



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I679204 B

(45)公告日：中華民國 108 (2019) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：104131863

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 09 月 25 日

(51)Int. Cl. : **C07D498/04 (2006.01)**

(30)優先權：2014/09/26 中國大陸 201410503772.7

(71)申請人：大陸商華北製藥集團新藥研究開發有限責任公司(中國大陸) NORTH CHINA PHARMACEUTICAL NEW DRUG R&D CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：陳曙輝 CHEN, SHUHUI (CN)；丁照中 DING, ZHAOZHONG (CN)；龔剛立 GONG, GANGLI (CN)；顏小兵 YAN, XIAOBING (CN)；黃巍 HUANG, WEI (CN)；郭峰 GUO, FENG (CN)；段寶玲 DUAN, BAOLING (CN)；高任龍 GAO, RENLONG (CN)；周平凡 ZHOU, PINGFAN (CN)；路新華 LU, XINHUA (CN)；董桂敏 DONG, GUIMIN (CN)

(74)代理人：洪蘭心

(56)參考文獻：

CN 1610671A

CN 103936763A

審查人員：謝敏哲

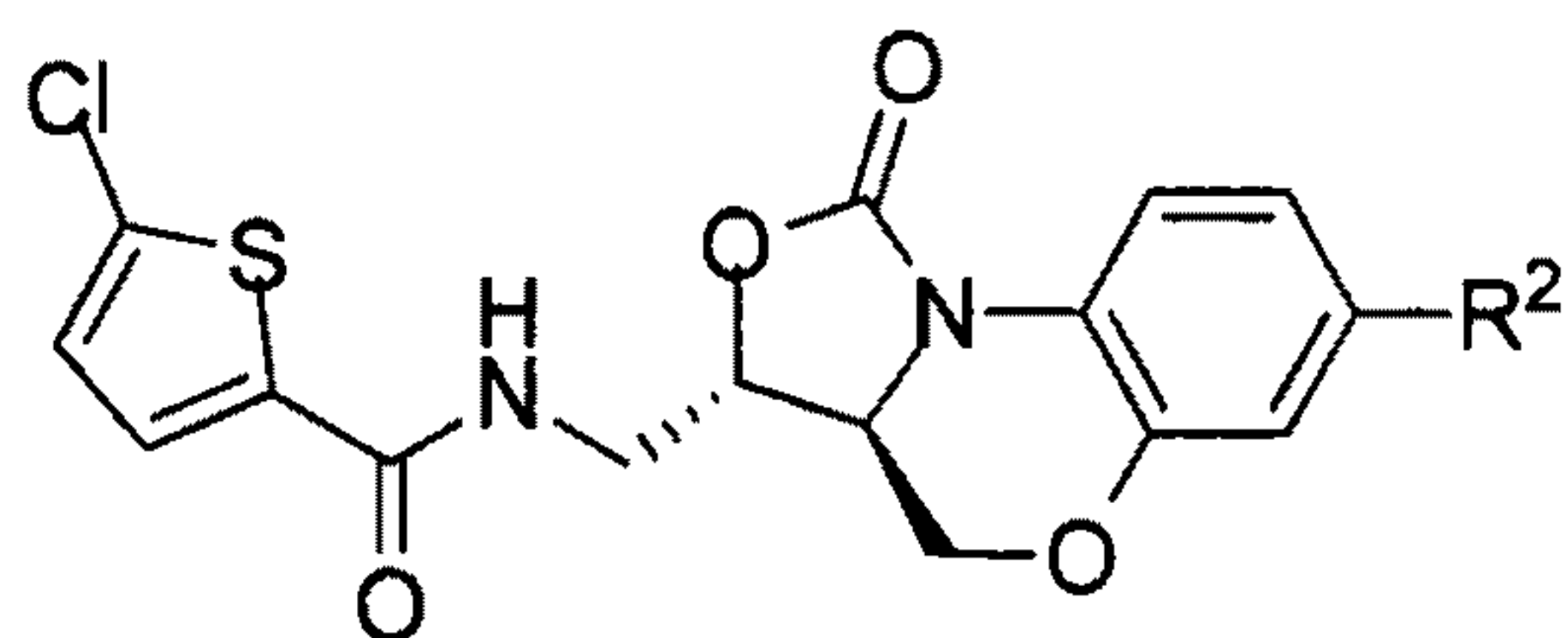
申請專利範圍項數：16 項 圖式數：4 共 42 頁

(54)名稱

苯并惡唑并惡嗪酮類化合物的製備方法及其中間體和晶型

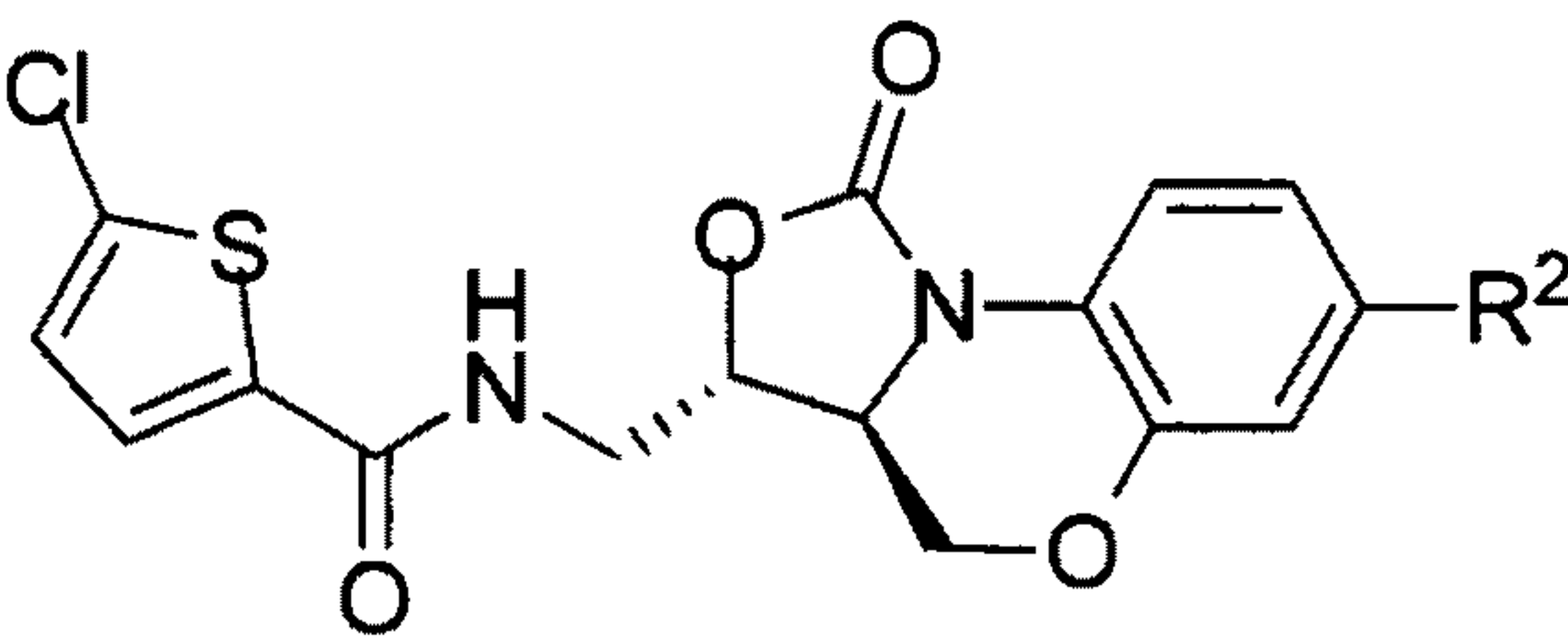
(57)摘要

本發明公開了一種高純度苯并惡唑并惡嗪酮類化合物的製備方法及其晶型，本發明還公開了製備式(I)化合物的中間體化合物及其製備方法。



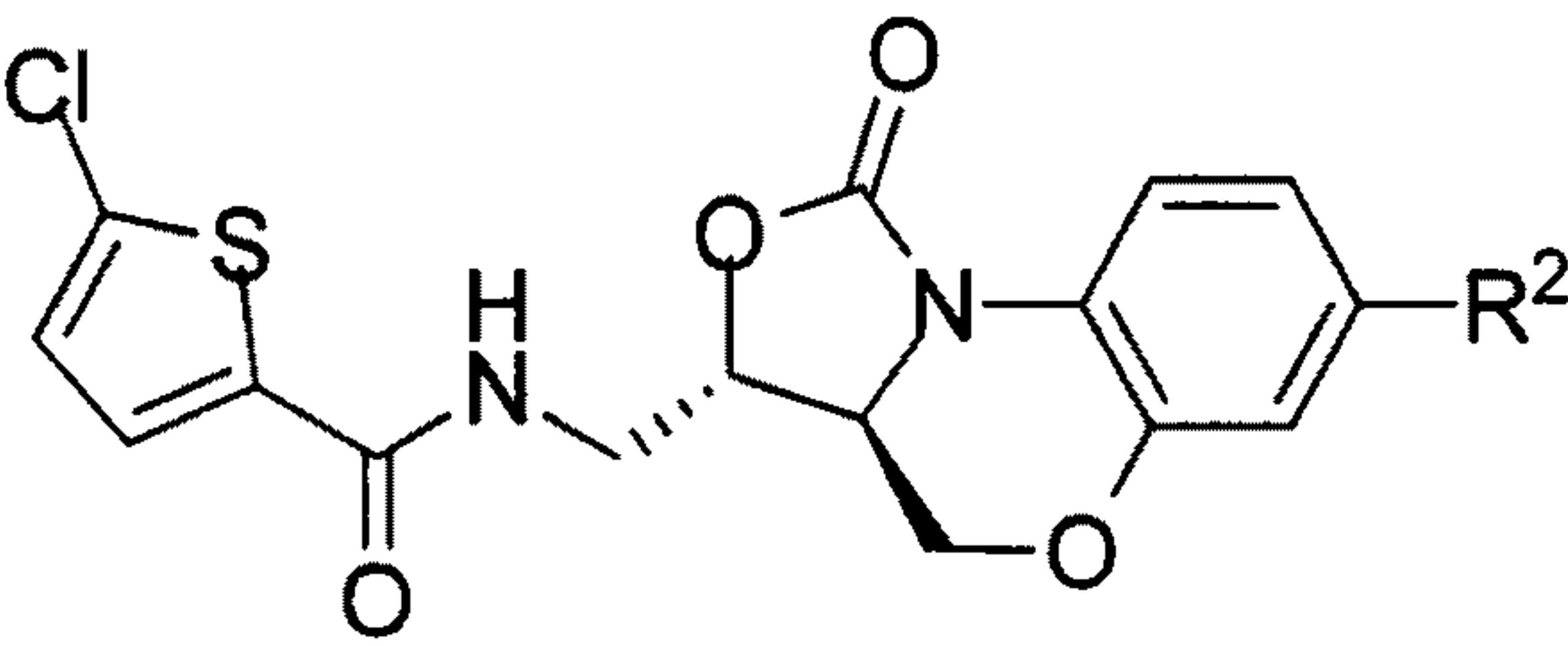
(I)

The present invention provides preparation of highly purified benzoxazinoids and crystal forms thereof. The present invention also provides a compound as shown in the following formula (I), its intermediates, and preparation thereof.



(I)

特徵化學式：



(I)

公告本

發明摘要

※ 申請案號：104131863

※ 申請日：104年9月25日

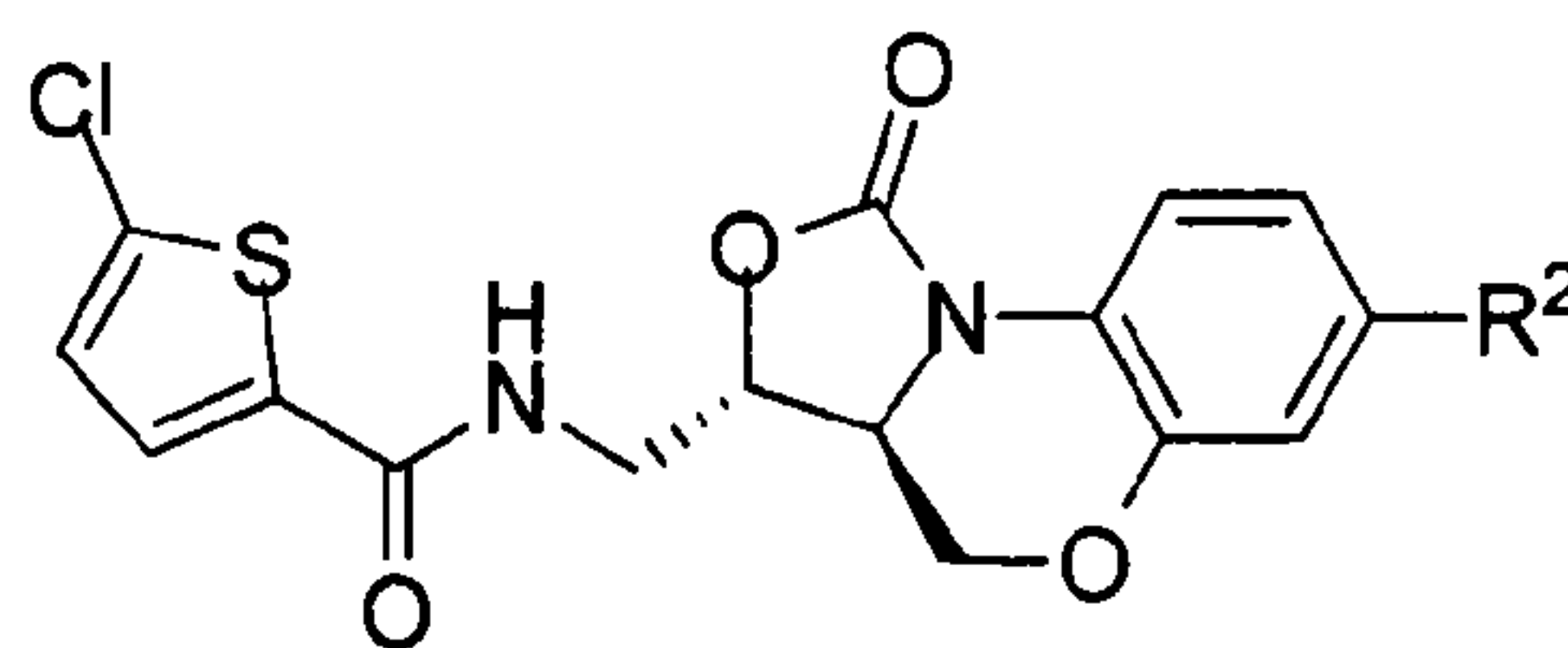
※IPC 分類：C07D 498/04 (2006.01)

【發明名稱】苯并惡唑并惡嗪酮類化合物的製備方法及其中間體和晶型

PREPARATION OF BENZOXAZINOIDS, AND
INTERMEDIATES AND CRYSTAL FORMS THEREOF

【中文】

本發明公開了一種高純度苯并惡唑并惡嗪酮類化合物的製備方法及其晶型，本發明還公開了製備式（I）化合物的中間體化合物及其製備方法。

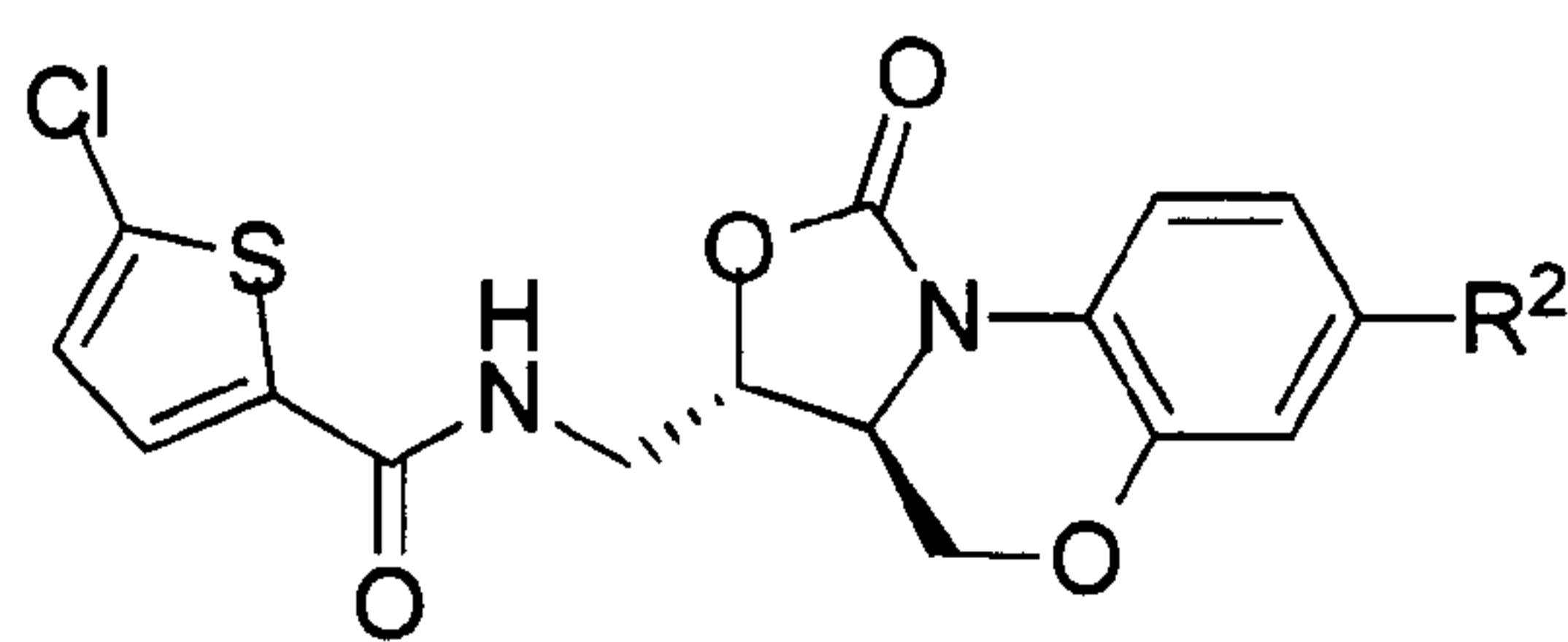


(I)

【英文】

The present invention provides preparation of highly purified benzoxazinoids and crystal forms thereof. The present invention also provides a compound as shown in the following formula (I), its intermediates, and

preparation thereof.



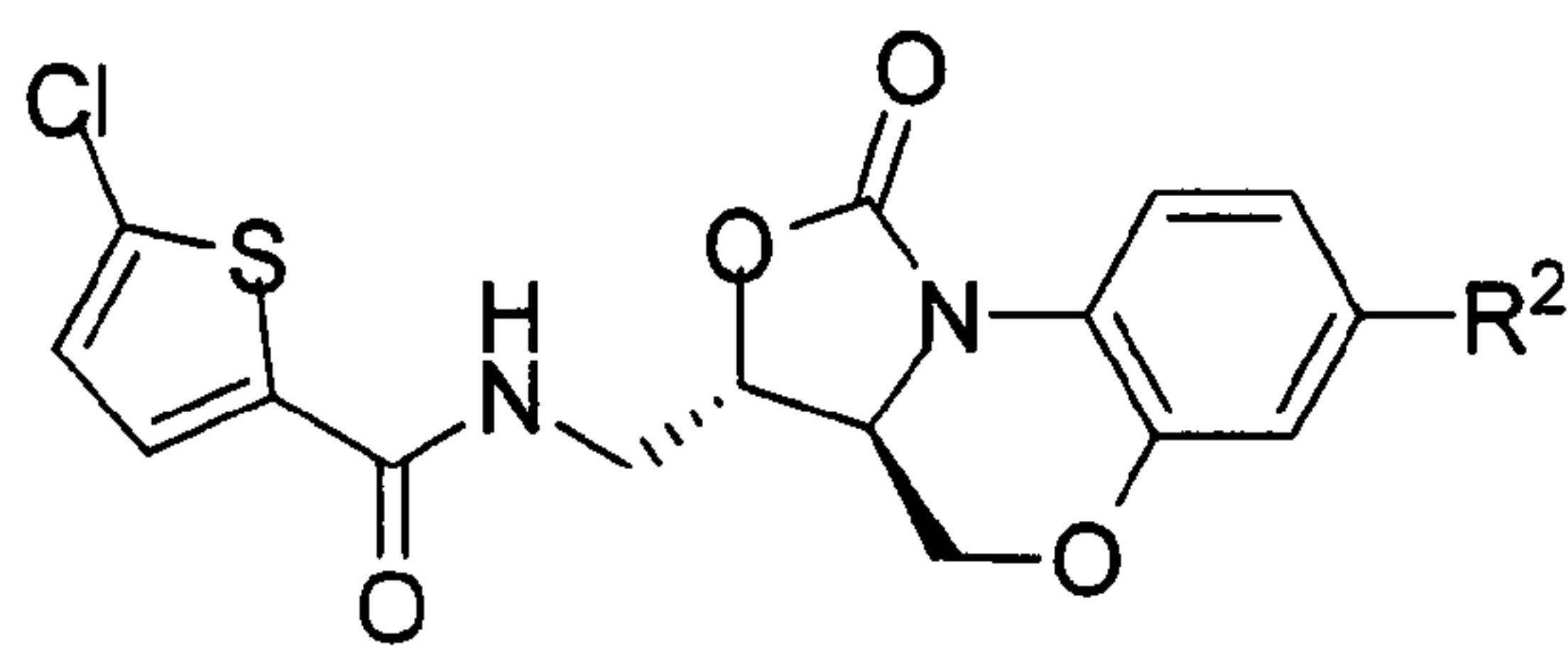
(I)

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



(I)

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】 苯并惡唑并惡嗪酮類化合物的製備方法及其中間體和晶型/

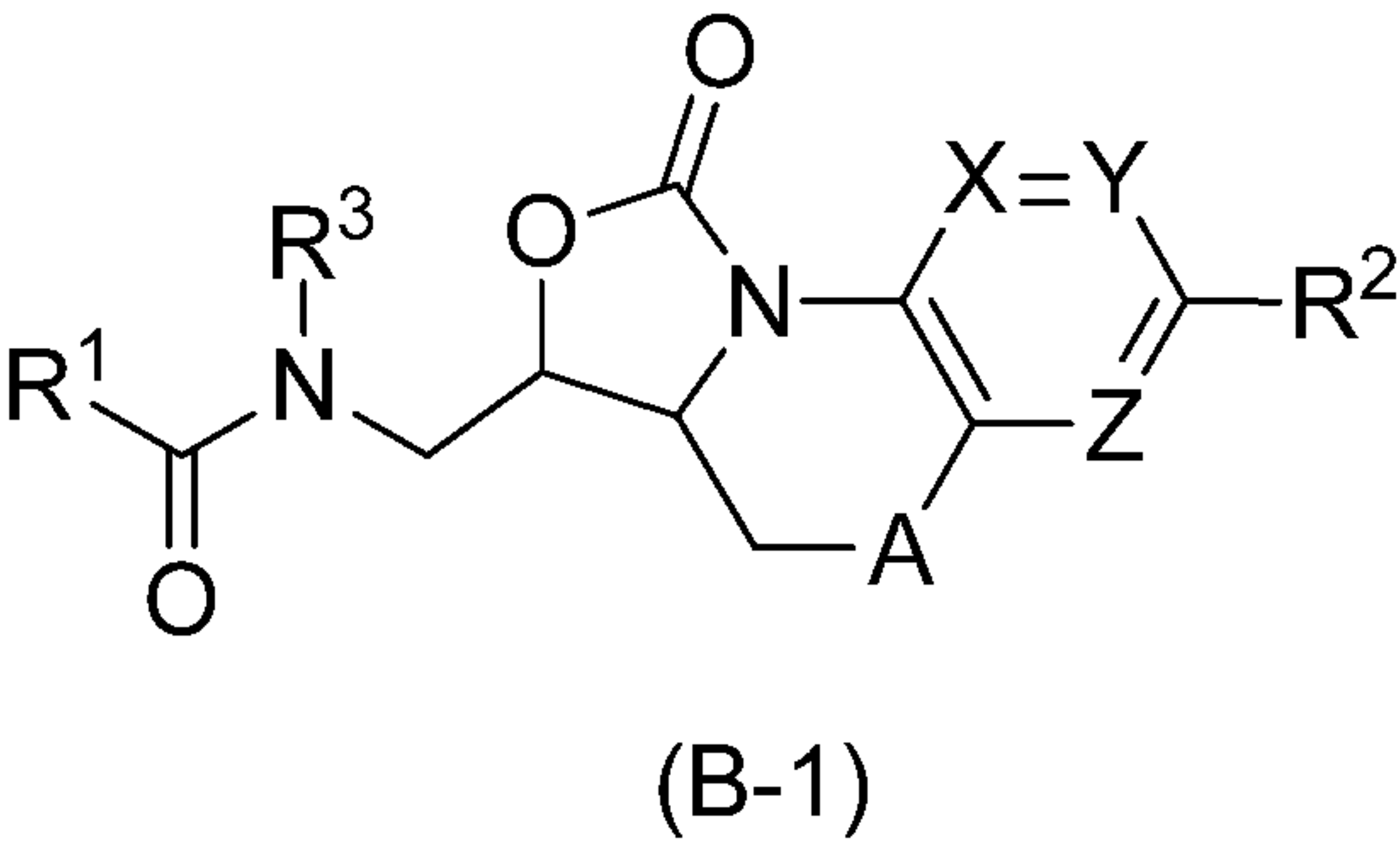
PREPARATION OF BENZOXAZINOIDS, AND
INTERMEDIATES AND CRYSTAL FORMS THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明涉及一種高純度苯并惡唑并惡嗪酮類化合物的製備方法及晶型，本發明還涉及製備式 (I) 化合物的中間體化合物及其製備方法。

