

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號： 95129785

※ 申請日期： 95.8.14

※IPC 分類：C07D 265/36 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備 β -擬態物的方法

PROCESS FOR THE MANUFACTURING OF BETAMIMETICS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

德商百靈佳殷格翰國際股份有限公司

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH

代表人：(中文/英文)

1. 漢茲 哈蒙

HAMMANN, HEINZ

2. 漢茲-傑德 卡雷斯

KLAES, HEINZ-GERD

住居所或營業所地址：(中文/英文)

德國萊茵區英格翰市賓格街173號

BINGER STRASSE 173 D-55216 INGELHEIM AM RHEIN, GERMANY

國 籍：(中文/英文)

德國 GERMANY

三、發明人：(共 7 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 湯瑪斯 克魯格

KRUEGER, THOMAS

2. 屋維 雷斯

RIES, UWE

3. 猶庚 史齊璫柏特

SCHNAUBELT, JUERGEN

4. 維諾爾 拉爾

RALL, WERNER

5. 利諾 A 琉特

LEUTER, ZENO A.

6. 亞迪爾 都嵐

DURAN, ADIL

7. 雷諾爾 梭卡

SOYKA, RAINER

國 籍：(中文/英文)

1. 德國 GERMANY

2. 德國 GERMANY

3. 德國 GERMANY

4. 德國 GERMANY

5. 德國 GERMANY

6. 德國 GERMANY

7. 德國 GERMANY

四、聲明事項：

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

☒ 申請前已向下列國家（地區）申請專利：

【格式請依：受理國家（地區）、申請日、申請案號 順序註記】

☒ 有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 歐洲專利機構；2005年08月15日；05107470.6

2.

☐ 無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

☐ 主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

☐ 主張專利法第三十條生物材料：

☐ 須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

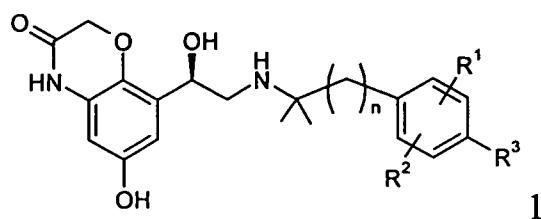
國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

☐ 不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

五、中文發明摘要：

本發明係關於製備下式 1 之 β -擬態物 (betamimetics) 之方法，



其中

n 代表 1 或 2；

R^1 代表氫、鹵素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

R^2 代表氫、鹵素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

R^3 代表氫、 C_{1-4} -烷基、OH、鹵素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COOH、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COO- C_{1-4} -烷基。

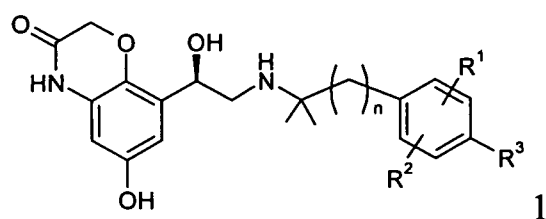
六、英文發明摘要：

七、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

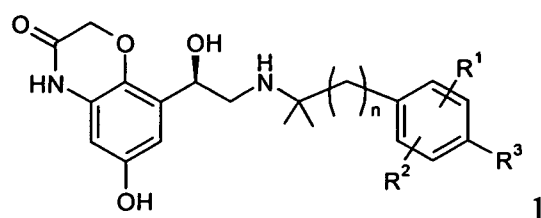
八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製備下式 1 之 β -擬態物 (betamimetics) 之方法，



其中

n 代表 1 或 2；

R^1 代表氫、鹵素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

R^2 代表氫、鹵素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

R^3 代表氫、 C_{1-4} -烷基、OH、鹵素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COOH、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COO- C_{1-4} -烷基。

【先前技術】

β -擬態物 (β -腎上腺素性物質) 為先前技藝已知者。例如可參考 US 4,460,581 之揭示，其提出治療一定範圍疾病用之 β -擬態物。

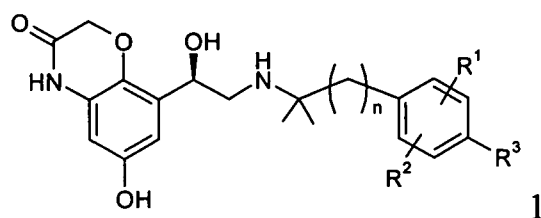
就疾病之藥物治療而言，經常需要製備具有活性較持久之藥劑。通常，此可確保達到治療作用所需之體內活性物質之濃度可維持較長之時間，而不需在頻繁之時間間隔內再次投予該藥物。再者，在較長之時間間隔提供活化物質可協助病患使之高度安寧。特需製備可每日投藥一次 (單

一劑量)以供治療使用之醫藥組合物。每日施用藥物一次之優點為，病患可相對快速的習慣於在每天的特定時間規則性地服用藥物。

因此本發明之目的在於提供一種製造 β -擬態物之方法，該方法一方面可提供治療COPD或氣喘之治療效益，亦具有作用期間較久之特徵，且因此可用於製備具有作用期間較久之醫藥組合物。本發明之特定目的係製備 β -擬態物，因其較持久之活性，其可用於製備每日投藥一次之治療COPD或氣喘之藥物。本發明除上述以外之另一目的為，製備不僅出乎意料之強效且亦對具有 β_2 -腎上腺素受體高度選擇性的特徵之 β -擬態物。

【發明內容】

本發明係關於一種製備下式1化合物之方法，



其中

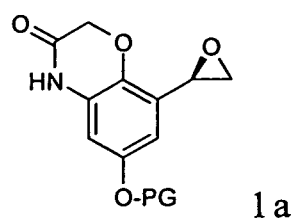
n 代表 1 或 2；

R^1 代表氫、鹵素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

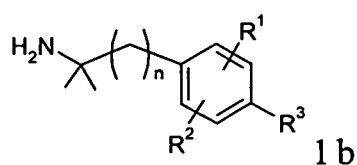
R^2 代表氫、鹵素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

R^3 代表氫、 C_{1-4} -烷基、OH、鹵素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COOH、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COO- C_{1-4} -烷基，

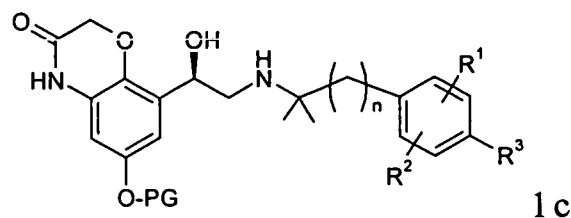
其特徵為使下式 1a 之化合物，



其中 PG 代表保護基，與下式 1b 之化合物在有機溶劑中反應，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有上述定義，獲得下式 1c 之化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 及 PG 具有上述定義，且經由使保護基 PG 斷鏈自其製備式 1 化合物。

上述方法較好用於製備式 1 化合物，其中

n 代表 1 或 2；

R^1 代表氫、鹵素或 C_{1-4} -烷基；

R^2 代表氫、鹵素或 C_{1-4} -烷基；

R^3 代表氫、 C_{1-4} -烷基、OH、鹵素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COOH 或 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COO- C_{1-4} -烷

