



(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 201130841 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：100105159

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 16 日

(51)Int. Cl. : C07D473/18 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/16 美國

61/305,039

2010/05/26 美國

61/348,526

(71)申請人：台灣神隆股份有限公司 (中華民國) SCINOPHARM TAIWAN LTD. (TW)

臺南市善化區台南科學工業園區南科八路 1 號

(72)發明人：胡聰成 HU, TSUNG CHENG (TW) ; 黃宏聰 HUANG, HUNG TSUNG (TW)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 58 頁

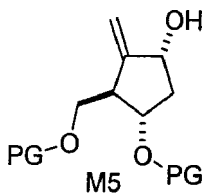
(54)名稱

製備恩替卡韋 (ENTECAVIR) 及其中間物之方法

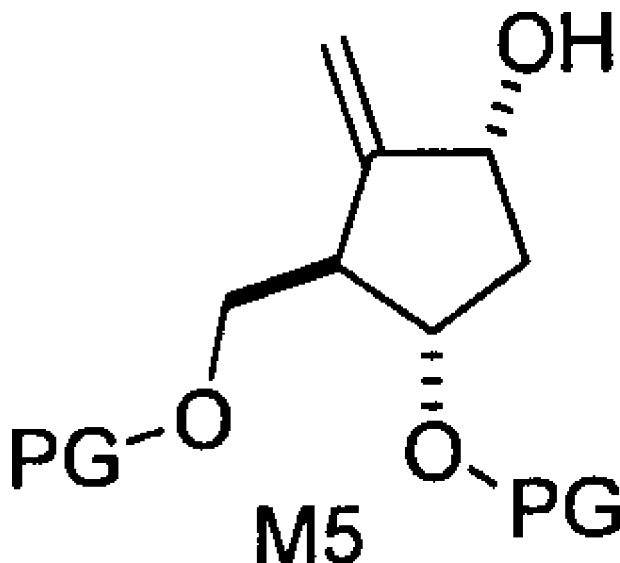
PROCESS FOR PREPARING ENTECAVIR AND ITS INTERMEDIATES

(57)摘要

本發明係關於一種製備恩替卡韋(entecavir)之方法，其包含將式(M5)化合物



轉化成恩替卡韋，其中該式(M5)上之兩個 PG 一起形成視情況經取代之 6 員或 7 員環狀環。





(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 201130841 A1

(43)公開日：中華民國 100 (2011) 年 09 月 16 日

(21)申請案號：100105159

(22)申請日：中華民國 100 (2011) 年 02 月 16 日

(51)Int. Cl. : C07D473/18 (2006.01)

A61K31/52 (2006.01)

(30)優先權：2010/02/16 美國

61/305,039

2010/05/26 美國

61/348,526

(71)申請人：台灣神隆股份有限公司 (中華民國) SCINOPHARM TAIWAN LTD. (TW)

臺南市善化區台南科學工業園區南科八路 1 號

(72)發明人：胡聰成 HU, TSUNG CHENG (TW) ; 黃宏聰 HUANG, HUNG TSUNG (TW)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：23 項 圖式數：0 共 58 頁

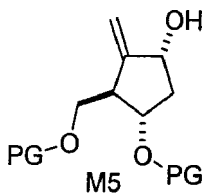
(54)名稱

製備恩替卡韋 (ENTECAVIR) 及其中間物之方法

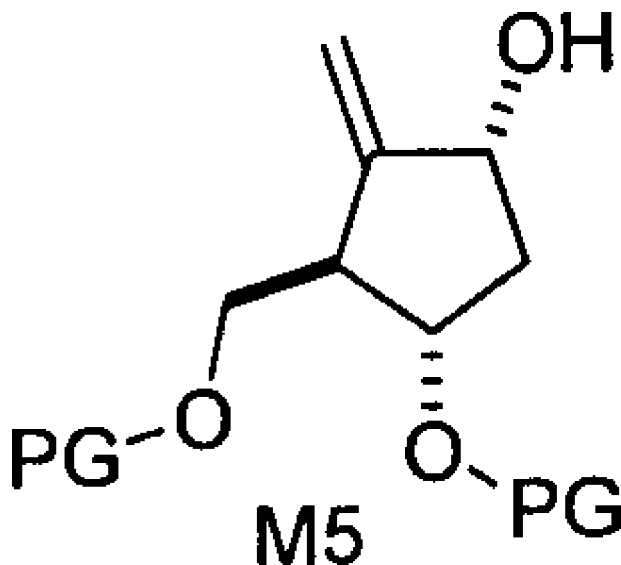
PROCESS FOR PREPARING ENTECAVIR AND ITS INTERMEDIATES

(57)摘要

本發明係關於一種製備恩替卡韋(entecavir)之方法，其包含將式(M5)化合物



轉化成恩替卡韋，其中該式(M5)上之兩個 PG 一起形成視情況經取代之 6 員或 7 員環狀環。



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本申請案係關於恩替卡韋(entecavir)及其中間物之合成。

本申請案主張2010年2月16日申請之美國臨時專利申請案第61/305,039號及2010年5月26日申請之美國臨時專利申請案第61/348,526號之優先權。此兩個臨時專利申請案之全部內容以引用之方式併入本文中。

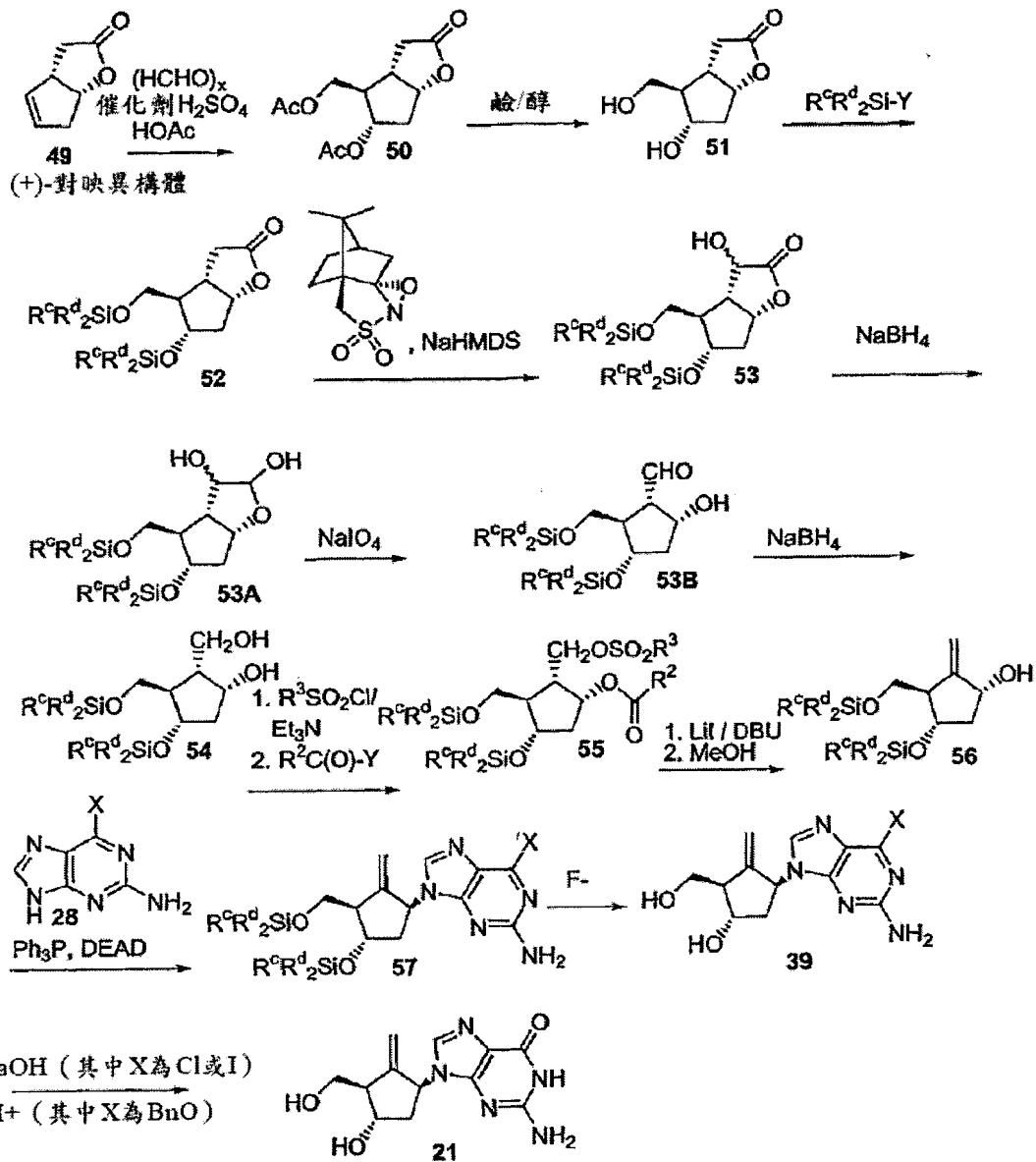
【先前技術】

恩替卡韋(Baraclude[®])為環戊基鳥苷核苷類似物，或稱為新穎碳環2'-去氧鳥苷類似物，其已顯示對抗B型肝炎病毒(HBV)之有效及選擇性活性。恩替卡韋由Bristol-Myers Squibb(BMS)開發且其在2005年3月由美國食品及藥物管理局(United States Food and Drug Administration)核准。恩替卡韋之化學名稱為2-胺基-1,9-二氫-9-[(1S,3R,4S)-4-羥基-3-(羥甲基)-2-亞甲基環戊基]-6H-嘌呤-6-酮且以單水合物形式使用，其分子式為C₁₂H₁₇N₅O₄，對應於295.29 g/mol之分子量。恩替卡韋為白色至灰白色粉末，微溶於水(2.4 mg/mL)，且在25°C±0.5°C下於水中之飽和溶液pH值為7.9。

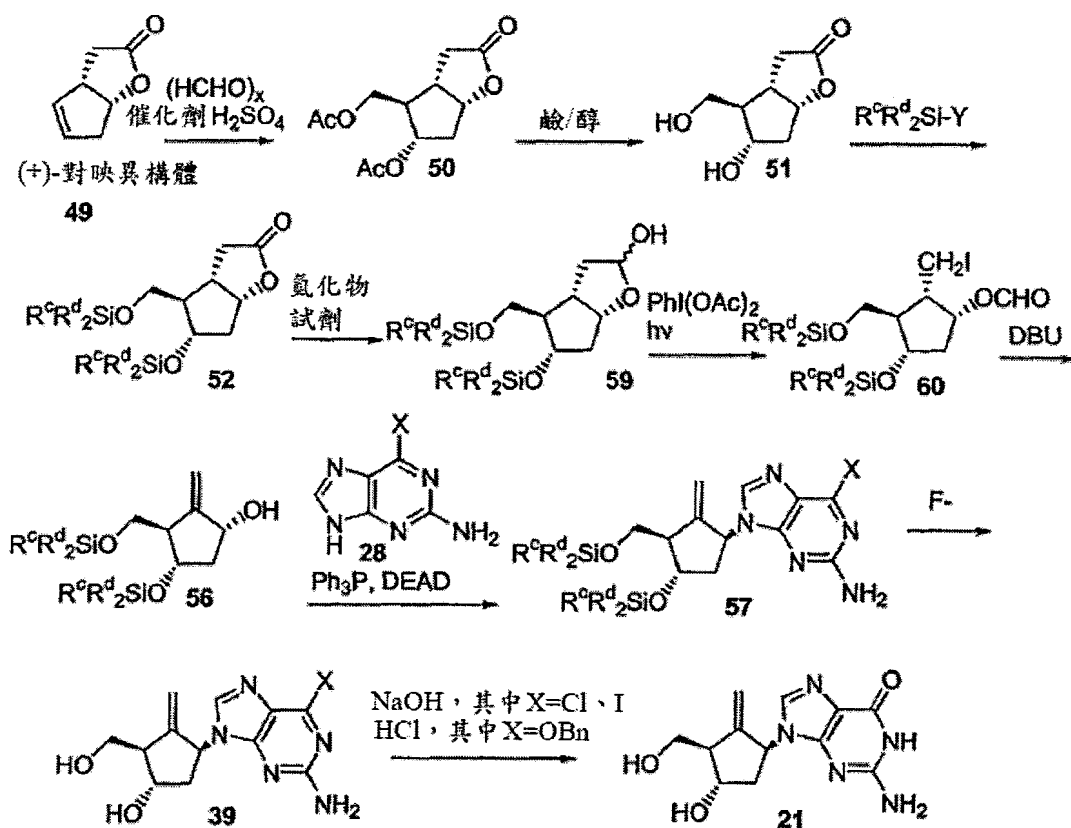
WO2004052310A2(BMS專利申請案)揭示製備恩替卡韋之方法(參見BMS流程15及16，其在WO2004052310A2之第41頁及第44頁揭示且顯示於下文中，在下文中稱為「BMS方法」)。WO2004052310A2亦揭示藉由使用科里(Corey)

內酯作為起始物質製備具有矽烷基保護基之中間物。

BMS 流程 15：BMS 恩替卡韋合成途徑



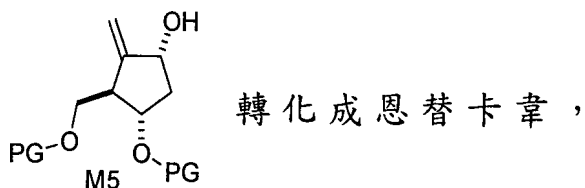
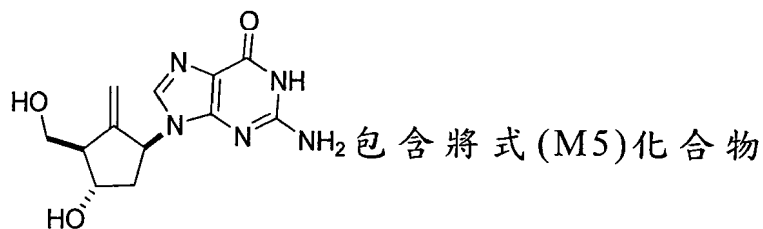
BMS 流程 16：另一 BMS 恩替卡韋合成途徑



