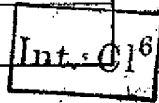
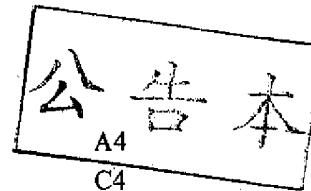


申請日期	85-7-13
案 號	85108523
類 別	C07D 403/00



442480

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書

一、發明名稱	中 文 英 文	對酮類之有機金屬加成反應 ORGANOMETALLIC ADDITION TO KETONES
二、發明人	姓 名 國 籍 住、居所	(1) 麥克巴特斯 (2) 亞倫·約翰·派特曼 (3) 茱莉·哈里遜 英 國 (1) 英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路輝瑞研究中心 (2) 英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路輝瑞研究中心 (3) 英國肯特桑德維屈·雷姆史蓋特路輝瑞研究中心
三、申請人	姓 名 (名稱) 國 籍 住、居所 (事務所) 代 表 人 姓 名	比利時商·輝瑞研究開發公司 比利時 愛爾蘭都柏林俄思佛特瑞斯·俄思佛特杉拓·亞力山大宅 詹姆斯 W. 摩爾

裝

訂

線

(由本局填寫)

承辦人代碼：
大 類：
I P C分類：

B6

英 國 (地區) 申請專利, 申請日期: 1995.8.5 案號: 9516121.2, ☐有 ☐無主張優先權

有關微生物已寄存於：_____，寄存日期：_____，寄存號碼：_____

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

五、發明說明 (1)

本發明係有關於藉將有機金屬試劑加入酮類中來製備醇的一方法。更特定的是，本發明係有關於1-苯基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮衍生物與從 α -鹵烷基嘧啶衍生的有機金屬化合物反應生成叔醇。

從烷基鹵化物衍生的有機金屬化合物與醛和酮反應分別生成仲和叔醇，在有機化學領域中久已建立。在這類反應中適用的許多不同金屬和金屬衍生物已有報告，包括鋰、鎂、鋁、錫和鋅，也包括它們的鹽。例如，A.R. Gangloff等人在J. Org. Chem., 57, 4797-4799 (1992)揭露了2-(溴甲基)-4-乙氧羰基-1,3-噁唑與鋅未反應生成一有機鋅衍生物，它能與醛和酮進行親核加成反應。尚有Chollet等人在Synth. Comm., 19 (11和12), 2167-2173(1989)報告了溴代酯的有機鋅衍生物與醛和酮的反應。

依照本方法製備的某些化合物已在歐洲專利應用發表編號0357241和0440372中揭露了。

現在令人驚訝地發現某些1-苯基-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮衍生物能與從某些 α -鹵烷基嘧啶衍生物衍生的有機金屬化合物反應生成叔醇，使用特別適用於大量合成產物的反應條件，能有良好至優良的產率，並有高度立體選擇性。

發現了本發明特別適用於合成(2R, 3S/2S, 3R)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇，它是製備(2R, 3S)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇之

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(2)

關鍵性中間物，是一具滅真菌活性之化合物。此二化合物之合成均已述於歐洲專利應用發表編號0440372中。在本應用中，(2R, 3S/2S, 3R)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H, 1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇之製備是以層析術分離二對對映體來製備，此二對對映體是在-70至-50℃中將4-氯-6-乙基-5-氟嘧啶加成至1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1基)乙酮製得。在此加成反應中所獲得的最佳立體選擇性之莫爾比率是1.1:1，偏好於2R, 3S/2S, 3R的對映體，所有四個立體異構物之總分離產率只約為50%，低產率被視為由於與烯醇化反應之競爭。這些因素，並因需要在極低溫和極低濃度中操作之配合，也因在反應最後要從二對對映體中分離出幾乎相等莫爾量之困難，其中2R, 3R/2S, 3S的對映體是不要的，所以從經濟角度要大量製備所要的2R, 3S/2S, 3R中間體，在此是極不適合的。

相反，例如，也已發現依照本發明的反應條件可以獲得莫爾比例為9:1的2R, 3S/2S, 3R對2R, 3R/2S, 3S之對映體對的3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H, 1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇，且所有對映體（其鹽酸鹽）之分離總產率為65%，此乃極適宜於產品的大規模合成。

然而，依照本發明藉改變反應條件可獲得較高的分離產率並測定出較高莫爾比率（在反應處和在對應的分離產品中皆然）。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

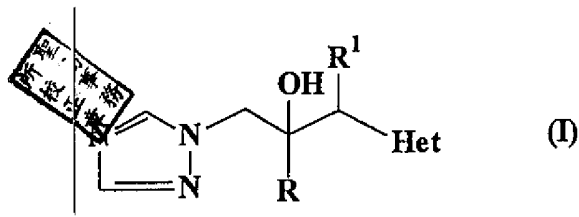
訂

五、發明說明 (3)

在其它一些 α -鹵烷基嘧啶反應物中也可獲得相似的結果。

從所達到的產率和立體特性獲得相當經濟的優點。

本發明提供製備具下式的化合物之一方法：



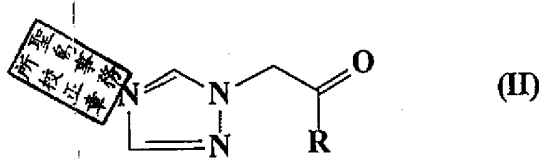
或其酸性加成物或其鹼鹽，

其中，

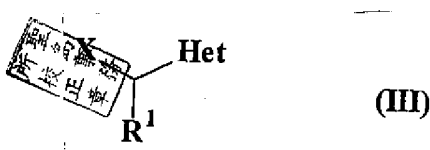
R是苯基，具選擇性以1至3個取代基取代，各分別選自鹵基和三氟甲基；

R¹是C₁-C₆烷基；和

"Het"是嘧啶基，具選擇性以1至3個取代基取代，各分別選自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、鹵基、氧基、苄基和苄氧基，包括以具下式的一化合物：



其中R如前在化學式(I)之化合物中所定義的，與一具下式化合物反應：



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (4)

其中 R^1 和 "Het" 如前在化學式 (I) 之化合物中所定義的，而 X 是氟基、溴基或碘基，在鋅、碘和 / 或一路易士酸和一非質子性有機溶劑存在下起作用；該方法具選擇性地繼續生成產品之酸加成鹽或鹼鹽。

具選擇性在反應中可存有鉛，或以金屬本身或以一適當的鹽之形式，例如鹵化鉛 (II)。它可以分開加入或原來已存在於所用的鋅中。

在上述定義中，含三個或多個碳原子之烷基和烷氧基可以是直鏈的或有枝鏈的，而鹵基意指氟基、氯基、溴基或碘基。

理想地，R 是苯基，具選擇性被 1 至 3 個鹵取代基所取代。更理想的 R 是苯基，被 1 至 2 個取代基所取代，各分別選自氟基和氯基。然而更理想的，R 是苯基，被 1 或 2 個氟取代基所取代。

最理想的，R 是 2,4-二氟苯基。

理想地， R^1 是 C_1-C_4 烷基。

更理想地， R^1 是甲基或乙基。

最理想地， R^1 是甲基。

理想地，"Het" 是噻啉基，具選擇性以 1 至 3 個取代基所取代，各分別選自鹵基、氧基、和苄基。

更理想的，"Het" 是噻啉基，具選擇性以 1 至 3 個取代基所取代，各分別選自氟基、氯基、氧基和苄基。

然而更理想的，"Het" 是噻啉基，以 1 至 3 個取代基所取代，各分別選自氟基和氯基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (5)

"Het"之理想例包括噻啉-4-基，4-氯-5-氟噻啉-6-基，5-氟噻啉-4-基，2-氯-5-氟噻啉-6-基，2,4-二氯-5-氟噻啉-6-基，4-氯噻啉-6-基和1-苄基-5-氟噻啉-6-酮-4-基。

最理想的"Het"是4-氯-5-氟噻啉-6-基。

理想地，X是溴基或碘基。

最理想的X是溴基。

化學式(II)之化合物可以是一可烯醇化的酮。最理想的，具化學式(II)之化合物是1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮。

化學式(III)之理想化合物是選自6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-5-氟噻啉，6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟噻啉，6-(1-溴乙基)-2-氯-5-氟噻啉，4-(1-溴乙基)噻啉，4-(1-溴乙基)-6-氯噻啉，4-(1-溴乙基)-5-氟噻啉和1-苄基-4-(1-溴乙基)-5-氟噻啉-6-酮。

具化學式(III)之最理想化合物是6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟噻啉。

反應在一適當之非質子性有機溶劑存在下進行，諸如四氫呋喃、甲苯、1,2-二甲氧乙烷或二氯甲烷，或其二或多種之混合物。在使用前除去基本上所有微量水來乾燥溶劑是最理想的，可用乾燥劑，諸如硫酸鎂、硫酸鈉或分子篩來乾燥，或藉從金屬蒸餾，諸如鋰、鈉或鉀，或藉共沸蒸餾來達成溶劑之乾燥。

反應之理想劑是四氫呋喃。

理想地，反應是在一乾燥的惰性大氣中進行，諸如乾

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(6)

燥的氮氣或氬氣。

用於反應中之鋅可以是鋅粉，它可從工業來源中衍生的，或以鋰、鈉或鉀還原鹵化鋅（例，氯化鋅）在原處新鮮產生的（參，例，R.D. Rieke, Acc. Chem. Res., 10, 301(1977)）。鋅粉在使用前可先經活化，藉在一適宜之溶劑，例，四氫呋喃，將粉末攪拌數小時使成一淤漿。

具選擇性的，反應在加有鉛中進行。

從工業所得之鋅粉可能含小量之雜質鉛，決定於其來源，鉛含量在每百萬份中可高達2000份（0.20%重量）。然而，通常理想地要增加鉛含量，藉向反應混合物中加入鉛粉末形式之鉛。鉛粉末可市購。

理想地當使用鉛時，在反應中鉛的量是相對於鋅存在的量，為2000 ppm(0.2%重量)或更多。更理想地，鉛存在的量是從2000至100,000 ppm(0.2至10%重量)。最理想的鉛量約為50,000 ppm(5%重量)。

所用的碘通常為市購的晶體狀。懷疑其在反應中的作用是在原處生成了碘化鋅，當有鉛存在時，也可能同時產生碘化鉛(II)，二者之作用皆為催化劑。

當使用碘時，可以在加入化學式(II)和(III)的化合物之前，同時或之後引入反應器中。另外，也可以至少以二步驟加入，例如，一部分可在加入化學式(II)和(III)的化合物之前加入反應器中，而第二部分可在與(II)和(III)的化合物同時加入。

在反應中適用之路易士酸包括氯化鋅、溴化鋅、碘化鋅、異丙氧化鈦(IV)、三異丙氧化氯化鈦、四氯化鈦、硼

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

線

五、發明說明(7)

酸三甲酯、三氟化硼(etherate)、氯化鐵(Ⅲ)和氯化二乙鋁。

理想的路易士酸是溴化鋅、碘化鋅，特別是氯化鋅。

使用碘比分開加入一路易士酸為理想。

具選擇性的，在上述方法中可一起使用碘和路易士酸。

反應可從-15℃至混合物的迴流溫度中進行。理想地，可從-10至+30℃中進行，而最理想是從-10℃至+15℃中進行。

反應之進行幾乎肯定是經由生成一有機鋅物種，它是鋅與用作原始材料的化學式(Ⅱ)之化合物在原處反應衍生的。

反應可藉下述一般步驟來進行。

在一攪拌的鋅，具選擇性含有鉛，和一適宜之非質子性有機溶劑的混合物中加入碘和／或一適宜之路易士酸。冷卻混合物，加入有化學式(Ⅱ)之化合物、化學式(Ⅲ)之化合物的溶液，和具選擇性，進一步加入在一適合的非質子性有機溶劑中之碘，在加料過程中要冷卻混合物。混合物再攪拌一短時期，然後溫熱至室溫。藉加入冰醋酸使反應驟熄，繼而用水和習用的操作技術來分離所需要的產物。

具選擇性的本法繼續使之生成產物之酸加成鹽或鹼鹽。理想地是生成一酸加成鹽，適宜之鹽包括鹽酸鹽、溴酸鹽、碘酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、甲烷碘酸鹽、樟腦磺酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

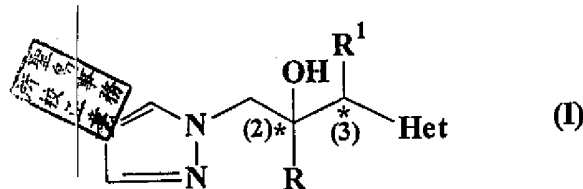
訂

五、發明說明(8)

、R-(-)-10-樟腦磺酸鹽、(+)-3-溴-10-樟腦磺酸鹽、(-)-3-溴-8-樟腦磺酸鹽、磷酸鹽、對-甲苯磺酸鹽和苯磺酸鹽。特別理想的是鹽酸鹽。

藉本發明方法製備的化學式(I)之化合物含有二個或多個不對稱碳原子，因此存在四種或更多種立體異構形式。

反應通常以有利於具化學式(I)的化合物之(2R, 3S/2S, 3R)對映體之高立體選擇性進行，即



其中星號(*)表示所論到的不對稱碳原子。

可用習用技術來達成對具化學式(I)的化合物之立體異構混合物，其適當之鹽或其衍生物的非對映異構物之分離，例，分段結晶、層析術或HPLC。具化學式(I)的化合物之對映體的分離可藉用一適合之對映體將對應的外消旋體經HPLC來達成，或藉非對映異構的鹽之分段結晶來達成，上述鹽是藉對應的外消旋體與一適宜的光學活性酸，例R-(-)-10-樟腦磺酸之作用生成的。

本方法乃理想地用於從原始材料1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮和6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶來製備3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇。若小心控制反應條件

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

表

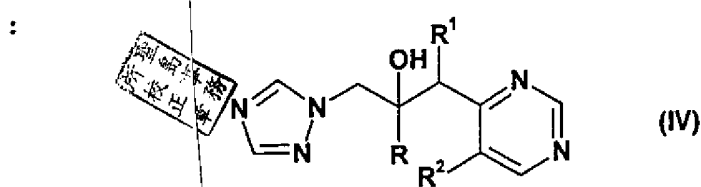
訂

五、發明說明(9)

