



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本

(11) 公開編號：TW 201722916 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 07 月 01 日

(21) 申請案號：106106845

(22) 申請日：中華民國 101 (2012) 年 03 月 02 日

(51) Int. Cl. : C07D213/26 (2006.01)

(30) 優先權：2011/03/03 美國 61/448,774

(71) 申請人：諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)
瑞士(72) 發明人：艾柏 柏哈德 ERB, BERNHARD (CH)；加勞 伊莎貝爾 席爾維 GALLOU,
ISABELLE SYLVIE (FR)；科林貝克 佛羅里安 卡爾 KLEINBECK, FLORIAN
KARL (DE)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：1 項 圖式數：0 共 28 頁

(54) 名稱

2-甲醯胺環胺基脲衍生物之合成

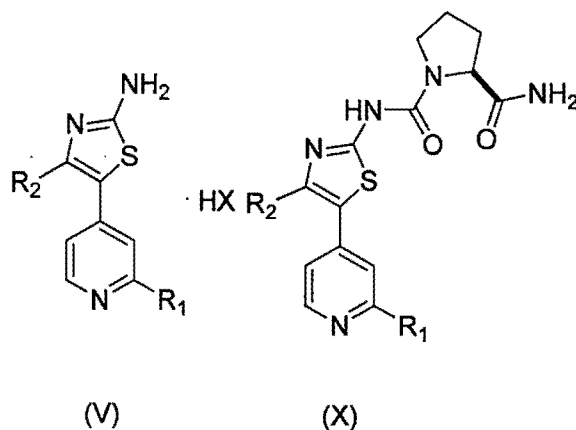
SYNTHESIS OF 2-CARBOXAMIDE CYCLOAMINO UREA DERIVATIVES

(57) 摘要

本發明係關於一種適用於製備 2-甲醯胺環胺基脲衍生物之方法及中間產物化合物，及其適用的中間產物。

Provided herein are processes and intermediate compounds useful for the preparation of 2-carboxamide cycloamino urea derivatives, and useful intermediates therefore.

特徵化學式：



發明摘要

※ 申請案號：106106845 (由101107070分割)

※ 申請日：101/03/02 ※IPC 分類：G07D 213/26 (2006.01)

【發明名稱】

2-甲醯胺環胺基脲衍生物之合成

SYNTHESIS OF 2-CARBOXAMIDE CYCLOAMINO UREA
DERIVATIVES

【中文】

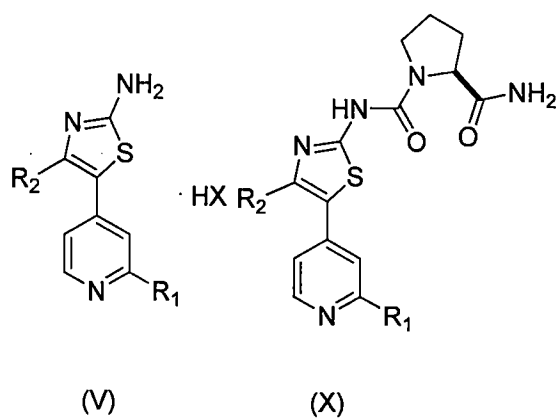
本發明係關於一種適用於製備2-甲醯胺環胺基脲衍生物之方法及中間產物化合物，及其適用的中間產物。

【英文】

Provided herein are processes and intermediate compounds useful for the preparation of 2-carboxamide cycloamino urea derivatives, and useful intermediates therefore.

【代表圖】**【本案指定代表圖】：**無**【本代表圖之符號簡單說明】：**

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

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】

2-甲醯胺環胺基脲衍生物之合成

SYNTHESIS OF 2-CARBOXAMIDE CYCLOAMINO UREA
DERIVATIVES

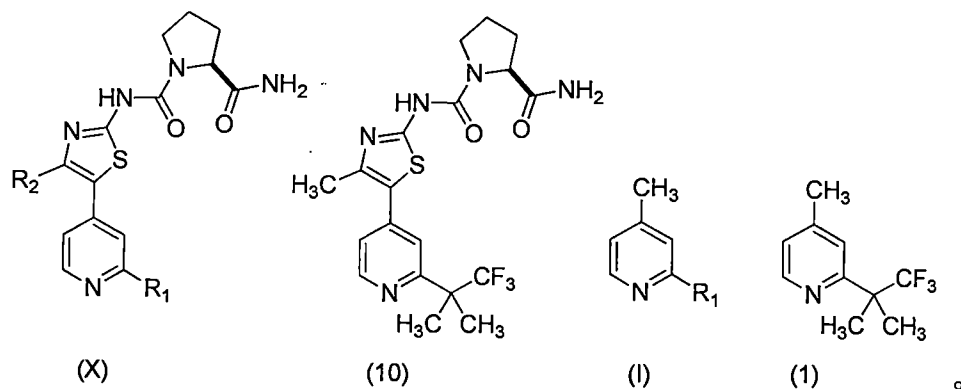
【技術領域】

本發明係關於一種用於製備2-甲醯胺環胺基脲衍生物之方法，及其適用的中間產物。

【先前技術】

本發明之方法適用於製備根據式(X)之 α 選擇性磷脂醯肌醇(PI)3-激酶抑制劑化合物及其中間產物。磷脂醯肌醇3激酶(PI3K)包括一類脂質激酶，其催化磷酸鹽轉移至肌醇脂質之D-3'位置，以產生磷醯肌醇-3-磷酸(PIP)、磷醯肌醇-3,4-二磷酸(PIP2)及磷醯肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP3)，其繼而通常在漿膜處，藉由使包含激酶底物同源、FYVE、Phox及其他磷脂結合性結構域之蛋白質對接成多種信號複合物，而在訊號級聯中作為第二信使起作用。

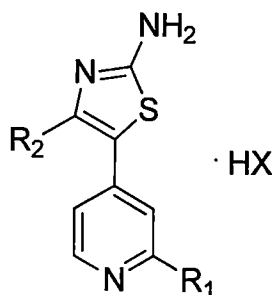
PCT公開案號WO 2010/029082揭示PI3K抑制劑。該文中揭示之化合物包括(S)-吡咯啉-1,2-二羧酸2-醯胺1-({4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基-乙基)-吡啶-4-基]-噻唑-2-基}-醯胺)(即式(10)之化合物)。本發明係關於一種製備式(X)之化合物(具體言之式(10)之化合物)之改良方法，以及適用的中間產物(諸如式(I)之化合物，具體言之式(1)之化合物)：



【發明內容】

本發明提供一種製備式(X)之化合物之方法。文中亦提供中間產物化合物，以及製備此類中間產物之方法，其等適用於製備式(X)之化合物。式(I)至-(X)之化合物及式(1)至-(8)及(10)之化合物表示在本文描述中所定義之化合物。

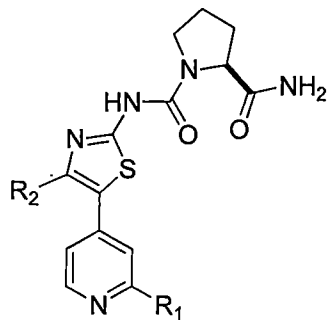
在一態樣中，文中提供一種製備式(V)之化合物之方法，



(V)

其包括將式(I)之化合物與溶劑及鹼接觸，並使所得混合物與式(II)之化合物接觸，如此產生式(III)之化合物(步驟A)。接著使式(III)之化合物與硫脲在包括溶劑與氧化劑之反應混合物中接觸，如此產生式(V)之化合物(步驟B)。

在另一態樣中，文中提供一種製備式(X)之化合物之方法，



(X)

其包括使式(V)之化合物與式(VII)之化合物在包括溶劑與鹼的反應混合物中接觸，如此產生式(VIII)之化合物(步驟C)。接著使式(VIII)之化合物與式(IX)之化合物在包括溶劑的反應混合物中接觸，如此產生式(X)之化合物(步驟D)。

