃色固體。mp = 113-115°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.47 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.29 (dd, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1 H), 7.07 (s, 2 H), 5.17 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 1.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 6 H); ¹³C NMR (100.6 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.1, 154.3, 151.8 (d, *J*_{F-C} = 3.7 Hz), 146.1, 145.5 (d, *J*_{F-C} = 4.3 Hz), 143.8 (d, *J*_{F-C} = 13.7 Hz), 143.5, 141.4 (d, *J*_{F-C} = 14.2 Hz), 136.3 (d, *J*_{F-C} = 13.4 Hz), 128.5 (d, *J*_{F-C} = 3.1 Hz), 125.8 (d, *J*_{F-C} = 2.6 Hz), 125.5 (d, *J*_{F-C} = 3.4

Hz), 122.9 (dd, $J_{F-C} = 13.9, 3.8$ Hz), 69.6, 61.6, 21.4; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ NMR (376.5 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -129.1 (d, $J_{F-F} = 27.9$ Hz), -138.2 (d, $J_{F-F} = 27.9$ Hz)。

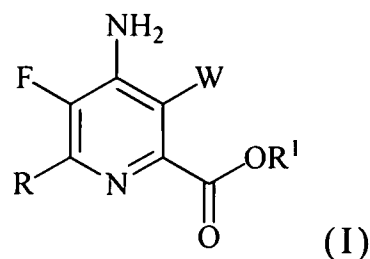
[0126]本發明所屬技術領域熟於此藝者利用通常實驗方法、多種等效之特定化合物、材料或製程，將能認知到或有能力確認上述具體實施例僅用於例示。所有該等之等效物係被認為落在本發明之範圍中且被所附之申請專利範圍所包括。

【符號說明】

(無)

申請專利範圍

1. 一種用於製備式(I)化合物



或其鹽類、溶劑合物、同位素體(isotopologue)或多晶型物(polymorph)的方法，其中：

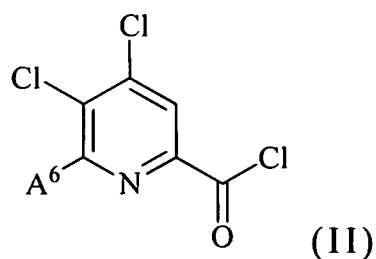
W代表Cl、Br或I；

R代表C₁-C₄烷基、環丙基、C₂-C₄烯基或苯基，其經以0至5個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基之取代基取代；及

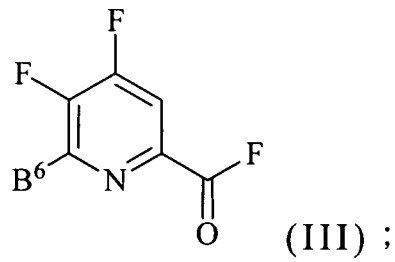
R¹代表C₁-C₁₂烷基，或未經取代或經取代之C₇-C₁₁芳烷基；

其包括：

(a)以一氟離子來源氟化式(II)化合物，以形成式(III)化合物：

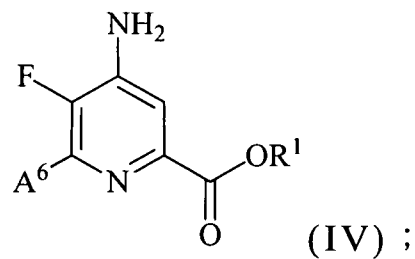


其中A⁶為鹵素或R；

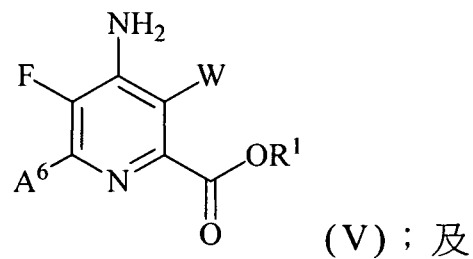


其中 B⁶ 為 F 或 R ;

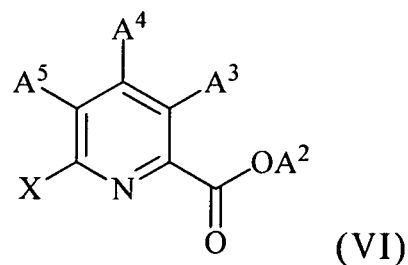
以及將該式(III)化合物轉換成式(IV)化合物：



(b) 以一鹵素來源鹵化式(IV)化合物以形成式(V)化合物：



(c) 於過渡金屬催化劑的存在下來耦合式(VI)化合物與式(VII)化合物，以形成式(VIII)化合物：



其中

X 為 Cl、Br 或 I ;

