



(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 201400474 A

(43)公開日：中華民國 103 (2014) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：102111742

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl. : C07D401/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/02

歐洲專利局

12162852.3

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：都嵐 亞迪爾 DURAN, ADIL (DE)；史奇密德 羅夫 SCHMID, ROLF (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 26 頁

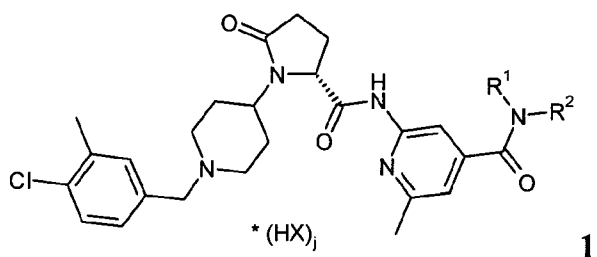
(54)名稱

製造 CCR3 抑制劑的方法

PROCESS FOR THE MANUFACTURING OF CCR3 INHIBITORS

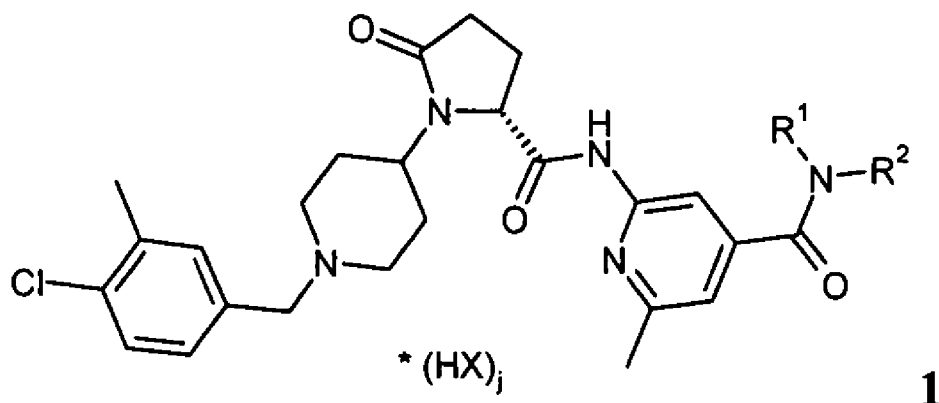
(57)摘要

本發明係關於一種用於製造式 1 之 CCR3 抑制劑的方法，



1

其中：R¹ 為 H、C₁₋₆-烷基、C₀₋₄-烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基；R² 為 H、C₁₋₆-烷基；X 為選自由氯離子或 2/1 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子；j 為 1 或 2。



1

(21)申請案號：102111742

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 04 月 01 日

(51)Int. Cl.: C07D401/14 (2006.01)

(30)優先權：2012/04/02

歐洲專利局

12162852.3

(71)申請人：百靈佳殷格翰國際股份有限公司 (德國) BOEHRINGER INGELHEIM
INTERNATIONAL GMBH (DE)

德國

(72)發明人：都嵐 亞迪爾 DURAN, ADIL (DE)；史奇密德 羅夫 SCHMID, ROLF (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 26 頁

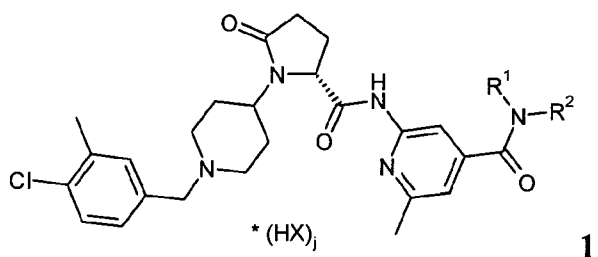
(54)名稱

製造 CCR3 抑制劑的方法

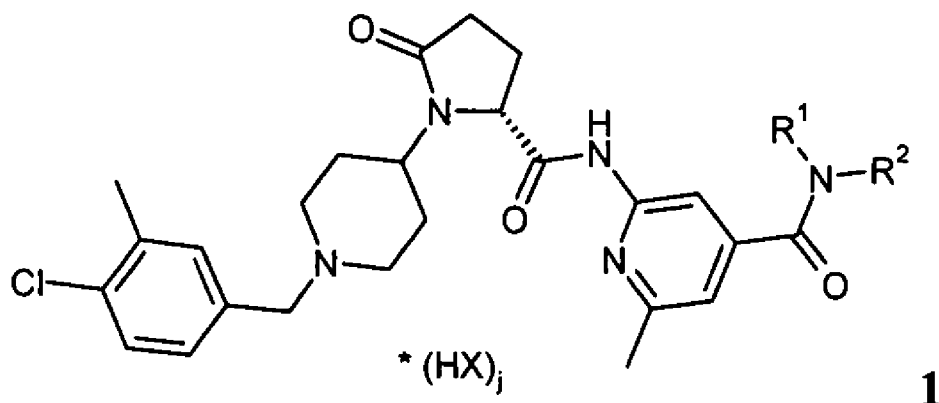
PROCESS FOR THE MANUFACTURING OF CCR3 INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於一種用於製造式 1 之 CCR3 抑制劑的方法，



其中：R¹ 為 H、C₁₋₆-烷基、C₀₋₄-烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基；R² 為 H、C₁₋₆-烷基；X 為選自由氯離子或 2/1 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子；j 為 1 或 2。



發明摘要

※ 申請案號： 102111742

※ 申請日： 102. 4. 1

※IPC 分類：C07D 401/4(2006.01)

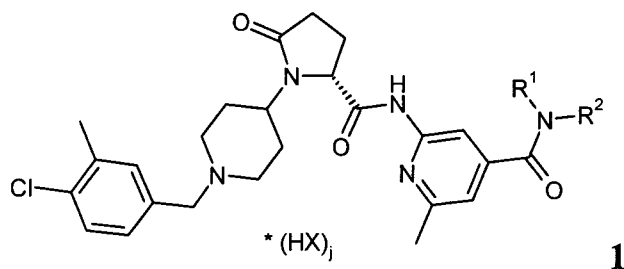
【發明名稱】

製造CCR3抑制劑的方法

PROCESS FOR THE MANUFACTURING OF CCR3 INHIBITORS

【中文】

本發明係關於一種用於製造式1之CCR3抑制劑的方法，



其中：

R¹ 為H、C₁₋₆-烷基、C₀₋₄-烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基；

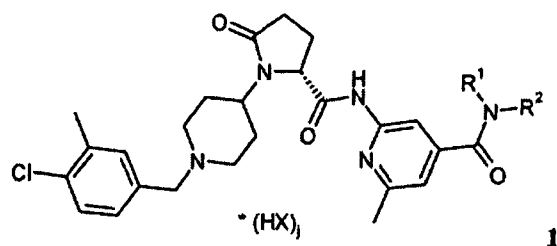
R² 為H、C₁₋₆-烷基；

X 為選自由氯離子或½二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子；

j 為1或2。

【英文】

The present invention relates to a process for preparing CCR3 inhibitors of formula 1,



wherein

R¹ is H, C₁₋₆-alkyl, C₀₋₄-alkyl-C₃₋₆-cycloalkyl, C₁₋₆-haloalkyl;

