

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：97130362

※申請日期：97.8.8

※IPC 分類：C07D 403/04 (2006.01,

一、發明名稱：(中文/英文)

C07D 403/14 (2006.01,

可用於治療 C 型肝炎之化合物之合成方法

PROCESS FOR SYNTHESIZING COMPOUNDS USEFUL FOR
TREATING HEPATITIS C

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美商必治妥美雅史谷比公司

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY

代表人：(中文/英文)

蘇珊 E. 芭芭可

BABAJKO, SUZANNE E.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國紐澤西州普林斯頓市第 206 號州線路第 4000 號郵政信箱

P.O. BOX 4000, ROUTE 206 AND PROVINCE LINE ROAD,

PRINCETON, NEW JERSEY 08543-4000, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 4 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 夏恩 K 沛克

PACK, SHAWN K.

2. 耿彭

GENG, PENG

3. 麥可 J 史密斯

SMITH, MICHAEL J.

4. 傑森 漢

HAMIM, JASON

國 籍：(中文/英文)

1-4. 均 美國 U.S.A.

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. 美國；2007 年 08 月 08 日；60/954,595

2. 美國；2008 年 07 月 17 日；12/174,860

☐ 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。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

一般而言，本發明揭示內容係關於合成((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)羰基)-2-甲基丙基)胺基甲酸甲酯二鹽酸鹽之方法。一般而言，本發明揭示內容亦關於可用於此方法之中間物。

本申請案係主張2007年8月8日提出申請之美國臨時申請案序號60/954,595之權益。

【先前技術】

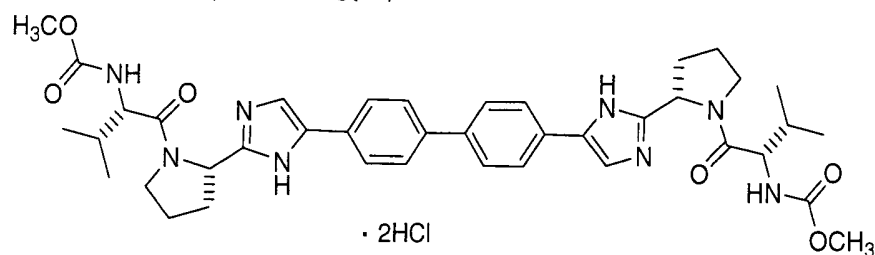
C型肝炎病毒(HCV)為主要人類病原，感染全世界估計1億7千萬人-約略為被人類免疫不全病毒類型1所感染數目之五倍。實質部份之此等HCV感染之個體會發展嚴重進行性肝病，包括肝硬化與肝細胞癌。

目前，最有效HCV療法係採用 α -干擾素與三唑核苷之組合，在40百分比之病患中導致持續功效。最近臨床結果証實經PEG化之 α -干擾素係優於作為單一療法之未經改質 α -干擾素。但是，即使使用涉及經PEG化 α -干擾素與三唑核苷組合之實驗治療服用法，實質部份之病患在病毒負載上並未具有持續降低。因此，發展關於治療HCV感染之有效治療劑，有清楚且未達到之需求。

【發明內容】

化合物((1S)-1-(((2S)-2-(5-(4'-2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-2-四氫吡咯基)-1H-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1H-

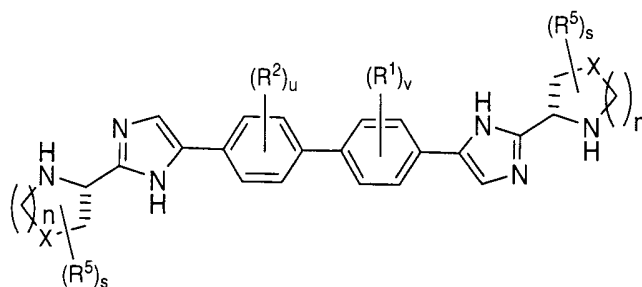
咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)羰基)-2-甲基丙基)胺基甲酸甲酯二鹽酸鹽可用於治療HCV感染。



(I)

對大規模製造之目的而言，有需要有效率且成本有效之化合物(I)及相關類似物之高產率合成。

於第一方面，本發明揭示內容係提供一種製備式(7)化合物或其藥學上可接受鹽之方法；



(7);

其中

n 為 0, 1 或 2；

s 為 0, 1, 2, 3 或 4；

u 與 v 係各獨立選自 0, 1, 2 或 3；

X 係選自 O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR⁵及 C(R⁵)₂；其條件是當 n 為 0 時， X 係選自 CH₂、CHR⁵及 C(R⁵)₂；

R^1 與 R^2 係各獨立選自烷氧基、烷基及鹵基；且

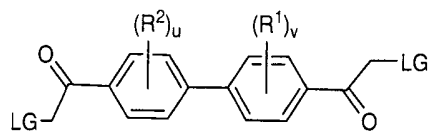
當 s 為 2, 3 或 4 時，在環上之各 R^5 係獨立選自烷氧基、烷基及芳基，其中烷基可視情況與相鄰碳原子形成稠合之三-

至六員環，其中三-至六員環係視情況被一或兩個烷基取代；

其條件是取代咪唑環之兩個雜環為相同；

此方法包括：

(a) 使式(3)化合物



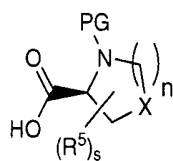
(3);

其中

u, v, R^1 及 R^2 均如關於式(7)所述；且

LG 為脫離基；

與式(4)化合物反應



(4);

其中 PG 為氮保護基；

(b) 以試劑處理步驟(a)之產物，該試劑選自醋酸銨、甲酸銨、胺基磺酸銨、磷酸銨、檸檬酸銨、胺基甲酸銨及氨；
及

(c) 以去除保護劑處理步驟(b)之產物。

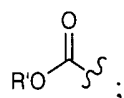
於第一方面之第一項具體實施例中， n 為 1； s 為 0； u 與 v 各為 0；且 X 為 CH_2 。

於第一方面之第二項具體實施例中，LG 為鹵化物。於第一方面之第三項具體實施例中，鹵化物為溴化物。

於第一方面之第四項具體實施例中，步驟(a)係以鹼進行。於第一方面之第五項具體實施例中，鹼為二異丙基乙胺。

於第一方面之第六項具體實施例中，在步驟(b)中所使用之試劑為醋酸銨。

於第一方面之第七項具體實施例中，PG係以下式表示：



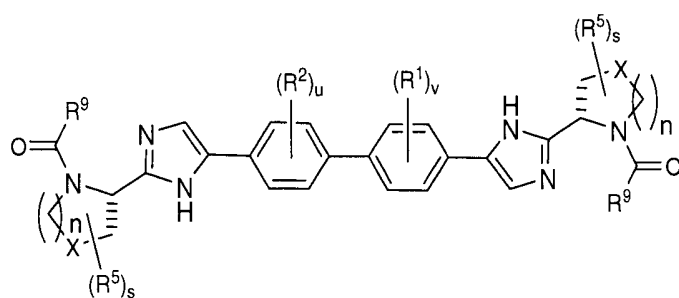
其中

S 表示對母分子部份基團之連接點；且

R'係選自烷基、芳基及芳烷基。於第一方面之第八項具體實施例中，PG為第三-丁氧羰基。

於第一方面之第九項具體實施例中，步驟(c)之去除保護劑為酸。於第一方面之第十項具體實施例中，酸為鹽酸。

於第二方面，本發明揭示內容係提供一種製備式(I)化合物之方法



(I),

其中

n 為 0, 1 或 2；

s 為 0, 1, 2, 3 或 4；

u 與 v 係各獨立選自 0, 1, 2 或 3；

X係選自O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR⁵及C(R⁵)₂；其條件是當n為0時，X係選自CH₂、CHR⁵及C(R⁵)₂；

R¹與R²係各獨立選自烷氧基、烷基及鹵基；且

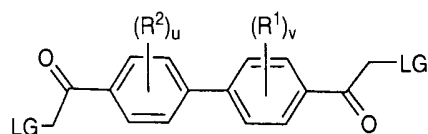
當s為2, 3或4時，在環上之各R⁵係獨立選自烷氧基、烷基及芳基，其中烷基可視情況與相鄰碳原子形成稠合之三-至六員環，其中三-至六員環係視情況被一或兩個烷基取代；

