

(此處由本局於收  
文時黏貼條碼)

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：96133911

※申請日期：96年09月11日

※IPC分類：

C07C 63/06 (2006.01)

C07C 63/70 (2006.01)

C07C 63/72 (2006.01)

C07D 233/54 (2006.01)

C01D 15/00 (2006.01)

C07D 215/233 (2006.01)

## 一、發明名稱：

(中) 製造整合酶抑制劑的方法及彼所用的中間物

(英) Process and intermediates for preparing integrase inhibitors

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 吉李德科學股份有限公司

(英) GILEAD SCIENCES, INC.

代表人：(中) 1. 馬克 伯斯

(英) 1. BOSSE, MARK L.

地址：(中) 美國加州佛斯特城湖邊路三三三號

(英) 333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, U.S.A.

國籍：(中英) 美國 U.S.A.

## 三、發明人：(共 3 人)

1. 姓名：(中) 伊瑞克 道迪

(英) DOWDY, ERIC D.

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

2. 姓名：(中) 陳辛

(英) CHEN, XI

國籍：(中) 加拿大

(英) CANADA

3. 姓名：(中) 史帝芬 費佛

(英) PFEIFFER, STEVEN

國籍：(中) 美國

(英) U.S.A.

## 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

(5)

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

- 1.美國 ; 2006/09/12 ; 60/844,020 有主張優先權
- 2.美國 ; 2007/03/07 ; 60/905,365 有主張優先權

**五、中文發明摘要**

發明名稱：製造整合酶抑制劑的方法及彼所用的中間物

本發明提供可用於製造具有有用的整合酶抑制性質的4-酮喹諾酮(quinolone)化合物之合成方法和合成中間物。

**六、英文發明摘要**

發明名稱：**PROCESS AND INTERMEDIATES  
FOR PREPARING INTEGRASE INHIBITORS**

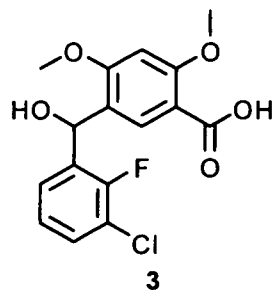
The invention provides synthetic processes and synthetic intermediates that can be used to prepare 4-oxoquinolone compounds having useful integrase inhibiting properties.

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件代表符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：式 3



## 九、發明說明

### 發明優先權

本案根據 35 U.S.C. 119(e)請求 2006 年 9 月 12 日申請之美國臨時專利申請案 60/844,020 及 2007 年 3 月 7 日申請之美國臨時專利申請案 60/905,365 的優先權。

### 【發明所屬之技術領域】

本發明提供可用於製造具有有用的整合酶抑制性質的 4-酮喹諾酮(quinolone)化合物之合成方法和合成中間物。

### 【先前技術】

國際專利申請案 WO 2004/046115 提供一些可用作 HIV 整合酶抑制劑之 4-酮喹諾酮(quinolone)化合物。該化合物已經報導可用作為抗-HIV 劑。

國際專利申請案 WO 2005/113508 提供一種上述的 4-酮喹諾酮化合物，6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(S)-1-羥甲基-2-甲基丙基]-7-甲氧基-4-酮-1,4-二氫喹諾酮-3-甲酸，的一些特殊晶型。所述之特殊晶型經報導具有優於該化合物的其他物理型之物理和化學安定性。

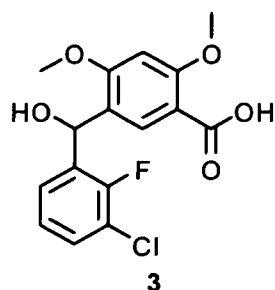
目前仍然需要可用於製造已揭示於國際專利申請案 WO 2004/046115 和國際專利申請案 WO 2005/113508 的 4-酮喹諾酮化合物之改良方法。特別地，仍然需要較簡單或較便宜實施、或提供較高產率、或不必使用毒性或高成本試劑之新穎的合成方法。

## 【發明內容】

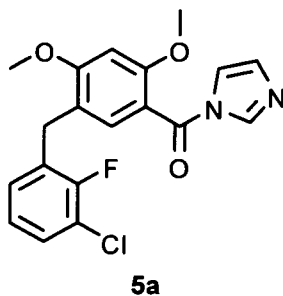
## 發明總論

本發明提供可用於製造已揭示於國際專利申請案 WO 2004/046115 和國際專利申請案 WO 2005/113508 的 4-酮喹諾酮化合物之新穎的合成方法和合成中間物。

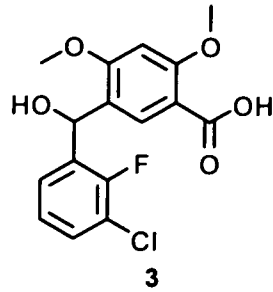
因此，於一體系中，本發明提供一種式 3 所示化合物或其鹽：



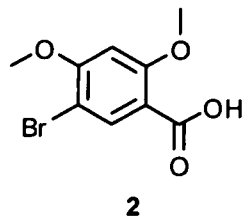
於另一體系中，本發明提供一種式 5a 所示化合物或其鹽：



於另一體系中，本發明提供一種製備式 3 所示化合物或其鹽之方法：

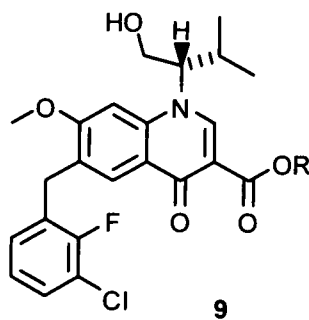


該方法包括將式 2 所示之對應的化合物或其鹽：

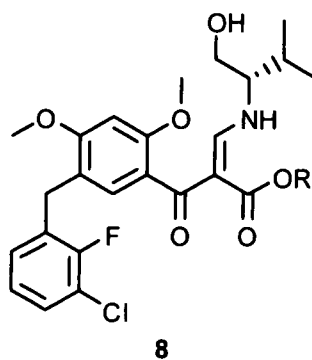


轉換成式 3 所示化合物或其鹽。

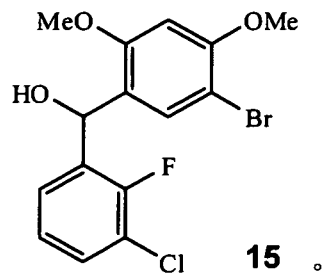
於另一體系中，本發明提供一種製備式 9 所示化合物之方法：



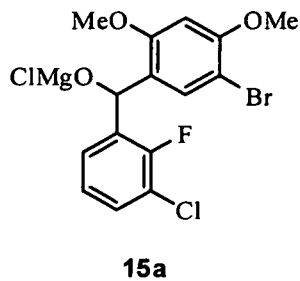
其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，該方法包括環化式 8 所示之對應的化合物：



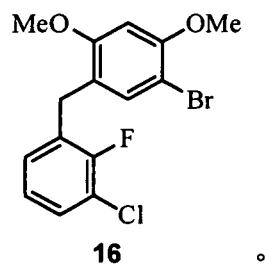
於另一體系中，本發明提供一種式 **15** 所示化合物或其鹽：



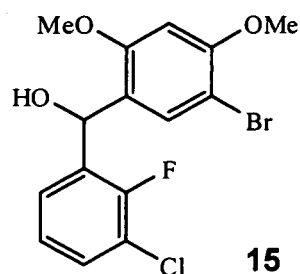
於另一體系中，本發明提供一種式 **15a** 所示化合物：



於另一體系中，本發明提供一種式 **16** 所示化合物：

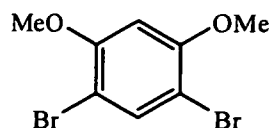


於另一體系中，本發明提供一種製備式 **15** 所示化合物或其鹽之方法：





該方法包括轉換式 14 所示之對應的化合物：



14

成式 15 所示化合物或其鹽。

本發明亦提供可用於製造 4-酮醌化合物之文中所揭示的其他合成方法和合成中間物。

#### 發明之詳細說明

除非特別指明，使用下列定義：鹵基是氟、氯、溴、或碘。烷基同時表示直鏈和支鏈基團，但當提及一特定的基團時，例如丙基，則只明確地涵蓋直鏈基團、支鏈基團異構物(例如異丙基)。

熟悉該項技術者將明白：具有掌性中心的化合物可以光學活性型和外消旋型形式存在及單離出。部份化合物可以多晶型存在。須明白的是本發明涵蓋製造文中所述化合物之所有外消旋型、光學活性型、多晶型、互變異構型或立體異構型、或其混合物，先前技藝已知如何製備光學活性型(例如，利用再結晶技術以解析外消旋型，由光學活性起始物合成，利用掌性合成，或使用掌性固定相進行層析分離)。

下列所示之基團、取代基和範圍之特定和較佳的值僅用於說明；並未排除其他定義的值或其他在該基團和取代

基的定義範圍內的值。

明確地說， $C_1$ - $C_6$  烷基可為甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、第二丁基、戊基、3-戊基、或己基。

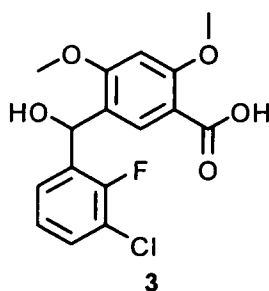
$R_a$  之一特定的值是甲基。

$R_b$  之一特定的值是甲基。

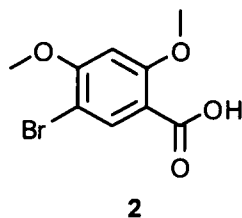
$R_c$  之一特定的值是 1-咪唑基。

$R$  之一特定的值是乙基。

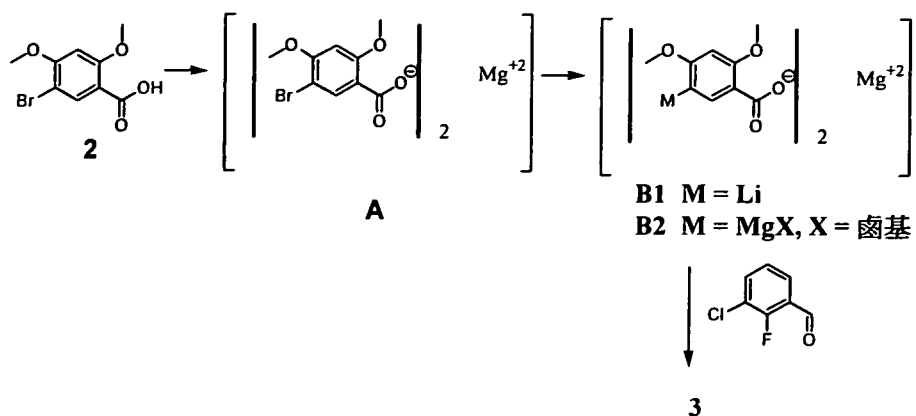
於一體系中，本發明提供一種製備式 3 所示化合物或其鹽之方法：



該方法包括將式 2 所示之對應的化合物或其鹽：



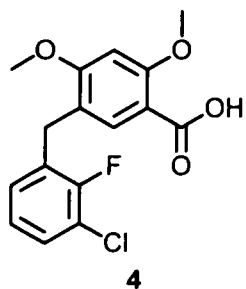
轉換成式 3 所示化合物或其鹽。如下所述，此反應可便利地藉由混合化合物 2 與極性非質子性溶劑(例如四氫呋喃)及冷卻混合物至低於室溫(例如，至約  $-20^{\circ}\text{C}$ )而進行。



