



(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 201518283 A

(43)公開日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 16 日

(21)申請案號：103133537

(22)申請日：中華民國 99 (2010) 年 03 月 31 日

(51)Int. Cl.：

C07D277/28 (2006.01)

C07D417/12 (2006.01)

C07C307/06 (2006.01)

(30)優先權：2009/04/03

美國

61/166,498

(71)申請人：吉李德科學股份有限公司 (美國) GILEAD SCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：波尼亞塞克 理查 POLNIASZEK, RICHARD (US)；費佛 史帝芬 PFEIFFER, STEVEN (US)；余洪超 YU, RICHARD H. (US)；科倫 艾倫 CULLEN, AARON (US)；道迪 伊瑞克 DOWDY, ERIC D. (US)；崔倫 東 TRAN, DUONG (CA)；肯特 肯尼斯 KENT, KENNETH M. (US)；周中興 ZHOU, ZHONGXIN (CA)；科德奧 道格 CORDEAU, DOUG (US)；伊斯頓 利亞 EASTON, LEAH (CA)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 64 頁

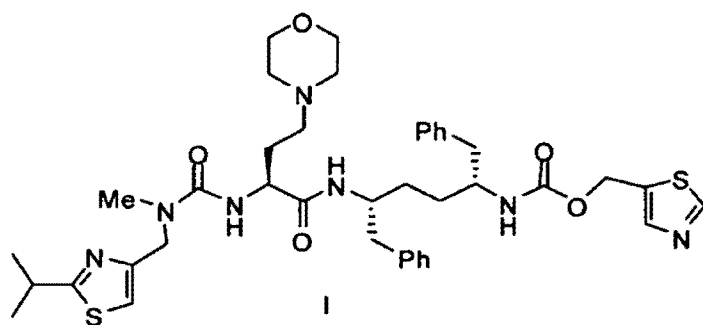
(54)名稱

用於製備藥劑之方法及中間物

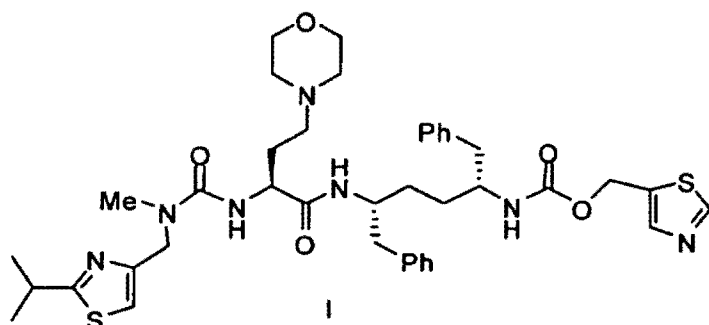
METHODS AND INTERMEDIATES FOR PREPARING PHARMACEUTICAL AGENTS

(57)摘要

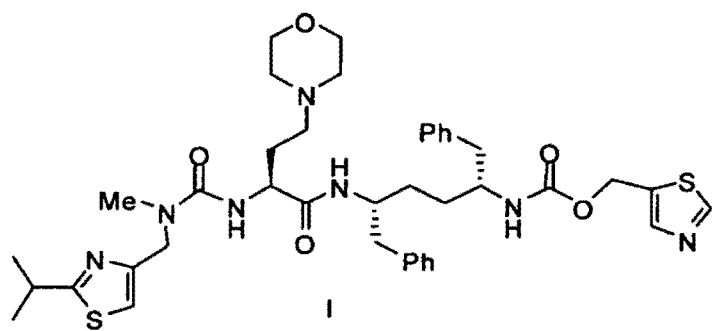
本發明提供可用於製備式 I 化合物及其鹽之方法及中間物：



The invention provides methods and intermediates that are useful for preparing a compound of formula I:



and salts thereof.



發明摘要

※申請案號：103133537

(由 99109929 分割)

※申請日：099 年 03 月 31 日

※IPC 分類：

C07D 277/28 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07C 307/06 (2006.01)

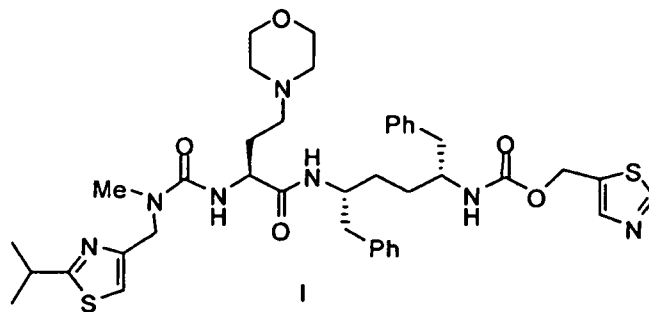
【發明名稱】(中文/英文)

用於製備藥劑之方法及中間物

Methods and intermediates for preparing pharmaceutical agents

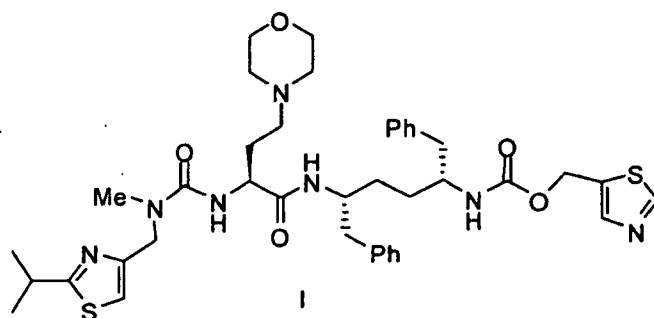
【中文】

本發明提供可用於製備式 I 化合物及其鹽之方法及中間物：



【 英文 】

The invention provides methods and intermediates that are useful for preparing a compound of formula I:



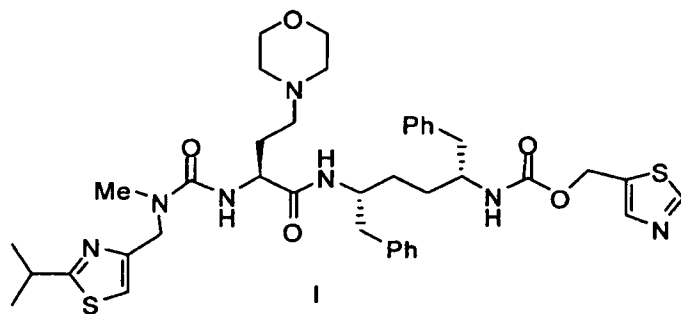
and salts thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

用於製備藥劑之方法及中間物

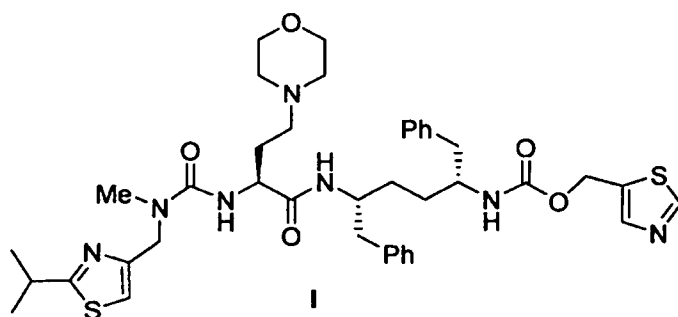
Methods and intermediates for preparing pharmaceutical agents

【技術領域】

本發明關於用於製備下述式 I 化合物及其鹽之方法及中間物。

【先前技術】

國際專利申請公開案第 WO 2008/010921 號及國際專利申請公開案第 WO 2008/103949 號揭示經記述有用於例如藉由抑制細胞色素 P450 單氧化酶而修改共同投予之藥物的藥物動力學的某些化合物。一種其中確認之特定化合物為下式 I 之化合物：



現今對可用於製備式 I 化合物及其鹽之改良合成法及中間物有需求。亦對用以製備可用於製備式 I 化合物及其鹽的中間化合物之改良方法有需求。經改良之方法及中間物可減少與製備式 I 化合物及其鹽之現有方法有關的成

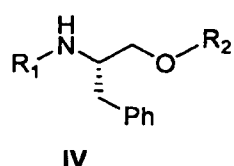
本、時間及/或廢棄物量。

【發明內容】

一種用於製備式 I 化合物及其鹽之改良合成途徑已經確認。此經改良之合成途徑係利用下文確認之式 IV、V、XIV、XVI、XVII 及 XVIII 之新穎中間物。

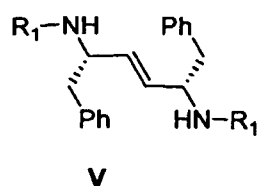
此途徑減少與製備式 I 化合物及其鹽有關聯的成本、時間及廢棄物量。

據此，在一個具體例中，本發明提供式 IV 化合物或其鹽：



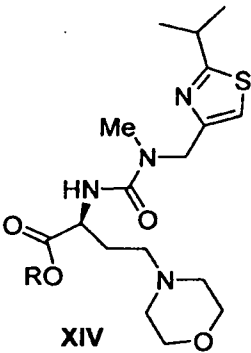
其中 R₁ 及 R₂ 各自獨立為適合的保護基。

在另一具體例中，本發明提供式 V 化合物或其鹽：



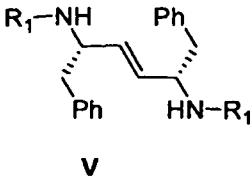
其中每個 R₁ 為除了第三丁基磺醯基以外之適合的保護基。

在另一具體例中，本發明提供式 XIV 化合物或其鹽：

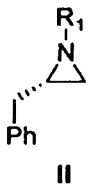


其中 R 爲 (C₂-C₈) 烷基。

在另一具體例中，本發明提供一種製備式 V 化合物或其鹽之方法：

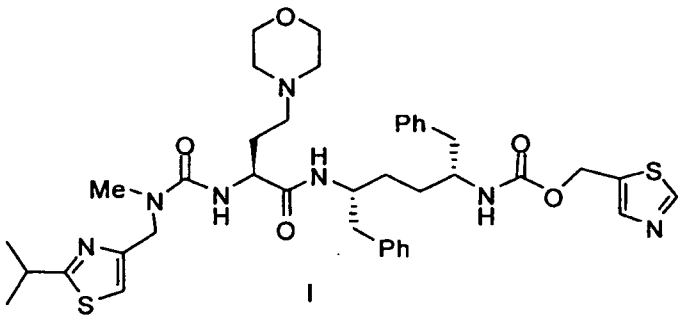


其中每個 R₁ 爲除了第三丁基磺醯基以外之適合的保護基，該方法包含將對應之式 II 化合物二聚合：

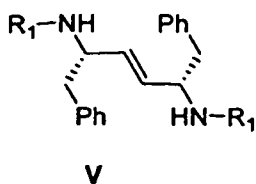


以提供式 V 化合物或其鹽。

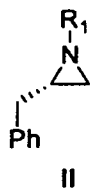
在另一具體例中，本發明提供一種製備式 I 化合物或其鹽之方法：



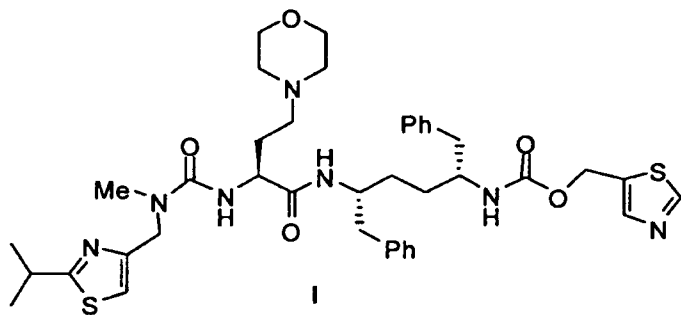
其中式 V 化合物或其鹽係經製備且轉化成式 I 化合物：



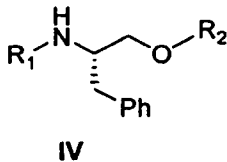
其中 R_1 為適合的保護基，該製備之特徵在於式 **V** 化合物係藉由將式 **II** 化合物二聚合而從對應之式 **II** 化合物或其鹽製備：



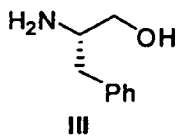
在另一具體例中，本發明提供一種製備式 **I** 化合物或其鹽之方法：



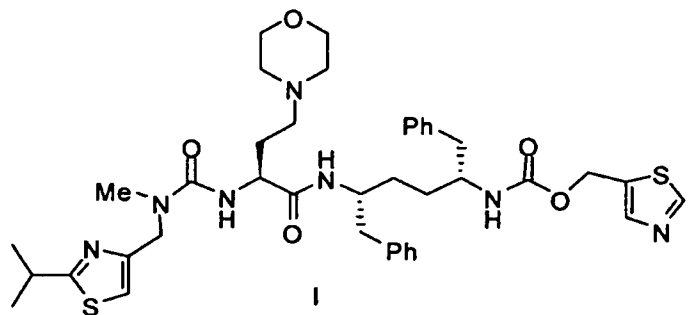
其中式 **IV** 化合物或其鹽係經製備且轉化成式 **I** 化合物：



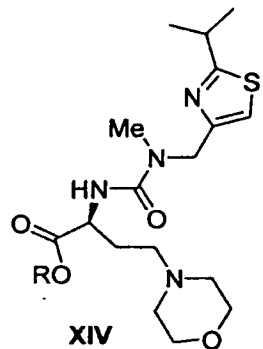
其中 R_1 及 R_2 各自獨立為適合的保護基，該製備之特徵在於式 **IV** 化合物係藉由將式 **III** 化合物保護而從式 **III** 化合物或其鹽製備：



