



(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 I762003 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 04 月 21 日

(21)申請案號：109137288

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 12 月 22 日

(51)Int. Cl. : C07C209/00 (2006.01)

C07C227/02 (2006.01)

C07C51/09 (2006.01)

(30)優先權：2013/12/23 美國

61/920,446

(71)申請人：美商基利法瑪席特有限責任公司(美國) GILEAD PHARMASSET LLC (US)
美國(72)發明人：卡古拉達 艾咪 CAGULADA, AMY (US)；陳 祖漢 CHAN, JOHANN (CA)；陳
麗娜 CHAN, LINA (US)；考畢 丹尼斯 COLBY, DENISE A. (US)；卡其 卡皮
爾 KARKI, KAPIL KUMAR (US)；加藤 達若 KATO, DARRYL (US)；奇頓 凱
帝 KEATON, KATIE (US)；康德佩利 蘇德哈 KONDAPALLY, SUDHA (IN)；雷
文斯 克里斯 LEVINS, CHRIS (US)；力克 亞當 LITCKE, ADAM (US)；馬汀尼
茲 魯班 MARTINEZ, RUBEN (US)；派尚 多尼明加 PCION, DOMINIKA
(US)；雷諾斯 特洛伊 REYNOLDS, TROY (US)；洛斯 布魯斯 ROSS, BRUCE
(US)；山基 麥可 SANGI, MIKE (US)；史基瑞爾 亞當 SCHRIER, ADAM JAMES
(US)；賽恩 潘蜜拉 SENG, PAMELA (US)；賽吉兒 達斯汀 SIEGEL, DUSTIN
(US)；夏普洛 納森 SHAPIRO, NATHAN (US)；鄧 文威 TANG, DONALD
(US)；泰勒 詹姆士 TAYLOR, JAMES G. (US)；崔普 強納森 TRIPP, JONATHAN
(US)；余 樂謙 YU, LAWRENCE (US)；華特曼 安卓 WALTMAN, ANDREW
W. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 1894206A

EP 2289880A1

審查人員：林君燕

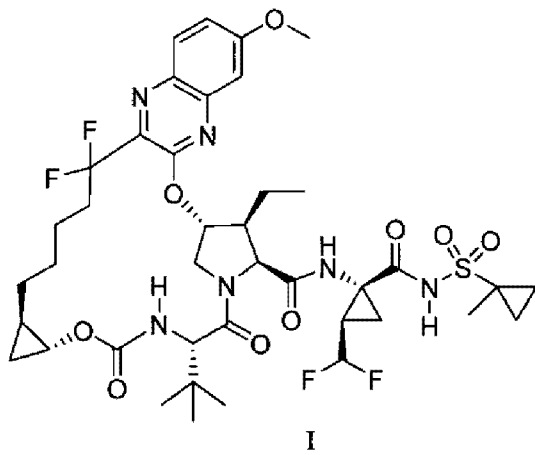
申請專利範圍項數：1 項 圖式數：0 共 152 頁

(54)名稱

抗病毒化合物之合成

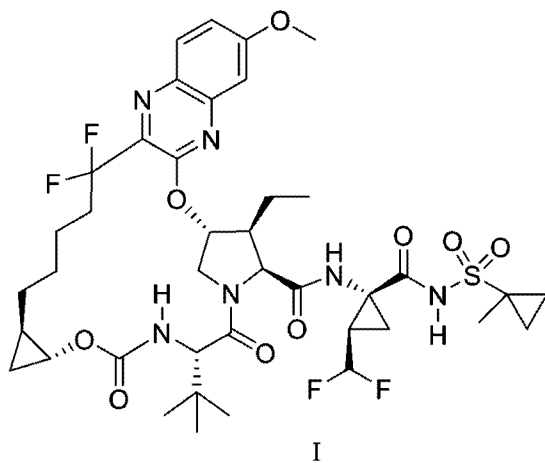
(57)摘要

本揭露提供製備式 I 化合物之方法：



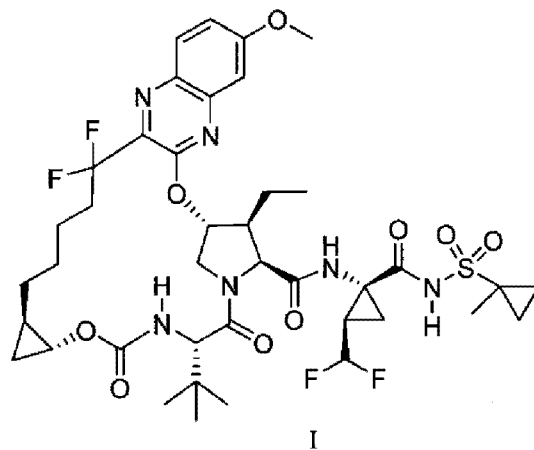
該式 I 化合物係作為抗病毒劑。本揭露亦提供為該式 I 化合物之合成中間體的化合物及製備該化合物之方法。

The present disclosure provides processes for the preparation of a compound of formula I:



which is useful as an antiviral agent. The disclosure also provides compounds and processes for the preparation of the compounds that are synthetic intermediates to the compound of formula I.

特徵化學式：





I762003

【發明摘要】

【中文發明名稱】

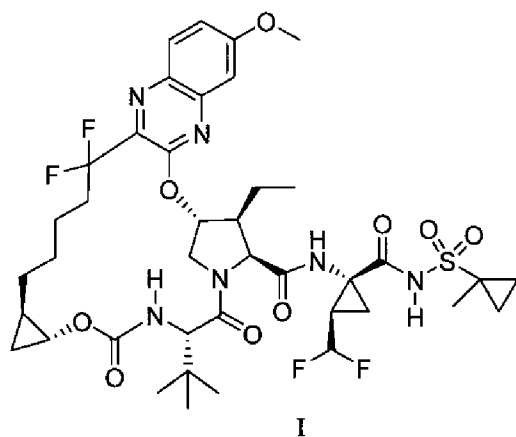
抗病毒化合物之合成

【英文發明名稱】

SYNTHESIS OF AN ANTIVIRAL COMPOUND

【中文】

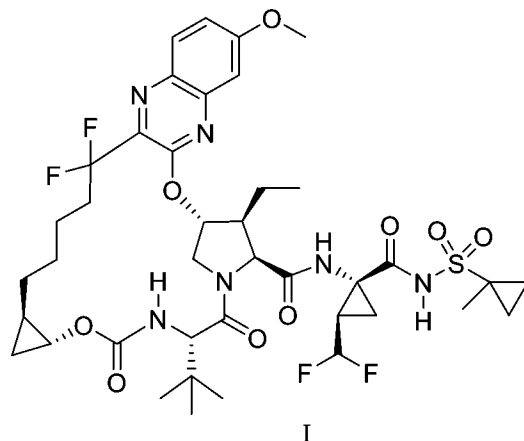
本揭露提供製備式I化合物之方法：



該式I化合物係作為抗病毒劑。本揭露亦提供為該式I化合物之合成中間體的化合物及製備該化合物之方法。

【英文】

The present disclosure provides processes for the preparation of a compound of formula I:



which is useful as an antiviral agent. The disclosure also provides compounds and processes for the preparation of the compounds that are synthetic intermediates to the compound of formula I.

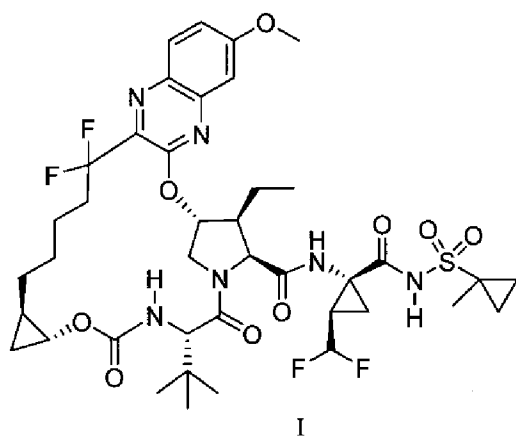
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徴化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗病毒化合物之合成

【英文發明名稱】

SYNTHESIS OF AN ANTIVIRAL COMPOUND

【技術領域】

【0001】 本揭露大抵關於用於製備黃病毒科(*Flaviviridae*)病毒抑制劑化合物類和彼等之合成中間體的有機合成方法之領域。

【先前技術】

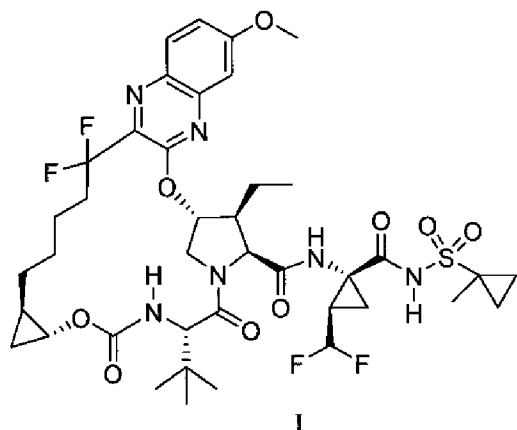
【0002】 C型肝炎病毒(HCV)屬於黃病毒科之肝炎病毒屬的一員且為全球慢性肝臟疾病之主要原因(Boyer, N. et al., J. Hepatol. 2000, 32, 98-112)。因此，現今抗病毒研究之重要焦點在於開發用於治療人體慢性HCV感染之改善方法(Ciesek, S., von Hahn T., and Manns, MP., Clin. Liver Dis., 2011, 15, 597-609；Soriano, V. et al., J. Antimicrob. Chemother., 2011, 66, 1573-1686；Brody, H., Nature Outlook, 2011, 474, S1-S7；Gordon, C. P., et al., J. Med. Chem., 2005, 48, 1-20；Maradpour, D., et al., Nat. Rev. Micro. 2007, 5, 453-463)。

【0003】 難以達成對患有慢性HCV感染之病患的病毒性治療，因為慢性感染之病患體內每天產生之龐大病毒量和HCV之高自發性突變能力(Neumann, et al., Science 1998, 282, 103-7；Fukimoto, et al., Hepatology, 1996, 24, 1351-4；Domingo, et al., Gene 1985, 40, 1-8；Martell, et al., J. Virol. 1992, 66, 3225-9)。HCV係基因多變性且表現呈數種不同之基因型和多種亞型，使得HCV治療進一步複雜化。例如，

HCV現今分類成6種主要之基因型(命名為1-6)、許多亞型(命名為a、b、c等)及約100株不同之病毒株(編號為1、2、3等)。

【0004】 HCV 遍佈全球且在美國、歐洲、澳洲及東亞(日本、台灣、泰國及中國)係以基因型1、2及3為主要基因型。基因型4大部分發現於中東、埃及及中亞且基因型5和6主要分別發現於南非和東南亞(Simmonds, P. et al., J. Virol. 84: 4597-4610, 2010)。

【0005】 仍需要開發有效治療HCV感染之方法。用於治療HCV感染之適當化合物係揭露於2013年7月2日提出申請之美國專利公開案號2014-0017198(發明名稱為“C型肝炎病毒之抑制劑類”)，該專利公開案包括下式I化合物：



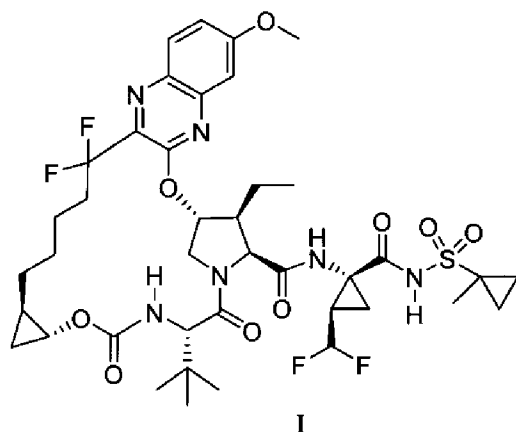
【發明內容】

[發明概要]

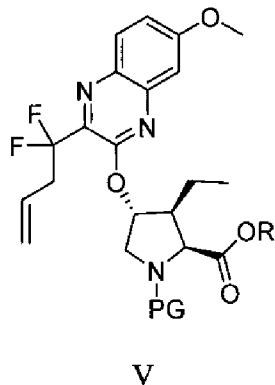
【0006】 本發明揭露製備式I化合物之改良方法，該方法能提供超越習知合成方法之數個優點。特定地，本發明所揭露之途徑I於與先前揭露之位置不同的位置處使用環合置換反應步驟。該步驟導致產生超越已揭露之合成方法的數個優點，諸如較高效率 and 較高總產率。再者，途徑II和III提供該式I化合物之新穎合成途徑。

【0007】 於一實施態樣，本揭露提供一種製備式I化合物或彼之共晶

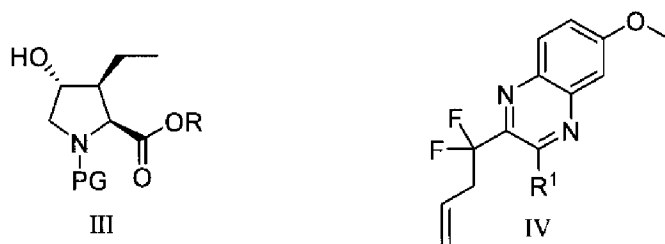
體或鹽之方法，該式I化合物係(1aR,5S,8S, 9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺：



【0008】於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式V化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



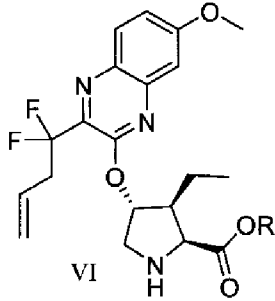
該方法包含令式III化合物或彼之共晶體或鹽於O-芳基化條件下與式IV化合物接觸：



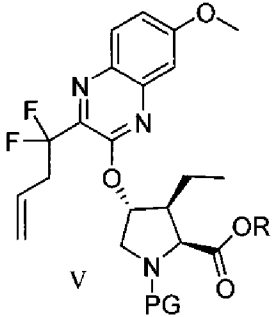
以生成式V化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基，PG係保護

基且R¹係離去基。

【0009】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式VI化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

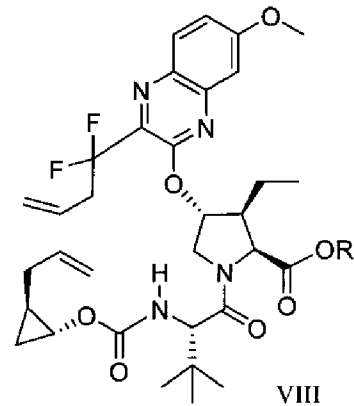


該方法包含令式V化合物或彼之共晶體或鹽：

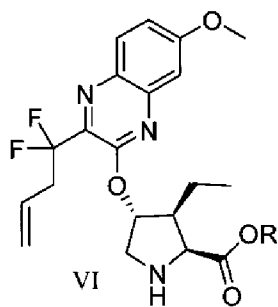


經N-去保護條件以生成式VI化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

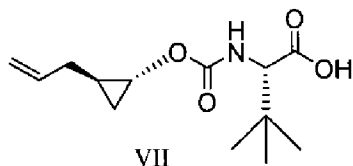
【0010】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式VIII化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



該方法包含令式VI化合物或彼之共晶體或鹽：

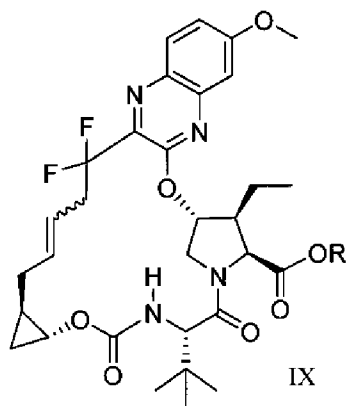


於醯胺偶合條件下與式VII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：

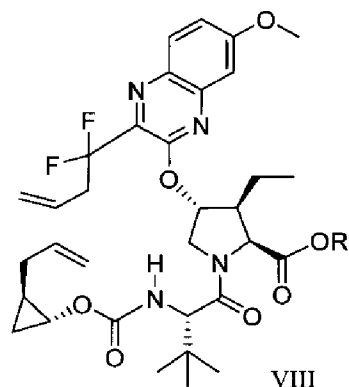


以生成式VIII化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基。

【0011】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式IX化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



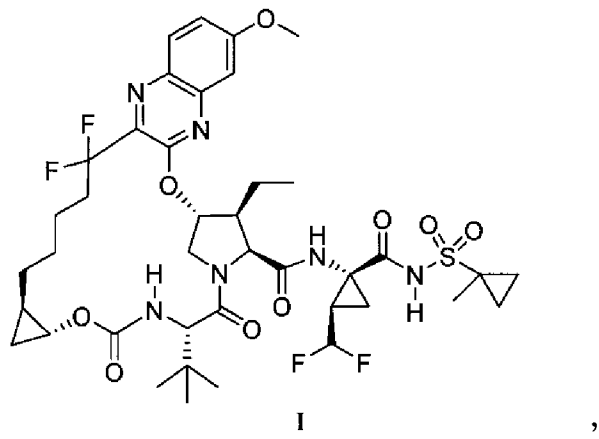
該方法包含實施式VIII化合物或彼之共晶體或鹽之環合置換反應：



以生成式IX化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係 C₁₋₆烷基。

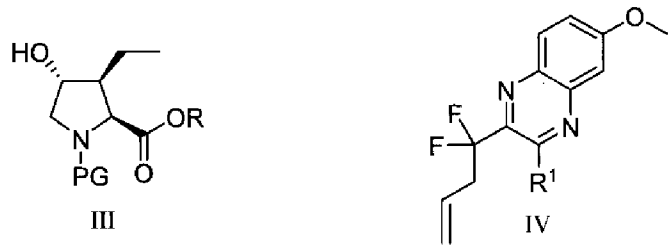
【0012】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式I化合物或彼之共

晶體或鹽之方法，該式I化合物係(1aR,5S, 8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20, 21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺：

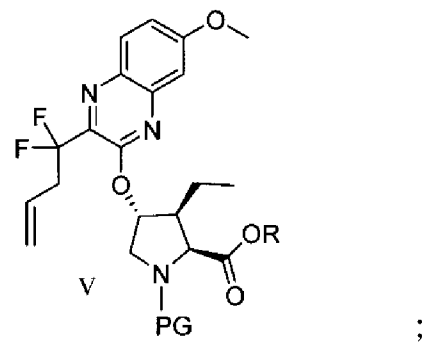


該方法包含：

a) 令式III化合物或彼之共晶體或鹽於O-芳基化條件下與式IV化合物接觸：

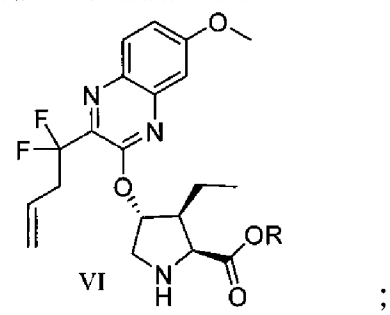


以生成式V化合物或彼之共晶體或鹽：

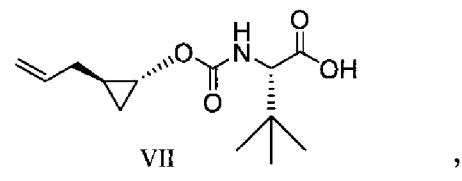


b) 令該式V化合物或彼之共晶體或鹽經N-去保護條件以生成式VI化

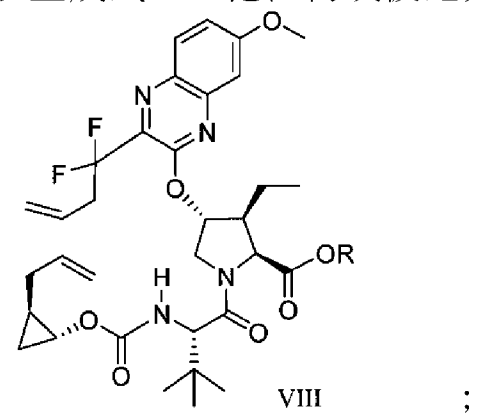
合物或彼之共晶體或鹽：



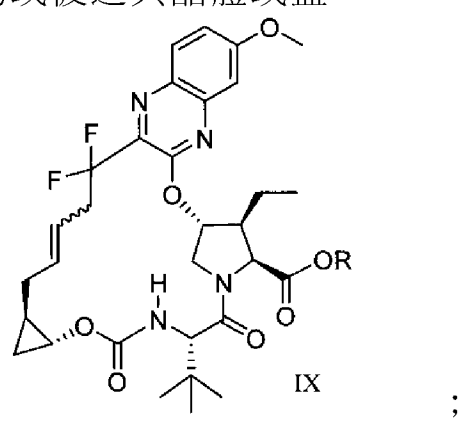
c) 令式VI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式VII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：



以生成式VIII化合物或彼之共晶體或鹽：

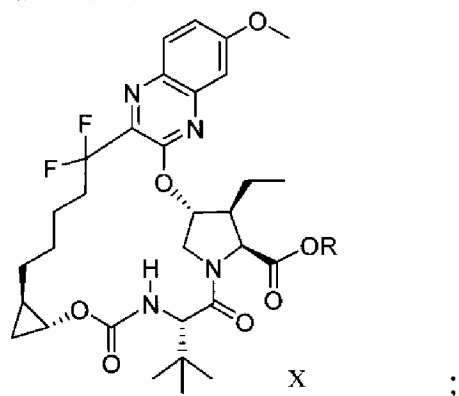


d) 實施式VIII化合物或彼之共晶體或鹽之環合置換反應以生成式IX化合物或彼之共晶體或鹽：

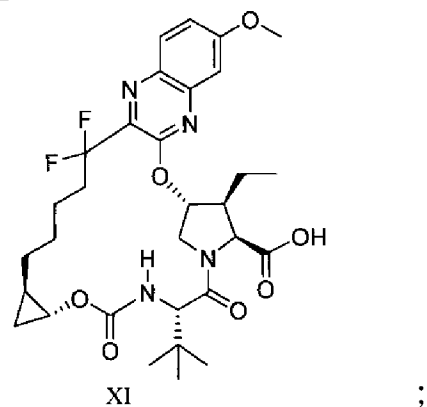


e) 於觸媒之存在下氫化該式IX化合物或彼之共晶體或鹽以生成式X化

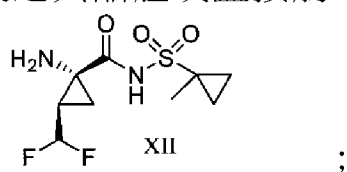
合物或彼之共晶體或鹽：



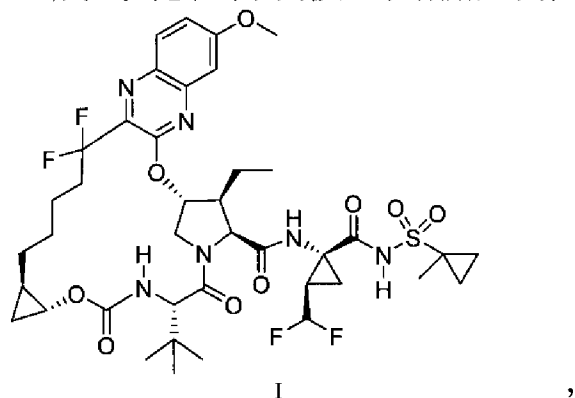
f) 水解該式X化合物或彼之共晶體或鹽以生成式XI化合物或彼之共晶體或鹽：



g) 令該式XI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式XII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：

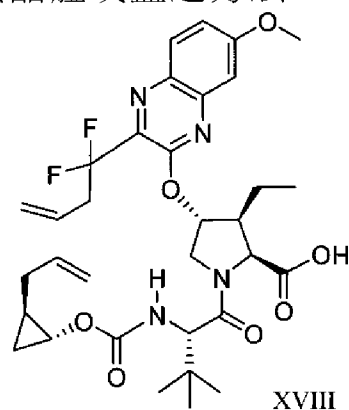


以生成式I化合物或彼之共晶體或醫藥上可接受之鹽：

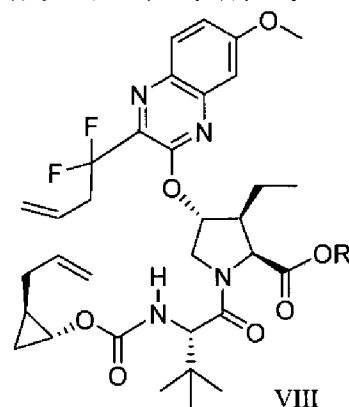


其中R係C₁₋₆烷基，PG係保護基且R¹係離去基。

【0013】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

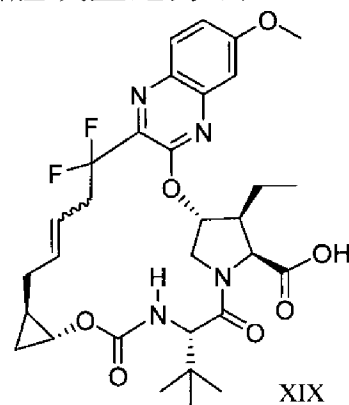


該方法包含水解式VIII化合物或彼之共晶體或鹽：



以生成該式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基。

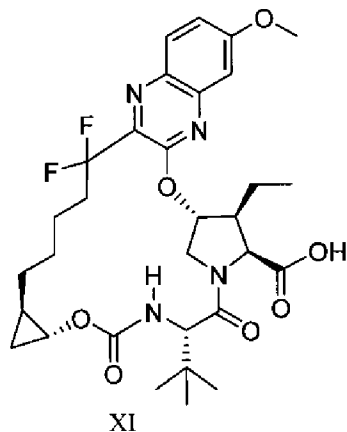
【0014】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XIX化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



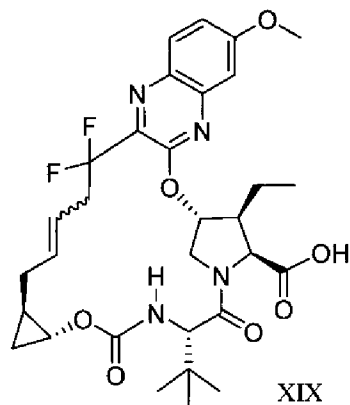
該方法包含於觸媒之存在下實施式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽之

環合置換反應以生成式XIX化合物。

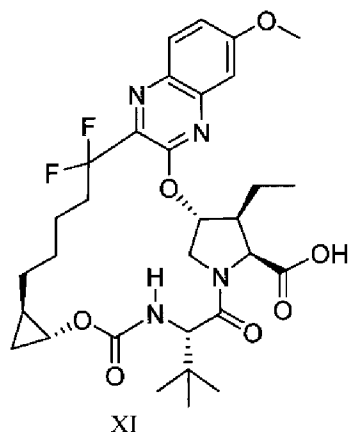
【0015】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XI化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



該方法包含於觸媒之存在下氫化式XIX化合物或彼之共晶體或鹽：

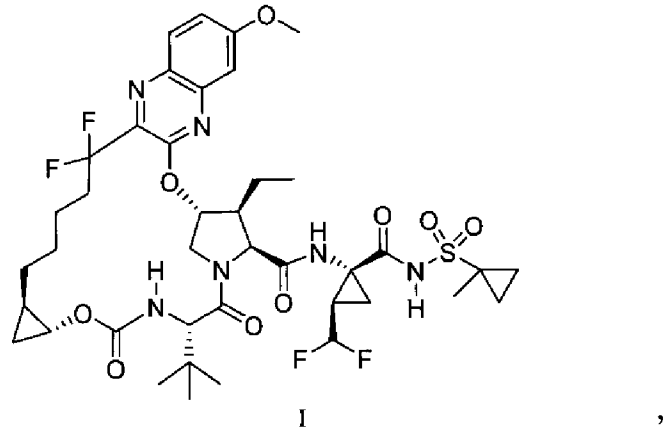


以生成式XI化合物或彼之共晶體或鹽：



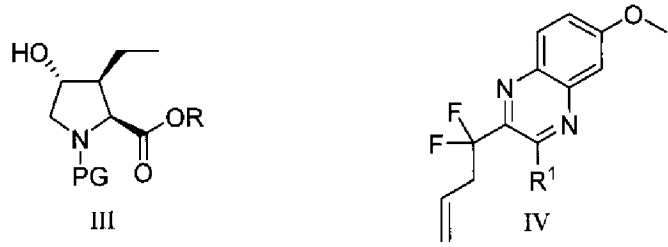
【0016】於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式I化合物或彼之共晶體或醫藥上可接受之鹽之方法，該式I化合物係

(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺：

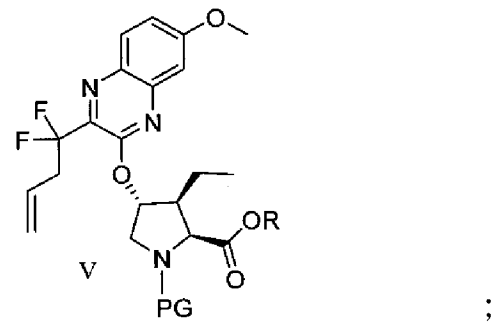


該方法包含：

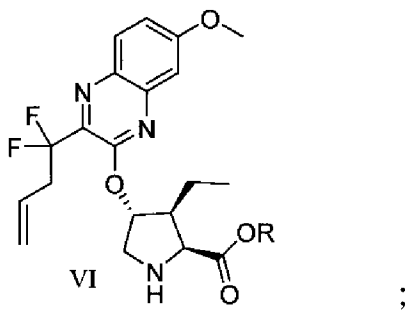
a) 令式III化合物或彼之共晶體或鹽於O-芳基化條件下與式IV化合物接觸：



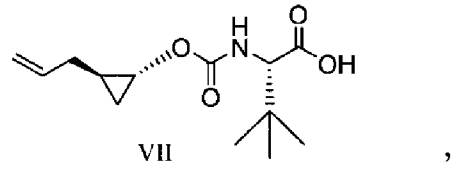
以生成式V化合物或彼之共晶體或鹽：



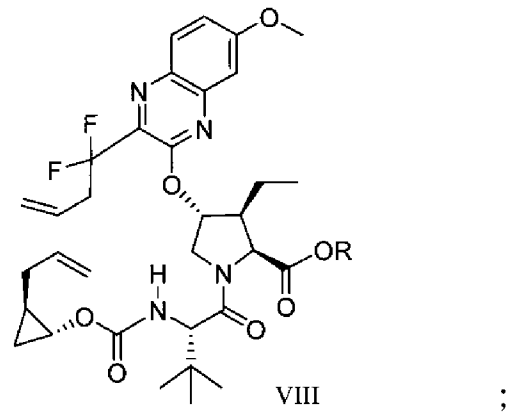
b) 令式V化合物或彼之共晶體或鹽經N-去保護條件以生成式VI化合物或彼之共晶體或鹽：



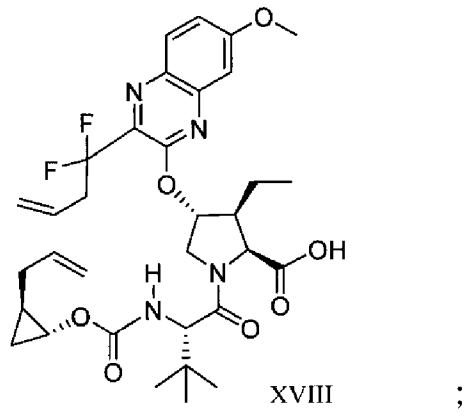
c) 令式VI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式VII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：



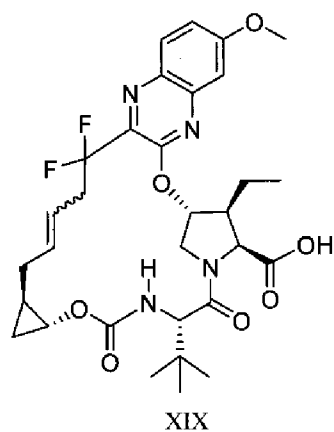
以生成式VIII化合物或彼之共晶體或鹽：



d) 水解該式VIII化合物或彼之共晶體或鹽以生成式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽：

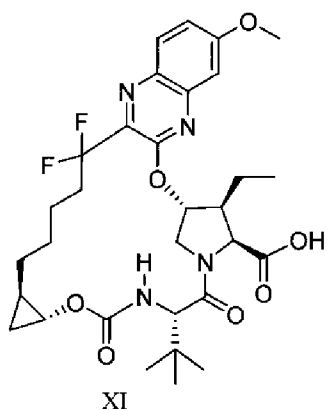


e) 於觸媒之存在下實施該式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽之環合置換反應以生成式XIX化合物或彼之共晶體或鹽：



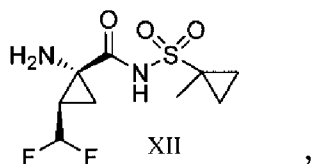
;

f) 於觸媒之存在下氫化該式XIX化合物以生成式XI化合物或彼之共晶體或鹽：



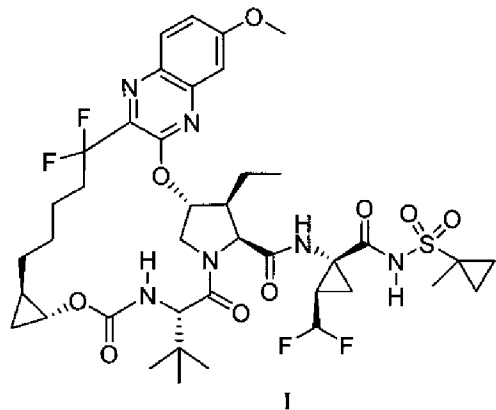
;

g) 令式XI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式XII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：



,

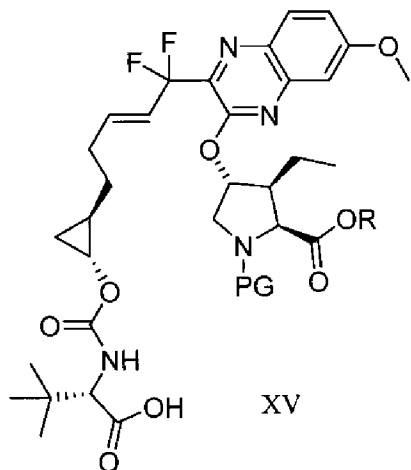
以生成式I化合物或彼之共晶體或鹽：



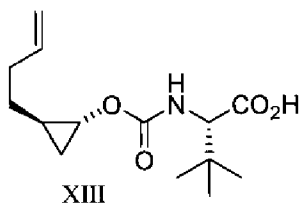
,

其中R係C₁₋₆烷基，PG係保護基且R¹係離去基。

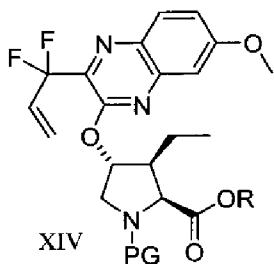
【0017】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XV化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



該方法包含令式XIII化合物或彼之共晶體或鹽：

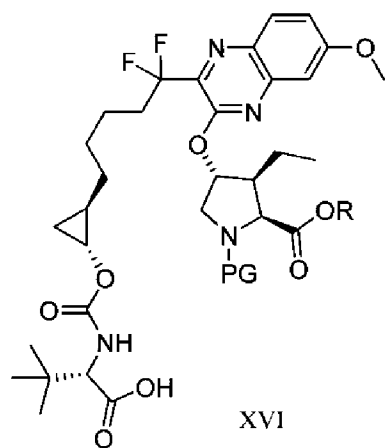


於橫跨置換(cross-metathesis)條件下與式XIV化合物或彼之共晶體或鹽：

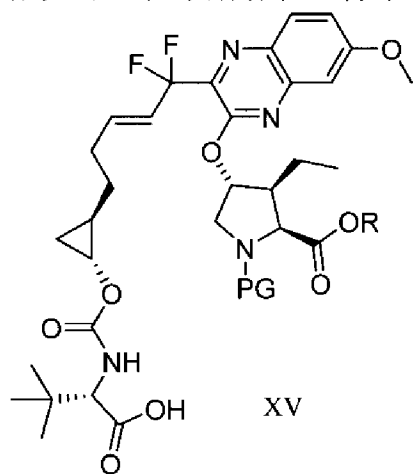


接觸以生成式XV化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0018】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XVI化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

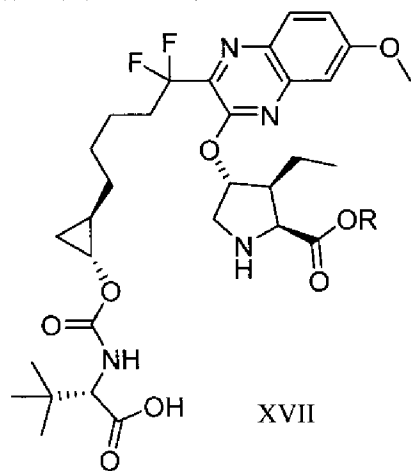


該方法包含於觸媒之存在下氫化式XV化合物或彼之共晶體或鹽：

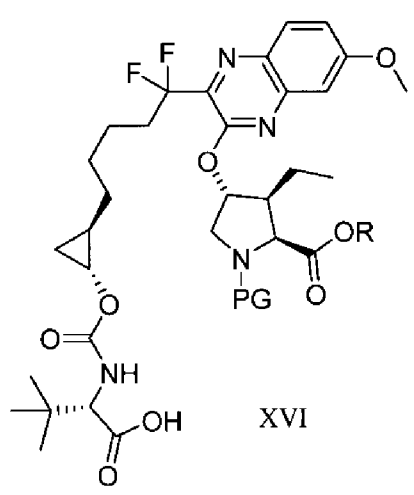


以生成式XVI化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0019】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XVII化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

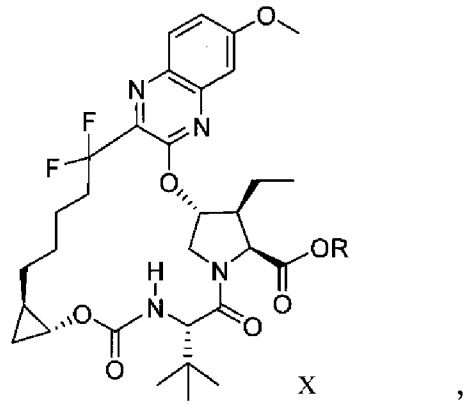


該方法包含令式XVI化合物或彼之共晶體或鹽：



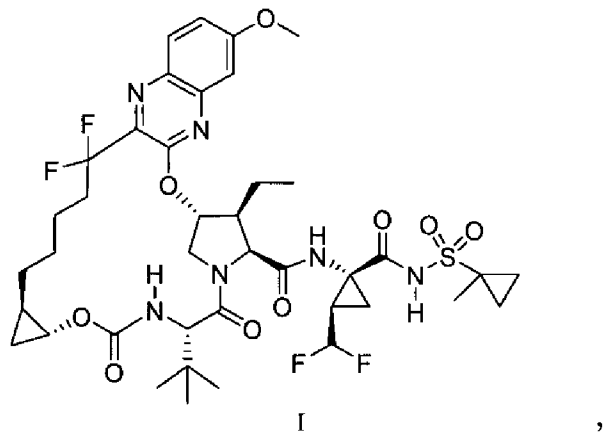
經N-去保護條件以生成式XVII化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0020】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式X化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



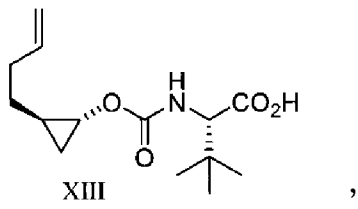
該方法包含令式XVII化合物於內醯胺化條件下與醯胺偶合劑接觸以生成式X化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基。

【0021】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式I化合物或彼之共晶體或鹽之方法，該式I化合物係(1aR,5S, 8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20, 21,22,22a-十四氫-8H-7,10-仲甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺：

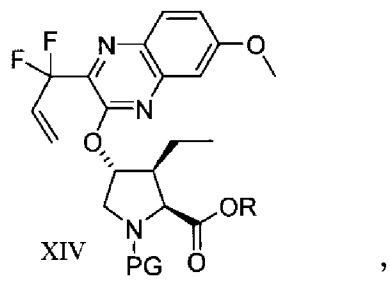


該方法包含：

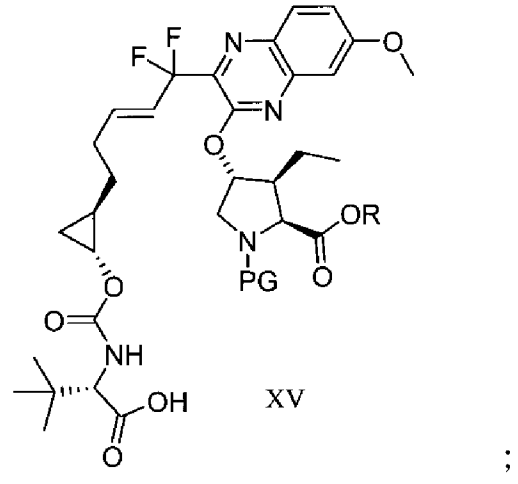
a) 令式XIII化合物或彼之共晶體或鹽：



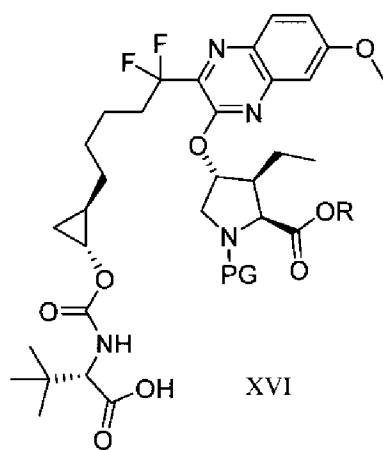
於橫跨置換條件下與式XIV化合物或彼之共晶體或鹽：



接觸以生成式XV化合物或彼之共晶體或鹽：

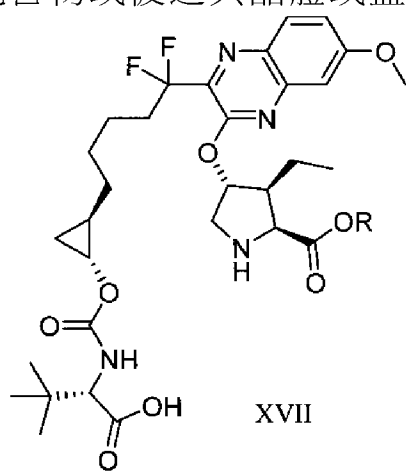


b) 於觸媒之存在下氫化該式XV化合物或彼之共晶體或鹽以生成式XVI化合物或彼之共晶體或鹽：



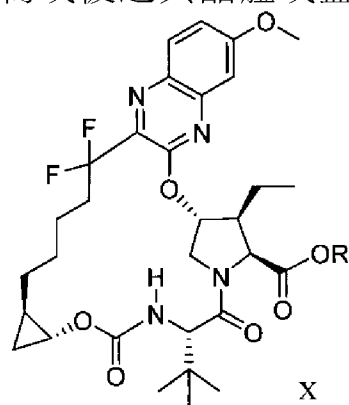
;

c) 令該式XVI化合物或彼之共晶體或鹽經N-去保護條件以生成式XVII化合物或彼之共晶體或鹽：



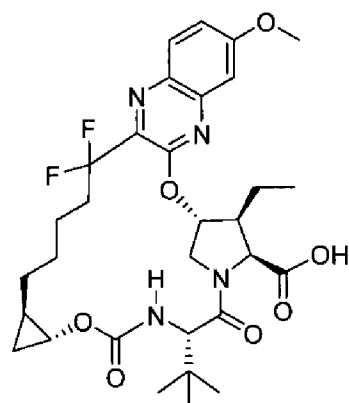
;

d) 令該式XVII化合物於內醯胺化條件下與醯胺偶合劑接觸以生成式X化合物或彼之共晶體或鹽：



;

