

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：100000000

(7006.01)

※ 申請日期：93.10.26

※IPC 分類：C07D 471/04, 207/1327, 309/30

一、發明名稱：(中文/英文)

製備CCR-2拮抗劑之方法

A61K 31/4375

PROCESS FOR THE PREPARATION OF CCR-2 ANTAGONIST

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

美國默克大藥廠

MERCK & CO., INC.

代表人：(中文/英文)

唐娜 L 瑪吉歐圖

MARGIOTTO, DONNA L.

住居所或營業所地址：(中文/英文)

美國新澤西州雷維市東林肯大道126號

126 EAST LINCOLN AVENUE RAHWAY, NJ 07065, U.S.A.

國籍：(中文/英文)

美國 U.S.A.

三、發明人：(共 12 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 東威 凱

CAI, DONGWEI

2. 佛瑞德 弗雷姿

FLEITZ, FRED

3. 葛敏

GE, MIN

4. 史考特 豪納

HOERRNER, SCOTT

5. 蓋瑞 賈維迪

JAVADI, GARY

6. 馬克 傑森

JENSEN, MARK

7. 羅伯特 拉森

LARSEN, ROBERT

8. 溫傑 李

LI, WENJIE

9. 道瑞恩 尼爾森

NELSON, DORIAN

10. 伊莉沙白 蘇米格拉

SZUMIGALA, ELIZABETH

11. 李胡 楊

YANG, LIHU

12. 強優 周

ZHOU, CHANGYOU

國 籍：(中文/英文)

1.-2.4.-12.美國 U.S.A.

3.中國大陸 PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA

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；2003年10月27日；60/514,754

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。

九、發明說明：

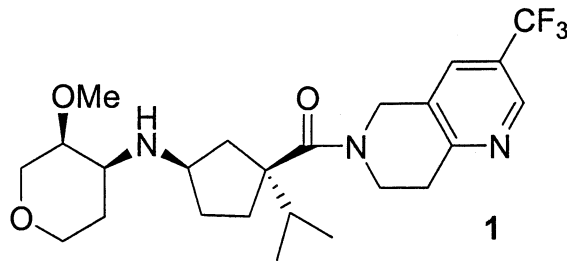
【發明所屬之技術領域】

本發明提供製備((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺及其丁二酸鹽之有效率的合成方法。此外，本發明還提供製備中間體(3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮；(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸；及3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘之有效率的合成方法；及前體(3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺之製備方法。

【先前技術】

2003年四月25日歸檔之國際專利申請US03/12929號及2003年四月25日歸檔之國際專利申請US03/13042號揭示四氫吡喃基環戊基四氫吡啶并吡啶化合物。此種化合物可用於治療人或其他物種的可以趨化因子受體功能的抑制劑、調節劑或促進劑治療的疾病或情況。此類疾病或情況包括上述申請案所述的疾病或情況。

((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺，1：



為有效的 CCR-2 抑制劑。化合物 1 之實驗室製備，包括用於合成化合物 1 之某些中間體及前體之實驗室製備，見國際專利申請 US 03/12929 號及 US 03/13042 號內之說明。

過去化合物 1 的合成技術是無效率及費時的，由生產觀點言是昂貴的。二氮雜萘結構單元 (building block) 之合成，例如，包括九個獨立步驟，並需使用數種昂貴的試劑，妨礙了整個合成步驟的效率。同樣，環戊烯結構單元的合成導致高比例的不需要的立體異構物。此合成的其他方面，也同樣無效率，昂貴，及/或不適於商業生產。過去合成的化合物 1 的鹽酸鹽尚且展現不理想的溶解度、持拿 (handling) (例如收濕性) 及其他性質。是以，現需要一種改良的合成化合物 1 的途徑以用於大量生產、儲存及販賣。並且也還需要發展成化合物 1 的改良的鹽的形式。

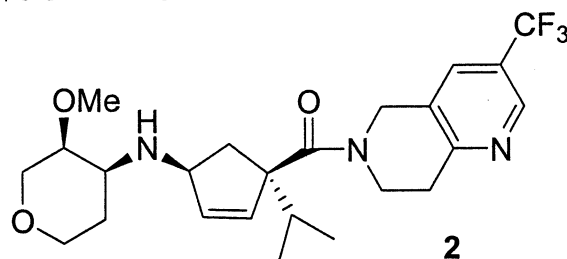
【發明內容】

本發明提供製備 ((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺及其丁二酸鹽之有效率的合成方法。此外，本發明還提供製備中間體 (3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮；(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸；及 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-

1,6-二氮雜萘之有效率的合成方法；及前體(3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺之製備方法。此外，本發明係在於((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺之丁二酸鹽之超級性質。

【實施方式】

一方面，本發明提供(3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺，**2**，之製備方法：



其包括的步驟是：

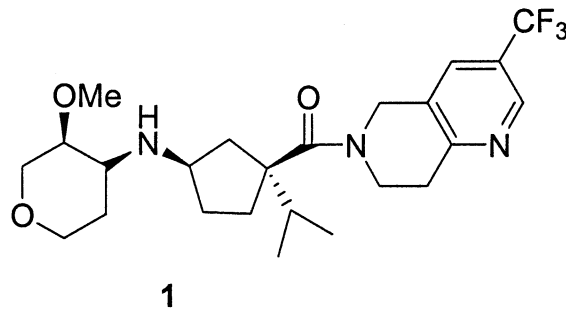
(1) 以(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸與3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘反應生成6-{[(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-基]羰基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘；

(2) 以6-{[(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-基]羰基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘與羥基胺反應生成(1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲

基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-胺；及

(3)以(1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-胺與(3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮反應行還原胺化。

