



(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 201118067 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：099122052

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 05 日

(51)Int. Cl. : **C07D209/30 (2006.01)**

(30)優先權：2009/07/06 美國 61/223,163

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：安潔 黛柏菴 AINGE, DEBRA (GB)；莫瑞菲德 艾瑞克 MERIFIELD, ERIC (GB)；湯普森 科林 THOMSON, COLIN (GB)；巴特斯 麥可 BUTTERS, MICHAEL (GB)；雷瑪克沙納 瑞維 RAMAKRISHNAN, RAVI (IN)；雷亞帕提 瑞維 奈杜 RAYAPATI, RAVI NAIDU (IN)；夏瑪 帕哈雷德 瑞 SHARMA, PARHALAD RAY (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 70 頁

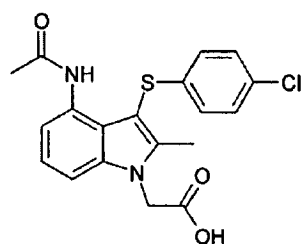
(54)名稱

藥物製程及中間物

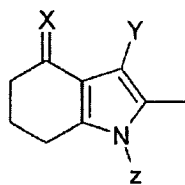
PHARMACEUTICAL PROCESS AND INTERMEDIATES

(57)摘要

本發明係關於一種式(X)化合物及其鹽，及其在用於合成醫藥化合物(I)之改良製備方法中作為中間物之用途：

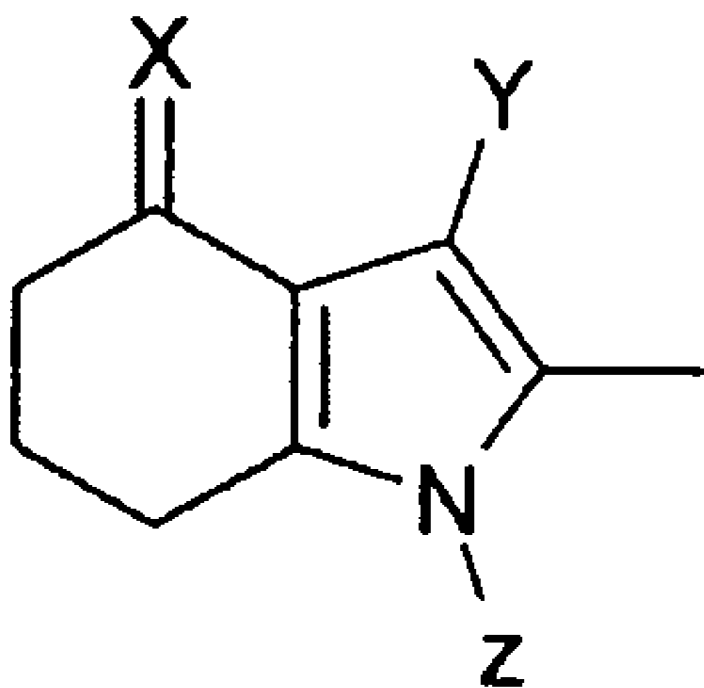


(I)



(X)

X 係=O、=N-OH 或=N-OC(O)Me；Y 係氫、PhS-或對氯苯基硫基；Z 係氫或-CH₂COOR¹，其中 R¹ 係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基。



(X)



(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 201118067 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 06 月 01 日

(21)申請案號：099122052

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 07 月 05 日

(51)Int. Cl. : **C07D209/30 (2006.01)**

(30)優先權：2009/07/06 美國 61/223,163

(71)申請人：阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：安潔 黛柏菴 AINGE, DEBRA (GB)；莫瑞菲德 艾瑞克 MERIFIELD, ERIC (GB)；湯普森 科林 THOMSON, COLIN (GB)；巴特斯 麥可 BUTTERS, MICHAEL (GB)；雷瑪克沙納 瑞維 RAMAKRISHNAN, RAVI (IN)；雷亞帕提 瑞維 奈杜 RAYAPATI, RAVI NAIDU (IN)；夏瑪 帕哈雷德 瑞 SHARMA, PARHALAD RAY (IN)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：0 共 70 頁

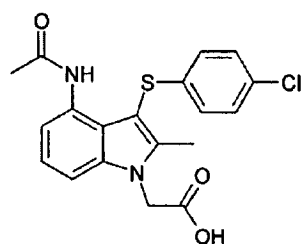
(54)名稱

藥物製程及中間物

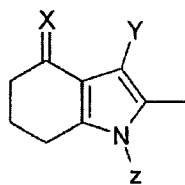
PHARMACEUTICAL PROCESS AND INTERMEDIATES

(57)摘要

本發明係關於一種式(X)化合物及其鹽，及其在用於合成醫藥化合物(I)之改良製備方法中作為中間物之用途：



(I)



(X)

X 係=O、=N-OH 或=N-OC(O)Me；Y 係氫、PhS-或對氯苯基硫基；Z 係氫或-CH₂COOR¹，其中 R¹ 係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基。

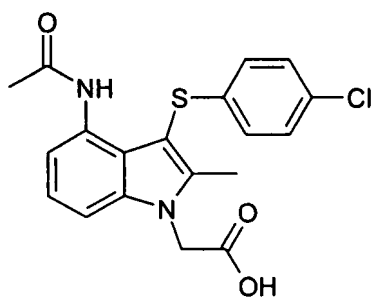
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於與大規模製備醫藥化合物相關之技術領域。

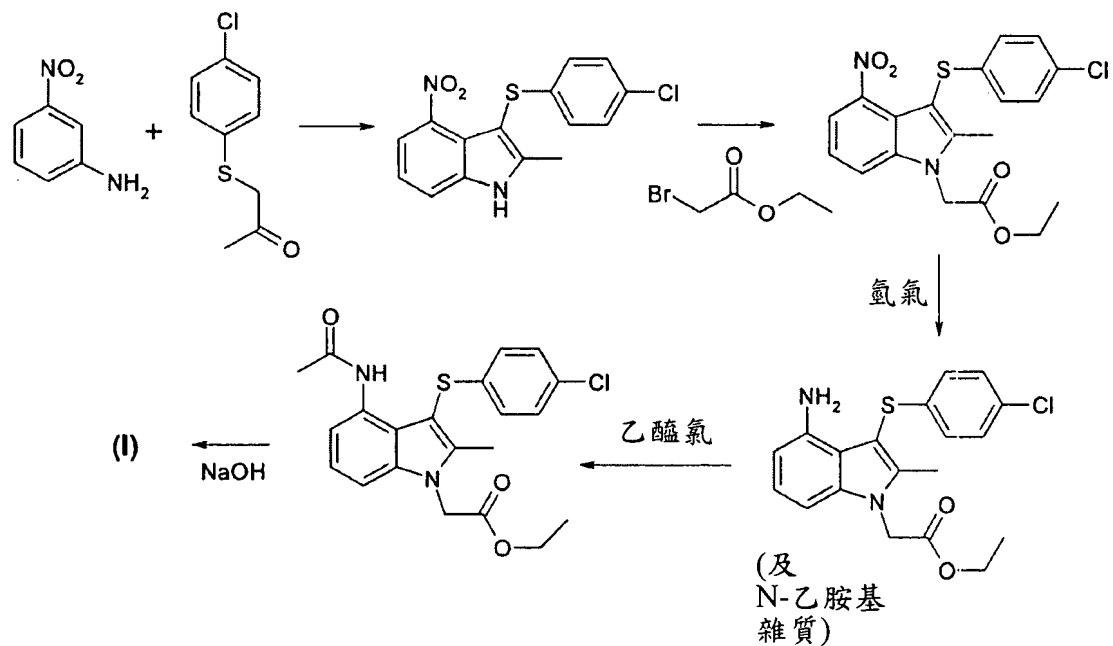
【先前技術】

國際專利申請案 PCT/SE2004/000808, (WO2004/106302) 係關於一種可用作治療呼吸障礙之醫藥化合物之經取代的吡啶、含有其等之藥物及其製備方法。更特定言之，WO2004/106302 之第 25 頁揭示作為實例 1 之 4-(乙醯胺基)-3-[(4-氯苯基)硫基]-2-甲基-1H-吡啶-1-乙酸(下文稱為式(I)化合物)。



(I)

WO2004/106302 之第 25 及 26 頁中描述的用於製備式(I)化合物之路徑係顯示於以下流程圖(I)中。



流程圖 (I)

WO2004/106302中揭示的式(I)化合物之合成法具有諸多可能的缺點。

例如，該先前技術方法包括使用極低的溫度(-78°C)。難於大規模達到該低溫，此要求專用工廠設備及大量能源。

該先前技術方法包括使用次氯酸第三丁酯，不希望其用於大規模製備方法中。

該先前技術方法包括使用二氯甲烷，其係不希望大規模使用的溶劑，因為其會影響環境。

本發明者已確定一或多種先前技術反應發生相對較快。快速放熱反應可不利於以分批模式進行大規模生產，因為其需要控制並充分移除放出的熱。

國際專利申請案PCT/GB2006/000060, (WO2006/075139)係關於一種製備用作治療劑之經取代的吲哚之新穎方法。更特定言之，WO2006/075139揭示一種製備式(I)化合物之方法，其中各方法開始於2-甲基-4-硝基吲哚。

WO2006/075139揭示的式(I)化合物之合成法具有諸多缺點。

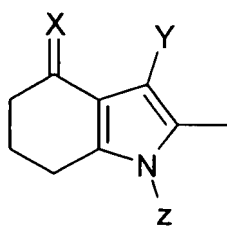
有證據顯示2-甲基-4-硝基吡啶並非用於大規模製備方法中的良好起始材料。用於合成2-甲基-4-硝基吡啶之已知方法之一顯示提供低產率之所需產物(*Tetrahedron*, 1990, 46(17), 6085; and *Tetrahedron Letters*, 1983, 24(34), 3665-8)。另一合成2-甲基-4-硝基吡啶之已知方法要求不利於大規模合成之條件，因為此涉及在有機溶劑的存在下使用空氣氣氛，其可存在控制及安全問題(*Tetrahedron Letters*, 1999, 40, 5395; and *Tetrahedron*, 2004, 60, 347)。實際上，已發現2-甲基-4-硝基吡啶自身係高能分子(在Koenen管測試中於2 mm處顯示陽性結果)，此對其大規模使用係明顯障礙。此外，已發現2-甲基-4-硝基吡啶作為起始材料係相對昂貴，其部分原因為所需的溶劑體積較大且需要多重結晶以移除副產物。因此，由2-甲基-4-硝基吡啶合成式(I)化合物之先前技術之「產品成本」可能過高。

正在開發式(I)化合物作為活性醫藥化合物。因此需要安全、成本有效、高效及環境敏感的製備式(I)化合物之合適方法。

【發明內容】

本發明提供一種一或多種上述缺點之解決方法。另外，本發明不同態樣的技術優點係在下文中描述。

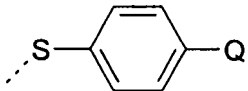
在本發明第一態樣中，提供一種式(X)化合物或其鹽：



(X)

其中：

X係=O、=N-OH或=N-OC(O)Me；

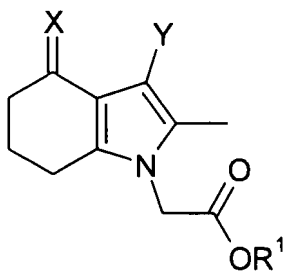
Y係氫或 ；及

Q係氫或氯；

及Z係氫或-CH₂COOR¹，其中R¹係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基。

在另一態樣中，提供一種如本文所定義之式(X)化合物。

在本發明另一態樣中，提供一種式(II)化合物或其鹽：

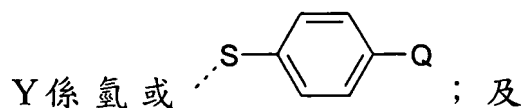


(II)

其中：

R¹係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基；

X係=O、=N-OH或=N-OC(O)Me；



Q係氫或氯。

本發明者驚訝地發現，即使式(X)化合物不包含最終存在於式(I)化合物的核心苯環，但仍可由式(X)化合物大規模有效製備式(I)醫藥化合物。

在另一態樣中，提供一種如本文所定義的式(II)化合物或其鹽作為醫藥中間物之用途。

在一實施例中，提供一種如本文所定義之式(II)化合物或其鹽作為製備式(I)化合物或其鹽之中間物之用途。

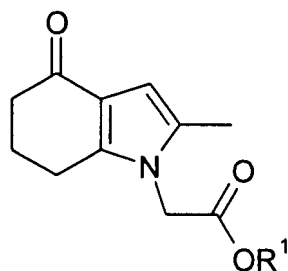
在另一態樣中，提供一種如本文所定義之式(II)化合物。

熟習此項技術者將瞭解寬廣範圍之 R^1 基團可用於實施本發明，因為 R^1 基團僅係未預期在本發明製程中起重要作用之暫時性特徵。應瞭解可使用鹼性條件移除 R^1 基團以釋放 R^1OH 及式(I)化合物，或其鹽。在某些情況下，可在酸性條件下或使用氫氣及氫化觸媒或使用其他用於裂解特定類型的酯基之已確立條件使 R^1 基團裂解。熟習此項技術者瞭解可依據 R^1 基團之性質上述條件之較佳者。

其他實施例及可變基團之定義係如下所述，且應瞭解在任何態樣或實施例中之可變基團可與上文或下文描述的任何其他可變基團或態樣或實施例組合。本發明實施例及態樣包括所有此等可變基團之組合。

在一實施例中，提供一種如式(IIa)之式(II)化合物或其

鹽：



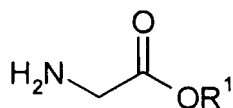
(IIa)

其中R¹係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基。

在一實施例中，提供一種如本文所定義之如式(IIa)之式(II)化合物或其鹽作為醫藥中間物之用途。

在一實施例中，提供一種如本文所定義之如式(IIa)之式(II)化合物或其鹽之用途，其係作為用於製備式(I)化合物或其鹽之中間物。

可藉由使式(III)化合物：



(III)

與2-(2-側氧基丙基)環己烷-1,3-二酮反應製備式(IIa)化合物；其中R¹係如本文所定義。

2-(2-側氧基丙基)環己烷-1,3-二酮係已知化合物，並可如下文中描述在鹼性條件下使用環己烷-1,3-二酮及氯丙酮製得。

式(III)化合物係市售或其可使用熟知的化學技術，自市

售之起始材料製得。例如，可經由置換2-鹵乙酸酯(例如，2-氯乙酸乙酯)中之鹵基引入式(III)化合物之 NH_2 -基。熟習此項技術者瞭解使用氮保護基可有利於此轉變。

