

# 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：9712400 ✓

※ 申請日期：97.6. ✓

※IPC 分類：

C07D<sup>239</sup>/47

(2006.01)

## 一、發明名稱：(中文/英文)

製備 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙基胺基]-2-甲氧基嘓啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸之新穎方法

A NEW PROCESS FOR PREPARING

2-(3-{6-[2-(2,4-DICHLOROPHENYL)-ETHYLAMINO]-2-

METHOXYPYRIMIDIN-4-YL}-PHENYL)-2-METHYLPROPIONIC ACID

## 二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

賽諾菲阿凡提斯公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

桑瑞德/THOURET-LEMAITRE, ELISABETH

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法國大道 174 號

174, Avenue de France, F-75013 Paris, France

國籍：(中文/英文)

法國/FRANCE

## 三、發明人：(共 4 人)

姓名：(中文/英文)

1. 黃寶國/HUANG, BAO-GUO

2. 韓瑞達/HANNA, REDA G.

3. 施寇德/SECORD, ELIZABETH

4. 鮑爾斯/POWERS, MATTHEW R.

國籍：(中文/英文)

1.-4.皆為美國/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： 年 月 日。

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：

美國；西元 2007 年 06 月 29 日；60/947,256

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。

國籍：(中文/英文)

1.-4.皆為美國/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： 年 月 日。

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：

美國；西元 2007 年 06 月 29 日；60/947,256

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。

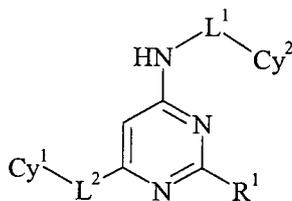
## 九、發明說明：

### 【發明所屬之技術領域】

本發明涉及一種製備 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘓啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸的方法。

### 【先前技術】

作為參考文獻引述在此的專利申請書 WO 2006044732 (以下簡稱為‘732 申請書)，披露了結構式為 (I) 的嘓啶類化合物，



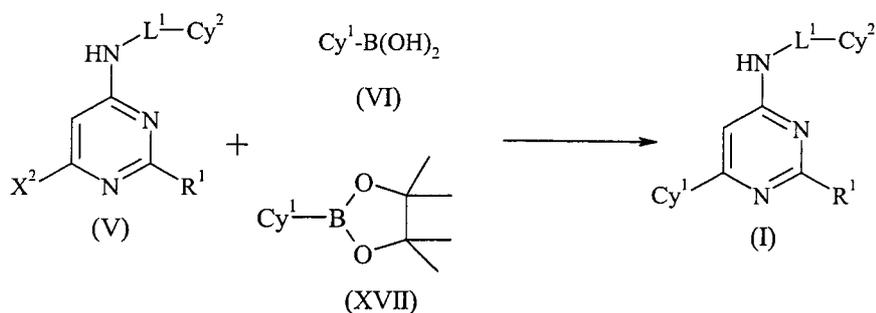
(I)

(其中  $\text{R}^1$ 、 $\text{L}^1$ 、 $\text{L}^2$ 、 $\text{Cy}^1$  和  $\text{Cy}^2$  如該文所定義)，它們的製備過程、含有這類化合物的醫藥組合物，及其在可通過抑制前列腺素 D2 受體而調節的疾病治療方面之醫藥用途，例如哮喘 [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751 (一種新穎前列腺素受體拮抗劑 S-5751 對過敏性炎症的預防作用), *J Pharmacol Exp Ther.* **298**(2), 411-9, 2001]、過敏性鼻炎 [Jones, T. R., Savoie, C.,

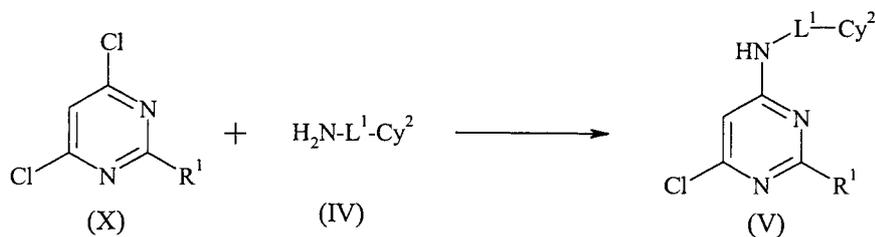
Robichaud, A., Sturino, C., Scheigetz, J., Lachance, N., Roy, B., Boyd, M., Abraham, W., Studies with a DP receptor antagonist in sheep and guinea pig models of allergic rhinitis (一種 DP 受體拮抗劑在患過敏性鼻炎的綿羊及豚鼠模型中的研究), *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* **167**, A218, 2003 ; 以及 Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751 (一種新穎前列腺素受體拮抗劑 S-5751 對過敏性炎症的預防作用) . *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298**(2), 411-9, 2001] , 以及過敏性結膜炎和過敏性皮炎 [Arimura A, Yasui K, Kishino J, Asanuma F, Hasegawa H, Kakudo S, Ohtani M, Arita H, Prevention of allergic inflammation by a novel prostaglandin receptor antagonist, S-5751 (一種新穎前列腺素受體拮抗劑 S-5751 對過敏性炎症的預防作用) . *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298**(2), 411-9, 2001 ; 以及 Torisu K, Kobayashi K, Iwahashi M, Nakai Y, Onoda T, Nagase T, Sugimoto I, Okada Y, Matsumoto R, Nanbu F, Ohuchida S, Nakai H, Toda M, Discovery of a new class of potent, selective, and orally active prostaglandin D<sub>2</sub> receptor antagonists (一種新型有效、選擇性及口服生效的前列腺素 D<sub>2</sub> 受體拮抗劑的發現) , *Bioorg. & Med. Chem.* **12**, 5361-5378, 2004] 。

