



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 (11)證書號數：TW I678366 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：104111317

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 04 月 08 日

(51)Int. Cl.: C07D401/14 (2006.01)

(30)優先權：2014/04/09 世界智慧財產權組織 PCT/CN2014/075011

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

(72)發明人：林金光 LIN, JINGUANG (CN)；令狐欣 LINGHU, XIN (CN)；史特 傑佛瑞 STULTS, JEFFREY (US)；伊丁 漢斯 IDING, HANS (DE)；李靖 LI, JING (CN)；張建前 ZHANG, JIANQIAN (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/130976A1

審查人員：謝敏哲

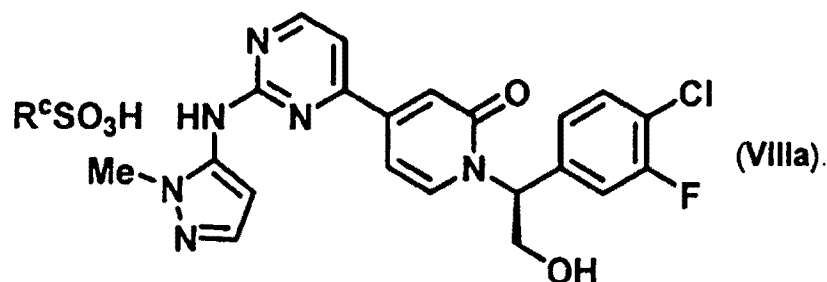
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：2 共 31 頁

(54)名稱

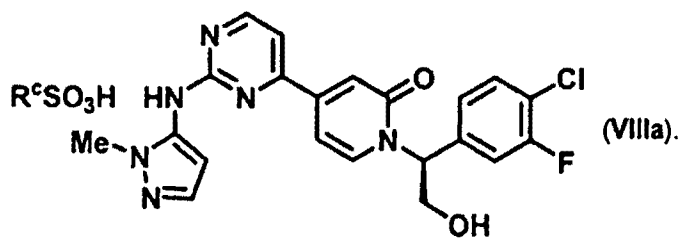
製造藥物之方法

(57)摘要

本發明提供一種製造式 VIIIa 之化合物及 VIIIa 之鹽形式的方法，其中 R^c 係芳基磺酸。



The present invention provides a process for the manufacture of a compound of formula **VIIIa** and salts forms of **VIIIa** where R^c is an aryl sulfonic acid



指定代表圖：

I678366

TW I678366 B

XRPD

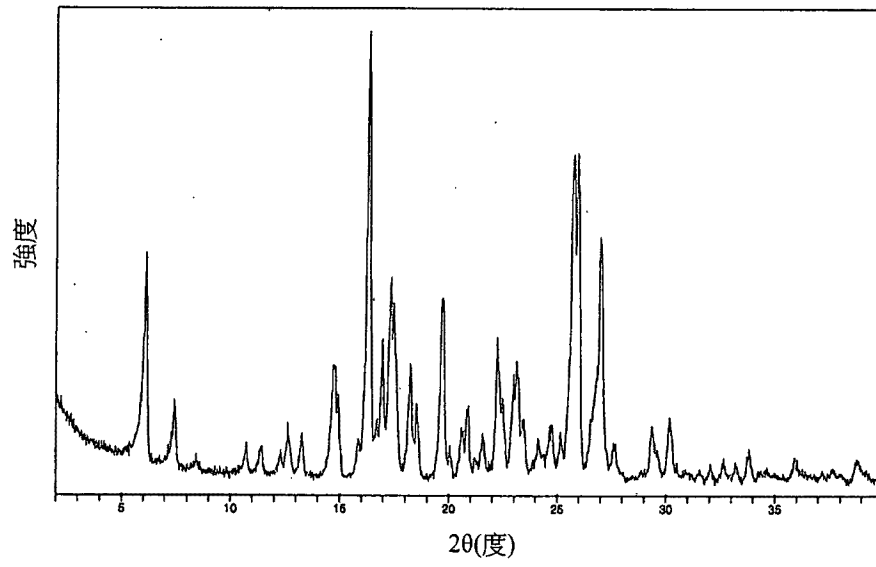


圖 1

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

製造藥物之方法

PROCESS FOR THE MANUFACTURING OF MEDICAMENTS

【先前技術】

涉及腫瘤生長進程及轉移之過程係藉由在癌細胞中激活之訊號路徑來調節。該ERK路徑在藉由自配體結合細胞表面受體酪胺酸激酶(「RTK's」)(諸如ErbB族、PDGF、FGF、及VEGF受體酪胺酸激酶)傳遞細胞外訊號而調節哺乳動物細胞生長中具有重要作用。RTK之激活引起一連串起始於Ras激活之磷酸化事件。Ras激活導致Raf、絲胺酸-蘇胺酸激酶之募集及激活。激活之Raf隨後磷酸化及激活MEK1/2，其隨後磷酸化及激活ERK1/2。當激活時，ERK1/2磷酸化數個涉及包括細胞骨架變化及轉錄激活之大量細胞事件之下游靶。ERK/MAPK路徑係對細胞增殖而言最重要者之一，且據信ERK/MAPK路徑在許多腫瘤中經常被激活。Ras基因(其係ERK1/2之上游)在數種癌症(包括大腸直腸癌、黑色素瘤、乳房及胰臟腫瘤)中突變。在許多人體腫瘤中高Ras活性伴隨著提升之ERK活性。此外，BRAF、Raf族絲胺氨酸-蘇胺酸激酶之突變與提升之激酶活性相關。已於黑色素瘤(60%)、甲狀腺癌(高於40%)及大腸直腸癌中識別出BRAF之突變。此等觀察表明ERK1/2訊號路徑係在廣範圍人體腫瘤中用於抗癌治療之引人注意的路徑(M. Hohno及J. Pouyssegur, *Prog. in Cell Cycle Res.* 2003 5:219)。

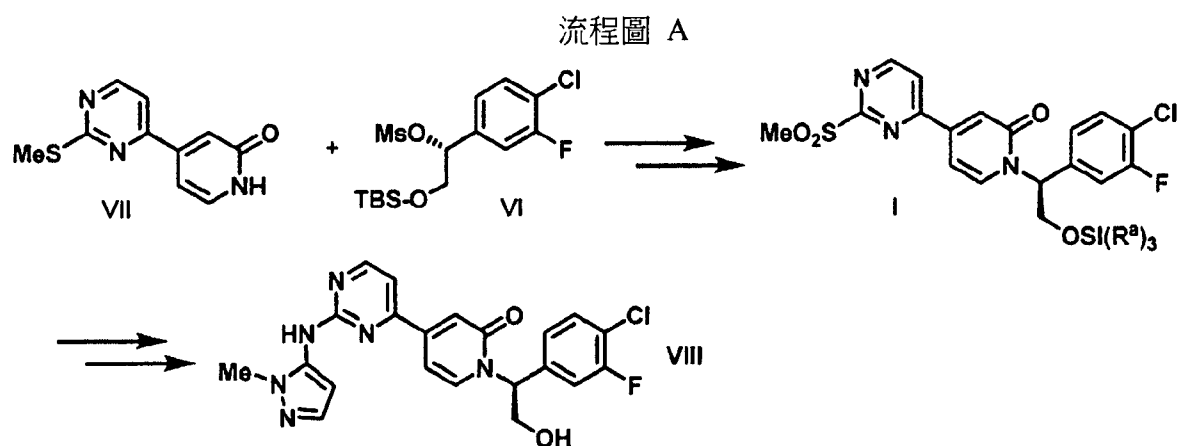
ERK路徑亦經引述為用於治療疼痛及發炎之具有前景的治療標靶(Ma, Weiya及Remi, Quirion. 「The ERK/MAPK Pathway, as a Target

For The Treatment Of Neuropathic Pain」 *Expert Opin. Ther. Targets*. **2005** 9(4):699-713，及 Sommer、Claudia 與 Frank Birklein 「Resolvins and Inflammatory Pain」 *F1000 Medicine Reports* **2011** 3:19)。

因此，ERK 活性(即，ERK1 及/或 ERK2 活性)之小分子抑制劑將可用於治療廣範圍的癌症，諸如，例如，黑色素瘤、胰腺癌、甲狀腺癌、大腸直腸癌、肺癌、乳癌、及卵巢癌，以及治療疼痛與發炎，諸如關節炎、下背痛、發炎性腸病、及風濕病。

【發明內容】

本發明提供製造 I 之方法，I 係可用於製造 VIII 之有用中間體。(J. F. Blake 等人 WO2013130976)。化合物 VIII 係 ERK 抑制劑及治療過度增生性病之有效藥物。該方法提供一種生成 VIII 及有用中間體 VI 與 VII 之有效路徑。VII 與 VI 之烷基化反應提供 I，其最終係縮合之 1-甲基-1H-吡啶-5-胺(XIV)(流程圖 A)。



本發明進一步提供不對稱酶促還原反應，其允許立體特異性還原 1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙酮，以產生 (R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1,2-二醇(IV)。

本發明亦提供一種製備 4-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(VII)之改良方法。

本發明提供一種具有允許隨即調配及良好生物可用性之期望物

理性質的結晶苯磺酸鹽(VIIIb)。

【圖式簡單說明】

圖1顯示(S)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥乙基)-4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮苯磺酸鹽(VIIIb)之XRPD圖案。

圖2顯示(S)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥乙基)-4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮苯磺酸鹽(VIIIb)之差示掃描量熱法(DSC)跡線及熱重量分析(TGA)跡線。