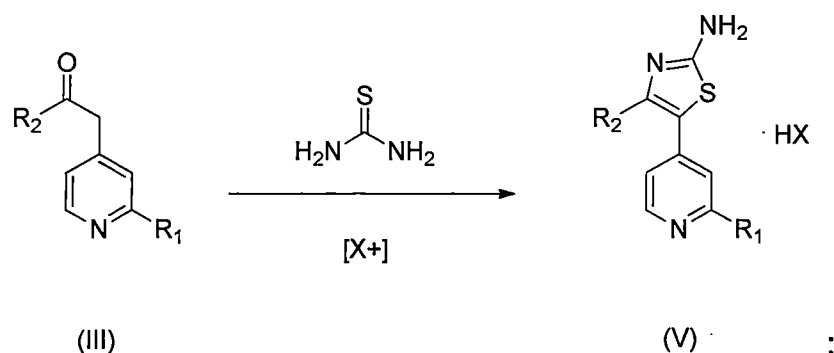
在再一態樣中，文中提供一種製備式(X)之化合物之方法，其包括使式(I)之化合物與溶劑及鹼接觸，及將所得混合物與式(II)之化合物接觸，如此產生式(III)之化合物(步驟A)；使式(III)之化合物與硫脲在包括溶劑與氧化劑的反應混合物中接觸，如此產生式(V)之化合物(步驟B)；使式(V)之化合物與式(VII)之化合物在包括溶劑與鹼的反應混合物中接觸，如此產生式(VIII)之化合物(步驟C)；及使式(VIII)之化合物與式(IX)之化合物在包括溶劑的反應混合物中接觸，如此產生式(X)之化合物(步驟D)。

按照本發明，步驟A之溶劑包括一或多種選自芳族溶劑、脂族溶劑、鹵化溶劑、極性非質子性溶劑及醚性溶劑之溶劑。

按照本發明，步驟B、C及D之溶劑獨立地包括一或多種選自芳族溶劑、脂族溶劑、鹵化溶劑、醚性溶劑、極性非質子性溶劑、水及醇溶劑之溶劑。

在另一態樣中，文中提供一種製備式(10)之化合物之方法，其包括使式(1)之化合物與溶劑及鹼接觸，及將所得混合物與式(2)之化合物接觸，如此產生式(3)之化合物(步驟A)。接著使式(3)之化合物與硫

應混合物中接觸，如此產生式(V)之化合物：



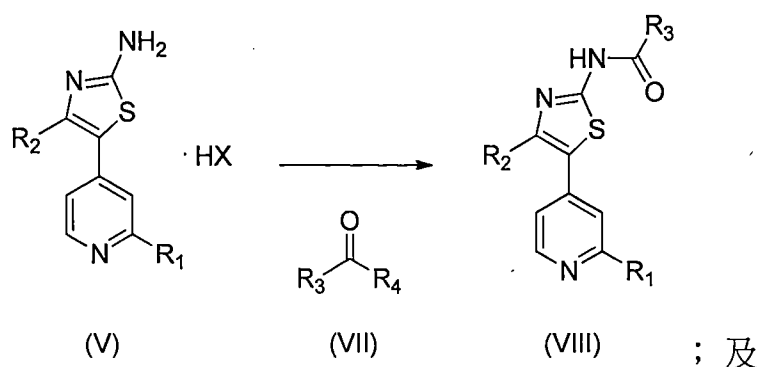
其中R₁為環狀或非環狀、分支鏈或直鏈C₁-C₇烷基，其可視需要經氬、鹵素或C₃-C₅環烷基取代一或多次；及

其中R₂係選自(1)氬、(2)氟、氯、(3)視需要經取代之甲基，其中該類取代基獨立地選自一或多個、較佳言之1至3個下列基團：氬、氟、氯、二甲基胺基；及

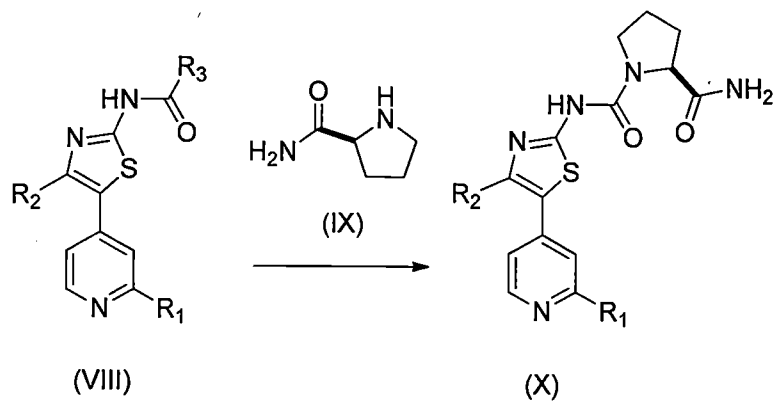
其中X係選自由鹵離子、羧酸根及磺酸根組成之群。

在另一態樣中，文中提供一種製備式(X)之化合物之方法，其包括下列步驟：

步驟C：使式(V)之化合物與式(VII)之化合物在包括溶劑與鹼的反應混合物中接觸，如此產生式(VIII)之化合物：



步驟D：使式(VIII)之化合物與式(IX)之化合物在包括溶劑的反應混合物中接觸，如此產生式(X)之化合物：



其中R₁為環狀或非環狀、分支鏈或直鏈C₁-C₇烷基，其可視需要經氬、鹵素或C₃-C₅環烷基取代一或多次；及

其中R₂係選自(1)氬、(2)氟、氯、(3)視需要經取代之甲基，其中該類取代基獨立地選自一或多個、較佳言之1至3個下列基團：氬、氟、氯、二甲基胺基；及

其中X係選自由鹵離子、羧酸根及磺酸根組成之群；及

其中R₃及R₄獨立地選自由鹵素、雜芳基、烷氧基及芳氧基組成之群；及其中R₃及R₄之雜芳基、烷氧基及芳氧基部份視需要獨立地經烷基、烷氧基、鹵素及硝基取代一或多次。

在再一態樣中，文中提供一種製備式(X)之化合物之方法，其包括下列步驟：步驟A：使式(I)之化合物與溶劑及鹼接觸，及使所得混合物與式(II)之化合物接觸，如此產生式(III)之化合物；步驟B：使式(III)之化合物與硫脲在包括溶劑與氧化劑的反應混合物中接觸，如此產生式(V)之化合物；步驟C：使式(V)之化合物與式(VII)之化合物在包括溶劑與鹼的反應混合物中接觸，如此產生式(VIII)之化合物；及步驟D：使式(VIII)之化合物與式(IX)之化合物在包括溶劑的反應混合物中接觸，如此產生式(X)之化合物；其中R₁、R₂、R₃、R₄及X係如上所定義。

按照本發明，步驟A之溶劑包括一或多種選自芳族溶劑、脂族溶劑、鹵化溶劑、極性非質子性溶劑及醚性溶劑之溶劑。此類溶劑之大

量實例為熟習此項技術者所知曉。芳族溶劑之非限制性實例包括苯、甲苯、二甲苯、硝基苯、苯甲醚、乙苯及吡啶。脂族溶劑之非限制性實例包括石油醚、輕石油、正己烷、環己烷及庚烷。鹵化溶劑之非限制性實例包括氯仿、氯苯及全氟己烷。極性非質子性溶劑之非限制性實例包括二甲基亞砷、二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮。醚性溶劑之非限制性實例包括乙醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃及二甲氧基乙烷。在某些實施例中，步驟A之溶劑為非質子性有機溶劑。在較佳實施例中，步驟A之溶劑包括四氫呋喃。

按照本發明，步驟B、C及D之溶劑獨立地包括一或多種選自芳族溶劑、脂族溶劑、鹵化溶劑、醚性溶劑、極性非質子性溶劑、水及醇溶劑之溶劑。醇溶劑之非限制性實例包括乙醇、第三丁醇及乙二醇。其他醇溶劑為熟習此項技術者所知曉。在某些實施例中，步驟B之溶劑包括芳族溶劑及醇溶劑。在一較佳實施例中，步驟B之溶劑包括甲苯及乙醇。在某些實施例中，步驟C之溶劑包括醚性溶劑。在一較佳實施例中，步驟C之溶劑包括四氫呋喃。在某些實施例中，步驟D之溶劑包括醚性溶劑及水。在一較佳實施例中，步驟D之溶劑包括四氫呋喃及水。

