(19)国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 113767089 B
(45)授权公告日 2024.06.11

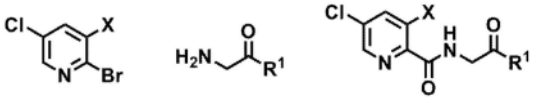
(21)申请号 202080031146.6
(22)申请日 2020.03.05
(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 113767089 A
(43)申请公布日 2021.12.07
(30)优先权数据
2019-086759 2019.04.26 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2021.10.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2020/009453 2020.03.05
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2020/217733 JA 2020.10.29
(73)专利权人 株式会社钟化
地址 日本大阪府
(72)发明人 町田康士 安河内宏昭 西山章
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 沈雪
(51)Int.Cl.
C07D 213/81(2006.01)
(56)对比文件
CN 101506149 A,2009.08.12
CN 103717575 A,2014.04.09
CN 105837502 A,2016.08.10
CN 1107144 A,1995.08.23
WO 2011143419 A1,2011.11.17
Bo Qu,等.Palladium-catalyzed aminocarbonylation of heteroaryl halides using di-tert-butylphosphinoferrocene.《Tetrahedron Letters》.2009,第50卷6126-6129.
审查员 史娇阳
权利要求书2页 说明书20页 附图1页

(54)发明名称

伐度司他中间体的制造方法

(57)摘要

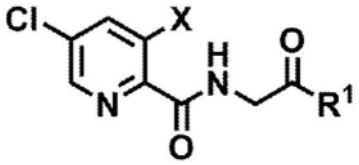
本发明的目的在于提供高原子转化效率、且为清洁反应的制造伐度司他中间体的方法。下述式(3)表示的伐度司他第1中间体的制造方法包括:在一氧化碳存在下使下述式(1)表示的化合物与下述式(2)表示的甘氨酸、甘氨酸衍生物或它们的盐进行反应。



(1) (2) (3)

CN 113767089 B

1.一种伐度司他第1中间体的制造方法,所述伐度司他第1中间体以下述式(3)表示,

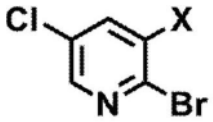


(3)

式(3)中,R^1及X与下述式(1)及式(2)中的R^1及X相同,

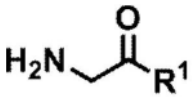
该方法包括:

在一氧化碳、金属催化剂以及碱的存在下,于表压0.1MPa以上的加压条件下使下述式(1)表示的化合物与下述式(2)表示的甘氨酸、甘氨酸衍生物或它们的盐在流动反应器中进行反应,所述金属催化剂为Pd催化剂,所述碱为含氮有机化合物,



(1)

式(1)中,X表示氯原子、羟基、或OP^1,P^1表示氧保护基团,



(2)

式(2)中,R^1表示羟基、OR^2、或NR^3R^4,R^2、R^3、R^4各自独立地表示任选具有取代基的碳原子数1~20的烷基、任选具有取代基的碳原子数6~20的芳基、或任选具有取代基的碳原子数7~20的芳烷基,另外,R^3和R^4任选一起形成环。

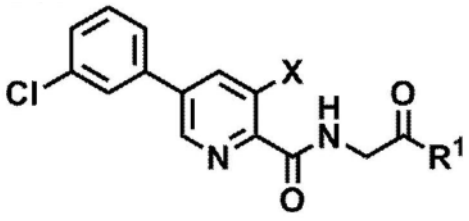
2.根据权利要求1所述的伐度司他第1中间体的制造方法,其中,

在60℃以上实施所述流动反应器中进行的反应。

3.根据权利要求1所述的伐度司他第1中间体的制造方法,其中,

在所述流动反应器中进行的反应中,相对于以所述式(1)表示的化合物1摩尔,所述金属催化剂的用量为0.05摩尔以下。

4.一种伐度司他第2中间体的制造方法,所述伐度司他第2中间体以下述式(4)表示,



(4)

式(4)中,R^1、X与上述相同,

该方法包括:

通过权利要求1~3中任一项所述的制造方法制造以所述式(3)表示的伐度司他第1中间体,不对包含得到的该伐度司他第1中间体的反应液进行后处理而继续使其与3-氯苯硼

酸反应。

伐度司他中间体的制造方法

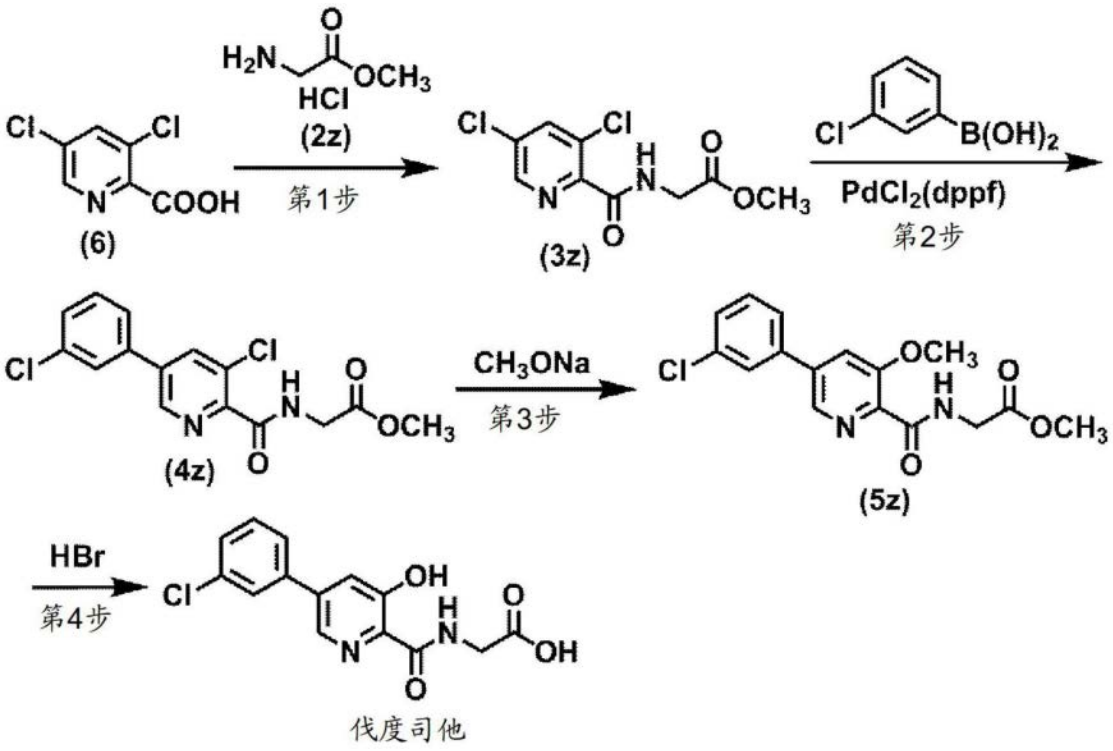
技术领域

[0001] 本发明涉及伐度司他中间体的制造方法。

背景技术

[0002] 伐度司他(Vadadustat)是慢性肾病所伴随的贫血(肾性贫血)的口服治疗药,是期待应用于现有注射剂(红细胞造血刺激因子制剂)难以起效的患者的下一代口服治疗药(专利文献1、2)。但是,在专利文献1、2中公开的伐度司他的制造方法中,需要多步的反应工序(5～7步),操作烦杂,总收率低至9～56%。

[0003] 在专利文献3中公开的经由下述工序的伐度司他的制造方法中表明,通过将反应起始原料设为3,5-二氯-2-吡啶甲酸和甘氨酸甲酯盐酸盐,可以使反应工序数减少至4步,总收率也提高至57～63%。

[0004] 

[0005] 现有技术文献

[0006] 专利文献

[0007] 专利文献1:日本特表2009-541486号公报

[0008] 专利文献2:日本特表2014-522409号公报

[0009] 专利文献3:中国专利申请公开第105837502号说明书

发明内容

[0010] 发明要解决的课题

[0011] 但是,对于专利文献3中公开的伐度司他的制造方法而言,在合成N-(3,5-二氯吡

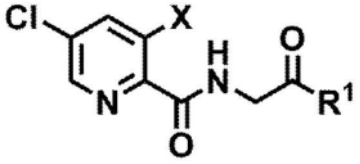
啶-2-羰基)甘氨酸甲酯(3z)的第1工序中,使用N,N'-羰基二咪唑等缩合剂使3,5-二氯-2-吡啶甲酸(6)与甘氨酸甲酯盐酸盐(2z)发生缩合反应,原子转化效率低,不是清洁反应。另外,在进入第2工序的反应之前,需要从第1工序的反应液中萃取并浓缩N-(3,5-二氯吡啶-2-羰基)甘氨酸甲酯(3z)的后处理。

[0012] 本发明的目的在于提供原子转化效率高且为清洁反应的制造伐度司他中间体的方法。

[0013] 解决课题的方法

[0014] 解决了上述课题的的本发明如下所述。

[0015] [1]一种伐度司他第1中间体的制造方法,所述伐度司他第1中间体以下述式(3)表示,

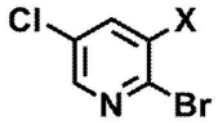
[0016] 

(3)

