



(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 I725044 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：105126336

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 08 月 18 日

(51)Int. Cl. : C07D471/04 (2006.01)

C25B3/04 (2006.01)

(30)優先權：2015/08/21 歐洲專利局

15182040.4

2015/08/21 歐洲專利局

15182042.0

(71)申請人：德商拜耳製藥股份有限公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

德國

(72)發明人：帕拉列克 喬漢尼斯 PLATZEK, JOHANNES (DE)；高堤弗瑞德 凱瑟琳

GOTTFRIED, KATHRIN (DE)；艾斯曼 詹斯 ASSMANN, JENS (DE)；羅利 吉

利歐 LOLLI, GIULIO (IT)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

TW 200843755A

Alexander Straub and Axel Goehrt, "Inversion of optically active dihydropyridines by oxidation and electroreduction", Angew. Chem.

Int. Ed. Engl., 1996, 35(22):2662~2664.

審查人員：葉士緯

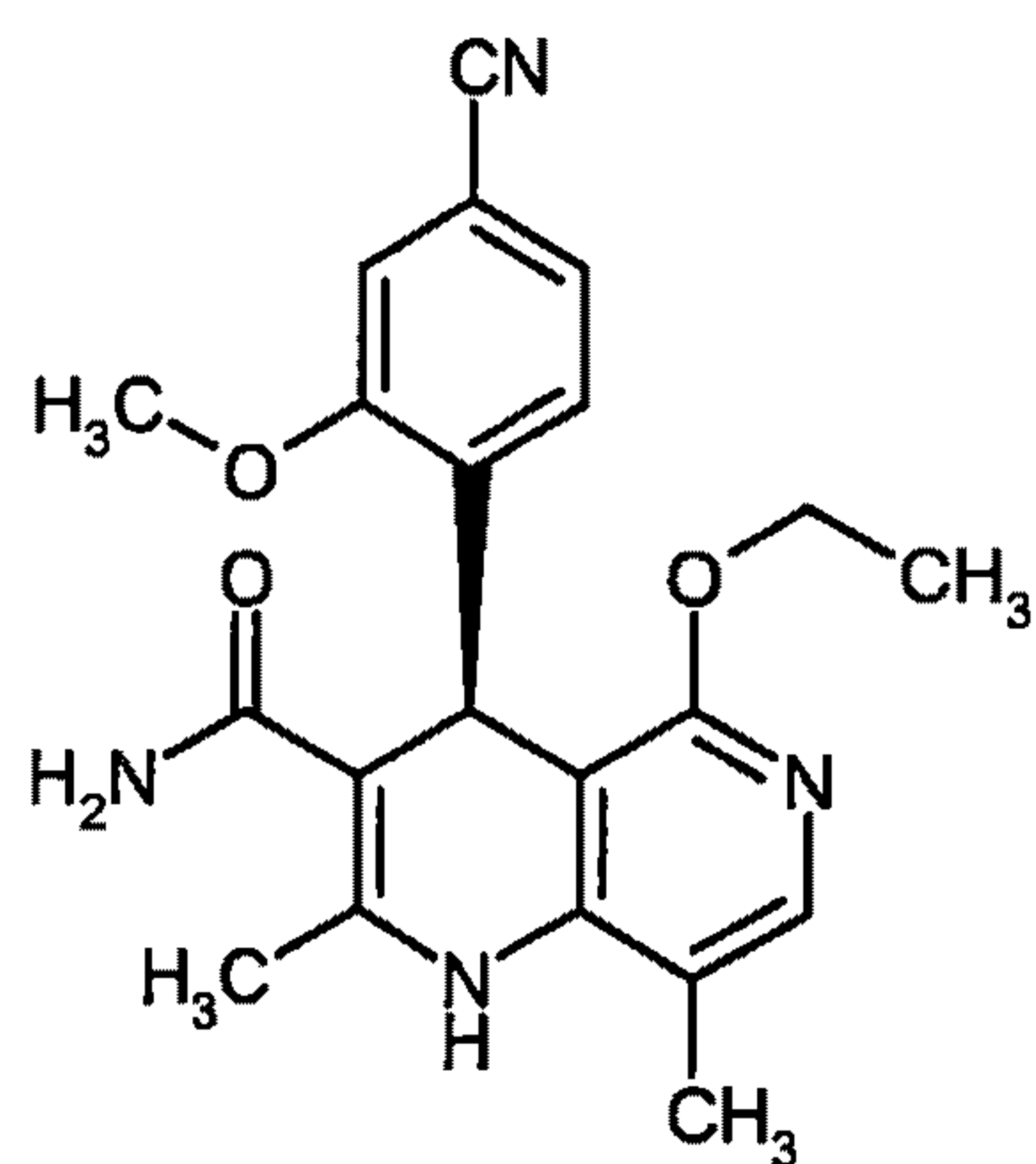
申請專利範圍項數：5 項 圖式數：9 共 92 頁

(54)名稱

藉由電化學方法製備(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧醯胺及回收(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧醯胺之方法

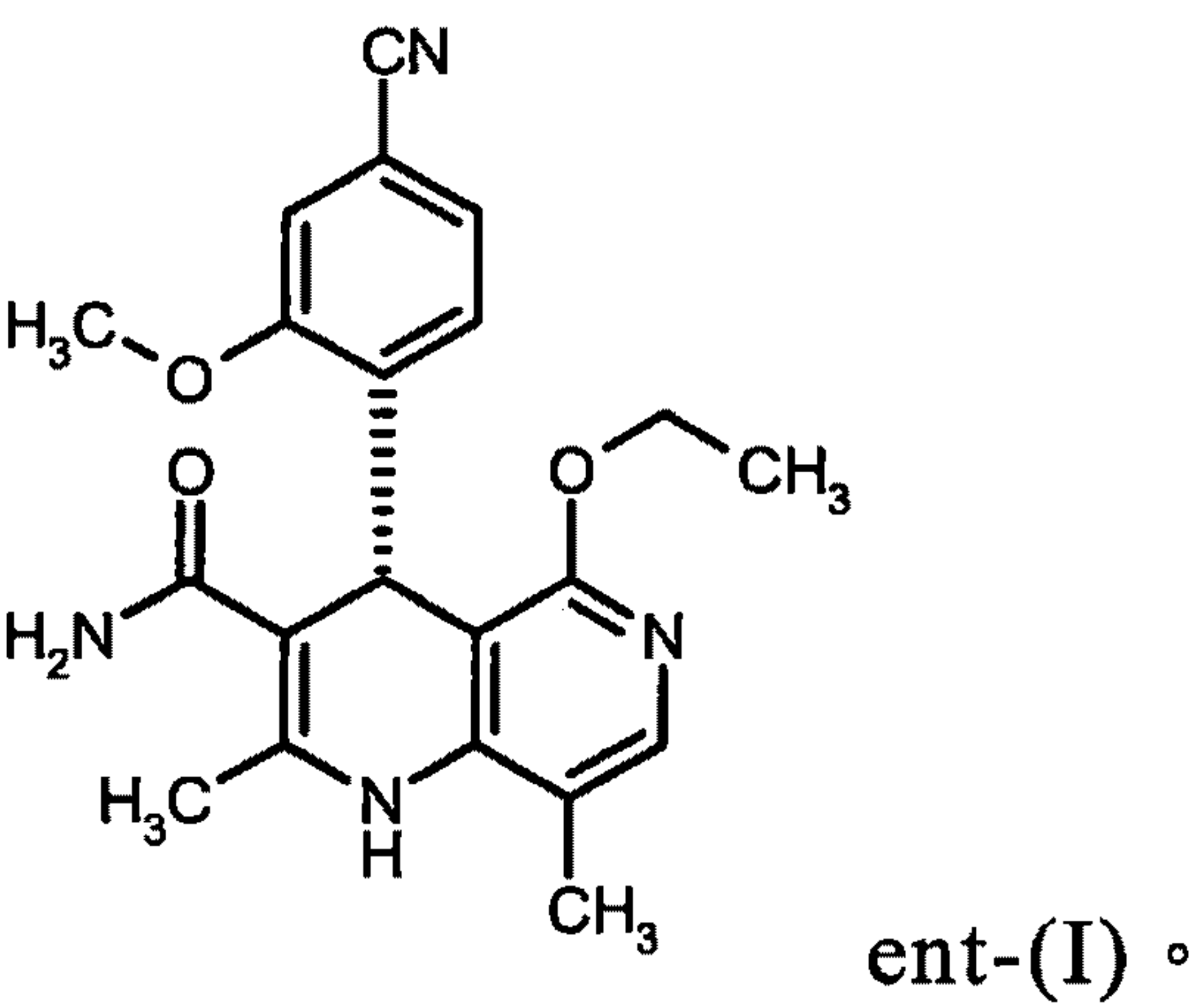
(57)摘要

本發明係關於一種製備式(I)(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧醯胺及回收式(I)(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧醯胺之新穎方法

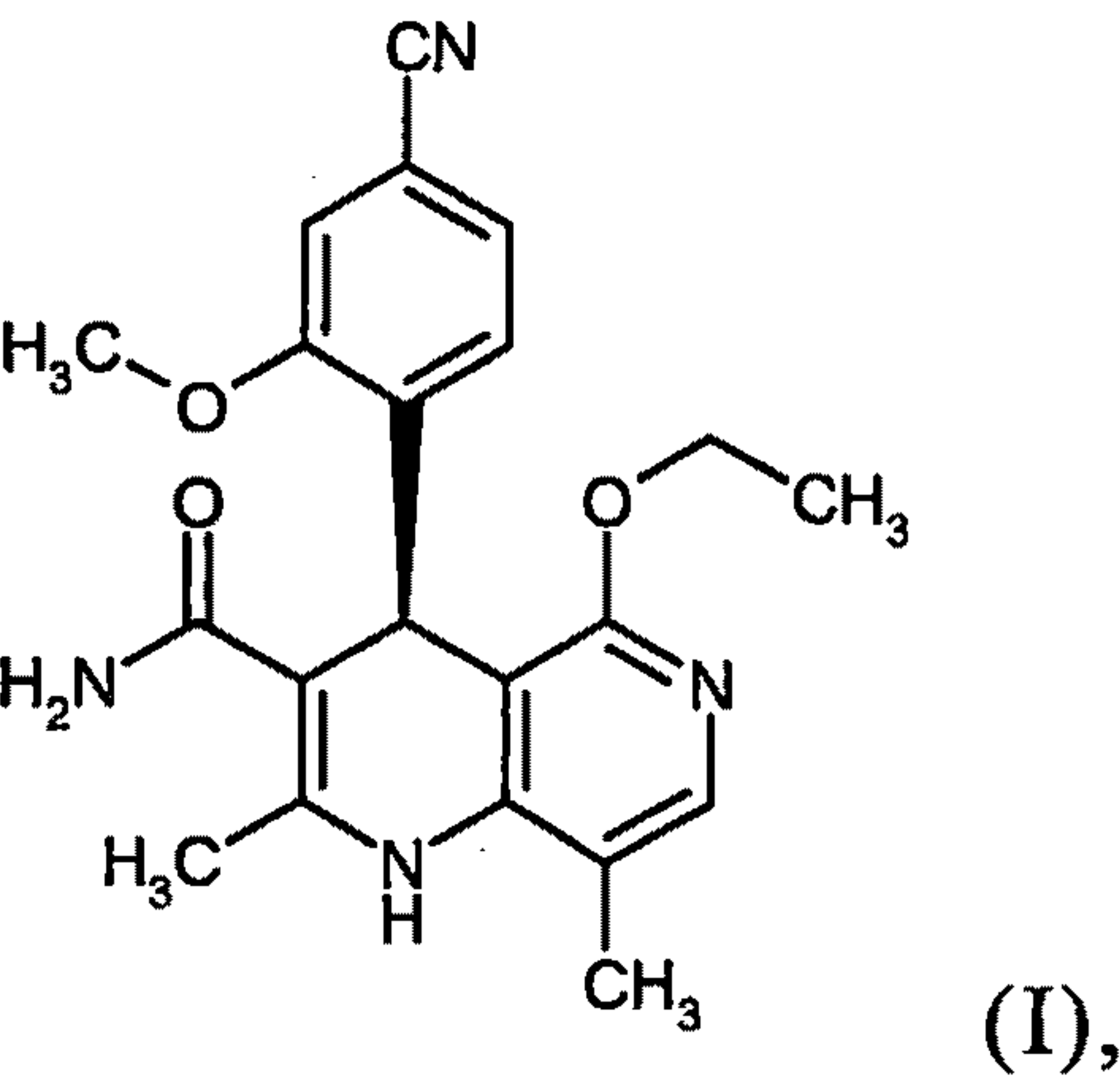


(I) ,

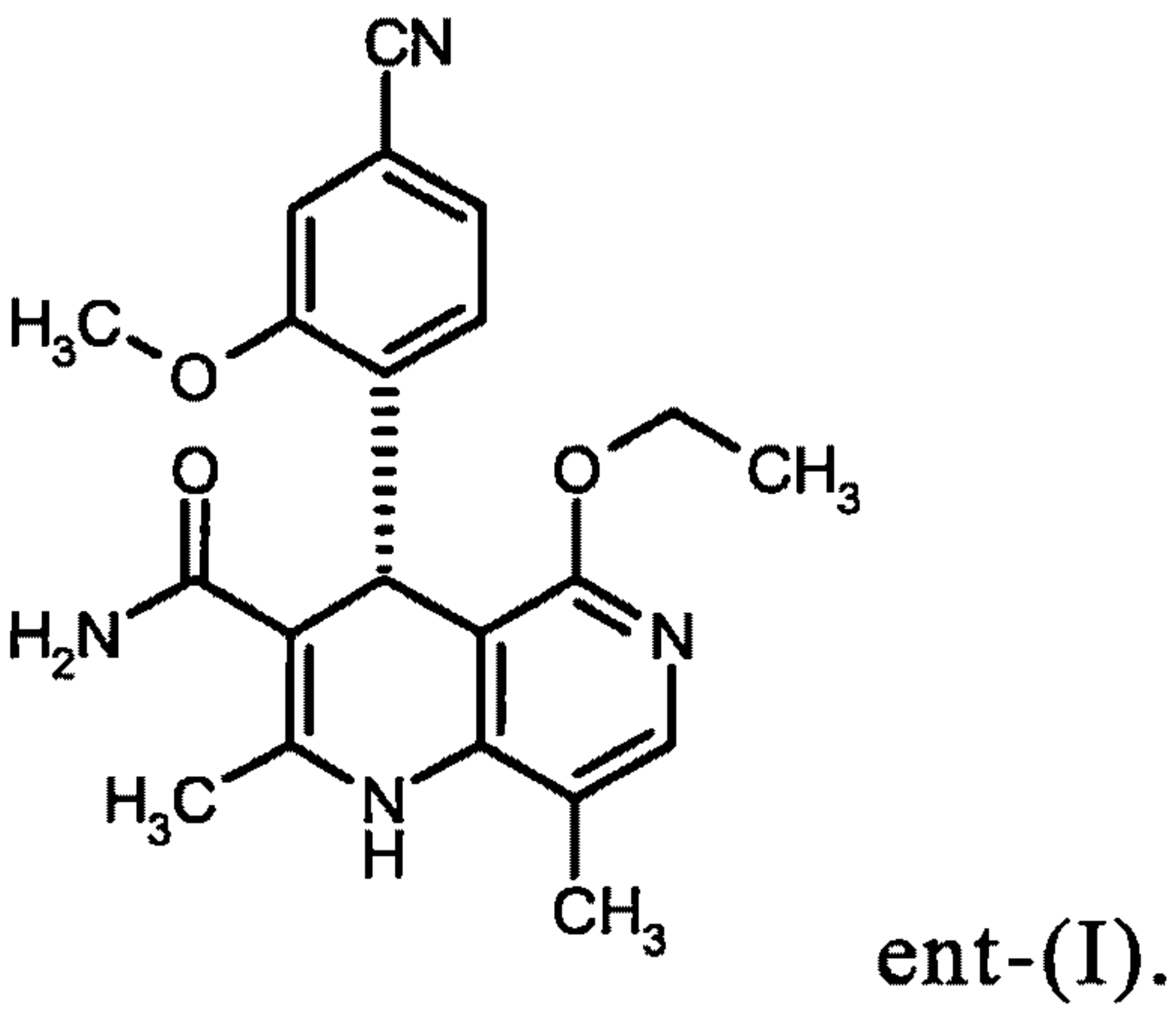
其係從式 ent-(I)之(4R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-^吡啶-3-羧醯胺開始進行



The present invention relates to a novel process for preparing (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide of the formula (I) and recovering (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide of the formula (I)



proceeding from (4R)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide of the formula ent-(I)



指定代表圖：

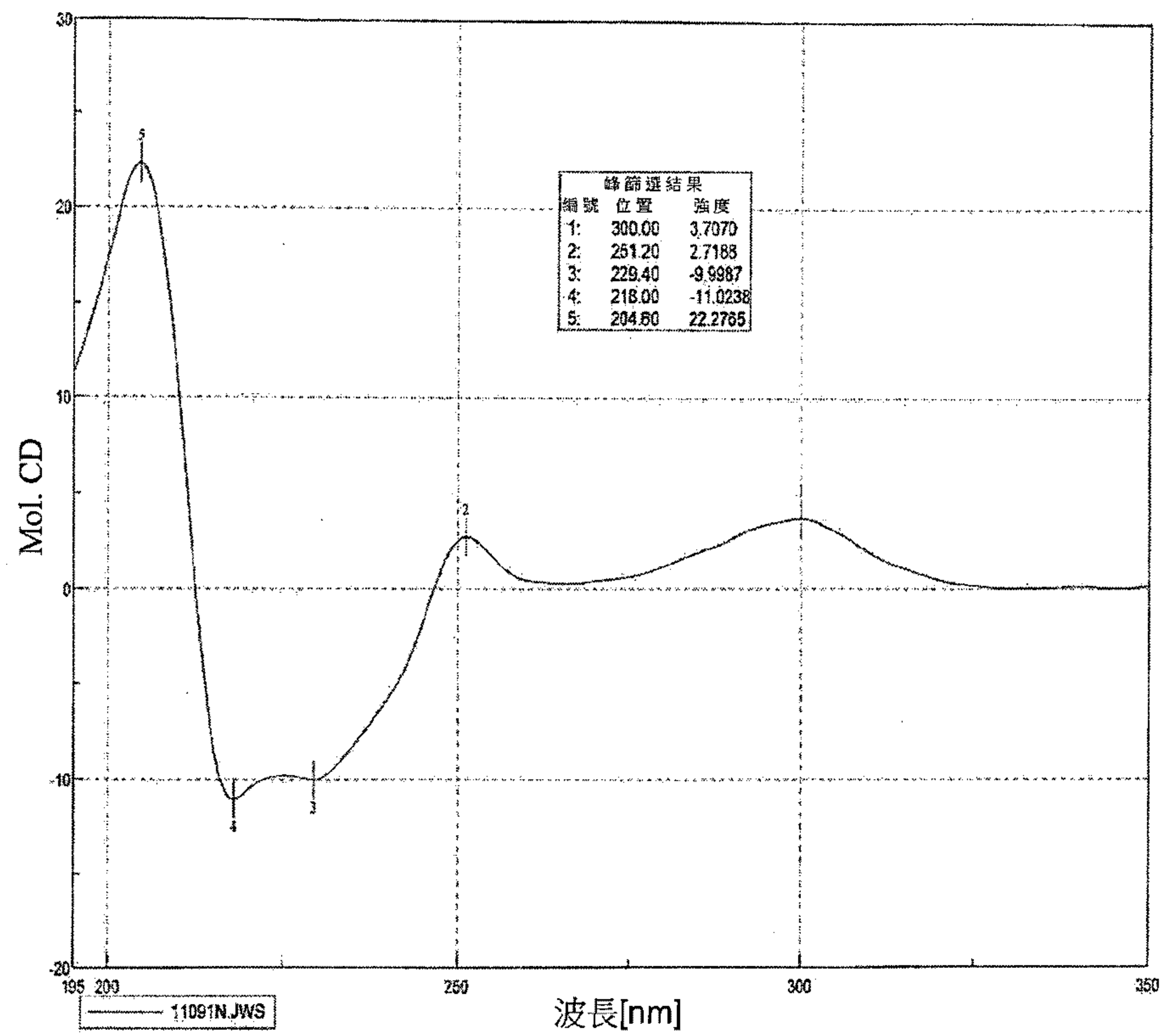


圖 7

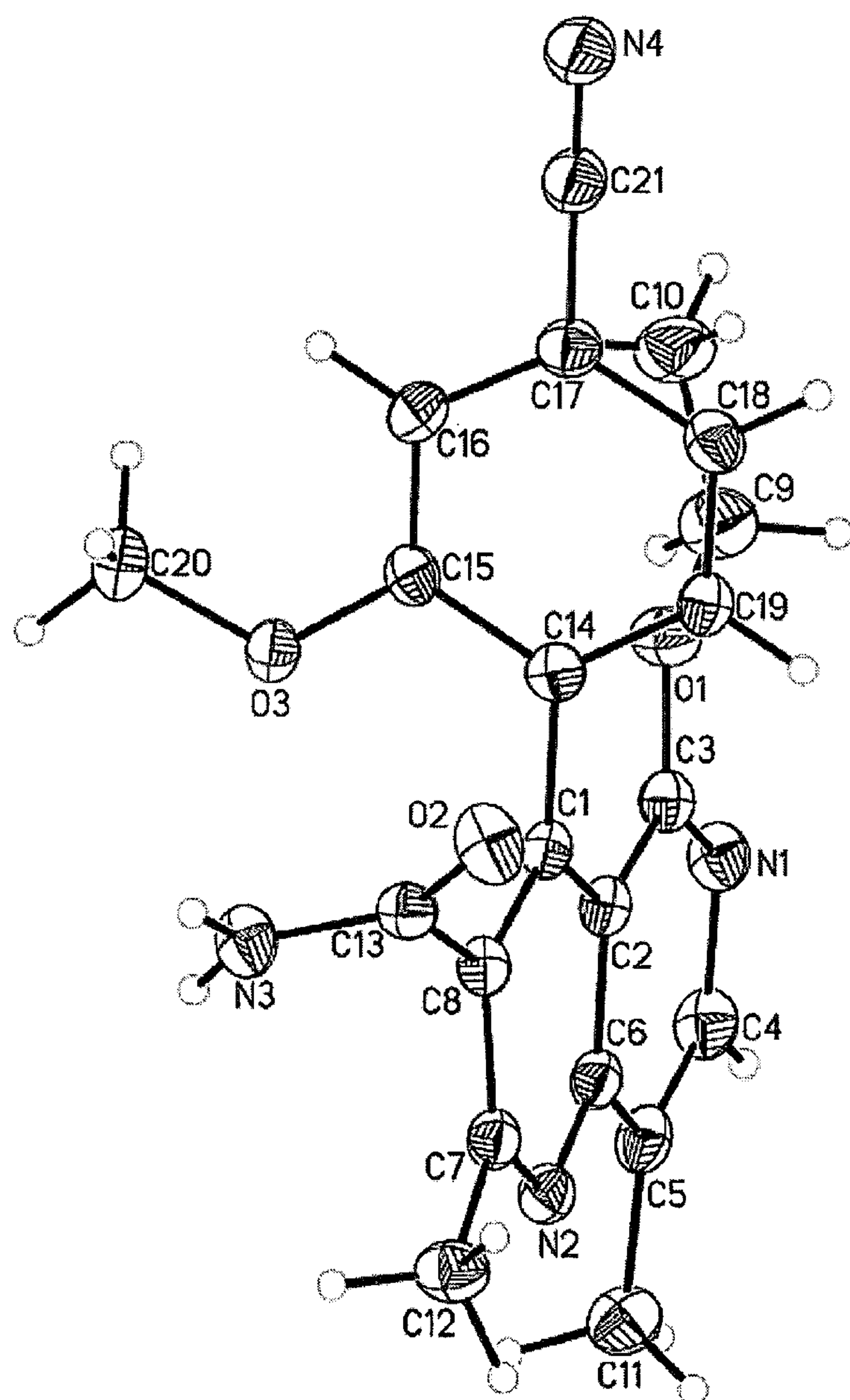


圖 8

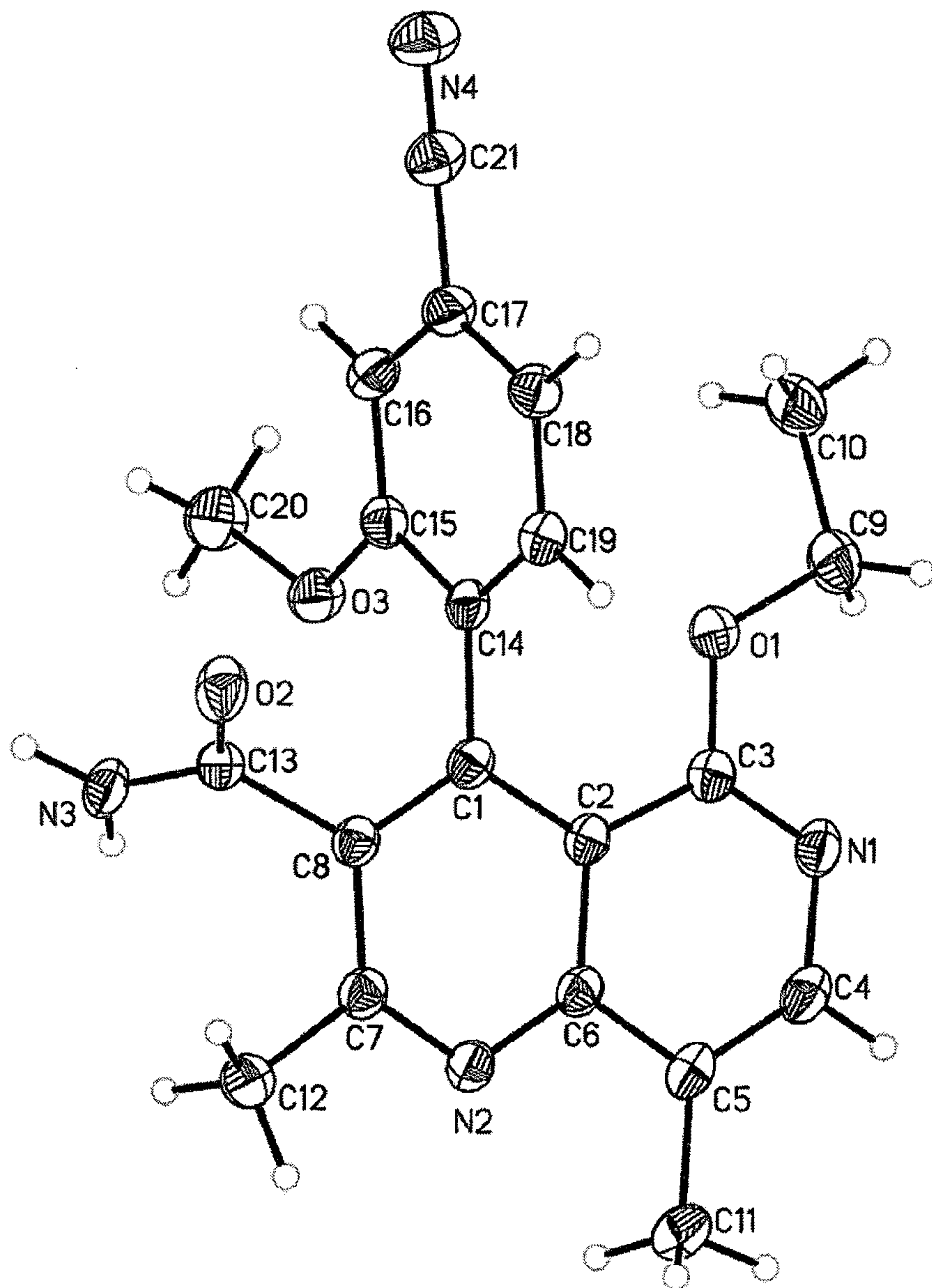
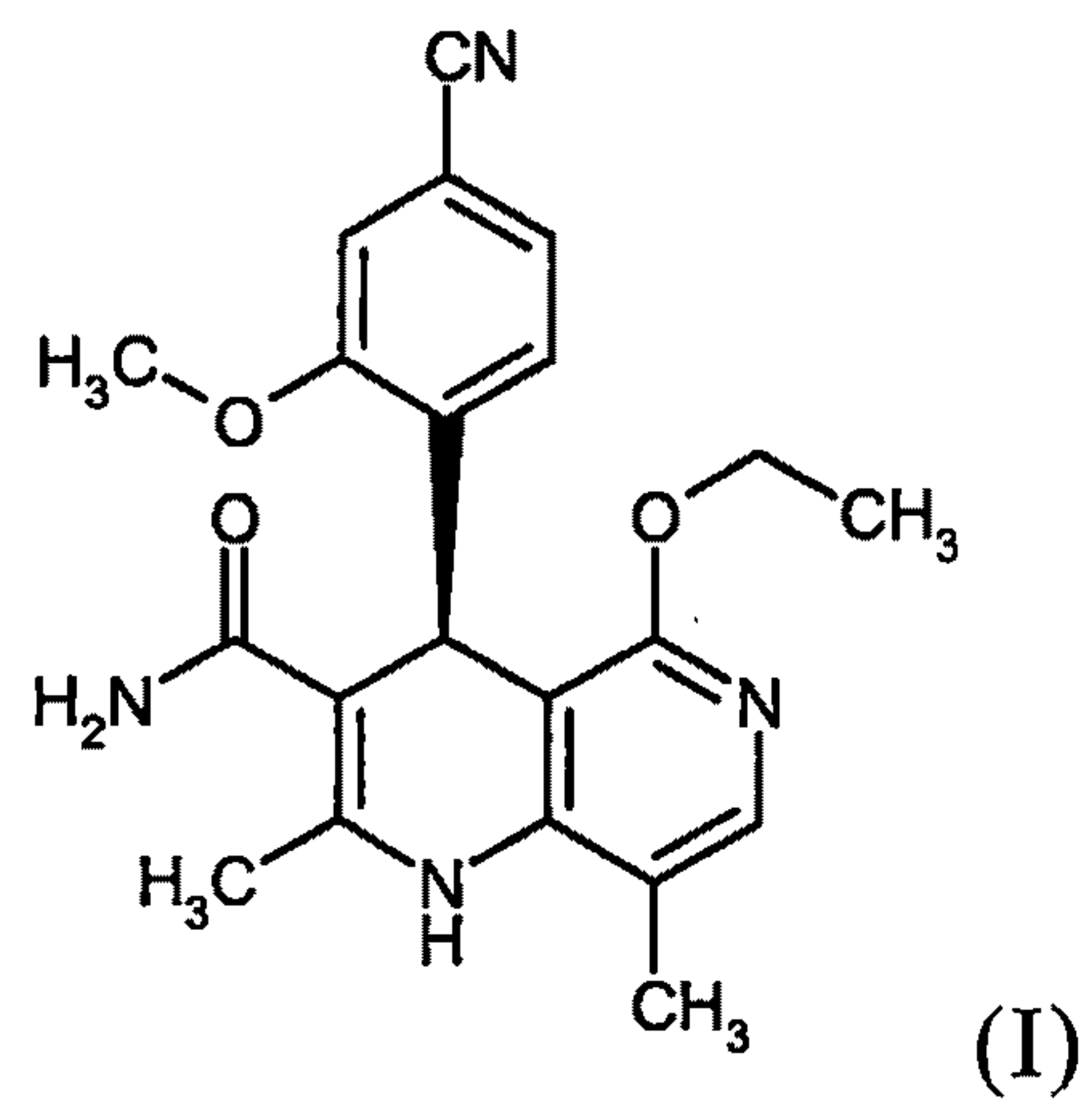


圖 9

特徵化學式：



公告本

I725044

發明摘要

※ 申請案號：105126336

※ 申請日：105/08/18

※IPC 分類：**C07D 471/04** (2006.01)
C25B 3/04 (2006.01)

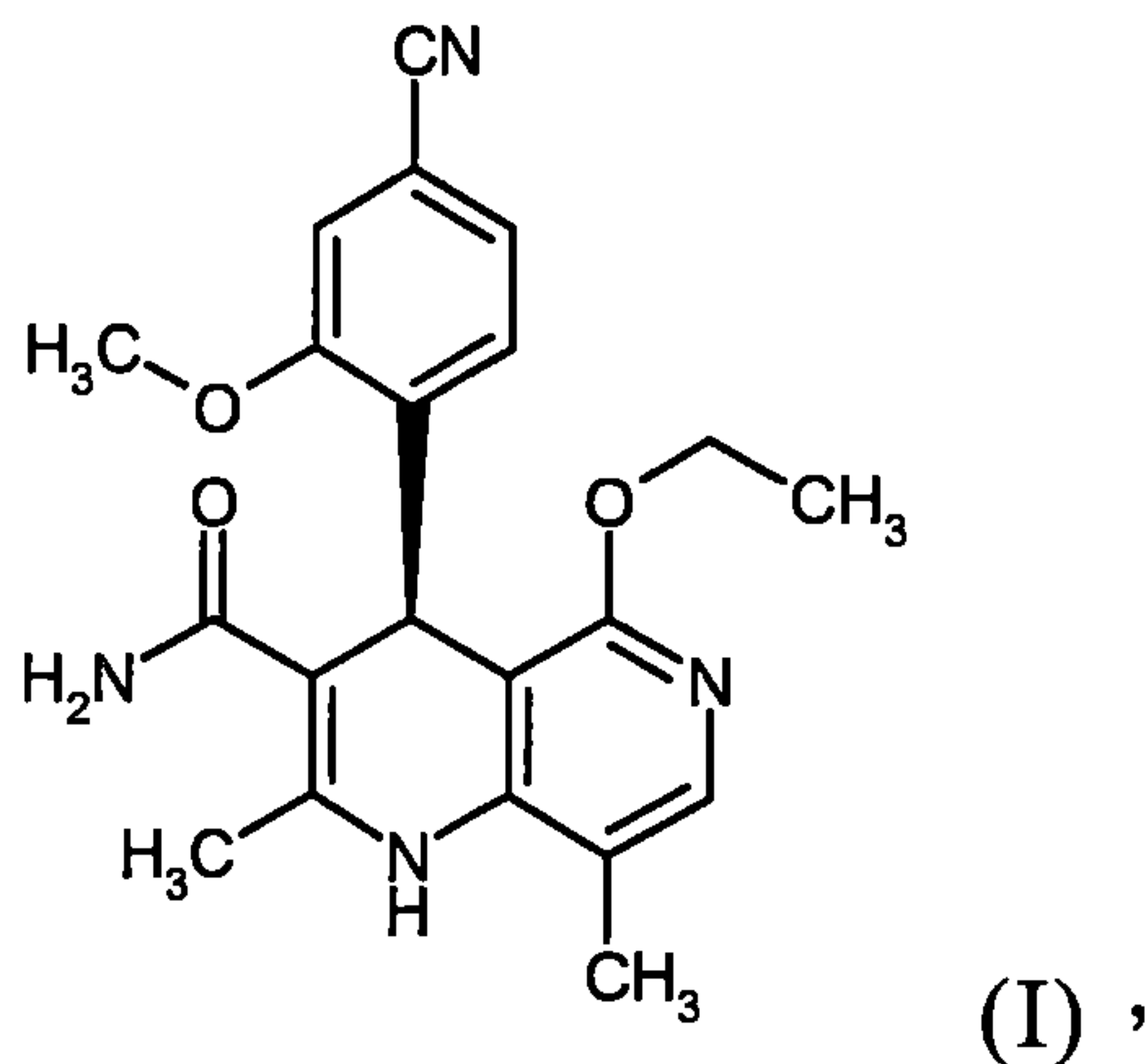
【發明名稱】(中文/英文)

藉由電化學方法製備(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啞啉-3-羧醯胺及回收(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啞啉-3-羧醯胺之方法

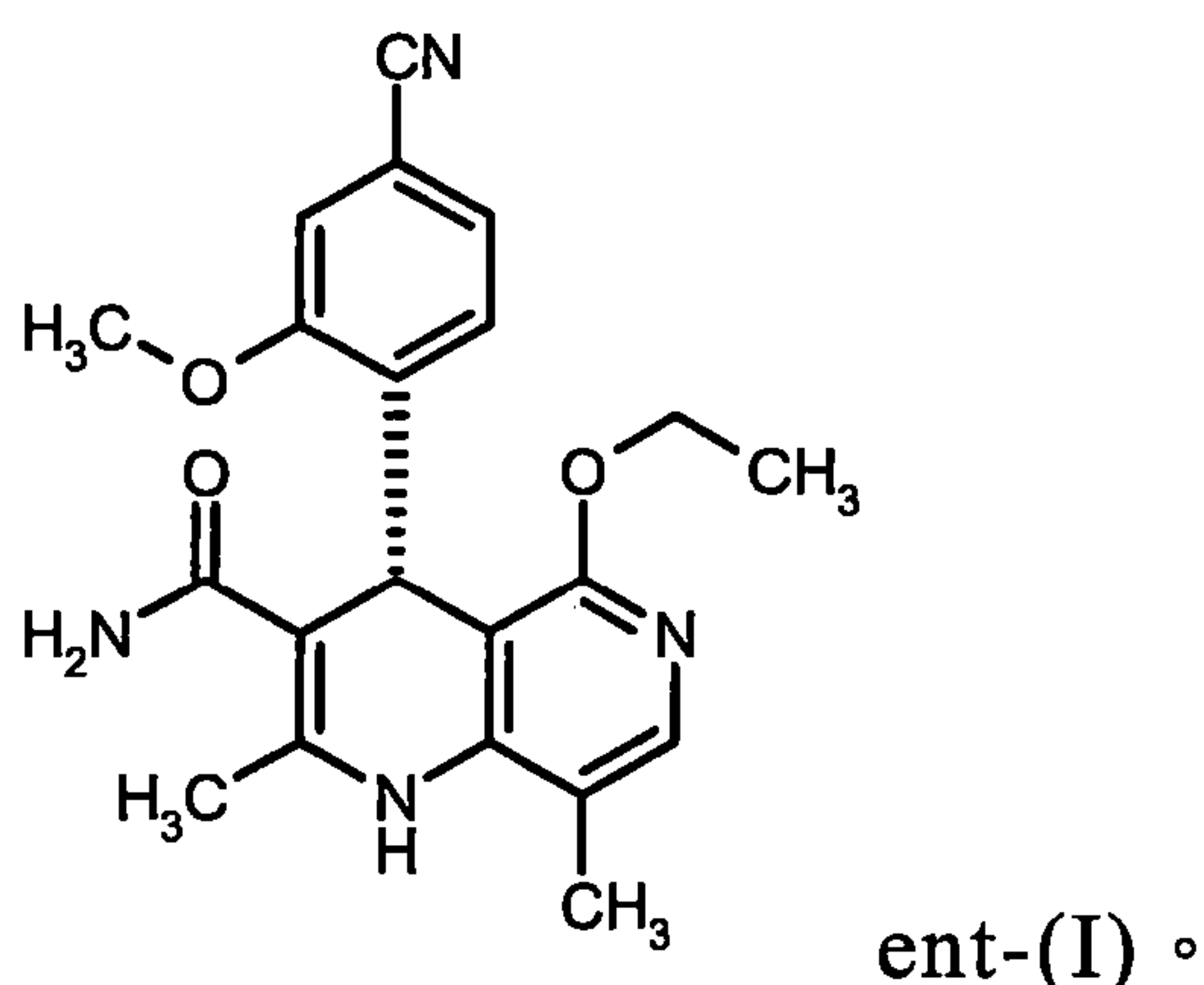
PROCESS FOR PREPARING (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDE AND RECOVERING (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDE BY MEANS OF ELECTROCHEMICAL METHODS

【中文】

本發明係關於一種製備式(I)(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啞啉-3-羧醯胺及回收式(I)(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啞啉-3-羧醯胺之新穎方法

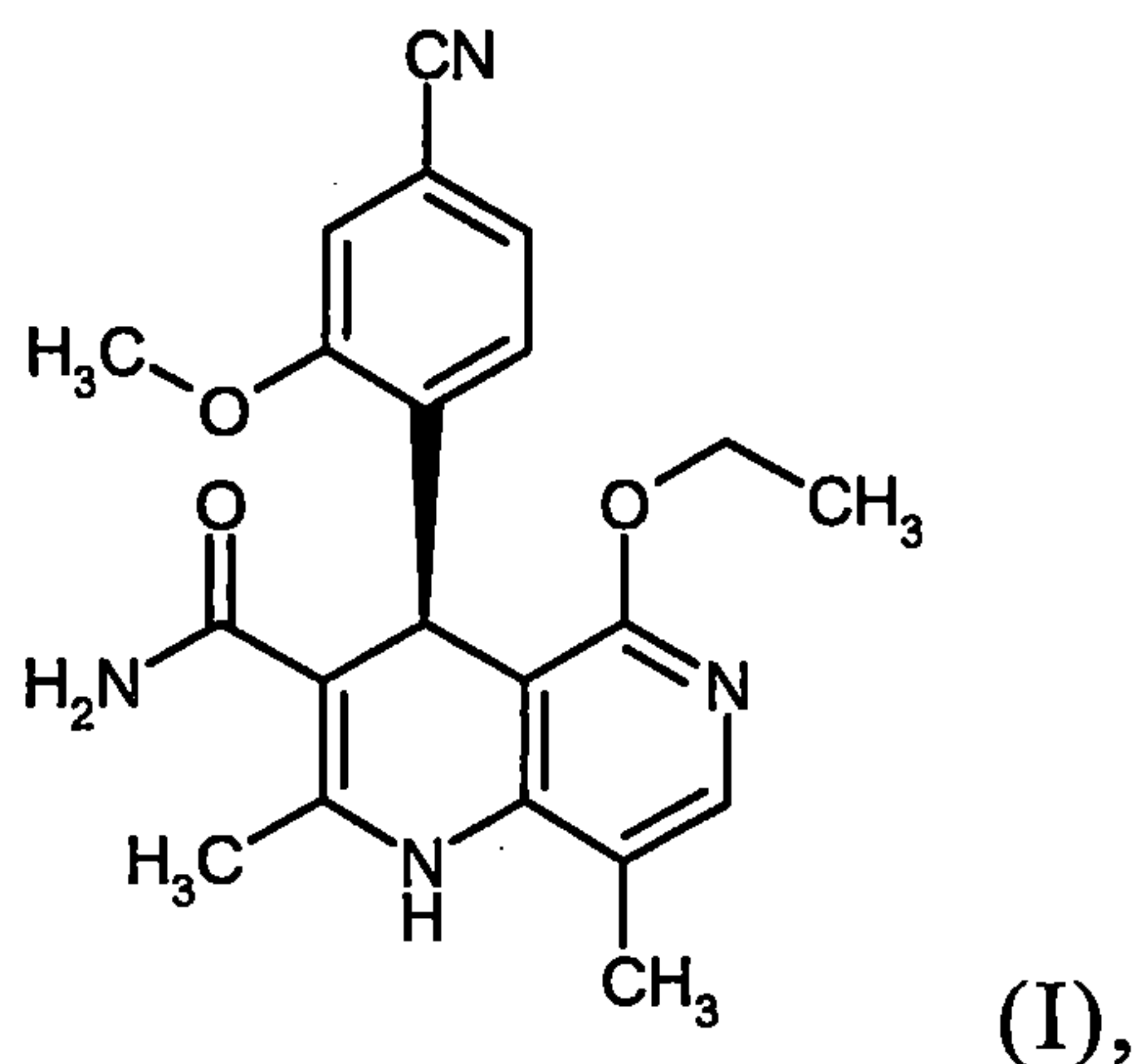


其係從式 ent-(I)之(4R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啉啉-3-羧醯胺開始進行



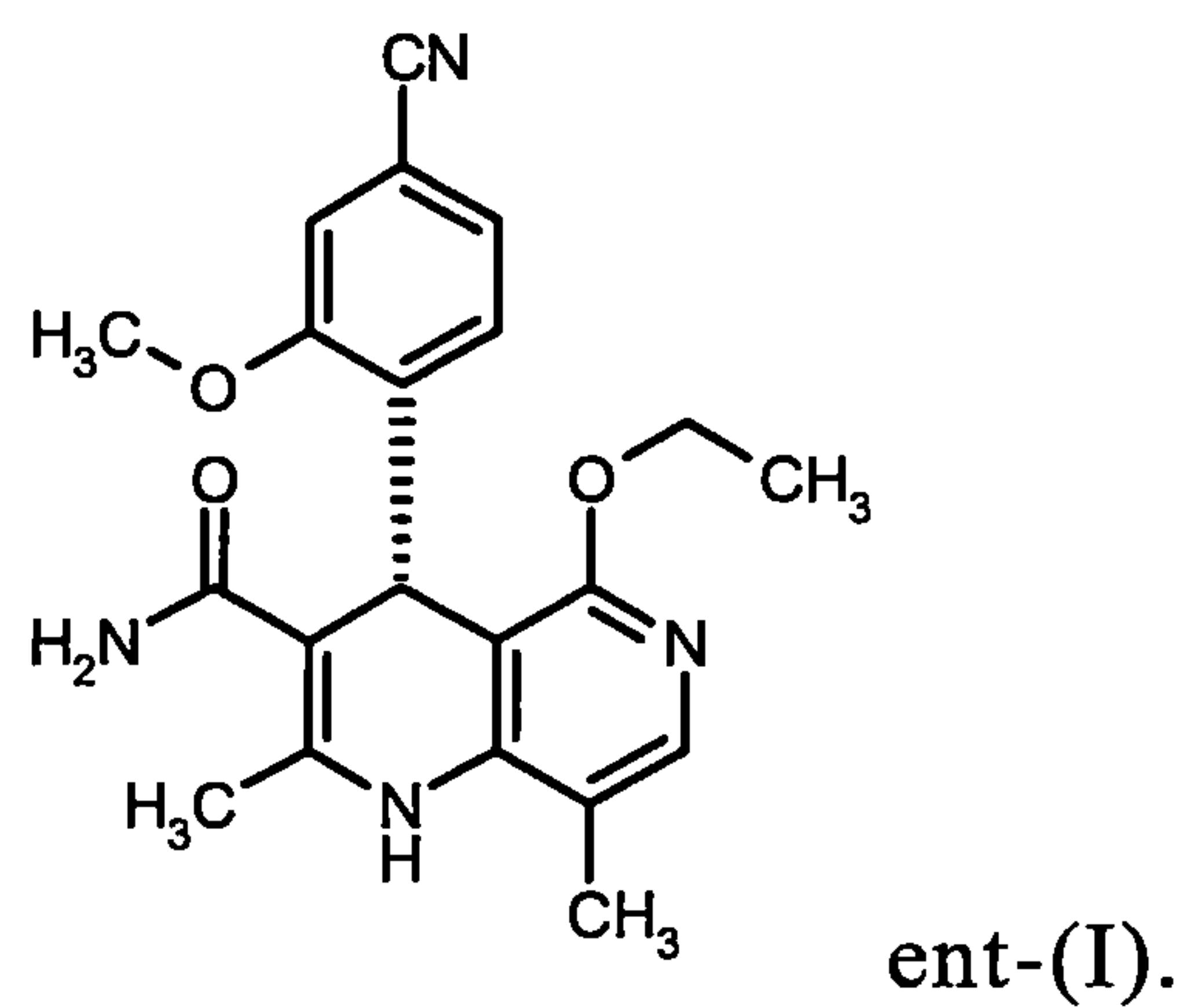
【英文】

The present invention relates to a novel process for preparing (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide of the formula (I) and recovering (4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide of the formula (I)



proceeding from

(4R)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamide of the formula ent-(I)



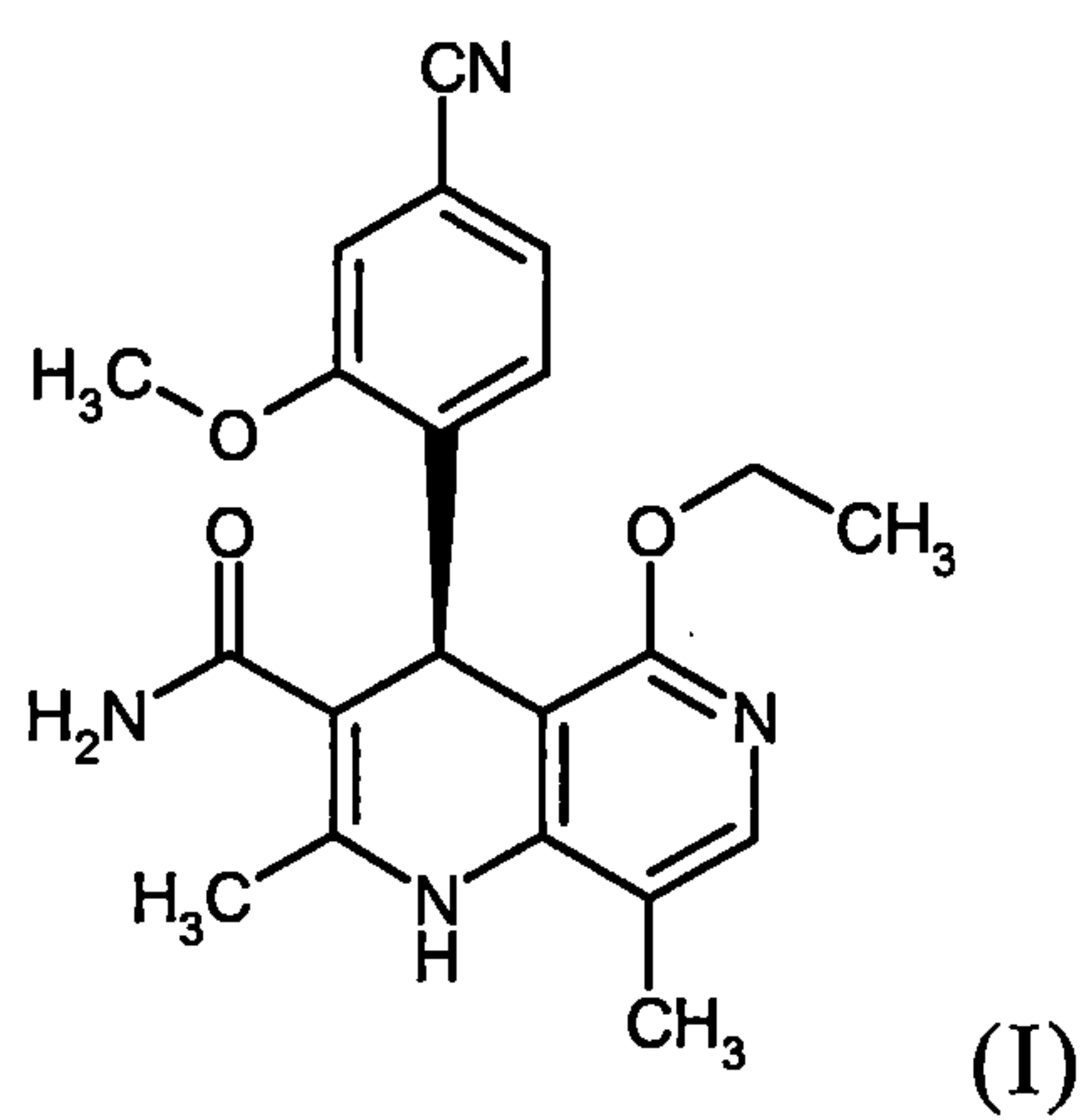
【代表圖】

【本案指定代表圖】：圖 7-9。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

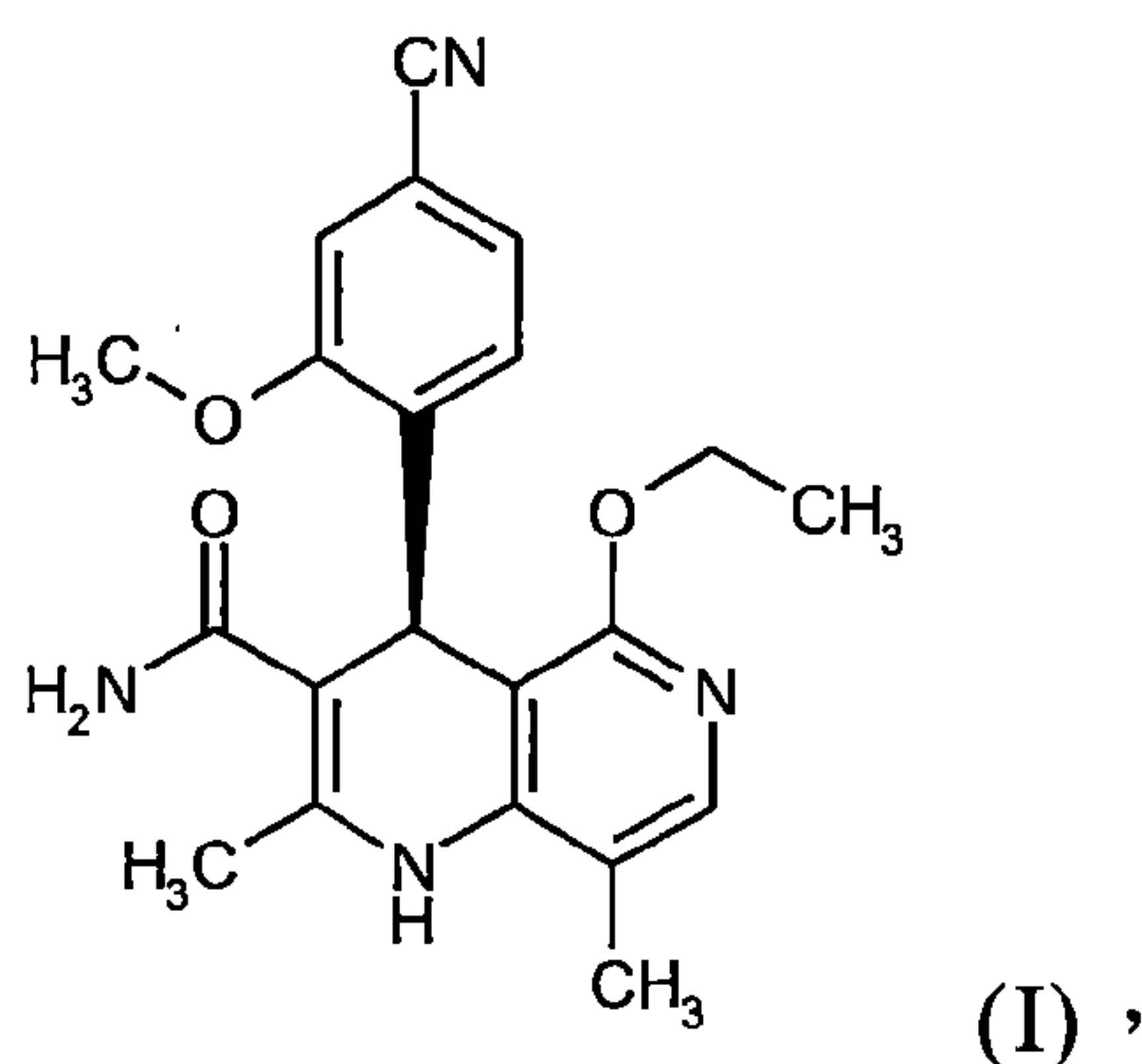
(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