可使用偶合劑(諸如EDCI)或使用其他在此技術中熟知之酯化條件將其他N-保護甘胺酸偶合至式 R^1OH 醇。

式(IIa)化合物可藉由進行以下轉變而轉化為式(I)化合物：

當 R^1 係氫時：

(i)酯化作用-併入 R^1 基團；

然後在所有情況下：

(ii)硫芳基化作用-併入硫芳基；

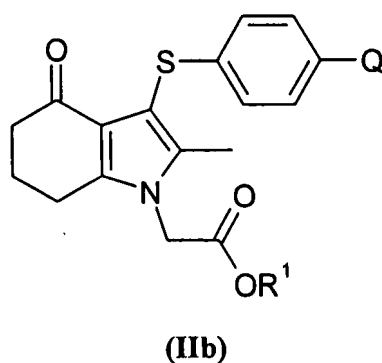
(iii)乙醯化及芳構化作用-產生核心苯環及併入乙醯基；

且隨後：

(iv)去保護作用(去酯化作用)-移除 R^1 基團；

其中步驟(ii)及(iii)可依任何順序進行。

在一實施例中，提供一種如式(IIb)之式(II)化合物或其鹽：



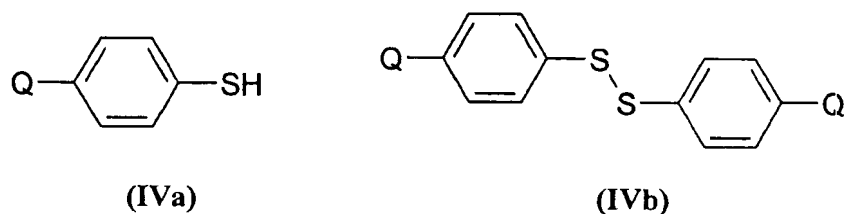
其中 R^1 係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代

的雜環基。

在一實施例中，提供一種如本文所定義之如式(IIb)之式(II)化合物或其鹽作為醫藥中間物之用途。

在一實施例中，提供一種如本文所定義之如式(IIb)之式(II)化合物或其鹽之用途，其係作為用於製備式(I)化合物或其鹽之中間物。

可藉由使本文所定義之式(IIa)化合物與式(IVa)或(IVb)化合物反應：



並使用鹵化劑以激活反應物或轉化為硫基鹵來製備式(IIb)化合物。例如可使用氯化劑。合適的氯化劑之實例包括三氯異氰尿酸(TCCA)、磺醯氯及氯。

式(IIb)化合物可藉由進行以下轉變而轉化為式(I)化合物：

當 R^1 係氫時：

(i) 酯化作用 - 併入 R^1 基團；

然後在所有情況下：

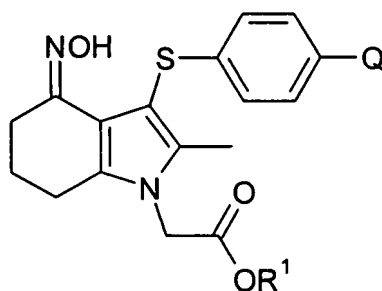
(ii) 乙醯化及芳構化作用 - 產生核心苯環及併入乙醯基；

且隨後：

(iii) 去保護作用(即去酯化作用) - 移除 R^1 基團。

在一實施例中，提供一種如式(IIc)之式(II)化合物或其

鹽：



(IIc)

其中 R^1 係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基。

在一實施例中，提供一種如本文所定義之如式 (IIc) 之式 (II) 化合物或其鹽作為醫藥中間物之用途。

在一實施例中，提供一種如本文所定義之如式 (IIc) 之式 (II) 化合物或其鹽之用途，其係作為用於製備式 (I) 化合物或其鹽之中間物。

可藉由使式 (IIb) 化合物與羥胺或其鹽（例如鹽酸羥胺）反應來製備式 (IIc) 化合物。

式 (IIc) 化合物可藉由進行以下轉變而轉化為式 (I) 化合物：

當 R^1 係氫時：

(i) 酯化作用 - 併入 R^1 基團；

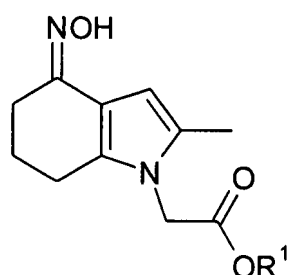
然後在所有情況下：

(ii) 乙醯化及芳構化作用 - 產生核心苯環及併入乙醯基；

且隨後：

(iv) 去保護作用 (去酯化作用) - 移除 R^1 基團。

在一實施例中，提供一種如式(II_d)之式(II)化合物或其鹽：

(II_d)

其中R¹係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基。

在一實施例中，提供一種如本文所定義之如式(II_d)之式(II)化合物或其鹽作為醫藥中間物之用途。

在一實施例中，提供一種如本文所定義之如式(II_d)之式(II)化合物或其鹽之用途，其係作為用於製備式(I)化合物或其鹽之中間物。

可藉由使式(II_a)化合物與羥胺或其鹽(例如鹽酸羥胺)反應來製備式(II_d)化合物。

式(II_d)化合物可藉由進行以下轉變而轉化為式(I)化合物：

當R¹係氫時：

(i)酯化作用-併入R¹基團；

然後在所有情況下：

(ii)硫芳基化作用-併入硫芳基；

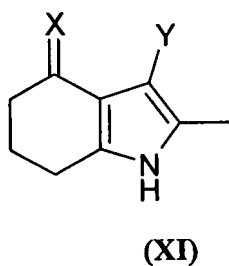
(iii)乙醯化及芳構化作用-產生核心苯環及併入乙醯基；

且隨後：

(iv)去保護(去酯化)-移除 R^1 基團；

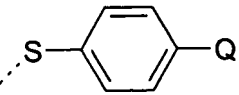
其中步驟(ii)及(iii)可依任何順序進行。

在另一態樣中，提供一種式(XI)化合物或其鹽：



其中：

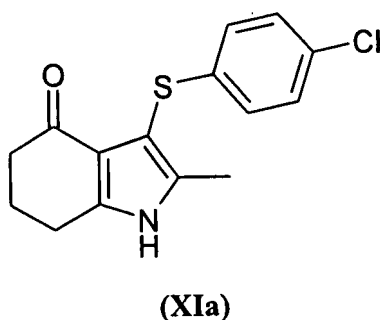
X係=O、=N-OH或=N-OC(O)Me；

Y係 ；及

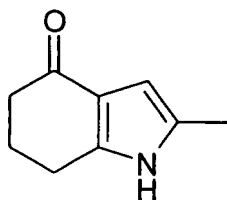
Q係氫或氯。

式(XI)化合物可藉由(例如)以下流程圖VI中描述之路徑用於製備式(I)化合物。

在一實施例中，提供一種式(XIa)化合物：

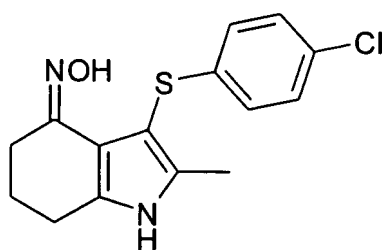


可使用與自式(IIa)及(IVa)或(IVb)化合物製備式(IIb)化合物中所述之彼等類似之方法，自式(XII)化合物製備式(XIa)化合物：



(XII)

在另一實施例中，提供一種式(XIb)化合物：



(XIb)

可使用與自(IIb)製備式(IIc)化合物中所述之彼等類似之方法，自式(XIa)化合物製備式(XIb)化合物。

在一實施例中，「烴基」係由氫原子及1至15個碳原子組成之基團，其中該烴基可係飽和、部分飽和或完全不飽和，且可包含直鏈、分支鏈或環狀元素。

在一實施例中，「雜環基」係4至12員單環或雙環系統，其中該雜環基包含1至4個各選自N、S及O之雜原子，其中該雜環基可係完全飽和、部分飽和或完全不飽和。

熟習此項技術者將瞭解某些本發明化合物可呈異構體形式存在，例如式(II)化合物。除非另外指明，否則本發明包含本文所述之化合物之所有異構體形式及其混合物。

在本說明書中，術語「烷基」包括直鏈及分支鏈烷基。

個別烷基(諸如「丙基」)之提及僅特指直鏈形式，及個別分支鏈烷基(諸如「異丙基」)之提及僅特指分支鏈形

式。此規定適用於本說明書中所述之其他基團(諸如烯基、炔基、烷氧基及烷鹽基)。

例如,「C₁₋₆烷基」包括C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷基、甲基、乙基、丙基、異丙基及第三丁基。

在本說明書中,「C₂₋₆烯基」包括C₂₋₃烯基、丁烯基、異丁烯基、1,5-己二烯-3-基。

術語「C₂₋₆炔基」之實例包括C₂₋₃炔基、丁炔基、丙炔基及乙炔基。

術語「C₁₋₆烷氧基」之實例包括C₁₋₃烷氧基、第三丁氧基、異丙氧基、丁氧基、乙氧基及甲氧基。

術語「(C₁₋₆烷基)-S(O)_a-(其中a係0至2)」之實例包括「(C₁₋₆烷基)-S-」、「(C₁₋₃烷基)-S(O)_a-(其中a係0至2)」、「(C₁₋₃烷基)-S(O)₂-」、異丙基硫基、丙磺鹽基、甲磺鹽基及乙基硫基、丁亞磺鹽基及異戊亞磺鹽基。

術語「C₁₋₆烷氧羰基」之實例包括C₁₋₃烷氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、異丙氧羰基及異戊氧羰基。

術語「C₁₋₆烷磺鹽基」之實例包括C₁₋₃烷磺鹽基、甲磺鹽基、乙磺鹽基、異丙磺鹽基及異丁磺鹽基。

術語「C₁₋₆烷鹽基」之實例包括C₁₋₃烷鹽基、甲鹽基、乙鹽基及丙鹽基。

術語「N-(C₁₋₆烷基)胺基」之實例包括N-(C₁₋₃烷基)胺基、甲胺基、異丙胺基及異己胺基。

術語「N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺基」之實例包括N,N-(C₁₋₃烷基)₂胺基、N,N-二甲胺基、N-異丙基-N-甲胺基及N-戊

基-N-乙胺基。

術語「N-(C₁₋₆烷醯基)-N-(C₁₋₆烷基)胺基」之實例包括N-(C₁₋₃烷醯基)-N-(C₁₋₆烷基)胺基、N-丙醯基-N-(C₁₋₆烷基)胺基、N-丙醯胺基、N-乙醯基-N-甲胺基及N-乙醯基-N-環丙基胺基。

「N-(C₁₋₆烷基)胺甲醯基」之實例包括N-(C₁₋₃烷基)胺甲醯基、N-異戊胺基羰基、N-甲胺基羰基及N-乙胺基羰基。

「N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺甲醯基」之實例包括N,N-(C₁₋₃烷基)₂胺甲醯基、N-異戊基-N-乙胺基羰基、N,N-二甲胺基羰基及N-甲基-N-乙胺基羰基。

「N-(C₁₋₆烷基)胺磺醯基」之實例包括N-(C₁₋₃烷基)胺磺醯基、N-異戊基胺磺醯基、N-甲基胺磺醯基及N-乙基胺磺醯基。

「N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺磺醯基」之實例包括N,N-(C₁₋₃烷基)₂胺磺醯基、N-異戊基-N-乙基胺磺醯基、N,N-二甲基胺磺醯基及N-甲基-N-乙基胺磺醯基。

由其中R¹係鹼之本發明化合物形成之鹽可係鹼金屬鹽(例如鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣或鎂鹽)、銨鹽或與有機鹼形成之鹽(例如與甲胺、二甲胺、三甲胺、吡啶、嗎啉或三乙醇胺形成之鹽)。

其中R¹包含鹼性基之本發明化合物之鹽係(例如)與(例如)無機或有機酸(例如，鹽酸、氫溴酸、硫酸、磷酸、三氟乙酸、檸檬酸或馬來酸)形成之酸加成鹽。

其中R¹包含酸性基之本發明化合物之鹽係(例如)鹼金屬

鹽(例如，鈉或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如，鈣或鎂鹽)、銨鹽或與有機鹼形成之鹽(例如，與甲胺、二甲胺、三甲胺、哌啶、嗎啉或三乙醇胺形成之鹽)。

在一實施例中， R^1 係氫或視需要經取代的烴基。

在一實施例中，「烴基」及「雜環基」上之視需要選用的取代基係選自鹵基、硝基、氰基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酯基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺基、 $N,N-(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺基、 $N-(C_{1-6}\text{烷酯基})$ 胺基、 C_{1-6} 烷氧羰基、 $N-(C_{1-6}\text{烷酯基})-N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺基、胺甲酯基、胺磺酯基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺甲酯基、 $N,N-(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺甲酯基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺磺酯基、 $N,N-(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺磺酯基及 $(C_{1-6}\text{烷基})-S(O)_a$ -(其中 a 係0至2)。

在另一實施例中， R^1 係氫或未經取代的烴基。

在另一實施例中， R^1 係氫。

在另一實施例中， R^1 係視需要經取代的烴基。

在另一實施例中， R^1 係未經取代的烴基。

在另一實施例中， R^1 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代的苯基及視需要經取代的苄基；

在另一實施例中， R^1 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苄基；其中苯基及苄基係視需要經一或多個以下基團取代：鹵基、硝基、氰基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酯基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺基、 $N,N-(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺基、 $N-(C_{1-6}\text{烷酯基})$ 胺基、 $N-(C_{1-6}\text{烷$

醯基)-N-(C₁₋₆烷基)胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、N-(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺甲醯基、N-(C₁₋₆烷基)胺磺醯基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺磺醯基或(C₁₋₆烷基)-S(O)_a-(其中a係0至2)。

在另一實施例中，R¹係選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基及苄基；其中該苯基及苄基係視需要經一或多個以下基團取代：鹵基、硝基、氰基、羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷醯基、N-(C₁₋₆烷基)胺基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺基、N-(C₁₋₆烷醯基)胺基、N-(C₁₋₆烷醯基)-N-(C₁₋₆烷基)胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、N-(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺甲醯基、N-(C₁₋₆烷基)胺磺醯基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺磺醯基或(C₁₋₆烷基)-S(O)_a-(其中a係0至2)。

在另一實施例中，R¹係選自氫、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基及苄基。

在另一實施例中，R¹係選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基及苄基。

在另一實施例中，R¹係選自氫及C₁₋₆烷基。

在另一實施例中，R¹係選自氫及乙基。

在另一實施例中，R¹係C₁₋₆烷基。

在另一實施例中，R¹係乙基。

在另一實施例中，Q係氯。

在另一實施例中，X係=O或=N-OH。

在另一實施例中，X係=N-OC(O)Me。

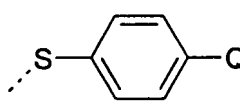
在另一實施例中，X係=O。

在另一實施例中，X係=N-OH。

因此，在一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽，其中：

R^1 係選自氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苄基；其中該苯基及苄基係視需要經一或多個以下基團取代：鹵基、硝基、氰基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺基、N-(C_{1-6} 烷醯基)胺基、N-(C_{1-6} 烷醯基)-N-(C_{1-6} 烷基)胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺甲醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺醯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺磺醯基或(C_{1-6} 烷基)-S(O)_a-(其中a係0至2)；