[0017] 式(3)中,R^1及X与下述式(1)及式(2)中的R^1及X相同,

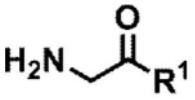
[0018] 该方法包括:

[0019] 在一氧化碳存在下使下述式(1)表示的化合物与下述式(2)表示的甘氨酸、甘氨酸衍生物或它们的盐进行反应,

[0020] 

(1)

[0021] 式(1)中,X表示氯原子、羟基、或OP^1,P^1表示氧保护基团,

[0022] 

(2)

[0023] 式(2)中,R^1表示羟基、OR^2、或NR^3R^4,R^2、R^3、R^4各自独立地表示任选具有取代基的碳原子数1~20的烷基、任选具有取代基的碳原子数6~20的芳基、或任选具有取代基的碳原子数7~20的芳烷基,另外,R^3和R^4任选一起形成环。

[0024] [2]根据[1]所述的伐度司他第1中间体的制造方法,其中,在金属催化剂存在下实施所述式(1)表示的化合物与所述式(2)表示的甘氨酸、甘氨酸衍生物或它们的盐的反应。

[0025] [3]根据[2]所述的伐度司他第1中间体的制造方法,其中,所述金属催化剂为含Pd的催化剂。

[0026] [4]根据[1]~[3]中任一项所述的伐度司他第1中间体的制造方法,其中,在流动反应器中实施所述式(1)表示的化合物与所述式(2)表示的甘氨酸、甘氨酸衍生物或它们的盐的反应。

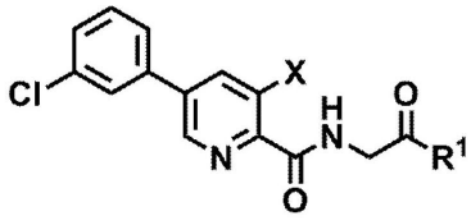
[0027] [5]根据[4]所述的伐度司他第1中间体的制造方法,其中,在60℃以上实施所述流

动反应器中进行的反应。

[0028] [6]根据[4]或[5]所述的伐度司他第1中间体的制造方法,其中,在表压0.1MPa以上的加压条件下实施所述流动反应器中进行的反应。

[0029] [7]根据[4]~[6]中任一项所述的伐度司他第1中间体的制造方法,其中,在所述流动反应器中进行的反应中,相对于以所述式(1)表示的化合物1摩尔,所述金属催化剂的用量为0.05摩尔以下。

[0030] [8]一种伐度司他第2中间体的制造方法,所述伐度司他第2中间体以下述式(4)表示,

[0031] 

(4)

[0032] 式(4)中,R^1、X与上述相同,

[0033] 该方法包括:

[0034] 通过[1]~[7]中任一项所述的制造方法制造以所述式(3)表示的伐度司他第1中间体,不对包含得到的该伐度司他第1中间体的反应液进行后处理而继续使其与3-氯苯硼酸反应。

[0035] 发明的效果

[0036] 根据本发明,可以以高原子转化效率且清洁的反应实施伐度司他中间体的制造。

附图说明

[0037] 图1是示出本发明所使用的流动反应器的结构的一例的示意图。

[0038] 符号说明

[0039] 1a 一氧化碳供给部

[0040] 1b 原料溶液供给部

[0041] 2 混合部

[0042] 3 管状反应器部

[0043] 4 质量流量控制器

[0044] 5 定量泵

[0045] 6 背压阀

[0046] 7 温度调节装置

[0047] 8 间歇式反应器

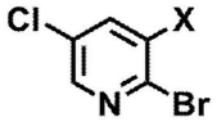
具体实施方式

[0048] 本发明的特征在于,在一氧化碳存在下使式(1)表示的化合物(以下,有时称为化合物(1))与式(2)表示的甘氨酸、甘氨酸衍生物或它们的盐(以下,有时称为化合物(2))进行反应,合成式(3)表示的伐度司他第1中间体(以下,有时称为伐度司他中间体(3))。通过

具有该特征,可以以原子转化效率高的清洁反应得到伐度司他中间体(3)。另外,不对包含上述伐度司他中间体(3)的反应液进行萃取等后处理(纯化等)而继续使其与3-氯苯硼酸反应,也可以效率良好地得到式(4)表示的伐度司他第2中间体(以下,有时称为伐度司他中间体(4))。

[0049] <化合物(1)>

[0050] 制造伐度司他中间体(3)的起始原料之一是下述式(1)表示的化合物。

[0051] 

(1)

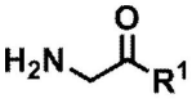
[0052] (式(1)中,X表示氯原子、羟基、或OP^1。P^1表示氧保护基团。)

[0053] 作为以上述P^1表示氧保护基团(也称为羟基保护基团),没有特别限定,作为氧原子的保护基团,可举出通常可使用的全部基团,例如,可以从有机合成中的保护基第4版(PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 4th Ed.)、JOHN WILLY&SONS公司出版(2007年)所记载的保护基团中选择。具体可以列举:碳原子数1~6的烷基、碳原子数7~12的芳烷基、碳原子数2~12的烷氧基烷基、碳原子数1~6的酰基、碳原子数1~6的烷氧基羰基、碳原子数1~6的烷基磺酰基、碳原子数6~12的芳基磺酰基、甲硅烷基、四氢呋喃基、或四氢吡喃基等。

[0054] 作为化合物(1),优选式(1)的X为羟基或OP^1的化合物。在使用式(1)的X为羟基或OP^1的化合物进行制造的情况下,减少1个反应工序(上述式的第3步),伐度司他的制造效率提高。从获得容易性的观点考虑,特别优选式(1)的X为氯原子的化合物。

[0055] <化合物(2)>

[0056] 制造伐度司他中间体(3)的起始原料之一是以下述式(2)表示的甘氨酸、甘氨酸衍生物或它们的盐。

[0057] 

(2)

[0058] (式(2)中,R^1表示羟基、OR^2、或NR^3R^4。R^2、R^3、R^4各自独立地表示任选具有取代基的碳原子数1~20的烷基、任选具有取代基的碳原子数6~20的芳基、或任选具有取代基的碳原子数7~20的芳烷基。另外,R^3和R^4任选一起形成环。)

[0059] 作为以R^2、R^3、R^4表示的碳原子数1~20的烷基,可以列举例如:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、或叔丁基等。

[0060] 作为以R^2、R^3、R^4表示的碳原子数6~20的芳基,可以列举例如:苯基、萘基、或联苯基等。

[0061] 作为以R^2、R^3、R^4表示的碳原子数7~20的芳烷基,可以列举例如:苯甲基、苯乙基、或苯丙基等。

[0062] 作为以R^2、R^3、R^4表示的烷基所任选具有的取代基,可以列举例如:氟原子、氯原子、溴原子、或碘原子等卤原子,作为以R^2、R^3、R^4表示的芳基、及芳烷基所任选具有的取代基,可

以列举例如:氟原子及氯原子。作为以R^2、R^3、R^4表示的烷基、芳基及芳烷基,优选不具有取代基。

[0063] 作为R^3和R^4一起形成环时的NR^3R^4,可以列举:吡咯烷环、或哌啶环等含氮环,优选为碳原子数2~10的含氮环。

[0064] 作为R^2,优选为碳原子数1~15的烷基,更优选为碳原子数1~10的烷基,进一步优选为碳原子数1~5的烷基,特别优选为甲基。

[0065] 作为R^3、R^4,优选为碳原子数1~15的烷基,更优选为碳原子数1~10的烷基。

[0066] 作为R^1,优选为羟基或OR^2,更优选为OR^2。

[0067] 作为化合物(2)的盐,可以列举:盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐等无机酸盐、甲磺酸盐等有机酸盐等,优选为无机酸盐。

[0068] 一氧化碳存在下由化合物(1)和化合物(2)制造伐度司他中间体(3)的反应(以下,有时称为“伐度司他中间体(3)的合成反应”)中,化合物(2)的用量相对于1摩尔化合物(1)例如优选为0.7摩尔以上,更优选为0.9摩尔以上,进一步优选为1.0摩尔以上。对于上限没有特别限制,例如,优选为4.0摩尔以下,更优选为3.0摩尔以下,进一步优选为2.0摩尔以下。需要说明的是,以下,有时将化合物(2)相对于1摩尔化合物(1)的物质的量称为“当量(eq)”。

[0069] <一氧化碳>

[0070] 一氧化碳以气体的形式被导入。在使用了溶剂的反应的情况下,称为气液双相体系的反应。一氧化碳可以单独导入反应体系,也可以与非活性气体(氮气、氩气等)一起形成混合气体而导入反应体系。在利用后述的流动反应器进行反应的情况下,待导入反应体系的气体(也称为供给气体)的一氧化碳浓度越高越好,特别优选单独为一氧化碳。通过导入高浓度的一氧化碳,可以供给需要量的一氧化碳。供给气体的一氧化碳的分压(P_1)相对于总压(P_2)100%例如为50%以上,优选为80%以上,更优选为90%以上,最优选为100%。