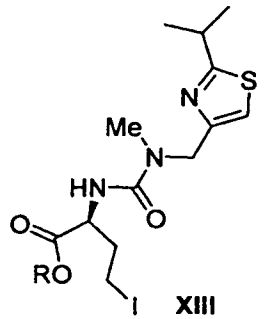
在另一具體例中，本發明提供一種製備式 I 化合物或其鹽之方法：



其中式 XIV 化合物或其鹽係經製備且轉化成式 I 化合物：

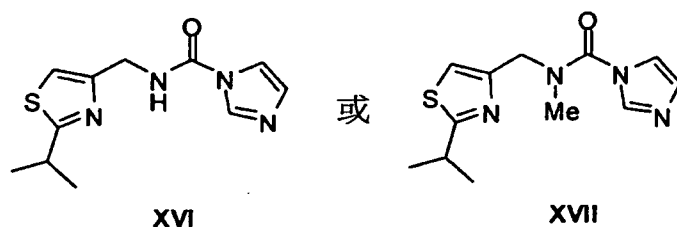


其中 R 為 H 或(C₁-C₈)烷基，該製備之特徵在於式 XIV 化合物或其鹽係藉由以適合的嗎福啉試劑置換碘化物而從式 XIII 化合物或其鹽製備：

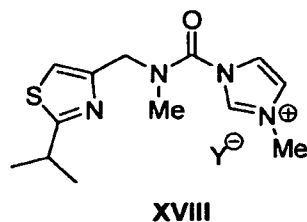


其中 R 為 H 或(C₁-C₈)烷基。在本發明的此方法之另一具體例中，在式 XIII 及 XIV 化合物中的 R 為(C₂-C₈)烷基。

在另一具體例中，本發明提供式 XVI 或 XVII 化合物或其鹽：

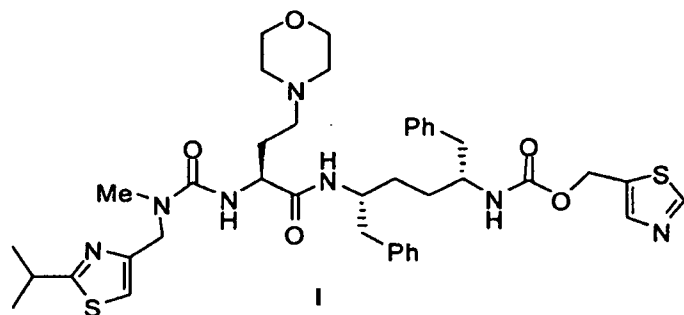


在另一具體例中，本發明提供式 XVIII 之鹽：

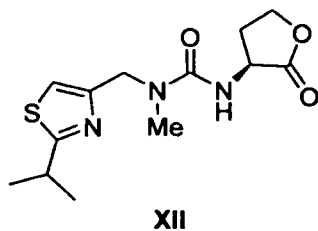


其中 Y^- 為適合的相對離子。

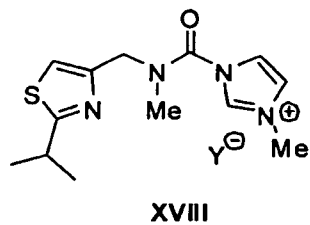
在另一具體例中，本發明提供一種製備式 I 化合物或其鹽之方法：



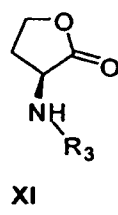
其中式 XII 化合物或其鹽係經製備且轉化成式 I 化合物：



該製備之特徵在於式 XII 化合物係藉由在鹼的存在下以式 XI 化合物處理而從對應之式 XVIII 化合物製備：

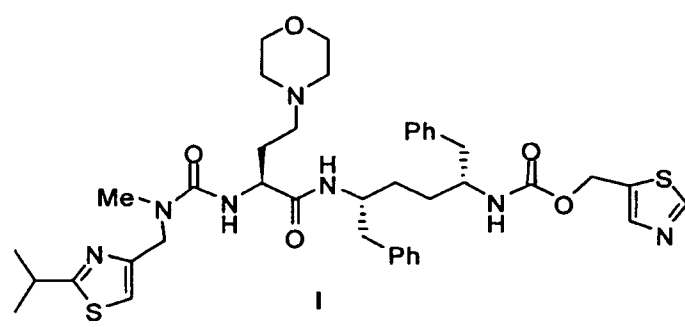


其中 Y⁻為適合的相對離子，

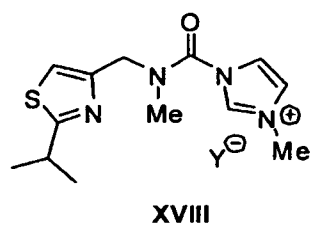


其中 R₃ 為 H 或保護基，且若 R₃ 為保護基，則可隨意地移除 R₃ 而提供式 XII 化合物。

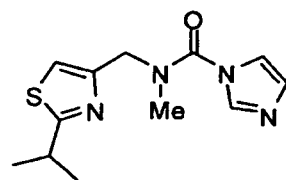
在另一具體例中，本發明提供一種製備式 I 化合物或其鹽之方法：



其中式 XVIII 之鹽係經製備且轉化成式 I 化合物：



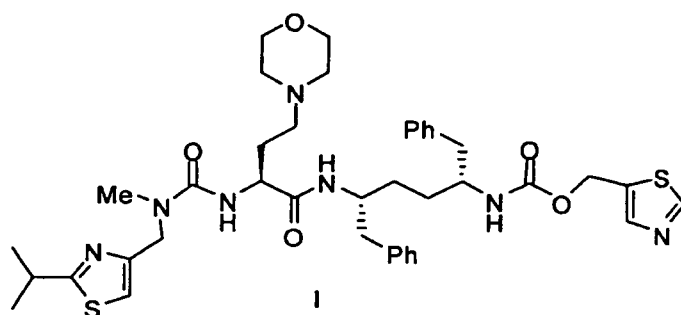
其中 Y⁻為適合的相對離子，該製備之特徵在於式 XVIII 之鹽係藉由以甲基化劑處理而從式 XVII 化合物或其鹽製備：



XVII

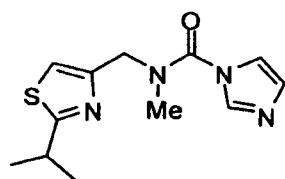
以提供式 XVIII 之鹽。

在另一具體例中，本發明提供一種製備式 I 化合物或其鹽之方法：



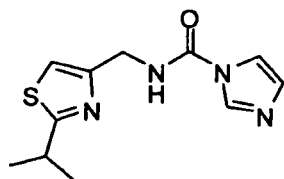
I

其中式 XVII 化合物或其鹽係經製備且轉化成式 I 化合物：



XVII

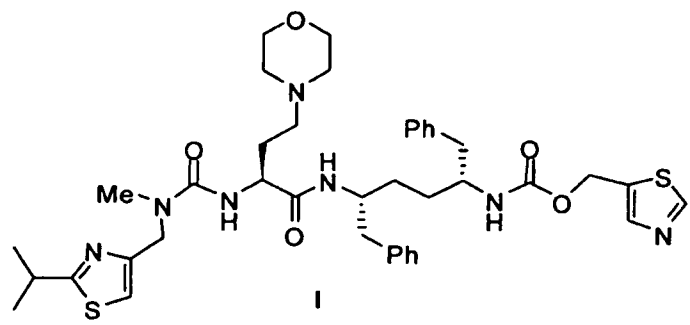
該製備之特徵在於式 XVII 化合物係藉由以甲基化劑處理而從式 XVI 化合物或其鹽製備：



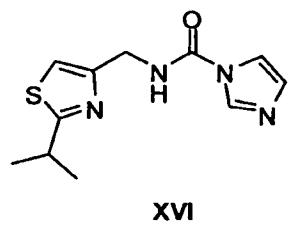
XVI

以提供式 XVII 化合物或其鹽。

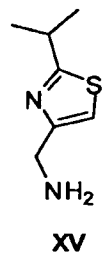
在另一具體例中，本發明提供一種製備式 I 化合物或其鹽之方法：



其中式 XVI 化合物或其鹽係經製備且轉化成式 I 化合物：

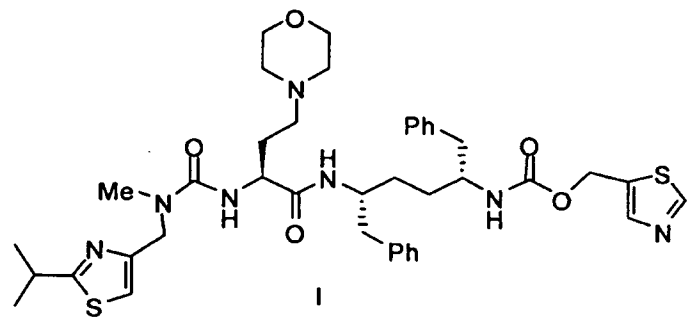


該製備之特徵在於式 XVI 化合物係藉由在鹼的存在下以羰基二咪唑處理而從對應之式 XV 化合物或其鹽製備：



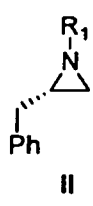
以提供式 XVI 化合物。

在另一具體例中，本發明提供一種製備式 I 化合物或其鹽之方法(方法 A)：

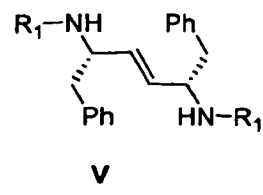


該方法包含：

a)將對應之式 II 化合物二聚合：

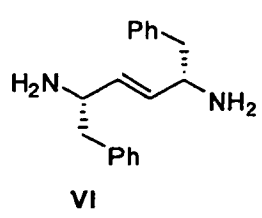


其中 R₁ 為適合的保護基，以提供對應之式 V 化合物或其鹽：



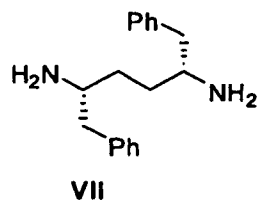
；

b)將式 V 化合物或其鹽去保護，以提供式 VI 化合物或其鹽：



；

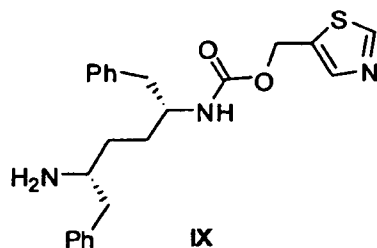
c)將式 VI 化合物或其鹽還原成式 VII 化合物或其鹽：



；

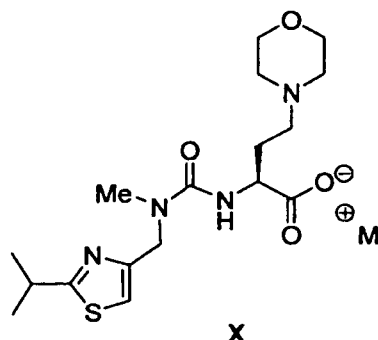
d)將式 VII 化合物藉由在有機溶劑中以酸處理而轉化成對應之鹽；

e)將得自 d)的對應鹽轉化成式 IX 化合物或其鹽(例如，無機酸鹽，諸如 HCl 鹽)：



；及

f)將式 IX 化合物或其鹽與式 X 之鹽偶合：

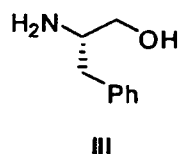


其中 M^+ 為適合的相對離子，以提供式 I 化合物。在本發明的一個特定具體例中，可將式 IX 化合物之鹽(例如，HCl 鹽)與式 X 之鹽偶合，以提供式 I 化合物。

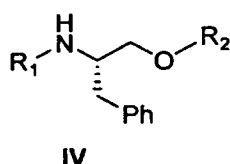
在另一具體例中，方法 A 可進一步包含製備式 II 化合物，其係藉由將(S)-2-苯甲基氮丙啶與對應之化合物 R_1-X (其中 X 為脫離基，例如 Cl)反應而提供該式 II 化合物。

在另一具體例中，方法 A 可進一步包含製備式 II 化合物，其係藉由：

a)保護式 III 化合物或其鹽：



以提供對應之式 IV 化合物或其鹽：

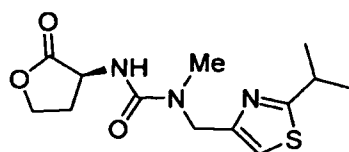


其中 R_1 及 R_2 各自獨立為適合的保護基；及

b) 將式 IV 化合物或其鹽以適合的鹼處理而提供式 II 化合物。

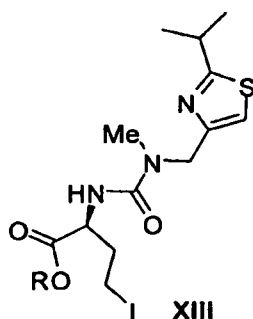
在另一具體例中，方法 A 可進一步包含製備式 X 之鹽，其係藉由：

a) 將式 XII 化合物或其鹽：



XII

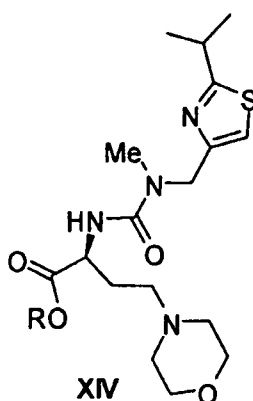
在醇 ROH 的存在下以適合的碘化物來源處理，以提供式 XIII 化合物或其鹽：



XIII

其中 R 為 (C_1-C_8) 烷基；

b) 將式 XIII 化合物或其鹽以嗎福啉處理，以提供式 XIV 之酯或其鹽：



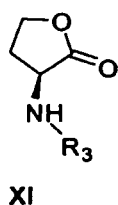
XIV

；及

c)將式 XIV 之酯水解而提供式 X 之鹽。

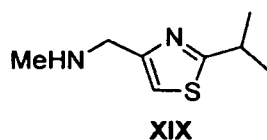
在另一具體例中，方法 A 可進一步包含製備式 XII 化合物或其鹽，其係藉由：

a)將 L-甲硫胺酸以烷基化劑處理且可隨意地保護所得胺，以提供式 XI 之胺或其鹽：



其中 R₃ 為 H 或保護基；及

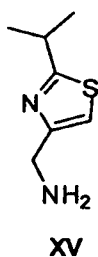
b)將式 XI 之胺或其鹽以式 XIX 化合物或其鹽處理：



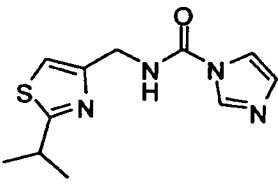
以提供該式 XII 化合物或其鹽。

在另一具體例中，方法 A 可進一步包含製備式 XII 化合物或其鹽，其係藉由：

a)將式 XV 化合物或其鹽：



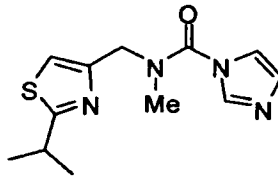
在鹼的存在下以羰基二咪唑處理，以提供式 XVI 化合物或其鹽：



XVI

;

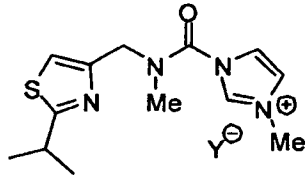
b)將式 XVI 化合物或其鹽在鹼的存在下以適合的甲基化劑處理，以提供式 XVII 化合物或其鹽：



XVII

;

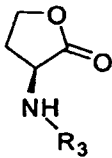
c)將式 XVII 化合物或其鹽甲基化，以提供式 XVIII 之鹽：



XVIII

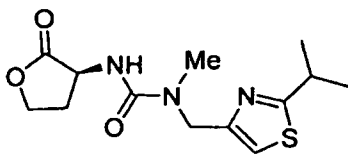
其中 Y⁻為適合的相對離子；及

d)將式 XVIII 之鹽以式 XI 之胺或其鹽處理：



XI

其中 R₃ 為 H 或帶有適合的鹼之保護基，且若 R₃ 為保護基，則去保護以移除 R₃ 而提供式 XII 化合物或其鹽



XII

。

本發明亦提供本文所述之新穎合成中間物，以及製備此等中間物之方法。

詳細說明

如本文所使用之烷基、烷氧基等代表直鏈及支鏈基團二者；但提及之個別基(諸如丙基)僅包含直鏈基，而支鏈異構物(諸如異丙基)會明確地提及。鹵烷基代表經一或多個(例如，1、2、3、4個等)鹵基取代之烷基。芳基代表苯基或帶有約9至10個環原子的單邊稠合之雙環碳環基，其中至少一個環為芳族。

以下對基、取代基及範圍所陳列之指定意義僅為例證而已；彼等不排除其他的限定意義或在基及取代基之限定範圍內的其他意義。

特定言之，(C₁-C₈)烷基可為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、戊基、3-戊基、己基、庚基或辛基；(C₁-C₈)烷氧基可為甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基、戊氧基、己氧基、庚氧基或辛氧基；鹵基(C₁-C₈)烷基可為氟甲基、二氟甲基及三氟甲基；芳基-(C₁-C₈)烷氧基可為苯甲氧基；及芳基可為苯基、茚基或萘基。

R₁ 的指定意義為 N,N-二取代之胺基磺醯基。

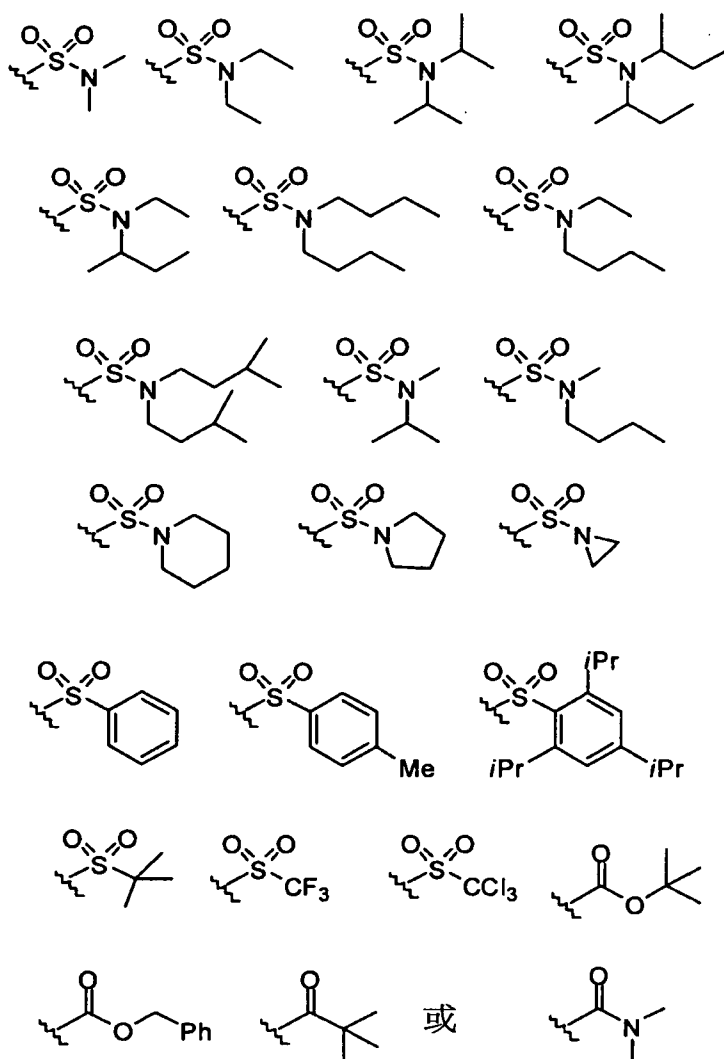
R₁ 的另一指定意義為 N,N-二烷基胺基磺醯基。

R₁ 的另一指定意義為 -S(=O)₂NR_aR_b、-S(=O)₂R_c、-C(=O)R_c 或 -C(=O)NR_aR_b，其中每個 R_a 及 R_b 獨立為

