



(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 201020251 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 01 日

- (21)申請案號：098133878 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 06 日
- (51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01) A61K31/519 (2006.01)
A61K31/55 (2006.01) A61P31/18 (2006.01)
- (30)優先權：2008/10/06 美國 61/195,271
- (71)申請人：美國默克大藥廠(美國) MERCK & CO., INC. (US)
美國
- (72)發明人：伊薩克 理查 C A ISAACS, RICHARD C. A. (US)；湯普森 韋恩 J THOMPSON, WAYNE J. (US)；威廉 彼特 D WILLIAMS, PETER D. (US)；蘇達斯 SU, DAI-SHI (US)；溫卡特曼 夏恩卡 VENKATRAMAN, SHANKAR (US)；安柏力 馬克 W EMBREY, MARK W. (US)；費雪 湯史丹 E FISHER, THORSTEN E. (US)；維埃 約翰 S WAI, JOHN S. (US)；杜伯斯特 大衛 C DUBOST, DAVID C. (US)；包爾 理查 G BALL, RICHARD G. (CA)；巧伊 艾瑞克 J CHOI, ERIC J. (US)；裴濤 PEI, TAO (CN)；特瑞斯 莎拉 L TRICE, SARAH L. (US)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：5 共 176 頁

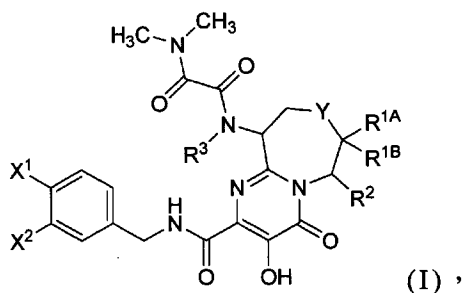
(54)名稱

H I V 整合酶抑制劑

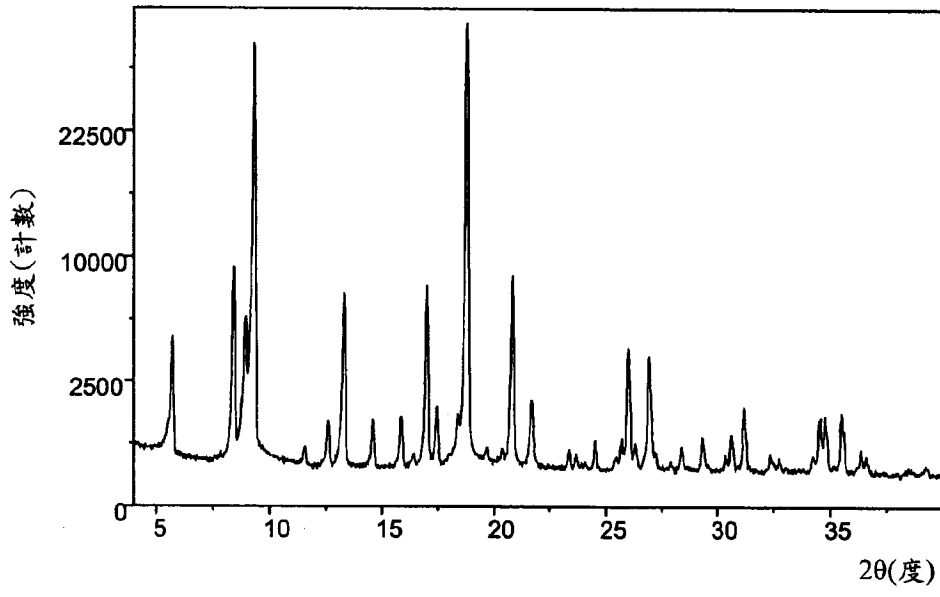
HIV INTEGRASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於為 HIV 整合酶抑制劑及 HIV 複製抑制劑之式 I 化合物：



其中 X^1 、 X^2 、 Y 、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^2 及 R^3 如本文所定義。該等化合物適用於預防或治療 HIV 感染及預防、治療或延緩 AIDS 發作或發展。對抗 HIV 感染及 AIDS 係採用該等化合物以化合物本身(或以其水合物或溶劑合物形式)或以醫藥學上可接受之鹽形式。該等化合物及其鹽可用作為醫藥組合物中之成分，視情況與其他抗病毒劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗組合。





(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 201020251 A1

(43)公開日：中華民國 99 (2010) 年 06 月 01 日

- (21)申請案號：098133878 (22)申請日：中華民國 98 (2009) 年 10 月 06 日
- (51)Int. Cl. : C07D487/04 (2006.01) A61K31/519 (2006.01)
A61K31/55 (2006.01) A61P31/18 (2006.01)
- (30)優先權：2008/10/06 美國 61/195,271
- (71)申請人：美國默克大藥廠(美國) MERCK & CO., INC. (US)
美國
- (72)發明人：伊薩克 理查 C A ISAACS, RICHARD C. A. (US)；湯普森 韋恩 J THOMPSON, WAYNE J. (US)；威廉 彼特 D WILLIAMS, PETER D. (US)；蘇達斯 SU, DAI-SHI (US)；溫卡特曼 夏恩卡 VENKATRAMAN, SHANKAR (US)；安柏力 馬克 W EMBREY, MARK W. (US)；費雪 湯史丹 E FISHER, THORSTEN E. (US)；維埃 約翰 S WAI, JOHN S. (US)；杜伯斯特 大衛 C DUBOST, DAVID C. (US)；包爾 理查 G BALL, RICHARD G. (CA)；巧伊 艾瑞克 J CHOI, ERIC J. (US)；裴濤 PEI, TAO (CN)；特瑞斯 莎拉 L TRICE, SARAH L. (US)
- (74)代理人：陳長文
- 申請實體審查：無 申請專利範圍項數：25 項 圖式數：5 共 176 頁

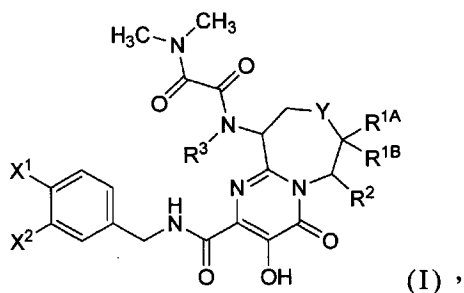
(54)名稱

H I V 整合酶抑制劑

HIV INTEGRASE INHIBITORS

(57)摘要

本發明係關於為 HIV 整合酶抑制劑及 HIV 複製抑制劑之式 I 化合物：



其中 X^1 、 X^2 、 Y 、 R^{1A} 、 R^{1B} 、 R^2 及 R^3 如本文所定義。該等化合物適用於預防或治療 HIV 感染及預防、治療或延緩 AIDS 發作或發展。對抗 HIV 感染及 AIDS 係採用該等化合物以化合物本身(或以其水合物或溶劑合物形式)或以醫藥學上可接受之鹽形式。該等化合物及其鹽可用作為醫藥組合物中之成分，視情況與其他抗病毒劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗組合。

六、發明說明：

相關申請案之交互參照

本申請案主張美國臨時申請案第61/195,271號(2008年10月6日申請)之權利，該案之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。

【發明所屬之技術領域】

本發明係針對某些2-{[(經取代苄基)胺基]羰基}-3-羥基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-10-基)-N,N',N'-三烷基乙二醯胺化合物、某些2-{[(經取代苄基)胺基]羰基}-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]噁氮呋-10-基)-N N' N'-三烷基乙二醯胺化合物及其醫藥學上可接受之鹽、其合成及其作為HIV整合酶抑制劑之用途。本發明化合物及其醫藥學上可接受之鹽適用於預防或治療HIV感染且適用於預防、延緩AIDS發作或發展或治療AIDS。

【先前技術】

稱為人類免疫缺陷病毒(HIV)之逆轉錄病毒、尤其稱為第1型HIV(HIV-1)病毒及第2型(HIV-2)病毒之病毒株為包括免疫系統進行性破壞(後天免疫缺陷症候群；AIDS)以及中樞神經系統及周邊神經系統退化之複雜疾病的病原體。此病毒先前稱為LAV、HTLV-III或ARV。逆轉錄病毒複製之共同特徵為由病毒編碼之整合酶將+前病毒DNA插入宿主細胞基因組中，此為人類T淋巴樣細胞及單核細胞樣細胞中HIV複製所需的步驟。成信整合係由整合酶以三個步驟

介導：裝配具有病毒DNA序列之穩定核蛋白複合物；使兩個核苷酸自線性前病毒DNA之3'末端裂解；在宿主靶位點處所得之交錯切口處共價接合前病毒DNA之凹入3' OH末端。該過程之第四步-對所產生之間隙進行修補合成可由細胞酶完成。

HIV之核苷酸定序顯示在一個開放閱讀框架中存在pol基因[Ratner, L.等人, *Nature*, 313, 277 (1985)]。胺基酸序列同源性提供pol序列編碼逆轉錄酶、整合酶及HIV蛋白酶之證據[Toh, H.等人, *EMBO J.* 4, 1267 (1985); Power, M.D.等人, *Science*, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H.等人, *Nature*, 329, 351 (1987)]。已顯示所有三種酶皆為HIV複製所必需。

已知一些充當HIV複製抑制劑之抗病毒化合物為治療AIDS及類似疾病之有效藥劑，包括諸如疊氮胸苷(azidothymidine, AZT)及依法韋侖(efavirenz)之逆轉錄酶抑制劑及諸如茆地那韋(indinavir)及奈非那韋(nelfinavir)之蛋白酶抑制劑。本發明化合物為HIV整合酶抑制劑及HIV複製抑制劑。活體外抑制整合酶及細胞內抑制HIV複製為在HIV感染細胞中抑制重組整合酶於活體外催化之鏈轉移反應的直接結果。

關注以下作為背景技術之參考文獻：

Kinzel等人, *Tet. Letters* 2007, 48(37)：第6552-6555頁揭示作為HIV-1整合酶抑制劑骨架之四氫吡啶并嘧啶酮的合成。

Ferrara等人，*Tet. Letters* 2007, 48(37)，第8379-8382頁揭示適用作HIV整合酶抑制劑之六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲醯胺衍生物的合成。

Muraglia等人，*J. Med. Chem.* 2008, 51: 861-874揭示作為有效且具有口服生物可用性之HIV-1整合酶抑制劑之雙環嘧啶酮的設計及合成。

US2004/229909揭示某些具有整合酶抑制活性之化合物。

US 7232819及US 2007/0083045揭示某些作為HIV整合酶抑制劑之5,6-二羥基嘧啶-4-羧醯胺。

US 7169780、US 7217713及US 2007/0123524揭示某些作為HIV整合酶抑制劑之N-取代5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-羧醯胺。

US 7279487揭示某些適用作HIV整合酶抑制劑之羥基嘧啶酮羧醯胺。

US 7135467及US 7037908揭示某些適用作HIV整合酶抑制劑之嘧啶羧醯胺。

US 7211572揭示某些作為HIV整合酶抑制劑之含氮稠環化合物。

US 7414045揭示某些適用作HIV整合酶抑制劑之四氫-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶羧醯胺、六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋羧醯胺及相關化合物。

WO 2006/103399揭示某些適用作HIV整合酶抑制劑之四氫-4H-嘧啶并噁氮呋羧醯胺、四氫吡嗪并嘧啶羧醯胺、六

氫嘧啶并二氮呋羧醯胺及相關化合物。

US 2007/0142635揭示製備六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲酸酯及相關化合物之方法。

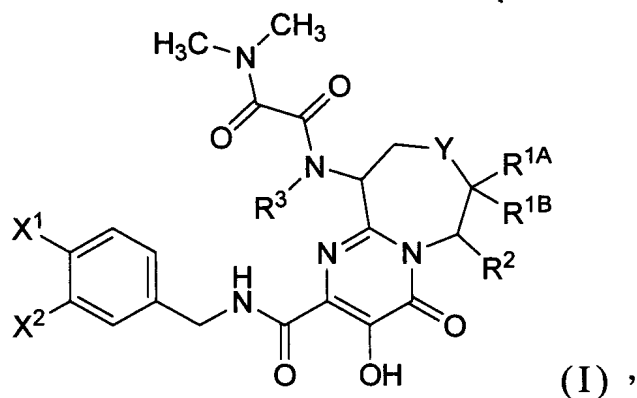
US 2007/0149556揭示某些具有HIV整合酶抑制活性之羧基嘧啶酮衍生物。

多種適用作HIV整合酶抑制劑之嘧啶酮化合物亦揭示於US 7115601、US 7157447、US 7173022、US 7176196、US 7192948、US 7273859及US 7419969中。

US 2007/0111984揭示一系列適用作HIV整合酶抑制劑之雙環嘧啶酮化合物。

【發明內容】

本發明係針對某些2-{[(經取代苄基)胺基]羰基}-3-羧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-10-基)-N,N',N'-三烷基乙二醯胺化合物及某些2-{[(經取代苄基)胺基]羰基}-3-羧基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]噁氮呋-10-基)-N N' N'-三烷基乙二醯胺化合物。此等化合物(包括其水合物及溶劑合物)、視情況呈醫藥學上可接受之鹽形式以化合物本身或作為醫藥組合物之成分(無論與其他HIV/AIDS抗病毒劑、抗感染劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗組合與否)適用於抑制HIV整合酶、預防HIV感染、治療HIV感染且適用於預防、治療及延緩AIDS及/或ARC發作或發展。更特定言之，本發明包括式I化合物及其醫藥學上可接受之鹽：



其中：

X^1 及 X^2 各獨立地為H、鹵素或 C_{1-3} 烷基，其限制條件為 X^1 及 X^2 中之至少一者不為H；

Y為 CH_2 或O；

R^{1A} 為H或 C_{1-3} 烷基；

R^{1B} 為H、 C_{1-3} 烷基或O- C_{1-4} 烷基；

R^2 為H或 C_{1-3} 烷基；且

R^3 為 C_{1-3} 烷基；

且其限制條件為：

(C) 若Y為O，則 R^{1A} 與 R^{1B} 均為H且 R^2 為 C_{1-3} 烷基；及

(D) 若Y為 CH_2 ，則

(i) R^2 為H， R^{1A} 為 C_{1-3} 烷基且 R^{1B} 為 C_{1-3} 烷基或O- C_{1-4} 烷基；

(ii) R^2 為 C_{1-3} 烷基， R^{1A} 為H且 R^{1B} 為H；或

(iii) R^2 為H， R^{1A} 為H且 R^{1B} 為O- C_{1-4} 烷基。

本發明亦包括含有式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽的醫藥組合物。本發明進一步包括涉及用於治療AIDS、延緩AIDS發作或發展、預防AIDS、預防HIV感染及治療HIV感染之式I化合物的方法。

本發明之其他實施例、態樣及特徵於後續描述、實例及隨附申請專利範圍中進一步描述或自後續描述、實例及隨附申請專利範圍將顯而易見。

【實施方式】

本發明包括上述式I化合物(包括其水合物及溶劑合物)及其醫藥學上可接受之鹽。如以下實例7至9所示之結果所證明，此等化合物為野生型HIV整合酶(例如HIV-1)及其突變株之有效抑制劑。某些化合物在動物模型中亦展現有利藥物代謝動力學。

本發明之第一實施例(在本文中或稱為「實施例E1」)為式I化合物(或者且更簡單地稱為「化合物I」)或其醫藥學上可接受之鹽；其中：

X^1 為 F 或 CH_3 ；

X^2 為 H、F 或 CH_3 ，且其限制條件為：

(A) 若 X^1 為 F，則 X^2 為 H 或 CH_3 ；及

(B) 若 X^1 為 CH_3 ，則 X^2 為 F；

Y 為 CH_2 或 O；

R^{1A} 為 H 或 CH_3 ；

R^{1B} 為 H、 CH_3 或 OCH_3 ；

R^2 為 H、 CH_3 或 CH_2CH_3 ；且

R^3 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ；

且其限制條件為：

(C) 若 Y 為 O，則 R^{1A} 與 R^{1B} 均為 H， R^2 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ，

且 R^3 為 CH_3 ；及

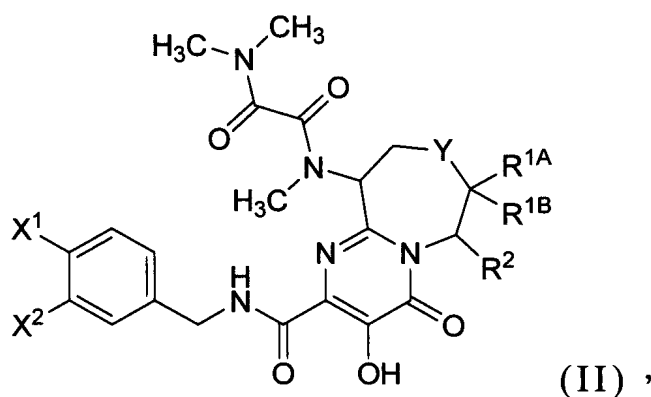
(D) 若 Y 為 CH₂，則

(i) R² 為 H，R³ 為 CH₃，R^{1A} 為 CH₃ 且 R^{1B} 為 CH₃ 或 OCH₃；

(ii) R² 為 CH₃，R³ 為 CH₃，R^{1A} 為 H 且 R^{1B} 為 H；或

(iii) R² 為 H，R³ 為 CH₂CH₃，R^{1A} 為 H 且 R^{1B} 為 OCH₃。

本發明之第二實施例(在本文中或稱為「實施例 E2」)為式 II 化合物(或稱為「化合物 II」)或其醫藥學上可接受之鹽：



其中：

X¹ 為 F 或 CH₃；

X² 為 H、F 或 CH₃，且其限制條件為：

(A) 若 X¹ 為 F，則 X² 為 H 或 CH₃；及

(B) 若 X¹ 為 CH₃，則 X² 為 F；

Y 為 CH₂ 或 O；

R^{1A} 為 H 或 CH₃；

R^{1B} 為 H、CH₃ 或 OCH₃；且

R² 為 H、CH₃ 或 CH₂CH₃；

且其限制條件為：

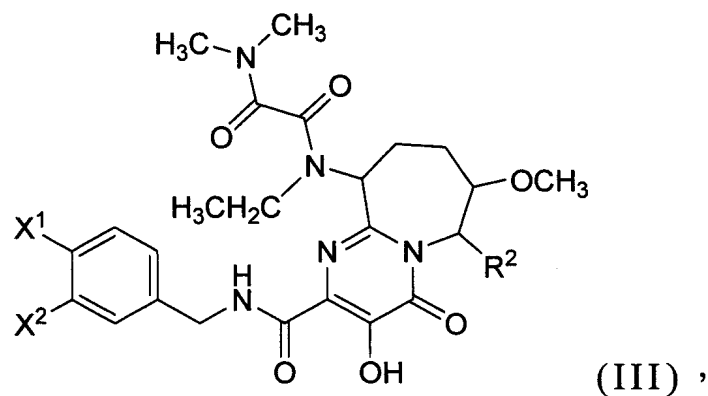
(C) 若 Y 為 O，則 R^{1A} 與 R^{1B} 均為 H 且 R^2 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ；及

(D) 若 Y 為 CH_2 ，則

(i) R^2 為 H， R^{1A} 為 CH_3 且 R^{1B} 為 CH_3 或 OCH_3 ；或

(ii) R^2 為 CH_3 ，且 R^{1A} 為 H，且 R^{1B} 為 H。

本發明之第三實施例(實施例 E3)為式 III 化合物(或「化合物 III」)或其醫藥學上可接受之鹽：



其中：

X^1 為 F 或 CH_3 ；

X^2 為 H、F 或 CH_3 ，且其限制條件為：

(A) 若 X^1 為 F，則 X^2 為 H 或 CH_3 ；及

(B) 若 X^1 為 CH_3 ，則 X^2 為 F；且

R^2 為 H。

在實施例 E3 之一態樣中， R^2 為 H。

本發明之第四實施例(實施例 E4)為式 I 化合物(或「化合物 I」)或化合物 II 或化合物 III 或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 為 F 且 X^2 為 H 或 CH_3 ；且所有其他代號如原先所定義(亦即如[發明內容]所定義)或如實施例 E1 或實施例 E2 或實施例 E3 所定義。在實施例 E4 之一態樣中， X^1 為 F 且 X^2 為

H。在實施例E4之另一態樣中， X^1 為F且 X^2 為 CH_3 。

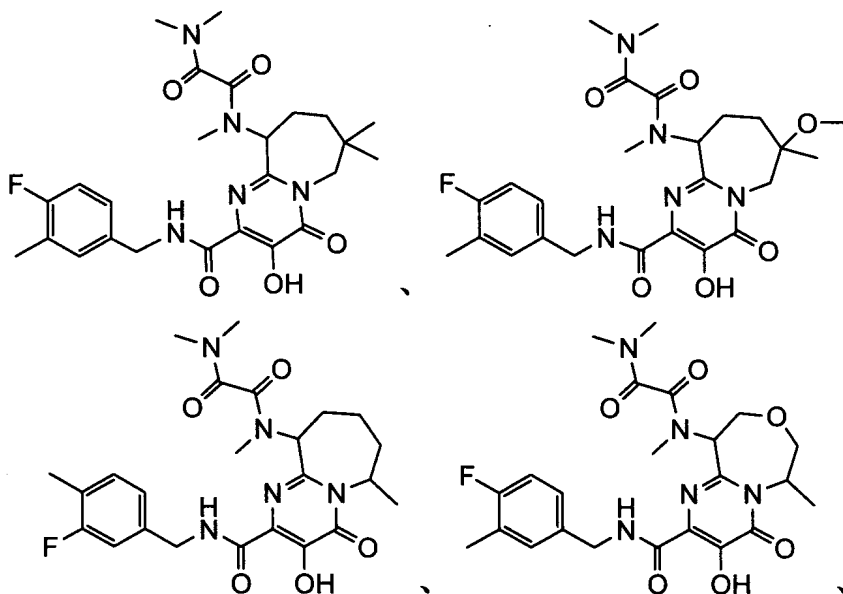
本發明之第五實施例(實施例E5)為式I或式II或式III化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中 X^1 為 CH_3 且 X^2 為F；且所有其他代號如原先所定義或如實施例E1或實施例E2或實施例E3所定義。

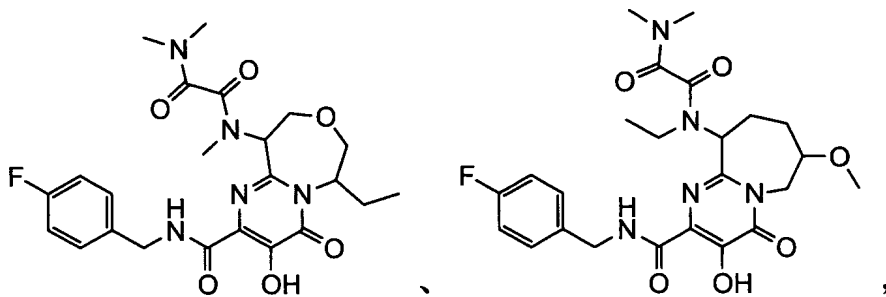
本發明之第六實施例(實施例E6)為式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為 CH_2 ； R^2 為H； R^{1A} 為 CH_3 ；且 R^{1B} 為 CH_3 或 OCH_3 ；且所有其他代號如實施例E2所定義。

本發明之第七實施例(實施例E7)為式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為 CH_2 ； R^2 為 CH_3 ； R^{1A} 為H； R^{1B} 為H；且所有其他代號如實施例E2所定義。

本發明之第八實施例(實施例E8)為式II化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中Y為O； R^{1A} 與 R^{1B} 均為H； R^2 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ；且所有其他代號如實施例E2所定義。

本發明之第九實施例(實施例E9)為選自由以下組成之群的式I化合物：





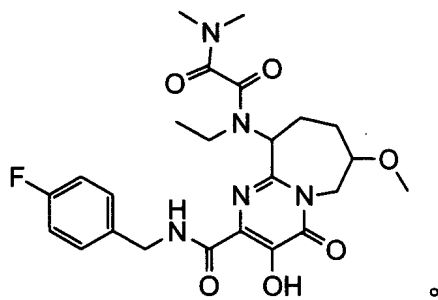
及其醫藥學上可接受之鹽。

本發明之第十實施例(實施例E10)為式I或式II或式III化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為立體異構性純的化合物。

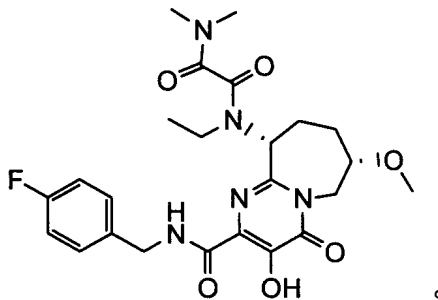
本發明之第十一實施例(實施例E11)為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為如實例1至6中任一實例所陳述之化合物；亦即，該化合物為化合物1A、化合物1B、化合物2A、化合物2B、化合物2C、化合物2D、化合物3A、化合物3B、化合物4A、化合物4B、化合物4C、化合物4D、化合物5A、化合物5B、化合物5C、化合物5D、化合物6A或化合物6B。

本發明之第十二實施例(實施例E12)為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物1A、化合物2A、化合物2D、化合物4A、化合物4B、化合物4C、化合物5A、化合物5B或化合物6A。在此實施例之一態樣中，該化合物為立體異構性純的。各前述化合物為實施例E12之獨立態樣。

本發明之第十三實施例(實施例E13)為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為：

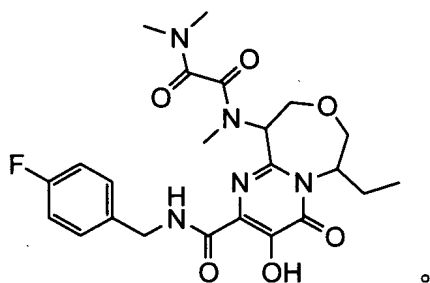


在此實施例之一態樣中，該化合物為化合物6A：

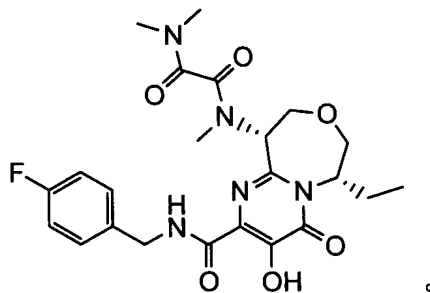


在此態樣之一特徵中，該化合物為立體異構性純的。

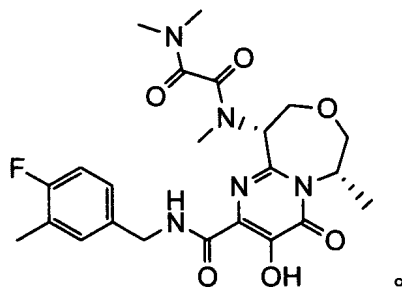
本發明之第十四實施例(實施例E14)為式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其為：



在此實施例之一態樣中，該化合物為化合物5A：



在此態樣之一特徵中，該化合物為立體異構性純的。



在此態樣之一特徵中，該化合物為立體異構性純的。

如本文所用且除非另有指示，否則關於本發明化合物之術語「立體異構性純」意謂化合物實質上不含彼化合物之其他立體異構體的一種立體異構體。舉例而言，具有一個對掌性中心之立體異構性純的化合物將實質上不含該化合物之相反對映異構體。具有兩個對掌性中心之立體異構性純的化合物將實質上不含該化合物之其他非對映異構體。立體異構性純的化合物係指包含該化合物大於約75重量%之一種立體異構體及該化合物小於約25重量%之其他立體異構體(例如，大於約80%之一種立體異構體及小於20%之其他立體異構體)，較佳包含該化合物大於約90重量%之一種立體異構體及該化合物小於約10重量%之其他立體異構體，更佳包含該化合物大於約95重量%之一種立體異構體及該化合物小於約5重量%之其他立體異構體，且最佳包含該化合物大於約97重量%之一種立體異構體及該化合物小於約3重量%之其他立體異構體(例如，大於約99%之一種立體異構體及小於1%之其他立體異構體)。可使用標準分析方法測定化合物及鹽之純度級別。若採用一種以上分析方法，而該等方法在所給樣品中所測定之立體異構性純度級別方面具有實驗顯著差異，則以具有最高純度級別之

方法決定。

應瞭解，式I化合物之所有異構形式(無論經分離抑或呈混合物形式)皆在本發明之範疇內。立體異構性純的化合物僅表示本發明之一個方面。

本發明第十七實施例(實施例E17)為化合物2A之結晶形態，其中該結晶形態係具有以下實例2所陳述之XRPD、DSC及TGA分析之特徵。在此實施例一態樣中，結晶化合物2A之特徵為使用銅 K_{α} 輻射(亦即，輻射源為Cu $K_{\alpha 1}$ 與 $K_{\alpha 2}$ 輻射之組合)可獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約8.5、9.3、13.3、17.0、18.8及20.8之 2Θ 值(亦即在 2Θ 值處反射)。在此實施例及以下任何類似實施例中，術語「約」應理解為可變更各 2Θ 值。在此實施例之另一態樣中，結晶化合物2A之特徵為使用銅 K_{α} 輻射獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約5.7、8.5、8.9、9.3、11.6、12.6、13.3、14.6、15.9、16.4、17.0、17.5、18.4、18.8、19.7、20.4、20.8、21.7、23.3、23.7、24.5、25.5、25.7、26.0、26.3、26.9、27.9、28.4、29.3、30.4、30.6、31.2、32.3、32.7、34.2、34.5、34.8、35.5、36.4、36.6、38.6及39.3之 2θ 值。

本發明第十八實施例(實施例E18)為化合物2A之結晶形態，其中該結晶形態之特徵為得自圖1所示之X射線繞射圖譜的PDF跡線。PDF跡線提供界定結晶形態之原子間距離的指紋圖譜(fingerprint)。可以WO 2005/082050所述之方式獲得PDF跡線。在此實施例之一態樣中，結晶形態之特

徵為PDF跡線之多個部分，該等部分對應於XRPD中度數為約8.5、9.3、13.3、17.0、18.8及20.8之 2Θ 值。在此實施例之另一態樣中，結晶形態之特徵為PDF跡線之多個部分，該等部分對應於XRPD中度數為約5.7、8.5、8.9、9.3、11.6、12.6、13.3、14.6、15.9、16.4、17.0、17.5、18.4、18.8、19.7、20.4、20.8、21.7、23.3、23.7、24.5、25.5、25.7、26.0、26.3、26.9、27.9、28.4、29.3、30.4、30.6、31.2、32.3、32.7、34.2、34.5、34.8、35.5、36.4、36.6、38.6及39.3之 2Θ 值。

本發明之第十九實施例(實施例E19)為化合物4A之結晶形態，其中該結晶形態係由以下實例4-1所陳述之XRPD、DSC及TGA分析來表徵。在此實施例之一態樣中，結晶化合物2A之特徵為使用銅 K_{α} 輻射獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約6.1、10.4、12.9、13.7、19.4及22.9之 2Θ 值。在此實施例之另一態樣中，化合物4A之結晶形態之特徵為使用銅 K_{α} 輻射獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約6.1、10.0、10.3、10.4、12.2、12.9、13.7、14.5、15.1、15.5、17.5、17.7、18.3、18.6、19.2、19.4、20.0、20.6、20.9、21.7、22.0、22.3、22.9、23.5、24.0、25.6、25.9、26.5、27.1、27.5、28.5、29.3、30.2、31.1、31.5、32.4、33.1、33.7、34.1、35.8及37.4之 2Θ 值。

本發明之第二十實施例(實施例E20)為化合物5A之第一結晶形態，其中該結晶形態係由以下實例5-1所陳述之

XRPD、DSC及TGA分析來表徵。在此實施例之一態樣中，形態I結晶化合物5A之特徵為使用銅 K_{α} 輻射獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約8.4、8.6、18.0、20.5、20.8、25.2、26.1及27.2之 2Θ 值。在此實施例之另一態樣中，形態I結晶化合物5A之特徵為使用銅 K_{α} 輻射獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約8.4、8.6、10.4、14.8、16.0、16.8、18.0、19.5、20.5、20.8、23.0、24.5、25.2、26.1及27.2之 2Θ 值。在此實施例之另一態樣中，形態I結晶化合物5A之特徵進一步在於在封閉鋁盤中於氮氣下以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率所獲得之DSC曲線中峰值溫度為約 149°C 。

本發明之第二十一實施例(實施例E21)為化合物5A之第二結晶形態，其中該結晶形態係由以下實例5-1所陳述之XRPD、DSC及TGA分析來表徵。在此實施例之一態樣中，形態II結晶化合物5A之特徵為使用銅 K_{α} 輻射獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約8.4、8.6、18.0、20.4、20.8、25.9、26.2及27.1之 2Θ 值。在此實施例之另一態樣中，形態II結晶化合物5A之特徵為使用銅 K_{α} 輻射獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約8.4、8.6、10.3、14.8、16.0、16.7、18.0、19.4、20.4、20.8、23.0、24.4、25.1、25.9、26.2及27.1之 2Θ 值。在此實施例之另一態樣中，形態II結晶化合物5A之特徵進一步在於在封閉鋁盤中於氮氣下以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率所獲得之DSC曲線中峰值溫度為約 155°C 。

本發明之第二十二實施例(實施例E22)為化合物6A之結晶形態，其中該結晶形態係由以下實例6-1所陳述之XRPD、DSC及TGA分析來表徵。在此實施例之一態樣中，結晶化合物6A之特徵為使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約10.6、14.2、17.4、18.8及20.4之 2Θ 值。在此實施例之另一態樣中，結晶化合物6A之特徵為使用銅K α 輻射獲得之X射線粉末繞射圖譜，該圖案包含度數為約5.6、7.0、9.9、10.6、12.8、14.2、15.0、16.0、16.2、16.6、17.4、18.0、18.4、18.8、19.8、20.0、20.4、20.6、21.2、21.7、22.1、22.7、23.1、23.2、24.1、24.8、25.1、25.5、26.1、26.2、26.6、27.9、28.5、29.2、29.3、30.1、30.6、31.0、31.5、32.0、32.3、32.6、33.1、33.9、34.5及35.5之 2Θ 值。

本發明之實施例E23至E26分別對應於如實施例E19至E22所陳述之結晶化合物4A、形態I結晶5A、形態II結晶5A及結晶化合物6A，其中結晶形態之特徵為得自圖2、圖3、圖4及圖5所示之X射線繞射圖譜的PDF跡線。

術語「約」當修飾物理特性值或其類似值時係指可例如由於表徵物質或組成中所涉及之典型量測、處理及採樣程序，由於此等程序中之偶然誤差，由於製備物質或進程序所採用之成分的製造、來源或純度差異及其類似因素而發生之數值變化。在本文所述之XRPD中之 2Θ 度數值的特定情況下，術語「約」通常意謂值 ± 0.1 。

本發明之另一實施例為如任一前述實施例(例如實施例

E2之化合物II或實施例E3之化合物III)或態樣中所定義之化合物I或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物或其鹽呈實質上純的形式。如本文所用之「實質上純」意謂適宜地至少約75重量%、通常至少約80重量%、較佳至少約90重量%(例如約90重量%至約99重量%)、更佳至少約95重量%(例如約95重量%至約99重量%或約98重量%至100重量%)及最佳至少約97重量%(例如約99重量%至100重量%)的含有式I化合物或其鹽之產物(例如自提供該化合物或鹽之反應混合物中分離之產物)由該化合物或鹽組成。可使用標準分析方法測定化合物及鹽之純度級別，該標準分析方法為諸如薄層層析、凝膠電泳、高效液相層析及/或質譜分析。若採用一種以上分析方法且該等方法在所給樣品中所測定之純度級別方面提供實驗顯著差異，則提供最高純度級別之方法占主導。純度100%之化合物或鹽不含如標準分析方法所測定之可偵測雜質。本發明化合物具有一或兩個不對稱中心且由此可以立體異構體之混合物形式存在。應瞭解，實質上純的化合物可為實質上純的立體異構體混合物抑或實質上純的個別非對映異構體或對映異構體。實質上純的個別非對映異構體或對映異構體亦為立體異構性純的。

本發明之其他實施例包括以下：

- (a) 一種包含有效量之化合物I或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組合物；
- (b) 一種包含藉由將有效量之化合物I或其醫藥學上可

接受之鹽與醫藥學上可接受之載劑組合(例如混合)而製備之產物的醫藥組合物；

(c) 醫藥組合物(a)或(b)，其進一步包含有效量之選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群的抗HIV藥劑；

(d) 醫藥組合物(c)，其中該抗HIV藥劑為選自由以下組成之群的抗病毒劑：HIV蛋白酶抑制劑、非核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV融合抑制劑及HIV入侵抑制劑；

(e) 一種(i)化合物I或其醫藥學上可接受之鹽與(ii)選自由HIV抗病毒劑、免疫調節劑及抗感染劑組成之群之抗HIV藥劑的組合；其中該式I化合物及該抗HIV藥劑各以促使該組合有效抑制HIV整合酶、治療或預防HIV感染或治療、預防或延緩AIDS發作或發展的量採用；

(f) 組合(e)，其中該抗HIV藥劑為選自由以下組成之群的抗病毒劑：HIV蛋白酶抑制劑、非核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV融合抑制劑及HIV入侵抑制劑；

(g) 一種抑制有需要之個體之HIV整合酶的方法，其包含向該個體投與有效量之化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；

(h) 一種治療或預防有需要之個體之HIV感染的方法，其包含向該個體投與有效量之化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；

(i) 方法(h)，其中該式I化合物係與有效量之至少一種選自由以下組成之群的抗病毒劑組合投與：HIV蛋白酶抑制劑、非核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV融合抑制劑及HIV入侵抑制劑；

(j) 一種治療、預防或延緩有需要之個體之AIDS發作或發展的方法，其包含向該個體投與有效量之化合物I或其醫藥學上可接受之鹽；

(k) 方法(j)，其中該化合物係與有效量之至少一種選自由以下組成之群的抗病毒劑組合投與：HIV蛋白酶抑制劑、非核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、核苷HIV逆轉錄酶抑制劑、HIV整合酶抑制劑、HIV融合抑制劑及HIV入侵抑制劑；

(l) 一種抑制有需要之個體之HIV整合酶(例如HIV-1整合酶)的方法，其包含向該個體投與醫藥組合物(a)、(b)、(c)或(d)或組合(e)或(f)；

(m) 一種治療或預防有需要之個體之HIV(例如HIV-1)感染的方法，其包含向該個體投與醫藥組合物(a)、(b)、(c)或(d)或組合(e)或(f)；

(n) 一種治療、預防或延緩有需要之個體之AIDS(例如HIV-1所致之AIDS)發作或發展的方法，其包含向該個體投與醫藥組合物(a)、(b)、(c)或(d)或組合(e)或(f)。

本發明亦包括一種本發明化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其(i)用於以下用途；(ii)用作用於以下用途之藥劑；

或(iii)用於製備或製造用於以下用途之藥劑：(a)治療(例如治療人體)；(b)醫藥；(c)抑制HIV整合酶；(d)治療或預防HIV感染；或(e)治療、預防或延緩AIDS發作或發展。在此等用途中，本發明化合物可視情況與一或多種選自HIV抗病毒劑、抗感染劑及免疫調節劑之抗HIV藥劑組合採用。

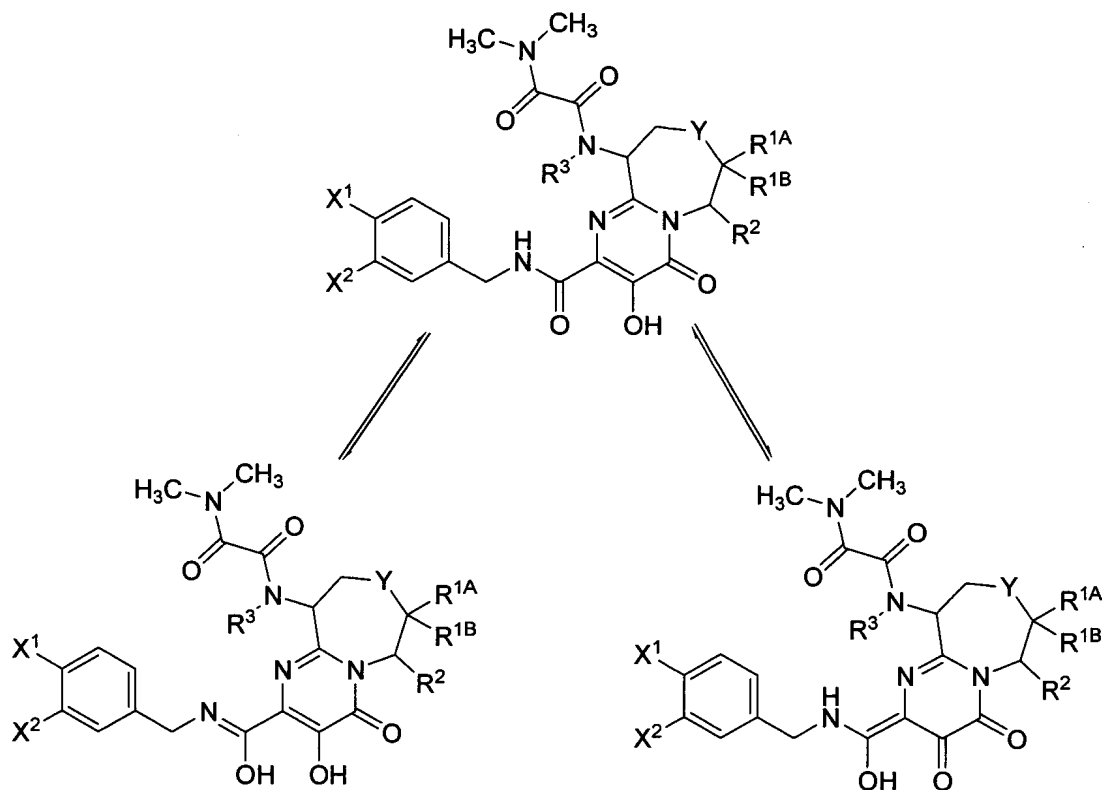
本發明之其他實施例包括以上(a)-(n)中所陳述之醫藥組合物、組合及方法以及前段中所陳述之用途(i)(a)-(e)至(iii)(a)-(e)，其中彼處所採用之本發明化合物為如上所述之實施例之一(例如實施例E2之化合物II或實施例E3之化合物III)或其態樣之化合物。在所有此等實施例及其他實施例中，該化合物可視情況以醫藥學上可接受之鹽形式使用。