[0071] 以气体形式向反应体系供给的一氧化碳可以是封入高压储气瓶的一氧化碳(具体为纯度99%以上、表压20MPa以下左右的一氧化碳),也可以是在线产生的一氧化碳。作为在线产生一氧化碳的方法,没有特别限定,可以列举例如:Reaction Chemistry& Engineering,2016,vol.1,pp280-287中公开的使$(COCl)_2$与NaOH进行反应的方法;ORGANIC LETTERS,2013,Vol.15,No.11,pp2794-2797中公开的使HCOOH与H_2SO_4进行反应的方法等。

[0072] <金属催化剂>

[0073] 为了进一步加快反应,伐度司他中间体(3)的合成反应优选在金属催化剂存在下实施。

[0074] 作为金属催化剂,可以举出含Ru、Rh、Pt、Pd或Ir等的金属催化剂,优选为含Pd的催化剂(Pd催化剂等)。

[0075] 作为Pd催化剂,可以列举例如:$Pd(PPh_3)_4$(四(三苯基膦)钯(0)、Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0))、$Pd(dba)_2$(双(二亚苄基丙酮)钯(0)、Bis(dibenzylideneacetone)palladium(0))、$Pd_2(dba)_3$(三(二亚苄基丙酮)二钯(0)、Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0))、$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$、$Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$(双(三叔丁基膦)钯(0)、Bis(tri-tert-butylphosphine)palladium(0))、$Pd(acac)_2$(双(乙酰丙酮)钯(II)、Bis(acetylacetonato)palladium(II))、$[Pd(allyl)Cl]_2$(烯丙基氯化钯(II)二聚

体、Allylpalladium(II)chloride dimer)、$Pd(MeCN)_2Cl_2$(双(乙腈)氯化钯(II)、Dichlorobis(acetonitrile)palladium(II))、$Pd(TFA)_2$(三氟乙酸钯(II)、Palladium(II)Trifluoroacetate)、$Pd(OAc)_2$(乙酸钯(II)、Palladium(II)Acetate)、$Pd(PCy_3)_2Cl_2$(双(三环已基膦)二氯化钯(II)、Dichlorobis(tricyclohexylphosphine)palladium(II))、$Pd(PPh_3)_2Cl_2$、$Pd[P(o\text{-}tol)_3]_2Cl_2$(双[三(2-甲基苯基)膦]钯、Bis[tris(2-methylphenyl)phosphine]palladium)、Pd(amphos)Cl_2(双[二叔丁基(4-二甲氨基苯基)膦]二氯化钯(II)、Bis[di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphine]dichloropalladium(II))、Pd(dppf)Cl_2([1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(II)、[1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II))、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$、Pd(dtbpf)$Cl_2$([1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)、[1,1'-Bis(di-tert-butylphosphino)ferrocene]dichloropalladium(II))、$Pd(MeCN)_4(BF_4)_2$(四(乙腈)四氟硼酸钯(II)、Tetrakis(acetonitrile)palladium(II)tetrafluoroborate)、$PdBr_2$、$PdCl_2$、cataCXium(注册商标)C、Pd-PEPPSI-IPr、Pd-PEPPSI-SIPr、Pd-PEPPSI-IPent、Pd/C等,优选为$Pd(PPh_3)_4$、$Pd(dba)_2$、$Pd_2(dba)_3$、$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$、Pd(amphos)Cl_2、Pd(dppf)Cl_2、$Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$、Pd(dtbpf)$Cl_2$、Pd-PEPPSI-IPr,更优选为$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$、Pd(amphos)$Cl_2$、Pd(dtbpf)$Cl_2$。Pd催化剂可以单独使用,也可以组合2种以上。

[0076] 伐度司他中间体(3)的合成反应中的金属催化剂的用量相对于化合物(1)1摩尔例如为0.0005摩尔以上,优选为0.005摩尔以上,更优选为0.01摩尔以上。对于上限,例如为0.5摩尔以下,优选为0.3摩尔以下,更优选为0.1摩尔以下,进一步优选为0.05摩尔以下。需要说明的是,以下,有时将金属催化剂相对于1摩尔化合物(1)的物质的量称为“当量(eq)”。如后所述,伐度司他中间体(3)的合成反应可以通过间歇式反应器进行,也可以通过流动反应器进行。在通过间歇式反应器进行的情况和通过流动反应器进行的情况下,上述金属催化剂的用量均适用。通过流动反应器进行的情况下的上述金属催化剂的用量相对于化合物(1)1摩尔特别优选为0.05摩尔以下。

[0077] ＜配体＞

[0078] 在伐度司他中间体(3)的合成反应中,可以与上述金属催化剂一起根据需要添加配体。

[0079] 作为配体,可以列举例如:PMe_3(三甲基膦、trimethylphosphine)、$P(t\text{-}Bu)_3$(三叔丁基膦、Tri-tert-butylphosphine)、TTBP·HBF_4(三叔丁基膦四氟硼酸盐、Tri-tert-butylphosphine tetrafluoroborate)、$P(n\text{-}Oct)_3$(三辛基膦、Trioctylphosphine)、$P(Cy)_3$(三环已基膦、Tricyclohexylphosphine)、$P(Cy)_3 \cdot HBF_4$、$P(o\text{-}tol)_3$(三(2-甲基苯基)膦、Tris(2-methylphenyl)phosphine)、Me_2PPh(二甲基苯基膦、Dimethylphenylphosphine)、TFP(三(2-呋喃基)膦、Tri(2-furyl)phosphine)、二苯基-2-吡啶基膦(Diphenyl-2-pyridylphosphine)、三(羟甲基)膦(Tris(hydroxymethyl)phosphine)、$KPPh_2$、Ph_2PLi、$P(i\text{-}Pr)_2Cl$、$P(t\text{-}Bu)_2Cl$、Cy_2PCl、$P(OMe)_3$、$P(OEt)_3$、$P(OPh)_3$、2-氯-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧磷杂环戊烷(2-Chloro-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaphospholane)、TOPO(三正辛基氧化膦、Tri-n-octylphosphine oxide)、$HPOPh_2$、Ph_2POCl、TPPO(三苯基氧化膦、triphenylphosphine oxide)、$PhPOCl_2$、N,N-二异丙基亚磷酰胺二叔丁酯(Di-tert-butylN,N-diisopropylphosphoramidite)、双(二异丙基氨基)氯化膦(Bis

(diisopropylamino)chlorophosphine)、HMPT(三(二甲胺基)膦、Tris(dimethylamino)phosphine)、P(NEt$_2$)$_3$、Triphos(1,1,1-三(二苯基膦甲基)乙烷、1,1,1-Tris(diphenylphosphinomethyl)ethane)、PhPCl$_2$、Et$_2$PCl、BippyPhos(5-(二叔丁基膦)-1',3',5'-三苯基-1'H-(1,4')联吡唑、5-(Di-tert-butylphosphino)-1',3',5'-triphenyl-1'H-(1,4')bipyrazole)、QPhos(1,2,3,4,5-五苯基-1'-(二叔丁基膦)二茂铁、1,2,3,4,5-Pentaphenyl-1'-(di-tert-butylphosphino)ferrocene)、PTA(1,3,5-三氮杂-7-磷杂金刚烷、1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane)、二水合双(对磺酰苯基)苯基膦二钾盐(Bis(p-sulfonatophenyl)phenylphosphine dihydrate dipotassium salt)、amphos等单齿膦配体;Xantphos(4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基氧杂蒽、4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene)、DPEPhos(双[2-(二苯基膦)苯基]醚、Bis[2-(diphenylphosphino)phenyl]ether)、(±)-BINAP((±)-2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘、(±)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)、dppbenz(1,2-双(二苯基膦)苯、1,2-Bis(diphenylphosphino)benzene)、dppf(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁、1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene)、dmpe(1,2-双(二甲基膦)乙烷、1,2-Bis(dimethylphosphino)ethane)、dppm(双(二苯基膦)甲烷、Bis(diphenylphosphino)methane)、dppe(1,2-双(二苯基膦)乙烷、1,2-Bis(diphenylphosphino)ethane)、dppp(1,3-双(二苯基膦)丙烷、1,3-Bis(diphenylphosphino)propane)、dppb(1,4-双(二苯基膦)丁烷、1,4-Bis(diphenylphosphino)butane)、1,2-双(二氯化膦)乙烷(1,2-Bis(dichlorophosphino)ethane)、dcpe(双(二环已基膦)乙烷、Bis(dicyclohexylphosphino)ethane)、dtbpf(双[(二叔丁基膦)环戊二烯基]铁、Bis[(di-tert-butylphosphino)cyclopentadienyl]iron)等双齿膦配体;Cyclohexyl JohnPhos((2-联苯基)二环已基膦、(2-Biphenylyl)dicyclohexylphosphine)、DavePhos(2-二环已基膦基-2'-(N,N-二甲氨基)联苯、2-Dicyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimethylamino)biphenyl)、XPhos(2-二环已基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯、2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl)、SPhos(二环已基[2',6'-二甲氧基-(1,1'-联苯基)-2-基]膦、Dicyclohexyl[2',6'-dimethoxy-(1,1'-biphenyl)-2-yl]phosphine)、MePhos(2-二环已基膦-2'-甲基联苯、2-Dicyclohexylphosphino-2'-methylbiphenyl)、RuPhos(2-二环已基膦-2',6'-二异丙氧基联苯、2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl)、BrettPhos(2-二环已基膦-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、2-Dicyclohexylphosphino-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)、sSPhos(2'-二环已基膦-2,6-二甲氧基-1,1'-联苯基-3-磺酸钠水合物、Sodium 2'-dicyclohexylphosphino-2,6-dimethoxy-1,1'-biphenyl-3-sulfonate hydrate)、PhDavePhos、tBuXPhos、JohnPhos(2-(二叔丁基膦)联苯、2-(Di-tert-butylphosphino)biphenyl)、Tetramethyl di-tBuXPhos(2-二叔丁基膦-3,4,5,6-四甲基-2',4',6'-三异丙基)-1,1'-联苯、2-Di-tert-butylphosphino-3,4,5,6-tetramethyl-2',4',6'-tri-i-propyl)-1,1'-biphenyl)、tBuMePhos、tBuBrettPhos、tBuDavePhos、JackiePhos(2-{双[3,5-双(三氟甲基)苯基]膦}-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯、2-{Bis[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]phosphino}-3,6-dimethoxy-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)等Buchwald配体;cataCXium A、cataCXium ABn、cataCXium AHI、cataCXium

