公告本

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：P3132288 A61P9/10, 3/06

※ 申請日期：P3, 10, 22 ※IPC 分類：A61K31/505 C07B41/04 C07D239/02 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

化學方法及中間物

CHEMICAL PROCESS AND INTERMEDIATES

二、申 請 人：（共 2 人）

姓名或名稱：（中文/英文）

1. 英商阿斯特捷利康英國股份有限公司
   ASTRAZENECA UK LIMITED
2. 日商塩野義製藥股份有限公司
   SHIONOGI & CO., LTD.

代表人：（中文/英文）

1. 凱文　比爾
   BILL, KEVIN
2. 塩野　元三
   SHIONO, MOTOZO

住居所或營業所地址：（中文/英文）

1. 英國倫敦市史丹霍普路 15 號
   15 STANHOPE GATE, LONDON, W1K 1LN, UNITED KINGDOM
2. 日本國大阪府大阪市中央區道修町 3 丁目 1 番 8 號
   1-8, DOSHOMACHI 3-CHOME CHUO-KU, OSAKA 541-0045, JAPAN

國　籍：（中文/英文）

1. 英國 UNITED KINGDOM
2. 日本 JAPAN

三、發明人：(共 3 人)

姓　名：(中文/英文)

1. 哲夫　岡田
   OKADA, TETSUO
2. 約翰　哈百瑞
   HORBURY, JOHN
3. 大衛　多盟　派崔克　萊芬
   LAFFAN, DAVID DERMOT PATRICK

國　籍：(中文/英文)

1. 日本 JAPAN
2. 英國 UNITED KINGDOM
3. 英國 UNITED KINGDOM

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：

1. 英國；2003 年 10 月 24 日；0324791.3

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 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】

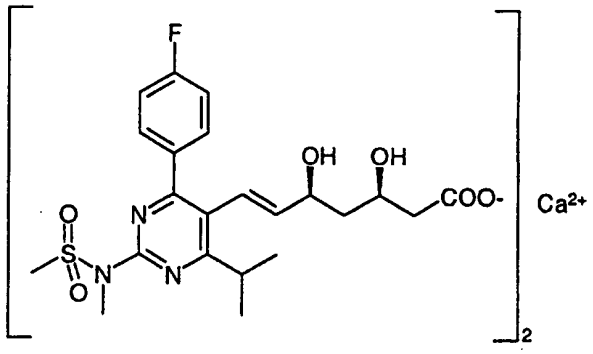
☐ 不須寄存生物材料者：

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】

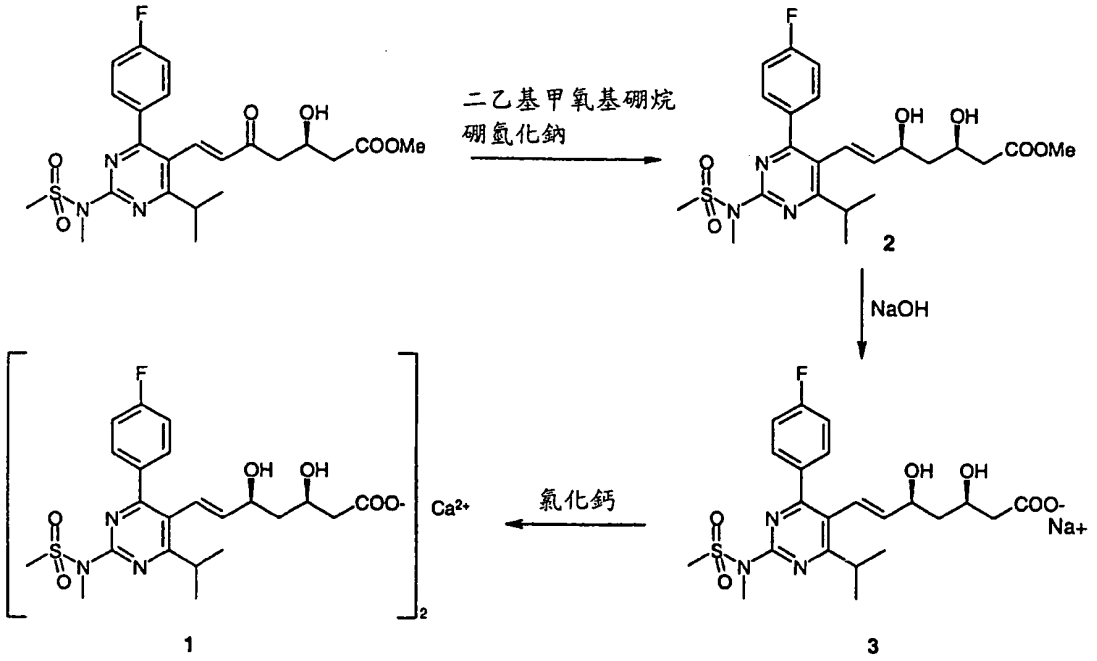
本發明係關於一種化學方法之改良，特別是一種用以製造(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸鈣鹽(1)(如下所示)之化學方法，該化合物可用以生產可用來治療，尤其是：高膽固醇血症、高脂蛋白血症及動脈粥狀硬化之醫藥品。本發明亦關於可用於該化學方法中之結晶中間物。



1

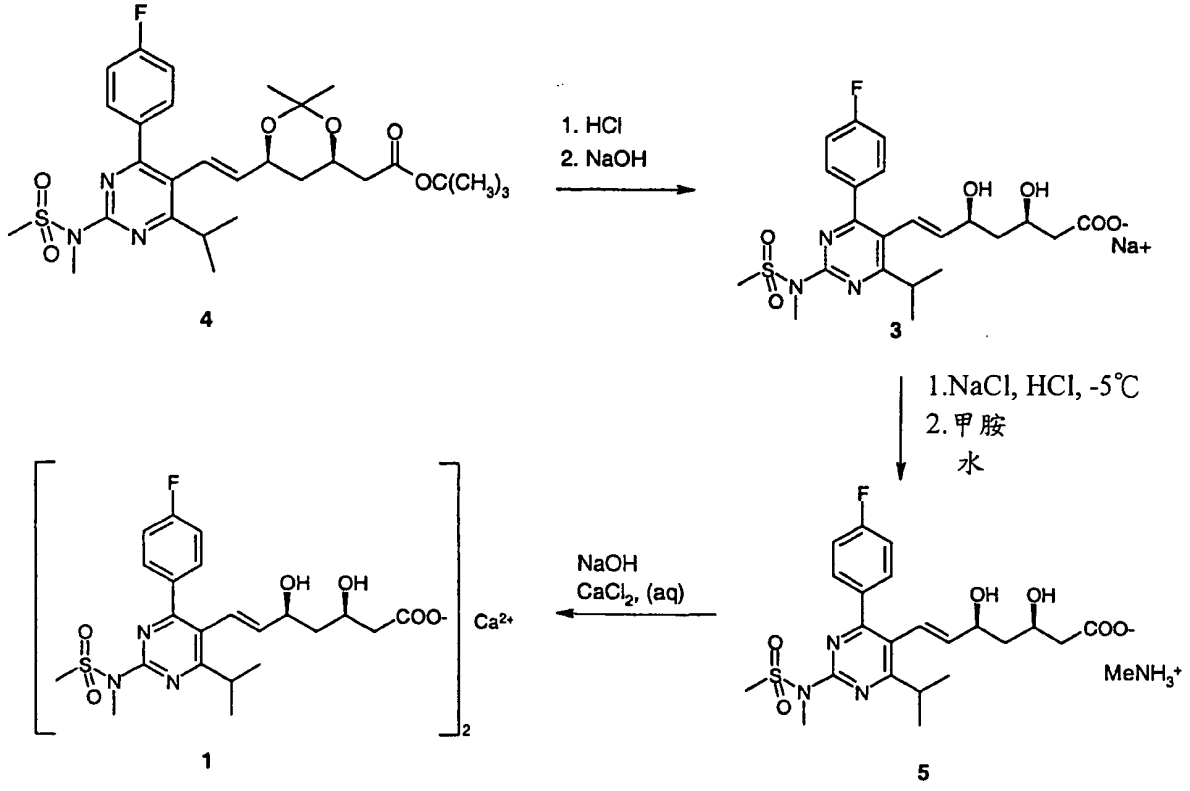
【先前技術】

化合物(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸之鈉鹽(3)和鈣鹽(1)(下文中稱之為"試劑")係揭示於歐洲專利0521471中。此專利亦說明用以經由二羥基酯(2)和鈉鹽(3)合成鈣鹽(1)之方法，如下方之流程圖所示。再收集所生成之鈣鹽並加以乾燥並可視需要予以進一步加工。



流程圖1

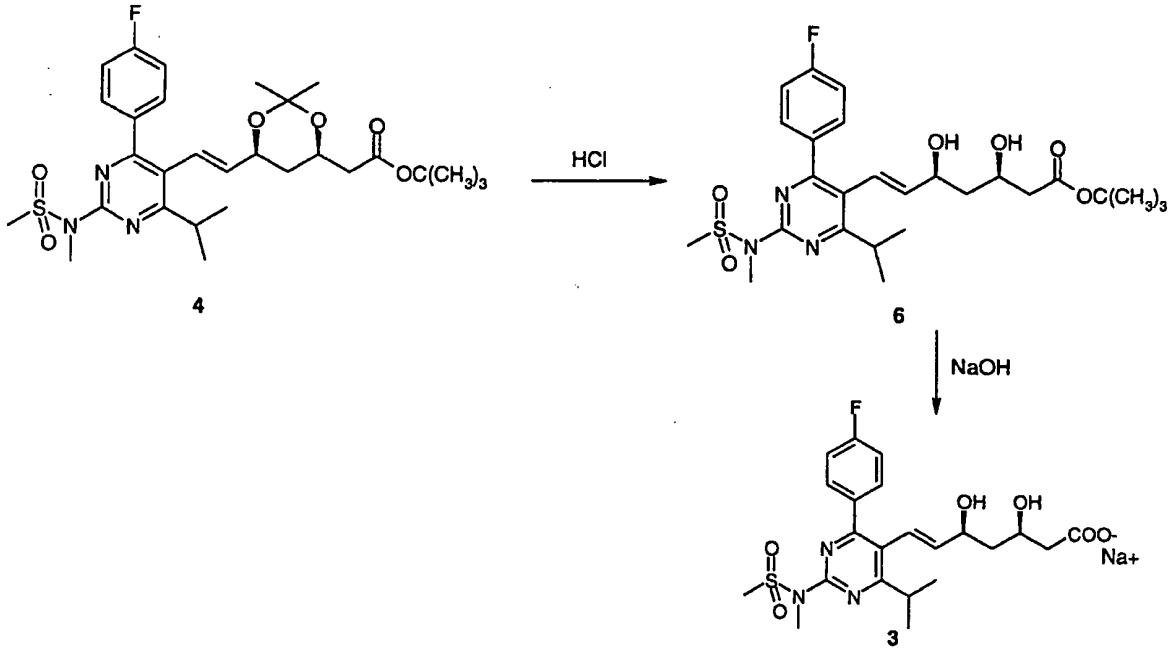
申請人之國際專利申請案WO 00/49014說明另一種產生鈣鹽(1)之途徑，其亦經由鈉鹽，自化合物：(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸第三丁酯(BEM)(4)而得，其示例係如下方之流程圖2所示：



