



(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 I856177 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 09 月 21 日

(21)申請案號：109130966

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 09 月 09 日

(51)Int. Cl. : A61K31/427 (2006.01)

C07D417/14 (2006.01)

(30)優先權：2019/09/11 美國

62/898,861

2019/11/12 美國

62/934,382

(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：葛賽琳 法蘭西斯 GOSSELIN, FRANCIS (CA)；麥克格羅瑞 安祖 MCCLORY,
ANDREW (US)；程 志剛 CHENG, ZHIGANG (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2014/048939A1

WO 2015/140189A1

審查人員：陳世芹

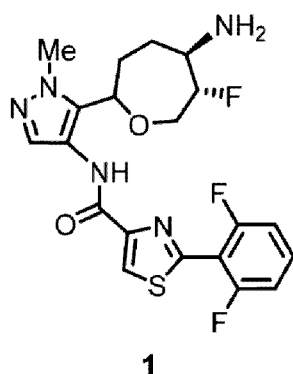
申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 25 頁

(54)名稱

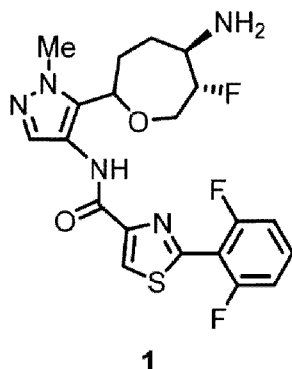
藥劑之製備方法

(57)摘要

本發明主張一種用於製造 N-(5-((5R,6S)-5-氨基-6-氟氧雜環庚烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲醯胺(I)之方法。



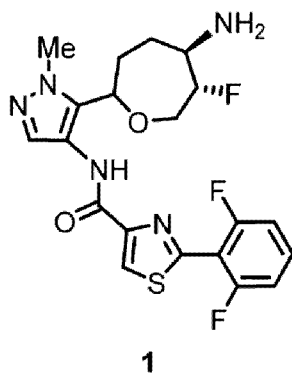
A process for the manufacture N-(5-((5R,6S)-5-amino-6-fluorooxepan-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-difluorophenyl)thiazole-4-carboxamide (I) is claimed



I856177

TW I856177 B

特徵化學式：





I856177

【發明摘要】

【中文發明名稱】

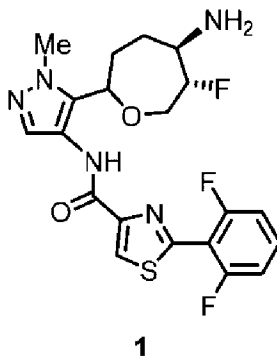
藥劑之製備方法

【英文發明名稱】

PROCESS FOR THE PREPARATION OF A MEDICAMENT

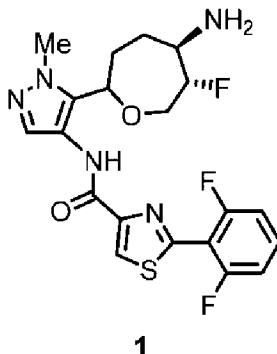
【中文】

本發明主張一種用於製造N-(5-((5R,6S)-5-胺基-6-氟氧雜環庚烷-2-基)-1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲醯胺(I)之方法。



【英文】

A process for the manufacture N-(5-((5R,6S)-5-amino-6-fluorooxepan-2-yl)-1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,6-difluorophenyl)thiazole-4-carboxamide (I) is claimed



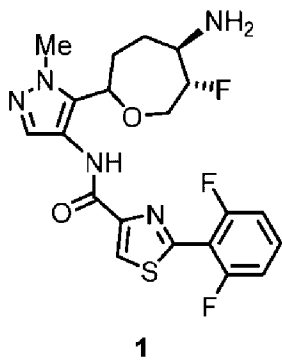
【指定代表圖】

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】

藥劑之製備方法

【英文發明名稱】

PROCESS FOR THE PREPARATION OF A MEDICAMENT

【技術領域】

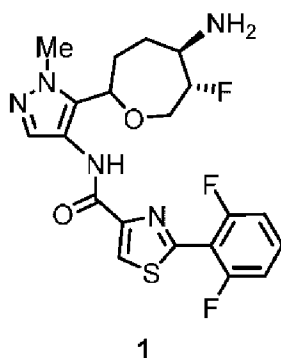
【0001】 本發明係關於一種用於製備式1之PIM激酶抑制劑之新穎方法。本發明之一個目標係一種改良方法，其可以在商業規模上有效且安全地實施。

【先前技術】

【0002】 Pim激酶為由基因Pim-1、Pim-2及Pim-3編碼之三種高度相關之絲胺酸及蘇胺酸蛋白激酶家族。基因名稱源自片語莫洛尼之原病毒插入,莫洛尼(Proviral Insertion, Moloney)，其作為鼠科莫洛尼病毒之常見整合位點，其中該等插入引起Pim激酶之過度表現及新生T細胞淋巴瘤或在轉殖基因Myc驅動的淋巴瘤模型中之腫瘤發生之顯著加速(Cuypers等人(1984) Cell, 第37卷(1) 第141-50頁；Selten等人(1985) EMBO J.第4卷(7) 第1793-8頁；van der Lugt等人(1995) EMBO J.第14卷 (11) 第2536-44頁；Mikkers等人(2002) Nature Genetics, 第32卷 (1) 第153-9頁；van Lohuizen等人(1991) Cell, 第65卷 (5) 第737-52頁)。此等實驗揭露了與癌基因c-Myc之協同作用，並且表明Pim激酶之抑制可具有治療益處。

【0003】 N-(5-((5*R*,6*S*)-5-胺基-6-氟氧雜環庚烷-2-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲醯胺(I)為Pim-1、Pim-2及Pim-3之高選擇性抑制劑。WO 2015/140189揭示包括1及相關環醚吡唑基化合物

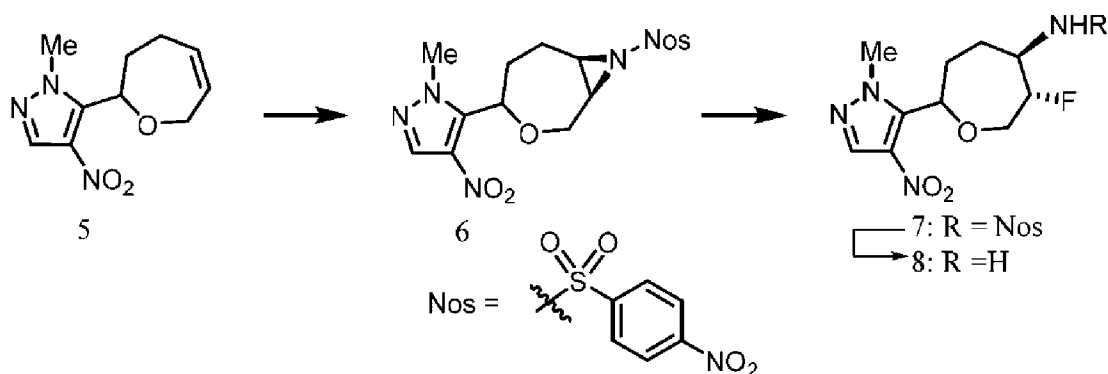
之PIM抑制劑。



【0004】已報導其他 PIM 抑制劑。(W. Blackaby 等人, WO2014/048939; X. Wang 等人, *J. Med. Chem.* **2019** 62:2140-2153; L.S. Chen 等人, *Blood* **2011** 118(3):693; Dakin, L. A. 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012** 22(14):4599-4604 及 Burger, M. T. 等人, *J. Med. Chem.* **2015** 58(21):8373-8386。

【發明內容】

【0005】本發明方法係一種用於製備經取代之氧雜環庚烷衍生物之改良方法，其包含以下步驟：用氯((4-硝基苯基)磺醯基)胺化鈉及 *N*-溴代丁二醯亞胺處理式 **5** 之 2,3,4,7-四氫氧呋，獲得氮丙啶 **6**，其可以經受 HF 介導之開環，獲得 **7**，其可以經裂解以獲得氟胺基氧雜環庚烷 **8**。