【實施方式】

現將詳細參考本發明之特定實施例，其實例闡明於隨附結構及化學式中。雖然將結合列舉實施例描述本發明，但當明瞭其並非意在將本發明限制於彼等實施例。本發明意欲涵蓋可能包括在本發明範圍內之所有替代、修飾、及等效物。熟悉此項技術者當知曉可用於實踐本發明之與本文描述者相似或等效的眾多方法及材料。本發明決不受限於所描述之方法及材料。在一或多個併入之參考文獻、專利及相似材料與本申請案不同或相衝突之情況中(包括但不限於定義術語、術語用法、描述技術等等)，以本申請案為準。

如在本說明書中使用，不論係在連接詞或申請專利範圍主體中，術語「包含」及「包括」意欲詮釋為具有開放式含義。亦即，該等術語意欲詮釋為與短語「至少具有」或「至少包括」同義。當用於方法內容中時，術語「包括」意指該方法至少包括所述步驟，但可包括額外步驟。當用於化合物或組合物內容時，術語「包括」意指化合物或組合物至少包括所述特徵或組分，但亦可包括額外特徵或組分。此外，詞語「包括」、「含有」、及「包含」當用於本說明書及隨後申請專利範圍時意欲明確說明存在所陳述特徵、整數、組分、或步驟，但其並不排除存在或添加一或數個其他特徵、整數、組分、步驟、或

其群組。

術語「約」當與小時共同使用時，代表 ± 5 小時。術語「約」當與溫度共同使用時，代表 $\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。術語「約」當與百分數或其他值共同使用時，代表 $\pm 10\%$ 。

術語「對掌性」指具有鏡像搭配物之不重疊性質之分子，而術語「非對掌性」指可重疊於其鏡像搭配物上之分子。

術語「異構體」指具有相同化學式，但在分子中具有不同原子排列及具有不同性質之化合物。

術語「立體異構體」指具有相同化學結構，但原子或基團之空間排列不同之化合物。

「非對映異構體」指具有二或更多個對掌中心及其分子並非彼此之鏡像之立體異構體。非對映異構體具有不同物理性質，例如，熔點、沸點、光譜性質、及反應性。非對映異構體之混合物可在高解析度分析程序(諸如電泳及層析)中分離。

術語「對映異構體」指化合物之二個立體異構體，其係彼此之不可重疊的鏡像。

本文使用之立體化學定義及規範一般而言係遵循S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms*(1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及Eliel, E.與Wilken, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本文描述之化合物可含有不對稱或對掌性中心，及因此以不同立體異構體形式存在。許多有機化合物以光學活性形式存在，即，其具有旋轉平面偏振光之平面的能力。在描述光學活性化合物時，使用前綴D與L、或R與S來指示該分子關於其對掌中心之絕對組態。採用前綴d與l或(+)與(-)來指示平面偏振光經該化合物旋轉之符號，其中(-)或l意指該化合物係左旋。前綴(+)或d之化合物係右旋。對於給定之化學結

構，此等立體異構體係相同的，僅除了其係彼此之鏡像。特定的立體異構體亦可稱為對映異構體，及此等異構體之混合物通常稱為對映異構體混合物。對映異構體之 50:50 混合物稱為外消旋混合物或消旋體，其可出現在不具有立體選擇性或立體特異性之化學反應或過程中。術語「外消旋混合物」及「消旋體」係指二種對映異構體之等莫耳混合物，其缺乏光學活性。

本文描述之本發明方法亦可用於製備本發明之同位素標記化合物，其與本文引述之化合物相同，但事實上一或數個原子經具有與自然界通常存在之原子量或質量數不同之原子量或質量數的原子取代。經明確說明之任何特定原子或元素之所有同位素係涵蓋在本發明化合物及其用途範圍內。可併入至本發明化合物中之示例性同位素包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯及碘之同位素，諸如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 或 ^{125}I 。本發明之特定同位素標記化合物(例如，彼等經 ^3H 及 ^{14}C 標記者)適用於化合物及/或基質組織分佈分析。氘化(^3H)及碳-14(^{14}C)同位素由於其容易製備及可檢測性而有用。此外，經較重同位素諸如氘(即， ^2H)取代可由於較高代謝穩定性(例如，增長之體內半衰期或降低之劑量需求)而提供特定治療優點，及因此在某些情況中可能較佳。正子發射同位素(諸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 及 ^{18}F)可用於正子發射斷層攝影法(PET)研究，以檢測基質受體佔有率。本發明之同位素標記化合物一般可藉由依照類似彼等在下文實例中揭示之程序，藉由使用同位素標記試劑取代非同位素標記試劑來製備。

術語「互變異構體」或「互變異構形式」係指可通過低能量阻障互相轉化之不同能量的結構異構體。例如，質子互變異構體(亦稱為質子移變互變異構體)包括通過質子遷移之相互轉換，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。價互變異構體(valence tautomers)包括藉由重組

一些鍵結電子的相互轉換。

術語「非質子」(或非極性)溶劑意指諸如乙醚、石油英(ligroin)、戊烷、己烷、環己烷、庚烷、氯仿、苯、甲苯、二噁烷、四氫呋喃、二氯甲烷或乙酸乙酯之有機溶劑。

術語「極性非質子溶劑」係指諸如甲醯胺、N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、N-甲基吡咯啉酮或六甲基磷醯胺之有機溶劑。

術語「極性質子溶劑」係指諸如低碳烷醇、甲酸或醋酸之有機溶劑。

術語「醚性溶劑」係指諸如四氫呋喃、二甲氧乙烷、二噁烷、或二烷基醚諸如乙醚及甲基異丁醚之溶劑。

本文使用之術語化合物之「衍生物」意指可藉由簡單化學過程從原始化合物獲得之化合物。

本文使用之術語「保護基」係指(a)保護反應性基團防止其參與不期望之化學反應；及(b)在不再需要保護反應性基團後可輕易移除的化學基團。例如，苄基係一級羥基官能團之保護基。

術語「羥基保護基」或「醇保護基」意指保護羥基，以免該羥基被特定化學反應改變的保護基。羥基保護基可係在完成所有其他反應步驟後可易於移除之醚、酯、或矽烷，諸如低碳醯基(例如，乙醯基或丙醯基或二甲基第三丁基矽烷基)、或芳烷基(例如苄基，視情況在苯環上經取代)。本文使用之術語「矽烷基氯」係指 $(R^a)_3SiCl$ ，其中 R^a 在各次出現時獨立地為 C_{1-6} 烷基或苯基。

本文使用之術語「去保護試劑」係指與經保護化學部分接觸以移除該等保護基之試劑。用於去保護之試劑及方案係為人所熟知及可見於Greene及Wuts或Harrison及Harrison(參見下文)中。熟悉化學技術者當明瞭有時方案必須針對特定分子優化及此優化係在熟悉此等技術者之能力內。

本文使用之術語「選擇性」或「視情況」意指隨後描述之事件或情況可出現但不一定要出現，且該描述內容包括該事件或情況出現之例子及其不出現之例子。例如，「視情況經烷基單或二取代之芳基」意指該烷基可存在但不一定要存在，且該描述內容包括芳基經烷基單或二取代之情況及芳基不經烷基取代之情況。

如本文使用之術語「處理」、「接觸」或「反應」，當涉及化學反應時，意指在適當條件下添加或混合二或更多種試劑以製備所指示及/或期望的產物。應瞭解製備所指示及/或期望產物之反應可能不一定係直接來自最初添加之兩種試劑之組合，亦即，可能有一或多種在混合物中產生之中間體，其最終導致形成所指示及/或期望的產物。

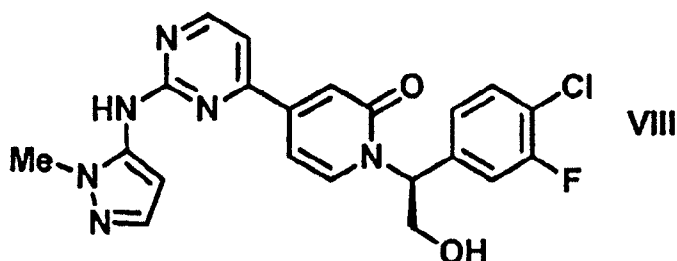
術語「脫離基」具有與其在合成有機化學中相關之習知含義，即，能夠經親核劑置換之原子或基團，且包括鹵基(諸如氯基、溴基、及碘基)、烷磺醯氧基、芳烴磺醯氧基、烷基羰氧基(例如，乙醯氧基)、芳基羰氧基、甲磺醯氧基、甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、芳氧基(例如，2,4-二硝基苯氧基)、甲氧基、N,O-二甲基羥胺基等等。術語「磺醯氯」係指化合物 $R^bS(O)_2Cl$ ，其中 R^b 係選自 C_{1-4} 烷基或苯基，視情況經獨立地選自 C_{1-3} 烷基、鹵素、硝基、氰基、 C_{1-3} 烷氧基之1至3個基團取代。

在本文描述之製備式I化合物的方法中，可有利地從彼此及/或從初始材料中分離出反應產物。藉由此項技術中之常規技術來分離及/或純化(下文稱為分離)各個步驟或系列步驟中之期望產物至期望之均質度。通常，此等分離法包括多相萃取、自溶劑或溶劑混合物結晶、蒸餾、昇華或層析。層析可包括眾多方法，包括，例如：反相及正相；尺寸排除；離子交換；高、中及低壓液體層析法及裝置；小規模分析；模擬移動床(SMB)及製備型薄或厚層層析，以及小規模薄層及急速層析之技術。