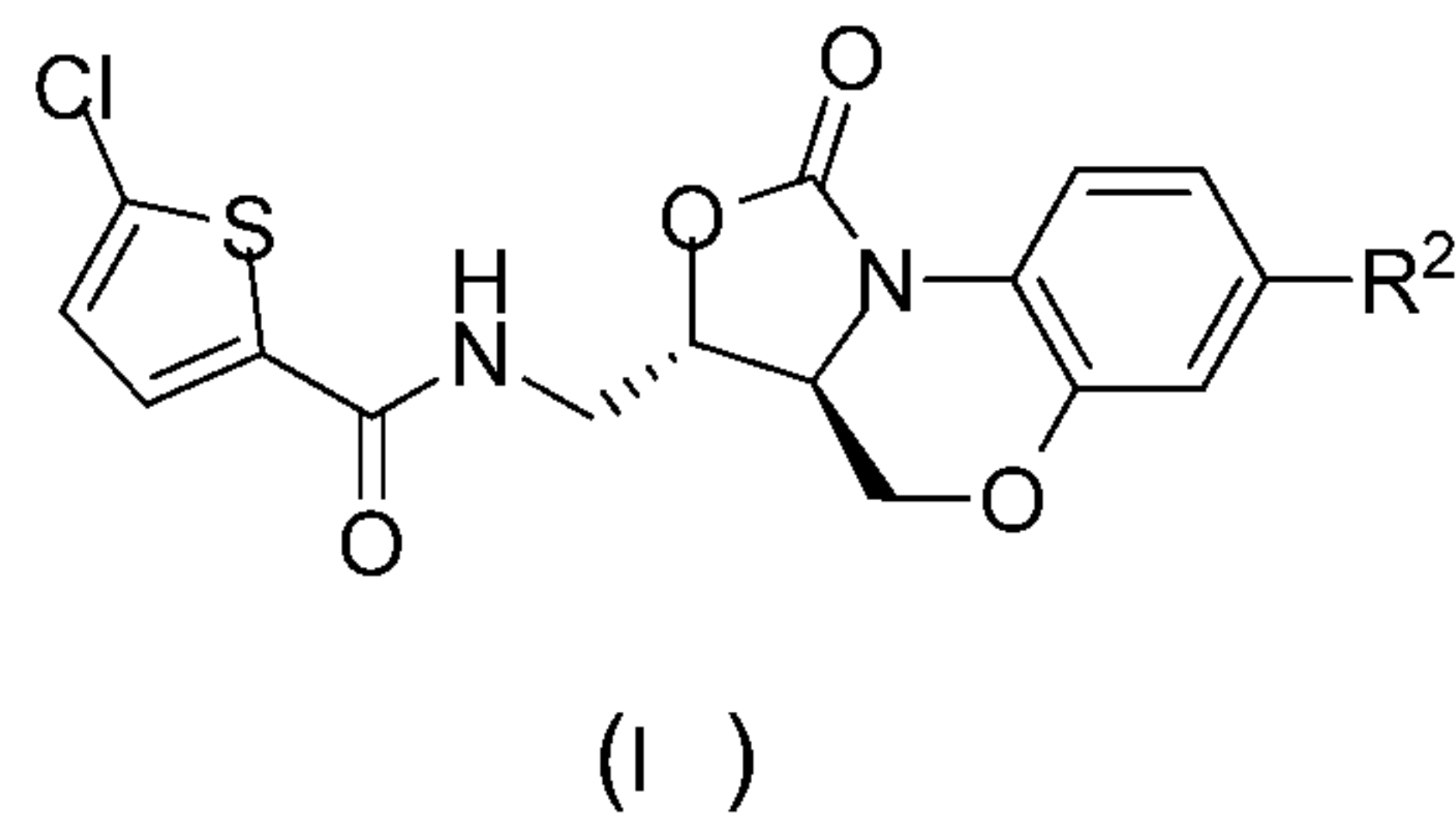
【先前技術】

【0002】 CN21310456006.5記載了一類全新的口服Xa因數抑制劑，用於預防術後深靜脈血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE），預防在心房顫動時的中風，治療急性冠脈綜合征（ACS）。其結構如式 (B-1)所示。

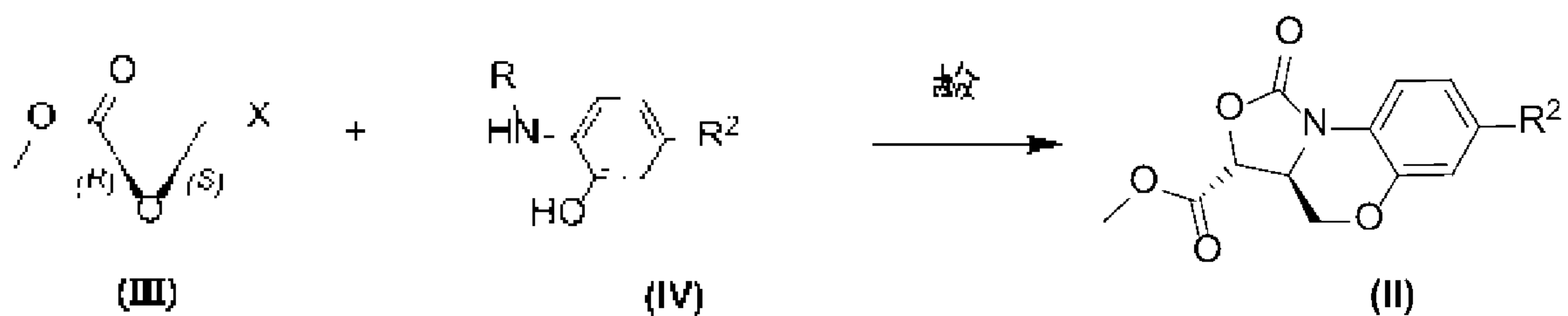


【發明內容】

【0003】 本發明提供了式（ I ）化合物的製備方法，



其包含如下步驟：

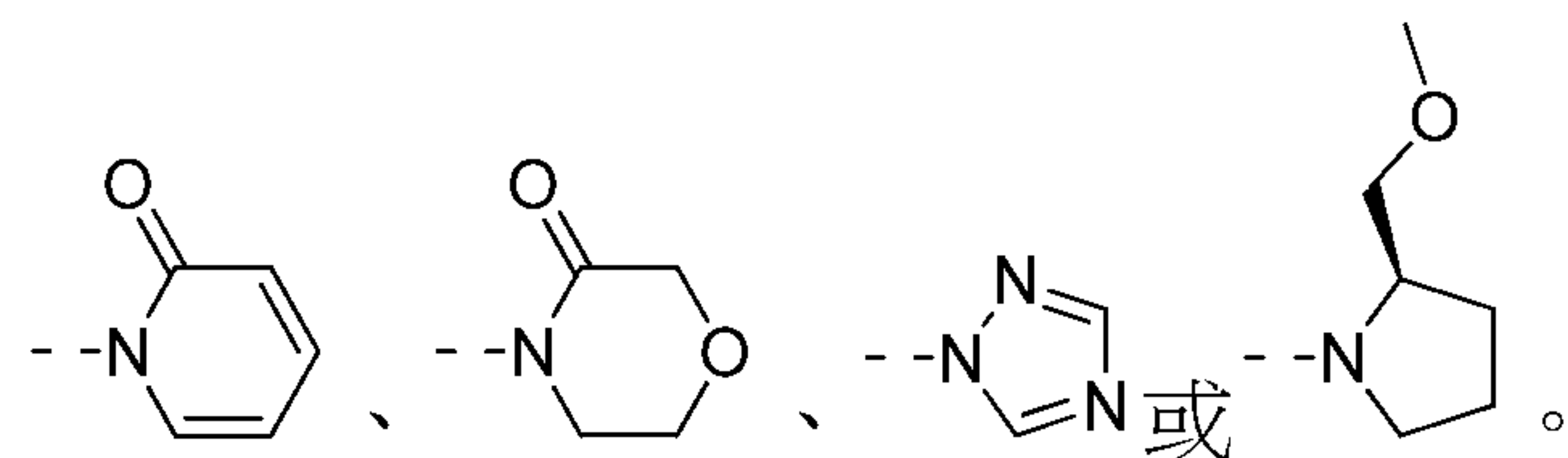


其中，R 為氨基保護基；X 為 F、Cl、Br 或 I；R² 選自任選被取代的 5 或 6 元環氨基或雜環氨基，“雜”代表 O、N、C(=O)、C(=O)NH，取代基獨立地選自 C₁₋₄ 烷基或雜烷基。

【0004】 本發明的一些方案中，上述 R 選自烷氧羰基類氨基保護基。

【0005】 本發明的一些方案中，上述 R 選自 Cbz、Boc、Fmoc、Alloc、Teco、甲氧羰基或乙氧羰基。

【0006】 本發明的一些方案中，上述 R² 選自：



【0007】 本發明的一些方案中，上述鹼選自鹼金屬鹼、鹼土金屬鹼或有機金屬鹼。

【0008】 本發明的一些方案中，上述鹼金屬鹼選自氫氧化鋰、氫氧化

鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸氫鈉和/或碳酸氫鉀。

【0009】 本發明的一些方案中，上述鹼土金屬鹼選自氫化鈉、氫化鉀和/或氫化鈣。

【0010】 本發明的一些方案中，上述有機金屬鹼選自甲醇鈉、第三丁醇鋰、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉和/或異丙醇鋁。

【0011】 本發明的一些方案中，上述化合物（IV）與上述鹼的莫耳用量比為 1: 1 ~5 ，具體為 1: 2~3 。

【0012】 本發明的一些方案中，上述化合物（III）和化合物（IV）的莫耳用量比為 1: 1 ~2 。

【0013】 本發明的一些方案中，上述反應的反應溫度為-10~50℃ 。

【0014】 本發明的一些方案中，上述反應的反應溫度為 0~30℃ 。

【0015】 本發明的一些方案中，上述反應的反應時間為 5~200 小時。

【0016】 本發明的一些方案中，上述反應的反應時間為 10~100 小時。

【0017】 本發明的一些方案中，上述反應的反應時間為 16~48 小時。

【0018】 本發明的一些方案中，上述反應在反應溶劑中進行，上述反應溶劑選自醯胺類溶劑、醚類溶劑或其任意混合物。

【0019】 本發明的一些方案中，上述反應溶劑用量為化合物（IV）重量的 10~50 倍。

【0020】 本發明的一些方案中，上述反應溶劑用量為化合物（IV）重量的 15~20 倍。

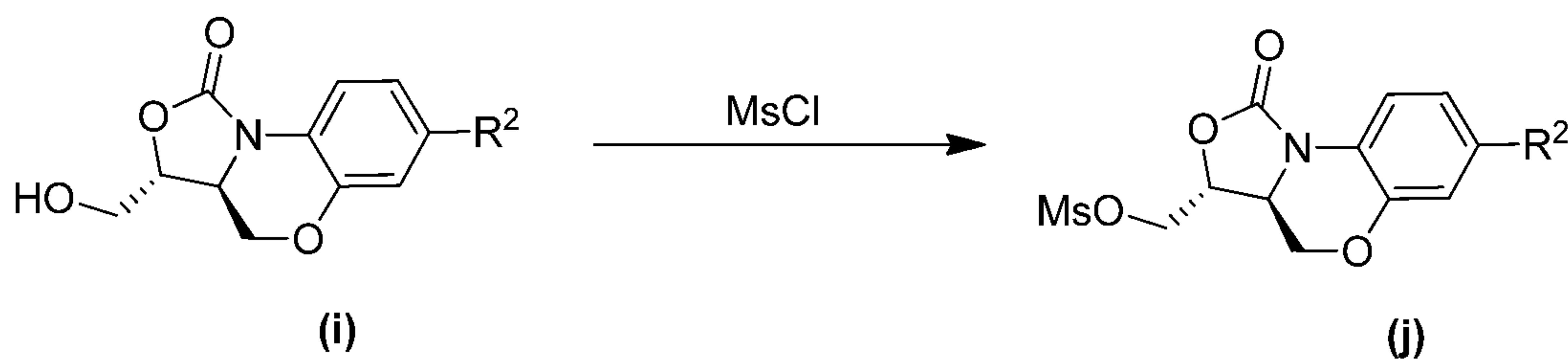
【0021】 本發明的一些方案中，上述醯胺類溶劑選自 DMF 或 DMAC 。

【0022】 本發明的一些方案中，上述醚類溶劑選自四氫呋喃、甲基四氫呋喃、二氧六環或甲基第三丁基醚。

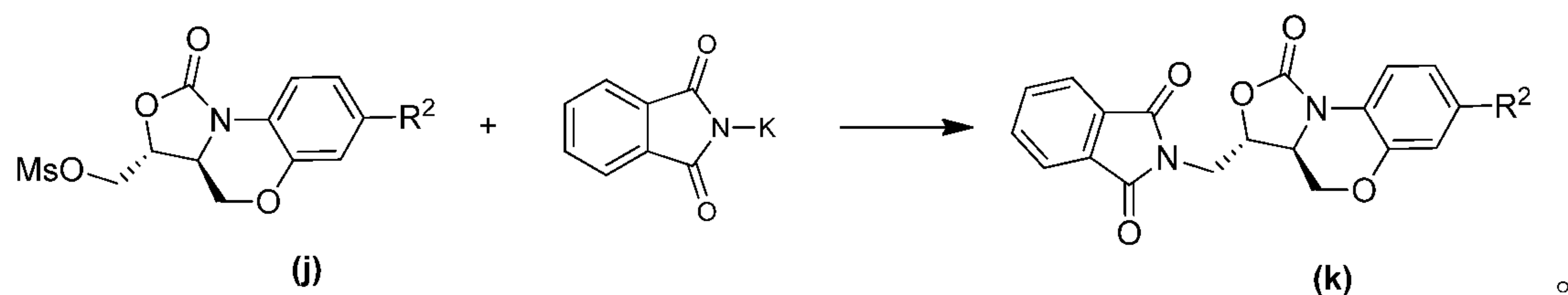
【0023】 本發明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的製備方法還包含如下反應：



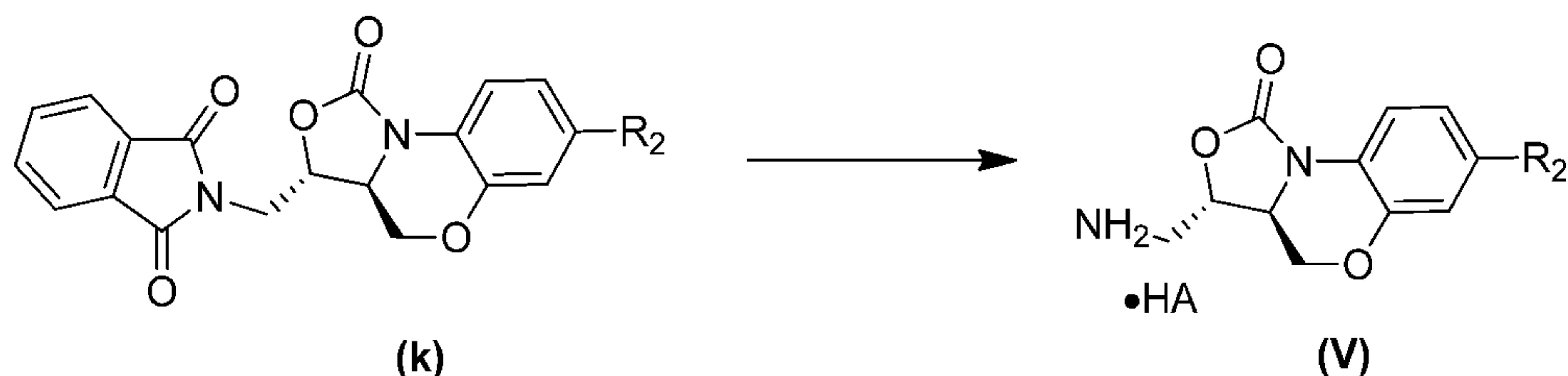
【0024】 本發明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的製備方法還包含如下反應：



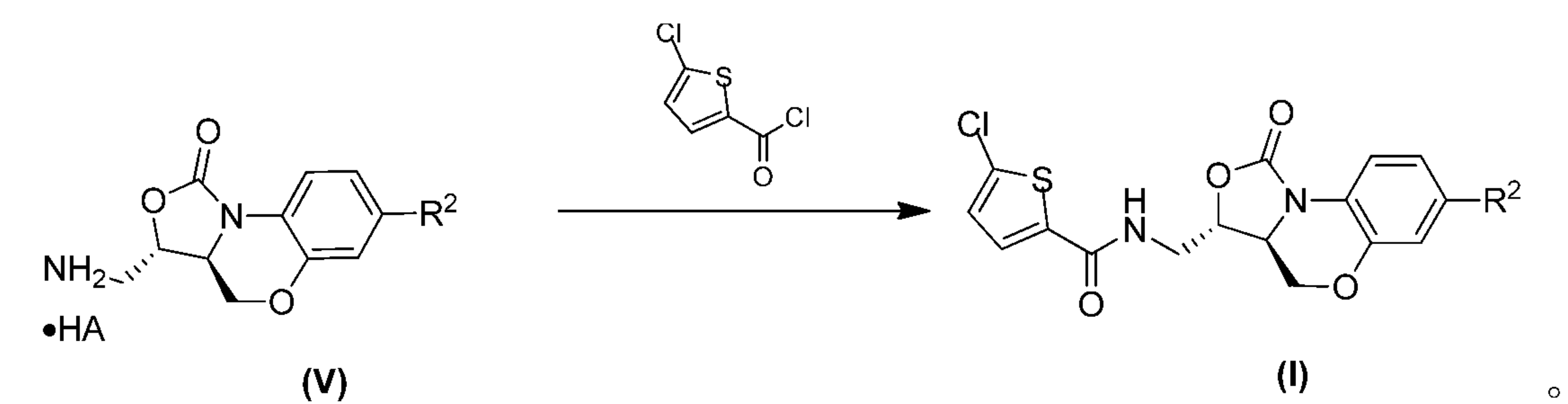
【0025】 本發明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的製備方法還包含如下反應：



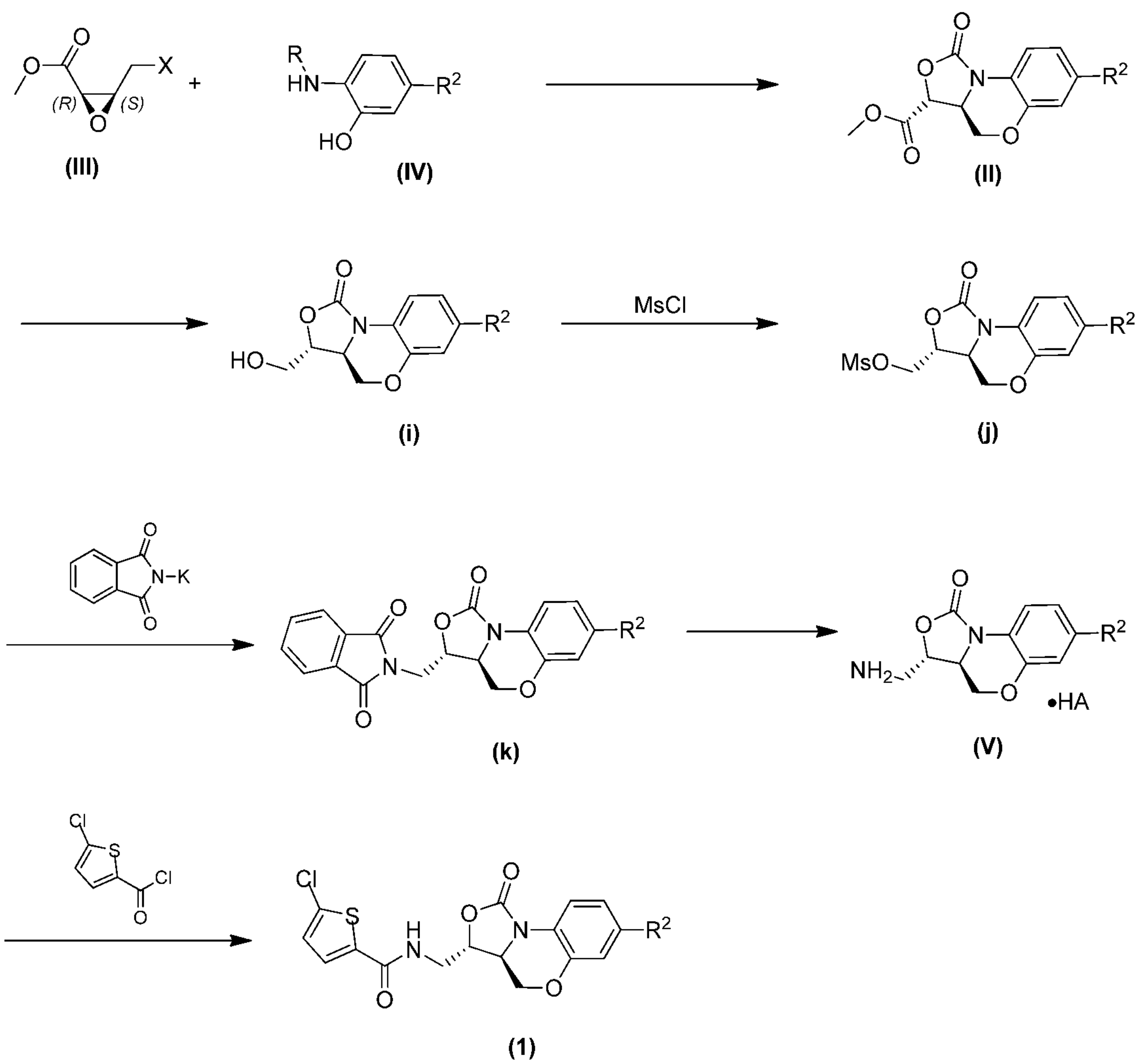
【0026】 本發明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的製備方法還包含如下反應：



【0027】 本發明的一些方案中，上述式 (I) 化合物的製備方法還包含如下反應：



【0028】 本發明的一些方案中，上述式（ I ）化合物的製備方法還包含如下反應：



【0029】 本發明的一些方案中，上述 HA 選自選自有機或無機酸。

【0030】 本發明的一些方案中，上述 HA 選自鹽酸、硫酸、草酸、檸檬酸、馬來酸或富馬酸。

【0031】 本發明的一些方案中，上述化合物（ i ）可由化合物（ II ）與還原劑反應製得，其中：所述還原劑優選為鹼金屬氫化物；所述鹼金屬氫化物優選為硼氫化鈉、三乙醯基硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、紅鋁和/或四

