



(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 201200508 A1

(43) 公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 01 日

(21) 申請案號：100133524

(22) 申請日：中華民國 94 (2005) 年 03 月 14 日

(51) Int. Cl. : **C07D405/12 (2006.01)**

(30) 優先權：2004/03/12 美國 60/552,480

(71) 申請人：維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(US)  
美國

(72) 發明人：塔諾瑞 吉拉德 J TANOURY, GERALD J. (US) ; 陳民章 CHEN, MINZHANG  
(CN) ; 瓊斯 安德瑞 D JONES, ANDREW D. (GB) ; 尼斯 菲利普 L NYCE, PHILIP  
L. (US) ; 楚迪歐 馬汀 TRUDEAU, MARTIN (CA) ; 嬌倫 大衛 J GUERIN,  
DAVID J. (US) ; 史諾尼安 約翰 R SNOONIAN, JOHN R. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 89 頁

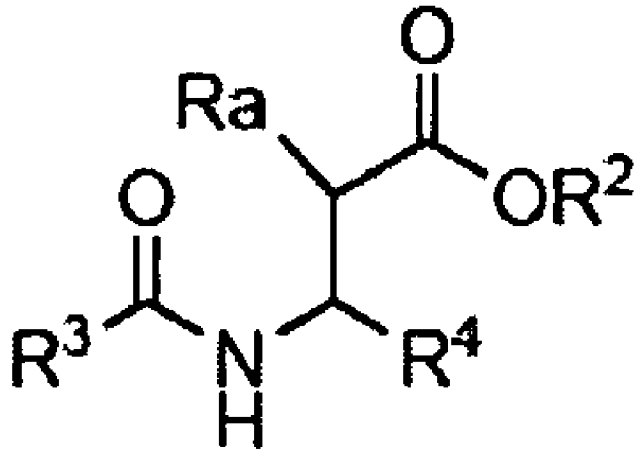
(54) 名稱

方法及中間物

PROCESSES AND INTERMEDIATES

(57) 摘要

本發明係關於用於製造經修飾之天冬胺酸衍生物(例如天冬胺酸醛部分)之方法及化合物。天冬胺酸衍生物係用於製備卡斯蛋白酶(caspase)抑制劑及/或其前藥。



**XXX**



(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 201200508 A1

(43) 公開日：中華民國 101 (2012) 年 01 月 01 日

(21) 申請案號：100133524

(22) 申請日：中華民國 94 (2005) 年 03 月 14 日

(51) Int. Cl. : **C07D405/12 (2006.01)**

(30) 優先權：2004/03/12 美國 60/552,480

(71) 申請人：維泰克斯製藥公司 (美國) VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
(US)  
美國

(72) 發明人：塔諾瑞 吉拉德 J TANOURY, GERALD J. (US) ; 陳民章 CHEN, MINZHANG  
(CN) ; 瓊斯 安德瑞 D JONES, ANDREW D. (GB) ; 尼斯 菲利普 L NYCE, PHILIP  
L. (US) ; 楚迪歐 馬汀 TRUDEAU, MARTIN (CA) ; 嬌倫 大衛 J GUERIN,  
DAVID J. (US) ; 史諾尼安 約翰 R SNOONIAN, JOHN R. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：28 項 圖式數：0 共 89 頁

(54) 名稱

方法及中間物

PROCESSES AND INTERMEDIATES

(57) 摘要

本發明係關於用於製造經修飾之天冬胺酸衍生物(例如天冬胺酸醛部分)之方法及化合物。天冬胺酸衍生物係用於製備卡斯蛋白酶(caspase)抑制劑及/或其前藥。

## 六、發明說明：

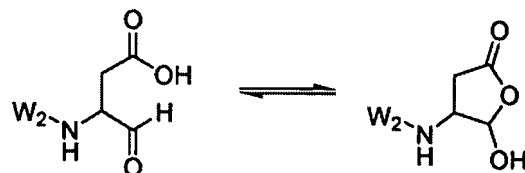
### 【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製備卡斯蛋白酶抑制劑及其中間物衍生物之方法。

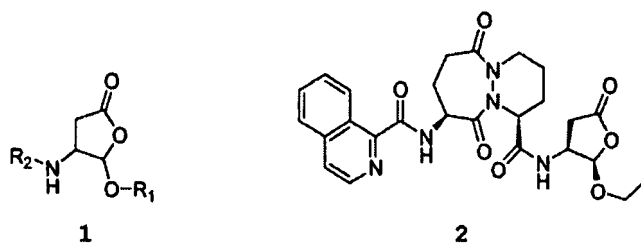
### 【先前技術】

卡斯蛋白酶係半胱胺酸蛋白酶家族，其係用於細胞凋零及細胞分解之訊號傳輸路徑中之關鍵介體 (Thornberry, *Chem. Biol.*, 1998, 5, R97-R103)。細胞凋零、或漸進式細胞死亡係生物體藉以排除不需要之細胞的主要機制。細胞凋零之反常(過度細胞凋零或未經歷細胞凋零中之任一者)已經涉及許多疾病例如癌症、急性發炎及自體免疫失調、及某些神經退化性失調(通常見 *Science*, 1998, 281, 1283-1312; Ellis等人, *Ann. Rev. Cell. Biol.*, 1991, 7, 663)。卡斯蛋白酶-1，第一種經鑑定之卡斯蛋白酶，亦作為介白素-1 $\beta$ 轉換酶或"ICE"為吾人所知。卡斯蛋白酶-1藉由在 Asp-116與 Ala-117之間之 pIL-1 $\beta$ 之特定分裂轉換前驅介白素-1 $\beta$ ("pIL-1 $\beta$ ")為促發炎活性形式。除了卡斯蛋白酶-1之外，亦存在十一種其它為吾人所知之人類卡斯蛋白酶，基於彼等生物功能已將其分類成家族。

吾人已經報道許多含有天冬胺酸醛部分之有用卡斯蛋白酶抑制劑，該天冬胺酸醛部分將與如下所顯示之其環狀半縮醛形式平衡存在：



其中  $W_2$  表示卡斯蛋白酶抑制劑分子之其餘部分。基於半縮醛，已經開發具有縮醛結構 1 之此等抑制劑之經口服用前藥，其包括化合物 2，其中  $R_1$  係烷基。ICE 抑制劑 2 係一種前藥，其係被開發用於治療類風濕性關節炎(見美國專利 5,716,929)。



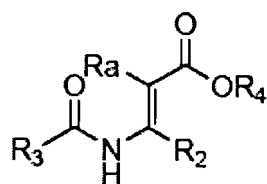
吾人已經報道用於製備式 1 之縮胺酸卡斯蛋白酶抑制劑前藥之方法(例如見 *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1992, 2(6), 613 及 WO 99/03852)。然而，尤其對於製備掌性化合物而言，已報道途徑具有缺點掌性。例如，該等途徑需要昂貴起始材料、非對映異構體之層析法分離、及/或不便合成步驟。

吾人將需要具有天冬胺酸縮醛卡斯蛋白酶抑制劑、或其前藥之合成途徑，其適於大量合成且克服了上述不足之處或另外改善了現有方法。

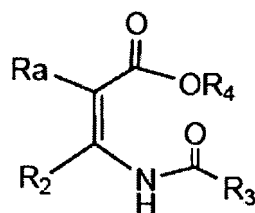
### 【發明內容】

大體而言，本發明係關於用於產生經修飾天冬胺酸衍生物(例如天冬胺酸醛部分)之方法及化合物。天冬胺酸衍生物係用於製備卡斯蛋白酶抑制劑及/或其前藥。

在一態樣中，本發明之特徵為一種用於製備式 GIA 或 GIB 之化合物之方法：



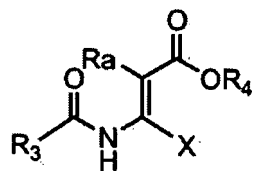
GIA



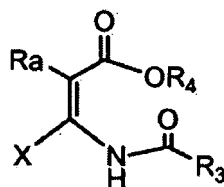
GIB

其包括以下步驟：

(a) 在鈀觸媒、鈀配位體、及鹼存在下於視情況包括一相轉移觸媒且視情況包括水之溶劑中，使式GIIA或GIIB之化合物：

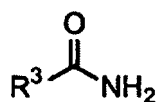


GIIA



GIIB;

與式GIII之化合物反應：



GIII;

其中：

X係一離去基團；

R<sub>a</sub>係H、視情況經取代烷基、視情況經取代芳基、-CN、-C(O)-O烷基或鹵素；

R<sup>3</sup>係一有機部分；

R<sup>2</sup>係一視情況經取代烷基、雜環基、烷基芳基、或芳基；且

R<sup>4</sup>係一視情況經取代脂族基、雜環基、或芳族基；或

R<sup>2</sup>及R<sup>4</sup>與彼等鍵結之基團一起形成5至8員雜環，其視情

況經取代。此態樣之實施例可包括使用一相轉移觸媒。

本文闡釋了本發明之其它態樣。

## 【實施方式】

### I. 定義

如本文所使用，與鈀觸媒及鈀配位體連同使用之鹼係指"無機鹼"或"有機鹼"。

如本文所使用，可用於本發明之方法中之"無機鹼"包括(但不侷限於)碳酸鹽、碳酸氫鹽、及/或磷酸鹽(及其混合物)。在本發明之一些實施例中，無機鹼可係碳酸鹽，其具有式 $MCO_3$ ，其中M係一適當抗衡陽離子。碳酸鹽之實例包括(但不侷限於) $K_2CO_3$ 、 $K_2PO_4$ 、 $Na_2CO_3$ 、 $Li_2CO_3$ 、 $Rb_2CO_3$ 、及 $Cs_2CO_3$ 。在一些特定實施例中，無機鹼係 $K_2CO_3$ 或 $Cs_2CO_3$ 。

如本文所使用，可用於本發明之方法中之"有機鹼"包括三級有機鹼，其包括(但不侷限於)三烷基胺(例如二乙基異丙基胺、三乙基胺、N-甲基嗎啉及其類似物)、及雜芳基胺(例如吡啶、喹啉、及其類似物)。

如本文所使用，可用於本發明之方法中之"鈀觸媒"包括(但不侷限於)鈀II鹽，例如 $Pd(OAc)_2$ 及 $Pd_2dba_3$ 。

如本文所使用，"鈀配位體"及"鈀II配位體"係指一配位體，其能夠與鈀觸媒形成一錯合物。鈀配位體包括(但不侷限於)膦、雙膦、XantPhos、雙(二苯基膦基)二茂鐵及DPEPhos(見Aldrich目錄)。亦見WO 95/30680及US 5,817,848。

用於本發明中之"溶劑"包括(但不侷限於)甲苯、二噁烷、及THF、及其混合物。

術語"離去基團"係指一部分，其係經 $R_3CONH_2$ 取代。特定基團包括(但不侷限於)氯、溴、碘、假鹵素、三氟甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、及硝基苯磺酸酯。

如在定義可變 $R^3$ 中所使用之術語"有機部分"係指任何化學部分，其限制條件為該部分不含有將干擾該等鈀觸媒之部分。此等干擾部分將為熟習此項技術者所熟知且例如包括一自由氫硫基。因此一基團(例如硫醚或硫醇)不應該存在於該 $R^3$ 有機部分中。而且，該 $R^3$ 有機部分不應該含有胺基，例如一級或二級胺基，其將比式(GIIA或GIIB)之醯胺反應性更高。 $R^3$ 可含有一級及二級胺，其經保護基團封端，該等保護基團減少被保護胺與鈀觸媒之間之相互作用。

如本文所使用，術語"相轉移觸媒"意指一化合物，其能夠將水溶性陰離子轉移進入有機相。相轉移觸媒包括四烷基銨鹽、鎘鹽及冠醚。相轉移觸媒之實例包括(但不侷限於)經四取代之銨鹽及可就地形成經四取代之銨鹽的經三取代之胺。經四取代之銨鹽包括(但不侷限於)四丁基銨、苯甲基三甲基銨、四乙基銨、十六烷基三甲基銨鹽，其中抗衡離子可係溴鹽、氯鹽、或碘鹽。在一些實例中，相轉移觸媒係溴化十六烷基三甲基銨。經三取代之胺包括(但不侷限於)三乙基胺、三丁基胺、苯甲基二乙基胺、及二異丙基乙基胺。

如本文所使用，可互換使用術語"內酯"及"呋喃酮"，其將為熟悉此項技術者所理解。

如本文所使用，術語"脂族基"意指直鏈、支鏈或環C1-C12烴，其可完全飽和或其含有一或多個不飽和單元。例如，適當脂族基包括經取代或經未取代之直鏈、支鏈或環烷基、烯基、炔基及其混合物(例如(環烷基)環基、(環烯基)烷基或(環烷基)烯基)。

單獨使用或作為一更大部分之部分之術語"烷基"及"烷氧基"係指含有一至十二個碳原子之直鏈及支鏈兩者。單獨使用或作為一更大部分之部分之術語"烯基"及"炔基"將包括含有二至十二個碳原子之直鏈及支鏈兩者。

如本文所使用，單獨使用或作為在如"芳烷基"之一更大部分之部分之術語"芳基"係指芳族環基，其具有五至十四員，例如苯基、苯甲基、1-萘基、2-萘基、1-蒽基及2-蒽基、及雜環芳族基或雜芳基，例如2-呋喃基、3-呋喃基、N-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-異噁唑基、4-異噁唑基、5-異噁唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、2-噁二唑基、5-噁二唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、3-噻吩基、2-噻二唑基、5-噻二唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、5-四唑基、2-三唑基、5-三唑基、2-噻吩基、或3-噻吩基。術語"芳基環"亦係指視情況係經取代之環。芳基亦包括稠合多環芳族環系統，其中碳環芳族環或雜芳基

環係稠合一或多個其它環。實例包括四氫萘基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、吡啶基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、異喹啉基、異吡啶基、吡啶基、苯并異噁唑基、及其類似物。亦包括在如本文所使用之術語"芳基"範疇之內者係一基團，其中一或多個碳環芳族環及/或雜芳基環係稠合一環烷基或非芳族雜環，例如二氫茚基或四氫苯并呋喃基。術語"芳族環"或"芳族基團"係指芳基。

術語"雜環"係指飽和及部分不飽和單環或多環系統，其含有一或多個雜原子及三至八員之環大小，例如哌啶基、哌嗪基、四氫呋喃基、吡咯啶基、四氫哌喃基、嗎啉基、及其類似物。

如本文所使用，術語"雙環稠合環系統"或"雙環系統"係指共享兩個原子的兩環。任一環可係飽和、部分不飽和、或芳族。每一環亦可含有1至3個雜原子。雙環稠合環系統之實例包括(但不侷限於)顯示於表1中之化合物g、j、k、l、及m、及顯示於表2中之化合物g-1及j-1、l-1、l-2、k-1、m-1及m-2。

如本文所使用，術語"三環稠合環系統"或"三環系統"係指一雙環系統，其中第三個環稠合該雙環系統以便該第三個環與該雙環系統共享至少兩個原子。在一些實施例中，所有三個環共享至少一個共用原子。在三環系統中之任一環可係飽和、部分不飽和、或芳族。該等環之每一可包括1至3個雜原子。三環系統之實例包括(但不侷限於)顯示於

表 1 中之化合物 e 及 q、及顯示於表 2 中之化合物 e-1 及 q-1。

如本文所使用，後接有一化學部分之短語"視情況經取代"(例如，視情況經取代脂族基)意指該化學部分可經一或多個(例如，1至4個)取代基取代。在一些實施例中，脂族基、烷基、芳基、雜環基、碳環基、及雙環或三環系統含有一或多個取代基。該等取代基係選自在本方法之反應條件下將穩定之彼等，其將通常為熟悉此項技術者所知。取代基之實例包括鹵素、 $-Q_1$ 、 $-OQ_1$ 、 $-OH$ 、經保護 OH(例如醯氧基)、苯基(Ph)、經取代 Ph、 $-OPh$ 、經取代  $-OPh$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHQ_1$ 、 $-N(Q_1)_2$ 、 $-NHCOQ_1$ 、 $-NHCONHQ_1$ 、 $-NQ_1CONHQ_1$ 、 $-NHCON(Q_1)_2$ 、 $-NQ_1CON(Q_1)_2$ 、 $-NQ_1COQ_1$ 、 $-NHCO_2Q_1$ 、 $-NQ_1CO_2Q_1$ 、 $-CO_2Q_1$ 、 $-COQ_1$ 、 $-CONHQ_1$ 、 $-CON(Q_1)_2$ 、 $-S(O)_2Q_1$ 、 $-SONH_2$ 、 $-S(O)Q_1$ 、 $-SO_2NHQ_1$ 、 $-SO_2N(Q_1)_2$ 、 $-NHS(O)_2Q_1$ 、 $-NQ_1S(O)_2Q_1$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNHQ_1$ 、 $=NN(Q_1)_2$ 、 $=N-OQ_1$ 、 $=NNHCOQ_1$ 、 $=NNQ_1COQ_1$ 、 $=NNHCO_2Q_1$ 、 $=NNQ_1CO_2Q_1$ 、 $=NNHSO_2Q_1$ 、 $=NNQ_1SO_2Q_1$ 、或  $=NQ_1$ ，其中  $Q_1$  係一視情況經取代脂族基、芳基或芳烷基。

如本文所使用，在一雜環上之氮原子可視情況經取代。在該氮原子上之適當取代基包括  $Q_2$ 、 $COQ_2$ 、 $S(O)_2Q_2$ 、及  $CO_2Q_2$ ，其中  $Q_2$  係一脂族基或一經取代脂族基。

除非另有說明，否則本文所描述之結構亦意欲包括該結構之所有立體化學形式；即，每一非對稱中心之 R 及 S 組態。因此，本化合物之單一立體化學異構體以及鏡像異構

及非對映異構混合物係在本發明之範疇內。

術語"大體上純"係指化合物之立體化學純度，其係高於90%。在一些實施例中，化合物之立體化學純度係高於95%。且在又其它實施例中，化合物之立體化學純度係99%或更高。

術語"選擇性結晶"意指大體上純之異構體自含有異構體混合物之溶劑中結晶。

術語"動態結晶"意指在導致異構體混合物異構化成一選擇性結晶之異構體之條件下大體上純之異構體自含有異構體混合物之溶劑中結晶。例如，在分解鏡像異構體之情況下，溶解性更大之鏡像異構體至溶解性更小之異構體之異構化導致溶解性更小之異構體之結晶，此時藉由結晶促使異構體之間之平衡趨向於溶解性更小之鏡像異構體。動態結晶之一特定實例可包括在選擇性結晶一大體上純鏡像異構體之條件下在一溶劑中之變旋異構碳之差向異構。

除非另有說明，否則本文所描述之結構亦意欲包括不同之處僅在於存在一或多個同位素富集原子的化合物。例如，除一氫原子經氘或氚取代，或一碳原子經 $^{13}\text{C}$ -或 $^{14}\text{C}$ -富集碳原子取代外，具有本結構之化合物係在本發明之範疇內。

在本發明之方法中可使用多種"保護基團"、"封端基團"、或"胺封端基團"(例如，見T.W. Greene & P.G.M Wutz, "Protective Groups in Organic Synthesis," 第三版，John Wiley & Sons, Inc. (1999)及此書之更早版本)。胺封端基

團或保護基團之實例包括(但不侷限於)-R<sup>7</sup>、-C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)OR<sup>7</sup>、-SOR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-SO<sub>3</sub>R<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)C(O)OR<sup>7</sup>、-C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R<sup>7</sup>、-C(O)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHC(O)R<sup>7</sup>、-C(=NH)N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、-C(O)N(OR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>、-C(=NOR<sup>7</sup>)R<sup>7</sup>、-P(O)(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>、及-P(O)(OR<sup>7</sup>)<sub>2</sub>；其中R<sup>7</sup>係氫、視情況經取代脂族基、視情況經取代芳基、或視情況經取代雜環基。R<sup>7</sup>較佳係(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-環脂族基-、(C3-C10)-環脂族基]-(C1-C12)-脂族基-、(C6-C10)-芳基-、(C6-C10)-芳基-(C1-C12)-脂族基-、(C3-C10)-雜環基-、(C6-C10)-雜環基-(C1-C12)-脂族基-、(C5-C10)-雜芳基-、或(C5-C10)-雜芳基-(C1-C12)-脂族基-。

如本文所使用，術語"路易斯酸"係指能夠共享或接受一電子對的部分。路易斯酸之實例包括(但不侷限於)BF<sub>3</sub>-醚合物及金屬鹵化物、烷醇鹽、及混合鹵化物/烷醇鹽(例如，Al(O烷基)<sub>2</sub>Cl、Al(O烷基)Cl<sub>2</sub>)。該等金屬可係鋁、鈦、鋯、鎂、銅、鋅、鐵、錫、硼、鎳、鏷、及鈾。

EDC係1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二醯亞胺。HOBt係1-羥基苯并三唑。THF係四氫呋喃。TFA係三氟乙酸。DCM係二氯甲烷。DMAP係4-二甲基胺基吡啶。DIPEA係二異丙基乙胺。DMF係二甲基甲醯胺。TFA係三氟乙酸。CBZ係苯甲氧羰基。<sup>1</sup>HNMR係核磁共振。TLC係薄層層析法。

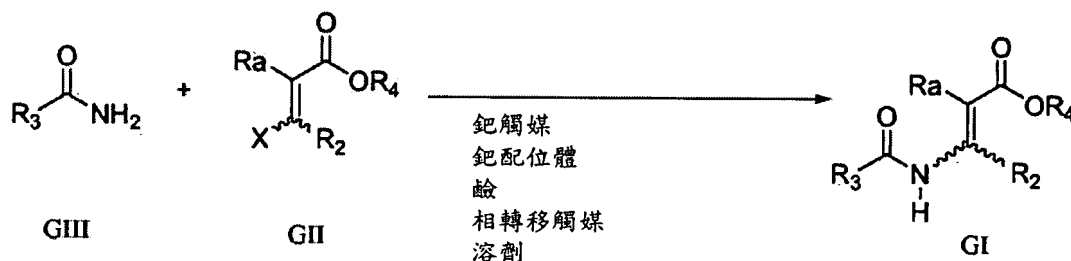
## II. 方法

本文所描述之該等方法及化合物係用於產生經修飾天冬

胺酸衍生物，例如天冬胺酸醛部分。天冬胺酸衍生物係用於製備卡斯蛋白酶抑制劑及/或其前藥。

如流程I中所顯示之普通合成程序係用於產生廣泛系列之化學物質，其可用在醫藥化合物之製備中。

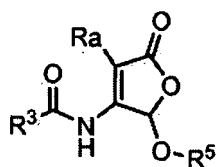
### 流程 1



流程1中所顯示之方法包括在鈀觸媒、鈀配位體及鹼存在下於視情況包括一相轉移觸媒且視情況包括水之溶劑中，使式GII之化合物與醯胺GIII反應來產生胺基羰基化合物GI。

