



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201215596 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100134438

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl. : **C07D239/47 (2006.01)**

(30)優先權：2010/09/23 德國

102010046720.0

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：酷喬 喬奇 KRUGER, JOACHIM (DE)；格里斯 喬治 GRIES, JORG (DE)；路意
斯 凱 LOVIS, KAI (DE)；哈席弗得 喬馬 HABFELD, JORMA (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 64 頁

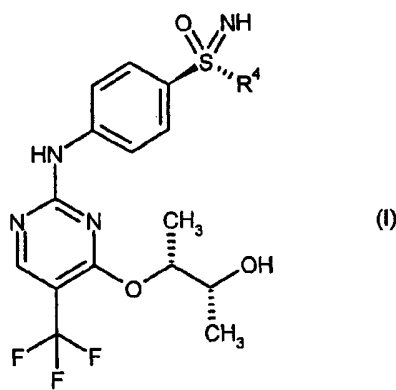
(54)名稱

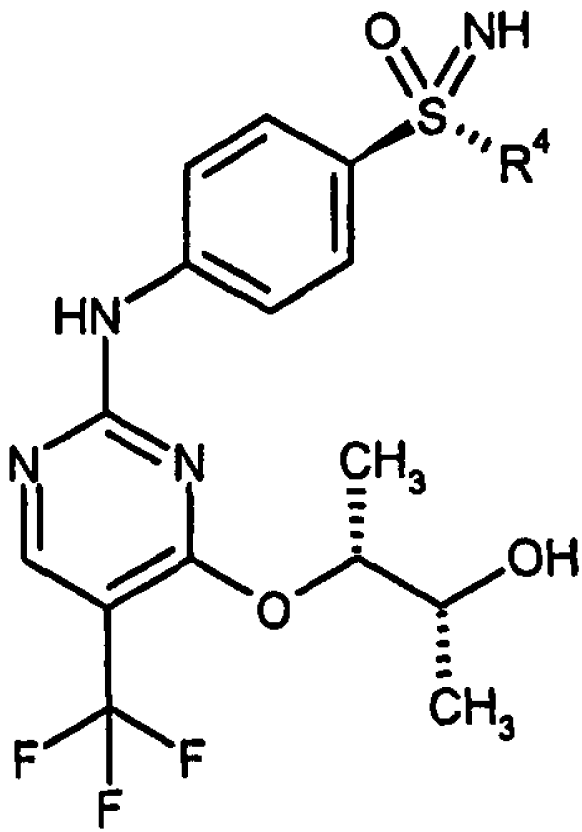
式 (I) 泛-CDK 抑制劑之製備方法及中間體

PROCESS FOR THE PREPARATION OF PAN-CDK INHIBITORS OF THE FORMULA (I), AND
INTERMEDIATES OF THE PREPARATION

(57)摘要

本發明係關於一種製備式(I)泛-CDK 抑制劑之新穎方法及該製法之中間體，





(I)



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201215596 A1

(43)公開日：中華民國 101 (2012) 年 04 月 16 日

(21)申請案號：100134438

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 23 日

(51)Int. Cl. : **C07D239/47 (2006.01)**

(30)優先權：2010/09/23 德國

102010046720.0

(71)申請人：拜耳製藥公司 (德國) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
德國

(72)發明人：酷喬 喬奇 KRUGER, JOACHIM (DE)；格里斯 喬治 GRIES, JORG (DE)；路意
斯 凱 LOVIS, KAI (DE)；哈席弗得 喬馬 HABFELD, JORMA (DE)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：10 項 圖式數：0 共 64 頁

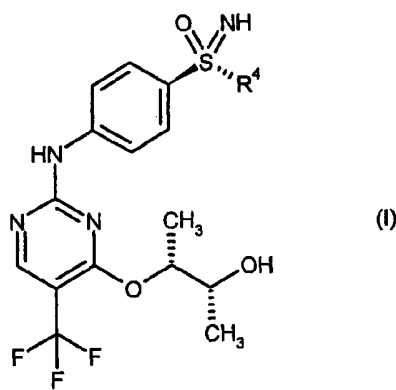
(54)名稱

式 (I) 泛-CDK 抑制劑之製備方法及中間體

PROCESS FOR THE PREPARATION OF PAN-CDK INHIBITORS OF THE FORMULA (I), AND
INTERMEDIATES OF THE PREPARATION

(57)摘要

本發明係關於一種製備式(I)泛-CDK 抑制劑之新穎方法及該製法之中間體，



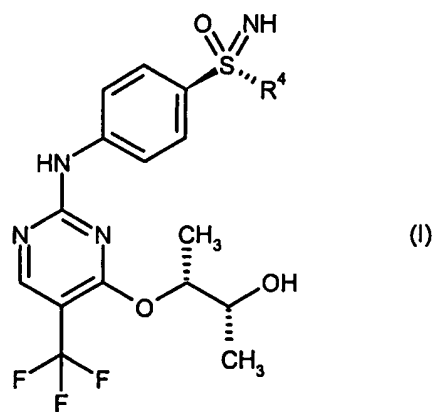
六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於一種製備式(I)泛-CDK抑制劑之新穎方法及該製法之中間體。

新穎方法係關於式(I)化合物，特定言之化合物(2R,3R)-3-{[2-{[4-(S-環丙基磺醯亞胺基)苯基]胺基}-5-(三氟甲基)嘓啶-4-基]氧基}丁-2-醇(化合物A)，其經由細胞毒性機制產生其抗腫瘤活性。

現已發現通式(I)化合物之製備方法，

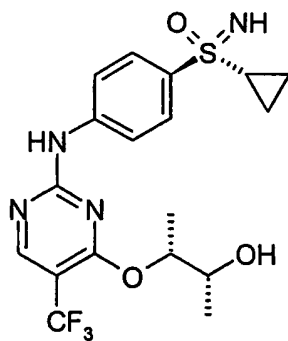


其中

R^4 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_7 環烷基環，

其適於以擴大規模生產(scale-up)且克服先前技術中此物質類別之製備方法的缺點。

此製備方法尤其適於化合物A



化合物 A

本申請案係基於以下定義：

C₁-C₆烷基

C₁-C₆烷基在各種情況下應理解為意謂直鏈或分支鏈烷基，諸如甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基或己基。

C₃-C₇環烷基

C₃-C₇環烷基應理解為意謂環丙基、環丁基、環戊基、環己基或環庚基環。

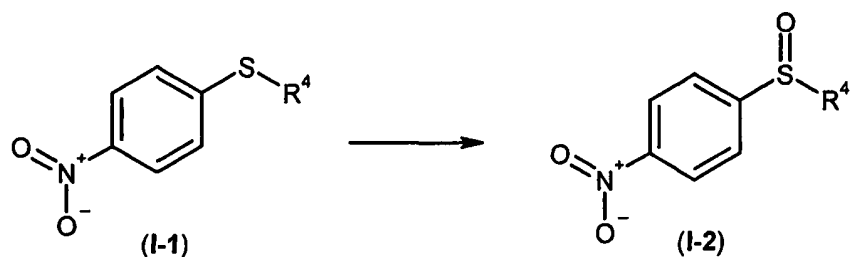
【先前技術】

通式(I)化合物(特定言之亦為化合物A)及其製備方法揭示於WO 2010/046035A1中，其揭示內容形成最接近之先前技術。

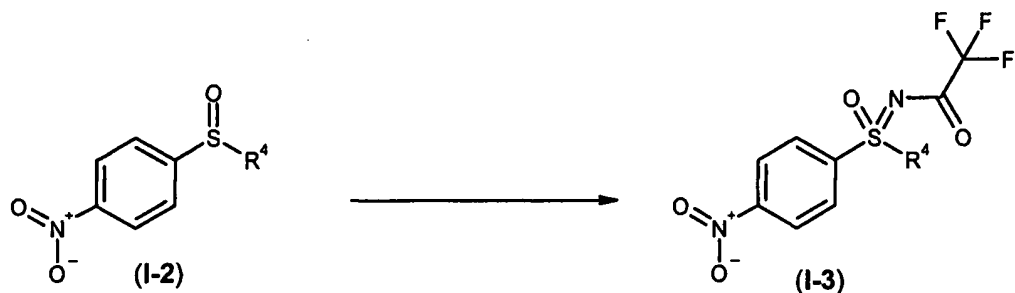
WO 2010/046035A1之方法為一種10階段彙集方法，其中最長順序之總產率為約7%。

WO 2010/046035A1之方法涉及至少一個以下步驟：

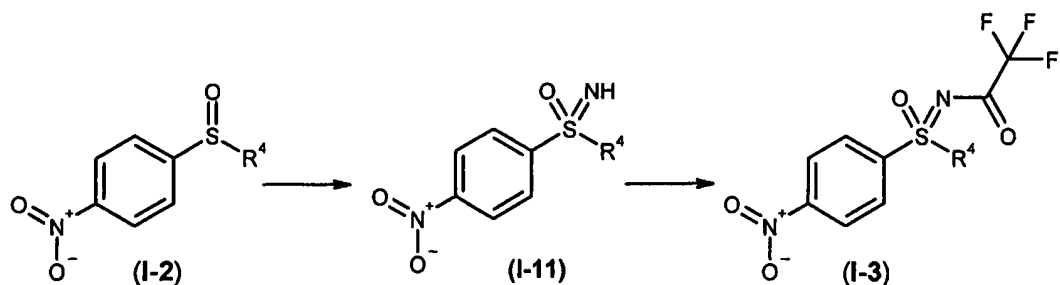
a) 氧化式(I-1)之硝基苯基-硫化物，得到式(I-2)之硝基苯基-亞砷。



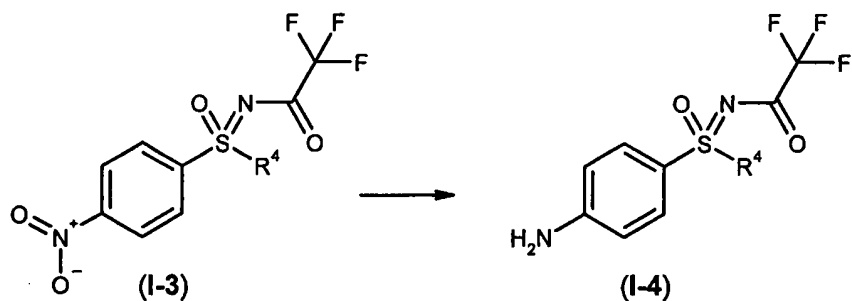
b₁) 使式(I-2)之硝基苯基-亞砜直接亞胺化，得到式(I-3)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺。



b₂) 使式(I-2)之硝基苯基-亞砜亞胺化，得到式(I-11)之硝基苯基-磺醯亞胺，且隨後插入保護基，得到式(I-3)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺。

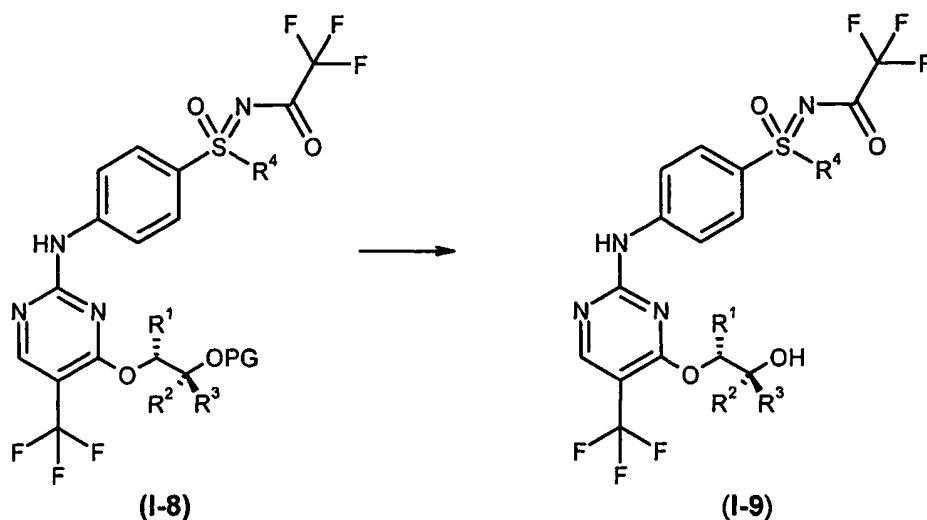


c) 還原式(I-3)之化合物，得到式(I-4)之化合物。

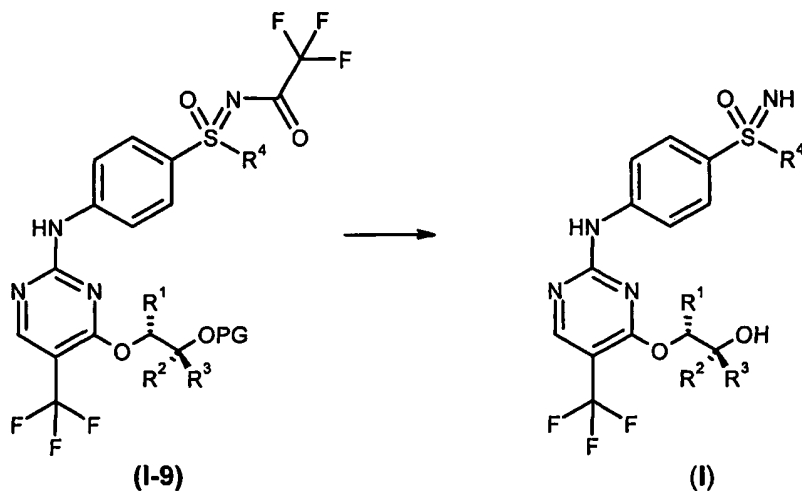


d) 藉由與式(I-5)之單保護二醇反應將2,4-二氯-5-碘嘧啶之4位官能化，形成式(I-6)之經保護羥基烷氧基嘧啶。





h) 裂解掉磺醯亞胺上之保護基，形成式(I)化合物。



其中在 WO 2010/046035A1 中，

R^1 為甲基、乙基、丙基或異丙基，且

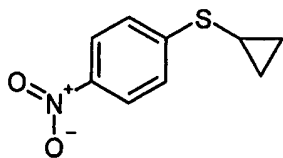
R^2 及 R^3 彼此獨立地為氫、甲基或乙基，且

R^4 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_7 環烷基環。

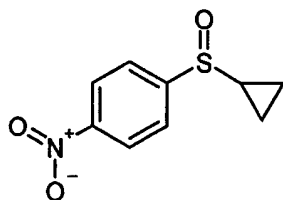
式 I 之非對映異構體藉助於製備型層析法進行分離。實驗詳情在 WO 2010/046035A1 中給出。

對於化合物 A，在 WO 2010/046035A1 中，對於個別合成步驟揭示以下條件：

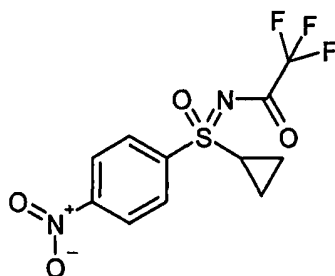
製備中間體

1-環丙基硫基-4-硝基苯 (I-1-A)

在室溫下將含環丙烷硫醇之 THF/乙醚逐份與氫化鈉混合並攪拌。隨後逐份添加 1-氟-4-硝基苯。混合物在 40℃ 下攪拌 2 小時。冷卻後，混合物添加至水中且以苯 (3×) 萃取。合併之有機相藉由蒸發進行濃縮，且利用層析法 (己烷/乙酸酯 95:5) 純化殘餘物。(產率：61%)。

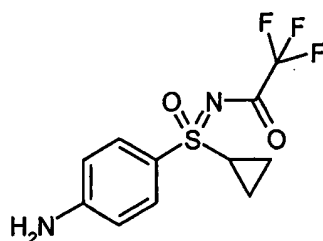
(RS)-1-環丙烷亞磺醯基-4-硝基苯 (I-2-A)

在室溫下將含 1-環丙基硫基-4-硝基苯之乙腈與氯化鐵 (III) 混合並攪拌。隨後逐份添加過碘酸。混合物攪拌 30 分鐘且隨後在攪拌下添加至經冷卻飽和硫代硫酸鈉溶液中。以乙酸酯 (2×) 進行萃取。乾燥 (Na₂SO₄) 合併之有機相，過濾且藉由蒸發進行濃縮。所得殘餘物藉助於層析法 (己烷/乙酸酯 1:1) 純化 (產率：76%)。

(RS)-S-環丙基-S-(4-硝基苯基)-N-(三氟乙醯基)磺醯亞胺 (I-3-A)

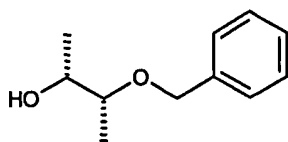
在氫氣下將(RS)-1-環丙烷亞磺醯基-4-硝基苯、三氟乙醯胺、二乙酸碘苯及氧化鎂於DCM中之懸浮液與乙酸銻(II)二聚體混合，且在室溫下攪拌隔夜。混合物在抽吸下經矽藻土過濾，且藉由蒸發進行濃縮。剩餘殘餘物藉助於層析法(己烷/乙酸酯2:1)純化(產率：78%)。

