



(21)申請案號：106114180

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 28 日

(51)Int. Cl.: C07D401/12 (2006.01)

(30)優先權：2016/04/29

歐洲專利局

16167652.3

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國(72)發明人：賽勒 托比亞斯 THALER, TOBIAS (DE)；普拉賽可 喬哈奈 PLATZEK,
JOHANNES (DE)；古曼 尼可拉斯 GUIMOND, NICOLAS (CA)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：12 項 圖式數：1 共 64 頁

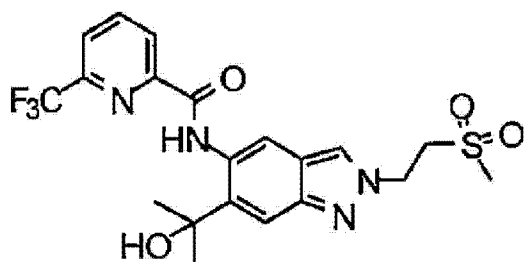
(54)名稱

吡啶之合成

SYNTHESIS OF INDAZOLES

(57)摘要

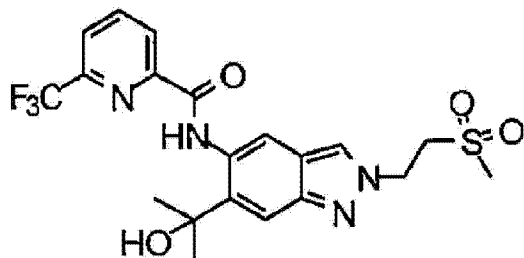
本發明係關於製備以下結構之 2-經取代吡啶之新穎方法，



(I)

中間體化合物，及中間體化合物用於製備該 2-經取代吡啶之用途。

The present invention relates to a novel method of preparing a 2-substituted indazole of structure:

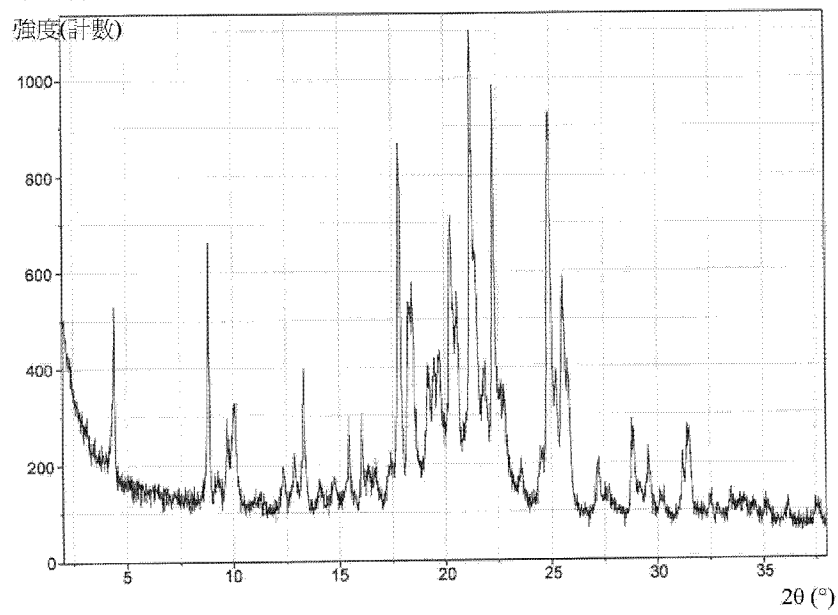


(I)

, to intermediate compounds, and to the use of intermediate compounds for the preparation of said 2-substituted indazole.

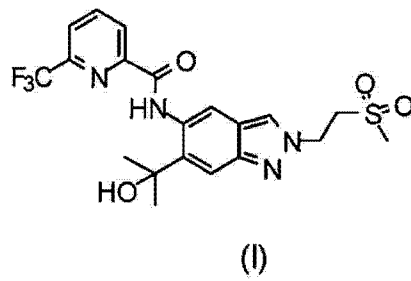
指定代表圖：

化合物(I)之多晶型B之X射線粉末繞射圖



【圖1】

特徵化學式：





201738232

申請日: 106/04/28

IPC分類: **C07D 401/12** (2006.01)

【發明摘要】

【中文發明名稱】

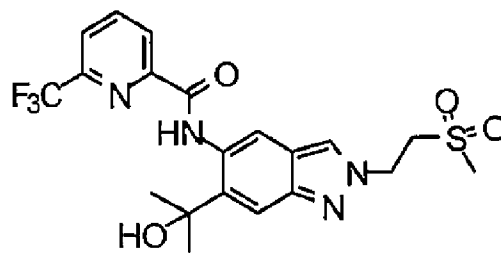
吡啶之合成

【英文發明名稱】

SYNTHESIS OF INDAZOLES

【中文】

本發明係關於製備以下結構之2-經取代吡啶之新穎方法，

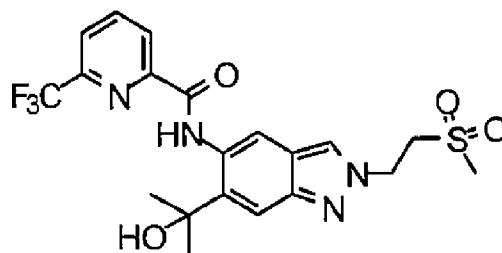


(I)

中間體化合物，及中間體化合物用於製備該2-經取代吡啶之用途。

【英文】

The present invention relates to a novel method of preparing a 2-substituted indazole of structure:



(I)

to intermediate compounds, and to the use of intermediate compounds for the preparation of said 2-substituted indazole.

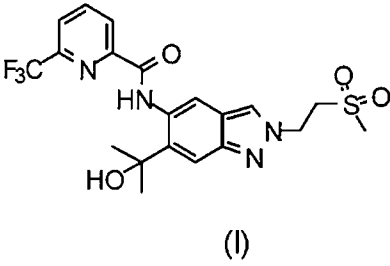
【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

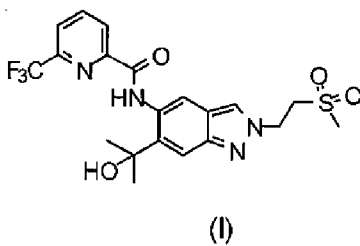
吡啶之合成

【英文發明名稱】

SYNTHESIS OF INDAZOLES

【技術領域】

本發明係關於製備具有以下結構之2-取代吡啶之新穎方法



關於該2-取代吡啶之新穎多晶型B，關於中間體化合物，且關於中間體化合物用於製備該2-取代吡啶之用途。

本發明係關於式(I)之經取代吡啶之製備，該經取代吡啶抑制介白素-1受體相關性激酶4 (IRAK4)。

【先前技術】

人類IRAK4 (介白素-1受體相關性激酶4)在免疫系統之活化中起關鍵作用。因此，此激酶係研發發炎抑制物質之重要治療靶標分子。IRAK4係由多種細胞表現且調介類鐸受體(TLR) (除TLR3以外)及由IL-1R (受體)、IL-18R、IL-33R及IL-36R組成之介白素(IL)-1 β 家族受體之信號轉導(Janeway及Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002; Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009; Flannery及Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010)。

IRAK4剔除小鼠及來自缺乏IRAK4之患者之人類細胞對TLR (除

TLR3以外)及IL-1 β 家族之刺激皆不反應(Suzuki、Suzuki等人，Nature, 2002；Davidson、Currie等人，The Journal of Immunology, 2006；Ku、von Bernuth等人，JEM, 2007；Kim、Staschke等人，JEM, 2007)。

TLR配體或IL-1 β 家族之配體與各別受體之結合導致MyD88 [骨髓樣分化原發反應基因(88)]募集及結合至受體。因此，MyD88與IRAK4發生相互作用，使得形成活性複合物，該等活性複合物與激酶IRAK1或IRAK2相互作用且活化該等激酶(Kollewe、Mackensen等人，Journal of Biological Chemistry, 2004；Precious等人，J. Biol. Chem., 2009)。因此，NF (核因子)- κ B信號傳導路徑及MAPK (促分裂原活化之蛋白激酶)信號路徑得以活化(Wang、Deng等人，Nature, 2001)。NF- κ B信號傳導路徑及MAPK信號傳導路徑二者之活化引起與不同免疫過程相關之過程。例如，各種發炎信號分子及酶(例如細胞介素、趨化介素及COX-2 (環加氧酶-2))之表現增加，且發炎相關性基因(例如COX-2、IL-6、IL-8)之mRNA穩定性增加(Holtmann、Enninga等人，Journal of Biological Chemistry, 2001；Datta、Novotny等人，The Journal of Immunology, 2004)。此外，該等過程可能與具體細胞類型(例如單核球、巨噬細胞、樹突細胞、T細胞及B細胞)之增殖及分化相關(Wan、Chi等人，Nat Immunol, 2006；McGettrick及J. O'Neill，British Journal of Haematology, 2007)。

已藉由將野生型(WT)小鼠與具有IRAK4之激酶失活形式(IRAK4 KDKI)之遺傳經修飾動物直接比較顯示IRAK4在各種發炎病症之病理學中之重要作用。IRAK4 KDKI動物在多發性硬化、動脈粥樣硬化、心肌梗塞

及阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)之動物模型中具有改良之臨床表現(Rekhter、Staschke等人，Biochemical and Biophysical Research Communication, 2008；Maekawa、Mizue等人，Circulation, 2009；Staschke、Dong等人，The Journal of Immunology, 2009；Kim、Febbraio等人，The Journal of Immunology, 2011；Cameron、Tse等人，The Journal of Neuroscience, 2012)。此外，已發現動物模型中IRAK4之缺失保護抵抗病毒誘導之心肌炎(一種改良之抗病毒反應)且同時減輕全身發炎(Valaperti、Nishii等人，Circulation, 2013)。亦已顯示IRAK4之表現與伏格特-小柳-原田三氏症候群(Vogt-Koyanagi-Harada syndrome)之程度相關(Sun、Yang等人，PLoS ONE, 2014)。

除IRAK4在先天免疫性中之重要作用以外，亦暗示IRAK4影響稱為Th17 T細胞之細胞之分化(適應性免疫性之分量)。在不存在IRAK4激酶活性下，與WT小鼠相比生成更少的產生IL-17之T細胞(Th17 T細胞)。因此，IRAK4之抑制適於預防及/或治療動脈粥樣硬化、1型糖尿病、類風濕性關節炎、脊椎關節炎、紅斑狼瘡、牛皮癬、白斑病、慢性發炎性腸病及病毒病症(例如HIV (人類免疫缺失病毒)、肝炎病毒)(Staschke等人，The Journal of Immunology, 2009；Zambrano-Zaragoza等人，International Journal of Inflammation, 2014)。

由於IRAK4在TLR (除TLR3以外)及IL-1受體家族之MyD88介導之信號級聯中具有重要作用，因此IRAK4之抑制可用於預防及/或治療由所提及受體介導之病症。TLR亦及IL-1受體家族之組份參與類風濕性關節炎、代謝症候群、糖尿病、骨關節炎、薛格連氏症候群(Sjögren syndrome)及敗血症之發病機制(Scanzello、Plaas等人Curr Opin Rheumatol, 2008；

Roger、Froidevaux 等人，PNAS, 2009；Gambuzza、Licata 等人，Journal of Neuroimmunology, 2011；Fresno, Archives Of Physiology and Biochemistry, 2011；Volin 及 Koch，J Interferon Cytokine Res, 2011；Akash、Shen 等人，Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012；Goh 及 Midwood，Rheumatology, 2012；Dasu、Ramirez 等人，Clinical Science, 2012；Ramirez 及 Dasu, Curr Diabetes Rev, 2012；Li、Wang 等人，Pharmacology & Therapeutics, 2013；Sedimbi、Hagglof 等人，Cell Mol Life Sci, 2013；Talabot-Aye 等人，Cytokine, 2014)。皮膚病(例如牛皮癬、異位性皮膚炎、金德勒氏症候群(Kindler's syndrome)、過敏性接觸性皮膚炎、反常性痤瘡及尋常性痤瘡)與IRAK4介導之TLR信號傳導路徑相關(Gilliet、Conrad 等人，Archives of Dermatology, 2004；Niebuhr、Langnickel 等人，Allergy, 2008；Miller, Adv Dermatol, 2008；Terhorst、Kalali 等人，Am J Clin Dermatol, 2010；Viguier、Guigue 等人，Annals of Internal Medicine, 2010；Cevikbas, Steinhoff, J Invest Dermatol, 2012；Minkis、Aksentijevich 等人，Archives of Dermatology, 2012；Dispenza、Wolpert 等人，J Invest Dermatol, 2012；Minkis、Aksentijevich 等人，Archives of Dermatology, 2012；Gresnigt 及 van de Veerdonk，Seminars in Immunology, 2013；Selway、Kurczab 等人，BMC Dermatology, 2013；Sedimbi、Hagglof 等人，Cell Mol Life Sci, 2013；Wollina、Koch 等人 Indian Dermatol Online, 2013；Foster、Baliwag 等人，The Journal of Immunology, 2014)。

肺病症(例如肺纖維化、阻塞性肺病(COPD)、急性呼吸窘迫症候群(ARDS)、急性肺損傷(ALI)、間質性肺病(ILD)、類肉瘤病及肺高血壓)亦

顯示與各種TLR介導之信號傳導路徑相關。肺病症之發病機制可為傳染性介導或非傳染性介導之過程(Ramirez Cruz、Maldonado Bernal等人，Rev Alerg Mex, 2004；Jeyaseelan、Chu等人，Infection and Immunity, 2005；Seki、Tasaka等人，Inflammation Research, 2010；Xiang、Fan等人，Mediators of Inflammation, 2010；Margaritopoulos、Antoniou等人，Fibrogenesis & Tissue Repair, 2010；Hilberath、Carlo等人，The FASEB Journal, 2011；Nadigel、Prefontaine等人，Respiratory Research, 2011；Kovach及Standiford，International Immunopharmacology, 2011；Bauer、Shapiro等人，Mol Med, 2012；Deng、Yang等人，PLoS One, 2013；Freeman、Martinez等人，Respiratory Research, 2013；Dubaniewicz, A., Human Immunology, 2013)。TLR亦及IL-1R家族成員亦參與其他發炎病症(例如貝賽特氏病(Behçet's disease)、痛風、紅斑狼瘡、成人發作型史迪爾氏病(adult-onset Still's disease)及慢性發炎性腸病(例如潰瘍性結腸炎及克羅恩氏病(Crohn's disease)))及移植排斥之發病機制，且因此此處抑制IRAK4係適宜治療方法(Liu-Bryan、Scott等人，Arthritis & Rheumatism, 2005；Christensen、Shupe等人，Immunity, 2006；Cario, Inflammatory Bowel Diseases, 2010；Nickerson、Christensen等人，The Journal of Immunology, 2010；Rakoff-Nahoum、Hao等人，Immunity, 2006；Heimesaat、Fischer等人，PLoS ONE, 2007；Kobori、Yagi等人，J Gastroenterol, 2010；Shi、Mucsi等人，Immunological Reviews, 2010；Leventhal及Schroppel, Kidney Int, 2012；Chen、Lin等人，Arthritis Res Ther, 2013；Hao、Liu等人，Curr Opin Gastroenterol, 2013；