PtB、cataCXium PlntB、cataCXium PCy、cataCXium POMetB等cataCXium(注册商标)配体;Me-DalPhos、Mor-DalPhos等DalPhos配体等,可优选列举:amphos、dppf、dppb、dtbpf、tBuXPhos、cataCXium A等。更优选为amphos、dtbpf等2个具有叔碳的碳原子数4～8的烷基和1个任选被氨基或碳原子数1～20的烃基取代的单环芳香族环与磷原子键合在一起的配体(A)、或2个该配体(A)通过Fe进行二茂铁化而成的配体(B)。配体可以单独使用,也可以组合2种以上。

[0080] 伐度司他中间体(3)的合成反应中的配体的用量相对于化合物(1)1摩尔例如为0.002摩尔以上,优选为0.02摩尔以上,更优选为0.04摩尔以上。对于上限,例如为2.0摩尔以下,优选为1.2摩尔以下,更优选为0.4摩尔以下。需要说明的是,以下,有时将配体相对于化合物(1)1摩尔的物质的量称为“当量(eq)”。

[0081] ＜溶剂＞

[0082] 在伐度司他中间体(3)的合成反应中,可以根据需要使反应溶剂共存而进行。

[0083] 作为溶剂,只要不对反应造成影响即可,没有特别限制,具体而言,例如可以使用四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二乙基醚、1,4-二噁烷、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷等醚类溶剂;乙腈、丙腈、异丁腈等腈类溶剂;乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸异丙酯等酯类溶剂;戊烷、己烷、庚烷、甲基环己烷等脂肪族烃类溶剂;苯、甲苯、二甲苯、乙基苯、均三甲苯等芳香族烃类溶剂;丙酮、甲乙酮、甲基异丁基酮等酮类溶剂;二氯甲烷、1,2-二氯乙烷等卤素系溶剂;二甲基亚砜等亚砜类溶剂;N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二乙基乙酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、N-乙基-2-吡咯烷酮、N-甲基-ε-己内酰胺、六甲基甲酰胺等酰胺类溶剂;二甲基丙烯基脲等脲类溶剂;六甲基膦酸三酰胺等膦酸三酰胺类溶剂等。需要说明的是,这些溶剂可以单独使用,也可以组合使用2种以上,在组合使用2种以上时,其混合比率没有特别限制。

[0084] 在本发明中,从提高反应性的观点考虑,优选为醚类溶剂、酯类溶剂、芳香族烃类溶剂、酮类溶剂、酰胺类溶剂,更优选为1,2-二甲氧基乙烷、乙酸异丙酯、甲苯、丙酮、甲基异丁基酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺,进一步优选为甲基异丁基酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺。

[0085] 伐度司他中间体(3)的合成反应中的溶剂的用量相对于化合物(1)1质量份例如为0.5质量份以上,优选为1质量份以上,更优选为2质量份以上,例如为80质量份以下,优选为60质量份以下,更优选为40质量份以下。

[0086] ＜碱＞

[0087] 为了进一步加快反应,在伐度司他中间体(3)的合成反应中可以添加碱。

[0088] 作为碱,优选为含氮有机化合物,可以列举例如:三甲胺、三乙胺、三丙胺、三丁胺、三戊胺、三己胺、三庚胺、三辛胺、三(十二烷基)胺、十二烷基二甲胺、己基二丁基胺、二异丙基丁基胺、二异丙基乙基胺、二甲基乙基胺、二环己基甲基胺、N-甲基吡咯烷、奎宁环、N-甲基吗啉、1,4-二氮杂双环[2,2,2]辛烷、1,8-二氮杂双环[5,4,0]-7-十一碳烯、吡啶、2-甲基吡啶、3-甲基吡啶、2,6-二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基氨基吡啶、喹啉、N-甲基咪唑等叔胺。需要说明的是,碱可以单独使用,也可以组合使用2种以上,在组合使用2种以上的情况下,其混合比率没有限制。

[0089] 作为碱,更优选为三丁胺、二异丙基乙基胺、1,8-二氮杂双环[5,4,0]-7-十一碳

烯、N-甲基吗啉等非芳香族性叔胺，进一步优选为三丁胺、二异丙基乙基胺等三烷基胺(特别是具有3个碳原子数1～8的烷基的胺)。

[0090] 伐度司他中间体(3)的合成反应中的碱的用量相对于化合物(1)1摩尔例如优选为0.5摩尔以上，更优选为1.0摩尔以上，进一步优选为1.3摩尔以上，更进一步优选为1.5摩尔以上。对于上限，没有特别限制，例如优选为5.0摩尔以下，更优选为4.5摩尔以下，进一步优选为4.0摩尔以下。需要说明的是，以下，有时将碱相对于化合物(1)1摩尔的物质的量称为“当量(eq)”。

[0091] ＜伐度司他中间体(3)的制造＞

[0092] 通过在一氧化碳、以及根据需要添加的金属催化剂、配体、溶剂、碱的存在下使上述化合物(1)和上述化合物(2)进行反应，进行合成伐度司他中间体(3)的反应。该反应可以通过间歇式反应器进行，也可以通过流动反应器进行。

[0093] 需要说明的是，流动反应器是指，由使多种液体或气体接触、混合的混合部和连接于混合部的下游的反应器部(停留管线)构成的微小的流通式反应器。包含试剂的液体使用泵等液体供给装置、气体使用质量流量控制器等流量控制装置，分别被输送至混合部，经由反应器部从排出部连续地排出产物。

[0094] 图1是示出本发明中可使用的流动反应器的结构的一例的示意图。如该例所示，伐度司他中间体(3)的合成反应所使用的流动反应器具备第1混合部(在图1的例子中为混合部2)和反应器部(在图1的例子中为管状反应器部3)，在该混合物流过反应器部之间进行反应，所述第1混合部具有2个以上原料供给部(在图1的例子中为一氧化碳供给部1a和化合物(1)及化合物(2)等的原料溶液供给部1b)，并将来自这些原料供给部的原料进行混合，所述反应器部使该第1混合部中制备的混合物流过。需要说明的是，混合部与反应器部的边境可以不明确，可以连续地变化。混合部及反应器部的流路可以是微细流路、管等线状流路，也可以是以旋转轴为中心进行旋转的盘(也称为转盘)面上等的面状流路等，还可以是连续槽型的流路。作为混合部及反应器部为面状流路的流动反应器的具体例，可以列举Flowid公司制的SpinPro R10或R300等，作为混合部及反应器部为连续槽型流路的流动反应器的具体例，可以列举：AM TECHNOLOGY公司制的搅拌搅拌池反应器(ACR)、搅拌管反应器(ATR)或旋转管反应器(RTR)等。另外，可以根据需要在原料溶液供给部1b的上游侧设置第2混合部，将分别输送的化合物(1)和化合物(2)在该第2混合部进行混合后输送至第1混合部。

[0095] 上述流动反应器可以具备原料供给部、能够对混合部及反应器部中至少1者以上的温度进行调整的温度调节装置(温度调节室、温度调节浴、套管容器、热介质流路等。在图1的例子中为温度调节浴；温度调节装置7)。

[0096] (a)具有线状流路反应器部的流动反应器

[0097] 具有线状流路反应器部的流动反应器的原料供给部优选为管状，上述管的内径优选为0.01mm以上，更优选为0.1mm以上，进一步优选为0.3mm以上，优选为50mm以下，更优选为20mm以下，进一步优选为10mm以下。

[0098] 上述具有线状流路反应器部的流动反应器的混合部优选为管状，上述管的内径优选为0.01mm以上且50mm以下。

[0099] 为了对来自原料供给部的原料充分地进行搅拌，上述具有线状流路反应器部的流动反应器的混合部具备公知的混合器，作为上述混合器，可以列举例如：T字型混合器、Y字

型混合器、V字型混合器、静态混合器、螺旋型混合器等。在图1的例子中,使用了T字型混合器。

[0100] 上述具有线状流路反应器部的流动反应器的反应器部的流路截面可以为圆形、多边形及变形圆形(例如凸形或凹形)中的任一种,更优选为圆形或多边形。另外,反应器部可以为直管结构,也可以为多次弯曲折回的结构,可以采用各种形状。在图1的例子中,使用了螺旋状结构的管状反应器。