本發明之其他實施例包括前段中所陳述之醫藥組合物、組合、方法及用途中之每一者，其中彼處所採用之本發明化合物或其鹽為實質上純的。關於包含化合物I或其鹽及醫藥學上可接受之載劑及視情況選用之一或多種賦形劑的醫藥組合物，應瞭解，術語「實質上純」係關於式I化合物或其鹽本身。

本發明之其他實施例包括以上(a)-(n)中所陳述之醫藥組合物、組合及方法以及以上所陳述之用途(i)(a)-(e)至(iii)(a)-(e)，其中相關HIV為HIV-1。因此，舉例而言，在醫藥組合物(d)中，式I化合物係以有效對抗HIV-1之量採用，且抗HIV藥劑為選自由HIV-1蛋白酶抑制劑、HIV-1逆轉錄酶抑制劑、HIV-1整合酶抑制劑、HIV-1入侵抑制劑及

HIV-1融合抑制劑組成之群的HIV-1抗病毒劑。

如一般熟習此項技術者應瞭解，本發明化合物可以互變異構體形式存在，諸如以下：



化合物之所有互變異構形式(無論經分離抑或呈混合物形式)皆在本發明之範疇內。

一般熟習此項技術者亦應瞭解，本發明化合物可形成水合物及/或溶劑合物。式I所涵蓋之化合物及其醫藥學上可接受之鹽的化學穩定水合物及溶劑合物在本發明之範疇內。

術語「烷基」係指具有特定範圍內之若干碳原子的單價直鏈或分支鏈飽和脂族烴基。因此，舉例而言，「C₁₋₄烷基」(或「C₁-C₄烷基」)係指正丁基、異丁基、第二丁基及第三丁基、正丙基及異丙基、乙基及甲基。另舉一例，

「C₁₋₃烷基」係指正丙基及異丙基、乙基及甲基。

術語「鹵素」(或「鹵基」)係指氟、氯、溴及碘(或稱為氟基、氯基、溴基及碘基)。

「穩定」化合物為可製備並分離且其結構及特性歷經足以允許使用該化合物達成本文所述之目的的時段仍保持基本上不變或可使其結構及特性歷經該時段仍保持基本上不變的化合物。

本發明化合物適用於抑制HIV整合酶(例如HIV-1整合酶)、預防或治療HIV感染及預防、治療或延緩諸如AIDS之繼發性病理病狀發作或發展。預防AIDS、治療AIDS、延緩AIDS發作或發展、預防HIV感染或治療HIV感染定義為包括(但不限於)治療多種HIV感染病況：AIDS、ARC(AIDS相關複合症)(症狀性與無症狀性)及與HIV實際或潛在接觸。舉例而言，本發明化合物適用於治療在疑似過去經由諸如輸血、體液交換、蟲咬、偶然針刺或手術期間與患者血液接觸之方式與HIV接觸後受HIV感染。

本發明化合物適用於準備及執行抗病毒化合物之篩選檢定。舉例而言，本發明化合物適用於分離酶突變體，該等酶突變體為更強效之抗病毒化合物的極佳篩選工具。此外，本發明化合物適用於經由例如競爭性抑制來建立或確定其他抗病毒劑與HIV整合酶之結合位點。因此，本發明化合物可為出於此等目的而出售之商品。

本發明化合物可以醫藥學上可接受之鹽形式投與。術語「醫藥學上可接受之鹽」係指具有母化合物之有效性且不

會在生物學上或其他方面不合需要(例如對其接受者無毒，亦不會在其他方面對其接受者有害)之鹽。適宜之鹽包括酸加成鹽，其可例如藉由將本發明化合物之溶液與諸如鹽酸、硫酸、乙酸或苯甲酸之醫藥學上可接受之酸的溶液混合來形成。本發明化合物帶有酸性部分，且因此其適宜之醫藥學上可接受之鹽可包括鹼金屬鹽(例如鈉鹽或鉀鹽)、鹼土金屬鹽(例如鈣鹽或鎂鹽)及與適宜之有機配位體形成之鹽(諸如四級銨鹽)。又，在酸基(-COOH)或醇基存在之情況下，可採用醫藥學上可接受之酯來改善化合物之溶解性或水解特徵。

關於本發明化合物之術語「投藥」及其變型(例如「投與」)意謂向有治療或預防需要之個體提供該化合物或其鹽(或水合物或溶劑合物)。當本發明化合物與一或多種其他活性劑(例如，適用於預防或治療HIV感染或AIDS之抗病毒劑)組合提供時，「投藥」及其變型各應理解為包括在同一時間或在不同時間提供該化合物及其他藥劑。當在同一時間投與組合之藥劑時，該等藥劑可在單一組合物中一起投與或其可獨立地投與。

如本文所用之術語「組合物」意欲涵蓋包含指定成分之產物以及藉由組合指定成分直接或間接得到之任何產物。

「醫藥學上可接受」意謂醫藥組合物之成分必須彼此相容且對其接受者無害。

如本文所用之術語「個體」(或者「患者」)係指動物，較佳為哺乳動物，最佳為人類，其為治療、觀測或實驗之

對象。

如本文所用之術語「有效量」意謂引發組織、系統、動物或人類中由研究者、獸醫、醫學博士或其他臨床醫師尋求之生物或醫學反應的活性化合物或醫藥劑之量。在一實施例中，有效量為減輕治療中之疾病或病狀之症狀的「治療有效量」。在另一實施例中，有效量為預防預防中之疾病或病狀之症狀的「預防有效量」。該術語在本文中亦包括足以抑制HIV整合酶且藉此引發所尋求之反應的活性化合物量(亦即「抑制有效量」)。當活性化合物(亦即活性成分)以鹽形式投與時，提及活性成分之量係針對該化合物之游離酸或游離鹼形式。

基於抑制HIV整合酶、預防或治療HIV感染或預防或治療或延緩AIDS發作或發展之目的，本發明化合物、視情況呈鹽(或水合物或溶劑合物)的形式可經由任何可使活性劑與該劑之作用部位接觸之方式投與。其可經由可用於與作為個別治療劑或呈治療劑之組合形式的藥品聯合使用之任何習知方式投與。其可單獨投與，但通常與基於所選投藥途徑及標準醫藥規範所選擇之醫藥載劑一起投與。本發明化合物可以含有有效量之化合物及習知無毒醫藥學上可接受之載劑、佐劑及媒劑的醫藥組合物之單位劑型，例如經口、非經腸(包括皮下注射、靜脈內、肌肉內、胸骨內注射或輸注技術)、經由吸入噴霧或經直腸投與。適於經口投與之液體製劑(例如懸浮液、糖漿、醃劑及其類似物)可根據此項技術中已知之技術來製備，

且其可採用任一常用介質，諸如水、二醇、油、醇及其類似物。適於經口投與之固體製劑(例如散劑、丸劑、膠囊及錠劑)可根據此項技術中已知之技術來製備，且其可採用固體賦形劑，諸如澱粉、糖、高嶺土、潤滑劑、黏合劑、崩解劑及其類似物。非經腸組合物可根據此項技術中已知之技術來製備，且其通常採用無菌水作為載劑且視情況採用其他成分，諸如溶解助劑。可注射溶液可根據此項技術中已知之方法來製備，其中載劑包含生理食鹽水溶液、葡萄糖溶液或含有生理食鹽水與葡萄糖之混合物的溶液。適用於製備本發明醫藥組合物之方法及適用於該等組合物之成分的進一步描述在 **Remington's Pharmaceutical Sciences**，第18版，A. R. Gennaro編，Mack Publishing Co., 1990及 **Remington-The Science and Practice of Pharmacy**，第21版，Lippincott Williams & Wilkins, 2005中提供。

本發明化合物可以每日每公斤哺乳動物(例如人類)體重約0.001至約1000毫克之劑量範圍，以單次劑量或分次劑量經口投與。一較佳劑量範圍為每日每公斤體重約0.01至約500毫克，以單次劑量或分次劑量經口投與。另一較佳劑量範圍為每日每公斤體重約0.1至約100毫克，以單次或分次劑量經口投與。對於經口投藥，組合物可以含有約1.0至約500毫克活性成分，尤其1、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、400及500毫克活性成分之錠劑或膠囊形式提供，以依症狀調整待治療患者之

劑量。在一實施例中，本發明化合物係以適當形式(例如呈水性甲基纖維素(methocel)中之溶液形式或呈膠囊或錠劑形式)以約200 mg至約800 mg之量每日一次或每日兩次經口投與成年人。用於任何特定患者之特定劑量及給藥頻率可不同且將取決於多種因素，包括所用特定化合物之活性、彼化合物之代謝穩定性及作用時間長度、年齡、體重、一般健康狀況、性別、飲食、投藥模式及時間、排泄速率、藥物組合、特定病狀之嚴重度及經受治療之宿主。

如上所述，本發明亦針對本發明之HIV整合酶抑制劑化合物與一或多種適用於治療HIV感染或AIDS之抗HIV藥劑的用途。「抗HIV藥劑」為直接或間接地有效抑制HIV整合酶或HIV複製或感染所需之另一酶、治療或預防HIV感染及/或治療、預防或延緩AIDS發作或發展之任何藥劑。應瞭解，抗HIV藥劑有效治療、預防或延緩HIV感染或AIDS及/或由其產生或與其相關之疾病或病狀發作或發展。舉例而言，可無論在接觸前及/或接觸後之時段，與有效量之一或多種適用於治療HIV感染或AIDS之HIV抗病毒劑、免疫調節劑、抗感染劑或疫苗(諸如WO 01/38332之表1或WO 02/30930之表中所揭示)組合來有效地投與本發明化合物。適於與本發明化合物組合使用之HIV抗病毒劑包括例如下表A中所列之彼等HIV抗病毒劑：

表 A

名稱	類型
阿巴卡韋(abacavir), ABC, Ziagen®	nRTI
阿巴卡韋+拉米夫定(lamivudine), Epzicom®	nRTI
阿巴卡韋+拉米夫定+齊多夫定(zidovudine), Trizivir®	nRTI
安普那韋(amprenavir), Agenerase®	PI
阿紮那韋(atazanavir), Reyataz®	PI
AZT, 齊多夫定, 疊氮胸苷, Retrovir®	nRTI
達如那韋(darunavir), Prezista®	PI
ddC, 紮西他濱(zalcitabine), 雙脫氧胞苷(dideoxycytidine), Hivid®	nRTI
ddI, 去羥肌苷(didanosine), 雙脫氧肌苷(dideoxyinosine), Videx®	nRTI
ddI(包覆腸衣), Videx EC®	nRTI
地拉韋定(delavirdine), DLV, Rescriptor®	nnRTI
依法韋侖, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
依法韋侖+恩曲他濱(emtricitabine)+泰諾福韋DF(tenofovir DF), Atripla®	nnRTI+nRTI
恩曲他濱, FTC, Emtriva®	nRTI
恩曲他濱+泰諾福韋DF, Truvada®	nRTI
依莫韋林(emvirine), Coactinon®	nnRTI
恩夫韋地(enfuvirtide), Fuzeon®	FI
包覆腸衣之去羥肌苷, Videx EC®	nRTI
依曲韋林(etravirine), TMC-125, Intelence®	nnRTI
福沙那韋鈣(fosamprenavir calcium), Lexiva®	PI
節地那韋, Crixivan®	PI
拉米夫定, 3TC, Epivir®	nRTI
拉米夫定+齊多夫定, Combivir®	nRTI
洛匹那韋(lopinavir)	PI
洛匹那韋+利托那韋(ritonavir), Kaletra®	PI
馬拉韋羅(maraviroc), Selzentry®	EI
奈非那韋, Viracept®	PI
奈維拉平(nevirapine), NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100(亦稱為PL-462)(Ambrilia)	PI
雷特格韋(raltegravir), MK-0518, Isentress®	InI
利吡韋林(rilpivirine), TMC-278	nnRTI
利托那韋, Norvir®	PI
沙喹那韋(saquinavir), Invirase®, Fortovase®	PI
司他夫定(stavudine), d4T, 二脫氫脫氧胸苷, Zerit®	nRTI
泰諾福韋DF(DF=雙索羅基反丁烯二酸鹽(disoproxil fumarate)), TDF, Viread®	nRTI
替拉那韋(tipranavir), Aptivus®	PI

EI=入侵抑制劑；FI=融合抑制劑；InI=整合酶抑制劑；PI=蛋白酶抑制劑；nRTI=核苷逆轉錄酶抑制劑；nnRTI=非核苷逆轉錄酶抑制劑。表中所列之一些藥物以鹽形式使用；例如硫酸阿巴卡韋、硫酸節地那韋、硫酸阿紮那韋、甲磺酸奈非那韋。

應瞭解，本發明化合物與抗HIV藥劑之組合的範疇並不限於表A中所列及/或上文提及之WO 01/38332及WO 02/30930之表中所列之HIV抗病毒劑，而原則上包括與適用於治療或預防HIV感染或AIDS之任何醫藥組合物的任何組合。HIV抗病毒劑及其他藥劑通常以如此項技術中所報導之習知劑量範圍及方案用於此等組合中，包括例如 **Physicians' Desk Reference**, Thomson PDR, Thomson PDR, 第57版(2003)，第58版(2004)，第59版(2005)及其後續版本中所述之劑量。此等組合中本發明化合物之劑量範圍與上文所陳述之劑量範圍相同。

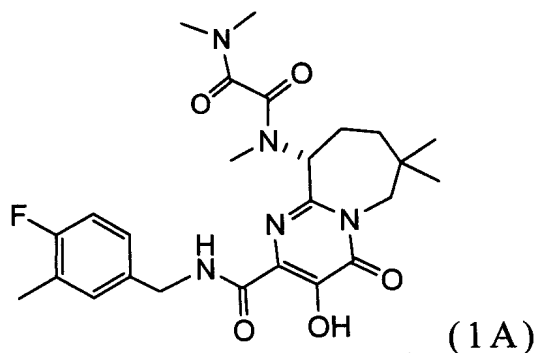
縮寫包括以下：ACN=乙腈；AcOH=乙酸；Barg=巴(錶壓)；Bn=苄基；Boc=第三丁氧基羰基；(Boc)₂O=碳酸二-第三丁酯；BOP=苯并三唑-1-基氧基參-(二甲基胺基)磷；DABCO=1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷；DBA(或dba)=二亞苄基丙酮；DBU=1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯；DCC=二環己基碳化二亞胺；DCE=1,2-二氯乙烷；DCM=二氯甲烷；DMAC=N,N-二甲基乙醯胺；DMAD=乙炔二甲酸二甲酯；DMAP=4-二甲基胺基吡啶；DMF=N,N-二甲基甲醯胺；DMPU=N,N'-二甲基伸丙基脲；DMSO=二甲亞砜；EDC=1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳化二亞胺；ES MS=電噴質譜分析；Et=乙基；EtNH₂=乙胺；EtOAc=乙酸乙酯；EtOH=乙醇；FBS=胎牛血清；GC=氣相層析；HDPE=高密度聚乙烯；HMPA=六甲基磷醯胺；HOAT=1-羥基-7-氮雜苯并三唑；HPLC=高效液相層析；HRMS=高解析度質

譜分析；IPA=異丙醇；IPAc=乙酸異丙酯；LAH=氫化鋁鋁；LC-MS=液相層析-質譜分析；LDA=二異丙基胺基鋁；Me=甲基；MeOH=甲醇；MeTHF=2-甲基四氫呋喃；MsCl=甲烷磺醯氯(或甲磺醯氯)；MTBE=甲基第三丁基醚；NBD=降冰片二烯；NBS=N-溴代丁二醯亞胺；NMM=N-甲基嗎啉；NMP=N-甲基吡咯啉酮；NMR=核磁共振；NOE=奧氏核效應(nuclear Overhauser effect)；OBD=最佳柱床密度(層析管柱)；PTSA=對甲苯磺酸；RB=圓底(燒瓶)；TBAF=氟化四丁基銨；TBS-Cl=第三丁基二甲基矽烷基氯；t-BuOK=第三丁醇鉀；TEA=三乙胺；TEMPO=2,2,6,6-四甲基-1-哌啶-1-氧基；Tf=三氟甲磺酸酯(=三氟甲烷磺酸酯)；TFA=三氟乙酸；TFE=2,2,2-三氟乙醇；THF=四氫呋喃；TLC=薄層層析；UV=紫外線；XRPD=X射線粉末繞射。

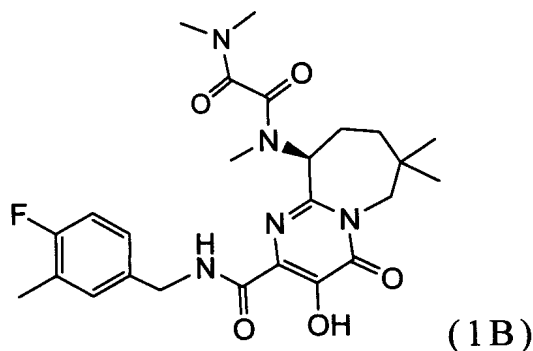
以下實例僅用以說明本發明及其實施。該等實例不應視為限制本發明之範疇或精神。在此等實例中，「室溫」或「周圍溫度」係指約20°C至約25°C範圍內之溫度。實例2-5中各標題產物之相對立體化學係由異構體之比較性NOE研究來測定。

實例 1

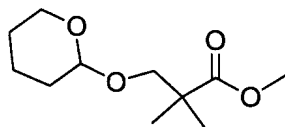
N-((10R)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7,7-二甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺(化合物1A)



N-((10S)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7,7-二甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮吡-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺(化合物1B)



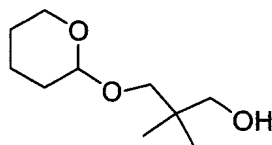
步驟1：2,2-二甲基-3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙酸甲酯



在冷卻下，向羥基特戊酸甲酯(50.0 g, 378 mmol)及對甲苯磺酸單水合物(1.439 g, 7.57 mmol)於250 mL 甲基-第三丁基醚中之經攪拌混合物中緩慢添加二氫哌喃(48.1 mL, 568 mmol)。在室溫下攪拌混合物隔夜，添加50 mL 飽和NaHCO₃且震盪混合物並分離。經MgSO₄乾燥有機層且濃縮。使用330 g管柱、於己烷中之0%-5%乙酸乙酯進行急驟層析來純化殘餘物，得到呈透明油狀之2,2-二甲基-3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙酸甲酯。¹H NMR (400 MHz,

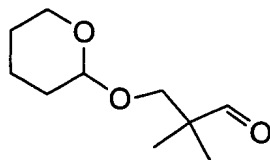
CDCl₃) δ 4.5 (s, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.6 (m, 3H), 3.4 (s, 1H), 3.25 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6-1.18 (m, 5H), 1.05 (m, 6H)。

步驟2：2,2-二甲基-3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙-1-醇



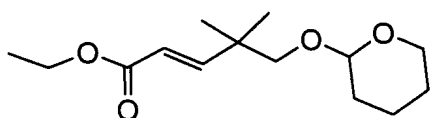
經由加料漏斗向在冰浴中冷卻至0°C之LiAlH₄ (397 mL, 397 mmol)於THF(250 mL)中之溶液中添加於THF(250 mL)中之2,2-二甲基-3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙酸甲酯(82 g, 378 mmol)，同時保持內部溫度低於6°C。添加完成時，使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。在冰浴中冷卻混合物且以H₂O(16 mL, 888 mmol)中止反應，接著在5分鐘後，以10 N NaOH(16 mL, 160 mmol)中止反應，且再過15分鐘後，以H₂O(48 mL, 2664 mmol)中止反應。攪拌混合物30分鐘，接著在THF沖洗下過濾。濃縮濾液且與甲苯一起共沸乾燥。在真空下進一步乾燥得到呈無色液體狀之2,2-二甲基-3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙-1-醇：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.58 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (m, 2H), 3.4 (m, 1H), 3.2 (d, 1H), 2.8 (t, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.6 (m, 4H), 0.85 (s, 6H)。

步驟3：2,2-二甲基-3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙醛



向在冰浴中冷卻至 $0^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 之2,2-二甲基-3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙-1-醇(20 g, 106 mmol)及TEA(44.4 mL, 319 mmol)於無水二氯甲烷(300 mL)中之經攪拌溶液中以一份添加三氧化硫吡啶複合物(50.7 g, 319 mmol)於無水DMSO(300 mL)中之溶液。其放熱升溫至 27°C 。移除浴且在室溫下攪拌混合物20分鐘，其後由TLC分析完全轉化。以225 mL飽和 NaHCO_3 中止反應，在旋轉蒸發器(rotovap)上濃縮移除二氯甲烷且以 3×200 mL乙酸乙酯萃取。以250 mL 10%檸檬酸洗滌經合併之萃取物一次，經 MgSO_4 乾燥且濃縮。在真空下乾燥得到呈油狀之2,2-二甲基-3-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)丙醛。由NMR分析其含有約40% DMSO：
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.6 (s, 1H), 4.6 (m, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.38 (d, 1H), 1.8-1.4 (m, 6H), 1.06 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

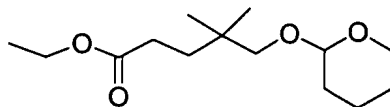
步驟4：(2E)-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊-2-烯酸乙酯



在 25°C 於氮氣下，向乙腈(200 mL)及氯化鋰(13.66 g, 322 mmol)之混合物漿料中添加膦鹽基乙酸三乙酯(64.5 mL, 322 mmol)，接著添加DBU(32.4 mL, 215 mmol)。在添加期間，反應溫度升至 33°C ，接著經30分鐘冷卻返回至 25°C 。攪拌混合物且冷卻至 0°C ，且在以5 mL CH_3CN 沖洗下添加反應物1(20 g, 107 mmol)。在 0°C 下攪拌1小時後，

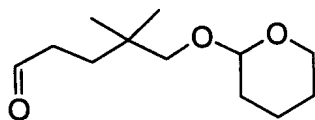
使混合物升溫且在 25°C 下攪拌 2 小時，接著以 250 mL MTBE 及 250 mL 水稀釋，分離且以 100 mL 水洗滌有機層。以 100 mL MTBE 萃取經合併之水層且以 200 mL 鹽水洗滌經合併之有機萃取物且經 MgSO₄ 乾燥，接著濃縮。以於己烷中之 0% 至 10% EtOAc 溶離進行急驟層析來純化得到呈無色油狀之 (2E)-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊-2-烯酸乙酯：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.0 (d, 1H), 5.8 (d, 1H), 4.58 (t, 1H), 4.2 (q, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (d, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.3 (t, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)。

步驟 4：4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊酸乙酯



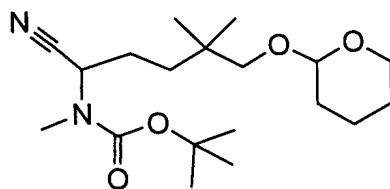
在 Parr 上於 45 psi 氫氣下震盪 (2E)-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊-2-烯酸乙酯 (23 g, 90 mmol) 及 5% Pt/C (3 g, 14.65 mmol) 於乙醇 (200 mL) 中之混合物 5 天 (由 TLC 分析完全轉化：10% EtOAc/己烷-無 UV 活性點)。濾除催化劑且濃縮濾液。在真空下乾燥得到呈無色油狀之 4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊酸乙酯：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.7 (t, 1H), 4.12 (q, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.3 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 6H), 1.9 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

步驟 5：4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊醛



向在氮氣下冷卻至 -78°C 之 4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊酸乙酯 (11.3 g, 43.7 mmol) 於甲苯 (300 mL) 中之溶液中緩慢添加於庚烷中之 1.0 M 氫化二異丁基鋁 (53 mL, 52.5 mmol)，同時保持內部溫度低於 -70°C 。在冷卻下攪拌混合物 15 分鐘 (TLC：於己烷中之 20% EtOAc)。以 MeOH (3.00 mL, 161 mmol) 中止反應，使其升溫至 -10°C ，以 500 mL 乙酸乙酯及 500 mL 飽和 NaCl 稀釋。使混合物升溫且攪拌 60 分鐘，形成凝膠。經矽藻土過濾凝膠狀混合物且以 750 mL 乙酸乙酯洗滌。分離有機層，經 MgSO_4 乾燥，且濃縮。在真空下乾燥得到呈透明油狀之 4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊醛： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.8 (s, 1H), 4.6 (t, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.4 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 6H), 0.93 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

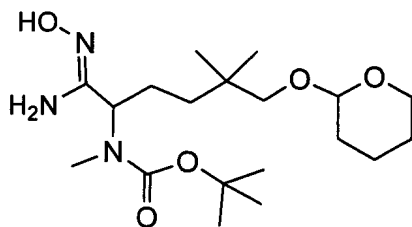
步驟 6：[1-氰基-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊基]甲基胺基甲酸第三丁酯



在帶塞燒瓶中將粗 4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊醛、MTBE (15 mL)、甲胺鹽酸鹽 (3.08 g, 45.7 mmol)、氰化鈉 (1.399 mL, 45.7 mmol) 及水 (15.0 mL) 之混

合物攪拌24小時。TLC(10% EA/己烷)指示起始物質完全消耗。以25 mL乙酸乙酯萃取混合物，在旋轉蒸發器上濃縮。在真空下乾燥得到透明油狀物。將粗胺基脲溶解於25 mL乙酸乙酯中且添加二碳酸二-第三丁酯(10.49 mL, 45.7 mmol)。在室溫下攪拌經週末後，濃縮混合物。以10% EtOAc/己烷溶離進行急驟層析來純化得到[1-氰基-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊基]甲基胺基甲酸第三丁酯：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.7 (dd, 1H), 3.8 (t, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.5 (dd, 1H), 3.0 (dd, 1H), 2.89, 2.88 (2s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.5 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.915 (s, 3H)。

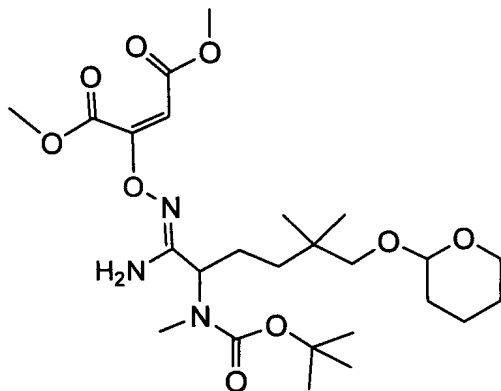
步驟7：[1-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊基]甲基胺基甲酸第三丁酯



向[1-氰基-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊基]甲基胺基甲酸第三丁酯(8.5 g, 23.98 mmol)於甲醇(5 mL)中之經攪拌溶液中添加50%羥胺(1.543 mL, 25.2 mmol)。將混合物加熱至60°C，歷時3小時(LC-MS指示完全轉化)，冷卻且濃縮。與甲醇一起共沸移除過量羥胺，得到[1-[(Z)-胺基(羥基亞胺基)甲基]-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊基]甲基胺基甲酸第三丁酯：MS (ES⁺): 388.26

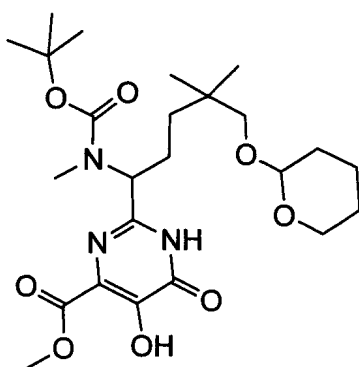
(M+H)。

步驟8：(2-({[(1-胺基-2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5,5-二甲基-6-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)亞己基]胺基}氧基)丁-2-烯二酸二甲酯



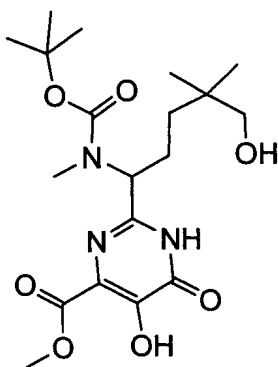
向在氮氣下冷卻至 -10°C 之粗[1-[胺基(羥基亞胺基)甲基]-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊基]甲基胺基甲酸第三丁酯(98 mmol)於MeOH(800 mL)中之經攪拌溶液中緩慢添加乙炔二甲酸二甲酯(12.09 mL, 98 mmol), 同時保持內部溫度在 -10°C 。在 -10°C 或 -10°C 以下(於冷凍器中)使所得溶液熟化隔夜, 接著使其升溫至 25°C 且攪拌30小時。以200 mL甲苯稀釋混合物且濃縮。在真空下乾燥隔夜, 得到濃稠棕色油狀物, 由NMR分析其含有甲苯且為異構體之混合物。該粗產物未進一步純化即用於下一步驟: MS (ES+): 530.2 (M+H)。

步驟9：2-[1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-哌喃-2-基氧基)戊基]-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-4-甲酸甲酯



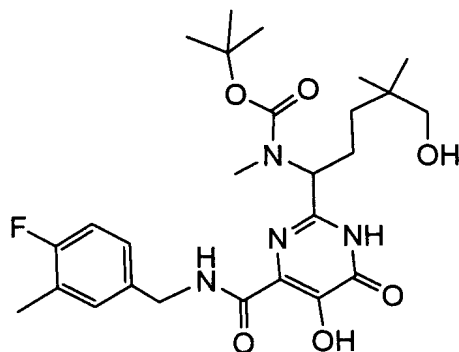
將粗(2-([1-胺基-2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5,5-二甲基-6-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)亞己基]胺基}氧基)丁-2-烯二酸二甲酯(40.6 g)溶解於鄰二甲苯(100 mL)中且在 $115^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ (120°C 油浴)下加熱12小時。達到 115°C 後不久反應混合物變為暗色。48小時後TLC及LC-MS檢定指示一種異構體已消耗，而剩餘約10%之另一(少量)異構體。再持續加熱48小時，屆時如LC-MS所測定，觀測到完全轉化。冷卻混合物至室溫，以100 mL EtOAc稀釋，在以EtOAc溶離下經4吋矽膠襯墊過濾。在減壓下濃縮濾液。在真空下乾燥得到呈棕色發泡體狀之標題產物：MS (ES⁺): 498.1 (M+H)。

步驟10：2-{1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5-羥基-4,4-二甲基戊基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-4-甲酸甲酯



將粗 2-[1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-4,4-二甲基-5-(四氫-2H-嘓喃-2-基氧基)戊基]-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啉-4-甲酸甲酯 (32 g) 及 1 g 對甲苯磺酸單水合物之混合物溶解於甲醇 (100 mL) 中且在室溫下攪拌 2 小時。以 3 mL 飽和 NaHCO_3 中止反應且濃縮。將殘餘物溶解於 500 mL EtOAc 中，以飽和 NaHCO_3 洗滌且經 Na_2SO_4 乾燥。在減壓下移除溶劑得到呈棕色發泡體狀之標題產物：MS (ES+): 314.1 (M+H)。

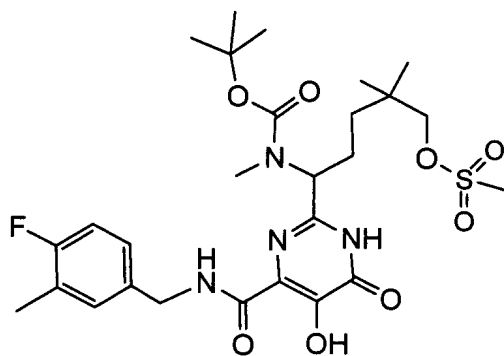
步驟 11：[1-(4-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啉-2-基)-5-羥基-4,4-二甲基戊基]甲基胺基甲酸第三丁酯



在氮氣下，將 2-{1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5-羥基-4,4-二甲基戊基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啉-4-甲酸甲酯 (5.11 g, 12.36 mmol)、1-(4-氟-3-甲基苄基)甲胺 (2.064 g, 14.83 mmol) 及 TEA (3.45 mL, 24.72 mmol) 於 2-丙醇 (80 mL) 中之混合物加熱至 $80^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ (82°C 油浴) 隔夜。濃縮混合物且將殘餘物溶解於 100 mL $i\text{PrOAc}$ 中，以 2×50 mL 1 N HCl、 2×25 mL 水、25 mL 飽和 NaHCO_3 洗滌且經 MgSO_4 乾燥。以 50 mL 甲苯稀釋溶液且濃縮。在真空下乾

燥得到棕褐色發泡體：MS (ES+): 521.19 (M+H)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.3 (br s, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, 1H), 5.4 (br s, 1H), 4.8 (d, 1H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.2 (s, 9H), 0.92 (s, 6H)。

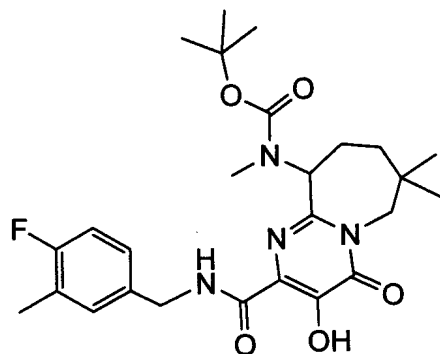
步驟12： 甲烷磺酸5-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5-(4-[[[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基]-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-2-基]-2,2-二甲基戊酯



向冰冷溶液 (5.45 g, 10.47 mmol) ($T=2^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$) 中逐滴添加 TEA (8.75 mL, 62.8 mmol)，接著逐滴添加 MsCl (4.89 mL, 62.8 mmol)，同時保持內部溫度低於 10°C 。使所得漿料在 $2^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ 下熟化 2.5 小時，接著緩慢添加 5 N NaOH (14.66 mL, 73.3 mmol) 至冷反應混合物中。接著使反應混合物升溫至 $80^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}$ (83°C 油浴)，歷時 20 小時。冷卻至 50°C 後，經 1 小時逐滴添加 6 N HCl (34.0 mL, 68.0 mmol) 直至 pH 值為 2.5-3.0 (pH 試紙及指示條)。以 100 mL 水稀釋濾液，以 2 N HCl 將 pH 值 (自約 8) 調整至 2 且以 3×500 mL 乙酸異丙酯萃取。合併萃取物，經 Na₂SO₄ 乾燥且在減壓下濃縮。在真空下乾燥所得棕褐色固體產物：MS

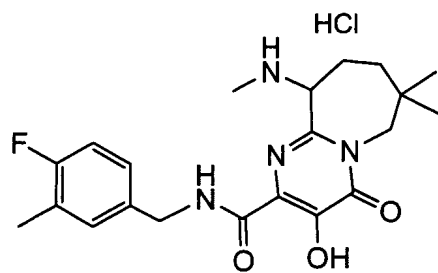
(ES+): 599.1 (M+H)。

步驟 13：(2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7,7-二甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呷-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯



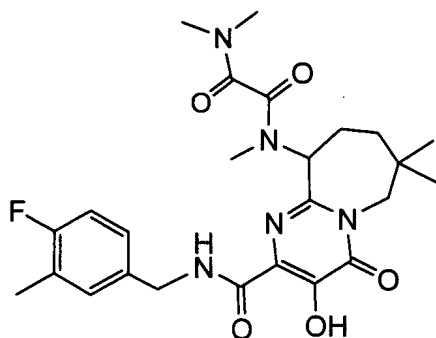
將甲烷磺酸 5-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5-(4-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-2-基)-2,2-二甲基戊酯 (7.8 g, 13.03 mmol)、碳酸鈹 (11 g, 33.8 mmol) 及 75 mL 二噁烷之混合物加熱至 80°C 隔夜。冷卻至室溫後，以 100 mL EtOAc 稀釋混合物，以水 (150 mL)、飽和 NaCl (50 mL) 洗滌，經 Na₂SO₄ 乾燥且濃縮。在真空下乾燥所得棕褐色固體產物：MS (ES+): 503.3 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.8 (br s, 1H), 7.6 (br s, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 4.9 (m, 1H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (dd, 1H), 2.8 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 1.6 (複雜多重峰, 6H), 1.3 (s, 9H), 1.1 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

步驟 14：N-(4-氟-3-甲基苄基)-3-羥基-7,7-二甲基-10-(甲基胺基)-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呷-2-甲醯胺鹽酸鹽



以於二噁烷中之 4 N HCl(15.17 mL, 60.7 mmol)處理 (2-[[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基]-3-羥基-7,7-二甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮吡-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯(6.1 g, 12.14 mmol)。在室溫下攪拌混合物 1.5 小時(由 LC-MS 分析完全轉化), 接著濃縮。在真空下乾燥得到呈棕褐色結晶固體狀之 N-(4-氟-3-甲基苄基)-3-羥基-7,7-二甲基-10-(甲基胺基)-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮吡-2-甲醯胺鹽酸鹽: MS (ES+): 403.2 (M+H)。

步驟 15: N-(2-[[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基]-3-羥基-7,7-二甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮吡-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺



向 N-(4-氟-3-甲基苄基)-3-羥基-7,7-二甲基-10-(甲基胺基)-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮吡-2-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg, 0.421 mmol)、HOAt(68.7 mg, 0.5 mmol)、N,N-二甲基草醯胺酸(74 mg, 0.631 mmol)及三乙

胺 (0.235 mL, 1.683 mmol) 於二氯甲烷 (5 mL) 中之混合物中添加 EDC (224 mg, 1.262 mmol)。在室溫下於氮氣下攪拌混合物隔夜，以 25 mL EtOAc 稀釋，以各 10 mL 飽和 NaHCO₃ 溶液、H₂O 及鹽水洗滌且經 Na₂SO₄ 乾燥。濃縮得到粗標題產物，將其藉由製備型逆相層析 (於水/乙腈中之 0.1% AcOH 梯度溶離) 純化，得到呈固體狀之標題產物：HRMS (ES⁺): 502.2484 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (br s, 3H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, J=9 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.8 (d, J=14 Hz, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (d, J=14 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

在對掌性管柱上解析得到：

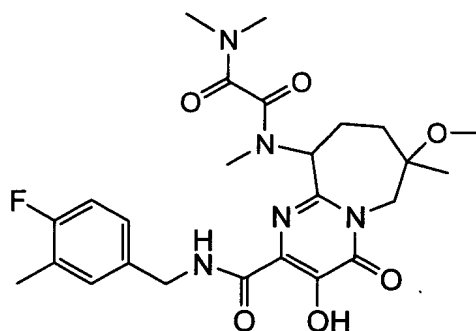
1A. N-((10R)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7,7-二甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮吡-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺。[α]_D²³ = +67.6° (c=0.5, MeOH)；HRMS (ES⁺): 502.2482 (M+H)；¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.35 (br s, 3H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, J=9 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.8 (d, J=14 Hz, 1H), 4.5 (m, 2H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (d, J=14 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

1B. N-((10S)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7,7-二甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮吡-

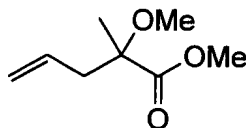
10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺。 $[\alpha]_D^{23} = -72.4^\circ$ (c=0.5, MeOH) ; HRMS (ES+): 502.2481 (M+H) ; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.35 (br s, 3H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, J=9 Hz, 1H), 5.34 (br s, 1H), 4.8 (d, J=14 Hz, 1H), 4.5 (m, 21H), 4.5 (m, 2H), 3.3 (d, J=14 Hz, 1H), 3.0 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

實例 2

N-(2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7-甲氧基-7-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-10-基)-*N,N',N'*-三甲基乙二醯胺之經分離立體異構體



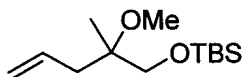
步驟 1： 2-甲氧基-2-甲基戊-4-烯酸甲酯



在 -48°C 下經由加料漏斗經 35 分鐘向二異丙胺 (2.34 L, 16.4 mol) 於 THF (6 L) 中之溶液中添加正丁基鋰 (5.78 L, 14.5 mol)，且使所得混合物經 20 分鐘升溫至 -15°C ，在 -15°C 下保持 10 分鐘，接著冷卻至 -40°C 。經由加料漏斗經 1.75 小時向此溶液中添加 2-甲氧基丙酸甲酯 (1.85 kg, 12.4

mol)。攪拌30分鐘後，經由加料漏斗添加烯丙基溴(1.4 L, 16.4 mol)。攪拌所得溶液30分鐘，使其經1小時升溫至0°C，接著以3 N HCl(7 L)中止反應，且以MTBE(2×4 L)萃取。以鹽水洗滌經合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一反應。

步驟2：第三丁基[(2-甲氧基-2-甲基戊-4-烯-1-基)氧基]二甲基矽烷

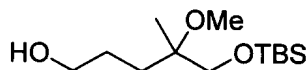


在<10°C下，經由加料漏斗向LAH(球粒，251.4 g, 6.29 mol)於THF(6 L)中之懸浮液中添加2-甲氧基-2-甲基戊-4-烯酸甲酯(1.9 kg粗物質)，同時維持反應溫度低於23°C。在約5°C下攪拌所得混合物1小時；接著以水(250 mL, 13.9 mol)、15% NaOH(250 mL, 12.4 mol)及水(750 mL, 41.6 mol)中止反應；接著以8 L MTBE稀釋；經500 g MgSO₄乾燥隔夜；且經由真空過濾來過濾。以THF及MTBE洗滌所得濾餅。合併濾液且在真空中濃縮得到粗醇。

向TBS-Cl(4.06 kg, 26.1 mol)於DCM(23 L)中之溶液中添加DMAP(74 g, 0.606 mol)及粗醇(2.6 kg, 20.08 mol)及TEA(3.94 L, 28.1 mol)。在周圍溫度下攪拌所得混合物隔夜且以水(6 L)中止反應。收集有機層，以1 M HCl(6 L)及鹽水(4 L)洗滌，接著經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。以DCM溶離進行急驟管柱層析(Biotage 150 L, 5 kg二