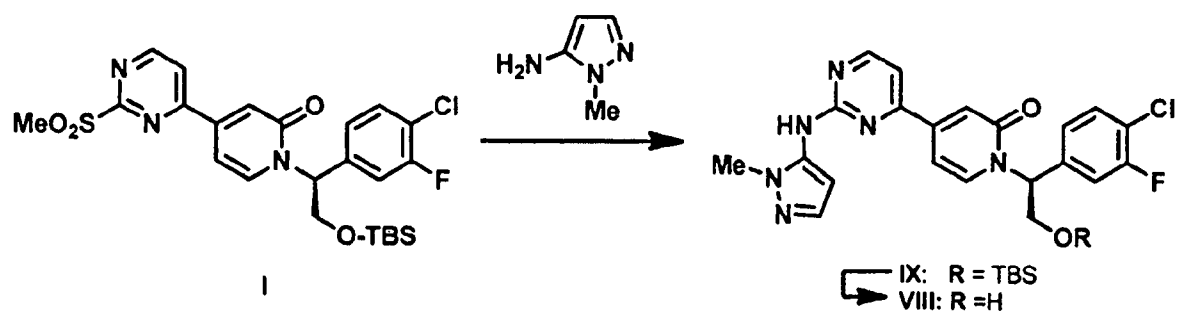
另一類分離方法包括使用試劑處理混合物，所選擇該試劑應可以結合期望產物、未反應的初始材料、反應副產物等等或者使得其等可分離。此等試劑包括吸附劑或吸收劑諸如活性碳、分子篩、離子交換介質等等。或者，該試劑在鹼性材料之情況可係酸，在酸性材料之情況可係鹼，可係結合試劑諸如抗體、結合性蛋白質、選擇性螯合劑諸如冠醚、液體/液體離子萃取試劑(LIX)等等。

適當分離方法之選擇取決於涉及材料之性質。例如，在蒸餾及昇華中為沸點及分子量、在層析中為存在或不存在極性官能團、在多相萃取中為材料在酸性及鹼性介質中之穩定性、等等。熟悉此項技術者當採用最可能達成期望分離之技術。

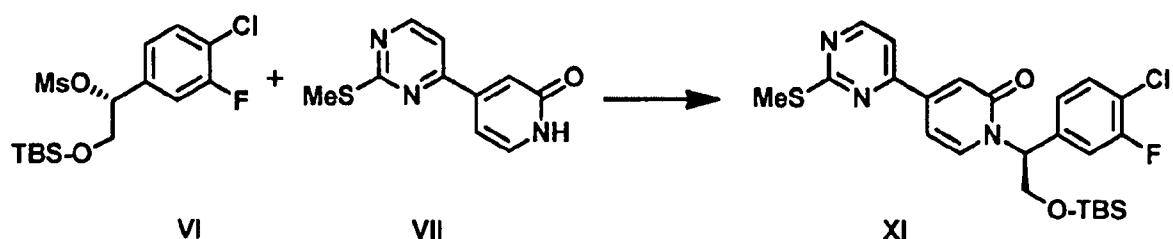
本發明提供一種製備(S)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥乙基)-4-(2-(1-甲基-1H-吡唑-5-基胺基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(VIII)之方法，該化合物具有以下結構



且係ERK激酶之強效抑制劑及可用作用來治療癌症或其他過度增生性病之藥物。I與1-甲基-1H-吡唑-5-胺(XIV)在強鹼存在下之縮合反應產生IX，其易於藉由使矽烷基醚與酸水溶液接觸而轉化為VIII。所獲得之非晶態自由鹼可轉化為結晶芳基磺酸鹽。本文使用之術語「芳基磺酸」係指苯磺酸或萘單-或二磺酸，其中芳環視情況經甲基或鹵素取代。



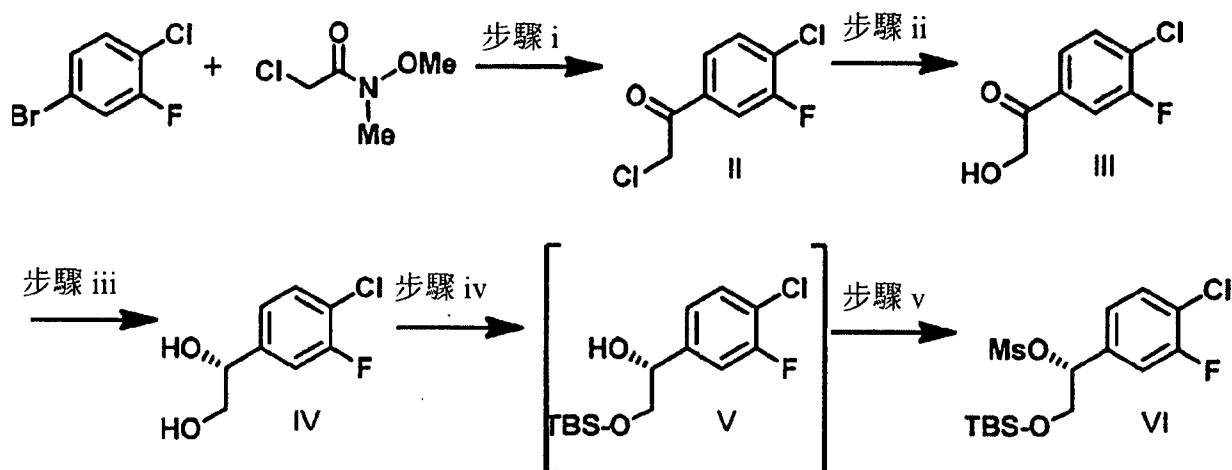
本發明進一步提供一種製造中間體I之方法，其藉由首先使用強鹼處理4-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(VII)及使用(R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基甲磺酸酯(VI)將所得化合物烷基化。



醯胺之N-烷基化反應可在一般技術者熟知之各種鹼性條件下進行。該反應通常於溫度 -78°C 與 100°C 間在非質子溶劑諸如THF、DMF、DMSO、NMP或其混合物中進行。通常使用之鹼係格任亞試劑(Grignard reagent)、氫化鈉、氫化鉀、甲醇鈉、第三丁醇鉀、六甲基二矽氮烷鋰、六甲基二矽氮烷鈉、或六甲基二矽氮烷鉀。於RT在二乙二醇二甲醚中使用六甲基二矽氮烷鉀處理VII允許形成VII之鋰鹽，其後引入甲磺酸鹽VI及使該反應在 90°C 下加熱4 h。

將硫醚氧化為亞砷或砷通常係容易的及已知許多可進行此轉化之試劑。硫氧化反應通常係使用以下物質之水溶液來進行：過氧化氫、 NaIO_4 、第三丁基次氯酸鹽、亞硝酸醯基酯、過硼酸鈉、過硫酸氫鉀或過酸諸如過乙酸及間氯過苯甲酸。通常可使用約一當量之氧化劑分離該亞砷。暴露於二或更多當量導致氧化為砷。於環境溫度使用MCPBA在MTBE中氧化XI產生I。

流程圖 B



(i) i-PrMgCl、LiCl、THF；(ii) HCO₂Na、HCO₂H、H₂O、EtOH；
 (iii) GDH-105、嗎啉乙磺酸、MgCl₂、PEG6000、庚烷、1重量% KRED-NADH-112、NAD、葡萄糖 (iv) TBSCl、DMAP、TEA、DCM，
 20至25℃，15 h；(v) MsCl、DCM，20至25℃，3 h

分五步驟製備甲磺酸鹽VI，從1-溴-4-氯-3-氟代苯起始，其轉化為格任亞試劑及與2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺接觸以形成酮II。有機鋰及有機鎂化合物與N,O-二甲基羥基醯胺縮合產生對應酮(S. Nahm及D.M. Weinreb, *S.M. Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815)。藉由在LiCl存在下使用異丙基氯化鎂處理1-溴-4-氯-3-氟代苯來形成格任亞試劑。據認為添加鹽藉由促進已知存在於典型格任亞試劑溶液中之聚合集合體的斷裂而增加格任亞試劑之反應性。(A. Krasovskiy及P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004** 43:3333)。在使用1 N HCl終止格任亞反應之後，使用水清洗有機相及濃縮。添加甲酸鈉、甲酸、乙醇及水及在80至90℃下加熱該混合物，以產生 α -羥基酮III。

酮之酶催化還原反應通常係在於原位再生之作為輔助因子之NADH或NADPH的存在下經常以高立體選擇性進行。(J.C. Moore等人, *Acc. Chem. Res.* **2007** 40(12):1412-19)存於酵母、細菌中或獲自哺乳動物細胞之較佳微生物氧化還原酶酵素及氧化還原酶可以分離酶

或完整細胞形式施加，視情況藉由在文獻中描述之許多習知方法之一以固定形式施加。

該氧化輔助因子通常係使用二級醇作為輔受質連續地再生。典型的輔受質可選自2-丙醇、2-丁醇、戊-1,4-二醇、2-戊醇、4-甲基-2-戊醇、2-庚醇、己-1,5-二醇、2-庚醇或2-辛醇，較佳為2-丙醇。較佳地，該輔助因子係藉由輔受質以亦催化目標反應之相同酶來再生。在另一較佳實施例中，當使用2-丙醇作為輔受質時所形成之丙酮係連續地從反應混合物中移除。

輔助因子可藉由併入氧化其天然基質及提供經還原輔助因子之額外酶來再生。例如，二級醇脫氫酶/醇、葡萄糖脫氫酶/葡萄糖、甲酸脫氫酶/甲酸、葡萄糖-6-磷酸脫氫酶/葡萄糖-6-磷酸、亞磷酸脫氫酶/亞磷酸或氫化酶/分子氫等等。此外，熟知電化學再生方法以及包括金屬催化劑及還原劑之化學輔助因子再生方法係適宜的。較佳的催化劑/輔助因子/輔受質系統可根據不同酮而變化。