於另一方面，本發明提供((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺，1，之製備方法：



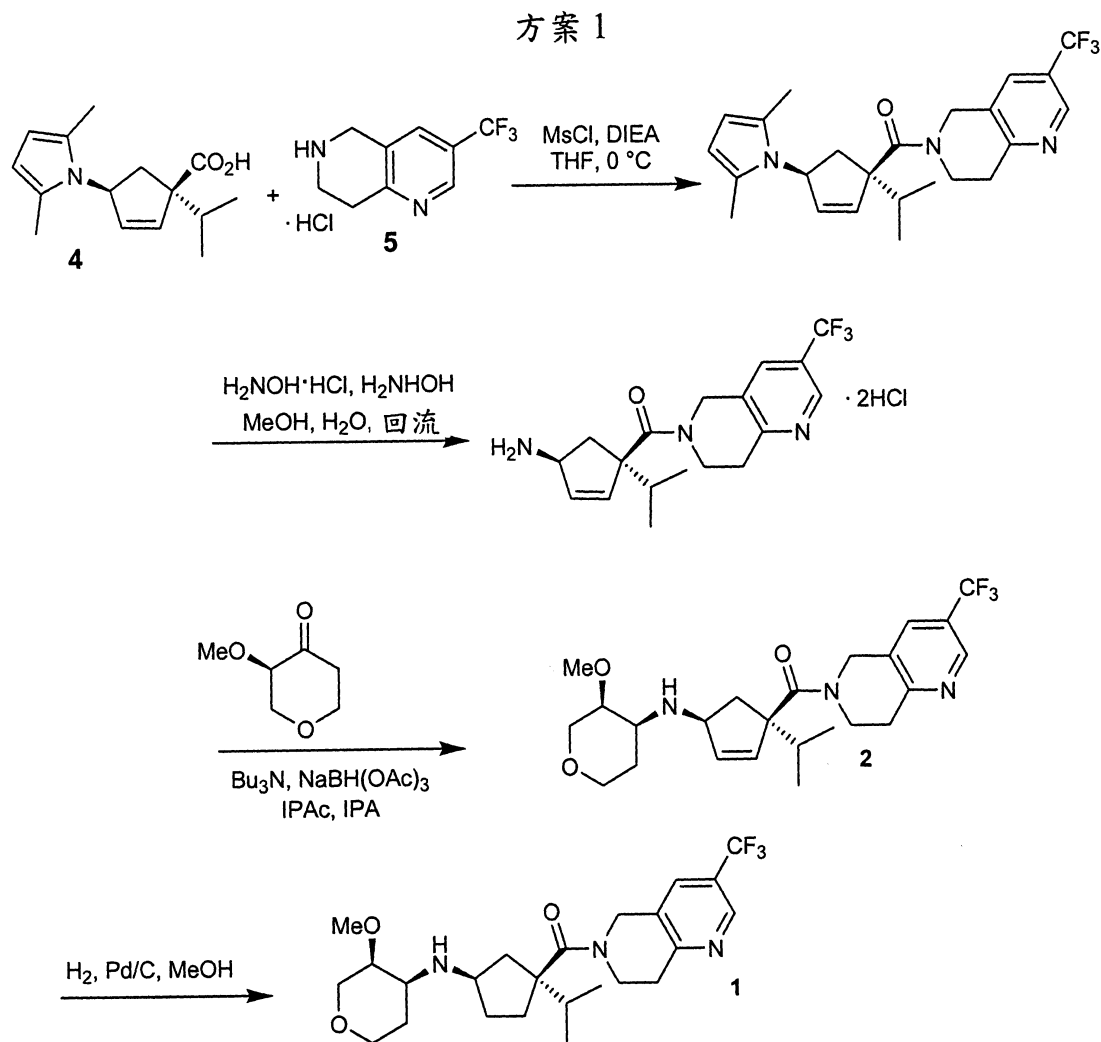
其尚包括如下步驟：

(4)將(3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺氫化。

於本發明又一方面，如下所詳述，此氫化步驟是在化合物2生成前完成。

(3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺，2，及(1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺，1，之合成於

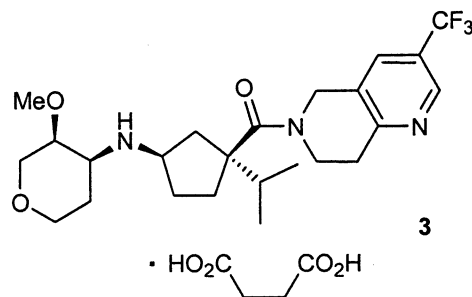
方案 1 中敘述：



N-((1R,3S)-3-異丙基-3-[[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)-N-[(順-3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺，1，是藉依序偶合三種結構單元化合物 4，5 及 6 完成(方案 3，4 及 5，如下述)合成。3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘，5，及(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸，4，之間的醯胺化是在有甲烷磺醯氯之存在下進行，生成 6-[[[(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-基]羰

基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘。於此階段的全過程中用羥胺(hydroxylamine)將吡咯基團去保護，得胺鹽。將此胺鹽與(3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮，6，在有三丁基胺緩衝劑及NaBH(OAc)₃之存在下還原胺化中偶合，得(3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺，2。然後將化合物2內的環戊烯分子團氫化，生成自由態鹼化合物1。

另一方面，本發明提供((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺丁二酸鹽，3的製備方法：



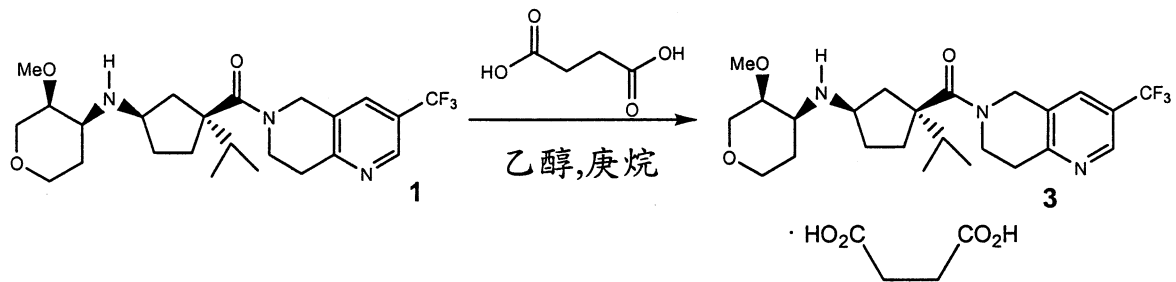
其還包括如下步驟：

(5)以((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺，1，與丁二酸接觸。

視需要，在步驟(5)前可用結晶法將化合物1之丁二酸鹽或其他鹽如苯磺酸鹽純化，然後將鹽分解。此種純化法如下述實例所述。

化合物3，其丁二酸鹽，之合成如方案2所示：

方案 2



又一方面，本發明提供中間體(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸，4，之製備方法，其包括的步驟是：

(1)以(1R,4S)-4-胺基環戊-2-烯-1-羧酸與MeOH在有硫醯氯之存在下反應，生成(1R,4S)-4-胺基環戊-2-烯-1-羧酸甲酯；

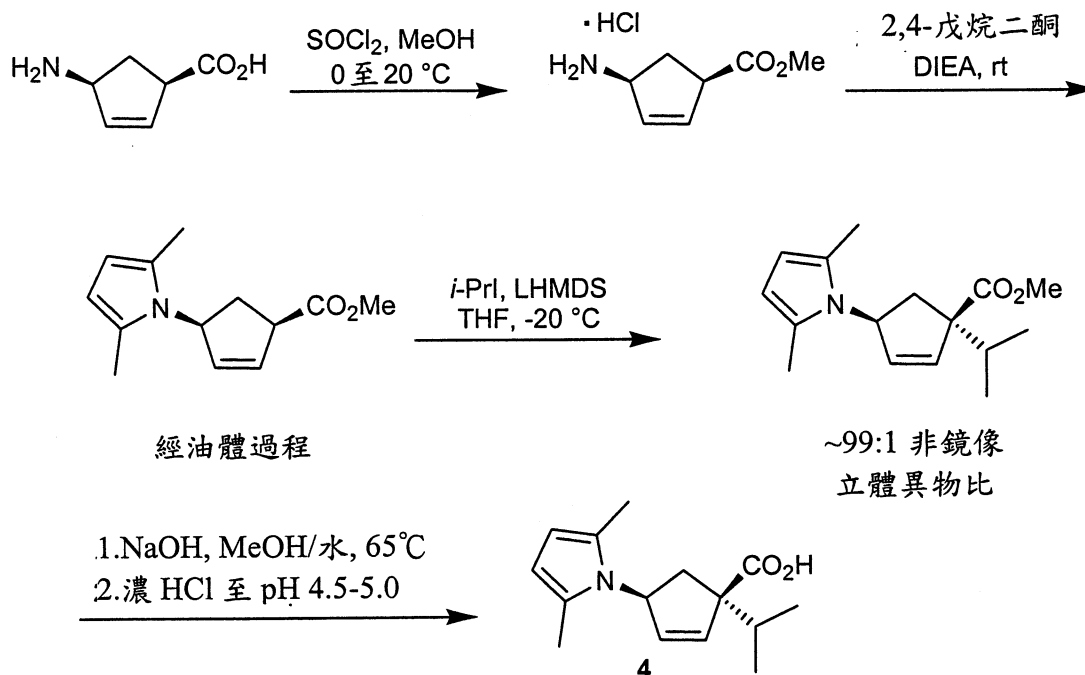
(2)以(1R,4S)-4-胺基環戊-2-烯-1-羧酸甲酯與乙醯基丙酮反應生成(1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)環戊-2-烯-1-羧酸甲酯；

(3)以(1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)環戊-2-烯-1-羧酸甲酯與2-碘丙烷反應生成(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸甲酯；及

(4)以(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸甲酯與NaOH及MeOH反應生成(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸。

(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸，4，之合成如方案3所述：

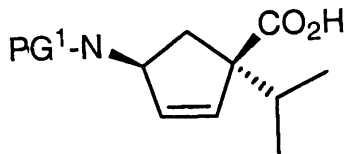
方案 3



此處，將(1R,4S)-4-胺基環戊-2-烯-1-羧酸用硫酰氯在甲醇內處理，轉化成對應的甲基酯。然後用(1R,4S)-4-胺基環戊-2-烯-1-羧酸甲基酯與2,4-戊烷二酮在有DIEA之存在下反應生成(1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)環戊-2-烯-1-羧酸甲酯。再將(1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)環戊-2-烯-1-羧酸甲酯用雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰作為鹼以碘丙烷行烷基化。再將烷基化產物水解，生成(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸，4。

雖則上述討論是假設環戊烯分子團可與後面步驟氫化生成環戊烷，但事實上方案1及3中所述多種化合物可於中間步驟氫化生成環戊烷類似物。(因為吡咯保護基，如果存在的話，在此過程中也會還原成吡咯烷，可用另一種保護基。)

