



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I851763 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：109123332

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07D413/12 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P25/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/07/11 歐洲專利局 19185640.0

2019/09/02 歐洲專利局 19194896.7

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)  
瑞士

(72)發明人：史伯爾 保羅 SPURR, PAUL (CH)；楚莎迪 蕾尼 TRUSSARDI, RENE (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I409261B

TW I440636B

TW I445701B

TW 201736365A

期刊 Skinner et al Fluorinated pyrazole acids are agonists of the high affinity niacin receptor GPR109a Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 Elsevier 2007 p5620-5623

審查人員：蔡榮哲

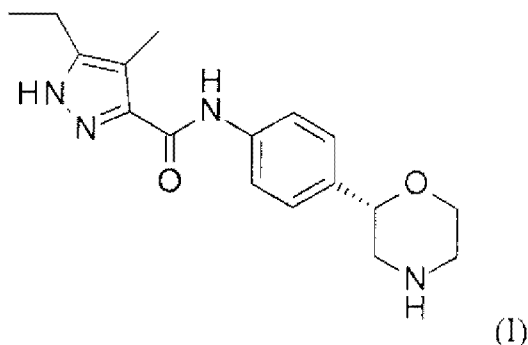
申請專利範圍項數：19 項 圖式數：0 共 22 頁

(54)名稱

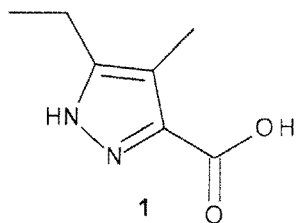
經取代之吡唑衍生物之製備方法

(57)摘要

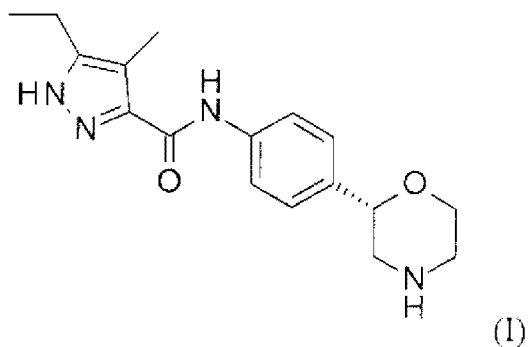
本發明提供一種用於以工業規模製造 5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺(式 I)或其醫藥學上可接受之鹽之方法，



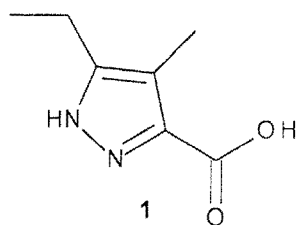
該方法包含用於製造 5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲醯胺(1)之一鍋法。



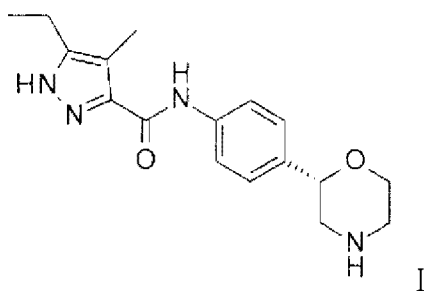
The invention provides a process for manufacturing 5-ethyl-4-methyl-N-[4-[(2S) morpholin-2-yl] phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxamide (Formula I) , or a pharmaceutically acceptable salt thereof , on an industrial scale,



comprising a one-pot process for manufacturing 5-ethyl-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (1).



特徵化學式：





I851763

## 【發明摘要】

## 【中文發明名稱】

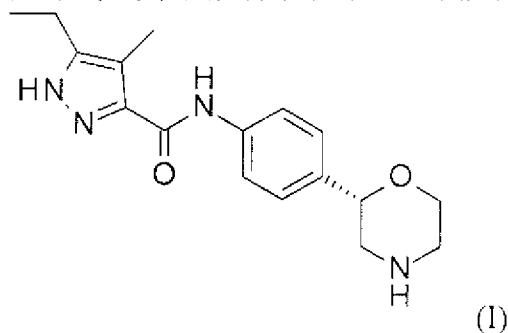
經取代之吡唑衍生物之製備方法

## 【英文發明名稱】

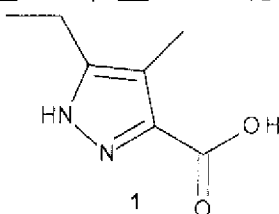
PROCESS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED  
PYRAZOLE DERIVATIVES

