

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 96147368

C07D 213/06(2006.01,

※申請日期： 96.12.12

※IPC 分類：

C07D 213/69

2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

用於製備3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二
甲基苯甲醯胺之方法

PROCESSES FOR THE PREPARATION OF

3-(4-(2,4-DIFLUOROBENZYLOXY)-3-BROMO-6-METHYL-2-OXOPYRIDIN-1(2H)-YL)-N,
4-DIMETHYLBENZAMIDE

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

輝瑞產品公司 / PFIZER PRODUCTS INC.

代表人：(中文/英文)

伍德 大衛 J. / WOOD, DAVID JOHN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國康乃狄格州格羅頓市東方角路

Eastern Point Road, Groton, CT 06340, U. S. A.

國 籍：(中文/英文)

美國 / U. S. A.

三、發明人：(共 9 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 杜克雪瑞 丹尼爾 / DUKESHEREER, DANIEL
2. 馬歐 麥可 / MAO, MICHAEL
3. 孟德艾比希 理查 / VONDER EMBSE, RICHARD
4. 耶拉曼奇里 哥彼全德 / YALAMANCHILI, GOPICHAND
5. 維亞納森 拉加帕 / VAIDYANATHAN, RAJAPPA
6. 查克爾 布莱恩 / CHEKAL, BRIAN

7. 柯林 喬治 / KLEMM, GEORGE
8. 范德羅斯特 羅納德 / VANDERROEST, RONALD
9. 傑林克 藍戴爾 / GEURINK, RANDALL

國 籍：(中文/英文)

1. ~9. 美國 / U. S. A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/12/13、 60/869,748

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

7. 柯林 喬治 / KLEMM, GEORGE
8. 范德羅斯特 羅納德 / VANDERROEST, RONALD
9. 傑林克 藍戴爾 / GEURINK, RANDALL

國 籍：(中文/英文)

1. ~9. 美國 / U. S. A.

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為：。

申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 美國、 2006/12/13、 60/869, 748

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係有關於一種用於製備3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺之方法。

【先前技術】

3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺已知係作為用以治療許多病理狀況(包含治療或預防發炎及呼吸之疾病。)之治療劑。

3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺之功效被認為係與其抑制p38 激酶之能力有關。

認為p38 α 激酶會造成或助於，例如，一般之發炎；關節炎；神經發炎；疼痛；發燒；呼吸疾病；心血管疾病；心肌症；中風；缺血；再灌注損傷；腎再灌注損傷；腦水腫；神經外傷及腦部外傷；神經退化性疾病；中樞神經系統疾病；肝臟疾病及腎炎；胃腸狀況；潰瘍性疾病；眼部疾病；眼科狀況；青光眼；眼部組織之急性損傷及眼外傷；糖尿病；糖尿病型腎病變；與皮膚有關之狀況；病毒及細菌感染；感染造成之肌肉疼痛；流行性感冒；內毒素休克；中毒性休克症候群；自體免疫疾病；骨吸收疾病；多發性硬化症；女性生殖系統之疾痲；病理(但非惡性)之狀況，諸如，血管瘤、鼻咽血管纖維瘤，及骨骼動脈血管壞色；良性及惡性之腫瘤/瘤樣病變，包含癌症；血癌；淋巴瘤；全

身性紅斑性狼瘡(SLE)；血管新生，包含瘤樣病變；及轉移之作用。

2003年8月21日公告之WO03/068,230A1描述3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺，其製備，及其於治療發炎之用途。

3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺及緊密相關之類似物可藉由下述之消旋路徑(路徑1)或手性路徑(路徑2)製造。

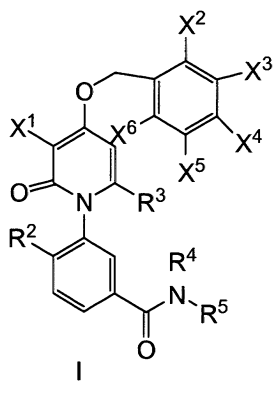
於使發現路徑更有效及成為一種可擴展之方法之努力中，數種改良已被引入路徑1內。此等不僅包含改良之反應條件及操作程序，而且包含新的反應。發現路徑之步驟2、3及4-烷基化、水解，及溴化-之順序為了各種原理而改變成溴化、烷基化，及水解。此等包含於每一步驟之冗長之操作(諸如，數次之萃取及濃縮)及獲得較高產率。路徑1避免使用昂貴之物料(若可能)。

路徑2被起始而發展一種製備化學式I之化合物之新穎之手性路徑，以去除對於手性色譜分析術之必要性。一種有效率且可擴展之手性合成係藉由利用選擇性之酶水解方式而鑑定。路徑2亦避免使用昂貴之物料(若可能)。

20 【發明內容】

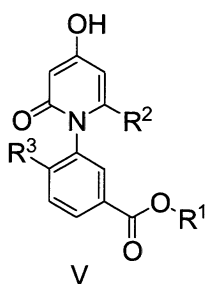
概要

本發明之第一實施例係一種用以製備化學式I之化合物之改良方法：

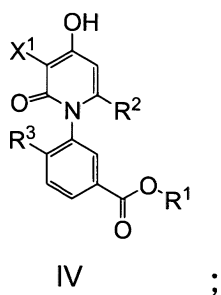


包含步驟：

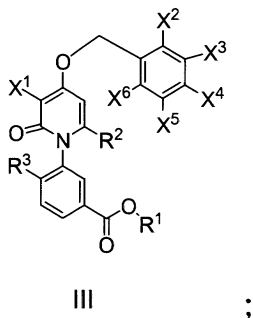
a)於至少一溶劑存在中，使化學式V之化合物：



5 與鹵化劑接觸而產生化學式IV之化合物：

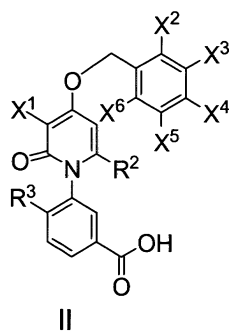


b)於至少一溶劑及鹼存在中，使化學式IV之化合物與經取代之苄鹵接觸而產生化學式III之化合物：



10 c)於至少一溶劑存在中，使化學式III之化合物與鹼接觸而

產生化學式II之化合物：



d)於至少一溶劑存在中，使化學式II之化合物與活化劑接觸，然後，使形成之混合物與胺接觸而產生化學式I之化合物；

其中

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；

R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基；

10 R^2 係、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；

R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且

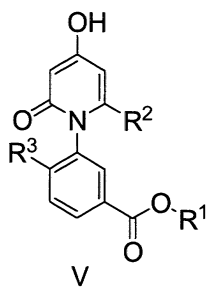
R^4 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R^5 係H、 C_1 - C_6 烷基，或芳基；或

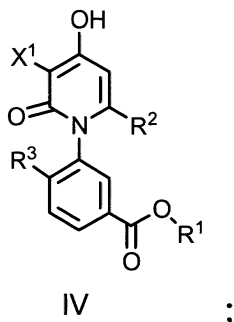
15 R^4 、 R^5 ，及與其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基，或派嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、羥基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 二羥基烷基，或鹵素之基取代。

本發明之第二實施例係一種用以製備化學式I之化合物之改良方法，包含步驟：

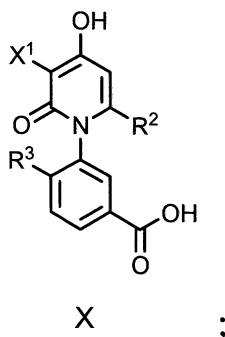
20 a)於至少一溶劑存在言，使化學式V之化合物：



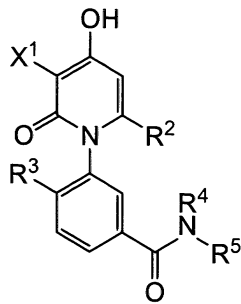
與鹵化劑接觸而產生化學式IV之化合物：



- b)於緩衝溶液存在中，使化學式IV之化合物與水解酶接觸
5 而產生化學式X之化合物：



- c)於至少一溶劑存在中，使化學式X之化合物與活化劑接觸，然後，使形成之混合物與胺接觸而產生化學式IX之化合物：



IX

；及

d)於鹼及至少一溶劑存在中，使化學式IX之化合物與經取代之芳鹵接觸而產生化學式I之化合物；

其中

5 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；

R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基；

R^2 係、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；

R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且

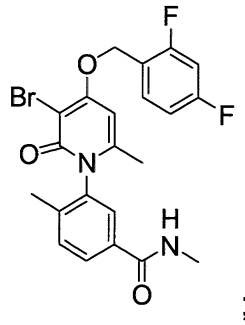
10 R^4 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R^5 係H、 C_1 - C_6 烷基，或芳基；或

R^4 、 R^5 ，及與其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基，或派嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、羥基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4

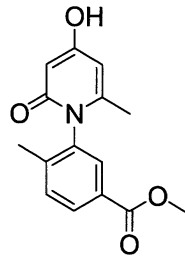
15 二羥基烷基，或鹵素之基取代。

本發明之第三實施例係一種用以製備具有下列結構之化學式I之化合物之改良方法：

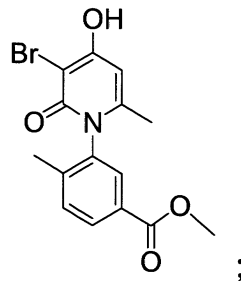


包含步驟：

a)於乙腈存在中，使具有下列結構之化學式V之化合物：

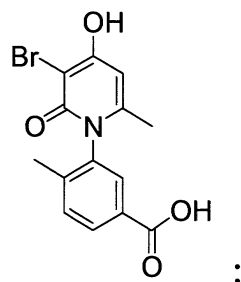


5 與1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲接觸而產生具有下列結構之化學式IV之化合物：

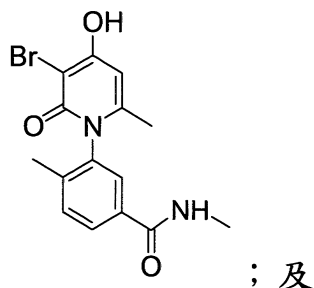


b)於磷酸氫二鉀緩衝溶液存在中，使化學式IV之化合物與 *Bacillus* sp. 蛋白酶接觸而產生具有下列結構之化學式X之

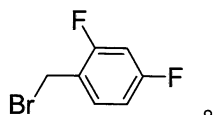
10 化合物：



c)於二甲基甲醯胺存在中，使化學式X之化合物與1,1'-羰基二咪唑接觸，然後，形成之混合物於四氫呋喃中與NH₂CH₃接觸而產生具有下列結構之化學式IX之化合物：



5 d)於碳酸鉀及N-甲基吡咯烷酮存在中，使化學式IX之化合物與具有下列結構之化合物接觸：



本發明之第四實施例係提供選自下述之新穎中間產物

10 甲基 3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲
基苯甲酸酯；

(+)-甲基 3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-
基)-4-甲基苯甲酸酯；

3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲
基苯甲醯胺

15 3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯
甲酸；

(-)-3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基
苯甲酸；及

20 (-)-1-(5-(1H-咪唑-1-羰基)-2-甲基苯基)-3-溴-4-羥基-6-甲基
吡啶-2(1H)-酮，

或其藥學可接受之鹽。

【實施方式】

詳細說明

本發明之化合物及鹽可自此項技藝普遍可獲得之物料
5 製備。

“烷基”一辭係意指具有1至8個碳原子之直鏈或分支鏈之烴基，且包含，例如，甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

10 “芳基”一辭意指含有至少一芳香族環之芳香族烴環系統。芳香族環可選擇性地與其它芳香族烴環或非芳香族烴環稠合或其它方式附接。芳基之例子包含，例如，苯基、萘基、1,2,3,4-四氫萘基、茚滿基，及聯苯基。

“IA族金屬”一辭亦稱為鹼金屬，且包含，例如，
15 鈉，及鉀。

“IIA族金屬”一辭亦稱為鹼土金屬，且包含，例如，鈣、鋇、鋇，及鎂。

藥學可接受”一辭於此說明書中形容地用以意指經更改之名詞係適於作為藥學產物或作為藥學產物之一部份。

20 關於此專利(包含申請專利範圍)中之“包含”一辭之使用，此字係基於且明確瞭解係被包含地，而非排它地，被解釋且申請人意欲此字於闡釋此專利(包含如下之申請專利範圍)時被如此解釋而使用。