【0006】保護初生一級胺、還原硝基、在 1-1'-羰基二咪唑(CDI)存在的情況下與 2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲酸縮合並且隨後脫除胺之保護基，獲得 **1**。

【實施方式】

相關申請案之交互參照

【0007】 本申請案主張於2019年11月12日要求之美國臨時專利申請案第62/934,382號及於2019年9月11日要求之美國臨時專利申請案第62/898,861號之優先權，該等美國臨時專利申請案二者均以全文引用之方式併入本文。

【0008】 闡述以下定義以說明且定義用於描述本發明之各種術語的含義及範疇。

【0009】 如本文所使用之片語「一(a/an)」實體係指該實體中之一或多者；舉例而言，化合物係指一或多種化合物或至少一種化合物。因此，術語「一(a/an)」、「一或多個」及「至少一個」在本文中可以互換使用。

【0010】 如在本說明書中所使用，不論在過渡片語中或在申請專利範圍之主體中，術語「包含(comprise/comprises/comprising)」應解釋為具有開放式含義。亦即，該等術語應與片語「具有至少」或「包括至少」同義地解釋。當用於方法之上下文中時，術語「包含」意謂該方法包括至少所述步驟，但可包括附加步驟。當用於化合物或組合物之上下文中時，術語「包含」意謂化合物或組合物包括至少所述特徵或組分，但亦可包括附加特徵或組分。

【0011】 如本文中所使用，術語「視情況的」或「視情況地」意謂隨後所描述之事件或情況可以但不必發生，且該描述包括其中事件或情況發生之情形及事件或情況不發生之情形。舉例而言，「視情況地經取代」意謂視情況地經取代之部分可合併氫或取代基。

【0012】術語「約」在本文中用以意調大致、接近、粗略地或大約。當術語「約」結合數值範圍使用時，其藉由擴展高於及低於所述數值之界限來修飾該範圍。一般而言，術語「約」在本文中用於以高於及低於一個值20%的偏差修飾該值。

【0013】如本文所使用，當提及化學反應時，術語「處理」、「接觸」或「反應」意謂在適當條件下添加或混合兩種或兩種以上試劑以產生所指定及/或所需產物。應理解，產生所指定及/或所需產物之反應可能未必由最初添加之兩種試劑的組合直接引起，亦即可存在於混合物中產生之一或多種中間物，其最終導致所指定及/或所需產物的形成。

【0014】術語保護基(PG)係指習知地用於阻礙官能基之反應性的任何取代基。如本文所使用，係指(a)有效地與分子中之反應性基團組合；(b)防止反應性基團參與非所需化學反應；及(c)可以在不再需要保護反應性基團之後輕易移除。保護基用於合成中以暫時遮蔽官能基之特徵化學性質，因為其會干擾另一反應。用於引入及移除保護基之試劑及協定為熟知的且已在許多文獻中進行綜述(例如 T. W. Greene 及 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, 紐約, 1999, 及 Harrison 和 Harrison 等人, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, 第1-8卷 John Wiley and Sons, 1971-1996)。化學領域中之普通技術人員將理解，有時必須針對特定分子將協定最佳化且此類最佳化在熟習此等技術者的能力範圍內。

【0015】 R^1 之合適之胺基保護基為苄基甲氧羰基(Fmoc)、苯甲氧羰基(Cbz)、甲氧基苯甲基羰基(Moz)、第三丁氧基羰基(Boc)、三氯乙氧基羰基(Troc)、2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基(Teoc)或乙烯基氧基羰基

(Voc)。如針對 R^1 所定義之較佳胺基保護基為Boc。

【0016】術語「鹵素」係指氟、氯、溴及碘。

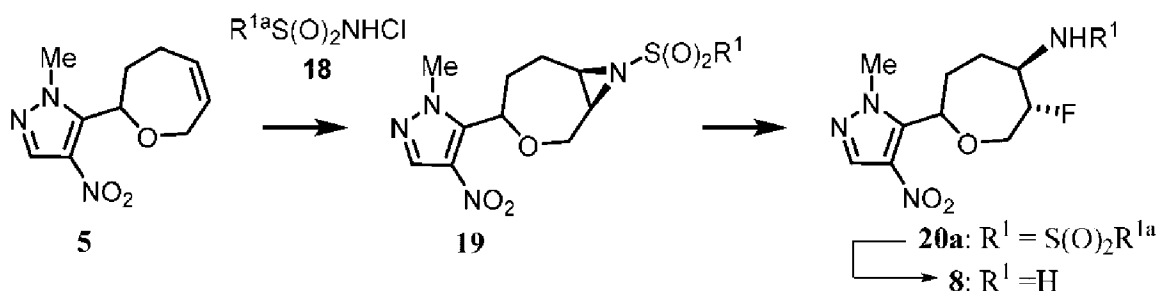
【0017】已報導在例如 $ZnBr_2$ 、 $HgBr_2$ 、 $FepBr_2$ 、 $CuBr_2$ 、NBS及苯基三甲基三溴化銨之溴源存在下(可以採用其他溴源)，用氯胺T或其他N-氯芳基磺醯胺將烯烴轉化成氮丙啶(Jeong, J.U.等人, *J. Am. Chem. Soc.* **1998** 120:6844；Ando, T.等人, *Tetrahedron Lett.* **1998** 39:309；Ando, T.等人, *Tetrahedron* **1998** 54:13485；Chang, M.-Y.等人, *Tetrahedron Lett.* **2014** 55:4767)。熟習此項技術者應理解，氮丙啶之引入可以用其他氯(芳基磺醯基)胺化鈉來實現。可以有利地使用鄰硝基苯基及對硝基苯基N-氯芳基磺醯胺，因為其可以用硫醇及第三丁醇鉀水解。N-氯第三-丁基磺醯胺獲得攜有第三丁基磺醯胺部分之經取代之氮丙啶，該第三丁基磺醯胺部分可以用三氟甲基磺酸裂解。亦已報導藉由親核氟化物使氮丙啶開環獲得 β -氟胺。(Hu, E. Eric, *Tetrahedron* **2004** 60:2701-2743；Champagne, P. R.等人, *Chemical Rev.* **2015** 113:9073-9174。)

【0018】將硝基還原為胺可藉由諸如Fe、Sn或Zn之金屬還原劑在例如MeOH、EtOH、EtOAc、苯、甲苯、二甲苯、鄰二氯苯、DCM、DCE、THF、二噁烷或其混合物之反應惰性溶劑中實現。若必要，當還原試劑為Fe、Sn或Zn時，反應在水存在下，在酸性條件下進行。還原可在 H_2 氛圍下藉由在金屬催化劑，例如鎳催化劑(諸如雷尼鎳(Raney nickel))、鈀催化劑(諸如Pd/C)、鉑催化劑(諸如PtO₂)或鈳催化劑(諸如RuCl₂(Ph₃P)₃)存在下或在諸如肼或甲酸之氫源存在下氫化來進行。若必要，在酸性條件下(例如在HCl或HOAc存在下)進行反應。