儘管先前已揭示製備恩替卡韋及其中間物之方法，但仍然需要製備具有所要純度及產率之恩替卡韋以及其中間物的便利方法。

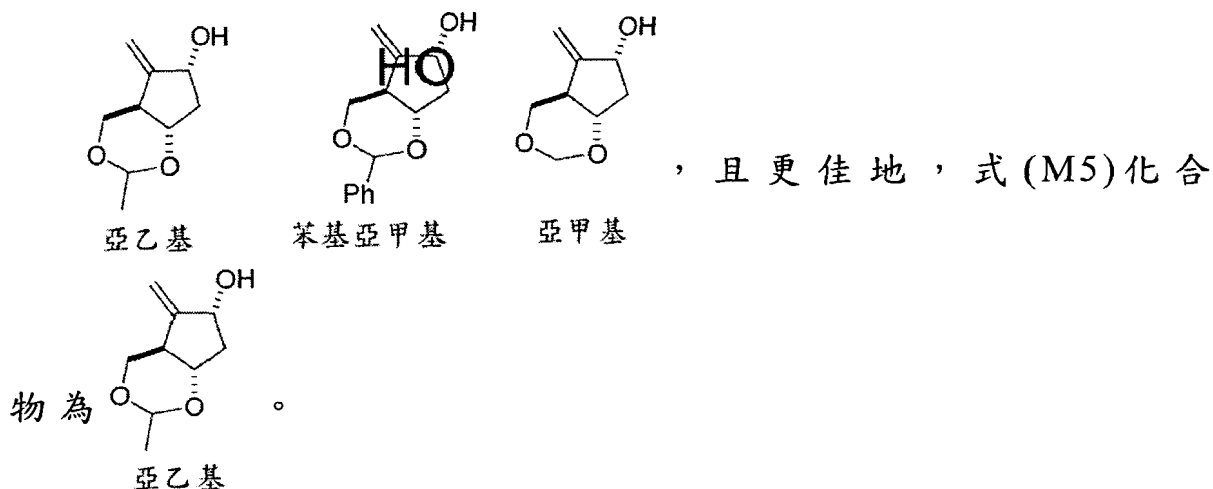
【發明內容】

根據本申請案之一態樣，一種製備下式恩替卡韋之方法



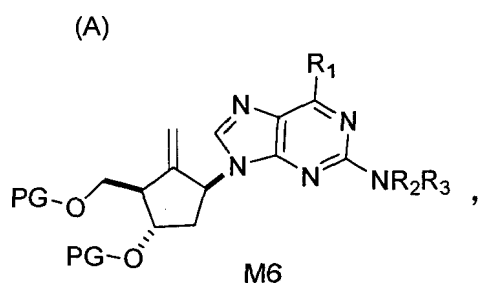
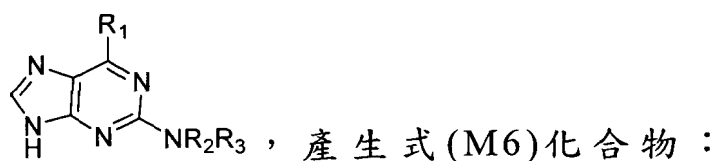
其中式 (M5) 上之兩個 PG 一起形成視情況經取代之 6 員或

7員環狀環。較佳地，式(M5)化合物可為具有下式之一之化合物：



將式(M5)化合物轉化成恩替卡韋之步驟可包含：

使式(M5)化合物與式(A)化合物反應：



其中 R_1 為鹵素、烷基(較佳C1-C6)、環烷基(較佳C1-C6)、芳烷基(較佳C1-C6)、芳基(較佳C1-C6)、烷氧基(較佳C1-C6)、硫烷基(較佳C1-C6)、硫基或羥基； R_2 及 R_3 獨立地定義為H或胺基保護基；及

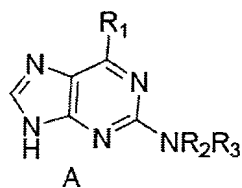
脫除式(M6)化合物之保護基，獲得恩替卡韋。

式(M5)化合物與式(A)化合物製備式(M6)化合物之反應可為在選自由以下組成之群之試劑存在下進行的光延反應

(Mitsunobu reaction)：偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD)及其組合、三取代磷及有機溶劑。

式(M6)化合物可藉由結晶自由式(M5)化合物與式(A)化合物反應形成之混合物分離。

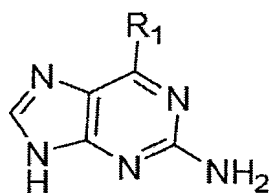
以上提及之式(A)化合物



○

可藉由包含以下之方法製備；

使下式6-取代嘧啶化合物



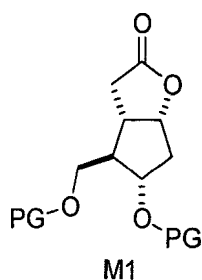
，其中R₁係如上文關於式(A)化合物所定
6-取代嘧啶

義，在-60°C至約回流之溫度下在有機溶劑中與胺基保護試劑，諸如二碳酸二-第三丁酯(Boc₂O)反應，產生式(A)化合物。較佳地，R₁為鹵素，更佳地，R₁為碘。

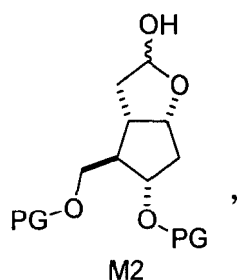
○

以上論述之式(M5)化合物可藉由包含以下之方法製備：

(a)還原式(M1)化合物：



，產生式(M2)化合物：



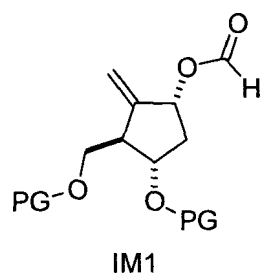
其中式(M1)及(M2)上之各PG係如上文關於式(M5)所定義；及

(b)轉化式(M2)化合物，產生式(M5)化合物。

式(M5)化合物可藉由結晶自由轉化步驟(b)產生之混合物分離。

式(M5)化合物可藉由包含以下步驟之方法自式(M2)化合物製備：

氧化式(M2)化合物，獲得式(IM1)化合物



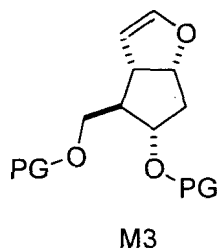
，其中式(IM1)上之各PG係如上文關於式

(M5)所定義；及

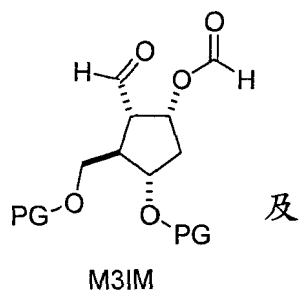
將式(IM1)化合物轉化成式(M5)化合物。

式(M5)化合物亦可藉由包含以下之方法自式(M2)化合物製備：

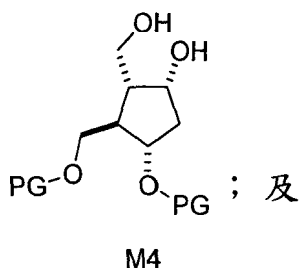
使式(M2)化合物脫水，提供式(M3)化合物；



氧化式(M3)化合物，獲得式(M3IM)化合物



還原得自氧化步驟之式M3IM化合物，提供式(M4)化合物

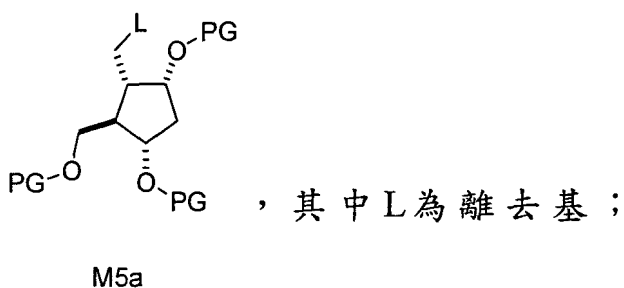


使式(M4)化合物脫水成式(M5)化合物；

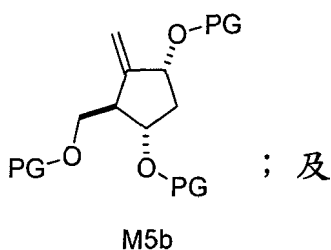
其中式(M3及M4)上之各PG係獨立地如上文關於式(M5)化合物所定義。

使式(M4)化合物脫水成式(M5)化合物之步驟可包含：

轉化式(M4)化合物，產生經保護之式(M5a)化合物：



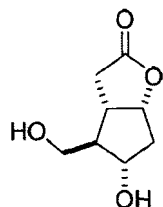
移除經保護之式(M5a)化合物之離去基，產生式(M5b)化合物：



脫除式(M5b)化合物之保護基，獲得式(M5)化合物；

其中式(M5a)及(M5b)上之各PG係獨立地如上文關於式(M5)化合物所定義。

式(M1)化合物可藉由將下式(+)-科里二醇

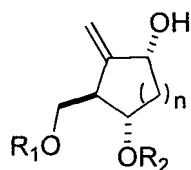


(+)-科里二醇

轉化成式(M1)化合物製備。

根據本申請案之一實施例之方法可包含將自(+)-科里二醇轉化成式(M1)化合物之反應所產生之混合物中藉由結晶分離式(M1)化合物的步驟。

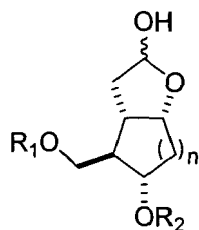
根據本申請案之另一態樣，一種製備下式化合物之方法



包含：

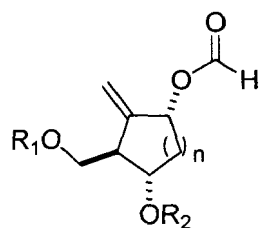
(5)

氧化式(2)化合物：



，提供式(IM2)中間物：

(2)



；及

IM2

將式(IM2)中間物轉化成式(5)化合物；

其中 R_1 及 R_2 各獨立地為羥基保護基；或 R_1 及 R_2 一起形成視情況經取代之6員或7員環狀環； n 為1至3。

舉例而言，視情況經取代之6員或7員環狀環可為環狀縮醛(亞乙基)、環狀縮酮(亞異丙基)或環狀醚或環狀酯。

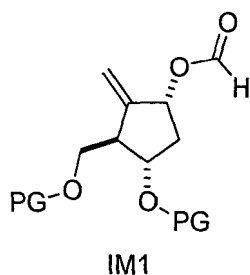
將式(IM2)中間物轉化成式(5)化合物之步驟可包含水解式(IM2)中間物。

氧化步驟及將式(IM2)中間物轉化成式(5)化合物之步驟可以一鍋方式進行。

式(5)化合物可進一步轉化成抗病毒藥物，較佳恩替卡韋。

氧化步驟可在選自由以下組成之群之氧化劑存在下進行： $Pb(OAc)_4/CuCl_2$ 、 $PhI(OAc)_2$ (二乙酸碘苯)/ $CuCl_2$ 、 $Pb(OAc)_4/CuBr_2$ 、 $PhI(OAc)_2/CuBr_2$ 、 $Pb(OAc)_4/CuI_2$ 、 $PhI(OAc)_2/CuI_2$ 、 $Pb(OAc)_4/CuSO_4$ 、 $PhI(OAc)_2/CuSO_4$ 、 $I_2/AIBN$ 、 $PbI(OAc)_2/I_2/AIBN$ 、 $Mn(OAc)_3$ 、硝酸鈾銨(ceric ammonium nitrate, CAN)、 $Fe(OAc)_3$ 、 $PhI(OAc)_2$ 、戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane, DMP)、2-二氧碘基苯甲酸(IBX)及其組合。

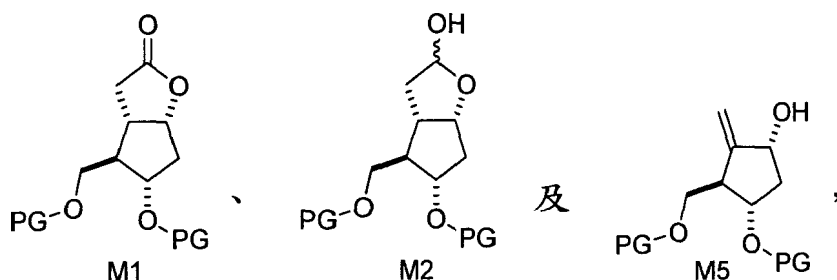
根據本申請案之另一態樣，提供式(IM1)化合物：



，其中各PG獨立地為羥基保護基，或一起

形成視情況經取代之6員或7員環狀環。

根據本申請案之另一態樣，提供下式化合物：



其中式(M5)上之兩個PG一起形成視情況經取代之6員或7員環狀環，或式(M1)、(M2)及(M5)上之各PG獨立地表示選自由以下組成之群之羥基保護基：第三丁基二甲基矽烷基及視情況經取代之三苯甲基、烷氧基甲基及芳基烷氧基甲基。

本發明之其他目標及特徵將由以下詳細說明而變得顯而易知。

【實施方式】

提出以下較佳實施例以進一步說明本發明，但當然該等實施例不應以任何方式理解為限制本發明範疇。

如本文所用，術語「離去基」一般係指可由親核試劑置換之基團。此等離去基在此項技術中為已知的。離去基之實例包括(但不限於)鹵化物(例如I、Br、F、Cl)、磺酸酯(例如甲磺酸酯、甲苯磺酸酯)、硫化物(例如SCH₃)、N-羥基丁二醯亞胺、N-羥基苯并三唑及其類似離去基。親核試劑為能夠在離去基之連接點處攻擊分子，從而導致置換離去基的物質。親核試劑在此項技術中為已知的。親核性基團之實例包括(但不限於)胺、硫醇、醇、格林納試劑