其條件是取代咪唑環之兩個雜環為相同；及

R⁹係選自烷氧基、烷氧烷基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、烷基、烷羰基烷基、芳基、芳烯基、芳基烷氧基、芳烷基、芳氧基烷基、環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷基、環烷基氧基烷基、鹵烷基、雜環基、雜環基烯基、雜環基烷氧基、雜環基烷基、雜環基氧基烷基、羥烷基、-NR^cR^d、(NR^cR^d)烯基、(NR^cR^d)烷基及(NR^cR^d)羰基；

此方法包括：

(a) 使式(3)化合物



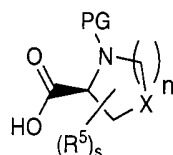
(3);

其中

u, v, R¹及R²均如關於式(7)所述；且

LG為脫離基；

與式(4)化合物反應

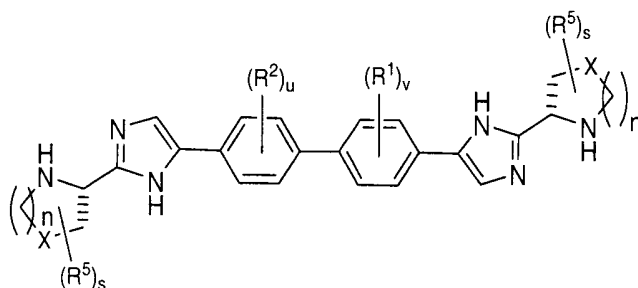


(4);

其中 PG 為氮保護基；

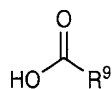
(b) 以試劑處理步驟 (a) 之產物，該試劑選自醋酸銨、甲酸銨、胺基磺酸銨、磷酸銨、檸檬酸銨、胺基甲酸銨及氫；及

(c) 以去除保護劑處理步驟 (b) 之產物，以提供式 (7) 化合物



(7); 以及

(d) 以式 (8) 化合物處理式 (7) 化合物



(8);

其中 R^9 係如上文定義。

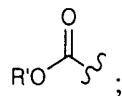
於第二方面之第一項具體實施例中， n 為 1； s 為 0； u 與 v 各為 0；且 X 為 CH_2 。

於第二方面之第二項具體實施例中，LG 為鹵化物。於第二方面之第三項具體實施例中，鹵化物為溴化物。

於第二方面之第四項具體實施例中，步驟 (a) 係以鹼進行。於第二方面之第五項具體實施例中，鹼為二異丙基乙胺。

於第二方面之第六項具體實施例中，在步驟(b)中所使用之試劑為醋酸銨。

於第二方面之第七項具體實施例中，PG係以下式表示：



其中

S 表示對母分子部份基團之連接點；且

R'係選自烷基、芳基及芳烷基。於第二方面之第五項具體實施例中，PG為第三-丁氧羰基。

於第二方面之第八項具體實施例中，步驟(c)之去除保護劑為酸。於第二方面之第九項具體實施例中，酸為鹽酸。

本發明揭示內容之其他具體實施例可包括兩項或多項本文中所揭示具體實施例及/或方面之適當組合。

揭示內容之又其他具體實施例與方面將根據下文所提供之說明而明瞭。

本發明揭示內容之化合物亦以互變異構物存在；因此，本發明揭示內容亦涵蓋所有互變異構形式。

當於本專利說明書中使用時，下列術語具有所指示之意義：

於本文中使用之"烯基"一詞，係指二至六個碳原子之直鏈或分枝鏈基團，含有至少一個碳-碳雙鍵。

於本文中使用之"烯氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之烯基。

於本文中使用之"烯氧基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之烯氧基。

於本文中使用的"烷氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之烷基。

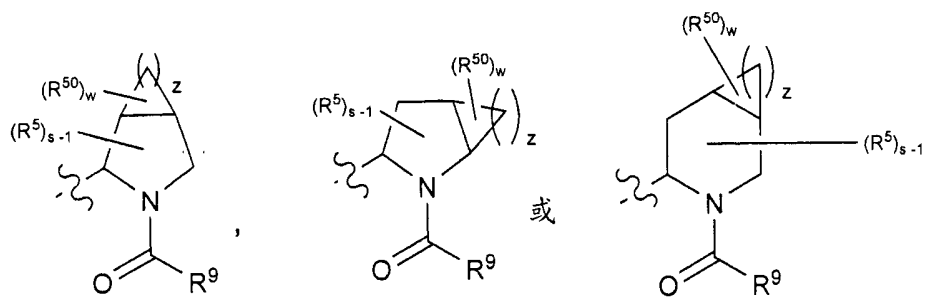
於本文中使用的"烷氧烷基"一詞，係指被一、二或三個烷氧基取代之烷基。

於本文中使用的"烷氧烷基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之烷氧烷基。

於本文中使用的"烷氧羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之烷氧基。

於本文中使用的"烷氧羰基烷基"一詞，係指被一、二或三個烷氧羰基取代之烷基。

於本文中使用的"烷基"一詞，係指衍生自直鏈或分枝鏈飽和烴之基團，含有一至六個碳原子。在本發明揭示內容之化合物中，當 m 及/或 n 為1或2時； X 及/或 Y 係個別為 CHR^5 及/或 CHR^6 ，且 R^5 及/或 R^6 為烷基，各烷基可視情況與相鄰碳原子形成稠合之三-至六員環，以提供下文所示結構之一：



其中 z 為1, 2, 3或4， w 為0, 1或2，且 R^{50} 為烷基。當 w 為2時，該兩個 R^{50} 烷基可為相同或不同。

於本文中使用的"烷羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"烷羰基烷基"一詞，係指被一、二或三個烷羰基取代之烷基。

於本文中使用的"烷羰基氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之烷羰基。

於本文中使用的"烷硫基"一詞，係指經過硫原子連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"烷基磺醯基"一詞，係指經過磺醯基連接至母分子部份基團之烷基。

於本文中使用的"芳基"一詞，係指苯基或雙環狀稠合環系統，其中該環之一或兩者為苯基。雙環狀稠合環系統包含苯基，經稠合至四-至六員芳族或非芳族碳環。本發明揭示內容之芳基可經過基團中之任何可取代碳原子連接至母分子部份基團。芳基之代表性實例包括但不限於氫茛基、茛基、萘基、苯基及四氫萘基。本發明揭示內容之芳基係視情況被一、二、三、四或五個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷氧烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、第二個芳基、芳基烷氧基、芳烷基、芳基羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝基、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) 烷基、酮基及 $-P(O)OR_2$ ，其中各R係獨立選自氫與烷基；且其中芳烷基與雜環基烷基之烷基部份係為未經取代，而其中第二個芳基、芳烷基之芳基部份、芳基羰基之芳基部份、雜環基及雜環基烷基與雜環基羰基之雜環基部份係視情況被一、二或三個取代基進一步取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵

基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基。

於本文中使用的"芳烯基"一詞，係指被一、二或三個芳基取代之烯基。

於本文中使用的"芳基烷氧基"一詞，係指經過烷氧基連接至母分子部份基團之芳基。

於本文中使用的"芳基烷氧烷基"一詞，係指被一、二或三個芳基烷氧基取代之烷基。

於本文中使用的"芳基烷氧烷基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之芳基烷氧烷基。

於本文中使用的"芳基烷氧羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之芳基烷氧基。

於本文中使用的"芳烷基"一詞，係指被一、二或三個芳基取代之烷基。芳烷基之烷基部份係進一步視情況被一或兩個其他基團取代，取代基獨立選自烷氧基、烷羰基氧基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基及 $-NR^cR^d$ ，其中雜環基係進一步視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷氧基、未經取代之芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基及 $-NR^xR^y$ 。

於本文中使用的"芳烷基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之芳烷基。

於本文中使用的"芳基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之芳基。

於本文中使用的"芳氧基"一詞，係指經過氧原子連接至

母分子部份基團之芳基。

於本文中使用的"芳氧基烷基"一詞，係指被一、二或三個芳氧基取代之烷基。

於本文中使用的"芳氧基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之芳氧基。

於本文中使用的"芳基磺醯基"一詞，係指經過磺醯基連接至母分子部份基團之芳基。

於本文中使用的"鹼"一詞，係指能夠在反應過程期間接受質子，而不會充作親核劑之試劑。鹼之實例包括二矽烷基醯胺類，譬如六甲基二矽氮化鋰，非親核性胺類，譬如三乙胺、二異丙基乙胺及二異丙基胺；雜環族胺類，譬如咪唑、吡啶、嗒吡及嘧啶；及雙環狀胺類，譬如 DBN (1,5-二氮雙環并[4.3.0]壬-5-烯) 與 DBU (1,8-二氮雙環并[5.4.0]十一-7-烯)。對於特定轉化所選擇之鹼係依起始物質之性質、於其中進行反應之一或多種溶劑及進行該反應之溫度而定。