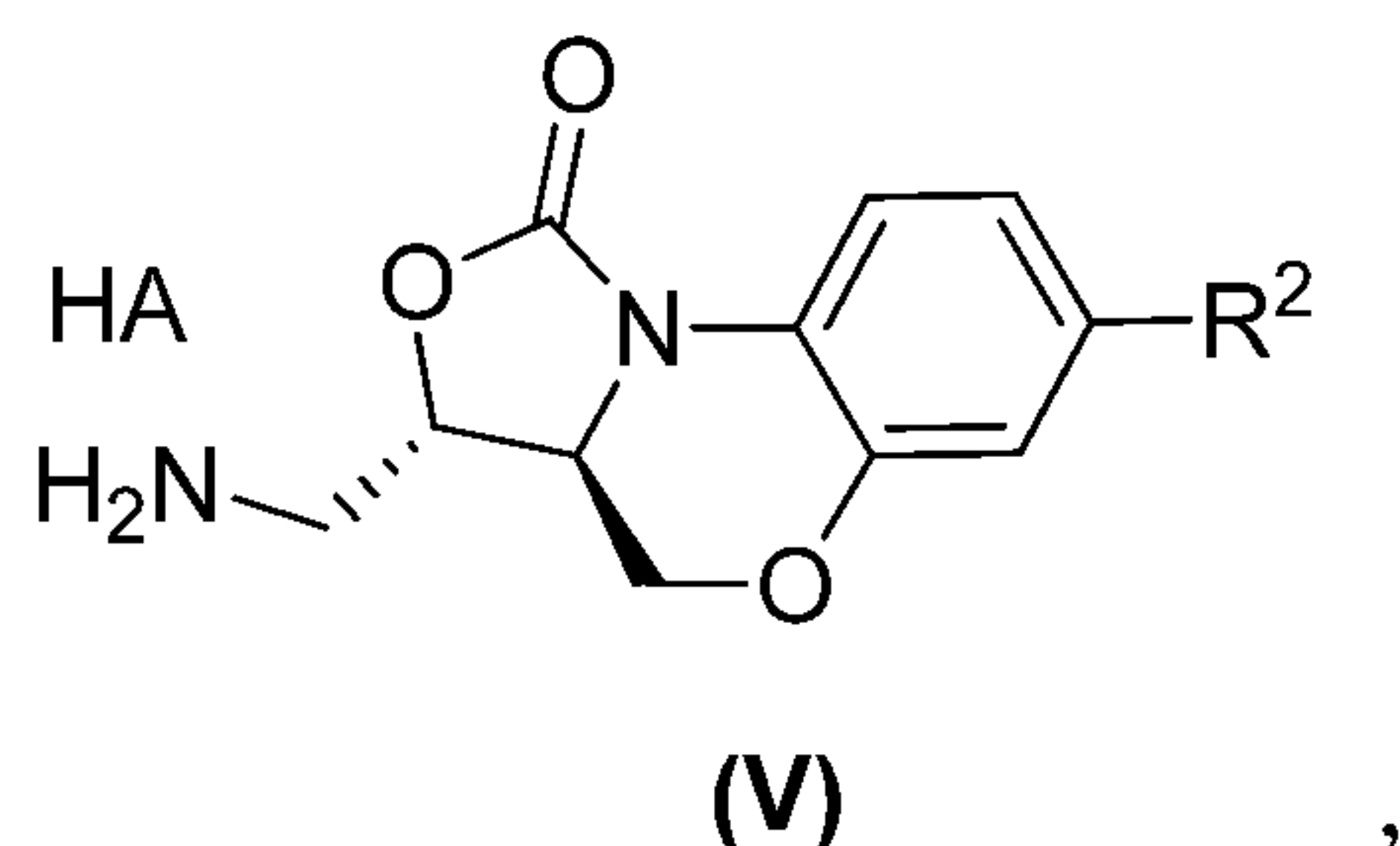
氫鋰鋁；所述化合物（Ⅱ）與還原劑的莫耳用量比優選為 1: 1~5；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑優選為單一有機溶劑或混合有機溶劑；所述有機溶劑優選為甲醇、乙醇、四氫呋喃和/或二氯甲烷；所述溶劑用量為所述化合物（Ⅱ）重量的 5~20 倍；所述反應的反應溫度為 -10~50°C；所述反應的反應溫度為 0~30°C；所述反應的反應時間為 2~30 小時；所述反應的反應時間為 8~16 小時。

【0032】 本發明的一些方案中，上述化合物(j)可由上述化合物(i)在鹼存在下與甲磺醯氯反應製得，其中：所述鹼優選為鹼金屬鹼、鹼土金屬鹼、有機金屬鹼和/或有機鹼；所述鹼金屬鹼優選為氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸氫鈉和/或碳酸氫鉀；所述鹼土金屬鹼優選為氫化鈉、氫化鉀和/或氫化鈣；所述有機金屬鹼優選為甲醇鈉、第三丁醇鋰、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉和/或異丙醇鋁；所述有機鹼優選為二乙胺、三乙胺、DIEA、吡啶、DMAP 和/或 DBU；所述化合物(i)與所述鹼的莫耳用量比優選為 1: 1~5；所述化合物(i)與所述甲磺醯氯的莫耳用量比優選為 1: 1~2；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑優選為非質子性有機溶劑；所述有機溶劑優選為苯、甲苯、二氧六環、二氯甲烷、四氫呋喃和/或甲基四氫呋喃；所述溶劑用量為所述化合物(i)重量的 5~20 倍；所述反應的反應溫度為-20~50°C；所述反應的反應溫度優選為-5~15°C；所述反應的反應時間為 2~ 30 小時；所述反應的反應時間為 8~16 小時。

【0033】 本發明的一些方案中，上述化合物(k)可由上述化合物(j)與鄰苯二甲醯亞胺鉀鹽反應製得，或由上述化合物(j)與鄰苯二甲醯亞胺在鹼作用下製得，其中：所述鹼優選為鹼金屬鹼、鹼土金屬鹼、有機金屬鹼及有機鹼；所述鹼金屬鹼為氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸氫鈉和/或碳酸氫鉀；所述鹼土金屬鹼為氫化鈉、氫化鉀和/或氫化鈣；所述有機金屬鹼為甲醇鈉、第三丁醇鋰、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉和/或異丙醇鋁； 所述化合物(j)與所述鹼

的莫耳用量比優選為 1: 1~5；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑優選為非質子性有機溶劑；所述有機溶劑為苯、甲苯、二氧六環、四氫呋喃、DMF、DMSO 和/或 NMP；所述溶劑用量為上述化合物 (i) 重量的 5~20 倍；所述反應的反應溫度為 0~100°C；所述反應的反應溫度為 20~80°C；所述反應的反應時間為 2~30 小時；所述反應的反應時間為 8~16 小時。

【0034】 本發明的一些方案中，上述化合物 (II) 可用於製備化合物 (V)



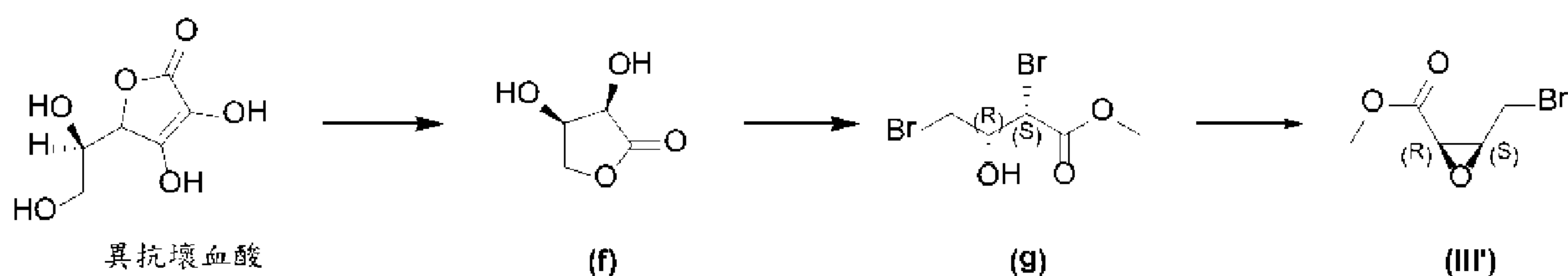
其中：上述化合物 (V) 可由上述化合物 (j) 與鹼作用，然後加入酸成鹽析出製得；所述鹼優選為鹼金屬鹼或有機鹼；所述鹼金屬鹼優選為氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸氫鈉和/或碳酸氫鉀；所述有機鹼優選為水合肼、氨水、甲胺水溶液和/或甲胺醇溶液；所述酸優選為無機酸或有機酸；所述無機酸優選為鹽酸或硫酸；所述有機酸優選為草酸、檸檬酸、馬來酸和/或富馬酸；所述化合物 (j) 與所述鹼的莫耳用量比優選為 1: 2~10；所述化合物 (j) 與所述酸的莫耳用量比優選為 1: 2~10；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑優選為水或質子性有機溶劑；所述有機溶劑優選為甲醇、乙醇和/或異丙醇；所述溶劑用量為上述化合物 (i) 重量的 5~20 倍；所述反應的反應溫度為 0~100°C；所述反應的反應溫度為 20~80°C；所述反應的反應時間為 2~30 小時。

【0035】 本發明的一些方案中，上述化合物 1 可由上述化合物 (V) 在鹼存在下與 5-氯噻吩-2-甲醯氯反應製得，其中：所述化合物 (V) 與鹼的

莫耳用量比優選為 1: 1~3；所述化合物（V）與 5-氯噻吩-2-甲醯氯的莫耳用量比優選為 1: 1~2；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑優選為水與有機溶劑的混合溶劑；所述有機溶劑優選為醚類或芳烴類溶劑；所述醚類溶劑優選為四氫呋喃或甲基四氫呋喃；所述芳烴類溶劑優選為苯、甲苯、氯苯或溴苯；所述水與有機溶劑的體積比為 1: 1 ~ 2；所述溶劑用量為上述化合物（V）的重量 5~20 倍；所述反應的反應溫度為 0~40°C, 優選為 10~30°C；所述反應的反應時間為 5~30 小時。

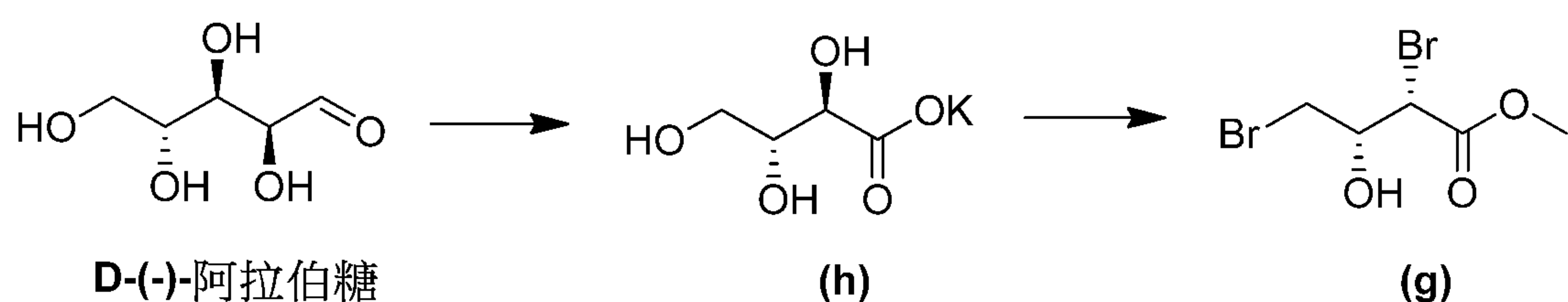
【0036】 5-氯噻吩-2-甲醯氯可參考印度拜耳醫藥保健公司（Bayer Healthcare AG）申請的美國專利 US2007149522 實施例 1 中公佈的方法製備，具體為：80 °C 條件下向 5-氯噻吩-2-甲酸的甲苯溶液中加入氯化亞砷，攪拌 2~3 小時，濃縮即得到上述的 5-氯噻吩-2-甲醯氯。

【0037】 化合物（III'）可以按照如下的合成路線製備



【0038】 化合物（III'）也可按 Synthesis, (1), 178-183; 1999 文章上的方法由上述化合物（g）製備得到。

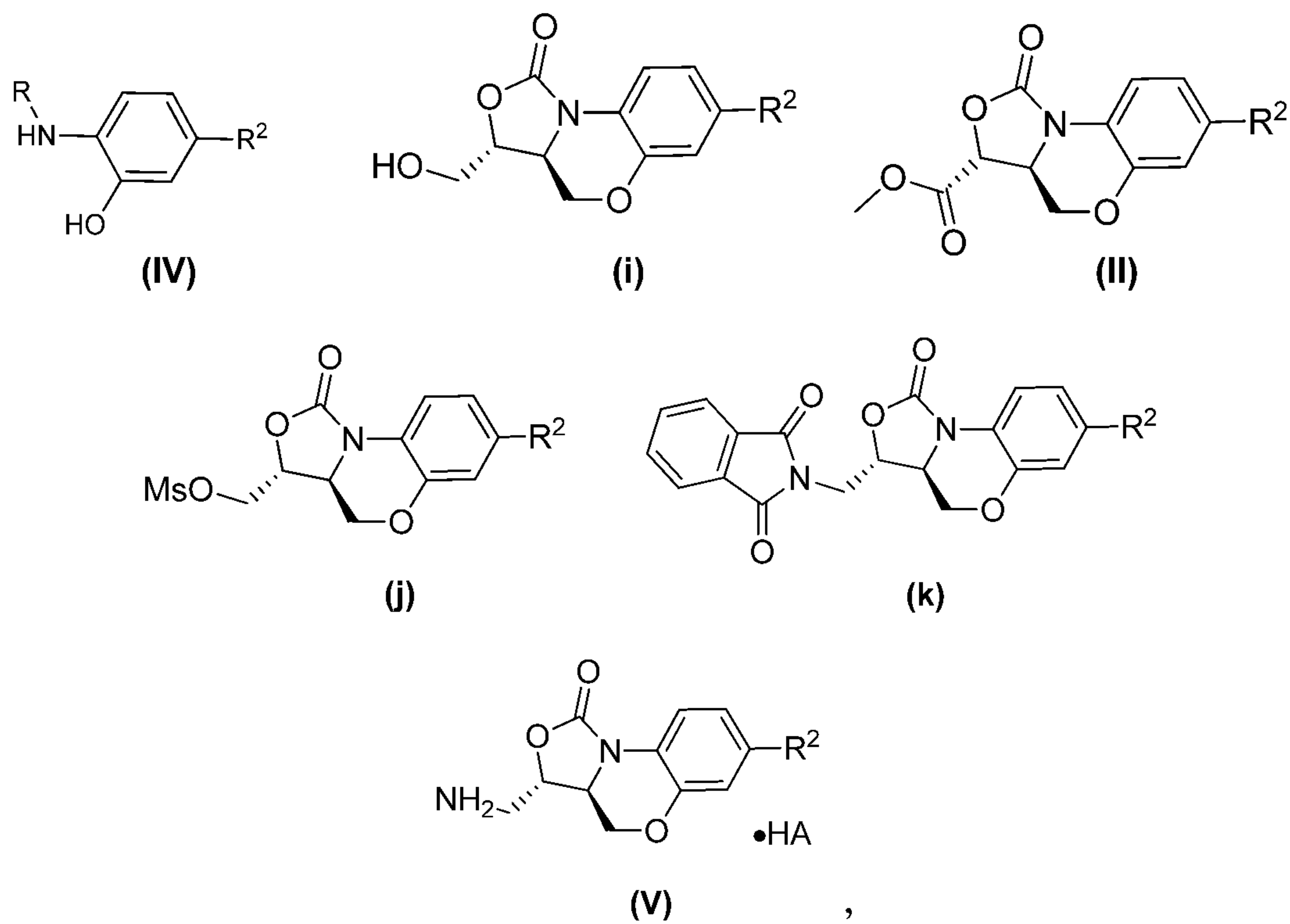
【0039】 化合物（g）可按印度專利文獻 2006MU00055 中的方法由上述化合物（f）或上述化合物（h）製備得到，或者，化合物（g）也可以按照如下合成路線製備。



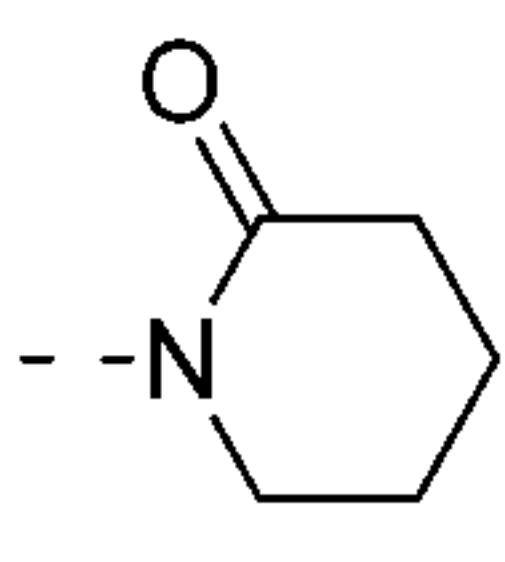
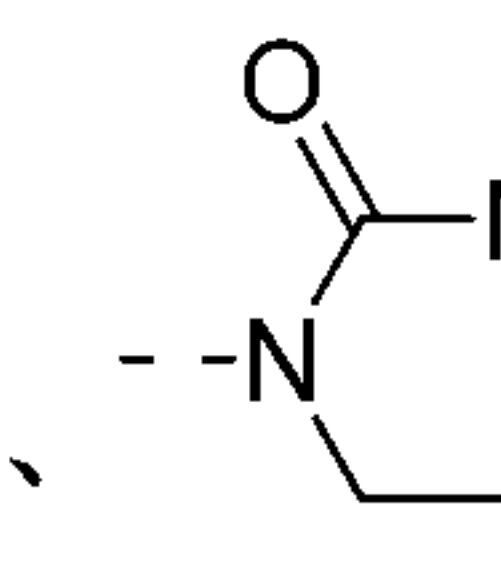
【0040】 化合物（f）可按 Organic Process Research & Development, 16(5), 1003-1012; 2012 文章中的方法由天然產物異抗壞血酸製備得到。

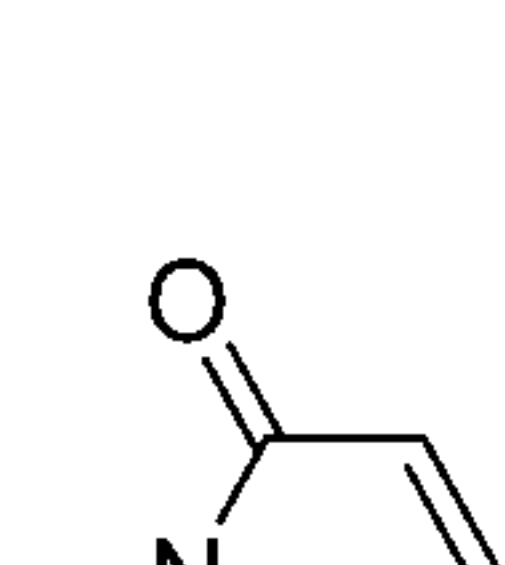
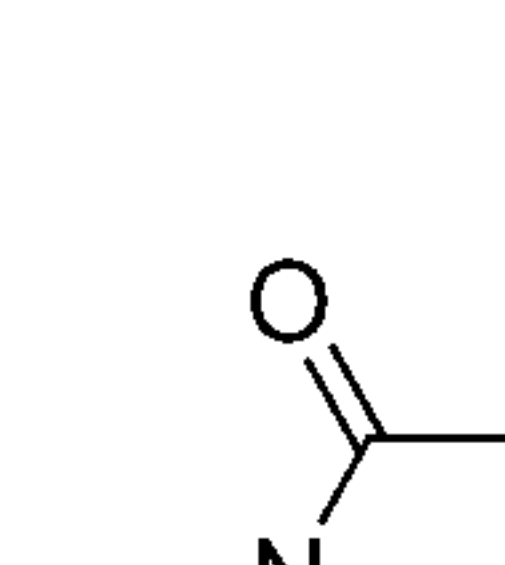
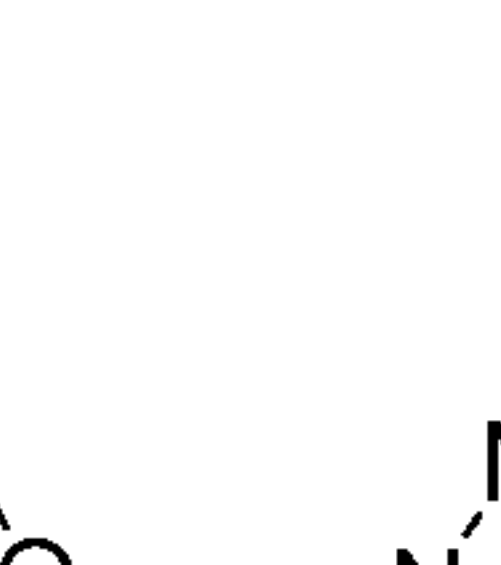
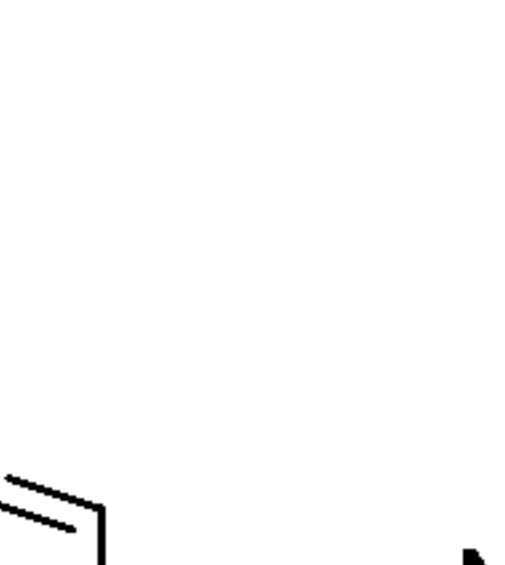
【0041】 化合物（h）可按專利 WO2001002020 中的方法由天然產物 D-阿拉伯糖製備。

【0042】 本發明還提供了製備化合物（ I ）的中間體，其結構如下：

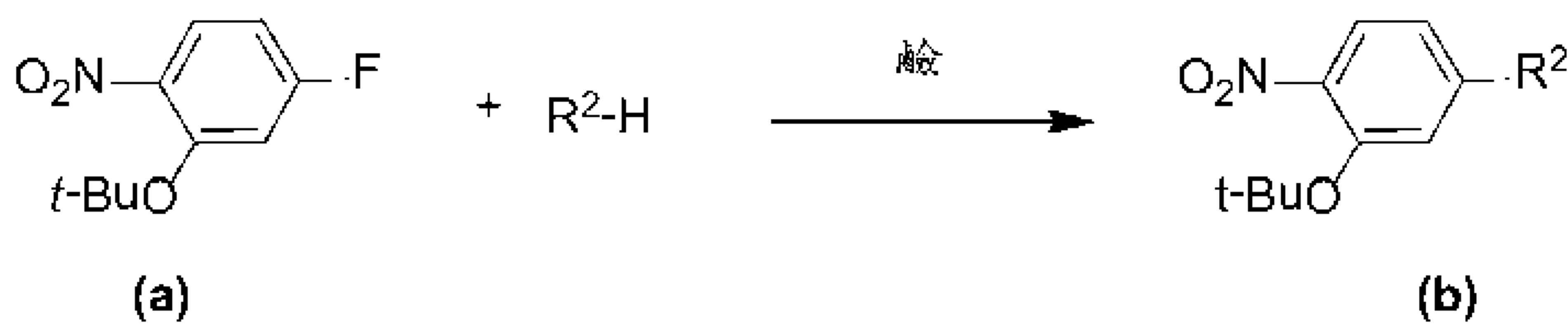


其中，所述 R 為氨基保護基；所述 R 選自烷氧羰基類氨基保護基；所述 R 選自 Cbz、Boc、Fmoc、Alloc、Teco、甲氧羰基或乙氧羰基；所述 R² 選自任選被取代的 5 或 6 元環氨基或雜環氨基，“雜”代表 O、N、C(=O)或 C(=O)NH，

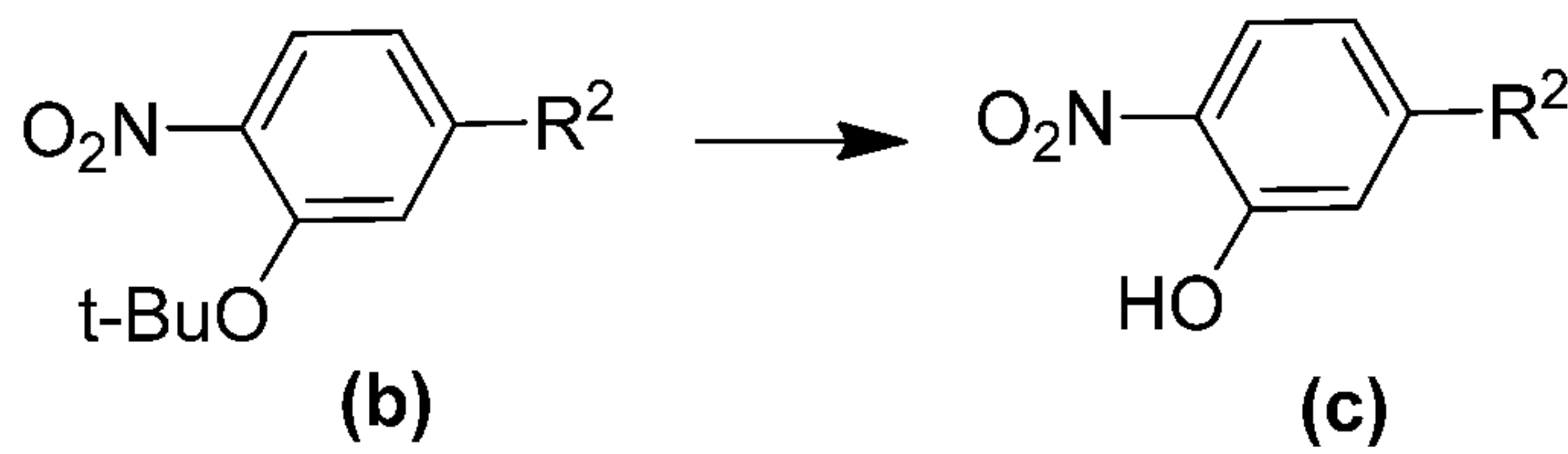
取代基獨立地選自 C₁₋₄ 烷基或雜烷基；所述 R² 選自 、、

、、或；所述 HA 選自有機或無機酸；所述

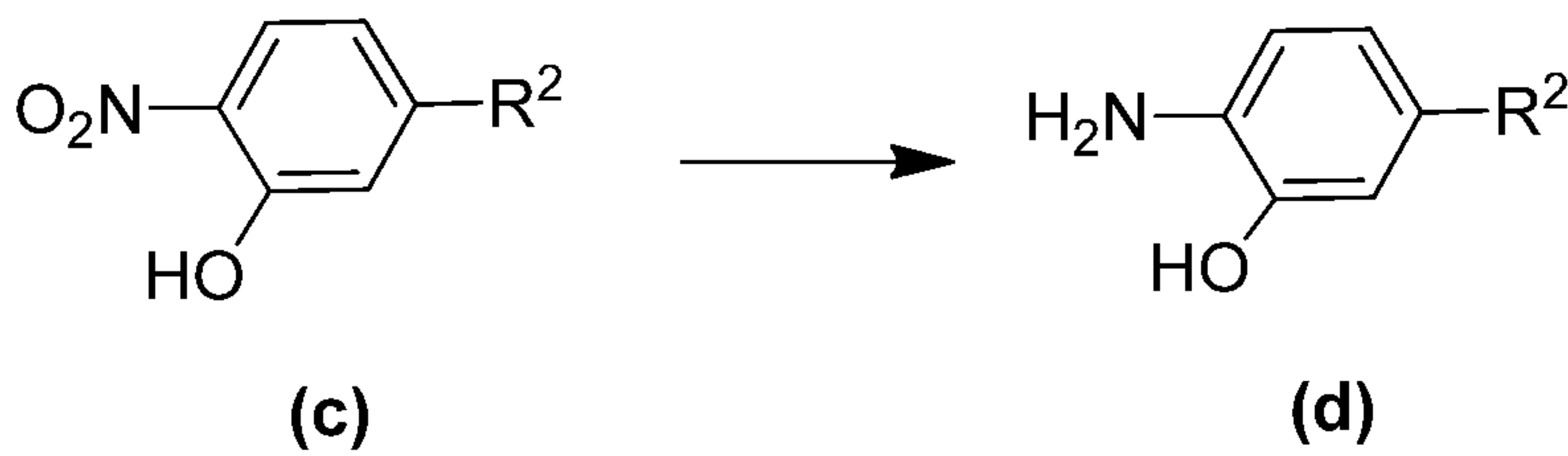
HA 選自鹽酸、硫酸、草酸、檸檬酸、馬來酸或富馬酸。本發明還提供了中間體（IV）的製備方法，其包含如下反應：