藉由電化學方法製備(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啞啉-3-羧醯胺及回收(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啞啉-3-羧醯胺之方法
PROCESS FOR PREPARING (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDE AND RECOVERING (4S)-4-(4-CYANO-2-METHOXYPHENYL)-5-ETHOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTHYRIDINE-3-CARBOXAMIDE BY MEANS OF ELECTROCHEMICAL METHODS

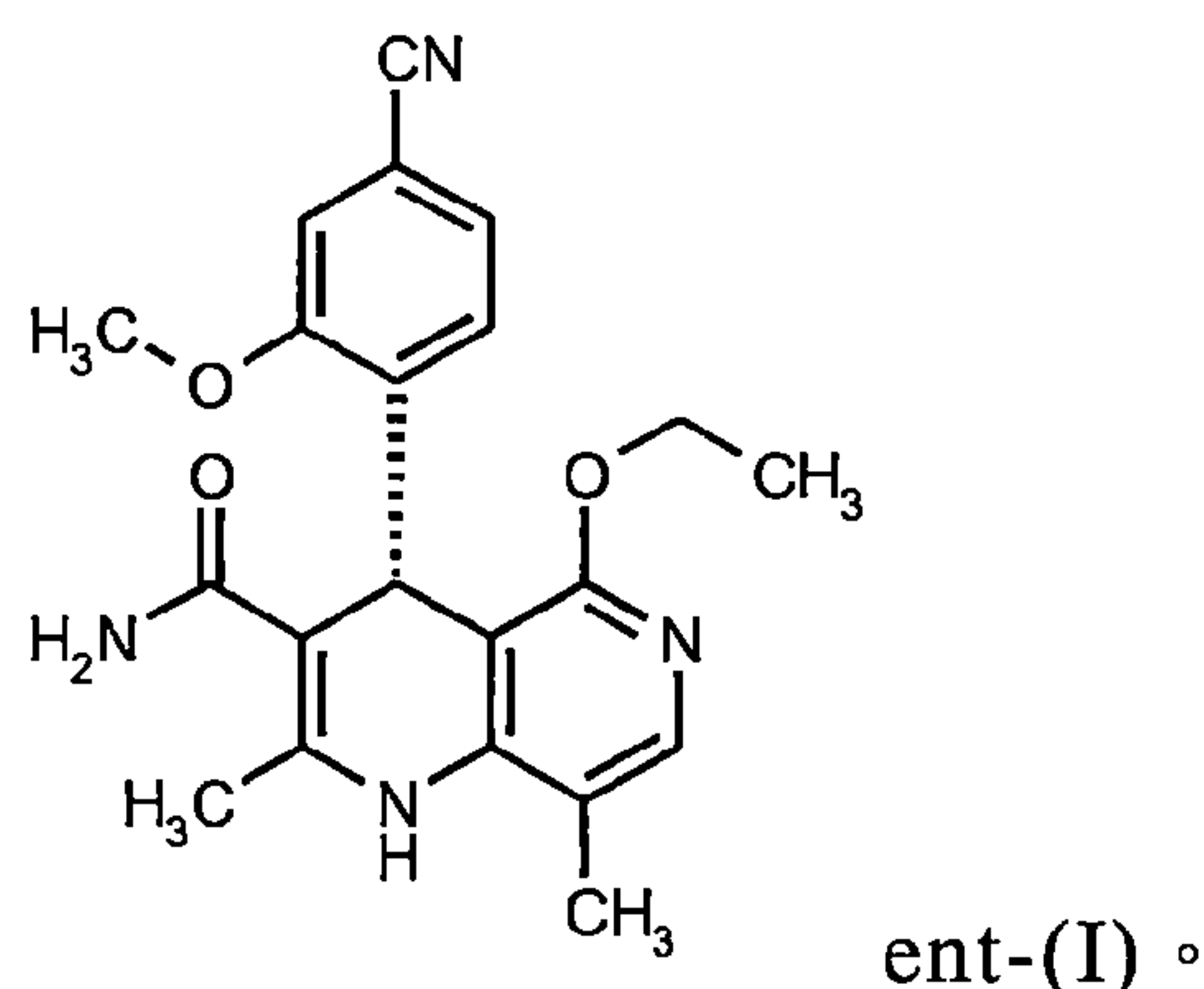
【技術領域】

本發明係關於一種製備式(I)(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啞啉-3-羧醯胺及回收式(I)(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啞啉-3-羧醯胺之新穎方法



其係從式 ent-(I)之(4R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啞啉-3-羧醯胺開始進行

110 年 1 月 18 日修正



例如，式(I)化合物可充當礦物性皮質激素受體之非類固醇拮抗劑，並可作為用於預防及/或治療心血管和腎臟病症諸如心臟衰竭和糖尿病性腎病之藥劑。

【先前技術】

式(I)化合物及其製備方法係描述於 WO 2008/104306 及 ChemMedChem 2012 ,7, 1385 中，兩刊物揭示研究合成之詳細討論。其中所述合成之一缺點為：此合成不適合於大規模製程，因為許多步驟在非常高的稀釋下進行、使用非常高過量的試劑且因此提供較低總產率。此外，需要許多中間物層析純化，其在技術上通常非常費力且需要大量消耗溶劑，為相當昂貴的且因此希望盡可能避免。由於安全及製程技術困難，所以一些階段很難以工業規模方法達成。

因此，需要存在工業上可行的合成，其以高總產率、低生產成本和高純度的可再現方式提供式(I)化合物並符合所有法規要求，以便提供臨床試驗之活性成分並用於後來的新藥註冊(regulatory submission)。

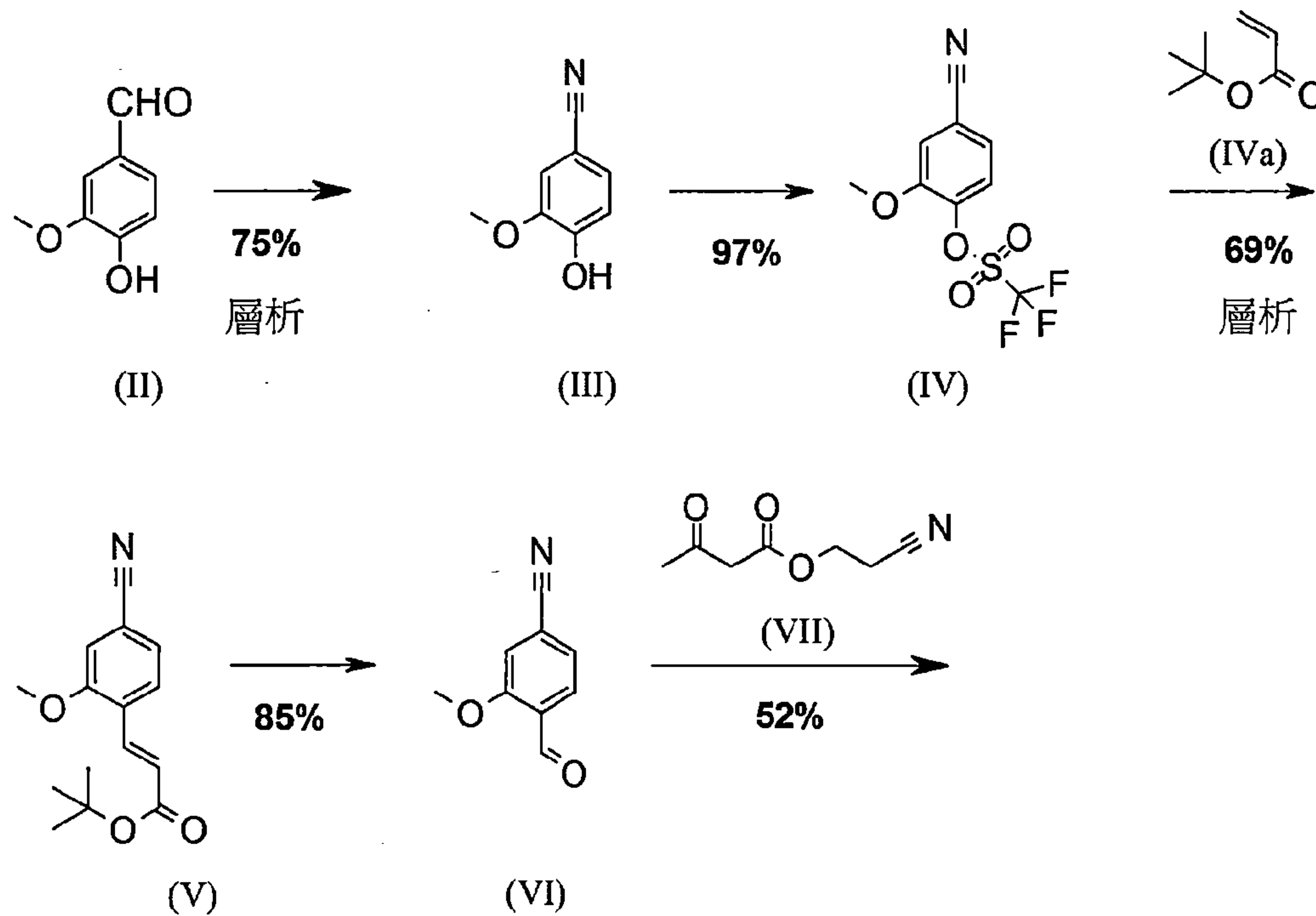
【發明內容】

已發現一種允許符合上述要求之非常有效的合成。在 ChemMedChem 2012, 7, 1385 刊物中，其揭示式(I)化合物之研究規模合成，式(I)化合物係以 10 個階段從香草醛(vanillin)開始製備，

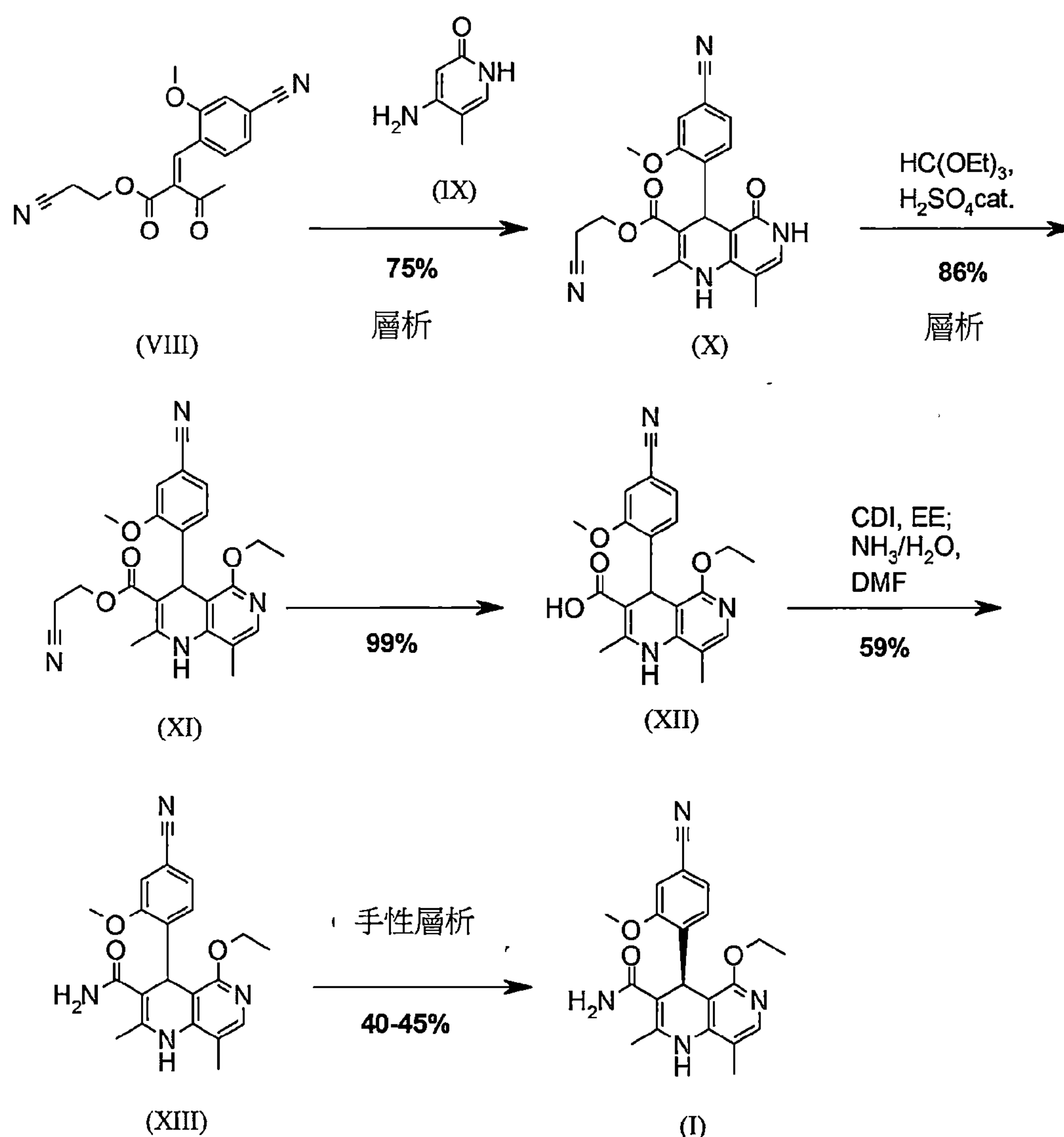
110 年 1 月 18 日修正

具理論之 3.76%的總產率。式(I)化合物係藉由蒸發層析部分為固體而得；迄今尚未有供用於多晶形調整之最後階段的確定結晶方法被描述。

下列流程圖 1 顯示製備式(I)化合物之已知方法。



110 年 1 月 18 日修正



流程圖 1：式(I)化合物之研究規模合成

利用三層析純化以及用於分離式(XIII)之外消旋物的鏡像異構物之手性層析階段。一些階段以非常高之稀釋並使用非常大量之試劑進行。

例如，腈-醛中間物(VI)(特別地，其在此合成步驟中呈現重要作用)的製備順序就原子經濟(atom economy)而言無法接受。

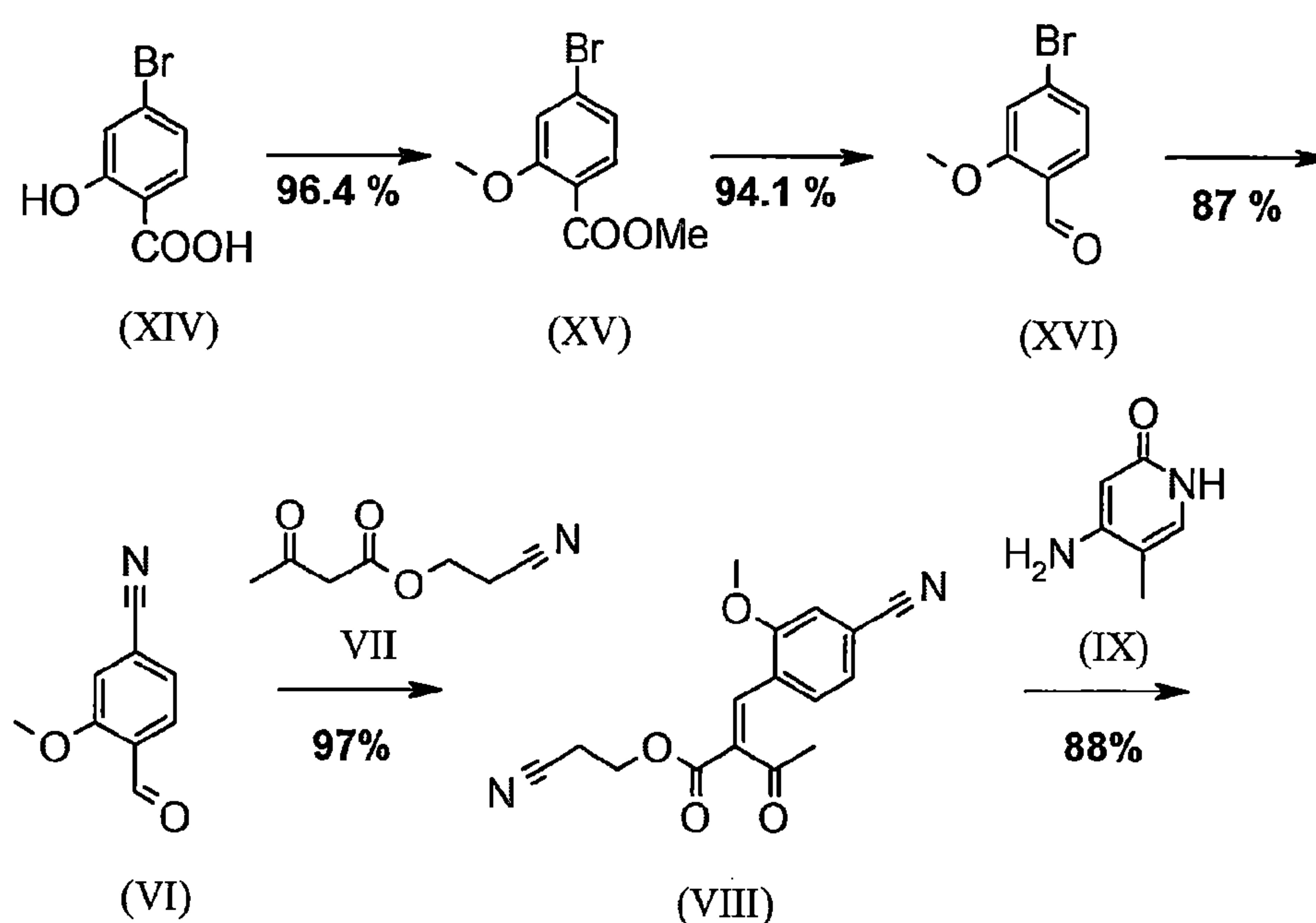
此外，此方法不能轉移至工業規模，因為首先使用非常昂貴的試劑，例如三氟甲磺酸酐[(III) $\Rightarrow$ (IV)]和過量的丙烯酸三級丁酯。在放大 Heck 反應(IV) $\Rightarrow$ (V)時，在槽中形成類似於塑料形式

110 年 1 月 18 日修正

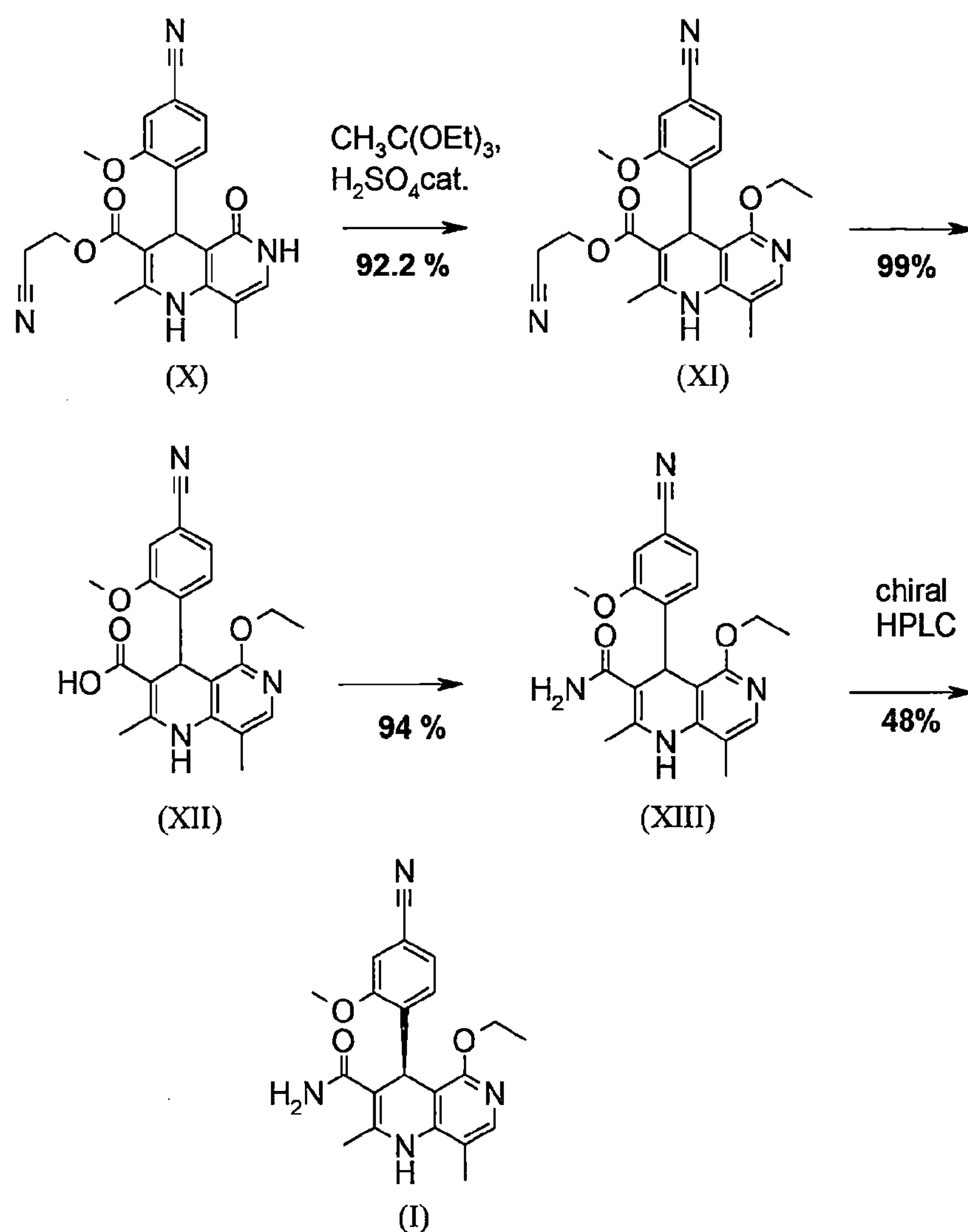
的殘餘物，其源自過量使用之丙烯酸三級丁酯的聚合。此在工業程序中是不可接受的，因為存在會造成攪拌器斷裂及將在攪拌器機構中導致太難除去之殘餘物的危險。

也應該避免隨後用高碘酸鈉和高毒性四氧化鐵之雙鍵的裂解，因為在所述實驗條件下，發生反應的延遲，並導致強放熱且因此關聯到失控反應。

流程圖 2 說明一種新穎方法，其以 9 階段提供式(I)化合物而未經中間物的層析純化，總產率為理論的 27.7%。



110 年 1 月 18 日修正

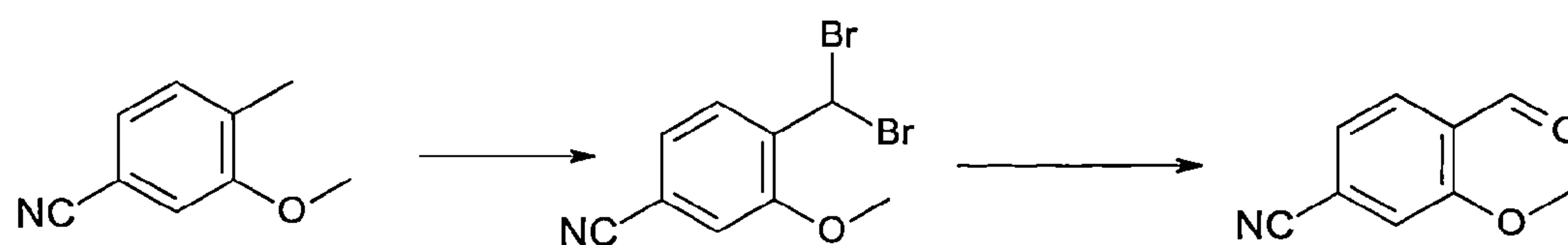


流程圖 2：製備式(I)化合物之新穎方法。

甲酯(XV)和醛(XVI)不分離，而是在溶液中進一步直接反應，其導致僅以 7 個階段來分離。製備級手性 HPLC 方法(例如，SMB Technology，Varicol)係用於鏡像異構物分離。

醛(VI)係從文獻(J. Med. Chem. 2007, 50, 2468-2485)中得知，且構成此合成之重要中間物。現亦可能商業上購得該化合物。

110 年 1 月 18 日修正



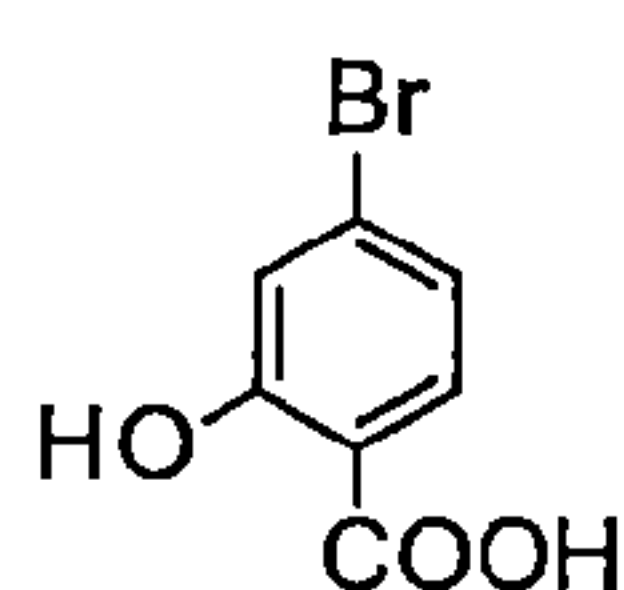
(VIa)

(VIb)

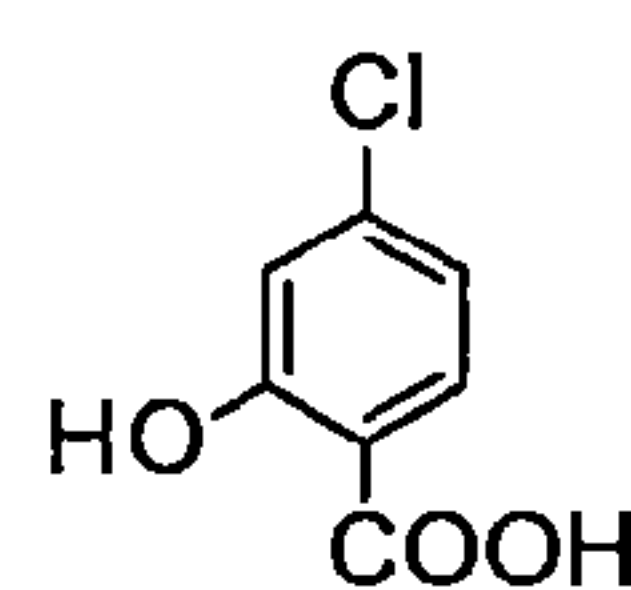
(VI)

從 4-氰基-2-甲氧基甲苯(VIa)開始，二溴化物(VIb)係以 NBS 製備，其係在乙醇中與 2.46 eq.之硝酸銀(在水中)反應以產生目標醛(VI)。此文獻中所述之合成及研究規模合成中所述之方法完全不適合於擴大至多噸規模(multi-tonne scale)，致使非常需存在新穎的更有效率且經濟上更可行之合成。

鹵苯甲酸(XIV)和(XIVa)

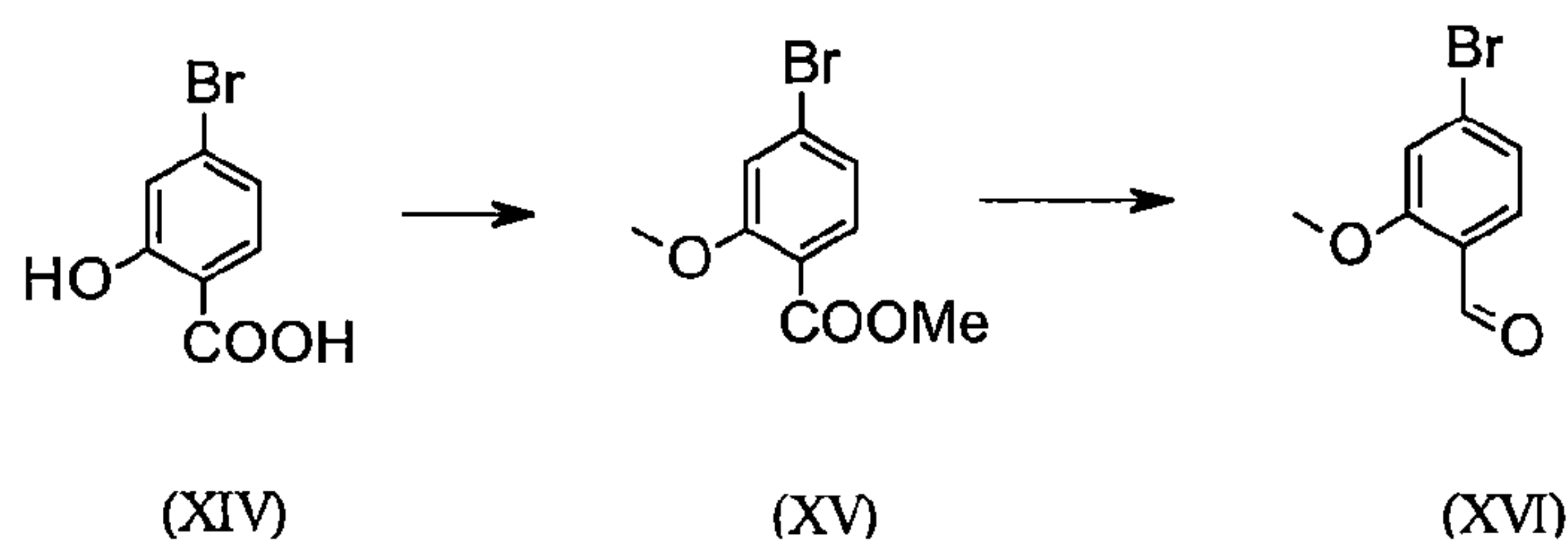


(XIV)



(XIVa)

係以較大量商業上購得。已開發一種非常有效率且更便宜之方法，其中中間物(XV)及(XVI)



(XIV)

(XV)

(XVI)

未經分離，而是溶解於溶液中來進一步反應。此是唯一的可能，因為各反應之產率及純度極高(>理論的 95%)。甲醚酯(XV)係從文獻(Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol.35, p.734-740)得知，且藉由與非常易揮發的有害健康且昂貴之碘甲烷反應而製備。

110年1月18日修正

使用新穎方法，可能顯示：可類似地使用非揮發性的較便宜之硫酸二甲酯。從酸(XIV)開始，該酸係在溶劑諸如丙酮、2-丁酮、THF、2-甲基-THF、DMF、DMA、或 NMP 中與硫酸二甲酯且借助於輔助鹼如諸如碳酸鉀、碳酸鈉、碳酸鈣、碳酸鋰、N-甲基咪唑、三乙胺、吡啶、或 2,6-二甲基吡啶(2,6-lutidine)在 50-100°C 之溫度下進行反應，以產生甲醚酯(XV)。此為彼等熟習該項技術者已知用於酸之酯化及酚之醚化的方法(Tetrahedron, 2013, vol. 69, p. 2807 - 2815, Journal of the American Chemical Society, 2013, vol. 135, p. 5656 - 5668)。已發現在丙酮中於回流(56°C)下使用硫酸二甲酯及碳酸鉀之反應為特佳。於此情況下，硫酸二甲酯係經 4 小時加至沸騰反應混合物中。將丙酮餾出並以甲苯替代(再蒸餾)。對於後處理，加水(分解過多之硫酸二甲酯)，分離甲苯相並以水及氯化鈉飽和溶液洗滌，及隨後將甲苯溶液餾出來至某體積(作為共沸乾燥(azeotropic drying)，即移除水用於後續階段)。溶液內容物之測定顯示幾乎完全轉化(>理論的 96%)。可類似地使用氯化化合物替代溴化合物，其所達成之轉化與溴化合物相等。

醛(XVI)的製備係描述於文獻中，其實例包括：Glaxo Group Limited US2008/312209 A1, 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 21, p. 397-402、Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734-740、Journal of Materials Chemistry, 2011, vol. 21, p. 9523-9531。然而，反應中所使用之起始材料非常昂貴且無法大量取得，因此開發一種從甲醚酯(XV)開始的新方法。使用在甲苯中之 REDAL(雙(2-甲氧基乙氧基)鋁二氫化鈉))藉由添加 N-甲基哌嗪而可能將(XV)轉化成醛(XVI)。此方法係描述於文獻(合成 2003, No. 6, 823-828 和 Tetrahedron 57 (2001) 2701-2710)中。若反應係以類似於文獻中所述之化學計量進行，則除了醛以外，混合物中發現另外的化合物。顯示：此為對應苯甲醇，其由高達 10% 之過度還原而形成。其顯示將 REDAL 及 N-甲基哌嗪之化學計量準確地調整至 1.21 eq.之 REDAL+1.28 eq.之 N-甲基哌嗪是重要

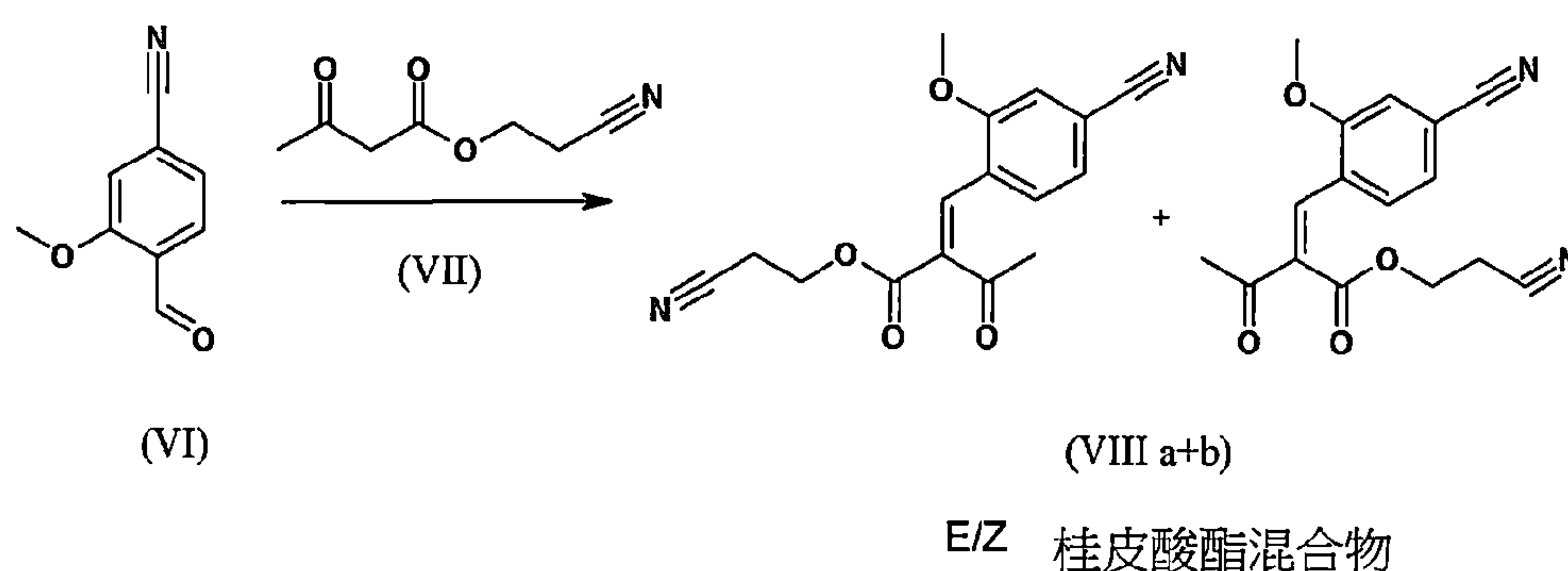
110 年 1 月 18 日修正

的；在該情況下，可能減少此副產物之程度，下降至<1%，該副產物破壞後續結晶階段。為此目的，於 0-5℃ 下進料在甲苯中的 65%REDAL 之溶液(較佳地 1.21 eq.)並計量添加 1.28 eq.之 N-甲基哌警。經約 30 分鐘期間將如此獲得之具有 N-甲基哌警之 REDAL 的溶液加至進料至甲苯中之溴甲酯溶液(XIV)，且隨後將混合物在 0℃ 下攪拌 1 小時。將反應溶液於水/酸(較佳為硫酸水溶液)中淬滅(quenched)，及將甲苯相分離，並以水及飽和氯化鈉溶液洗滌。蒸餾出甲苯，並於 DMF(用於後續階段之溶劑)中再蒸餾。反應產率通常>理論的 94%。類似地進行與氯基化合物之對應反應，且產率相等。將該 DMF 溶液直接使用於後續反應中。

稍後在合成中，以本身為熟習該項技術者所熟悉之方法的已知方式(Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583)將溴醛(XVI)轉化成腓；此提供腓醛(VI)。已證實在溴化合物與六氰鐵酸鉀 * 3 H₂O 作為氰化物源進行鈰催化之反應的情況是特別有利的(Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090)。為此目的，將溴醛(XVI)最初進料於 DMF(8-10 倍量)中，最初進料 0.22 eq.之六氰鐵酸鉀*3 H₂O 與 1 eq.之碳酸鈉，及接著添加 0.005 eq.之乙酸鈰。將混合物加熱至 120℃ 經 3 小時。將溶液冷卻至 20℃，接著添加水及乙酸乙酯。分離出乙酸乙酯相，將水相再次以乙酸乙酯洗滌，及接著將合併之乙酸乙酯在異丙醇中再蒸餾。藉由於沸點之水沈澱而將產物沈澱。分離後，將產物在真空下乾燥。在一些情況下，藉由加水至 DMF 而將產物直接沈澱出來，及在分離與乾燥後直接使用於後續階段中。此反應之產率通常為>理論的 85%。乙酸鈰並不適合於氯化合物之轉化，在此已發現使用熟習該項技術者熟悉之鈰觸媒是有利的，如 Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090 中所述，產率略低於溴化合物的情況，通常為理論的 80-85%。

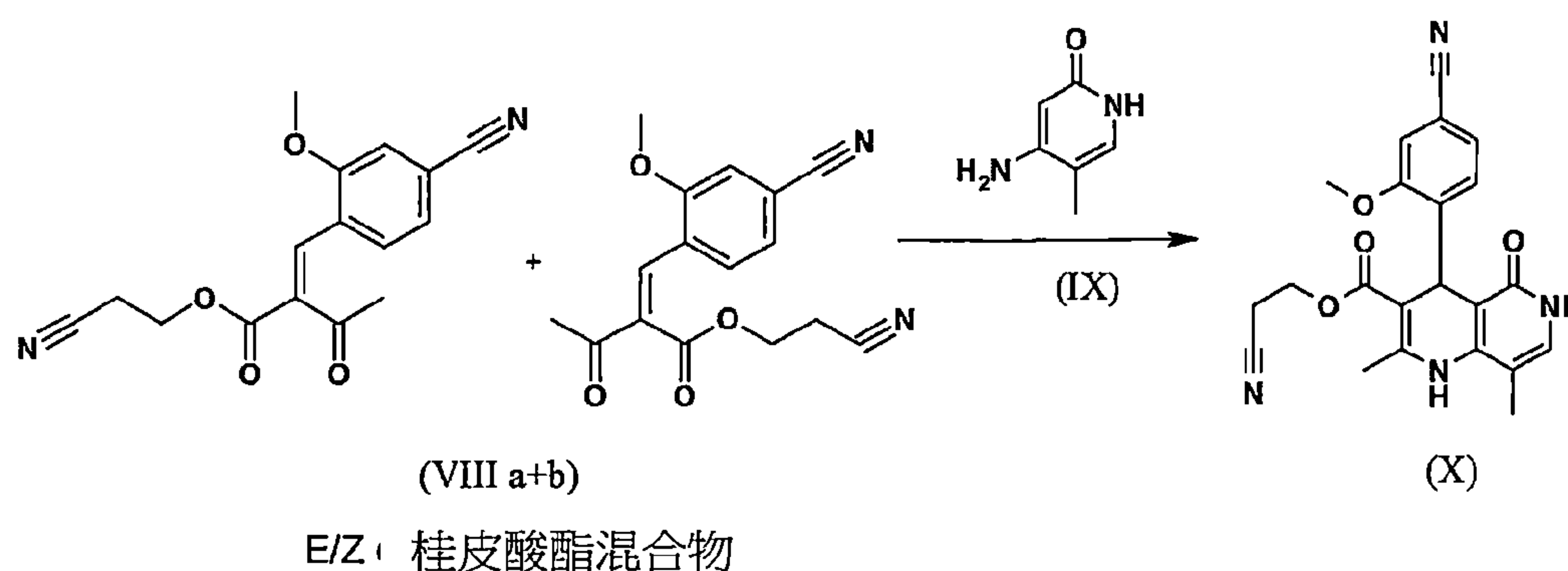
110年1月18日修正

桂皮酸酯(VIII a,b)係藉由與氰基酯(III)之克諾(Knoevenagel)反應而從式(VI)之醛開始，以 E/Z 混合物獲得：



在該研究方法中，在水分隔器上將混合物在 16.6 倍的二氯甲烷量和 0.2 eq 的哌啶/0.2 eq 的冰醋酸中加熱 20 小時。水性後處理之後，在蒸發溶劑之後將產物從甲醇結晶，以理論的 52%獲得目標化合物。

反應較佳在水分離器上於沸騰之二氯甲烷(10 倍量)中藉由添加 5-20 莫耳%之哌啶(較佳 10 莫耳%)以及 5-20 莫耳%之冰醋酸(較佳 5-10 莫耳%)進行。反應時間為 4-12 h，但較佳為 5-6 h，尤佳為 6 h。然而，氰基酯(VII)較佳係添加於 1.0-1.5 eq，但較佳 1.1 至 1.35 eq，特佳 1.1 eq。氰基酯(VII)之製備係描述於 Pharmazie, 2000, vol. 55, p. 747-750 和 Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 798-802 (2006)。完成後，將反應冷卻至 20°C，有機相以水洗滌二次。有機洗滌物在 2-丁醇中再蒸餾，E/Z 桂皮酸酯混合物(VIII a+b)直接使用於與雜環(IX)之後續反應，而不須分離中間物，以產生二氫吡啶(X)：



110 年 1 月 18 日修正

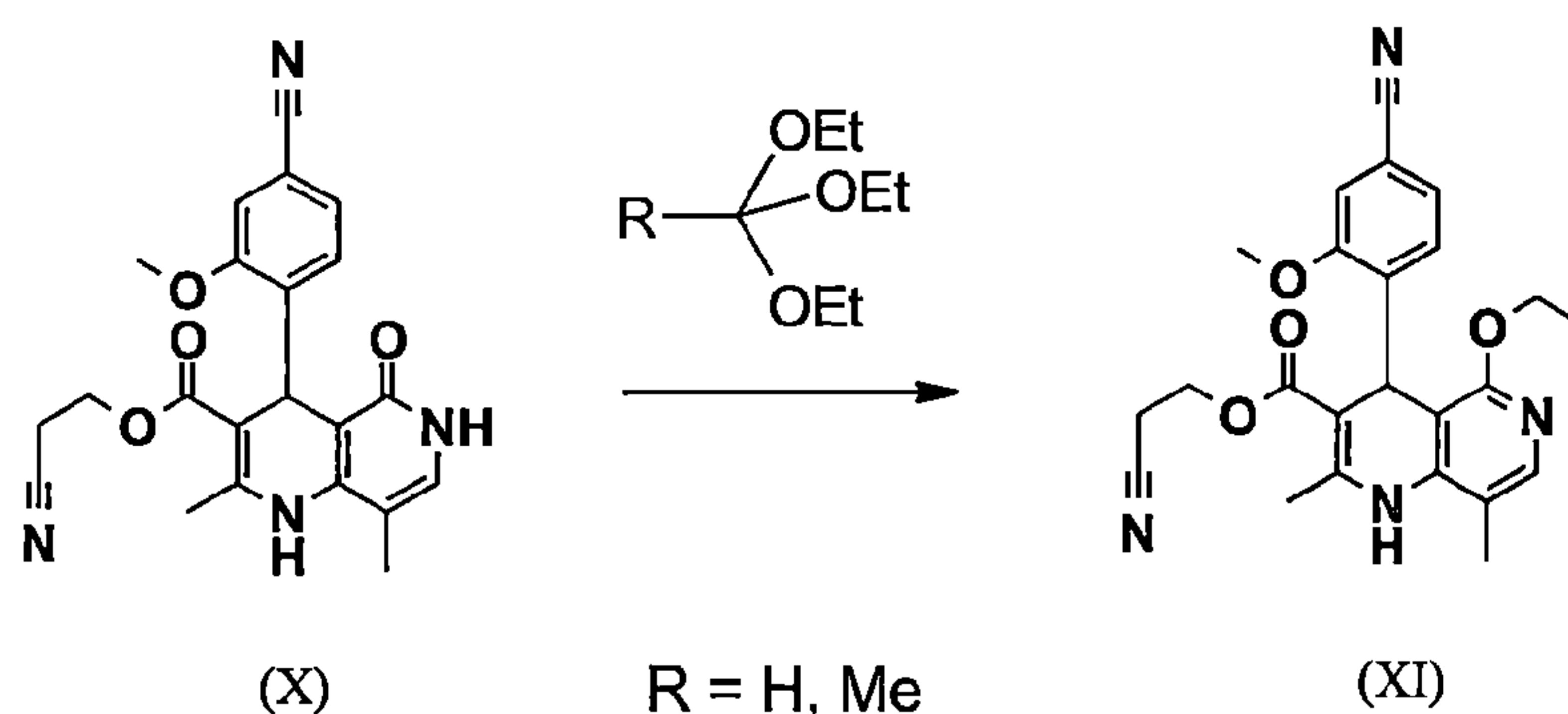
就研究規模合成中之進一步反應而言，將混合物與雜環(IX)在異丙醇中於回流下加熱 40 小時。

已發現：該反應較佳可在二級醇如異丙醇、異丁醇、2-戊醇或環己醇中，於 80-160°C 之溫度，大氣壓力下進行，也可在高壓釜(2-10 巴)中進行，且反應時間為 8-40 h，但較佳為在大氣壓力下於沸騰之 2-丁醇中進行 20-25 h，或者在高壓釜(100°C，2-10 巴，較佳 3-5 巴，8-24 小時)中於異丙醇中進行。對於後處理，將混合物冷卻至 0°C 至 20°C，濾出晶體並以異丙醇洗滌，及然後乾燥(在真空中，60°C)。

若為了環境經濟理由而省略使用二氯甲烷，則目前已證實於異丙醇中製備桂皮酸酯(VIII a,b)是有利的，在該情況下將醛(VI)進料至異丙醇(3-9 倍量，較佳 5-7 倍量)及添加 5-20 mol% 之哌啶(較佳 5-10 mol%)和 5-20 mol% 之冰醋酸(較佳 5-10 mol%)。在 30°C 下，在 3 小時的過程中計量添加 1.0-1.5 eq.，較佳 1.1-1.35 eq.，特佳 1.1 eq. 之氰基酯(VII)，視需要地溶解於少量異丙醇中，且將混合物在 30°C 下攪拌 1 小時。桂皮酸酯(VIII a,b)在反應期間結晶出來。隨後將產物濾出，視需要地在冷卻(較佳在 0°C 下)之後，以少量異丙醇(冷卻至 0°C)洗滌，並濕潤地使用於如上所述之後續反應中。產率為>理論的 96%。後續反應較佳在 10-15 倍量(相對於醛(VI)，較佳為 10-12 倍量)之異丙醇中在壓力下於 100°C 進行 20-24 小時。反應終止並冷卻之後，藉由過濾或離心將產物分離出來。隨後將產物在真空下於 40-90°C 乾燥。因為轉化至桂皮酸酯幾乎定量進行，所以後續階段之方法可容易地標準化，而由於產物可以具有異丙醇之濕潤物使用，所以不需調整各情況下之雜環(IX)的量。產率為>理論的 87%。雜環(IX)可以文獻已知之方法(諸如描述於例如 Synthesis 1984, 765-766 中)製備。

從二氫吡啶(X)開始，乙醚(XI)係藉由在酸催化下與原酸酯進行反應而得，其中 R 為-H 或-甲基：

110 年 1 月 18 日修正

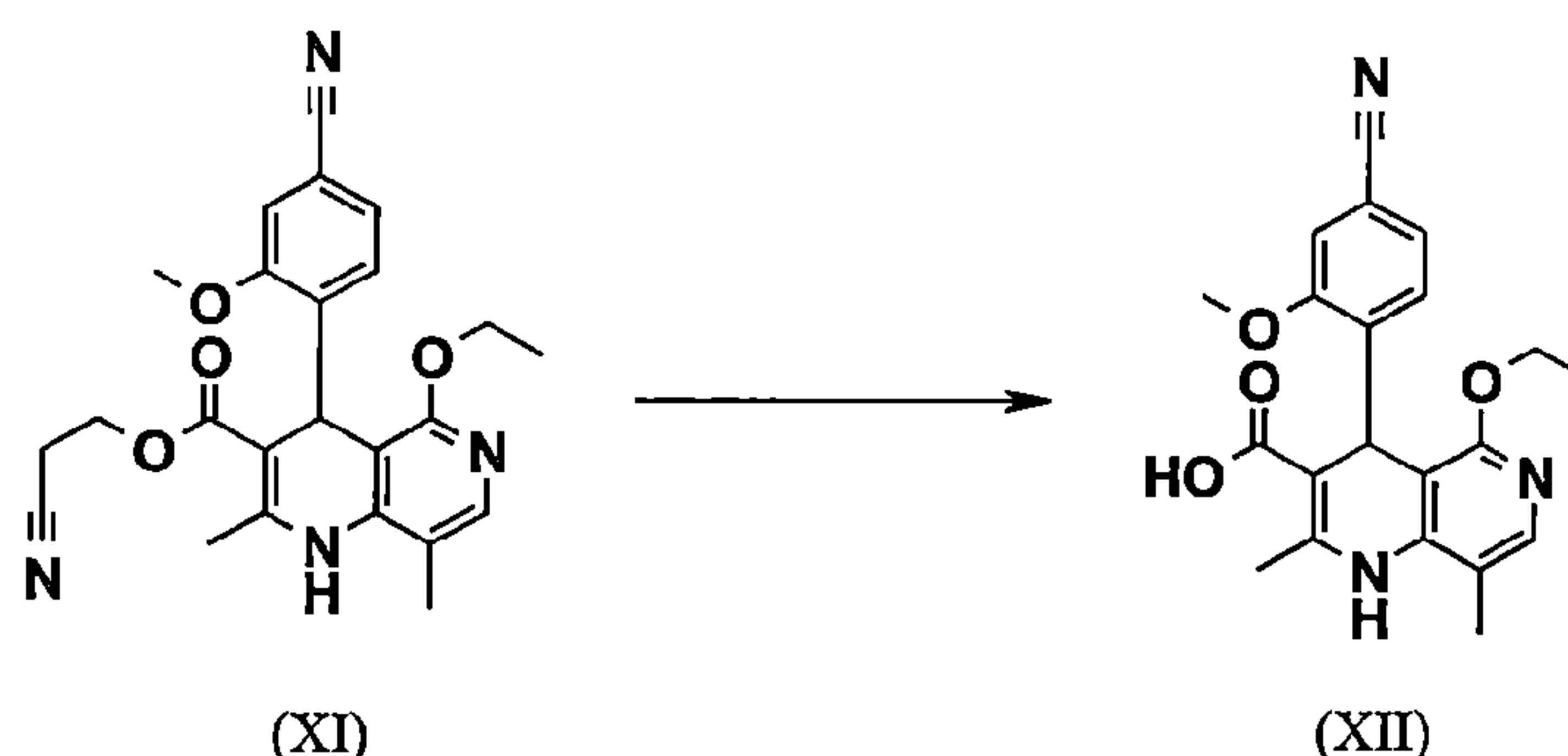


在研究規模合成中，為此目的，反應係在 135℃ 下在 25 倍量的 DMF 中與 20.2 eq. 原甲酸三乙酯與催化量之濃硫酸進行。將混合物濃縮至乾燥及將殘餘物以層析純化，產率為理論的 86%。此方法由於需要高度稀釋及使用原甲酸三乙酯、在低溫下非常易燃、其使用非常大量、以及後續之層析而不適合於作為技術程序。