，例如，在獲得其爾比率為9：1的2R, 3S/2S, 3R對2R, 3R/2S, 3S的對映體對的反應中，可達到高度的立體選擇性。另外，例如，可獲得所有對映體之分離總產率（如鹽酸鹽）為65%。

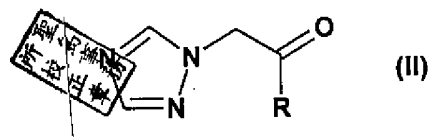
反應產物中含有的(2R, 3S/2S, 3R)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇鹽酸鹽之比例高得多，它被還原以提供(2R, 3S/2S, 3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇，它能分離以提供(2R, 3S)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇，所使用方法乃述於歐洲專利應用發表編號0440372中。

在進一方面，本發明提供製備下式的一化合物之方法



或其酸加成鹽，其中R和R¹如前面化學式(I)的化合物中所定義的，而R²是H或氟，它包括的步驟是：

(a) 以下式的化合物：



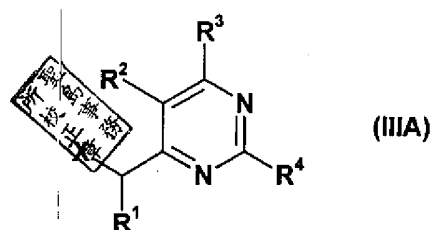
其中R如在化學式(IV)的化合物中所定義的，與下式的化合物反應：

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

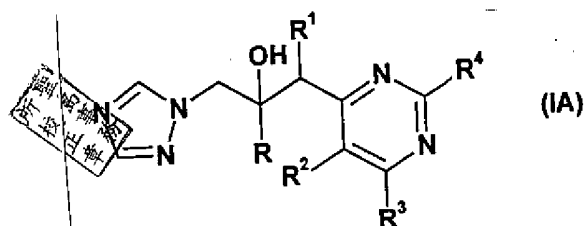
裝

訂

五、發明說明 (10)



其中X是氯、溴或碘基， R^1 和 R^2 如前述化學式(IV)的化合物中所定義的，而 R^3 和 R^4 各分別選自氯和溴基或 R^3 和 R^4 中之一個是氯或溴基，而另一是H，在鋅、碘和/或一路易士酸，和一非質子性有機溶劑存在下，可提供有下式之化合物：



- 其中 R 、 R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 如前述的本步驟(a)所定義的；
- (b) 具選擇性將化學式(IA)之化合物轉化成其酸加成鹽；
- (c) 將具化學式(IA)的化合物或其酸加成鹽還原以提供化學式(IV)的化合物；和
- (d) 具選擇性將化學式(IV)之化合物轉化成其酸加成鹽。

用於步驟(a)的反應條件，包括理想的條件是如前述的製備化學式(I)的化合物。再次，具選擇性的，鉛也能在步驟(a)中存在。

步驟(c)之還原可在適用於將 R^3/R^4 基團之一個或數個，其中 R^3/R^4 是氯或溴基，以氫取代的任何條件中進行。

還原可在傳統的氫化反應條件使用一合宜的催化劑，例如在焦炭上的鈀來進行，具選擇性的在一合宜的鹼存在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (11)

，例乙酸鈉、和此一合宜的溶劑，例乙醇，在氫大氣中進行。

理想地，還原反應在使用合宜的催化劑，例鈀或鎳，一合宜的氫予體，例甲酸銨或甲酸鉀，和在一合宜的溶劑，例甲醇中，在轉移氫化反應條件中進行。反應在氮大氣下，在溶劑的迴流溫度下理想地進行。

在步驟(b)的酸加成鹽之例中包括鹽酸鹽、硝酸鹽、甲烷磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、R-(-)-10-樟腦磺酸鹽、(+)-3-溴-10-樟腦磺酸鹽、和(-)-3-溴-8-樟腦磺酸鹽。在步驟(b)中理想的酸加成鹽是鹽酸鹽、甲烷磺酸鹽和p-甲苯磺酸鹽。

在步驟(d)中理想的酸加成鹽是R-(-)-10-樟腦磺酸鹽，它可以用作分離化學式(IV)之化合物的對映體。也可以產生一S-(+)-10-樟腦磺酸鹽，並用作此目的。

本方法乃製備具化學式(IV)之一化合物：

(I)理想的R是一苯基，具選擇性有1至3個鹵取代基。

更理想的R是一苯基，被1至2個取代基所取代，各分別選自氟基和氯基。

然而更理想的R是有1或2個氟取代基所取代的苯基。

最理想的R是2,4-二氟苯基。

(II)理想的R¹是C₁-C₄烷基。

更理想的R¹是甲基或乙基。

最理想的R¹是甲基。

(III)理想的X是溴基或碘基。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (12)

最理想的 X 是溴基。

(iv) 理想的 R^2 是氟基。

(v) 理想的 R^3 是氯基而 R^4 是 H, R^3 是 H 而 R^4 是氯基, 或 R^3 和 R^4 同為氯基。

(vi) 理想的具化學式 (Ⅲ A) 的化合物包括:

6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-5-氟嘧啶,

6-(1-溴乙基)-4-二氯-5-氟嘧啶,

6-(1-溴乙基)-2-二氯-5-氟嘧啶, 和

4-(1-溴乙基)-6-氯嘧啶。

(vii) 理想的具化學式 (I A) 的化合物包括:

3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇,

3-(2-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇,

3-(2,4-二氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇, 和

3-(4-氯嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇,

和其酸加成鹽, 特別是鹽酸鹽、甲烷磺酸鹽和 p-甲苯磺酸鹽。

(viii) 理想的具化學式 (IV) 之化合物包括:

2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇, 和

2-(2,4-二氟苯基)-3-(嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

訂

五、發明說明 (13)

唑-1-基)丁-2-醇，

和其酸加成鹽，特別是S-(+)-或R-(-)-10-樟腦磺酸鹽。

用於本發明方法中的原始材料之製備是習用的，其製備所用的合宜試劑和反應條件並分離預定產物之步驟對技術人士是熟知的，可參考前列文件及本文之製備方法。

本發明也提供下列之新穎化合物：

(i) (2R,3S)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇；

(ii) (2R,3S/2S,3R)-或(2R,3S)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇的酸加成鹽，且理想的是一鹽酸鹽、硝酸鹽、甲烷磺酸鹽、p-甲苯磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、R-(-)-10-樟腦磺酸鹽、(+)-3-溴-10-樟腦磺酸鹽或(-)-3-溴-8-樟腦磺酸鹽；

(iii) 3-(2,4-二氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇或其(2R,3S/2S,3R)-或(2R,3S)-形態，或其中任一之酸加成鹽；

(iv) 3-(2-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H,1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇，或其(2R,3S/2S,3R)-或(2R,3S)-形態，或其中任一之酸加成鹽；

(v) 3-(1-苄基-5-氟嘧啶-6-酮-4-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇，或其(2R,3S/2S,3R)-或(2R,3S)-形態，或其中任一之酸加成鹽；

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (14)

(vi) 3-(4-氣嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇，

或其 (2R,3S/2S,3R)-或 (2R,3S)-形態，或其中任一之酸加成鹽；

(vii) 6-(1-溴乙基)-2,4-二氣-5-氟嘧啶；

(viii) 4-(1-溴乙基)-6-氣嘧啶；

(ix) 6-(1-溴乙基)-4-氣-5-氟嘧啶；

(x) 1-苄基-4-(1-溴乙基)-5-氟嘧啶-6-酮；

(x i) 6-(1-溴乙基)-2-氣-5-氟嘧啶；

(x ii) 4-(1-溴乙基)-5-氟嘧啶；

(x iii) 2-氣-6-乙基-5-氟-4-羥基嘧啶，銨鹽。

下列各例闡明本發明之方法：

例 1

9 : 1* (2R,3S/2S,3R)- : (2R,3R/2S,3S)-3-(4-氣-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇鹽酸鹽

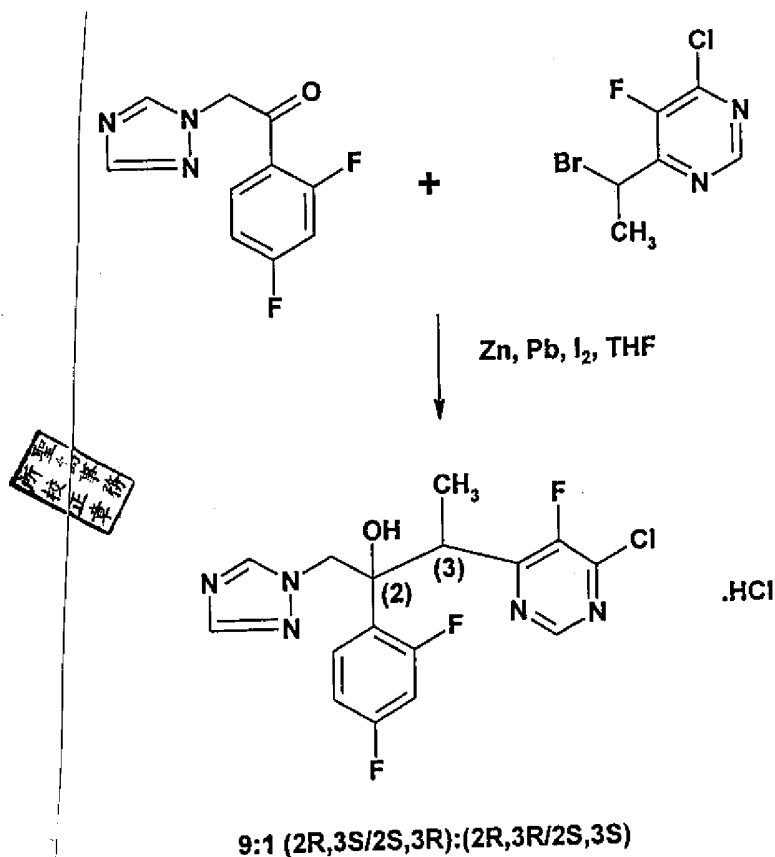
(*在原處之比例)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (15)



鋅粉 (Britannia Alloys) (9.35kg)、鉛 (325 mesh, Aldrich) (0.47kg) 和四氫呋喃 (53L) 的攪拌混合物在氮大氣下加熱迴流 3 小時。然後使混合物冷卻至 25℃ 並繼續攪拌 16 小時。在 80 分鐘內加入碘 (7.42kg) 在四氫呋喃 (21L) 中之溶液，在加料中反應溫度可以上升至 45℃。然後使混合物冷卻，從 0 至 -5℃。然後加入 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,1,2,4-三唑-1-基)乙酮 (6.53kg) 和 6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶 (參製備 1) (7.01kg) 在四氫呋喃 (53L) 中的一溶液。在加料過程中保持反應溫度低於 +5℃。混合物溫熱至 25℃，加入冰醋酸 (8.84kg) 和水 (84L)。以傾瀉法將固態金屬殘餘分離，並在減壓下以蒸餾除去 60 升四氫呋喃。加

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (16)

入乙酸乙酯 (76kg)，繼續蒸餾除去165升溶劑。冷卻混合物並以乙酸乙酯 (2×84L) 萃取，萃取物合併後以乙烯二胺四乙酸二鈉二水合物 (3.22kg) 在水 (161L) 中之溶液洗滌，繼而以飽和鹽水 (30L) 洗滌。

含於有機層中對映體對之比例以 HPLC 分析測定，使用一 25cm C18 Dynamax 60Å 逆相柱，流動相含 65：35 體積之乙腈：水，流速為 1ml/min。偵檢器設定於 254 nm。此分析顯示主題化合物的游離鹼 (free base) 之對映體對之莫爾比率為 9：1 之 2R, 3S/2S, 3R (RT=5.53 min) 對 2R, 3R/2S, 3S (RT=4.47 min)。

濃縮有機層主體積為 56 升，在 25℃ 中加入氯化氫 (1.2 kg) 在異丙醇 (6L) 之溶液。主題化合物以固態沈澱。藉過濾收集固體沈澱，以乙酸乙酯 (5 升) 洗滌，並乾燥 (7.89kg, 65%)，m.p. 126-130℃。

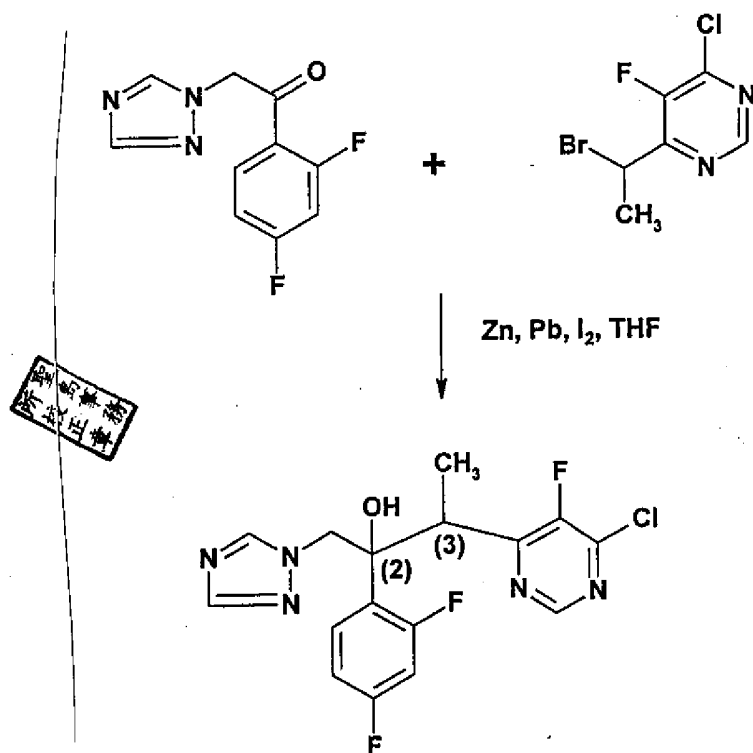
例 2

10.3：1* (2R, 3S/2S, 3R)-：(2R, 3R/2S, 3S)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基) 丁-2-醇