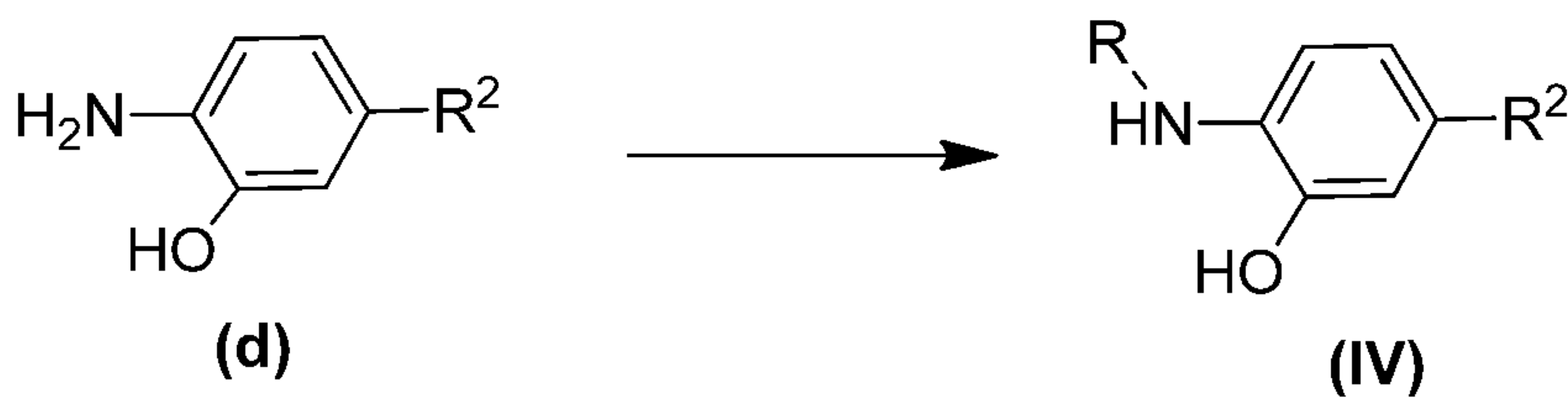
【0043】 本發明的一些方案中，上述中間體（IV）的製備方法還包含如下反應：



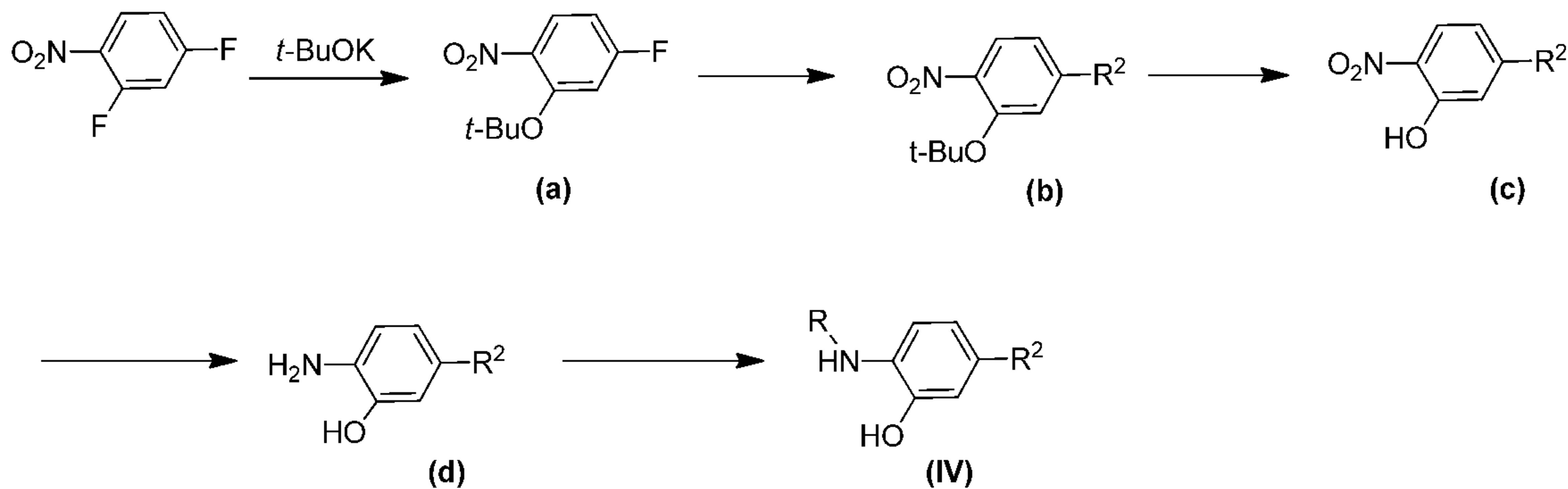
【0044】 本發明的一些方案中，上述中間體（IV）的製備方法還包含如下反應：



【0045】 本發明的一些方案中，上述中間體（IV）的製備方法還包含如下反應：



【0046】 本發明的一些方案中，上述中間體（IV）的製備方法還包含如下反應：



【0047】 本發明的一些方案中，上述中間體（IV）的製備方法中，化合物（a）可由 2,4-二氟硝基苯與第三丁醇鉀反應製得，其中：所述 2,4-二氟硝基苯與第三丁醇鉀的莫耳用量比優選為 1: 1~3；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑為有機溶劑；所述有機溶劑優選為醚類溶劑或芳烴類溶劑；所述醚類溶劑優選為四氫呋喃或甲基四氫呋喃；所述芳烴類溶劑優選為苯、甲苯、氯苯或溴苯；所述溶劑用量為上述 2,4-二氟硝基苯重量的 5~20 倍；所述反應的反應溫度為 0~40°C；所述反應的反應溫度為 10~30°C；所述反應的反應時間為 1~30 小時；所述反應的反應時間為 3~8 小時。

【0048】 本發明的一些方案中，上述化合物（b）可由上述化合物（a）在鹼存在下與 R^2-H 反應製得，其中：所述鹼選自鹼金屬鹼、鹼土金屬鹼或有機金屬鹼；所述鹼金屬鹼選自氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸氫鈉和/或碳酸氫鉀；所述鹼土金屬鹼選自氫化鈉、氫化鉀和/或氫化鈣；所述有機金屬鹼選自甲醇鈉、第三丁醇鋰、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉和/或異丙醇鋁；所述化合物（a）與所述鹼的莫耳比為 1:1~3；所述化合物（a）與 R^2-H 的莫耳比為 1:1~2；所述反應在反應溶劑中進行，反應溶劑選自非極性溶劑和極性溶劑的混合溶劑；所述非極性溶劑選自苯、甲苯、二甲苯、氯苯和/或溴苯；所述極性溶劑選自 DMF、DMSO 或 NMP；所述非極性溶劑與極性溶劑的體積比為 1:0.5~2；所述溶劑用量為化合物（a）重量的 5~20 倍。

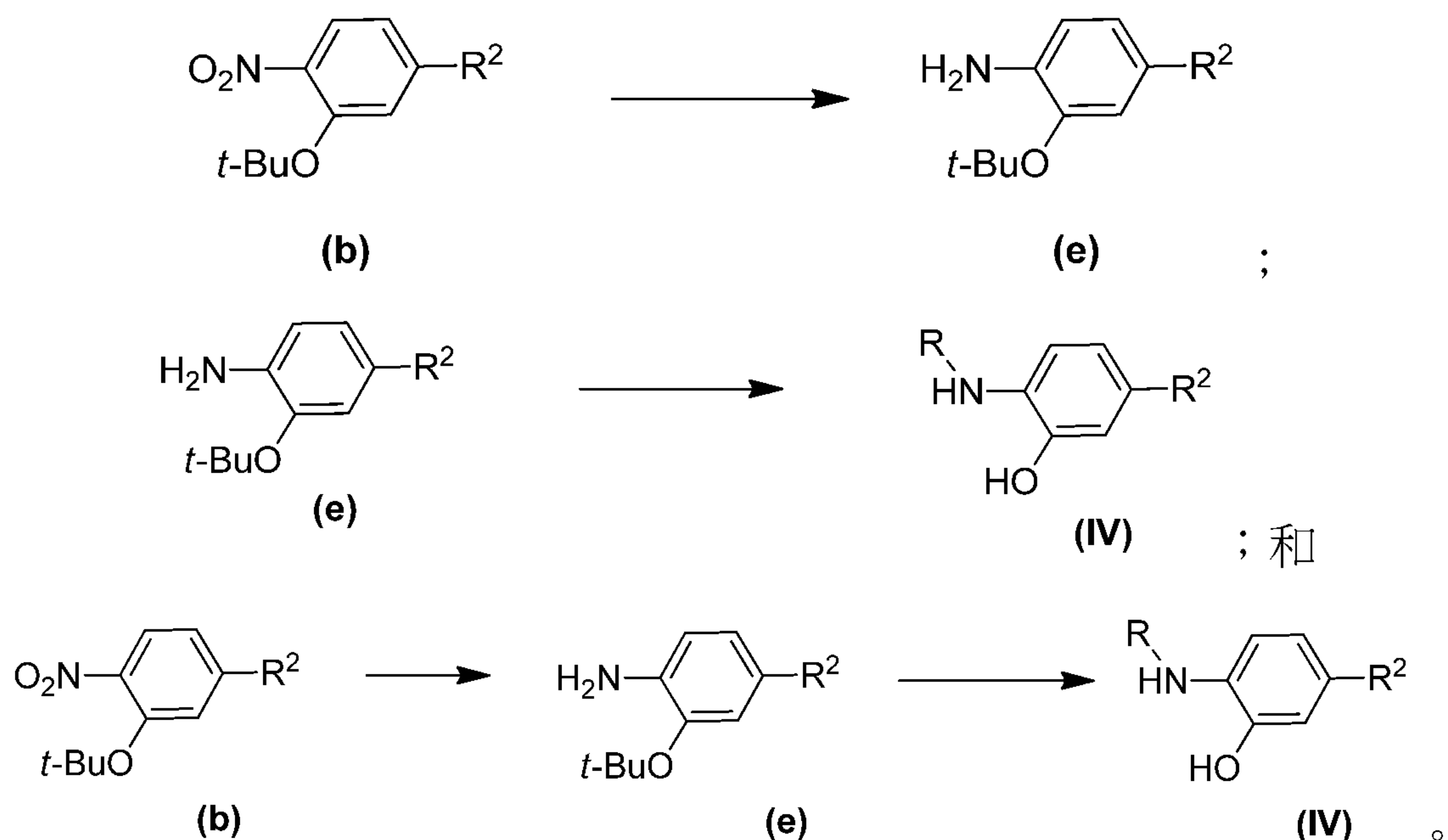
【0049】 在本發明的一些技術方案中，上述化合物（c）可由上述化合物（b）與酸反應製得，其中：所述酸優選為無機酸或有機酸；所述無機酸優選為鹽酸、硫酸和/或硝酸；所述有機酸優選為三氟乙酸、甲磺酸和/或對甲苯磺酸；所述化合物（b）與酸的莫耳用量比為 1: 5~30；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑優選為水或有機溶劑；所述有機溶劑優選為乙酸乙酯、甲醇和/或二氧六環；所述溶劑用量為化合物（b）的重量 5~20 倍；所述反應的反應溫度為 0~50°C，優選為 10~30°C；所述反應的反應時間為 2~30 小時，優選為 2~8 小時。

【0050】 在本發明的一些技術方案中，上述化合物（d）可由上述化合物（c）與氫化還原試劑/體系反應製得，其中：所述氫化還原體試劑/體系優選為重金屬催化氫化體系及還原性金屬；所述重金屬催化氫化體系優選為以乾鈹碳、濕鈹碳、雷尼鎳或氫氧化鈹為催化劑，氫氣為還原劑；所述還原性金屬優選為鐵粉或鋅粉；所述化合物（c）與所述重金屬的重量用量比優選為 100: (2~30)；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑優選為單一有機溶劑或混合有機溶劑；所述有機溶劑優選為乙酸乙酯、甲醇、乙醇、四氫呋喃和/或 DMF；所述溶劑用量為化合物（d）重量的 5~200 倍；所述反應的反應溫度為 0~50°C，優選為 20~40°C；所述反應的反應時間為 2~30 小時，優選為 8~16 小時。

【0051】 本發明的一些技術方案中，化合物（IV）可由化合物（d）在鹼存在下與常見氨基保護試劑反應製備；所述氨基保護試劑優選自烷氧羰基類氨基保護試劑；所述氨基保護試劑選自 CbzCl、(Boc)₂O、2-(第三丁氧羰基氧亞氨基)-2-苯乙腈、氯甲酸乙酯、氯甲酸甲酯、苄甲氧羰醯氯、苄甲氧羰醯琥珀醯亞胺、氯甲酸烯丙酯、N-[2-(三甲基矽基)乙氧羰氧基]琥珀醯亞胺等。所述鹼優選為鹼金屬鹼、鹼土金屬鹼及有機金屬鹼；所述鹼金屬鹼優選為氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸氫鈉和/或碳酸氫鉀；所述鹼土金屬鹼優選為氫化鈉、氫化鉀和/或氫化鈣；所述有機金屬鹼優選為甲醇鈉、第三丁醇鋰、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉和/或異丙醇鋁。

【0052】 所述化合物（d）與鹼的莫耳用量比優選為 1: 1~3；所述化合物（d）與氨基保護試劑的莫耳用量比優選為 1: 1~2；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑優選為水與有機溶劑的混合溶劑；所述有機溶劑優選為苯、甲苯、二氧六環、四氫呋喃和/或甲基四氫呋喃；所述水與有機溶劑的體積比為 1: 0.5 ~ 2；所述溶劑用量為化合物（d）重量的 5~20 倍；所述反應的反應溫度為 -20~50°C，優選為 -5~15°C；所述反應的反應時間為 2~30 小時。

【0053】 本發明的一些技術方案中還提供了化合物(IV)的另一製備方法，其包括如下路線之任一者或其組合：



【0054】 本發明的一些方案中，化合物(e)可由上述化合物(b)與氫化還原劑/體系反應製得，其中：所述氫化還原試劑/體系優選為重金屬催化氫化體系和/或還原性金屬；所述重金屬催化氫化體系優選為以乾鈀碳、濕鈀碳、雷尼鎳和/或氫氧化鈀為催化劑，氫氣為還原劑；所述還原性金屬優選為鐵粉和/或鋅粉；所述化合物(b)與重金屬的重量用量比優選為 100:2~30；所述反應在反應溶劑中進行，所述溶劑優選為單一有機溶劑或混合有機溶劑；所述有機溶劑優選為乙酸乙酯、甲醇、乙醇、四氫呋喃和/或DMF；所述溶劑用量為化合物(b)重量的 5~200 倍；所述反應的反應溫度為 $0\sim 50^\circ\text{C}$ ，優選為 $20\sim 40^\circ\text{C}$ ；所述反應的反應時間為 2~30 小時，優選為 4~8 小時。

【0055】 本發明的一些技術方案中，由化合物(e)和氨基保護試劑反應製備化合物(IV)的方法可參照由化合物(d)製備化合物(IV)的方法。

【0056】 本發明還提供了化合物 1 的兩個穩定且具有良好藥用前景的晶型，A 晶型和 B 晶型，其結構如圖 1 和圖 2 所示。

【0057】 本發明還提供了化合物 1 的 A 晶型和 B 晶型的製備方法，包括將任意一種形式的化合物 1 加入到溶劑結晶，並製得不同形式的晶型，其中：所述溶劑優選為有機溶劑或含有醇類溶劑或水的混合溶劑；所述有機溶劑優選為醇類或酮類；所述醇類優選為甲醇、乙醇、異丙醇和/或正丁醇；所述酮類優選為丙酮和/或甲基乙基酮；所述混合溶劑優選為 DMSO 與乙醇或 DMSO 與水的混合溶劑；所述 DMSO 與乙醇或水的體積比為 1: 0.5 ~ 5；所述溶劑用量為化合物 1 重量的 3~50 倍。

【0058】 除非另有說明，本文所用的下列術語和短語旨在含有下列含義。一個特定的短語或術語在沒有特別定義的情況下不應該被認為是不確定的或不清楚的，而應該按照普通的含義去理解。當本文出現商品名時，旨在指代其對應的商品或其活性成分。

【0059】 本發明的中間體化合物可以通過本領域技術人員所熟知的多種合成方法來製備，包括下面列舉的具體實施方式、其與其他化學合成方法的結合所形成的實施方式以及本領域技術上人員所熟知的等同替換方式，優選的實施方式包括但不限於本發明的實施例。

【0060】 本發明具體實施方式的化學反應是在合適的溶劑中完成的，所述的溶劑須適合於本發明的化學變化及其所需的試劑和物料。為了獲得本發明的化合物，有時需要本領域技術人員在已有實施方式的基礎上對合成步驟或者反應流程進行修改或選擇。

【0061】 本領域任何合成路線規劃中的一個重要考量因素是為反應性官能團（如本發明中的氨基）選擇合適的保護基。對於經過訓練的從業者來說，Greene and Wuts 的(Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley and Sons, 1991)是這方面的權威。本發明引用的所有參考文獻整體上併入本發明。

【0062】 下面會通過實施例具體描述本發明，這些實施例並不意味著對本發明的任何限制。

【0063】 本發明所使用的所有溶劑是市售的，無需進一步純化即可使

用。反應一般是在惰性氮氣下、無水溶劑中進行的。質子核磁共振資料記錄在 Bruker Avance III 400 (400 MHz) 分光儀上，化學位移以四甲基矽烷低場處的 (ppm) 表示。質譜是在安捷倫 1200 系列加 6110 (&1956A) 上測定。LC/MS 或 Shimadzu MS 包含一個 DAD:SPD-M20A(LC) 和 Shimadzu Micromass 2020 檢測器。質譜儀配備有一個正或負模式下操作的電噴霧離子源 (ESI)。

【0064】 本發明採用下述縮略詞：DCM 代表二氯甲烷；PE 代表石油醚；EA 代表乙酸乙酯；Pd/C 代表鈀碳；DMF 代表 N,N-二甲基甲醯胺；DMAC 代表 N,N-二甲基乙醯胺；DMSO 代表二甲亞砜；EtOAc 代表乙酸乙酯；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；Cbz 代表苄氧羰基，是一種胺保護基團；Boc 代表第三丁基羰基是一種胺保護基團；Fmoc 代表芴甲氧羰基，是一種胺保護基團；Alloc 代表烯丙氧羰基，是一種胺保護基團；Teoc 代表三甲基矽乙氧羰基，是一種胺保護基團；HOAc 代表乙酸；r.t. 代表室溫；O/N 代表過夜；THF 代表四氫呋喃；Boc₂O 代表二-第三丁基二碳酸酯；TFA 代表三氟乙酸；DIPEA 代表二異丙基乙基胺；DIEA 代表二異丙基乙基胺；DMAP 代表 4-二甲氨基吡啶；DBU 代表 1,8-二氮雜二環十一碳-7-烯；tol 代表甲苯；NH₄Cl 代表氯化銨；THF 代表四氫呋喃；i-PrOH 代表 2-丙醇；mp 代表熔點；NMP 代表 N-甲基吡咯烷酮；t-BuOK 代表第三丁醇鉀；AcOH 代表冰醋酸；rf 代表回流；MeNH₂ 代表甲胺；Et₃N 代表三乙胺；H₂O₂ 代表過氧化氫；Con.HCl (aq) 代表濃鹽酸水溶液。

【0065】 化合物經手工或者 ChemDraw® 軟體命名，市售化合物採用供應商目錄名稱。

【0066】 本發明給出的合成式(I)化合物及其中間體的工藝，有益效果為：克服現有技術中起始原料價格昂貴，所用試劑毒害大，反應條件苛刻，分離純化困難，不易工業化等缺點。

【0067】 具體地：

- 1) 本發明製備式(I)化合物方法原料為常規或常見試劑，在市場上容易獲得且價格低廉；
- 2) 中間體化合物（ II ）可由新中間體化合物（ IV ）與已知中間體化合物(III)經一步反應即得到，有效的提高了反應收率；
- 3) 採用手性天然產物為原料引入手性中心，得到的式(I)化合物具有高的光學純度；
- 4) 各步驟反應中所使用試劑均為小分子，易於純化。

【0068】 因此，本發明在製備式(I)化合物及其中間體方面，具有很高的工業應用價值和經濟價值。

【圖式簡單說明】

【0069】

圖1為化合物1的A晶型Cu-K α 輻射的XRPD譜圖，其中A晶型由化合物1在乙醇中結晶析出製得。

圖2為化合物1的B晶型Cu-K α 輻射的XRPD譜圖，其中B晶型由化合物1在DMSO/EtOH體系結晶析出製得。

圖3為化合物1的A晶型的DSC譜圖。

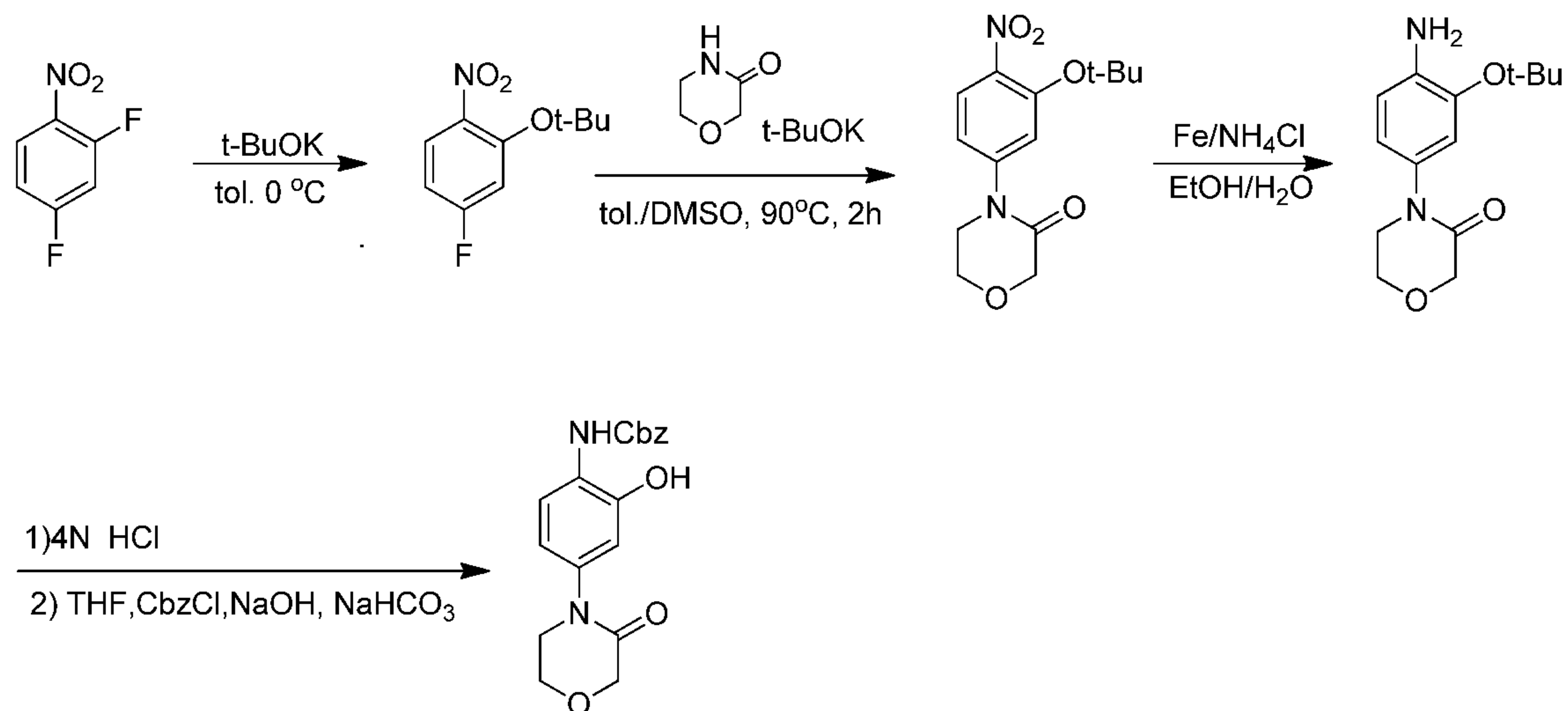
圖4為化合物1的B晶型的DSC譜圖。

【實施方式】

【0070】 為了更好的理解本發明的內容，下面結合具體實施例來做進一步的說明，但具體的實施方式並不是對本發明的內容所做的限制。

【0071】 實施例 1：化合物 1 的製備。

【0072】 流程 1：



【0073】 步驟 1：2-(第三丁氧基)-4-氟-1-硝基苯的合成。

【0074】 冰水浴條件下，第三丁醇鉀（387 克， 3.46 莫耳）分批緩慢加入到 2,4-二氟硝基苯（500 克， 3.14 莫耳）的甲苯（2 升）溶液中，保持溫度不超過 $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。加畢，將反應液降到 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保持溫度攪拌 2 小時。TLC（石油醚）板檢測反應完全，把反應液傾倒入冷的飽和氯化銨溶液（3 升）中，乙酸乙酯萃取（1 升 x 3）。合併有機相旋乾得到 2-(第三丁氧基)-4-氟-1-硝基苯（670 克，粗品，深紅色油狀物，HPLC 純度 90%），未進一步純化，直接用於下一步反應。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.82 (dd, $J = 9.2, 6.0\text{ Hz}$, 1H), 6.93 (dd, $J = 10.4, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 6.84 (m, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0075】 步驟 2：4-(3-(第三丁氧基)-4-硝基苯基)嗎啡啉-3-酮的合成。