該‘732 申請書披露了一種製備結構式為(I)且其中 L<sup>2</sup>

為一化學鍵的嘓啶類化合物的方法，其中對應的結構式為 (V) 的化合物（其中  $X^2$  是一鹵原子，較佳的是氯原子，或一個三氟甲磺酸基），與一種結構式為 (VI) 的硼酸，或一種結構式為 (XVII) 的硼酸頻哪醇酯，在碳酸鈉和一種金屬絡合物觸媒如四(三苯基膦)鈀(0)或 *pddf* 存在的條件下反應。

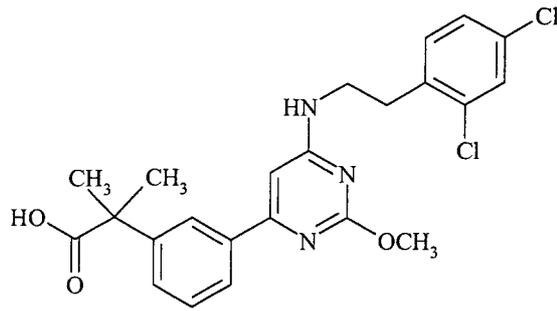


該 '732 申請書進一步披露，通過一種對應的結構式為 (X) 的二氯嘓啶與一種對應的結構式為 (IV) 的胺，在一種適宜的鹼例如碳酸氫鈉存在的條件下發生偶聯，可製備結構式為 (V) 且其中  $X^2$  是氯原子的化合物。



15

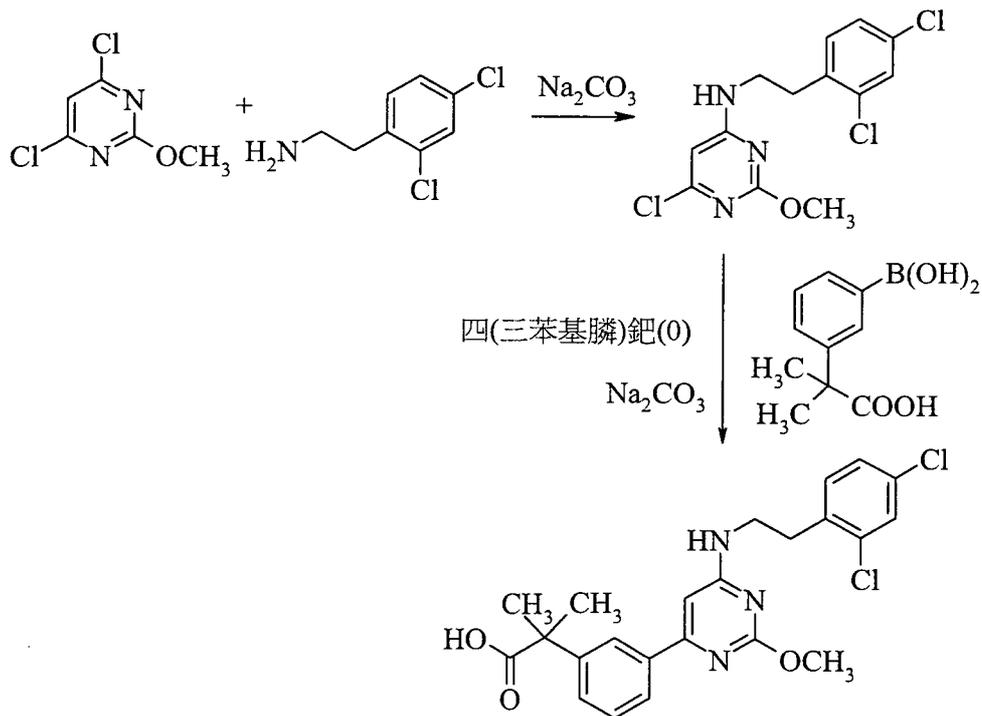
該 '732 申請書尤其披露了結構式為 (A) 的 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘓啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸，



(A)

