

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： 97/03908

C07D 417/04 (2006.01)

※ 申請日期： 97.2.1

※IPC 分類：

C07D 311/00 (2006.01)

C07C 69/74 (2006.01)

C07C 61/06 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

用於製備 HCV 之大環蛋白酶抑制劑之方法及中間物

PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PREPARING A

MACROCYCLIC PROTEASE INHIBITOR OF HCV

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

梯柏泰克醫藥有限公司

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD.

代表人：(中文/英文)

法蘭克/DAELEMANS, FRANK

住居所或營業所地址：(中文/英文)

愛爾蘭柯克路小島東門村

Eastgate Village, Eastgate, Little Island, Co Cork, Ireland

國 籍：(中文/英文)

愛爾蘭/IRELAND

三、發明人：(共 3 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 胡爾斯/HORVATH, ANDRAS

2. 戴佩爾/DEPRE, DOMINIQUE PAUL MICHEL

3. 歐羅德/ORMEROD, DOMINIC JOHN

國 籍：(中文/英文)

1. 為匈牙利/HUNGARY

2. 為比利時/BELGIUM

3. 為英國/U.K.

四、聲明事項：

☐ 主張專利法第二十二條第二項 ☐ 第一款或 ☐ 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

歐洲專利公約；2007 年 02 月 01 日；07101571.3

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

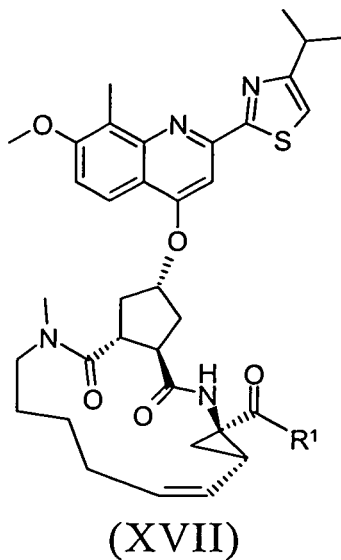
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

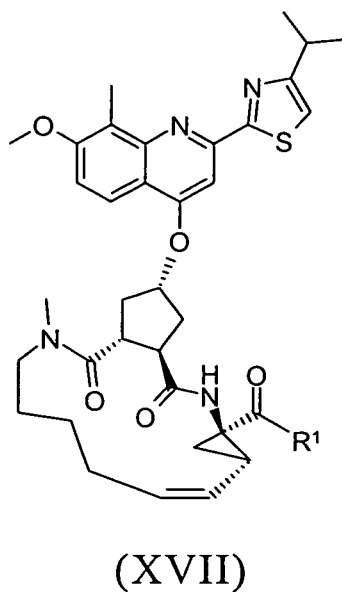
本發明係關於下式化合物



及其鹽類之合成方法及中間物。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to synthesis procedures and intermediates of a compound of formula :



and the salts thereof.

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第（無）圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

無

5

10

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

無

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於 C 型肝炎病毒(HCV)的大環蛋白酶抑制劑之合成方法及合成中間物。

【先前技術】

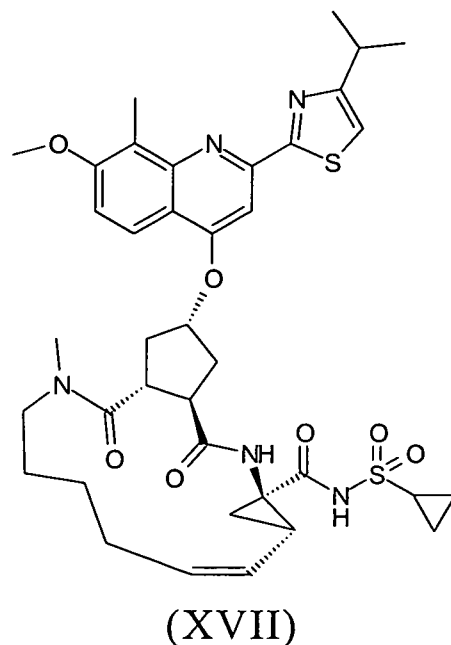
C 型肝炎病毒(HCV)是世界各地的慢性肝病之導致原因。在最初的急性感染後，因為 HCV 偏好在肝細胞內複製而不直接導致細胞病變，大部份受感染的個體發生慢性肝炎。慢性肝炎可以發展成肝纖維化而導致肝硬化、末期肝病、及 HCC (肝細胞癌)，使其成為肝臟移植的導致原因。此點及涉及病人的數量，使得 HCV 成為大量醫學研究之焦點。HCV 的基因組之複製是經由許多的酶居間影響，其中是 HCV NS3 絲氨酸蛋白酶及其相關的輔助因子 NS4A，其仲介 HCV 聚蛋白質的多種蛋白分解，導致 HCV 複製酶之產生。NS3 絲氨酸蛋白酶被視為是病毒複製所必需且演變成藥劑尋找之引人目標。

目前抗 HCV 醫療是建立在(聚乙二醇化)的 α -干擾素 (IFN- α)結合三唑核苷。此種醫療不只是在成功治療的部份的病人產生有限的功效，其也面臨明顯的副作用且在許多病人的耐受性很差。因此需求更有效、方便及較佳耐受的醫療。需求其他的 HCV 抑制劑其可以克服目前 HCV 醫療之缺點，例如副作用、有限的功效、抗藥性之出現以及依從性失敗。

多種藥劑經揭示可抑制 HCV NS3 絲氨酸蛋白酶及其

相關的輔助因子 NS4A。WO 05/073195 揭示具有中間經取代的脯氨酸基團之直鏈且大環的 NS3 絲氨酸蛋白酶抑制劑且 WO 05/073216 是含有中間環戊基基團。其中，大環的衍生物吸引人的是其顯示對抗 HCV 明顯活性及良好的藥物動力學情形。

現經發現一種具有中間經噻啉氧基取代的環戊基基團之特別的大環化合物在功效以及藥物動力學方面特別吸引人。此係下面結構代表之式(XVII)化合物

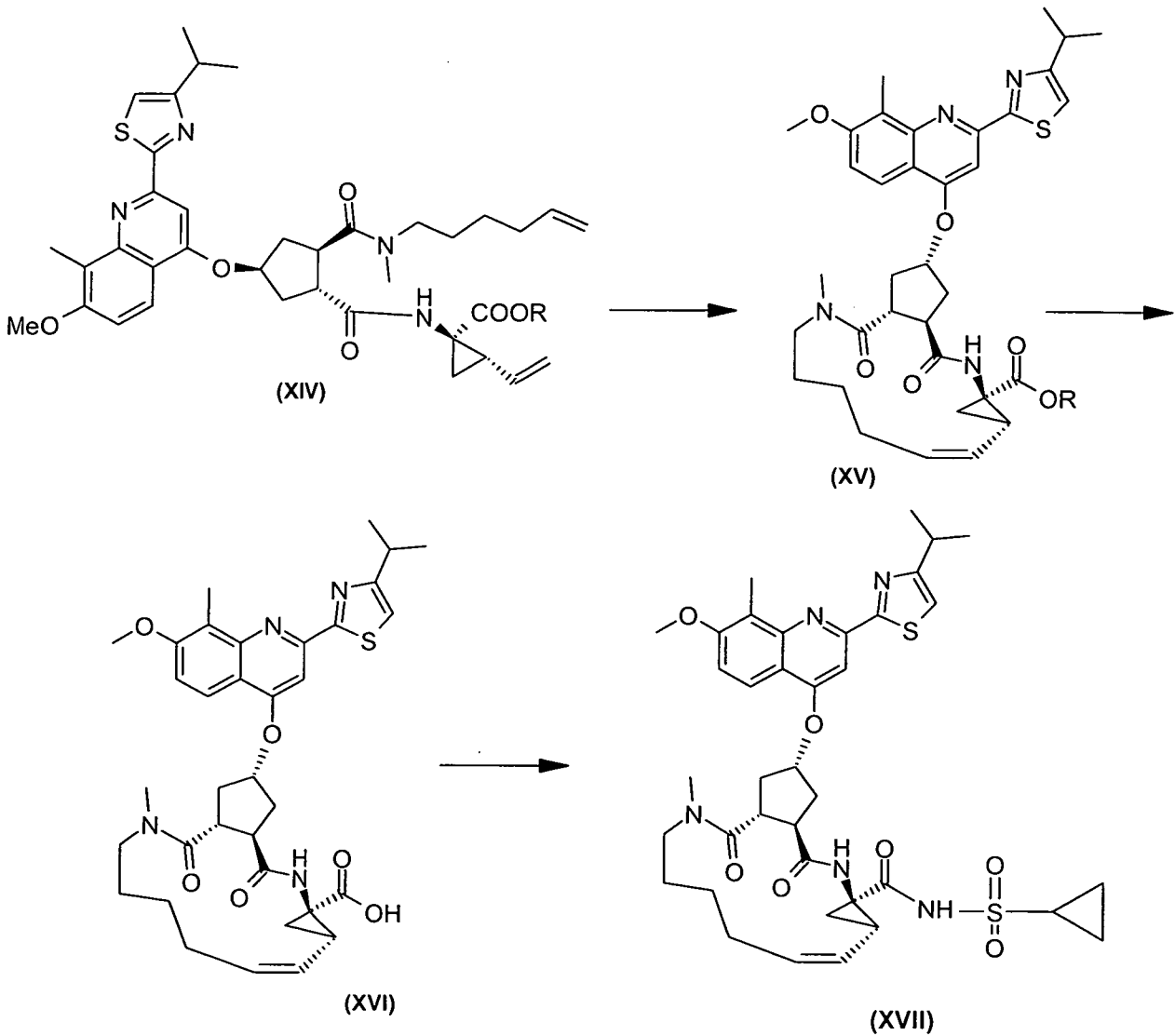


式(XVII)化合物是 C 型肝炎病毒(HCV)絲氨酸蛋白酶的一種非常有效的抑制劑且揭示在 2007 年 2 月 8 日公告的 WO 2007/014926。因為其有利的性質，其經選擇作為研發作為抗 HCV 藥劑之潛的候選者。因此需要建立在提供高產量且具有高純度的產物之方法，生產更大量的此活性成份。

【發明內容】

本發明係關於製備式(XVII)化合物或其藥學上可接受的鹽之方法，在這些方法中使用的中間物之製備，以及部份這些中間物。

製備式(XVII)化合物可以經由從中間物(XIV)開始之置換反應，其環化而得到中間物(XV)，其隨後水解成大環的酸(XVI)。後者在醯胺形成反應中與磺醯胺(XVII)偶合，因此得到最終產物(XVII)，如下面反應圖示所概述：



式(XVII)化合物之藥學上可接受的鹽形式可以經由此化合物之自由態形式與酸或鹼反應而製備。

在此及下面的反應圖示或個別化合物之代表中，例如在式(XIV)化合物中，R 是 C_{1-4} 烷基，尤其 R 是 C_{1-3} 烷基，更尤其 R 是 C_{1-2} 烷基，或在一個具體實施例中 R 是乙基。將(XV)轉化成(XVI)的反應是一種水解反應，其較宜在水性介質例如水及水溶性有機溶劑例如四氫呋喃(THF)或醇的混合物，特別是在(XIV)中的酯是從其衍生的醇，或這些溶劑的混合物中使用鹼進行。使用的鹼可以是鹼金屬氫氧化物例如 NaOH 或 KOH，且特別可以是 LiOH。

中間物(XIV)是在合適的金屬觸媒存在下，例如又 Ru-基質的觸媒，特別是隨意地經取代之烷叉或茛叉觸媒，例如雙(三環己基膦)-3-苯基-1H-茛-1-叉基氯化銻(Neolyst M1[®])或雙(三環己基膦)[(苯硫基)亞甲基]二氯化銻，經由烯烴置換反應環化。可以使用的其他觸媒是 Grubbs 第一及第二代觸媒，也就是分別是苄叉-雙(三環己基膦)二氯化銻及(1,3-雙-(2,4,6-三甲苯基)-2-咪唑啉叉)二氯(苯基亞甲基)(三環己基膦)銻。特別有利的是 Hoveyda-Grubbs 第一及第二代觸媒，其分別是二氯(鄰-異丙氧基苯基亞甲基)(三環己基膦)-銻(II)及(1,3-雙-(2,4,6-三甲苯基)-2-咪唑啉叉)二氯(鄰-異丙氧基苯基亞甲基)銻。置換反應可以在合適的溶劑中進行，例如醚例如 THF、二噁烷；鹵化烴類例如二氯甲烷、 $CHCl_3$ 、1,2-二氯乙烷等；烴類例如甲苯。在一個較佳的具體實施例中，置換反應是在甲苯中進行。

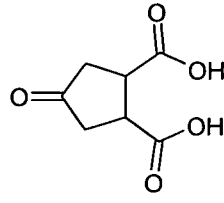
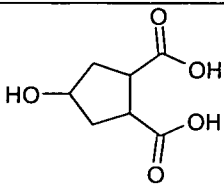
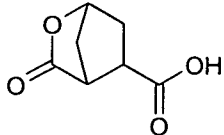
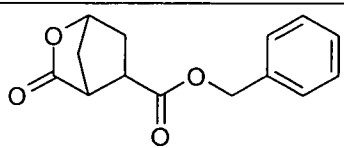
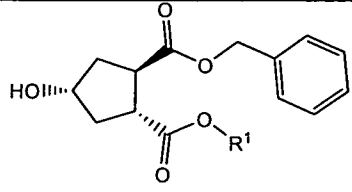
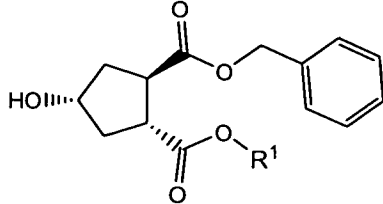
中間物(XVI)可以經由醯胺形成反應與環丙基磺醯胺偶合，例如經由用於形成醯胺鍵的任何方法。具體地說，(XVI)可以在溶劑例如醚例如 THF、二噁烷、或鹵化烴類例如二氯甲烷、氯仿、二氯乙烷中，用偶合劑例如 N,N'-羰基-二咪唑(CDI)、N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、N-異丁氧基-羰基-2-異丁氧基-1,2-二氫喹啉(IIDQ)、1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺(EDCI)或苯並三唑-1-基-氧基-參-吡咯啶基磷六氟磷酸鹽(以 PyBOP[®]商業化供應)處理，並與環丙基磺醯胺反應，較宜在(XVI)與偶合劑反應後。(XVI)與環丙基磺醯胺之反應較宜在鹼存在下進行，例如三烷基胺例如三乙胺或二異丙基乙基胺、或 1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)。中間物(XVI)也可以轉化成活化的形式，例如醯基鹵之活化的形式，特別是醯基氯或溴，或活化的酯，例如酸與芳氧基例如苯氧基、對硝基苯氧基、五氟苯氧基、三氯苯氧基、五氯苯氧基等酯化；或經由將大環的酸(XVI)轉化成混合的酐。