【0076】 冰水浴條件下，第三丁醇鉀（315 克， 2.81 莫耳）分批緩慢加入到 2-(第三丁氧基)-4-氟-1-硝基苯（600 克，2.81 莫耳）與嗎啡啉-3-酮（284 克， 2.81 莫耳）的甲苯和二甲基亞砷（1：1，1 升）混合溶劑中，

同時保持溫度不超過 20 °C。加畢，將反應液加熱到 90°C，在這個溫度下攪拌 2 小時。TLC (PE) 板檢測反應完全，把反應液傾倒入冷的飽和氯化銨溶液 (4 升) 中，乙酸乙酯萃取(1 升 x 2)。合併的有機相用水(2 升)洗，有機相旋乾得到 4-(3-(第三丁氧基)-4-硝基苯基)嗎啡啉-3-酮(828 克，粗品，深紅色油狀物，HPLC 純度 80%)，未進一步純化，直接用於下一步反應。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.79 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.82 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.45 (s, 9 H)。

【0077】 步驟 3: 4-(4-氨基-3-(第三丁氧基)苯基)嗎啡啉-3-酮的合成。

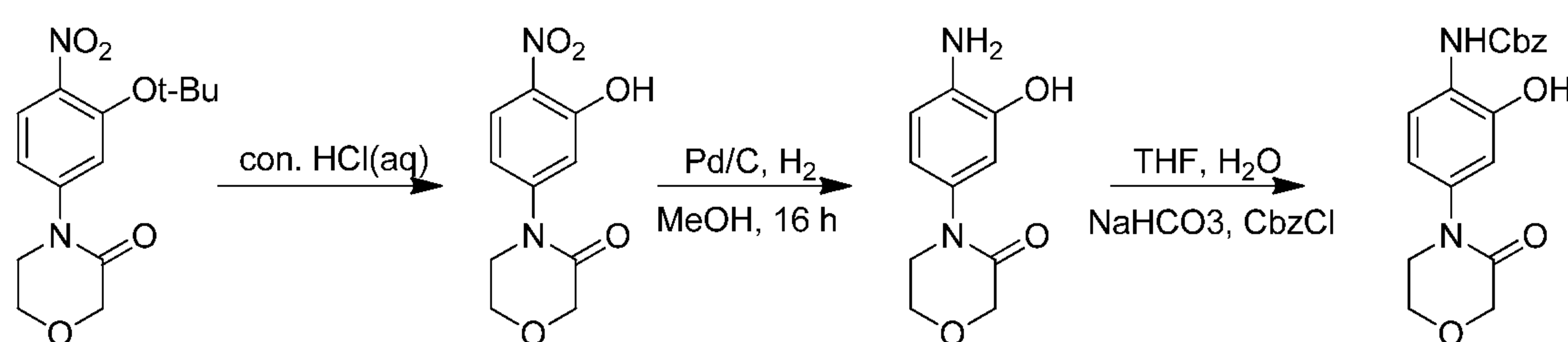
【0078】 鐵粉 (106 克, 1.90 莫耳) 加入到劇烈攪拌的 4-(3-(第三丁氧基)-4-硝基苯基)嗎啡啉-3-酮(140 克, 0.475 莫耳)與氯化銨 (101 克, 1.90 莫耳) 的乙醇和水 (3:1, 1.2 L) 的混合溶液中。加畢，反應攪拌大約半小時後開始劇烈放熱，冰水冷卻至不在劇烈放熱，升至室溫過夜，TLC (PE : EA = 1:1) 板檢測反應完全，過濾，甲醇洗殘渣，TLC (PE : EA = 1:1) 板檢測洗滌完全，合併濾液旋乾，水 (500 毫升) 洗，二氯甲烷 (300 毫升 x 3) 萃取。合併有機相旋乾得到 4-(4-氨基-3-(第三丁氧基)苯基)嗎啡啉-3-酮 (125 克，粗品，黑色油狀物，HPLC 純度 70%)，未進一步純化，直接用於下一步反應。¹HNMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 6.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.76 (brs, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。

【0079】 步驟 4: (2-羥基-4-(3-嗎啡啉酮)苯基)氨基甲酸苄酯的合成。

【0080】 4-(4-氨基-3-(第三丁氧基)苯基)嗎啡啉-3-酮 (400 克, 1.51 莫耳) 用 4N 鹽酸溶液 (1 升) 溶解攪拌反應過夜。反應液用冰水冷卻，用 12N 的氫氧化鈉溶液將反應液 PH 調至 7 左右，然後加入碳酸氫鈉固體 (190 克, 2.23 莫耳) 和四氫呋喃 (600 毫升)。冷卻至 0°C，緩慢滴加氯甲酸苄酯 (258 克, 1.51 莫耳) 的四氫呋喃 (500 毫升) 溶液，保持溫度低於 10 °C。加畢，TLC (PE : EA 1:3) 板檢測反應完全。將二氯甲烷 (2 升) 和水

(1 升)加入到反應液中，靜置分液，水相用二氯甲烷（1 升 x 2）萃取。合併有機相旋乾後加入乙醇（1 升）攪拌打漿過濾，濾餅用乙醇（200 毫升）洗兩次，然後取出濾餅乾干燥得到(2-羥基-4-(3-嗎啡啉酮)苯基)氨基甲酸苄酯（225 克，HPLC 純度 98%），褐色固體。¹HNMR（DMSO-*d*₆，400 MHz） δ 9.95 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45~7.33 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.95 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。

【0081】 流程 2：



【0082】 步驟 5：4-(3-(羥基)-4-硝基苯基)嗎啡啉-3-酮的合成。

【0083】 10 毫升的 Con.HCl(aq) 緩慢加入到 4-(3-(第三丁氧基)-4-硝基苯基)嗎啡啉-3-酮（10.0 克，34.0 毫莫耳）的乙酸乙酯（30 毫升）溶液中。室溫攪拌過夜，加入水（50 毫升），乙酸乙酯（30 毫升 x 2）萃取。合併有機相旋乾得到粗品，乙醇（100 毫升）打漿過濾旋乾得到 4-(3-(羥基)-4-硝基苯基)嗎啡啉-3-酮（4.12 克，HPLC 純度 98%，收率 51%）。¹HNMR（DMSO-*d*₆，400 MHz） δ 11.1 (brs, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.98 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。

【0084】 步驟 6：4-(4-氨基-3-(羥基)苯基)嗎啡啉-3-酮的合成。

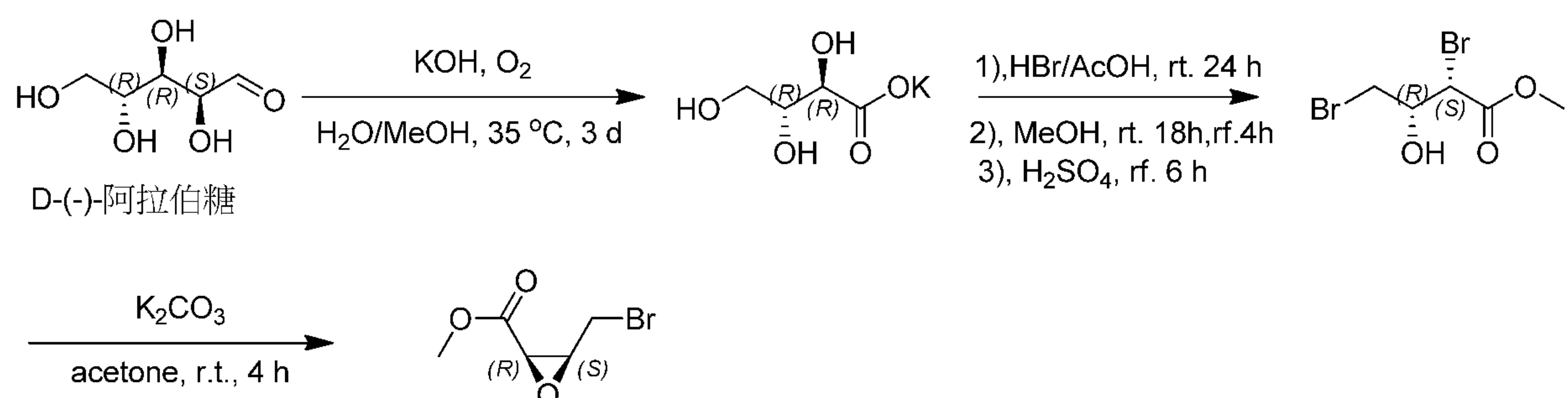
【0085】 在 250 毫升的氫化瓶中，氮氣保護下，乾鈀碳（200 毫克）加入到 4-(3-(羥基)-4-硝基苯基)嗎啡啉-3-酮（3.5 克，14.7 毫莫耳）的甲醇（100 毫升）溶液中。反應液在 30psi 的氫氣壓力下，30°C 下攪拌反應 16 小時。TLC(PE:EA = 1:1)板檢測反應完全，過濾，用熱的甲醇（200 毫升）洗滌濾餅。合併有機相旋乾得 4-(4-氨基-3-(羥基)苯基)嗎啡啉-3-酮（2.7 克，

HPLC 純度 91%，收率 88%。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.22 (brs, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.59 (brs, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.91 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 4.4 Hz, 2H)。

【0086】 步驟 7：(2-羥基-4-(3-嗎啡啉酮)苯基)氨基甲酸苄酯的合成。

【0087】 冰水浴下，碳酸氫鈉固體（1.63 克，19.4 毫莫耳）加入到 4-(4-氨基-3-(羥基)苯基)嗎啡啉-3-酮（2.7 克，12.9 毫莫耳）的四氫呋喃（10 毫升）和水（15 毫升）的混合溶液中。冷卻至 0°C，緩慢滴加氯甲酸苄酯（1.63 克，19.4 毫莫耳）的四氫呋喃（5 毫升）溶液，保持溫度不超過 5°C。加畢，TLC（PE:EA = 1:3）板檢測反應完全。水（30 毫升）加入到反應液中攪拌五分鐘過濾，濾餅水（10 毫升）洗，收集濾餅旋乾，乙醇打漿得到 (2-羥基-4-(3-嗎啡啉酮)苯基)氨基甲酸苄酯（3.66 克，白色固體，HPLC 純度 96%，收率 82%）。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 9.95 (brs, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.45~7.33 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.95 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。

【0088】 流程 3：



【0089】 步驟 8：(2*R*, 3*R*)-2,3,4-三羥基丁酸鉀的合成。

【0090】 冰水浴條件下，將氫氧化鉀（1.12 千克，19.98 莫耳）緩慢加入到甲醇（10 升）和水（2.4 升）的混合溶劑中，控制溫度不超過 45°C。加畢，通入氧氣到反應液中，待反應液降到 35°C，滴加 D-(-)-阿拉伯糖（1 千克，6.66 莫耳，溶在 2.4 升水中）的水溶液，滴加超過 6 小時（整個過程保持通入氧氣）並保持反應溫度在 35 度。滴完後繼續通入氧氣 2 小時，再通入空氣 60 小時。將反應液減壓濃縮至 2.4 升油狀物，再把油狀物慢慢

滴入快速攪拌的甲醇（10 升）中，有大量白色固體析出。滴完後，過濾，並真空乾燥後得白色固體（560 克，收率 48%）。¹HNMR（D₂O，400 MHz） δ 4.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.97~3.92 (m, 1H), 3.65 (d, J = 5.6 Hz, 1H)。

【0091】 步驟 9：(2*S*, 3*R*)-2,4-二溴-3-羥基丁酸甲酯的合成。

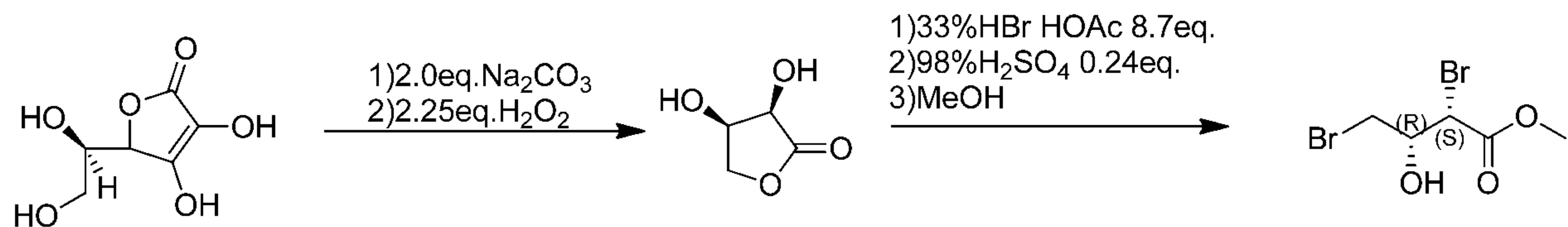
【0092】 將溴化氫/乙酸溶液（33%，2 升）加入到盛有(2*R*,3*R*)-2,3,4-三羥基丁酸鉀（560 克，3.21 莫耳）的反應器中。室溫攪拌 24 小時，將反應液倒入無水甲醇（14 升）中，再室溫攪拌 18 小時，之後反應液加熱到 65°C 回流 4 小時。反應液減壓濃縮，加入水（1 升）和乙酸乙酯（1.5 升）萃取，分離出有機相，硫酸鈉乾燥，濃縮，得到(2*S*,3*R*)-2,4-二溴-3-羥基丁酸和(2*S*, 3*R*)-2,4-二溴-3-羥基丁酸甲酯的油狀混合物 706 克。硫酸（60 毫升）緩慢加入到該混合物（680 克）的甲醇（3.5 升）溶液中，加熱回流 6 小時，TLC（PE:EA=10:1）板檢測反應完全，將反應液濃縮，殘留物溶在乙酸乙酯（800 毫升）中，用水（500 毫升）洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾後濃縮得產物為灰白色固體（650 克，收率 74%）。¹HNMR（CDCl₃，400 MHz） δ 4.71 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.20~4.15 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.55~3.48 (m, 2H)。

【0093】 步驟 10：(2*R*, 3*S*)-3-溴甲基環氧乙烷-2-羧酸甲酯的合成。

【0094】 將碳酸鉀（503 克，3.65 莫耳）加入到(2*S*, 3*R*)-2,4-二溴-3-羥基丁酸甲酯（200 克，0.729 莫耳）的丙酮（2.5 升）溶液中，室溫反應 4 小時，TLC（PE:EA=10:1）板檢測原料消失，將反應液過濾，減壓濃縮得產物為淡黃色油狀物，再用減壓蒸餾裝置將產物蒸出為無色透明液體（126 克，90%）。

【0095】 ¹HNMR（CDCl₃，400 MHz） δ 3.83 (s, 3H), 3.67~3.62 (m, 2H), 3.57~3.52 (m, 1H), 3.46~3.43 (m, 1H)。

【0096】 流程 4：



【0097】 步驟 11：(3*R*, 4*R*)-3,4-二羥基二氫呋喃-2(3*H*)-酮的合成。

【0098】 將異抗壞血酸（17.6 g，0.1 mol）溶于 250ml 水中，並降溫至 0~6°C。將無水碳酸鈉粉末（21.2 g，0.2 mol）分批加入反應瓶中。加料結束後，繼續攪拌同時加入 30%雙氧水（22 mL），內部溫度從 6°C 升高至 19°C，繼續在冰浴下攪拌 5 分鐘，內部溫度升至 27°C。反應液被加熱到 42°C 攪拌 30 分鐘。將鋅粉（1.0 g，0.015 mol）加入到反應液中淬滅過量的雙氧水，澱粉碘化鉀試紙檢測顯示陰性。將反應液用 6N 的鹽酸調節 pH 值至 1.0。在 50 °C 下減壓濃縮至少量白色固體析出。用乙酸乙酯（150 ml x3）萃取。將有機相濃縮至 200 ml（10~15vol）；降溫至 15~25°C，攪拌 5~8 小時；（大量白色固體析出）過濾，烘乾，得到 8.26 g (3*R*, 4*R*)-3,4-二羥基二氫呋喃-2(3*H*)-酮，收率 70%。

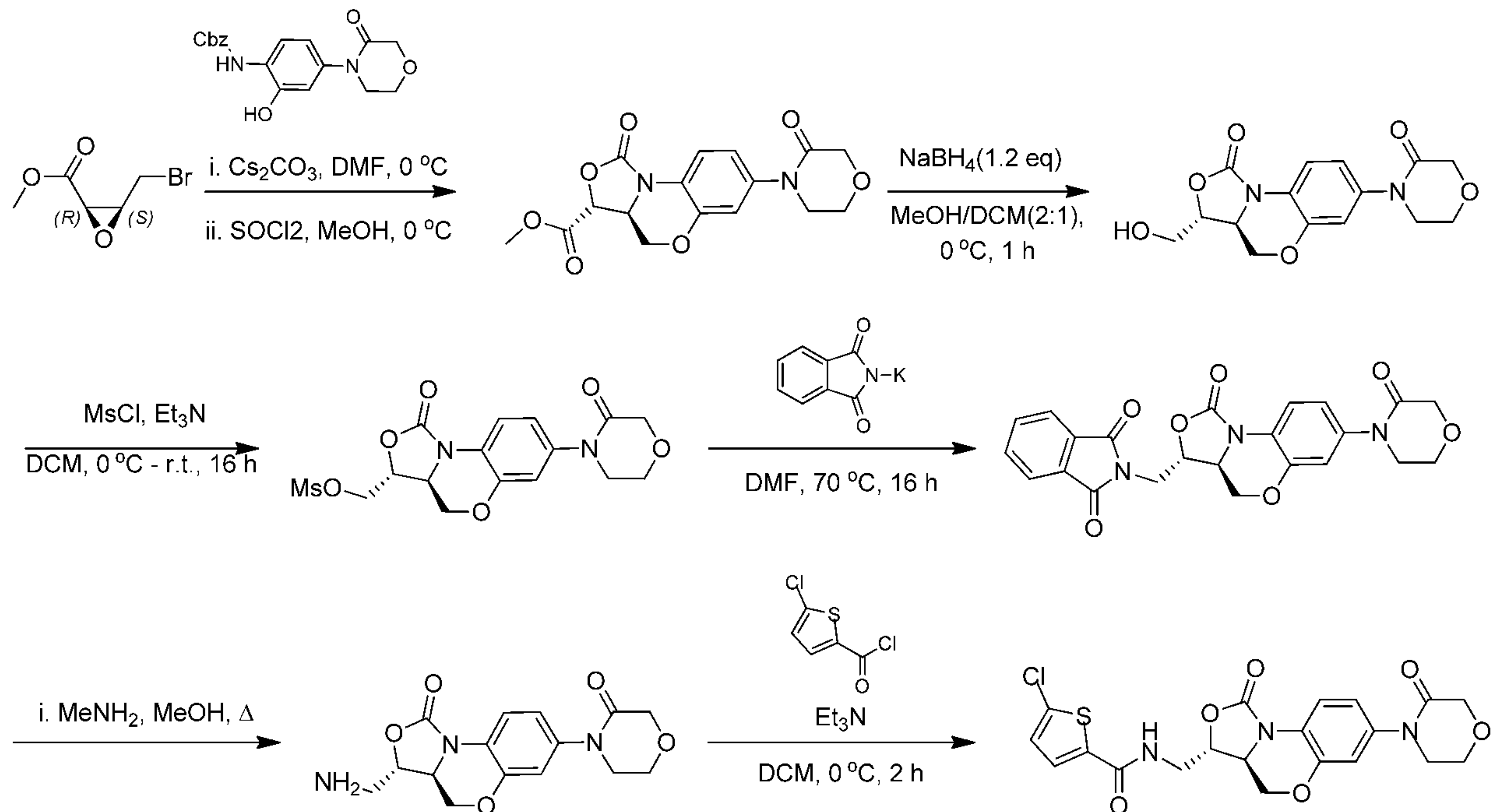
【0099】 ¹HNMR（DMSO-*d*₆，400 MHz）δ 5.78 (brs, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.39 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.30~4.22 (m, 2H), 4.05 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H)。

【0100】 步驟 12：(2*S*, 3*R*)-2,4-二溴-3-羥基丁酸甲酯的合成。

【0101】1L 燒瓶中加入(3*R*, 4*R*)-3,4-二羥基二氫呋喃-2(3*H*)-酮(26.0 g，221 mmol)，和 182.0 mL 33%氫溴酸乙酸溶液。混合物在室溫下攪拌 24 小時後，加入 959.0 mL 甲醇，繼續攪拌 36 小時。所得反應液加熱到 65~75°C，回流 4 小時。反應液減壓濃縮後，加入水(70.0 mL)和乙酸乙酯(105.0 mL)萃取，分離出有機相，硫酸鈉乾燥，濃縮，得到的粗品油狀混合物 51 g。硫酸（4.1mL）緩慢加入到該混合物（51.0 g）的甲醇（239.0 mL）溶液中，加熱回流 6 小時(60~70°C)。將反應液濃縮，殘留物溶在乙酸乙酯(60.0 mL)中，用水（30 mL）洗滌，有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾後濃縮得產物為灰白色固體（51 g，收率：83%）。¹HNMR（D₂O，400 MHz）δ 3.98 (d, *J* =

4.0 Hz, 1H), 3.86~3.81 (m, 2H), 3.54~3.51 (m, 2H)。

【0102】流程 5



【0103】步驟 13：(3*R*,3*aS*)-甲基-1-酮-7-(3-酮嗎啡啉)-1,3,3*a*,4-四氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗪-3-羧酸的合成。

【0104】在 0°C 攪拌下，向(2-羥基-4-(3-嗎啡啉酮)苯基)氨基甲酸苄酯 (68.5 g, 0.20 mol) 的 DMF (700 mL) 溶液中，依次一次性加入(2*S*,3*R*)-2,4-二溴-3-羥基丁酸甲酯 (46.8 g, 0.24 mol)，碳酸銫 (130.3 g, 0.40 mol)。該反應液在 0°C 下，攪拌反應 10 小時。待檢測(2-羥基-4-(3-嗎啡啉酮)苯基)氨基甲酸苄酯完全消失後，在 0°C 下，繼續加入碳酸銫 (65.2 g, 0.20 mol)。反應液逐漸升溫至室溫，攪拌反應 12 小時。反應混合液降溫到 0°C，加入甲醇 (700 mL)，用 4 N HCl/甲醇溶液調節 pH = 1。在 0°C 下，緩慢滴加二氯亞碲 (58 mL, 0.80 mol)，約 1 小時滴加完。在 0°C 下，繼續攪拌反應 1 小時後，再逐漸升溫至室溫反應 16 小時。待檢測反應完全後，反應液在 40°C 下，減壓濃縮除去甲醇。剩下的反應混合物降溫後，加入到 pH 為 2 的冷的鹽酸水溶液中。過濾收集固體得到粗品，粗品用冷的鹽酸水溶液(40 mL, pH = 2)洗兩次，甲醇 (40 mL)洗兩次，真空乾燥得到目標產物為白色固體 (38 g, 收