(RS)-S-(4-胺基苯基)-S-環丙基-N-(三氟乙醯基)磺醯亞胺(I-4-A)



將(RS)-S-環丙基-S-(4-硝基苯基)-N-(三氟乙醯基)磺醯亞胺於乙醇及THF中之溶液與鈀/碳混合，且在25°C下在大氣壓下氫化1小時。再次添加鈀/碳，且混合物在大氣壓下再氫化4.5小時。過濾混合物，濾液再次與鈀/碳混合且最後氫化45分鐘。過濾混合物且藉由蒸發進行濃縮(產率：93%)。

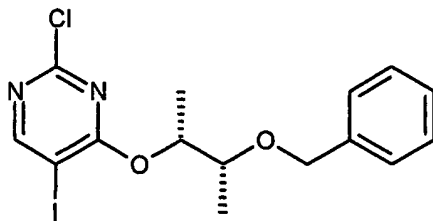
(2R,3R)-3-苄氧基丁-2-醇(I-5-A)



在室溫下將(2R,3R)-丁烷-2,3-二醇於THF中之溶液與第三丁醇鉀混合，且混合物回流15分鐘。混合物冷卻至約50°C且與苄基溴混合。混合物回流3小時，隨後在室溫下攪拌隔夜。混合物以乙酸酯及氯化鈉溶液稀釋，且隨後以

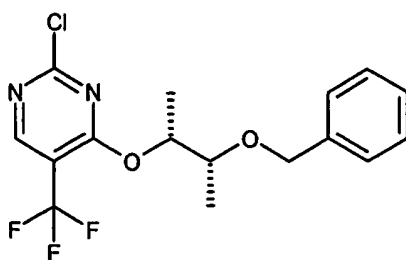
1 N氯化氫溶液(1×)及氯化鈉溶液(2×)洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機相，過濾且藉由蒸發進行濃縮。所得殘餘物藉助於層析法(己烷/乙酸酯1:1)純化(產率：43%)。

4-((1R,2R)-2-苄氧基-1-甲基丙氧基)-2-氯-5-碘嘧啶(I-6-A)



在 0°C 下將含(2R,3R)-3-苄氧基丁-2-醇之乙醚與氫化鈉在攪拌下逐份混合。10分鐘後，移除冰浴且混合物在室溫下再攪拌3分鐘。所形成之懸浮液在 0°C 下添加至2,4-二氯-5-碘嘧啶之溶液中。混合物在 40°C 下攪拌4小時且隨後與稀氯化鈉溶液混合。以乙酸酯(2×)萃取混合物。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機相，過濾且藉由蒸發進行濃縮。所得殘餘物藉助於層析法(己烷/乙酸酯4:1)純化(產率：41%)。

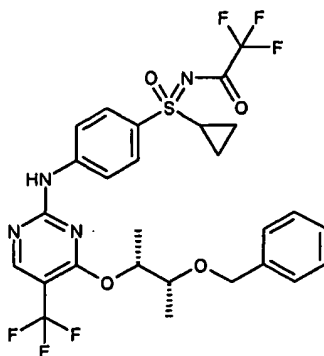
4-((1R,2R)-2-苄氧基-1-甲基丙氧基)-2-氯-5-三氟甲基嘧啶(I-7-A)



在室溫下將4-((1R,2R)-2-苄氧基-1-甲基丙氧基)-2-氯-5-碘嘧啶於NMP及THF中之溶液與碘化銅(I)、氟化鉀及(三氟甲基)三甲基矽烷在攪拌下混合。混合物在 80°C 下攪拌5.5小時。冷卻後，混合物添加至稀氯化鈉溶液中且以乙

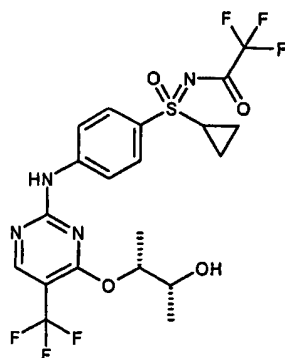
酸酯 (2×) 萃取。乾燥 (Na₂SO₄) 合併之有機相，過濾且藉由蒸發進行濃縮。所得殘餘物藉助於層析法 (己烷/乙酸酯 4:1) 純化 (產率：54%)。

(RS)-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-(苄氧基)-1-甲基丙基]氧基}-5-(三氟甲基)嘓啶-2-基]胺基}苯基)-S-環丙基-N-(三氟乙醯基)磺醯亞胺 (1-8-A)



將含 4-((1R,2R)-2-苄氧基-1-甲基丙氧基)-2-氯-5-三氟甲基嘓啶及 (RS)-S-(4-胺基苯基)-S-環丙基-N-(三氟乙醯基)磺醯亞胺之乙腈與氯化氫於二噁烷中之 4 N 溶液混合，且在 80°C 下攪拌 5 小時。冷卻後，混合物以乙酸酯稀釋且以飽和碳酸氫鈉溶液及飽和氯化鈉溶液洗滌，乾燥 (Na₂SO₄)，過濾且藉由蒸發進行濃縮。所得殘餘物藉助於層析法 (己烷/乙酸酯 4:1) 純化 (產率：56%)。

(RS)-S-環丙基-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-羥基-1-甲基丙基]氧基}-5-(三氟甲基)嘓啶-2-基]胺基}苯基)-N-(三氟乙醯基)磺醯亞胺 (I-9-A)



將 (RS)-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-(苄氧基)-1-甲基丙基]氧基}-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)-S-環丙基-N-(三氟乙醯基)磺醯亞胺於乙醇中之溶液與鈀/碳(10%)混合，且在室溫下在大氣壓下進行氫化。過濾混合物且藉由蒸發進行濃縮(產率：79%)。

製備化合物 A

將含(RS)-S-環丙基-S-(4-{[4-{[(1R,2R)-2-羥基-1-甲基丙基]氧基}-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)-N-(三氟乙醯基)磺醯亞胺之 35 ml 甲醇與碳酸鉀混合，且在室溫下攪拌 1.5 小時。混合物以飽和氯化鈉溶液稀釋且以乙酸酯(3×)萃取。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機相，過濾且藉由蒸發進行濃縮。

非對映異構體混合物藉助於製備型 HPLC 分離成純立體異構體：

管柱： Chiralpak IA 5 μ 250×30 mm

溶離劑： 己烷/乙醇 8:2

流速： 40.0 毫升/分鐘

偵測器： UV 254 nm

溫度： 室溫

滯留時間： 10.8分鐘至13.4分鐘；立體異構體1

13.6分鐘至18.5分鐘；立體異構體2(化合物A)

根據 WO 2010/046035A1之式(I)化合物之此製備不適合於生產製程。

最關鍵點在於：

- 大部分中間體藉助於層析法進行純化。此舉在較大規模時昂貴且複雜。
- 起始物質(I-1)由不可大量購得之環丙基硫化物製備。
- (I-2)之製備使用外消旋氧化方法。因此，立體異構體必須在合成結束時藉助於層析法進行分離。因為分離僅在合成結束時進行，所以合成順序之總產量顯著降低。
- 在(I-3)之製備中，使用大量乙酸鉍(II)二聚體。其價格昂貴且必須將鉍移除以使活性成分中沒有雜質。二乙酸碘苯不適用於以擴大規模生產，因為其極難以大量獲得且其為潛在爆炸性材料。
- 經由(I-2)及(I-2/3)獲得(I-3)之替代性方法因為使用毒性及爆炸性物質，諸如疊氮化鈉或O-均三甲基苯磺醯基羥胺(MSH)而出於安全性原因不易進行。
- 因為亦發生雙重烷基化，所以(I-5-A)之合成沒有選擇性。因此，產率僅為43%。
- 因為三氟甲基並非已夾帶於嘧啶構築嵌段中，所以順序(I-6)至(I-7)並非彙集性的。兩個步驟之產率均較差。因為轉化之進行伴有許多次級組分形成，所以必需另外進行複雜的層析。

- 中間體 (I-8) 以僅可藉助於層析法進行清潔之油形式產生。在工業規模上，油僅可困難地進行處理且儲存穩定性與固體相比較差。
- 在階段 (I-9) 中，非對映異構體藉由製備型方法進行分離。此舉極為複雜且昂貴。此外，由於僅在最後合成階段進行分離，因而損失大量總產量。

在將合成擴大至多公克或多公斤規模之過程中，此等態樣須進行再次加工及/或最佳化。

【發明內容】

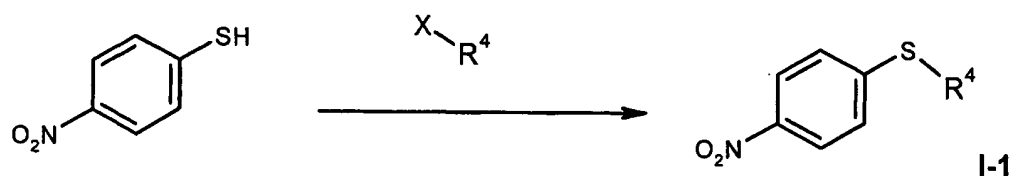
因此，本發明之一目的為提供一種不具有上述缺點之用於通式 (I) 泛 -CDK 抑制劑 (特定言之化合物 A) 之方法。

I. 製備通式 (I) 化合物之本發明之方法步驟

本發明製備方法之特徵在於各種有利的製備步驟以及中間體。

製備通式 (I) 化合物之本發明方法之特徵在於至少一個以下步驟：

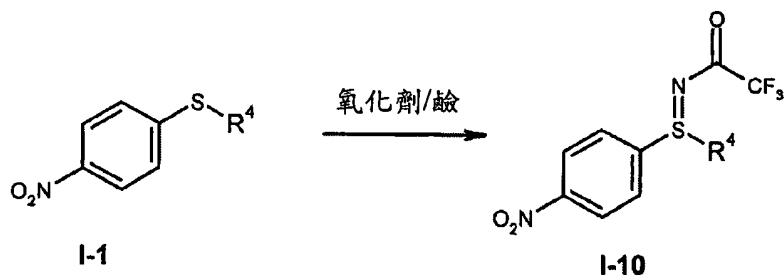
I.a) 在碳酸鉀存在下在 N-甲基吡咯啉酮 (NMP) 中進行 4-硝基硫酚之烷基化，得到式 (I-1) 之硝基苯基-硫化物，



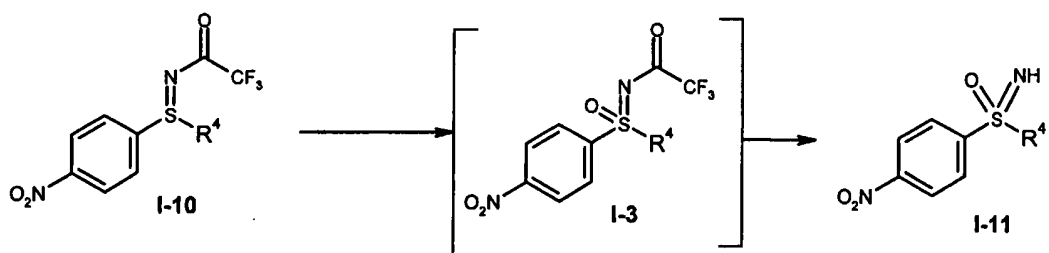
其中 X 為 Br、Cl、I、O-SO₂-CH₃ 或 O-SO₂-(4-甲基苯基)；

I.b) 進行式 (I-1) 硝基苯基-硫化物之氧化性胺化法，得到式

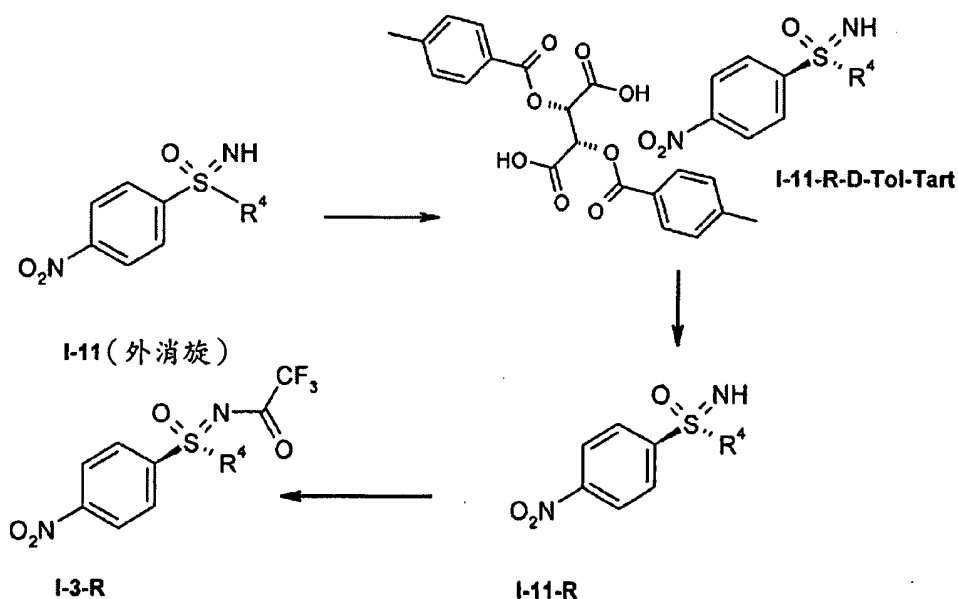
(I-10)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-烴基硫亞胺
(sulphilimine)，



I.c) 氧化式(I-10)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-烴基硫亞胺，得到式(I-3)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺，且隨後脫除保護基，得到式(I-11)之硝基苯基-磺醯亞胺，



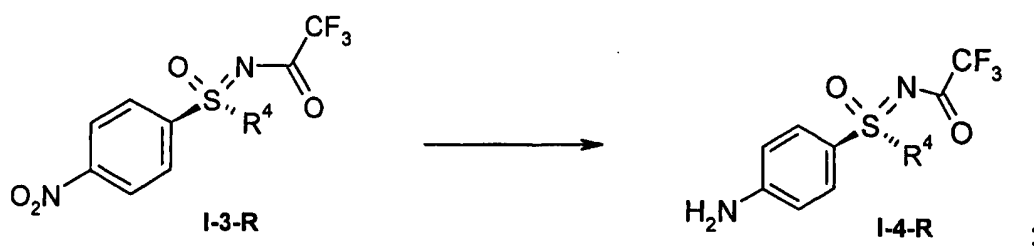
I.d) 藉助於(+)-二-O-對甲苯甲醯基-D-酒石酸進行式(I-11)硝基苯基-磺醯亞胺之外消旋裂解，



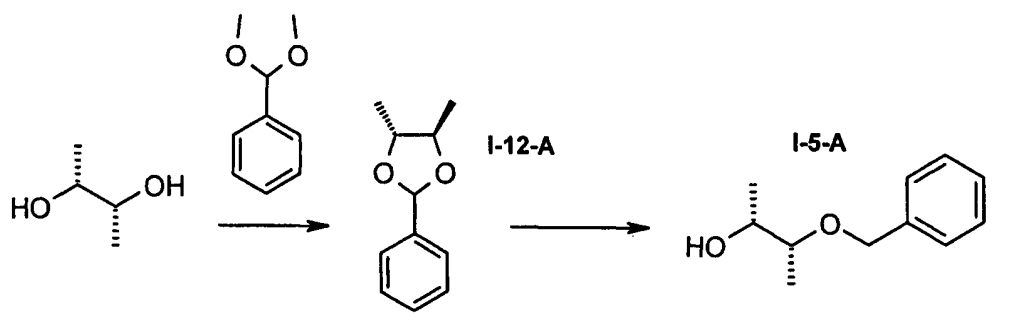
其中，式(I-11-R)硝基苯基-磺醯亞胺之R對映異構體隨

後自鹽釋放，且再次插入三氟乙酸酯保護基以形成式(I-3-R)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺的R對映異構體；

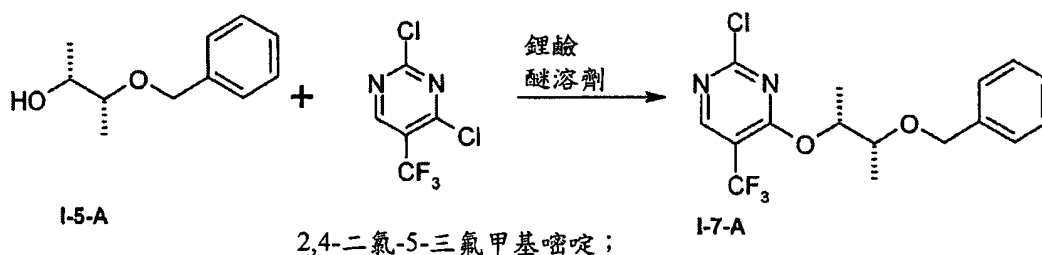
I.e) 以鐵摻雜鈀催化劑進行式(I-3-R)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺的氫化，得到式(I-4-R)之經三氟乙酸酯保護之苯胺基-磺醯亞胺，