按照本發明，步驟A之鹼為強鹼。強鹼包括烴、氨、胺及二氫之共軛鹼。強鹼之非限制性實例包括正丁基鋰、正己基鋰、氫化鈉及二異丙基胺化鋰。其他強鹼為熟習此項技術者所知曉。在某些實施例中，步驟A之鹼為二異丙基胺化鋰。二異丙基胺化鋰之製備方法為熟習此項技術者所知曉(參見例如，Smith, A. P.、Lamba, J. J. S.、Fraser, C. L., *Org. Syn. Col.* 第10卷: 107, (2004))。在一實施例中，二異丙基胺化鋰係藉由異丙胺與烷基鋰鹼(諸如正丁基鋰、正己基鋰或正辛基鋰)之去質子化作用而製備。安全及經濟考量可能影響用於製備二異丙基胺化鋰之試劑的選擇(參見例如，在「*Practical Process*

Research and Development」, Academic Press, 2000 中的第 3 章 : Reagent Selection)。在一實施例中，二異丙基胺化鋰係藉由二異丙基胺與正己基鋰之去質子化作用而製備。熟習此項技術者應理解二異丙基胺化鋰溶於某些溶劑(諸如 THF)中之溶液應該維持在等於或低於 0°C 之溫度。

在以上方法之一實施例中，步驟 C 之鹼為胺。胺鹼之非限制性實例包括第三丁胺、哌啶、三乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯及吡啶。其他胺鹼為熟習此項技術者所知曉。在某些實施例中，步驟 C 之鹼為吡啶。

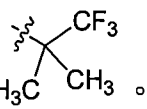
按照本發明，步驟 B 之氧化劑為親電子性鹵素試劑。大量親電子性鹵素試劑為熟習此項技術者所知曉，其包括二溴、二碘、二氯、硫醯氯、N-溴代丁二醯亞胺、N-碘代丁二醯亞胺、N-氯代丁二醯亞胺及 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲。在某些實施例中，步驟 B 之氧化劑為 N-溴代丁二醯亞胺。

在本發明之一實施例中，步驟 B 之氧化劑為 N-溴代丁二醯亞胺，及後續混合物係以抗溶劑稀釋。在一較佳實施例中，抗溶劑為乙酸異丙酯。

按照本發明，X 係選自由鹵離子、羧酸根及磺酸根組成之群。在某些實施例中，X 為鹵離子。在一較佳實施例中，X 為溴。

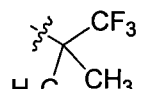
在以上方法之一較佳實施例中，步驟 A 之溶劑包括四氫呋喃，步驟 A 之鹼為二異丙基胺化鋰，步驟 B 之溶劑包括甲苯及乙醇，步驟 B 之氧化劑為 N-溴代丁二醯亞胺，步驟 C 之溶劑包括四氫呋喃，步驟 C 之鹼為吡啶及步驟 D 之溶劑包括四氫呋喃及水。

在以上方法之各項實施例中，R₁ 為環狀或非環狀、分支鏈或直鏈 C₁-C₇ 烷基，其所有均可視需要經氬、鹵素或 C₃-C₅ 環烷基取代一或多次。在其他實施例中，R₁ 為視需要經鹵素取代一或多次之分支鏈或直

鏈C₁-C₇烷基。在一較佳實施例中，R₁為 。

在以上方法之各項實施例中，R₂表示(1)氫、(2)氟、氯、(3)視需要經取代之甲基，其中該類取代基獨立地選自一或多個、較佳言之1至3個下列基團：氫、氟、氯、二甲基胺基。在某些實施例中，R₂係選自氫、環狀或非環狀、分支鏈或直鏈C₁-C₇烷基及鹵素，其中該烷基視需要經氫、氟、氯、二甲基胺基取代一或多次。在其他實施例中，R₂為分支鏈或直鏈C₁-C₇烷基。在一較佳實施例中，R₂為甲基。

在各項實施例中，R₃及R₄獨立地選自由鹵素、雜芳基、烷氧基及芳氧基組成之群；其中R₃及R₄之雜芳基、烷氧基及芳氧基部份視需要獨立地經烷基、烷氧基、鹵素及硝基取代一或多次。在某些實施例中，R₃為芳氧基及R₄均為雜芳基。在其他實施例中，R₃為芳氧基及R₄為鹵素。在一較佳實施例中，R₃為苯氧基及R₄為氯。

在以上方法之一較佳實施例中，R₁為 ，R₂為甲基，R₃為苯氧基，R₄為氯及X為溴。

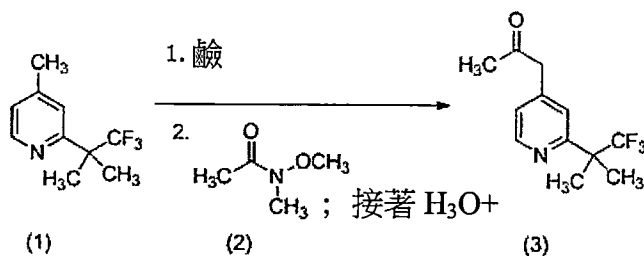
在本發明之一實施例中，式(I)之化合物首先與式(II)之化合物在包括鹼與溶劑的反應混合物中接觸，及接著視需要與包括導致水相pH在2<pH<4範圍內(較佳而言pH 3)之酸或鹼水溶液之反應混合物接觸。較佳言之，鹼為二異丙基胺化鋰及第一溶劑為THF，其中保持反應混合物以使內部溫度保持小於-5°C，較佳言之在-15°C。較佳言之，以包括硫酸、水及甲苯之反應混合物將水相pH調節至pH 3。

在本發明之一實施例中，式(VIII)之化合物與式(IX)之化合物在包括第一溶劑之反應混合物中接觸，如此形成式(X)之化合物。隨後將芳族溶劑添加至該混合物，接著藉由蒸餾除去第一溶劑，產生式(X)之化合物之沉澱物。較佳言之，該芳族溶劑為甲苯。

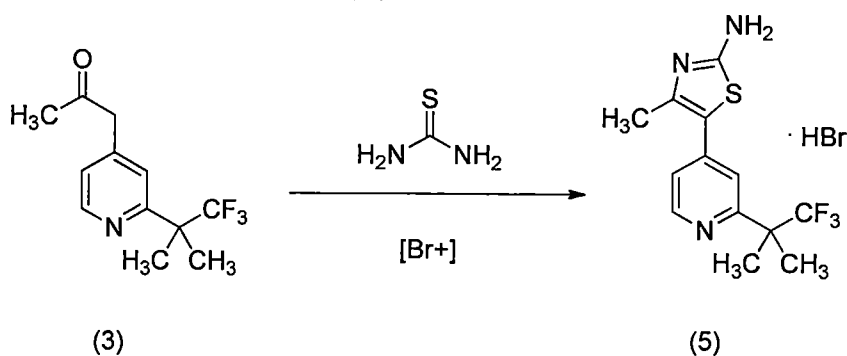
在本發明之另一態樣中，文中提供一種製備式(10)之化合物之方

法，其包括下列步驟：

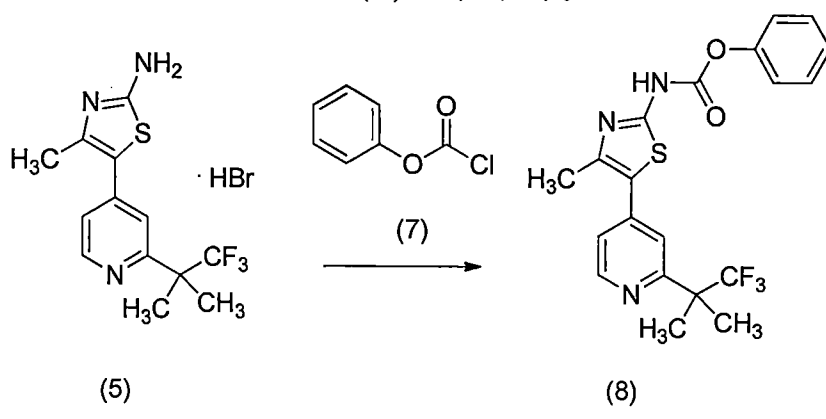
步驟A：使式(1)之化合物與溶劑及鹼接觸，及使所得混合物與式(2)之化合物接觸，如此產生式(3)之化合物：



