



(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 I794856 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：110123552

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 28 日

(51)Int. Cl.：

C07D471/04 (2006.01)

C07D209/14 (2006.01)

C07D205/04 (2006.01)

C07D401/12 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/06/30 美國

63/046,216

(71)申請人：美商建南德克公司(美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：張海明 ZHANG, HAIMING (US)；許杰 XU, JIE (CN)；威茲席克 喬治 WUITSCHIK, GEORG (DE)；安吉洛 雷米 ANGELAUD, REMY (FR)；西洛德 賽巴斯蒂安 HEROLD, SEBASTIAN (DE)；史塔茲 阿爾佛瑞德 STUTZ, ALFRED (CH)；布魯奇 托拜斯 BRUETSCH, TOBIAS (CH)；博哈德 加哈尼斯 BURKHARD, JOHANNES (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/097072A1

WO 2019/245974A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：33 項 圖式數：0 共 88 頁

(54)名稱

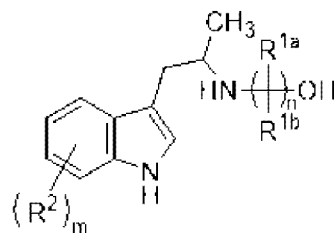
製備具有經取代之苯基或吡啶基部分的 S E R D 三環化合物的方法

(57)摘要

本文提供用於製備用於治療癌症之化合物的方法。

Provided herein are processes for the preparation of compounds useful in the treatment of cancer.

特徵化學式：



(II)



I794856

【發明摘要】

【中文發明名稱】 製備具有經取代之苯基或吡啶基部分的 SERD 三環化合物的方法

【英文發明名稱】 PROCESSES FOR MAKING SERD TRICYCLIC COMPOUNDS HAVING A SUBSTITUTED PHENYL OR PYRIDINYL MOIETY

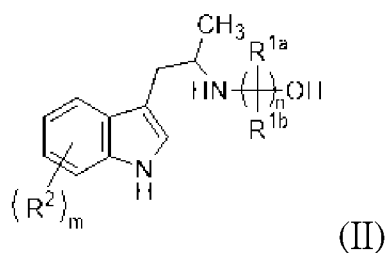
【中文】 本文提供用於製備用於治療癌症之化合物的方法。

【英文】 Provided herein are processes for the preparation of compounds useful in the treatment of cancer.

【指定代表圖】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 製備具有經取代之苯基或吡啶基部分的 SERD 三環化合物的方法

【英文發明名稱】 PROCESSES FOR MAKING SERD TRICYCLIC COMPOUNDS HAVING A SUBSTITUTED PHENYL OR PYRIDINYL MOIETY

【技術領域】

【0001】 本文提供用於 GDC-9545 及中間體之合成的方法，該等方法涉及大規模製備 (R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺及 (R)-3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇。

【先前技術】

【0002】 本揭示案範圍內之包含經取代之苯基或吡啶基部分之稠合三環化合物可用作雌激素受體（「ER」）靶向劑。

【0003】 ER 係配位體活化之轉錄調節蛋白，其經由其與內源雌激素之相互作用來介導多種生物效應之誘導。內源雌激素包括 17 β -雌二醇及雌酮。已發現 ER 具有兩種同種型，亦即 ER- α 及 ER- β 。雌激素及雌激素受體與多種疾病或病狀有關，諸如乳癌、肺癌、卵巢癌、大腸癌、前列腺癌、子宮內膜癌、子宮癌以及其他疾病或症狀。ER- α 靶向劑在轉移性疾病及後天抗性背景中具有特定活性。ER- α 靶向劑揭示於美國公開案第 2016/0175289 號中。

【0004】 用於製備包含經取代苯基或吡啶基部分之稠合三環化合物 (例如 GDC-9545) 之可用方法揭示於美國專利號 9,980,947 及美國專利公開號

US2020/0002331。然而，眾所周知，化學方法之放大會導致意不可預期的情況，例如雜質增加或產率降低。因此，需要提高產率及/或減少雜質之 GDC-9545 合成的改進方法。與目前已知的方法相比，本揭示的方法有利地提供在例如方法條件、試劑選擇、所需單元操作的複雜性、可擴充性等方面的改進。

【發明內容】

【0005】 本文所提供對這些及更多的問題之解決方法。

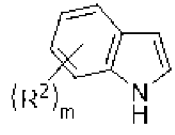
【0006】 在一方面，本文提供製備如本文所述之式 (II) 化合物的方法，該方法包括 (a) 將如本文所述之式 (III) 化合物與磺酸接觸以形成如本文所述之式 (IIIa) 化合物；(b) 將式 (IIIa) 化合物與鹼接觸以形成如本文所述之式 (IV) 化合物；氫化式 (IV) 化合物以形成如本文所述之式 (V) 化合物；及將式 (V) 化合物與本文所述之式 (VI) 化合物接觸，從而合成式 (II) 化合物。