## 【中文】

本發明提供一種用於以工業規模製造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽之方法，

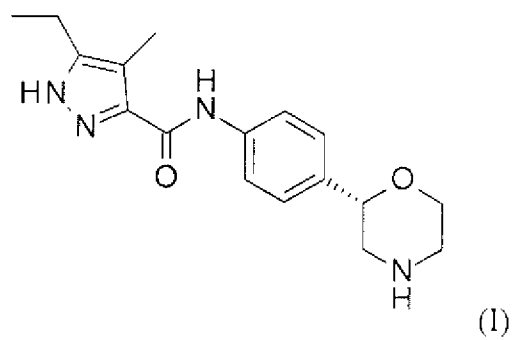


該方法包含用於製造5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)之一鍋法。

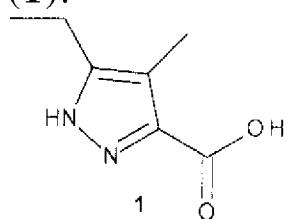


## 【英文】

The invention provides a process for manufacturing 5-ethyl-4-methyl-N-[4-[(2S) morpholin-2-yl]phenyl]-1H-pyrazole-3-carboxamide (Formula I), or a pharmaceutically acceptable salt thereof, on an industrial scale,



comprising a one-pot process for manufacturing 5-ethyl-4-methyl-1H-pyrazole-3-carboxylic acid (1).



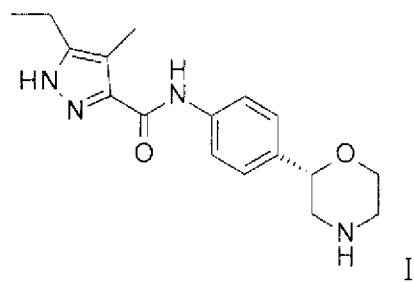
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



## 【發明說明書】

### 【中文發明名稱】

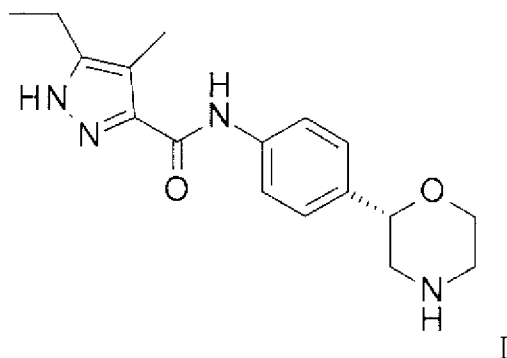
經取代之吡唑衍生物之製備方法

### 【英文發明名稱】

PROCESS FOR THE PREPARATION OF SUBSTITUTED  
PYRAZOLE DERIVATIVES

### 【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種用於製造5-乙基-4-甲基-*N*-[4-[(2*S*)嗎啉-2-基]苯基]-1*H*-吡唑-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽之新穎方法。

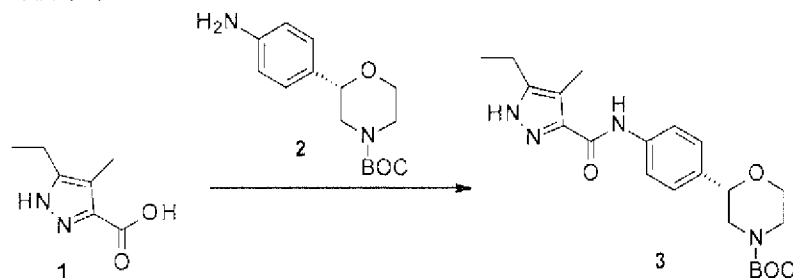


### 【先前技術】

【0002】 式I化合物為適用於治療各種疾病及病症之TAAR1抑制劑，該等疾病及病症諸如抑鬱症、焦慮症、躁鬱症、注意力不足過動症(ADHD)、壓力相關病症、精神分裂症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、癲癇症、偏頭痛、高血壓、物質濫用、成癮、進食障礙、糖尿病、糖尿病併發症、肥胖症、血脂異常、能量消耗及同化障礙、體溫穩態紊亂及功能障礙、睡眠及晝夜節律障礙及心血管病症(PCT申請案WO2017157873)。

【0003】 WO2017157873揭示一種用於製造式I化合物之方法，該方

法包含使5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)與(2S)-2-(4-胺基苯基)嗎啉-4-甲酸酯(2)反應，形成(2S)-2-[4-[(5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-羰基)胺基]苯基]嗎啉-4-第三丁酯(3)。



【0004】 (2S)-2-(4-胺基苯基)嗎啉-4-甲酸酯(2)可如例如PCT申請案WO2015086495中所描述來獲得。

【0005】 5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)可如例如Philip J. Skinner等人在*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 5620-5623中所描述來獲得。