此混合物可經以第一有機金屬試劑(例如二烷基鎂、二烷基鋅、鹵化烷基鎂、三烷基鋁、或金屬氫化物試劑)處理以形成羧酸鹽。例如，該混合物可經以約 0.5 當量二丁基鎂或丁基乙基鎂，或約 1 當量丁基乙基鎂-丁醇加合物，處理以形成化合物 **A**。所得的混合物可與第二有機金屬試劑(例如烷基鋰或鹵化烷基鎂)混合而形成有機金屬化合物(化合物 **B1** 或 **B2**)。典型地，此反應可在低溫下進行以產生金屬/鹵素交換作用。例如，所得的混合物可與約 1.2-2.2 當量烷基鋰(例如，約 1.8 當量正丁基鋰或第三丁基鋰)在約  $-50 \pm 50^\circ\text{C}$  下混合而得到有機鋰化合物(化合物 **B1**)。於本發明之一體系中，金屬/鹵素交換反應可在約  $-20 \pm 20^\circ\text{C}$  的溫度下進行。金屬/鹵素交換反應的進行可利用任何適當的技術加以監視(例如，利用 HPLC)。在反應完成時，可加入 3-氯-2-氟苯甲醛(約 1.3 當量)。此加成反應的進行可利用任何適當的技術加以監視(例如，利用 HPLC)。化合物 **3** 可藉由使用任何適當的技術而單離出(例如，利用層析或結晶)。此方法避免任何與使用其他試劑(例如過渡金屬，例如鈹試劑)有關的污染問題及成本問題。

於本發明之一體系中，式 2 所示化合物或其鹽係藉由溴化 2,4-二甲氧基苯甲酸而製得。此反應可利用標準的溴化條件而進行。

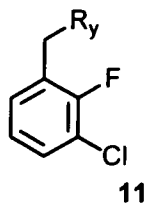
於本發明之一體系中，式 3 所示化合物或其鹽轉換成式 4 所示化合物或其鹽：



約 1 至 5 氫陰離子當量之矽烷還原劑(例如苯基二甲基甲矽烷、聚甲基氫矽氧烷(polymethylhydrosiloxane)、或氫二甲基甲矽烷、或三烷基甲矽烷例如三乙基甲矽烷)與適當的酸(例如三氟乙酸、三氟甲磺酸或乙酸)混合。此反應可便利地藉由使用約 1.2 至 2.0 氫陰離子當量之三乙基甲矽烷和約 5 至 10 當量三氟乙酸而進行。於此混合物中加入化合物 3 或其鹽。化合物 3 或其鹽可便利地在低溫下(例如約  $0 \pm 10^\circ\text{C}$ )加至混合物中。反應的進行可利用任何適當的技術加以監視(例如，利用 HPLC)。在反應完成時，化合物 4 或其鹽可藉由使用任何適當的技術而單離出(例如，利用層析或結晶)。化合物 4 或其鹽之製備可亦藉由於適當的溶劑中將三氟乙酸加至化合物 3 中及接著添加矽烷還原劑而得到化合物 4。

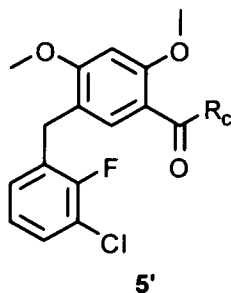
或者，化合物 4 或其鹽可藉由由化合物 2 形成對應的

有機金屬化合物及令該有機金屬化合物與化合物 11 反應而製得：



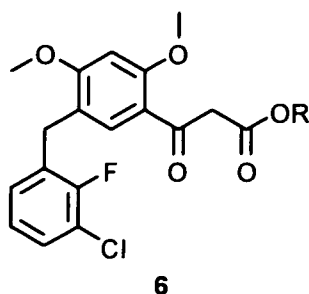
其中  $R_y$  是適當的離去基 (例如三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、或對溴苯磺酸酯 (brosylate) 等)。

於本發明之另一體系中，式 4 所示化合物或其鹽被轉換成式 5' 所示化合物或其鹽：



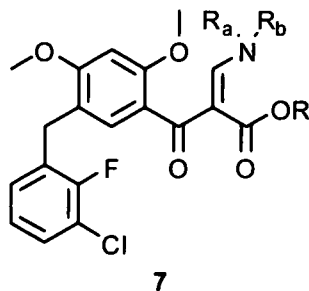
其中  $R_c$  是離去基。化合物 4 的羧酸官能基可藉由以適當的試劑 (例如硫醯氯、草醯氯、氰尿醯氯或 1,1'-羰基二咪唑) 於適當的溶劑 (例如甲苯或四氫呋喃) 中處理而轉換成活性物質 (例如醯氯或醯基咪唑) (化合物 5')。可將任何適當的離去基  $R_c$  加至分子內，而得到式 5' 所示化合物，而其可接著轉換成式 6 所示化合物。此反應可便利地藉由使用約 1 當量 1,1'-羰基二咪唑於四氫呋喃中而進行。

於本發明之另一體系中，式 5' 所示化合物或其鹽可轉換成式 6 所示化合物或其鹽：



其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。例如，式 5' 所示化合物可與約 1 至 5 當量丙二酸單烷酯鹽和約 1 至 5 當量鎂鹽於適當的溶劑中混合。便利地，式 5' 所示化合物可與約 1.7 當量丙二酸單乙酯鉀和約 1.5 當量氯化鎂混合。可於反應中加入適當的鹼，例如三乙胺或咪唑。反應可便利地在高溫下進行(例如約 100 ± 50°C)，並利用任何適當的技術加以監視反應是否完全(例如，利用 HPLC)。在反應完成時，化合物 6 可藉由使用任何適當的技術而單離出(例如，利用層析或結晶)。

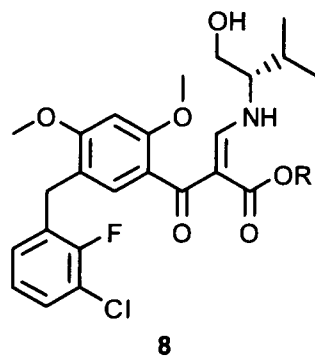
於本發明之另一體系中，式 6 所示化合物或其鹽可轉換成式 7 所示之對應的化合物：



其中 R<sub>a</sub> 和 R<sub>b</sub> 各自獨立地為 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基；及 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。化合物 6 可藉由以甲酸基供給劑(例如二甲基甲醯胺二烷醇縮醛(例如二甲基甲醯胺二甲醇縮醛)或原甲酸三烷

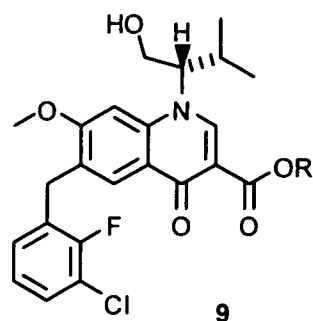
酯)處理而轉換成活性的亞烷基類似物，例如化合物 7。此反應可在高溫下進行(例如，約  $100 \pm 50^\circ\text{C}$ )。此反應可藉由添加酸觸媒(例如烷酸、苯甲酸、磺酸或無機酸)而加快。可便利地使用約 500 ppm 至 1 % 乙酸。反應的進行可利用任何適當的技術加以監視(例如，利用 HPLC)。化合物 7 可被單離出或可直接根據下文所述用於製備式 8 所示化合物。

於本發明之另一體系中，式 7 所示化合物可轉換成式 8 所示之對應的化合物：

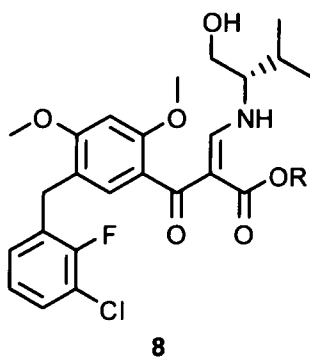


其中 R 是  $\text{C}_1\text{-C}_6$  烷基。化合物 7 可與 (S)-2-氨基-3-甲基-1-丁醇 (S-纈胺醇，約 1.1 當量) 混合而得化合物 8。反應的進行可利用任何適當的技術加以監視(例如，利用 HPLC)。式 8 所示化合物可被單離出或直接根據下文所述用於製備式 9 所示化合物。

於另一體系中，本發明提供一種製備式 9 所示化合物之方法：



其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，該方法包括環化式 8 所示之對應的化合物：

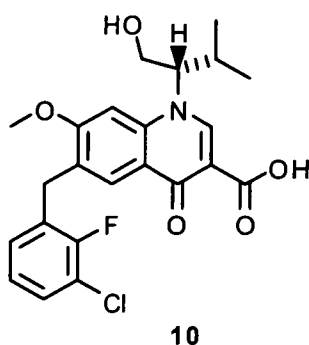


化合物 8 可藉由以矽烷化劑(例如 *N,O*-二(三甲基甲矽烷基)乙醯胺、*N,O*-二(三甲基甲矽烷基)三氟乙醯胺或六甲基二甲矽烷基胺)處理而環化成化合物 9。反應可於極性非質子性溶劑(例如二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、*N*-甲基吡咯烷酮或乙腈)中進行。可加入鹽(例如氯化鉀、氯化鋰、氯化鈉或氯化鎂)以加快反應。典型地，加入約 0.5 當量鹽(例如氯化鉀)。必要時，反應可於高溫下進行(例如約 100 ± 20°C 的溫度)以得到合宜的反應時間。反應的進行可利用任何適當的技術加以監視(例如，利用 HPLC)。在處理反應期間，可使用酸以水解因矽烷化劑與化合物 8 的醇基團反應而形成之任何矽烷基醚。典型的酸包含無機



酸、磺酸、或烷酸。一種可使用之特定的酸是鹽酸水溶液。水解完成時，化合物 9 可藉由使用任何適當的方法而單離出(例如，利用層析或結晶)。於上述的轉換反應中，矽烷化劑暫時保護醇而隨後去除之。此反應免除了個別的保護和去保護步驟，因而增加轉換反應的效率。

於本發明之另一體系中，式 9 所示化合物轉換成式 10 所示化合物：



化合物 9 可藉由以適當的鹼(例如氫氧化鉀、氫氧化鈉或氫氧化鋰)處理而轉換成化合物 10。例如，可便利地使用約 1.3 當量氫氧化鉀。此反應可於任何適當的溶劑(例如四氫呋喃、甲醇、乙醇或異丙醇、或其混合物)中進行。所述之溶劑亦可包含水。可便利地使用異丙醇和水的混合物。反應的進行可利用任何適當的技術加以監視(例如，利用 HPLC)。開始時形成的羧酸鹽可藉由以酸(例如鹽酸或乙酸)處理而中和。例如，可便利地使用約 1.5 當量乙酸。中和之後，化合物 10 可藉由使用任何適當的技術而單離出(例如，利用層析或結晶)。

於本發明之另一體系中，式 10 所示化合物可藉由添加種晶至含式 10 所示化合物的溶液中而結晶。國際專利

申請案 WO 2005/113508 提供特定晶型之 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(S)-1-羥甲基-2-甲基丙基]-7-甲氧基-4-酮-1,4-二氫喹諾酮-3-甲酸。國際專利申請案 WO 2005/113508 之全部內容併入本文以供參考(特別參見文中第 12-62 頁)。該特定晶型於該文獻中經鑑識為晶型 II 和晶型 III。根據 X-射線粉末繞射儀所測，晶型 II 之 X-射線粉末繞射圖案的特性繞射峰位於繞射角  $2\theta$  ( $^\circ$ ) 6.56、13.20、19.86、20.84、21.22、和 25.22。根據 X-射線粉末繞射儀所測，晶型 III 之 X-射線粉末繞射圖案的特性繞射峰位於繞射角  $2\theta$  ( $^\circ$ ) 8.54、14.02、15.68、17.06、17.24、24.16、和 25.74。國際專利申請案 WO 2005/113508 亦揭示如何製造外插開始溫度約  $162.1^\circ\text{C}$  之 6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(S)-1-羥甲基-2-甲基丙基]-7-甲氧基-4-酮-1,4-二氫喹諾酮-3-甲酸的晶型，以及如何製造晶體純度不低於約 70%之種晶。因此，6-(3-氯-2-氟苄基)-1-[(S)-1-羥甲基-2-甲基丙基]-7-甲氧基-4-酮-1,4-二氫喹諾酮-3-甲酸之種晶可任意地根據國際專利申請案 WO 2005/113508 所述而製備。有利的是，下列反應圖 1 所述之方法提供化合物 10 之粗質混合物，而其可直接結晶而得到晶型 III 無須額外的純化(例如無須預先形成另一種多晶型(例如晶型 II)，或無須預先純化一些其他的晶型)，參見下列實例 6。