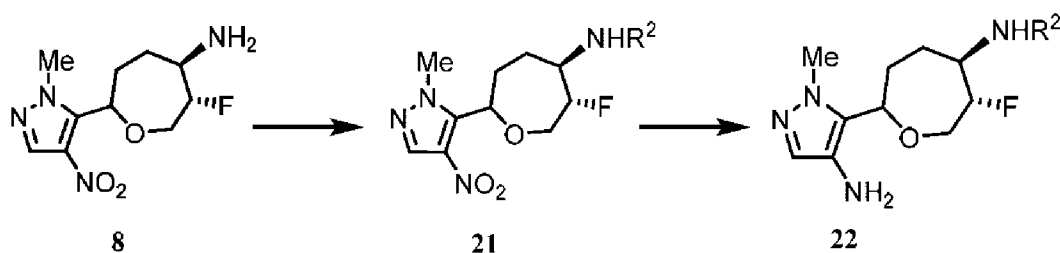
【0019】羧酸可以在0℃至60℃之溫度下，在諸如二甲基甲醯胺

(DMF)或二氯甲烷之惰性溶劑中，用諸如EDC、DCC、苯并三唑-1-基氧基-參(二甲胺基)六氟磷酸鎂(BOP)、溴-參吡咯鎓基六氟磷酸鎂(PyBrOP)或對甲苯磺酸2-氟-1-甲基吡鎓(含或不含諸如NMM、TEA或DIPEA之鹼的Mukaiyama試劑)之試劑活化。已綜述胺之醯化(J. March，上文，第417-425頁；H. G. Benz，*Synthesis of Amides and Related Compounds in Comprehensive Organic Synthesis*, E. Winterfeldt編，第6卷，Pergamon Press, Oxford 1991 第381-411頁；參見R. C. Larock，*Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations*, 1989, VCH Publishers Inc., New York; 第972-976頁)。

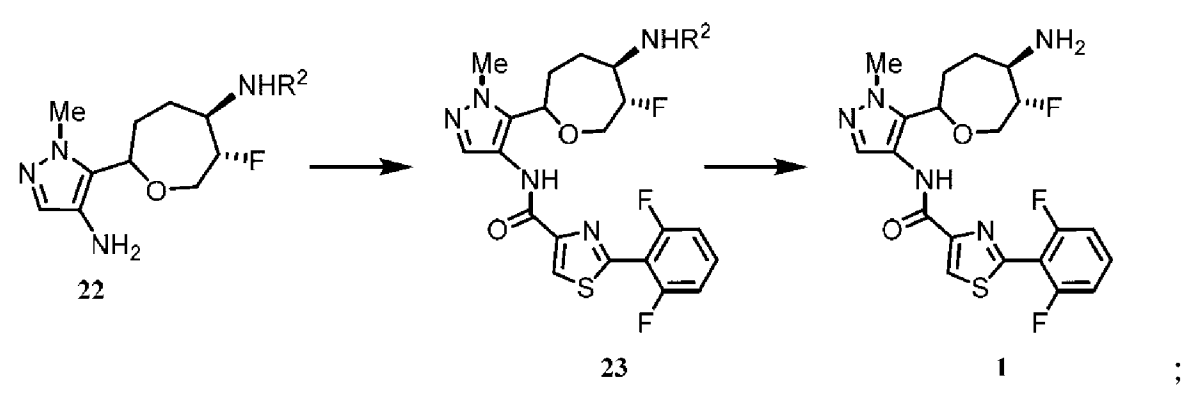
【0020】在本發明之一個實施例中，提供一種用於製備**1**之方法，其包含以下步驟：(i)用N-氯磺醯胺(**18**； R^1 為硝基苯基或第三丁基)及溴源處理1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧呋-2-基)-1*H*-吡唑(**5**，Blackaby, W. 等人，WO2014/048939)，獲得氮丙啶**19**；(ii)用親核氟化物處理**19**，獲得**20a**；(iii)移除胺基保護基(R^1)，獲得**8**；(iv)引入第二



胺保護基，獲得**21**；(v)還原**21**之硝基，獲得**22**；

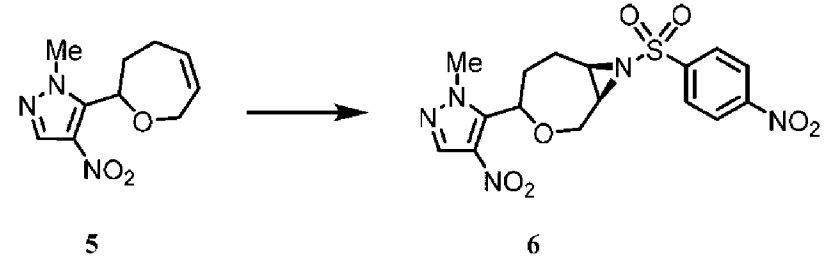


(vi)在羧酸活化劑存在下使**22**與2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲酸縮合

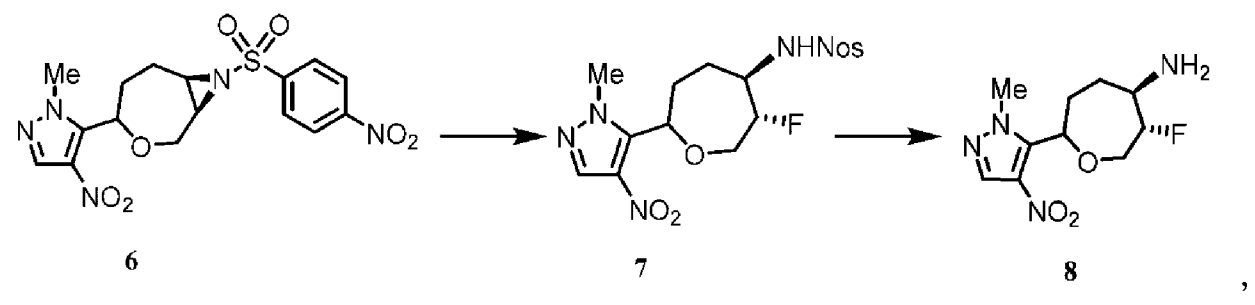


及(vii)用第二裂解試劑處理**23**，獲得**1**。

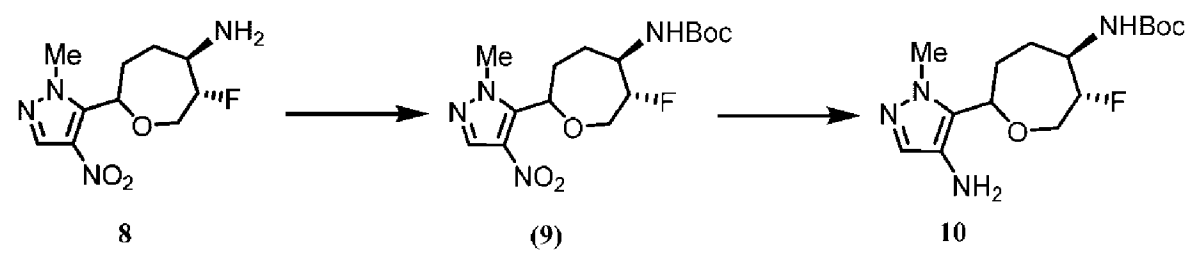
【0021】 在本發明之另一個實施例中，提供一種用於製備**1**之方法，其包含以下步驟：(i)用氯((4-硝基苯基)磺醯基)胺化鈉及*N*-溴代丁二醯亞胺處理1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧吡-2-基)-1*H*-吡唑(**5**)，獲得



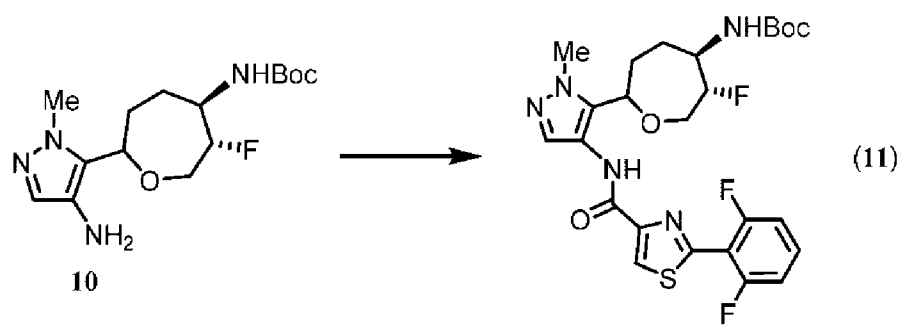
氮丙啶**6**；(ii)用三乙胺三氫氟化物處理**6**，獲得**7**；(iii)用第三丁醇鉀及硫醋酸處理**7**，獲得**8**；(iv)用焦碳酸二-第三丁酯處理**8**，