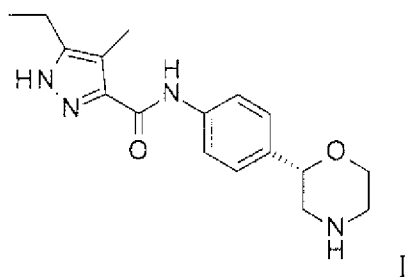
【0006】 對於銷售產品，有必要根據良好製造規範(「GMP」)大量地生產藥物。因此，高產率、低價及可再生產的合成是最重要的。

【0007】 Skinner等人所描述之5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)之合成具有若干缺點，諸如低產率及高反應溫度，該等缺點最終會影響根據WO2017157873中所描述之程序的式I化合物之工業規模合成。

【0008】 因此，需要一種用於製造式(I)化合物或其醫藥學上可接受之鹽的新穎方法。

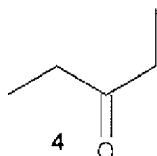
### 【發明內容】

【0009】 在第一態樣中，本發明提供一種用於製造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲酰胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽之方法，

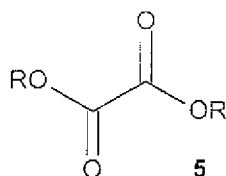


該方法包含：

a) 在鹼存在下，使戊-3-酮(4)，



與草酸二烷基酯或草酸二芳基酯5反應，其中R為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基；

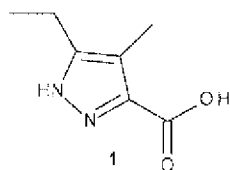


b) 將(i)在諸如乙酸或鹽酸之酸存在下的水合肼或(ii)諸如乙酸肼或鹽酸肼之肼鹽添加至自步驟a)獲得之反應混合物中；

c) 將鹼金屬氫氧化物之水溶液添加至自步驟b)獲得之混合物中；及

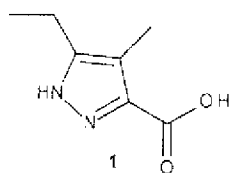
d) 藉由添加酸將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至低於pH 6；

形成5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)



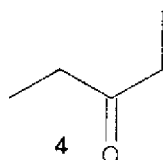
其中步驟a)至d)在不分離任何中間物之情況下進行。

在另一態樣中，本發明提供一種用於製造5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)之方法

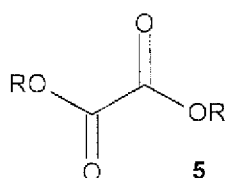


該方法包含：

a) 在鹼存在下，使戊-3-酮(4)，



與草酸二烷基酯或草酸二芳基酯**5**反應，其中R為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基；



b) 將(i)在諸如乙酸或鹽酸之酸存在下的水合肼或(ii)諸如乙酸肼或鹽酸肼之肼鹽添加至自步驟a)獲得之反應混合物中；

c) 將鹼金屬氫氧化物之水溶液添加至自步驟b)獲得之混合物中；及

d) 藉由添加酸將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至低於pH 6；

形成該5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)；

其中步驟a)至d)在不分離任何中間物之情況下進行。

**【0010】** 在另一態樣中，本發明提供本文所描述之用於製造5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)之一鍋法的用途，其用於製造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0011】** 在另一態樣中，本發明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽，其藉由本文所描述之方法獲得。

**【實施方式】****定義**

**【0012】** 結合本發明之特定態樣、實施例或實例描述之特徵、整體、特性、化合物、化學部分或基團應理解為適用於本文所描述之任何其他態樣、實施例或實例，除非與其不相容。本說明書(包括任何隨附申請專利範圍及摘要)中所揭示之所有特徵及/或如所揭示之任何方法或製程之所有步驟均可以任何組合進行組合，其中此類特徵及/或步驟中之至少一些相互排斥之組合除外。本發明不受限於任何前述實施例之細節。本發明延伸至本說明書(包括任何隨附申請專利範圍及摘要)中所揭示之特徵之任何新穎特徵或任何新穎組合或延伸至如所揭示之任何方法或製程之步驟的任何新穎步驟或任何新穎組合。

**【0013】** 術語「烷基」係指具有1至6個碳原子(「C<sub>1-6</sub>烷基」)，例如1、2、3、4、5或6個碳原子之單價、直鏈或分支鏈飽和烴基。在其他實施例中，烷基含有1至3個碳原子，例如1、2或3個碳原子。烷基之一些非限制性實例包括甲基、乙基、丙基、2-丙基(異丙基)、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基及2,2-二甲基丙基。烷基之一尤其較佳但非限制性實例為乙基。