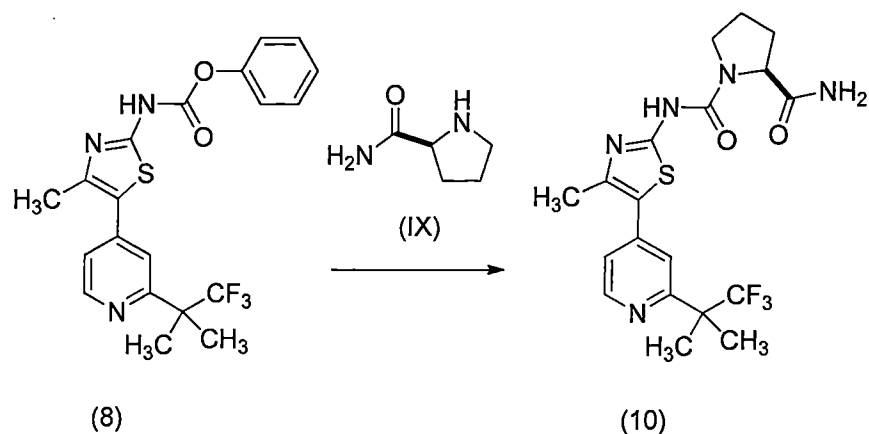
步驟B：使式(3)之化合物與硫脲在包括溶劑與氧化劑[Br⁺]之反應混合物中接觸，如此產生式(5)之化合物：



步驟C：使式(5)之化合物與式(7)之化合物在包括溶劑與鹼的反應混合物中接觸，如此產生式(8)之化合物：



步驟D：使式(8)之化合物與式(IX)之化合物在包括溶劑的反應混合物中接觸，如此產生式(10)之化合物：



按照本發明之該態樣，步驟A之溶劑包括一或多種選自芳族溶劑、脂族溶劑、鹵化溶劑、極性非質子性溶劑及醚性溶劑之溶劑。此類溶劑之大量實例為熟習此項技術者所知曉。芳族溶劑之非限制性實例包括苯、甲苯、二甲苯、硝基苯、苯甲醚、乙苯及吡啶。脂族溶劑之非限制性實例包括石油醚、輕石油、正己烷、環己烷及庚烷。鹵化溶劑之非限制性實例包括氯仿、氯苯及全氟己烷。極性非質子性溶劑之非限制性實例包括二甲基亞砷、二甲基甲醯胺及N-甲基吡咯啉酮。醚性溶劑之非限制性實例包括乙醚、甲基第三丁基醚、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃及二甲氧基乙烷。在某些實施例中，步驟A之溶劑為非質子性有機溶劑。在較佳實施例中，步驟A之溶劑包括四氫呋喃。

按照本發明之該態樣，步驟B、C及D之溶劑獨立地包括一或多種選自芳族溶劑、脂族溶劑、鹵化溶劑、醚性溶劑、極性非質子性溶劑、水及醇溶劑之溶劑。醇溶劑之非限制性實例包括乙醇、第三丁醇及乙二醇。其他醇溶劑為熟習此項技術者所知曉。在某些實施例中，步驟B之溶劑包括芳族溶劑及醇溶劑。在一較佳實施例中，步驟B之溶劑包括甲苯及乙醇。在某些實施例中，步驟C之溶劑包括醚性溶劑。在一較佳實施例中，步驟C之溶劑包括四氫呋喃。在某些實施例中，步驟D之溶劑包括醚性溶劑及水。在一較佳實施例中，步驟D之溶劑包括四氫呋喃及水。

按照本發明之該態樣，步驟A之鹼為強鹼。強鹼包括鹼、氨、胺

及二氫之共軛鹼。強鹼之非限制性實例包括正丁基鋰、正己基鋰、氫化鈉及二異丙基胺化鋰。其他強鹼為熟習此項技術者所知曉。在某些實施例中，步驟A之鹼為二異丙基胺化鋰。製備二異丙基胺化鋰之方法為熟習此項技術者所知曉(參見例如，Smith, A. P.、Lamba, J. J. S.、Fraser, C. L.，Org. Syn. Col. 第10卷: 107, (2004))。在一實施例中，二異丙基胺化鋰係藉由異丙胺與烷基鋰鹼(諸如正丁基鋰、正己基鋰或正辛基鋰)之去質子化作用而製備。安全及經濟考量可影響用於製備二異丙基胺化鋰之試劑的選擇(參見例如在「Practical Process Research and Development」，Academic Press, 2000中的第3章：Reagent Selection)。在一實施例中，二異丙基胺化鋰係藉由二異丙基胺與正己基鋰之去質子化作用而製備。熟習此項技術者應理解二異丙基胺化鋰溶於某些溶劑(如THF)中之溶液應該維持在等於或低於0°C之溫度。

在本發明之以上方法之另一實施例中，步驟C之鹼為胺。胺鹼之非限制性實例包括第三丁胺、哌啶、三乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯及吡啶。其他胺鹼為熟習此項技術者所知曉。在某些實施例中，步驟C之鹼為吡啶。

在本發明之以上方法之一實施例中，步驟B之氧化劑為親電子性鹵素試劑。大量親電子性鹵素試劑為熟習此項技術者所知曉，其包括二溴、二碘、二氯、硫醯氯、N-溴代丁二醯亞胺、N-碘代丁二醯亞胺、N-氯代丁二醯亞胺及1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲。在某些實施例中，步驟B之氧化劑為N-溴代丁二醯亞胺。

在本發明之一實施例中，步驟B之氧化劑為N-溴代丁二醯亞胺，及後續混合物係以抗溶劑稀釋。在一較佳實施例中，抗溶劑為乙酸異丙酯。

在式(10)之化合物之合成法之一較佳實施例中，步驟A之溶劑包

括四氫呋喃，步驟A之鹼為二異丙基胺化鋰，步驟B之溶劑包括甲苯及乙醇，步驟B之氧化劑為N-溴代丁二醯亞胺，步驟C之溶劑包括四氫呋喃，步驟C之鹼為吡啶及步驟D之溶劑包括四氫呋喃及水。

在本發明之一實施例中，式(1)之化合物首先與式(2)之化合物在包括鹼與溶劑的反應混合物中接觸，及接著視需要與包括導致水相pH在 $2 < \text{pH} < 4$ 範圍內(較佳而言pH 3)之酸或鹼水溶液之反應混合物接觸。較佳言之，鹼為二異丙基胺化鋰及第一溶劑為THF，其中保持反應混合物以使內部溫度保持小於 -5°C ，較佳言之在 -15°C 。較佳言之，以包括硫酸、水及甲苯之反應混合物將水相pH調節至pH 3。

在本發明之一實施例中，式(5)之化合物與式(7)之化合物在包括溶劑(THF)及鹼(吡啶)之反應混合物中接觸，及接著藉由添加飽和鹽水或鹽(較佳係氯化鈉)水溶液除掉鹼(吡啶)。在本發明之一實施例中，式(8)之化合物與式(IX)之化合物在包括第一溶劑之反應混合物中接觸，如此形成式(10)之化合物。隨後將芳族溶劑添加至該混合物，接著藉由蒸餾除去第一溶劑，產生式(10)之化合物之沉澱物。較佳言之，芳族溶劑為甲苯。

在本發明之另一態樣中，文中提供一種如式(1)之化合物：



(1) 。

式(1)之化合物特別適用為製備式(10)之化合物以及式(10)之化合物之化學類似物之起始物質或中間產物。式(1)之化合物可以按照在文中反應圖4或反應圖5中闡明之製備方法而合成。