流程圖2

如WO 00/49014中之說明，將BEM(4)轉化成鈣鹽(1)之進行可經由流程圖2中所示之甲胺鹽(5)。此結晶甲胺鹽中間物之分離可於最後生成(非晶形)鈣鹽之前藉由再結晶作用加以純化。然而，甲胺鹽之生成會使製程多一步驟，此通常為製造上不欲者(例如由於額外之成本及可能導入其他雜質)。

流程圖2中之自BEM(4)轉化成鈉鹽(3)之發生係如下方之流程圖3所示之兩步驟。



流程圖3

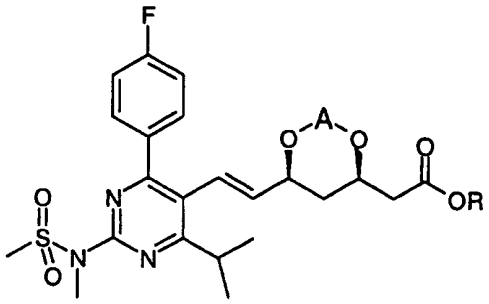
以鹽酸處理將縮醛水解成二醇(6)(本文中稱之為BED)，再以氫氧化鈉處理將該酯水解成母羧酸之鈉鹽(3)。於WO 00/49014說明之方法中，中間化合物BED(6)並未經分離。說明於歐洲專利0521471中之類似之甲酯(2)係呈糖漿狀且因而，以此類推，BED(6)之分離對該製程應無任何益處。

然而，吾人出乎意料地發現BED和其他(1-6C)烷基酯類似物通常為結晶化合物，其可優先予以分離並再結晶，因此於進行純化時不需再分離中間物鹽，例如：甲胺鹽。

【發明內容】

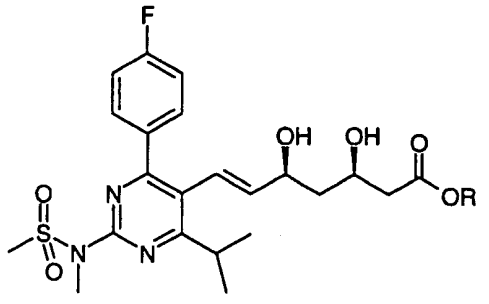
因此本發明提供一種用以製造(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸之鈣鹽之方法，其包括：

a)將式(7)化合物中之縮醛保護基團酸水解



7

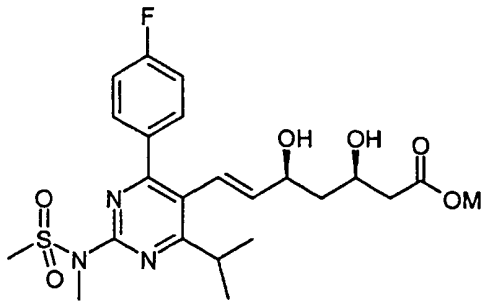
其中A係為縮醛或縮酮保護基團且R係為(1-6C)烷基，並分離所產生之式(8)之結晶化合物；



8

b)視需要將式(8)之化合物再結晶；

c)將化合物(8)中之酯基團水解以得到二羥基羧酸鹽衍生物(9)(其中M係為氫或非為鈣之金屬抗衡離子(counterion))或式(1)之化合物；及



9

d)若需要，將式(9)之化合物轉化成式(1)之化合物。

本發明之另一方面係提供式(8)之結晶化合物。

再者，吾人已發現一些式(7)之化合物，其類似BEM(4)亦可結晶且其本身為有用之中間物，可視需要再結晶以改善物質之品質。此等結晶化合物係為新穎且個別提供本發明之其他方面。

因此，本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸甲酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=9.5，13.6和17.5。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸甲酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=5.7，9.5，13.6，17.5，19.9和22.4。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸甲酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=5.7，8.7，9.5，13.6，17.5，

19.0，19.9，20.8，21.8和22.4。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸甲酯，其X射線粉末繞射圖實質上如圖1所示。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸乙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=15.9，18.4和19.5。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸乙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=15.9，18.4，19.5，23.0，24.3和25.0。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸乙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=5.9，8.0，12.2，15.9，18.4，19.5，19.7，23.0，24.3和25.0。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸乙酯，其X射線粉末繞射圖實質上如圖2所示。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯

基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=7.8，11.6和15.5。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=6.9，7.0，7.8，8.7，11.6和15.5。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=6.9，7.0，7.8，8.7，10.4，11.6，13.0，14.7，15.5和20.2。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖實質上如圖3所示。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸正己酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=5.3，7.1和18.9。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸正己酯，其X

射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=5.3，7.1，14.2，14.8，18.9和21.4。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸正己酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=5.3，7.1，11.4，14.2，14.8，18.9，20.1，20.4和21.4。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸正己酯，其X射線粉末繞射圖實質上如圖4所示。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸乙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=8.1，11.3和19.9。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸乙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=8.1，11.3，12.4，19.9，21.0和22.1。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸乙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=4.3，8.1，11.3，12.4，15.1，19.9，21.0，21.7，22.1和23.5。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異

丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸乙酯，其X射線粉末繞射圖實質上如圖5所示。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=9.8，17.3和21.1。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=9.8，12.2，17.3，19.6，20.1和21.1。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=9.8，12.2，13.6，17.3，18.5，19.6，20.1，21.1，22.4和23.3。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖實質上如圖6所示。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸第三丁酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=18.2，19.9和20.8。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸第三丁酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰

=9.8，18.2，19.9，20.6，20.8和26.3。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸第三丁酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=9.8，17.4，18.2，19.4，19.9，20.6，20.8，22.1，25.1和26.3。

本發明之另一方面係提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸第三丁酯，其X射線粉末繞射圖實質上如圖7所示。

本發明之另一方面係提供BEM(4)之結晶多形體。

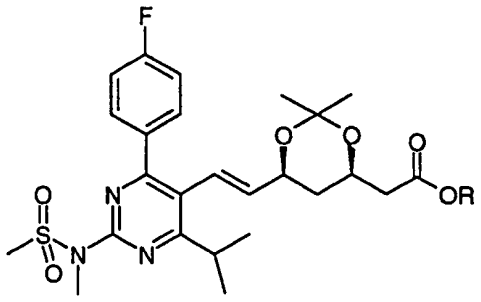
X射線粉末繞射光譜之測定係藉由將結晶型式之樣品固定於Siemans單矽晶體(SSC)圓形固定器上並以顯微鏡玻片輔助，將樣品塗佈成薄層。使樣品轉速為每分鐘30轉(以改善計數統計)並照射由細長銅聚焦管於40 kV和40 mA之下操作所產生之波長為1.5406埃之X-射線。經整束之X-射線源通過一設定於V20(路徑長20毫米)之自動可變式分光狹縫且反射之射線直接通過一2毫米之抗散射狹縫及一0.2毫米之偵測器狹縫。以θ-θ模式於2θ為2度至40度之範圍內，使樣本於每次之2θ增幅為0.02度之下暴露4秒鐘(連續掃描模式)。測定時間為2小時6分40秒。將該設備裝置閃爍計數器作為偵測器。使用DECpc LPv 433sx個人電腦以Diffrac AT(Socabim)軟體控制並補捉數據。

咸知X射線粉末繞射圖之2θ值於機器間或樣品間可能稍

有變動，因此所呈報之數值並非絕對。咸亦知波峰之相對強度可依樣品於受測時之方位而有變動，故本文中包含之XRD痕跡之強度係為說明性而非用於絕對比較。

根據本發明所得之結晶型式為實質上無式7或8之化合物之其他結晶或非結晶型式者。術語"實質上無其他結晶及非結晶型式"係指所欲之結晶型式含有低於50%，較佳為低於10%，更佳為低於5%之任何型式之其他化合物。

適當之縮醛保護基團A係說明於EP0319847中。較佳者為異亞丙基，使得式(7)之化合物為式(7a)之化合物。



7a

較適者，式7、7a和8之化合物中，R係為(2-6C)烷基。更適者，R係為(2-5C)烷基。

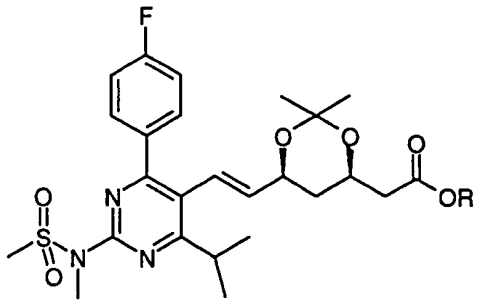
適當之R係選自甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、第三丁基、戊基和正己基。