(Grignard reagent)、陰離子物質(例如醇鹽、醯胺、碳陰離子)及其類似親核性基團。

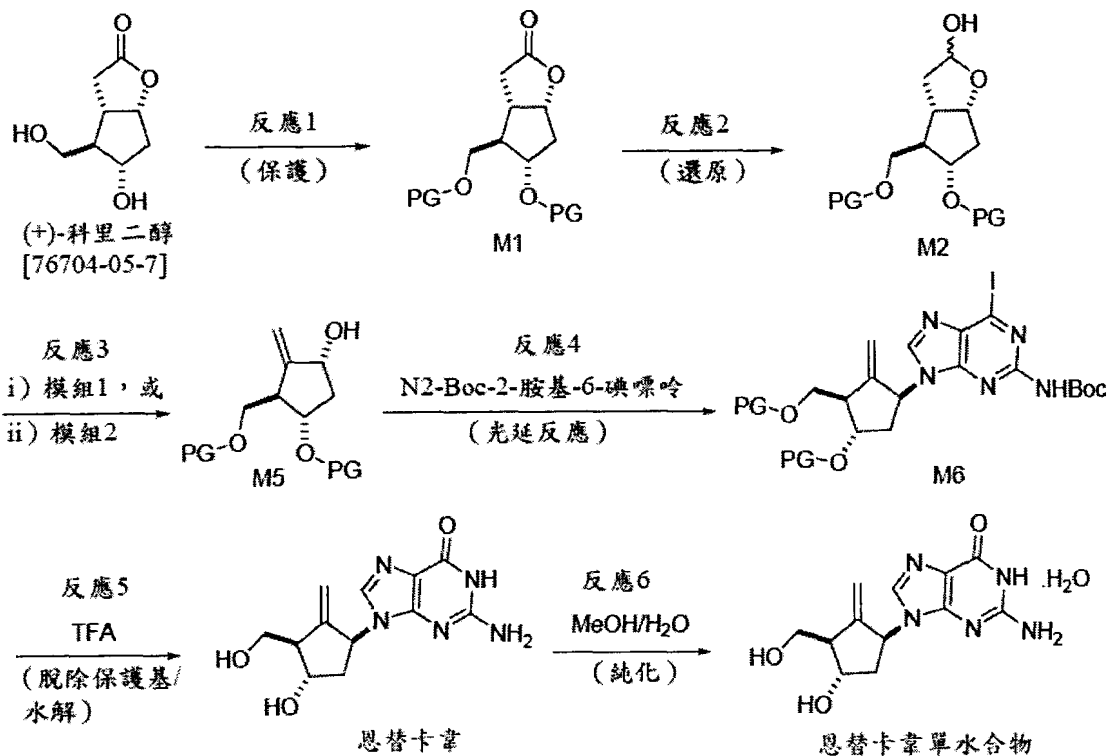
本文所用之「羥基保護基」係指意欲在合成程序期間保護羥基對抗不合需要之反應的彼等基團。舉例而言，羥基保護基包括烷基、環烷基、芳基烷基、芳基、醚、酯、環狀醚、環狀酯、環狀縮醛及環狀縮酮。

本文所用之「胺基保護基」係指意欲在合成程序期間保護胺基對抗不合需要之反應的彼等基團。舉例而言，胺基保護基可為胺基甲酸酯、醯胺、N-烷基及N-芳基胺及N-磺醯基衍生物。Boc為較佳胺基保護基。

本文論述之一鍋合成為一種改良化學反應效率的策略，其中反應物僅在1個反應器中經受連續化學反應。舉例而言，如上論述，根據本申請案之一實施例，吾人可將兩個操作(2)→IM2→(5)合併成一步操作(2)→(5)。

如以下SPT流程1中所示，吾人合成恩替卡韋及其中間物之方法途徑自市售科里內酯二醇(在下文中亦稱為「科里二醇」)起始。

SPT流程1-SPT之恩替卡韋合成途徑



PG=甲氧基甲基(MOM)、苯甲氧基甲基(BOM)或亞乙基

SPT流程1實質上不同於BMS流程16。在吾人之SPT途徑中，科里二醇分別用二甲氧甲烷、苯甲基氯甲基醚或乙醛二乙縮醛處理，產生具有以下不同保護基之M1系列：甲氧基甲基(MOM)、苯甲氧基甲基(BOM)及亞乙基。當使用亞乙基保護時，M1分離為結晶固體，產率較高(例如約90%)。相對廉價之乙醛二乙縮醛可用作羥基保護試劑以在適當溫度下與(+)-科里二醇反應產生M1。可在處理期間使用痕量NaHCO₃。相反，BMS之相應經矽烷基醚保護之類似物52係以油狀物形式獲得，此意謂需要管柱層析進行純化。需要更昂貴之矽烷基化試劑。矽烷基化反應需要進行長達14小時。在處理期間，需要1.0 N鹽酸、1.0 N氫氧化鈉及鹽水。產率相對較低(例如82%)。

接著，吾人使用DIBALH在低溫(-40°C以下)下將內酯還

原成內醚(亦即M1→M2)，從而以定量產率產生呈非對映異構混合物形式的結晶M2。反應相對較快(例如1小時)。可在處理期間使用甲醇及水。可使用有機溶劑以便於M2之結晶。產率相對較高(例如90%)。

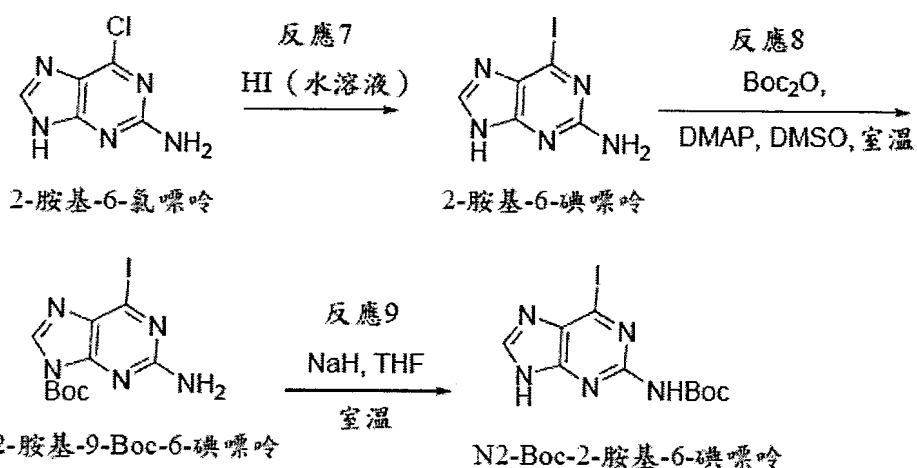
使用兩種插入模組(亦即模組1：水解或醇解；模組2：氧化分解)之任一者，可獲得呈結晶固體形式之關鍵中間物M5(例如亞乙基保護)。相反，BMS之相應經矽烷基醚保護之類似物56為油狀物。

對於模組1(參見以下SPT流程2)，路徑包括脫水、臭氧分解/還原及消除以提供M5。與模組1相反，模組2更高效且提供較高產量(SPT流程3)，因此此模組優於模組1。模組2利用由Rigby教授研究之氧化分解反應以氧化分解與恩替卡韋無關之內醚。吾人發現藉由在所選溶劑中用 $Pb(OAc)_4$ 及 $Cu(OAc)_2$ 處理M2，M2直接經受斷裂，產生結晶中間物IM1。隨後水解或醇解中間物IM1產生所要結晶M5。此外，吾人能夠將兩步合併成一鍋程序從而以類似產率產生結晶M5。在1967年，Oyo Mitsunobu報導醇與羧酸在偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)及三苯基膦(TPP)存在下反應以高產率產生相應酯。更近一些，光延反應已廣泛用於不對稱合成及工業中。然而，當此反應用於合成M6時，其導致的許多副產物需要自產物M6移除。為了處理此純度問題，吾人開發一種依賴於M6之結晶，從而產生高品質產物之純化方法。在DEAD(或DIAD)及TPP存在下，在特定溶劑中，M5與N2-Boc-2-胺基-6-碘嘌呤(製備方法以上

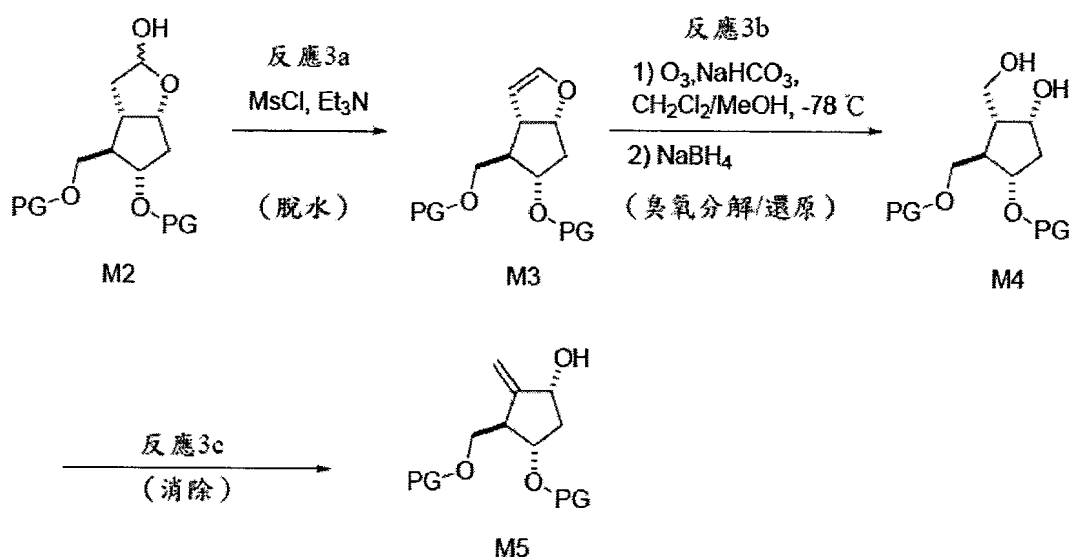
顯示於SPT流程1中)之間進行光延反應從而以約70%產率產生結晶M6。二氯甲烷可用作光延反應期間之溶劑。與其他C6-取代衍生物相比，吾人偏好使用6-碘嘌呤系統，因為N9-異構物與不合需要之N7-異構物相比，碘基取代基由於碘化物位阻效應而提供對N9-異構物的較佳區位選擇性。根據本申請案之一實施例之光延反應可在室溫下進行約1小時。處理可藉由過濾及萃取達成。相反，BMS方法不能經由結晶分離對應於本申請案之M6的化合物57，因為BMS之化合物57為油狀物。在BMS之方法中需要使用管柱層析。BMS方法中之產率相對較低(例如63%)。在-20°C下在DEAD、TTP及THF(作為溶劑)存在下進行相應BMS之方法之光延反應。

最後，在TFA水溶液或其他有機酸/無機酸水溶液存在下將M6(例如亞乙基保護)以高反應性轉化成恩替卡韋。在純化之後，以高品質、高產率獲得所要恩替卡韋單水合物。在吾人合成恩替卡韋之方法內使用結晶中間物允許製造高品質API，因為各種中間物品質可受到控制。此反應可在70°C下進行約1小時。在自M6製備恩替卡韋單水合物中可需要兩步，亦即中和(例如使用TFA)及萃取。產率相對較高(例如70%)。可經由自水及甲醇結晶純化恩替卡韋單水合物。相反，在BMS之方法中，自對應於本申請案之M6之BMS的化合物57製備恩替卡韋單水合物需要三步，且產率相對較低(32.4%)。

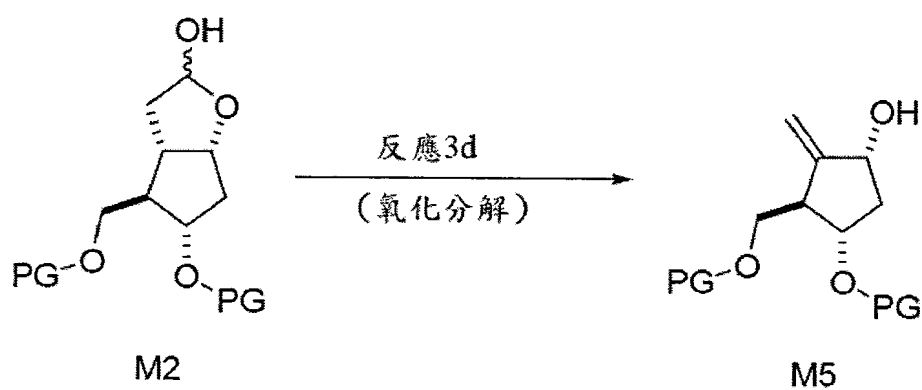
N2-Boc-2-胺基-6-碘嘌呤之SPT合成



SPT 流程 2：M2 至 M5 之插入模組 1

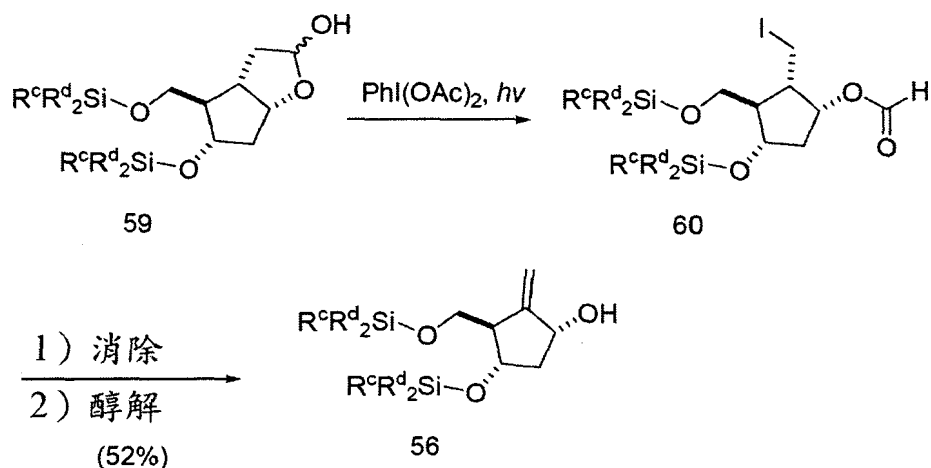


SPT 流程 3：M2 至 M5 之插入模組 2

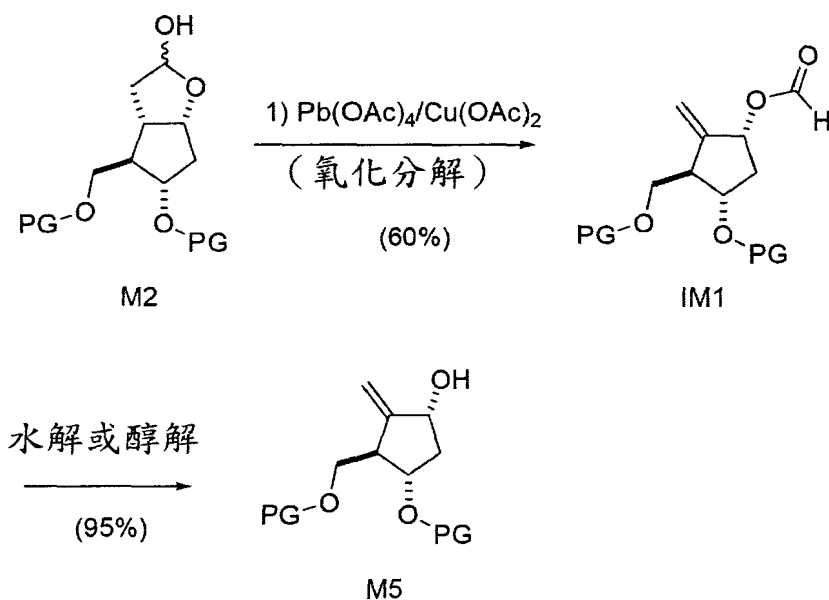


BMS及SPT方法之不同中間物：

BMS 59→56：



SPT M2 → M5 :