**【0014】** 術語「芳基」係指總共具有6至14個環成員(「C<sub>6-14</sub>芳基」)，較佳地6至12個環成員，且更佳地6至10個環成員之單環、雙環或三環碳環系統，且其中該系統中之至少一個環為芳族。芳基之一較佳但非限制性實例為苯基。

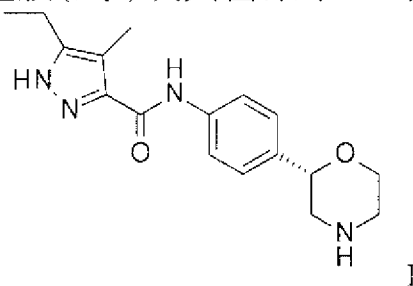
**【0015】** 術語「鹼」係指適用於克萊森縮合反應(Claisen condensation)之鹼，諸如烷氧化物、氫化物或二烷基氮化物。鹼之特定實

例為甲氧鈉或甲氧鉀、乙氧鈉或乙氧鉀、第三丁氧鈉或第三丁氧鉀、二異丙胺基鋰(LDA)及氫化鈉或氫化鉀。鹼之較佳實例為乙氧鈉、甲氧鈉及第三丁氧鉀。鹼之一尤其較佳實例為甲氧鈉。

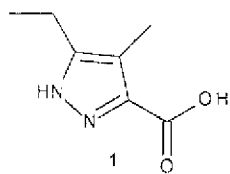
【0016】術語「酸」係指具有至少一個酸性質子之化合物。特定而言，酸之非限制性實例為鹽酸及乙酸。

### 製造方法

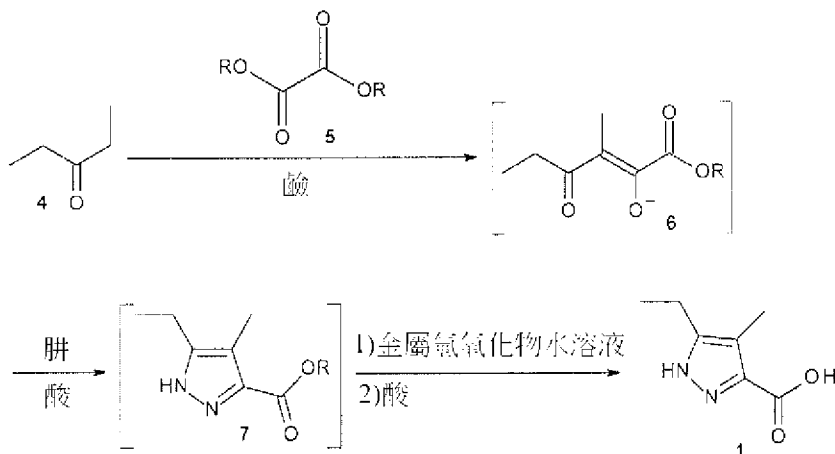
【0017】本發明係關於一種用於製造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽之方法，



該方法包含用於製造5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)之一鍋法



，如流程1中所概述。



### 流程1

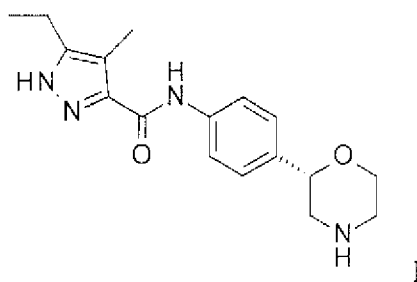
【0018】根據本發明之一鍋法，在鹼(諸如鹼金屬烷氧化物，尤其乙氧鈉)存在下，使戊-3-酮(4)與草酸二烷基酯或草酸二芳基酯5 (其中R為

第 6 頁(發明說明書)

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基)進行克萊森縮合反應，得到中間物**6**，其在酸存在下與脒，更特定言之，與諸如鹽酸脒或乙酸脒之脒鹽(也由單獨組分當場形成)反應，得到羧酸酯**7**。隨後，藉由將鹼金屬氫氧化物(諸如LiOH、NaOH或KOH，尤其NaOH)之水溶液直接添加至自環化步驟獲得之反應混合物來皂化羧酸酯**7**。最終藉由酸化(pH<7，尤其pH<3，較佳地pH=2.0-2.5)該反應混合物，例如藉由添加鹽酸水溶液來獲得5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)。

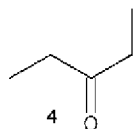
【0019】 用於製造本文所描述之5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)之一鍋法之出人意料的優勢之一在於，與例如Philip J. Skinner等人在*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 5620-5623中所揭示之方法相比，其產率更高(亦即，75%對26%)。