較佳者，R係選自甲基、乙基、異丙基、第三丁基和正己基。

更佳者，R係選自乙基、異丙基和第三丁基。

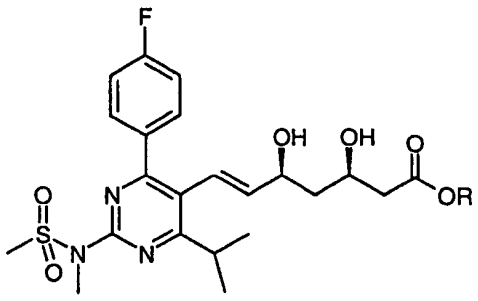
本發明之另一方面提供一種用以製造(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸之鈣鹽之方法，其包括：

a)將式(7a)化合物中之縮醛保護基團酸水解



7a

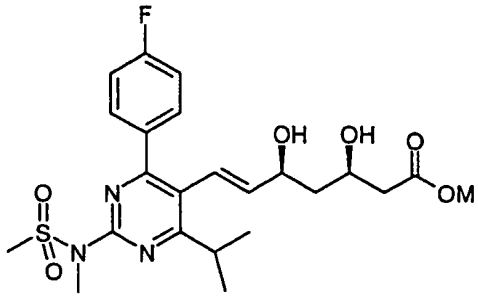
其中R係為乙基、異丙基或第三丁基，並分離所產生之式(8)之結晶化合物；



8

b)視需要將式(8)之化合物再結晶；

c)將化合物(8)中之酯基團水解以得到二羥基羧酸鹽衍生物(9)(其中M 係為氫或非為鈣之金屬抗衡離子)或式(1)之化合物；及

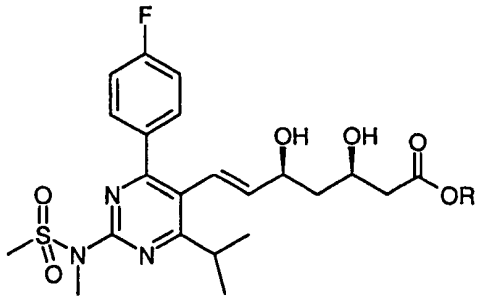


9

d)若需要，將式(9)之化合物轉化成式(1)之化合物。

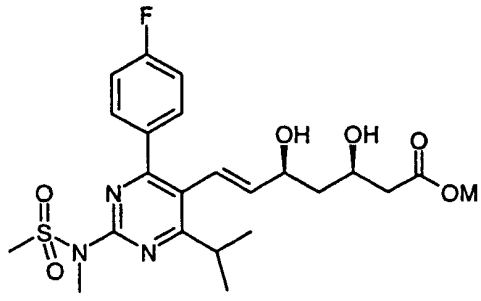
本發明之另一方面提供一種用以製造(E)-7-[4-(4-氟苯

基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸之鈣鹽之方法，其包括：



8

a)將結晶化合物(8)(其中R係如上文中之定義)中之酯基團水解以得到二羥基羧酸鹽衍生物(9)(其中M係為氫或非為鈣之金屬抗衡離子)或式(1)之化合物；及



9

b)若需要，將式(9)之化合物轉化成式(1)之化合物。

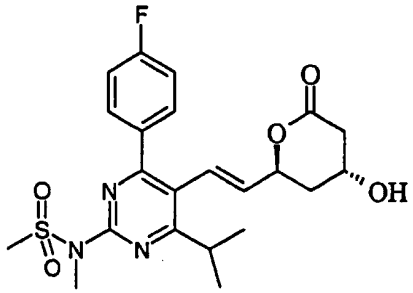
於本發明之此方面之式(8)化合物之製造可藉由任何合宜之方法，例如彼等說明於前文並列為參考者。

本發明之另一方面提供使用式(7a)之結晶化合物作為非晶形雙(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸鈣鹽製造中之中間物。

本發明之另一方面提供使用式(8)之結晶化合物作為非晶形雙(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺

基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸鈣鹽製造中之中間物。

於一些用以將式(7)化合物中之縮醛基團A水解之條件下，R可能亦同時被水解而產生結晶內酯(10)[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸-(3,6)-內酯；亦稱為N-(4-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[{2S,4R}-4-羥基-6-氧基四氫-2H-吡喃-2-基]乙烯基}-6-異丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺醯胺]。此化合物於下文中稱之為"內酯"。

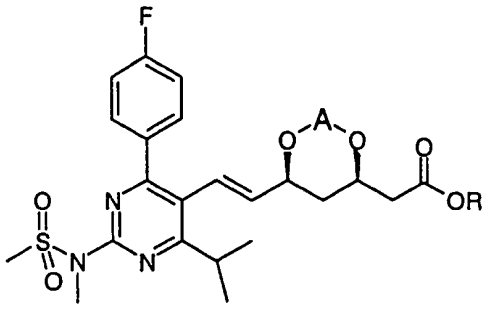


10

將式(7)化合物，例如：(7a)轉化成式(10)化合物之適當條件為例如：以酸(例如：鹽酸)水溶液處理並藉由甲苯或MTBE(第三丁基甲酯)之共沸蒸餾去除水份。結晶內酯(10)可取代化合物(8)被分離並再藉由於鹼水溶液中水解而轉化成式(9)或式(1)之化合物。

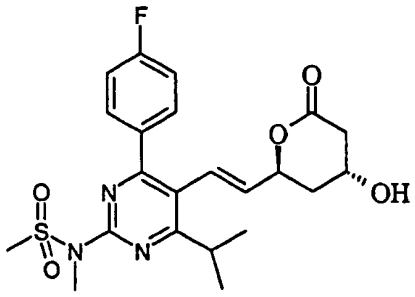
因此，本發明之另一方面提供一種用以製造(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸之鈣鹽之方法，其包括：

a)將式(7)化合物中之縮醛保護基團酸水解



7

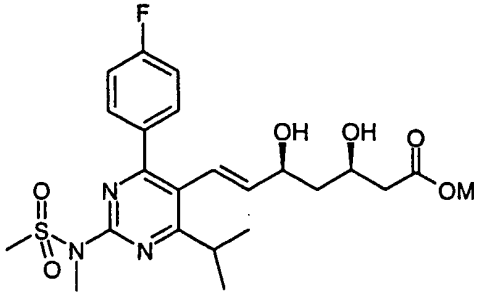
其中A係為縮醛或縮酮保護基團且R係為(1-6C)烷基，並分離所產生之式(10)之結晶化合物；



10

b)視需要將式(10)之化合物再結晶；

c)將化合物(10)水解以得到二羥基羧酸鹽衍生物(9)(其中M係為鈣以外之金屬抗衡離子)或式(1)之化合物；及

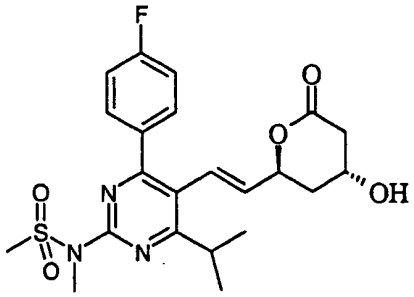


9

d)若需要，將式(9)之化合物轉化成式(1)之化合物。

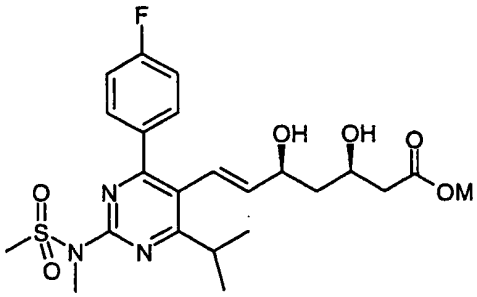
較佳者，步驟c)之進行係藉由於鹼水溶液，例如：鹼金屬鹼類，例如：氫氧化鈉(M為Na)或氫氧化鉀(M為K)中水解。

本發明之另一方面提供一種用以製造(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸之鈣鹽之方法，其包括：



10

a)將式(10)之結晶化合物中之酯基團水解以得到二羥基羧酸鹽衍生物(9)(其中M係為鈣以外之金屬抗衡離子)或式(1)之化合物；及



9

b)若需要，將式(9)之化合物轉化成式(1)之化合物。

本發明之另一方面提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸-(3,6)-內酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=7.9，15.9和20.3。

本發明之另一方面提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸-(3,6)-內酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰

=7.9，11.9，15.9，20.3，21.7和22.5。

本發明之另一方面提供結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸-(3,6)-內酯，其X射線粉末繞射圖實質上係如圖8所示。

咸知說明於WO 00/49014中用以分離試劑(Agent)之非晶形鈣鹽之方法，或說明於WO 2004/014872中用以自(實質上)不同鹽型式之水溶液中沉澱試劑之鈣鹽之非結晶型式之方法通常會殘留一部份之試劑之鈣鹽於廢液，例如：濾除沉澱之鹽後所剩之母液中。倘若此製成係以商業製造規模重複進行，則縱然極小比例之此等殘留亦可能代表顯著之經濟損失。任何對於此等殘留之降低亦可能給予環保上之利益，可減少將其丟棄前所需之放流液處理量。

吾人已發現此等損失之避免可藉由處理該廢液(例如：母液)，使殘留之試劑鈣鹽可以結晶內酯之型式被分離，視需要再結晶並再處理以生成所欲之試劑鈣鹽。因此，內酯即為分離試劑之非晶形之加工助劑。

因此，本發明之另一方面提供一種用以生成非晶形雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]鈣鹽之方法，其包括自溶液中分離結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸-(3,6)-內酯並隨後轉化成雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]

鈣鹽之非結晶型式。

本發明之另一方面提供使用內酯(如前文之定義)作為加工助劑以分離非晶形雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]鈣鹽。

本發明之另一方面提供使用內酯(如前文之定義)作為加工助劑，以自廢液中回收非晶形雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]鈣鹽。

本發明之另一方面提供使用內酯(如前文之定義)作為非晶形雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]鈣鹽之製造中之中間物。