熟習此項技術者應認識到前述方法之若干參數可有利地加以改動以獲得所需結果。此類參數包括例如純化反應組分及溶劑之方法及

方式；將該類反應組分及溶劑添加至反應混合物之順序；該類反應組分及溶劑之反應持續時間；及在該反應期間該類反應組分及溶劑之攪拌、混合或攪動之溫度及速率。

定義

文中所用之術語「低碳數」或「C₁-C₇」表示具有至多及包括最大數7個、尤其至多及包括最大數4個碳原子之基團，討論中之基團為直鏈或具有單個或多個分支的分支鏈。

文中所用之術語「烷基」表示直鏈或分支鏈烷基，較佳地表示直鏈或分支鏈C₁₋₁₂烷基，特佳地表示直鏈或分支鏈C₁₋₇烷基；例如甲基、乙基、正丙基或異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基，以甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基及異丁基為特別佳。烷基可未經取代或經取代。示例性取代基包括但不限於氬、羥基、烷氧基、鹵素及胺基。經取代之烷基之一實例為三氟甲基。環烷基亦可為烷基之取代基。該情形之一實例為基團(烷基)-環丙基或烷二基-環丙基，例如-CH₂-環丙基。C₁-C₇烷基較佳係具有1(含1)至7個(含7)、較佳言之1(含1)至4個(含4)碳原子之烷基，及為直鏈或分支鏈；較佳言之，低碳數烷基為丁基(諸如正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基)、丙基(諸如正-丙基或異丙基)、乙基或較佳係甲基。

其他基團諸如「烷氧基」、「烷氧基烷基」、「烷氧基羰基」、「烷氧基羰基烷基」、「烷基磺醯基」、「烷基次硫基」、「烷基胺基」、「鹵代烷基」之各烷基部份具有與以上所述「烷基」之定義相同的含義。

文中所用之術語「烷二基」表示藉由兩個不同碳原子鍵連至基團之直鏈或分支鏈烷二基，其較佳地表示直鏈或分支鏈C₁₋₁₂亞烷基，

特佳地表示直鏈或分支鏈 C_{1-6} 烷二基；例如甲二基(- CH_2 -)、1,2-乙二基(- CH_2-CH_2 -)、1,1-乙二基((- $CH(CH_3)$ -)、1,1-、1,2-、1,3-丙二基及1,1-、1,2-、1,3-、1,4-丁二基，以甲二基、1,1-乙二基、1,2-乙二基、1,3-丙二基、1,4-丁二基為特別佳。

文中所用之術語「環烷基」表示每個碳環具有3至12個環原子之飽和或部份飽和之單環、稠合多環或螺多環碳環。環烷基之說明性實例包括下列基團：環丙基、環丁基、環戊基及環己基。環烷基可未經取代或經取代；示例性取代基在針對烷基之定義中已經提供及亦包括烷基本身(例如甲基)。基團諸如-(CH_3)環丙基被視為經取代之環烷基。

文中所用之術語「芳基」表示具有6或更多個碳原子之芳族同環族環體系(即僅碳作為成環原子)；芳基較佳係具有6至14個環碳原子、更佳言之6至10個環碳原子的芳族基團，諸如苯基或萘基，較佳係苯基。芳基可未經取代或經一或多個、較佳言之至多3個、更佳言之至多2個取代基取代，該取代基獨立地選自由如下所述各者組成之群：未經取代或經取代之雜環基，尤其吡咯啉基(如吡咯啉基)、氧代吡咯啉基(如氧代-吡咯啉基)、 C_1-C_7 -烷基-吡咯啉基、2,5-二-(C_1-C_7 烷基)吡咯啉基(如2,5-二-(C_1-C_7 烷基)-吡咯啉基)、四氫呋喃基、噻吩基、 C_1-C_7 -烷基吡啶基、吡啶基、 C_1-C_7 -烷基哌啶基、哌啶基、經胺基或N-單-或N,N-二-(低碳數烷基、苯基、 C_1-C_7 -醯基及/或苯基-低碳數烷基)-胺基取代之哌啶基、未經取代或經N-低碳數烷基取代之經由環碳原子鍵連之哌啶基、哌嗪基、低碳數烷基-哌嗪基、嗎啉基、硫代嗎啉基、S-氧代-硫代嗎啉基或S,S-二氧代硫代嗎啉基； C_1-C_7 -烷基、胺基- C_1-C_7 -烷基、N- C_1-C_7 -醯基胺基- C_1-C_7 -烷基、N- C_1-C_7 -烷磺醯基-胺基- C_1-C_7 -烷基、[N-單-或N,N-二-(C_1-C_7 -烷基)-胺甲醯基] C_1-C_7 -烷基、 C_1-C_7 -烷亞磺醯基- C_1-C_7 -烷基、 C_1-

C₇-烷磺醯基-C₁-C₇-烷基、苯基、萘基、單-至三-[C₁-C₇-烷基、鹵素及/或氰基]-苯基或單-至三-[C₁-C₇-烷基、鹵素及/或氰基]-萘基；C₃-C₈-環烷基、單-至三-[C₁-C₇-烷基及/或羥基]-C₃-C₈-環烷基；鹵素、羥基、低碳數烷氧基、低碳數烷氧基-低碳數烷氧基、(低碳數烷氧基)-低碳數烷氧基-低碳數烷氧基、鹵素-C₁-C₇-烷氧基、苯氧基、萘氧基、苯基-或萘基-低碳數烷氧基；胺基-C₁-C₇-烷氧基、低碳數醯氧基、苯甲醯氧基、萘甲醯氧基、甲醯基(CHO)、胺基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)-胺基、C₁-C₇-醯基-胺基、C₁-C₇-烷磺醯基胺基、羧基、低碳數烷氧基羧基(例如，苯基-或萘基-低碳數烷氧基羧基，如苄氧基-羧基)；C₁-C₇-醯基，諸如乙醯基、苯甲醯基、萘醯基、胺甲醯基、經N-單或N,N-二取代之胺甲醯基，諸如經N-單或N,N-二取代之胺甲醯基(其中該取代基係選自低碳數烷基、(低碳數烷氧基)-低碳數烷基及羥基-低碳數烷基)；脒基、胍基、脲基、巯基、低碳數烷基硫代、苯基-或萘基硫代、苯基-或萘基-低碳數烷基硫代、低碳數烷基-苯基硫代、低碳數烷基-萘基硫代、鹵素-低碳數烷基巯基、磺基(-SO₃H)、低碳數烷磺醯基、苯基-或萘基-磺醯基、苯基-或萘基-低碳數烷基磺醯基、烷基苯基-磺醯基、鹵素-低碳數烷基磺醯基(諸如三氟-甲磺醯基)；磺醯胺基、苯并磺醯胺基、疊氮基、疊氮基-C₁-C₇-烷基(尤其疊氮基-甲基)、C₁-C₇-烷磺醯基、胺磺醯基、N-單-或N,N-二-(C₁-C₇-烷基)胺磺醯基、嗎啉基磺醯基、硫代嗎啉基磺醯基、氰基及硝基；其中如上作為取代基或經取代之烷基(或亦為文中提及之經取代之芳基、雜環基等)之取代基之一部份提及的各苯基或萘基(亦包括在苯氧基或萘氧基中)自身未經取代或經一或多個(例如至多3個，較佳言之1或2個)取代基取代，該取代基獨立地選自鹵素、鹵素-低碳數烷基(如三氟甲基)、羥基、低碳數烷氧基、疊氮基、胺基、N-單或N,N-二-(低碳數烷基及/或C₁-C₇-醯基)-胺基、硝基、羧基、低碳數烷

氧基-羰基、胺甲醯基、氰基及/或胺磺醯基。

術語「芳氧基」表示經以上定義之芳基取代之包括氧原子之基團。

文中所用之術語「雜芳基」表示在各環中具有至多7個原子之穩定單環或雙環，其中至少一個環為芳族及包含1至4個選自由O、N及S組成之群之雜原子。在該定義範圍內之雜芳基包括但不限於吡啶基、呋喃基、噻吩基、噁吩基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、咪唑基、吡唑基、吡嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四氫噁吩基。如以下雜環之定義，「雜芳基」亦可理解為包括任何含氮雜芳基之N-氧化物之衍生物。在雜芳基取代基為雙環及一個環為非芳族或不包含雜原子的情形下，應理解鍵連係分別經由芳環或含雜原子環。