(*在原處之比例)

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (17)



10.3:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

向鋅 (Britannia Alloys) (3.00kg) 和鉛 (0.15g) 和四氫呋喃 (19ml) 的攪拌淤漿中，在 25℃ 氮大氣下滴加入碘 (2.25g) 在四氫呋喃 (6ml) 的溶液，加料中可讓反應溫度升高。然後將混合物冷卻至 20℃ 在 10 分鐘內滴加入 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,1,2,4-三唑-1-基) 乙酮 (2.00kg)，6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶 (參製備 1) (2.84g) 和碘 (0.02g) 在四氫呋喃 (16ml) 中的一溶液。在加料中藉冷卻使反應溫度限制於最高為 16℃。然後施予進一步冷卻以達溫度低於 +5℃。在低於 +5℃ 至攪拌反應 30 分鐘。取反應混合物試樣，依照例 1 所列條件以 HPLC 分析。分析顯示莫爾比率為 10.3:1 的 2R,3S/3R 對 2R,3R/2S,3S 對映體對之主題化合物。使用一內標準計算對映體對 2R,3S/2S,3R 之產率為 90%

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

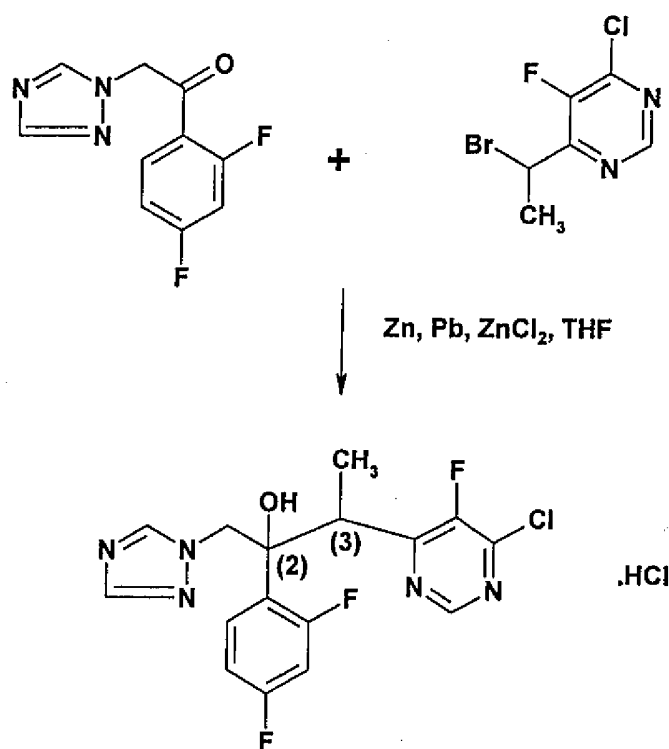
五、發明說明 (18)

例 3

11.2 : 1* (2R, 3S/2S, 3R) - : (2R, 3R/2S, 3S) - 3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)

丁-2-醇鹽酸鹽

(*在分離的產品中 [在原處比例 = 67.1])



11.2:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

在 2℃，氮大氣中將鋅粉 (Britannia Alloys) (37.9g) 和鉛 (1.9g) 和氯化鋅 (16.2g) 攪拌入四氫呋喃 (320ml) 中，在 5 分鐘內滴加入 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,1,2,4-三唑-1-基) 乙酮 (26.6g) 和 6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶 (參製備 1) (40g) 在四氫呋喃 (215ml) 中之一溶液。施以冷卻，使

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (19)

反應溫度保持低於12℃。在低於10℃攪拌反應3小時後在室溫攪拌過夜。藉HPLC確定反應之完成，所用條件列於例1中。檢定顯示其爾比率為6.7:1之2R,3S/2S,3R對2R,3R/2S,3S主題化合物的游離鹼之對映體對。然後加入冰醋酸(8g)和水(400ml)，保持反應溫度低於25℃，混合物攪拌15分鐘。藉傾滙除去固態金屬殘餘物。用飽和碳酸鈉水溶液(600ml)使混合物鹼化至pH 10，然後以5M鹽酸溶液(15ml)將之調回pH 8.0。過濾除去固體，在減壓下蒸餾除去四氫呋喃。混合物以乙酸乙酯(2×400ml)萃取。將有機相合併，以水(400ml)洗滌，以2%重量/體積之乙烯二胺四乙酸二鈉在水中(800ml)之溶液洗滌，再以水(400ml)洗滌。乙酸乙酯層濃縮成一油。此油溶入乙酸乙酯(225ml)中，加入5.75M氯化氫在異丙醇(20ml)中之溶液。淤漿在20℃粒狀化1小時，再在0℃1小時。粗製主題化合物藉過濾分離，在減壓50℃中乾燥(39.9g)。依照在例1中列出之條件作HPLC分析，顯示在粗產品中主題化合物的部分為93.9%重量。

例4

10.2:1*(2R,3S/2S,3R)-:(2R,3R/2S,3S)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

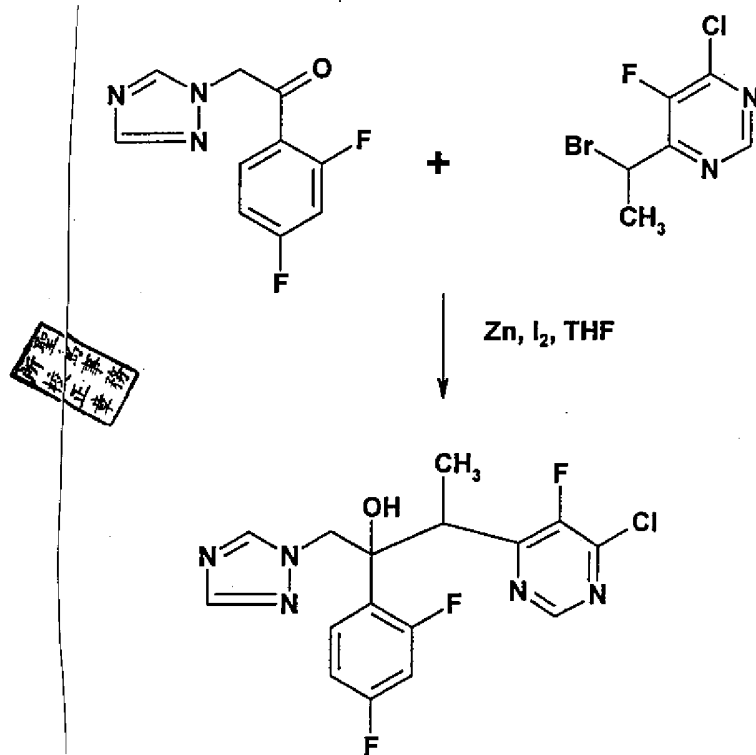
(*在原處之比例)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(20)



10.2:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

鋅末(Britannia Alloys)(3.00kg)和四氫呋喃(20ml)之混合物在室溫攪拌過夜，然後在3分鐘內滴加入碘(2.27g)在四氫呋喃(6ml)中的溶液，加料中反應溫度升至約45℃，冷卻至5-10℃，然後在40分鐘內加入1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,1,2,4-三唑-1-基)乙酮(2.00kg)和6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶(參製備1)(2.9g)在四氫呋喃(16ml)中之一溶液(用上述加入碘溶液的同一滴液漏斗)。

攪拌2小時後，取反應混合物一試樣，用在例1所列條件經HPLC分析。經與參考標準(參例1)比較，顯示反應混合物含莫爾比例為10.2:1的2R,3S/2S,3R對2R,3R/2S,3S,3S的主題化合物的對映體對，計算得總產率約為72%。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

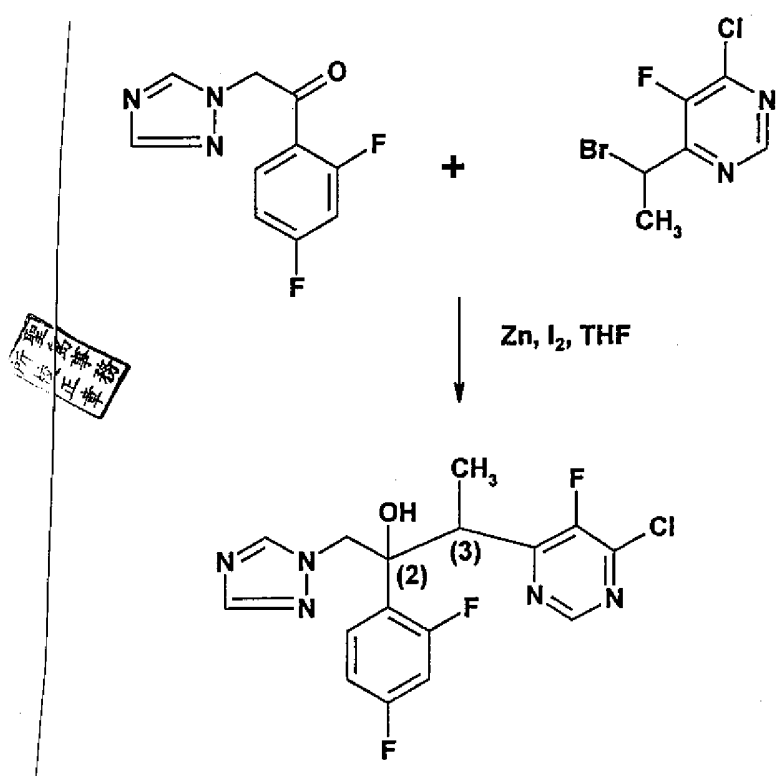
五、發明說明 (21)

一小時後再測定，顯示與上述情況無甚差別。此時終止反應不再作評定。

例 5

9.4 : 1* (2R,3S/2S,3R) - : (2R,3R/2S,3S) - 3 - (4 - 氯 - 5 - 氟嘧啶 - 6 - 基) - 2 - (2,4 - 二氟苯基) - 1 - (1H - 1,2,4 - 三唑 - 1 - 基) 丁 - 2 - 醇

(*在原處之比例)



9.4:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

碘 (2.04g) 在四氫呋喃 (6ml) 之溶液在 25℃，氮大氣中滴加入攪拌成淤漿的鋅 (Britannia Alloys) (3.00g) 在四氫呋喃 (19ml) 中。加料中可容許反應溫度升高。然後混合物冷卻至 2℃ 在 10 分鐘內滴加入 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

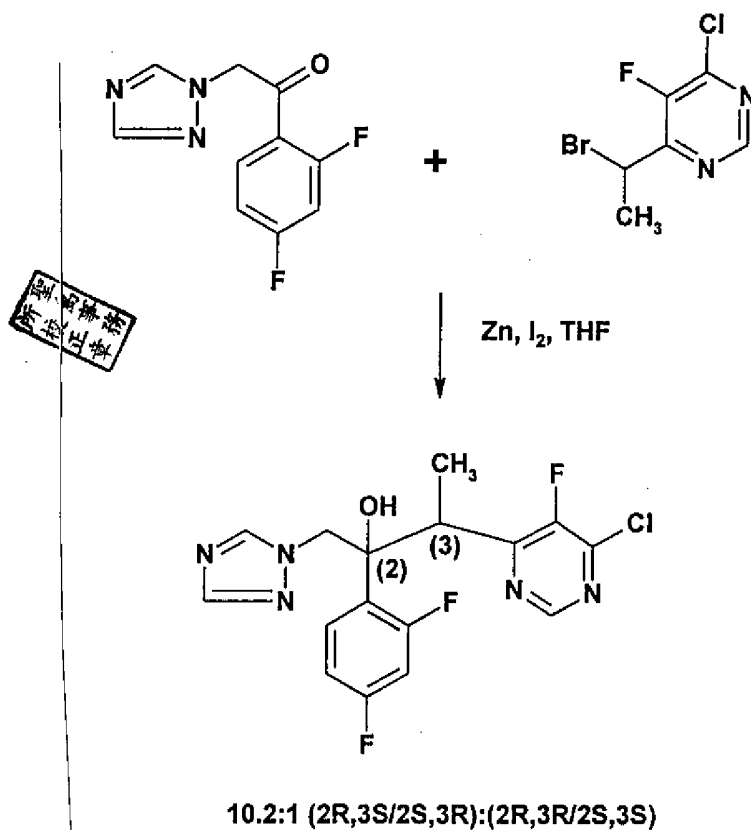
五、發明說明 (22)

1,2,4-三唑-1-基)乙酮(2.00kg), 6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶(參製備1)(3.00g)和碘(0.23g)在四氫呋喃(16ml)中的一溶液, 施以冷卻使溫度保持低於+5℃。在低於+5℃中反應攪拌30分鐘。取反應混合物的一試樣, 依照例1所列條件經HPLC分析。分析顯示莫爾比例為9.4:1的主題化合物之2R,3S/2S,3R對2R,3R/2S,3S之對映體對。用內標準計算2R,3S/2S,3R對映體對之產率為77%。

例 6

10.2:1*(2R,3S/2S,3R)-(2R,3R/2S,3S)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

(*在原處之比例)



(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (23)

將碘 (2.20g) 在四氫呋喃 (6ml) 之溶液滴加入在 25℃ 氮大氣下的鋅 (Britannia Alloys) (3.00g) 在四氫呋喃 (19ml) 的攪拌淤漿中。滴加中可容許溫度上升。然後混合物冷卻至 2℃。在 10 分鐘內滴加入 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,1,2,4-三唑-1-基)乙酮 (2.00g) 和 6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶 (參製備 1) (2.84g) 在四氫呋喃 (16ml) 中之一溶液。滴加的最初 2 分鐘內也加入碘 (0.07g) 在四氫呋喃 (4ml) 中的溶液。施以冷卻保持反應溫度低於 +5℃。在低於 +5℃ 反應攪拌 30 分鐘。取反應混合物一試樣，依照例 1 所列條件作 HPLC 分析。分析顯示其爾比例為 10.2 : 1 的主題化合物之 2R,3S/2S,3R 對 2R,3R/2S,3s 對映體對。用一內標準計算得 2R,3S/2S,3R 對映體對之產率為 87%。

例 7

64 : 1* (2R,3S/2S,3R)- : (2R,3R/2S,3S)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇鹽酸鹽