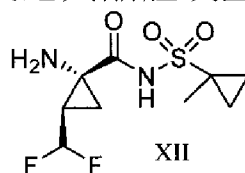
e) 水解該式X化合物或彼之共晶體或鹽以生成式XI化合物或彼之共晶體或鹽：



XI

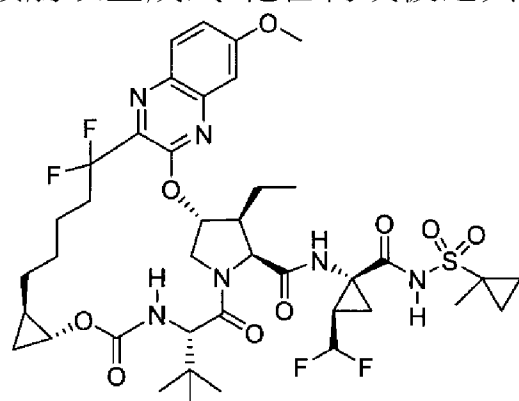
；及

f) 令該式XI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式XII化合物或彼之共晶體或鹽：



XII

接觸以生成式I化合物或彼之共晶體或鹽：

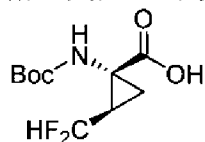


I

,

其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

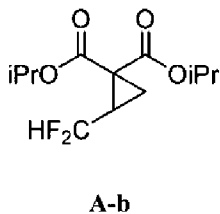
【0022】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式V-v化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



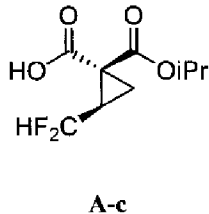
V-v

該方法包含：

a) 水解式A-b化合物或彼之共晶體或鹽：

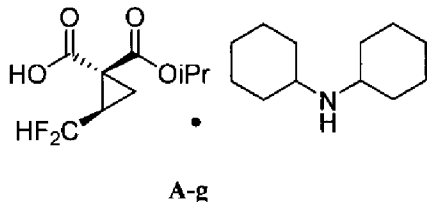


以生成式A-c化合物或彼之共晶體或鹽：



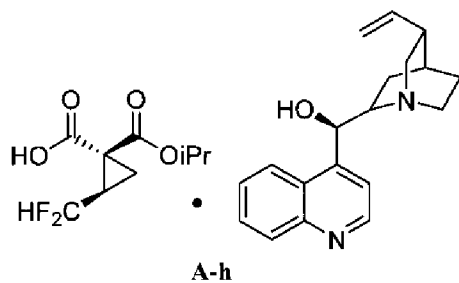
；

b) 令式A-c化合物或彼之共晶體或鹽與二環己基胺接觸以生成式A-g化合物或彼之共晶體或鹽：



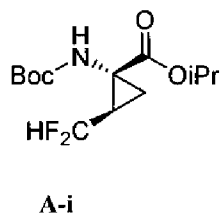
；

c) 令式A-g化合物或彼之共晶體或鹽與辛可尼汀接觸以生成式A-h化合物或彼之共晶體或鹽：



；

d) 令式A-h化合物或彼之共晶體或鹽於三級丁醇之存在下經庫爾提斯(Curtius)重排以生成式A-i化合物或彼之共晶體或鹽：

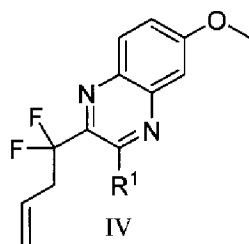


；及

e) 水解式A-i化合物或彼之共晶體或鹽以生成式V-v化合物或彼之共晶體或鹽。

【0023】 於另一實施態樣，本揭露提供式IV化合物或彼之共晶體或

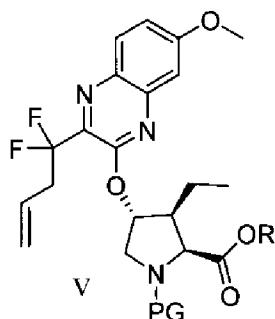
鹽：



其中R¹係離去基。

【0024】 於另一實施態樣，本揭露提供式V化合物或彼之共晶體或

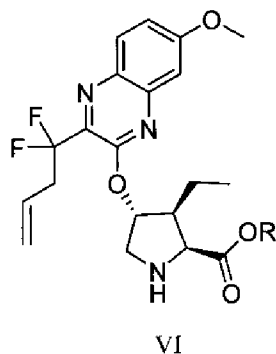
鹽：



其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0025】 於另一實施態樣，本揭露提供式VI化合物或彼之共晶體或

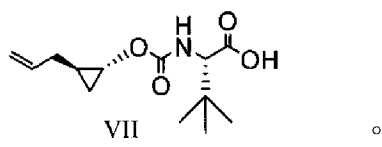
鹽：



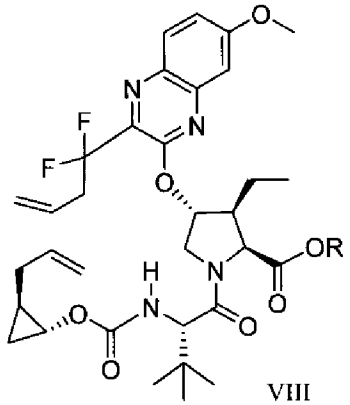
其中R係C₁₋₆烷基。

【0026】 於另一實施態樣，本揭露提供式VII化合物或彼之共晶體

或鹽：

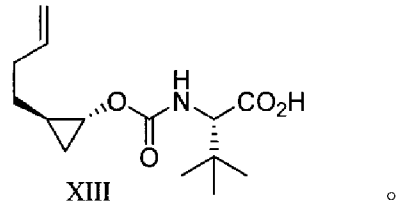


【0027】 於另一實施態樣，本揭露提供式VIII化合物或彼之共晶體或鹽：

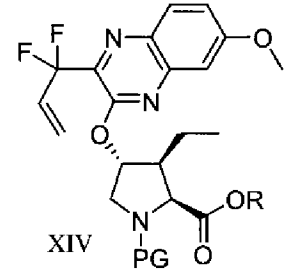


其中R係C₁₋₆烷基。

【0028】 於另一實施態樣，本揭露提供式XIII化合物或彼之共晶體或鹽：

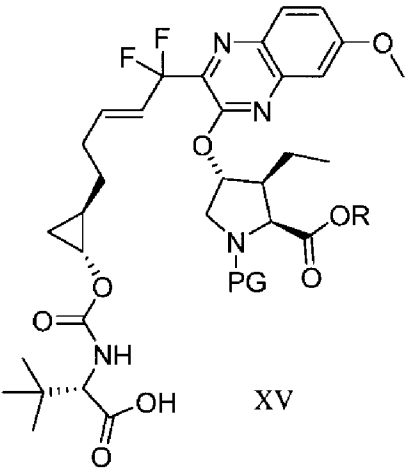


【0029】 於另一實施態樣，本揭露提供式XIV化合物或彼之共晶體或鹽：



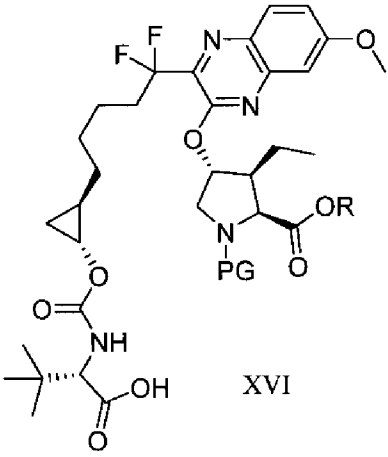
其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0030】 於另一實施態樣，本揭露提供式XV化合物或彼之共晶體或鹽：



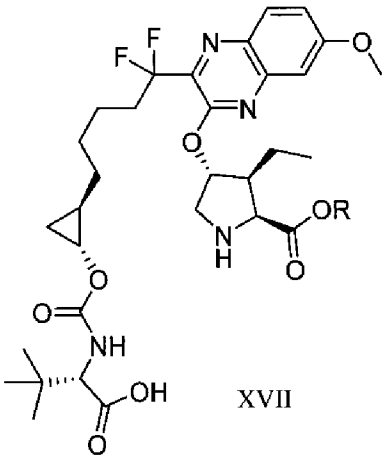
其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0031】 於另一實施態樣，本揭露提供式XVI化合物或彼之共晶體或鹽：



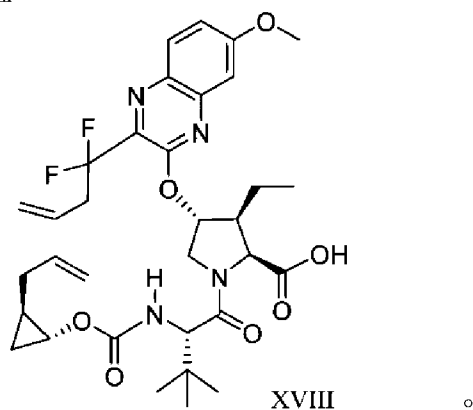
其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0032】 於另一實施態樣，本揭露提供式XVII化合物或彼之共晶體或鹽：

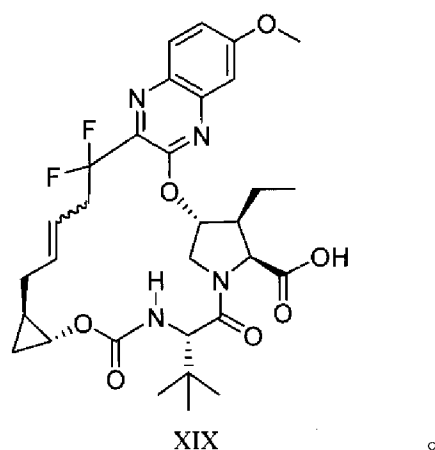


其中R係C₁₋₆烷基。

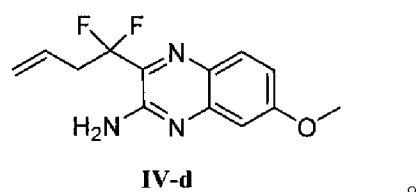
【0033】 於另一實施態樣，本揭露提供式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽：



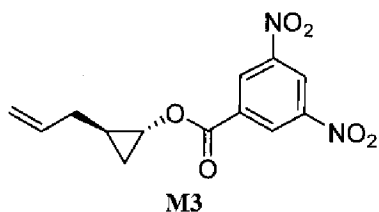
【0034】 於另一實施態樣，本揭露提供式XIX化合物或彼之共晶體或鹽：



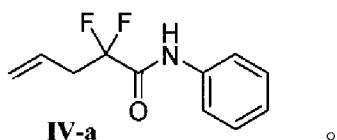
【0035】 於另一實施態樣，本揭露提供式IV-d化合物或彼之共晶體或鹽：



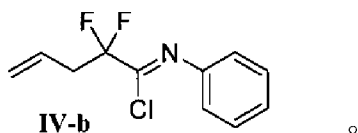
【0036】 於另一實施態樣，本揭露提供式M3化合物或彼之共晶體或鹽：



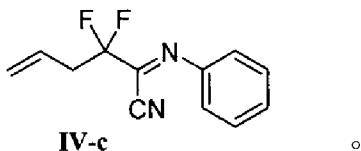
【0037】 於另一實施態樣，本揭露提供式IV-a化合物或彼之共晶體或鹽：



【0038】 於另一實施態樣，本揭露提供式IV-b化合物或彼之共晶體或鹽：



【0039】 於另一實施態樣，本揭露提供式IV-c化合物或彼之共晶體或鹽：



【0040】 更為特定之實施態樣將說明如下。

[發明詳細說明]

[定義]

【0041】 如本說明書所使用者，下述字詞和片語通常意謂具有下述之意義，除非另有說明所使用之字詞和片語的內容。

【0042】 本文所使用之“烷基”係指具有所指之碳原子數目的直鏈或支鏈之飽和烴。例如，(C1-C8)烷基意謂包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、二級丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基、異己基及新己基。於特定實施態樣中，烷基具有1至20個碳原子。烷

基可為未經取代或可選擇地經1或多個如本文所描述之取代基取代。

【0043】“經取代之烷基”係指：

1)具有1、2、3、4或5個取代基(於某些實施態樣中1、2或3個取代基)之如上述定義之烷基，該等取代基選自烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺基磺醯基、胺基羰基胺基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-環烷基、-SO₂-雜環基、-SO₂-芳基及-SO₂-雜芳基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)nR^a，其中R^a係烷基、芳基或雜芳基且n係0、1或2；或

2)經1至10個原子(例如1、2、3、4或5個原子)中斷之如上述定義之烷基，該等原子獨立地選自氧、硫或NR_a，其中R_a係選自氫、烷基、環烷基、烯基、環烯基、炔基、芳基、雜芳基或雜環基。所有取代基可選擇地另經烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)nR^a取代，其中R^a係烷基、芳基或雜芳基且n係0、1或2；或

3)具有1、2、3、4或5個之如上述定義之取代基且亦經1至10個(例如1、2、3、4或5個)之如下述定義之原子中斷的如上述定義之烷基。

【0044】 本文所使用之“經中斷”意謂基團(例如烷基)之碳原子經雜原子替代。

【0045】 “伸烷基”係指具有1至20個碳原子(例如1至10個碳原子或1、2、3、4、5或6個碳原子)之支鏈或非支鏈的飽和烴鏈之二價基。例示之伸烷基係諸如伸甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基異構物(例如-CH₂CH₂CH₂-和-CH(CH₃)CH₂-)及類似基。

【0046】 “芳烷基”係指與伸烷基共價連接之芳基，其中芳基和伸烷基係如本文所定義者。“可選擇地經取代之芳烷基”係指與可選擇地經取代之伸烷基共價連接的可選擇地經取代之芳基。該等芳烷基之實例為苄基、苯基乙基、3-(4-甲氧基苯基)丙基及類似基。

【0047】 “芳烷氧基”係指-O-芳烷基。“可選擇地經取代之芳烷氧基”係指與可選擇地經取代之伸烷氧基共價連接的可選擇地經取代之芳烷基。該等芳烷氧基之實例為苄氧基、苯基乙氧基及類似基。

【0048】 “烯基”係指具有2至20個碳原子(於某些實施態樣中2至10個碳原子，例如2至6個碳原子)和1至6個碳碳雙鍵(例如1、2或3個碳碳雙鍵)之支鏈或非支鏈的不飽和烴基之單價基。於某些實施態樣中，烯基包括乙烯基(即-CH=CH₂)、1-丙烯基(或烯丙基，即-CH₂CH=CH₂)、異丙烯基(-C(CH₃)=CH₂)及類似基。

【0049】 “低碳烯基”係指具有2至6個碳原子之如上述定義之烯基。

【0050】 如經取代之烷基所定義者，“經取代之烯基”係指具有1至5個取代基(於某些實施態樣中1、2或3個取代基)之如上述定義之烯基。

【0051】 “炔基”係指於某些實施態樣中具有2至20個碳原子(於某些實施態樣中2至10個碳原子，例如2至6個碳原子)和1至6個碳碳三鍵(例如

1、2或3個碳碳三鍵)之不飽和烴之單價基。於某些實施態樣中，炔基包括乙炔基(-C≡CH)、丙炔基(即-C≡CCH₃)及類似基。

【0052】如經取代之烷基所定義者，“經取代之炔基”係指具有1至5個取代基(於某些實施態樣中1、2或3個取代基)之如上述定義之炔基。

【0053】“羥基”係指-OH。

【0054】“烷氧基”係指-O-R，其中R係烷基或-Y-Z，其中Y係伸烷基且Z係烯基或炔基，其中烷基、烯基及炔基係如本文所定義者。於某些實施態樣中，烷氧基係烷基-O-且實例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、三級丁氧基、二級丁氧基、正戊氧基、正己氧基、1,2-二甲基丁氧基及類似基。

【0055】“環烷基”係指具有單環或多個稠合環之3至20個碳原子的環形烷基。該等環烷基之實例包括單環結構(諸如環丙基、環丁基、環戊基、環辛基及類似基)或多環結構(諸如金剛烷基和雙環[2.2.1]庚基)或與芳基稠合之環形烷基(例如二氫茚基及類似基)，唯連接點係透過該環形烷基。

【0056】“環烯基”係指具有單環或多個稠合環和至少一個雙鍵(於某些實施態樣中1或2個雙鍵)之3至20個碳原子的環形烷基。

【0057】“經取代之環烷基”和“經取代之環烯基”係指含有1、2、3、4或5個取代基(於某些實施態樣中1、2或3個取代基)之環烷基或環烯基，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巰基、烷硫基、芳基、芳

氧基、雜芳基、胺基磺醯基、胺基羰基胺基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-環烷基、-SO₂-雜環基、-SO₂-芳基或-SO₂-雜芳基。“經取代之環烷基”亦包括環烷基，其中該環烷基之一或多個環碳原子具有與彼(等)鍵結之側氧基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)nR^a，其中R^a係烷基、芳基或雜芳基且n係0、1或2。

【0058】 “環烷氧基”係指-O-環烷基。

【0059】 “環烯氧基”係指-O-環烯基。

【0060】 “芳基”係指6至20個碳原子之芳香族碳環基，其具有單環(例如苯基)或多環(例如聯苯基)或多個稠合環(例如萘基、蒽基及蔥基)。於某些實施態樣中，芳基包括苯基、萘基、蒽基、蔥基及類似基。

【0061】 除非對該芳基取代基之定義另有約束，該等芳基可選擇地經1、2、3、4或5個取代基(於某些實施態樣中1、2或3個取代基)取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺基磺醯基、胺基羰基胺基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-環烷基、-SO₂-雜環基、-SO₂-

芳基或-SO₂-雜芳基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)_nR^a，其中R^a係烷基、芳基或雜芳基且n係0、1或2。

【0062】“芳氧基”係指-O-芳基，其中該芳基係如上述定義者且包括亦如上述定義之可選擇地經取代之芳基。“芳硫基”係指R-S-，其中R係如芳基定義者。

【0063】本文所使用之“伸芳基”係指如上述定義之芳基的二價基，其中因合形式地除去芳基之1個氫原子而呈二價。

【0064】“雜環基”、“雜環”或“雜環形”係指含有單環或多個稠合環之單價飽和基，其於環內具有1至40個碳原子和1至10個雜原子(於某些實施態樣中1至4個雜原子)，該等雜原子選自氮、硫、磷及/或氧。於某些實施態樣中，“雜環基”、“雜環”或“雜環形”係透過環內之該等雜原子之一與該分子之其餘部分連接。

【0065】除非對該雜環取代基之定義另有約束，該等雜環基可選擇地經1至5個取代基(於某些實施態樣中1、2或3個取代基)取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺基磺醯基、胺基羰基胺基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳

基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-環烷基、-SO₂-雜環基、-SO₂-芳基或-SO₂-雜芳基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)nR^a，其中R^a係烷基、芳基或雜芳基且n係0、1或2。雜環之實例包括四氫呋喃基、N-嗎啉基、哌啶基及類似基。

【0066】 “雜環氧基”係指-O-雜環基。

【0067】 “雜芳基”係指包含單環或多環之基，該(等)環於至少一環內包含1至15個碳原子和1至4個選自氧、氮或硫之雜原子。“雜芳基”係“芳香族雜芳基”和“部分飽和雜芳基”之通稱。“芳香族雜芳基”係指雜芳基，其中至少一環係芳香族者且無論連接點位置。芳香族雜芳基之實例包括吡咯、噻吩、吡啶、喹啉及喋啶。“部分飽和雜芳基”係指具有等同於基本芳香族雜芳基之結構的雜芳基，該基本芳香族雜芳基之一芳香族環含有一或多個雙鍵。部分飽和雜芳基之實例包括二氫吡咯、二氫吡啶、色滿、2-側氧基-1,2-二氫吡啶-4-基及類似基。

【0068】 除非對雜芳基取代基之定義另有約束，該等雜芳基可選擇地經1至5個取代基(於某些實施態樣中1、2或3個取代基)取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺基磺醯基、胺基羰基胺基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳

基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-環烷基、-SO₂-雜環基、-SO₂-芳基或-SO₂-雜芳基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)_nR^a，其中R^a係烷基、芳基或雜芳基且n係0、1或2。該等雜芳基可含有單環(例如吡啶基或呋喃基)或多個稠合環(例如吲哚基、苯並噻唑或苯並噻吩基)。氮雜環基和雜芳基之實例包括但不限於吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、噻嗪、吲哚、異吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹啉、異喹啉、喹啉、酞嗪、蔡基吡啶、喹噁啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、卟啉、卟啉、啡啶、吡啶、啡啉、異噻唑、啡嗪、異噻唑、啡噻嗪、啡噻嗪、咪唑啉、咪唑啉及類似者以及含N-烷氧基-氮之雜芳基化合物。

【0069】 “雜芳氧基”係指-O-雜芳基。

【0070】 “胺基”係指-NH₂。

【0071】 “經取代之胺基”係指-NRR，其中每個R係各別選自氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，唯該兩個R非皆為氫或-Y-Z，其中Y係可選擇地經取代之伸烷基且Z係烯基、環烯基或炔基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、CF₃、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或-S(O)_nR^a，其中R^a係烷基、芳基或雜芳基且n係0、1或2。

【0072】 “烷基胺”係指R-NH₂，其中R係可選擇地經取代之烷基。

【0073】 “二烷基胺”係指R-NHR，其中每個R各別為可選擇地經取

代之烷基。

【0074】“三烷基胺”係指 NR_3 ，其中每個 R 各別為可選擇地經取代之烷基。

【0075】“氰基”係指 $-\text{CN}$ 。

【0076】“疊氮基”係指 $-\text{N}^{\oplus}=\text{N}^{\ominus}=\text{N}$ 。

【0077】“酮基”或“側氧基”係指 $=\text{O}$ 。

【0078】“羧基”係指 $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$ 。

【0079】“酯”或“羧酸酯”係指 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ，其中 R 係烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基，該等基可選擇地進一步經烷基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代之胺基、氰基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 取代，其中 R^a 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係0、1或2。

【0080】“醯基”表示 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ ，其中 R 係氫、可選擇地經取代之烷基、可選擇地經取代之環烷基、可選擇地經取代之環烯基、可選擇地經取代之雜環基、可選擇地經取代之芳基或可選擇地經取代之雜芳基。

【0081】“羧基烷基”係指 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基或 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 環烷基，其中烷基和環烷基係如本文定義者且可選擇地進一步經烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 取代，其中 R^a 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係0、1或2。

【0082】“胺基羰基”係指 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ ，其中每個 R 各別為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基或其中兩個 R 經結合以形成雜環基(例如 N -嗎啉基)。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基

基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ ，其中 R^a 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係0、1或2。

【0083】“醯氧基”係指 $-\text{OC}(\text{O})$ -烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -環烷基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -芳基、 $-\text{OC}(\text{O})$ -雜芳基及 $-\text{OC}(\text{O})$ -雜環基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ ，其中 R^a 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係0、1或2。

【0084】“醯基胺基”係指 $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$ ，其中每個 R 各別為氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基。所有取代基可選擇地進一步經烷基、烯基、炔基、羧基、羧基烷基、胺基羰基、羥基、烷氧基、鹵素、 CF_3 、胺基、經取代之胺基、氰基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基或 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^a$ 取代，其中 R^a 係烷基、芳基或雜芳基且 n 係0、1或2。

【0085】“烷氧基羰基胺基”係指 $-\text{N}(\text{R}^c)\text{C}(\text{O})\text{OR}$ ，其中 R 係可選擇地經取代之烷基且 R^c 係氫或可選擇地經取代之烷基。

【0086】“胺基羰基胺基”係指 $-\text{NR}^d\text{C}(\text{O})\text{NRR}$ ，其中 R^d 係氫或可選擇地經取代之烷基且每個 R 係各別選自氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巰基、烷硫基、芳

基、芳氧基、雜芳基、胺基磺醯基、胺基羰基胺基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-環烷基、-SO₂-雜環基、-SO₂-芳基或-SO₂-雜芳基。

【0087】“巯基”係指-SH。

【0088】“硫羰基”係指=S。

【0089】“烷硫基”係指-S-烷基。

【0090】“經取代之烷硫基”係指-S-經取代之烷基。

【0091】“雜環硫基”係指-S-雜環基。

【0092】“芳硫基”係指-S-芳基。

【0093】“雜芳巯基”係指-S-雜芳基，其中雜芳基係如上述定義者且包括亦如上述定義之可選擇地經取代之雜芳基。

【0094】“亞磺”係指-S(O)R，其中R係烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基。“經取代之亞磺”係指-S(O)R，其中R係如本文定義之經取代之烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基或經取代之雜芳基。

【0095】“磺”係指-S(O)₂R，其中R係烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基。“經取代之磺”係指-S(O)₂R，其中R係如本文定義之經取代之烷基、經取代之環烷基、經取代之雜環基、經取代之芳基或經取代之雜芳基。

【0096】“胺基磺醯基”係指-S(O)₂NRR，其中每個R係各別選自氫、烷基、環烷基、芳基、雜芳基或雜環基。除非定義另有約束，所有取代基可選擇地另經1、2或3個取代基取代，該等取代基選自烷基、烯基、

炔基、烷氧基、環烷基、環烯基、環烷氧基、環烯氧基、醯基、醯基胺基、醯氧基、胺基、經取代之胺基、胺基羰基、烷氧基羰基胺基、疊氮基、氰基、鹵素、羥基、酮基、硫羰基、羧基、羧基烷基、芳硫基、雜芳硫基、雜環硫基、巯基、烷硫基、芳基、芳氧基、雜芳基、胺基磺醯基、胺基羰基胺基、雜芳氧基、雜環基、雜環氧基、羥基胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、-SO-環烷基、-SO-雜環基、-SO-芳基、-SO-雜芳基、-SO₂-烷基、-SO₂-環烷基、-SO₂-雜環基、-SO₂-芳基或-SO₂-雜芳基。

【0097】“羥基胺基”係指-NHOH。

【0098】“烷氧基胺基”係指-NHOR，其中R係可選擇地經取代之烷基。

【0099】“鹵素”或“鹵”係指氟、溴、氯及碘。

【0100】“三氟甲磺酸酯”係指三氟甲磺酸酯基(-OSO₂-CF₃)。

【0101】“可選擇之”或“可選擇地”表示隨後描述之事件或狀況可能發生或可能不發生且該敘述包括其中該事件或狀況發生之例和其中該事件或狀況不發生之例。

【0102】“經取代之”基包括其中單價取代基與經取代之基的單一原子結合(例如形成支鏈)之實施態樣且亦包括其中該取代基可為與經取代之基的兩個相鄰原子結合因而於該經取代之基上形成稠合環之二價橋連基之實施態樣。

【0103】當給予之基(基團)於本文中描述為與第二個基連接且連接位置未明示時，該給予之基可於彼之任何可使用之位置與該第二個基之任何可使用之位置連接。例如，其中連接位置未明示之“經烷基取代之苯基”

可於該烷基之任何可使用之位置與該苯基之任何可使用之位置連接。於此，“可使用之位置”係指該基之位置，其中該基於該位置上之氫可以取代基替代。

【0104】 當瞭解的是：於上述定義之所有經取代之基中，藉由定義取代基且該取代基本身進一步經其他取代基取代(例如“經取代之芳基”，其具有作為取代基之“經取代之芳基”，該作為取代基之“經取代之芳基”本身再經“經取代之芳基”取代等)所達成之聚合物並不意圖包括於本發明中。本發明亦不包括無限數量之取代基，無論該取代基為相同或不同。對此，該(等)取代基之最多數量為3個。因此，每一個上述定義受限於限制：例如，經取代之芳基受限於-經取代之芳基-(經取代之芳基)-經取代之芳基。

【0105】 給定化學式之化合物(例如式I化合物)意圖包含所揭露之化合物及該化合物之鹽(例如醫藥上可接受之鹽)、酯、異構物、互變異構物、溶劑化物、同位素、水合物、共結晶、共成體及/或前藥。另外，所揭露之化合物可具有一或多個不對稱中心且可經產製為消旋混合物或個別之鏡像異構物或非鏡像異構物。給定化學式之任一給定化合物所存在之立體異構物的數量取決於所存在之不對稱中心數目(存在可能之 2^n 立體異構物，其中 n 係不對稱中心數目)。藉由慣用之方法經解析於合成化合物之某些適當階段的中間體之消旋或非消旋混合物或經解析該化合物，可得到個別之立體異構物。本揭露之範圍包含該個別之立體異構物(其包括個別之鏡像異構物和非鏡像異構物)及立體異構物之消旋和非消旋混合物，且除非另有特別指明，所有該等異構物將藉由本說明書之結構表示。

【0106】 “異構物”係具有相同分子式之不同化合物。異構物包括立

體異構物、鏡像異構物及非鏡像異構物。

【0107】“立體異構物”係含有立體異構源原子之異構物，該立體異構源原子含有相同之連接性但僅有原子之空間排列不同。本文所使用之“立體異構物”包括“鏡像異構物”和“非鏡像異構物”。

【0108】“鏡像異構物”係一對立體異構物，彼等彼此係不重疊鏡像且不含有對稱平面。一對立體異構物之1:1混合物係“消旋”混合物。“(±)”係用於表示適當之消旋混合物。

【0109】“非鏡像異構物”係含有至少2個立體異構源原子且可含有對稱平面之立體異構物，但是於缺少對稱平面之情況下，非鏡像異構物彼此不為鏡像。

【0110】絕對立體化學係依據Cahn Ingold Prelog R S系統界定。當化合物係純鏡像異構物時，每一手性碳之立體化學可被界定為R或S。取決於未知絕對構形之經解析的化合物於鈉D線之波長下旋轉偏光之平面的方向(右旋或左旋)，該未知絕對構形之經解析的化合物係以(+)或(-)表示。

【0111】若所示之結構與由該結構給定之名稱之間存有差異，則以該所示之結構為準。此外，若結構或結構之一部分的立體化學未以例如粗體、楔形或虛線表示，則該結構或結構之一部分將被解釋為包含彼之所有立體異構物。

【0112】“溶劑化物”係指由式I化合物或本文所揭露之任何其他化學式所示之化合物與溶劑組合所形成之複合體。本文所使用之“溶劑化物”包括水合物(即溶劑為水時之溶劑化物)。

【0113】“水合物”係指由式I化合物或本文所揭露之任何其他化學式

所示之化合物與水組合所形成之複合體。

【0114】“共結晶”係指由式I化合物或本文所揭露之任何其他化學式所示之化合物與一或多個共結晶形成體(即分子、離子或原子)組合所形成之結晶物。於某些情況下，與母化合物形式(即自由分子、兩性離子等)或該母化合物之鹽相比較，共結晶可具有改善之性質。改善之性質可為增加之可溶性、增加之溶解度、增加之生物可利用性、增加之劑量反應、降低之吸濕性、正常無定形化合物之結晶型、難鹽化或不可鹽化之化合物之結晶型、降低之形式多樣性、較為所欲之形態及類似者。製造及界定共結晶之方法係為熟習此技藝之人士所習知。

【0115】“共成體”或“共結晶形成體”係指式I化合物或本文所揭露之任何化學式所示之化合物與一或多個分子、離子或原子之非離子性結合。共成體之實例係無機或有機鹼及/或酸。

【0116】本文所揭露之任何化學式或結構，其包括式I或本文所揭露之任何化學式，意圖表示該等化合物之未經標記的形式及經同位素標記之形式。經同位素標記之化合物具有如本文所揭露之化學式所示之結構，唯其中一或多個原子係經具有經選擇之原子量或質量數的原子替代。可併入本揭露之化合物的同位素之實例包括氫、碳、氮、氧、磷、氟及氯之同位素，諸如但不限於 ^2H (氘(D))、 ^3H (氚)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。本揭露之多種經同位素標記之化合物係例如併入放射活性同位素(諸如 ^3H 、 ^{13}C 及 ^{14}C)者。該等經同位素標記之化合物可用於代謝研究、反應動力學研究、偵測或顯影技術(諸如正子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描攝影術(SPECT))，其包括藥物或受質組織分佈檢測或病患之放射活性治療。

【0117】 本揭露亦包括式I化合物或本文所揭露之任何化學式所示之化合物，其中與碳原子連接之1至n個氫原子係經氘替代，其中n係該分子之氫原子數。該等化合物具有增強之代謝抗性並因此可用於增加任何式I化合物經施予至哺乳動物體內之半生期。參閱例如文獻 Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci. 5 (12) : 524-527 (1984)。藉由此技藝之習知方法，例如使用其中一或多個氫原子已經氘替代之起始物，合成該等化合物。

【0118】 經氘標記或取代之本揭露的治療性化合物可具有改善之藥物代謝和藥物動力學(DMPK)性質，該等性質與分佈、代謝及排泄有關(ADME)。經較重之同位素(諸如氘)取代可提供因較大之代謝安定性所產生的某些治療優點，例如增加之活體內半生期或減少之劑量需求。經¹⁸F標記之化合物可用於PET或SPECT研究。通常藉由實施下述示意圖或實施例和製備例所揭露之方法，使用可方便取得的經同位素標記之試劑以替代非經同位素標記之試劑，可製備經同位素標記之本揭露的化合物和彼之前藥。再者，經較重之同位素(特別是氘(即²H或D))取代可提供因較大之代謝安定性所產生的某些治療優點，例如增加之活體內半生期或減少之劑量需求或治療指數之改善。當能瞭解的是，於本文中氘被視為式I化合物或本文所揭露之任何化學式所示之化合物的取代基。

【0119】 該較重之同位素(特定氘)的濃度可藉由同位素濃化因子定義。於本揭露之化合物中，未經特定指明為某一特定同位素之任何原子意謂表示該原子之任何安定之同位素。除非另有說明，當某一位置被特定指明為H或氫時，應當瞭解該位置具有天然含量之同位素組成的氫。於是，於本揭露之化合物中，經特定指明為氘(D)之任何原子意謂表示氘。

【0120】 於許多情況下，本揭露之化合物因含有胺基及/或羧基或與彼等類似之基可形成酸鹽及/或鹼鹽。

【0121】 取決於特定化合物之官能基的反應性，本揭露之化合物的鹽可為鹼加成鹽或酸加成鹽。鹼加成鹽可衍生自無機鹼或有機鹼。衍生自無機鹼之鹽包括，僅為列舉，鈉、鉀、鋰、銨、鈣及鎂鹽。衍生自有機鹼之鹽包括但不限於一級、二級及三級胺(諸如烷基胺、二烷基胺、三烷基胺、經取代之烷基胺、二(經取代之烷基)胺、三(經取代之烷基)胺、烯基胺、二烯基胺、三烯基胺、經取代之烯基胺、二(經取代之烯基)胺、三(經取代之烯基)胺、環烷基胺、二(環烷基)胺、三(環烷基)胺、經取代之環烷基胺、經二取代之環烷基胺、經三取代之環烷基胺、環烯基胺、二(環烯基)胺、三(環烯基)胺、經取代之環烯基胺、經二取代之環烯基胺、經三取代之環烯基胺、芳基胺、二芳基胺、三芳基胺、雜芳基胺、二雜芳基胺、三雜芳基胺、雜環胺、二雜環胺、三雜環胺及混合之二胺和三胺)之鹽，其中該胺之取代基的至少二者係不同且選自烷基、經取代之烷基、烯基、經取代之烯基、環烷基、經取代之環烷基、環烯基、經取代之環烯基、芳基、雜芳基、雜環或類似基。亦包括胺，其中2或3個取代基與該胺基氮一起形成雜環基或雜芳基。胺之一般結構式為 $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$ ，其中經單取代之胺具有氮上3個取代基(R^{30} 、 R^{31} 及 R^{32})之二者為氫，經二取代之胺具有氮上3個取代基(R^{30} 、 R^{31} 及 R^{32})之一者為氫，且經三取代之胺的氮上3個取代基(R^{30} 、 R^{31} 及 R^{32})皆不為氫。 R^{30} 、 R^{31} 及 R^{32} 選自多種取代基，諸如氫、可選擇地經取代之烷基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環基及類似基。上述胺係指化合物，其中氮上1、2或3個取代基係如列示者。例如，“環烯基胺”係指環烯基- NH_2 ，其中“環烯基”係如本文定義

者。“二雜芳基胺”係指 $\text{NH}(\text{雜芳基})_2$ ，其中“雜芳基”係如本文定義者等等。

【0122】適當胺之特定實例包括，僅為列舉，異丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(異丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基胺基乙醇、胺基三丁醇、離胺酸、精胺酸、組胺酸、咖啡因、普羅卡因、海巴哈胺(hydrabamine)、膽鹼、甜菜鹼、乙二胺、葡萄糖胺、N-烷基還原葡萄糖胺、可可豆鹼、嘌呤、哌嗪、哌啶、嗎啉、N-乙基哌啶及類似者。

【0123】酸加成鹽可衍生自無機酸或有機酸。衍生自無機酸之鹽包括氫氯酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸及類似酸之鹽。衍生自有機酸之鹽包括乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、蘋果酸、丙二酸、丁二酸、順丁烯二酸、反丁烯二酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、肉桂酸、苦杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、對甲苯磺酸、水楊酸及類似酸之鹽。

【0124】本文所揭露之任何鹽可為可選擇地醫藥上可接受者。給定化合物之“醫藥上可接受之鹽”係指保有該化合物之生物有效性和性質的鹽且該鹽不為生物或其他方面上不欲者。參閱文獻P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth(Eds.) *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (International Union of Pure and Applied Chemistry), Wiley-VCH；第二修正版(2011年5月16日)。自無機鹼和有機鹼可製備醫藥上可接受之鹼加成鹽。

【0125】醫藥上可接受之鹼加成鹽可為自無機鹼和有機鹼製備之鹽，且醫藥上可接受之酸加成鹽可為自無機酸和有機酸製備之鹽。

【0126】“離去基”係指於化學反應中被置換作為帶有鍵結電子之安定基的原子或多原子之基。離去基之非限制性實例包括鹵素、甲磺醯氧

基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、九氟丁磺醯氧基、(4-溴-苯)磺醯氧基、(4-硝基-苯)磺醯氧基、(2-硝基-苯)-磺醯氧基、(4-異丙基-苯)磺醯氧基、(2,4,6-三-異丙基-苯)-磺醯氧基、(2,4,6-三甲基-苯)磺醯氧基、(4-三級丁基-苯)磺醯氧基、苯磺醯氧基、(4-甲氧基-苯)磺醯氧基及類似者。

【0127】“O-芳基化反應條件”係指-O-R’基團載入適當之芳香族受質的反應條件。本文所揭露之“O-芳基化反應條件”典型上包含鹼。該鹼之非限制性實例包括碳酸鈉(Na_2CO_3)和碳酸鉀(K_2CO_3)、三級丁氧化鉀(KOtBu)、三級丁氧化鋰(LiOtBu)、三級丁氧化鎂($\text{Mg}(\text{OtBu})_2$)、三級丁氧化鈉(NaOtBu)、氫化鈉(NaH)、六甲基二矽胺化鉀(KHMDs)、磷酸鉀(K_3PO_4)、氫氧化鉀(KOH)、氫氧化鋰(LiOH)及有機鹼，諸如1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)及類似者。

【0128】“保護基”係指能遮蔽或改變化合物之官能基的性質或該化合物整體之性質的該化合物之基團。保護基之化學次結構變化廣泛。保護基之一功能係作為母藥物合成之中間體。化學保護基和保護/去保護策略係為此技術所習知。參閱文獻“Protective Groups in 有機 Chemistry”, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991)。通常使用保護基以遮蔽某些官能基之反應性而有助於所欲之化學反應的效率，例如以指令和計畫之方式遮蔽並打斷化學鍵。保護化合物之官能基將改變除了受到保護之官能基的反應性以外之其他物理性質，諸如極性、親油性(疏水性)及可藉由一般分析工具測量之其他性質。經化學保護之中間體本身可具有生物活性或不具有生物活性。用於胺之保護基的非限制性實例包括三級丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)及類似

基。

【0129】“N-去保護條件”係指保護基自胺去除之反應條件。用於胺之保護基的非限制性實例包括三級丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)及類似基。用於Boc之N-去保護條件包括使用酸，諸如HCl、甲磺酸、對甲苯磺酸及類似酸。用於Cbz之N-去保護條件包括使用氫和觸媒(諸如Pd和類似者)之氫化反應。用於Fmoc之N-去保護條件包括使用鹼，諸如1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、哌啶及類似者。

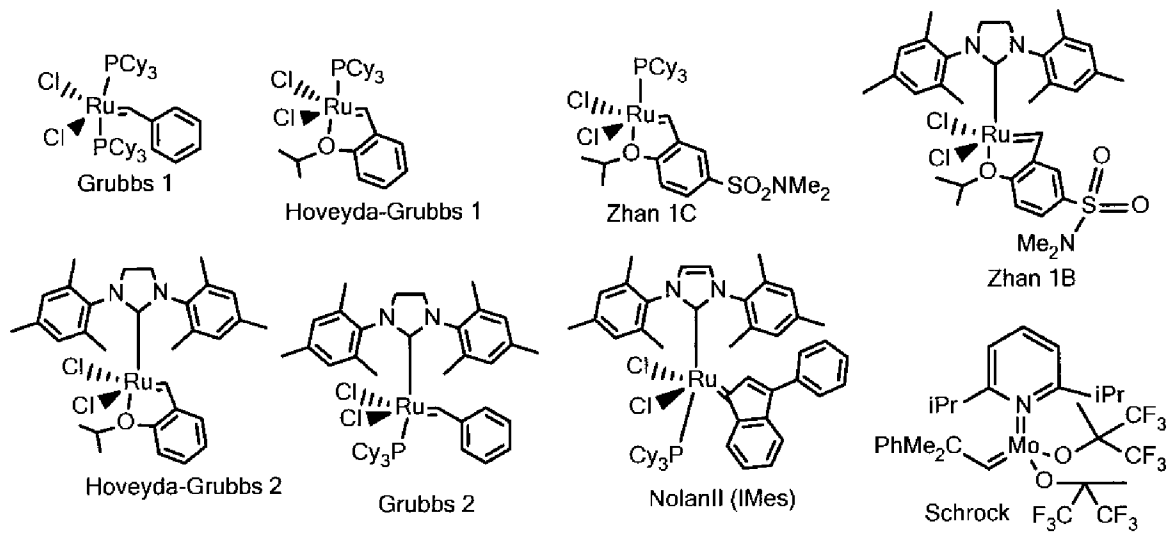
【0130】“醯胺偶合條件”係指於鹼之存在下使用偶合反應劑使胺與羧酸偶合以生成醯胺之反應條件。偶合反應劑之非限制性實例包括1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺(EDC)和羥基苯並三唑單水合物(HOBt)、六氟磷酸O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N,N'-四甲基脲鎗(HATU)、1-羥基-7-氮雜苯並三唑及類似者。該鹼之非限制性實例包括N-甲基嗎啉、吡啶、嗎啉、咪唑及類似者。

【0131】“環合置換反應”係指於觸媒之存在下同一分子內之兩個烯反應以生成環烷和揮發性烯之反應條件。

【0132】“庫爾提斯重排”係指羧酸(R-COOH)轉化為胺(RNH₂)之反應，其中首先藉由令該羧酸(R-COOH)與疊氮化二苯基磷醯反應以生成醯疊氮(RCON₃)，隨後該醯疊氮(RCON₃)經重排以生成異氰酸酯(RNCO)，該異氰酸酯(RNCO)於醇(例如三級丁醇)之存在下經水解以生成經boc保護之胺(R-NHBoc)。

【0133】“交叉置換反應條件”係指於觸媒之存在下各別分子之兩個烯反應以生成環烷和揮發性烯之反應條件。

【0134】 用於“環合置換反應”和“交叉置換反應條件”之觸媒的非限制性實例包括Zhan 1B、以鈦為底質之Grubbs觸媒、Grubbs-Hoveyda觸媒、飽和和未飽和咪唑、以磷為底質之觸媒及以鉬為底質之觸媒、及彼等之變異體。作為代表性且非耗盡性列示，參閱下述，其中Cy係環己基、Me係甲基、Ph係苯基且iPr係異丙基。



【0135】 此外，本文使用之簡稱分別具有下述之意義：

δ	化學位移
9-BBN	9-硼雙環[3.3.1]壬烷
Ac	乙酸酯
Ac ₂ O	乙酸酐
amu	原子質量單位
aq.	水溶性
atm	標準大氣
br	寬
Boc	三級丁氧羰基
Boc ₂ O	二碳酸二(三級丁酯)
calc'd	經計算
Cbz	苄氧羰基