當文中所鑑定的化合物具有足夠的鹼性或酸性以形成安定的酸或鹼鹽時，本發明亦提供該化合物的鹽。該鹽可用作為中間物，例如，用於純化該化合物。有用的鹽的例

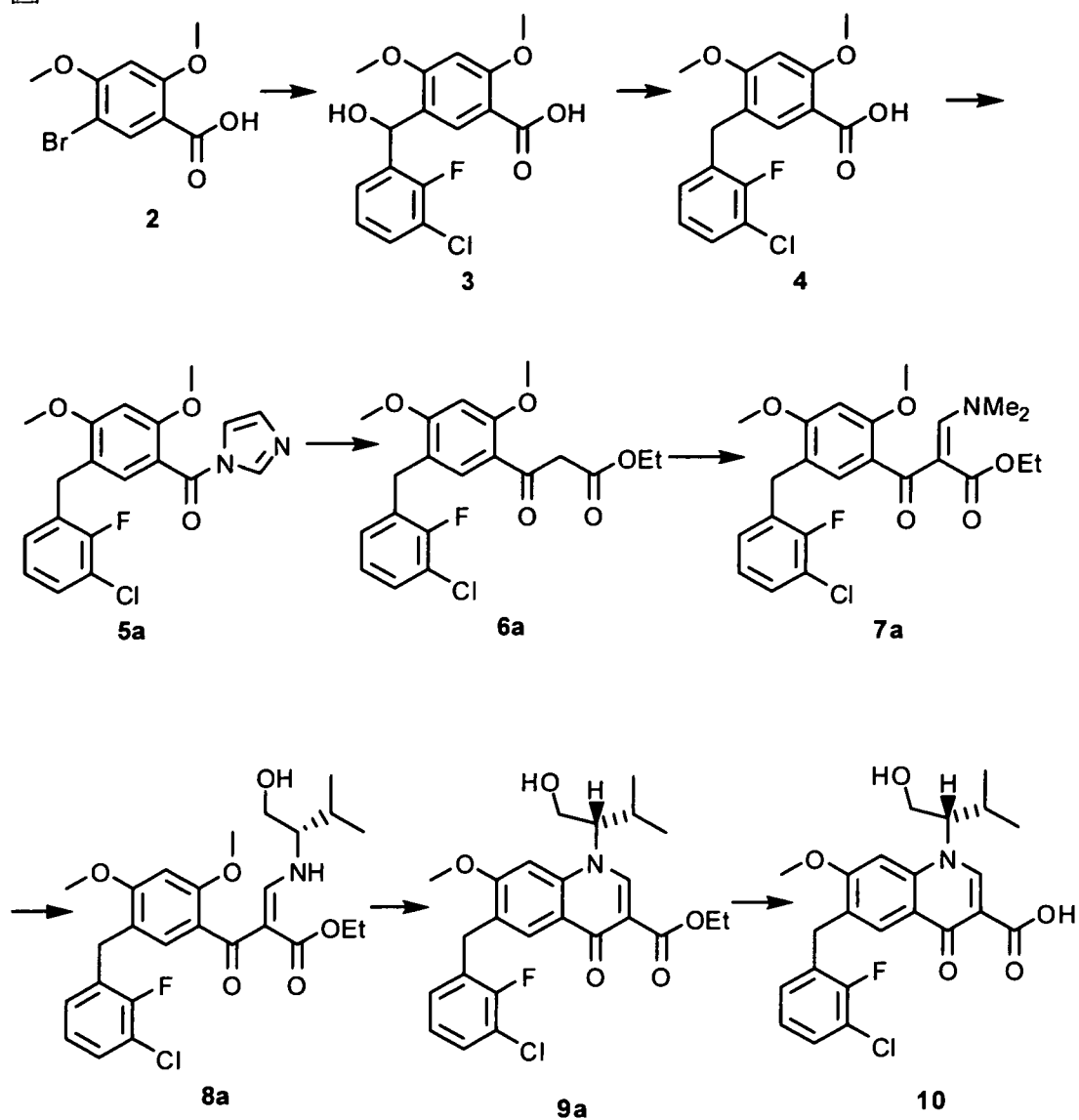
子包含與酸形成之有機酸加成鹽，例如甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、乙酸鹽、檸檬酸鹽、丙二酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽、抗壞血酸鹽、 $\alpha$ -酮基戊二酸鹽、和 $\alpha$ -甘油磷酸鹽。亦可形成適當的無機酸鹽，包含鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、碳酸氫鹽、和碳酸鹽。

可利用先前技藝中習知的標準步驟而得到鹽，例如令足夠鹼性的化合物(例如胺)與適當的酸反應而得到陰離子。亦可製備，例如羧酸之鹼金屬(例如鈉、鉀、或鋰)或鹼土金屬(例如鈣或鎂)鹽。

#### 【實施方式】

本發明現將由下列非限制性實例加以說明。式 10 所示之整合酶抑制劑可根據下列反應圖 1 所述而製備。

反應圖 1



## 實例 1：化合物 3 之製備

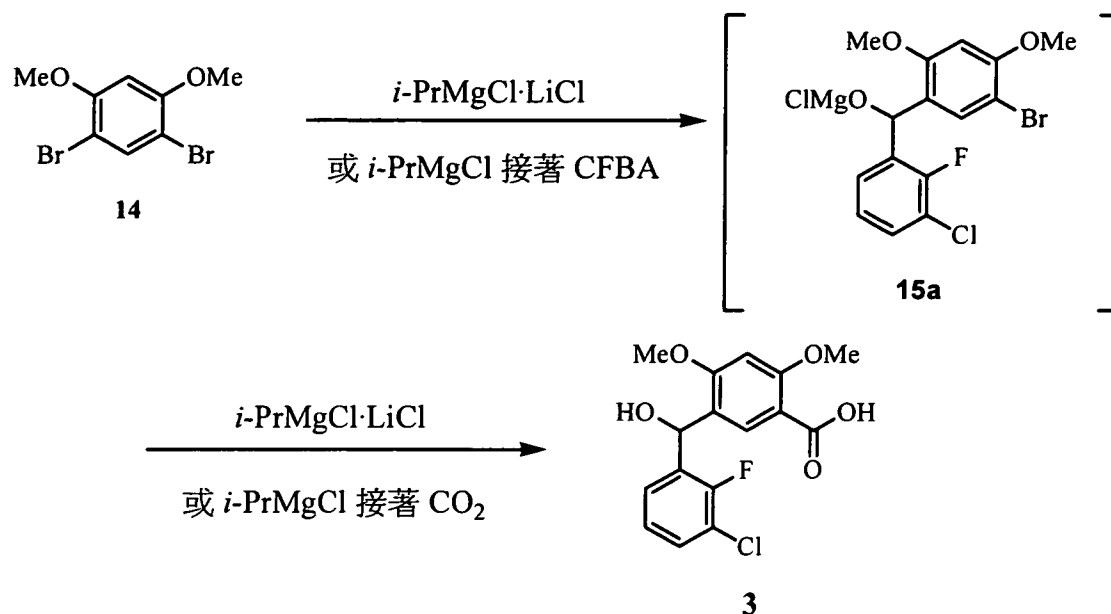
化合物 2 (10 g) 與 192 mL THF 混合並冷卻至  $-20^{\circ}\text{C}$ 。混合物依序經 21 mL 1 M 二丁基鎂於庚烷的溶液和 19.2 mL 2.5 M 正丁基鋰於己烷的溶液處理，且同時保持溫度在  $-20^{\circ}\text{C}$ 。添加 3-氯-2-氟苯甲醛 (7.3 g)，使混合物升溫至  $0^{\circ}\text{C}$ 。在此溫度下 2 小時後，於反應中添加 55 mL 2 M 鹽酸而使反應驟停。分層，以 92 mL 乙酸乙酯萃取有機相。

合併的有機層經 92 mL 飽和氯化鈉水溶液沖洗。濃縮有機相，添加 200 mL 庚烷以沉澱產物。過濾淤漿及空氣吹乾產物，得化合物 3：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12.15 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

或者，化合物 3 可根據下列所述而製備。

化合物 2 (20 g) 與 300 mL THF 混合並冷卻至 -20°C。混合物依序經 75.93 g mL 丁基乙基鎂-丁醇加合物 (BEM-B) 於庚烷的溶液和 35.08 g 28 wt% 第三丁基鋰於庚烷的溶液處理，且同時保持溫度在 -20°C。添加 3-氯-2-氟苯甲醛 (15.80 g)，使混合物升溫至 0°C。在此溫度下 2 小時後，於反應中添加 2 M 鹽酸而使反應驟停。分層，以乙酸乙酯萃取有機相。有機相經硫酸鈉乾燥，添加 MTBE 以沉澱產物。過濾淤漿及空氣吹乾產物，得化合物 3 (18.00 g; 產率 69.1%)：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 12.15 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.09 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H)。

化合物 3 亦可根據下列反應圖所述而製備。

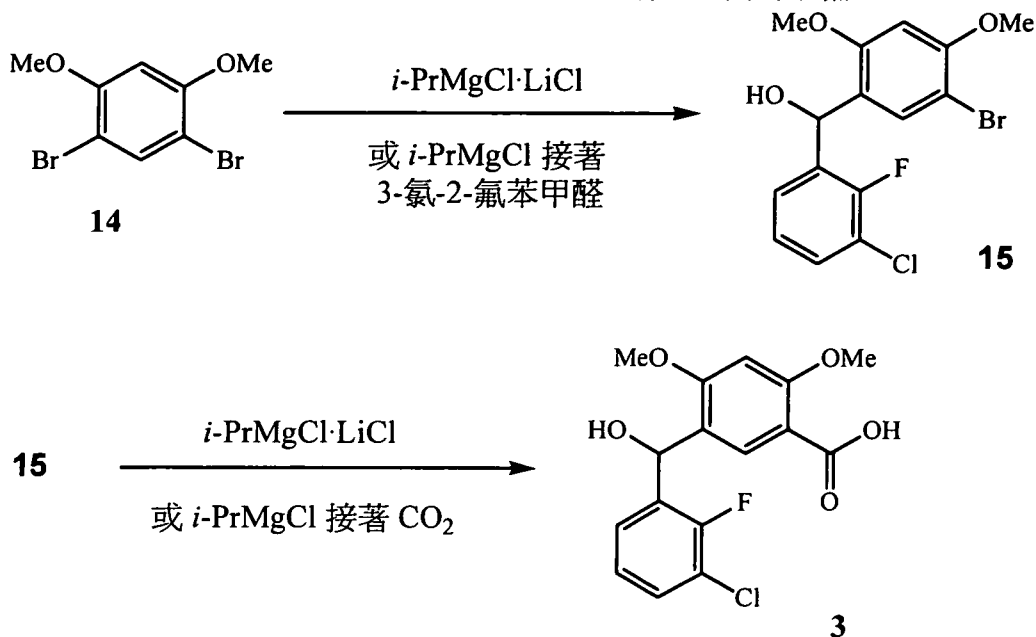


化合物 14 (10 g) 與 28 mL THF 和 9 mL 二(二甲胺基乙基)醚混合，接著冷卻至  $0^\circ\text{C}$ 。添加氯化異丙基鎂 (22.9 mL 之 2.07 M 的 THF 溶液)，使混合物升溫至室溫歷時一夜。添加額外的氯化異丙基鎂 (5 mL) 以增進轉換率，接著添加 3-氯-2-氟苯甲醛 (4.4 mL)。在環溫下攪拌 2 小時後，添加 38.6 g 之 14 wt% 氯化異丙基鎂氯化鋰錯合物的 THF 溶液。在環溫下攪拌一夜後，於反應混合物中通入  $\text{CO}_2$  氣體。當轉換反應完成時，於反應中加入 2 M 鹽酸至  $\text{pH} < 3$  以使反應驟停。分層，以乙酸乙酯萃取有機相。以飽和氯化鈉水溶液沖洗合併的有機層。濃縮有機相，添加 MTBE 以沉澱產物。過濾淤漿及空氣吹乾產物，得化合物 3：

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12.15 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.26 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.09 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 5.90 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 3.84 (s,