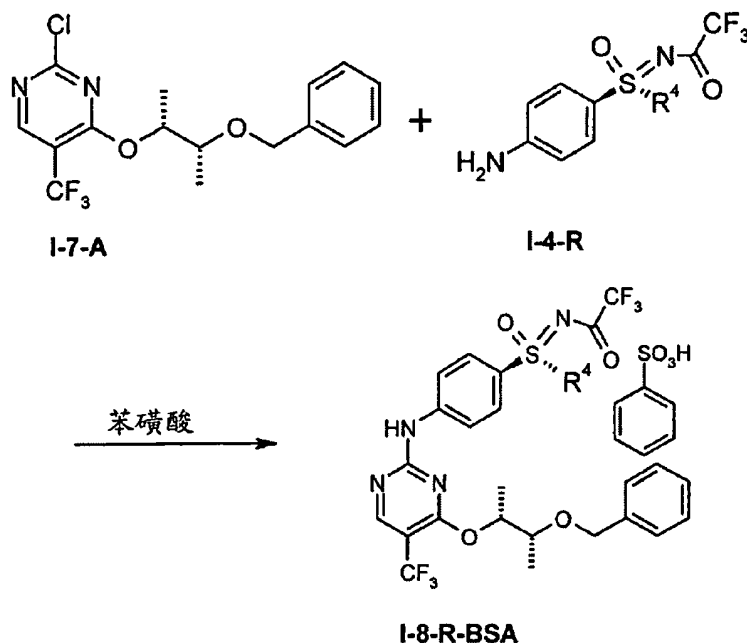
I.f) 在兩階段方法中經由(4R,5R)-4,5-二甲基-2-苯基-1,3-二氧雜環戊烷(I-12-A)製備(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-醇(I-5-A)，其中第一階段利用對甲苯磺酸吡錠在甲苯中進行，且隨後在甲苯中進行氫化二異丁基鋁還原，



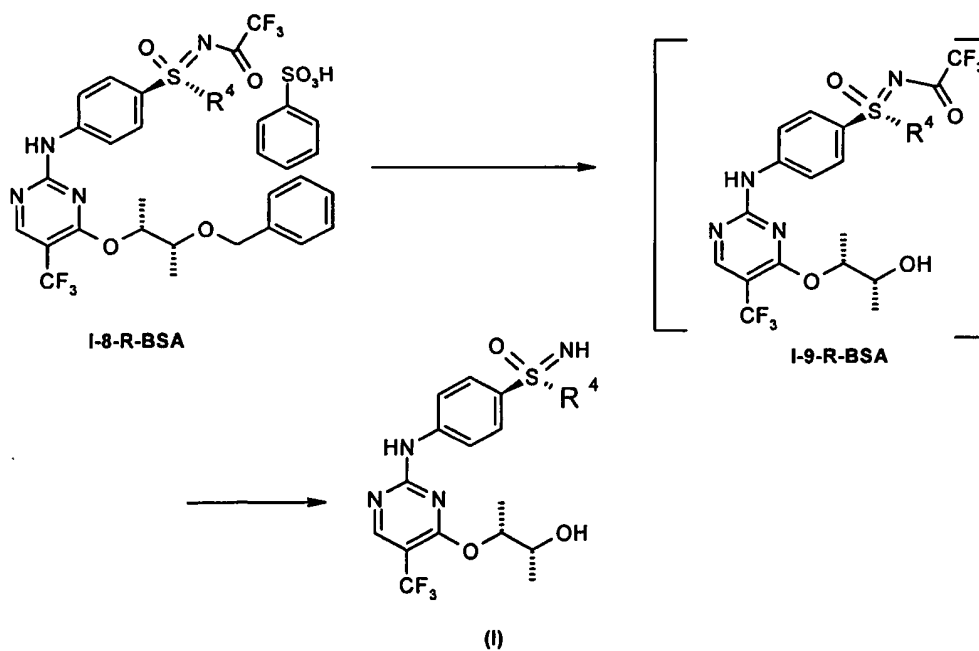
I.g) 利用鋰鹼於醚溶劑中使(I-5-A)與2,4-二氯-5-三氟甲基嘓啶偶合，得到4-{[(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-基]氧基}-2-氯-5-(三氟甲基)嘓啶(I-7-A)，



I.h) 藉由 (I-7-A) 與 (I-4-R) 的苯磺酸催化之偶合來製備式 (I-8-R-BSA) 之經雙重保護苯胺基-嘧啶之苯磺酸鹽，



I.i) 藉由利用鈀/活性碳及氫氣於甲醇中進行氫化來裂解掉式 (I-8-R-BSA) 之經雙重保護苯胺基-嘧啶之苯磺酸鹽中的保護基，且亦利用碳酸鉀於甲醇中進行處理，得到式 (I) 化合物，



式 (I) 化合物之「北半部 (north half)」之製備步驟

I.a) 製備式(I-1)之硝基苯基-硫化物

本發明之一標的係關於4-硝基苯酚之烷基化步驟。

根據 WO 2010/046035A1 自環丙基硫化物製備起始物質 (I-1)。環丙基硫化物不可大量購得。因此，吾人轉向以烷基化劑 ($X-R^4$) 在輔助鹼存在下進行市售 4-硝基硫酚之烷基化，其中 X 為 Br、Cl、I、O-SO₂-CH₃ 或 O-SO₂-(4-甲基苯基)。適合鹼為碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸鈹，較佳為碳酸鉀。適合溶劑為 N,N-二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲亞砜、N,N-二甲基乙醯胺，較佳為 N-甲基吡咯啉酮。

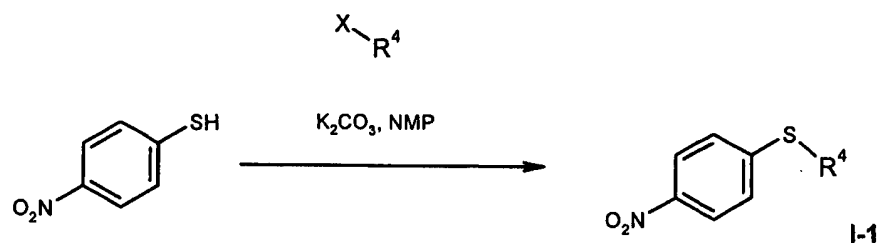


圖 1

本發明之另一標的係關於進行式 (I-1) 硝基苯基-硫化物之氧化性胺化法，得到式 (I-10) 之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-煙基硫亞胺 (圖 2)，且隨後氧化成式 (I-11) 之硝基苯基-磺醯亞胺 (圖 3)。

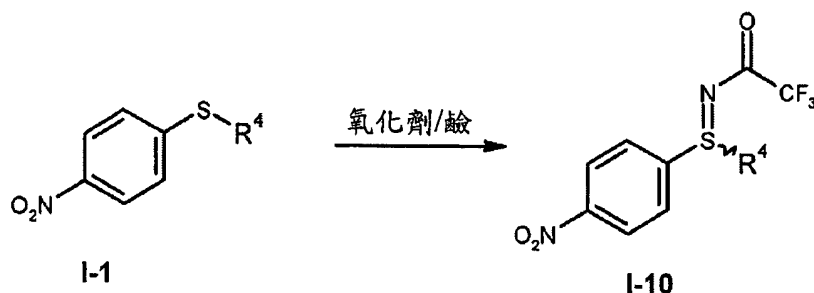
I.b) 製備式 (I-10) 之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-煙基硫亞胺

圖 2

製備烴基硫亞胺之相關技術

目標為使用諸如 2,2,2-三氟乙醯胺 (CF_3CONH_2) 之簡單起始物質，使硫化物直接胺化，得到很容易用於製備目的之經三氟乙酸酯保護之烴基硫亞胺。Carreira 等人 (*Org. Lett.* **1999**, *1*, 149-151) 描述藉助於鋰化 TFA-烴胺進行 Cu 催化之直接胺化法，以得到經三氟乙酸酯保護之烴基硫亞胺，但鋰化 TFA-烴胺須預先以兩個階段製備且無法自商品購得。此反應為利用化學計量之量的氮化物-Mn 錯合物進行的對映選擇性反應 (*Helv. Chim. Acta.* **2002**, 3773-3783)。

Bolm 等人報導 (*Tetrahedron Letters* **2005**) 可進行硫化物的直接無金屬亞胺化。提出對硝基苯磺醯胺 (p-Nitrophenylsulphonamide) (硝基苯磺醯胺 (nosylamide), Nos- NH_2) 及 (二乙醯氧基碘基) 苯 ($\text{PhI}(\text{OAc})_2$)，且在回流 16 小時後獲得經硝基苯磺醯基保護之烴基硫亞胺。然而，此等條件極不適於以擴大規模生產，因為對硝基苯磺醯胺保護基很難移除，且 (二乙醯氧基碘基) 苯無法自商品大量購得。

圖 2 中本發明反應中之適合氧化劑尤其為在碳酸銨、第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、氫氧化鈉水溶液、甲醇鈉、乙醇鈉、氫化鈉 (NaH) 之鹼存在下，於甲醇、二氯甲烷、四氫呋喃/水、乙腈、乙腈/水、四氫呋喃 (THF)、丙腈、甲基第三丁基醚、1,4-二噁烷、氯苯之溶劑中之 N-溴丁二醯亞胺、碘、次溴酸鈉、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、N-氯丁二醯亞胺及三氯三聚氰酸。

較佳氧化劑為1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲。

較佳溶劑/鹼組合為組合乙腈/碳酸鉍、1,4-二噁烷/氫化鈉、二氯甲烷/第三丁醇鉀、乙腈/氫化鈉、四氫呋喃/氫化鈉或甲基第三丁基醚/氫化鈉。

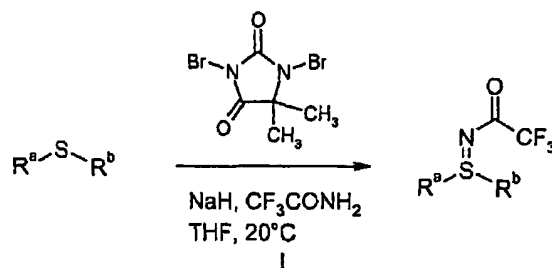
所需反應在不添加催化劑下即可在20°C下，在數小時內進行至完成。

如圖2中所示，與自文獻中已知之途徑相比，新穎氧化性胺化法產生以下優勢：

- 不需昂貴且潛在具爆炸危險之(二乙醯氧基碘基)苯以及不需添加金屬鹽；
- 幾乎無任何亞碲形成，且反應使用市售構築嵌段及試劑在20°C下即可在溫和條件下進行；
- 三氟乙酸酯基極容易水解(例如在含碳酸鉀之甲醇中)且因此具有較高製備價值。

不僅可根據步驟I.b)氧化性胺化之式(I-1)硝基苯基-硫化物，而且其他經三氟乙酸酯保護之烴基硫亞胺亦可以此方式製備。

表1展示可使用此方法步驟獲得之其他烴基硫亞胺。



物質	煙基硫亞胺	產率
1		81%
2		88%
3		80%
4		75%
5		74%
6		71%

表 1

I.c) 製備式 (I-11) 之硝基苯基-磺醯亞胺

經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-煙基硫亞胺 (I-10) 氧化得到硝基苯基-磺醯亞胺 (I-11) 較佳利用過氧單硫酸鉀 (Oxone®) 作為氧化劑進行。

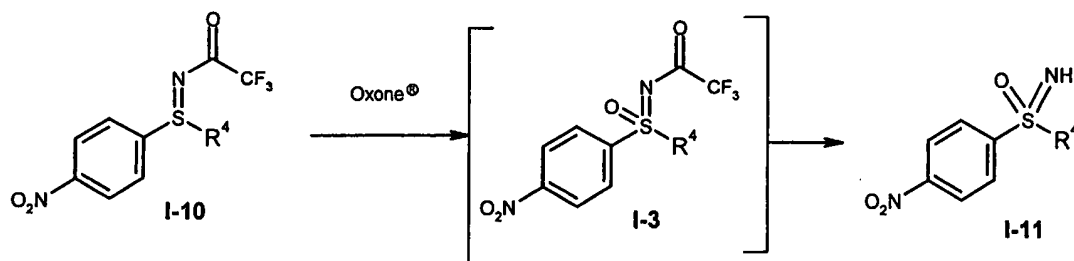


圖 3

所需氧化在鹼性 pH 值範圍內進行得特別快。在此等條件下，三氟乙酸酯基同時裂解掉，意謂視情況隨後進行之脫

除保護基步驟可以一鍋式反應進行。

反應尤其較佳在甲醇/水混合物中進行，且添加四亞甲基磺(環丁磺)作為溶解促進劑。逐份添加過氧單硫酸鉀(Oxone[®])且在各配料步驟後將pH值調整至pH 10。

I.d) 式(I-11)硝基苯基-磺醯亞胺之外消旋物解析

本發明之另一標的係關於式(I-11)硝基苯基-磺醯亞胺之外消旋物解析。

外消旋物解析係基於以下步驟：

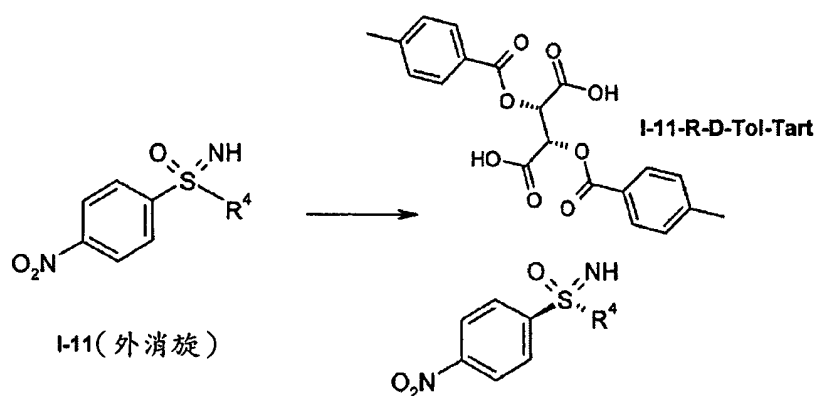


圖 4

已意外發現例如對於式(I-11-A)之硝基苯基-磺醯亞胺，使用(+)-二-O-對甲苯甲醯基-D-酒石酸獲得結晶中對映異構體95:5之比率。可使用之溶劑為乙腈、丙腈或甲苯。較佳為乙腈或丙腈。

可藉由利用碳酸鉀於甲醇中將(I-3)中之三氟乙酸酯保護基裂解掉以及使粗硝基苯基-磺醯亞胺(I-11)與(+)-二-O-對甲苯甲醯基-D-酒石酸反應來將結晶過程整合至製備方法中，得到(I-11-R-D-Tol-Tart.)。

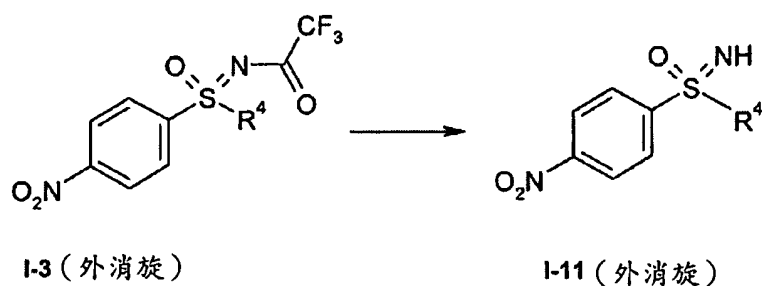


圖 5

甲苯甲醯基-D-酒石酸藉由鹼性萃取自鹽中移除，且式(I-11-R)之光學活性硝基苯基-磺醯亞胺可在三乙胺存在下以一鍋式製程利用三氟乙酸酐保護，得到(I-3-R)。

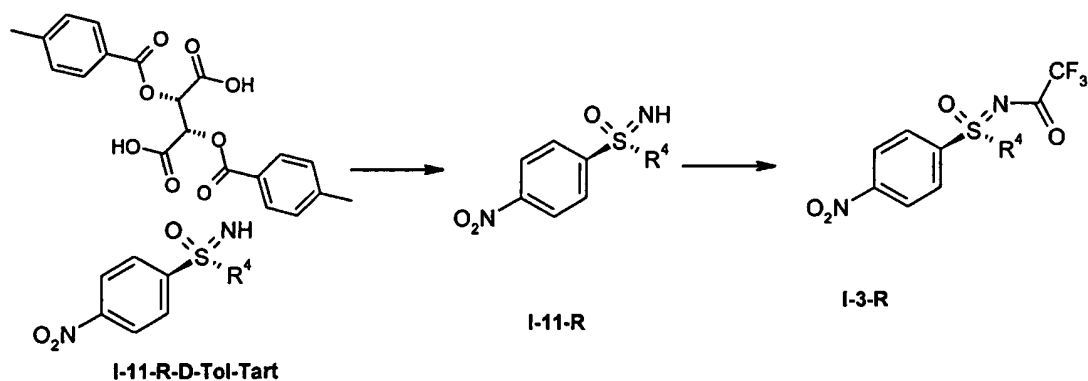


圖 6

I.e) 氫化式(I-3-R)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺，得到式(I-4-R)之經三氟乙酸酯保護之苯胺基-磺醯亞胺