如上所示，相較於BMS方法，根據本申請案之一實施例之方法具有以下特徵及優點：

1.本申請案提供一種藉由利用市售「科里氏二醇」作為關鍵立體化學富集起始物質製備適於人類消耗之高級恩替卡韋產物之成本有效的獲取方法。

2.本申請案中提供之合成途徑可使用以下任何3種羥基保護基進行：MOM、BOM及亞乙基。(BOM及亞乙基優於

MOM且提供較高總產率。亞乙基優於BOM，因為中間物為允許藉由結晶對中間物及產物進行良好品質控制之結晶，其中結晶為一種製造規模上之高效純化方法。因此，對於API製造，亞乙基保護基較佳)。

3.相同的一般性合成途徑可用於所有保護基。在吾人之開發期間，吾人設計共有中間物M2至M5之第1及第2產生方法，吾人分別稱其為插入模組1及2，科里二醇至M2(反應1及2)及M5至恩替卡韋(反應4、5及6)對於所有合成途徑變化形式而言基本上相同。

4.插入模組1(M2至M5；反應3)針對MOM及BOM保護基得到證明且使用較長「脫水/臭氧分解/消除」方案。

5.插入模組2(M2至M5；反應3)針對MOM及亞乙基保護基得到證明且使用較短「氧化分解」方案。

6.儘管模組1及2之總產率可類似，但模組2可能有利，因為其節省約12步操作，因此在時間及試劑方面將高效得多。

7.吾人開發一種利用具有結晶性質之新穎中間物之方法。無需管柱層析純化，吾人可藉由結晶製備高品質中間物。在生產工廠中，結晶比管柱純化更便利、高效、環境友好、時間及成本高效。吾人已利用M1、M2、M5、M6之亞乙基衍生物之結晶性質來藉由結晶/沈澱控制整個合成中之品質。

8.根據本申請案之一實施例之方法與BMS之合成途徑(參見BMS流程16)之間的差異包括：1)結晶中間物替代非結晶中間物用於根據本申請案之一實施例的方法中，及2)在本

申請案之一實施例中，相較於將化合物 59 轉化成化合物 56(參見 BMS 流程 16)之 BMS 流程，使用將 M2 轉化成 M5 之不同方法。對於製備關鍵中間物 M5，替代使用 BMS 流程 16 中將化合物 59 轉化成化合物 60 的光照射，吾人開發一種歷經兩步以約 60% 產率產生高品質 M5 之可縮放反應方法。

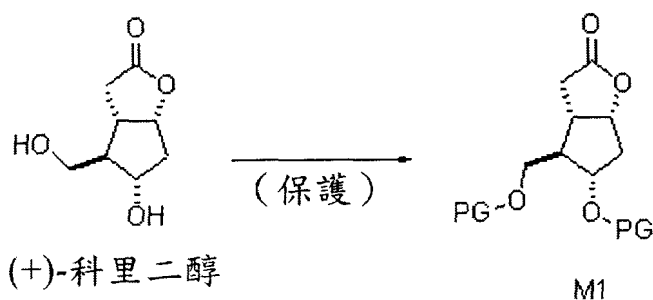
9. 相較於 BMS 之方法，根據本申請案之方法提供較高產量、更簡單操作及較大效率。

10. 對於 M5 至 M6(反應 4)中之光延反應，吾人利用結晶產物 M6(相較於 BMS 之油狀化合物 571)及便利且高效之條件分離具有高純度之 M6。M6 之結晶及分離極為便利，因為吾人在自二氯甲烷反應溶劑進行溶劑交換期間僅添加 MeOH 作為反溶劑，從而提供呈漿料現象之 M6，且隨後過濾固體獲得所要產物。

11. 對於 M6 至恩替卡韋(反應 5)，根據本申請案之一實施例之方法僅需要兩步來分離產物。相反，BMS 專利申請案報導一種利用樹脂捕捉(catch)/釋放純化產生恩替卡韋的複雜方法。

12. 根據本申請案之一實施例，僅需要 6 個總合成步驟來製備恩替卡韋；而在 BMS 之方法中需要 8 步。

實例：



實例 1-反應 1

製備 (3aS, 4R, 5S, 6aR)-六氫-5-(甲氧基甲氧基)-4-((甲氧基甲氧基)甲基)環戊二烯并[b]呋喃-2-酮(具有 MOM 保護之 M1)

在室溫下攪拌科里二醇(20 g, 0.116 mol, 1.0當量)、*p*-TSA(28.69 g, 0.151 mol, 1.3當量)及二甲氧基甲烷(150 mL)之攪拌懸浮液2小時。在完成之後，經由真空濃縮溶劑。接著添加水及二氯甲烷用於萃取。濃縮較低之有機層至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀物，產生無色油狀物。產量：12.4 g(60%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.84 (s, 1H), 4.47 (m, 4H), 3.90 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.22 (m, 6H), 2.64 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.17 (m, 3H)。

實例 2-反應 1

製備 (3aS, 4R, 5S, 6aR)-5-((苯甲氧基)甲氧基)-4-(((苯甲氧基)甲氧基)甲基)-六氫環戊二烯并呋喃-2-酮(具有 BOM 保護之 M1)

攪拌科里二醇(20 g, 0.116 mol)、*N,N*-二異丙基乙胺(150.0 g, 1.16 mol; 10當量)、碘化四丁銨(34.32 g, 0.093 mol, 0.8當量)及二氯甲烷(140 mL, 7份)之攪拌懸浮液。隨後，在 20°C 以下緩慢添加苯甲基氯甲基醚(145.3 g, 0.928 mol, 8當量)且在室溫下攪拌混合物，3小時完成之後，在 20°C 以下緩慢添加 2 N HCl 水溶液(150 mL)。接著添加乙酸乙酯(200 mL)用於萃取且水層用乙酸乙酯洗滌兩

次。合併之有機層用鹽水/飽和重碳酸鈉溶液(50 mL/50 mL)洗滌且有機層用水(100 mL)洗滌。有機層經MgSO₄乾燥且濃縮至乾燥，產生粗油狀物(68.2 g)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 10H), 4.98 (m, 1H), 4.78 (m, 4H), 4.62 (m, 4H), 4.10 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.24 (m, 3H)。

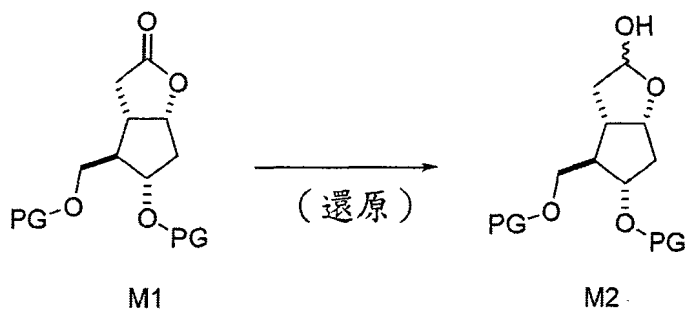
實例3-反應1

製備具有亞乙基保護之M1

在氮氣下將(+)-科里二醇(19.98 kg, 1.0當量)、對甲苯磺酸單水合物(0.53 Kg, 0.03當量)及2-甲基-THF(206.35 kg)裝入適合容器中且在35°C以下攪拌混合物。接著在氮氣下將乙醛二乙縮醛(16.00 kg, 1.5當量)裝入反應混合物中且在回流下攪拌約1小時。

在完成之後，在35°C以下添加約5% NaHCO₃水溶液/20% 鹽水(約37.2 kg, 製備：2.15 kg NaHCO₃+11.45 kg NaCl+87.4 kg SPW)至反應混合物中且沈降用於相分離。在相分離之後，收集有機相且水層繼續用二氯甲烷(28.1 kg)萃取。在相分離之後，收集二氯甲烷層且與先前有機層合併。接著藉由蒸餾減少溶劑直至混濁。隨後，在約40°C下裝入正庚烷(32.8 kg)。冷卻所得漿料至-5°C至10°C且攪拌約1小時。過濾固體，用含有2-甲基THF/正庚烷(13.7 kg/10.9 kg)之冷(-5°C至10°C)共溶劑洗滌。在60°C下在真空下乾燥濕濾餅，產生結晶M1(~ 20.0 Kg)。產率：約

90%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.88 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.58-3.37 (m, 2H), 2.71-1.64 (m, 6H), 1.33 (s, 3H)。



實例 4-反應 2

製備 (3aS, 4R, 5S, 6aR)-六氫-5-(甲氧基甲氧基)-4-((甲氧基甲氧基)甲基)-2H-環戊二烯并[b]呋喃-2-醇 (具有 MOM 保護之 M2)

在 -78°C 下，在氮氣下，在 30 分鐘期間添加 DIBALH 之甲苯溶液 (70 mL, 1.2 M 於甲苯中) 至 M1 (12.35 g, 47.45 mmol) 之 THF 攪拌溶液中。在 -70°C 至 -60°C 下攪拌混合物 1 小時且藉由添加甲醇 (25 mL) 淬滅反應。在升溫至 0°C 之後，逐滴添加水且攪拌混合物 1.5 小時。過濾固體且用乙酸乙酯洗滌。合併之有機層用飽和氯化鈉洗滌。收集有機層且經無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀物，產生無色油狀物 (dr=1:1)。產量：12.2 g (90%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.66 (s, 1H), 5.64 (m, 1H), 4.60 (m, 4H), 4.00 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.40 (m, 12H), 3.37 (m, OH), 2.60-1.83 (m, 10H)。

實例 5-反應 2

製備 (3aS,4R,5S,6aR)-5-((苯甲氧基)甲氧基)-4-(((苯甲氧基)甲氧基)甲基)-六氫-2H-環戊二烯并咪喃-2-醇(具有 BOM 保護之 M2)

在 -55°C 以下，在氮氣下在 30 分鐘期間添加 DIBAL 之 THF 溶液 (73 mL, 1.0 M 於 THF 中；2 當量) 至 M1 (15 g, 36.4 mmol) 之 THF (105 mL；7 份) 攪拌溶液中。在 -55°C 以下攪拌混合物 1 小時且藉由添加甲醇 (45 mL；3 份) 淬滅反應。在升溫至 0°C 之後，逐滴添加水 (90 mL) 且攪拌混合物約 2 小時。過濾固體且用乙酸乙酯 (50 mL) 洗滌。移除濾液約一半體積溶劑。相分離且水層用乙酸乙酯 (50 mL \times 2) 洗滌。合併之有機層用飽和氯化鈉 (100 mL) 洗滌。收集有機層且經無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑產生粗油狀物 (21 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36 (m, 10H), 5.68 (m, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.8-4.5 (m, 10H), 4.09-4.07 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.6-2.07 (m, 12H)。

實例 6-反應 2

製備具有亞乙基之 M2

在氮氣下將 M1 (1.22 kg, 1.0 當量) 及甲苯 (10.85 kg) 裝入適合容器中且冷卻溶液至 -45°C 以下。接著，在 -45°C 以下將 DIBAL 溶液 (9.465 kg, 1.0 M 於甲苯中，約 1.5-1.6 當量) 裝入溶液中，持續約 0.5 小時。在完成之後，藉由添加甲醇 (2.3 kg) 淬滅反應，接著在 -45°C 以下攪拌約 0.5 小時。隨後，在 35°C 以下逐滴添加水 (2.94 kg) 且攪拌混合物約 5 小

產量：11.4 g(90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.25 (d, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.66 (m, 4H), 3.90 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.37 (m, 6H), 3.12 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.99 (m, 1H)。

實例 8-反應 3a

製備 (3aS,4R,5S,6aR)-5-((苯甲氧基)甲氧基)-4-(((苯甲氧基)甲氧基)甲基)-4,5,6,6a-四氫-3aH-環戊二烯并呋喃(具有 BOM 保護之 M3)

在 -60°C 至 -70°C 下攪拌 M2(21 g, 0.05 mol, 1.0 當量)及三乙胺(17.4 g, 0.17 mol, 3.4 當量)於 THF(71 mL)中之攪拌溶液 30 分鐘。接著添加甲烷磺醯氯(6.56 g, 0.057 mol, 1.1 當量)至溶液中且在 -50°C 下攪拌約 1 小時。在完成之後，使混合物升溫且加熱至回流，持續約 1 小時。在完成之後，添加水(115 mL)及乙酸乙酯(40 mL×2)用於萃取約兩次。合併之有機層用飽和氯化鈉(80 mL)洗滌且濃縮至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析(EA/正庚烷=3/7)純化油狀物，產生無色油狀物(11.93 g)。產率：78%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (m, 10H), 6.27 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 4.93 (m, 1H), 4.9-4.58 (m, 10H), 3.98 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

實例 9-反應 3b

製備 (1R, 2R, 3R, 4S)-2-(羥甲基)-4-(甲氧基甲氧基)-3-((甲氧基甲氧基)甲基)環戊醇(具有 MOM 保護之 M4)

依序將 NaHCO_3 (1.55 g, 18.4 mmol)、無水 MeOH (36 mL)、無水 CH_2Cl_2 (180 mL) 及 M3 (4.5 g, 18.4 mmol) 裝入經火焰乾燥之 500 mL 三頸燒瓶中。冷卻溶液至 -60°C 至 -78°C 且用 O_3 處理直至出現深藍色且持續 (約 0.5 至 2 小時)。隨後用 O_2 對溶液吹氣 10 至 15 分鐘直至藍色褪去。在 -78°C 下歷經 10 分鐘分批添加固體 NaBH_4 (2.1 g, 55.2 mmol) 直至藉由 TLC 觀測到起始物質完全消失。反應混合物升溫至 0°C 且攪拌約 1 小時。在攪拌之後，用 1 N HCl 水溶液、飽和 NaCl 水溶液淬滅混合物且用乙酸乙酯萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀物，產生無色油狀物。產量：4.56 g (約 95%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.50 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.40 (m, 6H), 2.32 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.10 (m, 2H). ; $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_6$ 之 LRMS $[\text{MH}^+]$ m/z 計算值：250.1，實測值 250.1。