3H), 3.80 (s, 3H)。

化合物 3 亦可根據下列反應圖所述而製備。



#### 實例 2：化合物 4 之製備

將三乙基甲矽烷 (6.83 g) 添加至已於冰浴中預冷的三氟乙酸 (33.13 g) 中。添加化合物 3 (10 g) 至保持溫度低於 15°C 的混合物中。攪拌 2 小時後，添加 MTBE 以沉澱產物。過濾淤漿及以額外的 MTBE 沖洗產物。乾燥後，單離出 9.12 g 化合物 4：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  12.11 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.87-3.84 (m, 8H)。

或者，化合物 4 可根據下列所述而製備。

將三乙基甲矽烷 (7.50 g) 添加至已於冰浴中預冷的三氟乙酸 (49.02 g) 中。添加化合物 3 (14.65 g) 至保持溫度低於 15°C 的混合物中。攪拌 1 小時後，添加由 17.63 g 乙酸鈉於 147 mL 甲醇所形成的溶液。加熱混合物至回流 3 小

時，接著冷卻至 0°C。過濾淤漿及以額外的甲醇沖洗產物。乾燥後，單離出 12.3 g 化合物 4 (產率 89.7%)：

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  12.11 (br s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 3.87-3.84 (m, 8H)。

### 實例 3：化合物 5a 之製備

咪唑 (0.42 g) 和 1,1'-羰基二咪唑 (5.49 g) 在環溫下於 30 mL THF 中形成淤漿。一次添加化合物 4 (10 g)，在環溫下攪拌混合物直到以 HPLC 測得反應完成。過濾所得的淤漿，及以 MTBE 沖洗固體。乾燥固體，得化合物 5a：  
 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H)。

### 實例 4：化合物 6a 之製備

咪唑 (0.42 g) 和 1,1'-羰基二咪唑 (5.49 g) 在環溫下於 30 mL THF 中形成淤漿。一次添加化合物 5a (10 g)，在環溫下攪拌混合物 4 小時以形成化合物 5a 的淤漿。於另一燒瓶中，使 8.91 g 丙二酸單乙酯鉀於 40 mL THF 中形成淤漿。添加氯化鎂 (4.40 g)，所得的淤漿升溫至 55°C 歷時 90 分鐘。將化合物 5a 的淤漿轉移至氯化鎂/丙二酸單乙酯鉀的混合物中，並在 55°C 下攪拌一夜。接著使混合物冷



卻至室溫，並逐滴加入 80 mL 28 wt%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  水溶液以使反應驟停。分層，有機相依序經  $\text{NaHSO}_4$  水溶液、 $\text{KHCO}_3$  水溶液和  $\text{NaCl}$  水溶液沖洗。濃縮有機相至油狀物，接著與乙醇共蒸發。所得的固體溶於 30 mL 乙醇和 6 mL 水中。冷卻以結晶化合物 **6a**。過濾單離出固體，以含水乙醇沖洗產物。乾燥後得化合物 **6a**： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.51 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.06 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.81 (s, 2H), 1.15 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

或者，化合物 **6a** 可根據下列所述而製備。

羰基二咪唑 (10.99 g) 在環溫下於 60 mL THF 中形成淤漿。一次添加化合物 **4** (20 g)，在環溫下攪拌混合物 30 分鐘以形成化合物 **5a** 的淤漿。於另一燒瓶中，使 15.72 g 丙二酸單乙酯鉀於 100 mL THF 中形成淤漿。添加氯化鎂 (6.45 g)，所得的淤漿升溫至  $55^\circ\text{C}$  歷時 5 小時。將化合物 **5a** 的淤漿轉移至氯化鎂/丙二酸單乙酯鉀的混合物中，並在  $55^\circ\text{C}$  下攪拌一夜。接著使混合物冷卻至室溫，並加入 120 mL 28 wt%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  水溶液以使反應驟停。分層，有機相依序經  $\text{KHCO}_3$  水溶液和  $\text{NaCl}$  水溶液沖洗。濃縮有機相至油狀物，接著與乙醇共蒸發。所得的固體溶於 100 mL 乙醇和 12 mL 水中。冷卻以結晶化合物 **6a**。過濾單離出固體，以含水乙醇沖洗產物。乾燥後得 21.74 g 化合物 **6a** (產率 89%)： $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7.51 (s, 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 2H), 6.70 (s,

1H), 4.06 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 3.89 (s, 8H), 3.81 (s, 2H), 1.15 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H)。

#### 實例 5：化合物 9a 之製備

化合物 6a (20 g) 與 6.6 g 二甲基甲醯胺二甲醇縮醛、66 g 甲苯和 0.08 g 冰醋酸一起攪拌。混合物升溫至 90°C 歷時 4 小時。接著混合物冷卻至環溫，添加 5.8 g (S)-2-胺基-3-甲基-1-丁醇。混合物在環溫下攪拌 1 小時，之後濃縮至濃稠油狀物。加入二甲基甲醯胺 (36 g)、氯化鉀 (1.8 g) 和二(三甲基甲矽烷基)乙醯胺 (29.6 g)，混合物升溫至 90°C 歷時 1 小時。混合物冷卻至室溫，以 200 g 二氯甲烷稀釋。添加稀鹽酸 (44 g, 約 1 N)，混合物在環溫下攪拌 20 分鐘。分層，有機相依序經水、碳酸氫鈉水溶液和水沖洗。將溶劑換成乙腈，並調整體積至 160 mL。加熱混合物至清澈，略為冷卻，加入種晶，及冷卻以結晶化合物 9a。過濾單離出產物，並以額外的冰乙腈沖洗。真空乾燥得化合物 9a：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)  $\delta$  8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.72 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

或者，化合物 9a 可根據下列所述而製備。

化合物 **6a** (50 g) 與 17.5 g 二甲基甲醯胺二甲醇縮醛、90 g DMF 和 0.2 g 冰醋酸一起攪拌。混合物升溫至 65 °C 歷時 3 小時。接著混合物冷卻至環溫，添加 14.5 g (S)-2-胺基-3-甲基-1-丁醇和 25 g 甲苯。混合物在環溫下攪拌一夜，之後蒸餾濃縮。加入氯化鉀 (4.5 g) 和二(三甲基甲矽烷基)乙醯胺 (80.2 g)，混合物升溫至 90 °C 歷時 2 小時。混合物冷卻至室溫，以 250 g 二氯甲烷稀釋。添加稀鹽酸 (~ 1 N, 110 g)，混合物在環溫下攪拌 30 分鐘。分層，有機相依序經水、碳酸氫鈉水溶液和水沖洗。利用蒸餾將溶劑換成乙腈。加熱混合物至清澈，略為冷卻，加入種晶，及冷卻以結晶化合物 **9a**。過濾單離出產物，並以額外的冰乙腈沖洗。真空乾燥得 48.7 g (產率 81 %) 化合物 **9a**：  
 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.23-7.14 (m, 2H), 5.10 (br s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.18 (q,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.78-3.75 (m, 1H), 2.28 (br s, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.72 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

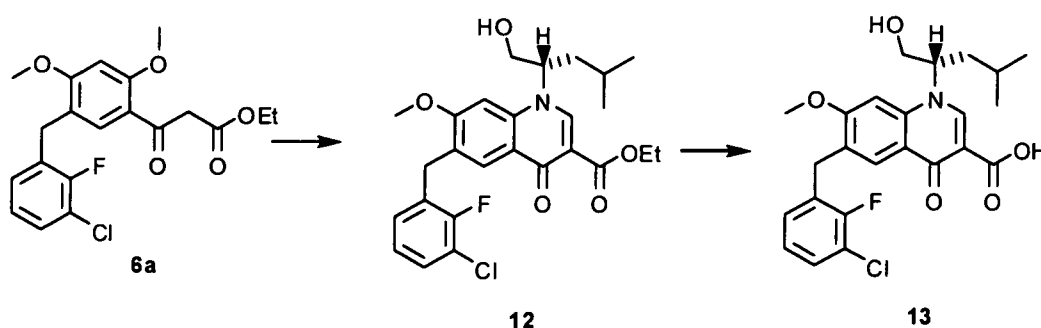
#### 實例 6：化合物 **10** 之製備

化合物 **9a** (6.02 g) 於 36 mL 異丙醇和 24 mL 水中形成淤漿。添加氫氧化鉀水溶液 (2.04 g 之 45 wt % 溶液)，使混合物升溫至 40 °C。3 小時後，添加 1.13 g 冰醋酸，

將 10 mg 化合物 10 種晶植入混合物中。混合物於冰浴中冷卻 2 小時，過濾單離出固體。以含水異丙醇沖洗濾塊，乾燥後得化合物 10：<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 15.42 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.18 (br s, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.97-3.96 (m, 1H), 3.79-3.76 (m, 1H), 2.36 (br s, 1H), 1.14 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)。

#### 實例 7：化合物 13 之製備

上述的實例 5 所揭示之將化合物 7a 轉換成化合物 9a 的反應得到第二產物，吾人相信其是由於 (S)-2-胺基-3-甲基-1-丁醇試劑中所存在的 (S)-2-胺基-4-甲基-1-戊醇所造成。如下文所述，獨立合成化合物 13 以確認第二產物的性質。



根據與上述實例 6 之化合物 10 的製備類似的步驟由

化合物 12 製備化合物 13。在所述之處理步驟後，將產物萃取至苯甲醚。除去溶劑後，單離出泡沫狀所欲產物：

$^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.80 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.77 (br s, 2H), 1.94-1.87 (m, 1H), 1.82-1.75 (m, 1H), 1.43 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.85 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

中間化合物 12 可根據下列所述而製備。

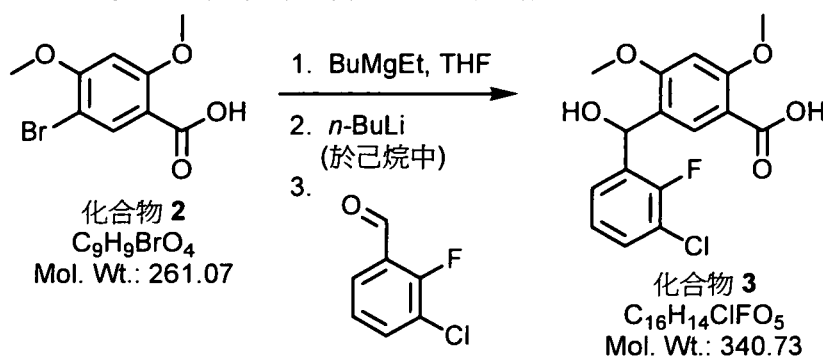
根據與上述化合物 9a 的製備類似的步驟由化合物 6a 製備化合物 12，惟使用 (S)-(+)-2-胺基-4-甲基-1-戊醇以取代 (S)-2-胺基-3-甲基-1-丁醇。在濃縮最終的乙腈溶液至乾燥後單離出泡沫狀所欲產物： $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  8.54 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 4.97 (br s, 1H), 4.20-4.16 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.73 (br s, 2H), 1.83-1.82 (m, 1H), 1.72-1.69 (m, 1H), 1.43 (hept,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.88 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 0.84 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H)。

根據國際專利申請案 WO 2004/046115 所述，化合物 13 可用作為 HIV 整合酶抑制劑。因此，本發明亦提供化合物 13 或其鹽，以及製備化合物 13 或其鹽之方法。本發明亦提供包括化合物 10 或其鹽和化合物 13 或其鹽之組成

物，以及包括化合物 9a 或其鹽和化合物 12 或其鹽之組成物。所述之組成物根據國際專利申請案 WO 2004/046115 所述可用於製備整合酶抑制劑。

或者，可根據下列作為範例之實例 8-12 所述，由化合物 2 以 1 kg 起始物為基礎而製備化合物 10。

實例 8：式 3 所示化合物之製備



化合物 2 與無水四氫呋喃混合，升溫以形成溶液或稀淤漿。混合物冷卻至 -20 至 -30°C，加入於庚烷中的丁基乙基鎂。於另一反應器中，正丁基鋰於己烷中與冰 (-20 至 -30°C) 四氫呋喃混合。將化合物 2/丁基乙基鎂淤漿移至正丁基鋰溶液中，且同時保持混合物的溫度在 -20 至 -30°C。利用 HPLC 監視鋰/鹵素交換反應是否完成。一旦反應完成，加入 3-氯-2-氟苯甲醛於四氫呋喃所形成的溶液。1 小時後，混合物升溫至 0°C，利用 HPLC 監視反應是否完成。一旦反應完成，於反應中加入鹽酸水溶液至 pH 1 至 3 以使反應驟停。分層，水相經乙酸乙酯萃取二次。合併的有機相在 18 至 25°C 下經硫酸鈉乾燥。過濾除去硫酸鈉後，將溶劑換成 MTBE，所得的淤漿冷卻至 0°C。過濾單