【0007】 在另一方面，本文提供製備如本文所述之式 (II) 化合物的方法，該方法包括 (a) 使如本文所述之式 (VII) 化合物與如本文所述的式 (VI) 化合物接觸以製備如本文所述的式 (VIIa) 化合物；(b) 使式 (VIIa) 化合物與酸接觸從而合成如本文所述之式 (VIIb) 化合物；使式 (VIIb) 化合物與 1,1'-羰基二咪唑接觸，從而合成如本文所述之式 (VIIc) 化合物；使式 (VIIc) 化合物與如本文所述之式 (VIII) 化合物接觸以製備如本文所述之式 (Va) 化合物；並使式 (Va) 化合物與鹼接觸，然後與酸接觸，從而製備式 (II) 化合物。

【0008】 在另一方面，本文提供一種製備如本文所述之式 (II) 化合物的方法，該方法包括使如本文所述之式 (V) 化合物與如本文所述之式 (VI) 化合物接觸，其中式 (V) 化合物由以下製備：(a) 使如本文所述之式 (VIIp) 化合物與如本

文所述之式 (VIII) 化合物接觸以製造如本文所述之式 (Vb) 化合物；及 (b) 使式 (Vb) 化合物與酸接觸從而製備式 (V) 化合物。

【0009】 在另一方面，本文提供用於製備式 (II) 化合物的方法，該方法包括 (a) 使丙胺酸與本文所述之式 (IX) 化合物接觸以形成本文所述之式 (XI) 化

物；b) 使式 (XI) 化合物與氯化劑、式  化合物及有機鋁化合物接觸，以形成如本文所述之式 (Vc) 化合物；及 (c) 使將式 (Vc) 化合物與還原劑接觸從而形成式 (II) 化合物。

【0010】 在另一方面，本文提供一種用於合成式 (1) 化合物的方法，該方法包括使式 (2) 化合物 (根據本文所述的任何方法合成) 與式 (10) 化合物接觸。

【0011】 在一方面，本文提供一種治療癌症的方法，該方法藉由向患有癌症之患者投予有效量的根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0012】 在另一方面，本文提供一種治療肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌的方法，該方法藉由向患有該癌症之患者投予有效量的根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0013】 在另一方面，本文提供在患有乳癌的患者中治療乳癌的方法，該方法藉由投予有效量的根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【實施方式】

相關申請之交叉引用

【0014】 本案主張 2020 年 6 月 30 日申請之美國專利臨時申請號 63/046216 的權益，該臨時申請案的整體及所有目的藉由引用併入本文。

【0015】除非另做定義，否則本文所用之全部技術及科學術語與彼等具有本發明所屬領域具有通常知識者通常理解之相同含義。參見，例如，微生物學及分子生物學辭典（第二版）(Singleton et al., DICTIONARY OF MICROBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY, 2nd ed, J. Wiley & Sons (New York, NY 1994))；分子選殖，實驗室手冊 (Sambrook et al., MOLECULAR CLONING, A LABORATORY MANUAL, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989))。類似於或等效於本文所述之彼等的任意方法、裝置及材料均可用於實施本發明。

【0016】提供下述定義以便於理解本文中頻繁使用之某些術語，但非意圖限制本揭露之範疇。本文中參考之全部參考文獻均藉由引用以其整體併入。

【0017】如本文所使用，術語「烷基」是指具有 1 至 20 個碳 (C_{1-20}) 原子之脂肪族直鏈或支鏈飽和烴部分。在特定實施例中，烷基具有 1 至 10 個碳 (C_{1-10}) 原子。在特定實施例中，烷基具有 1 至 6 個碳 (C_{1-6}) 原子。在特定實施例中，烷基具有 1 至 4 個碳 (C_{1-4}) 原子。在特定實施例中，烷基具有 1 至 3 個碳 (C_{1-3}) 原子。烷基可視情況獨立地經一個或多個本文所闡述之取代基取代。

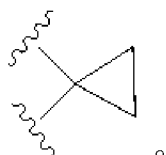
【0018】如本文所使用，術語「經取代」是指化合物或部分中的至少一個氫原子被另一取代基或部分取代。此類取代基的實例包括但不限於鹵素、-OH、-CN、側氧、烷氧基、烷基、伸烷基、芳基、雜芳基、鹵烷基、鹵烷氧基、環烷基和雜環。在一個實施例中，本文所使用之經取代的可指以鹵素或烷基取代本文所述之化合物或部分之至少一個氫原子。

【0019】如本文所使用，術語「烷氧基」是指式 $-O-R'$ 的基團，其中 R' 為烷基。烷氧基可視情況獨立地經一個或多個本文所述之取代基取代。烷氧基部分的實例包括甲氧基、乙氧基、異丙氧基和三級丁氧基。

【0020】如本文所使用，術語「鹵烷基」是指烷基基團，其中該烷基基團的一個或多個氫原子已被相同或不同的鹵素原子，特別是氟及/或氯原子取代的烷基。鹵烷基的實例包括單氟-、二氟- 或三氟-甲基、-乙基或 -丙基，例如 3,3,3-三氟丙基、2-氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氟甲基、二氟甲基或三氟甲基。