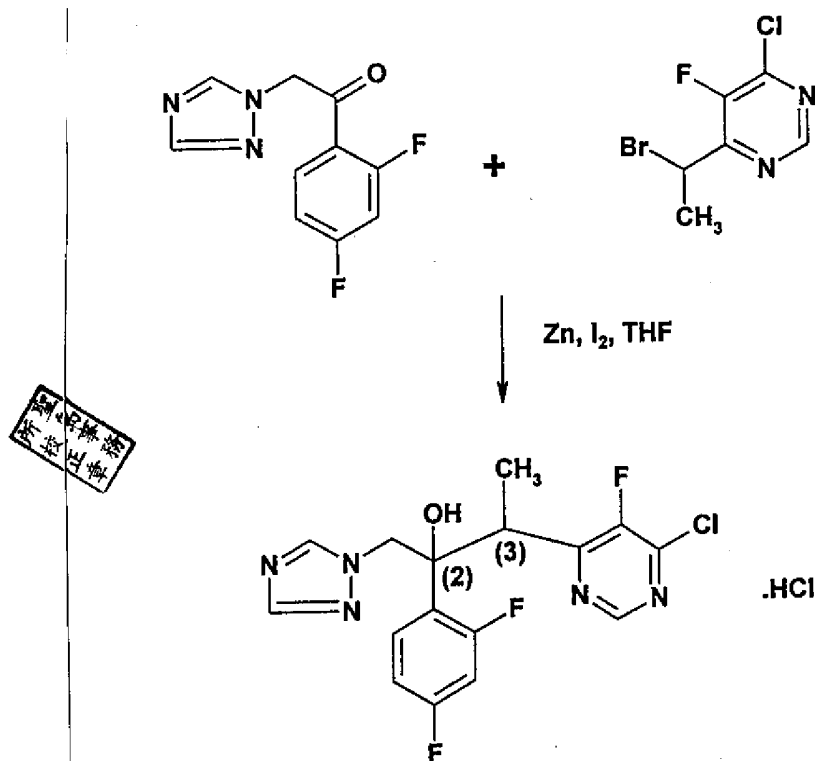
(*在分離的產物中之比例)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (24)



64:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

將碘 (20.52g) 在四氫呋喃 (65ml) 中之一溶液滴加入 20℃ 在氮大氣下之鋅末 (28.6g) 在四氫呋喃 (160ml) 中之攪拌淤漿中。容許反應溫度升至 25℃。然後混合物冷卻至從 0℃ 至 5℃。在 75 分鐘內滴加入 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,1,2,4-三唑-1-基)乙酮 (20.0g)，6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶 (參製備 1) (23.6g) 和碘 (2.28g) 在四氫呋喃 (160ml) 中之一溶液，施以冷卻使反應溫度維持在從 0℃ 至 +5℃。在低於 +5℃ 反應攪拌 30 分鐘。用例 1 所列條件藉 HPLC 確定反應之完成。檢定顯示 2R,3S/2S,3R 對映體對之計量化學產率為 88%。然後加入冰醋酸 (5.4ml) 和水 (260ml)，維持溫度低於 25℃。藉傾瀉除去固態金屬殘留。用飽和碳酸鈉水溶液 (180ml) 使混合物鹼化至 pH 10，然後以 5M 鹽酸水溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (25)

液調整至 pH 8.0。過濾除去固體，在減壓下蒸餾除去四氫呋喃。加入乙酸乙酯 (260ml)，混合物攪拌 10 分鐘。將有機層分開，水相以乙酸乙酯 (86ml) 萃取。有機相合併後以 2% 重量 / 體積之乙烯二胺四乙酸二鈉在水 (286ml) 中之溶液、水 (139ml) 和飽和鹽水 (52ml) 洗滌。乙酸乙酯層濃縮至體積為 150ml。加入磺酸基柳酸 (1.86g) 在異丙醇 (5ml) 之溶液，在 20℃ 使淤漿粒狀化 2 小時。過濾除去固體，並以乙酸乙酯 (2×3ml) 洗滌。向濾液加入氯化氫在異丙醇中的 6M 溶液 (對應於產品和 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮在濾液中之量為 1.1 莫爾比率)，使淤漿在 25℃ 粒狀化 2 小時，並從 0 至 2℃ 再 1 小時。藉過濾將粗製主題化合物分離，以乙酸乙酯 (20ml 洗滌) 並在減壓 50℃ 中乾燥。產量為 30g。依照例 1 所列條件作 HPLC 分析，顯示產品中，主題化合物的 2R,3S/2S,3R 對映體對之化學計量產率為 75.7% 重量。

例 8

5.5 : 1* (2R,3S/2S,3R) - : (2R,3R/2S,3S) - 3-(2,4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

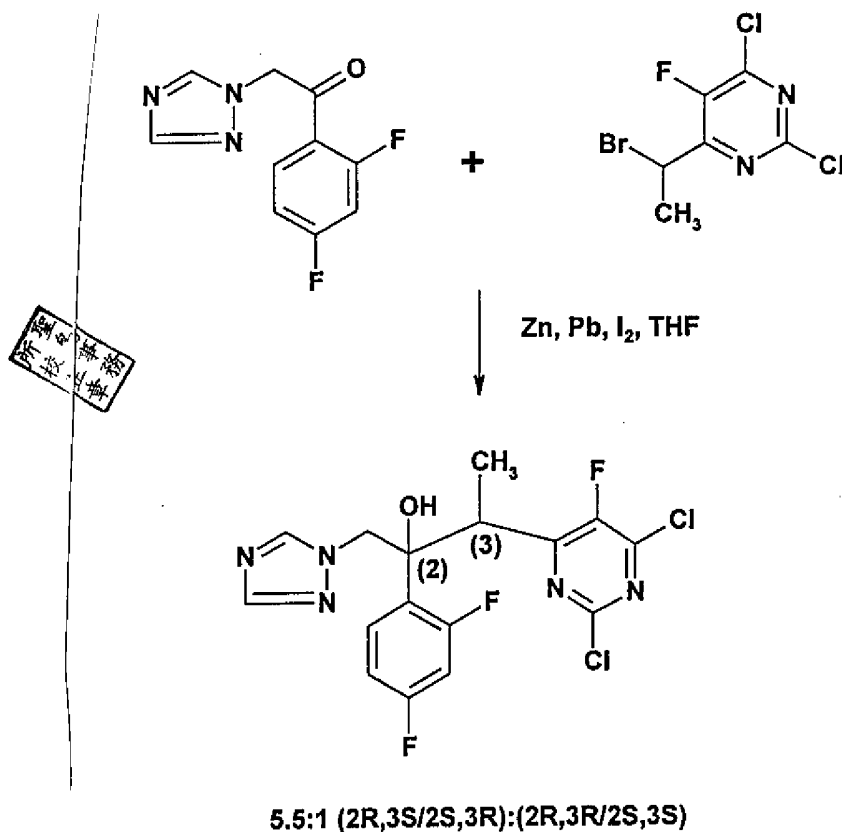
(*在分離的產物中之比例)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (26)



鋅粉 (Britannia Alloys) (78.6g)、鉛粉 (Aldrich) (3.9g) 和四氫呋喃 (450ml) 的攪拌混合物在 20℃ 中保存 17 小時後以碘 (153g) 在四氫呋喃 (450ml) 中之溶液處理，用冷卻使溫度保持至 45℃ 以下。然後混合物冷卻至 30℃，加入 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,1,2,4-三唑-1-基)乙酮 (134.7g) 和 6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-5-氟嘧啶 (參製備 3) (82.4g) 在四氫呋喃 (300ml) 中之溶液。溫度保持在 3 和 -5℃ 之間。溫熱混合物至 30℃，在此溫度保持 2 小時，然後以冰醋酸 (150ml) 和水 (750ml) 驟熄。從金屬殘留物中將上層清液傾瀉，在減壓下藉濃縮除去四氫呋喃。加入乙酸乙酯 (2.5l) 藉加入飽和碳酸鈉水溶液 (1.5l) 使混合物鹼化。混合物在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (27)

20℃粒狀化30分鐘，藉過濾除去沈澱的碳酸鋅。在濾液中的有機層分離出來，以水(2×2.0l)洗滌，並在減壓下濃縮。所得之溶液以5-磺酸基柳酸二水合物(107.5g)在異丙醇(215ml)中的溶液處理。在20℃粒狀化1小時後，藉過濾將沈澱的1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酮磺酸基柳酸鹽除去。濾液以5% w/v 乙烯二胺四乙酸二鈉二水合物水溶液(2×500ml)，水(500ml)洗滌，然後在減壓下濃縮，得粗產品為一糖漿物(123.8g)。

用例1所列條件作HPLC分析，顯示產品含莫爾比例為5.5:1的主題化合物之2R,3S/2S,3R (RT=7.1min)對2R,3R/2S,3S(RT=5.6min)之對映體對。

¹H NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 1.06(d, 3H), 3.95(q, 1H), 4.34(d, 1H), 4.70(d, 1H), 5.55(s, br., 1H), 6.65-6.80(m, 2H), 7.45-7.56(m, 1H), 7.55(s, 1H), 7.93(s, 1H) ppm。

例 9

9.2: 1* (2R,3S/2S,3R)-: (2R,3R/2S,3S)-3-(1-苄基-5-氟嘧啶-6-酮-4-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

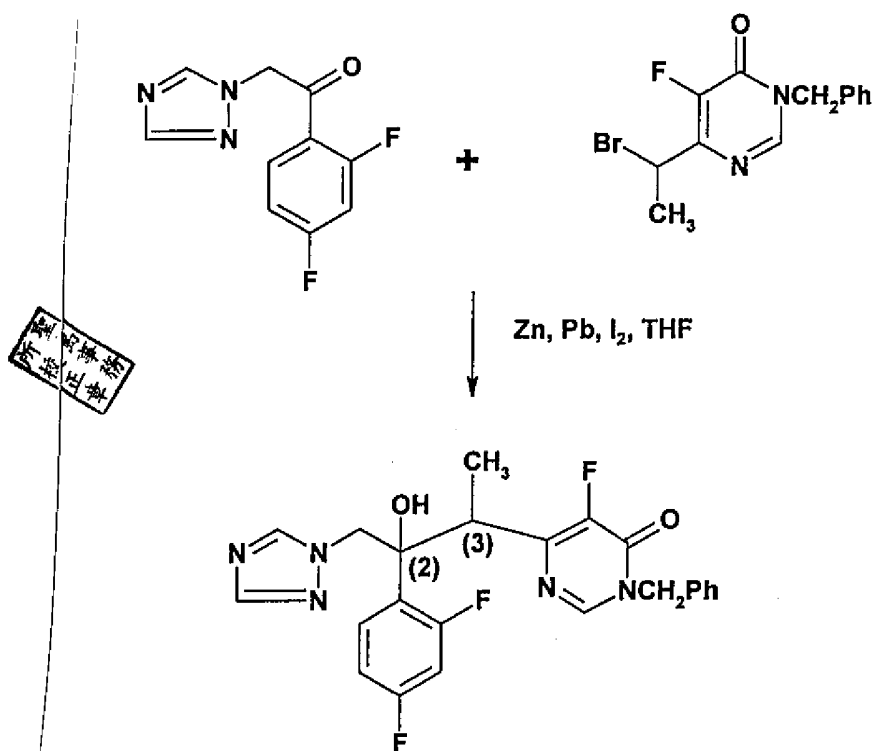
(*在分離產物中之比例)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (28)



鋅末 (Pasminco) (573mg)、鉛粉 (29mg) 和四氫呋喃 (6ml) 的攪拌混合物保持在室溫 18 小時，然後加入碘 (370mg) 在四氫呋喃 (2ml) 中的溶液，然後，向混合物在 10 分鐘內滴加入 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,1,2,4-三唑-1-基) 乙酮 (653mg) 和 1-苄基-4-(1-溴乙基)-5-氟嘧啶-6-酮 (參製備 5) (1.00g) 在四氫呋喃 (7ml) 中的一溶液。反應加熱至約 40℃ 1 小時，然後冷卻，以冰醋酸 (1ml) 和水 (10ml) 驟熄。混合物分配在水和乙酸乙酯間，分離出有機層以碳酸氫鉀的水溶液洗滌，繼而以鹽水洗滌，然後乾燥 (MgSO₄)，在減壓下濃縮。殘餘物在矽石凝膠上層析，以己烷：乙酸乙酯 (所用溶劑梯度為 4:1 至 1:1 至 0:1 體積) 洗提，

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (29)

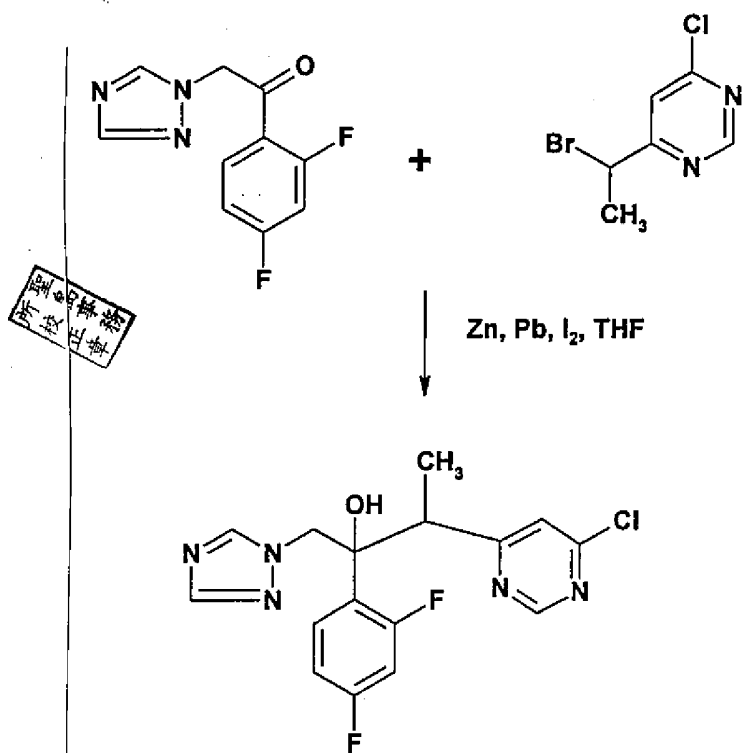
所得產物是一白色固體 (5.9mg, 39%)。

用例 1 所列條件作 HPLC 分析，顯示產品含莫爾比率為 9.2:1 的主題化合物之 2R,3S/2S,3R (RT=3.78min) 對 2R,3R/2S,3S (RT=5.28min) 的對映體對。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.02(d, 3H), 3.91(q, 1H), 4.30(d, 1H), 4.78(d, 1H), 5.12(d, 1H), 5.19(d, 1H), 5.95(s, 1H), 6.72-6.86(m, 2H), 7.30-7.56(m, 7H), 7.89(s, 1H), 8.00(s, 1H) ppm。