Kreisel及Goldstein, Transplant International, 2013 ; Li、Wang等人, Pharmacology & Therapeutics, 2013 ; Walsh、Carthy等人, Cytokine & Growth Factor Reviews, 2013 ; Zhu、Jiang等人, Autoimmunity, 2013 ; Yap及Lai, Nephrology, 2013)。由於式(I)化合物之作用機制, 故其亦適於TLR及IL-1R家族介導之病症子宮內膜異位症及動脈粥樣硬化之預防性及/或治療性使用(Akoum、Lawson等人, Human Reproduction, 2007 ; Allhorn、Boing等人, Reproductive Biology and Endocrinology, 2008 ; Lawson、Bourcier等人, Journal of Reproductive Immunology, 2008 ; Seneviratne、Sivagurunathan等人, Clinica Chimica Acta, 2012 ; Sikora、Mielczarek-Palacz等人, American Journal of Reproductive Immunology, 2012 ; Falck-Hansen、Kassiteridi等人, International Journal of Molecular Sciences, 2013 ; Khan、Kitajima等人, Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2013 ; Santulli、Borghese等人, Human Reproduction, 2013 ; Sedimbi、Hagglof等人, Cell Mol Life Sci, 2013)。

除已提及之病症以外, 已在眼睛病症(例如視網膜缺血、角膜炎、過敏性結膜炎、乾性角膜結膜炎、黃斑退化及眼色素層炎)之發病機制中闡述IRAK4介導之TLR過程(Kaarniranta及Salminen, J Mol Med (Berl), 2009 ; Sun及Pearlman, Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2009 ; Redfern及McDermott, Experimental Eye Research, 2010 ; Kezic、Taylor等人, J Leukoc Biol, 2011 ; Chang、McCluskey等人, Clinical & Experimental Ophthalmology, 2012 ; Guo、Gao等人, Immunol Cell Biol, 2012 ; Lee、Hattori等人, Investigative

Ophthalmology & Visual Science, 2012 ; Qi、Zhao等人，Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2014)。

由於IRAK4在TLR介導之過程中具有重要作用，故IRAK4之抑制亦使得能夠治療及/或預防心血管及神經病症，例如心肌再灌注損害、心肌梗塞、高血壓(Oyama、Blais等人，Circulation, 2004；Timmers、Sluijter等人，Circulation Research, 2008；Fang及Hu，Med Sci Monit, 2011；Bijani, International Reviews of Immunology, 2012；Bomfim、Dos Santos等人，Clin Sci (Lond), 2012；Christia及Frangogiannis，European Journal of Clinical Investigation, 2013；Thompson及Webb，Clin Sci (Lond), 2013)；亦及阿茲海默氏病、中風、顱腦創傷及帕金森氏病 (Parkinson's disease) (Brough、Tyrrell等人，Trends in Pharmacological Sciences, 2011；Carty及Bowie，Biochemical Pharmacology, 2011；Denes、Kitazawa、Cheng等人，The Journal of Immunology, 2011；Lim、Kou等人，The American Journal of Pathology, 2011；Béraud及Maguire-Zeiss，Parkinsonism & Related Disorders, 2012；Denes、Wilkinson等人，Disease Models & Mechanisms, 2013；Noelker、Morel等人，Sci. Rep., 2013；Wang、Wang等人，Stroke, 2013)。

由於在搔癢症及疼痛(例如癌症疼痛、手術後疼痛、發炎誘導之疼痛及慢性疼痛)之情形下涉及經由IRAK4之TLR信號及IL-1受體家族介導之信號，因此可假定藉助IRAK4之抑制在所提及適應症中具有治療效應(Wolf、Livshits等人，Brain, Behavior, and Immunity, 2008；Kim、Lee等人，Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology,

2009 ; del Rey 、Apkarian等人 , Annals of the New York Academy of Sciences, 2012 ; Guerrero 、Cunha 等人 , European Journal of Pharmacology, 2012 ; Kwok 、Hutchinson 等人 , PLoS ONE, 2012 ; Nicotra 、Loram 等人 , Experimental Neurology, 2012 ; Chopra 及 Cooper , J Neuroimmune Pharmacol, 2013 ; David 、Ratnayake 等人 , Neurobiology of Disease, 2013 ; Han 、Zhao 等人 , Neuroscience, 2013 ; Liu及Ji , Pflugers Arch., 2013 ; Stokes 、Cheung等人 , Journal of Neuroinflammation, 2013 ; Zhao 、Zhang 等人 , Neuroscience, 2013 ; Liu 、Y. Zhang等人Cell Research, 2014)。

此亦適用於一些腫瘤病症。具體淋巴瘤(例如ABC-DLBCL (經活化B細胞擴散大細胞B細胞淋巴瘤)、外套細胞淋巴瘤及瓦爾登斯特倫氏病(Waldenström's disease))亦及慢性淋巴性白血病、黑色素瘤及肝細胞癌之特徵在於MyD88突變或MyD88活性改變，此可藉由IRAK4抑制劑來治療(Ngo 、Young 等人 , Nature, 2011 ; Puente 、Pinyol 等人 , Nature, 2011 ; Srivastava 、Geng 等人 , Cancer Research, 2012 ; Treon 、Xu 等人 , New England Journal of Medicine, 2012 ; Choi 、Kim 等人 , Human Pathology, 2013 ; (Liang 、Chen 等人 , Clinical Cancer Research, 2013)。另外，MyD88在ras依賴性腫瘤中起重要作用，且因此IRAK4抑制劑亦適於該等腫瘤之治療(Kfoury, A., K. L. Corf 等人 , Journal of the National Cancer Institute, 2013)。

發炎病症，例如CAPS (隱熱蛋白相關週期症候群)，包括FCAS (家族性寒冷性自體發炎症候群)、MWS (穆-韋二氏症候群(Muckle-Wells syndrome))、NOMID (新生兒發作型多系統發炎症性疾)及CONCA (慢性

嬰兒、神經、皮膚及關節)症候群；FMF (家族性地中海熱)、HIDS (高IgD症候群)、TRAPS (腫瘤壞死因子受體1相關性週期性症候群)、幼年型特發性關節炎、成人發作型史迪爾氏病、貝賽特氏病(Adamantiades-Behçet's disease)、類風濕性關節炎、骨關節炎、乾性角膜結膜炎及薛格連氏症候群係藉由阻斷IL-1信號路徑來治療；因此此處IRAK4抑制劑亦適於治療所提及之疾病(Narayanan、Corrales等人，Cornea, 2008；Henderson及Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010；Dinarello, European Journal of Immunology, 2011；Gul、Tugal-Tutkun等人，Ann Rheum Dis, 2012；Pettersson, Annals of MedicinePettersson, 2012；Ruperto、Brunner等人，New England Journal of Medicine, 2012；Nordström、Knight等人，The Journal of Rheumatology, 2012；Vijmasi、Chen等人，Mol Vis, 2013；Yamada、Arakaki等人，Opinion on Therapeutic Targets, 2013)。IL-33R之配體IL-33具體而言參與急性腎衰竭之發病機制，且因此用於預防及/或治療之IRAK4抑制係適宜治療方法(Akcaay、Nguyen等人，Journal of the American Society of Nephrology, 2011)。IL-1受體家族之組份與心肌梗塞、不同肺病症(例如氣喘、COPD、特發性間質性肺炎、過敏性鼻炎、肺纖維化及急性呼吸窘迫症候群(ARDS))相關，且因此在藉助IRAK4之抑制提及之適應症中預計有預防性及/或治療性作用(Kang、Homer等人，The Journal of Immunology, 2007；Imaoka、Hoshino等人，European Respiratory Journal, 2008；Couillin、Vasseur等人，The Journal of Immunology, 2009；Abbate、Kontos等人，The American Journal of Cardiology, 2010；Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010；Pauwels、Bracke

等人，European Respiratory Journal, 2011；Haenuki、Matsushita等人，Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012；Yin、Li等人，Clinical & Experimental Immunology, 2012；Abbate、Van Tassell等人，The American Journal of Cardiology, 2013；Alexander-Brett等人，The Journal of Clinical Investigation, 2013；Bunting、Shadie等人，BioMed Research International, 2013；Byers、Alexander-Brett等人，The Journal of Clinical Investigation, 2013；Kawayama、Okamoto等人，J Interferon Cytokine Res, 2013；Martínez-González、Roca等人，American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013；Nakanishi、Yamaguchi等人，PLoS ONE, 2013；Qiu、Li等人，Immunology, 2013；Li、Guabiraba等人，Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014；Saluja、Ketelaar等人，Molecular Immunology, 2014)。

先前技術揭示多種IRAK4抑制劑(例如參見Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 – 133)。

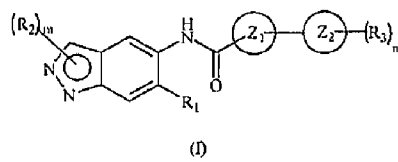
US8293923及US20130274241揭示具有3-取代吡啶結構之IRAK4抑制劑。業內沒有2-取代吡啶之闡述。

WO2013/106254及WO2011/153588揭示2,3-二取代之吡啶衍生物。

WO2007/091107闡述2-取代吡啶衍生物用於治療杜興氏肌肉營養不良症(Duchenne muscular dystrophy)。所揭示之化合物沒有6-羥基烷基取代。

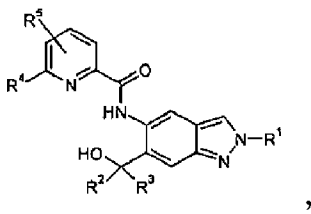
WO2015/091426闡述吡啶，其烷基在2位經羧醯胺結構取代。

WO2015/104662揭示式(I)之吡啶化合物



其在治療上可用作激酶抑制劑，具體而言**IRAK4**抑制劑，及其可用於治療及預防疾病或病症之醫藥上可接受之鹽或立體異構物，尤其該等化合物在藉由激酶酶、具體而言**IRAK4**酶介導之疾病或病症中之用途。

在本申請案之優先權日期之後公開之**WO2016/083433**闡述新穎的下式之經取代吡啶



其產生方法、其單獨或組合用於治療及/或預防疾病之用途，及其產生用以治療及/或預防疾病、具體而言用以治療及/或預防以下疾病之藥物：子宮內膜異位症及子宮內膜異位症相關疼痛及與子宮內膜異位症相關之其他症狀(例如痛經、性交困難、排尿困難及排便困難)、淋巴瘤、類風濕性關節炎、脊椎關節炎(具體而言牛皮癬性脊椎關節炎及別赫捷列夫氏病(**Bekhterev's disease**))、紅斑狼瘡、多發性硬化、黃斑退化、**COPD**、痛風、脂肪肝疾病、胰島素抗性、腫瘤疾病及牛皮癬。

新穎**IRAK4**抑制劑應尤其適於治療及預防以過反應免疫系統為特徵之增殖及發炎病症。此處應特別提及發炎皮膚病症、心血管病症、肺病症、眼病症、自體免疫病症、婦科病症、尤其子宮內膜異位症及癌症。

欲揭示可容許以工業規模產生吡啶(I)且特別集中於以下需要之製程：

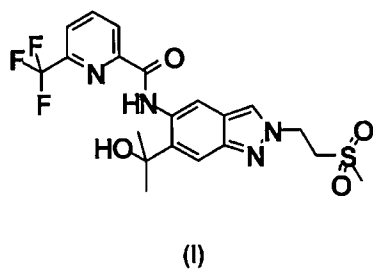
- 製程之擴大/可擴大性

- 在N2-烷基化反應中之高位置選擇性
- 層析分離及純化步驟之避免
- 經由結晶之最終處理
- 使用3類溶劑對多晶型之最終調節(根據FDA導則)

【發明內容】

令人注目地，可揭示滿足上文所提及之所有需要之製程。

本發明闡述經由在N2處驚人地高度選擇性烷基化製備化合物(I)：

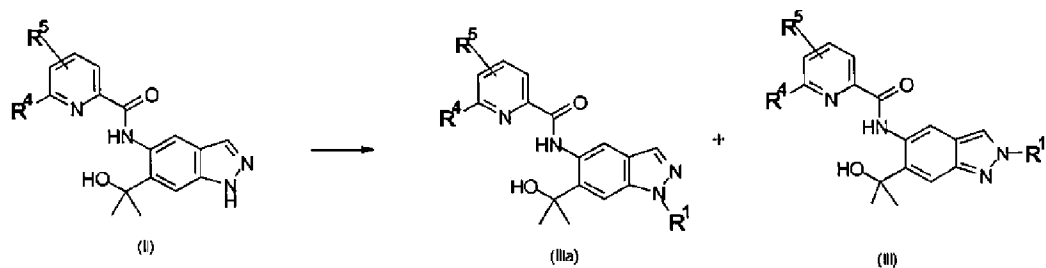


【圖式簡單說明】

圖1顯示呈多晶型B之式(I)化合物之X射線粉末繞射圖(在25℃下且利用Cu-K α 1作為輻射源)。

【實施方式】

N2取代吡啶之製備先前已在文獻中有所闡述。然而，該等程序具有相當多的使其不適於工業規模之缺點。可經由複雜的合成步驟順序選擇性地製備N2-取代吡啶，該等合成步驟不涉及直接烷基化步驟。然而，該等順序長久且冗長且涉及相當多的損失，最終導致低的總產率。因此，容許經由N2處之直接及選擇性烷基化自1H-吡啶前體直接製備N2-取代吡啶的合成途徑最令人感興趣。在嘗試直接烷基化通式(II)之1H-吡啶前體時，通常獲得由N1- (IIIa)及N2-烷基化(III)區域異構物構成之混合物。



吡啶及其衍生物(典型類別之芳香族N-雜環)已由於其各種各樣的生物活性而在合成及醫藥化學中引發顯著興趣。此外，可自吡啶衍生之N-雜環碳烯獲得各種各樣的雜環結構。在吡啶中，N1/N2-經取代吡啶廣泛用作抗癌、抗發炎、抗HIV及抗微生物藥物。通常，N2-經取代吡啶之合成涉及各種起始材料之環化程序。不幸地，一般方法在文獻中仍很少見。在文獻中，僅獲得中等產率。

就目前的技術狀態而言，若干出版物已知且將在以下部分論述。所公開之程序皆未描寫使用甲基乙炔基硼作為烷基化劑引起直接N2-選擇性烷基化之反應條件。未觀察到轉化或選擇性及產率低。先前技術程序之問題在於使用無不穩定官能基的相對簡單烷基化劑。該等劑大多經由其鹵化物、甲苯磺酸酯、三氟甲磺酸酯或甲磺酸酯之親核取代連接至1H-吡啶。當使用更多的官能化部分時，產率及選擇性急劇降低。在以下部分中，呈現該等先前技術程序為何不適用於目前挑戰之原因：