【0021】如本文所使用，術語「鹵代」及「鹵素」可互換並且是指取代基氟、氯、溴或碘。

【0022】如本文所使用，術語「環烷基」意指具有單環、二環(包括橋接二環) 或三環且在環中具有 3 至 10 個碳原子之飽和或部分不飽和碳環部分。環烷基部分可視情況經一個或多個取代基取代。在特定實施例中，環烷基含有 3 至 8 個碳原子(亦即，(C₃-C₈)環烷基)。在其他特定實施例中，環烷基含有 3 至 6 個碳原子(亦即，(C₃-C₆)環烷基)。環烷基部分之實例包括，但不限於環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及其部分不飽和之(環烯基)衍生物(例如環戊烯基、環己烯基及環庚烯基)、二環[3.1.0]己基、二環[3.1.0]己烯基、二環[3.1.1]庚基及二環[3.1.1]庚烯基。環烷基部分可以「螺環烷基」方式連接，例



如「螺環丙基」：

【0023】如本文所使用，「治療」意指病症、疾病或病況，或者與病症、疾病或病況相關的一種或多種病徵的全部或部分緩解；或這些病徵的進一步進展或惡化的減緩或停止；或緩解或消除該病症、疾病或病況本身的原因。在一個實施例中，該病症為癌症。

【0024】術語「有效量」或「治療有效量」是指能夠治療或預防本文所揭示之病症、疾病或病況或其病徵的本文所述之化合物的量。

【0025】「患者」或「個體」在本文中定義為包括動物(例如哺乳動物)，包括，但不限於靈長類動物(例如人類)、牛、綿羊、山羊、馬、犬、貓、兔、大鼠、小鼠、猴、雞、火雞、鵪鶉或天竺鼠等，在一個實施例中為哺乳動物，在另一實施例中為人類。在一個實施例中，個體是患有癌症或處於癌症風險下的人類。

【0026】如本文所使用，術語「部分」及「取代基」是指藉由一個或多個化學鍵連接至另一原子或分子而藉以形成分子之一部分的原子或化學鍵結原子群。

【0027】「無機酸」是指如下列之酸，但不以此為限：鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、磺胺酸、硝酸、硼酸、磷酸及其組合。

【0028】「有機酸」是指如下列之酸，但不以此為限：乙酸；三氟乙酸；苯基乙酸；丙酸；硬脂酸；乳酸；抗壞血酸；馬來酸；羥基馬來酸；羥乙磺酸；琥珀酸；戊酸；富馬酸；丙二酸；丙酮酸；草酸；乙醇酸；柳酸；油酸；棕櫚酸；月桂酸；吡喃糖苷酸，諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸； α -羥基酸、諸如苦杏仁酸、檸檬酸或酒石酸；半胱亞磺酸；胺基酸，諸如天冬胺酸、戊二酸或麩胺酸；芳香族酸，諸如苯甲酸、2-乙醯氧基苯甲酸、萘甲酸或肉桂酸；磺酸，諸如月桂基磺酸、對甲苯磺酸、甲磺酸、苯磺酸或乙磺酸；半胱磺酸；及其組合。

【0029】術語「無機鹼」和「氫氧化物鹼」可互換使用，且是指如下列之鹼，但不以此為限：氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化銨、氫氧化鎂、碳酸鈉、碳酸鉀及其組合。在某些實施例中，無機鹼為鹼金屬鹼(例如 NaOH、KOH 或 LiOH)。

【0030】「有機鹼」是指含有一個或多個氮原子之有機化合物，且其用作鹼。有機鹼之實例包括，但不限於三級胺鹼。有機鹼之實例包括，但不限於

1,8-二氮雜二環[5.4.0]十一-7-烯(「DBU」)、N-甲基-嗎啉(NMM)、二異丙基乙胺(DIPEA)、三乙胺(TEA)、三級丁醇鹽(例如三級丁醇鈉、三級丁醇鉀、三級丁醇鈣或三級丁醇鎂)。

【0031】 本文所述之化合物可以鹽的形式存在，其涵蓋醫藥上可接受之鹽及非醫藥上可接受之鹽。如本文所使用，術語「醫藥上可接受之鹽」是指保留游離鹼或游離酸之生物有效性及特性之鹽，其不會在生物學上或其他方面有不利益之處。除醫藥上可接受之鹽以外，本揭示之化合物可為非醫藥上可接受之鹽的形式，其可用作用於分離或純化該化合物之中間體。

【0032】 本揭示之化合物的例示性酸式鹽包括，但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、龍膽酸鹽、富馬酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽「甲磺酸鹽」、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。醫藥上可接受之鹽可涉及納入另一分子，諸如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他相對離子。相對離子可為任何穩定母體化合物上電荷的有機或無機部分。此外，醫藥上可接受之鹽可在其結構中具有一個以上之帶電原子。其中多個帶電原子為醫藥上可接受之鹽之一部分的實例可具有多個相對離子。因此，醫藥上可接受之鹽可具有一個或多個帶電原子及/或一個或多個相對離子。