例 10

12.5:1*(2R,3S/2S,3R)-:(2R,3R/2S,3S)-3-(4-氯嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇 (*在原處之比率)



12.5:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (30)

將鋅粉 (Britannia Alloys) (249g)、鉛粉 (12.3g) 和四氫呋喃 (760ml) 的混合物在室溫攪拌過夜，然後滴加入碘 (203.4g) 在四氫呋喃 (650ml) 中的溶液。滴加時反應溫度升至約 45℃。然後冷卻至 5-10℃，在 30 分鐘內加入 1-(2,4-二氟苯基)-2-(1H,1,2,4-三唑-1-基)乙酮 (199g)，4-(1-溴乙基)-6-氯嘧啶 (293g 參製備 6 之粗產品：計算含 217g 此嘧啶) 和碘 (22.6g) 在四氫呋喃 (1600ml) 中之溶液，溫度保持低於 55℃。1 小時後，取反應混合物試樣，用例 1 所列條件作 HPLC 分析。2R,3S/2S,3R (滯留時間 4.23 分鐘) 對 2R,3R/2S,3S (滯留時間 3.4 分鐘) 對映體對之莫爾比率經測定為 12.5 : 1。

反應冷卻至 20℃，加入冰醋酸 (56g) 和水 (180ml) 聚熄。藉過濾將鋅殘餘除去，溶液以碳酸鈉水溶液處理直至混合物達到 pH 10。然後用稀鹽酸水溶液使 pH 降至 7.5，碳酸鋅沈澱藉過濾除去。用減壓濃縮溶液以除去大部分四氫呋喃溶劑得一水性淤漿，用二氯甲烷 (2×500ml) 萃取。有機相合併，以 5% w/w 乙烯二胺四乙酸二鈉鹽水溶液 (2×500ml) 洗滌。在減壓下濃縮有機相後，殘餘物從異丙醇 (2.5 升) 結晶，藉過濾收集固體。在 50℃ 減壓下乾燥，產物 (140g) 以 HPLC 分析，顯示含 91% 重量之主題化合物 (2R,3S/2S,3R) 對映體對。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 1.1 (d, 3H), 3.65 (q, 1H), 4.15 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.15 (s, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.5 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.9 (s,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

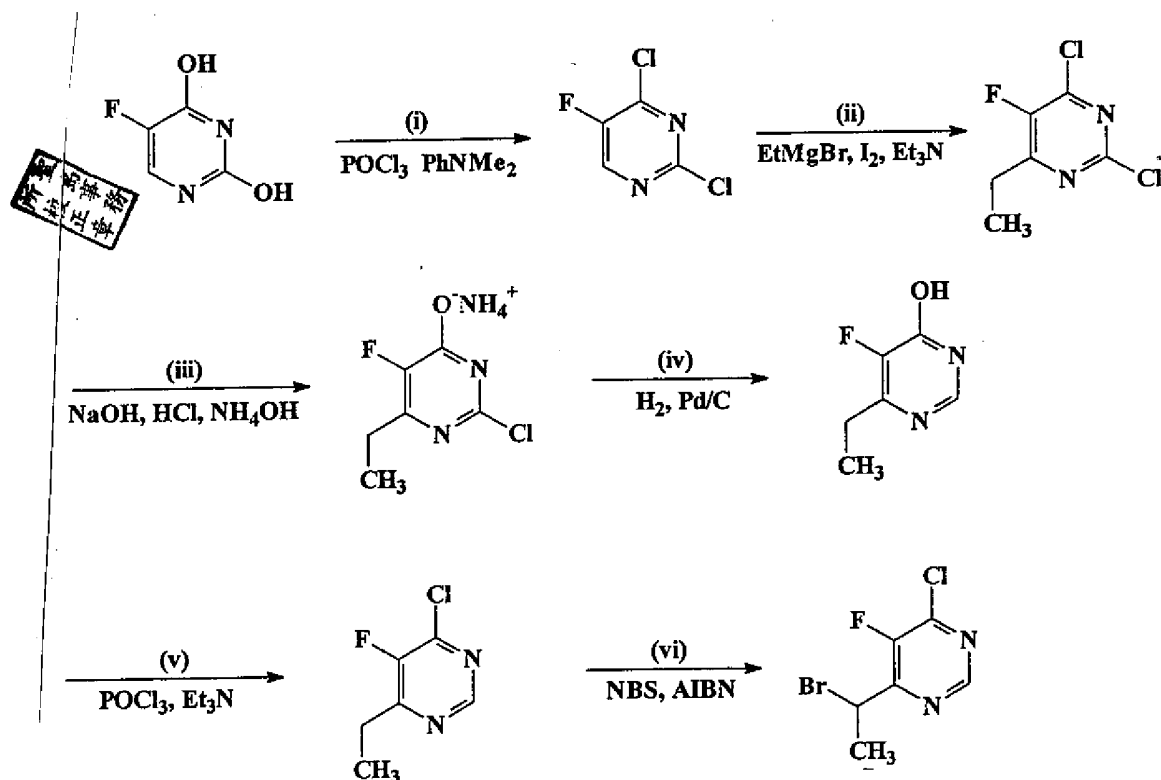
五、發明說明 (31)

1H) 8.9 (s, 1H) ppm。

下列製備闡明用於前述諸例中某些原始材料之製備，
並進一步處理這些例之某些化合物：

製備 1

6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶



(i) 2,4-二氯-5-氟嘧啶

5-氟尿嘧啶 (111.5kg) 和氧氯化磷 (394.6kg) 的一攪拌混合物加熱至 95℃，在 1 小時內加入 N,N-二甲基苯胺 (207kg)，該時間內觀察到放熱。混合物維持於 95℃ 15 小時，然後冷卻至室溫並小心地在 4 小時內聚冷於冰冷的 3N 鹽酸溶液 (450L) 中，在此操作中使溫度保持於 30℃ 以下。混合物以二氯甲烷 (2×390L) 萃取，合

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (32)

併的萃取液以水(280L)洗滌直至洗滌水達 pH 7，然後在減壓下濃縮。在二甲氧乙烷(190L)中吸收的殘餘物和產品溶液直接用於下一步驟。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ = 8.5(s, 1H) ppm。

(ii) 2,4-二氯-6-乙基-5-氟嘧啶

向鎂屑(12.1kg)在四氫呋喃(161L)的攪拌混合物中加入溴乙烷(54.3kg)在四氫呋喃(53L)中之一溶液，在加料中保持反應溫度在50℃以下。將格列亞試劑溶液冷卻至0℃，加入第(i)部分的化合物(56kg)在二甲氧乙烷(170L)中之溶液，加料中保持反應溫度在15℃以下。反應在15℃攪拌1小時，冷卻至0℃。加入三乙胺(34kg)在四氫呋喃(70L)中之一溶液，保持反應溫度約5℃，繼而加入碘(85kg)在四氫呋喃(256L)中之一溶液，保持反應溫度在15℃以下。然後以水(840L)使反應驟熄，保持反應溫度在25℃以下。用5N鹽酸水溶液(150L)將pH調整至1，混合物以甲苯(1×490L，繼而1×210L)萃取。合併的有機層以2% w/w偏亞硫酸氫鈉水溶液(700L)洗滌，然後加水(700L)，在減壓下蒸餾除去餘下的四氫呋喃。冷卻混合物，分離有機層，以水(425L)洗滌，然後在減壓下濃縮得到的產品是一油(50kg)。

(iii) 2-氯-6-乙基-5-氟-4-羥嘧啶，銨鹽

第(ii)部分的化合物(40kg)和水(10kg)的混合物加熱至90℃，加入4N氫氧化鈉水溶液(127L)。繼續加熱至

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (33)

80℃ 30分鐘，然後混合物冷卻至25℃。混合物以甲苯(124L)洗滌，分離水層，向之加入二氯甲烷(162L)。向此混合物加入濃鹽酸直至達到pH1。分離有機層，以二氯甲烷(162L)萃取水層。合併的有機層以活性炭(Norit-商標)(8.8kg)處理。過濾溶液，濾液以濃氨水溶液處理，直至達到pH 9。產品為一固體沈澱，藉過濾收集(34kg)，m.p. 125-131℃。

(iv) 6-乙基-5-氟-4-嘧啶

向第(III)部分的化合物(34kg)、乙醇(170L)和水(5kg)之混合物中加入5% w/w在炭上之鈀(水含量50% w/w)(3.4kg)，在50℃和345 kPa(50 psi)中氫化此混合物，直至反應完成。加入水(10.5L)，藉過濾除去催化劑。在減壓下濃縮濾液至小體積，並以二氯甲烷(2×58L)萃取。合併的有機萃取液在減壓下濃縮，並加入甲苯(150L)。在減壓下濃縮混合物至體積為50L，加入甲苯(50L)並冷卻至4℃ 4小時。藉過濾收集沈澱的產物，以甲苯(10L)洗滌並乾燥(產率=20kg)，m.p. 112-4℃。

¹H-NMR(300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25(m, 3H), 2.73(m, 2H), 8.00(s, 1H) ppm。

(v) 4-氟-6-乙基-5-嘧啶

向第(iv)部分的化合物(40kg)、二氯甲烷(120L)和三乙胺(28.4g)的混合物在3小時內緩慢加入氧氯化磷(47.2kg)，加料中保持反應溫度在40℃以下。加熱混

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (34)

合物至迴流 5 小時，冷卻至 2.5℃，並小心地驟熄入 3N 鹽酸水溶液 (176L) 中，此操作中保持溫度低於 20℃。分離二層，水相以二氯甲烷 (50L) 萃取，合併的有機層以水 (50L) 洗。在減壓下濃縮有機層得到產物為一油 (40.69kg)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.30 (t, 3H), 2.87 (q, 2H), 8.65 (s, 1H) ppm。

(vi) 6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟吡啶

第 (v) 部分的化合物 (38.5kg)、偶氮異丁腈 (AIBN) (1.92kg)，N-溴丁二醯亞胺 (49kg) 和二氯甲烷 (198L) 的攪拌混合物在氮氣中加熱迴流 12 小時。混合物冷卻至 25℃，加入水 (239L)。分離二層，水層以二氯甲烷 (120L) 萃取。合併的有機層以偏亞硫酸氫鈉 (22.8kg) 在水 (239L) 中之溶液，繼而以水 (239L) 洗滌。在減壓下濃縮有機層，加入甲苯 (240L)，在減壓下濃縮結果之溶液得到的產物是一油 (61.7kg)。

製備 2

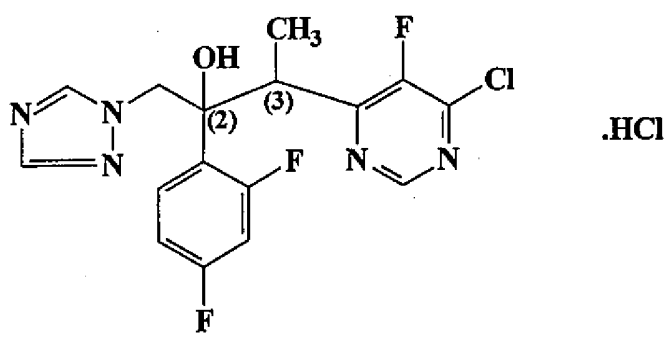
(2R,3S)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟吡啶-4-基)-1-(1H,1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

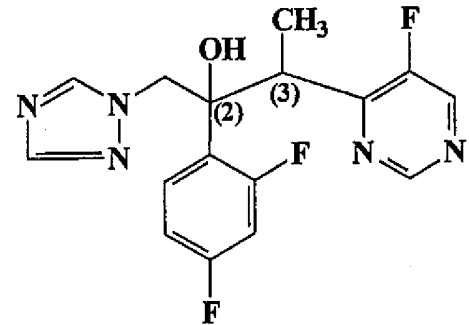
訂

五、發明說明 (35)



9:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

(i) 40% 水溶液，繼而 H₂，Pd/C NaOAc
(ii) 分離



(2R,3S)

(1) (2R,3S/2S,3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

從例 1 步驟所得產品 (26.5kg)，二氯甲烷 (400L) 和水 (184L) 的攪拌混合物用 40% w/w 氫氧化鈉水溶液 (10L) 調整至 pH 11。分離有機層，用乙烯二胺四乙酸二鈉二水合物 (8.74kg) 在水 (183.5L) 中之溶液洗滌，繼而以水 (184L) 洗滌，然後在減壓下濃縮成一油。此油溶

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

經濟部中央標準局員工消費合作社印製

五、發明說明 (36)

解在乙醇(134L)中，加入乙酸鈉(8kg)和5% w/w在碳上的鈦(含水量50% w/w)(3.34kg)，混合物在103 kPa (15 psi)和25℃中氫化，直至反應完成。藉過濾除去催化劑，濾液濃縮至體積為51升。加入二氯甲烷(152L)和水(152L)，用40% w/w氫氧化鈉水溶液將pH調整為11。分離二層，水層以二氯甲烷(61L)萃取。合併的有機萃取液以水(61L)洗滌，在減壓下濃縮，加入異丙醇(70L)，並濃縮至體積為62L。混合物在20℃粒狀化3小時，藉過濾收集，以異丙醇(2×5L)洗滌並乾燥，所得產品為主題化合物的主要對映體對(19kg)，m.p.127℃。