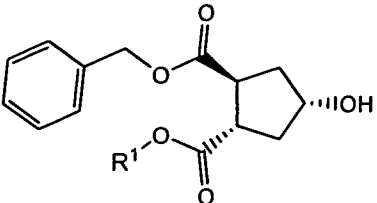
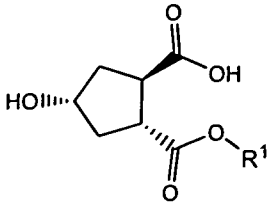
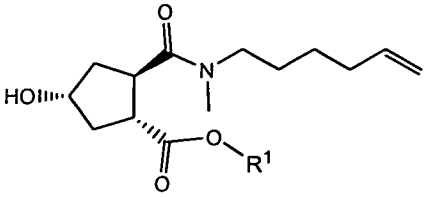
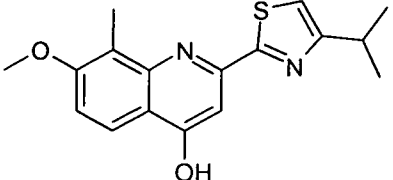
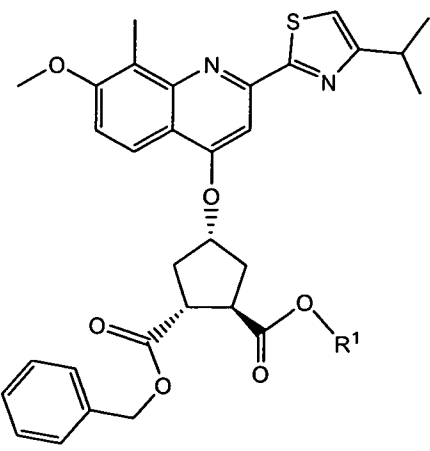
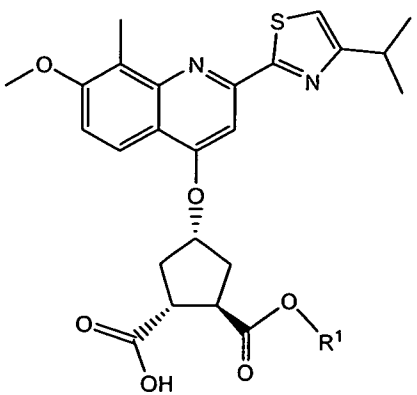
中間物(XIV)是製備式(XVII)化合物的起始物質且因此需要提供在大規模生產下，也就是說數公斤規模或更大，製備這些中間物之方法。這些方法必需在高產量及純度下提供最終產物。具體地說，在分子中存在多個對掌中心時具有特別的挑戰，其中對掌純度是產物可以被接受用於醫療所必需。因此用於製備(XIV)的方法必需導致產物有可接受的對掌純度，不需要使用繁雜的純化方法以去除實

質量不要的立體異構物形式。

本發明的其中一個方面係關於在高產量及純度下製備合適大規模工業應用的中間物(XIV)之方法。

本發明也關於用於製備式(XVII)化合物的中間物之方法。數種此中間物是：

(I)	 反,外消旋性
(II)	 1,2-反,外消旋性
(III)	 外,外消旋性
(IV)	 外,外消旋性
(V)	 外消旋性
(Va)	

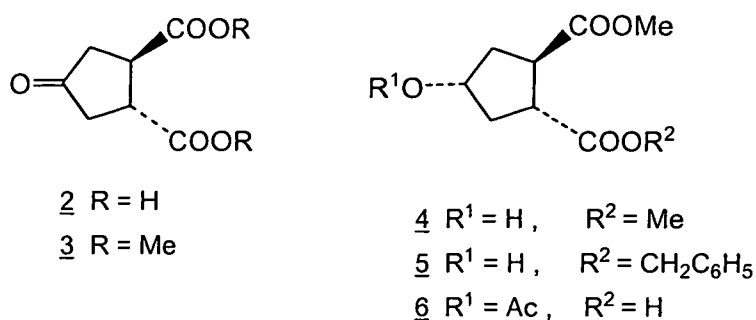
(Vb)	
(VI)	
(VII)	
(VIII)	
(IX)	
(X)	

[illegible]

在上表列出的化合物中, R¹ 在下面特定指出且 R 是根據上面的敘述。在一個具體實施例中, R¹ 是甲基。在另一

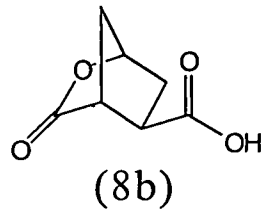
個具體實施例中，R 是乙基。

Honda et al., Tetrahedron Letters, vol. 22, no. 28, pp 2679-2682, 1981 揭示使用下面的起始物質合成(±)-普費丁 A (brefeldin A)：

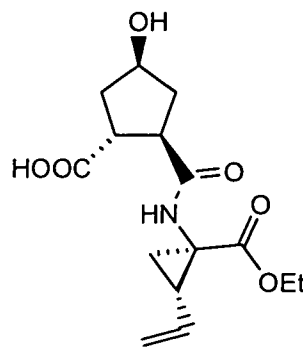


Honda et al.之合成，從 *dl*-反-4-酮基環戊烷-1,2-二羧酸(2)開始，其酯化成對應的甲酯(3)，並用 Raney-Ni 還原成醇(4)。4之部份水解及苄基化主要得到酯之一種非對掌異構物 5，也就是其中羥基及羧酸基在順位置之非對掌異構物。在 Honda et al.中的後者酯 5及化合物(V)都是外消旋物，但彼此是非對掌異構物，更確定地說是在帶有羥基的編號 4 的碳上之差向異構物。化合物(Va)是經由從外消旋化合物(V)分離所得的兩種對掌異構物之一。另一種對掌異構物是化合物(Vb)。

WO 2005/073195 揭示從 3,4-雙(甲氧羰基)環戊酮之一種對掌異構物開始合成對掌異構性純的二環內酯。後者之製備是經由 Rosenquist et al. 揭示在 Acta Chemica Scandinavica 46 (1992) 1127 – 1129。反(3R,4R)-3,4-雙(甲氧羰基)環戊酮異構物是轉化成二環內酯(8b)：



WO 2005/073195 還揭示內酯(8b)進一步修改成第三
丁酯，內酯之打開並與適當保護的胺基酸偶合，例如與
5 (1R,2S)-1-胺基-2-乙烯基環丙羧三乙酯，其在後續立即產
生：



式(XVII)化合物之建造需要牽涉經由醚鍵將噻唑取代
的喹啉基團引入環戊基環上。Mitsunobu 反應提供吸引人的
10 的反應途徑用於製備芳族烷基醚類其中烷基醚是經活化
並與芳族醇反應。此外，Mitsunobu 反應通常比 O-芳基化
反應更有效，其需要額外的合成步驟。在此溫和的反應中，
烷基部份之立體化學經反轉。反應產生副產物，例如
R'OOC-NH-NH-COOR'，其中 R'是 C₁₋₄ 烷基且特別是乙基
15 或異丙基，其他含氮的化合物，及三苯基膦氧化物，其需
要從所要的終端產物分離。

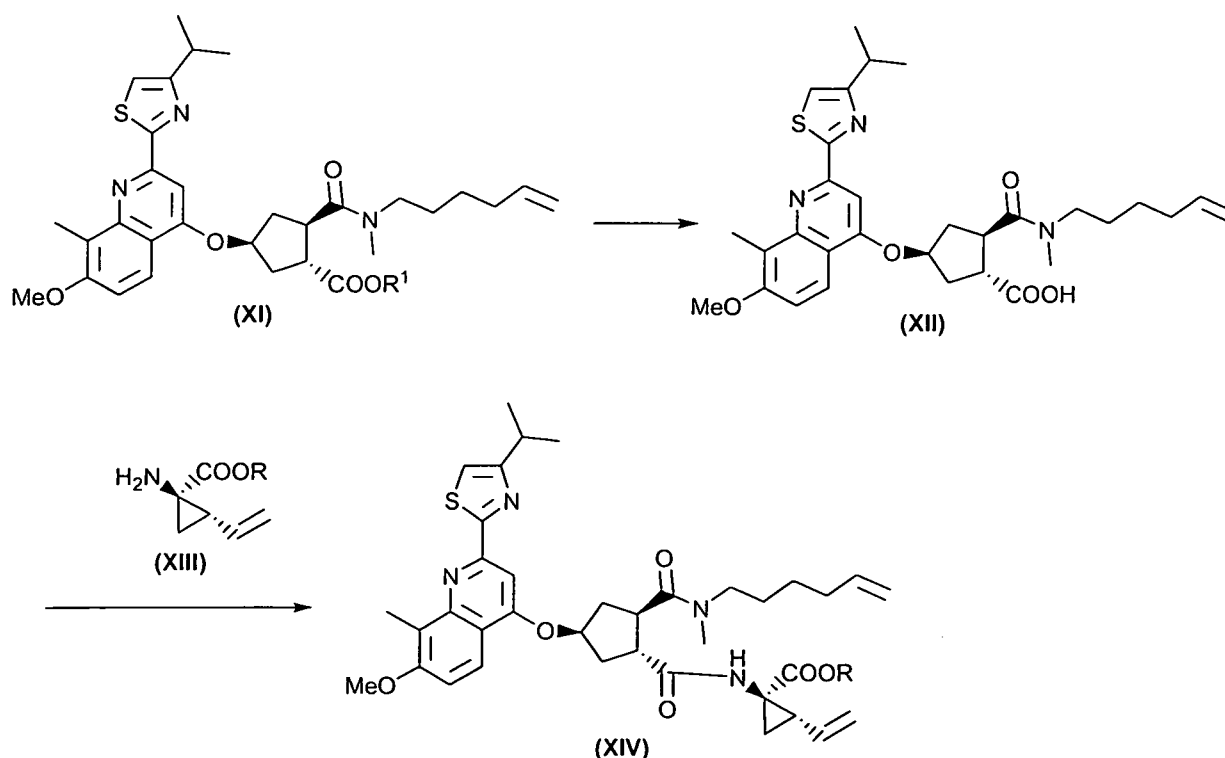
本發明之方法是有利的，合適用於大量生產。減少繁
雜的純化步驟之數量，特別是層析法。

而且，在化合物(V)、(Va)及(Vb)中的保護基苄基(Bn)
20 及 C₁₋₄ 烷基特別是甲基(Me)之選擇，容許選擇性操縱這些

化合物。因為不同的反應條件用於移除苄基或 C_{1-4} 烷基，特別是甲基(Me)，可以選擇性解離苄基酯或 C_{1-4} 烷基酯(且特別是甲酯)。而且，在化合物(IV)、(V)或(Va)中的苄基酯基團帶來容許經由對掌性層析法有效分離化合物(IV)、(V)或(Va)的優點，而且因為苄基基團是 UV-活性，其可促進這些化合物之分析及偵測。

發明之說明

在一個方面，本發明係關於一種用於製備式(XIV)化合物之方法，從中間物(XI)開始，其水解成酸(XII)，其隨後與環丙基胺基酸酯(XIII)偶合而得到所要的最終產物(XIV)，如下面反應圖示之概述：



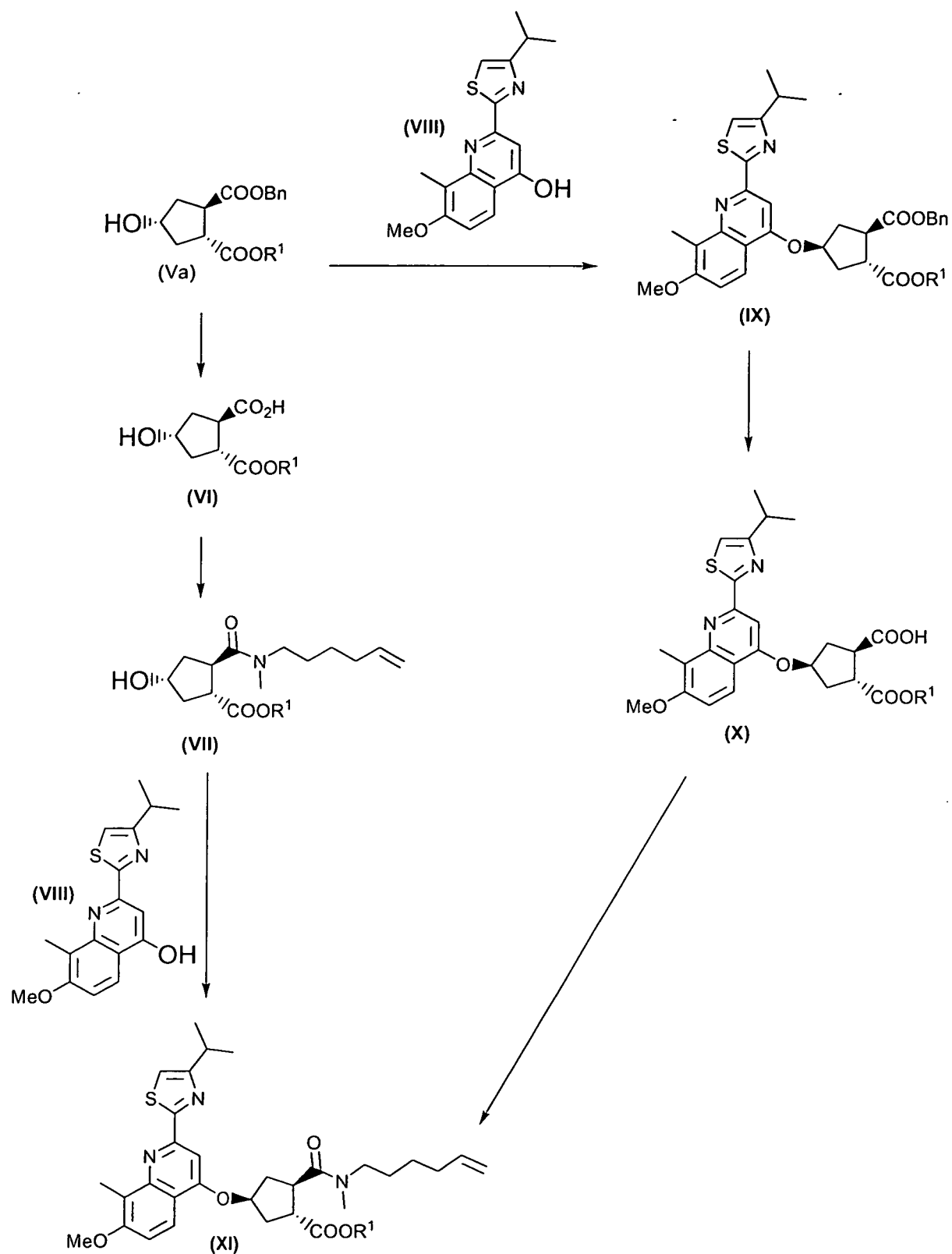
在上面圖示中，R 是根據上面的敘述，也就是 C_{1-4} 烷

基，且 R^1 ，與 R 彼此獨立，也是 C_{1-4} 烷基。在一個具體實施例中， R 是乙基。在另一個具體實施例中， R^1 是甲基。有價值的是上面概述的方法，及式(XI)、(XIII)及(XIV)之中間物，其中 R 是乙基且 R^1 是甲基。

中間物(XI)是上述方法之起始物質且其製備構成本發明之另一個方面。根據此方面，提供一種用於製備中間物(XI)的方法，從式(Va)之羥基環戊基雙酯開始，經由

- (a) 使式(Va)之羥基環戊基雙酯與噻唑基取代的喹啉醇(VIII)在醚形成反應中反應，因而得到式(IX)之噻唑氧基環戊基雙酯，其中相對於式(IX)之噻唑氧基環戊基雙酯中的醚基在順位置之酯基經選擇性解離成單羧酸(X)，其隨後在醯胺形成反應中與烯基胺偶合，因而得到所要的式(XI)之最終產物；或
- (b) 將式(Va)之羥基環戊基雙酯選擇性轉化成單羧酸(VI)，其隨後在醯胺形成反應中與烯基胺偶合而得到羥基環戊基醯胺(VII)，其隨後與噻唑基取代的喹啉醇(VIII)反應，因而得到所要的式(XI)之最終產物；