令人驚訝地，已發現：反應可藉由添加 4-10 重量%濃度，較佳 6-8 重量%濃度之濃硫酸，於高度濃縮下(每 1 g 反應物至多 1.5 g 溶劑)，在溶劑諸如二甲基乙醯胺、NMP(1-甲基-2-吡咯酮)或 DMF(二甲基甲醯胺)中進行。該反應然後令人驚訝地只以 2.5-5 eq. 之原酸酯進行。已發現在反應中使用對應之原乙酸三乙酯更為方便，一方面是因為其反應較乾淨，且很不易燃，使其特別適合於技術程序。反應較佳係在 DMA(二甲基乙醯胺)及/或 NMP(1-甲基-2-吡咯酮)中，於 100-120℃ 之溫度(較佳 115℃)下進行。在真正反應開始前，已證實：在高溫(100-120℃ 真空下)蒸餾出一些溶劑(DMA 及/或 NMP)，以從前驅物中移除存在的殘餘異丙醇，否則會有不希望之副產物出現。反應：攪拌 1.5-3 小時，較佳 2 小時。對於後處理，將水直接加至混合物，其中產物結晶出來。為了具有特別穩定且可重複之方法，先添加一部分水(如 1/3)，然後添加種晶，且接著添加餘量之水。此程序保證總是獲得相同晶體多晶形，其顯最佳分離特性。將產物用水洗滌並乾燥。產率為>理論的 92%。

從乙醚(XI)開始，酸(XII)係藉由鹼性皂化及後續之酸處理而獲得：

110 年 1 月 18 日修正

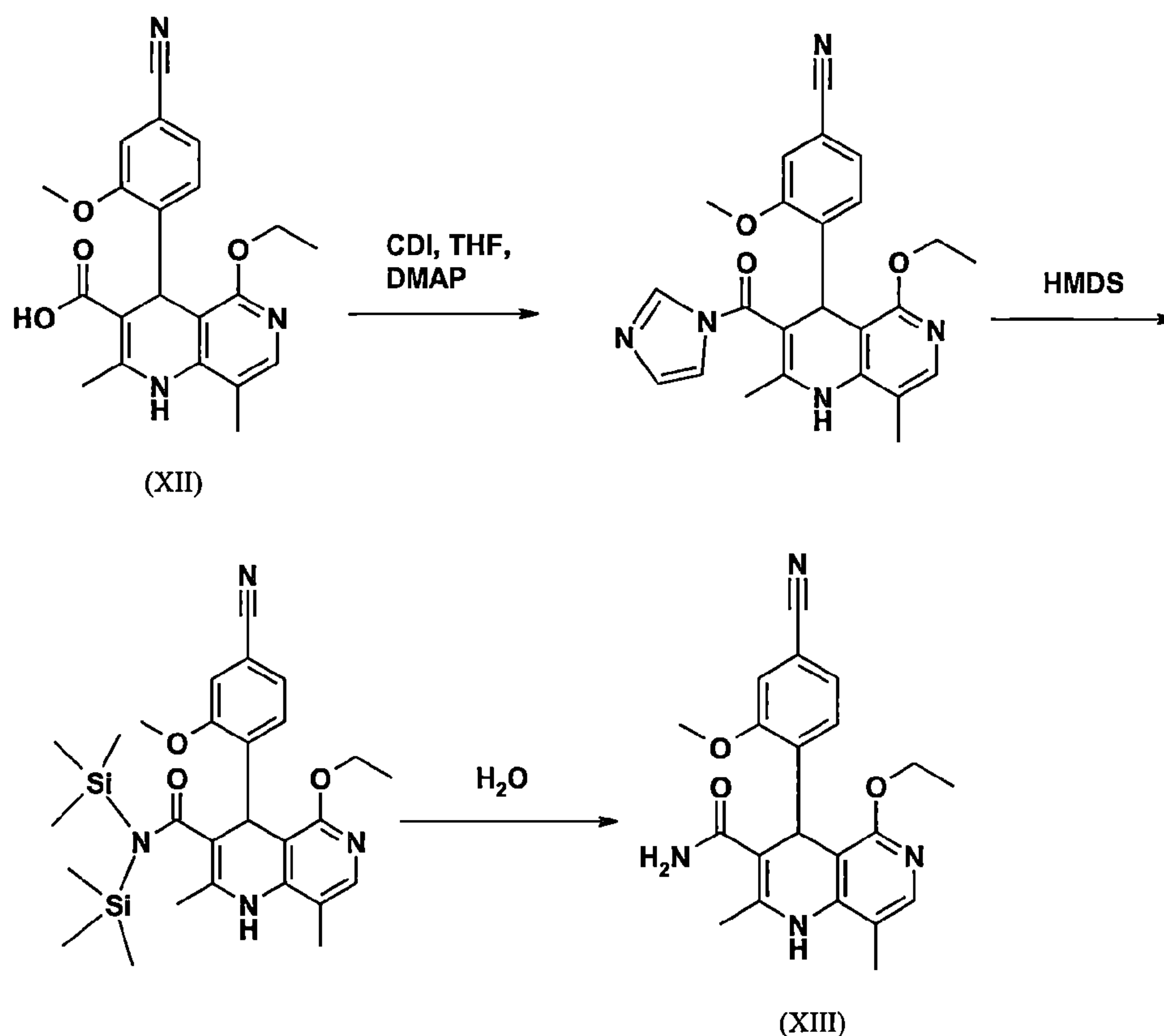


在研究規模合成中，皂化反應係以高稀釋(33.9 倍量)於 DME/水 3:1 混合物中進行。在此，主要必須增加產量及置換所使用之 DME(二甲氧基乙烷)，其具有非常低的閃點並因此被認為在大規模使用中是特別關鍵的。令人驚訝地，已發現：反應也可在 THF/水混合物中以高濃度非常容易地進行。為此目的，反應較佳係於 THF/水 2:1 之混合物(9 倍量)中進行，在 0-5℃ 下添加氫氧化鈉水溶液，然後將混合物於 0-5℃ 攪拌 1-2 小時。亦可使用氫氧化鉀水溶液，但較佳使用 NaOH。就後處理而言，混合物係以 MTBE(甲基第三-丁醚)和乙酸乙酯萃取，且為了分離，以礦物酸諸如鹽酸、硫酸或磷酸，但較佳為鹽酸，調整 pH 值至 pH 6.5-7.0 或 pH 7。然後將混合物與對應酸之飽和銨鹽溶液(但較佳為氯化銨溶液)混合，其中該產物定量地結晶出來。分離後，產物以水及以乙酸乙酯或乙腈或丙酮，但較佳為乙腈洗滌，並在真空下，於 40-50℃ 乾燥。產率幾乎是定量(99%)。替代性較佳後處理：作為替代性後處理，將甲苯加至該混合物中，添加乙酸鈉，及在 20℃ 下攪拌混合物，然後分離各相，且水相在 0℃ 下以 10% 鹽酸水溶液調整至 pH 6.5-7.0(可視需要地在 pH 9.5-10 下種晶)。簡單攪拌混合物，並濾出產物過，以少量水與甲苯洗滌，並在真空下於 40-50℃ 乾燥。在此情況下亦可所達到之產率亦為定量的。

隨後的酸轉化成醯胺(XIII)係以研究階段進行如下：將酸(XII)溶解在約 10 倍量的 DMF 中，添加 1.25 eq. 之 1,1'-羰基二咪唑和 0.1 eq. 之 DMAP(4-(二甲胺基)吡啶)，並將混合物於室溫下攪拌 4 小

110年1月18日修正

時。隨後，添加 20 eq.之於 25%水溶液形式的氨，並將此混合物轉移至於預先加熱至 110°C之油浴中。在此程序中，會立即形成較大量之氨氣，其會逸出系統且此外確保壓力急劇增加。將此混合物加至約 90 倍量的水中，並藉由添加乙酸鈉來調整至 pH 7。將沉澱產物過濾出並乾燥(產率：理論的 59%)。藉由徹底萃取(約 100 倍量的乙酸乙酯)將其他部分自母液中分離，其以非常易燃的乙醚攪拌，並包含約 14% DMF。顯然，此種方法無法以操作架構(operational framework)達成，因此，非常需要另一種替代程序。此部分之分離所需要的努力與在此情況下所分離之量不成比例。



已經令人驚訝地發現：在酸(XII)於 THF 中之反應中，醯胺(XIII)會直接從溶液中結晶出來，並可以高產率和純度獲得。為此目的，使羧酸(XII)與 1.1 至 1.6 eq.，較佳 1.3-1.4 eq.之 1,1'-羰基二咪唑在 DMAP 催化(5-15 mol%，較佳 10 mol%)下在 THF 溶液中反應，以產生咪唑化物(imidazolid)，其於在介於 20-50°C之溫度下發生，

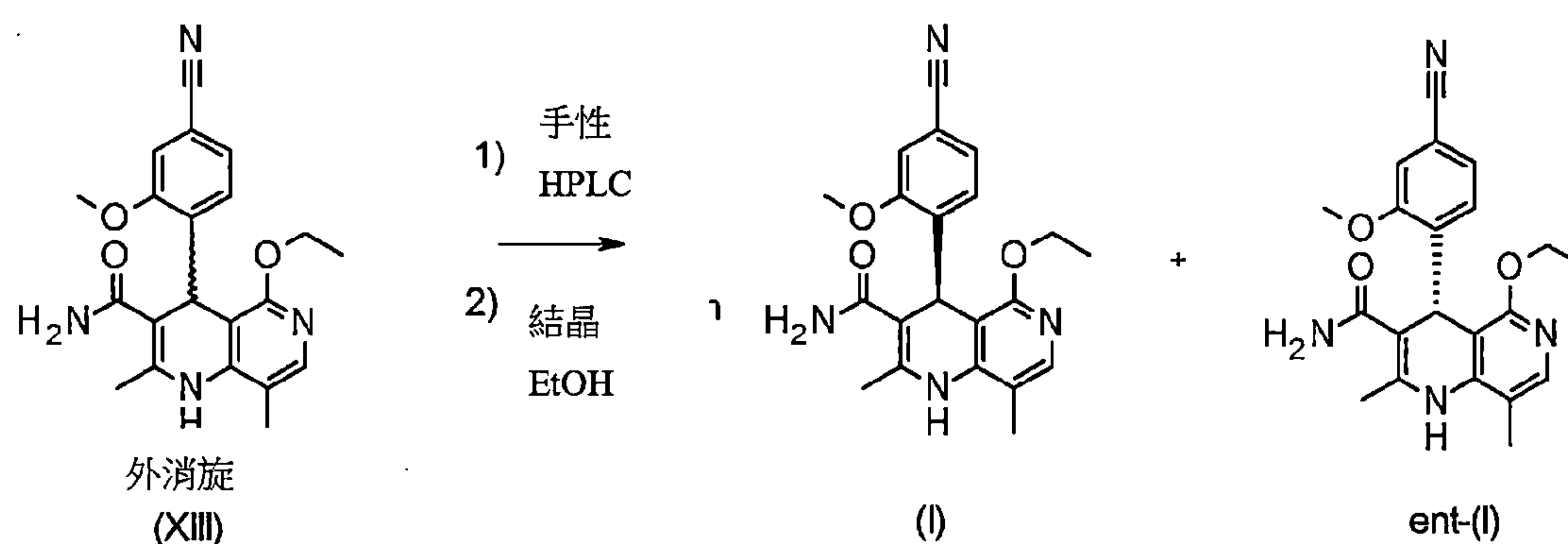
110 年 1 月 18 日修正

已證實之較佳方法係在 20℃ 下開始，接著在此溫度下攪拌 1 至 2 小時，且接著在 50℃ 下進一步攪拌 2 至 3 小時。活化已結束之後，添加 3-8 eq.，較佳 4.5 eq. 之六甲基二矽氮烷，並將混合物在回流下沸騰 16-24 小時，但較佳 16 小時。在此可視需要地將所得之二矽基醯胺化合物分離出來，但已證實在一鍋化反應中繼續是有利的。因此，反應完成時，將混合物冷卻至 0-3℃，添加水之混合物或水與 THF 之混合物，已證實使用 0.5 至 0.7 倍之水量(相對於反應物)是有利的，0.52 倍之水量是特別有利的。水可直接添加或為以體積計約等量高至二倍量之 THF 之混合物添加。當淬滅完成後，將混合物在回流下加熱總計 1-3 小時，較佳為 1 小時。將混合物冷卻至 0℃，並在此溫度下攪拌 1-5 小時，較佳 3 小時，然後藉由過濾或離心分離出產物。產物以 THF 和水洗滌，並在真空下於高溫(於 30 至 100℃，較佳在 60℃ 至 90℃ 下)乾燥。產率非常高且通常為>理論的 93%。純度通常為> 99% (HPLC，100%方法)。化合物(XIII)亦可藉由在高壓釜(約 25 至 30 巴)中與氨氣反應而直接獲得。為此目的，可進行上述之預活化，並接著將反應混合物在壓力及氨氣下加熱。反應完成後，將其冷卻並濾出產物。如此達成之產率與純度是可比擬的。

為了獲得式(I)化合物，式(XIII)之醯胺的外消旋混合物必須分離為對掌體。在已公佈之研究規模合成中，為此目的使用特異性合成手性相(內部製備)，其包含 N-(二環丙基甲基)-N²-甲基丙烯醯基-D-亮胺醯胺作為手性選擇劑。此選擇劑係以多階段方法製備，然後在特殊矽膠上進行聚合。甲醇/乙酸乙酯作為溶析液。此方法之主要缺點為非常低的裝載，在 500*63 mm 層析管柱上每次分離 30 毫克，以致非常需要尋找一種盡可能有效的分離方法，其允許以多噸範圍進行對掌體的分離。令人驚訝地，已發現：該分離也可以商業上可容易買到的相進行。此為相 Chiralpak AS-V 之形式，20μm。所使用之溶析液為甲醇/乙腈 60：40 之混合物。此混合物之主要優點為在具有相同的組成(60：40，對應於共沸物)之蒸餾處

110年1月18日修正

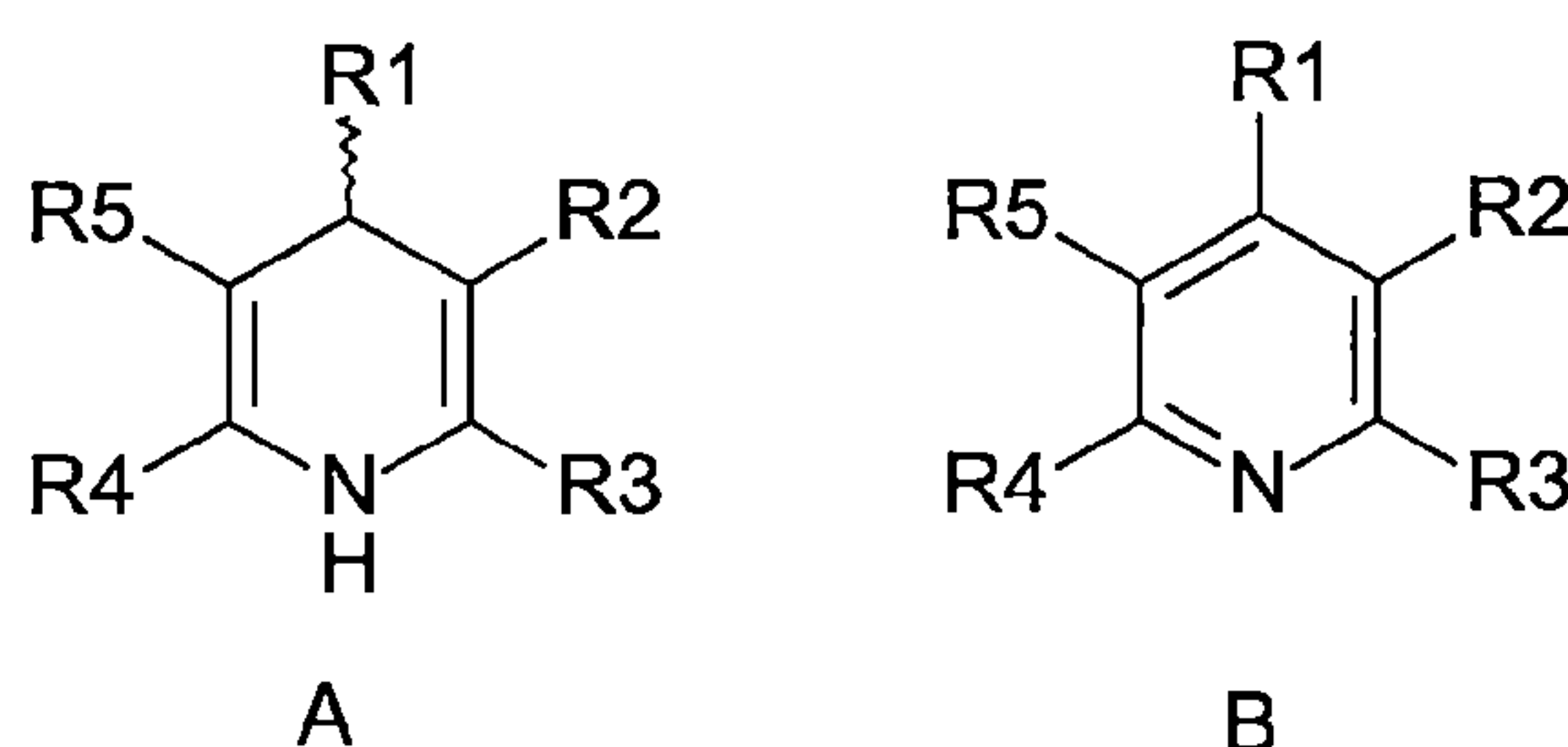
理後，其可回收作為溶劑液。以此方式可達成非常有效的方法，其中分離之產率為>理論的 47%(50%理論上是可能的)。光學純度在此為>93% e.e.，但較佳>98.5% e.e.。在此情況下，層析法可在習知層析管柱上進行，但較佳使用熟習該項技術者已知之技術諸如 SMB 或 Varicol(Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901)。例如，約 500 kg 的式(XIII)之外消旋鹽胺係使用 SMB 系統分離，其中可達到 48%之產率。獲得產物為於甲醇/乙腈 60：40 之混合物中的 3-8%，較佳 5-7%溶液，並可直接使用於"最終處理"中。乙腈對甲醇之其他溶劑混合物比(90：10 至 10：90)也是可想而知的。或者，然而，其他溶劑混合物亦可使用於 SMB 分離中，諸如於 10：90 至 90：10 混合物比例之乙腈/乙醇。特定溶劑比部分地取決於 SMB 系統的技術性質，且如果合適的話，必須進行調整(例如改變流動率、溶劑於薄膜蒸發器上之回收)。



除了式(I)之目標化合物外，式 ent-(I)之鏡像異構化合物也以實質上相同的產率獲得。為了經濟原因，需要不破壞此式 ent-(I)之鏡像異構物，而是發明一種能夠將式 ent-(I)化合物轉化至式(XIII)之外消旋混合物，以使其利用 SMB 進行另一鏡像異構物分離之方法。

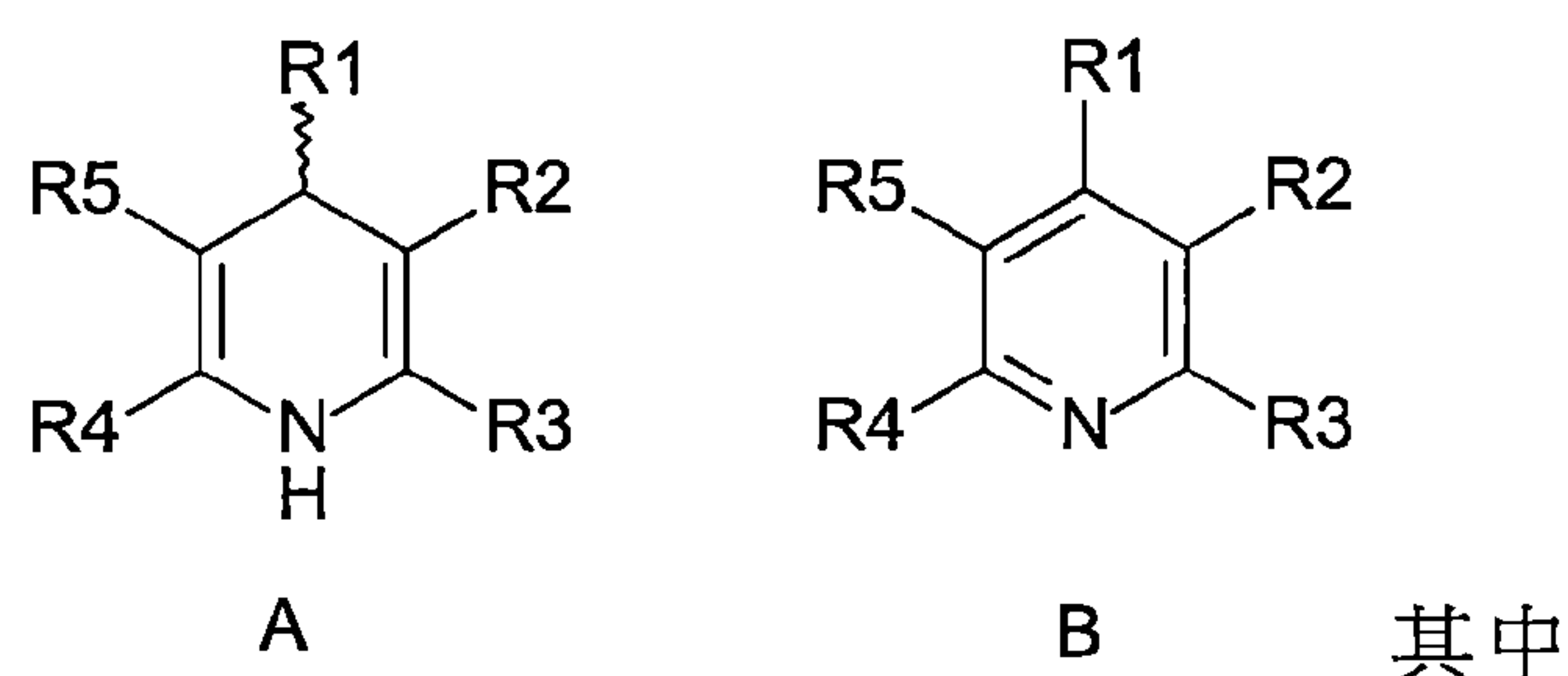
此目的透過使用根據本發明之間接電化學方法來達成，該方法係將式(A)之 1,4-二氫吡啶衍生物氧化至式(B)之吡啶類似物，

110 年 1 月 18 日修正



及隨後還原。

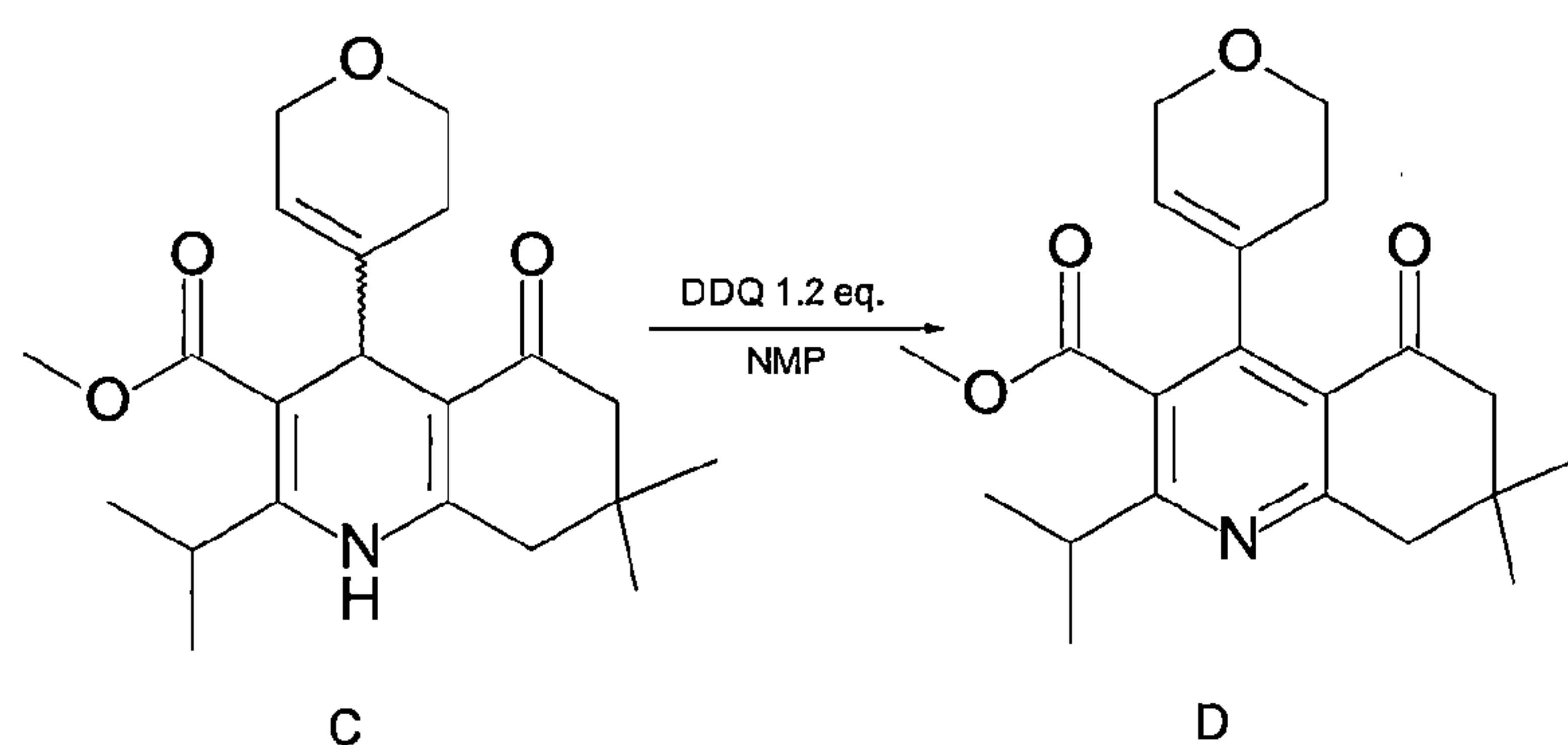
為了合成活性醫藥成分，藉由使用化學氧化劑將 1,4-二氫吡啶衍生物(如式(A)中所描述)氧化成吡啶類似物(B)



R1-R5 各自獨立地為氫、氟、氯、溴、碘、羧基、羧酸酯、羥基、羥基醚、氰基、硝基、經取代和未經取代之醯胺、(C₁-C₆)-烷基、鹵(C₁-C₆)-烷基、甲醯基、經取代和未經取代之苯基、經取代和未經取代之苯甲基、經取代和未經取代之萘基、經取代和未經取代之具有至少一個選自 N、S、O 之群組的雜原子之 5-或 6-員雜環、苯並稠合 5-或 6-員雜環。

Han 等人[Org. Lett. 2014, 16, 4142–4145]描述一種使用 1.2 eq 的 DDQ [2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌]氧化 1,4-二氫吡啶衍生物(C)[4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-7,7-二甲基-5-側氧-2-(丙-2-基)-1,4,5,6,7,8-六氫喹啉-3-羧酸甲酯]之步驟。此提供 93.5 重量%之吡啶衍生物(D) [4-(3,6-二氫-2H-哌喃-4-基)-7,7-二甲基-5-側氧-2-(丙-2-基)-5,6,7,8-四氫喹啉-3-羧酸甲酯]的分離產率。

110年1月18日修正

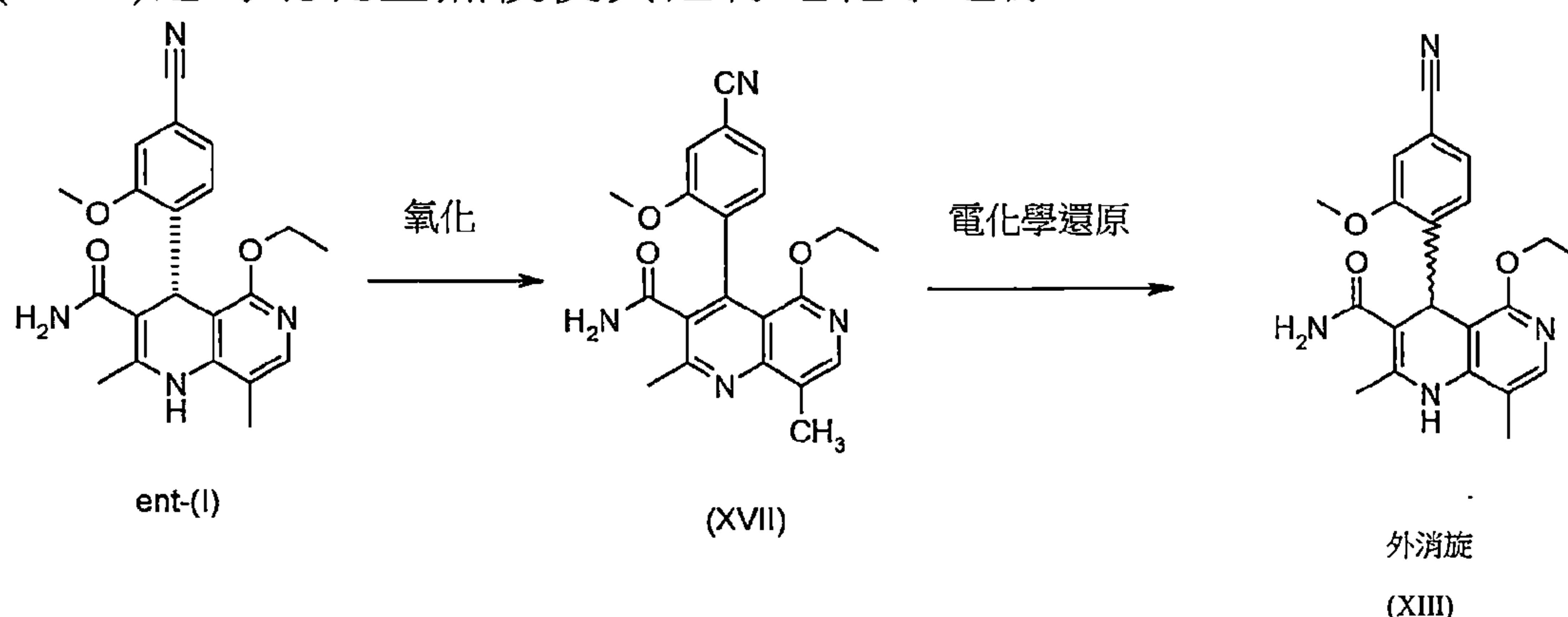


此方法的缺點為大量之氧化劑(DDQ)，其為從反應物中取出二個質子和二個電子所需。在最佳情況下，需要化學計量量的化學氧化劑來完成反應。在最好的情況下，使用過量的化學試劑來確保完全轉化和最大產率。因此，獲得某量的廢物，且此外，使用大量的氧化劑也增加了生產成本。

在類似於 Han 等人的研究中，可假定此方法適用於所有的式 A 之 1,4-二氫吡啶(DHP)衍生物和式(B)之對應吡啶(PYR)。

上述氧化方法的對應應用為一種藉由從製備化合物(I)之方法中獲得之式 ent-(I)的鏡像異構物之回收方法製備(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-噪啉-3-羧醯胺(I)之新穎方法。

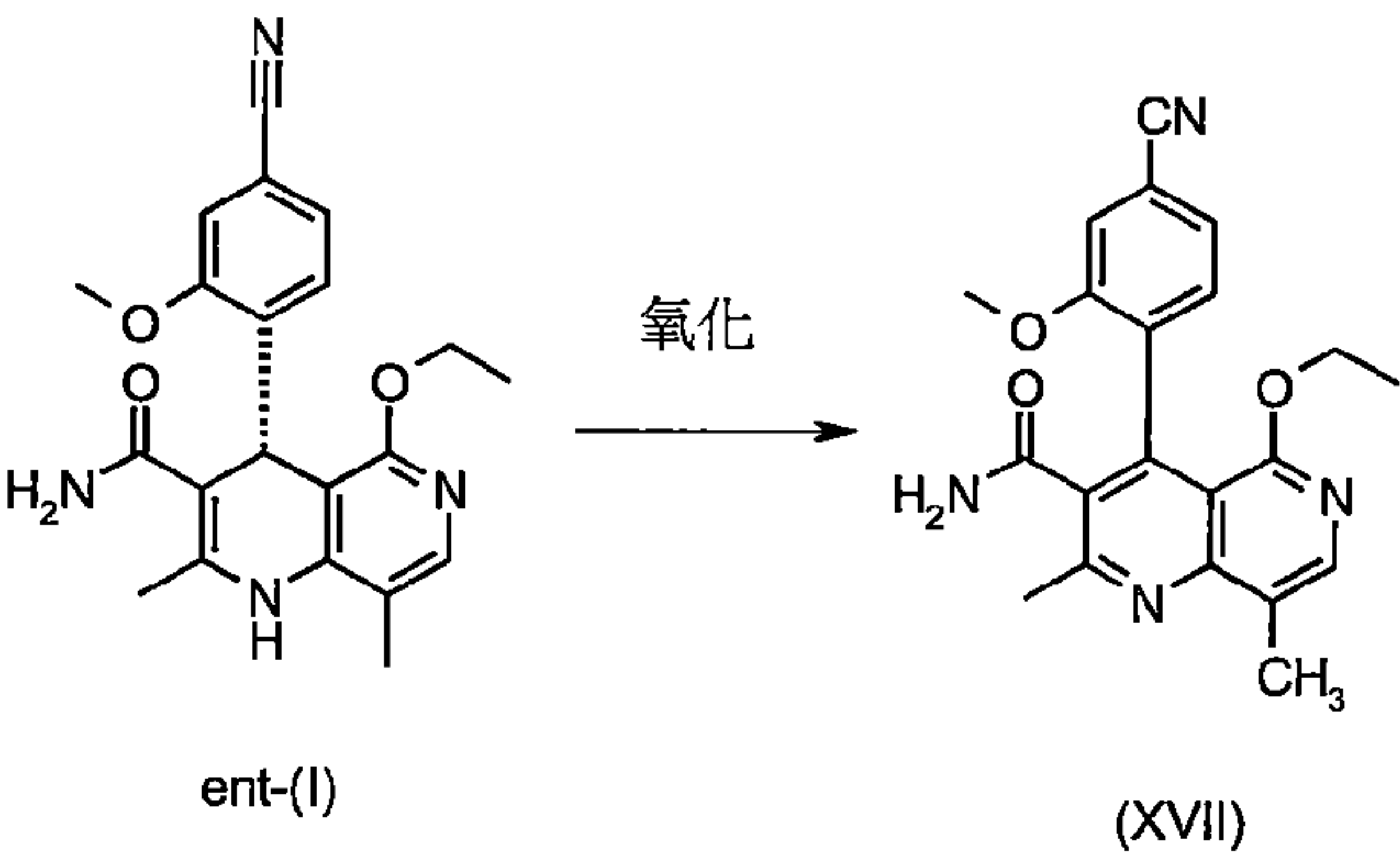
此可能藉由首先將式 ent-(I)的不正確鏡像異構物氧化(芳族化)至式(XVII)之吡啶且然後使其進行電化學還原：



下列說明闡明新穎發明方法：

在第一步驟中，將式 ent-(I)化合物氧化(芳族化)：

110 年 1 月 18 日修正



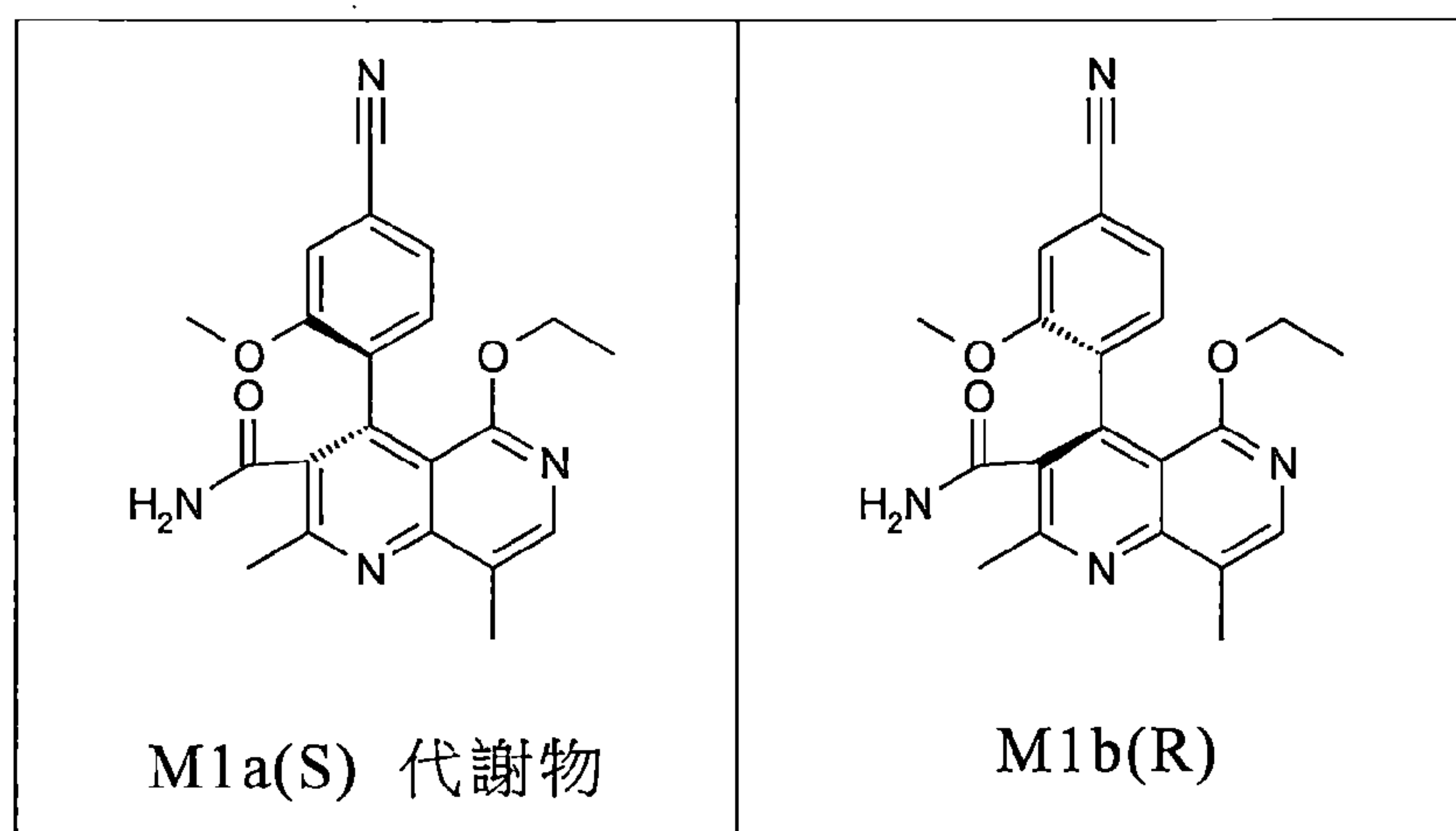
所使用之氧化劑可為熟悉該項技術者所熟悉之用於吡啶和二氫吡啶的芳族化的氧化劑；此等係描述於例如書中：Pyridines: From Lab to Production; Eric F.V. Scriven 編輯, Elsevier Verlag 2013, 第 8 章，第 116-144 頁。所述實例包括在二氯甲烷中之 DDQ、在二氯甲烷中之氯醌、在二氯甲烷中之二氧化錳、在丙酮中之高錳酸鉀、在冰醋酸中之乙酸錳(III)、在乙腈中之乙酸鈾鉍、在二氯甲烷中之氯鉻酸吡啶鎘、在二氯甲烷中之濃硝酸、在甲醇中之碘。特佳者為在二氯甲烷中之 DDQ 或濃硝酸。產率通常都很高，通常>理論的 86%。

早期研究 (A. Straub, Tetrahedron Asymmetry 12 (2001) 341–345) 給出：氧化二氫吡啶(即吡啶基芳基類)呈現受阻旋轉性。旋轉障礙很高，以致對掌體可在室溫下分離(軸手性 ➔ 阻轉異構現象)。因此，從外消旋物開始進行，開發製備型手性層析方法以將彼等分離成對掌體。此在本情況中也是令人驚訝的。

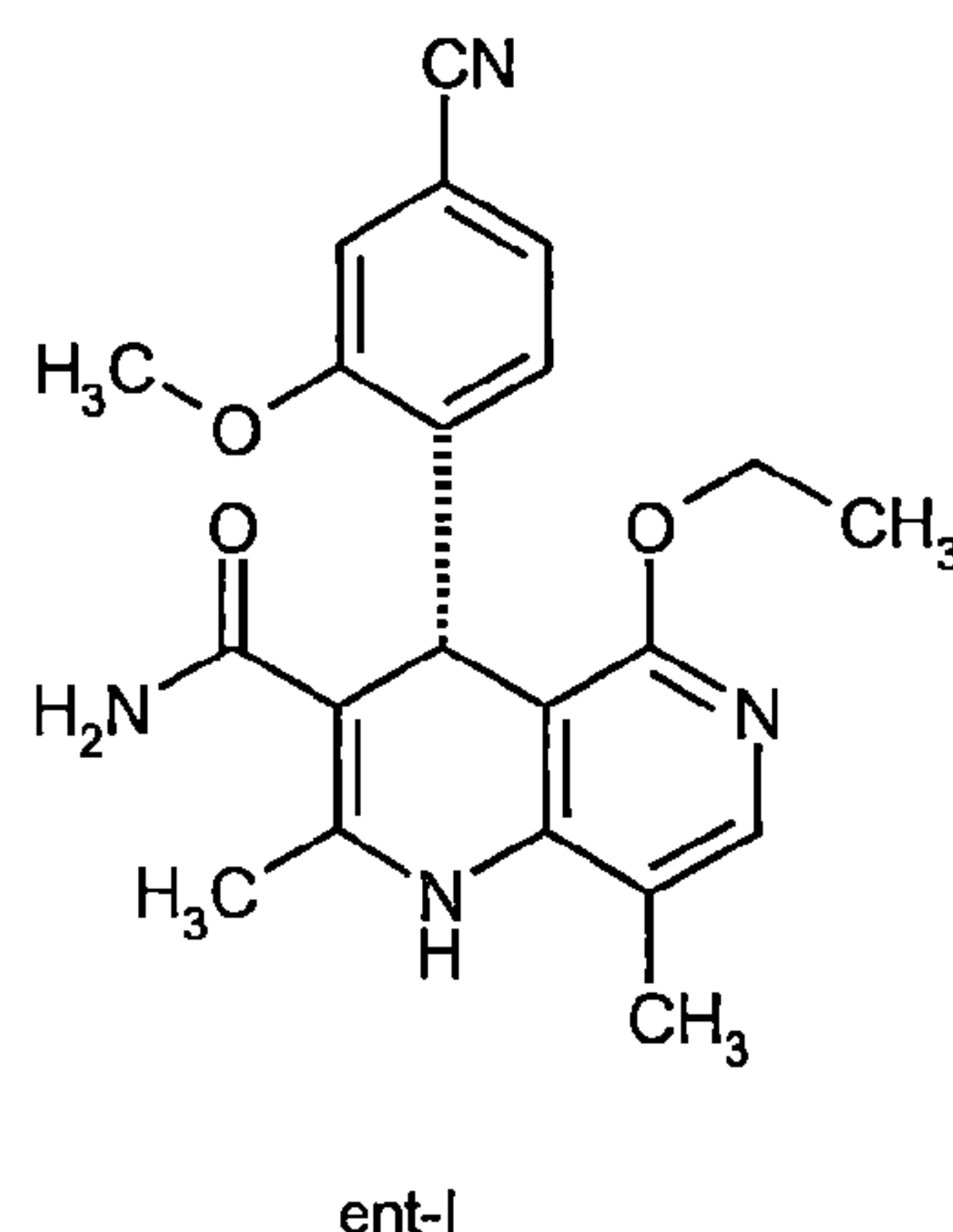
式(XVII)之外消旋化 化合物的分離	手性固定相	溶析液
	Chiralpak AS-H (250 x 4 mm)	異己烷：乙醇 = 50：50

所出現之二個阻轉異構物(atropisomer)也為代謝物(式 M1a(S) 和 M1b(R)的化合物)，其在投予式(I)化合物後在體內觀察到。藉由 x-射線晶體結構分析可能測定其絕對組態(參見實施例段)。

110年1月18日修正



令人驚訝的事實是：具有 **S** 組態的式(I)化合物之光學活性標題化合物在啮齒類動物和哺乳動物中以及在人類中(狗、大鼠、小鼠、人類)主要代謝為 **M1a(S)**。若提供式 **ent-(I)**之 **R** 鏡像異構物，



則主要形成式 **M1b(R)**之代謝物。

若，例如，用化學氧化劑進行氧化，則所形成的是主要為其他系列的代謝物；式(I)之標題化合物(**S** 組態)主要產生式 **M1b(R)** 化合物；式 **ent-(I)**化合物(**R** 組態)主要產生式 **M1a(S)**化合物。

若式 **ent-(I)**之光學活性化合物與熟習該項技術者所熟悉的各種氧化劑反應，則獲得以下結果：

如果未指定溶劑，則二氯甲烷為所使之標準溶劑。利用手性 HPLC 方法測量比例；**M1a(S)/M1b(R)**正規化至 100%。利用 HPLC(非手性方法)測量產率作為轉化率。