R² is H, C₁₋₆-alkyl;

X is an anion selected from the group consisting of chloride or ½ dibenzoyltartrate

j is 1 or 2.

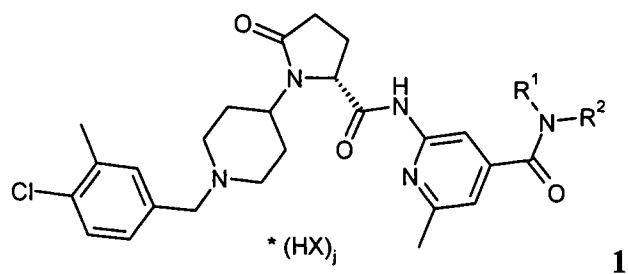
【代表圖】

【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)

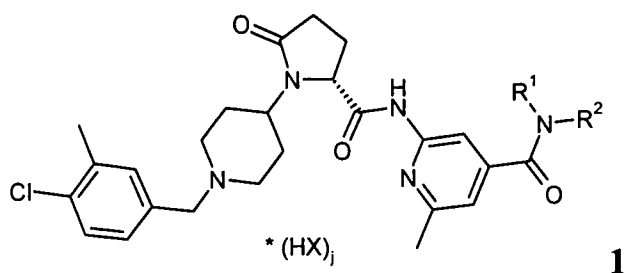
【發明名稱】

製造CCR3抑制劑的方法

PROCESS FOR THE MANUFACTURING OF CCR3 INHIBITORS

【技術領域】

本發明係關於一種製造式1之CCR3抑制劑的方法，



其中：

R¹ 爲H、C₁₋₆-烷基、C₀₋₄-烷基-C₃₋₆-環烷基、C₁₋₆-鹵烷基；

R^2 爲H、C₁₋₆-烷基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子；

j 爲1或2。

【先前技術】

趨化細胞素係分子量為6-15 kDa之趨化細胞因子，其由多種細胞釋放以尤其吸引及活化巨噬細胞、T及B淋巴細胞、嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞及嗜中性粒細胞之細胞類型(參見Luster, New Eng. J Med., 338, 436-445(1998)；Rollins, Blood, 90, 909-928(1997)；Lloyd, Curr. Opin. Pharmacol., 3, 443-448(2003)；Murray, Current Drug Targets., 7, 579-588(2006)；Smit, Eur J Pharmacol., 533, 277-88(2006))。

根據胺基酸序列中之前兩個半胱胺酸是由單胺基酸間隔(CXC)還

是相鄰(CC)，趨化細胞素有兩種主要類別：CXC及CC。諸如介白素-8(IL-8)、嗜中性白血球-活化蛋白-2(NAP2)及黑素瘤生長刺激活性蛋白(MGSA)之CXC趨化細胞素主要針對嗜中性粒細胞及T淋巴細胞具趨化性，而諸如RANTES、MIP-1a、MIP-1、單核細胞趨化蛋白(MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4、及MCP-5)及嗜酸性粒細胞趨化因子(-1、-2、及-3)之CC趨化細胞素尤其針對巨噬細胞、T淋巴細胞、嗜酸性粒細胞、肥大細胞、樹突細胞及嗜鹼性粒細胞之細胞類型具趨化性。亦存在不屬於主要趨化細胞素子族中任一者之趨化細胞素淋巴細胞趨化因子-1、淋巴細胞趨化因子-2(二者均為C趨化細胞素)、及分形趨化因子(CXXXXC趨化細胞素)。

趨化細胞素結合至屬於經G-蛋白偶合之七跨膜結構域蛋白家族之特異性細胞表面受體(參見Horuk, Trends Pharm. Sci., 15, 159-165(1994); Murphy, Pharmacol Rev., 54 (2):227-229(2002); Allen, Annu. Rev. Immunol., 25, 787-820(2007))，其稱之為「趨化細胞素受體」。在結合其同源配體時，趨化細胞素受體轉導胞內信號通過相關三聚體G蛋白，尤其產生以下回應：胞內鈣離子濃度迅速增加、G-蛋白活化、細胞形狀改變、細胞黏著分子之表現增加、去顆粒化、促進細胞遷移、存活及增殖。存在至少11種結合或回應CC趨化細胞素的人趨化細胞素受體，其具有以下特徵譜：CCR-1(或「CKR-1」或「CC-CKR-1」)[MIP-1 α 、MCP-3、MCP-4、RANTES](Ben-Barruch等人，Cell, 72, 415-425(1993)；Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445(1998))；CCR-2A及CCR-2B(或「CKR-2A」/「CKR-2B」或「CC-CKR-2A」/「CC-CKR-2B」)[MCP-1、MCP2、MCP-3、MCP-4、MCP-5](Charo等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91, 2752-2756(1994)；Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445(1998))；CCR3(或「CKR-3」或「CC-CKR-3」)[嗜酸性粒細胞趨化因子-1、嗜酸性粒細