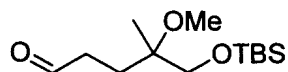
氧化矽)，得到TBS醚衍生物。該物質未經進一步純化即進行下一步驟。

步驟3：5-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-4-甲氧基-4-甲基戊-1-醇



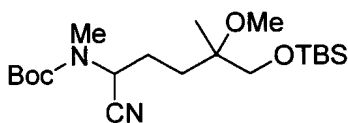
在 $<5^{\circ}\text{C}$ 下，經由漏斗向第三丁基[(2-甲氧基-2-甲基戊-4-烯-1-基)氧基]二甲基矽烷(2.45 kg, 10.04 mol)於THF(3.5 L)中之溶液中添加於THF中之 BH_3 (1 M溶液, 11.05 L, 11.05 mol)，同時維持反應溫度 $<15^{\circ}\text{C}$ 。攪拌反應混合物30分鐘且以水(11.75 L, 652 mol)中止反應。向經攪拌混合物中添加過硼酸鈉四水合物(4.64 kg, 30.2 mol)且在周圍溫度下攪拌混合物隔夜。接著過濾反應混合物，且以14 L MTBE洗滌濾餅。以鹽水/水(7 L/3 L)洗滌經合併之有機層。以MTBE(14 L)萃取水層。以18.75 L 5%硫代硫酸鈉水溶液/鹽水/水(10 L/5 L/3.75 L)依序洗滌經合併之有機層，接著在真空中濃縮得到粗物質。以於庚烷中之0%至100% DCM溶離，接著以於DCM中之1%至50% EtOAc溶離進行急驟管柱層析(多輪操作)，得到所要醇。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 3.65-3.59 (m, 2H), 3.47 (dd, $J=23.9, 10.1$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 4H), 1.05-0.70 (m, 9H), 0.04 (s, 6H)。

步驟4：5-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-4-甲氧基-4-甲基戊醛



向碳酸氫鈉(627 g, 74.6 mol)及溴化鉀(672 g, 56.5 mol)於水(20 L)中之溶液中添加5-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-4-甲氧基-4-甲基戊-1-醇(3.5 kg, 11.2 mol)、DCM(10 L)、TEMPO(17.6 g, 113 mol)。冷卻所得混合物至 $<5^{\circ}\text{C}$ 且經由漏斗逐份添加NaOCl(13%溶液, 總計6.7 L, 14.6 mol), 同時維持反應溫度 $<5^{\circ}\text{C}$ 。在升溫至周圍溫度下攪拌混合物6小時。收集有機層。以4 L DCM萃取水層。經 MgSO_4 乾燥經合併之有機層, 過濾且在真空中濃縮。4.2 kg粗物質未經進一步純化即用於下一步驟。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.75 (t, $J=1.8$ Hz, 1H), 3.43 (q, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.43 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 2.02-1.65 (m, 2H), 0.99-0.71 (s, 9H), 0.14 (s, 6H)。

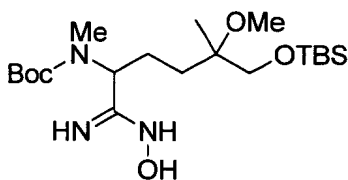
步驟5: (5-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-氰基-4-甲氧基-4-甲基戊基)甲基胺基甲酸第三丁酯



經10分鐘向甲胺鹽酸鹽(0.83 kg, 12.34 mol)於水(14.66 L)中之溶液中添加二噁烷(24.43 L)及5-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-4-甲氧基-4-甲基戊醛(粗, 2.9 kg, 11.22 mol)及NaCN(0.605 kg, 12.34 mol), 同時維持反應溫度在 15°C 。攪拌反應混合物隔夜, 接著添加NaCl(1.7 kg)且分離各層。以EtOAc(2 \times 4 L)萃取水層。經 Na_2SO_4 乾燥經合併

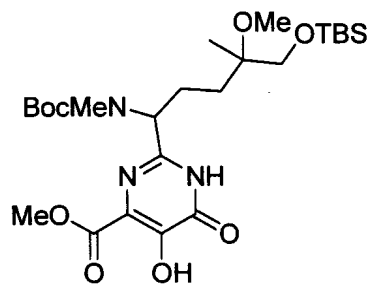
之有機層，過濾且濃縮，得到 5.63 kg (>100%) 粗物質。在 6°C 下，經由加料漏斗經 5 分鐘向粗殘餘物於 EtOAc (20 L) 中之溶液中添加於 1.5 L EtOAc 中之二碳酸二-第三丁酯 (2.57 kg, 11.78 mol)。在 15°C 下攪拌反應混合物隔夜且在真空中濃縮。以於庚烷中之 0 至 30% EtOAc 溶離進行急驟管柱層析，得到所要產物。

步驟 6： {5- {[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]-4-甲氧基-4-甲基戊基} 甲基胺基甲酸第三丁酯



在 30°C 下，向 (5- {[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-1-羥基-4-甲氧基-4-甲基戊基) 甲基胺基甲酸第三丁酯 (4.37 kg, 10.91 mol) 於 MeOH (28 L) 中之溶液中添加羥胺水溶液 (於水中之 50%，1.2 L, 19.63 mol)。加熱所得混合物至 40°C 隔夜，接著冷卻且在真空中濃縮。將粗殘餘物溶解於 1.5 L 甲苯中，在減壓下濃縮且在真空中乾燥。粗物質未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: 434.3。

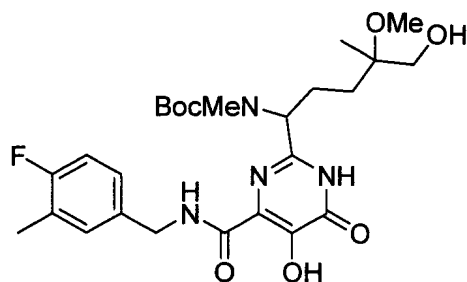
步驟 7： 2-(1-[(第三丁氧基羥基)(甲基)胺基]-5- {[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-4-甲氧基-4-甲基戊基)-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲酸甲酯



在 0°C 下，經 40 分鐘向 {5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]-1-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]-4-甲氧基-4-甲基戊基} 甲基胺基甲酸第三丁酯 (4.17 kg, 96.18 mol) 於 MeOH (26 L) 中之溶液中添加乙炔二甲酸二甲酯 (1.3 L, 10.7 mol)，同時維持反應溫度低於 8°C。加熱反應混合物至 30°C 隔夜。再添加乙炔二甲酸二甲酯 (總計 0.454 L, 3.7 mol)。在 30°C 下攪拌反應混合物隔夜，冷卻，在真空中濃縮且自二甲苯中濃縮，得到所要二酯衍生物。LC-MS: 576.2。

在 140°C 下加熱二酯衍生物 (4.15 kg, 7.21 mol) 於二甲苯 (24 L) 中之溶液 20 小時，接著冷卻，以 4 L 庚烷稀釋反應混合物且經矽藻土 545 襯墊過濾。首先以庚烷溶離，接著經 60 分鐘以 100% EtOAc 溶離且最後以具有 1% 乙酸之 EtOAc 溶離對濾液進行急驟層析 (Biotage Flash Si 150 L, 5.0 kg 二氧化矽)，得到標題產物。LC-MS: 544.1。

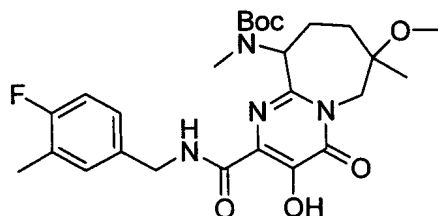
步驟 8： [1-(4-[[(4-氟-3-甲基苄基) 胺基] 羰基]-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-2-基)-5-羥基-4-甲氧基-4-甲基戊基] 甲基胺基甲酸第三丁酯



向2-(1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5-[[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基]-4-甲氧基-4-甲基戊基)-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-4-甲酸甲酯(1.73 kg, 5.11 mol)於2-丙醇(10.23 L)中之溶液中添加4-氟-3-甲基苄基胺(0.854 kg, 6.14 mol)。加熱所得混合物至75°C隔夜，接著冷卻且在真空中濃縮。以EtOAc(8 L)稀釋殘餘物且以10%檸檬酸水溶液(5 L)洗滌。藉由過濾移除白色固體。以EtOAc(2×2 L)萃取水層。以50%飽和碳酸氫鈉(1×5 L)及鹽水(1×5 L)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到粗醃胺。LC-MS: 651.1。

在25°C下，向粗醃胺(1.75 kg, 2.69 mol)於THF(0.75 L)中之溶液中添加TBAF(於THF中之1 M, 7.26 L, 7.26 mol)及粉狀活化3 Å分子篩(500 g)。在25°C下使反應混合物旋轉隔夜，在真空中濃縮，接著再添加TBAF(於THF中之1 M, 1.076 L, 1.076 mol)及粉狀活化3 Å分子篩(300 g)。在30°C下使反應混合物旋轉隔夜，接著過濾移除分子篩。以MeOH(3 L)洗滌濾餅且在真空中濃縮濾液。將殘餘物溶解於6 L DCM中，以30%飽和NaHCO₃ (4×4 L)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到粗標題產物，其未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: 537.1。

步驟9：(2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7-甲氧基-7-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

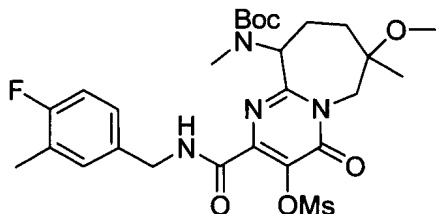


在 0°C 下，經 45 分鐘向 [1-(4-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-2-基)-5-羥基-4-甲氧基-4-甲基戊基]甲基胺基甲酸第三丁酯 (1.44 kg, 2.68 mol) 於無水乙腈 (5.37 L) 中之溶液中逐滴添加 TEA (1.87 L, 13.42 mol) 及甲烷磺醯氯 (0.836 L, 10.73 mol)，同時維持反應溫度低於 5°C。在 0°C 下攪拌所得混合物 14 小時，以 30% 飽和 NaHCO₃ (10 L) 稀釋且以 MTBE (4×2 L) 萃取。以 5% 檸檬酸及鹽水洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮，得到粗甲磺酸酯。LC-MS: 670.1 (M+1-Boc)。

向來自前述步驟之粗甲磺酸酯 (1.53 kg, 1.985 mol) 於 DMF (7.94 L) 中之溶液中添加 Cs₂CO₃ (2.59 kg, 7.94 mol)。加熱反應混合物至 100°C，歷時 15 小時，接著冷卻且在真空中濃縮。以 EtOAc (4 L) 稀釋殘餘物且以 10% 檸檬酸酸化至 pH 4。分離各層。以 EtOAc (3×2 L) 萃取水層。以 50% 鹽水 (10 L) 及鹽水 (5 L) 洗滌經合併之有機層，經 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗標題產物未經進一步純化即

用於下一反應。LC-MS: 519.1。

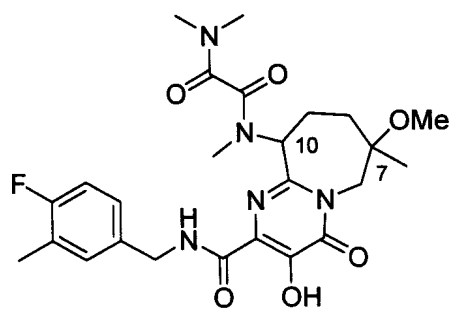
步驟10： 甲磺酸 10-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-2-
 {[[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-7-甲氧基-7-甲
 基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮
 呋-3-基酯



在 15°C 下，向 (2- {[[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥
 基-7-甲氧基-7-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并
 [1,2-*a*]氮呋-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯 (1.029 kg, 1.98
 mol) 於無水乙腈 (8 L) 中之溶液中添加 MsCl (0.27 L, 3.47
 mol)。在 -60°C 下攪拌反應混合物 1 小時，以 EtOAc (4 L)、
 硫酸氫鉀 (1.08 kg, 7.94 mol, 於 8 L H₂O 中)、4 L 鹽水及 6
 L EtOAc 稀釋。收集有機層且以鹽水 (2×5 L) 洗滌，經
 Na₂SO₄ 乾燥，過濾且在真空中濃縮。將粗殘餘物溶解於
 DCM (1.5 L) 及庚烷 (1 L) 中且藉由過濾移除固體。濃縮濾液
 且以於 DCM 中之 50% 庚烷溶離，接著以 100% DCM 溶離且
 最後以於 DCM 中之 12% 丙酮溶離進行急驟管柱層析
 (Biotage 150 L, 5 kg 二氧化矽) 來純化且得到所要甲磺酸
 酯。LC-MS: 597.2。

步驟11： *N*-(2- {[[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥
 基-7-甲氧基-7-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶

并[1,2-*a*]氮吡-10-基)-*N,N',N'*-三甲基乙二醯胺



在 0°C 下，向甲烷磺酸 10-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-7-甲氧基-7-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘓啶并[1,2-*a*]氮吡-3-基酯 (0.291 kg, 0.488 mol) 於 EtOAc (3.2 L) 中之懸浮液中鼓入 HCl(g) 直至飽和。在 0°C 下攪拌反應混合物 1 小時，使其升溫至 15°C 歷時 15 分鐘，接著冷卻至 0°C 且在 0°C 下攪拌 2 小時。以 N₂ 氣淨化反應混合物 20 分鐘且在真空中濃縮。自 EtOAc (1.5 L) 中濃縮殘餘物兩次以移除 HCl 且以 1 L EtOAc 及 500 mL MTBE 使之結晶。過濾得到淺棕褐色固體，將其以 500 mL 1:1 EtOAc/MTBE 沖洗，接著以 1 L MTBE 沖洗。在真空中於 50°C 下乾燥固體 30 分鐘，得到鹽酸鹽。LC-MS: 497.1。

在周圍溫度下，向鹽酸鹽 (197.9 g, 371 mol) 於 DCM (2 L) 中之溶液中添加 *N,N*-二甲基草醯胺酸 (87 g, 743 mol)、EDC (157 g, 817 mol) 及 HOAt (50.5 g, 371 mol)。冷卻反應混合物至 9°C。經 2 分鐘向經冷卻溶液中添加 *N*-甲基嗎啉 (0.204 L, 18.56 mol)。再添加 *N,N*-二甲基草醯胺酸 (21.74 g, 186 mol)、EDC (36.6 g, 189 mol) 及 HOAT (25.3 g, 186 mol)。以 H₂O (2 L) 及鹽水 (1 L) 稀釋所得混合物。分離各

層。以 DCM(1 L) 萃取水層。以 50% 鹽水(2×2 L) 洗滌經合併之有機層，經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在真空中濃縮。使產物自 DCM 中結晶。以乙酸異丙酯稀釋結晶混合物。過濾得到白色固體，將其真空中烘箱中於 30°C 下乾燥。LC-MS: 596.2。

向甲磺酸酯產物(148.9 g, 250 mmol)於 2-丙醇(1.5 L)中之溶液中添加 1 M NaOH(375 mL, 375 mmol)。在未加熱下對所得混合物進行音波處理。3 小時後，再添加 1 M NaOH(125 mL, 125 mmol)且在未加熱下對混合物進行音波處理 1 小時。過濾反應混合物且在真空中濃縮。藉由添加 1 M HCl(500 mL, 500 mmol)使粗物質結晶且過濾。以 50% EtOH/ H_2O 及 EtOH 洗滌濾餅，接著在真空中於 50°C 下乾燥 18 小時。藉由對掌性 SFC(AD-H 管柱, 40% IPA, 樣品以 60 mg/mL 溶解於 1:1 氯仿: IPA 中, 注射 1 mL, 50 毫升/分鐘, 循環時間: 3.5 分鐘)純化混合物:

化合物 2A - 第二溶離峰: 7-OMe 相對於 10-醯胺側鏈為反式, 下文描述絕對立體化學的測定, LC-MS: $M+1=518.2$ 。HR MS ESI: $M+1$ 理論值 518.2409, 觀測值 518.2436。 ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3): δ 12.20 (s, 1H), 9.45-9.31 (m, 1H), 7.23 (dd, $J=7.5, 2.1$ Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 1H), 5.17 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=14.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.46 (dd, $J=14.5, 6.3$ Hz, 1H), 3.39-3.29 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.24 (d, $J=1.9$ Hz, 3H), 2.22-2.16 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 3H), 1.12 (s, 3H)。

化合物 2B - 第三溶離峰：7-OMe 相對於 10-醯胺側鏈為反式，下文描述絕對立體化學，LC-MS: $M+1=518.2$ 。HR MS ESI: $M+1$ 理論值 518.2409，觀測值 518.2435。 ^1H NMR 與第二溶離峰相同。

化合物 2C - 第四溶離峰：7-OMe 相對於 10-醯胺側鏈為順式，絕對立體化學未測定，LC-MS: $M+1=518.2$ 。HR MS ESI: $M+1$ 理論值 518.2409，觀測值 518.2436。 ^1H NMR 與第一溶離峰相同。

化合物 2D - 第一溶離峰：7-OMe 相對於 10-醯胺側鏈為順式，絕對立體化學未測定，LC-MS: $M+1=518.2$ 。HR MS ESI: $M+1$ 理論值 518.2409，觀測值 518.2437。 ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3): δ 12.10 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.22 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.97-6.87 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.27 (dd, $J=14.9, 2.0$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $J=14.5, 6.6$ Hz, 1H), 4.49-4.40 (m, 1H), 3.36 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.04-2.97 (m, 10H), 2.24 (s, 3H), 2.16 (d, $J=15.0$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.46-1.24 (m, 3H)。

結晶化合物 2A

製備

將自上述層析分離獲得之非晶形化合物 2A 物質溶解於完全溶解所需之最少量的沸騰絕對乙醇中且經凹槽形濾紙過濾。使熱溶液緩慢冷卻至周圍溫度，在此期間細針狀體自溶液中結晶。使經冷卻之結晶混合物熟化 3 小時且藉由過濾分離結晶化合物，以 10 mL 冰冷絕對乙醇洗滌且在真空

下乾燥。

表徵

在具有 PW3050/60 控制台之 Philips Analytical X'Pert PRO X射線繞射系統上使用 4 至 40 度 2θ 之連續掃描產生結晶化合物 2A 之 X射線粉末繞射 (XRPD) 圖案。使用銅 $K_{\alpha 1}$ 及 $K_{\alpha 2}$ 輻射作為輻射源。該實驗在周圍條件下操作。繞射峰位置係以 2θ 值為 28.443 度之矽作參照。圖 1 展示 XRPD 圖案。XRPD 圖案中之 2θ 值及相應 d 間距包括以下：

表 2A

2θ (度)	d 間距 (Å)	2θ (度)	d 間距 (Å)
5.7	15.4	25.5	3.5
8.5	10.5	25.7	3.5
8.9	9.9	26.0	3.4
9.3	9.5	26.3	3.4
11.6	7.6	26.9	3.3
12.6	7.0	27.9	3.2
13.3	6.6	28.4	3.1
14.6	6.1	29.3	3.0
15.9	5.6	30.4	2.9
16.4	5.4	30.6	2.9
17.0	5.2	31.2	2.9
17.5	5.1	32.3	2.8
18.4	4.8	32.7	2.7
18.8	4.7	34.2	2.6
19.7	4.5	34.5	2.6
20.4	4.4	34.8	2.6
20.8	4.3	35.5	2.5
21.7	4.1	36.4	2.5
23.3	3.8	36.6	2.5
23.7	3.8	38.6	2.3
24.5	3.6	39.3	2.3

亦在敞開式鋁盤中於氮氣氛圍中使用TA Instruments DSC Q 1000示差掃描熱量計(DSC)以10°C/分鐘之加熱速率自25°C至350°C分析結晶化合物2A。DSC曲線展示起始溫度為197°C且峰值溫度為198°C之吸熱過程。焓變為84 J/g。咸信吸熱係歸因於熔融。

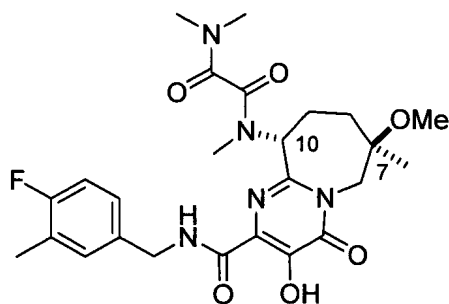
在氮氣下使用TA Instruments TGA Q 500以10°C/分鐘之加熱速率自25°C至350°C進行結晶化合物之熱解重量分析(TGA)。TG曲線展示至100°C重量損失為0.21重量%，此指示不存在水合水及溶劑化溶劑。

對如上所述製備之結晶化合物2A進行化合物2A之X射線結晶學研究。使用來自Oxford Diffraction且由Oxford Diffraction CrysAlis Pro軟體控制的基於CCD之繞射儀(輻射源：Enhance-Ultra Cu，偵測器型號：Ruby)進行研究。使用Cu輻射在100 K下進行數據收集以限制熱運動及動態無序以及改良繞射量測值。所選晶體代表整體樣品。100 K下晶體數據：

$$\begin{array}{lll}
 a=5.49010(12) \text{ \AA} & \alpha=90.00^\circ & V=2467.40(11) \text{ \AA}^3 \\
 b=20.4635(6) & \beta=90.00 & \text{空間群}=P2_12_12_1, \#19 \\
 c=21.9624(6) & \gamma=90.00 & Z=4
 \end{array}$$

總共量測20038個反射，達0.84 Å⁻¹之解析度，其產生4297個獨特反射。使用SHELXL軟體，連同使用所有4297個反射以 $R_1=5.04\%$ 及 $wR_2=13.6\%$ 進行精修。如由分子中6個氧原子產生之異常色散所確定，C7與C10(參見以下結構)之絕對構型均為*R*。使用經精修之弗萊克參數(Flack parameter)

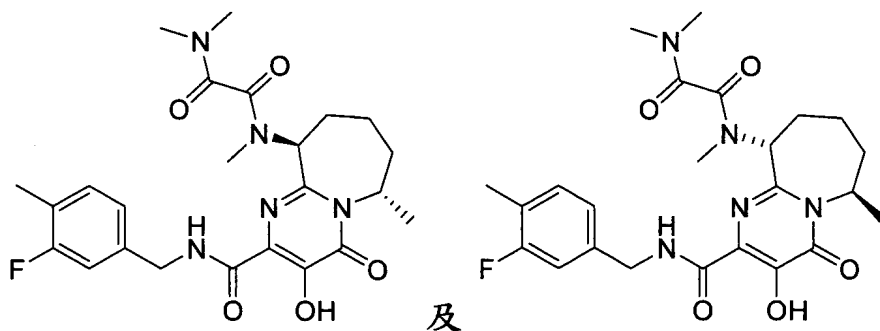
-0.1(2)與霍夫特參數(Hoof parameter) -0.05(4)(兩者均證實選擇絕對構型)進行異常色散效應之分析。因此，化合物2A為*N*-((7*R*,10*R*)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7-甲氧基-7-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮吡-10-基)-*N,N',N'*-三甲基乙二醯胺。



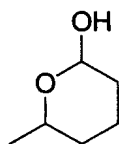
鑒於指定為化合物2A之立體化學，藉由排除法，化合物2B為*N*-((7*S*,10*S*)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7-甲氧基-7-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮吡-10-基)-*N,N',N'*-三甲基乙二醯胺。

實例3-1

外消旋-反-*N*-(2-{[(3-氟-4-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮吡-10-基)-*N,N',N'*-三甲基乙二醯胺(化合物3A)

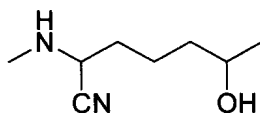


步驟1：6-甲基四氫-2*H*-嘓喃-2-醇



經1小時將氫化二異丁基鋁於二氯甲烷(1 M, 420 mL)中之溶液緩慢添加至 δ -己內酯(40 g, 350 mmol)於二氯甲烷(1000 mL)中之 -78°C 溶液中。使所得稀白色懸浮液經2小時逐漸升溫，隨之在 -40°C 下獲得澄清溶液。經由經30分鐘按比例緩慢添加甲醇(105 mL)小心地中止反應混合物之反應。接著攪拌15分鐘，其後添加飽和酒石酸鉀鈉水溶液(350 mL)。接著使反應混合物升溫至室溫隔夜。移除有機相且以鹽水洗滌，接著經硫酸鎂乾燥。以乙酸乙酯萃取水相，接著以鹽水洗滌萃取物，且亦類似地進行乾燥。過濾及濃縮得到呈無色油狀之非對映異構性乳醇混合物： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 非對映異構體A, δ 5.28 (s, 1H), 4.07 (m, 1H), 2.42 (br m, 1H), 1.13-1.87 (m, 6H), 1.11 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。非對映異構體B, δ 4.70 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.86 (br m, 1H), 1.13-1.87 (m, 6H), 1.21 (d, $J=6.2$ Hz, 3H)。

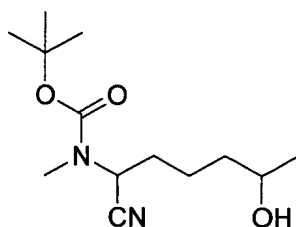
步驟2：6-羥基-2-(甲基氨基)庚腈



將6-甲基四氫-2H-哌喃-2-醇(42 g, 350 mmol)溶解於二噁烷(300 mL)中且以甲胺(於水中之40%, 32 mL, 350 mmol)、甲胺鹽酸鹽(19 g, 280 mmol)、氫化鈉(17 g, 350 mmol)、水(50 mL)依序處理。在室溫下攪拌隔夜後，傾析

出有機相且濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。添加水至初始水性懸浮液(已留下)中直至完全溶解，其後合併兩相且萃取。濃縮由此獲得之有機相。以新鮮乙酸乙酯萃取水相兩次以上且濃縮萃取物。將經合併之殘餘物溶解於乙醚中且過濾移除剩餘固體。濃縮得到呈無色油狀之產物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.81 (m, 1H), 3.46 (t, *J*=7 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.34-1.65 (m, 4H), 1.19 (d, *J*=6.2 Hz, 3H)。

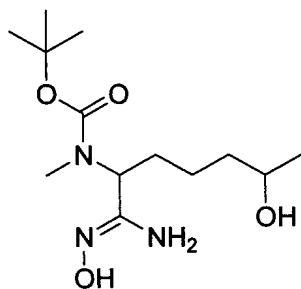
步驟3：(1-氰基-5-羥基己基)甲基胺基甲酸第三丁酯



使6-羥基-2-(甲基胺基)庚腈(76 g)於乙酸異丙酯(350 mL)中之溶液升溫至30°C，接著逐滴添加二碳酸二-第三丁酯於乙酸異丙酯(150 mL)中之溶液。一旦反應物之內部溫度升至35°C之上，即停止加熱或減緩添加速率以保持內部溫度在此設定點之數度範圍內。所需總添加時間為約1小時。接著恢復加熱且使溫度維持在35°C隔夜。接著將反應混合物冷卻至室溫且以氯化銨(7 g)、水(50 mL)及濃氨水(13 g)處理且在室溫下攪拌所得混合物隔夜。接著冷卻反應混合物至0°C且分離有機相且以冷(0°C) 1 M NaOH、10% 氯化銨、20% NaCl依序洗滌，接著經硫酸鈉乾燥。過濾及濃縮得到呈極稠不透明油狀之產物，其含有未確定量之第

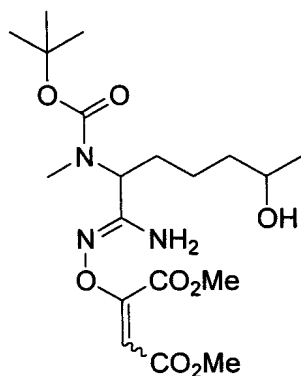
三丁醇：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.20 (m, 1H), 3.78 (br s, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.25-1.63 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.18 (d, *J*=6.2 Hz, 3H)。

步驟4：{1-[(*Z*)-胺基(羥基亞胺基)甲基]-5-羥基己基}甲基
胺基甲酸第三丁酯



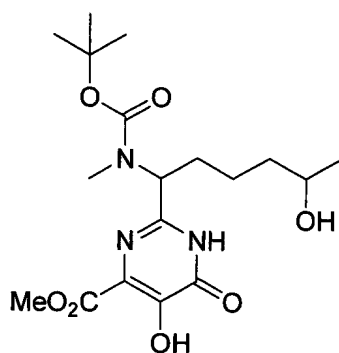
將含有未確定量之第三丁醇的(1-羥基-5-羥基己基)甲基
胺基甲酸第三丁酯(129 g)溶解於甲醇(250 mL)中且以50%
羥胺水溶液(33 mL)處理。接著將混合物加熱至60°C，歷
時3小時。接著冷卻反應混合物且在真空中移除溶劑。將
殘餘物與甲苯(每次200 mL)一起共沸乾燥兩次，且在真空
中於50°C下乾燥，得到呈極稠透明油狀之產物，其受第三
丁醇污染：ES MS *M*+1=290.0。

步驟5：(2*E*)-2-[(1-[(*Z*)-1-胺基-2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)
胺基]-6-羥基亞庚基}胺基)氧基]丁-2-烯二酸二甲酯



將{1-[(Z)-胺基(羥基亞胺基)甲基]-5-羥基己基}甲基胺基甲酸第三丁酯(161 g, 過重)溶解於甲醇(250 mL)中且冷卻至 -10°C 。在不使反應溫度升高於 -5°C 下逐滴添加DMAD(65 mL), 接著將反應混合物在冷凍器中於 -10°C 下儲存2天。接著濃縮反應混合物至乾燥。將其與甲苯一起共沸乾燥兩次且在真空中於 30°C 下乾燥至恆重, 得到標題產物: ES MS $M+1=431.9$ 。

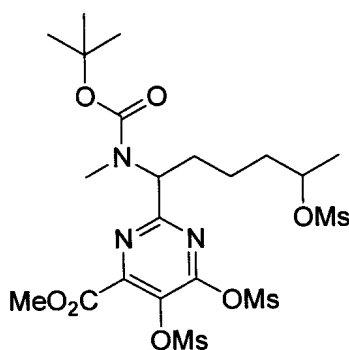
步驟6: 2-{1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5-羥基己基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲酸甲酯



將(2E)-2-[({(1Z)-1-胺基-2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-6-羥基亞庚基}胺基)氧基]丁-2-烯二酸二甲酯(239 g, 過重)溶解於鄰二甲苯(1000 mL)中且在 120°C 下加熱所得溶液48小時。冷卻所得深酒紅色溶液至室溫且在真空中濃縮溶劑。將濃稠暗色殘餘物溶解於乙酸乙酯(400 mL)及二氯甲烷(100 mL)中, 在冰浴中冷卻且以1 M氫氧化鈉(400 mL)處理。將混合物轉移至分液漏斗中, 但因兩層之暗棕色性質而難以觀察到任何分離。因此, 引出400 mL水相。以1 M氫氧化鈉(100 mL)將剩餘混合物洗滌一次, 接著使300 mL液體流出。合併400 mL及300 mL引出物, 且以乙

醚(300 mL)萃取。現可見相之間的分離。分離出水相且在冰浴中冷卻，且在快速攪拌同時，以6 M HCl(85 mL)酸化。接著以二氯甲烷萃取所得混合物且經硫酸鈉乾燥。濃縮且在真空下乾燥得到呈黏性棕色海綿狀之標題產物(140 g)：ES MS M+1=399.8。

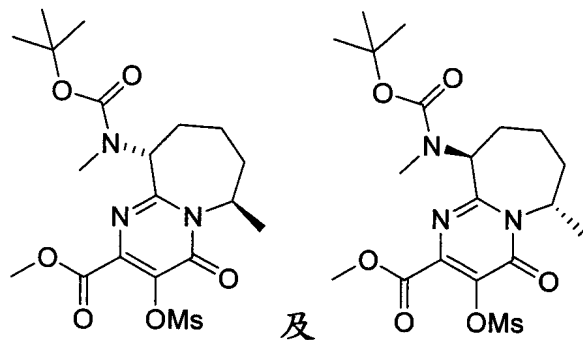
步驟7：2-{1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5-[(甲基磺醯基)氧基]己基}-5,6-雙[(甲基磺醯基)氧基]嘓啶-4-甲酸甲酯



將來自步驟6之2-{1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5-羥基己基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啶-4-甲酸甲酯與乙腈(500 mL)一起共沸乾燥。將所得濃稠酒紅色膠黏性海綿狀物(39 g)再溶解於乙腈(500 mL)中且冷卻至15-20°C。添加三乙胺(54 mL)，接著經30分鐘逐滴添加甲磺醯氯(27 mL)。在相同溫度下再攪拌30分鐘後，如LC-MS所測定，已完全轉化成三甲磺酸酯與二甲磺酸酯之2:1混合物。過濾反應混合物以移除三乙胺鹽酸鹽且以二氯甲烷充分洗滌濾餅。濃縮濾液，接著分配於二氯甲烷與半飽和鹽水之間。移除有機相且經硫酸鈉乾燥。過濾及濃縮得到暗紅色發泡體，將其與乙腈(500 mL)一起共沸乾燥且得到酒紅色

膠狀物三甲磺酸酯。

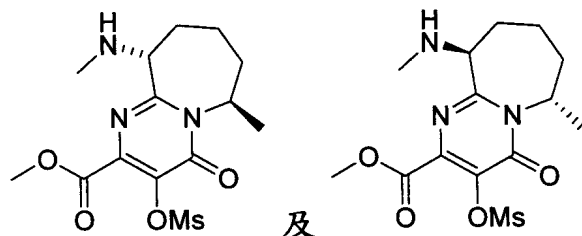
步驟8：反-外消旋-10-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-6-甲基-3-[(甲基磺醯基)氧基]-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氮嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲酸甲酯



在 100°C 下加熱 2-{1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-5-[(甲基磺醯基)氧基]己基}-5,6-雙[(甲基磺醯基)氧基]嘧啶-4-甲酸甲酯 (62 g, 98 mmol) 及碳酸鈉 (64 g, 196 mmol) 於 DMF (400 mL) 中之混合物隔夜。冷卻反應混合物至室溫，接著進一步冷卻至 0°C。添加更多碳酸鈉 (60 g)，接著添加 MsCl (10 mL) 且持續攪拌 1 小時。過濾反應混合物以移除固體，接著以二氯甲烷洗滌固體直至濾液變澄清。接著對濾液進行汽提且最後在高真空下於 35°C 下進行汽提以移除 DMF。以乙醚稀釋濃稠暗紅色殘餘泥狀物且過濾。以乙醚洗滌濾餅。將所得奶白色固體溶解於二氯甲烷中且以冷半飽和鹽水洗滌一次且經硫酸鈉乾燥溶液。如 NMR 及 LC-MS 所測定，過濾及濃縮得到外消旋反式非對映異構體：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.74 (m, 1H), 5.41 (dd, J=1.6, 13.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 1.60-2.94 (m, 6H), 1.57 (d, J=7.3 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H)。ES MS

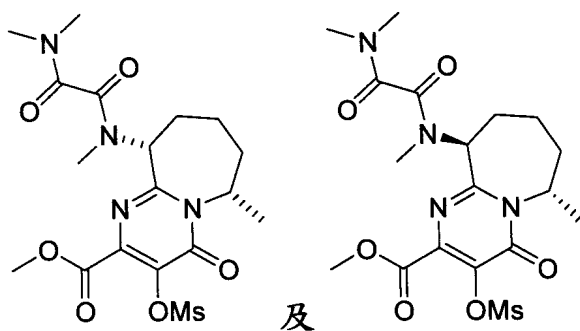
M+1=460.12。

步驟9：反-外消旋-6-甲基-10-[(甲基氨基)-3-[(甲基磺醯基)氧基]-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲酸甲酯



在0°C下，向反-外消旋-10-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-6-甲基-3-[(甲基磺醯基)氧基]-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲酸甲酯(3.5 g)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加於二噁烷(25 mL)中之4 M HCl。攪拌30分鐘後，使反應混合物升溫至室溫且屆時攪拌4小時。對溶劑進行汽提且將殘餘物溶解於水中且以過量碳酸鈉處理。以二氯甲烷、接著以氯仿萃取所得混合物且經硫酸鈉乾燥。過濾及濃縮得到呈暗棕色黏性油狀之胺。

步驟10：反-外消旋-10-[[[(二甲基胺基)(側氧基)乙醯基](甲基)胺基]-6-甲基-3-[(甲基磺醯基)氧基]-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲酸甲酯



在 -15°C 下，將氯甲酸乙酯(0.4 mL)添加至二甲基草醯胺酸(0.49 g)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中。逐份緩慢添加N-甲基嗎啉(0.52 mL)，同時維持溫度低於 -5°C 。隨著添加進行，胺鹽呈白色固體狀沈下。持續攪拌90分鐘，接著濾除鹽且直接使用所得冷溶液。將來自步驟9之反-外消旋-6-甲基-10-(甲基胺基)-3-[(甲基磺醯基)氧基]-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲酸甲酯溶解於THF(5 mL)中且添加至如上製備之混合酞中，同時在冷水浴中冷卻。添加完成時，使反應混合物逐漸升溫至室溫，隨之奶白色固體沈澱。濾出固體沈澱物且以乙醚充分洗滌，接著在真空下乾燥。所得白色固體為所要標題化合物： $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.69-5.79 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.82-2.14 (m, 6H), 1.61 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

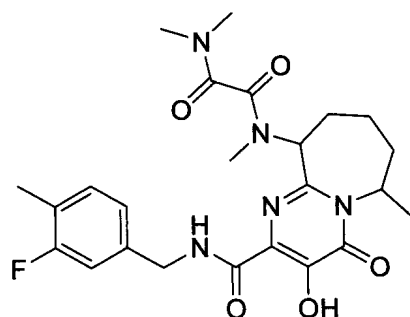
步驟11： 外消旋-反-N-(2-[(3-氯-4-甲基苄基)胺基]羰基)-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺

將來自步驟10之反-外消旋-10-[[[(二甲基胺基)(側氧基)乙醯基](甲基)胺基]-6-甲基-3-[(甲基磺醯基)氧基]-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲酸甲酯(50 mg)溶解於DMSO(2 mL)中且添加4-甲基-3-氯苄基胺(0.1 mL)。在 100°C 下加熱所得混合物30分鐘。如LC-MS所測定，完全轉化成產物，將其藉由逆相吉爾森層析(reverse

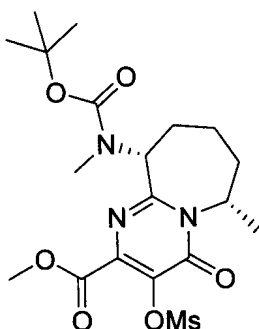
phase Gilson chromatography) 純化：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.46 (br s, 1H), 7.05 (m, 3H), 5.96 (m, 1H), 5.56 (br s, 1H), 4.47 (qd, *J*=6.8, 14.5 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.61-2.24 (m, 6H), 1.47 (d, *J*=7.5 Hz, 3H)。ES MS *M*+1=487.8。

實例 3-2

N-(2-{[(3-氟-4-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺之經分離順式對映異構體(化合物 3B)



步驟 1：順-10-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-6-甲基-3-[(甲基磺醯基)氧基]-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲酸甲酯



根據實例 3-1 步驟 8 所述之程序製備此化合物，不同之處為此處在 100°C 下加熱反應混合物 4 小時而非隔夜。由於反

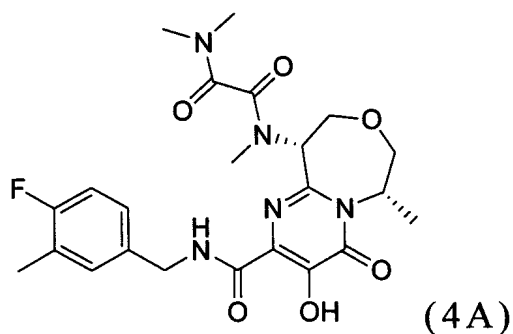
應時間縮短，故分離出呈非對映異構體之外消旋順式-反式混合物形式之產物。藉由對掌性超臨界流體層析將此混合物分離成其4種非對映異構性純的組份： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)具有未知絕對構型之順式非對映異構體。 δ 5.45 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 1.58-2.07 (m, 6H), 1.55 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.45 (s, 9H)。ES MS $M+1=460.10$ 。

步驟2：順-N-(2-{\[(3-氟-4-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺

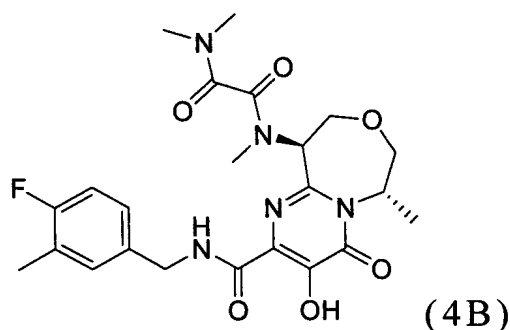
根據實例3-1步驟8-11所述之程序將來自步驟1之順-10-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-6-甲基-3-[(甲基磺醯基)氧基]-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-2-甲酸甲酯轉化成標題化合物。絕對立體化學-(6R,10S)抑或(6S,10R)-未確定。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (br s, 1H), 7.05 (m, 3H), 5.67 (br s, 1H), 5.00 (br s, 1H), 4.54 (qd, $J=6.6, 14.5$ Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.92-2.23 (m, 6H), 1.49 (d, $J=6.3$ Hz, 3H)。ES MS $M+1=488.11$ 。

實例4-1

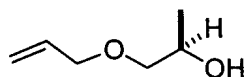
N-((6S,10S)-2-{\[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4H-嘧啶并[1,2-d][1,4]噁氮呋-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺(化合物4A)



N-((6S,10R)-2-{{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4H-嘓啶并[1,2-d][1,4]噁氮呼-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺(化合物4B)