CDI	1,1'-羰基-二咪唑
CPME	環戊基甲基醚
d	雙峰
dd	雙峰雙峰
ddd	雙峰雙峰雙峰
DCM	二氯甲烷
DIPEA	二異丙基乙基胺
DMAc或DMA	二甲基乙醯胺
DMAP	4-(二甲基胺基)吡啶
DMF	二甲基甲醯胺
DMSO	二甲亞砷
DPPA	疊氮化二苯基磷醯
dq	四重線雙峰
dt	三重線雙峰
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺
equiv或eq.	當量
Et	乙基
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Fmoc	9-芴基甲氧羰基
GCMS	氣相層析質譜
g	克
h	小時
HATU	六氟磷酸O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N,N'-四甲基脒鎘
HOBt	羥基苯並三唑單水合物
HPLC	高壓液相層析

HRMS	高解析質譜
Hz	赫茲
iPr	異丙基
IPA	異丙醇或2-丙醇
IPAC或IPAc	乙酸異丙酯
J	偶合常數
L	升
LCMS	液相層析質譜
M	莫耳
m	多重線
Me	甲基
MeCN	乙腈
MeTHF	2-甲基四氫呋喃
MHz	百萬赫茲
MIBK	甲基異丁基酮
mmol	毫莫耳
ml	毫升
mol	莫耳
MP	熔點
MS	質譜
MTBE	甲基三級丁基醚
m/z	質量/電荷
N	正
NBS	N-溴琥珀醯亞胺
NCS	N-氯琥珀醯亞胺
NMM	N-甲基嗎啉

NMP	N-甲基-2-吡咯啉酮
NMR	核磁共振
ppm	百萬分之一
psig	磅/平方吋
rel.	相對
s	單線
T3P	丙基膦酸酐
t	三重線
TBAB	四正丁基溴化銨
TBACl	四正丁基氯化銨
TBAI	四正丁基碘化銨
TBPB	四正丁基溴化鎘
t-BuOAc	乙酸三級丁酯
TCCA	三氯異三聚氰酸
td	雙峰三重線
tdd	雙峰雙峰三重線
tdt	三重線雙峰三重線
THF	四氫呋喃
Ts	甲苯磺醯基
tt	三重線三重線
<i>t</i> Bu或tBu	三級丁基
tBuOH	三級丁醇
UPLC	超效液相層析
v/v	體積/體積
vol	體積
wt	重量

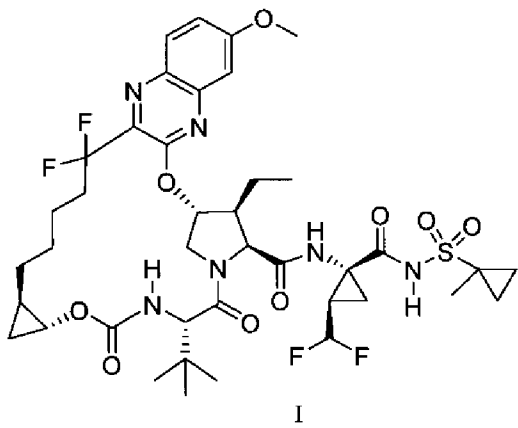
wt/wt	重量/重量
-------	-------

方法

【0136】 如上大抵描述者，本揭露於某些實施態樣中提供製備式I化合物之方法。於另一實施態樣中，本揭露提供製備用於合成式I化合物的中間體之方法。該等方法亦可用於合成式I化合物之立體異構物或式I化合物之立體異構物的混合物。

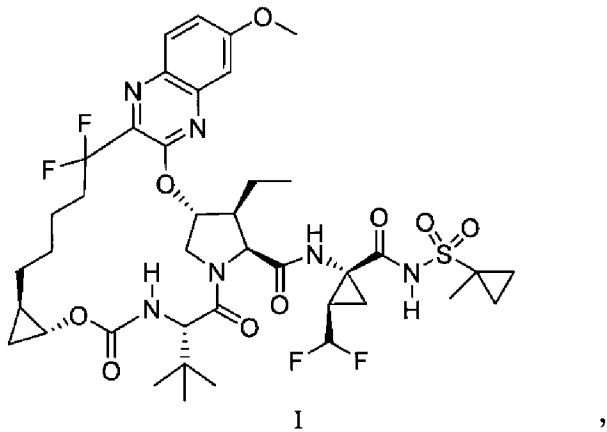
途徑I

【0137】 本揭露於一實施態樣提供一種製備式I化合物或彼之立體異構物、立體異構物的混合物、共晶體或醫藥上可接受之鹽之方法，該式I化合物係(1aR,5S,8S,9S,10R, 22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹啉-8-羧醯胺：



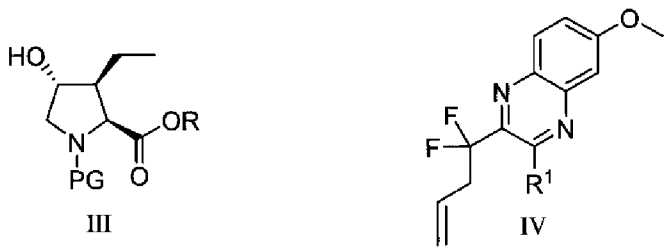
【0138】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式I化合物或彼之共晶體或鹽之方法，該式I化合物係(1aR,5S, 8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,

21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜
環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺：

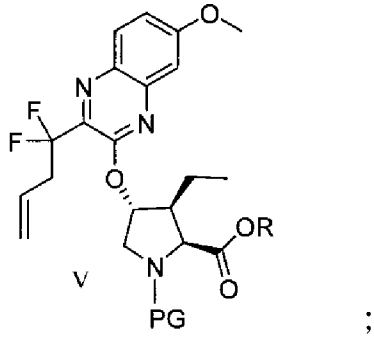


該方法包含：

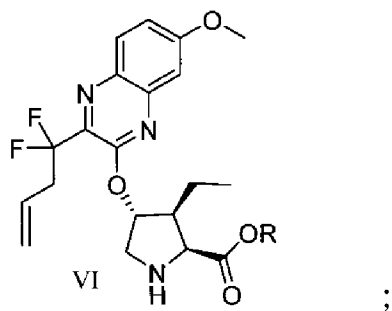
a) 令式III化合物或彼之共晶體或鹽於O-芳基化條件下與式IV化合物
接觸：



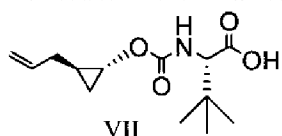
以生成式V化合物或彼之共晶體或鹽：



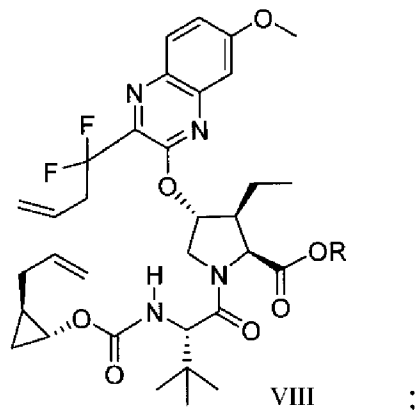
b) 令式V化合物或彼之共晶體或鹽經N-去保護條件以生成式VI化合物
或彼之共晶體或鹽：



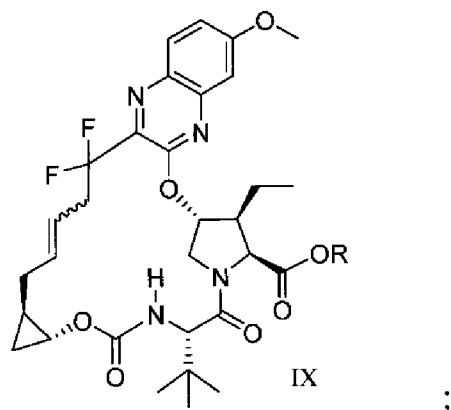
c) 令式VI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式VII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：



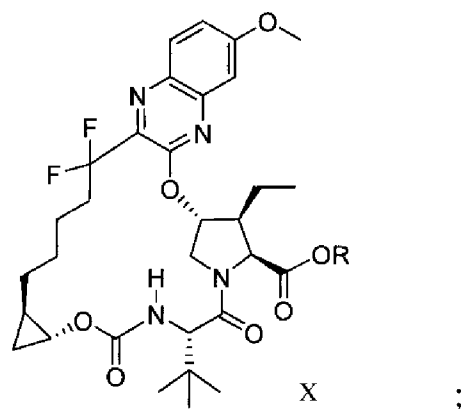
以生成式VIII化合物或彼之共晶體或鹽：



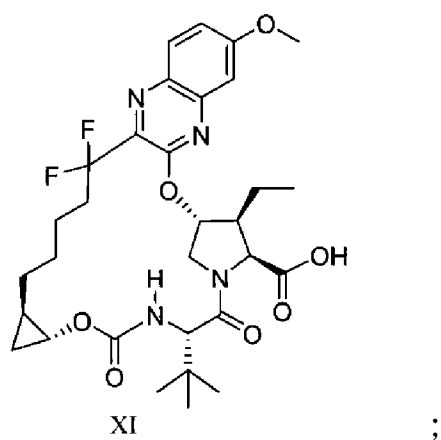
d) 實施式VIII化合物或彼之共晶體或鹽的環合置換反應以生成式IX化合物或彼之共晶體或鹽：



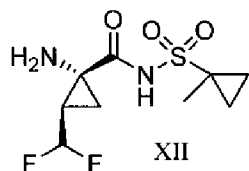
e) 於觸媒之存在下氫化式IX化合物或彼之共晶體或鹽以生成式X化合物或彼之共晶體或鹽：



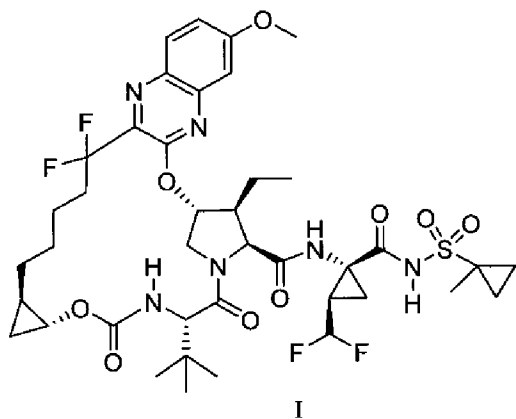
f) 水解式X化合物或彼之共晶體或鹽以生成式XI化合物或彼之共晶體或鹽：



g) 令式XI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式XII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：



以生成式I化合物或彼之共晶體或醫藥上可接受之鹽：



其中R係C₁₋₆烷基，PG係保護基且R¹係離去基。

【0139】 步驟a)之O-芳基化條件包含鹼。該鹼之非限制性實例包括碳酸鈉(Na₂CO₃)和碳酸鉀(K₂CO₃)、三級丁氧化鉀(KOtBu)、碳酸銫(Cs₂CO₃)、三級丁氧化鋰(LiOtBu)、三級丁氧化鎂(Mg(OtBu)₂)、三級丁氧化鈉(NaOtBu)、氫化鈉(NaH)、六甲基二矽胺化鉀(KHMDS)、磷酸鉀(K₃PO₄)、氫氧化鉀(KOH)、氫氧化鋰(LiOH)及有機鹼，諸如DABCO、DBU及類似者。於一實施態樣，該鹼係碳酸銫(Cs₂CO₃)。

【0140】 離去基之非限制性實例包括鹵素、甲烷磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、九氟丁磺醯氧基、(4-溴-苯)磺醯氧基、(4-硝基-苯)磺醯氧基、(2-硝基-苯)-磺醯氧基、(4-異丙基-苯)磺醯氧基、(2,4,6-三-異丙基-苯)-磺醯氧基、(2,4,6-三甲基-苯)磺醯氧基、(4-三級丁基-苯)磺醯氧基、苯磺醯氧基及(4-甲氧基-苯)磺醯氧基。

【0141】 該步驟a)之O-芳基化條件另包含溶劑。該溶劑之非限制性實例包括N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、二甲亞砜(DMSO)、乙腈(MeCN)、丙酮、含有少量添加水(H₂O)之非質子性溶劑、醚(諸如四氫呋喃(THF)和1,4-二噁烷)、甲苯(於相轉移觸媒之存在下)及類似者。於一實施態樣，該溶劑係N,N-二甲基乙醯胺(DMAc)。於另一實施態樣，該步驟a)之O-芳基化條件包含溫度約100至110℃。

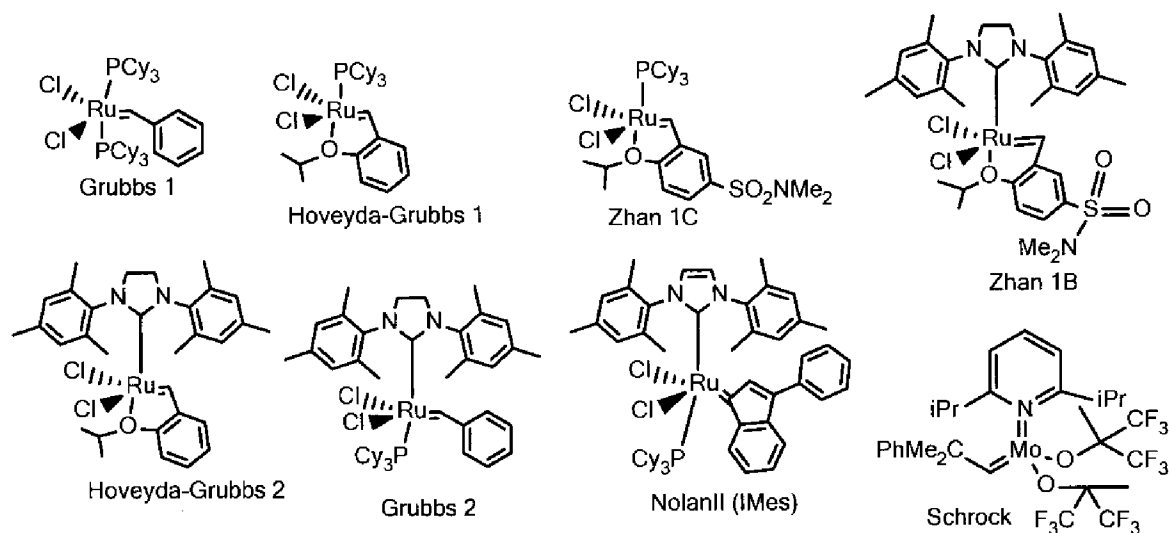
【0142】 式III化合物中可使用多種保護基PG。用於胺之保護基的非限制性實例包括三級丁氧羰基(Boc)、苄氧羰基(Cbz)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)及類似基。於一實施態樣，PG係Boc。步驟b)之N-去保護條件係指去除該保護基PG之條件。於一實施態樣，PG係Boc且該N-去保護條件包含酸，諸如HCl、甲磺酸、甲苯磺酸及類似酸。於一實施態樣，該酸係

對甲苯磺酸。

【0143】 該步驟b)之N-去保護條件另包含溶劑。該溶劑之非限制性實例包括甲基四氫呋喃、MTBE、二噁烷、乙酸異丙酯、彼等之組合及類似者。於一實施態樣，該溶劑係甲基四氫呋喃與MTBE之混合物。於另一實施態樣，該步驟b)之N-去保護條件包含溫度約50至55℃。

【0144】 步驟c)之醯胺偶合條件包含於鹼之存在下的偶合反應劑。偶合反應劑之非限制性實例包括1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺(EDC)和羥基苯並三唑(HOBt)、1-羥基-7-氮雜苯並三唑、六氟磷酸O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N,N'-四甲基脲鎗(HATU)及類似者。該鹼之非限制性實例包括N-甲基嗎啉、吡啶、嗎啉、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、咪唑及類似者。於一實施態樣，該步驟c)之醯胺偶合條件包含1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺和羥基苯並三唑(使用N-甲基嗎啉)。該步驟c)之醯胺偶合條件包含溶劑。該溶劑之非限制性實例包括二甲基乙醯胺、乙腈、N,N-二甲基甲醯胺及類似者。於一實施態樣，該溶劑係N,N-二甲基甲醯胺。於另一實施態樣，該步驟c)之醯胺偶合條件包含溫度約0至20℃。

【0145】 步驟d)之環合置換反應包含觸媒。用於“環合置換反應”之觸媒的非限制性實例包括Zhan 1B、以鈦為底質之Grubbs觸媒、Grubbs-Hoveyda觸媒、飽和和未飽和咪唑、以磷為底質之觸媒及以鉬為底質之觸媒、及彼等之變異體。作為代表性且非耗盡性列示，參閱下述，其中Cy係環己基，Me係甲基，Ph係苯基且iPr係異丙基。



【0146】 於一實施態樣，步驟d)之環合置換反應包含觸媒 Zhan 1B。

【0147】 該步驟d)之環合置換反應另包含溶劑。該溶劑之非限制性實例包括二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯、六氟苯、苯、甲苯、THF、甲基-三級丁基醚、環戊基甲基醚、乙酸乙酯、甲醇、異丙醇、正庚烷、碳酸二甲酯、二甲基甲醯胺、乙腈及類似者。於一實施態樣，該溶劑係甲苯。於另一實施態樣，該步驟d)之環合置換反應包含溫度約40至110℃。於另一實施態樣，該溫度係約105至110℃。

【0148】 該步驟d)之環合置換反應可選擇地包含促進劑。該促進劑之非限制性實例包括乙酸、苯醌、CuI、CsCl、Ti(O-*i*-Pr)₄、微波照射、乙烯及類似者。

【0149】 步驟e)之氫化反應條件包含於觸媒之存在下的氫。該觸媒之非限制性實例包括於碳、鋁、二氧化矽及其他異質載體上之鉑、鈀、鈦、鎳及其他金屬；金屬奈米粒子；截頭性Lewis氏對，諸如硼酸氫[4-[雙(2,4,6-三甲基苯基)膦基]-2,3,5,6-四氟苯基]氫雙(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯；均質金屬觸媒，諸如氯三(三苯膦)鈦(I)或六氟磷酸(1,5-環辛二烯)(吡啶)(三環己基膦)-鈷(I)及類似者。於一實施態樣，該觸媒係鉑/碳。

【0150】 該步驟e)之氫化反應條件另包含溶劑。該溶劑之非限制性實例包括水、質子性溶劑(諸如甲醇、乙醇或乙酸)、非質子性溶劑(諸如二甲亞砷、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙酸異丙酯、乙腈、甲苯、二氯甲烷或丙酮)、彼等之組合及類似者。於一實施態樣，該溶劑係乙酸異丙酯。於另一實施態樣，該步驟e)之氫化反應條件包含溫度約20至150℃。於另一實施態樣，該溫度係約20至25℃。

【0151】 該步驟e)之氫化反應條件包含氫氣或作為氫源之甲酸鹽(諸如甲酸銨)或甲酸。

【0152】 步驟f)之水解條件包含酸水解或鹼水解。用於酸水解之酸的非限制性實例包括質子酸，諸如硫酸、氫氯酸、對甲苯磺酸或固體負載之酸；Lewis氏酸，諸如三氟化硼、金屬鹽、金屬錯合物或氫鍵供體；及類似者。用於鹼水解之鹼的非限制性實例包括碳酸鹽，諸如碳酸鋰、碳酸鈉及碳酸鉀；金屬氫化物，諸如氫化鈉和氫化鉀；烷氧化物，諸如甲氧化鈉、三級丁氧化鈉、三級丁氧化鋰、三級丁氧化鉀或烷氧化四烷基銨；氫氧化物，諸如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化錫或氫氧化四烷基銨；胺鹼，諸如1,8-二氮雜雙環十一碳-7-烯；及類似者。於一實施態樣，步驟f)之水解包含鹼。於另一實施態樣，該鹼係氫氧化鋰。

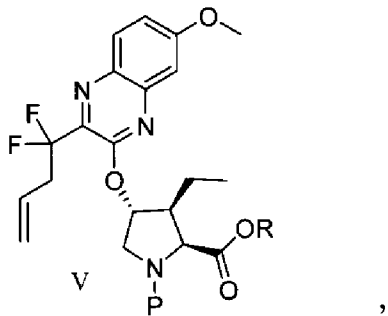
【0153】 該步驟f)之水解條件另包含溶劑。該溶劑之非限制性實例包括極性質子性溶劑，其包括水和醇(諸如甲醇、乙醇、IPA、三級丁醇、新戊醇、乙二醇及彼等與水之組合)；極性非質子性溶劑，其包括二甲亞砷、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷及彼等與水之組合；離子性液體，諸如六氟磷酸3-甲基咪唑鎓；及類似者。於一實施態樣，該溶劑係異丙醇與水之混合物。

【0154】 步驟g)之醯胺偶合條件包含於鹼之存在下的偶合反應劑且係與步驟c)所描述者相似。於一實施態樣，該偶合劑係六氟磷酸O-(7-氮雜苯並三唑-1-基)-N,N,N,N'-四甲基脒鎘(HATU)。於另一實施態樣，該鹼係N,N-二異丙基乙胺。於另一實施態樣，該溶劑係DMF。

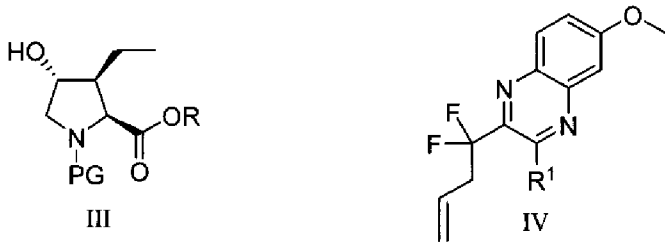
【0155】 於一實施態樣，R係C₁₋₆烷基。於另一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

【0156】 於一實施態樣，R¹係選自鹵素、甲磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、九氟丁磺醯氧基、(4-溴-苯)磺醯氧基、(4-硝基-苯)磺醯氧基、(2-硝基-苯)-磺醯氧基、(4-異丙基-苯)磺醯氧基、(2,4,6-三-異丙基-苯)-磺醯氧基、(2,4,6-三甲基-苯)磺醯氧基、(4-三級丁基-苯)磺醯氧基、苯磺醯氧基或(4-甲氧基-苯)磺醯氧基。於另一實施態樣，R¹係鹵素。於另一實施態樣，R¹係氯。

【0157】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式V化合物或彼之立體異構物、立體異構物的混合物、共晶體或鹽之方法：

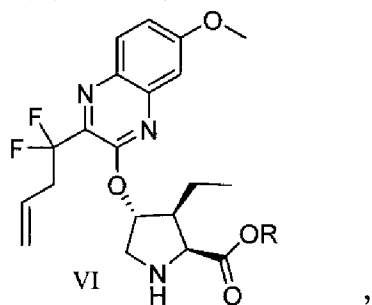


該方法包含令式III化合物或彼之共晶體或鹽於O-芳基化條件下與式IV化合物接觸：

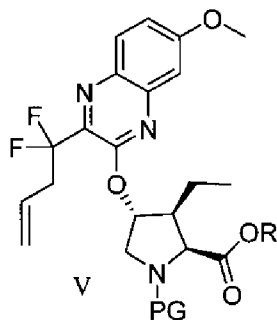


以生成式V化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基，PG係保護基且R¹係離去基。

【0158】於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式VI化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

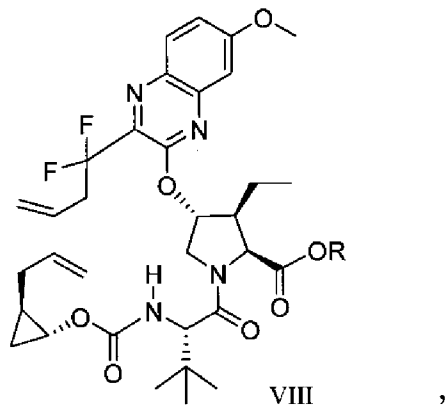


該方法包含令式V化合物或彼之共晶體或鹽：

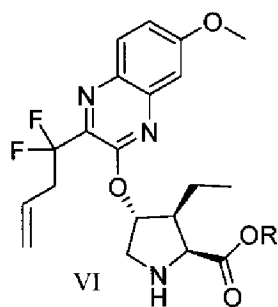


經N-去保護條件以生成式VI化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

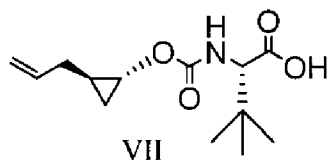
【0159】於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式VIII化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



該方法包含令式VI化合物或彼之共晶體或鹽：

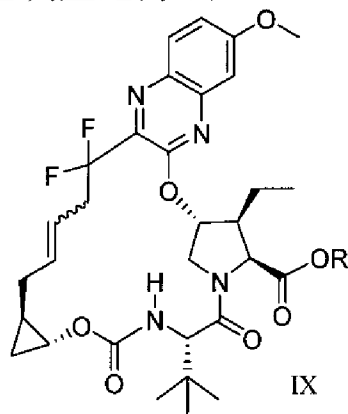


於醯胺偶合條件下與式VII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：

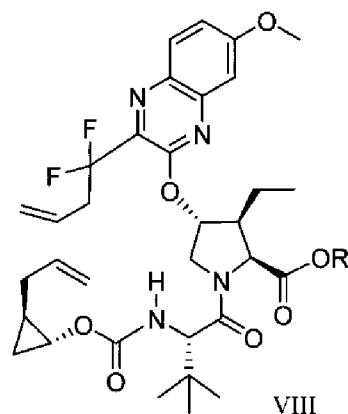


以生成式VIII化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基。

【0160】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式IX化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



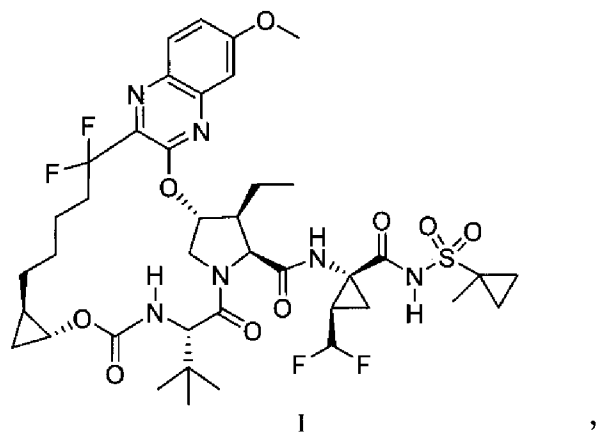
該方法包含實施式VIII化合物或彼之共晶體或鹽的環合置換反應：



以生成式IX化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係 C₁₋₆烷基。

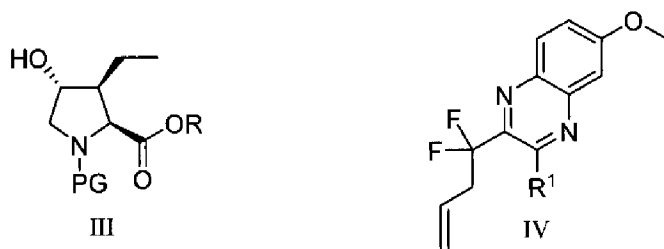
途徑II

【0161】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式I化合物或彼之共晶體或醫藥上可接受之鹽之方法，該式I化合物係(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4, 5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺：

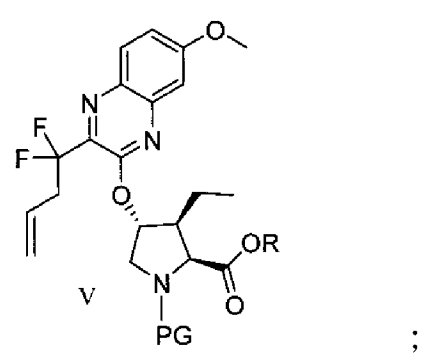


該方法包含：

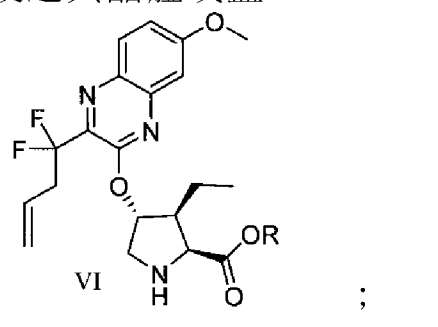
a) 令式III化合物或彼之共晶體或鹽於O-芳基化條件下與式IV化合物接觸：



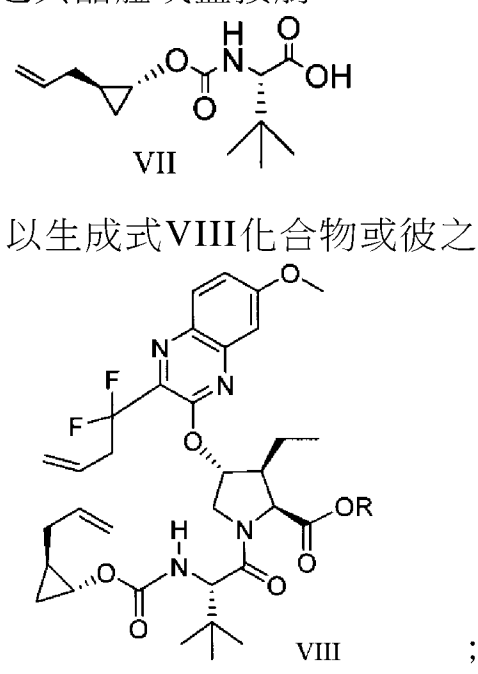
以生成式V化合物或彼之共晶體或鹽：



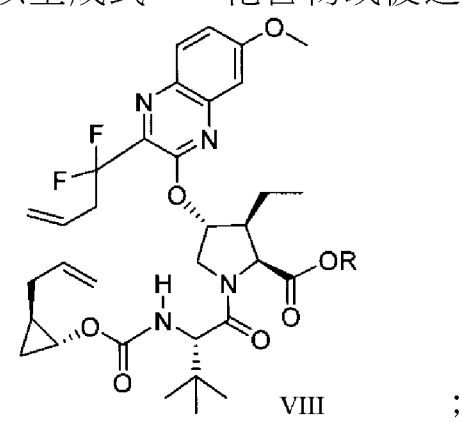
b)令式V化合物或彼之共晶體或鹽經N-去保護條件以生成式VI化合物或彼之共晶體或鹽：



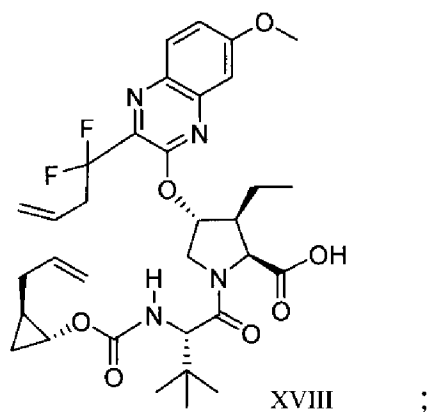
c)令式VI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式VII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：



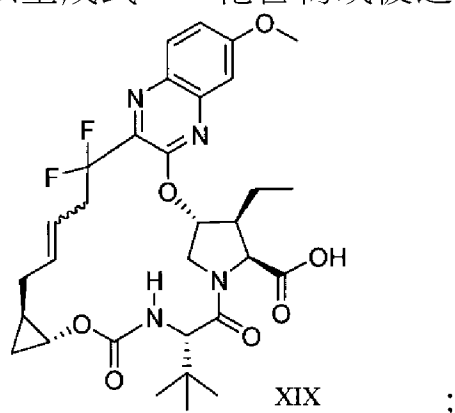
以生成式VIII化合物或彼之共晶體或鹽：



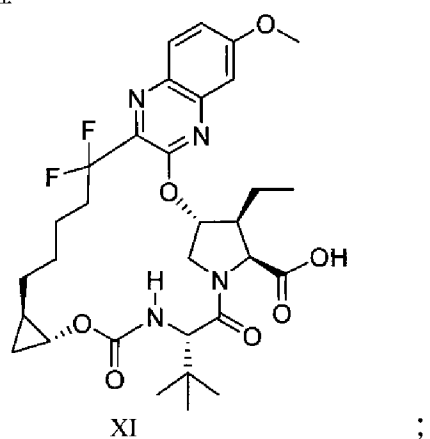
d)水解式VIII化合物或彼之共晶體或鹽以生成式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽：



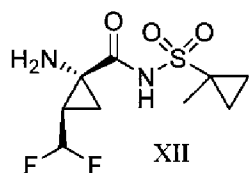
e) 於觸媒之存在下實施式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽的環合置換反應以生成式XIX化合物或彼之共晶體或鹽：



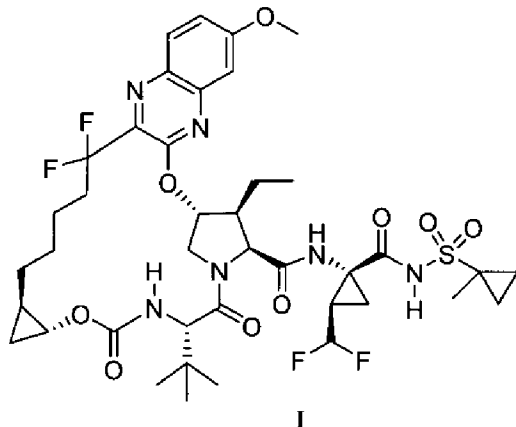
f) 於觸媒之存在下氫化式XIX化合物以生成式XI化合物或彼之共晶體或鹽：



g) 令式XI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式XII化合物或彼之共晶體或鹽接觸：



以生成式I化合物或彼之共晶體或醫藥上可接受之鹽：



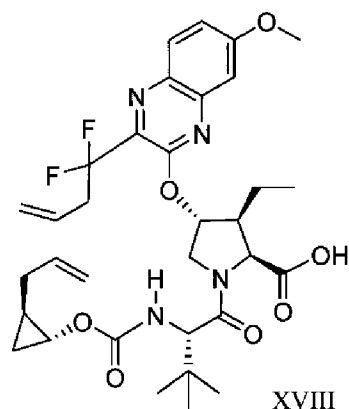
其中R係C₁₋₆烷基，PG係保護基且R¹係離去基。

【0162】 於途徑II中，合成順序有所變化，其中式VIII化合物首先經水解以生成式XVIII化合物，該式XVIII化合物隨後經環合置換反應以生成式XIX化合物，該式XIX化合物經氫化以生成式XI化合物。

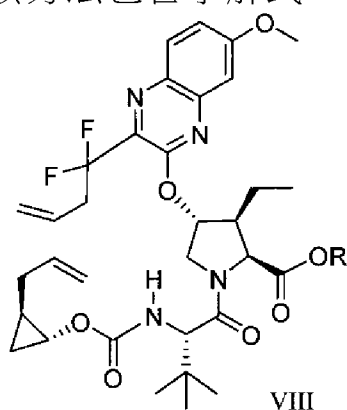
【0163】 於一實施態樣，R係C₁₋₆烷基。於另一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

【0164】 於一實施態樣，R¹係選自鹵素、甲烷磺醯氧基、對甲苯磺醯氧基、三氟甲磺醯氧基、九氟丁磺醯氧基、(4-溴-苯)磺醯氧基、(4-硝基-苯)磺醯氧基、(2-硝基-苯)-磺醯氧基、(4-異丙基-苯)磺醯氧基、(2,4,6-三-異丙基-苯)-磺醯氧基、(2,4,6-三甲基-苯)磺醯氧基、(4-三級丁基-苯)磺醯氧基、苯磺醯氧基或(4-甲氧基-苯)磺醯氧基。於另一實施態樣，R¹係鹵素。於另一實施態樣，R¹係氯。

【0165】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

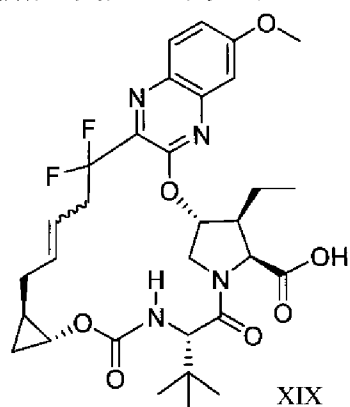


該方法包含水解式VIII化合物或彼之共晶體或鹽：



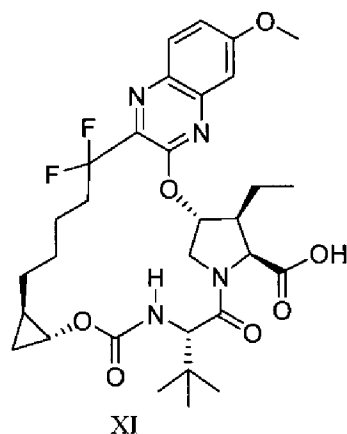
以生成式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基。

【0166】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XIX化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

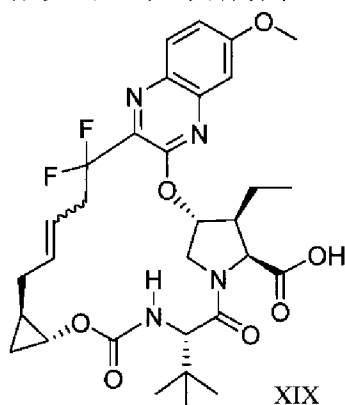


該方法包含於觸媒之存在下實施式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽之環合置換反應以生成式XIX化合物。

【0167】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XI化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



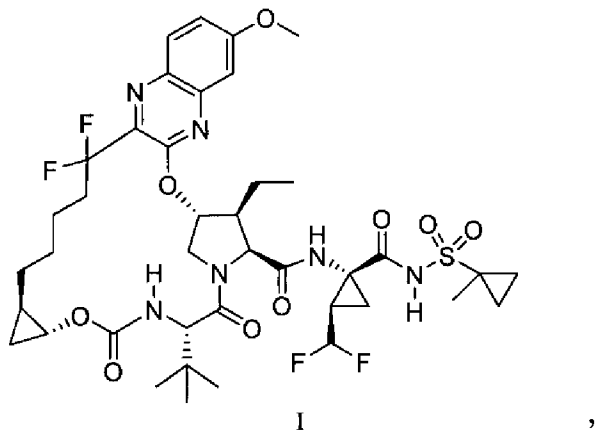
該方法包含於觸媒之存在下氫化式XIX化合物或彼之共晶體或鹽：



以生成式XI化合物或彼之共晶體或鹽。

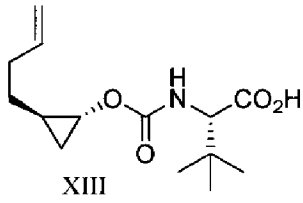
途徑III

【0168】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式I化合物或彼之共晶體或醫藥上可接受之鹽之方法，該式I化合物係(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4, 5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺：

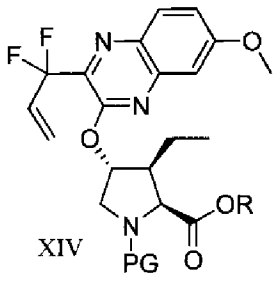


該方法包含：

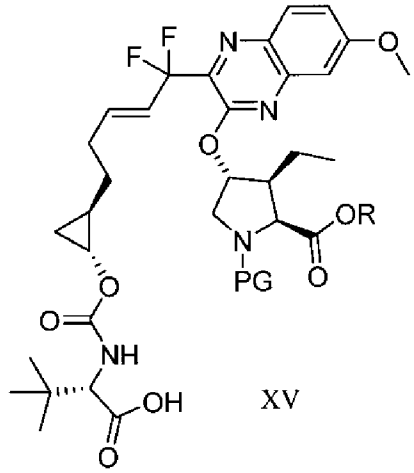
a) 令式XIII化合物或彼之共晶體或鹽：



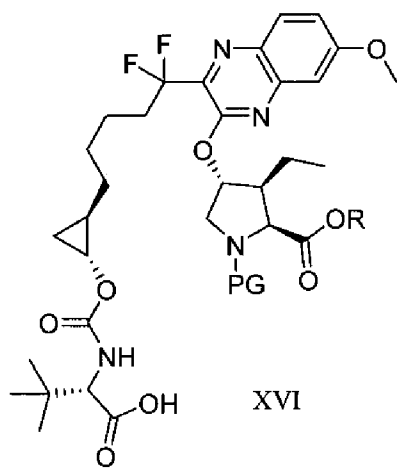
於橫跨置換條件下與式XIV化合物或彼之共晶體或鹽：



接觸以生成式XV化合物或彼之共晶體或鹽：

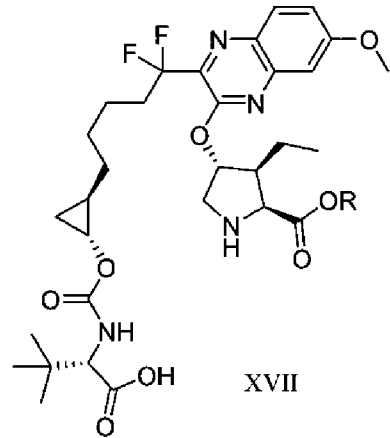


b) 於觸媒之存在下氫化式XV化合物或彼之共晶體或鹽以生成式XVI
化合物或彼之共晶體或鹽：



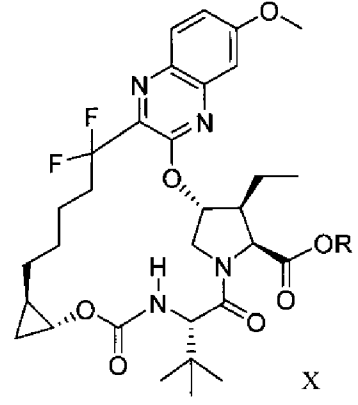
;

c) 令式XVI化合物或彼之共晶體或鹽經N-去保護條件以生成式XVII
化合物或彼之共晶體或鹽：



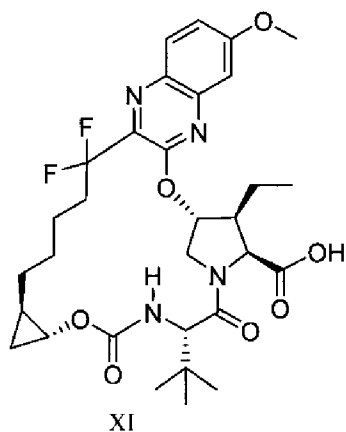
;

d) 令式XVII化合物於內醯胺化條件下與醯胺偶合劑接觸以生成式X
化合物或彼之共晶體或鹽：



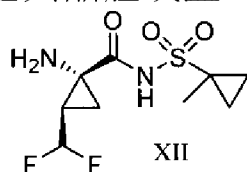
;

e) 水解式X化合物或彼之共晶體或鹽以生成式XI化合物或彼之共晶體
或鹽：

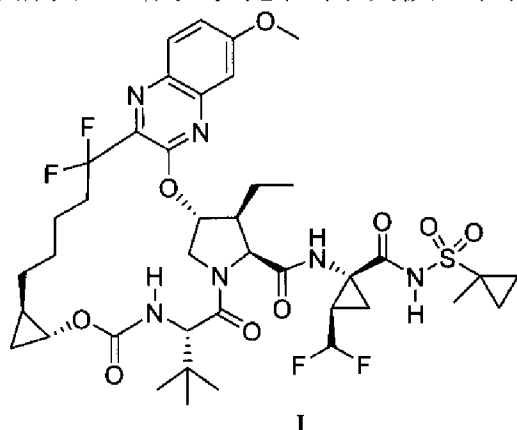


；及

f) 令式XI化合物或彼之共晶體或鹽於醯胺偶合條件下與式XII化合物或彼之共晶體或鹽：



接觸以生成式I化合物或彼之共晶體或醫藥上可接受之鹽：



其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0169】 該橫跨置換條件包含觸媒和溶劑。於一實施態樣，該觸媒係Zhan B。於另一實施態樣，該溶劑係甲苯。於另一實施態樣，該橫跨置換條件包含溫度約90至100℃。