酶促還原反應係在有機共溶劑存在下於水性介質中進行，該有機共溶劑可選自，例如，甘油、2-丙醇、乙醚、第三丁基甲基醚、二異丙醚、二丁醚、乙酸乙酯、乙酸丁酯、庚烷、己烷或環己烯或其混合物。有機共溶劑之存在係特別有利的，因可形成允許藉由過濾簡單分離期望之式II酮之均質懸浮液。酶促還原反應之反應溫度一般保持在1°C與50°C範圍間，較佳地在20°C與40°C間。

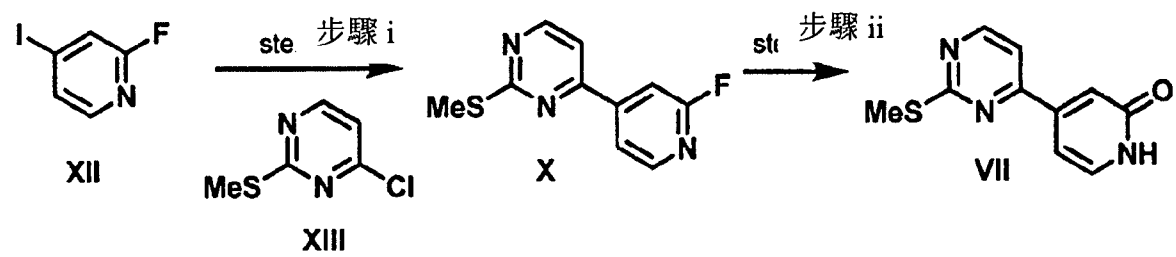
反應濃度(即，酮及相應醇之濃度)通常維持在1%至25%，較佳地在10與20%間。

在本方法之特定實施例中，III之不對稱還原反應係在氧化輔助因子NAD、再循環酶GDH-105(Codexis Inc., Redwood City, CA, USA)及最終還原劑葡萄糖存在下藉由KRED-NADH-112 (Codexis Inc., Redwood City, CA, USA)催化，從而在定量化學轉換中產生

99.5%對映異構性超量之(R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1,2-二醇。

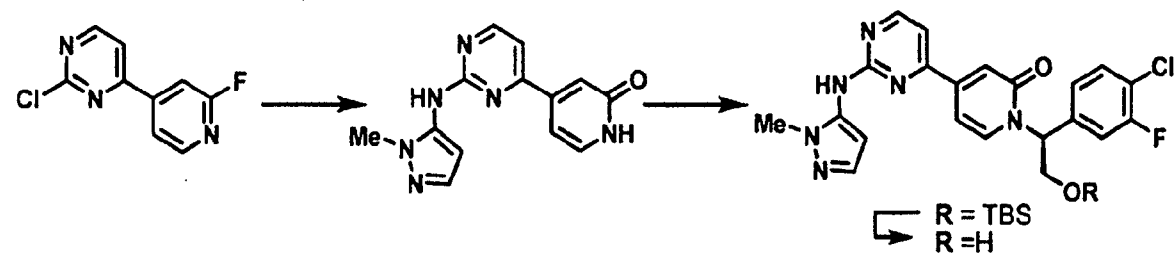
最終步驟包括在DCM中使用第三丁基二甲基矽烷基氯、4-二甲氨基吡啶(DMAP)及三乙胺(TEA)選擇性保護一級醇及隨後在DCM中使用甲磺醯氯DMAP及TEA形成甲磺酸酯，其可在單一反應容器中依序進行，以產生(R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基甲磺酸酯(VI)。

熟悉此項技術者當瞭解該方法可有利地採用其他經取代之溴代苯衍生物。



(i)1.0% PEPPSI(i-Pr)、i-PrMgCl、LiCl、THF；步驟(ii)(a)tert-BuOK、THF(b)1N H₂SO₄、THF、RT

藉由鈀催化偶合4-氯-2-硫基甲基嘧啶(XIII)與2-氟-4-碘代吡啶(XII)來製備4-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(VII)。藉由在LiCl存在下使用i-PrMgCl進行金屬交換來製備格任亞試劑(Krasovskiy，見前述)及在PEPPSI(i-Pr)(二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯吡啶基)鈀(II)，CASRN 905459-27-0)存在下使用XIII處理所得之雜芳基格任亞試劑。X與第三丁醇鉀反應產生4-(2-(第三丁氧基)吡啶-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶，其使用H₂SO₄處理以移除第三丁基及產生VII。



可改變步驟順序而不脫離本文揭示之發明。在一變型中，使2,4-二取代嘧啶衍生物(諸如2,4-二氯-嘧啶或4-氯-2-甲硫基嘧啶)與2-氟代吡啶-4-基酮酸(Pd(dppf)Cl_2 , K_3PO_4 , 二噁烷)偶合，以產生2-氯-4-(2-氟代吡啶-4-基)嘧啶，使其與1-甲基-1H-吡啶-5-胺(LiHMDS , THF)縮合及水解，以產生4-(2-(1-甲基-1H-吡啶-5-基胺基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮，其可如前文描述使用二當量鹼烷基化。

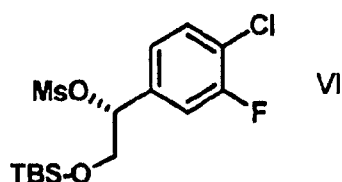
可能出現之常用縮寫包括：乙醯基(Ac)、水溶液(aq.)、大氣(Atm)、第三丁氧基羰基(Boc)、二-第三丁基焦碳酸酯或boc酸酐(BOC_2O)、苄基(Bn)、苯并三唑-1-基氧基-三-(二甲基胺基)六氟磷酸鎂(BOP)、丁基(Bu)、苯甲醯基(Bz)、化學文摘登錄號(CASRN; Chemical Abstracts Registration Number)、苄基氧羰基(CBZ或Z)、羰基二咪唑(CDI)、二亞苄基丙酮(DBA)、1,5-二氮雜雙環[4.3.0]壬-5-烯(DBN)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、N,N'-二環己基碳二亞胺(DCC)、1,2-二氯乙烷(DCE)、二氯代甲烷(DCM)、偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)、氫化二異丁基鋁(DIBAL或DIBAL-H)、二異丙基乙胺(DIPEA)、N,N-二甲基乙醯胺(DMA)、4-N,N-二甲基胺基吡啶(DMAP)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基亞砷(DMSO)、1,1'-雙-(二苯基膦基)乙烷(dppe)、1,1'-雙-(二苯基膦基)二茂鐵(dppf)、1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDCI)、乙基(Et)、乙醚(Et_2O)、乙酸乙酯(EtOAc)、乙醇(EtOH)、2-乙氧基-2H-喹啉-1-羧酸乙酯(EEDQ)、乙醚(Et_2O)、六氟磷酸醋酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗(HATU)、六氟磷酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗(HBTU)、醋酸(HOAc)、1-N-羥基苯并三唑(HOBT)、高壓液相層析(HPLC)、異丙醇(IPA)、六甲基二矽氮烷鋰(LiHMDS)、二異丙基胺基鋰(LDA)、甲醇(MeOH)、熔點(mp)、 MeSO_2 -(甲磺醯基或Ms)、甲基(Me)、乙腈(MeCN)、間氯過苯

甲酸(MCPBA)、質譜(ms)、甲基第三丁基醚(MTBE)、N-甲基嗎啉(NMM)、N-甲基吡咯啉酮(NMP)、氯鉻酸吡錠(PCC)、石油醚(pet醚, 即烴)、苯基(Ph)、丙基(Pr)、異丙基(i-Pr)、磅每平方英吋(psi)、六氟磷酸溴-三吡咯啉基鎂(PyBrOP)、吡啶(pyr)、室溫(rt或RT)、satd.(飽和)、第三丁基甲基醚(TBME)、第三丁基二甲基矽烷基或t-BuMe₂Si(TBDMS或TBS)、三乙胺(TEA或Et₃N)、三氟甲磺酸根或CF₃SO₂-(Tf)、三氟醋酸(TFA)、四氟硼酸O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎘(TBTU)、薄層層析(TLC)、四氫呋喃(THF)、四甲基乙二胺(TMEDA)、三甲基矽烷基或Me₃Si(TMS)、2-(三甲基矽烷基)乙氧甲基(SEM)、單水合對甲苯磺酸(TsOH或pTsOH)、4-Me-C₆H₄SO₂-或甲苯磺醯基(Ts)、N-胺基甲酸酯-N-羧酸酐(UNCA)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基二苯并呋喃(Xantphos)。包括前綴正(n)、異(i-)、第二(sec-)、第三(tert-或-t)及新-之習知命名法當用於烷基部分時具有其慣用含義。(J. Rigaudy與D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford)。

為闡明本發明，包括以下實例。然而，應瞭解此等實例並不限制本發明而僅意在建議一種實踐本發明之方法。熟悉此項技術者當知曉可改變本文描述之化學程序以適應可資利用之設備及環境。另外，可改變試劑諸如脫離基、活化基團、保護基及諸如強鹼及鈀催化劑之試劑的選擇，而不脫離所揭示之發明。