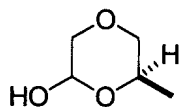
步驟1：2(R)-1-(烯丙氧基)丙-2-醇



經30分鐘向在冰浴中冷卻之烯丙醇(55.0 g, 947 mmol)於300 mL無水N,N-二甲基甲醯胺中之經攪拌溶液中分4份添加氫化鈉(37.9 g, 947 mmol)之60%油分散液。使混合物升溫至周圍溫度且在30分鐘後，在冰浴中冷卻混合物且經30分鐘緩慢添加(R)-1,2-環氧基丙烷(50 g, 861 mmol)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌72小時。在冰浴中冷卻反應混合物，以水稀釋且以乙酸乙酯萃取(4次)。以水(3次)、鹽水(1次)洗滌經合併之有機萃取物且經無水硫酸鎂乾燥。在低真空下濃縮得到呈油狀之粗產物，其未經純化即用於

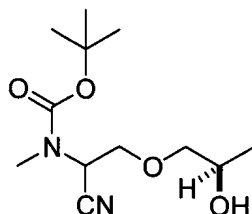
下一步驟： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 5.92 (ddt, $J=17.2, 10.4, 5.6$ Hz, 1H), 5.26 (dq, $J=17.2, 1.6$ Hz, 1H), 5.20 (dq, $J=10.3, 1.3$ Hz, 1H), 4.03 (dt, $J=5.6, 1.4$ Hz, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.24 (dd, $J=9.4, 8.2$ Hz, 1H), 2.4 (br s, 1H), 1.15 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

步驟2：6(*R*)-6-甲基-1,4-二氧環己-2-醇



使臭氣流分散於2(*R*)-1-(烯丙氧基)丙-2-醇(84 g, 723 mmol)於二氯甲烷(400 mL)中之冷的(初始 $T=-78^\circ\text{C}$)經攪拌溶液中，直至持續呈現藍色(要求4小時)。以氮氣淨化溶液直至獲得澄清無色溶液。添加二甲基硫醚(134 mL, 1.8 mol)及三乙胺(302 mL, 2.17 mol)。使經攪拌混合物經60分鐘升溫至室溫。以濕澱粉-碘化物試紙測試過氧化物顯陰性。在減壓下於周圍溫度下濃縮混合物，得到粗標題產物，其未經純化即直接用於下一步驟。

步驟3：(1-氰基-2-{(2)-2-羥丙基}氧基)乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯

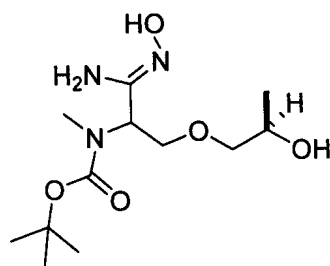


向6(*R*)-6-甲基-1,4-二氧環己-2-醇(100 g, 847 mmol)於二噁烷及水(3:1, 400 mL)中之經攪拌溶液中添加甲胺鹽酸

鹽 (114 g, 1.69 mol) 及 氰化鈉 (83 g, 1.69 mol)。攪拌溶液 72 小時。將產物萃取入乙酸乙酯中 (3 次)，且經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於乙酸乙酯 (100 mL) 中且向該溶液中添加二碳酸二-第三丁酯 (369 g, 1.69 mol)。在室溫下攪拌溶液 18 小時，以乙酸乙酯稀釋且以水 (1 次) 及鹽水 (1 次) 洗滌。經硫酸鈉乾燥後，過濾粗產物溶液且在減壓下濃縮。以於己烷中之 30-50% 乙酸乙酯梯度進行中壓矽膠層析來純化得到標題產物。

^1H NMR (399 MHz, CDCl_3): δ 5.5-5.1 (br m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 3.53 (td, $J=9.5, 3.0$ Hz, 1H), 3.34 (ddd, $J=14.1, 9.5, 7.4$ Hz, 1H), 2.96 (s, 1.5H), 2.96 (s, 1.5H), 1.48 (s, 9H), 1.16 (d, $J=6.4$ Hz, 3H)。

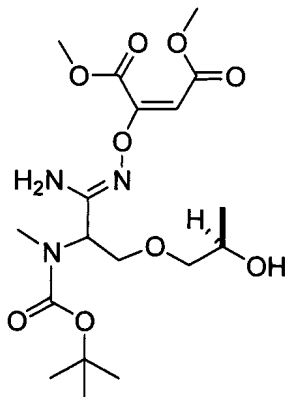
步驟 4: [(2)-2-胺基-1-({[(2R)-2-羥丙基]氧基}甲基)-2-(羥基亞胺基)乙基]-甲基胺基甲酸第三丁酯



向 (1-氨基-2-({[(2)-2-羥丙基]氧基}乙基)甲基)-胺基甲酸第三丁酯 (20 g, 77 mmol) 於甲醇 (100 mL) 中之溶液中添加羥胺 (5.63 g, 85 mmol) 之 50% 水溶液且在 40°C 下攪拌混合物 18 小時。在減壓下濃縮溶液且以於己烷中之 10-90% 乙酸乙酯梯度進行中壓矽膠層析來純化殘餘物，得到呈黃色油

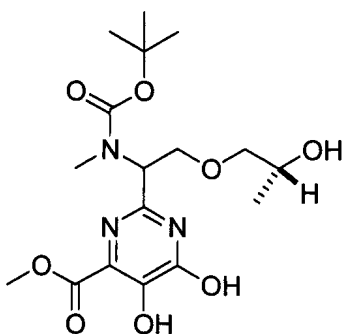
狀之標題產物。ES MS=292.2 (M+1)。

步驟5：(2)-2-{\[((1)-1-胺基-2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-3-{\[(2R)-2-羥丙基]氧基}亞丙基)胺基]氧基}丁-2-烯二酸二甲酯



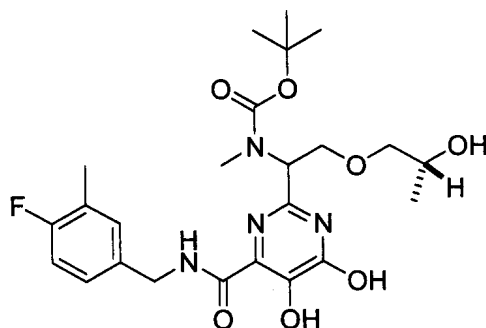
在 0°C 下，向 [(2)-2-胺基-1-({[(2R)-2-羥丙基]氧基}甲基)-2-(羥基亞胺基)乙基]-甲基胺基甲酸第三丁酯 (123.5 g, 424 mmol) 於甲醇中之經攪拌溶液中添加乙炔二甲酸二甲酯 (52.4 mL, 424 mmol)。添加後，使反應混合物升溫至室溫。持續攪拌 18 小時。在減壓下移除溶劑。以於己烷中之 10-85% 乙酸乙酯梯度進行中壓矽膠層析來純化粗產物，得到標題產物。ES MS=435.4 (M+1)。

步驟6：2-(1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-2-{\[(2R)-2-羥丙基]氧基}乙基)-5,6-二羥基嘓啶-4-甲酸甲酯



在 120°C 下將 (2)-2-{\{[(1)-1-胺基-2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-3-{\{(2R)-2-羥丙基}氧基}亞丙基)胺基]氧基}丁-2-烯二酸二甲酯 (140 g, 323 mol) 於鄰二甲苯 (1000 mL) 中之溶液加熱 18 小時。接著使溶液溫度升至 140°C 歷時 6 小時，以轉化最後剩餘基質。使混合物冷卻至周圍溫度且在減壓下濃縮。以於己烷中之 40% 乙酸乙酯進行中壓矽膠液相層析來純化粗殘餘物以移除低極性組份，接著以於二氯甲烷中之 10% 乙醇對產物進行溶離，得到標題產物。ES MS=402.4 (M+1)。

步驟 7：(1-(4-{\{(4-氟-3-甲基苄基)胺基}羰基}-5,6-二羥基嘧啶-2-基)-2-{\{(2)-2-羥丙基}氧基}乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯

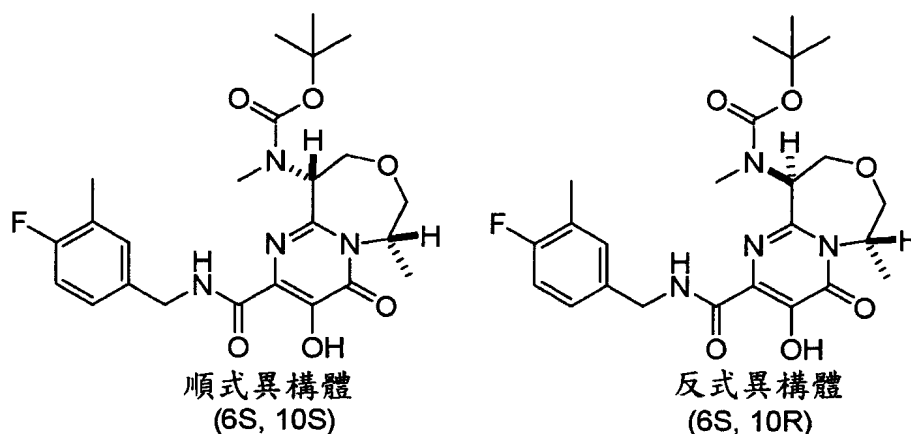


以兩個平行操作，向 2-(1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-2-{\{(2R)-2-羥丙基}氧基}乙基)-5,6-二羥基嘧啶-4-甲酸甲酯 (40 g, 100 mmol) 於 2-丙醇 (400 mL) 中之經攪拌溶液中添加 4-氟-3-甲基苄基胺 (20.8 g, 149 mmol)。加熱混合物至 60°C，歷時 16 小時。如 LC-MS 所測定，有一些基質酯剩餘，使加熱浴溫度升至 80°C，歷時 3 小時。冷卻溶液且合併且在減壓下移除溶劑。將粗產物溶解於乙酸乙酯中

且以10%檸檬酸水溶液(2次)、飽和碳酸氫鈉(1次)及鹽水(1次)洗滌。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物未經進一步純化即用於下一步驟：

ES MS=509.5 (M+1)。

步驟8：(6*S*,10*S*)及(6*S*,10*R*)((6,10)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘓啶并[1,2-][1,4]噁氮呼-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

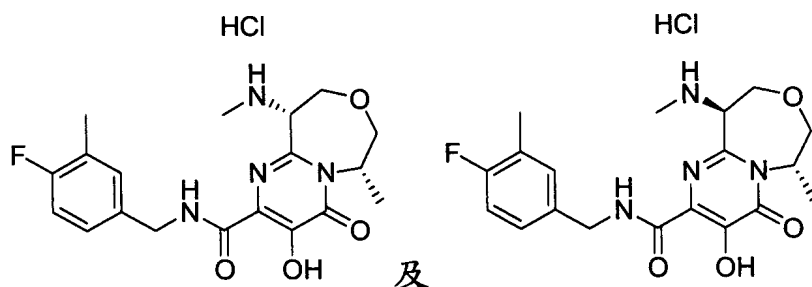


以兩個平行操作，將(1-(4-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-5,6-二羥基嘓啶-2-基)-2-{[(2)-2-羥丁基]氧基}乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯(40 g, 79 mmol)溶解於無水乙腈(200 mL)中且在冰浴中於氮氣下冷卻。向經攪拌溶液中添加三乙胺(99 mL, 472 mmol)，接著逐滴添加於73 mL無水二氯甲烷中之甲烷磺醯氯(36.8 mL, 472 mmol)。攪拌混合物30分鐘，接著以去離子水處理。合併混合物且以氯仿萃取。分離有機層且經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在340 g Biotage SNAP筒上以於己烷中之10%至90%乙酸乙酯梯度對殘餘物進行層析(兩輪操作)，得到粗三甲磺酸酯：

ES MS: $m/z=743.5$ (M+1)。

以氮氣淨化三甲磺酸酯(25 g, 33.7 mmol)於二甲基乙醯胺(500 mL)中之經攪拌溶液10分鐘，以碳酸鈉(43.9 g, 135 mmol)處理且在100°C油浴中劇烈攪拌15小時。使反應混合物冷卻至周圍溫度且過濾。以水稀釋濾液且以乙酸乙酯萃取。以水(3次)、鹽水(1次)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物懸浮於乙醚(200 mL)中，攪拌30分鐘且藉由過濾移除不溶性暗色物質。將此物質再次懸浮於乙醚(600 mL)中，攪拌48小時且過濾。在減壓下濃縮經合併之濾液，得到粗產物。¹H NMR分析指示順式:反式非對映異構體之1:2混合物。ES MS=491.2 (M+1)。

步驟9：(6*S*,10*S*)及(6*S*,10*R*)-*N*-(4-氟-3-甲基苄基)-3-羥基-6-甲基-10-(甲基胺基)-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘓啶并[1,2-][1,4]噁氮呼-2-甲醯胺鹽酸鹽



將來自前述步驟之順式及反式非對映異構體(6*S*,10*S*)及(6*S*,10*R*)((6,10)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羧基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘓啶并[1,2-][1,4]噁氮

呼-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯之混合物(13.5 g, 27.5 mmol)溶解於二噁烷(206 mL)中之4 M HCl中。30分鐘後，藉由過濾收集沈澱之固體且在真空下乾燥。此固體之¹H NMR分析發現標題產物之反式：順式非對映異構體之3:2混合物。發現濾液主要含有反式非對映異構體。ES MS: $m/z=391.2$ (M+1)。

步驟10：N-((6*S*,10*S*)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4*H*-嘓啶并[1,2-*d*][1,4]噁氮呼-10-基)-*N,N',N'*-三甲基乙二醯胺(化合物4A)及N-((6*S*,10*R*)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4*H*-嘓啶并[1,2-*d*][1,4]噁氮呼-10-基)-*N,N',N'*-三甲基乙二醯胺(化合物4B)

將來自前述步驟之非對映異構體(6*S*,10*S*)及(6*S*,10*R*)-N-(4-氟-3-甲基苄基)-3-羥基-6-甲基-10-(甲基胺基)-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘓啶并[1,2-][1,4]噁氮呼-2-甲醯胺鹽酸鹽之混合物(3.5 g, 9.0 mmol)、乙基-(二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(5.16 g, 26.9 mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(3.66 g, 26.9 mmol)、*N,N*-二甲基草胺酸(1.58 g, 13.5 mmol)及三乙胺(2.56 mL, 44.8 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌18小時。以水(6次)及鹽水(1次)洗滌混合物。以氯仿萃取水性洗滌液(3次)且經硫酸鈉乾燥經合併之有機層，過濾且在減壓下濃縮。首先在Xterra(Waters)Prep MS C18 OBD 50×250 mm管柱上使用

10-75% CH₃CN/H₂O(0.1% TFA)45分鐘梯度以85毫升/分鐘之流動速率進行逆相製備型HPLC來純化粗產物。在減壓下濃縮得到呈非晶形白色固體狀的反式：順式非對映異構體之3:2混合物。在OJ-H管柱(Chiralcel)上以於二氧化碳中之15%乙醇作為移動相進行超臨界流體層析來分離此物質，得到順-(6*S*,10*S*)及反-(6*S*,10*R*)標題非對映異構體。第一溶離峰為反式非對映異構體且第二溶離峰為順式非對映異構體：

化合物4A - 順式非對映異構體(標題化合物(6*S*,10*S*))：

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.59 (t, J=6.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=7.5, 2.1 Hz, 1H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.91 (t, J=9.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.51 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J=10.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=11.8, 2.5 Hz, 1H), 4.05 (dd, J=14.1, 5.3 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.87-2.84 (m, 3H), 2.28-2.21 (m, 3H), 1.62 (d, J=6.9 Hz, 3H)。HR MS: ESI=490.2086 (M+1); 計算值490.2096 (M+1)。

化合物4B - 反式非對映異構體(6*S*,10*R*)：¹H NMR (呈旋轉異構體之2:1混合物形式)(400 MHz, CDCl₃): δ 12.6-12.2 (br m, 1H), 9.7-9.5 (m, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.9 (t, J=9.0 Hz, 1H), 5.8-5.7 (m, 2H), 4.5-4.1 (m, 5H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.1 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.0-2.8 (m, 3H), 2.2 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.6-1.5 (m, 2H)。

HR MS: ESI=490.2086 (M+1); 計算值490.2096 (M+1)。

替代程序

步驟1：在 Xterra(Waters)Prep MS C18 OBD 50×250 mm 管柱上以 10-75% CH₃CN/H₂O(0.1% TFA)45分鐘梯度以 85 毫升/分鐘之流動速率溶離進行逆相液相層析來分離步驟8 之非對映異構體混合物。凍乾含有第一溶離產物及第二溶離產物之溶離份，分別得到呈棕褐色非晶形固體狀之順式及反式非對映異構體：

順式非對映異構體 (6*S*,10*S*)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.2-11.8 (br. s, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.97 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.3-5.0 (br m, 1H), 4.90 (t, J=6.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.36 (t, J=9.5 Hz, 1H), 4.12 (m, 2H), 4.01 (dd, J=13.9, 5.5 Hz, 1H), 2.80 (br s, 3H), 2.23 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.62 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.27 (s, 9H)。ES MS: *m/z*=491.1 (M+1)。

反式非對映異構體 (6*S*,10*R*)：¹H NMR (呈旋轉異構體之 2:1 混合物形式)(400 MHz, CDCl₃): δ 12.2-11.8 (br. s, 1H), 7.83 (br s, 2/3H), 7.59 (br s, 1/3H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 5.65 (m, 4/3H), 5.38 (m, 2/3H), 4.47 (m, 近似 2H), 4.29-4.10 (m, 近似 2H), 3.59 (d, J=13.4 Hz, 近似 2H), 2.79 (s) 2.76 (s)(3H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (d, J=7.3 Hz, 1H), 1.50 (d, J=7.1 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.25 (s, 6H)。ES MS=491.2 (M+1)。

步驟2：將來自前述步驟之順式異構體 (6*S*,10*S*)-((6,10)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧

基-6,7,9,10-四氫-4-嘧啶并[1,2-][1,4]噁氮吡-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯(1.7 g, 3.5 mmol)溶解於乙酸乙酯(69 mL)中,在攪拌下於冰浴中冷卻且經5分鐘以無水HCl氣體使溶液飽和。在冰浴中攪拌混合物1小時,接著在減壓下濃縮。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且自乙酸乙酯中濃縮兩次以上,接著在真空下乾燥,得到呈固體狀之(6*S*,10*S*)-*N*-(4-氟-3-甲基苄基)-3-羥基-6-甲基-10-(甲基胺基)-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘧啶并[1,2-][1,4]噁氮吡-2-甲醯胺鹽酸鹽。

^1H NMR (399 MHz, $d_6\text{DMSO}$): δ 12.45 (s, 1H), 9.95 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 9.54 (br d, $J=24.7$ Hz, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.10 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.75 (td, $J=6.8, 2.7$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.1 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.21 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 1.53 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。ES MS: $m/z=391.1$ ($M+1$)。

步驟3: 將(6*S*,10*S*)-*N*-(4-氟-3-甲基苄基)-3-羥基-6-甲基-10-(甲基胺基)-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘧啶并[1,2-][1,4]噁氮吡-2-甲醯胺鹽酸鹽(1.38 g, 3.2 mmol)、乙基-(二甲基胺基丙基)碳化二亞胺鹽酸鹽(1.24 g, 6.5 mmol)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑(0.44 g, 3.2 mmol)、*N,N*-二甲基草胺酸(0.57 g, 4.9 mmol)及*N*-甲基嗎啉(1.42 mL, 12.9 mmol)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(32 mL)中之溶液在室溫下攪拌18小時。以乙酸乙酯及5%硫酸氫鉀水溶液稀釋混合物。分離各層且以乙酸乙酯萃取水層(4次)。以鹽水洗滌經合併之

有機萃取物，經硫酸鎂乾燥，過濾且在減壓下濃縮。在 Xterra(Waters)Prep MS C18 OBD 50×250 mm管柱上以10-75% CH₃CN/H₂O(0.1% TFA)45分鐘梯度以85毫升/分鐘之流動速率溶離進行逆相製備型HPLC來純化粗產物。合併產物溶離份且凍乾隔夜，得到化合物4A(順-(6S,10S)非對映異構體)。

化合物4A結晶

將使用上述層析分離程序製備之非晶形化合物4A再溶解於二氯甲烷中且以水分配，以NaHCO₃調整至pH 3。以二氯甲烷萃取水層三次。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機物，過濾且在減壓下濃縮。將所得固體溶解於溫熱MeOH中，經由耐綸針筒過濾器過濾入玻璃小瓶中。使含溶液小瓶在含有EtOAc之燒杯中敞開靜置。大晶體在MeOH小瓶之底部形成，隔夜。以冰冷MeOH、接著以Et₂O洗滌固體，得到呈結晶固體狀之化合物4A。

表徵：在具有PW3050/60控制台之 Philips Analytical X'Pert PRO X射線繞射系統上使用4至40度2θ之連續掃描產生結晶化合物4A之XRPD圖案。使用銅K_{α1}及K_{α2}輻射作為輻射源。該實驗在周圍條件下操作。繞射峰位置係以2θ值為28.443度之矽作參照。圖2展示XRPD圖案。XRPD圖案中之2θ值及相應d間距包括以下：

表 4A

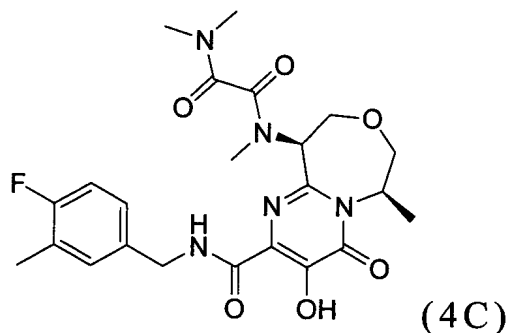
2θ (度)	d間距 (Å)	2θ (度)	d間距 (Å)
6.1	14.5	22.3	4.0
10.0	8.9	22.9	3.9
10.3	8.6	23.5	3.8
10.4	8.5	24.0	3.7
12.2	7.2	25.6	3.5
12.9	6.9	25.9	3.4
13.7	6.5	26.5	3.4
14.5	6.1	27.1	3.3
15.1	5.8	27.5	3.2
15.5	5.7	28.5	3.1
17.5	5.1	29.3	3.0
17.7	5.0	30.2	2.9
18.3	4.8	31.1	2.9
18.6	4.8	31.5	2.8
19.2	4.6	32.4	2.8
19.4	4.6	33.1	2.7
20.0	4.4	33.7	2.7
20.6	4.3	34.1	2.6
20.9	4.2	35.8	2.5
21.7	4.1	37.4	2.4
22.0	4.0		

亦在敞開式鋁盤中於氮氣氛圍中使用 TA Instruments DSC Q 1000 示差掃描熱量計以 10°C/分鐘之加熱速率自 25°C 至 350°C 分析結晶化合物 4A。DSC 曲線展示起始溫度為 139°C 且峰值溫度為 144°C 之吸熱過程。焓變為 67 J/g。咸信吸熱係歸因於熔融。

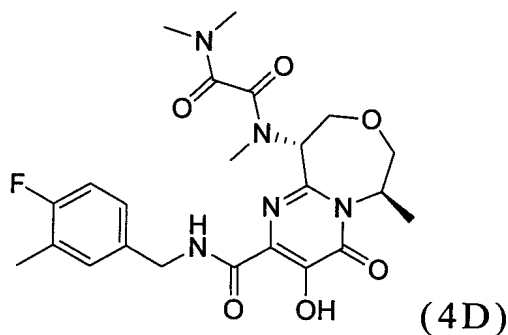
在氮氣下使用 TA Instruments TGA Q 500 以 10°C/分鐘之加熱速率自 25°C 至 350°C 進行結晶化合物之 TGA。TG 曲線展示至 100°C 重量損失為 0.03 重量%，此指示不存在水合水及溶劑化溶劑。

實例 4-2

N-((6R,10R)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4H-嘓啶并[1,2-d][1,4]噁氣呼-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺(化合物 4C)



N-((6R,10S)-2-{[(4-氟-3-甲基苄基)胺基]羰基}-3-羥基-6-甲基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4H-嘓啶并[1,2-d][1,4]噁氣呼-10-基)-N,N',N'-三甲基乙二醯胺(化合物 4D)



使用實例 4-1 所陳述之程序製備標題化合物，不同之處為使用 (S)-1,2-環氧基丙烷替代步驟 1 之 (R)-1,2-環氧基丙烷。

順式非對映異構體 (6R,10R) : ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3): δ 12.6-12.1 (br s, 1H), 9.60 (t, $J=5.9$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.91 (t, $J=9.0$ Hz,

1H), 5.81 (s, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.51 (d, J=6.4 Hz, 2H), 4.45 (t, J=10.7 Hz, 1H), 4.31 (d, J=14.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, J=11.7, 2.4 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=14.1, 5.3 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.24 (d, J=1.5 Hz, 3H), 1.62 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

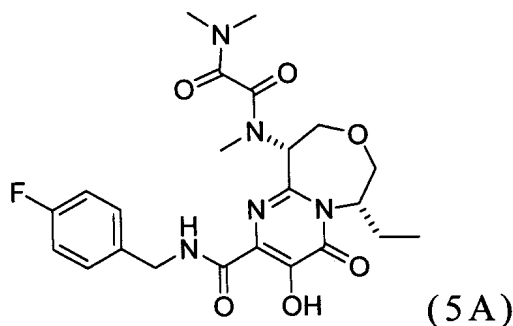
HR MS: ESI=490.2088 (M+1); 計算值 490.2096 (M+1)。

反式非對映異構體(6R,10S): ¹H NMR (呈旋轉異構體之 2:1 混合物形式)(399 MHz, CDCl₃): δ 9.7 (br s, 1/3H), 9.54 (br s, 2/3H), 7.21 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 1H), 6.91 (t, J=8.9 Hz, 1H), 5.80 (br d, J=6.4 Hz, 2/3H), 5.69 (br s, 4/3H), 4.58-4.36 (m, 近似 3H), 4.27 (d, J=11.7 Hz, 近似 1H), 4.15 (m, 近似 1H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.97-2.82 (m, 3H), 2.24 (d, J=1.8 Hz, 3H), 1.56 (m, 2H)。

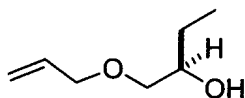
HR MS: ESI=490.2098 (M+1); 計算值 490.2096 (M+1)。

實例 5-1

N-((6*S*,10*S*)-6-乙基-2-[[*(*4-氟苄基)胺基]羰基]-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘓啶并[1,2-][1,4]噁氮呼-10-基)-*N N'*-三甲基乙二醯胺(化合物 5A)

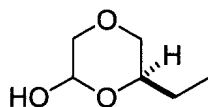


步驟1：2(*R*)-1-(烯丙氧基)丁-2-醇



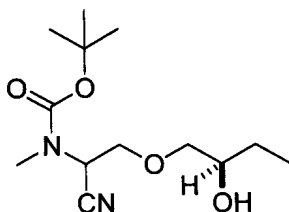
向烘乾1公升圓底燒瓶中添加氫化鈉(30.5 g, 763 mmol)及DMF(433 mL)。在冰浴中冷卻混合物且逐滴添加烯丙醇(51.9 mL, 763 mmol)，同時保持溫度低於6°C。添加完成後，在維持在冰浴中之時攪拌反應混合物15分鐘，接著在室溫下攪拌45分鐘。接著在冰浴中再次冷卻混合物，且經30分鐘緩慢添加(*R*)-1,2-環氧基丁烷(50 g, 760 mmol)之DMF(30 mL)溶液。使反應混合物升溫至室溫且攪拌72小時。接著冷卻反應混合物且以水(500 mL)及乙醚(200 mL)稀釋。分離各層且以乙醚(200 mL)自水層萃取產物兩次以上。經無水硫酸鈉乾燥經合併之有機萃取物。濃縮得到黃色油狀物。粗產物未經純化即用於下一步驟：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.92 (ddt, J=17.2, 10.4, 5.6 Hz, 1H), 5.28 (dq, J=17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.20 (dq, J=10.4, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (dt, J=5.6, 1.3 Hz, 2H), 3.76-3.68 (m, 1H), 3.48 (dd, J=9.5, 3.0 Hz, 1H), 3.29 (dd, J=9.5, 8.0 Hz, 1H), 2.34 (d, J=3.3 Hz, 1H), 1.56-1.41 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.5 Hz, 3H)。

步驟2：6(*R*)-6-乙基-1,4-二氧環己-2-醇



使臭氣流分散於2(*R*)-1-(烯丙氧基)丁-2-醇(50 g, 384 mmol)於甲醇(200 mL)中之冷的(初始T=-78°C)經攪拌溶液中,直至持續呈現藍色(要求2小時)。以氮氣淨化溶液10分鐘直至獲得澄清無色溶液。添加二甲基硫醚(45.5 mL, 615 mmol)及三乙胺(30 mL)。使經攪拌混合物經60分鐘升溫至室溫(以濕澱粉-碘化物試紙測試過氧化物顯陰性)。在周圍溫度下於減壓下濃縮混合物,得到粗標題產物,其未經純化即直接用於下一步驟。

步驟3: (1-氰基-2-{[(2)-2-羥丁基]氧基}乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯

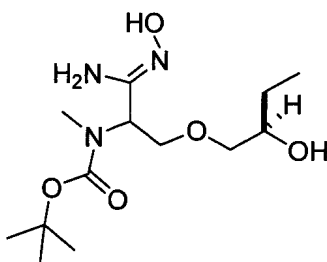


向6(*R*)-6-乙基-1,4-二氧環己-2-醇(50 g, 378 mmol)於甲醇及水(1:1, 300 mL)中之經攪拌溶液中添加甲胺鹽酸鹽(51 g, 757 mmol)及氰化鈉(28 g, 568 mmol)。攪拌溶液24小時。以飽和碳酸鈉溶液(50 mL)使溶液呈鹼性(pH=9)。將產物萃取入乙酸乙酯(3×200 mL)中。合併乙酸乙酯層,以鹽水(100 mL)洗滌且經無水硫酸鎂乾燥。在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解於二氯甲烷(300 mL)中且向經攪拌溶液中添加二碳酸二-第三丁酯(83 g, 378 mmol)。在室溫下攪拌溶液18小時,接著以鹽酸(50 mL, 1 M)酸化。分離有機層,以水(50 mL)及鹽水溶液(50 mL)洗滌。經硫酸鎂乾

燥有機層，過濾且在減壓下移除溶劑。以於己烷中之5-50%乙酸乙酯梯度進行矽膠急驟層析(750 g筒)來純化得到所要產物($R_f=0.5$ ，40% EtOAc/己烷)。

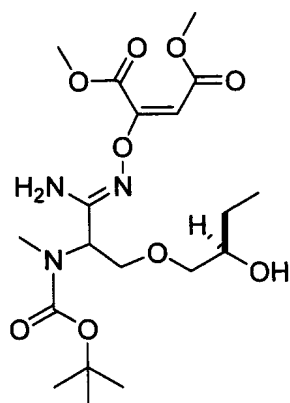
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.44-5.37 (m, 1H), 3.77 (dd, $J=10.6, 10.5$ Hz, 1H), 3.76 (dd, $J=13.4, 6.6$ Hz, 2H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.39 (ddd, $J=14.1, 9.5, 7.4$ Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.51-1.47 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.97 (t, $J=7.5$ Hz, 3H)。ES MS=273.3 (M+1)。

步驟4：[(2)-2-胺基-1-({[(2R)-2-羥丁基]氧基}甲基)-2-(羥基亞胺基)乙基]-甲基胺基甲酸第三丁酯



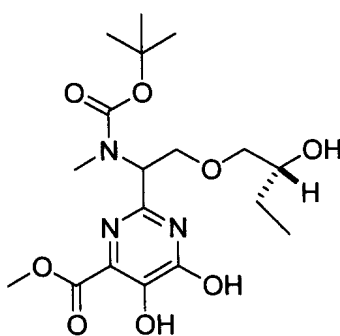
向(1-氟基-2-{{[(2)-2-羥丁基]氧基}乙基}甲基-胺基甲酸第三丁酯(5.1 g, 18.7 mmol)於甲醇(80 mL)中之溶液中添加50%羥胺水溶液(1.62 mL, 26.4 mmol)且在60°C下攪拌混合物18小時。在減壓下濃縮溶液且與甲醇(2×50 mL)一起共沸乾燥以移除微量羥胺及水。粗產物未經純化即用於下一步驟：ES MS=306.2 (M+1)。

步驟5：(2)-2-{{{[(1)-1-胺基-2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-3-{{[(2R)-2-羥丁基]氧基}亞丙基)胺基]氧基}丁-2-烯二酸二甲酯



在 -20°C 於氮氣下，向 [(2)-2-胺基-1-({[(2R)-2-羥丁基]氧基}甲基)-2-(羥基亞胺基)乙基]-甲基胺基甲酸第三丁酯 (5.7 g, 18.7 mmol) 於甲醇 (100 mL) 中之經攪拌溶液中添加乙炔二甲酸二甲酯 (2.5 mL, 20.6 mmol)。在 -20°C 下攪拌反應混合物 2 小時，接著在攪拌下使其升溫至室溫，歷時 18 小時。在減壓下移除溶劑。將粗產物與甲苯 (50 mL) 一起共沸乾燥且其未經純化即用於下一步驟：ES MS=448.2 (M+1)。

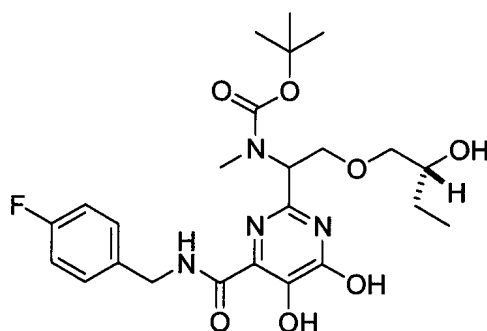
步驟 6：2-(1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-2-{{[(2R)-2-羥丁基]氧基}乙基})-5,6-二羥基嘓啶-4-甲酸甲酯



在氮氣下，向 (2)-2-{{(((1)-1-胺基-2-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-3-{{[(2R)-2-羥丁基]氧基}亞丙基)胺基]氧基}丁-2-烯二酸二甲酯 (8.4 g, 18.7 mol) 於鄰二甲苯 (700 mL) 中之經攪拌溶液中添加二異丙基乙基胺 (4.9 mL, 28

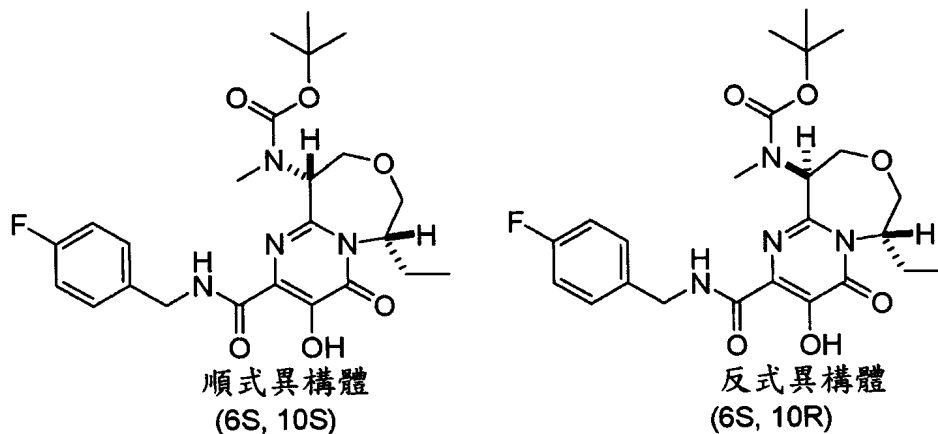
mmol)。在 120°C 下加熱混合物 24 小時。冷卻溶液且以 EtOAc(500 mL)、水(100 mL)及鹽酸(30 mL, 1 M)稀釋。分離水層且以乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。合併有機層，以 50 mL 乙腈稀釋以溶解微粒物質，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。將粗產物溶解於乙醚中且藉由添加己烷使產物沈澱。過濾且在減壓下乾燥得到紅色固體(7.4 g, 95%)：ES MS=416.2 (M+1)。

步驟 7：(1-(4-[(4-氟苄基)胺基]羰基)-5,6-二羥基嘓啶-2-基)-2-([(2)-2-羥丁基]氧基}乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯



向 2-(1-[(第三丁氧基羰基)(甲基)胺基]-2-([(2R)-2-羥丁基]氧基}乙基)-5,6-二羥基嘓啶-4-甲酸甲酯(7.4 g, 18 mmol)於 2-丙醇(160 mL)中之經攪拌溶液中添加 4-氟苄基胺(8.1 mL, 71 mmol)。加熱混合物至 60°C，歷時 24 小時。冷卻溶液且在減壓下移除溶劑。將粗產物溶解於乙酸乙酯(150 mL)中且以鹽酸水溶液(2×50 mL, 0.5 M)及鹽水(50 mL)洗滌。分離有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。粗產物未經純化即用於下一步驟：ES MS=509.1 (M+1)。

步驟 8：(6*S*,10*S*)及(6*S*,10*R*)((6,10)-6-乙基-2-{(4-氟苄基)胺基]羰基}-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘓啶并[1,2-][1,4]噁氮呼-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯



將(1-(4-{(4-氟苄基)胺基]羰基}-5,6-二羥基嘓啶-2-基)-2-{(2)-2-羥丁基]氧基}乙基)甲基胺基甲酸第三丁酯(7.7 g, 15 mmol)溶解於無水乙腈(150 mL)中且在冰浴中於氮氣下冷卻。向經攪拌溶液中添加三乙胺(8.4 mL, 60 mmol)，接著添加甲烷磺醯氯(3.9 mL, 50 mmol)。攪拌混合物1小時，接著在減壓下移除溶劑。將粗產物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中且以鹽酸水溶液(50 mL, 0.5 M)、碳酸氫鈉水溶液(50 mL)及鹽水(50 mL)洗滌。經無水硫酸鈉乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物攪拌加入甲苯(500 mL)中，此物質大部分溶解於其中。在以甲苯(2×100 mL)沖洗下過濾未溶解固體。濃縮甲苯溶液，得到粗三甲磺酸酯：ES MS: $m/z=743.1$ (M+1)。

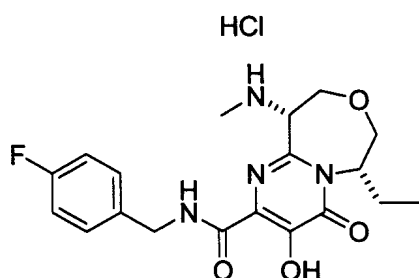
以氮氣淨化三甲磺酸酯(9.4 g, 12.6 mmol)於二甲基乙醯胺(190 mL)中之經攪拌溶液。將此溶液在各含有碳酸鉀(615 mg, 4.5 mmol)之10個微波反應容器之間分配。攪拌

各反應容器且在微波爐中加熱至140°C歷時7分鐘。合併所有10個反應容器之反應混合物且以乙酸乙酯(400 mL)及水稀釋。以鹽酸水溶液(2×100 mL, 0.5 M)、鹽水(50 mL)洗滌有機層，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將粗產物懸浮於乙醚(700 mL)中且攪拌18小時。藉由過濾移除黑色沈澱物。在減壓下濃縮濾液之溶劑且以含有0.1% TFA之水：乙腈移動相梯度(經40分鐘30-75%乙腈，85毫升/分鐘)進行逆相HPLC(C18, Xterra)來純化殘餘物。凍乾含有第一溶離產物及第二溶離產物之溶離份，分別得到呈白色非晶形固體狀之順式及反式非對映異構體：順式非對映異構體(6*S*,10*S*) ¹H NMR (399 MHz, CDCl₃): δ 11.80 (br. s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.31 (dd, J=8.4, 5.3 Hz, 2H), 7.04 (t, J=8.4 Hz, 2H), 5.25 (br. s, 1H), 4.62-4.54 (m, 3H), 4.33 (m, 1H), 4.16 (dd, J=14.1, 5.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, J=12.2, 3.1 Hz, 1H), 4.02 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.82-2.75 (m, 3H), 2.17-1.80 (m, 2H), 1.27 (m, 9H), 1.12 (t, J=7.4 Hz, 3H)。ES MS: *m/z*=491.2 (M+1)。

反式非對映異構體(6*S*,10*R*) ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.90 (br. s, 1H), 7.90-7.60 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 5.50-5.30 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.55 (d, J=13.3 Hz, 2H), 2.75 (m, 3H), 2.10-1.85 (m, 2H), 1.28 (m, 9H), 0.98 (m, 3H)。ES MS=491.2 (M+1)。

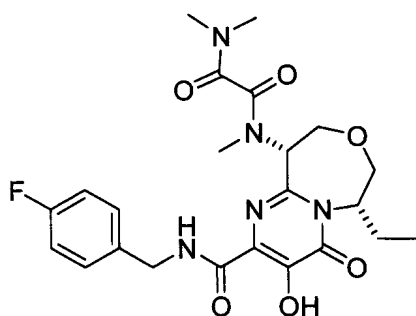
步驟9：(6*S*,10*S*)-6-乙基-(4-氟苄基)-3-羥基-10-(甲基胺基)-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘓啶并[1,2-][1,4]噁

氮呷-2-甲醯胺鹽酸鹽



將(6*S*,10*S*)-((6,10)-6-乙基-2-[[4-氟苄基]胺基]羰基}-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘧啶并[1,2-][1,4]噁氮呷-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯(1.8 g, 3.67 mmol)溶解於HCl-二噁烷(50 mL, 4 M)中。3小時後，在減壓下濃縮溶液，接著與甲醇及甲苯一起共沸乾燥。在高真空下乾燥粗產物且其未經純化即用於下一步驟：ES MS: $m/z=391.2$ (M+1)。

步驟10：N-((6*S*,10*S*)-6-乙基-2-[[4-氟苄基]胺基]羰基}-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘧啶并[1,2-][1,4]噁氮呷-10-基)-N,N,N'-三甲基乙二醯胺