【0170】 步驟b)之氫化條件包含觸媒和溶劑。於一實施態樣，該觸媒係鉑/碳。於另一實施態樣，該溶劑係乙酸異丙酯。

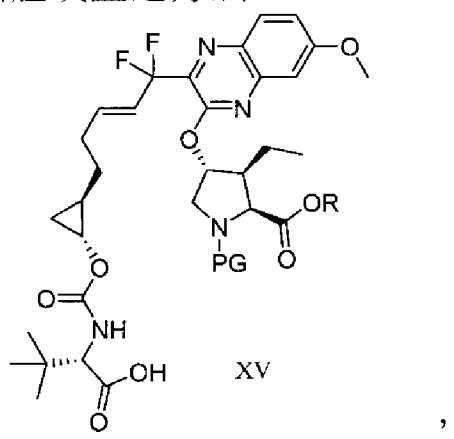
【0171】 步驟c)之N-去保護條件包含酸和溶劑。於一實施態樣，PG

係Boc。於另一實施態樣，該酸係HCl。於另一實施態樣，該溶劑係二噁烷。

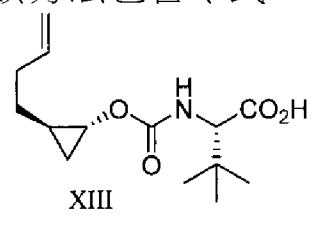
【0172】 步驟d)之內醯胺化條件包含於鹼之存在下之偶合反應劑和溶劑。於一實施態樣，該偶合劑係1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺(EDC)和羥基苯並三唑單水合物(HOBt)。於另一實施態樣，該鹼係三乙胺。於另一實施態樣，該溶劑係N,N-二甲基甲醯胺(DMF)。

【0173】 於一實施態樣，R係C₁₋₆烷基。於另一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

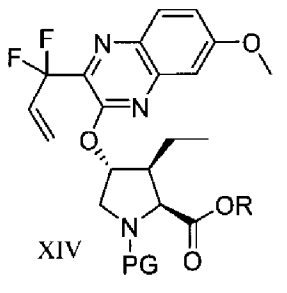
【0174】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XV化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



該方法包含令式XIII化合物或彼之共晶體或鹽：

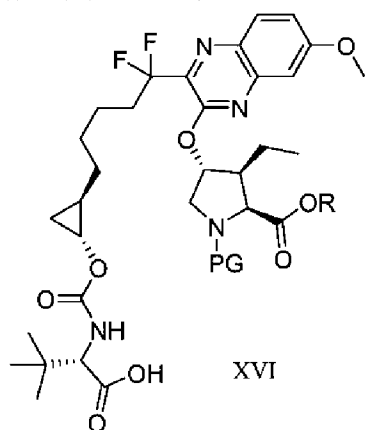


於橫跨置換條件下與式XIV化合物或彼之共晶體或鹽：

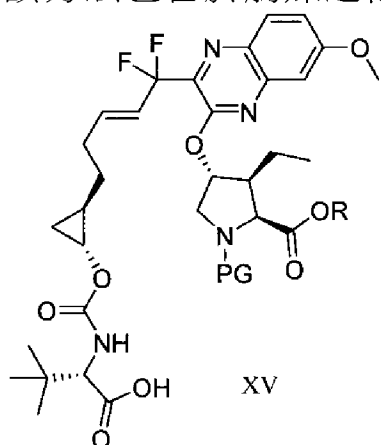


接觸以生成式XV化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0175】於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XVI化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

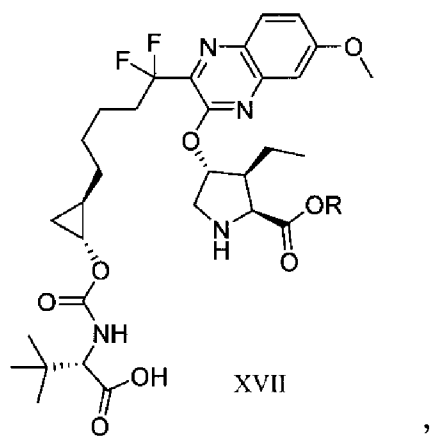


該方法包含於觸媒之存在下氫化式XV化合物或彼之共晶體或鹽：

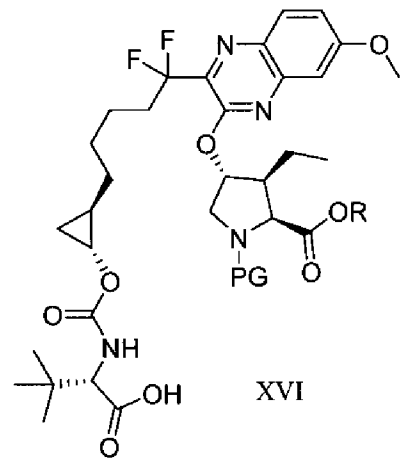


以生成式XVI化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

【0176】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式XVII化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

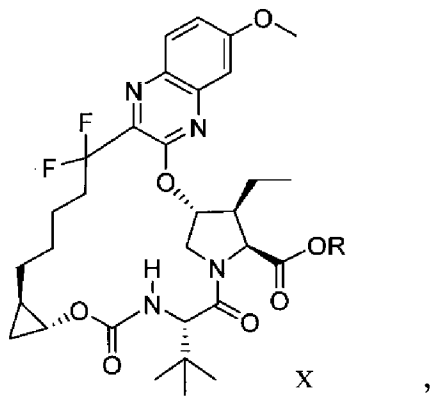


該方法包含令式XVI化合物或彼之共晶體或鹽：



經N-去保護條件以生成式XVII化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。

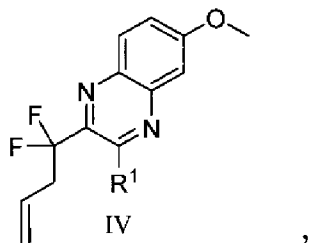
【0177】 於另一實施態樣，本揭露提供一種製備式X化合物或彼之共晶體或鹽之方法：



該方法包含令式XVII化合物於內醯胺化條件下與醯胺偶合劑接觸以生成式X化合物或彼之共晶體或鹽，其中R係C₁₋₆烷基。

化合物

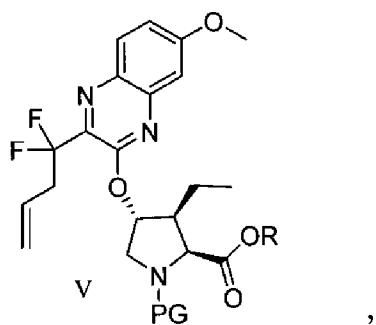
【0178】 於另一實施態樣，本揭露提供式IV化合物或彼之共晶體或鹽：



其中R¹係離去基。於一實施態樣，R¹係選自鹵素、-O-(甲苯磺醯基)、-O-(三氟甲磺醯基)、-O-(4-硝基苯基)或-B(OY)₂，其中每個Y各別為H或C₁₋₄烷基，或兩個Y和與彼等連接之原子一起形成5至6員環。於另一實施態樣，R¹係鹵素。於另一實施態樣，R¹係氯。

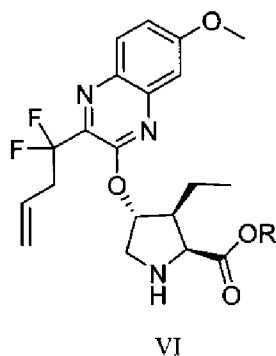
【0179】 於另一實施態樣，R¹係NH₂。

【0180】 於另一實施態樣，本揭露提供式V化合物或彼之共晶體或鹽：



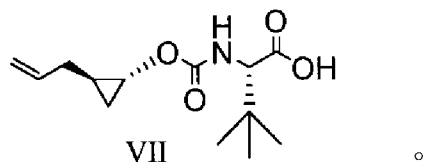
其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。於一實施態樣，PG係選自Boc、Cbz或Fmoc。於另一實施態樣，PG係Boc。於另一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

【0181】 於另一實施態樣，本揭露提供式VI化合物或彼之共晶體或鹽：

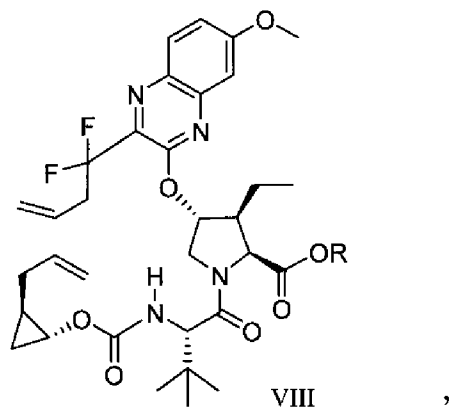


其中R係C₁₋₆烷基。於另一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

【0182】於另一實施態樣，本揭露提供式VII化合物或彼之共晶體或鹽：

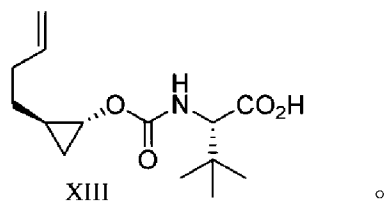


【0183】於另一實施態樣，本揭露提供式VIII化合物或彼之共晶體或鹽：

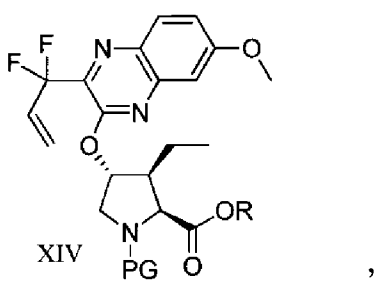


其中R係C₁₋₆烷基。於另一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

【0184】於另一實施態樣，本揭露提供式XIII化合物或彼之共晶體或鹽：

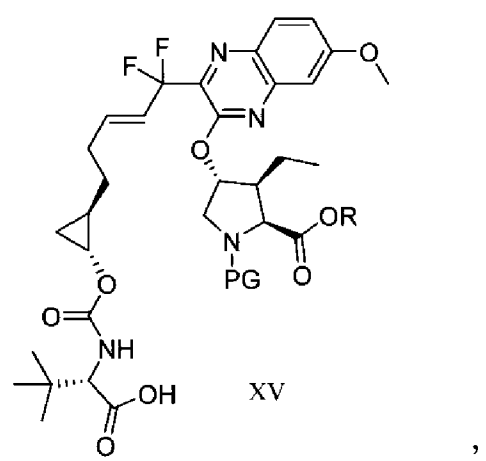


【0185】 於另一實施態樣，本揭露提供式XIV化合物或彼之共晶體或鹽：



其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。於一實施態樣，PG係選自Boc、Cbz或Fmoc。於另一實施態樣，PG係Boc。於另一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

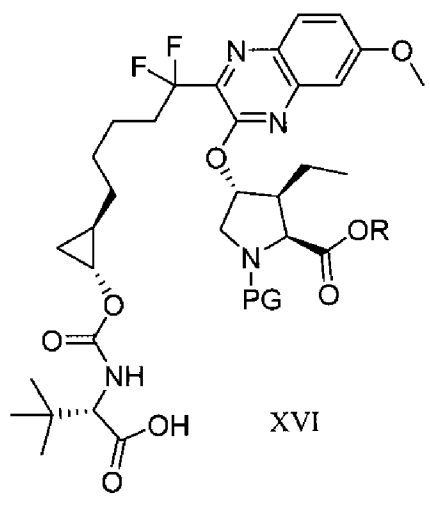
【0186】 於另一實施態樣，本揭露提供式XV化合物或彼之共晶體或鹽：



其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。於一實施態樣，PG係選自Boc、Cbz或Fmoc。於另一實施態樣，PG係Boc。於另一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

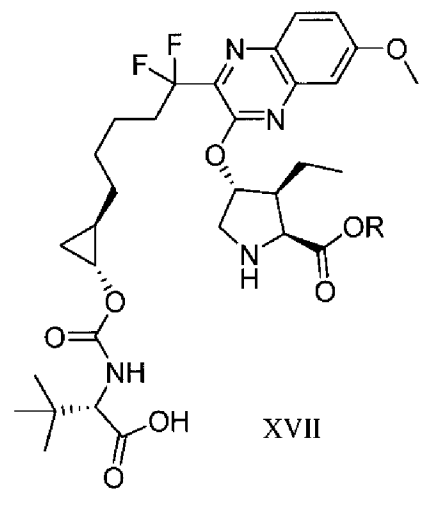
【0187】 於另一實施態樣，本揭露提供式XVI化合物或彼之共晶體

或鹽：



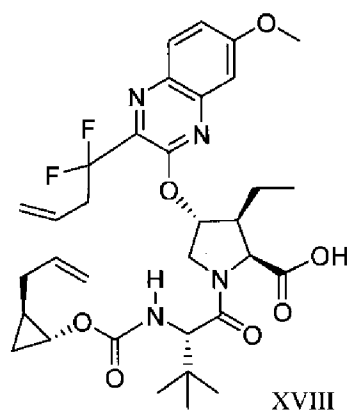
其中R係C₁₋₆烷基且PG係保護基。於一實施態樣，PG係選自Boc、Cbz或Fmoc。於另一實施態樣，PG係Boc。於另一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

【0188】於另一實施態樣，本揭露提供式XVII化合物或彼之共晶體或鹽：



其中R係C₁₋₆烷基。於一實施態樣，R係甲基。於另一實施態樣，R係三級丁基。

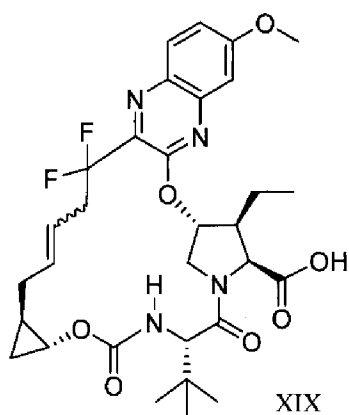
【0189】於另一實施態樣，本揭露提供式XVIII化合物或彼之共晶體或鹽：



XVIII

。

【0190】 於另一實施態樣，本揭露提供式XIX化合物或彼之共晶體或鹽：



XIX

。

【0191】 於合成式I化合物之方法中，中間體可經或未經純化而用於下一個步驟。慣用之純化手段包括再結晶、層析(例如吸附、離子交換及HPLC)及類似者。

【0192】 於某些實施態樣中，純化手段可包括合成式I化合物之方法中的一或多個中間體及/或式I化合物的一或多個中間體之手性解析。該等方法之非限制性實例包括結晶、手性解析劑及/或手性層析。例如，於某些實施態樣中，式I化合物可經由與金雞納鹼生物鹼結晶而進一步純化。

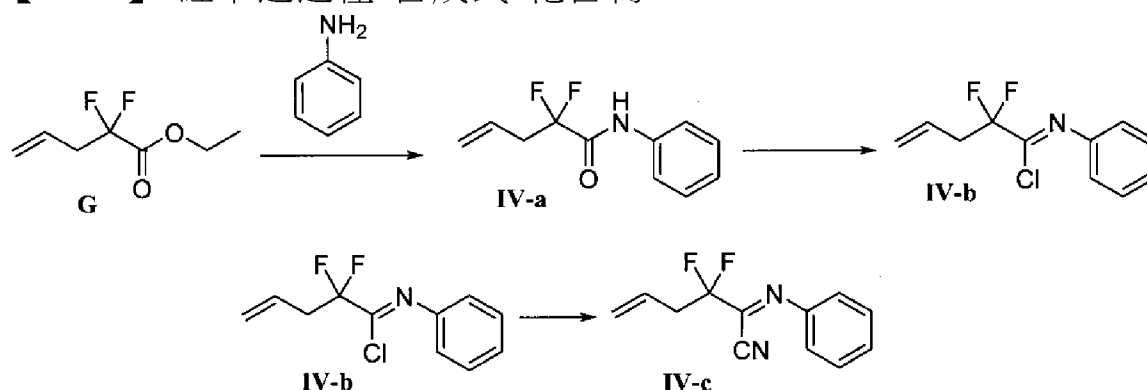
【實施方式】

【0193】 本申請案基於35 U.S.C. § 119(e)請求於2013年12月23日提出申請之美國臨時申請案號61/920,446的優先權，該美國臨時申請案之全部內容係以參照方式併入本申請案。

【0194】 使用本文揭露之方法和彼之對本揭露為明顯的慣用修飾及此技術習知之方法可製備本揭露之化合物。除了本文揭露者外，可使用慣用和習知之合成方法。如下述實施例所描述之方法，可完成本揭露之化合物的合成。反應試劑若為可取得者可購得，例如購自Sigma Aldrich或其他化學供應商。除非另有註明，用於下述反應之起始物可得自於商業來源。

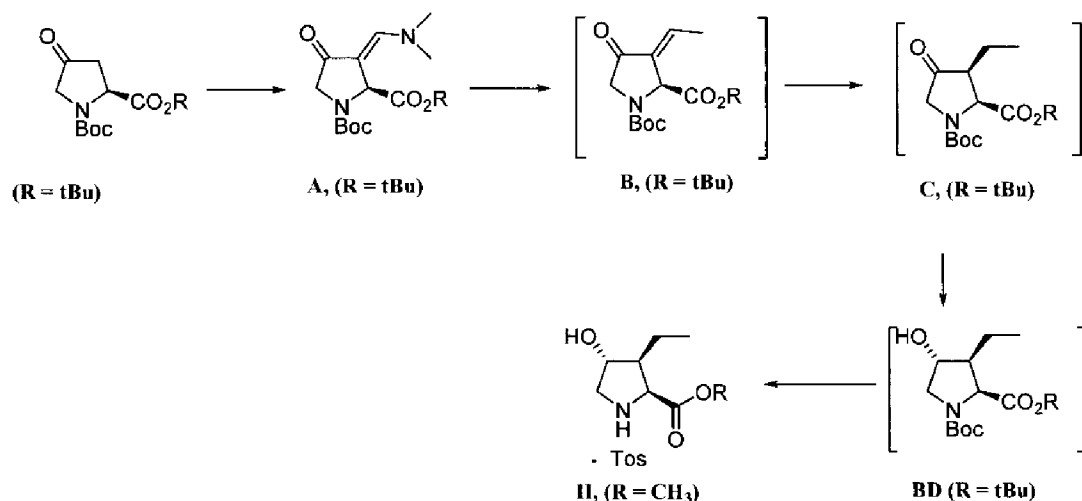
實施例1. 經途徑I合成 (1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺(I)

【0195】 經下述途徑I合成式I化合物：



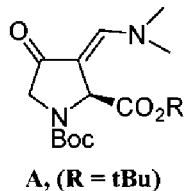
合成式I化合物之中間體

A. 合成(2S,3S,4R)-3-乙基-4-羥基吡咯啉-2-羧酸甲酯甲苯磺酸鹽 (II)

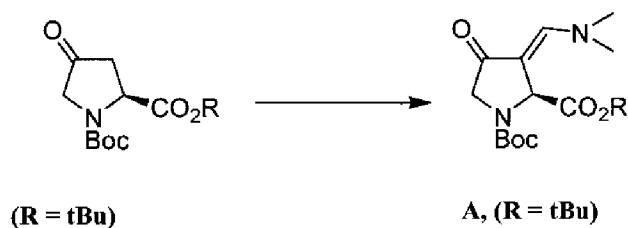


【0196】 還原雙鍵和酮之順序顛倒，因此生成新中間體B(R=三級丁基)和C(R=三級丁基)。使用該三級丁酯以製備中間體D(美國專利公開案號2014-0017198)；然而，該中間體D未經層析直接轉化為該甲酯之甲苯磺酸鹽且經結晶以除去非鏡像異構物雜質。得到該甲苯磺酸鹽II之單晶X射線圖譜。

步驟1：合成化合物A



I. 烯胺生成化合物A



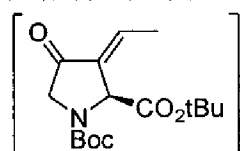
【0197】 將DMF-DMA (125.3 g, 2.0當量)和DCM (300 ml)之組合置入反應槽並經加熱至45℃。於單獨容器中且於氮氣下，令購得之(S)-4-側氧基吡咯啉-1,2-二羧酸二(三級丁酯)(150 g)溶解於DCM(300 ml)。將該溶液經約3小時載入至含有該DMF-DMA溶液之反應槽。經反應完全，令該溶液冷卻至約室溫。加入5% LiCl(750 ml)至該反應槽並令該混合物

經攪拌。分離相層並移除水層。令有機層經水(750 ml)沖洗並經硫酸鈉乾燥且令混合物經過濾。

【0198】 令濾液經濃縮至約200 ml並加入庚烷(600 ml)以生成黝暗溶液。令混合物經進一步濃縮以除去殘餘DCM。加入額外之庚烷(600 ml)並令混合物經加熱至約50至60°C且經約1小時熟化以得到漿泥。令該漿泥經約4小時冷卻至約15°C且隨後於約15°C下經隔夜(約18小時)熟化。藉由真空過濾分離中間體A (R=三級丁基)並經2X庚烷輕洗。令所生成之固體於約45°C下經乾燥以生成中間體A (R=三級丁基)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (E/Z異構物之混合物): δ 7.4 (s, 1H), 5.2-5.3 (s, 1H), 3.8 (d, 2H) 3.2 (寬s, 6H), 1.5 (s, 9H), 1.4 (s, 9H)。UPLC/MS M+1=341 amu。

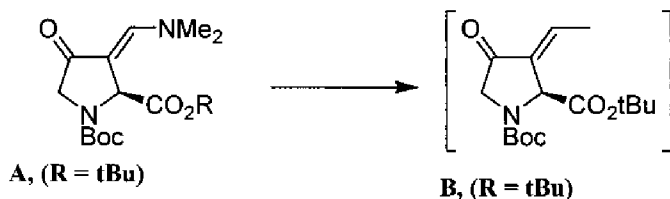
【0199】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用可替代之溶劑，諸如其他極性非質子性溶劑(例如二甲基甲醯胺、甲基三級丁基醚及乙酸異丙酯)或非極性溶劑(例如甲苯、環己烷及庚烷)。亦可於無溶劑或無上述溶劑之混合物下實施該反應。進一步，可使用溫度介於約25至約50°C。亦可使用可替代之結晶溶劑系統(例如DCM：庚烷、甲苯：庚烷、環己烷：庚烷、及環己烷)。

步驟2：合成化合物B (R=三級丁基)



B, (R = tBu)

I. 甲基化化合物A(R=三級丁基)以生成化合物B(R=三級丁基)：



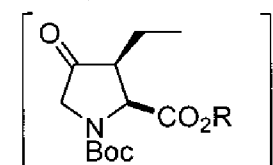
B, (R = tBu)

【0200】 對反應槽加入化合物A(151 g, 0.44 mol, 1.0當量)。對該槽抽真空，經氮氣清洗且令受質溶解於MeTHF(450 ml, 3 vol)。令反應混合物冷卻至內部溫度約 -12°C 並經約1小時逐滴與甲基溴化鎂(155 ml, 3.0 M二乙醚溶液, 0.55 mol, 1.25當量)反應。經反應完全(約2小時)，藉由將反應物加入至冰冷飽和氯化銨水溶液(400 ml)以實施逆向驟冷。若觀察到乳化現象，加入更多量之氯化銨水溶液或2M HCl。令水層經甲苯(1×200 ml)萃取。令有機層經結合，先後經1M HCl (150 ml)和鹽水(150 ml)沖洗且經真空濃縮以生成化合物B。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.90-6.92 (1H, m), 5.08-5.16 (1H, m), 3.94-4.00 (2H, m), 2.02-2.04 (3H, m), 1.44-1.49 (18H, m)。

【0201】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他親和劑，諸如甲基鎂反應劑、甲基鋰、甲基鋰-氯化鋰、銅酸甲酯及其他甲基金屬反應劑。此外，亦可使用可替代之溶劑，諸如其他極性或非極性非質子性溶劑。

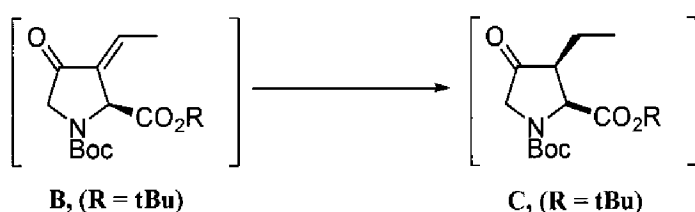
【0202】

步驟3：合成化合物C(R=三級丁基)



C, (R = tBu)

I. 氫化化合物B(R=三級丁基)以生成化合物C(R=三級丁基)：



B, (R = tBu)

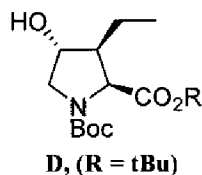
C, (R = tBu)

【0203】 於氮氛圍下令烯酮B(R=三級丁基)(32.0 g, 0.10 mol)溶解

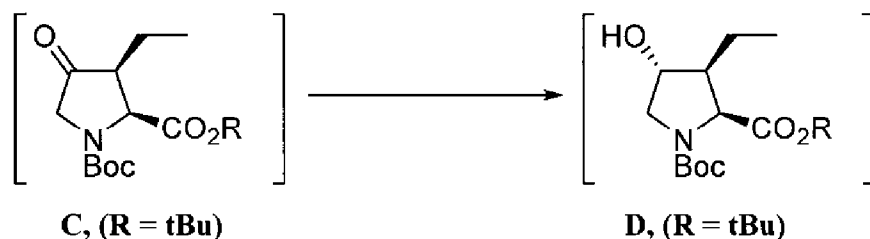
於甲苯(3 vol)。隨後加入Pd/C(1.1 g, 0.5 mol%)並令反應物先後經氦氣和氫氣清洗且於室溫和氫氣(1大氣壓)下經激烈攪拌。經該反應完全後，加入矽藻土(0.1 S, 13.2 g)並令混合物經攪拌5分鐘。令異質混合物經通過矽藻土過濾並經額外之甲苯(0.5至1 vol)輕洗且經濃縮至乾燥狀態以生成化合物C。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 4.68 (dd, J=36.9, 9.3 Hz, 1H), 3.99-3.75 (m, 2H), 2.63 (tdd, J=13.7, 9.2, 4.6 Hz, 1H), 1.89 (dt, J=13.8, 6.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.30-1.16 (m, 1H), 1.07 (t, J=7.4 Hz, 3H)。

【0204】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。可使用例如其他異質金屬觸媒，諸如於碳、氧化鋁、二氧化矽及其他異質載體上之鉑、鈀、鈦、鎳及其他金屬、或金屬奈米粒子。此外，亦可使用路易氏(Lewis)對(諸如硼酸氫[4-[雙(2,4,6-三甲基苯基)膦基]-2,3,5,6-四氟苯基]氫雙(2,3,4,5,6-五氟苯基)鹽)或均質金屬觸媒(諸如氯三(三苯膦)鈦(I)或六氟磷酸(1,5-環辛二烯)(吡啶)(三環己基膦)-銨(I))。可使用其他溶劑，例如水、質子性溶劑(諸如甲醇、乙醇或乙酸)、非質子性溶劑(例如二甲亞砜、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙腈、甲苯、二氯甲烷或丙酮)或上述之組合。進一步，溫度可介於約-20°C至約150°C。此外，可使用壓力範圍內可替代之氫氣或可使用甲酸鹽(諸如甲酸銨)或甲酸。可替代地，可使用二醯亞胺還原條件。

步驟4：合成化合物D(R=三級丁基)



I. 還原化合物C(R=三級丁基)以生成化合物D(R=三級丁基)



【0205】 混合 ZnCl_2 (27.3 g, 200 mmol, 2當量)和CPME (7 vol相對於化合物C, 220 ml)並使異質混合物溫熱至內部溫度約 95°C 且於該溫度下經攪拌約1.5小時。令所生成之漿泥冷卻至約 25°C 。加入 NaBH_4 (7.56 g, 200 mmol, 2當量)並令混合物經隔夜攪拌(約18小時)。

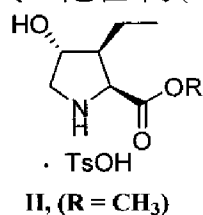
【0206】 令漿泥冷卻至約 0°C 並緩慢加入化合物C (R=三級丁基)(約100 mmol)之甲苯(總計3 vol)溶液且同時維持溫度至約低於 $+3^\circ\text{C}$ 。經加入後，令混合物於約 0°C 下經攪拌直至起始物消耗殆盡。藉由反向加入至檸檬酸(2.5 當量, 48 g)之冰水(200 ml)溶液使反應物驟冷。分離相層並令有機層經鹽水(60 ml, 2 vol)沖洗，置於 MgSO_4 (0.05S, 1.5 g)上乾燥且經過濾。令粗有機溶液經濃縮，經2倍體積之己烷稀釋並經通過矽膠過濾且經1:1丙酮:己烷流洗。真空濃縮生成式D化合物(R=三級丁基)。

【0207】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4.30 (dd, $J=26.4, 8.4$ Hz, 1H), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.89 (ddd, $J=14.6, 10.6, 7.5$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J=17.7, 10.6, 7.1$ Hz, 1H), 2.20-2.05 (m, 2H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.35-1.23 (m, 1H), 1.07 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。

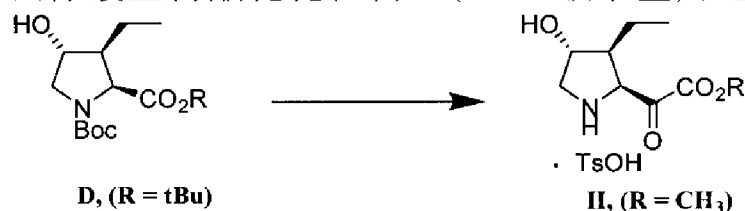
【0208】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他還原劑，諸如氫硼化物(例如氫硼化鈉、氫硼化鋰或氫硼化鈣)、醯氧基氫硼化物(例如乙醯氧基氫硼化鈉或三氟乙醯氧基氫硼化鋰)、硼烷或硼烷之複合物、氫、氫化鋁反應劑(例如氫化鋁鋰或二-異丁基氫化鋁)、二硼烷、二氫烯、氰基氫硼化鈉、9-BBN、三丁基氫化錫、矽烷(例如三乙

基矽烷)、異丙酸鋁與異丙醇之組合。進一步,可使用可替代之觸媒或促進劑,諸如路易(Lewis)氏或布忍斯特(Bronsted)氏酸或該二者之組合;鹼;異質金屬觸媒(例如碳、氧化鋁、二氧化矽及其他異質載體上之鉑、鈦、鈺、鎳及其他金屬);金屬奈米粒子;截頭性路易(Lewis)氏對(例如硼酸氫[4-[雙(2,4,6-三甲基苯基)膦基]-2,3,5,6-四氟苯基]氫雙(2,3,4,5,6-五氟苯基)鹽);均質金屬觸媒(例如諸如氯三(三苯膦)鈺(I)或六氟磷酸(1,5-環辛二烯)(吡啶)(三環己基膦)-銨(I))。此外,可使用其他溶劑,諸如水、質子性溶劑(例如甲醇、乙醇或乙酸)、非質子性溶劑(例如二甲亞砜、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙腈、甲苯、二氯甲烷或丙酮)或上述之組合。

合成式II化合物(R=CH₃)



去保護且轉酯化化合物D (R=三級丁基)以生成化合物II (R=CH₃) :



【0209】 混合化合物D (R=tBu) (5.55 g, 17.6 mmol)和甲醇(55.5 ml)於反應槽。將對甲苯磺酸(10.7 g, 3.2當量)載入溶液並令混合物於室溫下經攪拌約1小時。隨後加熱該混合物至約60℃。攪拌反應物直至反應完全。令反應混合物經濃縮至約4體積並經冷卻至約45℃。緩慢加入MTBE (4體積)且隨後加入化合物II種物(0.05%)。隨後令混合物經熟化約30分鐘。經約90分鐘載入額外之MTBE (5體積)且令所生成之混合物經隔夜攪拌。

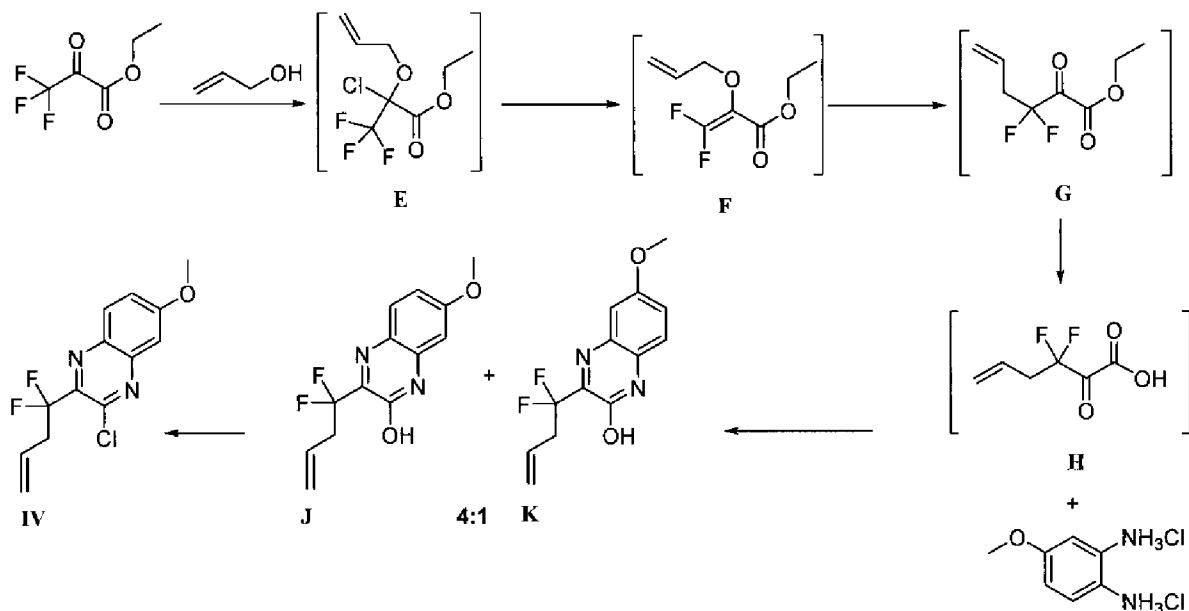
【0210】 令混合物經過濾並經2體積MTBE輕洗。令所生成之濕餅於約40°C下經真空乾燥以得到呈甲苯磺酸鹽之化合物II ($R=CH_3$)。 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.7 (d, 2H), 7.2 (d, 2H), 4.7 (d, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.0 (t, 3H)。LC/MS $M+1=174.1$ 。

【0211】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用甲醇與共溶劑、MTBE、甲苯或其他非醇性溶劑且可使用溫度介於約0至60°C。此外，可替代之結晶溶劑系統可包括甲醇：MTBE、乙醇：MTBE、或丙酮：MTBE。進一步，可使用可替代之鹽(例如HCl、HBr、甲磺酸鹽、對溴苯磺酸鹽、三氟甲磺酸鹽及苯磺酸鹽)。

B. 合成3-氯-2-(1,1-二氟丁-3-烯-1-基)-6-甲氧基喹啉(IV)

【0212】 [0212] 經由如下述2個不同之途徑合成化合物IV。

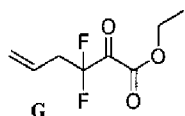
途徑I



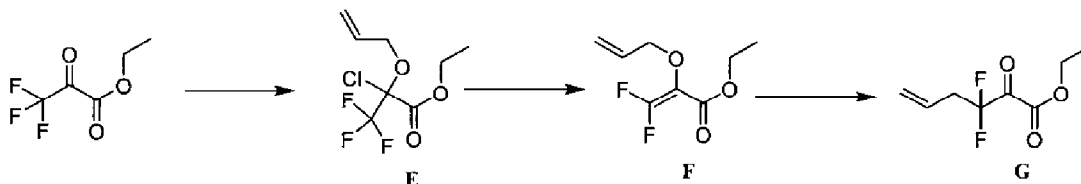
【0213】 與美國專利公開案號2014-0017198所使用之類似物相比較，化合物IV含有一或多個伸甲基並因此需要不同之起始物。三氟丙酮酸乙酯經3個步驟被轉化為中間體G。中間體G被嵌進成化合物J和化合物K

之4:1同分異構混合物。於該美國專利公開案號2014-0017198中,使用硝基胺基苯甲醚經2步驟之方法以生成環,於該方法中首先令該胺反應且隨後還原該硝基以進行環化。生成2個同分異構物。於此途徑中,該起始物被替代為二胺基類似物且得到相似之混合物。令該混合物經氯化並藉由慣用之方法以純化所欲之異構物IV。

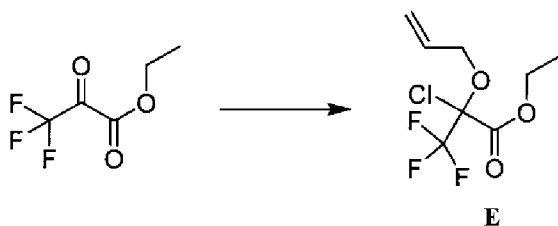
步驟1: 合成化合物G



I. 自三氟丙酮酸乙酯合成式G中間體:



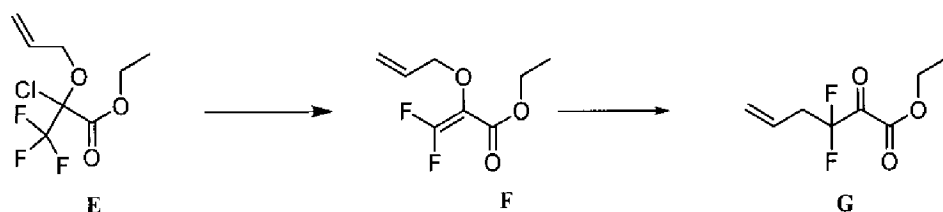
a. 烯丙基化三氟丙酮酸乙酯以生成化合物E:



【0214】對反應槽載入三氟丙酮酸乙酯(86 g, 0.5056 mol, 1.0當量)和二氯甲烷(260 ml)。經約30分鐘緩慢加入烯丙醇(31 g, 0.5337 mol, 1.1當量)並同時維持反應溫度低於約27°C。令反應物冷卻至約5°C並經約50分鐘加入吡啶(123 ml, 1.52 mol, 3.0當量)且維持反應溫度低於約8°C,隨後經約90分鐘載入亞硫醯氯(90 g, 0.76 mol, 1.5當量)且同時維持反應溫度低於約12°C。令反應物於5至10°C下經攪拌約30分鐘,經約30分鐘回溫至約22°C且維持於約22°C下直至該反應被認為完全。將反應混合物倒入至冷水(860 ml; 約8°C)並分離相層。令水相再經二氯甲烷(200 ml)萃取。令結合之二氯甲烷相連續經水(860 ml)、5重量% NaHCO₃溶液(2×250 ml)及

最後水(250 ml)沖洗且置於硫酸鈉上乾燥。經除去溶劑後，分離粗產物化合物E且直接用於下一個步驟。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.92 (m, 1 H), 5.38 (dq, J=14.1, 1.4 Hz, 1 H), 5.27 (dq, J=10.3, 1.2 Hz, 1 H), 4.40 (d, J=7.1 Hz, 2H), 4.34 (m, 2H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

II. 自化合物E經Zn媒介除去ClF以生成化合物F且隨後藉由克來森(Claissen)重排以生成化合物G：



【0215】對反應槽載入鋅粉(324 g, 4.95 mol, 2.0當量)、CuI (6 g, 0.032 mmol, 0.013當量)及N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3.0升)。當經約10分鐘藉由加入漏斗逐滴載入Me₃SiCl (309 ml, 2.43 mmol, 1.0當量)時，令混合物經激烈攪拌且維持反應溫度於約<25°C。令反應物於約25°C下經攪拌約30分鐘。隨後經20分鐘令反應物冷卻至0至5°C且經約60分鐘緩慢加入化合物E (600 g, 2.43 mol, 1.0當量)之DMF (3.0升)溶液並維持反應溫度於約<10°C。令反應物於5至10°C下經攪拌約30分鐘，經約30分鐘回溫至約22°C且隨後置於約22°C下直至藉由¹⁹F NMR認為反應完全(一般1至2小時)。

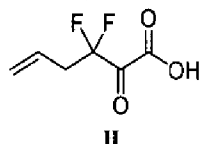
III. 化合物F經Claisen重排以生成化合物G

【0216】令上述之反應混合物經過濾並經乙酸乙酯(2×3 L)沖洗。將水(1.5 L)加入至有機相並分離相層。令該有機層經兩份額外水(2×1.5 L)沖洗。令有機溶液經濃縮以得到粗化合物F。令該粗化合物F溶解於甲苯(3.0 L, 5體積)並經加熱至約80°C直至反應被認為完全(一般1至3小時)。令反應物冷卻至約22°C並經旋轉蒸發除去溶劑以得到粗產物化合物G (約70

重量%)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.90 (m, 1 H), 5.28 (m, 2H), 4.40 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.83 (dt, J=18.5, 7.0 Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.0 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (CDCl₃) δ -112.8 (t)。

【0217】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他胺鹼(例如4-二甲基胺基吡啶、咪唑或三乙胺)。此外，可使用可替代之烯丙基化劑(例如烯丙基氯和烯丙基溴)、鹵化劑(例如亞硫醯溴)、烯烴化劑(例如鎂)或鋅活化劑(例如甲磺酸、氫氯酸、二-異丁基氫化鋁和二乙基氫化鋁)。再者，可使用其他溶劑(例如二氯甲烷、苯、甲苯、甲基三級丁基醚、四氫呋喃或2-甲基四氫呋喃)。

步驟2：合成化合物H



I. 自化合物G合成化合物H

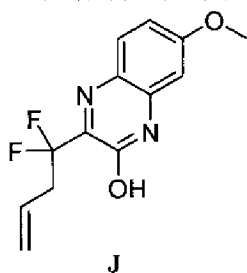


【0218】對反應燒瓶載入化合物G (26.2 g, 136.6 mmol, 1.0當量)和THF (236 ml, 9體積)。先後載入水(52 ml, 2體積)和LiOH·H₂O (14.9 g, 354.5 mmol, 2.6當量)並維持反應溫度低於約33℃。維持反應物於約22℃下達約3小時並隨後經1M HCl (250 ml)驟冷。隨後藉由加入濃HCl (20 ml)調整pH至3。分離相層並令水相再經甲基三級丁基醚(260 ml)萃取。分開相層並將NaCl (52 g)加入至水相，該水相再先後經MTBE (2×130 ml)和EtOAc (50 ml)萃取。結合所有有機相並置於硫酸鈉上乾燥且經過濾、濃縮及真空乾燥以得到化合物H。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.2 (br s, 1H), 6.92 (br s, 2H), 5.83-5.70 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 2.83-

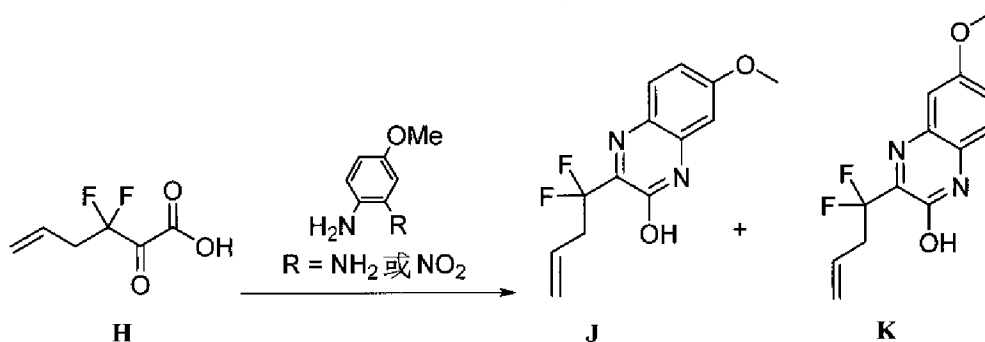
2.65 (m, 2H)。¹⁹F-NMR (DMSO-d₆) δ -88.20 (t, J=20.8 Hz)。

【0219】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼，諸如氫氧化鉀/氫氧化鈉、三級丁氧化鉀或三甲基矽氧化鈉/三甲基矽氧化鉀。此外，可使用可替代之觸媒(例如四丁基氯化銨)。再者，可使用其他溶劑，諸如甲基三級丁基醚/水、2-甲基四氫呋喃/水、四氫呋喃/水、及甲基三級丁基醚/水/庚烷。