胞趨化因子-2、RANTES、MCP-3、MCP-4](Combadiere等人，J. Biol. Chem., 270, 16491-16494(1995)；Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445(1998))；CCR-4(或「CKR-4」或「CC-CKR-4」)[TARC、MIP-1a、RANTES、MCP-1](Power等人，J. Biol. Chem., 270, 19495-19500(1995)；Luster, New Eng. J. Med., 338, 436-445(1998))；CCR-5(或「CKR-5」或「CCCKR-5」)[MIP-1a、RANTES、MIP-1p](Sanson等人，Biochemistry, 35, 3362-3367(1996))；CCR-6(或「CKR-6」或「CC-CKR-6」)[LARC](Baba等人，J. Biol. Chem., 272, 14893-14898(1997))；CCR-7(或「CKR-7」或「CC-CKR-7」)[ELC](Yoshie等人，J. Leukoc. Biol. 62, 634-644(1997))；CCR-8(或「CKR-8」或「CC-CKR-8」)[1-309、TARC、MIP-1p](Napolitano等人，J. Immunol., 157, 2759-2763(1996)；Bernardini等人，Eur. J. Immunol., 28, 582-588(1998))；CCR-10(或「CKR-10」或「CC-CKR-10」)[MCP-1、MCP-3](Bonini等人，DNA及Cell Biol., 16, 1249-1256(1997))；及CCR31(或「CKR-11」或「CC-CKR-11」)[MCP-1、MCP-2、MCP-4](Schweickart等人，J Biol Chem, 275 9550-9556(2000))。

除了哺乳動物趨化細胞素受體外，誘餌受體CCX-CKR、D6及DARC/Duffy以及由哺乳動物巨細胞病毒、疱疹病毒及痘病毒表現之蛋白展現趨化細胞素受體之結合性(參見Wells與Schwartz，Curr. Opin. Biotech., 8, 741-748(1997)；Comerford，Bioessays., 29(3)：237-47(2007))。諸如RANTES及MCP-3之人CC趨化細胞素可經由該等病毒編碼之受體導致快速鈣轉移。受體表現可藉由容許破壞正常免疫系統監視來允許感染並對感染產生反應。另外，諸如CXCR-4、CCR2、CCR3、CCR5及CCR8之人趨化細胞素受體可充作受如同(例如)人免疫缺陷病毒(HIV)之微生物感染哺乳動物細胞之共同受體。

已指出趨化細胞素受體作為包括哮喘及過敏性炎症之發炎性、

傳染性、及免疫調節病症及疾病以及諸如類風濕關節炎、格拉夫病 (Grave's disease)、慢性阻塞性肺病及動脈粥樣硬化之自體免疫病之重要介體。例如，趨化細胞素受體CCR3尤其表現於嗜酸性粒細胞、嗜鹼性粒細胞、TH2細胞、肺泡巨噬細胞、肥大細胞、上皮細胞、小神經膠質細胞、星形膠質細胞及纖維母細胞上。CCR3在將嗜酸性粒細胞吸引至過敏性炎症部位及隨後活化該等細胞中起重要作用。CCR3之趨化細胞素配體誘導胞內鈣離子濃度迅速增加、G-蛋白之GTP交換增加、ERK磷酸化增加、受體內部化強化、嗜酸性粒細胞形狀改變、細胞黏著分子之表現增加、細胞去顆粒化、及促進遷移。因此，抑制趨化細胞素受體之試劑將適用於該等病症及疾病。此外，抑制趨化細胞素受體之試劑亦將適用於傳染病，諸如藉由封阻HIV感染CCR3表現細胞，或預防由諸如巨細胞病毒之病毒對免疫細胞反應之操縱。

因此，CCR3為重要標靶及CCR3之拮抗作用對發炎、嗜酸性、免疫調節及傳染性病症及疾病之治療極為有效(Wegmann, *Am J Respir Cell Mol Biol.*, 36(1): 61-67 (2007); Fryer *J Clin Invest.*, 116(1): 228-236(2006); De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9(4): 516-524(2006))。

已在WO 2010 115836中發現並揭示式1之經取代之哌啶極適宜作為CCR3拮抗劑(具有很小的副作用)，例如，據Watson PS, *Bioorg Med Chem Lett.*, 16(21): 5695-5699(2006)描述可抑制去甲腎上腺素(NET)、多巴胺(DAT)或血清素再吸收轉運蛋白(5-HTT)，或據De Lucca, *J Med Chem.*, 48(6): 2194-2211(2005)描述可抑制5HT2A、5HT2C或多巴胺D2受體，或據De Lucca, *Curr Opin Drug Discov Devel.*, 9(4): 516-524(2006)描述可抑制hERG通道，或抑制 $\alpha 1B$ 腎上腺素能受體。

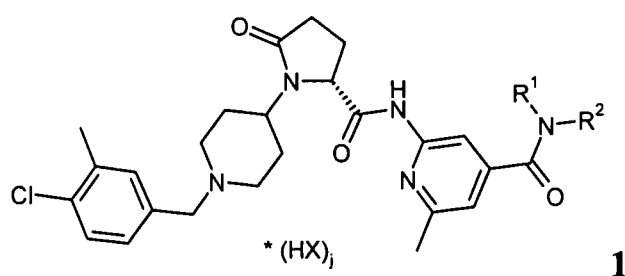
然而，該等化合物之合成法複雜，需要許多若干步驟且非常耗

時。因此，本發明之目標係提供一種自市售離析物開始合成式**1**化合物之簡潔且快速的方法。

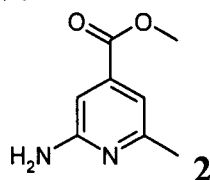
亦自Mark W. Bundesmann等人之Tetrahedron Letters 51；3879-3882；2010可知基礎為路易士酸(Lewis acid)誘導的胺基分解(amiolyse)。然而，先前技術未引證此反應亦可利用例如化合物**2**(參見下文)之視需要經取代之吡啶。

【發明內容】

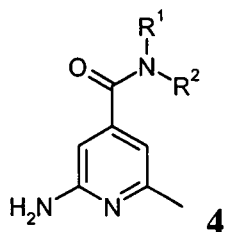
本發明係關於一種製造式**1**之化合物的方法，



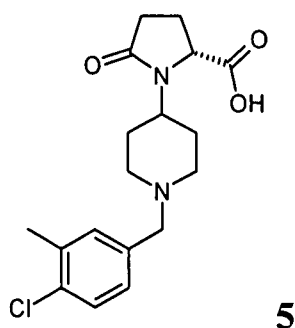
其特徵在於a)使式**2**之化合物



與NHR¹R²(**3**)反應形成式**4**之化合物



及此後b)與式**5**之化合物進行偶合，



其中彼此獨立地就式**1**、**3**及**4**而言：

R^1 為H、 C_{1-6} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

R^2 為H、 C_{1-6} -烷基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子，

j 為1或2。

較佳係一種方法，其中：

R^1 為H、 C_{1-6} -烷基；

R^2 為H、 C_{1-6} -烷基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子；

j 為1或2。

較佳係一種方法，其中：

R^1 為H、甲基、乙基、丙基、丁基；

R^2 為H、甲基、乙基、丙基、丁基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子，較佳為氯離子；

j 為1或2，較佳為2。

較佳係一種方法，其中：

R^1 為H、甲基、乙基、丙基、丁基；

R^2 為H、甲基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子，較佳為氯離子；

j 為1或2，較佳為2。

較佳係一種方法，其中：

R^1 為H、甲基；

R^2 為H、甲基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子，較佳為氯離子；

j 為1或2，較佳為2。

較佳係一種方法，其中X為氯離子。

較佳係一種方法，其中j為2。

- 較佳係一種方法，其中化合物**2**在選自由甲醇、乙醇、異丙醇、第三戊基烷醇、第三丁醇、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙腈、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯啉酮及N,N'-二甲基甲醯胺組成之群，較佳為甲醇或乙醇之溶劑中與式**3**之化合物反應。