獲得**9**；(v)在乙醇中用氫氣及Noblyst P8078還原**9**，獲得**10**；

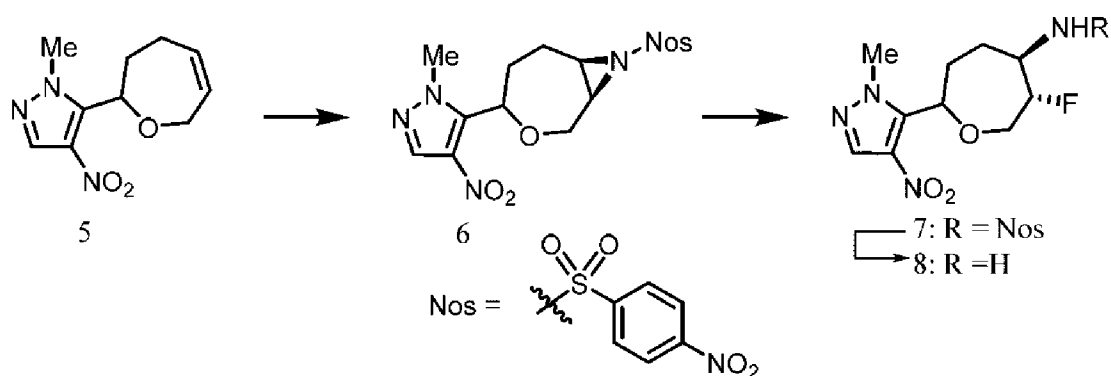


(vi)在羰基二咪唑存在下縮合**10**及2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲酸，

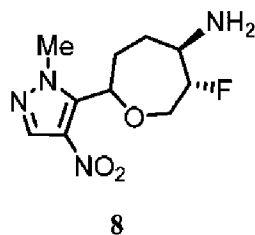


獲得**11**；及(vii)自**10**移除Boc保護基，獲得**1**。

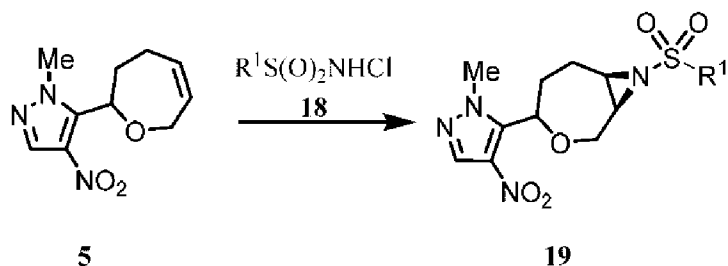
【0022】 在本發明之另一個實施例中，提供一種用於製備**8**之方法，其藉由以下步驟來實現，將氮丙啶引入至1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧呋-2-基)-1H-吡唑(**5**)，獲得(1R,7R)-4-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-8-((4-硝基苯基)磺醯基-3-氧雜-8-氮雜雙環[5.1.0]辛烷(**6**)。使**6**與氟化氫-Et₃N接觸導致開環，獲得N-((3S,4R)-3-氟-7-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)氧雜環庚烷-4-基)-4-硝基苯磺醯胺(**7**)。使**7**與第三丁醇鉀及硫醋酸反應，使Nos部分裂解且獲得(3S,4R)-3-氟-7-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)氧雜環庚烷-4-胺(**8**)。(T. Fukuyama 等人，*Tetrahedron Lett.* **1995** 36:6373-6374；Maligres, P. M. 等人，*Tetrahedron Lett* **1997** 38(30): 5253-5256；Cardullo, F. 等人，*Synlett* **2005** 19:2996-2998)。



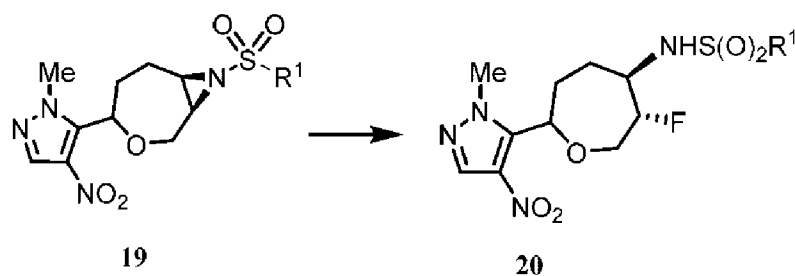
【0023】 在另一個實施例中，(3S,4R)-3-氟-7-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)-氧雜環庚烷-4-胺(**8**)



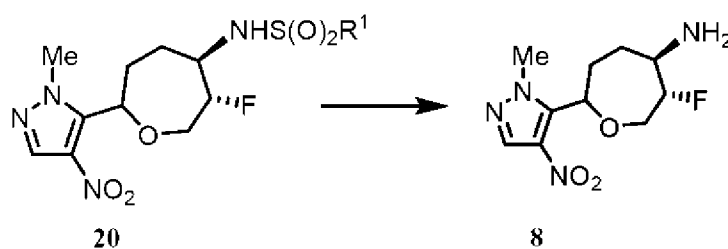
藉由以下步驟製備：(i)用N-氯磺醯胺(**18**)及溴源處理1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧吡-2-基)-1*H*-吡唑(**5**)，獲得氮丙啶**19**；



(ii)用親核氟化物源處理**19**，獲得**20**；(iii)當R¹為來自硫醇及強鹼之硝基苯基或當R¹為第三丁基三氟甲基磺酸時，使**20**與經選擇之試劑接觸，



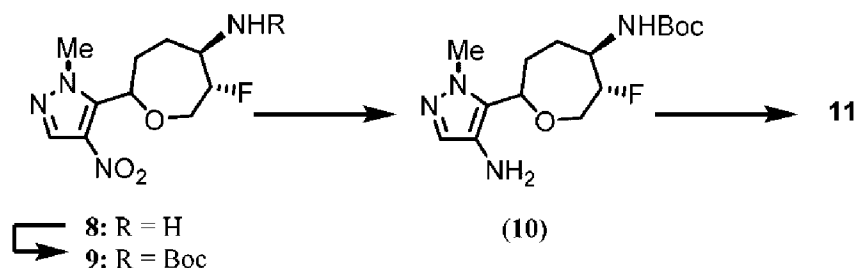
獲得**8**。



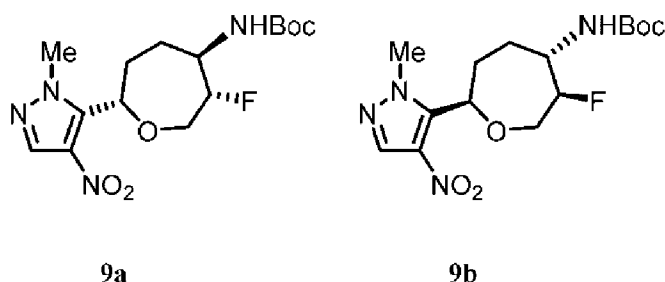
【0024】 在另一個實施例中，N-氯磺醯胺為氯((4-硝基苯基)磺醯基)胺化鈉、溴源為NBS、氟化物源為三乙胺三氫氟化物、磺醯胺用第三丁醇鉀及硫醋酸裂解。

【0025】 在本發明之另一個實施例中，**8**之胺基經Boc保護且隨後硝基藉由催化氫化還原，獲得((3*S*,4*R*)-7-(4-胺基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-

氟氧雜環庚烷-4-基)胺基甲酸第三丁酯(**10**)。**10**用2-(2,6-二氟苯基)噁唑-4-甲酸(**17**)及1,1'-羰基二咪唑醯化，獲得**11**。