步驟3：合成化合物J



I. 自化合物H先經縮合後經環化以生成化合物J：



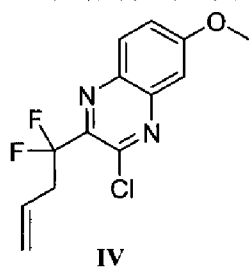
【0220】對反應槽載入二胺(6.06 g, 28.7 mmol, 1.0當量)和乙醇(130 ml)。經約5分鐘載入三乙胺(8.8 ml, 63.1 mmol, 2.2當量)並維持反應溫度約<25℃。攪動反應物約10分鐘以生成溶液。先後載入乙酸(16.4 ml, 287 mmol, 10當量)和化合物H (5.75 g, 31.6 mmol, 1.1當量)之乙醇(40 ml)溶液並維持反應物於約22℃下直至反應完全。令反應混合物經溶劑交換至二氯甲烷(約80 ml)並連續經0.1N HCl (60 ml)、飽和NaHCO₃溶液(60 ml)及最終鹽水(60 ml)沖洗。將有機層置於硫酸鈉上乾燥並經過濾。經除去溶劑後，得到化合物J/化合物K之粗混合物。令該粗混合物溶解於

二氯甲烷，經0.1N HCl沖洗2次，經水沖洗1次且經鹽水沖洗1次，隨後置於硫酸鈉上乾燥、經過濾及濃縮以得到化合物J/化合物K。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.97 (dd, J=9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J=3.0 Hz, 1H), 5.88 (m, 1H), 5.22 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (td, J=12.0, 3.0 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃): δ -100.3 ppm (J)和 -100.8 ppm (K)。LCMS: m/z=266.93。

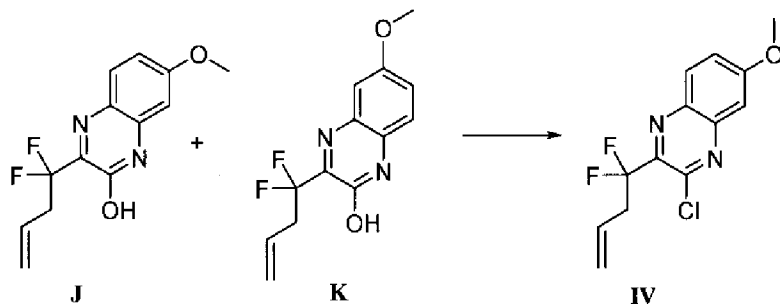
【0221】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，當R=NH₂時，可使用其他鹼，例如氫氧化鉀/氫氧化鈉、三級丁氧化鉀、及三甲基矽氧化鈉/三甲基矽氧化鉀。可使用其他添加劑和可替代之溶劑，例如乙醇、乙醇/乙酸異丙酯、或甲苯。

【0222】此外，當R=NO₂時，亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用鐵、BHT及AcOH與乙醇(作為溶劑)之組合且溫度介於約60℃至約70℃。

步驟4：合成化合物IV



I. 氯化化合物J以生成式IV化合物：

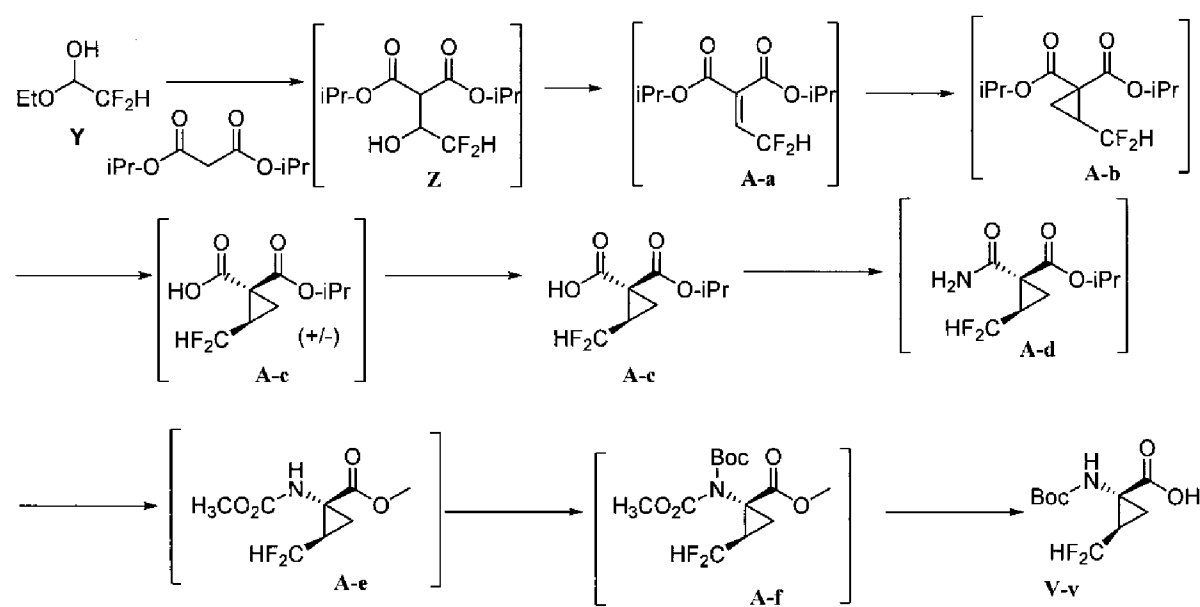


【0223】對反應槽載入化合物J (7.4 g, 27.79 mmol, 1.0當量)和

DMF (148 ml)。經約3分鐘載入磷醯氯(POCl_3) (4.2 ml, 44.47 mmol, 1.6 當量)並維持反應溫度低於約 30°C 。加熱反應物至約 75°C 直至反應完全。將反應混合物緩慢倒入至水(150 ml)中並同時維持溫度低於約 25°C 。載入甲基三級丁基醚(MTBE)(75 ml)並分離相層。令水相再經MTBE (4×75 ml)萃取。令結合之MTBE相連續經飽和 NaHCO_3 溶液(200 ml)和飽和 NaCl 溶液(150 ml)沖洗且置於硫酸鈉上乾燥。經除去溶劑後，分離粗產物化合物IV。令該粗產物懸浮於己烷(4.3體積)，經加熱至溶解狀態且緩慢冷卻至約 20°C ，導致所欲之同分異構物IV的漿泥生成，該同分異構物IV隨後經過濾分離且經乾燥。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.02 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=9.0, 3.0$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 5.97 (m, 1H), 5.31 (m, 2H), 4.0 (s, 3H), 3.35 (td, $J=12.0, 3.0$ Hz, 2H)。 ^{19}F NMR (282.2 MHz, CDCl_3): δ -96.3 ppm (IV)和 -97.1 ppm (同分異構物)。LCMS: $m/z=285.27$ 。

【0224】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他氯化劑，例如三氯異三聚氰酸、氯氣、1,3-二氯-5,5-二甲基乙內醯脲、N-氯琥珀醯亞胺、亞硫醯氯/DMF、草醯氯/DMF。此外，可使用其他溶劑，諸如乙腈或乙酸及烴溶劑(例如甲苯或庚烷)、醚(例如甲基三級丁基醚或THF)或氯化溶劑(例如二氯甲烷或氯仿)。亦可使用其他胺添加劑(例如DABCO、三乙胺或N-甲基嗎啉)或相轉移觸媒(例如苄基三甲基氯化銨)。再者，可使用溫度介於約 20°C 至約 80°C 。

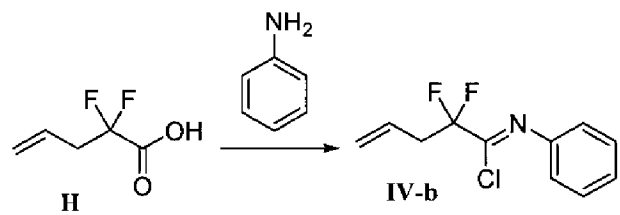
途徑II



【0225】 如上述途徑I所揭露者，合成化合物G和化合物H。

步驟1：合成化合物IV-b

I. 自化合物H合成化合物IV-b

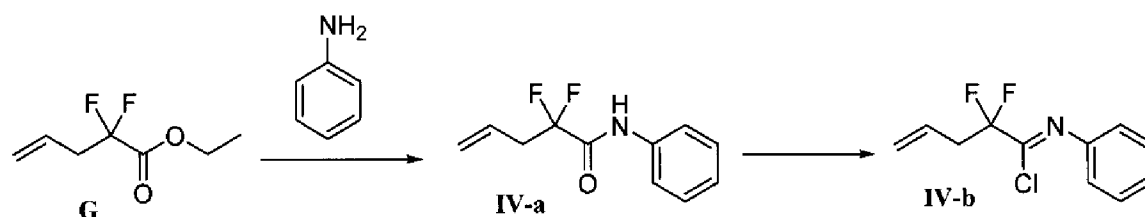


【0226】 於反應槽中，令三苯膦(235.2 g, 896.3 mmol)於周溫下溶解於四氯化物(300 ml)。令溶液冷卻至低於約5℃且隨後加入三乙胺(73 ml, 523.7 mmol)和化合物H (41.8 g活性, 295.4 mmol)。隨後經約30分鐘緩慢加入苯胺(32 ml, 351.2 mmol)。令混合物於低於約5℃下經攪動約1小時並回溫至周溫。隨後令溶液經加熱至溫度50至55℃且於該溫度下反應呈放熱。於未經加熱且於激烈回流和氣體冒出下，反應溫度迅速上升至約92℃。令溫度冷卻至約75℃並攪動混合物約10小時。對反應混合物加入庚烷(700 ml)且隨後經濃縮以除去餾出液(約700 ml)。加入第二份庚烷(700 ml)並令混合物於約100℃下經加熱至回流狀態達約30分鐘且隨後冷

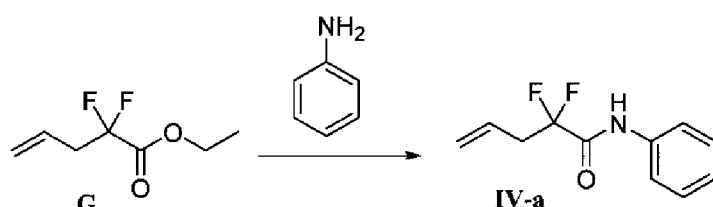
卻至約20℃。令混合物於約20℃下經攪動約30分鐘且隨後經過濾。令濾餅與額外之庚烷(700 ml)混合，經加熱至回流狀態達約30分鐘，經冷卻至約20℃且經攪動約30分鐘。令混合物經過濾並令兩個濾液經結合且經濃縮以生成粗化合物IV-b。令該粗化合物IV-b未經進一步處理而直接用於下一個步驟。¹H NMR (300 Hz, CDCl₃) : δ 7.37-7.45 (m, 2 H), δ 7.25 (tt, J=7.8, 0.9 Hz, 1 H), δ 6.98 (dd, J=8.7, 1.2 Hz, 2 H), δ 5.82-5.96 (m, 1 H), δ 5.35 (d, J=8.4 Hz, 1 H), δ 5.30 (s, 1 H), δ 3.07 (tdt, J=15.9, 7.2, 1.2 Hz, 2 H) ; ¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃) : δ 144.8, 139.7 (t, J=36.7 Hz), 129.0, 127.7 (t, J=5.8 Hz), 126.4, 124.2 (t, J=282.8 Hz), 121.7, 120.2, 39.5 (t, J=24.0 Hz)。

【0227】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼，例如二異丙基乙胺(DIPEA)、吡啶、三丁基胺、DBU及N-甲基嗎啉(NMM)。此外，可使用可替代之鹵化劑，例如N-氯琥珀醯亞胺、氯(g)及氯胺-T。再者，可使用其他溶劑，例如二氯甲烷、氯仿及氯苯。

II. 自化合物G合成化合物IV-b



a. 自化合物G合成化合物IV-a

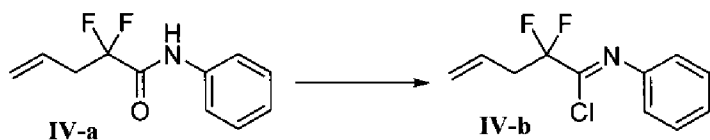


【0228】於反應槽中，令化合物G (10.0 g, 60.9 mmol)於周溫下溶解於苯胺(50 ml, 548.7 mmol)。令溶液於約150℃和氮氣下經加熱至回流

狀態約24小時。令混合物冷卻至低於約5°C並隨後經MTBE (100 ml)稀釋。隨後於低於約5°C下藉由加入6N HCl水溶液(約100 ml)將pH調整至酸性。令混合物回溫至周溫，經靜置且分離相層。令水相經MTBE (2×100 ml)萃取。結合有機相並先後經1N HCl水溶液和5% NaHCO₃水溶液沖洗。令有機相經通過硫酸鈉墊過濾並經濃縮以生成粗化合物IV-a。¹H NMR (300 Hz, CDCl₃): δ 7.95 (bs, 1 H), δ 7.57 (d, J=7.5 Hz, 1 H), δ 7.37 (tt, J=8.7, 2.4 Hz, 1 H), δ 7.19 (tt, J=7.8, 1.2 Hz, 1 H), δ 5.72-5.86 (m, 1 H), δ 5.27-5.35 (m, 2 H), δ 2.96 (tdt, J=17.1, 7.5, 1.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃): δ 161.6 (t, J=28.7 Hz), 135.9, 129.2, 127.0 (t, J=5.7 Hz), 125.6, 122.2, 120.2, 117.1 (t, J=254.3 Hz), 38.4 (t, J=24.0 Hz); 熔點(M.P.): 48.0°C; GCMS m/z (相對強度): 211 (100, M⁺)。

【0229】 可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他溶劑(甲苯、二甲苯、氯苯及乙腈)。

b. 自化合物IV-a合成化合物IV-b

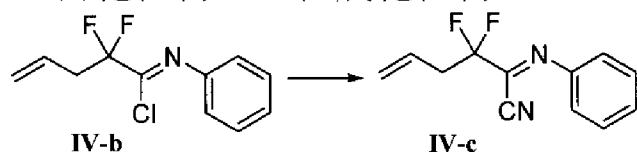


【0230】 於反應槽中且於周溫下，令化合物IV-a (6.1 g, 28.0 mmol)溶解於DCM (60 ml)。加入一份五氯化磷(10.8 g, 51.9 mmol)。令混合物於周溫下經攪動約16小時。藉由緩慢轉移反應混合物至40% K₃PO₄水溶液並同時維持溫度低於約20°C以使該反應混合物驟冷。藉由加入額外之40% K₃PO₄水溶液調整水相之pH至約7.5。分離相層並令水相經DCM (60 ml)萃取。令結合之有機相經通過硫酸鈉墊過濾並經濃縮以生成粗化合物IV-b。¹H NMR (300 Hz, CDCl₃): δ 7.37-7.45 (m, 2 H), δ 7.25 (tt,

$J=7.8, 0.9 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $\delta 6.98$ (dd, $J=8.7, 1.2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), $\delta 5.82\text{-}5.96$ (m, 1 H), $\delta 5.35$ (d, $J=8.4 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $\delta 5.30$ (s, 1 H), $\delta 3.07$ (tdt, $J=15.9, 7.2, 1.2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$) ; ^{13}C NMR (75 Hz, CDCl_3) : $\delta 144.8, 139.7$ (t, $J=36.7 \text{ Hz}$), $129.0, 127.7$ (t, $J=5.8 \text{ Hz}$), $126.4, 124.2$ (t, $J=282.8 \text{ Hz}$), $121.7, 120.2, 39.5$ (t, $J=24.0 \text{ Hz}$) 。

【0231】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、磷酸氫二鉀、碳酸鉀及碳酸鈉。此外，可使用可替代之鹵化劑，例如N-氯琥珀醯亞胺、氯(g)、氯胺-T、磷醯氯及亞硫醯氯。再者，可使用其他溶劑，例如二氯甲烷、氯仿、氯苯、甲苯及乙腈。

步驟2：自化合物IV-b合成化合物IV-c

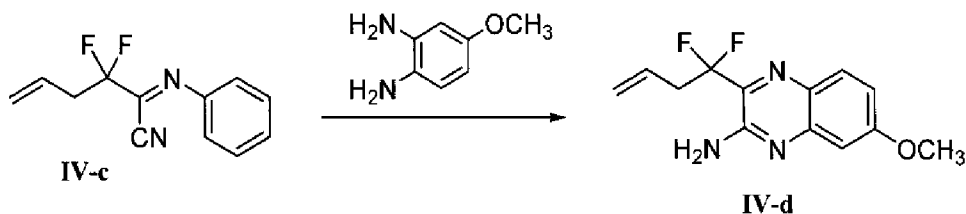


【0232】 於反應槽中，令化合物IV-b (29.5 g活性產物或32 g粗產物, 128.2 mmol)溶解於乙腈(500 ml)且隨後加入氰化鉀(8.5 g, 130.5 mmol)。令混合物經氮真空脫氣且於周溫下經攪動約16小時。令該混合物於真空下經濃縮以完全除去乙腈且隨後懸浮於甲苯(500 ml)。加入5% NaHCO_3 水溶液(250 ml)以溶解該無機鹽。令混合物經靜置並分離相層。令水相經甲苯(250 ml)萃取。結合有機相，經通過硫酸鈉墊過濾且經濃縮以生成粗化合物IV-c。 ^1H NMR (300 Hz, CDCl_3) : $\delta 7.49$ (tt, $J=7.2, 1.8 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), $\delta 7.41$ (tt, $J=7.2, 1.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $\delta 7.26$ (dt, $J=7.2, 1.8 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$), $\delta 5.79\text{-}5.92$ (m, 1 H), $\delta 5.37$ (dd, $J=5.1, 1.2 \text{ Hz}, 1 \text{ H}$), $\delta 5.32$ (s, 1 H), $\delta 3.07$ (tdt, $J=16.5, 7.2, 1.2 \text{ Hz}, 2 \text{ H}$) ; ^{13}C NMR (75 Hz, CDCl_3) : $\delta 146.0$,

135.7 (t, J=35.5 Hz), 129.5, 127.0 (t, J=4.7), 122.4, 120.9, 120.2, 117.3 (t, J=245.0 Hz), 108.9, 38.8 (t, J=24.1 Hz) ; GCMS m/z (相對強度) : 220 (70, M⁺) 。

【0233】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、磷酸氫二鉀、碳酸鉀及碳酸鈉。此外，可使用可替代之氰化劑，例如三甲基矽基氰化物、氰化鈉、鐵氰化鉀及氰化鋰。再者，可使用其他溶劑，例如二氯甲烷、氯仿、氯苯及甲苯。

步驟3：自化合物IV-c合成化合物IV-d



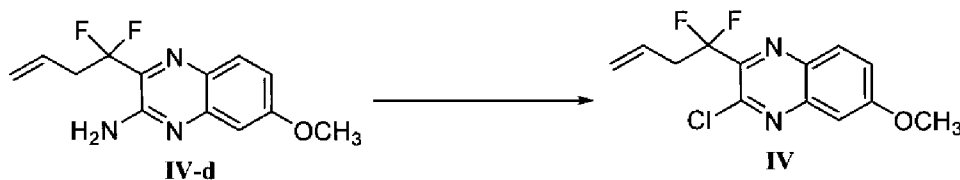
【0234】 於反應槽中且於周溫下，令甲氧基-鄰伸苯基二胺與甲苯 (41 ml)混合並隨後加入乙酸(14.2 ml, 248 mmol)。令黑色溶液經氮真空脫氣。於約20℃下，將所製備之化合物IV-c (4.89 g活性產物或6.4 g粗產物, 22.2 mmol)之甲苯(11 ml)溶液經約3小時緩慢加入至上述溶液並同時維持溫度於約20℃。隨後令所生成之混合物經加熱至約30℃達約64小時。令反應混合物冷卻至低於約20℃並加入EtOAc (40 ml)且隨後藉由3N NaOH水溶液(約76.5 ml)調整pH至約9至9.5。令混合物經通過矽藻土(5 g)過濾並隨後經靜置和相分離。令經分離之水相經EtOAc (80 ml)萃取。結合兩個有機相並加入活化炭(5 g)。令混合物於周溫下經攪拌約16小時並經通過矽藻土(5 g)過濾。令濾液經真空濃縮以完全除去溶劑並加入IPA (20 ml)。於約40℃下令混合物經加熱以溶解粗固體。令溶液經加熱至回流狀態達約30分鐘並隨後經冷卻至約20℃。加入化合物IV-d物種(5 mg)以引起結晶。令懸浮液於約20℃下經攪拌約1小時。經約5小時緩慢加入水

第 95 頁(發明說明書)

(30 ml)並同時維持溫度於約20℃下。令所生成之懸浮液於約20℃下經攪動超過約10小時並隨後經過濾且經33% IPA/H₂O (15 ml)沖洗。令濾餅經乾燥以生成化合物IV-d。¹H NMR (300 Hz, CDCl₃): δ 7.77 (d, J=8.7 Hz, 1 H), δ 7.09 (dd, J=9.6, 3.0 Hz, 1 H), δ 6.98 (d, J=3.0 Hz, 1 H), δ 5.93-6.07 (m, 1 H), δ 5.25-5.37 (m, 4 H), δ 3.92 (s, 3 H), δ 3.32 (tdt, J=17.4, 6.9, 1.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (75 Hz, CDCl₃): δ 162.3, 149.9, 144.1, 134.5 (t, J=30.9 Hz), 131.6, 130.4, 128.9 (t, J=4.6 Hz), 122.6 (t, J=238.2 Hz), 120.9, 118.2, 104.0, 55.7, 39.4 (t, J=24.1 Hz); MP: 102.4℃; LCMS m/z (相對強度) 265.70 (100, M⁺)。

【0235】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他溶劑，例如二氯甲烷、氯仿、氯苯、甲苯及乙腈且可使用溫度介於10至80℃。

步驟4：自化合物IV-d合成化合物IV



【0236】於反應槽中且於周溫下，令化合物IV-d (5.0 g, 18.8 mmol)溶解於DCM (100 ml)。令溶液冷卻至低於約5℃並隨後經約15分鐘緩慢加入1M BCl₃之DCM溶液(19 ml, 19 mmol)。隨後經約2小時緩慢加入t-BuNO₂ (9 ml)並同時維持溫度低於約5℃。令混合物回溫至周溫並經攪動約12小時。當反應達到完全時，令該混合物經真空濃縮以除去溶劑並隨後溶解於EtOAc (100 ml)。令溶液冷卻至低於約5℃並隨後緩慢加入5% NaHCO₃水溶液。令所生成之混合物回溫至周溫，經靜置和相分離。令水相經EtOAc (2×100 ml)萃取。對結合之有機相加入活性炭(2.0 g)並令混合

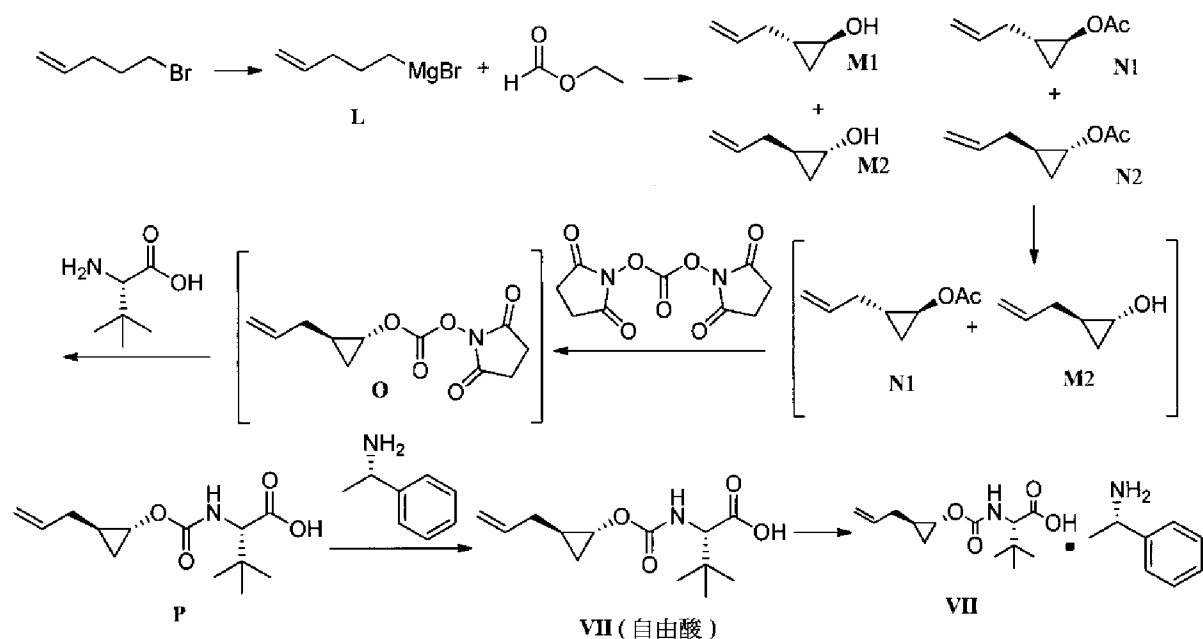
物經攪動約16小時且隨後經通過矽藻土(5 g)過濾。令濾液經真空濃縮以完全除去溶劑並加入IPA (25 ml)。令混合物經加熱至回流狀態約30分鐘且隨後經緩慢冷卻。於35至40°C下加入化合物IV物種(5 mg)以引起結晶。令混合物冷卻至約20°C並經攪動約2小時。經約2小時緩慢加入水(10 ml)。令該混合物經攪動約1小時並隨後經冷卻至低於約5°C。令該混合物於低於約5°C下經攪拌約1小時並隨後經過濾和50% IPA/H₂O (15 ml)沖洗。令濾餅經乾燥以生成化合物IV。¹H NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 8.00 (d, J=9.2 Hz, 1 H), δ 7.45 (dd, J=9.6, 2.8 Hz, 1 H), δ 7.32 (d, J=2.8 Hz, 1 H), δ 5.91-6.01 (m, 1 H), δ 5.23-5.34 (m, 2 H), δ 3.98 (s, 3 H), δ 3.32 (tdt, J=16.8, 7.2, 1.2 Hz, 2 H); ¹³C NMR (400 Hz, CDCl₃): δ 162.8, 144.7, 143.9, 142.9 (t, J=29.7 Hz), 134.9, 130.4, 128.6 (t, J=4.6 Hz), 124.3, 122.4, 120.0 (t, J=241.8 Hz), 105.5, 56.0, 40.2 (t, J=24.5 Hz); MP: 82.8°C; LCMS m/z (相對強度): 284.69 (100, M⁺)。

【0237】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼，例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、磷酸氫二鉀、碳酸鉀及碳酸鈉。再者，可使用其他溶劑，例如二氯甲烷、氯仿、氯苯、甲苯及乙腈。

C. 合成(S)-2-((((1R,2R)-2-烯丙基環丙氧基)羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸(S)-1-苯基乙-1-胺鹽(VII)

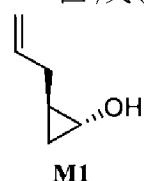
【0238】 經下述之兩個不同的途徑合成化合物VII。

途徑I

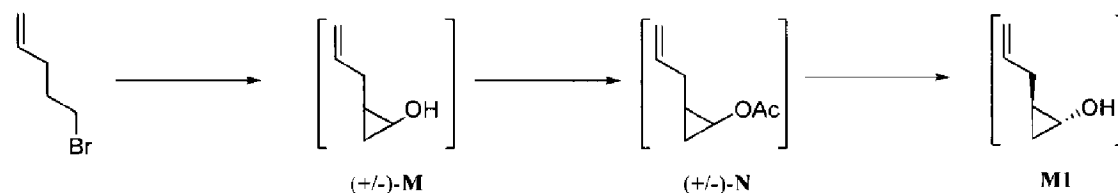


【0239】經庫尼柯西(Kulinkovich)氏環丙烷化反應、醯化反應及酶催化解析自5-溴-戊-1-烯得到式VII化合物。先後蒸餾環丙醇和乙酸環丙酯，但是非必須如此。使用酸-鹼萃取以除去仍乙醯化之材料。分離呈S-1-苯基乙胺鹽之終產物，其改善產物之非鏡像異構物純度和總純度。可使用再結晶以進一步改善產物之純度。其他鹽為可能的。

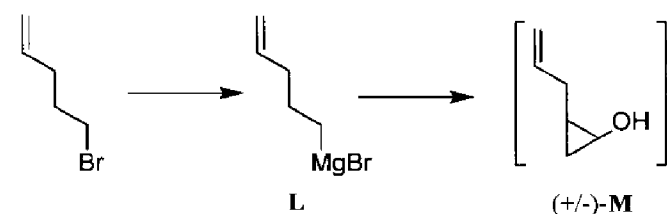
步驟1：合成(1R,2R)-2-烯丙基環丙-1-醇(M1)



庫尼柯西氏反應、醯化反應及酶催化解析：



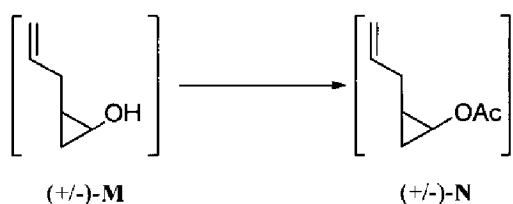
I. 使用甲酸乙酯和5-溴-1-戊烯以進行庫尼柯西氏反應



【0240】 對反應槽加入鎂刨花(2.45當量)和MeTHF (8體積)。令該燒瓶隨後經氮噴霧並將5-溴-1-戊烯(2.4當量)加入至加入漏斗。令混合物經加熱至約60℃並將5-溴-1-戊烯(0.05體積)滴入至該混合物以起始反應。一旦反應被起始，將剩餘部分之5-溴-1-戊烯經約3小時緩慢加入至該燒瓶。經該加入後，令反應物於約60℃下經攪拌約1小時，隨後Grignard試劑L經冷卻至室溫。於氮氣下對另一燒瓶加入甲酸乙酯(1.0當量)和異丙氧化鈦(0.5當量)之MeTHF (2體積)溶液。令混合物冷卻至約0℃並經3小時緩慢地將該Grignard試劑L加入至該燒瓶。當完成加入時，令反應混合物回溫至室溫並經攪拌約12小時。令該混合物隨後經冷卻至約0℃並緩慢加入4M硫酸(10體積)。令漿泥經攪拌30分鐘，隨後鹽溶解。該混合物隨後經刮除過濾。二相混合物經分離且有機層隨後經10重量%碳酸氫鈉(10體積)沖洗2次和水(10體積)沖洗1次。令該有機層於約0℃下經減壓濃縮以得到粗2-烯丙基環戊醇M。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.53-5.43 (m, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 2.90-2.86 (m, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.65-1.51 (m, 2H), 0.69-0.59 (m, 1H), 0.40-0.35 (m, 1H), 0.05-0.01 (m, 1H)。

【0241】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他非質子性溶劑，例如四氫呋喃或二乙醚。此外，可使用其他鈦觸媒，諸如烷氧化鈦(IV)，例如 $\text{MeTi}(\text{OiPr})_3$ 、 $\text{MeTi}(\text{OtBu})_3$ 、 $\text{ClTi}(\text{OiPr})_3$ 、 $\text{ClTi}(\text{OtBu})_3$ 或 $\text{Ti}(\text{OtBu})_4$ 。再者，可使用溫度介於約 -20°C 至約 100°C 。

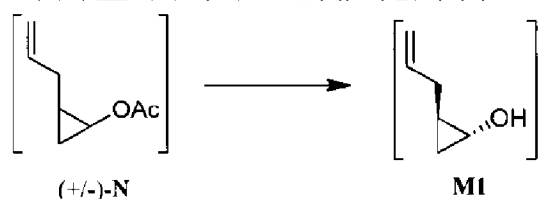
II. 2-烯丙基環戊醇(+/-)-M之醯化反應：



【0242】 對反應槽加入2-烯丙基環戊醇M (1當量)之MeTHF (10體積)溶液。令該槽經氮清洗並隨後令溶液冷卻至0℃。將三乙胺(3.0當量)經約30分鐘緩慢加入至該溶液。令混合物經攪拌約30分鐘並隨後加入乙醯氯(2.5當量)且維持內部溫度約低於20℃。令反應物隨後於約21℃下經攪拌至少12小時。經該分配時間後，緩慢載入水(6體積)至該反應器並分離相層。隨後令該有機層先後經2M氫氯酸(6體積)、10重量%碳酸氫鈉(6體積)及鹽水(6體積)沖洗。於約0℃下令該有機層經減壓濃縮以得到粗消旋之乙酸2-烯丙基環丙酯N。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.85-5.73 (m, 1H), 5.10-5.04 (m, 1H), 5.00-4.97 (m, 1H), 3.85-3.82 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.14-1.03 (m, 1H), 0.87-0.76 (m, 1H), 0.64-0.57 (m, 1H)。

【0243】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他乙醯化劑，諸如乙酸酐。此外，其他醯基可用於該酶催化解析，諸如烷基同系物(例如C1至C10)或芳香族基(例如苯甲酸酯、經取代之苯甲酸酯或萘甲酸酯)。再者，可使用其他胺鹼(例如N,N'-二異丙基乙胺、吡啶或哌啶)、金屬氫化物(例如氫化鈉和氫化鉀)、烷氧化物(例如三級丁氧化鈉、三級丁氧化鋰或三級丁氧化鉀)。亦可使用其他鹵化溶劑(例如二氯甲烷或二氯乙烷)及該等鹵化溶劑與2-甲基四氫呋喃或四氫呋喃之組合。此外，可使用介於約-20℃至約80℃之其他溫度範圍。

III. 2-烯丙基環戊醇之酶催化解析

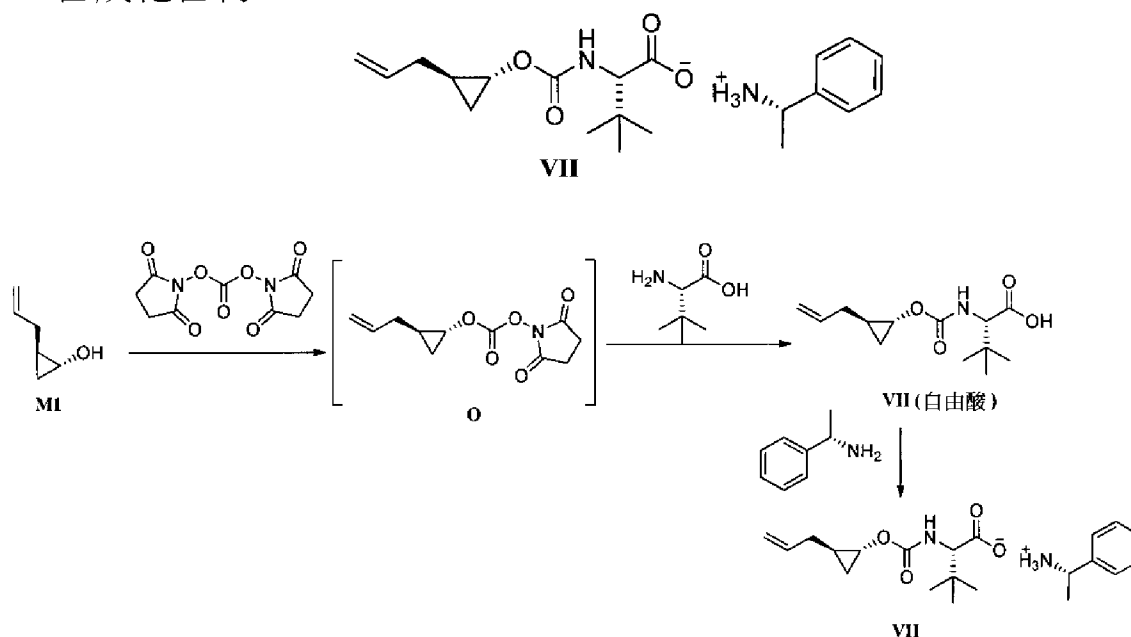


【0244】 對反應槽載入乙酸2-烯丙基環丙酯N之MeTHF (2體積)溶

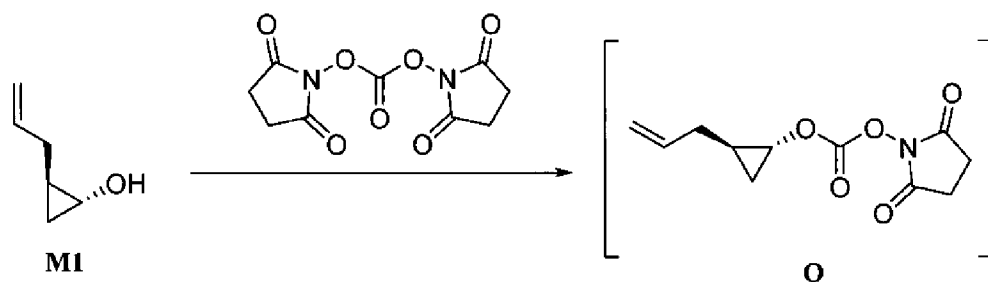
液和MTBE磷酸鹽緩衝液(10體積)。藉由首先溶解磷酸氫二鉀(283 g)和磷酸二氫鉀(104.8 g)於水(1.6升)中以製備該MTBE磷酸鹽緩衝液。將MTBE(800 ml)加入至該溶液並將二相混合物於約21°C下經攪拌約1小時。隨後分離有機層並加入MTBE磷酸鹽緩衝液。隨後令混合物經冷卻至約0°C並載入固體負載之Novozyme 435 (1.7重量%)。令反應物於約0°C下經攪拌約6小時，隨後令混合物經過濾。令濾液隨後於約0°C下經減壓濃縮以得到大部分為(1R,2R)-2-烯丙基環丙-1-醇M1和消旋之(1S,2S)-2-烯丙基環丙-1-醇之10:1至15:1的混合物，該混合物係作為對應之殘留醯化起始物的混合物。該粗混合物被直接使用。

【0245】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用醚溶劑(例如四氫呋喃(THF)、甲基四氫呋喃(MeTHF)、二乙醚(Et₂O)或1,4-二噁烷)、與水可互溶之溶劑(例如甲醇、乙醇及異丙醇)或其他有機溶劑(例如丙酮或乙腈)。此外，可使用其他去醯化脂酶。再者，可使用溫度介於約-20°C至約20°C。

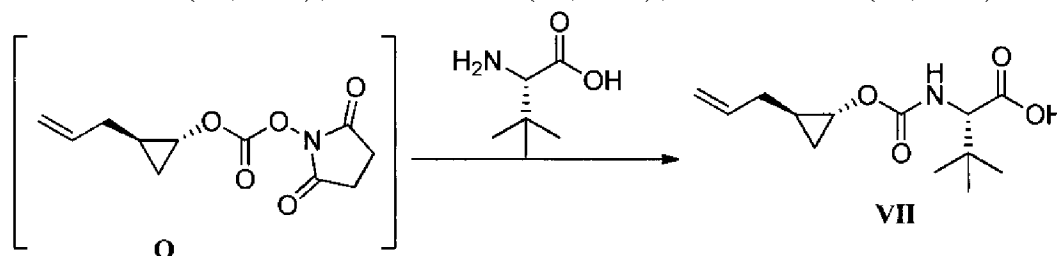
步驟2：合成化合物VII



I. 與化合物VII偶合

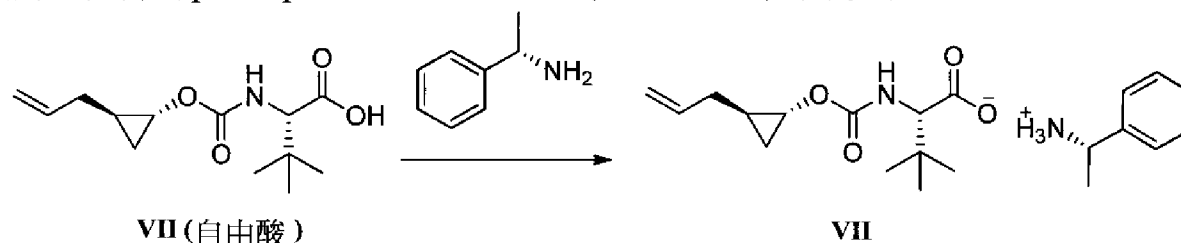


【0246】將醇M1之MTBE和MeTHF溶液(含有所欲之醇(14 g))載入反應器。將DMF (140 ml)和碳酸N,N'-二琥珀鹽亞胺酯(DSC)(47.5 g, 1.3當量)載入該反應器以得到薄漿泥。載入吡啶(11.3 g, 1當量)且反應混合物經加熱至約45℃。經反應完全，令該反應混合物冷卻至約0℃並經水(196 ml)驟冷。令該反應混合物經攪拌至少30分鐘。琥珀鹽亞胺O可選擇地藉由乙酸乙酯萃取、沖洗有機層及藉由蒸餾除去溶劑而分離，或未經純化而直接用於隨後之步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 5.83-5.74 (m, 1H), 5.12-4.99 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.13-1.92 (m, 2H), 1.39-1.30 (m, 1H), 1.11-1.04 (m, 1H), 0.73-0.68 (m, 1H)。



【0247】將持續使用之粗丁二酸酯中間體O、三級丁基白胺酸(23.4 g, 1.25當量)及K₃PO₄ (84.8 g, 2.8當量)載入反應器。令所生成之混合物經溫熱至室溫並令所生成之溶液經攪拌約18小時。經反應完全，令混合物經MTBE (210 ml)稀釋並使用6M HCl (約180 ml)調整pH至pH 3。分離相層並使用2.5M NaOH (約70 ml)調整有機層之pH至pH>10。移除水層並令該有機層經0.5M NaOH (100 ml)沖洗。使用6M HCl (約50 ml)再調整經結

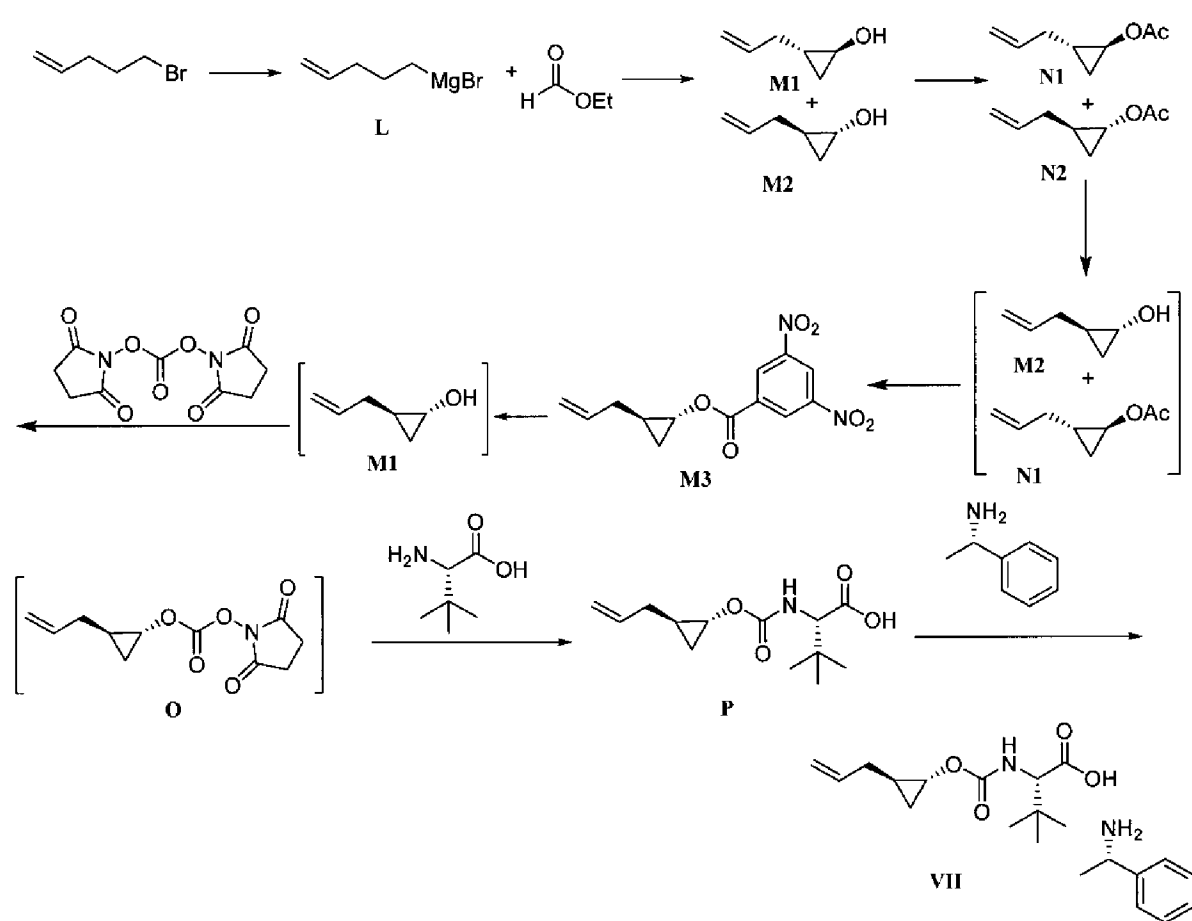
合之鹼性水層的pH至pH<3且經MTBE (100 ml×2)沖洗2次。



【0248】 令結合之有機層經溶劑交換至MTBE (107 ml)。於單獨容器中，令S(-)-1-苯基乙胺(10.9 g, 1當量)溶解於MTBE (32.7 ml)。將該胺之溶液緩慢載入至含有該琥珀醯亞胺中間體之溶液。載入少量之化合物VII (S)-1-苯基乙-1-胺鹽(0.055 g, 0.5%)並隨後載入剩餘之該胺溶液。令漿泥隔夜熟化以得到厚漿泥。令所生成之漿泥經過濾並經MTBE (50 ml)輕洗。令固體於真空烘箱中乾燥直至達到固定重量以得到呈(S)-1-苯基乙-1-胺鹽之化合物VII。自由酸之NMR：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.4 (m, 5H), 6.3 (寬 s, 3H), 5.8 (m, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.2 (q, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.5 (d, 3H), 1.1 (m, 1H), 0.9 (d, 9H), 0.8 (m, 1H), 0.5 (q, 1H)。¹³C-NMR (CDCl₃) δ 173.1, 157.0, 115.7, 63.3, 53.9, 36.2, 34.9, 33.7, 27.1, 17.3, 11.7。