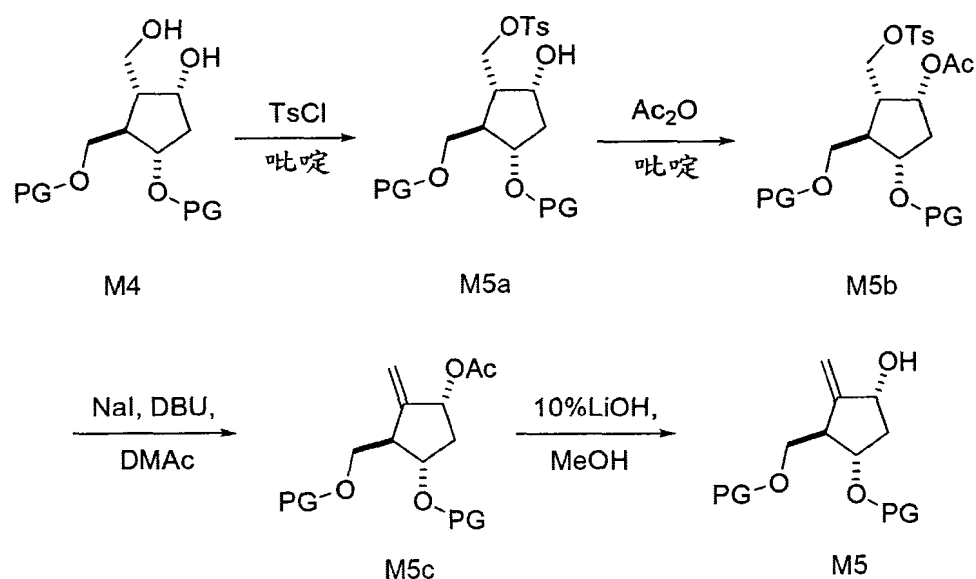
實例 10-反應 3b

製備 (1R,2R,3R,4S)-4-((苯甲氧基)甲氧基)-3-(((苯甲氧基)甲氧基)甲基)-2-(羥甲基)環戊醇 (具有 BOM 保護之 M4)

依序將 NaHCO_3 (2.53 g, 30.11 mmol, 1.0 當量)、 CH_2Cl_2 (240 mL)、 MeOH (48 mL) 及 M3 (11.93 g, 30.11 mmol, 1.0 當量) 裝入經火焰乾燥之 500 mL 三頸燒瓶中。冷卻溶液至 -60°C 至 -78°C 且用 O_3 處理直至出現淡藍色且持續 (約 0.5 至 1 小時)。隨後用 O_2 對溶液吹氣 10 至 15 分鐘直至藍色褪去。在 -78°C 下歷經 10 分鐘分批添加粉末 NaBH_4 (3.41

g, 90.33 mmol, 3當量)直至藉由TLC觀測到起始物質完全消失。反應混合物升溫至0°C且攪拌約2小時。接著用飽和NaCl溶液(30 mL)、0.5 N HCl水溶液(30 mL)淬滅混合物,且用CH₂Cl₂(150 mL)萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥,產生粗油狀物。產量:12.6 g。

模組1: M4至M5之消除步驟



實例 11-反應 3c

製備 4-甲基苯磺酸((1R, 2R, 3S, 5R)-5-羥基-3-(甲氧基甲氧基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)環戊基)甲酯(具有MOM保護之M5a)

在 10°C 至 0°C 下攪拌 M4(600.0 mg, 2.4 mmol)及吡啶(246.8 mg, 3.12 mmol)於 CH₂Cl₂(60 mL)中之攪拌溶液 30 分鐘。接著添加 *p*-TsCl(551.2 mg, 2.89 mmol)至溶液中且升溫並在室溫下攪拌約 6 小時。在完成之後,添加 10% HCl 水溶液以淬滅反應且添加 CH₂Cl₂ 用於萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥,產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀

物，產生無色油狀物。產量：450 mg(約60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 4.59 (m, 4H), 4.32 (m, 1H), 4.22 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.33 (m, 6H), 2.43 (s, 3H), 2.02 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.8 (C), 133.0 (C), 129.8 (2CH), 127.9 (2CH), 96.5 (CH₂), 95.1 (CH₂), 80.3 (CH), 73.2 (CH), 70.2 (CH₂), 68.2 (CH₂), 55.4 (CH₃), 55.3 (CH₃), 47.7 (CH), 46.7 (CH), 40.2 (CH₂), 22.7 (CH₃). ; C₁₈H₂₈O₈S之LRMS [MH⁺] m/z計算值：404.15，實測值404.15。

製備4-甲基苯磺酸((1R, 2R, 3S, 5R)-5-乙醯氧基-3-(甲氧基甲氧基)-2-((甲氧基甲氧基)甲基)環戊基)甲酯(具有MOM保護之M5b)

在10°C至0°C下攪拌M5a(150.0 mg, 0.37 mmol)及吡啶(0.06 mL, 0.74 mmol)於CH₂Cl₂(10 mL)中之攪拌溶液30分鐘。接著添加Ac₂O(0.07 mL, 0.74 mmol)至溶液中且升溫並在室溫下攪拌約6小時。在完成之後，添加水以淬滅反應且添加CH₂Cl₂用於萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀物，產生無色油狀物。產量：100 mg(約60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.59 (m, 4H), 4.24 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.34 (m, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.24 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.89 (m, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.3 (C), 144.8 (C), 133.1 (C), 129.8 (2CH), 127.9 (2CH), 96.5 (CH₂), 95.9 (CH₂),

78.1 (CH), 74.0 (CH), 68.1 (CH₂), 66.9 (CH₂), 55.3 (2CH₃), 47.5 (CH), 43.4 (CH), 38.4 (CH₂), 21.6 (CH₃), 21.0 (CH₃). ; C₂₀H₃₀O₉S之LRMS [MH⁺] m/z計算值：404.15，實測值：446.16。

製備乙酸(1R, 3R, 4S)-4-(甲氧基甲氧基)-3-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-亞甲基-環戊酯(具有MOM保護之M5c)

在室溫下攪拌M5b(70.0 mg, 0.157 mmol)、LiI(105.1 mg, 0.785 mmol)及DBU(239.0 mg, 1.57 mmol)於DMAc(4 mL)中之攪拌溶液30分鐘。接著，加熱所得混合物至100°C且攪拌約2小時。在完成之後，添加10% HCl以淬滅反應且添加乙酸乙酯用於萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀物，產生無色油狀物。產量：50 mg(約90%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.50 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.69 (m, 4H), 4.64 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.38 (m, 6H), 2.89 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.80 (m, 1H)。

製備(1R, 3R, 4S)-4-(甲氧基甲氧基)-3-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-亞甲基-環戊醇(具有MOM保護之M5)

將10% LiOH水溶液(1.0 mL)裝入M5c(70.0 mg, 0.157 mmol)之MeOH(5 mL)攪拌溶液中且在室溫下攪拌30分鐘。在完成之後，藉由真空移除溶劑且添加10% HCl以淬滅反應並添加乙酸乙酯用於萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀物，產生無色油狀物。產量：40 mg(約94%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.38 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.69 (m, 4H), 4.64 (m, 2H), 4.45 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.58 (m, 6H), 2.94 (m, 1H), 2.28 (m, 1H+OH), 1.89 (m, 1H). ; $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_5$ 之LRMS $[\text{MH}^+]$ m/z 計算值：232.13，實測值：232.13。

實例 12-反應 3c

製備 4-甲基苯磺酸((1R,2R,3S,5R)-3-((苯甲氧基)甲氧基)-2-(((苯甲氧基)甲氧基)甲基)-5-羥基環戊基)甲酯(具有 BOM保護之 M5a)

在 50°C 下攪拌對甲苯磺醯氯(5.9 g, 2.89 mmol)及吡啶(33 mL)之攪拌溶液30分鐘。接著冷卻溶液至 0°C - 10°C 。在 0 - 10°C 下添加 M4(8.23 g, 2.4 mmol)之 CH_2Cl_2 溶液(60 mL)至溶液中且升溫，在室溫下攪拌約1小時。在完成之後，在 0 - 10°C 下添加 0.5 N HCl(49 mL)以淬滅反應且添加 CH_2Cl_2 (50 mL \times 2)用於萃取約兩次。合併之有機層分別用 10%檸檬酸(90 mL)及飽和氯化鈉(50 mL)洗滌。接著收集有機層並經無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑產生粗油狀物。經由管柱層析(EA/正庚烷=3:7)純化油狀物，產生 M5a(7.51 g)及再循環之 M4(1.84 g)的無色油狀物。產率：66%。

製備 4-甲基苯磺酸((1R,2R,3S,5R)-3-((苯甲氧基)甲氧基)-2-(((苯甲氧基)甲氧基)甲基)-5-乙醯氧基環戊基)甲酯(具有 BOM保護之 M5b)

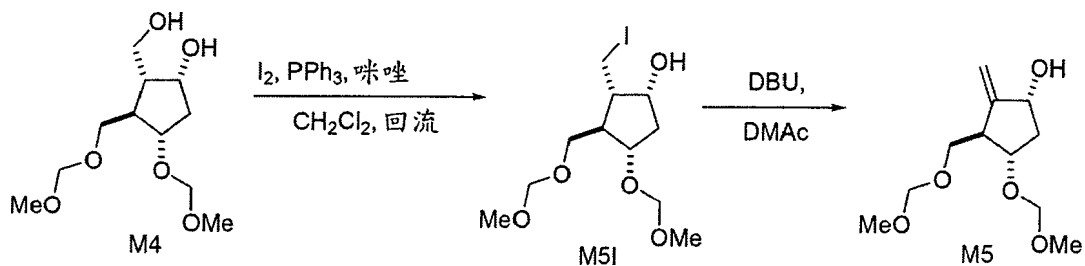
在 10°C 至 0°C 下攪拌 M5a(7.36 g, 13.22 mmol)及 4-(二甲胺基)吡啶(9.69 g, 79.33 mmol, 6當量)於 CH_2Cl_2 (60 mL)

中之攪拌溶液30分鐘。接著添加乙酸酐(2.5 mL, 26.44 mmol, 2當量)至溶液中且升溫並在室溫下攪拌約2小時。在完成之後, 添加水(25 mL)及10%檸檬酸(30 mL)以分別淬滅反應且添加CH₂Cl₂(50 mL)用於萃取約兩次。合併之有機層用飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌。接著收集有機層並經無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑產生粗油狀物(8.10 g)。

製備(1R,3R,4S)-4-((苯甲氧基)甲氧基)-3-(((苯甲氧基)甲氧基)甲基)-2-亞甲基環戊醇(具有BOM保護之M5)

在室溫下攪拌M5b(8.10 g)及碘化鋰(8.85 g, 66.14 mmol, 5當量)於DMAc(80 mL)中之攪拌溶液30分鐘。接著, 加熱所得混合物至90°C至100°C且攪拌約1小時。在完成之後, 冷卻混合物至室溫且添加DBU(20.14 g, 132.29 mmol, 10當量)並加熱所得混合物至90°C至100°C且攪拌約16小時。在完成之後, 添加10% HCl(42 mL)以淬滅反應且添加乙酸乙酯(50 mL×3)用於萃取約三次。合併之有機層用飽和氯化鈉溶液(50 mL)洗滌。接著收集有機層並經無水硫酸鎂乾燥。蒸發溶劑產生粗油狀物。經由管柱層析(EA/正庚烷=3/7)純化油狀物, 產生無色油狀物(3.53 g)。產率: 69%(歷經兩步)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (m, 10H), 5.40 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 4.8-4.57 (m, 8H), 4.45 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 3.67 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 2.47-1.98 (m, 3H)。

模組1: M4至M5之替代性消除步驟



實例 13-反應 3c

製備(1R, 2S, 3R, 4S)-2-(碘甲基)-4-(甲氧基甲氧基)-3-((甲氧基甲氧基)甲基)環戊醇(具有MOM保護之M5I)

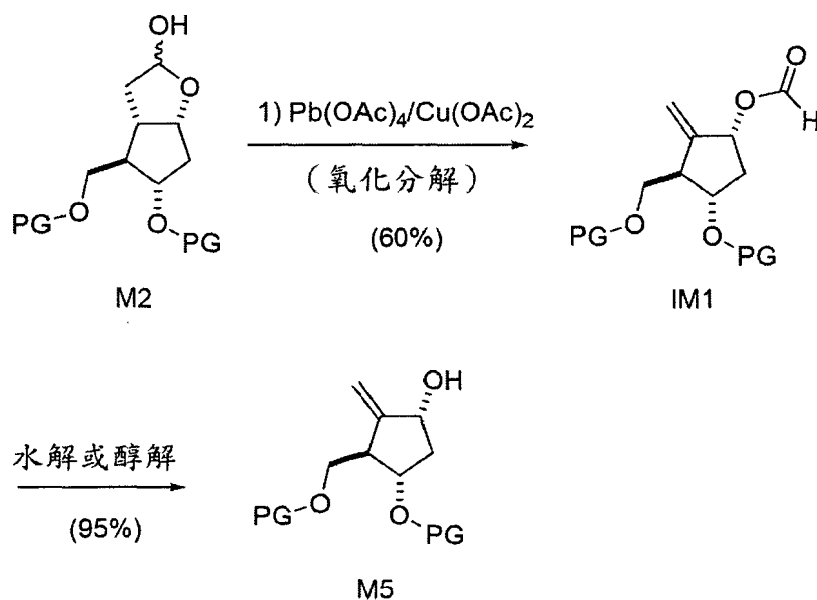
在室溫下攪拌M4(100.0 mg, 0.4 mmol)、I₂(253.8 mg, 1.0 mmol)及PPh₃(262.3 mg, 1.0 mmol)於CH₂Cl₂(10 mL)中之攪拌溶液30分鐘。接著，加熱所得混合物至回流且攪拌約2小時。在完成之後，添加10% HCl以淬滅反應且添加CH₂Cl₂用於萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀物，產生無色油狀物。產量：100 mg(約70%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.64 (m, 4H), 4.30 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 8H), 2.38 (m, OH), 2.11 (m, 2H), 2.01 (m, 2H)。

製備(1R, 3R, 4S)-4-(甲氧基甲氧基)-3-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-亞甲基-環戊醇(具有MOM保護之M5)

在室溫下攪拌M5I(100.0 mg)及DBU(5 mL)於DMAc(5 mL)中之攪拌溶液30分鐘。接著，加熱所得混合物至100°C且攪拌約2小時。在完成之後，添加10% HCl以淬滅反應且添加乙酸乙酯用於萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀物，產生無色油狀物。產量：50 mg(約90%)。¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 5.50 (m, 1H), 5.28 (m, 2H), 4.69 (m, 4H), 4.64 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.38 (m, 6H), 2.89 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.11 (m, 3H), 1.80 (m, 1H)。