基。

上述方法較好用於製備式1化合物，其中

n 代表1或2；

R¹ 代表氫、氟、氯、甲基或乙基；

R² 代表氫、氟、氯、甲基或乙基；

R³ 代表氫、C₁₋₄-烷基、OH、氟、氯、溴、O-C₁₋₄-烷基、O-C₁₋₄-伸烷基-COOH、O-C₁₋₄-伸烷基-COO-C₁₋₄-烷基。

上述方法較好用於製備式1化合物，其中

n 代表1或2；

R¹ 代表氫、甲基或乙基；

R² 代表氫、甲基或乙基；

R³ 代表氫、甲基、乙基、OH、甲氧基、乙氧基、O-CH₂-COOH、O-CH₂-COO-甲基或O-CH₂-COO-乙基。

上述方法較好用於製備式1化合物，其中

n 代表1或2；

R¹ 代表氫或甲基；

R² 代表氫或甲基；

R³ 代表氫、甲基、OH、甲氧基、O-CH₂-COOH或O-CH₂-COO-乙基。

【實施方式】

依本發明之方法，係使式1a之化合物在適當溶劑中與式1b之化合物反應。可使用之適用溶劑為有機溶劑，且最佳

之溶劑係選自四氫呋喃、甲苯、乙醇、正丙醇、正丁醇、乙酸正丁酯、二甲基甲醯胺、甲氧基乙醇、乙二醇及二噁烷。依據本發明最佳之溶劑為正丙醇、四氫呋喃及二噁烷，且最重要者為二噁烷及正丙醇。

以所用之化合物 1a 為準，依據本發明較好使用至少化學計量量之化合物 1b。亦可視情況過量使用化合物 1b，例如以所用之化合物 1a 為準，其量為至多 3 當量之量，較好至多 2.5 當量，最好約 1 至 2，且視情況為 1 至 1.5 當量。

反應較好在升溫下，較好在超過 40°C 之溫度下，最好在超過 50°C 之溫度下進行。最好，將反應混合物加熱至所用溶劑之沸點溫度。

接著在該溫度下進行反應歷時約 1 至 72 小時，較好 10 至 60 小時，最好 20 至 50 小時。

當反應結束時，去除溶劑且將留下之殘留物置於有機極性溶劑中，較好為 C₁₋₈-醇或 C₃₋₈酯，最好置於乙醇或乙酸乙酯中且經過濾。濾液較好以無機酸，最好以鹽酸酸化，且在約 10 分鐘至 12 小時後，較好 20 分鐘至 6 小時後，最好 30 分鐘至 3 小時後，過濾產物。

保護基 PG 較好於適用之溶劑中以氫化作用自式 1a 化合物斷鏈。適用溶劑之實例包含有機溶劑，較好為有機極性溶劑，最佳之溶劑係選自四氫呋喃、各種 C₃₋₈-酯及 C₁₋₈-醇。較好，依據本發明使用之溶劑為四氫呋喃、乙醇及甲醇，但最佳者為乙醇及甲醇。

本發明製程中之氫化較好在氫存在下使用觸媒。較佳之

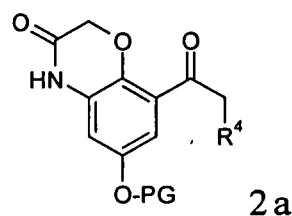
觸媒為適用之過渡金屬觸媒，最好為異質過渡金屬觸媒，最好為含鈀之觸媒，尤其是鈀-碳混合物。

氫化較好在過量之氫存在下進行。後者係依據本發明以1巴至10巴，較好為2至7巴，最好為2.5至4.5巴之氫氣壓力提供。

較好氫化係在升溫，較好自25至70°C，最好自30至60°C，尤其是自35至50°C下進行。反應終止後，移除觸媒，較好藉過濾移除。

接著去除溶劑且使產物自適用之有機溶劑，較好為C₁₋₈-醇或C₁₋₈-醇之混合物，最好由甲醇及選自異丙醇、正丙醇及乙醇之醇類之混合物中再結晶。

依本發明之較佳方法，式1a之化合物係經由使式2a之化合物反應而製備，



其中PG具有如請求項1之定義，且R⁴代表鹵素，較好為溴或氯。

依本發明之方法，係使式2a之化合物在適用之溶劑中與DIP氯化物(二異莨樟腦醯氯硼烷(diisopinocampheylchloroborane))反應。適用之溶劑較好為有機溶劑。較佳之溶劑為係選自二乙醚、第三丁基甲基醚、2-甲基四氫呋喃、四氫呋喃、甲苯及二噁烷。依據本發明所用之最佳溶劑為第三丁基甲

基醚、四氫呋喃及二噁烷，其中最重要者為二噁烷及四氫呋喃。

DIP氯化物可以純的形式或以較好在惰性有機溶劑中，最好在脂族溶劑中，尤其是戊烷、己烷、庚烷或辛烷中之溶液形式使用。

DIP氯化物係在降溫下添加於反應介質中，該溫度較好低於 0°C ，最好低於 -10°C ，更好係在 -20 至 -40°C 下進行添加。

DIP氯化物係在10分鐘至6小時內完成添加，較好在30分鐘至4小時內，最好在1至3小時內。尤其，添加係在70至110分鐘內完成。

以所用化合物2a為準，依據本發明較好使用至少為化學計量量之DIP氯化物。DIP氯化物亦可視情況過量使用，例如以所用之2a為準，為至多3當量，較好2.5當量，最好1.5至2.5當量。

添加DIP氯化物後，使反應混合物攪拌10分鐘至4小時，較好30分鐘至3小時，最好40至80分鐘，尤其，使反應混合物在添加結束後再攪拌50至70分鐘。此期間將反應混合物之溫度調整至 -20 至 20°C ，最好 -10 至 10°C ，尤其是 -5 至 5°C 。

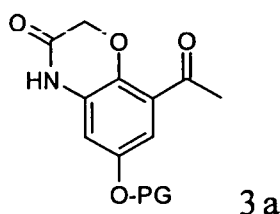
當達到所需之溫度時，以所用之DIP氯化物之量為準，添加溶於水中之至少為化學計量量之氫氧化鈉(NaOH)。若需要亦可使用過量，例如以所用DIP氯化物之量為準，至多3當量之量，較好至多2.5當量之量，最好1.5至2.5當量

量之NaOH。較好添加NaOH結束後測量反應混合物中之pH值為12至14，最好為12.5至13.5，尤其是12.7至13.3。

選定所需之pH後，使反應混合物攪拌10分鐘至4小時，較好30分鐘至3小時，最好為40-80分鐘，尤其是使反應混合物再攪拌50-70分鐘。此期間調整反應混合物之溫度至0至40℃，最好為10至30℃，尤其是15至25℃。接著以酸，較好為無機酸，最好為鹽酸調整反應混合物之pH為7至10，最好為8至9，尤其是8.2至8.8。

最後，藉由以有機溶劑萃取使產物與反應混合物分離，且以另一適用之溶劑沉澱獲得固體。

依本發明之較佳方法，式2a之化合物係經由使下式3a之化合物反應而製備，



其中PG具有如請求項1之定義。

依本發明之方法，係使式3a之化合物在適用溶劑中與鹵化劑反應。適用溶劑之實例為有機溶劑。較佳之溶劑係選自乙酸、乙酸丁酯、二氯甲烷、四氫呋喃、甲苯及二噁烷。本發明最佳之溶劑為四氫呋喃及二噁烷。