於本文中使用的"羰基"一詞係指 -C(O)- 。

於本文中使用的"羧基"一詞係指 $\text{-CO}_2\text{H}$ 。

於本文中使用的"氰基"一詞係指 -CN 。

於本文中使用的"環烷基"一詞，係指飽和單環狀烴環系統，具有三至七個碳原子與零個雜原子。環烷基之代表性實例包括但不限於環丙基、環戊基及環己基。本發明揭示內容之環烷基係視情況被一、二、三、四或五個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、芳基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、雜環基、羥基、羥烷基、硝基及 $\text{-NR}^x\text{R}^y$ ，

其中芳基與雜環基係進一步視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基及硝基。

於本文中使用的"(環烷基)烯基"一詞，係指被一、二或三個環烷基取代之烯基。

於本文中使用的"(環烷基)烷基"一詞，係指被一、二或三個環烷基取代之烷基。(環烷基)烷基之烷基部份係進一步視情況被一或兩個獨立選自羥基與 $-NR^cR^d$ 之基團取代。

於本文中使用的"環烷基氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之環烷基。

於本文中使用的"環烷基氧基烷基"一詞，係指被一、二或三個環烷基氧基取代之烷基。

於本文中使用的"環烷基磺醯基"一詞，係指經過磺醯基連接至母分子部份基團之環烷基。

於本文中使用的"去除保護劑"一詞，係指能夠移除氮保護基之物質。去除保護劑之實例包括酸類，譬如三氟醋酸與鹽酸；矽烷基劑，譬如碘化三甲基矽烷；及環狀胺類，譬如嗎福啉。去除保護劑以及此等作用劑可移除之保護基之其他實例，可參閱Greene, T.W.與Wuts, P.G.M., "有機合成上之保護基", 第3版。

於本文中使用的"甲醯基"一詞係指 $-CHO$ 。

於本文中使用的"鹵基"與"鹵化物"術語係指F、Cl、Br或I。

於本文中使用的"鹵烷氧基"一詞，係指經過氧原子連接

至母分子部份基團之鹵烷基。

於本文中使用的"鹵烷氧基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之鹵烷氧基。

於本文中使用的"鹵烷基"一詞，係指被一、二、三或四個鹵原子取代之烷基。

於本文中使用的"雜環基"一詞係指四-、五-、六-或七-員環，含有一、二、三或四個獨立選自氮、氧及硫之雜原子。四-員環具有零個雙鍵，五員環具有零至兩個雙鍵，而六-與七-員環具有零至三個雙鍵。"雜環基"一詞亦包括雙環狀基團，其中雜環基環係經稠合至另一個單環狀雜環基或四-至六員芳族或非芳族碳環；以及橋接之雙環狀基團，譬如7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基、2-氮雙環并[2.2.2]辛-2-基及2-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基。本發明揭示內容之雜環基可經過基團中之任何碳原子或氮原子連接至母分子部份基團。雜環基之實例包括但不限於苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、二氮吡啶基、吡啶基、異噻唑基、異呋唑基、嗎福啉基、呋唑基、六氮吡啶基、六氮吡啶基、吡唑基、吡啶基、四氮吡咯基、吡咯并吡啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、硫代嗎福啉基、7-氮雙環并[2.2.1]庚-7-基、2-氮雙環并[2.2.2]辛-2-基及2-氮雙環并[2.2.2]辛-3-基。本發明揭示內容之雜環基係視情況被一、二、三、四或五個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷氧烷基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、芳基、芳烷基、芳基羰基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、第二個雜環基、雜環基烷基、雜環基羰基、羥基、羥烷基、硝

基、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) 烷基及酮基，其中芳烷基與雜環基烷基之烷基部份係為未經取代，且其中芳基、芳烷基之芳基部份、芳基羰基之芳基部份、第二個雜環基及雜環基烷基與雜環基羰基之雜環基部份係進一步視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基。

於本文中使用的"雜環基烯基"一詞，係指被一、二或三個雜環基取代之烯基。

於本文中使用的"雜環基烷氧基"一詞，係指經過烷氧基連接至母分子部份基團之雜環基。

於本文中使用的"雜環基烷氧羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之雜環基烷氧基。

於本文中使用的"雜環基烷基"一詞，係指被一、二或三個雜環基取代之烷基。雜環基烷基之烷基部份係進一步視情況被一或兩個其他基團取代，取代基獨立選自烷氧基、烷羰基氧基、芳基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基及 $-NR^cR^d$ ，其中芳基係進一步視情況被一或兩個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷氧基、未經取代之芳基烷氧羰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基、羥基及 $-NR^xR^y$ 。

於本文中使用的"雜環基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之雜環基。

於本文中使用的"雜環基氧基"一詞，係指經過氧原子連接至母分子部份基團之雜環基。

於本文中使用的"雜環基氧基烷基"一詞，係指被一、二或三個雜環基氧基取代之烷基。

於本文中使用的"雜環基氧基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之雜環基氧基。

於本文中使用的"羥基"一詞係指-OH。

於本文中使用的"羥烷基"一詞，係指被一、二或三個羥基取代之烷基。

於本文中使用的"羥烷基羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之羥烷基。

於本文中使用的"脫離基"一詞，係指能夠在 SN_2 反應中被親核基團置換之基團。代表性脫離基包括磺酸鹽，譬如甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽及苄基磺酸鹽；與鹵化物，譬如溴基、氯基及碘基。

於本文中使用的"硝基"一詞係指 $-NO_2$ 。

於本文中使用的" $-NR^cR^d$ "一詞，係指兩個基團 R^c 與 R^d ，其係經過氮原子連接至母分子部份基團。 R^c 與 R^d 係獨立選自氫、烯氧基羰基、烷氧烷基羰基、烷氧羰基、烷基、烷羰基、烷基磺醯基、芳基、芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基、芳基磺醯基、環烷基、環烷基磺醯基、甲醯基、鹵烷氧基羰基、雜環基、雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、雜環基氧基羰基、羥烷基羰基、 (NR^eR^f) 烷基、 (NR^eR^f) 烷羰基、 (NR^eR^f) 羰基、 (NR^eR^f) 磺醯基、 $-C(NCN)OR'$ 及 $-C(NCN)NR^xR^y$ ，其中 R' 係選自烷基與未經取代之苯基，且其中芳烷基、芳

烷基羰基、雜環基烷基及雜環基烷羰基之烷基部份係進一步視情況被一個 $-NR^eR^f$ 基團取代；而其中芳基，芳基烷氧羰基、芳烷基、芳烷基羰基、芳基羰基、芳氧基羰基及芳基磺醯基之芳基部份，雜環基，以及雜環基烷氧羰基、雜環基烷基、雜環基烷羰基、雜環基羰基、及雜環基氧基羰基之雜環基部份，係進一步視情況被一、二或三個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基。

於本文中使用的 " (NR^cR^d) 烯基" 一詞，係指被一、二或三個 $-NR^cR^d$ 基團取代之烯基。

於本文中使用的 " (NR^cR^d) 烷基" 一詞，係指被一、二或三個 $-NR^cR^d$ 基團取代之烷基。 (NR^cR^d) 烷基之烷基部份係進一步視情況被一或兩個其他基團取代，取代基選自烷氧基、烷氧烷基羰基、烷氧羰基、烷硫基、芳基烷氧烷基羰基、羧基、雜環基、雜環基羰基、羥基及 (NR^eR^f) 羰基；其中雜環基係進一步視情況被一、二、三、四或五個取代基取代，取代基獨立選自烷氧基、烷基、氰基、鹵基、鹵烷氧基、鹵烷基及硝基。

於本文中使用的 " (NR^cR^d) 羰基" 一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之 $-NR^cR^d$ 基團。

於本文中使用的 " $-NR^eR^f$ " 一詞，係指兩個基團 R^e 與 R^f ，其係經過氮原子連接至母分子部份基團。 R^e 與 R^f 係獨立選自氫、烷基、未經取代之芳基、未經取代之芳烷基、未經取代之環烷基、未經取代之(環烷基)烷基、未經取代之雜環