下列係對於此間使用之各種縮寫之定義：

MHz係兆赫。

Hz係赫。

J係偶合常數。

m/z係質量對電荷之比例。

5 °C係攝氏度數。

g係克。

mg係毫克。

mmole係毫莫耳。

mL係毫升。

10 μ L係微升。

M係莫耳。

HPLC係高性能液相色譜分析術。

“DMAC”係N,N-二甲基乙醯胺。

“DMAP”係二甲基胺基吡啶。

15 “DMF”係二甲基甲醯胺。

“DMI”係1,3-二甲基咪唑烷酮。

“DMPU”係1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘧啶酮。

“DMSO”係二甲基亞砷。

“ee”係對映體過量。

20 “HCl”係氫氯酸。

“MTBE”係甲基第三丁基醚。

“NMP”係1-甲基-2-吡咯烷酮。

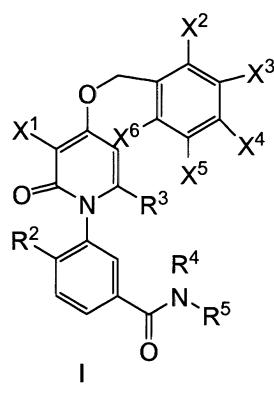
“TEA”係三乙基胺。

“TFA”係三氟乙酸。

“THF”係四氫呋喃。

一般合成

本發明一部份係有關於用以製備化學式I之化合物之方法：



5

其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^2 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^3 係鹵基或 C_1 - C_6 烷基；且 R^4 係H或 C_1 - C_6 烷基； R^5 係H、 C_1 - C_6 烷基，或芳基；或 R^4 、 R^5 ，及和其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基，或哌嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、羥基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 二羥基烷基，或鹵素之基取代。

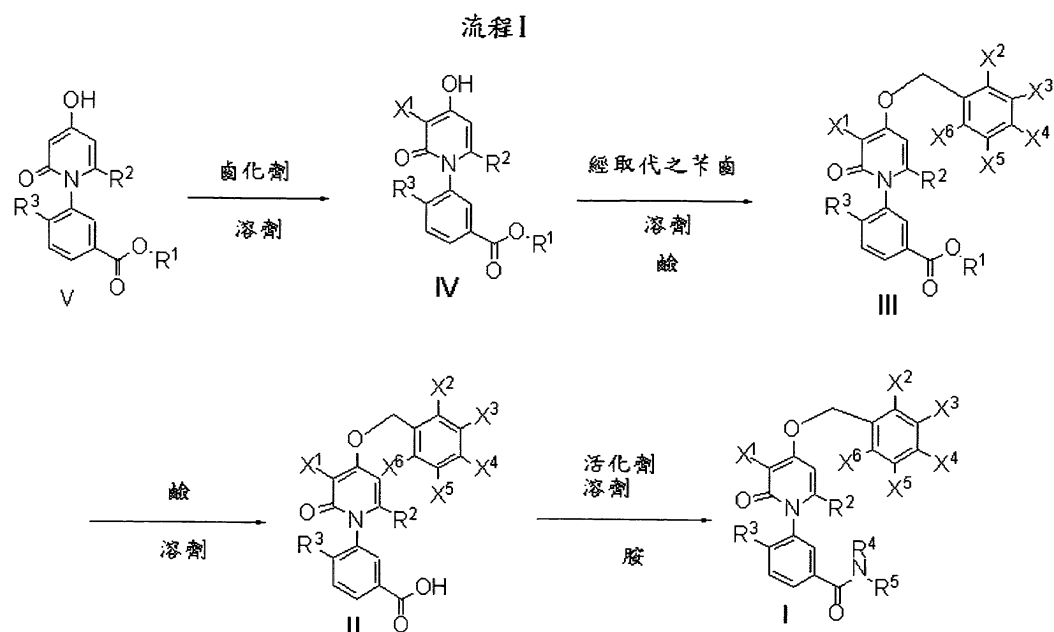
10

化學式I之化合物可藉由下述之外消旋路徑(路徑1)或手性路徑(路徑2)製造。

15 本發明中所述之化合物可以阻轉異構物(即，手性旋轉異構物)存在。本發明包含外消旋及解析之阻轉異構物。於某些實施例，一阻轉異構物係優於另一者。於外消旋路徑，較佳之阻轉異構物可藉由手性管柱色譜分析術分離。於手性路徑，對於手性管柱色譜分析術之必要性已藉由利用選

擇性酶水解方式而去除。

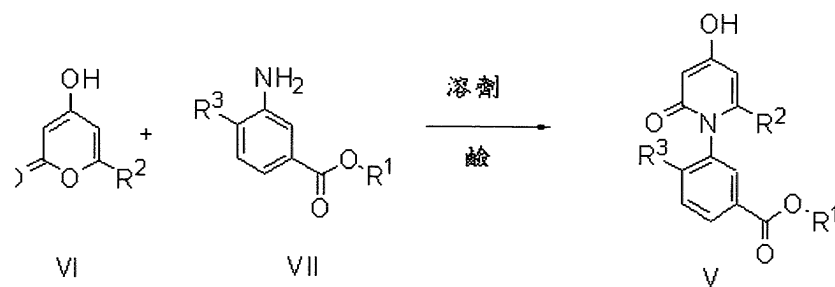
於一實施例，本發明提供一種用以製備化學式I之外消旋化合物之方法。路徑1一般係以流程1表示。



- 5 其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^1 係 C_1 - C_6 烷基或芳基； R^2 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^3 係鹵基或 C_1 - C_6 烷基；且 R^4 係H或 C_1 - C_6 烷基； R^5 係H、 C_1 - C_6 烷基，或芳基；或 R^4 、 R^5 ，及和其等附接之氮形成嗎啉基、
- 10 以1或2個獨立地係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、羥基
 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 二羥基烷基，或鹵素之基取代。

化學式V之化合物之製備-方法1

- 於一實施例，本發明提供一種用以製備化學式V之化合物之方法，包含於至少一溶劑存在中使化學式VI之化合物
- 15 與化學式VII之化合物接觸。



其中， R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基； R^2 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且 R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基。

典型上，化學式VI之化合物與化學式VII之化合物係於
5 至少一溶劑及鹼存在中接觸。

本發明典型上係於約 30°C 至約 300°C 之溫度實行。於一
實施例，此溫度係約 45°C 至約 150°C 。於另一實施例，此溫
度係約 60°C 至約 100°C 。

此方法典型上實行約4小時至約60小時之時間。於一實
10 施例，此段時間係約2小時至約40小時。於另一實施例，此
段時間係約15小時至約25小時。

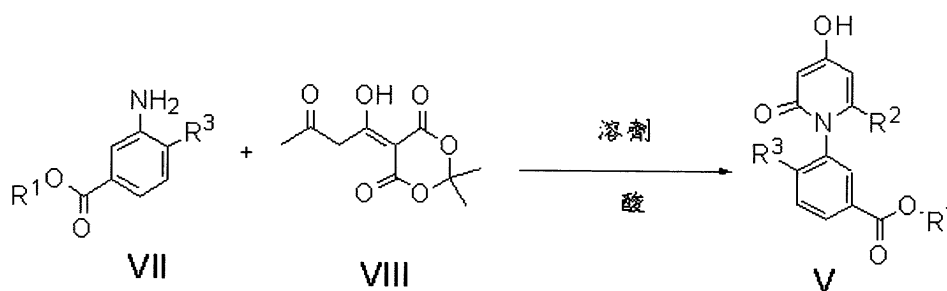
溶劑係極性溶劑或非極性溶劑。有用之極性溶劑之例
子包含乙二醇，及三氟乙醇。有用之非極性溶劑之例子包
含二氯苯、二甲苯，及二苯基醚。於一實施例，此溶劑係
15 二氯苯、二甲苯、二苯基醚、乙二醇，或三氟乙醇。於另
一實施例，此溶劑係三氟乙醇，或乙二醇。於另一實施例，
此溶劑係乙二醇。

於一實施例，鹼係無機鹼或有機鹼。於一實施例，此
鹼係第IA或IIA族金屬之碳酸鹽或烷氧化物，例如，碳酸
20 鉀、第三丁氧基鉀，或碳酸氫鈉。於一實施例，此鹼係，

例如，位阻三級胺，諸如，N,N-二異丙基乙基胺、三乙基胺(TEA)，或二甲基胺吡啶(DMAP)。於一實施例，鹼係碳酸鉀。

化學式V之化合物之製備-方法2

- 5 於一實施例，本發明提供一種用以製備化學式V之化合物之方法，包含使化學式VII之化合物與化學式VIII之化合物接觸。



- 其中， R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基； R^2 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且 R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基。
- 10

典型上，化學式VII之化合物係於至少一溶劑及酸存在中與化學式VIII之化合物接觸。

- 此方法典型上係於約 0°C 至約 250°C 之溫度實行。於一實施例，此溫度係約 5°C 至約 100°C 。於另一實施例，此溫度係約 15°C 至約 60°C 。
- 15

此方法典型上係實行約0.01小時至約10小時之時間。於一實施例，此段時間係約0.5小時至約7小時。於另一實施例，此段時間係約1小時至約7小時。

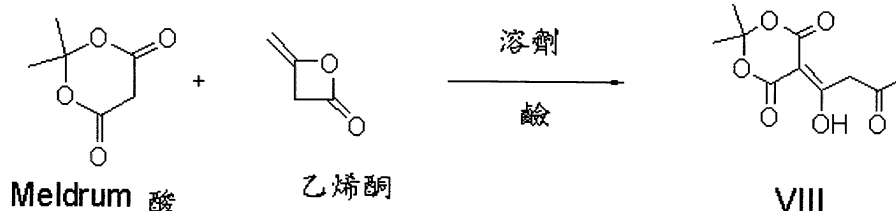
- 此溶劑係極性溶劑或非極性溶劑。極性溶劑之有用例子包含乙酸、較低烷基之羧酸，及二甲基甲醯胺。非極性溶劑之有用例子包含二噁烷、四氫呋喃、甲基第三丁基醚、
- 20

- 二乙基醚、甲苯，及二氯甲烷。於一實施例，此溶劑係二噁烷、四氫呋喃、甲基第三丁基醚、二乙基醚、乙酸，或較低烷基之羧酸、二氯甲烷，或二甲基甲醯胺。於一實施例，此溶劑係二噁烷、四氫呋喃、乙酸，或二氯甲烷。於一實施例，此溶劑係二噁烷。

於一實施例，此酸係有機酸。於另一實施例，此有機酸係較低烷基或經取代之較低烷基之羧酸，或磺酸，諸如，對-甲苯磺酸，或甲烷磺酸。於一實施例，此磺酸係甲烷磺酸。

10 化學式VIII之化合物之合成

一種用以製備化學式VIII之化合物之方法，包含於鹼及至少一溶劑存在中使Meldrum酸與乙烯酮接觸。



- 下列程序係相似於Kang, J; Kim, Y; Park, M; Lee, C.; Kim, W.之Synthetic Communications (1984), 14(3), 265-9之文獻中所報導。

此方法典型上係於約0°C至約100°C之溫度實行。於一實施例，此溫度係約5°C至約50°C。於另一實施例，此溫度係約20°C至約25°C。

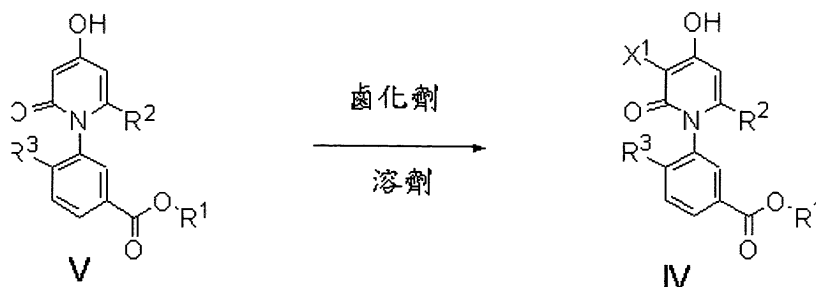
- 20 此方法典型上係實行約0.01小時至約25小時。於一實施例，此段時間係約0.5小時至約10小時。於另一實施例，

此段時間係約1小時至約5小時。

於一實施例，鹼係有機或無機之鹼。有用之無機鹼之例子包含第IA或IIA族之碳酸鹽、碳酸氫鹽，或烷氧化物，諸如，碳酸鉀、第三丁氧化鉀，及碳酸氫鈉。有用之有機鹼之例子包含三乙基胺(TEA)、二甲基胺基吡啶(DMAP)，及N,N-二異丙基乙基胺。於一實施例，此鹼係碳酸鉀、TEA，或DMAP。於另一實施例，此鹼係TEA。

步驟1 - 鹵化

於一實施例，本發明提供一種用以製備化學式IV之化合物之方法，包含使化學式V之化合物與鹵化劑接觸。



其中， R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基； R^2 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且 R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基。

典型上，化學式V之化合物係於至少一溶劑存在中與鹵化劑接觸。

此方法典型上係於約 -40°C 至約 50°C 之溫度實行。於一實施例，此溫度係約 -15°C 至約 20°C 。於另一實施例，此溫度係約 -10°C 至約 10°C 。