本發明較佳具體例中，所用之鹵化劑為溴化劑，最好為溴、N-溴琥珀醯亞胺、三溴化苄基三甲基銨及三溴化四丁基銨。以所用之化合物3a為準，較好依本發明使用至少化

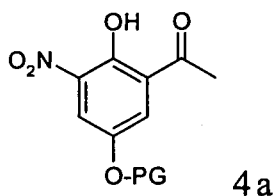
學計量量之鹵化劑。若需要亦可使用過量之鹵化劑，例如以所用化合物 3a 為準，至多 3 當量之量，較好至多 2 當量之量，最好 1 至 1.5 當量。鹵化劑亦可在溶劑中添加於反應混合物中，較好在有機、極性溶劑中，最好在甲醇、乙醇及二噁烷中，最好在甲醇及二噁烷、或其混合物中，尤其是在甲醇及二噁烷之混合物中。

該反應較好在 0 至 40°C 之溫度，較好在 10 至 30°C 之溫度，最好在 15 至 25°C 之溫度下進行。

添加鹵化劑後，使反應混合物攪拌 10 分鐘至 6 小時，較好 30 分鐘至 4 小時，最好 90 至 150 分鐘。

為分離產物因此於反應混合物中加水，其中之混合物冷卻至 -10°C 至 10°C，較好 0 至 10°C，最好 0 至 5°C，且在加水之後攪拌 10 分鐘至 4 小時，較好 30 分鐘至 2 小時，最好 50 至 70 分鐘。經過濾或離心並乾燥後獲得產物。

依本發明較佳方法，式 3a 之化合物係經由使下式 4a 化合物反應而製備，



其中 PG 具有如請求項 1 之定義。

依本發明之方法，係使式 4a 之化合物在適用溶劑中氫化。適用溶劑之實例為有機溶劑，較好為有機、極性溶劑。最佳之溶劑係選自二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、

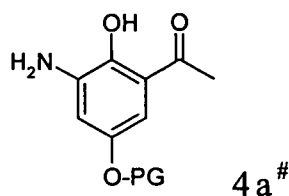
四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、甲苯及二噁烷。依據本發明最佳之溶劑如下：二甲基甲醯胺、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃及二噁烷，其中最重要者為二甲基甲醯胺及2-甲基四氫呋喃。

本發明方法中之氫化較好在氫存在下使用觸媒。較佳之觸媒為適用之過渡金屬觸媒，較好為異質過渡金屬觸媒，最好為含鎳或鉑之觸媒，尤其是氧化鉑。

氫化較好在過量之氫存在下進行。後者依據本發明係由1巴至10巴，較好2至7巴，最好2.5至4.5巴之氫氣壓力提供。

較好氫化係在0至50℃，最好10至40℃，尤其是20至30℃之溫度下進行。反應終止後，較好以過濾自液相移除觸媒。

溶液中之中間產物4a[#]可經分離或直接進一步反應，形成式3a之化合物，



其中PG具有如請求項1之定義。

依據本發明方法係使用鹼，較好為弱鹼，最好為碳酸鹽，尤其是碳酸鉀，且以純的或溶液之形式，尤其是以前一步驟中過濾掉氫化觸媒之溶液形式添加式4a[#]化合物。

以所用之化合物4a為準，依據本發明較好使用至少兩倍化學計量量之鹼。該鹼亦可視情況過量使用，例如以所用化合物4a為準，至多6當量之量，較好至多4當量之量，最好約3至3.5當量。

接著於反應混合物中添加氯乙醯氯。氯乙醯氯係在10分鐘至2小時期間內添加完成，較好15分鐘至1小時，最好25至35分鐘。

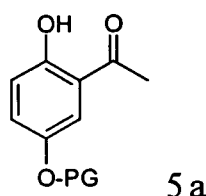
以所用4a化合物為準，依據本發明較好使用至少化學計量量之氯乙醯氯。若需要，亦可過量使用氯乙醯氯，例如以所用化合物4a為準，至多4當量之量，較好至多3當量之量，最好約1.5至2當量。

添加氯乙醯氯後，使反應混合物攪拌10分鐘至6小時，較好1至4小時，最好140至160分鐘。

反應較好在升溫下進行，且較好在超過40℃之溫度，最好在超過50℃之溫度，最好為60℃至70℃。

反應加水終止。式3a之化合物可藉以水萃取反應混合物，接著自適當之有機溶劑再結晶而純化及分離。就結晶而言，較好使用脂族烴，最好為脂族環狀烴，尤其是環己烷及甲基環己烷。

依本發明之較佳方法，式4a之化合物係經由使式5a之化合物反應而製備，



其中PG具有如請求項1之意義。

依據本發明之方法，係使式5a之化合物在適用之溶劑中與氮化劑反應。適用之溶劑包含有機溶劑及酸，較佳為有機質子溶劑及酸。最佳之溶劑為乙酸及硫酸，尤其是乙酸。

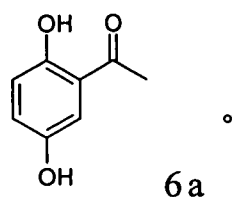
就本發明方法中之氮化而言，較好使用6-65%之硝酸，以及氮鎢四氟硼酸鹽或硝酸乙醯酯。最佳者為硝酸，尤其是65%硝酸。

以所用之化合物5a為準，依據本發明較好使用至少化學計量量之氮化劑。若需要亦可使用過量之氮化劑，例如以所用之化合物5a為準，使用至多2當量之量，較好至多1.5當量之量，最好約1至1.1當量。

添加氮化劑後，使反應混合物攪拌10分鐘至4小時，較好20分鐘至3小時，最好40至80分鐘。

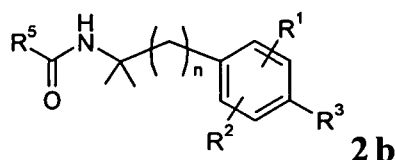
接著以足量水稀釋反應混合物，使式4a之化合物自溶液沉澱。在0°C至20°C之溫度下，較好在5°C至15°C之溫度下，最好在8°C至12°C之溫度下再持續攪拌20分鐘至3小時，較好30分鐘至2小時，最好40-80分鐘使結晶完全。較好經過濾或離心自液相分離獲得式4a之化合物。

依據本發明之較佳方法，式5a之化合物係經由使式6a之化合物反應而製備，



依據本發明之方法，係使式6a之化合物在適當溶劑中與保護基PG-A反應，其中A代表適當之離去基例如氯、溴、碘、甲烷磺醯基、三氟甲烷磺醯基或對-甲苯磺醯基。較好，使用可例如藉由使保護基PG自式1a之化合物裂解所述般移除之保護基。最好，使用視情況取代之苄基保護基。

依本發明之較佳方法，式1b之化合物係經由使式2b之化合物反應而製備，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如請求項1至5之定義，且 R^5 代表甲基。

依本發明之方法，係使式2b之化合物在適當溶劑中與強鹼反應。適用之溶劑實例包含有機溶劑，最佳之溶劑係選自乙醇、2-乙氧基乙醇及乙二醇或其混合物。最好，使用2-乙氧基乙醇或乙二醇或其混合物作為本發明之溶劑。較好，混合物由相等體積份之2-乙氧基乙醇及乙二醇組成，但亦可能一種或其他溶劑稍過量。

所用之強鹼最好為無機氫氧化物，較好為鹼土金屬或鹼金屬氫氧化物，尤其是氫氧化鈉或氫氧化鉀。依據本發明，最重要者為氫氧化鉀。

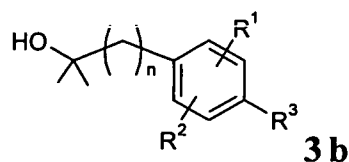
以使用之化合物2b為準，本發明較好使用至少化學計量量之強鹼。若需要亦可使用過量之強鹼，例如以所用之化合物2b為準，至多8當量之量，較好至多6當量之量，較好