基、未經取代之雜環基烷基、 (NR^xR^y) 烷基及 (NR^xR^y) 羰基。

於本文中使用的" (NR^eR^f) 烷基"一詞，係指被一、二或三個 $-NR^eR^f$ 基團取代之烷基。

於本文中使用的" (NR^eR^f) 烷羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之 (NR^eR^f) 烷基。

於本文中使用的" (NR^eR^f) 羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之 $-NR^eR^f$ 基團。

於本文中使用的" (NR^eR^f) 磺醯基"一詞，係指經過磺醯基連接至母分子部份基團之 $-NR^eR^f$ 基團。

於本文中使用的" $-NR^xR^y$ "一詞，係指兩個基團 R^x 與 R^y ，其係經過氮原子連接至母分子部份基團。 R^x 與 R^y 係獨立選自氫、烷氧羰基、烷基、烷羰基、未經取代之芳基、未經取代之芳基烷氧羰基、未經取代之芳烷基、未經取代之環烷基、未經取代之雜環基及 $(NR^{x'}R^{y'})$ 羰基，其中 $R^{x'}$ 與 $R^{y'}$ 係獨立選自氫與烷基。

於本文中使用的" (NR^xR^y) 烷基"一詞，係指被一、二或三個 $-NR^xR^y$ 基團取代之烷基。

於本文中使用的" (NR^xR^y) 羰基"一詞，係指經過羰基連接至母分子部份基團之 $-NR^xR^y$ 基團。

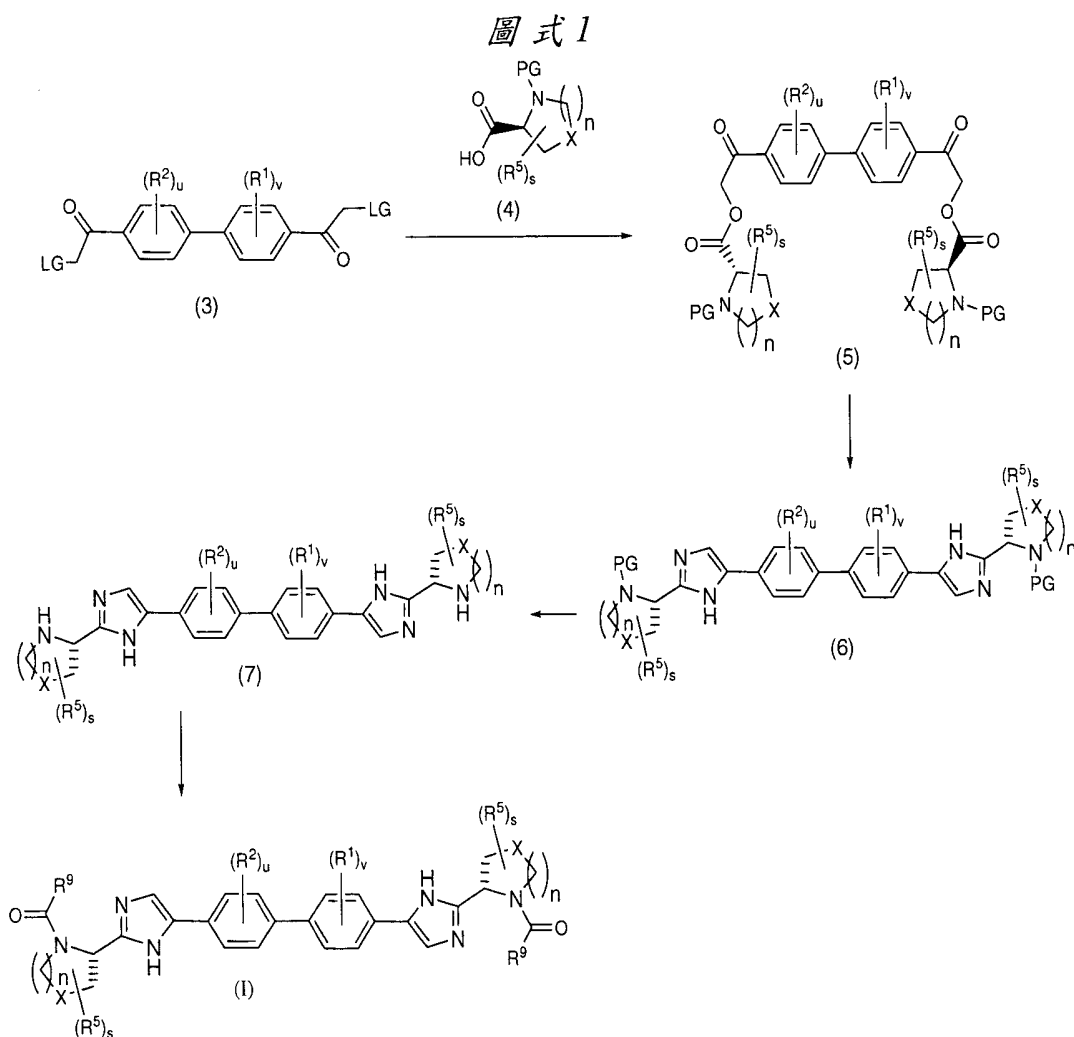
於本文中使用的"酮基"一詞係指 $=O$ 。

於本文中使用的"氮保護基"一詞，係表示意欲保護胺基以在合成程序期間防止不期望反應之基團。常用N-保護基包括醯基，譬如乙醯基、苯甲醯基、2-溴基乙醯基、4-溴基苯甲醯基、第三-丁基乙醯基、羧醛、2-氯基乙醯基、4-氯基

苯甲醯基、 α -氯基丁醯基、4-硝基苯甲醯基、鄰-硝基苯氧基乙醯基、鄰苯二甲醯基、三甲基乙醯基、丙醯基、三氯乙醯基及三氯乙醯基；磺醯基，譬如苯磺醯基與對-甲苯磺醯基；可形成胺基甲酸酯之基團，譬如苄氧羰基、苄氧羰基(Cbz)、第三-丁氧羰基(Boc)、對-氯苄基氧基羰基、對-甲氧基苄氧羰基等。

於本文中使用的"磺醯基"一詞係指 $-\text{SO}_2-$ 。

在本發明揭示內容中之所有方法均可以連續方法進行。於本文中使用的"連續方法"一詞係表示未單離中間物所進行之步驟。



圖式1係說明式(I)化合物之合成。式(3)化合物，其可使用實例中所述之方法合成，可與式(4)化合物(其係為市購可得或藉一般熟諳此藝者已知之方法合成)，於非親核性鹼存在下反應，以提供式(5)化合物。非親核性鹼之實例包括二異丙基乙胺、三乙胺、六甲基二矽烷及二異丙基胺。於此反應中所使用溶劑之實例包括乙腈、四氫呋喃、醋酸乙酯、醋酸異丙酯、醋酸丁酯、甲苯、四氫吡喃、丙酮、DMSO、DMF、DMA、NMP及二氯甲烷。此反應典型上係在約20°C至約40°C之溫度下進行，且反應時間典型上為約1至約12小時。

式(5)化合物可經由以醋酸銨、甲酸銨、胺基磺酸銨、磷酸銨、檸檬酸銨、胺基甲酸銨或氨處理，而被轉化成式(6)化合物。於此反應中所使用溶劑之實例包括甲苯、二甲苯、1,3,5-三甲苯及醋酸。此反應典型上係在約85°C至約110°C之溫度下進行，且反應時間典型上為約10至約20小時。

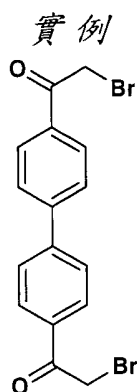
式(7)化合物可藉由被包含在式(6)化合物中之保護基之去除保護而製成。代表性去除保護劑包括HCl(用於第三-丁氧羰基保護基)、碘化三甲基矽烷(用於甲氧基-與乙氧羰基保護基)及嗎福啉(用於9-芡基甲氧羰基保護基)。反應條件與時間係隨著去除保護劑之選擇而改變，且係為一般熟諳此藝者所已知。

式(7)化合物可經由與經適當取代之胺基酸，於偶合劑存在下偶合，而被轉化成式(I)化合物，該偶合劑譬如1,1'-羰基二咪唑、雙(2-酮基-3-四氫呋唑基)氯化次膦醯、1-羥基-7-氮