X係=O或=N-OH；

Y係氫或 ；及

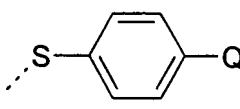
Q係氫或氯。

在另一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苄基；其中該苯基及苄基係視需要經一或多個以下基團取代：鹵基、硝基、氰基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺基、N-(C_{1-6} 烷醯基)胺基、N-(C_{1-6} 烷醯基)-N-(C_{1-6} 烷基)胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲醯基、N,N-

(C₁₋₆烷基)₂胺甲醯基、N-(C₁₋₆烷基)胺磺醯基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺磺醯基或(C₁₋₆烷基)-S(O)_a-(其中a係0至2)；

X係=O或=N-OH；

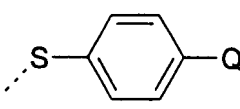
Y係氫或 ；及

Q係氫或氯。

在另一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽作為醫藥中間物之用途，其中：

R¹係選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基及苄基；其中該苯基及苄基係視需要經一或多個以下基團取代：鹵基、硝基、氰基、羥基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷醯基、N-(C₁₋₆烷基)胺基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺基、N-(C₁₋₆烷醯基)胺基、N-(C₁₋₆烷醯基)-N-(C₁₋₆烷基)胺基、胺甲醯基、胺磺醯基、N-(C₁₋₆烷基)胺甲醯基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺甲醯基、N-(C₁₋₆烷基)胺磺醯基、N,N-(C₁₋₆烷基)₂胺磺醯基或(C₁₋₆烷基)-S(O)_a-(其中a係0至2)；

X係=O或=N-OH；

Y係氫或 ；及

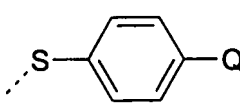
Q係氫或氯。

在另一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽之用途，其係作為用於製備式(I)化合物或其鹽之中間物，其中：

R¹係選自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆環烷基、苯基及苄基；其中該苯基及苄基係視需要經一或多個以下

基團取代：鹵基、硝基、氰基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酯基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺基、 $N,N-(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺基、 $N-(C_{1-6}\text{烷酯基})$ 胺基、 $N-(C_{1-6}\text{烷酯基})-N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺基、胺甲酯基、胺磺酯基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺甲酯基、 $N,N-(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺甲酯基、 $N-(C_{1-6}\text{烷基})$ 胺磺酯基、 $N,N-(C_{1-6}\text{烷基})_2$ 胺磺酯基或 $(C_{1-6}\text{烷基})-S(O)_a$ -(其中 a 係0至2)；

X 係 $=O$ 或 $=N-OH$ ；

Y 係氫或 ；及

Q 係氫或氯。

在另一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苄基；

X 係 $=O$ 或 $=N-OH$ ；

Y 係氫或4-氯苯基硫基。

在另一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽作為醫藥中間物之用途，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苄基；

X 係 $=O$ 或 $=N-OH$ ；

Y 係氫或4-氯苯基硫基。

在另一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽之用途，其係作為用於製備式(I)化合物或其鹽之中

間物，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苄基；

X係=O或=N-OH；

Y係氫或4-氯苯基硫基。

在另一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基；

X係=O或=N-OH；

Y係氫或4-氯苯基硫基。

在另一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽作為醫藥中間物之用途，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基；

X係=O或=N-OH；

Y係氫或4-氯苯基硫基。

在另一實施例中，提供一種如上文所述之式(II)化合物或其鹽之用途，其係作為用於製備式(I)化合物或其鹽之中間物，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基；

X係=O或=N-OH；

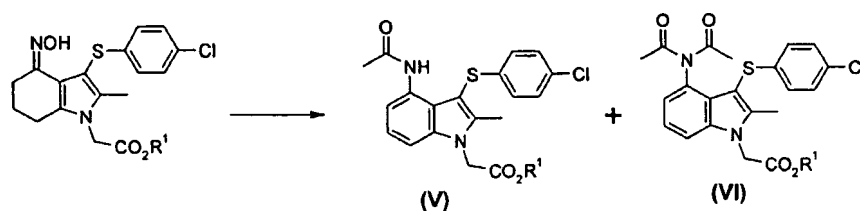
Y係氫或4-氯苯基硫基。

本發明另一態樣提供一種製備式(I)醫藥化合物、或其鹽或酯之方法，其包括使上文所述之式(IIc)化合物與乙醯化劑反應；其中 R^1 基團係如上文所定義且其中Q係氯；且此

後視需要與酸或鹼反應。

與酸或鹼之反應使酯基(當 R^1 不係氫時)水解，以提供式(I)化合物或其鹽。

中間產物混合物可主要包含所需的式(V)醯胺或其可包含如流程圖(II)中所示之式(V)醯胺與式(VI)醯亞胺之混合物：



流程圖(II)

可藉由在有機共溶劑(例如乙醇)之存在下，利用酸的水溶液處理醯胺(V)及醯亞胺(VI)之混合物，而將其轉化為主要醯胺(V)。另外，該混合物可接受去酯化(水解)條件，醯亞胺基在此條件下轉化為醯胺，且所單離的產物係式(I)化合物或其鹽。在去酯化之前，醯胺(V)可視需要自溶劑(諸如乙醇)中再結晶，以增加純度。

在一實施例中，提供一種製程，其包括使上文所述之如式(IIc)之式(II)化合物與乙醯化劑反應；其中 R^1 基團係如技術方案1至8中所定義，且其中Q係氯。

因此在一實施例中，提供一種製備式(I)醫藥化合物或其鹽之方法，其包括使如上文所述之式(IIc)化合物與乙醯化劑反應；其中 R^1 基團係如上文所定義且其中Q係氯；且此後去酯化，以提供式(I)化合物或其鹽。

去酯化方法可包括在觸媒的存在下，與鹼或酸或氫反應。

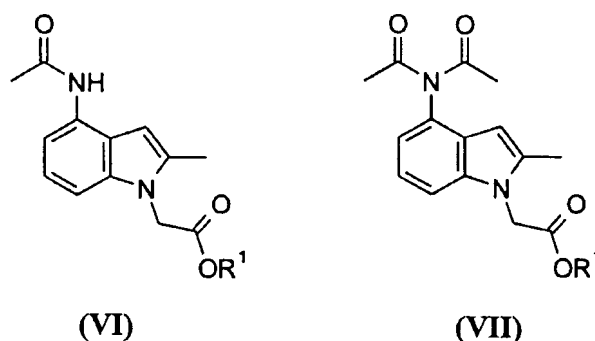
在一實施例中，去酯化方法可包括與鹼反應。

已驚訝地發現，某些反應條件有利地防止形成醯亞胺。例如，藉由減少乙酸酐之用量至4莫耳當量及在85°C下使用碘化鈉，以使反應時間維持在約4.5小時。

合適的鹼實例係無機鹼(例如金屬氫氧化物，例如，LiOH、NaOH或KOH)。

如上文所述，已發現式(IIId)化合物可驚人地用作製備醫藥化合物(I)或其鹽之中間物。在本發明之另一態樣中，提供一種製程，其包括使如上文所述之式(IIId)化合物與乙醯化劑反應，其中R¹係如本文所定義。

此反應之產物係醯胺(VI)及醯亞胺(VII)：



此等產物可作為混合物用於下一階段且之後在合成中所使用的水解條件導致醯亞胺轉化為所需的醯胺，以形成式(I)化合物或其鹽。

包括式(IIc)及(IIId)化合物之乙醯化製程可在溶劑(諸如芳族烴溶劑(例如甲苯、二甲苯或三甲苯)或酮溶劑(例如甲

基異丁基酮(MIBK)、甲基乙基酮(MEK)、羧酸溶劑(例如乙酸)或醚溶劑(例如2-甲基四氫呋喃))中進行。

包括式(IIc)及(IId)化合物之乙醯化製程最佳係在高溫(例如最高達約140°C)下操作。

本發明之另一態樣提供一種改良的製程，其中式(IIc)或(IId)化合物與乙醯化劑之反應係在碘化鹽的存在下進行。

已驚訝地發現，在反應中存在碘化鹽可降低反應有效進行所需要的溫度。碘化鹽之實例係金屬碘化物(例如KI、NaI、LiI)及碘化銨鹽(例如(C₁₋₆烷基)₄NI，例如碘化四-N-丁基銨)。此等製程所需的反應溫度可藉由在反應混合物中包含碘化鹽而自通常高很多的溫度降至80至100°C。碘化鹽之亞化學計量足以提供有利作用。

已發明其他允許在不存在碘化鹽的情況下於有利降低的溫度下進行有效反應之條件。令人驚訝地，在反應中使用羧酸作為共溶劑可在有利降低的溫度下產生有效反應。

因此，本發明之另一態樣提供一種改良的製程，其中式(IIc)或(IId)化合物與乙醯化劑之反應係在羧酸共溶劑之存在下進行。

合適的羧酸共溶劑可係含有1至7個碳原子之羧酸(例如乙酸)。

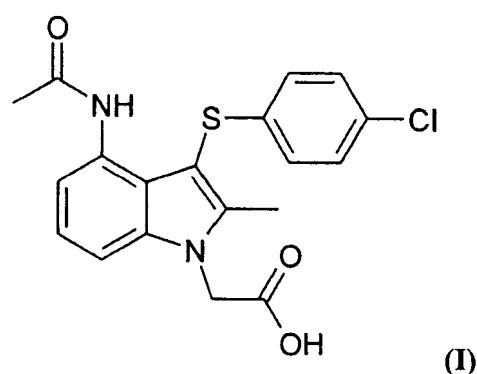
例如，使用二甲苯或三甲苯與乙酸之50:50混合物允許該反應在不含碘化物觸媒的情況下於105至110°C之溫度下進行，而在相同的溶劑混合物中及5莫耳%碘化鈉或碘化四丁基銨的存在下，該反應係在95至100°C之較低溫度下

進行。

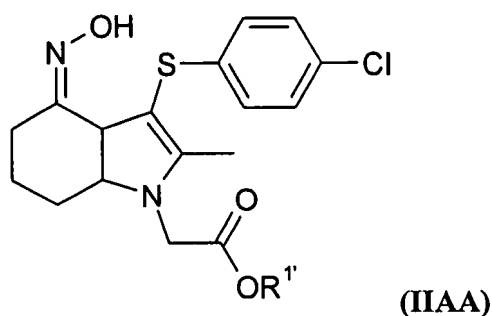
本發明之另一態樣提供一種改良的製程，其中包括化合物(IIc)或(IId)之乙醯化製程係在路易士酸(Lewis acid)的存在下進行。路易士酸之一實例係 FeCl_3 。已驚訝地發現路易士酸的存在允許該乙醯化反應在遠低於原本所需之溫度下有效進行。 FeCl_3 的存在允許該反應在低至 70°C 之溫度下進行。

乙醯化劑係熟習此項技術者所熟知。可用於包含式(IIc)及(IId)化合物之乙醯化製程之乙醯化劑包括乙酸酐、乙醯鹵(諸如乙醯氯)及硫酯(諸如硫代乙酸苯酯)。發現硫代乙酸苯酯在相當條件下比單獨使用乙酸酐產生更佳的轉化率。或者，該製程可使用其他醯化劑，例如苯甲酸酐或特戊酸酐。然後將需要水解此等反應產物中之醯胺基，並使用乙醯化劑使生成的胺乙醯化。

在本發明之另一實施例中，提供一種製備式(I)化合物之方法：



其包括使式(IIAA)化合物與醯化劑反應：



其中 R^{1'} 係氫或 C₁₋₆ 烷基；然後進行去酯化。

在一實施例中，R^{1'} 係氫或乙基。

在一實施例中，該醯化劑係 Ac₂O。

在一實施例中，該方法係在二甲苯及碘化鈉的存在下進行。

在本發明之另一實施例中，提供一種根據如技術方案 11 至 20 中任一項所定義之方法製備的式(I)化合物。

【實施方式】

藉由以下實例闡述本發明之各個態樣。三種路徑係闡述於以下流程圖(III)、(IV)、(V)及(VI)中。

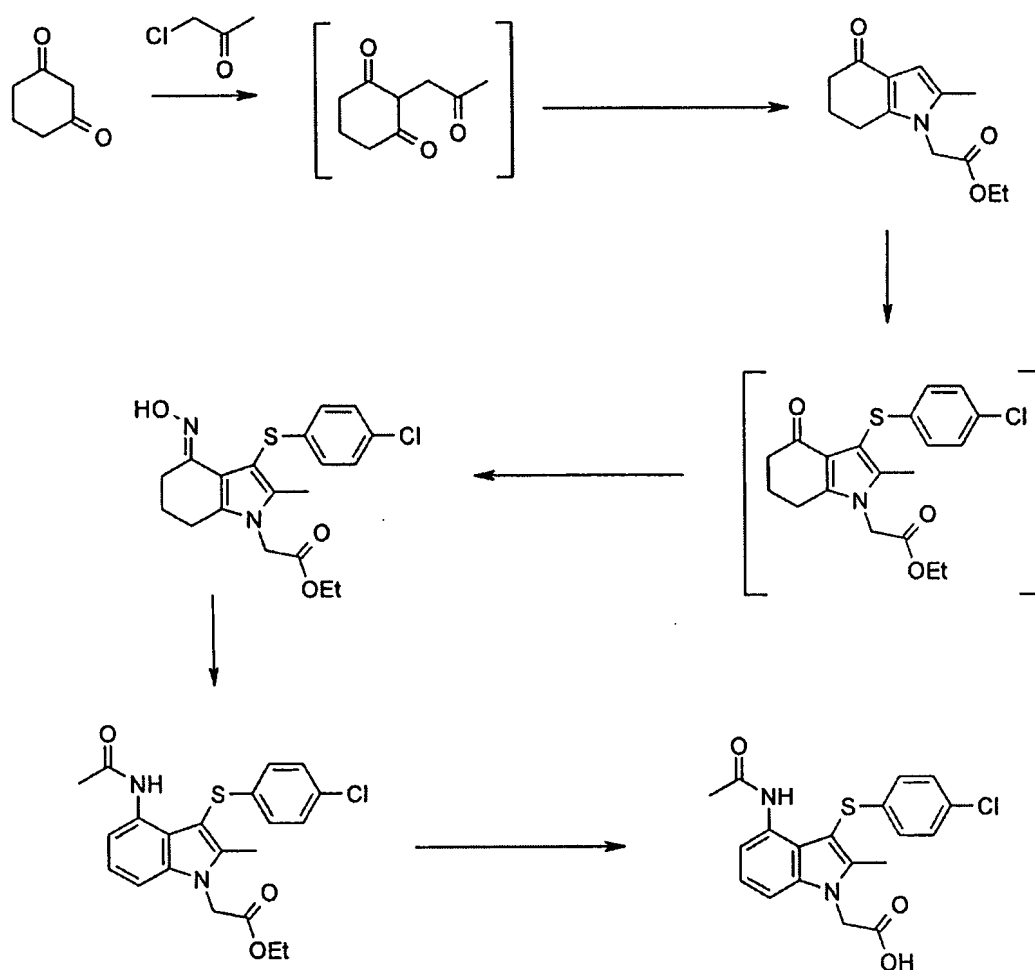
縮寫及一般步驟：

所使用的分析技術包括氣相層析法(GC)、高效液相層析法(HPLC)、液相層析-質譜法(LC-MS)及超高效液相層析-質譜法(UHPLC-MS)。質譜數據(*m/z*)係與所觀察到的峰歸屬一起提供。除非另外指定，否則核磁共振(NMR)數據係在 d₆-二甲基亞砜中，於 300 MHz、400 MHz 或 500 MHz 處獲得。使用標準縮寫(s=單峰，d=雙峰，m=多重峰，dd=雙重雙峰，t=三重峰，q=四重峰，br=寬峰)。所使用的溶劑包括乙醇(EtOH)、甲醇(MeOH)、四氫呋(THF)、乙酸乙