該等部分X、 $R_a$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 及 $R_4$ 係如上文所定義。如所繪製，GII係指化合物，其中X可相對於 $R_a$ 為順式或反式，其提供GI之順式及反式化合物兩者，例如， $R_2$ 可相對於 $R_a$ 為順式或反式。

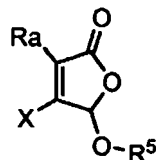
在一些實施例中，當流程I中所顯示之 $R^2$ 及 $R^4$ 部分形成一經取代雜環時，該方法可用於製備式XIV之化合物：



XIV

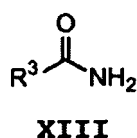
其中 $R^3$ 及 $R_a$ 係如上文所定義且 $R^5$ 係視情況經取代脂族基、視情況經取代芳烷基、視情況經取代雜環烷基或視情況經

取代芳基。特定言之，在鈀觸媒、鈀 II 配位體、鹼、溶劑、及視情況相轉移觸媒存在時，可藉由使式 XV 之化合物：



XV;

與式 XIII：



XIII

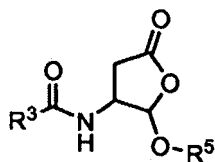
之化合物反應來產生化合物 XIV；其中 X、R<sup>3</sup>、及 R<sup>5</sup>係如上文所定義。

在進行如流程 I 中所顯示之反應中，可以任何莫耳量(其提供所需產物)使用該等反應物及試劑。在一些實施例中，鈀 II 鹽與鈀配位體之莫耳量之比例係在 1:1 至約 1:5 之間。鈀 II 鹽與反應物 GIII 之莫耳量之比例可在約 1:200 至約 1:1、約 1:100 至約 1:25、或約 1:50 至約 1:10 之間。鹼相對於 GIII 之莫耳量之比例係在約 1:2 至約 10:1 之間。可以幾乎相等莫耳量使用該等兩種反應物(GII 及 GIII)及該鹼。在一些實施例中，GII 與 GIII 之比例可係在約 1:3 至約 3:1 之間。

可在 25°C 與 120°C 之間之溫度(例如，約 50°C)，在任何溶劑(其未不利干擾鈀觸媒、鈀配位體、及反應物)中進行流程 I 中之反應。適當溶劑之實例在本文中係被描述且可包括甲苯、二噁烷、THF、及其混合物。在一些實施例中，

該溶劑可包括水。

獲得化合物 XIV 之後，可藉由還原呋喃酮環雙鍵來獲得式 XVI 之化合物。



XVI

可經氫化物還原劑(尤其硼氫化物)來完成呋喃酮環雙鍵之還原。此等硼氫化物之實例包括硼氫化鈉或硼氫化鋰、三乙醯氧基硼氫化鈉或三乙醯氧基硼氫化鋰、氰基硼氫化鈉或氰基硼氫化鋰、氰基硼氫化四丁基銨、三烷基硼氫化鈉或三烷基硼氫化鋰、較佳氰基硼氫化鈉。通常該反應混合物係經酸(例如 HCl、HBr、乙酸、甲酸、三氟乙酸、BF<sub>3</sub>.OEt<sub>2</sub>、三氯化鋁、氯化鋅、或四氯化鈦)調整為適度酸性，pH較佳在3.0與6.0之間。

視情況，可以1.0-5.0當量乙酸鈉緩衝該反應。視情況，可藉由添加1-5% CoCl<sub>2</sub>/半咕啉(semicorrin)、ZnCl<sub>2</sub>、或1-2當量氣三甲基矽烷來催化該反應。吾人習知掌性氫化物還原劑如 R- 或 S- Alpine Hydride®(鋰 B- 異蒞茨基(isopinocampheyl)-9-硼-雙環[3.3.1]壬基氫化物)來提供非對稱還原。

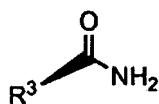
亦可藉由氫化來完成在(例如)XIV中之環雙鍵之還原。當R<sup>5</sup>對該等氫化條件穩定時(例如當R<sup>5</sup>係烷基時)，此係有用。典型氫化條件包括氫氣壓力在約1至100大氣壓，通常在約1至約20，或約1至約10大氣壓範圍之內，及以在每當

量(例如)XIV約0.01至0.5當量範圍內存在之觸媒。適當觸媒包括Pd/C、Pd(OH)<sub>2</sub>、PdO、Pt/C、PtO<sub>2</sub>，較佳Pt/C或Pd/C。適當溶劑包括乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇)、芳族烴(例如苯、甲苯、二甲苯)、醚合物(例如THF、DME)、二噁烷，較佳乙醇或THF。當R<sup>5</sup>係烷基或芳烷基(例如苯甲基)時，銻(I)或鈦(II)觸媒係較佳用於立體選擇性還原。藉由使金屬與配位體之掌性形式(例如甲基-或乙基-DuPHOS(1,1-雙-2,5-二烷基磷啞基)苯、DIOP(2,3-O-亞異丙基-2,3-二羥基-1,4-雙(二苯基磷基)丁烷)、BINAP(2,2'-雙(二苯基磷基)-1,1'-聯萘基)、CHIRAPHOS(雙(二苯基磷基)丁烷)、BPPM(N-t-丁氧基羰基-2-(二苯基磷基)甲基-4-(二苯基磷基)吡咯啉)、BPPFA(N,N-二甲基-1-[1',2-雙(二苯基磷基)二茂鐵基]乙胺)、DEGPHOS(N-苯甲基-3,4-雙(二苯基磷基)吡咯啉)、或烷基-BPE(雙磷啞基乙烷))反應成為其多種錯合物之一來形成此觸媒。許多其它適當配位體係在此項技術中為吾人所知。較佳觸媒係1,2-雙(2,5-二烷基-磷啞基)苯(環辛二烯)銻(I)三氟甲磺酸酯，其中烷基係1-8碳之直鏈或支鏈烷基，其視情況經芳族烴(例如苯基)取代。

此等配位體(R,R)異構體之使用將導致在產物中之 $\alpha$ -胺基碳之(S)組態且(S,S)異構體之使用將導致(R)-組態。適當溶劑包括乙酸乙酯、醇(例如甲醇、乙醇、或異丙醇)、芳族烴(例如苯、甲苯、或二甲苯)、醚(例如THF、DME、或二噁烷)。較佳溶劑係甲苯或甲醇。XIV之反應濃度將通常在

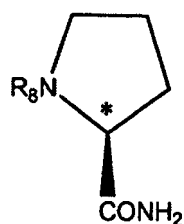
約 0.01M 至 1.0M，較佳約 0.1M 至 1.0M 之範圍之內。反應溫度係通常在約 0°C 至約 60°C，較佳在約 20°C 至約 40°C 之範圍之內。(對於銻觸媒之使用見：G. Zhu, Z. Chen, X. Zhang; *J. Org. Chem.* (1999) 64, 6907-6910; M.J. Burk, J.G. Allen, W.F. Kiesman; *J. Amer. Chem. Soc.*, (1998), 120, 657-663; M.J. Burk, J.E. Feaster, W.A. Nugent, R.L. Harlow; *J. Amer. Chem. Soc.*, (1993), 115, 10125-10138；對於鈦觸媒之使用見：J.M. Brown, M. Rose, F.I. Knight, A. Wienand; *Recl Trav Chim Pays-Bas*, (1995), 114, 242-251; M. Saburi, M. Ohnuki, M. Ogasawara, T. Takahashi, Y. Uchida; *Tetrahedron Lett.* (1992), 33, 5783-5786; U. Matteoli, V. Beghetto, A. Scrivanti; *J Molecular Catalysis A: Chemical* 140 (1999) 131-137)。

在某些實施例中，當部分 R<sup>3</sup> 包括一鍵結該醯胺之羰基之掌性碳時，GIII 具有如下顯示之立體化學：



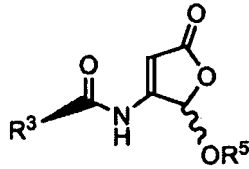
GIV

例如在結構 GIV' 中之立體化學



GIV'

GIV 之反應提供下式之化合物



GV

可藉由選擇性結晶、動態結晶或層析法來純化GV之立體異構體。

如本文所描述， $R^3$ 係任何有機部分。特定言之，吾人將理解 $R^3$ 基團可選自任何有機部分，其對流程1中所顯示之偶合反應條件(例如本文所描述之彼等條件)穩定。

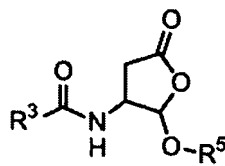
在特定實施例中，流程1中所顯示之普通方法係用於產生卡斯蛋白酶抑制劑，例如卡斯蛋白酶抑制劑之前藥，例如，ICE抑制劑、及其中間物。在此等實施例中， $R^3$ 較佳係任何與分子之其餘部分結合成一整體而提供此抑制劑的部分。通常，對於卡斯蛋白酶抑制劑， $R^3$ 部分在此項技術中特定稱作 $P_2$ 、 $P_3$ 、 $P_4$ 或其組合之部分或位點。 $P_2$ 、 $P_3$ 、 $P_4$ 部分之實例在下文中係被更詳細描述。

$P_x$ 部分術語係指相鄰於一特定卡斯蛋白酶受質之天冬胺醯基分解位點之胺基酸序列。 $P_1$ 係指該受質之天冬胺醯基殘基，其中卡斯蛋白酶誘導分解發生在該天然受質中。在新穎非肽卡斯蛋白酶抑制劑之設計中，通常保留 $P_x$ 指派來顯示胺基酸序列之哪部分已經非肽部分取代。如本文所使用，術語" $P_2$ - $P_4$ "部分係指上文所描述之胺基酸序列或已知因作為一卡斯蛋白酶受質(且特定而言ICE受質)之目的將取代此序列之化學部分。

非肽 P<sub>2</sub>-P<sub>4</sub>部分之實例描述於 US 5,919,790 (Allen 等人)； US 5,874,424 (Batchelor 等人)； US 5,847,135 (Bemis 等人)； US 5,843,904 (Bemis 等人)； US 5,756,466 (Bemis 等人)； US 5,716,929 (Bemis 等人)； US 5,656,627 (Bemis 等人)； WO 99/36426 (Warner-Lambert)； Dolle 等人, *J. Med. Chem.*, 40, 1941 (1997)； WO 98/10778 (Idun)； WO 98/11109 (Idun)； WO 98/11129 (Idun) 及 WO 98/16502 (Warner Lambert) 中，其全部以引用的方式併入。

如熟習此項技術者將意識到，P 部分不必要係一胺基酸殘基。例如，P<sub>4</sub>基團可稱作一胺基封端基團(例如，苯基-C(O)-)。本文闡釋了此等 P<sub>4</sub>基團。

在又一實施例中，本發明提供用於製備式 XVI 之化合物之方法：



**XVI;**

其中 R<sup>3</sup> 係一卡斯蛋白酶抑制劑之 P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub> 部分、或其部分。每一 P<sub>2</sub>、P<sub>3</sub> 及 P<sub>4</sub> 基團可單獨或一起併入 XVI。例如，若 R<sup>3</sup> 係一不同於 P<sub>2</sub> 基團(例如保護基)之基團，則可移除該 R<sup>3</sup>C=O 基團來提供具有一自由胺基之化合物。可在(例如)標準偶合條件下偶合彼胺基及適當 P<sub>2</sub> 部分來提供一化合物，其中 R<sup>3</sup> 係一卡斯蛋白酶抑制劑之 P<sub>2</sub> 部分。可以類似方式一起或單獨添加 P<sub>3</sub> 及 P<sub>4</sub> 基團。例如，若該 P<sub>2</sub> 部分係經保護，則可移除該保護基團且可併入 P<sub>3</sub> 或 P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-部分(視情況

經保護)。若在終端 $P_2$ 、 $P_3$ 或 $P_4$ 殘基之任一上需要不同於通常保護基團之一封端基團，則可藉由熟習此項技術者所知之方法常規地添加此基團。

因此，一實施例提供一方法，其中 $R^3$ 係一卡斯蛋白酶抑制劑之 $P_2$ 部分。

又一實施例提供一方法，其中 $R^3$ 係一卡斯蛋白酶抑制劑之 $P_3$ - $P_2$ -部分。

另又一實施例提供一方法，其中 $R^3$ 係一卡斯蛋白酶抑制劑之 $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ -部分。

又一實施例提供一方法，其中 $R^3$ 係一卡斯蛋白酶抑制劑之 $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ -部分，且其中該部分係下文表1中所列舉之基團之一；或其中該部分係下文表2中所列舉之基團之一。

根據又一實施例， $R^3$ 係 $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ -部分，其中其 $P_4$ 部分係選自 $R-CO$ 、 $ROC=O$ 、 $RNHC=O$ 、 $RC(O)C=O$ 或 $RSO_2$ 且 $R$ 係表3中所列舉之基團之一。

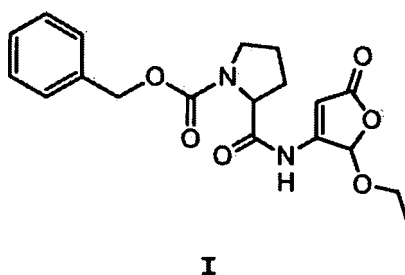
根據另又一實施例， $R^3$ 係 $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ -部分，其選自表4中所列舉之基團之一。

在本文任一實施例中， $R^5$ 替代性地係選自脂族基、芳烷基、雜環烷基及芳基的視情況經取代基團。在更特定實施例中， $R^5$ 係甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、戊基、己基、4-甲基戊基、2-甲基丙基、環戊基、環己基、環戊基甲基、環己基甲基、苯乙基、苯丙基、苯丁基、(d)-薄荷基、(l)-薄荷基、1-金剛烷基、2-金剛烷基、1-二氫莖基、2-二氫莖基、冰片基、3-四氫呋喃基、苯甲基、 $\alpha$ -甲基苯

甲基、4-氯苯甲基、4-氟苯甲基、4-甲基苯甲基、4-(2-丙基)苯甲基、或4-三氟甲基苯甲基。更特定言之， $R^5$ 係乙基或一視情況經取代苯甲基；或 $R^5$ 係乙基或苯甲基。

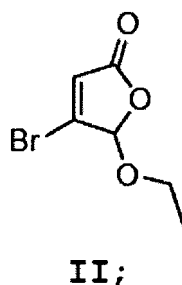
在本文任一實施例中，X較佳係Br。

在一特定實施例中，本發明提供一種用於製備式I之化合物之方法：

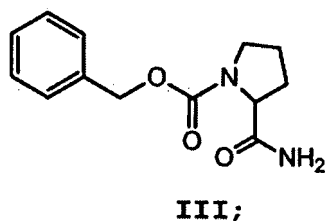


其包括：

(a)在鈀觸媒、鈀配位體、鹼、視情況相轉移觸媒及溶劑存在時使式II之化合物：

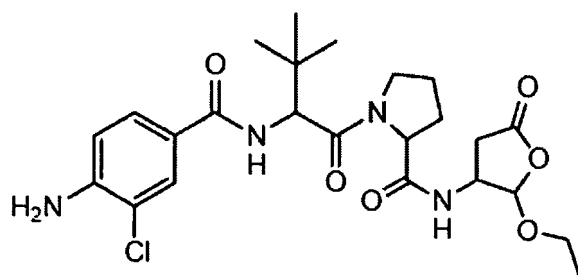


與式III之化合物：



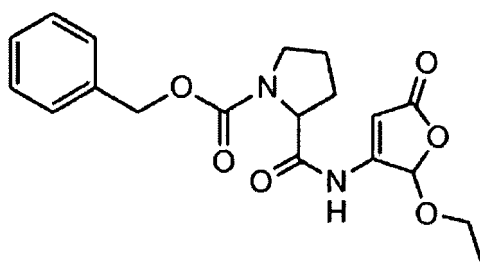
反應來提供式I之化合物。

根據又一實施例，本發明提供一種用於製備式IV之化合物之方法：



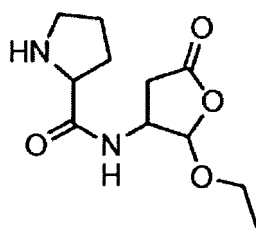
IV;

其包括還原且去保護式I之化合物：



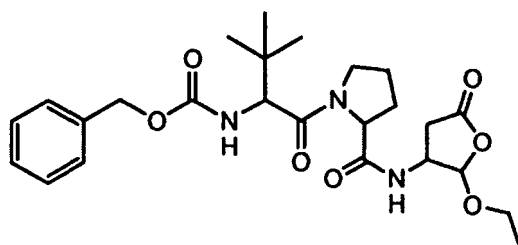
I ;

來提供式V之化合物：



V;

在適當偶合條件下使式V之化合物與cbz-第三-白胺酸反應來提供式VI之化合物：

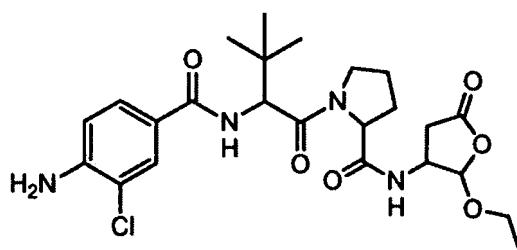


VI

在用於移除cbz基團之條件下使式VI之化合物反應；適當條件將係彼等提供胺(或胺鹽)者(即，在用於去保護第三-白胺酸之cbz-經保護胺之條件下，諸如，(例如)H<sub>2</sub>、

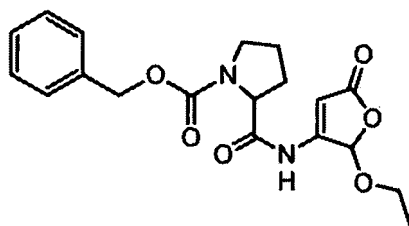
Pd/C、檸檬酸((CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub>)；去保護之後，在適當偶合條件下使所得胺與4-胺基-3-氯苯甲酸、或其適合於偶合至胺之衍生物(例如，4-胺基-3-氯苯甲醯基氯化物)反應來提供式IV之化合物。

根據又一實施例，本發明提供一種用於製備式IV之化合物之方法：



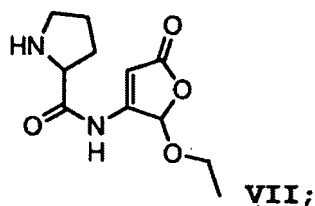
IV;

其包括在去保護條件下，即，在適合於移除脯胺酸殘基之cbz基團條件下使式I之化合物反應：



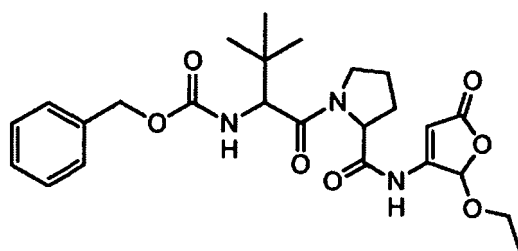
I;

來提供式VII之化合物：



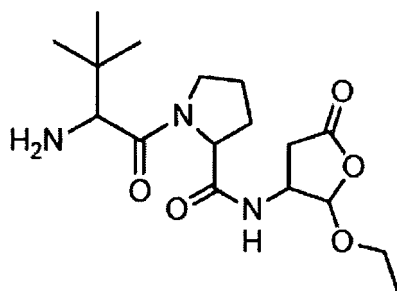
VII;

在適當偶合條件下，使式VII之化合物與cbz-第三-白胺酸反應來提供式VIII之化合物：



VIII;

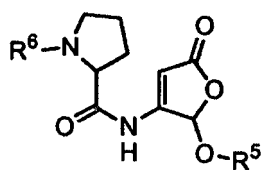
還原且去保護式 VIII 之化合物來提供式 IX 之化合物：



IX

且在適當偶合條件下，使式 IX 之化合物與 4-胺基-3-氯苯甲酸、或其適用於偶合至胺的衍生物(例如，4-胺基-3-氯苯甲酸之 4,6-二甲氧基-2-羥基吡嗪酯)反應來提供式 IV 之化合物。

本發明亦提供式 X 之化合物，其中根據本文方法製備該化合物：



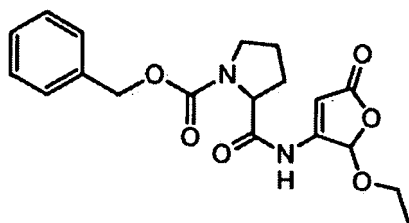
X

其中：

$R^5$  係視情況經取代基團，其選自脂族基、芳烷基、雜環烷基或芳基；且

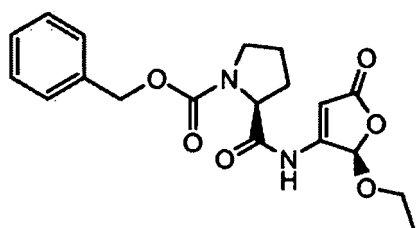
$R^6$  係 H 或胺封端基團。

本文所描述之該等方法係用於產生式I之化合物：

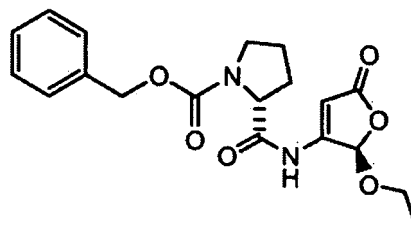


I

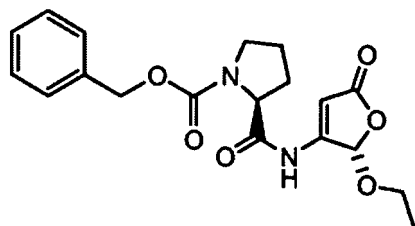
該方法亦可用於產生如式IA、IB、IC、及ID所顯示之化合物I之大體上純非對映異構體。



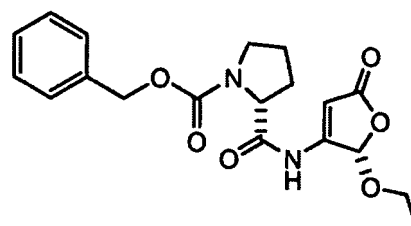
IA



IB

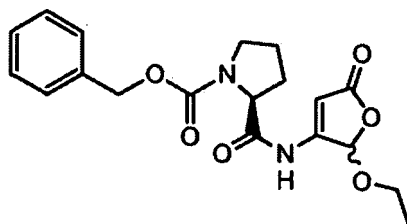


IC



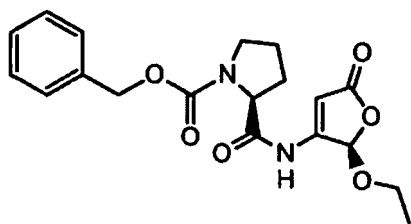
ID

流程I亦可產生非對映異構體IA及IC之混合物：



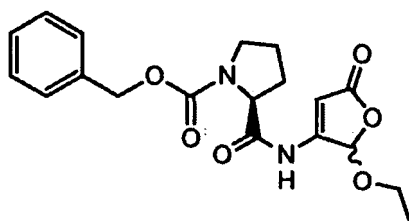
IA/C

根據又一實施例，本發明提供一種用於製備式IA之化合物之方法：



IA

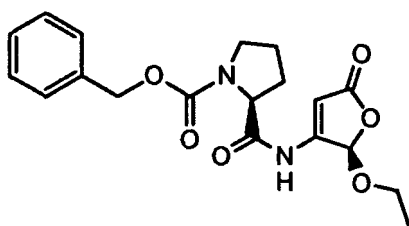
其包括自甲苯選擇性結晶下式之化合物步驟：



IA/C

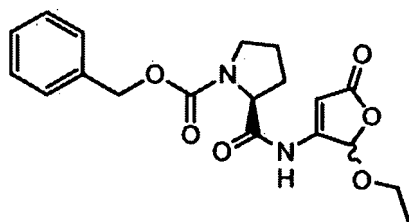
此選擇性結晶步驟包括(在室溫或在室溫以上之溫度)組合式IA/C之化合物(即，IA及IC之混合物)及甲苯且溫熱該組合物，同時攪拌以溶解式IA/C之化合物且冷卻該組合物，同時攪拌。冷卻後，獲得作為結晶固體(約96:4至約97:3混合物)之式IA之化合物。

根據又另一實施例，本發明提供一種用於製備式IA之化合物之方法：



IA

其包括在路易斯酸及溶劑(視情況包括質子性酸)存在時下式化合物之動態結晶步驟：

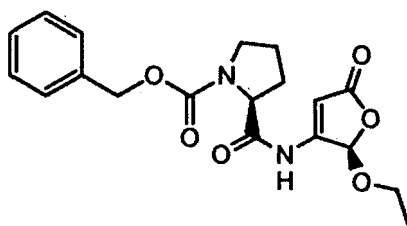


IA/C.