【0020】 在第一態樣中，本發明提供一種用於製造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡啶-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽之方法，

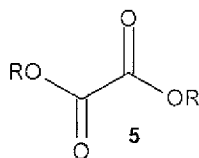


該方法包含：

a)在鹼存在下，使戊-3-酮(**4**)，



與草酸二烷基酯或草酸二芳基酯**5**反應，其中R為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基；

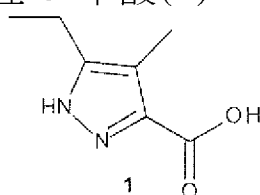


b)將(i)在諸如乙酸或鹽酸之酸存在下的水合肼或(ii)諸如乙酸肼或鹽酸肼之肼鹽添加至自步驟a)獲得之反應混合物中；

c)將鹼金屬氫氧化物之水溶液添加至自步驟b)獲得之混合物中；及

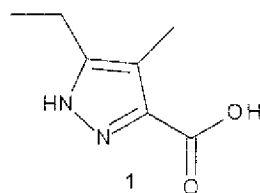
d)藉由添加酸將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至低於pH 6；

形成5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)



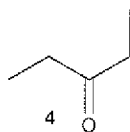
其中步驟a)至d)在不分離任何中間物之情況下進行。

【0021】 在另一態樣中，本發明提供一種用於製造5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)之方法

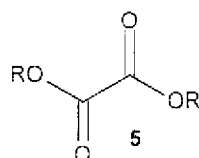


該方法包含：

a)在鹼存在下，使戊-3-酮(4)，



與草酸二烷基酯或草酸二芳基酯5反應，其中R為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>芳基；



b)將(i)在諸如乙酸或鹽酸之酸存在下的水合肼或(ii)諸如乙酸肼或鹽

酸肼之肼鹽添加至自步驟a)獲得之反應混合物中；

c)將鹼金屬氫氧化物之水溶液添加至自步驟b)獲得之混合物中；及

d)藉由添加酸將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至低於pH 6；

形成該5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)；

其中步驟a)至d)在不分離任何中間物之情況下進行。

**【0022】** 在一個實施例中，步驟a)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯5，超過1當量之戊-3-酮(4)。

**【0023】** 在一個較佳實施例中，步驟a)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯5，約1當量至約2當量之戊-3-酮(4)。

**【0024】** 在一個尤其較佳實施例中，步驟a)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯5，約1當量至約1.5當量，例如約1.2當量之戊-3-酮(4)。

**【0025】** 在一個實施例中，本發明之方法之步驟a)中的草酸酯5為草酸二烷基酯，其中R為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

**【0026】** 在一個實施例中，本發明之方法之步驟a)中的草酸酯5為草酸二乙酯。

**【0027】** 在一個實施例中，本發明之方法之步驟a)中的鹼為鹼金屬烷氧化物。

**【0028】** 在一個較佳實施例中，本發明之方法之步驟a)中的鹼為乙氧鈉。

**【0029】** 在一個實施例中，步驟a)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯5，約1當量至約2當量之鹼。

**【0030】** 在一個較佳實施例中，步驟a)中使用相對於草酸二烷基酯

或草酸二芳基酯**5**，約1當量至約1.5當量之鹼。

【0031】 在一個尤其較佳實施例中，步驟a)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯**5**，約1當量至約1.1當量之鹼。

【0032】 在一個實施例中，步驟a)在低於75°C，例如在約0°C與約25°C之間進行。

【0033】 在一個較佳實施例中，步驟a)在約0°C與約10°C之間進行。

【0034】 在一個尤其較佳實施例中，步驟a)在約0°C與約5°C之間進行。

【0035】 在一個實施例中，在本發明之方法之步驟b)中，使用選自由以下組成之群的脬鹽：鹽酸脬( $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{HCl}$ )及乙酸脬( $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ )，其各自呈原樣或當場形成。

【0036】 在一個較佳實施例中，在本發明之方法之步驟b)中，使用呈原樣或當場形成之乙酸脬( $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{CH}_3\text{COOH}$ )。

【0037】 在一個實施例中，步驟b)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯**5**，約0.95當量至約1.5當量之脬或脬鹽。

【0038】 在一個較佳實施例中，步驟b)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯**5**，約0.95當量至約1.1當量之脬或脬鹽。

【0039】 在一個尤其較佳實施例中，步驟b)中使用相對於二酯**5**，<1當量，例如約0.95當量之脬或脬鹽。

【0040】 已發現，在一些情況下，步驟b)中使用相對於二酯**5**，<1當量之脬有利地降低5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)中所需產物經脬脬衍生物污染之程度。