在氮氣下，向(6*S*,10*S*)-6-乙基-(4-氟苄基)-3-羥基-10-(甲基胺基)-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘧啶并[1,2-][1,4]噁氮呷-2-甲醯胺鹽酸鹽(200 mg, 0.46 mmol)、EDC(99 mg, 0.51 mmol)於無水二氯甲烷(5 mL)中之經攪拌溶液中添加

HOAT(70 mg, 0.51 mmol)、N,N-二甲基草胺酸(82 mg, 0.71 mmol)及N-甲基嗎啉(155 μ L, 1.4 mmol)。在室溫下攪拌反應物1小時，接著以1 M HCl(5 mL)中止反應。以二氯甲烷(3 \times 20 mL)萃取水層。合併有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮。使用含有0.1% TFA之水：乙腈移動相梯度(經30分鐘20-70%乙腈，50毫升/分鐘)進行逆相HPLC(C18, Xterra)來純化粗產物。濃縮得到呈非晶形白色固體狀之所要產物： ^1H NMR (399 MHz, CDCl_3): δ 11.90 (br. s, 1H), 9.62 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J=8.4, 5.5$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 5.83 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.54 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.43 (t, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J=3.3$ Hz, 2H), 4.13 (dd, $J=11.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.14 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。HR MS: ESI=490.2119 ($M+1$); 計算值490.2096 ($M+1$)。

化合物5A之形態I結晶

將可如上所述獲得且溶解於二氯甲烷中之非晶形化合物5A的溶劑轉換成異丙醇，以提供每毫升異丙醇含有約150-200毫克化合物5A之混合物。接著將混合物加熱至60 $^\circ\text{C}$ 以形成棕色均勻溶液。接著使熱溶液冷卻至室溫，在此期間溶液形成漿料。過濾漿料，首先以異丙醇與正庚烷(1:1)之混合物、接著以正庚烷洗滌所得晶體，且在真空下乾燥，得到化合物5A之形態I晶體。

表徵：在具有PW3050/60控制台之Philips Analytical

X'Pert PRO X射線繞射系統上使用2至40度 2θ 之連續掃描產生形態I結晶化合物5A之XRPD圖案。使用銅 $K_{\alpha 1}$ 及 $K_{\alpha 2}$ 輻射作為輻射源。該實驗在周圍條件下操作。繞射峰位置係以 2θ 值為28.443度之矽作參照。圖3展示XRPD圖案。XRPD圖案中之 2θ 值及相應d間距包括以下：

表 5A-1

2θ (度)	d間距 (Å)
8.4	10.5
8.6	10.3
10.4	8.5
14.8	6.0
16.0	5.5
16.8	5.3
18.0	4.9
19.5	4.5
20.5	4.3
20.8	4.3
23.0	3.9
24.5	3.6
25.2	3.5
26.1	3.4
27.2	3.3

在封閉鋁盤中於氮氣氛圍中使用TA Instruments DSC 2920示差掃描熱量計以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率自 25°C 至 350°C 分析化合物5A之結晶形態I。DSC曲線展示起始溫度為 142°C 且峰值溫度為 149°C 之吸熱過程。焓變為 52 J/g 。咸信吸熱係歸因於熔融。

在氮氣下使用Perkin Elmer TGA 7以 $10^{\circ}\text{C}/\text{分鐘}$ 之加熱速率自 25°C 至 300°C 進行結晶化合物之TGA。TG曲線展示因熔融時異丙醇損失而使得至 80°C 重量損失為0.3重量%且至

174°C 第二次重量損失為 0.4 重量%。

DSC 及 TGA 結果指示結晶形態 I 無水。

化合物 5A 之形態 II 結晶

將如上所述獲得之非晶形化合物 5A 再溶解於二氯甲烷中且以水分配，以 NaHCO_3 調整至 pH 3。以二氯甲烷萃取水層三次。將經合併之有機物經 Na_2SO_4 乾燥，過濾且在減壓下濃縮。將所獲得固體以 70 mg/mL 之濃度溶解於熱異丙醇中。使熱溶液緩慢冷卻至周圍溫度，在此期間細針狀體自溶液中結晶。將經冷卻之結晶混合物熟化隔夜且藉由過濾分離結晶化合物，以異丙醇洗滌且在真空下乾燥。

表徵：在具有 PW3050/60 控制台之 Philips Analytical X'Pert PRO X 射線繞射系統上使用 2 至 40 度 2θ 之連續掃描產生形態 II 結晶化合物 5A 之 XRPD 圖案。使用銅 $K_{\alpha 1}$ 及 $K_{\alpha 2}$ 輻射作為輻射源。該實驗在周圍條件下操作。繞射峰位置係以 2θ 值為 28.443 度之矽作參照。圖 4 展示 XRPD 圖案。XRPD 圖案中之 2θ 值及相應 d 間距包括以下：

表 5A-2

2θ (度)	d 間距 (Å)
8.4	10.5
8.6	10.3
10.3	8.6
14.8	6.0
16.0	5.6
16.7	5.3
18.0	4.9
19.4	4.6
20.4	4.3
20.8	4.3

2θ (度)	d間距 (Å)
23.0	3.9
24.4	3.6
25.1	3.5
25.9	3.4
26.2	3.4
27.1	3.3

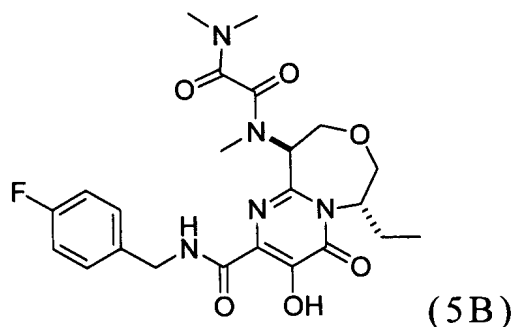
在封閉鋁盤中於氮氣氛圍中使用TA Instruments DSC 2920 示差掃描熱量計以 10°C/分鐘之加熱速率自 25°C 至 250°C 分析結晶形態 II。DSC 曲線展示起始溫度為 149°C 且峰值溫度為 155°C 之吸熱過程。焓變為 73 J/g。可信吸熱係歸因於熔融。

在氮氣下使用 Perkin Elmer TGA 7 以 10°C/分鐘之加熱速率自 25°C 至 300°C 進行結晶化合物之 TGA。TG 曲線展示因熔融時異丙醇損失而使得至 126°C 重量損失為 0.1 重量% 且至 171°C 第二次重量損失為 0.1 重量%。

DSC 及 TGA 結果指示結晶形態 II 無水。

實例 5-2

N-((6*S*,10*R*)-6-乙基-2-[[*(*4-氟苄基)胺基]羰基]-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4*H*-嘓啶并[1,2-*d*][1,4]噁氮吡-10-基)-*N*'*N*'*N*'-三甲基乙二醯胺(化合物 5B)



遵循實例 5-1 步驟 9 及 10 所述之程序，使用來自實例 5-1 步驟 8 之 (6*S*,10*R*)-((6,10)-6-乙基-2-[[*(*4-氟苄基)胺基]羰基]-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4-嘧啶并[1,2-][1,4]噁氮呼-10-基)甲基胺基甲酸第三丁酯異構體，得到 *N*-((6*S*,10*R*)-6-乙基-2-[[*(*4-氟苄基)胺基]羰基]-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4*H*-嘧啶并[1,2-*d*][1,4]噁氮呼-10-基)-*N,N'*-三甲基乙二醯胺：¹H NMR (399 MHz, CDCl₃): δ 11.90 (br. s, 1H), 9.82-9.55 (m, 1H), 7.38 (dd, *J*=8.4, 5.5 Hz, 2H), 6.98 (t, *J*=8.7 Hz, 2H), 5.82-5.43 (m, 2H), 4.62-4.20 (m, 4H), 3.78-3.52 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.87 (m, 3H), 2.13-1.80 (m, 2H), 0.99 (t, *J*=7.5 Hz, 3H)。HR MS: ESI=490.2119 (*M*+1)；計算值 490.2096 (*M*+1)。

實例 5-2A

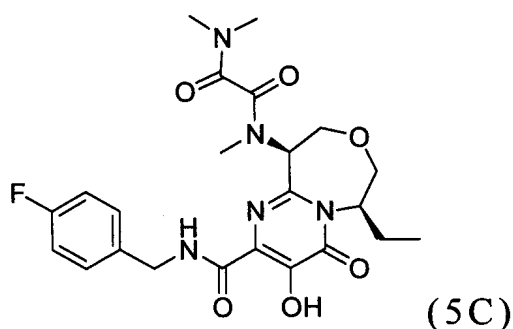
製備化合物 5A 及 5B 之替代程序

實例 5-1 步驟 8 所獲得之粗產物未分離成個別順式及反式非對映異構體，而替代地以非對映異構體之混合物形式進行如實例 5-1 所述之步驟 9 及 10。在步驟 9 中，如先前所述以於二噁烷中之 4 N HCl 處理混合物。一旦如 LC-MS 所評估反應完成，即添加乙醚使棕色固體沈澱。藉由過濾收集此固體且攪拌加入 2:1 MeOH-水中。藉由過濾收集未溶解棕褐色固體且在真空下乾燥，得到反式：順式非對映異構體之 3:2 混合物。接著使用步驟 10 之程序使此固體與 *N,N*-二甲基草醯胺酸偶合。在 ChiralPak AD 管柱上使用具有 0.1% TFA 之乙醇作為移動相來分離產物混合物。第一溶離

峰為反式非對映異構體(化合物5B)且第二溶離峰為順式非對映異構體(化合物5A)。

實例 5-3

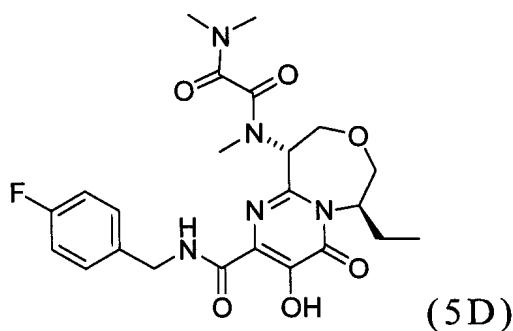
N-((6*R*,10*R*)-6-乙基-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4*H*-嘓啶并[1,2-*d*][1,4]噁氮吡-10-基)-*N N' N'*-三甲基乙二醯胺(化合物5C)



使用如實例5-1所述之程序以(*S*)-1,2-環氧基丁烷為起始物來合成(6*R*,10*R*)異構體。如步驟9及10進一步處理來自實例5-1步驟8之相應順式中間物(6*R*,10*R*)，且得到所要產物。
HR MS: ESI=490.2107 (M+1)；計算值490.2096 (M+1)。

實例 5-4

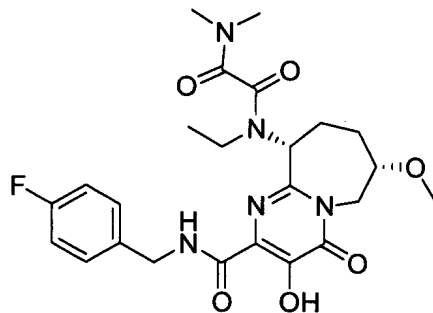
N-((6*R*,10*S*)-6-乙基-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4*H*-嘓啶并[1,2-*d*][1,4]噁氮吡-10-基)-*N N' N'*-三甲基乙二醯胺(化合物5D)



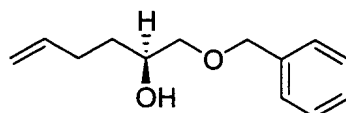
使用實例 5-1 所述之程序以 (S)-1,2-環氧基丁烷為起始物來合成 (6R,10S) 異構體。如步驟 9 及 10 進一步處理來自實例 5-1 步驟 8 之相應反式中間物 (6R,10S)，且得到所要產物。
HR MS: ESI=490.2112 (M+1)；計算值 490.2096 (M+1)。

實例 6-1

N-乙基-*N*-((7*S*,10*R*)-2-[[4-氟苄基]胺基]羰基)-3-羥基-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮吡-10-基)-*N*',*N*'-二甲基乙二醯胺(化合物 6A)



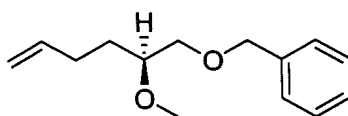
步驟 1：(2*S*)-1-(苄氧基)己-5-烯-2-醇



在 0°C 下，向 (2*S*)-2-[(苄氧基)甲基]環氧乙烷 (50 g，305 mmol) 於 THF (1500 mL) 中之溶液中添加溴化銅 (4.37 g，30.5 mmol)。在 0°C 下攪拌所得溶液 10 分鐘且添加溴化烯丙基鎂 (於 THF 中之 1 M，335 mL，335 mmol)。在 0°C 下攪拌反應物 2 小時，接著在 0°C 下以飽和 NH₄Cl 水溶液中止反應且以 DCM 稀釋。在周圍溫度下攪拌混合物 20 分鐘且過濾移除不溶性物質。以 DCM 萃取濾液 (三次) 且經 MgSO₄ 乾燥經合併之有機相，過濾且在真空中濃縮。以 10% 至 40%

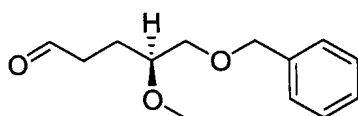
EtOAc/己烷溶離進行急驟管柱層析，得到(2*S*)-1-(苄氧基)己-5-烯-2-醇。¹H NMR (400 MHz, CDCl₂): δ 7.37-7.26 (m, 5H), 5.88-5.74 (m, 1H), 5.08-4.93 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.53-3.44 (m, 1H), 3.33 (dd, J=9.1, 8.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.64-1.39 (m, 2H)。

步驟2：({[(2*S*)-2-甲氧基己-5-烯-1-基]氧基}甲基)苯



在0°C下，經30分鐘向(2*S*)-1-(苄氧基)己-5-烯-2-醇(71 g, 344 mmol)於DMF(500 mL)中之經攪拌溶液中逐份添加氫化鈉(16.52 g, 413 mmol)。在0°C下攪拌所得懸浮液15分鐘，接著在周圍溫度下攪拌15分鐘。冷卻混合物至0°C且添加碘代甲烷(43 mL, 688 mmol)。將反應混合物在周圍溫度下攪拌隔夜。冷卻混合物至0°C且以水中止反應。以DCM萃取混合物(三次)。合併有機層且以水洗滌(兩次)，經MgSO₄乾燥，過濾且在真空中濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一反應。¹H NMR (400 MHz, CDCl₂): δ 7.34 (s, 5H), 5.85-5.74 (m, 1H), 5.06-4.89 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.49 (d, J=4.7 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.37 (m, 1H), 2.16-2.04 (m, 2H)。

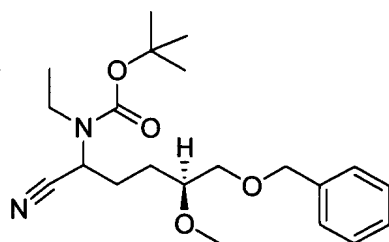
步驟3：(4*S*)-5-(苄氧基)-4-甲氧基戊醛



使臭氧流分散於({[(2*S*)-2-甲氧基己-5-烯-1-基]氧基}甲

基)苯(40 g, 182 mmol)於二氯甲烷(1800 mL)中之冷的(初始 $T=-78^{\circ}\text{C}$)經攪拌溶液中，直至持續呈現藍色。以氫氣淨化溶液直至獲得澄清無色溶液。添加二甲基硫醚(67.2 mL, 908 mmol)及三乙胺(76 mL, 545 mmol)。使經攪拌混合物經60分鐘升溫至室溫(以濕澱粉-碘化物試紙測試過氧化物顯陰性)。在減壓下濃縮混合物，得到粗標題產物，其未經純化即用於下一步驟。

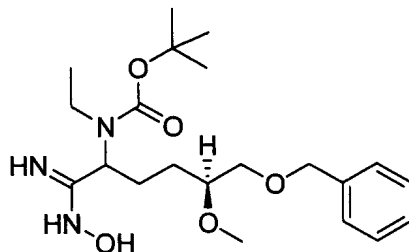
步驟4：[(4S)-5-(苄氧基)-1-氰基-4-甲氧基戊基]乙基胺基甲酸第三丁酯



在室溫下，向(4S)-5-(苄氧基)-4-甲氧基戊醛(109 g, 490 mmol)於二噁烷(500 mL)中之溶液中添加 $\text{EtNH}_2\cdot\text{HCl}$ (60 g, 736 mmol)、 NaCN (36 g, 736 mmol)及 H_2O (500 mL)。攪拌反應混合物2天，接著以飽和 NaHCO_3 水溶液稀釋且以 EtOAc 萃取(三次)。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。向粗殘餘物於 EtOAc (500 mL)中之溶液中添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (107 g, 492 mmol)。在 40°C 下攪拌所得混合物2天。冷卻反應混合物至周圍溫度，以水稀釋且以 EtOAc 萃取(三次)。經 Na_2SO_4 乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。以於己烷中之10%至40% EtOAc 溶離進行急驟管柱層析，得到[(4S)-5-(苄氧基)-1-氰基-4-甲氧基

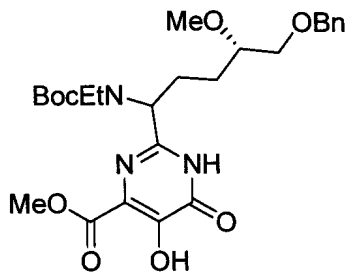
戊基]乙基胺基甲酸第三丁酯。LC-MS: 377.4 (M+1)。

步驟5：{(4S)-5-(苄氧基)-1-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]-4-甲氧基戊基}乙基胺基甲酸第三丁酯



向[(4S)-5-(苄氧基)-1-肟基-4-甲氧基戊基]乙基胺基甲酸第三丁酯(74 g, 197 mmol)於EtOH(1000 mL)中之溶液中添加TEA(54.8 mL, 393 mmol)及NH₂OH(於水中之50%, 14.45 mL, 236 mmol)。在40°C下攪拌所得溶液隔夜，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於MeOH中且在減壓下移除溶劑(三次)以移除水。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一反應。LC-MS: 410.5 (M+1)。

步驟6：2-{(4S)-5-(苄氧基)-1-[(第三丁氧基羰基)(乙基)胺基]-4-甲氧基戊基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲酸甲酯

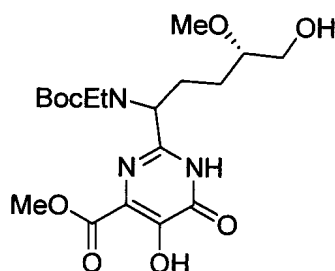


在0°C下，向{(4S)-5-(苄氧基)-1-[(羥基胺基)(亞胺基)甲基]-4-甲氧基戊基}乙基胺基甲酸第三丁酯(72.6 g, 177 mmol)於MeOH(1773 ml)中之溶液中添加乙炔二甲酸二甲

酯(26.3 mL, 213 mmol)。在周圍溫度下攪拌反應混合物隔夜，接著在真空中濃縮。將殘餘物溶解於甲苯中且在真空中濃縮(三次)以移除MeOH。粗產物未經純化即用於下一反應。LC-MS: 553.5 (M+1)。

將來自前述步驟之粗物質(104 g, 189 mmol)於鄰二甲苯(500 mL)中之溶液加熱至回流，歷時11小時，接著冷卻且在真空中濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: 520.5 (M+1)。

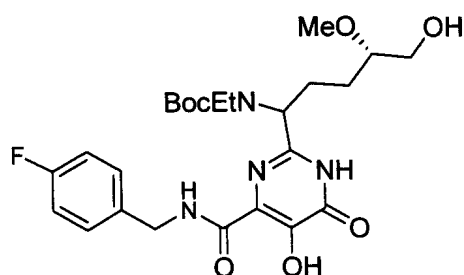
步驟7：2-{(4S)-1-[(第三丁氧基羰基)(乙基)胺基]-5-羥基-4-甲氧基戊基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲酸甲酯



向2-{(4S)-5-(苄氧基)-1-[(第三丁氧基羰基)(乙基)胺基]-4-甲氧基戊基}-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-4-甲酸甲酯(13 g, 25.02 mmol)於EtOAc(30 mL)及MeOH(30 mL)中之溶液中添加乙酸(20 mL)及鈦/碳(Degussa, 10質量%, 13 g, 122 mmol)。在Parr裝置上於氫氣(50 psi)下震盪反應混合物4天，接著經矽藻土襯墊過濾。以MeOH洗滌濾餅。在真空中濃縮濾液。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一反應。LC-MS: 429.89 (M+1)。

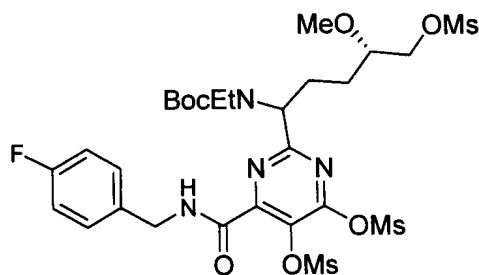
步驟8：乙基[(4S)-1-(4-[(4-氟苄基)胺基]羰基)-5-羥基-6-

側氧基-1,6-二氫嘓啉-2-基)-5-羥基-4-甲氧基戊基]
胺基甲酸第三丁酯



向 2-((4S)-1-((第三丁氧基羰基)(乙基)胺基)-5-羥基-4-甲
氧基戊基)-5-羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘓啉-4-甲酸甲酯 (48
g, 112 mmol) 於 MeOH (1118 mL) 中之溶液中添加 4-氟-苄基
胺 (28 g, 224 mmol) 及 三乙胺 (31.2 mL, 224 mmol)。密封
所得混合物且在 80°C 下加熱隔夜。冷卻反應混合物至周圍
溫度，以 10% 檸檬酸 (約 100 mL) 稀釋且以 DCM 萃取 (三
次)。經 Na₂SO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃
縮。將殘餘物溶解於乙腈中且在減壓下濃縮 (三次) 以移除
MeOH。在高真空下乾燥殘餘物 2 天且其未經純化即用於下
一反應。LC-MS: 523.5 (M+1)。

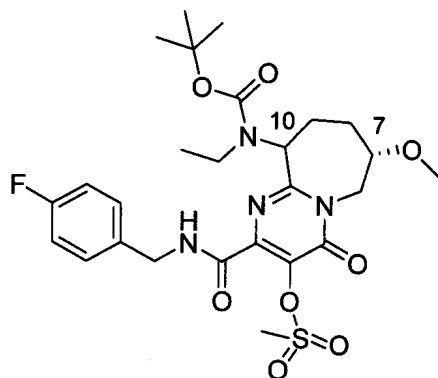
步驟 9：二甲烷磺酸 2-((4S)-1-((第三丁氧基羰基)(乙基)胺
基)-4-甲氧基-5-((甲基磺醯基)氧基)戊基)-6-((4-
氟苄基)胺基]羰基}嘓啉-4,5-二基酯



在 0°C 下，向乙基 [(4S)-1-(4-((4-氟苄基)胺基]羰基)-5-

羥基-6-側氧基-1,6-二氫嘧啶-2-基)-5-羥基-4-甲氧基戊基]胺基甲酸第三丁酯(30 g, 57.4 mmol)於AcCN(500 mL)中之經攪拌溶液中添加TEA(48 mL, 344 mmol), 接著逐滴添加MsCl(22.37 mL, 287 mmol)於DCM(15 mL)中之溶液。在0°C下攪拌所得混合物30分鐘, 接著以H₂O(約100 mL)稀釋且以EtOAc萃取(三次)。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層, 過濾且在真空中濃縮。粗殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟。LC-MS: 757.5 (M+1)。

步驟10: 甲烷磺酸(7S)-10-[(第三丁氧基羰基)(乙基)胺基]-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呋-3-基酯



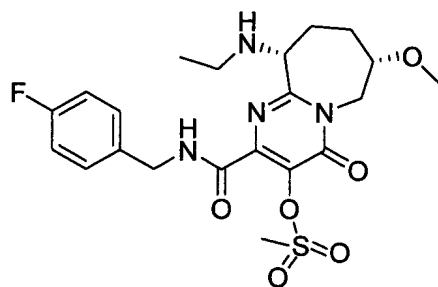
向來自前述步驟之三甲磺酸酯(21.8 g, 28.8 mmol)於DMF(288 mL)中之溶液中添加Cs₂CO₃(28.2 g, 86 mmol)。加熱經攪拌之反應混合物至100°C, 歷時1小時, 接著冷卻至0°C且添加MsCl(6.73 mL, 86 mmol)且在0°C下攪拌混合物20分鐘。以DCM稀釋混合物且藉由過濾移除不溶性物質。在真空中濃縮濾液。以水稀釋殘餘物且以DCM萃取(三次)。合併有機層, 經Na₂SO₄乾燥, 過濾且在真空中濃縮。以於

己烷中之30%至70% EtOAc溶離進行急驟管柱層析。

第一溶離峰為7,10-反式異構體： $(7S,10S)$ -甲烷磺酸10-[(第三丁氧基羰基)(乙基)胺基]-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-3-基酯(1.5g)。 $^1\text{H NMR}$ (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 8.34 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.3, 5.5$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J=8.7$ Hz, 2H), 5.17 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.60-3.10 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.09 (d, $J=11.3$ Hz, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.27 (s, 9H), 1.13-1.04 (m, 3H)。

第二溶離峰為7,10-順式異構體： $(7S,10R)$ -甲烷磺酸10-[(第三丁氧基羰基)(乙基)胺基]-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-3-基酯(935 mg)。 $^1\text{H NMR}$ (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 8.44 (t, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.13-7.04 (m, 2H), 5.23 (dd, $J=15.0, 5.7$ Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 1H), 4.35 (dd, $J=15.1, 5.9$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J=14.9$ Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.13-3.08 (m, 1H), 1.98-1.85 (m, 3H), 1.23 (s, 9H), 1.10-1.04 (m, 3H)。

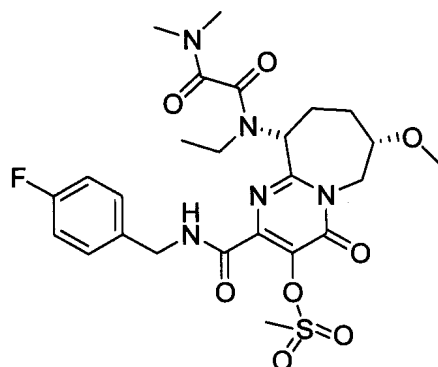
步驟11： $(7S,10R)$ -甲烷磺酸10-(乙基胺基)-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-3-基酯



在 0°C 下，向來自前述步驟之第二溶離組份 (7*S*,10*R*)-甲磺酸 10-[(第三丁氧基羰基)(乙基)胺基]-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并 [1,2-*a*]氮吡-3-基酯 (9 g, 15.45 mmol) 於 EtOAc (154 mL) 中之經攪拌溶液中鼓入 HCl(g)，歷時 5 分鐘。在室溫下攪拌反應混合物 10 分鐘且在真空中濃縮。以飽和 NaHCO₃ 水溶液稀釋殘餘物且以 DCM 萃取 (三次)。經 Na₂SO₄ 乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。以於 DCM 中之 0 至 7% MeOH 溶離進行急驟管柱層析，得到 (7*S*,10*R*)-甲磺酸 10-(乙基胺基)-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并 [1,2-*a*]氮吡-3-基酯。LC-MS: 483.4 (M+1)。¹H NMR (599 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (s, 1H), 7.32 (dd, J=13.0, 6.9 Hz, 2H), 7.03 (t, J=8.6 Hz, 2H), 5.26 (dd, J=14.3, 6.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, J=14.9, 6.3 Hz, 1H), 4.52 (dd, J=14.9, 5.6 Hz, 1H), 4.00 (d, J=14.3 Hz, 1H), 3.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.59 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 3H), 1.04 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

步驟 12: (7*S*,10*R*)-甲磺酸 10-[[(二甲基胺基)(側氧基)乙醯基](乙基)胺基]-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-7-

甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-3-基酯



在室溫下，向(7*S*,10*R*)-甲烷磺酸10-(乙基胺基)-2-{[(4-氟苄基)胺基]羧基}-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-3-基酯(4.8 g, 9.99 mmol)於DCM(100 mL)中之溶液中添加TEA(8.35 mL, 59.9 mmol)、N,N-二甲基草醯胺酸(2.34 g, 19.98 mmol)、EDC(5.74 g, 30 mmol)及HOAt(4.62 g, 30 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，接著以H₂O稀釋且以DCM萃取(三次)。經Na₂SO₄乾燥經合併之有機層，過濾且在真空中濃縮。在0°C下，向粗物質(8 g, 15.89 mmol)於ACN(159 mL)中之溶液中逐滴添加TEA(6.64 mL, 47.7 mmol)及MsCl(3.64 g, 31.8 mmol)。在0°C下攪拌反應混合物20分鐘，接著以水稀釋且以EtOAc萃取(三次)。在真空中濃縮經合併之有機萃取物且以於DCM中之0至7% MeOH溶離進行急驟管柱層析來純化殘餘物，得到(7*S*,10*R*)-甲烷磺酸10-[[[(二甲基胺基)(側氧基)乙醯基](乙基)胺基]-2-{[(4-氟苄基)胺基]羧基}-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-3-基酯。LC-MS: 582.5 (M+1)。

步驟 13： *N*-乙基-*N*-((7*S*,10*R*)-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-10-基)-*N*',*N*'-二甲基乙二醯胺 (化合物 6A)

向 (7*S*,10*R*)-甲磺酸 10-[[(二甲基胺基)(側氧基)乙醯基](乙基)胺基]-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-3-基酯 (1 g, 1.72 mmol) 於 2-丙醇 (17 mL) 中之經攪拌溶液中添加 2 M NaOH (2.58 mL, 5.16 mmol)。在周圍溫度下攪拌所得混合物 30 分鐘，以 HCl (1 M, 5.16 mL, 5.16 mmol) 中止反應且以 EtOAc 萃取 (三次)。以相同規模平行地進行額外三個反應。經 Na₂SO₄ 乾燥來自所有四個反應之經合併有機層，過濾且在真空中濃縮。使用含有 0.5% TFA 之水/乙腈移動相梯度進行逆相 HPLC (C18 Sunfire 管柱) 或自水中沈澱來純化殘餘物，得到 *N*-乙基-*N*-((7*S*,10*R*)-2-{[(4-氟苄基)胺基]羰基}-3-羥基-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-10-基)-*N*',*N*'-二甲基乙二醯胺。LC-MS: 504.5 (M+1)。¹H NMR (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 11.89 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.14-7.08 (m, 2H), 5.22 (dd, J=15.0, 5.4 Hz, 1H), 4.93 (bs, 1H), 4.50-4.42 (m, 2H), 3.71-3.66 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.97-1.86 (m, 2H), 1.08 (t, J=7.1 Hz, 3H)。LC-MS: HRMS: 計算值 504.2253, 實驗值 504.2273。

化合物 6A 再結晶

將以上述步驟13方才所述之方式(亦即，在經由逆相HPLC純化之前)濃縮有機層所獲得之殘餘油性物質溶解於最低量之溫熱無水甲醇中。將所得溶液置於保持在 -10°C 下之冷凍器中數天，接著使其緩慢升溫至周圍溫度。藉由過濾分離藉此獲得之細結晶針狀體，以無水甲醇洗滌且在真空下乾燥。

表徵：在具有PW3050/60控制台之Philips Analytical X'Pert PRO X射線繞射系統上使用4至40度 2θ 之連續掃描產生結晶化合物6A之XRPD圖案。使用銅 $K_{\alpha 1}$ 及 $K_{\alpha 2}$ 輻射作為輻射源。該實驗在周圍條件下操作。繞射峰位置係以 2θ 值為28.443度之矽作參照。圖5展示XRPD圖案。XRPD圖案中之 2θ 值及相應d間距包括以下：

表 6A

2θ (度)	d間距 (Å)	2θ (度)	d間距 (Å)
5.6	15.7	23.2	3.8
7.0	12.6	24.1	3.7
9.9	8.9	24.8	3.6
10.6	8.3	25.1	3.5
12.8	6.9	25.5	3.5
14.2	6.2	26.1	3.4
15.0	5.9	26.2	3.4
16.0	5.5	26.6	3.3
16.2	5.5	27.9	3.2
16.6	5.3	28.5	3.1
17.4	5.1	29.2	3.1
18.0	4.9	29.3	3.0
18.4	4.8	30.1	3.0
18.8	4.7	30.6	2.9
19.8	4.5	31.0	2.9
20.0	4.4	31.5	2.8
20.4	4.3	32.0	2.8

2θ (度)	d間距 (Å)
20.6	4.3
21.2	4.2
21.7	4.1
22.1	4.0
22.7	3.9
23.1	3.8

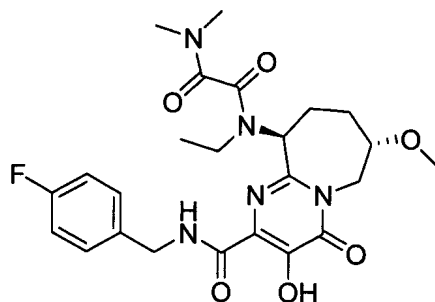
2θ (度)	d間距 (Å)
32.3	2.8
32.6	2.7
33.1	2.7
33.9	2.6
34.5	2.6
35.5	2.5

亦在敞開式鋁盤中於氮氣氛圍中使用TA Instruments DSC Q 1000示差掃描熱量計以10°C/分鐘之加熱速率自25°C至350°C分析結晶化合物6A。DSC曲線展示起始溫度為170°C且峰值溫度為173°C之吸熱過程。焓變為84 J/g。可信吸熱係歸因於熔融。

在氮氣下使用TA Instruments TGA Q 500以10°C/分鐘之加熱速率自25°C至350°C進行結晶化合物之TGA。TG曲線展示至100°C重量損失為0.05重量%，此指示不存在水合水及溶劑化溶劑。

實例 6-2

N-乙基-*N*-((7*S*,10*S*)-2-[[*(*4-氟苄基)胺基]羰基]-3-羥基-7-甲氧基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-*a*]氮呋-10-基)-*N*',*N*'-二甲基乙二醯胺(化合物6B)



使用實例6-1步驟11-13所給之程序由實例6-1步驟10之第

一溶離峰製備標題化合物。¹H NMR (599 MHz, DMSO, 50°C): δ 12.45-11.65 (m, 1H), 9.47 (s, 1H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.18-7.09 (m, 2H), 5.05 (bs, 1H), 4.94 (d, J=13.9 Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 3.58 (dd, J=16.6, 11.1 Hz, 1H), 3.44-3.26 (s, 3H), 3.34-3.26 (m, 3H), 3.19 (t, J=9.7 Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.30 (d, J=13.7 Hz, 1H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.11 (d, J=13.3 Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H), 1.10 (t, J=7.1 Hz, 3H)。LC-MS: HRMS: 計算值 504.2253, 實驗值 504.2271。

實例 7

HIV-1整合酶檢定：重組整合酶催化之鏈轉移

根據關於重組整合酶之 WO 02/30930 進行整合酶之鏈轉移活性檢定。本發明之代表性化合物在此檢定中對鏈轉移活性展現抑制作用。舉例而言，在整合酶檢定中測試實例 1 至 5 所製備之化合物且發現其具有表 B 中之 IC₅₀ 值 (此檢定中未測試化合物 6A 及 6B)。

表 B

化合物	IC ₅₀ (nM)
1A - 10R 異構體	42
1B - 10S 異構體	38
2A - 反式異構體	37
2B - 反式異構體	41
2C - 順式異構體	73
2D - 順式異構體	46
3A - 外消旋反式異構體	40
3B - (6R,10S)或(6S,10R)順式異構體	44
4A - 6S,10S 順式異構體	38
4B - 6S,10R 反式異構體	39

化合物	IC ₅₀ (nM)
4C - 6R,10R順式異構體	48
4D - 6R,10S反式異構體	36
5A - 6S,10S順式異構體	46
5B - 6S,10R反式異構體	40
5C - 6R,10R順式異構體	41
5D - 6R,10S反式異構體	42
6A - 7S,10R順式異構體	--
6B - 7S,10S反式異構體	--

對使用預裝配複合物進行檢定之進一步描述見於 Wolfe, A.L. 等人, *J. Virol.* 1996, 70: 1424-1432; Hazuda 等人, *J. Virol.* 1997, 71: 7005-7011; Hazuda 等人, *Drug Design and Discovery* 1997, 15: 17-24; 及 Hazuda 等人, *Science* 2000, 287: 646-650 中。

實例 8

HIV-1 複製之抑制檢定

根據 Vacca, J.P. 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91: 4096 進行 T 淋巴樣細胞之急性 HIV-1 感染的抑制檢定。本發明之代表性化合物在此檢定 (本文中亦稱為「擴散檢定」) 中對 HIV 複製展現抑制作用。舉例而言, 在此檢定中測試實例 1 至 6 之化合物且發現其具有表 C 中之 IC₉₅ 值。

表 C

化合物	IC ₉₅ (nM) 在 10% FBS 存在下
1A - 10R 異構體	12
1B - 10S 異構體	10
2A - 反式異構體	14
2B - 反式異構體	9
2C - 順式異構體	9
2D - 順式異構體	14

化合物	IC ₉₅ (nM) 在10% FBS存在下
3A - 外消旋反式異構體	18
3B - 順式異構體	41
4A - 6S,10S順式異構體	10
4B - 6S,10R反式異構體	7
4C - 6R,10R順式異構體	10
4D - 6R,10S反式異構體	6
5A - 6S,10S順式異構體	12
5B - 6S,10R反式異構體	10
5C - 6R,10R順式異構體	14
5D - 6R,10S反式異構體	20
6A - 7S,10R順式異構體	12
6B - 7S,10S反式異構體	14

實例9

HIV整合酶突變型病毒複製之抑制檢定

使用 Joyce 等人，*J. Biol. Chem.* 2002, 277: 45811，Hazuda 等人，*Science* 2000, 287: 646 及 Kimpton 等人，*J. Virol.* 1992, 66: 2232 所述之方法進行在單循環感染性檢定中量測對 HeLa P4-2 細胞所致之急性 HIV 感染之抑制的檢定。藉由定點突變誘發產生編碼在整合酶基因中含有特異性突變 (N155H、Q148R、Y143R、E92Q 或 G140S/Q148H) 之病毒的前病毒質體，且藉由以適當前病毒質體轉染 293T 細胞產生病毒。本發明之代表性化合物在突變體檢定中對 HIV 複製展現抑制作用。舉例而言，發現實例 1 至 6 之化合物在此等檢定中具有表 D 所示之 IC₅₀ 值。

表 D

實例編號	野生型IIIB		IC ₅₀ 相對於野生型IIIB之倍數位移數 ¹					
	IC ₅₀ (nM)		N155H	Q148R	Y143R	E92Q	G140S/Q148H	
1A - 10R 異構體	41		1	2	1		9	
1B - 10S 異構體	13		14	12	1		34	
2A - 反式異構體	17		2	1	2	1	10	
2B - 反式異構體	8		24	24	3		190	
2C - 順式異構體	8		19	22	3		68	
2D - 順式異構體	23		2	1	2		4	
3A - 外消旋反式異構體	31		1	1			4	
3B - 順式異構體	48		1	1	1		2	
4A - 6S,10S 順式異構體	19		2	2	2	1	12	
4B - 6S,10R 反式異構體	32		2	3	2		20	
4C - 6R,10R 順式異構體	26		3	3	1		11	
4D - 6R,10S 反式異構體	20		8	9	2		72	
5A - 6S,10S 順式異構體	28		1	1	1	2	4	
5B - 6S,10R 反式異構體	42		3	1	2	1	11	
5C - 6R,10R 順式異構體	21		7	7	2		116	
5D - 6R,10S 反式異構體	26		13	14	1		18	
6A - 7S,10R 順式異構體	16		2	1	3	3	2	
6B - 7S,10S 反式異構體	13		13	>100	>100		>100	
化合物V ²	37		10	13	1		>32	
化合物W ³	26		29	67	3		>73	
化合物X ⁴	52		13	22	15	3	397	
化合物Y ⁵	16		15	26	1	4	406	
化合物Z ⁶	34		32	>34	1	26	>34	

1. 表中 3-7 欄之數字「k」，其中 $k > 1$ 意謂化合物針對突變型之效能為其針對野生型之效能的 $1/k$ ，亦即 $k = IC_{50}(\text{突變型})/IC_{50}(\text{野生型})$ 。
2. 化合物 V 為 (+)N-(2-{{[(4-氟苄基)-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4h-嘧啶并[1,2-d][1,4]噁氮呼-10-基]-N,N',N'-三甲基乙二醯胺(WO 2006/103399)中之化合物 180)。
3. 化合物 W 為 (-)N-(2-{{[(4-氟苄基)-3-羥基-4-側氧基-6,7,9,10-四氫-4h-嘧啶并[1,2-d][1,4]噁氮呼-10-基]-N,N',N'-三甲基乙二醯胺(WO 2006/103399)中之化合物 181)。
4. 化合物 X 為 雷特格韋(US 7169780 中之實例 19)。
5. 化合物 Y 為 (-)N-(2-{{[(4-氟苄基)-3-羥基-4-側氧基-4,6,7,8,9,10-六氫嘧啶并[1,2-a]氮呼-10-基]-N,N',N'-三甲基乙二醯胺(US 7414045 中之實例 12)。
6. 化合物 Z 為 N-[(4-氟苄基)甲基]-3-羥基-9,9-二甲基-4-側氧基-4,6,7,9-四氫-6H-嘧啶并[2,1-c][1,4]噁嗪-2-甲醯胺(WO 2007/064502 A1 中所例示之化合物)。