在某些實施例中，以在甲苯中之 $\text{Al}(\text{O烷基})_3$ 進行該動態結晶。在其它實施例中，在含有一質子性酸(例如 $\text{HCl}$ 、 $\text{HBr}$ 、三氟甲磺酸、硫酸、磷酸、或其組合)之溶劑中以路易斯酸進行動態結晶。

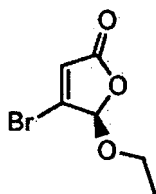
在又其它實施例中，藉由吾人所知之層析法純化且分離異構體IA及IC。

在涉及式I化合物之本發明之任一實施例中，I之一形式由以下結構表示：



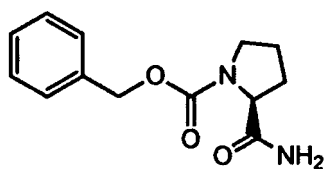
IA.

在涉及式II化合物之本發明之任一實施例中，II之一形式由以下結構表示：



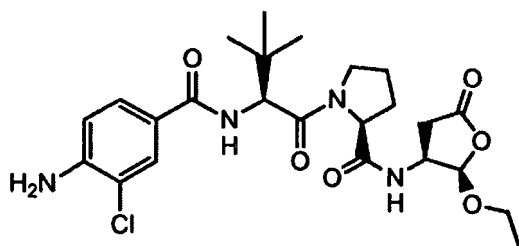
IIA.

在涉及式III化合物之本發明之任一實施例中，III之一形式由以下結構表示：



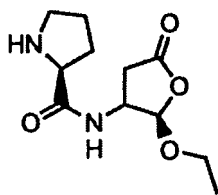
III A;

在涉及式IV化合物之本發明之任一實施例中，IV之一形式由以下結構表示：



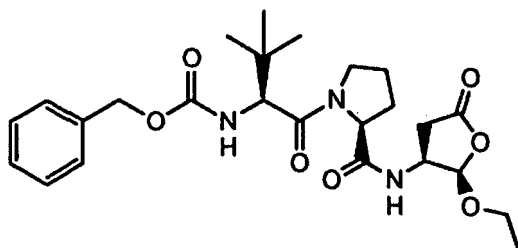
IV A.

在涉及式V化合物之本發明之任一實施例中，V之一形式由以下結構表示：



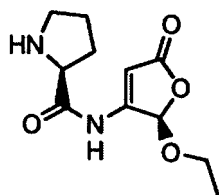
V A.

在涉及式VI化合物之本發明之任一實施例中，VI之一形式由以下結構表示：



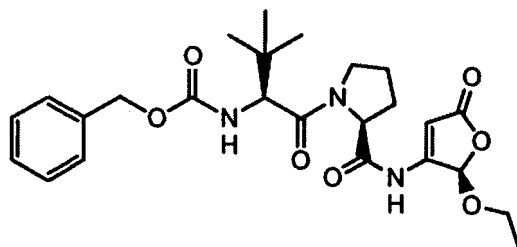
VIA

在涉及式VII化合物之本發明之任一實施例中，VII之一形式由以下結構表示：



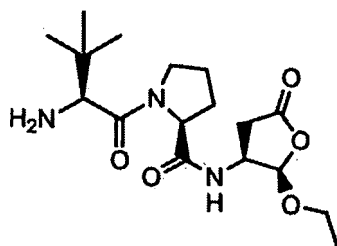
VIIA.

在涉及式 VIII 化合物之本發明之任一實施例中，VIII 之一形式由以下結構表示：



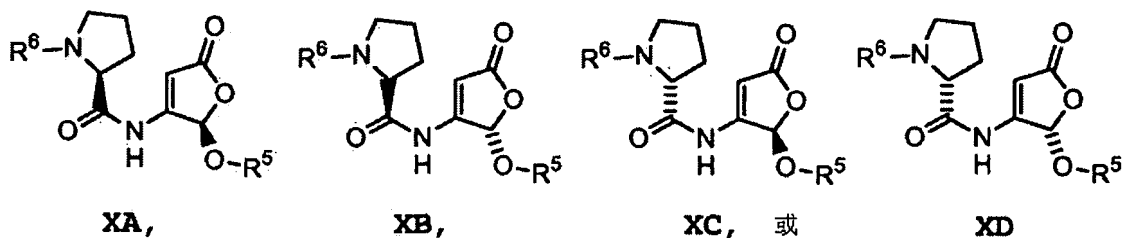
VIIIA.

在涉及式 IX 化合物之本發明之任一實施例中，IX 之一形式由以下結構表示：



IXA.

亦提供式 XA、XB、XC、或 XD 之化合物，其中根據本文之方法製備該化合物：



其中：

$R^5$  視情況經取代脂族基、芳烷基、或芳基；且

$R^6$  係 H 或胺封端基團。

在一實施例中， $R^5$ 視情況經取代基團，其選自脂族基、芳烷基、雜環烷基及芳基。

在又一實施例中， $R^5$ 係甲基、乙基、丙基、2-丙基、丁基、戊基、己基、4-甲基戊基、2-甲基丙基、環戊基、環己基、環戊基甲基、環己基甲基、苯乙基、苯丙基、苯丁基、(d)-薄荷基、(l)-薄荷基、1-金剛烷基、2-金剛烷基、1-二氫莖基、2-二氫莖基、冰片基、3-四氫呋喃基、苯甲基、 $\alpha$ -甲基苯甲基、4-氟苯甲基、4-氯苯甲基、4-甲基苯甲基、4-(2-丙基)苯甲基、或4-三氟甲基苯甲基。

在又一實施例中， $R^5$ 係乙基或視情況經取代苯甲基。

在另又一實施例中， $R^5$ 係乙基或苯甲基。

在本發明之一實施例中， $R^6$ 係胺封端基團且該胺封端基團係  $-C(O)R^7$  或  $-C(O)OR^7$ ，且  $R^7$  係 (C6-C10)-芳基或 (C6-C10)-芳基-(C1-C12)脂族基，其中該芳基視情況經取代。在此實施例之一形式中， $-C(O)OR^7$ ，其中  $R^7$  係視情況經取代苯甲基、較佳係苯甲基。

可在自反應混合物中分離或未經分離之情形下使用如本文所描述所獲得之任何胺。藉由附接適當  $P_2$ 、 $P_2$ - $P_3$ 、或  $P_2$ - $P_3$ - $P_4$  部分，所需卡斯蛋白酶抑制劑前藥可衍生自(例如)V、VII、或XIV之游離胺(或者如所描述或者以經還原形式)。可在標準醯胺鍵形成或偶合條件下使用相應羧酸、或其反應性等效物進行胺與此部分之偶合。典型偶合反應包括適當溶劑、濃度在自約0.01至10M，較佳約0.1至1.0M範圍內之醯胺、所需羧酸、鹼及肽偶合試劑。

若未經分離使用胺，則在用於製備該胺之反應混合物之溶劑中，或在不同溶劑中就地進行該偶合。可添加所需羧酸至此反應混合物且維持反應在約0°C至100°C，較佳在約20°C至約40°C範圍之內之溫度。然後添加鹼及肽偶合試劑至該混合物，維持其在約0°C至約60°C，較佳在約20°C至約40°C範圍之內之溫度。該鹼通常係三級胺鹼，例如三乙基胺、二異丙基乙胺、N-甲基嗎啉、DBU、DBN、N-甲基咪唑，較佳三乙基或二異丙基乙胺。所使用鹼之量係通常至多每當量該胺(例如，IV)約20當量，較佳至少約3當量鹼。肽偶合試劑之實例包括DCC(二環己基碳化二醯亞胺)、DIC(二異丙基碳化二醯亞胺)、二對甲苯甲醯基碳化二醯亞胺、BDP(1-苯并三唑二乙基磷酸酯-1-環己基-3-(2-嗎啉基乙基)碳化二醯亞胺)、EDC(1-(3-二甲基胺基丙基-3-乙基-碳化二醯亞胺鹽酸鹽)、三聚氰化氫、三聚氰化氫、TFFH(四甲基氟甲脒鎗(fluoroformamidinium)六氟磷酸酯)、DPPA(三苯基含磷疊氮化物(diphenylphosphorazidate))、BOP(苯并三唑-1-基氧基參(二甲基胺基)磷六氟磷酸酯)、HBTU(O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎗六氟磷酸酯)、TBTU(O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟磷酸酯)、TSTU(O-(N-琥珀醯亞胺基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸酯)、HATU(N-[(二甲基胺基)-1-H-1,2,3-三唑并[4,5,6]-吡啶-1-基亞甲基]-N-甲基三甲鎗(methanaminium)六氟磷酸酯N-氧化物)、BOP-Cl(雙(2-酮基-3-噁唑啉基)一元磷酸氯化物)，

PyBOP((1-H-1,2,3-苯并三唑-1-基氧基)-參(吡咯啉基)磷四氟磷酸酯)、BrOP(溴參(二甲基胺基)磷六氟磷酸酯)、DEPBT(3-(二乙氧基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮)PyBrOP(溴參(吡咯啉基)磷六氟磷酸酯)。EDC、HOAT、BOP-Cl及PyBrOP係較佳肽偶合試劑。肽偶合試劑之量係在約1.0至約10.0當量範圍之內。可用於醯胺鍵形成反應之可選試劑包括DMAP(4-二甲基胺基吡啶)或活性酯試劑，例如HOBT(1-羥基苯并三唑)、HOAT(羥基氮雜苯并三唑)、HOSu(羥基琥珀醯亞胺)、HONB(內-N-羥基-5-降冰片烯-2,3-二羧醯胺)，其以自約1.0至約10.0當量範圍內之量。

另外，吾人可以反應當量 $R^3COOH$ 羧酸(例如 $P_2-$ 、 $P_3-P_2-$ 、或 $P_4-P_3-P_2-C(=O)X^1$ ，其中 $C(=O)X^1$ 係在偶合反應中反應性高於 $COOH$ 之基團)處理胺。 $-C(=O)X^1$ 基團之實例包括其中 $X^1$ 係Cl、F、 $OC(=O)R$ ( $R$ =脂族基或芳基)、SH、SR、SAr、或SeAr的基團。

吾人習知多種化學基團可用作ICE或卡斯蛋白酶抑制劑前藥之 $P_3-P_2-$ 部分。此等 $P_3-P_2-$ 基團之實例作為 $P_4-P_3-P_2-$ 部分之部分顯示於表1中。

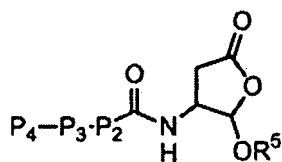
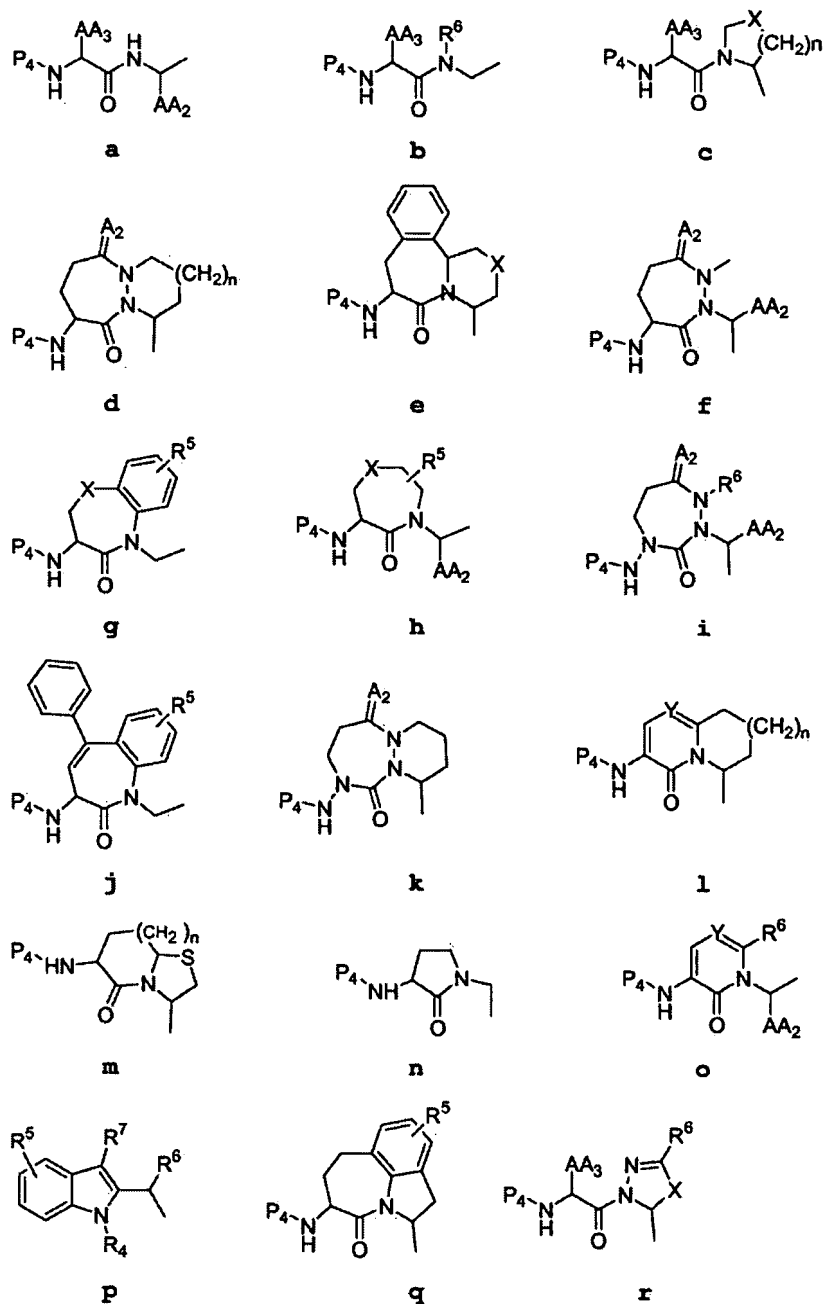


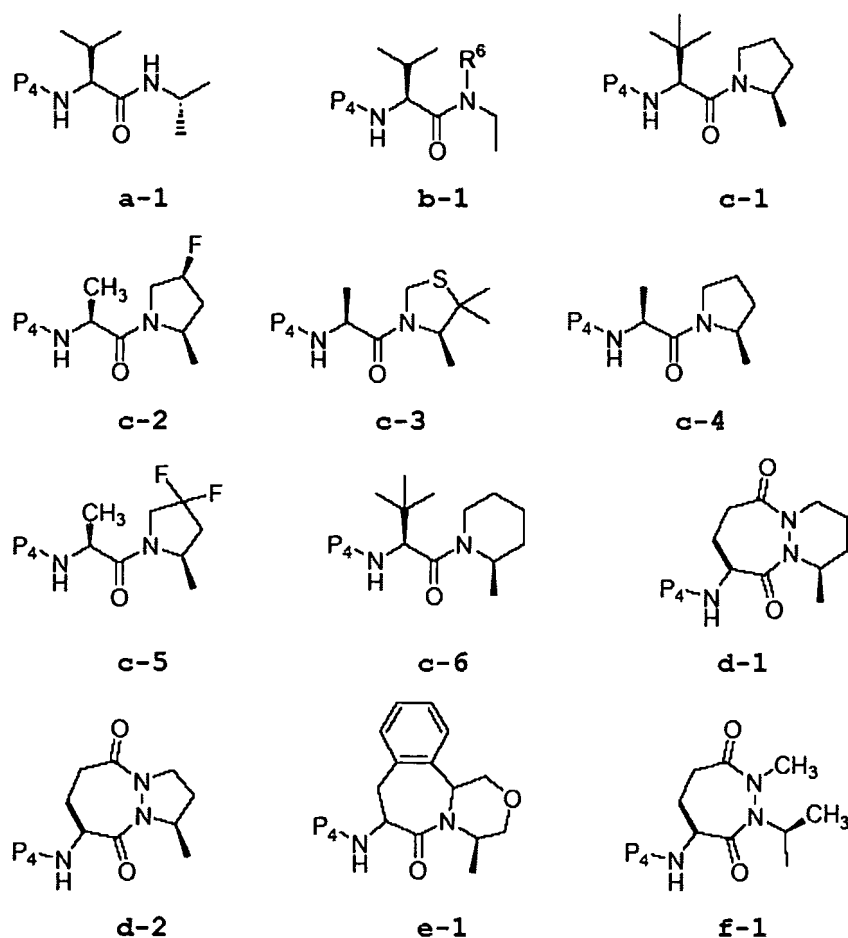
表 1. P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-基團

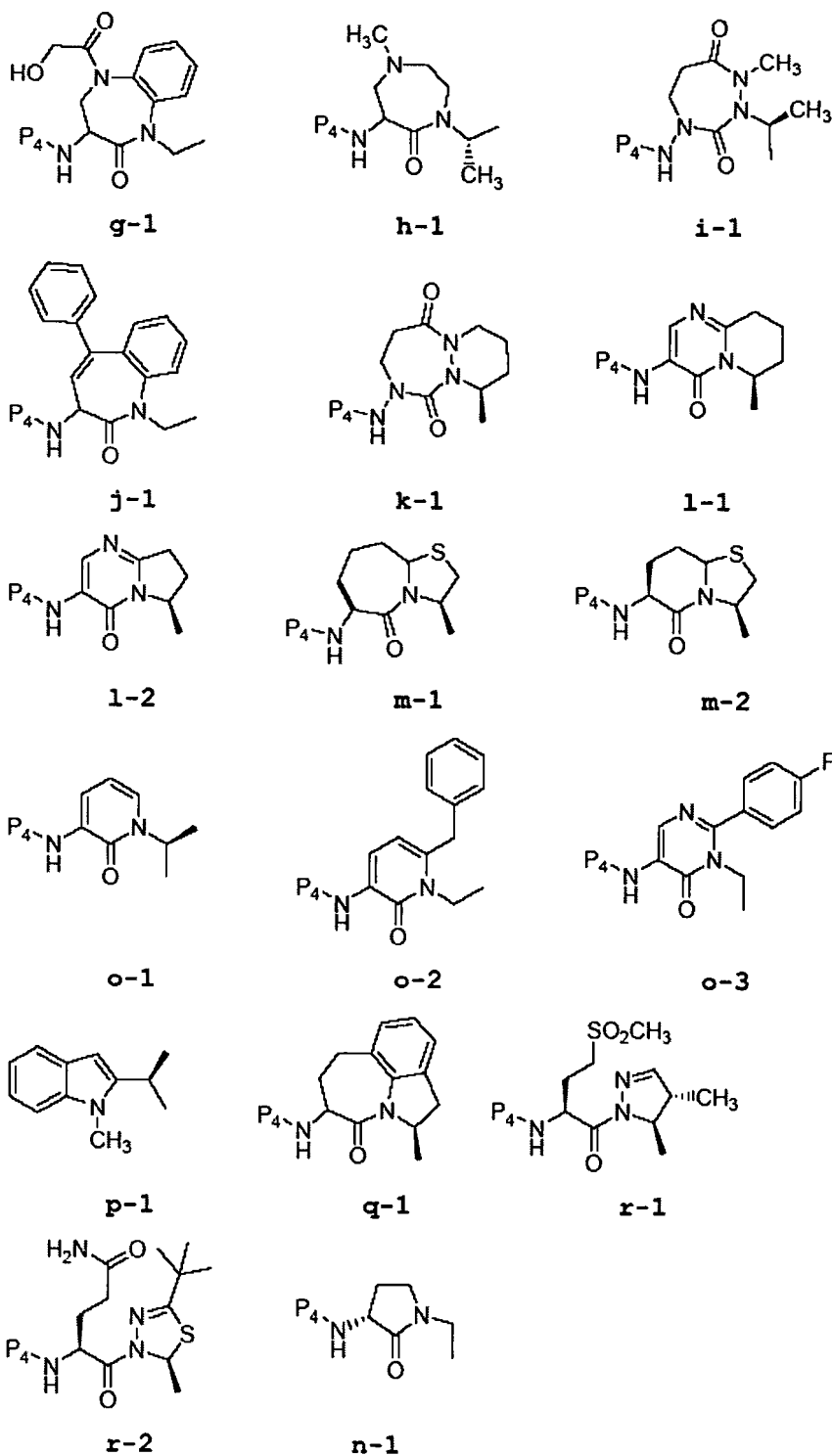
其中 n 係 0 至 3；AA 係指胺基酸側鏈；X 係 N、O、S、SO、SO<sub>2</sub>、CHF、CF<sub>2</sub>、C(R<sup>3</sup>)<sub>2</sub>、C=O、或 C=NOR；A<sup>2</sup> 係 O、S 或 H<sub>2</sub>；Y 係 N 或 CH；R 係 氫、C<sub>1-12</sub> 烷基、芳基、或 雜芳基，該等 R 基團視情況經一或多個鹵素取代；R<sup>3</sup> 係具有 1 至 6 個碳之烷基；R<sup>4</sup> 係 R-CO、ROC=O、RNHC=O、RC(O)C=O、或 RSO<sub>2</sub>；且 R<sup>5</sup> 係 氫、鹵基、烷基、烷氧基、鹵烷基、鹵烷