本發明之另一標的係關於在鐵摻雜鈀催化劑存在下氫化經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺(I-3-R)以得到式(I-4-R)之經三氟乙酸酯保護之苯胺基-磺醯亞胺。

藉由利用固定鈀催化劑進行氫化，有效將化合物(I-3-R)中之硝基還原成相應苯胺(I-4-R)。較佳為碳載鐵摻雜鈀催化劑。可使用之溶劑為甲醇、乙醇、異丙醇、四氫呋喃或乙酸。較佳為甲醇。

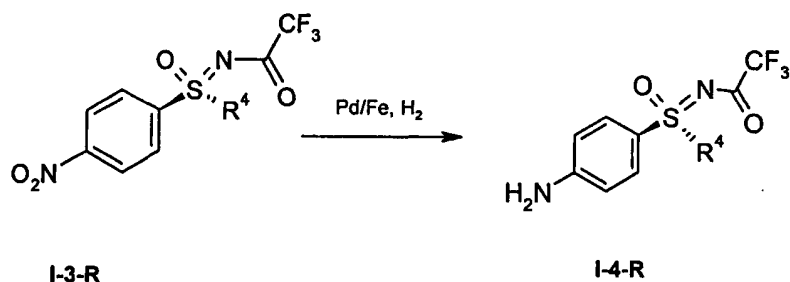


圖 7

式(I)化合物之「南半部(south half)」之製備步驟

I.f) 製備(R,R)-二甲基二氧雜環戊烷(I-12-A)及(R,R)-苄基丁二醇(1-5-A)

本發明之另一標的係關於製備(4R,5R)-4,5-二甲基-2-苄基-1,3-二氧雜環戊烷(I-12-A)及(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-醇(I-5-A)作為式(I)化合物之「南半部」。

根據 WO 2010/046035A1，使用苄基氯以一個階段將市售(R,R)-丁烷-2,3-二醇轉化為單苄化物(I-5-A)。如所預期，因為轉化並非選擇性進行得到單一化合物，所以反應混合物必須藉助於層析法進行純化且因此產率小於50%。

已提供二階段方法作為替代方案(*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 186-190)。

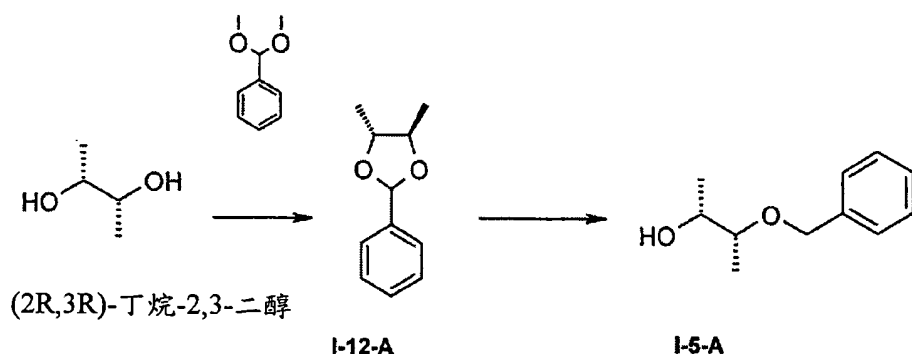


圖 8

本發明之一標的為闡明完全轉化之實驗條件，以及適於工業規模之簡單分離及純化。藉由在對甲苯磺酸吡錠存在

下在作為溶劑之甲苯中使苯甲醛二甲基縮醛與過量(2R,3R)-丁烷-2,3-二醇反應，以適合方式獲得中間體(4R,5R)-4,5-二甲基-2-苯基-1,3-二氧雜環戊烷(I-12-A)。反應在50℃下在3小時內完成，在此期間應在減壓下連續蒸餾出甲醇。

在水性處理過程中，藉由萃取移除過量二醇。剩餘甲苯相可在後續階段中直接使用。

對於隨後利用氫化二異丁基鋁(DIBAL)進行之還原，在55℃至60℃下使用1.5 M氫化二異丁基鋁於甲苯中之溶液。對於處理，計量添加硫酸鈉十水合物，且在過濾後蒸餾出溶劑。此舉以良好純度及產率得到化合物(I-5-A)。產物可在未進一步純化下用於後續階段。

I.g) 製備 4-{[(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-基]氧基}-2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(I-7-A)

為得到市售2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶所進行之氯原子之親核單取代較佳在2位上進行。

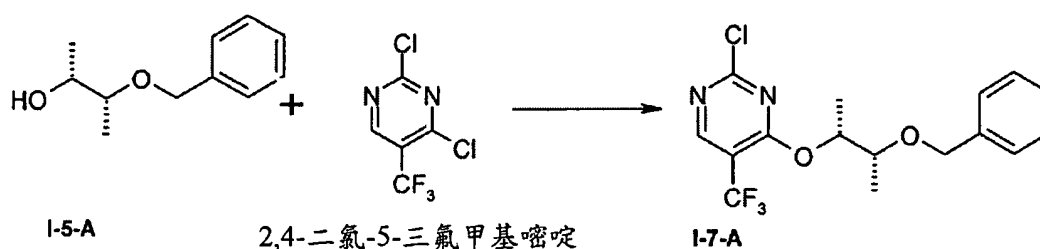


圖 9

已意外發現藉由改變條件可使取代轉向所需4位。已顯示在-30℃下利用鋰鹼於醚溶劑中反應產生良好轉化率，且在最佳情況下產生4-異構體/2-異構體1.2:1之比率。可使

用之溶劑為例如四氫呋喃、1,2-二甲氧基乙烷、1,4-二噁烷、甲基第三丁基醚、二異丙基醚、二正丁基醚、2-甲基四氫呋喃或環戊基甲基醚。較佳為四氫呋喃。可使用之鹼為例如雙(三甲基矽烷)胺基鋰、正丁基鋰、二異丙胺基鋰或鋰-2,2,6,6-四甲基哌啶。較佳為雙(三甲基矽烷)胺基鋰。溫度範圍為 -78°C 至 $+20^{\circ}\text{C}$ 。本發明之方法步驟係來源於此，且在 -30°C 下利用雙(三甲基矽烷)胺基鋰於四氫呋喃中操作，且在層析法後以高達46%之產率及大於95面積%之純度產生所需異構體(I-7-A)。

偶合北半部與南半部以及製備式(I)化合物

I.h) 製備式(I-8-R-BSA)之苯胺基-嘧啶

使兩個構築嵌段(I-7-A)與(I-4-R)偶合，得到(I-8-R)。此反應為酸介導反應。適合酸為例如鹽酸、對甲苯磺酸、苯磺酸、甲烷磺酸。較佳為苯磺酸。

游離鹼(I-8-R)通常為油狀物，此使得純化以及儲存變得較為複雜。已意外發現當使用苯磺酸時，所得苯磺酸鹽(I-8-R-BSA)自反應混合物中結晶出來。鹽(I-8-R-BSA)可藉由結晶純化且具有儲存穩定性。

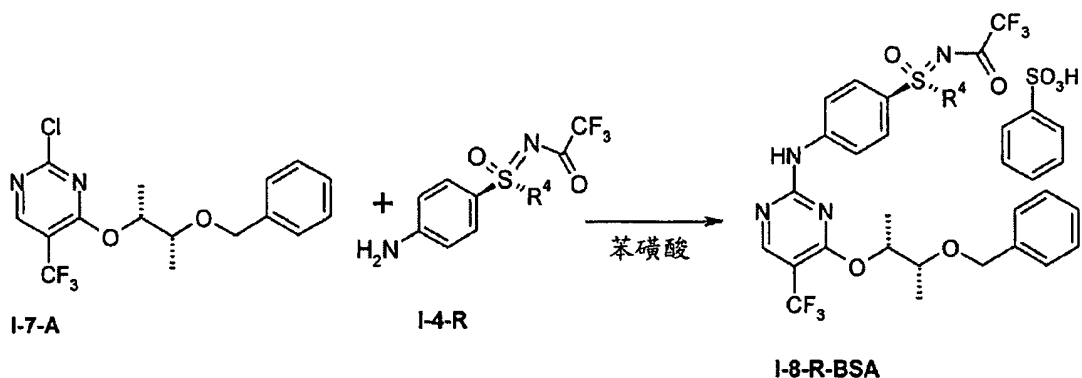


圖 10

或者，可使用甲苯磺酸或甲烷磺酸。

I.i) 製備式(I)化合物

在最後兩個步驟中，裂解掉保護基(圖11)。

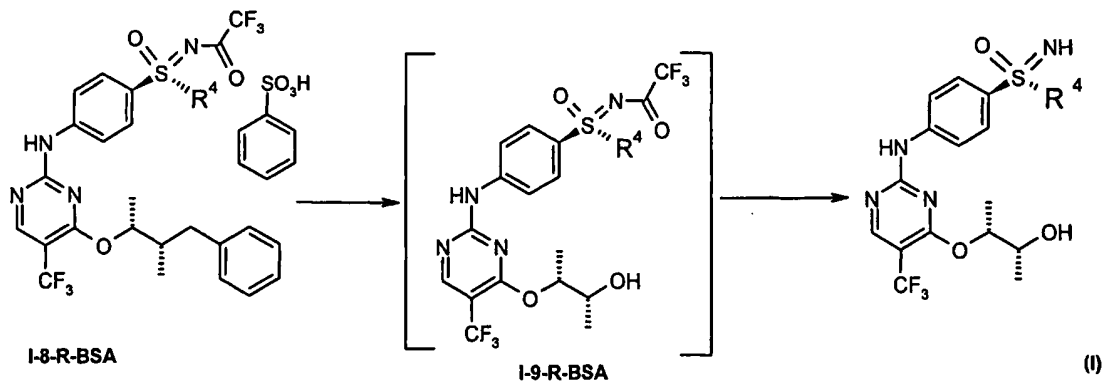


圖 11

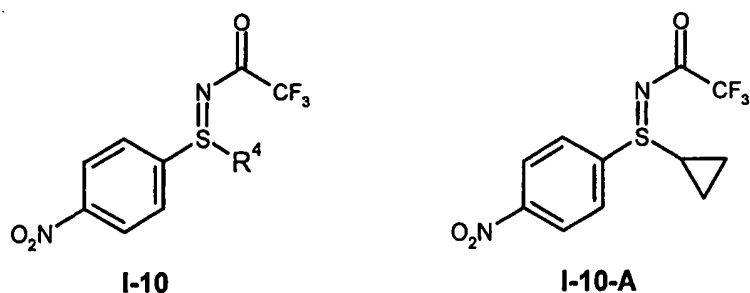
氫化在大氣壓下利用鈀/碳及氫氣於甲醇中在數小時內進行，得到式(I-9-R-BSA)之中間體。

式(I-9-R-BSA)之中間體可進一步直接反應得到最終階段。裂解掉基團可利用碳酸鉀完成，且最終階段之結晶在乙酸乙酯/正庚烷中進行。

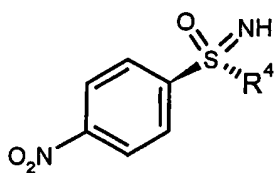
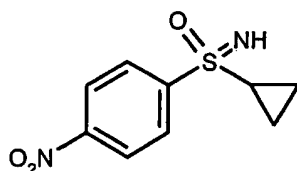
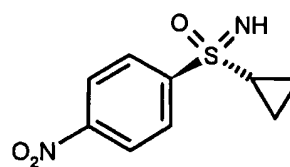
II. 中間體

本發明之其他標的為以下中間體。

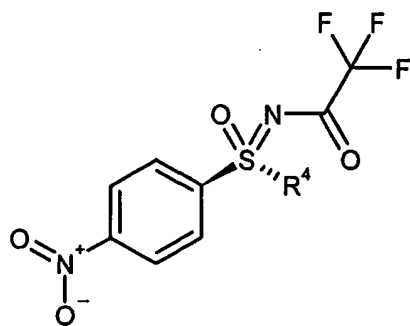
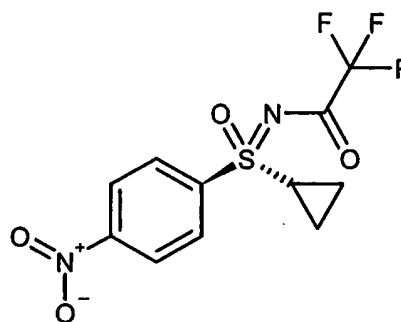
II.a) 式(I-10)，特定言之(I-10-A)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-烴基硫亞胺



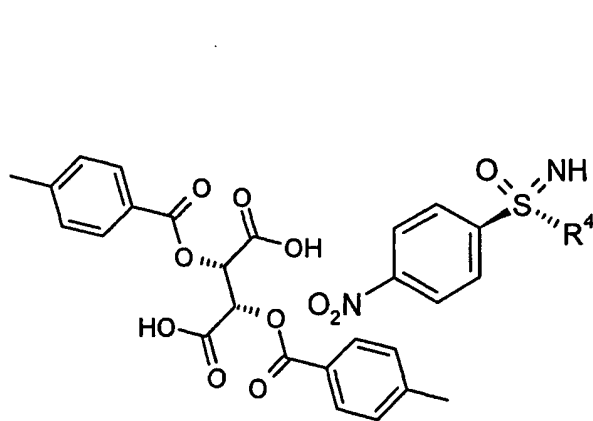
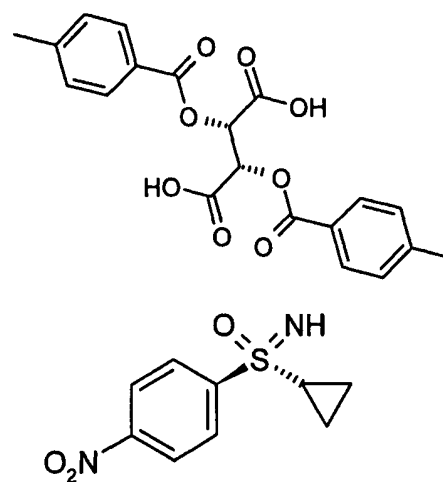
II.b) 式(I-11-R)，特定言之(I-11-A)及(I-11-A-R)之硝基苯基-磺醯亞胺

**I-11-R****I-11-A****I-11-A-R**

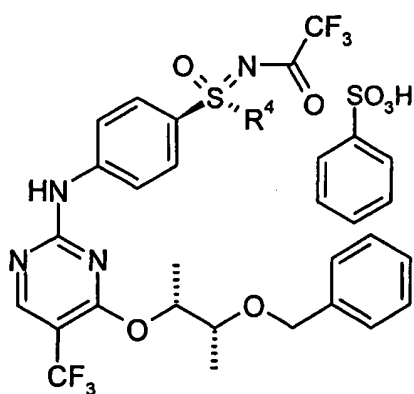
II.c) 式(I-3-R)，特定言之(I-3-A-R)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺之(R)對映異構體

**(I-3-R)****(I-3-A-R)**

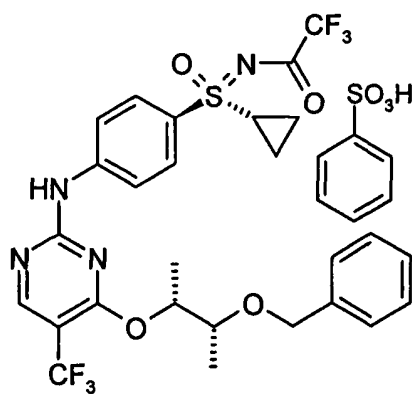
II.d) 式(I-11-R)之硝基苯基-磺醯亞胺與(+)-二-O-對甲苯甲醯基-D-酒石酸之鹽(I-11-R-D-Tol-Tart.)，特定言之(I-11-A-R-D-Tol-Tart.)