實例 10

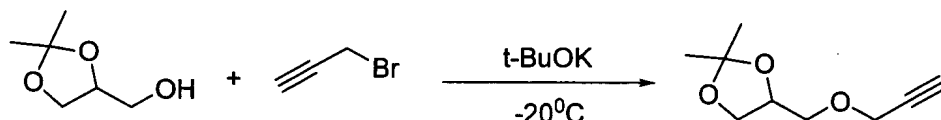
細胞毒性

藉由在擴散檢定中顯微鏡檢查各孔中之細胞來測定細胞毒性，其中經培訓分析員觀測與對照培養物相比各培養物之以下任一形態變化：pH值不平衡、細胞異常、細胞生長抑制、細胞病變或結晶(亦即化合物不可溶或在孔中形成晶體)。賦予既定化合物之毒性值為觀測到上述變化之一的最低化合物濃度。以最高0.5微莫耳濃度檢查在擴散檢定(參見實例8)中所測試之本發明代表性化合物的細胞毒性，且顯示無細胞毒性。詳言之，最高0.5微莫耳濃度的實例1至6所陳述之化合物顯示無細胞毒性。

實例 11

製備化合物 4A

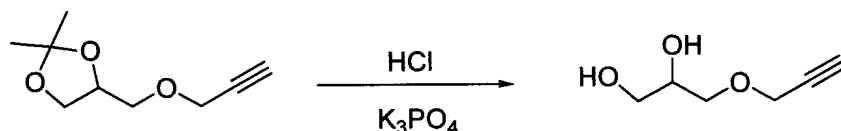
步驟 1：炔丙基化反應



向配備有熱電偶、氮氣流、冷卻浴及懸臂式攪拌器之 100 L 容器中饋入固體 t-BuOK (7.40 kg, 65.9 mol) 及 THF (44 L)。在周圍溫度下攪拌漿料直至所有固體溶解。使用丙酮/乾冰浴將溶液冷卻至約 -20°C。緩慢添加丙酮縮甘油 (Solketal) (9.58 kg, 72.5 mol)，同時維持內部溫度低於 -10°C。使反應混合物在約 -20°C 下熟化 45 分鐘後，經 190 分鐘緩慢添加炔丙基溴 (7.31 L，於甲苯中之 80% 溶液)，同時維持內部溫度低於 -10°C。添加炔丙基溴之後，使反應混合物在

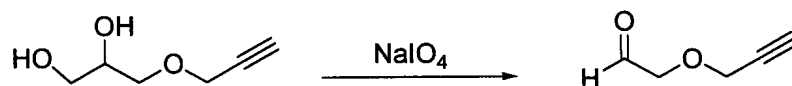
約 -25°C 下熟化 1 小時。接著自浴中汲出丙酮且使反應混合物緩慢升溫至周圍溫度隔夜。如 TLC 及 GC 所證實，在周圍溫度下熟化隔夜後反應完成。向反應混合物中添加水 (24.5 L) 及飽和 NaHCO_3 水溶液 (24.5 L)。將溶液轉移至 170 L 萃取器中且以乙酸乙酯 (2×24.5 L) 萃取。再以水 (2×24.5 L) 及鹽水 (1×24.5 L；注意：以水洗滌進行相分離較緩慢，故每次洗滌再使用鹽水 (8.0 L) 來幫助加速相分離) 洗滌經合併之有機層。在真空下濃縮溶液，得到呈粗油狀之所要炔丙基化產物。該物質未經進一步純化即用於後續步驟。

步驟 2：脫除丙酮縮甘油之保護基



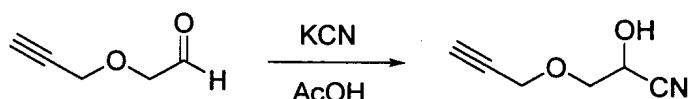
向配備有熱電偶、氮氣流及懸臂式攪拌器之 100 L 容器中饋入步驟 1 之粗炔丙基化化合物 (10.7 kg)、MTBE (10.7 L)、水 (32.1 L) 及 5.0 N HCl (1.26 L)。如 GC 及 TLC (30% EtOAc/己烷) 所證實，在周圍溫度下熟化 6 小時後反應完成。反應完成後，再添加 MTBE (16.1 L)，總計 26.8 L。在周圍溫度下熟化 1 小時後，將溶液轉移至 100 L 萃取器且分離各層。再以水 (1×32.1 L) 萃取有機層。使用固體 K_3PO_4 (1.0 kg) 將經合併水層之 pH 值自 pH=1.2 調整至 pH=6.9。經由所要二醇之 GC 測定檢定產量為 6.96 kg (85%)。

步驟 3：形成醛



向配備有熱電偶、氮氣入口、冷卻浴及懸臂式攪拌器之100 L容器中饋入步驟2所製備之二醇(3.42 kg, 26.3 mol)之水溶液(pH值約7)。將溶液冷卻至約10°C且向冷溶液中分4份添加NaIO₄(8.43 kg, 39.4 mol)。添加NaIO₄後,使反應混合物緩慢升溫至周圍溫度。如TLC(30% EtOAc/己烷)及GC(<1 A%起始二醇)所證實,在周圍溫度下2小時後反應完成。過濾前,冷卻漿料至約5°C且熟化1小時。過濾漿料且以水(1×3.4 L)沖洗濾餅。所得醛溶液直接用於下一步驟。

步驟4：形成氰醇



向配備有熱電偶、氮氣入口、冷卻浴、兩個加料漏斗及懸臂式攪拌器之100 L容器中饋入步驟3之醛(2.25 kg, 22.94 mol)水溶液(pH值約4)且冷卻溶液至約6°C。向冷溶液中同時添加乙酸(2.76 L, 48.2 mol)及8.0 L KCN(2.99 kg, 45.9 mol)水溶液,同時保持內部溫度低於15°C。添加乙酸及KCN水溶液後,使反應混合物升溫至周圍溫度且熟化。如TLC(50% EtOAc/己烷)及GC(1 A%起始醛)所證實,在周圍溫度下熟化1小時後反應完成。使反應混合物冷卻至約10°C,且以飽和NaHCO₃(11.5 L)緩慢中止反應。添加後,使批料升溫至周圍溫度且熟化1小時。將溶液轉移至100 L萃取器中且以乙酸乙酯(2×12 L)萃取。以25%鹽水(6×12 L)洗滌經合併之有機層。所得氰醇溶液直接用於下一步驟。

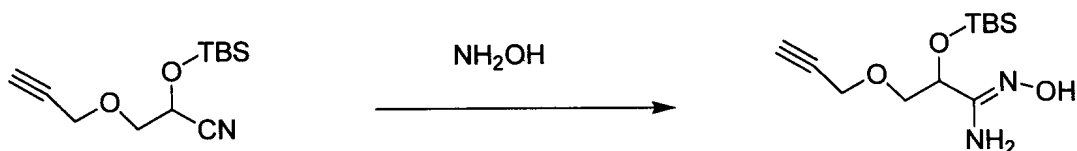
步驟5：矽烷化反應



在配備有熱電偶、蒸汽浴及懸臂式攪拌器之100 L容器中，於真空下濃縮步驟4之氰醇(2.87 kg理論量之氰醇，假定前述步驟之產率為100%)之乙酸乙酯溶液且再以乙酸乙酯(54 L)沖洗至30 L之最終體積。濃縮後，以冷卻水浴置換蒸汽浴且連接氮氣入口。將溶液冷卻至約5°C且向冷溶液中以一份添加TBS-Cl(3.63 kg, 24.08 mol)。接著以兩份添加咪唑(觀測到約8°C放熱升溫)。使批料緩慢升溫至周圍溫度隔夜。如GC及TLC(30% EtOAc/己烷)所證實，在周圍溫度下熟化隔夜後反應完成。以水(6.0 L)緩慢中止反應且轉移至100 L萃取器中。再添加水(9.0 L)，總計15.0 L，接著添加乙酸乙酯(6.0 L)。分離各層且以飽和Na₂CO₃ (1×15 L)及水(2×15 L)洗滌有機層。如GC所測定，獲得檢定產量為4.74 kg(85.8%)之所得期望矽烷氧基腈。

使用2.95 kg氰醇進行第二批次，得到檢定產量為4.79 kg(86.3%)之所要矽烷氧基腈。

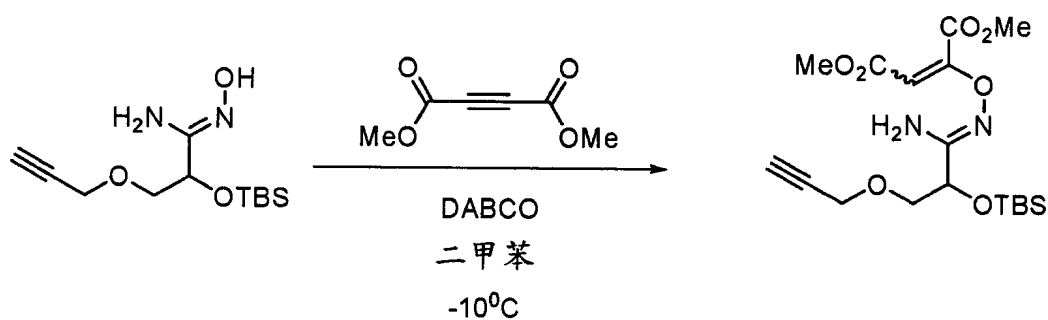
步驟6：製備醯胺腈



100 L燒瓶配備有懸臂式攪拌器、熱電偶、具有管線過濾之入口管線及分批濃縮器。饋入來自前述步驟之矽烷

化羥基脒於乙酸乙酯中之溶液(37.1 mol；總體積59.7公升)。在濃縮期間，添加甲醇(60 L)且將批料濃縮至約9 L體積(由NMR分析，乙酸乙酯含量約1.5%)。添加甲醇(17.8 L)。移除分批濃縮器且以冷凝器及氮氣入口置換。在18°C初始內部溫度下，經1小時添加羥胺溶液(於水中之50%，2.96 L，48.3 mol，1.3當量)。一旦添加完成，反應溫度即升至39°C。持續攪拌30分鐘，接著在50°C下加熱90分鐘。將反應混合物轉移至含有MTBE(71 L)及水(44 L)之170 L萃取器中。分配後，以水洗滌有機層兩次(每次44 L)。第一次水損失=0.29%(pH=8)，第二次水損失=0.07%(pH=7)，第三次水損失=0.08%(pH=6)。如HPLC所測定，有機層中醯胺脒產物之檢定產量為10.05 kg(99%)。該溶液直接用於後續反應。

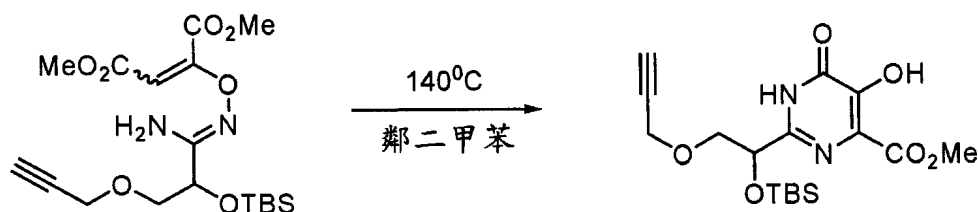
步驟7：形成DMAD加合物



向配備有熱電偶、蒸汽浴及懸臂式攪拌器之100 L容器中饋入醯胺脒(檢定產量9.86 kg，36.2 mol)於MTBE中之溶液，在真空下濃縮且再以MTBE(54.0 L)沖洗，得到呈液體狀之純醯胺脒產物。濃縮後，以冷卻浴置換蒸汽浴且連接氮氣入口。向純醯胺脒中添加二甲苯(29.6 L)及DABCO(41 g，

0.362 mol, 0.01當量)且使用丙酮/乾冰浴將溶液冷卻至約-20°C。向冷溶液中緩慢添加DMAD(5.14 kg)於二甲苯(19.7 L)中之溶液,同時維持批料溫度低於-10°C。在約-10°C下熟化1小時後,剩餘3.6 A%起始醯胺肟,故再添加純DMAD(0.05當量=257 g)(總計5.40 kg DMAD, 38.0 mol, 1.05當量)。如HPLC所證實,在約-10°C下再熟化1小時後反應完成。使批料升溫至約-5°C且以1% H₃PO₄ (30 L)緩慢中止反應。熟化1小時後,將批料轉移至100 L萃取器中,分離各層且以水(2×40 L)洗滌有機層。獲得檢定產量為15.0 kg(100%)之所得期望DMAD加合物,比率為1:5.2,以所要異構體為主。HPLC指示以水洗滌無可偵測之產物損失。

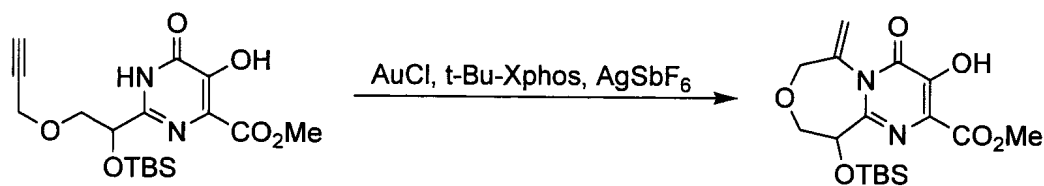
步驟8: 環化反應



將鄰二甲苯(30 L)饋入配備有熱電偶、氮氣流、加熱套、加料漏斗、蒸餾裝置及懸臂式攪拌器之100 L容器中。加熱鄰二甲苯至135°C。經由加料漏斗向熱鄰二甲苯溶液中添加DMAD加合物於二甲苯中之溶液(30 kg溶液=7.5 kg加合物, 18.09 mol),同時維持內部溫度高於125°C。如HPLC所證實,在約137°C下熟化2小時後反應完成。停止加熱且使批料緩慢冷卻至周圍溫度。在約80°C下,添加Darco KB-G木炭(2.1 kg, 30重量%)且繼續冷卻至

周圍溫度隔夜。經Solka Floc過濾溶液且以鄰二甲苯(1×15 L)沖洗濾餅。將溶液轉移至170 L萃取器中且向溶液中添加水(37.5 L)、庚烷(37.5 L)及三乙胺(7.6 L, 54.3 mol, 3.0當量)。分離各層且以水(1×22.5 L)反萃取有機層。接著以MTBE(1×22.5 L)洗滌經合併之水層。以MTBE(37.5 L)稀釋水層(pH=10.2)且以85%磷酸(2.0 L)酸化至pH=3.9。分離各層且以MTBE(1×22.5 L)反萃取水層。水層無顯著損失(<1%)。在真空下濃縮有機溶液且再以MTBE(72.0 L)沖洗至約22.0 L之最終體積。加熱溶液至約53°C以溶解所有固體且向熱溶液中緩慢添加庚烷(60.0 L)。添加庚烷後，緩慢冷卻漿料至周圍溫度隔夜。過濾前，以冰/水冷卻漿料至約5°C且熟化1小時。過濾漿料且以MTBE：庚烷之1:3混合物(1×16.0 L)及庚烷(1×16.0 L)洗滌濾餅。在過濾罐中於氮氣吹掃及高真空下在周圍溫度乾燥濾餅經週末。獲得3.80 kg(54.9%)、95.6重量%及97.3 LCAP之所得期望嘧啶酮。HPLC指示母液及洗滌液中產物損失約4.2%。使用7.5 kg DMAD加合物(30 kg溶液)進行第二批次，得到4.06 kg(58.7%)、94.7重量%及97.9 LCAP之所要嘧啶酮。

步驟9：氫胺化



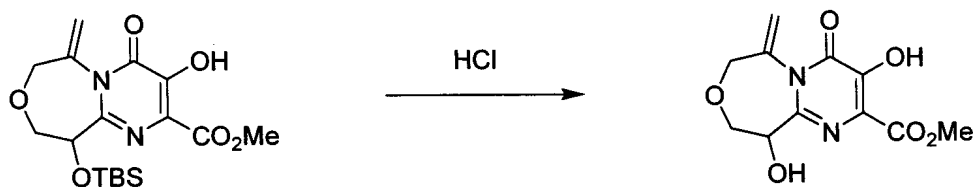
製備催化劑：在具有懸臂式攪拌器之5 L三頸RB燒瓶中饋入AuCl(63.9 g, 0.275 mol)及DCM(2.75 L)。向經攪拌懸

浮液中以一份添加第三丁基-Xphos(亦即2-二-第三丁基磷基-2',4',6'-三異丙基聯苯)(117 g, 0.275 mol)。劇烈攪拌混合物1小時，形成催化劑溶液。

製備Ag鹽溶液：在具有磁性攪拌棒之8 L玻璃瓶中饋入AgSbF₆(118 g, 0.343 mol)及DCE(4.3 L)。攪拌混合物30分鐘。

反應：在配備有熱電偶、懸臂式攪拌器、蒸汽浴、含冷水之冷凝器及氮氣吹掃的100 L燒瓶中饋入DCM(63 L)及嘧啶酮(3.66 kg, 檢定產量3.5 kg, 9.15 mol)。隨後在室溫下向溶液中添加催化劑溶液(2.75 L, 0.275 mol)及AgSbF₆溶液(4.3 L, 0.343 mol)。加熱反應混合物至40°C且在40°C下熟化5小時。由HPLC監控反應，證實起始物質完全消耗。冷卻至室溫後，將燒瓶連接至分批濃縮器。在真空中(約11°C, 22吋Hg)濃縮混合物。蒸餾約55 L溶劑混合物後，將混合物之溶劑轉換成MeOH(總計使用24 L MeOH, 最終體積為約14 L)。產物之MeOH溶液(7員環與8員環之比率為40:1)按原樣用於下一反應步驟。

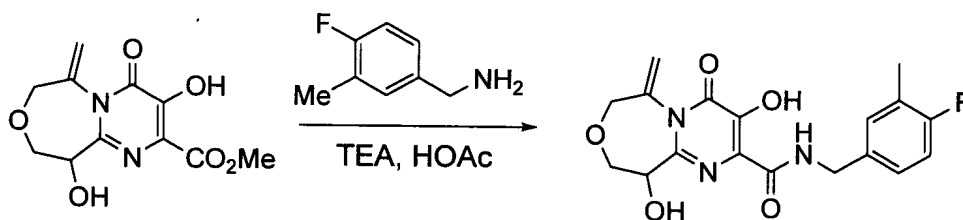
步驟10：脫除保護基TBS



將來自前述反應之起始物質(約3.5 kg, 約9.15 mol)於MeOH(約14 L)中之溶液置於具有懸臂式攪拌器、熱電偶、蒸汽浴及含冷水之冷凝器的50 L RB燒瓶中。在室溫下向

混合物中添加濃鹽酸(83 mL, 1.01 mol)。加熱混合物至45°C且在45°C下熟化6小時。在反應過程中，產物沈澱出，形成漿料。6小時後，停止加熱。在周圍溫度下攪拌混合物隔夜。由HPLC監控反應，證實起始物質消耗(轉化率99%)。接著向混合物中逐滴添加IPA(6 L)。在室溫下使混合物熟化3小時。過濾固體，以MeOH-IPA(3:1, 4 L)沖洗，接著以N₂流乾燥，得到呈灰白色固體狀之產物(2.29 kg純物質，檢定產量2.20 kg, 8.20 mol, 經2個步驟分離產率為90%)。

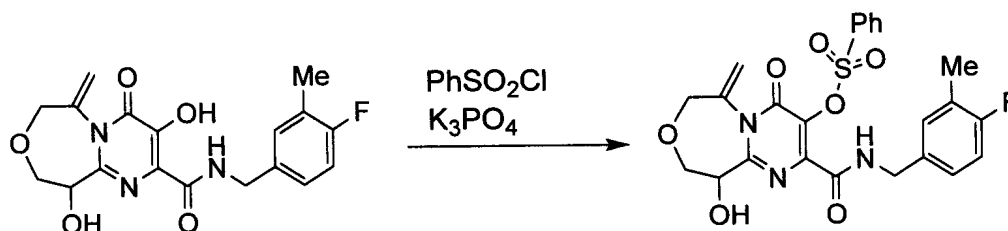
步驟11：形成醯胺



在具有懸臂式攪拌器、熱電偶及含冷水之冷凝器的30 L RB夾套式圓柱形容器中依序饋入起始物質酯(檢定產量2.12 kg, 7.89 mol)、MeOH(11 L)、3-甲基-4-氟苄基胺(1.428 kg, 10.26 mol)及TEA(1.198 kg, 11.84 mol)。在55-57°C下加熱混合物隔夜(約21小時)。由HPLC監控反應，證實起始物質消耗(轉化率98%)。接著，經由管線過濾器(孔徑1 μm)趁熱(約55°C)過濾混合物以將沈澱物移入具有懸臂式攪拌器、熱電偶及蒸汽浴之50 L RB燒瓶中。將混合物自38°C加熱至45°C。接著逐滴添加乙酸(0.904 L)。冷卻混合物至室溫，在此期間經1.5小時逐滴添加水(9 L)以使產

物結晶。將混合物進一步冷卻至室溫。過濾固體，以 MeOH-H₂O(3:2, 7 L)沖洗，接著以 N₂流乾燥，得到呈灰白色固體狀之醯胺(2.88 kg純物質，檢定產量 2.79 kg, 7.43 mol, 分離產率為 94%)。

步驟 12：保護苯磺醯基

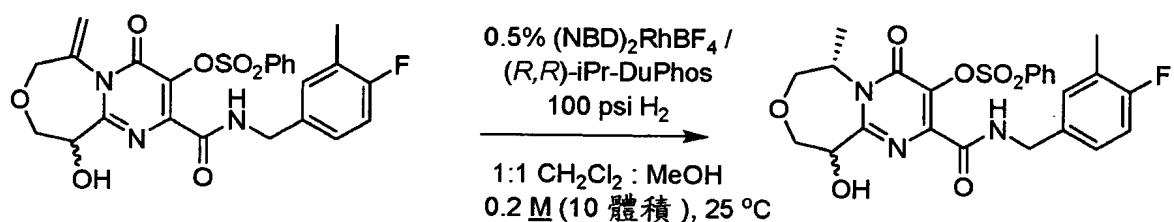


50 L四頸燒瓶配備有懸臂式攪拌器、熱電偶、加料漏斗及氮氣入口，接著饋入醇基質(2.698 kg, 6.96 mol)。添加 DMF(8.1 L)。在使用氮氣覆蓋層維持磷酸鹽呈無水固體狀態下，經 5分鐘添加固體磷酸鉀(4.43 kg, 20.9 mol, 3當量)時，在 21°C 之內部溫度下攪拌所得懸浮液。在添加期間，內部溫度升至 27°C。使用乾冰/丙酮浴冷卻反應混合物至 -10°C。一旦達到 -10°C，即經 1小時逐滴添加苯磺醯氯(897 mL)，在整個添加過程中維持內部溫度在 -7°C。添加完成後，攪拌反應物 20分鐘。HPLC分析顯示產物之 LCAP 為 92，起始物質之 LCAP 為 5且雙磺醯化副產物之 LCAP 為 1。再饋入苯磺醯氯(44 mL, 總計 7.30 mol, 1.05當量)且持續攪拌 40分鐘。HPLC分析確定反應完成。將反應物轉移至含有 48 L 1 N H₃PO₄及 10 L 二氯甲烷之 100 L 萃取器中。再使用二氯甲烷(14.3 L)以完成自反應容器之轉移。分配後，水相之 pH 值為 7。以水(3×48 L)洗滌有機層。50 L

燒瓶配備有熱電偶、具有0.45微米管線過濾器之入口、懸臂式攪拌器及分批濃縮器。經由過濾器管線將二氯甲烷溶液送至燒瓶中，且進行分批濃縮直至剩餘約7 L。添加甲醇(10.8 L)且持續分批濃縮直至剩餘約10 L甲醇。在攪拌溶液時，進行接種。持續攪拌90分鐘，此時發生溫和放熱(最高溫度=27°C)且結晶繼續進行。使用冰水浴冷卻批料至5°C。在升溫至12°C下，攪拌批料隔夜(14小時)。HPLC分析顯示母液損失3.3%。以冰水浴冷卻批料至5°C且過濾批料。以3.5 L冷(5°C)甲醇洗滌濾餅。分析母液及濾餅洗滌液之損失(母液損失2.1%且濾餅洗滌液損失0.64%)。在氮氣覆蓋層下以所施加之真空乾燥濾餅72小時。回收3.60 kg(94%)灰白色固體。NMR分析指示形成甲醇溶劑合物(約0.9當量甲醇存在)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) 1.05 (1H; br s), 2.27 (s, 3H), 3.49 (s, 2.9 甲醇溶劑合物), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.98-4.06 (m, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.24-4.27 (d, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.87-4.92 (m, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 6.94-6.99 (t, 1H $J=8.8$ Hz), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.18-7.20 (d, 1H $J=7.2$), 7.42 (m, 1H), 7.55-7.59 (t, 2H $J=7.9$ Hz), 7.68-7.72 (t, 1H $J=7.4$ Hz), 8.07-8.09 (d, 2H $J=7.9$ Hz)。

步驟13：不對稱氫化



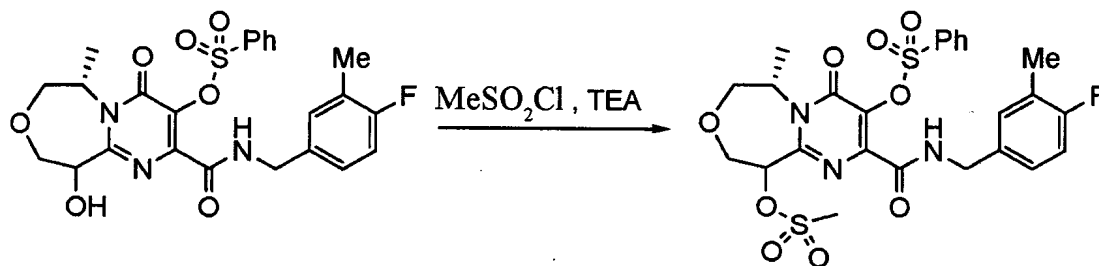
在 $O_2 < 5$ ppm 之經氮氣淨化手套箱中，將四氟硼酸雙(降冰片二烯)銻(I)(6.24 g, 16.68 mmol)、(+)-1,2-雙((2*R*,5*R*)-2,5-二異丙基磷啞基)-苯((*R,R*)-iPr-DuPhos)(7.33 g, 17.52 mmol)及二氯甲烷(85 mL)添加至250 mL圓底燒瓶中。攪拌催化劑混合物1小時且經由套管轉移至150 mL不鏽鋼容器中，接著以15 mL二氯甲烷沖洗。將100 mL甲醇添加至第二個150 mL不鏽鋼容器中，且密封催化劑饋料裝置且自手套箱中移除。

在8.5 L二氯甲烷中製備起始物質(1.72 kg, 3.34 mol)之溶液，接著經由真空吸入10加侖攪拌式高壓釜中。將8.5 L甲醇以類似方式饋入高壓釜中且經由撓性管連接催化劑饋料總成。以三次氮氣/真空淨化使高壓釜呈惰性且將高壓釜置於局部真空下。將催化劑溶液吸入高壓釜中，接著以甲醇沖洗。對高壓釜進行三次氮氣淨化，恆溫至25°C且以氮氣加壓至100 psig。以600 rpm攪動反應混合物18小時。HPLC分析證實>99%轉化成所要產物：96% ee及約1:1 dr。所得產物漿料直接用於下一步驟。

非對映異構體之1:1混合物：¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.02-8.09 (m, 4H), 7.79 (t, *J*=5.9 Hz, 1H), 7.67-7.74 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.47 (t, *J*=5.7 Hz, 1H), 7.06-7.19 (m, 4H), 6.94 (td, *J*=9.2, 4.3 Hz, 2H), 5.32-5.40 (m, 1H), 5.01-5.09 (m, 1H), 4.92 (dd, *J*=10.3, 3.6 Hz, 1H), 4.84 (d, *J*=3.1 Hz, 1H), 4.44-4.52 (m, 3H), 4.37 (dd, *J*=14.7, 5.8 Hz, 1H), 4.18 (dt, *J*=12.5, 3.8 Hz, 2H), 4.13 (dd, *J*=14.0, 3.8

Hz, 1H), 4.05 (dd, $J=13.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.65-3.73 (m, 2H), 3.59 (d, $J=13.7$ Hz, 1H), 3.41 (dd, $J=12.1, 8.9$ Hz, 1H), 3.15 (br s, 2H), 2.26 (s, 6H), 1.62 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.48 (d, $J=7.3$ Hz, 3H)。

步驟 14：甲磺醯化



將來自前述氫化步驟之兩個批料(總檢定產量 3.13 kg, 6.05 mol)與約 50 L 二氯甲烷合併在一起。在 100 L 圓底燒瓶中使用 115 L 2-甲基四氫呋喃濃縮所得澄清溶液，使得由 HNMR 分析 MeOH 含量相對於起始物質降至 4 莫耳%。經濃縮溶液之最終體積為約 20 L。在冰浴中冷卻溶液至 +3°C。形成稀懸浮液。經約 5 分鐘添加 TEA (1.26 L, 9.07 mol) (自 +2°C 放熱升溫至 +4°C)。在 +10°C 下經 1 小時添加 MsCl (0.566 L, 7.26 mol)。1 小時後，反應完成且以 2 L 水中止混合物之反應 (自 +5°C 放熱升溫至 +7°C)。添加 1 M H_3PO_4 水溶液 (9.4 L)。在以 15.5 L Me-THF 沖洗下，將混合物轉移至 100 L 萃取器中。再添加 22 L 水，分離各相。以 31 L 水洗滌有機層。有機層含有 3.57 kg 檢定產量 (99%) 之產物且其直接用於下一步驟。

非對映異構體之 1:1 混合物： 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): 8.49 (t, $J=6.2$ Hz, 1H), 7.99-8.08 (m, 4H), 7.76 (t, $J=6.0$

Hz, 1H), 7.65-7.72 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 4H), 7.04-7.17 (m, 4H), 6.89-6.96 (m, 2H), 5.75 (dd, J=10.0, 3.1 Hz, 1H), 5.64 (d, J=3.3 Hz, 1H), 5.37-5.47 (m, 1H), 5.08-5.18 (m, 1H), 4.32-4.49 (m, 5H), 4.21 (dd, J=12.1, 3.1 Hz, 1H), 4.13 (dd, J=14.1, 3.4 Hz, 1H), 4.06 (dd, J=13.9, 3.7 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 1.56 (d, J=7.1 Hz, 3H), 1.48 (d, J=7.3 Hz, 3H)。

步驟15：甲磺酸酯置換

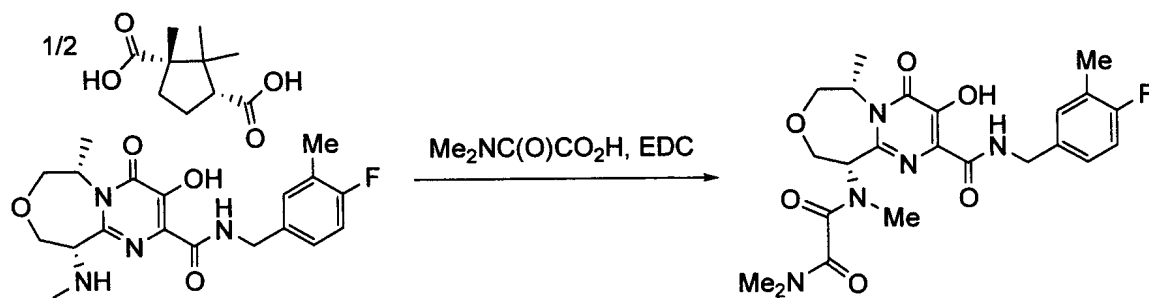


在 75 L RB 燒瓶中以 35 L 2-甲基四氫呋喃濃縮來自前述步驟之甲磺酸酯(約 1:1 dr, 3.45 kg, 5.79 mol)之溶液至 6.9 L 體積。添加 MeOH(24 L)(由 H-NMR 分析, MeOH/MeTHF 之莫耳比為 13:1)。冷卻所得漿料至 -15°C 。在低於 -15°C 下經 1 小時添加 MeNH₂ 於 EtOH 中之 33% 溶液 (7.2 L, 57.9 mol)。在 -10 至 -8°C 下攪拌漿料 7 小時, 接著在 $+14^{\circ}\text{C}$ 下攪拌 15 小時。以 17.2 L MeOH 濃縮所得澄清溶液至約 10 L 體積, 在冰水浴中冷卻且以 3.5 L 水及 6.9 L MTBE 處理。在低於 $+22^{\circ}\text{C}$ 下添加 1 M H₃PO₄ 水溶液 (23.2 L)。將混合物轉移至 100 L 圓柱形容器中且與 24 L MTBE 及 4 L 水合併。分離各層且以 31 L MTBE 再萃取水相。將水相與 31

L二氯甲烷合併且以4.3 L 5 M KOH水溶液中中和至pH 5-6(二氯甲烷層中游離鹼之檢定產量為2.04 kg或產率為90%，98:2 dr)。在75 L燒瓶中以20 L MeOH濃縮二氯甲烷相至約13.5 L體積。過濾所得精細漿料以移除125 g外消旋產物且以2.3 L MeOH洗滌濾餅。使用2.3 L MeOH將濾液轉移返回至75 L燒瓶中。在18至21°C下經1小時添加0.638 kg (-)-樟腦酸(3.19 mol)於3.4 L MeOH中之溶液且對混合物進行接種。再添加1.1 L MeOH，在+20°C下持續攪拌3小時。過濾懸浮液且以2×7.0 L 1:1 MeOH/水洗滌濾餅且在氮氣下乾燥，得到2.16 kg呈灰白色粉末狀之產物(產率76%)，根據HNMR分析其為2:1鹽，由HPLC分析99.6:0.4 dr，衍生為API後由對掌性HPLC分析>99.8% ee。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): 7.88 (br t, J=5.2 Hz, 1H), 7.12-7.21 (m, 2H), 7.02 (t, J=9.2 Hz, 1H), 5.22-5.31 (m, 1H), 4.63 (dd, J=14.8, 6.6 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=14.8, 5.9 Hz, 1H), 4.13-4.22 (m, 2H), 3.84 (dd, J=3.4, 1.2 Hz, 1H), 3.63-3.73 (m, 2H), 2.87 (t, J=9.2 Hz, 0.5H), 2.52-2.63 (m, 0.5H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14-2.26 (m, 0.5H), 1.82-1.92 (m, 0.5H), 1.69 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.52-1.60 (m, 0.5H), 1.34 (s, 1.5H), 1.38 (s, 1.5H), 0.94 (s, 1.5H)。

步驟16：最後偶合



在目測潔淨之 50 L 圓柱形容器中，置放 penultimate 鹽 (1.95 kg, 3.98 mol)、DCM(20 L)、0.75 M pH 6.8 磷酸鉀緩衝液 (20 L)。攪拌混合物 30 分鐘以使鹽破裂 (salt break)，接著使其沈降。分離有機層且將其轉移返回至置放相同緩衝液 (20 L) 之容器中。攪拌混合物 10 分鐘，接著使其沈降。分離有機層與水層且將有機層轉移至目測潔淨且具有懸臂式攪拌器及熱電偶之四頸 50 L RB 燒瓶中。添加 N,N-二甲基草醯胺酸 (0.745 kg, 6.36 mol) 且攪拌 10 分鐘。經 10 分鐘逐份添加 EDC (1.143 kg, 5.96 mol) 至混合物中 (保持內部溫度低於約 30°C)，接著添加另一份 EDC (0.20 kg, 1.29 mol)。25 分鐘後，由 HPLC 監控反應混合物，證實起始物質消耗 (轉化率 $>99\%$)。將混合物轉移至目測潔淨且置放 GMP-水 (20 L) 之 50 L 圓柱形容器中。接著，以 DCM (1 L) 及 GMP-水 (1 L) 沖洗燒瓶。在室溫下攪拌混合物 30 分鐘，接著使其沈降。分離有機層，將其轉移返回至容器中，再次以水 (20 L) 洗滌 30 分鐘，且收集於收集罐 (polyjug) 中。次日，經由管線過濾器將有機層吸入目測潔淨且配備有懸臂式攪拌器、分批濃縮器、熱電偶及蒸汽浴之 50 L RB 燒瓶中以便濃縮。在真空中濃縮混合物 / 將溶劑轉換成 EtOH (EtOH 之最終體積為 10 L，總計約 12 L)。在約 45°C 下

向混合物中添加晶種。冷卻混合物至室溫，且在室溫下熟化隔夜。過濾固體，接著以EtOH(5 L)洗滌且以N₂流乾燥隔夜，得到呈灰白色固體狀之所要產物(1.796 kg純物質，99重量%，分離產率為91%)。

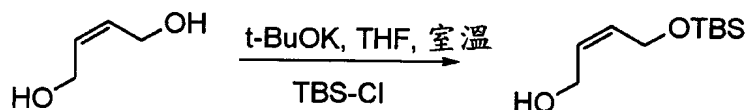
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm): 12.35 (br s, 1H), 9.60 (t, *J*=6.3 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J*=7.4, 1.9 Hz, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.91 (dd, *J*=9.5, 8.6 Hz 1H), 5.81 (br s, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.51 (d, *J*=6.5 Hz, 2H), 4.46 (t, *J*=11.1 Hz), 4.31 (d, *J*=14.1 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J*=11.8, 2.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, 14.1, *J*=5.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.24 (d, *J*=1.9 Hz, 3H), 1.61 (d, *J*=6.9 Hz, 3H)。

使用IKA研磨機濕式研磨產物至平均粒度約18微米且粒度範圍約0.5至約100微米，如以雷射繞射技術使用Microtrac粒度分析儀所測定。經研磨產物可用於生物研究，諸如測定化合物在動物或人類中之藥物代謝動力學。

實例 12

製備化合物 5A

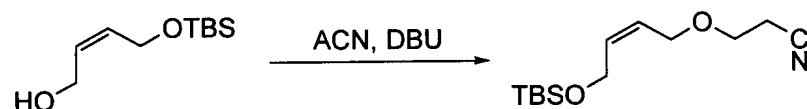
步驟 1：形成 TBS 醚



在室溫下向75 L三頸RB燒瓶中饋入THF(27.5 L)及t-BuOK(95重量%，6.10 kg，51.6莫耳)，得到濃稠但易於攪拌之白色漿料。經0.5小時添加呈純液體形式之順-2-丁烯-1,4-二醇(4.55 kg，51.6莫耳)，同時維持溫度低於20°C。

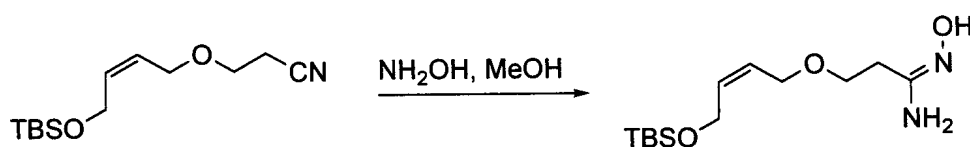
在室溫下使所得稀漿料熟化30分鐘，且經0.5小時添加溶解於THF(3.5 L)中之TBS-Cl(7.00 kg, 46.5莫耳)，同時保持溫度低於+30°C。在室溫下使反應混合物熟化1-2小時且反向中止至含有水(25 L)及MTBE(25 L)之萃取器中。分離各層，以5% NH₄Cl(18 L)及5%鹽水(2×18 L)洗滌有機層。濃縮MTBE層至乾燥(油狀物)且以庚烷(20 L)沖洗，得到呈粗油狀之TBS醚[>10 kg, 含有約12 A%(=經由GC分析之面積百分比)雙-OTBS]，其未經進一步純化即用於下一步驟。

步驟2：丙烯腈加成



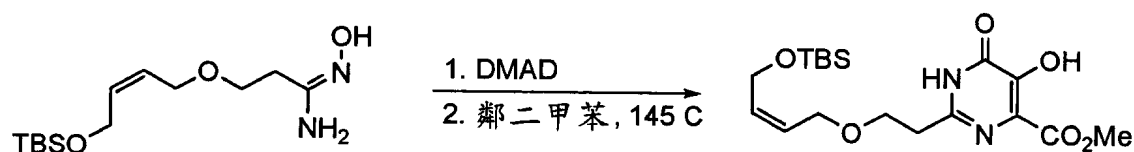
在室溫下向50 L三頸RB燒瓶中饋入單-TBS醇(9.187 kg, 45.4莫耳)、丙烯腈(68.1莫耳, 4.46 L)及DBU(0.684 L, 4.54莫耳)，且將反應混合物加熱至+60°C歷時16小時。將反應物冷卻至室溫，以MTBE(25 L)稀釋，轉移至100 L萃取器中且以5% KH₂PO₄水溶液(20 L)洗滌。分離各層，以水(2×18 L)洗滌有機物且濃縮。將溶液之溶劑轉換成MeOH，得到偶合腈(檢定產量10.5 kg)於MeOH溶液中之溶液(總體積30 L)，其按原樣用於下一步驟。

步驟3：形成醯胺肟



向 75 L 三頸 RB 燒瓶中饋入步驟 2 之偶合脛溶液 (10.42 kg, 40.8 莫耳, 於 30 L MeOH 中)。在室溫下以一份添加羥胺 (50% 水溶液, 2.75 L, 44.9 莫耳) 且加熱所得溶液至 +60°C 歷時 6 小時 (轉化率約 99.8 A%)。冷卻反應混合物至室溫, 轉移至含有 MTBE (35 L) 及水 (35 L) 之萃取器中。分離各層 (pH 值約 9) 且以 5% 鹽水 (2×18 L) 洗滌有機相。以 MTBE (15 L) 反萃取水性部分。將經合併之有機層濃縮成油狀物且將溶劑轉換成甲醇 (約 3 L/kg 溶液), 得到醯胺脛溶液, 其按原樣用於下一步驟。