此外，於本發明另一特點中，中間體可合成有保護基的而非2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基。所以精於此技藝的化學工作者可追求如下通式的中間體化合物：



其中保護基"PG¹"包括，但不限於，第三-丁氧基羰基，苄基氧基羰基，烷氧基羰基，烯丙基氧基羰基，苯甲醯基，甲醯基，乙醯基，三氟乙醯基，2-硝基苯磺醯基，4-硝基苯磺醯基，2,4-二硝基苯磺醯基，苄基，三苯基甲基，亞胺(如二苯基亞甲基)及此技藝所知其他保護基，如Greene, T; Wuts, P. G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1999，內所述者。

本發明另一方面提供中間體3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘，5，的製備方法，其包括的步驟是：

(1)以3,3,3-三氟丙酸與POCl₃，DMF，NaPF₆及鹼反應生成N-[3-(二甲基胺基)-2-(三氟甲基)亞丙-2-基]-N-甲基甲烷六氟磷酸酯(CF₃DT)；

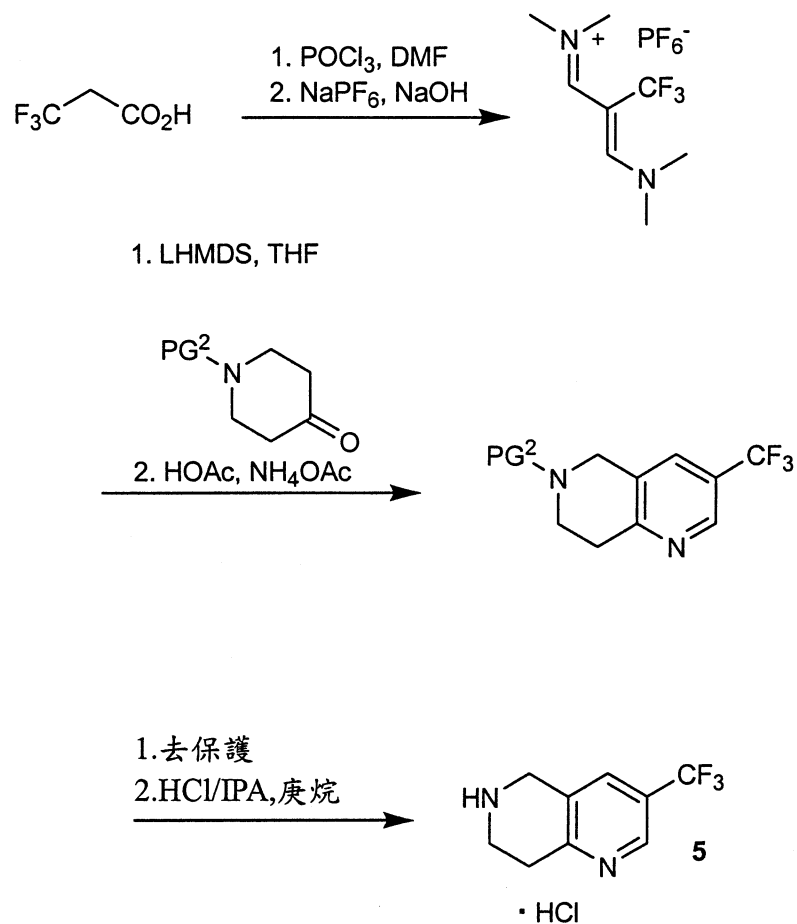
(2)以CF₃DT與經保護的六氫吡啶酮反應生成-N-(保護基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘(例如以CF₃DT與BOC-六氫吡啶酮反應生成-N-(第三-丁氧基羰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘)；及

(3)以該-N-(保護基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮

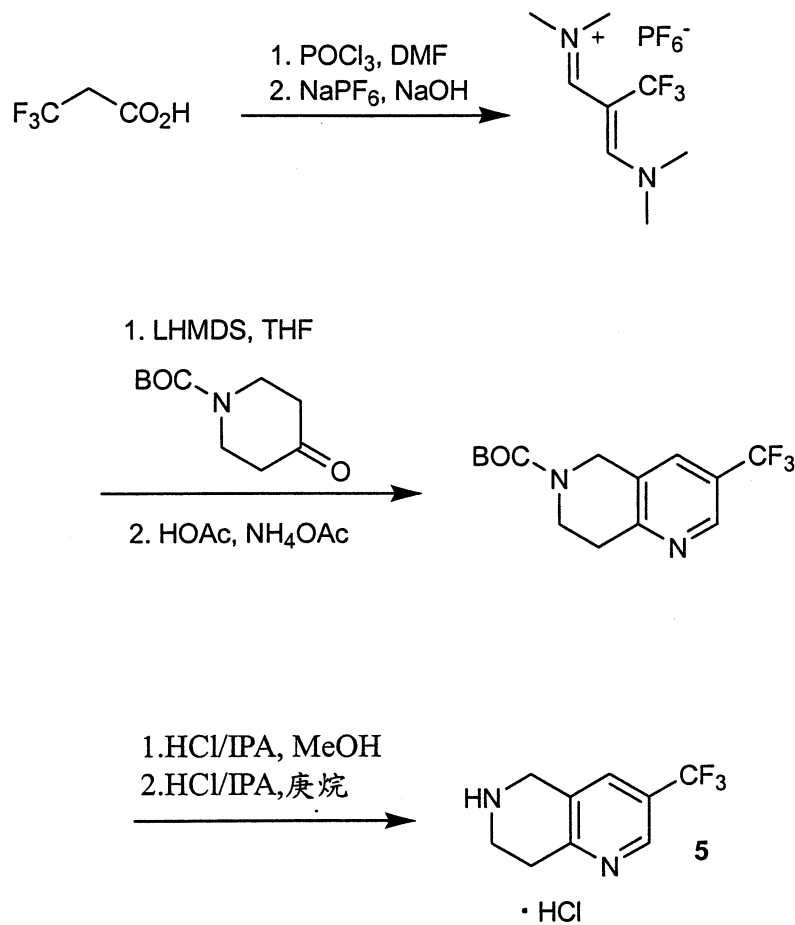
雜萘(例如 N-(第三-丁氧基羰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘)在有 HCl 及 甲醇之存在下反應生成 -3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘。

3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘，5，之合成如下方案 4A 及 4B 所述：

方案 4A



方案 4B :



將氯氧化磷(POCl_3)加於冷 DMF 內，加入速度應維持溫度低於 10°C (約 1 小時)。將反應混合物加溫至室溫，再加 3,3,3-三氟丙酸(放熱至約 45°C)。再將反應混合物加溫至 50°C ，並維持於此溫度約 4 小時。在 vinamidinium 生成完成時，任反應混合物冷至室溫。再將反應混合物與 5N NaOH 同時加於 NaPF_6 於水內的溶液中，冷至 0°C 。此二溶液的加入速度控制於水性泥樣物的溫度維持低於 10°C 及 pH 在 3 至 4 間(加入時間約費 2 小時)。加完後，將所得黃色泥樣物於 0°C 老化一小時，然後過濾收取固體。所得濾餅為泥樣物，用冰冷的水洗(2 次)，以氮/真空將濾餅乾燥。典型產出率 85%。

然後將經保護的六氫吡啶酮，例如BOC保護的六氫吡啶酮，於THF內的溶液加於冷的(-20°C)六甲基二甲矽烷基醯胺鋰(LiN(TMS)₂)於THF內的溶液中，維持溫度低於10°C，生成烯醇酸鋰(約45分鐘)。待升至室溫後，將烯醇酸鋰溶液轉移至冷的(-20°C)的CF₃DT於THF內的泥樣物中，轉移速度應使內部溫度維持低於-10°C(約45分鐘)。將此混合物於-20°C老化2小時，然後加醋酸，再將此混合物升至室溫30分鐘。然後加醋酸銨，將混合物加熱至65°C。於65°C過二小時後，將反應混合物冷至室溫。然後加水及庚烷，分離各層。有機層用2 M檸檬酸水溶液洗，然後鑑定BOC二氮雜萘。典型產出率65%。