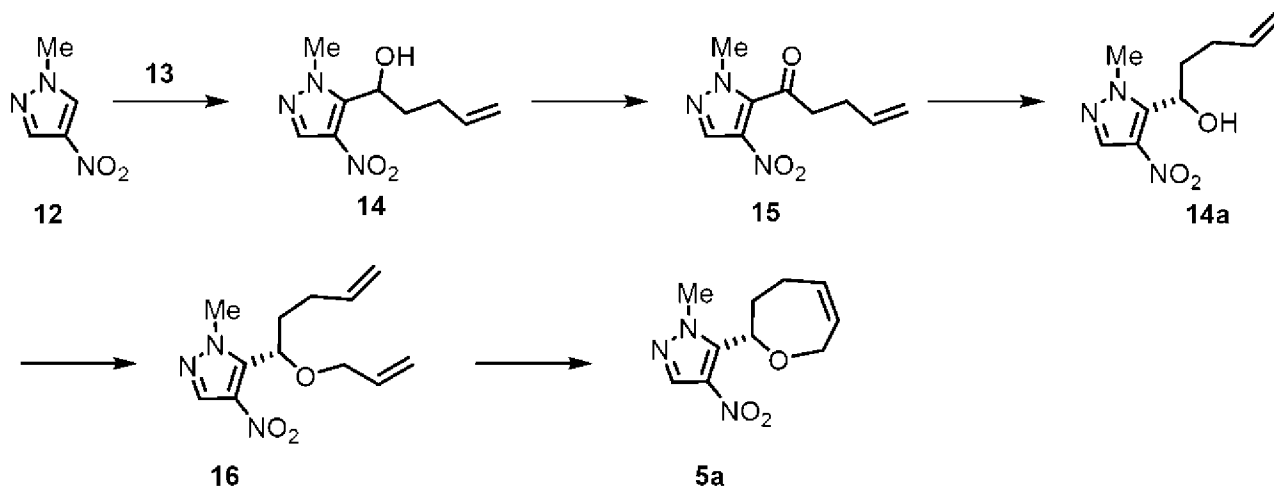


【0026】 在本發明之另一個實施例中，藉由CHIRALPAK AD-H上之掌性HPLC解析**9**，獲得**9a**及**9b**。接著對映異構體**9a**可以類似方式轉化，獲得**1a**。



【0027】 在本發明之又一個實施例中，製備(S)-1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧呋-2-基)-1H-吡唑(**5a**)藉由以下步驟實現：用強鹼將N-甲基4-硝基-1H-吡唑(**12**)去質子化，獲得(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)鋰，其與戊-4-烯醛(**13**)縮合，獲得**14**。將**14**氧化獲得相對應之酮**15**，將其用氯{N-[(1S,2S)-2-[(R)-[2-[1,2,3,4,5,6-η)-4-甲基苯基]甲氧基]乙基]胺基]-1,2-二苯基乙基甲烷磺醯胺基}釕(II)進行不對稱氫化，以98%之產率及94%之對映體過量%獲得**14a**。用烯丙基溴將掌性醇烷基化，獲得(S)-1-(1-甲基-4-硝基-1H-吡唑-5-基)戊-4-烯-1-醇(**16**)，其藉由烯烴複分解轉化為(S)-1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧呋-2-基)-1H-吡唑(**5a**) (烯烴複分解反應之綜述參見，舉例而言，K.C. Nicolaou等人，*Angew. Chem. Int. Ed.* **2005** 44:4490；A. Michrowska和K. Grela，*Pure Appl. Chem.* **2008**

80(1):31)。



【0028】 實例1

(1*R*,7*R*)-4-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基)-8-(4-硝基苯基)磷醯基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[5.1.0]辛烷(6)

【0029】 向500 L反應器中裝入乙腈(200 kg)。隨後向反應器中裝入1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧吡-2-基)-1*H*-吡唑(25 kg, 112 mol)及*N*-溴代丁二醯亞胺(4 kg, 22.5 mol)，且攪拌所得懸浮液直至溶液均勻。用N₂吹掃反應器且將反應混合物維持在20℃與30℃之間。向溶液中添加4批氯((4-硝基苯基)磷醯基)胺化鈉(43.4 kg 168 mol)，同時維持正N₂壓力以維持惰性氛圍。攪拌反應物13小時且隨後裝入H₂O(1000 L)。攪拌所得混合物1小時且藉由過濾收集所得漿料。將固體用EtOH(250 kg)漿化，過濾且離心，獲得呈白色固體狀之(1*R*,7*R*)-4-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基)-8-(4-硝基苯基)磷醯基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[5.1.0]辛烷(6)。真空乾燥固體，獲得42 kg，88.6%分離產率的白色粉末。

【0030】 實例2

N-((3*S*,4*R*)-3-氟-7-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基)氧雜環庚烷-4-基)-4-硝基苯磷醯胺(7)

【0031】 向1000 L反應器中裝入MeCN(168 kg)且在攪拌(1*R*,7*R*)-4-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡啶-5-基)-8-(4-硝基苯基)磺醯基)-3-氧雜-8-氮雜雙環[5.1.0]辛烷(6；42 kg，99.3 mol)及Et₃N·(HF)₃(31.9 kg，267.9 mol)下添加THF(168 kg)。將反應器維持在20℃至30℃且逐滴添加DBU(45.2 kg，297.9 mol)。用N₂吹掃反應器且在正N₂壓力下將反應物加熱至65℃至70℃持續20小時。將反應混合物冷卻至20℃至30℃且用1M之HCl(47.0 kg)淬滅反應物。藉由真空蒸餾(內部溫度<50℃)移除溶劑，且將所得固體依序用H₂O(RT)、DCM(RT)，接著用MeCN(80℃)進行三次來漿化。過濾固體且在45℃下真空乾燥，獲得呈灰白色固體之**7**(17 kg，38.6%分離)。

【0032】 實例3

(3*S*,4*R*)-3-氟-7-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡啶-5-基)氧雜環庚烷-4-胺(**8**)

【0033】 向500 L反應器中裝入MeOH(250 kg)且將該反應器維持在N₂氛圍下。在20℃至30℃下逐份添加第三丁醇鉀(24.3 kg，36.1 mol)。在將溶液維持在20℃至30℃的同時，向所得溶液中逐滴添加HSCH₂CO₂H(12.5 kg，135.9 mol)。在室溫下攪拌所得溶液1小時，隨後添加**7**(16 kg，36.1 mol)。在45℃至60℃下加熱反應混合物約4小時。用H₂O(320 kg)淬滅反應混合物且在減壓(內部溫度<50℃)下蒸餾MeOH。水相用DCM(2×200 kg)萃取且合併之DCM萃取物用0.1 M之NaOH(2×100 kg)及H₂O(100 kg)依序洗滌，隨後乾燥(Na₂SO₄)、過濾且用石油醚(10 L)替換DCM。過濾所得沈澱且風乾，獲得呈白色結晶固體狀之**8**(8.4 kg，90%)。

【0034】 實例4

((3*S*,4*R*)-7-(4-胺基-1-甲基-1*H*-吡啶-5-基)-3-氟氧雜環庚烷-4-基)胺基甲

酸第三丁酯(**9**)

【0035】 向20 L反應器中裝入**8**(800 g, 3.10 mol)、2-Me-THF(5 L)及1 M之 K_3PO_4 (9.3 L, 9.3 mol)。在20°C至30°C下向溶液中逐滴添加 $(Boc)_2O$ (706 g, 3.25 mol)及2-Me-THF(1 L)之溶液。在室溫下攪拌所得混合物2小時。在反應完成之後，分離有機相且用DCM(3 L)萃取水相。乾燥(Na_2SO_4)有機相、過濾且濃縮。將八個相同之批料合併且濃縮至大約10 L，且添加石油醚(10 L)及攪拌所得混合物20分鐘。收集所得沈澱且風乾，獲得8 kg呈白色固體狀之**9**。