[0101] 上述具有线状流路反应器部的流动反应器的反应器部的长度可以根据反应时间(滞留时间)而适宜设定,例如为1cm以上,优选为10cm以上,更优选为50cm以上,特别优选为1m以上,最优选为3m以上。作为反应器部的长度的上限,没有特别限制,例如为500m以下,优选为300m以下,更优选为200m以下,进一步优选为100m以下,特别优选为50m以下。

[0102] 上述具有线状流路反应器部的流动反应器的反应器部的流路的等效直径优选为50mm以下,更优选为20mm以下,进一步优选为15mm以下,鉴于压力损失,优选为0.05mm以上,更优选为0.1mm以上,进一步优选为0.3mm以上。需要说明的是,在本发明中,“流路的等效直径”是指可视为与流路的截面等价的圆管所对应的直径。即,流路的等效直径De以下述式(i)表示。

[0103] $De=4Af/Wp\cdots(i)$

[0104] (式(i)中,Af:流路截面积、Wp:湿周长度(位于截面的壁面的长度)。)

[0105] 线状流路反应器部形成为螺旋状时,根据螺旋的行进轴的长度(H)、和投影于与行进轴正交的平面的螺旋的面积(以下,有时简称为投影面积)(S)所求得的螺旋的表观体积(S×H)例如相对于温度调节装置(温度调节室、温度调节浴、套管容器、热介质流路等。在图1的例子中为温度调节浴;温度调节装置7)的尺寸(内容积等)为0.5%以上,优选为2%以上,更优选为10%以上,例如为90%以下,优选为80%以下,更优选为60%以下。

[0106] (b)具有面状流路反应器部的流动反应器

[0107] 具有面状流路反应器部(以下,也称为面状反应器部)的流动反应器的原料供给部优选为管状,上述管的内径优选为0.01mm以上,更优选为0.1mm以上,优选为50mm以下。

[0108] 具有上述面状反应器部的流动反应器的混合部优选为面状,上述混合部的流路宽度优选为0.01mm以上且50mm以下。需要说明的是,具有面状反应器部的流动反应器的混合部是指,位于原料供给部的末端与反应器部入口之间的将原料进行混合的部分,面状流路的上游部分兼作混合部。

[0109] 对于具有上述面状反应器部的流动反应器的混合部而言,通过转盘高速旋转,原料混合物被充分搅拌,以反应液的形式被供给至反应器部。另外,具有面状反应器部的流动反应器的反应器部兼作面状流路的下游部分。

[0110] 上述面状反应器部的等效长度可以根据反应时间(滞留时间)而适宜设定,例如为1cm以上,优选为10cm以上。反应器部的长度的上限没有特别限制,例如为500m以下,优选为300m以下,更优选为100m以下。需要说明的是,在本发明中,“面状反应器部的等效长度”是指在反应器部流路中与反应液所流过的距离相当的长度。

[0111] 上述面状反应器部的反应流路宽度优选为0.01mm以上且50mm以下。

[0112] 具有上述面状反应器部的流动反应器所具有的转盘的个数例如为100个以下,优选为50个以下,更优选为10个以下,例如为1个以上,优选为3个以上。

[0113] 上述转盘的厚度例如为0.01cm以上,优选为0.05cm以上,更优选为0.1cm以上,例如为10cm以下,优选为5cm以下,更优选为1cm以下。

[0114] 上述转盘的转速可以根据化合物(1)、化合物(2)、以及根据需要使用的金属催化剂、配体、溶剂、碱的种类、反应温度而适宜设定,例如为250rpm以上,优选为500rpm以上,更优选为1000rpm以上,例如为32000rpm以下,优选为16000rpm以下,更优选为8000rpm以下。

[0115] 在通过间歇式反应器进行合成伐度司他中间体(3)的反应的情况下,可以用一氧化碳(或其混合气体)替换反应容器内的气相部,也可以向反应容器内的液相部鼓泡一氧化碳(或其混合气体)。在通过间歇式反应器导入一氧化碳的情况下,气相部可以进行加压(表压:大于0MPa),也可以为常压(表压:0MPa)。在对气相部进行加压的情况下,气相部的表压例如可以设为0.1MPa以上、优选设为0.2MPa以上、更优选设为0.3MPa以上。上述表压的上限可以根据装置的耐压性而适宜设定,例如为3MPa以下,优选为2MPa以下,更优选为1MPa以下。

[0116] 另一方面,在通过流动反应器进行合成伐度司他中间体(3)的反应的情况下,可以在使用质量流量控制器等控制流量的同时供给一氧化碳或其混合气体(优选为单独的一氧化碳气体)。在通过流动反应器进行合成伐度司他中间体(3)的反应时,不像通过间歇式反应器进行时那样需要过量的一氧化碳,可以仅用化学当量左右的一氧化碳进行反应,因此优选。

[0117] 通过流动反应器进行伐度司他中间体(3)的合成时的一氧化碳的用量相对于化合物(1)1摩尔例如优选为0.5摩尔以上,更优选为0.8摩尔以上,进一步优选为1.0摩尔以上,例如优选为4.0摩尔以下,更优选为3.5摩尔以下,进一步优选为3.0摩尔以下。需要说明的是,以下,有时将一氧化碳相对于化合物(1)1摩尔的物质的量称为“当量(eq)”。

[0118] 在通过间歇式反应器进行伐度司他中间体(3)的合成反应时,反应温度没有特别限定,例如为0℃以上,优选为10℃以上,更优选为20℃以上,例如为400℃以下,优选为300℃以下,更优选为200℃以下。

[0119] 在通过间歇式反应器进行伐度司他中间体(3)的合成反应时,反应时间可以根据化合物(1)、化合物(2)、以及根据需要使用的金属催化剂、配体、溶剂、碱的种类、反应温度而适宜设定,例如为0.5小时以上,优选为1小时以上,更优选为1.5小时以上,例如为48小时以下,优选为24小时以下,更优选为12小时以下。

[0120] 在通过流动反应器进行伐度司他中间体(3)的合成反应时,反应温度没有特别限定,例如为0℃以上,优选为30℃以上,更优选为60℃以上,进一步优选为80℃以上的高温条件,例如为400℃以下,优选为300℃以下,更优选为200℃以下。在通过流动反应器进行伐度司他中间体(3)的合成反应时,在高温条件下实施反应的情况具有反应转化率增高的倾向。

[0121] 在通过流动反应器进行伐度司他中间体(3)的合成反应时,反应时间可以根据化合物(1)、化合物(2)、以及根据需要使用的金属催化剂、配体、溶剂、碱的种类、反应温度而适宜设定,例如为1分钟以上,优选为10分钟以上,更优选为30分钟以上,例如为8小时以下,优选为4小时以下,更优选为2小时以下。

[0122] 在通过流动反应器进行伐度司他中间体(3)的合成反应时,该反应优选在加压条件下进行。通过在加压条件下进行该反应,可以进一步提高反应转化率。反应压力(表压)例如优选为0.05MPa以上,更优选为0.1MPa以上,进一步优选为0.3MPa以上,例如优选为20MPa

以下,更优选为10MPa以下,进一步优选为1MPa以下。需要说明的是,反应体系中的压力调节可以通过连接于反应器部的下游的背压阀等(在图1的例子中为背压阀6)而进行。

[0123] 在通过流动反应器进行伐度司他中间体(3)的合成反应时,待供给的一氧化碳(或其混合气体)的压力(表压)例如优选为0.05MPa以上,更优选为0.1MPa以上,进一步优选为0.3MPa以上,例如优选为40MPa以下,更优选为20MPa以下,进一步优选为10MPa以下。

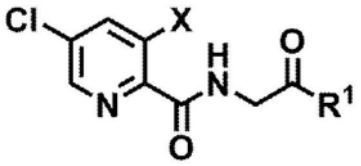
[0124] 在通过流动反应器进行伐度司他中间体(3)的合成反应时,反应器内形成的气液混合流例如优选为气泡流、弹状流(slug flow)、泡沫流、环雾流(环状喷雾流)、环状流(annular flow)、雾状流(喷雾流)等,优选为弹状流。

[0125] 在通过流动反应器进行伐度司他中间体(3)的合成反应时,一氧化碳、化合物(1)及化合物(2)通过原料供给部的流速、原料混合物通过反应器部的流速可以根据化合物(1)、化合物(2)、以及根据需要使用的金属催化剂、配体、溶剂、碱的种类、反应温度、反应器部中的滞留时间而适宜设定。

[0126] 从安全性及缩短反应时间的观点考虑,与通过间歇式反应器进行相比,伐度司他中间体(3)的合成反应优选通过流动反应器进行。

[0127] <伐度司他中间体(3)>

[0128] 通过在一氧化碳存在下使化合物(1)和化合物(2)进行反应,可以制造以下述式(3)表示的伐度司他第1中间体。

[0129] 

(3)

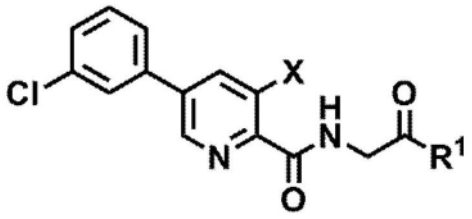
[0130] (式(3)中,R^1及X与上述相同。)