【0033】 本揭示之化合物的例示性鹼式鹽包括，但不限於由鈉、鉀、銨、鈣、鎂、鐵、鋅、銅、錳及鋁陽離子所形成之無機鹽。自陽離子形成之有機鹽包括一級、二級及三級胺；經取代胺，包括天然經取代胺；環狀胺；鹼性離子交換樹脂；異丙基胺；三甲基胺；二乙基胺；三丙基胺；乙醇

胺；2-二乙基胺基乙醇；三甲胺；二環己基胺；離胺酸；精胺酸；組胺酸；咖啡因；普魯卡因 (procaine)；哈胺 (hydrabamine)；膽鹼；甜菜鹼；乙二胺；葡糖胺；甲基葡萄糖胺；可可鹼；嘌呤；六氫吡嗪；六氫吡啶；N-乙基六氫吡啶；及多胺樹脂。

【0034】 具有相同分子式但其原子之鍵結的性質或順序不同或其原子空間排列不同之化合物稱為「異構物」。其原子之空間排列不同之異構物稱為「立體異構物」。非鏡像異構物是在一個或多個手性中心具有相反構形而不是鏡像異構物的立體異構物。具有一個或多個不對稱中心且彼此為不可疊合鏡像之立體異構物稱為「鏡像異構物」。當化合物具有不對稱中心時，例如若碳原子與 4 個不同基團鍵結時，可能存在一對鏡像異構物。鏡像異構物之特徵可在於其一或多個不對稱中心之絕對構形且由 Cahn、Ingold 及 Prelog 之 R 及 S 排序規則或由分子旋轉偏振光平面之方式來描述且指定為右旋或左旋 (亦即，分別指定為 (+) 或 (-) 異構物)。手性化合物可作為個別鏡像異構物或作為其混合物存在。含有相同比例之鏡像異構物之混合物稱為「外消旋混合物」。在某些實施例中，化合物富含至少約 90 重量 % 之單一非鏡像異構物或鏡像異構物。在其他實施例中，化合物富含至少約 95 重量 %、98 重量 % 或 99 重量 % 之單一非鏡像異構物或鏡像異構物。

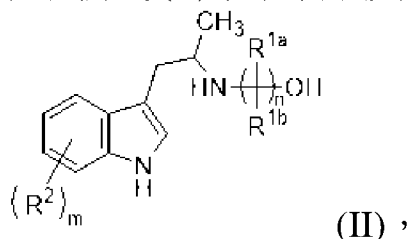
【0035】 本文所述之某些化合物及其醫藥上可接受之鹽具有不對稱碳原子 (光學中心) 或雙鍵；外消旋物、非鏡像異構物、區域異構物及個別異構物 (例如單獨鏡像異構物) 均意欲涵蓋在本揭示之範圍內。

【0036】 本文所述之化合物及其醫藥上可接受之鹽可含有不對稱或手性中心，因此以不同的立體異構形式存在。本發明化合物之所有立體異構形式，包括，但不限於非鏡像異構物、鏡像異構物及阻轉異構物以及其混合物 (例如外消旋混合物) 均意欲形成本發明之一部分。在依些情況下，立體化學尚未確

定或已被臨時指定。許多有機化合物是以光學活性形式存在，亦即其能夠旋轉平面偏振光之平面。在敘述光學活性化合物時，前綴 **D** 和 **L** 或 **R** 和 **S** 用於表示分子圍繞其手性中心的絕對構型。採用前綴 **d** 及 **l** 或 **(+)** 及 **(-)** 來指定化合物之平面偏振光之旋轉符號，其中 **(-)** 或 **l** 意指該化合物是左旋的。具 **(+)** 或 **d** 前綴之化合物是右旋的。對於給定化學結構而言，該等立體異構物係相同的，唯其彼此為鏡像。特定立體異構物亦可稱為鏡像異構物，且此等異構物之混合物通常稱為鏡像異構混合物。鏡像異構物之 **50:50** 混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，其可發生於在化學反應或製程中無立體選擇性或立體特異性時。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種無光學活性之鏡像異構物質之等莫耳混合物。可藉由手性分離方法 (例如超臨界流體層析 (SFC)) 自外消旋混合物分離鏡像異構物。在經分離之鏡像異構物中，手性中心處構形之指定可為暫定的，而立體化學確定建立，例如從 x 射線晶體學資料建立。

【0037】 本文提供用於製備用於治療癌症之化合物的方法。式 **(I)** 化合物，包括化合物 **1** 及化合物 **A** 例示於例如美國專利號 **9,980,947** 及美國專利公開號 **US2020/0002331**。本文所述方法提高最終產物及其合成中的關鍵中間體的產物純度及產率。