1. WO 2011/043479：反應係在THF中在回流下實施(參見方案2)。此不適於目前情形(甲基乙炔基硼)。相應三氟甲磺酸酯自例如醇之製備係不可能的，因其會立即發生分解。另外，僅使用在側鏈中沒有官能基之簡單基質。

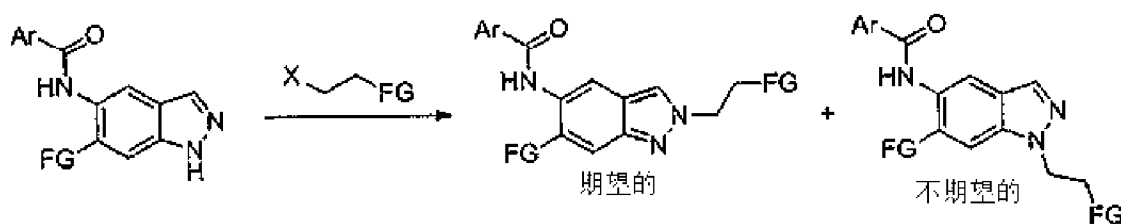
2. S. R. Baddam, N. U. Kumar, A. P. Reddy, R. Bandichhor, Tetrahedron Lett. **2013**, 54, 1661：在反應中僅使用沒有官能基之簡單吡

唑。僅使用三氯乙醯亞胺酸甲酯作為烷基化劑。將酸催化的條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吲唑核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試失敗。此程序不可能輕易擴大規模。

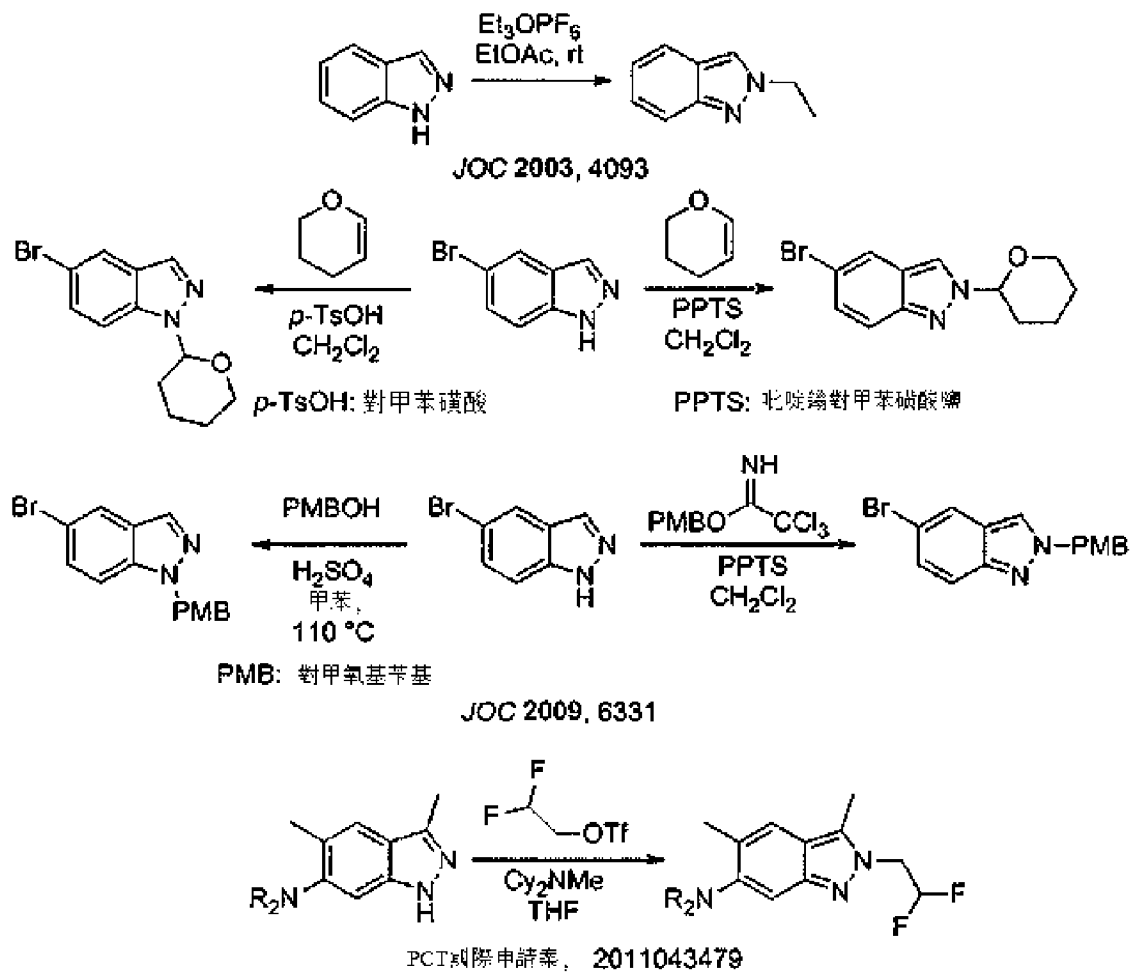
3. Q. Tian, Z. Cheng, H. H. Yajima, S. J. Savage, K. L. Green, T. Humphries, M. E. Reynolds, S. Babu, F. Gosselin, D. Askin, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 97：呈現對吲唑之N2偏好之THP-醚之製備。此反應經由不同的機制進行且不代表一般方法，因THP-醚產物不可能輕易進一步轉化。此外，呈現在酸性條件下使用對甲氧基苄基衍生物保護吲唑之選擇性方法。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吲唑核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試失敗。

4. D. J. Slade、N. F. Pelz、W. Bodnar、J. W. Lampe、P. S. Watson, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6331：使用酸性條件之THP-醚及PMB-保護(PPTS：吡啶鎢對甲苯磺酸鹽)，參見方案2；將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吲唑核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈係失敗的。

5. M. Cheung、A. Bloor、J. A. Stafford, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4093：使用高度反應性及高度致癌性米爾文鹽(Meerwein-salt)作為烷基化劑(參見方案2)。此方法僅包含簡單的未官能化乙基及甲基米爾文鹽。該反應在環境溫度下在極性乙酸乙酯中進行。該等條件無法轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吲唑核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈。



方案1：1H-吡唑之N-烷基化



方案2：自先前技術已知之吡啶之N-烷基化方法

6. M.-H. Lin、H.-J. Liu、W.-C. Lin、C.-K. Kuo、T.-H. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 11376: 程序係N2-選擇性的; 然而, 在以化學計量量使用Ga及Al金屬之情況下, 該程序無法擴大規模。在所闡述之反應條件下, 形成布朗斯台德酸(Broensted acid), 其與相應金屬反應以得到氫氣。僅使用相對簡單的基質作為烷基化劑(沒有磺基團)。當使用更多的官能化基質時, 觀察到產率顯著降低。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基磺反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基磺側鏈的嘗試係失敗的。

7. G. Luo 、 L. Chen 、 G. Dubowchick , J. Org. Chem. **2006**, 71,

5392：使用於THF中之2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(SEM-Cl)在吡啶之N2上取代。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。此出版物中所闡述之相應產物係醚且與目標分子不相關。使用高度致癌性2-(三甲基矽基)乙氧基甲基氯(SEM-Cl)以及苄基氧基甲基氯(BOM-Cl)不代表用於獲得目標化合物之可擴大選項。

8. A. E. Shumeiko、A. A. Afon'kin、N. G. Pazumova、M. L. Kostrikin, Russ. J. Org. Chem. **2006**, 42, 294：在此方法中僅使用極其簡單的基質。未報告顯著選擇性。觀察到對吡啶處N1-烷基化之略微偏好。

9. G. A. Jaffari、A. J. Nunn, J. Chem. Soc. Perkin 1 **1973**, 2371：使用極其簡單的基質及僅甲基化劑。較複雜的基質(例如甲醛與質子化甲醇之組合)僅產生N1取代之產物(醚)。

10. V. G. Tsypin等人, Russ. J. Org. Chem. **2002**, 38, 90：反應在硫酸及氯仿中進行。僅闡述簡單吡啶利用金剛烷基醇作為唯一烷基化劑之轉化。該等條件無法轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈。

11. S. K. Jains等人RSC Advances **2012**, 2, 8929：此出版物描寫對N1-取代具有低選擇性之吡啶之N-苄基化之實例。此KF-/氧化鋁催化之方法無法高效的用於N2取代吡啶之合成。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

12. L. Gavara等人Tetrahedron **2011**, 67, 1633：僅使用相對簡單

的基質。所闡述之在回流THF中進行之酸性THP-醚形成及苄基化不適用於吾人的基質。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基砒反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砒側鏈的嘗試係失敗的。

13. M. Chakrabarty等人Tetrahedron **2008**, 64, 6711：觀察到N2-烷基化但優先獲得N1-烷基化產物。所闡述之使用氫氧化鈉水溶液及相轉移觸媒在THF中之條件不適於2-取代吡啶。將該等條件轉移至吾人系統(甲基乙烯基砒)的嘗試係失敗的。

14. M. T. Reddy等人Der Pharma Chemica **2014**, 6, 411：反應在作為溶劑之相應烷基化劑中進行。僅報告使用高度反應性溴乙酸乙酯作為烷基化劑。不存在關於選擇性之數據。該等條件不適於選擇性合成N2-取代吡啶。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基砒反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砒側鏈的嘗試係失敗的。

15. S. N. Haydar等人J. Med. Chem. **2010**, 53, 2521：僅闡述簡單的未官能化烷基(甲基、異丙基、異丁基)。使用碳酸鉀作為鹼且該反應產生N1-烷基化產物及N2-烷基化產物之混合物。該等條件不適於諸如2-吡啶等化合物。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基砒反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砒側鏈的嘗試係失敗的。

16. Zh. V. Chirkova等人Russ. J. Org. Chem. **2012**, 48, 1557：在此方法中，用碳酸鉀作為鹼在DMF中轉化相對簡單的基質。獲得N1-烷基化產物及N2-烷基化產物之混合物。該等條件不適於選擇性合成N2取代吡啶。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基砒反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砒側鏈的嘗試係失敗的。

17. C. Marminon等人Tetrahedron **2007**, 63, 735：在吡啶處7位的

鄰位-取代基R經由遮蔽N1免予親電子攻擊來指導朝向N2烷基化。條件於THF中之氫化鈉作為鹼不適於選擇性合成N2-取代吡啶，乃因其在吡啶之7位不存在取代基下優先導致在N1處烷基化。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

18. D. A. Nicewicz等人Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 6198：僅使用簡單基質。此方法闡述光化學反應，該光化學反應無法容易地擴大規模且不適於一般、選擇性合成N2-取代吡啶。在自由基反應條件下使用極特定苯乙烯衍生物。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

19. A. Togni等人Angew. Chem. Int. Ed. **2011**, 50, 1059：此出版物僅闡述特殊類型之取代基(超價碘與乙腈組合作為三氟甲基化試劑)。此特殊情形不適於一般、選擇性合成N2取代吡啶。

20. L. Salerno等人European J. Med. Chem. **2012**, 49, 118：此出版物闡述在 α 溴酮熔化物中進行之吡啶轉化。該等反應條件無法轉移至選擇性合成N2取代吡啶。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

21. K. W. Hunt、D. A. Moreno、N. Suiter、C. T. Clark、G. Kim, Org. Lett. **2009**, 11, 5054：此出版物基本上闡述添加不同鹼之N1-選擇性烷基化方法。使用簡單基質。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基矽反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基矽側鏈的嘗試係失敗的。

22. J. Yang等人 Synthesis **2016**, 48, 48, 1139：此出版物闡述N1-

選擇性鹼催化之氮雜-麥可反應(aza-Michael reaction)。未觀察到N2處之取代。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基砒反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砒側鏈的嘗試係失敗的。

23. P. R. Kym等人J. Med. Chem. **2006**, 49, 2339：基本上闡述N1-烷基化。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基砒反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砒側鏈的嘗試係失敗的。

24. A. J. Souers等人J. Med. Chem. **2005**, 48, 1318：此出版物亦闡述使用碳酸鉀作為鹼。此方法主要偏好在N1處取代進行且因此不適於選擇性合成N2取代吡啶。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基砒反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砒側鏈的嘗試係失敗的。

25. P. Bethanamudi等人E-Journal of Chemistry **2012**, 9, 1676：連同作為鹼之碳酸鉀一起使用離子液體以低產率產生N1-烷基化吡啶及N2-烷基化吡啶之混合物。選擇性顯示朝向N1處取代之趨勢。離子液體之使用無法轉移至吾人之系統。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基砒反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砒側鏈的嘗試係失敗的。

26. S. Palit等人 Synthesis **2015**, 3371：本文闡述之反應基本上係非選擇性的，且略微偏好在吡啶之N1處取代。僅使用簡單的未官能化烷基。使用氫化鈉及同樣強的鹼。將該等條件轉移至經由與甲基乙烯基砒反應在吡啶核心結構之N2位選擇性引入甲基乙基砒側鏈的嘗試係失敗的。

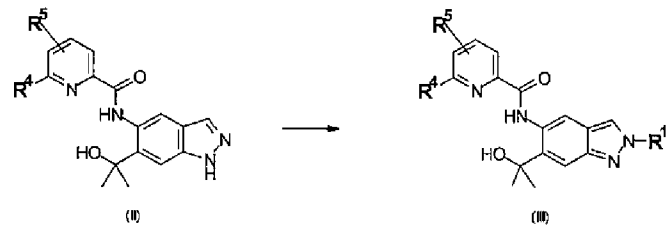
顯示式(I)化合物可類似於先前在文獻中公開之方法經由(例如)使用2-溴乙基甲基砒直接烷基化來合成。然而，獲得N1-烷基化產物及N2-烷基化產物之混合物，其中偏好N1-區域異構物(N1:N2 = 約2:1)。亦可以極低產率獲得期望之式(I)之N2-烷基化吡啶，如在本申請案之優先權日期之後

公開之WO2016/083433中所闡述，如在以下反應程序中所闡述：

將160 mg (0.44 mmol) N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(中間體5-1)連同182 mg碳酸鉀及36mg碘化鉀一起懸浮於1.0 ml DMF中，並將混合物在室溫下攪拌15min。然後，添加123 mg 2-溴乙基甲基磺並將混合物在室溫下攪拌過夜。添加水，用乙酸乙酯將混合物萃取兩次且用飽和氯化鈉水溶液洗滌萃取物，藉助疏水過濾器過濾並濃縮。藉由製備型HPLC純化殘餘物得到20 mg (9.7%產率)標題化合物。