【0041】 在一個實施例中，步驟b)在低於約5°C下進行。

【0042】 在一個較佳實施例中，步驟b)在低於約0°C下進行。

【0043】 在一個尤其較佳實施例中，步驟b)在約-15°C與約0°C之間進行。

【0044】 在本發明之方法之一個實施例中，步驟c)中的鹼金屬氫氧化物為LiOH、KOH或NaOH。

【0045】 在本發明之方法之一個較佳實施例中，步驟c)中的鹼金屬氫氧化物為NaOH。

【0046】 在一個實施例中，步驟c)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯**5**，約2當量至約4當量之鹼金屬氫氧化物。

【0047】 在一個較佳實施例中，步驟c)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯**5**，約2當量至約3當量之鹼金屬氫氧化物。

【0048】 在一個尤其較佳實施例中，步驟c)中使用相對於草酸二烷基酯或草酸二芳基酯**5**，約2.5當量至約2.9當量，例如約2.85當量之鹼金屬氫氧化物。

【0049】 在一個實施例中，步驟c)在低於30°C，例如在約0°C與約30°C之間進行。

【0050】 在一個較佳實施例中，步驟c)在約0°C與約20°C之間進行。

【0051】 在一個尤其較佳實施例中，步驟c)在約0°C與約15°C之間進行。

【0052】 在一個實施例中，在高溫(例如約40°C至約50°C)下攪拌自步驟c)獲得之混合物長時間段(例如約10至約20小時)。

【0053】 在一個實施例中，步驟c)包含將鹼金屬氫氧化物之水溶液添加至自步驟b)獲得之混合物中，直至pH $\geq$ 約12.5，例如約14為止。

【0054】 在本發明之方法之一個實施例中，在步驟d)中，將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至約pH 1.5與約pH 5之間。

【0055】 在本發明之方法之一個較佳實施例中，在步驟d)中，將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至約pH 1.5與約pH 3之間。

【0056】 在本發明之方法之一個尤其較佳實施例中，在步驟d)中，將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至約pH 2.0與約pH 2.5之間。

【0057】 在本發明之方法之一個實施例中，步驟d)中所添加的酸為鹽酸。

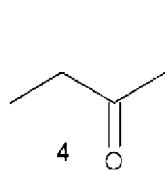
【0058】 在一個實施例中，在約0 $^{\circ}$ C至約60 $^{\circ}$ C下添加步驟d)中之酸。

【0059】 在一個較佳實施例中，在約40 $^{\circ}$ C至約50 $^{\circ}$ C下添加步驟d)中之酸。

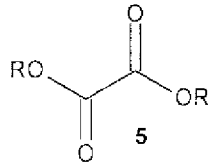
【0060】 在一個尤其較佳實施例中，在約45 $^{\circ}$ C下添加步驟d)中之酸。

【0061】 在一個實施例中，本發明提供一種用於製造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡啶-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽之方法，或一種用於製造如本文所描述的5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(1)之方法，該方法包含：

a)在鹼(約1當量至約2當量)存在下，在低於75 $^{\circ}$ C下，例如約0 $^{\circ}$ C與約25 $^{\circ}$ C之間，使戊-3-酮(4，相對於草酸二烷基酯5，超過1當量)，



與草酸二烷基酯**5** (1.00當量)反應，其中R為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；



b)在低於約5°C下，將相對於**5**，約0.95當量至約1.5當量的(i)在諸如乙酸或鹽酸之酸存在下的水合肼或(ii)諸如乙酸肼或鹽酸肼之肼鹽添加至自步驟a)獲得之反應混合物中；

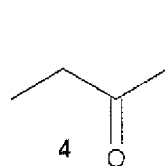
c)在低於約30°C之溫度下，將鹼金屬氫氧化物之水溶液(相對於**5**，約2當量至約4當量)添加至自步驟b)獲得之混合物中；及

d)藉由在約0°C至約60°C下添加酸將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至約pH 1.5與約pH 5之間；

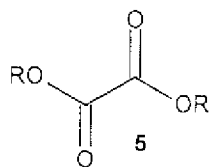
形成5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)。

**【0062】** 在一個較佳實施例中，本發明提供一種用於製造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡啶-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽之方法，或用於製造如本文所描述的5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)之方法，該方法包含：

a)在鹼(約1當量至約1.5當量)存在下，在約0°C與約10°C之間下，使戊-3-酮(**4**，相對於**5**，約1當量至約2當量)，



與草酸二烷基酯**5** (1.00當量)反應，其中R為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基，其中該鹼為鹼金屬烷氧化物；



b)將相對於**5**，約0.95當量至約1.1當量之脼鹽添加至自步驟a)獲得之反應混合物中，保持溫度低於約0°C，其中該脼鹽為鹽酸脼(N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·HCl)或乙酸脼(N<sub>2</sub>H<sub>4</sub>·CH<sub>3</sub>COOH)，其呈原樣或當場形成；