A^2 為氫或 R^1 ；

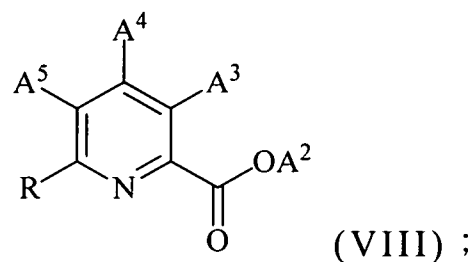
A^3 為氫或 W ；

A^4 為 Cl、F、 NH_2 、 $NHCOCH_3$ 或一經保護的
胺基 ；

A^5 為 F 或 Cl ；

R-Met (VII)

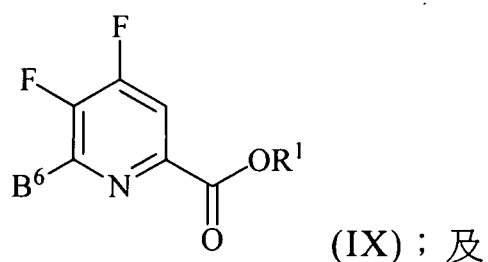
其中，Met 為 Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C_1 - C_4 烷基)
錫(tin)、銅或 $B(OR^2)(OR^3)$ ，其中 R^2 及 R^3 各自獨立地為
氫、 C_1 - C_4 烷基或一起形成伸乙基或伸丙基 ；



其中轉換步驟(c)可在轉換步驟(a)及(b)之前、之間或之
後發生。

2. 如請求項1之方法，其中R代表 C_1 - C_4 烷基、環丙基、 C_2 - C_4
烯基或苯基，其係經以1至4個取代基取代，該取代基係
獨立地選自於鹵素、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 鹵烷基、 C_1 - C_4
烷氧基或 C_1 - C_4 鹵烷氧基。
3. 如請求項1或2之方法，其中該式(III)化合物轉換成式(IV)
化合物的步驟包括：

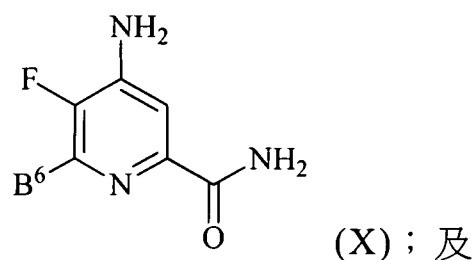
使式(III)化合物與一醇 R^1OH 接觸，以形成式(IX)
化合物：



以一氨來源胺化該式(IX)化合物，以形成式(IV)化合物。

4. 如請求項1或2之方法，其中該式(III)化合物轉換成式(IV)化合物的步驟包括：

使式(III)化合物與一氨來源接觸，以形成式(X)化合物：

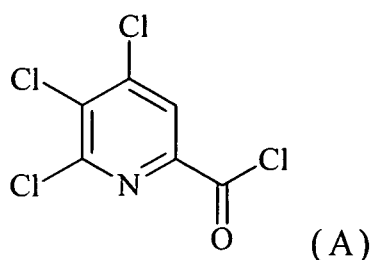


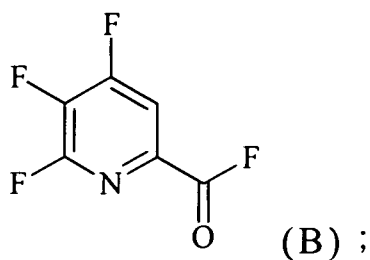
使該式(X)化合物與一酸HX及一醇R¹OH接觸，以形成式(IV)化合物，其中X為I、Br或Cl。