【0036】 在0.46 cm ID×15 cm CHIRALPAK AD-H柱上，藉由掌性HPLC解析7.5 kg之外消旋體，獲得3.4 kg之((3*S*,4*R*,7*S*)-3-氟-7-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基)氧雜環庚烷-4-基)胺基甲酸第三丁酯(**9a**)及3.6 kg之(3*R*,4*S*,7*R*)-3-氟-7-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基)氧雜環庚烷-4-基)胺基甲酸第三丁酯(**9b**)。

【0037】 實例5

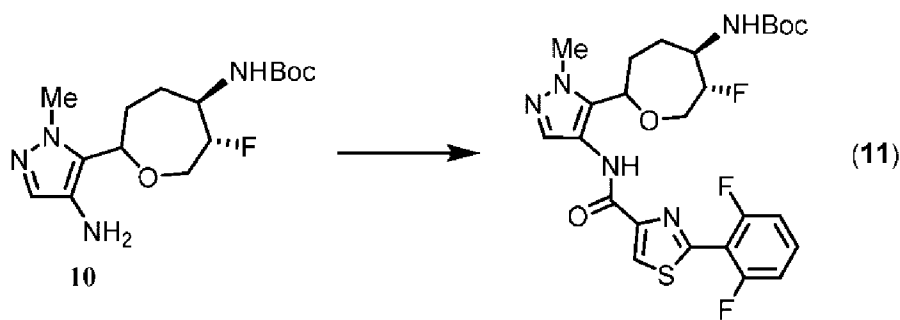
((3*S*,4*R*)-7-(4-胺基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-氟氧雜環庚烷-4-基)胺基甲酸第三丁酯(**10**)

【0038】 向配備有機械攪拌器及溫度計之10 L高壓釜裝入EtOH(7 L)、((3*S*,4*R*,7*S*)-3-氟-7-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基)氧雜環庚烷-4-基)胺基甲酸第三丁酯(**9a**, 750 g, 2.09 mol)及Noblyst P8078催化劑(37.5 g)。關閉高壓釜，用 N_2 吹掃三次，用 H_2 吹掃三次。在2 MPa之 H_2 壓力下，在50°C下攪拌混合物。混合物經由CELITE®過濾且用MeOH(4 L)洗滌。在減壓下濃縮過濾物至約1 L。在50°C下合併四個750 g之批料與去離子化 H_2O (9 L)歷時1小時，隨後冷卻至室溫。過濾混合物且用去離子水洗滌濾

餅。用石油醚漿化所得固體。過濾所得固體且在50℃下，真空乾燥，獲得呈白色固體之**10**(93%)。

【0039】 實例6

((3*S*,4*R*)-7-(4-(2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲醯胺基)-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-氟氧雜環庚烷-4-基)胺基甲酸第三丁酯



;

【0040】 向100 L反應器中裝入2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲酸(**17**，2.921 kg，1.19當量)及THF(11.05 kg，4.41體積)。向20 L反應器中裝入1,1'-羰基二咪唑(CDI，1.490 kg，1.20當量)及THF(13.40 kg，5.34體積)。在≥15分鐘內將20 L反應器之內含物轉移至100 L反應器。將20 L反應器用額外THF(3.25 kg，1.30體積)沖洗且轉移至100 L反應器中。使混合物老化約30分鐘。隨後向20 L反應器中裝入 ((3*S*,4*R*)-7-(4-胺基-1-甲基-1*H*-吡唑-5-基)-3-氟氧雜環庚烷-4-基)胺基甲酸第三丁酯(2.508 kg，1.00當量)及THF(13.35 kg，5.32體積)。將20 L反應器用THF(3.30 kg)沖洗且將溶液轉移至100 L反應器中並老化大致30分鐘。蒸餾內含物，同時維持批料溫度為≤55℃直至剩餘大致20 L。向50 L反應器中裝入純化水(40 kg)及NaOH(50重量%，水溶液，0.824 kg，1.35當量)。在約5分鐘內將50 L反應器之內含物轉移至100 L反應器。將內含物加熱至50℃，在該溫度下維持至少30分鐘，且隨後在至少2小時內冷卻至20℃。將混合物保持≥60分鐘。經由過濾乾燥器過濾混合物。向50 L反應器中裝入純化水(9.85 kg，

3.93體積)及NaOH(50重量%，水溶液，0.211 kg，0.35當量)，且將內含物轉移至100 L反應器，隨後經由過濾乾燥器過濾。用純化水洗滌濾餅，直至過濾物pH為 ≤ 7 (32.95 kg，13.14體積，隨後為15.35 kg，6.12體積)。在不再可自過濾器收集過濾物之後，將該濾餅在該過濾乾燥器中在60°C(夾套溫度)下在室內真空下用氮氣吹掃進行乾燥。繼續乾燥約3小時，獲得3.797 kg之呈灰白色固體狀之**11**(90%產率；藉由HPLC測定之>99.9面積%)。

【0041】 實例7

N-(5-((5*R*,6*S*)-5-胺基-6-氟氧雜環庚烷-2-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲醯胺(**I**)

【0042】 向50 L反應器中裝入純化水(12.15 kg，3.24體積)且將其冷卻至10°C。在維持溫度低於50°C的同時，添加硫酸(95至98重量%，水溶液，5.95 kg，8.76當量)，。向100 L反應器中裝入**11**(3.747 kg，1.00當量)及苯甲醚(18.15 kg，4.84體積)。將50 L反應器之內含物轉移至100 L反應器中，同時維持溫度低於55°C。將100 L反應器之內含物加熱至55°C，且隨後在該溫度下保持至少60分鐘。將內含物冷卻至20°C且將各層排至單獨的大瓶中。將水層裝入100 L反應器中，冷卻至10°C，且隨後添加NaOH(50重量%，水溶液，10.10 kg，18.6當量)，同時維持溫度低於40°C。將苯甲醚(17.95 kg，4.79體積)裝入100 L反應器中，且將內含物加熱至55°C。在此溫度下排出下部水層。將純化水(14.90 kg，3.98體積)添加至100 L反應器中，將內含物加熱至55°C，且隨後將下部有機層轉移至50 L反應器中。

【0043】 將苯甲醚(5.30 kg，1.41體積)裝入50 L反應器中且蒸餾內

含物直至剩餘17 L，同時維持批料溫度低於90°C。隨後將內含物冷卻至55°C。

【0044】 將內含物加熱至85°C，且隨後經由管線過濾器將該等內含物轉移至新的100 L反應器中。將苯甲醚(3.05 kg，0.81體積)裝入50 L反應器中，其隨後經由管線過濾器將該等內含物轉移至新的100 L反應器中。經由管線過濾器將庚烷(4.95 kg，1.32體積)裝入新的100 L反應器中，且將內含物加熱至90°C。將內含物攪動至少10分鐘(直至得到溶液為止)，且隨後將其冷卻至75°C。向反應器3中裝入苯甲醚(0.1856 kg，0.50體積)中之**1**種子(0.0218 kg)之漿液。將內含物保持在75°C下至少60分鐘，在≥5小時內將其冷卻至10°C，隨後在該溫度下保持≥3小時。經由過濾乾燥器過濾內含物。經由管線過濾器將苯甲醚(3.20 kg，0.85體積)及庚烷(1.07 kg，0.29體積)裝入反應器3中，且隨後經由過濾乾燥器過濾。用庚烷(5.70 kg，1.52體積)洗滌濾餅，且隨後在70±5°C(夾套溫度)下，在室內真空下，用氮氣吹掃在過濾乾燥器中進行乾燥。持續乾燥≥6小時。該方法獲得2.706 kg之呈灰白色固體狀之**1**(88%產率；藉由HPLC測定之99.9面積%)。

【0045】 先前描述或以下申請專利範圍中揭示之特徵，以其特定形式或根據用於執行所揭示之功能的方式或進行用於實現所揭示之結果的方法或過程來表述，在適當時，可單獨地或以此等特徵之任何組合形式用以實現不同形式之本發明。