【0038】 本文提供用於製備式 **(II)** 化合物或其鹽的方法：



其中

R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、**-CN**、未經取代之 C_{3-6} 環烷基或未經取代之 C_{3-6} 螺環烷基；

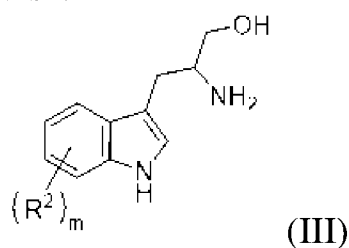
每個 R^2 獨立地為鹵素、羥基、 $-CN$ 、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基；

m 為 0、1 或 2；且

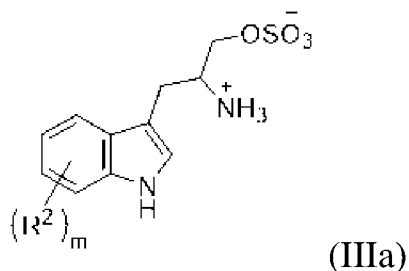
n 為 1、2 或 3。

【0039】 在一方面，本文提供一種用於製備式 (II) 化合物或其鹽的方法 (P1)，其中該方法包括下列步驟：

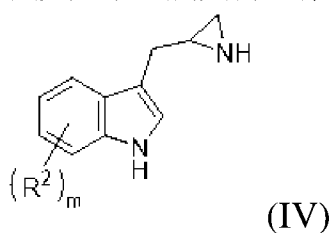
(a) 使式 (III) 化合物或其鹽，



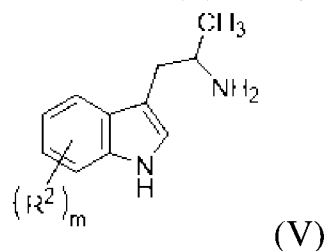
與磺酸接觸以形成式 (IIIa) 化合物或其鹽；



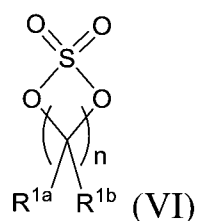
(b) 使式 (IIIa) 化合物或其鹽與鹼接觸以形成式 (IV) 化合物或其鹽；



(c) 氫化式 (IV) 化合物或其鹽以形成式 (V) 化合物或其鹽；及

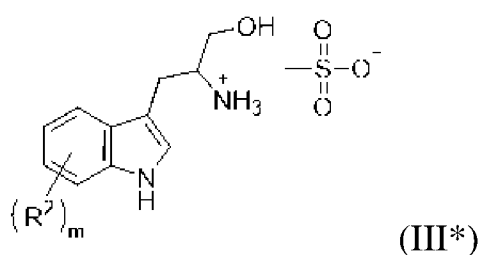


(d) 使式 (V) 化合物或其鹽與式 (VI) 化合物接觸；



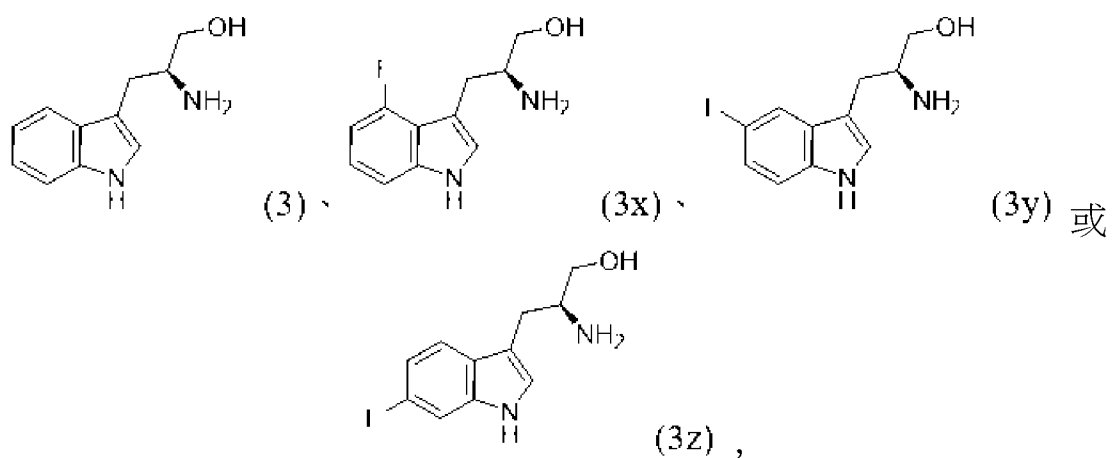
其中 R^{1a} 及 R^{1b} 如本文所述，從而形成式 (II) 化合物。