(C₁-C₈)烷基；或 R_a 及 R_b 與所連接的氮一起形成包含 1 或 2 個雜原子之 3 或 4 員飽和環或 5、6 或 7 員飽和或部分不飽和環(例如，氮丙啶、四氫氮唉、哌啶、嗎福啉、硫代嗎福啉、吡咯啶、高哌啶、高哌啶或哌啶)；及 R_c 為芳基、(C₁-C₈)烷基、鹵基(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基或芳基-(C₁-C₈)烷氧基，其中任何芳基可隨意地經一或多個(C₁-C₈)烷基取代。在本發明的一個具體例中，R₁ 不為第三丁基磺醯基(例如，對式 V 化合物而言)。

R₁ 的另一指定意義為 -S(=O)₂NR_aR_b，其中每個 R_a 及 R_b 獨立為(C₁-C₈)烷基；或 R_a 及 R_b 與所連接的氮一起形成包含 1 或 2 個雜原子之 3 或 4 員飽和環或 5、6 或 7 員飽和或部分不飽和環(例如，氮丙啶、四氫氮唉、哌啶、嗎福啉、硫代嗎福啉、吡咯啶、高哌啶、高哌啶或哌啶)。

R₁ 的另一指定意義為：



R_1 的另一指定意義為 $-S(O)_2N(CH_3)_2$ 。

R_1 的另一指定意義為苯甲氧基羰基。

R_2 的指定意義為 N,N-二取代之胺基磺醯基。

R_2 的另一指定意義為 N,N-二烷基胺基磺醯基。

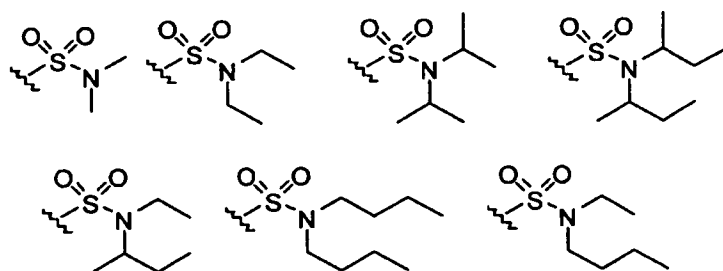
R_2 的另一指定意義為 $-S(=O)_2NR_aR_b$ 、 $-S(=O)_2R_c$ 、 $-C(=O)R_c$ 或 $-C(=O)NR_aR_b$ ，其中每個 R_a 及 R_b 獨立為 (C_1-C_8) 烷基；或 R_a 及 R_b 與所連接的氮一起形成包含 1 或 2 個雜原子之 3 或 4 員飽和環或 5、6 或 7 員飽和或部分不飽和環(例如，氮丙啶、四氫氮唉、哌啶、嗎福啉、硫代嗎福啉、吡咯啶、高哌啶、高哌啶或哌啶)；及 R_c 為芳

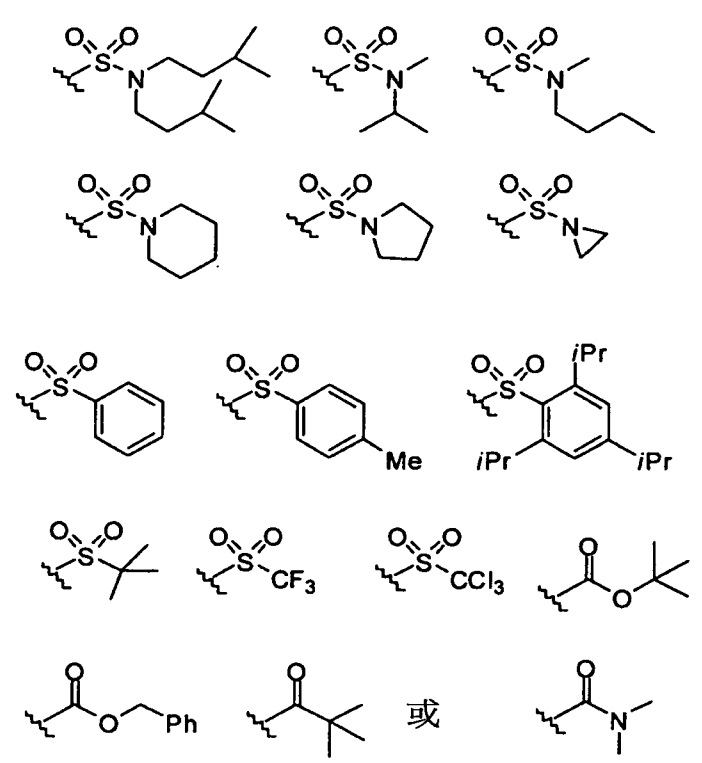
基、(C₁-C₈)烷基、鹵基(C₁-C₈)烷基、(C₁-C₈)烷氧基或芳基-(C₁-C₈)烷氧基，其中任何芳基可隨意地經一或多個(C₁-C₈)烷基取代。

R₂ 的另一指定意義為 -S(=O)₂NR_dR_e，其中每個 R_d 及 R_e 獨立為(C₁-C₈)烷基；或 R_d 及 R_e 與所連接的氮一起形成包含 1 或 2 個雜原子之 3 或 4 員飽和環或 5、6 或 7 員飽和或部分不飽和環(例如，氮丙啶、四氫氮唉、哌啶、嗎福啉、硫代嗎福啉、吡咯啶、高哌啶、高哌啶或哌啶)。

R₂ 的另一指定意義為脫離基，諸如 4-甲基苯基磺醯基、甲基磺醯基、三氟甲基磺醯基。

R₂ 的另一指定意義為：

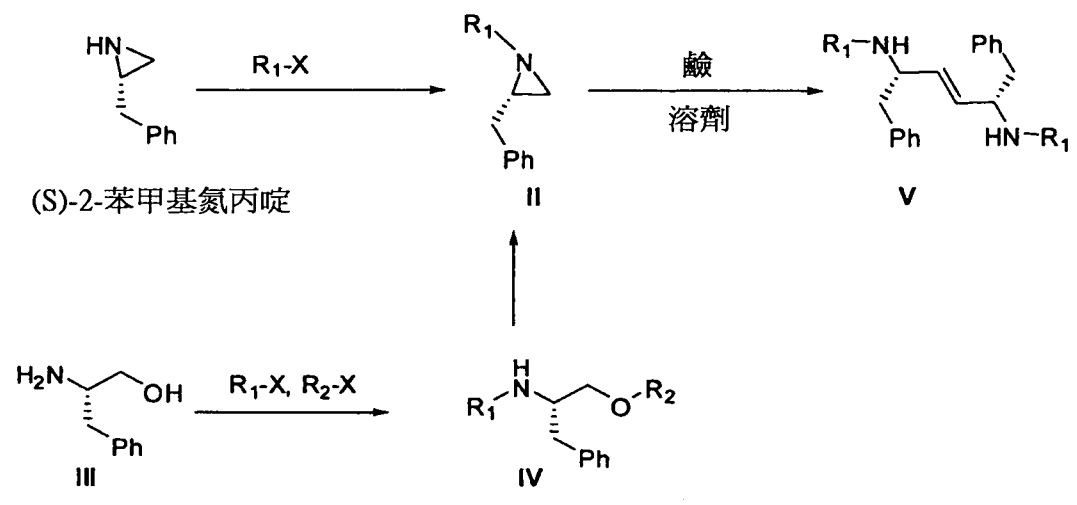




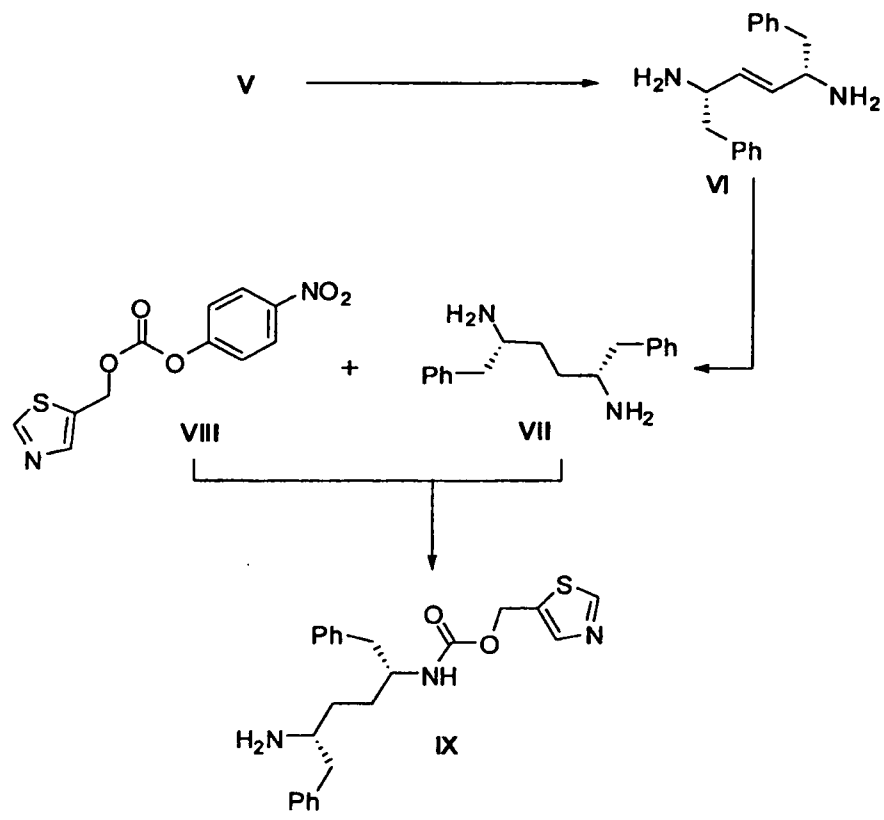
R₃ 的指定意義為 H。

式 I 化合物或其鹽可如下述流程 1-4 所例證而製備。

流程 1



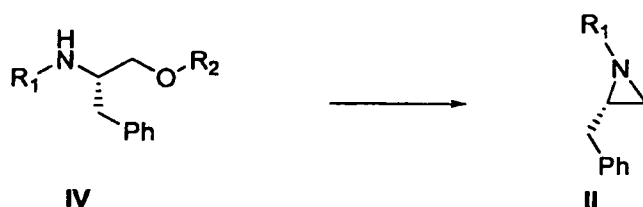
流程 2



式 III 化合物可在標準條件下以任何適合的保護基(可相同或不同的 R_1 及 R_2)保護，以提供對應之式 IV 化合物。例如，反應可在適合的溶劑中及鹼的存在下進行。適合的溶劑包括非質子性溶劑，諸如二氯甲烷、四氫呋喃和 2-甲基四氫呋喃，以及其他的非質子性有機溶劑，及其混合物。適合的鹼包括三烷基胺，諸如三乙胺、二異丙基乙胺和 N-甲基嗎福啉，以及氫化物鹼，諸如氫化鈉。反應可適宜在從約 -20°C 至約 40°C 之溫度下進行。

適合的保護基包括第三丁基磺醯基(Bus)，N,N-二烷基胺磺醯基(諸如 N,N-二異丙基胺磺醯基)、N-氮丙啶基胺磺醯基及含有 N-雜環(諸如吡咯啉或哌啉)的其他胺磺醯基，以及 N-乙基和 N-甲基胺磺醯基，及其他混合的 N-烷基胺磺醯基。

式 II 化合物之製備



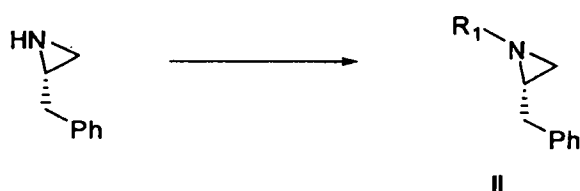
式 II 化合物可藉由在適合的溶劑中以鹼處理而從式 IV 化合物製備。適合的鹼包括金屬氫化物，諸如氫化鈉和氫化鉀；2,2,6,6-四甲基哌啶(piperidide)鋰；烷醇化物，諸如第三丁醇鈉或第三丁醇鉀；六甲基二矽疊氮化物，諸如六甲基二矽疊氮化鋰；及碳酸鹼，諸如碳酸鉀或碳酸鈉。

適合的溶劑包括非質子性溶劑，諸如二氯甲烷、四氫呋喃和 2-甲基四氫呋喃，以及其他的非質子性有機溶劑，及其混合物。反應可適宜在從約 0°C 至 22°C 之溫度下進行。

適合的 R_1 基團包括第三丁基磺醯基(Bus)，N,N-二烷基胺磺醯基(諸如 N,N-二異丙基胺磺醯基)、N-氮丙啶基胺磺醯基及含有 N-雜環(諸如吡咯啉或哌啶)的其他胺磺醯基，以及 N-乙基和 N-甲基胺磺醯基，及其他混合的 N-烷基胺磺醯基。

所得式 II 化合物可藉由從適合的溶劑或溶劑混合物再結晶而純化。例如，可進行醚性與非極性溶劑之組合，諸如異丙醚/庚烷，以及純醚性溶劑(諸如第三丁基甲醚)之濃縮溶液的結晶。

式 II 化合物之可替換製備

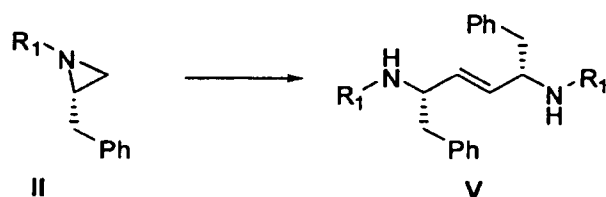


起始氮丙啶可例如藉由在標準條件下以化合物 R_1-X (其中 X 為脫離基)處理而以任何適合的保護基(R_1)保護，以提供對應之式 II 化合物。例如，反應可在適合的溶劑中及鹼的存在下進行。適合的溶劑包括非質子性溶劑，諸如二氯甲烷、四氫呋喃、乙醚、第三丁基甲醚、四氫吡喃、1,4-二噁烷、1,2-二氯乙烷及其混合物。適合的鹼包括三烷基胺，諸如三乙胺、N-甲基嗎福啉、奎寧環、N-甲

基哌啶、N,N-二異丙基乙胺和 N-甲基吡咯啶；以及其他的非親核性弱鹼，諸如碳酸鉀和碳酸鈉。反應可適宜在從約 -10°C 至 40°C 之溫度下進行。

所得式 II 化合物可藉由從適合的溶劑或溶劑混合物再結晶而純化。例如，可使用醚性與非極性溶劑之組合，諸如乙醚、正丁醚、四氫呋喃、四氫吡喃、1,2-二甲氧基乙烷、己烷、第三丁基甲醚、庚烷、戊烷、環己烷、甲苯。

式 V 化合物之製備

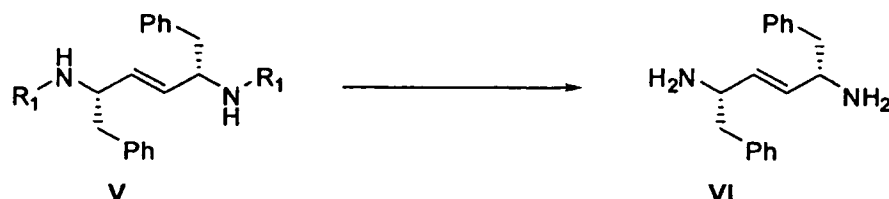


起始氮丙啶可藉由在適合的溶劑中以非親核性鹼胺鹼處理而二聚合。適合的溶劑包括醚類，諸如乙醚、第三丁基甲醚、正丁醚、四氫吡喃和四氫呋喃，以及烴類，諸如己烷和庚烷，及其混合物。適合的非親核性鹼胺鹼包括二異丙基鹼胺鋰、2,2,6,6-四甲基哌啶鋰、六甲基二矽疊氮化鋰、六甲基二矽疊氮化鈉、六甲基二矽疊氮化鉀、二-第三丁基鹼胺鋰及異丙基環己基鹼胺鋰。反應可適宜在從約 -78°C 至 22°C 之溫度下進行。