酯 (EtOAc)、甲基異丁基酮 (MIBK)、甲基第三丁基醚 (MTBE) 及乙酸 (AcOH)。通常，反應係在氮氣氛圍下進行。除非另外規定，否則步驟係在環境溫度(室溫，r.t.)下攪拌若干小時(h)或分鐘(min)而進行。莫耳當量表示反應物相對於指定反應物之莫耳當量。Rel vol(相對體積)表示溶劑相對於指定反應物單位質量之含量，例如 L/kg。Rel wt(相對重量)表示物質相對於指定反應物單位重量之重量，例如 kg/kg。藉由 HPLC、GC 及 NMR 進行之分析係參照已知完全特徵之參考標準物，並使用相關技術中熟知之標準步驟進行。TCCA=三氯異氰尿酸。可在 DB-1 管柱 (30 mm×0.25 mm id, 0.25 μm) 上使用氮氣作為載氣，並使用合適的溫度梯度及火焰離子化檢測來進行 GC 分析。可在 Waters Symmetry C18 管柱 (150 mm×3.0 mm, 3.5 μm) 或 Zorbax SB-C8 管柱 (150 mm×3.0 mm, 3.5 μm) 或 Hichrom Ace Phenyl 管柱 (50 mm×3.0 mm, 3 μm) (利用經 TFA 緩衝的適當乙腈水溶液梯度洗脫) 上，利用 UV 檢測 (230 或 250 nm) 進行 HPLC 分析。可在 BEH C18 管柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) 或 BEH Phenyl 管柱 (100 mm×2.1 mm, 1.7 μm) (分別利用經 TFA 或乙酸銨緩衝的適當乙腈水溶液梯度洗脫) 上，利用 UV 檢測 (250 nm) 進行 UHPLC。可利用 +ve 或 -ve 電噴霧離子化作用，於 3.5 kV 之毛細管電壓及自 10 V 增加至 60 V 之錐孔電壓下進行 UHPLC-MS。可在利用經 TFA 緩衝之適當乙腈水溶液梯度洗脫之 Hichrom Ace Phenyl 管柱 (50 mm×3.0 mm, 3 μm) 上，使用組合的 APCI/+ve 電噴霧離子

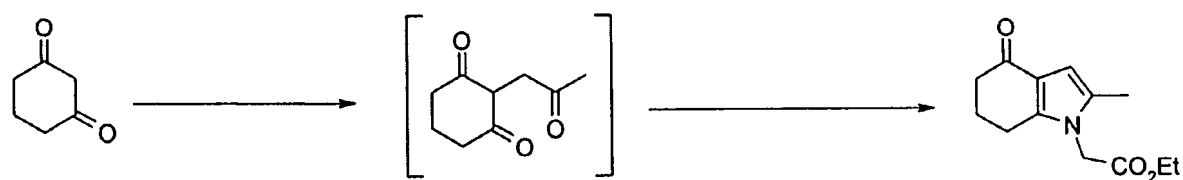
化進行LC-MS(UV檢測(230 nm))。

路徑 1



流程圖 (III)

(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯



以 30 分鐘時間將 KOH(2.54 kg，針對分析修正為 2.26 kg，40.2 莫耳)之水(4.0 L)溶液添加至環己烷-1,3-二酮(4.53 kg，針對分析修正為 4.51 kg，40.2 莫耳)含於

EtOH(16.2 L)中之溶液中，同時維持溫度低於30℃。在室溫下攪拌15分鐘後，將新蒸餾的氯丙酮(4.39 kg，針對分析修正為3.83 kg，41.4莫耳)緩慢加至混合物中，維持溫度為25至28℃。在室溫下攪拌所所得之漿液19小時。然後過濾移除無機副產物並在過濾器上利用EtOH(4.5 L)清洗。合併濾液以提供含於EtOH中之2-(2-側氧基丙基)環己烷-1,3-二酮之溶液。GC分析：26.5% w/w；藉由GC測得之純度：82.3面積%。將此溶液傳送至反應器中並在室溫下攪拌添加甘胺酸乙酯鹽酸鹽(6.41 kg，針對分析修正為6.17 kg，44.2莫耳)，隨後添加三水合乙酸鈉(6.04 kg，針對分析修正為6.02 kg，44.3莫耳)。利用乙醇(28.9 L)稀釋該混合物，然後在回流下加熱2小時。在真空中(-0.850至-0.900 bar)於30℃下移除EtOH直至收集40 L蒸餾液。在將殘留物冷卻至0℃後，加入水(15 L)，同時維持溫度為0至5℃。在此溫度下另外攪拌1小時後，藉由過濾收集分離出的固體，且然後在真空中於35℃下利用氮氣流乾燥，以獲得標題化合物之固體；6.7 kg；¹H NMR分析：86.6% w/w；針對分析修正之重量：5.80 kg(61%，歷經2個步驟)；藉由GC測得之純度：96.0面積%；*m/z*：235 (MH⁺)；¹H NMR：(CDCl₃) 1.27-1.32 (3H, t), 2.10-2.17 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.42-2.46 (2H, t), 2.65-2.69 (2H, t), 4.21-4.28 (2H, m), 4.51 (2H, s)及6.27 (1H, s)。

用於合成(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯之替代程序

替代程序 1

在室溫下，將氫氧化鉀(23.58 g，針對分析修正為20.0 g，357 mmol)之水(36 mL)溶液攪拌添加至1,3-環己二酮(39.97 g，356 mmol)含於乙醇(144 mL)中之溶液中(添加時放熱)。在20℃下攪拌15分鐘後，一次性添加再蒸餾的氯丙酮(37.62 g，針對分析修正為33.9 g，366 mmol)並在20℃下攪拌該反應混合物20小時。藉由過濾移除無機副產物，利用乙醇(40 mL)清洗濾餅並合併濾液，以提供含於乙醇水溶液中之2-(2-側氧基-丙基)環己烷-1,3-二酮之溶液。將甘胺酸乙酯鹽酸鹽(54.73 g，392 mmol)及無水乙酸鈉(32.19 g，392 mmol)添加至此溶液中。歷時1小時將該反應混合物加熱至回流(75℃之內部溫度)，然後冷卻至20℃並攪拌19小時。將該混合物加熱至回流(內部溫度75℃)並添加水(116 mL)，然後歷時30分鐘冷卻至20℃。添加少量的(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯作為晶種(10 mg)，且在數分鐘後，觀察到產物結晶。攪拌漿液30分鐘，然後冷卻至5℃並攪拌18小時。藉由過濾收集固體，依序利用水(2×80 mL)及第三丁基甲基醚(2×80 mL)清洗，然後在真空中於40℃下乾燥20小時，以提供呈淺黃色結晶固體之(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯，41.77 g(49.8%產率)。MP 105.1至105.4℃。¹H-NMR分析為99.3% w/w。藉由GC測得之純度為100面積%。

替代程序 2

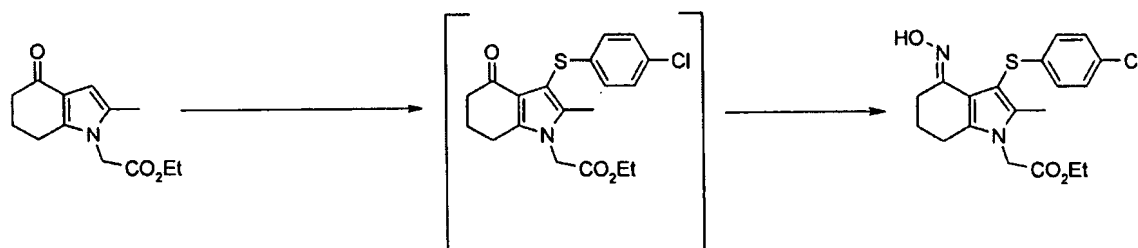
在反應容器1中，藉由攪拌將氫氧化鉀(11.78 g，針對分析修正為10.0 g，178 mmol)溶於水(72 mL)中(高度放熱)，然後將溶液冷卻至20℃。添加1,3-環己二酮(20.0 g，178 mmol)(添加時放熱)並在20℃下攪拌所得的深紅色溶液5分鐘。一次性添加再蒸餾的氯丙酮(18.9 g，針對分析修正為17.0 g，184 mmol)，利用乙醇(18 mL)沖洗並在20℃下攪拌該反應混合物過夜。將所形成的2-(2-側氧基丙基)環己烷-1,3-二酮之溶液(體積124 mL)分為4等份。將甘胺酸乙酯鹽酸鹽(6.85 g，49.0 mmol)、無水乙酸鈉(4.02 g，49.0 mmol)、水(26.5 mL)及乙醇(5.0 mL)添加至反應容器2中並開始攪拌。然後將一份以上製備的2-(2-側氧基丙基)環己烷-1,3-二酮溶液(31 mL)攪拌添加至反應容器2之內容物中並將所得之混合物加熱至75℃，在此溫度下維持2小時，然後歷時55分鐘冷卻至20℃。在20℃下攪拌過夜後，藉由過濾收集固體，利用水(10 mL)、第三丁基甲基醚(2×10 mL)清洗後，然後在真空中於40℃下乾燥20小時，以提供呈灰棕色固體之(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯，5.88 g(56.0%產率)。MP 101.2至103.5℃。¹H-NMR分析為95.3% w/w。藉由GC測得之純度為99.25面積%。

替代程序3

以約1小時時間將氫氧化鉀(1.0莫耳當量)之水(0.9相對體積)溶液攪拌添加至1,3-環己二酮(1.0莫耳當量，限量反應物)含於水(1.1相對體積)中之懸浮液中，並維持溫度低於

30℃。在15分鐘後，歷時約4小時添加氯丙酮(1.03莫耳當量)，然後在20℃下攪拌該反應混合物過夜。依序添加甘胺酸乙酯鹽酸鹽(1.1莫耳當量)及乙酸乙酯(2相對體積)，及乙酸鈉(1.1莫耳當量)及水(2相對體積)。在60℃下加熱該反應混合物2小時，然後冷卻至50℃，其中分離出水相並將其棄置。將MTBE(4相對體積)添加至有機相中，使溶液升溫至50℃，然後歷時20分鐘冷卻至35℃。添加(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(0.0001莫耳當量)之晶種並歷時60分鐘將該混合物冷卻至5℃並老化過夜。藉由過濾收集固體產物，依序利用水(2相對體積)及MTBE(2×2相對體積)清洗，且然後在40℃及真空下乾燥，以提供標題化合物。產率62%；純度98% w/w。

[3-(4-氯-苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯



將TCCA(1.16 kg, 5.01莫耳)添加至雙-(4-氯-苯基)二硫醚(4.83 kg, 針對分析修正為4.80 kg, 16.7莫耳)含於EtOAc(56 L)中之溶液中。冷卻該混合物至0℃並維持在此溫度下45分鐘。然後分三批添加(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(6.48 kg, 針對分析修正為

5.61 kg, 23.9莫耳)(輕微放熱)。攪拌30分鐘後，提取樣品以用於HPLC分析，然後添加NaHCO₃(1.12 kg, 13.3莫耳)之水(22.5 L)溶液。以30分鐘時間使該混合物升溫至室溫且在另外攪拌15分鐘後，過濾移除固體副產物並利用EtOAc(6.5 L)清洗。合併濾液並允許相分離。分離水層並利用EtOAc(11.2 L)萃取。合併有機層並進行分析，其顯示HPLC分析為9.2% w/w及藉由HPLC測得之純度為77.7面積%。然後在真空中濃縮有機溶液直至殘留體積為~10至12 L(蒸餾液體積為~60 L)。將EtOH(38.9 L)添加至該殘留物中並繼續蒸餾直至收集~35 L之蒸餾液，以獲得含於EtOH中之中間物[3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之溶液。依序將額外的EtOH(6.5 L)、鹽酸羥胺(2.15 kg, 30.9莫耳)及無水乙酸鈉(2.60 kg, 針對分析修正為2.55 kg, 31.1莫耳)添加至此溶液中，並在回流下加熱該混合物4小時。在歷時1小時冷卻至室溫後，藉由過濾收集固體產物。利用50% v/v之乙醇：水(13 L)清洗反應器，並將清洗液轉移至過濾器中。在過濾器上短暫乾燥後，接著將濕產物轉移至反應器中並添加水(42 L)。加熱該混合物至50℃並攪拌30分鐘，然後冷卻至室溫。藉由過濾收集固體產物，然後將其以濕產物形式回加至反應器中並在室溫下於乙醇(19.4 L)中調漿30分鐘。藉由過濾收集固體，依序利用乙醇(9.7 L)及新製乙醇(6.5 L)清洗，然後在真空中於40℃下乾燥，以獲得標題化合物之固體；7.00 kg；¹H NMR分析87.5% w/w；針對分

析修正為 6.1 kg(65%，歷經 2 個步驟)；藉由 HPLC 測得之純度：88.4 面積%； m/z ：393 (MH^+)； 1H NMR：1.20-1.25 (3H, t), 1.79-1.86 (2H, m), 2.14 (3H, s), 2.50-2.51 (2H, t), 2.54-2.59 (2H, t), 4.15-4.22 (2H, m), 4.83 (2H, s), 6.92-6.95 (2H, d), 7.21-7.24 (2H, d) 及 10.22 (1H, s)。中間物 [3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之單離樣品之數據： 1H NMR：($CDCl_3$) 1.33-1.37 (3H, t), 2.14-2.23 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.45-2.49 (2H, t), 2.74-2.78 (2H, t), 4.27-4.35 (2H, m), 4.64 (2H, s), 7.03-7.08 (2H, d) 及 7.13-7.17 (2H, d)。