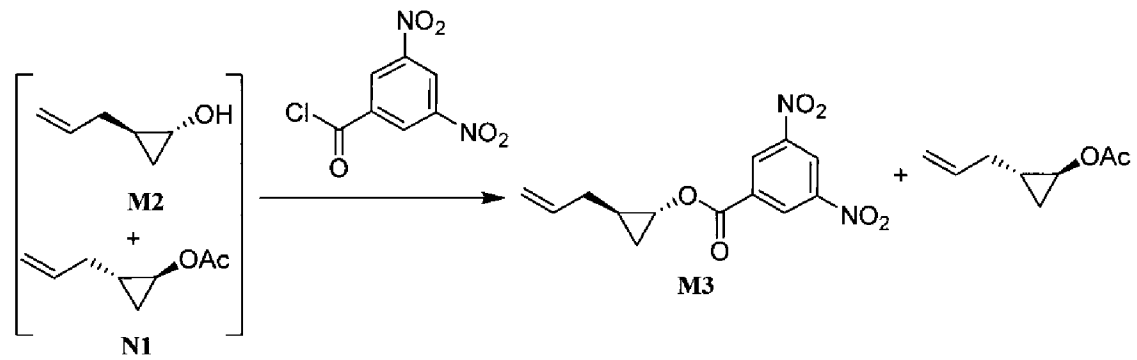
【0249】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用極性非質子性溶劑(例如二甲基乙醯胺)且可使用溫度介於約25℃至約65℃。此外，可使用可替代之結晶溶劑系統(例如乙腈)。

途徑II



【0250】 於形成中間體M3和彼轉化為中間體M1上，如上所示之途徑II係與途徑I不同。下述說明合成中間體M3和彼轉化為化合物VII。

自中間體M2合成中間體M3

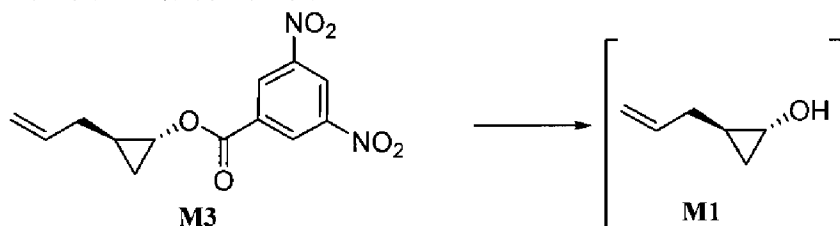


【0251】 對反應槽載入醇M2 (100.0 g, 1019.0 mmol；醇M2源自先前酶催化解析步驟之含有乙酸酯雜質N1之MTBE溶液，且於決定該酶催化解析溶液之重量%之後，計算載入之溶液的真實量並隨後調整該載入以確保該載入含有100.0 g醇)。載入二氯甲烷(300 ml)和三乙胺(134.0 g,

1324.6 mmol)。令反應物冷卻至內部溫度約0℃。於另一燒瓶中，令3,5-二硝基苯甲醯氯(305.4 g, 1324.6 mmol)溶解於二氯甲烷(300 ml)。隨後經約15分鐘將該二硝基苯甲醯氯流載入該醇流並維持內部溫度低於約5℃。經約4小時令結合之混合物熟化。令該反應混合物回溫至室溫並隨後加入水(600 ml)且令相層經激烈攪動以確保相層之良好混合。令相層經靜置並令底層相經分離且經額外之水(600 ml)沖洗2次。對最終之有機相載入二氧化矽膠(200 g)並令漿泥於室溫下經熟化約30分鐘。令該漿泥經過濾並令該二氧化矽膠濾餅經20體積%異丙醇之庚烷溶液沖洗(沖洗溶液之量係藉由該二氧化矽墊之體積的4倍流洗量決定)。令結合之濾液和沖洗液經旋轉蒸發濃縮成體積約200 ml。將異丙醇(600 ml)載入該濃縮流並再藉由旋轉蒸發蒸餾成體積約200 ml。重複此製程直至藉由¹H NMR觀察到相對於異丙醇低於5%二氯甲烷。隨後將庚烷載入至反應混合物以達到最終體積約500 ml。令混合物隨後經加熱至內部溫度約45℃。使用0.5重量%(500 mg)之酯M3物種接種以進行結晶。隨後令反應物經約5小時冷卻至約0℃並於該溫度下經熟化至少約12小時。令所生成之漿泥經過濾並令濾餅經庚烷(100 ml)沖洗。令經分離之固體隨後於約21℃下經真空乾燥以生成化合物M3。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 9.22-9.21 (m, 1H), 9.11-9.10 (m, 2H), 5.95-5.85 (m, 1H), 5.17-5.05 (m, 2H), 4.27-4.24 (m, 1H), 2.22-2.07 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 1H), 0.85-0.80 (m, 1H) ; HRMS計算C₁₃H₁₃N₂O₆[M+H]⁺ : 293.0774發現 : 293.0777。

【0252】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼(例如二異丙基乙胺和N-甲基嗎啉)和其他溶劑(例如氯仿、四氫呋喃、MTBE、2-甲基四氫呋喃、環戊基甲基醚)。

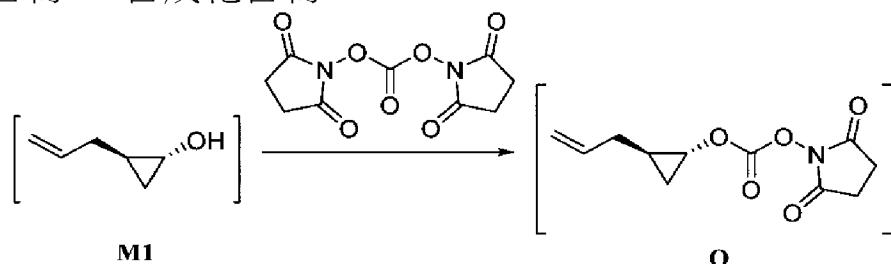
水解化合物M3成化合物M1



【0253】對反應槽載入化合物M3 (100.0 g, 342.2 mmol)且溶解於四氫呋喃(300 ml)。對該溶液載入氫氧化鈉(300 ml, 1.0M水溶液)並令所生成之混合物於室溫下經攪拌約1小時。先後將甲苯(200 ml)和HCl (120 ml, 1.0M水溶液)載入至反應物。令所生成之二相混合物的相層分離並令有機相經碳酸氫鈉(120 ml, 5重量%水溶液)沖洗。再次分離相層並令有機層經水(200 ml)沖洗2次。令最終有機相經鹽水(200 ml, 10重量%水溶液)沖洗，置於硫酸鎂上乾燥且隨後經過濾。醇M1之最終溶液係未經進一步純化而用於隨後之步驟。

【0254】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼(例如氫氧化鉀和四丁基氫氧化銨)和其他溶劑(例如2-甲基四氫呋喃、MTBE及甲苯)。

自化合物M1合成化合物O

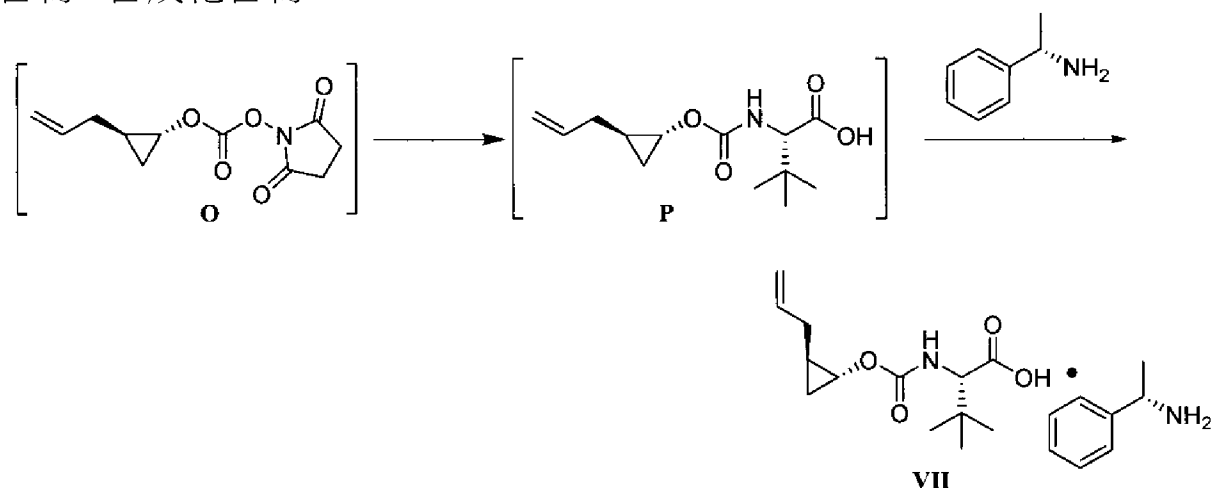


【0255】對反應槽載入醇M1之甲苯溶液(載入溶液之量係藉由¹H NMR得到該醇溶液的重量%並隨後載入反應中含有醇M1 (28.0 g, 285.3 mmol)所需之量而決定)。先後載入吡啶(29.3 g, 370.9 mmol)和碳酸N,N'-二琥珀醯亞胺酯(116.9 g, 456.5 mmol)。令所生成之異質反應混合物經加

熱至45°C並於該溫度下經攪拌4小時。隨後令反應物冷卻至室溫並載入水(170 ml)。令混合物於室溫下經攪動30分鐘並隨後分離相層。最終甲苯溶液係未經進一步純化而用於隨後之步驟。藉此方式，合成化合物O (52.9 g, 藉由¹H NMR重量%分析測定, 221.3 mmol, 77.6%)。

【0256】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼(例如二異丙基胺、三乙胺、二異丙基乙胺)和其他溶劑(例如二甲苯、氯苯、MTBE)。亦可使用溫度介於約0°C至約110°C。

自化合物O合成化合物VII

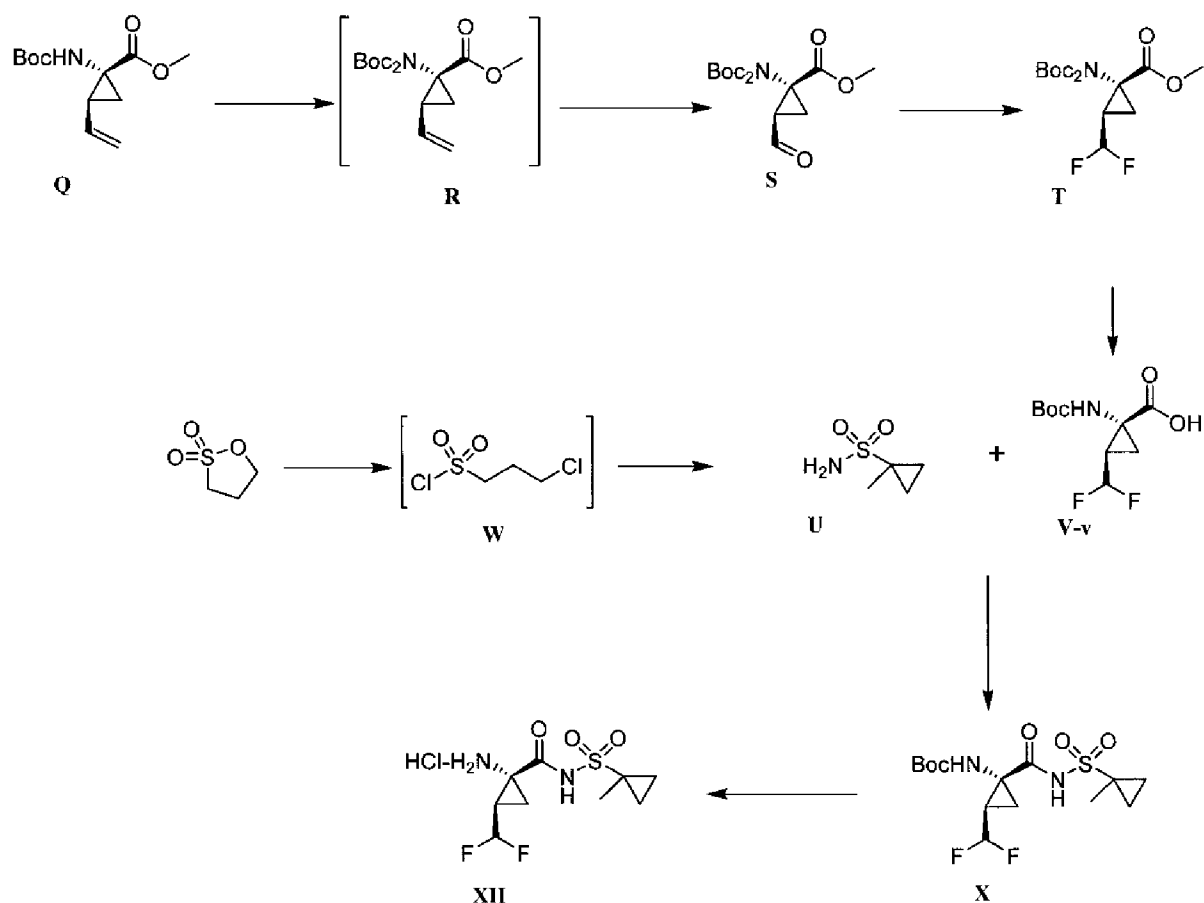


【0257】 對反應槽載入碳酸酯O之甲苯溶液(載入溶液之量係藉由¹H NMR得到該碳酸酯O溶液的重量%並隨後載入反應中含有碳酸酯O (9.9 g, 41.4 mmol)所需之量而決定)。將額外之甲苯載入反應物以使最終反應物體積達至60 ml。對該溶液載入二異丙基乙胺(10.7 g, 82.8 mmol)和L-三級丁基白胺酸(6.0 g, 45.52 mmol)。令反應混合物經加熱至約45°C並於該溫度下經攪動約6小時。隨後令反應物冷卻至室溫並載入氫氯酸(60 ml, 3N水溶液)。令二相混合物於室溫下經攪動約30分鐘並隨後分離相層。令富有機相流藉由旋轉蒸發經濃縮至約20 ml並隨後加入乙腈(80 ml)。濃縮至20 ml並隨後再持續載入乙腈直至甲苯之量約<5% v/v。使用乙腈調整

最終流至體積80 ml並經加熱至約50°C。令混合物經加熱至約50°C並載入(S)-苯乙胺(6.0 g, 49.7 mmol, 30 ml乙腈溶液, 50°C)。使用化合物VII之0.5重量%物種(0.05 g)對反應混合物進行接種並令薄漿泥於50°C下經熟化1小時。令混合物隨後經約3小時冷卻至室溫並令所生成之漿泥經熟化至少約12小時。藉由過濾收集固體並令濾餅經乙腈(約20 ml)沖洗。令最終濕餅於烘箱中且於約40°C和真空下經乾燥以生成化合物VII。

【0258】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼(例如碳酸鉀、碳酸鈉及磷酸三鉀)和其他溶劑(例如二甲基甲醯胺和二甲基乙醯胺)。亦可使用其他生成鹽之胺(例如(R)-苯乙胺、D-苯基丙胺醇、(1S,2S)-(+)-2-胺基-1-(4-硝基苯基)-1,3-丙二醇及(S)-(+)-2-苯基甘胺醇)。

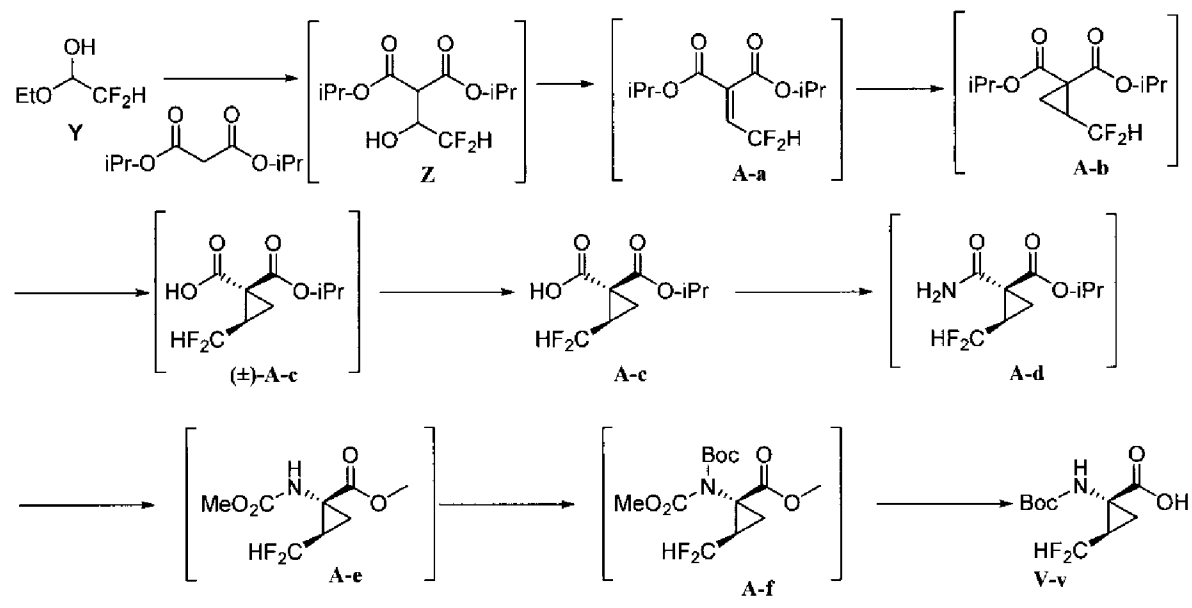
D. 合成(1R,2R)-1-胺基-2-(二氟甲基)-N-((1-甲基環丙基)磺醯基)環丙烷-1-羧醯胺鹽酸鹽(XII)



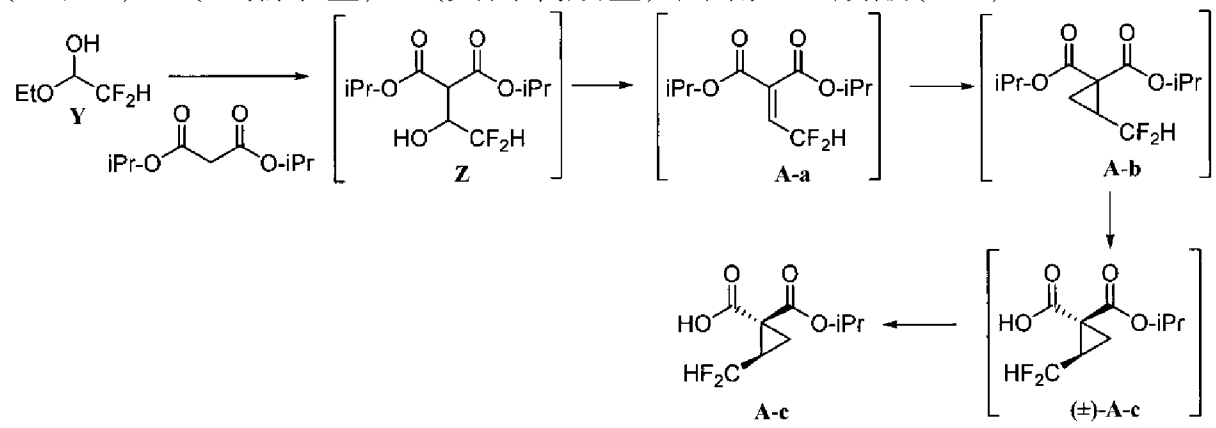
【0259】 上述之方法途徑揭露於美國專利公開案號2014-0017198。

藉由一般習知之中間體V-v進行下述之途徑。使用兩個可替代之示意圖以合成該中間體V-v。於第一示意圖中，令消旋體A-b經選擇性地水解成消旋體(±)-A-c，其中順式/反式非鏡像異構物之比例約10：1。令該單酸經手性胺之一般解析以生成呈鹽之手性化合物A-c。可實施再結晶以促使鏡像異構物過量。隨後將該羧酸轉化為醯胺A-d並進行分離。於套管步驟中，令該醯胺經Hoffman重排、水解成胺、該胺經Boc保護及水解該甲酯以生成所欲之胺基酸V-v。如示於上述之示意圖，隨後將該胺基酸V-v轉化為化合物XII。

用於合成化合物XII之中間體V-v的第一可替代之示意圖

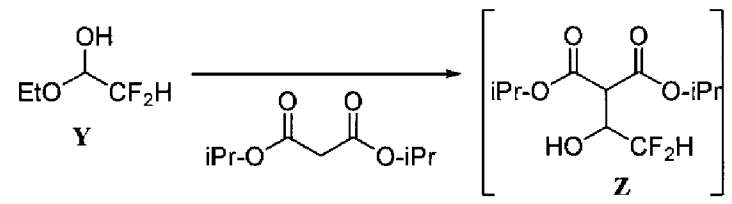


合成(1S,2R)-2-(二氟甲基)-1-(異丙氧羰基)環丙烷-1-羧酸(A-c)



合成(1S,2R)-2-(二氟甲基)-1-(異丙氧羰基)環丙烷-1-羧酸(B)

步驟1：合成中間體Z

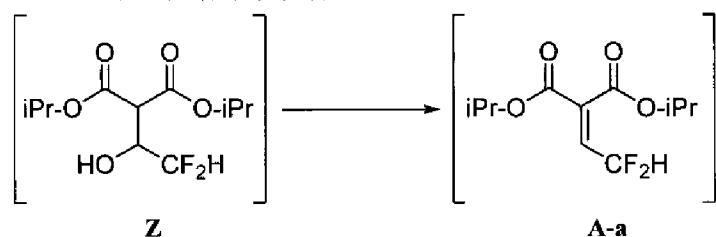


【0260】 對反應器載入二氟乙醛乙基半縮醛Y (100 g, 0.79 mole)、環戊基甲醚(CPME, 500 ml, 5 ml/g)及丙二酸二異丙酯(150 ml, 1當量)。令所生成之溶液置於約20℃下並加入三乙胺(Et₃N, 100 ml, 1 ml/g)。令混合物經溫熱至約35℃並持續攪拌約20小時。經反應完全，自該醇Z之CPME溶液取得少量樣品並經1M KH₂PO₄水溶液沖洗直至pH降低至約7且

隨後經鹽水沖洗。令有機層置於硫酸鎂上乾燥並經真空濃縮至乾燥狀態。令殘餘物經矽膠管柱層析純化(使用0%至25% MTBE梯度之己烷溶液)以生成醇Z之澄清樣品。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.275-1.30 (m, 12H), 3.63 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.95 (d, J =7.8 Hz, 1H), 4.32-4.45 (m, 1H), 5.06-5.20 (m, 2H)及5.93 (dt, J =55.4 Hz和4.2 Hz)。 ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) : δ -129.0 (m)。LCMS : (m/z) 291.1 (M+Na), 269.1 (M+H)。

【0261】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他醚溶劑(例如THF、MeTHF或MTBE)。此外，可使用溫度介於約0℃至約60℃。此外，可使用其他有機胺(例如DIPEA)和丙二酸酯類似物(例如甲酯、乙酯、苄酯及多種其他酯)。

步驟2：自醇Z合成中間體A-a

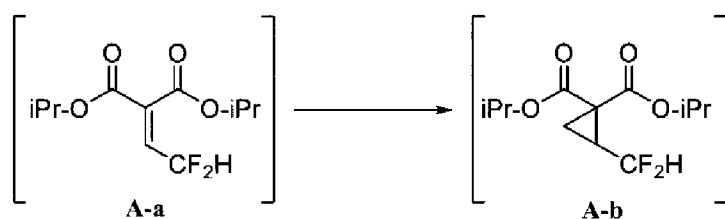


【0262】令該醇Z之CPME溶液冷卻至約20℃並隨後加入乙酸酐(Ac_2O , 200 ml, 2 ml/g)和4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP, 4.83 g, 0.05當量)，該加入導致放熱反應達約50℃。令所生成之溶液於約20℃下經攪拌約20小時。經反應完全，加入1M K_2HPO_4 水溶液(1.0 L, 10 ml/g)，該加入導致放熱反應。經15分鐘後，分離相層。令CPME層經1M K_2HPO_4 水溶液(500 ml, 5 ml/g)、1M K_2HPO_4 水溶液和1M KH_2PO_4 水溶液之混合物(1:1, 100 ml)、及鹽水(500 ml, 5 ml/g)沖洗。對該CPME溶液加入CPME(500 ml, 5 ml/g)並經真空蒸餾將體積減少至約400 ml (4 ml/g)。自烯烴

A-a之CPME溶液取得少量樣品並令該溶液經真空濃縮至乾燥狀態。令殘餘物經矽膠管柱層析純化(使用0%至15% MTBE梯度之己烷溶液)以生成烯烴A-a之澄清樣品。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.25-1.29 (m, 12H), 5.06-5.21 (m, 2H), 6.50 (dt, $J=54.6$ Hz和5.72 Hz)及6.67-6.75 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) : δ -114.4 (m)。GCMS : (m/z) 251 (M+H)。

【0263】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他醚溶劑(例如THF、MeTHF或MTBE)或非醚溶劑(例如甲苯)。此外，亦可使用強有機鹼(例如DBU)。再者，可使用其他活化基(例如三氟甲磺酸酐、甲磺醯氯或甲苯磺醯氯)和溫度介於約0°C至約60°C。

步驟3：自化合物A-a合成化合物A-b



【0264】 對反應器載入三甲基碘化亞砷(Me_3SOI , 200 g, 1.15 當量)、三級丁氧化鉀(KOtBu , 97.5 g, 1.0當量)及二甲亞砷(DMSO, 500 ml, 5 ml/g)。令所生成之懸浮液於約25°C下經攪拌約4小時，隨後生成澄清溶液。對該DMSO溶液緩慢加入烯烴C之CPME溶液，其中該加入之速率不使該溶液之溫度超過約55°C。令所生成之懸浮液於約25°C下經隔夜攪拌。溫度下降至約20°C並隨後加入1M H_2SO_4 水溶液(1.0 L, 10 ml/g)，該加入導致放熱反應。經15分鐘後，分離相層。對有機層加入CPME (400 ml, 4 ml/g)和10% K_2CO_3 水溶液(500 ml, 5 ml/g)。分離相層。令有機層經水(250 ml, 2.5 ml/g)沖洗並隨後加入CPME (200 ml, 2 ml/g)且經真空蒸餾減少體積至約500 ml (約5 ml/g)。對所生成之懸浮液加入木炭(5.0 g,

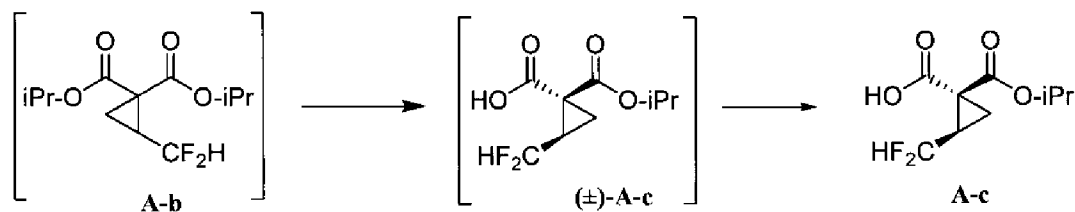
第 112 頁(發明說明書)

0.05 g/g)。令所生成之懸浮液經通過矽藻土過濾並隨後經CPME (200 ml, 2 ml/g)輕洗。自環丙烷A-b之CPME溶液取得少量樣品並經真空濃縮至乾燥狀態且進行分析。令殘餘物經矽膠管柱層析純化(使用0%至15% MTBE 梯度之己烷溶液)以生成環丙烷A-b之澄清樣品。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 1.24-1.30 (m, 12H), 1.46-1.51 (m, 1H), 1.69-1.74 (m, 1H), 2.26-2.40 (m, 1H), 5.01-5.14 (m, 2H)及5.68 (dt, J=56.0 Hz和5.1 Hz)。¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) : δ -114.1 (m)。GCMS : (m/z) 223 (M+H)。LCMS : (m/z) 287.1 (M+Na), 265.1 (M+H)。

【0265】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用與其他非質子性溶劑(例如THF、MeTHF或MTBE)之DMSO混合物和溫度介於約0℃至約60℃。再者，可使用強鹼，諸如NaH。

步驟4：自中間體A-b合成中間體A-c

合成(1S,2R)-2-(二氟甲基)-1-(異丙氧羰基)環丙烷-1-羧酸(A-c)



【0266】令環丙烷A-b之CPME溶液經異丙醇(IPA, 800 ml)稀釋並經真空蒸餾使體積減少至約400 ml。令所生成之溶液冷卻至約-3℃並隨後加入35%四乙基氫氧化銨水溶液(Et_4NOH , 266 ml, 0.80當量)，其中該加入之速率使溫度不超過約0℃。令反應混合物經隔夜攪拌。緩慢加入1M HCl水溶液(200 ml)，其中該加入之速率使溫度不超過約5℃，隨後加入水(400 ml)。令溫度上升至約15℃並加入CPME (200 ml)。分離相層。檢查水層之pH並證實為約6.5。令CPME層經0.5M K_2CO_3 水溶液(100 ml)萃

取。令2個水層結合並隨後加入濃 H_2SO_4 (20 ml)以降低pH至約2。隨後加入CPME (400 ml)並分離相層。令CPME層經0.5M K_2CO_3 水溶液萃取2次。令2個水層經結合並經 H_2SO_4 (20 ml)酸化至pH約2。隨後加入CPME (500 ml)。分離相層。令CPME層經水(250 ml)沖洗並隨後加入CPME (400 ml)。經真空蒸餾令體積減少至約500 ml。此時加入活化炭(5.0 g)並令所生成之懸浮液經通過矽藻土過濾且隨後經CPME (100 ml)輕洗。再次經真空蒸餾令體積減少至約500 ml。自半酯/酸(±)-A-c之CPME溶液取得少量樣品並生成CPA鹽。藉由過濾得到固體。令該固體懸浮於CPME和1M NaOH水溶液。於所有固體溶解後，分離相層。令水層經濃 H_2SO_4 酸化至pH約2並將半酯/酸(±)-A-c萃取至CPME。令溶液經真空濃縮至乾燥狀態以生成半酯/酸(±)-A-c之澄清樣品。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 1.31 (d, $J=6.3$ Hz, 5H), 1.91-1.98 (m, 2H), 2.52-2.59 (m, 1H), 5.15-5.24 (m, 2H)及5.80 (dt, $J=55.7$ Hz和6.3 Hz)。 ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) : δ -111.9 (m)。LCMS : (m/z) 443.0 (2M-H), 220.9 (M-H)。

【0267】對該半酯/酸(±)-A-c之CPME溶液加入(R)-(+)-1-(4-甲基苯基)乙胺(62.5 ml, 0.55當量)，該加入導致放熱反應。先後加入化合物A-c之物種(100 mg)的庚烷(20 ml)溶液和庚烷(500 ml, 5 ml/g)。於懸浮液呈濃稠後，令溫度上升至約50℃。經隔夜攪拌後，溫度經約5小時下降至約25℃。隨後溫度下降至0℃至5℃並於該溫度下達約1小時。藉由過濾收集固體並經33% CPME之庚烷溶液(250 ml, 2.5 ml/g)輕洗。令該固體於約40℃下且於真空烘箱中經乾燥至固定重量以生成該半酯/酸A-c之鹽。令該鹽懸浮於CPME (500 ml, 10 ml/g)並經加熱至約70℃，此時得到澄清溶液。令該溶液冷卻至約65℃並隨後加入物種。令所生成之懸浮液經約3小時冷

卻至約50℃。令所生成之濃懸浮液於約50℃下經隔夜靜置。令溫度經約4小時下降至約30℃並隨後下降至0℃至5℃且於該溫度下經靜置約1小時。藉由過濾得到固體並隨後經50% CPME之庚烷溶液(100 ml)輕洗。令該固體於約40℃下且於真空烘箱中經乾燥至固定重量以生成該半酯/酸A-c之鹽。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.08-1.17 (m, 7H), 1.44 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.86-1.90 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 5.70 (dt, J=56.3 Hz和6.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 2H)及7.35 (d, J=7.5 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -111.4 (m)。

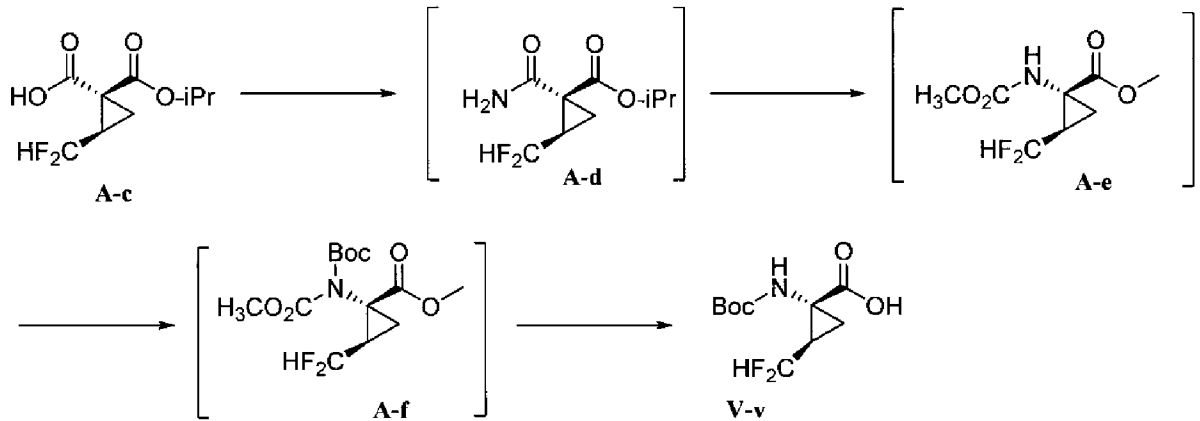
【0268】 令2個母液經結合並經0.5M K₂CO₃水溶液(500 ml)萃取2次。令2個水層經結合並經H₂SO₄ (30 ml, 0.3 ml/g)酸化至pH約2，其中該酸化之速率使溫度不超過約30℃。隨後加入CPME (500 ml)並分離相層。令CPME層經水(250 ml)沖洗。隨後加入CPME (600 ml)並經真空蒸餾使體積減少至約500 ml。加入木炭(5.0 g)並令所生成之懸浮液經通過矽藻土過濾且隨後經CPME (100 ml)輕洗。經真空蒸餾令濾液之體積減少至約500 ml。隨後加入(S)-(-)-1-(4-甲基苯基)乙胺(51 ml, 0.45當量)，其導致放熱反應。對所生成之溶液先後加入物種(100 mg)和庚烷(500 ml)。經約1小時後，令所生成之懸浮液經加熱至約60℃。經約1.5小時後，令溫度經約1小時下降至約50℃。令所生成之懸浮液於約50℃下經隔夜靜置。

【0269】 令溫度經約5小時降低至約25℃。該溫度進一步降低至約0℃至約5℃並維持於該溫度達約1小時。藉由過濾收集固體並經33% CPME之庚烷(200 ml)溶液輕洗。令該固體於約40℃下且於真空烘箱中經乾燥至固定重量以生成半酯/酸A-c之鹽。令該鹽懸浮於CPME (500 ml)並經加熱至約75℃，此時得到澄清溶液。令該溶液冷卻至約65℃並隨後加入物

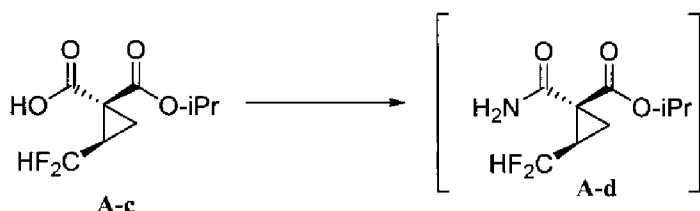
種。令所生成之懸浮液經約5小時冷卻至約50℃。令所生成之濃懸浮液於約50℃下經隔夜靜置。令溫度經約4小時下降至約30℃並隨後下降至0℃至5℃且於該溫度下經靜置約1小時。藉由過濾得到固體並隨後經50% CPME之庚烷溶液(110 ml)輕洗。令該固體於約40℃下且於真空烘箱中經乾燥至固定重量以生成該半酯/酸A-c之鹽。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ 1.08-1.17 (m, 7H), 1.44 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.86-1.90 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.81-4.89 (m, 1H), 5.70 (dt, J=56.3 Hz 和6.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 2H) 及7.35 (d, J=7.5 Hz, 2H)。¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO-d₆) : δ -111.4 (m)。

【0270】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用與殘餘酯相配之其他醇溶劑。此外，可使用其他可溶性氫氧化物(例如 KOH)之IPA溶液和額外之相轉移觸媒(例如四丁基氫氧化銨)。再者，可使用能導致正確產物立體異構物之結晶鹽的其他手性胺和溫度介於約-20℃至約60℃。

自化合物A-c合成化合物V-v



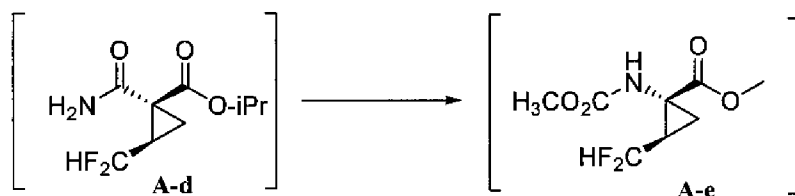
自化合物A-c合成化合物A-d



【0271】 令該半酯/酸A-c (35 g, 97.9 mmol)之鹽懸浮於CPME (105 ml)和1M HCl水溶液(105 ml)。令所生成之懸浮液經攪拌直至所有固體溶解。分離相層並令CPME層經1M HCl水溶液(35 ml)和鹽水(70 ml)沖洗並隨後置於硫酸鈉上乾燥且經真空濃縮。對所生成之溶液緩慢加入1,1'-羰基-二咪唑(CDI, 19.9 g, 1.25當量)，該加入速率控制氣體產生。令反應混合物經攪拌1小時，期間沉澱生成。隨後加入28%氫氧化銨水溶液(NH₄OH, 35 ml, 2.86當量)。令反應混合物經隔夜攪拌。隔天早上分離相層並令CPME層分別經0.5M H₂SO₄水溶液(105 ml)、0.5M K₂CO₃水溶液(105 ml)及鹽水(70 ml)沖洗。令CPME溶液置於硫酸鎂上乾燥並經真空濃縮至乾燥狀態以生成粗醯胺A-d。GCMS：221 (M⁺)。

【0272】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用醚溶劑(例如THF、MeTHF或MTBE)和溫度介於約0℃至約60℃。此外，可使用其他氮源(例如液態氨)。再者，可使用其他活化劑，諸如任何肽偶合劑(例如T3P)或氯化反應劑(例如亞硫醯氯)。

自化合物A-d合成化合物A-e

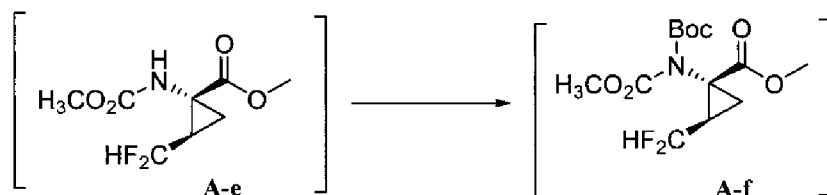


【0273】 將粗醯胺A-d置入甲醇(MeOH, 262 ml, 7.5 ml/g)並加入三氯異三聚氰酸(TCCA, 8.65 g, 0.38當量)且隨後緩慢加入1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU, 35 ml, 2.4當量)，該加入速率使溫度不超過40

℃。經約1小時後，令溫度上升至約65℃並令反應混合物於該溫度下經靜置20小時。隨後經真空蒸餾除去MeOH。令殘餘物經乙酸異丙酯(IPAC, 175 ml)和1M KH₂PO₄水溶液(175 ml)稀釋。經激烈攪拌15分鐘後，經通過矽藻土過濾移除固體並隨後經IPAC (35 ml)輕洗。令濾液層經分離。令IPAC層經鹽水(70 ml, 2 ml/g)沖洗並隨後置於硫酸鎂上乾燥且經真空濃縮至乾燥狀態以生成胺甲酸酯A-e。GCMS：223 (M+)。

【0274】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用與非質子性溶劑(例如THF、MeTHF或MTBE)之其他甲醇混合物和溫度介於約0℃至約60℃。此外，可使用其他鹵化反應劑(例如氯、溴、NBS或NCS)和強位阻有機鹼(例如DIPEA)。

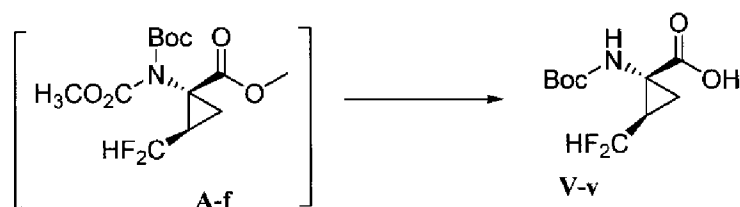
自化合物A-e合成化合物A-f



【0275】 將含有粗胺甲酸酯A-e之殘餘物置入乙酸異丙酯(70 ml)並隨後加入二碳酸二(三級丁酯)(Boc₂O, 21.4 g, 1.0當量)和DMAP (598 mg, 0.05當量)。令反應混合物經攪拌約20小時。令該反應混合物經真空濃縮至乾燥狀態以生成二-胺甲酸酯A-f。GCMS：257 (M-tBu), 223 (M-Boc)。

【0276】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用非質子性溶劑(例如THF、MeTHF、MTBE或甲苯)和溫度介於約0℃至約60℃。此外，可使用位阻有機鹼(例如DIPEA)。