然後，將生成二氮雜萘的有機層濃縮，將溶劑換成甲醇。然後加IPA內的HCl，此混合物於60°C加熱至去保護完成(約1小時)。待冷至室溫後加水，將pH調整至約10.5。加IPAc分離各層。水層以IPAc反萃取二次。將合併之有機層濃縮，溶劑換成IPA。過濾此IPA溶液除去無機鹽，濾餅用IPA洗，將合併之濾過物及洗液濃縮至總量約5毫升/克。待將自由態鹼/IPA溶液加熱至60°C後，加IPA內的HCl，費時30分鐘。固體明顯地增加了約50%。HCl/IPA加完後再加庚烷以完成結晶，將泥樣物冷至室溫。過濾分離固體，用IPA/庚烷洗(3次，1毫升/克)，再行乾燥。典型產出率75%，以BOC二氮雜萘計)。

如上所述，也可用第三-丁氧基羰基之外的保護基("PG²")。用於合成二氮雜萘的其他保護基包括，但不限

於，苄基氧基羰基，烷氧基羰基，烯丙基氧基羰基，苯甲醯基，乙醯基，甲醯基，三氟乙醯基，2-硝基苯磺醯基，4-硝基苯磺醯基，2,4-二硝基苯磺醯基，N-苄基，三苯基甲基，及其他此技藝所知的保護基，如 Greene, T; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY 1999內所述者。

又一方面，本發明提供中間體(3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮，6，的製法，包括的步驟是：

(1)以四氫-4H-吡喃-4-酮與正甲酸三丙酯及氯苯反應生成4-丙氧基四氫-2H-吡喃-乙炔；

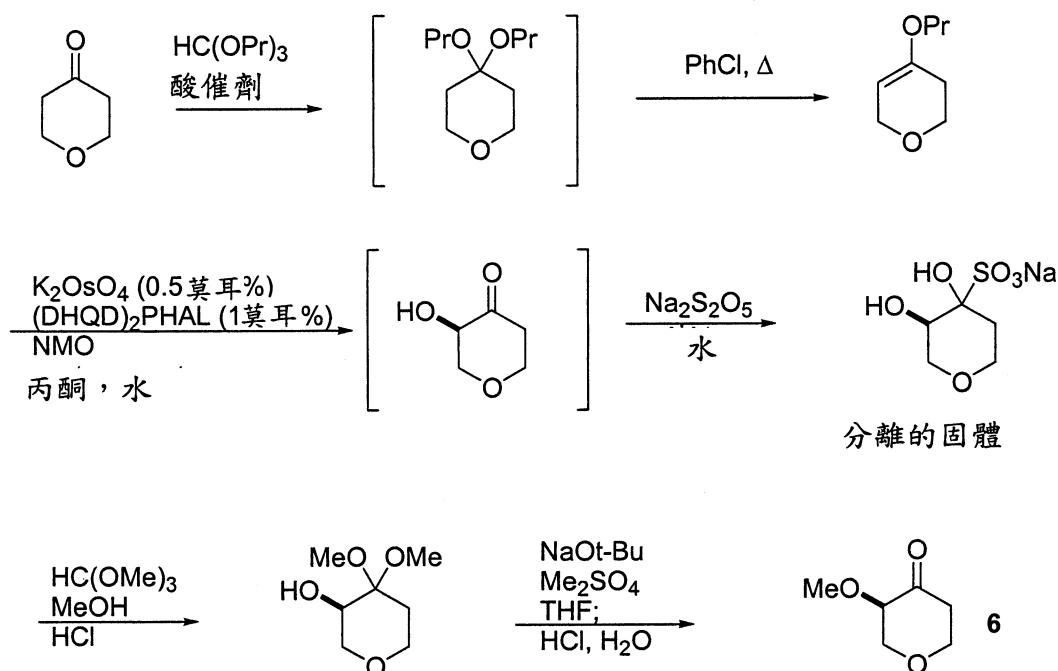
(2)以該4-丙氧基四氫-2H-吡喃-乙炔在有丙酮、水、氫化奎尼定-1,4-二氮雜萘二基二醚(DHQD₂PHAI)、二水合鐵酸鉀及單水合N-氧化4-甲基嗎福啉(NMO)之存在下反應，生成3,4-二羥基四氫-2H-吡喃-4-磺酸，鈉鹽；

(3)以該3,4-二羥基四氫-2H-吡喃-4-磺酸，鈉鹽與甲醇及正甲酸三甲酯在有酸的存在下反應，生成4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇；及

(4)以該4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇在有THF、NaOt-Bu、Me₂SO₄、及酸的存在下反應，生成(3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮。

(3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮，6，之合成如方案5所示：

方案 5



將起始物質吡喃酮在有酸催化劑之存在下用正甲酸三丙酯處理轉化成其二丙基縮酮。然後將粗製縮酮在有氯苯之存在下加熱。在此條件下有丙醇排出，生成丙基烯醇醚。此反應是藉在反應中蒸餾去丙醇驅動。然後將粗製烯醇醚在修改的 Sharpless 不對稱二羥基化條件下氧化。於此反應中，用氧化 N-甲基嗎福啉作為化學計量氧化劑。此反應所產 α -羥基酮產物標準是約 80-85% ee。 α -羥基酮並非直接分離出，而是加 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 水溶液生成酮的亞硫酸氫鹽轉化物。由此丙酮水混合物中結晶出外消旋亞硫酸氫鹽轉化物。過濾移除外消旋物，所得母液一般是 95-99% 對映體超量 (ee)。真空除去丙酮，加異丙醇，得高對映體超量的結晶亞硫酸氫鹽。此再以 HCl 及甲醇處理，用正甲酸三甲酯作為水清除劑，製得二甲基縮酮。然後用 NaOt-Bu 及

Me₂SO₄將羥基甲基化。此反應混合物內加水及HCl，得標的 α -甲氧基吡喃酮，產出率約96% ee。

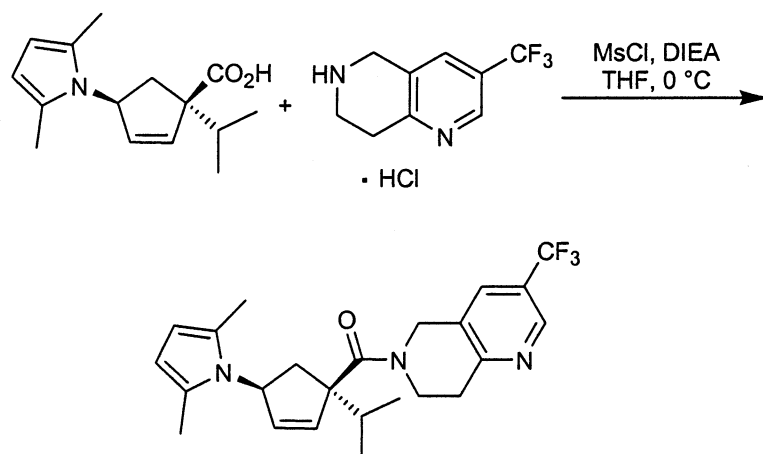
今列出數個縮寫、頭字語或及其他省寫。雖則此等詞是精於此技藝者已知的，下表總列出此等詞：

MSCI	甲烷磺醯氯
DIEA	二蟻丙基乙基胺
IPAc	異丙基乙酸酯
IPA	異丙醇
i-PrI	2-碘丙烷
LHMDS	六甲基二矽氮化鋰
THF	四氫呋喃
DMF	二甲基甲醯胺
P.G.	保護基
BOC	第三-丁基氧基羰基
NMO	氧化N-甲基嗎福啉
TFPA	四氟丙酸

實例 1

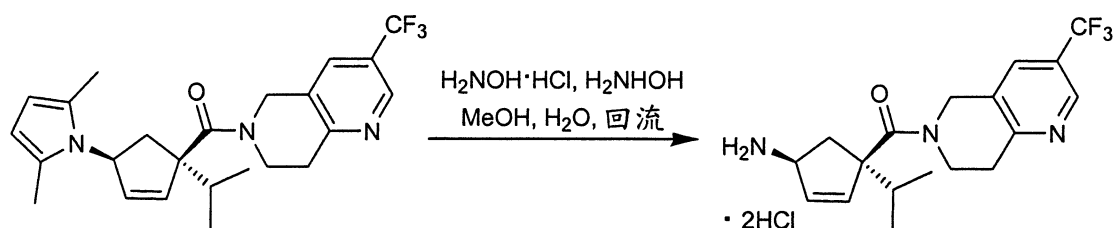
((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氫雜茶-6(5H)-基]羰基}環烷基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺

步驟 1：6-{[(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-基]羰基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氫雜茶



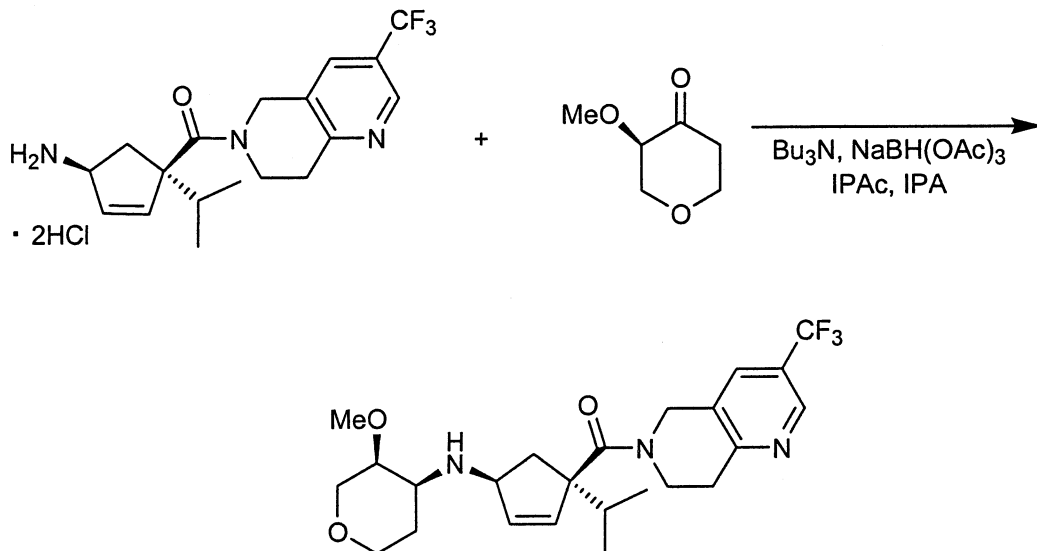
將吡咯環戊烯酸(730克，90.4重量%，2.67毫莫耳)及二異丙基乙基胺(0.93公升，5.34莫耳)於THF(6.6公升)內混合。所得暗色溶液(KF=195毫克/毫升)冷至0°C，再用1分鐘加甲烷磺醯氯(228毫升，2.94莫耳)，此時溫度在數分鐘內升至13°C。除去冷浴，混合物於室溫老化4小時。將反應溶液冷至約15°C，加四氫二氮雜萘-HCl鹽(670克，73.2重量%，自由態鹼當量，2.42莫耳)。將溫度升至23°C，再加另一部分二異丙基乙基胺(0.93公升，5.34莫耳)，同時於約25°C冷卻15分鐘以上。將混合物老化>1小時，然後用5% NaHCO₃(16公升)稀釋。以醋酸乙酯(EtOAc)(16公升)萃取產物。有機相用水(10公升)洗，真空濃縮，以甲醇置換EtOAc成為10公升容積。醯胺之產生為定量(1.055公斤，2.45莫耳)。

步驟2：*(1S,4S)*-4-異丙基-4-{{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-胺



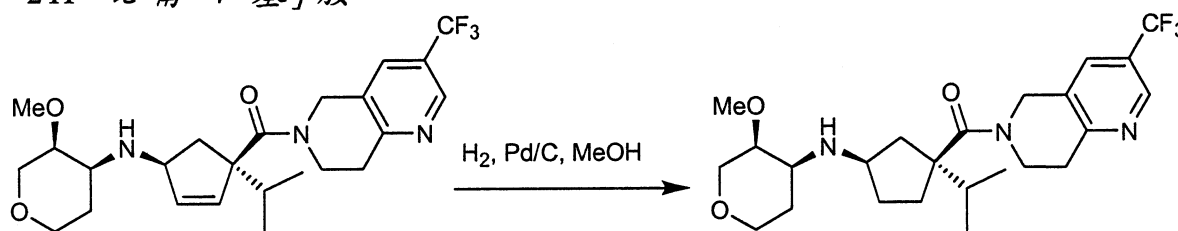
將甲醇(10公升)內的醯胺(1.055公斤，2.45莫耳)加於羥基胺-HCl(1公斤，14.4莫耳)，50%的羥基胺於水內的溶液(1公升，16.3莫耳)，及水(5公升)內。將所得泥樣物加熱至回流(71°C)，維持於此溫度6小時。將反應溶液冷至室溫，以10 N NaOH將pH調整至11.0。此反應溶液以水(12公升)稀釋，用氯苯萃取三次(14公升，13公升及13公升)萃取出產物。每一有機層用同量的水(10公升)洗一次。合併含產物的有機層(0.79鑑定公斤，2.24莫耳，產出率92%)，濃縮。將溶劑換成異丙醇(8公升)。加IPA內的HCl水溶液(4.3N，1.4公升，6.0莫耳)。將此混合物濃縮至約2公升。將所得泥樣物加熱至70°C並緩緩添加正庚烷(8公升)。該泥樣物冷卻，於室溫老化過液(16小時)。過濾固體，用20% IPA/庚烷(1.5公升)洗，於氮氣下乾燥，得1.12公斤HCl鹽(相當於0.76公斤自由態鹼)，總產出率91%。

步驟3：(3*S*,4*S*)-*N*-((1*S*,4*S*)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氫雜萘-6(5*H*)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2*H*-吡喃-4-胺



將二鹽酸胺鹽(777克, 552克自由態鹼, 1.56莫耳)於IPAc(3公升)內製成泥樣物。將此混合物於冰浴內冷卻, 加n-Bu₃N (860毫升, 3.61莫耳), 再加異丙醇(260毫升, 3.40莫耳)。於5°C加三乙醯氧基硼氫化鈉(724克, 3.42莫耳)。1小時後於此浴內於1°C加甲氧基吡喃酮於IPAc內的溶液(1.76公升, 160克/公升溶液, 2.17莫耳)。6小時後, 將混合物於飽和NaHCO₃水溶液(3公升), 水(8公升), 及EtOAc(10公升)。水相再以EtOAc(15公升)萃取。合併之有機相用飽和NaHCO₃(4公升)萃取, 於MgSO₄(600克)上乾燥, 然後濃縮。將所得油體溶於CH₃CN(15公升)內, 用庚烷(3×4公升)萃取。此乙腈相含654克(1.4莫耳, 90%) (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氫雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺。真空除去溶劑, 得油體, 用於最後氫化步驟。

步驟4: ((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氫雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺



將步驟3所得粗製偶合的環戊烯(640克)用甲醇(3.2公升)稀釋, 將溶液濃縮成油體。再以甲醇(3.2公升)稀釋, 再重複濃縮二次。於最後濃縮後, 將油體用甲醇(6.4公升)稀釋, 載於高壓釜內。將於甲醇(1.4公升)內的泥樣催化劑

5% Pd/C(256克)載入高壓釜。於25°C 氫化(40磅/吋²)過夜(18小時)。將此批量用 solka floc(約1.5吋深)過濾入8公升燒結玻璃漏斗內。高壓釜用甲醇(5.0公升)沖洗，此沖洗液用以洗濾餅，此濾餅再以甲醇(1.3公升)洗。此沖洗過程重複四次。以LC鑑定合併之濾過物及洗液(總重量=17.1公斤)，內含自由態鹼633鑑定克(98.5%產出率)。將濾過物及洗液濃縮成油體(770鑑定克，1.634莫耳)。將此油體溶於IPA(3.1公升)內，再將溶液濃縮成棕色油體。以IPA(3.1公升)稀釋，重複濃縮二次。

實例2

((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氫雜萘6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺丁二酸鹽