**I-11-R-D-Tol-Tart****I-11-A-R-D-Tol-Tart**

I.e) 式(I-8-R-BSA)，特定言之(I-8-A-R-BSA)之苯胺基嘧啶



I-8-R-BSA



I-8-A-R-BSA

其中 R^4 在各情況下均為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_7 環烷基環。

I-A. 製備化合物 A

製備化合物 A 之「北半部」

I-A.a) 製備環丙基-硝基苯基-硫化物(I-1-A)

在反應順序之第一步驟中，在碳酸鉀存在下利用溴環丙烷進行 4-硝基硫酚之烷基化。所需反應在 135°C 之較佳溫度下在 N-甲基吡咯啶酮(NMP)中在 8 至 10 小時內進行。

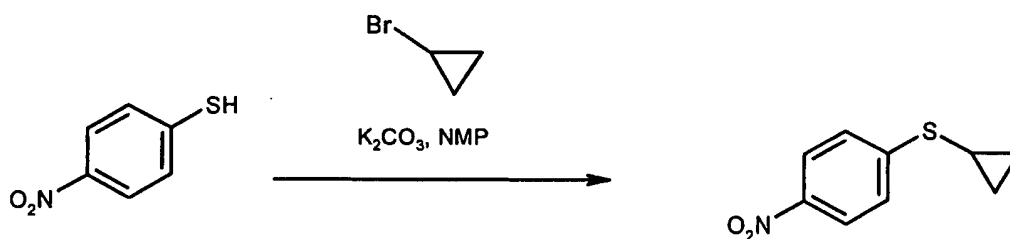


圖 12

分離 (I-1-A) 藉由將反應混合物計量添加至冰-水上進行，且粗結晶以通常 89 面積 % 至 93 面積 % 之良好純度與 82% 至 87% 之產率分離。

I-A.b) 製備經三氟乙酸酯保護之環丙基-硝基苯基-煙基硫亞胺(I-10-A)

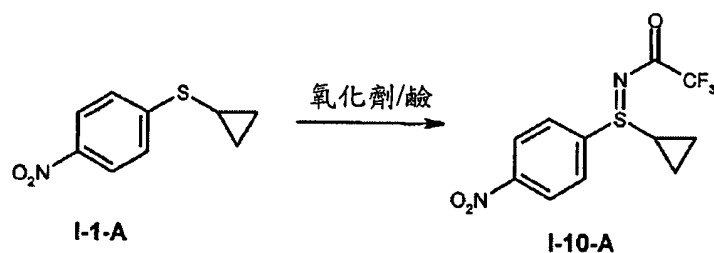


圖 13

在第二步驟中，進行氧化性胺化法以得到經三氟乙酸酯保護之環丙基-硝基苯基-烴基硫亞胺(I-10-A)。

在廣泛篩選中，研究環丙基-硝基苯基-硫化物(I-1-A)轉化為經三氟乙酸酯保護之環丙基-硝基苯基-烴基硫亞胺(I-10-A)的轉化。圖 13 中本發明反應中之適合氧化劑為在鹼第三丁醇鉀、氫化鈉存在下於溶劑二氯甲烷、四氫呋喃或乙腈中之 N-溴丁二醯亞胺、1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲。所需反應在 0°C 至 50°C 溫度窗中進行，其中 20°C 較佳。

所測試之氧化劑為在鹼第三丁醇鉀、第三丁醇鈉、氫氧化鈉水溶液、氫氧化鈉、甲醇鈉、氫化鈉存在下於溶劑甲醇、二氯甲烷、四氫呋喃/水、乙腈、乙腈/水、四氫呋喃、丙腈、甲基第三丁基醚、二噁烷、氯苯中之 1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲、N-氯丁二醯亞胺及三氯三聚氰酸。

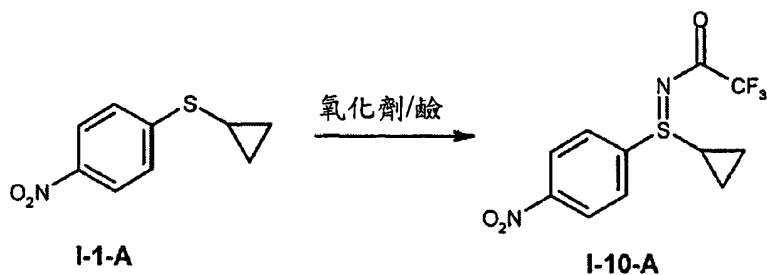


圖 14

在反應過程中，引入含氫化鈉之四氫呋喃作為初始饋料

且逐滴添加環丙基-硝基苯基-硫化物(I-1-A)與三氟乙醯胺。在冷卻下，計量添加1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲於四氫呋喃中之溶液且在室溫下攪拌混合物。藉由還原性(亞硫酸鈉)方式進行處理，且在二異丙基醚/正庚烷中進行結晶。此舉以良好產率及純度得到產物(I-10-A)。

I-A.c) 製備1-(環丙基磺醯亞胺基)-4-硝基苯(I-11-A)

對經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-煙基硫亞胺((I-10-A))進行氧化以得到1-(環丙基磺醯亞胺基)-4-硝基苯(I-11-A)較佳利用過氧單硫酸鉀(Oxone[®])作為氧化劑來進行。

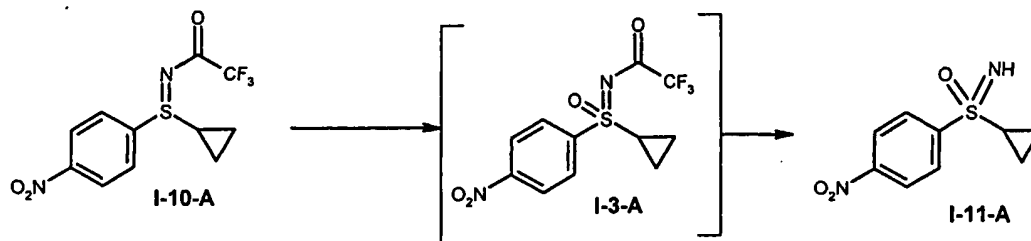


圖 15

反應在甲醇/水混合物中進行，且添加四亞甲基砜(環丁砜)作為溶解促進劑。逐份添加過氧單硫酸鉀(Oxone[®])且在各配料步驟後將pH值調整至pH 10。

5小時後，已觀察到99%轉化為所需外消旋1-(環丙基磺醯亞胺基)-4-硝基苯(I-11-A)。藉由水性(亞硫酸鈉)方式進行處理，且產物在經硫酸鎂自正庚烷乾燥後自有機相(二氯甲烷)中結晶。

I-A.d) 1-(環丙基磺醯亞胺基)-4-硝基苯(I-11-A)之外消旋物解析

外消旋物解析係基於以下步驟：

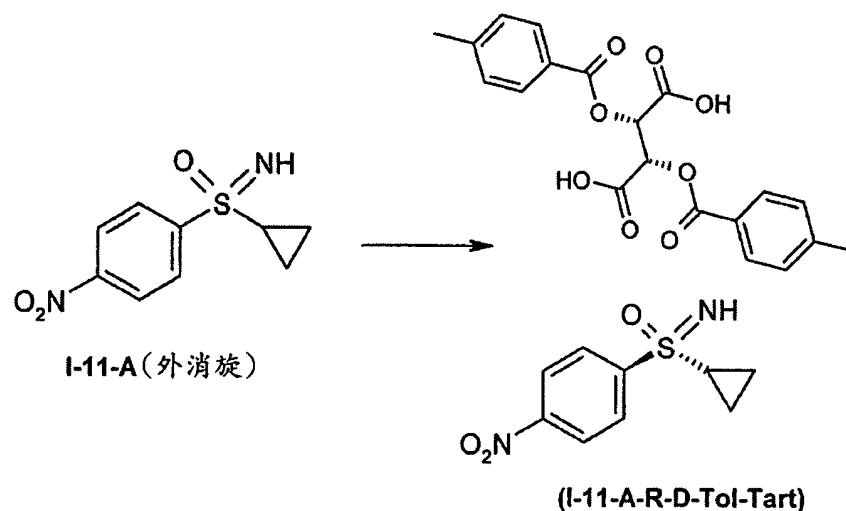


圖 16

已意外發現在利用 (+)-二-O-對甲苯甲醯基-D-酒石酸於乙腈中時，得到結晶中至少 95:5 之對映異構體比率。產率為 40% 至 45%。亦可使用丙腈替代乙腈。可藉由自乙腈或丙腈中再結晶來進一步提高光學純度。

可藉由利用碳酸鉀於甲醇中使 (**I-3-A**) 中之三氟乙酸酯保護基裂解掉以及在乙腈中使粗硝基苯基-磺醯亞胺 (**I-11-A**) 與 (+)-二-O-對甲苯甲醯基-D-酒石酸反應得到 (**I-11-A-D-Tart.**) 來將結晶製程整合至製備製程中。

光學活性硝基苯基-磺醯亞胺藉由鹼性萃取釋放，且隨後在一鍋式製程中在三乙胺存在下以三氟乙酸酐進行保護，得到 (**I-3-A-R**)。

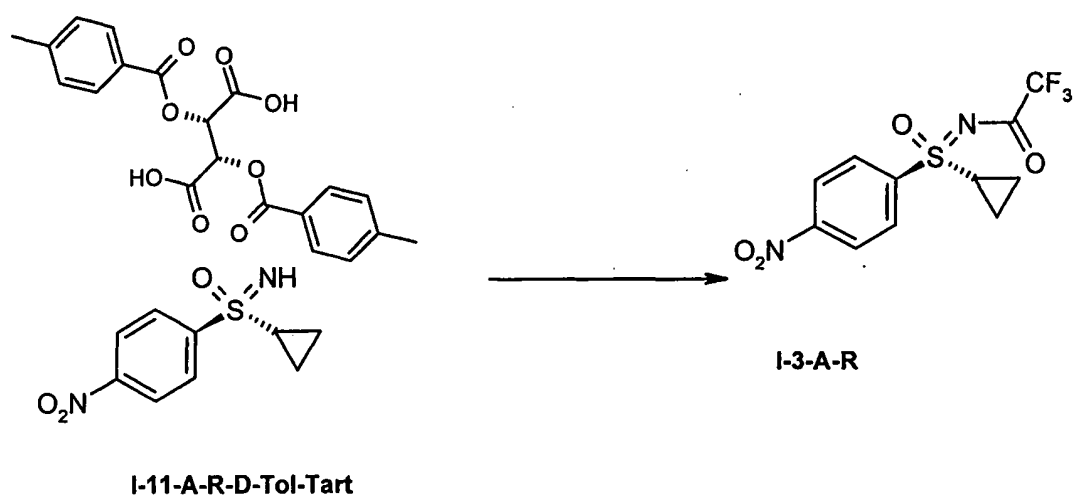


圖 17

WO 2010/046035A1中所描述獲得經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺(I-3-A)之途徑產生呈外消旋物形式之北構築嵌段。

I-A.e) 氫化以得到經三氟乙酸酯保護之苯胺基-磺醯亞胺(I-4-A-R)

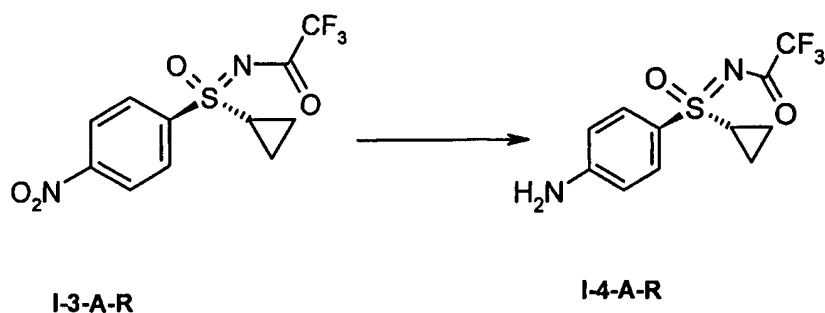


圖 18

利用固定鈀催化劑經由氫化使化合物(I-3-A-R)中之硝基轉化為相應苯胺(I-4-A-R)。藉由使用碳上鐵摻雜鈀催化劑獲得特別潔淨的產物。甲醇較佳作為溶劑。經三氟乙酸酯保護之苯胺基-磺醯亞胺(I-4-A-R)可在結晶後以至少88%之產率分離。

製備化合物A之「南半部」

根據本發明如 I.g) 及 I.f) 中進行化合物 A 之南半部之構建。

偶合北半部與南半部

I-A.h) 製備 N-[(4-{[4-{[(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-基]氧基}-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)(環丙基)氧離子基- λ^6 -亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺苯磺酸鹽 (I-8-A-R-BSA)

在第一步驟中，使兩個構築嵌段 (I-7-A) 與 (I-4-A-R) 偶合，得到 (I-8-A-R)。此反應為酸介導反應。游離鹼 (I-8-A-R) 為油狀物。已意外發現當使用 1,4-二噁烷作為溶劑時，所得苯磺酸鹽 (I-8-A-R-BSA) 自反應混合物中結晶。

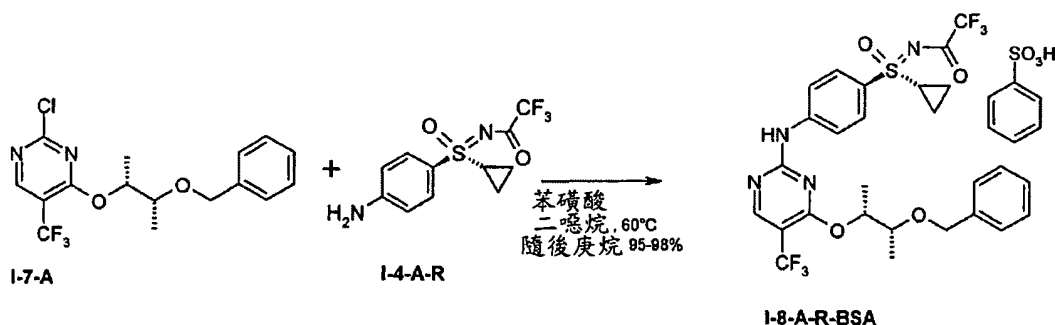


圖 19

可利用正庚烷完成結晶，且以良好產率獲得所需 N-[(4-{[4-{[(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-基]氧基}-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)(環丙基)氧離子基- λ^6 -亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺苯磺酸鹽。鹽 (I-8-A-R-BSA) 為結晶且可儲存且其以約 90 面積 % 之典型純度分離。

I-A.i) 製備化合物 A

在最後兩個步驟中，裂解掉保護基 (圖 20)。

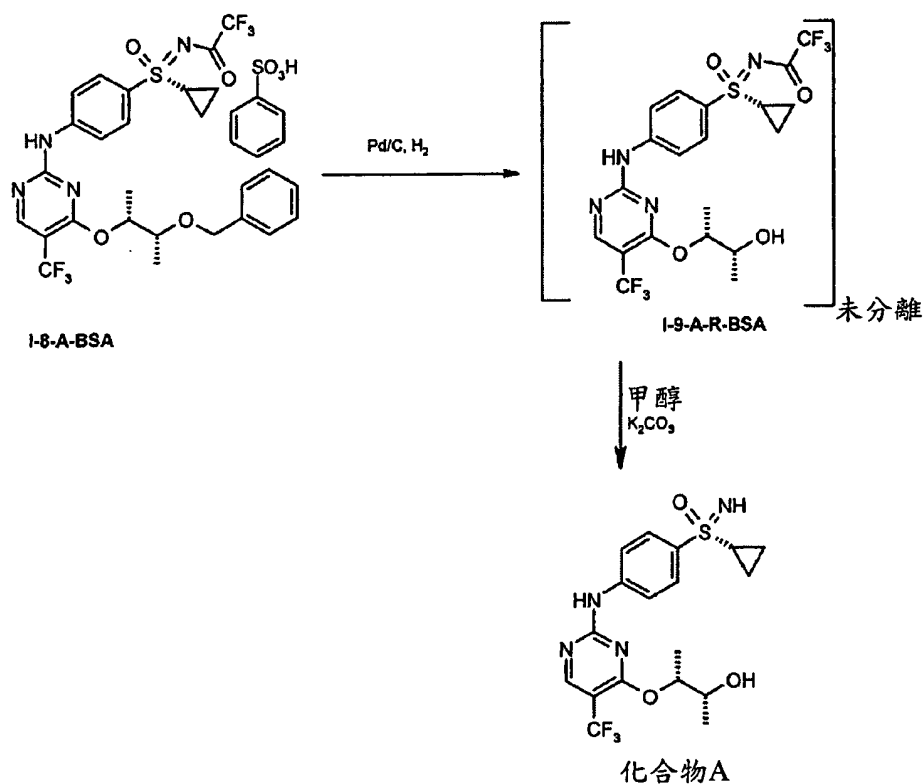


圖 20

中間體 **I-9-A-R-BSA** 不分離，而是進一步直接反應得到最終階段。利用碳酸鉀於甲醇中完成三氟乙酸酯基之裂解，且最終階段之結晶在乙酸乙酯/正庚烷之混合物中進行。

7. 索引

名稱	物品名稱	結構	IUPAC名稱	MW
I-1	硝基苯基-硫化物			
I-1-A	環丙基-硝基苯基-硫醚		1-(環丙基硫基)-4-硝基苯	195.24
I-2	硝基苯基-亞磺			

名稱	物品名稱	結構	IUPAC名稱	MW
I-3	經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺			
I-3-R	經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺之(R)對映異構體			
I-3-A-R	經三氟乙酸酯保護之環丙基-硝基苯基-磺醯亞胺之(R)對映異構體		N-[(R)-環丙基(4-硝基苯基)氧離子基-λ ⁶ -亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺	322.26
I-4	經三氟乙酸酯保護之苯胺基-磺醯亞胺			
I-4-R	經三氟乙酸酯保護之苯胺基-磺醯亞胺之(R)對映異構體			
I-4-A-R	經三氟乙酸酯保護之環丙基-苯胺基-磺醯亞胺之(R)對映異構體		N-[(R)-(4-胺基苯基)(環丙基)氧離子基-λ ⁶ -亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺	292.28
I-5-A			(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-醇	180.25