所得式 V 化合物可藉由從適合的溶劑或溶劑混合物再結晶而純化。例如，可使用醚性與非極性溶劑之組合，諸如乙醚、正丁醚、四氫呋喃、四氫吡喃、1,2-二甲氧基乙

烷及第三丁基甲醚。

式 VI 化合物之製備



式 V 之起始化合物可在標準條件下去保護，以提供對應之式 VI 化合物。反應可在溶劑中進行，該溶劑包含胺，例如單胺(諸如乙醇胺，二胺，諸如 1,3-二胺基丙烷、乙二胺、1,2-二胺基環己烷、1,2-苯二胺、腐胺或屍胺)或聚胺(諸如二乙撐三胺、三乙撐三胺或聚乙撐亞胺)。溶劑亦可包含甲苯、茴香醚或類似物，或其混合物。反應可適宜在從約 100°C 至約 140°C 之溫度下進行。

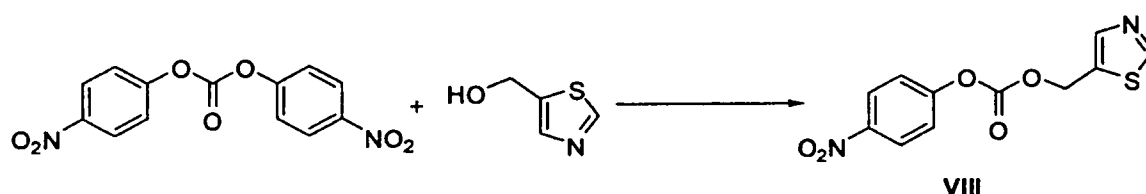
提供式 VII 化合物的氫化作用



起始烯 VI 可在標準條件下氫化。例如，氫化可使用含金屬之觸媒在醇系溶劑中進行。適合的溶劑包含甲醇、乙醇、異丙醇、正丙醇、丁醇、乙酸乙酯、甲苯、二噁烷和茴香醚，及其混合物。適合的觸媒包括鈀/碳、鉑/碳、蘭尼(Raney)鎳、威金森(Wilkinson)觸媒及氫氧化鈀。反應可適宜在從約周圍壓力至約 60 psi 之壓力下進行。

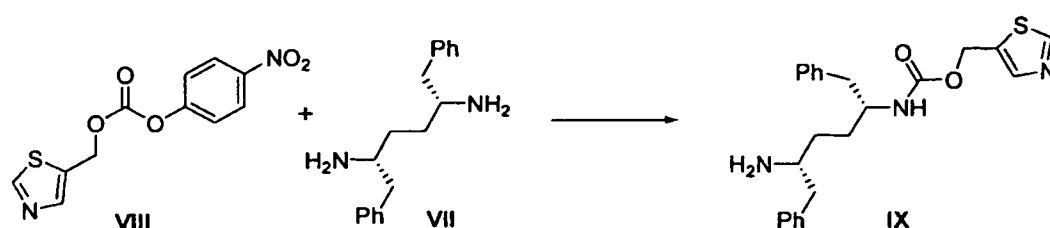
式 VII 化合物可藉由在有機溶劑中以酸處理而適宜地分離，以提供對應之鹽。適合的酸包括氫氯酸、氫溴酸、氫碘酸及硫酸。適合的溶劑包括二氯甲烷、乙醚、四氫呋喃、第三丁基甲醚、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷、氯仿、1,2-二氯乙烷、甲苯和茴香醚，及其混合物。轉化成鹽可適宜在從約 -10°C 至約 40°C 之溫度下進行。

式 VIII 化合物之製備



式 VIII 之混合碳酸酯可藉由在鹼的存在下以適合的碳酸酯或帶有與羰基碳相鄰的脫離基之碳酸酯同等物(諸如光氣)處理 5-羥甲基噻唑而製備。例如，適合的碳酸酯包括雙-(4-硝苯基)碳酸酯及二琥珀醯亞胺基碳酸酯。反應可適宜在適合的非質子性有機溶劑中進行，諸如二氯甲烷、四氫呋喃、1,2-二氯乙烷或二乙醚，或其混合物。適合的鹼包括三烷基胺，諸如二異丙基乙胺、N-甲基嗎福啉及三乙胺。

式 IX 化合物或其鹽之製備



式 IX 化合物或其鹽可藉由在適合的鹼存在下及適合的溶劑中以式 VIII 之碳酸酯或其鹽處理而從式 VII 化合物或其鹽製備。

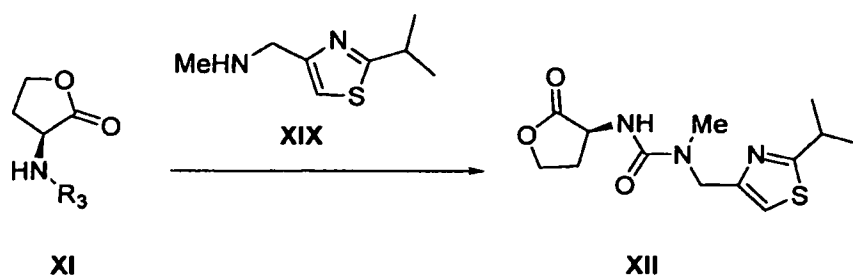
適合的鹼包括碳酸鹼(例如，碳酸鉀)及三烷基胺(例如，二異丙基乙胺或 N-甲基嗎福啉)。適合的溶劑包括諸如二氯甲烷、四氫呋喃、1,2-二氯乙烷、乙酸異丙酯和二乙醚之溶劑，及其混合物。

式 XI 化合物之製備



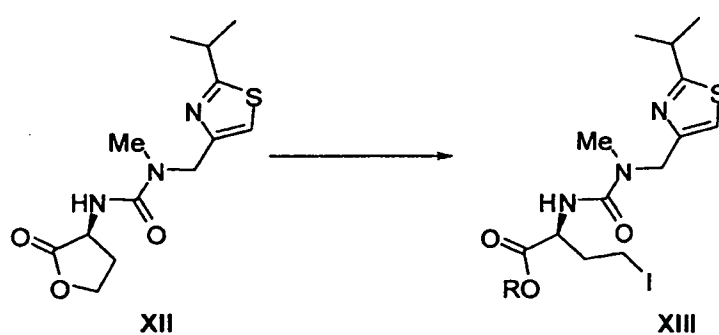
其中 R_3 為 H 之式 XI 化合物或其鹽可藉由在水及乙酸的存在下以烷基化劑處理 L-甲硫胺酸而製備。適合的烷基化劑包括烷基溴(溴乙酸)、烷基碘、烷基氯及硫酸二甲酯。反應可適宜在溶劑中進行，該溶劑包含醇(亦即異丙醇)、水及乙酸。反應可在從約 22°C 至約 90°C 之溫度下進行。其中 R_3 為保護基(例如，胺甲酸酯、醯胺或苯甲基保護基)之式 XI 化合物或其鹽可藉由保護其中 R_3 為氫的對應之式 XI 化合物而製備，以提供其中 R_3 為保護基之式 XI 化合物或其鹽。

式 XII 化合物之製備



式 XII 化合物可藉由在從約 0℃ 至約 30℃ 之溫度下在非質子性溶劑中及適合的鹼及羰基來源(諸如 CDI)的存在下以式 XIX 化合物或其鹽處理其中 R₃ 為 H 或保護基(例如, 胺甲酸酯、醯胺或苯甲基保護基)之式 XI 化合物或其鹽而製備。當 R₃ 為保護基時, 接著可將其移除, 以提供式 XII 化合物或其鹽。適合的鹼包括金屬氫化物(例如, 氫化鈉)及三烷基胺(例如, 二異丙基乙胺、三乙胺、N-甲基嗎福啉, 或 DBU)。適合的非質子性溶劑包括四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃和二氯甲烷, 及其混合物。

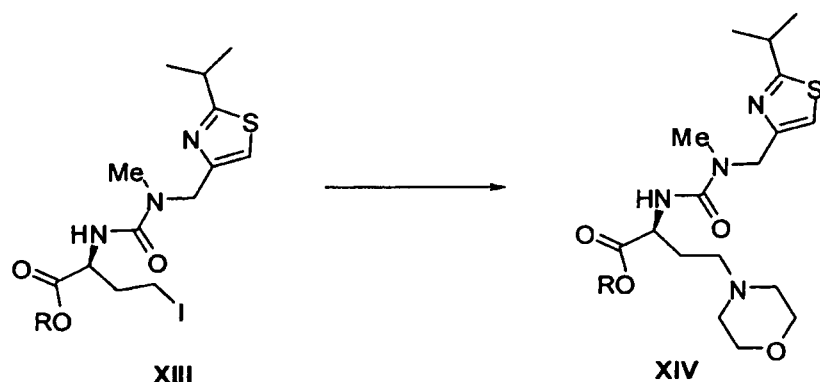
式 XIII 化合物之製備



式 XIII 化合物可藉由在非質子性溶劑中及醇 ROH 的存在下以適合的碘化物來源(例如碘化三甲基矽烷、碘化氫或碘化鈉及氯化三甲基矽烷)處理式 XII 化合物或其鹽而製備, 以提供其中 R 為(C₁-C₈)烷基之式 XIII 化合物。適合的非質子性溶劑包括四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、二

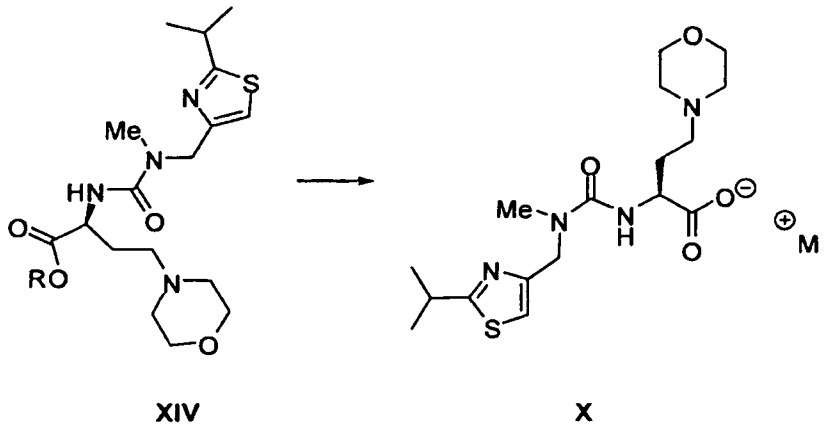
氯甲烷和乙腈，及其混合物。反應可典型地在從約 0℃ 至約 22℃ 之溫度下進行。

式 XIV 化合物或其鹽之製備



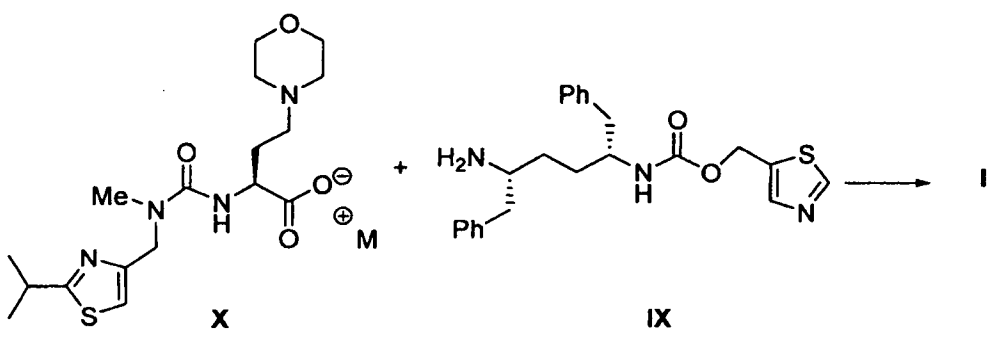
式 XIV 化合物或其鹽可藉由以嗎福啉處理其中 R 為 (C₁-C₈) 烷基之式 XIII 化合物而製備，以提供式 XIV 化合物或其鹽。所得式 XIV 化合物可藉由在有機溶劑中以酸 (例如，有機酸，諸如草酸、檸檬酸或富馬酸，或無機酸) 處理而轉化成對應鹽。適合的溶劑包括第三丁基甲醚、二氯甲烷、四氫呋喃、丙酮、乙腈、甲苯、庚烷、乙酸異丙酯、乙酸乙酯和醇，及其混合物。鹽形成可典型地在從約 22℃ 至約 60℃ 之溫度下進行。

式 X 化合物之製備



其中 M^+ 為相對離子之式 X 化合物或其鹽可藉由在標準條件下水解其中 R 為 (C_1-C_8) 烷基之式 XIV 之酯或其鹽而製備。例如，水解可在水性溶劑中(例如，水及二氯甲烷)，在鹼的存在下(例如，氫氧化鉀或氫氧化鋰)及在從約 $-10^{\circ}C$ 至約 $28^{\circ}C$ 之溫度下進行。

式 I 化合物之製備

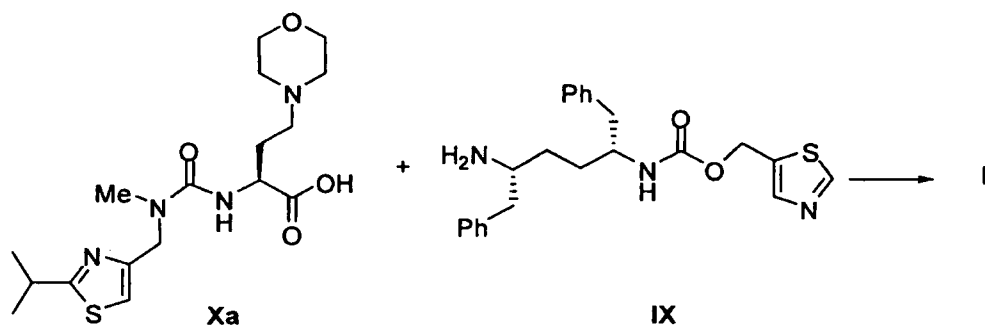


式 I 化合物或其鹽可藉由將其中 M^+ 為相對離子之式 X 之酸鹽與式 IX 之胺偶合而製備，以形成對應醯胺。此醯胺形成反應可在標準條件下進行。例如，其可在適合的有機溶劑中(例如，二氯甲烷)及適合的偶合劑存在下(例如，EDC·HCl 及 HOBt)進行。其他適合的醯胺偶合試劑及條件為此領域中已知。反應可典型地在從約 $-30^{\circ}C$ 至約 $20^{\circ}C$ 之溫度下進行。

當在二氯甲烷或甲苯或其混合物中進行時，與國際專利申請公開案第 WO 2008/103949 號的第 254 頁上所述於四氫呋喃中的偶合相比，此偶合反應意外地提供改良結果。據此，在一個具體例中，本發明提供一種製備式 I 化合物之方法，該方法包含將式 X 之酸鹽與式 IX 之胺或其鹽在二氯甲烷或甲苯或其混合物中偶合。此反應可適宜在偶合劑的存在下(例如，EDC·HCl 及 HOBt)及從約 -30℃ 至約 20℃ 之溫度下進行。

所得式 I 化合物可使用標準技術分離。式 I 化合物可使用固態撐體材料分離，如在國際專利申請公開案第 WO 2009/135179 號中所述。

式 I 化合物之可替換製備

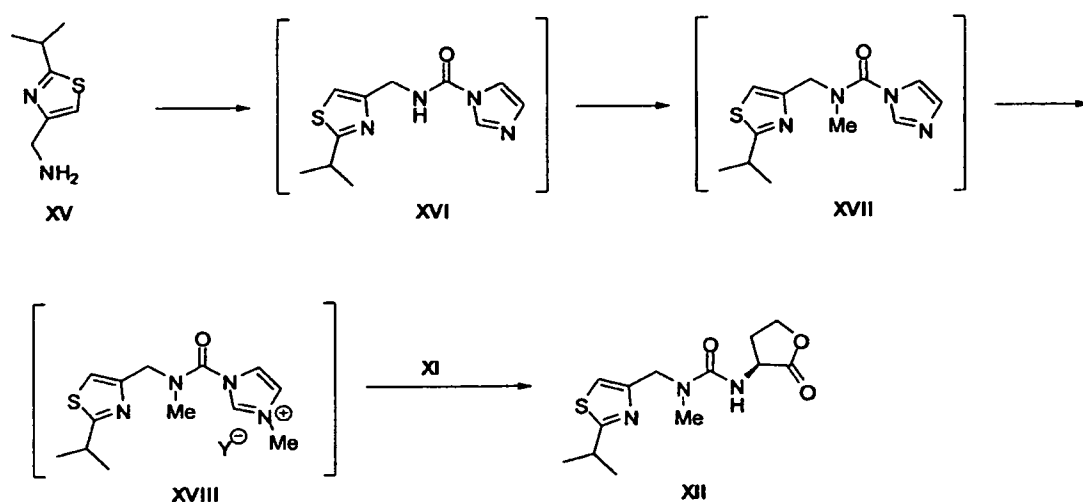


式 I 化合物或其鹽可藉由將式 Xa 之酸或其鹽與式 IX 之胺或其鹽偶合而製備，以形成對應醯胺。此醯胺形成反應可在標準條件下進行。例如，其可在適合的有機溶劑中(例如，二氯甲烷)及適合的偶合劑存在下(例如，EDC·HCl 及 HOBt)進行。其他適合的醯胺偶合試劑及條件為此領域中已知。反應可典型地在從約 -30℃ 至約 20℃ 之溫度下進行。