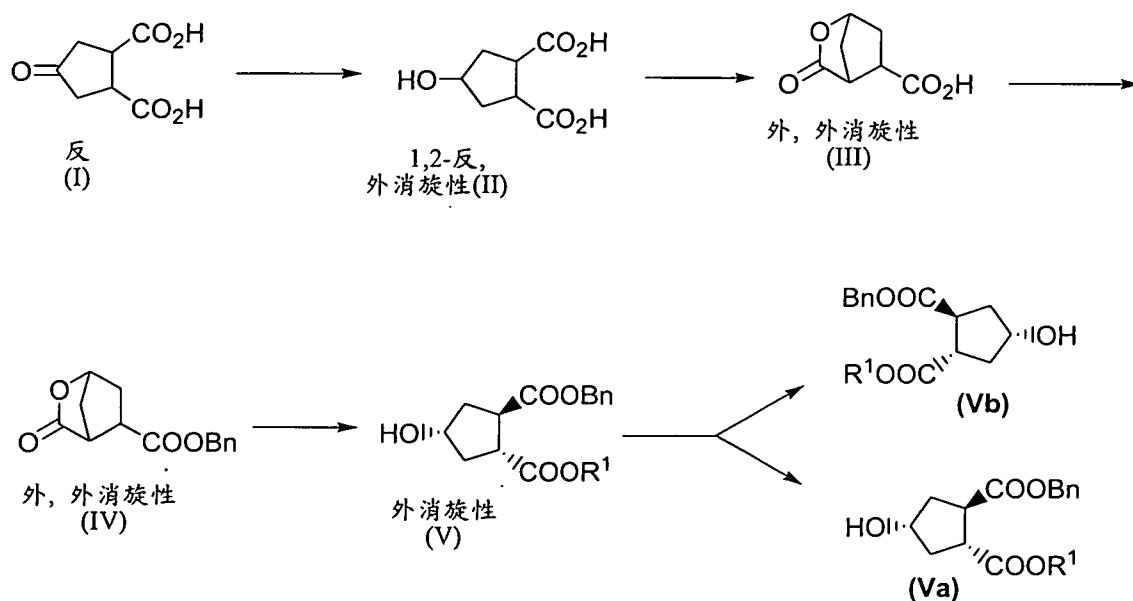
如下面反應圖示之概述：



在上面圖示代表的方法且特別是在中間物(Va)、(VI)、(VII)、(IX)、(X)及(XI)中的各 R¹ 是如上面的敘述且較宜

R^1 是甲基。Bn 代表苄基。

中間物(Va)是上述方法中的起始物質且其製備構成本發明的另一個方面。根據此方面，提供一種用於製備中間物(Va)的方法，從 4-酮基-環戊基-1,2-雙-羧酸(I)開始，經由還原酮基官能基成為醇，因而得到 4-羥基-環戊基-1,2-雙-羧酸(II)，其隨後環化成二環內酯(III)，其中在二環內酯(III)中的羧酸基用苄基醇酯化後得到內酯苄基酯(IV)，其中內酯經打開且如此形成的羧酸基用 C_{1-4} 烷醇酯化後得到式(V)之羥基環戊基雙-酯，其隨後解離成立體異構物(Vb)及(Va)；如下面反應圖示之概述：



在上面圖示代表的方法且特別是在中間物(V)、(Va)及(Vb)中的各 R^1 是如上面的敘述且較宜 R^1 是甲基。

在一個具體實施例中，本發明係關於式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)或(XIV)之化合物在式(XVII)化合物或其鹽類的

製備中作為中間物之用途。特別有價值的是式(IX)、(XI)、(XII)及(XIV)之化合物及導致形成該化合物之全部中間物。

在另一個具體實施例中，本發明係關於式(II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VII)、(IX)、(X)、(XI)、(XII)或(XIV)之化合物本身及式(II)、(III)、(VI)、(IX)、(X)及(XII)化合物之鹽類。這些化合物可以是在分離的形式，或在溶液中。具體地說，式(VI)、(IX)、(X)或(XI)之化合物是分離成固體形式。

在一個具體實施例中，本發明係關於一種用於製備式(IX)或式(XI)化合物之方法，其中式(Va)及式(VII)化合物分別在 Mitsunobu 反應中與式(VIII)化合物反應。此反應涉及起始物質與式 $R'OOC-N=N-COOR'$ 之偶氮羧酸酯、式 R''_3P 之磷在反應-惰性溶劑中反應；其中

R' 代表乙基或異丙基或第三丁基；

R'' 彼此獨立地代表苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或4-吡啶基。

本文提出的 Mitsunobu 反應具有價值是在於其許可一種方便的方法用於製備式(XI)及(IX)化合物。式(XI)及(IX)化合物之製備時，當分別從化合物(VII)及(Va)開始，包括將帶有羥基或醚基的環戊基碳之立體化學性反轉。

式(XI)及(IX)化合物是重要的中間物，因為發現兩種化合物都是可以結晶化，特別是當與醇系溶劑混合，更特別是當與 C_{1-4} 烷醇混合。式(XI)及(IX)化合物之結晶化吸

引人的是其許可控制這些化合物以及在後續方法步驟中從其衍生的任何化合物之純度。特別是其許可在更大對掌異構性純度下製備式(XI)及(IX)化合物。

式(XI)及(IX)化合物之結晶化不只許可移除產生這些化合物的 Mitsunobu 反應之副產物，還許可式(XI)及(IX)化合物在簡單的方式下分別從其反應混合物之後續分離。此分離可以經由進行溶劑變化而達成，也就是經由簡單添加醇系溶劑至從 Mitsunobu 反應所得的反應混合物，不需要進一步操縱任何反應混合物或其任何成份。

而且，因為式(XI)及(IX)化合物不溶解於醇系溶劑中，而副產物是可以溶解，此提供式(XI)及(IX)化合物從反應混合物之立即純化。

本文提出的方法，也就是 Mitsunobu 反應後隨著溶劑變化，是有利於大規模生產。分離或純化式(XI)及(IX)化合物的其他方法，如層析法，需要更多的操縱且涉及更高的成本，遠較不合適於大規模生產。

除非另外說明，在上文及下文中使用時，下面的定義仍然適用。鹵基一詞是泛指氟、氯、溴及碘。「C₁₋₄ 烷基」一詞是定義含有從 1 至 4 個碳原子之直鏈或支鏈飽和烴基，例如甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-丁基、2-甲基-1-丙基。有價值的是不包括 2-甲基-1-丙基之 C₁₋₄ 烷基。「C₁₋₃ 烷基」是泛指甲基、乙基、1-丙基及 2-丙基。「C₁₋₃ 烷基」是泛指甲基及乙基。C₁₋₄ 烷醇一詞係指衍生自 C₁₋₄ 烷基的醇。

式(XVII)化合物可以形成的藥學上可以接受的鹽是藥學上可以接受的酸加成鹽或鹼加成鹽。酸加成鹽是衍生自式(XVII)化合物的鹼形式與合適的酸例如無機酸例如氫鹵酸例如氫氯酸或氫溴酸、硫酸、半硫酸、硝酸、磷酸等酸類；或有機酸例如醋酸、天冬胺酸、十二烷基-硫酸、庚酸、己酸、菸鹼酸、丙酸、羥基醋酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、馬來酸、富馬酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、環己胺基磺酸、水楊酸、對胺基水楊酸、巴莫酸(pamoic)等酸類的反應。相反地，酸加成鹽形式可以經由使用合適的鹼處理而轉化成自由態鹼形式。鹼加成鹽是經由使用合適的有機及無機鹼處理而形成。合適的鹼加成鹽形式包括例如銨鹽、鹼金屬及鹼土金屬鹽類例如鋰、鈉、鉀、鎂、鈣鹽等、與有機鹼的鹽例如乙二苳胺、N-甲基-D-還原葡糖胺、海巴胺鹽、及與胺基酸例如精胺酸、賴胺酸等的鹽。

式(XVII)化合物有三個對掌中心且全部三個對掌中心有正確的立體化學性是針對製備此化合物的任何合成方法之重要挑戰。為了更了解涉及本發明方法的中間物之立體化學性，下面的定義雖然已知於先前的技藝，為了清楚的理由而仍然提供。

立體化學是原子在分子中的排列，在各異構物中其連接性保持相同但是其在空間中的排列是不同。立體異構物可以分成對掌異構物(鏡像)及非對掌異構物(非鏡像)兩種。「對掌異構物」一詞係指一對無法重疊的鏡像分子之

一。非對掌異構物是彼此不是對掌異構物或鏡像之立體異構物。非對掌異構物可以有不同的物理性質及不同的反應性。「外消旋性」或「外消旋物」一詞係指對掌性分子的等量對掌異構物之混合物。「差向異構物」一詞係指一種立體異構物其只在數個立體中心的一個有不同的組態。據此，立體異構物只有在單一原子有不同的組態。

在立體化學性化合物的命名中，目前可以接受的成規是如下：

- 如果化合物沒有畫出立體鍵，如同畫出的式(III)化合物，則其係指其為外消旋性或立體中心之組態沒有定義。
- 如果化合物有畫出立體鍵且其中一個「(±)」、「rel」或「rac」的標記是寫在化學結構旁邊，則其係指該化合物是外消旋性且立體化學性是相對的。
- 如果化合物有畫出立體鍵但是沒有「(±)」、「rel」或「rac」的標記是寫在化學結構旁邊，則其係指該化合物是光學性純的化合物，換句話說，立體化學性是絕對。

例如，在 Honda et al. 中，提到「(±)」標記是用在文章的標題中，係指揭示具有外消旋性中間物之外消旋性合成。但是上述成規不需要在全部的刊物中遵行。

在一個具體實施例中，本發明係關於選自上表列出的化合物(I)-(XIV)之化合物作為式(XVII)化合物或其鹽類之製備的中間物之用途。

在另一個具體實施例中，本發明係關於上面表中所示的式(II)、(III)、(IV)、(V)、(Va)、(Vb)、(VI)、(VII)、(IX)、

(X)、(XI)、(XII)或(XIV)化合物，或式(II)、(III)、(VI)、(X)及(XII)之鹽類。該化合物可得到為分離的形式或在溶液中。

「分離的形式」、「分離」或其任何同等名詞，係指固體或液體狀態其中化合物是發現在純的形式，也就是實質上沒有其他的成份。

在另一個具體實施例中，本發明係關於式(VI)、(IX)、(X)或(XI)化合物，其中該化合物是固體形式。「固體形式」一詞包括結晶及無定形的固體形式，或其任何化合物。

式(I)化合物

式(I)化合物是商業化供應或可以根據實例 1 揭示的方法獲得。

步驟(I) → (II)

此步驟係關於將式(I)化合物中的酮基還原成式(II)化合物中對應的醇。後者係得自式(I)化合物在觸媒存在下，隨意地在鹼存在下與氫氣反應。該觸媒可以選自貴金屬觸媒例如在碳上的銻、在氧化鋁上的銻、在碳上的鉑、或在氧化鋁上的鉑。該鹼可以選自鹼金屬氫氧化物，特別是氫氧化鈉、氧化鋁或三 C₁₋₄ 烷基胺例如三乙胺。反應完成後，可以加入酸將形成的鹽形式轉化回到自由態酸。此可以是無機酸例如氫鹵酸，例如 HCl 或硫酸。

步驟(II) → (III)

此步驟涉及內酯之形成。式(III)化合物，或其鹽類，是得自式(II)化合物或其鹽類與式 ClCOOR^2 之氯甲酸 C_{1-4} 烷基酯，其中 R^2 是 C_{1-4} 烷基，特別是甲基、乙基、丙基、異丙基、正丁基或異丁基；及有機鹼反應。在一個具體實施例中，可以分離式(III)化合物。該有機鹼可以是三級胺例如三 C_{1-4} 烷基胺例如三乙胺。

步驟(III) → (IV)

此步驟涉及苺基酯之形成。式(IV)化合物是得自經由使式(III)化合物與苺基醇反應；起始物質(III)及苺基醇可以在酯形成劑例如偶合劑存在下反應。或酸(III)可以轉化成活化的形式例如經由與氯甲酸酯，特別是式 ClCOOR^2 之氯甲酸 C_{1-4} 烷基酯，其中 R^2 是根據上述之定義，在有機鹼存在下反應。

該偶合劑可以選自碳化二亞胺例如 EDCI、 $\text{N,N}'$ -二環己基碳化二亞胺(DCC)、或二異丙基-碳化二亞胺，或 $\text{N,N}'$ -羰基二咪唑(CDI)，有或無 4-二甲胺基吡啶(DMAP)、或氯甲酸乙酯/異丙酯/異丁酯。有機鹼可以是三級胺例如三 C_{1-4} 烷基胺例如三乙胺。

步驟(IV) → (V)

式(Va)化合物及式(Vb)化合物之立體異構性混合物(V)是得自內酯之酯化轉移成 C_{1-4} 烷基酯。使用的溶劑較宜是

酯從其中所衍生的醇，也就是如果形成甲酯，反應是在甲醇中進行。此係在酸觸媒存在下及過量的醇作為溶劑進行使反應趨向酯形成。酸觸媒可以是無機酸例如 HCl 或有機酸例如甲磺酸，或使用酸性樹脂所製成者例如 Amberlyst 15TM (A15)，其可以經由過濾而輕易地移除。

步驟(V) → (Va)+(Vb)

式(Va)化合物是得自將其從式(Vb)化合物、異構物(Va)及(Vb)之混合物、特別是(Va)及(Vb)之外消旋性混合物分離。此對掌異構性分離可以經由對掌相管柱層析法進行，或經由對掌性液相層析法進行。此涉及使用對掌性固定相，例如 polyamylose 或聚纖維素基質的固定相，例如 Chiralpak ADTM。

步驟(Va) → (VI)

此步驟涉及解離苺基酯成為自由態酸。經由氫化作用將苺基移除，從式(Va)化合物製備式(VI)化合物。此可經由在觸媒存在下使用氫氣而完成。該觸媒可以選自在碳上的鈀，或鈀鹽或氫氧化物例如醋酸鈀、氯化鈀、氫氧化鈀或在碳上的氫氧化鈀。

此反應可以在合適的溶劑中進行，其可以選自醚，特別是醚例如甲基第三丁基醚(MBTE)，或環狀醚例如四氫呋喃(THF)、2-甲基-四氫呋喃(MeTHF)；酮例如丙酮、甲基異丁基酮；醇例如 C₁₋₄ 烷醇，例如甲醇、乙醇、丙醇；二

極性非質子溶劑例如二甲基甲醯胺(DMF)、二甲基乙醯胺(DMA)；烴例如甲苯；或這些溶劑之混合物。包含(Va)、觸媒及溶劑的反應混合物可以在氫氣壓下攪拌。式(VI)化合物可以經由從反應混合物將觸媒過濾去除，清洗並進行所需的溶劑改變，例如經由使用醚例如 MTBE 替代部份或全部的溶劑，然後隨意地植入式(VI)化合物之結晶種子，隨意地冷卻至從約-15°至約 5°C 而結晶化。如果需要時，式(VI)化合物可以得自在不含觸媒的溶液中，且可以進一步使用溶解的形式，用於製備式(VII)化合物。