名稱	物品名稱	結構	IUPAC名稱	MW
I-6	經保護之羥基烷 氧基-嘧啶			
I-7	經保護之CF ₃ 中 間體			
I-7-A	經苄基保護之 CF ₃ 中間體		4-{[(2R,3R)-3-(苄 氧基)丁-2-基]氧基}-2-氯-5-(三氟 甲基)嘧啶	360.77
I-8	經雙重保護之苯 胺基嘧啶			
I-8-R-BSA	經雙重保護之苯 胺基嘧啶之苯磺 酸鹽			
I-8-A-R- BSA	經雙重保護之環 丙基苯胺基嘧啶 之苯磺酸鹽		N-[(4-{[4- {[(2R,3R)-3-(苄 氧基)丁-2-基]氧基}- 5-(三氟甲基)嘧 啶-2-基]胺基}苯 基)(環丙基)氧離 子基-λ ⁶ -亞硫基]- 2,2,2-三氟乙醯胺 苯磺酸鹽(1:1)	774.76

名稱	物品名稱	結構	IUPAC名稱	MW
I-9	經單一保護之苯胺基嘧啶			
I-9-R-BSA	經單一保護之苯胺基嘧啶之苯磺酸鹽			
I-9-A-R-BSA	經單一保護之環丙基苯胺基嘧啶之苯磺酸鹽		N-[環丙基(4-[[4- {[(2R,3R)-3-羥基 丁-2-基]氧基}-5- (三氟甲基)嘧啶- 2-基]胺基}苯基) 氧離子基-λ ⁶ -亞硫 基]-2,2,2-三氟乙 醯胺苯磺酸鹽 (1:1)	684.64
I-10	經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-煙基硫亞胺			
I-10-A	經三氟乙酸酯保護之環丙基-硝基苯基-煙基硫亞胺		N-[環丙基(4-硝基 苯基)-λ ⁴ -亞硫基]- 2,2,2-三氟乙醯胺	306.27
I-11	硝基苯基-磺醯亞胺			

名稱	物品名稱	結構	IUPAC名稱	MW
I-11-R	硝基苯基-磺醯亞胺之R對映異構體			
I-11-A	環丙基-硝基苯基-磺醯亞胺		1-(環丙基磺醯亞胺基)-4-硝基苯	226.26
I-11-A-R	環丙基-硝基苯基-磺醯亞胺之R對映異構體		1-(R-環丙基磺醯亞胺基)-4-硝基苯	226.26
I-11-R-D-Tol-Tart.	硝基苯基-磺醯亞胺之R對映異構體之甲苯甲醯基-D-酒石酸鹽		1-(R)-(環丙基磺醯亞胺基)-4-硝基苯	
I-11-A-R-D-Tol-Tart.	環丙基-硝基苯基-磺醯亞胺之R對映異構體之甲苯甲醯基-D-酒石酸鹽		(2S,3S)-2,3-雙[(4-甲基苯甲醯基)氧基]丁二酸-1-(R-環丙基磺醯亞胺基)-4-硝基苯(1:1)	612.62
I-12-A			(4R,5R)-4,5-二甲基-2-苯基-1,3-二氧雜環戊烷	178.23
化合物A	化合物A		(2R,3R)-3{[2-{[4-(R-環丙基磺醯亞胺基)苯基]胺基}-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氧基}丁-2-醇	430.45

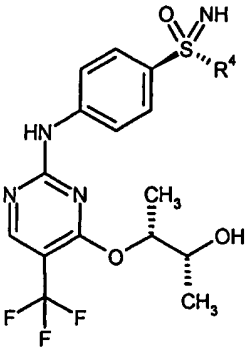
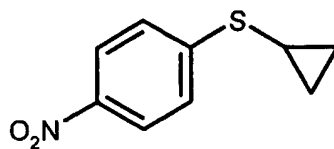
名稱	物品名稱	結構	IUPAC名稱	MW
式(I) 化合物				

表 2

【實施方式】

實例

製備 1-(環丙基硫基)-4-硝基苯 (I-1-A)



I-1-A

將 80 g(0.51 mol)4-硝基硫酚(80%)於 400 ml N-甲基吡咯啉酮(NMP)中之溶液經 30 分鐘之過程添加至 92.6 g(0.67 mol)碳酸鉀於 400 ml NMP 中之懸浮液中。在此期間溫度升高至 30℃。

將 93.6 g(0.77 mol)環丙基溴添加至反應混合物中，其在 135℃ 至 140℃ 下攪拌 8 小時。混合物冷卻至 20℃ 且與 4.0 g 活性碳混合。隨後進行以下操作：加熱至 65℃，攪拌一小時，過濾且以 80 ml NMP 進行後洗滌。混合物冷卻至 20℃ 且經 1 小時之過程計量添加至 3 公升水上。進行過濾，且在各情況下以 400 ml 水洗滌濾餅三次。混合物隨後與 800 ml 1 M 鹽酸水溶液一起攪拌且再次過濾，且在各情況下以 400 ml 水洗滌濾餅三次。最後，其在 40℃ 下在真空中乾燥，得

到 86.6 g(86%)純度為 91.2面積%之標題化合物(I-1-A)。粗物質可進一步純化。為此，將 90 g粗物質溶解於 700 ml正庚烷中，加熱至 65℃，蒸餾出約 400 ml正庚烷且添加晶種同時冷卻至 20℃。混合物在 0℃至 5℃下攪拌一小時且過濾，且以 100 ml冷正庚烷洗滌殘餘物。乾燥後，獲得 81 g純度為 100面積%之標題化合物(I-1-A)。

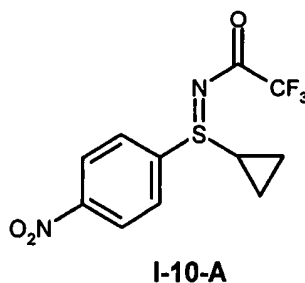
NMR及MS分析：Luecking，Ulrich；Krueger，Martin；Jautelat，Rolf；Siemeister，Gerhard。

製備作為週期素依賴性激酶(CDK)及/或血管內皮生長因子(VEGF)抑制劑之嘧啶基胺基芳基磺醯亞胺：WO 2005037800，第 105 頁。

HPLC 方法 A：管柱：Zorbax SB-Aq 150×3 mm，3.5 μM；梯度：0分鐘至 20分鐘自 95%磷酸鹽緩衝水溶液(pH 2.4)/5%乙腈至 20%磷酸鹽緩衝水溶液(pH 2.4)/80%乙腈，流速：0.5毫升/分鐘，在 210 nm下偵測，T=45℃；

方法 A 中(I-1-A)之滯留時間：16.7分鐘。

製備 N-[環丙基(4-硝基苯基)-λ⁴-亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺(I-10-A)



在 0℃至 5℃下經 30分鐘之過程將 11.5 g(58.9 mmol)1-(環丙基硫基)-4-硝基苯(I-1-4)及 10.0 g(88.4 mmol)2,2,2-三氟

乙醯胺於46 ml四氫呋喃(THF)中之溶液計量添加至2.1 g(53 mmol)氫化鈉(60%於礦物油中)於50 ml四氫呋喃中之懸浮液中。

在20°C至25°C下經15分鐘之過程將25.3 g(88.4 mmol)1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲於86 ml四氫呋喃中之溶液添加至反應混合物中且後攪拌混合物14小時。

為進行處理，添加70 ml 25%濃度亞硫酸鈉溶液及140 ml甲苯。有機相在各情況下以140 ml水洗滌三次，在真空中濃縮至約80 g，與40 ml正庚烷混合且在20°C下後攪拌1.5小時。進行以下操作：過濾，在各情況下以25 ml正庚烷洗滌兩次且在40°C下在真空中乾燥。此舉得到14.5 g具有100面積%純度之標題化合物(I-10-A)。其對應於80.8%之產率。

較大規模：

在0°C至5°C下經45分鐘之過程將80.0 g(409.8 mmol)1-(環丙基硫基)-4-硝基苯(I-1-4)及69.5 g(614.6 mmol)2,2,2-三氟乙醯胺於320 ml THF中之溶液計量添加至14.8 g(368.8 mmol)氫化鈉(60%於礦物油中)於360 ml THF中之懸浮液中。

隨後在0°C至5°C下經45分鐘之過程添加175.7 g(614.6 mmol)1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲於550 ml THF中之溶液。混合物解凍至20°C且靜置14小時。為進行處理，添加560 ml 10%濃度檸檬酸溶液及1.1公升甲苯。有機相以560 ml 25%亞硫酸鈉溶液洗滌，且在各情況下以650 ml水洗滌

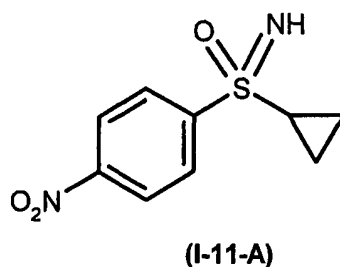
三次。有機相在真空中濃縮至約750 g且與525 g正庚烷混合。進行以下操作：在室溫下後攪拌1小時，在抽吸下過濾且以50 ml甲苯/庚烷之1:1混合物洗滌。在真空中乾燥得到90.7 g(72%產率)具有99.1面積%純度之標題化合物(I-10-A)。

HPLC方法A：(I-10-A)之滯留時間：14.8分鐘。

MS (CI): $[M+H]^+ = 307$, $[M+NH_4]^+ = 324$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.09-1.19 (m, 1 H) 1.21 -1.38 (m, 3 H) 3.03-3.15 (m, 1 H) 8.13-8.23 (m, 2 H) 8.42-8.54 (m, 2 H)。

製備1-(S-環丙基磺醯亞胺基)-4-硝基苯(I-11-A)



在25℃下將341.2 g(555.1 mmol)過氧單硫酸(Oxone[®])平均分八份添加至100.0 g(326.5 mmol)(I-10-A)於850 ml甲醇、130 ml四亞甲基砜(環丁砜)及590 ml水中之溶液中。在各次添加後，使用47%碳酸鉀水溶液將pH值調整為pH 10。總共使用約350 ml碳酸鉀溶液。在25℃下一小時後轉化完成。添加960 ml二氯甲烷且混合物在20℃下攪拌1小時。其在抽吸下過濾，且殘餘物在各情況下以400 ml二氯甲烷洗滌兩次。合併之有機相以400 ml 10%亞硫酸鈉水溶液洗滌，且在各情況下以1公升水洗滌四次。分離各相

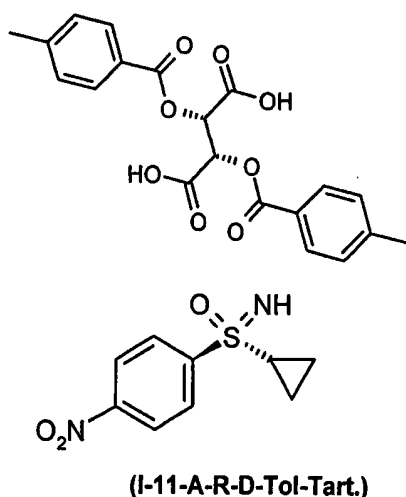
後，經硫酸鎂進行乾燥且濃縮至約450 g。添加100 ml正庚烷，且混合物在真空中濃縮至約400 ml且在0℃至5℃下後攪拌一小時。其在抽吸下過濾，且殘餘物在各情況下以100 ml冷正庚烷洗滌兩次。最後，混合物在40℃下在真空中乾燥，得到68.5 g(92.8%)純度為100面積%之標題化合物(I-11-A)。

HPLC方法A：(I-11-A)之滯留時間：9.5分鐘。

MS (CI): $[M+H]^+ = 227$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ Ppm 0.86-1.06 (m, 3 H) 1.15 (dt, $J=9.96, 4.19$ Hz, 1 H) 2.69-2.88 (m, 1 H) 4.65 (寬, 單峰, 1 H) 8.15 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 8.41 (d, $J=8.56$ Hz, 2 H)。

製備(2S,3S)-2,3-雙[(4-甲基苯甲醯基)氧基]丁二酸-N-[(R)-環丙基(4-硝基苯基)氧離子基- λ^6 -亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺(1:1)(I-11-A-R-D-Tol-Tart.)



在20℃下將116.4 g(301.2 mmol)二-對甲苯甲醯基-D-酒石酸添加至64.9 g(286.8 mmol)(I-11-A)於1.3公升乙腈中之

懸浮液中，且混合物在20℃下攪拌16小時。混合物在抽吸下過濾，且殘餘物在各情況下以90 ml乙腈洗滌兩次。其在40℃下在真空中乾燥至乾燥，得到71.1 g (I-11-A-R-D-Tol-Tart.)。此對應於40.4%之產率。

HPLC 方法 A：(I-11-A-D-Tart) 之滯留時間：9.6 分鐘 (36.2%)及 14.7 分鐘 (63.8%)。

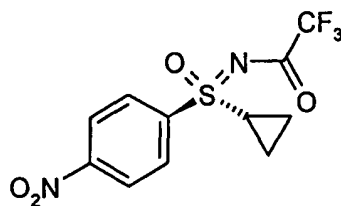
HPLC 方法 B(L159-16EE)：Chiralpak IC (DAICEL)長度：250 mm，內徑：4.6 mm，粒度5 μ m，梯度：1:1正庚烷/異丙醇等度；流速：1.0 毫升/分鐘，在252 nm下偵測，T=35℃。

R對映異構體之滯留時間：9.3分鐘；S對映異構體之滯留時間：8.4分鐘；對映異構體過量(ee)：99.6%。

MS (ES⁺): [M+H]⁺=227; MS (ES⁻): [M-H]⁻=385

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.91-1.06 (m, 3 H) 1.10-1.20 (m, 1 H) 2.41 (s, 6 H) 2.72 -2.84 (m, 1 H) 4.64 (寬，單峰，1 H) 5.82 (s, 2 H) 7.40 (d, *J*=8.07 Hz, 4 H) 7.90 (d, *J*=8.07 Hz, 4 H) 8.09-8.20 (m, 2 H) 8.33-8.52 (m, 2 H) 13.85 (寬，單峰，2H)。

製備 N-[(R)-環丙基(4-硝基苯基)氧離子基- λ^6 -亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺(I-3-A-R)



(I-3-A-R)

在 20°C 下將 72.1 g(117.7 mmol)(I-11-A-R-D-Tol-Tart.) 於 720 ml 二氯甲烷中之溶液與 24.4 g 碳酸鉀於 350 ml 水中之溶液一起攪拌 60 分鐘。以 360 ml 二氯甲烷萃取水相且合併之有機相以 720 ml 水洗滌，且經硫酸鎂乾燥。過濾混合物，且濾液在 20°C 至 25°C 下經 40 分鐘之過程與 49 ml(353.1 mmol) 三乙胺且隨後與 49.9 ml(353.1 mmol) 三氟乙酸酐混合。其後攪拌 10 分鐘，且隨後添加至 1.1 公升飽和碳酸氫鈉溶液中。分離各相後，以 1.0 公升水進行洗滌，繼而經硫酸鎂乾燥，且在真空中蒸餾出溶劑。殘餘物溶解於 120 ml 異丙醇中，且所得懸浮液在 0°C 至 5°C 下攪拌 1 小時。將其過濾，且殘餘物在各情況下以 30 ml 冷異丙醇洗滌兩次。其在 40°C 下在真空中乾燥，得到 27.3 g(75%)(I-3-A-R.)。

HPLC 方法 A：(I-3-A-R) 之滯留時間：16.4 分鐘(99.6%)。

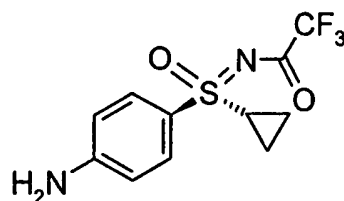
HPLC 方法 C(L159-10EE)：Chiralpak IC (DAICEL) 長度：250 mm，內徑：4.6 mm，粒度：5 μ m，梯度：1:1 正庚烷/乙醇等度；流速：1.0 毫升/分鐘，在 240 nm 下偵測，T=35°C。

R 對映異構體(I-3-A-R)之滯留時間：4.5 分鐘；S 對映異構體之滯留時間：3.7 分鐘；對映異構體過量(ee)：100%。

MS (DCI): $[M+H]^+=323$, $[M+NH_4]^+=340$

^1H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 1.11-1.29 (m, 1 H) 1.36-1.52 (m, 2 H) 1.74-1.88 (m, 1 H) 2.69-2.89 (m, 1 H) 8.14 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H) 8.47 (d, $J=8.80$ Hz, 2 H)。

製備 N-[(R)-(4-胺基苯基)(環丙基)氧離子基- λ^6 -亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺 (I-4-A-R) :



I-4-A-R

在 2.5 巴下將 40.0 g (124.1 mmol) (I-3-A-R) 及 10.0 g 鈀/碳 (Pd/C : 5% Pd、1% 鐵、55% 水) 於 800 ml 甲醇中之懸浮液氫化七小時。混合物經矽藻土過濾且在各情況下以 200 ml 甲醇後洗滌兩次。濾液在真空中濃縮且隨後添加 800 ml 水。混合物攪拌一小時，過濾且在各情況下以 400 ml 水洗滌兩次。晶體在 40°C 下在真空中乾燥。此舉得到 33.4 g (292.3 mmol) 所需苯胺 (I-4-A-R)。此對應於 92% 之產率。