式 XII 化合物之可替換製備

上述流程 III 所示之式 XII 化合物亦可如流程 V 所例證而製備。

流程 V



式 XII 化合物之製備

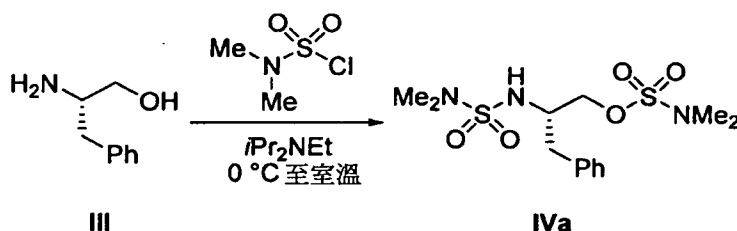
式 **XV** 之胺或其鹽可在適合的鹼存在下(例如，三烷基胺，諸如三乙胺、N-甲基嗎福啉、二異丙基乙胺，或 DBU；氫化物鹼，諸如氫化鈉；或醯胺鹼，諸如 LiHMDS)及非質子性溶劑中(例如，四氫呋喃或 2-甲基四氫呋喃)以羰基二咪唑處理，以提供式 **XVI** 之尿素。式 **XVI** 之尿素在鹼的存在下及非質子性溶劑中以適合的甲基化劑(例如，碘甲烷)之烷基化作用提供式 **XVII** 化合物。以適合的甲基化劑(例如，碘甲烷)之進一步烷基化作用提供式 **XVIII** 之鹽。式 **XII** 化合物係藉由在適合的非質子性溶劑中(例如，四氫呋喃或 2-甲基四氫呋喃)及適合的鹼存

在下(例如，三烷基胺，諸如三乙胺、N-甲基嗎福啉、二異丙基乙胺，或 DBU)以式 XI 之 N-未經保護之胺基 γ -內酯或以對應之 N-經保護之胺基 γ -內酯(例如，胺甲酸酯、醯胺或苯甲胺)處理式 XVIII 之鹽而提供。若在先前所述之步驟中(亦即 R_3 為保護基)使用 N-經保護之胺基 γ -內酯，則可將所得經保護之產物去保護，以提供式 XII 化合物。

【實施方式】

本發明現以下列的非限制性實例作例示。

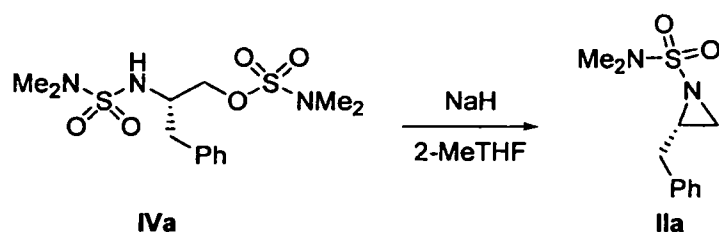
實例 1.經保護之(L)-苯基丙胺醇(alaninol)IVa 之製備：



將 L-苯基丙胺醇 III(5.0 公克)溶解在二氯甲烷(150 毫升)中。將所得溶液冷卻至 0°C 且將二異丙基乙胺(21.4 公克)裝入反應混合物中，接著裝入 N,N-二甲基胺磺醯氯(10 公克)。將反應溫熱至室溫且允許攪拌。在 20 小時之後，將反應以飽和水性氯化銨(100 毫升)及水(50 毫升)中止。接著將層分離且將有機相以 1M HCl(2x10 體積量)及水(2x50 毫升)清洗。接著將有機物經硫酸鈉乾燥。將固體濾出且將液體在真空中濃縮，得到成為黃-橘色油的 97%化合物 IVa。接著典型地使用未進一步純化之化合物 IVa。

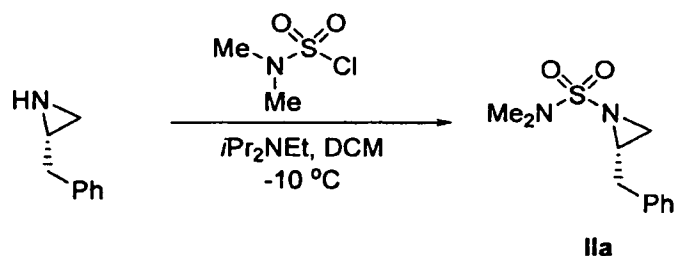
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.26 (m, 5H), 4.94 (d, 1H, $J=8\text{Hz}$), 3.75 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 2.85 (m, 2H), 2.54 (s, 6H)。

實例 2. (S)-2-苯甲基-N,N-二甲基氮丙啶-1-磺醯胺 IIa 之製備：



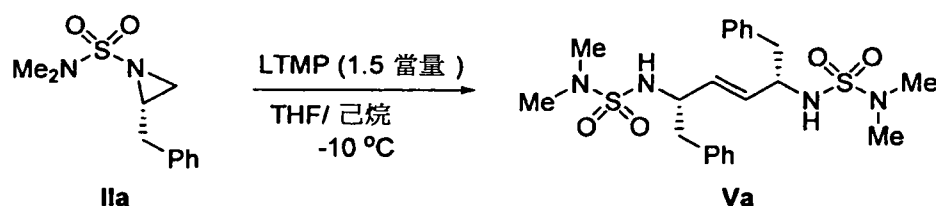
將經保護之胺基醇 IVa(10 公克)溶解在 2-MeTHF(300 毫升)中。將所得溶液冷卻至 0°C 。接著分批裝入氫化鈉(2.0 公克)。接著將反應溫熱至室溫且允許攪拌。在 4.5 小時之後，將反應冷卻至 0°C 且以飽和水性氯化銨溶液(150 毫升)及水(100 毫升)中止。將層分離且將有機層以 1M HCl(150 毫升)清洗，接著以飽和水性 NaCl(150 毫升)清洗。將有機物經硫酸鈉乾燥。將固體濾出且將濾液濃縮。進一步的純化作用可藉由以 100%二氯甲烷溶析之管柱層析術或從 MTBE/己烷再結晶而達成，最終得到成為白色固體的 64% 化合物 IIa。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30 (m, 5H), 2.94 (dd, 1H, $J=14, 5\text{Hz}$), 2.83 (m, 1H), 2.71 (dd, 1H, $J=14, 7\text{Hz}$), 2.66 (s, 6H), 2.56 (d, 1H, $J=7\text{Hz}$), 2.14 (d, 1H, $J=4\text{Hz}$)； ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 137.4, 129.3, 128.9, 127.2, 77.6, 77.3, 77.0, 40.6, 38.3, 38.1, 33.0。

實例 3.(S)-2-苯甲基-N,N-二甲基氮丙啶-1-磺醯胺 IIa 之可替換製備：



將 N,N-二異丙基乙胺(131 毫升，0.751 莫耳)添加至二氯甲烷(100 毫升)中的(S)-2-苯甲基氮丙啶(100 公克，0.751 莫耳)及 N,N-二甲基胺磺醯氯(84.5 毫升，0.787 莫耳)之冷卻(-10℃)溶液中。將所得黃色溶液在-10℃下攪拌最少 16 小時。在此期間之後，添加 0.5M 檸檬酸溶液(500 毫升)且將相分離。接著將有機相以 1.0M 碳酸氫鈉溶液(500 毫升)清洗。接著將有機相經溶劑交換成第三丁基甲醚(500 毫升)。接著將溶液冷卻至 0℃ 且經 2 小時期間逐滴添加庚烷(100 毫升)。接著將混合物在 0℃ 下再經 2 小時熟成且接著冷卻(-10℃)，允許化合物 IIa 沉澱為白色結晶固體(27.8 公克，77%)。Tlc 檢定： R_f : 0.53(SiO_2 ；1:1 之庚烷：乙酸乙酯， KMnO_4)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.20-7.29 (m,5H), 2.94 (dd, J =14,5Hz,1H), 2.80-2.88 (m,1H), 2.70 (dd, J =14,7Hz,1H), 2.66 (s,6H), 2.56 (d, J =7Hz,1H), 2.14 (d, J =4Hz,1H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 137.4, 129.3, 128.9, 127.2, 40.6, 38.3, 38.1, 33.0。

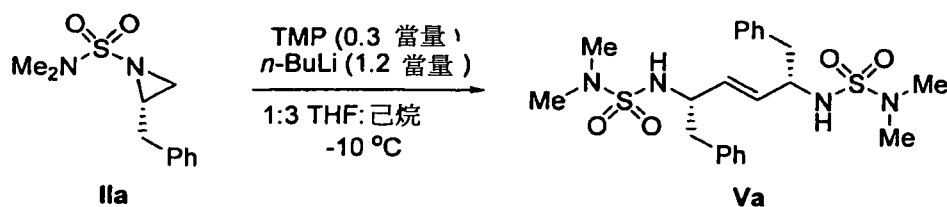
實例 4.經保護之二胺 Va 之製備：



將正丁基鋰(在己烷中的 10M 溶液，3.1 毫升)添加至四氫呋喃(14 毫升)中的 2,2,6,6-四甲基哌啶(5.5 毫升)冷卻(0℃)溶液中。將所得霧狀黃色溶液溫熱至 22℃ 且允許在此溫度下攪拌 20 分鐘。

將預形成之四甲基哌啶鋰(LTMP)以注射泵(添加速度：40 毫升/小時，LTMP 溫度：22℃)逐滴添加至四氫呋喃(7 毫升)中的 IIa(5.0 公克)冷卻(-10℃)霧狀溶液中。在添加期間，反應逐漸轉變成紫-棕色溶液。接著允許反應經 45 分鐘期間緩慢溫熱至 0℃。接著將 10%(w/v)檸檬酸溶液(15 毫升)添加至冷反應中且將所得鮮黃色溶液在 0℃ 下劇烈攪拌數分鐘。接著將兩相混合物以乙酸乙酯(75 毫升)稀釋且將相分離。將有機相以 10%(w/v)檸檬酸(1x15 毫升)、飽和碳酸氫鈉(2x15 毫升)及食鹽水(1x15 毫升)清洗。接著將有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到鮮黃色固體。將粗混合物懸浮在熱第三丁基甲醚中，冷卻至-16℃ 且過濾，得到成為白色粉末的 Va(3.2 公克，64%)。Tlc 檢定：R_f: 0.32(SiO₂；1:1 之庚烷：乙酸乙酯，KMnO₄)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.10-7.35 (m,10H), 5.59 (s,2H), 3.95-4.10 (m,4H), 2.80 (ddd,J=22,13,6Hz, 4H), 2.59 (s,12H)。¹³C NMR (100MHz, CDCl₃): δ 136.7, 132.0, 129.9, 128.9, 127.2, 57.0, 42.4, 38.1。

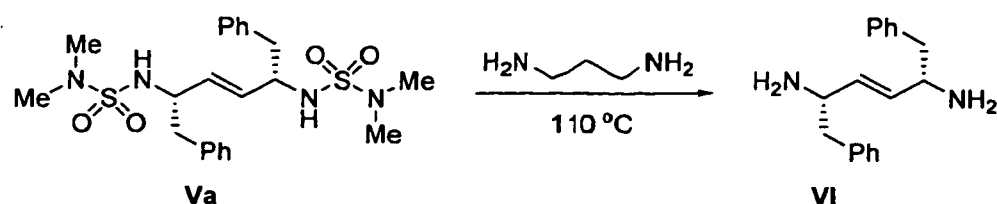
實例 5.經保護之二胺 Va 之可替換製備：



將正丁基鋰(在己烷中的 2.6M 溶液，19 毫升)經 3 小時期間緩慢添加至 1：3 之四氫呋喃：庚烷(30 毫升)中的 IIa(10.0 公克)及 2,2,6,6-四甲基哌啶(2.1 毫升)之冷卻(-10 °C)漿液中。在添加期間，反應逐漸轉變成紫-棕色溶液；在完成時，將所得溶液在此溫度下再攪拌 20 分鐘。

接著將冰醋酸(4.0 毫升)添加至冷反應中且將所得鮮黃色懸浮液在 5°C 下劇烈攪拌數分鐘。接著將混合物過濾且將固體材料以 3：1 之第三丁基甲醚：庚烷(2x30 毫升)、水(3x30 毫升)及再以 3：1 之第三丁基甲醚：庚烷(2x30 毫升)清洗。接著將濕餅徹底乾燥，得到成為白色粉末的 Va(7.22 公克，72%)。Tlc 檢定： R_f : 0.32(SiO_2 ；1:1 之庚烷：乙酸乙酯， KMnO_4)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.35 (m, 10H), 5.59 (s, 2H), 3.95-4.10 (m, 4H), 2.80 (ddd, $J=22, 13, 6\text{Hz}$, 4H), 2.59 (s, 12H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 136.7, 132.0, 129.9, 128.9, 127.2, 57.0, 42.4, 38.1。

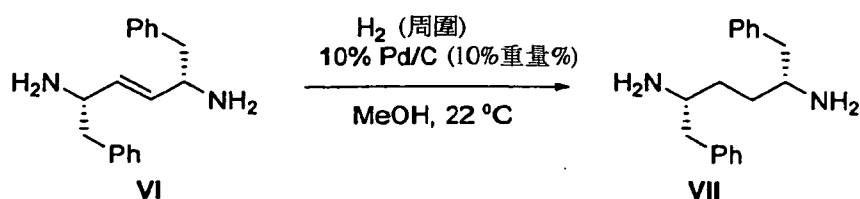
實例 6.不飽和二胺 VI 之製備：



將 1,3-二胺基丙烷(4 毫升)中的經保護之二胺 Va(2.0 公克)溶液加熱至 110℃ 且在此溫度下攪拌 90 分鐘。在將黃色溶液冷卻至 22℃ 之後，添加水(16 毫升)，接著添加二氯甲烷(20 毫升)。將相分離且將水相以額外一份二氯甲烷(1x10 毫升)清洗。將合併的有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮，得到成為黃色濃稠油的 VI(1.1 公克，100%)。以未進一步純化的此材料直接用於下一反應中。

Tlc 檢定： R_f : 0.61(SiO_2 ; 4:1 之 CH_2Cl_2 : 含 5% Et_3N 之 CH_3OH , KMnO_4)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.10-7.35 (m, 10H), 5.60 (dd, $J=4, 2\text{Hz}$, 2H), 3.50-3.60 (br, 2H), 2.85 (dd, $J=13, 5\text{Hz}$, 2H), 2.60 (13, 8Hz, 2H), 1.15 (br, 4H)。
 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 139.0, 134.1, 129.7, 128.6, 126.5, 54.9, 44.9。

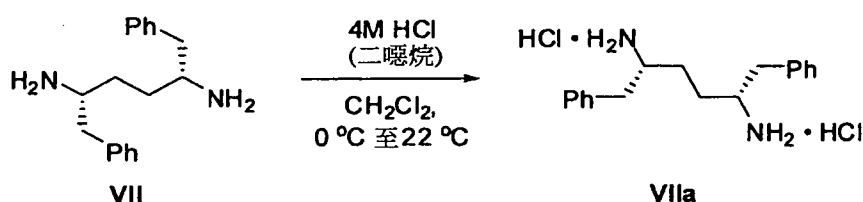
實例 7. 化合物 VII 之製備：



將 10% 鈀/碳(110 毫克，10 重量%)添加至甲醇(8.2 毫升)中的不飽和二胺 VI(1.1 公克)溶液中。將所得黑色懸浮液以氫氣沖洗且在氫氣(氣球)下維持 16 小時。接著將反應經由矽藻土過濾且在減壓下濃縮，以提供成為黃色濃稠