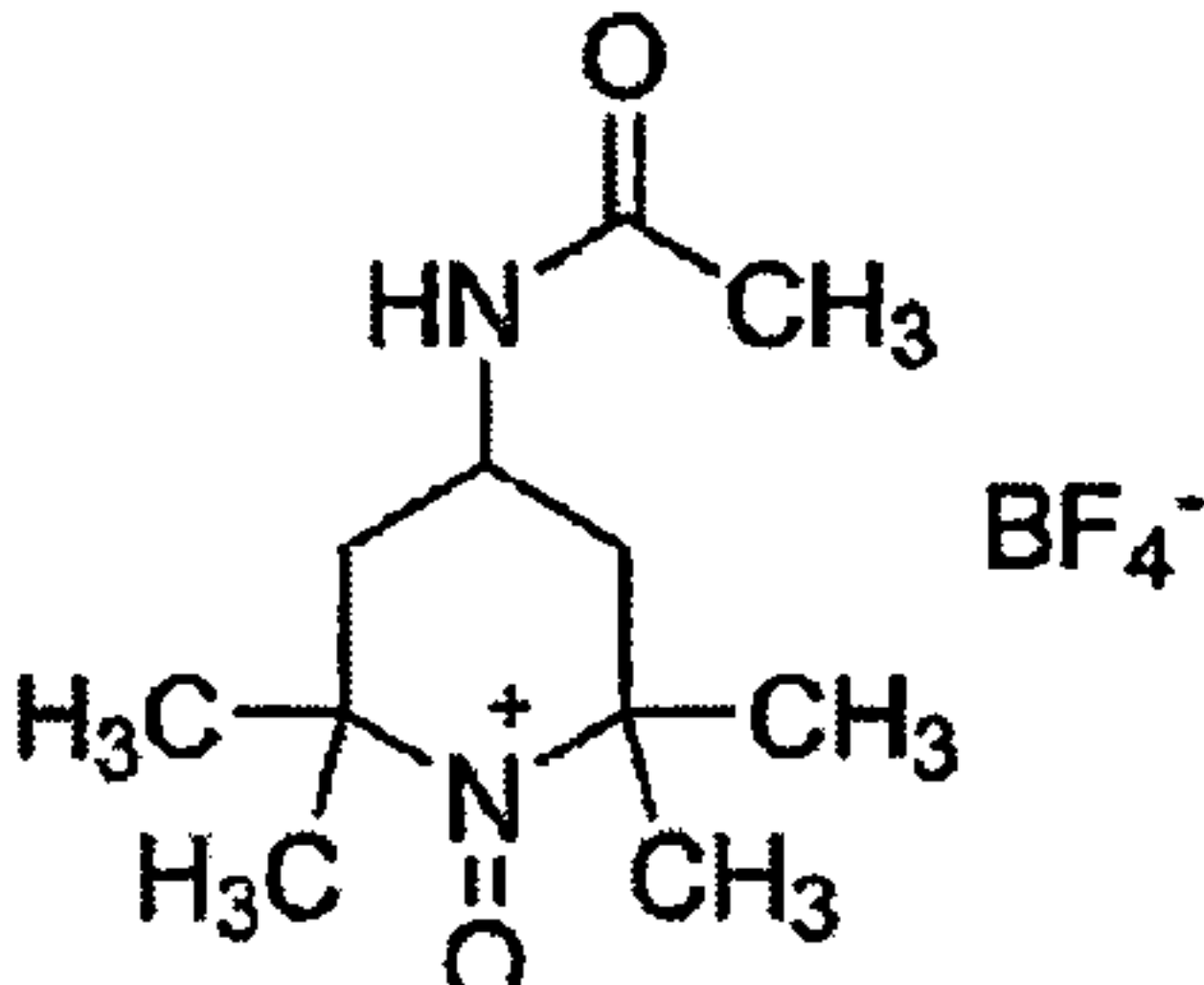
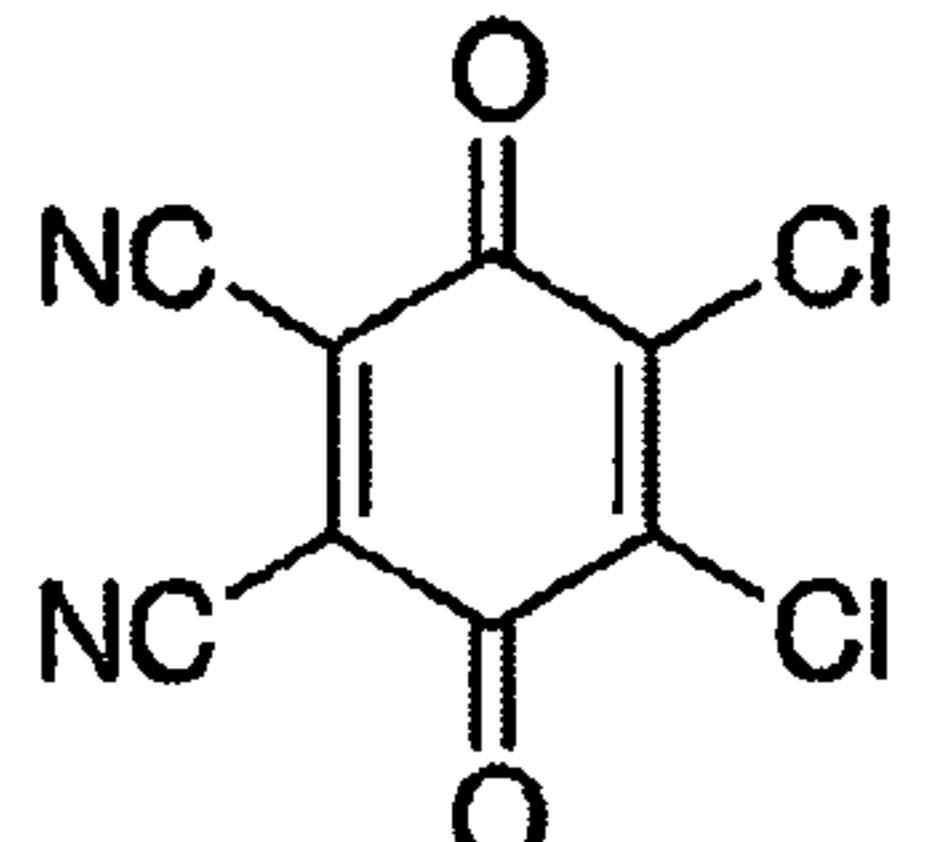
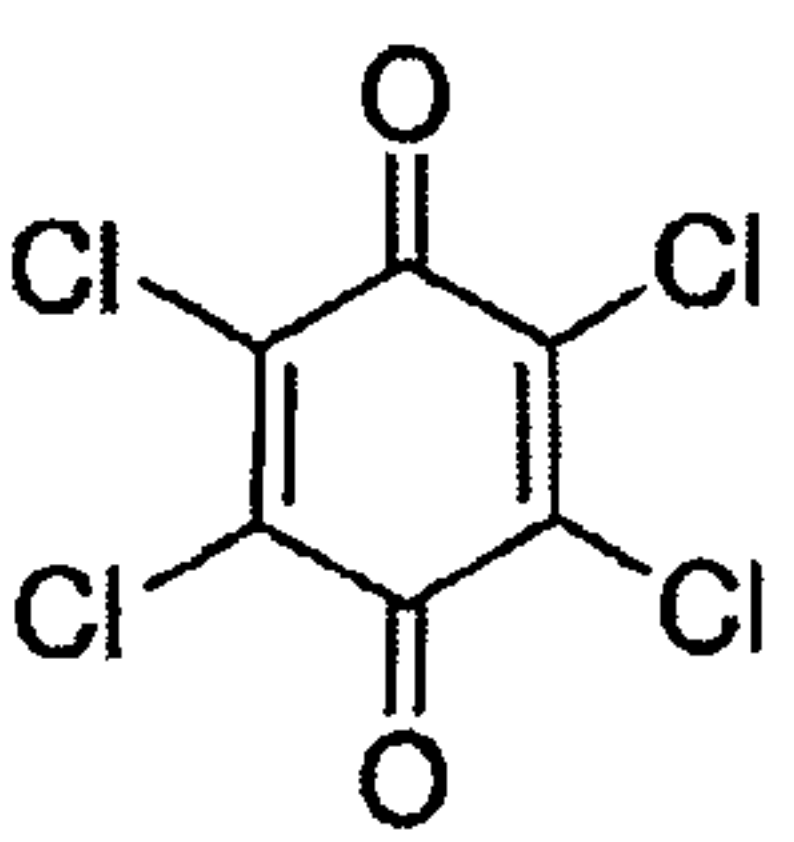
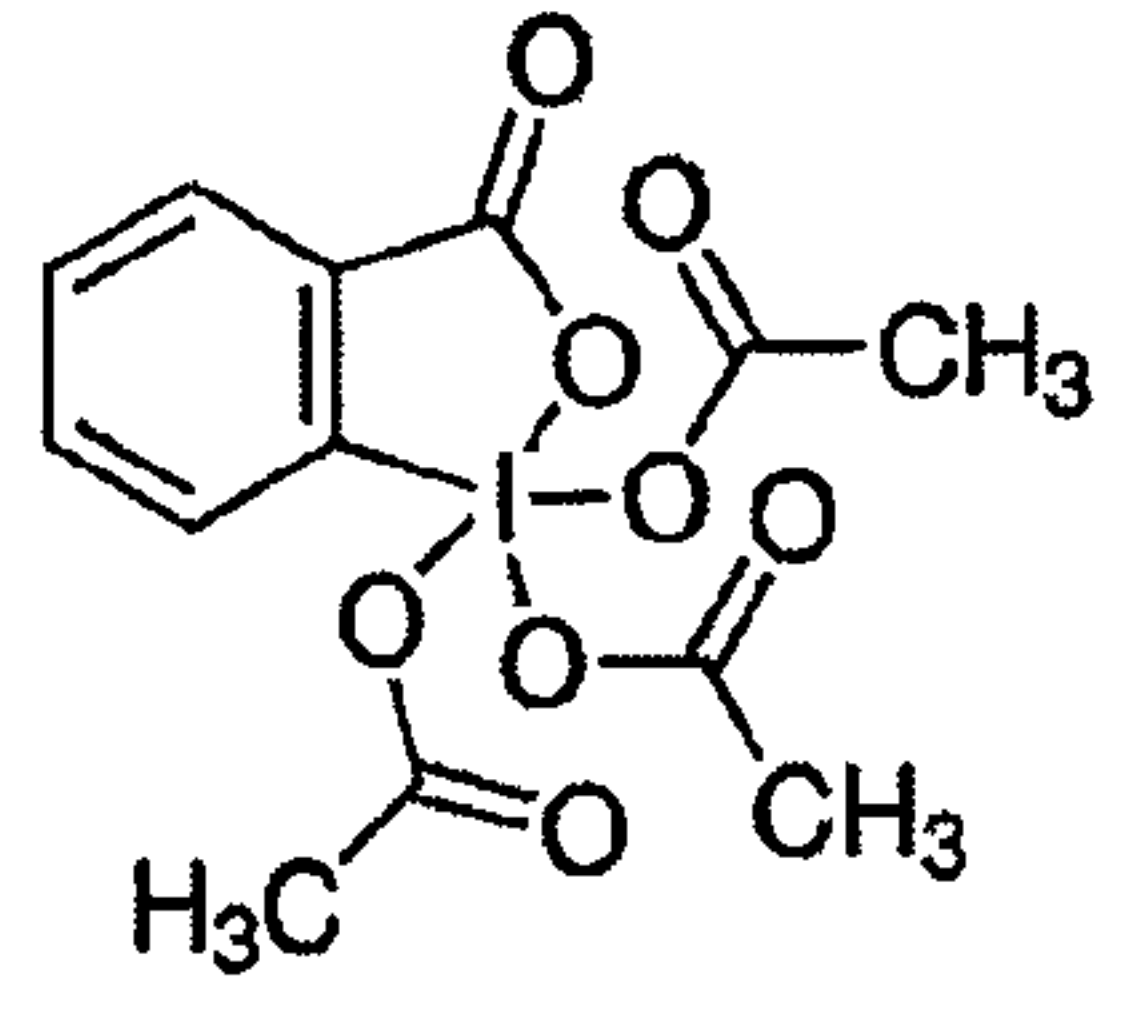
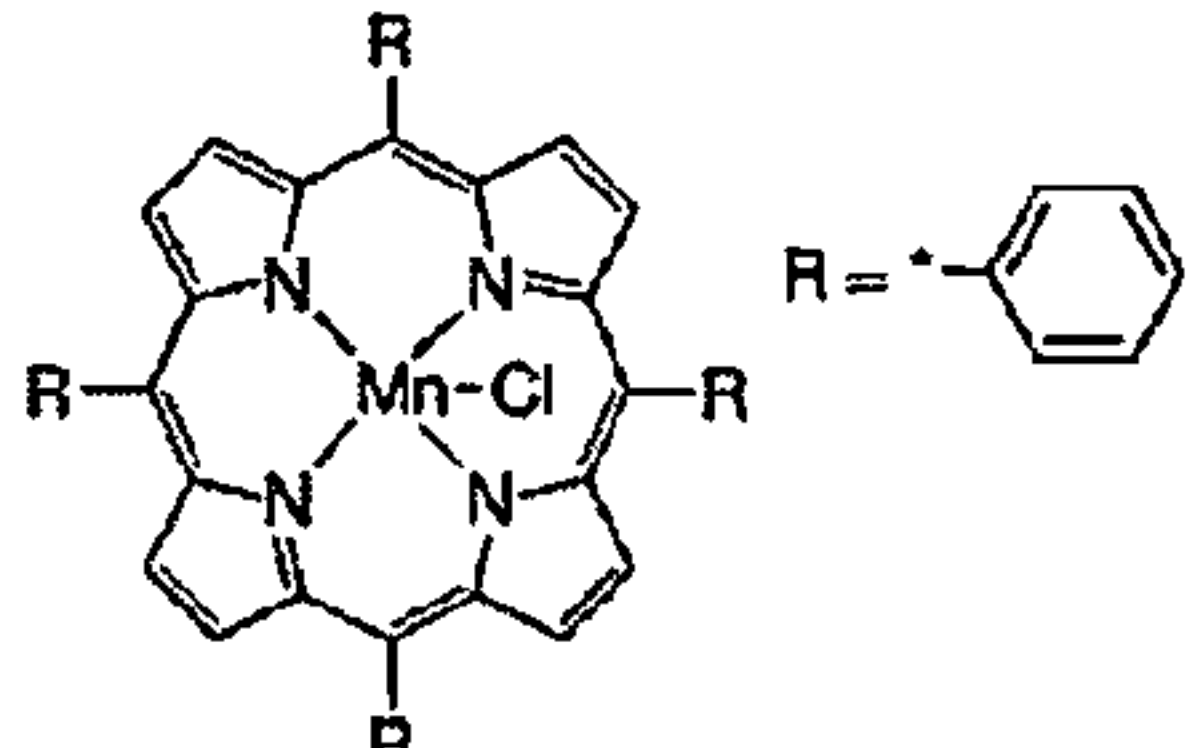
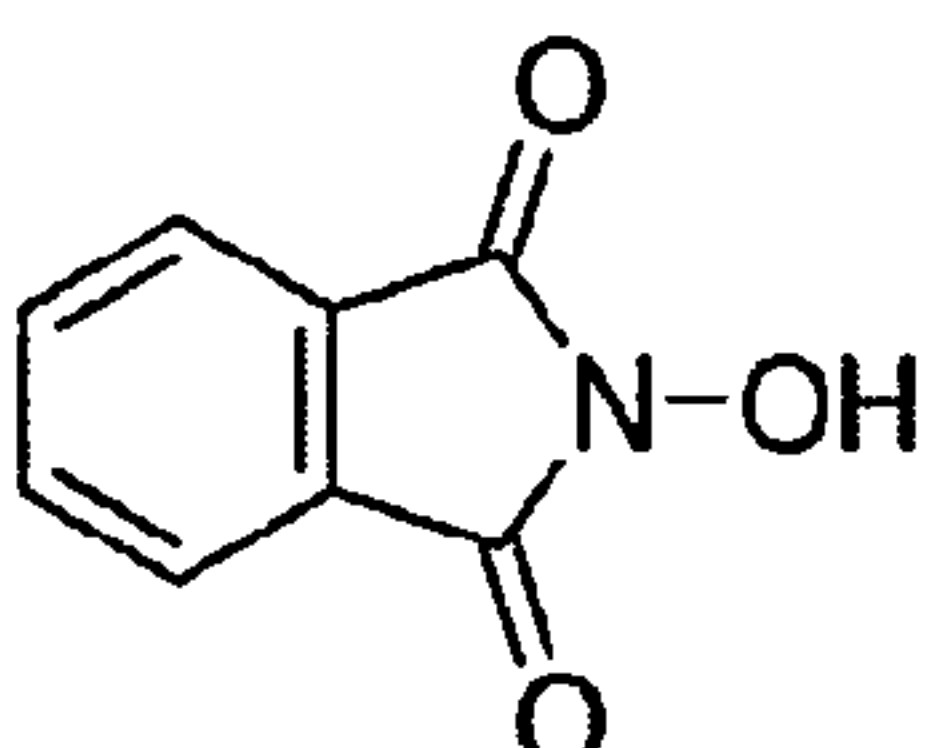
110 年 1 月 18 日修正

氧化劑	M1b(R) 代謝物	M1a(S) 代謝物	產率/% (M1a(S)+M1b(R)) HPLC	反應 時間 (h)
TEMPO* BF ₄	7,3%	92,7%	77	1
DDQ , rt	10,1%	89,9%	96	0,5
DDQ , 0 °C	10,3%	89,7%	97	4
DDQ , -20 °C	10,7%	89,3%	97	4
氯醌	14,3%	85,7%	98	68
NHPT , Co(II) cat. (MeCN)	37,5%	62,5%	90	18
MnO ₂ , 10x	19,0%	81,0%	92	23
KMnO ₄ (丙 酮)	8,2%	91,2%	89	19
KMnO ₄ (AcOH)	23,6%	76,4%	75	18
RuCl ₃ (AcOH)	11,8%	88,2%	42	72
Mn(III)OAc (AcOH)	17,8%	82,2%	98	17
CAN	42,5%	57,5%	90	18
CAN (MeCN)	13,5%	86,5%	96	64
Bi(NO ₃) ₄	47,2%	52,8%	84	18
PCC	20,0%	80,0%	97	40
I ₂ (MeOH)	20,7%	79,3%	77	18
HNO ₃ (濃)	25,5%	74,5%	97	95

110 年 1 月 18 日修正

A/NaIO ₄ , rt	40,0%	60,0%	48	48
A/NBu ₄ IO ₄ , rt	42,6%	57,4%	80	24
A/NBu ₄ IO ₄ , 0 °C	49,2%	50,8%	80	18
A/NBu ₄ IO ₄ , -10	52,2%	47,8%	82	55

所使用之試劑係顯示於下表中：

		
TEMPO* BF4	DDQ	氯醌
		
DMP	A	NHPT

已顯示：個別對掌體也可進行熱外消旋化：為此目的，將混合物在具有高沸點 > 70°C 的溶劑中加熱，但也可能在低沸點溶劑中工作，但是隨後必須在壓力下工作。有用的溶劑包括所有標準溶劑諸如乙醇、甲醇、丙醇、異丙醇、THF、二噁烷、二氯甲烷(在壓力下)、DMF、DMA、NMP、乙酸乙酯、2-Me-THF。較佳者為

在 1-丁醇和乙醇中工作。

以實例之方式提及在 1-丁醇中(溶解在約 20 倍量中)的熱外消旋化。為此目的，式 M1a(S)化合物之鏡像異構物超越 e.e.%係在 3 個不同溫度下測定(參見圖 1)。顯然，在 105°C 下 1 h 內發生完全外消旋化。藉由加酸(在 1-丁醇中之催化量的甲烷磺酸)可加速外消旋化速率(參見圖 2)。

添加催化量的酸也允許熱外消旋化在較低溫度下進行。有用的酸包括甲烷磺酸、硫酸、鹽酸、對甲苯磺酸、和大部分芳族磺酸。然而，較佳者為使用磺酸，更佳為使用甲烷磺酸。

上述氧化方法之一很大的缺點為必須使用化學計量或超化學計量的氧化劑，且以此方式產生大量的廢物。因此希望保持盡可能小的氧化劑廢物量。此藉由本發明達成。使用催化量的 DDQ 顯著降低廢物的量至最少，此構成新穎發明方法之重大優點。

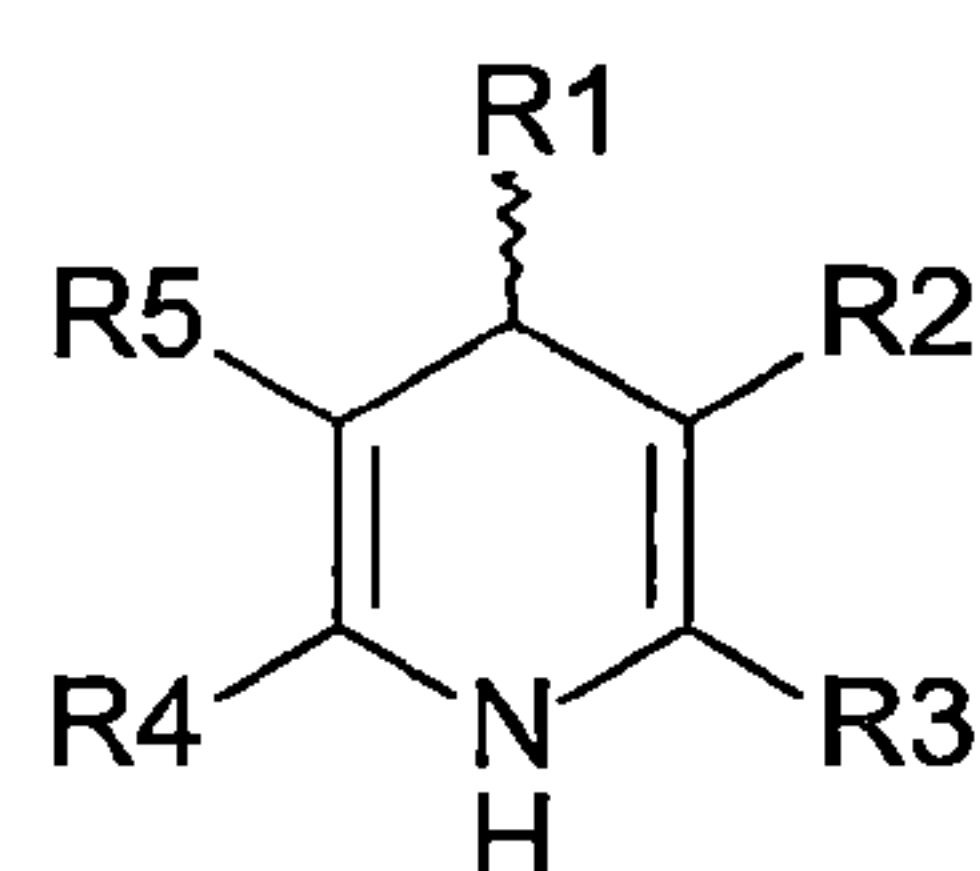
化學氧化的最佳替代將為以電子替代化學氧化劑的電化學氧化。電化學的使用使得可能精細地調整氧化電位並省去化學試劑的使用。Arguello 等人[Electrochimica Acta 49 (2004) p. 4849-4856] 和 Lopez-Alarcon 等人[Electrochimica Acta 48 (2003) p. 2505-2516] 描述利用在質子和非質子性介質中的伏安法的 Hantzsch 1,4-二氫吡啶之氧化。然而，彼等報告在非質子性介質中相對於 Ag/AgCl 參考電極介於+915 mV 和+ 1093 mV 之間變化的高氧化電位。在此高氧化電位，眾所周知存在官能基(例如胺基或酚基)的氧化物[a) Handbook of Electrochemistry, Elsevier, editor : C.G. Zoski, 2007; b) Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry; Fuchigami 等人, 2015 John Wiley & Sons, Ltd; c) David 等人, Tetrahedron 51 (1995) 3181-3196]。因此，二氫吡啶衍生物之直接電化學氧化只有有限的應用性。

作為直接電化學氧化之替代，Francke 和 Little 描述間接電化學反應之使用，該間接電化學反應通常使用各種類型的媒介物 (mediator) [Chem. Soc. Rev. 43(8) 2014 p. 2492-2521]。沒有引用任

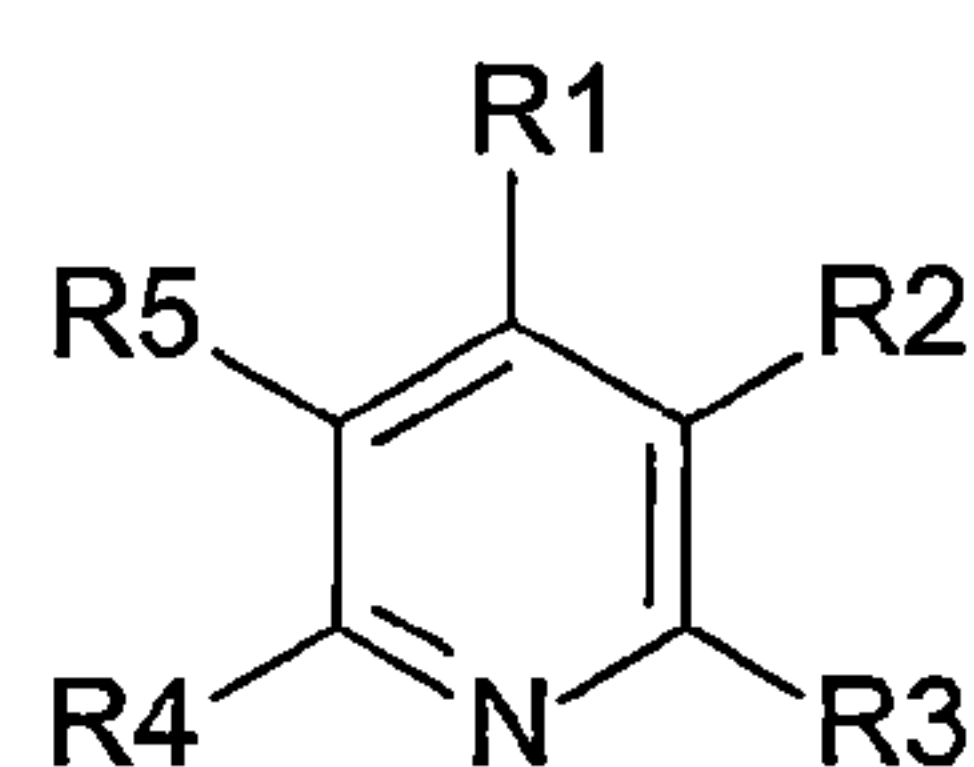
110年1月18日修正

何其中可能將二氫吡啶成功地氧化至彼等的吡啶類似物之實例。提及在間接電化學合成中使用 DDQ，但尚未完全根據作者的評論研究。實例限於苯甲基的氧化，即在乙酸水溶液中的側鏈官能化。在使用乾非質子性溶劑的情況下，反應進行不順利。

本發明解決的一個問題為開發一種用於將二氫吡啶(A)氧化至吡啶類似物(B)之方法



(A)



(B)

其中

R1-R5 各自獨立地為氫、氟、氯、溴、碘、羧基、羧酸酯、羥基、羥基醚、氰基、硝基、經取代和未經取代之醯胺、(C₁-C₆)-烷基、鹵(C₁-C₆)-烷基、甲醯基、經取代和未經取代之苯基、經取代和未經取代之苯甲基、經取代和未經取代之萘基、經取代和未經取代之具有至少一個選自 N、S、O 之群組的雜原子之 5-或 6-員雜環、苯並稠合 5-或 6-員雜環，

其特徵在於

- i) 使用次化學計量氧化試劑且該方法
- ii) 在溫和條件下可容忍側鏈和一些取代基。

為了解決此問題，已發現：令人驚奇地，二氫吡啶衍生物可使用間接電化學氧化與次化學計量的媒介物而以高產率成功地氧化至彼等的吡啶類似物。

用於根據本發明方法之最佳反應條件為 1-100°C 之溫度，較佳 10-50°C，更佳為 20-30°C、在相對於 Ag/Ag⁺參考電極(10 mmol/l)為 -0.1 V 至 +0.6 V，相對於 Ag/Ag⁺參考電極(10 mmol/l)較佳為 0.0 V 至 +0.5 V 和更佳為 0.1 V 至 0.4 V(在非質子性有機溶劑中測量)之標準壓力和氧化電位。

在非常溫和的條件下，即室溫(25°C)和標準壓力及相較於直接電化學氧化 (相對於 Ag/Ag^+ 10 mmol/l 為 $> +1$ V) 為小的氧化電位 (相對於 Ag/Ag^+ 10 mmol/l 為 $+0.4$ V)；達成吡啶衍生物之高產率。沒有側鏈氧化的標記，也有可能在非質子性溶劑中運行反應。據我們所知，此之前從來沒有在文獻中報導過。文獻中最接近的實例為苯甲基的氧化。此在水性乙酸中是成功的，但是使用乾非質子性溶劑(諸如我們所使用者)就失敗了。[Chem. Soc. Rev. Plant Biol., 8, 2014, p. 2492-2521)。

可能將媒介物((例如 DDQ)的量減少至小於 10 mol%(理想為約 2%，且保留產物產率 $> 95\%$)，相對於 Ag/Ag^+ 參考電極只有 0.3-0.4 V 的氧化電位足以實現高轉化率、高產率和高功率效率。

適當媒介物(其不應該限制反應)為：三芳基胺(Ar_3N 型)、TEMPO 及其他 N-氧基、鹵化物鹽(HX 型，具有 $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)、金屬鹽($\text{Cr(VI)}/\text{Cr(III)}$)、 $\text{Fe(III)}/\text{Fe(II)}$ 、 $\text{V(IV)}/\text{V(III)}$ 、 $\text{Ce(IV)}/\text{Ce(III)}$ 、 $\text{Co(III)}/\text{Co(II)}$ 、 $\text{Ru(VIII)}/\text{Ru(IV)}$ 、 $\text{Os(VIII)}/\text{Os(VI)}$ 、 $\text{Mn(III)}/\text{Mn(II)}$)、碘苯和碘苯衍生物、硝酸鹽和三芳基咪唑，Chem. Soc. Rev. 43(8) 2014 p. 2492-2521 中所列。

為了電有機合成，使用彼等熟習該項技術者已知稱為"三電極系統"之電解裝置[Handbook of Electrochemistry; editor: C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe and S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]。在此情況下，使用三個電極，稱為工作電極、相對電極和參考電極。有很多參考電極，較佳的是使用銀/銀陽離子(Ag/Ag^+)參考電極，因為其用於測量非水性電解質(即有機溶劑)之穩定性和高再現性。在此情況下，將銀線浸入 10 mM 或 0.1M AgNO_3 溶液中。所使用之溶劑可為乙腈、二甲基甲醯胺或二甲亞砜。所使用之標準導電鹽為四丁基過氯酸銨(Bu_4NClO_4)。或者，然而，也可能使用其他導電鹽類： Et_4NBF_4 、 Bu_4NBF_4 、 Bu_4NPF_6 、 Bu_4NX (具有 $\text{X} =$

110年1月18日修正

I、Br)或過氯酸鹽(NaClO_4 、 LiClO_4 、 Et_4NClO_4)。

在工作電極和相對電極之間(即在二個"半電池"之間)的空間分離在大多數情況下是有利的，以便防止反應物和所要產生之目標產物二者到達相對電極並在該處觸發不想要的副反應，其將導致產率損失。

為了工作電極和相對電極之空間分離，使用分隔器，其由於有限的孔隙度及/或由於其化學結構或功能性，防止二個半電池之間的自由交換。已知分隔器為燒結玻璃料、PTFE 過濾膜、陽離子交換膜、聚偏二氟乙烯或聚丙烯過濾膜、和下文未列出且彼等對有機溶劑是穩定的，並具有足夠小的孔徑以限制或完全防止反應物和產物進入其他半電池之材料。

為了二氫吡啶(A)的電化學氧化，工作電極係連接作為陽極及相對電極連接作為陰極。在陰極，預期和觀察到氫的放出。

已知電極材料為鉑、鈮、金、石墨、玻璃碳、摻雜硼的鑽石、鋅、銅、鎳、錫、鈰、鋼、汞、鉛或由銅、錫和鉛組成之合金，稱為鉛青銅。彼等熟習該項技術者也已知金屬和金屬氧化物電極，其也以摻雜形式或以合金形式使用： Ru/RuO_2 、 Ti/TiO_2 、 $\text{RuO}_2/\text{TiO}_2$ 、 Ir/IrO_2 、 Pt/Ti 、鉑/銱。

更具體地說，熟習該項技術者已知氣態氫的陰極形成係作為競爭反應。因此，較佳者為具有相對於氫形成為高過電壓的陰極材料。因此，用於 H_2 形成的過電壓按以下順序增加： $\text{Pd} < \text{Au} < \text{Pt} < \text{Ni} < \text{Cu} < \text{Sn} < \text{Pb} < \text{Zn} < \text{Hg}$ 。

也已描述用於電有機合成的典型溶劑為乙腈、乙醇、四氫呋喃(THF)、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、甲醇、二氯甲烷、二甲亞砜(DMSO)、六甲基磷醯胺($[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$ ；CAS：680-31-9)。對於熟習該項技術者為常識之溶劑也為 NMP、N,N-二甲基乙醯胺、丙醇、異丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯。

加至有機溶劑以增加電導率之導電鹽為： Et_4NBF_4 、 Bu_4NBF_4 、 Bu_4NPF_6 、 Bu_4NX (具有 $\text{X} = \text{I}$ 、 Br)或過氯酸鹽類

110 年 1 月 18 日修正

(NaClO₄、LiClO₄、Et₄NClO₄、Bu₄NClO₄)。

已詳細描述之廣泛的"三電極系統"通常用於燒杯玻璃電池、H 電池或者彼等熟習該項技術者已知的其他容器。利用磁攪拌器，可能連續攪拌反應混合物。大部分的實驗為分批實驗，其中溶劑/導電鹽混合物最初進料至二個半電池中。反應物僅引入半電池中，反應物在其中也被電化學轉化。

利用循環泵之反應混合物的連續循環，可能以液流電池操作該等電池。此外，文獻描述用於液流電池之非常特定的幾何形狀 [Handbook of Electrochemistry; editor: C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe and S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]。參見圖 3。為了放大合成，特佳者為壓濾機設計中的液流電池。從非常小的截面積(10 cm²)開始進行，可首先藉由將截面積增加至每模組最高 0.4 m²(可商購自 Electrocell，型號 MFC 最高 0.001 m²，型號 MPC 從 0.01 至 0.2 m²，型號 ESC 從 0.04 至 1.04 m²，型號 EPC 從 0.4 至 16.0 m²)，及其次藉由累加(numbering-up)，即幾個相同的模組聯接在一堆疊中來達成放大。該種放大方法的風險是可管控的，因為不需要改變其他幾何尺寸，例如電極分離、電極材料(用於陽極和陰極)以及操作參數(尤其電流密度)。

利用可調節的流動率，可能控制在電池中的滯留時間。典型的滯留時間在每單程 0.1-100 s 的範圍內。就根據本發明之方法而言，在電化學還原中採用液流電池，滯留時間較佳為 0.5-50 s，且特佳者為每單程 1-10 s 之滯留時間。

電流密度的選擇取決於滯留時間和目標反應的動力學，以及不需要的副反應。太高的電流密度同時具有長滯留時間及氣體形成(例如 H₂)由於在電池中形成氣墊而將導致電極面積的屏蔽。為了使用 DDQ 作為媒介物將(XIII)電化學氧化至(XVII)，1-100 mA/cm² 之電流密度是可以想到的。然而，較佳者為範圍在 5-50

110 年 1 月 18 日修正

mA/cm^2 及更佳範圍在 $10\text{-}30\text{ mA}/\text{cm}^2$ 之電流密度，以達到最大選擇性與足夠的時空產率。原則上可使用來自上述列表中的不同溶劑。較佳溶劑為 DMF、DMA、NMP、乙腈及其混合物。

為了在化合物 ent-(I)的情況下實施根據本發明方法，已發現下列程序是有用的：

使用 DDQ 作為媒介物將化合物 ent-(I) 氧化至對應衍生物 (XVII)係根據依照圖 4 中之流程圖，即 $\text{ent-(I)} \rightarrow (\text{XVII}) + \text{H}_2$ ，且施加電壓和電流進行(參見圖 4)。

為了該系統之檢查及更好地理解，在直徑為 5cm 且外部具有 Pt 籠狀電極(工作電極)及在中間具有 Pt 線電極(相對電極)的未分隔的燒杯型電池中進行循環伏安法。接近工作電極排列者為 Ag/Ag^+ 參考電極(在乙腈之 10 mmol/l)。以 100 ml 的乙腈填充電池，其中 2.17 g(10 mmol)的四乙基銨四氟硼酸鹽(Et_4NBF_4)與 22.7 mg (0.1 mmol)的 DDQ 和 378.4 mg (1 mmol)的式 ent-(I)化合物一起溶解。循環伏安測定法痕跡沒有式 ent-(I)化合物或沒有 DDQ，不添加適當量。使用 Gamry Interface 1000 design 之恆電位器與 250 mV/s 和 100 mV/s 之掃描速率經 10 次循環相對於參考電極介於 -0.5 和 $+1\text{ V}$ 之間記載循環伏安法痕跡。排除第一個和最後一個循環後，平均結果。循環伏安法為熟習該項技術者已知為研究於電極表面之電化學反應的裝置。

循環伏安法測試之結果彙報於圖 5 中。顯然，在 DDQ 沒有反應物 ent-(I)的情況下— 虛線 — 2 個峰清楚明顯。在相對於 Ag/Ag^+ 為約 $+0.1\text{ V}$ 之還原峰(負)，其與反應 $\text{DDQ} \rightarrow \text{H}_2\text{DDQ}$ 有關聯，及在相對於 Ag/Ag^+ 為約 $+0.3\text{ V}$ 之氧化峰(正)，其與反應 $\text{H}_2\text{DDQ} \rightarrow \text{DDQ}$ 有關聯。而且，循環伏安圖完全對稱，其意味著反應是完全可逆的。

考慮反應物 ent-(I)沒有 DDQ(虛線)之循環伏安圖，即於直接氧化模式，顯然，ent-(I)需要只能在相對於 Ag/Ag^+ 為大於 0.6 V 和至少 1 V 被氧化，以獲得可接受的轉化率(參見圖 5)。在相對於 Ag/Ag

為+1.0 V 下電解 1 h 之後，注意到溶液的變色及在 HPLC 中存在幾種次要組分。不可能進行準確的鑑定和定量測定。此為所預期望的，因為文獻 [a) Handbook of Electrochemistry, Elsevier, editor: C.G. Zoski, 2007; b) Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry; Fuchigami et al., 2015 John Wiley & Sons, Ltd; c) David et al., Tetrahedron 51 (1995) 3181-3196]揭示胺和醯胺(其存在於分子中，例如)可在相對於 SCE 為介於+0.5 和+1.0 V 之間氧化 (Handbook of Electrochemistry，第 819 頁)。

當與媒介之電解比較，即反應物+ 10 mol%的 DDQ(實線)，一種非常有效的電荷轉移複合物的形成是明顯的，反應物在相電位下被 DDQ 氧化(約 0.3 V)且該方法非常有效，因此呈現最高電流。而且，顯然：逆反應(還原峰)已經完全消失，因為 DDQ 現在只與反應物反應且不再可用於電極。

應指出：在離開系統之後，在相對於 Ag/Ag^+ 為+0.4V 的電位下反應 2 小時，已達到約約 98%的反應物之轉化率，並且沒有觀察到次要組分，而只觀察到所要的組分。也參見實施例。此可模擬僅達到低選擇性之直接轉化。

因此，可定義理想的操作窗(電位介於 0.3 和 0.5 V 之間)，其中 DDQ 的再生(即氧化 $\text{H}_2\text{DDQ} \rightarrow \text{DDQ}$)係於最大(> 0.3 V)且完全避免反應物與電極之直接非選擇性反應(< 0.5 V)。此為允許最大產率和選擇性的理想操作窗。

亦應指出，在該等條件(即使用相對於作為參考之 Ag/Ag^+ 為+0.4 V)下，可能達到 65 mA 的高電流且因此達到 1.2 mmol/h 的高反應速率。為了在非媒介之直接電化學系統中獲得相同的速率，施加+1.0 V 的電壓，其將損害分子。

類似於循環伏安法，在具有相同溶液和組態的同批電池中，進行製造測試。在此測試中，將溶液在+ 0.4 V 的恆定電位下電解 2 小時，且每 15 分鐘取樣品及利用 HPLC 分析。將溶液在+0.4 V 之恆定電位下電解 2 小時和每 15 分鐘取樣品一次和以 HPLC 分

110年1月18日修正

析。2 小時過後，轉化率令人驚訝地達到 98%，產物產率 > 97.5%(選擇性> 99%)，甚至更令人驚訝地，只有 2.1 F 的電荷流過。鑑於所需化學計量(最小)功率為 2 F 之事實，功率效率超過 95%。若低功率效率不是非選擇性反應的標記，則選擇性反應為高功率效率的必要條件。由此，很明顯，與 HPLC 分析一起，(I)至(XVII)或更常(A)至(B)之媒介氧化就選擇性和產率而言是比化學和直接電化學氧化更有利的方法(參見圖 6)。

化合物(XIII)以 2 種鏡像異構物形式存在：(I)和 ent-(I)。產物(XVII)以 2 種具有軸手性之形式存在，彼等稱為 M1a(S)和 M1b(R)。已發現：令人驚訝地，利用根據上述說明的媒介之電化學氧化，式(I)化合物係優先轉化為 M1b(R)，其中 M1a(S)：M1b(R)比為 13：87(實施例 27)，和 ent-(I)係優先轉化為 M1a(S)，其中 M1a(S)：M1b(R)比為 90：10(實施例 26)。這些結果比得上用化學計量的 DDQ 進行化學氧化獲得的結果(實施例 11a 和 11b)。令人驚訝地，式(I)化合物在動物細胞(包括人類細胞)中優先代謝為式 M1a(S)化合物，但式 ent-(I)化合物轉化為式 M1b(R)化合物。

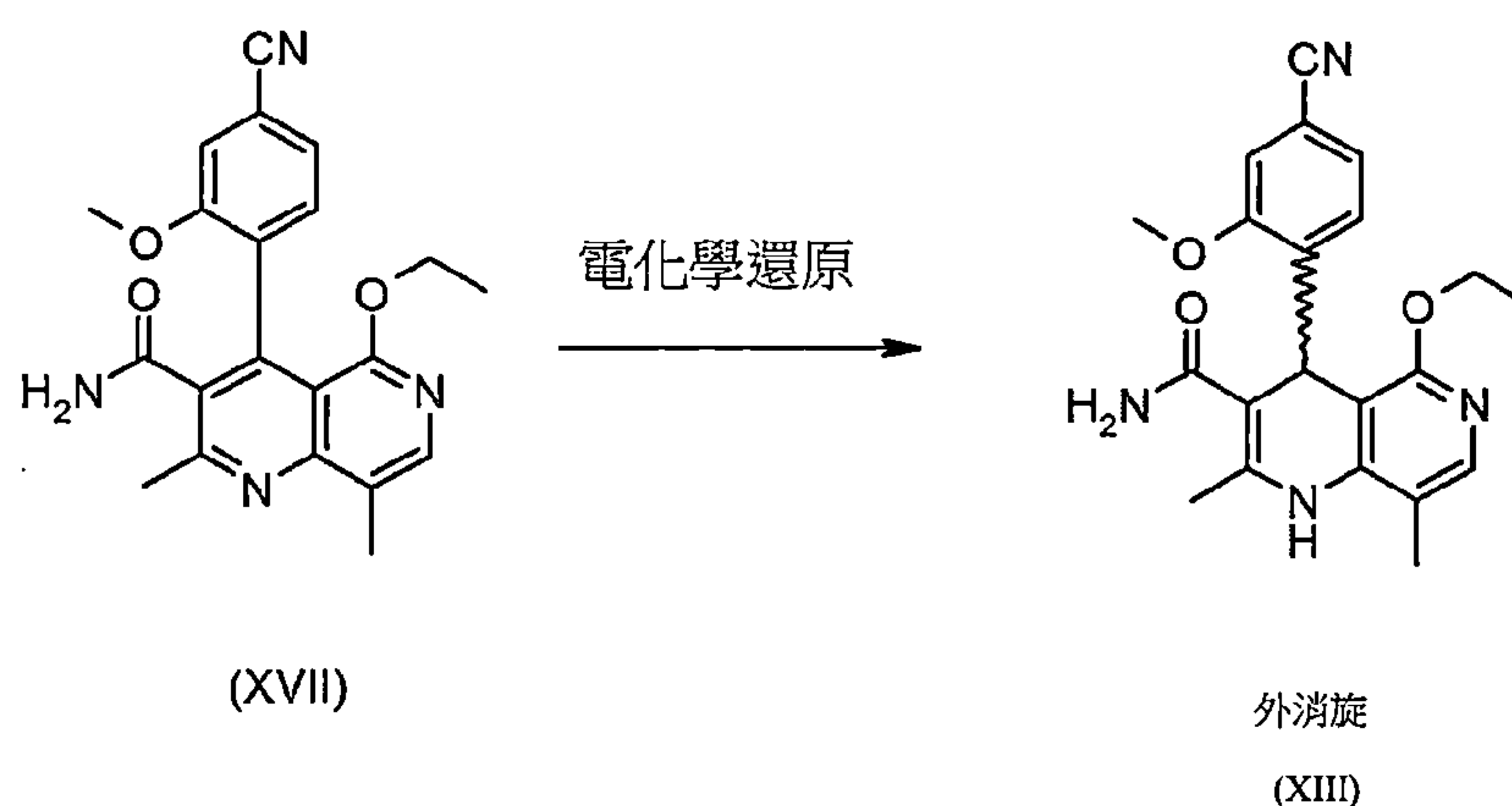
在使用式(I)化合物之外消旋混化合物(即式(XIII)化合物)的情況下，電化學氧化如預期導致具有 50：50 之 M1a(S)：M1b(R)比的(XVII)之消旋混合物(實施例 28)。

鑑於觀察到之高選擇性和功率效率，亦可能在沒有任何特殊困難下在上述任何類型之液流電池(例如來自 Electrocell)中進行上述程序。這允許工業規模之更高時空產率和更大產量。

(XVII)之分離：已進行電化學轉化之後(反應物(I)通常 < 1%)，將反應溶液進行後處理。轉化以高產率(> 98%)進行和令人驚訝地乾淨且幾乎沒有雜質。已經發現有利的是：首先實質上蒸餾掉溶劑且然後以水沈澱(加水)將產物沈澱，濾出和乾燥。如此獲得之產物可從乙醇或異丙醇或 1-丁醇、或 2-丁醇再結晶。

在下一步驟中，進行式(XVII)之吡啶至二氫吡啶的電化學還原：

110 年 1 月 18 日修正



吡啶之(電)化學還原的最新技術

Straub 和 Goehrt [Alexander Straub and Axel Goehrt, *Angew. Chem.*, 108 (1996), 2832-2834 (title: Inversion of Optically Active Dihydropyridines by Oxidation and Electroreduction)]描述吡啶衍生物之電化學還原，其全部特徵尤其在於酯基(-CO₂Et)存在於汞電極。Kita 等人[Yoshio Kita, Hirofumi Maekawa, Yasuhiro Yamasaki and Ikuzo Nishiguchi, *Tetrahedron Letters* 40 (1999) 8587-8590 (title: Selective and facile electroreductive synthesis of dihydro- and tetrahydropyridine dicarboxylic acid derivatives); Yoshio Kita, Hirofumi Maekawa, Yasuhiro Yamasaki and Ikuzo Nishiguchi, *Tetrahedron* 57 (2001) 2095-2102 (title: Highly selective and facile synthesis of dihydro- and tetrahydropyridine dicarboxylic acid derivatives using electroreduction as a key step)]所使用之吡啶也實際上具有二個酯取代基(-CO₂Me)。Straub 和 Goehrt 報告 0.72 mmol 的吡啶衍生物之非常小的實驗室批量之 83%產率。

Kita 等人描述 1,2-和 1,4-二氫吡啶二者皆為產物。在 C 和 Pb 電極上之實驗產生 0% 產率。在 Pt 陰極上，觀察到 36%之產率。只有在使用氯化銨和遠低於室溫之溫度(5-10°C)的情況下，在 Pt 陰極上可達到超過 83%的產率。

Eisner 和 Kuthan [Ulli Eisner and Josef Kuthan, *Chem. Rev.* (1972), 72, 1-42 (title: The Chemistry of Dihydropyridines)]描述利

110 年 1 月 18 日修正

用 NaBH_4 或藉由催化氫化之吡啶的化學還原。在二種情況下，由於取代基的非選擇性還原(例如酯基至醇)或腓基的還原，產率有損失。此外，觀察到 1,2-二氫吡啶在此也為主要產物。

先前技術因此沒有揭示任何吡啶衍生物(特別是沒具任何甲酯或乙酯取代基的吡啶衍生物)之選擇性還原的一般方法。汞電極另外由於其毒性特性而不適於活性藥物成分之合成。而且，應避免先前技術中所述之 1,2-二氫吡啶衍生物的形成，因為這也導致產率損失。

下列說明闡明本發明方法的第二步驟，將吡啶(XVII)電化學還原至醯胺(XIII)：

為了電有機合成，使用彼等熟習該項技術者已知稱為"三電極系統"之電解裝置[Handbook of Electrochemistry; editor: C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe and S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]。在此情況下，使用三個電極，稱為工作電極、相對電極和參考電極。有很多參考電極 [Handbook of Electrochemistry; edited by C.G. Zoski; 2007 Elsevier B.V.]，較佳的是使用銀/銀陽離子(Ag/Ag^+)參考電極，因為其用於非水性電解質(即有機溶劑)的測量之穩定性和高再現性。在此情況下，將銀線浸入 10 mM 或 0.1M AgNO_3 溶液中。所使用之溶劑可為乙腈、二甲基甲醯胺或二甲亞砜。所使用之標準導電鹽為四丁基過氯酸銨(Bu_4NClO_4)。或者，然而，也可能使用其他導電鹽類： Et_4NBF_4 、 Bu_4NBF_4 、 Bu_4NPF_6 、 Bu_4NX (具有 $\text{X} = \text{I}$ 、 Br)或過氯酸鹽類 (NaClO_4 、 LiClO_4 、 Et_4NClO_4)。

在工作電極和相對電極之間(即在二個"半電池"之間)的空間分離在大多數情況下是有利的，以防止反應物和欲製造之目標產物到達相對電極並在那裡觸發不想要的副反應，此將導致產率損失。

為了工作電極和相對電極之空間分離，使用分隔器，其由於

110 年 1 月 18 日修正

有限的孔隙度及/或由於其化學結構或功能性，防止二個半電池之間的自由交換。已知分隔器為燒結玻璃料、PTFE 過濾膜、陽離子交換膜、聚偏二氟乙烯或聚丙烯過濾膜、和下文未列出且彼等對有機溶劑是穩定的，並具有足夠小的孔徑以限制或完全防止反應物和產物進入其他半電池之材料。

為了吡啶(XVII)的電化學還原，工作電極係連接作為陰極及相對電極連接作為陽極。

已知電極材料為鉑、鈀、金、石墨、玻璃碳、摻雜硼的鑽石、鋅、銅、鎳、錫、鈐、鋼、汞、鉛或由銅、錫和鉛組成之合金，稱為鉛青銅。彼等熟習該項技術者也已知金屬和金屬氧化物電極，其也以摻雜形式或以合金形式使用：Ru/RuO₂、Ti/TiO₂、RuO₂/TiO₂、Ir/IrO₂、Pt/Ti、鉑/銻。

尤其是在水性電解質中，熟習該項技術者已知氣態氫的陰極形成係作為競爭反應。因此，較佳者為具有相對於氫形成為高過電壓的陰極材料。因此，用於 H₂ 形成的過電壓按以下順序增加：Pd<Au<Pt<Ni<Cu<Sn<Pb<Zn<Hg。

在非水性電解質中，溶劑和導電鹽之電化學穩定性決定在電極是否發生副反應至及什麼程度。

對於所選擇的溶劑/導電鹽混合物，列出所謂的電化學窗 [Handbook of Electrochemistry; edited by C.G. Zoski; 2007 Elsevier B. V. & Fundamentals and Applications of Organic Electrochemistry: Synthesis, Materials, Devices, First Edition, T. Fuchigami, M. Atobe and S. Inagi; 2015 John Wiley & Sons, Ltd]。例如，舉例乙腈/0.1 M Bu₄NPF₆、四氫呋喃/0.1 M Bu₄NPF₆、乙腈/0.1 M Et₄NBF₄、DMF/0.1M Bu₄NClO₄ 組合，其即使在比-2.0V(相對於飽和甘汞電極)更負的電位下仍被認為是電化學穩定的。這不限制或根本上排除使用其他溶劑。

也已描述用於電有機合成的典型溶劑為乙腈、乙醇、四氫呋喃(THF)、丙酮、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、甲醇、二氯甲烷、二

110年1月18日修正

甲亞砜(DMSO)、六甲基磷醯胺($[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$; CAS: 680-31-9)。對於熟習該項技術者為常識之溶劑也為 NMP、N,N-二甲基乙醯胺、丙醇、異丙醇、二氯甲烷、乙酸乙酯。

加至有機溶劑以增加電導率的導電鹽類為： Et_4NBF_4 、 Bu_4NBF_4 、 Bu_4NPF_6 、 Bu_4NX (具有 $\text{X} = \text{I}$ 、 Br)或過氯酸鹽類(NaClO_4 、 LiClO_4 、 Et_4NClO_4 、 Bu_4NClO_4)。

已詳細描述之廣泛的"三電極系統"通常用於燒杯玻璃電池、H電池或者彼等熟習該項技術者已知的其他容器。利用磁攪拌器，可能連續攪拌反應混合物。大部分的實驗為分批實驗，其中溶劑/導電鹽混合物最初進料至二個半電池中。反應物僅引入半電池中，反應物在其中也被電化學轉化。

利用循環泵之反應混合物的連續循環，可能以液流電池操作該等電池。此外，文獻描述用於液流電池之非常特定的幾何形狀[Handbook of Electrochemistry; edited by C.G. Zoski; 2007 Elsevier B.V.]。為了放大合成，特佳者為壓濾機設計中的液流電池。從非常小的截面積(10 cm^2)開始進行，可首先藉由將截面積增加至每模組最高 0.4 m^2 (作為"Electro Prod Cell"的模組單元，可商購自 Electrocell)，及其次藉由累加(numbering-up)，即幾個相同的模組聯接在一堆疊中來達成放大。該種放大方法的風險是可管控的，因為不需要改變其他幾何尺寸，例如電極分離、電極材料(用於陽極和陰極)以及操作參數(尤其電流密度)。就根據本發明的方法而言，除了簡單的燒杯玻璃電池，已經成功地使用液流電池諸如來自 Electrocell 的具有 10 cm^2 的微液流電池和具有 100 cm^2 的活性電極截面積的多用途池。

利用可調節的流動率，可能控制在電池中的滯留時間。典型的滯留時間在每單程 0.1-100 s 的範圍內。就根據本發明之方法而言，在電化學還原中採用液流電池，滯留時間較佳為 0.5-50 s，且特佳者為每單程 1-10 s 之滯留時間。

電流密度的選擇取決於滯留時間和目標反應的動力學兩者，

以及不需要的副反應。太高的電流密度同時具有長滯留時間及氣體形成(例如 H_2)由於在電池中形成氣墊而將導致電極面積的屏蔽。就外消旋物 M1 的電化學還原而言，1-100 mA/cm^2 之電流密度是可以想到的。然而，較佳者為範圍在 5-50 mA/cm^2 和更佳範圍在 10-30 mA/cm^2 之電流密度，以達到最大選擇性與足夠的時空產率，因為已發現：令人驚訝地，過高的電流密度導致不需要的副反應且因此產率下降。

原則上可使用來自上述列表中的不同溶劑。較佳溶劑為 DMF、DMA、NMP、乙腈及其混合物。

已發現：令人驚訝地，使用甲醇作為燒杯電池中之溶劑能夠使目標產物產率大於 97%。已發現：令人驚訝地，液流電池中非質子性溶劑和質子性溶劑的組合相較於純甲醇顯示改良的功率效率。在液流電池中可達到超過 94%的轉化率和產率，其中二個半電池利用陽離子交換膜彼此分離。將式(XVII)之吡啶電化學還原成式(XIII)之醯胺從燒杯電池成功轉移到液流電池實現該方法的可擴展性及因此實現經濟利用。

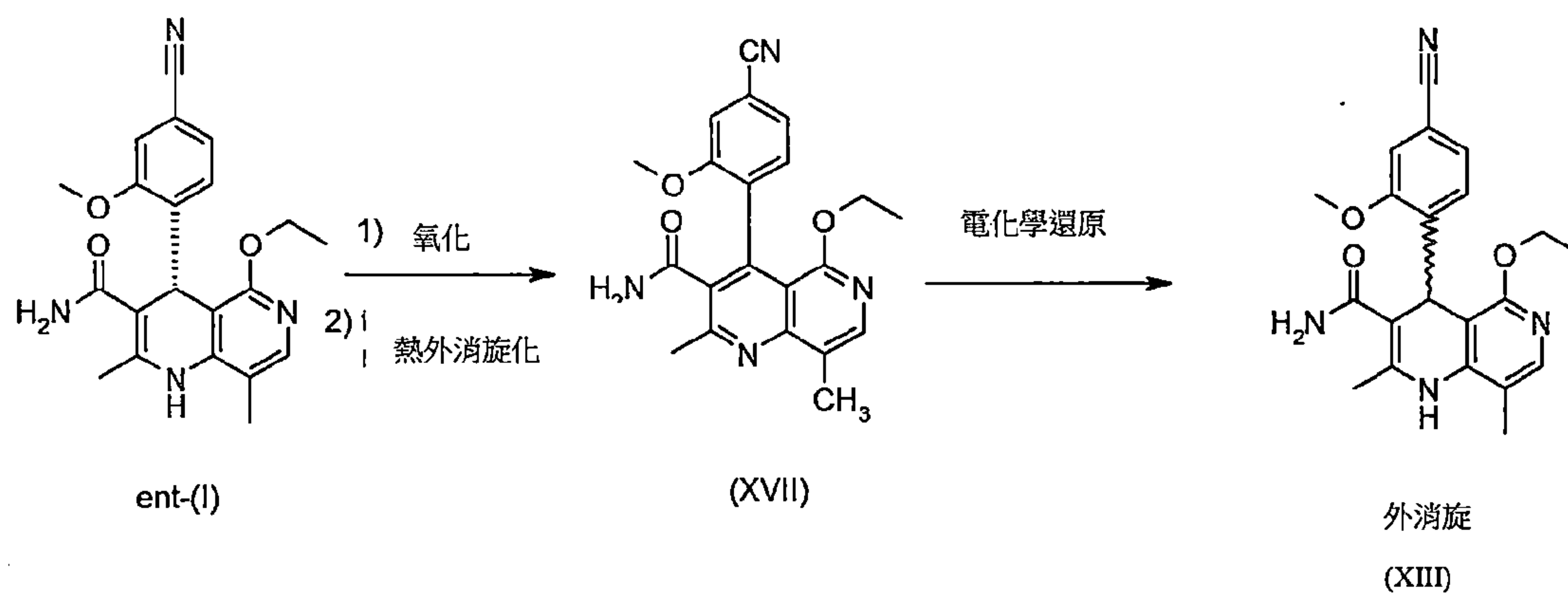
特佳者為具有相等或較大比例的非質子性溶劑和相等或較小比例的質子性溶劑之混合物。非質子性溶劑對於熟習該項技術者為常識。較佳者尤其為 DMF、DMA 和乙腈。質子性溶劑同樣對於熟習該項技術者為常識。較佳質子性溶劑為甲醇、甲酸、乙醇和乙酸。特佳者為甲醇和 DMF 之組合。甲醇含量在此應介於 0.1%-50 重量%之間。較佳者為 0.5%-25 重量%和更佳為 1%-10 重量%之甲醇含量。在此混合物中，除了甲醇，較佳亦存在乙醇。同樣特佳者為乙醇和 DMF 之組合。乙醇含量在此應介於 0.1%-50 重量%之間。較佳者為 0.5%-25 重量%且更佳為 1%-10 重量%之乙醇含量。乙醇的使用防止其中乙醚會轉醚化至甲醚的轉醚化反應。

以下文件中所引證的實施例，從式(XVII)之外消旋吡啶開始進行，目標產物(即式(XIII)之外消旋醯胺)係以電化學還原獲得且因此根據本發明之方法包含下一步驟(式(I)和 *ent*-(I)之二種鏡像異構

110 年 1 月 18 日修正

物的分離，例如在 SMB 系統中)以產生純目標式(I)化合物。另外已發現：令人驚訝地，在使用純阻轉異構物 M1b(R)和 M1a(S)的情況下，在燒杯電池中於鉑-銱網電極之電化學還原不導致式(XIII)之外消旋產物。在還原式 M1b(R)化合物的情況下，優先形成於約 78 : 22 之比[(I) : ent-(I)]的所要式(I)之鏡像異構物(目標產物)。從式 M1a(S)之阻轉異構物開始進行，以過量：比[(I) : ent-(I)] = 22 : 78 獲得式 ent-(I)之不正确鏡像異構物。此觀察開啟藉由式 ent-(I)化合物選擇性氧化至式 M1b(R)化合物而進一步提高每循環(氧化-還原-手性 HPLC)式(I)之目標產物的回收產率。