約2至4，最好3.5至4.5當量。

該反應較好在升溫，較好在超過100°C之溫度，最好在超過120°C之溫度下進行。最好反應混合物加熱至140-160°C，最好加熱至145-155°C。

接著就萃取而言，係以溶劑及水稀釋反應混合物。特別受矚目之溶劑為甲苯、二甲苯、庚烷、甲基環己烷或第三丁基甲基醚，較佳者為甲苯或二甲苯。去除水相，在額外純化步驟中以水萃取有機相。水可經由使用一般添加劑而成為酸性、中性或鹼。較好有機相以酸化水萃取一次，再以鹼性水萃取。產物可自有機相經由去除溶劑獲得。

依本發明之較佳方法，式2b之化合物係經由使式3b之化合物反應而製備，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如請求項1至5之定義。

依據本發明之方法，係使式3b之化合物在適當溶劑中即在酸存在下與乙腈反應。適用溶劑之實例為酸，較好為有機酸，但最佳之溶劑為乙酸。

以所用化合物3b為準，本發明較好使用至少化學計量量之乙腈。較好過量使用乙腈，例如以所用化合物3b為準，至多6當量之量，較好至多5當量之量，最好約2至4當量，尤其是2.5至3.5當量。

反應進行存在之酸較好為硫酸、甲酸、對-甲苯磺酸、

甲烷磺酸、過氯酸或聚磷酸，最佳者為硫酸。

以使用之化合物 3b 為準，本發明較好使用至少化學計量之酸。若需要亦可使用過量之酸，例如以所用之化合物 5a 為準，至多 2 當量之量，較好至多 1.5 當量之量，最好約 1 至 1.1 當量。添加酸後，使反應混合物攪拌 1 至 5 小時，較好 2 至 4 小時，最好 170 至 190 分鐘。

反應較好在升溫下，較好在超過 30°C 之溫度下，最好在超過 40°C 之溫度下，最好在 45°C 至 60°C 下進行。意外的發現該方法中並沒有如文獻 (Can. J. Chem. **56** (1978), 3054-3058) 所期望的發生甲基醚官能基不期望之斷鏈。

接著將反應混合物移到含有冷卻之溶劑混合物之第二反應器中。適用之溶劑實例包含極性與非極性溶劑之混合物，較好為水性、有機、極性及非極性溶劑。作為混合物成分之最佳溶劑係選自水、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、甲苯、二噁烷、己烷、環己烷及甲基環己烷。依據本發明最好使用水、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、甲苯、環己烷及甲基環己烷作為混合物之成分，但最重要者為水、第三丁基甲基醚及甲基環己烷之混合物。

較好溶劑之混合物維持在降溫，較好在低於 20°C 之溫度，最好在低於 15°C 之溫度，最好為 0°C 至 15°C。

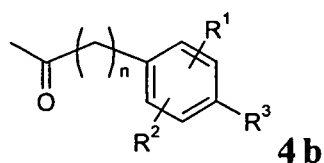
為使產物自溶劑沉澱出來，需提高反應混合物之 pH，較好到達鹼性範圍，最好為 pH 8 至 12，尤其是 pH 9 至 10。較好使用氨溶液以提高 pH 值。

添加完成且 pH 已經調整後，使反應混合物攪拌 10 分鐘至

3小時，較好20分鐘至2小時，最好50至70分鐘。

接著以離心移除產物，且以反應所用之上述溶劑洗滌。經由例如以C₁₋₈-醇及水進一步再結晶或沉澱獲得純度較高之產物。

依本發明較佳方法，式3b化合物係經由使式4b之化合物反應而製備，



其中R¹、R²、R³及n具有如請求項1至5之定義。

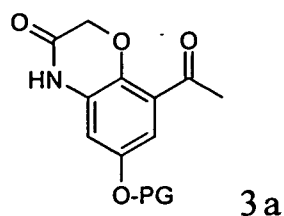
依據本發明之方法，係使式4b化合物在適當溶劑中與溴化甲基鎂進行格林納(Grignard)反應。溶劑適用者為有機溶劑。較佳之溶劑係選自二乙醚、第三丁基甲基醚、四氫呋喃、甲苯及二噁烷。依據本發明最好使用第三丁基甲基醚、四氫呋喃及甲苯作為溶劑。

該反應較好在周圍溫度，較好在10至20℃之溫度，最好在15至25℃之溫度下進行。

合併最終產物後，使反應混合物攪拌10分鐘至3小時，較好20分鐘至2小時，最好50至70分鐘。

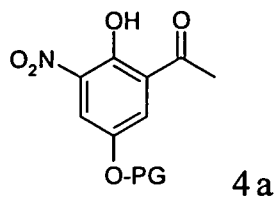
將水及酸，較好為硫酸添加於反應混合物中以終止反應。使用標準方法萃取有機相後，經由去除溶劑分離產物。產物可藉由自有機非極性溶劑，較好為正庚烷再結晶而提高純度。

本發明又關於式3a之新穎中間產物，



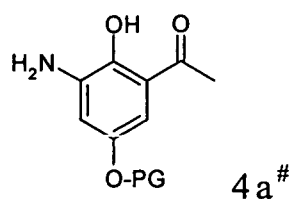
其中PG具有如請求項1之定義。

本發明又關於式4a之新穎中間產物，



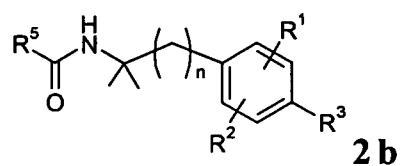
其中PG具有如請求項1之定義。

本發明又關於式4a[#]之新穎中間產物，



其中PG具有如請求項1之定義。

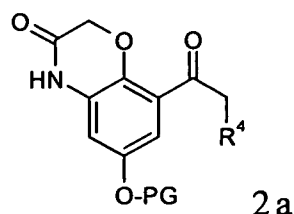
本發明又關於式2b之新穎中間產物，



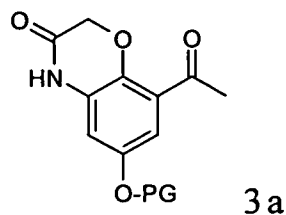
其中R¹、R²、R³及n具有如請求項1至5之定義，且

R⁵ 代表甲基。

本發明主要目的亦包含一種製備式2a化合物之方法，

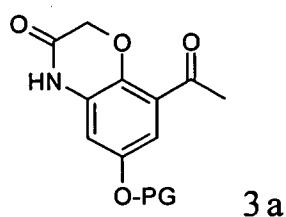


其中PG具有如請求項1之定義，且R⁴代表鹵素，較好為溴或氯，其特徵為使式3a之化合物，

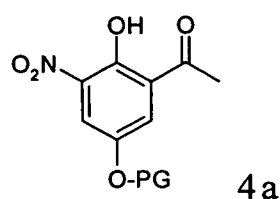


其中PG具有如請求項1之定義，與選自三溴化第三丁基銨、苄基三甲基銨二氯碘化物、N-溴琥珀亞醯胺、N-氯琥珀亞醯胺、硫醯氯及溴/二噁烷之鹵化劑反應，且較佳者為三溴化四丁基銨或N-溴-琥珀醯亞胺。