此方法典型上係實行約0.5小時至約10小時之時間。於一實施例，此段時間係約1.5小時至約5小時。於一實施例，此段時間係約1小時至約3小時。

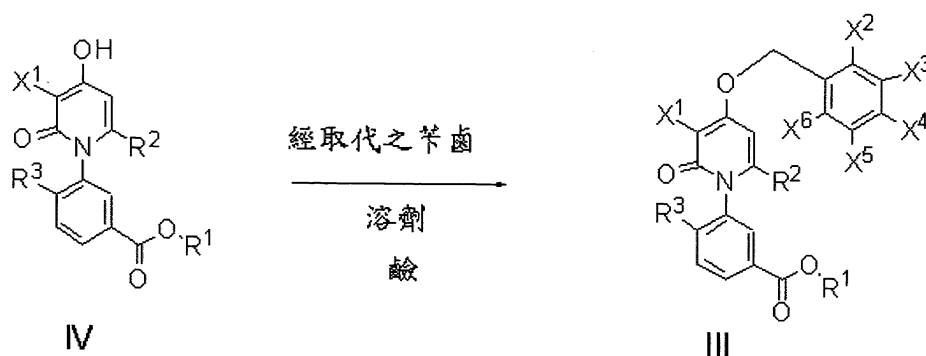
於一實施例，溶劑係極性溶劑。有用之例子包含乙腈、乙酸，或含有諸如水或較低烷基醇之共溶劑之乙酸。於一實施例，溶劑係，例如，乙腈、乙酸，或含有諸如水或較低烷基醇之共溶劑之乙酸。於一實施例，溶劑係乙酸/水之溶液。於另一實施例，溶劑係乙腈。

鹵化劑可為淨式或溶液。於一實施例，鹵化劑係溴化或氯化劑。於一實施例，溴化或氯化劑係，例如，苯基三乙基銨三溴、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、N-溴琥珀醯亞胺、吡啶溴、過溴化物、溴、二溴三苯基磷烷、溴化氯、N-溴乙內醯脲、N-溴己內醯胺、N-氯琥珀醯亞胺、次氯酸鈉、氯、硫醯氯、溴化銅、五氯化磷，或次氯酸第三丁酯。於一實施例，溴化或氯化劑係1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、溴、溴化氯，或氯。於另一實施例，溴化劑係溴。於另一實施例，溴化劑係1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲。

鹵化反應可於酸存在中進行。於一實施例，此酸係有機或無機之酸。有用之酸之例子包含四氟硼酸、氫溴酸、氫氯酸、氫氟酸、硫酸，及磷酸。於一實施例，此酸係四氟硼酸。

步驟2- 苄基化

於一實施例，本發明提供一種用以製備化學式III之化合物之方法，包含使化學式IV之化合物與經取代之苄鹵接觸。



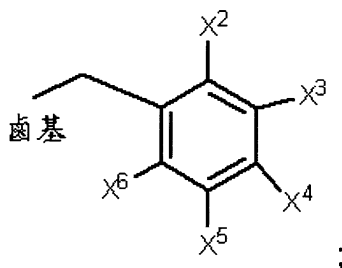
其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基； R^2 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且 R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基。

- 5 典型上，化學式IV之化合物係於至少一溶劑及鹼存在中與經取代之苯鹵反應。

此方法典型上係於約 0°C 至約 200°C 之溫度實行。於一實施例，此溫度係約 15°C 至約 100°C 。於另一實施例，此溫度係約 25°C 至約 75°C 。

- 10 此方法典型上係實行約0.5小時至約40小時之時間。於一實施例，此段時間係約1小時至約10小時。於另一實施例，此段時間係約1小時至約5小時。

於一實施例，經取代之苯鹵係：



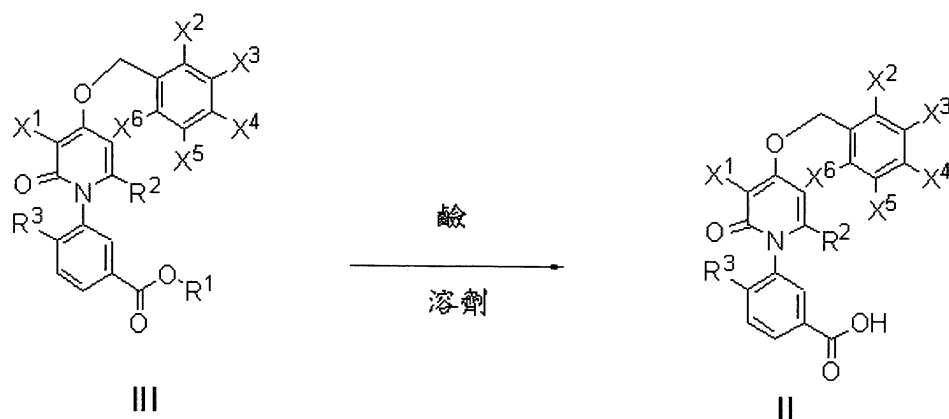
- 15 其中，鹵基係氯化物、溴化物，或碘化物；且 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基。於一實施例，鹵基取代之苯鹵係，例如，2,4-二氟苄溴、2,3-二氟苄溴、2,5-

二氟苄溴、2,4-二氟苄氯、2,3-二氟苄氯，或2,5-二氟苄氯。
於另一實施例，鹵基取代之苄氯係2,4-二氟苄氯。於另一實施例，鹵基取代之苄鹵係2,4-二氟苄溴。

- 於一實施，溶劑係極性非質子性溶劑。於一實施例，
5 此極性非質子性溶劑係，例如，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、
N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、1,3-
二甲基咪唑烷酮(DMI)，或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-
嘧啶酮(DMPU)。於另一實施例，極性非質子性溶劑係N,N-
二甲基甲醯胺。於另一實施例，溶劑係N-甲基吡咯烷酮。
- 10 於一實施例，鹼係有機或無機之鹼。有用之無機鹼之
例子包含第IA或IIA族之碳酸鹽、碳酸氫鹽，或烷氧化物，
諸如，碳酸鉀、第三丁氧化鉀，及碳酸氫鈉。有用之有機
鹼之例子包含三乙基胺(TEA)、二甲基胺基吡啶(DMAP)，
及N,N-二異丙基乙基胺。於一實施例，此鹼係碳酸鉀、第
15 三丁氧化鉀，或碳酸氫鈉。於另一實施例，此鹼係碳酸鉀。

步驟3-水解

於一實施例，本發明提供一種用以製備化學式II之化合物之方法，包含使化學式III之化合物與鹼接觸。



其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基； R^2 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且 R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基。

5 典型上，化學式III之化合物係於至少一溶劑存在中與鹼接觸。

此方法典型上係於約 10°C 至約 100°C 之溫度實行。於一實施例，此溫度係約 20°C 至約 80°C 。於另一實施例，此溫度係約 40°C 至約 75°C 。

10 此方法典型上係實行約0.5小時至約40小時之時間。於一實施例，此段時間係約1小時至10小時。於另一實施例，此段時間係約1小時至約5小時。

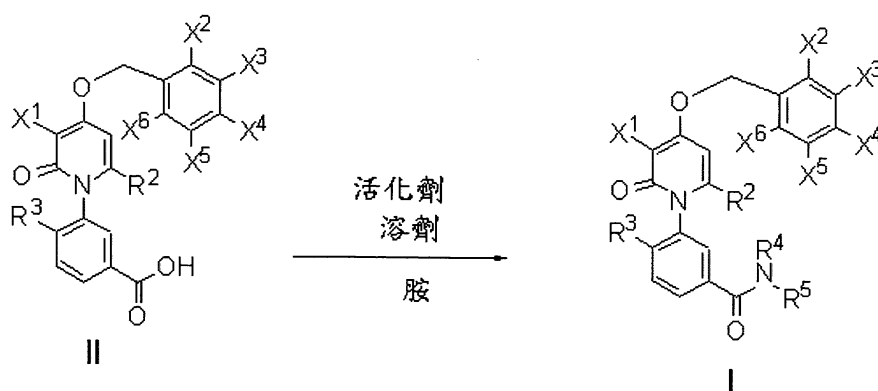
於一實施例，鹼係無機鹼。無機鹼之有用例子包含第IA或IIA族之氫氧化物鹼或碳酸鹽鹼，諸如，鉀、鋰、銻，及鈉之氫氧化物。於一實施例，此鹼係鉀、鋰、銻，或鈉
15 之氫氧化物。於一實施例，此鹼係氫氧化鈉。

於一實施例，此溶劑係一種溶劑。於另一實施例，此溶劑係二或更多種溶劑之混合物。於一實施例，此溶劑係，例如，具有或不具有可與水溶混之有機共溶劑(諸如，較低
20 烷基醇、四氫呋喃(THF)、丙酮、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺，或二甲基亞砷(DMSO))之水。於一實施例，此溶劑係水。於一實施例，此溶劑包含乙腈及水。

於另一實施例，化學式III之化合物可於非水性條件以蛋白水解酶或親核劑水解。

步驟4-醯胺化

於一實施例，本發明提供一種用以製備化學式I之化合物之方法，包含使化學式II之化合物與適當之活化劑反應，然後，使形成之混合物於適當之一級或二級胺接觸而產生化學式I之化合物。



5

其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^2 係、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且 R^4 係H或 C_1 - C_6 烷基； R^5 係H、 C_1 - C_6 烷基，或芳基；或 R^4 、 R^5 ，及與其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基，或派嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、羥基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 二羥基烷基，或鹵素之基取代。

典型上，化學式II之化合物與活化劑於至少一溶劑存在中接觸，然後，形成之混合物與胺接觸。

此方法典型上係於約 0°C 至約 50°C 之溫度實行。於一實施例，此溫度係約 1°C 至約 25°C 。於另一實施例，此溫度係約 5°C 至約 15°C 。

此方法典型上係實行約0.01小時至約35小時。於一實施例，此段時間係約0.5小時至約10小時。於另一實施例，

此段時間係約1至約5小時。

活化劑係活化羧酸之試劑。活化係意指增加羧酸之親電子性，因而增加其對於親核性攻擊之反應性。於一實施例，活化劑係羧基二咪唑、二環己基碳二醯亞胺、亞硫醯氯、草醯氯、氧氯化磷、三氯化磷、五氯化磷、苯基三乙基銨三溴、吡啶溴、過溴化物、溴、二溴三苯基磷烷、溴化氯、N-溴乙內醯脲，或N-溴己內醯胺。於一實施例，活化劑係羧基二咪唑、二環己基碳二醯亞胺、亞硫醯氯、草醯氯、氧氯化磷、三氯化磷，或五氯化磷。於一實施例，活化劑係草醯氯。於另一實施例，活化劑係羧基二咪唑。

溶劑係極性溶劑或非極性溶劑。極性溶劑之有用例子包含二甲基甲醯胺、乙酸，及較低烷基羧酸。有用之非極性溶劑之例子包含二氯乙烷、四氫呋喃、二噁烷、甲基第三丁基醚、二乙基醚，及甲苯。於一實施例，此溶劑係，例如，二甲基甲醯胺、二氯乙烷、四氫呋喃、二噁烷、甲基第三丁基醚，或甲苯。於一實施例，此溶劑係二甲基甲醯胺、二氯乙烷、四氫呋喃，或二噁烷。於另一實施例，此溶劑係二氯乙烷。於一實施例，此溶劑係二甲基甲醯胺。

於一實施例，此胺係 HNR^4R^5 ，其中， R^4 係H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；且 R^5 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，或芳基；或 R^4 、 R^5 ，及與其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基，或派嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷氧基、羥基、羥基 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 二羥基烷基，或鹵素之基取代。於一實施例， R^4 係H。於一實施例， R^5 係 $\text{C}_1\text{-C}_6$

烷基。於一實施例，此胺係甲基胺。典型上，此胺係於添加前與溶劑混合。於一實施例，此溶劑係甲醇、乙醇、四氫呋喃，或水。於另一實施例，此溶劑係甲醇、四氫呋喃，或水。於一實施例，此溶劑係四氫呋喃。於一實施例，此

5 胺係於四氫呋喃內之甲基胺溶液。

選擇性地，酸可用以操作此反應。於一實施例，此酸係有機或無機之酸。有用之酸之例子包含乙酸、檸檬酸、HCl，及硫酸。於一實施例，此酸係乙酸、檸檬酸、HCl，或硫酸。於一實施例，此酸係HCl、乙酸，或硫酸。於一實