- 較佳係一種方法，其中化合物**2**於選自由甲醇鎂、氯化鎂、氯化鈣及氯化鋅組成之群；較佳為甲醇鎂之路易士酸存在下與**3**反應。

- 較佳係一種方法，其中化合物**3**係在低於20°C (較佳地，15°C，較佳10°C，較佳約5°C，較佳0°C，較佳-5°C，較佳-7°C及較佳-10°C，較佳10至-10°C)之溫度下被添加至化合物**2**。

- 較佳係一種方法，其中於添加**2**及**3**之後將化合物**2**與**3**之反應混合物加熱超過4小時，較佳地，加熱6小時，較佳7小時，較佳15小時，較佳24小時。

- 較佳係一種方法，其中於添加**2**及**3**之後將化合物**2**與**3**之反應混合物加熱4小時至10小時，較佳6至10小時，較佳7小時至9小時，較佳15至24，最佳約8小時。

- 較佳係一種方法，其中將化合物**2**與**3**之反應產物加熱超過50°C，較佳60°C，較佳70°C，較佳80至100°C。

- 較佳係一種方法，其中化合物**4**在選自由甲苯、鄰-、間-、對-二甲苯、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、N-甲基吡咯啉酮、乙腈、及1,4-二噁烷組成之群，較佳為甲苯之溶劑中與式**5**之化合物反應。

- 較佳係一種方法，其中化合物**4**於選自由三乙胺、二異丙基乙

胺及4-甲基嗎啉組成之群，較佳為三乙胺之鹼存在下與式**5**之化合物反應。

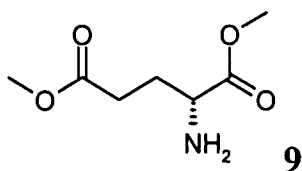
- 較佳係一種方法，其中將化合物**4**與**5**之反應混合物加熱超過50℃，較佳60℃，較佳70℃，較佳80℃，較佳70至90℃。

- 較佳係一種方法，其中將選自由1-丙基膦酸環酐50%溶液(T3P)、N,N'-羰基二咪唑(CDI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)及N,N'-二異丙基碳化二亞胺(DIC)組成之群，較佳為T3P之化合物添加至化合物**4**與**5**之反應混合物。

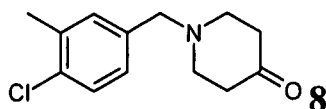
- 較佳係一種方法，其中將化合物**4**與**5**之反應混合物加熱超過1小時，較佳2小時，較佳3小時，較佳4至8小時。

- 較佳係一種方法，其中藉由自含鹽酸之選自乙醇及丙酮之溶劑沉澱，獲得產物**1**。

較佳係一種方法，其中藉由**c**)使式**9**之化合物或其鹽(若鹽，較佳係鹽酸鹽)



利用式**8**之化合物還原胺化



接著**d**)加氫，製造式**5**之化合物。

- 較佳係一種方法，其中化合物**8**係在選自由甲醇、乙醇、異丙醇、第三戊基烷醇、第三丁醇、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙腈、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯啉酮及N,N'-二甲基甲醯胺組成之群，較佳為乙醇之溶劑中與可商業購得的式**9**之化合物或其鹽反應。

- 較佳係一種方法，其中化合物**8**於選自甲醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀及氫氧化鈉(較佳為碳酸鈉)之鹼存在下與**9**或其鹽反應。

• 較佳係一種方法，其中在添加鹼之後使化合物**8**及**9**或其鹽之反應混合物攪拌5至500分鐘，較佳10至400分鐘，較佳10至275分鐘，較佳10至150分鐘，較佳10至60分鐘。

較佳地，用於製造化合物**10**之還原胺化步驟**c**)藉以**d**)隨後於重金屬觸媒、較佳鉑觸媒存在下加氫進行且不存在消旋之風險。

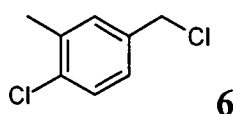
• 較佳係一種方法，其中於氫存在下添加鉑觸媒(較佳氧化鉑(IV))、活性碳載鉑、活性碳載鈀或阮內鎳(Raney-nickel)觸媒，較佳係添加氧化鉑(IV)進行氫化。

• 較佳係一種方法，其中氫化在高於1巴，較佳在1至100巴，較佳1至10巴，最佳3至10巴的氫氣壓力下進行。

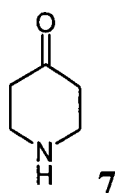
• 較佳係一種方法，其中於室溫下氫化耗時至少1小時，較佳超過1小時，較佳2至4小時及此後進行加熱持續至少1小時，較佳超過1小時，較佳2至5小時，較佳6至8小時。

• 較佳係一種方法，其中於氫化之後，藉由過濾移除觸媒。

較佳係一種方法，其中藉由使式**6**之化合物



與式**7**之化合物



反應來製造式**8**之化合物。

• 較佳係一種方法，其中化合物**6**係在選自由四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃、N,N'-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基吡咯啉酮、乙腈、1,4-二噁烷及其混合物組成之群之溶劑中與式**7**之化合物反應。

• 較佳係一種方法，其中化合物**6**於碳酸鉀、碳酸鈉及氫氧化

鈉，較佳碳酸鉀存在下與7反應。

• 較佳係一種方法，其中於添加之後，將化合物6與7之反應混合物加熱超過4小時，較佳6小時，較佳約7小時。較佳係一種方法，其中：將化合物6與7之反應混合物加熱超過50℃，較佳60℃，較佳70℃，較佳約80℃。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