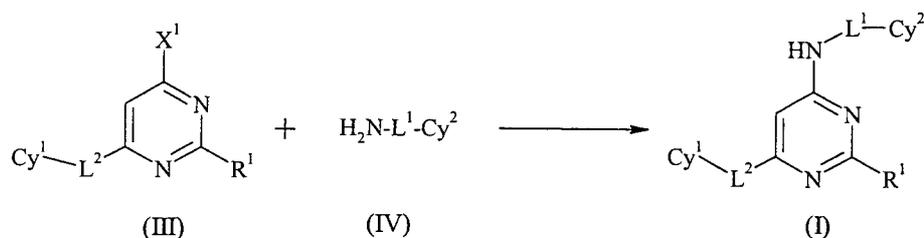
及其如示意圖 I 所示的製備過程。

示意圖 I



該'732 申請書還披露了製備結構式為(I)的嘧啶類化合物的另一種方法，其中對應的結構式為(III)的化合物(其中  $X^1$  是一鹵原子，較佳的是氯原子，或一個三氟甲磺酸

基)，與一種對應的結構式為(IV)的胺，在一種適宜的鹼如碳酸氫鈉存在的條件下，在一種惰性溶劑如 1-甲基-2-吡咯烷酮中，於大約 160°C 的溫度下反應。

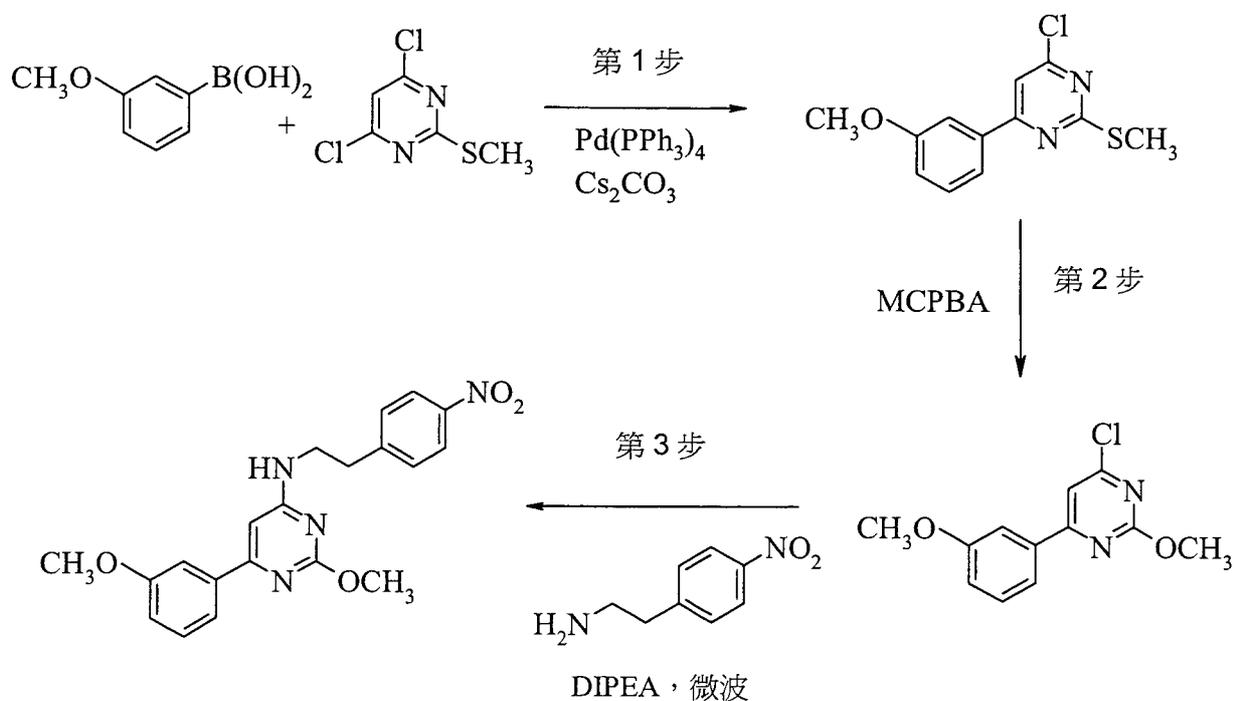


5

尤其是，該‘732 申請書的實例 43(b)通過如下示意圖 II 所示方法，舉例說明了[2-甲氧基-6-(3-甲氧基苯基)-嘓啶-4-基]-[2-(4-硝基苯基)-乙基]-胺的合成：

10

示意圖 II



專利申請書 WO 2007047378 (此後簡稱為‘378 申請書) 還特別披露了 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸的磷酸二氫鹽及其製備方法。但是，按照其中所述步驟在 THF 中製備的二氫鹽含有約 1400-1600 ppm 殘餘的 THF，超過了國際醫藥法規協會(ICH)指導準則所規定的限度 700 ppm。而且，由於溶解度低，從丙酮重結晶的方式對於大規模製備而言是不可行的。