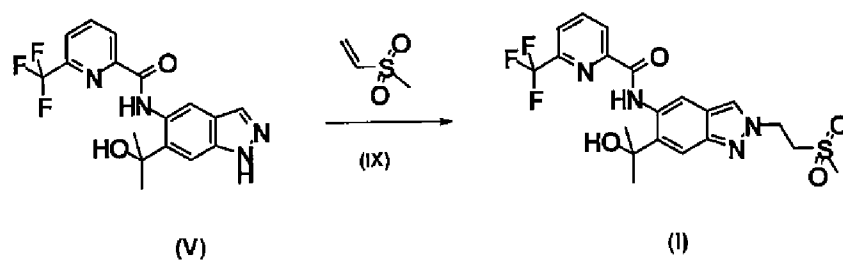
證實消耗性製備型HPLC對於有效分離N1-區域異構物/N2-區域異構物係必不可少的。此新穎發明性製程之目的在於經由在反應中達成有利於在N2處取代之較佳選擇性、隨後進行新穎發明性再結晶程序而避免HPLC分離。

本發明提供自通式(II)之化合物製備通式(III)之化合物之製程



其中

- R¹ 2-(甲基磺基)乙基；
- R⁴ 係二氟甲基、三氟甲基或甲基；且
- R⁵ 係氫或氟；
- 且較佳R⁴ = 三氟甲基且R⁵ = H：



意外地，吾人發現在反應中甲基乙烯基磺(IX)可替代相應烷基鹵化物。使用乙烯基磺在N2處烷基化吡啶係令人驚訝的空前的且因此係高度發明性的。在通式(II)之化合物與甲基乙烯基磺在甲苯中、視情況在添加有機鹼(例如N,N-二異丙基乙胺或三乙胺)之情況下反應之後，以極高選擇性獲得期望之式(III)及(I)之N2-異構物。發現反應混合物中之選擇性在8:1至10:1之間且有利於N2-烷基化產物(III)以及(I)。在處理反應混合物之後，不期望之N1-取代之副產物主要留在母液中(在結晶後大多數< 2%)。

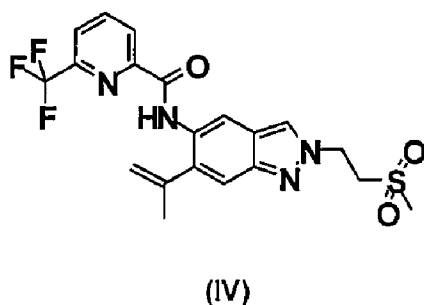
反應在不使用另一鹼之情況下進行。將通式(II)或(V)之化合物置於反應器皿中。添加1- 2當量甲基乙烯基磺並在回流(約110°C內部溫度)下在甲苯中加熱反應混合物。反應可使用相對於起始材料(II)或(V)之量5體積至30體積之甲苯實施。較佳地，反應係利用8體積至15體積甲苯運行且最佳地利用10體積甲苯運行。反應時間在12 h至100 h之範圍內。其較佳在48 h至72 h之間運行。在一些情形下，已證實有利的是將甲基乙烯基磺逐份添加至反應混合物中，例如以1當量開始且然後在24h後添加0.3當量且在48h後添加另外0.3當量。

視情況，反應在催化量之有機輔助鹼(例如N,N-二異丙基乙胺)下運行。將通式(II)或(V)之化合物連同溶劑(甲苯或二甲苯)及催化量之有機鹼一起置於反應器皿中。

可添加介於0.01當量與1當量之間之量之輔助有機鹼，例如N,N-二異丙基乙胺、N,N-二環己胺或三乙胺。反應在0.01當量至0.1當量鹼下運

行。

值得關注且確實驚奇地，在相同反應溫度下使用氯苯或乙苯作為溶劑或在較高反應溫度下使用二甲苯作為溶劑，可經由消除水以較高產量獲得烯烴(IV)。驚人地，當使用甲苯作為溶劑時，僅觀察到極少量的此消除。因此，甲苯必須視為關於此特定反應具有獨特且完全不曾預料到的性質的發明性溶劑。亦發現(IV)之形成取決於(V)之品質。當使用水含量高於一般水含量之(V) (1 wt%代替<0.5 wt%)時，在反應中獲得更顯著量之(IV)。值得關注地，消除產物(VI)之形成可藉由經由與甲苯一起共沸蒸餾而自(V)去除過量水及藉由添加催化量之有機鹼、具體而言N,N-二異丙基乙胺得到有效抑制。



分離程序：在完成反應之後，可自反應混合物部分地蒸餾出甲苯。隨後，可將另一溶劑(例如甲基第三丁基醚(MTBE)或二異丙基醚(較佳地甲基第三丁基醚))添加至反應混合物中。在添加各別溶劑之後，自混合物幾乎定量地沈澱出產物。在一些情形下，為獲得可重複結晶，證實用少量晶體對混合物加晶種係有用的。在冷卻及延長攪拌所得懸浮液之後，經由過濾分離產物，用溶劑洗滌並在50°C至60°C及真空下乾燥，通常得到59%至67%產率。粗製產物之純度通常達到95%至97% (面積)，其中N1-區域異構物小於2 % (面積)。

必須強調的是經取代之乙烯基磺用於定向的高度選擇性的製備N2-取

代吡啶之反應係新穎的，此在文獻中沒有先例，且因此為製備該等取代型式之在科學上高度重要之發明。

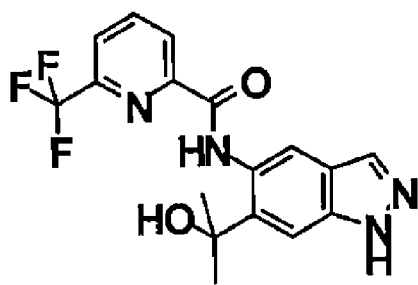
亦將用於臨床試驗中之GMP材料之製備需要額外純化步驟。此外，由於活性醫藥成份將用於產生醫藥組合物(例如錠劑)，因此需要可重複提供相同晶體習性之程序。驚奇地，此可使用乙醇或異丙醇作為溶劑用於再結晶來實現。乙醇係較佳溶劑。因此首先將化合物溶解於丙酮中，且隨後使其通過粒子過濾器(GMP過濾)。然後，經由蒸餾將溶劑自丙酮更換為乙醇。繼續蒸餾直至達到乙醇之最終體積相對於輸入物質為6體積至7體積為止。當已達到乙醇之沸點(約77-78°C)確保所有丙酮皆蒸餾出時，取消蒸餾。然後冷卻混合物，攪拌並經由過濾分離結晶產物，且在真空及升高之溫度下乾燥。結晶之產率通常>90%。自此結晶程序獲得之產物具有為製備醫藥組合物(例如錠劑)所需要之期望多形性性質。產物展現極高純度以及極高含量。典型批料之最重要的分析數據係於表1中給出：

表1：如表7中所顯示批料實例之分析數據

純度(HPLC)	≥ 99% (面積)
含量(分析以使用)	≥ 97.7% (重量)
乙醇	< 0.25% (重量)
Pd	< 1 ppm

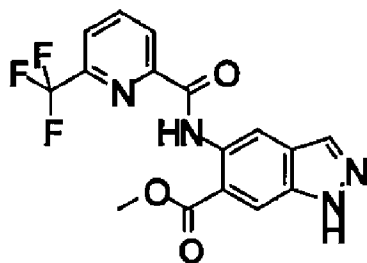
經由上述結晶程序獲得之多形體在儲存期間展現良好穩定性。亦可易於微粉化而不喪失其晶體性質。

通式(II)以及(V)之化合物之製備闡述於WO 2015/091426中。此新穎發明性製程集中於藉由式(V)所顯示之化合物：



(V)

在所公開之專利申請案WO 2015/091426中，式(V)化合物係經由使用甲基溴化鎂於乙醚中之溶液使式(VI)之甲基酯化合物反應來製備：



(VI)

在處理後，使粗產物經受管柱層析純化，以45 %產率提供式(V)化合物。

在本申請案之優先權日期之後公開之WO2016/083433亦闡述製備式(V)化合物之合成途徑，該合成途徑始於式(VI)之化合物，其係藉由使用適宜烷基鹵化鎂(例如氯化甲基鎂或甲基溴化鎂)在THF中或在乙醚中或在THF及乙醚之混合物中實施格氏反應(Grignard reaction)達成。

此程序由於以下缺點而不適於在工業規模上生產式(V)化合物：

- 乙醚由於其低的燃點及其高的易爆潛能而必須避免使用。
- 使用相對昂貴的甲基溴化鎂代替更易於獲得的更常見氯化甲基鎂。
- 在工業規模上應避免層析分離，乃因該等層析分離通常需要不經

濟的消耗有機溶劑。

- 結晶程序一直未經闡述。根據研究實驗室中之慣用實踐，蒸發式(V)化合物直至乾燥為止。此操作在工業規模上不可行。

- 產率令人不滿意：出於工業目的，應達成至少75%之產率。

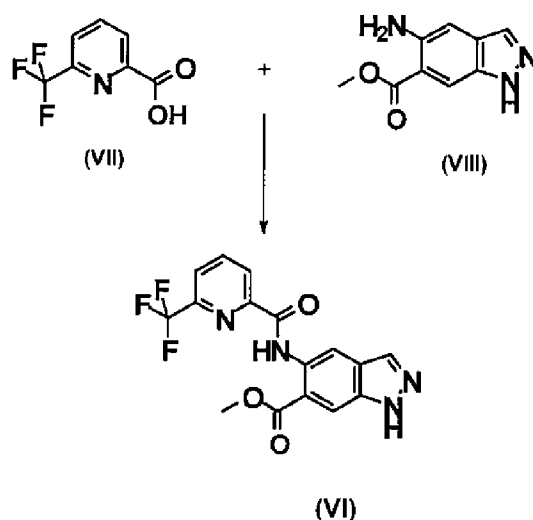
令人驚訝地，發現當改為使用氯化甲基鎂及氯化鋰(2:1)於THF中時，式(V)化合物可以顯著更高的產率製備。使用闡述於WO 2015/091426及WO2016/083433中之方法進行反應具有較少副產物，該等副產物必須經由冗長管柱層析去除。發現該反應利用THF作為溶劑進行最佳。攪拌6至10當量氯化甲基鎂(約3M於THF中)及3至5當量氯化鋰且保持在-10°C至0°C。在1h至3h內，較佳2h，將式(VI)化合物於THF中之溶液滴加至混合物中。在所指示溫度範圍(-10°C至0°C)將反應混合物攪拌5 min至30 min且隨後藉由倒入水中淬滅。劇烈攪拌所得混合物。然後經由添加礦物酸或有機酸(較佳檸檬酸)將混合物之pH調節至約4且添加乙酸乙酯。分離各相並用鹽水(氯化鈉水溶液)將有機相洗若干次。經由蒸餾將所得有機溶液之溶劑交換為甲苯。在此製程期間，式(V)化合物開始結晶且可經由過濾分離。在升高之溫度(50-60°C)及真空下乾燥沈澱物。通常，此階段之產率在80%至96%之範圍內且純度在95面積%至99面積%(HPLC)之間。

為製備具有目前的優良藥品製造規範(current good manufacturing practice)(cGMP)品質之物質，證實最終攪拌此產物於異丙醇/水(1:1；相對於輸入物質2體積至10體積)之混合物中係有益的。將該物質攪拌1 h至5 h，較佳3 h。然後將其過濾且用少量1:1異丙醇/水混合物洗兩次。在升高之溫度(50 - 60°C)在真空下乾燥產物。通常，達成>90%之產率及>97面積

% (HPLC)之純度。

在以下實例中，在實驗部分中，亦闡述變化形式(參見2號實例，3號變化形式)，其中在用活性碳處理之後，將溶劑直接交換為異丙醇。藉由添加水使產物結晶。以此方式，以極高純度直接獲得產物。

式(VI)化合物之製備亦已闡述於專利申請案WO 2015/091426中。藉此，使用-1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎊3-氧化物六氟磷酸鹽(CAS編號：148893-10-1)作為偶合劑使6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸(VII)(CAS編號：21190-87-4)與式(VIII)之苯胺樣化合物(5-胺基-1H-吲唑-6-甲酸甲酯；CAS編號：1000373-79-4)偶合。以84%產率獲得醯胺(VI)。



由於製程安全性原因，基於脲鎊之偶合劑之擴大規模由於其易爆潛能係不可能的。因此，必須發現替代的偶合方法。

用於製備式(VI)之醯胺樣化合物之安全且可擴大之方法係基於使用T3P (2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷-2,4,6-三氧化物；CAS編號：68957-94-8)作為偶合劑。

反應順暢地進行且以高產率提供式(VI)之醯胺樣化合物。在一鍋式

製程中，將式(VII)之羧酸樣化合物(最佳在相對於苯胺(VIII)略微短缺之情況下使用，約0.90 - 0.95當量)連同1.5當量N,N-二異丙基乙胺一起置於16體積THF中。隨後，在0°C至5°C下緩慢添加2當量T3P (50 w%於乙酸乙酯中之溶液)。在0°C至5°C下將反應混合物另外攪拌2 h至4 h，較佳2 h。

然後用水淬滅混合物，用碳酸鈉水溶液將其pH調節至約7.4且蒸餾出大量THF/乙酸乙酯混合物(200毫巴(mbar)，45 - 50°C內部溫度)。隨後，添加水及乙醇並藉由添加碳酸鈉水溶液將pH調節至約7.0。在50°C下將混合物攪拌1h至5h，較佳1至2h，然後使其冷卻至20°C至25°C並攪拌10 min至30 min。經由過濾分離產物且隨後用乙醇及水之混合物洗滌，且最終在真空及45°C下乾燥。利用此製程，通常獲得在95%至96%之間之極高產率。在所有情形下純度皆>98面積% (HPLC)。

在一些情形下，尤其當使用具有差光學品質(例如深褐色)之式(VIII)之苯胺樣化合物作為起始材料時，證實用活性碳實施處理係有用的。此程序闡述於以下部分中：

將粗製醯胺(VI)溶解於甲醇及THF (2:1)之混合物中並添加活性碳。將混合物加熱至60°C至65°C並保持1 h至1.5 h。過濾出活性碳並濃縮濾液(相對於輸入物質降低至2體積)。添加水並沈澱產物，過濾，洗滌並在55°C至60°C下(在真空下)乾燥。