合成1：

用苯磺酸鹽純化：將實例1所得油體溶於IPA(1.54公升)內，再移入結晶燒瓶。於此批量內加IPA(2×385毫升)沖洗液。將此溶液加溫至56°C，於此點加苯磺酸(283克，1.79莫耳)，溫度再升至71°C。將溶液冷至60°C，加苯磺酸鹽晶種(1克)。將稀泥樣物老化30分鐘發展成稠晶種床，然後用50分鐘加庚烷(4.62公升)。於55至65°C老化2小時後，將泥樣物冷至週邊溫度過夜。過濾泥樣物，濕餅用2：1庚烷/IPA(2×2.3公升)洗。將灰白色固體於N₂/真空下乾燥，得苯磺酸鹽(875克，98.3重量%)，為棕色固體(84%調整產出率)。將水(11.1公升)，IPAc (32公升)，及((1R,3S)-3-異丙

基-3-{{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基}[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺磺酸鹽(1.645公斤)加於K₂CO₃(6.58公斤)於水(18.3公升)內的溶液內。將此混合物老化15分鐘。分離各層，有機層用水(16公升)洗。將此((1R,3S)-3-異丙基-3-{{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基}[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺自由態鹼(60.5公斤，含1.16公斤自由態鹼)之IPAc溶液濃縮成油體。所得油體用乙醇(3.785公升)稀釋，再濃縮成油體。此種稀釋及濃縮再重複三次。

丁二酸鹽之合成：作最後一次濃縮後，將油體用乙醇(4.055公升)稀釋。然後將此乙醇溶液加熱至65°C。一次加丁二酸(294克，2.48莫耳)，繼之費時10分鐘加庚烷(530毫升)。此溶液以((1R,3S)-3-異丙基-3-{{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基}[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺丁二酸鹽(5.8克)於庚烷(50毫升)內的泥樣物晶種。將所得泥樣物於65°C老化1小時，在此期間可見到明顯的增稠。於晶種床老化完了後，費時1.5小時加庚烷(7.54公升)。將此泥樣物於65°C老化2小時，然後冷至室溫過夜(約9小時)。過濾固體，用2：1庚烷/乙醇(2×2.3公升，2毫升/克自由態鹼)洗，於真空下以N₂氣流乾燥2小時。將濾餅打碎，再以N₂/真空乾燥約48小時，得1.328公斤丁二酸鹽(91.6%)。用460微米的篩將((1R,3S)-3-異丙基-3-{{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基}[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺丁二酸

鹽(1.328克)將此乾批量篩過，得1.313克。

合成2

丁二酸鹽之生成：將自由態鹼(3034.2克)經由1微米線內過濾器載於72公升的燒瓶內，燒瓶上裝有熱偶，頂部攪拌器，N₂/真空入口管，及批量濃縮器，燒瓶於11.2公升作有記號。將合併濃縮物進一步濃縮至約7公升，溶劑換成EtOH，用17公升EtOH恆定容積。此溶液用EtOH稀釋至燒瓶之11.2公升記號處。釋出真空，批量濃縮器用加入漏斗代替。加839克丁二酸，將批量加熱至65°C。用7分鐘加庚烷(1.4公升)。將5克晶種溶於100毫升庚烷內，加於批量內。將稀泥樣物老化60分鐘發展成稠晶種床，然後用120分鐘加34.9公升庚烷。於65°C老化2小時後，將泥樣物冷至週邊溫度過夜。LC鑑定母液顯示有6.5毫克/毫升損失。過濾泥樣物，濕餅泥樣物用2×8公升3/1庚烷/EtOH洗，繼之以4公升洗代替，使用3/1庚烷/EtOH。將灰白色固體於N₂/真空在過濾壺上乾燥，得3404克棕色固體，產出率96.7重量%，減去10.3%鑑定損失後為86%。

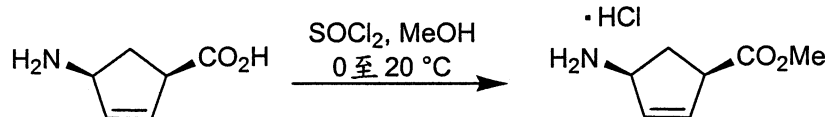
丁二酸鹽之重結晶(視需要)：將12.1公升EtOH載於肉眼看起來清潔的燒瓶內，此燒瓶上裝有N₂/真空入口，機械攪拌器，熱偶，及入口接管。加丁二酸鹽，用4.7公升EtOH洗入。將泥樣物加溫至65°C，於此時將溶液在穩定真空下由1微米線內過濾器移入72公升燒瓶內。轉移完成後，用1公升EtOH沖洗50公升燒瓶，沖洗液經由線內過濾器轉移至72公升燒瓶。將過濾過的EtOH溶液於38-44°C在25英寸

汞柱濃縮至 < 12 公升，在濃縮中有丁二酸鹽結晶。將泥樣物稀釋至 12.1 公升，然後加熱至 65°C。加 1 公升庚烷，再加於 300 毫升庚烷內形成泥樣物的 14 克晶種。將泥樣物於 65°C 老化 1 小時 10 分鐘，然後用 2 小時加 17.5 公升庚烷。將泥樣物於 65°C 老化 2 小時，再於室溫老化過夜，約 13 小時。過濾泥樣物收取固體，燒瓶用 2 : 1 庚烷 : 乙醇 5.4 公升洗，繼之以 5.4 公升代替洗及 5.4 公升泥樣物洗。通入 N₂ 將濾餅乾燥 3 小時，然後將濾餅打碎，再以 N₂/真空乾燥約 48 小時。乾燥完了後，將批量藥物儲於纖維筒內的雙層聚合物袋內待磨。得總量 3.018 公斤丁二酸鹽 (93.9% 產出率)。

實例 3

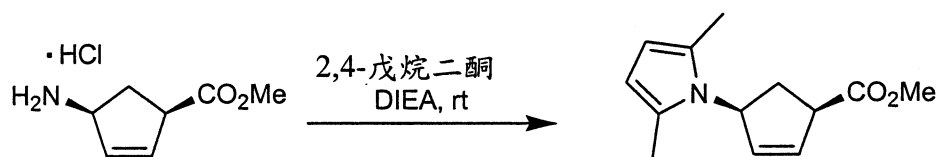
(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸

步驟 1 : (1R,4S)-4-氨基環戊-2-烯-1-羧酸甲酯



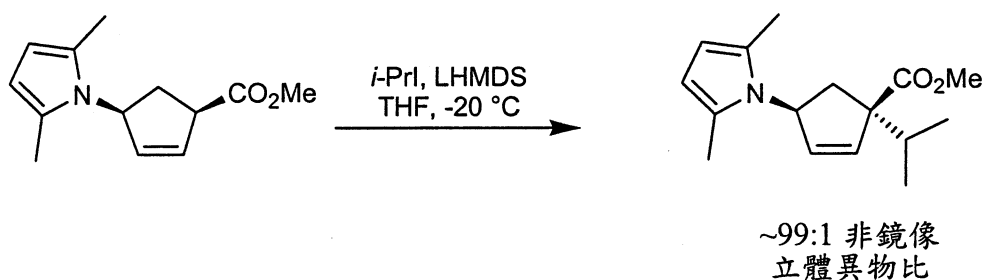
將固體 (1R,4S)-4-氨基環戊-2-烯-1-羧酸 (1.0 公斤，7.72 莫耳) 溶於 MeOH (3.0 公升) 內。將此泥樣物冷至 0-5°C。以 2 小時滴加硫醯氯 (0.576 公升，7.92 莫耳)，維持溫度 < 20°C。硫醯氯加完時移除冷浴，將反應混合物於 20°C 老化 1-2 小時。然後將產物混合物滴加於 IPAc (22.5 公升) 內，需時 1-2 小時，此時產物直接以 HCl 鹽形式由溶液結晶。將此批量過濾，真空乾燥過夜，得氨基環戊烯甲基酯 HCl 鹽 (1081 克，產出率 77%)。

步驟2：(1R,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)環戊-2-烯-1-羧酸甲酯



將固體胺基環戊烯甲基酯鹽(1.076公斤，6.059莫耳)於20°C在氮氣下溶於MeOH(3公升，2 M)內。加二異丙基乙基胺(DIEA，0.78公斤，6.059莫耳)，繼之加丙酮基丙酮(0.711公斤，6.241莫耳)。此批量放熱，使溫度增至32-35°C。然後將反應混合物於25°C老化16小時。此批量用IPAc(9-10公升)稀釋及用10% NH₄Cl(2×3公升)及5%鹽水(2×3公升)洗。將IPAc批量於硫酸鈉上乾燥，過濾，濃縮成油體。用THF(3公升)沖洗，再將此批量濃縮成油體。將對空氣敏感的吡咯保護的胺基環戊烯羧酸酯(1189克，92%產出率)儲於5-7°C氮氣下備用於下一烷基化步驟。