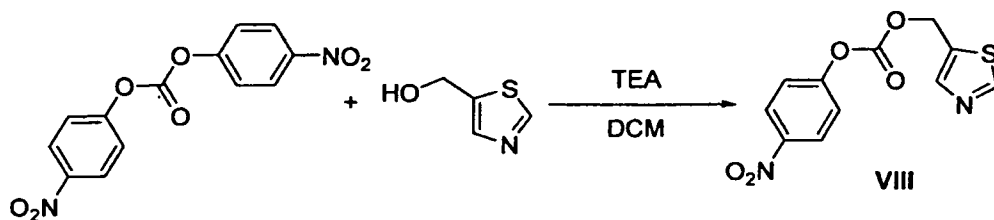
油的 VII(1.11 公克, 100%)。以未進一步純化的此材料繼續下一反應。Tlc 檢定: R_f : 0.60(SiO_2 ; 4:1 之 CH_2Cl_2 : 含 5% Et_3N 之 CH_3OH , KMnO_4)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.15-7.35 (m, 10H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.82 (dd, $J=13, 5\text{Hz}$, 2H), 2.50 (dd, $J=13, 9\text{Hz}$, 2H), 1.45-1.66 (m, 4H), 1.36 (br, 4H)。 ^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3): δ 139.7, 129.5, 128.7, 126.5, 53.2, 45.1, 34.6。

實例 8.二胺-二鹽酸鹽 VIIa 之製備:



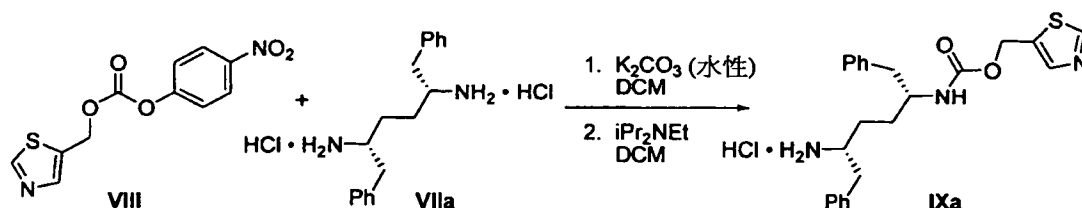
將二噁烷中的 4M 氫氯酸溶液(2.6 毫升)添加至二氯甲烷(14 毫升)中的 VII(1.11 公克)冷卻(0°C)溶液中。允許所得淡粉紅色懸浮液溫熱至 22°C 且在此溫度下攪拌 90 分鐘。接著將混合物過濾, 將沉澱物以大量二氯甲烷清洗且在真空中乾燥, 以提供成為淡粉紅色粉末的 VIIa(1.32 公克, 得自 V 的 94%)。 ^1H NMR (400MHz, D_2O): δ 7.10-7.35 (m, 10H), 3.38-3.48 (m, 2H), 2.92 (dd, $J=14, 7\text{Hz}$, 2H), 2.76 (dd, $J=14, 8\text{Hz}$, 2H), 1.58-1.74 (m, 4H)。

實例 9.碳酸酯 VIII 之製備:



將 5-羥甲基噻唑 (5 公斤) 溶解在二氯甲烷 (210 公斤) 中。將雙-(4-硝苯基)碳酸酯 (15 公斤) 及三乙胺 (7.5 公斤) 添加至此溶液中。允許反應混合物攪拌隔夜。在反應完成時，將反應混合物以 1.0M 水性 K_2CO_3 溶液 (50 公斤) 清洗，以完全移除 4-硝酚。接著將有機層以 1.0M 水性檸檬清洗，直到有機溶液之 pH 小於 8 為止。將有機層經 Na_2SO_4 乾燥。接著將固體濾出，將有機層經溶劑交換成乙酸異丙酯且濃縮成約 4 體積量之體積。將正庚烷 (100 公升) 緩慢添加至此溶液中且允許經 5 小時或更長期間熟成。此供給成為固體的 VIII，接著經由過濾分離。
 1H NMR ($CDCl_3$): δ 8.89 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 5.51 (s, 2H)。

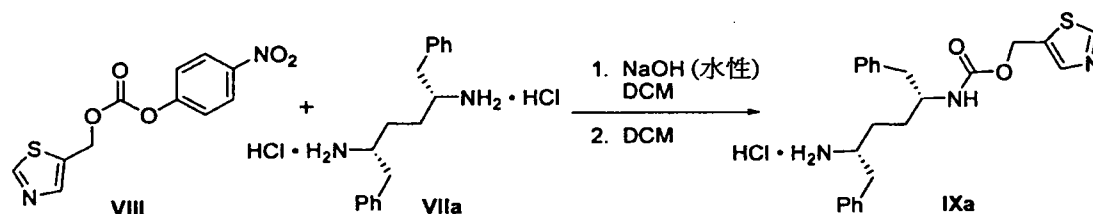
實例 10a. 單胺甲酸酯鹽酸鹽 IXa 之製備：



將二胺-二鹽酸鹽 VIIa (2.37 公斤)、水性碳酸鉀 (1M, 27 公斤) 及二氯甲烷 (68 公斤) 在 20°C 下攪動 1 小時。將二氯甲烷層分離，經硫酸鈉 (7.1 公斤) 乾燥且過濾，以供給二胺游離鹼。將額外的二氯甲烷 (66 公斤) 及混合的碳酸酯

VIII(1.95 公斤)裝入此溶液中。在所有的固體溶解時，添加二異丙基乙胺(1.1 公斤，8.3 莫耳)且將反應以 tlc 檢定法(SiO_2 ，在甲醇中的 80%乙基二氯甲烷作為溶析劑，產物 $R_f=0.73$ ，以 UV 顯影)監控。將反應內容物以 0.25N 水性 NaOH 清洗，直到以 tlc 檢定法未偵測出殘餘 VIII 及 4-硝酚的存在為止。將有機層以水清洗，經硫酸鈉(7 公斤)乾燥，過濾，濃縮，溶解在乙酸異丙酯(約 50 公升)中且以二氯甲烷(47 公斤)稀釋。將 HCl(1.88 公斤，在二噁烷中的 4N 溶液，約 8.2 莫耳 HCl)裝入此溶液中，以誘發沉澱。將產物 IXa 過濾且乙酸異丙酯(21 公升)沖洗及在減壓下乾燥，以供給白色粉末(2.57 公斤，83%產率)。 ^1H NMR (CD_3OD): δ 9.0 (s,1H), 7.8 (s,1H), 7.4-7.14 (m,10H), 5.2 (d,1H), 4.8 (s,5H), 3.7 (m,1H), 3.6 (m,1H), 3.3 (s,1H), 2.6-2.8 (m,2H), 1.8-1.4 (m,4H)。 ^{13}C NMR (CD_3OD): δ 154.4, 143.2, 129.6, 128.0, 126.0, 58.0, 52.4, 44.3, 41.6, 33.8, 30.5。

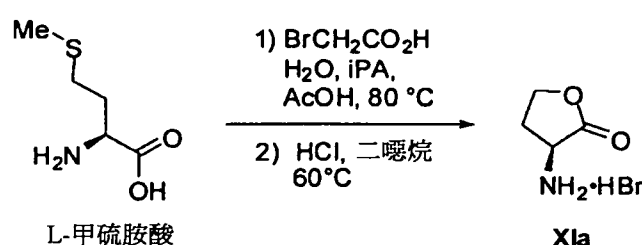
實例 10b.單胺甲酸酯鹽酸鹽 IXa 之製備：



將二胺 - 二鹽酸鹽 VIIa(2.0 公克)、水性氫氧化鈉(3M, 4.1 公克)及二氯甲烷(13.3 公克)在 20°C 下攪動 1 小時。將二氯甲烷層分離且接著以水(10 公克)清洗，以供給

二胺游離鹼。將額外的二氯甲烷(26.6 公克)及混合的碳酸酯 VIII(1.72 公克)裝入此溶液中。將所得溶液加熱至 40℃ 且維持在此溫度下，直到以 HPLC 認為反應完成為止。接著在真空中移除溶劑，與四氫呋喃(17.8 公克)共同蒸餾且接著以四氫呋喃(35.6 公克)再稀釋。接著將濃縮氫氯酸(12M，0.588 公克)添加至此溶液中，以誘發沉澱。將產物 IXa 過濾，以在 1：1 之 THF：CH₂Cl₂ 中的 1% H₂O(2x40 毫升)沖洗且在真空下乾燥，以供給白色粉末(2.15 公克，82% 產率)。¹H NMR (CD₃OD): δ 9.0 (s,1H), 7.8 (s,1H), 7.4-7.14 (m,10H), 5.2 (d,1H), 4.8 (s,5H), 3.7 (m,1H), 3.6 (m,1H), 3.3 (s,1H), 2.6-2.8 (m,2H), 1.8-1.4 (m,4H)。¹³C NMR (CD₃OD): δ 154.4, 143.2, 129.6, 128.0, 126.0, 58.0, 52.4, 44.3, 41.6, 33.8, 30.5。

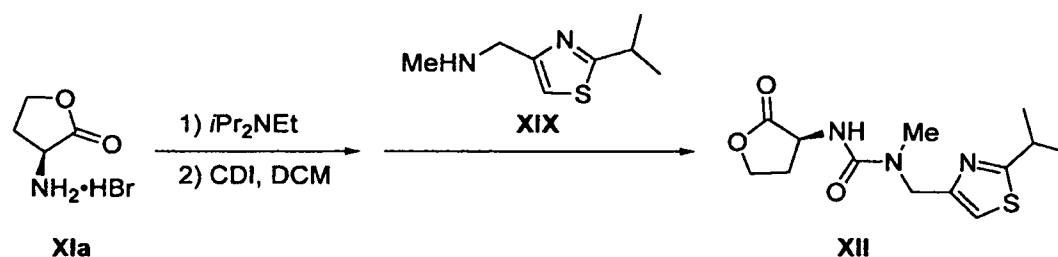
實例 11. 胺基內酯 XIa 之製備：



將溴乙酸(46.0 公斤)、2-丙醇(69.0 公斤)及乙酸(69.0 公斤)裝入在周圍溫度下在水(69 公斤)中的 L-甲硫胺酸(46 公斤)溶液中。將所得混合物加熱至回流(85℃至 95℃)且在此溫度下攪動，直到以 ¹H NMR 判斷反應完成為止。將混合物在減壓下濃縮且與 2-丙醇共同蒸發。將 2-丙醇(161.0 公斤)裝入濃縮混合物中，接著在周圍溫度下緩慢

添加 10 重量 % 之 HCl/二噁烷溶液(102 公斤)。將所得漿液加熱至約 60℃ 且攪動約 4 小時。將罐溫度調整至約 22℃ 且攪動約 2 小時。將產物 XIa 過濾，以兩份 2-丙醇(每份 28 公斤)清洗且在 40℃ 之真空下乾燥，以供給灰白色粉固體(39.3 公斤，70%產率)。¹H NMR (D₂O) δ 4.79 (s,2H), 4.61 (dd,1H), 4.49-4.41 (m,2H), 2.80 (m,1H), 2.42 (m,1H)。

實例 12. 尿素 XII 之製備：

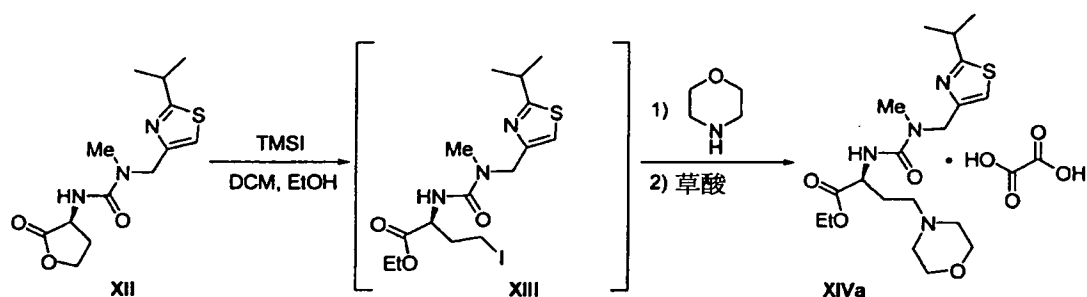


將二異丙基乙胺(28.8 公斤)裝入在二氯甲烷(105 公斤)中的(L)-胺基內酯 XIa(31.5 公斤)漿液中。將反應混合物冷卻至約 10℃ 且分批添加羰基二咪唑(27.1 公斤)，同時將內容物溫度維持在少於或等於 25℃。將所得混合物攪動，直到判斷反應完成為止。裝入甲基胺甲基噻唑 XIX(21.0 公斤)，維持內容物溫度少於或等於 25℃ 且攪動。在完成時，將反應混合物以水(63.0 公斤)清洗，接著以 20 重量 % 之水性檸檬酸溶液(63.0 公斤)清洗兩次。將所有的水層合併且以二氯甲烷(63.0 公斤)萃取。將有機層合併且以 8 重量 % 之水性碳酸氫鈉溶液(63.0 公斤)清洗一次及以水(63.0 公斤)清洗一次。將有機層在減壓下濃縮成 3 體積量且與二氯甲烷共同蒸發。排出成為在二

氯甲烷中的貯存溶液之產物 XII(33.4 公斤，91%產率)。

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.02 (s,1H), 4.55-4.41 (m,4H), 4.27 (m,1H), 3.29 (septets,1H), 2.98 (s,3H), 2.78 (m,1H), 2.20 (m,1H), 1.38 (d,6H)。

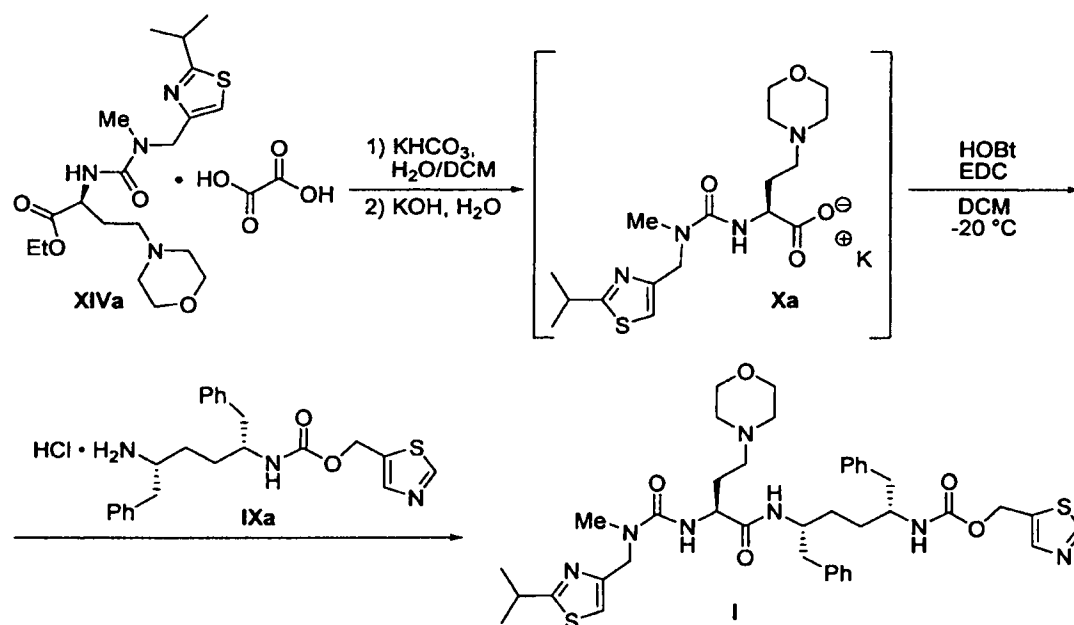
實例 13.L-噻唑嗎福啉乙酯草酸鹽 XIVa 之製備：



將二氯甲烷(150 公斤)及絕對乙醇(33.4 公斤)裝入在二氯甲烷(89.5 公斤)中的(L)-噻唑胺基內酯 XII(33.4 公斤)溶液中。接著將內容物溫度調整至約 10°C ，接著緩慢添加 TMSI(78.8 公斤)，同時將內容物溫度維持在少於或等於 22°C 且攪動，直到判斷反應完成為止。將內容物溫度調整至約 10°C ，接著緩慢添加嗎福啉(49.1 公斤)，同時將內容物溫度維持在少於或等於 22°C 。在完成時，將反應混合物過濾，以移除嗎福啉·HI 鹽且將濾餅以兩份二氯甲烷(33.4 公斤)沖洗。將濾液以水(100 毫升)清洗兩次。將有機層在真空下濃縮至乾燥。接著將丙酮(100 公斤)裝入濃縮液中且將溶液在減壓下濃縮至乾燥。將丙酮(233.8 公斤)裝入濃縮液中，接著緩慢添加在丙酮(100 公斤)中的草酸(10 公斤)溶液。在為了分離而冷卻至約 3°C 之前，先將所得漿液回流約 1 小時。將產物 XIVa 過濾，以丙酮(66.8