實例1

2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基甲磺酸酯



步驟1：在氮氣中將4-溴-1-氯-2-氟代苯(64 kg)及無水甲苯(170 kg)添加至2000 L鋼反應容器。將該反應器抽真空及使用N₂回填三次，及在氮氣氛圍中冷卻至-10與5℃間。於-10與10℃間在該溶液中逐滴添加*i*-PrMgCl·LiCl(280 kg，在THF中1.3 M)。於-10與10℃間攪拌該反應額外15至30 min及隨後在1 h內升溫至約20至25℃。攪拌該反應混合物額外6 h攪拌以完成交換。使所得溶液冷卻至-50與-40℃間。將2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺(44.5 kg)於無水甲苯(289 kg)中之溶液逐滴添加至以上溶液，同時使溫度維持在-50與-30℃間。使該反應混合物在1 h內升溫至20與25℃間及隨後攪拌3 h以完成該反應。藉由在溫度-5與15℃間添加1N aq. HCl(8081 g)來終止該反應。分離含水層及通過CELITE®(矽藻土)濾墊來過濾有機層。使用10% aq. NaCl溶液(320 kg)清洗有機層二次，隨後濃縮至約300 L，以獲得含在甲苯中之粗產物1-(4-氯-3-氟苯基)-2-氯代乙酮(51.8 kg，81.9%產率)。

步驟2：濃縮1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙酮(51.7 kg)於甲苯中之溶液及將溶劑交換為EtOH，以得到1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙酮於EtOH(326 kg)中之懸浮液。在氮氣氛圍下於15至35℃溫度間添加HCOONa·2H₂O(54.8 kg)與HCOOH(44.5 kg)於水(414 kg)中之溶液。加熱所得混合物至回流並攪拌4至5 h。在出現超過95%轉化後使該溶液冷卻至20與30℃間。以2小時時間於10與30℃間逐滴添加水(450 kg)。使所得懸浮液冷卻至-10與-3℃間及攪拌冷卻溶液1至2 h。過濾固體及使用水(400 kg)清洗濾餅以移除殘餘的HCOONa及HCOOH。使粗製1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙酮懸浮在EtOAc(41 kg)及正庚烷(64 kg)中，隨後加熱至45與50℃間，攪拌2 h，隨後以2小時時間冷卻至-2與5℃間及在此溫度攪拌2 h。過濾固體及在真空中於40與50℃間乾燥12 h，以產生白色固體產物(40.0 kg，99.3%純度，84.5%產率)。

步驟3：在氮氣中向500 L反應器添加純淨水(150 kg)、4-嗎啉乙

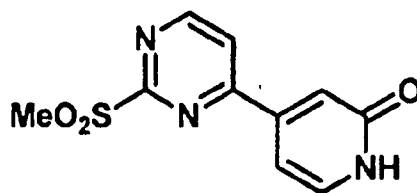
磺酸(0.90 kg)、無水 MgCl_2 (0.030 kg)、正庚烷(37 kg)、1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙酮(30 kg)、D-(+)-葡萄糖單水合物(34.8 kg)及PEG 6000(30.0 kg)。於28與32°C間使用1N aq. NaOH將該溶液之pH調節至6.5與7.0間。添加輔助因子再循環酶：葡萄糖脫氫酶GDH-105(0.300 kg)(Codexis Inc., Redwood City, CA, USA)、輔助因子菸鹼醯胺腺嘌呤二核苷酸NAD(0.300 kg)(Roche)及氧化還原酶KRED-NADH-112(0.300 kg)(Codexis Inc., Redwood City, CA, USA)。於29與31°C間攪拌所得懸浮液10至12 h，同時藉由添加1N aq. NaOH(160 kg)調節pH以維持該反應混合物pH在6.5與7.0間。藉由添加49% H_2SO_4 (20 kg)將該反應混合物之pH調節至1與2間以終止該反應。添加EtOAc(271 kg)及於20與30°C間攪拌該混合物10至15 min，隨後通過CELITE®(矽藻土)濾墊過濾。使用EtOAc(122 kg)清洗濾餅。分離合併之有機層及使用EtOAc(150 kg)萃取含水層。將水(237 kg)添加至該合併之有機層。藉由添加固體 NaHCO_3 將該混合物之pH調節至7.0與8.0間。分離有機層，濃縮及隨後使用DCM稀釋，以得到含在DCM中之粗產物(R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1,2-二醇(30.9 kg，產率100%)。

步驟4：在氮氣中向1000 L反應器添加(R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1,2-二醇(29.5 kg)及無水DCM(390 kg)。將該溶液冷卻至-5與0°C間。逐份添加第三丁基氯代二甲基矽烷(25.1 kg)，同時將溫度維持在-5與2°C間。於-5與2°C間將DMAP(0.95 kg)與TEA(41.0 kg)於無水DCM(122 kg)中之溶液逐滴添加至以上溶液。攪拌該反應溶液1 h，隨後升溫至20與25°C間及攪拌16 h。將(R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙醇之溶液再冷卻至-10與-5°C間。將甲磺醯氯(19.55 kg)於無水DCM(122 kg)中之溶液逐滴添加至以上溶液，同時使溫度維持在-10與0°C間。於-10與0°C間攪拌該反應溶液20至30 min，及隨後在1 h內升溫至0與5°C間，並攪拌。先用水(210 kg)，接著用5%檸檬酸

水溶液(210 kg)、2%NaHCO₃水溶液(210 kg)及最後用水(2x210 kg)清洗該反應溶液。將所得之DCM溶液乾燥(Na₂SO₄)，過濾及在真空中於低於15°C(夾套溫度低於35°C)下濃縮，以得到含在DCM中之粗產物(R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基甲磺酸酯(49.5 kg，83.5%產率，卡耳費雪(KarlFischer)=0.01%)。

實例2

4-(2-(甲磺醯基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮



步驟1：在1000 L反應器中添加2-氟-4-碘代吡啶(82.2 kg)及無水THF(205 kg)。將該反應器抽真空及使用N₂回填三次，隨後冷卻至-30與-20°C間。在該溶液中逐滴添加i-PrMgCl·LiCl(319 kg，在THF中1.3 M)。使該反應升溫至-20與-10°C間及攪拌1.5 h以完成金屬交換。

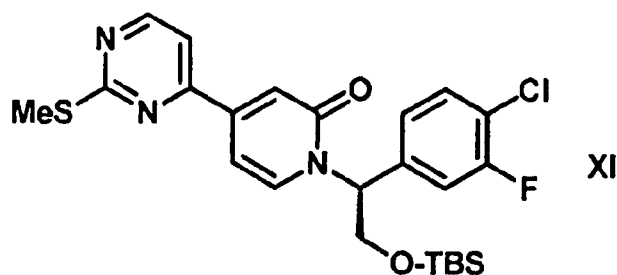
在2000 L反應器中添加4-氯-2-甲硫基嘧啶(45.6 kg)、無水THF(205 kg)及二氯化[1,3-雙(2,6-二異丙基苯基)咪唑-2-亞基](3-氯代吡啶基)鈣(II)(PEPPSI™-IPr，1.850 kg)。將該2000 L反應器抽真空及使用N₂回填三次及加熱至55與57°C間。在0.5至1 h內於該反應器中添加(2-氟代吡啶-4-基)氯化鎂之溶液，同時將溫度維持在50與62°C間。於50與62°C間額外攪拌所得之反應混合物2 h。將該反應混合物冷卻至5與25°C間，同時使用水(273 kg)終止該反應。藉由添加固體單水合檸檬酸(7.3 kg)將該混合物之pH調節至8至9。分離有機層，使用12.5% NaCl水溶液(228 kg)清洗及在真空中於低於50°C下濃縮，以提供在THF中之粗產物4-(2-氟代吡啶-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶(38.3 kg，61%產率)。

步驟2：濃縮4-(2-氟代吡啶-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶(38.2 kg)於THF中之溶液及與THF共蒸發以移除殘餘水。通過CELITE®(矽藻土)濾墊過濾該懸浮液以移除無機鹽。向所得於THF(510 kg)中之溶液逐份添加tert-BuOK(39.7 kg)，同時使溫度維持在15與25℃間。使該混合物升溫至20與25℃間及攪拌5 h。添加NaHCO₃(14.9 kg)及隨後添加在THF(15 kg)中之檸檬酸溶液(5 kg)以將pH調節至8與9間。添加水(230 kg)。過濾該混合物及使用THF(100 kg)清洗濾餅。使用12.5%NaCl水溶液(320 kg)清洗結合之THF溶液及濃縮至約380 L，以得到4-(2-(第三丁氧基)吡啶-4-基)-2-(甲硫基)嘧啶於THF中之溶液。

向冷卻至15與30℃間之THF溶液中添加1N H₂SO₄水溶液(311 kg)。在此溫度下攪拌該混合物4 h。添加MTBE(280 kg)及使用30% NaOH水溶液(120 kg)將該反應溶液之pH調節至14。分離含水層及過濾有機相以移除無機鹽。使用MTBE(2x280 kg)清洗獲得之含水層。將2-MeTHF(1630 kg)及i-PrOH(180 kg)添加至該水溶液。隨後使用濃HCl(19 kg)將pH緩慢地調節至8。分離有機層及使用2-MeTHF(305 kg)萃取含水層。使用水(300 kg)清洗結合之2-MeTHF萃取液及濃縮至約100 L。添加MTBE(230 kg)及於20至30℃下攪拌0.5 h。過濾固體及在2-MeTHF(68 kg)及MTBE(230 kg)之混合物溶劑中製漿。於35至50℃下攪拌該懸浮液3 h，及隨後冷卻至0至10℃及攪拌額外2 h。過濾該固體及在真空中於50與62℃間乾燥20 h，以得到作為棕色固體之產物4-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(33.55 kg，89.6%分析，79.4%產率)。

實例3

(S)-1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-4-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(XI)