文中所用之術語「雜環」或「雜環基」表示雜環狀基團，其為不飽和(=在環中攜帶最大可能數量之共軛雙鍵)、飽和或部份飽和及較佳為單環或在本發明之更廣態樣中為雙環、三環或螺環；及具有3至24個、更佳言之4至16個、最佳言之5至10個及最佳言之5或6個環原子；其中一或多個、較佳言之1至4個、尤其1或2個環原子為雜原子(因此其餘環原子為碳)。結合環(即鍵連至分子之環)較佳地具有4至12個、尤其5至7個環原子。術語雜環基亦包括雜芳基。雜環狀基團(雜環基)可未經取代或經一或多個、尤其1至3個獨立地選自由如上針對經取代之烷基所定義之取代基組成之群及/或一或多個下列取代基之取代基取代：氧代(=O)、硫代羰基(=S)、亞胺基(=NH)、亞胺基-低碳數烷基。而且，雜環基尤其為選自由以下組成之群的雜環基：環氧乙基、氮雜環丙烯基、氮雜環丙基、1,2-氧雜硫環戊基、噻吩基、呋喃基、四氫呋喃基、吡喃基、硫代吡喃基、噻噁基、異苯并呋喃基、苯

并呋喃基、吡啶基、2H-吡咯基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、苯并咪唑基、吡唑基、吡嗪基、吡啶啉基、噁唑基、異噁唑基、二噁唑基、噁唑基、異噁唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哌啶基、哌嗪基、噻嗪基、嗎啉基、硫嗎啉基、(S-氧代或S,S-二氧代)硫嗎啉基、吡嗪基、氮雜環庚烷基、二氮雜環庚烷基(尤其1,4-二氮雜環庚烷基)、異吡啶基、3H-吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、香豆酸基、吡啶基、三唑基、四唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、異喹啉基、喹啉基、四氫喹啉基、四氫異喹啉基、十氫喹啉基、八氫異喹啉基、苯并呋喃基、二苯并呋喃基、苯并噁吩基、二苯并噁吩基、吡嗪基、嘧啶基、噁噁啉基、噁唑啉基、噁啉基、噁啉基、噁啉基、蝶啶基、呋唑基、 β -呋啉基、啡啶基、吡啶基、嘔啶基、啡咯啉基、呋咕基、吩嗪基、吩噻嗪基、啡噁嗪基、吡啶基、異吡啶基、色滿基、苯并[1,3]-二氧雜環戊烯-5-基及2,3-二氫-苯并[1,4]-二氧雜環己烯-6-基，此類基團分別未經取代或經一或多個、較佳言之至多3個選自如上針對經取代之芳基所述之彼等及/或一或多個下列取代基之取代基取代：氧代(=O)、硫羰基(=S)、亞胺基(=NH)、亞胺基-低碳數烷基。

術語「雜原子」為除碳及氫之外的原子，較佳係氮(N)、氧(O)或硫(S)，尤其為氮。

而且，上述烷基、烷氧基、芳基、芳氧基及雜芳基可「未經取代」或「經取代」。術語「經取代」欲描述在分子之一或多個原子(例如C、O或N)上，具有替代氫之取代基之部份。該類取代基可獨立地包括例如一或多個如下各者：直鏈或分支鏈烷基(較佳言之C₁-C₅)、環烷基(較佳言之C₃-C₈)、烷氧基(較佳言之C₁-C₆)、硫代烷基(較佳言之C₁-C₆)、烯基(較佳言之C₂-C₆)、炔基(較佳言之C₂-C₆)、雜環、碳環芳基(例如苯基)、芳氧基(例如苯氧基)、芳烷基(例如苯甲基)、芳氧基烷基(例如苯氧基烷基)、芳基乙醯胺基、烷基芳基、雜芳烷基、烷基羰基及

芳基羰基或其他此類醯基、雜芳基羰基或雜芳基、 $(CR'R'')_{0-3}NR'R''$ (例如 $-NH_2$)、 $(CR'R'')_{0-3}CN$ (例如 $-CN$)、 $-NO_2$ 、鹵素(例如 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$)、 $(CR'R'')_{0-3}C$ (鹵素) $_3$ (例如 $-CF_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}CH$ (鹵素) $_2$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CH_2$ (鹵素)、 $(CR'R'')_{0-3}CONR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}(CNH)NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{1-2}NR'R''$ 、 $(CR'R'')_{0-3}CHO$ 、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ 、 $(CR'R'')_{0-3}S(O)_{0-3}R'$ (例如 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$)、 $(CR'R'')_{0-3}O(CR'R'')_{0-3}H$ (例如 $-CH_2OCH_3$ 及 $-OCH_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}S(CR'R'')_{0-3}H$ (例如 $-SH$ 及 $-SCH_3$)、 $(CR'R'')_{0-3}OH$ (例如 $-OH$)、 $(CR'R'')_{0-3}COR'$ 、 $(CR'R'')_{0-3}$ (經取代或未經取代之苯基)、 $(CR'R'')_{0-3}(C_3-C_8$ 環烷基)、 $(CR'R'')_{0-3}CO_2R'$ (例如 $-CO_2H$)或 $(CR'R'')_{0-3}OR'$ 基團，或任何天然存在之胺基酸之側鏈；其中 R' 及 R'' 各獨立地為氫、 C_1-C_5 烷基、 C_2-C_5 烯基、 C_2-C_5 炔基或芳基。

文中所用之術語鹵素表示氟、氯、溴或碘，尤其氟、氯。經鹵素取代之基團及部份(諸如經鹵素取代之烷基(鹵代烷基))可為單、多或全鹵化。

術語「胺」或「胺基」應理解為廣泛地應用至分子、部份或官能團，如在相關技術中所一般理解，及可為一級、二級或三級。術語「胺」或「胺基」包括氮原子共價鍵連至至少一個碳、氫或雜原子之化合物。該術語包括(例如)但不限於「烷基胺基」、「芳基胺基」、「二芳基胺基」、「烷基芳基胺基」、「烷基胺基芳基」、「芳基胺基烷基」、「烷基胺基烷基」、「醯胺」、「醯胺基」及「胺基羰基」。術語「烷基胺基」包括氮鍵連至至少一個其他烷基之基團及化合物。術語「二烷基胺基」包括氮原子鍵連至至少兩個其他烷基之基團。術語「芳基胺基」及「二芳基胺基」包括包括氮分別鍵連至至少一個或兩個芳基之基團。術語「烷基芳基胺基」、「烷基胺基芳基」或「芳基胺基烷基」表示鍵連至至少一個烷基及至少一個芳基之胺基。術語「烷基胺基烷基」表示鍵連至氮原子之烷基、烯基或炔基，其亦鍵連至烷基。