氧基、胺基、苯基、苯氧基、羥基、烷氧羰基、羧基、烷基羰基、烷基磺醯基、烷基增效砜、烷基羰基胺基、烷基羰基烷胺基、烷胺基、二烷胺基、胺基磺醯基、或氰基；且  $R^6$  及  $R^7$  係獨立選自  $R^3$ 、芳基、雜芳基、(C<sub>1-12</sub>烷基)芳基、(C<sub>1-12</sub>)苯并環烷基、或(C<sub>1-12</sub>烷基)雜芳基。

較佳 P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-基團顯示於表 2 中。

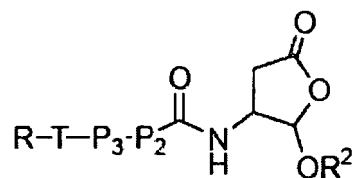
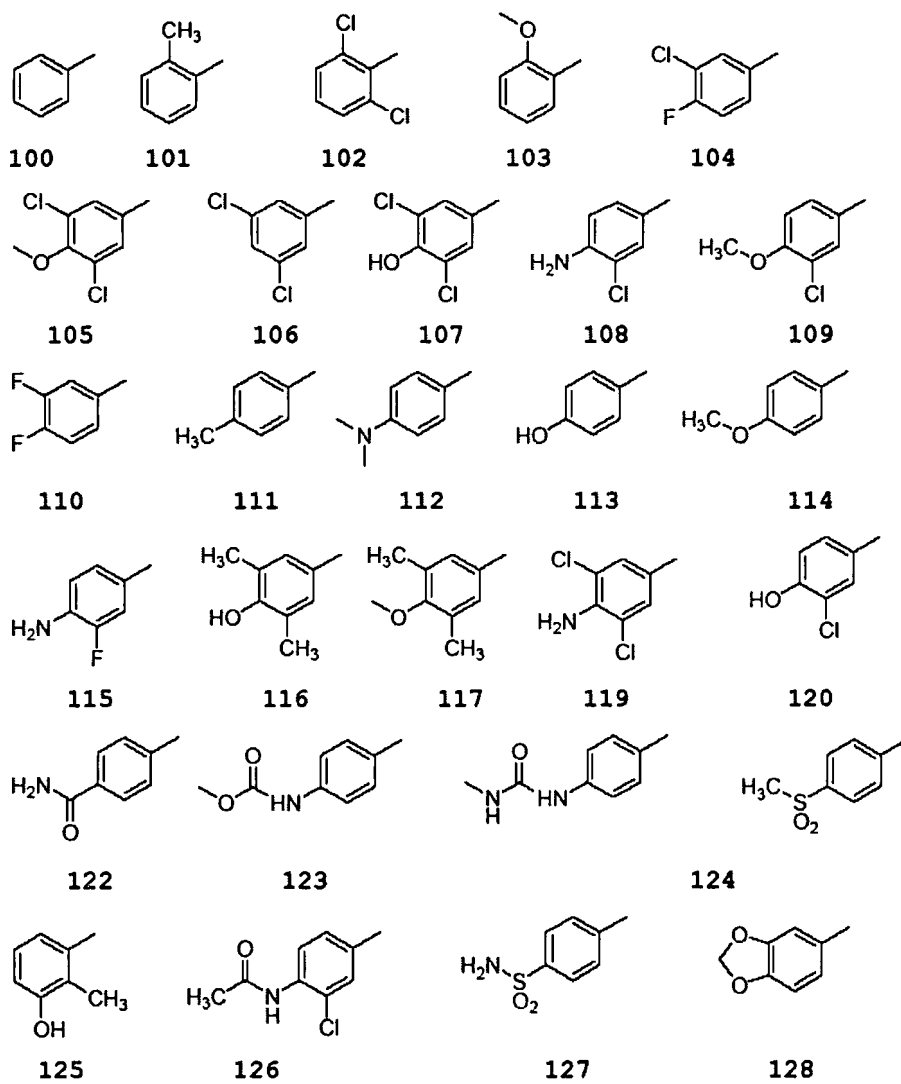
表 2. 較佳 P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-基團

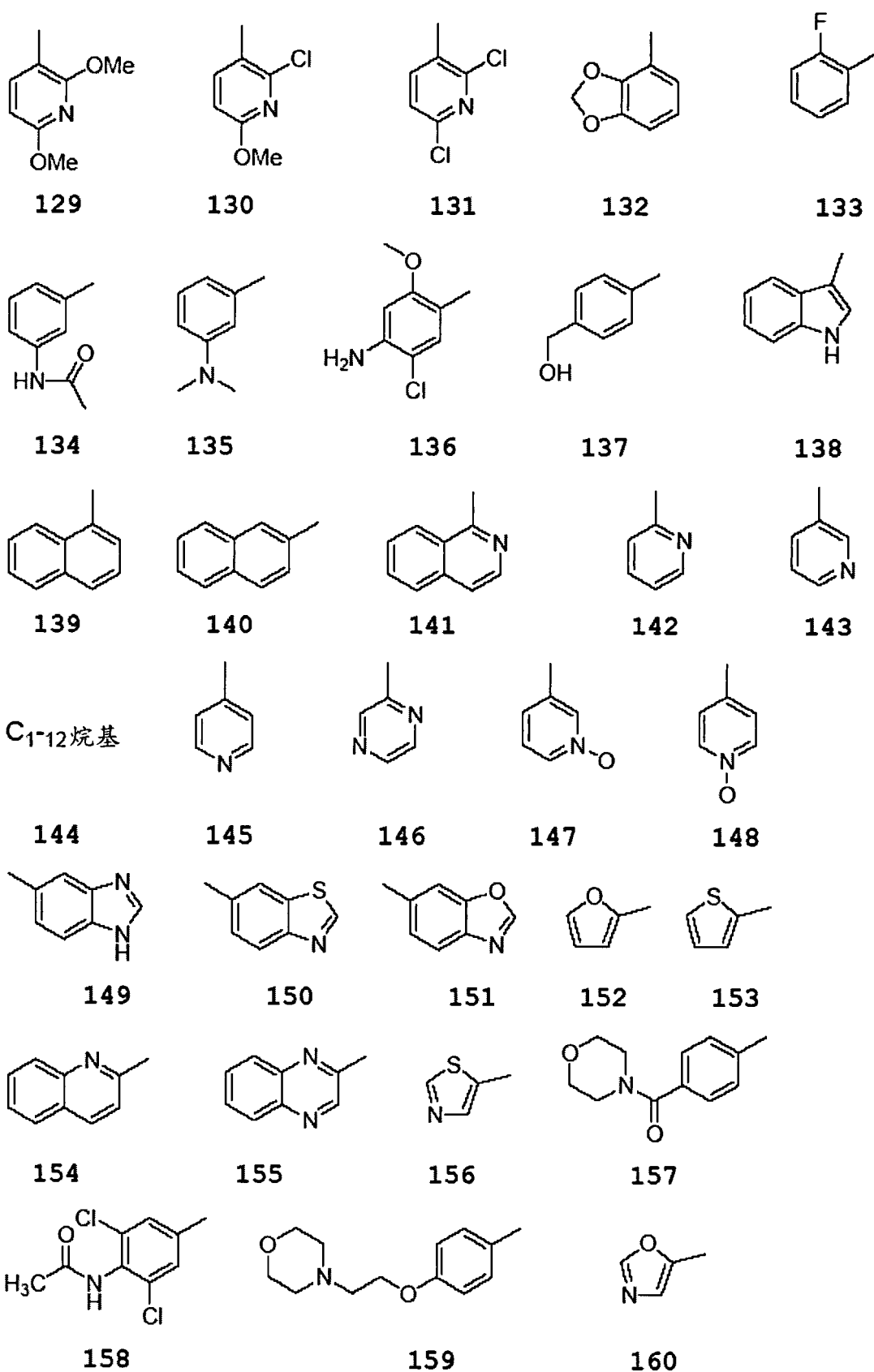




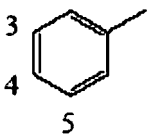
其中 $R^6$ 係如下文所描述之視情況經取代苯甲基或2-二氫茚基，且該 $P_4$ 部分係由R-T-表示，其中R-T-係R-CO、ROC=O、RNHC=O、RC(O)C=O、或RSO<sub>2</sub>。

$P_4$ 之較佳R基團顯示於表3中。

表 3. P<sub>4</sub>之較佳 R 基團

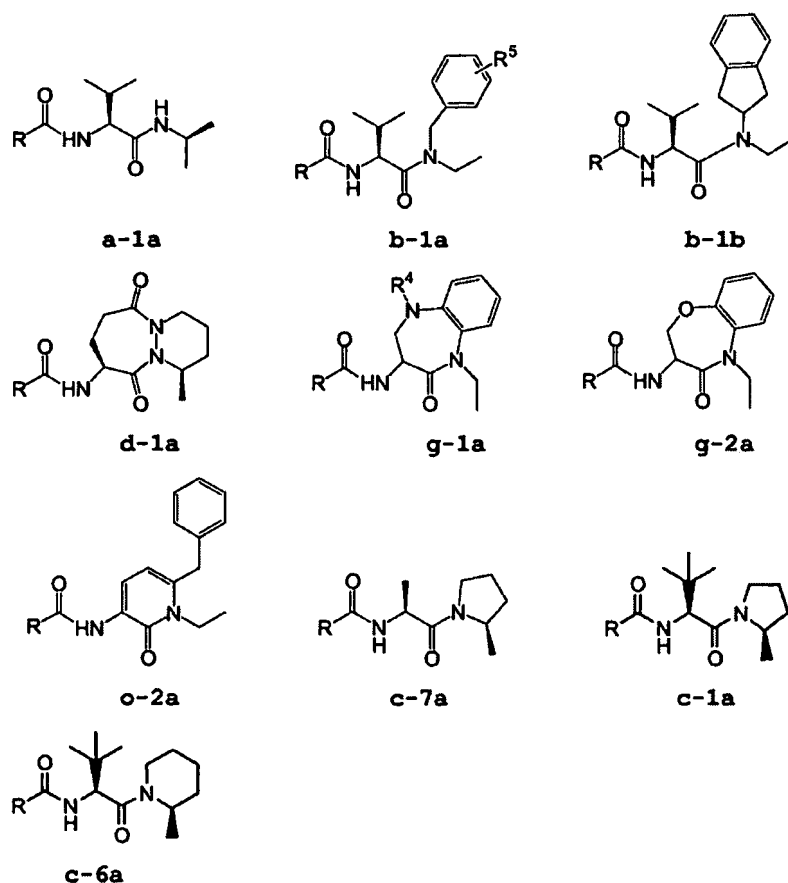


在特定實施例中，R-T-係R-CO，其中R係1-萘基、2-萘

基、1-異喹啉基、或 ，其中R之位置3及5係獨立且視情況經鹵素，較佳經氣、或C<sub>1-3</sub>烷基取代，且位置4視情況經胺基、乙醯胺基、羥基或甲氧基取代。

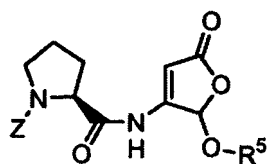
最佳P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-基團顯示於表4中。

表4. 最佳P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-基團



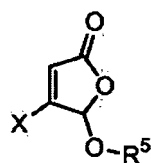
其中參照表3，R係下列基團之一：100、105、107、108、114、117、119、126、136、139、140、及141。

在附接P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-部分、或其部分時，可以一片段附接該部分或以上文所描述之連續方式添加該部分之子單元。例如，可使Cbz-經保護脯胺酸與XV(或若R<sup>5</sup>係乙基與II)偶合：



移除 Cbz 基團後，可藉由脯胺酸氮之烷基化或醯基化附接 P<sub>3</sub> 或 P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub> 部分。

在某些實施例中，本過程之方法通過丁烯內酯 XV 進行，其中 X 係氯、溴或碘：



XV.

較佳起始丁烯內酯係溴呋喃酮 XV (其中 X=Br)，其可根據 Escobar 等人，*An. Quim.*, 1971, 67, 43 被獲得。另外，式 GIIA 及 GIIB 之其它反應物可市售或自吾人所知之方法產生。例如，見 "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations," 第二版，作者 Richard C. Larock，第 638、659、661、724 頁。

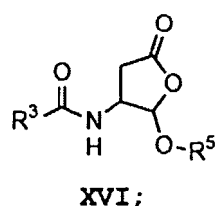
亦在本發明之範疇內，使用反應當量羧酸(例如 P<sub>2</sub>-、P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>-、或 P<sub>2</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>4</sub>-C(=O)X<sup>1</sup>，其中 C(=O)X<sup>1</sup> 係如上文所描述)藉由胺之陰離子之醯基化進行胺之偶合反應之另一實施例。首先藉由以任何適當鹼處理在溶劑中之胺來產生胺之陰離子。可使用之溶劑之實例包括醚合物溶劑，例如 THF、DME、二噁烷、乙醚、甲基第三丁基醚、芳族烴(例如苯、甲苯、二甲苯)；鹵化烴(例如二氯甲烷、四氯化碳、二氯乙烷)；或其它有機溶劑(例如乙腈)。較佳溶劑包括 THF、DME、甲苯或二氯甲烷。用於產生陰離子之適當

鹼包括有機鹼，例如鹼金屬氫化物、鹼金屬第三丁醇、烷基或芳基鋰(例如甲基、丁基或苯基鋰)；鹼金屬醯胺(例如雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰、雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鈉或雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鉀)、二異丙基醯胺、或四甲基哌啶。較佳鹼包括雙(三甲基甲矽烷基)醯胺鋰、二異丙基醯胺鋰、或四甲基哌啶鋰。在反應溫度(其可在約 $-78^{\circ}\text{C}$ 至 $120^{\circ}\text{C}$ ，較佳在約 $0^{\circ}\text{C}$ 至 $60^{\circ}\text{C}$ 範圍之內)以羧酸等效物處理胺之陰離子。

用於還原在呋喃酮環中之雙鍵之還原條件亦可用作去保護條件。例如，當 $\text{R}^3$ (在XIV中)或 $\text{R}^6$ (在X中)係cbz時，條件可用來還原雙鍵且亦可移除cbz基團。

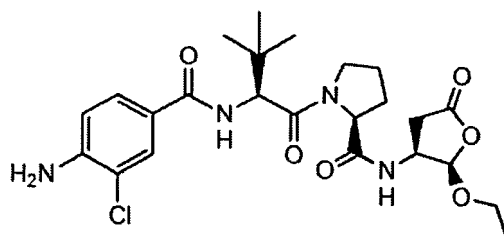
本文之方法描述了一次序，其中丁烯內酯係首先與卡斯蛋白酶 $\text{P}_x$ 或 $\text{P}_{x-y}$ 部分偶合且然後還原該環雙鍵。另外，可以相反順序進行該還原及偶合。

在又另一實施例中，本發明提供一種用於製備式XVI之化合物之方法：



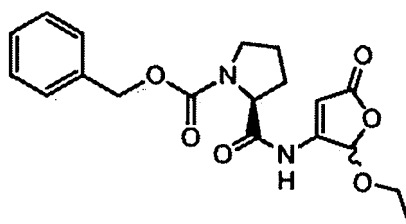
其中 $\text{R}^3$ 係卡斯蛋白酶之 $\text{P}_4$ - $\text{P}_3$ - $\text{P}_2$ 部分， $\text{P}_4$ - $\text{P}_3$ - $\text{P}_2$ 係表2之c-1， $\text{P}_4$ 係表3之108， $\text{R}^5$ 係如本文所定義(例如，乙基)且該方法係依據本文之該等方法。

本發明亦提供一種用於製備式IVA之化合物之方法：



IVA;

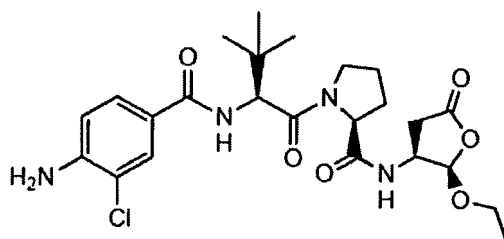
其包括下式化合物：



IA/C

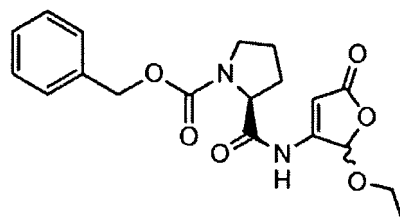
自甲苯之選擇性結晶。

另外，一種用於製備式IVA化合物之方法：



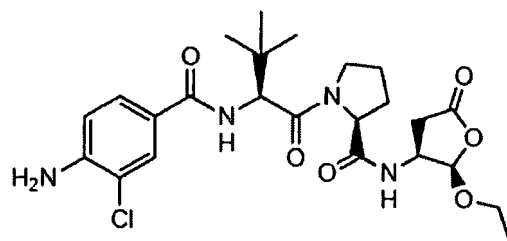
IVA;

其包括藉由在溶劑(其包括質子性酸)中使IA/C之混合物與路易斯酸接觸而動態結晶下式化合物：



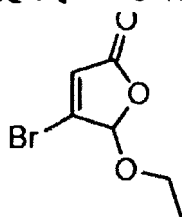
IA/C

本發明亦提供一種用於製備式IVA之化合物之方法：



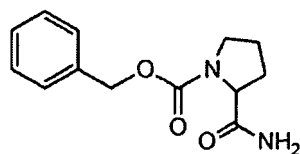
IVa;

其包含在鈀觸媒、鈀配位體、及鹼存在下於視情況包括一相轉移觸媒之溶劑中，使式II之化合物：



II;

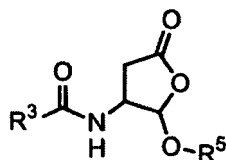
與式III之化合物反應：



III;

亦提供藉由此等方法製備相應醛化合物(例如，XVI)之方法。例如，可將根據本發明製備之化合物IV轉化為相應醛化合物，即將呋喃酮轉化為醛。

在又一實施例中，本發明提供一種用於製備式XVI之化合物之方法：

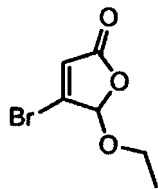


XVI;

其中R<sup>3</sup>係卡斯蛋白酶抑制劑之P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>部分，P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>係表2之d-1，P<sub>4</sub>係表3之141，R<sup>5</sup>係如本文所定義(例如，乙

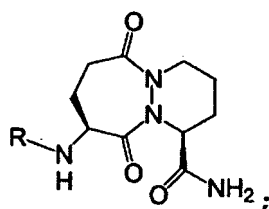
基)，且該方法係依據本文之該等方法。

因此，藉由在鈮觸媒、鈮配位體、鹼、視情況相轉移觸媒及適當溶劑存在時使式II之化合物



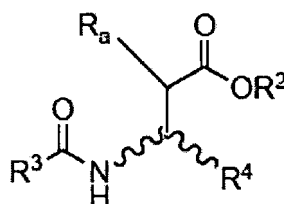
II;

與適當醯胺化合物反應來製備此化合物(見揭示於WO 97/22619(其以引用的方式併入本文)中之化合物412f及/或相應化合物412)。適當醯胺化合物將衍生自表4中之P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>基團d-1a，即，化合物：



其中R係H或異喹啉醯基兩者之一(即，在表3中之P<sub>4</sub>基團141，其中在該化合物與該異喹啉醯基之間存在羰基鍵聯體)。

在又進一步實施例中，本發明提供一種用於製備式XXX：

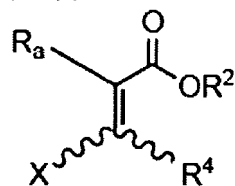


XXX

之β-醯胺基羰基化合物之方法，其包括如下步驟：

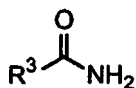
a)在鈮觸媒、鈮配位體、鹼、在溶劑中之視情況相轉移

觸媒存在時使式XII之化合物：



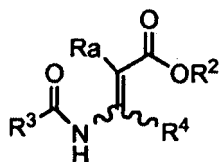
XII;

與式XIII之化合物：



XIII;

反應來產生式XXXI之化合物：



XXXI

其中：

X係離去基團；

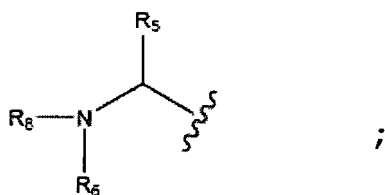
每一R<sub>a</sub>係H、視情況經取代烷基、視情況經取代芳基、-CN、-C(O)-O烷基或鹵素；