苯并三唑、1-羥基苯并三唑水合物、3-羥基-1,2,3-苯并三唑-4(3H)-酮、1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、4-硝基酚、五氟基酚、2-羥基吡啶、N-羥基琥珀醯亞胺、N-羥基鄰苯二甲醯胺、2-巯基苯并呋唑、三甲基氯化乙醯、氯甲酸異丁酯、氯基二甲氧基三唑、氯化草醯、2-羥基吡啶-N-氧化物、5-硝基-2-羥基吡啶、Boc-L-纈胺酸酐及其混合物。溶劑之實例包括醋酸異丙酯、丙酮、NMP、二氯甲烷、2-甲基四氫呋喃、醋酸乙酯及乙腈。特定條件將依偶合試劑之性質而改變，且係為一般熟諳此藝者所已知。

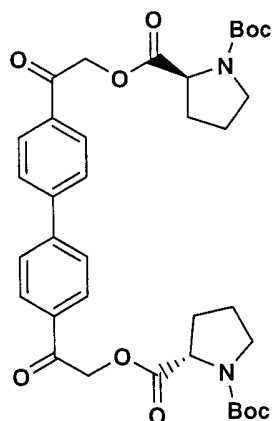
下述非限制性實例係為揭示內容之說明例。

【實施方式】



於裝有氮管線、架空攪拌器及熱電偶之1升3頸圓底燒瓶中，添加20克(83.9毫莫耳，1當量) 1,1'-(聯苯基-4,4'-二基)二乙酮、200毫升 CH_2Cl_2 及8.7毫升(27.1克，169.3毫莫耳，2.02當量)溴。將混合物於氮氣及環境條件下攪拌約20小時。於所形成之漿液中，添加200毫升 CH_2Cl_2 ，並經由真空蒸餾濃縮下降至約150毫升。然後，將漿液經由真空蒸餾，溶劑交

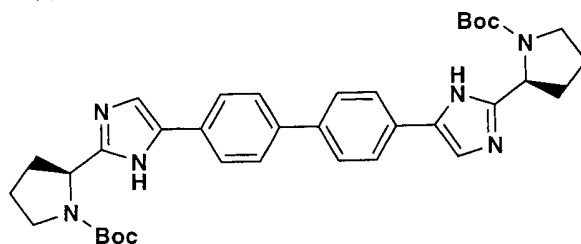
換成四氫呋喃 (THF) 至標的體積為 200 毫升。使漿液冷卻至 20-25°C，歷經 1 小時，且將其在 20-25°C 下再攪拌一小時。過濾灰白色結晶性固體，及以 150 毫升 CH_2Cl_2 洗滌。使產物在真空及 60°C 下乾燥，而產生 27.4 克 (69.2 毫莫耳，82%) 所要之產物： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.85 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 4H), 4.26 (s, 4H)； ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 191.0, 145.1, 133.8, 129.9, 127.9, 30.8；IR (KBr, 公分⁻¹) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199；對 $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Br}_2\text{O}_2$ 之分析計算值：C, 48.52；H, 3.05；Br, 40.34. 實測值：C, 48.53；H, 3.03；Br, 40.53. 對 $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$ ； DCI^+) 之 HRMS 計算值：394.9282. 實測值：394.9292. 熔點 224-226°C。



化合物(5)之製備

於裝有氮管線、熱電偶及架空攪拌器之 500 毫升有夾套燒瓶中，添加 20 克 (50.5 毫莫耳，1 當量) 化合物 3、22.8 克 (105.9 毫莫耳，2.10 當量) 1-(第三-丁氧羰基)-L-脯氨酸及 200 毫升乙腈。使漿液冷卻至 20°C，接著添加 18.2 毫升 (13.5 克，104.4 毫莫耳，2.07 當量) 二異丙基乙胺 (DIPEA)。使漿液溫熱至 25°C，並將其攪拌 3 小時。將所形成之透明有機溶液以 3 x 100 毫升 13 重量 % NaCl 水溶液洗滌。將濃乙腈溶液藉真空蒸餾溶劑交換

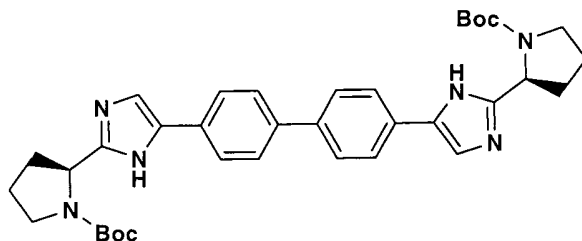
成 甲 苯 (標 的 體 積 = 215 毫 升) , 直 到 低 於 0.5 體 積 % 乙 腈 為 止 。



化 合 物 (6) 之 製 備

於化合物5之甲苯溶液中，添加78克(1.011莫耳，20當量)醋酸銨，並加熱至95-100℃。將混合物在95-100℃下攪拌15小時。於反應完成後，使混合物冷卻至70-80℃，且添加7毫升醋酸、40毫升正-丁醇及80毫升5體積%醋酸水溶液。分離所形成之兩相溶液，同時保持溫度>50℃。於濃有機相中，添加80毫升5體積%醋酸水溶液、30毫升醋酸及20毫升正-丁醇，同時保持溫度>50℃。分離所形成之兩相溶液，同時保持溫度>50℃，並將濃有機相以另外80毫升5體積%醋酸水溶液洗滌。接著，將濃有機相溶劑藉真空蒸餾，交換成甲苯至標的體積為215毫升。同時保持溫度>60℃，添加64毫升甲醇。將所形成之漿液加熱至70-75℃，且熟成1小時。使漿液冷卻至20-25℃，歷經1小時，並於該溫度下再熟成一小小時。過濾漿液，及將濾餅以200毫升10:3 甲苯：甲醇洗滌。使產物在真空及70℃下乾燥，造成19.8克(31.7毫莫耳，63%)所要之產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.00-11.00 (s, 2H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.60-7.30 (s, 2H), 4.92-4.72 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.49-3.28 (m, 2H), 2.39-2.1 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 6H), 1.60-1.33 (s, 8H), 1.33-1.07 (s, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 154.1, 153.8, 137.5, 126.6, 125.0, 78.9, 78.5, 55.6, 55.0, 47.0, 46.7, 33.7,

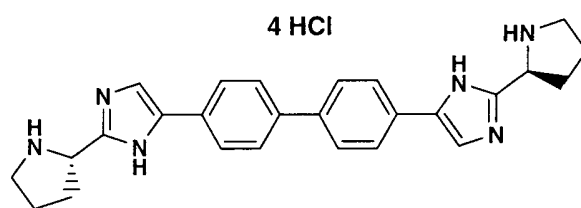
32.2, 28.5, 28.2, 24.2, 23.5 ; IR (KBr, 公分⁻¹) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125; 對 C₃₆H₄₅N₆O₄(M+H; ESI⁺) 之 HRMS 計算值: 625.3502. 實測值: 625.3502. 熔點 190-195°C (分解).



化合物(6)之替代製備

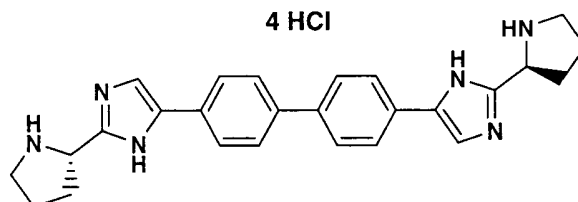
於化合物 5 之甲苯溶液中，添加 78 克 (1.011 莫耳，20 當量) 醋酸銨，並加熱至 95-100°C。將混合物在 95-100°C 下攪拌 15 小時。於反應完成後，使混合物冷卻至 50-60°C，且添加 140 毫升 2:1 醋酸：水。分離所形成之兩相溶液，同時保持溫度 >50°C。將有機層以 70 毫升 1:1 醋酸：水洗滌。合併富含之水層，及經由真空蒸餾移除殘留甲苯。同時保持溫度為 50-60°C，添加 50 毫升甲醇，接著為 68 毫升 10N NaOH。使所形成之漿液冷卻至 20-25°C，歷經 1 小時，並於該溫度下再熟成一小小時。過濾漿液，且將濾餅以 200 毫升水，然後以 75 毫升 MeOH 洗滌。使產物在真空及 70°C 下乾燥，造成 27.4 克粗產物。於裝有氮管線、架空攪拌器及熱電偶之 1 升有夾套燒瓶中，添加 63 毫升 NMP 與 25 克上述粗產物。將混合物加熱至 50-60°C，並添加 83 毫升 MeOH。將所形成之漿液在 50-60°C 下攪拌 18 小時。接著，於漿液中添加 208 毫升 MeOH，同時保持溫度 >50°C。使漿液冷卻至環境溫度，歷經 1.5 小時，並再攪拌 2 小時。過濾固體，以 75 毫升 MeOH 洗滌，及在真空下，於 70°C 下乾燥，而得 18.0 克 (28.8 毫莫耳，62% 調整) 所要之產物。