10 施例，此酸係HCl。

化學式I之化合物係藉由過濾或標準之萃取或蒸發方法而隔離。

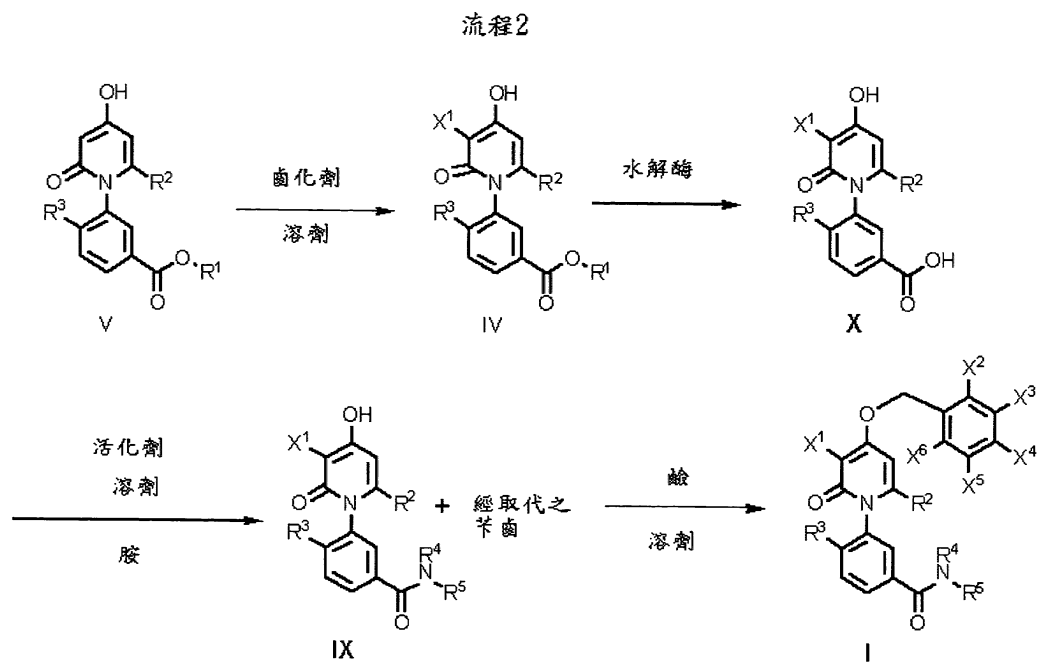
熟習此項技藝者可瞭解使用混合之酞中間產物(諸如，較低烷基羧酸酞中間產物)或醯基咪唑中間產物替代酸

15 氯化物中間產物而製造此產物之另類方式。混合之酞中間產物可於典型之位阻胺鹼存在中使用典型之烷基氯甲酸酯而合成。醯基咪唑中間產物可使用諸如羧基二咪唑之試劑而合成。

此等步驟之順序可以數種可能方式重新排列。於一實

20 施例，水解及醯胺化可於苄基化步驟前進行。

於另一實施例，本發明提供一種用以依循路徑2製備富對映體之混合物或排它地係化學式I之化合物之單一對映體之方法。路徑2一般係以流程2呈現。

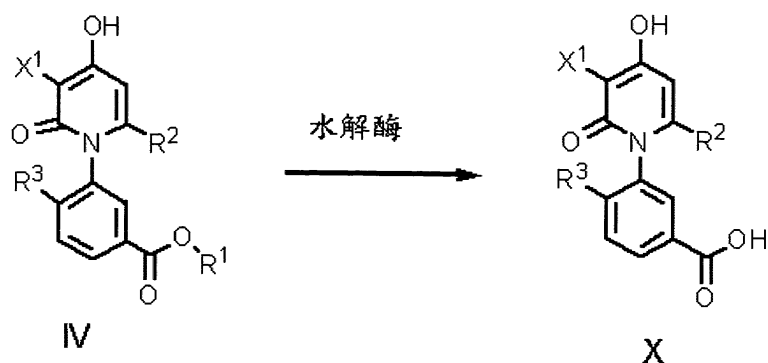


其中， X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基； R^2 係、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且 R^4 係H或 C_1 - C_6 烷基； R^5 係H、 C_1 - C_6 烷基，或芳基；或 R^4 、 R^5 ，及與其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基，或派嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、羥基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 二羥基烷基，或鹵素之基取代。

化學式V及IV之化合物可如前於路徑1中所述般製備。

10 步驟1-蛋白酶反應

於一實施例，本發明提供一種用以製備化學式X之化合物之方法，包含使化學式IV之化合物與水解酶接觸。



其中， R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基， R^2 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基，且 R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基。

5 典型上，化學式IV之化合物係於緩衝溶液存在中與水解酶接觸。

此方法典型上係於約 5°C 至約 80°C 之溫度實行。於一實施例，此溫度係約 10°C 至約 60°C 。於另一實施例，此溫度係約 20°C 至約 40°C 。

10 此方法典型上係實行約5小時至約100小時之時間。於一實施例，此段時間係約25小時至約75小時。於另一實施例，此段時間係約30小時至約60小時。

此方法典型上係於約6至約12之pH實行。於一實施例，此pH係約8至約11。於另一實施例，此pH係約9至約10。於另一實施例，此pH係約9。

15 於一實施例，此緩衝溶液係無機緩衝溶液。於另一實施例，此緩衝溶液係，例如，磷酸鉀緩衝溶液，或無機碳酸氫鹽緩衝液。於一實施例，此緩衝溶液係磷酸氫二鉀緩衝溶液。典型上，緩衝溶液之莫耳濃度係約1 M。

20 於一實施例，適當之酶溶液係水解酶，諸如，脂酶或蛋白酶。於一實施例，水解酶產生過量之化學式X之化合物

之(-)對映體。於一實施例，特別有用之水解酶係產生至少80%對映體過量之(-)對映體者。於另一實施例，特別有用之水解酶係產生至少85%對映體過量之(-)對映體者。於另一實施例，特別有用之水解酶係產生至少90%對映體過量之(-)對映體者。於另一實施例，特別有用之水解酶係產生至少95%對映體過量之(-)對映體者。於另一實施例，特別有用之水解酶係產生至少99%對映體過量之(-)對映體者。於一實施例，水解酶係Bacillus sp.蛋白酶溶液(Savinase®, Novozyme, Bagsvaerd, Denmark)。

10 於一實施例，水解酶產生呈外消旋混合物之化學式X之化合物。於另一實施例，水解酶產生過量之化學式X之化合物之(+)對映體。

於一實施例，化學式X之化合物之(-)對映體係較佳。化學式IV之化合物之(+)對映體可被隔離及移除。(+)對映體可於典型非質子性有機溶劑，於約100°C至約300°C範圍之溫度，藉由熱異構物化循環回收至外消旋混合物。

15 典型上，化學式IV之化合物之(+)對映體係與高沸點之非質子性溶劑、鹵化或經取代之芳香族或脂族溶劑。

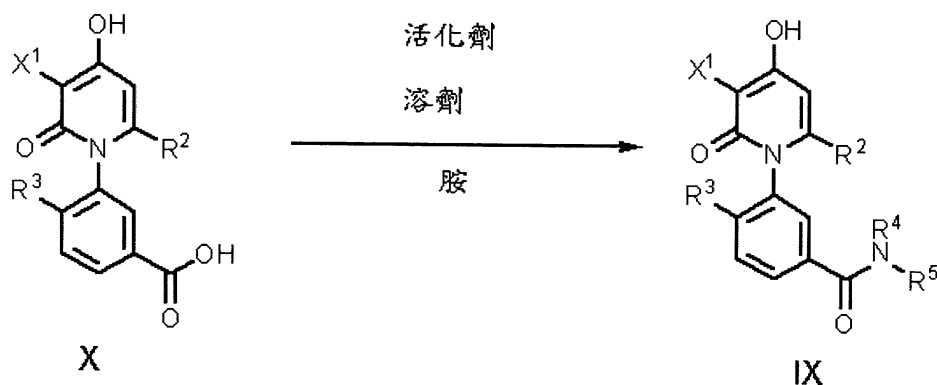
高沸點之非質子性溶劑、鹵化或經取代之芳香族或脂族溶劑可為氯苯、茴香醚、二噁烷、NMP、N,N-二甲基甲醯胺，或二甲基亞砷。

20 此方法典型上係於約0°C至約200°C之溫度實行。於一實施例，此溫度係約75°C至約150°C。於另一實施例，此溫度係約100°C至約140°C。

此方法典型上係實行約30小時至約200小時之時間。於一實施例，此段時間係約20小時至約100小時。於另一實施例，此段時間係約50小時至約75小時。

步驟3-醯胺化

- 5 於一實施例，本發明提供一種製備化學式IX之化合物之方法，包含使化學式X之化合物與適當之活化劑反應，然後，使形成之混合物與適當之一級或二級之胺接觸而產生化學式IX之化合物。



- 10 其中， X^1 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^2 係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基； R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且 R^4 係H，或 C_1 - C_6 烷基； R^5 係H、 C_1 - C_6 烷基，或芳基；或 R^4 、 R^5 ，及與其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基，或派嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、羥基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 二羥基烷基，或鹵素之基
- 15 取代。

於一實施例，化學式X及IX之化合物係(-)對映體。

典型上，化學式X之化合物係與活化劑於至少一溶劑存在中接觸，然後，形成之混合物與胺接觸。

- 20 此方法典型上係於約 0°C 至約 100°C 之溫度實行。於一

實施例，此溫度係約 10°C 至約 50°C 。於一實施例，此溫度係約 15°C 至約 30°C 。

此方法典型上係實行約0.1小時至約10小時之時間。於一實施例，此段時間係約0.5小時至約5小時。於另一實施例，此段時間係約1小時至約3小時。

於一實施例，活化劑係羰基二醯亞胺、二環己基碳二醯亞胺、亞硫醯氯、草醯氯、氧氯化磷、三氯化磷、五氯化磷、苯基三乙基銨三溴、吡啶溴、過溴化物、溴、二溴三苯基磷烷、溴化氯、N-溴乙內醯脲，或N-溴己內醯胺。

10 於一實施例，活化劑係羰基二咪唑、二環己基碳二醯亞胺、亞硫醯氯、草醯氯、氧氯化磷、三氯化磷，或五氯化磷。於一實施例，活化劑係草醯氯。於另一實施例，活化劑係羰基二咪唑。

溶劑係極性溶劑或非極性溶劑。極性溶劑之有用例子
15 包含二甲基甲醯胺、乙酸，及較低烷基羧酸。有用之非極性溶劑之例子包含二氯乙烷、四氫呋喃、二噁烷、甲基第三丁基醚、二乙基醚，及甲苯。於一實施例，此溶劑係，例如，二甲基甲醯胺、二氯乙烷、四氫呋喃、二噁烷、甲基第三丁基醚，或甲苯。於一實施例，此溶劑係二甲基甲
20 醯胺、二氯乙烷、四氫呋喃，或二噁烷。於另一實施例，此溶劑係二氯乙烷。於一實施例，此溶劑係二甲基甲醯胺。

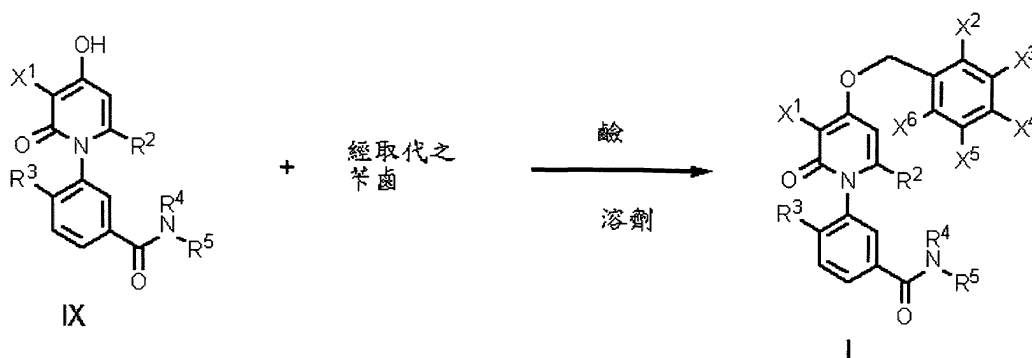
於一實施例，此胺係 HNR^4R^5 ，其中， R^4 係H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基；且 R^5 係H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基，或芳基；或 R^4 、 R^5 ，及與其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基，或

派嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、羥基、羥基C₁-C₄烷基、C₁-C₄二羥基烷基，或鹵素之基取代。於一實施例，R⁴係H。於一實施例，R⁵係C₁-C₆烷基。於一實施例，此胺係甲基胺。典型上，此胺係於添加前與溶劑混合。於一實施例，此溶劑係甲醇、乙醇、四氫呋喃，或水。於另一實施例，此溶劑係甲醇、四氫呋喃，或水。於一實施例，此溶劑係四氫呋喃。於一實施例，此胺係於四氫呋喃內之甲基胺溶液。

選擇性地，酸可用以操作此反應。於一實施例，此酸係有機或無機之酸。有用之酸之例子包含乙酸、檸檬酸、HCl，及硫酸。於一實施例，此酸係乙酸、檸檬酸、HCl，或硫酸。於一實施例，此酸係HCl、乙酸，或硫酸。於一實施例，此酸係HCl。

步驟4-苄基化

於一實施例，本發明提供一種用以製備化學式I之化合物之方法，包含使化學式IX之化合物與經取代之苄鹵反應。



其中，X¹、X²、X³、X⁴、X⁵及X⁶獨立地係H、鹵基，或C₁-C₆烷基；R²係、鹵基，或C₁-C₆烷基；R³係鹵基，或C₁-C₆烷基；且R⁴係H或C₁-C₆烷基；R⁵係H、C₁-C₆烷基，或芳基；或R⁴、

R^5 ，及與其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌啶基、吡咯烷基，或派嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、羥基、羥基 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 二羥基烷基，或鹵素之基取代。