合成中間物 [3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之替代程序

在反應容器 1 中，將雙-(4-氯苯基)二硫醚 (7.39 g, 25.7 mmol) 溶於 EtOAc (86.5 mL) 中，同時攪拌冷卻該混合物至 $5^\circ C$ ，以產生淺黃色溶液。然後一次性添加磺醯氯 (2.1 mL, 25.7 莫耳)，15 分鐘後獲得橙色溶液。在第二反應容器中，伴隨攪拌使 2-(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯 (8.65 g, 36.8 mmol) 在 EtOAc (34.6 mL) 中形成漿液，同時冷卻該混合物至 $5^\circ C$ 。以 10 分鐘時間將以上製備的反應容器 1 中之預冷卻溶液以 4 等份添加至該第二容器中，並將溫度維持在 5 至 $10^\circ C$ 之間，此形成含有少量不溶性物質之深褐色溶液。然後伴隨攪拌，歷時 90 分鐘使該混合物升溫至室溫。添加碳酸氫鈉 (1.73 g, 20.6 mmol) 之水 (34.6 mL) 溶液並攪拌所得之雙相混合物 15 分鐘。允許

該等層分離並棄置水相。在硫酸鎂上乾燥上層有機相，隨後過濾移除該硫酸鎂，以提供2-(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯含於乙酸乙酯中之溶液，其重量為132.6 g。HPLC分析為8.4% w/w，因此11.1 g 2-(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯顯示(80%)的產率。

合成[3-(4-氯苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之替代程序

替代程序1

在容器1中，藉由攪拌將雙-(4-氯苯)二硫醚(0.53莫耳當量)懸浮於乙酸乙酯(3.5相對體積)中，並冷卻該混合物至0°C。一次性添加磺醯氯(0.53莫耳當量)，利用乙酸乙酯(0.5相對體積)清洗殘留物並在0°C下攪拌該混合物約1小時。將(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(1.0莫耳當量，限量反應物)及乙酸乙酯(5相對體積)添加至容器2中並在20°C下攪拌該混合物。以約30分鐘時間將容器1之內容物添加至容器2之混合物中，利用乙酸乙酯(0.5相對體積)清洗殘留物。緩慢添加碳酸鈉水溶液(1 M，1.45莫耳當量)(逸出氣體)，攪拌該混合物，然後允許該等層分離，並棄置下層水相。將氯化鈉(1.45莫耳當量)之水(5相對體積)溶液添加至有機相中，攪拌該混合物，然後允許該等層分離，並棄置下層水相。在大氣壓下，藉由蒸餾將有機層濃縮至約4相對體積。在20°C下依序將鹽酸羥胺(1.0莫耳當量)、三丁胺(1.0莫耳當量)及乙醇(2相對體

積)添加至該濃縮液中，並在60℃下加熱所得之混合物4小時。冷卻該混合物至20℃，藉由過濾收集固體，利用乙酸乙酯(2×2相對體積)清洗，然後在真空中於40℃下乾燥以獲得標題化合物，其產率為87.3%；純度為99% w/w。

替代程序2

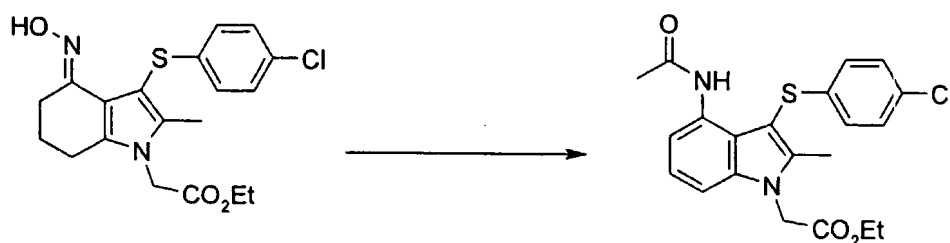
在容器1中，藉由將雙-(4-氯苯)二硫醚(0.53莫耳當量)懸浮於乙酸乙酯(4相對體積)中，並冷卻該混合物至5℃。一次性添加磺醯氯(0.53莫耳當量)並在5℃下攪拌該混合物約1小時。將(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(1.0當量，限量反應物)及乙酸乙酯(5相對體積)添加至容器2中並在20℃下攪拌該混合物。以約30分鐘時間將容器1之內容物添加至容器2之混合物中，並利用乙酸乙酯(0.5相對體積)清洗殘留物。添加三乙胺(1.0莫耳當量)並攪拌該混合物過夜。藉由過濾移除固體副產物，利用乙酸乙酯(1相對體積)清洗濾餅並在真空中蒸發合併的濾液。將殘留物溶於乙酸乙酯(4相對體積)及乙醇(2相對體積)之混合物中，然後添加鹽酸羥胺(1.0莫耳當量)及三丁胺(1.0莫耳當量)。在60℃下加熱該混合物4小時，然後冷卻至20℃。藉由過濾收集產物，利用乙酸乙酯(2×2相對體積)清洗，然後在真空中於40℃下乾燥以獲得標題化合物，其產率為83%；藉由HPLC測得之純度為95.95面積%。

替代程序3

在容器1中，將雙-(4-氯苯)二硫醚(0.53莫耳當量)懸浮於乙酸乙酯(4相對體積)中並冷卻至5℃。在5℃下利用氯處理

該混合物15分鐘，然後利用氮氣清洗並在真空下除氣。將(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(1.0當量，限量反應物)及乙酸乙酯(4.5相對體積)添加至容器2中並在20℃下攪拌該混合物。以約30分鐘時間將容器1之內容物添加至容器2之混合物中，並利用乙酸乙酯(0.5相對體積)清洗殘留物。添加三乙胺(1.5莫耳當量)並攪拌該混合物過夜。藉由過濾移除固體副產物並利用乙酸乙酯(1相對體積)清洗。將鹽酸羥胺(1.0莫耳當量)添加至另一容器中，然後添加合併的濾液。添加三丁胺(1.0莫耳當量)及乙醇(2 L/kg)並在60℃下加熱所得之混合物4小時。然後添加額外的鹽酸羥胺(0.5莫耳當量)及三丁胺(0.5莫耳當量)，然後在60℃下加熱該混合物4小時。冷卻該混合物至20℃，藉由過濾收集固體產物，利用乙酸乙酯(2×2相對體積)沖洗，然後在真空中於40℃下乾燥以提供標題化合物，產率為80.1%；藉由HPLC測得之純度為96.5面積%。

[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯



方法 1

將[3-(4-氯-苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四

氮-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(1.15 kg, 針對分析修正為1.00 kg, 2.56莫耳)及NaI粉末(191.5 g, 1.28莫耳)含於二甲苯(7.0 L)中之攪拌漿液加熱至85°C。然後於83至85°C下, 歷時1小時添加乙酸酐(1.06 kg, 針對分析修正為1.05 kg, 10.2莫耳)。預期乙醯化脞係在此反應中形成的中間物。在此溫度下維持4.5小時後, 冷卻該混合物至45至50°C並在真空(-830至-850 mbar)中移除溶劑。依序將二甲苯(7.0 L)及水(2.0 L)添加至殘留物中, 並加熱該混合物至60°C, 以獲得2個透明相。分離出水層, 並在真空中於45至50°C下濃縮有機相直至收集到~10 L蒸餾液並在殘留物中發現結晶。將EtOH(2.0 L)添加至該殘留物中, 然後在真空中於45至50°C下濃縮。將額外的EtOH(2.0 L)添加至該殘留物中, 然後歷時30分鐘冷卻至10°C並在此溫度下維持1小時。藉由過濾收集固體產物, 利用EtOH(1.0 L)清洗並在真空中於40°C下乾燥12小時, 以獲得[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之固體粗產物; 0.70 kg; ¹H NMR分析: 96.8% w/w; 針對分析修正為0.68 kg(64%); 藉由HPLC測得之純度: 97.9面積%。將粗製的[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(0.50 kg)與自兩種在2.00 kg(經修正的進料量)規模(4.88 kg總重量)下於EtOH(42.8 L)中進行的類似製法獲得之濕產物合併並加熱該混合物至75°C。在此溫度下維持15分鐘後, 接著歷時2.5小時將所得之溶液冷卻至15°C, 此引起結晶。藉由過濾收集固體產物, 在過濾器上利用

EtOH(4.76 L)清洗，然後在真空中於40℃下乾燥以獲得標題化合物之固體；3.25 kg；¹H NMR分析：96.8% w/w；針對分析修正之產量：3.15 kg (63%)；藉由HPLC測得之純度：98.6面積%；*m/z*：417 (MH⁺)；¹H NMR：1.12-1.24 (3H, t), 1.87 (3H, s), 2.40 (3H, s), 4.15-4.22 (2H, q), 5.23 (2H, s), 6.97-7.00 (2H, d), 7.09-7.12 (1H, m), 7.28-7.38 (3H, m), 7.48-7.51 (1H, d), 9.50 (1H, br s)。

方法2

將[3-(4-氯-苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(571 mg，針對分析修正為500 mg，1.11 mmol)含於二甲苯(2.5 mL)及乙酸(2.5 mL)中之攪拌漿液加熱至107℃。然後添加乙酸酐(481 μl，4.45 mmol)。在歷時2小時加熱至95至100℃後，HPLC分析顯示在反應混合物中存在79面積%之[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(藉由與參考物質比較滯留時間而確定)。

方法3

在燒瓶1中，將碘化鈉(171.6 mg，1.14 mmol)含於二甲苯(12.5 mL)、乙酸(12.5 mL)及乙酸酐(4.2 mL，44.54 mmol)中之混合物加熱至97℃。在燒瓶2中，於環境溫度下將乙酸酐(4.2 mL，44.5 mmol)添加至[3-(4-氯-苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(10 g，針對分析修正為22.3 mmol)含於二甲苯(12.5 mL)及乙酸(12.5 mL)中之攪拌漿液中。歷時2至3小時將燒瓶2中

之混合物添加至燒瓶1中之混合物中，並將溫度維持在97℃。在添加結束後，在此溫度下另外維持該反應2小時。將該反應冷卻至60℃並分為2等份。將其中一份冷卻至室溫並添加丙-1-醇(25 mL)，隨後歷時15分鐘添加水(25 mL)，此引起沉澱。在攪拌1小時後，藉由過濾收集固體產物，利用丙-1-醇(2×10 mL)清洗並在真空中於40℃下乾燥，以獲得[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之固體粗產物；4.32 g(基於消耗一半反應混合物為91%)。藉由HPLC測得之純度為97.15面積%。

方法4

在容器1中，伴隨攪拌將碘化鈉(0.05 mol當量)含於二甲苯(1.0相對體積)、乙酸(1.0相對體積)及乙酸酐(1.2莫耳當量)中之混合物加熱至97至103℃。在容器2中，於19至25℃下將乙酸酐(1.3莫耳當量)添加至[3-(4-氯苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(1莫耳當量，限量反應物)含於二甲苯(1.0相對體積)及乙酸(1.0相對體積)中之攪拌漿液中。在此溫度下攪拌2小時後，歷時2.5小時將此混合物添加至反應容器1中之溶液中，並將溫度維持在98及102℃之間。利用二甲苯(0.25相對體積)及乙酸(0.25相對體積)之混合物沖洗容器2，並將沖洗液添加至容器1中。將該反應維持在98至102℃下達另外1.5小時，然後冷卻至60℃。依序添加二甲苯(0.9相對體積)及含於水(1.5相對體積)中之氯化鈉(0.19相對重量)之熱(60℃)溶液並將溫度調節至60℃。分離水層並丟棄。添加

硫代硫酸鈉(0.1莫耳當量)含於水(0.5相對體積)中之熱(60°C)溶液且在混合後，分離水層並丟棄。藉由將庚烷(3相對體積)添加至有機層中使產物沉澱，同時將溫度維持在57及63°C之間。歷時1小時將所得之漿液冷卻至20°C，然後藉由離心收集固體產物，利用乙醇(3.0相對體積)清洗並乾燥，以獲得[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之固體粗產物(產率為77%)；藉由UHPLC測得之純度為97.4面積%。

藉由將粗製的[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯加熱至80°C並攪拌而使其溶於乙腈(9.1相對體積)及水(4.5相對體積)之混合物中。冷卻該溶液至15°C，然後藉由離心收集所得之固體產物，利用乙醇(1.7相對體積)清洗，然後乾燥以獲得[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之固體(產率為92%)；藉由UHPLC測得之純度為99.4面積%。

方法5

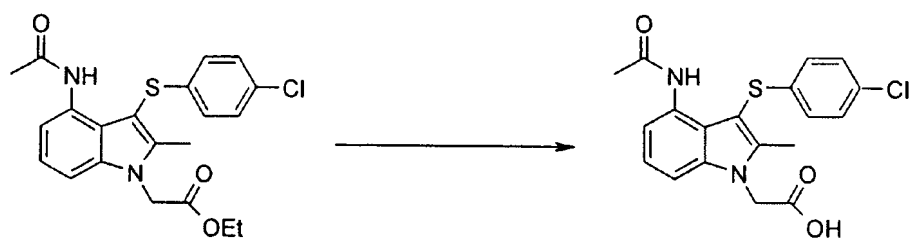
在容器1中，伴隨攪拌將碘化鈉(0.0625 mol當量)含於二甲苯(1.99相對體積)、乙酸(0.27相對體積)及乙酸酐(1.27莫耳當量)中之混合物加熱至102.5°C。在容器2中，於22°C下，將乙酸酐(1.27莫耳當量)添加至[3-(4-氯-苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(1莫耳當量，限量反應物)含於二甲苯(2.24相對體積)及乙酸(0.27相對體積)中之攪拌漿液中。在此溫度下攪拌30分鐘後，歷時50分鐘將此混合物添加至反應容器1之內容物

中，並將溫度維持在102.5℃。在此溫度下維持該反應另外2.5小時。冷卻該反應至60℃並添加硫代硫酸鈉(0.05莫耳當量)及水(0.5相對體積)。混合後，允許該等層分離，棄置下層水層，然後在真空下蒸餾有機層，此移除1.8相對體積之蒸餾液。將溫度調至95℃並藉由添加庚烷(3相對體積)使產物沉澱。歷時1小時將該懸浮液冷卻至20℃，然後藉由過濾收集固體產物，利用乙醇(2相對體積)清洗並在真空中於40℃下乾燥，以獲得[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之固體粗產物；產率為81%；藉由UHPLC測得之純度為98.3面積%。

中間物[3-[(4-氯苯基)硫基]-1-(2-乙氧基-2-側氧基乙基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-4-基]胺基乙酸酯之樣品之製法及單離