自化合物A-f合成化合物V-v



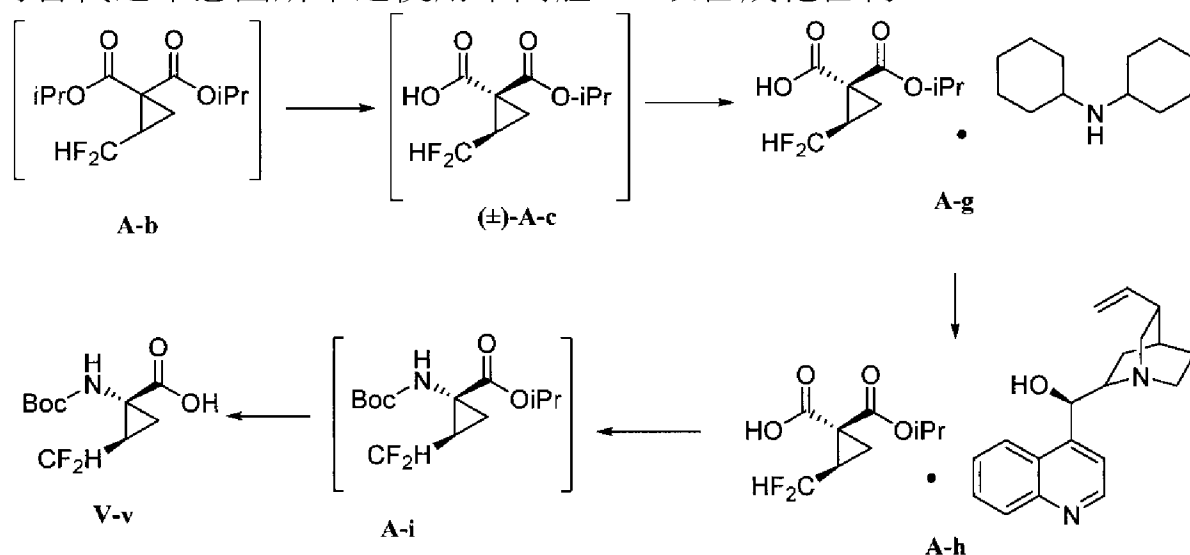
【0277】 將含有二-胺甲酸酯 A-f 之殘餘物置入 IPA (100 ml, 2.5 ml/g) 並隨後加入 2M KOH 水溶液 (100 ml)。經隔夜攪拌後，先後加入 2M HCl 水溶液 (100 ml) 和 CPME (100 ml)。分離相層。令 CPME 層經 1M NaOH 水溶液 (35 ml) 萃取 2 次。令 2 個水層經結合並隨後加入 IPA (70 ml) 和 1M HCl 水溶液 (70 ml)。經隔夜攪拌後，令所生成之懸浮液經過濾並令固體 (消旋化合物 V-v) 經 50% IPA 水溶液 (35 ml) 沖洗。令濾液經 IPAC (100 ml) 萃取。令 IPAC 層置於硫酸鈉上乾燥且經真空濃縮至乾燥狀態。將殘餘物置入庚烷且經真空濃縮至乾燥狀態。將殘餘物置入 THF (25 ml) 和 1M NaOH 水溶液 (25 ml) 並隨後加入 Boc_2O (21.4 g, 1.0 當量)。令反應混合物經隔夜攪拌。隔天早上加入 IPAC (25 ml) 和水 (25 ml)。分離相層。令 IPAC 層經 0.5M K_2CO_3 水溶液 (12.5 ml) 萃取。令 2 個水層經結合並加入 IPAC (25 ml) 且隨後經 1M HCl 水溶液酸化至 pH 約 2。分離相層。令 IPAC 層經水 (25 ml) 沖洗。隨後令該 IPAC 層置於硫酸鈉上乾燥且經真空濃縮至乾燥狀態。將殘餘物置入 IPAC (10 ml) 並緩慢加入己烷 (200 ml)。令所生成之懸浮液經攪拌數小時。藉由過濾收集固體並經己烷輕洗且於約 40 °C 下且於真空烘箱中經乾燥以生成化合物 V-v (6.8 g)。

【0278】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他醇溶劑 (例如甲醇或乙醇) 和溫度介於約 0 °C 至約 60 °C。此外，可使用其他氫氧化物源 (例如 LiOH 或四丁基氫氧化銨)。

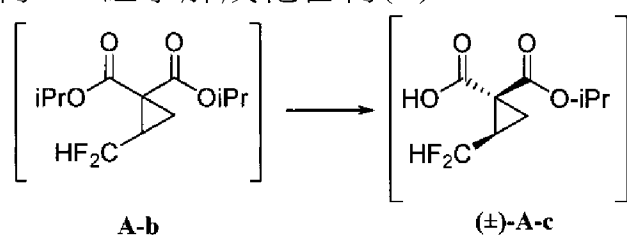
【0279】 於該第二可替代之示意圖中，消旋化合物 A-b 係經選擇性地水解成消旋化合物 (±)-A-c。令該單酸 (±)-A-c 形成與二環己基胺之鹽 A-

g。該鹽隨後經自由鹼化並經一般解析而轉化為辛可泥汀鹽A-h。該鹽A-h經庫爾提斯重排及隨後之水解生成中間體V-v，其隨後轉化為如上述示意圖所示之化合物XII。

第二可替代之示意圖所示之使用中間體V-v以合成化合物XII



化合物A-b經水解成化合物(±)-A-c



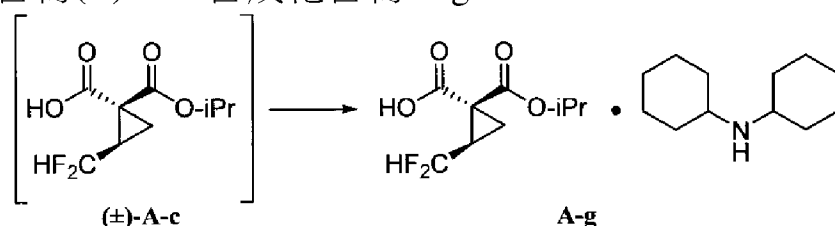
【0280】對化合物A-b之溶液載入異丙醇(250 ml)並令該溶液冷卻至介於約-15至約-10℃。經至少約2小時加入四乙基氫氧化銨(35重量%水溶液, 365.2 g, 0.88 moles, 2.2當量)並維持溫度低於約-10℃。經於約-15至約-10℃之溫度下經攪拌約12小時直至反應完全後，加入甲苯(250 ml)和水(200 ml)並維持溫度低於約0℃。令混合物於約-5至0℃之溫度下經攪拌約15分鐘並隨後回溫至約20℃至約25℃。令該混合物於約20℃至約25℃之溫度下經攪拌約15分鐘並令相層經分離達30分鐘。

【0281】將水層轉移至第二反應器並加入甲苯(150 ml)。令混合物於約20℃至約25℃之溫度下經攪拌約15分鐘並令相層經分離達30分鐘。

分離相層並將甲苯(400 ml)加入至該水層。令混合物冷卻至約10°C並加入50% H₂SO₄水溶液(約20 ml)且維持溫度低於約15°C直至達到約pH 2至3。令混合物於約10°C下經攪拌約15分鐘並令相層經分離達30分鐘。分析有機層並於約40°C至約45°C之溫度下藉由真空蒸餾將體積自約550 ml降低至80 ml以生成化合物A-c。

【0282】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他鹼(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、四丁基氫氧化銨、四甲基氫氧化銨、四丙基氫氧化銨、磷酸氫二鉀、碳酸鉀及碳酸鈉)。此外，可使用其他溶劑(例如環戊基甲基醚、甲基三級丁基醚、二氯甲烷、氯仿、氯苯、四氫呋喃、2-甲基四氫呋喃、乙腈、甲醇、乙醇及三級丁醇)。亦可使用溫度介於約-15°C至約-10°C。

自化合物(±)-A-c合成化合物A-g



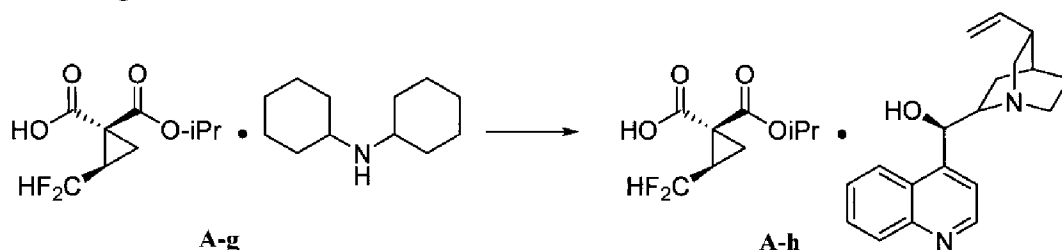
【0283】 對得自上述之甲苯溶液加入甲苯(54 ml)。隨後維持溫度低於約40°C並加入二環己基胺(26.2 g, 140 mmol, 0.36當量)。令混合物經加熱至75°C直至完成溶解。令該混合物冷卻至約65°C以利結晶，隨後於約65°C下經攪拌約30分鐘且經3小時冷卻至約0°C。令漿泥於約0°C下經攪拌約2小時並隨後經過濾。令濾餅經10:1庚烷:甲苯(20 ml)沖洗3次並令固體於約40°C下經真空乾燥以生成化合物A-g。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.18-1.26 (m, 12H), 1.28-1.33 (m, 1H), 1.39-1.48 (m, 5H), 1.65 (d, J=8 Hz, 2H), 1.79 (d, J=12 Hz, 4H), 1.99 (d, J=11.6Hz, 4H), 2.1-2.2 (m, 1H), 2.95 (tt, J=8 Hz和3.6, 2H), 5.03 (七重峰, J=6 Hz, 1H), 5.63 (td, J=56.4

和5.6, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) : δ-113 (ddd, J=2326 Hz, 285 Hz及8.3 Hz)。

【0284】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、氯苯、甲基三級丁基醚、環戊基甲基醚、2-甲基四氫呋喃、己烷及環己烷)。

【0285】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他溶劑(例如二氯甲烷、氯仿、氯苯、MTBE、環戊基甲基醚、2-甲基四氫呋喃、己烷及環己烷)。

自化合物A-g合成化合物A-h



【0286】 於氮氣下將固體 A-g(444.8 g, 1.10 moles)載入反應器(5L)。先後加入甲基異丁基酮(MIBK, 2200 L)和1M H₃PO₄溶液(2200 ml)並令相層經攪動約15分鐘且分離相層。令有機層經水(1L)沖洗。藉由蒸餾約500 ml溶劑(其包括H₂O)使反應內容物濃縮。令溶液經通過矽藻土過濾。

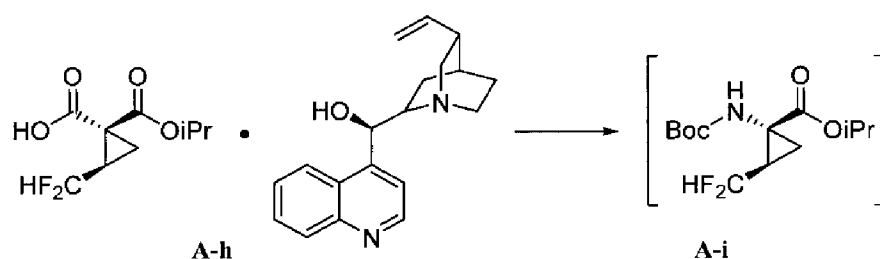
【0287】 將辛可尼汀(304.5 g, 1.03 moles, 1.0當量)和MIBK (2500 ml)加入至該反應器。對該懸浮液加入化合物(±)-A-c之MIBK溶液(2000 ml MIBK)。令反應混合物經加熱至約50℃。加入化合物A-h (534 mg, 0.1重量%)作為物種並隨後令混合物經下述之溫度程式處理：約50℃經約1小時，經加熱至約60℃達約30分鐘，於約60℃下經熟化達約3小時，經冷卻至約58℃達約4小時，經冷卻至約50℃達約4小時，經冷卻至約40℃達約2

小時，經冷卻至約20℃達約2小時，於約20℃下靜置約2小時。令漿泥經過濾。令濾餅經MIBK (400 ml)沖洗。令產物於真空烘箱中乾燥。

【0288】於氮氣下令所生成之固體加入至反應器(5L)並隨後加入MIBK (1438 ml, 7V)和甲醇(144 ml, 0.7V)。令所生成之漿泥經加熱至約60℃以完成溶解並隨後接種0.1重量%化合物A-h。令光亮懸浮液維持於約60℃下達約3小時並隨後經拋物線式冷卻至約20℃並於約20℃下經靜置約5小時。隨後加入MIBK (200 ml, 1V)並令漿泥經真空蒸餾至約6.5-7V以除去MeOH。一旦MeOH含量低於0.5%，令漿泥經約2.5小時冷卻至約5℃並於約5℃下經靜置約1小時。令該漿泥經過濾並令濾餅經MIBK (150 ml, 0.7V)沖洗3次。令產物於真空烘箱中經乾燥以生成化合物A-h。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (t, J=6 Hz, 7H), 1.41-1.45 (m, 1H), 1.52 (t, J=5.6 Hz, 1H), 1.70-1.80 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.60 (bs, 1H), 3.03 (td, J=13.6 Hz和4.4 Hz 1H), 3.10-3.16 (m, 1H), 3.33 (dt, J=10.4 Hz和3.2 Hz, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.98-5.00 (m, 1H), 5.08 (七重峰, J=6.4 Hz, 1H), 5.48-5.55 (m, 1H), 5.69 (td, J=56.8 Hz和5.2 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 7.46 (t, J=8 Hz, 1H), 7.63 (t, J=8 Hz, 1H), 7.69 (d, 4.4 Hz, 1H), 7.92 (d, 8.4Hz, 1H), 8.03 (d, J=8Hz, 1H), 8.86 (d, J=4.4 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ -113 (ddd, J=2435 Hz, 286 Hz和7.1 Hz)。

【0289】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他酸(例如硫酸)和其他溶劑(例如乙酸異丙酯或MTBE)。

化合物A-h經庫爾提斯重排以生成化合物A-i



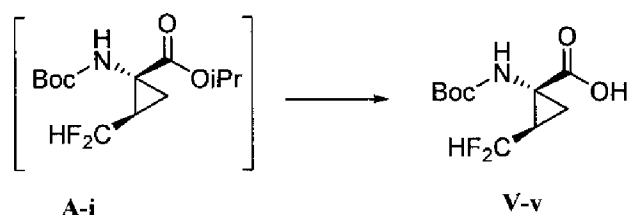
【0290】對反應槽載入化合物 A-h (200 g, 387 mmole) 和 15% H_3PO_4 水溶液(800 ml, 4 ml/g)。對所生成之懸浮液加入 MTBE (400 ml, 2 ml/g) 並觀察到自約 22℃ 至約 25℃ 之放熱現象。於約 5 分鐘內所有固體溶解。經約 15 分鐘後，攪拌中止並令相層經分離達約 10 分鐘。除去底層(約 880 ml；pH 約 2.5；水層 1)。重新開始攪拌並隨後加入水(400 ml, 2 ml/g)。經約 15 分鐘後，攪拌中止並令相層經分離達約 10 分鐘。除去底層(約 400 ml；pH 約 2.5；水層 2)。重新開始攪拌並隨後加入甲苯(400 ml, 2 ml/g)。於真空下令體積減少至 300 ml (1.5 ml/g；40 托(torr)；夾套溫度達至約 50℃；約 575 ml 餾出液；餾出液 1)。檢查 KF 並認為可接受(32 ppm；<100 ppm)。

【0291】對反應槽載入 DMAP (94.5 g, 774 mmol, 2 當量) 和 甲苯 (300 ml, 1.5 ml/g) 並隨後加入 DPPA (125 ml, 581 mmol, 1.5 當量)。令所生成之懸浮液經加熱至約 85℃。令模糊產物之甲苯溶液經最終過濾為熱 DMAP/DPPA 懸浮液，其中過濾速度維持溫度介於約 80℃ 至約 100℃。隨後經 甲苯 (100 ml, 0.5 ml/g) 輕洗。經完成該加入時，令反應內容物經冷卻至約 80℃ 至約 83℃。加入 tBuOH (65.5 ml, 774 mmol, 2 當量)。於約 75℃ 至約 80℃ 下令反應混合物經熟化約 6 小時。令該反應混合物冷卻至約 20℃ 並隨後加入水(400 ml, 2 ml/g)，其導致放熱達至約 23℃。經約 15 分鐘後，攪拌中止並令相層經分離達約 15 分鐘。除去底層(約 600 ml；pH 約 9；水層 3)。重新開始攪拌並加入水(200 ml, 1 ml/g)。經約 10 分鐘後，攪

拌中止並令相層靜置約10分鐘。除去底層(約200 ml；pH約9；水層4)。重新開始攪拌並經蒸餾使體積降低至300 ml (1.5 ml/g)。令所生成之溶液冷卻至約20°C。

【0292】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他酸(例如硫酸)和其他鹼(例如二異丙基乙胺或三乙胺)。亦可使用溫度介於約70°C至100°C。

水解化合物A-i成化合物V-v



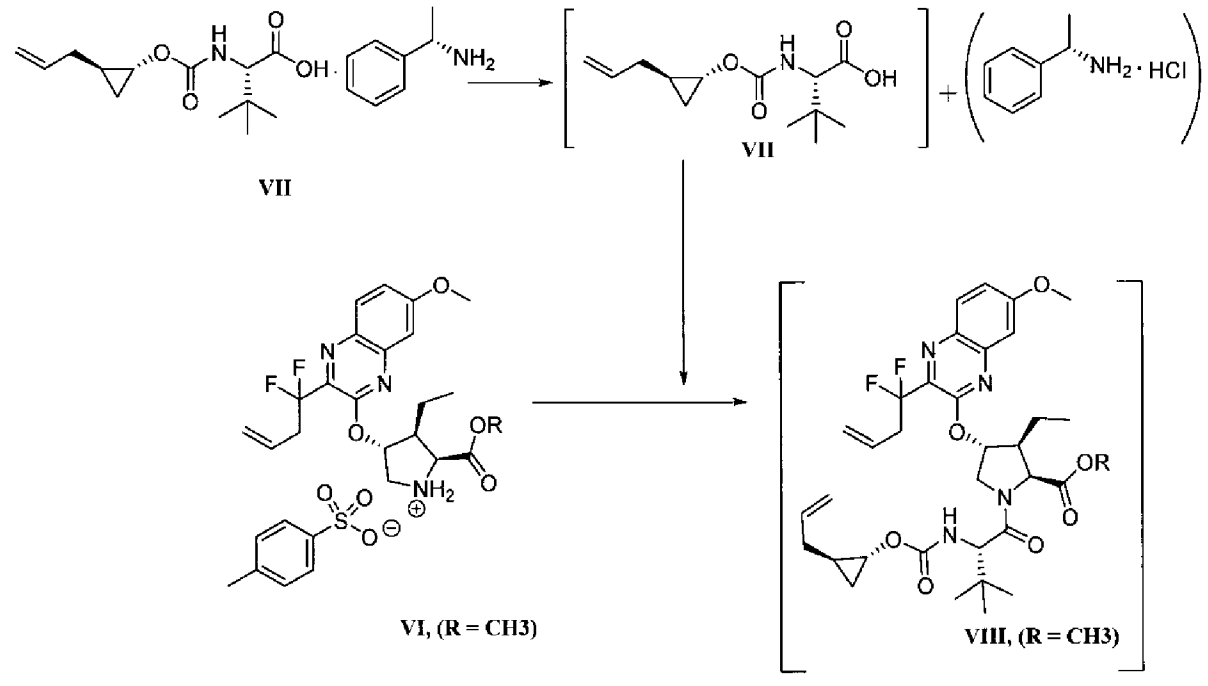
【0293】 對反應槽載入MeOH (300 ml, 1.5 ml/g)和粉末KOH (43.4 g, 774 mmol, 2當量)。經放熱褪去後，將所生成之模糊溶液加入至2升反應器，其導致放熱達至約40°C。經約3小時後，反應被視為完全。

【0294】 此時，加入15% H₃PO₄水溶液(600 ml, 3 ml/g)，其導致放熱達至約32°C和pH約2.5。經約10分鐘後，令所生成之懸浮液經過濾並隨後經MTBE (200 ml, 1 ml/g)輕洗。令濾液經攪拌約5分鐘並隨後中止攪拌。令相層經分離達約5分鐘。除去底層(約900 ml；pH約2.5；水層5)。重新開始攪拌並加入水(200 ml, 1 ml/g)。經約5分鐘後，攪拌中止並令相層經分離達約5分鐘。除去底層(約250 ml；pH約2.5；水層6)。重新開始攪拌並加入甲苯(400 ml, 2 ml/g)。藉由蒸餾使體積減少至300 ml (1.5 ml/g)。令所生成之溶液於約20°C下經攪拌且於約1小時內生成懸浮液。經約3小時後，經約30分鐘緩慢加入庚烷(300 ml, 1.5 ml/g)。令所生成之懸浮液經隔夜攪拌並隨後冷卻至約5°C。藉由過濾得到固體。母液用於輕洗並將輕洗液加入至濾餅。於該濾餅經倒乾後，將40%甲苯之庚烷輕洗液

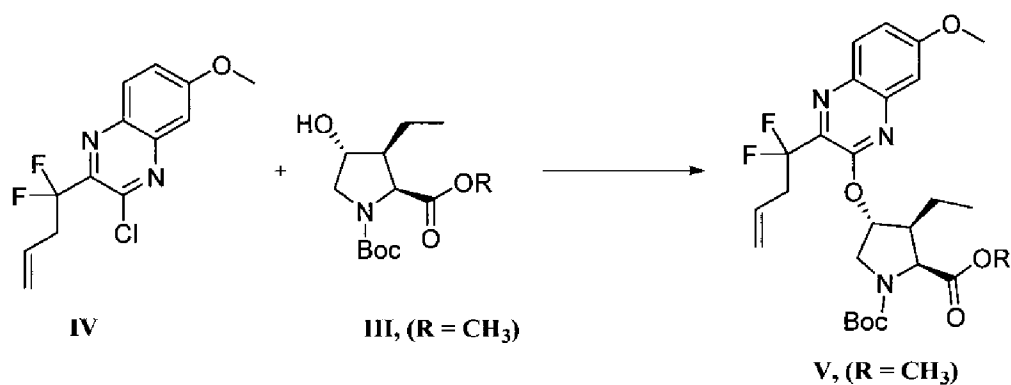
1H), 1.39-1.45 (app d, 9H), 1.10-1.20 (m, 2H), 0.99-1.08 (m, 3H) 。 ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 12.3, 21.3, 28.2, 50.5, 50.6, 51.4, 52.2, 61.8, 71.9, 80.2, 154.2, 171.9 。

【0296】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用胺鹼(例如二異丙基乙胺或六甲基二矽胺化鈉)、碳酸鹽(例如碳酸鉀或碳酸鈉)、碳酸氫鹽(例如碳酸氫鈉)或無機/有機氫氧化物(例如氫氧化鈉或四甲基氫氧化銨)。此外，可使用其他 Boc 賦與劑(例如 BOC-ON=C(CN)Ph、BOC-ONH₂、碳酸1,2,2,2-四氯乙基三級丁酯或1-(三級丁氧羰基)苯並三唑)和促進劑(例如咪唑或超音波)。再者，可使用其他有機溶劑(甲苯、乙腈或丙酮)、水、極性非質子性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)或二甲亞砜(DMSO)或彼等與水之組合)、醇(例如甲醇或乙醇)、醚(例如四氫呋喃、二噁烷或甲基三級丁基醚)或酯(例如乙酸乙酯)。

B. 合成式V化合物(R=CH₃)



II. 化合物IV與化合物III (R=CH₃)之S_NAr反應以生成化合物V (R=CH₃)

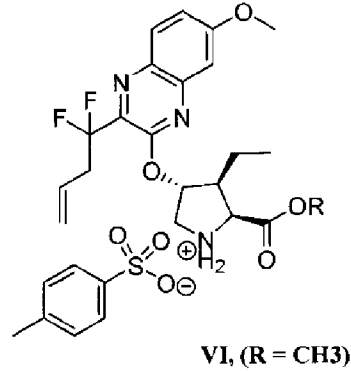


【0297】 於氮氛圍下，對含有化合物III (R=CH₃)(1.00當量)之N,N-二甲基乙醯胺(6體積)溶液的反應器載入化合物IV (1.00當量)和碳酸鉀(1.20當量)。令異質反應物於攪拌下經加熱至約100至110℃。當反應完全，令反應混合物隨後冷卻至約20℃並載入MTBE(10體積)。令所生成之混合物經水(6體積)沖洗2次並令該MTBE溶劑藉由真空蒸餾與異丙醇(6體積)交換。隨後令溶液經加熱至約60℃並經約1.5小時緩慢加入水(3體積)。一旦該加入完成，令混合物於約60℃下靜置約30分鐘。載入少量之化合物V(R=CH₃)(1至2重量/重量%)並隨後溫度經約3小時緩慢冷卻至室溫。隨後令內容物經熟化達至少約12小時並隨後令漿泥經通過適當之濾器過濾。令濕餅經2：1異丙醇/水(3.5體積)沖洗並隨後再經水(3.5體積)沖洗2次且於約40至45℃下經真空烘箱乾燥。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)：δ 7.93-7.90 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 5.95-5.85 (m, 1H), 5.44-5.38 (m, 1H), 5.25-5.21 (m, 2H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.27-3.17 (m, 2H), 2.79-2.68 (m, 1H), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.44-1.43 (m, 9H), 1.44-1.32 (m, 1H), 1.10-1.06 (m, 3H)。LCMS (M+1)：521.97。

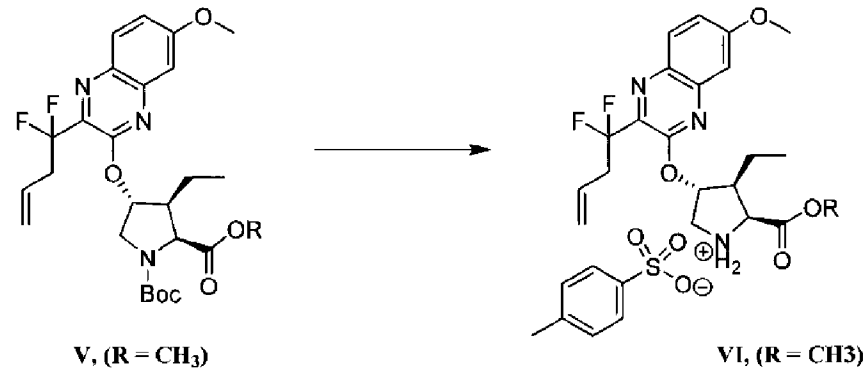
【0298】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他無機鹼(例如碳酸鈉(Na₂CO₃)、碳酸鉀(K₂CO₃)、三級丁氧化鉀

(KOtBu)、三級丁氧化鋰(LiOtBu)、三級丁氧化鎂(Mg(OtBu)₂)、三級丁氧化鈉(NaOtBu)、氫化鈉(NaH)、六甲基二矽胺化鉀(KHMDS)、磷酸鉀(K₃PO₄)、氫氧化鉀(KOH)或氫氧化鋰(LiOH))或有機鹼(例如DABCO或DBU)。此外，可使用非質子性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、二甲亞砜(DMSO)、乙腈(MeCN)或丙酮)、含有添加少量水之非質子性溶劑、醚(例如四氫呋喃(THF)或1,4-二噁烷)或於相轉移觸媒存在下之甲苯。再者，可使用其他添加劑(例如四正丁基溴化銨(TBAB)、四正丁基碘化銨(TBAI)、四正丁基氯化銨(TBACl)、碘化鈉(NaI)或四正丁基溴化鎂(TBPB))和溫度介於約20℃至約120℃。

C. 合成式VI化合物(R=CH₃)甲苯磺酸鹽



I. 化合物V(R=CH₃)經Boc去保護以生成化合物VI (R=CH₃)

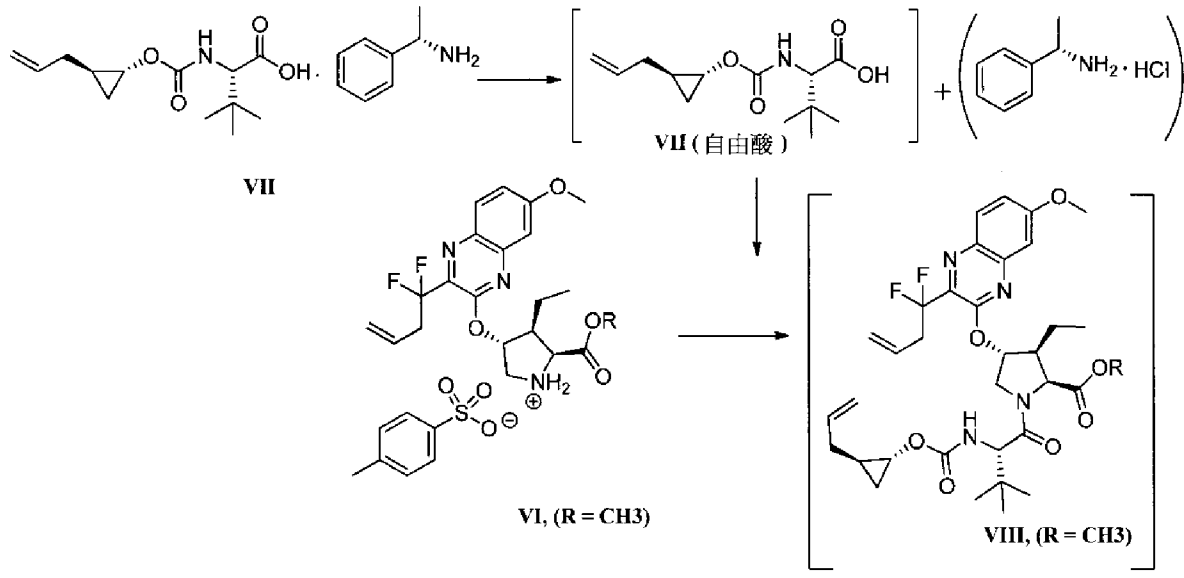


【0299】 令化合物V (R=CH₃)(50.0 g, 95.9 mmol, 1.00當量)與甲基四氫呋喃(150 ml, 3.0體積)混合並令混合物於約15至25℃ (較佳地約20℃)下經攪動。將對甲苯磺酸(45.6 g, 240 mmol, 2.50當量)之甲基四氫呋喃

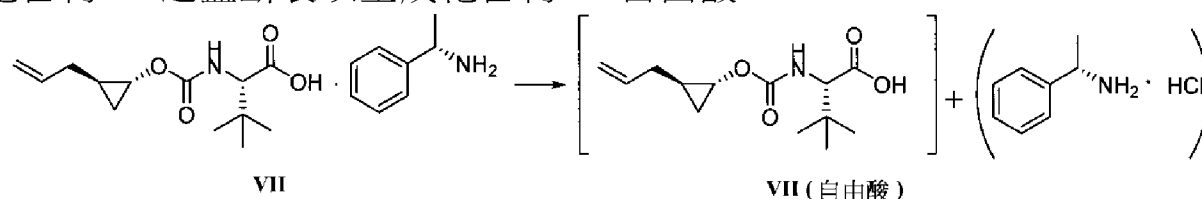
(100 ml, 2.0體積)溶液載入反應混合物。一旦該酸加入完成，令內容物經加熱至約50至60℃並令反應內容物經攪動約3至5小時。經反應完全，將MTBE (100 ml, 2體積)緩慢加入至漿泥。隨後令內容物經冷卻至約15至25℃並令漿泥經過濾且經甲基四氫呋喃(105 ml, 2.1體積)與MTBE (45 ml, 0.9體積)之混合物沖洗。將固體置於真空烘箱中且於約35至45℃下經乾燥。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.33 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.92 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.31-7.21 (m, 1H), 7.11 (t, J=5.7 Hz, 3H), 5.97-5.77 (m, 1H), 5.49 (t, J=7.1 Hz, 1H), 5.19 (dd, J=27.6, 13.7 Hz, 2H), 4.73 (dd, J=12.1, 5.7 Hz, 1H), 4.49 (dd, J=11.8, 6.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J=9.1 Hz, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.60 (dd, J=13.2, 3.5 Hz, 1H), 3.17 (td, J=16.8, 7.0 Hz, 2H), 2.84 (dd, J=14.1, 6.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.67-1.34 (m, 2H), 1.05 (t, J=7.4 Hz, 3H)。LC/MS：M/Z=422.2。

【0300】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他酸(例如氫氯酸或甲磺酸)。此外，可使用其他有機溶劑(例如乙酸異丙酯)。

D. 合成式VIII化合物(R=CH₃)



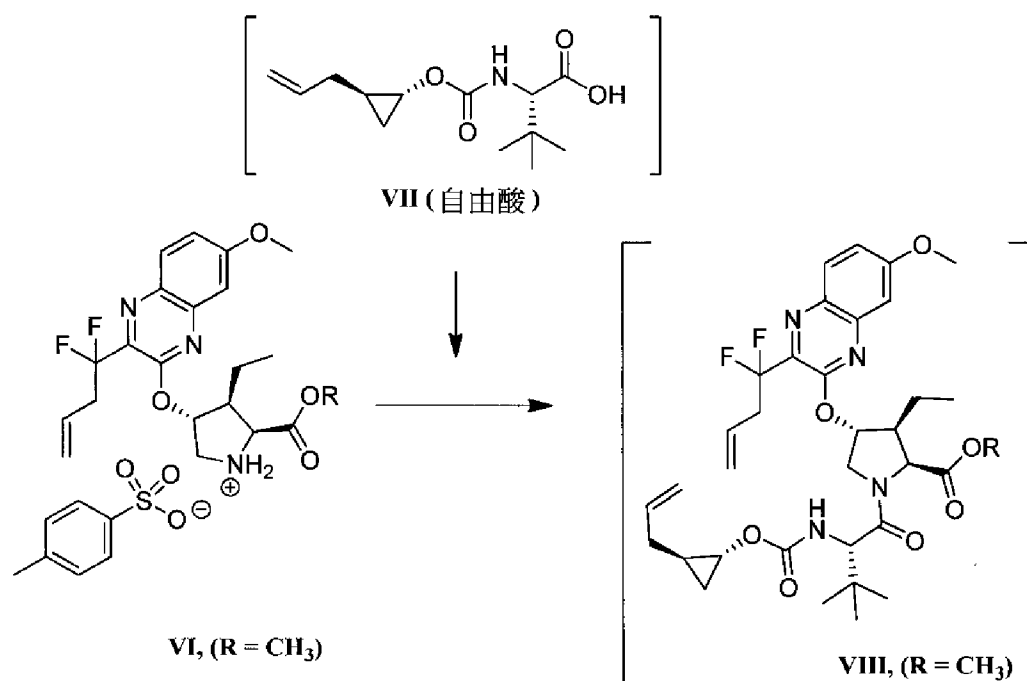
I. 化合物VII之鹽斷裂以生成化合物VII自由酸



【0301】 令化合物VII (33.0 g, 87.6 mmol, 1.0當量)與MTBE (198 ml, 6.0體積)混合並令所生成之懸浮液經攪動。將濃氫氯酸(33 ml, 1.0體積)溶液和水(165 ml, 5.0體積)載入該懸浮液，其中該載入速率維持反應溫度約15至25℃。當該酸加入時，該懸浮液呈二相溶液。令所生成之反應混合物於約15至25℃下經攪動約1小時。攪動中止並使相層分離達約15分鐘且隨後移除水層。將水(330 ml, 10體積)加入至有機相並於約15至25℃下經攪動約15分鐘。攪動中止並使相層分離達約15分鐘且隨後移除水層。將水(330 ml, 10體積)加入至有機相並於約15至25℃下經攪動約15分鐘。攪動中止並使相層分離達約15分鐘且隨後移除水層。將10重量%氯化鈉水溶液(300 ml, 9體積)加入至有機相並令混合物於約15至25℃下經攪動約15分鐘。攪動中止並使相層分離達約15分鐘且隨後移除水層。令所生成之有機層隨後經濃縮至最少體積並經二甲基甲醯胺(297 ml, 9.0體積)稀釋。移除最終溶液並經最終過濾。

【0302】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他酸(例如硫酸或磷酸)。再者，可使用其他有機溶劑(例如甲基-THF或乙酸乙酯)。

II. 化合物VI (R=CH₃)與化合物VII (自由酸)經醯胺偶合以生成化合物VIII (R=CH₃)



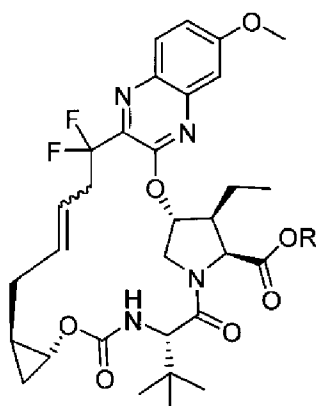
【0303】 混合化合物VII (自由酸)(40.0 g, 67.4 mmol, 0.77當量)、EDC·HCl (16.8 g, 87.6 mmol, 1.0當量)及HOBt單水合物(13.4 g, 87.6 mmol, 1.0當量)於反應槽內。將先前製備之化合物VII (自由酸)之DMF溶液載入該固體，經DMF (39.6 ml, 1.2體積)輕洗且經攪動以生成溶液。令反應混合物冷卻至約0至10℃並隨後載入NMM (19.3 ml, 175 mmol, 2.0當量)。令內容物於約0至10℃下經攪動約1小時。隨後將反應混合物調整至約15至25℃並經攪動直至經LC分析反應完全。當反應完全時，將甲苯 (429 ml, 13體積)載入該反應槽並將溫度調整至約-5至5℃。緩慢載入水 (198 ml, 6體積)以維持反應溫度介於約0至25℃。經加入水完成後，將內容物調整至約15至25℃。攪動中止並使內容物靜置約15分鐘且隨後移除水層。將碳酸鉀(20.6 g, 149 mmol, 1.7當量)之水(181 ml, 5.5體積)溶液載入有機相並令所生成之溶液經攪動約15分鐘，隨後攪動中止並使內容物靜置約15分鐘。除去鹼性水層。將水(181 ml, 5.5體積)載入有機相並經攪動約15分鐘，隨後攪動中止並使內容物靜置約15分鐘。除去鹼性水層。令有機相再次分佈於水(181 ml, 5.5體積)中並經攪動約15分鐘，隨後攪動

中止並使內容物靜置約15分鐘。除去鹼性水層。將氯化鈉(20.5 g, 350 mmol, 4.00當量)之水(181 ml, 5.5體積)溶液載入有機相並經攪動約15分鐘，隨後攪動中止並使內容物靜置約15分鐘。除去鹼性水層。令有機相經濃縮至最少攪拌體積並經移除且經最終過濾。

【0304】 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.19-7.34 (m, 3H), 6.09-5.78 (m, 2H), 5.55-5.21 (m, 3H), 5.06 (dd, $J=32.9, 13.4$ Hz, 2H), 4.92 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J=10.7, 6.3$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 4.11-3.92 (s, 3H), 3.95-3.87 (m, 1H), 3.85 (d, $J=28.1$ Hz, 3H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.37-3.17 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 1.95 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 1.63 (dd, $J=14.4, 7.3$ Hz, 1H), 1.48 (dd, $J=14.4, 7.2$ Hz, 1H), 1.17 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.12 (s, 9H), 0.84 (s, 1H), 0.54 (d, $J=6.4$ Hz, 1H)。LC/MS : $m/z=659$ 。

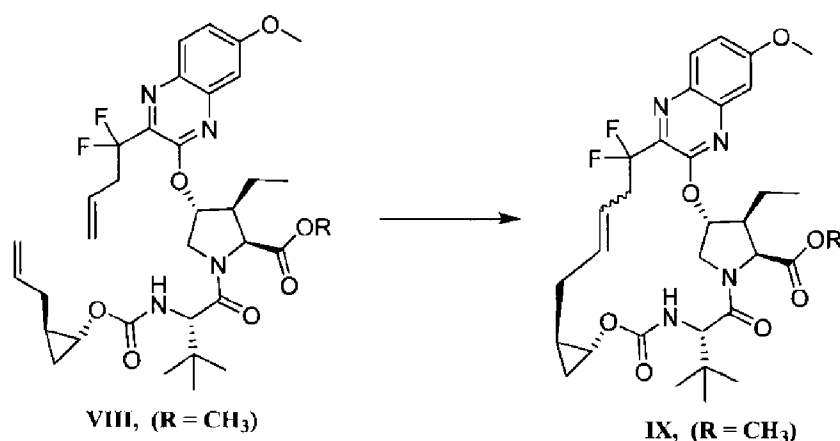
【0305】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他偶合劑(例如1-羥基-7-氮雜苯並三唑)和鹼(例如吡啶、嗎啉或咪唑)。此外，可使用其他有機溶劑(例如二甲基乙醯胺或乙腈)。

E. 合成式IX化合物($\text{R}=\text{CH}_3$)



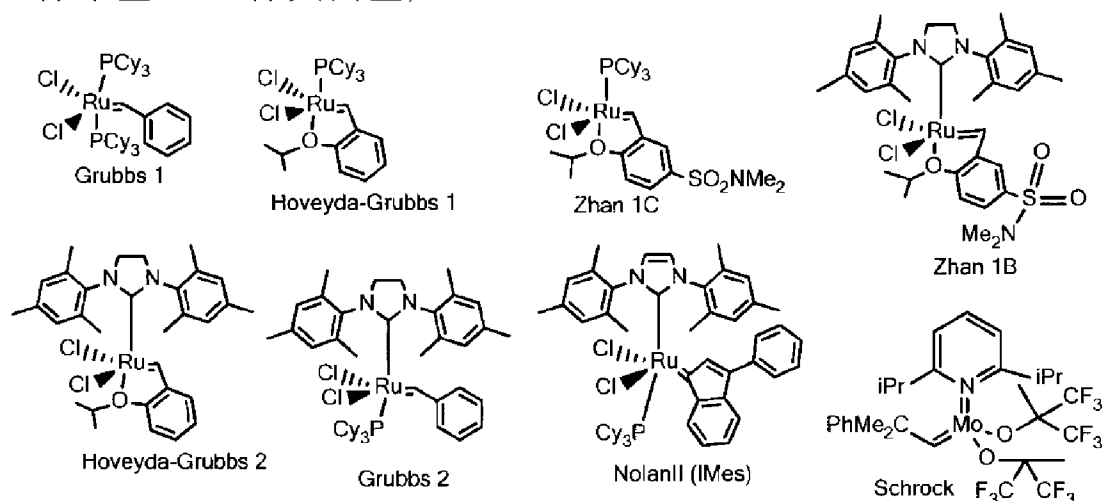
IX, ($\text{R} = \text{CH}_3$)

化合物VIII($\text{R}=\text{CH}_3$)經環合置換反應以生成化合物IX ($\text{R}=\text{CH}_3$)



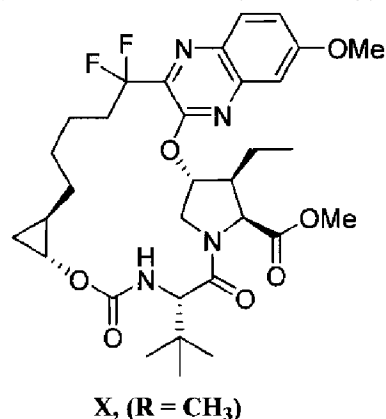
【0306】 令化合物VIII (R=CH₃)(33 g, 14.3 重量% 甲苯溶液, 7.1 mmol, 1.00 當量)與甲苯(27 ml)混合並令混合物經攪動且經加熱至回流狀態(110℃)並維持於回流溫度下約3至5小時。另一方面, 將甲苯(20 ml)載入反應槽並經激烈脫氣。載入Zhan 1B觸媒(173 mg, 0.24 mmol, 0.033 當量)並令混合物於約20至25℃下經攪動約60分鐘以得到均質溶液。將Zhan 觸媒之甲苯溶液經約2小時加入至回流中的化合物VIII (R=CH₃)之甲苯溶液並維持反應溫度約111℃。當反應完全, 令反應物經冷卻至約20℃並載入二氧化矽膠(9.4 g, 2S)。令漿泥經激烈攪動約4小時且隨後經過濾。該反應器和濾器經乙酸異丙酯(2×32 ml)沖洗並令濾液經濃縮至50%體積(約11體積)。對該溶液載入活性炭(2.4 g, 0.5S)。令漿泥經激烈攪動約4小時且隨後經過濾。該反應器和濾器經乙酸異丙酯(2×16 ml)沖洗並令濾液經溶劑交換成乙酸異丙酯(5體積)且直接用於下一個步驟。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.69 (m, 2H), 5.22 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.77 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.40 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.49 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.41 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.50 (m, 1H)。LCMS: m/z=631.02。

【0307】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他以鈦為底質之Grubbs觸媒、Grubbs-Hoveyda觸媒、飽和與未飽和之咪唑及以磷為底質之觸媒以及以鉬為底質之觸媒、及彼等之變異體(對於代表性且非耗盡性列示，參閱下述化合物，其中Cy係環己基，Me係甲基，Ph係苯基且iPr係異丙基)。