以工業規模製備醫藥活性成分的過程必須滿足各種各樣的要求。該過程及獲得的產物必須符合法規的要求，且必須是可複製的並經過批准。尤其是，法規當局規定了所獲藥物的精確純度以及可接受重金屬例如 Pd 或 Ni 的含量(例如 ppm 含量為個位數)。在另一方面，以工業規模製備市售產品的過程理應盡可能簡單、在成本和勞力方面盡可能地經濟有效。若有可能，應避免使用昂貴的原料、生理上不可接受的毒性物質、難的技術操作、長的反應時間，或繁多的操作步驟。

按照‘732 申請書所述步驟製備的 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸需要以層析法予以純化，這是不理想的。此外，殘餘的鈀觸媒是在該過程的最終步驟中除去這種做法也是不理想的。

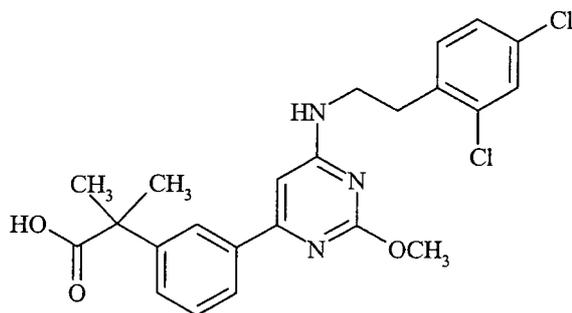
而且，‘732 申請書之實例 43(b)中所述步驟使用了較高量(5 mol%)的不穩定的觸媒四(三苯基膦)鈀。此外，所形成的中間體和產物也需要以層析法予以純化。該過程的

某些步驟還需要很長的反應時間或使用微波設備，導致了很低的時空產率以及大規模操作的技術困難。

因此，需要有一種較簡單和改進的過程來製造結構式為 A 的化合物。本發明通過提供這樣的方法而滿足了這種需要。

### 【發明內容】

本發明涉及一種製備結構式為(A)的 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘓啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸的方法，



(A)

其包括：

- (1) 使 4,6-二氯-2-甲氧基嘓啶在一種適宜的鈀觸媒存在的條件下，與 3-(1-羧基-1-甲基乙基)-苯基硼酸發生偶聯，製得 2-[3-(6-氯-2-羥基嘓啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸，
- (2) 使 2-[3-(6-氯-2-羥基嘓啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸與 2,4-二氯苯乙胺發生偶聯，製得 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯

苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙  
酸。

本發明的另一個方面是化合物 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶  
-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸，或其鹽。

本發明將借助於以下附圖和詳細說明進一步加以討  
論。

### 本發明之詳細說明

通過參閱以下詳細說明，將能更好地理解本發明。

#### 定義和縮寫

如上文所用以及貫穿本發明的說明，下列縮寫應被理  
解為具有以下含義，除非另行說明：

DME 1,2-二甲氧基乙烷

g 克

h 小時

HCl 鹽酸

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 碳酸鉀

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 碳酸鈉

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 碳酸銫

K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 磷酸鉀

Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 磷酸鈉

NaOH 氫氧化鈉

	KOH	氫氧化鉀
	mg	毫克
	min	分鐘
	mL	毫升
5	n-BuOAc	乙酸丁酯
	<i>pddf</i>	1,1'-二(二苯基膦)二茂鐵-(II)二氯化鈀二氯 甲烷絡合物
	Pd(OAc) <sub>2</sub>	乙酸鈀(II)
	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	四(三苯基膦)鈀(0)
10	PPh <sub>3</sub>	三苯基膦
	ppm	百萬分之一
	TMT	三聚硫氰酸
	THF	四氫呋喃
	~	大約

15

如上文所用及貫穿本發明的說明，下列術語應被理解為具有以下含義，除非另行說明。

「適宜的鈀觸媒」包括例如 Pd、PdCl<sub>2</sub>、Pd(OAc)<sub>2</sub>，或 *pddf*。

20

「適宜的鹼」包括無機鹼，例如 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>、KOH 或 NaOH，較佳的是 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>，以及有機鹼，例如三乙胺或二異丙基乙胺。

「適宜的溶劑體系」包括有機溶劑，例如，乙醇、乙酸乙酯、THF、DME、甲苯等，或一種水溶性有機溶劑與

水的混合物，例如 DME 和水、THF 和水，或乙醇和水的混合物，較佳的是 DME 和水的混合物。

#### 本發明之具體實施例

5 在本發明的一個具體實施例中，第一步偶聯反應是在 Pd、PdCl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、*pddf* 或 Pd(OAc)<sub>2</sub> 存在的條件下實現的；較佳的是在 Pd(OAc)<sub>2</sub> 存在的條件下實現的。