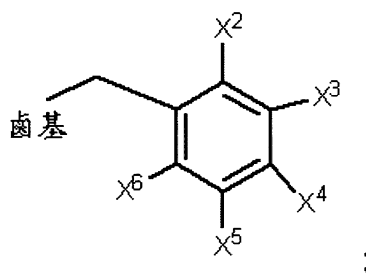
5 於一實施例，化學式IX及I之化合物係(-)對映體。

典型上，化學式IX之化合物係與經取代之苜鹵於鹼及至少一溶劑存在中接觸。

此方法典型上係於約 0°C 至約 200°C 之溫度實行。於一實施例，此溫度係約 25°C 至約 100°C 。於另一實施例，此溫度係約 50°C 至約 75°C 。

此方法典型上係實行約0.5小時至約20小時之時間。於一實施例，此段時間係約1小時至約10小時。於另一實施例，此段時間係約2小時至約4小時。

於一實施例，經取代之苜鹵係：



15

其中，鹵基係氯化物、溴化物，或碘化物；且 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基。於一實施例，鹵基取代之苜鹵係，例如，2,4-二氟苜溴、2,3-二氟苜溴、2,5-二氟苜溴、2,4-二氟苜氯、2,3-二氟苜氯，或2,5-二氟苜氯。

20 於另一實施例，鹵基取代之苜氯係2,4-二氟苜氯。於另一實施例，鹵基取代之苜鹵係2,4-二氟苜溴。

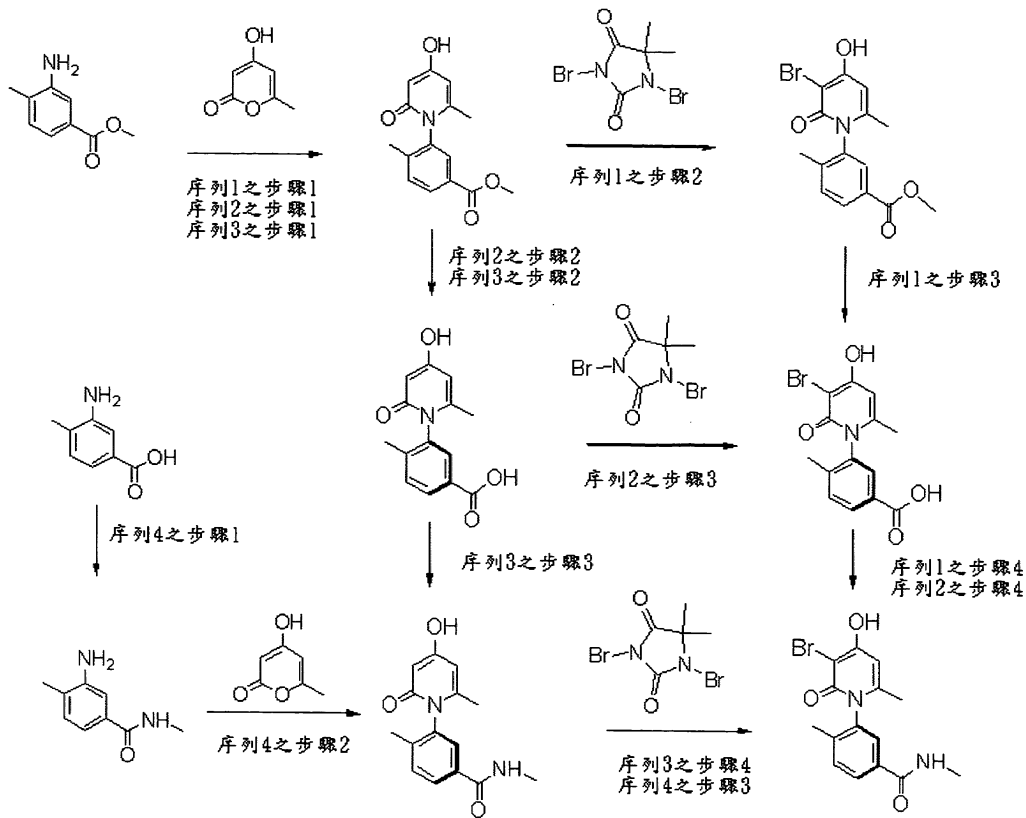
於一實施例，鹼係有機或無機之鹼。有用之無機鹼之例子包含第IA或IIA族之碳酸鹽、碳酸氫鹽，或烷氧化物，諸如，碳酸鉀、第三丁氧化鉀，及碳酸氫鈉。有用之有機鹼之例子包含三乙基胺(TEA)、二甲基胺基吡啶(DMAP)，及諸如N,N-二異丙基乙基胺之位阻胺。於一實施例，此鹼係碳酸鉀、第三丁氧化鉀，或碳酸氫鈉。於另一實施例，此鹼係碳酸鉀。

於一實施，溶劑係極性非質子性溶劑。於一實施例，此極性非質子性溶劑係，例如，N,N-二甲基甲醯胺(N,N-二甲基甲醯胺)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAC)或N-甲基吡咯烷酮(NMP)、1,3-二甲基咪唑烷酮(DMI)，或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-嘓啶酮(DMPU)。於另一實施例，極性非質子性溶劑係N,N-二甲基甲醯胺。於另一實施例，溶劑係N-甲基吡咯烷酮。

於一實施例，產物係藉由使用適當之溶劑及/或共溶劑系統研製或沈澱而純化。於一實施例，此溶劑係甲醇、1-丁醇、乙醇、乙酸乙酯，或2-丙醇。於一實施例，溶劑係甲醇、乙醇，或乙酸乙酯。於一實施例，溶劑係甲醇。

熟習此項技藝者會瞭解此等步驟之順序可以另外順序發生。流程6描述一些可能之順序。

流程 6



- 順序1：鹵化、水解、醯胺化。順序2：水解、鹵化、醯胺化。順序3：水解、醯胺化、鹵化。順序4：以3-胺基-4-甲基苯甲酸起始、醯胺化、鹵化。注意所有此等方式之最後步驟皆係苄基化步驟。

於一實施例，本發明提供新穎之中間產物。於一實施例，此化合物係選自

- 甲基 3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯；
- 10 (+)-甲基 3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯；
- 3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺；

3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸；

(-)-3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸；及

5 (-)-1-(5-(1H-咪唑-1-羰基)-2-甲基苯基)-3-溴-4-羥基-6-甲基吡啶-2(1H)-酮；

或其藥學可接受之鹽。

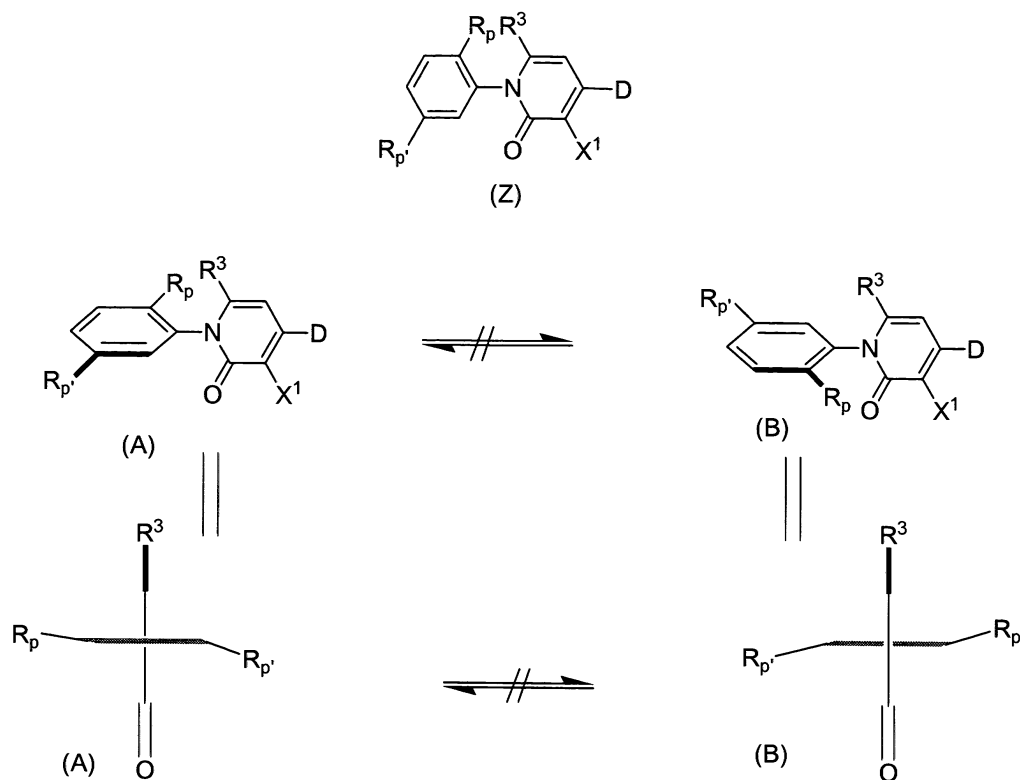
本發明之化合物可以自無機或有機之酸衍生之鹽之型式使用。依特別之化合物而定，此化合物之鹽可由於此鹽
10 之物理性質(諸如，於不同溫度及濕度時之促進的藥學安定性，或於水或油中之所欲溶解性)之一或多者而為有利。於某些例子，化合物之鹽亦可於此化合物之隔離、純化，及/或溶解作為助劑。

非毒性之藥學可接受之鹽不受限地包含無機酸(諸
15 如，氫氯酸、硫酸、磷酸、二磷酸、氫溴酸，及硝酸)之鹽，或有機酸(諸如，甲酸、檸檬酸、蘋果酸、馬來酸、福馬酸、酒石酸、琥珀酸、乙酸、乳酸、甲烷磺酸、對-甲苯磺酸、2-羥基乙基磺酸、水楊酸，及硬脂酸)之鹽。相似地，藥學可接受之陽離子不受限地包含鈉、鉀、鈣、鋰，及銨。熟
20 習此項技藝者會瞭解廣泛之各種不同之非毒性的藥學可接受之加成鹽。

本發明所述之化合物可以阻轉異構物(即，手性旋轉異構物)存在。此等化合物可為，例如，外消旋體、手性非外消旋體，或非對映體。於此等情況，單種對映體(即，光學

活性型式)可藉由非對稱合成或藉由外消旋體之解析而獲得。外消旋體之解析可藉由，例如，傳統方法(諸如，於解析試劑存在中之再結晶；使用，例如，手性HPLC管柱之色譜分析術；熱或動力解析；或以解析試劑衍化外消旋混合物而產生非對映體，經由色譜分析術或選擇性結晶化作用而分離非對映體，及移除解析劑而產生富對映體型式之原始化合物)而完成。任何上述程序可重複或結合以增加化合物之對映體純度。

本發明所述之化合物可以阻轉異構物(即，手性旋轉異構物)存在。本發明包含外消旋及解析之阻轉異構物。下列例示一般係顯示可以阻轉異構物存在之化合物(Z)，與其二可能之阻轉異構物(A)及(B)。此例示亦顯示費歇爾(Fischer)投射式之阻轉異構物(A)及(B)之每一者。於此例示， R^3 及 X^1 載負如化學式I所示之相同定義， R_p 係 R^2 定義內之取代基， R_p 係 $CONR^4R^5$ 定義內之取代基，且D代表經取代。苄氧基。



當富對映體時，一對映體係以比另一者更大之量存在，且豐富程度可以對映體過量("ee")之表示定義，其係定義為 $100(2x-1)$ ，其中， x 係對映體混合物內之主要對映體之莫耳分率(例如，20%之ee係相對應於60:40比例之對映體)。