公斤)沖洗且在 40℃ 的真空下乾燥，以供給白至灰白色固體(40 公斤，71%產率)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.00 (s,1H), 6.35 (寬 s,1H), 4.60-4.40 (m,3H), 4.19 (quartets,2H), 4.00-3.90 (m,4H), 3.35-3.10 (m,7H), 3.00 (s,3H), 2.40-2.30 (m,1H), 2.15-2.05 (m,1H), 1.38 (d,6H), 1.25 (triplets,3H)。

實例 14.化合物 I 之製備：

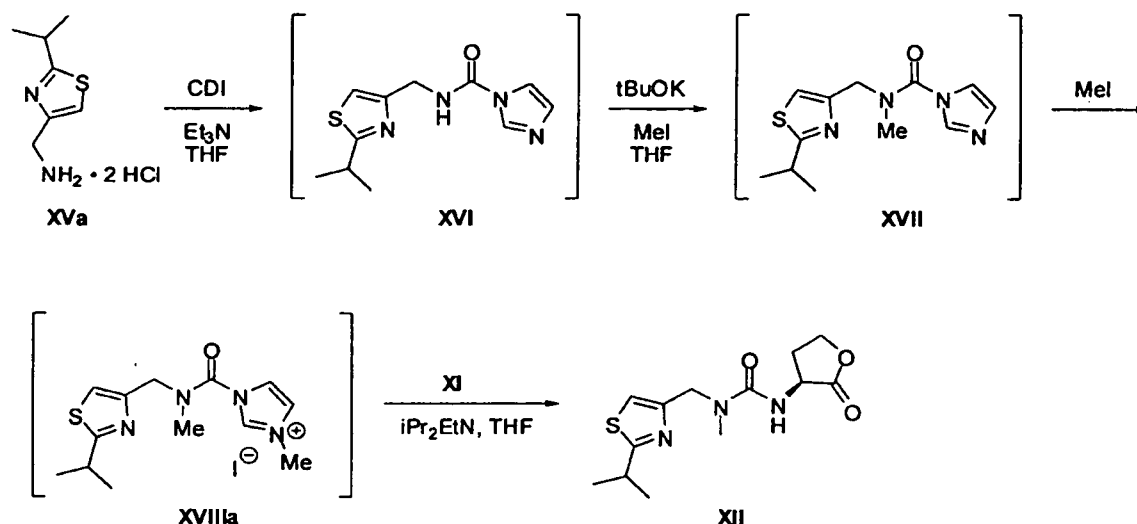


將二氯甲烷(264 公斤)裝入在水(66.0 公斤)中的 L-噻唑嗎福啉乙酯草酸鹽 XIVa(35.6 公斤)溶液中，接著緩慢添加 15 重量%之 KHCO₃ 溶液(184.8 公斤)。將所得混合物攪動約 1 小時。將層分離且將有機層以水(132 公斤)清洗。將有機層在真空下濃縮至乾燥。裝入水(26.5 公斤)且將內容物溫度調整至約 10℃，接著緩慢添加 45%KOH 溶液(9.8 公斤)，同時將內容物溫度維持在少於或等於 20℃。將混合物在少於或等於 20℃下攪動，直到以 HPLC 判

斷反應完成爲止。將反應混合物在真空下濃縮至乾燥且在減壓下與二氯甲烷經 5 次(每次 132 公斤)共同蒸發至乾燥。持續與二氯甲烷(132 公斤)共同蒸發，直到以卡爾費歇爾(Karl Fischer)滴定法的水含量 < 4%爲止。裝入額外的二氯甲烷(264 公斤)且將內容物溫度調整至約 -18℃ 至 -20℃，接著添加單胺甲酸酯·HCl 鹽 IXa(26.4 公斤)。將所得混合物在 -18℃ 至 -20℃ 下攪動約 1 小時。裝入 HOBt(11.4 公斤)且將反應混合物在 -18℃ 至 -20℃ 下再攪動約 1 小時。將在二氯甲烷(396 公斤)中的 EDC·HCl(21.4 公斤)預冷卻(-20℃)溶液添加至反應混合物中，同時將內容物溫度維持在少於或等於 -20℃。將反應混合物在 -18℃ 至 -20℃ 下攪動，直到判斷反應完成爲止。將內容物溫度調整至約 3℃ 且將反應混合物以 10 重量%之水性檸檬酸溶液(290 公斤)中止。將層分離且將有機層以 15 重量%之碳酸氫鉀溶液(467 公斤)及水(132 公斤)清洗一次。將有機層在減壓下濃縮且接著與絕對乙醇共同蒸發。分離出成爲在乙醇中的貯存溶液之產物 I(35.0 公斤產物，76.1%產率)。¹H NMR (^dDMSO) δ 9.05 (s,1H), 7.85 (s,1H), 7.52 (d,1H), 7.25-7.02 (m,12H), 6.60 (d,1H), 5.16 (s,2H), 4.45 (s,2H), 4.12-4.05 (m,1H), 3.97-3.85 (m,1H), 3.68-3.59 (m,1H), 3.57-3.45 (m,4H), 3.22 (septets,1H), 2.88 (s,3H), 2.70-2.55 (m,4H), 2.35-2.10 (m,6H), 1.75 (m,1H), 1.62 (m,1H), 1.50-1.30 (m,4H), 1.32 (d,6H)。¹³C NMR (CD₃OD) δ 180.54, 174, 160.1, 157.7, 156.9, 153.8, 143.8, 140.1,

140.0, 136.0, 130.53, 130.49, 129.4, 127.4, 127.3, 115.5, 67.7, 58.8, 56.9, 55.9, 54.9, 53.9, 51.6, 49.8, 42.7, 42.0, 35.4, 34.5, 32.4, 32.1, 29.1, 23.7。

實例 15. 尿素 XII 之可替換製備：



式 XII 之尿素亦可如以下步驟 a-d 所所述而製備。

a. 將三乙胺 (6.6 公克, 0.065 莫耳) 裝入在約 10°C 下在四氫呋喃 (100 公克) 中的羰基二咪唑 (8.5 公克, 0.052 莫耳, 1.2 當量) 漿液中, 同時將反應溫度維持在約 10°C。將起始胺基異丙基噻唑二 HCl (XVa, 10 公克, 0.044 莫耳) 分批裝入所得漿液中, 使罐溫度維持在約 10°C。在加完時, 允許罐溫度溫熱至周圍溫度且將反應混合物在此溫度下攪動, 直到以 HPLC 判斷反應完成為止 (目標: 起始材料 ≤ 1%)。在完成時, 將三乙胺 HCl 鹽濾出。將濕濾餅以 THF (80 公斤) 清洗, 將濾液在約 40°C 的真空下濃縮且與乙酸乙酯 (50 公斤) 共同蒸發。將乙酸乙酯 (20 公斤) 裝入所得漿液中, 接著冷卻至約 0°C 且在此溫度下攪動約 1 小時。

將產物濾出且以庚烷(20 公斤)清洗。將濾餅在真空下的濾器中汲乾。

b.將上述濕濾餅在四氫呋喃(80 公克)中製成漿液且將罐溫度調整至約 0℃。將第三丁醇鉀(*tert*-BuOK)(6.9 公克, 0.061 莫耳, 1.4 當量)緩慢裝入此漿液中, 同時將反應溫度維持在約 0℃, 接著在約 0℃下添加碘甲烷(8.7 公克, 0.061 莫耳, 1.4 當量)。在加完時, 允許反應混合物溫熱至周圍溫度且在此溫度下攪動, 直到以 HPLC 判斷反應完成為止(目標: 產物 $\geq 70\%$)。在完成時, 將反應混合物調整至約 3℃且在此溫度下攪動約 1 小時。將碘化鉀鹽濾且將濾餅以 THF(20 公斤)清洗。收集含有產物的母液且前進至下一步驟。

c.將碘甲烷(18.6 公克, 0.131 莫耳, 3 當量)裝入上述母液中, 將反應混合物溫熱至約 35℃且在此溫度下攪動, 直到以 HPLC 判斷反應完成為止(目標: 起始材料 $\leq 1\%$, 約 24 小時)。在完成時, 將反應混合物調整至周圍溫度且過濾。將產物濾餅以 THF(20 公斤)清洗。將濾餅在真空下的濾器中汲乾。

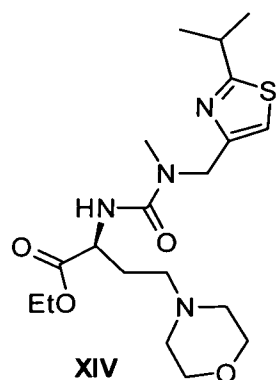
d.將 THF(80 公克)裝入上述濕濾餅中, 接著分批添加 L-胺基內酯 XI(7 公克, 0.038 莫耳, 0.9 當量)。將二異丙基乙胺(8.5 公克, 0.066 莫耳, 1.5 當量)緩慢裝入所得混合物中, 同時將反應溫度維持在 30℃以下。在加完時, 將反應溫度調整至周圍溫度且攪動, 直到以 HPLC 判斷反應完成為止(目標: 起始材料 $\leq 1\%$, 約 48 小時)。在完成

時，將反應混合物在真空下以設定在最高的浴溫度下(40℃)濃縮成約 3 體積量。接著將濃縮液調整至周圍溫度且裝入二氯甲烷(50 公克)。將所得有機溶液以 20%檸檬酸溶液(30 公克)及接著以水(30 公克)清洗。將水層合併且以二氯甲烷(50 公克)反萃取。將有機層合併且在減壓下以設定在 $\leq 40^{\circ}\text{C}$ 之浴溫度下濃縮成約 3 體積量。重複濃縮，直到符合 KF 限度為止(目標： $\text{KF} \leq 0.5\%$)。在符合 KF 限度時，排出成為在二氯甲烷中的貯存溶液之產物 XII(5.8 公斤，45%產率)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.02 (s,1H), 4.55-4.41 (m,4H), 4.27 (m,1H), 3.29 (septets,1H), 2.98 (s,3H), 2.78 (m,1H), 2.20 (m,1H), 1.38 (d,6H)。

所有的公開案、專利及專利文件均以引用方式併入本文，如同以引用方式個別併入。本發明已參照各種特定且較佳的具體例及技術予以說明。然而，應瞭解的是在本發明的精神及範疇內可進行許多變化及修改。

申請專利範圍

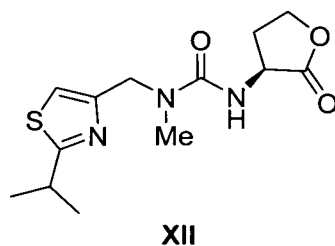
1. 一種式 XIV 化合物，



或其鹽。

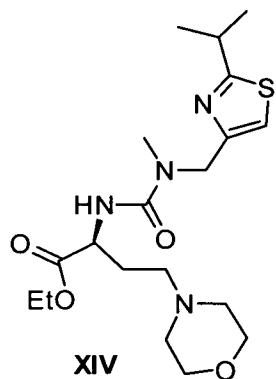
2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其係為式 XIV 化合物之草酸鹽。

3. 一種式 XII 化合物，



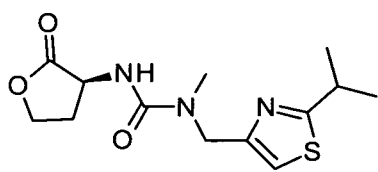
或其鹽。

4. 一種製備式 XIV 化合物或其鹽之方法，



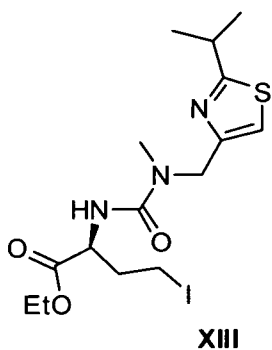
其包含

a) 以適合的碘化物來源處理式 XII 化合物或其鹽，



XII

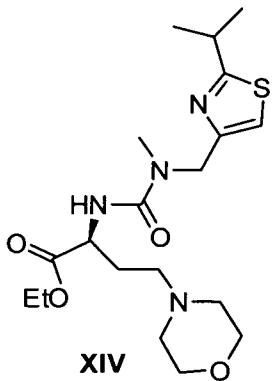
以提供式 XIII 化合物



XIII

或其鹽；及

b)以嗎福啉處理式 XIII 化合物或其鹽，以提供式 XIV 之酯，

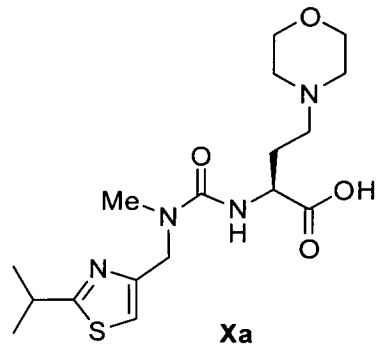


XIV

或其鹽。

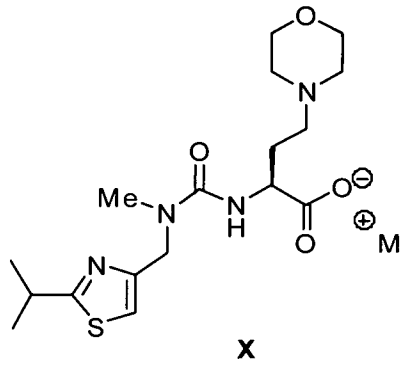
5.如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該式 XIII 化合物在步驟 a)之後未經純化。

6.如申請專利範圍第 4 項之方法，其進一步包含水解該式 XIV 之酯，以提供式 Xa 之酸



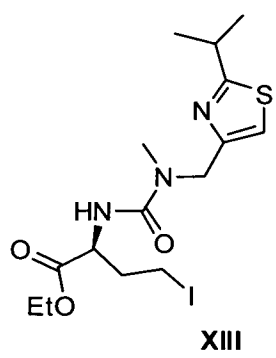
或其鹽。

7.如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該化合物 **Xa** 為鹽且具有下式 **X**，

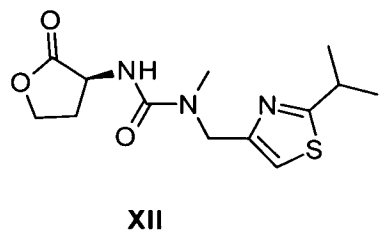


其中 M⁺為 K⁺。

8.一種製備式 XIII 化合物或其鹽之方法，



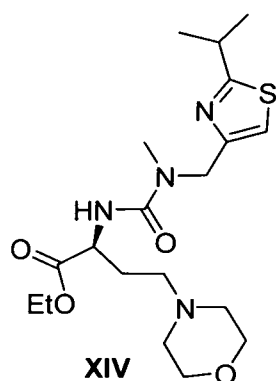
其包含以適合的碘化物來源處理式 XII 化合物或其鹽，



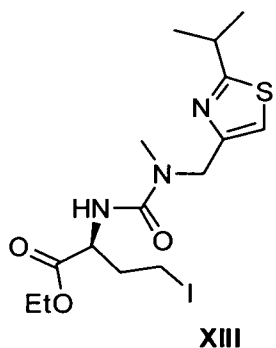
以提供式 XIII 化合物或其鹽。

9.如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該碘化物來源為碘化三甲基矽烷、碘化氫或碘化鈉及氯化三甲基矽烷。