本發明主要目的亦包含一種製備式3a化合物之方法，



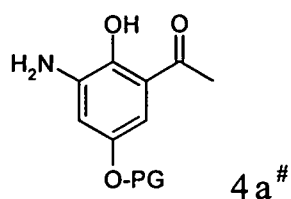
其中PG具有如請求項1之定義，其特徵為使式4a之化合物，



其中PG具有如請求項1之定義，進行催化性氫化，接著與

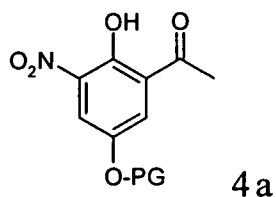
氯乙醯氯反應。

本發明主要目的亦包含依據請求項16之方法，其中係形成式4a[#]化合物作為氫化中間產物，

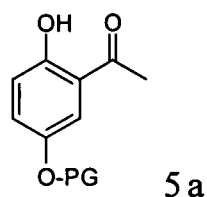


其中PG具有如請求項1之定義。

本發明主要目的亦包含一種製備式4a化合物之方法，

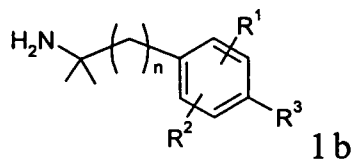


其中PG具有如請求項1之定義，且其特徵為使式5a之化合物，

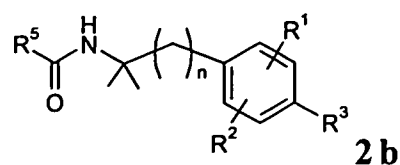


其中PG具有如請求項1之定義，與選自65%硝酸、硝酸鉀/硫酸或氮鎢四氟硼酸鹽，較好為65%硝酸之氮化劑反應。

本發明主要目的亦包含一種製備式1b化合物之方法，



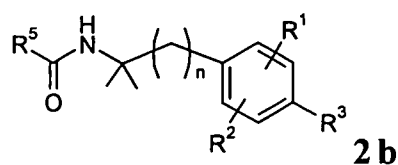
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如請求項 1 至 5 之定義，其特徵為使式 2b 之化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如請求項 1 至 5 之定義，且 R^5 代表甲基，

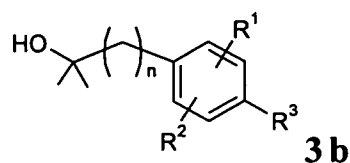
與選自氫氧化鉀、氫氧化鈉、氫氧化鋰及氫氧化鈹，較好為氫氧化鉀或氫氧化鈉之鹼反應。

本發明主要目的亦包含一種製備式 2b 化合物之方法，

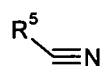


其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如請求項 1 至 5 之定義，且 R^5 代表甲基，

其特徵為使式 3b 之化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如請求項 1 至 5 之定義，與下式之化合物，



其中R⁵具有如上定義，在選自硫酸、甲酸、對-甲苯磺酸、甲烷磺酸、過氯酸及聚磷酸，較好為硫酸之吸濕性試劑存在下反應，接著與選自氯、氫氧化鈉、氫氧化鉀、碳酸鈉及碳酸鉀之水溶液之鹼反應。

所用名詞及定義

本發明範圍之"有機溶劑"意指可經由物理方法溶解其他有機物質中之有機、低分子物質。溶劑適合該需求為該溶解物質及經溶解之物質應在溶解製程之期間應無化學改變者，亦即溶液之成分應可經由物理分離製程如蒸餾、結晶、昇華、蒸發或吸附以其原始形式回收。基於各種理由，不只可使用純溶劑，亦可使用結合溶解性質之混合物。實例包含：

- 醇類，較好為甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、辛醇、環己醇；
- 二醇類，較好為乙二醇、二乙二醇；
- 醚類/二醇醚類，較好為二乙醚、第三丁基甲基醚、二丁基醚、苯甲醚、二噁烷、四氫呋喃、單-、二-、三-、聚乙二醇醚類；
- 酮類，較好為丙酮、丁酮、環己酮；
- 酯類，較好為乙酸酯類、乙醇酸酯類；
- 鹽胺類及其他氮化合物，較好為二甲基甲鹽胺、吡啶、N-甲基吡咯啉酮、乙腈；
- 硫化合物，較好為二硫化碳、二甲基亞砷、環丁砜；
- 硝基化合物，較好為硝基苯；

- 鹵化烴類，較好為二氯甲烷、氯仿、四氯甲烷、三-及四氯乙烷、1,2-二氯乙烷、氯氟碳化合物；
- 脂族或脂環族烴，較好為石油精(benzines)、石油醚、環己烷、甲基環己烷、萘烷、萘烯-L；或
- 芳族烴，較好為苯、甲苯、鄰-二甲苯、間-二甲苯、對-二甲苯；

或其相對應之混合物。

名詞" C_{1-4} -烷基"(包含其他基團之一部分)意指具有1至4個碳原子之分支或未分支烷基。實例包含：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基或第三丁基。某些情況下亦使用上述基團之簡寫甲基、Et、*n*-Pr、*i*-Pr、*n*-Bu、*i*-Bu、*t*-Bu等。除非另有說明，否則定義之丙基及丁基包含考量之該等基團所有可能之異構物形式。因此，例如丙基包含正丙基及異丙基，丁基包含異丁基、第二丁基及第三丁基等。

名詞" C_{1-4} -伸烷基"(包含其他基團之一部分)意指具有1至4個碳原子之分支或未分支伸烷基。實例包含：亞甲基、伸乙基、伸丙基、1-甲基伸乙基、伸丁基、1-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基或1,2-二甲基伸乙基。除非另有說明，否則定義之伸丙基及伸丁基包含具有相同碳原子數之考量之該等基團所有可能之異構物形式。因此例如伸丙基亦包含1-甲基伸乙基，且伸丁基包含1-甲基伸丙基、1,1-二甲基伸乙基、1,2-二甲基伸乙基。

名詞" C_{1-8} -醇"意指具有1至8個碳原子及一或二個羥基之

分支或未分支醇。以含1至4個碳原子之醇較佳。實例包含：甲醇、乙醇、正丙醇、異丙醇、正丁醇、異丁醇、第二丁醇或第三丁醇。某些情況下針對上述分子亦可視情況使用簡寫 MeOH、EtOH、*n*-PrOH、*i*-PrOH、*n*-BuOH、*i*-BuOH、*t*-BuOH 等。除非另有說明，否則定義丙醇、丁醇、戊醇及己醇包含考量之基團所有可能之異構物形式。因此例如丙醇包含正丙醇及異丙醇，丁醇包含異丁醇、第二丁醇及第三丁醇等。