物。



化合物(7)之製備

於裝有氮管線與架空攪拌器之250毫升反應器中，添加25.0克化合物6 (40.01毫莫耳，1當量)，接著為250毫升甲醇及32.85毫升(400.1毫莫耳，10當量) 6M HCl水溶液。使溫度增加至50°C，並在50°C下攪拌5小時。使所形成之漿液冷卻至20-25°C，且保持，並攪拌約18小時。漿液之過濾獲得固體，將其以100毫升90% 甲醇/水(V/V)與2 x 100毫升甲醇連續洗滌。使濕濾餅在真空烘箱中，於50°C下乾燥過夜，而得18.12克(31.8毫莫耳，79.4%)所要之產物。



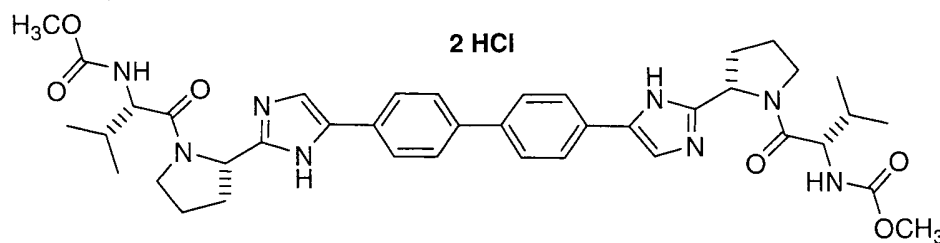
化合物(7)之替代製備

於裝有機械攪拌器、熱電偶及氮氣入口管之夾套反應器中，添加2.8升異丙醇、1.32升水及1公斤化合物6 (1.6莫耳，1當量)。然後於環境溫度下，在30分鐘內，於漿液中，添加1.31升(1.58公斤，16.0莫耳，10當量)濃氯化氫。將所形成之溶液加熱至50°C，並將其攪拌2.5小時。使產物藉由添加7.2升異丙醇結晶，且使漿液冷卻至環境溫度。藉過濾收集產物，及以3.7升20% 水/異丙醇，接著以7.4升異丙醇洗滌。

使濕濾餅在真空烘箱中，於 50°C 下乾燥，而得 0.84 公斤 (1.44 莫耳，90%) 所要之產物。

化合物(7)之再結晶作用

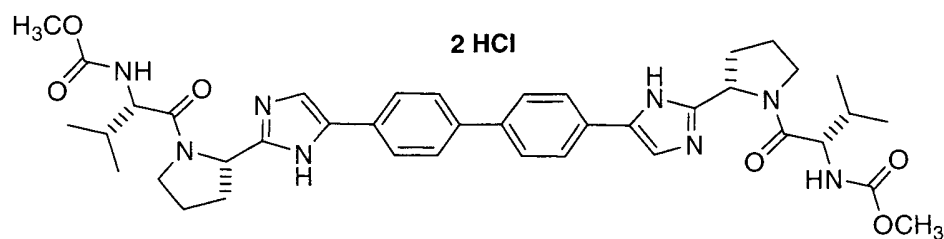
於裝有氮管線與架空攪拌器之 250 毫升反應器中，添加 17.8 克得自上文之化合物 7，接著為 72 毫升甲醇。將所形成之漿液在 50°C 下攪拌 4 小時，冷卻至 20-25°C，並保持，且在 20-25°C 下攪拌 1 小時。漿液之過濾獲得結晶性固體，將其以 60 毫升甲醇洗滌。使所形成之濕濾餅在真空烘箱中，於 50°C 下乾燥 4 天，而產生 14.7 克 (25.7 毫莫耳，82.6%) 經純化之產物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5-10.25 (br, 2H), 10.1-9.75 (br, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.05 (d, J = 8.4, 4H), 7.92 (d, J = 8.5, 4H), 5.06 (m, 2H), 3.5-3.35 (m, 4H), 2.6-2.3 (m, 4H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.18-1.96 (m, 2H)；¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 156.6, 142.5, 139.3, 128.1, 127.5, 126.1, 116.9, 53.2, 45.8, 29.8, 24.3；IR (KBr, 公分⁻¹) 3429, 2627, 1636, 1567, 1493, 1428, 1028. 對 C₂₆H₃₂N₆Cl₄ 之分析計算值：C, 54.75；H, 5.65；Cl, 24.86；對 1.9% 水調整：C, 53.71；H, 5.76；N, 14.46；Cl, 24.39. 實測值：C, 53.74；H, 5.72；N, 14.50；Cl, 24.49；KF = 1.9. 熔點 240°C (分解).



化合物(I)之製備

於裝有氮管線與架空攪拌器之 1 升有夾套燒瓶中，連續添加 100 毫升乙腈、13.69 克 (89.4 毫莫耳，2.5 當量) 羥基苯并

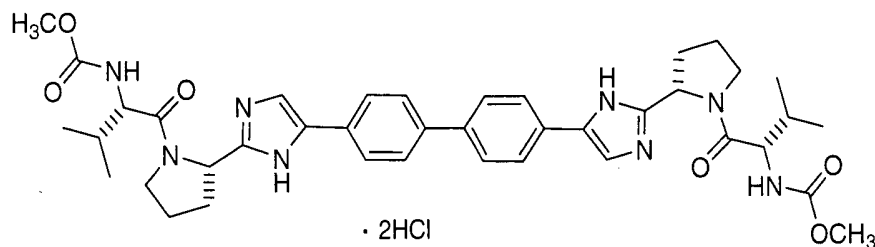
三唑水合物、15.07 克 (86 毫莫耳，2.4 當量) N-(甲氧羰基)-L-纈胺酸、16.46 克 (85.9 毫莫耳，2.4 當量) 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽及另外 100 毫升乙腈。將所形成之溶液於 20°C 下攪拌 1 小時，並添加 20.4 克 (35.8 毫莫耳，1 當量) 經純化之化合物 7。使漿液冷卻至約 0°C，且添加 18.47 克 (142.9 毫莫耳，4 當量) 二異丙基乙胺，歷經 30 分鐘，同時保持溫度低於 10°C。使溶液慢慢地加熱至 15°C，歷經 3 小時，並在 15°C 下保持 12 小時。於所形成之溶液中，添加 120 毫升 13 重量 % NaCl 水溶液，且加熱至 50°C，歷經 1 小時。於冷卻至 20°C 後，添加 100 毫升醋酸異丙酯。使兩相溶液經過 0.45 微米濾器過濾，及分離混合物。將濃有機相以 2 x 240 毫升含有 13 重量 % NaCl 之 0.5N NaOH 溶液，接著以 120 毫升 13 重量 % NaCl 水溶液洗滌。然後，將混合物藉真空蒸餾溶劑交換成醋酸異丙酯，具有標的體積為 400 毫升。使所形成之混濁溶液冷卻至 20°C，並經過 0.45 微米濾器過濾。接著，將透明溶液溶劑藉真空蒸餾交換成乙醇，具有標的體積為 140 毫升。同時保持 50°C 之溫度，添加 66.4 毫升 (82.3 毫莫耳，2.3 當量) 在乙醇中之 1.24M HCl。然後於混合物中，添加 33 毫克 (0.04 毫莫耳，0.001 當量) 化合物 (I) 之種晶 (參閱下文製備)，並將所形成之漿液在 50°C 下攪拌 3 小時。使混合物冷卻至 20°C，歷經 1 小時，且於該溫度下再熟成 22 小時。過濾漿液，及將濕濾餅以 100 毫升 2:1 丙酮：乙醇洗滌。使固體在真空烘箱中，於 70°C 下乾燥，獲得 22.15 克 (27.3 毫莫耳，76.3%) 所要之產物。