10.一種製備式 XIV 化合物或其鹽之方法，

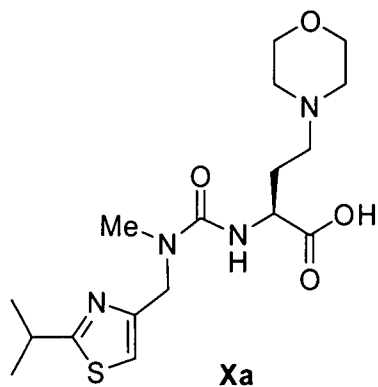


其包含以嗎福啉處理式 XIII 化合物或其鹽，

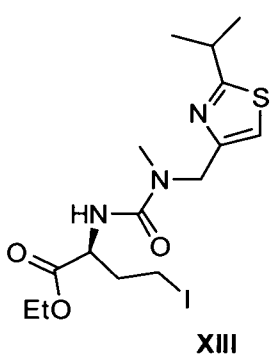


以提供式 XIV 之酯或其鹽。

11.一種製備式 Xa 化合物或其鹽之方法，

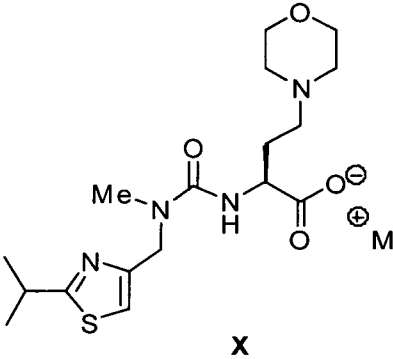


其包含水解式 XIII 化合物或其鹽，



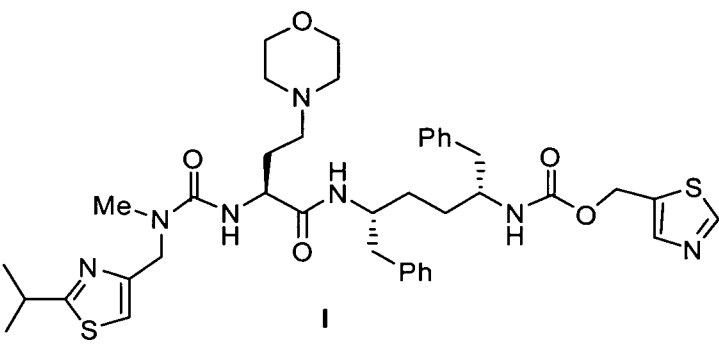
以提供式 Xa 化合物或其鹽。

12.如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該化合物 Xa 為鹽且具有下式 X，

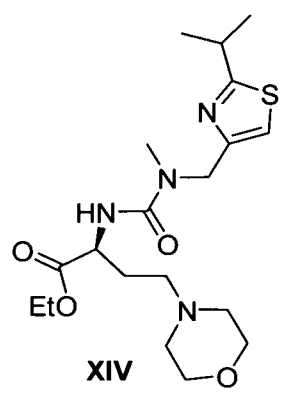


其中 M⁺為 K⁺。

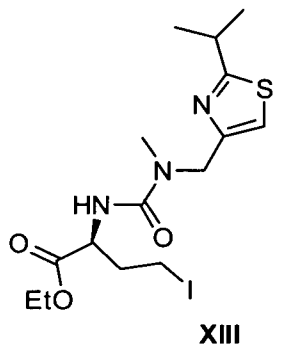
13.一種製備式 I 化合物或其鹽之方法，



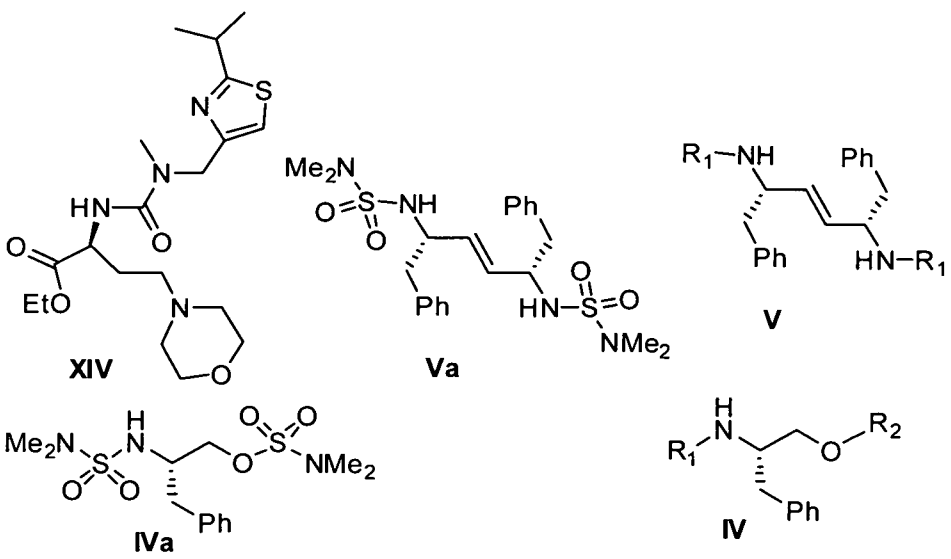
其中係製備式 XIV 化合物或其鹽，

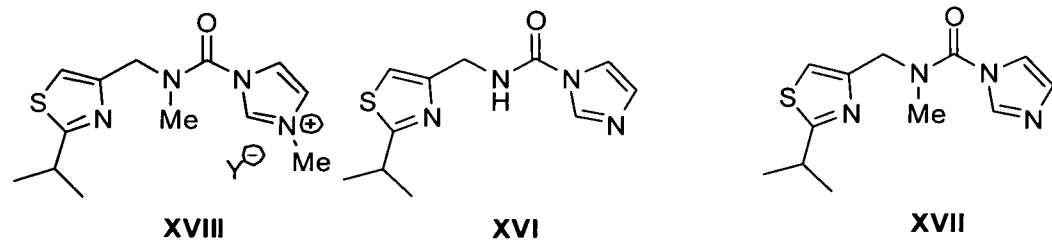


並將其轉化為式 I 化合物，該方法之特徵在於該式 XIV 化合物或其鹽係藉由以適合的嗎福啉試劑置換碘化物而從對應之式 XIII 化合物或其鹽製備



14.一種式 IV、IVa、V、Va、XIV、XVI、XVII 或 XVIII 化合物，

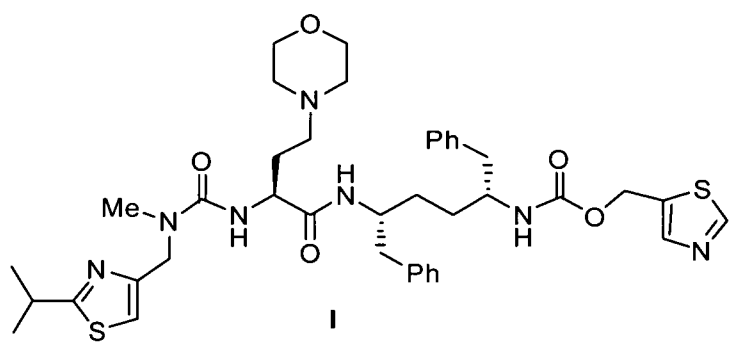




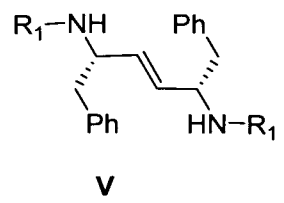
或其鹽，其中 R_1 為 $-S(=O)_2NR_aR_b$ ，其中每個 R_a 及 R_b 獨立為 (C_1-C_8) 烷基；或 R_a 及 R_b 與所連接的氮一起形成包含 1 或 2 個雜原子之 3 或 4 員飽和環或 5、6 或 7 員飽和或部分不飽和環； R_2 為適合的保護基；且其中 Y^- 為適合的相對離子。

15. 如申請專利範圍第 14 項之化合物，其中該式 XIV 化合物為草酸鹽。

16. 一種製備式 I 化合物或其鹽之方法，

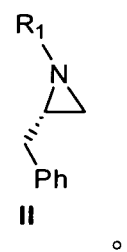


其中係製備式 V 化合物或其鹽並將其轉化為式 I 化合物，

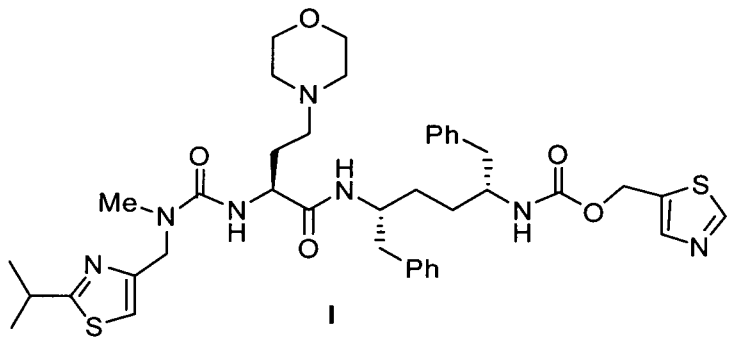


其中 R_1 為 $-S(=O)_2NR_aR_b$ ，其中每個 R_a 及 R_b 獨立為 (C_1-C_8) 烷基；或 R_a 及 R_b 與所連接的氮一起形成包含 1 或 2 個雜原子之 3 或 4 員飽和環或 5、6 或 7 員飽和或部分不飽和

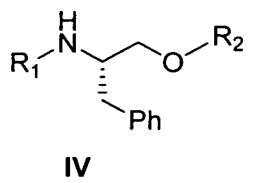
環，
該方法之特徵在於該式 V 化合物係藉由將對應之式 II 化合物二聚合而從該式 II 化合物製備，



17.一種製備式 I 化合物或其鹽之方法，



其中係製備式 IV 化合物或其鹽並將其轉化為式 I 化合物，

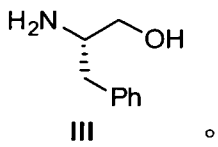


其中 R₁ 為 -S(=O)₂NR_aR_b，其中每個 R_a 及 R_b 獨立為 (C₁-C₈) 烷基；或 R_a 及 R_b 與所連接的氮一起形成包含 1 或 2 個雜原子之 3 或 4 員飽和環或 5、6 或 7 員飽和或部分不飽和環；且 R₂ 為適合的保護基，

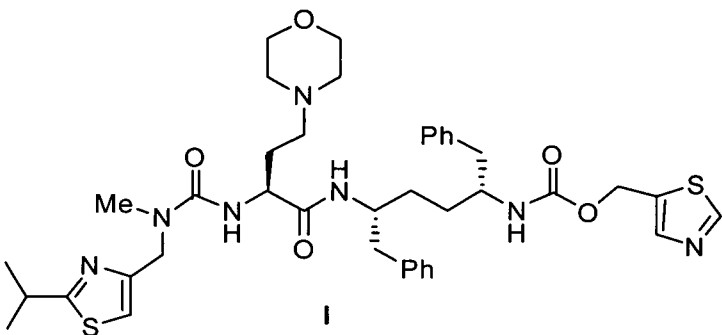
該方法之特徵在於該式 IV 化合物係藉由保護式 III 化合物

S

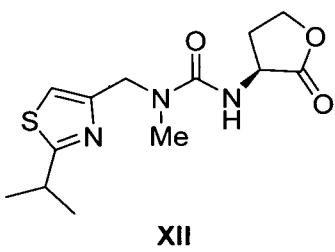
而從該式 III 化合物製備，



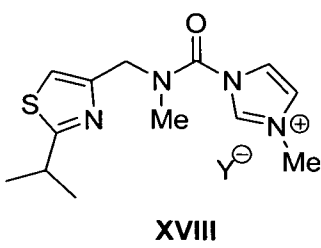
18.一種製備式 I 化合物或其鹽之方法，



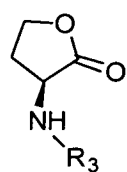
其中係製備式 XII 化合物或其鹽並將其轉化爲式 I 化合物，



該方法之特徵在於該式 XII 化合物係藉由在鹼的存在下以式 XI 化合物處理而從對應之式 XVIII 化合物製備，



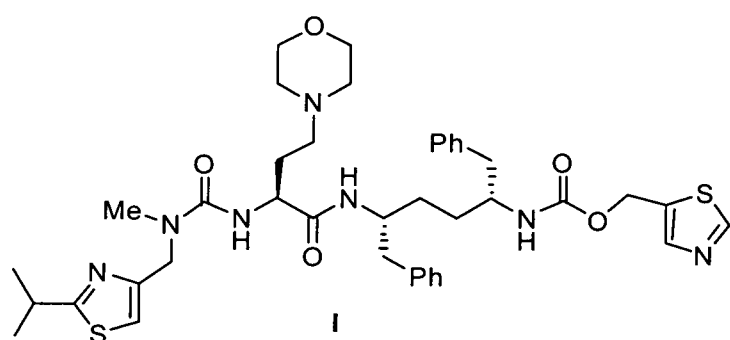
其中 Y⁻為適合的相對離子，



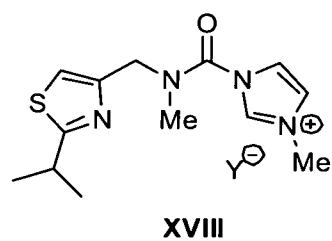
XI

其中 R₃ 為 H 或保護基，且若 R₃ 為保護基，則可隨意地移除 R₃ 而提供該式 XII 化合物。

19.一種製備式 I 化合物或其鹽之方法，

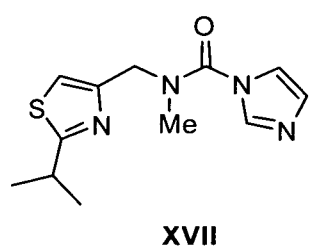


其中係製備式 XVIII 之鹽並將其轉化為式 I 化合物，



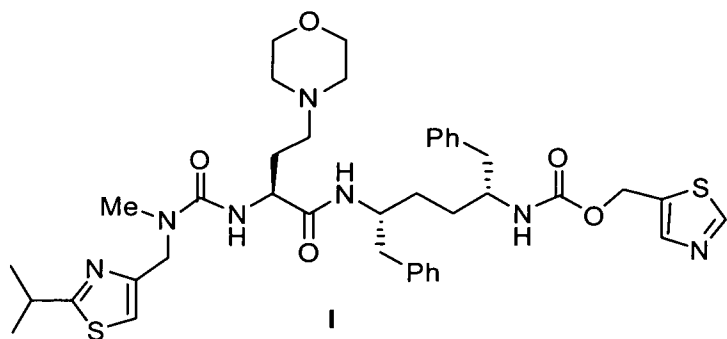
XVIII

其中 Y⁻為適合的相對離子，
該方法之特徵在於該式 XVIII 之鹽係藉由以甲基化劑處理對應之式 XVII 化合物或其鹽以提供該式 XVIII 之鹽而從該式 XVII 化合物或其鹽製備，

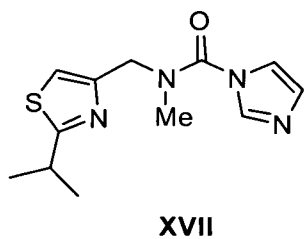


XVII

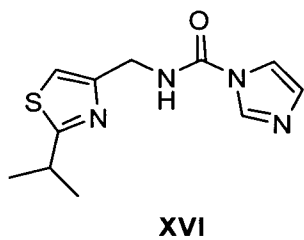
20.一種製備式 I 化合物或其鹽之方法，



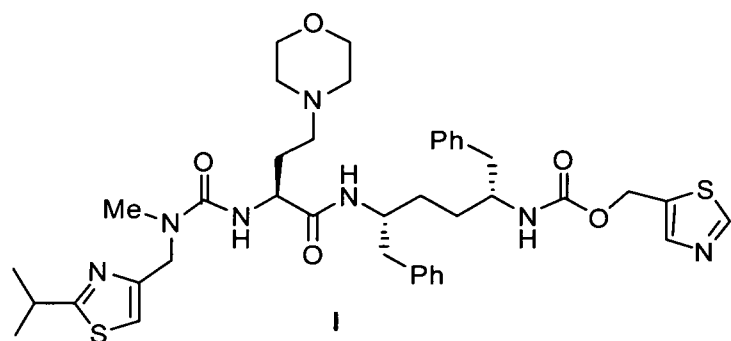
其中係製備式 XVII 化合物或其鹽並將其轉化為式 I 化合物，



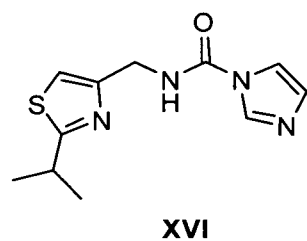
該方法之特徵在於該式 XVII 化合物係藉由以甲基化劑處理對應之式 XVI 化合物或其鹽以提供該式 XVII 化合物或其鹽而從該式 XVI 化合物或其鹽製備，



21.一種製備式 I 化合物或其鹽之方法，



其中係製備式 **XVI** 化合物或其鹽並將其轉化為式 **I** 化合物，



該方法之特徵在於該式 **XVI** 化合物係藉由在鹼的存在下以羰基二咪唑處理對應之式 **XV** 化合物或其鹽以提供該式 **XVI** 化合物而從該式 **XV** 化合物或其鹽製備，