可以替代地使用在此步驟之其他可能的去苺基方法，可以使用甲酸-三乙胺、甲酸 Na 或 K 經由轉移氫化作用，或使用例如 Et₃SiH (TES-H)、PhSiH₃、Ph₂SiH₂、聚(甲基氫化矽氧烷)(PMHS)或(RO)₃SiH 經由氫矽烷基化進行。

步驟(VI) → (VII)

式(VII)化合物是從式(VI)化合物及 N-甲基己-5-烯基胺(NMHA, 也稱為 N-甲基-5-己烯-1-胺)經由醯胺形成反應製備。後者可以是在肽合成中普遍使用的任何物質。可以使用偶合劑或酸可以經由將其轉化成混合的酐或活化的酯而活化。可以使用的偶合劑可以選自 EEDQ、N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)鎂六氟磷酸鹽(HATU)、IIDQ、苯並三唑-1-基-氧基-參吡咯啶基-鎂六氟磷酸鹽(以 PyBOP[®] 商業化供應)、DCC、EDCI 或 1,3-二異丙基碳化二亞胺。可以添加觸媒例如 1-羥基苯並三唑(HOBt)。反應通

常是在鹼存在下，特別是胺鹼例如三級胺例如三乙胺、N-甲基嗎福啉、N,N-二異丙基乙基胺(後者也稱為 Hünig 氏鹼、DIPEA 或 DIEA)。醯胺形成反應使用例如 O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽(HATU)或 O-(1H-苯並三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄六氟磷酸鹽(HBTU)較宜避免，因為在大規模生產時有爆炸的風險。

偶合反應通常是在反應惰性溶劑中進行，其可以選自醚，特別是環狀醚例如 THF 或 MeTHF；二極性非質子溶劑例如 DMF、六甲基磷醯胺(HMPT)、DMA、乙腈；烴例如甲苯；鹵化烴例如二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷；醇例如 C₁₋₄ 烷醇例如甲醇、乙醇、丙醇；水；或這些溶劑之任何混合物。

偶合反應通常是在約 -20°C 及反應混合物的迴流溫度之間的溫度下，隨意地攪拌進行。

步驟(VII)+(VIII) → (XI)

此反應步驟涉及在(VII)的環戊基基團及(VIII)的喹啉基基團之間形成醚鍵結。此醚鍵結較宜經由 Mitsunobu 反應形成。在此反應中，式(VII)化合物與式(VIII)化合物在式 R'OOC-N=N-COOR' 之偶氮二羧酸酯、式 R''₃P 之磷及有機溶劑存在下反應，其中各 R' 彼此獨立地代表 C₁₋₄ 烷基，特別是乙基、異丙基或第三丁基；且各 R'' 彼此獨立地代表苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。較宜是偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)或偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)，在三苯

基磷存在下。

該有機溶劑可以選自鹵化烴例如二氯甲烷；醚特別是環狀醚例如四氫呋喃(THF)、2-甲基四氫呋喃(MeTHF)；酯例如醋酸乙酯、醋酸異丙酯；芳族烴例如甲苯；或這些溶劑之任何混合物。

隨意地，含有式(VII)化合物、式(VIII)化合物、式 R''_3P 之磷及有機溶劑的第一個反應混合物可以部份蒸發以便去除少量的水及/或醇。此第一個反應混合物可以在約 $0^{\circ}C$ 冷卻後加入式 $R'OOC-N=N-COOR'$ 之偶氮二羧酸酯。隨意地，加入偶氮二羧酸酯後可以加入水，以便去除過量的後者試劑。從反應所得的任何不溶解的副產物可以經由過濾去除。

式(XI)化合物之分離

經由選自 C_{1-4} 烷醇例如 1-丁醇、庚烷、二異丙醚或任何混合物之溶劑完全或部份改變有機溶劑，將式(XI)化合物從反應混合物分離。此溶劑之改變可以經由完全或部份蒸餾或移除原先存在於反應混合物中的溶劑而進行，且隨後加入一或多種上述的溶劑。改變反應混合物之溫度也可幫助結晶作用。溶劑之改變可以視需要反覆多次及使用多種溶劑。

式(XI)化合物之分離可以經由過濾進行並乾燥。式(XI)化合物之結晶作用也可以經由植入含有相同化合物之結晶種子的過濾液或反應混合物而促進。

步驟(XI) → (XII)

在此步驟中，在式(XI)化合物中的酯基-COOR¹經解離成對應的酸。可以使用在水性介質中的鹼。可以使用的鹼包括鹼金屬氫氧化物例如氫氧化鈉或氫氧化鉀，且特別是氫氧化鋰。水性介質可以是水或與水溶性有機溶劑例如醇，特別是 C₁₋₄ 烷醇例如甲醇或乙醇；醚特別是環狀醚例如 THF、MeTHF，或此溶劑之任何混合物混合之水。得到式(XII)之自由態酸，或其鹼金屬鹽，例如其 Li、Na 或 K 鹽。

在一個具體實施例中，氫氧化鋰、氫氧化鈉、或氫氧化鉀是先與溶劑混合後加入式(XI)化合物。含有式(XI)化合物；氫氧化鋰、氫氧化鈉、或氫氧化鉀；及溶劑的混合物可以在室溫下攪拌。如果需要時，式(XII)化合物、或其 Li、Na 或 K 鹽沒有分離，而是在溶液中用於將式(XII)化合物轉化成式(XIV)化合物。

步驟(XII) → (XIV)

在此步驟中，式(XII)化合物或其鹽與式(XIII)化合物或其鹽在醯胺形成反應中進一步反應而得到式(XIV)化合物。可以應用在上述步驟(VI) → (VII)中敘述的相同反應條件。

在一個具體實施例中，醯胺偶合劑是選自 IIDQ、EDCI、DCC 或 1,3-二異丙基碳化二亞胺且特別是在醚例如 THF 中的 EEDQ，特別是 THF 水溶液。上述反應混合物可

以在室溫下攪拌。

步驟(Va) + (VIII) $\rightarrow$ (IX)

在此步驟是製備式(IX)化合物，其中式(Va)化合物是與式(VIII)化合物反應而形成醚鍵結。可以使用在步驟(VII) + (VIII) $\rightarrow$ (XI)中敘述的 Mitsunobu 方法。化合物(IX)可以經由加入 C₁₋₄ 烷醇例如甲醇或乙醇、1-丙醇或 1-丁醇而結晶化。在一個具體實施例中，終止 Mitsunobu 反應後加入水，並經由過濾將副產物移除。過濾液及分離物之任何清洗液可以濃縮至乾或幾乎乾且隨後從 C₁₋₄ 烷醇例如甲醇再結晶。

式(IX)化合物之分離

經由選自 C₁₋₄ 烷醇例如 1-丁醇、庚烷、二異丙醚或其任何混合物之溶劑完全或部份改變溶劑，可以將式(IX)化合物進一步從反應混合物分離。此溶劑之改變可以經由完全或部份蒸餾或移除原先存在於反應混合物中的溶劑而進行，且隨後加入選自 C₁₋₄ 烷醇、庚烷、二異丙醚或其任何混合物。改變反應混合物之溫度也可幫助此溶劑改變之效應。溶劑之改變可以視需要反覆多次及使用多種溶劑。

隨意地，式(XI)化合物之分離可以經由過濾進行並乾燥。式(XI)化合物之結晶作用也可以經由植入含有相同化合物之結晶種子的過濾液或反應混合物而促進。

步驟(IX) → (X)

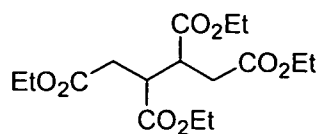
此步驟涉及解離在(IX)中的苺基酯而得到式(X)化合物。可以使用上述關於步驟(Va) → (VI)所敘述的相同方法。

步驟(X) → (XI)

使用上述關於步驟(VI) → (VII)所敘述之相同方法，經由使式(X)化合物與 NMHA 及醯胺形成劑反應，可以製備式(XI)化合物。化合物(XI)可以根據上述或經由在烴例如己烷、庚烷或辛烷中再結晶而純化。在一個具體實施例中，(X)與 NMHA 偶合，將反應混合物酸化，例如用 HCl 水溶液，並用烴例如甲苯萃取。將烴溶劑移除並使殘留物從庚烷再結晶。

【實施方式】實例

下面的實例是用於說明本發明而不是對其作限制。

實例 1：式(I)化合物之製備

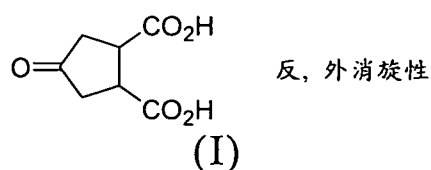
(Ia)

在 1,2,3,4-丁烷四羧酸(0.99 莫耳，234.16 克)於乙醇(750 毫升)及甲苯(500 毫升)的溶液中一次整份加入硫酸

(0.56 莫耳, 30.05 毫升, 55.30 克)。將混合物加熱迴流經 4.5 小時。經由蒸餾將溶劑移除直到內部溫度達到 110°C。一次整份加入甲苯(500 毫升)並將混合物加熱至迴流, 使用 Dean-Stark 阱將水共沸移除。冷卻至 80°C 後, 加入乙醇(500 毫升)並將混合物加熱至迴流經 16 小時。經由蒸餾將溶劑移除直到內部溫度達到 105°C。一次整份加入甲苯(500 毫升)並將混合物加熱至迴流經 1 小時並將水共沸移除。使混合物冷卻至 22°C, 加入 50 毫升水並將混合物攪拌數分鐘。將兩液層分離並將甲苯層用 50 毫升水清洗。將合併的甲苯層用碳酸鈉水溶液(15% 重量/重量)(375.00 毫升)清洗。將甲苯層蒸乾後得到黃色油, 其也在 50°C 的真空下乾燥過夜後得到 315.7 克(91% 分離的產量)之式(Ia)化合物之黃色油。

H-NMR (CDCl_3 - 400 MHz), δ ppm 1.23-1.28 (m, 12 H), 2.38-2.43 (m, 2 H), 2.74-2.81 (m, 2 H), 3.28-3.31 (m, 2 H), 4.11-4.17 (m, 8 H)。

IR (膜) 2970, 2940, 2900, 1730, 1525, 1500, 1375, 1340。



在 1,2,3,4-丁烷四羧酸四乙酯(1.00 莫耳, 346.38 克)於甲醇(320.00 毫升)在 22°C 的溶液中加入甲醇鈉溶液(30% 在甲醇中)(2.90 莫耳, 522.23 克)。將混合物在室溫攪拌 16 小時。逐滴加入濃氫氯酸(3.49 莫耳, 300.00 毫升, 348.90

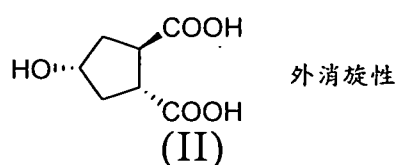
克)及水(16.65 莫耳, 300.00 毫升, 300 克)之溶液歷時 15 分鐘。加入第二份的氫氯酸(1.86 莫耳, 160.00 毫升, 186.08 克), 將混合物加熱至迴流並將溶劑蒸餾去除直到內部溫度達到 100°C。將混合物加熱至迴流經 16 小時。然後使其冷卻至 90°C。加入 1 克活性碳並使混合物在攪拌下進一步冷卻至 50°C。將反應混合物經由矽藻土過濾。將過濾液(900 毫升)添加至 2000 毫升燒瓶內。在大氣壓力下蒸餾去除 400 毫升溶劑。在攪拌下使混合物冷卻至室溫。將固體過濾並用 100 毫升水清洗。將此物質在 50°C 的真空下乾燥後得到 156.6 克(91%分離的產量)的式(I)化合物之白色固體。

H-NMR (DMSO-d₆ – 400 MHz), δ ppm 2.32-2.38 (m, 2 H), 2.48-2.54 (m, 2H), 3.20-3.27 (m, 2H), 12.60 (br s, 2H)。

C-NMR (DMSO-d₆-100 MHz), δ ppm 40.70, 43.17, 174.27, 213.45。

IR (膜) 公分⁻¹ 3450, 3050, 2900, 1750, 1720, 1480, 1280, 1250, 1220, 1180, 1150。

實例 2：式(II)化合物之製備



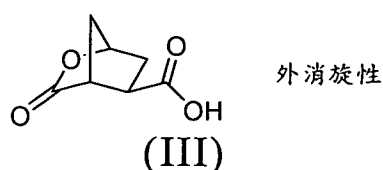
在 32.7 克(0.19 莫耳)的式(I)化合物於 237.5 毫升水中在氮氣壓下的溶液中加入 1.0 毫升(0.019 莫耳) 50%重量/重量的 NaOH 水溶液。使混合物溫熱至 60°C 並加入 2.5 克

Rh/C (5%重量/重量)。將反應燒瓶用氫氣沖提並在氫氣壓下攪拌至達到完全轉化。然後，將溫熱的反應混合物經由矽藻土過濾。將濾餅用 10 毫升水清洗兩次，並將過濾液添加至 500 毫升反應燒瓶中。然後，加入 60 毫升 4-甲基-2-戊酮並經由共沸蒸餾將水移除直到內部溫度達到 110°C。使混合物冷卻至 50°C。加入 88 毫升丙酮及 0.51 毫升硫酸 (95%)。將混合物在 22°C 攪拌 16 小時。將固體過濾並用 10 毫升丙酮清洗兩次。隨後在 50°C 的真空下將其乾燥後得到 21.84 克 (66% 分離的產量) 的式 (II) 化合物之白色固體。

H-NMR (D_2O - 400 MHz), δ ppm, 1.80-1.86 (m, 1H), 1.94-2.04 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 1H), 3.13 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 3.30 (q, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.29-4.40 (m, 1H)。

C-NMR (D_2O -100 MHz), δ ppm, 37.61, 38.09, 44.92, 45.30, 71.67, 178.64, 178.92。

實例 3：式 (III) 化合物之製備



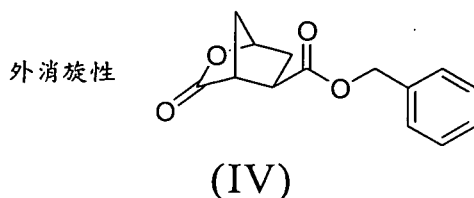
在式 (II) 化合物 (50 克, 0.29 莫耳) 於 860 毫升 THF 的懸浮液中加入三乙胺 (42.02 毫升, 0.30 莫耳)。將混合物在室溫攪拌至全部固體物質完全溶解。然後，將反應混合物冷卻至 0 至 5°C。逐滴加入氯甲酸乙酯 (32.72 克, 0.30 莫耳)。

耳)並將混合物在在 0 至 5°C 再攪拌 1 小時。使反應溫熱至 22°C 並再攪拌 5 小時。其次，將反應混合物經由矽藻土過濾並將固體用 25 毫升 THF 清洗。將過濾液蒸乾。在殘留物中加入 50 毫升醋酸乙酯並將混合物在 22°C 攪拌 15 分鐘。將固體過濾並用 10 毫升冷醋酸乙酯清洗後得到 21.67 克(48%分離的產量)的式(III)化合物之白色固體。

H-NMR (CDCl_3 - 400 MHz), δ ppm, 1.96 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.27-2.29 (m, 3H), 3.05 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.23 (s, 1H), 5.03 (s, 1H)。