將乙酸酐(4.33 mL, 45.8 mmol)添加至[3-(4-氯苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(15 g, 38.2 mmol)含於二甲苯(33.75 mL)及乙酸(3.75 mL)中之漿液中，並在室溫下攪拌該混合物約20分鐘。過濾單離標題化合物之樣品並在40℃下乾燥。 m/z 435/437 (MH^+)； 1H NMR: 7.27-7.23 (2H, m), 7.00-6.96 (2H, m), 4.92 (2H, s), 4.19 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 2.68-2.59 (4H, m), 2.19 (3H, s), 1.90 (3H, s), 1.89-1.81 (2H, m), 1.22 (3H, t, $J=7.1$ Hz)。

[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸



將 NaOH 水溶液 (1 M, 15.3 L) 添加至 [4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基] 乙酸乙酯 (3.16 g, 針對分析修正為 3.05 kg, 7.3 莫耳) 含於 1-丙醇 (15.3 L) 中之攪拌漿液中。然後在 70°C 下加熱該混合物 2 小時, 冷卻至 40°C, 然後添加 MIBK (30.5 L) 並將該混合物再加熱至 80°C。自反應容器中移除約 20% 所得之雙相混合物以單獨處理。對於殘留物, 歷時 45 分鐘將鹽酸水溶液 (1 M, 13.4 L) 添加至該溶液中, 然後歷時 1 小時將所得之漿液冷卻至 15°C 並在此溫度下再繼續攪拌 30 分鐘。過濾收集固體產物, 依序利用水 (2×9.8 L) 及 EtOAc (7.3 L) 清洗, 然後在過濾器上乾燥 10 分鐘, 接著在真空中於 45°C 下乾燥, 以獲得標題化合物之固體; 2.15 kg; ^1H NMR 分析: 99.4% w/w; 針對分析修正為 2.14 kg (94%); 藉由 HPLC 測得之純度為 99.5 面積%; m/z : 389 (MH^+); ^1H NMR: 1.86 (3H, s), 2.34 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.97-7.00 (2H, d), 7.08-7.11 (1H, m), 7.27-7.30 (3H, m), 7.47-7.50 (1H, d), 9.50 (1H, br s)。

替代程序 1

將 [4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吲哚-1-基] 乙酸乙酯 (30.0 kg, 72.0 莫耳)、1-丙醇 (120.6 kg) 及 NaOH 水溶液 (1 M, 150.1 kg) 之混合物加熱至 68 至 72°C 並在此溫

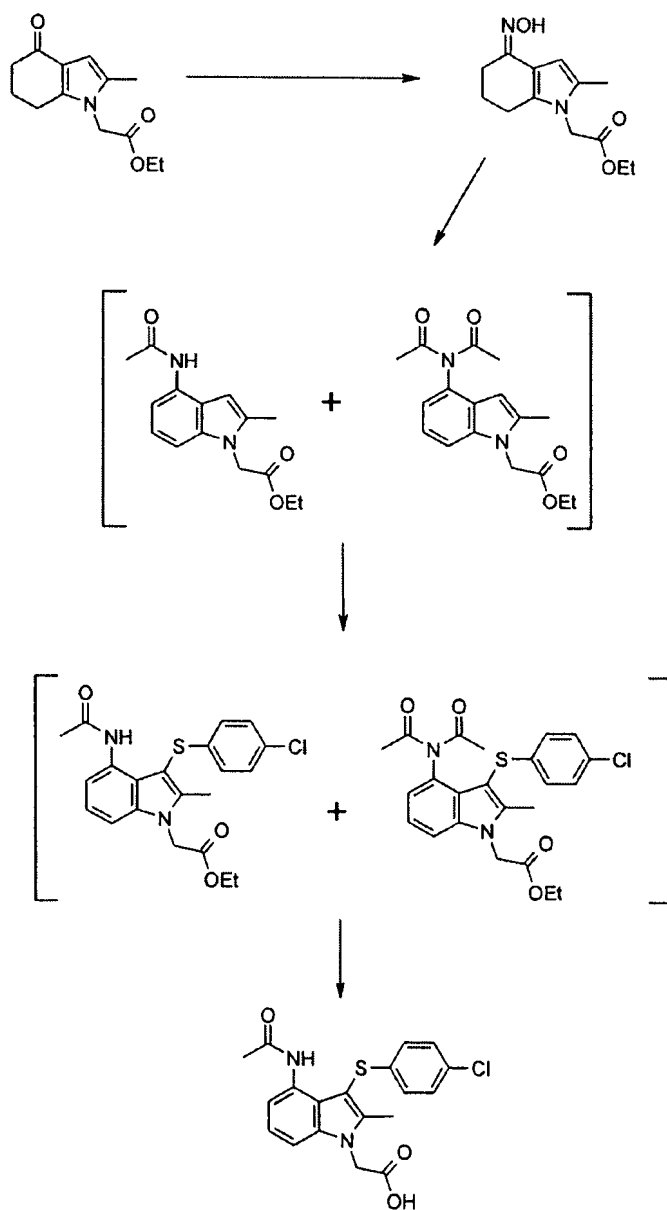
度下維持16分鐘。將所得之溶液冷卻至18至22℃，然後過濾移除顆粒物質並利用水(15.0 kg)沖洗過濾器。將MIBK(240.3 kg)添加至合併的濾液中並將該雙相混合物加熱至83至87℃。歷時約15分鐘將鹽酸水溶液(1 M, 60.0 kg)添加至該熱溶液中，並將該反應溫度維持在83至87℃之間，隨後再添加兩份相同的鹽酸水溶液(52.6 kg, 歷時約20分鐘；及52.6 kg, 歷時約20分鐘)。歷時2小時將所得之漿液冷卻至13及17℃之間並在此溫度下再繼續攪拌15分鐘。藉由過濾收集固體產物，依序利用水(2×60 kg)及EtOAc(81.1 kg)清洗，然後在過濾器上使用氮氣於40℃下乾燥，以獲得呈白色固體之標題化合物；25.2 kg(90%)。

替代程序2

將[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(99.9 kg, 240莫耳)、乙醇(393 kg)、水(450 kg)及NaOH水溶液(10 M, 72.3 kg)之混合物加熱至59至65℃並在此溫度下維持30分鐘。將所得之溶液冷卻至17至23℃，然後過濾移除顆粒物質並利用水(50.9 kg)沖洗過濾器。將MIBK(403 kg)添加至合併的濾液中並加熱該混合物至55至65℃。歷時45分鐘將鹽酸水溶液(10 M, 65.0 kg)及水(496 kg)之混合物添加至該熱溶液中，並將反應溫度維持在指定的範圍內。歷時約60分鐘將所得之漿液冷卻至12及18℃之間並維持在此溫度下過夜。藉由離心收集固體產物，依序利用水(396 kg)及乙醇(249 kg)清洗，然後在真空中於60℃之最高護套溫度下乾燥，以獲得呈白色固體之標

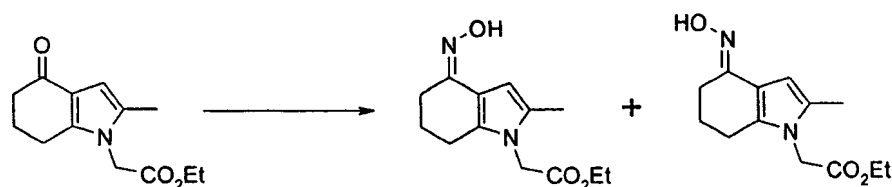
題化合物；79.1 kg(94%)；藉由HPLC測得之純度：99.5面積%。

路徑2



流程圖 (IV)

[4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯



在回流下，將(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯(59.55 g，針對純度修正為54.06 g，0.23莫耳)、鹽酸羥胺(24.44 g，針對純度修正為23.95 g，0.345莫耳)及三水合乙酸鈉(47.14 g，針對純度修正為46.90 g，0.345莫耳)含於水(108 mL)及EtOH(540 mL)中之攪拌混合物加熱2.5小時。然後冷卻該混合物至10℃，藉由過濾收集固體產物，然後在真空中於40℃下乾燥，以獲得標題化合物之E-及Z-異構體之混合物；55.4 g；HPLC分析：99.0% w/w；針對分析修正之產量：54.8 g(95.3%)；藉由HPLC測得之純度：98.9面積%(2種產物峰之總和)；LC-MS m/z ：各產物峰為250。

[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸

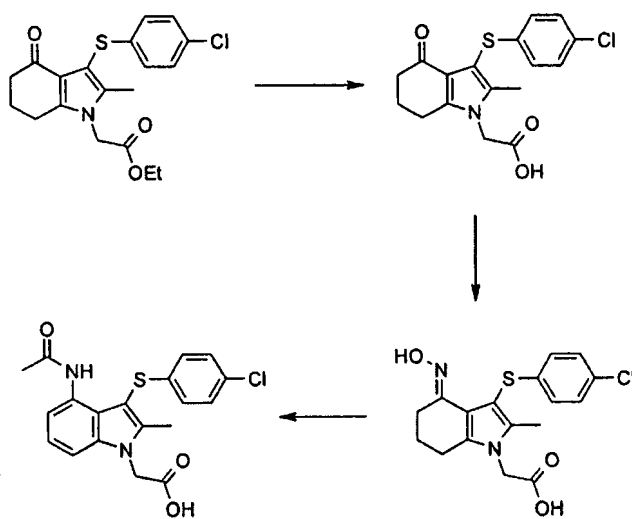
在回流下，將[4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(2.068 g，針對純度修正為2.00 g，8.0 mmol)、乙酸酐(12.37 g，針對純度修正為12.24 g，0.120莫耳)及碘化四丁銨(2.997 g，針對純度修正為2.953 g，8.0 mmol)含於二甲苯(16 mL)中之攪拌混合物加熱2小時。預期乙醯化肼係此反應中形成的中間物。冷卻至室溫後，在真空中於50℃下移除乙酸酐及二甲苯。將水(10 mL)添加至黏稠的殘留物中並在真空中於50℃下將該混合物蒸發至乾。冷卻至室溫後，將CH₂Cl₂(20 mL)添加至殘留物中並

繼續攪拌10分鐘。過濾移除不溶性固體物質並在真空中濃縮濾液。將二甲苯(20 mL)添加至殘留物中，繼續攪拌10分鐘，然後過濾移除某些其他固體物質。在真空中於50℃下濃縮該濾液並將EtOAc(20 mL)添加至殘留物中，以獲得含於EtOAc中產物混合物之溶液；藉由HPLC測得之純度：9.67面積%之(4-乙醯胺基-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯，及74.79面積%之(4-二乙醯胺基-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯；LC-MS顯示以下 m/z ：275及317，兩者皆對應於 MH^+ 。

將雙(4-氯苯基)二硫醚(1.18 g，針對純度修正為1.14 g，4.0 mmol)添加至TCCA(0.326 g，針對純度修正為0.316 g，1.36 mmol)含於EtOAc(10 mL)中之溶液中。以10分鐘時間將以上製備的(4-乙醯胺基-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯及(4-二乙醯胺基-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸乙酯之溶液滴加至該混合物中。攪拌1小時後，藉由過濾移除不溶性固體物質。在真空中於40℃下濃縮該濾液並將EtOH(10 mL)添加至殘留物中，以獲得呈含於EtOH中之溶液之產物混合物；藉由HPLC測得之純度：87.47面積%之[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯及[3-(4-氯苯基硫基)-4-二乙醯胺基-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之混合物； m/z ：417及459，兩者皆對應於 MH^+ 。將NaOH(0.326 g，針對純度修正為0.319 g，8.0 mmol)水(10 mL)溶液添加至以上製備的含於EtOH中之[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯及

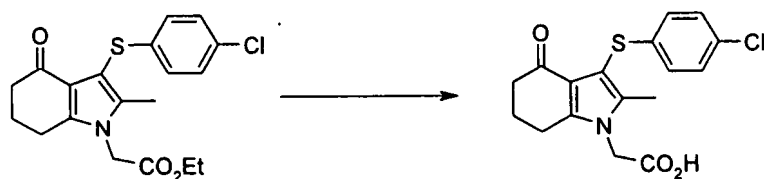
[3-(4-氯苯基硫基)-4-二乙醯胺基-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯之混合物中。2小時後，在真空中於35℃下移除EtOH。利用EtOAc(10 mL)清洗殘留的水層，利用水(10 mL)稀釋，然後利用鹽酸水溶液酸化至pH 4。藉由過濾收集所得之產物，然後在50℃下於EtOH(10 mL)中調漿15分鐘。在冷卻至室溫後，藉由過濾收集固體，利用EtOH(4.0 mL)清洗，然後在真空中於40℃下乾燥，以獲得標題化合物之固體；1.1 g(35.4%，歷經3個步驟)；藉由HPLC測得之純度：98.24面積%。

路徑 3



流程圖 (V)

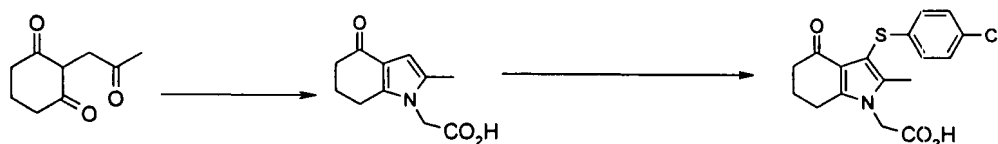
[3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸



將LiOH(1.79 g，針對分析修正為1.77 g，42.2 mmol)溶液添加至[3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(7.5 g，針對分析修正為5.33 g，14.1 mmol)含於THF(27 mL)及MeOH(27 mL)之混合物中之攪拌溶液中。攪拌該混合物1小時。在真空中(45 mbar)於45°C下移除溶劑直至混合物之體積係~20 mL。添加水(27 mL)及CH₂Cl₂(27 mL)並攪拌該混合物5分鐘。允許該等層分離，將濃鹽酸水溶液(5 mL)添加至水層中並藉由過濾收集所得之固體產物且利用水(5 mL)清洗。將粗製的濕產物於室溫下在EtOAc(20 mL)、CH₂Cl₂(20 mL)及庚烷(20 mL)之混合物中調成漿液。在過濾器上短暫乾燥該產物以獲得標題化合物；4.64 g；¹H NMR分析：89.3% w/w；針對分析修正之產量：4.14 g(84%)；藉由LC測得之純度：99.1面積%；*m/z*：350 (MH⁺)；¹H NMR：1.99-2.05 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.26-2.31 (2H, t), 2.73-2.77 (2H, t), 4.83 (2H, s), 6.95-6.99 (2H, d), 7.23-7.27(2H, d)。