模組 2：氧化分解步驟



實例 14-反應 3d

製備(1R,3R,4S)-4-((苯甲氧基)甲氧基)-3-(((苯甲氧基)甲氧基)甲基)-2-亞甲基環戊醇(具有BOM保護之M5)

在室溫下攪拌M2(0.5 g, 1.2 mmol)、Pb(OAc)₄(0.85 g, 1.92 mmol, 1.6當量)或PhI(OAc)₂(0.62 g, 1.92 mmol, 1.6當量)及Cu(OAc)₂(0.04 g, 0.216 mmol, 0.18當量)於苯或適合有機溶劑(50 mL)中之攪拌溶液約4小時，且加熱所得溶液至回流。4小時完成之後，冷卻混合物至室溫並經Celite®墊過濾。在藉由真空移除溶劑之後，甲酸酯中間物以綠色油狀物形式形成。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (s, 1H), 7.37 (m, 10H), 5.69 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.86-4.60 (m, 8H), 4.22 (m, 1H), 3.74 (m,

2H), 3.00 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.98 (m, 1H)。

添加粗油狀物至含有10% NaOH(3 mL)及甲醇(10 mL)之溶液中且在室溫下攪拌約1小時。在完成之後，添加10% HCl以淬滅反應且添加乙酸乙酯用於萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥，產生粗油狀物。在經由管柱層析分離之後，所要M5以無色油狀物形式產生，125 mg。產率：30%~60%(歷經兩步)。

實例15-反應3d

○ 製備具有亞乙基保護之IM1

在氮氣下將M2(0.931 kg, 1.0當量)、Cu(OAc)₂(0.149 kg, 0.18當量)、吡啶(0.121 kg, 0.3當量)及1,2-二氯乙烷(13.74 kg)裝入適合容器中。且加熱所得混合物至50°C至80°C並接著將Pb(OAc)₄(3.286 kg, 1.6當量)裝入混合物中。在添加完成之後，在50°C至80°C下攪拌反應混合物約1小時。

隨後操作程序可為：

○ (A)接著冷卻混合物至室溫並經Celite®墊過濾且用二氯甲烷(3.70 kg)洗滌。收集濾液且在20°C至35°C下添加水(4.66 kg)至反應混合物中並沉降用於相分離。在相分離之後，收集有機相且水層繼續用二氯甲烷(3.70 kg)萃取。在相分離之後，收集有機層且合併二氯甲烷層與先前有機層，接著進行蒸餾直至2 v/w(以M2計)，獲得呈棕色或綠色油狀物形式的粗IM1溶液。藉由管柱層析純化此粗油狀物，產生白色固體(350 g)。產率：40%-60%。¹H NMR

(400 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (s, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.26 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.70 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.36 (m, 3H)。

(B) 添加混合物至正庚烷中並接著加熱至 50°C - 70°C ，接著經矽膠墊過濾。收集濾液且隨後使溶液進行蒸餾直至形成漿料。過濾固體且在真空下乾燥，產生呈白色固體狀之 IM1。產率：60%-65%。

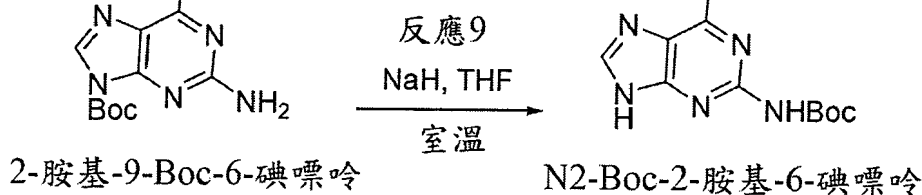
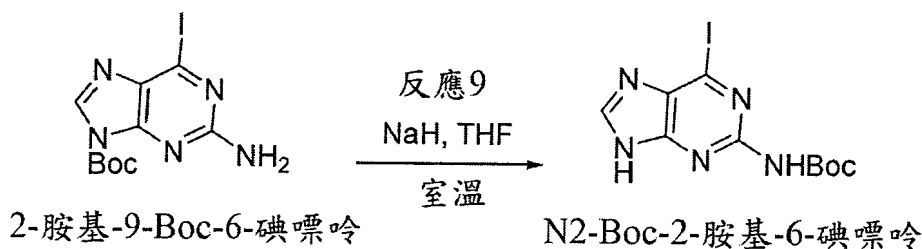
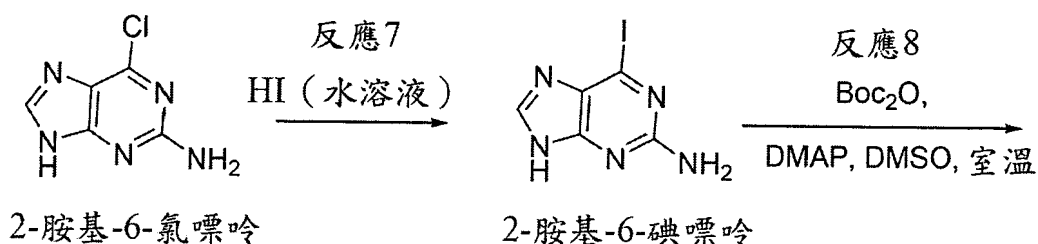
實例 16-反應 3d

製備具有亞乙基保護之 M5

在氮氣下將 IM1 (0.33 kg, 1.66 mol, 1.0 當量) 及甲醇 (2.6 L) 裝入適合容器中。接著在 20°C 至 35°C 下添加三乙胺 (0.087-0.097 kg, 0.83-1.00 mol, 0.5 當量-0.6 當量) 至溶液中，持續約 1 小時。在室溫下攪拌所得混合物約 1 小時。在完成之後，減少所得溶液體積並經由與 MTBE (0.66 L) 進行溶劑交換加以置換。反應混合物經矽膠墊過濾。隨後收集濾液且用 MTBE (1.32 L) 洗滌。藉由蒸餾減少所得溶液體積直至 1 L，接著在 50°C 以下將正庚烷 (9.3 L) 裝入混合物中。冷卻混合物至約 50°C 且播晶種直至觀測到濁點。冷卻混合物至 -10°C 至 0°C 。過濾固體且用正庚烷洗滌。在 NMT 30°C 下在真空下乾燥濕濾餅產生 M5 (PG=亞乙基，約 325 g)。產率：85-95%。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5.12 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.53 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.30 (m,

3H)。

合成 N2-Boc-2-胺基-6-碘嘧啶



實例 17-反應 7

製備 2-胺基-6-碘嘧啶

在氮氣下將 57% 氫碘酸 (10.90 kg) 裝入適合容器中，接著冷卻溶液至 0°C 至 10°C。接著在約 15°C 下將 2-胺基-6-氯嘧啶 (0.8 kg) 裝入溶液中。在 2 小時完成之後，在室溫下將水 (8 kg) 緩慢裝入反應混合物中且攪拌約 0.5 小時。過濾黃色沈澱物且用水洗滌。轉移濕濾餅至適合容器中，且在室溫下緩慢裝入水 (2.0 kg) 及 20% NaOH 水溶液 (0.4 kg) 以溶解固體。接著將 THF (2.14 kg) 裝入溶液中且在約 35°C 下將 10% HOAc (4.8 kg) 緩慢裝入溶液中，觀測到漿料混合物。攪拌過濾所得漿料且用丙酮 (3.8 kg) 洗滌。在 70°C 下在真空下乾燥濕濾餅，產生 SPT1255C1 (1.14 kg)。產率：90%-98%。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-*d*₆) 6.65 (s, 2H, NH₂), 8.04 (s, 1H, H₈)。

實例 18-反應 8

製備 2-胺基-9-Boc-6-碘嘌呤

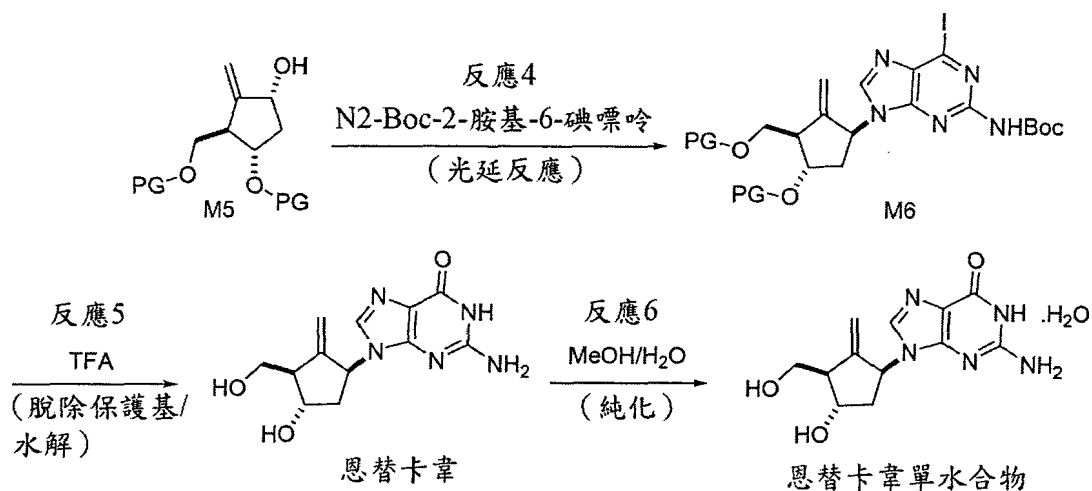
在氮氣下將 2-胺基-6-碘嘌呤 (9.528 kg, 1 當量)、4-二甲胺基吡啶 (0.22 kg) 及 DMSO (106.05 kg) 裝入適合容器中，接著在室溫下攪拌溶液。接著在室溫下緩慢裝入二碳酸二-第三丁酯 (8.75 kg, 1.1 當量) 且在室溫下攪拌所得溶液。在 1 小時完成之後，將水 (47.7 kg) 裝入反應混合物中以淬滅反應且裝入 DCM (163.9 kg) 用於相分離。收集有機層且乾燥，產生粗 2-胺基-9-Boc-6-碘嘌呤溶液供下一步驟使用。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.38 (s, 1H), 7.18 (s, 2H, NH₂), 1.60 (s, 9H)。

實例 19-反應 9

製備 N²-Boc-2-胺基-6-碘嘌呤

在氮氣下將 2-胺基-9-Boc-6-碘嘌呤溶液裝入適合容器中且冷卻溶液至 0°C 至 10°C。接著在 0°C 至 15°C 下將 60% 氫化鈉 (4.7 kg, 約 3.0 當量) 分批裝入溶液中。在 2 小時完成之後，將 20% 鹽水 (28.6 kg) 緩慢裝入溶液中。在相分離之後，有機層用 10% NaOH (19.1 kg) 及 20% 鹽水 (19.1 kg) 洗滌。接著收集有機層且將 10% HOAc (21 kg) 裝入溶液中。在相分離之後，收集有機層且用矽膠墊新鮮過濾且收集濾液並在約 60°C 下蒸餾直至觀測到黃色漿料溶液 (體積為約 8 v/w)。隨後，將正庚烷 (39.1 kg) 裝入混合物中且冷卻至 -5°C 至 10°C，持續約 1 小時。過濾漿料溶液並用正庚烷 (13.15 kg) 洗滌。在 70°C 下在真空下乾燥濕濾餅，產生

N2-Boc-2-胺基-6-碘嘌呤 (9.662 kg, 75%-85%, 歷經兩步)。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.46 (s, 9H, 3CH₃), 8.42 (s, 1H, H₈), 10.15 (s, 1H, NH)。



實例 20-反應 4

製備 6-碘-9-((1S,3R,4S)-4-(甲氧基甲氧基)-3-((甲氧基甲氧基)甲基)-2-亞甲基環戊基)-9H-嘌呤-2-基胺基甲酸第三丁酯 (具有 MOM 保護之 M6)

在 0°C 下攪拌 M5 (100.0 mg, 0.43 mmol)、PPh₃ (225.6 mg, 0.86 mmol) 及 N2-Boc-2-胺基-6-碘嘌呤 (310.6 mg, 0.86 mmol) 於 THF (5 mL) 中之攪拌溶液 30 分鐘。接著，在約 0°C 下將 DEAD (150.0 mg, 0.86 mmol) 緩慢裝入溶液中。所得混合物升溫至室溫且攪拌約 2 小時。在完成之後，濃縮溶液至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析純化油狀物，產生無色油狀物。產量：123 mg (約 60%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.63 (s, NH), 5.64 (m, 1H), 5.32 (d, 1H), 4.94 (d, 1H), 4.70 (m, 2H), 4.36 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 2.47

(m, 2H), 1.55 (s, 9H). ; $C_{21}H_{30}IN_5O_6$ 之LRMS $[MH^+]$ m/z計算值：575.12，實測值：575.12。

實例 21

製備恩替卡韋

在 50°C - 60°C 下攪拌 M6(PG=MOM, 100.0 mg, 0.173 mL) 及 10% NaOH(過量)於二噁烷/THF(1:9, 5 mL)中之攪拌溶液約 12 小時。在完成之後，添加飽和 NH_4Cl 以淬滅反應且添加乙酸乙酯用於萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥，產生粗固體。經由管柱層析純化固體，產生無色固體。產量：50 mg(約 80%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.57 (s, 2H), 5.32 (m, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.65 (m, 5H), 4.20 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 2.35 (m, 2H)，接著添加固體至含 10% HCl 水溶液之 DMSO/THF (1:9, 5 mL) 中且在 50 - 60°C 下攪拌 2 小時。在完成之後，濃縮溶液至乾燥，產生粗固體。經由管柱層析純化固體，產生白色固體。產率：對於恩替卡韋鹽形式而言為約 85%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.62 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 5.44 (m, 1H), 5.18 (d, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.64 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.15 (m, 2H)。接著鹽形式用鹼 (K_2CO_3) 中和，產生呈白色固體狀之相應游離形式的恩替卡韋。產率：約 95%。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.4 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.20 (m,

1H), 3.53 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

實例 22-反應 5

製備恩替卡韋

在 50°C-60°C 下攪拌 M6(PG=MOM, 30.0 mg) 及 80% TFA(5 mL)之攪拌溶液 2 小時。在完成之後，溶液用 NH₄OH 水溶液中中和，接著濃縮至乾燥，產生粗固體。固體用水及甲醇再結晶，產生白色固體。產率：約 85%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.4 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 1H)。

實例 23-反應 4

製備 9-((1S,3R,4S)-4-((苯甲氧基)甲氧基)-3-(((苯甲氧基)甲氧基)甲基)-2-亞甲基環戊基)-6-碘-9H-嘌呤-2-基胺基甲酸第三丁酯(具有 BOM 保護之 M6)