C-NMR (CDCl_3 - 100 MHz) 32.91, 37.87, 39.90, 45.24, 80.25, 167.33, 175.54。

實例 4：式(IV)化合物之製備



將 600 毫克(3.84 毫莫耳)的式(III)化合物(外消旋性)、0.418 毫升(4.03 毫莫耳)的苄基醇、23.5 毫克(0.19 毫莫耳)的 DMAP 及 810 毫克(4.23 毫莫耳)的 EDCI 懸浮在 38 毫升醋酸乙酯中。將懸浮液在室溫攪拌過夜。其次，加入 38 毫升水，並將所得的兩相混合物在室溫攪拌數分鐘，然後倒出並將水層丟棄。將有機層經由硫酸鎂乾燥，過濾並在真空濃縮後得到 993 毫克粗的式(IV)化合物之幾乎無色的油。

將 993 毫克粗的式(IV)化合物經由矽膠用二異丙醚-己烷(3:1)作為洗提液經由快速層析法純化。得到 834 毫克(88%分離的產量)純化的式(IV)化合物之無色油。

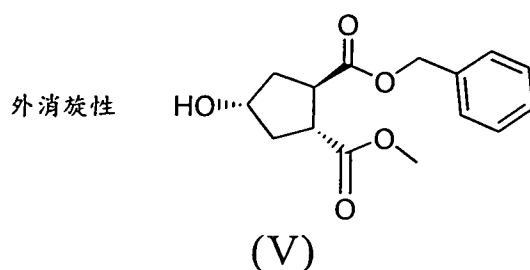
物理數據: GC-MS: $m/z = 246$ (M+)。

H-NMR (600 MHz, CDCl_3) δ ppm 1.94 (d, $J=10.95$ Hz, 1 H) 2.18 (d, $J=10.95$ Hz, 1 H) 2.22 - 2.27 (m, 2 H) 2.95 - 3.00 (m, 1 H) 3.17 (s, 1 H) 4.97 (s, 1 H) 5.18 (s, 2 H) 7.33 - 7.43 (m, 5 H)。

C-NMR (125 MHz, CDCl_3), δ ppm 33.31, 38.01, 39.77, 45.81, 67.31, 80.43, 128.27, 128.58, 128.72, 135.33, 172.37, 176.27。

將 350 克(1.79 莫耳)的式(II)化合物(外消旋性)及 262.1 毫升(1.88 莫耳)的三乙胺懸浮在 5.37 升 THF 中。越至 0-5°C 並加入 179.8 毫升(1.88 莫耳)的氯甲酸乙酯歷時 1-2 小時。將混合物在 0-5°C 攪拌 2 小時，然後在室溫攪拌過夜。其次，將反應混合物過濾並將固體用 179 毫升 THF 清洗兩次。將溶劑從過濾液蒸餾並將 4.48 升醋酸乙酯添加至過濾殘留物中。在所得的混合物中，加入 194.6 毫升(1.88 莫耳)的苺基醇、377.6 克(1.97 莫耳)的 EDCI 及 10.9 克(89.5 莫耳)的 DMAP。將所得的懸浮液在室溫攪拌過夜。其次，加入 1.79 升水並將兩個液層分離。將有機層經由硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下濃縮至乾。得到 435 克(99%產量)粗的式(IV)化合物之黃色油。

實例 5：式(V)化合物之製備



將 600 克(2.44 莫耳)的式(IV)化合物(外消旋性)溶解在 10 升甲醇中。加入 122 克 Amberlyst 15 並將反應混合物在室溫攪拌過夜。將 Amberlyst 15 過濾並將過濾液在真空濃縮後得到 638 克(94%產量)粗的式(V)化合物。

將 300 克(1.22 莫耳)的式(IV)化合物(外消旋性)溶解在 6 升甲醇中,加入 5 毫升(0.08 莫耳)的甲磺酸並將反應混合物在室溫攪拌至起始物質消失(約 2-3 小時)。然後,加入先前溶解在 0.9 升水中的 90 克碳酸鈉並將混合物在真空下濃縮。將殘留物分配在 1.2 升醋酸乙酯及 0.6 升水中。將有機層經由硫酸鎂乾燥,過濾並在真空下濃縮。得到 300 克(89%產量)粗的式(V)化合物之油。

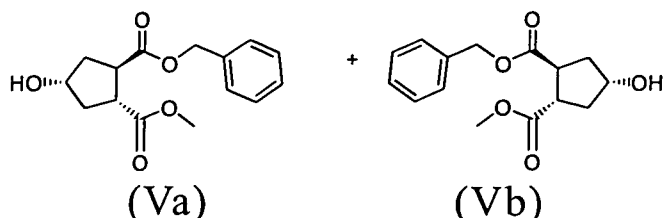
將 1.75 克粗的式(V)化合物經由矽膠用 HPLC 純化後得到 0.55 克純化的式(V)化合物。

GC-MS: $m/z = 278$ (M^+)。

H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 1.90 - 2.02 (m, 2 H) 2.07 - 2.17 (m, 1 H) 2.24 (ddd, 1 H) 3.14 (s, 1 H) 3.17 - 3.26 (m, 1 H) 3.47 (q, 1 H) 3.65 (s, 3 H) 4.32 - 4.39 (m, 1 H) 5.13 (br. s., 2 H) 7.26 - 7.39 (m, 5 H)。C-NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 38.50, 39.63, 45.21, 45.33, 52.23, 66.60, 72.56, 127.95,

128.20, 128.53, 135.85, 174.53, 175.72。

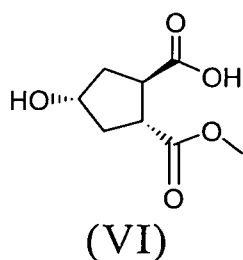
實例 6：式(Va) 及(Vb)化合物之製備



將 749 克粗的式(V)化合物(外消旋性)使用庚烷/甲醇/乙醇(70:15:15)作為洗提液經由 Chiralpak AD 洗提，得到 369 克式(Va)化合物及 57 克式(Vb)化合物。

GC、GC-MS 及 NMR 分析與純化的式(V)化合物(外消旋性)相同。

實例 7：式(VI)化合物之製備



將 13.92 克(50 毫莫耳)的式(Va)化合物及 2.66 克(2.5 毫莫耳)的無水 10%重量/重量 Pd/C 懸浮在 250 毫升 THF 中並將懸浮液在氫氣壓下攪拌。將觸媒過濾並用數毫升 THF 清洗。將過濾液在真空濃縮後得到 10.80 克(114%粗產量)粗的式(VI)化合物之油，其放置後固化。

LC-MS: $m/z = 189.1$ ($M+H^+$)。

H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.65 - 1.73 (m, 1 H)
1.74 - 1.81 (m, 1 H) 1.83 - 1.92 (m, 1 H) 2.19 (ddd, $J=13.28$,
10.01, 5.41 Hz, 1 H) 2.93 - 3.06 (m, 1 H) 3.13 - 3.25 (m, 1 H)
3.60 (s, 3 H) 4.08 - 4.22 (m, 1 H) 4.68 (s, 1 H) 12.27 (s, 1
H)。

C-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 38.38, 39.11, 44.31,
44.45, 51.60, 70.50, 174.43, 175.69。

將 123.9 克(445 毫莫耳)的式(Va)化合物及 4.74 克(4.45
毫莫耳)的無水 10%重量/重量 Pd/C 懸浮在 668 毫升 THF
中。將懸浮液在氫氣壓下攪拌。將觸媒過濾並用 228 毫升
THF 清洗。將過濾液在真空濃縮並將殘留物再度懸浮在
445 毫升熱庚烷中。使懸浮液冷卻至室溫，過濾及乾燥後，
分離 81.25 克(97%產量)的式(VI)化合物之白色結晶物質。

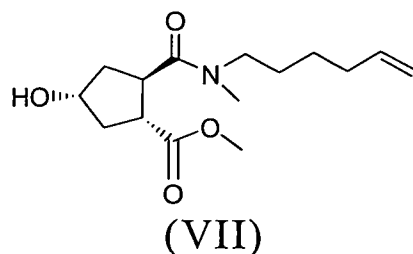
將 11.13 克(40 毫莫耳)的式(Va)化合物及 0.85 克(0.8
毫莫耳)的無水 10%重量/重量 Pd/C 懸浮在 60 毫升 THF
中。將懸浮液在氫氣壓下攪拌。將觸媒過濾並用 15 毫升
THF 清洗 3 次。將過濾液在真空濃縮並將殘留物再度懸浮
在 445 毫升熱醋酸乙酯中。使懸浮液冷卻至室溫，過濾及
乾燥後，分離 5.12 克(68%產量)的式(VI)化合物之白色結
晶物質。

將 20.87 克(75 毫莫耳)的式(Va)化合物及 3.19 克(0.75
毫莫耳)的濕 5%重量/重量 Pd/C 懸浮在 113 毫升 THF 中。
將懸浮液在氫氣壓下充分攪拌過夜。將觸媒過濾並用 19

毫升 THF 清洗，並從過濾液蒸餾出 75 毫升 THF。然後，加入 38 毫升甲苯，並蒸餾出 63 毫升溶劑。最後，加入 101 毫升 MTBE。將幾乎澄清的溶液植入式(VI)化合物之結晶。將懸浮液冷卻至 -5°C 。過濾及乾燥後，分離 9.29 克(66% 產量)的式(VI)化合物之白色結晶物質。

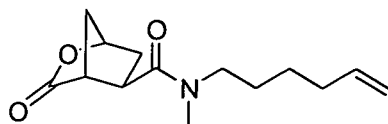
將 6.47 克(23.3 毫莫耳)的式(Va)化合物及 1.24 克(1.16 毫莫耳)的無水 10%重量/重量 Pd/C 懸浮在 23 毫升 DMF 中。將懸浮液在氫氣壓下充分攪拌過夜。將觸媒過濾並用數毫升 DMF 清洗。用 DMF 將過濾液調整至 50 毫升體積，並將所得的溶液用在下一個步驟(醯胺與 NMHA 偶合朝向形成式(VII)化合物)。

實例 8：式(VII)化合物之製備



將 303 毫克(2.67 毫莫耳)的 NMHA、1.22 毫升(6.99 毫莫耳)的 Hunig 氏鹼及 1.06 克(2.79 毫莫耳)的 HATU 添加至式(VI)化合物在 DMF 中的溶液(2.33 毫莫耳在 5 毫升中)。將混合物在室溫攪拌 2 小時，然後在真空將 DMF 及其他揮發物移除。將殘留物再度溶解在 MeTHF-水混合物(各 5 毫升)中。加入 1.5 毫升濃 HCl，將液層分離，並將水層用 5 毫升 MeTHF 萃取。將有機層合併，經由碳酸鉀及

硫酸鎂乾燥，過濾並將過濾液在真空濃縮。將殘留物經由矽膠使用醋酸乙酯作為洗提液經由快速層析法純化。得到 373 毫克(44%產量)的式(VII)化合物之淡黃色油。NMR 及 GC-MS 分析顯示不純的下面化合物：



GC-MS: $m/z = 283$ (M^+)。

H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.23 - 1.31 (m, 1 H) 1.33 - 1.40 (m, 1 H) 1.40 - 1.48 (m, 1 H) 1.51 - 1.63 (m, 2 H) 1.66 - 1.76 (m, 1 H) 1.80 - 1.91 (m, 1 H) 2.02 (q, $J=7.18$ Hz, 1 H) 2.07 (q, $J=7.18$ Hz, 1 H) 2.15 - 2.24 (m, 1 H) 2.80 及 2.99 (2 s -旋轉異構物, 3 H,) 3.13 - 3.22 (m, 1 H) 3.25 - 3.33 及 3.33 - 3.41 (2 m -旋轉異構物, 2 H) 3.49 (q, $J=8.43$ Hz, 1 H) 3.57 (s, 3 H) 4.16 (s, 1 H) 4.71 (t, 1 H) 4.91 - 5.09 (m, 2 H) 5.73 - 5.87 (m, 1 H)。

C-NMR (150 MHz, DMSO- d_6) δ ppm (旋轉異構物之混合物) 25.23 及 25.28, 26.00 及 27.61, 32.83 及 32.87, 33.20 及 34.62, 28.24 及 38.25, 39.33 及 40.13, 41.27 及 41.69, 44.92 及 45.11, 46.62, 48.67, 51.49, 70.77 及 70.81, 114.74 及 114.98, 138.38 及 138.60, 172.99 及 173.05, 174.65 及 174.68。

將 9.41 克(50 毫莫耳)的式(VI)化合物、5.94 克(52.5 毫莫耳)的 NMHA 及 10.54 克(55 毫莫耳)的 EDCI 懸浮在

89 毫升 THF 中。將反應混合物在室溫攪拌過夜。加入 100 毫升 MeTHF 並將混合物依序用 50 毫升水、50 毫升 0.5M HCl 水溶液、50 毫升 0.5M NaOH 水溶液及 50 毫升水清洗，經由硫酸鎂乾燥，過濾並在真空下濃縮。得到 7.54 克(53% 產量)粗的式(VII)化合物之黃色油。

將 3.94 克粗的式(VII)化合物經由矽膠使用醋酸乙酯作為洗提液經由快速層析法純化後得到 1.92 克純化的式(VII)化合物。GC 分析顯示純度>95%。

將 14.11 克(75 毫莫耳)的式(VI)化合物、8.91 克(78.8 毫莫耳)的 NMHA 及 20.40 克(82.3 毫莫耳)的 EEDQ 溶解在 75 毫升 THF 中。將反應混合物在迴流下攪拌過夜。加入 1.27 克(11.3 毫莫耳)的 NMHA 及 2.78 克(11.3 毫莫耳)的 EEDQ 並延長迴流過夜。蒸餾 63 毫升的溶劑，並加入 75 毫升二甲苯、75 毫升水及 13.5 毫升濃 HCl。將液層分離並用 37.5 毫升水清洗及在真空下濃縮，得到 22.47 克(106% 粗產量)粗的式(VII)化合物之淡橙色油，並將所得物用在下一個步驟。LC 分析顯示主要的雜質是部份殘留的二甲苯。

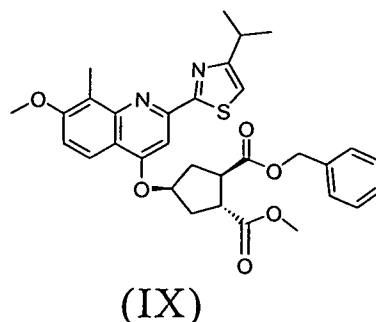
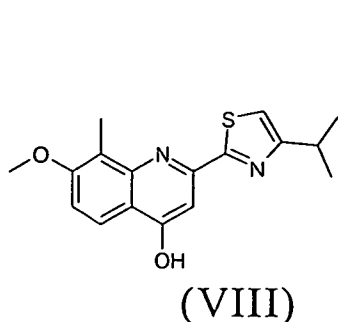
將 1.0 克(5.3 毫莫耳)的式(VI)化合物及 1.2 克(5.8 毫莫耳)的 EDCI 懸浮在 10 毫升二氯甲烷中。將懸浮液在室溫攪拌直到得到溶液(約 15 分鐘)。然後，加入 0.63 克(5.6 毫莫耳)的 NMHA 及 6 毫克(0.05 毫莫耳)的 DMAP 並將反應混合物在室溫攪拌過夜。其次，加入 10 毫升醋酸乙酯並將混合物依序用 HCl 2M 水溶液及鹽水清洗。將有機層在真空下濃縮，得到 0.94 克(63%產量)粗的式(VII)化合物