5. 如請求項1或2之方法，其包括：

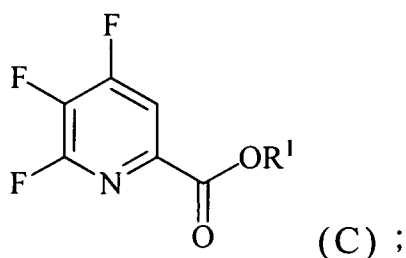
轉換步驟(a)，其包括：

(a-1)以一氟離子來源氟化式(A)化合物，以形成式(B)化合物：

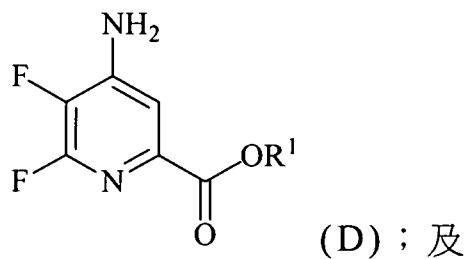




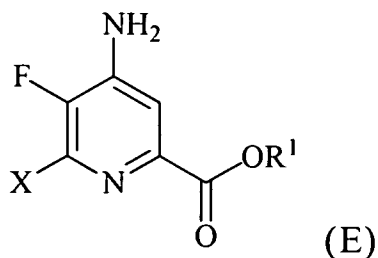
(a-2)使該式(B)化合物與一醇 R^1OH 接觸，以形成式(C)化合物：



(a-3)以一氨來源胺化式(C)化合物，以形成式(D)化合物：



(a-4)在適合鹵素交換之條件下使該式(D)化合物與碘、溴或氯來源接觸，以形成式(E)化合物：



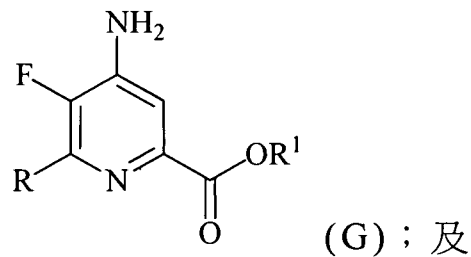
其中X為Cl、Br或I；

轉換步驟(c)，其包括：

於過渡金屬催化劑存在下來耦合式(E)化合物與式
(F)化合物，以形成式(G)化合物：



其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、
銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄
烷基或一起形成伸乙基或伸丙基；



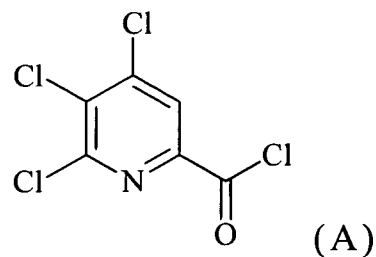
轉換步驟(b)，其包括：

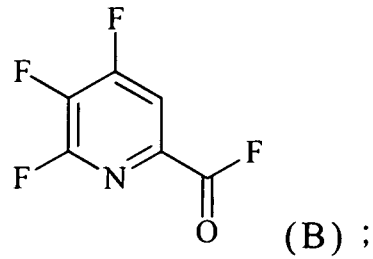
以一鹵素來源鹵化該式(G)化合物，以形成式(I)化
合物。

6. 如請求項1或2之方法，其包括：

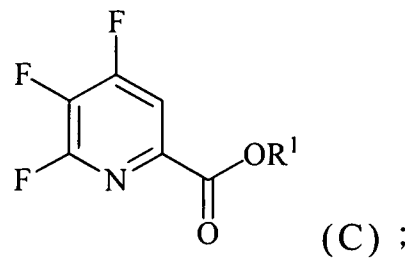
轉換步驟(a)，其包括：

(a-1)以一氟離子來源氟化式(A)化合物，以形成式
(B)化合物：

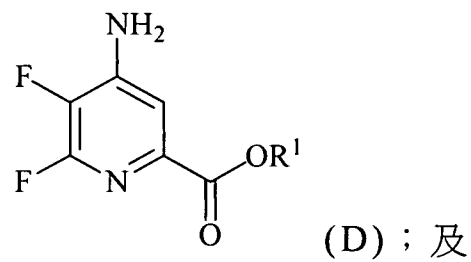




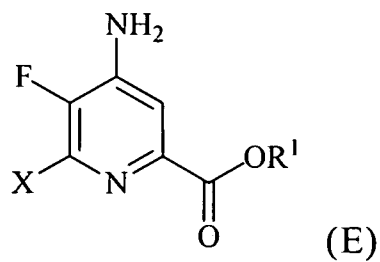
(a-2)使式(B)化合物與一醇 R^1OH 接觸，以形成式(C)化合物：



(a-3)以一氨來源胺化式(C)化合物，以形成式(D)化合物：



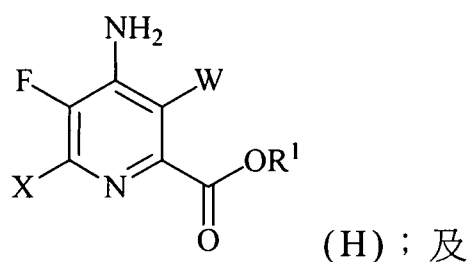
(a-4)在適合鹵素交換之條件下使該式(D)化合物與碘、溴或氯來源接觸，以形成式(E)化合物：