化合物(I)之替代製備

於裝有機械攪拌器、熱電偶及氮氣入口管之夾套反應器中，連續添加10升乙腈、0.671公斤(4.38莫耳，2.50當量)1-羥基苯并三唑、0.737公斤(4.21莫耳，2.40當量)N-(甲氧羰基)-L-纈胺酸及0.790公斤(4.12莫耳，2.35當量)1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽。將混合物於20°C下攪拌1小時，冷卻至5°C，並添加1公斤(1.75莫耳，1.00當量)化合物7。同時保持溫度<10°C，添加0.906公斤(7.01莫耳，4當量)二異丙基乙胺。將混合物加熱至15-20°C，歷經2小時，並再攪拌15小時。在反應完成後，將混合物以6.0升13重量% NaCl水溶液洗滌一次，以6.1升(6.12莫耳，3.5當量)含有13重量% NaCl之1.0M NaOH水溶液兩次，及以6.0升13重量% NaCl水溶液一次。然後經由共沸蒸餾作用，自濃有機溶液移除水。使混合物冷卻至20°C，攪拌1小時，及過濾。接著，將濃有機溶液經由真空蒸餾，溶劑交換成EtOH至標的體積為5升。同時保持50°C之溫度，添加3.2升(4.0莫耳，2.3當量)在EtOH中之1.25M HCl。使混合物以1.6克化合物(I)(參閱下文製備)接種，並在50°C下攪拌3小時。使所形成之漿液冷卻至20°C，且攪拌至少3小時。藉過濾收集產物，及以5升2:1丙酮:EtOH洗滌，獲得1.29公斤(約90重量%產物)經潤濕之粗產物。於裝有架空攪拌器、氮氣入口管及熱電偶之反應器中，添加

1.11 公斤上述粗產物與 7 升甲醇。將所形成之溶液以 Cuno Zeta Carbon (TM) 55SP 處理。以 15 升 MeOH 洗滌碳，且使合併濾液與洗液經由真空蒸餾濃縮成 4 升。於濃溶液中，添加 5 升丙酮，並以 1.6 克化合物 (I) (參閱下文製備) 接種，同時保持 50℃ 之溫度。添加另外 10 升丙酮，且將所形成之漿液在 50℃ 下攪拌 3 小時。使漿液冷卻至 20℃，並將其於 20℃ 下攪拌 3 小時。藉過濾收集產物，以 5 升 2:1 丙酮：EtOH 洗滌，及在真空下，於 50-60℃ 下乾燥，而得 0.900 公斤 (1.11 莫耳，74% 調整) 化合物 (I)。



化合物 (I) 之碳處理及再結晶作用

化合物 (I) 之溶液係藉由使 3.17 克得自上文之化合物 (I) 溶於 22 毫升甲醇中製成。在 ~5 psig 下，於 ~58 毫升/分鐘之流率下，使溶液通過 47 毫米 Cuno Zeta Carbon[®] 53SP 濾器。將碳濾器以 32 毫升甲醇沖洗。使溶液藉真空蒸餾濃縮下降至 16 毫升。同時保持溫度為 40-50℃，添加 15.9 毫升丙酮與 5 毫克化合物 (I) 之種晶 (參閱下文程序)。然後於所形成之漿液中，添加 32 毫升丙酮，歷經 30 分鐘。使漿液在 50℃ 下保持 2 小時，冷卻至 20℃，歷經約 1 小時，及在 20℃ 下保持約 20 小時。過濾固體，以 16 毫升 2:1 丙酮：甲醇洗滌。並在真空烘箱中，於 60℃ 下乾燥，而得 2.14 克 (67.5%) 經純化之化合物 (I)：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80℃)：8.02 (d, J = 8.34 Hz, 4H), 7.97 (s, 2H), 7.86

(d, $J = 8.34$ Hz, 4H), 6.75 (s, 2H), 5.27 (t, $J = 6.44$ Hz, 2H), 4.17 (t, $J = 6.95$ Hz, 2H), 3.97-4.11 (m, 2H), 3.74-3.90 (m, 2H), 3.57 (s, 6H), 2.32-2.46 (m, 2H), 2.09-2.31 (m, 6H), 1.91-2.07 (m, 2H), 0.88 (d, $J = 6.57$ Hz, 6H), 0.79 (d, $J = 6.32$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ 170.9, 156.9, 149.3, 139.1, 131.7, 127.1, 126.5, 125.9, 115.0, 57.9, 52.8, 51.5, 47.2, 31.1, 28.9, 24.9, 19.6, 17.7; IR (不含溶劑, 公分^{-1}): 3385, 2971, 2873, 2669, 1731, 1650, 對 $\text{C}_{40}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6\text{Cl}_2$ 之分析計算值: C, 59.18; H, 6.45; N, 13.80; Cl, 8.73. 實測值 C, 59.98; H, 6.80; N, 13.68; Cl, 8.77. 熔點 267°C (分解)。在室溫下之特徵繞射峰位置(度數 $2\theta \pm 0.1$)，係以高品質圖樣為基礎，使用繞射計($\text{CuK}\alpha$)與旋轉毛細管收集，具有以 NIST 校準之 2θ ，其他適當標準如下: 10.3, 12.4, 12.8, 13.3, 13.6, 15.5, 20.3, 21.2, 22.4, 22.7, 23.7.

化合物(I)之種晶之製備

於 250 毫升圓底燒瓶中，添加 6.0 克(10.5 毫莫耳，1 當量)化合物 5、3.87 克(22.1 毫莫耳，2.1 當量) N-(甲氧羰基)-L-纈氨酸、4.45 克(23.2 毫莫耳，2.2 當量) 1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、0.289 克(2.14 毫莫耳，0.2 當量) 1-羥基苯并三唑及 30 毫升乙腈。然後於所形成之漿液中，添加 7.33 毫升(42.03 毫莫耳，4 當量)二異丙基乙胺，並將其於 $24-30^\circ\text{C}$ 下攪拌約 18 小時。於混合物中，添加 6 毫升水，且加熱至 50°C ，歷經約 5 小時。使混合物冷卻，及添加 32 毫升醋酸乙酯與 30 毫升水。分離液層，並將濃有機層以 30 毫升 10 重量% NaHCO_3 水溶液、30 毫升水及 20 毫升 10 重量% NaCl 水溶液洗滌。接著，使濃有機層以 MgSO_4 脫水乾燥，過濾，及濃縮下

降成殘留物。然後，使粗製物質經由急驟式層析純化(矽膠，0-10% 甲醇在二氯甲烷中)，以提供化合物(I)之自由態鹼。

於20°C下，使化合物(I)之自由態-鹼(0.03克)溶於1毫升異丙醇中。添加無水HCl(70微升，溶於乙醇中，大約1.25M濃度)，並將反應混合物攪拌。於此溶液中，添加甲基第三-丁基醚(1毫升)，且將所形成之漿液在40°C至50°C下激烈攪拌12小時。使結晶之漿液冷卻至20°C，及過濾。使濕濾餅於20°C下風乾。獲得白色結晶性固體(化合物(I)之形式N-2)。

五、中文發明摘要：

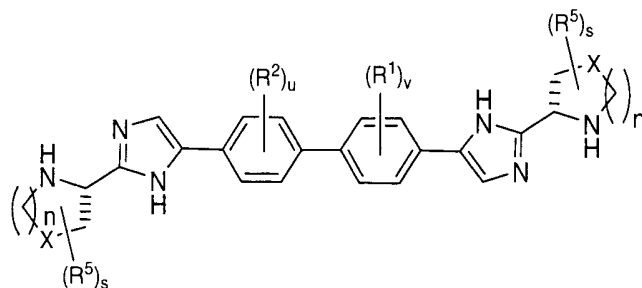
一般而言，本發明揭示內容係關於合成((1*S*)-1-(((2*S*)-2-(5-4'-(2-(2*S*)-1-((2*S*)-2-((甲氧羰基)胺基)-3-甲基丁醯基)-2-四氫吡咯基)-1*H*-咪唑-5-基)-4-聯苯基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-四氫吡咯基)羰基)-2-甲基丙基)胺基甲酸甲酯二鹽酸鹽之方法。一般而言，本發明揭示內容亦關於可用於此方法之中間物。

六、英文發明摘要：

The present disclosure generally relates to a process for synthesizing methyl ((1*S*)-1-(((2*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*)-1-((2*S*)-2-((methoxycarbonyl)amino)-3-methylbutanoyl)-2-pyrrolidinyl)-1*H*-imidazol-5-yl)-4-biphenyl)-1*H*-imidazol-2-yl)-1-pyrrolidinyl)carbonyl)-2-methylpropyl)carbamate dihydrochloride salt. The present disclosure also generally relates to intermediates useful in this process.