之黃色油。NMR 分析顯示是乾淨的產物。

將 300 毫克(1.6 毫莫耳)的式(VI)化合物及 180 毫克(1.6 毫莫耳)的 NMHA 溶解在 5 毫升乙腈中。然後加入 0.6 克(1.6 毫莫耳)的 HBTU 及 0.8 毫升(4.8 毫莫耳)的 DIPEA 並將混合物在室溫攪拌 2 小時。其次，加入 20 毫升醋酸乙酯並將混合物依序用 HCl 2M 水溶液及鹽水清洗。將有機層在真空下濃縮，得到 1.07 克(51%產量)粗的式(VII)化合物之棕色油。

將 40.0 克(0.21 莫耳)的式(VI)化合物、28 克(0.24 莫耳)的 NMHA 及 63 克(0.26 莫耳)的 EEDQ 溶解在 400 毫升 THF 中。將混合物在迴流下攪拌直到完全反應後用 400 毫升 MTBE 稀釋並依序用 2x100 毫升 HCl 1M 水溶液、100 毫升 NaOH 1M 水溶液及 50 毫升鹽水清洗。將有機層在真空下濃縮後得到 80 克粗的式(VII)化合物，並將所得物用在下一個步驟。

實例 9：式(IX)化合物之製備



將 1.7 克(5.6 毫莫耳)的式(Va)化合物溶解在 25 毫升甲

苯中。將溶液在真空下濃縮至乾以便移除任何微量的水或
 殘留的醇系溶劑。將 1.57 克(5 毫莫耳)的式(VIII)化合物、
 1.77 克(6.75 毫莫耳)的三苯基膦及 25 毫升 THF 添加至殘
 留物中。將混合物冷卻至 0°C 並逐滴加入 1.24 毫升(6.75
 毫莫耳)的偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)。將反應混合物在
 0°C 攪拌 4 小時，然後在室溫攪拌過夜。加入 0.5 毫升(0.5
 毫莫耳)的 1M NaOH 水溶液以破壞過量的 Mitsunobu 試
 劑。其次，將混合物在真空下濃縮至乾並用醋酸乙酯作為
 洗提液將殘留物經由矽膠洗提。將預純化的產物懸浮在 10
 毫升沸騰的甲醇中，並將懸浮液冷卻至室溫，在室溫攪拌
 過夜後在 0°C 攪拌 1 小時。將懸浮液過濾並乾燥後，得到
 2.05 克(71%產量)純化的式(IX)化合物之白色粉末。

物理數據: mp: 125.1°C; $[\alpha]_D^{25}$: -9.1°; LC-MS: m/z = 575 ([M
 + H]⁺)。

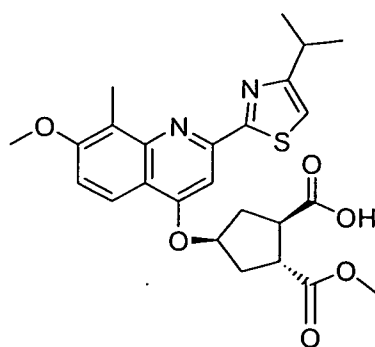
H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1.33 (d, *J*=6.80 Hz, 6
 H) 2.21 - 2.34 (m, 2 H) 2.41 (dd, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 2.59 -
 2.66 (m, 1 H) 3.14 (hept, 1 H) 3.38 (ddd, 1 H) 3.55 (dt,
J=10.58, 7.93 Hz, 1 H) 3.64 (s, 3 H) 3.95 (s, 3 H) 4.98 and
 5.06 (AB, *J*=12.34 Hz, 2 H) 5.37 (s, 1 H) 7.14 - 7.19 (m, 2 H)
 7.22 - 7.28 (m, 3 H) 7.38 (d, *J*=9.32 Hz, 1 H) 7.45 (d, *J*=3.78
 Hz, 2 H) 7.88 (d, *J*=9.32 Hz, 1 H)。

C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.77, 22.30, 30.40,
 35.10, 35.93, 44.66, 45.02, 51.90, 56.08, 66.00, 78.70, 95.35,
 112.83, 115.50, 116.07, 120.07, 120.25, 127.60, 127.91,

128.25, 135.80, 147.86, 151.17, 157.96, 160.31, 164.27, 168.64, 173.12, 173.86。

將 20.75 克(74.5 毫莫耳)的式(Va)化合物、26.25 克(71 毫莫耳)的式(VIII)化合物及 28 克(110 毫莫耳)的三苯基膦溶解在 391 毫升甲苯中。將 50 毫升甲苯蒸餾去除以便移除任何微量的水或殘留的醇系溶劑。將混合物冷卻至 0°C 並逐滴加入 21.58 克(110 毫莫耳)的 DIAD。將反應混合物在 0°C 攪拌 2 小時。加入 7.1 毫升水以破壞過量的 Mitsunobu 試劑。將混合物在室溫攪拌 10 分鐘後將 Mitsunobu 之副產物過濾去除並用 25 毫升甲苯清洗。將過濾液及清洗層在真空下濃縮並將熱油性殘留物用 355 毫升甲醇稀釋。將混合物冷卻至 0°C 後在 0°C 攪拌過夜。將懸浮液過濾並乾燥後得到 30.6 克(75%產量)的式(IX)化合物之白色粉末。

實例 10：式(X)化合物之製備



(X)

將 1.50 克(2.61 毫莫耳)的式(IX)化合物及 1.25 毫升(7.83 毫莫耳)的三乙基矽烷溶解在 2.6 毫升 THF 中。加入

29.3 毫克(0.13 毫莫耳)的醋酸鈹並將混合物在迴流下攪拌過夜。使混合物冷卻至室溫。然後加入 150 毫克 Norit A Supra、150 毫克矽藻土及 0.2 毫升 1N HCl 水溶液並將混合物迴流 2-3 小時。將混合物趁熱過濾並將過濾液在真空下濃縮至乾。將殘留物懸浮在 2 毫升沸騰的甲醇中。將懸浮液冷卻至 0°C 並再攪拌 1-2 小時。過濾並乾燥後得到 800 毫克(63%產量)的式(X)化合物之白色粉末。

物理數據: mp: 161.3°C; LC-MS: $m/z = 483$ ($[M - H]^-$)。

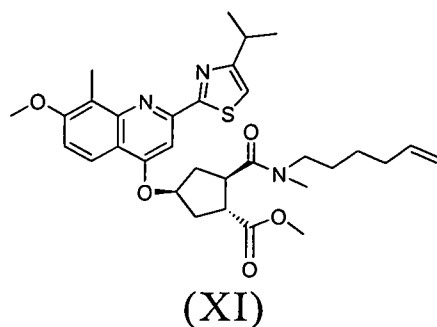
H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.34 (d, $J=7.05$ Hz, 6 H) 2.19 - 2.30 (m, 2 H) 2.38 (dd, $J=13.85, 7.81$ Hz, 1 H) 2.58 (s, 3 H) 2.60 (ddd, $J=9.88, 4.85, 4.66$ Hz, 1 H) 3.15 (hept, 1 H) 3.23 (ddd, 1 H) 3.49 (ddd, $J=10.70, 7.93, 7.81$ Hz, 1 H) 3.67 (s, 3 H) 3.96 (s, 3 H) 5.34 (s, 1 H) 7.40 (d, $J=9.32$ Hz, 1 H) 7.44 (d, $J=0.76$ Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.96 (d, $J=9.06$ Hz, 1 H) 12.47 (s, 1 H)。

C-NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.77, 22.30, 30.40, 35.35, 36.06, 44.57, 45.09, 51.84, 56.05, 78.72, 95.30, 112.77, 115.44, 116.12, 120.07, 120.36, 147.83, 151.18, 157.94, 160.42, 164.25, 168.65, 174.11, 174.74。

將 4.48 克(7.79 毫莫耳)的式(IX)化合物、3.74 毫升(23.37 毫莫耳)的三乙基矽烷及 87 毫克(0.39 毫莫耳)的醋酸鈹溶解在 8 毫升 MeTHF 中。將混合物在迴流下攪拌過夜。使混合物冷卻至 60°C。加入 220 毫克 Norit A Supra、220

毫克矽藻土、0.52 毫升水及 0.6 毫升濃 HCl 並將混合物迴流 1-2 小時。將混合物冷卻至 50-55°C，過濾並將固體用 8 毫升 MeTHF 清洗。將過濾液及清洗液合併並將所得的溶液(15.4 克溶液-25%重量/重量之式(X)化合物)用在下一個步驟。

實例 11：式(XI)化合物之製備



將 11.49 克(34.58 毫莫耳)的式(VIII)化合物及 9.52 克(36.30 毫莫耳)的三苯基膦添加至式(VII)化合物在甲苯中的溶液(34.58 毫莫耳的式(VII)化合物用於 184.86 克溶液)。將 64 毫升的溶劑蒸餾去除以便移除微量的水及/或醇，然後將混合物冷卻至 0°C。加入 7.2 毫升(36.30 毫莫耳)的 DIAD。將混合物在 0°C 攪拌 2 小時。分析後，在 0°C 再度加入三苯基膦(0.9 克，3.46 毫莫耳)及 DIAD (0.68 毫升，3.46 毫莫耳)。並將混合物在 0°C 再攪拌 1 小時，然後使其溫熱至室溫經 15 小時並攪拌。然後將混合物冷卻至 0°C 並攪拌 1-2 小時，然後將沈澱的固體物質過濾並用 17 毫升甲苯清洗(固體主要含有三苯基膦氧化物，18 克濕重)。將 140

毫升的溶劑從過濾液蒸餾去除並加入 103.7 毫升正丁醇。持續蒸餾並將 88 毫升的溶劑蒸餾去除，然後將混合物冷卻至 80°C 並加入 103.7 毫升異丙醇及 1.73 克矽藻土。將混合物趁熱過濾。將過濾液冷卻至 30°C，植入式(XI)化合物，冷卻並再 0°C 攪拌 56 小時。將混合物過濾，將濾餅用 10.4 毫升冷異丙醇清洗並將產物在 70°C 的真空下乾燥。產量：15.00 克(71%)。

物理數據：mp: 130.7°C; $[\alpha]_D$: -12.6°; LC-MS: m/z = 580 ([M + H]⁺)。

H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 旋轉異構物之混合物) δ ppm
 1.19 (m, 2 H-一種旋轉異構物) 1.34 (d, J=6.80 Hz, 6 H)
 1.36 - 1.43 (m, 4 H-一種旋轉異構物) 1.46 - 1.61 (m, 2 H-一種旋轉異構物) 1.76 - 1.87 (m, 1 H) 1.92 (q, J=6.80 Hz, 2 H-一種旋轉異構物) 及 2.07 (q, J=6.88 Hz, 2 H-一種旋轉異構物) 2.20 - 2.40 (m, 2 H) 2.58 (s, 3 H) 2.71 - 2.78 (m, 1 H) 2.79 (s, 3 H-一種旋轉異構物) 及 2.98 (s, 3 H-一種旋轉異構物) 3.14 (hept, J=6.75 Hz, 1 H) 3.21 - 3.52 (m, 4 H) 3.62 (s, 3 H) 3.62 - 3.70 (m, 1 H) 3.96 (s, 3 H) 4.86 (dd, J=10.20, 0.88 Hz, 1 H-一種旋轉異構物) 4.92 (dd, J=18.13, 1.51 Hz, 1 H-一種旋轉異構物) 4.96 (dd, J=11.08, 1.00 Hz, 1 H-一種旋轉異構物) 5.03 (dd, J=17.12, 1.51 Hz, 1 H-一種旋轉異構物) 5.33 (s, 1 H) 5.68 (ddt, J=17.12, 10.32, 6.74 Hz, 1 H-一種旋轉異構物) 及 5.81 (ddt, J=17.00, 10.20, 6.68 Hz, 1 H-一種旋轉異構物) 7.40 - 7.48 (m, 3 H) 8.03 (d, J=8.81 Hz, 1 H-

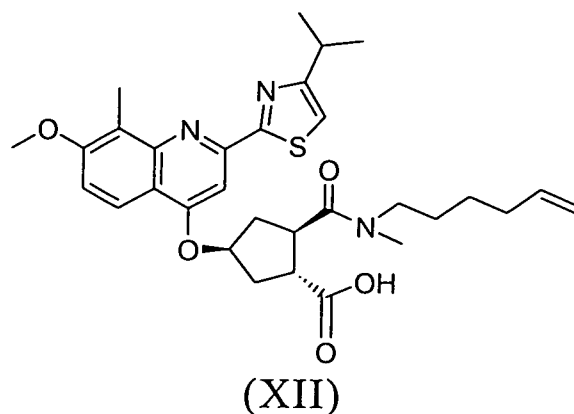
一種旋轉異構物) 及 8.04 (d, $J=9.06$ Hz, 1 H-一種旋轉異構物)。

C-NMR (100 MHz, DMSO- d_6 , 旋轉異構物之混合物) δ ppm
9.77, 22.26, 22.80, 25.14, 25.23, 25.90, 27.56, 30.40, 32.75,
32.86, 33.12, 34.61, 35.68, 35.73, 36.21, 36.76, 42.20, 42.61,
44.92, 45.19, 46.67, 48.58, 51.62, 51.65, 56.06, 78.23, 78.30,
95.35, 95.39, 112.77, 112.86, 114.61, 114.89, 115.47, 116.13,
116.17, 119.99, 120.03, 120.50, 120.56, 138.41, 138.49,
147.83, 147.85, 151.19, 151.20, 157.98, 158.00, 160.55,
160.58, 164.22, 168.64, 168.67, 171.93, 173.95, 174.10。

將 730 毫克(1.51 毫莫耳)的式(X)化合物及 213 毫克(1.88 毫莫耳)的 NMHA 溶解在 THF-MeTHF 之混合物(3 毫升+3 毫升)中。將混合物加熱至 50°C 。然後, 加入 465 毫克(1.88 毫莫耳)的 EEDQ 並將混合物在 50°C 攪拌過夜。加入 43 毫克(0.38 毫莫耳)的 NMHA 及 93 毫克(0.38 毫莫耳)的 EEDQ 並將混合物在 50°C 攪拌 2 天。將混合物在真空下濃縮後再度溶解在 3 毫升 MeTHF 中並依序用 6 毫升 1N HCl 水溶液、3 毫升水及 1.5 毫升鹽水清洗。將有機層經由硫酸鎂乾燥。將固體過濾並將過濾液在減壓下濃縮至乾。得到 0.95 克粗的式(XI)化合物之灰色固體。將粗固體再度懸浮在 6 毫升沸騰的庚烷中。將懸浮液冷卻至室溫並在室溫攪拌過夜。過濾並乾燥後, 得到 710 毫克(81%產量)純化的式(XI)化合物之白色粉末。

將 1.23 克(10.9 毫莫耳)的 NMHA 及 2.69 克(10.9 毫莫耳)的 EEDQ 添加至 15.4 克的 25%重量/重量式(X)化合物在 MeTHF 中的溶液(7.8 毫莫耳的式(X)化合物)。將混合物在 50°C 攪拌過夜後冷卻至室溫。然後，加入 28 毫升水、3.1 毫升濃 HCl 及 10 毫升甲苯，將所得的液層分離並將有機層用 16 毫升水清洗。將有機層用 2.38 克鹼性氧化鋁、1.94 克矽藻土及 1.01 克 Norit A Supra 處理並過濾。將過濾液在真空下濃縮並將殘留物懸浮在 51 毫升庚烷中。將懸浮液在室溫攪拌過夜後在 0°C 攪拌 2 小時。過濾並乾燥後，得到 2.25 克(50%產量)的式(XI)化合物。