在 0°C 下攪拌 M5(0.768 g, 2.0 mmol, 1 當量)、PPh₃(1.05 g, 4.0 mmol, 2 當量)及 N2-Boc-6-碘嘌呤(1.45 g, 4.0 mmol, 2 當量)於 THF(5 mL)中之攪拌溶液 30 分鐘。接著，在約 0°C 下將 DEAD(0.7 g, 4.0 mmol, 2 當量)緩慢裝入溶液中。所得混合物升溫至室溫且攪拌約 2 小時。在完成之後，濃縮溶液至乾燥，產生粗油狀物。經由管柱層析(EA/正庚烷=3/7)純化油狀物，產生無色油狀物(1.1 g)。產率：70%。

實例 24-反應 5：製備恩替卡韋

方法 A：在 50°C-70°C 下攪拌 M6(PG=BOM, 200.0 mg, 0.173 mL) 及 10% NaOH(過量) 於二噁烷/THF(1:9, 5 mL) 中之攪拌溶液約 12 小時。在完成之後，添加飽和 NH₄Cl 以淬滅反應且添加乙酸乙酯用於萃取約兩次。合併有機層且濃縮至乾燥，產生粗固體。經由管柱層析純化固體，產生無色固體。產量：50 mg(約 40%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.29 (m, 10H), 6.47 (s, 2H), 5.35 (m, 1H), 5.17 (d, 1H), 4.73 (m, 4H), 4.62 (m, 1H), 4.54 (m, 4H), 4.30 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 2.27 (m, 1H).; ¹H NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.3 (C), 154.1 (C), 151.9 (C), 150.3 (C), 138.5 (2C), 136.2 (CH), 128.7 (2CH), 128.2 (2CH), 128.1 (2CH), 128.0 (2CH), 127.9 (2CH), 116.8 (C), 110.3 (CH₂), 94.8 (CH₂), 93.0 (CH₂), 76.7 (CH), 69.4 (2CH₂), 69.2 (CH₂), 55.6 (CH), 49.4 (CH), 36.6 (CH₂)。

在 50°C-60°C 下攪拌含固體及 10% HCl 之 DMSO/THF(1:9, 5 mL) 2 小時。在完成之後，用飽和 NaHCO₃ 淬滅溶液直至 pH 值為 6-8。接著濃縮溶液至乾燥，產生粗固體。經由管柱層析純化固體，產生白色固體。產率：對於恩替卡韋而言為約 81%。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.9 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 5.35 (t, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.92 (t, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.53 (t, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 2.05 (m, 1H).; ¹³C

NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 157.33 (C), 153.79 (C), 151.93 (C), 151.65 (C), 136.55 (CH), 116.64 (C), 119.82 (CH₂), 70.85 (CH), 63.34 (CH₂), 55.63 (CH), 54.39 (CH), 40.4 (CH₂).

方法 B：在 50°C-80°C 下攪拌 M6(PG=BOM, 200.0 mg, 0.173 mL) 及 80% TFA(5 mL) 之攪拌溶液 2 小時。在完成之後，溶液用 NH₄OH 水溶液中中和，接著濃縮至乾燥，產生粗固體。固體用水及甲醇再結晶，產生白色固體。產率：約 85%。

實例 25-反應 4

製備具有亞乙基之 M6

在氮氣下將 M5(80 g, 0.47 mol, 1.0 當量)、N²-Boc-2-胺基-6-碘嘌呤(220.7 g, 0.60 mol, 1.3 當量)、PPh₃(185 g, 1.5 當量) 及 二氯甲烷(1040 mL) 裝入適合容器中，接著在 -5°C 至 15°C 下冷卻溶液。在 15°C 以下緩慢裝入偶氮二甲酸二異丙酯(123.6 g, 1.3 當量) 之二氯甲烷溶液(160 mL) 且在室溫下攪拌所得溶液約 3 小時。將 2% NaOH 水溶液(800 mL) 裝入反應混合物中以淬滅反應。在相分離之後，收集有機層且用水(800 mL) 洗滌。在相分離之後，收集有機層，接著添加數份 MeOH(1600 mL) 以實施蒸餾直至混濁。隨後，冷卻漿料混合物至 20°C 至 35°C 並保持約 1 小時。過濾混合物且用 MeOH(240 mL) 洗滌。在 60°C 下在真空下乾燥濕濾餅，產生 M6(170 g, 70%) 且純度大於 99%。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.94 (s, 1H, H-8), 7.52 (s, 1H, NH), 5.50 (d,

1H, CH), 5.03 (q, 1H, CH), 4.89 (s, 1H, CH₂), 4.61 (m, 2H, CH₂, CH₂), 4.47 (m, 1H, CH), 3.96 (t, 1H, CH₂), 2.47 (m, 2H, CH₂), 2.36 (m, 1H, CH), 1.55 (s, 9H), 1.44 (d, 3H, CH₃)。

實例26-反應5：製備恩替卡韋

將80%三氟乙酸水溶液(553 mL)裝入適合容器中，接著加熱溶液至70°C至85°C。在70°C至85°C下將M6(55.3 g)於THF(138 mL)中之漿料溶液裝入以上溶液中且用THF(28 mL)沖洗。在70°C至85°C下攪拌混合物約1.5小時。在完成之後，將水(400 mL)裝入溶液中且藉由蒸餾減少溶劑直至體積達到約550 mL。隨後，添加二氯甲烷(166 mL)且沈降用於相分離。收集水層且添加二氯甲烷(166 mL)以用於再次洗滌且沈降用於相分離。收集水層且添加約30% NH₄OH水溶液(55.3 mL)以調整pH值。接著，添加甲醇(55 mL 1 v/w)至混合物中且加熱所得混合物以再溶解並接著冷卻至10°C至30°C。過濾漿料且用水(55 mL)洗滌，產生約32.1 g 濕濾餅。產率：80%-90%。

實例27-反應6：製備恩替卡韋單水合物

在70°C至80°C下攪拌M6(32.1 g)、水(240 mL)及甲醇(144 mL)之攪拌溶液。在溶解之後，添加活性碳(0.48 g)用於脫色。混合物經Celite®墊過濾且用水(144 mL)沖洗。冷卻混合物並播晶種，此後在濁點下保持約2小時。在10°C至30°C下攪拌漿料約1小時。接著過濾混合物且用甲醇(48 mL)洗滌。在NMT 50°C下乾燥固體，產生恩替卡韋單水合

物(22.5 g)。產率：85-95%。EE：>99.5%，水含量：5%-7%，所有個別雜質皆小於0.10%，純度大於99.5%。

實例 28-反應 1：製備具有對甲氧苯基二苯甲基(MMTr)及 TBS保護之 M1

在氮氣下將(+)-科里二醇(5 g, 1.0當量)、氯化對甲氧苯基二苯甲烷(MMTrCl)(9 g, 1.0當量)、Et₃N(10 mL, 2.5當量)、DMAP(0.18 g, 0.05當量)及DCM(150 mL)裝入適合容器中且在35°C以下攪拌混合物約1小時。接著在氮氣下將TBSCl(10.11 g, 1.2當量)及DMF(50 mL)裝入反應混合物中且攪拌約24小時。

在完成之後，在35°C以下添加約20%鹽水(200 mL)及DCM(200 mL)至反應混合物中且沈降用於相分離。在相分離之後，收集有機相。接著藉由蒸餾減少溶劑且與甲苯進行溶劑交換直至混濁。隨後，在約40°C下裝入正庚烷。冷卻所得漿料至-5°C至10°C且攪拌約1小時。過濾固體，用冷(-5°C至10°C)甲苯洗滌。在60°C下在真空下乾燥濕濾餅，產生結晶M1(14.2 g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.4-6.8 (m, 14H), 4.91 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.06 (m, 2H), 2.76 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), 0.05 (s, 3H)。

實例 29-反應 2：製備具有對甲氧苯基二苯甲基(MMTr)及 TBS保護之 M2

在氮氣下將M1(7.2 g, 1.0當量)及甲苯(120 mL)裝入適合容器中且冷卻溶液至-45°C以下。接著，在-45°C以下將

DIBAL 溶液 (19.3 mL, 1.0 M 於甲苯中, 約 1.5-1.6 當量) 裝入溶液中, 持續約 0.5 小時。在完成之後, 藉由添加甲醇淬滅反應, 接著在 -45°C 以下攪拌約 0.5 小時。隨後, 在 35°C 以下逐滴添加水且攪拌混合物約 5 小時。過濾固體且用 MeOH 及甲苯洗滌。收集濾液且藉由蒸餾減少溶劑直至適合體積。隨後, 用 M2 種子對混合物播晶種直至觀測到濁點。冷卻混合物至 -5°C 至 10°C , 且過濾固體並用冷正庚烷洗滌。在 60°C 以下在真空下乾燥濕濾餅, 產生 M2 (約 7.3 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.4-6.8 (m, 28H), 5.68 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 3.18-3.0 (m, 4H), 2.76-2.0 (m, 13H), 0.89 (s, 9H), 0.78 (s, 9H), 0.07 (s, 6H), -0.03 (s, 6H)。

實例 30-反應 3d: 製備具有對甲氧苯基二苯甲基 (MMTr) 及 TBS 保護之 IM1

在氮氣下將 M2 (7.3 g, 1.0 當量)、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.42 g, 0.18 當量)、吡啶 (1.23 g, 0.3 當量) 及 1,2-二氯乙烷 (10 mL) 裝入適合容器中。且加熱所得混合物至 50°C 至 80°C , 接著將 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (9.27 g, 1.6 當量) 裝入混合物中。在添加完成之後, 在 50°C 至 80°C 下攪拌反應混合物約 1 小時。處理程序同上。提供 IM1 (~ 2.1 g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.3-6.8 (m, 14H), 5.27 (d, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.05-2.80 (m, 3H), 1.8-1.6 (m, 2H), 0.9 (s, 9H), 0.016-0.009 (m, 6H)。

以上提出之較佳實施例可根據本發明之精神及原則以各種方式進行修改。舉例而言，在以上顯示之SPT流程1之反應1(保護)中，兩種二醇保護基可獨立地選自由環狀縮酮、縮醛矽烷及非環狀保護基(諸如苯甲基、苯甲醯基、TBS及TMS)組成之群。保護二醇系統之其他潛在適用保護基可見於Greene's Handbook「*Protective Groups in Organic Synthesis*」中。

在以上顯示之SPT流程1之反應2(還原)中，還原劑可選自具有內酯還原能力的氫化物試劑。

在反應3中，以上顯示之SPT流程1之模組1(水解或醇解)，甲酸酯中間物之水解可用其他有效脫除保護基反應，包括使用氫化合物、氫、有機金屬試劑及硫化物之氫化物還原或親核分解置換。較佳試劑為 $\text{Et}_3\text{N}/\text{MeOH}$ 及 $\text{NaHCO}_3/\text{MeOH}$ 。

在反應3中，以上顯示之SPT流程1之模組2(氧化分解)，氧化分解可使用 $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、 I_2/AIBN 、 $\text{PbI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2/\text{AIBN}$ 、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 、CAN、 $\text{Fe}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、戴斯-馬丁(Dess-Martin)、IBX等實現。同時， $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 可用 CuCl_2 、 CuBr_2 、 CuI_2 、 CuSO_4 置換。吡啶可用其他鹼，諸如三乙胺、2-甲基吡啶、DBU、二異丙基乙胺、 Na_2CO_3 及 NaHCO_3 置換。除以上使用之1,2-二氯乙烷之外，其他有機溶劑，諸如苯、甲苯、苯甲醚、氯苯、二甲苯、ACN、THF、DME、DCM、吡啶、乙酸及環己烷亦可用於此反應中。

在以上顯示之SPT流程1之反應4(光延反應)中，DIAD可用其他試劑，諸如DEAD置換。PPh₃可用其他三取代膦，諸如二苯基-2-吡啶基膦、4-(二甲氨基)苯基二苯基膦、三烷基膦(三乙基膦、三丁基膦)、三芳基膦(三甲氧苯基膦及三硝基苯基膦)置換。較佳溶劑為二氯甲烷但可使用其他有機溶劑。較佳純化溶劑為醇。

在以上顯示之SPT流程1之反應5(水解/脫除保護基)中，三氟乙酸(TFA)可經其他有機酸或無機酸置換。溶劑可選自由以下組成之群：THF、2-甲基THF、丙酮、ACN、C1-C8醇、DMSO、DMAc、DMF、水、DCM、EA、正庚烷、MTBE、MIBK及其組合。較佳酸為80% TFA水溶液。

在以上顯示之SPT流程1之反應6(純化)中，選自由EA、正庚烷、丙酮、甲苯、DCM、去礦質水、MTBE、DIPE、C1-C8醇、DMSO、DMAc、DM及其組合組成之群之溶劑可用於結晶恩替卡韋單水合物。

本發明不由上述實施例限制，上述實施例僅作為實例提出但可在由隨附專利申請專利範圍限定之保護範疇內以各種方式進行修改。

100.16. 11 修
年 月 日 補

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： 100105159

Co7D 473/18 (2006.01)

※申請日： 100.2.16

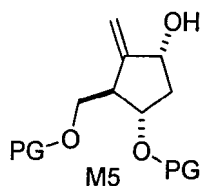
※IPC 分類：A61K 31/52 (2006.01)

一、發明名稱：(中文/英文)

製備恩替卡韋(ENTECAVIR)及其中間物之方法
PROCESS FOR PREPARING ENTECAVIR AND ITS
INTERMEDIATES

二、中文發明摘要：

本發明係關於一種製備恩替卡韋(entecavir)之方法，其包含將式(M5)化合物

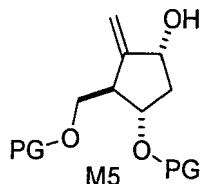


轉化成恩替卡韋，

其中該式(M5)上之兩個PG一起形成視情況經取代之6員或7員環狀環。

三、英文發明摘要：

A process of making entecavir comprising converting a compound of formula (M5)

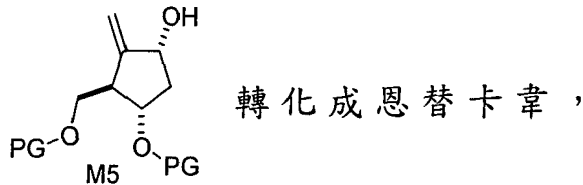
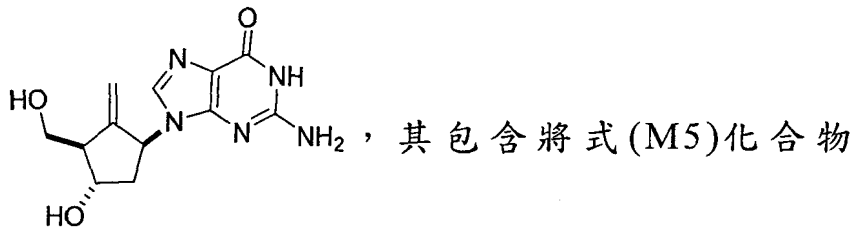


to entecavir,

wherein the two PGs on the formula (M5) are taken together to form an optionally substituted six- or seven-member cyclic ring.