(ii) (2R,3S)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

向第(i)部分的化合物(18.93kg)在丙酮(426L)的溶液加入R-(-)-10-樟腦磺酸(12.57kg)在甲醇(142L)的溶液，混合物加熱迴流直至獲得一均勻的溶液。溶液冷卻至20℃並成粒狀過夜。藉過濾收集固體，以丙酮(9.35kg)洗滌並乾燥，得(2R,3S)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H, 1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇 R-(-)-10-樟腦磺酸鹽，是一白色固體(12.3kg)。

上述樟腦磺酸鹽(12.3kg)被二氯甲烷(61.5L)和水(61.5L)吸收，藉加入40% w/w氫氧化鈉水溶液(2.5L)將pH調整至11。將二層分離，水層以二氯甲烷(14L)

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

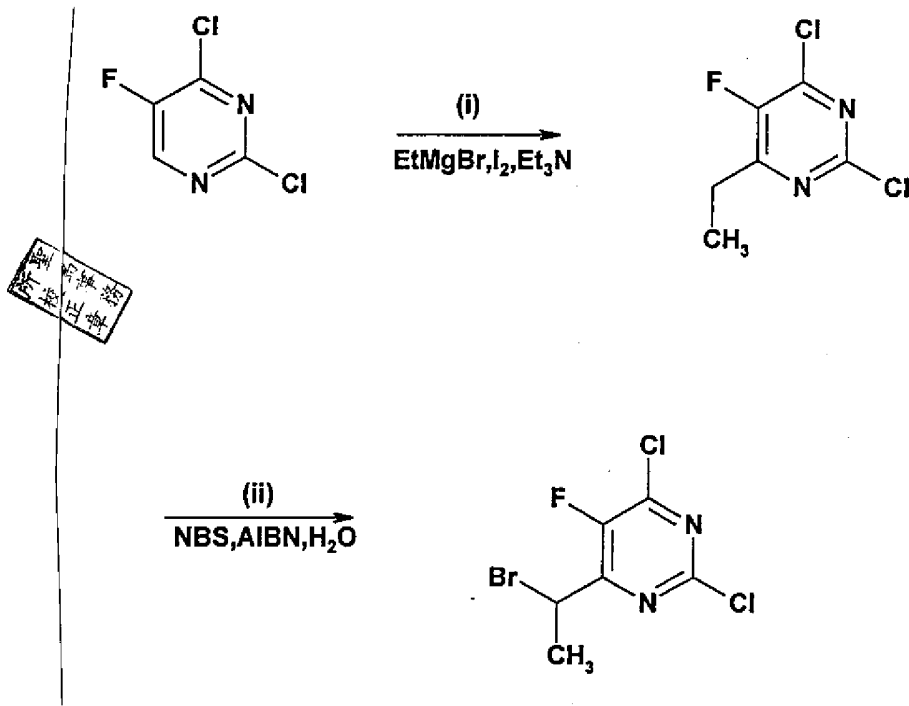
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

五、發明說明 (37)

萃取。合併有機萃取液以水 (3×45L) 洗滌，過濾，在減壓下蒸餾除去溶劑。加入異丙醇 (30L)，繼續蒸餾至體積達到 22 升。混合物冷卻至 0℃，並使粒狀化 2 小時。藉過濾收集產物並以異丙醇 (2×4L) 洗滌可得白色固態之主題化合物 (7.6kg)。

製備 3

6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-5-氟嘧啶



(1) 2,4-二氯-6-乙基-5-氟嘧啶

向鎂屑 (90.4g) 在四氫呋喃 (1.04L) 的攪拌混合物中加入溴乙烷 (407g) 在四氫呋喃 (1.04L) 的溶液，反應溫度保持在 35-40℃ 之間。格列亞試劑之溶液在 20℃ 攪拌 30 分鐘，冷卻至 0℃，加入製備 1 (i) 之化合物 (420g) 在二甲氧乙烷 (600ml) 之一溶液，反應溫度保持在 15℃ 以下。混合物在 15℃ 攪拌 1 小時然後冷卻至

五、發明說明 (38)

0℃。在5℃加入三乙胺(254g)在四氫呋喃(510ml)中之溶液，繼而加入碘(632g)在四氫呋喃(1.92L)中之溶液，溫度保持在15℃以下。反應以水(6L)驟熄，溫度保持在25℃以下。混合物以5N鹽酸水溶液酸化至pH 1，以乙酸乙酯(2×6L)萃取。合併的有機萃取液以10% w/v偏亞硫酸氫鈉水溶液(12L)洗滌。加入水(4L)，在減壓下藉蒸餾除去大部分有機溶劑。分離二層，水層以乙酸乙酯(2L)萃取。合併的有機萃取液以冰醋酸(400ml)處理，並在80℃減壓下濃縮。混合物冷卻至20℃，油分配於二氯甲烷(3L)和1N氫氧化鈉水溶液(3L)間。分離出有機層，以水(3.0L)洗滌，在減壓下濃縮，得產物為一油(402g)。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ = 1.33(t, 3H), 2.87 (dq, 2H) ppm。

(II) 6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-5-氟吡啶

第(I)部分的化合物(400g)、N-溴丁二醯亞胺(730g)、偶氮異丁腈(33.7g)、溴(65.5g)和水(6.4L)之混合物加熱至80-85℃ 5小時。再加入N-溴丁二醯亞胺(183g)，繼續加熱2小時，再加入偶氮異丁腈(33.7g)。在85℃加熱2小時後，再加入偶氮異丁腈(33.7g)，繼續加熱3小時。冷卻反應，以水(4L)稀釋，以二氯甲烷(2×3L)萃取。合併的有機萃取液以偏亞硫酸氫鈉(600g)在水(2.5L)中的溶液洗滌，繼而用水(3L)洗滌。在減壓下藉蒸餾除去溶劑，加入甲苯(1.0L)，在

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (39)

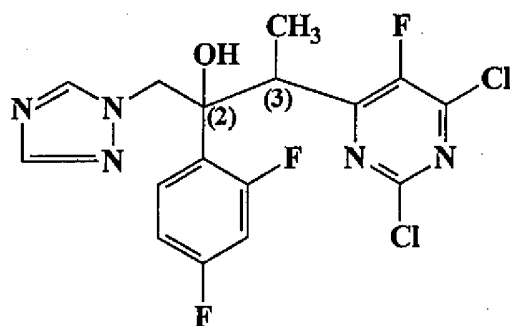
減壓下濃縮溶液，得產物為一油 (534g)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 2.05 (d, 3H), 5.06

(q, 1H) ppm。

製備 4

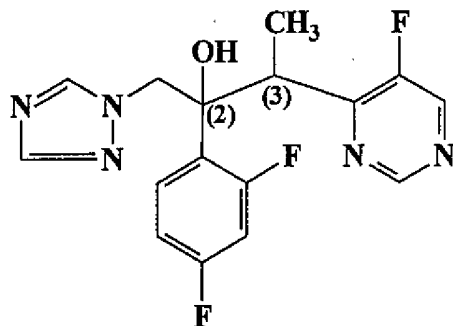
(2R,3S)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氯嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇



5.5:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R:2S,3S)

(i) H_2 , Pd/C, NaOAc

(ii) 分離



(2R,3S)

(i) (2R,3S/2S,3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氯嘧啶-4-

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

五、發明說明(40)

基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

從例8的步驟所得的產品(123.8g)、乙酸鈉(27.4g)、5% w/w在碘上的鈀(含水量50% w/w)(18.6g)和乙醇(1.24L)的攪拌之混合物在50℃和345 kPa(50 psi)中氫化19小時。反應冷卻至25℃，濾去催化劑，並以乙醇(100ml)洗滌。在減壓下濃縮濾液至乾，殘留物分配於二氯甲烷(1.0L)和10% w/v碳酸氫鉀水溶液(1.0L)間。分離有機層並以水洗，然後在減壓下蒸發至乾，可得產品為主題化合物之主要對映體對。它直接用於下一步驟中。

^1H NMR(300 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1.10(d, 3H), 3.90(q, 1H), 4.33(d, 1H), 4.80(d, 1H), 6.87-6.93(m, 1H), 7.10-7.20(m, 1H), 7.21-7.34(m, 1H), 7.60(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.82(s, 1H), 9.02(s, 1H) ppm。

(II) (2R,3S)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

第(i)部分的產品以丙酮吸收，加入R-(-)-樟腦-10-磺酸(42.1g)在丙酮(300ml)中之溶液。混合物在20℃使成粒狀18小時，然後冷卻至0℃ 1小時。過濾除去固體，並以冷丙酮(100ml)洗滌，然後乾燥得一粗製樟腦磺酸鹽產品(35.4g)。

HPLC分析(25cm×4.5mm C18 Dynamax 60Å 逆相柱，流動相=65:35 體積乙腈：水，流速1ml/min)顯示此

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (41)

材料的化學純度為91%，並含莫爾比率為63：37之2R，3S-對2S，3R-對映體對。

此部分分離之鹽(34g)溶入甲醇(110ml)和丙酮(329ml)的混合物中，並加熱至迴流。溶液緩慢冷卻至20℃並使成粒狀過夜。藉過濾收集固體，以丙酮(50ml)洗滌並乾燥可得(2R,3S)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇 R-(-)-樟腦-10-磺酸鹽，是一白色晶體(17.1g)，m.p. 187℃。

HPLC分析顯示此物乃100%光學純。

此鹽(17g)分配於二氯甲烷(85ml)和水(85ml)間，藉加入40% w/w氫氧化鈉水溶液使pH調整為11。分離二層，水相以二氯甲烷萃取(20ml)。合併的有機萃取液以水(2×80ml)洗滌，過濾，在減壓下藉蒸發除去溶劑。加入異丙醇(26ml)，溶液冷卻至0℃，使成粒狀1小時。藉過濾收集固體，以冷異丙醇(5ml)洗滌，

在50℃減壓下乾燥，可得產物(8.4g)，m.p. 133℃。

 ¹H NMR(300 MHz, d₆-DMSO)：δ = 1.10(d, 3H), 3.90(q, 1H), 4.33(d, 1H), 4.80(d, 1H), 6.87-6.93(m, 1H), 7.10-7.20(m, 1H), 7.21-7.34(m, 1H), 7.60(s, 1H), 8.21(s, 1H), 8.82(s, 1H), 9.02(s, 1H) ppm。

製備 5

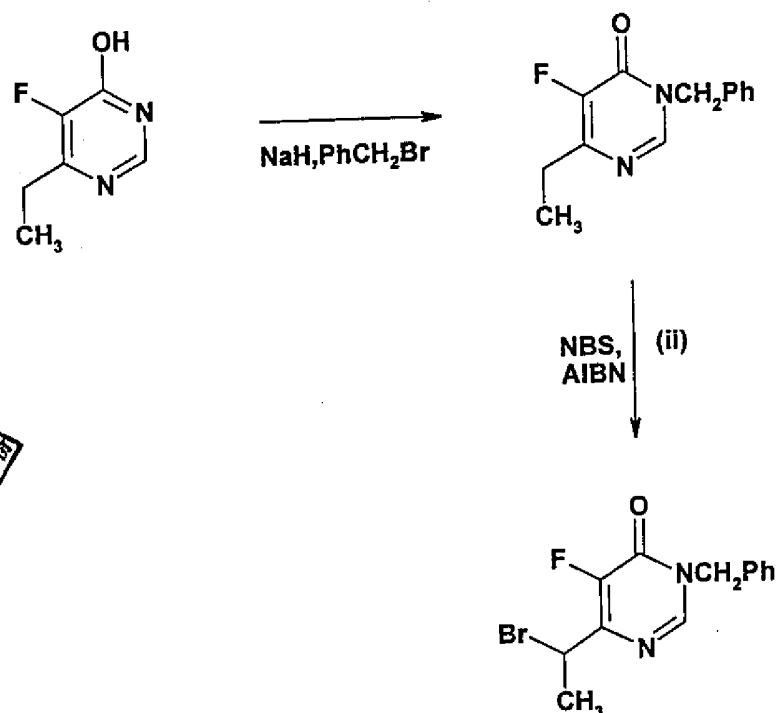
1-苄基-4-(1-溴乙基)-5-氟嘧啶-6-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (42)



(i) 1-苄基-4-乙基-5-氟嘧啶-6-酮

氫化鈉 (60% w/w 分散在油中, 928 mg), 以己烷碾製, 然後加入二甲基甲醯胺 (30ml)。向此混合物加入製備 1 (iv) 之化合物 (3g), 繼終止泡騰後加入苄基溴 (2.51ml)。混合物攪拌 1 小時後以水使驟熄。混合物分配於二乙醚和水之間, 分離出乙醚層, 連續以稀氫氧化鈉溶液、鹽水和水洗滌, 繼而在減壓下濃縮, 得到所需產物是白色晶體 (4.04g)。 $m/z=232.9(m)^+$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta=1.22(t, 3H)$, $2.63(dq, 2H)$, $5.14(s, 2H)$, $7.32-7.40(m, 5H)$, $7.93(s, 1H)$ ppm。

(ii) 1-苄基-4-(1-溴乙基)-5-氟嘧啶-6-酮

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

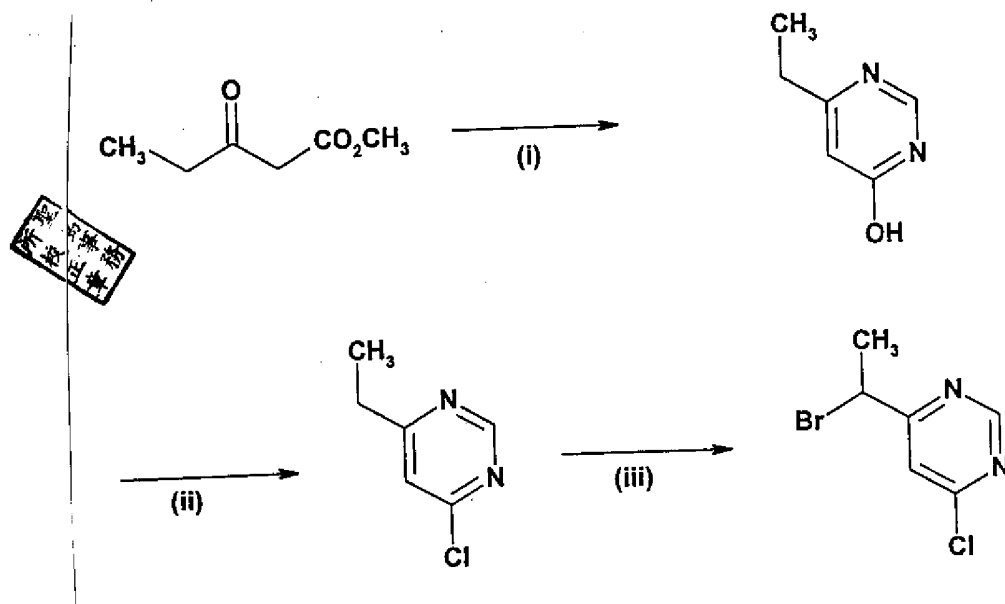
訂

五、發明說明(43)