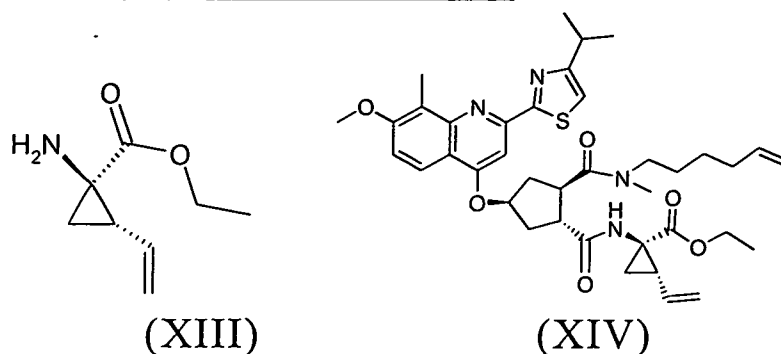
實例 12：式(XII)化合物之製備



將 600 毫克(1.03 毫莫耳)的式(XI)化合物溶解在 4.1 毫升 THF 中，然後加入先前溶解在 1 毫升水中的 45.6 毫克(1.1 毫莫耳)的 LiOH.H₂O。將所得的混合物在室溫攪拌 2-3 小時。LC 及 LC-MS 分析顯示式(XI)化合物幾乎完全轉化成式(XII)化合物。將所得的溶液用在下一個步驟。

物理數據：LC-MS: $m/z = 564$ ($[M - H]^-$)。

實例 13: 式(XIV)化合物之製備



將 1.14 毫莫耳的式(XIII)化合物及 294 毫克(1.19 毫莫耳)的 EEDQ 添加至 1.03 毫莫耳的式(XII)化合物 Li-鹽在 THF-水(4.1 毫升+1 毫升)中的溶液。將混合物在室溫攪拌過夜。然後，加入 2.1 毫升甲苯及 1.55 毫升 1N HCl 水溶液。將兩個液層分離並將有機層依序用 0.52 毫升水、1.55 毫升 1N NaOH 水溶液、0.52 毫升水及 0.52 毫升鹽水清洗。然後將有機層經由硫酸鈉乾燥。將固體過濾並將過濾液在真空下濃縮至乾。得到 698 毫克(96%產量)粗的式(XIV)化合物之玻璃狀化合物。NMR 及 LC 分析顯示純度>90%。

物理數據: LC-MS: $m/z = 703$ ($[M + H]^+$)。

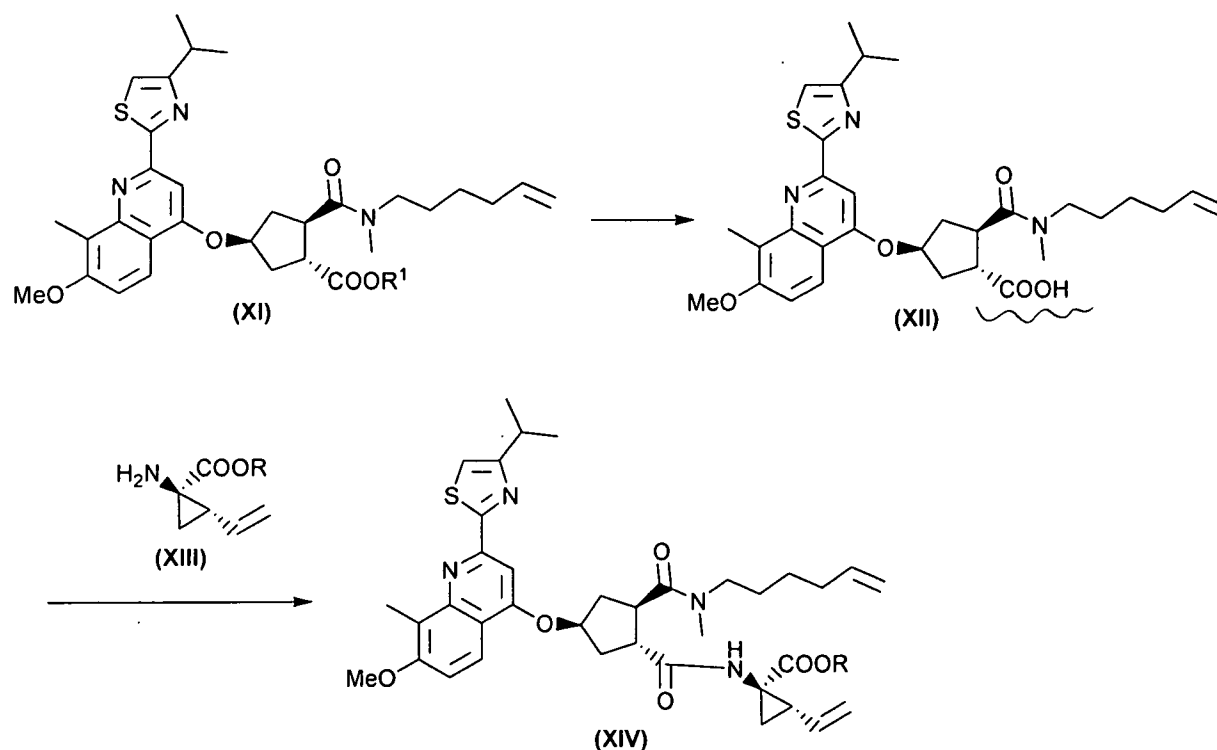
H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6 -旋轉異構物之混合物) δ ppm
 0.87 (t, $J=7.30$ Hz, 1H) 1.06 - 1.19 (m, 3 H) 1.19 - 1.31 (m, 2 H)
 1.33 (d, $J=6.80$ Hz, 6 H) 1.35 - 1.45 (m, 2 H) 1.46 - 1.66 (m, 2 H)
 1.84 - 2.00 (m, 2 H) 2.00 - 2.18 (m, 3 H) 2.25 - 2.36 (m, 1 H)
 2.58 (s, 3 H) 2.64 - 2.77 (m, 1 H) 2.80 (s, 3 H-一種旋轉異構物)
 3.00 (s, 3 H-一種旋轉異構物) 3.08 - 3.30 (m, 2 H) 3.34 - 3.52 (m, 3 H)
 3.97 (s, 3 H) 3.98 - 4.12 (m, 2 H) 4.82 - 5.13 (m, 3 H) 5.18 - 5.37 (m, 2 H)
 5.55 - 5.86 (m, 2 H)

7.39 - 7.50 (m, 3 H) 8.06 (t, $J=8.94$ Hz, 1 H) 8.59 (s, 1 H-一種旋轉異構物) 8.73 (s, 1H-一種旋轉異構物)。

C-NMR (100 MHz, DMSO- d_6 -旋轉異構物之混合物) δ ppm
9.79, 13.80, 13.96, 13.99, 14.12, 14.53, 18.59, 22.21, 22.30,
25.25, 25.32, 26.02, 27.64, 30.40, 32.07, 32.14, 32.81, 33.19,
34.64, 34.68, 36.31, 36.76, 36.95, 36.98, 42.28, 46.01, 46.43,
46.74, 48.74, 56.10, 60.33, 60.51, 60.59, 78.73, 78.80, 95.34,
95.38, 112.67, 112.76, 114.67, 114.88, 115.47, 116.20,
116.23, 117.34, 120.03, 120.05, 120.59, 120.62, 134.13,
134.18, 138.41, 138.49, 147.85, 151.22, 157.98, 158.0,
160.75, 164.25, 168.66, 168.69, 169.82, 169.85, 172.48,
172.51, 173.66, 173.83。

十、申請專利範圍：

1. 一種用於製備式(XIV)化合物之方法，從中間物(XI)開始，其水解成酸(XII)，其隨後與環丙基胺基酸酯(XIII)偶合而得到所要的最終產物(XIV)，如下面反應圖示之概述：



其中 R 是 C₁₋₄ 烷基，且 R¹ 與 R 彼此獨立，也是 C₁₋₄ 烷基。

2. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中式(XI)化合物是與鹼金屬氫氧化物反應，得到式(XII)化合物或其鹼金屬鹽。
3. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中式(XII)化合物或其鹽是再與式(XIII)化合物或其鹽及醯胺偶合劑反應，得到式(XIV)化合物。

4. 一種用於製備式(XI)化合物或其鹽之方法，從式(Va)之羥基環戊基雙-酯開始，經由

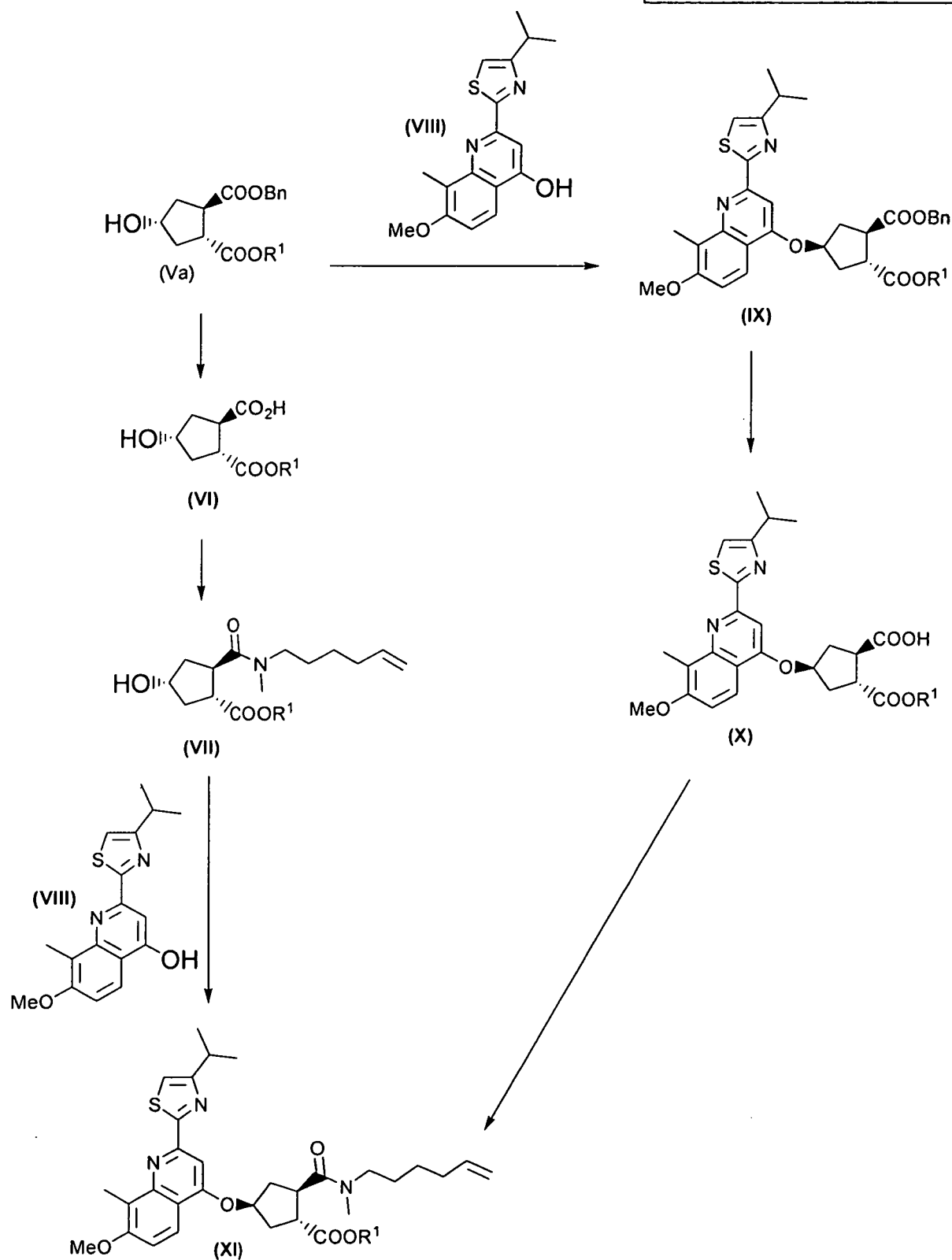
(a) 使式(Va)之羥基環戊基雙酯與噻唑基取代的喹啉醇(VIII)在醚形成反應中反應，因而得到式(IX)之喹啉氧基環戊基雙酯，其中相對於式(IX)之喹啉氧基環戊基雙酯中的醚基在順位置之酯基經選擇性解離成單羧酸(X)，其隨後在醯胺形成反應中與烯基胺偶合，因而得到所要的式(XI)之最終產物；或

(b) 將式(Va)之羥基環戊基雙酯選擇性轉化成單羧酸(VI)，其隨後在醯胺形成反應中與烯基胺偶合而得到羥基環戊基醯胺(VII)，其隨後與噻唑基取代的喹啉醇(VIII)反應，因而得到所要的式(XI)之最終產物；

如下面反應圖示之概述：

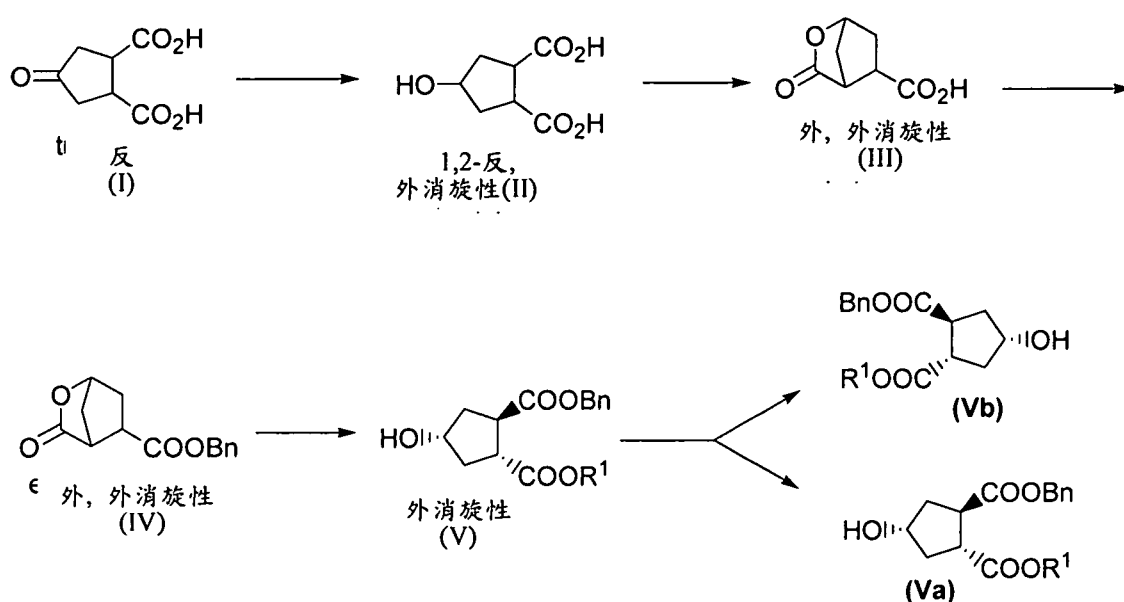
其中 R^1 代表 C_{1-4} 烷基：

103 年 2 月 17 日送呈



5. 一種用於製備中間物(Va)之方法，從 4-酮基-環戊基-1,2-雙-羧酸(I)開始，經由還原酮基官能基成為醇，

因而得到 4-羥基-環戊基-1,2-雙-羧酸(II)，其隨後環化成二環內酯(III)，其中在二環內酯(III)中的羧酸基用苄基醇酯化後得到內酯苄基酯(IV)，其中內酯經打開且如此形成的羧酸基用 C_{1-4} 烷醇酯化後得到式(V)之羥基環戊基雙-酯，其隨後解離成立體異構物(Vb)及(Va)；如下面反應圖示之概述，其中 R^1 代表 C_{1-4} 烷基：