十、申請專利範圍：

1. 一種製備式(7)化合物或其藥學上可接受鹽之方法；



(7);

其中

n 為 0, 1 或 2；

s 為 0, 1, 2, 3 或 4；

u 與 v 係各獨立選自 0, 1, 2 或 3；

X 係選自 O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR⁵及 C(R⁵)₂；其條件是當 n 為 0 時， X 係選自 CH₂、CHR⁵及 C(R⁵)₂；

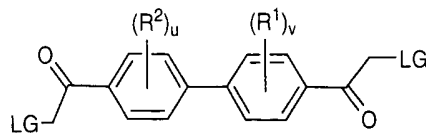
R^1 與 R^2 係各獨立選自烷氧基、烷基及鹵基；且

當 s 為 2, 3 或 4 時，在環上之各 R^5 係獨立選自烷氧基、烷基及芳基，其中烷基可視情況與相鄰碳原子形成稠合之三-至六員環，其中三-至六員環係視情況被一或兩個烷基取代；

其條件是取代咪唑環之兩個雜環為相同；

此方法包括：

(a) 使式(3)化合物



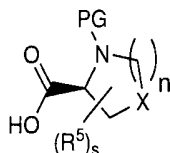
(3);

其中

u, v, R^1 及 R^2 均如關於式(7)所述；且

LG 為脫離基；

與式(4)化合物反應



(4);

其中 PG 為氮保護基；

(b) 以試劑處理步驟(a)之產物，該試劑選自醋酸銨、甲酸銨、胺基磺酸銨、磷酸銨、檸檬酸銨、胺基甲酸銨及氨；及

(c) 以去除保護劑處理步驟(b)之產物。

2. 如請求項1之方法，其中

n 為 1；

s 為 0；

u 與 v 各為 0；且

X 為 CH_2 。

3. 如請求項1之方法，其中 LG 為鹵化物。

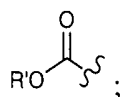
4. 如請求項3之方法，其中鹵化物為溴化物。

5. 如請求項1之方法，其中步驟(a)係以鹼進行。

6. 如請求項5之方法，其中鹼為二異丙基乙胺。

7. 如請求項1之方法，其中在步驟(b)中所使用之試劑為醋酸銨。

8. 如請求項1之方法，其中 PG 係以下式表示：

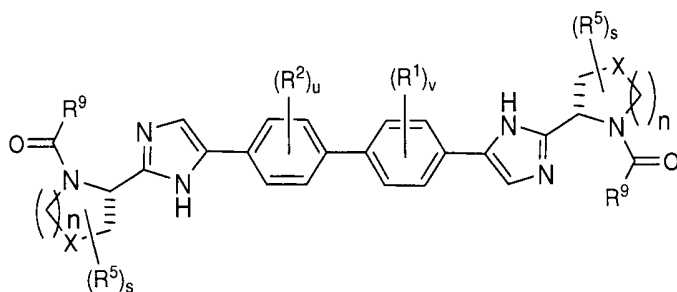


其中

S^{S} 表示對母分子部份基團之連接點；且

R' 係選自烷基、芳基及芳烷基。

9. 如請求項 8 之方法，其中 PG 為第三-丁氧羰基。
10. 如請求項 9 之方法，其中步驟(c)之去除保護劑為酸。
11. 如請求項 10 之方法，其中酸為鹽酸。
12. 一種製備式 (I) 化合物之方法



(I),

其中

n 為 0, 1 或 2；

s 為 0, 1, 2, 3 或 4；

u 與 v 係各獨立選自 0, 1, 2 或 3；

X 係選自 O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR⁵ 及 C(R⁵)₂；其條件是當 n 為 0 時， X 係選自 CH₂、CHR⁵ 及 C(R⁵)₂；

R^1 與 R^2 係各獨立選自烷氧基、烷基及鹵基；且

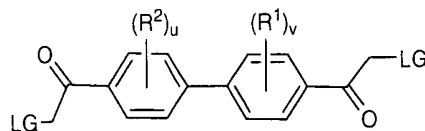
當 s 為 2, 3 或 4 時，在環上之各 R^5 係獨立選自烷氧基、烷基及芳基，其中烷基可視情況與相鄰碳原子形成稠合之三-至六員環，其中三-至六員環係視情況被一或兩個烷基取代；

其條件是取代咪唑環之兩個雜環為相同；及

R^9 係選自烷基、烷氧烷基、烷氧羰基、烷氧羰基烷基、
烷基、烷羰基烷基、芳基、芳烯基、芳基烷氧基、芳烷基、
芳氧基烷基、環烷基、(環烷基)烯基、(環烷基)烷基、環烷
基氧基烷基、鹵烷基、雜環基、雜環基烯基、雜環基烷氧
基、雜環基烷基、雜環基氧基烷基、羥烷基、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d)
烯基、 (NR^cR^d) 烷基及 (NR^cR^d) 羰基；

此方法包括：

(a) 使式(3)化合物



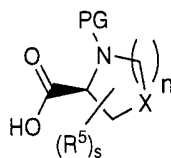
(3);

其中

u, v, R^1 及 R^2 均如關於式(7)所述；且

LG 為脫離基；

與式(4)化合物反應

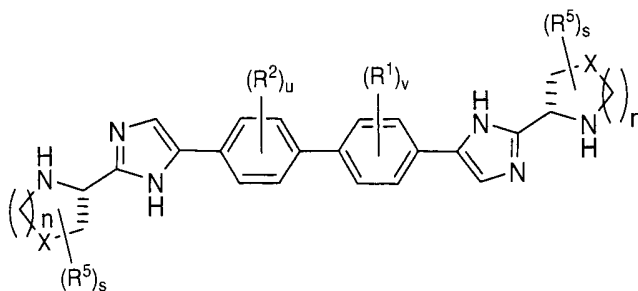


(4);

其中 PG 為氮保護基；

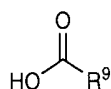
(b) 以試劑處理步驟(a)之產物，該試劑選自醋酸銨、甲酸
銨、胺基磺酸銨、磷酸銨、檸檬酸銨、胺基甲酸銨及氨；
及

(c) 以去除保護劑處理步驟(b)之產物，以提供式(7)化合物



(7); 以及

(d) 以式 (8) 化合物處理式 (7) 化合物



(8);

其中 R^9 係如上文定義。

13. 如請求項 12 之方法，其中

n 為 1；

s 為 0；

u 與 v 各為 0；且

X 為 CH_2 。

14. 如請求項 12 之方法，其中 LG 為鹵化物。

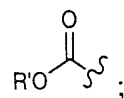
15. 如請求項 14 之方法，其中鹵化物為溴化物。

16. 如請求項 12 之方法，其中步驟 (a) 係以鹼進行。

17. 如請求項 16 之方法，其中鹼為二異丙基乙胺。

18. 如請求項 12 之方法，其中在步驟 (b) 中所使之試劑為醋酸鉍。

19. 如請求項 12 之方法，其中 PG 係以下式表示：



其中

S 表示對母分子部份基團之連接點；且

R'係選自烷基、芳基及芳烷基。

20. 如請求項 19 之方法，其中 PG 為第三-丁氧羰基。

21. 如請求項 20 之方法，其中步驟(c)之去除保護劑為酸。

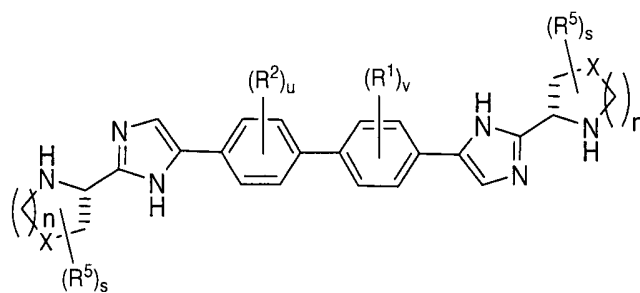
22. 如請求項 21 之方法，其中酸為鹽酸。

七、指定代表圖：

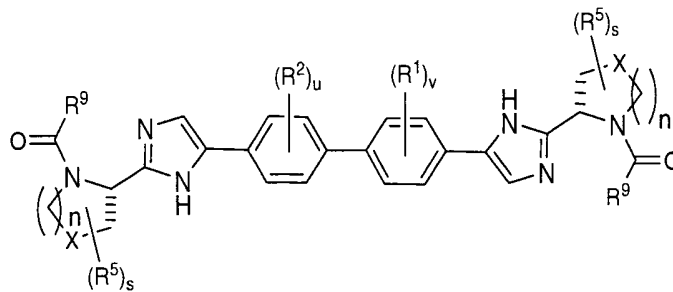
(一)本案指定代表圖為：(無)

(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：



(7);



(I),