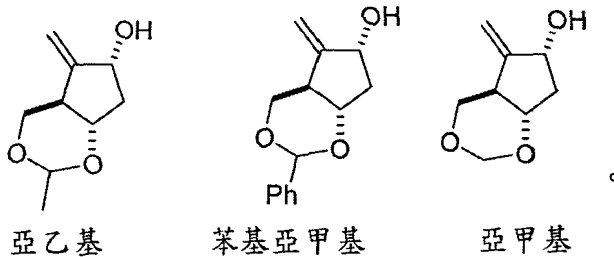
七、申請專利範圍：

1. 一種製備下式恩替卡韋(entecavir)之方法，

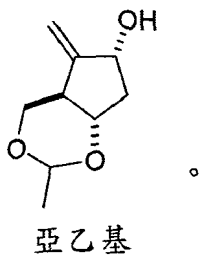


其中式(M5)上之兩個PG一起形成視情況經取代之6員或7員環狀環。

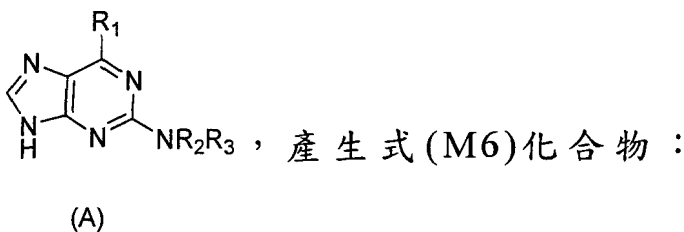
2. 如請求項1之方法，其中該式M5化合物為具有下式之一的化合物：

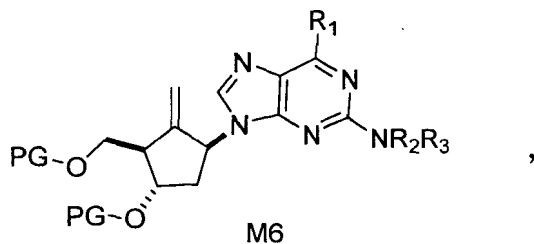


3. 如請求項1之方法，其中該式M5化合物為下式化合物：



4. 如請求項1之方法，其中該轉化步驟包含：
使該式(M5)化合物與式(A)化合物反應：

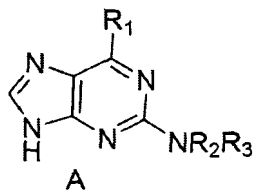




其中 R_1 為鹵素、烷基、環烷基、芳烷基、芳基、烷氧基、硫烷基、硫基或羥基； R_2 及 R_3 獨立地定義為 H 或胺基保護基；及

脫除該式 (M6) 化合物之保護基，獲得恩替卡韋。

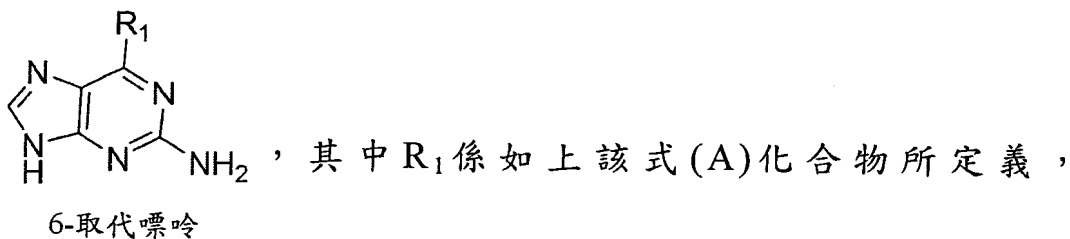
5. 如請求項 4 之方法，其中該式 (M5) 化合物與該式 (A) 化合物製備該式 (M6) 化合物之反應可為在選自由以下組成之群之試劑存在下進行的光延反應 (Mitsunobu reaction)：偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD)、偶氮二甲酸二異丙酯 (DIAD) 及其組合、三取代磷及有機溶劑。
6. 如請求項 5 之方法，其中該式 (M6) 化合物係從由該式 (M5) 化合物與該式 (A) 化合物反應形成之混合物中藉由結晶分離。
7. 如請求項 4 之方法，其中式 (A) 化合物



其中 R_1 為鹵素、烷基、環烷基、芳烷基、芳基、烷氧基、硫烷基、硫基或羥基； R_2 及 R_3 之各者獨立地定義為 H 或胺基保護基，

係藉由包含以下之方法製備；

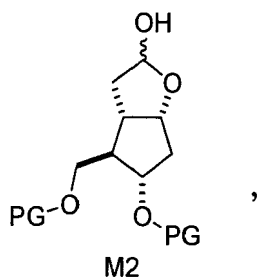
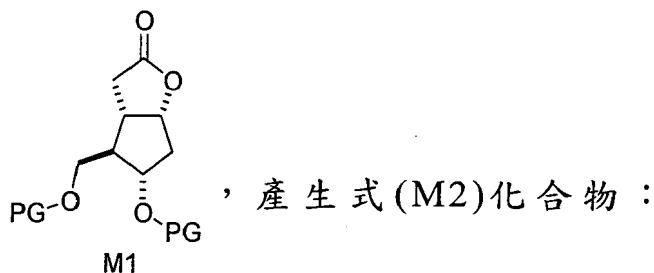
使下式 6-取代嘌呤化合物



在 -60°C 至大約回流之溫度下與胺基保護試劑在有機溶劑中反應，產生該式 (A) 化合物。

8. 如請求項 7 之方法，其中 R_1 為鹵素。
9. 如請求項 1 之方法，其中該式 (M5) 化合物係藉由包含以下之方法製備：

還原式 (M1) 化合物：



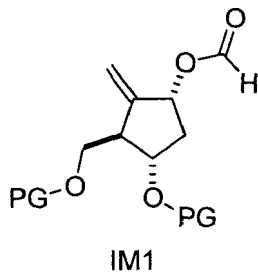
其中式 (M1) 及 (M2) 上之各 PG 係如以上請求項 1 中關於該式 (M5) 所定義；及

轉化該式 (M2) 化合物以產生該式 (M5) 化合物。

10. 如請求項 9 之方法，其進一步包含從由轉化步驟 (b) 產生之混合物中藉由結晶分離該式 (M5) 化合物的步驟。
11. 如請求項 9 之方法，其中轉化該式 (M2) 化合物產生該式

(M5)化合物之步驟包含：

氧化該式(M2)化合物，獲得式(IM1)化合物



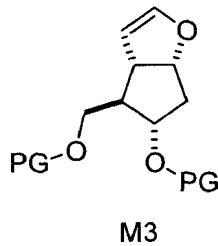
，其中該式(IM1)上之各PG係如以上請求

項1中關於該式(M5)所定義；及

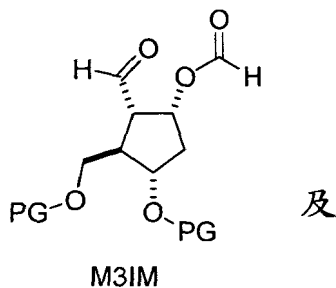
將該式(IM1)化合物轉化成該式(M5)化合物。

12. 如請求項9之方法，其中該轉化該式(M2)化合物產生該式(M5)化合物之步驟包含：

使該式(M2)化合物脫水以提供式(M3)化合物；

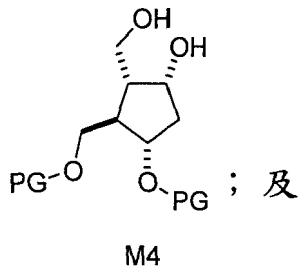


氧化該式(M3)化合物，獲得式(M3IM)化合物



及

還原得自氧化步驟之該式M3IM化合物以提供式(M4)化合物

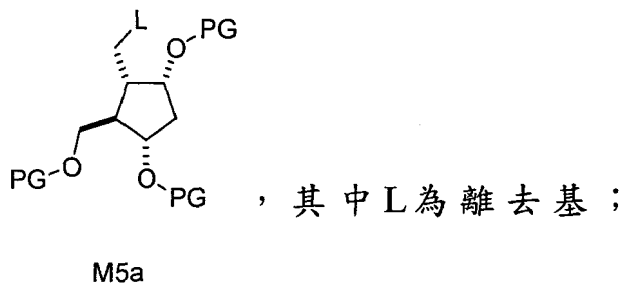


使該式(M4)化合物脫水成該式(M5)化合物；

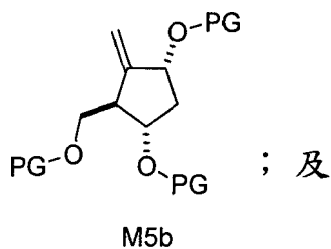
其中該等式(M3及M4)上之各PG係獨立地如以上請求項1中關於該式(M5)化合物所定義。

13. 如請求項12之方法，其中該使該式(M4)化合物脫水成該式(M5)化合物之步驟包含：

轉化該式(M4)化合物以產生經保護之式(M5a)化合物：



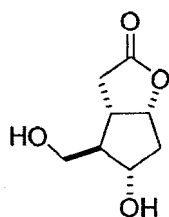
移除該經保護之式(M5a)化合物之該離去基以產生式(M5b)化合物：



脫除該式(M5b)化合物之保護基，獲得該式(M5)化合物；

其中該等式(M5a)及(M5b)上之各PG係獨立地如以上請求項1中關於該式(M5)化合物所定義。

14. 如請求項1之方法，其中該式(M1)化合物係藉由將下式
(+)-科里(Corey)二醇

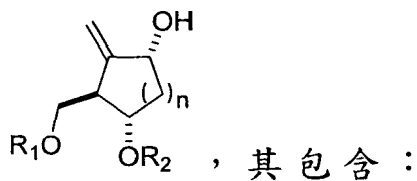


(+)-科里二醇

轉化成該式(M1)化合物製備。

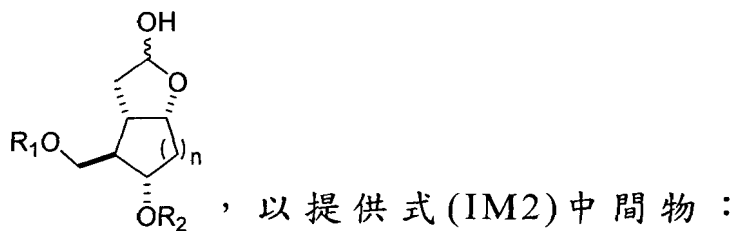
15. 如請求項14之方法，其進一步包含從由將(+)-科里二醇
轉化成該式(M1)化合物之反應產生之混合物中藉由結晶
分離該式(M1)化合物的步驟。

16. 一種製備下式化合物之方法，

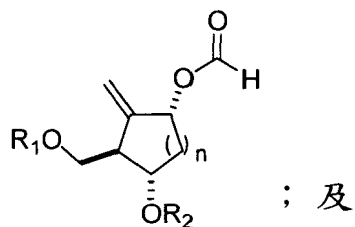


(5)

氧化式(2)化合物：



(2)



IM2

將該式(IM2)中間物轉化成該式(5)化合物；

其中R₁及R₂各獨立地為羥基保護基；或R₁及R₂一起形

成視情況經取代之6員或7員環狀環；n為1至3。

17. 如請求項16之方法，將該式(IM2)中間物轉化成該式(5)化合物之步驟包含水解該式(IM2)中間物。

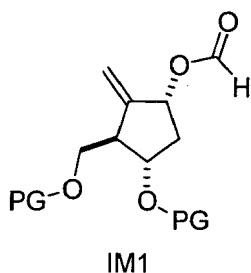
18. 如請求項16之方法，其中該氧化步驟及該將該式(IM2)中間物轉化成該式(5)化合物之步驟可以一鍋方式進行。

19. 如請求項16之方法，其中該式(5)化合物係進一步轉化成抗病毒藥物。

20. 如請求項19之方法，其中該抗病毒藥物為恩替卡韋。

21. 如請求項16之方法，其中該氧化步驟係在選自由以下組成之群之氧化劑存在下進行： $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{CuCl}_2$ 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (二乙酸碘苯)/ CuCl_2 、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{CuBr}_2$ 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{CuBr}_2$ 、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{CuI}_2$ 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{CuI}_2$ 、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4/\text{CuSO}_4$ 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{CuSO}_4$ 、 I_2/AIBN 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2/\text{AIBN}$ 、 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 、硝酸銻銨(CAN)、 $\text{Fe}(\text{OAc})_3$ 、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ 、戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane；DMP)、2-二氧碘基苯甲酸(IBX)及其組合。

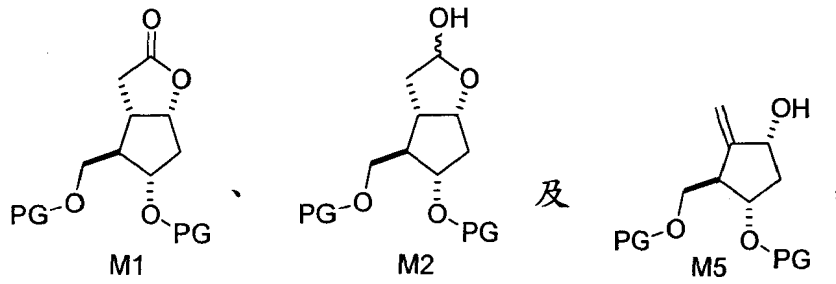
22. 一種式(IM1)化合物，



，其中各PG獨立地為羥基保護基，或一

起形成視情況經取代之6員或7員環狀環。

23. 一種化合物，其具有下式之一：



其中該式(M5)上之兩個PG一起形成視情況經取代之6員或7員環狀環，或該式(M1)、(M2)及(M5)上之各PG獨立地表示選自由以下組成之羥基保護基：第三丁基二甲基矽烷基及視情況經取代之三苯甲基、烷氧基甲基及芳基烷氧基甲基。

四、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：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