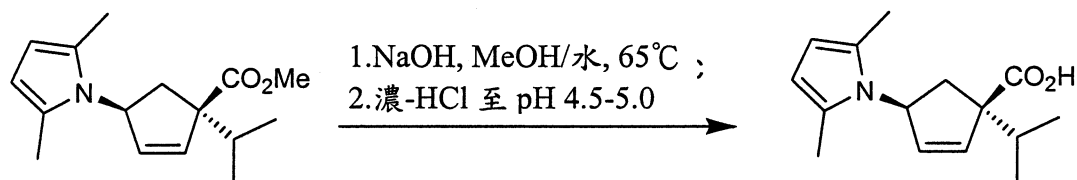
步驟3：(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸甲酯



將溶於THF(1.2公升)內的吡咯甲基酯(1189克)費時40分鐘於-20°C滴加於1 M六甲基二矽氮化鋰(LHMDS)於THF(8.65公升，8.650莫耳)內的溶液中。將此批量老化30分鐘，用1小時加2-碘丙烷。將此批量老化1小時，再任其

用 2 小時升至 20°C 並於 20°C 老化 1-2 小時直至以 HPLC 測定已反應完全 (<0.5% 起始物質)。將此批量倒入 6% NH₄Cl 溶液 (10 公升)。載入 IPAc (20 公升)，分離各層。有機層用 6% NH₄Cl 水溶液 (10 公升)、5% 鹽水 (2×10 公升) 洗，濃縮成油體。將對空氣敏感的烷基化的吡咯甲基酯 (1419 克，98% 產出率) 在氮氣下儲於 5-7°C 以備皂化。

步驟 4：(1*S*, 4*S*)-4-(2,5-二甲基-1*H*-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸

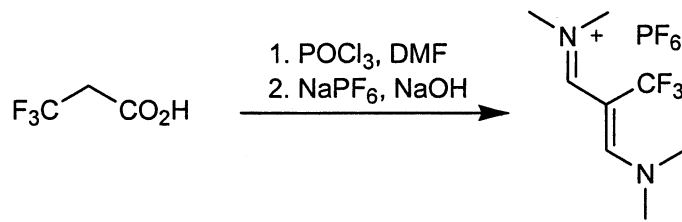


將烷基化的吡咯甲基酯 (1.38 公斤，5.197 莫耳) 溶於 MeOH (7.7 公升) 內。加 DI 水 (2.5 公升)，繼之加 10 N NaOH (2.08 公升，20.768 莫耳)。然後將此批量加熱至 65°C 16 小時。再將此批量冷至 10°C。用濃 HCl 將 pH 調整至 4.5 以結晶出產物。將泥樣物老化 1 小時，於此批量內載入 DI 水 (15 公升)。將泥樣物於 20-25°C 老化 18 小時。過濾固體，用 10% MeOH/DI 水洗，於真空爐 (40-50°C，25-26" Hg) 乾燥，製得烷基化吡咯環戊烯酸 (1223 克，95% 產出率)。

實例 4

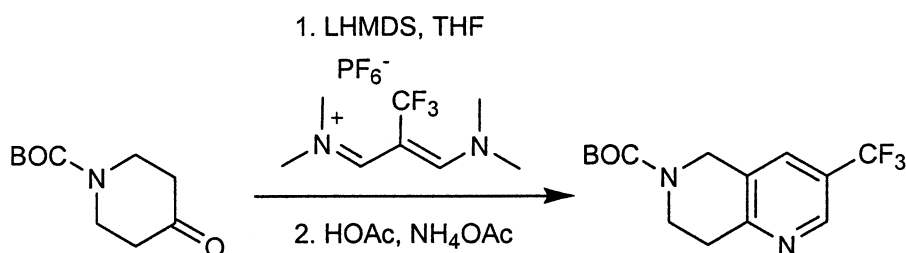
3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜茶

步驟 1：六氟磷酸 *N*-[3-(二甲基胺基)-2-(三氟甲基)亞丙-2-烯基]-*N*-甲基甲銨



將氯氧化磷(1.1公升，11.8莫耳)於4°C費時1小時加於二甲基甲醯胺(2.6公升)內，任此反應混合物升至20°C。用6分鐘加3,3,3-三氟丙酸(TFPA)(771克，6.02莫耳)。然後將反應混合物於50至60°C老化4小時，再任其冷至室溫。將TFPA/POCl₃/DMF反應混合物載入5公升加入漏斗內。此反應燒瓶用DMF，3×75毫升，沖洗，此沖洗液也加於5公升加入漏斗內。將六氟磷酸(980毫升，60重量%水溶液)加於水(7.1公升)內，同時於4°C冷卻。緩慢加氫氧化鈉(5N，2.0公升)，維持內溫低於15°C。再將此溶液冷至0°C。將氫氧化鈉(5 N)載入2公升加入漏斗內，同時與TFPA/POCl₃/DMF反應混合物一起加入，加入速度使內部分度低於5°C並使pH界於3.05至3.6之間(加入中多維持於3.2)。然後將所得黃色泥樣物於約0°C老化60分鐘。過濾固體，泥樣物用冰冷的水(2×4.0公升)洗，然後用N₂氣流在真空下乾燥。得總量1.785公斤(87%)CF₃DT(vinamidinium鹽)。

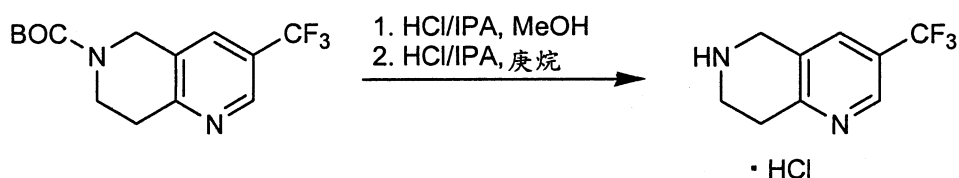
步驟2：N-(第三-丁氧基羰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘



將THF(2.72公升)內的N-BOC-4-六氫吡啶酮(672克)於

-12 °C 費時 45 分鐘載入雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰(LHMDS)(3.55 公升, 1.0 M 於 THF 內的溶液)內。任此反應混合物升至室溫。將此混合物用 30 分鐘加於冷至 -24 °C 的 CF₃DT(1.17 公斤)於 THF(5.45 公升)內的泥樣物中。然後將反應混合物於約 -20 °C 老化 2 小時。用 3 分鐘加醋酸(295 毫升)。將反應混合物加熱至 20 °C 1 小時 15 分鐘, 一次加乙酸銨(741 克)。將反應混合物加溫至 64 °C 並於此溫度老化 2 小時。將反應混合物冷至室溫, 然後用水(15.4 公升)及甲基環己烷(15.4 公升)稀釋。將混合物振動, 停止攪拌, 任其分成各層。移出下面的水層, 有機層用 2 M 檸檬酸水溶液(6.2 公升)洗。經搖動及分離各層後, 以 LC 鑑定有機層(總重=19.8 公斤)得鑑定產出 617 克(64%)BOC 二氮雜萘。

步驟 3: 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘



將含 N-(第三-丁氧基羰基)-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘所得有機層(總重 34.2 公斤, 含 989 克 BOC 二氮雜萘)濃縮成油體。殘餘物用甲醇(6 公升)稀釋, 將此溶液濃縮成油體。殘餘物加甲醇(6 公升), 再將此溶液濃縮成 2.3 公升。此溶液用甲醇稀釋至 7.3 公升容積, 加 IPA 內的 4.58 M HCl(3.6 公升)。將此溶液加熱至 55 °C 並老化 1 小時。待冷至室溫後加水(5 公升)。然後小心加 K₂CO₃(2.28 公斤)於水(5 公升)內的溶液(pH=10)。此混合物以 IPAc(3×10