式(XIII)化合物之分離：已進行電化學轉化之後(式(XVII)之反應物通常 < 1%)，將反應溶液進行後處理。轉化以高產率(> 98%)進行和令人驚訝地乾淨且幾乎沒有雜質。已經發現有利的是：首先實質上蒸餾掉溶劑且然後以水沈澱(加水)將產物沈澱，濾出和乾燥。如此獲得之產物可從乙醇或 THF 再結晶且利用 SMB 進行另一鏡像異構物分離。



總之，該方法將如下進行：首先，將式 ent-(I)之不正确鏡像異構物氧化，產生過量式 M1a(S)化合物；在後處理過程中，進行熱外消旋化(視需要地酸催化)。隨後，將分離的式(XVII)之外消旋化合物進行電化學還原。後處理之後，將式(XIII)之外消旋化合物分離並再結晶。如此獲得之式(XIII)產物具有高純度並饋送至 SMB 方法。

在此所描述的氧化/還原方法可連續進行幾次，並且因此開放

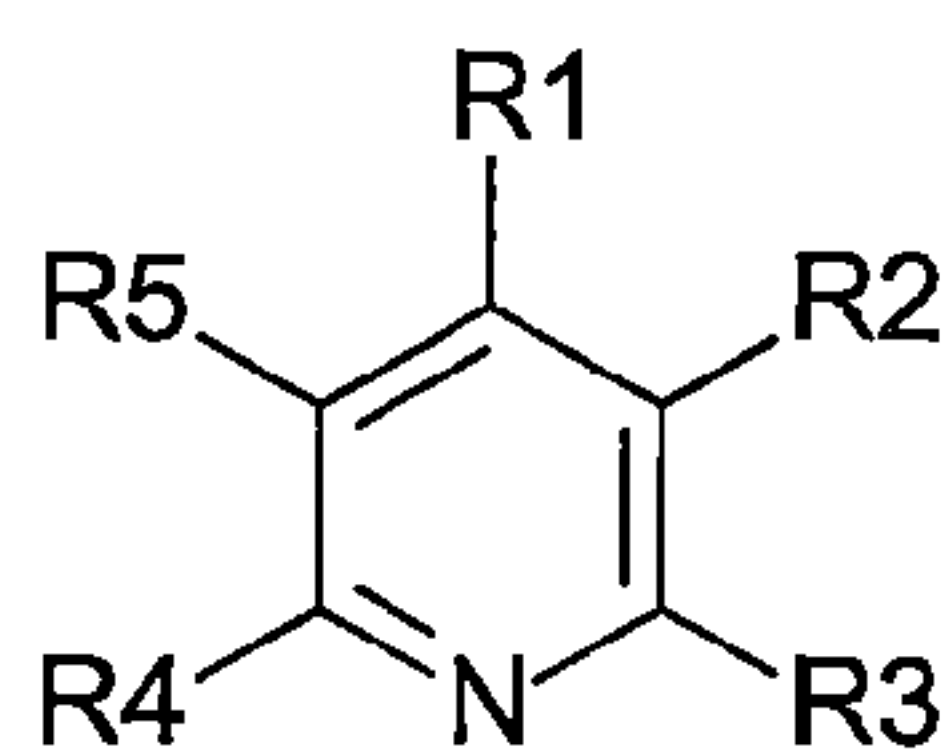
110 年 1 月 18 日修正

選項：在於連續模式的製造中，將式 ent-(I)之不正确鏡像異構物轉化至式(I)之正確產物，其在成本方面提供很大的優點。在幾個方法循環之後，達成式 ent-(I)之不正确鏡像異構物的幾乎完全中和。

用於回收式(XIII)化合物之新穎方法的一特別重要的優點被認為是其高化學純度。由於涉及活性藥物成分，故所有操作都在 GMP 下進行，並需要高純度的中間體。

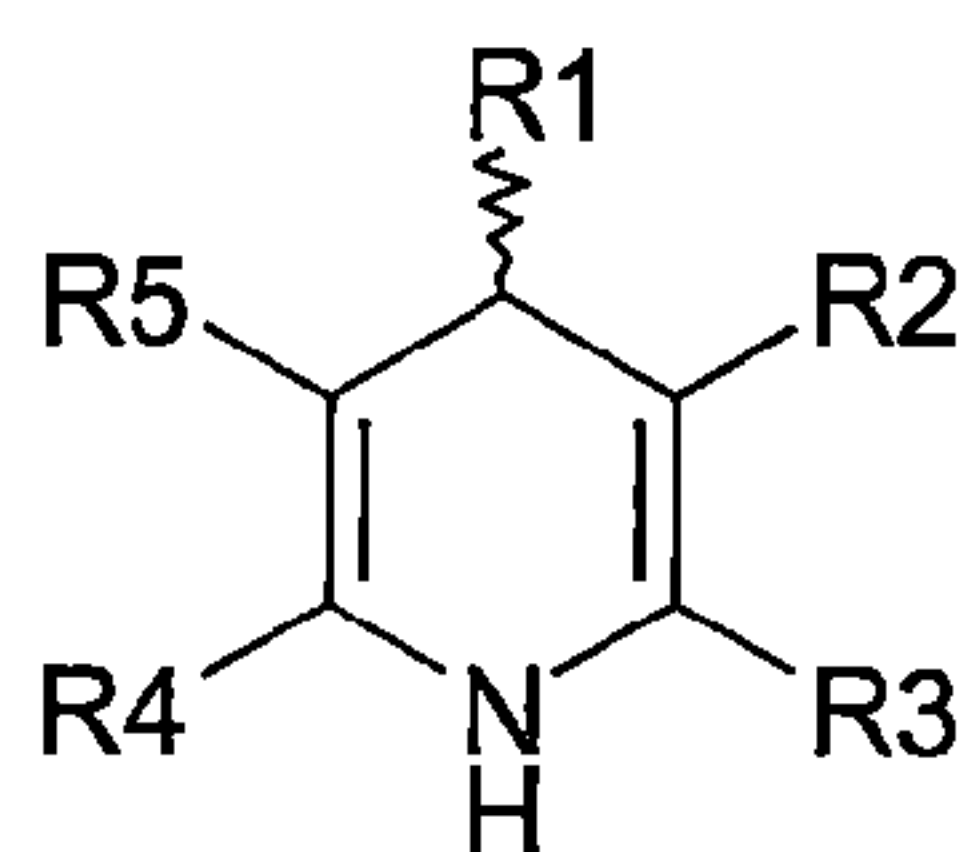
使用新穎合成，可以非常有效的方式製備式(I)化合物。關於可擴展性和技術性能而相較於先前技術，該方法提供顯著的優點。相較於公開的數據，總產率顯著較高，且亦達成極佳的活性成分純度。該新穎方法能夠可重複地經濟製備所定義的式(I)化合物。使用本文提供的方法，已經成功地製備 200 kg 的材料用於臨床試驗。

本發明提供一種製備式(B)化合物之方法，



(B) ,

其特徵在於經由間接電化學氧化將式(A)的化合物電化學地氧化，



(I) ,

其中

R1-R5 各自獨立地為氫、氟、氯、溴、碘、羧基、羧酸酯、羥基、羥基醚、氰基、硝基、經取代和未經取代之醯胺、(C₁-C₆)-烷基、鹵(C₁-C₆)-烷基、甲醯基、經取代和未經取代之苯基、經取代和未

110 年 1 月 18 日修正

經取代之苯甲基、經取代和未經取代之萘基、經取代和未經取代之具有至少一個選自 N、S、O 之群組的雜原子之 5-或 6-員雜環、苯並稠合 5-或 6-員雜環。

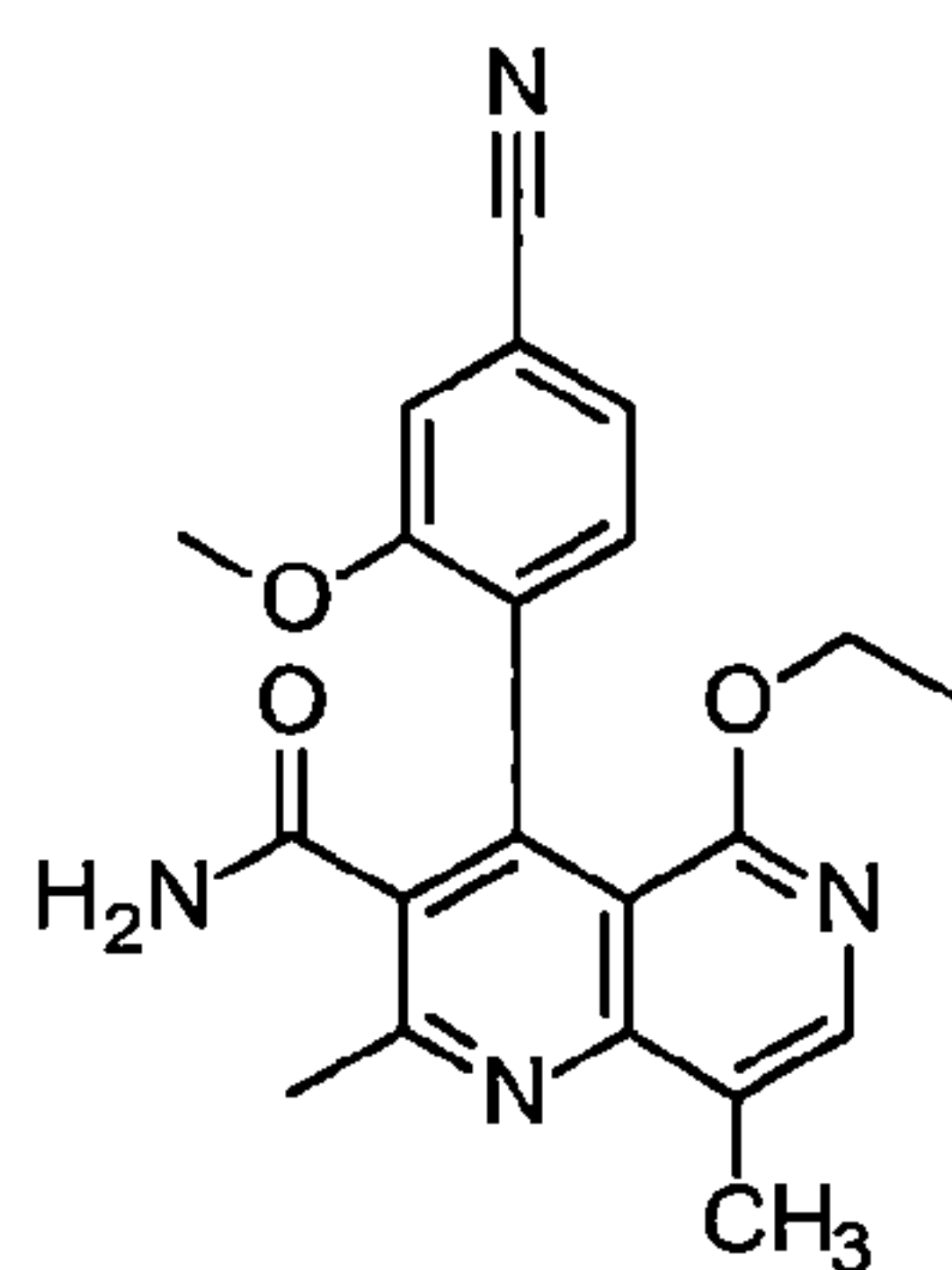
本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在之 1-100°C 溫度和標準壓力下進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在相對於 Ag/Ag^+ 參考電極為 -0.1 V 至 +0.6 V 之氧化電位下進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係使用 DDQ 作為媒介物進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在 1-110°C 之溫度和標準壓力下、於相對於 Ag/Ag^+ 參考電極為 -0.1 V 至 +0.6 V 之氧化電位和使用 DDQ 作為媒介物進行。

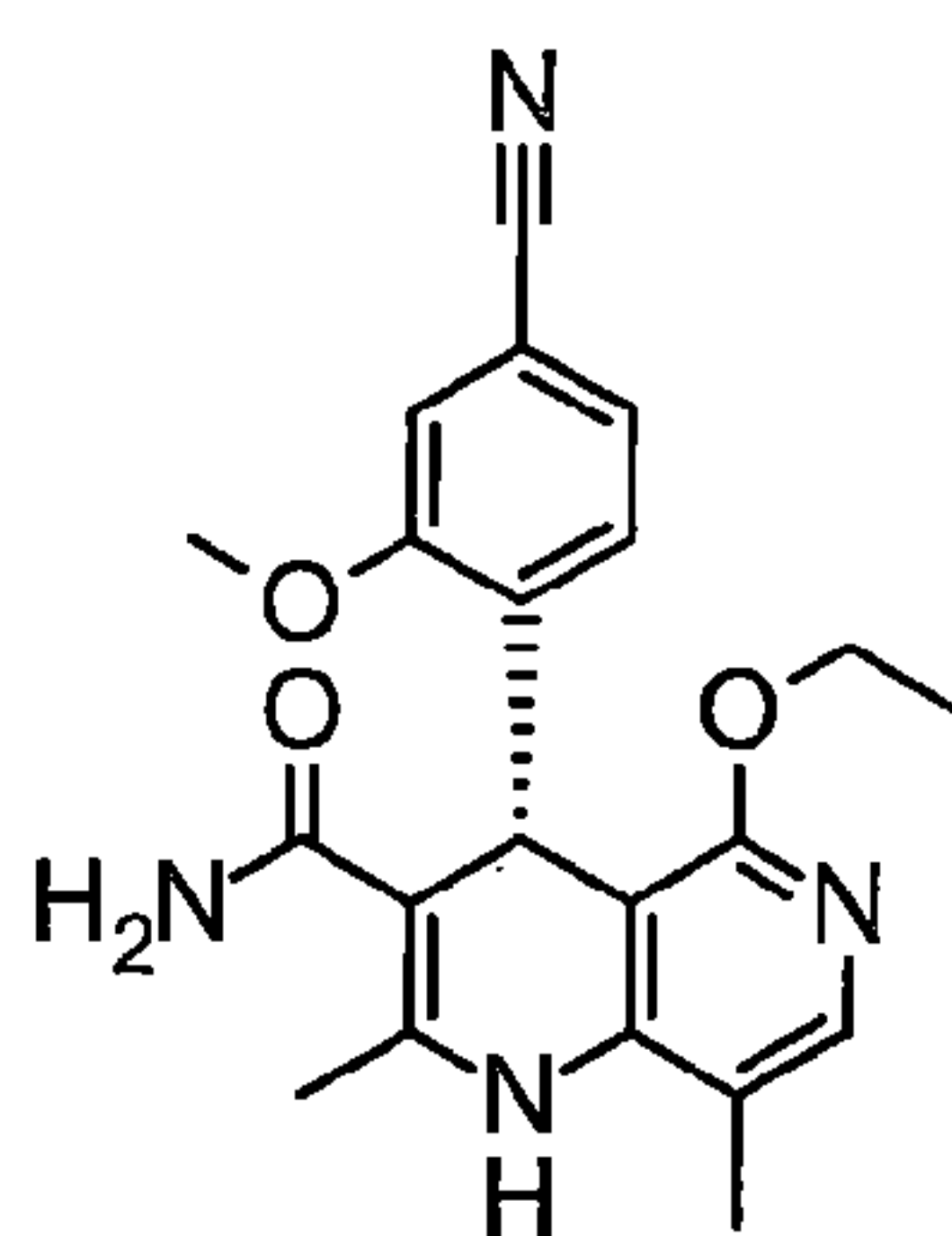
本發明另外提供一種製備式(XVII)化合物之方法



(XVII) ,

其特徵在於經由間接電化學氧化將式 ent-(I)化合物

110 年 1 月 18 日修正



ent-(I)

電化學地氧化。

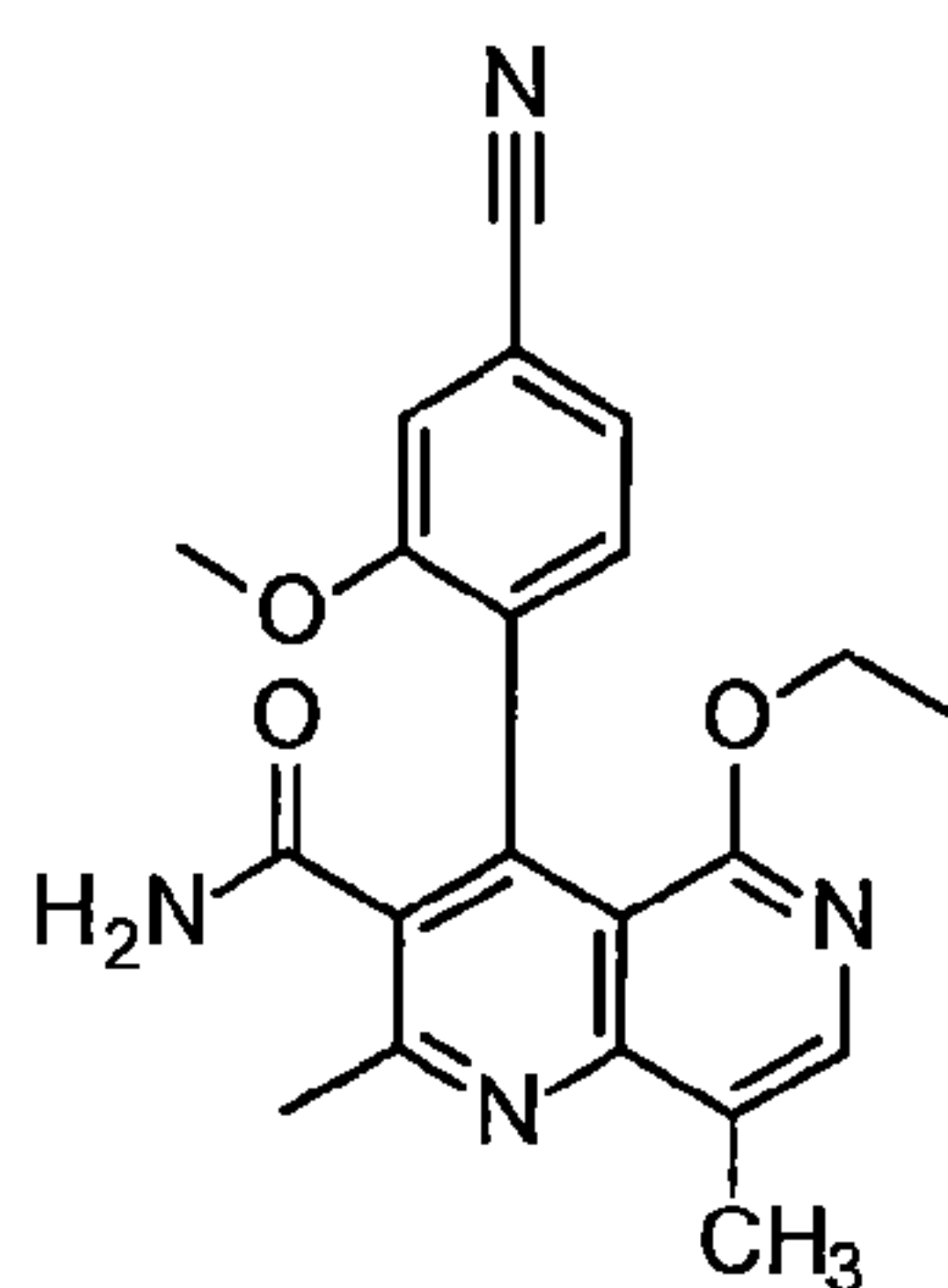
本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在 1-100°C 之溫度和標準壓力下進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在相對於 Ag/Ag^+ 參考電極為 -0.1 V 至 +0.6 V 之氧化電位下進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係使用 DDQ 作為媒介物進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在 1-110°C 之溫度和標準壓力下、於相對於 Ag/Ag^+ 參考電極為 -0.1 V 至 +0.6 V 之氧化電位並使用 DDQ 作為媒介物進行。

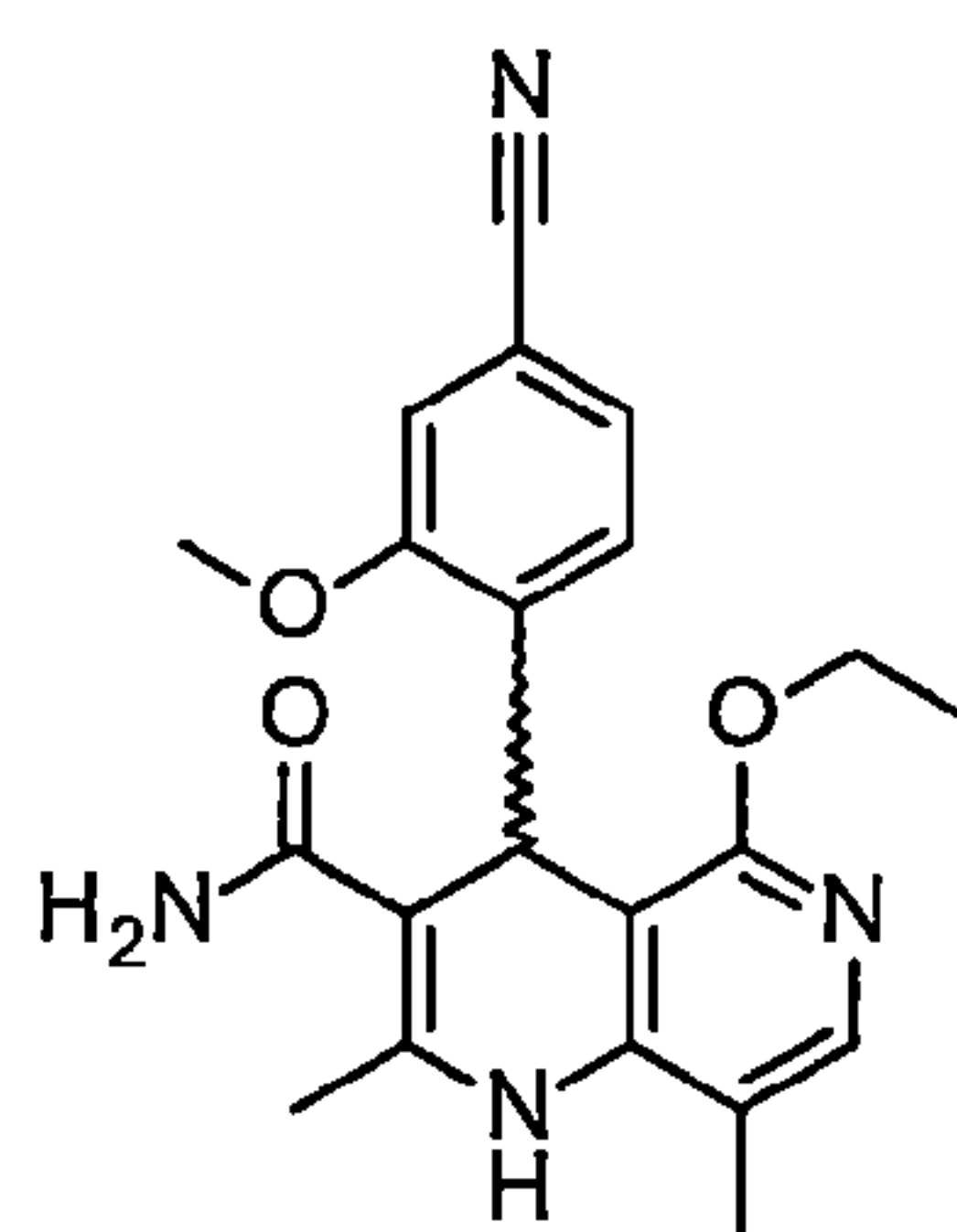
本發明另外提供一種製備式(XVII)化合物之方法



(XVII) ,

其特徵在於經由間接電化學氧化將式(XIII)化合物

110 年 1 月 18 日修正



(XIII)

電化學地氧化。

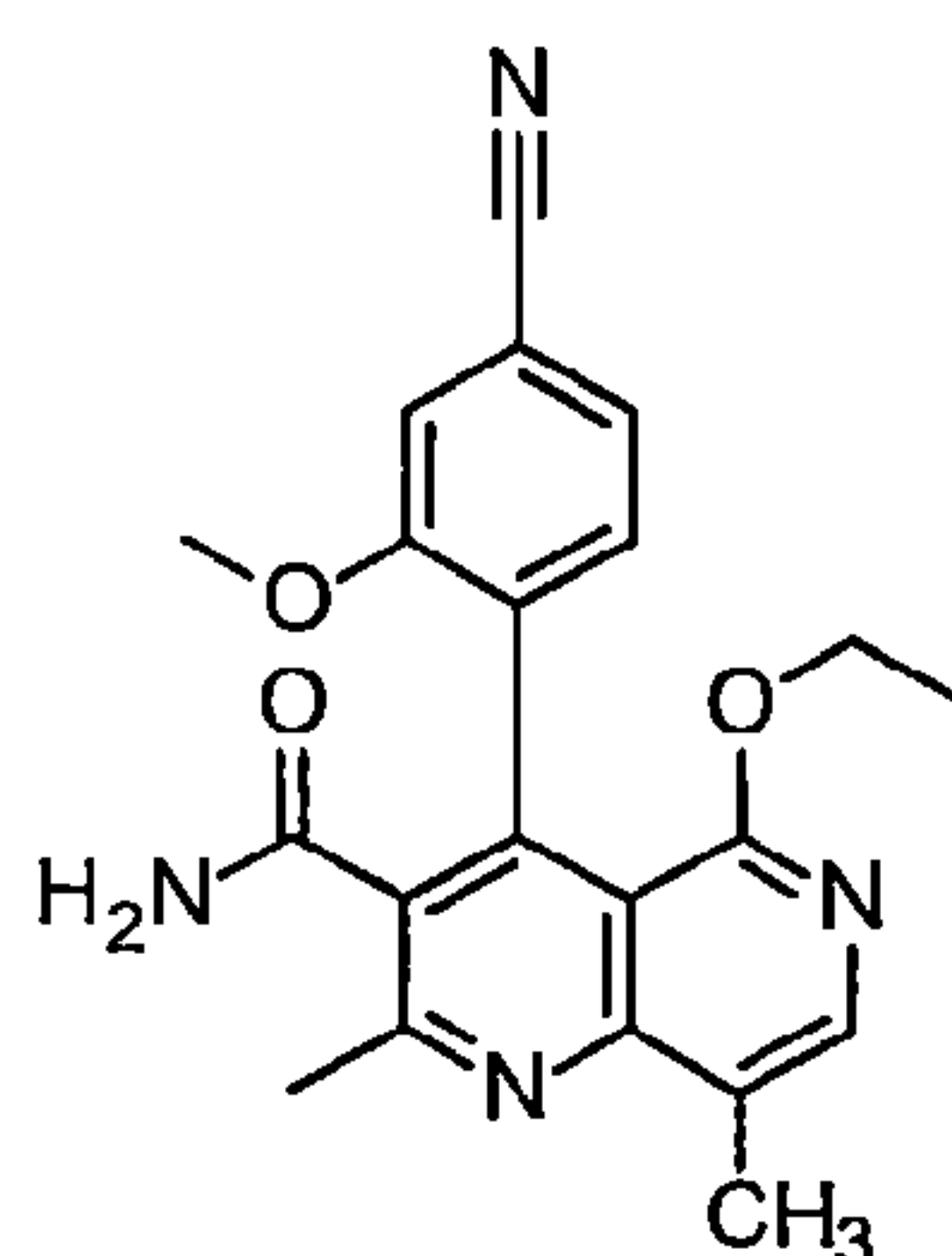
本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在 1-100°C 之溫度和標準壓力下進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在相對於 Ag/Ag^+ 參考電極為 -0.1 V 至 +0.6 V 之氧化電位下進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係使用 DDQ 作為媒介物進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在 1-110°C 之溫度和標準壓力下、於相對於 Ag/Ag^+ 參考電極為 -0.1 V 至 +0.6 V 之氧化電位且使用 DDQ 作為媒介物進行。

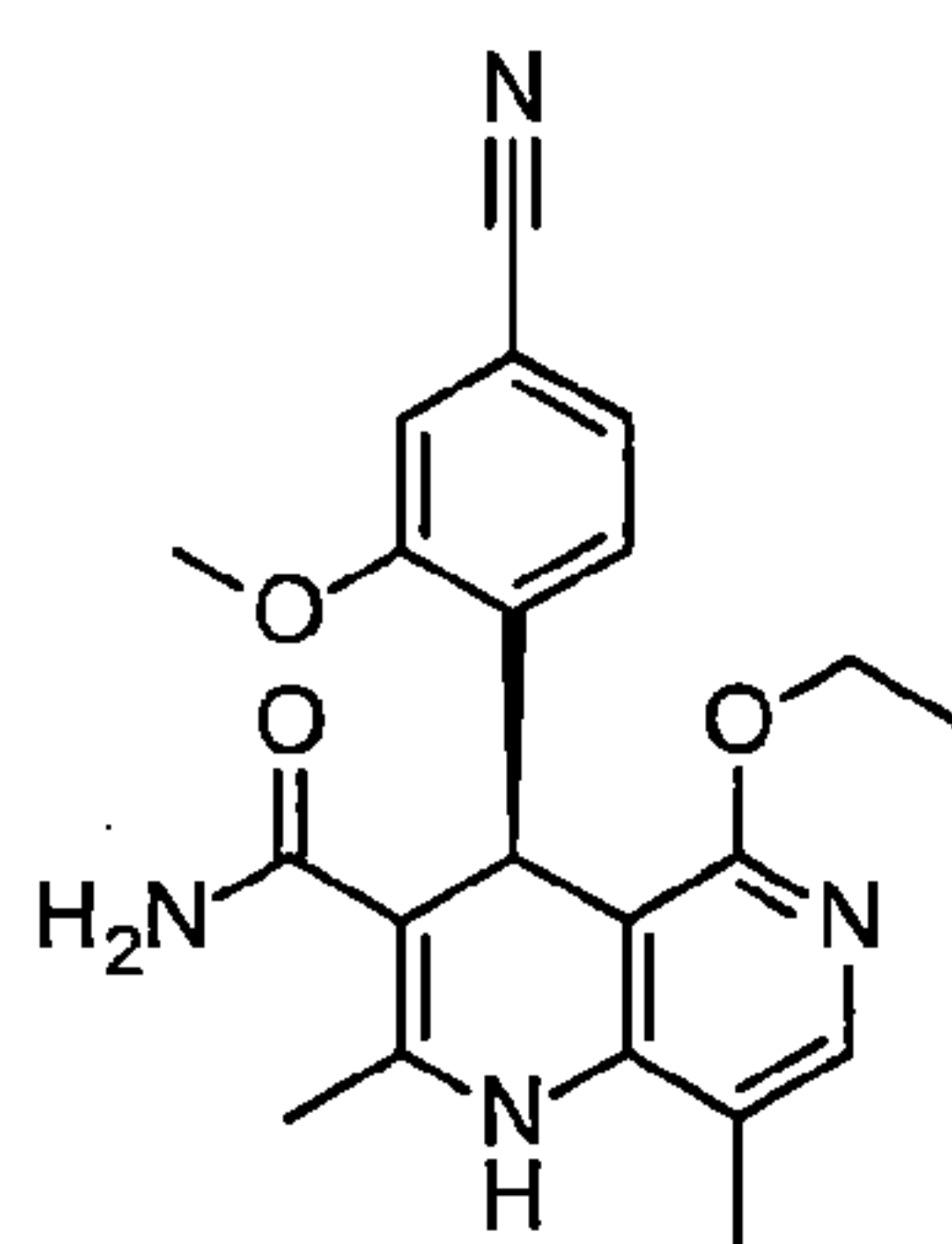
本發明另外提供一種製備式(XVII)化合物之方法



(XVII)

其特徵在於經由間接電化學氧化將式(I)化合物，

110 年 1 月 18 日修正



(I)

電化學地氧化。

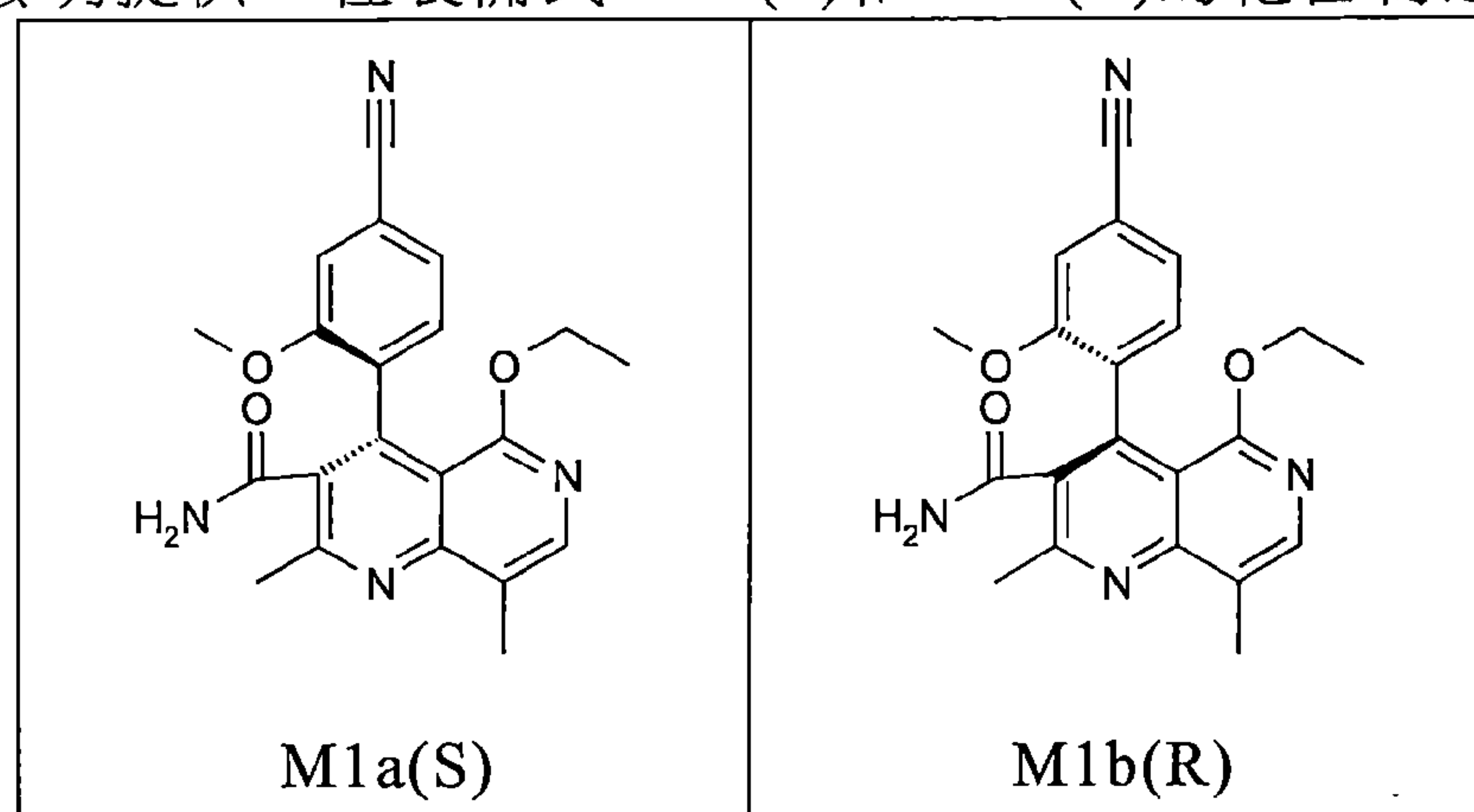
本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在 1-100°C 之溫度和標準壓力下進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在相對於 Ag/Ag^+ 參考電極為 -0.1 V 至 +0.6 V 之氧化電位下進行。

本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係使用 DDQ 作為媒介物進行。

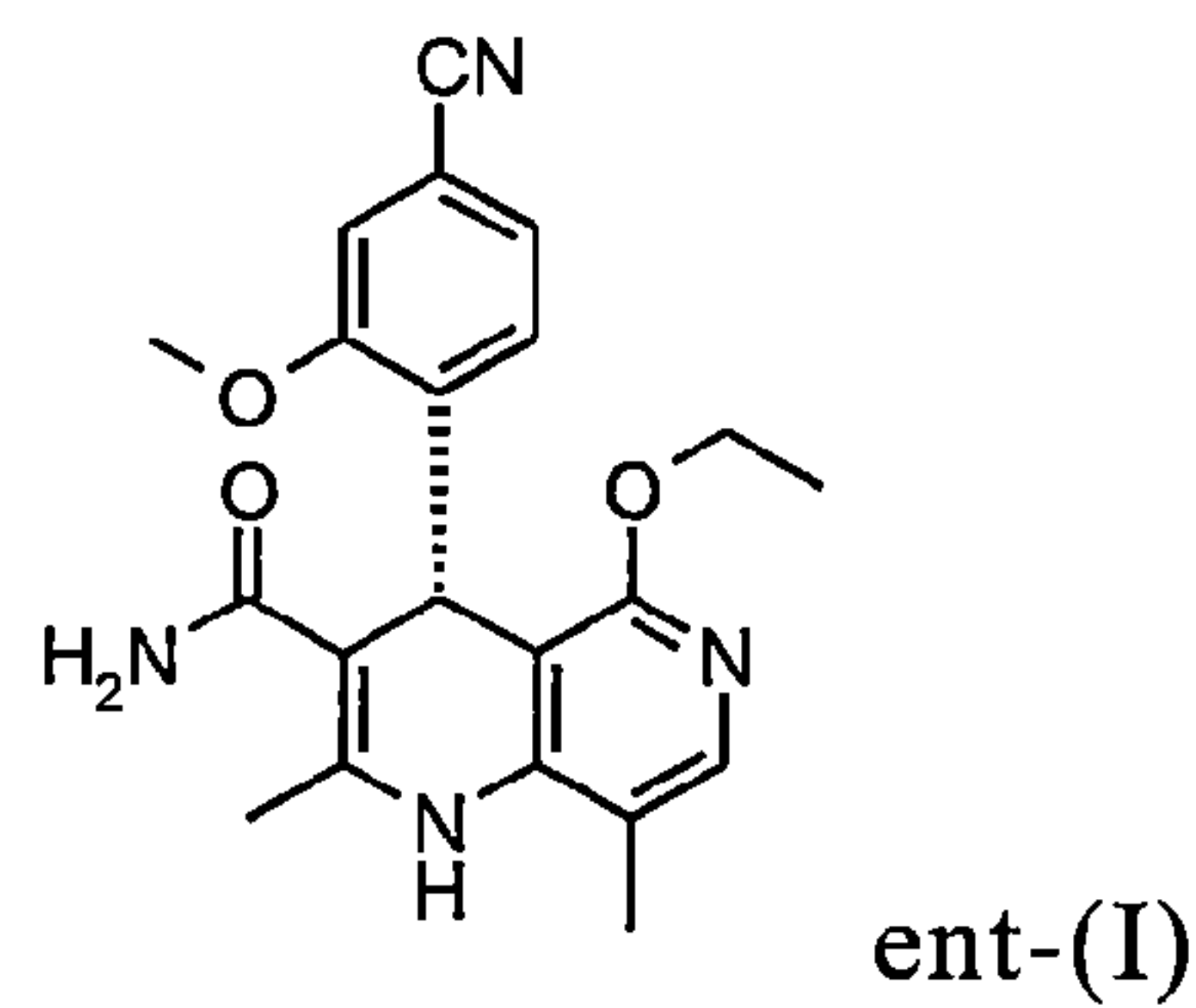
本發明另外提供一種如上所示之方法，其特徵在於該間接電化學氧化係在之溫度 1-110°C 和標準壓力下、於相對於 Ag/Ag^+ 參考電極為 -0.1 V 至 +0.6 V 之氧化電位且使用 DDQ 作為媒介物進行。

本發明提供一種製備式 M1a(S) 和 M1b(R) 的化合物之方法



其特徵在於將式 ent-(I) 化合物

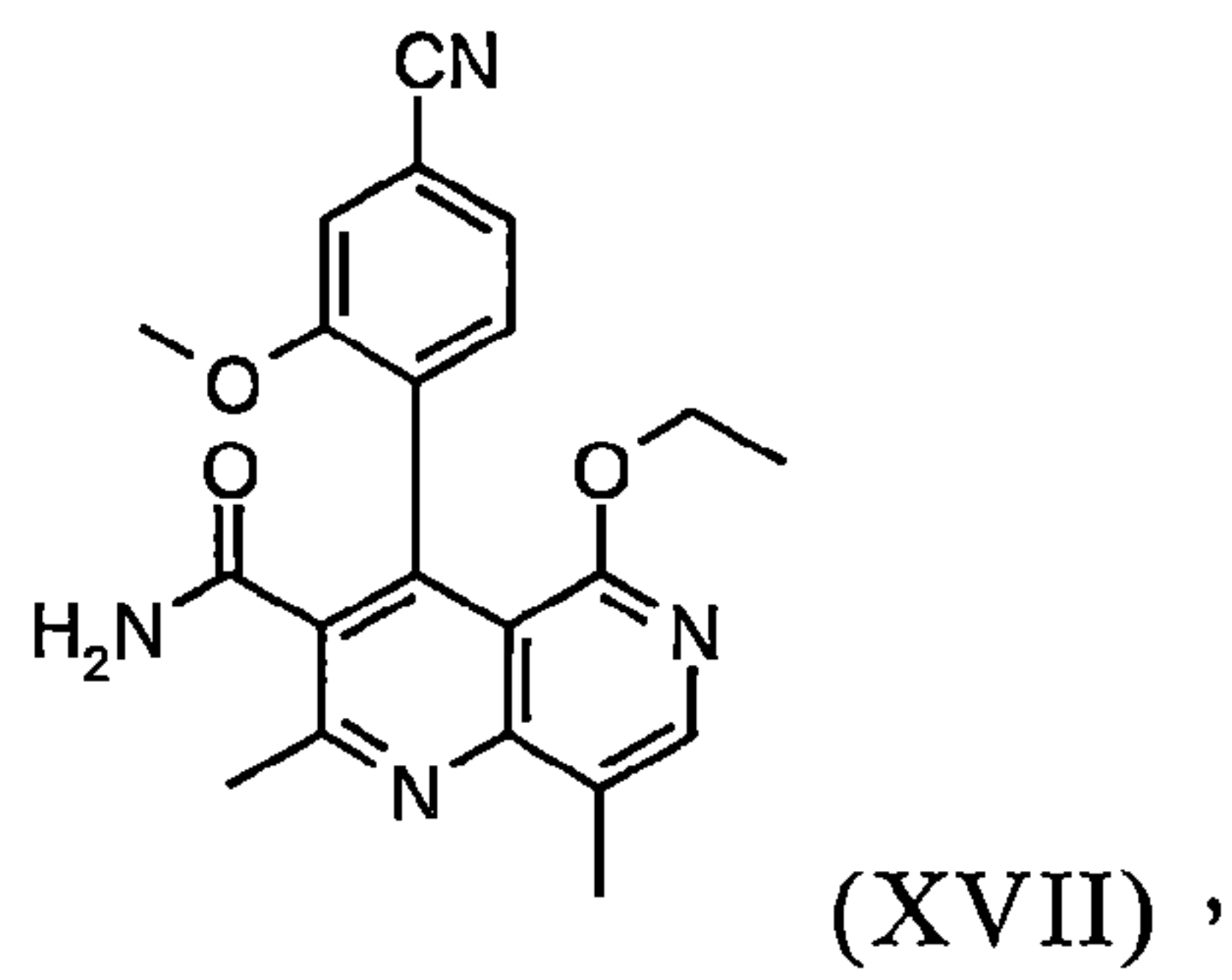
110年1月18日修正



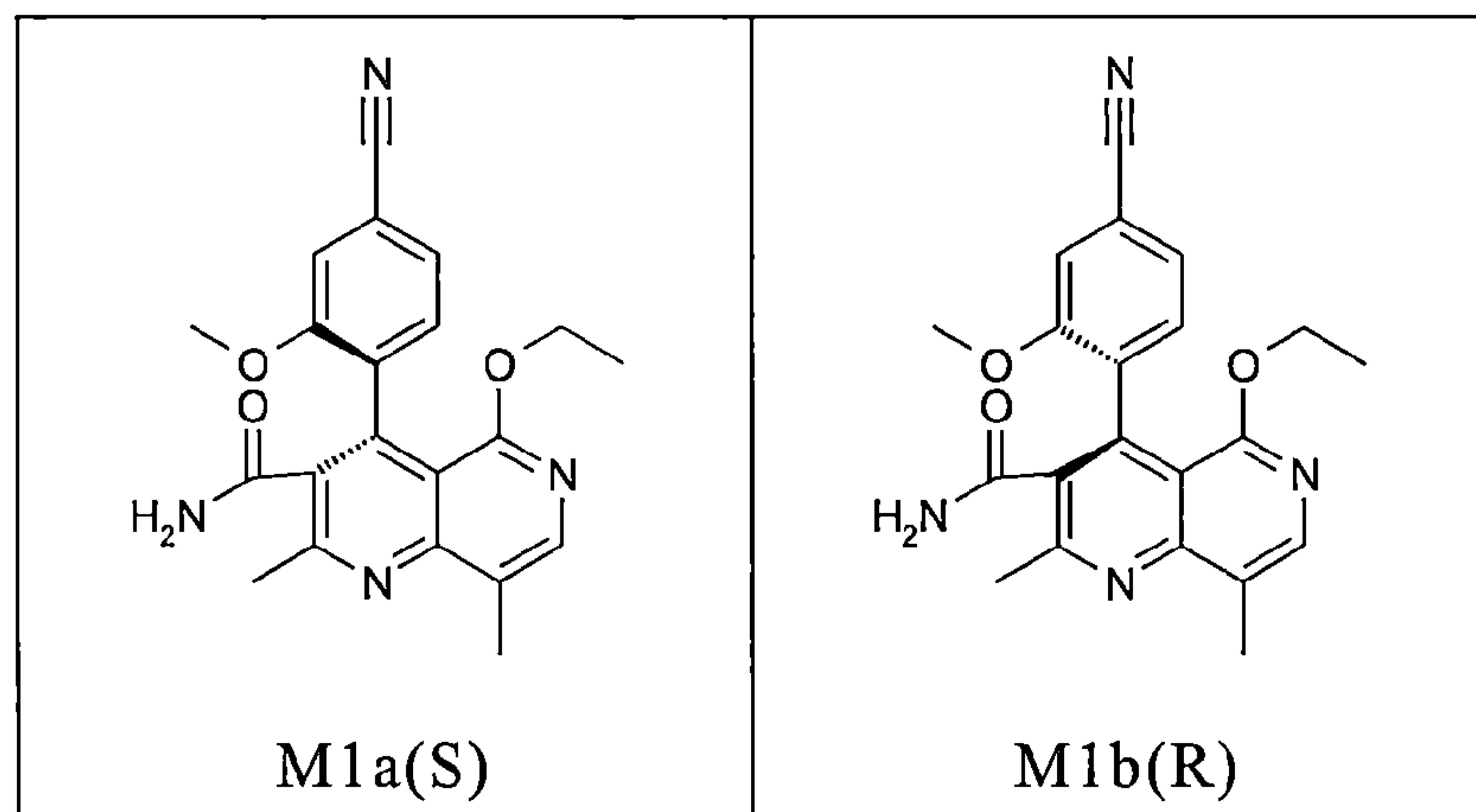
氧化。

本發明提供一種如上所述之製備式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之方法，其特徵在於用化學氧化劑進行氧化。

本發明另外提供一種製備式(XVII)的外消旋化合物之方法



其特徵在於將式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之混合物



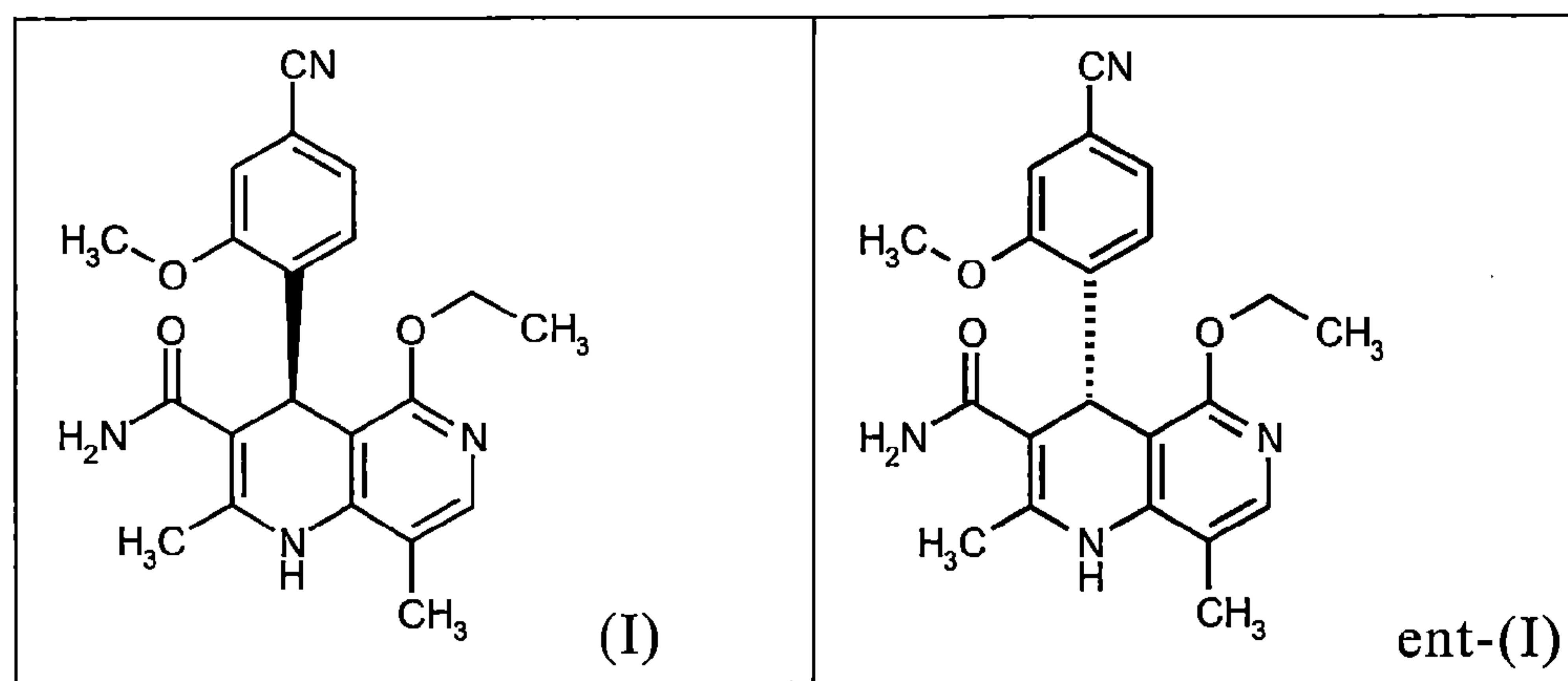
熱外消旋化。

本發明提供一種上所述的製備如式(XVII)化合物之方法，其特徵在於將式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之混合物在加或不加酸