6. 根據申請專利範圍第 1 項之方法，其中化合物(XI)是根據申請專利範圍第 4 項之方法製備。
7. 根據申請專利範圍第 4 項之方法，其中化合物(Va)是根據申請專利範圍第 5 項之方法製備。
8. 根據申請專利範圍第 6 項之方法，其中化合物(Va)是根據申請專利範圍第 5 項之方法製備。
9. 一種用於製備根據申請專利範圍第 4、6 至 8 項中任一項之式(XIV)或式(XI)化合物之方法，其中式(IX)或式(XI)化合物是得自式(Va)或式(VII)化合物分別在式

$R'OOC-N=N-COOR'$ 之偶氮羧酸酯、式 R''_3P 之磷及有機溶劑存在下與式(VIII)化合物反應；其中

R' 代表乙基或異丙基或第三丁基；

R'' 彼此獨立地代表苯基、2-吡啶基、3-吡啶基或 4-吡啶基。

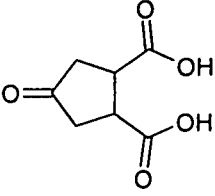
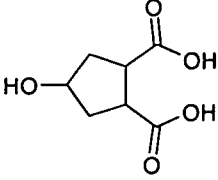
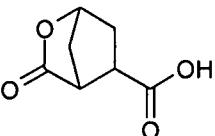
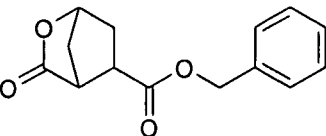
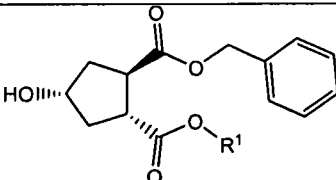
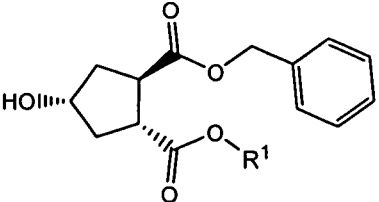
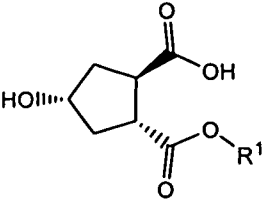
10. 一種用於製備根據申請專利範圍第 4、6 至 8 項中任一項之式(XIV)或式(XI)化合物之方法，其中式(VII)或式(XI)化合物是得自式(VI)或式(X)化合物分別與 N-甲基己-5-烯基胺(NMHA)及醯胺偶合劑在反應惰性溶劑中反應。
11. 根據申請專利範圍第 10 項之方法，其中醯胺偶合劑是選自 N-乙氧羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、N-異丁氧基-羰基-2-異丁氧基-1,2-二氫喹啉(IIDQ)、1-乙基-3-(3'-二甲胺基丙基)-碳化二亞胺(EDCI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)或 1,3-二異丙基碳化二亞胺。
12. 一種用於製備根據申請專利範圍第 4、6 至 8 項中任一項之式(XIV)或式(XI)化合物之方法，其中式(VI)或式(X)化合物是得自式(Va)或式(IX)化合物分別與還原劑在反應惰性溶劑中反應。
13. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中還原劑是在金屬觸媒存在下的氫氣，或其中還原劑是甲酸或其鹽、甲酸與其鹽之混合物、三乙基矽烷、第三丁基二甲基矽烷、苯基矽烷或聚(甲基氫矽氧烷)。

14. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中該方法係在鹼的存在下進行。
15. 根據申請專利範圍第 13 項之方法，其中還原劑是在金屬觸媒存在下的氫氣。
16. 根據申請專利範圍第 15 項之方法，其中觸媒是選自在碳上的鈀、在碳上的氫氧化鈀、醋酸鈀或氯化鈀。
17. 根據申請專利範圍第 13 至 16 項中任一項之方法，其中鹼是三 C_{1-4} 烷基胺。
18. 根據申請專利範圍第 12 項之方法，其中有機溶劑是選自四氫呋喃(THF)、2-甲基-四氫呋喃(MeTHF)、醋酸、甲苯或其任何混合物。
19. 根據申請專利範圍第 5、7 及 8 項中任一項之方法，其中式(Va)化合物是得自經由對掌性分離將混合物(V)分離。
20. 根據申請專利範圍第 18 項之方法，其中對掌性分離是經由對掌性管柱層析法。
21. 根據申請專利範圍第 5、7 及 8 項中任一項之方法，其中式(V)化合物是得自式(IV)化合物與 C_{1-4} 烷醇及酸觸媒反應。
22. 根據申請專利範圍第 5、7 及 8 項中任一項之方法，其中式(IV)化合物是得自在偶合劑存在下；或式 $ClCOOR''$ 之氯甲酸 C_{1-4} 烷酯存在下，其中 R'' 是 C_{1-4} 烷基，及有機鹼存在下，使式(III)化合物與苄基醇反應。

23. 根據申請專利範圍第 22 項之方法，其中 R² 是甲基、乙基、1-丙基、1-丁基、2-丁基。
24. 根據申請專利範圍第 22 項之方法，其中偶合劑是選自 1-乙基-3-(3'-二甲氨基丙基)-碳化二亞胺(EDCI)、N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)及二異丙基碳化二亞胺。
25. 根據申請專利範圍第 5、7 及 8 項中任一項之方法，其中式(III)化合物或其鹽是得自在有機鹼存在下，使式(II)化合物或其鹽與式 ClCOOR² 之氯甲酸 C₁₋₄ 烷酯反應，其中 R² 是根據申請專利範圍第 22 項之定義。
26. 根據申請專利範圍第 5、7 及 8 項中任一項之方法，其中式(II)化合物是使式(I)化合物與在金屬觸媒存在下的氫氣反應而獲得。
27. 根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中該方法係在鹼的存在下進行。
28. 根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中該金屬觸媒是選自在碳上的銻、在氧化鋁上的銻、在碳上的鉑或在氧化鋁上的鉑。
29. 根據申請專利範圍第 25 項之方法，其中鹼是選自三 C₁₋₄ 烷基胺。
30. 根據申請專利範圍第 26 項之方法，其中鹼是選自氫氧化鈉、氧化鋁及三 C₁₋₄ 烷基胺。
31. 根據申請專利範圍第 1 至 8 項中任一項之方法，其中 R¹ 是甲基。

32. 根據申請專利範圍第 1 至 3、6 及 8 項中任一項之方法，其中 R 是乙基。

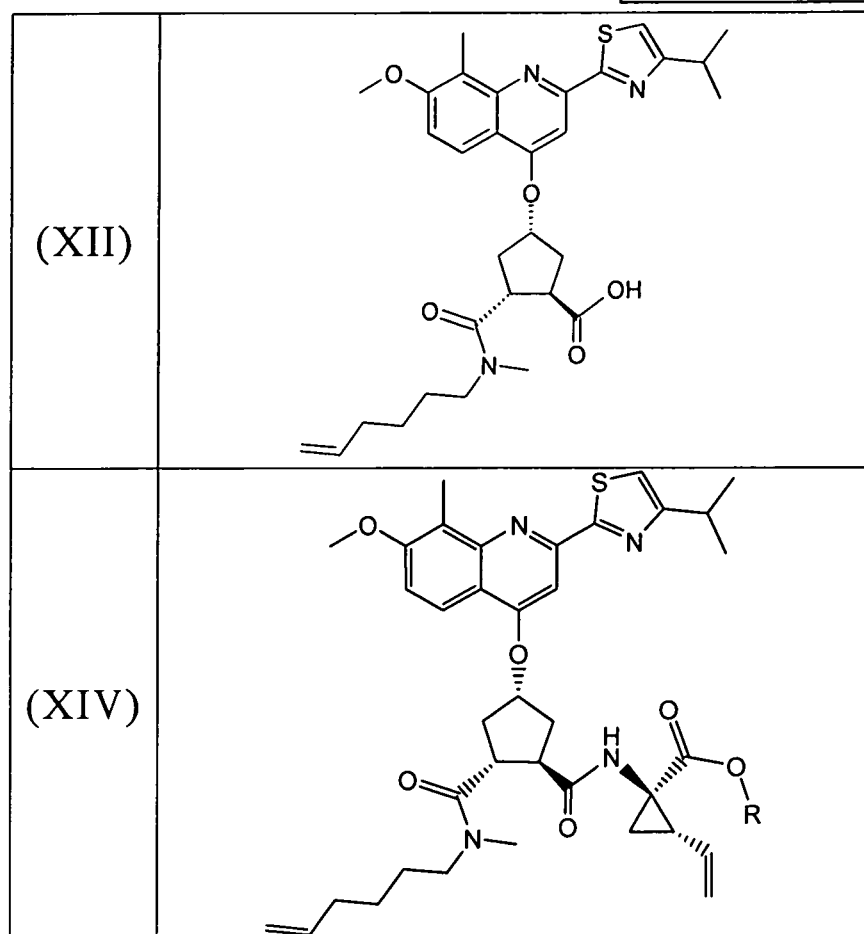
33 一種選自下面的化合物之用途：

(I)	 反，外消旋性
(II)	 1,2-反，外消旋性
(III)	 外，外消旋性
(IV)	 外，外消旋性
(V)	 外消旋性
(Va)	
(VI)	

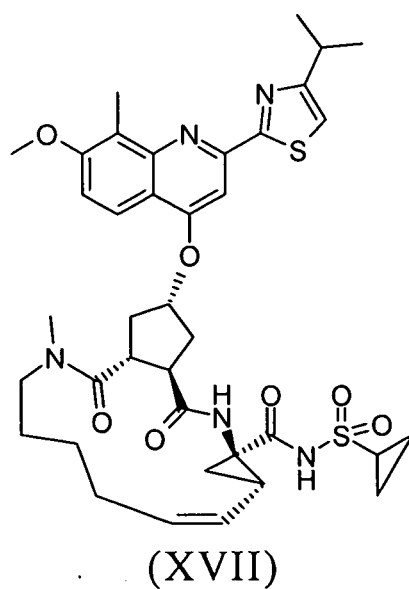
103 年 2 月 17 日送呈

(VII)	
(IX)	
(X)	
(XI)	

103 年 2 月 17 日送呈

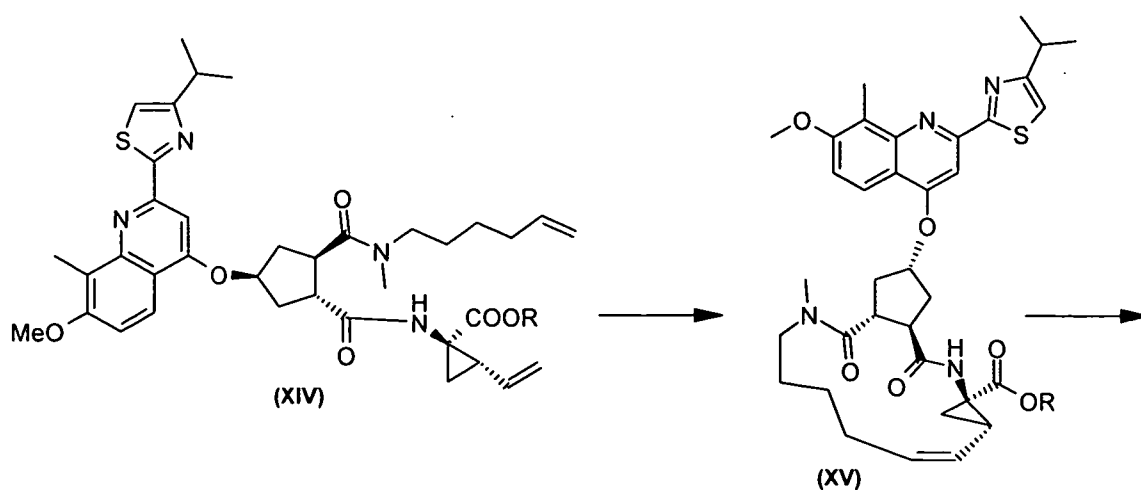


其中 R 及 R'彼此獨立地代表 C₁₋₄ 烷基，
其係在式(XVII)化合物

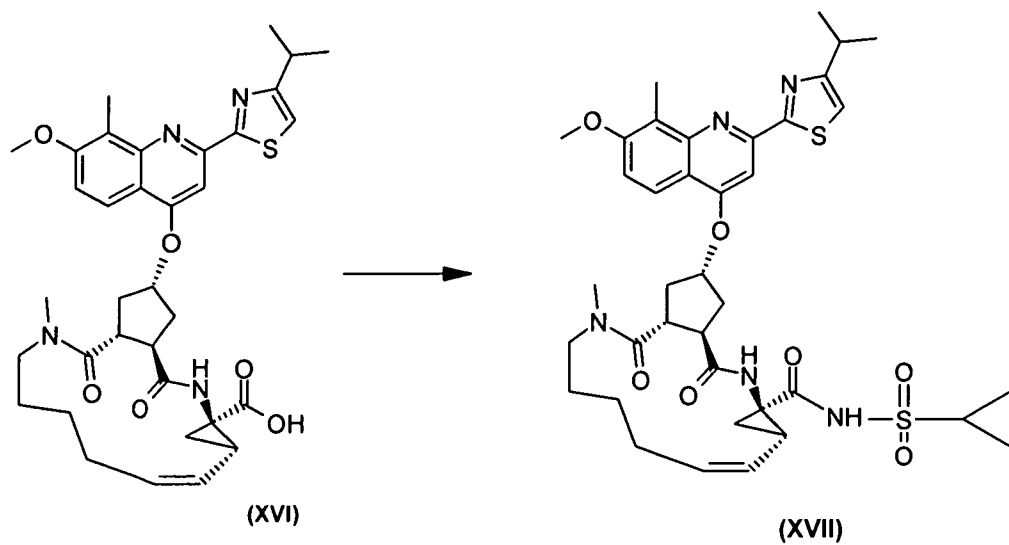


或其藥學上可接受的鹽之製備中作為中間物。

34. 根據申請專利範圍第 33 項之用途，其中 R 是乙基且 R¹ 是甲基。
35. 一種具有申請專利範圍第 33 項中敘述的結構之式 (IV), (V), (Va), (Vb), (VI), (VII), (IX), (X), (XI), (XII) 或 (XIV) 之化合物或其鹽。
36. 根據申請專利範圍第 35 項之化合物，其具有申請專利範圍第 33 項中敘述之式 (VI), (VII), (IX), (X) 或 (XI)。
37. 根據申請專利範圍第 35 或 36 項之化合物，其中 R¹ 是甲基。
38. 一種用於製備式 (XVII) 化合物之方法，其方法包含中間物 (XIV) 之環化而得到中間物 (XV)，其隨後水解成大環的酸 (XVI)；接著藉由在醯胺形成反應中與環丙基磺醯胺偶合，因此得到最終產物 (XVII)，如下面反應圖示所概述：



103 年 2 月 17 日送呈



且其中該式(XIV)之化合物係藉由申請專利範圍第 1 至 3、6 及 8 至 32 項中任一項之方法所製備。