路徑 3A

[3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸之另一合成法

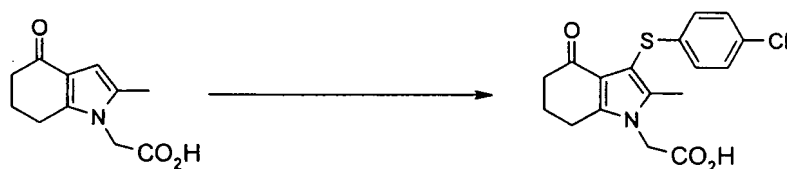


2-(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸



在回流下，將2-(2-側氧基丙基)環己烷-1,3-二酮(藉由在真空下將乙醇溶液蒸發至乾而製得)(20.0 g, 119 mmol)及甘胺酸(17.9 g, 238 mmol)含於乙酸(100 mL)中之攪拌混合物加熱1.5小時，然後冷卻至室溫。然後添加水(100 mL)並在真空中將該混合物蒸發至黏稠油。將丙酮(200 mL)及水(40 mL)添加至殘留物中並在室溫下攪拌該混合物30分鐘，然後藉由過濾收集固體並保留濾液。在室溫下，利用額外的丙酮(100 mL)及水(20 mL)將該固體調成漿液並過濾移除。在真空中濃縮合併的濾液，然後溶於氫氧化鈉水溶液(1 M, 200 mL)中，添加少量10 M氫氧化鈉以使pH為14。利用乙酸乙酯(2×100 mL)清洗後，藉由添加鹽酸水溶液(5 M, 60 mL)酸化該混合物，然後添加氯化鈉(50 g)。攪拌4小時後，藉由過濾收集固體產物，利用丙酮(2×25 mL)清洗，然後在真空中於40°C下乾燥，以獲得標題化合物之橙褐色固體；7.45 g(30%)；藉由HPLC測得之純度：99.1面積%；*m/z*：208 (MH⁺)；¹H-NMR：13.2 (1H, br s), 6.02 (1H, s), 4.67 (2H, s), 2.65 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.29-2.24 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.02-1.95 (2H, m)。

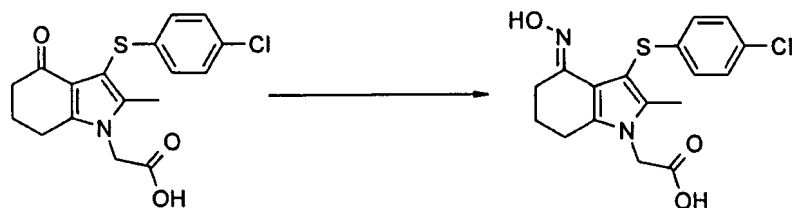
[3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸



在室溫下及反應燒瓶1中，將磺醯氯(0.2 mL, 2.5 mmol)伴隨攪拌緩慢添加至雙-(4-氯苯)二硫醚(0.72 g, 2.5 mmol)含於乙酸乙酯(7.5 mL)中之溶液中。在添加結束時，再攪拌該混合物60分鐘。然後在室溫下，歷時5分鐘將反應燒瓶1之內容物添加至反應燒瓶2中之2-(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-1-基)乙酸(0.9 g, 4.3 mmol)含於乙酸乙酯(7.5 mL)中之攪拌懸浮液中。利用乙酸乙酯(2 mL)沖洗反應燒瓶1，並將沖洗液轉移至反應燒瓶2中。繼續攪拌1小時，然後藉由添加水(15 mL)來中止該反應。放置過夜後，伴隨攪拌將氫氧化鈉水溶液(1 M, 25 mL)添加至該雙相混合物中，隨後添加少量10 M氫氧化鈉以使pH為14。分離該等層，利用乙酸乙酯(25 mL)清洗水相，然後使用鹽酸水溶液(5 M, 7 mL)酸化。在室溫下攪拌後，使最初分離的油固化並藉由過濾收集，然後利用水(2×10 mL)清洗並在真空中於40°C下乾燥，以獲得標題化合物之淡棕色固體；1.0 g(66%)；藉由HPLC測得之純度：79.5面積%； m/z ：350/352 (MH^+)； 1H -NMR：13.3 (1H, br s), 7.25 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 6.96 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 4.84 (2H, s), 2.75 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 2.28 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 2.16 (3H, s), 2.03-1.97 (2H, m)。

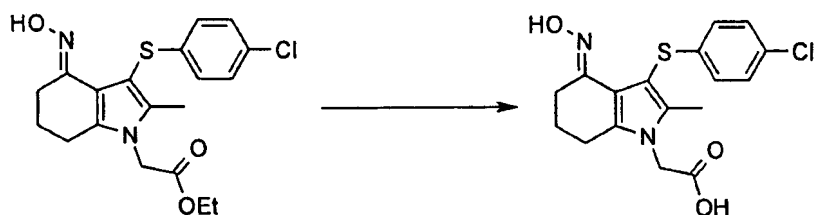
[3-(4-氯苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-

吡啶-1-基]乙酸



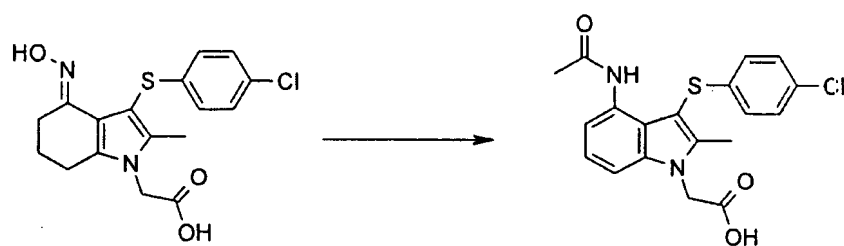
在回流下，將 [3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸 (4.0 g，針對分析修正為 3.57 g，10.2 mmol)、鹽酸羥胺 (1.05 g，針對分析修正為 1.04 g，15.0 mmol) 及無水乙酸鈉 (1.24 g，針對分析修正為 1.23 g，15.0 mmol) 於 EtOH (40 mL) 中之混合物加熱 6 小時。在冷卻至 0°C 後，藉由過濾收集固體產物，然後在室溫下於 EtOH (14 mL) 及水 (14 mL) 之混合物中調漿 15 分鐘。藉由過濾收集固體，利用丙酮 (14 mL) 清洗，然後在過濾器上乾燥，以獲得標題化合物；3.42 g；NMR 分析：95.3% w/w；針對分析修正之產量：3.26 g (87%)；*m/z*：365 (MH^+)；1.79-1.83 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.54-2.59 (4H, t), 4.73 (2H, s), 6.91-6.98 (2H, d), 7.20-7.25 (2H, d), 10.23 (1H, br s)。

[3-(4-氯苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸之另一合成法



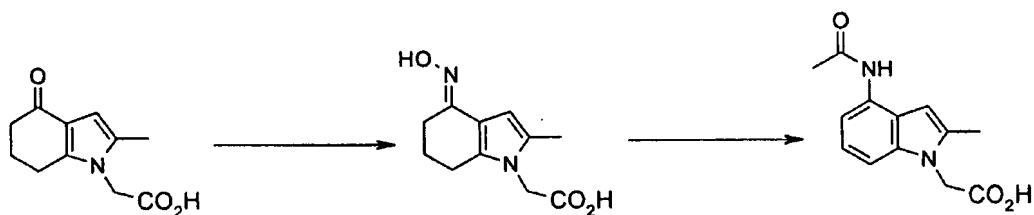
將氫氧化鈉水溶液(1 M, 10 mL, 10 mmol)及水(20 mL)添加至[3-(4-氯-苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯(4.0 g, 10.2 mmol)及乙醇(40 mL)之攪拌懸浮液中，並使該混合物升溫至40℃。在此溫度下維持1.5小時後，將該反應混合物冷卻至室溫並放置過夜。將該懸浮液再加熱至33℃並將乙酸(1.7 mL, 29.7 mmol)添加至所得之溶液中。將該混合物冷卻至室溫，藉由過濾收集固體產物，利用水(2×20 mL)清洗，然後在真空中於30℃下乾燥，以獲得標題化合物之固體；2.94 g(79%)；藉由HPLC測得之純度為98.9面積%。

[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸

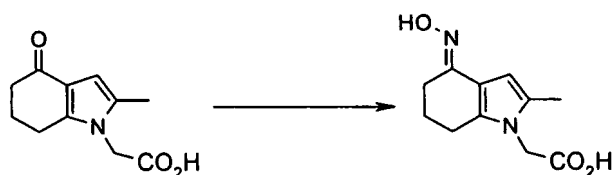


在85℃下，將[3-(4-氯-苯基硫基)-4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸(1.0 g，針對分析修正為0.9 g, 2.6 mmol)、NaI(0.20 g, 1.3 mmol)及乙酸酐(1.0 mL, 10.6 mmol)於二甲苯(6.7 mL)中之混合物加熱5小時。預期乙醯化肼係此反應中形成的中間物。冷卻至室溫後，藉由UHPLC-MS分析樣品，其顯示39面積%之[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸，其滯留時間與標準樣品一致。

2-(4-乙醯胺基-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸之合成法

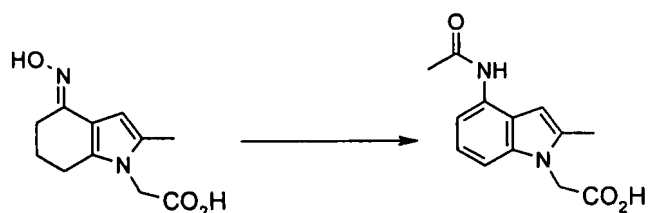


2-[4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸



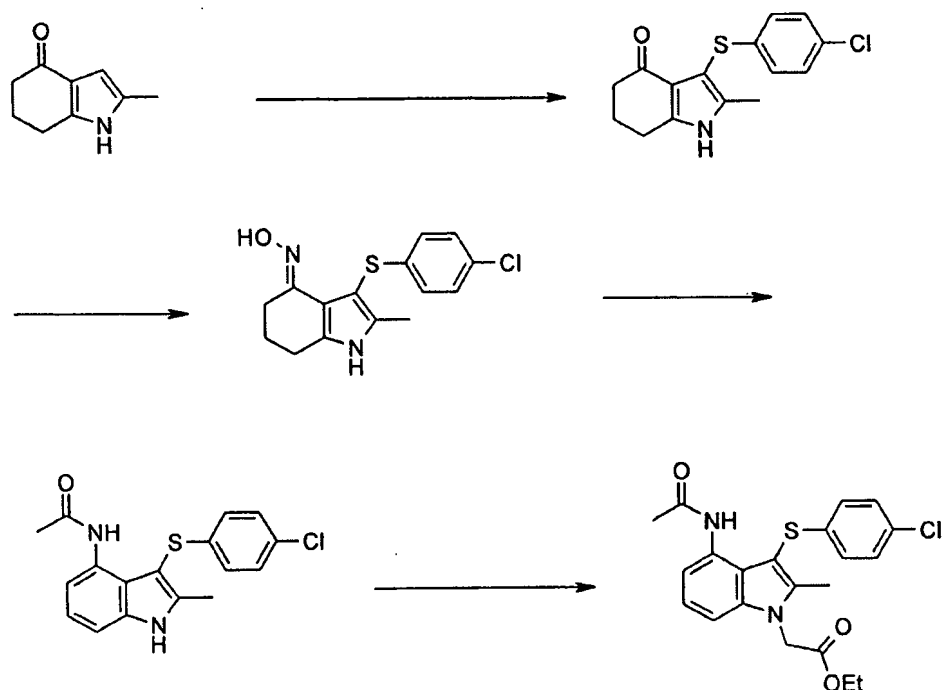
在回流下，伴隨攪拌將2-(2-甲基-4-側氧基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基)乙酸(4.0 g, 19 mmol)、鹽酸羥胺(2.0 g, 29 mmol)及無水乙酸鈉(2.4 g, 29 mmol)於乙醇(40 mL)中之混合物加熱6小時。在冷卻至室溫並放置過夜後，將該混合物進一步冷卻至4℃。藉由過濾收集固體產物，依序利用水(15 mL)及乙醇(15 mL)清洗，然後在真空中於40℃下乾燥，以獲得標題化合物之淡棕色固體；3.68 g(86%)；藉由HPLC測得之純度：96.7面積%； m/z ：223(MH^+)； 1H -NMR：9.82 (1H, br s), 6.48 (1H, d, $J=0.90$ Hz), 4.58 (2H, s), 2.56-2.51 (2H, m), 2.29-2.24 (2H, m), 2.09 (3H, s), 1.86-1.79 (2H, m)。

2-(4-乙醯胺基-2-甲基-1H-吡啶-1-基)乙酸



在室溫下及反應燒瓶1中，將乙酸酐(1.0 mL, 10.6 mmol)添加至2-[4-(羥亞胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-1-基]乙酸(2.0 g, 9.0 mmol)含於乙酸(10 mL)及二甲苯(10 mL)之混合物中之攪拌漿液中(添加時輕微放熱)，然後攪拌該混合物75分鐘。同時，將乙酸(5 mL)、二甲苯(5 mL)、乙酸酐(2.6 mL, 27.5 mmol)及碘化鈉(270 mg, 1.80 mmol)注入反應燒瓶2中，並伴隨攪拌將該混合物加熱至90至100°C。歷時1.5小時將反應燒瓶1之內容物以等份形式轉移至反應燒瓶2中，同時將該反應溫度維持在90至100°C。利用二甲苯(2 mL)及乙酸(2 mL)之混合物沖洗反應燒瓶1，並將沖洗液轉移至反應燒瓶2中。隨後，將該反應混合物保持在100°C下達另外2.5小時，然後冷卻至室溫。自反應燒瓶中之黏稠殘留物傾析出液相並依序利用乙酸(5 mL)及二甲苯(5 mL)清洗該殘留物。合併傾析的液體及清洗液並在真空中蒸發至乾，以獲得深棕色殘留物。HPLC及LC-MS分析顯示29.2面積%之峰，並獲得247 (MH^+)之 m/z 。

路徑 4



流程圖 (VI)

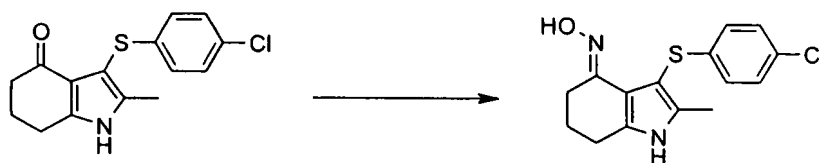
3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-4-酮



在反應燒瓶1(在冰水浴中冷卻)中，伴隨攪拌將磺醯氯(1.7 mL, 21 mmol)緩慢添加至雙-(4-氯苯)二硫醚(6.0 g, 21 mmol)含於乙酸乙酯(45 mL)中之溶液中。在添加結束時，於室溫下攪拌該混合物30分鐘。然後歷時1小時將反應燒瓶1之內容物添加至反應燒瓶2(在冰水浴中冷卻)中之2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-4-酮(5.0 g, 33.5 mmol)於乙酸乙酯(22.5 mL)中之攪拌懸浮液中，在添加過程期間另外