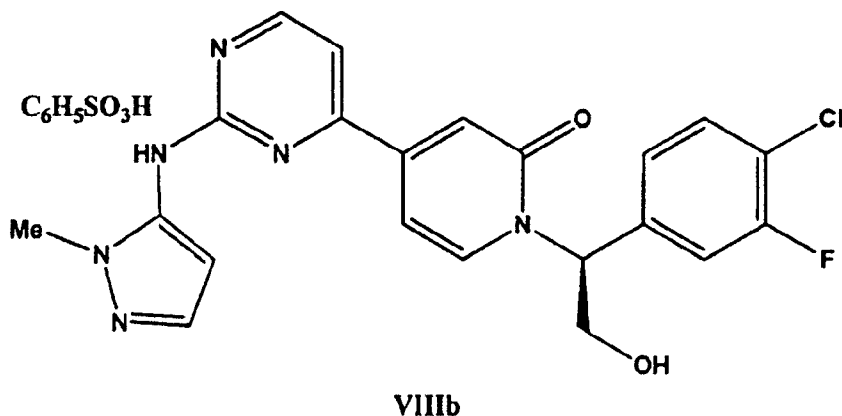
步驟1：自4-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(25.5 kg)之THF溶液共蒸發THF以移除殘餘水。添加無水雙-(2-甲氧基乙基)醚(75 kg)。逐滴添加KHMDs之溶液(131 kg，在THF中1 M)，同時溫度維持在25與40℃間。將該混合物加熱至75與80℃間及攪拌30至40 min。使所得混合物在氮氣氛圍中冷卻至20與30℃間。在30至60 min內添加(R)-2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基甲磺酸酯(47.6 kg)於THF(50 kg)中之溶液，同時將溫度維持在20與40℃間。將該反應溶液加熱至80與85℃間及攪拌7 h。將該溶液冷卻至5與15℃間及添加水(155 kg)。使用30%檸檬酸水溶液(30 kg)將該溶液之pH調節至7.5。添加EtOAc(460 kg)及攪拌該混合物20 min。分離有機層及使用12.5%NaCl水溶液(510 kg)清洗。使用EtOAc(115 kg)萃取結合之含水層。將乙酸乙酯層濃縮至約360 L，以得到含在EtOAc中之粗產物(S)-1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-4-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(44.6 kg，75.7%產率)。

步驟2：向冷卻至5與10℃間之(S)-1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-4-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(44.6 kg)於EtOAc(401 kg，10 vol)中之溶液中逐份添加MCPBA(58 kg)。在10與-20℃間之溫度下將反應混合物添加至NaHCO₃(48.7 kg)於水(304 kg)中之溶液。逐滴添加Na₂S₂O₃(15 kg)於水(150 kg)中之溶液以消耗剩餘的MCBPA。分離有機層及使用EtOAc(130 kg)萃取含水層。使用水(301 kg)清洗合併之有機層，濃縮及溶劑交換為DCM，以

得到含在DCM中之粗產物(S)-1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-4-(2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)-吡啶-2(1H)-酮(45.0 kg, 94.9%產率)。將該DCM溶液濃縮至約100 L, 通過SiO₂(60 kg)濾墊過濾及使用EtOAc/DCM梯度(0、25及50% EtOAc)洗提。結合該等洗提部分及濃縮以獲得粗產物, 使用(丙酮:正庚烷=1:3 v/v)將其再製漿四次以得到最終產物(31.94 kg, 71%產率)。

實例4

(S)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥乙基)-4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮苯磺酸鹽(VIIIb)



步驟1：在乾淨的100 L圓柱形反應容器中添加THF(13 kg)及隨後添加(S)-1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙基)-4-(2-(甲基磺醯基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(I, 5 kg), 及在介質攪動下依序添加1-甲基-1H-吡啶-5-胺(1.1 kg)並接著添加THF(18 kg)。將該混合物冷卻至-35℃及向所得之稀薄漿液中以維持內部溫度低於-25℃之速率緩慢添加LiHMDS之THF溶液(17.4 kg, 1.0 M)。在完成添加之後, 使該反應在-35與-25℃間維持20 min及藉由HPLC監測。若HPLC結果指示轉換率≤98.5%, 則於-35℃下緩慢添加額外的LiHMDS(0.34 kg, 1.0 M, 0.05 mol%)。在相同溫度下使用H₃PO₄溶液(4.4 kg之85% H₃PO₄及15 kg水)緩慢終止該反應及保持內部溫度低於30℃。使用EtOAc(18 kg)稀釋該反應及使相分離, 使用H₃PO₄溶液(1.1 kg之85%

H₃PO₄及12 kg水)清洗有機層接著再做第二次H₃PO₄清洗(0.55 kg之85% H₃PO₄及12 kg水)。若餘留1-甲基-1H-吡啶-5-胺，則再次使用H₃PO₄溶液(0.55 kg之85% H₃PO₄及12 kg水)清洗該有機層。最後，依序使用水(20 kg)及NaCl與NaHCO₃溶液(2 kg之NaCl、0.35 kg之NaHCO₃及10 kg水)清洗有機層。在相分離後，通過與EtOAc共沸蒸餾移除有機溶液中之殘餘水至≤0.5%(藉由KF)，及隨後在真空中於低於50℃下將溶液濃縮至20至30 L。隨後使用35 kg MeOH將該溶劑交換至MeOH及隨後濃縮至20與30 L間以用於下一步驟。

步驟2：於RT下向在MeOH中之(S)-1-(2-((第三丁基二甲基矽烷基)氧基)-1-(4-氯代-3-氟苯基)乙基)-4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(IX)之粗製甲醇溶液中添加HCl(10.7 kg，在MeOH中1.25 M)。其係輕微放熱。在完成添加之後，將該反應加熱至45℃。若該反應在14至16 h之後未完成，則添加額外的HCl(1 kg，在MeOH中1.25 M)並在45℃下持續攪動2 h。該反應配有蒸餾裝置及酸洗滌器。在真空中於低於50℃下將該反應濃縮至20與30 L間。向所得溶液添加MeOH(35 kg)及再次在真空中於低於50℃下將該反應濃縮至20至30 L。隨後使用40 kg EtOAc將溶劑轉換至EtOAc。藉由Headspace GC監測溶劑比例及持續該溶劑交換直至其低於1/5。在真空中於低於50℃下將該溶液濃縮至20與30 L間。在該溶液冷卻至低於30℃之後，在介質攪動下緩慢添加NaHCO₃水溶液(1.2 kg之NaHCO₃及20 kg水)及接著添加EtOAc(40 kg)。使用水(2x10 kg)清洗有機層，隨後在真空中於低於50℃下濃縮至20至30 L。隨後使用35 kg MEK將溶劑轉換至MEK。藉由Headspace GC監測殘餘的MeOH及持續該溶劑交換直至MeOH<0.3%。在真空中於低於50℃下將含有(S)-1-(1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥乙基)-4-(2-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)胺基)嘧啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(VIII)之溶液濃縮至20至30 L以用於下一步驟。

步驟3：將VIII在MEK中之溶液通過1 μm 管線過濾器轉移至第二個100 L圓柱形反應容器。在個別的容器中製備苯磺酸溶液(1.3 kg 苯磺酸、1.4 kg水及4.4 kg MEK)。將經過濾之粗製VIII溶液加熱至75°C及通過1 μm 管線過濾器向所得溶液添加0.7 kg 苯磺酸溶液。向澄清溶液中加入作為在MEK中之漿液(0.025 kg VIIIb晶種及0.4 kg MEK)之VIII之結晶苯磺酸鹽(0.425 kg)的晶種，其產生稀薄漿液。隨後透過1 μm 管線過濾器以2小時時間添加餘留之苯磺酸溶液。在添加後，在75°C下加熱該漿液額外1 h及隨後在最少3 h中冷卻至18°C。於20°C下攪拌所得濃稠漿液14至16 h。使用Aurora乾燥器過濾固體。藉由HPLC(約3%損耗)分析母液。隨後使用經1 μm 管線過濾器過濾之15.8 kg MEK及水溶液(0.8 kg水及15 kg MEK)及接著經1 μm 管線過濾器過濾之30 kg MEK清洗該固體。藉由HPLC(<1%損耗)分析清洗液。在真空中及氮氣吹掃下於45°C之夾套溫度下乾燥該濕餅至少12 h以得到VIII之苯磺酸鹽，其標記為VIIIb。

VIIIb之晶體數據及數據收集參數

化學式	$\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{ClFN}_6\text{O}_5\text{S}$
式量	598.04
空間基團	P1(第1號)
a, Å	7.7973(9)
b, Å	12.2869(13)
c, Å	14.7832(14)
α , 度(°)	103.489(7)
β , 度(°)	91.519(8)
γ , 度(°)	97.231(10)
$V, \text{\AA}^3$	1364.0(2)
Z'	2

溫度，K	293
鑲嵌度(mosaicity)，度	0.59
衍射點(Rint)	0.098
R(Fo)	0.096
Rw(Fo2)	0.283
吻合度	1.385
絕對結構測定	Flack參數(-0.01(4))
	Hooft參數(-0.045(17))

以其特定形式表達或就執行所揭示功能之手段而言，在先前描述、或下文申請專利範圍中揭示之特徵，或達成揭示結果之方法或過程可適當地獨立或以此等特徵之任何組合，以其多樣形式用於實現本發明。

前述發明已出於清楚理解之目的經由說明及實例更詳細地描述。熟悉此項技術者當明瞭可在隨附申請專利範圍之範疇內實施變化及修改。由此，應瞭解上文描述意欲為說明性而非限制性。因此，本發明之範疇不應參照上文描述來決定，而係應參照下文隨附申請專利範圍連同此等專利申請範圍所賦予之全部等效範圍來決定。