MTBE可用以自廢液，例如：母液中分離結晶內酯。MTBE亦適作為內酯之再結晶溶劑。

由本發明之方法所生成之式(I)化合物之利用性可藉由標準試驗及臨床研究加以證實，包括彼等說明於EPA 521471者。

本發明之另一方面包含藉由上文所述之本發明方法所得之式(I)化合物。

本發明之另一方面包含藉由上文所述之本發明方法可得之式(I)化合物。

根據本發明之另一特性，其係為一種治療一疾病狀態，其中抑制HMG CoA還原酶為有益之方法，該方法包含：對

溫血乳動物投予有效量之藉由本發明之方法生成之式(I)化合物。本發明亦關於使用藉由本發明之方法所成之式(I)化合物於用於一疾病狀況之藥物之製造中。

本發明之化合物可以合宜之醫藥組合物型式投予需要用其治療有HMG CoA還原酶涉入之疾病之溫血動物，特別是人類。因此，本發明之另一方面提供一含有藉由本發明之方法生成之式(I)化合物攙合醫藥上可接受之載體之醫藥組合物。

此等組合物可以標準方式投予以治療所欲治療之疾病狀況，例如，可藉由：經口、局部、非經腸、經頰、經鼻、經陰道或經直腸或藉由吸入投藥。針對此等目的，式(I)之化合物可藉由此項技藝中已知之方法調配成例如：藥錠、膠囊、水性或油性溶液、懸浮液、乳化液、乳霜、油膏、膠體、鼻噴劑、栓劑、吸入用之細微分散粉末或氣溶膠，和非經腸(包括：靜脈內、肌內或灌注)用無菌水性或油性溶液或懸浮液或無菌乳化液之型式。較佳之投藥途徑係為經口。式(I)之化合物可以原始說明於EPA 521471中之每日劑量範圍投予人類。每日劑量可視需要以分開供劑給予，精確之接受量和投藥途徑係根據此項技藝中已知之原則，視受治療患者之體重、年齡和性別和被治療之特定疾病狀況而定。

根據本發明之另一特性，其提供一種用以製造一含式(I)之化合物作為活性成份之醫藥組合物之方法，其包含將式(I)之化合物與醫藥上可接受之載體一起混合。

現在藉由下列實例說明本發明。^{1}H NMR之分析係使用Bruker DPX400於400 MHz之場強度下操作，且除非另有陳述，否則係於三氯重氫甲烷中進行。化學位移以相對於四甲基矽烷之百萬分比表示。波峰多重性係表示為：s=單重峰，d=雙重峰，sept=七重峰，q=四重峰，t=三重峰，dd=雙重峰之雙重峰，dt=三重峰之雙重峰，m=多重峰。

咸知式(7)和(8)之結晶化合物，和結晶內酯可藉由此項技藝中已知之其他方法描繪其特性。

【實施方式】

用以合成式(7)化合物之通用步驟：

R=異丙基之實例：(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸異丙酯

於-65℃之下，於30分鐘期間內將雙(三甲基矽基)醯胺化鈉(80.47毫升，1.0M溶於四氫呋喃(THF))逐滴加至經冷卻之溶於THF(477.1毫升)之二苯基[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基甲基]氧化膦(40.43公克，75毫莫耳)溶液中，使溫度維持於-65℃。將溶於甲苯之2-[(4R,6S)-6-甲醯基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]醋酸異丙酯(21.68公克)於35分鐘期間內逐滴加至該溶液中，使溫度維持於-65℃。使容器之內容物於-65℃之下保持15分鐘，再使之於80分鐘期間內平緩地回溫至10℃。加入水(40.4毫升)後再加入醋酸(6.87公克，114毫莫耳)以得一呈兩相之淡黃色溶液。再將其於常壓下蒸餾以去除~485毫升之蒸餾液。

將此溶液連續以水(84毫升)、7.0% 重量/重量之碳酸氫鈉(92.6公克)、1.8% 重量/重量之碳酸氫鈉(91.1公克)和水(63.5毫升)洗滌。將所得之有機相於270毫巴之真空度下蒸餾以於蒸餾瓶中留下~95毫升之溶液(去除~229毫升之蒸餾液)。將50℃之甲醇(202毫升)倒入該瓶中並將該溶液於常壓下蒸餾，去除~134毫升之蒸餾液。將另一份50℃之甲醇(229毫升)倒入該溶液中並將其於30分鐘期間內冷卻至40℃。將其於30分鐘期間內冷卻至25℃，於30分鐘期間內冷卻至0-5℃，再於20分鐘期間內冷卻至-8℃並保持此溫度30分鐘。藉由真空過濾收集固體，以2份冷(-8℃)甲醇洗滌(2×80.6毫升)再於50℃，200毫巴之真空烘箱中乾燥，產率=28.9公克(68.3%)。

具有不同酯基團R之類似物可利用適當之起始原料如上述般製造，但下列除外：

若為乙基衍生物：以醋酸終止反應之後，將混合物於矽膠(Merck, 230-240篩度)上蒸發並加至一短矽石(silica)栓中。以25-27.5%之溶於異己烷之乙酸乙酯進行溶離。再將經分離之產物如上述方法之說明自甲醇(150毫升)中結晶析出。

若為甲基衍生物：將粗產物於第一次碳酸氫鈉處理之後，於矽石上蒸發至乾。如乙基衍生物般於矽膠上進行純化(以14、16和20%之溶於異己烷之乙酸乙酯進行溶離)。將產物自甲醇中結晶析出。

用於R=正己基之式7化合物之步驟：

於常溫之下，將氫化鈉(141毫克，60%分散於礦物油中，3.5毫莫耳)全部一次加至正己醇(15毫升)中。停止冒泡之後，將該澄清溶液攪拌30分鐘。將N-(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸乙酯(2公克，3.6毫莫耳)全部一次加至該溶液中。90分鐘之後，將醋酸(263毫克，3.6毫莫耳)加至該反應混合物中並將該溶液於常溫下留置16小時。於旋轉蒸發器(油幫浦)上去除溶劑並再溶於乙酸乙酯中。將該溶液於矽石上蒸發至乾並於矽石上以20%溶於異己烷之乙酸乙酯溶離。將所得之淺黃色油如上述說明自甲醇中結晶析出。

分析數據：針對**R**-(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸酯

R	^{1}H NMR (ppm)
異丙基	1.15 (q, 1H), 1.24 (dd, 6H), 1.27 (dd, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.55 (dt, 1H), 2.34 (dd, 1H), 2.50 (dd,1H), 3.38 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.04 (sptt, 1H), 5.47 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.08 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)
乙基	1.14 (q, 1H), 1.25-1.29 (m, 9H), 1.40 (s,3H), 1.56 (dt, 1H), 2.37 (dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 3.38 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 5.47 (dd, 1H), 6.53 (d,1H), 7.08 (t, 2H), 7.65 (dd,2H)
甲基	1.14 (q, 1H), 1.27 (dd, 6H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.56 (dt, 1H), 2.38 (dd, 1H), 2.57 (dd, 1H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57(s, 3H), 3.70 (s,3H), 4.37-4.30 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 5.47 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 7.08 (t,2H), 7.65 (dd, 2H)

正己基	0.89 (t, 3H), 1.15 (q, 1H), 1.27 (dd, 6H), 1.37-1.29 (m, 7H), 1.40 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.66-1.57 (m, 2H), 2.38(dd, 1H), 2.55 (dd, 1H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57(s, 3H), 4.10 (t, 2H), 4.36-4.29 (m, 1H), 4.46-4.41 (m, 1H), 5.47 (dd, 1H), 6.52 (d,1H), 7.08 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)

用於式(8)化合物之通用步驟：

異丙基類似物之實例：

於35℃之下，將鹽酸(17.24毫升，0.02M)於100分鐘期間內逐滴加至溶於乙腈(69毫升)之異丙基(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸酯(10公克，17毫莫耳)之溫溶液中。將該混合物再攪拌80分鐘，再使之於30分鐘期間內冷卻至25℃。將溶於水(23毫升)之氯化鈉(9.26公克)加至該混合物中，將之攪拌15分鐘，再使之沉降16小時。將有機層分離出來並以乙腈(15毫升)萃取水溶液層。將合併之有機層蒸發至乾並使殘留物於甲苯(40毫升)中再結晶。將固體於真空烘箱中於40℃，620毫巴之下乾燥，產率=7.06公克(79.3%)。

具有不同酯基團R之類似物可如上述般製造，但下列除外：若為乙基衍生物，則產物不從甲苯中結晶析出：將此溶液蒸發至乾並於矽石上純化以得到一油狀固體，再以異己烷：甲苯為1：1之混合物處理並藉由真空過濾加以過濾。

分析數據：針對R-(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸酯

R	^{1}H NMR (ppm)
第三丁基	1.27 (d, 6H), 1.42(dt, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.58-1.50 (m, 1H), 2.38 (d, 2H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.65 (bs, 1H), 3.80 (bs, 1H), 4.18-4.15 (m, 1H), 4.48-4.44 (m, 1H), 5.46 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)
異丙基	1.27-1.25 (m, 12H), 1.45 (dt, 1H), 1.60-.151 (m, 1H), 2.43 (d, 2H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.57 (bs, 1H), 3.73 (bs, 1H), 4.21-4.19 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 5.06 (spt, 1H), 5.46 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)
乙基	1.30-1.24 (m, 9H), 1.45 (dt, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H), 2.46 (d, 2H), 3.37 (spt, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.51 (bs, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.70 (bs, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.23-4.17 (m, 1H), 4.47-4.45 (m, 1H), 5.46 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 7.09 (t, 2H), 7.65 (dd, 2H)

用於生成內酯(3R,5S)之步驟(a)

將(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸鈣鹽(30.0公克)溶於乙腈(300毫升)中並加入飽和食鹽水(50毫升)。再將此溶液冷卻至0-5℃。以4N HCl(15毫升)和飽和食鹽水(35毫升)之混合液將pH調至4.0。加入另一份水(15毫升)將固體溶解，產生兩透明相。將水層分離開來(112毫升)並以硫酸鎂將有機相乾燥。將該溶液於常壓下蒸餾，直至移除~100毫升乙腈為止，再慢慢加入甲苯(250毫升)已將蒸餾瓶中之體積維持於200毫升。此結果可於106℃之上部溫度之下收集到~390毫升之蒸餾液。使該溶液於室溫之下攪拌過夜並再加熱迴流2小時。將該混合物冷卻至0-5℃並將所產生之固體加以過濾，以甲苯洗滌(2×20毫升)並於35℃之下真空乾燥。