使用的術語及定義

術語「約」意指多於或少於指定值的5%。因此，約100分鐘亦可解讀成自95至105分鐘。

若定義一範圍，則各定義包括該範圍之上及下值，亦即，在10至20℃之範圍包括10℃、20℃及之間的每個溫度。

本文中未明確定義之術語應由熟習此項技藝者根據揭示及內容對該等術語指定其含義。然而，如本說明書中所用，除非有相反指明，否則以下術語具有所指明的含義且附隨以下約定。

於下文定義之基團、殘基或部分中，碳原子數通常指明於基團之前，例如，C₁₋₆-烷基意指具有1至6個碳原子之烷基或殘基。一般而言，就含兩個或更多個子基團之基團而言，第一個命名的子基團為基團連接點，例如，取代基「C₁₋₃-烷基-芳基」意指結合至C₁₋₃-烷基之芳基，前者係連接至該取代基所連接之核或基團。

在本發明化合物表示為化學名稱形式及呈化學式之情況下，為防任何差異，該化學式是普及化的。星號是指子式中用以指示定義的核分子所連接的鍵結。

除非明確指明，否則在本說明書及附錄之請求項全文中，給出的化學式或名稱應包涵互變異構體及所有立體、光學及幾何異構體

(例如，對映異構體、非對映異構體、E/Z異構體等...)及其外消旋異構體以及呈不同比例之個別對映異構體之混合物、非對映異構體之混合物、或其中存有該等異構體及對映異構體之任何前述形式之混合物，以及鹽，包括其醫藥可接受的鹽及其溶劑合物，諸如(例如)水合物，包括游離化合物之溶劑合物或該化合物之鹽的溶劑合物。

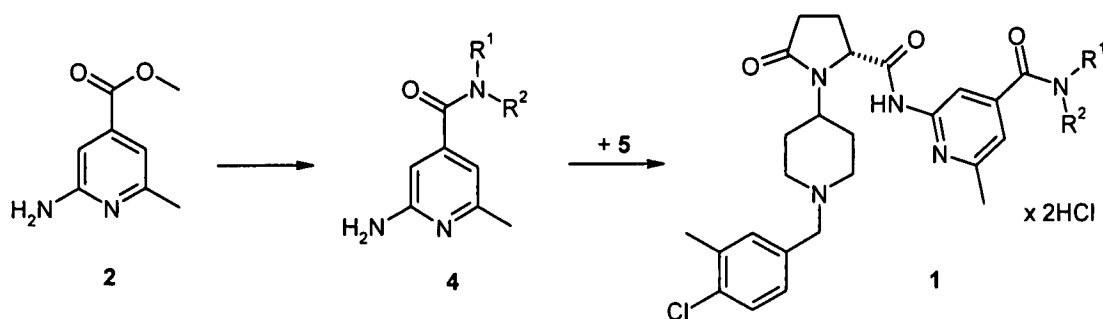
單獨或與另一基團組合的術語「C_{1-n}-烷基」(其中n為2至n之整數)表示具有1至n個C原子之非環狀飽和分支鏈或直鏈烴基。例如，術語C₁₋₅-烷基包括基團H₃C-、H₃C-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-C(CH₃)₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-、H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-、H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-、H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-、H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)-及H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-。

單獨或與另一基團組合的術語「C_{1-n}-鹵烷基」(其中n為2至n之整數)表示具有1至n個C原子之非環狀飽和分支鏈或直鏈烴基，其中一或多個氫原子由選自氟、氯或溴，較佳氟及氯，尤佳氟之鹵原子置換。實例包括：CH₂F、CHF₂、CF₃。

單獨或與另一基團組合的術語「C_{3-n}-環烷基」(其中n為4至n之整數)表示具有3至n個C原子之環狀飽和無分支鏈烴基。例如，術語C₃₋₇-環烷基包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基及環庚基。

製法

合成路徑之一種方法為市售化合物**2**反應形成**4**之化合物，然而，僅需一步反應步驟就可以高產率及純度地獲得產物且接著與化合物**5**(參見下文)反應形成最終產物**1**。