在本發明的另一個具體實施例中，第一步偶聯反應是在 Pd(OAc)<sub>2</sub> 和 PPh<sub>3</sub> 存在的條件下實現的。

10 在本發明的另一個具體實施例中，第一步偶聯反應是在約 0.01 mol% 至約 0.5 mol% 的 Pd(OAc)<sub>2</sub> 和約 0.02 mol% 至約 1.0 mol% 的 PPh<sub>3</sub> 存在的條件下實現的，較佳的是在約 0.1 mol% 的 Pd(OAc)<sub>2</sub> 和約 0.2 mol% 的 PPh<sub>3</sub> 存在的條件下實現的。

15 在本發明的另一個具體實施例中，第一步偶聯反應是通過在一段時間內，較佳的是約 2-6 小時內，將 3-(1-羧基-1-甲基乙基)-苯基硼酸緩慢地加入 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶而實現的，從而顯著地減少硼酸的過度反應產物和熱分解。

20 在本發明的另一個具體實施例中，第一步偶聯反應是在一種適宜的鹼存在的條件下實現的。

在本發明的另一個具體實施例中，第一步偶聯反應是在一種鹼存在的條件下實現的，其中鹼的用量是在約 2-4 當量的範圍內，較佳的是約 3.0 當量。

在本發明的另一個具體實施例中，第一步偶聯反應是用約 1.0-2.0 當量的 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶實現的，較佳的是約 1.2 當量。

在本發明的另一個具體實施例中，第一步偶聯反應是在一種適宜的溶劑體系存在的條件下實現的。

在本發明的另一個具體實施例中，第一步偶聯產物 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸是通過以下步驟純化的：

以相分離除去過量的 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶，

將含有 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸那一相的 pH 值調節至約 6.5 至約 7.5 的範圍，較佳的是約 7.2，以及

用一種與水混溶的有機溶劑如乙酸丁酯、乙酸乙酯或甲苯萃取含有 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸的那一相。

在本發明的另一個具體實施例中，其中的鈰觸媒是在第二步之前就從 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸中除去的，例如，通過用 TMT 和活性炭在一種有機溶劑如乙酸丁酯中，於約 50-70°C，較佳的是約 70°C，處理 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸的方式除去。

在本發明的另一個具體實施例中，第一步產物 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸在第二步中作為一種溶液而直接使用。

在本發明的另一個具體實施例中，第二步是在水中實現的。

在本發明的另一個具體實施例中，第二步產物 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-  
5 苯基)-2-甲基丙酸是通過在一種有機溶劑和水中（例如 THF/水或 DME/水，較佳的是 DME/水）重結晶而純化的。

在本發明的另一個具體實施例中，結構式為(A)的化合物在甲醇中轉化為它的磷酸二氫鹽。

本發明提供了一種製備 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙  
10 胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸的改進方法，其產率和純度都高但不需要如‘732 申請書中所用的昂貴費時的柱層析純化方法。本過程使用較少量和較穩定的觸媒。使用一種較簡單的相分離方法從過量的反應劑中分離第一步的產物，且產物的純化是通過 pH 值調節而達到的。  
15 殘餘 Pd 的含量也在第一步中就降至所需的水平(5 ppm)，從而避免了在最終階段再處理該問題，因為最終產物不易溶於常用的有機溶劑，使它較難處理。而且，第一步的產物無需分離即進入第二步反應。總之，本發明提供了一種以高純度（經 HPLC 測量純度>99%）和高時空產  
20 率製備所需產物的遠為有效的方法。在甲醇中而不是如‘378 申請書所披露的那樣在 THF 中實現鹽的形成，故消除了殘餘溶劑的問題。