【0040】 在本文所述方法 (P1) 的一個實施例中，式 (III) 化合物為下式之鹽：



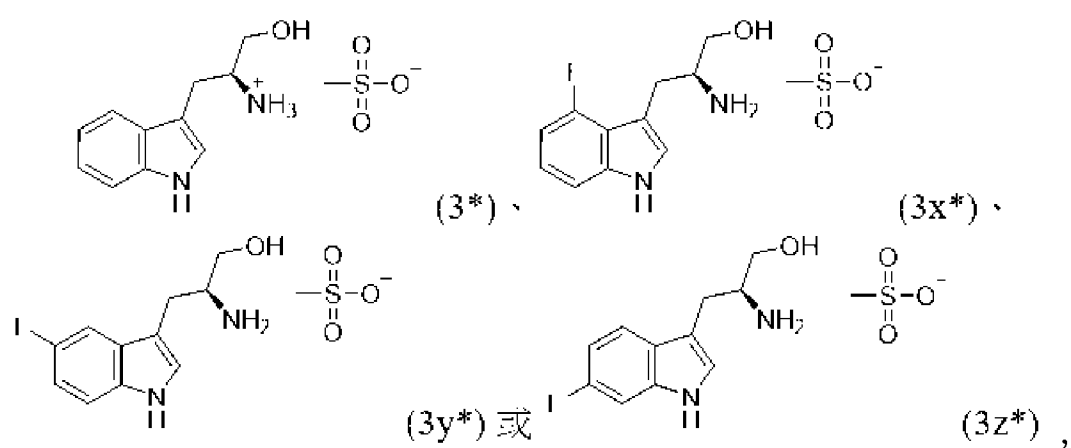
【0041】 在一個此類實施例中，鹽為甲磺酸 ($MeSO_3$) 鹽。

【0042】 在本文所述方法 (P1) 的一個實施例中，式 (III) 化合物具有下式：



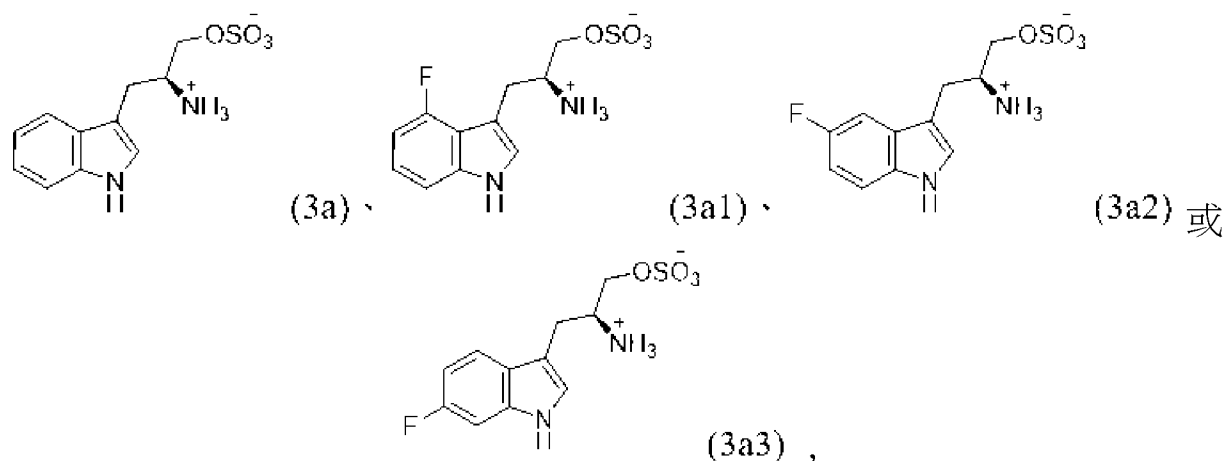
或其立體異構物或鹽。

【0043】 在本文所述方法 (P1) 的一個實施例中，式 (III) 化合物具有下式：



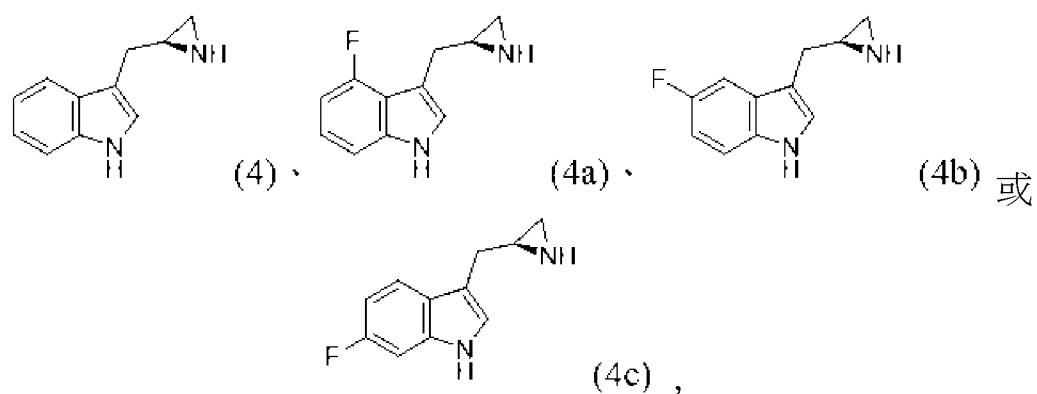
或其立體異構物或鹽。

【0044】 在本文所述方法 (P1) 的一個實施例中，式 (IIIa) 化合物具有下式：



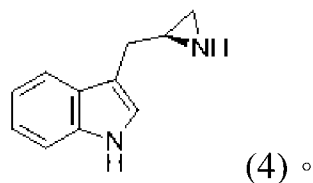
或其立體異構物或鹽。

【0045】 在本文所述方法 (P1) 的一個實施例中，式 (IV) 化合物具有下式：



或其立體異構物或鹽。

【0046】 在本文所述方法 (P1) 的一個實施例中，式 (IV) 化合物具有下式：



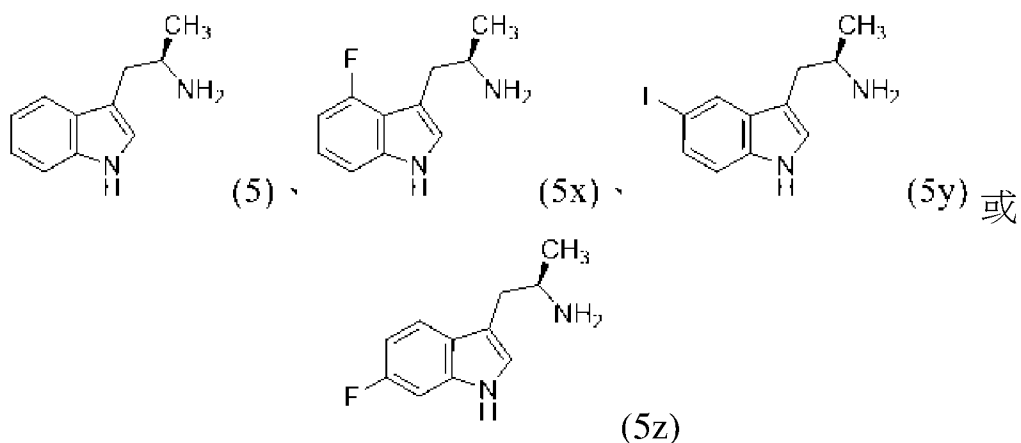
【0047】 在本文所述方法 (P1) 的一個實施例中，磺酸為 H_2SO_4 或 ClSO_3H 。在另一實施例中，磺酸為 H_2SO_4 。在又一實施例中，磺酸為 ClSO_3H 。

【0048】 在本文所述方法 (P1) 的一個實施例中，鹼為鹼金屬氫氧化物鹼。在一個實施例中，鹼為氫氧化物鹼。在一個實施例中，鹼為 KOH 、 NaOH 或 LiOH 。在一較佳實施例中，鹼為 NaOH 或 KOH 。在一個實施例中，鹼為 NaOH 。

【0049】 在本文所述方法 (P1) 的一個實施例中，使用包含 Pd 、 Pt 或 Ni 的催化劑進行步驟 (c) 的氫化。在一個此類實施例中，催化劑為 Pd/C 、 Pt/C 或雷氏鎳 (Raney Ni)。