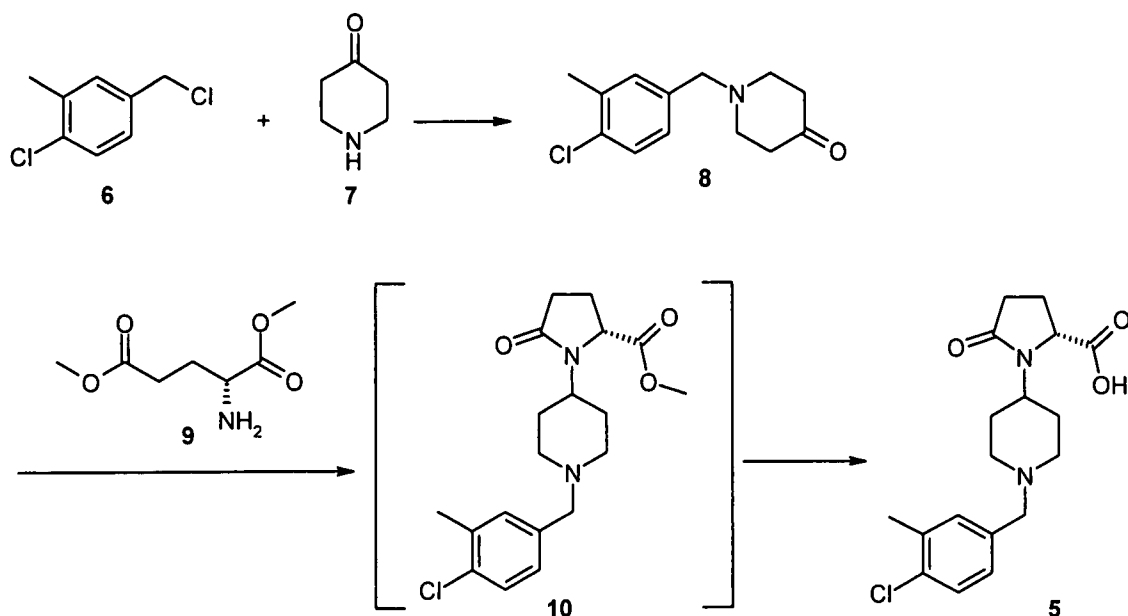


化合物4之合成法：(以下合成法係以 R^1 與 R^2 為甲基為例，然而，若 R^1 為H、 C_{1-6} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；及 R^2 為H、 C_{1-6} -烷基，則該合成法亦適用)。方法A：使含於甲醇(111.39 kg；90.26 mol)中之2-胺基-6-甲基-異菸酸甲酯(2，10.00 kg；60.18 mol)與7% w/w甲醇鎂溶液之混合物冷卻降至 5°C 且將二甲胺氣體(3'，27.13 kg；601.76 mol)濃縮至反應混合物中。密封容器且於 80°C 下加熱8小時。然後，使該混合物冷卻至 20°C 並添加矽藻土(10.0 kg)至所得懸浮液。藉由過濾收集固體及利用20.0 L甲醇洗滌。將濾液轉移至第二容器，經由在大氣壓下蒸餾移除前100 L溶劑接著進一步經由真空蒸餾移除另外45.0 L溶劑。添加80.0 L甲苯及再次經由真空蒸餾移除70.0 L溶劑。添加65.0 L甲苯及於 20°C 下使該混合物攪拌 $\frac{1}{2}$ 小時。藉由離心收集固體，利用30.0 L甲苯洗滌且於 60°C 真空下乾燥以獲得呈灰白色固體之化合物4(10.46 kg)，總產率為97%理論值。 ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.27 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.86(s, 3H), 2.24 (s, 3H)；HPLC純度通常高於96% a/a。方法B：使2-胺基-6-甲基-異菸酸甲酯(2，10.00 g；60.18 mmol)、甲醇鎂(固體)(8.9 g；103.15 mmol)與甲醇(130 ml)之混合物冷卻降至 -7°C 且將二甲胺氣體(3'，27.13 g；601.77 mmol)濃縮至反應混合物中。密封反應管且於 80°C 下加熱8小時。進一步之步驟及處理依據以上方法A之說明。所得產率及純度與方法A相當。

化合物1之合成法：將化合物5(10.00 kg；28.50 mol)、化合物

4(6.64 kg ; 37.05 mol)、甲苯(80.0 L)及三乙胺(10.09 kg; 99.76 mol)之混合物加熱(內部溫度為77℃)。在約0.5小時內緩慢添加50% w/w之1-丙基膦酸環酐(含於THF(36.25 kg ; 57.00 mol)中)。然後使該混合物攪拌3.0小時。此時間點之後使該反應混合物冷卻(內部溫度為25℃)且添加純水(58.5 L)。藉由添加50% w/w之氫氧化鈉(4.56 kg ; 57.00 mol)將該混合物的pH調整至9且接著進行相分離。於真空濃縮有機層(-80.0 L)繼而添加丙酮(80.0 L)。將該混合物過濾至第二容器，利用丙酮(15.0 L)沖洗且於50℃下添加含於乙醇中之鹽酸(10 N ; 5.41 kg ; 58.43 mol)。使用乙醇(3.0 L)及丙酮(25.0 L)來洗滌管線。獲得稠的懸浮液及持續攪拌2.0小時(內部溫度為58℃)。在3.0小時內使該漿液冷卻至5℃且再持續攪拌0.5小時。藉由過濾收集固體，利用丙酮(2×30.0 L)洗滌且於70℃真空下乾燥約15小時以獲得呈白色晶體之化合物1(13.81 kg)，總產率為83%理論值。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.50 (bs, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.52 (d, 1H), 4.17 (d, 2H), 3.97-3.84 (m, 1H), 3.39-3.24 (m, 2H), 3.09-2.90 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.38-2.04 (m, 4H), 2.04-1.65 (m, 4H)。

於上述方法之一較佳實施例中，式5之化合物係自市售化合物6開始製得。



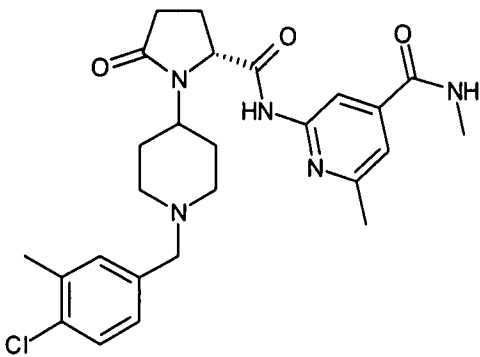
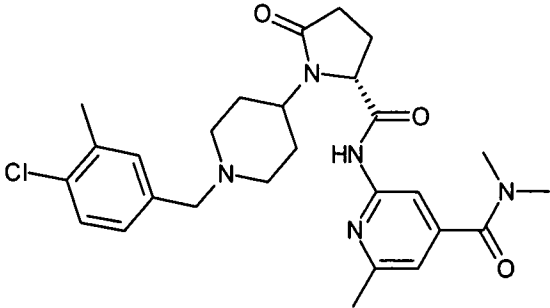
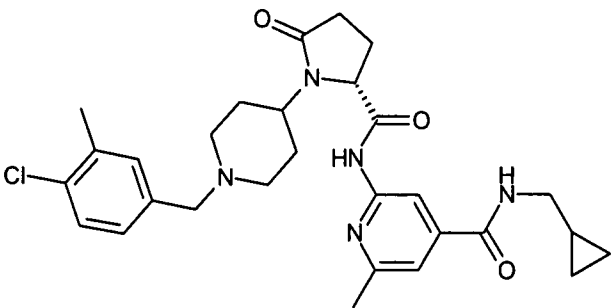
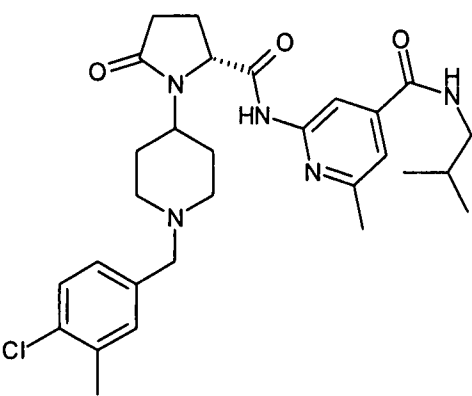
化合物**8**之合成法：使1-氯-4-(氯甲基)-2-甲基苯(**6**，16.70 kg；95.40 mol)與4-哌啶酮鹽酸鹽水合物(**7**，16.12 kg；104.94 mol)在THF(50.1 L)及DMF(8.4 L)中進行混合。將反應混合物加熱(內部溫度為50℃)，並添加含於純水(55.1 L)中之碳酸鉀(27.69 kg；200.33 mol)之溶液。將所得漿液加熱7小時(內部溫度為70℃)。然後，使該混合物冷卻至50℃，且添加更多的純水(10.0 L)。繼續冷卻(內部溫度為25℃)且接著進行相分離。儘可能藉由真空蒸餾濃縮有機層且分離出呈油狀物之粗產物(24.42 kg)，總產率>99%。所得粗料之純度係足夠而無需進一步純化。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 (d, 1H, 7.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.67 (t, 4H), 2.34 (t, 4H), 2.33 (s, 3H)。