其中X為Cl、Br或I；

轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化式(E)化合物，以形成式(H)化合物：



轉換步驟(c)，其包括：

於過渡金屬催化劑存在下來耦合式(H)化合物與式(F)化合物，以形成式(I)化合物：

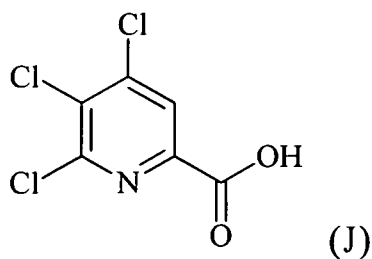


其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基或一起形成伸乙基或伸丙基。

7. 如請求項1或2之方法，其包括：

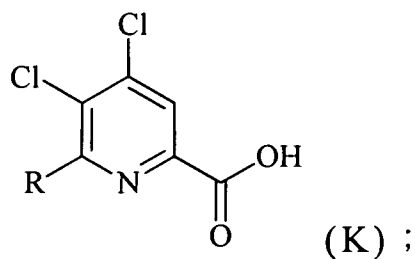
轉換步驟(c)，其包括：

於過渡金屬催化劑存在下來耦合式(J)化合物與式(F)化合物，以形成式(K)化合物：



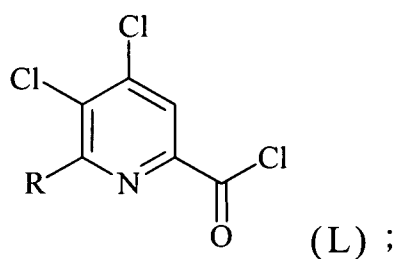
其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄

烷基或一起形成伸乙基或伸丙基；

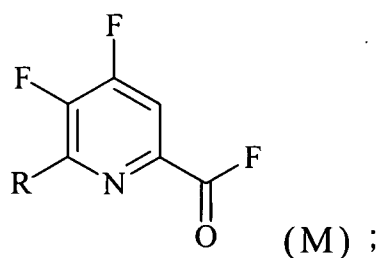


轉換步驟(a)，其包括：

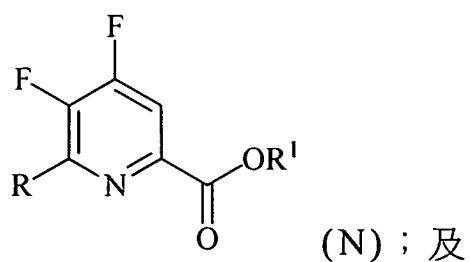
(a-1)在適合形成酸氯化物的條件下，將該式(K)化合物轉換成式(L)化合物：



(a-2)以一氟離子來源氟化該式(L)化合物，以形成式(M)化合物：

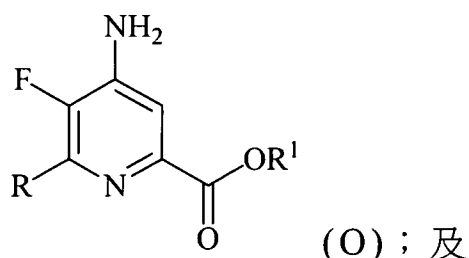


(a-3)使該式(M)化合物與一醇R¹OH接觸，以形成式(N)化合物：



(a-4)以一氨來源胺化該式(N)化合物，以形成式(O)

化合物：



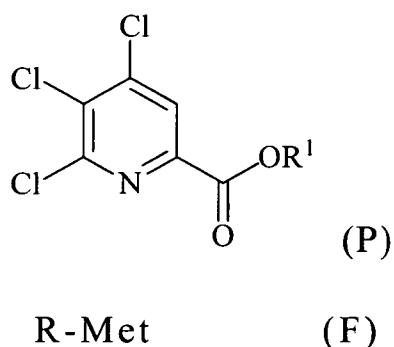
轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化該式(O)化合物，以形成式(I)化合物。

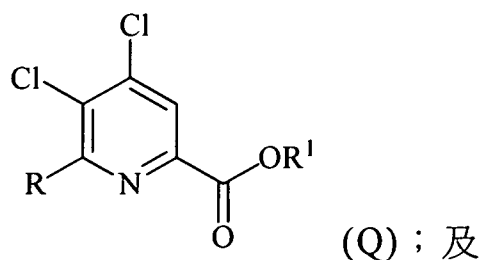
8. 如請求項1或2之方法，其包括：

轉換步驟(c)，其包括：

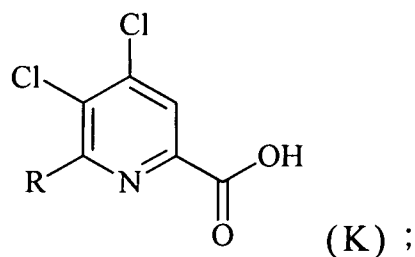
(c-1)於過渡金屬催化劑存在下來耦合式(P)化合物與式(F)化合物，以形成式(Q)化合物：