每一R<sup>2</sup>獨立為視情況經取代脂族基、視情況經取代雜環基、及視情況經取代芳基；

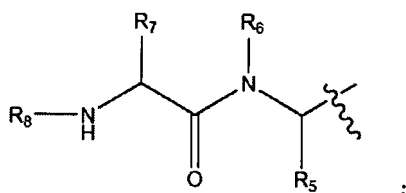
每一R<sup>4</sup>獨立為視情況經取代脂族基、視情況經取代雜環、視情況經取代芳基，或R<sup>2</sup>及R<sup>4</sup>與彼等鍵結之基團一起形成視情況經取代5至8員雜環；

每一R<sup>3</sup>係視情況經取代脂族基、視情況經取代芳基、視情況經取代雜烷基、保護基團、P<sub>2</sub>-、P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-、或P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>-；

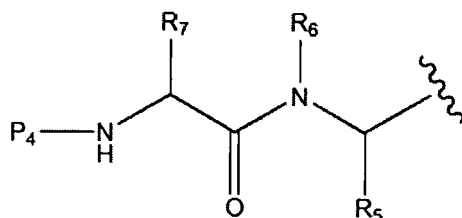
P<sub>2</sub> 係



P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub> 係



P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-P<sub>2</sub>- 係



P<sub>4</sub> 係 R-T ;

T 係 -C(O)-、-O-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)C(O)- 或 -SO<sub>2</sub>- ;

每一 R 獨立為視情況經取代脂族基、視情況經取代芳基、或 P<sub>2</sub> ;

每一 R<sub>5</sub> 獨立係 H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基 ;

每一 R<sub>6</sub> 獨立為視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、視情況經取代苯基，或 R<sub>5</sub> 及 R<sub>6</sub> 與彼等附接之原子一起形成 5 至 7 員，視情況經取代單環雜環或 6 至 12 員，視情況經取代雙環雜環，其中每一雜環視情況含有一額外雜原子，其選自 -O-、-S- 或 -NR<sub>50</sub>- ;

每一 R<sub>7</sub> 獨立為 H、視情況經取代脂族基、視情況經取代

雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基，或  
 $R_7$ 及 $R_6$ 與彼等附接之原子一起形成5至7員，視情況經取代單環雜環或芳基(例如，見顯示於表1中之化合物f、h、i、n、及o及顯示於表2中之化合物o-1、o-2、及o-3)，或6至12員，視情況經取代雙環稠合環系統，其中該等稠合環之每一視情況含有一額外雜原子，其選自-O-、-S-或-NR<sub>50</sub>-(例如，見顯示於表1中之化合物g及j，及顯示於表2中之化合物g-1及j-1)，或

當 $R_5$ 及 $R_6$ 與彼等附接之原子一起形成一環時， $R^7$ 與 $R_5$ 及 $R_6$ 形成之環系統形成8至14員視情況經取代雙環稠合環系統(例如，見顯示於表1中之化合物g、k、l、及m及顯示於表2中之化合物d-1、d-2、k-1、l-1、l-2、m-1、及m-2)，其中該雙環稠合環系統視情況進一步與一視情況經取代苯基稠合來形成一視情況經取代10至16員三環稠合環系統(例如，見顯示於表1中之化合物e及q，及顯示於表2中之化合物e-1及q-1)；

每一 $R_8$ 獨立為H或保護基團；且

每一 $R_{50}$ 獨立為H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基；且  
 $m$ 係0至2。

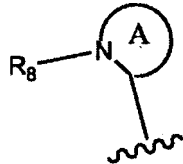
在一些實施例中， $R_3$ 係有機部分。

在某些實施例中，在 $P_4$ 中之可變R可係脂族基、芳基、或雜芳基，每一視情況經1至3個脂族基、鹵基、烷氧基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>m</sub>N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>、-NC(O)R<sub>50</sub>、-

SO<sub>m</sub>R<sub>50</sub>或雜環烷基取代。

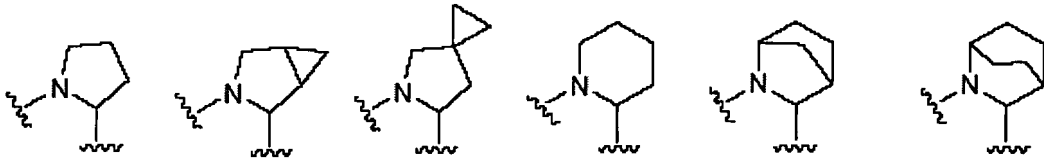
該方法進一步包括還原式XXXI之化合物來產生式XXX之化合物。

在一些實施例中，P<sub>2</sub>-具有以下結構：

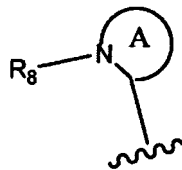


其中環A係5至7員，視情況經取代單環雜環，或6至12員，視情況經取代雙環雜環，其中每一雜環視情況含有一額外雜原子，其選自-O-、-S-或-NR<sub>50</sub>-，R<sub>50</sub>係H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基。

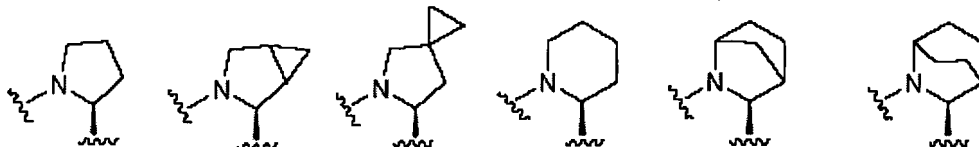
在特定實施例中，環A具有以下結構：



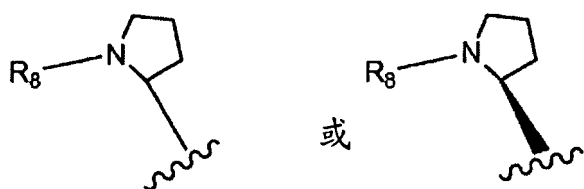
P<sub>2</sub>-具有以下結構：



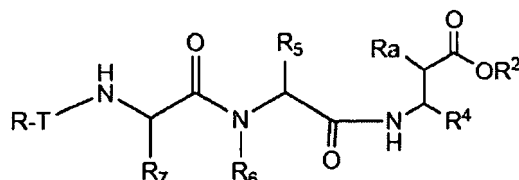
在某些實施例中，環A具有以下結構：



在特定實施例中，P<sub>2</sub>-具有以下結構：

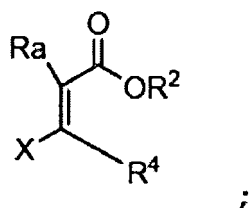


在又一實施例中，用於產生下式化合物之方法：

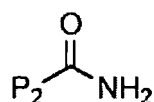


其包括：

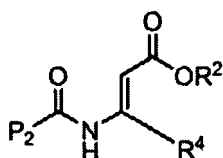
(a) 在鈹觸媒、鈹配位體、鹼、視情況相轉移觸媒及溶劑存在時，使下式之化合物：



與下式之化合物：



反應來產生下式之化合物：



其中：

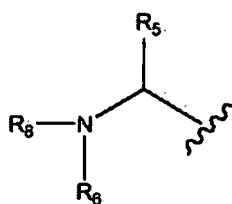
X係離去基團，例如Br；

每一R<sub>a</sub>係H、視情況經取代烷基、視情況經取代芳基、-CN、-C(O)-O烷基或鹵素；

每一  $R^2$  獨立為視情況經取代脂族基、視情況經取代雜環基、及視情況經取代芳基；

每一  $R^4$  獨立為視情況經取代脂族基、視情況經取代雜環、及視情況經取代芳基，或  $R^2$  及  $R^1$  與彼等鍵結之基團一起形成視情況經取代 5 至 8 員雜環；

$P_2$  係



;

T 係  $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$  或  $-SO_2-$ ；

每一 R 獨立為脂族基、或芳基，每一視情況經 1 至 3 個脂族基、鹵基、烷氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_{50})_2$ 、 $-SO_mN(R_{50})_2$ 、 $-NC(O)R_{50}$ 、 $-SO_mR_{50}$  或雜環烷基取代；

每一  $R_5$  獨立為 H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基；

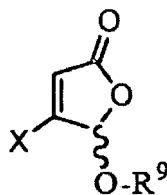
每一  $R_6$  獨立為 H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、視情況經取代苯基，或  $R_5$  及  $R_6$  與彼等附接之原子一起形成 5 至 7 員，視情況經取代單環雜環或 6 至 12 員，視情況經取代雙環雜環，其中每一雜環視情況含有一額外雜原子，其選自  $-O-$ 、 $-S-$  或  $-NR_7-$ ；

每一  $R_7$  獨立為 H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基；

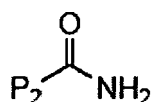
$R_8$  係 H 或保護基團；且

m係0至2。

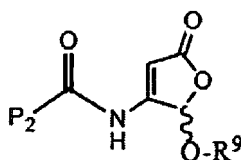
在一特定實施例中，下式之化合物



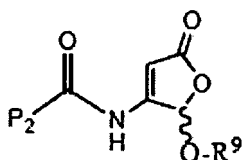
(其中R<sup>9</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基)與



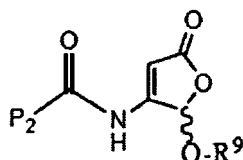
反應來產生下式之化合物：



該方法可進一步包括在有機溶劑中視情況於質子性酸存在時使下式化合物(其中R<sub>8</sub>係保護基團)

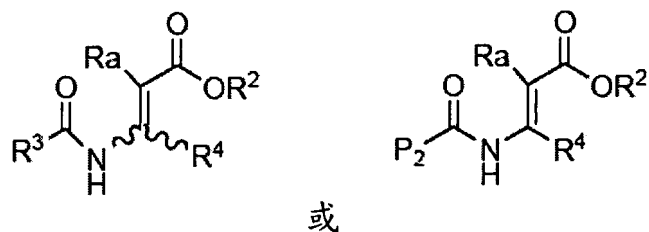


之外消旋混合物與路易斯酸接觸來產生具有以下結構化合物之步驟：

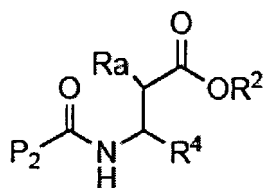


在一些實施例中，可藉由自有機溶劑選擇性重結晶來達成烷氧基呋喃酮之分解。

該方法可包括還原在XXXI中之雙鍵。例如，在本文所描述之條件下還原下式之化合物：

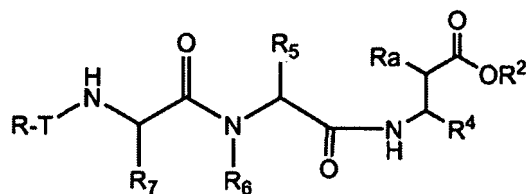


來提供下式之化合物：



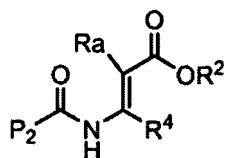
產生此化合物之後，可使P<sub>3</sub>-及P<sub>4</sub>-部分與上文所描述之化合物偶合。

在又另一實施例中，用於產生下式化合物之方法

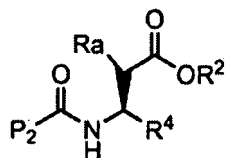


包括：

(a) 還原下式之化合物：



來提供下式之化合物：



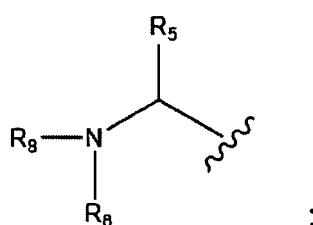
其中

每一  $R_a$  係 H、視情況經取代烷基、視情況經取代芳基、-CN、-C(O)-O 烷基或鹵素；

每一  $R^2$  獨立為視情況經取代脂族基、視情況經取代雜環基、及視情況經取代芳基；

每一  $R^4$  獨立為視情況脂族基、視情況經取代雜環、視情況經取代芳基，或  $R^2$  及  $R^1$  與彼等鍵結之基團一起形成視情況經取代 5 至 8 員雜環；

$P_2$  係



T 係 -C(O)-、-O-C(O)-、-NHC(O)-、-C(O)C(O)- 或 -SO<sub>2</sub>-；

每一 R 獨立為脂族基、或芳基，每一視情況經 1 至 3 個脂族基、鹵基、烷氧基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>m</sub>N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>、-NC(O)R<sub>50</sub>、-SO<sub>m</sub>R<sub>50</sub> 或雜環烷基取代；

每一 R<sub>5</sub> 獨立為 H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基；

每一 R<sub>6</sub> 獨立為 H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、視情況經取代苯基，或 R<sub>5</sub> 及 R<sub>6</sub> 與彼等附接之原子一起形成 5 至 7 員，視情況經取代單環雜環，或 6 至 12 員，視情況經取代雙環雜環，其中每一雜環視情況含有一額外雜原子，其選自 -O-、-S- 或 -NR<sub>50</sub>-；

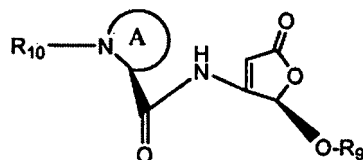
每一 R<sub>50</sub> 獨立為 H、視情況經取代脂族基、視情況經取代

雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基；

$R_8$  係保護基團；且

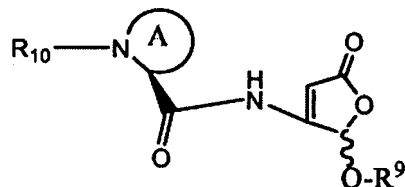
$m$  係 0 至 2。

一種用於產生下式化合物之方法



包括：

a) 使由下式表示之化合物



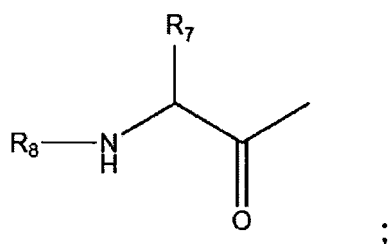
之外消旋混合物與在有機溶劑(視情況包括質子性酸)中之路易士酸接觸，其中

環 A 係 5 至 7 員，視情況經取代單環雜環，或 6 至 12 員，視情況經取代雙環雜環，其中每一雜環視情況含有一額外雜原子，其選自 -O-、-S- 或 -NR<sub>50</sub>-；

每一  $R^9$  係 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基；

每一  $R^{10}$  係 H、保護基團、P<sub>3</sub>- 或 P<sub>4</sub>-P<sub>3</sub>-；

P<sub>3</sub> 係



P<sub>4</sub> 係 R-T；

T係  $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$  或  $-SO_2-$ ；且

每一R獨立為脂族基、芳基、或雜芳基，每一視情況經1至3個脂族基、鹵基、烷氧基、 $-N(R_{50})_2$ 、 $-SO_mN(R_{50})_2$ 、 $-NC(O)R_{50}$ 、 $-SO_mR_{50}$ 或雜環烷基取代。

每一 $R_7$ 獨立為H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基，或

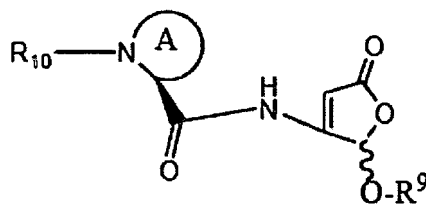
$R_7$ 與該環A形成8至14員視情況經取代雙環稠合環系統，其中該雙環稠合環系統視情況進一步與視情況經取代苯基稠合以形成視情況經取代10至16員三環稠合環系統；

每一 $R_{50}$ 獨立為H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基；

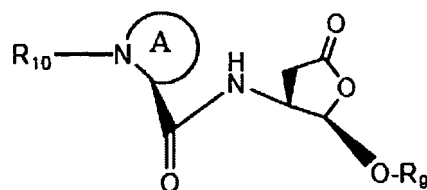
$R_8$ 係保護基團；且

m係0至2。

另外，可藉由層析法或自有機溶劑選擇性結晶來獲得之分解。

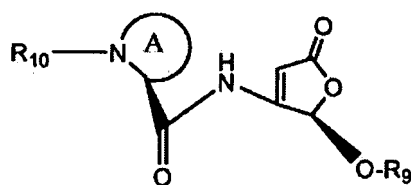


一種用於產生下式化合物之方法：



包括：

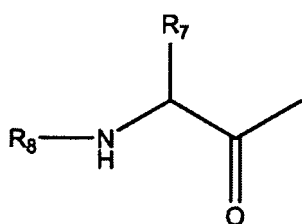
a) 還原下式之化合物：



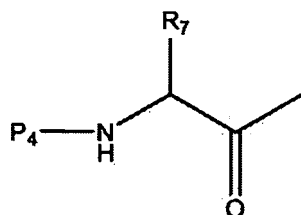
其中

每一  $R^{10}$  係 H、保護基團、 $P_3$ - 或  $P_4$ - $P_3$ -；

$P_3$ - 係



$P_4$ - $P_3$ - 係



$P_4$  係 R-T-；

T 係  $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$  或  $-SO_2-$ ；

每一 R 獨立為脂族基、芳基、或雜芳基，每一視情況經 1 至 3 個脂族基、鹵基、烷氧基、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R_{50})_2$ 、 $-SO_mN(R_{50})_2$ 、 $-NC(O)R_{50}$ 、 $-SO_mR_{50}$  或雜環烷基取代。