[0131] 伐度司他中间体(3)中的R^1及X的具体例、以及优选的范围与上述相同。

[0132] 需要说明的是,得到的伐度司他中间体(3)可以根据需要进行分离、纯化,因此,可以将常规的分离方法、例如萃取、浓缩、晶析、柱色谱等适当组合。其中,从简化制造工艺的观点考虑,优选不对伐度司他中间体(3)进行分离、纯化这样的后处理而将包含伐度司他中间体(3)的反应液直接用于下一工序的反应。

[0133] <伐度司他中间体(4)的制造>

[0134] 通过在对上述包含伐度司他中间体(3)的反应液根据需要进行分离、纯化之后(优选不进行后处理)继续与3-氯苯硼酸进行反应,可以合成下述的伐度司他中间体(4)。该反应可以通过间歇式反应器进行,也可以通过流动反应器进行。在不对包含伐度司他中间体(3)的反应溶液进行后处理而使用的情况下,可以将包含伐度司他中间体(3)的反应液添加至预先加入了3-氯苯硼酸的反应容器(图1的例子的容器8等),也可以将3-氯苯硼酸添加至包含伐度司他中间体(3)的反应液。

[0135] 

(4)

[0136] (式(4)中,R^1、X与上述相同。)

[0137] 伐度司他中间体(4)的合成中的3-氯苯硼酸的用量相对于伐度司他中间体(3)的合成中的化合物(1)1摩尔例如优选为0.5摩尔以上,更优选为0.8摩尔以上,例如优选为5.0摩尔以下,更优选为3.0摩尔以下。需要说明的是,以下,有时将3-氯苯硼酸相对于化合物(1)1摩尔的物质的量称为“当量(eq)”。

[0138] 伐度司他中间体(4)的合成反应中可以使选自金属催化剂、配体、溶剂、碱、以及相转移催化剂中的1种以上共存。

[0139] 作为伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的金属催化剂、配体及溶剂,可示例出与伐度司他中间体(3)的合成反应中任选使用的金属催化剂、配体及溶剂相同的金属催化剂、配体及溶剂,各自的优选范围也相同。

[0140] 作为伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的金属催化剂,优选使用伐度司他中间体(3)的合成反应所使用的金属催化剂相同的金属催化剂。通过使用相同的催化剂,可以简化制造工艺,而且也可以减少反应中产生的杂质的种类。

[0141] 对于伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的金属催化剂而言,在未对伐度司他中间体(3)进行后处理的情况下,可以继续使用该伐度司他中间体(3)的合成反应中使用的金属催化剂,也可以在伐度司他中间体(4)的合成反应时根据需要进一步添加金属催化剂。从制造工艺的简化的观点考虑,伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的金属催化剂可以继续使用伐度司他中间体(3)的合成反应中使用的金属催化剂而在伐度司他中间体(4)的合成反应时不加入金属催化剂。另一方面,在伐度司他中间体(4)的合成反应时进一步添加金属催化剂的情况下,其添加量(相对于化合物(1)的当量(eq))相对于伐度司他中间体(3)的合成中的化合物(1)1摩尔例如为0.0005摩尔以上,优选为0.005摩尔以上,更优选为0.01摩尔以上。对于上限,例如为0.3摩尔以下,优选为0.2摩尔以下,更优选为0.1摩尔以下。

[0142] 作为伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的配体,优选使用与伐度司他中间体(3)的合成反应中使用的配体相同的配体。

[0143] 对于伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的配体而言,在未对伐度司他中间体(3)进行后处理的情况下,可以继续使用该伐度司他中间体(3)的合成反应中使用的配体,也可以在伐度司他中间体(4)的合成反应时根据需要进一步添加配体。从制造工艺的简化的观点考虑,伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的配体可以继续使用伐度司他中间体(3)的合成反应中使用的配体而在伐度司他中间体(4)的合成反应时不加入配体。另一方面,在伐度司他中间体(4)的合成反应时进一步添加配体的情况下,其添加量(相对于化合物(1)的当量(eq))相对于伐度司他中间体(3)的合成中的化合物(1)1摩尔例如为0.002摩尔以上,优选为0.02摩尔以上,更优选为0.04摩尔以上。对于上限,例如为1.2摩尔以下,优选为0.8摩尔以下,更优选为0.4摩尔以下。

[0144] 作为伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的溶剂,可以从与伐度司他中间体(3)的合成反应所示例出的溶剂同样的范围中选择,优选使用与伐度司他中间体(3)的合成反应中使用的溶剂相同的溶剂。通过使用相同的溶剂,溶剂的再利用变得容易。在未对伐度司他中间体(3)进行后处理的情况下,可以继续使用伐度司他中间体(3)的合成反应中使用的溶剂作为伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的溶剂,也可以在伐度司他中间体(4)的合成反应时根据需要进一步使用溶剂。在伐度司他中间体(4)的合成反应时不进一步使用溶剂而继续使用伐度司他中间体(3)的合成反应中使用的溶剂的情况下,可以简化制造工艺。

[0145] 伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的碱可以是无机碱,也可以是有机碱。作为无机碱,可以列举例如:氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钡、氢氧化铊等金属氢氧化物、碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯等碱金属碳酸盐、碳酸氢钠、碳酸氢钾等碱金属碳酸氢盐、氟化钾、氟化铯等氟化碱金属盐、磷酸钠、磷酸钾等磷酸碱金属盐、甲醇钠、乙醇钠、甲醇钾、乙醇钾等碱金属醇盐等,从碱性的强度的观点考虑,优选为碳酸钠、碳酸钾等碱金属碳酸盐。作为有机碱,优选为含氮有机化合物,可以列举例如:甲胺、乙胺等伯胺、二甲胺、二乙胺、二异丙胺等仲胺、三甲胺、三乙胺、二异丙基乙基胺等叔胺等,优选为叔胺。

[0146] 伐度司他中间体(4)的合成中的碱的用量相对于伐度司他中间体(3)的合成中的化合物(1)1摩尔例如优选为0.5摩尔以上,更优选为0.8摩尔以上,进一步优选为1.0摩尔以上,例如优选为5.0摩尔以下,更优选为4.0摩尔以下,进一步优选为3.0摩尔以下。需要说明的是,以下,有时将碱相对于化合物(1)1摩尔的物质的量称为“当量(eq)”。

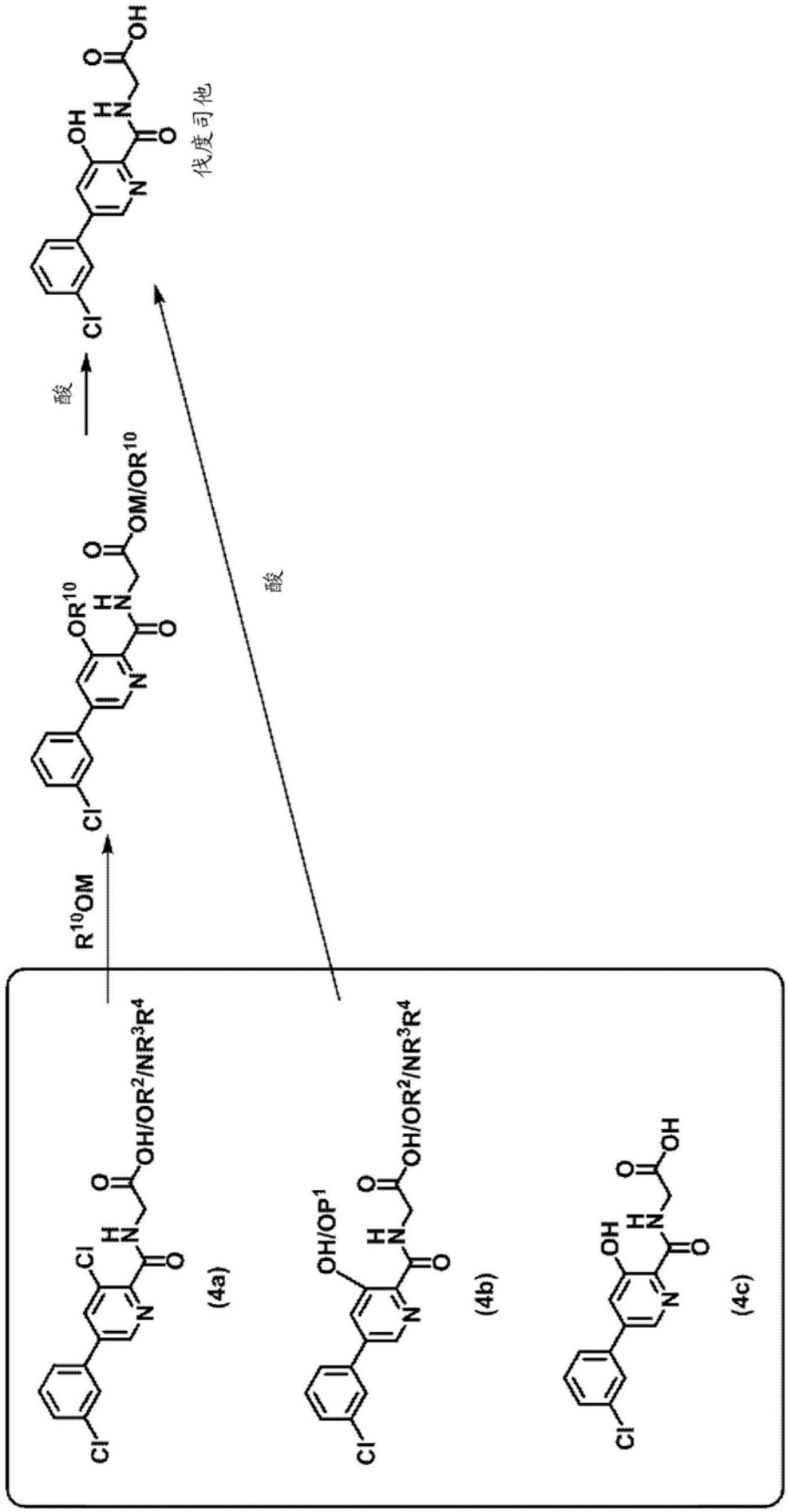
[0147] 作为伐度司他中间体(4)的合成反应中使用的相转移催化剂,可以列举:四丁基氯化铵、苄基三丁基氯化铵、四丁基氟化铵、四丁基溴化铵等季铵盐、三丁基(氰甲基)氯化鏻、三丁基十二烷基溴化鏻等鏻盐、12-冠醚-4、15-冠醚-5等冠醚,优选为季铵盐,更优选为四丁基氯化铵、四丁基氟化铵、四丁基溴化铵。