添加乙酸乙酯以使該不均勻的反應混合物保持流動。利用乙酸乙酯(10 mL)沖洗反應燒瓶1，並將沖洗液轉移至反應燒瓶2中。繼續攪拌過夜，同時允許該黏稠的不均勻混合物升溫至室溫。藉由過濾收集固體產物，利用乙酸乙酯(2×15 mL)清洗，然後在真空中於40℃下乾燥，以獲得標題化合物之淡黃色固體；8.62 g(88%)；藉由HPLC測得之純度：94.3面積%； m/z ：292/294 (MH^+)； 1H -NMR：11.77 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=8.1$ Hz), 2.80-2.74 (2H, m), 2.29-2.21 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.05-1.95 (2H, m)。

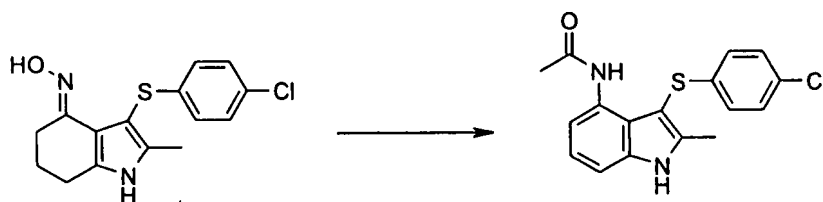
N-[3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-4-基] 羥胺



將三丁胺(6.6 mL, 28 mmol)添加至3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吡啶-4-酮(8.0 g, 27 mmol)及鹽酸羥胺(1.9 g, 27 mmol)於乙醇(40 mL)中之攪拌懸浮液中。加熱該混合物至65℃並在此溫度下維持4小時，然後冷卻至室溫並放置過夜。添加額外的鹽酸羥胺(0.15 g, 2.2 mmol)及三丁胺(1.0 mL, 4.2 mmol)並歷時2小時將該混合物再加熱至65℃。在冷卻至室溫後，藉由過濾收集固體產物，利用乙醇(2×10 mL)清洗，然後在真空烘箱中於40℃下乾

燥，以獲得標題化合物之灰白色固體；5.71 g(68%)；藉由 HPLC 測得之純度：96.3 面積%； m/z ：307/309 (MH^+)； 1H -NMR：11.26 (1H, s), 10.20 (1H, s), 7.23 (2H, m), 6.92 (2H, m), 2.62-2.58 (2H, m), 2.56-2.52 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.83-1.76 (2H, m)。

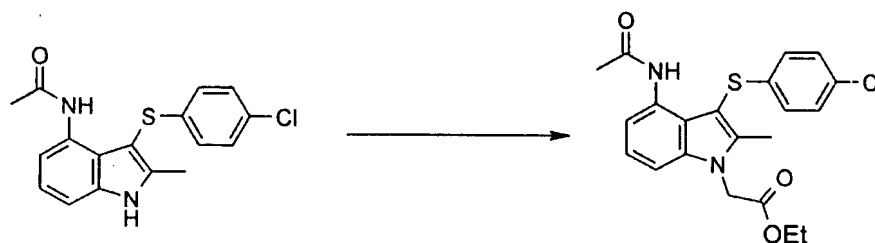
N-[3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吲哚-4-基]乙醯胺



在室溫下及反應燒瓶1中，將乙酸酐(1.1 mL，11.6 mmol)添加至 N-[3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-4,5,6,7-四氫-1H-吲哚-4-基]羥胺(3.0 g，9.8 mmol)於乙酸(15 mL)及二甲苯(15 mL)之混合物中的攪拌漿液中(添加時輕微放熱)，然後持續攪拌該混合物45分鐘。同時，將乙酸(7.5 mL)、二甲苯(7.5 mL)、乙酸酐(1.1 mL，11.6 mmol)及碘化鈉(70 mg，0.47 mmol)注入反應燒瓶2中，並伴隨攪拌將該混合物加熱至110°C。歷時2小時將反應燒瓶1之內容物以等份形式轉移至反應燒瓶2中，同時將該反應溫度維持在110°C。利用二甲苯(2 mL)及乙酸(2 mL)之混合物沖洗反應燒瓶1，並將沖洗液轉移至反應燒瓶2中。隨後，將該反應混合物保持在110°C下達另外3小時，然後冷卻至室溫並放置過夜。在真空中將該反應混合物蒸發至乾，以獲得深棕色固體殘留物。藉由在矽膠上層析(利用二氯甲烷/乙酸

乙酯洗脫)來純化該殘留物，以獲得標題化合物之灰白色固體；2.74 g(85%)；藉由HPLC測得之純度：95.6面積%； m/z ：331/333 (MH^+)； 1H -NMR：11.84 (1H, s), 9.45 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.04 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 2.40 (3H, s), 1.84 (3H, s)。

[4-乙醯胺基-3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-1-基]乙酸乙酯



在回流下，將N-[3-(4-氯苯基硫基)-2-甲基-1H-吡啶-4-基]乙醯胺(1.0 g, 3.0 mmol)、無水碳酸鉀(0.63 g, 4.6 mmol)、丙酮(10 mL)及溴乙酸乙酯(0.50 mL, 4.5 mmol)之混合物加熱1.5小時，然後冷卻至室溫並在此溫度下持續攪拌過夜。在回流下再加熱1小時後，冷卻該混合物至室溫。添加水(2×10 mL)，藉由過濾收集固體產物，利用水(10 mL)清洗，然後在真空烘箱中於40℃下乾燥，以提供標題化合物之灰白色固體；1.16 g(92%)；藉由HPLC測得之純度：95.4面積%； m/z ：417/419 (MH^+)； 1H -NMR：9.52 (1H, s), 7.45 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.29 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 7.11 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 6.97

(1H, d, J=8.6 Hz), 5.24 (2H, s), 4.18 (2H, q, J=7.1 Hz),
2.39 (3H, s), 1.86 (3H, s), 1.22 (3H, t, J=7.1 Hz) °

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： 99122652

※申請日： 99-07-05

※IPC 分類： ~~A61K~~ C07D 209/30 (2006.01)

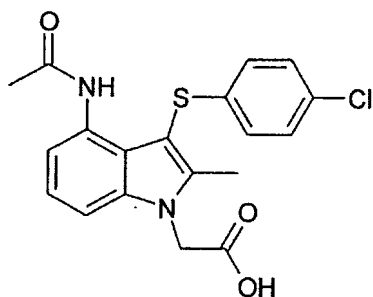
一、發明名稱：(中文/英文)

藥物製程及中間物

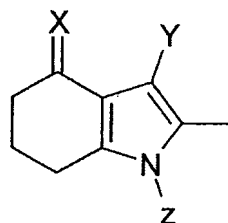
PHARMACEUTICAL PROCESS AND INTERMEDIATES

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種式(X)化合物及其鹽，及其在用於合成醫藥化合物(I)之改良製備方法中作為中間物之用途：



(I)

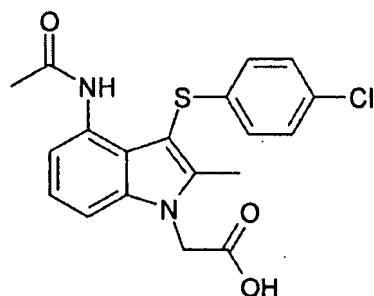


(X)

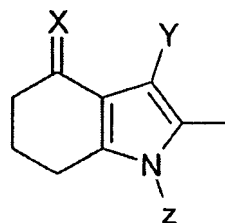
X係=O、=N-OH或=N-OC(O)Me；Y係氫、PhS-或對氯苯基硫基；Z係氫或-CH₂COOR¹，其中R¹係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基。

三、英文發明摘要：

The invention relates to compounds of formula (X), and salts thereof, and their use as intermediates in improved manufacturing processes for the synthesis of pharmaceutical compound (I):



(I)

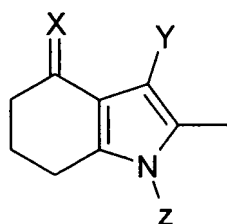


(X)

X is =O, =N-OH or =N-OC(O)Me; **Y** is hydrogen, PhS- or *p*-chlorophenylsulfanyl;
Z is hydrogen or -CH₂COOR¹ wherein R¹ is selected from hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl and optionally substituted heterocyclyl.

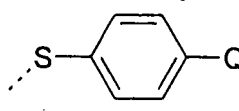
七、申請專利範圍：

1. 一種式(X)化合物或其鹽，



其中：

X係=O、=N-OH或=N-OC(O)Me；

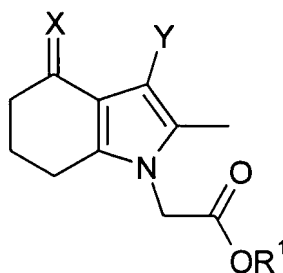
Y係氫或 ；

Q係氫或氯；及

Z係氫或-CH₂COOR¹，其中R¹係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基；

限制條件為當Y係氫時，Z非氫。

2. 如請求項1之化合物或其鹽，其係如式(II)：

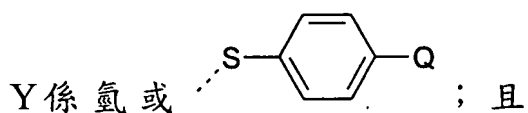


(II)

其中：

R¹係選自氫、視需要經取代的烴基及視需要經取代的雜環基；

X係=O、=N-OH或=N-OC(O)Me；



Q 係 氫 或 氯。

3. 如請求項2之式(II)化合物或其鹽，其中：

R^1 係選自 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、視需要經取代的苯基及視需要經取代的苄基。

4. 如請求項2之式(II)化合物或其鹽，其中：

R^1 係選自 氫、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苄基，其中苯基及苄基係視需要經一或多個以下基團取代：鹵基、硝基、氰基、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 烷酯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺基、N-(C_{1-6} 烷酯基)胺基、N-(C_{1-6} 烷酯基)-N-(C_{1-6} 烷基)胺基、胺甲酯基、胺磺酯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺甲酯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺甲酯基、N-(C_{1-6} 烷基)胺磺酯基、N,N-(C_{1-6} 烷基)₂胺磺酯基或(C_{1-6} 烷基)-S(O)_a-(其中 a 係 0 至 2)。

5. 如請求項2之式(II)化合物或其鹽，其中：

R^1 係選自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 環烷基、苯基及苄基。

6. 如請求項2至5中任一項之式(II)化合物或其鹽，其中 Y 係 氫。

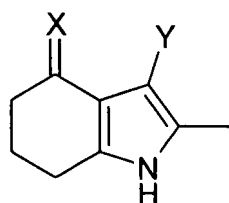
7. 如請求項2至5中任一項之式(II)化合物或其鹽，其中 Y 係 4-氯苯基硫基。

8. 如請求項2至5中任一項之式(II)化合物或其鹽，其中 X 係

=O。

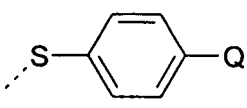
9. 如請求項2至5中任一項之式(II)化合物或其鹽，其中X係=N-OH。

10. 如請求項1之化合物或其鹽，其係如式(XI)：



其中：

X係=O、=N-OH或=N-OC(O)Me；

Y係 ；及

Q係氫或氯。

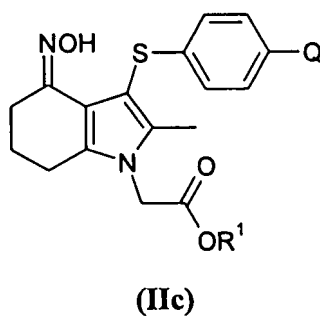
11. 如請求項10之式(XI)化合物或其鹽，其中Y係4-氯苯基硫基。

12. 如請求項10之式(XI)化合物或其鹽，其中X係=O或=N-OH。

13. 一種如請求項2至9中任一項之式(II)化合物或其鹽之用途，其係作為醫藥中間物。

14. 一種如請求項2至9中任一項之式(II)化合物或其鹽之用途，其係作為製備式(I)化合物之中間物。

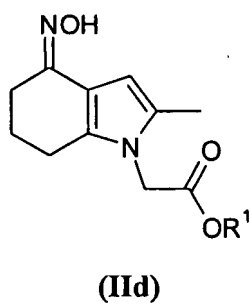
15. 一種製程，其包括使如式(IIc)之式(II)化合物：



與乙醯化劑反應；

其中 R¹ 係如請求項 2 至 9 中所定義，且其中 Q 係氯。

16. 一種製程，其包括使如式 (IIId) 之式 (II) 化合物：



與乙醯化劑反應；

其中 R¹ 係如請求項 2 至 9 中所定義。

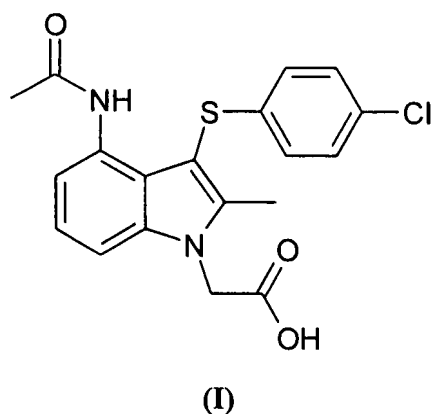
17. 如請求項 15 或 16 之製程，其中該乙醯化劑係乙酸酐。

18. 如請求項 15 至 17 中任一項之製程，其中該反應係在碘化鹽之存在下進行。

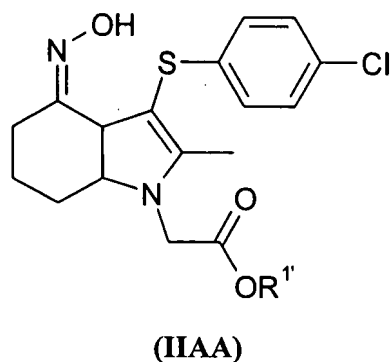
19. 如請求項 15 至 17 中任一項之製程，其中該反應係在路易士酸 (Lewis acid) 之存在下進行。

20. 如請求項 15 至 17 中任一項之製程，其中該反應係在羧酸共溶劑之存在下進行。

21. 一種製備式 (I) 化合物之製程，



其包括使式 (IIAA) 化合物：



(其中 $R^{1'}$ 係氫或 C_{1-6} 烷基) 與乙醯化劑反應，然後進行去酯化。

22. 如請求項 21 之製程，其中 $R^{1'}$ 係氫或乙基。

23. 如請求項 21 或 22 之製程，其中該乙醯化劑係乙酸酐。

24. 如請求項 21 至 23 中任一項之製程，其係在二甲苯及碘化鈉之存在下進行。

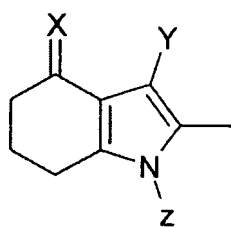
25. 一種式 (I) 化合物，其係根據如請求項 15 至 24 中任一項之製程製得。

四、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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(X)