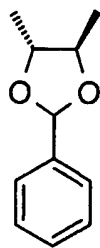
HPLC 方法 A : (I-4-A-R) 之滯留時間 : 14.4 分鐘 (96.1%)。

HPLC 方法 C : R 對映異構體 (I-4-A-R) 之滯留時間 : 13.7 分鐘 ; S 對映異構體之滯留時間 : 12.2 分鐘 ; 對映異構體過量 (ee) : 100%。

MS (DCI): $[M+H]^+ = 293$, $[M+NH_4]^+ = 310$

^1H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 1.00-1.16 (m, 1 H) 1.17-1.40 (m, 2 H) 1.56-1.71 (m, 1 H) 2.74 (tt, $J=7.79$, 4.92 Hz, 1 H) 4.33 (br. s., 2 H) 6.67-6.79 (m, 2 H) 7.58-7.74 (m, 2 H)。

製備 (4R,5R)-4,5-二甲基-2-苯基-1,3-二氧雜環戊烷 (I-12-A)

**I-12-A**

將 300 g(3.33 mol)2R,3R-丁二醇、422 g(2.78 mol)苯甲醛二甲基縮醛及 7.0 g(27.7 mmol)對甲苯磺酸吡錠於 1.2 公升甲苯中之溶液加熱至 50℃。在 600 毫巴至 800 毫巴下，經 3 小時之過程取出約 400 ml 餾出物。將其冷卻且反應混合物添加至 500 ml 1 M 氫氧化鈉溶液中。分離各相且有機相在各情況下以 500 ml 水洗滌兩次。共沸乾燥有機相，同時蒸餾出約 250 ml 甲苯。

以此方式在甲苯中獲得之產物(1061 g)在下一階段中直接使用。為進行分析，將一部分量蒸發至乾燥。

化合物(I-12-A)之製備尤其亦可根據以下文獻進行(Chemistry Letters (1995), 4, 263-4; Journal of Organic Chemistry (2003), 68(9), 3413-3415, Tetrahedron (1989), 45(2), 507-16; Journal of Organic Chemistry (2005), 70(20), 8009-8016; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006), 16(1), 186-190; Journal of Organic Chemistry (1999), 64(20), 7594-7600)。

GC 方法 A：管柱 RTX-50(熔凝二氧化矽，100% 甲基苯基聚矽氧烷)長度：30 m，內徑：0.32 mm，膜厚度：1.0 μm；流速：3 毫升/分鐘；載氣：氬氣；偵測器 FID 320℃，注射器溫度：280℃；分析程式：T=80℃，保持時

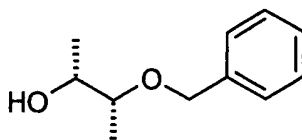
間2分鐘，加熱速率10°C/分鐘升至T=300°C，保持時間6分鐘。

(I-12-A)之滯留時間：12.1分鐘(98%)，甲苯3.3分鐘。

MS(DCI):[M+H]⁺=179

¹H NMR(400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 1.30 -1.35 (m, 3 H) 1.36 -1.41 (m, 3 H) 3.74-3.87 (m, 2 H) 5.94 (s, 1 H) 7.32-7.41 (m, 3 H) 7.49 (dd, *J*=7.70, 1.83 Hz, 2 H)。

製備(2R,3R)-3-(苯基甲氧基)-2-丁醇(I-5-A)



I-5-A

將自先前階段獲得之(I-12-A)之甲苯溶液分割且進一步以兩個批次反應：

以500 ml甲苯稀釋530 g (I-12-A)溶液，加熱至55°C且經一小時之過程與2.2公升1.5 M二異丁基鋁之甲苯溶液混合。混合物在50°C至60°C下攪拌三小時。反應混合物在20°C至25°C下經一小時之過程添加至500 g硫酸鈉十水合物於500 ml甲苯中之懸浮液中。進行過濾，繼而在各情況下以500 ml甲苯後洗滌十次。合併之有機相經矽藻土過濾且在真空中蒸餾出溶劑。此舉得到部分轉化之230 g(1.27 mol)(I-5-A)。此對應於經兩個階段約76%之產率。

化合物(I-5-A)之製備尤其亦可根據以下文獻進行：

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2006), 16(1), 186-190 ; EP 1291336A2 ; Journal of the American

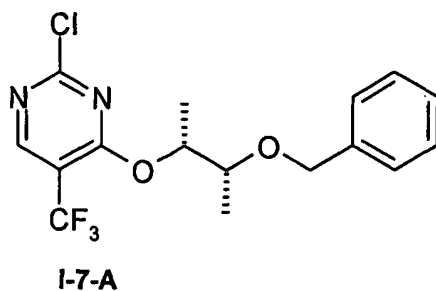
Chemical Society (1997), 119(19), 4541-4542 ; Journal of Organic Chemistry (1990), 55(10), 3129-37。

HPLC方法A：(I-5-A)之滯留時間：12.5分鐘(97.4%)。

MS(EI+):[M+H]⁺=181

¹H NMR (400 MHz, 三氯甲烷-*d*) δ ppm 1.16 (t, J=5.99 Hz, 6 H) 2.77 (d, J=2.69 Hz, 1 H) 3.25-3.36 (m, 1 H) 3.61 (五重峰, J=6.54, 6.54, 6.54, 6.54, 2.69 Hz, 1 H) 4.43 (d, J=11.49 Hz, 1 H) 4.66 (d, J=11.49 Hz, 1 H) 7.26-7.38 (m, 5 H)。

製備 4-{[(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-基]氧基}-2-氯-5-(三氟甲基)-嘓啶(I-7-A)



在-35℃下且經30分鐘之過程，將680 ml 1 M雙(三甲基矽烷)胺基鋰計量添加至140.4 g(647.3 mmol)2,4-二氯-5-(三氟甲基)嘓啶及122.5 g(679.6 mmol)(I-5-A)於1.0公升THF中之溶液中。混合物在-30℃下攪拌三小時。將其加熱至0℃且經15分鐘之過程與1.0公升水混合。添加1.0公升乙酸酯，分離各相且以300 ml乙酸酯萃取水相。合併之有機相藉由在真空中蒸發濃縮至約1.5公升之體積且以1.0公升水洗滌。其經硫酸鈉乾燥、在抽吸下經矽藻過濾且在真空中蒸發。此舉得到238.4 g呈棕色油狀之粗產物。以相同規

模進行第二批次反應再產生 236 g 粗產物。

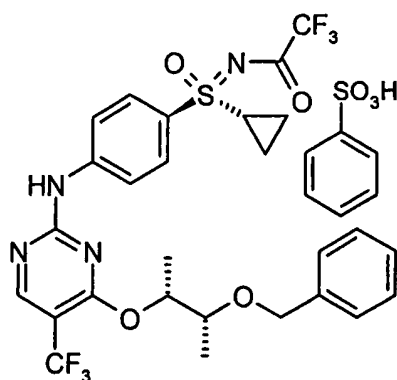
合併該兩個批次且溶解於 470 ml 庚烷/乙酸酯 1:1 中。混合物在抽吸下經矽膠 60 過濾且在各情況下以 1.0 公升乙酸酯洗滌三次。合併之濾液經矽藻土過濾且經硫酸鎂乾燥，且在真空中蒸餾出溶劑。殘餘物經 15 kg 矽膠 60 以正庚烷/乙酸酯 15:1 進行層析。此舉得到 171 g (I-7-A)(35%) 及 63 g 仍含有 58 面積%(I-7-A)之混合溶離份。

HPLC 方法 A：(I-7-A)(4-異構體)之滯留時間：21.6 分鐘 (95%)；2-異構體之滯留時間：21.0 分鐘。

MS (ES-API): $[M+H]^+ = 361$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.16 (d, $J=6.36$ Hz, 3 H) 1.32 (d, $J=6.36$ Hz, 3 H) 3.74 (五重峰, $J=6.17$ Hz, 1 H) 4.46 (d, $J=11.98$ Hz, 1 H) 4.61 (d, $J=11.98$ Hz, 1 H) 5.44 (五重峰, $J=6.24$ Hz, 1 H) 7.11-7.46 (m, 5 H) 8.85 (s, 1 H)。

製備 N-[(4-{[4-{[(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-基]氧基}-5-(三氟甲基)嘧啶-2-基]胺基}苯基)(環丙基)氧離子基- λ^6 -亞硫基]-2,2,2-三氟乙醯胺苯磺酸鹽 (1:1)(I-8-A-R-BSA)：



I-8-A-R-BSA

在 20℃ 下將 52.0 g (144 mmol)(I-7-A)、42.1 g (144 mmol)

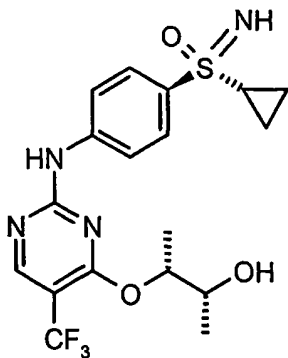
(I-4-A-R)及 22.8 g(144 mmol)苯磺酸於 842 ml 二噁烷中之懸浮液攪拌 16 小時。混合物隨後在 55℃ 至 60℃ 下加熱 19 小時。為進行分離，其在 20℃ 下與晶種混合且以 1.68 公升正庚烷稀釋。將其攪拌一小時，在抽吸下過濾，以 240 ml 二噁烷/正庚烷(1:1)及 240 ml 正庚烷洗滌。將其在 40℃ 下在真空中乾燥至恆重。此舉得到 113.7 g(100%)呈米色晶體狀之所要產物。

HPLC 方法 A：(I-8-A-R-BSA)之滯留時間為 22.3 分鐘(94%)；已部分脫除三氟乙酸酯保護基之裂解產物之滯留時間為 19.1 分鐘(2.4%)。

MS(ES⁺):[M+H]⁺=617

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.10 (m, 2H) 1.19 (m, 3H) 1.34 (m, 3H), 1.45 (m, 1H) 3.38 (m, 1H) 3.77 (m, 1H) 4.49 (d, 1H) 4.60 (d, 1H) 5.52 (m, 1H) 7.30 (m, 7H) 7.60 (m, 2H) 7.92 (m, 2H) 8.09 (m, 2H) 8.63 (m, 1H) 10.71 (m, 1H)。

製備 (2R,3R)-3{[2-{[4-(S-環丙基磺醯亞胺基)苯基]胺基}-5-(三氟甲基)嘓啶-4-基]氧基}丁-2-醇(化合物 A)



化合物 A

在大氣壓下，使氫氣鼓泡穿過120 g (I-8-A-R-BSA)與60 g 10% Pd/C於640 g 甲醇中之懸浮液持續6小時。經矽藻土在各情況下以100 g 甲醇洗滌兩次。將53 g 碳酸鉀添加至濾液中且混合物在20°C下攪拌1小時。

為進行處理，添加900 g 水及700 g 二氯甲烷。以700 g 二氯甲烷萃取水相且合併之有機相以900 g 水洗滌，且經硫酸鈉乾燥。進行過濾，繼而以400 g 二氯甲烷後洗滌。在真空中蒸餾出溶劑。殘餘物溶解於10 g 乙酸酯中且與125 g 正庚烷混合。混合物在20°C下攪拌10分鐘且再次與125 g 正庚烷混合。進行以下操作：在20°C下攪拌兩小時，過濾，以正庚烷(70 g)/乙酸酯(45 g)之混合物及以100 g 正庚烷進行洗滌。在30°C下在真空中乾燥至恆定質量。此舉得到47 g(69%)目標化合物。

HPLC方法A：化合物A之滯留時間為14.24分鐘(100%)。

MS(ESI⁺): [M+H]⁺=431

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0.92 (m, 3H) 1.10 (m, 4H) 1.30 (d, 3H) 2.62 (m, 1H) 3.85 (m, 1H) 4.08 (s, 1H) 4.91 (d, 1H) 5.31 (m, 1H) 7.83 (d, 2H) 7.94 (d, 2H) 8.59 (s, 1H) 10.50 (m, 1H)。

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：100134438

※申請日：100.9.23

※IPC 分類：C07D; A61K

一、發明名稱：(中文/英文)

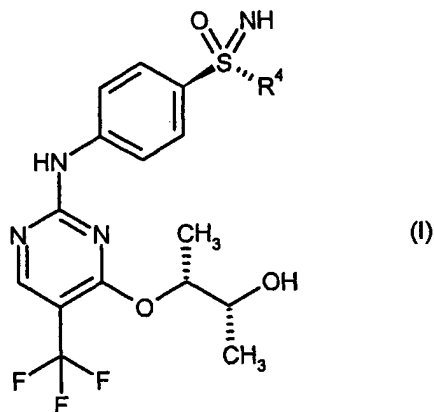
C07D239/47 (2006.01)

式(I)泛-CDK抑制劑之製備方法及中間體

PROCESS FOR THE PREPARATION OF PAN-CDK INHIBITORS OF
THE FORMULA (I), AND INTERMEDIATES OF THE PREPARATION

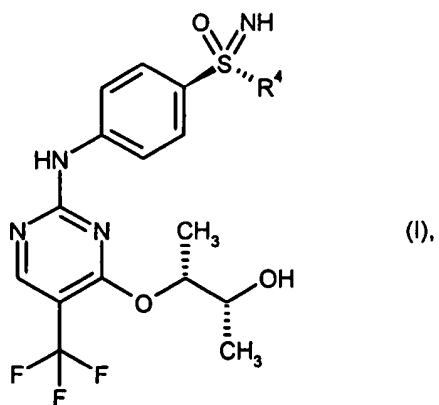
二、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備式(I)泛-CDK抑制劑之新穎方法
及該製法之中間體，



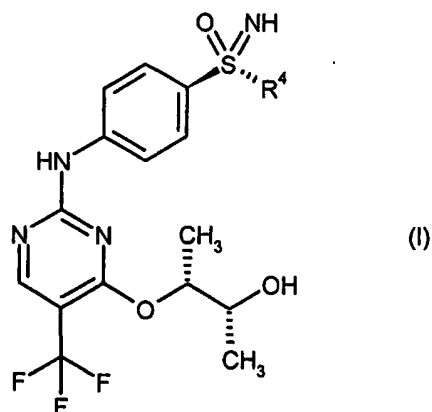
三、英文發明摘要：

The invention relates to a novel process for the preparation of pan-CDK inhibitors of the formula (I), and intermediates of the preparation.