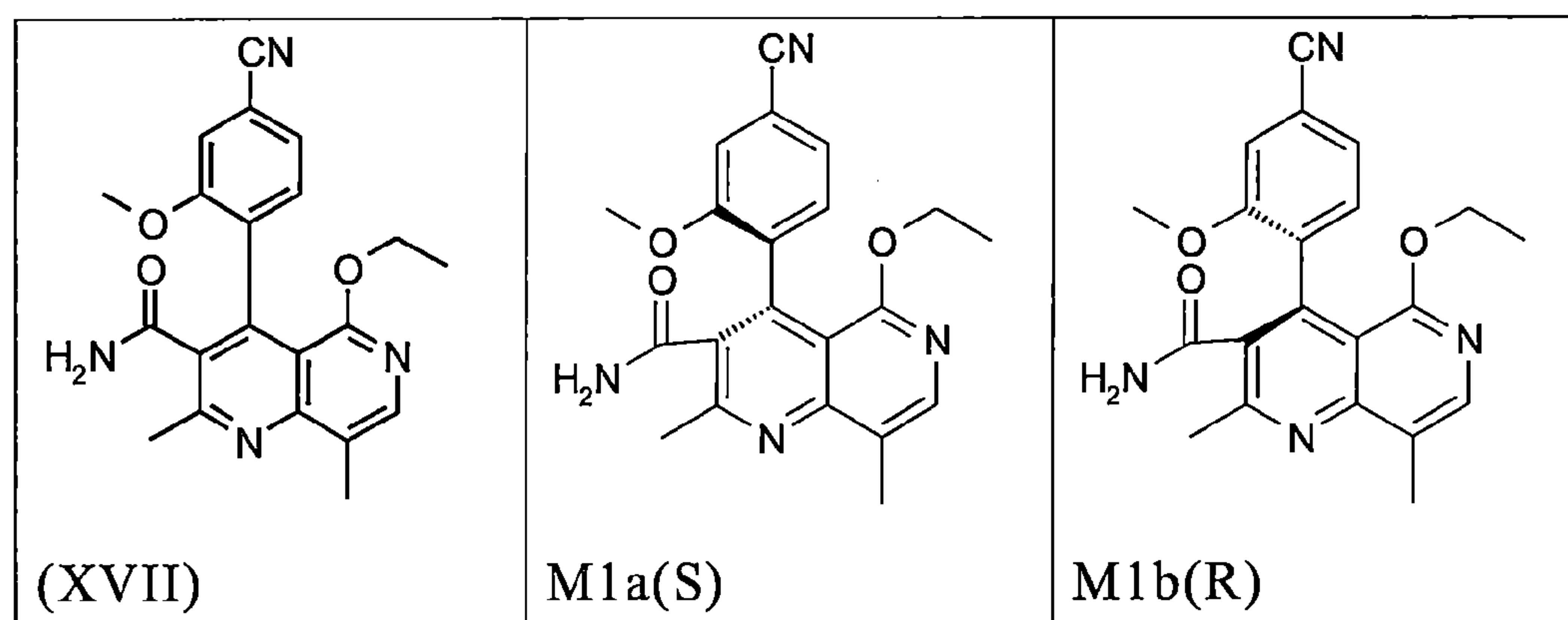
110年1月18日修正

下、於 70 至 110°C 之溫度外消旋化。

本發明另外提供一種製備式(I)和 ent-(I)的化合物之方法，



其特徵在於將式(XVII)或 M1a(S)或 M1b(R)的化合物或 M1a(S)和 M1b(R)之混合物



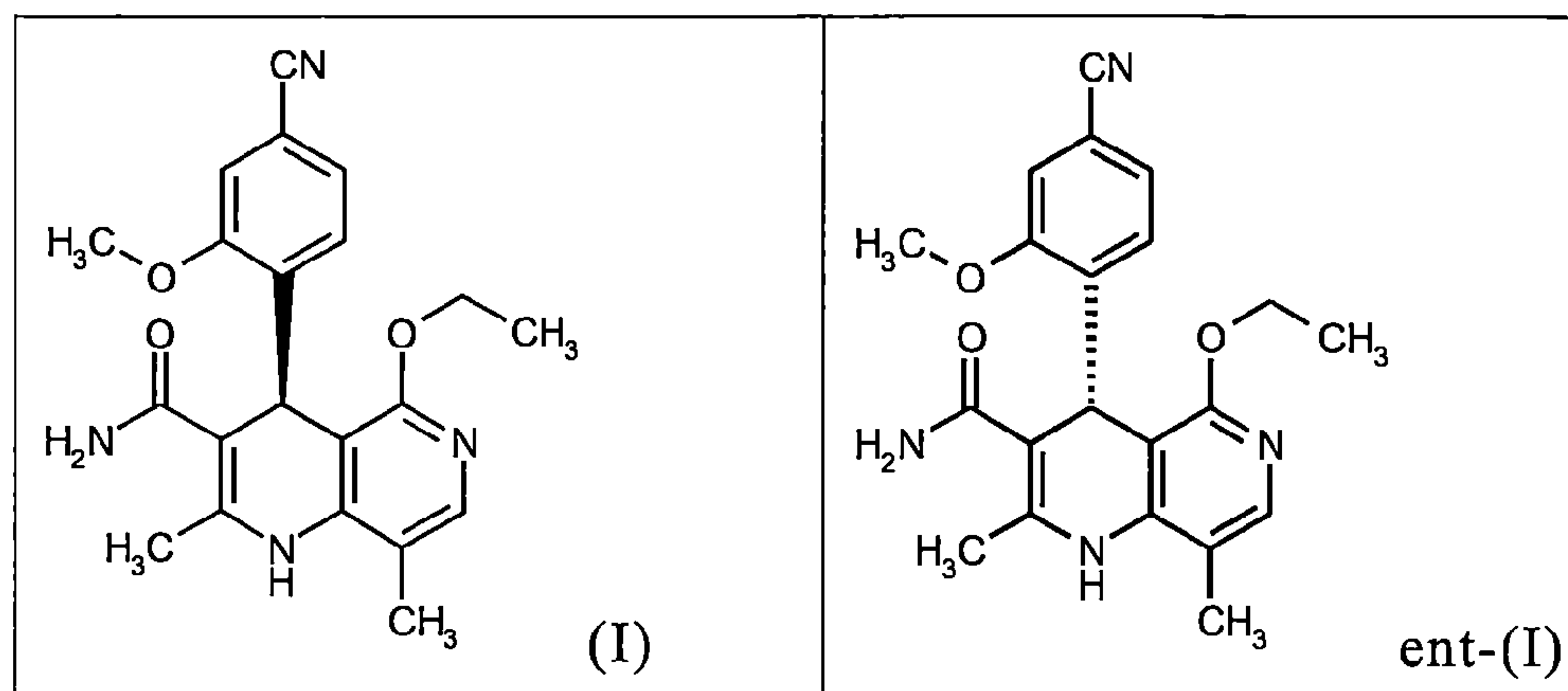
電化學還原。

本發明提供一種如上所述之製備式(I)和 ent-(I)的化合物之方法，其特徵在於該電化學還原係在燒杯電池或液流電池中於甲醇的存在下進行。

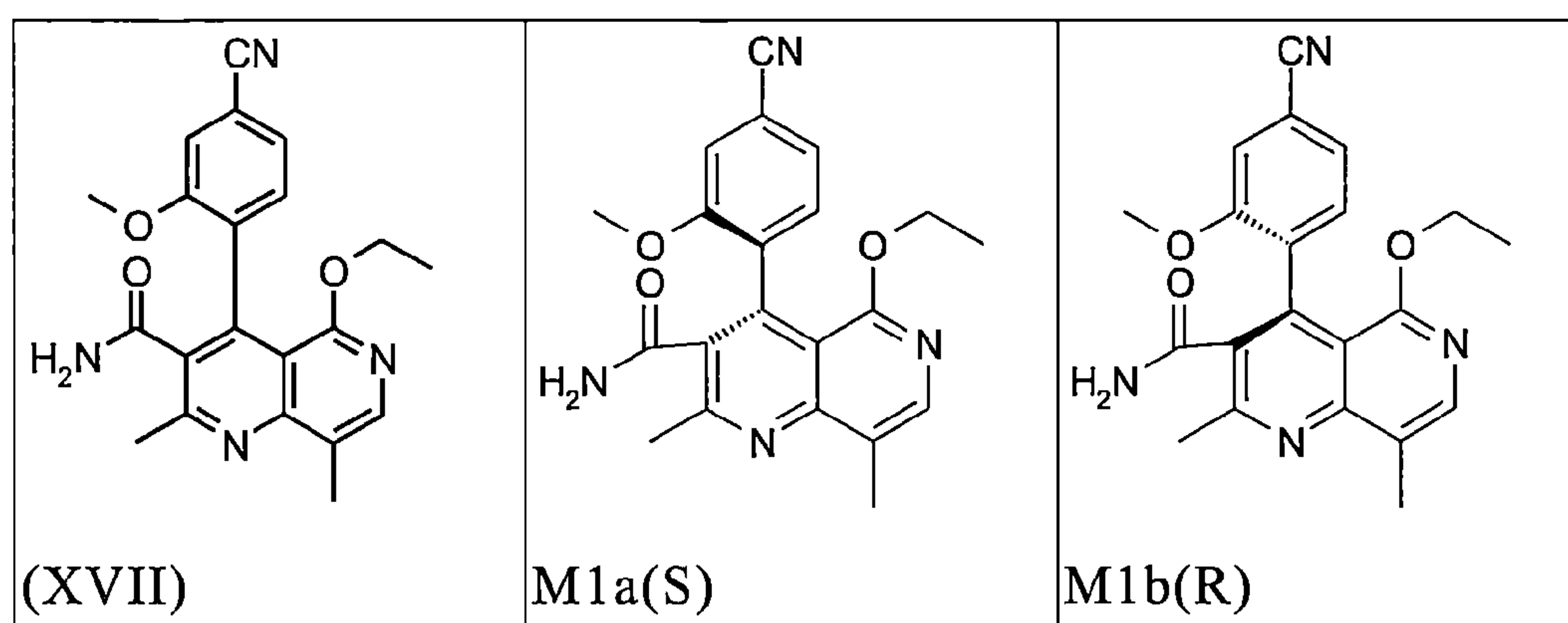
本發明提供一種如上所述之製備式(I)和 ent-(I)的化合物之方法，其特徵在於該電化學還原係在燒杯電池或液流電池中於乙醇的存在下進行。

110年1月18日修正

本發明另外提供一種如上所述之製備式(I)和 *ent*-(I)的化合物之方法，



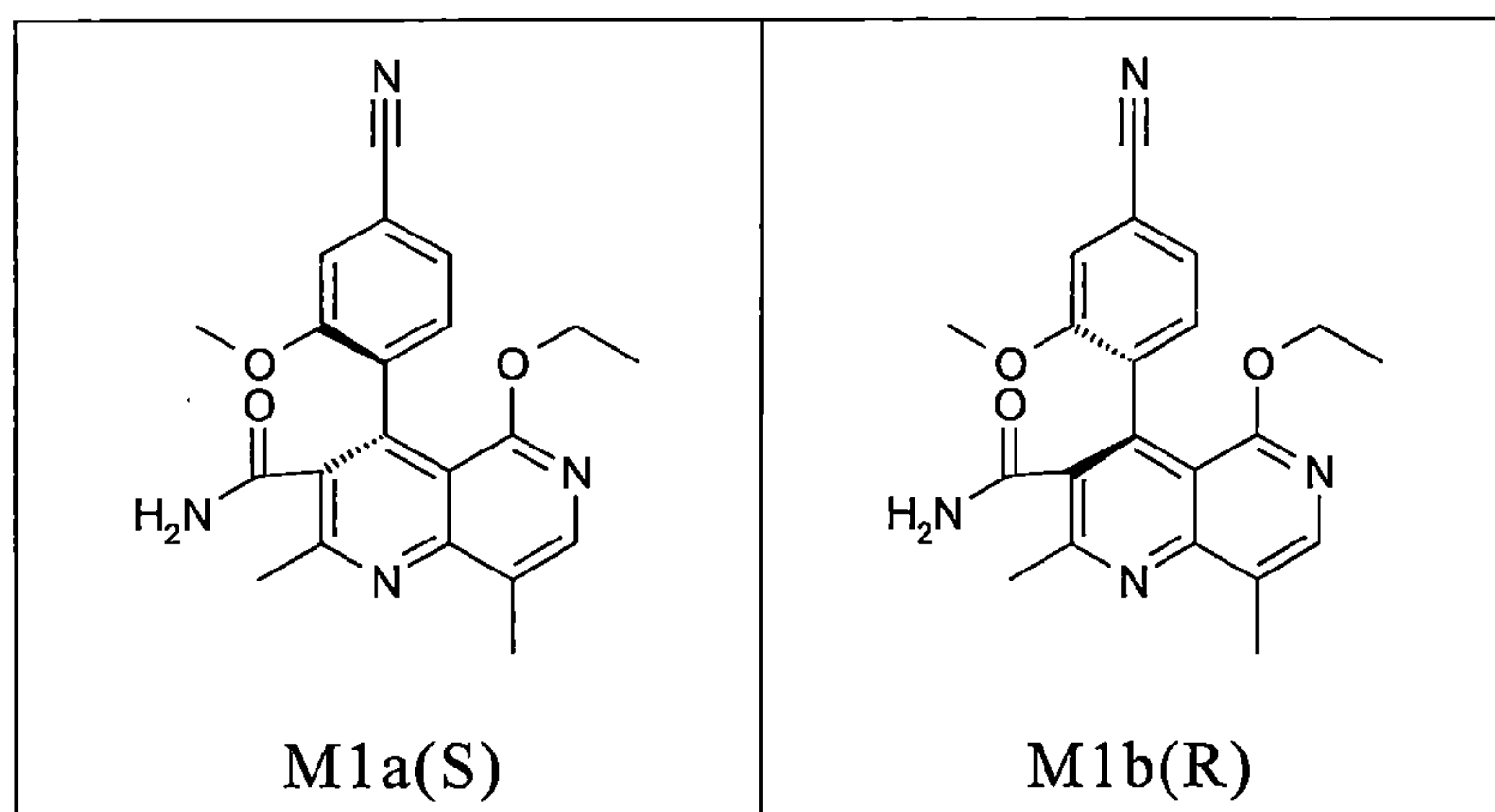
其特徵在於將式(XVII)或 M1a(S)或 M1b(R)的化合物或 M1a(S)和 M1b(R)之混合物



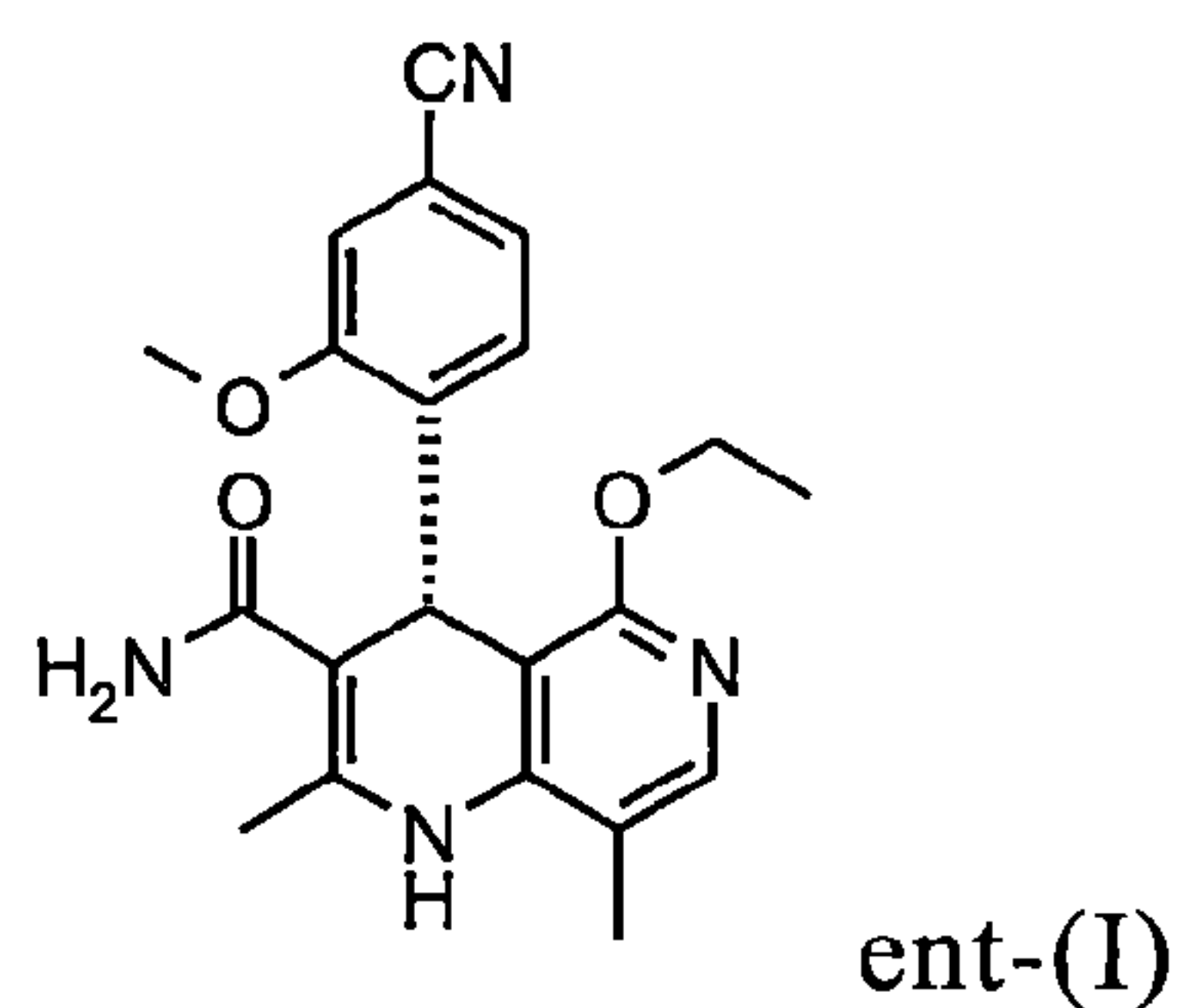
電化學還原，

及其特徵在於藉由式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之熱異構化獲得式(XVII)、M1a(S)或 M1b(R)的化合物，

110年1月18日修正

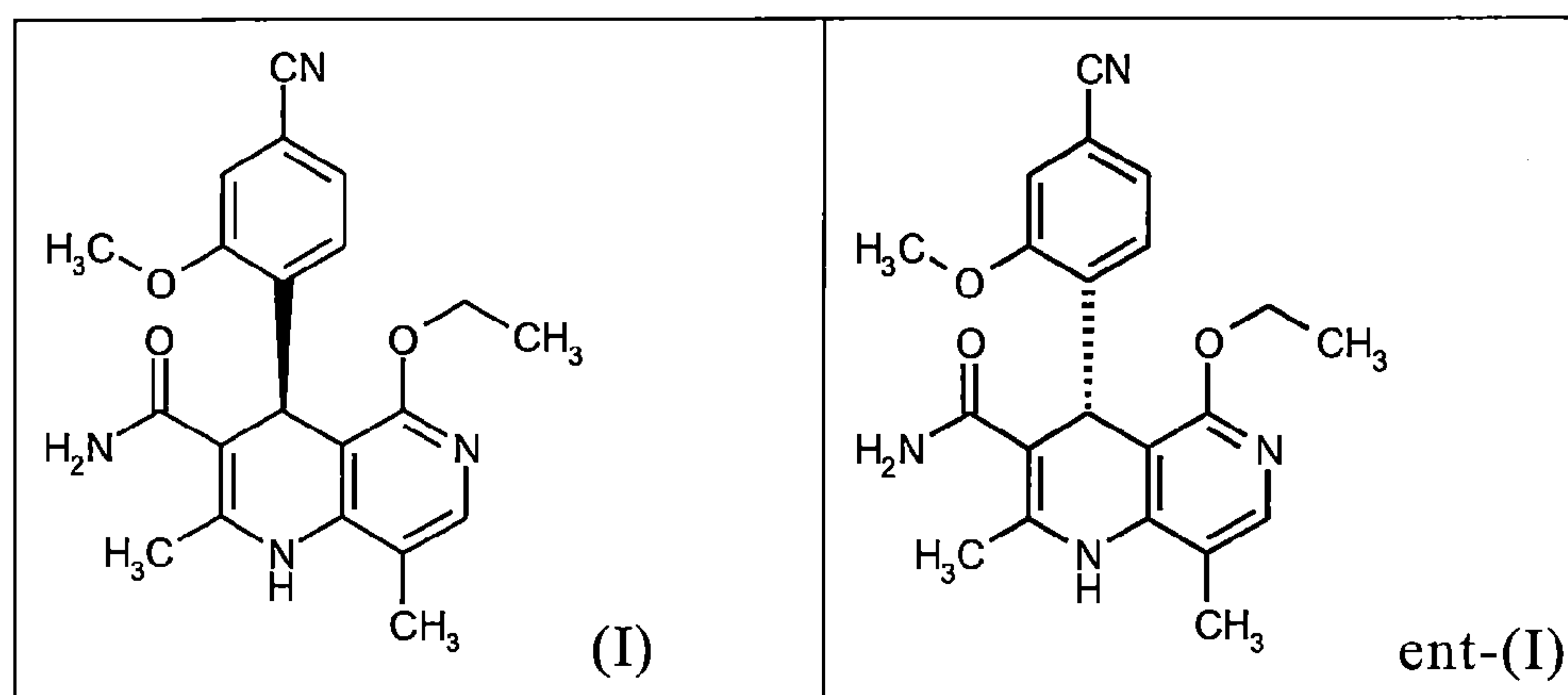


及其特徵在於將式 ent-(I)化合物



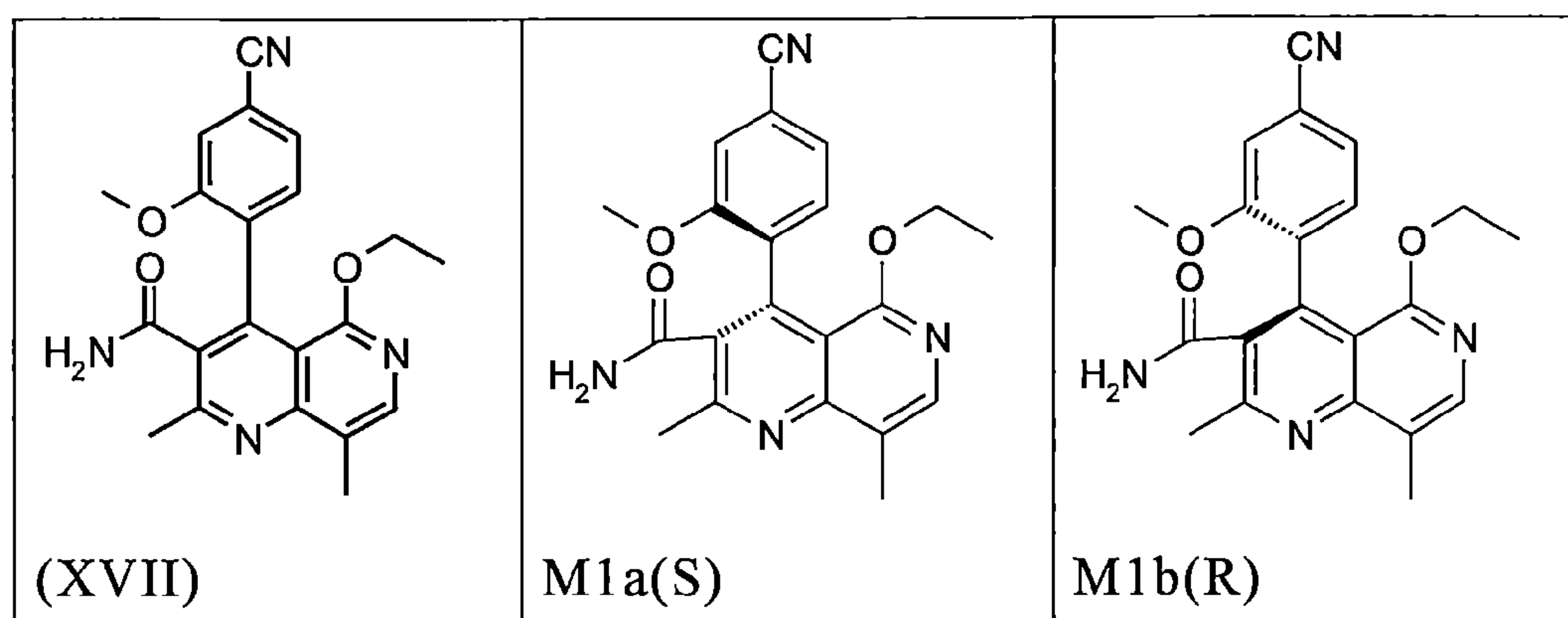
氧化。

本發明提供一種如上所述之製備式(I)和 ent-(I)的化合物之方法，

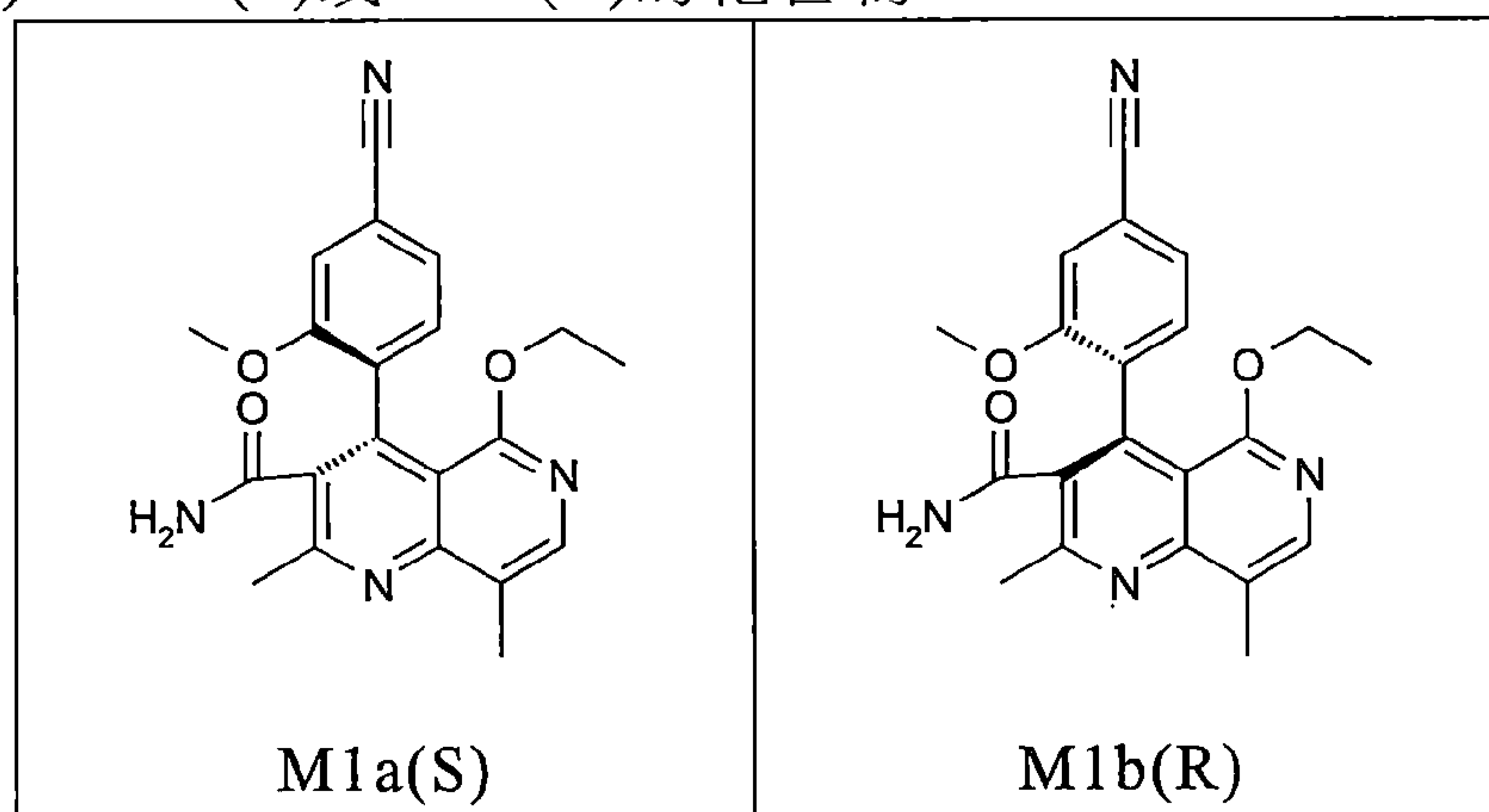


其特徵在於將式(XVII)或 M1a(S)或 M1b(R)的化合物或 M1a(S)和 M1b(R)之混合物

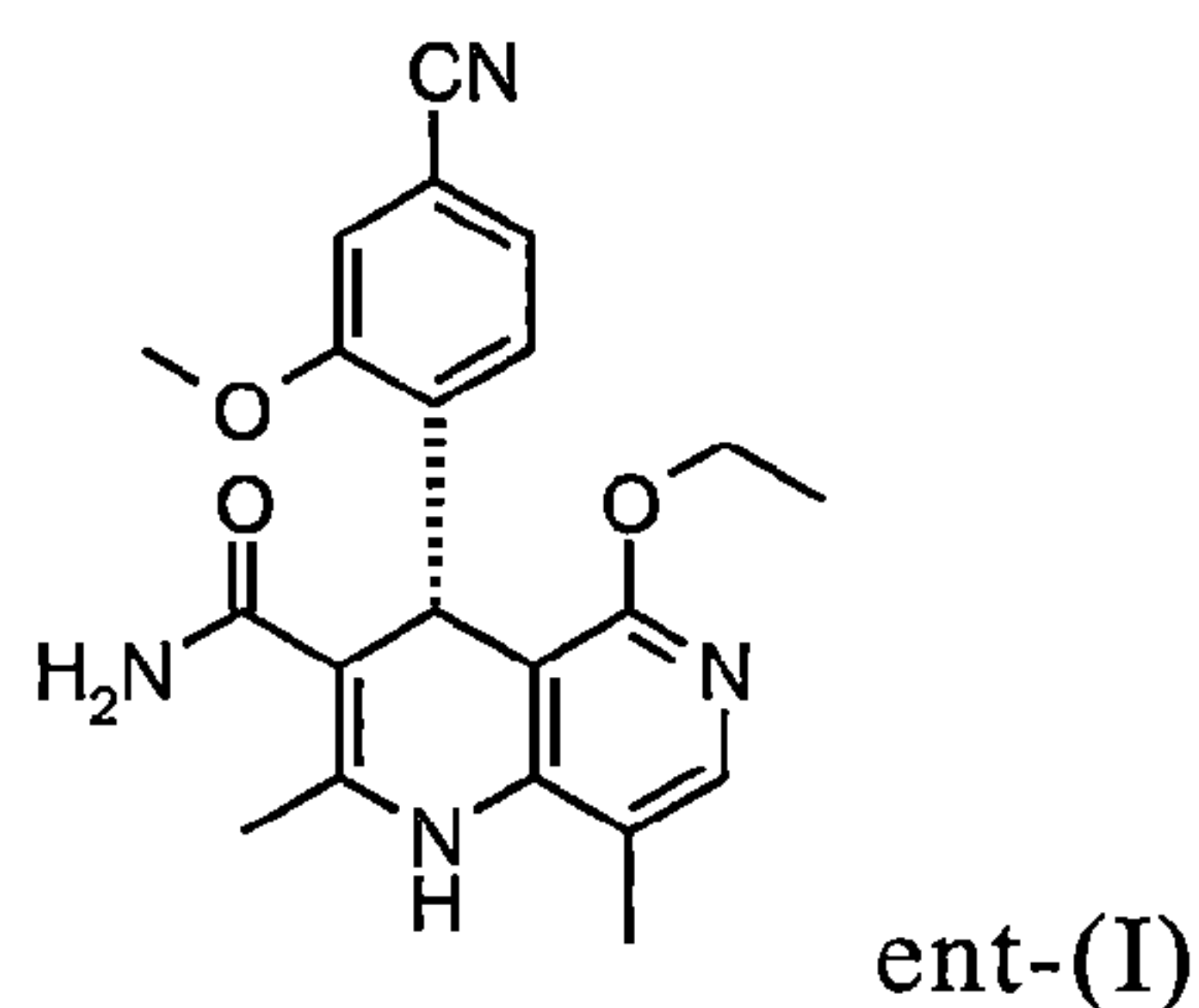
110 年 1 月 18 日修正



在燒杯電池或液流電池中於甲醇的存在下電化學還原，
及其特徵在於藉由式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之熱異構化獲得
式(XVII)、M1a(S)或 M1b(R)的化合物，



及其特徵在於將式 ent-(I)化合物

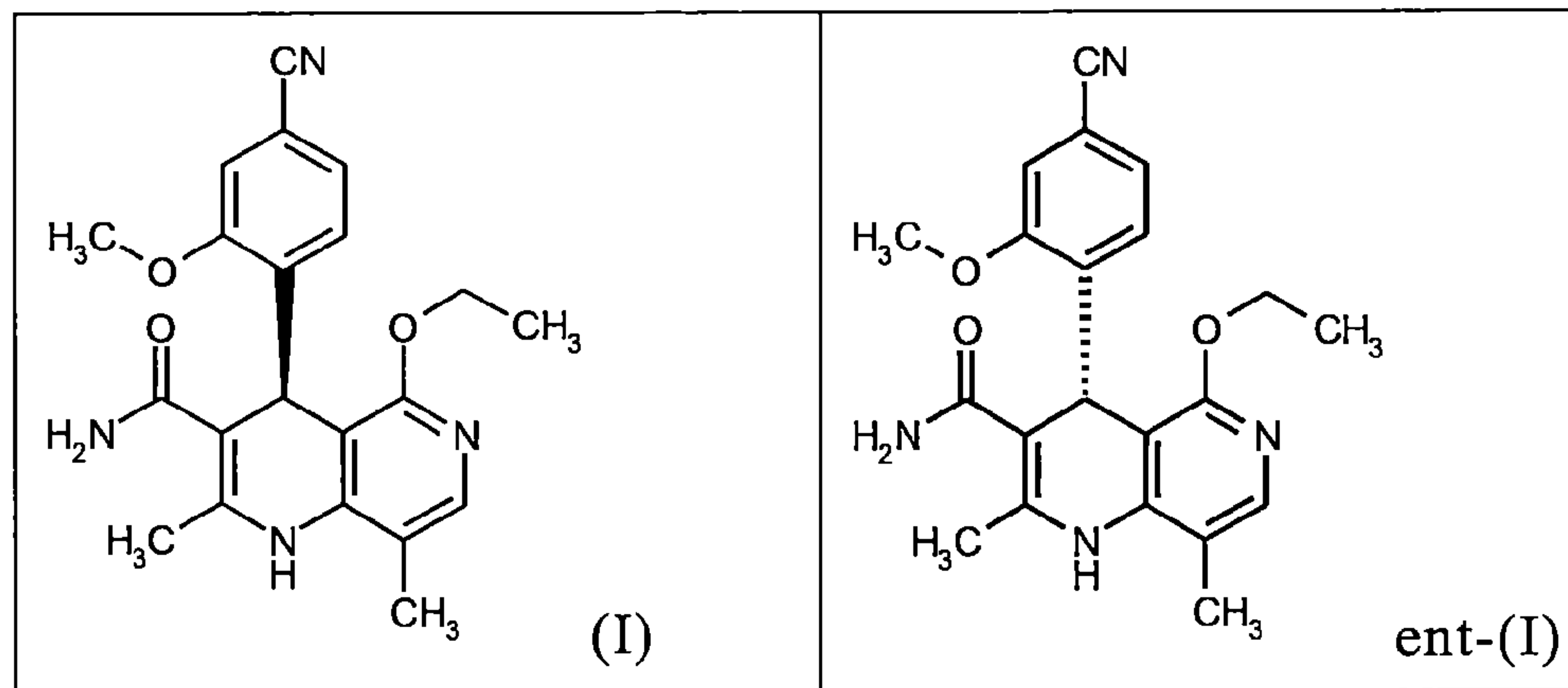


以化學氧化劑氧化。

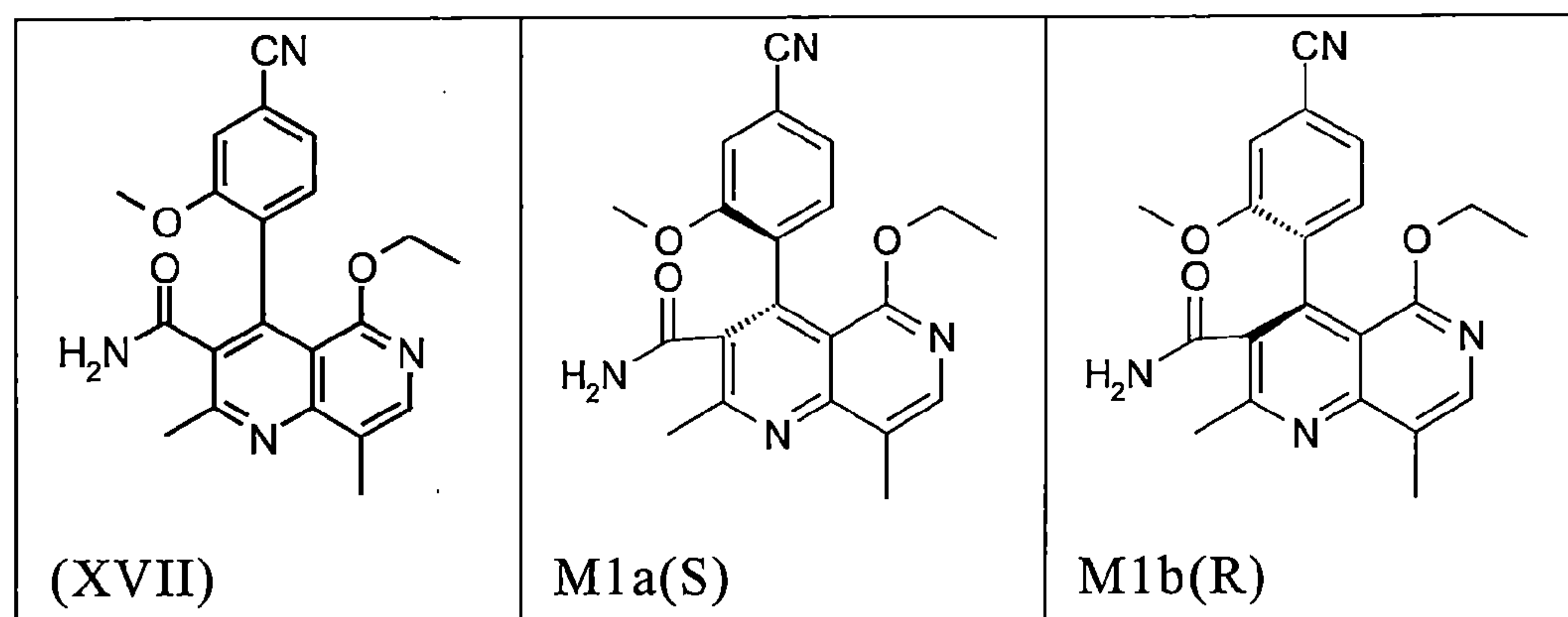
本發明提供一種如上所述之製備式(I)和 ent-(I)的化合物之方

110年1月18日修正

法，



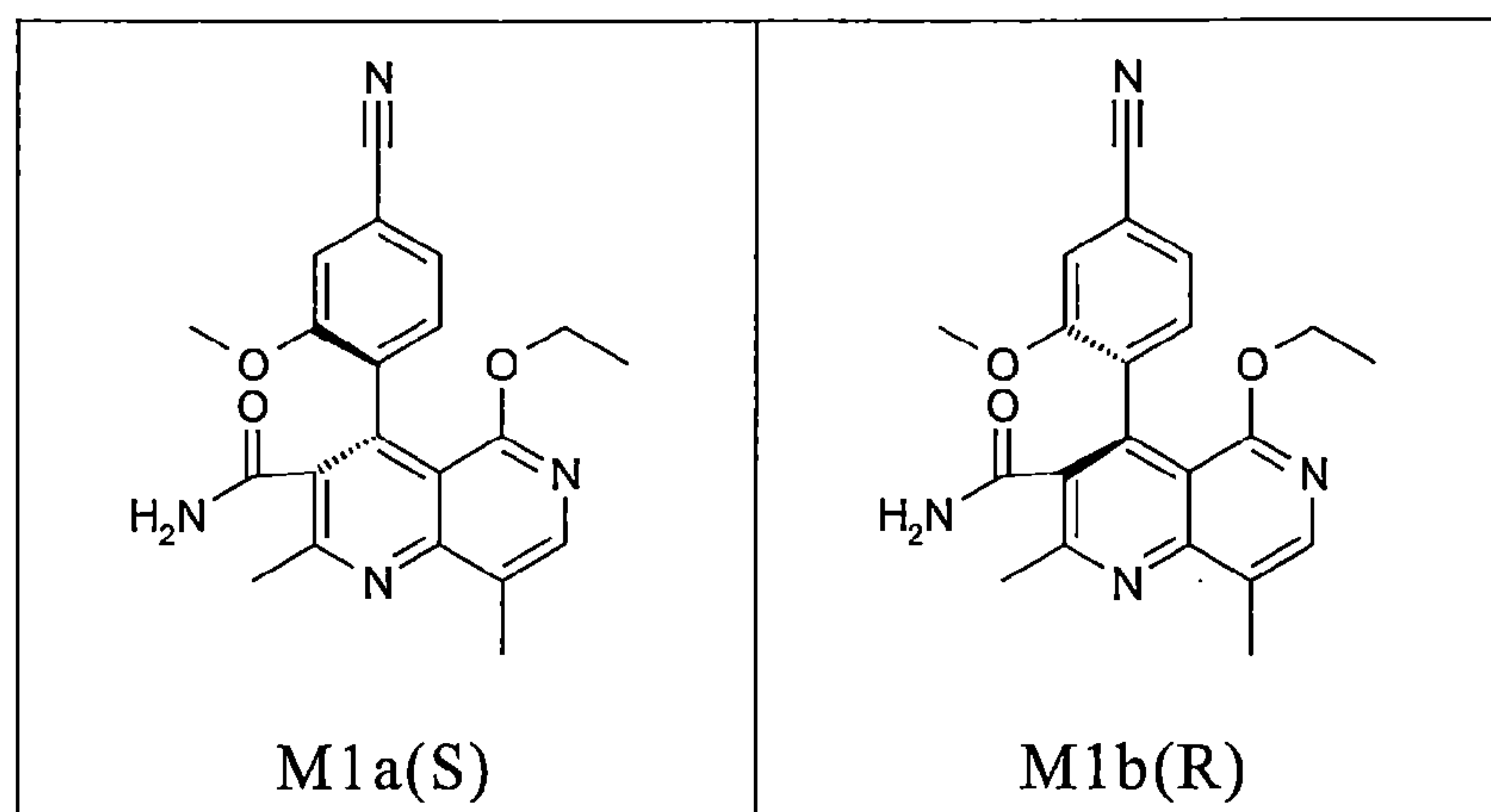
其特徵在於將式(XVII)或 M1a(S)或 M1b(R)的化合物或 M1a(S)和 M1b(R)之混合物



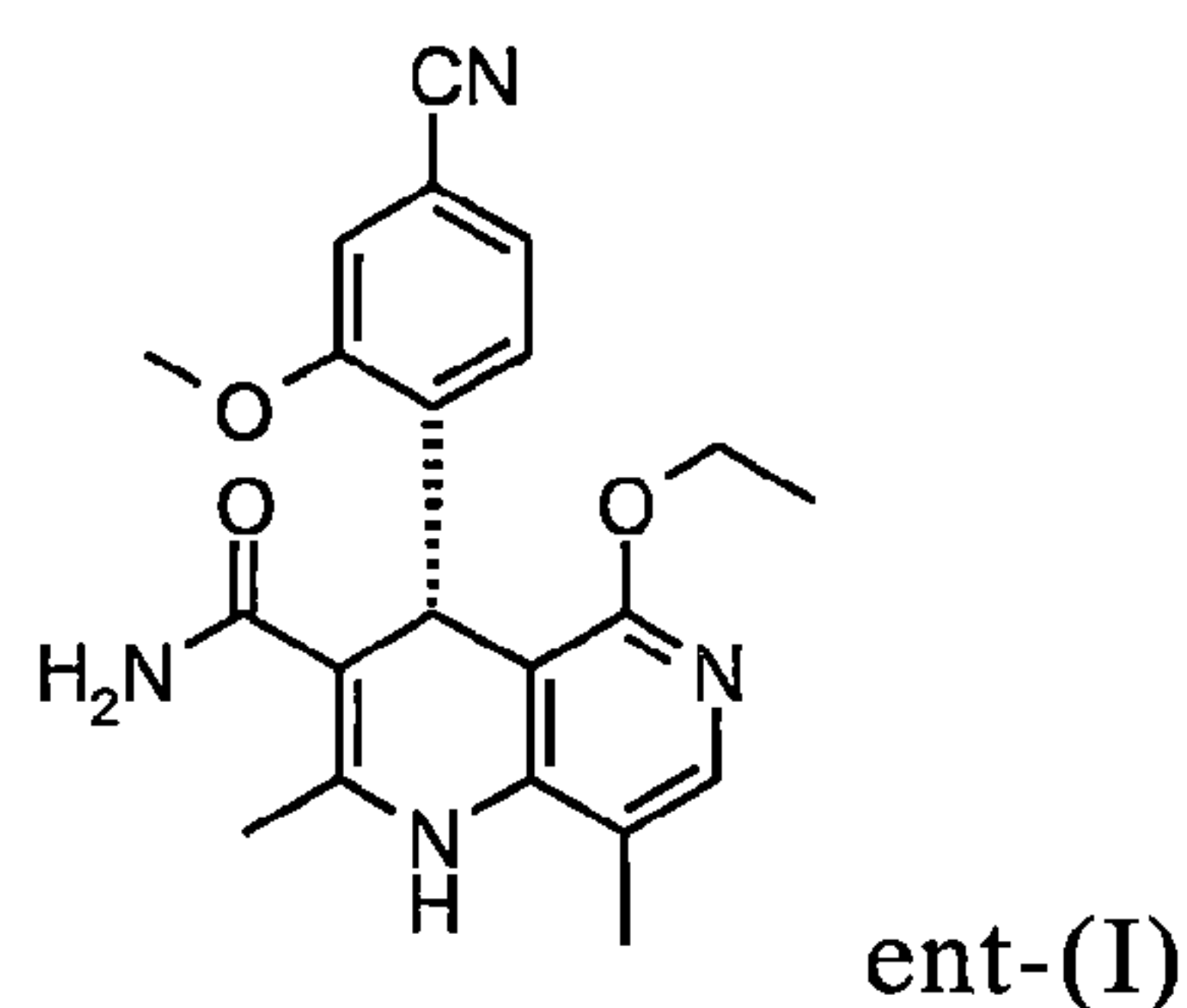
在燒杯電池或液流電池中於乙醇的存在下電化學還原。

及其特徵在於藉由式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之熱異構化獲得式(XVII)、M1a(S)或 M1b(R)的化合物，

110 年 1 月 18 日修正



及其特徵在於將式 ent-(I)化合物



以化學氧化劑氧化。

【圖式簡單說明】

圖 1：式 M1a(S)化合物在 1-丁醇中而無添加催化量的酸之熱外消旋化。

圖 2：式 M1a(S)化合物在 1-丁醇中而有或無添加催化量的酸之熱外消旋化。

圖 3：電標準型化學電池。燒杯電池、"H"電池和壓濾液流電池。

圖 4：藉由 DDQ 之式 ent-(I)化合物至式(XVII)化合物的媒介之電化學氧化的反應流程。

圖 5：DDQ、DHP 和式 ent-(I)化合物與根據實施例 24 和 25 之 DDQ：DHP (V) 1：10 混合物之循環伏安法。

圖 6：利用 HPLC 根據實施例 26 之作為時間函數所測量的 DHP ent-(I)反應物和 PYR 產物(XVII)之放出。線表示僅根據電流和

110 年 1 月 18 日修正

100%功率效率計算的值。

圖 7：式 M1b(R)化合物(在乙腈中)的 CD 光譜。

圖8：式M1b(R)化合物：(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,6-噪啉-3-羧醯胺的晶體結構。

圖9：式M1b(R)化合物：(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,6-噪啉-3-羧醯胺的晶體結構。

【實施方式】

實驗

縮寫及簡稱：

MS：來自質譜之質量

HPLC：高效液相層析

DMF：二甲基甲醯胺

在甲苯中之 Red-Al 溶液：在甲苯中之雙(2-甲氧基乙氧基)鋁二氫化鈉

THF：四氫呋喃

Aqu. HCl：鹽酸水溶液

DMAP：4-(二甲胺基)吡啶

實施例

實施例 1

4-溴-2-甲氧基苯甲酸甲酯(XV)

將 3.06 kg(22.12 mol)的碳酸鉀最初進料於 3.6 l 之丙酮中並加熱至回流。將懸浮於 7.8 l 之丙酮中的 1.2 kg 之 4-溴-2-羥基苯甲酸(5.53 mol)加至此懸浮液，且以 0.6 l 之丙酮沖洗。將懸浮液在回流下加熱 1 小時(劇烈放出氣體！)。接著經 4 小時添加 2.65 kg(21.01 mol)的硫酸二甲酯同時沸騰。隨後將混合物在回流下攪拌 2.5 小時。將溶劑大量蒸餾出來(至可攪拌點)並添加 12 l 之甲苯，且接著在 110°C 下蒸餾出殘餘之丙酮。將約 3 l 之餾出物蒸餾出來，此係

110年1月18日修正

藉以添加另外 3 l 之甲苯補充至混合物。使混合物冷卻至 20°C，並添加 10.8 l 之水且劇烈攪拌。分離出有機相，並以 6.1 l 之甲苯再次萃取水相。將合併之有機相以 3 l 之飽和氯化鈉溶液洗滌，並將甲苯相濃縮至約 4 l。藉由蒸發一部分的含量之測定產生 1.306 kg(理論值 96.4%)之轉化產率。將溶液直接用於後續階段。

HPLC-方法 A：RT 約 11,9 min。

MS (EIpos)：m/z = 245 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂)：δ = 3.84 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.12-7.20 (m, 2H), 7.62 (d, 1H)。

實施例 2

4-溴-2-甲氧基苯甲醛(XVI)

在 -5°C 下將 1.936 kg(6.22 mol)的在甲苯中之 65% Red-Al 溶液進料 1.25 l 之甲苯。將 0.66 kg(6.59 mol)的 1-甲基哌嗪加至此溶液，其係以 150 ml 之甲苯沖洗，且溫度維持於 -7 與 -5°C 之間。然後使混合物留置以在 0°C 下攪拌 30 分鐘。然後將此溶液加至 1.261 kg(5.147 mol)的 4-溴-2-甲氧基甲酸甲酯(XV)溶解在 4 l 之甲苯中的溶液，溫度維持於 -8 與 0°C 之間。以 0.7 l 之甲苯沖洗二次之後，接著將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時。為了後處理，將溶液在 0°C 下加至冷硫酸水溶液(12.5 l 之水+1.4 kg 之濃硫酸)。溫度最大應增加至 10°C(緩慢增加)。視需要，藉由添加另外的硫酸將 pH 調整至 pH 1。將有機相分離，並以 7.6 l 之甲苯萃取水相。將合併之有機相以 5.1 l 之水洗滌，然後實質濃縮，並以 10 l 之 DMF 溶解殘餘物。將溶液再次濃縮至約 5 l 之體積。藉由蒸發一部分的含量之測定產生 1.041 kg (理論的 94.1%)之轉化產率。溶液直接使用於後續階段。

HPLC-方法 A：RT 約 12,1 min。

MS (EIpos)：m/z = 162 [M+H]⁺

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)：δ = 3.93 (3H, s), 7.17 (2H, m), 7.68 (1H,

110 年 1 月 18 日修正

d), 10.40 (1H, s)

實施例 3

4-甲醯基-3-甲氧基苯甲腈(VI)

將 719 克(3.34 mol)的 4-溴-2-甲氧基苯甲醛(XVI)以在 4.5 l 之 DMF 中的溶液進料 313 克(0.74 mol)的六氰鐵酸鉀($K_4[Fe(CN)_6]$)和 354 克(3.34 mol)的碳酸鈉，及添加另外 1.2 l 之 DMF 和 3.8 克(0.017 mol)的乙酸鈣。將混合物在 120°C 下攪拌 3 小時。留置混合物以冷卻至 20°C，並將 5.7 l 之水加至混合物。以 17 l 之乙酸乙酯萃取混合物，並以 17 l 之乙酸乙酯再次洗滌水相。合併有機相並實質上濃縮，溶解於 5 l 之異丙醇中，並濃縮至約 2 l。將混合物加熱至沸騰並滴加 2 l 之水。使混合物冷卻至 50°C，並添加另 2 l 之水。將混合物冷卻至 3°C，及於此溫度下攪拌 1 小時。濾出產物，並以水洗滌(2 x 1.2 l)。將產物在真空下於 40°C 乾燥。

產量：469 g (理論的 87%)之米黃色固體。

HPLC-方法 A：RT 約 8,3 min。

MS (EIpos)：m/z = 162 $[M+H]^+$

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6)： δ = 3.98 (s, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 10.37 (s, 1H)。

實施例 4

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2,8-二甲基-5-側氧-1,4,5,6-四氫-1,6-嘧啶-3-羧酸 2-氰乙酯(X)

變型 A

將 1.035 kg (6.422 mol)的 4-甲醯基-3-甲氧基苯甲腈(VI)、1.246 kg (8.028 mol)的 3-氧丁酸 2-氰乙酯、54.6 g (0.642 mol)的哌啶和 38.5 g (0.642 mol)的冰醋酸在 10 l 的二氯甲烷中在水分離器上在回流下加熱 6.5 小時。將混合物留置以冷卻至室溫並將有機每次用 5 l 水洗滌兩次。接著將二氯甲烷相在大氣壓下濃縮且將仍然

110年1月18日修正

可攪拌的殘餘物溶解在 15.47 kg 的 2-丁醇中及添加 0.717 kg (5.78 mol) 的 4-胺基-5-甲基吡啶酮。將殘餘二氯甲烷餾除去直至達到 98°C 間內溫。隨後將混合物在回流下加熱 20 小時。將混合物冷卻至 0°C 和留置以在此溫度下攪拌 4 小時，及濾出產物。將產物在真空下在夾帶氣體下於 40°C 乾燥。

產率：2.049 kg (理論的 87.6%，以 4-胺基-5-甲基吡啶酮為基準計，因為以次化學計量使用此組分) 的淡黃色固體。

HPLC-方法 A：RT 約 9.7 min。

MS (EIpos)：m/z = 405 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 2.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)。

變型 B

將 1.344 kg (8.34 mol) 的 4-甲醯基-3-甲氧基苯甲腈 (VI), 71 g (0.834 mol) 的哌啶和 50.1 g (0.834 mol) 的冰醋酸進料至 6 l 的異丙醇中和經 3 小時在 30°C 下添加 1.747 kg (11.26 mol) 的 3-氧丁酸 2-氰乙酯在 670 ml 的異丙醇中之溶液。接著將混合物在 30°C 下攪拌 1 小時。將混合物冷卻至 0-3°C 並攪拌 0.5 小時。濾出產物並用每次 450 ml 的冷異丙醇洗滌兩次。為了測定產率，將產物在真空下於 50°C 乾燥(2.413 kg，理論的 97%)；然而，由於高產率，異丙醇-濕產物通常直接進行進一步處理。為此目的，將產物溶解在 29 l 的異丙醇中及添加 1.277 kg (7.92 mol) 的 4-胺基-5-甲基吡啶酮並接著將混合物在密閉容器中以約 1.4 巴的正壓力下加熱至 100°C 之內溫經 24 小時。接著經 5 h 之期間利用梯度將混合物冷卻至 0°C 及在 0°C 下攪拌 3 小時。接著濾出產物並用 2.1 l 的冷異丙醇洗滌。將產物在真空下於 60°C 乾燥。