製備 5 (1) 的化合物 (2g), N-溴丁二醯亞胺 (1.76g), 偶氮異丁腈 (71mg) 和二氯甲烷 (20ml) 的混合物在氮大氣下加熱迴流 20 小時。反應冷卻後以稀的偏亞硫酸氫鈉水溶液、水, 然後鹽水連續洗滌, 然後乾燥 (MgSO_4), 並在減壓下濃縮。殘留物在矽石凝膠上層析, 以乙酸乙酯: 己烷 (1: 7 體積) 洗提, 得產物是一白色糖漿 (1.60g)。LRMS $m/z=310.9/312.9(m)^+$ 。
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta=1.94(d, 3H)$, $5.07(d, 1H)$, $5.17(d, 1H)$, $5.30(q, 1H)$, $7.30-7.41(m, 5H)$, $8.00(s, 1H)$ ppm。

製備 6

4-(1-溴乙基)-6-氯嘧啶



(1) 4-乙基-6-羥基嘧啶

乙酸甲脒 (500g) 和 3-氧代戊酸甲酯 (500g) 加入甲氧化鈉 (500g) 在甲醇 (4L) 在 20°C 的溶液中, 混合物攪拌 15

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (44)

小時。加入水(1L)和乙酸(500ml)使pH至7。在減壓下藉蒸發除去溶劑，水性殘留物以水(1L)稀釋，並以甲乙酮(4×2.5L)萃取。合併有機相，在減壓下蒸發濃縮得一橙色糖漿。糖漿溶入乙酸乙酯(1L)中，溶液攪拌15小時可得一固體。藉過濾收集固體，以乙酸乙酯洗滌(200ml, 10℃)並在50℃減壓下乾燥，得主題化合物(183g)。減壓下濃縮母液後，加入二乙醚(3L)得一固體。藉過濾收集此固體，以叔-丁甲醚(200ml)洗滌，在減壓50℃中乾燥，得一第二收穫的主題化合物(195g)。主題化合物的總產率約為79%。

^1H NMR(300 MHz, D_2O): δ = 1.02-1.12(m, 3H), 1.89(s, 1H), 2.41-2.55(m, 2H), 6.21(s, 1H), 8.16(s, 1H) ppm。

(11) 4-氯-6-乙基嘧啶

從製備 6 (1) 的產品(348g)在二氯甲烷(2.5L)中成淤漿，並加入三乙胺(284g)。將氧氯化磷(473g)加入混合物中，放熱的結果使反應混合物達到了迴流溫度。維持迴流溫度4小時，然後反應冷卻至20℃，施以冷卻(保持反應溫度約為10℃)時將反應驟熄入1N鹽酸水溶液(2.2L)中。有機相分離後，水層以二氯甲烷(1L)萃取。合併有機相並以水(2×3L)洗滌。在減壓下濃縮溶液可得產品(272g，藉 ^1H -NMR計算純度為80%)是一深色油。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ = 1.31(t, 3H), 2.80

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (45)

(q, 2H), 7.23(s, 1H), 8.88(s, 1H) ppm。

(III) 4-(1-溴乙基)-6-氯嘧啶

從製備 6 (II) 的產品 (212g) 溶於二氯甲烷 (2.1L) 中。加入 N-溴丁二醯亞胺 (305.3g) 和偶氮異丁腈 (10.6g)，混合物加熱至迴流 24 小時。加入水 (500ml)，加熱迴流再繼續 1 小時，然後使混合物冷卻至 20℃。分離有機相，以偏亞硫酸氫鈉水溶液 (1L) 洗滌，然後以水 (1L) 洗滌。有機相以硫酸鎂 (20g) 乾燥，在減壓下蒸發得粗製主題化合物，為一深色油 (312g，由 ¹H-NMR 計算純度約為 74%)，直接用於例 10。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.03(d, 3H), 5.04 (q, 1H), 7.51(s, 1H), 8.95(s, 1H) ppm。

製備 7

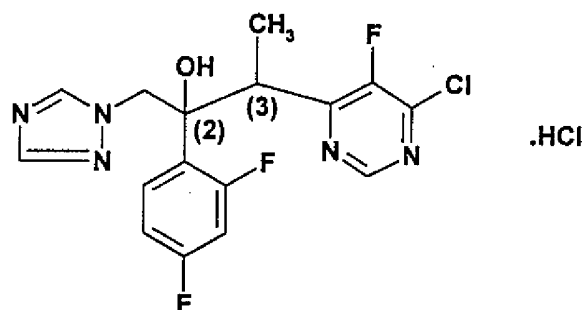
(2R,3S/2S,3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氯嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇 R-(-)-10-樟腦磷酸鹽

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

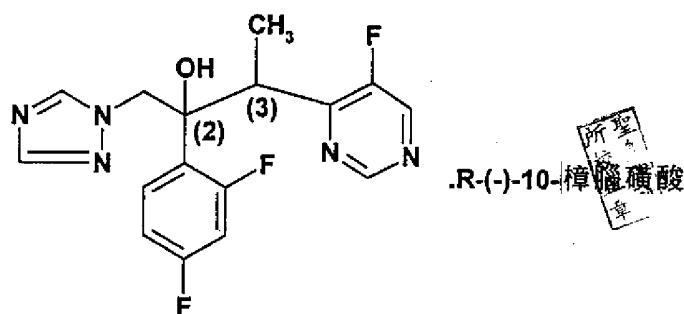
五、發明說明 (46)



119:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

(i) Pd/C, HCO₂NH₄, CH₃OH

(ii) R-(-)-10-樟腦磺酸



(2R,3S/2S,3R)

119:1 (2R,3S/2S,3R)-:(2R,3R/2S,3S)-3-(4-氯-5-
 氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-
 基)丁-2-醇鹽酸鹽 (40g) 溶於甲醇 (360ml) 中。在氮大氣中
 加入 10% w/w 在碳上的鈀 (水含量 50% w/w) (5.6g) 和甲酸鈹
 (24g)。加熱反應至迴流 2 小時，並冷卻至 25℃。藉過濾除
 去催化劑，並以甲醇 (120ml) 洗滌。濾液分成二份 (2×約
 245ml)。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明(47)

在減壓下濃縮一份，殘留物溶於二氯甲烷(95ml)和水(95ml)，並攪拌15分鐘。分離有機層，以水(2×60)洗滌，在減壓下濃縮成一油。加入異丙醇(100ml)，在減壓下濃縮混合物。加入異丙醇(90ml)，混合物加熱至55℃得一溶液。向此溶液加入R-(-)-10-樟腦磺酸(10.75g)在異丙醇(21.5ml)的溶液。結果之淤漿冷卻至25℃，成粒狀1小時，冷卻至0℃，再成粒狀2小時。藉過濾分離產物，以冷異丙醇(2×20ml)洗滌，在減壓下乾燥，得主題化合物(23.7g)。用例1所列條件作HPLC分析，顯示產品為純主題化合物。

製備8

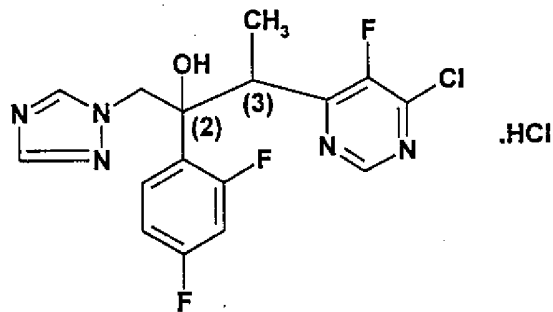
(2R,3S/2S,3R)-2-(2,4-二氯苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

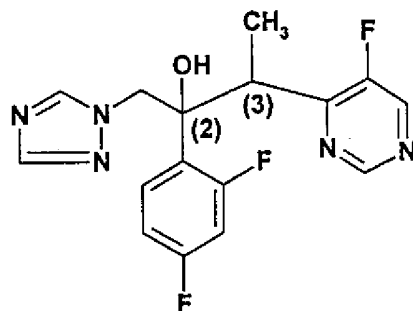
訂

五、發明說明 (48)



16.36:1 (2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

(i) Basify
(ii) Pd/C, HCO₂NH₄, CH₃OH



(2R,3S/2S,3R)

16.36 : 1 (2R, 3S/2S, 3R) - : (2R, 3R/2S, 3S) - 3 - (4 - 氯 - 5 - 氟吡啶 - 6 - 基) - 2 - (2, 4 - 二氟苯基) - 1 - (1H - 1, 2, 4 - 三唑 - 1 - 基) 丁 - 2 - 醇鹽酸鹽 (1.7kg, 含溶劑 : 計算對映體對 (2R, 3S/2S, 3R) 之部分為 1.08kg) 以攪拌加入二氯甲烷 (8.5L) 和水 (8.5L) 中。混合物以 40% 氫氧化鈉水溶液鹼化至 pH 11, 並分離二層。水相以二氯甲烷 (1.7L) 萃取。合併的有機萃取液以乙烯二胺四乙酸二鈉二水合 (25g) 在水中 (8.5L) 的

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (49)

溶液洗滌，然後用水 (2×5L) 洗滌。二氯甲烷溶液則分成兩份不相等的部分。兩份皆在減壓下濃縮得到油 (藉 $^1\text{H-NMR}$ 計算含 198g 和 980g 的游離鹼，但仍有溶劑)。用例 1 所列條件作 HPLC 分析，顯示油中分別含 76% 和 69% 重量之 (2R,3S/2S,3R)-3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇。

將 "980g" 的試樣溶入甲醇 (10L)，在氮大氣中加入 10% w/w 在碳上的鈀 (水含量為 50% w/w) (Johnson Matthey 型號 87L) (69g) 和甲酸銨 (322g)。反應加熱至迴流 3 小時，冷卻至 40℃。藉過濾除去催化劑，濾液濃縮成一油。向油加入二氯甲烷 (5L) 和水 (5L)，強烈攪拌混合物。將二層分開，水層以二氯甲烷 (1L) 萃取。合併的有機相以水 (2×3L) 洗滌，在減壓下濃縮，加入異丙醇，再在減壓下濃縮。加入異丙醇 (3L)，淤漿在 0℃ 成粒狀 1 小時。藉過濾收集產物，以異丙醇洗滌，在 50℃ 減壓下乾燥過夜，得主題化合物 (547g)。用例 1 所列條件 HPLC 分析，顯示產品是 97% 純之主題化合物。

製備 9

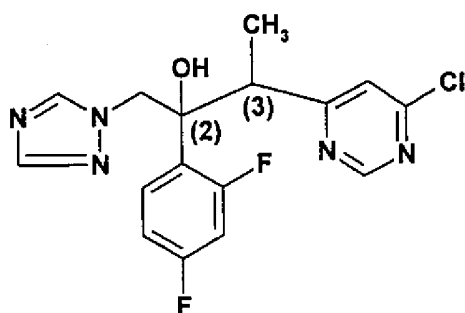
(2R,3S/2S,3R)-2-(2,4-二氟苯基)-3-(嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

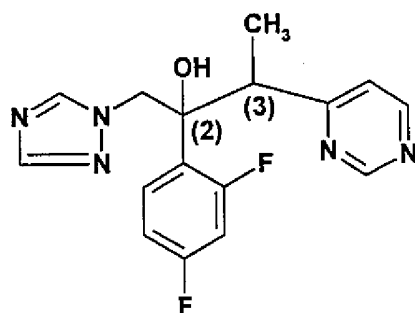
裝

訂

五、發明說明 (50)



(2R,3S/2S,3R):(2R,3R/2S,3S)

Pd/C, HCO₂NH₄, CH₃OH

(2R,3S/2S,3R)

(2R,3S/2S,3R)- : (2R,3R/2S,3S)-3-(4-氯嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇 (例 10 之產物) (70g), 甲酸銨 (24.1g) 和 10% w/w 在碳上的鈀 (含水量 60% w/w) (Johnson Matthey 型 87L) (4.7g) 在甲醇 (700ml) 中之混合物在氮大氣中加熱至迴流 2 小時。冷卻至 25℃ 後, 反應過濾並在減壓下濃縮。殘留物溶入二氯甲烷 (500ml) 中, 其以水 (2×500ml) 洗滌。有機相以硫酸

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

五、發明說明 (51)

鎂乾燥，在減壓下濃縮，結果的膠從異丙醇(250ml)在-10℃結晶。藉過濾收集產物，在50℃減壓下得主題化合物(38.1g)。

^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ = 1.1(d, 3H), 3.65(q, 1H), 4.15(d, 1H), 4.8(d, 1H), 6.55(s, 1H), 6.8(m, 2H), 7.4(d, 1H), 7.5(m, 1H), 7.6(s, 1H), 7.9(s, 1H), 8.75(d, 1H), 9.15(s, 1H) ppm。

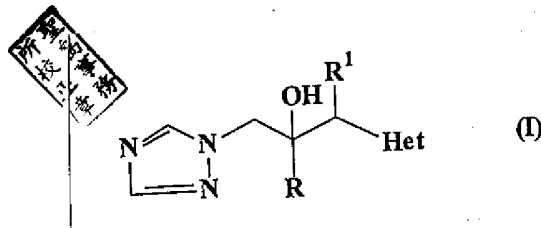
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

四、中文發明摘要 (發明之名稱： 對酮類之有機金屬加成反應)