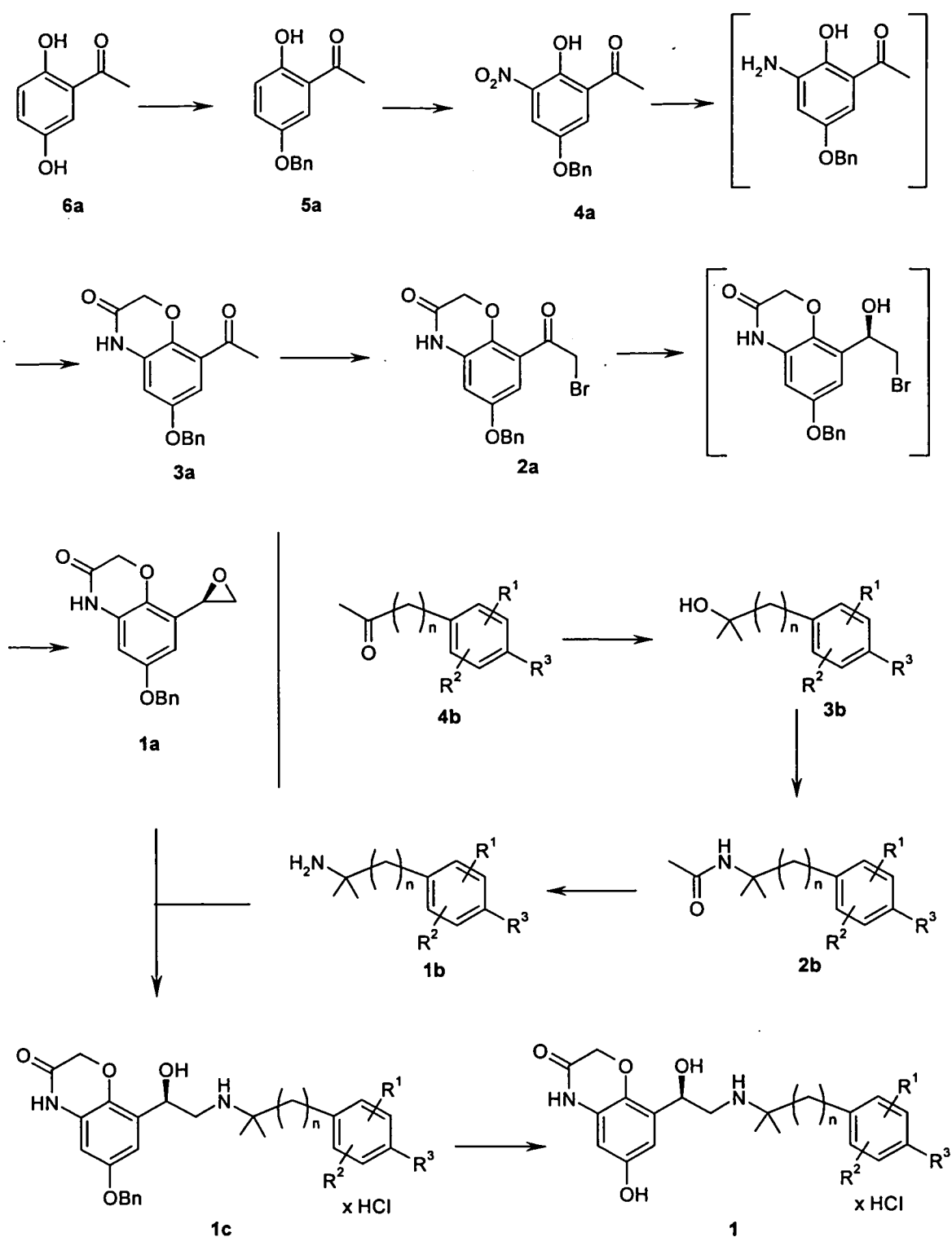
名詞 " C_{3-8} -酯" 意指具有總數3至8個碳原子之分支或未分支酯類。較好為具有3至6個碳原子之乙酸酯。實例包含：乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸正丙酯、乙酸異丙酯或乙酸正丁酯，其中較佳者為乙酸乙酯。

本發明範圍中之"鹵素"代表氟、氯、溴或碘。除非另有說明，否則氟、氯及溴為較佳之鹵素。

本發明目的之"保護基"為含有許多活性中心之分子之某些官能基可暫時性保護免於受試劑侵害因此反應僅在期望(未經保護)之位置進行之有機基團之總稱。保護基應在溫和條件下選擇性導入。其必須在保護期間在所有反應條件及欲進行之純化程序下穩定；且必須抑制消旋化及差向化。保護基應可在溫和條件下選擇性的再度斷鏈且理想上以高產率斷鏈。適當保護基之選擇、反應條件(溶劑、溫度、期間等)以及移除保護基之選用方法均為本技藝已知(例如 Philip Kocienski, *Protecting Groups*, 3rd ed. 2004, THIEME, Stuttgart, ISBN: 3131370033)。較佳之保護基為

視情況取代之苄基、二苯基甲基、三苯甲基、甲苯磺醯基、甲烷磺醯基或三氟甲烷磺醯基，其中最佳者為視情況取代之苄基。

實驗段



其中 Bn 代表苄基，且

n 可代表 1 或 2；

R¹ 可代表氫、鹵素、C₁₋₄-烷基或 O-C₁₋₄-烷基；

R² 可代表氫、鹵素、C₁₋₄-烷基或 O-C₁₋₄-烷基；

R³ 可代表氫、C₁₋₄-烷基、OH、鹵素、O-C₁₋₄-烷基、O-C₁₋₄-伸烷基-COOH、O-C₁₋₄-伸烷基-COO-C₁₋₄-烷基。

式 1c 之 8-[(1R)-1-羥基-2-[[2-芳基-1,1-二甲基-乙基]-胺基]乙基]-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-鹽酸鹽：將 7.00 公斤 (23.54 莫耳) 之 8-(2R)-環氧乙基-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮 1a 及 34.70 莫耳式 1b 之芳基-1,1-二甲基-乙胺置於 70 升之 1,4-二噁烷中。使反應內容物加熱至 97°C，且在該溫度下攪拌 48 小時。接著使混合物冷卻至 40°C，且真空餾除 56 升之 1,4-二噁烷。將 70 升之乙醇添加於殘留物中，使之冷卻至 25°C，且在 25°C 下於 15 分鐘內添加 4.15 公斤 (34.14 莫耳) 鹽酸 (30%)。接著保溫混合物且使之攪拌直到發生結晶為止。使所得懸浮液冷卻至 20°C，且再攪拌 2 小時。使產物離心，以 21 升乙醇洗滌且在 50°C 真空中乾燥。產率 (1c)：84-90%，依據 HPLC 之對映體純度：89.5-99.5%。

式 1 之 6-羥基-8-[(1R)-1-羥基-2-[[2-芳基-1,1-二甲基-乙基]-胺基]乙基]-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮-鹽酸鹽：將 19.49 莫耳式 1c 之 8-[(1R)-1-羥基-2-[[2-(4-甲氧基苯基)-1,1-二甲基-乙基]-胺基]乙基]-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁

嗪-3(4H)-酮-鹽酸鹽置於氫化反應器中且以40升甲醇懸浮。將500克10%鈀/碳(50%水)懸浮於17升甲醇中且添加於氫化反應器中。使混合物在40°C內溫及3巴之氫氣壓力下氫化，直到未發現氫氣進一步消耗為止。濾除觸媒且以13.3升甲醇洗滌，在弱真空下蒸除60升甲醇。若未形成結晶，則保溫該蒸餾殘留物。接著在50°C下計量加入30升異丙醇且於1小時內使混合物冷卻至0°C。在0°C下使之冷卻1小時，經抽氣過濾且以15升冷卻之異丙醇洗滌。將濕潤之產物溶於50升甲醇中。使所得溶液過濾澄清，且以10升甲醇洗滌加壓之過濾器。接著在弱真空(約500毫巴)下蒸除52升甲醇。若沒有結晶形成，則保溫該蒸餾殘留物。接著計量加入22.6升異丙醇。使混合物冷卻至0°C，且使懸浮液在0°C下攪拌1小時。抽氣過濾懸浮液，以15升之冰冷異丙醇洗滌且在50°C下真空乾燥。產率(1)：63-70%。