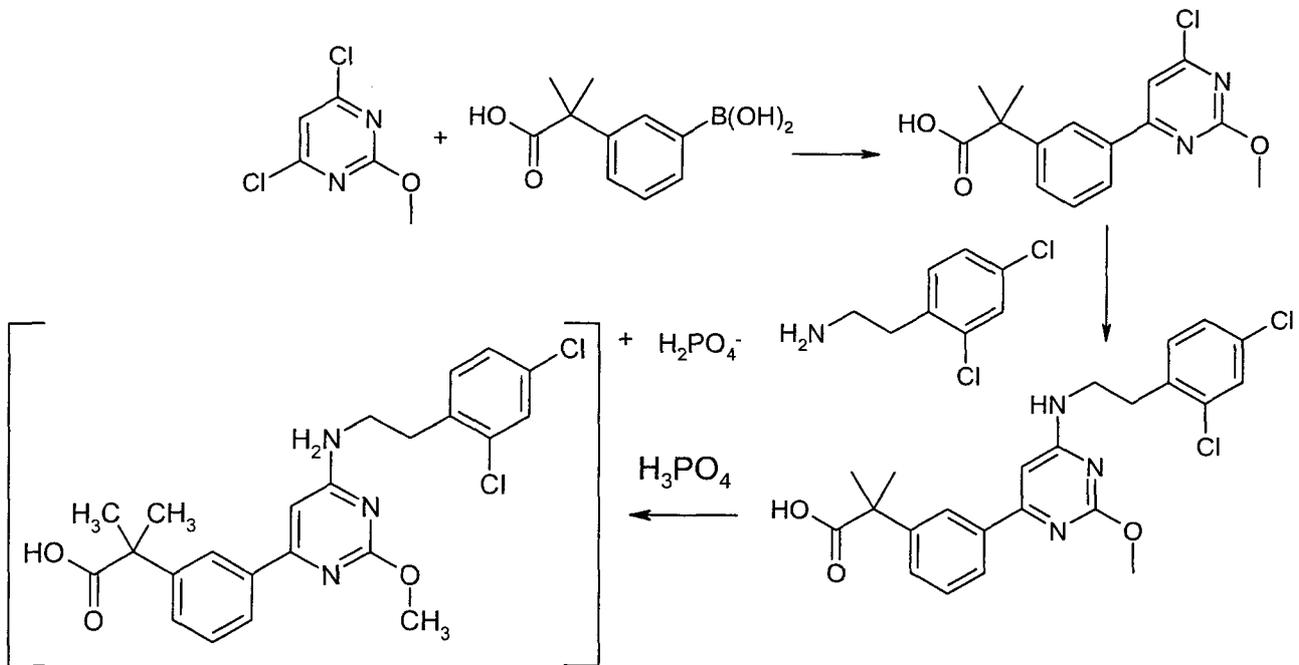
### 【實施方式】

通過參考以下作為本發明示範性例子的非限制性實例，對本發明將會有更好的理解。然而，不應以任何方式將它們解釋為是限制本發明的寬廣範圍。

5

實例 1：

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘓啶-4-基}-  
苯基)-2-甲基丙酸



10

第 1 步：向一個 1 立升反應器加入 4,6-二氯-2-甲氧基嘓啶 (50.1 g)、 $\text{K}_2\text{CO}_3$  (96.4 g)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (48 mg, 0.1 mol%) 以及  $\text{PPh}_3$  (120 mg, 0.2 mol%) 在 DME/水 (100 mL/200 mL) 中的溶液。將該混合物加熱至  $50^\circ\text{C}$ ，同時通過一台計量泵在一段 2 小時的時間內逐漸加入 3-(1-羧基-1-甲基乙基)-

15

苯基硼酸(51.6 g, 94wt%純度)在 DME (50 mL)/水(100 mL) 中的溶液。於 50°C 繼續反應一小時。將該混合物冷卻至 25°C 並加入甲苯(250 mL)。將該混合物攪拌 15 分鐘並分層。向水層加入 n-BuOAc (300 mL)並用 4 M HCl 水溶液(~190 mL)將 pH 值調節至 7.2。用 n-BuOAc (2 x 300 mL)萃取水層。將合併的有機層用 TMT (3.2 g)和活性炭(6.4 g)於 70°C 處理 3 小時。任該混合物冷卻至 25°C 並通過矽藻土過濾。用 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 水溶液萃取濾液兩次 (31.8 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 在 320 mL 水中的溶液)。將合併的水層直接用於下一步驟。

第 2 步：向上述水層加入 2,4-二氯苯乙胺(43.5 g)。將生成的混合物於 95°C 加熱 6 小時。將該混合物冷卻至 50°C 並加入 n-BuOAc (150 mL)。用 4 M HCl 水溶液(~204 mL)將 pH 值調節至~4.94。然後將該混合物在 30 分鐘時間內冷卻至 25°C 並在 30 分鐘時間內進一步冷卻至 4°C。過濾該混合物，用水(2 x 200 mL)洗滌濕濾餅並乾燥，即得 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸 (76.2 g, 以 HPLC 測得純度為 97.5%)，以在 DME/水中重結晶的方式進一步純化，以 HPLC 測得純度為 99%以上 (見圖 1)。

### 實例 2：

2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸的磷酸二氫鹽

向一個 1 立升帶夾套反應器加入 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯

5 苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸  
(50.0 g, 0.109 mol)和甲醇(500 mL)。將該混合物加熱至  
37.5±2 °C。然後，在一段 3 小時的時間內將 1:10 磷  
酸:MeOH 溶液(110 mL)逐漸加入該混合物中。然後將該混  
合物冷卻至 10°C 並於該溫度維持 0.5 小時。以過濾收集  
固體，用 MeOH (120 mL)洗滌濾餅並乾燥，即得  
2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-  
10 苯基)-2-甲基丙酸磷酸鹽 (57.9 g, 95.6%產率)。氣相層析  
顯示該產物只含 201 ppm 殘餘甲醇，遠低於 ICH 指導準則  
所規定的限度 3000 ppm。