式(VII)及(VIII)之化合物之合成已在文獻中闡述且二者可大量的自市面購得。

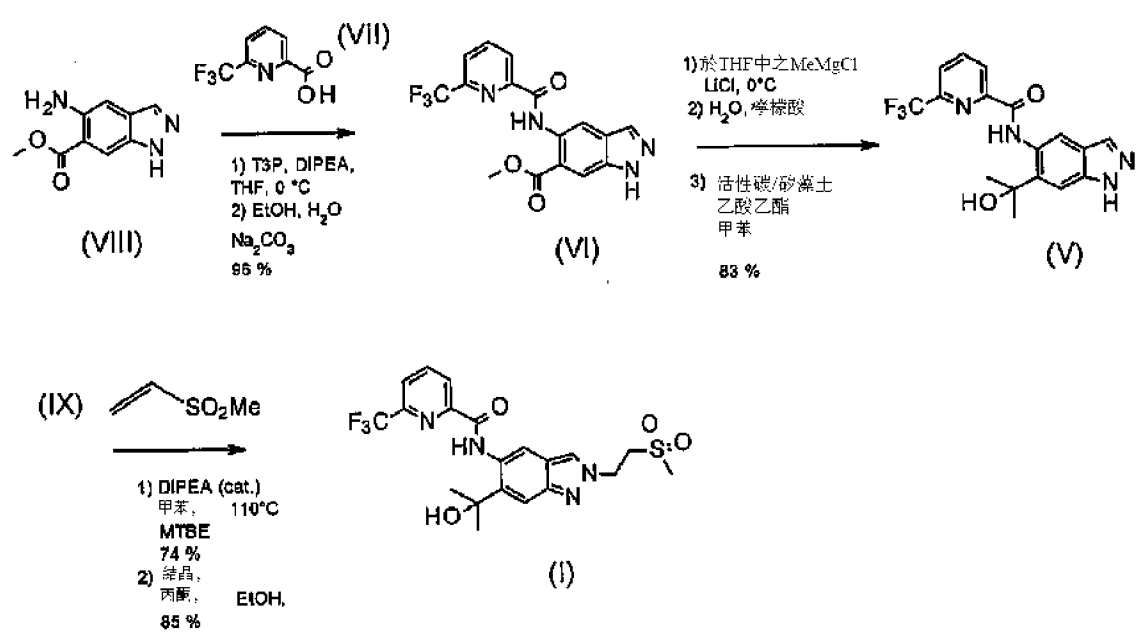
對於式(VII)化合物：Cottet, Fabrice；Marull, Marc；Lefebvre, Olivier；Schlosser, Manfred, European Journal of Organic Chemistry, 2003，8 第1559頁至第1568頁；Carter, Percy H.；Cherney, Robert J.；

Batt, Douglas G. ; Duncia, John V. ; Gardner, Daniel S. ; Ko, Soo S. ;
Srivastava, Anurag S. ; Yang, Michael G. Patent: US2005/54627 A1,
2005 ; Ashimori ; Ono ; Uchida ; Ohtaki ; Fukaya ; Watanabe ;
Yokoyama Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1990, 第38卷, 9第
2446頁至第2458頁。

對於式(VIII)化合物：Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI
SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, EP2045253 A1, 2009。

總製程之評估：

方案2繪示純的式(I)產物自式(VIII)之苯胺樣化合物之總合成。式(I)
產物係以> 99面積% (HPLC)之純度得到。當用每一步驟達成之最佳產率
計算時，獲得50%之總產率。此亦包括最後晶體形式之獲得。



方案2：純的式(I)產物自式(VIII)之苯胺樣化合物之總合成

當將此總產率與所公開之先前技術數據相比較時：

- 1. 醯胺偶合(式(VI)化合物之製備)：84%產率；
- 2. 格氏反應，隨後層析純化：45%產率；

3.類似於文獻中已知之方法用2-溴乙基甲基磺烷基化，隨後層析純化：9.68%產率；

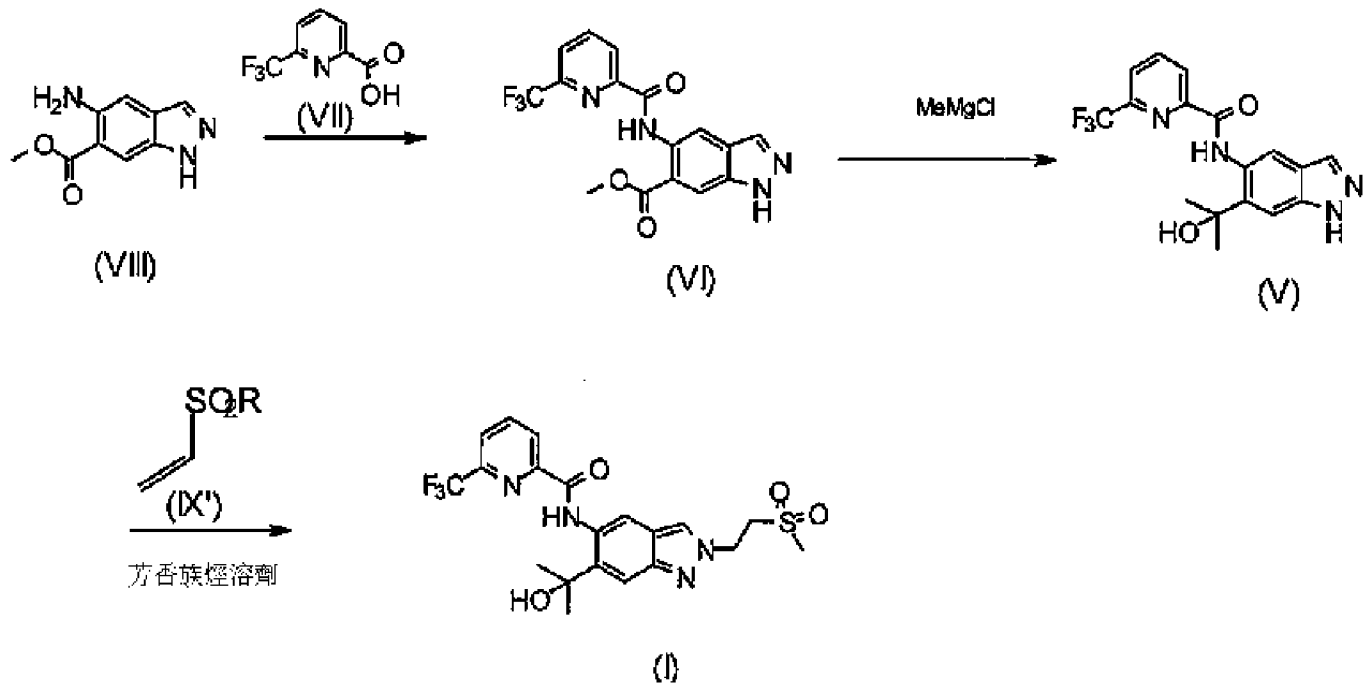
新穎製程之優點變得非常明顯：

利用自先前技術已知及如上文所闡述之方法，可僅達成3.7%之總產率，且不包括最終晶體形式之獲得。

總之，新穎發明性製程與先前技術相比以高出**> 13倍之總產率**提供式(I)化合物。此外，其包括用於產生醫藥組合物(例如錠劑)之目標多形體之定向且可重複的製備。

必須強調的是經取代之乙烯基磺用於定向的高度選擇性的製備N2-官能化吡啶之反應係新穎的，此在文獻中沒有先例，且因此其係製備該等取代型式之高度重要的發明。

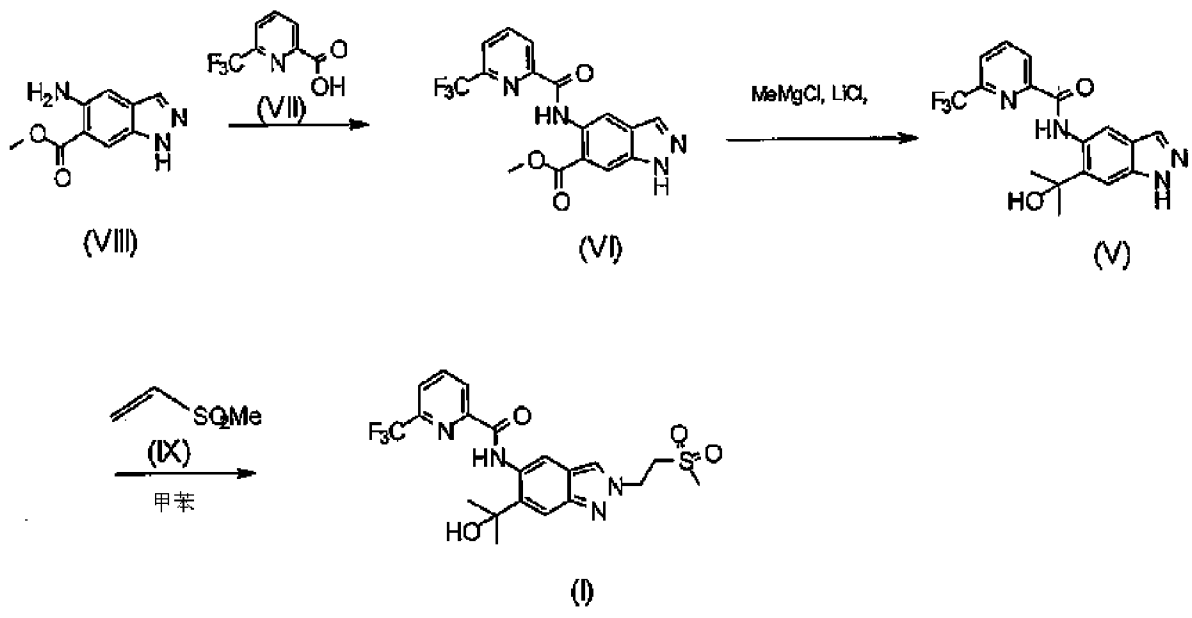
因此，在第一態樣中，本發明係關於經由顯示於以下反應方案IA中之以下步驟製備式(I)化合物之方法：



方案IA：式(I)化合物自作為起始材料之式(VIII)化合物之製備

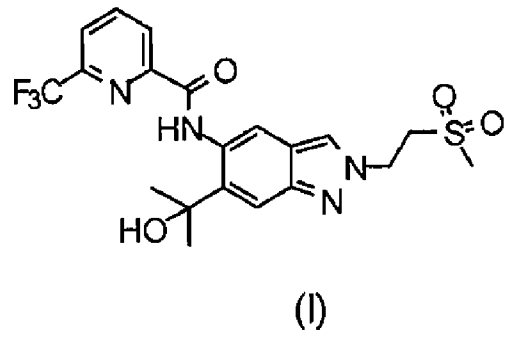
其中R代表烷基(例如甲基、乙基或正丙基)或芳基(例如苯基)，且溶劑係芳香族烴溶劑，例如甲苯或二甲苯。

在第一態樣之實施例中，本發明係關於經由顯示於以下反應方案I中之以下步驟製備式(I)化合物之方法：



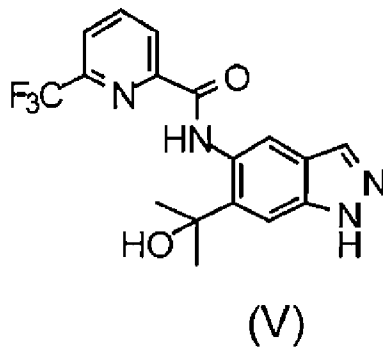
方案I：式(I)化合物自作為起始材料之式(VIII)化合物之製備

在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備式(I)化合物之方法：

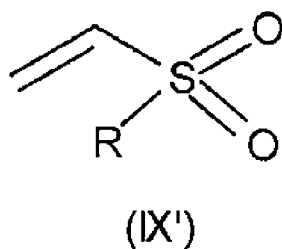


其包含以下步驟(A)：

其中使式(V)化合物：



與式(IX')之乙烯基磺化合物：



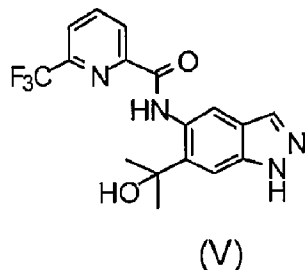
其中R代表烷基(例如甲基、乙基或正丙基)或芳基(例如苯基)，

視情況在芳香族烴溶劑(例如甲苯或二甲苯)中、較佳在該溶劑之回流溫度下反應，

藉此得到該式(I)化合物。

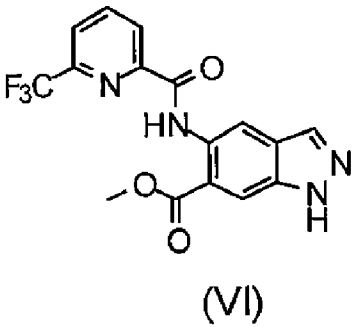
在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述之式(I)化合物之方法，其中該芳香族烴溶劑係甲苯。

在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述之式(I)化合物之方法，其中該式(V)化合物：



係藉由以下步驟(B)來製備：

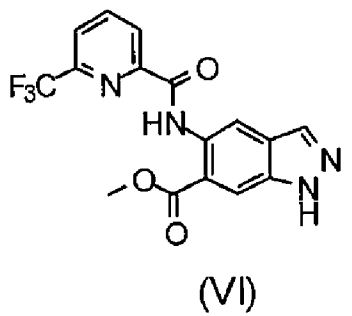
其中使式(VI)化合物：



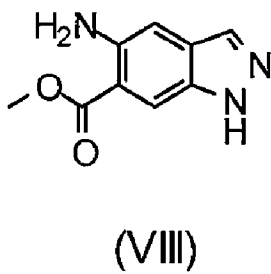
與還原性甲基化劑(例如甲基金屬劑，例如甲基鎂鹵化物，例如氯化
甲基鎂)

視情況在諸如氯化鋰等鹼金屬鹵化物存在下反應，
藉此得到該式(V)化合物。

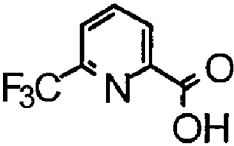
在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述之式(I)化
合物之方法，其中該式(VI)化合物：



係藉由以下步驟(C)來製備：
其中使式(VIII)化合物：



與式(VII)化合物：



(VII)

視情況在有機鹼、具體而言弱有機鹼(例如三級胺，例如N,N-二異丙基乙胺)存在下，

視情況在諸如2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P)等偶合劑存在下反應，

藉此得到該式(VI)化合物。

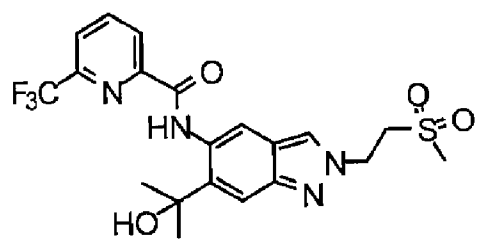
在第一態樣之另一實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述式(I)化合物之方法，其中該式(I)化合物係藉由具體而言自諸如乙醇或異丙醇等溶劑結晶來純化。

在第一態樣之該另一實施例之變化形式中，該溶劑係乙醇。

在第一態樣之該另一實施例之變化形式中，該溶劑係異丙醇。

在第一態樣之實施例中，本發明係關於製備如上文所闡述式(I)化合物之方法，其中該式(I)化合物係呈多形體(B)之形式。

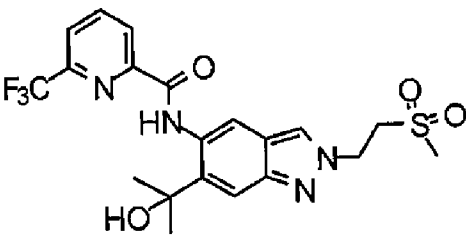
根據另一態樣，本發明係關於式(I)化合物之多形體(B)：



(I)