率:54%)。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.08~7.02 (m, 2H), 5.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 9.2, 3.2 Hz, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.95 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H)。

【0105】步驟 14：(3*R*,3*aS*)-3-(羥甲基)-7-(3-酮嗎啡啉)-3*a*,4-二氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗪-1(3*H*)-酮的合成。

【0106】在 0℃攪拌下，向(3*R*,3*aS*)-甲基-1-酮-7-(3-酮嗎啡啉)-1,3,3*a*,4-四氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗪-3-羧酸 (38.3 g, 0.11 mol) 的混合甲醇/二氯甲烷 (660 mL, 2:1) 懸濁液中，分批加入硼氫化鈉(5.0 g, 0.13 mol)，約 40 分鐘加完。在 0℃下，攪拌反應 20 分鐘。反應液升溫至室溫，在 40℃下，減壓濃縮除去溶劑，得到粗品。該粗品在水 (40 mL) 中打漿 10 分鐘，過濾，水 (20 mL) 洗一次，真空乾燥得到目標產物 28 g。水相用甲醇/二氯甲烷 (1:10) 萃取，無水硫酸鈉乾燥，濃縮得到目標產物 5 g，總收率為 90%。¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.05~6.99 (m, 2H), 5.34 (brs, 1H), 4.54 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 4.02 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.77~3.68 (m, 4H)。

【0107】步驟 15：((3*R*,3*aS*)-1-酮-7-(3-酮嗎啡啉)-1,3,3*a*,4-四氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗪-3-基)甲磺酸甲酯的合成。

【0108】在 0℃攪拌下，向(3*R*,3*aS*)-3-(羥甲基)-7-(3-酮嗎啡啉)-3*a*,4-二氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗪-1(3*H*)-酮 (19.2 g, 60 mmol) 的二氯甲烷 (600 mL) 懸濁液中，一次性加入三乙胺 (25 mL, 180 mmol)，滴加甲磺醯氯 (9 mL, 120 mmol)，約 20 分鐘加完。在 0℃下，攪拌反應 1 小時，再逐漸升溫至室溫反應 16 小時。待檢測反應基本完全後，加入飽和碳酸氫鈉溶液 (200 mL)。混合液過濾，濾液分液，水相用二氯甲烷 (100 mL x 2) 萃取。合併有機相，用飽和食鹽水(200 mL)洗兩次，用無水硫酸鈉乾燥，濃縮後與固體合併得到目標產物 (21 g, 收率:87%)。

【0109】¹HNMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H),

7.07~7.01 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 4.64~4.58 (m, 3H), 4.18 (s, 2H), 4.07 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.95 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.28 (s, 2H)。

【0110】步驟 16：2-(((3*S*,3*aS*)-1-酮-7-(3-酮嗎啡啉)-1,3,3*a*,4-四氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗟-3-基)甲基)異吡啶-1,3-二酮的合成。

【0111】將((3*R*,3*aS*)-1-酮-7-(3-酮嗎啡啉)-1,3,3*a*,4-四氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗟-3-基)甲磺酸甲酯 (5.4 g, 13.5 mmol) 溶於 DMF (55 mL) 中。在 25℃ 攪拌下，一次性加入鄰苯二甲醯亞胺鉀鹽 (3.75 g, 20.3 mmol)，攪拌 10 分鐘後升溫至 70℃，反應 16 小時。待檢測反應基本完全後，冷卻至室溫，加入到冰水(180 mL)中。過濾收集固體得到粗品，粗品用冰水(20 mL)洗兩次，乾燥得到目標產物為白色固體(5.4 g, 收率:90%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ7.95~7.85 (m, 4H), 7.80 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.18~4.03 (m, 6H), 3.94 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)。

【0112】步驟 17：(3*S*,3*aS*)-3-(氨甲基)-7-(3-酮嗎啡啉))-3*a*,4-二氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗟-1(3*H*)-酮的合成。

【0113】向 250 毫升反應瓶中，加入 MeOH (100 mL)，隨後加入化合物 2-(((3*S*,3*aS*)-1-酮-7-(3-酮嗎啡啉)-1,3,3*a*,4-四氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗟-3-基)甲基)異吡啶-1,3-二酮 (10.11 g, 22.5 mmol)，充分攪拌均勻後，一次性加入 40% 甲胺水溶液 (10.5 mL, 135 mmol)，攪拌 10 分鐘後升溫至 65 °C，繼續攪拌 4 小時，檢測原料反應完全。然後將反應液冷卻至室溫，用 HCl-MeOH 溶液(12 mL, 12 M) 調節反應液 pH = 1，攪拌 1 小時，充分成鹽。在 40℃ 下，反應液濃縮除去部分甲醇 (約 50 mL) 得到漿狀液。隨後加入甲醇/二氯甲烷 (60 mL, 1:5)，打漿 16 小時，過過濾，濾餅用 MeOH (10 mL) 洗兩次，乾燥得到目標產的鹽酸鹽(白色固體, 7.0 g, 收率為 87%，純度 98%)。¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98~6.95 (m, 2H), 4.82 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.12~4.01 (m, 4H), 3.71 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.52~3.47 (m, 2H), 3.28 (s, 1H)。

【0114】步驟 18：5-氯-*N*-(((3*S*,3*aS*)-1-酮-7-(3-酮嗎啡啉)-1,3,3*a*,4-四氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺的合成。

【0115】向 250 毫升反應瓶中，加入水 (30 mL)，丙酮 (54 mL)，隨後加入碳酸鈉 (2.48 g, 23.4mmol)，充分攪拌完全溶解後，降溫至 0 - 5℃，加入(3*S*,3*aS*)-3-(氨甲基)-7-(3-酮嗎啡啉))-3*a*,4-二氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗪-1(3*H*)-酮鹽酸鹽 (6.40 g, 18.0mmol)，約 10 分鐘加完。在 0 - 5℃下，攪拌至完全溶解 (約 30 分鐘)。隨後，在 0 - 5℃下，滴加 5-氯噻吩-2-醯氯 (3.90 g, 21.6mmol)的甲苯 (11mL) 溶液，大約 20 分鐘滴加完。滴加完後，繼續在 0 - 5℃下攪拌反應 0.5 小時，再逐漸升溫至 20℃反應 1 小時。反應過程中逐漸有固體析出。TLC (DCM : MeOH=20:1) 板檢測反應至反應完全，向反應液中加入水 (100 mL)，攪拌 20 分鐘。隨後在 45℃ 下濃縮除去有機溶劑，過濾，收集固體，固體用水 (50ml) 洗，乾燥得到目標產物(白色固體，8.40 g, 收率 99%，HPLC 純度 94%，手性純度 99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.71 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 7.05 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1 H), 4.62-4.51 (m, 2 H), 4.18 (s, 2 H), 4.11-4.01 (m, 2 H), 3.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.73 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H), 3.68 (t, *J* = 5.2 Hz, 2 H)。

【0116】步驟 19：5-氯-*N*-(((3*S*,3*aS*)-1-酮-7-(3-酮嗎啡啉)-1,3,3*a*,4-四氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺的重結晶 (A 晶型)。

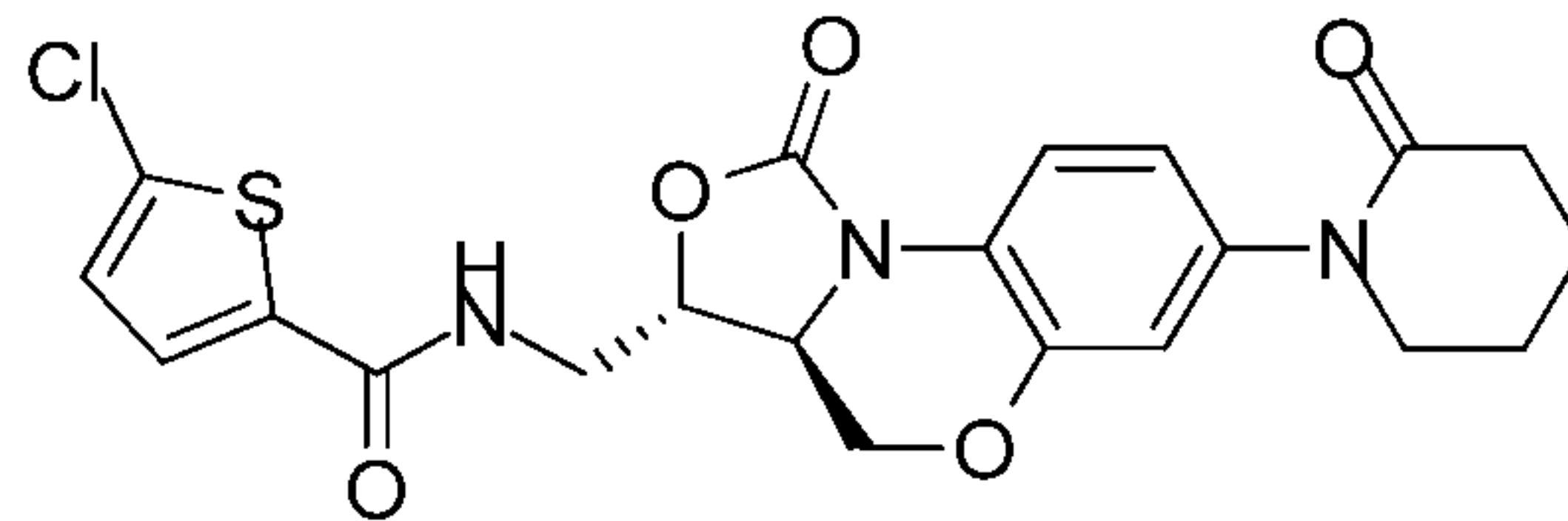
【0117】將 2.8g 步驟 18 中粗品固體用 90 mL 乙醇加熱到 70℃ 攪拌 30 分鐘，然後降溫至室溫攪拌 16 小時，過濾收集固體為 2.4g，HPLC 純度為 98.3%，收率 86%。

【0118】步驟 20：5-氯-*N*-(((3*S*,3*aS*)-1-酮-7-(3-酮嗎啡啉)-1,3,3*a*,4-四氫苯并[*b*]惡唑并[3,4-*d*][1,4]惡嗪-3-基)甲基)噻吩-2-甲醯胺的重結晶 (B 晶型)。

【0119】從步驟 18 中粗品固體中取出 500 mg 固體，加入 0.65mL DMSO

攪拌溶解，隨後加入 1.3mL EtOH 加熱到 80°C 全部溶解，隨後自然降溫至 0-10°C，有大量固體析出，過濾收集固體得到 400 mg，HPLC 純度為 99.3%，收率 80%。

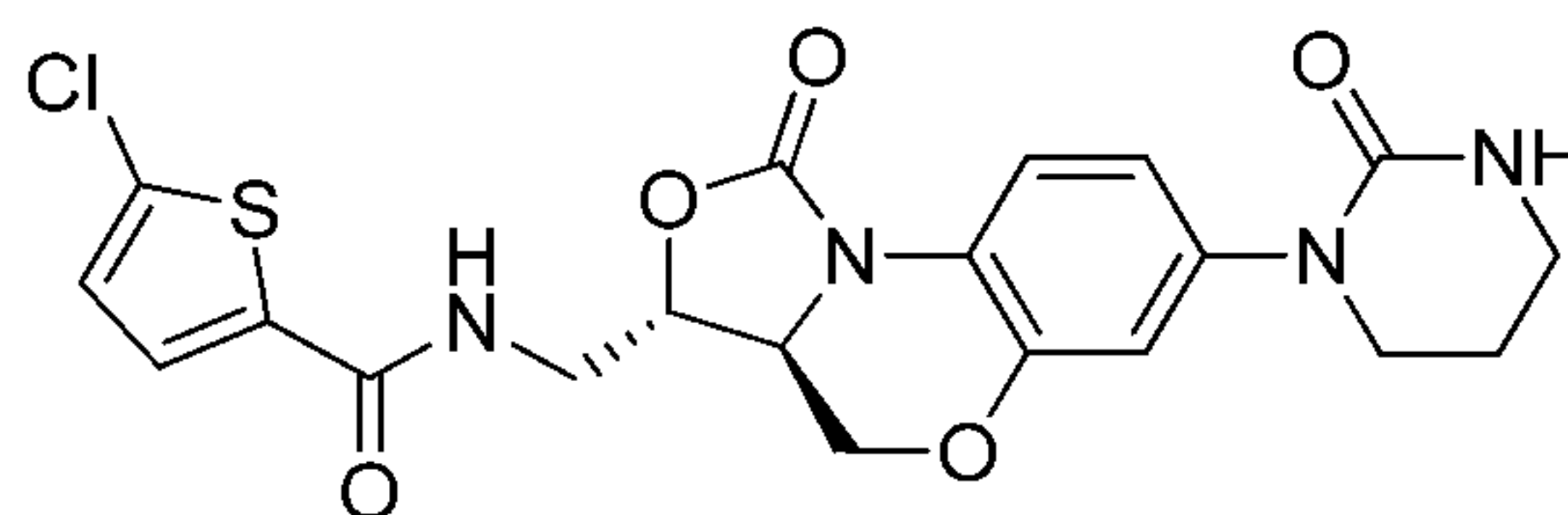
【0120】實施例 2：化合物 2 的製備。



【0121】化合物 2 的製備方法參照實施例 1，其中，將步驟 2 中的嗎啉-3-酮替換為哌啶-2-酮。

【0122】¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.22 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 6.87 - 6.93 (m, 2 H), 4.50 - 4.64 (m, 2 H), 3.99 - 4.13 (m, 2 H), 3.73 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 2.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 1.77 - 1.90 (m, 4 H); LCMS (ESI) *m/z*: 462.1 (M+1)。

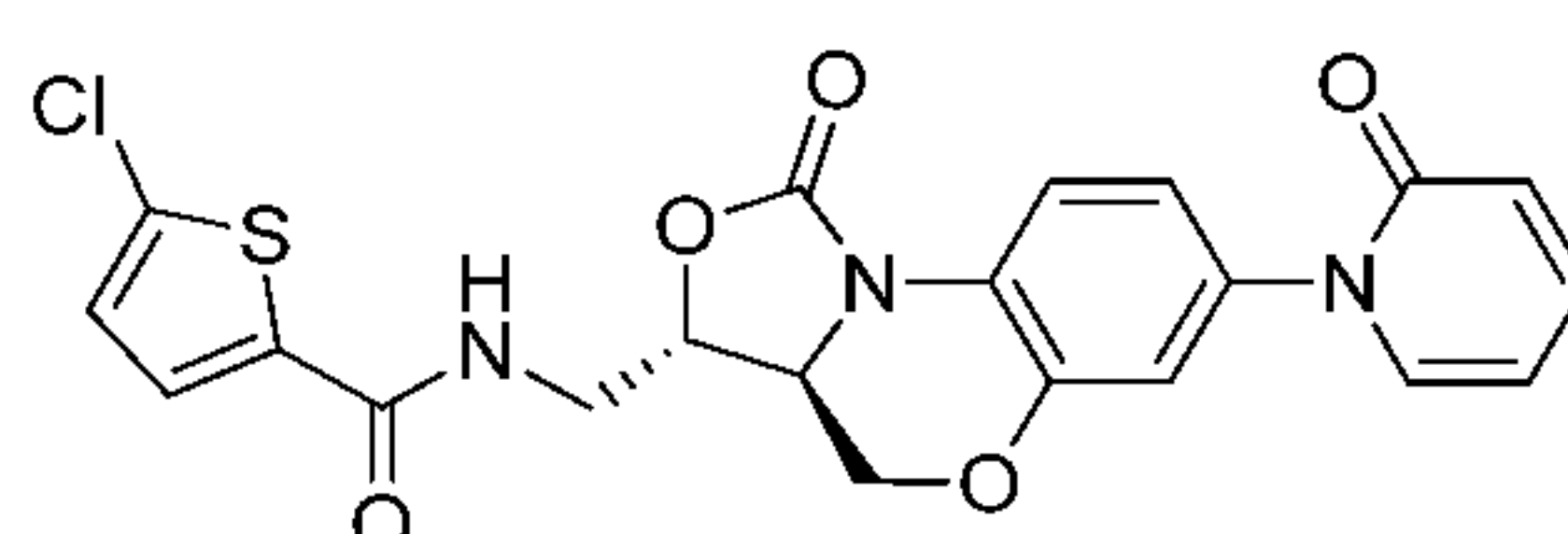
【0123】實施例 3：化合物 7 的製備。



【0124】化合物 7 的製備方法參照實施例 1，其中，將步驟 2 中的嗎啉-3-酮替換為四氫嘧啶-2(1*H*)-酮。

【0125】¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (t, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 7.69 - 7.75 (m, 2H), 7.20 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 4.47 - 4.62 (m, 2H), 3.94 - 4.10 (m, 2 H), 3.71 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.56 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.20 (td, *J* = 5.2, 2.0 Hz, 2H), 1.91 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H);LCMS (ESI) *m/z*:463.0 (M+1)。

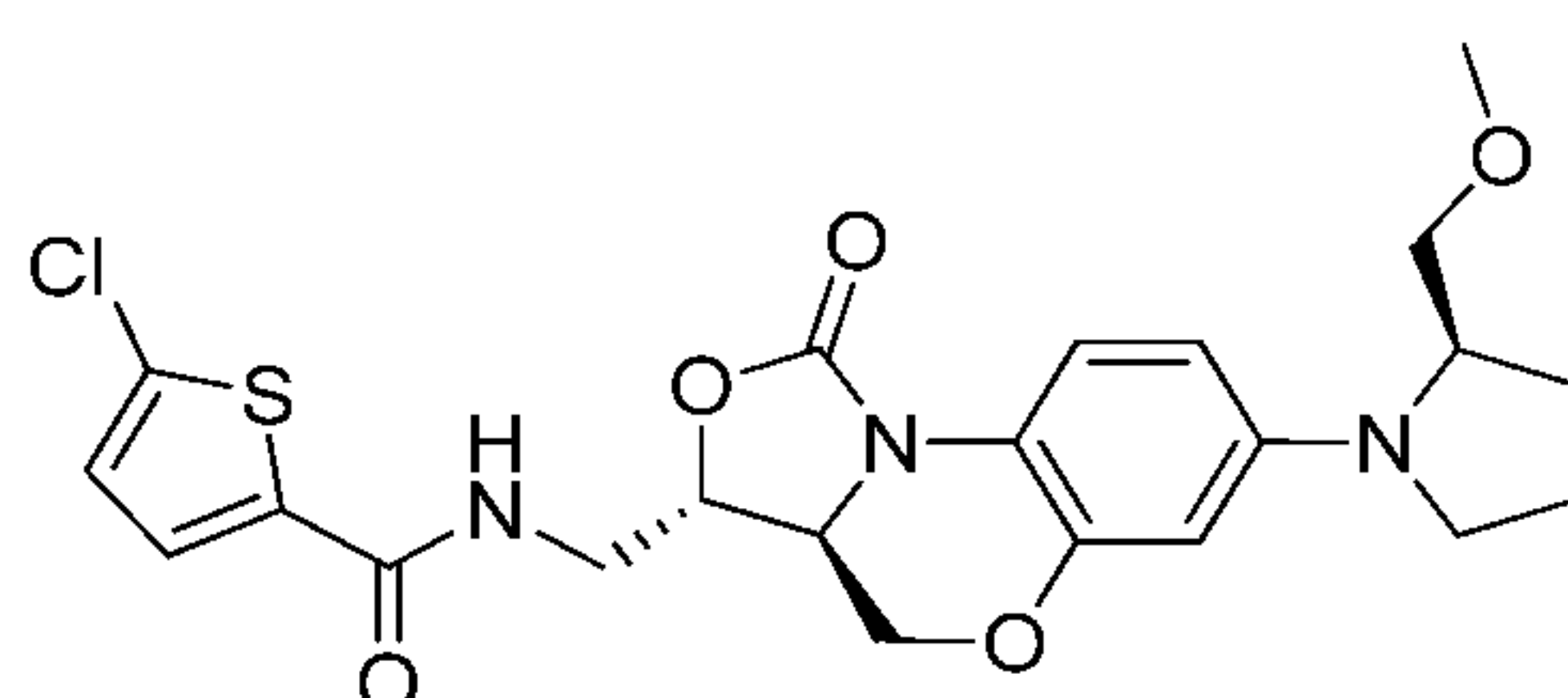
【0126】實施例 4：化合物 8 的製備。



【0127】化合物 8 的製備方法參照實施例 1，其中，將步驟 2 中的嗎啉-3-酮替換為吡啶-2(1*H*)-酮。

【0128】¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.01 (t, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 7.95 (d, *J* = 8.8 Hz, 1 H), 7.72 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.49 (ddd, *J* = 9.2, 6.8, 2.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1 H), 6.45 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 6.29 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1 H), 4.56 - 4.69 (m, 2 H), 4.03 - 4.16 (m, 2 H), 3.75 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H); LCMS (ESI) *m/z*: 458.1 (M+1)。

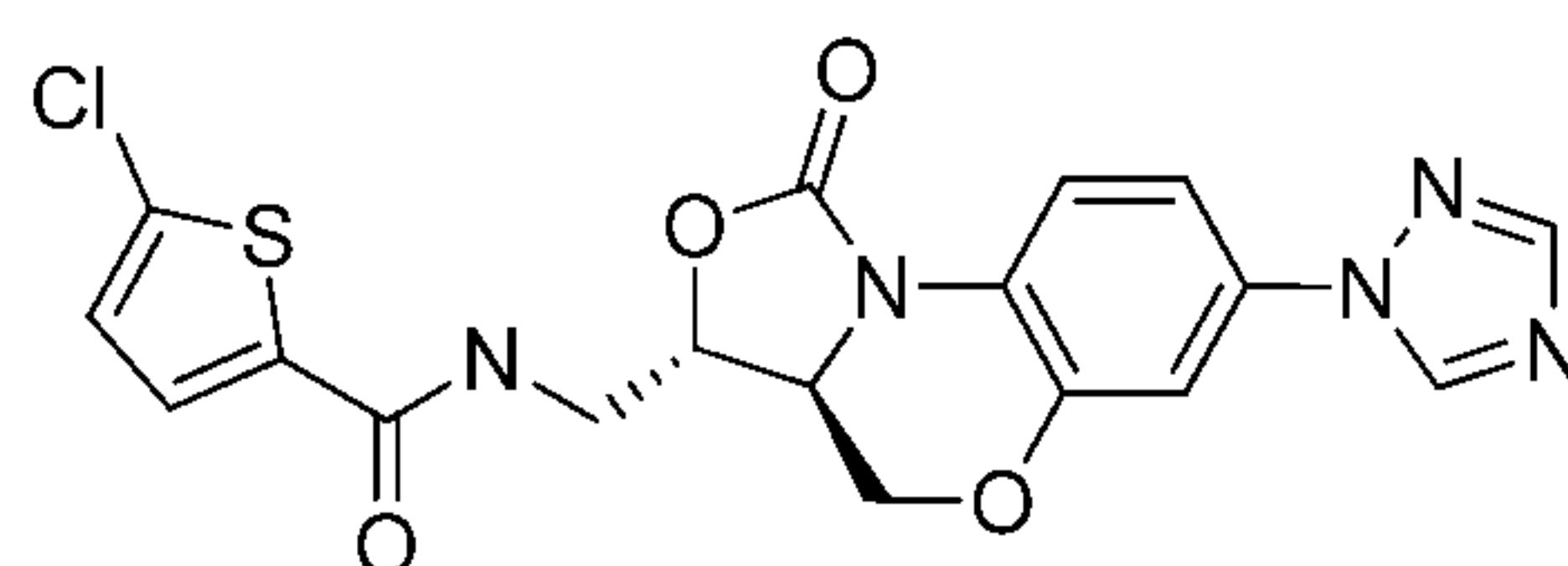
【0129】實施例 5：化合物 30 的製備。



【0130】化合物 30 的製備方法參照實施例 1，其中，將步驟 2 中的嗎啉-3-酮替換為(*R*)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷。

【0131】¹H NMR(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.71(d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.57(d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 6.16 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.53-4.46 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 2H), 3.78-3.73 (m, 1H), 3.70 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.33-3.31 (m, 2 H), 3.27 (s, 3H), 3.21-3.17 (m, 1 H), 3.01-2.95 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 4H); LCMS (ESI) *m/z*: 478.1 (M+1)。

【0132】實施例 6：化合物 34 的製備。



【0133】化合物 34 的製備方法參照實施例 1，其中，將步驟 2 中的嗎啉-3-酮替換為 1*H*-1,2,4-三唑。

【0134】¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.27 (s, 1H), 9.05 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 7.52 (m,

2H), 7.22 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.75 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H); LCMS (ESI) m/z : 432 (M+1)。