化合物的純度是通過 HPLC 使用下列條件分析的：

儀器： Agilent 1100 系列 HPLC

層析柱： Phenomenex Synergi 4 $\mu$  Hydro-RP，150 x  
4.6mm

15 條件： 流動相：A:0.1%TFA 的乙腈溶液；B:0.1% TFA  
的水溶液

流量： 1.5 mL/分鐘

檢測器： 220 nm

注入量： 10  $\mu$ L

20 溫度： 25°C

運轉時間：18 分鐘

梯度：

時間 (分鐘)	流動相 A	流動相 B
0	30	70
2.0	30	70
15.0	70	30
18.0	90	10

樣本製備：

將測試樣本溶於水/0.1% TFA 的乙腈溶液(20/80)。

5

**【圖式簡單說明】**

圖 1 是以本發明之過程製備的 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸的 HPLC 圖譜。

**五、中文發明摘要：**

本發明涉及一種製備 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸的方法。

5

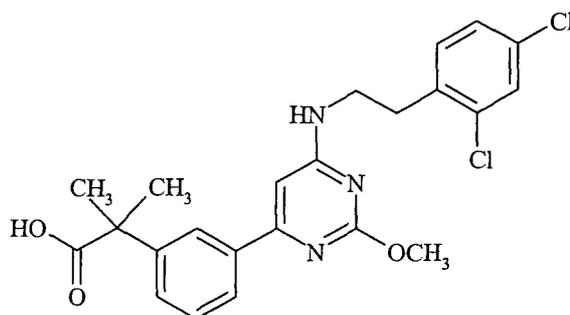
10

**六、英文發明摘要：**

This invention is directed to a process for preparing 2-(3-{6-[2-(2,4-dichloro-phenyl)-ethylamino]-2-methoxy-pyrimidin-4-yl}-phenyl)-2-methyl-propionic acid.

## 十、申請專利範圍：

1. 一種製備結構式為(A)的 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸的方法，



(A)

其包括：

- (1) 使 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶在一種適宜的鈀觸媒存在的條件下，與 3-(1-羧基-1-甲基乙基)-苯基硼酸發生偶聯，製得 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸，
  - (2) 使 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸與 2,4-二氯苯乙胺發生偶聯，製得 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸。
2. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該適宜的鈀觸媒是 Pd、PdCl<sub>2</sub>、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>、*pddf*，或 Pd(OAc)<sub>2</sub>。
  3. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中該適宜的鈀觸媒是 Pd(OAc)<sub>2</sub>。
  4. 如申請專利範圍第 3 項所述之方法，其中 2-[3-(6-氯-2-

羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸與 2,4-二氯苯乙胺的偶聯反應是在  $\text{PPh}_3$  存在的條件下進行的。

5. 如申請專利範圍第 4 項所述之方法，其中  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  的量是約 0.01 mol% 至約 0.5 mol%， $\text{PPh}_3$  的量是約 0.02 mol% 至約 1.0 mol%。
6. 如申請專利範圍第 4 項所述之方法，其中  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  的量是約 0.01 mol%， $\text{PPh}_3$  的量是約 0.02 mol%。
7. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的第一步偶聯反應是通過在一段約 2-6 小時的時間內，將 3-(1-羧基-1-甲基乙基)-苯基硼酸逐漸加入 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶而實現的。
8. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的第一步偶聯反應是在一種適宜的鹼存在的條件下實現的。
9. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的第一步偶聯反應是在  $\text{K}_2\text{CO}_3$  存在的條件下實現的。
10. 如申請專利範圍第 8 項所述之方法，其中鹼的量是約 2 至 4 當量。
11. 如申請專利範圍第 8 項所述之方法，其中鹼的量是約 3.0 當量。
12. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的第一步偶聯反應是用約 1.0 至約 2.0 當量的 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶實現的。
13. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的第一步偶聯反應是用約 1.2 當量的 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶實現的。

14. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的第一步偶聯反應是在一種適宜的溶劑體系存在的條件下實現的。

15. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的第一步偶聯反應是在 1,2-二甲氧基乙烷和水的混合物中實現的。

5 16. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中在 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸與 2,4-二氯苯乙胺偶聯之前，通過以下步驟純化 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸：

以相分離除去過量的 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶，

10 將含有 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸那一相的 pH 值調節至約 6.5 至約 7.5 的範圍，較佳的是約 7.2，以及

15 用一種與水混溶的有機溶劑如乙酸丁酯、乙酸乙酯或甲苯萃取含有 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸的那一相。

17. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的鈀觸媒是在 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸與 2,4-二氯苯乙胺偶聯之前就從 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸中除去的。

20 18. 如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中的鈀觸媒是通過用 TMT 和活性炭處理 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸的方式除去的。

19. 如申請專利範圍第 17 項所述之方法，其中的鈀觸媒是通過用 TMT 和活性炭在一種有機溶劑中於約 50-70°C 處理

2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸而除去的。

20. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸在第二步中作為一種  
5 溶液而直接使用。

21. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，其中的第二步是在水中實現的。

22. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，進一步包括以在有機溶劑和水中重結晶的方式純化 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸。  
10