[0148] 伐度司他中间体(4)的合成中的相转移催化剂的用量相对于伐度司他中间体(3)的合成中的化合物(1)1摩尔例如优选为0.01摩尔以上,更优选为0.1摩尔以上,例如优选为5摩尔以下,优选为1摩尔以下。需要说明的是,以下,有时将相转移催化剂相对于化合物(1)1摩尔的物质的量称为“当量(eq)”。

[0149] <伐度司他的制造>

[0150] 作为从伐度司他中间体(4)制造伐度司他的方法,只要直接使用或适当变更使用中国专利申请公开第105837502号说明书所公开的方法即可,例如,可以将概要以下式表示。在伐度司他中间体(4)为X=氯原子的式(4a)的化合物的情况下,可以用碱金属(M)的醇盐(在以下的式中以$R^{10}OM$表示。例如,甲醇钠等)进行处理,并进一步用酸(例如,溴化氢等)进行处理,从而制造伐度司他。在伐度司他中间体(4)为X=羟基或OP^1的式(4b)的化合物(其中,不包括成为式(4c)的化合物的情况)的情况下,可以通过用酸(例如,溴化氢等)进行处理来制造伐度司他。在伐度司他中间体(4)为X=羟基、R^1=羟基的式(4c)的化合物的情况下,该中间体(4c)相当于伐度司他。

[0151]



[0152] 本申请基于2019年4月26日提出申请的日本专利申请第2019-086759号而要求优先权的利益。为了参考,将2019年4月26日提出申请的日本专利申请第2019-086759号的说

明书的全部内容引用至本申请。

[0153] 实施例

[0154] 以下,列举实施例对本发明更具体地进行说明,但本发明并不受下述实施例的限制,当然可以在符合前述/后述的主旨的范围适当进行变更而实施,这些均包含于本发明的技术范围。

[0155] 基于利用高效液相色谱(HPLC)法得到的分析结果计算出以下的实施例1～24中记载的各化合物的转化率及收率。HPLC条件如下所述。

[0156] 柱:COSMOSIL 5C18-AR-II(4.6mmI.D.×250mm)(Nacalai Tesque公司制)

[0157] 流动相A:0.1%磷酸水溶液

[0158] 流动相B:乙腈

[0159] 流速:1.0mL/分

[0160] 检测波长:UV220nm

[0161] 柱温:30℃

[0162] 梯度条件:

[0163]

时间(分)	A 液(%)	B 液(%)
0	95	5
25.0	5	95
28.0	5	95
28.1	95	5
35.0	95	5

[0164] 保留时间:2-溴-3,5-二氯吡啶;24.5分钟,N-(3,5-二氯吡啶-2-羰基)甘氨酸甲酯;16.7分钟,N-(3,5-二氯吡啶-2-羰基)甘氨酸叔丁酯;18.4分钟,N-[5-(3-氯苯基)-3-氯吡啶-2-羰基]甘氨酸甲酯;21.9分钟,N-[5-(3-氯苯基)-3-氯吡啶-2-羰基]甘氨酸;19.4分钟

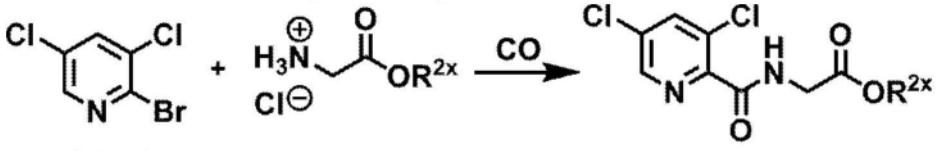
[0165] 另外,根据需要将反应管的出口与React IR15(Mettler Toledo公司制)连接,实时地确认了反应转化率。

[0166] 特征峰:2-溴-3,5-二氯吡啶;833cm^{-1},N-(3,5-二氯吡啶-2-羰基)甘氨酸甲酯;862cm^{-1}

[0167] (实施例1)

[0168] 伐度司他中间体(3x)的制造(间歇反应)

[0169]



(1x) (2x) (3x)

[0170] 在反应容器中依次加入2-溴-3,5-二氯吡啶(1x)0.50g(2.2mmol)、甘氨酸酯盐酸盐(2x)(R^{2x}=甲基(Me))0.42g(3.3mmol、1.5eq)、二甲基乙酰胺2.50g((1x)的5倍质量)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯0.87g(5.7mmol、2.6eq),然后,减压脱气,实施了3次氮

气置换。接着,加入$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$0.11g(0.11mmol、0.05eq)、dtbpf 0.21g(0.44mmol、0.20eq),然后,减压脱气,实施了3次氮气置换。接着,减压脱气,实施了3次一氧化碳置换后,在80℃、常压下(0MPaG)进行5小时反应,制造了伐度司他中间体(3x)。对得到的反应液进行了分析,结果是转化率为99.4%。

[0171] 转化率=化合物(3x)的生成量(mol)/(化合物(3x)的生成量(mol)+化合物(1x)的残留量(mol))×100(%)

[0172] (实施例2~18)

[0173] 伐度司他中间体(3x)的制造(间歇反应)

[0174] 如表1及表2所示,除变更了甘氨酸酯盐酸盐(2x)的种类(R^{2x})及当量、溶剂的种类及用量、碱的种类及当量、金属催化剂的种类及当量、配体的种类、反应温度、反应时间以外,与实施例1同样地实施。

[0175] (实施例19)

[0176] 伐度司他中间体(3x)的制造(流动反应)

[0177] 在原料溶液保管容器中依次加入2-溴-3,5-二氯吡啶(1x)0.50g(2.2mmol)、甘氨酸酯盐酸盐(2x)(R^{2x}=甲基(Me))0.42g(3.3mmol、1.5eq)、二甲基乙酰胺16.7g((1x)的33倍质量)、三丁胺1.06g(5.7mmol、2.6eq),然后,减压脱气,实施了3次氮气置换。接着,加入$Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ 0.11g(0.11mmol、0.05eq)、dtbpf 0.21g(0.44mmol、0.20eq),然后,减压脱气,实施3次氮气置换,由此制备了原料溶液。

[0178] 使用柱塞泵(FLOM公司制)以0.4mL/分输送上述制备的原料溶液,使用质量流量控制器(株式会社中村超硬制)以2.0mL/分(2.0eq)输送一氧化碳,将原料溶液及一氧化碳在T字型混合器(EYELA公司制、内径2mm)内进行混合,从而形成了弹状流。接着,使其在管线(不锈钢、内径2.17mm、长度9m)中停留0.8小时,制造了伐度司他中间体(3x),然后,从出口管线回收了全部量的反应液。需要说明的是,使用调温装置(ThalesNano公司制)将停留管线加热至120℃,使用背压阀(Equilibar公司制)将反应压力(表压)调节至0.6MPa。对得到的反应液进行了分析,结果是转化率为99%,收率为84%。

[0179] 转化率=化合物(3x)的生成量(mol)/(化合物(3x)的生成量(mol)+化合物(1x)的残留量(mol))×100(%)

[0180] (实施例20~23)

[0181] 伐度司他中间体(3x)的制造(流动反应)

[0182] 如表1及表2所示,除变更了金属催化剂的当量、配体的当量、原料溶液送液速度、一氧化碳送气速度、T字型混合器的内径、反应温度、反应压力以外,与实施例19同样地实施。需要说明的是,实施例23中使用了Swagelok公司制的T字型混合器。

[0183]

[表1]