^{1}H NMR δ: 1.28-1.26 (m, 6H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.94-1.88

(m, 1H), 2.66-2.60 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 3.33 (septet, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 4.34-4.30 (m, 1H), 5.26-5.21 (m, 1H), 5.49 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 7.11 (t, 2H), 7.62 (dd, 2H)

用於生成內酯(3R,5S)之步驟(b)

於40℃之下，將(6-{(E)-2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸第三丁酯(20.0公克)溶於乙腈(140毫升)中，然後冷卻至35℃並再於35℃之下，逐漸加入鹽酸(0.02M, 35毫升)。將所產生之溶液於35℃之下攪拌至反應完全為止，再冷卻至25℃。於25℃之下加入乙腈(8毫升)和氫氧化鈉(1.0M，38毫升)並將所得之溶液於此溫度下攪拌至反應完全為止。加入氯化鈉(18.8公克)並將該混合物冷卻至0℃。再於0℃之下，將經氯化鈉飽和之鹽酸(1M)加至該經攪拌之反應混合物中直至pH達到4為止。使該兩相系統於0℃之下靜置並移除下層之水相至廢液中。將甲苯(250毫升)加至有機相中並將該混合物於室溫之下蒸餾直至混合物溫度達105℃為止。將該溶液於共沸條件之下再於105℃下加熱6小時。使混合物冷卻至室溫後再分離結晶內酯。將該物質以甲基第三丁基酯(100毫升)洗滌再於通氮氣之真空烘箱中以22℃乾燥以得到12.8公克之乾燥內酯 。

^{1}H NMR(500 MHz, DMSO d6) δ: 1.23 (d+d, 6H), 1.64 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 2.40 (ddd, 1H), 2.66 (dd, 1H), 3.36 (spt, 1H)*, 3.46 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 4.08 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 5.57 (dd,1H), 6.76 (dd, 1H), 7.31 (t, 2H), 7.70 (dd, 2H)

*部分模糊

將內酯轉化成鈣鹽之步驟(1)

於20℃之下，將氫氧化鈉(4% 重量/重量，38毫升)加至被攪拌之溶於乙腈（148毫升）之N-(4-(4-氟苯基)-5-{(E)-2-[(2S,4R)-4-羥基-6-氧基四氫-2H-吡喃-2-基]乙烯基}-6-異丙基嘧啶-2-基)-N-甲基甲磺醯胺(16公克)。將該反應於25℃之下攪拌2.5小時。加入鹽酸水溶液(29毫升，0.1 M)將溶液之pH調至約pH10.5。加入水（71毫升）使加入之水和鹽酸(0.1 M)(來自先前之pH調節步驟)合併量為100毫升。再加入甲苯(125毫升)並將該混合物於40℃下攪拌30分鐘，然後使其於40℃下靜置1小時。再於40℃下，將水相自有機相中分離出來。再將該水相於減壓(53毫巴，≤40℃)之下蒸餾至體積少於135毫升。加水(35毫升)使總體積達170毫升。將該溶液加熱至40℃，再於20分鐘期間內加入溶於水(29.5毫升)之氯化鈣二水合物(3.05公克)之溶液，將該反應混合物維持於38-41℃。

將該反應混合物於40℃下再攪拌15分鐘，再冷卻至20℃並於此溫度下再攪拌15分鐘。將產生之懸浮液加以過濾，以水(3x53毫升)洗滌並乾燥以得到(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸酯鈣鹽(17.13公克)。

起始物質之合成

2-[(4R,6S)-6-甲醯基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]醋酸異丙酯

於-60℃之下，將氯氣(2469.6毫升，118毫莫耳)通入甲苯(373.3毫升)中。再於30分鐘期間內將二甲硫醚(11.67毫升，121毫莫耳)逐滴加入該經冷溶液中，並使之維持於-60℃。在此溫度下30分鐘之後，將溶於甲苯(46.7毫升)之2-[(4R,6S)-6-甲醯基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]醋酸異丙酯(24.56公克，95毫莫耳)於30分鐘期間內逐滴加入該容器中，使內部溫度維持於-60℃。將該反應混合物於-60℃下攪拌30分鐘，再於30分鐘內逐滴加入三乙胺(26.36公克，261毫莫耳)，使內部溫度升至-50℃。再使該反應混合物於75分鐘期間內漸回溫至25℃。使產生之漿狀物於25℃下攪拌30分鐘，再加入水(77毫升)並將該混合物攪拌30分鐘。分離水層並測pH(pH應介於7.5至8.5)。以水(23.3毫升)洗滌所得之有機層並分離有機部份以於150毫巴之下真空蒸餾。持續蒸餾至~350毫升之甲苯被去除為止。將甲苯(350毫升)加至蒸餾瓶中並於150毫巴之下重複真空蒸餾以去除~350毫升之甲苯。將所得之溶液轉移至含有經活化之4埃分子篩之瓶中並於室溫之下置放過夜。將此溶液直接使用於偶合階段。

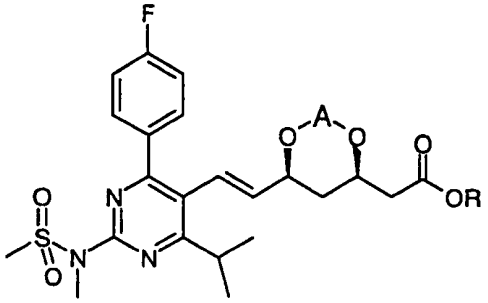
具有不同酯基團R之類似物可如上述製造，但下列例外：若為甲基類似物，蒸餾係於更高之真空度(並因而為較低之溫度)之下進行。

2-[(4R,6S)-6-甲醯基-2,2-二甲基-1,3-二噁烷-4-基]醋酸異丙酯

此化合物之製造可利用說明於EP0319847中之步驟。具有不同酯基團R之類似物可藉由類似方法製造。

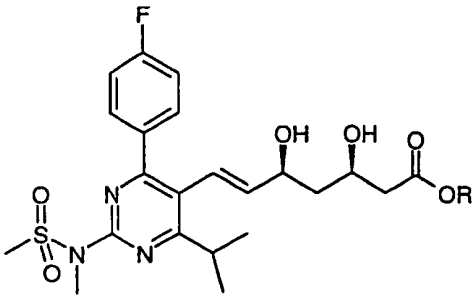
五、中文發明摘要：

一種製造可作為HMGCoA還原酶抑制劑之(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸之鈣鹽之方法，其係自式(7)之化合物，

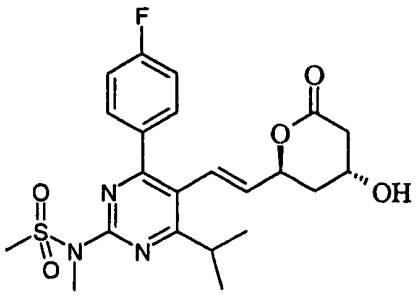


7

其中A係為縮醛或縮酮保護基團且R係為烷基，經由式(8)或式(10)之單離結晶化合物而進行，



8



10

。

本發明亦說明式7、8和10之結晶中間物。

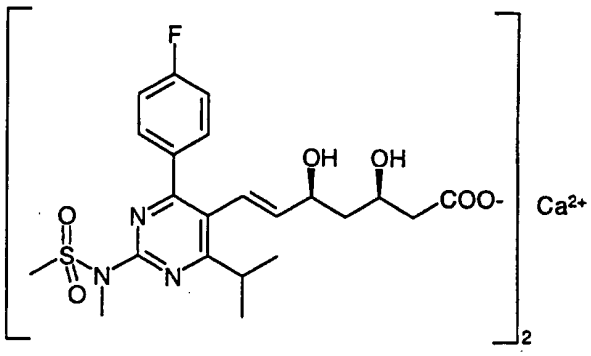
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



1

100年4月22日

二苯基[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基甲基]氧化膦

此化合物之可如說明於專利申請書 WO00/49014者般製造。

【圖式簡單說明】

圖 1：結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸甲酯之X射線粉末繞射圖；

圖 2：結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸乙酯之X射線粉末繞射圖；

圖 3：結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸異丙酯之X射線粉末繞射圖；

圖 4：結晶(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸正己酯之X射線粉末繞射圖；

圖 5：結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸乙酯之X射線粉末繞射圖；

圖 6：結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸異丙酯之X射線粉末繞射圖；

圖 7：結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯

修正替換頁
100年4月22日

基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸第三丁酯之X射線粉末繞射圖；及

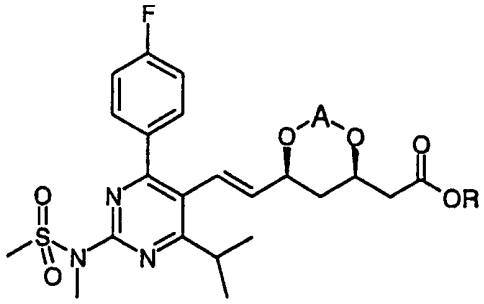
圖 8：結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸-(3,6)-內酯之X射線粉末繞射圖。