23. 如申請專利範圍第 1 項所述之方法，進一步包括以在 1,2-二甲氧基乙烷和水中重結晶的方式純化 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸。

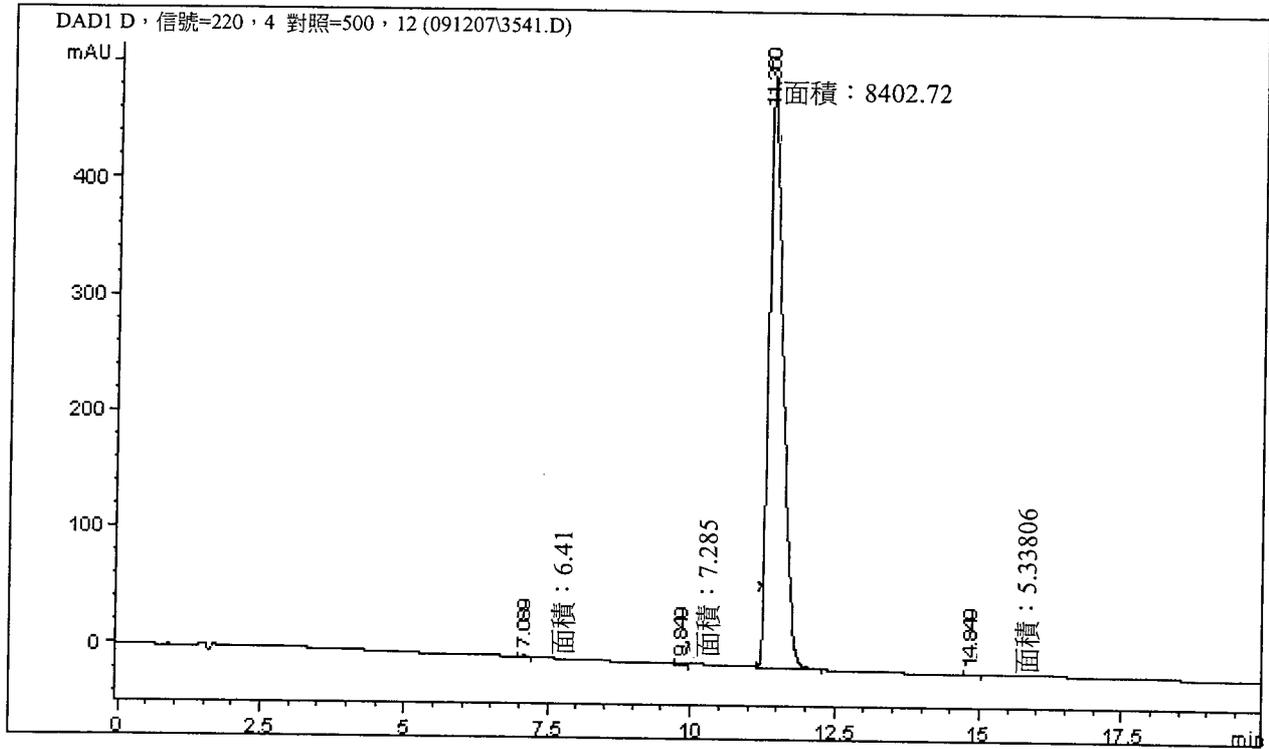
24. 一種製備 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸的磷酸二氫鹽的方法，包括使  
15 2-(3-{6-[2-(2,4-二氯苯基)-乙胺基]-2-甲氧基嘧啶-4-基}-苯基)-2-甲基丙酸與磷酸在甲醇中反應。

25. 一種化合物，它是 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸，或其鹽。  
20

26. 如申請專利範圍第 25 項所述之化合物，它是 2-[3-(6-氯-2-羥基嘧啶-4-基)-苯基]-2-甲基丙酸。

十一、圖式：

圖 1



5

=====  
面積百分比報告  
=====

信號 1: DAD1 D, 信號=220, 4 對照=500, 12

峰號	遲滯時間 [min]	類型	寬度 [min]	面積 [mAU*s]	高度 [mAU]	面積 %
1	7.089	MM	0.1323	6.41000	8.07685e-1	0.0761
2	9.849	MM	0.1574	7.28500	7.71627e-1	0.0865
3	11.360	MM	0.2757	8402.71777	508.05106	99.7740
4	14.849	MM	0.2001	5.33806	4.44598e-1	0.0634

總計: 8421.75084 510.07497

結果是用增強型積分器獲得的!

=====  
\*\*\* 報告末 \*\*\*  
=====

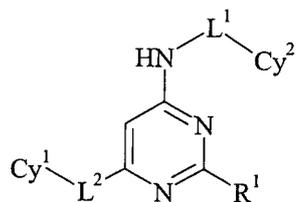
七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 ( 無 ) 圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)