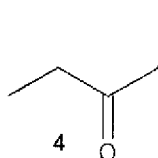
c)在低於約20°C之溫度下，將鹼金屬氫氧化物之水溶液(相對於**5**，約2當量至約3當量)添加至自步驟b)獲得之混合物中，其中該鹼金屬氫氧化物為LiOH、KOH或NaOH；及

d)藉由在約0°C至約60°C下添加酸將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至約pH 1.5與約pH 3之間；

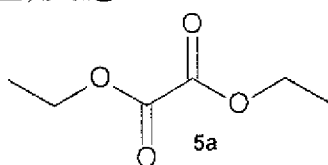
形成5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)。

【0063】在一個尤其較佳實施例中，本發明提供一種用於製造5-乙基-4-甲基-*N*-[4-[(2*S*)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡啶-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽之方法，或一種用於製造如本文所描述的5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)之方法，該方法包含：

a)在乙氧鈉或甲氧鈉、較佳地乙氧鈉(約1.0當量至約1.1當量)存在下，在約0°C至約5°C下，使戊-3-酮(**4**，相對於**5**，約1當量至約1.5當量，例如約1.2當量)，



與草酸二乙酯**5a**(1.00當量)反應；



b)將相對於**5**，<1當量，例如約0.95當量的呈原樣或當場形成的乙酸肼( $N_2H_4 \cdot CH_3COOH$ )添加至自步驟a)獲得之反應混合物中，保持溫度低於約 $0^\circ C$ ；

c)將NaOH水溶液(相對於**5**，約2.5當量至約2.9當量，例如約2.85當量)添加至自步驟b)獲得之混合物中，保持溫度在約 $0^\circ C$ 與約 $15^\circ C$ 之間；及

d)藉由在約 $40^\circ C$ 至約 $50^\circ C$ 下添加鹽酸將自步驟c)獲得之混合物之pH值調節至約pH 2.0與約pH 2.5之間；

形成5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)。

**【0064】** 在另一態樣中，本發明提供用於製造本文中所描述之5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)之一鍋法的用途，其用於製造5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡啶-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽。

**【0065】** 在另一態樣中，本發明提供5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡啶-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽，其藉由本文所描述之方法獲得。

## 實例

**【0066】** 藉由參考以下實例將更全面地理解本發明。然而，申請專利範圍不應視為限於實例之範疇。

**【0067】** 若未另外規定，則所有反應均在保護性氣體氛圍(例如氬氣或氮氣)下進行。

## 實例1

### 5-乙基-4-甲基-1H-吡啶-3-甲酸(**1**)

**【0068】** 將3-戊酮(93.0 g，1.08 mol，1.20當量)添加至維持預冷卻

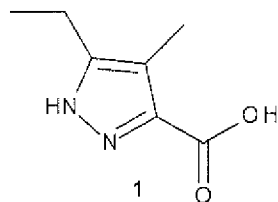
(-5°C-0°C)的草酸二乙酯(132 g, 903 mmol, 1.00當量)於20%乙氧鈉(338 g, 994 mmol, 1.10當量)中之溶液中。用乙醇(50 mL)沖洗管線。在此溫度下攪拌2小時，然後將反應混合物冷卻至大約15°C，且在2小時內逐滴添加冷(大約0°C)的40%含水肼(118 g, 948 mmol, 1.05當量)於乙酸(59.7 g, 994 mmol, 1.10當量)中之溶液，確保反應溫度不超過0°C。繼續攪拌1小時。保持內部溫度在0°C與15°C之間，添加50%氫氧化鈉水溶液(205 g, 2.57 mol, 2.85當量)。在20±5°C下攪拌溶液2小時，隨後在40±5°C下攪拌16小時，形成澄清溶液。在45±5°C下添加濃(37%)鹽酸水溶液(350 mL, 3.68 mol, 4.07當量)且將產生之懸浮液攪拌0.5小時。在減壓下，在45±5°C下，移除大部分有機溶劑(大約475 mL乙醇)。添加水(475 mL)且在45±5°C下攪拌調配物1小時。過濾沈澱物且用水(100 mL)洗滌。將粗產物溶解於水(650 mL)中且藉由添加50% NaOH水溶液(65 g)將pH值調節至7.5-8。在環境溫度下攪拌混合物1小時後，添加矽藻土(25 g)且藉由過濾移除結合之不溶物質。用水(150 mL)沖洗濾餅，且將所收集之濾液升溫且維持在40°C-45°C下，同時藉由添加37% HCl水溶液(82 mL)而酸化至pH 2-2.5。在40°C-45°C下攪拌所得懸浮液1小時，過濾且用水(200 mL)洗滌殘餘物。在35°C-40°C下在水(650 mL)中再次使產物形成漿液，歷時1小時，以藉由溶解來移除最後一絲殘餘草酸。過濾後，用水(200 mL)洗滌且乾燥(在真空下<45°C)，獲得呈灰白色固體狀之標題化合物(108 g, 78%產率)。