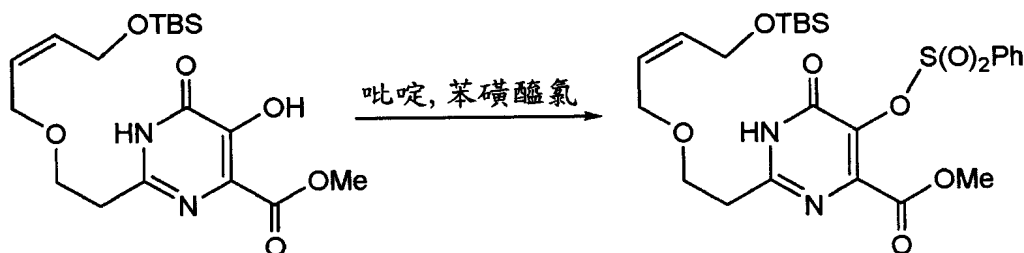
步驟 4 及 5: 形成嘓啶酮



向 75 L 三頸 RB 燒瓶中饋入步驟 3 之醯胺脛溶液 (10.95 kg, 38 莫耳, 於 27 L MeOH 中)。冷卻反應混合物至 -20°C 且經 45 分鐘添加 DMAD (4.67 L, 38 莫耳), 同時保持溫度低於 +5°C。濃縮反應混合物且將溶劑轉換成鄰二甲苯以製成 50 重量% 溶液。向 100 L 三頸 RB 燒瓶中饋入鄰二甲苯 (55 L) 且加熱至 143-145°C (溫和回流)。經 2 小時添加於二甲苯中之 DMAD 加合物 (檢定產量 7.4 kg, 約 50 重量% 鄰二甲苯溶液) 至熱鄰二甲苯溶液中。添加結束時, 使反應混合物再熟化 3 小時, 使其稍冷卻至約 +130°C 且在局部減壓下蒸餾鄰二甲苯 (15 L) (內部溫度約 120-130°C)。使反應混合物冷卻至室溫, 得到結晶嘓啶酮之漿料。使漿料在室溫下熟

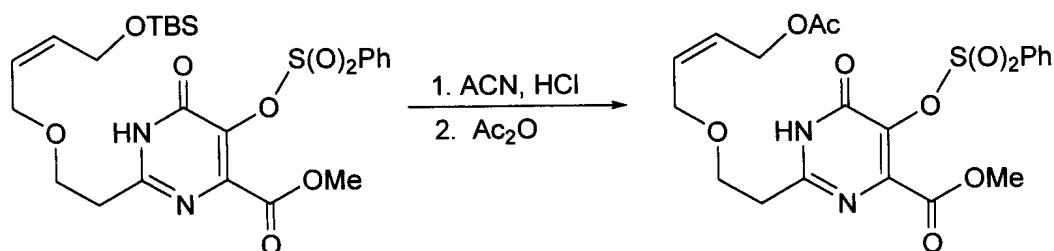
化隔夜。經2小時添加庚烷(約45 L)，接著熟化2小時。過濾漿料且以1/1甲苯/庚烷(15 L)、接著以庚烷(10 L)洗滌濾餅。在室溫下於真空及氮氣流下乾燥濾餅3天，得到TBS-嘓啶酮(3.75 kg，>97 A%，85重量%，產率47%)。

步驟6：苯磺醯化



將如步驟4及5所述製備之TBS嘓啶酮(7.2 kg，約85重量%)饋入100 L RB燒瓶中。在室溫下添加吡啶(10.5 kg)，接著經30分鐘添加苯磺醯氯(3.70 kg)，同時維持溫度在25-30°C。在25-30°C下攪拌溶液2小時。冷卻批料至20°C且添加甲醇(21 L)，接著添加水(17.5 L)。在28-30°C下攪拌漿料30分鐘。在20-25°C下添加水(17.5 L)。使漿料熟化30分鐘。過濾漿料且以MeOH/水(3:5 v/v，30 L)洗滌濾餅。在氮氣流中於過濾罐上乾燥濾餅隔夜，得到TBS苯磺酸酯(10.3 kg，71重量%，產率88%)。

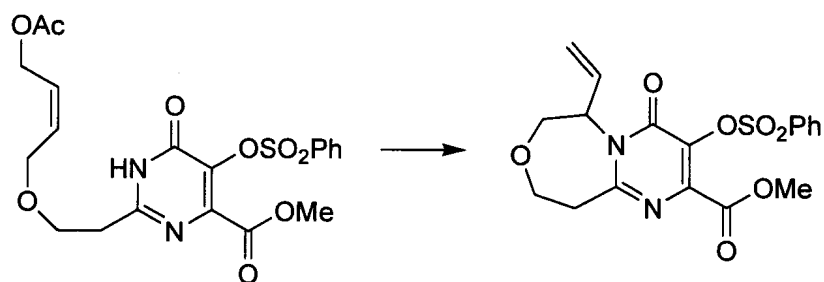
步驟7：形成De-TBS及乙酸酯-苯磺酸酯



將步驟6之TBS苯磺酸酯(9.9 kg，71重量%)饋入50 L RB

中且添加乙腈(18 L)。添加濃鹽酸(95 mL)且在15-18°C下攪拌溶液1小時。以庚烷(2×9 L)洗滌混合物。將乙腈層饋入72 L RB中且添加吡啶(190 mL)。濃縮溶液至約15 L且以乙腈(18 L)沖洗。添加乙酸酐(4.5 kg)且使溶液升溫至75°C歷時3小時。添加IPA(30 L)且在減壓下(50°C)濃縮批料以移除約20 L溶劑。在50°C下添加IPA以獲得55 L最終體積。以DARCO-G60(活性碳, 900 g)處理溶液, 在50°C下攪拌1小時且經小型solka-floc襯墊趁熱過濾至100 L RB中。在50°C下以IPA(10 L)洗滌濾餅。攪拌經合併之濾液, 冷卻至30°C且以產物(1 g)接種。使漿料經1小時冷卻至20°C, 接著冷卻至2°C且熟化1小時。過濾漿料且以IPA(10 L)及庚烷(10 L)洗滌。乾燥濾餅得到乙酸酯-苯磺酸酯(5.2 kg, >98重量%, 產率86%)。

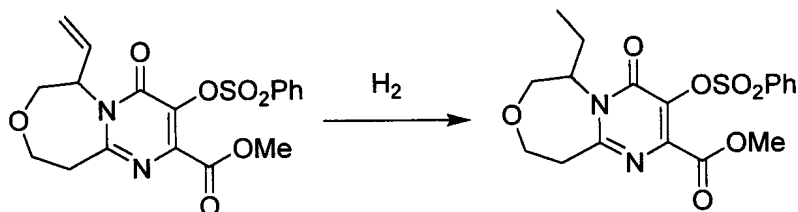
步驟8：分子內烯丙基化



以氮氣使步驟7之乙酸酯苯磺酸酯(2.50 kg)及溴化四丁基銨(173 g)於DCM(20 L)中之溶液脫氣。將經脫氣之DCM(6.8 L)添加至Pd₂dba₃(37 g)與(R,R)-萘基Trost配位體((1R,2R)-(+)-1,2-二胺基環己烷-N,N'雙(2-二苯基磷基-1-萘甲醯基, CAS登記號174810-09-4)(134 g)之混合物中。攪拌10分鐘後, 將催化劑溶液轉移至攪拌式反應容器中。使

反應混合物熟化約8小時，期間定期採樣以確定反應結束。添加固體Pd(OAc)₂(60 g)以中止反應。以烯丙基化產物之所得溶液進行下一步驟。以相同規模操作兩個批次。

步驟9：氫化

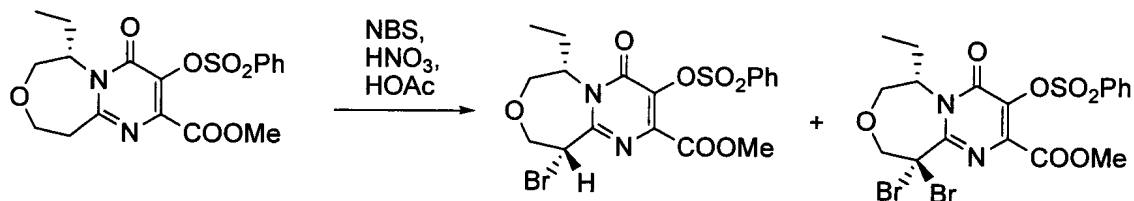


添加5% Pd(S)/C(828 g)至步驟8之烯丙基化產物(2.03 kg，假定產率100%)之DCM溶液中。將漿料饋入10加侖攪拌式高壓釜中。以氫氣使反應容器加壓至45 psi且在30°C下加熱直至氫氣吸收顯示完全轉化。對第二批次重複此過程。

合併兩個氫化批料，添加MTBE(2.5 L)，接著將混合物與MgSO₄(0.8 kg)及K₂HPO₄(0.8 kg)一起攪拌30分鐘。經二氧化矽(6 kg)過濾混合物。以9:1 DCM/MTBE(25 L)洗滌二氧化矽襯墊。濃縮經合併之濾液且將溶劑轉換成乙酸異丙脂(約13 L)。經1小時冷卻混合物至22°C。在二氧化矽襯墊(0.25 kg)上過濾所得漿料且以iPrOAc(4 L)洗滌外消旋體之濾餅以在乾燥後得到外消旋乙基氧雜環庚烷基嘓啶酮(0.17 kg，10-20% ee)。濃縮濾液且將溶劑轉換成IPA(13 L)。在80°C下以Darco G60(0.3 kg)處理混合物1小時。經Solkafloc襯墊趁熱過濾混合物且以熱IPA(4 L)及丙酮(1.3 L)洗滌。在60-80°C下，將經合併濾液之溶劑轉換成IPA且經3小時

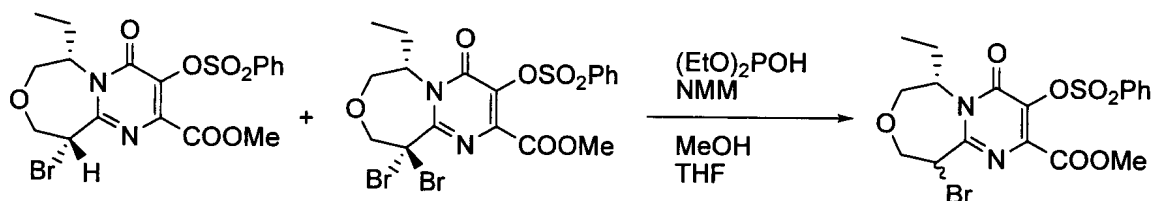
冷卻至 23°C。經 2 小時冷卻漿料至 10°C 且過濾。在 10°C 下以 IPA (3 L) 洗滌濾餅。在氮氣流下乾燥濾餅，得到乙基氧雜環庚烷基嘓啶酮 (3.186 kg，純度 95 重量%)。

步驟 10：溴化



在 100 L 四頸 RB 燒瓶中，將步驟 10 之乙基氧雜環庚烷基嘓啶酮 (4.08 kg，10 mol) 懸浮於乙酸 (30 L) 中。添加 NBS (5.3 kg，30 mol)，接著添加濃硝酸 (3 L)。使混合物經 30 分鐘升溫至 75°C 且使所得均勻橙色混合物在 72-80°C 下維持 3 小時。在反應期間逸出少量溴蒸氣。在真空下 (在 50°C 下 50 托 (Torr)) 濃縮混合物以移除 5 L 橙色餾出物，留下淺黃色殘餘溶液。冷卻混合物至 20°C，添加 DCM (15 L) 及水 (20 L)。分離有機層且以 DCM (5 L) 反萃取水相。以水 (20 L) 及 1.67 M K_2HPO_4 水溶液 (30 L) 洗滌經合併之有機相。經 $MgSO_4$ (100 g) 乾燥經合併之 DCM 萃取物，過濾且濃縮。將殘餘物之溶劑轉換成約 10 L THF，其具有二溴/單溴產物之 4:3 混合物且直接用於下一步驟。

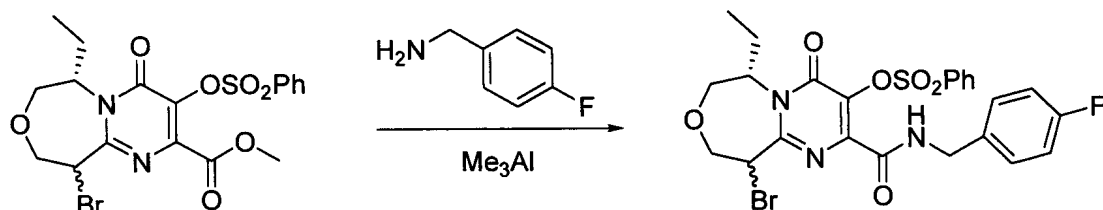
步驟 11：形成單溴化物



向來自前述步驟之二溴/單溴氧雜環庚烷基嘓啶酮之約

4:3 混合物 (4.8 kg) 中 添 加 MeOH (20 L)、NMM (708 g, 7 mol) 及 亞 磷 酸 二 乙 酯 (967 g, 7 mol)。在 25-40°C 下 攪 拌 混 合 物 1 小 時。經 2 小 時 逐 滴 添 加 水 (20 L)，同 時 將 混 合 物 逐 漸 冷 卻 至 10°C。過 濾 所 得 漿 料 且 以 1:1 MeOH/水 (10 L) 洗 滌 濾 餅 且 乾 燥，得 到 同 向 / 逆 向 單 溴 化 物 之 非 對 映 異 構 混 合 物。同 向 單 溴 化 物：¹H NMR (CD₃CN 400 MHz) 7.94 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 5.33 (dd, 1H, J=2.7, 1.6), 4.88 (m, 1H), 4.25 (dd, 1H, J=14.3, 3.4), 4.14 (dd, 1H, J=14.3, 2.9), 4.07 (dd, 1H, J=14.3, 1.6), 3.73 (s, 3H), 3.70 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.87 (t, 2H, J=14.9)；逆 向 單 溴 化 物：¹H NMR (CD₃CN 400 MHz) 7.94 (m, 2H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 2H), 5.47 (dd, 1H, J=10.0, 2.8), 5.03 (m, 1H), 4.36 (dd, 1H, J=12.4, 2.8), 4.07 (dd, 1H, J=14.0, 4.3), 3.82 (dd, 1H, J=12.4, 10.0), 3.74 (s, 3H), 3.72 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 0.85 (t, 2H, J=14.9)。

步驟 12：醯 胺 化



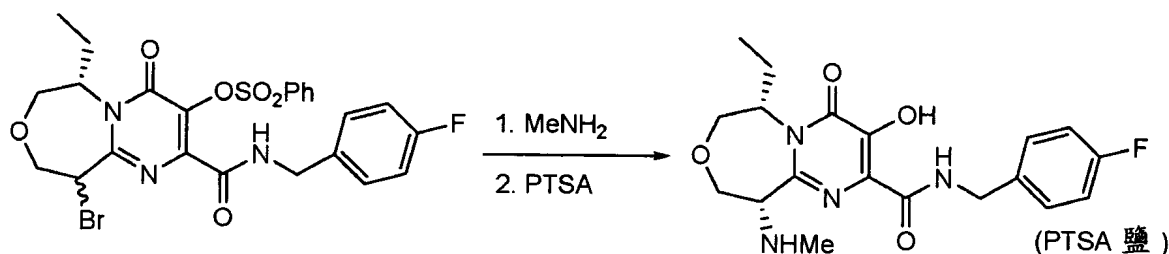
將 DCM (10.5 L) 饋 入 50 L 圓 底 燒 瓶 中。添 加 4- 氟 苄 基 胺 (578 g, 4.62 Mol) 且 以 N₂ 使 淡 黃 色 溶 液 脫 氣 約 60 分 鐘。經 60 分 鐘 緩 慢 添 加 Me₃Al (於 己 烷 中 之 2 M, 2.3 L, 4.62 Mol) 至 苄 基 胺 溶 液 中。使 溶 液 在 室 溫 下 熟 化 75 分 鐘。經 20 分 鐘 將 溶 解 於 DCM (6 L) 中 之 步 驟 11 之 溴 化 物 產 物 (1.5 kg, 3.08

mol)添加至胺-Al複合物溶液中。以冰浴控制輕微放熱。在室溫下使反應混合物熟化60分鐘。一旦完全反應，即在10°C下將混合物泵送至含有1 N HCl(15 L)之50 L圓柱形容器中。藉由緩慢添加混合物至HCl水溶液中來控制相對大量放熱及快速氣體逸出。在室溫下，以1 N HCl(2×15 L)、飽和NaHCO₃ (15 L)及飽和鹽水(15 L)洗滌有機物。濃縮含有醯胺產物(由HPLC檢定1.69 kg, 95%)之有機層且將溶劑轉換成甲醇。MeOH溶液之最終體積為約25 L且醯胺溶液未經進一步純化即用於下一步驟。

LCMS: (M+H)⁺=582.0。

以相同規模操作兩個批次。

步驟13：甲胺置換

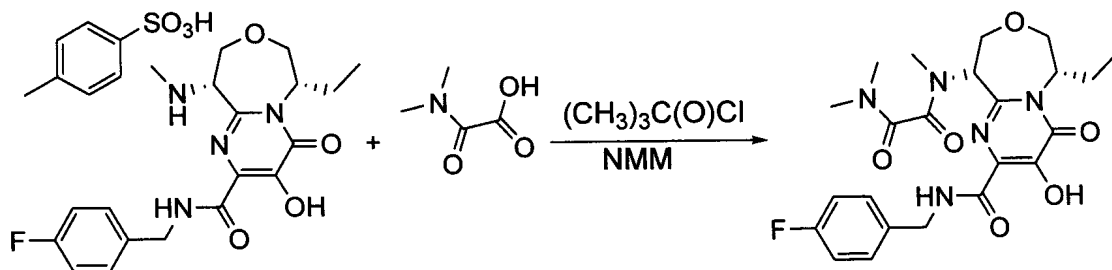


向配備有冷卻水套、懸臂式攪拌器、溫度探針之100 L圓柱形容器中饋入起始物質(由HPLC分析2.80 kg)之甲醇溶液。批料體積為28 L。冷卻批料至5°C。經15分鐘添加甲胺之乙醇溶液(33重量%, 8 M, 3.15 L)。觀測到輕微放熱且批料溫度升至11°C。熟化30分鐘後，使批料經1小時升溫至20°C。藉由將*p*-TSA單水合物(3.67 Kg)與16 L水混合來獨立地製備1 M PTSA溶液。添加甲胺後4小時，將此溶液饋入批料中。批料溫度因放熱而升至28°C。對批料進

行接種。攪拌3.5小時後，形成稠漿料。經45分鐘添加水(45 L)至批料中。在20°C下使批料熟化隔夜(9小時)。藉由過濾收集固體產物且以2/1水/MeOH(3×5 L)及水(10 L)洗滌濕濾餅。在過濾罐上以氮氣流乾燥濕濾餅隔夜，接著在35-40°C真空烘箱中以氮氣流乾燥3天。將粗產物在乙酸乙酯(27 L)中製漿，攪動2小時且過濾。以乙酸乙酯(13 L)洗滌濕濾餅，接著在過濾罐上以氮氣流及真空抽吸乾燥隔夜，得到胺*p*-TSA鹽(2.15 kg, 79%)。在置換反應中非對映異構體過量為97:3且分離成甲苯磺酸酯後為98.5/1.5。LC-MS M+1 391。

NMR數據：¹H NMR (500.1 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.18 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.04 (m, 2H), 4.97 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.13 (d, *J*=5.1 Hz, 2H), 4.06 (dd, *J*=12.9, 7.8 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J*=12.8, 3.0 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.07 (t, *J*=7.4 Hz, 3H)。

步驟14：醃化



向50 L燒瓶饋入二甲基草醃胺酸(0.64 kg)、DCM(16 L)及NMM(1.12 kg)。冷卻混合物至15°C。添加特戊醃氯(0.62 kg)且在室溫下熟化2小時。以一份添加步驟13之胺

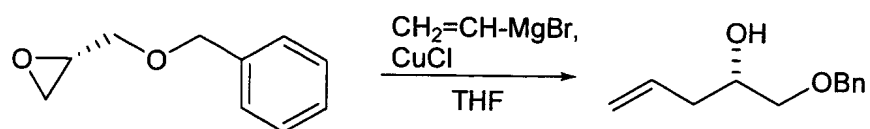
PTSA鹽(2.01 kg)且熟化2小時。以水(12 L)及5 M HCl(0.21 L)使混合物中止反應。分離下層有機層且以水(2×12 L)洗滌。濃縮溶液以縮減體積且添加IPA(8 L)。加熱溶液至55-60°C，進行接種(24 g化合物5A，結晶形態II)，在55-60°C下藉由添加IPA以維持體積為約10 L來持續進行溶劑轉換。在55-60°C下使漿料熟化4.5小時，冷卻至室溫且過濾。以IPA/庚烷(2×8 L)及庚烷(2×4.5 L)洗滌濾餅且在室溫下於真空中乾燥，得到呈白色結晶固體狀之標題化合物(1.6 kg，純度>98重量%，產率91%)。LCMS: (M+H)⁺ 490.1；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 12.32 (br. s, 1H), 9.63 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 5.85 (br s, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.56 (d, J=6.5 Hz, 2H), 4.45 (t, J=10.4 Hz, 1H), 4.22 (d, J=3.1 Hz, 2H), 4.15 (dd, J=11.8, 2.8 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.08 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.16 (t, J=7.3 Hz, 3H)。

使用針磨機乾式研磨標題產物至平均粒度約23微米且粒度範圍約0.9至約160微米，如以雷射繞射技術使用Microtrac粒度分析儀所測定。經研磨產物可用於生物研究，諸如測定化合物在動物或人類中之藥物代謝動力學。

實例 13

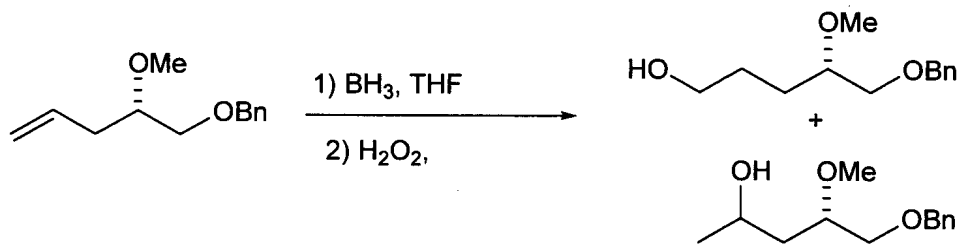
製備化合物 6A

步驟 1：製備 乙 烯 醇



度低於25°C。接著在20°C下使反應混合物熟化30分鐘。隨後經30分鐘添加2 N HCl(145 kg水及34.2 kg濃鹽酸)至反應混合物中，接著添加MTBE(133.2 kg)。移除下層酸性水層且以5重量% LiCl溶液(200 L，接著150 L)洗滌有機物兩次，接著以水(150 kg)洗滌。濃縮有機物至50-60 L，同時維持內部溫度低於35°C。接著饋入庚烷(200 L)且濃縮至50-60 L，同時維持內部溫度低於35°C。以庚烷(140 L)稀釋濃溶液且過濾至潔淨塑膠襯裏鋼桶中(總計227 L；檢定產量47.02 kg；檢定產率96%及KF 79 ppm)。

步驟3：硼氫化得到一級醇



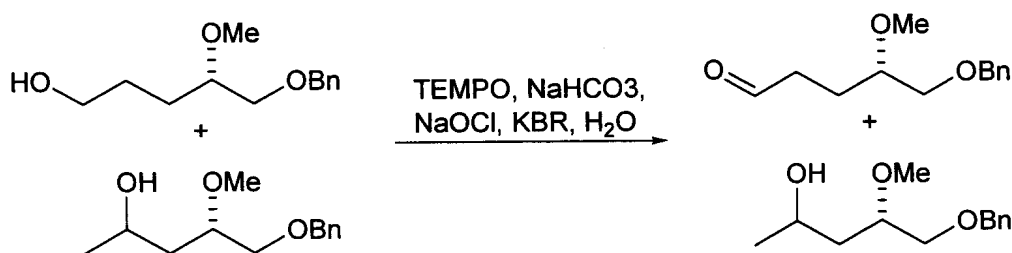
在惰性氣體下，將步驟2之甲醚(23.5 kg，於庚烷中，29.5重量%)饋入玻璃襯裏鋼容器中。冷卻溶液至0°C，接著經30分鐘饋入於THF中之1 M硼烷(51.2 kg)，同時維持溫度低於20°C。接著使混合物熟化15分鐘，其後HPLC證實完全反應。經20分鐘小心添加2 M NaOH(61.4 kg)來中止反應，同時維持溫度低於20°C。將批料再冷卻至0°C，且淨化反應器頂部空間以移除任何殘餘 H_2 。

一旦完全中止反應，即經50分鐘饋入 H_2O_2 (11.63 kg)，同時維持溫度低於20°C，接著熟化1小時。將批料再冷卻至0°C，且經1小時添加10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (94 kg)來中止反應，

同時維持溫度低於20°C。再次淨化頂部空間，以移除任何微量氧氣。

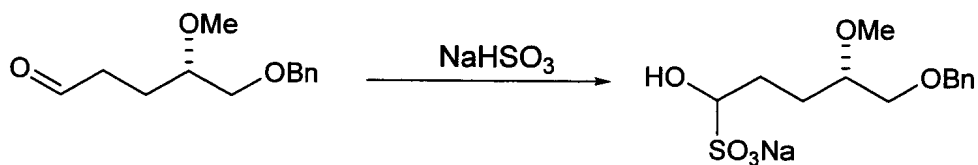
使兩相混合物沈降，且移除下層有機相。以MTBE(89.4 kg)反萃取水相兩次。濃縮經合併之有機物至50 L體積。添加庚烷(100 kg)至經濃縮之有機物中且將批料再蒸餾至50 L。添加DCM(67.5 kg)且將批料滴入潔淨塑膠襯裏桶中。以DCM(67.5 kg)沖洗容器，得到產物之最終DCM：庚烷溶液(169.8 kg，23.41 kg產物，91%)。

步驟4：氧化成醛



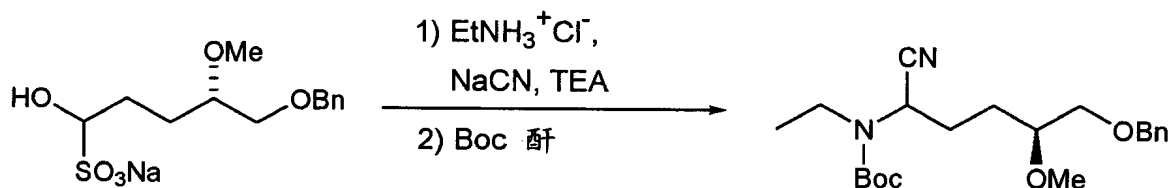
將NaHCO₃ (3.07 kg)及KBr(1.86 kg)饋入玻璃襯裏鋼容器中。以N₂淨化容器後，添加水(70 kg)。經過濾器將步驟3之於DCM：庚烷中之醇(169.8 kg，13.79重量%)饋入容器中，冷卻混合物至0°C。接著添加TEMPO(0.49 kg)，接著經1小時添加次氯酸鈉(95 kg)，同時維持溫度低於20°C。HPLC指示熟化10分鐘後反應不完全，且再添加次氯酸鈉(20 kg)以使反應完成。添加10% Na₂S₂O₃ (51.5 kg)水溶液中止反應，其添加歷經20分鐘，同時維持溫度低於20°C。移除含有產物之下層有機相且以MTBE(58.4 kg)萃取水層。將經合併之有機物流饋入潔淨塑膠襯裏鋼桶中(22.04 kg產物，呈MTBE/DCM溶液形式；9.87重量%，95%)。

步驟5：製備亞硫酸氫鹽加合物



將偏亞硫酸氫鈉(11.9 kg)及水(55.1 kg)饋入玻璃襯裏鋼容器中，接著添加步驟4之醛(223.4 kg，9.87重量%)，接著使混合物升溫至28°C。熟化10分鐘後，HPLC證實亞硫酸氫鹽加合物形成。使兩相混合物分離且移除含有產物之水層。以水(55.2 kg)洗滌有機層，接著合併兩個水相且以MTBE(55.1 kg)洗滌。將水層置於潔淨塑膠襯裏鋼桶中(於水中之31.2 kg亞硫酸氫鹽加合物；21.75重量%)。

步驟6：製備經Boc保護之斯特雷克加合物(Strecker adduct)

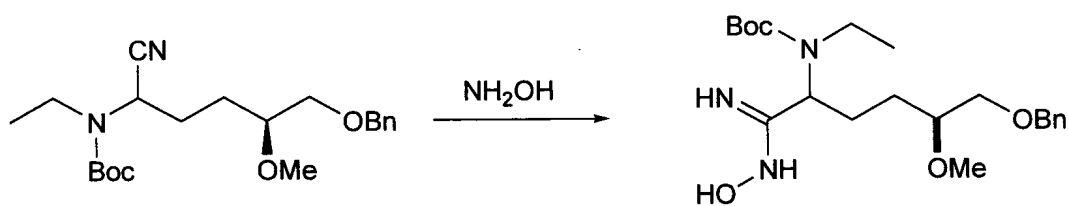


將乙胺·HCl(11.69 kg)及NaCN(7.03 kg)饋入配備有含1% NaOCl及1 M NaOH(250 L)之洗滌器的400 L玻璃襯裏鋼容器中。使用真空/N₂循環使容器再呈惰性，其後添加水(106.1 kg)，接著添加甲醇(74.04 kg)。攪拌溶液5分鐘，接著饋入步驟5之亞硫酸氫鹽加合物水溶液(143.4 kg，21.75重量%)。接著經15分鐘饋入TEA(29.22 kg)，同時維持溫度低於30°C。接著使混合物熟化共3小時。HPLC指示反應不完全，故再饋入NaCN(0.703 kg，0.15當量)及乙胺·HCl(1.17 kg，0.15當量)，接著再饋入TEA(2.9 kg，0.3當量)。

隨後添加MTBE(69.4 kg)至反應混合物中。棄去含有氰化物殘餘物之水相，接著以5% NaHCO₃溶液(93.6 kg)洗滌有機相。

將Boc酐(22.95 kg)饋入預熱至30°C之玻璃襯裏鋼容器中。對容器進行真空/N₂循環後，將Boc酐溶解於MTBE(46.24 kg)中，冷卻所得溶液至25°C且經10分鐘將經冷卻溶液添加至斯特雷克加合物溶液中。接著在25°C下使批料熟化共48小時。HPLC指示反應不完全，故再饋入Boc酐(13.72 kg，1.3當量)，在25°C下攪拌混合物16小時，接著使批料升溫至50°C歷時5小時。接著添加10% NaHCO₃溶液(93.6 kg)。移除水相且濃縮有機物至63 L體積。添加甲醇(123.4 kg)且濃縮批料至63 L。添加甲醇(123.4 kg)且將溶液置於潔淨塑膠襯裏鋼桶中(形成30.6 kg BOC斯特雷克加合物之甲醇溶液，27.8重量%，90%)。

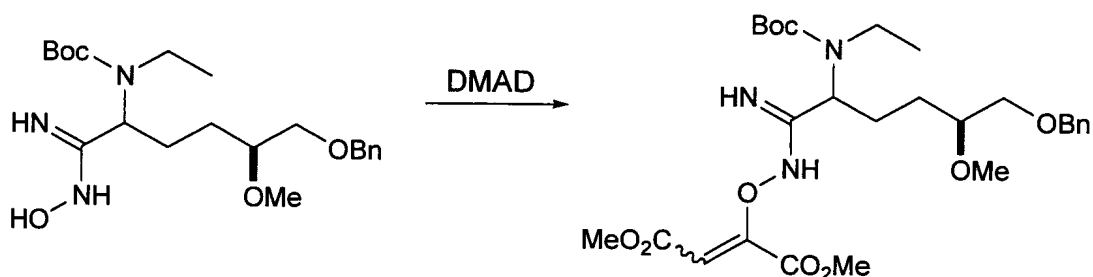
步驟7：形成醯胺脞



將步驟6之睛的甲醇溶液(30.6 kg；27.7重量%，110 kg)、MeOH(47 kg)及水(30 kg)饋入玻璃襯裏容器中且在25°C下攪拌混合物。經30分鐘添加羥胺(10.7 kg)至反應混合物中，同時維持批料溫度在40°C或40°C以下。加熱所得經攪拌溶液至50°C，且在此溫度下熟化14小時。接著冷卻反應混合物至25°C且添加MTBE(89 kg)。添加AcOH水溶液

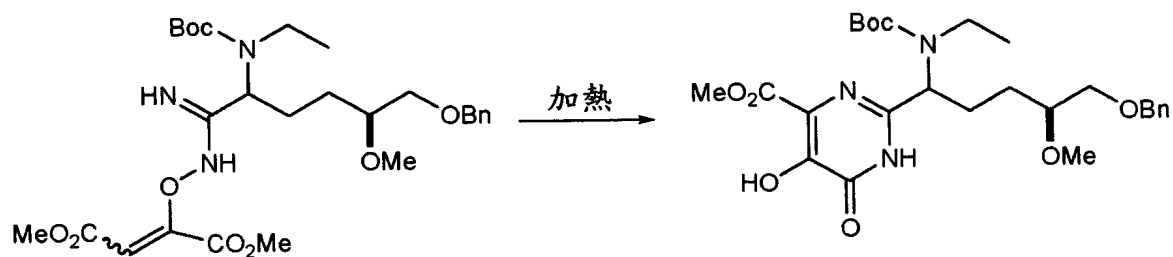
(9.7 kg, 於 150 kg 水中) 且攪拌反應混合物 15 分鐘。移除水層，接著移除有機物。以 MTBE (57 kg, 接著 77 kg) 反萃取水層兩次。分析經合併之有機萃取物的殘餘脛胺含量。使用局部真空濃縮批料至約 200 L 體積。在 5°C 於氮氣下將醯胺脛之 MTBE 溶液儲存於塑膠襯裏鋼桶中 以供稍後使用。

步驟 8：形成 DMAD 加合物



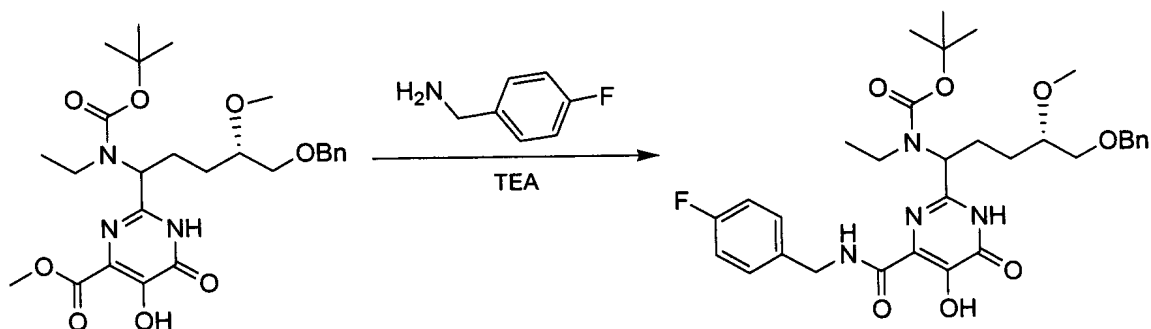
將步驟 7 之醯胺脛之 MTBE 溶液饋入玻璃襯裏容器中，接著添加 MeOH (26 kg)。冷卻所得溶液至 0°C，接著經 15 分鐘添加 DMAD (12.12 kg)，同時維持溫度在 10°C 或 10°C 以下。使溶液升溫至 20°C 且在此溫度下熟化 16 小時。添加 NaHCO₃ 水溶液 (6.6 kg, 於 132 kg 水中) 至批料中且攪拌 15 分鐘。移除水層且以水 (60 kg) 洗滌有機層。使用局部真空濃縮批料至約 80 L 體積。添加甲苯 (173 kg) 至批料中且使用局部真空濃縮至約 190 L 體積。此得到 24.3 重量% DMAD 加合物溶液 (總計 159.4 kg; 檢定產量 38.74 kg, 經 2 個步驟產率為 87%)，將其在 5°C 於氮氣下儲存於塑膠襯裏鋼桶中 以供稍後使用。

步驟 9：形成嘓啞酮



在約140°C下，經2小時將步驟8之DMAD加合物之甲苯溶液(158.6 kg，24.46重量%)轉移至含有回流二甲苯(137.6 kg，160 L)之玻璃襯裏鋼容器中。在轉移加合物期間，蒸餾出甲苯及MeOH。將二甲苯之第二批饋料(86 kg，100 L)饋入容器中，且繼續蒸餾直至達到260 L最終體積。經7小時冷卻批料至25°C，其後HPLC指示完全反應。過濾反應流且以二甲苯(2×17.2 kg)洗滌，得到15.67重量%嘧啶酮溶液(總計148.7 kg；15.7重量%，檢定產量23.3 kg；66%)，將其於5°C於氮氣下儲存於塑膠襯裏鋼桶中以供稍後使用。

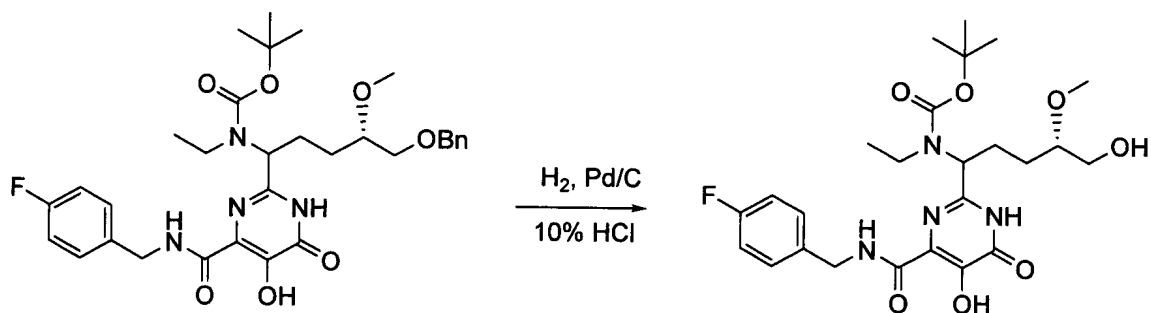
步驟10：形成醯胺



將步驟9之嘧啶酮甲酯之二甲苯溶液(23.3 kg，於二甲苯中之15.7重量%溶液；148.7 kg)饋入配備有含1 N HCl(200 L)之洗滌器的玻璃襯裏容器中。接著經由蒸餾濃縮二甲苯溶液至50 L最終體積(2.15份體積)。隨後將甲醇(184.5 kg)饋入容器中，接著饋入TEA(9.08 kg)及4-氟苄基胺(7.5

kg)。加熱容器內含物至 63°C，且在彼溫度下熟化 16 小時。冷卻批料至 40°C 以下且再饋入 4-氟苄基胺 (4.88 kg，0.5 當量)。使批料在 62°C 下再靜置 16 小時，接著冷卻至周圍溫度且再熟化 48 小時。接著再加熱批料至溫和回流，再歷時 3 小時。濃縮容器內含物至 80 L 最終體積，接著添加 MTBE (148 kg)。以 5% NaHCO₃ 溶液 (100 kg)、10% AcOH 溶液 (100 kg)、1 N HCl (50 kg) 及水 (100 kg) 依序洗滌有機物流。濃縮有機物流至 50 L 最終體積。添加乙醇 (78.9 kg) 且濃縮有機物流至 138 L 最終體積。將容器內含物轉移至潔淨塑膠襯裏鋼桶中 (18 重量%，23.23 kg 醃胺，90%)。

步驟 11：脫除苄基

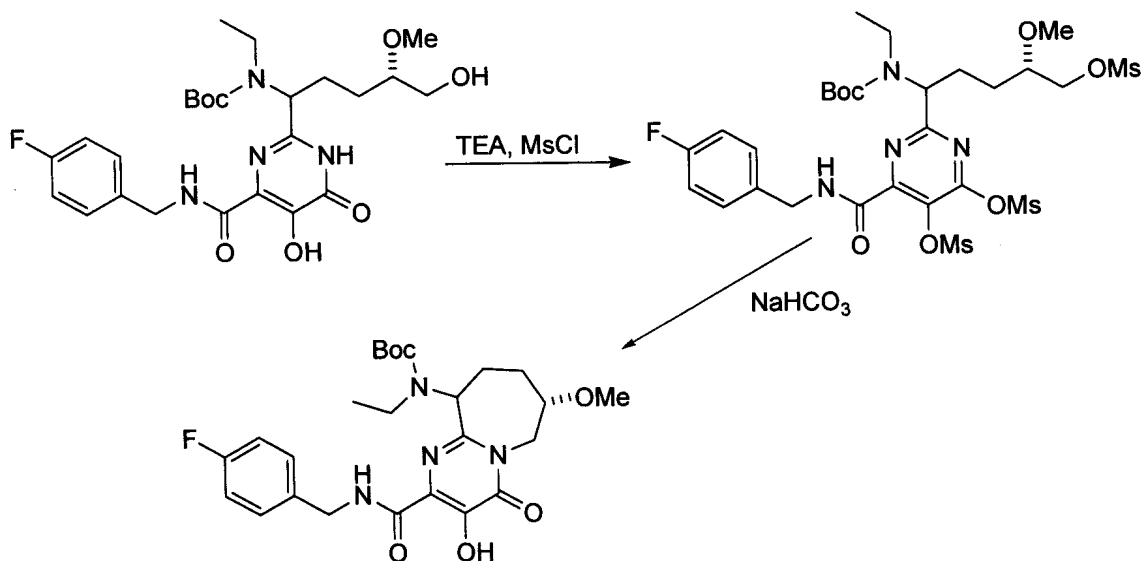


將起始醃胺 (15.5 kg) 之乙醇溶液 (總計 93.4 L；86.2 kg + 乙醇沖洗液 (10 L)) 添加至含有 20% Pd/C (3.10 kg) 之反應容器中，接著添加 1 N HCl 水溶液 (3.1 L)。抽空容器且以氮氣淨化且將混合物調整至約 20°C 之溫度下。隨後抽空容器，接著設定於 4.1 巴 (錶壓) 之氫壓下。在攪拌下，使反應混合物升溫至 40°C 直至氫氣吸收停止。接著經 solka floc 過濾反應混合物，以乙醇 (40.4 kg) 洗滌且收集於潔淨塑膠襯裏鋼桶中 (總計 137 L；檢定產量 12.56 kg；檢定產率