本發明提供製備具下列化學式之化合物的一方法：



或其酸加成鹽或其鹼鹽，

其中

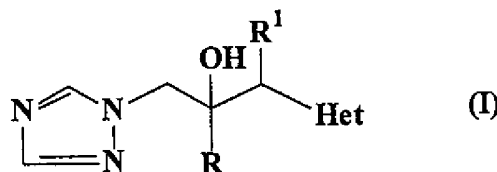
R是苯基，具選擇性被1至3個取代基取代，各分別選自鹵基和三氟甲基；

R¹是C₁-C₆烷基；和

(接下頁)

英文發明摘要 (發明之名稱： ORGANOMETALLIC ADDITION TO KETONES)

The invention provides a process for the preparation of a compound of the formula:



or an acid addition or base salt thereof,

wherein

R is phenyl optionally substituted by 1 to 3 substituents each independently selected from halo and trifluoromethyl;

R¹ is C₁-C₆ alkyl; and

"Het" is pyrimidinyl optionally substituted by 1 to 3 substituents each independently selected from C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, halo, oxo, benzyl and benzyloxy,

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

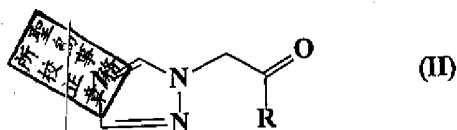
訂

線

四、中文發明摘要 (發明之名稱:)

(承上頁)

"Het"是嘓啞基，具選擇性被1至3個取代基取代，各分別選自C₁-C₄烷基、C₁-C₄烷氧基、鹵基、氧基、苄基和苄氧基，包括將具下列化學式之一化合物

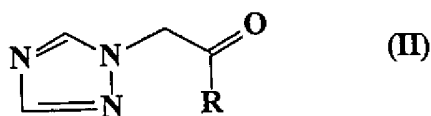


其中R如前在化學式(I)之化合物中定義的，與具下列化學式之一化合物反應：

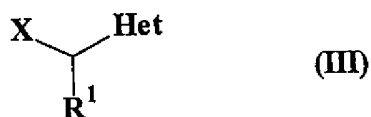
(接下頁)

英文發明摘要 (發明之名稱:)

comprising reaction of a compound of the formula:



wherein R is as previously defined for a compound of the formula (I), with a compound of the formula:



wherein R¹ and "Het" are as previously defined for a compound of the formula (I) and X is chloro, bromo or iodo, in the presence of zinc, iodine and/or a Lewis

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

訂

線

四、中文發明摘要(發明之名稱:)

(承上頁)



(III)

其中 R^1 和 "Het" 如前在化學式 (I) 之化合物中所定義的，而 X 是氯基、溴基或碘基，在鋅、碘和 / 或一路易士酸和一非質子性有機溶劑的存在下：該步驟具選擇性地繼續將具化學式 (I) 之化合物轉化成其酸加鹽或其鹼鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁各欄)

裝

英文發明摘要(發明之名稱:)

acid and an aprotic organic solvent: said process being optionally followed by conversion of the compound of the formula (I) to an acid addition or base salt thereof.

訂

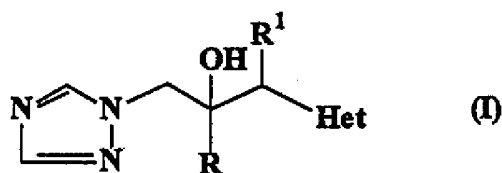
錄

六、申請專利範圍

第85108523號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：90年03月

1. 一種製備具有下列化學式(I)之化合物或其酸加成物或鹼鹽的方法：



其中

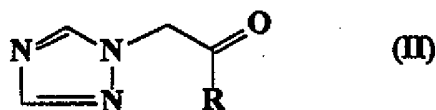
R是被1至3個鹵取代基所取代之苯基；

R¹是C₁-C₆烷基；和

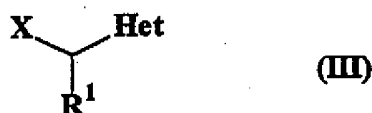
"Het"是嘧啶基，其任擇地被1至3個取代基所取代，

該取代基係各別地選自於鹵基、氧基和苄基中，

該方法包含，在鋅、碘及/或一路易士酸和一非質子性有機溶劑存在下，令一種具有下式(II)的化合物與一種具有下式(III)的化合物進行反應：



其中R係如先前對於式(I)化合物所界定者，



其中R¹和"Het"係如先前對於式(I)化合物所界定者，

而X是氯、溴或碘，該方法隨後可任擇地將式(I)化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

合物轉化成其酸加成物或其鹼鹽。

2. 如申請專利範圍第1項之方法，其中也存在有鉛。
3. 如申請專利範圍第1項之方法，其中使用碘。
4. 如申請專利範圍第3項之方法，其係藉由將被配於一非質子性有機溶劑中之由式(II)和(III)化合物以及碘所構成一或數種溶液，與一由碘、鋅、任擇之鉛，一任擇之路易士酸以及一非質子性有機溶劑所構成之混合物相混合來進行。
5. 如申請專利範圍第1項之方法，其中若使用路易士酸，其是氯化鋅、溴化鋅或碘化鋅。
6. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該非質子性有機溶劑是四氫呋喃。
7. 如申請專利範圍第1項之方法，其中一個式(I)化合物的酸加成鹽係被製備出。
8. 如申請專利範圍第7項之方法，其中該酸加成鹽是鹽酸鹽、溴化氫鹽、碘化氫鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、甲烷磺酸鹽、樟腦磺酸鹽、R-(-)-10-樟腦磺酸鹽、(+)-3-溴-10-樟腦磺酸鹽、(-)-3-溴-8-樟腦磺酸鹽、磷酸鹽、對-甲苯磺酸鹽或苯磺酸鹽。
9. 如申請專利範圍第8項之方法，其中該酸加成鹽是鹽酸鹽。
10. 如申請專利範圍第1項之方法，其中該R是被1或2個取代基所取代之苯基，該取代基係個別地選自於氟和氯。
11. 如申請專利範圍第10項之方法，其中R是被1或2個氟取

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

六、申請專利範圍

代基所取代之苯基。

- 12.如申請專利範圍第11項之方法，其中R是2,4-二氟苯基。
- 13.如申請專利範圍第1項之方法，其中R'是甲基。
- 14.如申請專利範圍第1項之方法，其中"Het"是任擇地為1至3個取代基所取代之嘧啶基，該取代基各自選自於鹵基、氧基和苄基中。
- 15.如申請專利範圍第14項之方法，其中"Het"是任擇地為1至3個取代基所取代之嘧啶基，該取代基各自選自於氟基、氯基、氧基和苄基中。
- 16.如申請專利範圍第15項之方法，其中"Het"是任擇地為1至3個取代基所取代之嘧啶基，該取代基各自選自於氟基與氯基中。
- 17.如申請專利範圍第15項之方法，其中"Het"是嘧啶-4-基、4-氯-5-氟嘧啶-6-基、5-氟嘧啶-4-基、2-氯-5-氟嘧啶-6-基、2,4-二氯-5-氟嘧啶-6-基、4-氯嘧啶-6-基或1-苄基-5-氟嘧啶-6-酮-4-基。
- 18.如申請專利範圍第17項之方法，其中"Het"是4-氯-5-氟嘧啶-6-基。
- 19.如申請專利範圍第1項之方法，其中X是溴基。
- 20.一種用以製備具有下式(IV)之化合物或其酸加成鹽的方法：

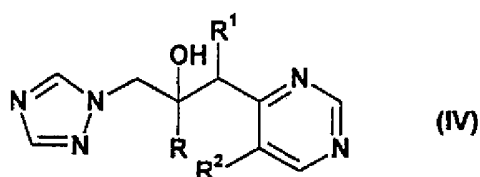
(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

線

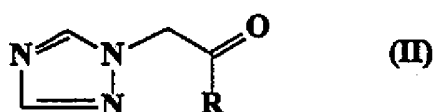
六、申請專利範圍



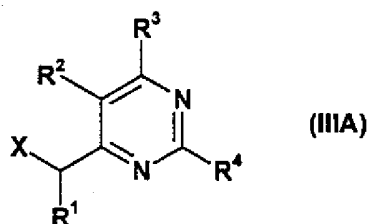
其中R和R¹如前在申請專利範圍第1項中對於式(I)化合物中所界定者，而R²是H或氟基，

該方法包括下列步驟：

- (a) 在鋅、碘及/或一路易士酸和一非質子性有機溶劑之存在下，令具下式(II)的化合物與具下式(III A)之化合物進行反應：

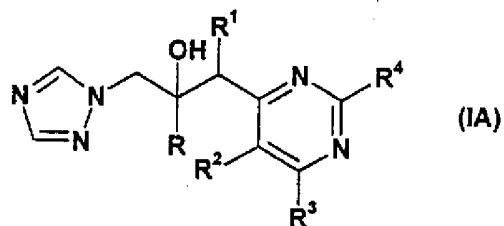


其中R係如對於式(IV)化合物所界定者，



其中X是氯、溴或碘，R¹和R²係如先前對於式(IV)的化合物中所界定者，而R³和R⁴是分別選自於氯或溴，或R³和R⁴中之一者為氯或溴而另一者為H，得一具有下式之化合物：

六、申請專利範圍



其中R、R¹、R²、R³和R⁴是如先前在步驟(a)中所界定者；

(b)任擇地將該具有式(I A)之化合物轉化成其酸加成的鹽；

(c)將該具有式(I A)的化合物或其酸加成鹽予以還原，以得到具有式(IV)的化合物；和

(d)任擇地將該具有式(IV)之化合物轉化成其酸加成鹽。

21.如申請專利範圍第20項之方法，其中鉛也出現在步驟(a)中。

22.如申請專利範圍第20項之方法，其中在該步驟(a)中使用碘。

23.如申請專利範圍第20項之方法，其中在步驟(a)中的非質子性有機溶劑是四氫呋喃。

24.如申請專利範圍第20項之方法，其中在步驟(b)中的酸加成鹽是鹽酸鹽、甲烷磺酸鹽或對-甲苯磺酸鹽。

25.如申請專利範圍第20項之方法，其中在步驟(c)中的還原作用係藉由催化性氫化反應或藉轉移性氫化反應來進行。

26.如申請專利範圍第25項之方法，其中該還原作用乃是

六、申請專利範圍

藉由轉移性氫化反應來進行。

- 27.如申請專利範圍第26項之方法，其中該轉移性氫化反應係使用鈹和甲酸銨來進行。
- 28.如申請專利範圍第20項之方法，其中在步驟(d)中之酸加成鹽是S-(+)-或R-(-)-10-樟腦磺酸鹽。
- 29.如申請專利範圍第20項之方法，其中R是2,4-二氟苯基。
- 30.如申請專利範圍第20項之方法，其中R¹是甲基。
- 31.如申請專利範圍第20項之方法，其中R²是氟。
- 32.如申請專利範圍第20項之方法，其中
 - (i)R³是氯基，且R⁴是H；
 - (ii)R³是氫和R⁴是氯；
 - 或(iii)R³和R⁴此二者皆為氯。
- 33.如申請專利範圍第32項之方法，其中R³是氯和R⁴是H。
- 34.如申請專利範圍第20項之方法，其中X是溴。
- 35.如申請專利範圍第20項之方法，其中R是2,4-二氟苯基，R¹是甲基、R²是氟、R³是氯、R⁴是H和X是溴。
- 36.如申請專利範圍第19項之方法，其中該式(I A)化合物是
 - 3-(4-氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇，
 - 3-(2,4-二氯-5-氟嘧啶-6-基)-2-(2,4-二氟苯基)-1-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丁-2-醇，
 - 或其中任一者之酸加成鹽。

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝

訂

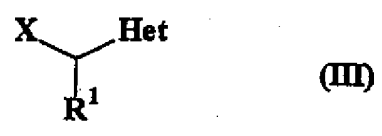
線

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝
訂
線

六、申請專利範圍

37. 如申請專利範圍第20項之方法，其中該式(IV)化合物是
2-(2,4-二氟苯基)-3-(5-氟嘧啶-4-基)-1-(1H-1,2,4-三唑-
1-基)丁-2-醇或其酸加成鹽。
38. 一種具有式(III)之化合物，



其為

- (i) 6-(1-溴乙基)-2,4-二氯-5-氟嘧啶；
 - (ii) 4-(1-溴乙基)-6-氯嘧啶；
 - (iii) 6-(1-溴乙基)-4-氯-5-氟嘧啶；
 - (iv) 苄基-4-(1-溴乙基)-5-氟嘧啶-6-酮；
39. 2-氯-6-乙基-5-氟-4-羥基嘧啶，銨鹽。

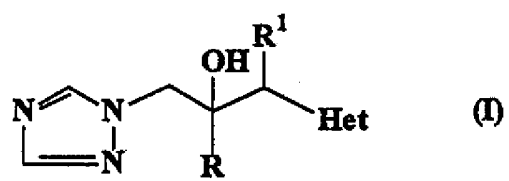
經濟部智慧財產局員工消費合作社印製

六、申請專利範圍

第85108523號專利再審查案申請專利範圍修正本

修正日期：90年03月

1. 一種製備具有下列化學式(I)之化合物或其酸加成物或鹼鹽的方法：



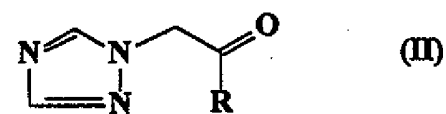
其中

R是被1至3個鹵取代基所取代之苯基；

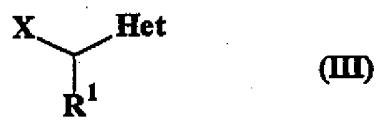
R¹是C₁-C₆烷基；和

"Het"是嘧啶基，其任擇地被1至3個取代基所取代，該取代基係各別地選自於鹵基、氧基和苄基中，

該方法包含，在鋅、碘及/或一路易士酸和一非質子性有機溶劑存在下，令一種具有下式(II)的化合物與一種具有下式(III)的化合物進行反應：



其中R係如先前對於式(I)化合物所界定者，



其中R¹和"Het"係如先前對於式(I)化合物所界定者，而X是氯、溴或碘，該方法隨後可任擇地將式(I)化

(請先閱讀背面之注意事項再填寫本頁)

裝訂線