1-[2-羥基-5-(苯基甲氧基)-苯基]-乙酮：將20公斤(131.4莫耳)之2-乙醯基-氫醌6a溶於150升甲基異丁基酮中且與19.98公斤(144.6莫耳)之碳酸鉀合併。在60°C下添加22.48公斤(131.5莫耳)苄基溴。使反應混合物在60°C下攪拌20小時。使反應混合物冷卻至25°C且過濾固體。濾液在25°C下以0.96公斤(11.8莫耳)氫氧化鈉溶液(50%)及60升水洗滌二次。真空蒸除大量甲基第三丁基酮，且在60°C下將殘留物溶於80升甲醇中。使溶液冷卻至0°C且在該溫度下攪拌1小時使結晶完全。

產量(5a)：24.07公斤(75.6%)，依據HPLC之化學純度：

99.2%。

1-[2-羥基-3-硝基-5-(苯基甲氧基)-苯基]-乙酮：將10.00公斤(41.27莫耳)1-[2-羥基-5-(苯基甲氧基)-苯基]-乙酮5a溶於50升乙酸中。在15至20℃下將4.40公斤(45.40莫耳)之65%硝酸計量添加於該溶液中。饋入容器以4升乙酸洗滌。使反應混合物攪拌1小時。保溫後加入50升水。使所得懸浮液在10℃下攪拌1小時，使結晶完全。產物經離心且在50℃下乾燥。

產量(4a)：10.34公斤(87.2%)，依據HPLC之化學純度：99.0%。

8-乙醯基-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮：使15.00公斤(52.22莫耳)1-[2-羥基-3-硝基-5-(苯基甲氧基)-苯基]-乙酮4a、0.165公斤氧化鉑(IV)及45升2-甲基四氫呋喃在3巴氬氣壓力及25℃之內溫下氬化，直到未發現氬氣進一步消耗為止。濾除觸媒且以20升2-甲基四氫呋喃洗滌。將23.09公斤(167.09莫耳)碳酸鉀置於另一反應器中，且添加第一反應器之反應混合物。以22升2-甲基四氫呋喃洗滌。接著於30分鐘內將9.44公斤(83.55莫耳)之氯乙醯氯計量加於該懸浮液中。在65℃下反應2.5小時後，添加101升之水。在55℃下分離水相。接著自有機相真空蒸除34升2-甲基四氫呋喃。加熱至回流溫度後，在回流溫度下及30分鐘內計量添加180升甲基環己烷。使所得懸浮液冷卻至20℃且在該溫度下再攪拌1小時，使結晶完全。接著離心移除沉澱物，以113升甲基環己烷洗滌且在50℃下乾燥。

產量(3a)：12.70公斤(81.8%)，依據HPLC之化學純度：98.4%。

8-(溴乙醯基)-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮：將12.00公斤(40.36莫耳)8-乙醯基-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮3a溶於108升之1,4-二噁烷中。接著在20℃下將含24.33公斤(50.45莫耳)三溴化四丁基銨之48升1,4-二噁烷及12升甲醇之溶液計量加於該懸浮液中。使反應內容物在20℃下攪拌2小時。接著在20℃下於15分鐘內添加72升水。冷卻至3℃後，使混合物攪拌1小時，經離心且以9升1,4-二噁烷及4.5升水之混合物洗滌。再以60升水洗滌且在50℃下真空乾燥。

產量(2a)：11.29公斤(74.4%)，依據HPLC之化學純度：98.0%。

8-(2R)-環氧乙基-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮：將12.00公斤(31.90莫耳)之8-(溴乙醯基)-6-(苯基甲氧基)-2H-1,4-苯并噁嗪-3(4H)-酮2a溶於180升四氫呋喃中且冷卻至-30℃。於1.5小時內計量加入63公斤(70.18莫耳)(-)-DIP氯化物/己烷65%。使反應混合物攪拌1小時且加熱至0℃。在該溫度下計量加入與36升水混合之11.48公斤(143.54莫耳)氫氧化鈉溶液(50%)。接著以9升水洗滌饋入容器。添加結束時之pH值應為13。使混合物加熱至20℃且攪拌1小時。計量加入4.5升(42.11莫耳)工業級鹽酸(30%)及18.6升水之混合物，直到pH達到8.5為止。添加84升乙酸乙酯後，混合物加熱至30℃。使相分離後，自有機

相蒸除一半溶劑，使殘留物與120升第三丁基甲基醚合併，冷卻至0℃且攪拌1小時。分離產物，以第三丁基甲基醚洗滌且在50℃下真空乾燥。

產量(1a)：8.06公斤(85.0%)，依據HPLC之對映體純度：98.3%。

式3b之化合物：將24.68公斤(72.6莫耳)之氯化甲基鎂(於THF中之22%溶液)溶於35升甲苯中且冷卻至16℃。在16-22℃下，計量加入含60.9莫耳式4b之芳基丙酮溶液及10升甲苯，且使混合物在22℃下攪拌1小時。在2-17℃之溫度下將反應溶液計量加入45升水及5.22公斤(51.1莫耳)硫酸之混合物中。攪拌二相混合物且分離水相。有機相以1.00公斤(11.9莫耳)碳酸氫鈉及11升水之溶液洗滌。真空完全蒸除溶劑。將殘留物溶於65.5升之正庚烷中。冷卻至2℃後，使反應混合物在該溫度下攪拌3小時。接著分離產物，以17.5升正庚烷洗滌且在25℃下真空乾燥。

產量(3b)：75-80℃，依據HPLC之化學純度：98.9-99.9%。

式2b之化合物：將55.48莫耳式3b之1-芳基-2-甲基-丙-2-醇置於6.83公斤(166.44莫耳)乙腈及13升乙酸中，且加熱至40℃。在50-55℃下計量加入5.66公斤(55.48莫耳)硫酸。接著使混合物在50℃下攪拌3小時。使160升水、20升第三丁基甲基醚及21升甲基環己烷在第二反應器中冷卻至10℃。將第一反應器中之內容物移入第二反應器中。以約40升之氨溶液(25%)將反應器內容物之pH調整為9.5。使懸

浮液冷卻至5℃且在該溫度下攪拌1小時。離心分離產物且以30升水洗滌，且以7.5升第三丁基甲基醚及7.5升甲基環己烷之混合物洗滌。使潤濕之產物在25升乙醇(96%)中加熱至75℃且在該溫度下與30升水合併。使溶液在85℃下攪拌15分鐘，接著冷卻至2℃且在該溫度下攪拌1小時。分離產物，以5升水及5升乙醇(96%)之混合物洗滌且乾燥。

產量(2b)：65-71%，依據HPLC之化學純度：98.6-99.8%。

式1b化合物：使含45.2莫耳式2b之N-[2-芳基-1,1-二甲基-乙基]-乙醯胺、12.07公斤KOH(180.8莫耳)、15升乙氧基乙醇及15升乙二醇之混合物加熱至150℃歷時12小時。冷卻至周圍溫度後，以61升水及31升甲苯稀釋混合物。使相分離且以30升水再洗滌有機相一次。使有機相與52升水合併。以8.91公斤鹽酸(90.4莫耳)酸化。使相分離後，使水性產物相與30升甲苯合併，且以9.04公斤之50%NaOH(113.0莫耳)使之成為鹼性。使相分離後，真空蒸發有機產物相，留下油狀殘留物。