離出產物，以冰 MTBE 沖洗，在 NMT 40°C 下乾燥，得化合物 3。

物質	分子量	重量比	莫耳比
化合物 2	261.07	1.00	1.00
THF	72.11	11.4	
BuEtMg (15% w/w, 於庚烷中)	110.48	~1.8	0.55-0.6
<i>n</i> -BuLi (於己烷中)	64.06	~1.9	1.8
醛	158.56	0.79	1.3
2 M HCl	36.5	3.8	
37% HCl	36.5	0.33	
EtOAc	88.11	4.6	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	142.04	2	
MTBE	88.15	9.5	

1. 將 1.00 kg 化合物 2 和 8.7 kg THF 置入反應器 (1) 中。
2. 加熱混合物至 45-50°C 以溶解所有的固體或直到形成無大量固體沉積在反應器底部之稀且均勻的淤漿。
3. 冷卻反應器 (1) 的內容物至 -20 至 -30°C。
4. 將 BuEtMg (15% w/w, 於庚烷中) (~1.8 kg; 0.6 當量) 置入反應器 (1) 中，且同時在添加期間維持反應混合物的溫度低於 -20°C。
5. 將 2.6 kg THF 置入另一反應器 (2) 中，並冷卻至 -20 至 -30°C。
6. 將 *n*-BuLi (於己烷中) (1.9 kg, 1.8 當量) 置入反應器 (2) 中，且同時在添加期間維持溫度低於 -20°C。

7. 將反應器(1)的內容物轉移至反應器(2)中，且同時在添加期間維持溫度低於  $-20^{\circ}\text{C}$ 。

8. 將 0.5 kg THF 置入反應器(3)中，並冷卻至  $-20$  至  $-30^{\circ}\text{C}$ 。

9. 以沖洗的方式，將反應器(3)的內容物轉移至反應器(1)中，接著轉移至反應器(2)中。

10. 在合併反應器內容物後約 15 分鐘，自反應混合物取樣並以 HPLC 分析以決定鋰/鹵素交換反應是否完成。(典型地，殘留有 1-8 % 化合物 2。當樣品中之化合物 2 的量大於 8 %，則繼續反應至少 30 分鐘才置入額外的 *n*-BuLi)。

11. 於適當的容器中，混合 0.79 kg 醛和 0.79 kg THF。

12. 將容器的內容物置入反應器中。同時在添加期間維持反應混合物的溫度低於  $-20^{\circ}\text{C}$ 。

13. 在  $-20^{\circ}\text{C}$  下攪拌反應混合物 1 小時，接著升溫至  $0^{\circ}\text{C}$ 。

14. 以 2 M HCl (~3.8 kg) 調整 pH 至 pH 1-3 以使反應混合物驟停。

15. 分層。

16. 以 2.3 kg EtOAc 萃取水相。

17. 以 2.3 kg EtOAc 萃取水相。

18. 丟棄水相。

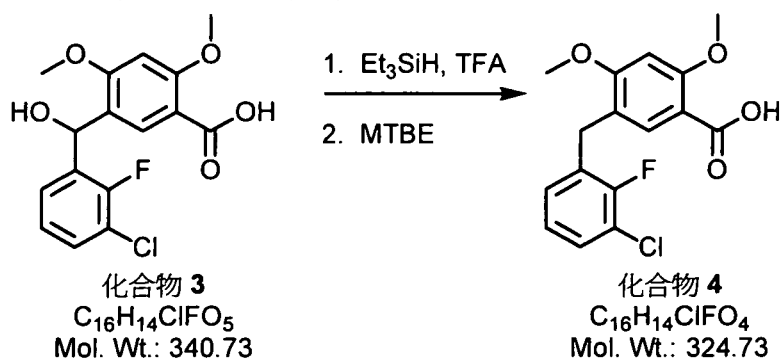
19. 合併有機相及以 2 kg  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  乾燥至少 1 小時。



有機相的溫度在加入  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  之前應為  $20-25^\circ\text{C}$ 。

20. 過濾淤漿以除去  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 。
21. 真空蒸餾以濃縮合併的有機相至  $\sim 1.5$  L (應形成濃稠的淤漿)。
22. 將 2.8 kg 甲基第三丁基醚 (MTBE) 置入淤漿中。
23. 濃縮混合物至  $\sim 1.5$  L。
24. 將 2.8 kg MTBE 置入淤漿中。
25. 濃縮混合物至  $\sim 1.5$  L。
26. 將 1.9 kg MTBE 置入淤漿中。
27. 冷卻淤漿至  $\sim 0^\circ\text{C}$ ，及過濾單離出化合物 3。
28. 以預冷卻至  $\sim 0^\circ\text{C}$  之 1.9 kg MTBE 沖洗蒸餾容器。
29. 除去濾塊的液體直到得到粒狀固體。必要時，化合物 3 的純度可藉由再於 6 倍體積之 85 : 15 甲苯 : HOAc 中形成淤漿而加以改善。
30. 在  $< 40^\circ\text{C}$  真空下乾燥濕濾塊。

實例 9：式 4 所示化合物之製備



化合物 3 與三氟乙酸混合並攪拌以形成溶液。將溶液冷卻至  $-3$  至  $3^\circ\text{C}$ ，加入三乙基甲矽烷，且同時維持溫度在

NMT 15°C。利用 HPLC 監視反應是否完成。一旦反應完成，添加 MTBE 以沉澱化合物 4，使混合物冷卻至 0°C。過濾單離出產物，以 MTBE 沖洗及在 NMT 60°C 下乾燥，得化合物 4。

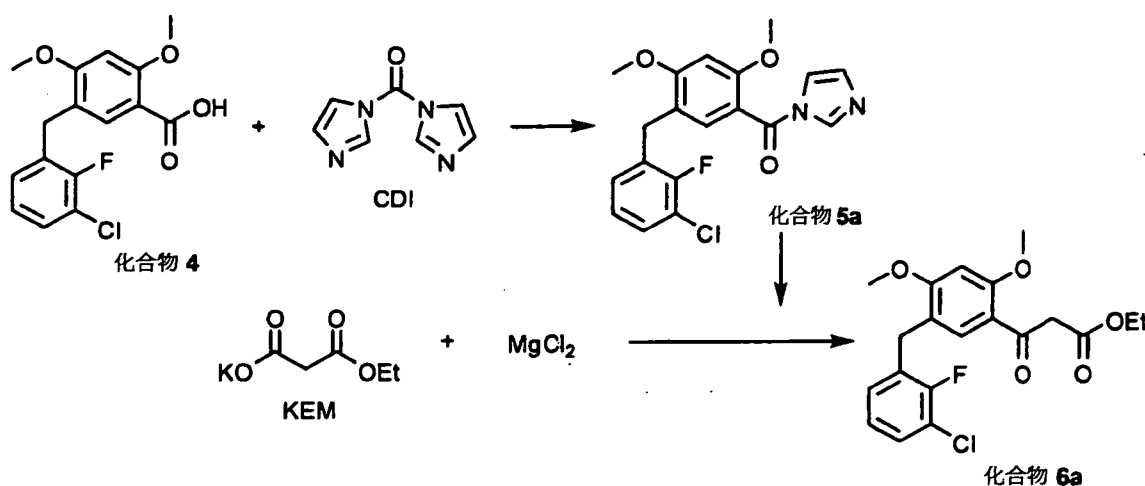
物質	分子量	重量比	莫耳比
化合物 3	340.73	1.00	1.00
MTBE	88.15	5.6	
TFA	114.02	1.7	5
Et <sub>3</sub> SiH	116.28	0.4	1.2

1. 將 1.00 kg 化合物 3 溶於 1.7 kg TFA 中。
2. 冷卻反應混合物至 -3 至 3°C。
3. 將 0.4 kg 三乙基甲矽烷置入反應混合物中。在添加期間維持反應混合物的溫度低於 15°C。
4. 在添加三乙基甲矽烷後 30 分鐘自反應混合物取樣並以 HPLC 分析以確認化合物 3 轉換成化合物 4 之反應已完成。
5. 將 4.0 kg MTBE 置入反應混合物中，且同時在添加期間維持混合物的溫度低於 15°C。
6. 冷卻混合物至 0°C，並攪拌至少 30 分鐘。
7. 過濾單離出化合物 4，及以 1.6 kg MTBE 沖洗反應容器。
8. 在 < 60°C 真空下乾燥所得的化合物 4。

備註：化合物 4 的純度可藉由再於 4 倍體積的丙酮中形成淤漿而加以改善。使淤漿升溫至 40°C 歷時 2 小時，

及並冷卻至 18 至 25°C 歷時 12 小時，接著過濾及以 1 體積份丙酮沖洗二次。

實例 10：式 6a 所示化合物之製備



羰基二咪唑和咪唑與無水四氫呋喃混合。將化合物 4 加至此混合物中以形成化合物 5a，利用 HPLC 監視反應是否完成。於另一反應器中，混合丙二酸單乙酯鉀鹽與四氫呋喃，接著加入無水氯化鎂，且同時維持溫度在 NMT 30°C。使所得的淤漿升溫至 50°C，維持在此溫度至少 2 小時，之後加入化合物 5a 混合物。利用 HPLC 監視反應是否完成。一旦化合物 5a 完全形成，將混合物冷卻至 18 至 25°C，加至磷酸水溶液中以使反應驟停。有機相經硫酸氫鈉水溶液、鹽水、碳酸氫鉀水溶液和鹽水沖洗，之後進行精緻過濾。將溶劑換成無水乙醇。加入水，使混合物升溫以溶解固體，冷卻至約 40°C，加入化合物 6a 種晶，及冷卻至 0 至 5°C。過濾出產物，以冰的含水乙醇沖洗，

及在 NMT 40°C 下乾燥，得化合物 6a。

物質	分子量	重量比	莫耳比
化合物 4	324.73	1.000	1.00
THF	72.11	7.11	
咪唑	68.08	0.042	0.20
CDI	162.15	0.55	1.10
KEM	170.2	0.89	1.70
MgCl <sub>2</sub>	95.21	0.44	1.50
H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (85 wt%)	98.00	2.3	
NaHSO <sub>4</sub>	120.06	0.24	
KHCO <sub>3</sub>	100.12	0.50	
NaCl	58.44	0.48	
SDA 2B-2 EtOH (0.5%庚烷溶液)	46.07	~10 kg	

步驟：

1. 將 0.55 kg CDI 和 0.042 kg 咪唑置入反應器 1 中。
2. 將 2.67 kg THF 置入反應器 1 中並攪拌以形成淤漿。
3. 將 1.00 kg 化合物 4 分批置入反應器 1 中以緩和 CO<sub>2</sub> 逸氣。此添加作用是吸熱的。
4. 將 0.89 kg KEM 置入反應器 2 中。
5. 將 4.45 kg THF 置入反應器 2 中並攪拌以形成淤漿。
6. 將 0.44 kg MgCl<sub>2</sub> 置入反應器 2 中(可分批加入以緩和放熱作用)。
7. 使反應器 2 的內容物升溫至 2 至 50°C，在此溫度

下攪拌至少 2 小時。

8. 將反應器 1 的內容物轉移至反應器 2。如果轉移太快的話，混合物將暫時變成濃稠。

9. 在 50°C 下攪拌反應器 2 的內容物至少 12 小時。

10. 冷卻淤漿至環溫。

11. 將反應混合物轉移至 7.0 kg 28 wt%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  水溶液 (2.3 kg 85 wt%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  溶於 4.7 kg  $\text{H}_2\text{O}$  中)而使反應驟停。此添加作用是放熱的。水層的最終 pH 應為 1-2。

12. 以 1.2 kg 20 wt%  $\text{NaHSO}_4$  水溶液 (0.24 kg  $\text{NaHSO}_4$  溶於 0.96 kg  $\text{H}_2\text{O}$  中)沖洗有機相(上層)。水層的最終 pH 應為 1-2。