詳細實施例

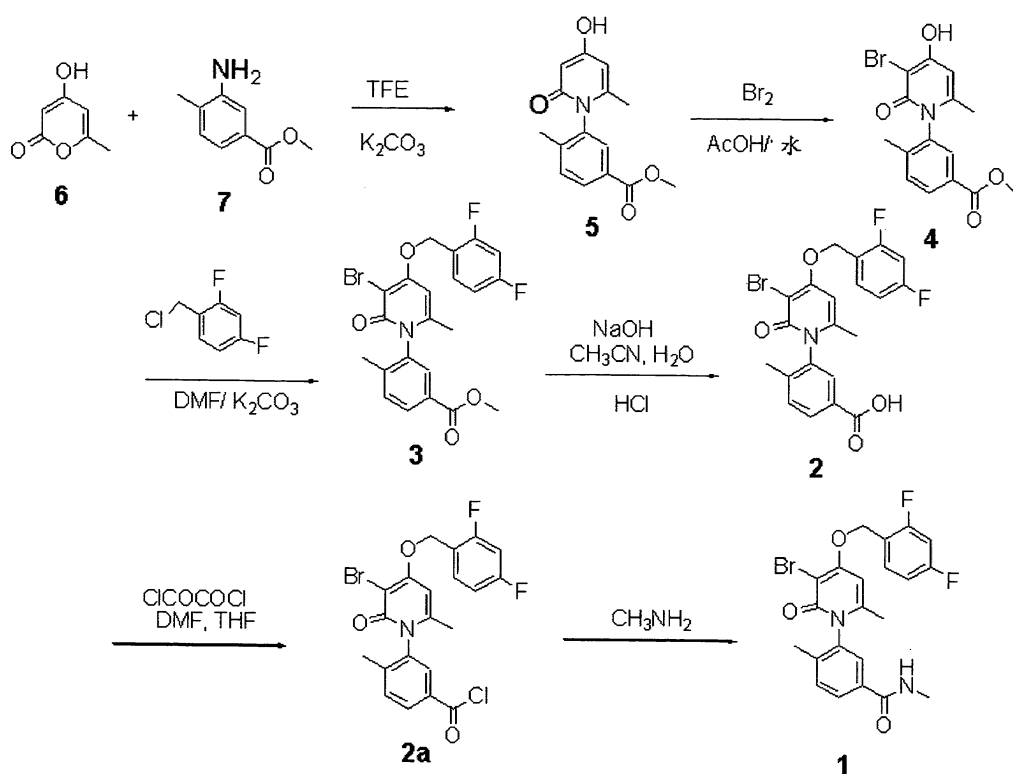
下列實施例僅係例示，而非以任何方式限制此揭露內容之其餘者。

10

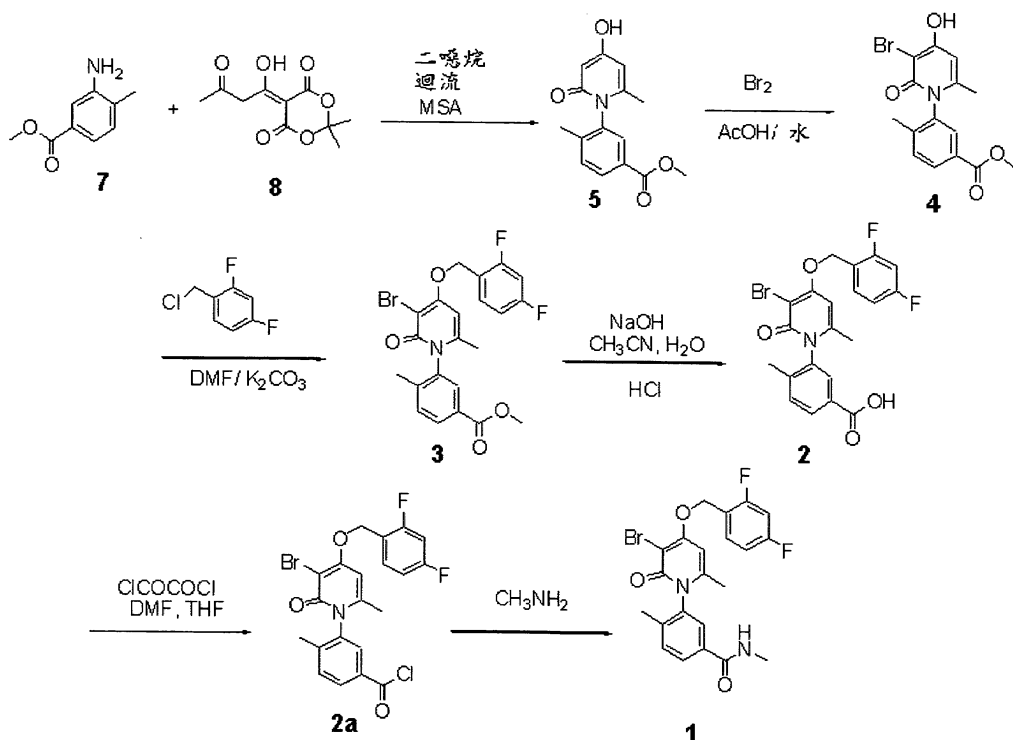
實施例1

流程7及8描述實施例1中所述之全部合成。

流程 7



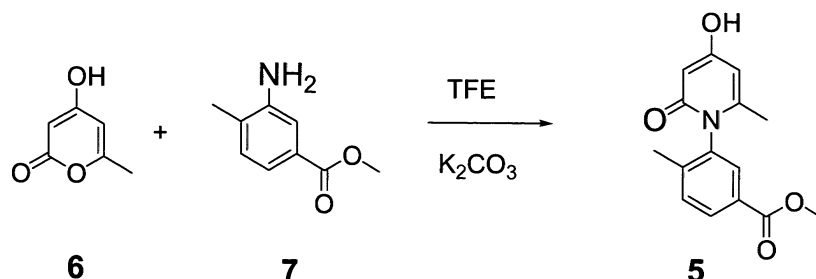
流程 8



製備 (-)-3-[3-溴-4-[(2,4-二氟苄基)氧]-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基]-N,4-二甲基苯甲醯胺 (1) 之外消旋方法係

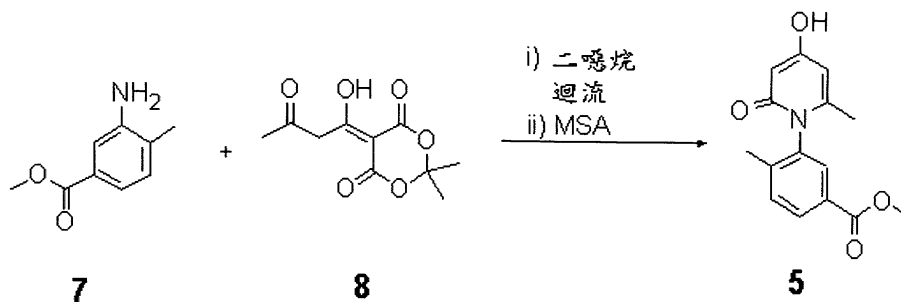
如下所述：

使用吡酮6合成甲基3-(4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(5)



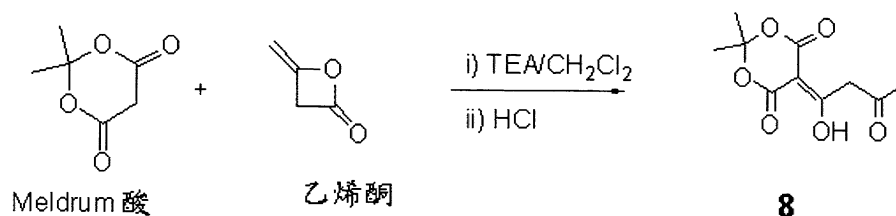
- 5 4-羥基-6-甲基吡喃酮(6)(1.18公斤，9.34莫耳)、甲基-3-胺基-4-甲基苯甲酸酯(7)(1.0公斤，6.21莫耳)、催化之 K_2CO_3 (102克，0.74莫耳)，及2公升之三氟乙醇被混合，及於氮氣下加熱至80-87 °C持續22小時。反應完全後，混合物冷卻至65 °C，且添加11.3公升之乙酸乙酯，且溶液逐漸冷
- 10 卻至5 -10°C。產物被收集，以2公升之乙酸乙酯清洗產生約55%隔離產率之甲基3-(4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯。

- 另外，甲基3-(4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(5)可如下所示般使用5-(1-羥基-3-氧代亞丁基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(8)而製備：
- 15



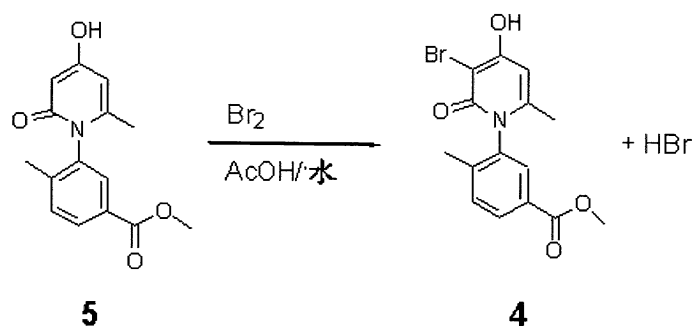
於二噁烷(20毫升)內之甲基3-胺基-4-甲基苯甲酸

- (7)(2.0克，12.1毫莫耳)及5-(1-羥基-3-氧代亞丁基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(8)(3.86克，16.94毫莫耳，1.4當量)之混合物迴流加熱5分鐘，且冷卻至50 °C。然後，混合物以1.16克之甲烷-磺酸處理，且迴流加熱5分鐘。液相色譜
- 5 分析術指示反應(環化)基本上係完全。此混合物被倒入60毫升之碎冰水內，且攪拌1.5小時。沈澱物被過濾，以水清洗，且以空氣乾燥而產生2.47克(75%產率)之產物。



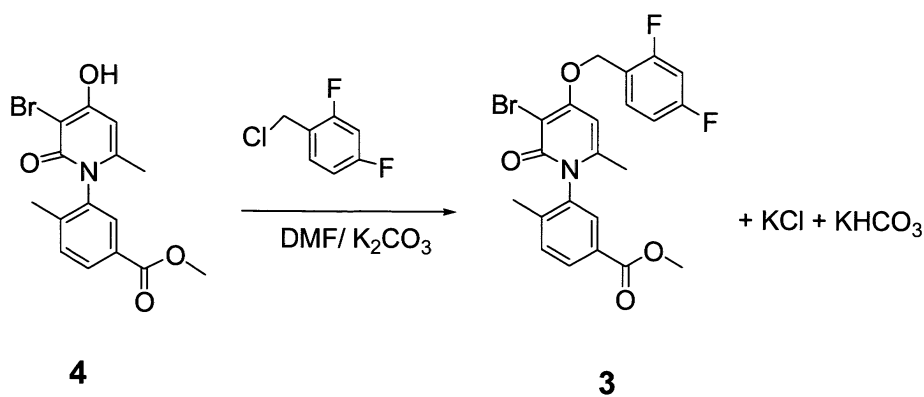
- 上述程序係於Kang, J; Kim, Y; Park, M; Lee, C.;Kim, W. Synthetic Communications (1984), 14(3), 265-9之文獻中
- 10 所述程序之改良。基本上，Meldrum酸與乙烯酮係於TEA存在中於20-25 °C時於二氯甲烷中反應2小時，產生80%之5-(1-羥基-3-氧代亞丁基)-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4,6-二酮(8)。

- 15 甲基3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(4)之合成



於6.4公升乙酸/1.6公升水內之甲基3-(4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(5)(1.6公斤，5.85莫耳)之懸浮液冷卻至15 °C。於1.6公升乙酸內之973克溴之溶液被製備，且經由滴液漏斗緩慢添加至此反應。添加溴期間，混合物變均勻，其後形成白色沈澱物。添加完全後，混合物另外攪拌15分鐘。混合物以16公升之水稀釋，且產物被過濾，且以12公升之水及其後以9.6公升之冷乙腈(0-5 °C)清洗。固體被乾燥產生1.85公斤(90%)之產物。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.15 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1, 1H), 11.6 (bs, 1H)。對C₁₅H₁₄BrNO₄之計算分析：C, 51.16; H, 4.01; N, 3.98。發現：C, 50.83; H, 4.02; N, 4.00。

甲基3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(3)之合成

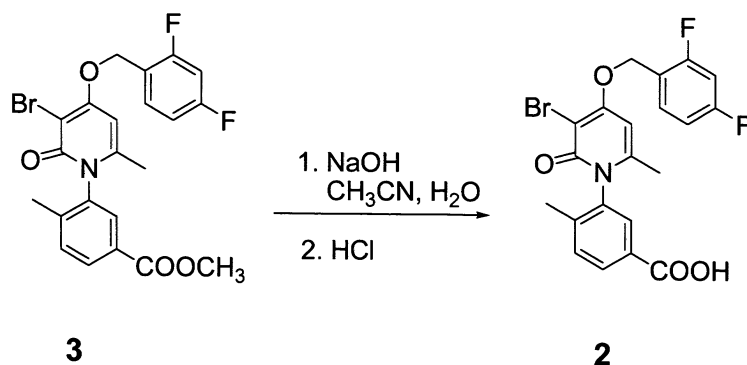


15

甲基3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(4)(1.9公斤，5.4莫耳)、N,N-二甲基甲醯胺(4.8公升)，及粉末狀之K₂CO₃(1.1公斤，8.1莫耳)混合在一起，且於氮氣下加熱至55 °C。2,4-二氟苄氣(964克，

5.9莫耳)以使溫度維持低於65°C之速率添加。添加後，混合物於65 °C加熱3.5小時。3小時後，反應完全，且反應混合物冷卻至20-25 °C，且添加19公升之水。固體被過濾，且以15公升之水清洗。然後，粗製之產物藉由於迴流之甲醇(4公升)內研製而純化。混合物被冷卻，且固體被過濾而產生2.32公斤(90%)之產物。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.90 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 5.25 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 6.88 (dt, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6 Hz, 1H), 7.59 (q, J = 4.8 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.02 (d, J = 6 Hz, 1H)。對C₂₂H₁₈BrF₂NO₄之計算分析：C, 55.25; H, 3.79; N, 2.93。發現：C, 55.34; H, 3.83; N, 3.14。