	反应形式	甘氨酸酯盐酸盐(2x)		溶剂		碱		金属催化剂		配体		CO	
		R^{2x}	当量	种类	质量比	种类	当量	种类	当量	种类	当量	当量	
实施例1	间歇	Me	1.5eq	DMA	5倍	DBU	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例2	间歇	tert-Bu	1.5eq	DMA	5倍	DBU	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例3	间歇	Me	1.5eq	DMA	5倍	DIPEA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例4	间歇	Me	1.5eq	DMA	5倍	NMI	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例5	间歇	Me	1.5eq	DMA	5倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例6	间歇	Me	1.5eq	DMA	5倍	NMM	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例7	间歇	Me	1.5eq	DME	5倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例8	间歇	Me	1.5eq	AcOiPr	5倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例9	间歇	Me	1.5eq	DMF	5倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例10	间歇	Me	1.5eq	TOL	5倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例11	间歇	Me	1.5eq	MIBK	5倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例12	间歇	Me	1.5eq	ACE	5倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例13	间歇	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例14	间歇	Me	1.1eq	DMA	24倍	TBA	2.1eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例15	间歇	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例16	间歇	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	amphos	0.20eq	(过量)	
实施例17	间歇	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$PdCl_2$(dtbpf)	0.10eq	-	-	(过量)	
实施例18	间歇	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	(过量)	
实施例19	流动	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	2.0eq	
实施例20	流动	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	2.0eq	
实施例21	流动	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	2.0eq	
实施例22	流动	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.05eq	dtbpf	0.20eq	2.0eq	
实施例23	流动	Me	1.5eq	DMA	33倍	TBA	2.6eq	$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$	0.01eq	dtbpf	0.04eq	2.0eq	

tert-Bu: 叔丁基 DMA: N,N-二甲基乙酰胺 DME: 1,2-二甲氧基乙烷 AcOiPr: 乙酸异丙酯 DMF: N,N-二甲基甲酰胺 TOL: 甲苯 MIBK: 甲基异丁基酮

ACE: 丙酮 DBU: 1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯 DIPEA: 二异丙基乙基胺 NMI: N-甲基咪唑 TBA: 三丁胺 NMM: N-甲基吗啉

$Pd_2(dba)_3\cdot CHCl_3$: 三(二亚苄基丙酮)二钯(0)氯仿加合物

$PdCl_2$(dtbpf): [1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁]二氯化钯(II)

dtbpf: 1,1'-双(二叔丁基膦)二茂铁 amphos: (4-二甲氨基苯基)二叔丁基膦

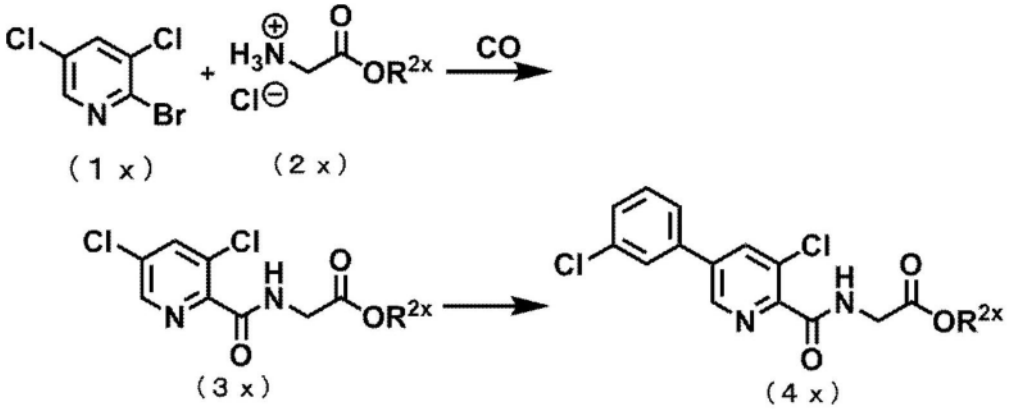
[0184]

[表2]

	原料溶液输送速度	CO输送速度	T字型混合器内径	反应温度	反应压力	反应时间(停留时间)	转化率	收率
实施例1	—	—	—	80℃	0MPaG	5小时	99.4%	—
实施例2	—	—	—	80℃	0MPaG	5小时	98.7%	—
实施例3	—	—	—	80℃	0MPaG	6小时	100%	—
实施例4	—	—	—	80℃	0MPaG	6小时	36.9%	—
实施例5	—	—	—	80℃	0MPaG	2小时	100%	—
实施例6	—	—	—	80℃	0MPaG	5小时	81.7%	—
实施例7	—	—	—	80℃	0MPaG	2小时	46.1%	—
实施例8	—	—	—	80℃	0MPaG	2小时	41.4%	—
实施例9	—	—	—	80℃	0MPaG	2小时	78.7%	—
实施例10	—	—	—	80℃	0MPaG	2小时	44.6%	—
实施例11	—	—	—	80℃	0MPaG	2小时	52.8%	—
实施例12	—	—	—	56℃	0MPaG	7小时	39.8%	—
实施例13	—	—	—	80℃	0MPaG	7小时	100%	—
实施例14	—	—	—	80℃	0MPaG	7小时	100%	—
实施例15	—	—	—	80℃	0MPaG	7小时	99.6%	86%
实施例16	—	—	—	80℃	0MPaG	6小时	99.5%	—
实施例17	—	—	—	80℃	0MPaG	7小时	77.2%	—
实施例18	—	—	—	100℃	0MPaG	6小时	60.7%	—
实施例19	0.4mL/分	2.0mL/分	2mm	120℃	0.6MPaG	0.8小时	99.0%	84%
实施例20	0.1mL/分	0.5mL/分	2mm	80℃	0MPaG	0.8小时	38.5%	—
实施例21	0.1mL/分	0.5mL/分	2mm	100℃	0MPaG	0.8小时	55.4%	—
实施例22	0.1mL/分	0.5mL/分	2mm	120℃	0MPaG	0.8小时	60.2%	—
实施例23	0.5mL/分	2.6mL/分	1.3mm	120℃	1.4MPaG	0.8小时	81.1%	66%

[0185] (实施例24)

[0186] 伐度司他中间体(4x)的制造(无伐度司他中间体(3x)的后处理)

[0187] 

[0188] 在反应容器中依次加入2-溴-3,5-二氯吡啶(1x)0.50g(2.2mmol)、甘氨酸酯盐酸盐(2x)(R^{2x}=甲基(Me))0.42g(3.3mmol、1.5eq)、二甲基乙酰胺2.50g((1x)的5倍质量)、三丁胺1.06g(5.7mmol、2.6eq),然后,减压脱气,实施了3次氮气置换。接着,加入$Pd_2(dba)_3$·$CHCl_3$ 0.11g(0.11mmol、0.05eq)、dtbpf 0.21g(0.44mmol、0.20eq),然后,减压脱气、实施了3次氮气置换。接着,减压脱气,实施了3次一氧化碳置换后,在80℃、常压下(0MPaG)进行2小时反应,制造了伐度司他中间体(3x)。对得到的反应液进行了分析,结果是转化率为100%。

[0189] 转化率=化合物(3x)的生成量(mol)/(化合物(3x)的生成量(mol)+化合物(1x)的残留量(mol))×100(%)

[0190] 向上述得到的包含伐度司他中间体(3x)的反应液中加入3-氯苯硼酸0.38g(2.4mmol、1.1eq)、碳酸钾0.41g(3.0mmol、1.4eq)、$Pd_2(dba)_3$·$CHCl_3$ 0.11g(0.11mmol、0.05eq)、dtbpf 0.21g(0.44mmol、0.20eq),减压脱气,实施了3次氮气置换,然后,在100℃下进行24小时反应,制造了伐度司他第2中间体(4x)。对得到的反应液进行了分析,结果是转化率为86.3%。

[0191] 转化率=化合物(4x)的生成量(mol)/(化合物(4x)的生成量(mol)+化合物(3x)的残留量(mol))×100(%)

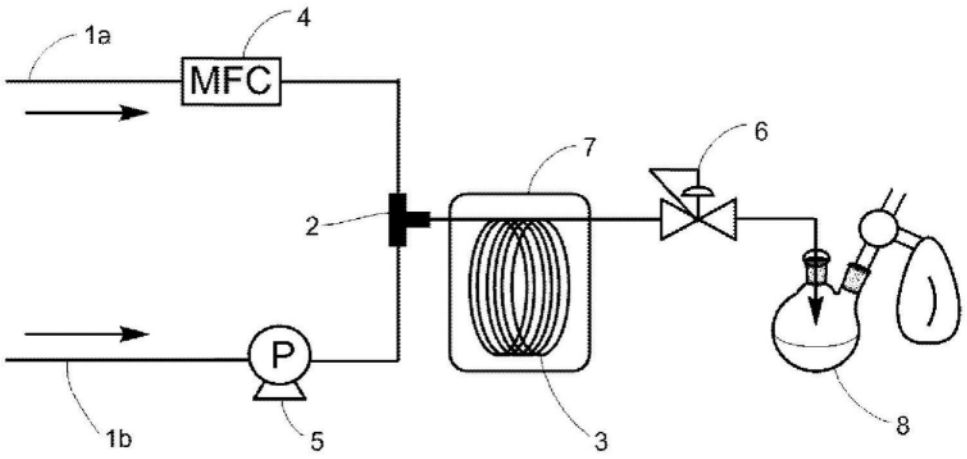


图1