本文提及之專利、公開申請案、及科學文獻建立熟悉此項技術者之知識及將其全文以引用的方式併入本文，其引用程度如同已明確及個別地將其各者指示為以引用的方式併入本文。在任何本文引述之參考文獻與本說明書之明確教示間之任何衝突應以利於後者來解決。同樣地，在單詞或短語之技術理解定義與本說明書中明確教示之單詞或短語之定義間的任何衝突應以利於後者來解決。

【符號說明】

無

※ 申請案號：104111317

※ 申請日： 104年4月8日

※IPC 分類： C07D 401/14 (2006.01)

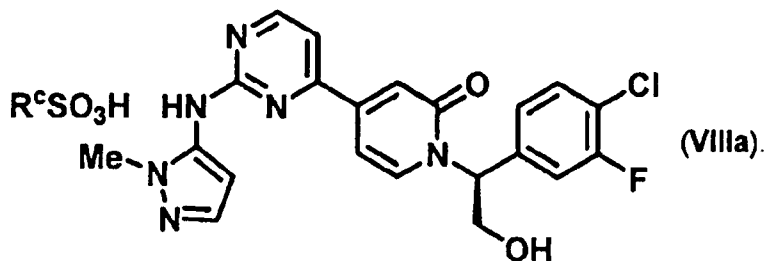
【發明名稱】

製造藥物之方法

PROCESS FOR THE MANUFACTURING OF MEDICAMENTS

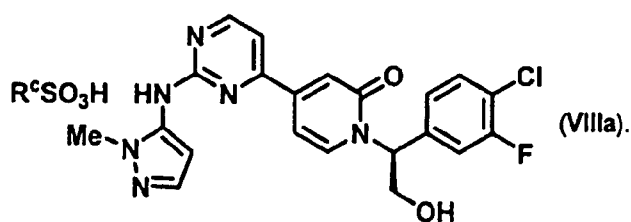
【中文】

本發明提供一種製造式VIIIa之化合物及VIIIa之鹽形式的方法，其中R^c係芳基磺酸。



【英文】

The present invention provides a process for the manufacture of a compound of formula VIIIa and salts forms of VIIIa where R^c is an aryl sulfonic acid



【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（ 1 ）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

圖式

XRPD

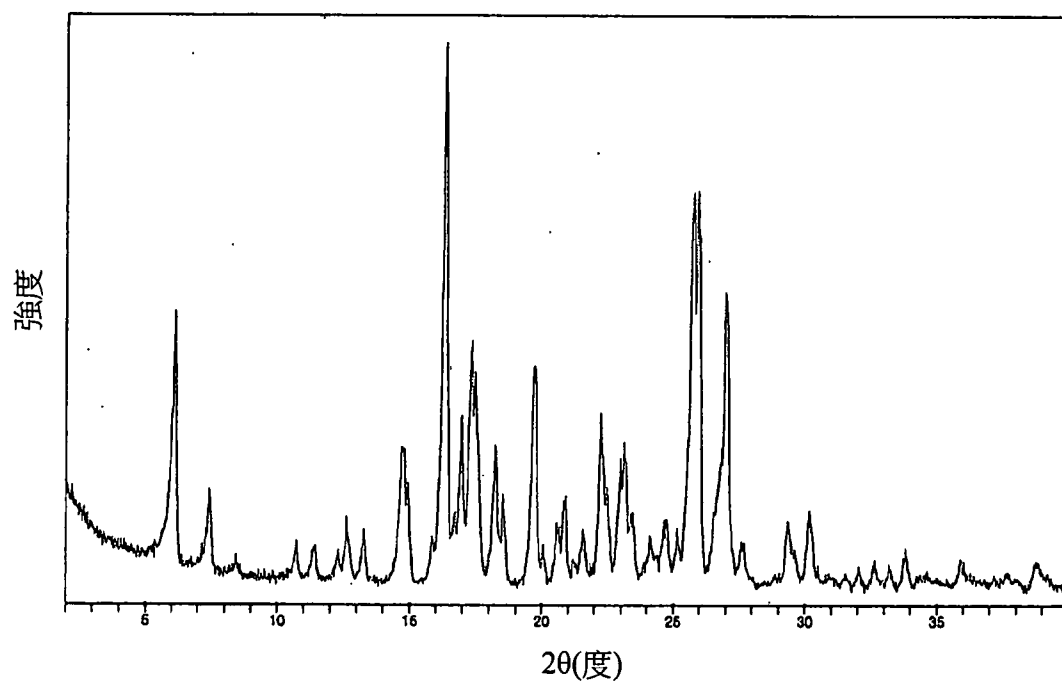


圖 1

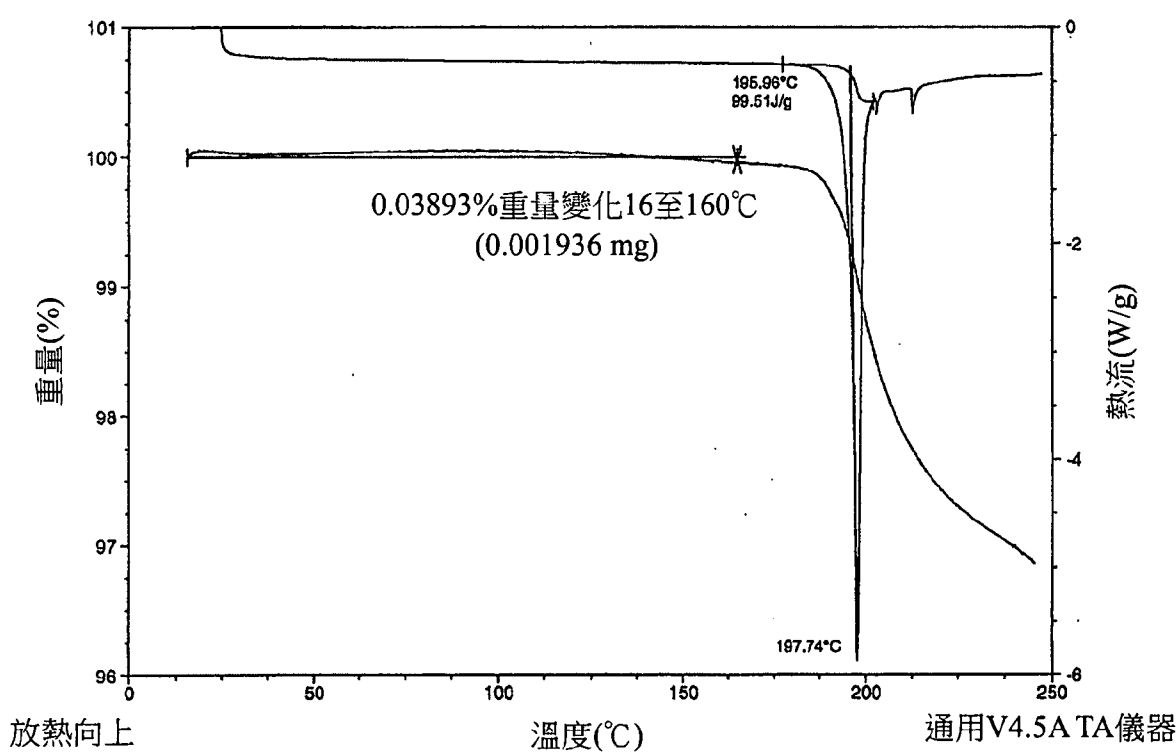
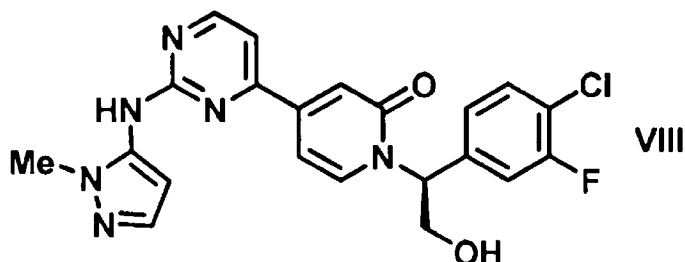


圖 2

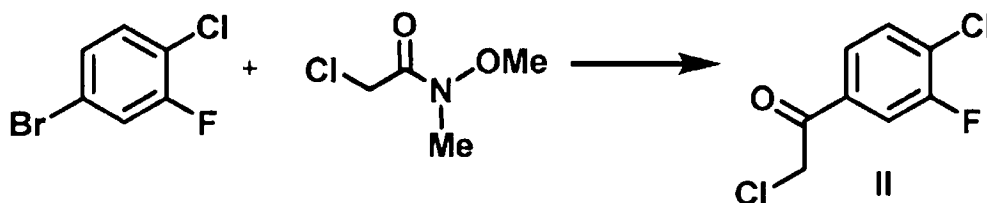


申請專利範圍

1. 一種製備式VIII化合物之方法，該方法包括以下步驟：



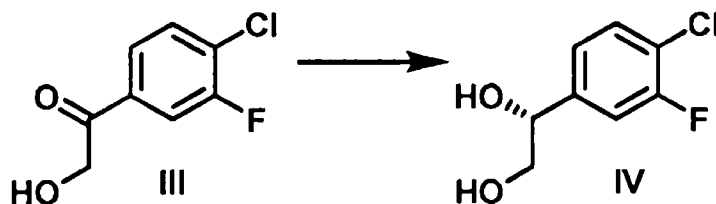
(a)使4-溴-1-氯-2-氟代苯與金屬化劑在非質子有機溶劑中接觸，以產生有機鎂化合物，使其與2-氯-N-甲氧基-N-甲基乙醯胺反應，以產生2-氯-1-(4-氯-3-氟苯基)乙酮(II)；