產量(1b)：69-75%，依據HPLC之化學純度：94-96%。

上述合成式3b、2b及1b化合物之方法中，R¹、R²及R³具有如下定義，例如：

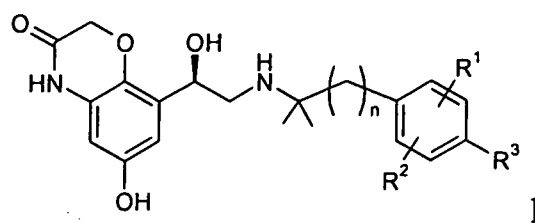
	R ¹	R ²	R ³
實例1	H	H	OMe
實例2	2-F	H	F
實例3	3-F	5-F	H
實例4	H	H	OEt
實例5	H	H	F

類式前述製法，因此可獲得下列式1化合物之R-形式：

- 6-羥基-8-{1-羥基-2-[2-(4-甲氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-乙基}-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮；
- 8-{2-[2-(2,4-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮；
- 8-{2-[2-(3,5-二氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮；
- 8-{2-[2-(4-乙氧基-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮；
- 8-{2-[2-(4-氟-苯基)-1,1-二甲基-乙基胺基]-1-羥基-乙基}-6-羥基-4H-苯并[1,4]噁嗪-3-酮。

十、申請專利範圍：

1. 一種製備式1化合物之方法，



其中

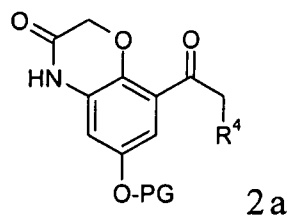
n 代表 1 或 2；

R^1 代表氫、鹵素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

R^2 代表氫、鹵素、 C_{1-4} -烷基或 $O-C_{1-4}$ -烷基；

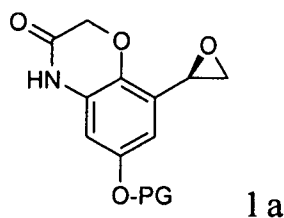
R^3 代表氫、 C_{1-4} -烷基、OH、鹵素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、
 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COOH、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COO- C_{1-4} -
 烷基。

其特徵為使下式 2a 之化合物，

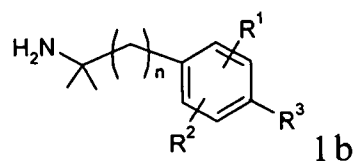


其中 PG 代表保護基；與 DIP(二異莨樟腦醯氯硼烷)氯化
 物反應而得下式 1a 之化合物，

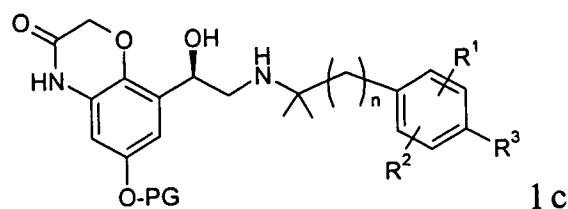
使式 1a 之化合物，



其中PG代表保護基；與下式1b之化合物在有機溶劑中反應，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有前述之定義，以獲得下式1c之化合物，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 n 及PG具有前述之定義，且經由裂解保護基PG以自其製備式1化合物。

2. 如請求項1之製備式1化合物之方法，其中：

n 代表1或2；

R^1 代表氫、鹵素或 C_{1-4} -烷基；

R^2 代表氫、鹵素或 C_{1-4} -烷基；

R^3 代表氫、 C_{1-4} -烷基、OH、鹵素、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COOH或 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COO- C_{1-4} -烷基。

3. 如請求項1之製備式1化合物之方法，其中：

n 代表1或2；

R^1 代表氫、氟、氯、甲基或乙基；

R^2 代表氫、氟、氯、甲基或乙基；

R^3 代表氫、 C_{1-4} -烷基、OH、氟、氯、溴、 $O-C_{1-4}$ -烷基、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COOH、 $O-C_{1-4}$ -伸烷基-COO- C_{1-4} -烷基。

4. 如請求項1之製備式1化合物之方法，其中：

n 代表1或2；

R^1 代表氫、甲基或乙基；

R^2 代表氫、甲基或乙基；

R^3 代表氫、甲基、乙基、OH、甲氧基、乙氧基、 $O-CH_2-COOH$ 、 $O-CH_2-COO$ -甲基或 $O-CH_2-COO$ -乙基。

5. 如請求項1之製備式1化合物之方法，其中：

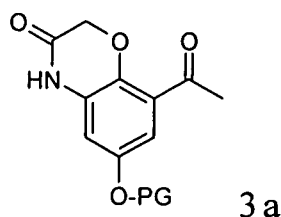
n 代表1或2；

R^1 代表氫或甲基；

R^2 代表氫或甲基；

R^3 代表氫、甲基、OH、甲氧基、 $O-CH_2-COOH$ 或 $O-CH_2-COO$ -乙基。

6. 如請求項5之方法，其中式2a之化合物係經由使下式3a之化合物與鹵化劑反應而製備，

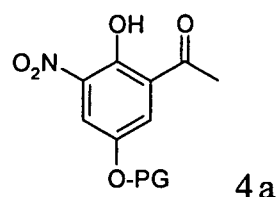


其中PG具有如請求項1之定義。

7. 如請求項6之方法，其中該鹵化劑係選自由溴、N-溴琥

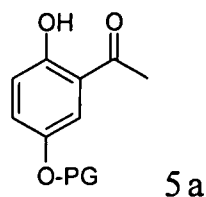
珀鹽亞胺、三溴化苄基三甲基銨及三溴化四丁基銨所組成之群。

8. 如請求項6之方法，其中式3a之化合物係經由使下式4a化合物氮化而製備，



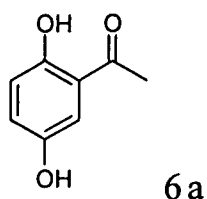
其中PG具有如請求項1之定義。

9. 如請求項8之方法，其中式4a之化合物係經由使式5a之化合物與氮化劑反應而製備，



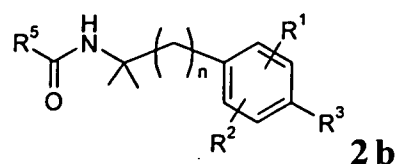
其中PG具有如請求項1之意義。

10. 如請求項9之方法，其中式5a之化合物係經由使式6a之化合物與保護基PG-A反應而製備，其中A代表適當之離去基，



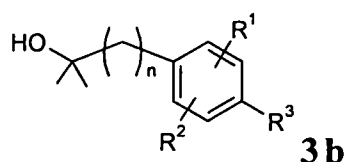
11. 如請求項10之方法，其中該離去基為氯、溴、碘、甲烷磺醯基、三氟甲烷磺醯基或對-甲苯磺醯基。

12. 如請求項1至5中任一項之方法，其中式1b之化合物係經由使式2b之化合物與強鹼反應而製備，



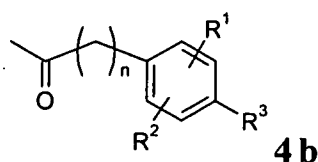
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如請求項1至5之定義，且 R^5 代表甲基。

13. 如請求項12之方法，其中式2b之化合物係經由使式3b之化合物在酸存在下與乙腈反應而製備，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如請求項1至5之定義。

14. 如請求項13之方法，其中式3b化合物係經由使式4b之化合物與溴化甲基鎂進行格林納(Grignard)反應而製備，



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 及 n 具有如請求項1至5之定義。