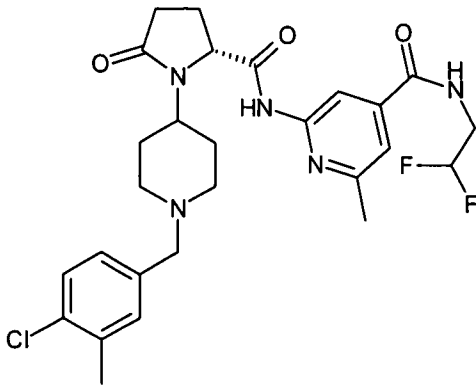
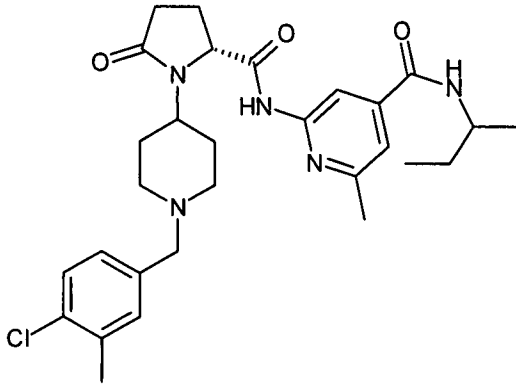
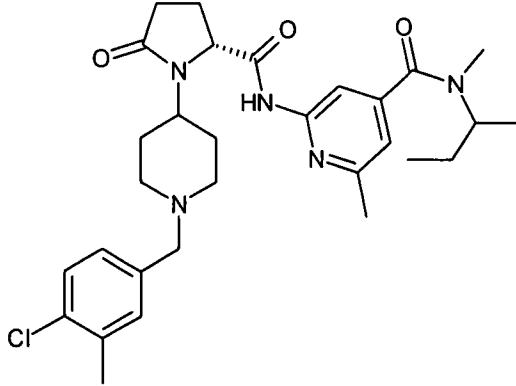
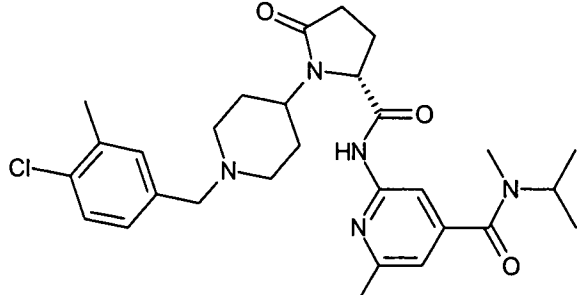
用於製造化合物**10**之還原胺化步驟係藉由氫氣與鉑觸媒進行，且不存在外消旋之風險。

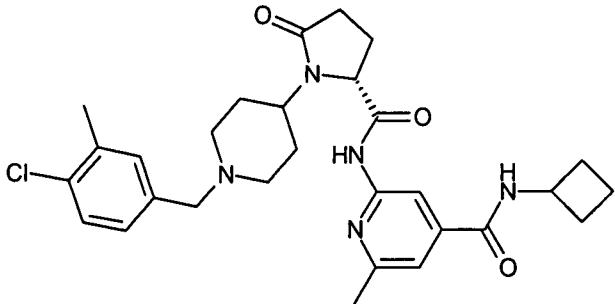
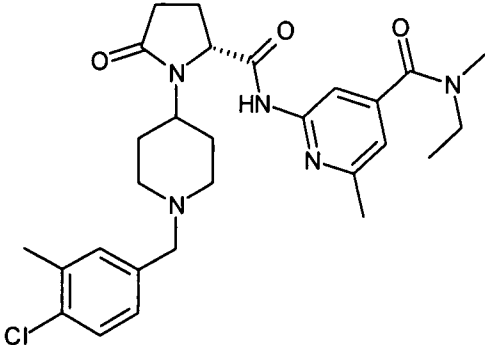
化合物**5**之合成法：將化合物**8** (16.00 kg；67.30 mol)、市售D-麩胺酸二甲酯鹽酸鹽(**9**，17.81 kg；84.13 mol)及乙醇(112.0 L)加入一容器中。內部溫度維持在22℃下添加含於甲醇(15.15 kg；84.13 mol)中之30% w/w之甲醇鈉溶液。利用乙醇(16.0 L)洗滌管線，且使反應混

合物攪拌15分鐘，然後，添加酸性酸(8.08 kg；134.61 mol)且利用乙醇(10.0 L)洗滌管線。將含於乙醇(10.0 L)中之鉑觸媒(0.20 kg，氧化鉑(IV))之漿液添加至該反應混合物。於氫氣壓力(3-4巴；內部溫度為50℃)下使該混合物攪拌2-4小時。於此時間點之後，使內部溫度增加至80℃且再持續攪拌4小時。然後，使該混合物冷卻(內部溫度為30℃)，添加純水(64.0 L)且再持續攪拌10分鐘。過濾除去觸媒並利用乙醇(32.0 L)沖洗。將濾液轉移至第二容器，利用乙醇(16.0 L)沖洗且經由真空濃縮，及添加乙酸異丙酯(IPAc)(112.0 L)。使該混合物冷卻(內部溫度為20℃)及添加50% w/w之氫氧化鈉溶液(11.85 kg；148.07 mol)然後利用純水(16.0 L)洗滌管線，及進行相分離。經由真空蒸餾濃縮有機層及使殘留的油狀物(該油狀物為非純化化合物10)溶解於乙醇(64.0 L)中。將50% w/w之氫氧化鈉溶液、純水(3.2 L)及乙醇(40. L)加入第三容器並進行加熱(內部溫度為60℃)。在約15分鐘內將化合物10之乙醇溶液添加至該第三容器。利用乙醇(16.0 L)洗滌管線。然後，使該混合物冷卻(內部溫度為20℃)且藉由添加乙酸(4.64 kg；77.39 mol)將pH調整至約7.5，然後利用乙醇(8.0 L)沖洗管線。使該溶液冷卻降溫(內部溫度為-4℃)並接晶種(8.0 g之化合物5，由先前方法或首次依據先前技術(亦即WO 2010115836)獲得)。持續攪拌12小時(內部溫度為-4℃)。藉由離心收集固體，利用冷乙醇(32 L)洗滌及於40℃真空下乾燥約15小時，以獲得呈白色晶體之化合物5(14.19 kg)，總產率為63%理論值。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.14 (d, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 2.85 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.28-1.49 (m, 10H)。