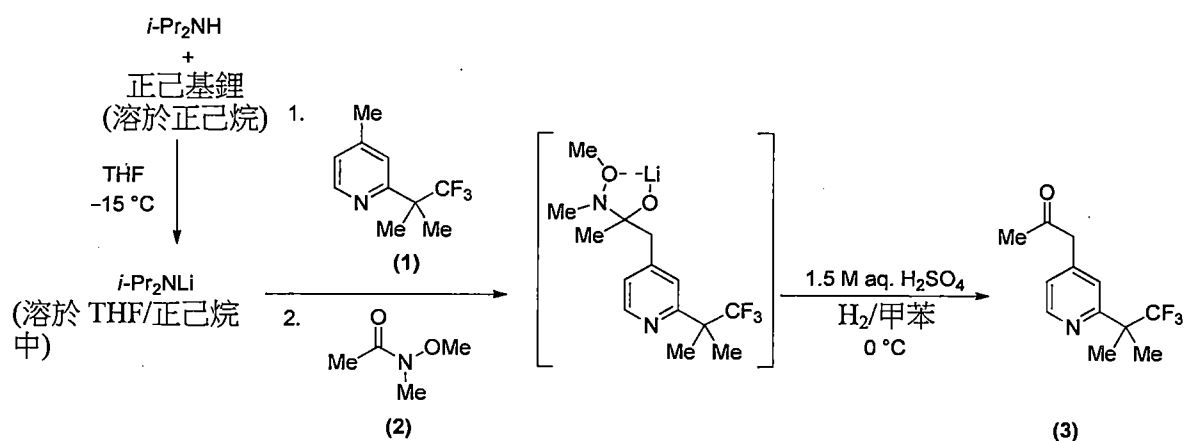
實例

縮寫

下列縮寫用於圖示及文本中：THF(四氫呋喃)；RT(室溫)； $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (二異丙胺)； $i\text{Pr}_2\text{NLi}$ (二異丙基胺化鋰)；LDA(二異丙基胺化鋰)； H_2SO_4 (硫酸)； H_2O (水)；IPA(乙酸異丙酯)； NaCl (氯化鈉)； MsCl (甲磺醯氯)； NaH (氫化鈉)； $n\text{-BuLi}$ (正丁基鋰)； SF_4 (四氟化硫)； HCl (氫氯酸)； HF (氫氟酸)。

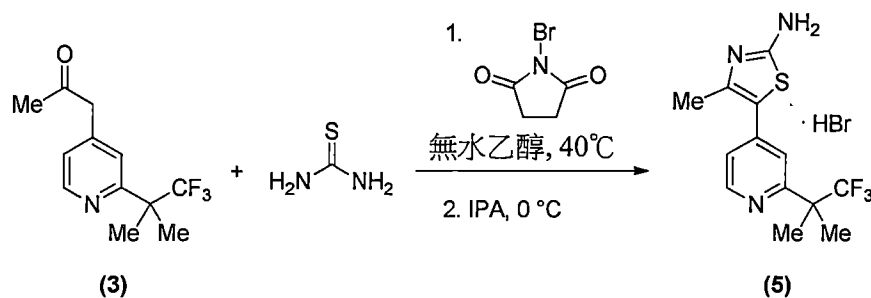
合成步驟

反應圖1



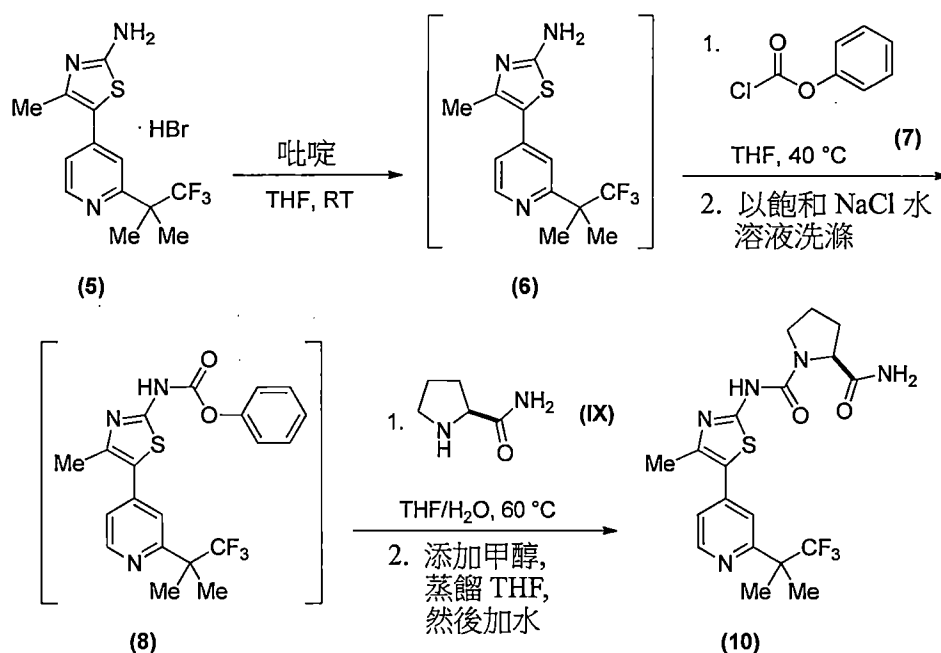
向在 -15°C 下1.5當量二異丙基胺化鋰溶於THF中之溶液(從正己基鋰及二異丙胺新製得)，歷時30分鐘添加1.0當量基本組分(1)溶於THF之溶液。然後在 -15°C 下，攪拌所得深棕紅色溶液達30 min。接著，歷時30分鐘添加1.15當量溫勒伯(Weinreb)醯胺(2)溶於THF中之溶液，及在 -15°C 下攪拌反應1 h，然後在 10°C 下，轉移至1.5莫耳硫酸水溶液及甲苯之混合物上。在室溫下強力攪拌雙相混合物25 min。注意含水層保持在 $2 < \text{pH} < 4$ ，較佳係 $\text{pH} 3$ 。在相分離後，有機層係以水洗滌，然後在 50°C 下，真空濃縮至其原有體積的約15至20%，從而提供粗製酮(3)溶於甲苯中之溶液。

反應圖2



在室溫下，利用無水乙醇稀釋1.0當量粗製品(3)溶於甲苯中之溶液，然後添加1.10當量硫脲。將黃色懸浮液加熱至40°C，及歷時30分鐘分部份添加約1.01當量固體N-溴代丁二醯亞胺。在完成添加後，在40°C下攪拌所得紅色澄清溶液1 h。反應混合物利用乙酸異丙酯(IPA)稀釋，及歷時1.5 h將微細橘黃色懸浮液冷卻至0°C。在燒結玻璃過濾器上之過濾及後續洗滌，提供潮濕反應產物(5)，其最後在50°C下真空乾燥。

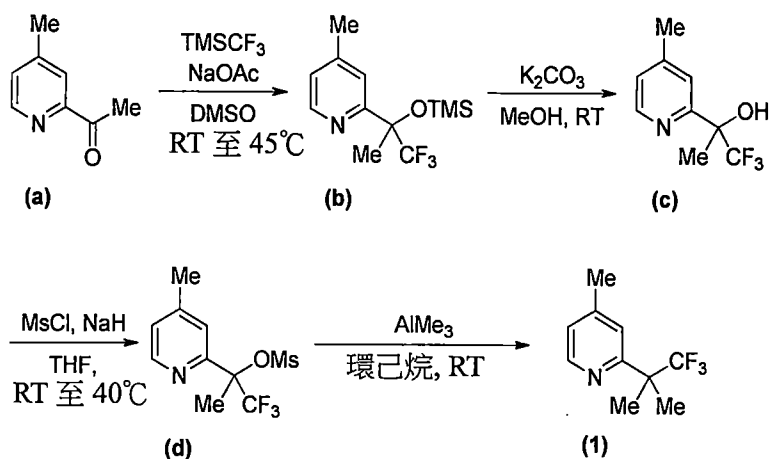
反應圖3



在室溫下，將2.0當量吡啶添加至1.0當量化合物(5)溶於THF中之黃色懸浮液中。將反應混合物加熱至40°C，然後歷時30 min添加1.0當量氯甲酸苯酯(7)溶於THF中之溶液。在40°C下攪拌1 h後，反應冷卻至RT，隨後添加飽和NaCl水溶液，及在RT下，攪拌雙相混合物10 min，然後相分離。將有機層加熱至60°C，接著歷時30 min添加1.0

當量L-脯胺醯胺(IX)之水溶液。在60°C下，攪拌反應2 h，然後將反應混合物冷卻至50°C，接著添加甲苯，再藉由真空下蒸餾除去THF。所得懸浮液利用水處理，及在50°C下，攪拌反應混合物30 min，然後歷時2 h冷卻至10°C。在10°C下，再攪拌30 min，過濾灰白色懸浮液，及濾餅係以甲苯洗滌，然後在50°C下真空乾燥，產生(10)。