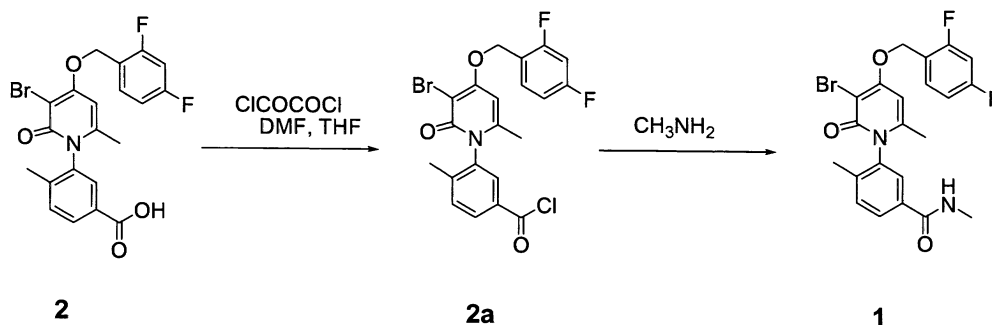
製備 3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸(2)



15 甲基3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(3)(3.4公斤，7.1莫耳)、2.5M NaOH(3.1公升，7.8莫耳)、CH₃CN(12公升)，及8.6公升之水混合在一起，且於氮氣下加熱至60 °C。一旦混合物變均勻，混合物另外攪拌1小時。反應混合物冷卻至20°C，然後，
20 以865毫升之濃HCl以使溫度維持低於25°C之速率處理。於

HCl添加完全後，混合物另外攪拌1小時。產物被過濾，且以12公升之CH₃CN清洗，乾燥產生2.87公斤(87%)之加成物。¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.87 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 2.2, 8.6 Hz, 1H), 6.7 (s, 1H), 5.4 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 3H) (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。ES-HRMS m/z 464.0275 (對C₂₁H₁₇BrF₂NO₄計算之M+H需要464.0304)。對C₂₁H₁₆BrF₂NO₄計算之分析：C, 54.33; H, 3.47; N, 3.02。發現：C, 54.40; H, 3.42; N, 3.17。

製備(-)-3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,N-4-二甲基苯甲醯胺 (1)



3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸(2)(1.4公斤，3.0莫耳)懸浮於具28毫升之N,N-二甲基甲醯胺之7公斤之四氫呋喃內，且冷卻至5°C。草醯氯(368毫升，4.22莫耳)係以使溫度維持低於10°C之速率添加至反應器，且氣體之釋放係受控制。草醯氯添加後，反應混合物加溫至室溫。反應於混合物變均勻時完全。反應混合物被排至分離容器內且保留。40%之甲基

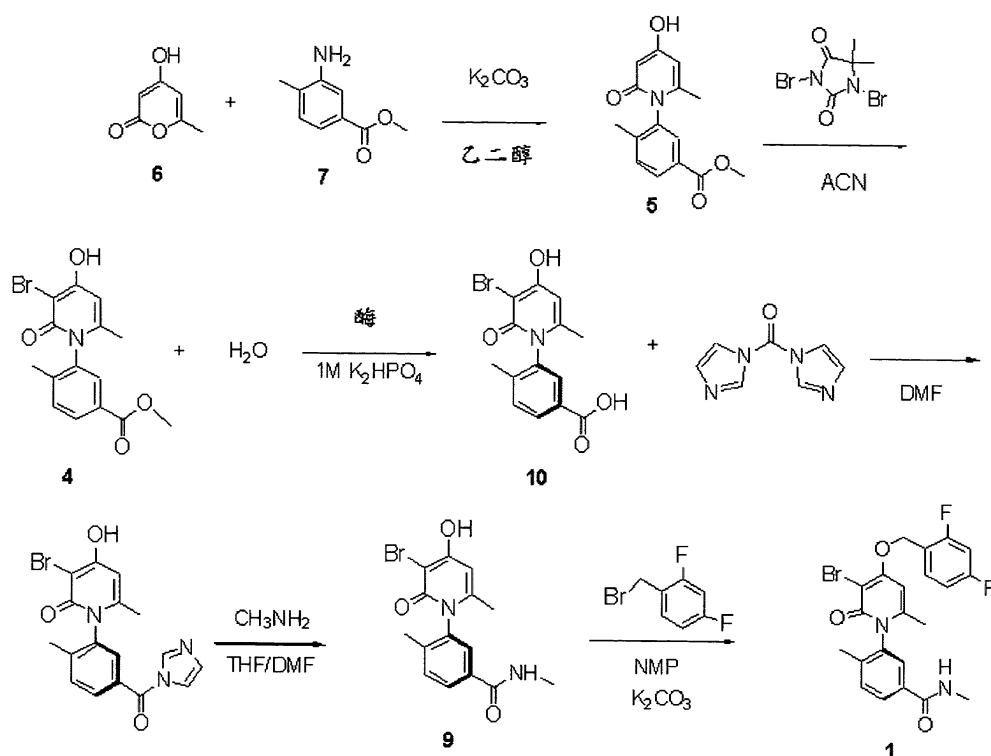
胺(4.4公升，50.3莫耳)及2.6公升之水添加至反應器，且冷卻至低於5°C。然後，反應混合物以使溫度維持低於15°C之速率添加至冷卻之甲基胺溶液。一旦添加完全時，混合物加溫至室溫，且另外攪拌30分鐘。12.6公升之水添加至混合物，且攪拌另外持續1小時。產物被過濾，且以10公升之水清洗產生1.25公斤(90%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.95 (bs, 1H), 7.88 (dd, J = 1.2, 5.7 Hz, 1H), 7.68 (q, J = 5.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.36(bs, 1H), 7.29 (dt, J = 1.8, 7.8Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 1.8, 76.0 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。對 C₂₁H₁₇BrF₂N₂O₃ + 0.66 EtOH + 0.1 H₂O計算之分析：C, 54.11; H, 4.30; N, 5.65。發現：C, 54.03; H, 4.59; N, 5.79。

然後，產生之外消旋產物3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺 (1) 使用手性靜止相(諸如，Chiralcel OJ™或Chiralpak® AD™ (Daicel Chemical Industries, Japan)且以甲醇或乙醇作為移動相進行色譜分析術，而隔離相對應之(-)-3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺(1)。

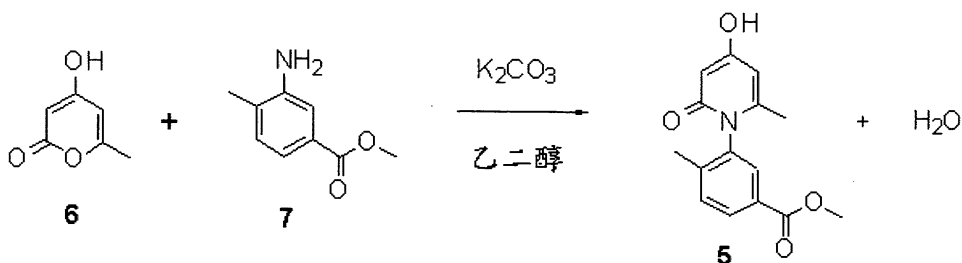
實施例2

流程9描述實施例2中所述之整體合成方式。

流程 9



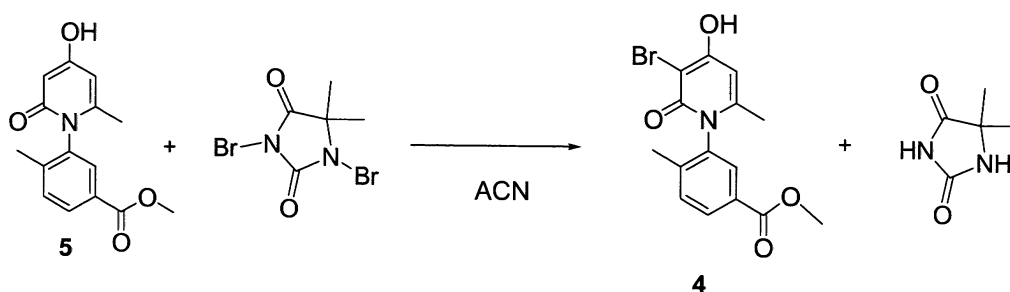
外消旋3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺之方法發展後，直接製備(-)-3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺之方法已被發展出，且係描述如下：

步驟1

4-羥基-6-甲基吡喃酮(6)(6.71公斤，53.2莫耳)、甲基-3-胺基-4-甲基苯甲酸酯(7)(4.50公斤，27.2莫耳)、催化量 K_2CO_3 (0.54公斤，3.91莫耳)、乙腈(6.14公升)，及乙二醇(6.14

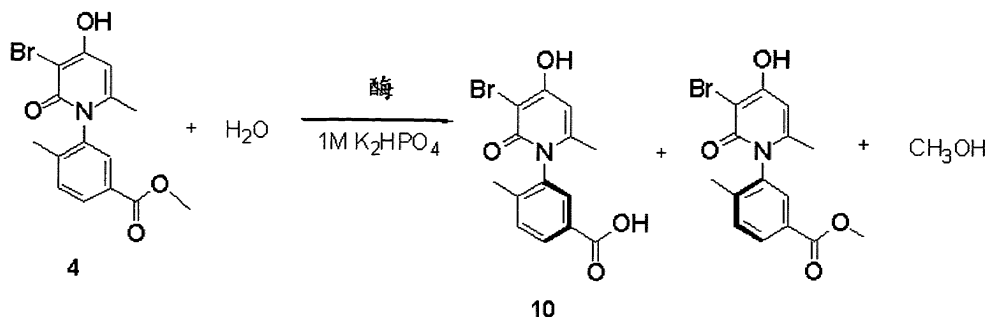
公升)於氮氣下混合，且乙腈藉由真空蒸餾而移除。反應於65°C攪拌18-24小時。反應後，混合物冷卻至25°C。1:1之乙腈/水之溶液(每一者6.14公升)添加至混合物。混合物攪拌90分鐘，且冷卻至0°C。產物被收集，且以1:1之乙腈/水之溶液(每一者3.4公升)清洗及乾燥，而產生60%隔離產率之甲基3-(4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(5)。

步驟2



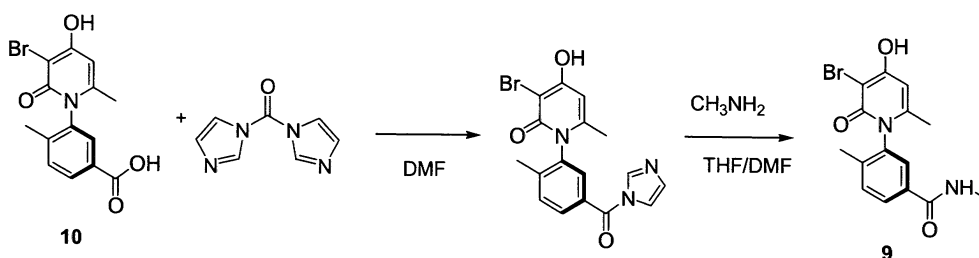
10 於乙腈(11.5公升)內之1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲(1.375公斤, 4.81莫耳)之溶液添加至於乙腈(4.8公升)內之甲基3-(4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(5)(2.50公斤, 9.15莫耳)之溶液。溶液係以使溫度維持少於-10 °C之速率添加持續90至180分鐘。一部份之乙腈(約6
15 公升)係於反應完全後經由蒸餾移除。產物藉由添加水(7.9公升)而沈澱，及過濾而產生2.90公斤(90%)之甲基3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(4)。

步驟3



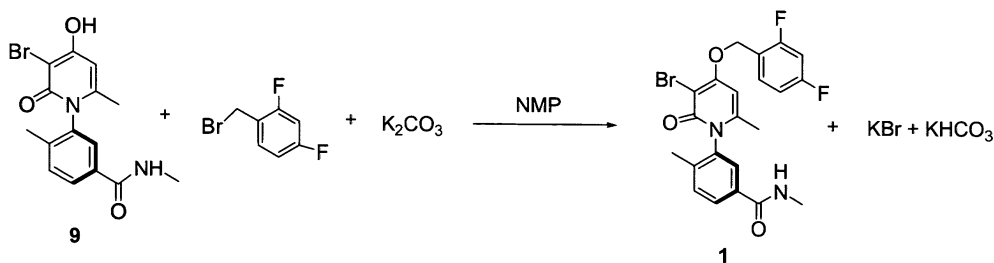
(+/-) 甲基 3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯(4)(1公斤, 2.84莫耳)與1M之磷酸氫二鉀緩衝溶液(磷酸氫二鉀(3.05公斤, 17.5莫耳)及水(16.4公升))混合, 且加溫至25°C。溶液之pH以10% NaOH溶液(約4.2公升)調整至9.1, 其後, 添加 Savinase® 酶(Novozyme, Bagsvaerd, Denmark), 且加溫至30°C。攪拌約40-45小時後, 溶液之pH使用6N HCl(2.3公升)調整至6.0, 且攪拌30分鐘。形成之沈澱物係甲基(+)-3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸酯之未反應之對映體(423克), 其藉由過濾而隔離, 且以水清洗。水性過濾物以5.0公升之二氯甲烷清洗。然後, 進一步以2.1公升之6N HCl酸化之pH 3.6, 且藉由過濾隔離富光學之(-)-3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-甲基苯甲酸(10)。1.3公斤(理論值之80%)之產物於乾燥後獲得。