關於式1化合物之游離鹼之以下實例可依WO 2010 115836之說明合成，該案因此以引用的方式併入本文。可藉由使該等游離鹼自含HCl或二苯甲醯基酒石酸之溶液結晶形成鹽。

實例編號	結構式
1.	
2.	
3.	
4.	

實例編號	結構式
5.	
6.	
7.	
8.	

實例編號	結構式
9.	
10.	

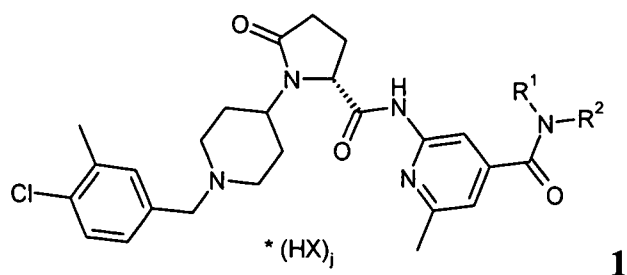
較佳地，以上所顯示實例1、2、3、4、5、6、7、8、9及10係呈鹽酸鹽形式。較佳地，以上所顯示實例1、2、3、4、5、6、7、8、9及10係呈二鹽酸鹽形式。較佳地，以上所顯示實例1、2、3、4、5、6、7、8、9及10係呈二苯甲醯基酒石酸鹽形式。

【符號說明】

(無)

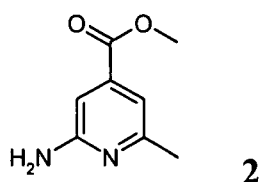
申請專利範圍

1. 一種用於製造式**1**化合物之方法：

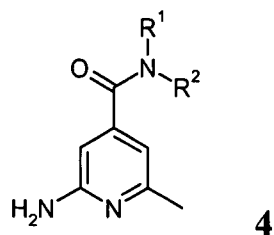


其中

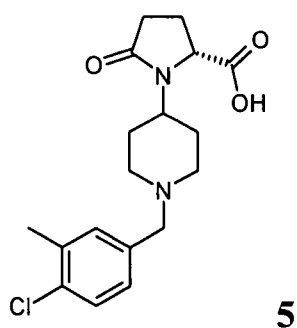
a)將式**2**化合物



與 NHR^1R^2 (**3**)反應以形成式**4**化合物



及b)此後與式**5**之化合物進行偶合，



其中彼此獨立地就式**1**、**3**及**4**而言：

R^1 為H、 C_{1-6} -烷基、 C_{0-4} -烷基- C_{3-6} -環烷基、 C_{1-6} -鹵烷基；

R^2 為H、 C_{1-6} -烷基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子；

j 為1或2。

2. 如請求項1之方法，其中：

R^1 為H、甲基、乙基、丙基、丁基；

R^2 為H、甲基、乙基、丙基、丁基；

X 為選自由氯離子或 $\frac{1}{2}$ 二苯甲醯基酒石酸根組成之群之陰離子，較佳為氯離子；

j 為1或2，較佳為2。

3. 如請求項1或2之方法，其中X為氯離子及j為2。

4. 如請求項1或2之方法，其中步驟a)係在選自由甲醇、乙醇、異丙醇、第三戊基烷醇、第三丁醇、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙腈、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯啉酮及N,N'-二甲基甲醯胺組成之群之溶劑中進行。

5. 如請求項1或2之方法，其中步驟a)係於選自由甲醇鎂、氯化鎂、氯化鈣及氯化鋅組成之群之路易士酸(Lewis acid)存在下進行。

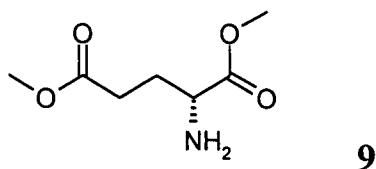
6. 如請求項1或2之方法，其中步驟b)係在選自由甲苯、鄰-二甲苯、間-二甲苯、對-二甲苯、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、N-甲基吡咯啉酮、乙腈及1,4-二噁烷組成之群之溶劑中進行。

7. 如請求項1或2之方法，其中步驟b)係於選自由三乙胺、二異丙基乙胺及4-甲基嗎啉組成之群之鹼存在下進行。

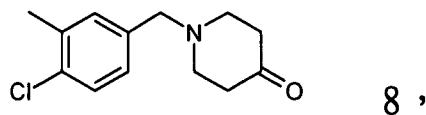
8. 如請求項1或2之方法，其中步驟b)係於1-丙基膦酸環酐50%溶液(T3P)、N,N'-羰基二咪唑(CDI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)或N,N'-二異丙基碳化二亞胺(DIC)存在下進行。

9. 如請求項1或2之方法，其中式1化合物是藉由自含鹽酸之選自乙醇及丙酮之溶劑沉澱獲得。

10. 如請求項1或2之方法，其中c)式5化合物是藉由將式9化合物或其鹽



與式8化合物反應而製得



及d)加氫。

11. 如請求項10之方法，其中步驟c)及d)係在選自由甲醇、乙醇、異丙醇、第三戊基烷醇、第三丁醇、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙腈、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯啉酮及N,N'-二甲基甲醯胺組成之群之溶劑中進行。
12. 如請求項10之方法，其中步驟c)及d)係於選自甲醇鈉、碳酸鈉、碳酸鉀及氫氧化鈉之鹼存在下進行。
13. 如請求項10之方法，其中在步驟c)及步驟d)之間，將混合物攪拌介於5及500分鐘。
14. 如請求項10之方法，其中步驟d)係於重金屬觸媒存在下在介於1至100巴之間的氫氣壓力下進行。
15. 一種依如請求項1至14之方法所製得之式1化合物。