【0135】體外活性評價。

【0136】通過測定 IC_{50} 值來評價受試化合物對人或大鼠的 Xa 因數或其他酶如凝血酶或胰蛋白酶的抑制能力，其中 IC_{50} 值與抑制常數 K_i 相關聯。在顯色測定中使用純化的酶。使用 FlexStation III（美國分子儀器公司）測定 37°C 下時間進程中線性部分（通常是加入底物 2~10 分鐘後）在 405nm 處的吸光度的變化來測量發色底物水解的初始速度。通過繪製水解的相對速度（與未受抑制的對照組相比）對受試化合物濃度的對數曲線後，通過線性回歸計算，測定導致底物水解的速率降低 50% 的抑制劑的濃度。根據 Cheng-Prusoff equation: $K_i = IC_{50} / (1 + [S]/K_m)$ 計算酶抑制常數 (K_i)，其中 [S] 為底物濃度， K_m 為通過雙倒數作圖法確定的米-曼二氏常數。通過 GraphPad Prism 軟體得到受試化合物的 IC_{50} 值。使用“形劑量效應（可變斜率）”擬合曲線。

【0137】人/大鼠凝血因數 Xa 試驗：採用 Tris-HCl 緩衝液(50 mM, pH 8.3, 150 mM NaCl)測定人或大鼠的凝血因數 Xa 活性抑制作用。通過將 50 μ L 人凝血因數 Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc; 終濃度為 8.36 nM) 或 50 μ L 大鼠凝血因數 Xa (Enzyme Research Laboratories, Inc; 終濃度為 57.5 nM) 的緩衝液滴加到 Greiner 384 微量滴定板的合適孔中的方法測定 IC_{50} 。含 2 μ L 2% (V/V) DMSO 的測定緩衝液（未受抑制的對照組）或各種濃度的待測化合物稀釋在含有 2% (V/V) DMSO 的測定緩衝液中，並添加 48 μ L 襯底 S-2222 (Chromogenix; 化學式：Bz-Ile-Glu(γ -OR)-Gly-Arg- pNA•HCl R=H (50%)，其中 R=CH₃ (50%)) 的測定緩衝液，終濃度為 0.172 mM。該試驗中將受試化合物與酶預培養 10 分鐘，然後加入底物 S-2222 得到 100 μ L 終體積以開始試驗。

【0138】 $K_i < 10$ μ M 的受試化合物被認為是積極的，本發明優選 $K_i < 1$ μ M 的化合物，更優選 $K_i < 0.1$ μ M 的化合物，更優選 $K_i < 0.01$ μ M 的化合物，進

一步優選 $K_i < 0.001 \mu\text{M}$ 的化合物。經上述試驗方法測定，本發明的一些化合物 $K_i < 0.1 \mu\text{M}$ ，因此本發明的化合物可作為有效的 Xa 因數抑制劑。

【0139】人凝血酶試驗：採用緩衝液（10 mM 的 HEPES 緩衝液，pH 7.4, 2 mM CaCl_2 ）測定人凝血酶活性抑制作用。選擇 Greiner 384 微量滴定板中合適的孔測定 IC_{50} ，含有 50 μL 人凝血酶（Sigma 公司; T8885）的緩衝液，終濃度為 0.05 NIH 單位/ mL，含 2 μL 2%（V / V）DMSO 的測定緩衝液（未受抑制的對照組）或各種濃度的待測化合物稀釋在含有 2%（V / V）DMSO 的測定緩衝液中；加入含有 48 μL 底物 S-2238（Chromogenix；化學式：H-D-Phe-Pip-Arg-pNA•2HCl）的緩衝液，終濃度為 30 μM 。該試驗中將受試化合物與酶預培養 10 分鐘，然後加入底物得到 100 μL 終體積以開始試驗。

【0140】人胰蛋白酶試驗：採用緩衝液（50 mM Tris, pH 8.2, and 20 mM CaCl_2 ）測定人胰蛋白酶活性抑制作用。選擇 Greiner 384 微量滴定板中合適的孔測定 IC_{50} ，含有 50 μL 人胰蛋白酶（Sigma 公司; T6424）的緩衝液，終濃度為 0.39 BAEE 單位/ mL，含 2 μL 2%（V / V）DMSO 的測定緩衝液（未受抑制的對照組）或各種濃度的待測化合物稀釋在含有 2%（V / V）DMSO 的測定緩衝液中；含有底物 S-2222 (Chromogenix)的緩衝液，終濃度為 30 μM 。該試驗中將受試化合物與酶預培養 10 分鐘，然後加入底物 48 μL ，得到終體積 100 μL 以開始試驗。

【0141】凝血酶原試驗：通過凝血酶的生成測量受試化合物對凝血酶原酶的活性。簡單地說，在 10 mM HEPES 緩衝液和 pH 7.4, 2 mM CaCl_2 中溫育 12.5 μL 人因數 Xa，終濃度為 0.5 nM，並在 37 °C 加入 12.5 μL 人血小板($1 \times 10^7 \text{ mL}^{-1}$)10 分鐘。加入 25 μL 凝血酶原以開始反應，終濃度為 0.5 μM ，含 2 μL 2%（V / V）DMSO 的測定緩衝液（未受抑制的對照組）或各種濃度的待測化合物稀釋在含有 2%（V / V）DMSO 的測定緩衝液中。20 分鐘後，加入 48 μL 底物 S-2238（Chromogenix）至終濃度為 50 μM 以測定凝血酶活性。

表 1：本發明化合物體外篩選試驗結果

化合物	hfXa K _i (nM)	rfXa K _i (nM)	凝血酶 K _i (nM)	胰蛋白酶 K _i (nM)	凝血酶原 K _i (nM)
1	1.01	2.87	>1000	>20000	0.47
2	1.93	4.45	>1000	>20000	4.22
7	4.135	16.49	>1000	>20000	4.41
8	1.92	3.17	>1000	>20000	0.9
30	9.71	21.47	>1000	>20000	16.17
34	105.94				

【0142】結論：本發明化合物通過其特定的抗凝血因數 Xa 活性表現出很強的抗凝血活性。

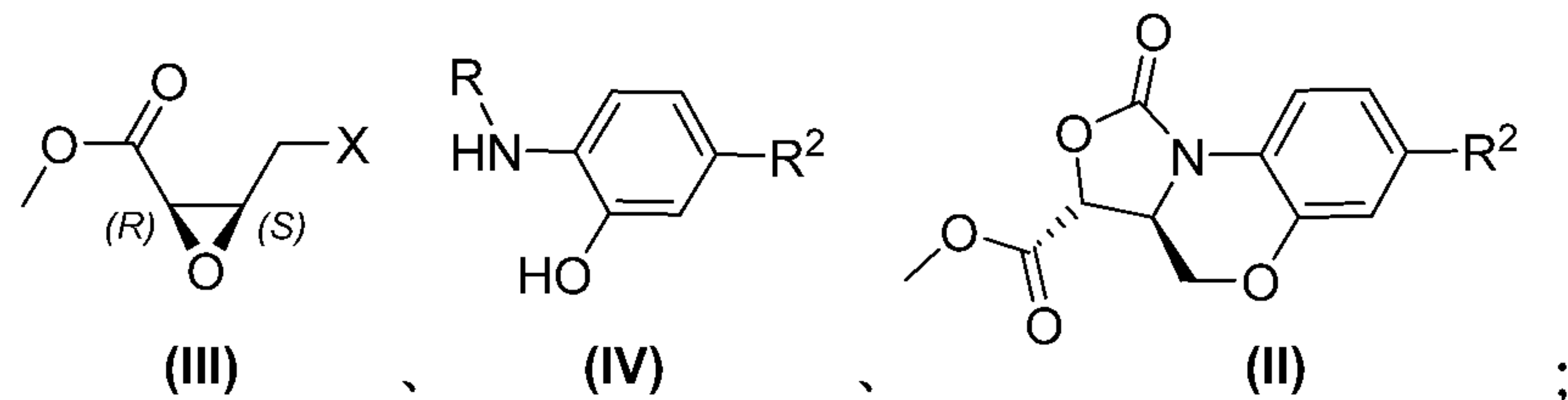
【符號說明】

【0143】無。

申請專利範圍

1.一種如下所示式（ I I ）化合物的製備方法，

其包含如下步驟：將式(III)化合物與式(IV)化合物在鹼存在下反應，製得式(II)化合物；



其中，

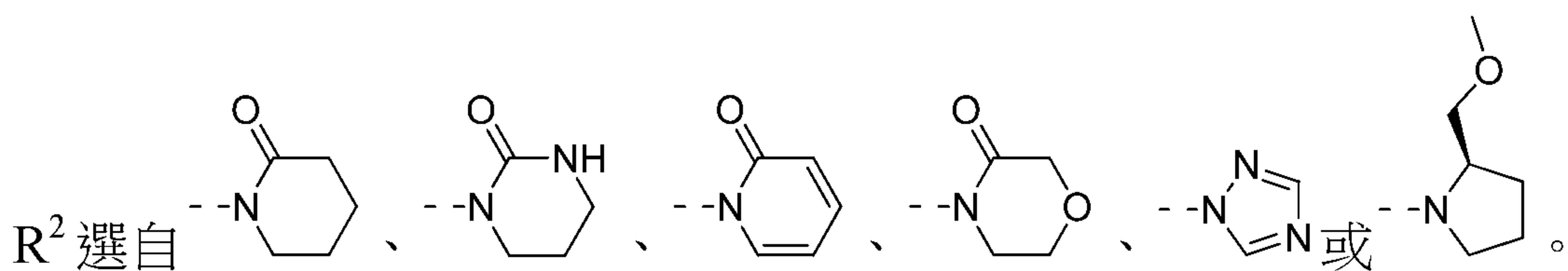
R 為烷氧羰基類氨基保護基；

X 為 F、Cl、Br 或 I；

R² 選自任選被取代的 5 或 6 元環氨基或雜環氨基，“雜”代表 O、N、C(=O) 或 C(=O)NH，取代基獨立地選自 C₁₋₄ 烷基或雜烷基。

2.如請求項 1 所述之製備方法，其中，

R 為 Cbz、Boc、Fmoc、Alloc、Teco、甲氧羰基或乙氧羰基，



3.如請求項 1 或 2 所述之製備方法，其中，所述鹼選自鹼金屬鹼、鹼土金屬鹼或有機金屬鹼；

化合物（ IV ）與所述鹼的莫耳用量比為 1: 1 ~5；

化合物（ III ）和化合物（ IV ）的莫耳用量比為 1: 1 ~2；

反應溫度為-10~50℃；

反應時間為 5~200 小時；

該反應在反應溶劑中進行，所述反應溶劑選自醯胺類溶劑、醚類溶劑或任意混合物。

4.如請求項 3 所述之製備方法，其中，

所述鹼金屬鹼選自氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、碳酸氫鈉、氫化鈉、氫化鉀和/或碳酸氫鉀；

所述鹼土金屬鹼選自氫化鈣；

所述有機金屬鹼選自甲醇鈉、第三丁醇鋰、第三丁醇鈉、第三丁醇鉀、乙醇鈉和/或異丙醇鋁；

所述反應溶劑用量為化合物（IV）重量的 10~50 倍；

醯胺類溶劑選自 DMF 或 DMAC；

醚類溶劑選自四氫呋喃、甲基四氫呋喃、二氧六環或甲基第三丁基醚；

化合物（IV）與所述鹼的莫耳用量比為 1: 2~3；

反應溫度為 0~30℃；

反應時間為 10~100 小時。

5.如請求項 4 所述之製備方法，其中，

反應時間為 16~48 小時；

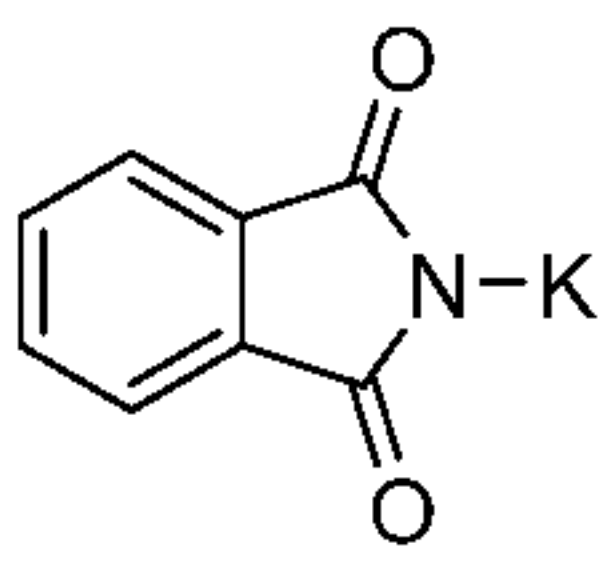
所述反應溶劑用量為化合物（IV）重量的 15~20 倍。

6.一種如下所示式（I）化合物的製備方法，其包含如下反應步驟：

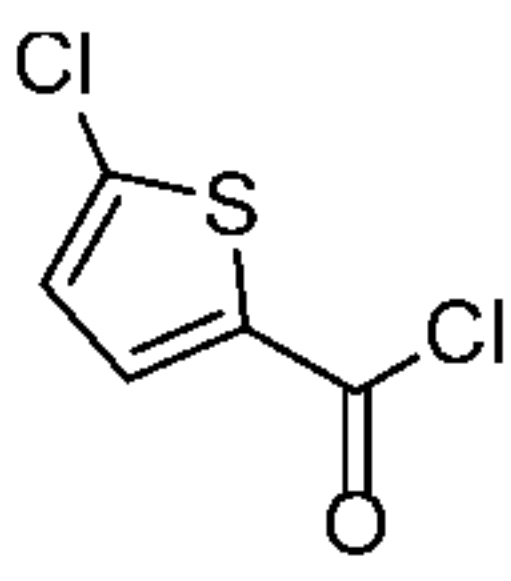
將式(III)化合物與式(IV)化合物在鹼存在下反應，製得式(II)化合物；

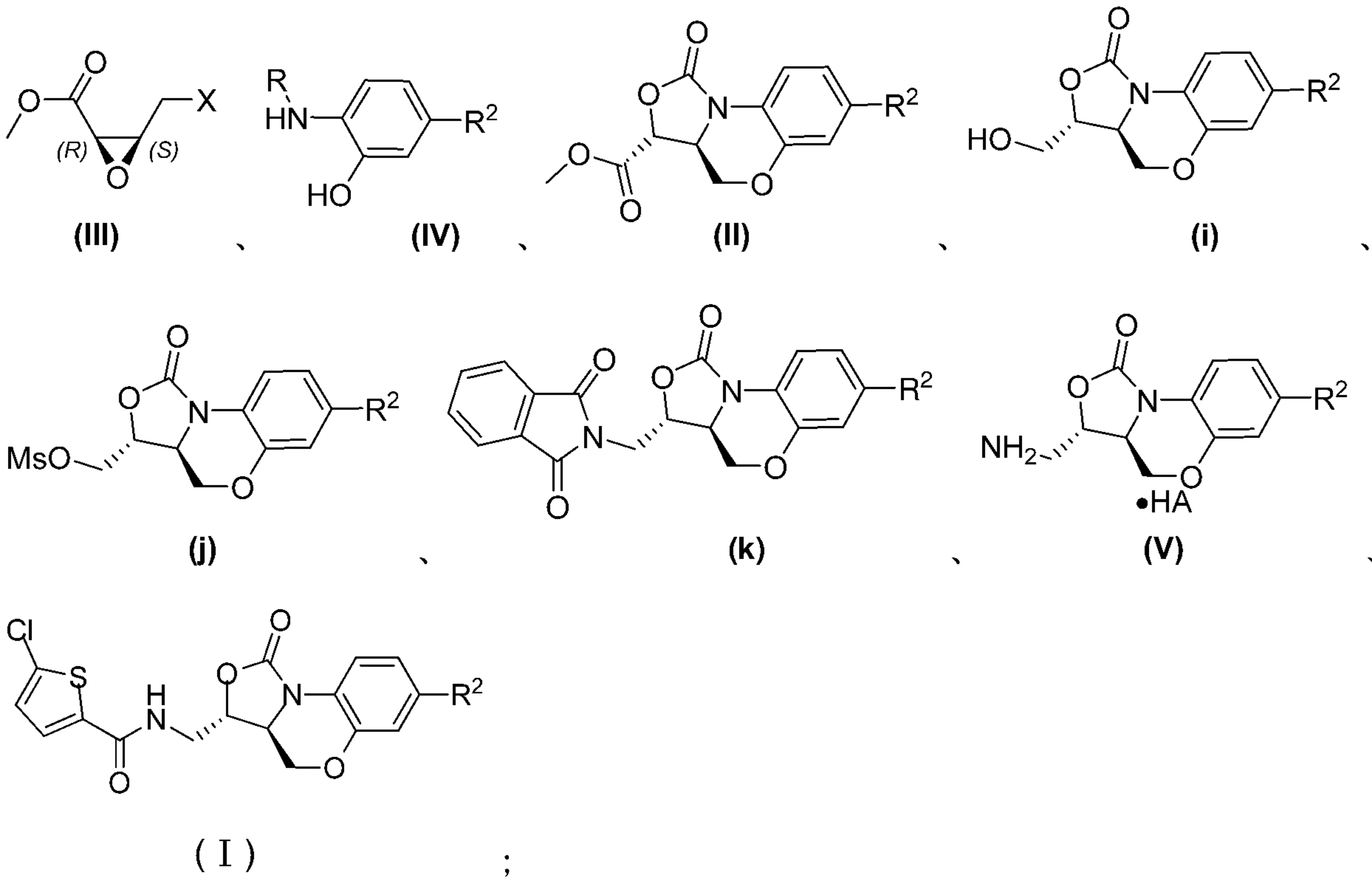
該式(II)化合物進一步反應製得式(i)化合物；

該式(i)化合物與 MsCl 反應，製得式(j)化合物；

該式(j)化合物與  反應，製得式(k)化合物；

該式(k)化合物進一步反應製得式(V)化合物；

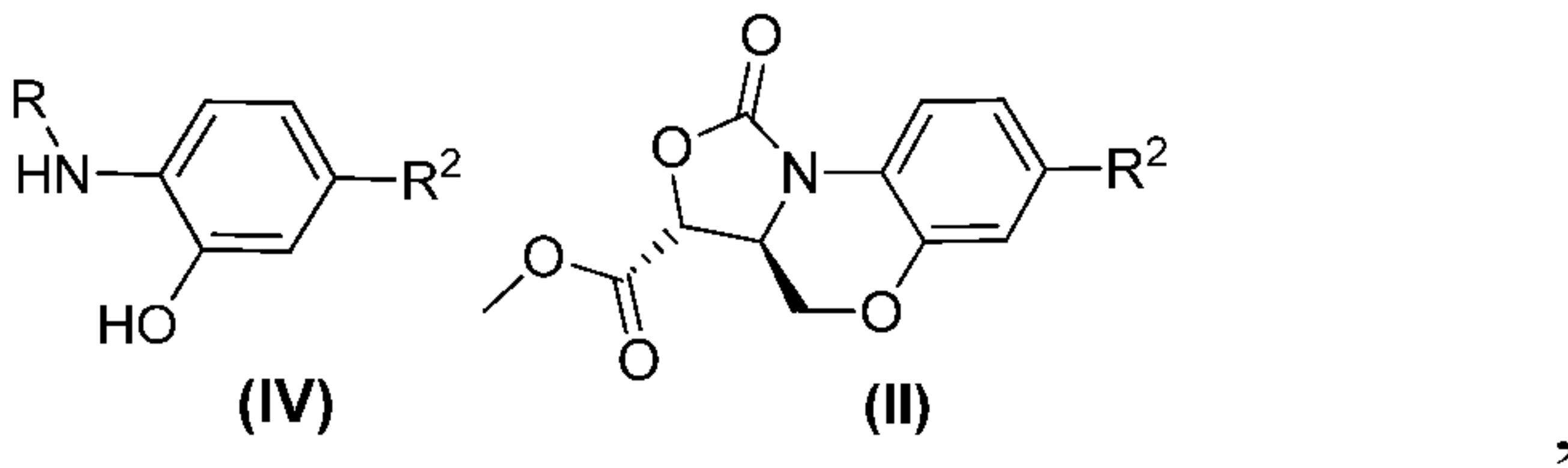
該式(V)化合物與  反應，製得式(I)化合物；



其中，HA選自有機或無機酸。

7.如請求項6所述之製備方法，其中，HA選自鹽酸、硫酸、草酸、檸檬酸、馬來酸或富馬酸。

8.一種式（ I I ）或（ I V ）化合物：



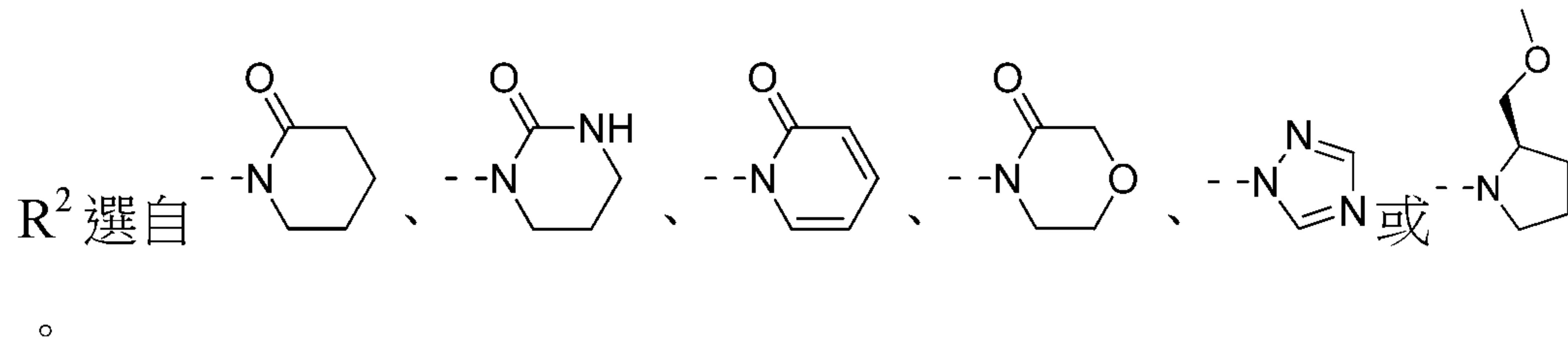
其中，

R 為烷氧羰基類氨基保護基；

R^2 選自任選被取代的 5 或 6 元環氨基或雜環氨基，“雜”代表 O、N、C(=O) 或 C(=O)NH，取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基或雜烷基。

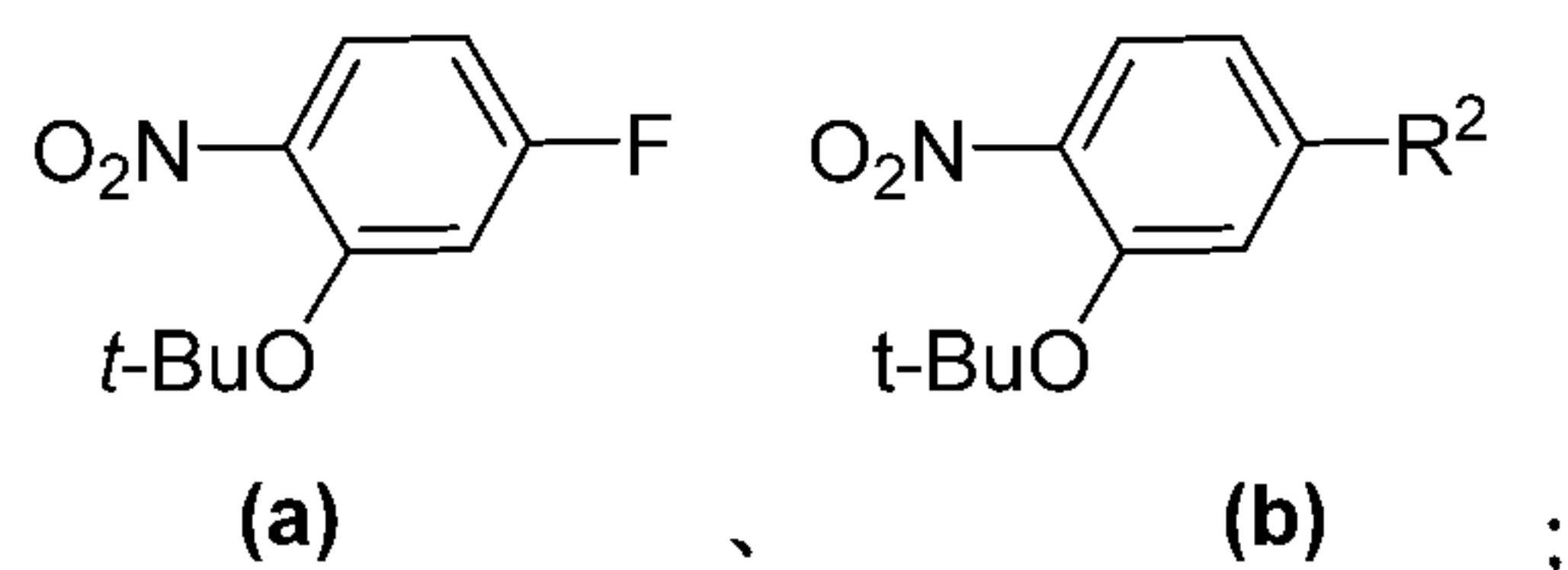
9.如請求項 8 所述之式 (I I) 或 (IV) 化合物，其中，

R 為 Cbz、Boc、Fmoc、Alloc、Teco、甲氧羰基或乙氧羰基；



10.一種如下所示式 (b) 化合物的製備方法，包含如下步驟：

將式(a)化合物與 R^2 -H 在鹼存在下反應，製得式(b)化合物；



其中， R^2 選自任選被取代的 5 或 6 元環氨基或雜環氨基，“雜”代表 O、N、C(=O)或 C(=O)NH，取代基獨立地選自 C_{1-4} 烷基或雜烷基。