步驟4



(-)-3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-4-
 5 甲基苯甲酸(10)(1.50公斤, 4.44莫耳)、1,1'-羰基二咪唑(1.08
 公斤, 6.66莫耳), 及N,N-二甲基甲醯胺(3毫升)於周圍溫
 度時混合在一起。一旦活化反應被視為完全時, 於四氫呋
 喃內之2 M 甲基胺溶液(5.5公升, 11.1莫耳)係以使溫度維
 10 持低於30°C之速率添加。混合物於反應達完全時變均勻。1
 N氫氯酸溶液(15.4公斤)添加以使pH達3或更少。此酸化作
 用使產物沈澱。產物被過濾, 以水清洗, 且於60°C真空乾
 燥隔夜, 產生 (-)-3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基
 -1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺(9)(1.56公斤, 4.44莫耳,
 97%純度)。

步驟5



3-(3-溴-4-羥基-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-
 15 二甲基苯甲醯胺(9)(1公斤, 2.85莫耳)、碳酸鉀(0.43公斤,
 3.11莫耳)、1-甲基-2-吡咯烷酮(4.0公升), 及2,4-二氟苄溴
 (0.71公斤, 3.42莫耳)混合在一起, 且於30°C加熱2小時。
 反應混合物於30至60分鐘期間以水(12.5公升)稀釋, 然後,
 攪拌30至60分鐘。產物被過濾, 且以水清洗。獲得
 20 (-)-3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基
 -1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺(1)(1.36公斤, 95%純度, 大

於99% ee)。

然後，產物被純化。(–)-3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-
甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺(1)(4.0
5 公斤，8.4莫耳)及甲醇(13公斤)混合在一起，且使其達
60°C，並且攪拌1小時。產物被過濾，且以周圍溫度之甲醇
(3.0公升)清洗而產生(–)-3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基
-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺(1)(2.9公
斤，6.1莫耳，98.4%純度)。

上述之實施例之說明僅意欲對熟習此項技藝之其它者
10 闡釋本發明、其原理，及其實際應用，以使熟習此項技藝
之其它者可以其最適於特定使用之要求之數種型式採用及
應用本發明。因此，本發明係不限於上述實施例，且可以
各種不同方式改良。

【圖式簡單說明】

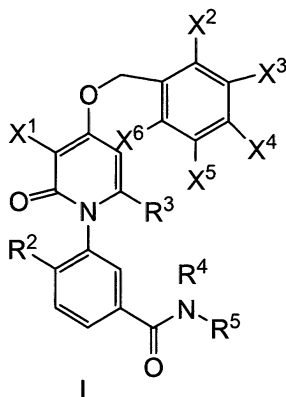
15 (無)

【主要元件符號說明】

(無)

五、中文發明摘要：

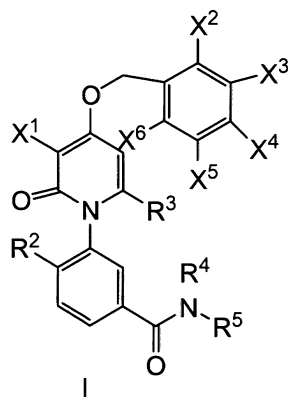
本發明一般係有關於用於製備化學式I之化合物之方法：



其中， R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 係如說明書中所定義。

六、英文發明摘要：

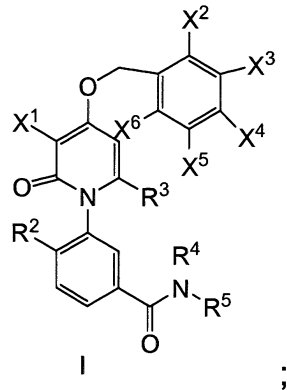
This invention is directed generally to processes for the preparation of compounds of Formula I:



wherein R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , X^6 are as defined in the specification.

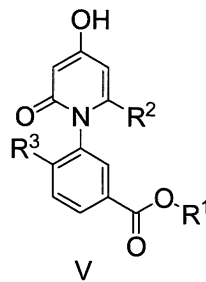
十、申請專利範圍：

1. 一種用於製備化學式I之化合物之方法，

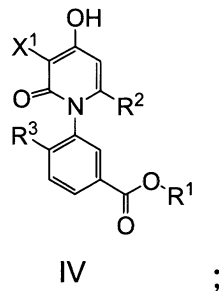


包含步驟：

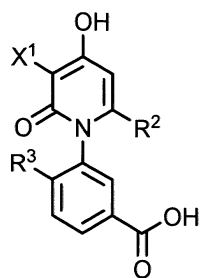
5 a)於至少一溶劑存在中，使化學式V之化合物：



與鹵化劑接觸而產生化學式IV之化合物：

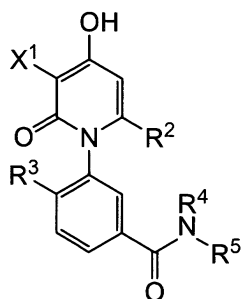


10 b)於緩衝溶液存在中，使化學式IV之化合物與水解酶接觸而產生化學式X之化合物：



X ;

c)於至少一溶劑存在中，使化學式X之化合物與活化劑接觸，然後，使形成之混合物與胺接觸而產生化學式IX之化合物：



IX ; 及

5

d)於鹼及至少一溶劑存在中，使化學式IX之化合物與經取代之苄鹵接觸而產生化學式I之化合物；

其中

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或 C_1 - C_6

10

烷基；

R^1 係 C_1 - C_6 烷基，或芳基；

R^2 係、鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；

R^3 係鹵基，或 C_1 - C_6 烷基；且

R^4 係H或 C_1 - C_6 烷基；

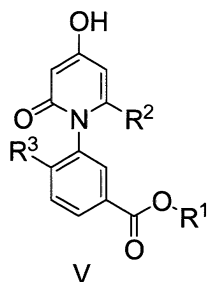
15

R^5 係H、 C_1 - C_6 烷基，或芳基；或

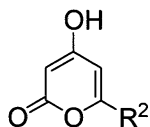
R^4 、 R^5 ，及與其等附接之氮形成嗎啉基、噻嗎啉基、哌

啉基、吡咯烷基，或派嗪基環，其選擇性地以1或2個獨立地係C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、羥基、羥基C₁-C₄烷基、C₁-C₄二羥基烷基，或鹵素之基取代。

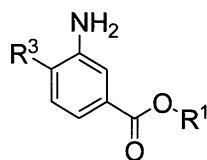
2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，該化學式V之化合物之製備：



包含於至少一溶劑及鹼存在中，使化學式VI之化合物：



與化學式VII之化合物接觸：



10

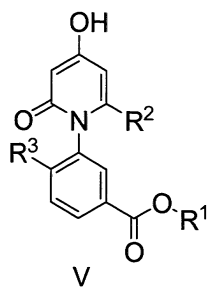
其中，

R¹係C₁-C₆烷基，或芳基；

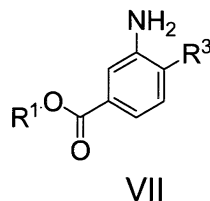
R²係H、鹵基，或C₁-C₆烷基；且

R³係鹵基，或C₁-C₆烷基。

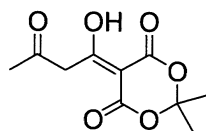
- 15 3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，該化學式V之化合物之製備：



包含於至少一溶劑及酸存在中，使化學式VII之化合物：



與化學式VIII之化合物接觸：



5

其中，

R¹係C₁-C₆烷基，或芳基；

R²係H、鹵基，或C₁-C₆烷基；且

R³係鹵基，或C₁-C₆烷基。

- 10 4. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，該化學式I之化合物係(-)-3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺，或其藥學可接受鹽。
5. 如申請專利範圍第4項之方法，其中，(-)-3-(4-(2,4-二氟苄氧基)-3-溴-6-甲基-2-側氧吡啶基-1(2H)-基)-N,4-二甲基苯甲醯胺係以80%之對映體過量存在。
- 15 6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，步驟a之該鹵化劑係苯基三乙基銨三溴、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、

N-溴琥珀醯亞胺、吡啶溴、過溴化物、溴、二溴三苯基磷烷、溴化氯、N-溴乙內醯脲、N-溴己內醯胺、N-氯琥珀醯亞胺、次氯酸鈉、氯、硫醯氯、溴化銅、五氯化磷，或次氯酸第三丁酯。

- 5 7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，步驟a之該溶劑係乙腈、乙酸，或含有諸如水、較低烷基醇，或二噁烷之共溶劑之乙酸。
8. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，步驟b之該水解酶係脂酶或蛋白酶。
- 10 9. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，於步驟b之該緩衝溶液係磷酸氫二鉀緩衝溶液或無機碳酸氫鹽緩衝溶液。
10. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，於步驟c之該活化劑係1,1'-羰基二咪唑、亞硫醯氯、草醯氯、氧氯化磷、三氯化磷、五氯化磷、苯基三乙基銨三溴、吡啶溴、過
15 溴化物、溴、二溴三苯基磷烷、溴化氯、N-溴乙內醯脲，或N-溴己內醯胺。
11. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，於步驟c之該溶劑係二甲基甲醯胺、二氯乙烷、四氫呋喃、二噁烷、甲基第三丁基醚，或甲苯。
- 20 12. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，於步驟c之該胺係 HNR^4R^5 ，其中， R^4 係H，且 R^5 係 C_1 - C_6 烷基。
13. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，於步驟d之該經取代之苯鹵係：

其中，

鹵基係氯化物、溴化物，或碘化物；且

5 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 及 X^6 獨立地係H、鹵基，或C₁-C₆烷基。

14. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，於步驟d之該溶劑係N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯烷酮、1,3-二甲基咪唑烷酮，或1,3-二甲基-3,4,5,6-四氫-2(1H)-吡咯烷酮。

10 15. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，於步驟d之該鹼係碳酸鉀、第三丁氧化鉀、碳酸氫鈉、三乙基胺、二甲基胺基吡啶，或N,N-二異丙基乙基胺。

16. 如申請專利範圍第1項之方法，其中，該溶劑係二氯苯、二甲苯、二苯基醚、乙二醇，或三氟乙醇。

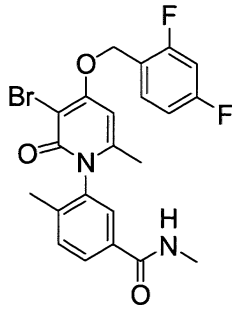
15 17. 如申請專利範圍第2項之方法，其中，該鹼係碳酸鉀、第三丁氧化鉀、碳酸氫鈉、N,N-二異丙基乙基胺、三乙基胺，或二甲基胺基吡啶。

18. 如申請專利範圍第3項之方法，其中，溶劑係二噁烷、四氫呋喃、甲基第三丁基醚、二乙基醚、乙酸，或較低烷基羧酸、二氯甲烷，或二甲基甲醯胺。

20

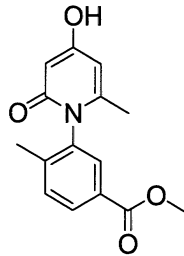
19. 如申請專利範圍第3項之方法，其中，該酸係磺酸。

20. 一種用於製備具有下列結構之化學式I之化合物之方法，

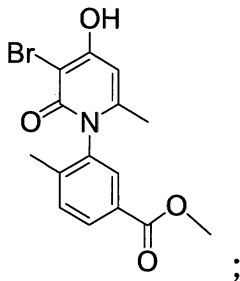


包含步驟：

a)於乙腈存在中，使具有下列結構之化學式V之化合物：

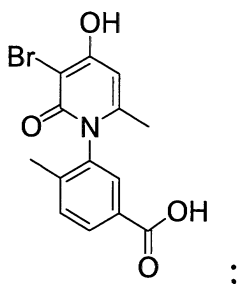


5 與1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲接觸而產生具有下列結構之化學式IV之化合物：

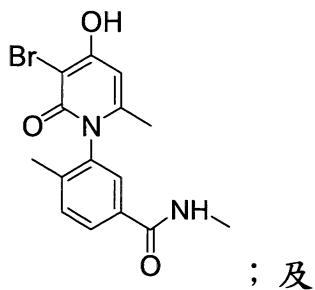


b)於磷酸鉀緩衝溶液存在中，使化學式IV之化合物與 *Bacillus* sp.接觸而產生具有下列結構之化學式X之化合物：

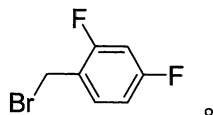
10



c)於二甲基甲醯胺存在中，使化學式X之化合物與1,1'-羰基二咪唑接觸，然後，於四氫呋喃內使形成之混合物與NH₂CH₃接觸而產生具有下列結構之化學式IX之化合物：



d)於碳酸鉀及N-甲基吡咯烷酮存在中，使化學式IX之化合物與具有下列結構之化合物



七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：