在另一此類實施例中，催化劑為 Pd 催化劑，其選自由 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 PdCl_2 、 $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{dba})_2$ 、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 $\text{Pd}(\text{TFA})_2$ 、 $[\text{Pd}(\text{allyl})\text{Cl}]_2$ 、 $[\text{Pd}(\text{肉桂基})\text{Cl}]_2$ 及 $(\eta^3\text{-烯丙基})(\eta^5\text{-環戊二烯基})\text{鈀}(\text{II})$ 所組成之群組。在一個實施例中， Pd 催化劑為 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 。

【0050】 在本文所述方法 (P1) 的另一實施例中，在異丙醇、甲酸、甲酸鹽或銨的存在下使用催化轉移氫化進行步驟 (c) 的氫化。

【0051】 在本文所述方法 (P1) 的另一實施例中，式 (V) 化合物具有下式：



或其立體異構物或鹽。

【0052】 在 P1 之方法的另一此類實施例中，式 (III) 化合物為式 (3*) 化合物；式 (IIIa) 化合物為式 (3a) 化合物；式 (IV) 化合物為式 (4) 化合物；且式 (V) 化合物為式 (5) 化合物。

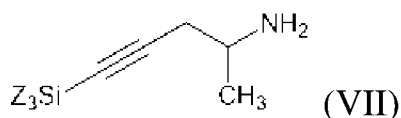
【0053】 在 P1 之方法的另一此類實施例中，式 (III) 化合物為式 (3x*) 化合物；式 (IIIa) 化合物為式 (3a1) 化合物；式 (IV) 化合物為式 (4a) 化合物；且式 (V) 化合物為式 (5x) 化合物。

【0054】 在 P1 之方法的另一此類實施例中，式 (III) 化合物為式 (3y*) 化合物；式 (IIIa) 化合物為式 (3a2) 化合物；式 (IV) 化合物為式 (4b) 化合物；且式 (V) 化合物為式 (5y) 化合物。