其中Met為Zn-鹵化物、Zn-R、三-(C₁-C₄烷基)錫、銅或B(OR²)(OR³)，其中R²及R³各自獨立地為氫、C₁-C₄烷基或一起形成伸乙基或伸丙基；

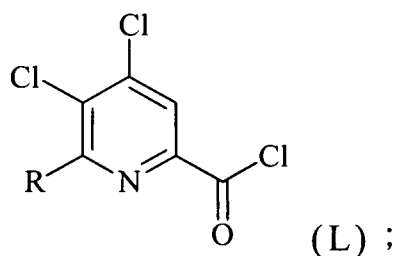


(c-2)將該式(Q)化合物水解為式(K)化合物：

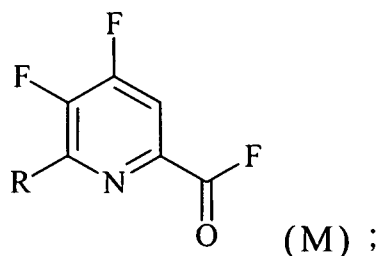


轉換步驟(a)，其包括：

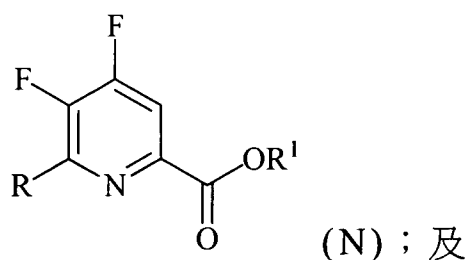
(a-1)在適合形成酸氯化物的條件下，將該式(K)化合物轉換成式(L)化合物：



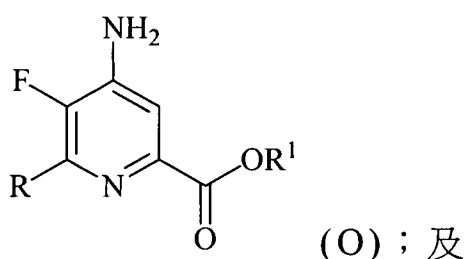
(a-2)以一氟離子來源氟化該式(L)化合物，以形成式(M)化合物：



(a-3)使該式(M)化合物與一化合物R¹OH接觸，以形成式(N)化合物：



(a-4)以一氨來源胺化該式(N)化合物，以形成式(O)化合物：



轉換步驟(b)，其包括：

以一鹵素來源鹵化該式(O)化合物，以形成式(I)化合物。

9. 如請求項1或2之方法，其進一步包括在該轉換步驟(c)之前保護該吡啶結構4-位置之NH₂取代基；及進一步包括一去保護步驟。
10. 如請求項1或2之方法，其中R為苯基，其係經以1至4個獨立地選自於鹵素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄鹵烷基、C₁-C₄烷氧基或C₁-C₄鹵烷氧基的取代基取代。
11. 如請求項1或2之方法，其中含胺基之式(I)、(IV)、(V)、(VI)或(VIII)化合物係藉由以下步驟純化：a)以酸進行質子化來形成鹽類；b)藉由結晶、沉澱或萃取來分離出較高純度的該鹽類；以及c)以一鹼中和該經純化的鹽類，以形成經純化之中性含胺基之產物或中間產物。

12. 如請求項1或2之方法，其中該氟離子來源係一鹼金屬氟化物。
13. 如請求項12之方法，其中該鹼金屬氟化物係選自於氟化鈉、氟化鉀及氟化銫。
14. 如請求項13之方法，其中該鹼金屬氟化物係氟化鉀。
15. 如請求項1或2之方法，其中在該轉換步驟(a)中之氟化步驟係在有催化劑的存在下發生，該催化劑係選自於冠狀醚、鹵化鏷、聚醚、磷腈鹽(phosphazanium salt)及四取代之鹵化銨。
16. 如請求項15之方法，其中該催化劑為冠狀醚。
17. 如請求項16之方法，其中該冠狀醚為18-冠-6。
18. 如請求項1或2之方法，其中在該轉換步驟(a)之氟化步驟係在有溶劑的存在下發生，該溶劑係選自於烷腈或烷𨮏。
19. 如請求項18之方法，其中該溶劑為乙腈或四氫噻吩(sulfolane)。
20. 如請求項1之方法，其中該溶劑合物為水合物。