【0046】 出於明確性及理解的目的，已藉由說明及實例之方式詳細描述前述發明。熟習此項技術者將顯而易見，可在隨附申請專利範圍之範疇內進行變化及改變。因此，應理解以上描述意欲為說明性而非限定性。

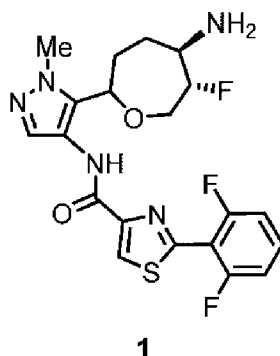
因此，本發明之範疇不應參考以上描述來確定，而應替代地參考以下隨附申請專利範圍，連同此類申請專利範圍所賦予之等效物之全部範疇來確定。

【0047】本文中提及之專利、公開申請案及科學文獻確立了熟習此項技術者之知識且以全文引用之方式併入本文中，其程度如同各特定且單獨地指示每一個以引用的方式併入一般。本文中所引用之任何參考文獻與此說明書之特定教示之間的任何衝突應以本說明書為準來解釋。同樣，在此項技術中公認之字或片語之定義與如此說明書中所具體教示之字或片語之定義之間的任何衝突應以本說明書為準來解釋。

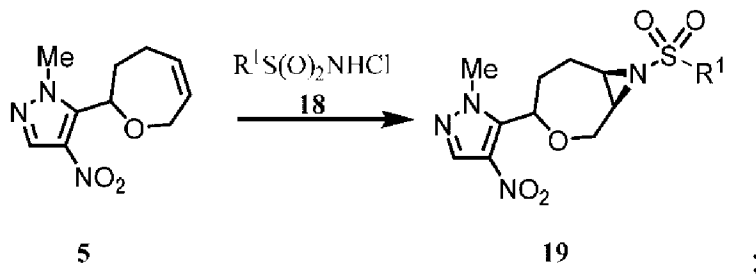
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

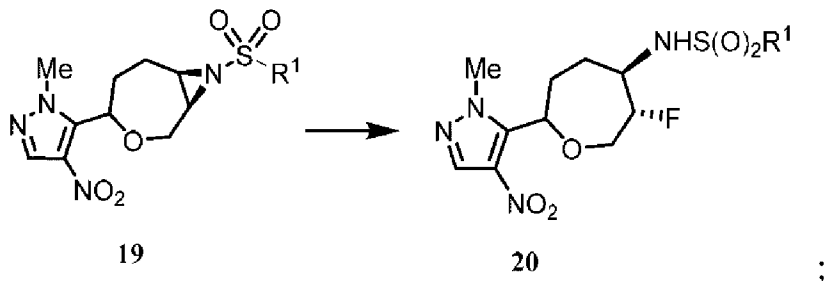
一種用於製備N-(5-((5*R*,6*S*)-5-胺基-6-氟氧雜環庚烷-2-基)-1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲醯胺(1)之方法，其包含以下步驟：



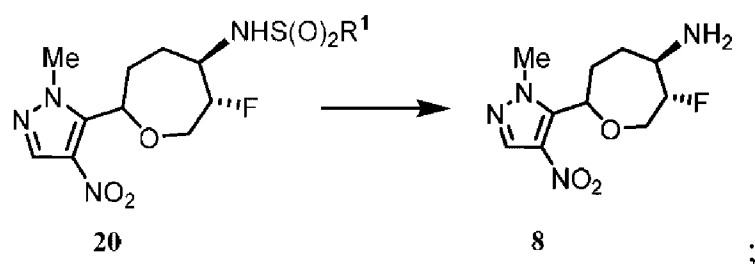
(i). 用N-氯磺醯胺(18)及N-溴代丁二醯亞胺處理1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧呋-2-基)-1*H*-吡唑(5)，獲得氮丙啶19，其中R¹為硝基苯基或第三丁基



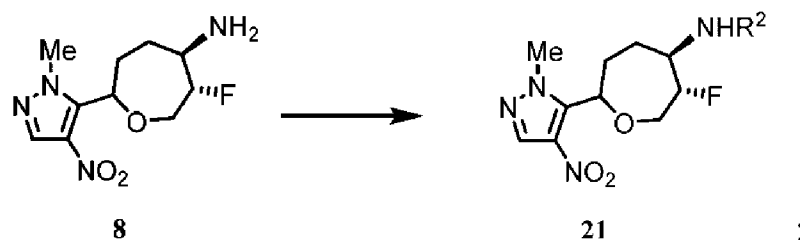
(ii) 用三氫氟化三乙胺處理19，獲得20



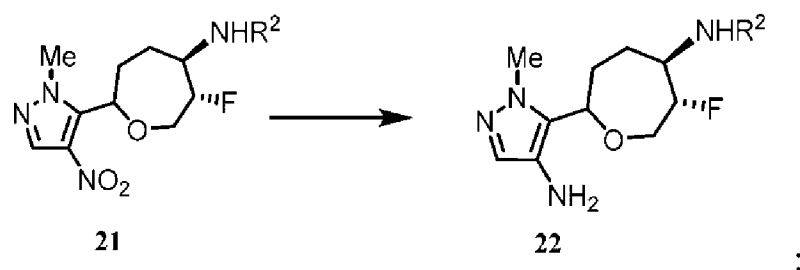
(iii) 使20與選自以下之第一裂解試劑接觸：當R¹為硝基苯基時，硫酸及第三丁醇鉀；或當R¹為第三丁基時，三氟甲基磺酸，獲得8



(iv) 引入胺保護基，獲得**21**，其中 R^2 係Boc、Fmoc或Cbz

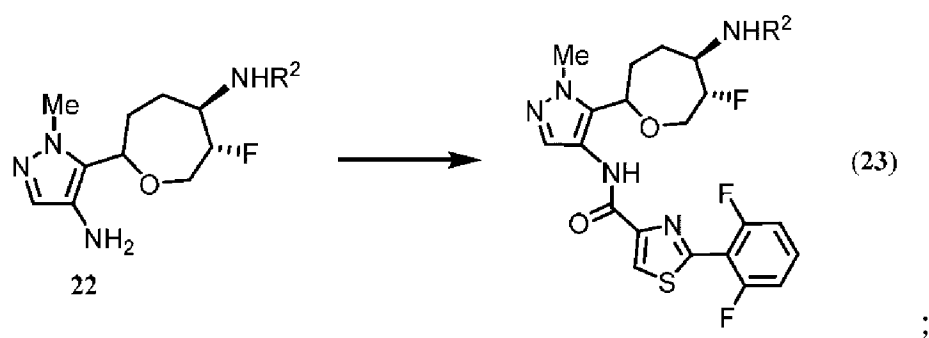


(v) 使用硝基還原劑還原**21**，獲得**22**



(vi) 在活化劑存在下使**22**與2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲酸縮合，獲得

23



(vii) 用第二裂解試劑處理**23**，其中該第二裂解劑為三氟乙酸、哌啶或催化氫化，獲得**1**。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中

該硝基還原劑為氫氣及碳鉑（platinum on carbon）。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中：

- (a) R^1 為對硝基苯基或鄰硝基苯基；
- (b) R^2 為Boc；
- (c) 該第一裂解試劑為硫醋酸及第三丁醇鉀；
- (d) 該第二裂解劑為三氟乙酸。