每一  $R_7$  獨立為 H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基，或

$R_7$  與該環 A 形成 8 至 14 員視情況經取代雙環稠合環系統，其中該雙環稠合環系統視情況進一步與視情況經取代苯基

稠合以形成視情況經取代10至16員三環稠合環系統；

每一 $R_{50}$ 獨立為H、視情況經取代脂族基、視情況經取代雜烷基、視情況經取代雜芳基、或視情況經取代苯基；

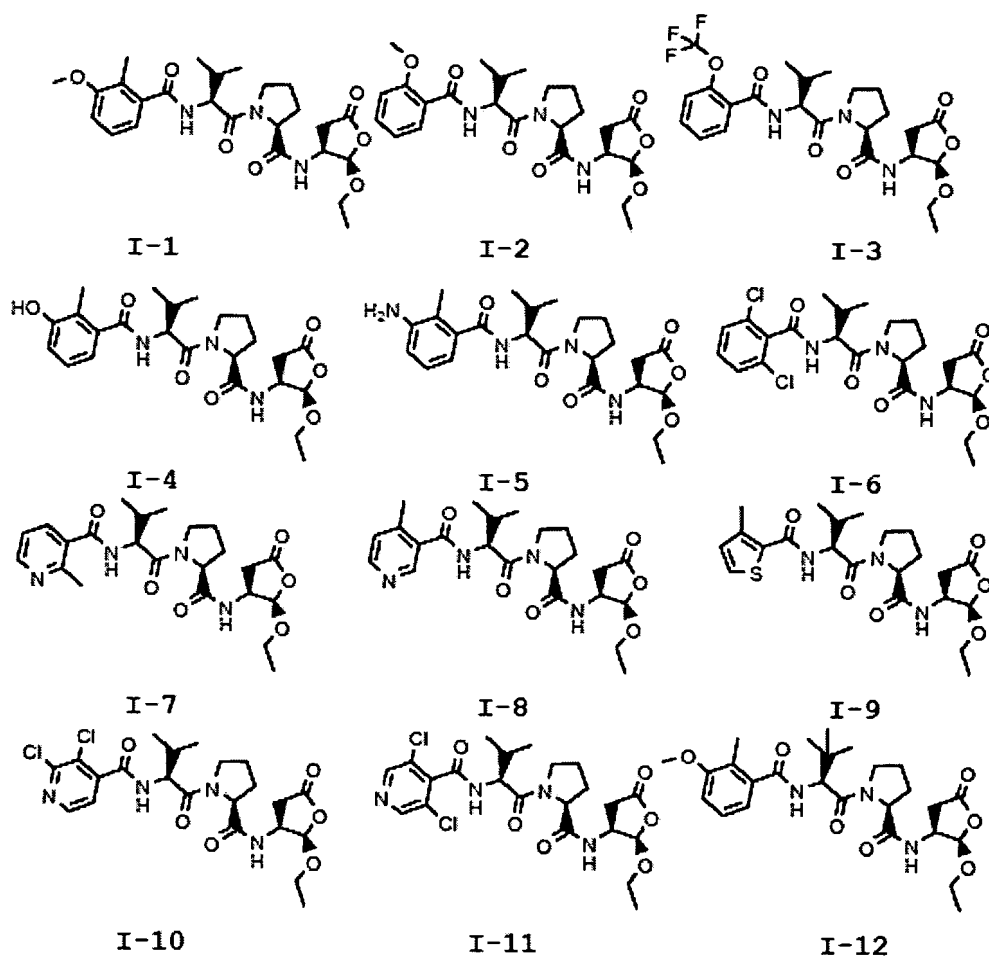
$R_8$ 係保護基團；且

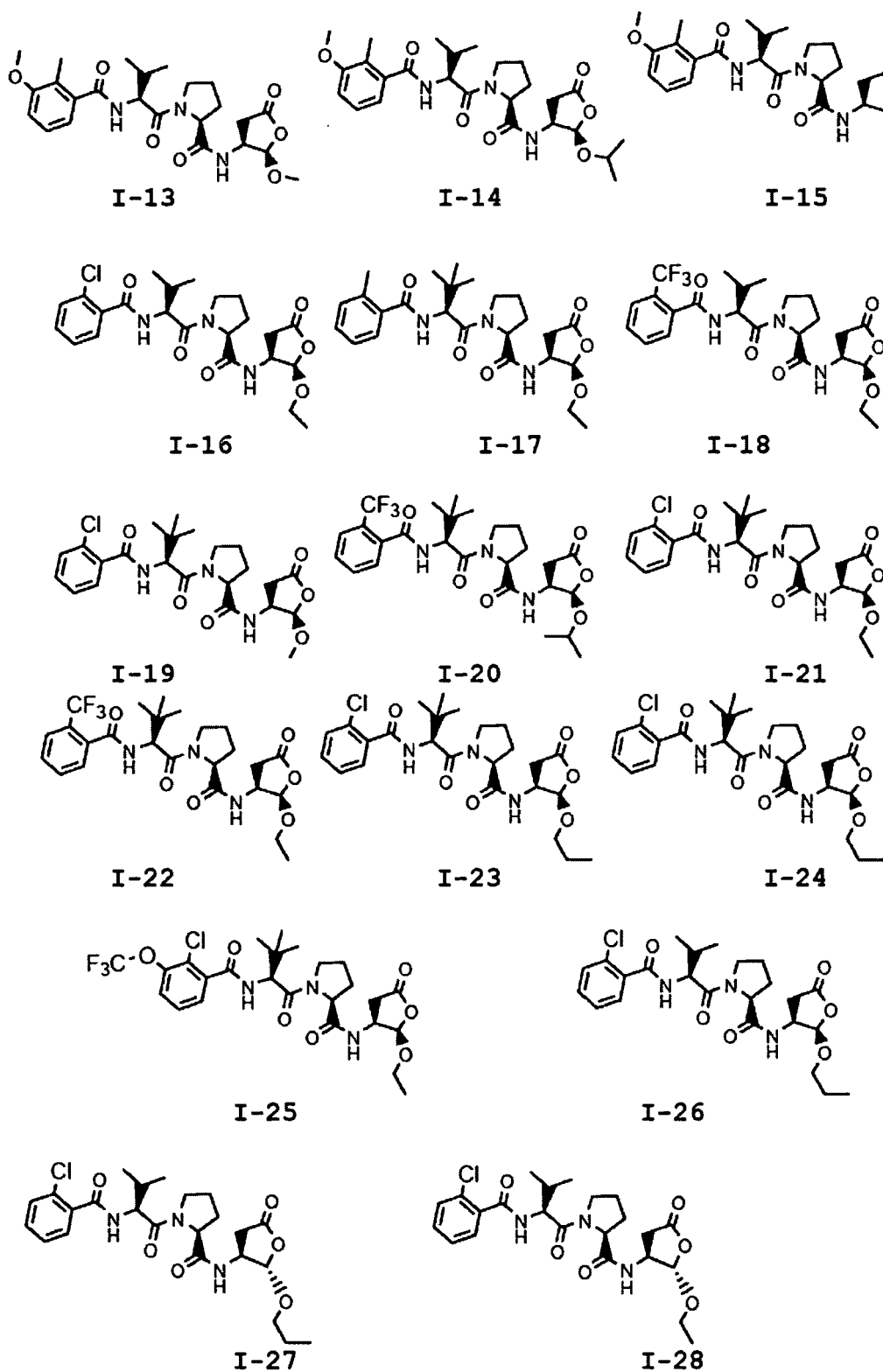
$m$ 係0至2。

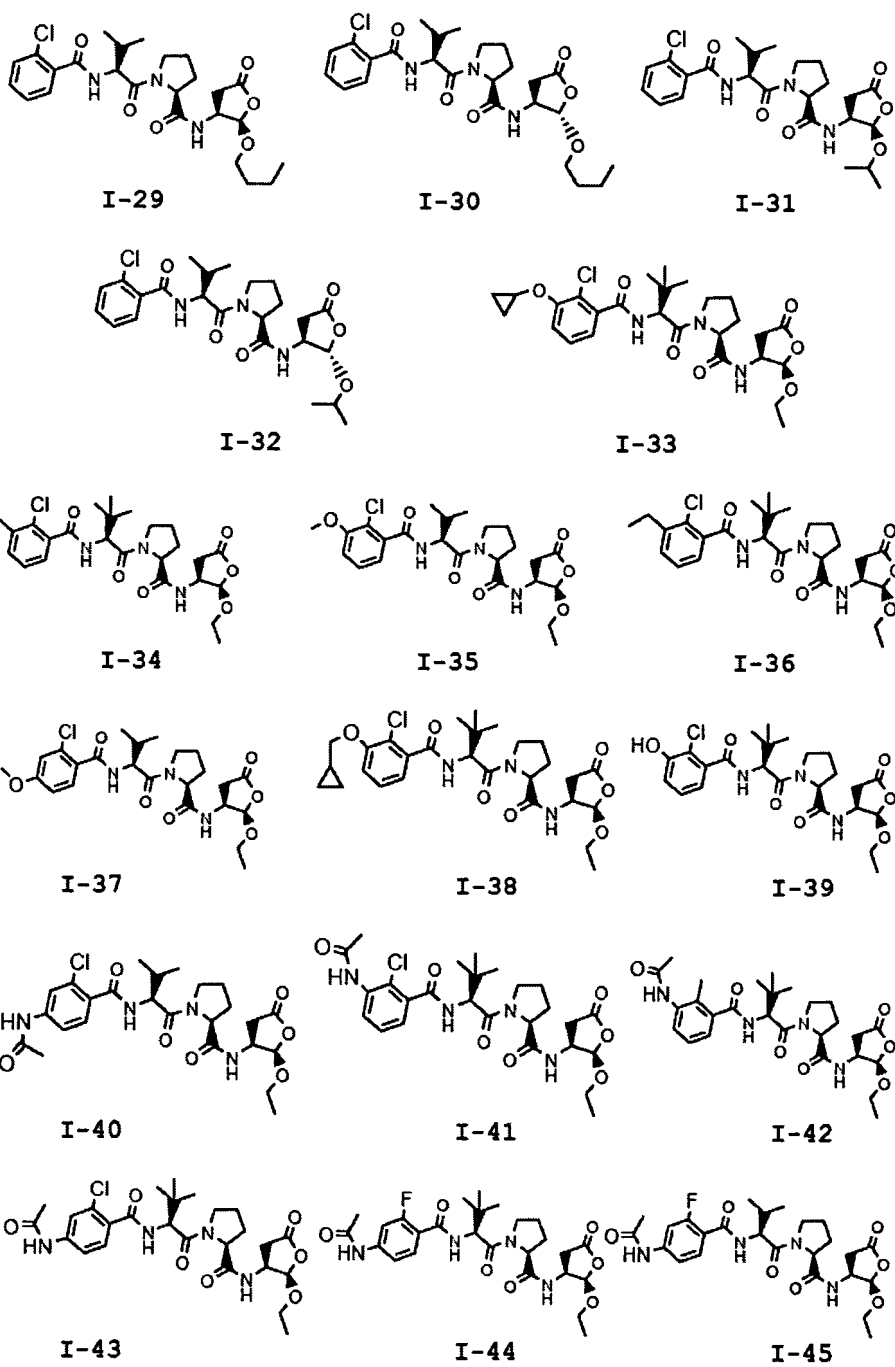
可使用本文所描述之方法來產生天冬胺酸衍生物例如天冬胺酸醛部分。例如，可使用本文所描述之方法來產生含有上文所顯示之表1、2、3、及4中所顯示之 $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ -部分的化合物及下文表5及6中之特定化合物。而且，可使用本文所描述之方法來產生吾人已知之化合物。特定言之，該等方法係用於製備下列文獻中所揭示之化合物：WO 95/35308、WO 99/47545、WO 04/058718、WO 04/002961、WO 04/106304、WO 03/088917、WO 03/068242、WO 03/042169、WO 98/16505、WO 93/09135、WO 00/55114、WO 00/55127、WO 00/61542、WO 01/05772、WO 01/10383、WO 01/16093、WO 01/42216、WO 01/72707、WO 01/90070、WO 01/94351、WO 02/094263、WO 01/81331、WO 02/42278、WO 03/106460、WO 03/103677、WO 03/104231,US 6,184,210、US 6,184,244、US 6,187,771、US 6,197,750、US 6,242,422、US 6,235,899，在美國加利福尼亞聖地亞哥2001年4月美國化學協會(ACS)會議(April 2001 American Chemical Society (ACS) meeting in San Diego, California, USA)、WO 02/22611、US2002/0058630、WO 02/085899、

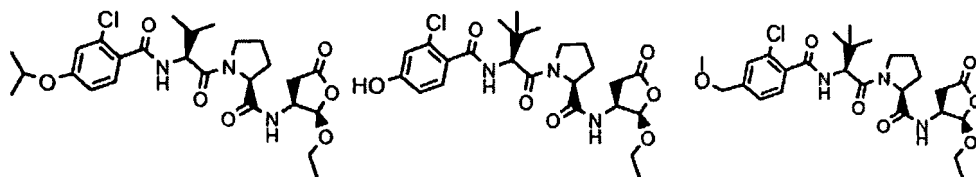
WO 95/35308、US 5,716,929、WO 97/22619、US 6,204,261、WO 99/47545、及WO 01/90063，如本文所闡釋，其全部以引用的方式併入本文。用於根據本發明之用途之較佳化合物係描述於WO 04/058718、WO 04/002961、WO 95/35308、US 5,716,929、WO 97/22619、US 6,204,261、WO 99/47545、及WO 01/90063，如本文所闡釋，其全部以引用的方式併入本文。

表 5





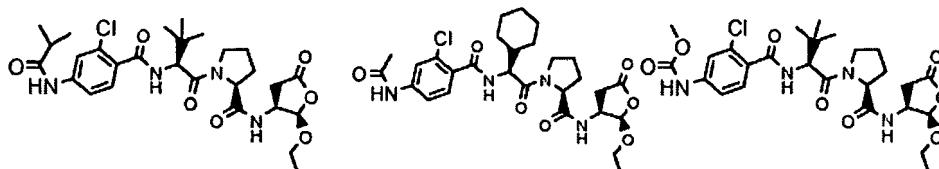




I-46

I-47

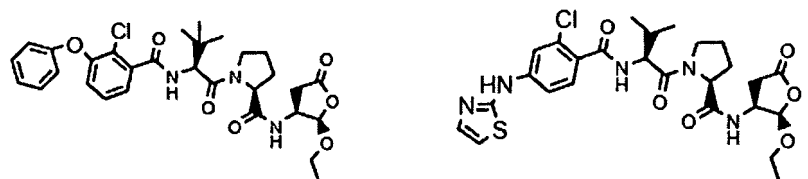
I-48



I-49

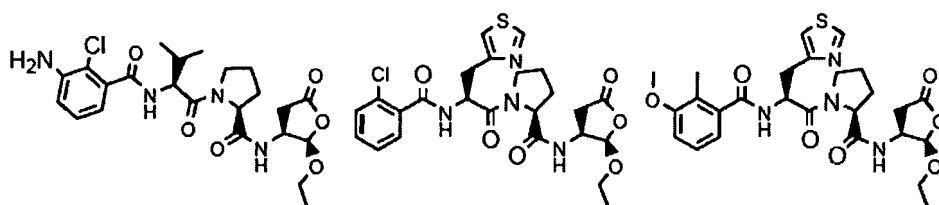
I-50

I-51



I-52

I-53



I-54

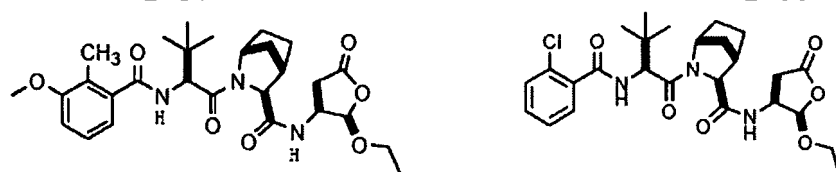
I-55

I-56



I-57

I-58



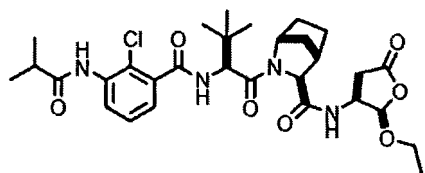
I-59

I-60

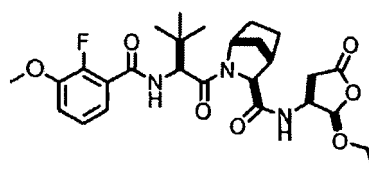


I-61

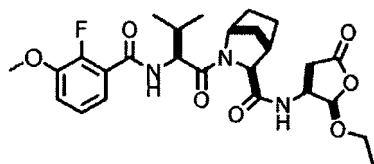
I-62



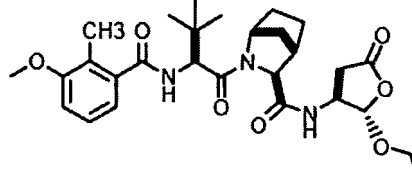
I-63



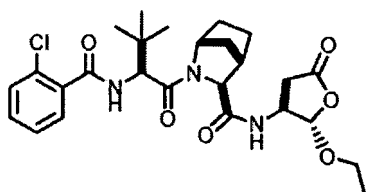
I-64



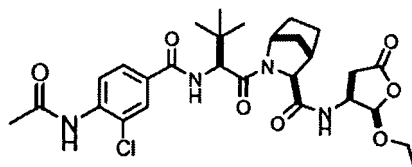
I-65



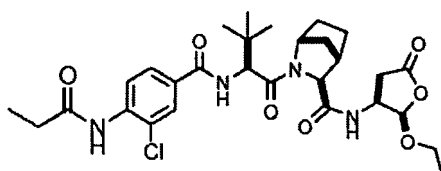
I-66



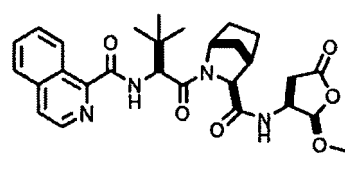
I-67



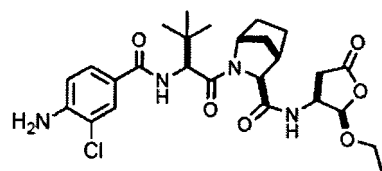
I-68



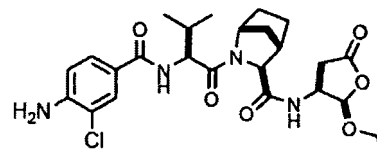
I-69



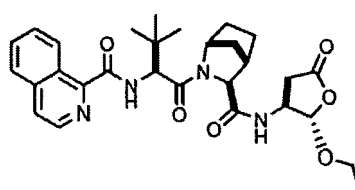
I-70



I-71

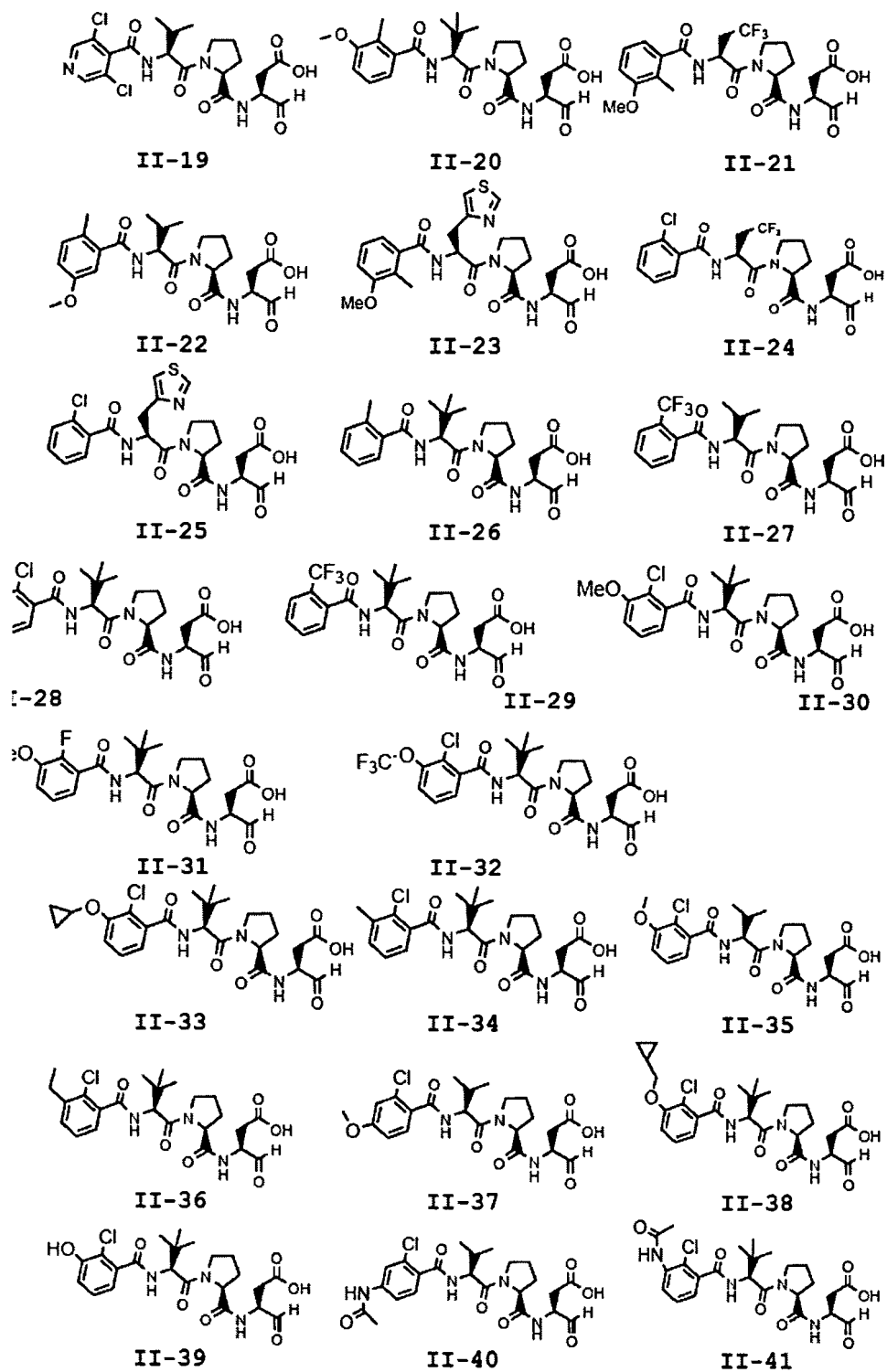


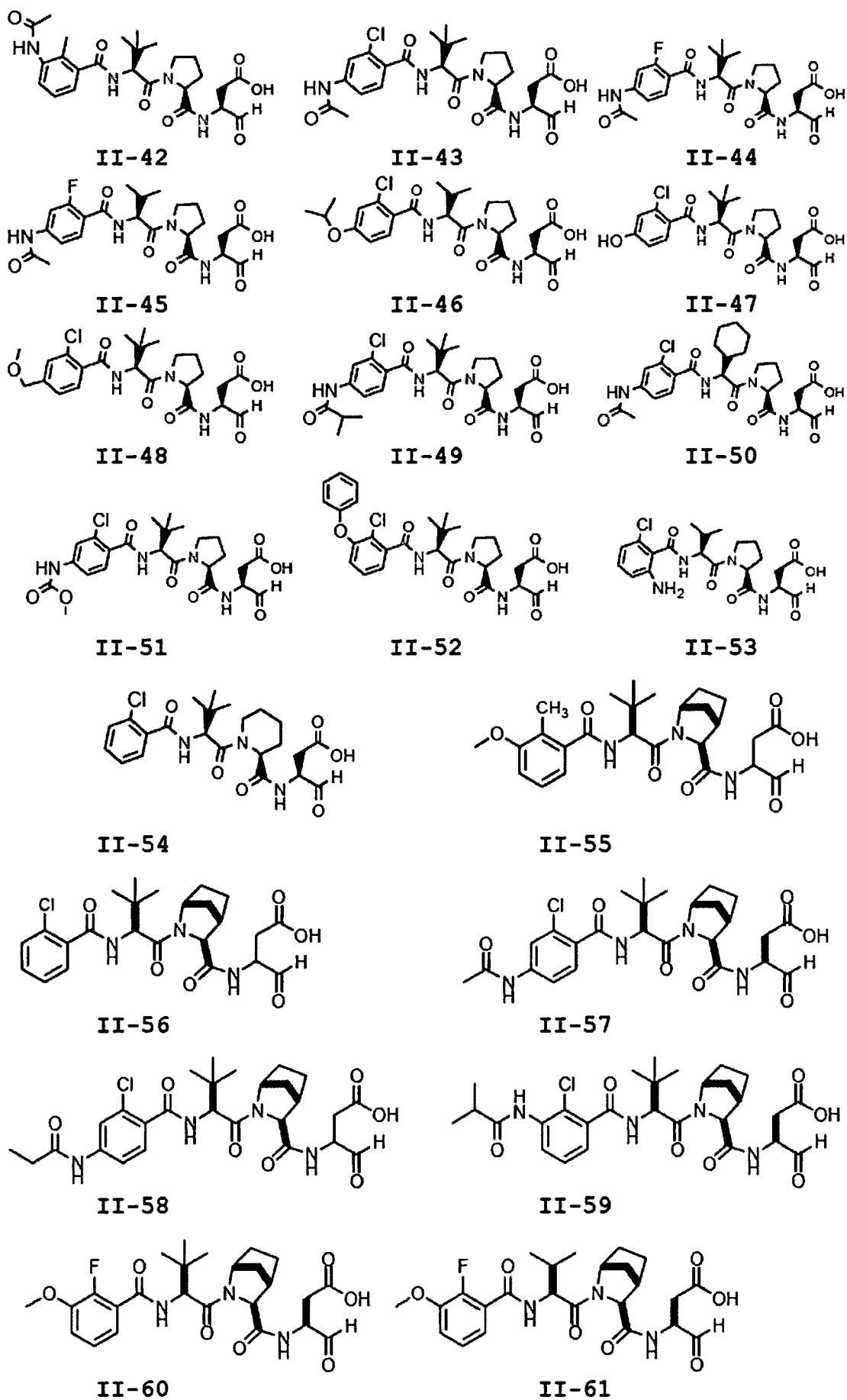
I-72

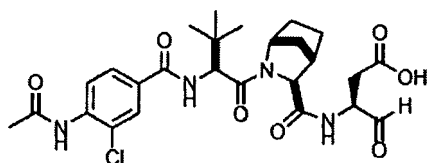


I-73

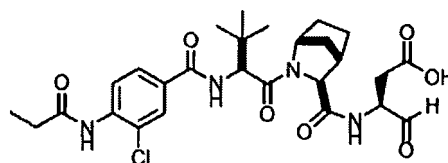




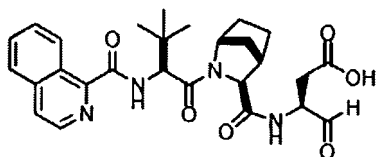




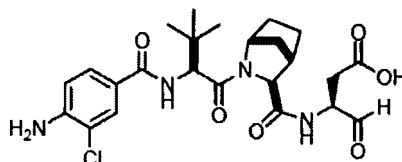
II-62



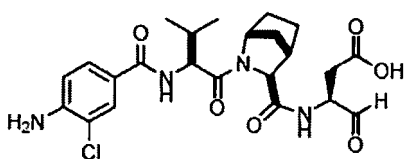
II-63



II-64



II-65



II-66

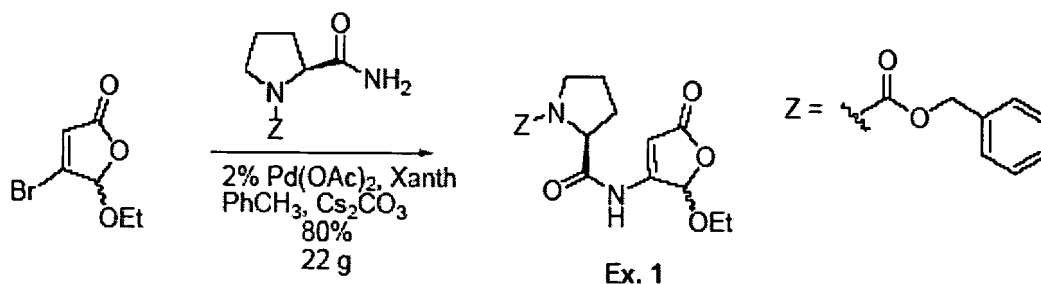
為了吾人將更充分理解本發明，闡釋下列製備實例。此等實例係僅用於說明之目的且不應理解為以任何方式限制本發明之範疇。