13. 以 1.2 kg 20 wt%  $\text{NaCl}$  水溶液 (0.24 kg  $\text{NaCl}$  溶於 0.96 kg  $\text{H}_2\text{O}$  中)沖洗有機相(上層)。

14. 以 5.0 kg 10 wt%  $\text{KHCO}_3$  水溶液 (0.50 kg  $\text{KHCO}_3$  溶於 4.5 kg  $\text{H}_2\text{O}$  中)沖洗有機相(上層)。水層的最終 pH 應為 8-10。

15. 以 1.2 kg 20 wt%  $\text{NaCl}$  水溶液 (0.24 kg  $\text{NaCl}$  溶於 0.96 kg  $\text{H}_2\text{O}$  中)沖洗有機相(上層)。水層的最終 pH 應為 7-9。

16. 濃縮有機相，及將溶劑換成 EtOH。

17. 調整濃度至 ~3.5 L/kg 進料。

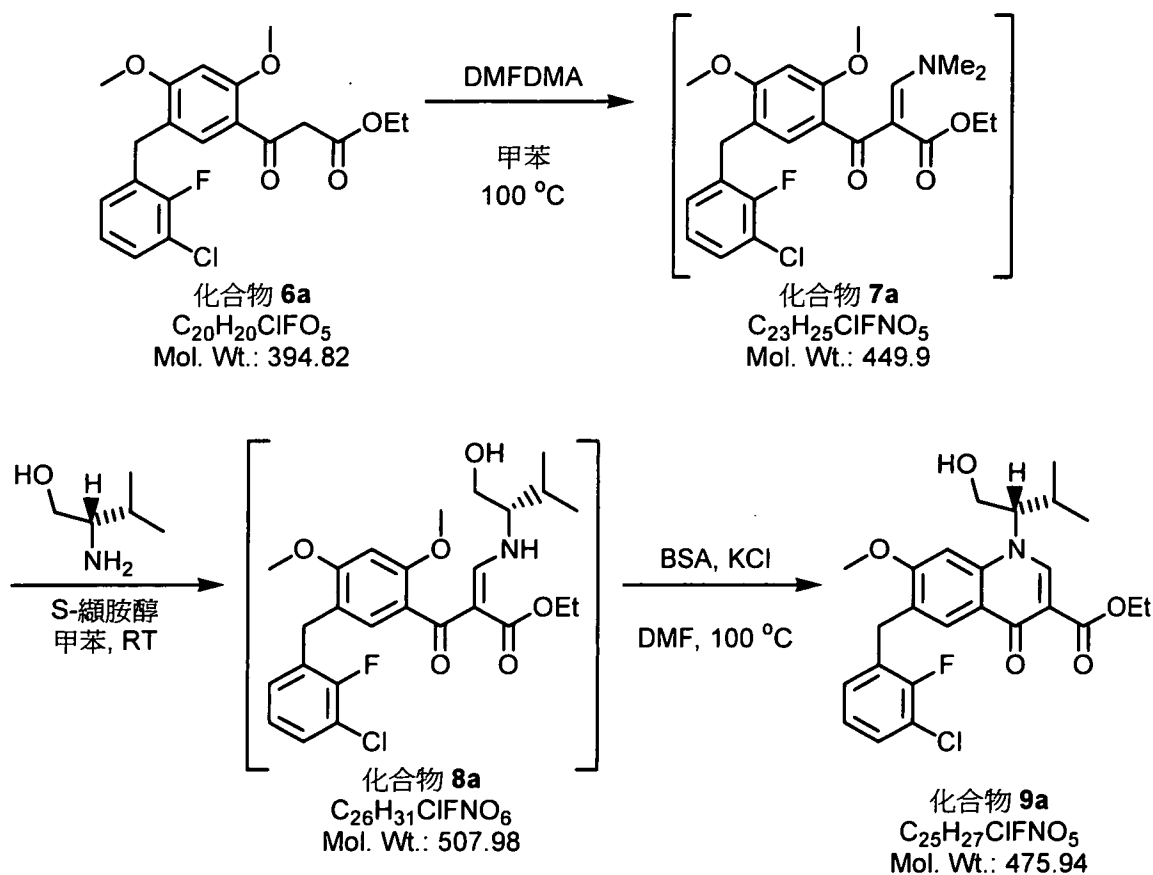
18. 置入 0.6 體積水。

19. 升溫至 70 - 80°C 以形成澄清溶液。

20. 冷卻至 40°C，及加入 0.1 wt% 化合物 6 種晶。

21. 緩慢冷卻至 5°C。
22. 維持至少 2 小時。
23. 過濾及以 1.35 kg 體積份之 50 : 50 EtOH : H<sub>2</sub>O (1.2 kg EtOH 混合 1.5 kg H<sub>2</sub>O) 沖洗濾塊二次。
24. 在低於 50°C 下乾燥濾塊。

實例 11：式 9a 所示化合物之製備



化合物 6a 與甲苯、*N,N*-二甲基甲醯胺二甲醇縮醛和冰醋酸混合，之後升溫至 100°C。利用 HPLC 監視反應是否完成。一旦化合物 7a 完全形成，將混合物冷卻至 18 至 25°C，之後添加 (*S*)-(+)-纈胺醇。利用 HPLC 監視反應是

否完成。一旦化合物 **8a** 完全形成，濃縮混合物。殘餘物與二甲基甲醯胺、氯化鉀和 *N,O*-二(三甲基甲矽烷基)乙醯胺混合並升溫至 100°C。利用 HPLC 監視反應是否完成。一旦反應完成，冷卻混合物，添加二氯甲烷。添加鹽酸水溶液以使化合物 **9a** 脫矽化。利用 TLC 監視反應是否完成。一旦反應完成，以水、碳酸氫鈉水溶液和水沖洗有機相。將溶劑換成乙腈，使混合物升溫。於混合物中植入種晶，冷卻以結晶化合物 **9a**。過濾產物，以冰冷乙腈沖洗，及在 NMT 40°C 下乾燥，得化合物 **9a**。

物質	分子量	重量比	莫耳比
化合物 <b>6a</b>	394.82	1.00	1.00
甲苯	92.14	4.3	
冰醋酸	60.05	0.001	0.007
<i>N,N</i> -二甲基甲醯胺二甲醇縮醛	119.16	0.33	1.1
( <i>S</i> )-(+)-纈胺醇	103.16	0.29	1.1
DMF	73.10	1.8	
KCl	74.55	0.09	0.5
<i>N,O</i> -二(三甲基甲矽烷基)乙醯胺	203.43	1.13	2.2
1 N HCl	36.5	2.0	
DCM	84.93	10	
水	18.02	8	
5% NaHCO <sub>3</sub> 水溶液	84.01	4	
CAN	41.05	QS	
化合物 <b>9a</b> 種晶	475.94	0.005	

1. 將 1.00 kg 化合物 **6a** 置入反應器 1 中。
2. 將 0.33 kg *N,N*-二甲基甲醯胺二甲醇縮醛 (1.1 當

量)、0.001 kg 冰醋酸和 3.3 kg 甲苯置入反應器 1 中。

3. 使混合物升溫至  $\sim 100^{\circ}\text{C}$  (注意部份 MeOH 可能在此操作中蒸餾)。

4. 1 小時後，應可由 HPLC 得知反應已完成(明顯地仍殘留  $\sim 2\%$  化合物 **6a**)<sup>1</sup>。

5. 冷卻反應器 1 中之混合物至  $18 - 25^{\circ}\text{C}$ 。

6. 將溶於 1.0 kg 甲苯的 0.29 kg (S)-(+)-纈胺醇(1.1 當量)置入反應器 1 中並在環溫下繼續攪拌。

7. 1 小時後，應可由 HPLC 得知反應已完成( $< 1\%$  化合物 **6a**)。

8. 濃縮反應器 1 的內容物至  $\sim 2\text{ L/kg}$ 。

9. 將 1.8 kg DMF、0.09 kg 氯化鉀(0.5 當量)和 1.13 kg *N,O*-二(三甲基甲矽烷基)乙醯胺(2.2 當量)置入反應器 1。

10. 使反應器 1 中之混合物升溫至  $\sim 100^{\circ}\text{C}$ 。

11. 反應應於  $\sim 1$  小時內完成(殘留  $\sim 5\%$  化合物 **8a**)。

12. 冷卻反應器 1 的內容物至  $18 - 25^{\circ}\text{C}$ 。

13. 將 10 kg DCM 置入反應器 1 中。

14. 將 2.0 kg 1 N HCl 水溶液置入反應器 1 中歷時  $\sim 15$  分鐘，且同時維持混合物的溫度  $< 35^{\circ}\text{C}$ 。

15. 攪拌混合物至少 10 分鐘以使化合物 **8a** 脫矽化。利用 TLC 監視脫矽化反應的進行<sup>2</sup>。

16. 分層。

17. 以 4.0 kg 水沖洗有機相。



18. 以 4.0 kg 5%碳酸氫鈉水溶液沖洗有機相。
19. 以 4.0 kg 水沖洗有機相。
20. 蒸餾濃縮有機相至 ~1.5 L/kg 化合物 **6a**。
21. 利用蒸餾將溶劑換成 ACN 直到形成淤漿。調整最終體積至 ~8 L/kg 化合物 **6a**。
22. 加熱混合物至回流以使固體再溶解。
23. 冷卻溶液至 75°C，及置入化合物 **9a** 種晶。
24. 冷卻混合物至 0°C 歷時至少 2 小時，並保持在此溫度至少 1 小時。
25. 過濾單離出化合物 **9a**，並以 1.6 kg 冰 ACN 沖洗濕濾塊。
26. 在 < 40°C 真空下乾燥濕濾塊。

備註：

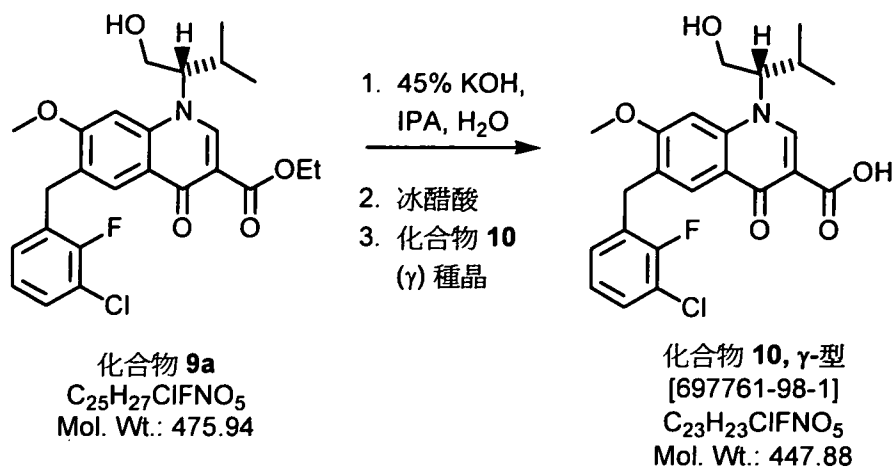
1. 殘留的化合物 **6a** 的 HPLC AN 係藉由基線人為加工而放大。各步驟中之 HPLC 顯示相對於化合物 **8a** 只有 2% 化合物 **6a**。實驗證明添加更多的試劑及延長反應時間典型地將不會減少所觀察到之化合物 **6a** 的含量。