產率：2.819 kg (理論的 88%，以 4-胺基-5-甲基吡啶酮為基礎計，因為以次化學計量使用此組分) 的淡黃色固體。

110年1月18日修正

HPLC-方法 A：RT 約 9,7 min。

MS (EIpos)：m/z = 405 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 2.03 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.11 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 10.76 (s, 1H)。

實施例 5

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧酸 2-氰乙酯(XI)

將 2.142 kg (5.3 mol)的 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2,8-二甲基-5-側氧-1,4,5,6-四氫-1,6-嘧啶-3-羧酸 2-氰乙酯(X)和 4.70 kg (29 mol)的原乙酸三乙酯溶解在 12.15 l的二甲基乙醯胺中及添加 157.5 g 的濃硫酸。將混合物在 115°C下加熱 1.5 小時並接著冷卻至 50°C。在 50°C下，經 30 分鐘滴加 12.15 l的水。添加完成後，以 10 g 的標題化合物(XI)將溶液種晶和經 30 分鐘在 50°C下滴加另 12.15 l 的水。將混合物冷卻至 0°C(梯度，2 小時)及接著在 0°C下攪拌二小時。濾出產物，用每次 7.7 l的水洗滌兩次並在真空下於 50°C乾燥。產率：2114.2 g (理論的 92.2%)之淡黃色固體。

HPLC-方法 B：RT 約 10,2 min。

MS (EIpos)：m/z = 433 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 1.11 (t, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.01-4.13 (m, 4H), 5.37 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.28-7.33 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 8.35 (s, 1H)。

替代地，反應可在 NMP (1-甲基-2-吡咯啉酮)中進行。

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧酸 2-氰乙酯(XI)

將 2.142 kg (5.3 mol)的 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-2,8-二甲基-5-側氧-1,4,5,6-四氫-1,6-嘧啶-3-羧酸 2-氰乙酯(X)和 2.35 kg (14.5

110 年 1 月 18 日修正

mol)的原乙酸三乙酯溶解在 3.21 kg 的 NMP (1-甲基-2-吡咯啉酮)中和添加 157.5 g 的濃硫酸。將混合物在 115°C 下加熱 1.5 小時並接著冷卻至 50°C。在 50°C 下，經 30 分鐘滴加 2.2 l 的水。添加完成後，以 10 g 的標題化合物(XI)將溶液種晶和經 30 分鐘在 50°C 下滴加另 4.4 l 的水。將混合物冷卻至 0°C (梯度，2 小時)及接著在 0°C 下攪拌二小時。濾出產物，用每次 4 l 的水洗滌兩次並在真空下於 50°C 乾燥。

產率：2180.7 g (理論的 95.1%)之淡黃色固體。

HPLC 方法 B：RT 約 10.2 min。

實施例 6

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啉啉-3-羧酸(XII)

將 2.00 kg (4.624 mol)的 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啉啉-3-羧酸 2-氰乙酯(XI)溶解在 12 l 的 THF 和 6 l 的水中之混合物並冷卻至 0°C。在 0°C 下經 15 分鐘之過程，對此溶液滴加氫氧化鈉水溶液(從 0.82 kg 的 45% aq. NaOH (9.248 mol)和 4.23 l 的水製備)，及將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時，將混合物每次用 4.8 l 的甲基三級丁基醚萃取兩次並用 4.8 l 的乙酸乙酯萃取一次。用稀鹽酸(從 0.371 kg 的 37% HCl 和 1.51 l 的水製備)將水溶液在 0°C 下調整至 pH 7。使溶液加溫至 20°C 並添加 2.05 kg 的氯化銨在 5.54 l 的水中之水溶液，將溶液在 20°C 下攪拌 1 小時，及將產物過濾和每次用 1.5 l 的水洗滌兩次並用 4 l 的乙腈洗滌一次。將產物於 40°C 下在真空下在夾帶氣體下乾燥。

產率：1736.9 g (理論的 99%)之幾乎無色的粉末(非常輕微的黃色色調)。

HPLC-方法 C：RT：約 6,8 min。

MS (EIpos)：m/z = 380 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 1.14 (t, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.37 (s,

110 年 1 月 18 日修正

3H), 3.73 (s, 3H), 4.04 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.43 (br. s, 1H)。

使用甲苯進行萃取之替代：

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啉啉-3-羧酸(XII)

將 2.00 kg (4.624 mol)的 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啉啉-3-羧酸 2-氰乙酯(XI)溶解在 12 l 的 THF 和 6 l 的水中之混合物並冷卻至 0°C。在 0°C 下經之過程 15 分鐘，將氫氧化鈉水溶液(從 0.82 kg 的 45% aq. NaOH (9.248 mol)和 4.23 l 的水製備)滴加至此溶液，並將混合物在 0°C 下攪拌 1.5 小時。添加 5 l 的甲苯和 381.3 g 的乙酸鈉並激烈攪拌混合物。使各相沈降及分離有機相。用 10%鹽酸將水相調節至 pH 6.9(在約 pH 9.5 下以 10 g 的標題化合物將溶液種晶)。產物沈澱完成之後，將混合物在 0°C 下攪拌 1 小時及接著過濾並用每次 4 l 的水洗滌兩次並用每次 153 ml 的甲苯洗滌二次。將產物於 40°C 下在真空下在夾帶氣體(氮，200 毫巴)下乾燥。產率：1719.5 g (理論的 98%)之幾乎無色的粉末(非常輕微的黃色色調)。

HPLC 方法 C：RT：約 6.8 min。

實施例 7

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啉啉-3-羧醯胺(XIII)

將 1.60 kg (4.22 mol)的 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啉啉-3-羧酸(XII)和 958 g (5.91 mol)的 1,1-羰基二咪唑進料至 8 l 的 THF 及在 20°C 下添加 51 g (0.417 mol)的 DMAP。將混合物在 20°C 下攪拌(氣體放出!)一小時且然後加熱至 50°C 經 2.5 小時。將 2.973 kg (18.42 mol)的六甲基二矽氮烷加至此溶液，將其在回流下煮沸 22 小時。添加另 1.8 l 的 THF 及將混

110 年 1 月 18 日修正

合物冷卻至 5°C。經 3 小時添加 1.17 l 的 THF 和 835 g 的水之混合物，致使溫度保持 5 和 20°C 之間。隨後將混合物在回流下沸騰 1 小時，然後經由梯度冷卻(3 小時)至 0°C 及在此溫度下攪拌 1 小時。濾出產物並用每次 2.4 l 的 THF 洗滌兩次及用每次 3.2 l 的水洗滌兩次。將產物於 70°C 下在真空下在夾帶氣體下乾燥。

產率：1.501 kg (理論的 94%)之幾乎無色的粉末(非常輕微的黃色色調)。

HPLC-方法 B：RT 約 6,7 min。

MS (EIpos)：m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。

實施例 8

(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-
嘧啶-3-羧醯胺(I)，呈在 40：60 乙腈/甲醇中之溶液
在 SMB 系統中之鏡像異構物分離

進料溶液為對應於由溶解在 1 升的 60：40 甲醇/乙腈之混合物中的 50 g 外消旋 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧醯胺(XIII)組成之濃度的溶液。

利用在固定相上之 SMB 系統將溶液進行層析：Chiralpak AS-V，20 μm。壓力為 30 巴及使用甲醇/乙腈 60：40 之混合物作為溶析液。

將 9.00 kg 的 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧醯胺(XII)溶解在 180 l 的由甲醇/乙腈 60：40 組成之混合物中並利用 SMB 進行層析。濃縮含產物部分之後，獲得 69.68 升的 6.2%溶液(對應於 4.32 kg 的(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧醯胺(I)，呈在乙腈/甲醇 40：60 中之溶液)。

110 年 1 月 18 日修正

產率：4.32 kg 的(S)鏡像異構物(理論的 48%)，呈溶解在 69.68 升的乙腈/甲醇 40：60 中的無色部分。

鏡像異構物純度：> 98.5% e.e. (HPLC，方法 D)

在真空下濃縮樣品及產生：MS (EIpos)：m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。

以類似的方式分離(R) 鏡像異構物 ent-(I)。

產率：4.41 kg 的(R)鏡像異構物(理論的 48%)，呈溶解在 71.00 升的乙腈/甲醇 40：60 中的無色部分。

鏡像異構物純度：> 98.5% e.e. (HPLC，方法 D)

在真空下濃縮樣品及產生：MS (EIpos)：m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。

實施例 9

(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧醯胺(I)

結晶及多晶形調整

將 64.52 升的來自實施例 8 在乙腈/甲醇 40：60 混合物中之 6.2%溶液(對應於 4.00 kg 的化合物 I)通過濾芯(1.2 μm)過濾，且隨後在 250 毫巴下充分濃縮，以使溶液仍可攪拌。添加 48 l 的經甲苯變性之乙醇，並再次在 250 毫巴下蒸餾高至可攪拌性之極限(於乙醇中再蒸餾)。添加另外 48 l 的經甲苯變性之乙醇，且然後在大氣壓下蒸餾降至約 14 l 之總體積(夾套溫度 98°C)。將混合物經由梯度(4 小時)冷卻至 0°C，在 0°C 下攪拌 2 小時、及濾出產物。產物以每次 4 l 之冷乙醇洗滌二次，且接著在真空下於 50°C 乾燥。

110年1月18日修正

產量：3.64 kg (理論的 91%)之無色結晶性粉末。

鏡像異構物純度：>> 99% e.e. (HPLC 方法 D)；滯留時間/RRT：
(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-
啉啉-3-羧醯胺(I)約 11 min。RRT：1.00；(4R)-4-(4-氰基-2-甲氧基
苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啉啉-3-羧醯胺(I)約 9
min。RRT：0.82

純度：> 99.8% (HPLC 方法 B)，RT：約 6.7 min。

含量：99.9% (相對於外標準品)

比旋光度(氯仿，589 nm，19.7°C，c=0.38600 g/100 ml)：-148.8°。

MS (EIpos)：m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s,
3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H),
7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。

熔點：252°C (多晶形 I 之晶形的式(I)化合物)

以類似方式分離(R)鏡像異構物 ent-(I)。然而，進行進一步濃縮，以使產率損失最小：

將 71.00 升來自實施例 8 之在乙腈/甲醇 40：60 混合物中之 6.2%溶液(對應於 4.00 kg 的化合物 ent-(I))通過濾芯(1.2 μm)過濾，且隨後在 250 毫巴下充分濃縮，以使溶液仍可攪拌。添加 48 l 的經甲苯變性之乙醇，並再次在 250 毫巴下蒸餾最高至可攪拌性之極限(於乙醇中再蒸餾)。添加另外 48 l 的經甲苯變性之乙醇，且然後在大氣壓下蒸餾降至約 10 l 之總體積(夾套溫度 98°C)。將混合物經由梯度(4 小時)冷卻至 0°C，在 0°C 下攪拌 2 小時、及濾出產物。產物以每次 2 l 之冷乙醇洗滌二次，且接著在真空下於 50°C 乾燥。產率：3.88 kg (理論的 97%)之無色結晶性粉末。

鏡像異構物純度：>> 99 % e.e. (HPLC 方法 D)；滯留時間/RRT：
(4S)- 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-
啉啉-3-羧醯胺(1)約 11 min。RRT：1.00；(4R)-4-(4-氰基-2-甲氧基
苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-啉啉-3-羧醯胺(I)約 9

110年1月18日修正

min。RRT：0.82

純度：> 99.8% (HPLC 方法 B)，RT：約 6.7 min。

含量：99.9% (相對於外標準品)

比旋光度(氯仿，589 nm，19.7°C，c=0.38600 g /100 ml)：+ 148.8°。

MS (EIpos)：m/z = 379 [M+H]⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆)：δ = 1.05 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.99-4.07 (m, 2H), 5.37 (s, 1H), 6.60-6.84 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.69 (s, 1H)。

熔點：252°C

化學氧化

實施例 10

藉由化學方法從外消旋(XIII)製備外消旋(XVII)

Rac 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,6-噻啉-3-羧醯胺

將 100.00 g (264.25 mmol)的 4(R,S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-噻啉-3-羧醯胺(XIII)最初進料至 4 kg 的二氯甲烷中，及在 20°C 下添加 68.98 g (303.88 mmol) 的 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)。將混合物在 20°C 下攪拌 1 h。濾出沈澱的固體並用每次 400 g 的二氯甲烷洗滌兩次。將混合物在減壓下濃縮至乾並將殘餘物溶解於 1200 g 的乙醇中。將混合物加熱至回流及蒸餾除去約 800 g 的乙醇。將混合物留置以冷卻至室溫及在 20°C 下攪拌另 1 h。濾出產物並用少量乙醇(約 80 g)洗滌，及在減壓下乾燥過夜(50°C)。

產率：87.30 g (理論的 87.54%)之米黃色固體。

MS (EIpos)：m/z = 378 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)：δ = 0.72 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.00 (m (寬), 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H),

110年1月18日修正

7.50 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

實施例 11a

藉由化學方法從 ent-(I)製備 M1a(S)

(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,6-噻啉-3-羧
醯胺(M1a(S))

將 100.00 g (264.25 mmol)的 4(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-噻啉-3-羧醯胺(ent-(I))最初進料至 4 kg 的二氯甲烷中，及在 20℃下添加 68.98 g (303.88 mmol)的 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)。將混合物在 20℃下攪拌 1 h。濾出沈澱的固體並用每次 400 g 的二氯甲烷洗滌兩次。將混合物在減壓下濃縮至乾並將殘餘物溶解於 1200 g 的乙醇中。將混合物加熱至回流及蒸餾除去約 800 g 的乙醇。將混合物留置以冷卻至室溫並在 20℃下攪拌另 1 h。濾出產物並用少量乙醇(約 80 g)洗滌，及在減壓下乾燥過夜(50℃)。

產率：85.80 g (理論的 86.04%)之米黃色固體。

HPLC：RT 約 6.08 min. (手性相：Chiralpak AS-H (250 x 4 mm)，

溶析液：異己烷：乙醇 = 50：50)。

MS (EIpos)：m/z = 378 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)：δ = 0.72 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.00 (m (寬), 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

實施例 11b

從(I)製備 M1b(R)

(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,6-噻啉-3-羧
醯胺(M1b(R))

將 100.00 g (264.25 mmol)的 4(S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-噻啉-3-羧醯胺(I)最初進料至 4 kg

110 年 1 月 18 日修正

的二氯甲烷中，及在 20℃ 下添加 68.98 g (303.88 mmol) 的 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)。將混合物在 20℃ 下攪拌 1 h。濾出沈澱的固體及每次用 400 g 的二氯甲烷洗滌兩次。將混合物在減壓下濃縮至乾並將殘餘物溶解於 1200 g 的乙醇中。將混合物加熱至回流及蒸餾除去約 800 g 的乙醇。將混合物留置以冷卻至室溫並在 20℃ 下攪拌另 1 h。濾出產物並用少量乙醇(約 80 g)洗滌，及在減壓下乾燥過夜(50℃)。

產率：85.80 g (理論的 86.04%)之米黃色固體。

HPLC：RT 約 9.03 min。(手性相：Chiralpak AS-H (250 x 4 mm)，溶析液：異己烷：乙醇 = 50：50)。

MS (EIpos)：m/z = 378 [M+H]⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆)：δ = 0.72 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.00 (m (寬), 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

實施例 12a

從 ent-(I)製備外消旋(XVII)

4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,6-噻啉-3-羧醯胺

將 100.00 g (264.25 mmol) 的 4(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-噻啉-3-羧醯胺(ent-(I))最初進料至 4 kg 的二氯甲烷中，及在 20℃ 下添加 68.98 g (303.88 mmol) 的 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)。將混合物在 20℃ 下攪拌 1 h。濾出沈澱的固體並用每次 400 g 的二氯甲烷洗滌兩次。將混合物在減壓下濃縮至乾並將殘餘物溶解於 1200 g 的乙醇中。將混合物在高壓釜中在加壓下於 120℃ 加熱 3 小時，及接著蒸餾除去約 900 g 的乙醇。將混合物留置以冷卻至室溫並在 20℃ 下攪拌另 1 h。濾出產物並用少量乙醇(約 40 g)洗滌，及在減壓下乾燥過夜(50℃)。

產率：92.47 g (理論的 92.73%)之米黃色固體。

MS (EIpos)：m/z = 378 [M+H]⁺

110 年 1 月 18 日修正

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) : δ = 0.72 (t, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.65 (s, 1H), 4.00 (m (寬), 2H), 7.30 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.05 (s, 1H)

實施例 12b

藉由 HNO_3 氧化從 ent-(I) 合成 M1a(S)

反應在氮氣下進行。將 75.0 g 4(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-噻啉-3-羧醯胺(ent(I))懸浮在 1000 g 乙腈中並冷卻至 9°C 。然後在 10 分鐘內添加 12.68 g 發煙 HNO_3 。化合物短暫地聚集在一起，但稍後溶解。溶液加溫至室溫(在 1 h 內)並獲得淺黃色且透明溶液。將溶液在室溫下攪拌 4h，30 分鐘之後，獲得橙色溶液接著黃色懸浮液。4 h 之後將混合物冷卻至 10°C 且然後用 50 ml 水淬滅。然後添加 80 ml 的 NaHCO_3 飽和水溶液直到 pH 達 pH 7.2 (黃色懸浮液)。分離晶體(第一次收穫)並用水洗滌。用旋轉蒸發器將濾液在 40°C 下減壓至原體積的 1/3，然後在冰浴(5°C)中攪拌 1.5 小時，再次分離晶體(第二次收穫)，並用 100ml 冷水洗滌。將晶體在真空下乾燥過夜。

產率：59.7 g = 86.7 % th.

分析：第一次收穫

EE：M1a：83.6 % M1b：16.4 %

檢定：98.9 %

分析：第二次收穫

EE：M1a：77.4 % M1b：22.6 %

純度：99.2 面積 %

檢定：94.5 %

從富 M1a(S)合成外消旋 M1(XVII)

將 100 g 富 M1a (EE：M1a：83.6 % M1b：16.4 %)懸浮在 1000 ml 正丁醇中且加熱至 135°C 浴溫。將其在回流下攪拌 6 h (稀黃色

110 年 1 月 18 日修正

懸浮液)。將其冷卻至室溫和攪拌過夜。在 50°C 下用旋轉蒸發器將溶液減少(至可攪拌的懸浮液)及接著在 5°C 下攪拌 1 h。用少量冷丁醇洗滌晶體，然後在 40°C < 200 毫巴下真空乾燥過夜。

產率：85.9 g = 85.9 % th. (校正溶析物的測定：90.9 % th.)

EE：50.5 % M1a，49.5 % M1b

電化學氧化

實施例 24

(I) 在沒有 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ)存在下之循環伏安法

將 2.17 g (10 mmol)的四乙基銨四氟硼酸鹽(Et₄NBF₄)溶解在 100 ml 的乙腈中。接著添加 378.4 mg (1 mmol)的(4S)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-嘧啶-3-羧醯胺(I)。

循環伏安法係用 Pt 籠作為工作電極和 Pt 線作為相對電極及 Ag/Ag⁺ (10 mmol/l)在乙腈中作為參考電極以 250 或 100 mV / s 掃描速率進行超過 10 個循環。

實施例 25

(I)在 DDQ 存在下之循環伏安法

將 2.17 g (10 mmol)的四乙基銨四氟硼酸鹽(Et₄NBF₄)溶解在 100 ml 的乙腈中。接著添加 22.7 mg (0.1 mmol)的 DDQ 和 378.4 mg (1 mmol)的式(I)化合物。莫耳 DDQ：DHP 比因此為 1：10。

循環伏安法係用 Pt 籠作為工作電極和 Pt 線作為相對電極及 Ag/Ag⁺ (10 mmol/l)在乙腈中作為參考電極以 250 或 100 mV / s 掃描速率進行超過 10 個循環。

實施例 26：

ent-(I) 在 DDQ (10 mol%)存在下的氧化

將 2.17 g (10 mmol)的四乙基銨四氟硼酸鹽(Et₄NBF₄)溶解在

110年1月18日修正

100 ml 的乙腈中。接著添加 22.7 mg (0.1 mmol) 的 DDQ 和 378.4 mg (1 mmol) 的式 ent-(I) 化合物。莫耳 DDQ : DHP 比因此為 1 : 10。

接著將溶液在恒定電位下電解，且將陽極(工作電極)保持在相對於 Ag/Ag^+ (10 mmol/l) 為 +300 mV 之電位。在通過 180C 的荷電 (對應於 2.1 F) 後(經約 2 小時的時段)，停止反應。此時，(XVII) 的產率為 94%，具有阻轉異構比 $\text{M1a(S)} : \text{M1b(R)} = 90 : 10$ 。

藉由頻繁取出樣品和 HPLC 分析監測反應輪廓。輪廓係顯示於圖 6 中。產物(XVII)和反應物隨時間增加和減少。產物的形成係根據電荷的轉移，其指示高功率效率。

實施例 27：

(I) 在 DDQ (1 mol%) 存在下的氧化

將 2.17 g (10 mmol) 的四乙基銨四氟硼酸鹽(Et_4NBF_4)溶解在 100 ml 的乙腈中。接著添加 2.3 mg (0.01 mmol) 的 DDQ 和 378.4 mg (1 mmol) 的式(I)化合物。莫耳 DDQ : DHP 比因此為 1 : 100。

接著將溶液在恒定電位下電解，且將陽極(工作電極)保持在相對於 Ag/Ag^+ (10 mmol/l) 為 +300 mV 之電位。在通過 180C 的荷電 (2.1 F) 後(經約 4 小時的時段)，停止反應。此時，M1 的產率根據 HPLC 分析為 89% ($\text{M1a} : \text{M1b} = 13 : 87$)。

藉由隨後添加 2.3 mg (0.01 mmol) 的 DDQ (且因此其比例增加至 2 mol%) 及隨後電解 1 h，根據 HPLC 分析產率升至式(XVII)化合物之 96% ($\text{M1a(S)} : \text{M1b(R)} = 13 : 87$)。

實施例 28：

(XIII) 之直接電化學氧化

將 2.17 g (10 mmol) 的四乙基銨四氟硼酸鹽(Et_4NBF_4)溶解在 100 ml 的乙腈中。接著添加 378.4 mg (1 mmol) 的式(XIII)化合物。

接著將溶液在恒定電位下電解，且將陽極(工作電極)保持在相對於 Ag/Ag^+ (10 mmol/l) 為 +1000 mV 之電位。在通過 180C 的荷電

110 年 1 月 18 日修正

(2.1 F)後(經約 2 小時的時段),停止反應。此時,(XVII)的產率為 < 50%。

實施例 29：

媒介之電化學氧化後的(XVII)之外消旋化和分離

來自實施例 26 之溶液通入 200 g 的乙醇中。將混合物在高壓釜中在壓力下於 120°C 加熱 3 小時,及蒸餾除去約 150 g 的乙醇。將混合物留置以冷卻至室溫並在 20°C 下攪拌另 1 h。濾出產物並用少量乙醇(約 80 g)洗滌,及在減壓下乾燥過夜(50°C)。

電化學還原

使用於電化學還原之反應物為化合物 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,6-噻啉-3-羧醯胺之阻轉異構物,即化合物 M1a(S)或 M1b(R)或者其混合物(rac. M1),藉由式 ent-I 化合物、式(XIII)化合物之氧化獲得,或者,藉由比較,從式(I)化合物獲得。

此等反應物之轉化,以及目標產物之產率,係藉由在電化學還原期間連續取樣及隨後的 HPLC 分析[HPLC 方法 E]測定。此外,利用 HPLC 方法[HPLC 方法 F],在實驗結束時,測定正規化至 100 之鏡像異構物比 I 對 ent-(I)一次。

實施例 13

化合物 M1b(R)的還原(0.2 g 批量)

所使用之構造為由工作電極[由鉑/銱 90%/10% (225 網目/cm², 絲徑 = 0.12 mm, 柱體幾何形狀)組成之 Winkler 網電極]、相對電極[來自 ALS: 鉑絲, 盤繞, 長度 23 cm 與絲徑 0.5 mm]和參考電極[來自 ALS: Ag/Ag⁺型; 非水性參考電極與 0.01 M AgNO₃ 和 0.1 M 四丁基過氯酸銨在乙腈中]組成之三電極系統。將相對電極位置於在底部以膜封閉之玻璃管中。所用的膜為具有孔徑 0.45µm 之 PTFE 過濾器[來自: Sartorius Stedim Biotech GmbH]。

110年1月18日修正

所使用之電流和電壓源是來自 Gamry [類型：Interface 1000]。

將 0.2 g 之得自實施例 11b 的化合物 M1b(R)(0.53 mmol)溶解在 75 g 的甲醇中。此外，添加 3.2 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(14.74 mmol)。用此溶液填充燒杯。將由在甲醇中之 0.16 M 四乙基銨四氟硼酸鹽組成的無反應物溶液加至相對電極室，其以膜隔開。

經 2 小時，將電流調節至 -30 mA 的水平。其後，將電流調節至 -180 mA。另 4 小時之後，測定轉化率 > 99% 和就地產率 > 97%。鏡像異構物比(I)：ent-(I)係測定為 79：21。

實施例 14

化合物 M1b(R)的還原(1.0 g 批量)

所使用之構造再次為如實施例 13 中所述之三電極系統。

將 1.0 g 之得自實施例 11b 的化合物 M1b(R)(2.66 mmol)懸浮在 80 g 的甲醇中，且反應物幾乎完全溶解。此外，添加 4.5 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(20.73 mmol)。用此溶液填充燒杯。將由在甲醇中之 0.21 M 四乙基銨四氟硼酸鹽組成的無反應物溶液加至相對電極室，其以膜隔開。

實驗在恆電位條件下運行，但未達到相對於參考電極為 -3 V 之標電位。在實驗的整個持續時間，施加可以 Interface 100 建立的最大可能電池電壓(根據製造商的恆流輸出電壓(compliance voltage)：22V)。6 h 的實驗期間和 2650 庫倫的充電流(對應於 122 mA 之平均電流)之後，測定 > 99% 之轉化率和就地目標產物產率 > 97%。鏡像異構物比 I：ent-(I)係測定為 76：24。

實施例 15

化合物 M1b(R)的還原(1.0 g 批量)

所使用之構造再次為如實施例 13 中所述之三電極系統。

將 1.0 g 之得自實施例 11b 的化合物 M1b(R)(2.66 mmol)懸浮

110 年 1 月 18 日修正

在 80 g 的甲醇中，且反應物幾乎完全溶解。此外，添加 3.5 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(16.12 mmol)。用此溶液填充燒杯。將由在甲醇中之 0.16 M 四乙基銨四氟硼酸鹽組成的無反應物溶液加至相對電極室，其以膜隔開。

實驗在類似於實施例 14 之恆電位條件下運行。

4 h 的實驗期間和 2193 庫倫的充電流(對應於 152 mA 之平均電流)之後，結束實驗。在此時轉化率為 79%及就地目標產物產率係測定為 79%。鏡像異構物比(I)：ent-(I)係測定為 78：22。

實施例 16

化合物 M1a(S)的還原(0.5 g 批量)

所使用之構造再次為如實施例 13 中所述之三電極系統。

將 0.5 g 之得自實施例 11a 的化合物 M1a(S)(1.33 mmol)溶解在由 80 g 的甲醇中。此外，添加 3.5 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(16.12 mmol)。用此溶液填充燒杯。將由在甲醇中之 0.16 M 四乙基銨四氟硼酸鹽組成的無反應物溶液加至相對電極室，其以膜隔開。

實驗在類似於實施例 14 之恆電位條件下運行。

5 h 的實驗期間和 2132 庫倫的充電流(對應於 118 mA 之平均電流)之後，結束實驗。在此時轉化率為 73%及就地目標產物產率係測定為 73%。鏡像異構物比(I)：ent-(I)係測定為 22：78。

實施例 17

從外消旋 M1(XVII)製備外消旋(XIII)：由 50 重量%的 M1b(R)和 50 重量% 的 M1a(S)組成之阻轉異構物混合物的還原(0.5 g 外消旋物批量)

所使用之構造再次為如實施例 13 中所述之三電極系統。

將 0.5 g 之得自實施例 12 之 M1a(S)/M1b(R)外消旋物(1.33 mmol)溶解在由 80 g 的甲醇中。此外，添加 3.5 g 的四乙基銨四氟

110年1月18日修正

硼酸鹽導電鹽(16.12 mmol)。用此溶液填充燒杯。將由在甲醇中之 0.16 M 四乙基銨四氟硼酸鹽組成的無反應物溶液加至相對電極室，其以膜隔開。

實驗在類似於實施例 14 之恆電位條件下運行。

4.5 h 的實驗期間和 2500 庫倫的充電流(對應於 154 mA 之平均電流)之後，結束實驗。在此時轉化率為 79%及就地目標產物產率係測定為 79%。鏡像異構物比(I)：ent-(I)係測定為 50：50。

實施例 18

M1b(R)化合物的還原(0.6 g 批量)

所使用之構造再次為如實施例 13 中所述之三電極系統。

將 0.6 g 之得自實施例 11b 的化合物 M1b(R)(1.59 mmol)溶解在由 50 g 的甲醇和 50 g 的 N,N-二甲基甲醯胺組成之溶劑混合物中。此外，添加 6 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(27.64 mmol)。用此溶液填充燒杯。將由在甲醇中之 0.24 M 四乙基銨四氟硼酸鹽組成的無反應物溶液加至相對電極室，其以膜隔開。

實驗在類似於實施例 14 之恆電位條件下運行。

4.5 h 的實驗期間和 1187 庫倫的充電流(對應於 73 mA 之平均電流)之後，轉化率為 98%及就地目標產物產率係測定為 95%。鏡像異構物比(I)：ent-(I)係測定為 83：17。

實施例 19

化合物 M1b(R)的還原(0.6 g 批量)

類似於實施例 18 選擇構造和實驗條件，但所使用之工作電極為多孔碳電極(來自：ALS)。

實驗在類似於實施例 14 之恆電位條件下運行。

3 h 又 10 min 的實驗期間和 494 庫倫的充電流(對應於 43 mA 之平均電流)之後，轉化率為 100%及就地目標產物產率係測定為 97%。鏡像異構物比 I：ent-(I)係測定為 52：48。

實施例 20

化合物 M1b(R)的還原(液流電池)

在另外的實施例中，使用來自 Electrocell 的液流電池(微液流電池)代替燒杯電池。所使用之工作電極為鉑塗布之鈦電極。所使用之相對電極為石墨。陽極電解液和陰極電解液室利用陽離子交換膜(來自 Fumatech 之 fumapem F-9100-PK 型)彼此分離。事先將膜浸漬在去礦質水中並在潮濕狀態下安裝。電池組裝完成後，用甲醇沖洗。利用蠕動泵[型號：Sci-Q 323；公司：Watson Marlow]，可能首先輸送甲醇沖洗及後來反應溶液連續通過兩個半電池(在各情況中 6l / h)。

所使用之電流和電壓源為來自 Gamry 的恆電位器[類型：參考 3000]。

將 1 g 之得自實施例 11b 的化合物 M1b(R)(2.66 mmol)溶解在由 4 g 的甲醇和 190 g 的 DMF 組成之溶劑混合物中。此外，添加 4.5 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(20.73 mmol)。經由集成在迴路內的儲存容器使用此溶液以填充陰極電解液迴路。將沒有化合物 M1b(R)之類似溶液引入陽極電解液迴路。

在實驗中，電流限制於最大 300 mA。在約 1000 C 的充電流(對應於 4 F)之後，轉化率為> 94%。沒有觀察到顯著的副產物。

實施例 21

從外消旋 M1(XVII)製備外消旋(XIII)

所使用之電解電池再次為如實施例 20 中所述之來自 Electrocell 的微液流電池。與實施例 20 不同，在此情況下，將 10 g (26.6 mmol)之得自實施例 12 的化合物 rac. M1 溶解在由 4 g 的甲醇和 190 g 的 DMF 組成之溶劑混合物中。此外，添加 4.5 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(20.73 mmol)。使用此溶液以填充陰極電解液迴路。將沒有反應物之類似溶液引入陽極電解液迴路。

110 年 1 月 18 日修正

30 000 C (12 F)的充電流之後，停止電化學還原。就地利用 HPLC(方法 E)所測量之 rac. (XIII)的產率為 95%。將陰極電解液溶液隨後送往後處理。

rac-(XIII)之分離：先實質上蒸餾掉溶劑且然後以水沈澱(加水)將產物沈澱，濾出和乾燥。如此獲得之粗製產物可從乙醇或 THF 再結晶且利用 SMB 進行另一鏡像異構物分離。

實施例 30

從外消旋 M1 (XVII)合成外消旋(XIII): 由 50 wt% M1b(R)和 50 wt% M1a(S)組成之阻轉異構物混合物的還原(10g 之批量)

在另外的實施例中，使用來自 Electrocell 的液流電池(微液流電池 10 cm² 電極表面)代替燒杯電池。所使用之工作電極為鉑塗布之鈦電極。所使用之相對電極為石墨。陽極電解液和陰極電解液室利用陽離子交換膜(來自 Dupont 之 Nafion® N-424)彼此分離。事先將膜浸漬在去礦質水中並在潮濕狀態下安裝。電池組裝完成後，用由 20 wt% 甲醇和 80 wt% DMF 組成之混合物沖洗。利用蠕動泵[型號：Sci-Q 323；公司：Watson Marlow]，可能首先輸送甲醇/DMF 沖洗及後來反應溶液連續通過兩個半電池(在各情況中 5 kg/h)。通過單獨的冷卻迴路，將二種電解質溶液(陽極電解液和陰極電解液)保持在 20°C。使用恆電位儀(來自 Gamry 的參考 3000)作為電流和電壓源。

將 10 g 之得自實施例 12b 的化合物 rac.M1 (26.6 mmol)溶解在由 21.4 g 的甲醇和 85.6 g 的 DMF 組成之溶劑混合物中。此外，添加 1.25 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(5.76 mmol)和 1.45 g 乙酸(24.17 mmol)。經由集成在迴路內的儲存容器使用此溶液以填充陰極電解液迴路。將沒有化合物 rac.M1 之類似溶液引入陽極電解液迴路(陽極電解液量在實驗開始時為 358.7g)。

在實驗中使用恆電流控制。恆定電流設定為 350 mA。20 小時後，停止實驗，二個半電池排空電解液。化合物 rac.M1 的轉化率

110 年 1 月 18 日修正

為 99%。20h 後目標化合物(XIII)的就地產率為> 98%。沒有觀察到顯著量的副組分。產物選擇性(至 XIII)為約 99%。實驗結束時產物濃度為約 37 mg/g。稀釋是由溶劑從陽極電解液轉移至陰極電解液造成(電池排空後的陰極電解液和陽極電解液的總質量分別為 264 和 214g)。rac-(XIII)之分離：移除溶劑(DMF/MeOH)和導電鹽之後，以高產率和純度獲得產物。

實施例 31

從外消旋 M1(XVII)合成外消旋(XIII)：由 50 wt% M1b (R)和 50 wt%M1a (S)組成之阻轉異構物混合物的還原(10g 之批量)

使用與實施例 30 中所述相同的設備和程序。

不同地，將 10 g 之得自實施例 12b 的化合物 rac.M1(26.6 mmol)溶解在由 16.6 g 的甲醇和 66.4 g 的 DMF 組成之溶劑混合物中。此外，添加 0.97 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(4.47 mmol)和 1.09 g 乙酸(18.1 mmol)。經由集成在迴路內的儲存容器使用此溶液以填充陰極電解液迴路。將沒有化合物 rac.M1 之類似溶液引入陽極電解液迴路(陽極電解液量在實驗開始時為 282g)。

在實驗中使用恆電流控制。恆定電流設定為 400 mA。約 6 小時後，陰極電解液變得混濁，並且在液體儲器中觀察到白色沈澱物。10 小時後，停止實驗。過濾沈澱物(1.7g)且沒有任何進一步純化，以 HPLC 分析。發現是外消旋(XIII)，面積%大於 99.6%。在剩餘母液中觀察到 89：10 面積%的目標產物(XIII)和起始材料(rac.M1 (XVII))之間的比例(HPLC 分析)。沒有觀察到顯著量的副組分。產物選擇性(至 XIII)為約 99%。實驗結束時，母液中的產物濃度為約 43 mg / g。排空電池後，陰極電解液和陽極電解液的總質量分別為 174 和 197g。

實施例 32

從外消旋 M1 (XVII)合成外消旋(XIII)：由 50 wt% M1b (R)和 50

110 年 1 月 18 日修正

wt% M1a (S)組成之阻轉異構物混合物的還原(36g 之批量)

在此實施例中，使用來自 Electrocell 之多用途電池 (MPC 100 cm² 電極表面)。所使用之工作電極為鉑塗布之鈦電極。所使用之相對電極為石墨。陽極電解液和陰極電解液室利用陽離子交換膜(來自 Dupont 之 Nafion® N-424)彼此分離。事先將膜浸漬在去礦質水中並在潮濕狀態下安裝。電池組裝完成後，用由 20 wt% 甲醇和 80 wt% DMF 組成之混合物沖洗。利用離心泵[型號：Labor-Reaktionsmischer HMR 050；公司：Fink]和 Coriflow 質量流動控制器(公司：Bronkhorst)，可能首先輸送甲醇/DMF 沖洗及後來反應溶液連續通過兩個半電池(在各情況中 5 kg/h)。通過連接至低溫恆溫器(來自 Julabo 之型號 FP45)的單獨冷卻迴路，將二種電解質溶液(陽極電解液和陰極電解液)保持在 22°C。使用來自 Delta Elektronika 公司之整流器(型號 ES030-10)作為電流和電壓源。

將陽極電解液和陰極電解液循環沖洗至少 15 分鐘後，將以下溶液填充至儲液槽中：

陰極電解液：將 36 g (95.7 mmol)之得自實施例 12b 的化合物 rac.M1(XVII)溶解在由 100 g 的甲醇和 400 g 的 DMF 組成之溶劑混合物中。此外，添加 6 g 的四乙基銨四氟硼酸鹽導電鹽(27.64 mmol)和 5 g 乙酸(83.3 mmol)。

陽極電解液：在此將使用由 250g 甲醇、1000g DMF、15g (69.1 mmol) 導電鹽(Et₄NBF₄)和 12.5 g (208.3 mmol) 乙酸組成之無反應物溶液。

在實驗中使用恆電流控制。恆定電流設定為 3A。10 小時後，停止實驗，二個半電池排空電解液。化合物 rac.M1 的轉化率為 95.7% (HPLC 面積%)。10h 後目標化合物(XIII)的就地產率為 95.3% (HPLC 面積%)。沒有觀察到顯著量的副組分。產物選擇性(至 XIII) > 99.5%。實驗結束時產物濃度約為 2.6 wt%。稀釋是由溶劑從陽極電解液轉移至陰極電解液造成(電池排空後的陰極電解液和陽極電解液的總質量分別為 1296 和 482 g)。

110 年 1 月 18 日修正

rac-(XIII)之分離：移除溶劑(DMF/MeOH)和導電鹽之後，以高產率和純度獲得產物。回收的原產物可另外在乙醇或 THF 中再結晶，且可經由 SMB 進行鏡像異物分離。

實施例 22

式 M1b(R)的化合物：(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,6-噪啉-3-羧醯胺之單晶 x 射線結構分析

分析方法：單晶 x 射線結構分析

所分析之晶體：無色塊狀物，0.40 x 0.20 x 0.20 mm³

實驗：

晶體結構測定係借助於繞射計(Oxford Diffraction, Xcalibur series)進行，該繞射計配備 CCD 面積檢測器(紅寶石型)，具有 CuK α 輻射的密封 x 射線管、作為單色器的鐵反射器並用於低溫度測量(T = 100K)的低溫噴射冷卻裝置。

360°數據收集， ω 和 ϕ 掃描。所使用之程式：數據記錄並用 CrysAlis(Oxford Diffraction 2007)減少。晶體結構溶液利用如 SHELXTL 6.10 版(Sheldrick, University of Göttingen (Germany), 2000)中所實施的直接方法進行，且可利用 XP 程式具體化。隨後藉助於差分傅立葉合成將缺少原子定位並加至原子列表中。藉由對 F2 之最小平方的方法之精修係以所有測之強度進行且以程式 SHELXTL 6.10 版 (Sheldrick, University of Göttingen (Germany), 2000)進行。精修所有非氫原子，包括各向異性偏轉參數。

式M1b(R)的化合物：(R)-4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,6-噪啉-3-羧醯胺的晶體數據和結構細化

識別碼：M1b

經驗式：C₂₁ H₂₀ N₄ O₃

分子量：376.41

溫度：100 K

波長：1.54178 Å

110 年 1 月 18 日修正

晶系：斜方晶系

空間群：P2(1)2(1)2(1)

晶格常數：a = 9.70950(10) Å 晶格

b = 10.67390(10) Å $\beta = 90^\circ$ 。

c = 18.9480(2) Å $\gamma = 90^\circ$ 。

體積：1963.74(3) Å³

Z 4

比密度(計算)：1.273 Mg/m³

吸收係數：0.714 mm⁻¹

F(000) 792

晶體尺寸：0.40 x 0.20 x 0.20 mm³

用於數據記錄的 θ 範圍：4.67至65.66°。

指數範圍：-11 ≤ h ≤ 9，-12 ≤ k ≤ 12，-19 ≤ l ≤ 22

所記錄之反射：15493

獨立反射：3367 [R(int) = 0.0230]

於 θ 之完整性= 65.66° 99.5%

吸收校正：Crysalis

精修方法：對F2之最小平方的全矩陣方法

數據/限制/參數：3367 / 0 / 257

適合於F2之品質：1.048

最終R值：[I>2 σ (I)] R1 = 0.0242，wR2 = 0.0636

R值(所有數據)：R1 = 0.0249，wR2 = 0.0641

絕對結構參數：-0.18(13)

最大和最小的微分密度：0.142 和 -0.139 e.Å⁻³

X-射線結構分析：

x-射線結構分析顯示：當 1,6-噻啉-3-羧醯胺環系統在紙平面中時，4-氰基-2-甲氧基苯基取代基與其成直角，在該情況下甲氧基則在紙平面的後面。

絕對組態之測定

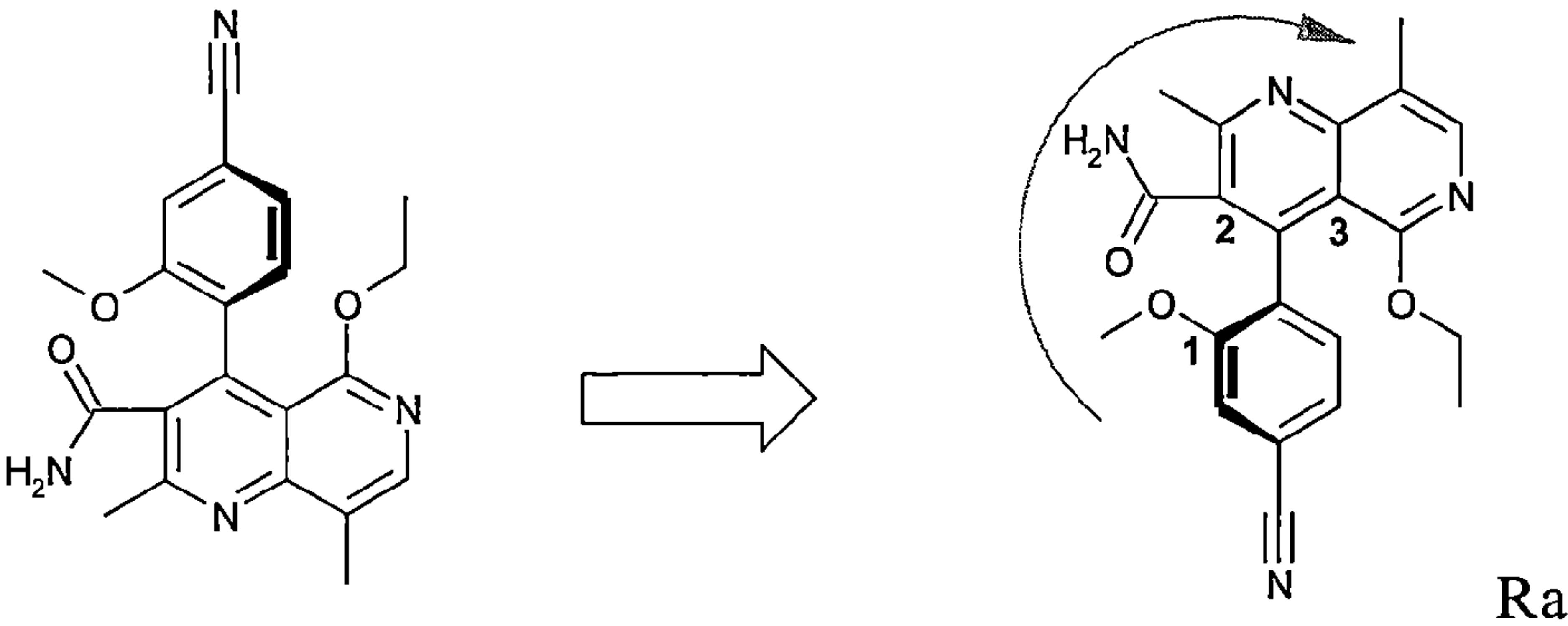
110 年 1 月 18 日修正

手性測試*	正確結構	倒置結構
Flack 參數 (標準偏差)	-0.1838(0.1347)	1.1745(0.1364)
Twin Basf (標準偏差)	0.0000(0.1348)	1.1855(0.1347)
wR2 值(具有 Flack 參數)	0.0641	0.0649
手性	Ra	Sa

H. D. Flack, Acta Cryst., 1983, A39, 876-881
H. D. Flack, G. Bernardinelli, Acta Cryst., 1999, A55, 908-915
H. D. Flack, G. Bernardinelli, J. Appl. Cryst., 2000, 33, 1143-1148 。

式 M1b(R)化合物因此具有絕對組態 R (Ra) 。

絕對組態的命名遵循具有軸手性的化合物之
Cahn-Ingold-Prelog 規則 。



實施例 23

藉由 CD 光譜的相互關係確定 Mb 系列的絕對組態
(參見圖 7)

110 年 1 月 18 日修正

於多晶形I之晶形的式(I)化合物之物化示性

於多晶形I之晶形的式(I)化合物於252℃熔融， $\Delta H=95-113 \text{ Jg}^{-1}$ (加熱速率20K min⁻¹)。

觀察到熔點之抑制，其係取決於加熱速率。

於較低加熱速率(例如2 Kmin⁻¹)熔點減少，因為發生分解。

未觀察到其他相轉移。觀察到於最多175℃之溫度的約0.1%之質量損失。

穩定性和吸濕性

將於多晶形 I 之晶形的式(I)化合物之樣品儲存於 85%及 97% 相對濕度(25℃)。在 12 個月之後以 DSC、TGA、及 XRPD 評估樣品。在 12 個月之後，在二情況中觀察到<0.1%之質量變化。此意指於多晶形 I 之晶形的式(I)化合物顯示在此等儲存條件下無明顯吸水。根據 DSC、TGA、及 XRPD，於多晶形 I 之晶形的式(I)化合物中不存在差異。

HPLC 條件/方法

方法 A

YMC Hydrosphere C18

150*4.6 mm，3.0 μm

25℃，1 ml/min，270 nm，4 nm

0'：70% TFA 0.1%*；30% 乙腈

17'：20% TFA 0.1%*；80% 乙腈

18'：70% TFA 0.1%*；30% 乙腈

*：在水中之 TFA

方法 B

YMC Hydrosphere C18

150*4.6 mm，3.0 μm

25℃，1 ml/min，255 nm，6 nm

0'：90% TFA 0.1%*；10% 乙腈

110 年 1 月 18 日修正

20'：10% TFA 0.1%*；90% 乙腈

18'：10% TFA 0.1%*；90% 乙腈

方法 C

Nucleodur Gravity C18

150*2 mm，3.0 μ m

35°C，0.22 ml/min，255 nm，6 nm

溶液 A:0.58 g 的磷酸氫銨和 0.66 g 的磷酸二氫銨在 1 l 的水中(磷酸氫銨緩衝液 pH 7.2)

溶液 B：乙腈

0'：30% B；70% A

15'：80% B；20% A

25'：80% B；20% A

方法 D

管柱長度：25 cm

內徑：4.6 mm

填料：Chiralpak IA，5 μ m

試劑：1.乙腈，HPLC 級

2.甲基三級丁基醚(MTBE)，p.a.