全本
100年3月11日
修正本

十、申請專利範圍：

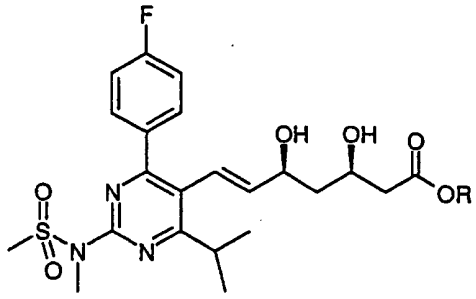
1. 一種用以製造(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸之鈣鹽之方法，其包括：

a)將式(7)化合物中之縮醛保護基團酸水解



7

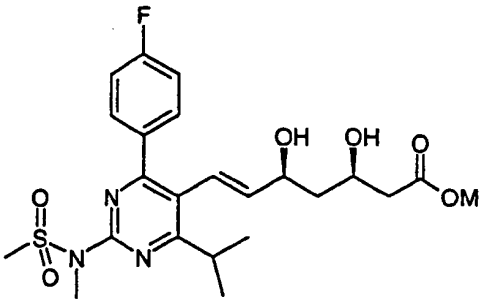
其中A係為縮醛或縮酮保護基團且R係為(2-6C)烷基，並分離所產生之式(8)之結晶化合物；



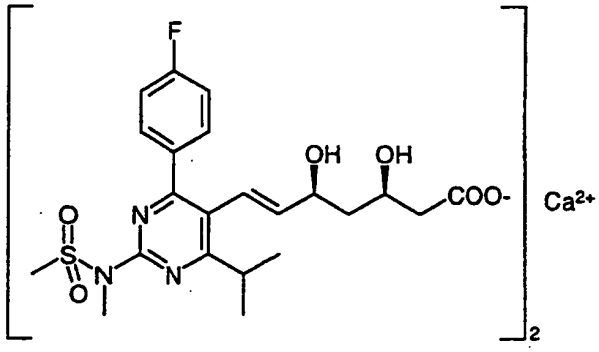
8

b)視需要將式(8)之化合物再結晶；

c)將化合物(8)中之酯基團水解，以得到二羥基羧酸衍生物(9)(其中M係為氫或非為鈣之金屬抗衡離子)或式(1)之化合物；及



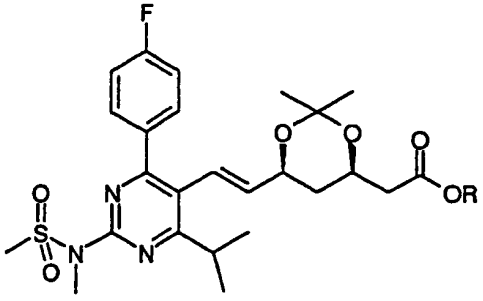
9



1

d)若需要，將式(9)之化合物轉化成式(1)之化合物。

2. 如請求項1之方法，其中式(7)之化合物係為一種式(7a)之化合物



7a

3. 一種結晶化合物，該結晶化合物係為(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸甲酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=9.5，13.6和17.5。

4. 一種如請求項1所定義之式7之結晶化合物，該結晶化合

物係為(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸乙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=15.9，18.4和19.5。

5. 一種如請求項1所定義之式7之結晶化合物，該結晶化合物係為(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=7.8，11.6和15.5。

6. 一種如請求項1所定義之式7之結晶化合物，該結晶化合物係為(E)-(6-{2-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基]乙烯基}(4R,6S)-2,2-二甲基[1,3]二噁烷-4-基)醋酸正己酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=5.3，7.1和18.9。

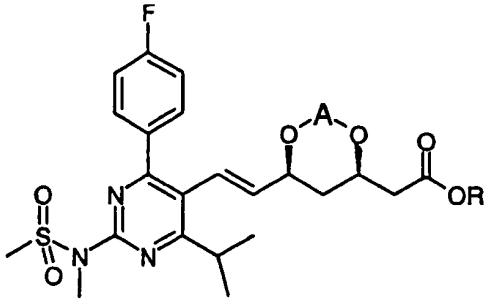
7. 一種如請求項1所定義之式8之結晶化合物，該結晶化合物係為(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸乙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=8.1，11.3和19.9。

8. 一種如請求項1所定義之式8之結晶化合物，該結晶化合物係為(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸異丙酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=9.8，17.3和21.1。

9. 一種用以製造(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸之鈣

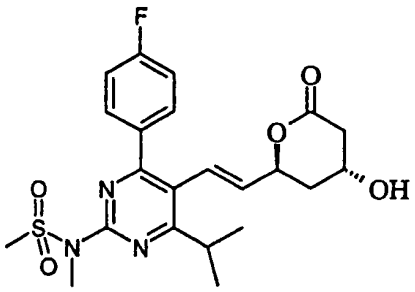
鹽之方法，其包括：

a)將式(7)化合物中之縮醛保護基團酸水解



7

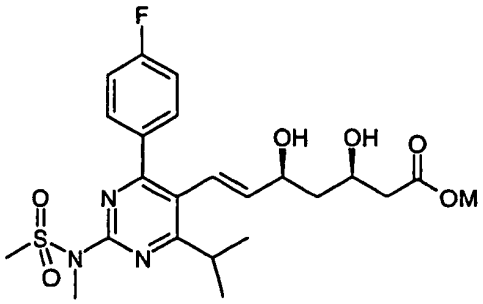
其中A係為縮醛或縮酮保護基團且R係為(2-6C)烷基，並分離所產生之式(10)之結晶化合物；



10

b)視需要將式(10)之化合物再結晶；

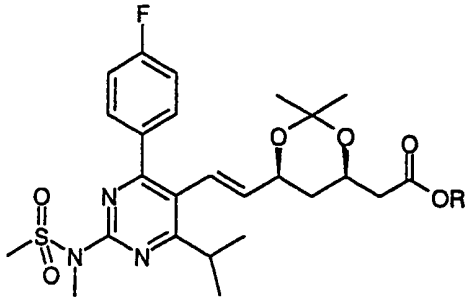
c)將化合物(10)中之酯基團水解，以得到二羥基羧酸鹽衍生物(9)(其中M係為鈣以外之金屬抗衡離子)或如請求項1所定義之式(1)化合物；及



9

d)若需要，將式(9)之化合物轉化成式(1)之化合物。

10. 如請求項9之方法，其中式(7)之化合物係為一種式(7a)之化合物



7a

。

11. 一種結晶(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸-(3,6)-內酯，其X射線粉末繞射圖之2θ處之波峰=7.9，11.9，15.9，20.3，21.7和22.5。

12. 一種用以生成非晶形雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]鈣鹽之方法，其包括自一溶液分離如請求項11之結晶化合物並隨後將其轉化成雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]鈣鹽之非結晶型式。

13. 一種如請求項11之化合物之用途，其係作為分離非晶形雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]鈣鹽用之加工助劑。

14. 一種如請求項11之化合物之用途，其係作為自廢液中回收非晶形雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺

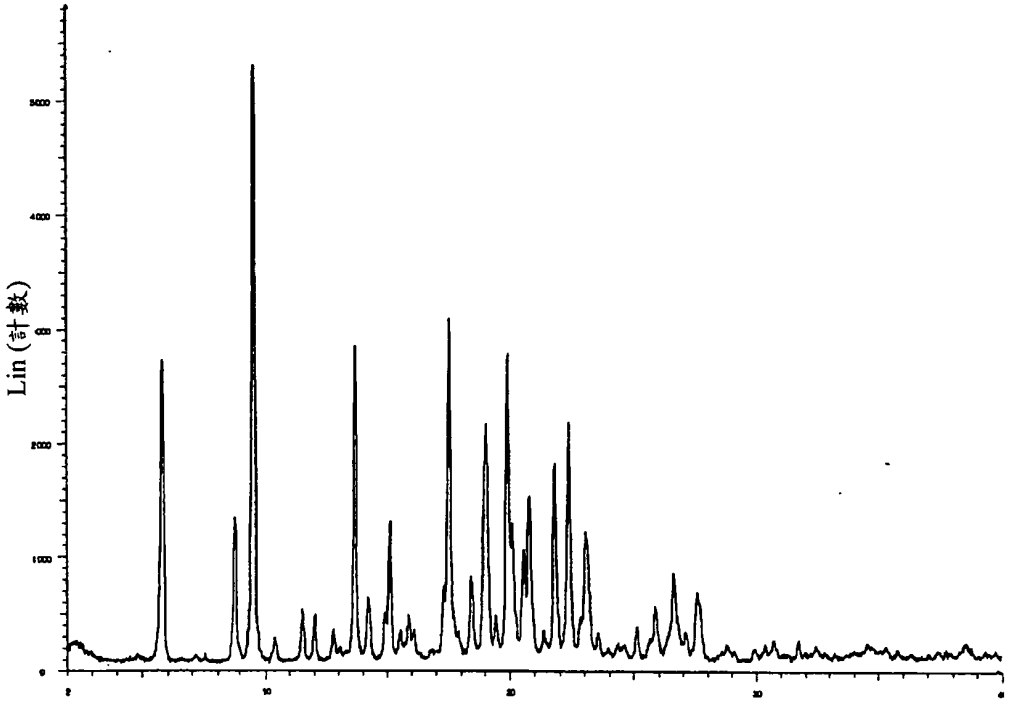
醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]鈣鹽用之加工助劑。

15. 一種如請求項11之化合物之用途，其係作為非晶形雙[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-異丙基-2-[甲基(甲磺醯基)胺基]嘧啶-5-基](3R,5S)-3,5-二羥庚-6-烯酸]鈣鹽製造中之中間物。