**【0069】** C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (154.17)之元素分析，計算值：C：54.54%；H：6.54%；N：18.17%；實驗值：C：54.73；H：6.53；N：18.31；含水量(卡爾費休滴定法(Karl Fisher titration))：<0.1%。

## 【發明申請專利範圍】

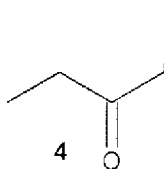
### 【請求項1】

一種用於製造5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)之方法，



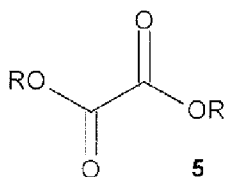
該方法包含：

a)在鹼存在下，使戊-3-酮(4)，



與草酸二烷基酯或草酸二芳基酯5反應，其中R為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>

芳基；



b)將(i)在酸存在下的水合肼或(ii)肼鹽添加至自步驟a)獲得之該反應混合物中；

c)將鹼金屬氫氧化物之水溶液添加至自步驟b)獲得之該混合物中；及

d)藉由添加酸將自步驟c)獲得之該混合物之pH值調節至低於pH 6；

以形成5-乙基-4-甲基-1H-吡唑-3-甲酸(1)

其中步驟a)至d)在不分離任何中間物之情況下進行。

### 【請求項2】

如請求項1之方法，其中步驟a)中之該草酸酯5為草酸二烷基酯，其

中R為C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

**【請求項3】**

如請求項1之方法，其中步驟a)中之該草酸酯5為草酸二乙酯。

**【請求項4】**

如請求項1之方法，其中步驟b)中之該酸為乙酸或鹽酸。

**【請求項5】**

如請求項1之方法，其中步驟b)中之該胍鹽為乙酸胍或鹽酸胍。

**【請求項6】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟a)中之該鹼為乙氧鈉。

**【請求項7】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟a)在低於75°C進行。

**【請求項8】**

如請求項7之方法，其中步驟a)在約0°C與約25°C之間進行。

**【請求項9】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中在步驟b)中，使用選自由以下組成之群的胍鹽：鹽酸胍(N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · HCl)及乙酸胍(N<sub>2</sub>H<sub>4</sub> · CH<sub>3</sub>COOH)，其各自呈原樣或當場形成。

**【請求項10】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟b)在低於約5°C進行。

**【請求項11】**

如請求項10之方法，其中步驟b)在約0°C與約-15°C之間進行。

**【請求項12】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟c)中之該鹼金屬氫氧化物

為 LiOH、KOH 或 NaOH。

**【請求項13】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟c)中之該鹼金屬氫氧化物為 NaOH。

**【請求項14】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中步驟c)在低於約30°C 進行。

**【請求項15】**

如請求項14之方法，其中步驟c)在約0°C 與約15°C 之間進行。

**【請求項16】**

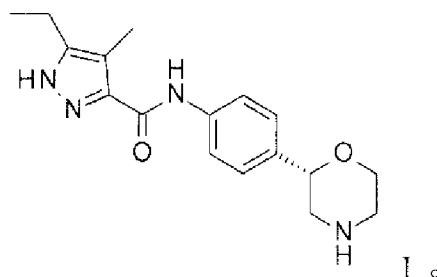
如請求項1至5中任一項之方法，其中在步驟d)中，將自步驟c)獲得之該混合物之 pH 值調節至低於 pH 3。

**【請求項17】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中在步驟d)中添加之該酸為鹽酸。

**【請求項18】**

如請求項1至5中任一項之方法，其中該式(1)化合物進一步反應以得到5-乙基-4-甲基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽



**【請求項19】**

一種如請求項1至18中任一項之方法之用途，其用於製造5-乙基-4-甲

基-N-[4-[(2S)嗎啉-2-基]苯基]-1H-吡唑-3-甲醯胺(式I)或其醫藥學上可接受之鹽