2. TLC 法：

洗提溶劑：100% 乙酸乙酯，

矽化的化合物 **9a** R<sub>f</sub>：0.85，化合物 **9a** R<sub>f</sub>：0.50。

實例 12：式 **10** 所示化合物之製備



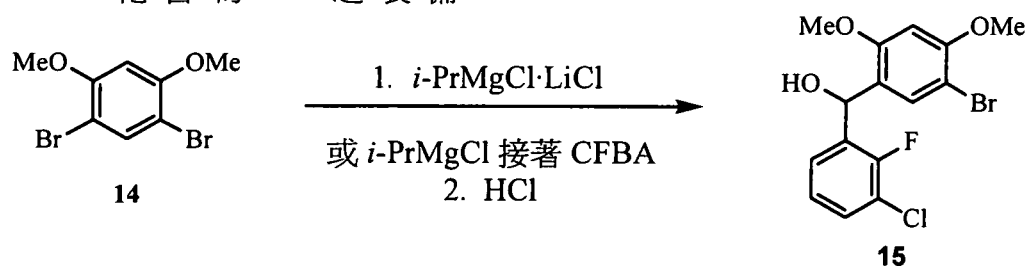
化合物 **9a** 與含水異丙醇混合並升溫至 30 至 40°C。添加氫氧化鉀水溶液，利用 HPLC 監視反應是否完成。一旦反應完成，添加冰醋酸，使混合物升溫至 60 至 70°C。熱過濾溶液及冷卻至 55 至 65°C。於溶液中加入種晶(參見國際專利申請案 WO 2005/113508)，冷卻至 0°C。過濾單離出產物，以冰的含水異丙醇沖洗，及在 NMT 50°C 下乾燥，得化合物 **10**。

物質	分子量	重量比	莫耳比
化合物 <b>9a</b>	475.94	1.00	1.00
異丙醇	60.10	4.7	
水	18.02	4.0	
45% KOH	56.11	0.34	1.3
冰醋酸	60.05	0.19	1.50
化合物 <b>10</b> 種晶	447.88	0.01	

1. 將 1.00 kg 化合物 **9a** 置入反應器 1 中。
2. 將 4.7 kg 異丙醇和 4.0 kg 水置入反應器 1 中。
3. 將 0.34 kg 45% KOH 水溶液置入反應器 1 中。

4. 使反應器 1 中的混合物升溫至 30 - 40°C。
5. 當水解反應完成時添加 0.19 kg 冰醋酸。
6. 使混合物升溫至 60 - 70°C 及精緻過濾溶液至反應器 2 中。
7. 冷卻反應器 2 中的混合物至 55 - 65°C。
8. 將化合物 10 以於 0.28 體積之 6 : 4 異丙醇 : 水中形成的淤漿之形式加入以植入種晶(參見國際專利申請案 WO 2005/113508)。
9. 冷卻混合物至 18 - 25°C 歷時至少 2 小時並攪拌以形成淤漿。
10. 冷卻混合物至 0°C 並攪拌至少 2 小時。
11. 過濾單離出化合物 10，並以 3 x 1S 冰異丙醇 : 水(6 : 4)溶液沖洗濾塊。
12. 在 < 50°C 真空下乾燥單離出的固體。

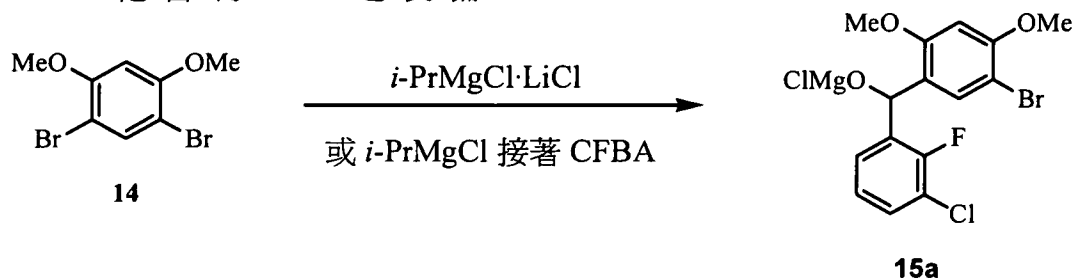
實例 13：化合物 15 之製備



雙(二甲胺基乙基)醚(2.84 g)溶於 42 mL THF 中並於冰浴中冷卻。依序緩緩地加入氯化異丙基鎂(8.9 mL 之 2 M 的 THF 溶液)以及化合物 14 (5 g 溶於 5 mL THF 中)。混合物升溫至環溫並攪拌一夜。接著，添加 2.1 mL 3-氯-

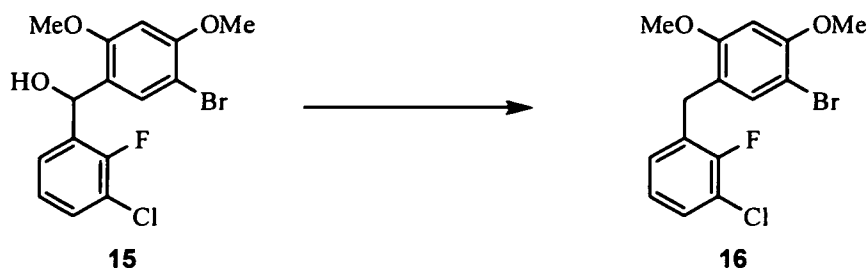
2-氟苯甲醛。攪拌~1小時後，加入 2 N HCl 至 pH ~ 7 以使混合物驟停。產物經乙酸乙酯萃取，以硫酸鈉乾燥有機相。將溶劑換成庚烷以沉澱出產物，添加庚烷：MTBE (4：1)的混合物以形成淤漿。過濾後，使固體於甲苯中形成淤漿，過濾及真空乾燥，得化合物 **15**：<sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>CN, 400 MHz) δ 7.47 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.21 (br s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (br s, 1H), 3.81 (s, 3H)。

實例 14：化合物 **15a** 之製備



化合物 **14** (5 g)、氯化異丙基鎂 (8.9 mL 2 M 的 THF 溶液)和 THF (56 mL)在環溫下混合，接著升溫至 50°C 歷時~5 小時。冷卻至環溫及攪拌一夜後，逐滴加入 2.1 mL 3-氯-2-氟苯甲醛以形成淤漿。攪拌一夜後，過濾單離出固體並以 MTBE 沖洗之，得化合物 **15a**。

實例 15：化合物 **16** 之製備

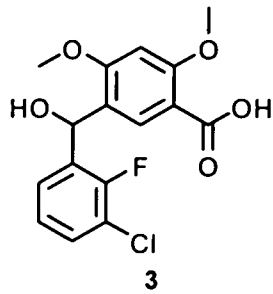


將三乙基甲矽烷 (1.2 mL) 加至已於冰浴中預冷的三氟乙酸 (2.3 mL) 中。將化合物 **15** (1.466 g) 加至保持在低於 5 °C 的溫度下之混合物中。攪拌 ~2 小時後，添加冰以使反應驟停。以 DCM 萃取產物，並以 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液沖洗有機相。以 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 乾燥有機相，及濃縮至乾燥。利用矽膠管柱層析純化產物，得 1.341 g 化合物 **16**：<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7.20 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 5H)。

所有公開案、專利和專利文件均併入本文以供參考，如同其係個別地併入文中以供參考。本發明已經藉由各種特定和較佳體系和技術而加以說明。然而，須明白的是可在本發明的精神和範圍內進行多種變化和改良。

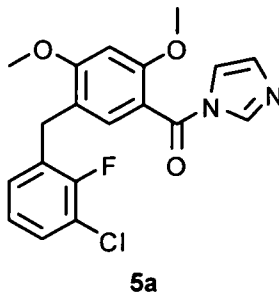
## 十、申請專利範圍

1. 一種如式 3 所示化合物，



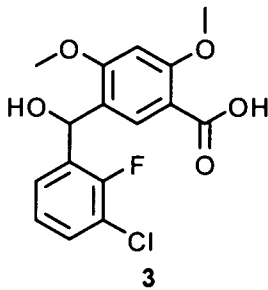
或其鹽。

2. 一種如式 5a 所示化合物，

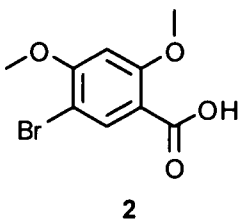


或其鹽。

3. 一種製備如式 3 所示化合物或其鹽之方法，



該方法包括將式 2 所示之對應的化合物或其鹽：



轉換成式 3 所示化合物或其鹽。

4. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其中經由金屬化式 2 所示化合物而得到有機金屬化合物，及令該有機金屬

化合物與 3-氯-2-氟苯甲醛接觸而將式 2 所示化合物轉換成式 3 所示化合物。

5. 如申請專利範圍第 4 項之方法，其中該有機金屬化合物是有機鋰化合物。

6. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該有機鋰化合物係藉由令式 2 所示化合物經二烷基鎂化合物處理及繼之以烷基鋰化合物處理而製得。

7. 如申請專利範圍第 5 項之方法，其中該有機鋰化合物係藉由令式 2 所示化合物經二丁基鎂或丁基乙基鎂處理及繼之以烷基鋰化合物處理而製得。

8. 如申請專利範圍第 6 或 7 項之方法，其中該烷基鋰化合物是正丁基鋰或第三丁基鋰。

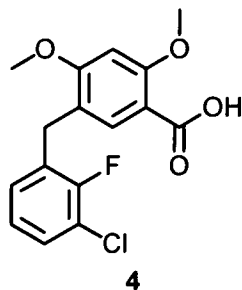
9. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中式 2 所示化合物係經二烷基鎂化合物處理，及繼之以烷基鋰化合物在  $-50 \pm 50^\circ\text{C}$  的溫度下處理。

10. 如申請專利範圍第 6 項之方法，其中式 2 所示化合物係經二烷基鎂化合物處理，及繼之以烷基鋰化合物在  $-20 \pm 20^\circ\text{C}$  的溫度下處理。

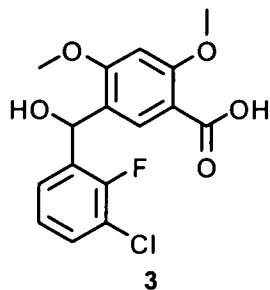
11. 如申請專利範圍第 3 項之方法，其另外包括藉由溴化 2,4-二甲氧基苯甲酸而製造式 2 所示化合物或其鹽。

12. 如申請專利範圍第 11 項之方法，其中該 2,4-二甲氧基苯甲酸係藉由以溴在酸的存在下處理而被溴化。

13. 一種製備如式 4 所示化合物或其鹽之方法，



該方法包括將式 3 所示之對應的化合物或其鹽：

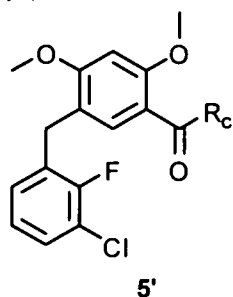


轉換成式 4 所示化合物或其鹽。

14. 如申請專利範圍第 13 項之方法，其中式 3 所示化合物係藉由以矽烷還原劑在酸的存在下處理而轉換成式 4 所示化合物。

15. 如申請專利範圍第 14 項之方法，其中該矽烷還原劑是三乙基甲矽烷，及該酸是三氟乙酸。

16. 如申請專利範圍第 13 至 15 項中任一項之方法，其另外包括轉換式 4 所示化合物或其鹽成如式 5' 所示化合物或其鹽：

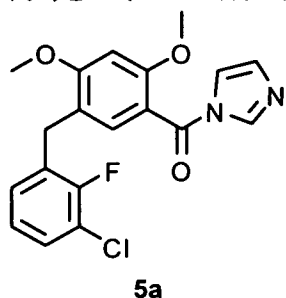


其中  $R_c$  是離去基。

17. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中  $R_c$  是鹵基或 1-咪唑基。

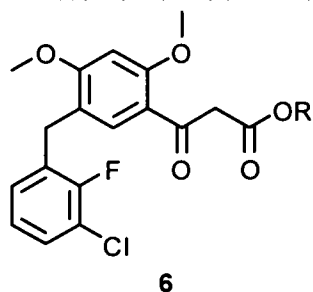


18. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中式 5' 所示化合物是式 5a 所示化合物：



19. 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中式 4 所示化合物係藉由以 1,1'-羰基二咪唑處理而轉換成式 5a 所示化合物。

20. 如申請專利範圍第 16 項之方法，其另外包括轉換式 5' 所示化合物或其鹽成如式 6 所示化合物或其鹽：



其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基。

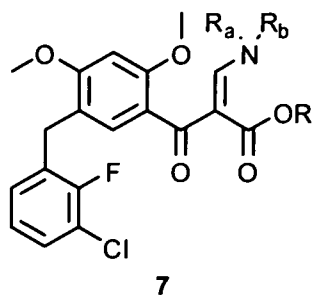
21. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中式 5' 所示化合物係藉由以對應的丙二酸單烷酯鹽處理而轉換成式 6 所示化合物。

22. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中 R 是乙基。

23. 如申請專利範圍第 22 項之方法，其中式 5' 所示化合物係藉由以丙二酸單乙酯鉀鹽處理而轉換成式 6 所示化合物。

24. 如申請專利範圍第 20 項之方法，其另外包括轉

換式 6 所示化合物或其鹽成式 7 所示化合物：

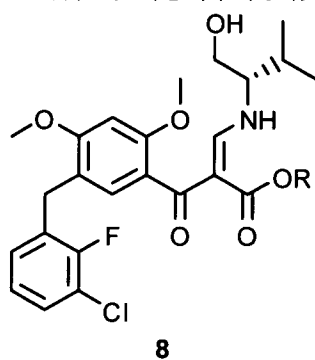


其中  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為  $C_1$ - $C_6$  烷基。

25. 如申請專利範圍第 24 項之方法，其中式 6 所示化合物係藉由以  $N,N$ -二甲基甲醯胺二甲醇縮醛處理而轉換成式 7 所示化合物。

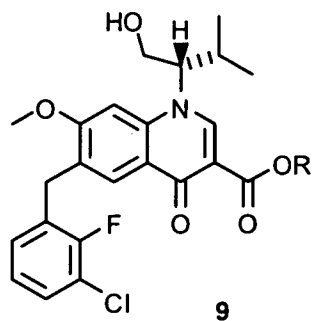
26. 如申請專利範圍第 25 項之方法，其中該  $N,N$ -二甲基甲醯胺二甲醇縮醛的處理是在乙酸的存在下在  $100 \pm 50^\circ\text{C}$  的溫度下進行。

27. 如申請專利範圍第 24 項之方法，其另外包括轉換式 7 所示化合物成式 8 所示化合物：



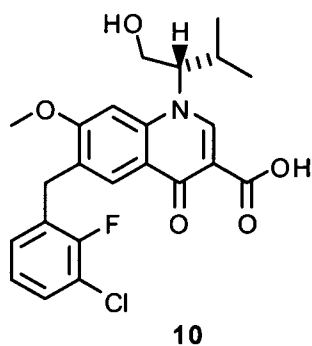
28. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其中式 7 所示化合物而係藉由以  $(S)$ -2-胺基-3-甲基-1-丁醇處理而轉換成式 8 所示化合物。

29. 如申請專利範圍第 27 項之方法，其另外包括轉換式 8 所示化合物成式 9 所示化合物：



30. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其中式 8 所示化合物係藉由以氯化鉀和 *N,O*-二(三甲基甲矽烷基)乙醯胺處理而轉換成式 9 所示化合物。

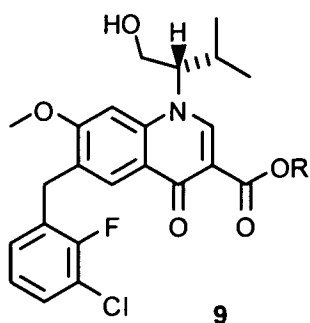
31. 如申請專利範圍第 29 項之方法，其另外包括轉換式 9 所示化合物成式 10 所示化合物：



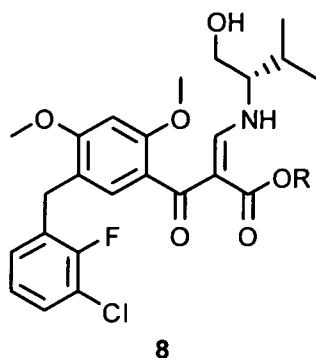
32. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其中式 9 所示化合物係藉由以鹼處理而轉換成式 10 所示化合物。

33. 如申請專利範圍第 32 項之方法，其中式 9 所示化合物係藉由以氫氧化鉀水溶液於含水異丙醇中處理而轉換成式 10 所示化合物。

34. 一種製備如式 9 所示化合物之方法，

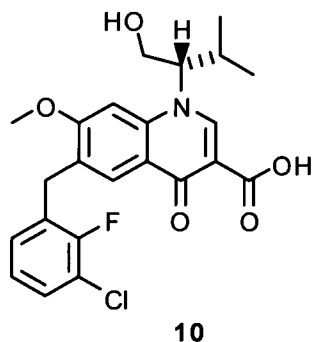


其中 R 是 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基，該方法包括環化式 8 所示之對應的化合物：



35. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其中式 8 所示化合物係藉由以氯化鉀和 *N,O*-二(三甲基甲矽烷基)乙醯胺處理而環化。

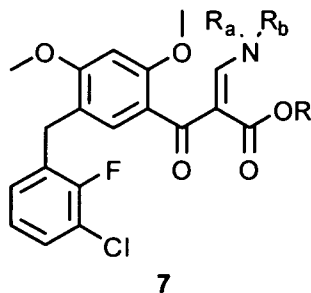
36. 如申請專利範圍第 34 或 35 項之方法，其另外包括轉換式 9 所示化合物成式 10 所示化合物：



37. 如申請專利範圍第 36 項之方法，其中式 9 所示化合物係藉由以鹼處理而轉換成式 10 所示化合物。

38. 如申請專利範圍第 37 項之方法，其中式 9 所示化合物係藉由以氫氧化鉀水溶液於含水異丙醇中處理而轉換成式 10 所示化合物。

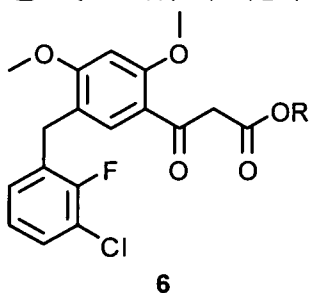
39. 如申請專利範圍第 34 項之方法，其另外包括藉由轉換式 7 所示之對應的化合物成式 8 所示化合物而製造式 8 所示化合物：



其中  $R_a$  和  $R_b$  各自獨立地為  $C_1-C_6$  烷基；及  $R$  是  $C_1-C_6$  烷基。

40. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其中式 7 所示化合物係藉由以 (S)-2-胺基-3-甲基-1-丁醇處理而轉換成式 8 所示化合物。

41. 如申請專利範圍第 39 項之方法，其另外包括藉由轉換式 6 所示之對應的化合物或其鹽成式 7 所示化合物而製造式 7 所示化合物：



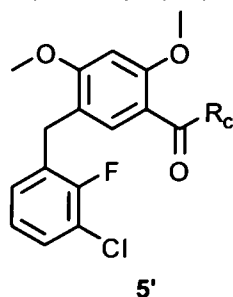
其中  $R$  是  $C_1-C_6$  烷基。

42. 如申請專利範圍第 41 項之方法，其中式 6 所示化合物係藉由以 N,N-二甲基甲醯胺二甲醇縮醛處理而轉換成式 7 所示化合物。

43. 如申請專利範圍第 42 項之方法，其中該 N,N-二甲基甲醯胺二甲醇縮醛的處理係在乙酸的存在下在  $100 \pm 50^\circ\text{C}$  的溫度下進行。

44. 如申請專利範圍第 41 至 43 項中任一項之方法，其另外包括藉由轉換式 5' 所示化合物成式 6 所示化合物而

製造式 6 所示化合物：



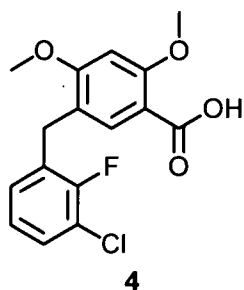
其中 R<sub>c</sub> 是離去基。

45. 如申請專利範圍第 44 項之方法，其中式 5' 所示化合物係藉由以對應的丙二酸單烷酯鹽處理而轉換成式 6 所示化合物。

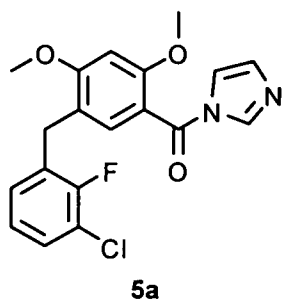
46. 如申請專利範圍第 45 項之方法，其中該丙二酸單烷酯鹽是丙二酸單乙酯鹽。

47. 如申請專利範圍第 45 項之方法，其中式 5' 所示化合物係藉由以丙二酸單乙酯鉀鹽處理而轉換成式 6 所示化合物。

48. 如申請專利範圍第 44 項之方法，其另外包括藉由轉換式 4 所示化合物或其鹽成式 5' 所示化合物而製造式 5' 所示化合物：

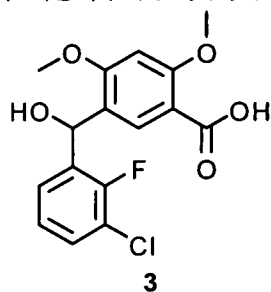


49. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中式 5' 所示化合物是式 5a 所示化合物：



及其中式 4 所示化合物或其鹽係藉由以 1,1'-羰基二咪唑處理而轉換成式 5a 所示化合物。

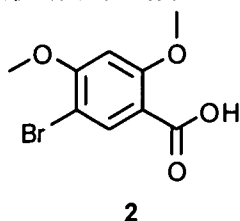
50. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其另外包括藉由轉換式 3 所示化合物或其鹽成式 4 所示化合物而製造式 4 所示化合物或其鹽：



51. 如申請專利範圍第 50 項之方法，其中式 3 所示化合物或其鹽係藉由在酸的存在下以矽烷還原劑處理而轉換成式 4 所示化合物或其鹽。

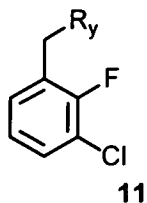
52. 如申請專利範圍第 51 項之方法，其中該矽烷還原劑是三乙基甲矽烷，及該酸是三氟乙酸。

53. 如申請專利範圍第 48 項之方法，其中式 4 所示化合物或其鹽係藉由下列方法製得：由式 2 所示化合物或其鹽形成有機金屬化合物：



及令該有機金屬化合物與化合物 11 反應而得式 4 所示化

化合物：



其中  $R_y$  是適合的離去基。

54. 如申請專利範圍第 53 項之方法，其中  $R_y$  是三氟甲磺酸酯、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、或對溴苯磺酸酯 (brosylate)。

55. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其另外包括藉由添加種晶至一包括式 10 所示化合物的溶液中而結晶式 10 所示化合物。

56. 如申請專利範圍第 55 項之方法，其中根據 X-射線粉末繞射儀所測，該種晶之 X-射線粉末繞射圖案的特性繞射峰位於繞射角  $2\theta$  ( $^\circ$ ) 6.56、13.20、19.86、20.84、21.22、和 25.22。

57. 如申請專利範圍第 55 項之方法，其中根據 X-射線粉末繞射儀所測，該種晶之 X-射線粉末繞射圖案的特性繞射峰位於繞射角  $2\theta$  ( $^\circ$ ) 8.54、14.02、15.68、17.06、17.24、24.16、和 25.74。

58. 如申請專利範圍第 55 項之方法，其中該種晶之外插開始溫度為  $162.1 \pm 5.0^\circ\text{C}$ 。

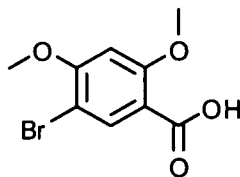
59. 如申請專利範圍第 55 項之方法，其中該種晶之晶體純度是不低於約 70%。

60. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其另外包括製備包含式 10 所示化合物之藥學調合物或單位劑型。



61. 如申請專利範圍第 31 項之方法，其另外包括製備包含式 10 所示化合物和使用該化合物於治療的用法說明之套組。

62. 一種製備如式 2 所示化合物的鹽之方法，



2

該方法包括以有機金屬試劑處理式 2 所示化合物。

63. 如申請專利範圍第 62 項之方法，其中該有機金屬試劑是二烷基鎂、二烷基鋅、鹵化烷基鎂、三烷基鋁、或金屬氫化物試劑。

64. 如申請專利範圍第 63 項之方法，其中該有機金屬試劑是二丁基鎂或丁基乙基鎂。

65. 如申請專利範圍第 63 項之方法，其中該有機金屬試劑是丁基乙基鎂-丁醇加合物。

66. 一種製備有機鋰化合物之方法，該方法包括以烷基鋰試劑處理如申請專利範圍第 62 至 65 項中任一項所提及的鹽。