公告本

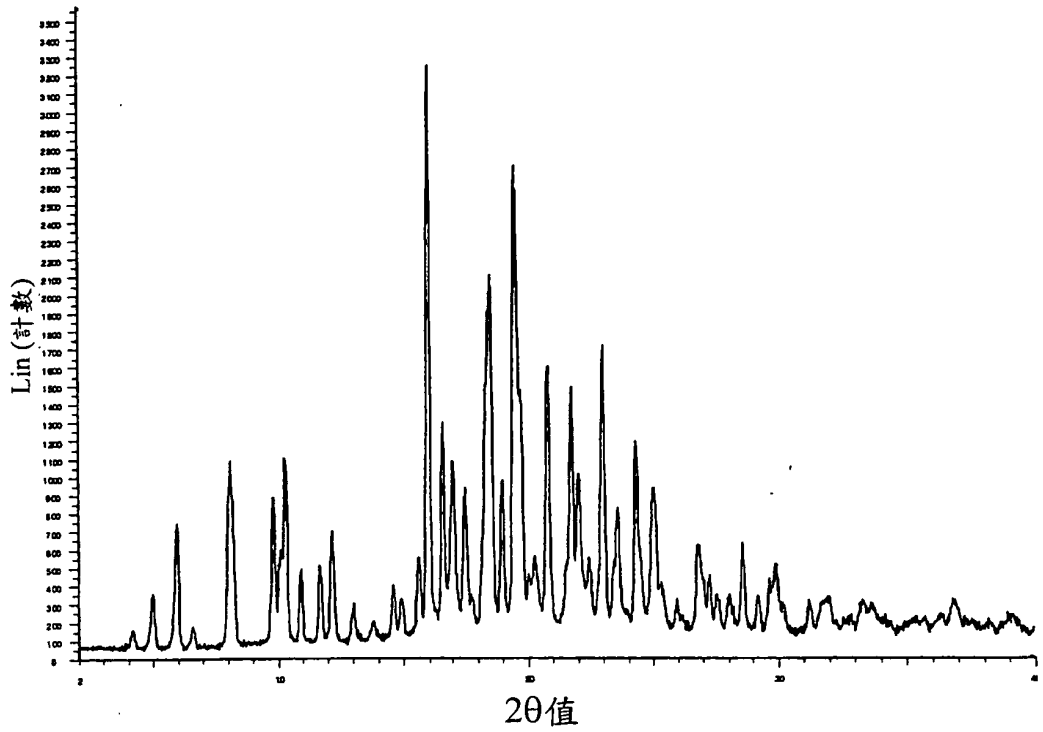
100年4月12日
修正本

十一、圖式：



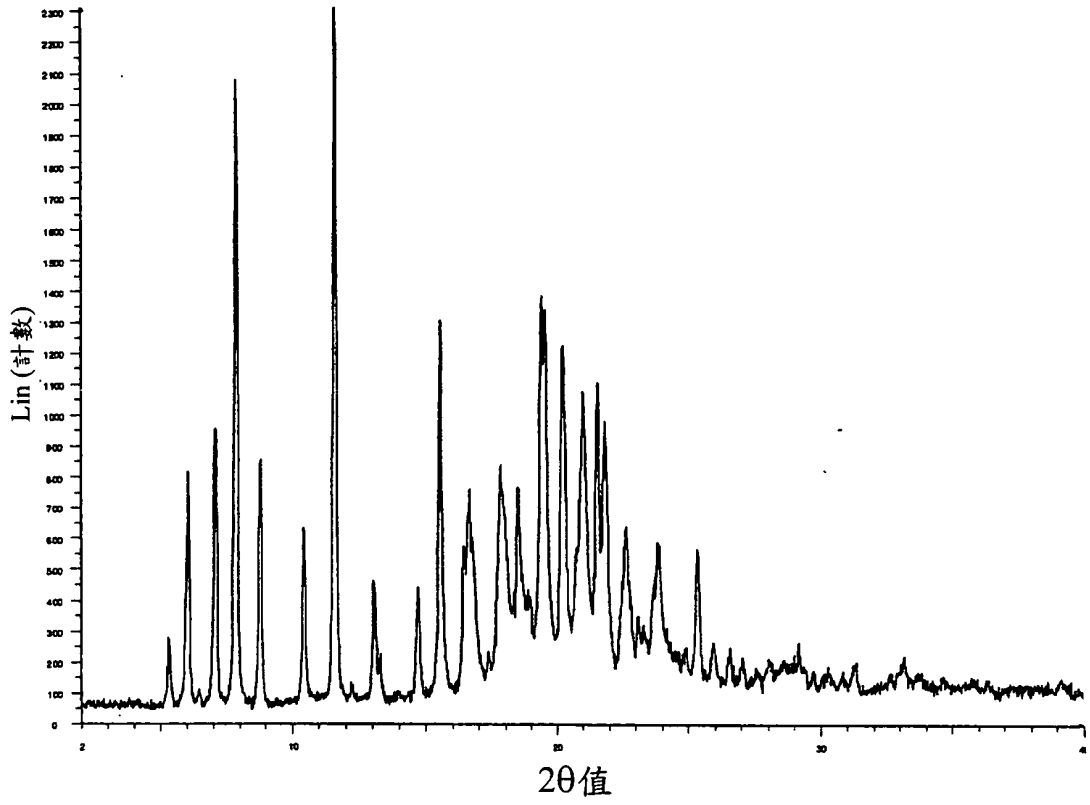
2θ	d-間隔	相對強度
5.7	15.4	51
8.7	10.1	25
9.5	9.3	100
13.6	6.5	54
17.5	5.1	58
19.0	4.7	41
19.9	4.5	53
20.8	4.3	29
21.8	4.1	34
22.4	4.0	41

圖 1



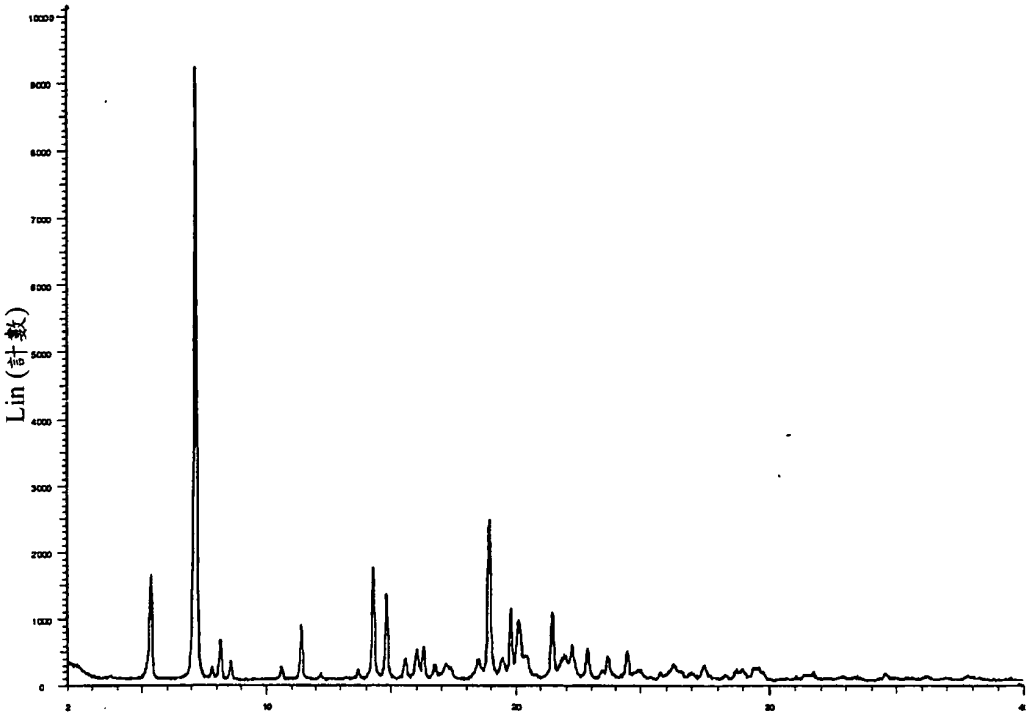
2θ	d-間隔	相對強度
5.9	15.0	23
8.0	11.0	33
12.2	7.3	21
15.9	5.6	100
18.4	4.8	65
19.5	4.6	82
19.7	4.5	45
23.0	3.9	53
24.3	3.7	37
25.0	3.6	29

圖 2



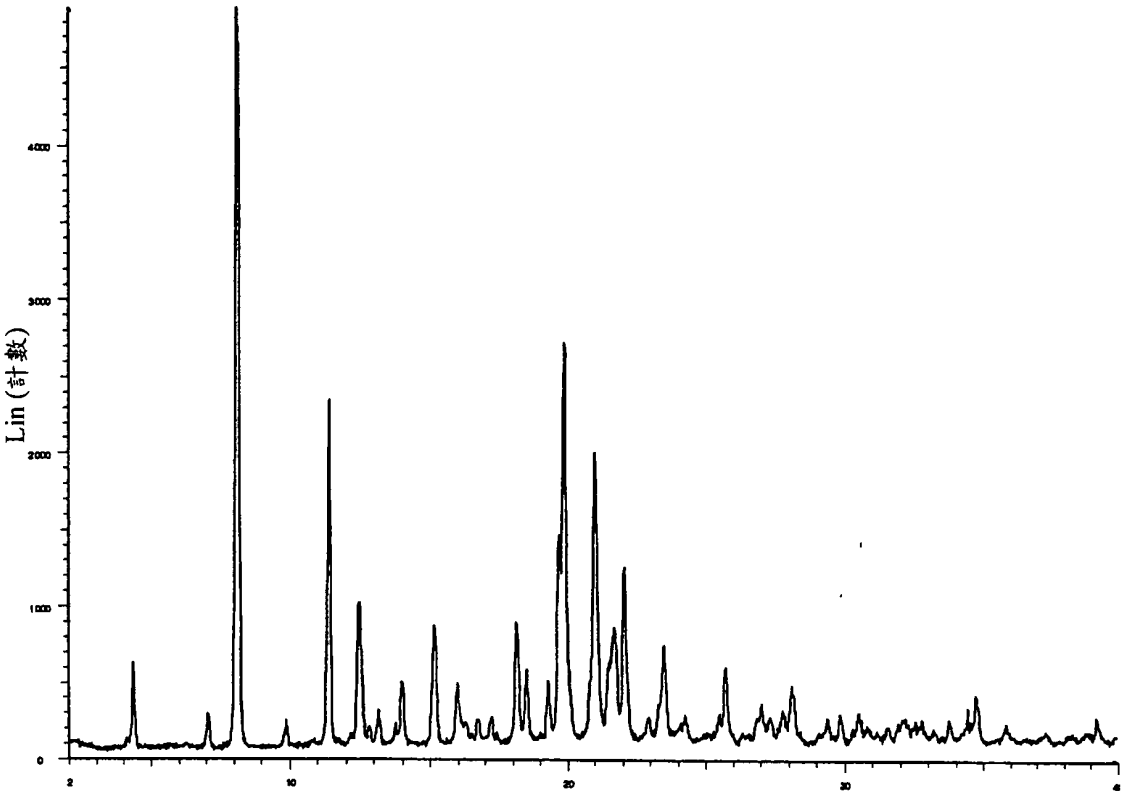
2θ	d-間隔	相對強度
6.0	14.7	35
7.0	12.6	41
7.8	11.3	90
8.7	10.1	37
10.4	8.5	27
11.6	7.6	100
13.0	6.8	20
14.7	6.0	19
15.5	5.7	56
20.2	4.4	53