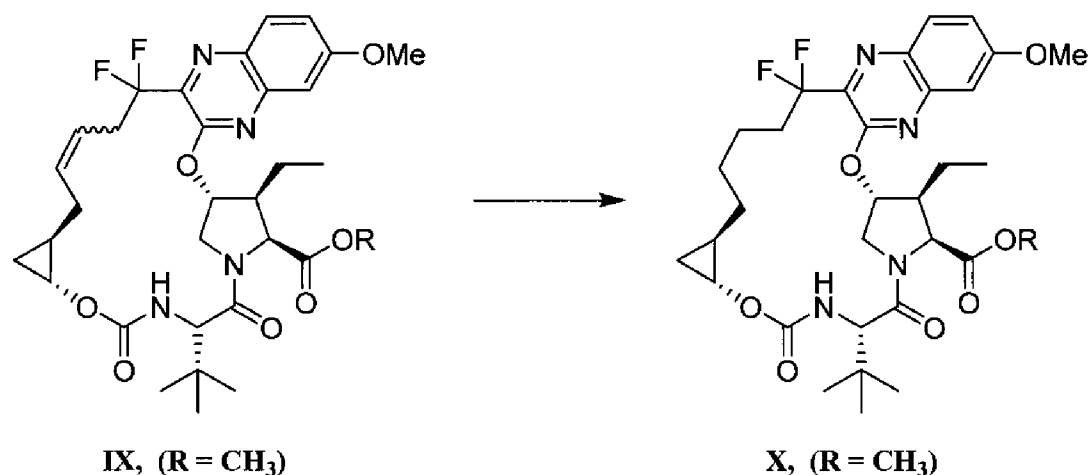


【0308】 此外，可使用其他促進劑(例如乙酸、苯醌、CuI、CsCl或Ti(O-i-Pr)₄)、乙烯或促進條件(例如微波照射)。再者，可使用溫度介於約40℃至110℃。可使用其他溶劑，諸如鹵化溶劑(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯或六氟苯)、有機溶劑(例如苯、THF、甲基三級丁基醚、環戊基甲基醚、乙酸乙酯、正庚烷、碳酸二甲酯、二甲基甲醯胺或乙腈)或醇(例如甲醇或異丙醇)。

F. 合成式X化合物(R=CH₃)



氫化化合物IX ($R=CH_3$)以生成化合物X ($R=CH_3$)



【0309】 將化合物IX ($R=CH_3$)之乙酸異丙酯(IPAc；5體積)溶液和Pt/C (相對於化合物IX ($R=CH_3$)為5重量%)載入反應槽。對該反應槽填充 N_2 並隨後抽真空且填充 H_2 至5磅/平方吋表壓(psig)。於 H_2 (5 psig)和室溫下令混合物經激烈攪拌約12至24小時。經反應完全後，載入矽藻土(5重量%)並令混合物經過濾以除去固體且經額外之IPAc輕洗。於約 $50^\circ C$ 和氮氣下且於激烈攪拌下令該IPAc溶液經5% N-乙醯基半胱胺酸水溶液(6體積)隔夜處理。經冷卻至室溫後，移除水層並令有機層經5至10% $NaHCO_3$ 水溶液(6體積)和10% $NaCl$ 水溶液(6體積)輕洗。加入矽藻土(0.5 S)並令混合物經攪拌約5分鐘且隨後藉由過濾除去固體。使用未經進一步純化之化合物X ($R=CH_3$)之溶液。

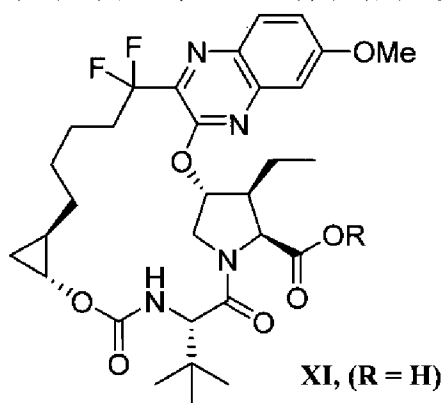
【0310】 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.97 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J=9.2, 2.7$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 5.88 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H) 2.63 (app dd, $J=15.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.54-2.32 (m, 1H), 2.02-1.98 (m, 1H), 1.84-1.63 (m, 4H), 1.53-1.33 (m, 3H), 1.30-1.10 (m, 4H), 1.07 (s, 9H),

0.95-0.80 (m, 2H), 0.77-0.64 (m, 1H), 0.46 (dd, $J=12.9, 6.3$ Hz, 1H)。

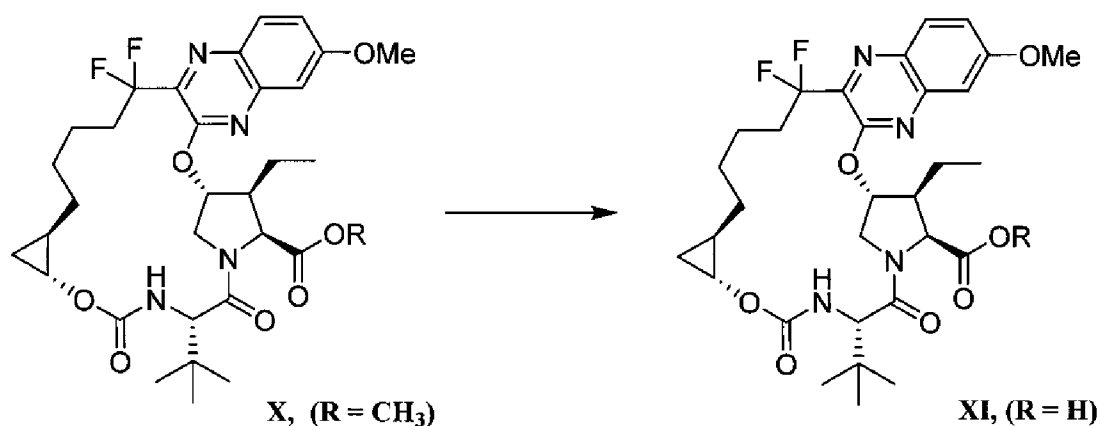
^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -102.43 (ddd, $J=250.4, 25.4, 8.6$ Hz), -103.47 (ddd, $J=250.4, 28.7, 11.3$ Hz)。

【0311】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他觸媒，諸如異質金屬觸媒(例如鉑、鈀、鈦或鎳)；碳、氧化鋁、二氧化矽及其他異質載體上之金屬；金屬奈米粒子；截頭性Lewis氏對(例如硼酸氫[4-[雙(2,4,6-三甲基苯基)膦基]-2,3,5,6-四氟苯基]氫雙(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯)；均質金屬觸媒(例如氯三(三苯膦)鈦(I)或六氟磷酸(1,5-環辛二烯)(吡啶)(三環己基膦)-銨(I))。此外，可使用水、質子性溶劑(例如甲醇、乙醇或乙酸)、非質子性溶劑(例如二甲亞碲、四氫呋喃、乙酸乙酯、乙腈、甲苯、二氯甲烷或丙酮)或上述之組合。再者，可使用壓力範圍之氫氣或甲酸鹽(例如甲酸銨或甲酸)。此外，可使用二醯亞胺和溫度介於約 -20°C 至約 150°C 。

G. 自化合物X ($\text{R}=\text{CH}_3$)合成式XI化合物($\text{R}=\text{H}$)



II. 水解化合物X以生成化合物XI



【0312】於約30℃和N₂下，對化合物X (R=CH₃)之IPA (7體積)溶液經約5至10分鐘加入LiOH水溶液(1M, 2.3當量)。令反應混合物溫熱至內部溫度約40℃並經攪拌。經冷卻至室溫後，加入MTBE (8體積)。令所生成之混合物經1M HCl酸化至pH 3。除去水層並令有機層經10% NaCl水溶液輕洗2次。加入矽藻土(0.1 S)並令所生成之漿泥經過濾且經額外之MTBE輕洗。藉由真空蒸餾除去MTBE並令所生成之固體於約60至65℃下溶解於乙醇(5體積)和庚烷(5體積)。隨後令溶液冷卻至約45至50℃並經化合物XI之乙醇/庚烷(0.005 S)漿泥接種。於約45℃下經攪拌約6小時後，令漿泥經約10小時冷卻至約15℃。經約1小時加入額外之庚烷(5體積)。藉由真空過濾分離化合物XI並經1：9 EtOH：庚烷(5體積)輕洗。令所生成之固體於真空烘箱中且於約40℃下經乾燥至固定重量。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.6 Hz, 1H), 5.87 (d, J=3.5 Hz, 1H), 5.47 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J=7.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J=12.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J=9.9 Hz, 1H), 4.04 (dd, J=11.9, 4.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.7 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.8-1.3 (m, 6H), 1.25-1.15 (m, 3H), 1.0 (m, 1H)。¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ 172.63, 171.64, 162.06, 157.49, 153.37, 142.42, 139.12 (dd, J_{CF}=30.6, 25.8 Hz), 133.06, 130.44, 120.1 (t,

$J_{\text{CF}}=245 \text{ Hz}$), 119.93, 105.31, 77.45, 61.66, 59.49, 55.74, 54.98, 51.92, 46.52, 36.42 (t, $J_{\text{CF}}=25.0$), 34.91, 30.35, 27.74, 26.19, 21.53, 19.99, 18.34, 12.06, 11.33。

【0313】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用碳酸鹽(例如碳酸鋰、碳酸鈉或碳酸銨)、金屬氫化物(例如氫化鈉或氫化鉀)、烷氧化物(例如甲氧化鈉、三級丁氧化鈉、三級丁氧化鋰、三級丁氧化鉀或烷氧化四烷基銨)、氫氧化物(例如氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化錫或氫氧化四烷基銨)或胺鹼(例如DBU)。此外，可使用質子酸(例如硫酸、氫氯酸、對甲苯磺酸或固體負載之酸)、Lewis氏酸(例如三氟化硼)、金屬鹽、金屬錯合物或氫鍵供體。再者，可使用極性質子性溶劑，其包括水、醇(例如甲醇、乙醇、異丙醇、三級丁醇、新戊醇、乙二醇及彼等與水之組合)；極性非質子性溶劑(例如二甲亞砜、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、1,4-二噁烷或彼等與水之組合)；或離子性液體(例如六氟磷酸3-甲基咪唑鎓)。

H. 自化合物X ($\text{R}=\text{CH}_3$)合成式I化合物

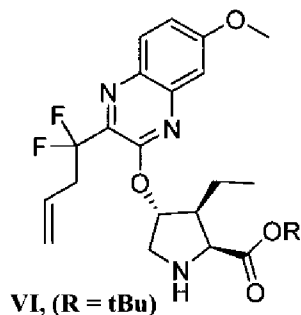
【0314】類似於美國專利公開案號2014-0017198所描述之方法，自化合物X合成式I化合物。令化合物X ($\text{R}=\text{CH}_3$)經水解以生成化合物XI ($\text{R}=\text{H}$)，其係與化合物XII偶合以生成化合物I。

使用脯胺酸之三級丁酯的可替代之途徑

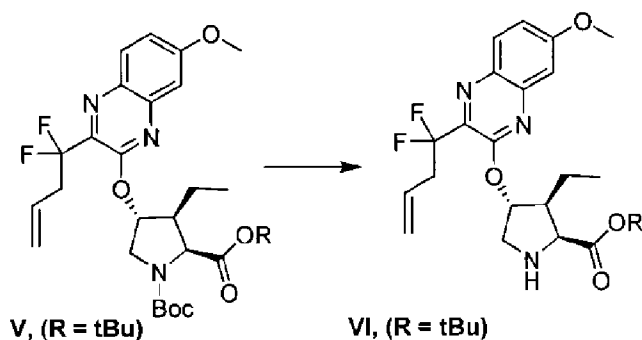
【0315】使用脯胺酸部分之三級丁酯的可替代之示意圖係如使用於美國專利公開案號2014-0017198者，但使用脯胺酸和環丙基白胺酸部分之新RCM途徑同系物。於氫化階段後，藉由酸處理可除去該三級丁基。

合成式VI化合物($\text{R}=\text{三級丁基}$)：(2S,3S,4R)-4-((3-(1,1-二氟丁-3-烯-1-

基)-7-甲氧基喹啉-2-基)氧)-3-乙基吡咯啉-2-羧酸三級丁酯



I. 化合物V (R=三級丁基)經Boc去保護以生成化合物VI (R=三級丁基)



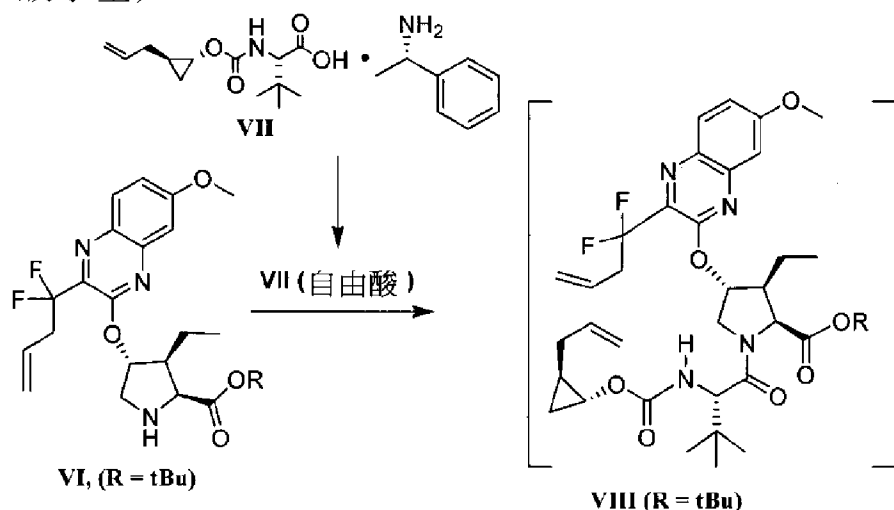
【0316】 將化合物V (R=三級丁基)(0.88 g, 1.56 mmol, 1.0當量)、
t-BuOAc (9.5 ml, 11體積)及CH₂Cl₂ (2.4 ml, 2.7體積)載入配備磁性攪拌
棒之圓底燒瓶。載入甲磺酸(0.51 ml, 7.8 mmol, 5.0當量)並令反應混合物
於約20℃下經隔夜攪拌達約2小時。隨後將反應物溶液倒入至1:1飽和
NaHCO₃/EtOAc混合物(60 ml)並令有機層經分離。隨後令水層再經
EtOAc萃取並令結合之有機相連續經飽和NaHCO₃和鹽水沖洗且隨後置於
硫酸鎂上乾燥，經過濾和濃縮以得到化合物VI(R=三級丁基)。LCMS：
m/z=464.4。

【0317】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用
其他酸，諸如無機酸(例如氫氯酸)或有機酸(例如對甲苯磺酸)。此外，可
使用其他有機溶劑(例如乙酸異丙酯、甲基三級丁基醚或2-甲基四氫呋喃)
和溫度介於約50℃至約60℃。

合成式VIII化合物(R=三級丁基)：(2S,3S,4R)-1-((S)-2-(((1R,2R)-2-烯丙

基環丙氧基)羰基)胺基)-3,3-二甲基丁醯基)-4-((3-(1,1-二氟丁-3-烯-1-基)-7-甲氧基喹噁啉-2-基)氧)-3-乙基吡咯啉-2-羧酸三級丁酯

I. 化合物VI (R=三級丁基)與化合物VII經醯胺偶合以生成化合物VIII (R=三級丁基)

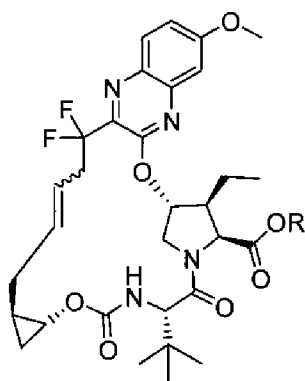


【0318】 將化合物VI (R=三級丁基)(4.12 g, 8.9 mmol, 1.0當量)、化合物VII (2.72 g, 10.7 mmol, 1.2當量)及乙腈(120 ml, 29體積)載入燒瓶。隨後先後載入HATU (4.4 g, 11.6 mmol, 1.3當量)和DIPEA (6.2 ml, 35.6 mmol, 4當量)。令反應混合物於約20℃下經隔夜攪拌。令該反應混合物隨後經濃縮和矽膠閃爍管柱層析(流洗液梯度：0%至18%至25%乙酸乙酯之己烷溶液)純化以得到化合物VIII。LCMS：m/z=701.1。

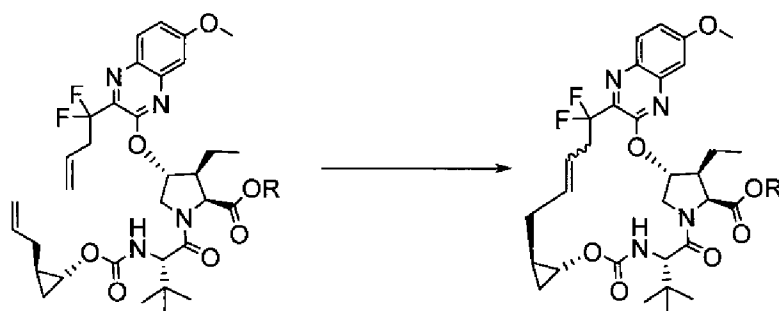
【0319】 亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他偶合反應劑(例如乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二醯亞胺或羥基苯並三唑單水合物)。此外，可使用其他鹼(例如吡啶、嗎啉、咪唑或N-甲基嗎啉)和有機溶劑(例如二甲基乙醯胺或N,N-二甲基甲醯胺)。

合成式IX化合物(R=三級丁基)：(33R,34S,35S,91R, 92R,5S)-5-(三級丁基)-34-乙基-14,14-二氟-17-甲氧基-4,7-二側氧基-2,8-二氧雜-6-氮雜-1(2,3)-喹噁啉-3(3,1)-吡咯啉-9(1,2)-環丙烷環十四碳-11-烯-35-羧酸三級

丁酯

**IX, (R = tBu)**

II. 化合物VIII (R=三級丁基)經環合置換反應以生成化合物IX (R=三級丁基)

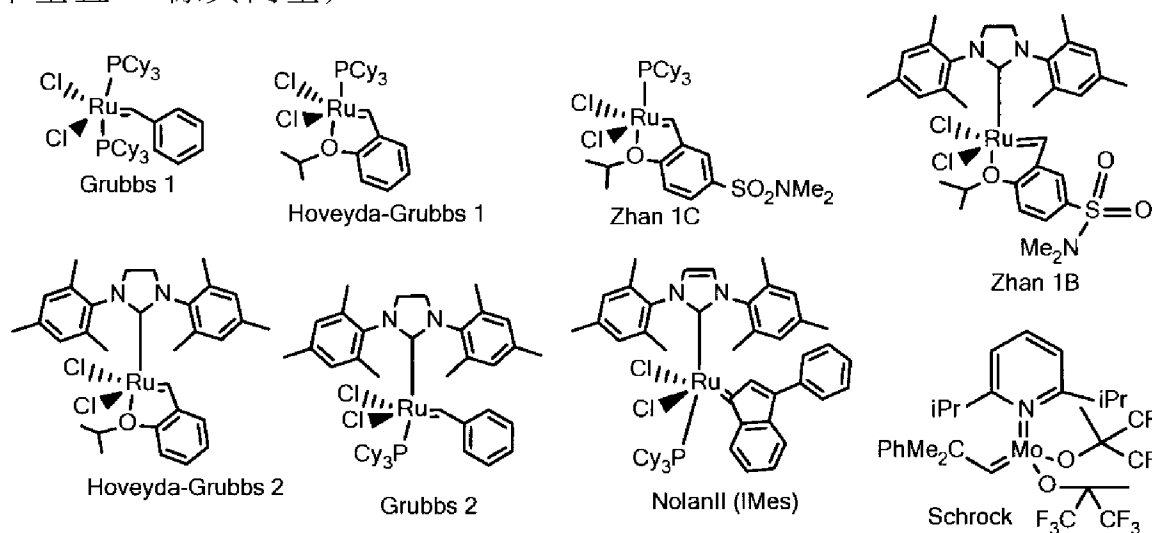
**VIII, R = tBu****IX, R = tBu**

【0320】 將Zhan 1B觸媒(26 mg, 0.036 mmol, 0.025當量)載入燒瓶。對該燒瓶抽真空並回填氮氣3次。載入經氮清洗之甲苯(25 ml)並令混合物經攪動且經加熱至回流狀態(約110℃)。經30分鐘加入化合物VIII (R=三級丁基)(1.0 g, 1.4 mmol, 1.00當量)之甲苯(5 ml)溶液並維持反應溫度約110℃。經反應完全，令反應混合物冷卻至約20℃並經閃爍管柱層析(54 g 二氧化矽膠；20%乙酸乙酯之己烷溶液為流洗液)純化以生成化合物IX (R=三級丁基)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.95 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.89 (m, 1H), 5.69 (m, 2H), 5.27 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.35 (d, J=9.0 Hz, 1H), 4.29 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.21 (s,

2H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.49 (d, J=12.0 Hz, 1H), 1.48 (m, 9H), 1.41 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 4H), 1.06 (s, 9H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.50 (m, 1H)。

^{19}F NMR (282.2 MHz, CDCl_3): δ -101.0 ppm (m)。

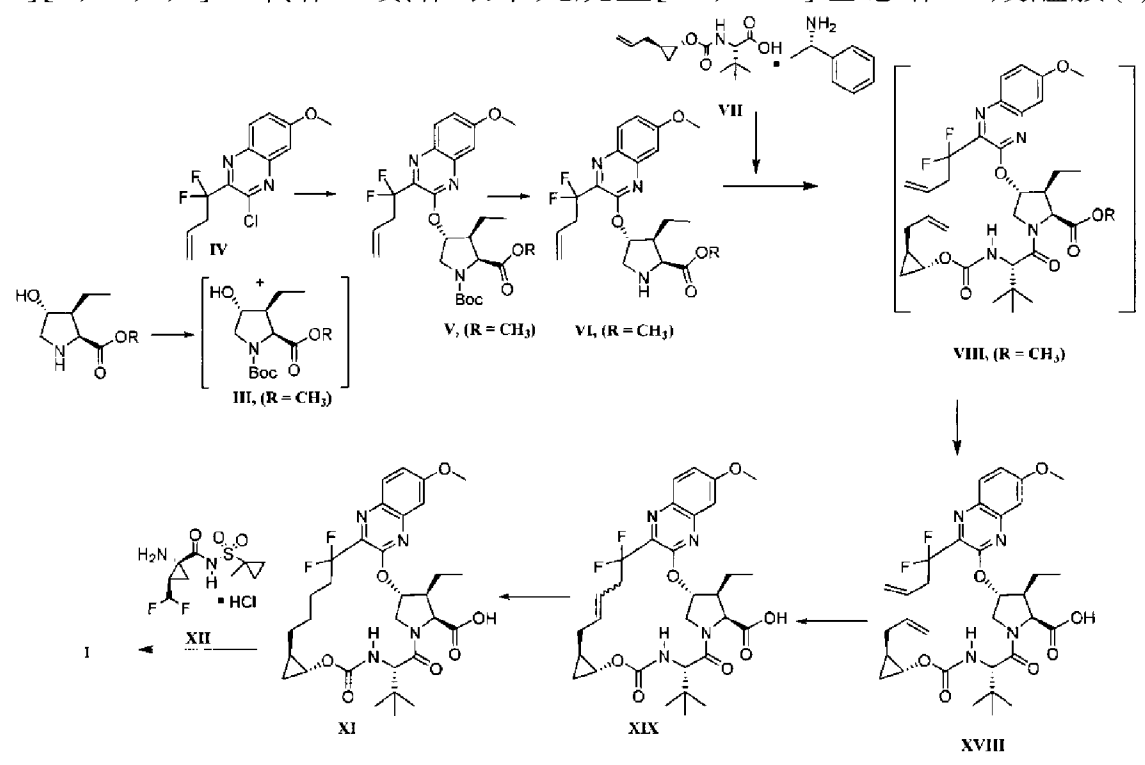
【0321】亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他以鈦為底質之Grubbs觸媒、Grubbs-Hoveyda觸媒、飽和與未飽和咪唑及以磷為底質之觸媒以及以鉬為底質之觸媒及彼等之變異體(對於代表性且非耗盡性列示，參閱下述之化合物，其中Cy係環己基，Me係甲基，Ph係苯基且iPr係異丙基)。



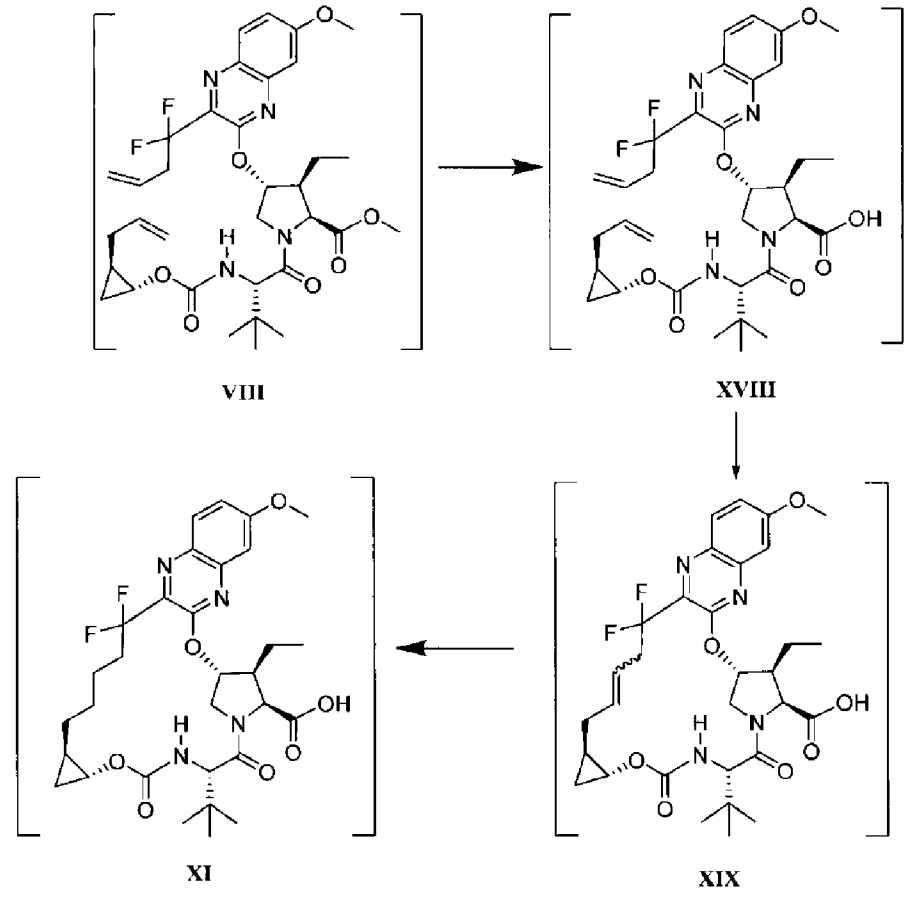
【0322】此外，可使用其他促進劑(例如乙酸、苯醌、CuI、CsCl或Ti(O-i-Pr))或促進條件(例如微波照射或乙烯)。再者，可使用溫度介於約40℃至110℃。可使用其他溶劑，諸如鹵化溶劑(例如二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯苯或六氟苯)、有機溶劑(例如苯、THF、甲基三級丁基醚、環戊基甲基醚、乙酸乙酯、正庚烷、碳酸二甲酯、二甲基甲醯胺或乙腈)或醇(例如甲醇或異丙醇)。

實施例2. 經途徑II合成(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-{[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基}環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-

1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a- 十四 氫 -8H-7,10- 伸 甲 基 環 丙 烷
[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺(I)



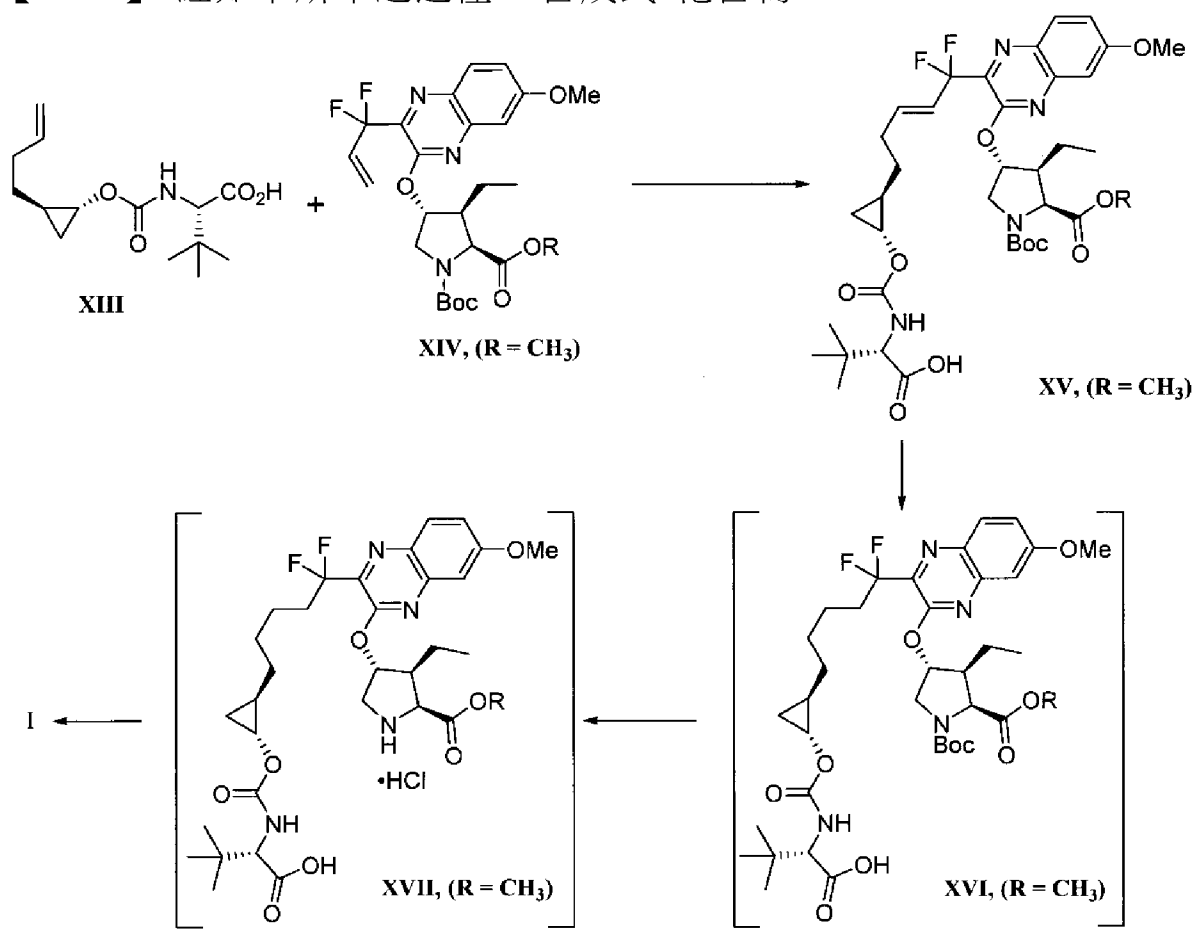
a. 水解、環合置換及氫化反應



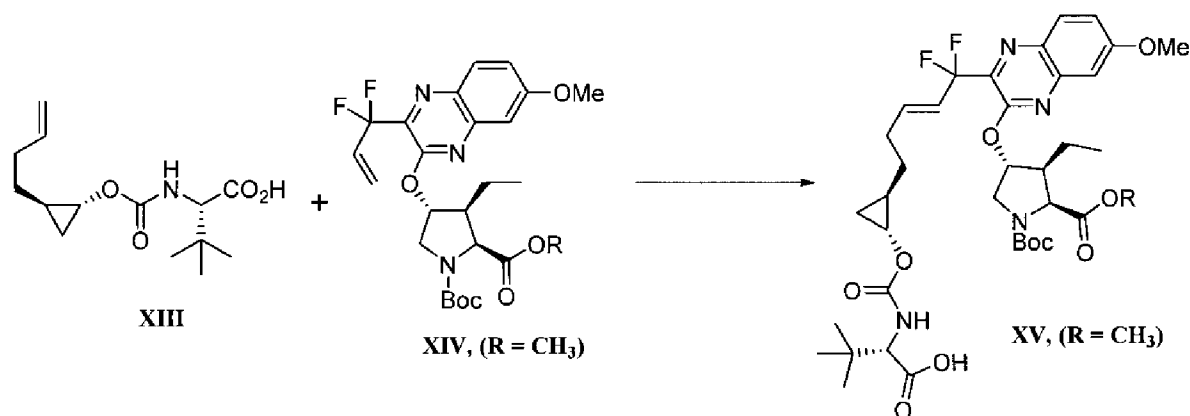
【0323】 途徑II於組合順序上係與實施例1之途徑I不同。式VIII化合物首先經水解以生成式XVIII化合物並隨後經環合置換反應以生成式XIX化合物，其係經氫化以生成式XI化合物。該水解、環合置換及氫化反應之反應條件係類似於途徑I所揭露者。如上述實施例1所描述者，將式XI化合物轉化為式I化合物。

實施例3. 經途徑III合成(1aR,5S,8S,9S,10R,22aR)-5-三級丁基-N-[(1R,2R)-2-(二氟甲基)-1-[(1-甲基環丙基)磺醯基]胺甲醯基]環丙基]-9-乙基-18,18-二氟-14-甲氧基-3,6-二側氧基-1,1a,3,4,5,6,9,10,18,19,20,21,22,22a-十四氫-8H-7,10-伸甲基環丙烷[18,19][1,10,3,6]二氧雜二氮雜環十九烷並[11,12-b]喹噁啉-8-羧醯胺(I)

【0324】 經如下所示之途徑III合成式I化合物：

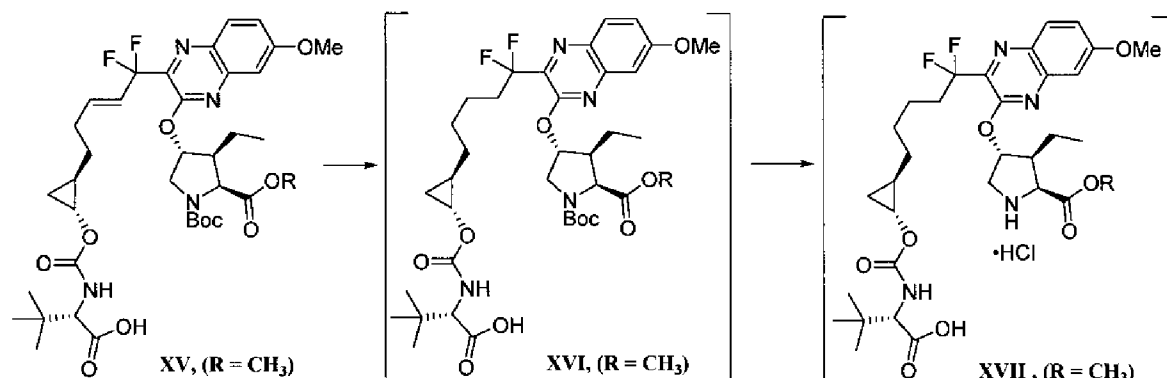


A. 合成化合物XV



【0325】 令化合物XIV (R=CH₃)(180 mg, 0.35 mmol, 1當量)和化合物XIII (180 mg, 0.67 mmol, 1.9當量)溶解於經脫氣之甲苯(2.7 ml, 15體積)。令系統經氮氣惰性化並載入Zhan 1B觸媒(53 mg, 0.073 mmol, 0.20當量)。令混合物經溫熱至約95℃並經攪拌約45分鐘。令反應物冷卻至約20℃並經矽膠層析純化以生成中間體XV (R=CH₃)。LCMS (M+1): 749 m/z。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.98-7.90 (m, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 6.30-5.95 (m, 1H), 5.58-5.19 (m, 3H), 4.56 (dd, 1H, J=36.8, 8.5 Hz), 4.46-4.24 (m, 1H), 4.22-4.01 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.85-3.67 (m, 5H), 3.40-3.27 (m, 1H), 2.50-1.98 (m, 4H), 1.65-1.55 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 9H), 1.1-0.7 (m, 11H), 0.57-0.40 (m, 2H)。

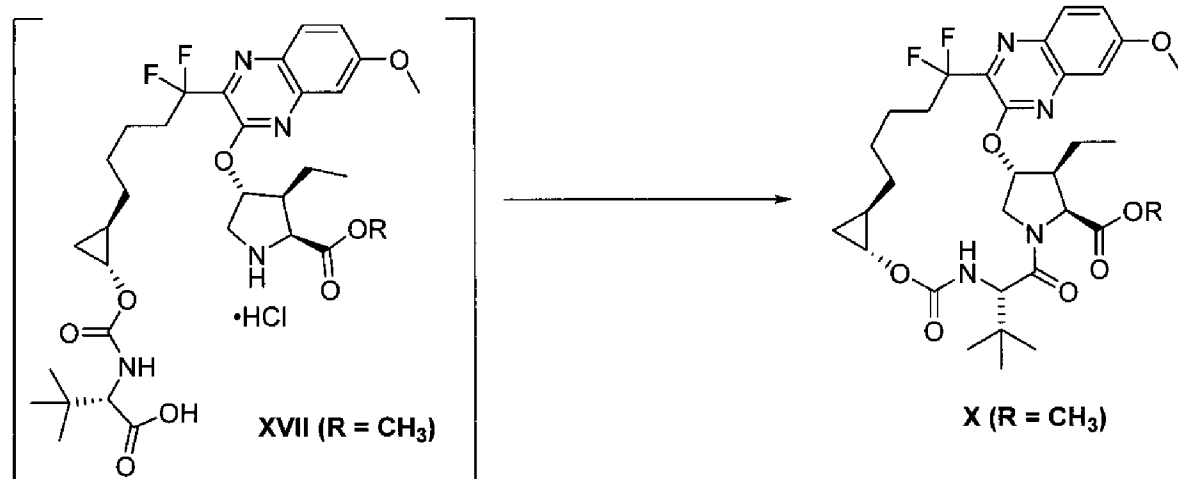
B. 氫化中間體XV (R=CH₃)且水解化合物XVI (R=CH₃)



【0326】 於H₂ (5 psig)和室溫下，令中間體XV (R=CH₃)(117 mg, 0.156 mmol)和Pt/C (13 mg, 5重量%)之混合物的IPAc (1.6 ml, 14體積)溶

液經攪拌20小時。令混合物經通過矽藻土過濾，經真空濃縮且經矽膠層析純化以生成中間體XVI (約75 mg, 64%產率)。令中間體XVI溶解於CH₂Cl₂ (1 ml)並於室溫下與4M HCl之二噁烷溶液(0.5 ml)混合。經約40分鐘後，令混合物經濃縮以生成中間體XVII，其係未經進一步純化而使用。

C. (S)-2-(((1S,2S)-2-(5-(3-(((3R,4S,5S)-4-乙基-5-(甲氧羰基)吡咯啶-3-基)氧)-6-甲氧基喹噁啉-2-基)-5,5-二氟戊基)環丙氧基)羰基)胺基)-3,3-二甲基丁酸鹽酸鹽(XVII; R=CH₃)經內醯胺化以生成化合物X (R=CH₃)



【0327】室溫下對化合物XVII (20 mg, 0.029 mmol, 1當量)之DMF (2 ml, 100體積)溶液先後加入HOBt (39.3 mg, 0.29 mmol, 10當量)和EDC (56 mg, 0.29 mmol, 10當量)。令混合物經攪拌5分鐘，此時加入三乙胺 (0.1 ml, 0.72 mmol, 25當量)。經4.5小時後，令混合物經MTBE稀釋，經飽和NH₄Cl水溶液輕洗2次且經飽和NaHCO₃水溶液輕洗2次，置於硫酸鎂上乾燥並經過濾及真空濃縮。令所得之粗產物於體積燒瓶中經稀釋至25 ml。UPLC分析顯示存在化合物X (R=CH₃)(10.6 mg, 59%分析產率)。

【0328】然而，亦可使用可替代上述之反應劑和反應條件。例如，可使用其他偶合反應劑(例如碳二咪唑、N,N'-二環己基碳二醯亞胺、

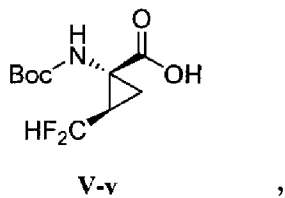
N,N'-二異丙基碳二醯亞胺、六氟磷酸苯並三唑-1-基-氧三吡咯啶鎂、六氟磷酸1-[雙(二甲基胺基)仲甲基]-1H-1,2,3-三唑並[4,5-b]吡啶鎂3-氧化物或2,4,6-三氯苯甲醯氯)。此外，可使用其他鹼，諸如胺(例如二異丙基乙胺、吡啶或六甲基二矽胺化鈉)、碳酸鹽(例如碳酸鉀或碳酸銻)、碳酸氫鹽(例如碳酸氫鈉)或無機/有機氫氧化物(例如氫氧化鈉或四甲基氫氧化銨)。可使用其他促進劑(例如4-二甲基胺基吡啶或1-羥基-7-氮雜苯並三唑)。再者，可使用其他溶劑，諸如水、極性非質子性溶劑(例如N,N-二甲基甲醯胺(DMF)和二甲亞砜(DMSO)或彼等與水之組合)、有機溶劑(例如甲苯、乙腈或丙酮)、醇(例如甲醇或乙醇)、醚(例如四氫呋喃、二噁烷或甲基三級丁基醚)、酯(例如乙酸乙酯)或氯化溶劑(例如二氯甲烷)。

【0329】 如上述實施例1所描述者，將式X化合物轉化為式I化合物。

【發明申請專利範圍】

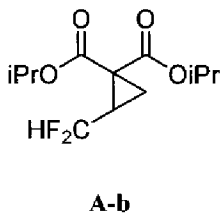
【請求項1】

一種製備式V-v化合物或彼之共晶體或鹽之方法：

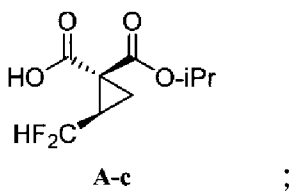


該方法包含：

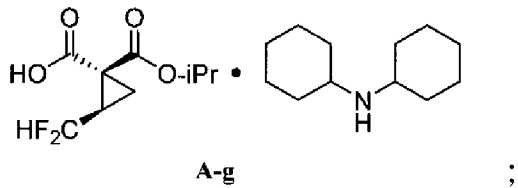
a) 水解式A-b化合物或彼之共晶體或鹽：



以生成式A-c化合物或彼之共晶體或鹽：

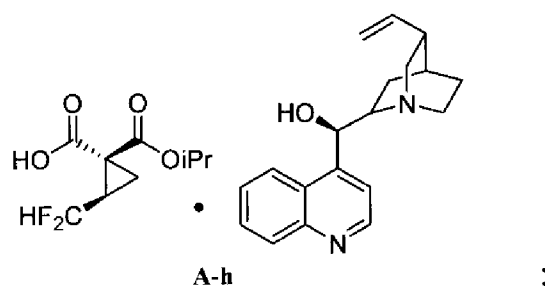


b) 令式A-c化合物或彼之共晶體或鹽與二環己基胺接觸以生成式A-g
化合物或彼之共晶體或鹽：

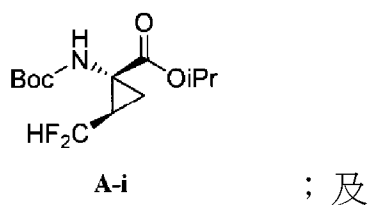


c) 令式A-g化合物或彼之共晶體或鹽與辛可泥汀(cinchonidine)接觸

以生成式A-h化合物或彼之共晶體或鹽：



d)令式A-h化合物或彼之共晶體或鹽於三級丁醇之存在下經庫爾提斯(Curtius)重排以生成式A-i化合物或彼之共晶體或鹽：



e)水解式A-i化合物或彼之共晶體或鹽以生成式V-v化合物或彼之共晶體或鹽。