95%)。進行第二輪操作。

合併來自兩輪操作之於乙醇中之醇批料(182.8 kg, 10.28重量%), 饋入玻璃襯裏容器中且濃縮溶液至50 L最終體積。添加MTBE(111.6 kg, 151 L), 接著添加TEA(7.35 kg, 2當量)及水(150.7 kg)。攪拌所得混合物15分鐘。移除含有產物之水層, 接著移除有機物。以MTBE(2×41.8 kg)洗滌水層。以TEA(0.73 kg, 0.2當量)於水(56.5 kg)中之溶液洗滌經合併之MTBE部分(cut)。移除下層水相且與先前水相(均含有產物)合併。向含有產物之水相中添加MTBE(112 kg), 接著添加1 N HCl(98 kg)。攪拌混合物30分鐘, 接著移除下層水層。濃縮含有產物之有機物流至40 L體積, 接著以THF(178 kg)沖洗且濃縮至94 L。此得到醇(檢定產量18.45 kg; 回收率98%)之THF溶液, 將其在5°C於氮氣下儲存於塑膠襯裏鋼桶中以供稍後使用。

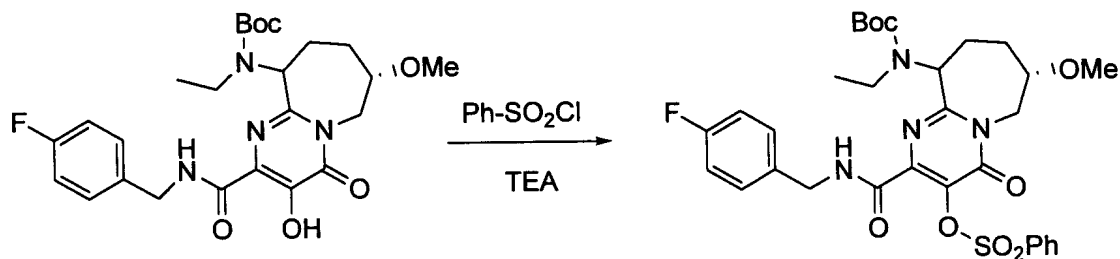
步驟12: 甲磺醯化及環化七元環



將步驟11之產物的THF溶液饋入玻璃襯裏容器中，接著冷卻至0°C，其後經15分鐘添加TEA(19.6 kg)，同時維持溫度在10°C或10°C以下。經35分鐘添加MsCl(16 kg)，同時維持溫度在10°C或10°C以下。在10°C下使溶液熟化10分鐘。隨後添加水(53 kg)，接著添加2 N HCl水溶液(3.85 kg，於50 kg水中)。添加MTBE(111 kg，150 L)且攪拌批料15分鐘。移除水層，接著移除有機層。以MTBE(37 kg)反萃取水性部分且以水(40 kg)洗滌經合併之有機物。使用局部真空濃縮批料至約80 L體積。添加甲苯(87 kg)至批料中且使用局部真空濃縮至約60 L體積(KF=1437 ppm)。接著以DMSO(58 kg)稀釋甲磺酸酯溶液且轉移至玻璃襯裏容器中。

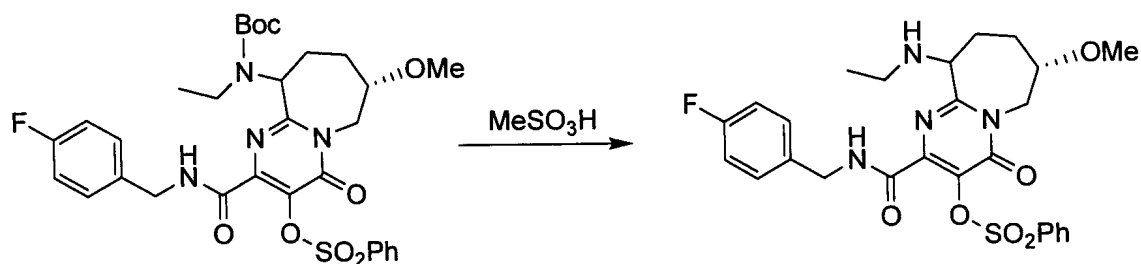
將NaHCO₃(20.7 kg)饋入獨立玻璃襯裏容器中，接著饋入DMSO(117 kg)且加熱溶液至35°C，其後經1小時將甲磺酸酯溶液轉移至其中。加熱所得混合物至80°C。在80°C下加熱反應混合物16小時，屆時HPLC分析顯示反應完成。冷卻批料至25°C。添加EtOAc(89 kg)至批料中，接著添加2 N HCl水溶液(14 kg，於95 kg水中)。移除水層，接著移除有機層。以EtOAc(82 kg)反萃取水性部分且以水(90 kg)洗滌經合併之有機物。使用局部真空濃縮批料至約54 L體積(KF=138 ppm)，得到18.67重量%環化產物溶液(總計83.7 kg；檢定產量15.63 kg；經2個步驟產率為88%)，將其在5°C於氮氣下儲存於塑膠襯裏鋼桶中以供稍後使用。

步驟13：形成苯磺酸酯



將步驟12之於乙酸乙酯中之酚(15.5 kg; 18.5重量%，83.6 kg)饋入玻璃襯裏鋼容器中，且冷卻溶液至5°C。隨後添加TEA(6.84 kg)，接著經10分鐘添加苯磺醯氯(10.85 kg)，同時維持批料溫度低於10°C。隨後在低於10°C之溫度下使批料熟化1小時，接著升溫至20°C，接著在此溫度下攪拌批料16小時。添加EtOAc(13.9 kg)，接著添加水(31 kg)及TEA(300 g，0.1當量)。使混合物升溫至50°C且熟化2小時，接著冷卻至25°C，且添加DCM(104.6 kg)。添加1 N HCl(38.6 kg)且攪拌混合物15分鐘。移除有機相且以DCM(21 kg)萃取水層。以5% NaHCO₃溶液(129 kg)洗滌經合併之有機物，接著以DCM(21 kg)反萃取。在局部真空下濃縮經合併之有機物至120 L體積。添加乙酸乙酯(50 kg)且濃縮有機物至170 L最終體積且其直接用於下一步驟。

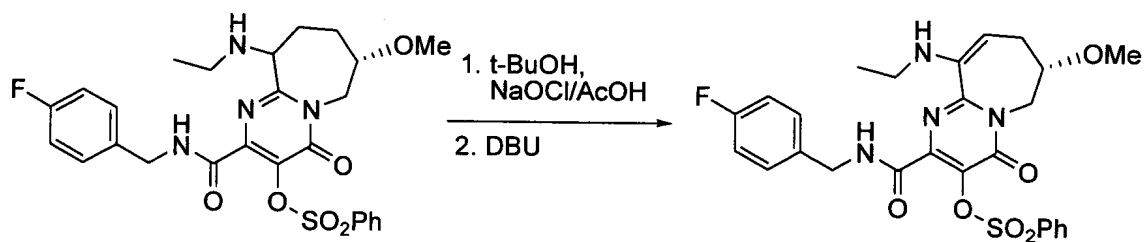
步驟14：脫除保護基Boc



將步驟13之Boc-胺的EtOAc溶液(170 L，16.8 kg)饋入玻璃襯裏容器中，且冷卻溶液至15°C。經20分鐘添加甲烷磺

酸(7.51 kg)，同時維持溫度低於30°C。小心加熱混合物至60°C之內部溫度且熟化3小時。接著冷卻混合物至10°C且添加1 M K₂CO₃溶液(K₂CO₃ [10.8 kg]，於水[78 kg]中)，同時維持溫度低於20°C。移除水層，接著移除有機層。以EtOAc(30.2 kg)反萃取水性部分。以水(56 kg)洗滌經合併之有機物，接著濃縮至56 L最終體積。添加EtOAc(89 kg)以稀釋溶液至140 L，得到胺溶液(總計140 L；檢定產量16.58 kg，經2個步驟產率為99%)，將其於5°C於氮氣下儲存於塑膠襯裏鋼桶中以供稍後使用。

步驟15：形成烯胺



將步驟14之胺的EtOAc溶液(總計140 L，檢定產量16.58 kg)及第三丁醇(1.13 kg)饋入玻璃襯裏容器中，接著添加第三丁醇(1.13 kg)。冷卻所得溶液至5°C，接著經10分鐘添加乙酸(2.01 kg)，同時維持溫度在10°C或10°C以下。經40分鐘添加次氯酸鈉(40.9 kg)，同時維持溫度在10°C或10°C以下。在5°C下使溶液熟化20分鐘。再饋入次氯酸鈉(11 kg，0.3當量)，且使批料熟化10分鐘。使批料升溫至20°C且停止攪拌。移除水層且以5% NaCl水溶液(2.25 kg，於45 kg水中)洗滌有機層。冷卻批料至5°C，接著經20分鐘添加DBU(5.1 kg)，同時維持溫度在10°C或10°C以下。在10°C

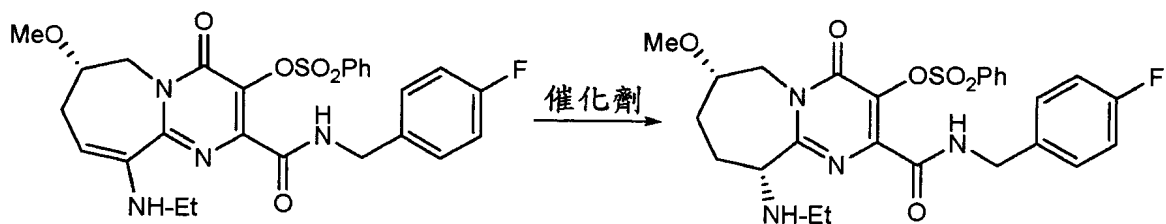
下使批料熟化 20 分鐘，屆時 HPLC 分析顯示反應物 >98% 轉化成烯胺。

添加水 (85 kg) 至批料中且攪拌混合物 15 分鐘。移除水層，接著移除有機物。以 EtOAc (46 kg) 反萃取水性部分，隨後以亞硫酸鈉 (1.92 kg，於 16 kg 水中)、接著以 NaCl 水溶液 (1 kg，於 51 kg 水中) 洗滌經合併之有機物。使用局部真空濃縮批料至約 50 L 體積。經 20 分鐘添加 MTBE (89 kg) 至批料中，冷卻漿料至 15°C 且熟化隔夜。過濾批料，同時以 MTBE (27 kg) 洗滌濾餅，接著在過濾器上使用氮氣正壓進行乾燥 (檢定產率 74%)。

隨後將烯胺固體饋入玻璃襯裏容器中，接著饋入 ACN (59 kg)，且加熱所得漿料至 50°C 直至所有固體溶解。接著經 20 分鐘添加水 (75 kg) 至批料中。經 1 小時冷卻批料至 5°C，過濾，以 ACN (6 kg) 與水 (8 kg) 之 1:1 混合物洗滌所得濕濾餅 3 次，接著在 50°C 於真空下在烘箱中乾燥隔夜，以由粗烯胺得到 8.8 kg (75%) 呈黃色固體狀之烯胺。

^1H NMR: (400 MHz, d6-DMSO): δ 9.15 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 7.94-7.91 (2H, m), 7.80 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.65 (2H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35-7.30 (2H, m), 7.18-7.11 (2H, m), 5.15 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 4.80 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 4.35 (1H, dd, $J=13.6, 3.6$ Hz), 4.31 (2H, d, $J=6.0$ Hz), 3.92-3.86 (1H, m), 3.77 (1H, dd, $J=13.6$ Hz, 4.0 Hz), 3.26 (3H, s), 2.93-2.86 (2H, m), 2.32-2.25 (1H, m), 1.90-1.82 (1H, m), 1.15 (3H, t, $J=7.0$ Hz)。

步驟 16：不對稱氫化



在 $O_2 < 5$ ppm 之經氮氣淨化手套箱中，將四氟硼酸雙(降冰片二烯)鎘(I)(345 mg, 0.922 mmol)、(S)-1-[(R)-2-(二-2-呋喃基膦基)二茂鐵基]乙基二-第三丁基膦(505 mg, 0.968 mmol)及二氯甲烷(4.6 mL)添加至 20 mL 小瓶中。攪拌催化劑混合物 30 分鐘且藉助於 10 mL 2,2,2-三氟乙醇(TFE)將其轉移至 25 mL 不鏽鋼容器中。將 10 mL TFE 添加至第二個 25 mL 不鏽鋼容器中且密封催化劑饋料裝置且自手套箱中移除。

在 350 mL TFE 中製備 12.16 mL(147 mmol)二氯乙酸溶液。在劇烈攪拌下緩慢添加 55 mL(184 mmol)異丙醇鈦(IV)且攪拌直至混合物均勻。藉助於 50 mL TFE 添加起始烯胺(100 g, 184 mmol)且攪拌得到暗紅色-橙色溶液。再藉助於 80 mL TFE 經由真空將溶液吸入 1 L 攪拌式高壓釜中。經由撓性管連接催化劑饋料總成。以三次氮氣/真空淨化使高壓釜呈惰性且置於局部真空下。將催化劑溶液吸入高壓釜中，接著以 TFE 沖洗。對高壓釜進行三次氮氣淨化，恆溫至 25°C 且以氮氣加壓至 100 psig。以 1000 rpm 攪動反應混合物 18 小時。LC-MS: $(M+H)^+ = 545.0$ 。

以 1.5 L IPAC 稀釋粗反應溶液，接著在室溫下添加羥乙

酸鉀(1 L 5 M水溶液)且使混合物熟化2小時。隨後以5重量% NaHCO₃水溶液洗滌反應混合物，接著以5重量% NaCl水溶液洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，濃縮至0.5 L，且在50-60°C下於2%晶種存在下將經濃縮有機物與於0.9 L IPAc中之PTSA單水合物(對甲苯磺酸單水合物)(30.3 g)混合。在室溫下使漿料熟化12小時，過濾，以0.1 L IPAC洗滌，接著以200 mL IPAc/正庚烷(1:1混合物)洗滌，且在室溫下於真空中乾燥固體，得到胺PTSA鹽(105.9 g，92.2重量%，產率73%)。

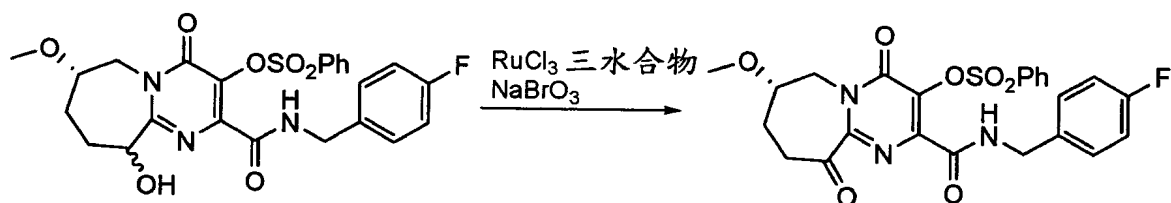
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.31 (br s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 4H), 7.20 (dd, J=8.3, 5.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.86 (t, J=9.7 Hz, 2H), 5.25 (dd, J=15.0, 5.7 Hz, 1H), 4.51 (dd, J=14.6, 6.4 Hz, 1H), 4.37 (br s, 1H), 4.23 (dd, J=14.6, 5.8 Hz, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.37-3.26 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.14-3.09 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.90 (br s, 1H), 1.83-1.70 (m, 1H), 1.37 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

隨後可以適量鹼(例如NaOH或甲胺)處理胺PTSA鹽，接著可以類似於實例6-1步驟12所述之方式以N,N-二甲基草醯胺酸醯化所得游離胺，得到化合物6A，可以例如實例6-1結尾所述之方式使其再結晶。

實例14

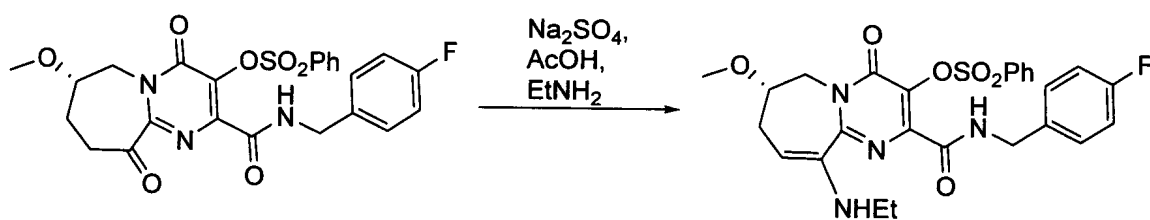
實例13步驟15之烯胺的替代性製備

步驟 1：形成酮



在具有懸臂式攪拌器之 150 mL RB 中，將醇起始物質 (4.1 g, 7.92 mmol) 溶解於乙腈 (30 mL) 及水 (15 mL) 中。添加三氯化鈦三水合物 (0.041 g, 0.158 mmol)，接著在室溫下以一份添加溴酸鈉 (0.7 g, 4.64 mmol)，經 10 分鐘自 18°C 溫和且緩緩放熱升溫至 25°C。在室溫下使反應混合物熟化 1 小時，接著添加水 (15 mL) 且在室溫下使漿料熟化 30 分鐘。接著過濾漿料，以 60/40 水/乙腈 (25 mL) 沖洗，在 45°C 下於真空烘箱中乾燥 4 小時，得到呈白色結晶固體狀之所要酮 (3.3 g, 產率 83%)。

步驟 2：形成烯胺



將乙胺 (於 THF 中之 2.0 M, 2.91 mL) 添加至硫酸鈉 (331 mg) 及乙酸 (384 mg) 於 MeCN (6 mL) 中之混合物中，且使所得漿料熟化 5 分鐘，其後添加於 MeCN (6 mL) 中之起始酮 (600 mg)。接著在 35°C 下使反應混合物熟化 3 小時，冷卻至室溫，過濾且濃縮至 6 mL。添加所得混合物至 1 M NaHCO₃ 水溶液 (40 mL) 中且過濾固體，以水洗滌且在 35°C 下於真空中乾燥 12 小時，得到黃色固體 (530 mg, 產率

82%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9.16 (t, J=6.1 Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.80 (t, J=7.4 Hz, 1H), 7.65 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.34-7.31 (dd, J=8.6, 5.6 Hz, 2H), 7.18-7.11 (m, 2H), 5.15 (br s, 1H), 4.79 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.36-4.33 (m, 1H), 4.31 (d, J=6.0 Hz, 2H), 3.92-3.86 (m, 1H), 3.77 (dd, J=13.6 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.90 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.15 (t, J=7.0 Hz, 3H)。

儘管上述說明書以出於說明目的而提供之實例教示本發明之原理，但本發明之實施涵蓋處於以下申請專利範圍之範疇內的所有常見變化、調整及/或修改。

【圖式簡單說明】

圖1為實例2所述之化合物2A之結晶形態的X射線粉末繞射圖譜；

圖2為實例4-1所述之化合物4A之結晶形態的X射線粉末繞射圖譜；

圖3為實例5-1所述之化合物5A之結晶形態I的X射線粉末繞射圖譜；

圖4為實例5-1所述之化合物5A之結晶形態II的X射線粉末繞射圖譜；及

圖5為實例6-1所述之化合物6A之結晶形態的X射線粉末繞射圖譜。

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) C07D 487/04 (2006.01)

※申請案號：98133878

※申請日：98.10.6

※IPC 分類：~~C07D; A61K~~; A61P 31/18 (2006.01)

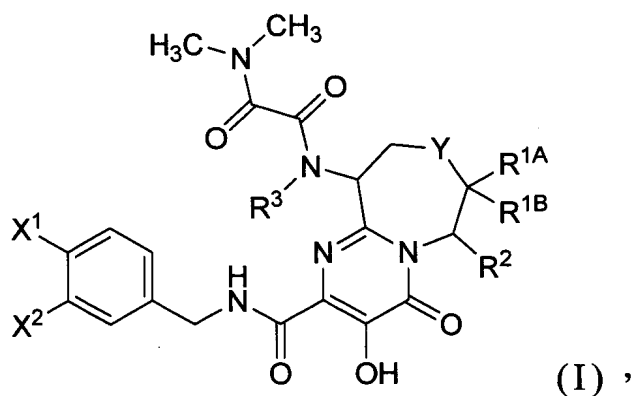
一、發明名稱：(中文/英文)

HIV整合酶抑制劑

HIV INTEGRASE INHIBITORS

二、中文發明摘要：

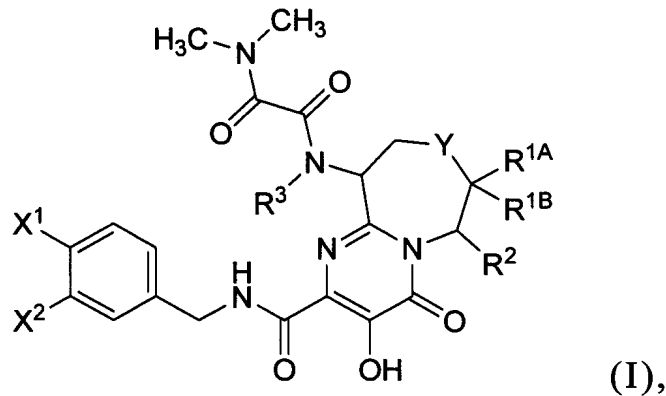
本發明係關於為HIV整合酶抑制劑及HIV複製抑制劑之式I化合物：



其中X¹、X²、Y、R^{1A}、R^{1B}、R²及R³如本文所定義。該等化合物適用於預防或治療HIV感染及預防、治療或延緩AIDS發作或發展。對抗HIV感染及AIDS係採用該等化合物以化合物本身(或以其水合物或溶劑合物形式)或以醫藥學上可接受之鹽形式。該等化合物及其鹽可用作為醫藥組合物中之成分，視情況與其他抗病毒劑、免疫調節劑、抗生素或疫苗組合。

三、英文發明摘要：

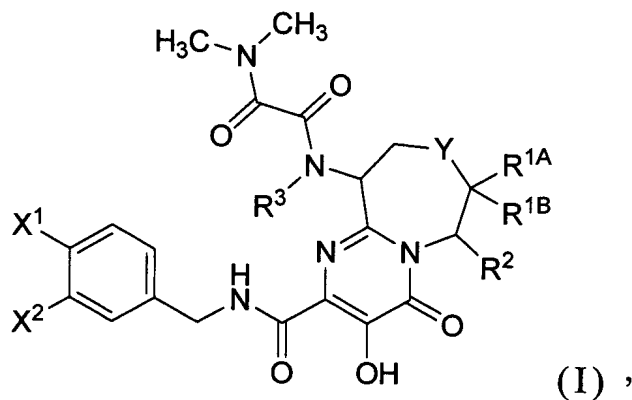
Compounds of Formula I are inhibitors of HIV integrase and inhibitors of HIV replication:



wherein X^1 , X^2 , Y , R^{1A} , R^{1B} , R^2 and R^3 are defined herein. The compounds are useful for the prophylaxis or treatment of infection by HIV and the prophylaxis, treatment, or delay in the onset or progression of AIDS. The compounds are employed against HIV infection and AIDS as compounds per se (or as hydrates or solvates thereof) or in the form of pharmaceutically acceptable salts. The compounds and their salts can be employed as ingredients in pharmaceutical compositions, optionally in combination with other antivirals, immunomodulators, antibiotics or vaccines.

七、申請專利範圍：

1. 一種式I化合物



或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 及 X^2 各獨立地為H、鹵素或 C_{1-3} 烷基，其限制條件為 X^1 及 X^2 中至少一者不為H；

Y為 CH_2 或O；

R^{1A} 為H或 C_{1-3} 烷基；

R^{1B} 為H、 C_{1-3} 烷基或O- C_{1-4} 烷基；

R^2 為H或 C_{1-3} 烷基；且

R^3 為 C_{1-3} 烷基；

且其限制條件為：

(C) 當Y為O，則 R^{1A} 與 R^{1B} 兩者均為H且 R^2 為 C_{1-3} 烷基；及

(D) 當Y為 CH_2 ，則

(i) R^2 為H， R^{1A} 為 C_{1-3} 烷基且 R^{1B} 為 C_{1-3} 烷基或O- C_{1-4} 烷基；

(ii) R^2 為 C_{1-3} 烷基， R^{1A} 為H且 R^{1B} 為H；或

(iii) R^2 為H， R^{1A} 為H且 R^{1B} 為O- C_{1-4} 烷基。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中：

X^1 為 F 或 CH_3 ；

X^2 為 H、F 或 CH_3 ，且其限制條件為：

(A) 當 X^1 為 F，則 X^2 為 H 或 CH_3 ；及

(B) 當 X^1 為 CH_3 ，則 X^2 為 F；

Y 為 CH_2 或 O；

R^{1A} 為 H 或 CH_3 ；

R^{1B} 為 H、 CH_3 或 OCH_3 ；

R^2 為 H、 CH_3 或 CH_2CH_3 ；且

R^3 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ；

且其限制條件為：

(C) 當 Y 為 O，則 R^{1A} 與 R^{1B} 兩者均為 H， R^2 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ，且 R^3 為 CH_3 ；及

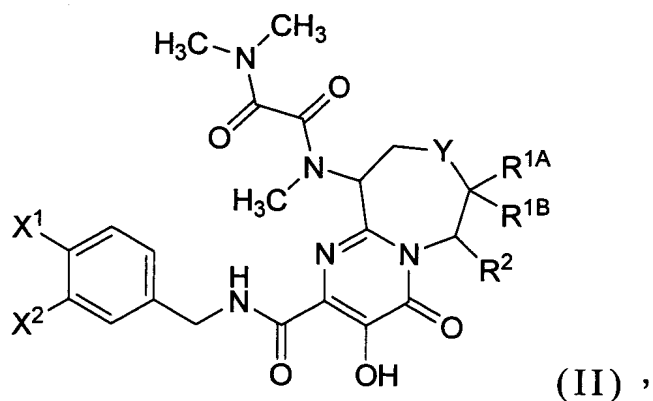
(D) 當 Y 為 CH_2 ，則

(i) R^2 為 H， R^3 為 CH_3 ， R^{1A} 為 CH_3 且 R^{1B} 為 CH_3 或 OCH_3 ；

(ii) R^2 為 CH_3 ， R^3 為 CH_3 ， R^{1A} 為 H 且 R^{1B} 為 H；或

(iii) R^2 為 H， R^3 為 CH_2CH_3 ， R^{1A} 為 H 且 R^{1B} 為 OCH_3 。

3. 如請求項2之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為式II化合物：



其限制條件為：

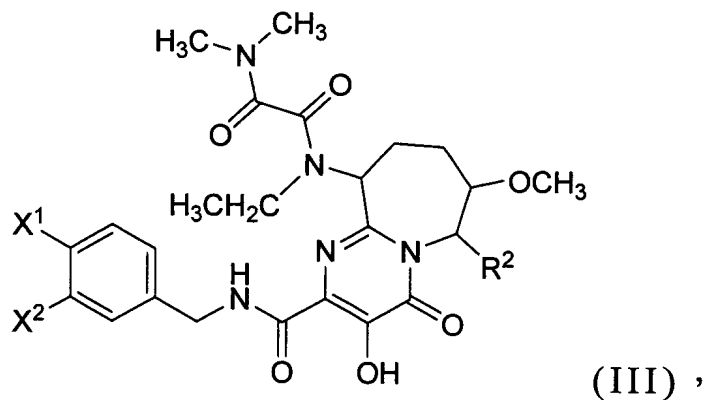
(C) 當 Y 為 O，則 R^{1A} 與 R^{1B} 兩者均為 H 且 R^2 為 CH_3 或 CH_2CH_3 ；及

(D) 當 Y 為 CH_2 ，則

(i) R^2 為 H， R^{1A} 為 CH_3 且 R^{1B} 為 CH_3 或 OCH_3 ；或

(ii) R^2 為 CH_3 ，且 R^{1A} 為 H，且 R^{1B} 為 H。

4. 如請求項 2 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為式 III 化合物：



其中 R^2 為 H。

5. 如請求項 1 至 4 中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為立體異構性純的化合物。

6. 如請求項 1 之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物 1A、化合物 1B、化合物 2A、化合物

2B、化合物2C、化合物2D、化合物3A、化合物3B、化合物4A、化合物4B、化合物4C、化合物4D、化合物5A、化合物5B、化合物5C、化合物5D、化合物6A或化合物6B。

7. 如請求項6之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物1A、化合物2A、化合物2D、化合物4A、化合物4B、化合物4C、化合物5A、化合物5B或化合物6A。
8. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物1A。
9. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物2A。
10. 如請求項9之化合物，其為化合物2A之結晶形態，其中該結晶化合物2A之特徵在於使用銅K_α輻射可獲得包含度數為約8.5、9.3、13.3、17.0、18.8及20.8之2 θ 值之X射線粉末繞射圖譜。
11. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物2D。
12. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物4A。
13. 如請求項12之化合物，其為化合物4A之結晶形態，其中該結晶化合物4A之特徵在於使用銅K_α輻射可獲得包含度數為約6.1、10.4、12.9、13.7、19.4及22.9之2 θ 值之X射線粉末繞射圖譜。

14. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物4B。
15. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物4C。
16. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物5A。
17. 如請求項16之化合物，其為化合物5A之結晶形態，其中該結晶化合物5A之特徵在於使用銅 K_{α} 輻射可獲得包含度數為約8.4、8.6、18.0、20.5、20.8、25.2、26.1及27.2之 2θ 值之X射線粉末繞射圖譜。
18. 如請求項16之化合物，其為化合物5A之結晶形態，其中該結晶化合物5A之特徵在於使用銅 K_{α} 輻射可獲得包含度數為約8.4、8.6、18.0、20.4、20.8、25.9、26.2及27.1之 2θ 值之X射線粉末繞射圖譜。
19. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物5B。
20. 如請求項7之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其中該化合物為化合物6A。
21. 如請求項20之化合物，其為化合物6A之結晶形態，其中該結晶化合物6A之特徵在於使用銅 K_{α} 輻射可獲得包含度數為約10.6、14.2、17.4、18.8及20.4之 2θ 值之X射線粉末繞射圖譜。
22. 如請求項7至21中任一項之化合物，其中該化合物為立體異構性純的。

23. 一種醫藥組合物，其包含有效量之如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑。
24. 一種如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽的用途，其係用於製造治療或預防有其需要之個體之HIV感染或治療、預防或延緩有其需要之個體之AIDS發作或發展的藥劑。
25. 如請求項1至22中任一項之化合物或其醫藥學上可接受之鹽，其係用於製備抑制有其需要之個體之HIV整合酶，治療或預防有其需要之個體之HIV感染或治療、預防或延緩有其需要之個體之AIDS發作或發展的藥劑。

八、圖式：

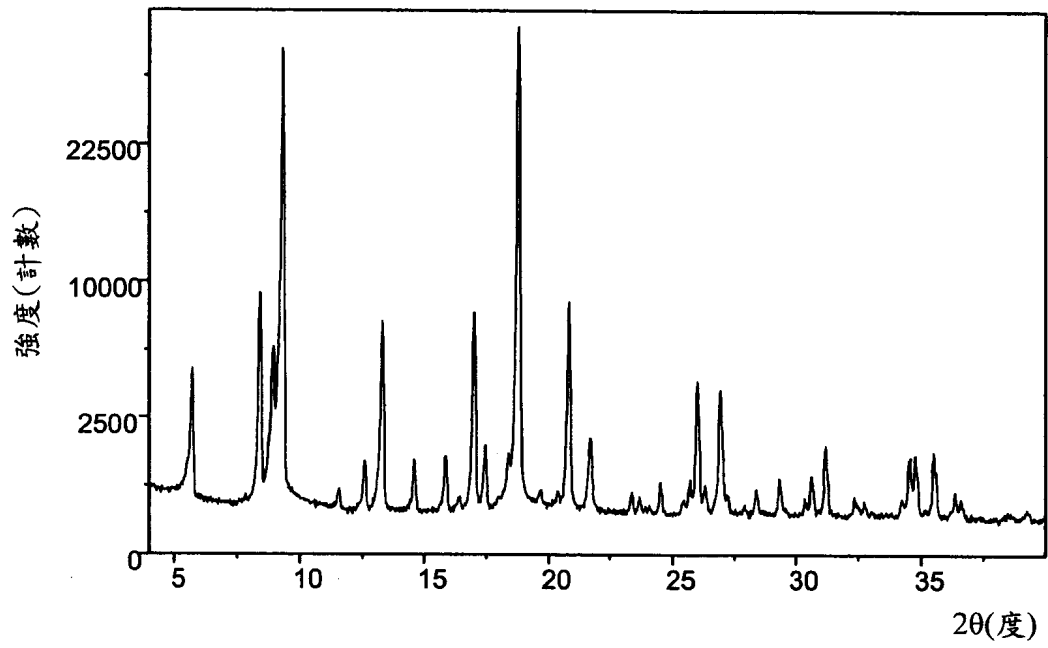


圖 1

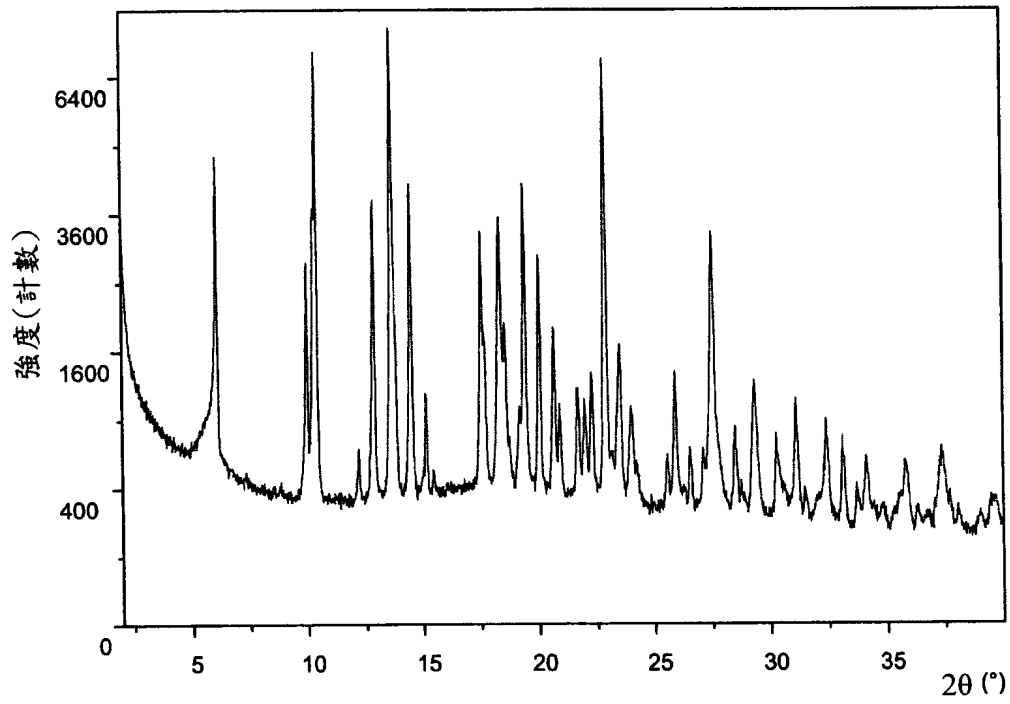


圖2

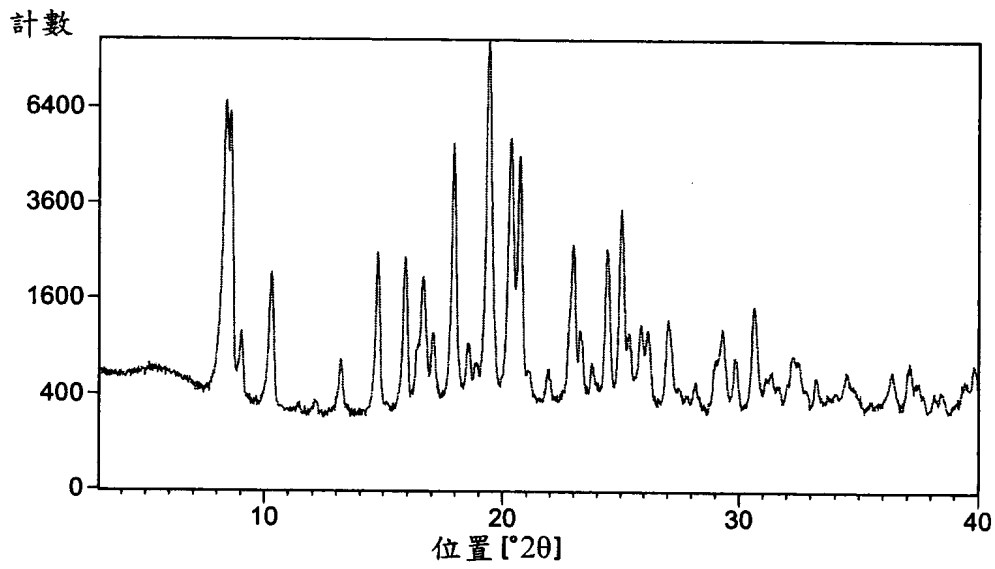


圖3

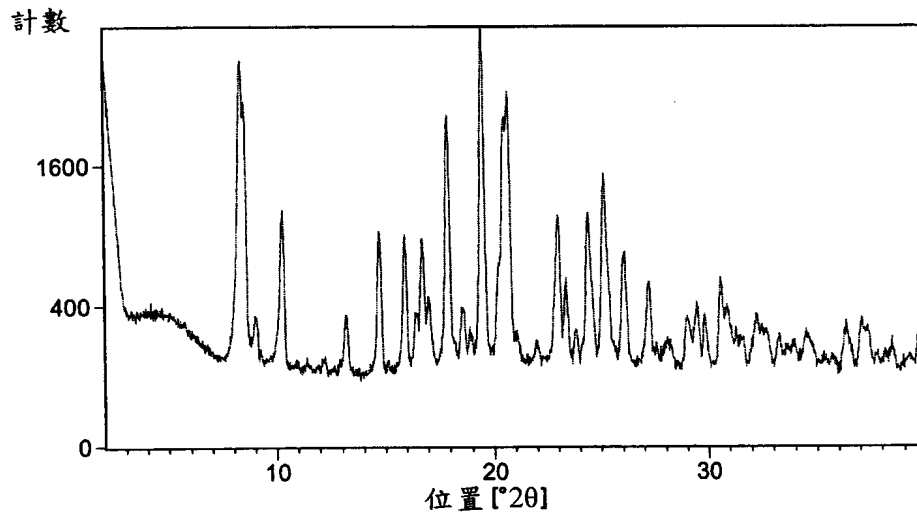


圖4

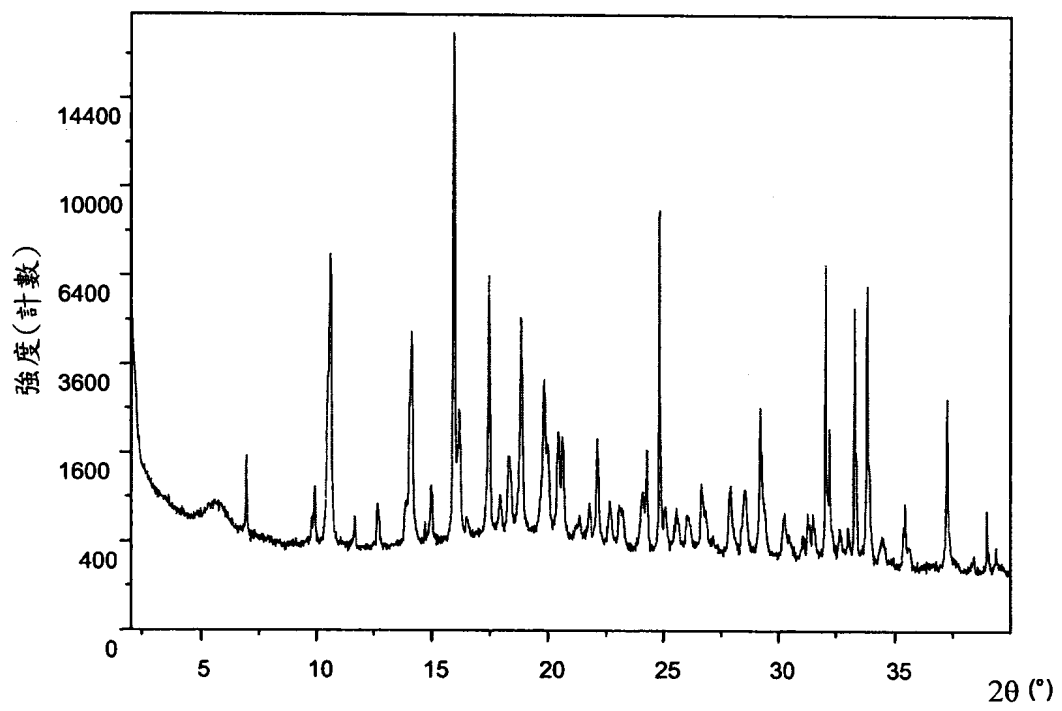


圖5

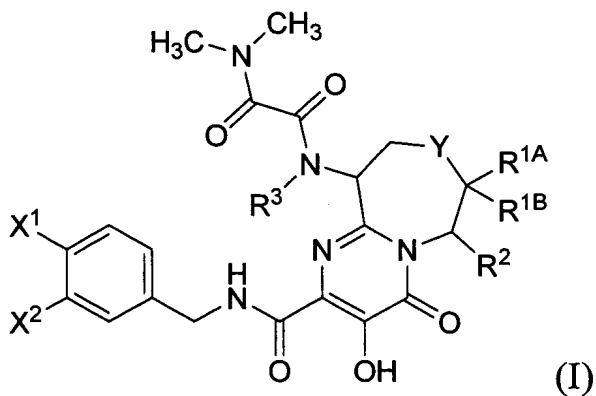
四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第(1)圖。

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

(無元件符號說明)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)