測試溶液：樣品係以 1.0 mg/ml 之濃度溶解於乙腈中。

(例如約 25 mg 的樣品，精確秤重，溶解於乙腈中，至 25.0 ml)。

溶析液 A. 乙腈

B. 甲基三級丁基醚 (MTBE)，p.a。

流動率 0.8 ml/min

管柱烘箱溫度 25°C

檢測測量波長 255 nm

範圍：6 nm

注射體積 5 μ l

以 90：10 之體積比混合溶析液 A 與 B 的組成物

層析運行時間 30 min

110 年 1 月 18 日修正

滯留時間/RRT：

(4S)- 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-
嘧啶-3-羧醯胺(1) 約 11 min。RRT：1.00

(4R)- 4-(4-氰基-2-甲氧基苯基)-5-乙氧基-2,8-二甲基-1,4-二氫-1,6-
嘧啶-3-羧醯胺(1) 約 9 min。RRT：0.82

方法 E

YMC Hydrosphere C18

150*4.6 mm，粒徑 3 μ m

25°C，1 ml/min，典型起動壓力：約 160 巴

測量波長：255 nm，範圍：6 nm

梯度：

0'：90% 甲酸 0.1%*；10% 乙腈

20'：10% 甲酸 0.1%；90% 乙腈

25'：90% 甲酸 0.1%；10% 乙腈

*：在水中之甲酸

滯留時間：

化合物 I 或 ent-(I)：約 9.9 min

化合物 M1a 或 M1b：約 15.5 min

方法 F

Chiralpak IA

150*4.6 mm，粒徑 5 μ m

25°C，0.8 ml/min

測量波長：255 nm，範圍：6 nm

動相：乙腈 + 三級丁基甲醚 (MTBE)，以 90：10 之體積比混合

滯留時間：

式 M1b(R)化合物：約 5.1 min

式 M1a(S)化合物：約 5.5 min

式(I)化合物：約 8.6 min

式 ent-(I)化合物：約 10.8 min

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

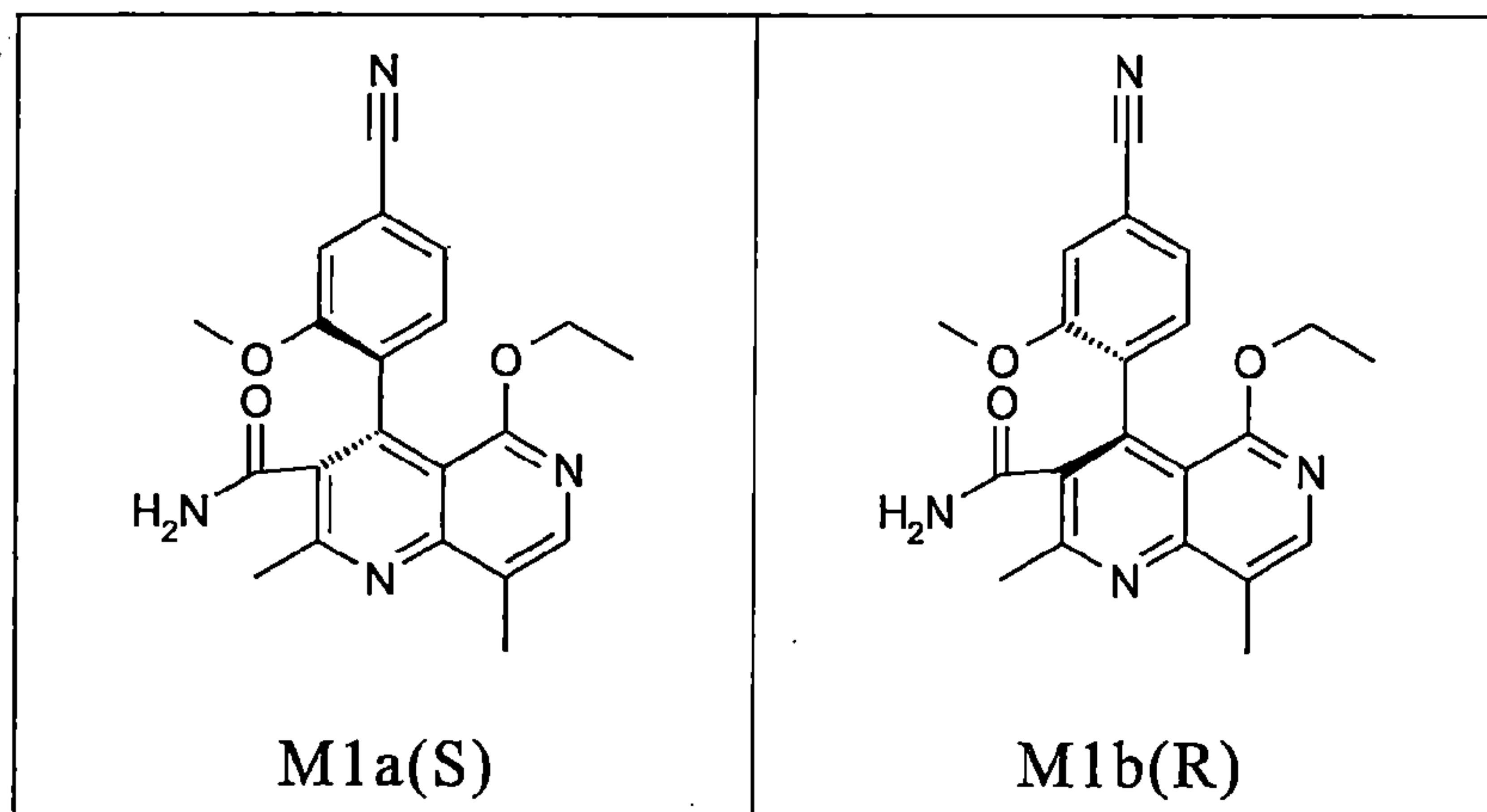
無

專利申請案第 105126336 號
 ROC Patent Appln. No. 105126336
 修正部分無劃線之申請專利範圍中文本一附件(二)
Amended Claims in Chinese—Encl.(II)
 (民國 110 年 1 月 18 日送呈)
 (Submitted on January 18, 2021)

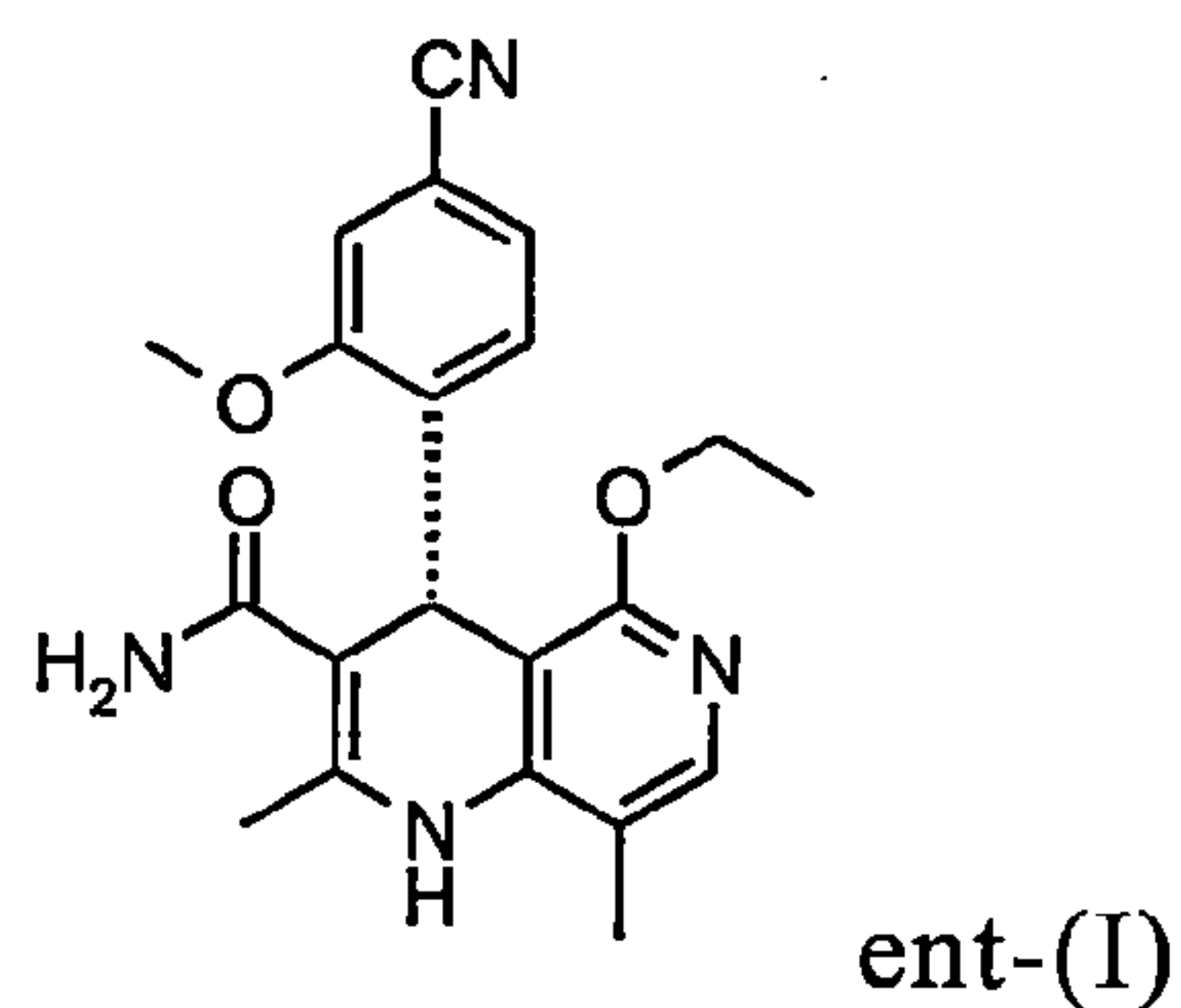
110 年 1 月 18 日修正

申請專利範圍

1. 一種製備式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之方法，

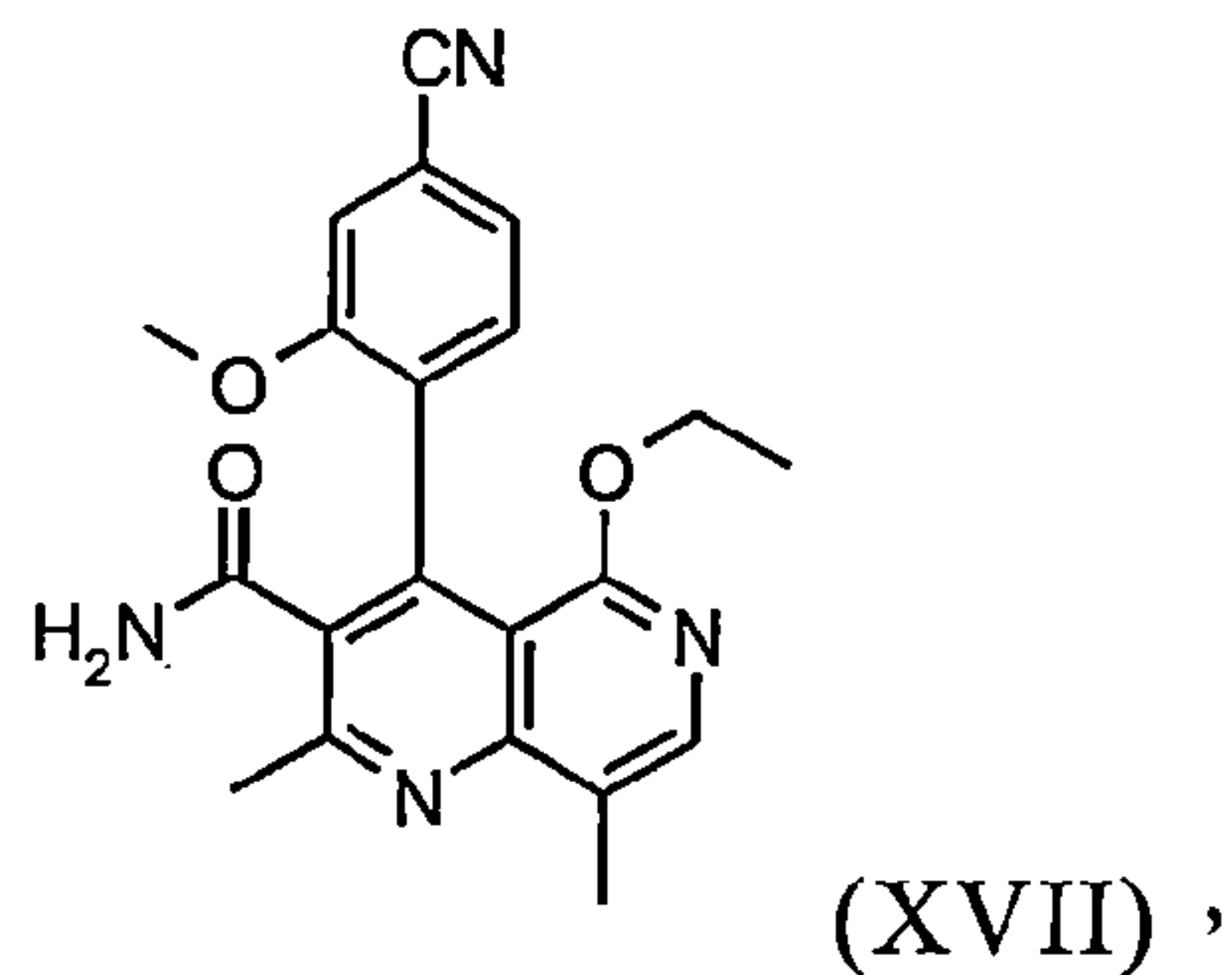


其特徵在於將式 ent-(I)化合物



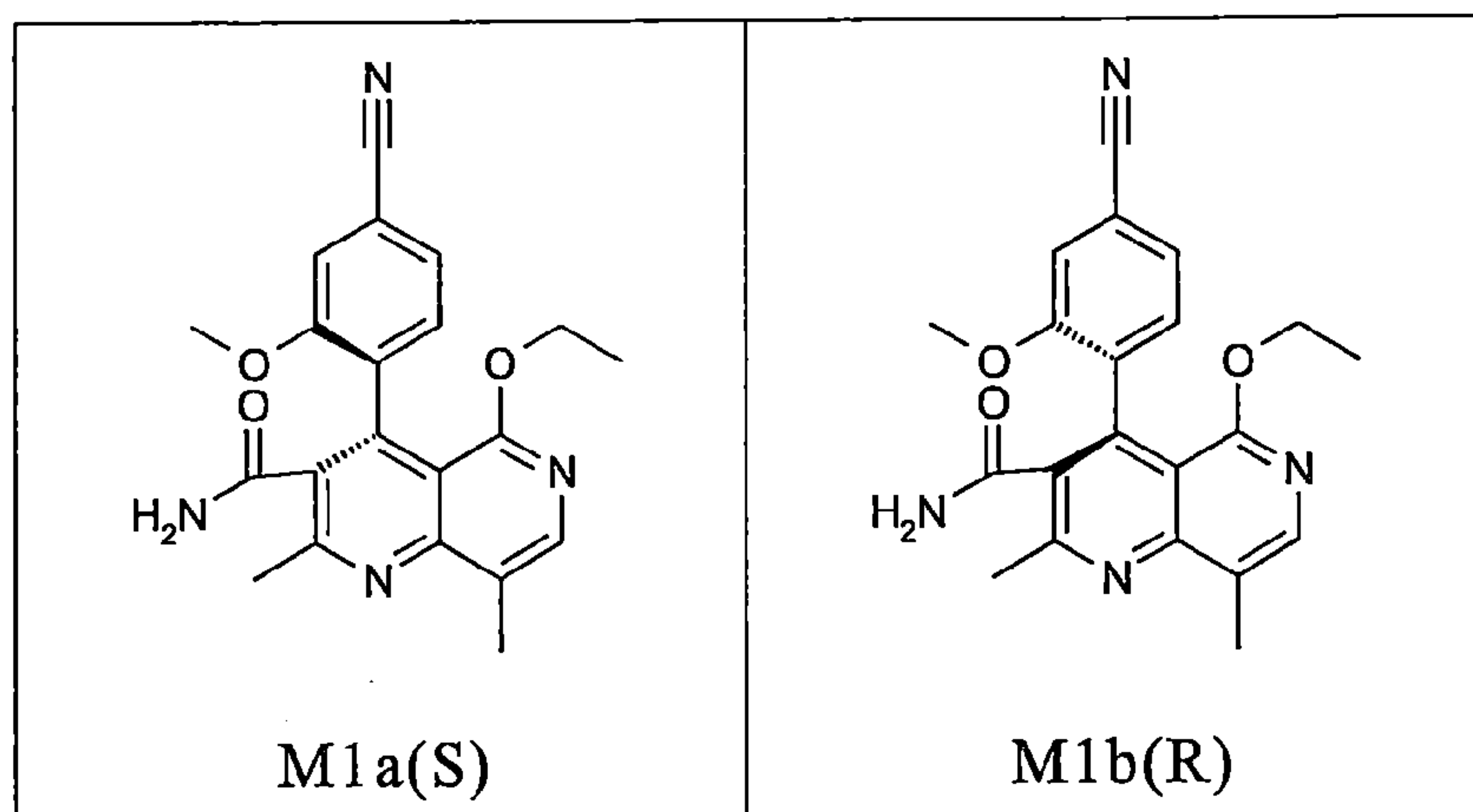
氧化。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之製備式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之方法，其特徵在於該氧化係用化學氧化劑進行。
3. 一種製備式(XVII)的外消旋化合物之方法，



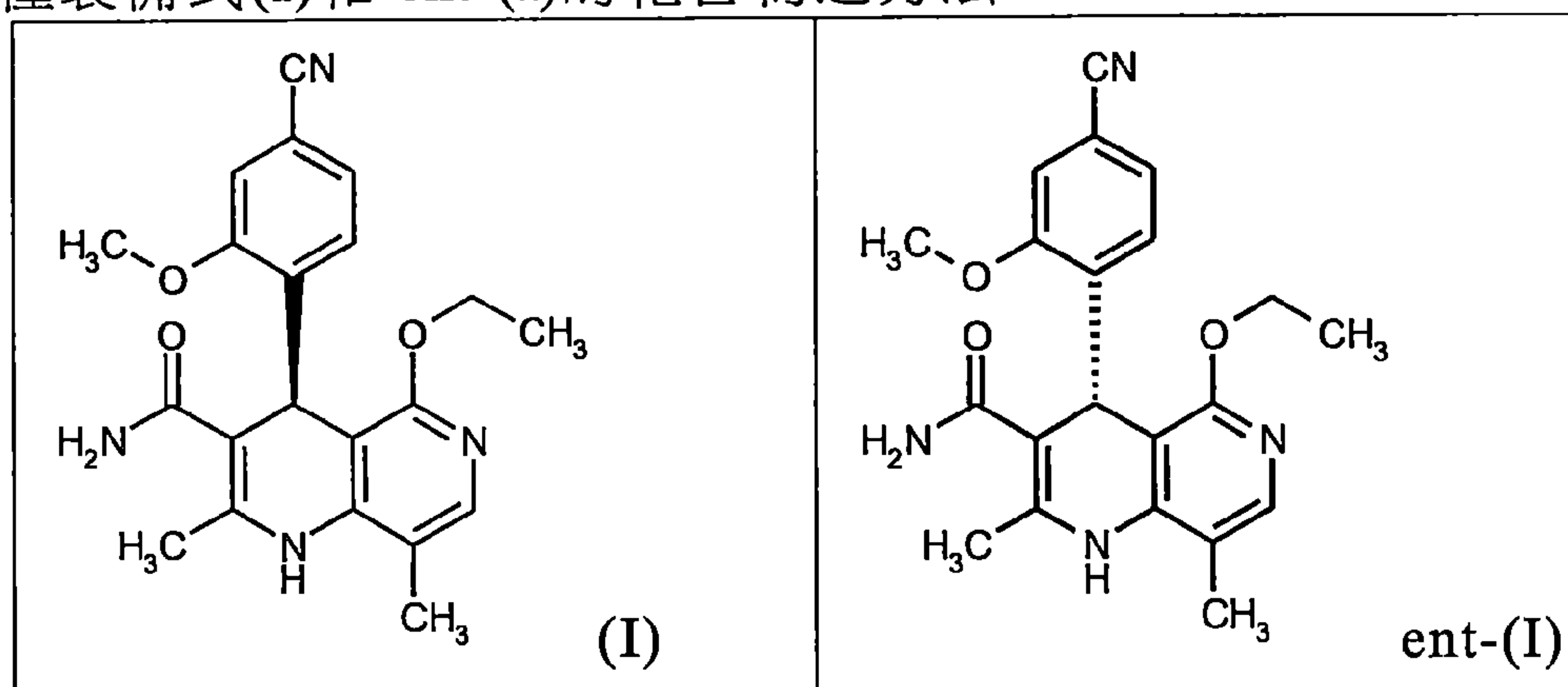
其特徵在於將式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之混合物

110年1月18日修正

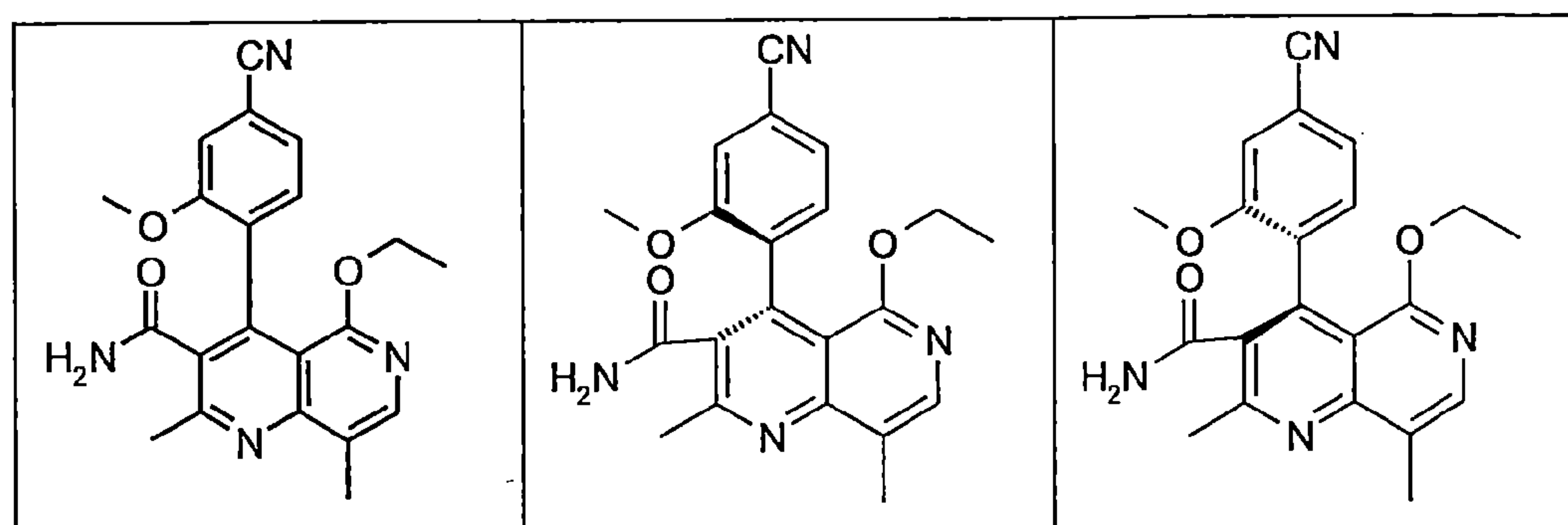


熱外消旋化，其中式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之混合物在 70 至 110℃之溫度下有或沒有添加酸下外消旋化。

4. 一種製備式(I)和 ent-(I)的化合物之方法，



其特徵在於將式(XVII)或 M1a(S)或 M1b(R)的化合物或式 M1a(S)和 M1b(R)的化合物之混合物



110 年 1 月 18 日修正

(XVII)	M1a(S)	M1b(R)
--------	--------	--------

- 電化學還原。
5. 根據申請專利範圍第 4 項之製備式(I)和 ent-(I)的化合物之方法，其特徵在於該電化學還原係在燒杯電池或液流電池中在甲醇的存在下進行。

專利申請案第 105126336 號
ROC Patent Appln. No. 105126336
修正之中文圖式替換頁一附件(八)
Amended Drawing Page in Chinese—Encl.(VIII)
(民國 110 年 1 月 18 日送呈)
(Submitted on January 18, 2021)

圖式

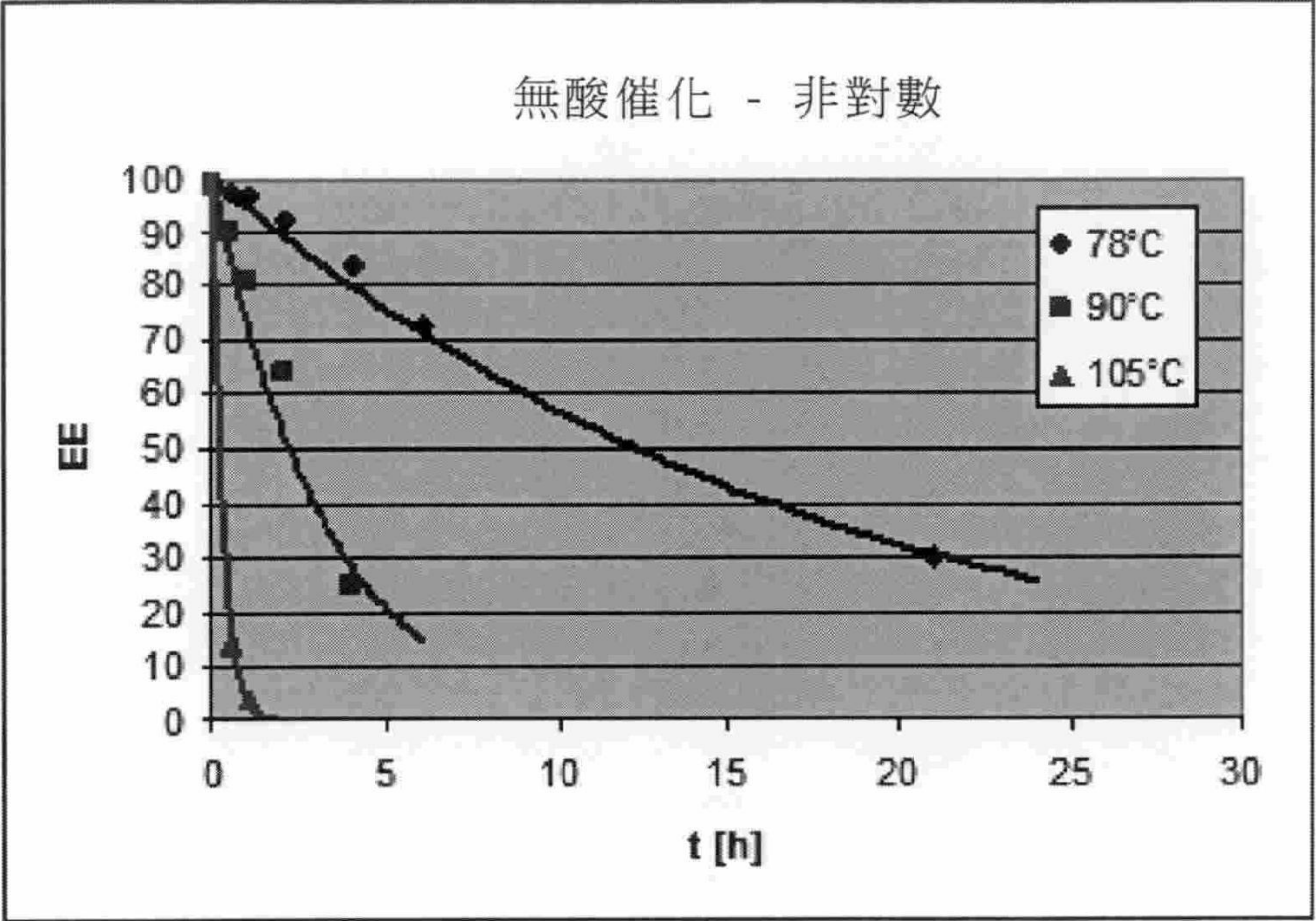


圖 1

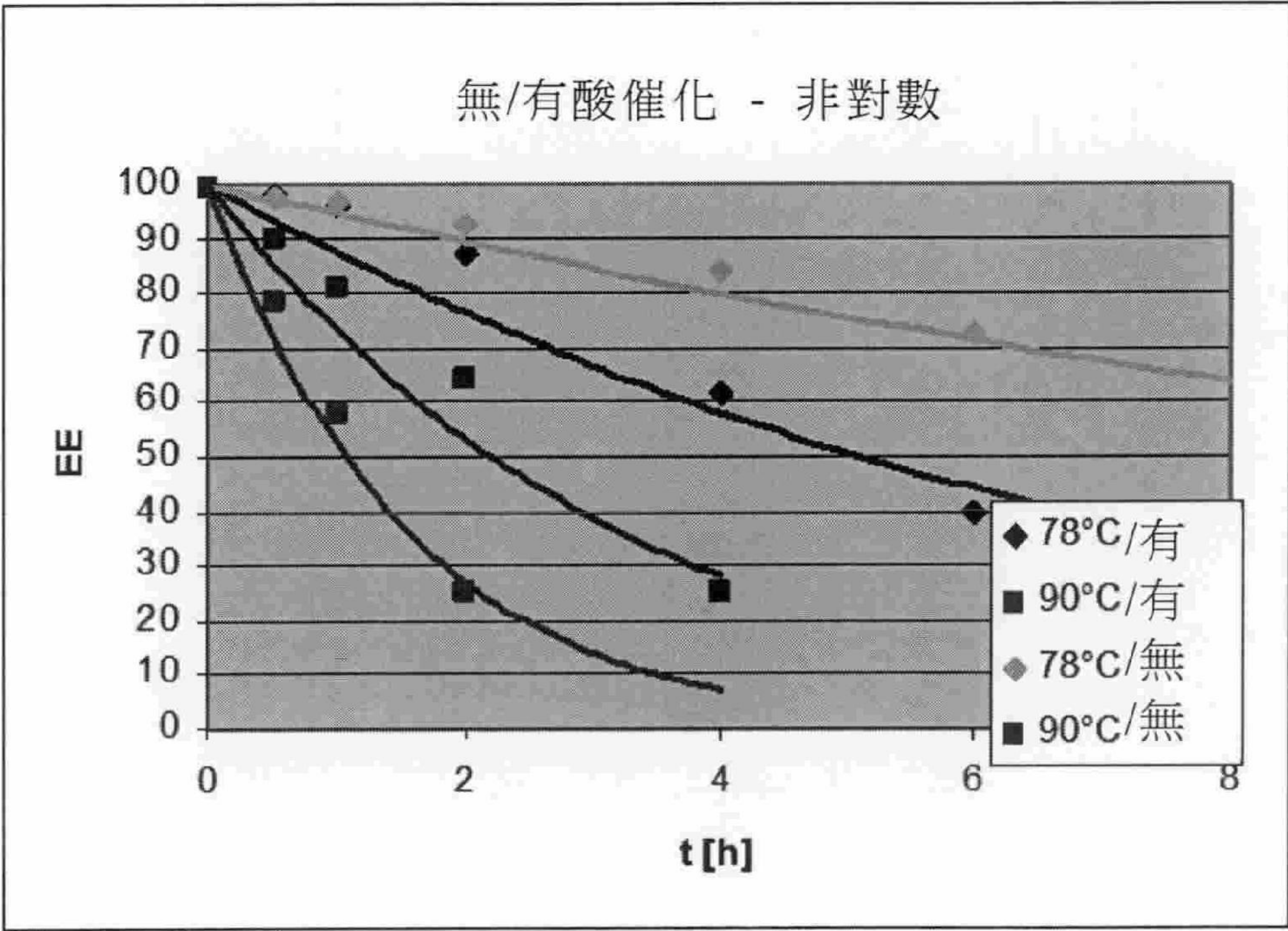


圖 2

110 年 1 月 18 日修正

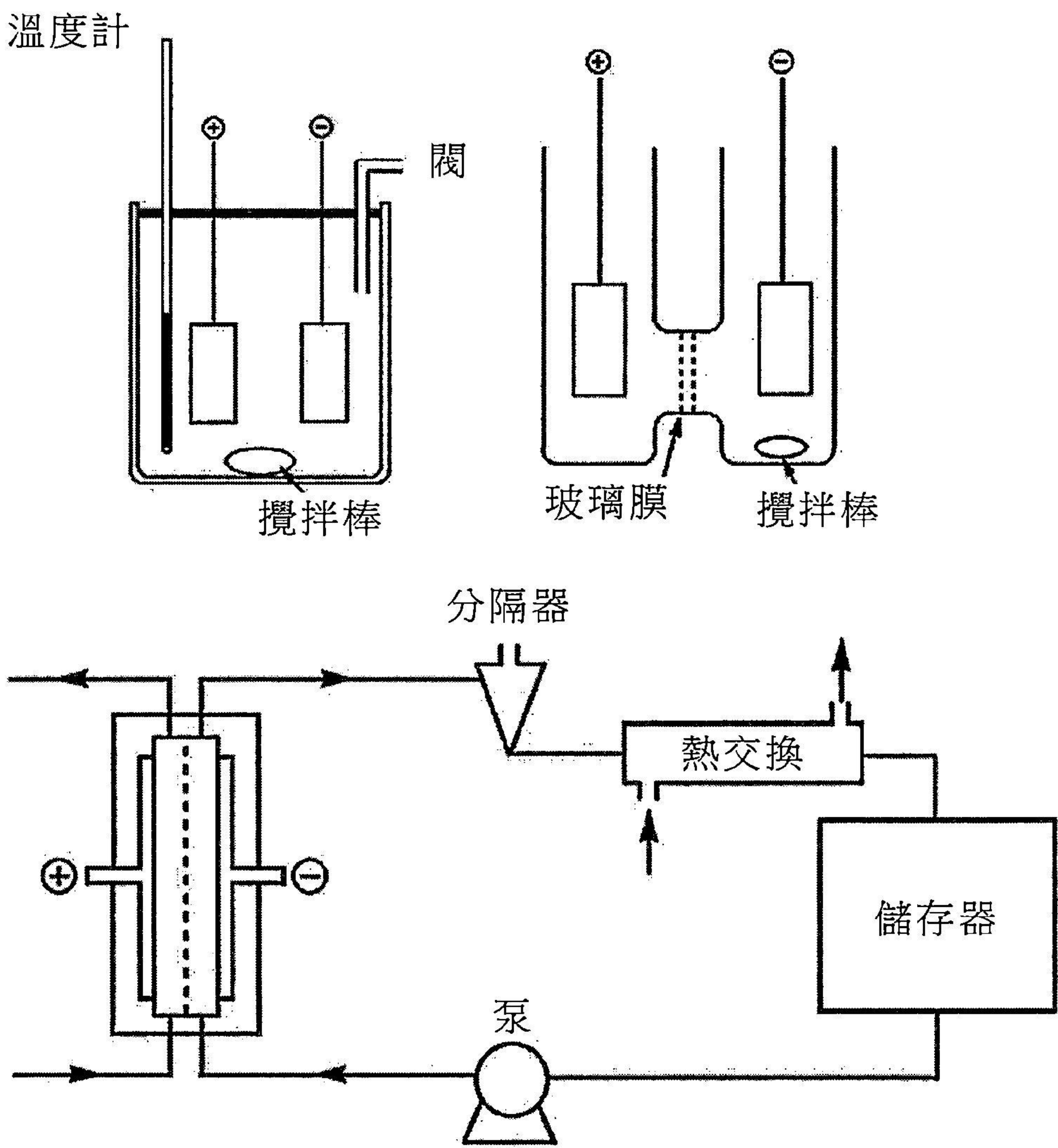


圖 3

110年1月18日修正

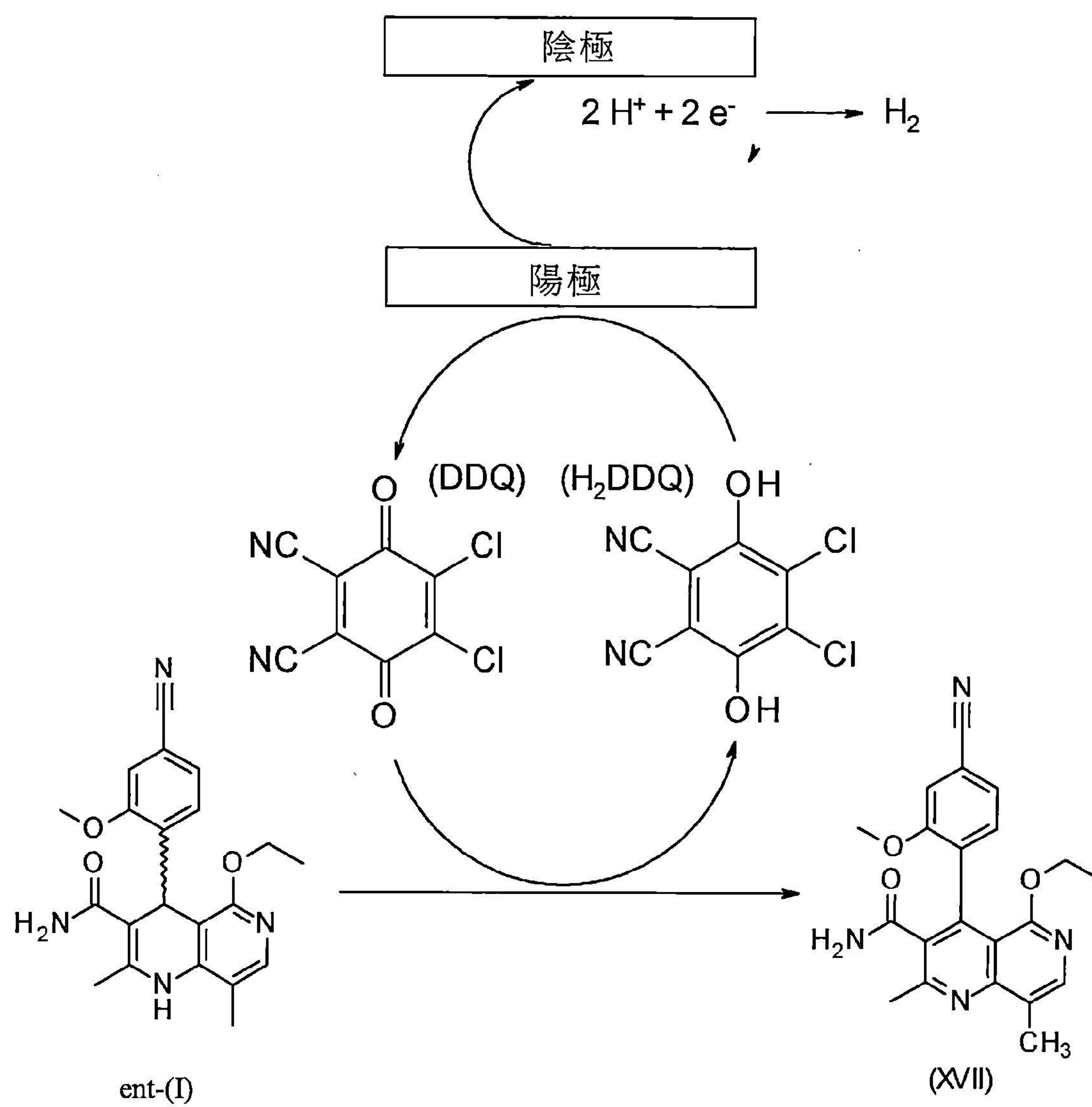


圖 4

110 年 1 月 18 日修正

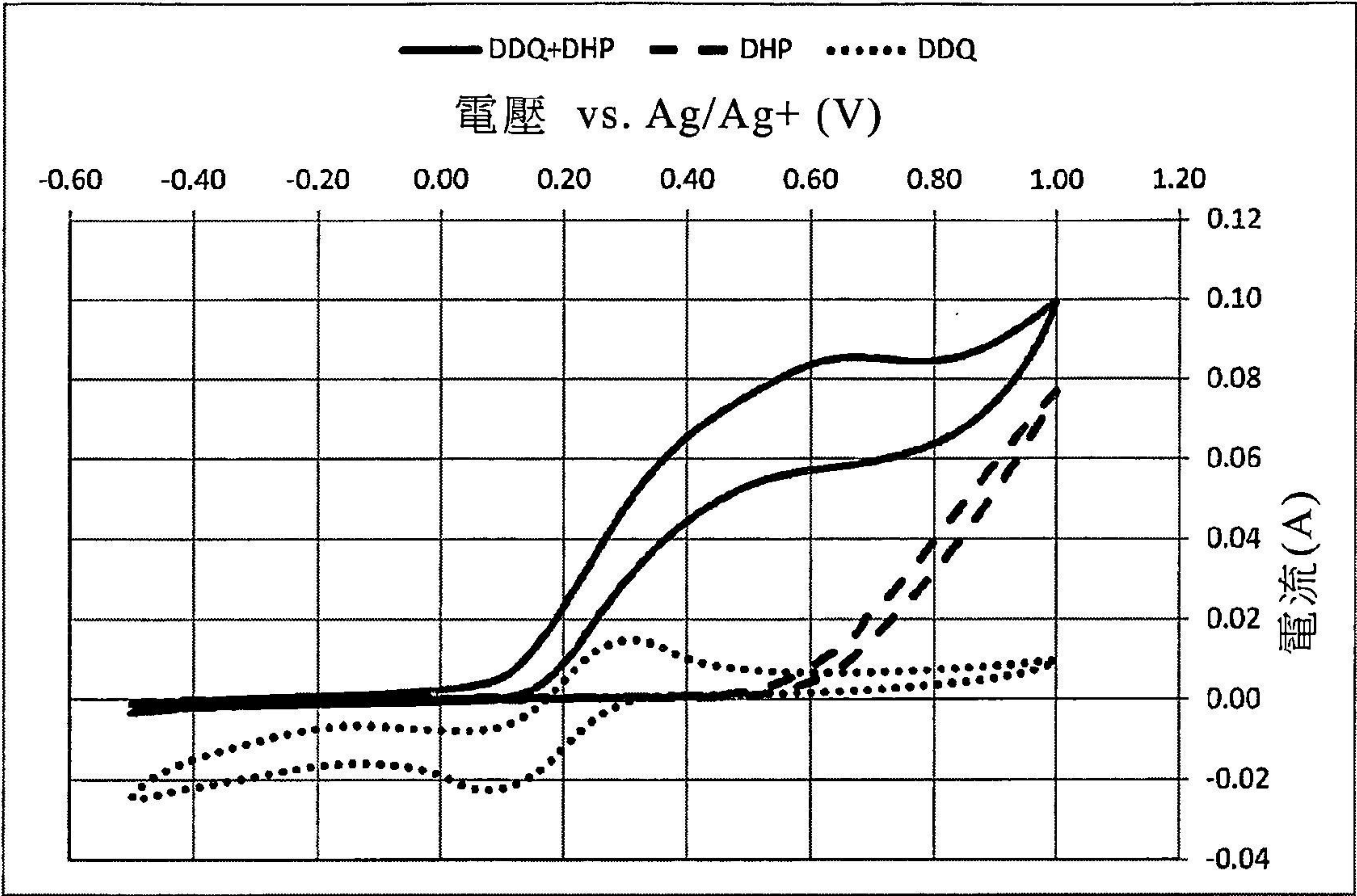


圖 5

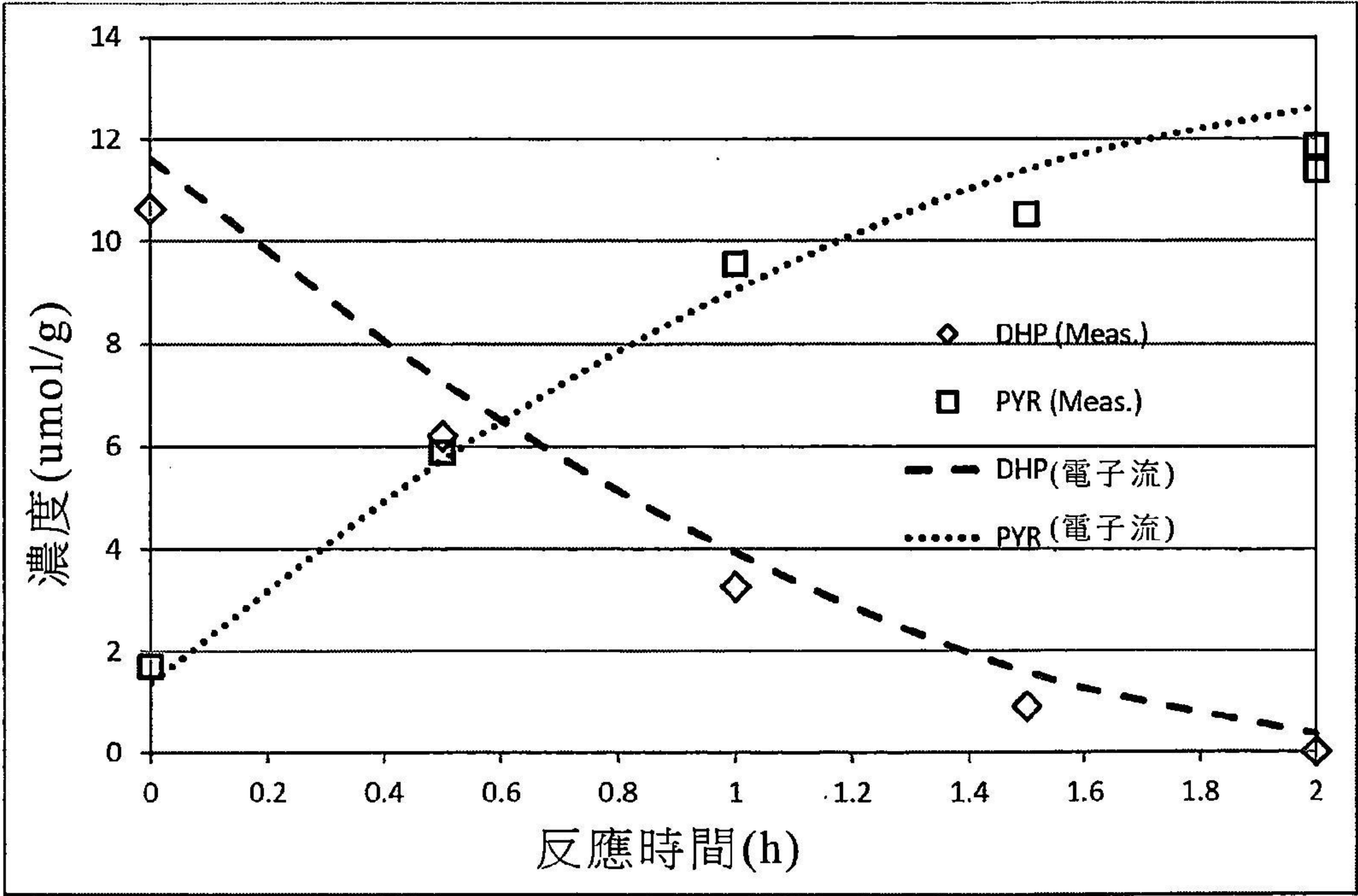


圖 6

110 年 1 月 18 日修正

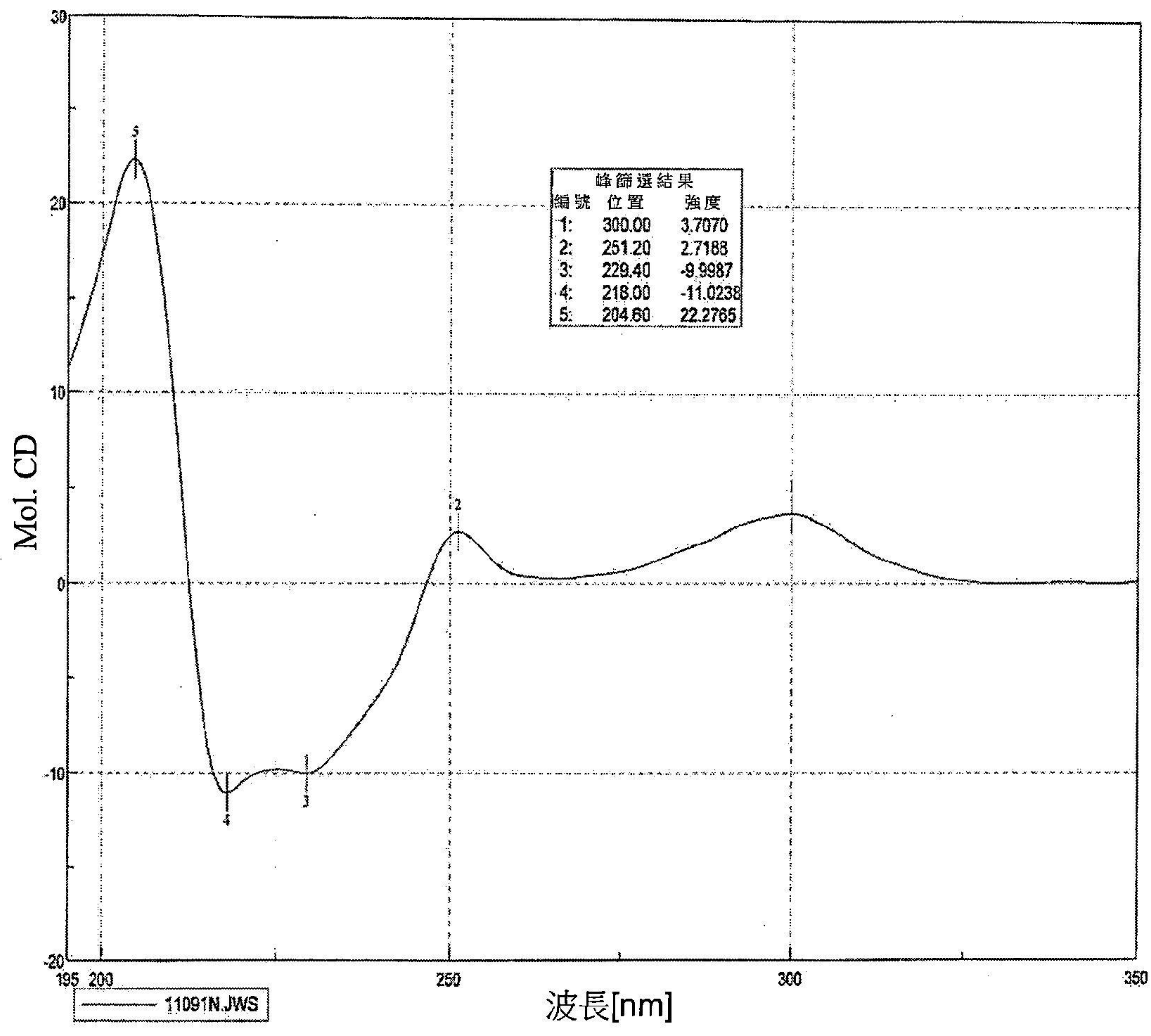


圖 7

110 年 1 月 18 日修正

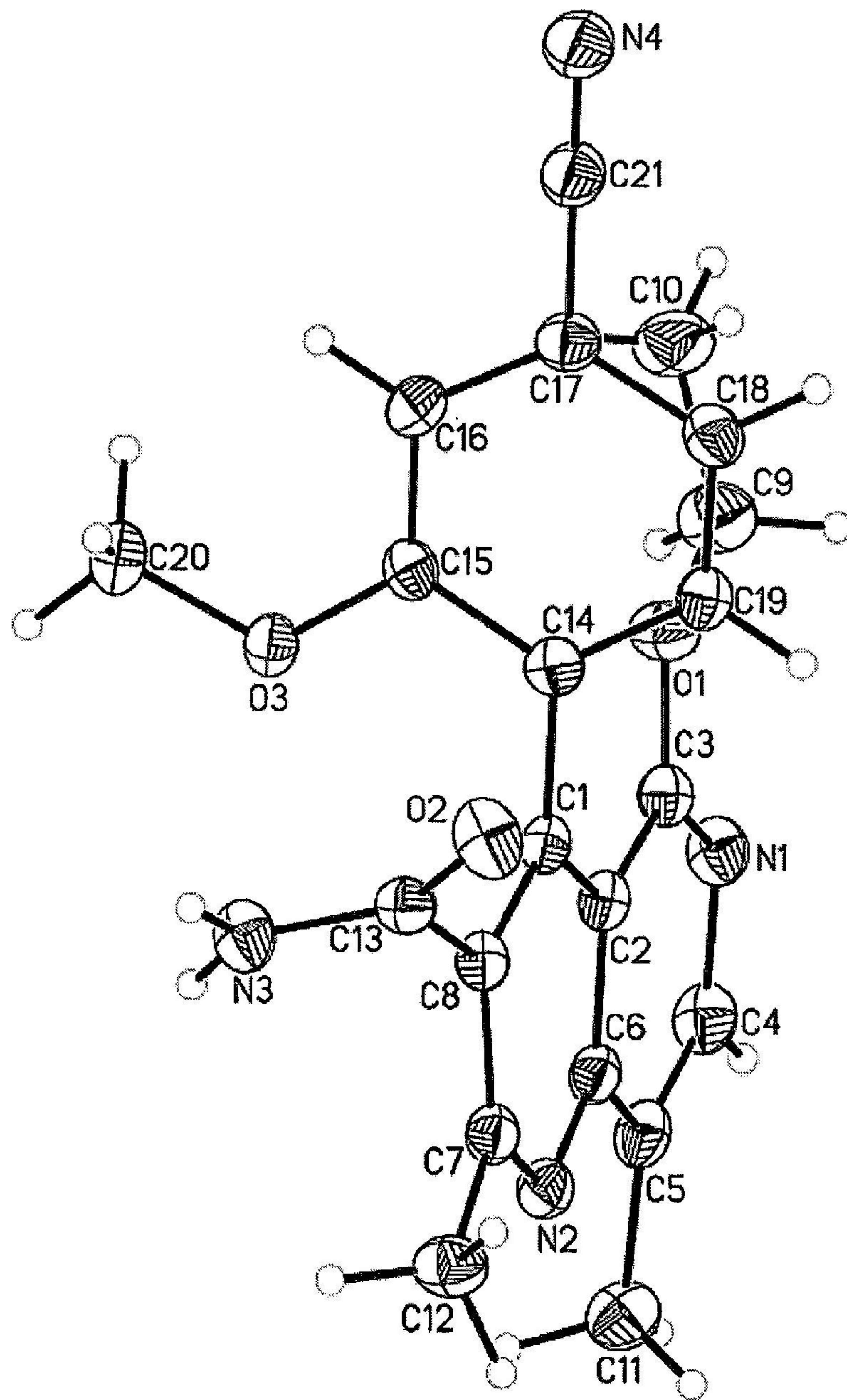


圖 8

110年1月18日修正

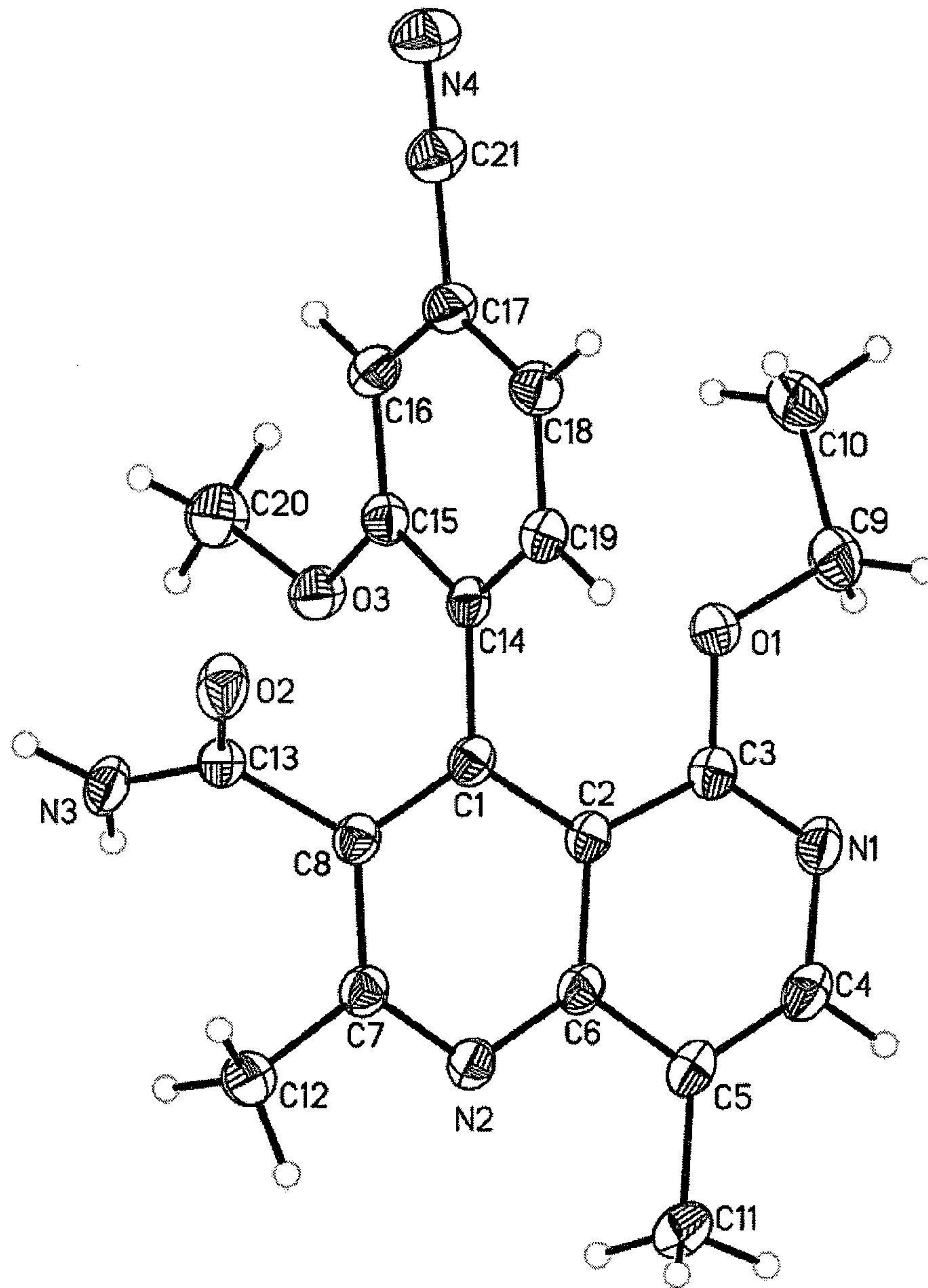


圖 9