(b)使II與甲酸鈉及甲酸在乙醇水溶液中接觸，以產生1-(4-氯-3-氟苯基)-2-羥基乙酮(III)

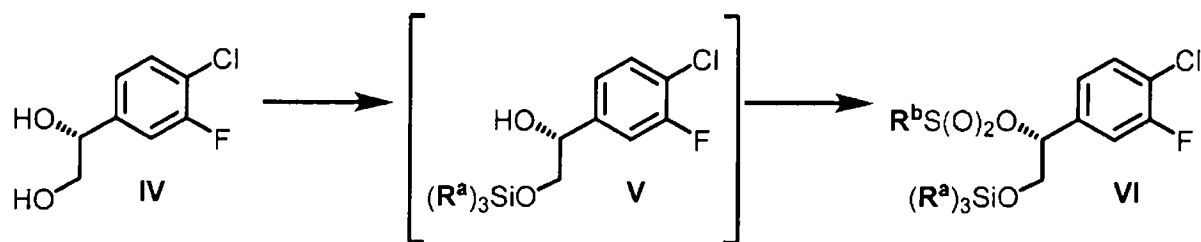


(c)使III與酮還原酶接觸，以產生(R)-1-(4-氯-3-氟苯基)乙-1,2-二醇(IV)；

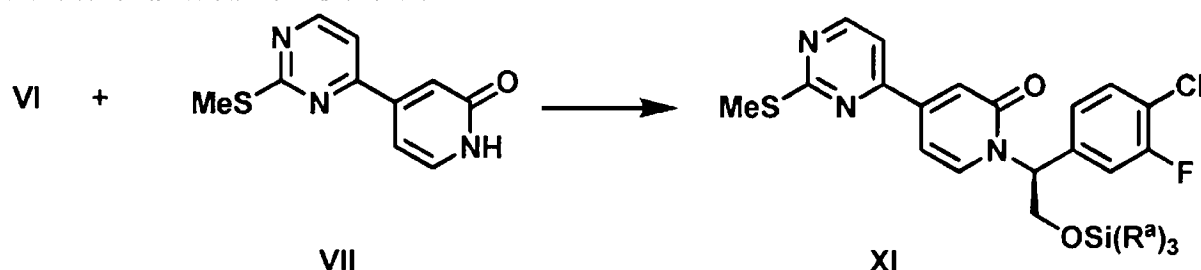


(d)使IV與矽烷基氯(R^a)₃SiCl及至少一種鹼在非極性非質子溶

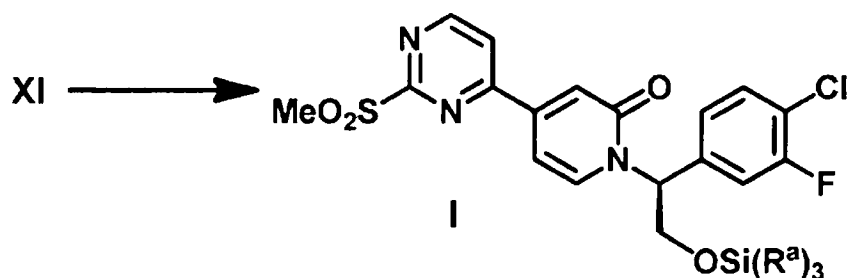
劑中接觸，以產生(V)，及隨後添加磺醯氯 $R^bS(O)_2Cl$ ，以產生VI；



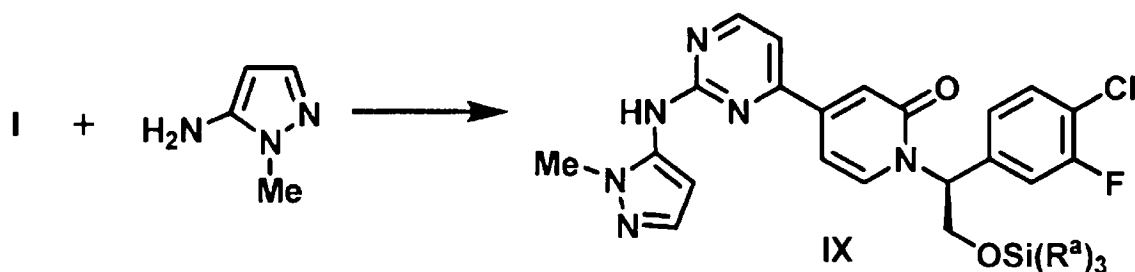
(e)使4-(2-(甲基磺醯基)嘓啶-4-基)吡啶-2(1H)-酮(VII)與強鹼在有機溶劑中接觸及隨後添加VI，以產生XI；



(f)使用氧化劑處理XI，以產生I；



(g)在降溫下，在非質子溶劑中，使用強鹼處理1-甲基-1H-吡啶-5-胺及添加式I之化合物，以產生IX；及



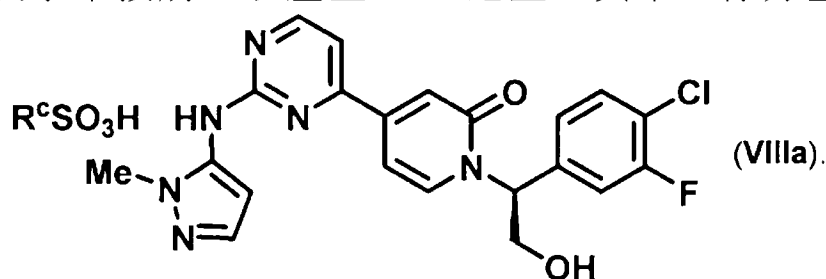
(h)使IX與脫矽烷基劑接觸，以產生VIII。

2. 如請求項1之方法，其中步驟(c)中之該酮還原酶產生至少約98%之超量的對映異構體。

3. 如請求項2之方法，其中步驟(c)中之該酮還原酶係KRED-NADH-112，且/或其中步驟(c)進一步包括作為輔助因子之NADH或NADPH。
4. 如請求項3之方法，其中該輔助因子係使用輔受質再生，該輔受質選自二級醇或選自醇脫氫酶、葡萄糖脫氫酶、甲酸脫氫酶、葡萄糖-6-磷酸脫氫酶、亞磷酸脫氫酶或氫化酶之額外酶。
5. 如請求項2至4中任一項之方法，其中該酮還原酶步驟係在含水介質中，於有機共溶劑存在下，於1至50°C溫度間進行。
6. 如請求項5之方法，其中該酮還原酶步驟產生均質懸浮液。
7. 如請求項1之方法，其中該矽烷基氯係第三丁基二甲基矽烷基氯，該磺醯氯係甲磺醯氯，步驟(d)中之該等鹼係DMAP及TEA，及該非極性非質子溶劑係DCM，及步驟(e)中之該有機溶劑係二噁烷。
8. 如請求項1之方法，其中(R^a)₃Si係第三丁基二甲基矽烷基，R^b係甲基，及步驟(e)中之該強鹼係六甲基二矽氮烷鉀，及該有機溶劑係二乙二醇二甲醚。
9. 如請求項1之方法，其中步驟(a)中之該金屬化劑係i-PrMgCl及LiCl，及該溶劑係THF，步驟(c)中之該酮還原酶係KRED-NADH-112，及步驟(c)進一步包括輔助因子NAD及輔助因子再循環劑葡萄糖脫氫酶，步驟(d)中之(R^a)₃Si係第三丁基二甲基矽烷基，R^b係甲基，該等鹼係DMAP及TEA，及該非極性非質子溶劑係DCM，及步驟(e)中之該強鹼係六甲基二矽氮烷鉀，及該有機溶劑係二乙二醇二甲醚。
10. 如請求項1之方法，其中步驟(a)中之該金屬化劑係i-PrMgCl及LiCl，及該溶劑係THF，步驟(c)中之該酮還原酶係KRED-NADH-112，及步驟(c)進一步包括輔助因子NAD，及該輔助因子再循環

劑係葡萄糖脫氫酶，步驟(d)中之 $(R^a)_3Si$ 係第三丁基二甲基矽烷基， R^b 係甲基，該等鹼係DMAP及TEA，及該非極性非質子溶劑係DCM，步驟(e)中之該強鹼係六甲基二矽氮烷鉀，及該有機溶劑係二乙二醇二甲醚，及步驟(g)中之該強鹼係六甲基二矽氮烷鉀，及該非質子溶劑係THF。

11. 如請求項1之方法，其中步驟(a)中之該金屬化劑係*i*-PrMgCl及LiCl，及該溶劑係THF，步驟(c)中之該酮還原酶係KRED-NADH-112，及步驟(c)進一步包括輔助因子NAD，及輔助因子再循環劑係葡萄糖脫氫酶，步驟(d)中之 $(R^a)_3Si$ 係第三丁基二甲基矽烷基， R^b 係甲基，該等鹼係DMAP及TEA，及該非極性非質子溶劑係DCM，步驟(e)中之該強鹼係六甲基二矽氮烷鉀，及該有機溶劑係二乙二醇二甲醚，步驟(g)中之該強鹼係六甲基二矽氮烷鉀，及該非質子溶劑係THF，及步驟(h)中之該脫矽烷基劑係HCl之甲醇溶液。
12. 如請求項1之方法，其中使獲自步驟h之化合物VIII與磺酸在有機溶劑及水中接觸，以產生VIIIa之鹽，其中 R^c 係芳基磺酸



13. 如請求項12之方法，其中 R^cSO_3H 係苯磺酸，及該溶劑係甲基乙基酮及水，以產生苯磺酸鹽VIIIb。