公升)萃取。有機萃取物含601克(91%)去保護的二氮雜茶。將合併之有機層濃縮，殘餘物用IPA(6公升)稀釋，濃縮。所得油體用IPA(6公升)稀釋，將此溶液濃縮至總容積約2公升。用燒疾玻璃板漏斗過濾溶液，此漏斗已用IPA(3×1公升)洗過。將合併之濾過物及沖洗液濃縮至約0.5公升，再用IPA(1.95公升)稀釋。將溶液加熱至60°C，費時40分鐘加IPA內的HCl(790毫升，滴定為4.33 M)。在加入過程中明顯有固體形成。用30分鐘加庚烷(2.75公升)，然後停止加熱，任泥樣物冷至室溫過夜。再加HCl/IPA(80毫升)及庚烷(2×1.38公升)。過濾固體，用2:1庚烷/IPA(3×550毫升)洗，在真空下以氮氣流乾燥，得678.8克3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜茶，以BOC二氮雜茶(497克，73.2重量百分比自由態鹼)計產出率為75%。

實例5

(3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮

步驟1：四氫-4H-吡喃-4-酮

於裝有機械攪拌器、熱偶、及氮氣入口的22公升圓底燒瓶內載入四氫-4H-吡喃-4-酮(3.00公斤，30.0莫耳)及正甲酸三丙酯(5.70公斤，30.0莫耳)。用以轉移的泵以氯苯(300毫升)沖洗，將沖洗液加於批量內。所得溶液於冰浴內冷至5°C。一次加大孔樹脂-15(amberlyst-15)(60克)，其先以DI水及丙醇洗過並乾燥。此混合物於週邊溫度攪拌16小時。形成溶液2(GC)。將此混合物於真空(75毫米汞柱)下濃縮。用solka floc過濾移除固體，過濾器墊以MTBE(2公

升)沖洗。濾過物用MTBE(26公升)稀釋，用飽和NaHCO₃(24公升)萃取，再用水(2×16公升)萃取。將有機相真空(500毫米汞柱)濃縮除去MTBE。在內溫達44℃時加氯苯(3公升)。用包裝柱繼續蒸餾，蒸餾速度維持於蒸汽溫度為85-90℃。週期性地加氯苯以保持恆定容積。供使用15公升。在蒸餾過程中將批量溫度維持於122至125℃。16小時後，GC鑑定顯示>9:1轉化。將真空增至50毫米汞柱，將反應物蒸發得53重量%的溶液3(3.13公斤，73%產出率)及氯苯。

步驟2：3,4-二羥基-四氫-2-H-吡喃-4-磺酸，鈉鹽

於裝有機械攪拌器。氮入口及熱偶的50公升原底燒瓶內載入丙酮(12.7公升)及水(1.28公升)。於溶劑內相繼加氫化奎尼定-1,4-二氮雜萘基二醚(DHQD₂PHAL，54.8克，0.070莫耳)，二水合鐵酸鉀(12.95克，0.035莫耳)，及單水合N-氧化4-甲基嗎福啉(NMO，1.078公斤，7.74莫耳)，將所得溶液冷至0℃。以7小時加丙烯醇醚(1.85公斤，54重量%溶液，7.03莫耳)，同時維持反應溫度約0℃。加新製Na₂S₂O₅(802克，4.22莫耳)及水(5.63公升)的溶液，繼之加冰醋酸(1.2公升)。於室溫老化16小時後，過濾出固體，濾過物於真空濃縮除去丙酮。以3.5小時加異丙醇(28公升)成為無色泥樣物。以玻璃料收取固體，用異丙醇(6公升)沖洗，於真空爐內乾燥得958克92重量%的(57%分離產出率)產物，其為97.2% ee。

步驟3：4,4-二甲氧基四氫-2H-吡喃-3-醇

於裝有機械攪拌器、5公升滴加漏斗、氮入口及熱偶的

22公升圓的燒瓶內載入亞硫酸氫鹽加合物(893克92重量%的固體，4.06莫耳)，MeOH(8.1公升)及正甲酸三甲酯(948克，8.93莫耳)。將所得泥樣物加熱至50°C，用滴加漏斗費時40分鐘加1.89 M的HCl於MeOH內的溶液(2.48公升，4.69莫耳)。將泥樣物冷至7°C，緩慢加50重量%的NaOH(340毫升)。以玻璃料收固體，濾過物溶劑換成甲苯，所用甲苯總量為12公升。將此批量濃縮至約3公升，過濾出固體，濾餅用THF(2公升)沖洗。生成含577克產物的溶液(3.56莫耳，5.33公升，88%產出率，97.5% ee)。

步驟4：*(3R)*-3-甲氧基四氫-4*H*-吡喃-4-酮

於裝有熱偶、氮入口及滴加漏斗的22公升圓的燒瓶內載入6(3.56莫耳，於5.33公升內)及THF(5.8公升)的溶液。此溶液KF顯示有1.11莫耳水存在。一次加NaOt-Bu(494克，5.14莫耳)使成澄清黃色溶液。將燒瓶浸入冰浴內，用20分鐘加Me₂SO₄(737克，5.84莫耳)，維持內溫低於36°C。移除冷浴，將反應混合物老化4小時得粗製溶液。加水(1.5公升)，繼之加2N HCl(840毫升)。此二相混合物之pH明顯為0.6。於室溫過20小時後，加NaHCO₃(497克)，此混合物以IPAc(4×5公升)萃取。將合併之有機相濃縮，用玻璃料移除殘餘固體，得產物溶液(429克於2.635公斤溶液內，d=0.914，149克/公升，93%產出率，97.2% ee)。

本發明今已以特定具體實施例作了說明，精於此技藝者會了解到，本發明精神及範圍內本發明方法及方案還可作某些變化、修正、取代、消滅及增補而仍不脫離本發明精

神及範圍。例如，前述特定劑量之外的有效劑量可因要治療的哺乳動物對上述化合物的適應症的反應而變化。同樣，觀察到的特定藥理學反應可因所選的特定化合物及是否有醫藥載劑，以及調配物的型與所用給予方式而不同，此類預期到的變化或結果的不同都是根據本發明的目的及實用想像得到的。所以，本發明是以下述申請範圍界定，而此申請範圍在合理情況下應作儘廣泛的解釋。

五、中文發明摘要：

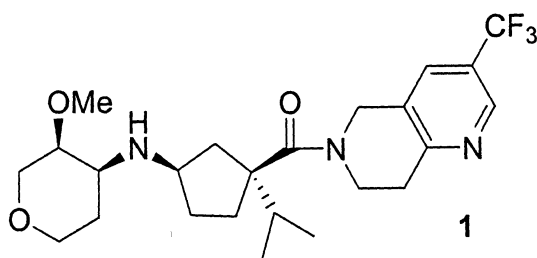
本發明提供製備((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺及其丁二酸鹽之有效率的合成方法。此外，本發明還提供製備中間體(3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮；(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸；及3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘之有效率的合成方法；及前體(3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺之製備方法。此外，本發明係在於((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺之丁二酸鹽之超級性質。

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：

十、申請專利範圍：

1. 一種製備(3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺的方法，其包括的步驟有：

(1)以(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸與3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘反應；

(2)以6-{[(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-基]羰基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘與羥基胺反應；及

(3)以(1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-胺與(3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮偶合。

2. 一種製備((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺的方法，其包括的步驟有：

(1)以(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸與3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫二氮雜萘反應；

(2)以6-{[(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-基]羰基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘與羥基胺反應；

(3)以(1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-胺與(3R)-3-甲

氧基四氫-4H-吡喃-4-酮偶合；及

(4) 氫化 (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺。

3. 一種製備 ((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺]丁二酸鹽的方法，其包括的步驟有：

(1) 以 (1S,3S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-羧酸與 3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫二氮雜萘反應；

(2) 以 6-{[(1S,4S)-4-(2,5-二甲基-1H-吡咯-1-基)-1-異丙基環戊-2-烯-1-基]羰基}-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氫-1,6-二氮雜萘與羥基胺反應；

(3) 以 (1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-胺與 (3R)-3-甲氧基四氫-4H-吡喃-4-酮偶合；及

(4) 氫化 (3S,4S)-N-((1S,4S)-4-異丙基-4-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊-2-烯-1-基)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-胺；

(5) 以 ((1R,3S)-3-異丙基-3-{[3-(三氟甲基)-7,8-二氫-1,6-二氮雜萘-6(5H)-基]羰基}環戊基)[(3S,4S)-3-甲氧基四氫-2H-吡喃-4-基]胺與丁二酸接觸。