反應圖4



4-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-1-三甲基矽烷氧基-乙基)吡啶(b)。

向溶於1 L DMSO中之乙酸鈉(96.0 g, 117 mmol, 1.0當量)之微細白色懸浮液中添加2-乙醯基-4-甲基吡啶(158 g, 117 mmol, 1.0當量)。再以另一0.5 L DMSO稀釋後，歷時75分鐘添加三甲基三氟甲基矽烷(375 g, 264 mmol, 2.2當量)。在添加期間，將反應容器置於10°C之冷卻浴中以保持介於20至25°C之間之內部溫度。在室溫下，攪拌所得黑色懸浮液整夜，然後，藉由歷時20分鐘小心添加1.5 L水中止反應。在加水期間，將反應容器置於-5°C之冷卻浴中以保持介於10至25°C之間之內部溫度。在室溫下攪拌45分鐘後，混合物係以3L乙酸乙酯稀釋及再攪拌15分鐘。相分離，及水層係以2 L乙酸乙酯萃取。合併之有機相係以3 L飽和NaHCO₃水溶液洗滌，在MgSO₄上乾燥，過濾及真空濃縮，從而產生346 g(106%，藉由HPLC之88.6面積%)呈棕色強烈氣味

之油的三氟甲基化合物(b)。

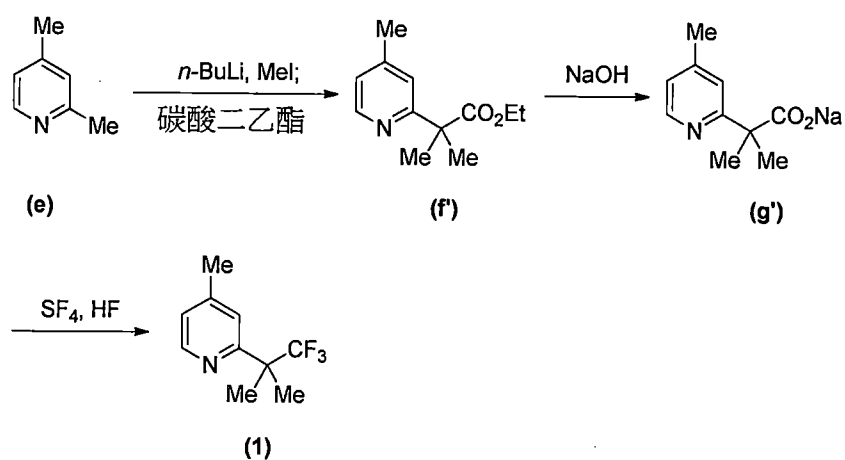
1,1,1-三氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)丙-2-醇(c)。在室溫下，向溶於1.5 L MeOH中之4-甲基-2-(2,2,2-三氟-1-甲基-1-三甲基矽烷氧基-乙基)吡啶(b)(346 g, 125 mmol, 1.0當量)之溶液中添加固體 K_2CO_3 (344 g, 249 mmol, 2.0當量)。在室溫下攪拌所得米色懸浮液1小時，然後透過濾紙過濾。真空濃縮濾液，以產生固體、強烈氣味之殘質。將殘質溶於1 L乙酸乙酯中並以水(2×1 L)洗滌。在 $MgSO_4$ 上乾燥及過濾，真空濃縮後，提供呈油狀物之252 g(98%)醇(c)。

甲磺酸1,1,1-三氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)丙-2-酯(d)。向在 $0^\circ C$ 之 NaH (60%溶於礦物油中，23.4 g, 585 mmol, 1.5當量)溶於1 L THF中之懸浮液歷時34分鐘滴加1,1,1-三氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)丙-2-醇(c)(80 g, 390 mmol, 1.0當量)溶於200 ml THF中之溶液。出現氣體逸出，及反應混合物變為棕色。將反應溫度升至 $40^\circ C$ 及在 $40^\circ C$ 下攪拌45分鐘，此時氣體停止逸出。在冷卻至室溫後，歷時30分鐘滴加甲磺醯氯(45.6 ml, 585 mmol, 1.5當量)溶於50 ml THF中之溶液。內部溫度升至 $36^\circ C$ ，及反應混合物變為淡棕色懸浮液。將反應混合物升溫至 $40^\circ C$ 及在該溫度下攪拌15分鐘，然後冷卻至室溫及進一步攪拌整夜。在冰浴中冷卻下，小心添加750 ml水而中止反應。在室溫下，攪拌所得棕色雙相混合物30分鐘，然後相分離。水層係以750 ml乙酸乙酯萃取，及合併之有機相係以飽和 $NaHCO_3$ 水溶液洗滌。在 $MgSO_4$ 上乾燥，過濾及真空濃縮，從而產生米色固體。將殘質再次溶於300 ml乙酸乙酯中，以產生渾濁溶液，然後經過矽膠(120 g)填料過濾，及利用600 ml乙酸乙酯洗脫。真空濃縮，產生米色固體，其在回流下再次溶於400 ml庚烷及150 ml乙酸乙酯中。在燒結漏斗上趁熱過濾後，產物在 $0^\circ C$ 下結晶。藉由過濾收集晶體，以8:3之冷庚烷/乙酸乙酯(2×80 ml)洗滌及乾燥($50^\circ C$, 10毫巴)整夜，從而產生94.0 g(85%)呈白色晶體之甲磺

酸酯(d)。

4-甲基-2-(1,1,1-三氟-2-甲基丙-2-基)吡啶(1)。向在10°C下之溶於60 ml環己烷中之甲磺酸1,1,1-三氟-2-(4-甲基吡啶-2-基)丙-2-酯(d)(5.68 g, 20.1 mmol, 1.0當量)之懸浮液歷時15分鐘滴加溶於己烷中之AlMe₃(2.0 M, 15.0 ml, 30 mmol, 23.0當量)。反應升溫至室溫及在室溫下攪拌3小時。混合物係藉由小心加入100 ml 0°C水而中止反應及在室溫下攪拌15分鐘。在細胞植絨(Cellflock)塞中過濾及以乙酸乙酯洗脫後，相分離。水層係以乙酸乙酯萃取，及合併之有機相係以水及飽和NaCl水溶液洗滌。在Na₂SO₄上乾燥後，過濾及真空濃縮，產生呈淺棕色的油，其係藉由矽膠層析(己烷/TBME=9:1)而純化，從而產生1.15 g(28%)呈無色油之所需化合物(1)。

反應圖5



向在最高-40°C下之正丁基鋰(2.04當量)溶於2-甲基四氫呋喃中之溶液歷時60 min添加2,4-二甲基吡啶(e)(2.02當量)溶於2-甲基四氫呋喃中之溶液，保持溫度低於-30°C。在最高-30°C下，攪拌反應混合物30 min。歷時60 min添加碳酸二乙酯(1.00當量)溶於2-甲基四氫呋喃中之溶液，保持溫度低於-30°C。將反應混合物升溫至室溫，然後在該溫度下攪拌5 h。在冷卻至0°C後，歷時40 min添加甲基碘(2.15當量)，保

持溫度低於25°C。在室溫下，進一步攪拌反應1 h，然後添加1 M HCl，及將pH調節至pH值為8至9。在攪拌15 min後，相分離，及有機相係以水洗滌。隨後，在35°C下真空蒸餾，然後產生粗二甲基化酯(f)。接著，將酯(f)歷時2 h添加至在78°C之氫氧化鈉(1.05當量)溶於乙醇中之溶液。添加更多乙醇，及在78°C下，攪拌反應10 h。藉由常壓蒸餾，體積減少至約50%。在冷卻至室溫後，添加第三丁基甲基醚，及在該溫度下攪拌反應混合物30 min。在冷卻至5至10°C後，進行過濾，及濾餅係以二氯甲烷洗滌。在60至70°C下，真空乾燥潮濕產物，以產生羧酸鈉(g')。化合物(g')與四氟化硫及氫氟酸反應，以產生化合物(1)。

【符號說明】

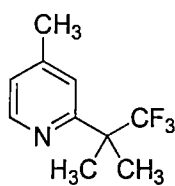
無

【圖式簡單說明】

無

申請專利範圍

1. 一種如式(1)之化合物：



(1) ◦