11.如請求項 10 所述之製備方法，其中，所述鹼選自鹼金屬鹼、鹼土金屬鹼或有機金屬鹼；

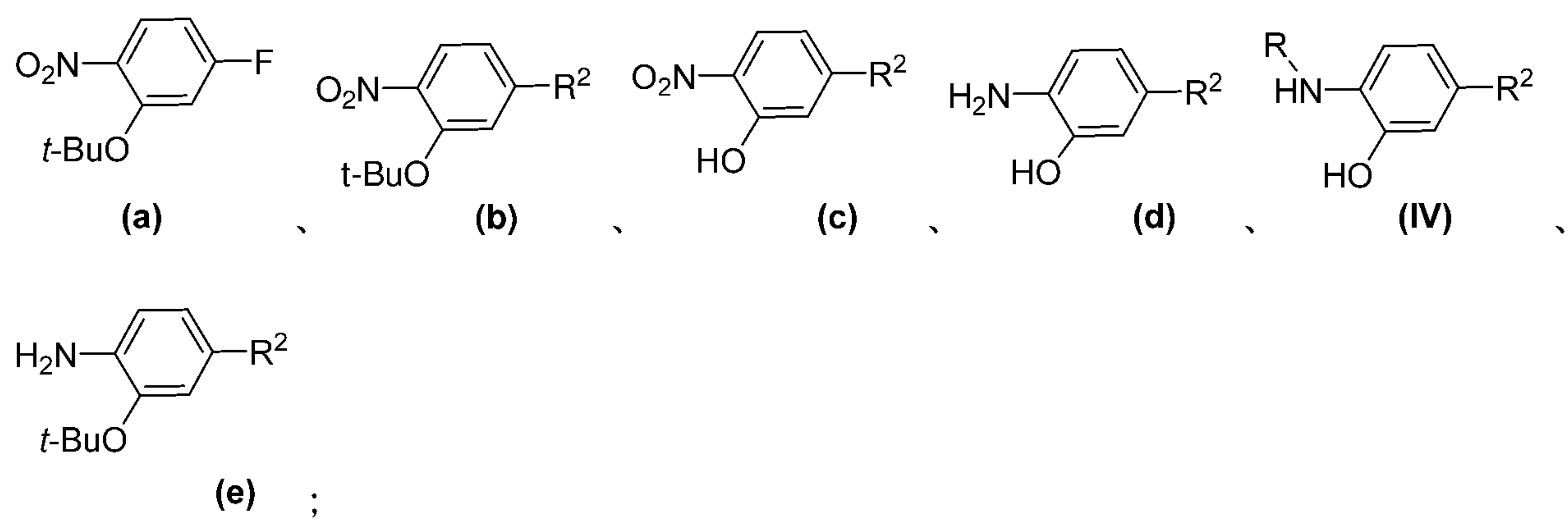
化合物(a)與鹼的莫耳比為 1:1~3；

化合物(a)與 R^2 -H 的莫耳比為 1:1~2；

所述鹼金屬鹼選自氫氧化鋰、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化銻、碳酸鈉、

碳酸鉀、碳酸銻、氫化鈉、氫化鉀、碳酸氫鈉和/或碳酸氫鉀；

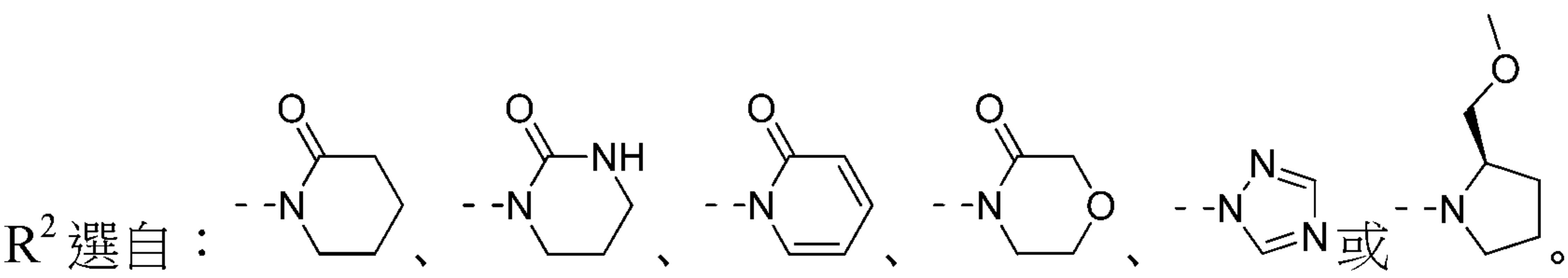
鹼土金屬鹼選自氫化鈣；



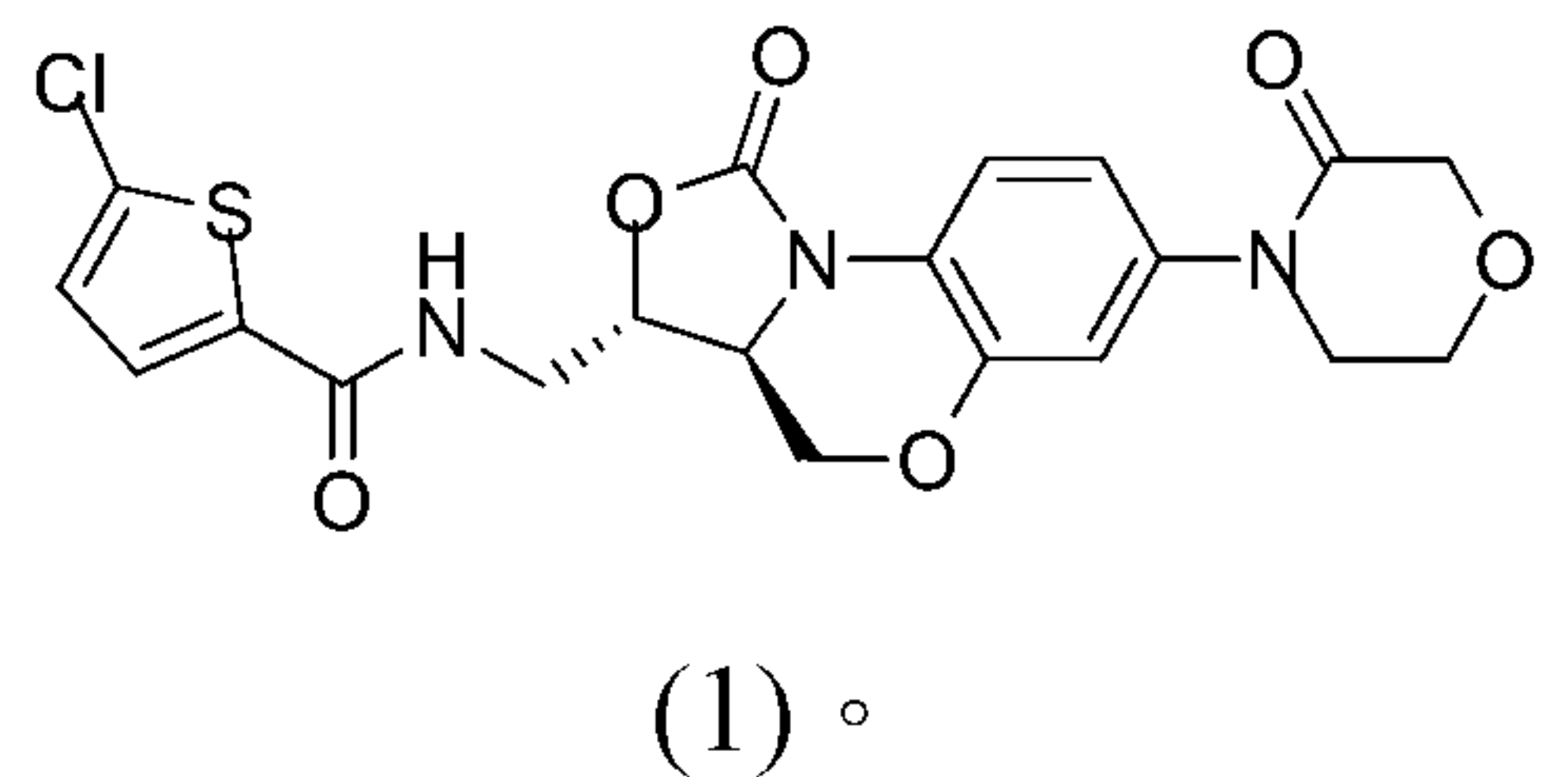
其中，R 為烷氧羰基類氨基保護基；

R² 選自任選被取代的 5 或 6 元環氨基或雜環氨基，“雜”代表 O、N、C(=O) 或 C(=O)NH，取代基獨立地選自 C₁₋₄ 烷基或雜烷基。

13.如請求項 12 所述之製備方法，其中，R 為 Cbz、Boc、Fmoc、Alloc、Teco、甲氧羰基或乙氧羰基，



14.一種如下所示式（1）化合物的晶型，其 XRPD 圖譜如圖 1 或圖 2 所示



15.一種如請求項 14 所述式（1）化合物的晶型的製備方法，包括將任意一種形式的化合物(1)加入到溶劑中結晶製得，其中，

在製備 XRPD 圖譜如圖 1 所示的晶型中，所述溶劑選自醇類溶劑；或者，

在製備 XRPD 圖譜如圖 2 所示的晶型中，所述溶劑選自含有醇類溶劑或水的混合溶劑。

16.如請求項 15 所述式（ 1 ）化合物的晶型的製備方法，其中，
溶劑用量為化合物(1)重量的 3~50 倍；
所述醇類溶劑選自甲醇、乙醇、異丙醇和/或正丁醇；
所述混合溶劑選自 DMSO 與乙醇或水的混合溶劑；
所述 DMSO 與乙醇或水的體積比為 1:0.5~5 。

圖式

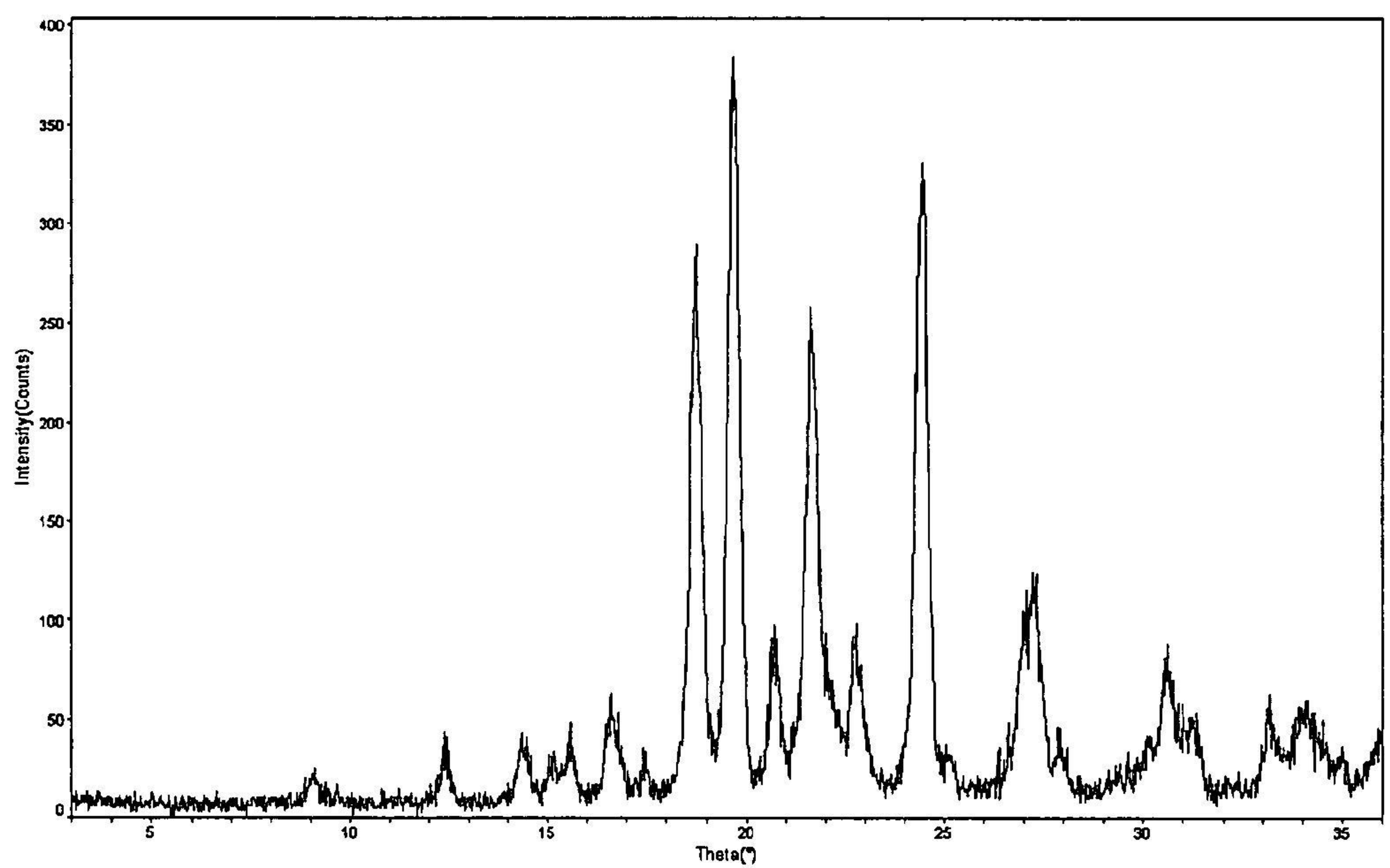


圖1

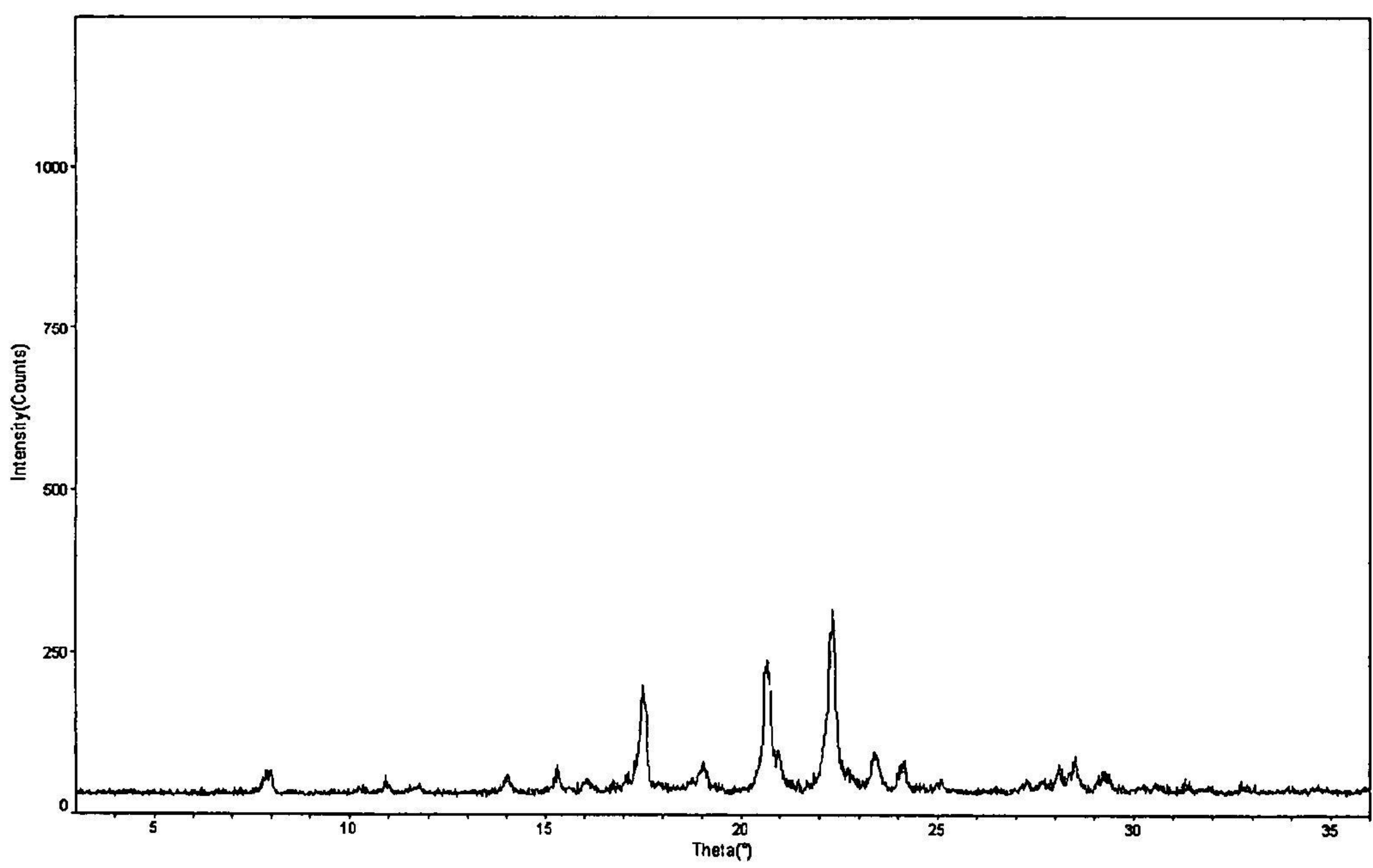


圖2

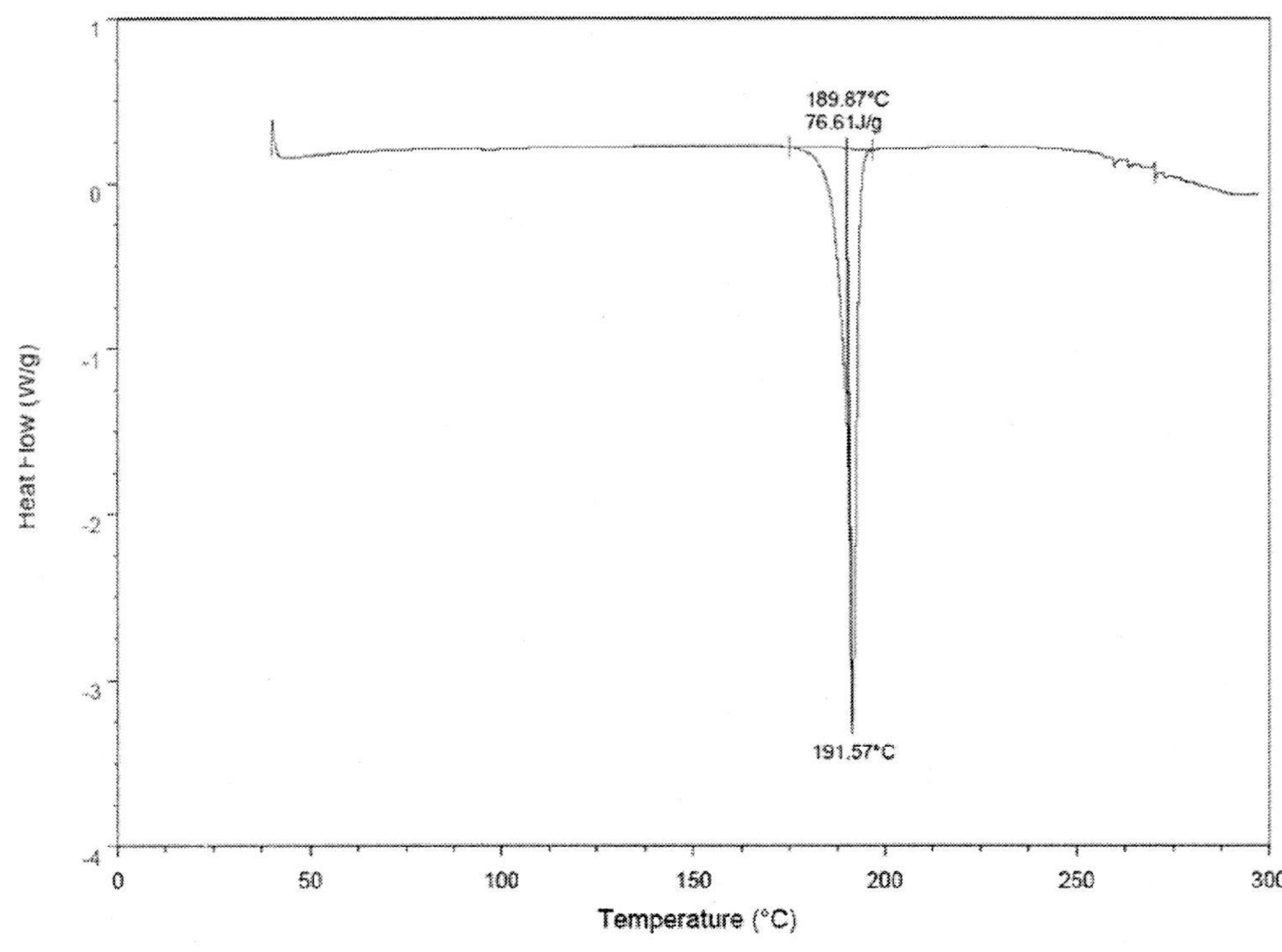


圖 3

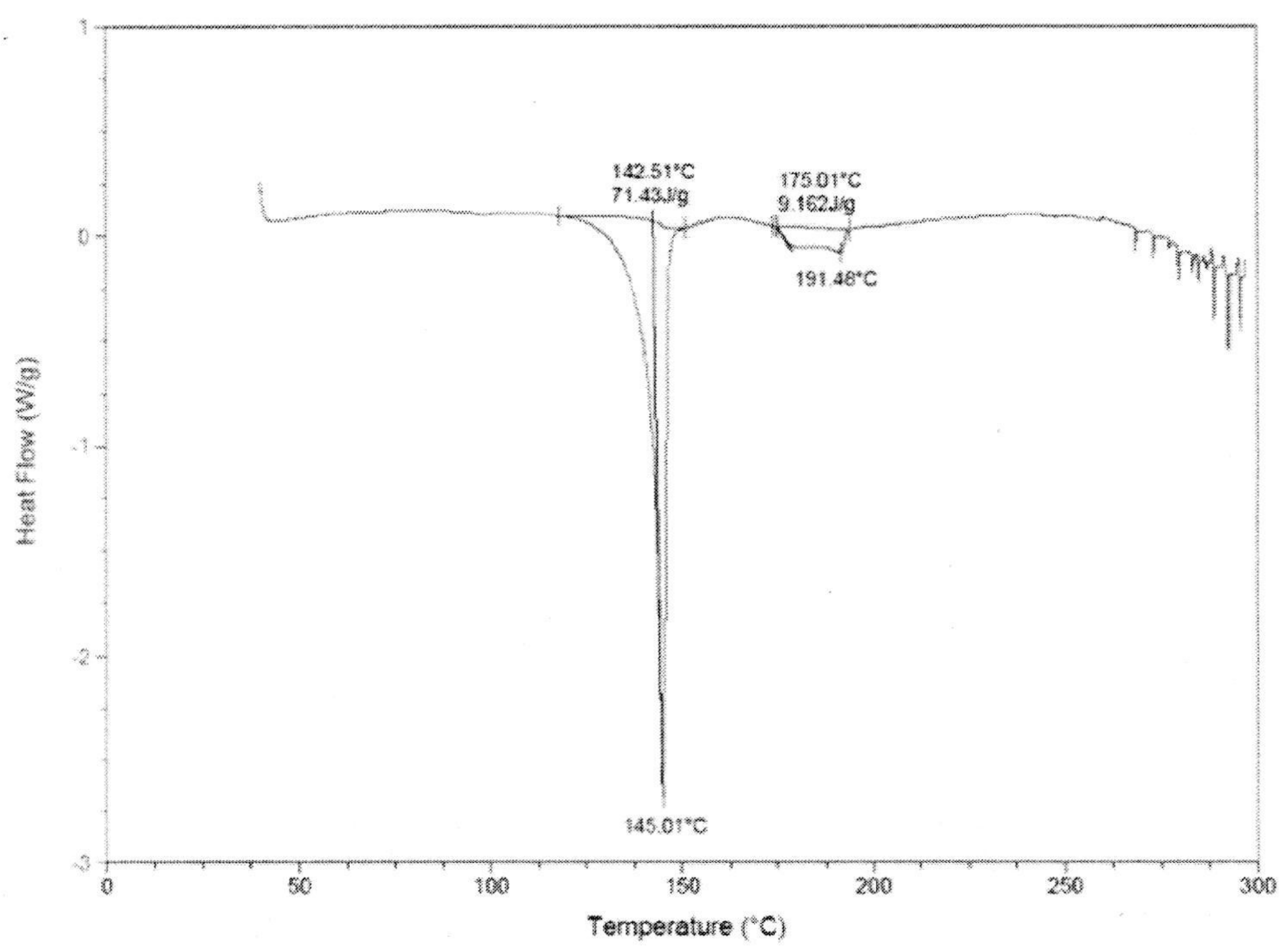


圖 4