其係如藉由如上文所闡述之方法來製備。

根據第三態樣，本發明係關於式(I)化合物之多形體(B)：



(I)

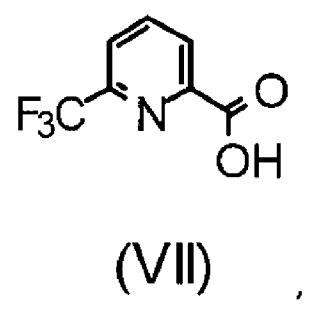
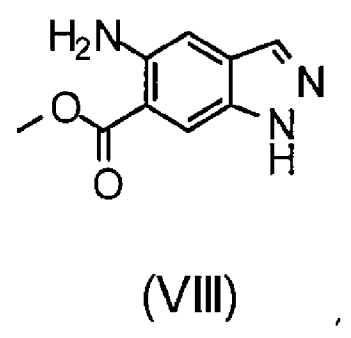
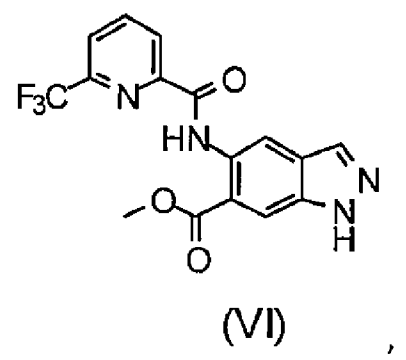
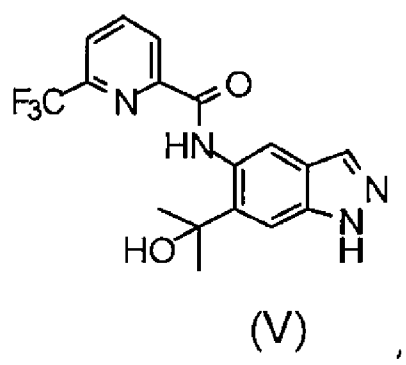
根據第三態樣之實施例，本發明係關於如上文所闡述之該多形體 (B)，其具有如下XRPD峰最大值[°2θ] (銅(Cu))：

表2：化合物(I)之多形體B之XRPD

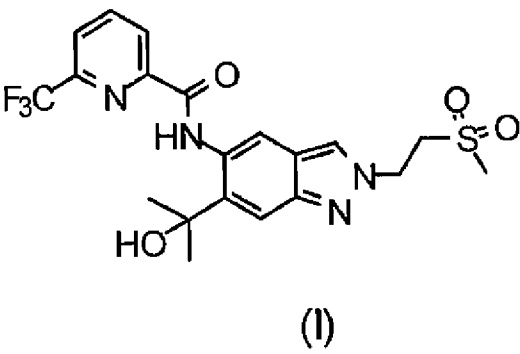
反射[峰最大值°2θ]
多形體B
4.4
8.9
9.3
9.7
10.1
12.4
12.9
13.3
14.1
14.7
15.4
16.1
16.4
16.7
17.3
17.9
18.3
18.4

18.5
19.2
19.4
19.7
20.2
20.6
21.2
21.4
21.9
22.3
22.6
22.8
23.6
24.5
24.9
25.2
25.5
25.8
27.2
27.5
28.8
29.6
30.2
31.2
31.5
32.5
33.5
33.9
35.1
36.2
37.6

根據第四態樣，本發明係關於選自以下之化合物之用途：

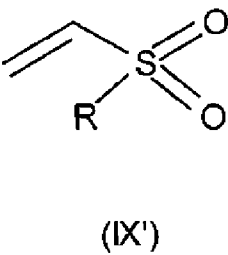


其用於藉由如上文所闡述之方法製備式(I)化合物：

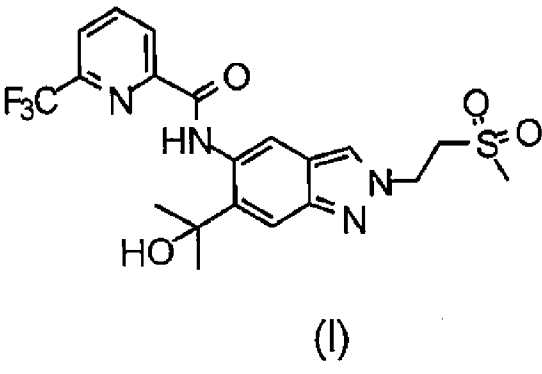


或如上文所闡述式(I)化合物之多形體B。

根據第五態樣，本發明係關於式(IX')之乙烯基磺化合物之用途：



其中R代表烷基(例如甲基、乙基或正丙基)或芳基(例如苯基)，
其用於製備式(I)化合物：



或如上文所闡述式(I)化合物之多形體B。

在第五態樣之實施例中，本發明係關於式(IX')之乙烯基化合物之用途，其中該式(IX')之乙烯基化合物係甲基乙烯基磺。

方法

HPLC

方法A

器件：Agilent Technologie 1260 Infinity以及1290 Infinity Sampler
及Agilent 1100 Series

Zorbax SB-AQ, 50*4.6 mm, 1.5 μm

緩衝液：磷酸二氫銨pH：2.4

乙腈

0 min 5%緩衝液

8.3 min 80%緩衝液

11 min 80%緩衝液

210 nm / 4 nm

1.2 ml / min。

方法B

裝置

- 1. Agilent Technologies, HPLC 1290 Infinity (具有DAD)：超高效液相層析恒溫控制型管柱烘箱，UV-檢測器及數據評估系統
- 2. 不銹鋼管柱
 - 長度： 5 cm
 - 內徑： 2.1 mm
 - 填充： SB-Aq Rapid Resolution HD, 1.8 μm

試劑

- 1. 乙腈，用於HPLC
- 2. 四氫呋喃，用於HPLC
- 3. 水，分析級
- 3. 85%磷酸，分析級

測試溶液	將試樣式(I)化合物以0.5 mg/ml之濃度溶解於四氫呋喃中。 (例如將準確稱重之約25 mg試樣式(I)化合物溶解於50 ml乙腈中)
校準溶液	將參考標準化合物*以0.5 mg/ml之濃度溶解於乙腈中(例如將準確稱重之約25 mg參考標準品溶解於50 ml乙腈中)。 * 參考標準品化合物意指必須作為高純化合物(即>97面積% HPLC)分析之化合物
對照溶液	製備與校準溶液相同之對照溶液。另外，對照溶液含有少量有機雜質。
檢測敏感性溶液	製備含有稀釋至0.76 µg/mL之濃度之組分Solbrol P (CAS號：94-13-3；4-羥基苯甲酸丙酯) (RT約2.80 min)之溶液。
HPLC條件	上述條件係用於舉例說明。為達成最佳分離，若需要，該等條件應適應層析之技術可能性及各別管柱之性質。
溶析液	A. 水：四氫呋喃(v:v) 9：1，然後添加0.1%的85%磷酸 B. 乙腈：四氫呋喃9：1
流速	0.8 mL/min
管柱烘箱之溫度	40°C

試樣室之溫度 室溫

檢測 量測波長： 220 nm
帶寬： 6 nm

注入體積 2.0 µL

取 樣 速 度 (Draw 200 µL/min
speed)

洗針液 用於沖洗埠之溶劑：四氫呋喃

碼率 10 Hz

晶胞尺寸 10 mm

平衡時間 10 min (在起始條件下)

梯度			
	時間[min]	A%	B%
	0	95	5
	1	85	15
	4	80	20
	6	40	60
	8	20	80
	12	20	80

層析圖之運行時間 12 min

分析之計算(含量) 使用線性回歸且考慮試樣重量、分析及參考標準品重量利用經驗證層析數據系統(例如Empower)計算分析。

GC-HS

經由頂隙氣相層析(GC-HS)之殘留溶劑分析

利用分流注入及FID之Agilent 6890氣相層析(管柱：Restek Rxi Sil MS；長度：20 m；內徑：0.18 mm； $d_f = 1\ \mu\text{m}$)。注入器溫度160℃，流速1.2 ml/min (H₂)，分流比18，烘箱溫度40℃ (4.5min) - 14℃/min - 70℃ - 90℃/min - 220℃ (1.69 min)。檢測器：溫度300℃，400 ml/min (合成空氣)，40 ml/min (H₂)，30 ml/min (N₂)，頻率20 Hz。

Perkin Elmer Turbomatrix 40頂隙取樣器：烘箱80℃，針150℃，轉移管線160℃，系統壓力140 kPa，平衡時間32 min，加壓4.0 min，注入時間0.04 min (取樣器) 0.05 min (GC)。

試樣濃度：於2 ml DMF中之20 mg物質

X射線結晶學：量測條件：

陽極材料	Cu
K- α 1 [Å]	1,54060
生成器設置	40 mA, 40 kV
主光束單色器	X射線聚焦鏡
試樣旋轉	是
掃描軸	Gonio
起始位置[°2 θ]	2.0066
結束位置[°2 θ]	37.9906

工作實例

以下實例闡釋本發明。

N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I)之製備

1號實例

5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)

在14.2 kg THF中混合2000 g (10.46 mol) 5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯、1899 g (9.94 mol) 6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酸及2028 g (15.69 mol) N,N-二異丙基乙胺。在0至5℃下，在30 min內逐滴添加13.3 kg之T3P於乙酸乙酯(50 wt%)中之溶液。在相同溫度下繼續攪拌2 h。

處理：

使反應混合物升溫至環境溫度(20℃)。在將溫度保持在20℃至25℃下的同時添加3000g水。繼續攪拌10 min。使用4 N碳酸鈉水溶液將pH調節至約7.4 (7-8)。繼續攪拌10 min。若需要，使用4 N碳酸鈉水溶液將pH再調節至7.4。

在減壓(約200毫巴，45 - 50℃內部溫度)下蒸發溶劑(THF/乙酸乙酯)直至達成攪拌之限值為止。添加4.7 kg乙醇及14.0 kg水之混合物並使用4 N碳酸鈉水溶液將pH再調節至pH 7.4 (7-8)。

在50℃下將混合物攪拌1h，隨後冷卻至20℃至25℃。在相同溫度下繼續攪拌10 min。過濾沈澱之晶體，用乙醇及水(1.3 kg乙醇與4 kg水)之混合物洗滌並在真空下在乾燥烘箱中乾燥(45℃，N₂回流，至少12 h)。

根據上述程序，在技術實驗室中使用2 kg起始材料(5-胺基-1H-吡啶-6-甲酸甲酯)產生四批批料：

產量：

1號批料：3,476 g (95%)

2號批料：3,449 g (95%)

3號批料：3,476 g (95%)

4號批料：3,494 g (96%)

測得所有批料之純度皆> 98面積% (HPLC)。

HPLC (方法A): $R_t = 6.5 \text{ min}$ 。

MS (ESI pos): $m/z = 365 (M+H)^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]: 3.98 (s, 3 H), 8.21 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.39 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 9.16 (s, 1H), 12.57 (s, 1H), 13.45 (br s, 1H)。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 3.97 (s, 3 H), 8.13 - 8.27 (m, 2 H), 8.30 (s, 1 H), 8.33 - 8.45 (m, 1 H), 8.45 - 8.51 (m, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 12.57 (s, 1 H), 13.44 (br s, 1 H)。

2號實例

N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(V)

在以下部分中，闡述反應程序及處理之不同變化形式。該等程序係以各別技術工廠中之給定條件為導向。

在不包括水及空氣下使用惰性氣體(N_2 或Ar)來實施以下實驗。

1號變化形式

將50 g (137.255 mmol) 5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)溶解於800 ml THF中。在正常壓力(1 atm)及70 °C下，蒸餾出約300 ml THF。然後使溶液冷卻至0至3°C。

將溶液保持在此溫度下且在120 min內在0至3°C下逐滴添加至457.5

ml (1,372.6 mmol) 於 THF 中之 3M 氯化甲基鎂及 29.1 g 氯化鋰 (686.3 mmol) 之經冷卻混合物中。在完成添加之後，自混合物取出試樣且使其經受 HPLC 分析，該 HPLC 分析顯示完全轉化。經 25 min 在 0 至 3°C 下將混合物小心倒入 500 ml 半飽和氯化鈉水溶液中 (注意：放熱！在第一個 50 ml 期間，觀察到溫度急劇上升至 29°C!)。當添加 358 ml 20 wt% 檸檬酸水溶液 (pH 自 8.08 降低至 4.28) 時，回收溶解之懸浮液。在 20°C 至 25°C 下繼續攪拌 10 min。添加 500 ml 乙酸乙酯且繼續攪拌 10 min。分離各相。將沉浮物 (mulm) 添加至有機相中。將 5 g 活性碳添加至有機相中。將混合物加熱至 78°C (內部溫度)，在該溫度下攪拌 30 min 且隨後冷卻至 50°C (內部溫度)。經矽藻土過濾溫熱溶液且用 125 ml 乙酸乙酯洗滌兩次。在環境壓力 (1 atm) 及 110°C 下將混合物濃縮至約 150 ml。添加 350 ml 甲苯且在環境壓力 (1 atm) 及 110°C 下蒸餾出 200 ml。沈澱出產物。在 60°C 內部溫度下，經 45 min 添加 200 ml 正庚烷。使混合物冷卻至 0 至 3°C 並在此溫度下攪拌 2 h。過濾產物且用 50 ml 甲苯/正庚烷 (1:1) 之混合物洗滌兩次。在乾燥烘箱中在 40°C 及 20 毫巴下將經沈澱產物乾燥 >48 h。

產量：39.42 g (78.83%，純度 97.84 面積% HPLC)

HPLC (方法 A): $R_t = 5.8$ min。

MS (ESIpos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

遵循 1 號變化形式之程序產生 13 批批料。下表 3 總結各別產量。對於使用 5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)作

為起始材料，反應係以1 kg規模實施。在大多數情形下，在用活性碳處理之後合併兩批批料：

表3：針對自(VI)合成之(V)之批料1至13獲得之產量

批次編號	產量[kg] [%]
1	1.60 kg
2	79.9 %
3	1.88 kg
4	94.0 %
5	1.82 kg
6	90.8 %
7	1.66 kg
8	83.0 %
9	1.75 kg
10	87.6 %
11	1.85 kg
12	92.7 %
13*	0.92 kg 96.4 %

*) 單一批料

2號變化形式

將30 g (82.4 mmol) 5-({[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基}胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)溶解於480 ml THF中。在正常壓力(1 atm)及70℃下，蒸餾出約180 ml THF。然後使混合物(略微懸浮)冷卻至0至3℃。