### 實例

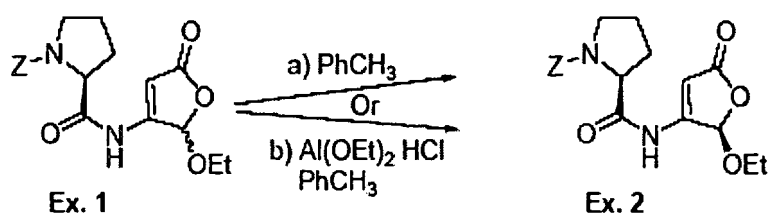
本文所使用之縮寫係為熟習此項技術者所知。流程1下文例示之合成。

### 流程2.合成實例

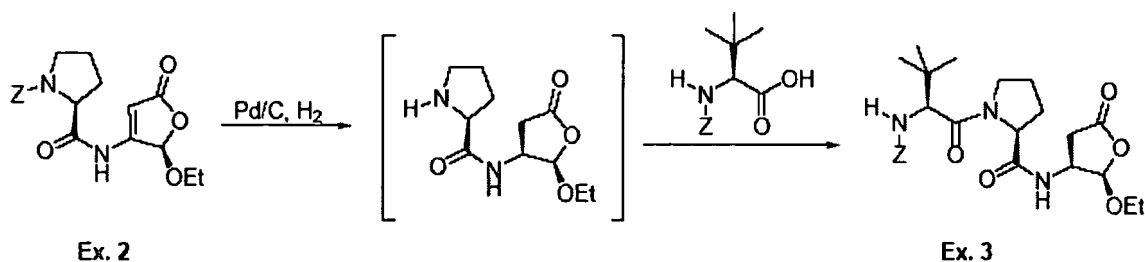
#### 步驟1



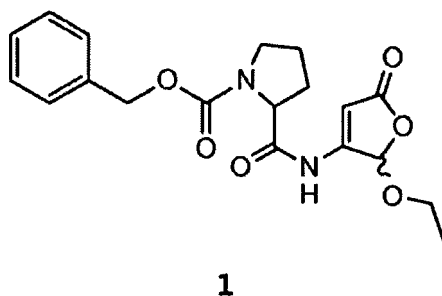
## 步驟 2



## 步驟 3



## 實例 1



## 製備 4-溴-5-乙氧基-5H-咪喃-2-酮

可以類似於 C. Escobar, 等人, *Ann. Quim.* (1971), 67, 43-57.) 所描述之方式進行此程序。在 0°C 經 0.5h 將溴 (4.05 mL, 78.2 mmol) 在四氯化碳 (25 mL) 中之溶液添加至 5-乙氧基-5H-咪喃-2-酮 (II, R<sup>1</sup>=Et) (10.0 g, 78.0 mmol) 在四氯化碳 (50 mL) 中之溶液。在 0°C 攪拌該反應 1h, 然後在室溫攪拌 2h。在減壓下移除該等溶劑且在泵真空 (約 0.5mm) 短程蒸餾該殘留物。在 100°C-120°C 收集之餾分提供作為黃色油狀物之 4-溴-5-乙氧基-5H-咪喃-2-酮 (13.2 g, 產率 82%)。

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.24 (s, 1H), 5.63 (s, 1H),

3.71 (m, 1H), 3.63 (m, 1H), 1.14 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm。

### CBZ-Pro-NH<sub>2</sub>與溴乙氧基咪喃酮之Pd催化偶合

CBZ-Pro-NH<sub>2</sub>(20 g, 80.4 mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.36 g, 1.6 mmol)、XANTPHOS (1.4 g, 2.4 mmol)係被饋入1L圓底燒瓶。以氮氣淨化該系統10 min。添加甲苯(200 mL)，且溫熱至50°C並攪拌該反應。達到50°C後，攪拌該反應30 min。隨著醯胺溶解且(XANTPHOS)Pd(OAc)<sub>2</sub>錯合物形成，該混合物自黃色漿料變成磚紅色溶液。添加K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(26.6 g, 192 mmol)在水(200 mL)中之溶液且使該反應溫熱至50°C。

溴乙氧基咪喃酮(18.3 g, 88.4 mmol)及甲苯(30 mL)係被饋入一燒杯。攪拌該反應直至形成一溶液(因為溶解係吸熱，所以稍微加溫係必需的)。在50°C經3-3.5 hr緩慢添加該溴化物溶液至觸媒/醯胺溶液。完成添加後，在50°C繼續攪拌反應混合物4小時。當仍然在50°C時，分離該等相且拋棄水相。在50°C以水(100 mL)沖洗該有機相。分離該等相且拋棄水相。該有機相係經濃縮至 $\frac{1}{2}$ 體積且冷卻至環境溫度。若結晶還未開始，則添加晶種(50 mg)。在環境溫度攪拌該混合物15 hr(隔夜)，冷卻至0°C且攪拌3-5 hr。該固體係被過濾且經冷甲苯漂洗。在40-50°C真空乾燥該固體以給出白色結晶固體(10.8 g，產率36%)。

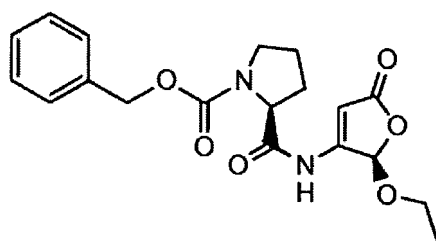
在替代性合成中，以Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4.18 g, 4.6 mmol)、Xantphos (7.90 g, 13.7 mmol)、CBZ-Proline醯胺(50 g, 201 mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (65.5 g, 201 mmol)及甲苯(770 mL)饋入一

燒瓶。在35°C攪拌該混合物30 min，以給出褐色/黃色混合物。

添加溴乙氧基吡喃酮(41.7 g, 201 mmol)在30 mL甲苯中之溶液至該褐色/黃色混合物。溫熱該溶液至80°C。15 min後，HPLC分析顯示90%反應完成(比較CBZ-Proline醯胺與產物)，且沒有溴乙氧基吡喃酮殘存。在85°C添加又4.1 g溴乙氧基吡喃酮至該反應混合物。攪拌30 min後，HPLC分析顯示97%反應完成。添加又2.8 g溴乙氧基吡喃酮。攪拌45 min後，HPLC分析顯示沒有CBZ-Proline醯胺殘存。冷卻該混合物至20-25°C，且添加水(200 mL)，之後添加硫酸氫鈉飽和水溶液(400 mL)。觀察氣體析出。分離該等相且以硫酸氫鈉飽和水溶液，然後以水沖洗該有機相。以硫酸鈉乾燥該有機相，過濾，且在真空中移除溶劑。以急驟層析法純化所得粗材料(1:1 EtOAc：己烷，然後3:1 EtOAc：己烷)以給出55.7 g(產率74%)作為淺褐色油狀物之所需產物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)： $\delta$ 10.20 (s, 0.5 H)；10.00 (s, 0.5 H)；7.55 (br s, 5H)；6.35 (s, 1H)；5.85 (s, 0.5H)；5.70 (s, 0.5H)；5.30 (m, 2H)；4.60 (br s, 1H)；4.05 (m, 1H)；3.85 (m, 1H)；3.65 (m, 1H)；3.55 (m, 1H)；2.05 (m, 4H)；1.40 (m, 3H)。

## 實例2

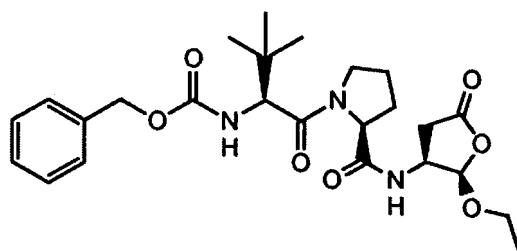


2

上文所描述產生之粗產物(37.36 g, 0.1 mol)及甲苯(187 mL)係被饋入一燒瓶。攪拌該混合物以給出米色/褐色溶液。添加晶種化合物 2(226 mg)且在環境溫度攪拌該混合物 3 天，在 0-5°C 攪拌 8 hr，然後在環境溫度攪拌又 7 天。再次冷卻該溶液至 0-5°C 且攪拌 3 hr，過濾，且以甲苯漂洗該固體。在空氣中乾燥該固體以給出 5.61 g(產率 15%)作為變旋異構體之 97:3 混合物之標題化合物。

$^1\text{H-NMR}$  ( $d_6$ -DMSO) :  $\delta$  7.35-7.25 (m, 5H) ; 5.75 (d, 1H) ; 5.70 (d, 1H) ; 5.1-4.9 (m, 2H) ; 4.35 (m, 1H) ; 3.70 (m, 1H) ; 3.60 (m, 1H) ; 3.40 (m, 2H) ; 2.15 (m, 1H) 1.80 (m, 2H) ; 1.20 (t, 1.5 H) ; 1.10 (t, 1.5H)

### 實例 3



在實例 2 中所描述之化合物 (5.00 g, 13.3 mmol)、20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C (1.00 g, 50% 潮濕)、乙酸異丙酯(30 mL)、及 DMF(10 mL)係被饋入一燒瓶。在 0-5°C 50 psig(磅/平方英吋(表壓))H<sub>2</sub>下氫化該混合物 5 hr，然後在環境溫度氫化

21 hr。HPLC分析顯示該反應係97%完成。該混合物係通過矽藻土過濾且以3:1乙酸異丙酯：DMF溶液漂洗該等固體以提供實例2之未經保護化合物。

添加乙酸異丙酯(30 mL)及1.0 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 mL)至Cbz-t-leu-OH二環己基胺。攪拌該混合物直至獲得兩澄清相。拋棄水相且以水(30 mL)沖洗有機相。收集有機相。添加DMF(10 mL)，然後添加羥基苯并三唑(2.2 g, mmol)至該有機相。添加EDC (2.8 g)且攪拌該混合物1 hr。添加上述氫化溶液至此混合物。在環境溫度攪拌該混合物8.5 hr。添加水(100 mL)且攪拌該混合物1 hr。分離該等相且以0.5 M NaHSO<sub>4</sub>水溶液、飽和氯化鈉水溶液、及水沖洗有機相。濃縮該溶液至乾燥以給出4.04 g(產率62%)標題化合物。

或者，以100.0 g(0.267莫耳)實例2中所描述之化合物、及10.0 g 10%Pd/C(50%潮濕)饋入一2公升Parr壓力反應器。以氫氣淨化該反應器10分鐘。然後添加800.0 mL乙酸乙酯，之後添加19.5 mL三氟乙酸。然後密閉該反應器，以氫氣加壓至60 psi，之後排氣。重複此循環兩次。在氫氣(60 psi)下攪拌該反應2小時。鈀觸媒係通過矽藻土墊過濾，且維持濾出液在4°C直至需要用於隨後偶合步驟。

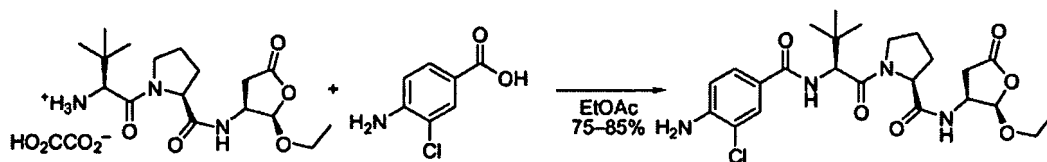
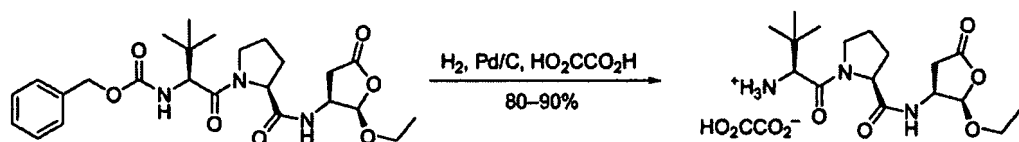
43.3 g 1-羥基苯并三唑(無水，0.320莫耳)係被饋入配備機械攪拌及熱電偶之一3公升，3頸圓底燒瓶。添加Cbz-t-白胺酸(70.8 g，在430 mL EtOAc中)溶液至此燒瓶。DMF(190 mL)係被饋入此懸浮液，且獲得一澄清淺黃色溶液。饋入1-[3-(二甲基胺基)丙基]-3-乙基碳化二醯亞胺鹽酸鹽

(EDC, 56.3 g, 0.294 莫耳)至此溶液。一稀薄懸浮液形成，且係被在22°C攪拌2小時。饋入實例2之未經保護化合物(TFA鹽)之溶液至此懸浮液。經30分鐘逐滴添加三乙基胺(112 mL, 0.801 莫耳)，且在22°C攪拌所得懸浮液2小時。添加水(400 mL)，且在22°C攪拌該兩相混合物12小時。然後將此兩相混合物轉移至4公升分液漏斗，且移除水層。以400 mL飽和碳酸氫鈉溶液，之後以水(2 X 400 mL)沖洗有機層。在真空下蒸餾該乙酸乙酯至大約400 mL之最終體積。饋入200 mL庚烷，之後饋入1.0 g實例3之化合物晶種至此粗溶液。然後冷卻該混濁懸浮液至5°C，其導致形成稠漿料。經一3小時階段饋入額外庚烷(400 mL)，同時維持該混合物於5°C下。藉由真空過濾分離該等固體，以2:3 EtOAc/庚烷混合物(2 X 100 mL)漂洗該過濾餅。在氮氣滲移下在22°C於真空烘箱中乾燥該等固體12小時(2步驟80%產率)。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.5 (d, 1H,  $J = 7.8$  Hz); 7.4-7.3 (m, 5H); 5.5 (重疊 d, m, 2H,  $J = 5.3$  Hz); 5.1 (d, 1H,  $J = 12.3$  Hz); 5.1 (d, 1H,  $J = 12.2$  Hz); 4.7-4.6 (m, 2H); 4.4 (d, 1H,  $J = 9.7$  Hz); 3.9 (m, 1H); 3.8 (q, 1H,  $J = 8.4$  Hz); 3.7-3.6 (m, 2H); 2.8(dd, 1H,  $J = 17.2, 8.4$  Hz); 2.4-2.3 (重疊 m, dd, 2H,  $J = 17.2, 10.4$  Hz); 2.1 (m, 1H); 2.0 (m, 1H); 1.9 (m, 1H); 1.3(t, 3H,  $J = 7.2$  Hz); 1.0 (s, 9H)。

#### 實例4：流程3及合成實例

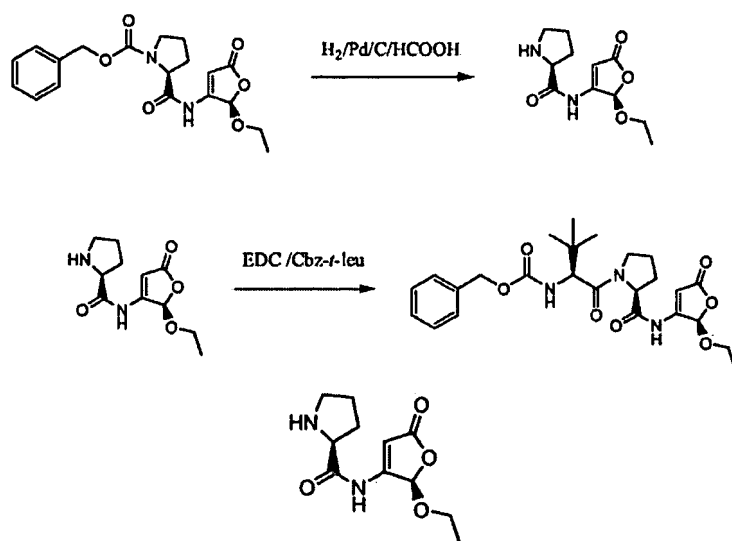
##### 流程3



可藉由移除該保護基團及偶合額外部分至白胺酸胺進一步修飾實例3中所描述之化合物。

#### 實例4：流程4及替代性程序

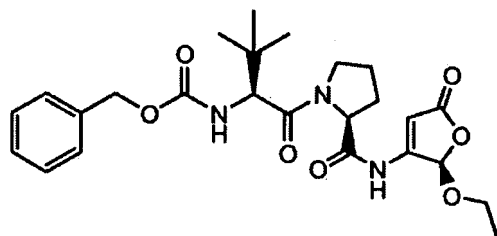
##### 流程4



饋入 50.0 g 實例2之化合物(0.134莫耳)、及 10.0 g 10% Pd/C(50%潮濕)至配備機械攪拌及一氮氣入口之一1公升，3頸圓底燒瓶。以氮氣淨化該容器10分鐘。添加甲酸(500 mL)，且在 22°C 在氮氣下攪拌該懸浮液16小時。該反應混合物係通過矽藻土過濾，且添加 20.6 mL 三氟乙酸至該濾出液。在真空下蒸餾該甲酸，且藉由以甲苯共沸蒸餾移除

殘留甲酸。將所獲得之粗油狀物溶解在150 mL乙酸乙酯中，且經2小時逐滴饋入乙酸甲基-第三丁基醚(100 mL)來結晶該三氟乙酸鹽。冷卻該懸浮液至5°C，且藉由真空過濾收集該等固體，以3:2 EtOAc/MTBE溶液(2 X 50 mL)漂洗來提供55%產率作為TFA鹽之所需產物。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.6 (br. s, 1H); 9.1 (br. s, 2H); 6.15 (s, 1H); 6.05 (s, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.75 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.35 (m, 1H); 1.95 (m, 3H); 1.2 (t, 3H,  $J = 6.7$  Hz)



饋入Z-第三白胺酸(20.6 g, 0.0776莫耳)在二氯甲烷(250 mL)中之溶液至配備機械攪拌、加料漏斗及氮氣入口之一一公升，3頸圓底燒瓶。添加無水1-羥基苯并三唑(10.5 g, 0.0776莫耳)，之後添加14.9 g 1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳化二醯亞胺(EDC, 0.0776莫耳)至此溶液。獲得均質溶液，且在22°C攪拌2小時。饋入25.0 g未經保護脯胺酸類似物(TFA鹽，0.0706莫耳)，之後饋入4-甲基嗎啉(15.5 mL, 0.141莫耳)至此反應。溶液在22°C攪拌3小時。反應混合物轉移至分液漏斗，且以碳酸氫鈉飽和水溶液(100 mL)，之後用10%檸檬酸水溶液(100 mL)沖洗。藉由矽膠層析法(50% EtOAc/己烷)純化該有機層來提供60%產率所需產

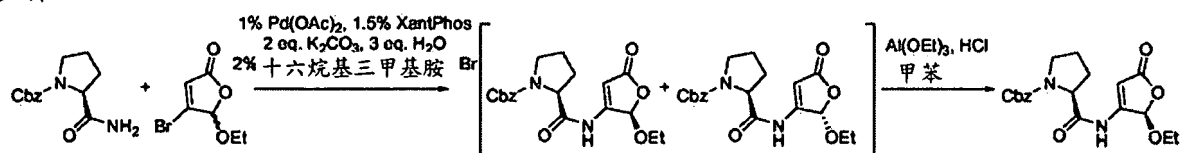
物。

$^1\text{H NMR}$  ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  11.0 (s, 1H); 7.35 (m, 5H); 7.25 (d, 1H); 6.0 (br. s, 2H); 5.1 (d(ab), 1H); 5.0 (d(ab), 1H); 4.5 (br. s, 1H); 4.2 (d, 1H); 3.8 (m, 3H); 3.65 (m, 1H); 2.15 (m, 1H); 1.9 (m, 2H); 1.8 (m, 1H); 1.2 (t, 3H); 1.0 (s, 9H)。