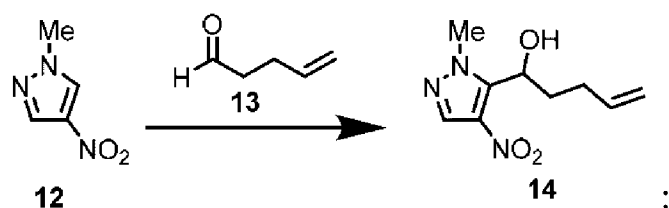
【請求項4】

如請求項3之方法，其中 R^1 為對硝基苯基。

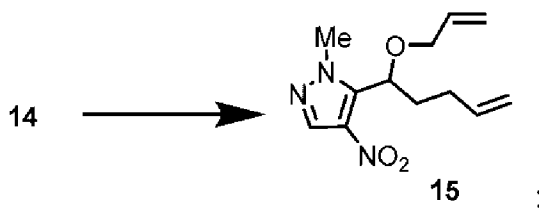
【請求項5】

如請求項1之方法，該方法進一步包含以下步驟：

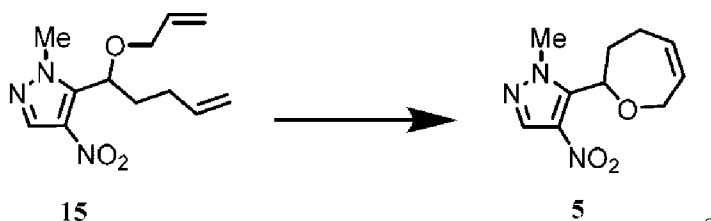
- (i) 用六甲基二矽氮烷鋰將N-甲基4-硝基-1*H*-吡唑(**12**)去質子化且使所得共軛鹼與戊-4-烯醛(**13**)反應，獲得**14**



- (ii) 用烯丙基溴將羥基部分烷基化，獲得**15**

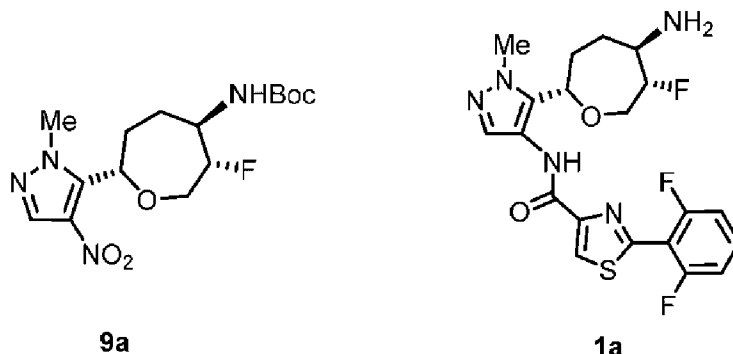


- (iii) 使**15**進行烯烴複分解反應，獲得**5**



【請求項6】

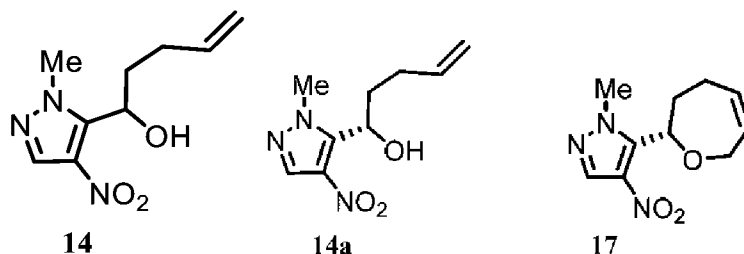
如請求項3之方法，該方法進一步包含藉由掌性HPLC層析來解析化合物**9a**，



獲得**9a**，藉由以下方式將其進一步轉化為掌性(**1a**)：(i)將**9a**之硝基還原為胺，(ii)如請求項1中所描述之將**22**轉化為**1**，將胺與2-(2,6-二氟苯基)噻唑-4-甲酸及羰基二咪唑縮合，並以三氟乙酸移除Boc基團。

【請求項7】

如請求項1之方法，該方法進一步包含藉由用戴斯-馬丁試劑(Dees-Martin reagent)氧化**14**來掌性合成**17**

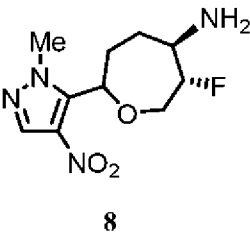


獲得1-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基)戊-4-烯1-酮-(**16**)；及用氯[*N*-[(1*R*,2*R*)-1,2-二苯基-2-[3-(η^6 -苯基)丙基]胺基- κN]乙基]-4-甲基苯磺醯胺基- κN]-鈎來掌性催化氫化，獲得**14a**，其可進一步轉化為(*S*)-1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧吡-2-基)-1*H*-吡唑(**17**)，其進一步轉化為如請求項1中所描述之(2*S*,5*R*,6*S*) **1**。

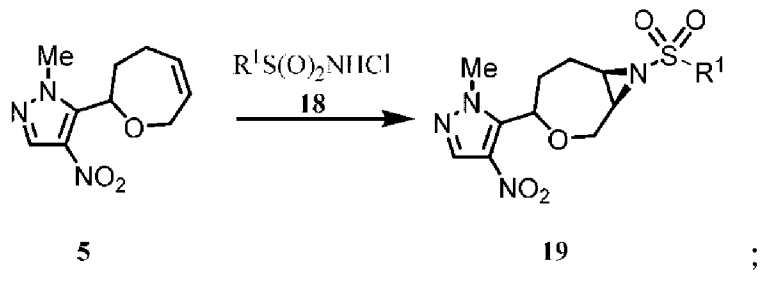
【請求項8】

一種用於製備(3*S*,4*R*)-3-氟-7-(1-甲基-4-硝基-1*H*-吡唑-5-基)氧雜環庚烷-4-胺(**8**)之方法，其包含以下步驟：

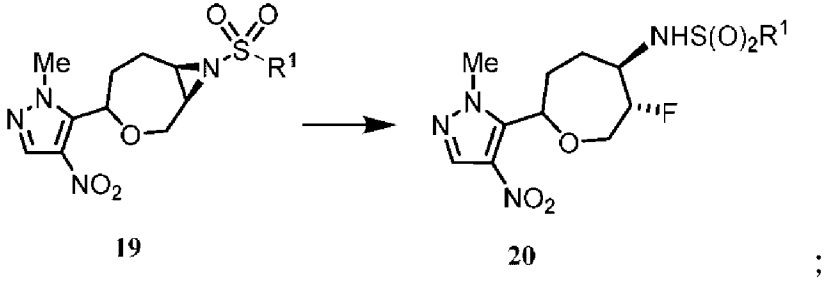
第4頁(發明申請專利範圍)



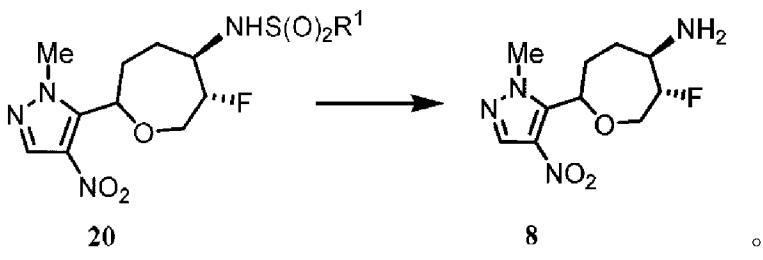
(i) 用N-氯磺醯胺(18)及溴源處理1-甲基-4-硝基-5-(2,3,4,7-四氫氧吡-2-基)-1*H*-吡唑(5)，獲得氮丙啶19，其中R¹為硝基苯基或第三丁基



(ii) 用氟化物源處理19，獲得20



(iii) 使20與選自以下之裂解試劑接觸：當R¹為硝基苯基時，硫醇及強鹼；或當R¹為第三丁基時，三氟甲基磺酸，獲得8



【請求項9】

如請求項8之方法，其中該N-氯磺醯胺為氯((對硝基苯基)磺醯基)胺化鈉，且該裂解試劑為硫醋酸及第三丁醇鉀。

【請求項10】

如請求項8之方法，其中該N-氯磺醯胺為氯((鄰硝基苯基)磺醯基)胺

化鈉，且該裂解試劑為硫醋酸及第三丁醇鉀。

【請求項11】

如請求項8之方法，其中該N-氯磺醯胺為氯(第三丁基磺醯基)胺化鈉，且該裂解試劑為三氟甲基磺酸。