將溶液保持在此溫度下且在120 min內在0至3℃下逐滴添加至274.5ml (823.5mmol) 於THF中之3M氯化甲基鎂及17.5g氯化鋰(411.8mmol)之經冷卻混合物中。在完成添加之後15 min，自混合物取出

試樣且使其經受HPLC分析，該HPLC分析顯示(VI)完全轉化。經15 min在0至3°C下將混合物小心倒入300 ml水中(注意：放熱!在第一個50 ml期間，觀察到溫度急劇上升!)。添加310 ml 20 wt%檸檬酸水溶液(pH降低至4.05)。在20°C至25°C下繼續攪拌60min。添加300ml乙酸乙酯且繼續攪拌30 min。分離各相。將沉浮物添加至有機相中。用450 ml水將有機相洗滌兩次。在65°C(內部溫度)及環境壓力(1 atm)下將有機相濃縮至350 ml。添加250 ml乙酸乙酯。將6 g活性碳添加至有機相中。將混合物加熱至65°C(內部溫度)，在該溫度下攪拌120 min且隨後冷卻至50°C(內部溫度)。經矽藻土過濾溫熱溶液且用125 ml乙酸乙酯洗滌兩次。在環境壓力(1 atm)及110°C下將混合物濃縮至約150 ml。添加300ml甲苯且在環境壓力(1 atm)及110°C下蒸餾出200ml。沈澱出產物。在60°C內部溫度下，經45 min添加200 ml正庚烷。使混合物冷卻至0 - 3°C並在此溫度下攪拌2 h。過濾產物且用50 ml甲苯/正庚烷(1:1)之混合物洗滌兩次。在乾燥烘箱中在40°C及20毫巴下將經沈澱產物乾燥>48 h。

產量：24.0 g (80%，純度：95.8面積% HPLC)

HPLC (方法A): $R_t = 5.8$ min。

MS (ESI pos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

3號變化形式

將30 g (82.4 mmol) 5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)溶解於600 ml THF中。在正常壓力(1 atm)及70°C下，

蒸餾出約150 ml THF。然後使混合物(略微懸浮)冷卻至0 - 3°C。

將溶液保持在此溫度下且將其在此120 min內在0 - 3°C下逐滴添加至274.5 ml (823.5 mmol)於THF中之3 M氯化甲基鎂及17.5 g (411.8 mmol)氯化鋰之經冷卻混合物中。用10 ml THF將滴液漏斗沖洗兩次。在完成添加之後15 min，自混合物取出試樣且使其經受HPLC分析，該HPLC分析顯示(VI)完全轉化。經10 min在0 - 3°C下將混合物小心倒入300 ml水中(注意：放熱!在第一個50 ml期間，觀察到溫度急劇上升至25°C!)。添加250 ml 20 wt%檸檬酸水溶液(pH自8降低至4)。在20-25°C下繼續攪拌30min。添加300ml乙酸乙酯且繼續攪拌10 min。分離各相。將沉浮物添加至有機相中。用200 ml 1 wt%氯化鈉水溶液將有機相洗滌兩次。分離各相。在65°C(內部溫度)及環境壓力(1 atm)下將有機相濃縮至250 ml。將150 ml乙酸乙酯及6 g活性碳添加至有機相中。將混合物加熱至65°C(內部溫度)，在該溫度下攪拌120 min且隨後冷卻至50°C(內部溫度)。經矽藻土過濾溫熱溶液且用50 ml乙酸乙酯洗滌兩次。在環境壓力(1 atm)及110°C下將混合物濃縮至約100 ml。添加300ml異丙醇。在環境壓力(1 atm)及110°C下蒸餾出300ml。再次添加300ml異丙醇且在110°C下蒸餾出(約355ml)。使所得懸浮液冷卻至20-25°C。經45min添加45ml水。將混合物攪拌1h。過濾沈澱之產物並用50ml水/異丙醇(1:1)混合物洗滌。在乾燥烘箱中在50°C及20毫巴下將經沈澱產物乾燥>48 h。

產量：24.9 g (83 %，純度：97.84面積% HPLC)

HPLC (方法A): $R_t = 5.8$ min。

MS (ESI pos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s,

1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

4號變化形式

此變化形式用於以kg規模(>10 kg)產生工業批料(參見表4)。

將60g (164.7 mmol) 5-([6-(三氟甲基)吡啶-2-基]羰基)胺基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯(VI)溶解於1500 ml THF中。在正常壓力(1 atm)及70°C下，蒸餾出約600 ml THF。然後使混合物(黃色溶液)冷卻至0 - 3°C。

將溶液保持在此溫度下且將其於120 min內在0 - 3°C下逐滴添加至550 ml (1647.1 mmol)於THF中之3 M氯化甲基鎂及35 g (823.5 mmol)氯化鋰之經冷卻混合物中。在完成添加之後15 min，自混合物取出試樣且使其經受HPLC分析，該HPLC分析顯示(VI)完全轉化。經15 min在0 - 3°C下將混合物小心倒入600 ml水中(注意：放熱!在第一個50 ml期間，觀察到溫度急劇上升!)。添加600 ml 20 wt%檸檬酸水溶液(pH降低至4)。在20-25°C下繼續攪拌30min。分離各相。用400 ml 1 wt%氯化鈉水溶液將有機相洗滌兩次。將沉浮物添加至有機相中。分離各相。在65°C(內部溫度)及環境壓力(1 atm)下將有機相濃縮至700 ml。將500 ml乙酸乙酯及12 g活性碳添加至有機相中。將混合物加熱至65°C(內部溫度)，在該溫度下攪拌120 min且隨後冷卻至50°C(內部溫度)。經矽藻土過濾溫熱溶液且用200 ml乙酸乙酯洗滌兩次。在減壓(200毫巴)下繼續濃縮。將溶劑更換為甲苯(剩餘體積約850 mL)。使所得懸浮液冷卻至0- 3°C。過濾沈澱之產物並用50ml甲苯洗滌。在乾燥烘箱中在50°C及20毫巴下將經沈澱產物乾燥>48 h。

產量：51.2 g (85.3 %，純度96.51面積% HPLC)

HPLC (方法A): $R_t = 5.8 \text{ min}$ 。

MS (ESI pos): $m/z = 365 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

5號變化形式

經由在異丙醇/水中攪拌之純化

端視粗產物之純度而定，可實施經由在異丙醇及水(較佳1:1)之混合物中攪拌之另一純化步驟。端視粗產物之純度而定，對於粗起始材料在2體積至10體積之範圍內實施攪拌。以下實例闡述在3體積異丙醇/水中攪拌：

在20°C下在22.5ml水及異丙醇之1:1 (vol)混合物中將7.5 g具有95面積% (HPLC)之純度之N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(V)攪拌2h。然後過濾懸浮液且用4 ml相同溶劑混合物洗滌產物。在乾燥烘箱中在50°C及真空(<100毫巴)下乾燥產物。

產量：6.8 g (90.7 %，純度> 98面積% HPLC)

HPLC (方法A): $R_t = 5.8 \text{ min}$ 。

MS (ESIpos): $m/z = 365 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6H), 5.99 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.37 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.78 (s, 1H), 12.33 (s, 1H), 12.97 (br s, 1H)。

以44kg規模實施4號及5號變化形式之組合(參見下表4)。

表4： 遵循4號及5號變化形式之方案製造式(V)化合物

批次編號	產量	含量(分析以使用)
1	38.4 kg 79 %	95.9 %
2	33.6 kg 76 %	96.0 %

3號實例

N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I)

1號變化形式

此變化形式用於以kg規模且遵循WO2016/083433中所闡述之方案產生工業批料。

將2.5 kg (6.86 mol) N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(V)懸浮於33 l (28.6 kg)甲苯中。將混合物加熱至回流且自混合物蒸餾出約8 l甲苯。使混合物冷卻至90℃並將44 g (0.34mol) N,N-二異丙基乙胺投配至混合物中。在90℃下將混合物再攪拌15 min，之後添加1.17kg (10.98 mmol)甲基乙烯基磺。將反應混合物保持在112℃(回流甲苯)下並攪拌至少72h。使混合物冷卻至20℃。然後將混合物加熱至回流且自混合物蒸餾出8 l甲苯。然後使混合物冷卻至70℃且在30min內添加12.6 kg甲基第三丁基醚(MTBE)。在2 h內使混合物冷卻至20℃且在20℃下攪拌過夜。然後使其冷卻至0℃並攪拌1h。過濾出沈澱物並用3 l冷MTBE洗滌兩次。在烘箱中在50℃及真空下乾燥結晶產物。

產量：2.39 kg (73.9 %，純度：97.8面積% HPLC)

HPLC (方法B): $R_t = 3.07\text{ min}$ 。

MS (ESI pos): $m/z = 471\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6 H), 2.90 (s, 3

H), 3.85 (t, 2 H), 4.86 (t, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.13 - 8.19 (m, 1 H), 8.37 (s, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H)。

表5：針對來自(V)之(I)之三批批料獲得之產率及純度(在HPLC後之%)

起始材料(V) 量[kg]	產物(I) 產量[kg]，[%]	產物(I) 純度[面積%] (HPLC)*
2.50	2.47，76.5	97.4
2.50	2.32，71.4	97.2
2.50	2.39，73.9 (所闡述)	97.8 (所闡述)

***方法B**

為獲得具有極高純度且具有界定之結晶型(多形體B)之物質，引入另一純化步驟。

在環境溫度下將1.85 kg粗製N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲磺胺(I)溶解於36.6kg (46.3 l)丙酮中。在2.5h內將所得溶液投配至回流乙醇中。在投配製程期間，蒸餾出54 l溶劑且達到63℃之內部溫度。添加另外20.8 l乙醇且自混合物蒸餾出27 l溶劑。另外，添加10.2 l額外乙醇且自混合物蒸餾出9.3 l。最後，添加另外10.2 l額外乙醇且自混合物蒸餾出10.2 l溶劑。在3 h內使混合物冷卻至20℃且攪拌過夜。在1.5 h內使混合物冷卻至0-2℃且在此溫度下再攪拌3h。過濾懸浮液並用2× 0.93 l冷乙醇洗滌沈澱物。在乾燥烘箱中在50℃及真空下乾燥產物。

產量：1.59 kg (85.7 %，純度：99.0面積% HPLC)

HPLC (方法B): $R_t = 3.07\text{ min}$ 。

MS (ESI pos): $m/z = 471\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6 H), 2.90 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.86 (t, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H) 。

表6：針對自(V)合成之(I)自合成獲得之產量及純度以及在HPLC後之純度(%)

起始材料:粗製(I) 量[kg]，純度[面積%] (HPLC)	產物(I) 產量[kg]，[%]	產物(I) 純度[面積%] (HPLC)*
1.85, 97.4	1.56，84.2	98.9
1.85, 97.2	1.59，86.1	99.1
1.85, 97.8	1.59，85.7 (所 闡述)	99.0 (所闡述)

2號變化形式

此變化形式用於以kg規模產生工業批料。

將10 g (27.448 mmol) N-[6-(2-羥基丙烷-2-基)-1H-吡啶-5-基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(V)懸浮於100 ml甲苯中。添加3.496g (32.937 mmol)甲基乙烯基矽。將反應混合物加熱至110℃ (回流甲苯)並攪拌至少15h。添加另一部分583mg (5.49mmol)甲基乙烯基矽並將反應混合物在回流下攪拌7h。添加另外583 mg (5.49 mmol)甲基乙烯基矽並將反應混合物攪拌>15h。根據HPLC分析，2.5%起始材料(V)仍在反應混合物中。選擇性N1/N2已達到1:8。蒸餾出30 ml甲苯。使混合物冷卻至70℃。在此溫度下，在5 min內將70ml MTBE滴加至混合物中，產生懸浮液。使混合物冷

卻至20℃過夜。然後使其冷卻至0℃並攪拌2h。過濾出沈澱物並用10ml冷MTBE洗滌兩次。在乾燥烘箱中在50℃及<100毫巴下將結晶產物乾燥至少48h。

產量：8.6 g (66.6 %，純度：94.7面積% HPLC)

HPLC (方法B): $R_t = 3.07\text{ min}$ 。

MS (ESI pos): $m/z = 471\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1.63 (s, 6 H), 2.90 (s, 3 H), 3.85 (t, 2 H), 4.86 (t, 2 H), 5.97 (s, 1 H), 7.59 (s, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 8.37 (t, 1 H), 8.41 - 8.48 (m, 2 H), 8.74 (s, 1 H), 12.37 (s, 1 H)。

以工業規模之批料：

遵循如2號變化形式所闡述之程序，產生關於起始材料(V)以3.396kg及1.699kg之規模之批料：

表7：自化合物(V)合成之化合物(I)之產量

起始材料(V) 量	產物(I) 產量
3.40 kg	2.81 kg，64.1 %
1.70 kg	1.28 kg，58.2 %

為產生GMP級材料且為獲得界定之結晶型(多形體B)用於產生醫藥組合物(例如錠劑)，引入另一純化步驟。

將1.5 kg如自在2號變化形式下所闡述之合成獲得之粗製物N-{6-(2-羥基丙烷-2-基)-2-[2-(甲基磺醯基)乙基]-2H-吡啶-5-基}-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲醯胺(I)溶解於45 kg丙酮中並使其經受澄清過濾(濾芯：3.0 μm → GMP-過濾)。濃縮濾液並將溶劑更換為乙醇。藉此，在同時蒸餾期間添加

乙醇直至達到77℃之內部溫度為止。將溶液濃縮至相對於起始體積6-7體積之乙醇。使混合物冷卻至20℃並在此溫度下攪拌12h。然後使其冷卻至0℃並再攪拌3h。過濾出產物，並用1kg冷乙醇洗滌兩次。在乾燥烘箱中在60℃及真空(<100毫巴)下乾燥產物。

產量：1370 g (91.33 %)。類似於所闡述之程序，以工業規模實施三批批料，參見表7。

表8：藉由上文所述純化自粗製物(I)獲得之純化合物(I)之產量

起始材料(粗製I) [kg]	產物(純的I) 產量[kg]，[%]
1.50	1.37 (91.3 %)
2.04	1.78 (87.5 %)
2.03	1.86 (91.4 %)

表9：如表8中所顯示之合併之三批批料之分析數據

純度(HPLC)*	≥ 99% (面積)
含量(分析以使用)	≥ 97.7% (重量)
乙醇	< 0.25 % (重量)**
Pd	< 1 ppm

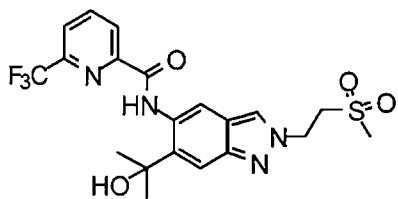
* 方法B；** GC-HS

X射線繞射圖係在圖1中給出。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

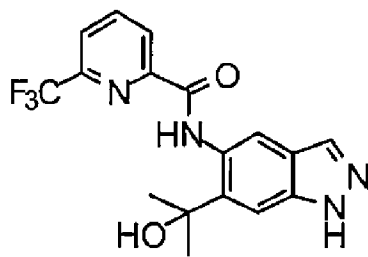
一種製備式(I)化合物之方法，



(I)