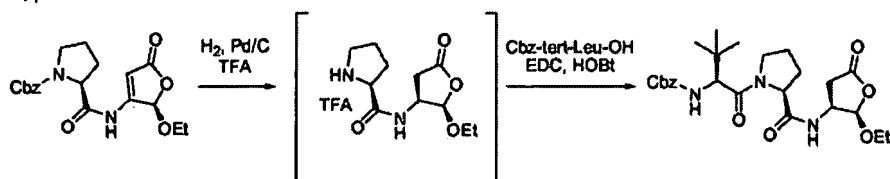
### 流程5及合成實例

#### 流程5

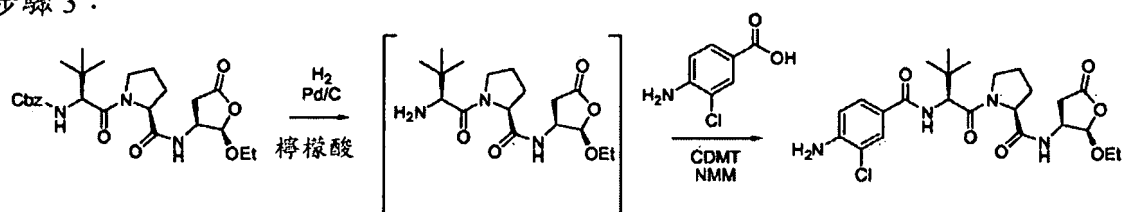
步驟1：



步驟2：

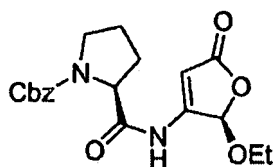


步驟3：



S

步驟1：

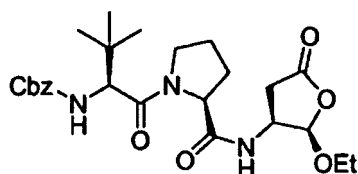


添加 21.7 mL 水至 100.0 g CBZ-脯胺酸醯胺、0.92 g 乙酸鈣、3.47g Xantphos、111.2g 碳酸鈣及 2.93g 溴化十六烷基三甲基銨在甲苯(1000 ml)中之混合物，維持溫度在  $T=20-25^\circ\text{C}$ 。在氮氣下進行所有容器饋入及添加以避免/限

制氧化鈮觸媒。然後溫熱該反應至 $T = 50-55^{\circ}\text{C}$ 且攪拌約2小時。分別饋入溴乙氧基呋喃酮(91.5 g)及甲苯(100 ml)進入一單獨燒瓶且在 $20-25^{\circ}\text{C}$ 攪拌直至完全溶解發生。然後在 $50-55^{\circ}\text{C}$ 經3-3.5小時添加溴乙氧基呋喃酮溶液至初始反應混合物且然後攪拌直至在約1小時內以定量產率完成該反應。在 $T = 50-55^{\circ}\text{C}$ 過濾該反應混合物且以甲苯(500 ml)漂洗該等固體。以水(500 ml)沖洗該濾出液。拋棄水相且在真空下 $<50^{\circ}\text{C}$ 濃縮有機相至約500 ml。冷卻該溶液至 $5^{\circ}\text{C}-10^{\circ}\text{C}$ 且添加9.8 g三乙氧基鋁。

添加11.3 ml乙醯氯進入一單獨燒瓶至100 ml甲苯及9.7 ml乙醇製成之溶液，維持溫度在 $T = 5-10^{\circ}\text{C}$ (就地產生無水HCl)，然後在 $T = 5-10^{\circ}\text{C}$ 攪拌該混合物約1小時。然後在 $T = 5-10^{\circ}\text{C}$ 經15分鐘添加甲苯/乙醇/HCl溶液至先前反應混合物，然後以產物接種且在 $T = 5-10^{\circ}\text{C}$ 攪拌12小時，在 $T = 20-25^{\circ}\text{C}$ 攪拌48小時，在 $T = 5-10^{\circ}\text{C}$ 攪拌12小時。在 $T = 5-10^{\circ}\text{C}$ 過濾該產物且以100 ml甲苯沖洗。在 $70^{\circ}\text{C}-75^{\circ}\text{C}$ 溶解潮濕材料於1500 ml甲苯中且在 $75^{\circ}\text{C}$ 通過Dicalite(過濾輔助劑)過濾該溶液。以100 ml甲苯漂洗該等固體。真空濃縮該有機溶液至500 ml。經1小時冷卻所得漿料至 $20-25^{\circ}\text{C}$ ，攪拌3-4小時，過濾且以100 ml甲苯漂洗該產物。在 $35-40^{\circ}\text{C}$ 真空下乾燥該產物。

步驟2：

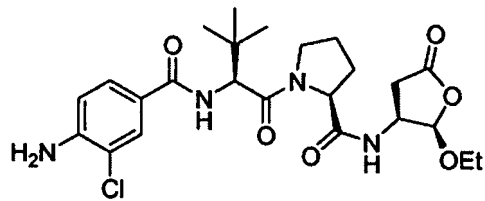


饋入 100 g 步驟 1 之咪喃酮以及 20 g 5% 在木炭上之鈀 (約 50% 潮濕) 一起進入一不銹鋼 (3 lt) 高壓釜，之後添加 800 ml 乙酸乙酯及 19.5 ml 三氟乙酸。以氫氣 (4 bar) 加壓該高壓釜且溫度設置在  $T=20-25^{\circ}\text{C}$ 。進行氫解 2-3 小時，隨著氫氣吸收進行週期性再次加壓至 4 bar，直至氫氣吸收停止。過濾掉觸媒且以 100 ml 乙酸乙酯沖洗兩次以給出去保護脯胺酸化合物之溶液。

個別地，添加硫酸 (14.6 ml) 在水 (300 ml) 中之溶液至 119.2 g Cbz-t-白胺酸二環己基胺鹽及 430 ml 乙酸乙酯之混合物。在  $T=20-25^{\circ}\text{C}$  攪拌所得溶液 30 分鐘。分離有機相，以 500 ml 水沖洗兩次且添加至 43.3 g 羥基苯并三唑。添加 DMF (190 ml)，之後添加 56.3 g EDC (其自澄清微黃色溶液產生混濁反應混合物) 至此混合物。在  $T=20-25^{\circ}\text{C}$  攪拌該反應 30-60 分鐘。饋入來自高壓釜之去保護脯胺酸化合物之溶液至該反應混合物，然後逐滴 (經 20-30 分鐘) 添加 81.1 g 三乙基胺且在  $T=20-25^{\circ}\text{C}$  攪拌所得混濁混合物 1.5-2 小時。添加 400 ml 水且在  $20-25^{\circ}\text{C}$  攪拌該反應 12 小時。分離有機層且以 400 ml 碳酸氫鈉 (7.5%) 水溶液沖洗且以 400 ml 水沖洗兩次。在  $45-50^{\circ}\text{C}$  進行此等水洗。在  $40-45^{\circ}\text{C}$  濃縮該有機相至 400 ml 體積。添加 300 ml 乙酸乙酯且濃縮該混合物至 350 ml 以移除殘留水。冷卻該溶液至  $20-25^{\circ}\text{C}$  且在  $20-25^{\circ}\text{C}$  經 1 小

時添加 200 ml N-庚烷，且以上文實例 3 中所顯示之化合物接種該混合物且在  $T=20-25^{\circ}\text{C}$  攪拌 1 小時。冷卻所得漿料至  $T=5-10^{\circ}\text{C}$  且在相同溫度攪拌又 1 小時。在  $T=5-10^{\circ}\text{C}$  經 2-3 小時添加 400 ml N-庚烷，過濾該漿料且以乙酸乙酯/N-庚烷(分別 40ml, 60ml)漂洗兩次。在  $T=35-40^{\circ}\text{C}$  真空下乾燥該等晶體至少 8 小時。

步驟 3：



饋入步驟 2 之產物 (100 g)、5% 在木炭上之鈦 (大約 50% 潮濕, 20 g)、100 ml DMF、600 ml 乙酸乙酯及 43.1 g 檸檬酸一水合物進入一不銹鋼 (3 lt) 高壓釜。以氫氣 (4 bar) 加壓該不銹鋼高壓釜且溫度設置在  $-2$  至  $+2^{\circ}\text{C}$ 。隨著氫氣吸收進行，週期性再次加壓至 4 bar 進行該反應 2-3 小時。過濾掉觸媒且以 85 ml 乙酸乙酯及 15 ml DMF 之混合物沖洗。

個別地，在環境溫度經 20-30 分鐘添加 23.5 g N-甲基嗎啉至 33.1 g 4-胺基-3-氯苯甲酸 34.4 g 2-氯-4,6-二甲氧基三嗪 (DMT-Cl) 在 300 ml 乙酸乙酯中之混合物，在  $23-27^{\circ}\text{C}$  2-3 小時以獲得 4-胺基-3-氯苯甲酸之 DMT 活性酯。冷卻該混合物至  $0^{\circ}\text{C}$  至  $+5^{\circ}\text{C}$  且添加 300 ml 純化水至該溶液，維持溫度在相同範圍。經 30-60 分鐘在  $0^{\circ}\text{C}$  至  $+5^{\circ}\text{C}$  添加作為檸檬酸鹽之去保護 t-白胺酸產物之溶液，然後藉由添加 30% 氫氧化鈉 (大約量：71 ml) 使得該反應混合物達到 pH 6.5-7.5，且在

20°C至25°C攪拌6-7小時。反應完成後，分離該等相且添加有機層至硫酸氫鈉溶液(15 g硫酸氫鈉在235 ml水中)且在20°C至25°C下攪拌3小時。分離該等相且以水(每次150 ml)沖洗有機層4次，以碳酸氫鈉溶液(總共：20 g碳酸氫鈉在400 ml水中)沖洗2次，且以150 ml水沖洗1次。添加10 g活性炭及10 g Dicalite至該溶液且過濾且以100 ml乙酸乙酯沖洗該等固體。在真空下< 40°C(此時所得混合物結晶)蒸餾濾出液至200 ml之體積。添加乙酸乙酯(150 ml)至350 ml之總體積。經2小時添加N-庚烷(300 ml)且在20至25°C攪拌該漿料3小時後，過濾該等固體，以乙酸乙酯/N-庚烷(100 ml, 1:1)沖洗且在真空下60°C乾燥。

因此本文所引用之文獻係全部以引用的方式併入本文。

儘管吾人已描述了本發明之許多實施例，但顯然可改變吾人基本實例來提供利用了本發明之化合物及方法的其它實施例。例如，在上文所描述之一或多個合成步驟中可使用除CBZ之外之保護基團來保護胺。因此，吾人將理解將根據附加之專利申請範圍而不是已經以實例之方式表示之特定實施例來定義本發明之範疇。

# 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：100133574

※申請日：94.3.14

※IPC 分類：~~C07C~~ C07D

405  
12 (2006.01)

原申請案號：094107737

## 一、發明名稱：(中文/英文)

方法及中間物

PROCESSES AND INTERMEDIATES

## 二、中文發明摘要：

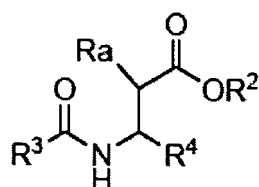
本發明係關於用於製造經修飾之天冬胺酸衍生物(例如天冬胺酸醛部分)之方法及化合物。天冬胺酸衍生物係用於製備卡斯蛋白酶(caspase)抑制劑及/或其前藥。

## 三、英文發明摘要：

The invention relates to processes and compounds useful for producing modified aspartic acid derivatives, such as aspartic acid aldehyde moieties. Aspartic acid derivatives are useful for preparing caspase inhibitors and/or prodrugs thereof.

## 七、申請專利範圍：

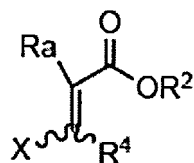
1. 一種製備式XXX之β-醯胺基羰基化合物之方法，



XXX

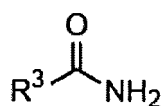
其包括以下步驟：

- a) 在鈀觸媒、鈀配位體、鹼、及視情況包括相轉移觸媒且視情況包括水之溶劑存在下，使式XII之化合物：



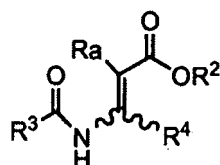
XII

與式XIII之化合物反應：



XIII

製備式XXXI之化合物：



XXXI

其中：

X係離去基團；

每一  $R_a$  係 H、視情況經取代之烷基、視情況經取代之芳基、-CN、-C(O)-O 烷基或鹵素；

每一  $R^2$  獨立為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之雜環基、及視情況經取代之芳基；

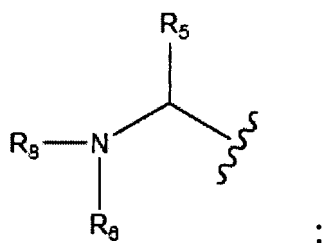
每一  $R^4$  獨立為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之雜環、視情況經取代之芳基，或  $R^2$  及  $R^1$  與彼等鍵結之基團一起形成視情況經取代之 5 至 8 員雜環；且

每一  $R^3$  係一有機部分。

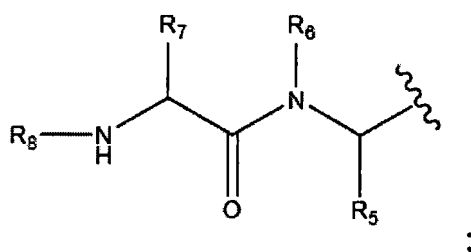
2. 如請求項 1 之方法，其中該鈀觸媒係  $Pd(OAc)_2$  或  $Pd_2dba_3$ 。
3. 如請求項 1 之方法，其中該鈀配位體係膦、雙膦、XantPhos、DPEPhos、或雙(二苯基膦基)二茂鐵。
4. 如請求項 3 之方法，其中該鈀配位體係 XantPhos。
5. 如請求項 1 之方法，其中該溶劑係甲苯、二噁烷、THF、或其混合物。
6. 如請求項 1 之方法，其中該鹼係  $K_2CO_3$  或  $Cs_2CO_3$ 。
7. 如請求項 1 之方法，其中該反應混合物包括一相轉移觸媒且視情況包括水。
8. 如請求項 1 之方法，其中該鈀觸媒係  $Pd(OAc)_2$  或  $Pd_2dba_3$ ；該鈀配位體係膦、二膦、XantPhos、DPEPhos、或雙(二苯基膦基)二茂鐵；該溶劑係甲苯、二噁烷、THF、或其混合物；且該鹼係  $K_2CO_3$  或  $Cs_2CO_3$ 。
9. 如請求項 1 之方法，其中  $R^3$  係視情況經取代之脂族基、

視情況經取代之芳基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜芳基、保護基團、 $P_2$ -、 $P_3$ - $P_2$ -、或 $P_4$ - $P_3$ - $P_2$ -；

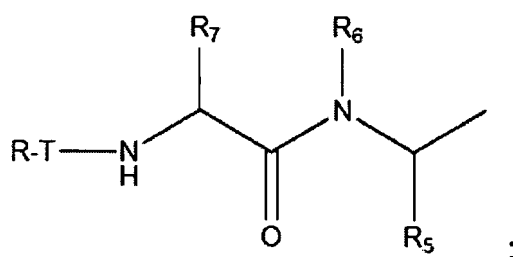
$P_2$  係



$P_3$ - $P_2$  係



$P_4$ - $P_3$ - $P_2$ - 係



T 係  $-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)C(O)-$  或  $-SO_2-$ ；

每一 R 獨立為視情況經取代之脂族基、或視情況經取代之芳基；

每一  $R_5$  獨立為 H、視情況經取代之脂族基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜芳基、或視情況經取代之苯基；

每一  $R_6$  獨立為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之苯基，或  $R_5$  及  $R_6$  與彼等附接之原子一起形成 5 至 7 員視情況經取代之單環雜環，或 6 至 12 員視情況經取代之雙環雜環，其中每一雜環視情況含有一額外雜原子，其選自 -O-、-S- 或 -NR<sub>50</sub>-；且

每一  $R_7$  獨立為 H、視情況經取代之脂族基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜芳基、或視情況經取代之苯基，或

$R_7$  及  $R_6$  與彼等附接之原子一起形成 5 至 7 員視情況經取代之單環雜環、5 至 7 員視情況經取代之單環芳基、6 至 12 員視情況經取代之雙環雜環、或 6 至 12 員視情況經取代之雙環芳基，其中每一雜環或芳基環視情況含有一額外雜原子，其選自 -O-、-S- 或 -NR<sub>50</sub>-；或

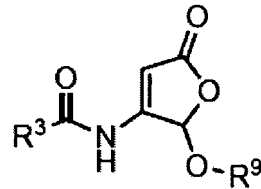
當  $R_5$  及  $R_6$  與彼等附接之原子一起形成一環時， $R_7$  與  $R_5$  及  $R_6$  形成之環系統形成 8 至 14 員視情況經取代雙環稠合環系統，其中該雙環稠合環系統視情況進一步與一視情況經取代苯基稠合來形成一視情況經取代之 10 至 16 員三環稠合環系統；

每一  $R_8$  獨立為 H 或保護基團；且

每一  $R_{50}$  獨立為 H、視情況經取代之脂族基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜芳基、或視情況經取代之苯基；且

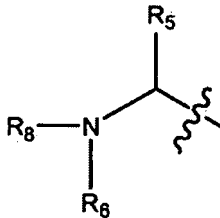
$m$  係 0 至 2。

10. 如請求項9之方法，其中R係脂族基、芳基、或雜芳基，各自視情況經1至3個烷基、鹵基、烷氧基、-CN、-NO<sub>2</sub>、-N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>、-SO<sub>m</sub>N(R<sub>50</sub>)<sub>2</sub>、-NC(O)R<sub>50</sub>、-SO<sub>m</sub>R<sub>50</sub>或雜環烷基取代。
11. 如請求項1之方法，其進一步包含使式XXXI之化合物還原以製備式XXX之化合物。
12. 如請求項11之方法，其中R<sub>4</sub>及R<sub>2</sub>與彼等附接之原子結合在一起形成下式之經取代β-醯胺基內酯：



其中R<sup>9</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。

13. 如請求項1之方法，其中R<sub>3</sub>具有以下結構：



其中每一R<sub>5</sub>獨立為H、視情況經取代之脂族基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜芳基、或視情況經取代之苯基；

每一R<sub>6</sub>獨立為視情況經取代之脂族基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜芳基、視情況經取代之苯基，或R<sub>5</sub>及R<sub>6</sub>與彼等附接之原子一起形成5至7員視情況經取代之單環雜環，或6至12員視情況經取代之雙環雜

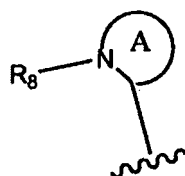
環，其中每一雜環視情況含有一額外雜原子，其選自 -O-、-S- 或 -NR<sub>50</sub>-；

每一 R<sub>8</sub> 獨立為 H 或保護基團；

每一 R<sub>50</sub> 獨立為 H、視情況經取代之脂族基、視情況經取代之雜烷基、視情況經取代之雜芳基、或視情況經取代之苯基

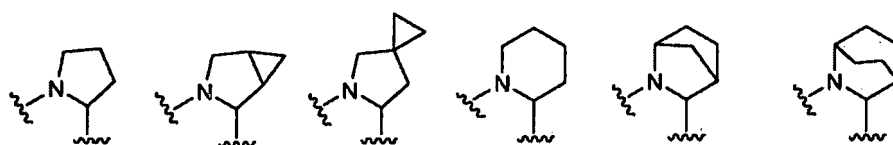
m 係 0 至 2。

14. 如請求項 13 之方法，其中 R<sub>3</sub> 具有以下結構：

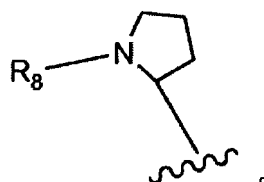


其中環 A 係 5 至 7 員視情況經取代之單環雜環，或 6 至 12 員視情況經取代之雙環雜環，其中每一雜環視情況含有一額外雜原子，其選自 -O-、-S- 或 -NR<sub>50</sub>-。

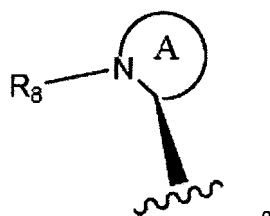
15. 如請求項 14 之方法，其中環 A 具有以下結構：



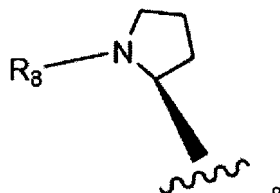
16. 如請求項 15 之方法，其中 R<sub>3</sub> 具有以下結構：



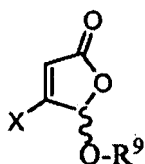
17. 如請求項 14 之方法，其中 R<sub>3</sub> 具有以下結構：



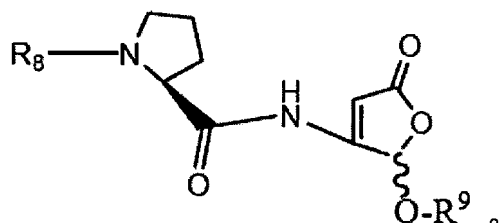
18. 如請求項17之方法，其中R<sub>3</sub>具有以下結構：



19. 如請求項17之方法，其中式XII之化合物具有結構



其中R<sup>9</sup>係C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基，且式XXXI之化合物具有結構

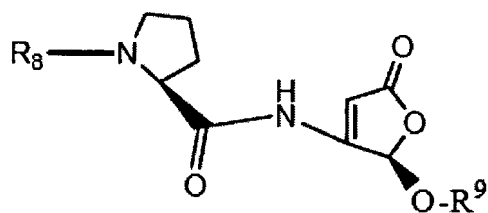


20. 如請求項19之方法，其中R<sup>9</sup>係-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>。

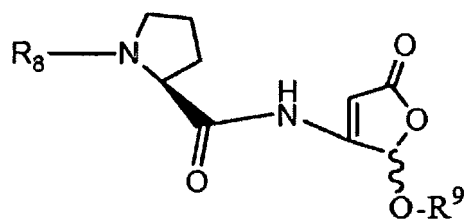
21. 如請求項20之方法，其中R<sub>8</sub>係保護基團。

22. 如請求項20之方法，其中該保護基團係CBZ。

23. 一種製備下式化合物之方法，



其包括純化之混合物，



其中  $R_8$  係保護基團，且該純化包括層析、選擇性結晶、或動態結晶該混合物。

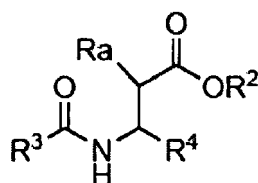
24. 如請求項 23 之方法，其中純化該混合物之步驟包含藉由層析法分離異構體。
25. 如請求項 23 之方法，其中純化該混合物之步驟包含以一有機溶劑選擇性結晶該混合物。
26. 如請求項 23 之方法，其中該純化步驟包含動態結晶，其包含使該混合物與一路易士酸及視情況包括一質子性酸之溶劑接觸。
27. 如請求項 26 之方法，其中該純化步驟包含在酸性條件下於溶劑中使該混合物與  $Al(O\text{烷基})_3$  接觸。
28. 如請求項 27 之方法，其中於  $HCl$  存在下於甲苯中藉由  $Al(OEt)_3$  使該混合物差向異構化。

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：



**XXX**