七、申請專利範圍：

1. 一種製備通式(I)化合物之方法，

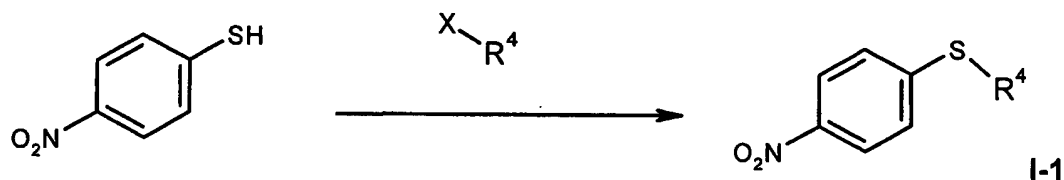


其中，

R^4 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_7 環烷基環，

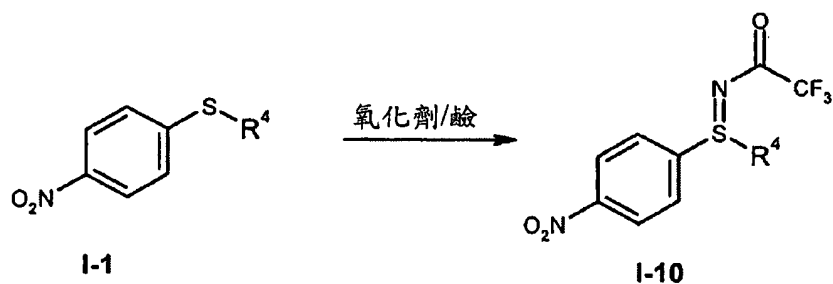
其特徵在於至少一個以下步驟：

I.a) 在碳酸鉀存在下，在 N-甲基吡咯啉酮(NMP)中進行 4-硝基硫酚之烷基化，得到式(I-1)之硝基苯基-硫化物，

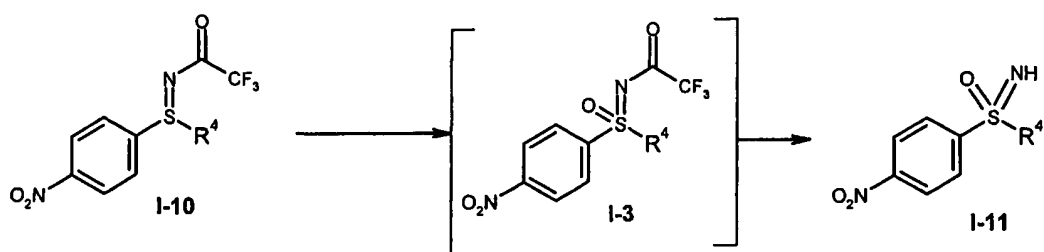


其中 X 為 Br、Cl、I、O-SO₂-CH₃ 或 O-SO₂-(4-甲基苯基)，

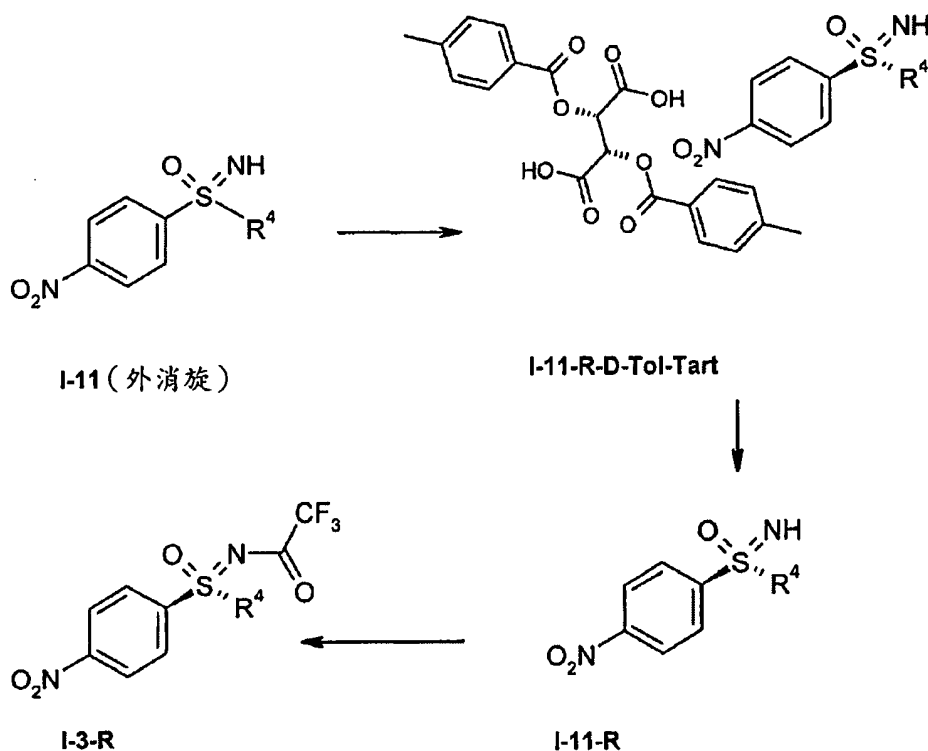
I.b) 進行該式(I-1)之該硝基苯基-硫化物之氧化性胺化法，得到式(I-10)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-烴基硫亞胺，



I.c) 使該式(I-10)之該經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-煙基硫亞胺氧化，得到式(I-3)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺，且隨後脫除保護基，得到式(I-11)之硝基苯基-磺醯亞胺，



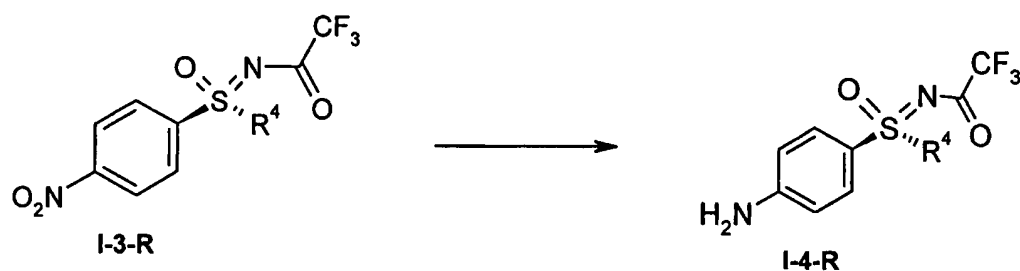
I.d) 藉助於(+)-二-O-對甲苯甲醯基-D-酒石酸進行該式(I-11)之硝基苯基-磺醯亞胺之外消旋物裂解，



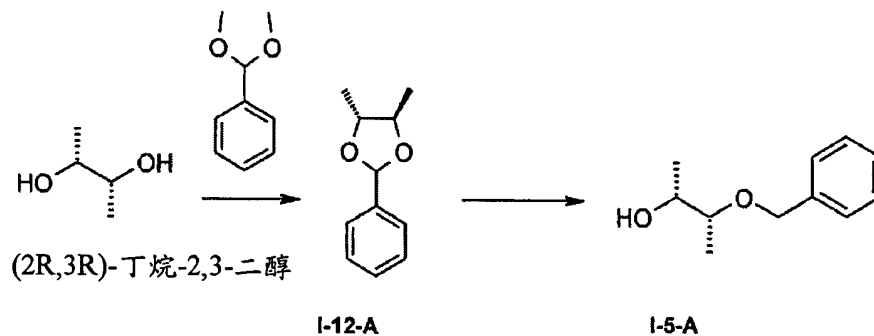
其中該式(I-11-R)之該硝基苯基-磺醯亞胺之R對映

異構體隨後自該等鹽釋放，且再次插入該三氟乙酸酯保護基，以形成該式(I-3-R)之該經三氟乙酸酯保護之該硝基苯基-磺醯亞胺之該R對映異構體，

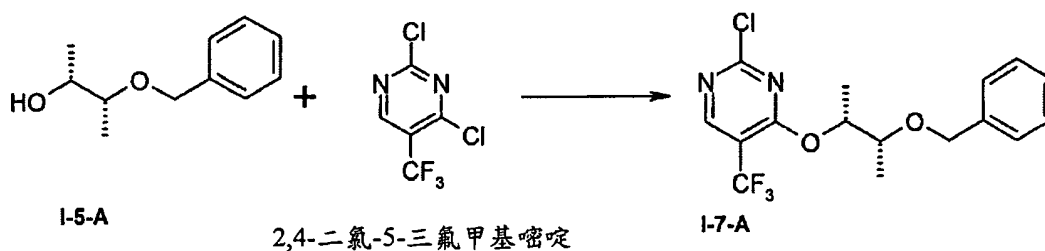
I.e) 利用鐵摻雜鈀催化劑使該式(I-3-R)之經三氟乙酸酯保護之硝基苯基-磺醯亞胺氫化，得到式(I-4-R)之經三氟乙酸酯保護之苯胺基-磺醯亞胺，



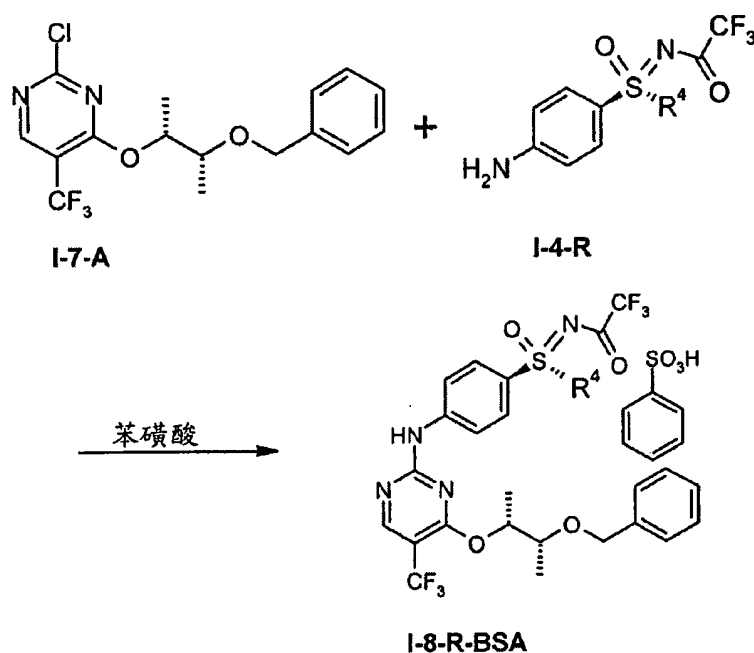
I.f) 以兩階段方法經由(4R,5R)-4,5-二甲基-2-苯基-1,3-二氧雜環戊烷(I-12-A)製備(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-醇(I-5-A)，其中第一階段利用對甲苯磺酸吡錠在甲苯中進行，且隨後在甲苯中還原氫化二異丁基鋁，



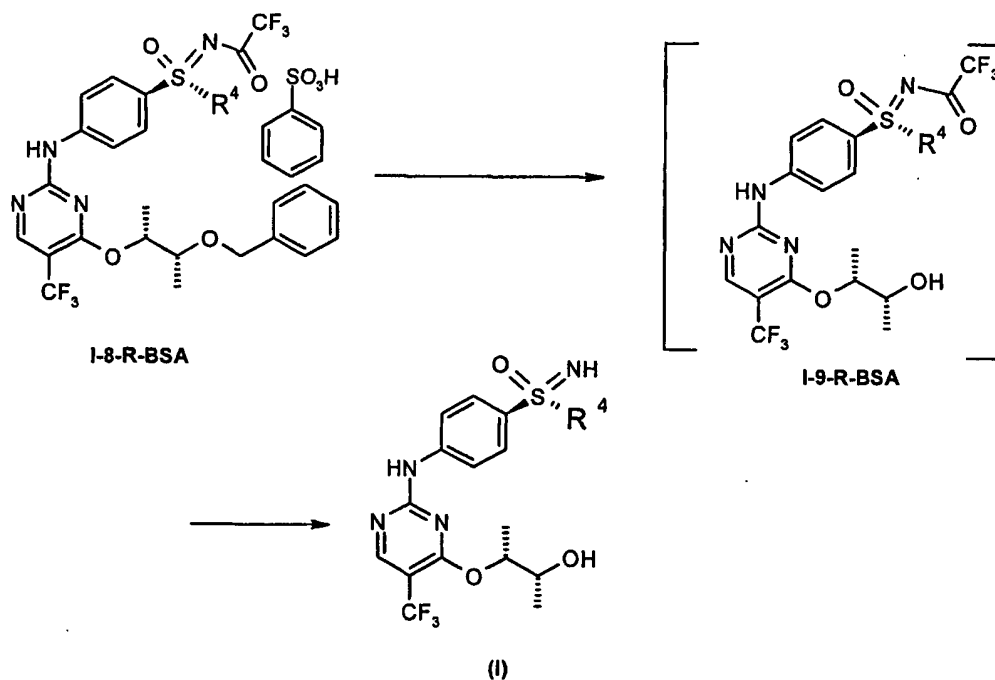
I.g) 利用鋰鹼，於醚溶劑中，使(I-5-A)與2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶偶合，得到4-{[(2R,3R)-3-(苄氧基)丁-2-基]氧基}-2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(I-7-A)，



I.h) 藉由(I-7-A)與(I-4-R)的苯磺酸催化之偶合法，製備式(I-8-R-BSA)之經雙重保護之苯胺基-嘧啶的苯磺酸鹽，



I.i) 利用鈀/活性碳及氫氣，於甲醇中，藉由氫化法裂解該式(I-8-R-BSA)之經雙重保護之苯胺基-嘧啶之苯磺酸鹽中的保護基，且亦於甲醇中，以碳酸鉀處理，得到該式(I)之化合物，



2. 如請求項1之方法，

其中在步驟I.b)中，使用1,3-二溴-5,5-二甲基乙內醯脲作為氧化劑且使用三氟乙醯胺作為試劑。

3. 如請求項1之方法，

其中在步驟I.c)中，該氧化法利用過氧單硫酸鉀 (Oxone[®])進行。

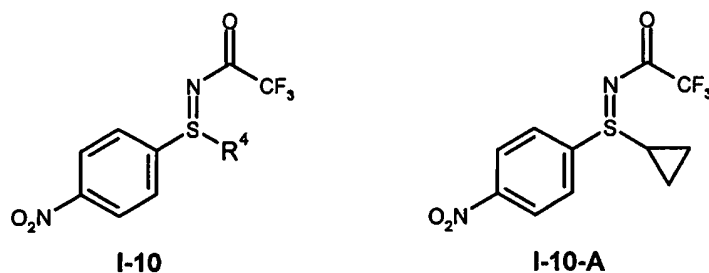
4. 如請求項1之方法，

其中在步驟I.d)中，該式(I-11)之該硝基苯基-磺醯亞胺與(+)-二-O-對甲苯甲醯基-D-酒石酸一起在乙腈或丙腈中結晶。

5. 如請求項1之方法，

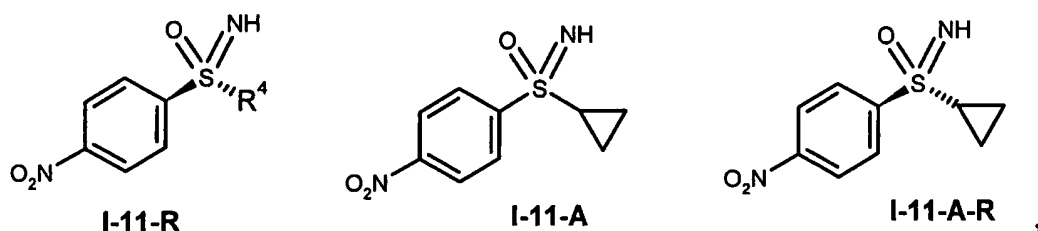
其中在步驟I.g)中，所使用之該鋰鹼為雙(三甲基矽烷)胺基鋰且所使用之該醚溶劑為四氫呋喃。

6. 一種式(I-10)及式(I-10-A)之中間體，



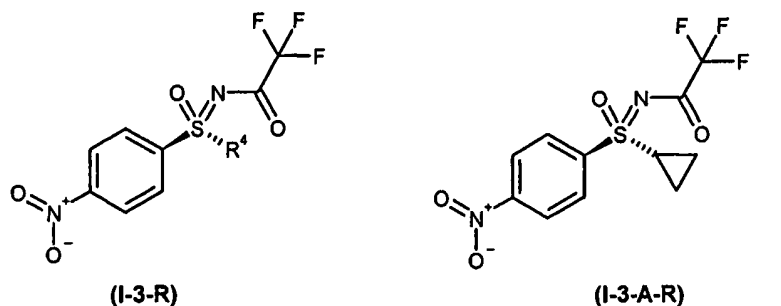
其中 R^4 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_7 環烷基環。

7. 一種式 (I-11-R)、式 (I-11-A) 及式 (I-11-A-R) 之中間體，



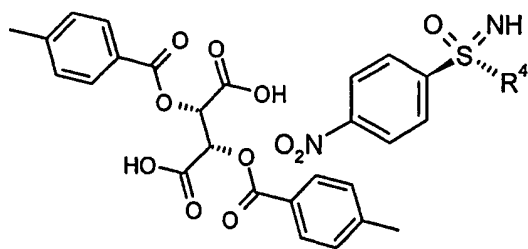
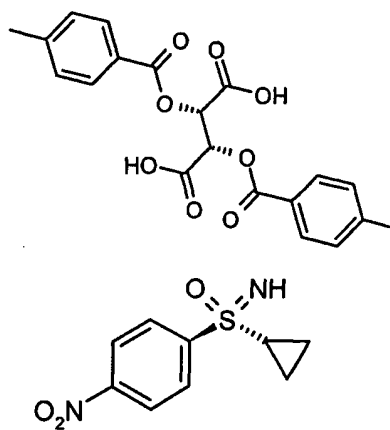
其中 R^4 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_7 環烷基環。

8. 一種式 (I-3-R) 及式 (I-3-A-R) 之中間體，



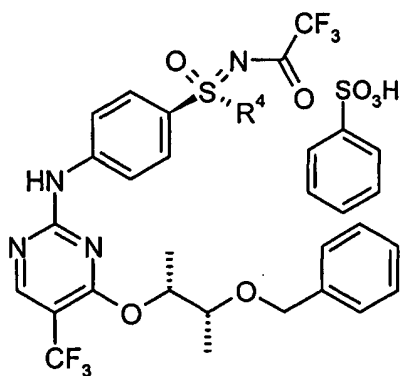
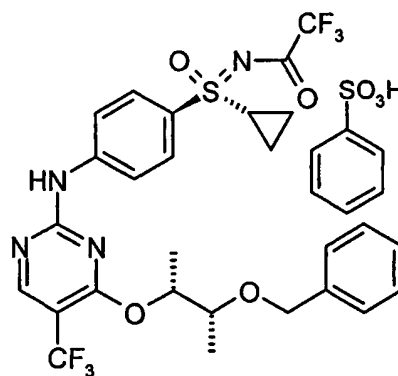
其中 R^4 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_7 環烷基環。

9. 一種式 (I-11-R) 之硝基苯基-磺醯亞胺與 (+)-二-O-對甲苯甲醯基-D-酒石酸的式 (I-11-R-D-Tol-Tart.) 之鹽及式 (I-11-A-R-D-Tol-Tart.) 之鹽，

**I-11-R-D-Tol-Tart****I-11-A-R-D-Tol-Tart**

其中 R^4 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_7 環烷基環。

10. 一種式 (I-8-R-BSA) 及式 (I-8-A-R-BSA) 之中間體，

**I-8-R-BSA****I-8-A-R-BSA**

其中 R^4 為 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_7 環烷基環。

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：