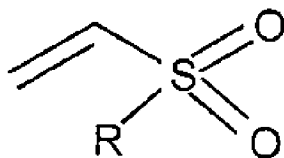
其包含以下步驟(A)：

其中使式(V)化合物：



(V)

與式(IX')之乙烯基磺化合物：



(IX')

其中R代表烷基(諸如甲基、乙基或正丙基)或芳基(諸如苯基)，

視情況在芳香族烴溶劑(諸如甲苯)中，較佳在該溶劑之回流溫度反應，

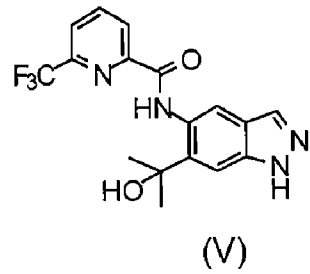
藉此得到該式(I)化合物。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該芳香族烴溶劑係甲苯。

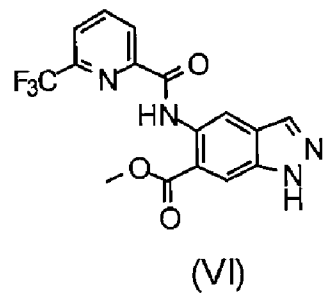
【第3項】

如請求項1或2之方法，其中該式(V)化合物：



係藉由以下步驟(B)製備：

其中使式(VI)化合物：



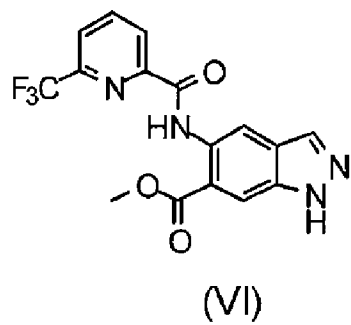
與還原性甲基化劑，例如甲基金屬劑，例如甲基鎂鹵化物，例如氯化甲基鎂，

視情況在鹼金屬鹵化物(諸如氯化鋰)存在下反應，

藉此得到該式(V)化合物。

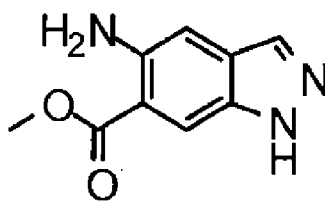
【第4項】

如請求項1、2或3之方法，其中該式(VI)化合物：



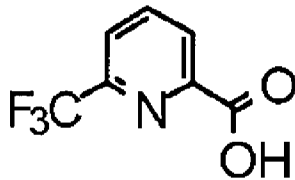
係藉由以下步驟(C)製備：

其中使式(VIII)化合物：



(VIII)

與式(VII)化合物：



(VII)

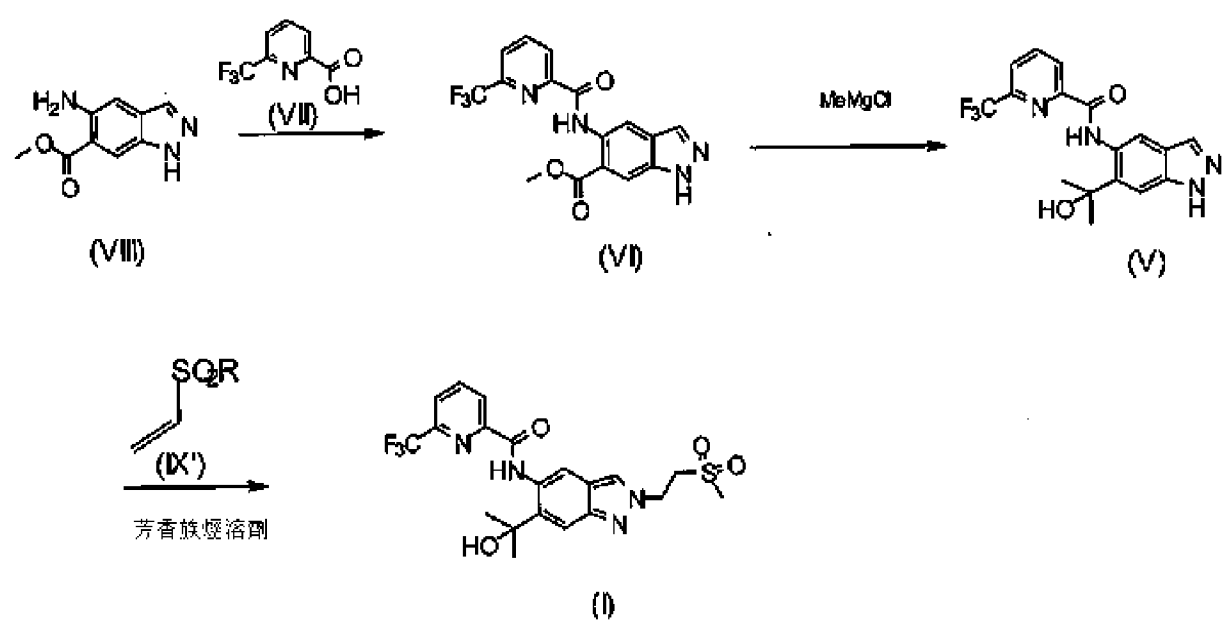
視情況在有機鹼、特別是弱有機鹼(例如三級胺，例如N,N-二異丙基乙胺)存在下，

視情況在偶合劑(諸如2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷(trioxatriphosphinane)2,4,6-三氧化物(T3P))存在下反應，

藉此得到該式(VI)化合物。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該式(I)化合物係經由以下反應方案IA中所示之以下步驟製備：

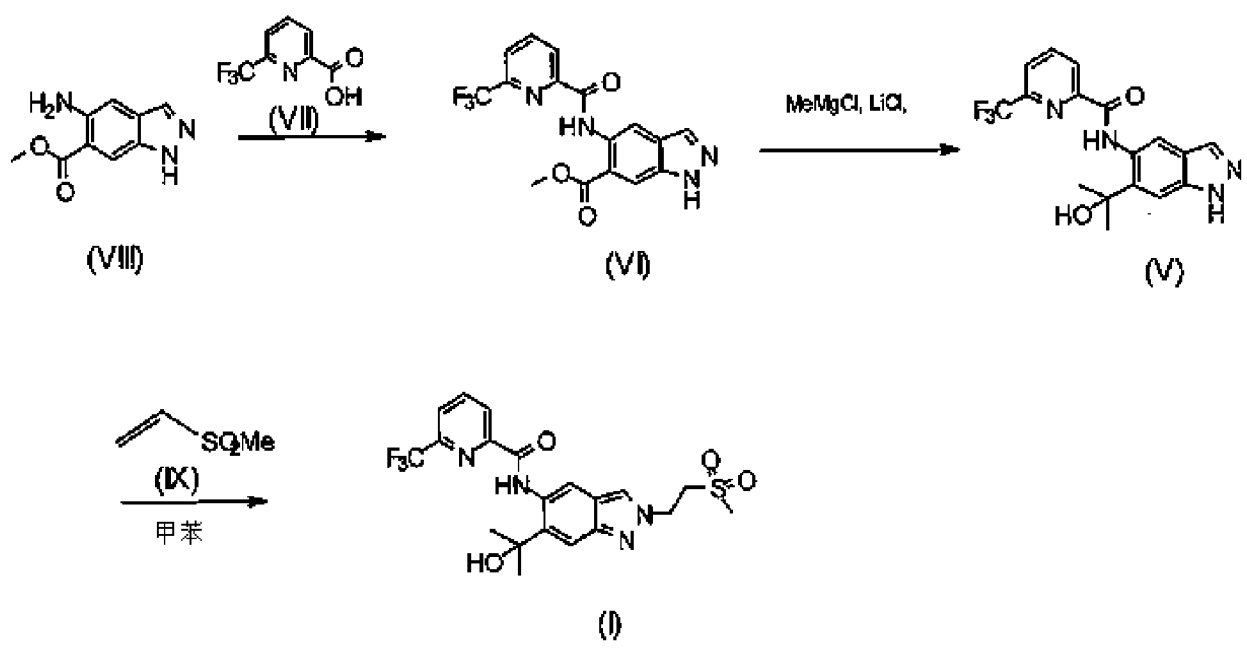


方案IA，

其中R及芳香族烴溶劑係如請求項1至4中任一項所定義。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該式(I)化合物係經由以下反應方案I中所示之以下步驟製備：



方案I。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該式(I)化合物係藉由結晶，特別自溶劑(諸如乙醇或異丙醇)結晶純化。

【第8項】

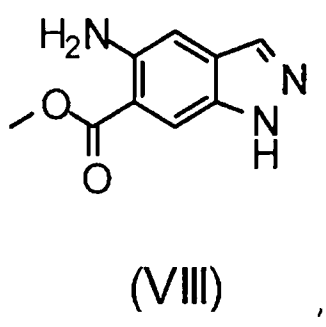
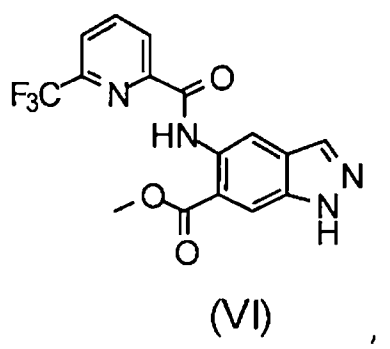
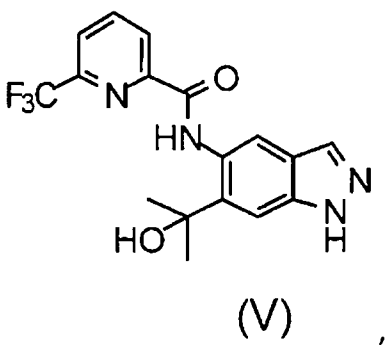
如請求項7之方法，其中該溶劑係乙醇。

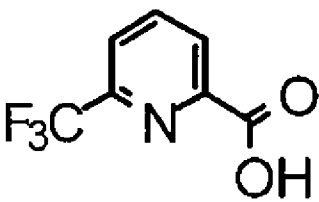
【第9項】

如請求項7之方法，其中該溶劑係異丙醇。

【第10項】

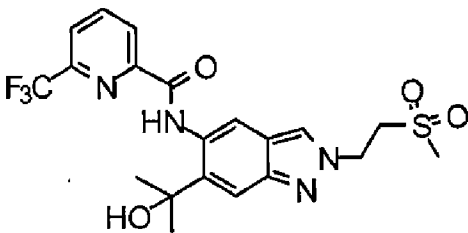
一種選自以下之化合物之用途，





(VII) ,

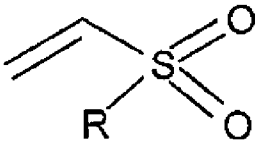
其用於如請求項1至10中任一項製備式(I)化合物：



(I) 。

【第11項】

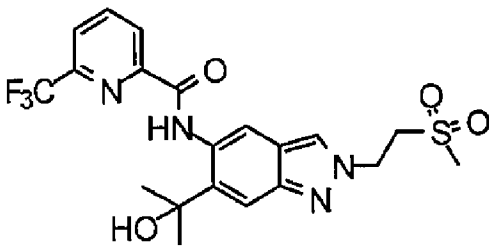
一種式(IX')之乙烯基磺化合物之用途，



(IX')

其中R代表烷基(諸如甲基、乙基或正丙基)或芳基(諸如苯基)，

其用於如請求項1至10中任一項製備式(I)化合物：



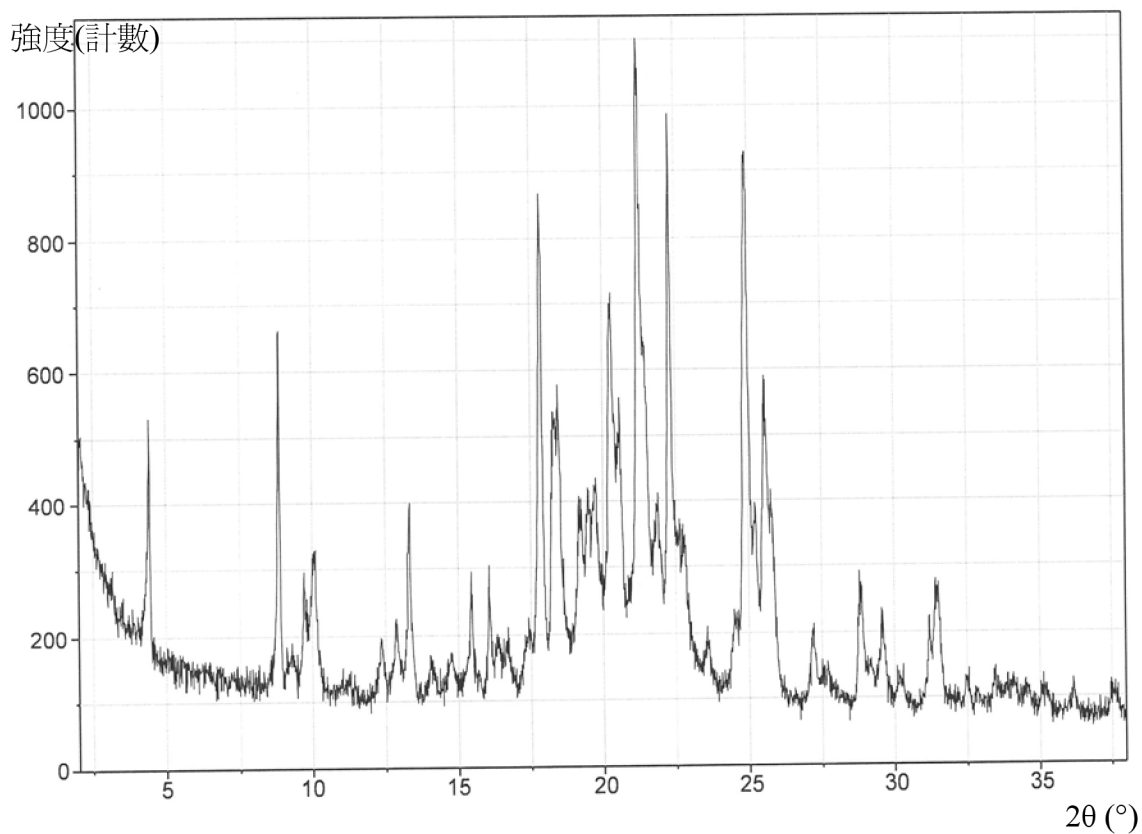
(I) 。

【第12項】

如請求項11之用途，其中該式(IX')之乙烯基化合物係甲基乙烯基
碲。

【發明圖式】

化合物(I)之多晶型 B 之 X 射線粉末繞射圖



【圖1】