圖 3



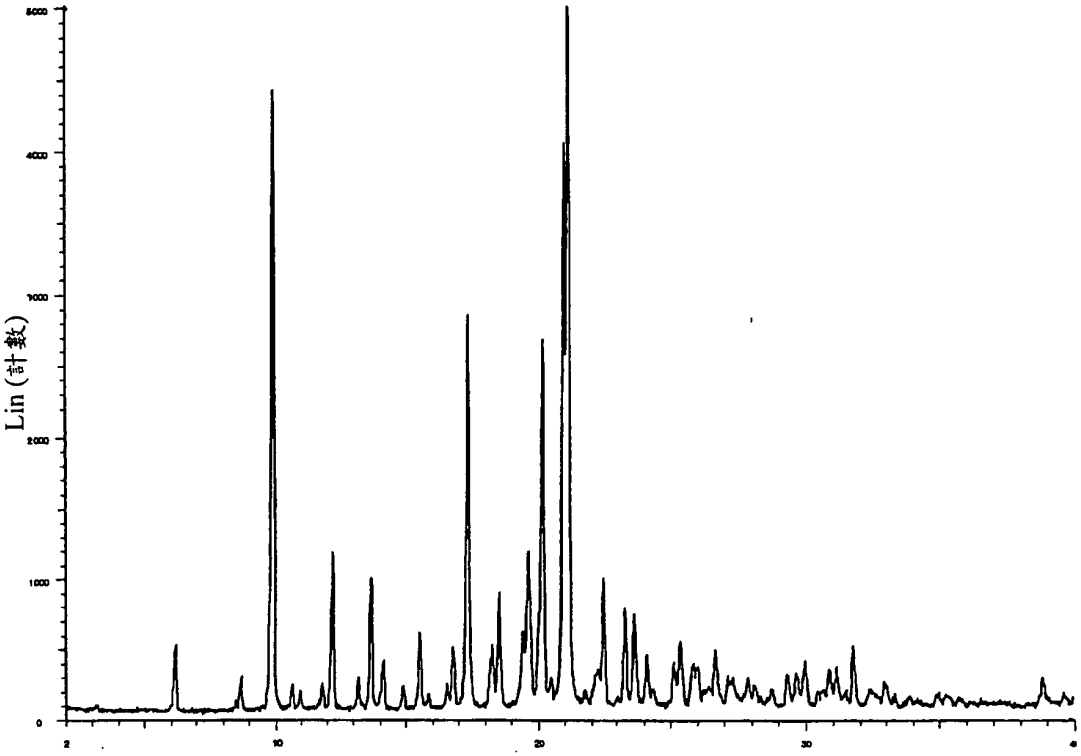
2θ	d-間隔	相對強度
5.3	16.8	18
7.1	12.4	100
11.4	7.8	10
14.2	6.2	19
14.8	6.0	14
18.9	5.7	27
20.1	4.4	10
20.4	4.4	5
21.4	4.1	12

圖 4



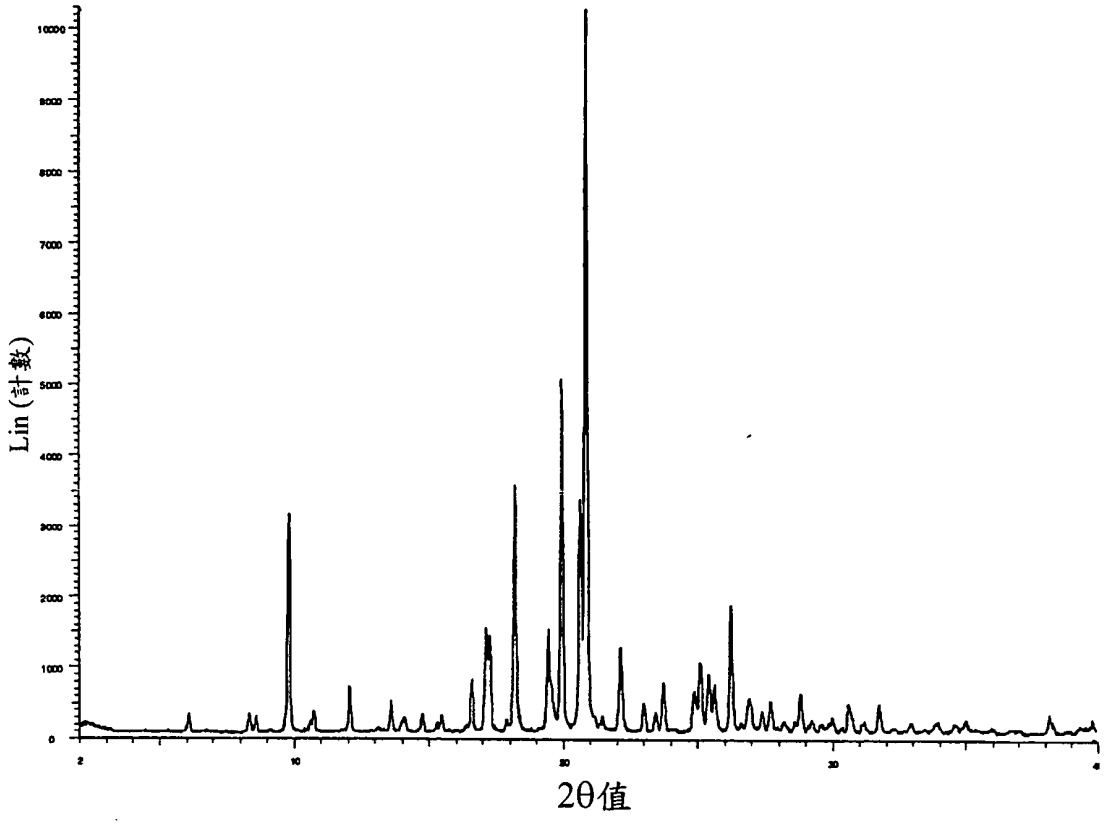
2θ	d-間隔	相對強度
4.3	20.4	13
8.1	11.0	100
11.3	7.8	48
12.4	7.1	21
15.1	5.9	18
19.9	4.5	56
21.0	4.2	41
21.7	4.1	18
22.1	4.0	26
23.5	3.8	15

圖 5



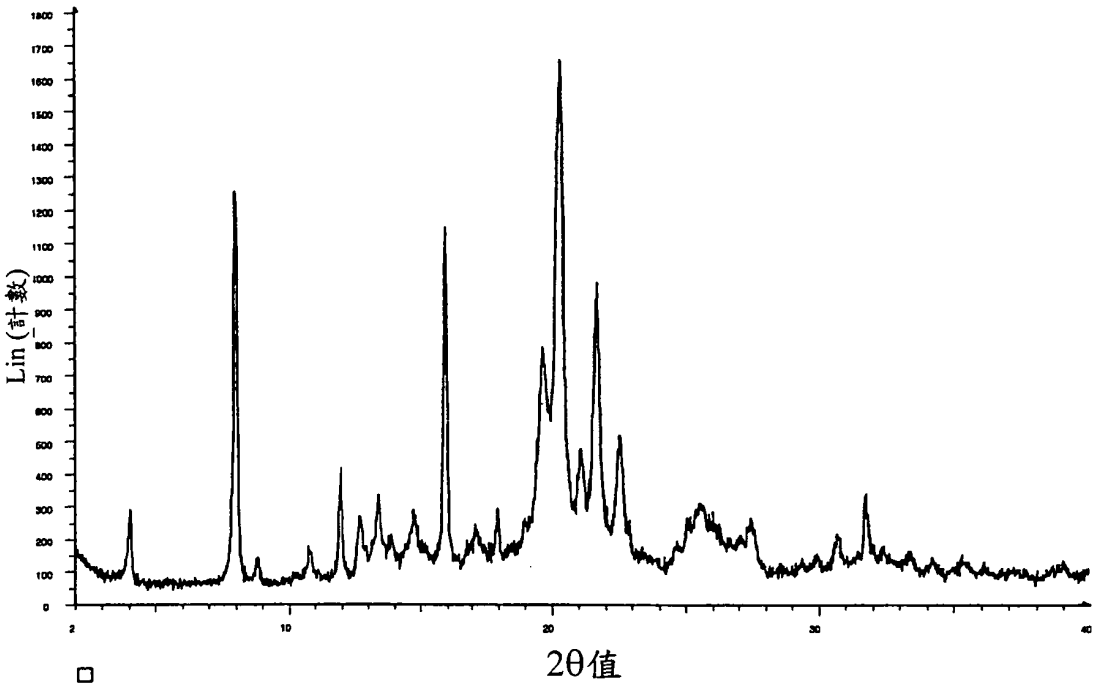
2θ	d-間隔	相對強度
9.8	9.0	88
12.2	7.3	24
13.6	6.5	20
17.3	5.1	57
18.5	4.8	18
19.6	4.5	24
20.1	4.4	53
21.1	4.2	100
22.4	4.0	20
23.3	3.8	16

圖 6



2θ	d-間隔	相對強度
9.8	9.1	31
17.2	5.2	13
18.2	4.9	35
19.4	4.6	15
19.9	4.5	50
20.6	4.3	33
20.8	4.3	100
22.1	4.0	12
25.1	3.5	10
26.3	3.4	18

圖 7



2θ	d-間隔	相對強度
7.9	11.1	76
11.9	7.4	25
15.9	5.6	69
20.3	4.4	100
21.7	4.1	59
22.5	3.9	31

圖 8