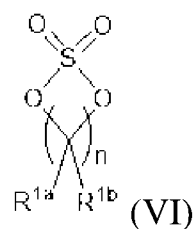
【0055】 在 P1 之方法的另一此類實施例中，式 (III) 化合物為式 (3z*) 化合物；式 (IIIa) 化合物為式 (3a3) 化合物；式 (IV) 化合物為式 (4c) 化合物；且式 (V) 化合物為式 (5z) 化合物。

【0056】 本文進一步提供一種用於製備式 (II) 化合物的方法 (P2)，其中該方法包括：

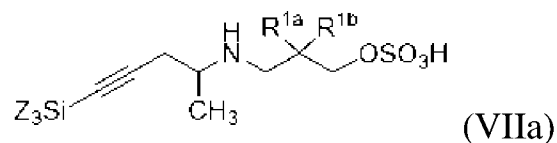
(a) 使式 (VII) 化合物或其立體異構物或鹽，



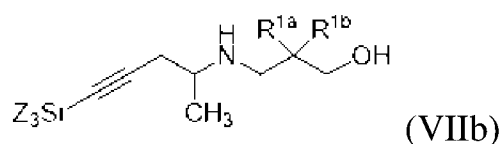
其中每個 Z 獨立地為 C₁₋₃ 烷基或苯基，與式 (VI) 化合物接觸，



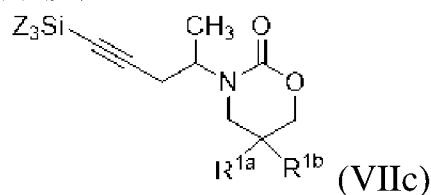
其中 R^{1a} 及 R^{1b} 如本文所述，從而合成式 (VIIa) 化合物或其鹽；



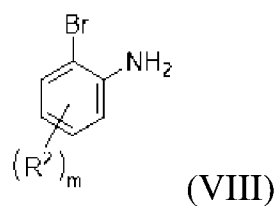
(b) 使式 (VIIa) 化合物或其立體異構物或鹽與酸接觸，從而合成式 (VIIb) 化合物或其鹽；



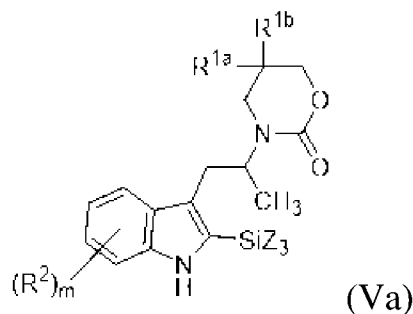
(c) 使式 (VIIb) 化合物或其立體異構物或鹽與 1,1'-羰基二咪唑接觸，從而合成式 (VIIc) 化合物或其鹽；



(d) 使式 (VIIc) 化合物或其立體異構物或鹽與式 (VIII) 化合物或其鹽接觸，



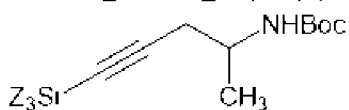
其中 R^2 及 m 如本文所述，以製備式 (Va) 化合物或其鹽；及



(e) 使式 (Va) 化合物或其立體異構物或鹽與鹼接觸，然後與酸接觸，從而製備式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽。

【0057】 在本文所述方法的一個實施例中， R^2 為鹵素且 m 為 1。在另一實施例中， R^2 為 F 且 m 為 1。在一較佳實施例中， m 為 0。

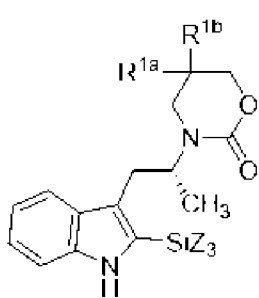
【0058】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，步驟 (a) 進一步包含將式 (VIIp) 化合物或其立體異構物或鹽去保護以製備式 (VII) 化合物或其鹽。



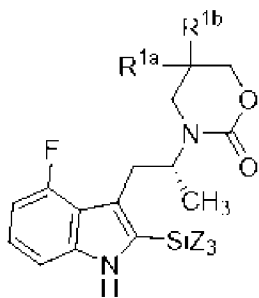
(VIIp) 化合物或其立體異構物或鹽去保護以製備式 (VII)

化合物或其鹽。

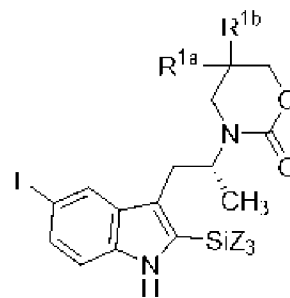
【0059】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，式 (Va) 化合物具有下式：



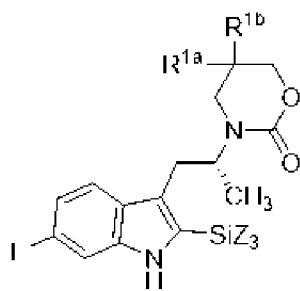
(5a-1)、



(5a1-1)、



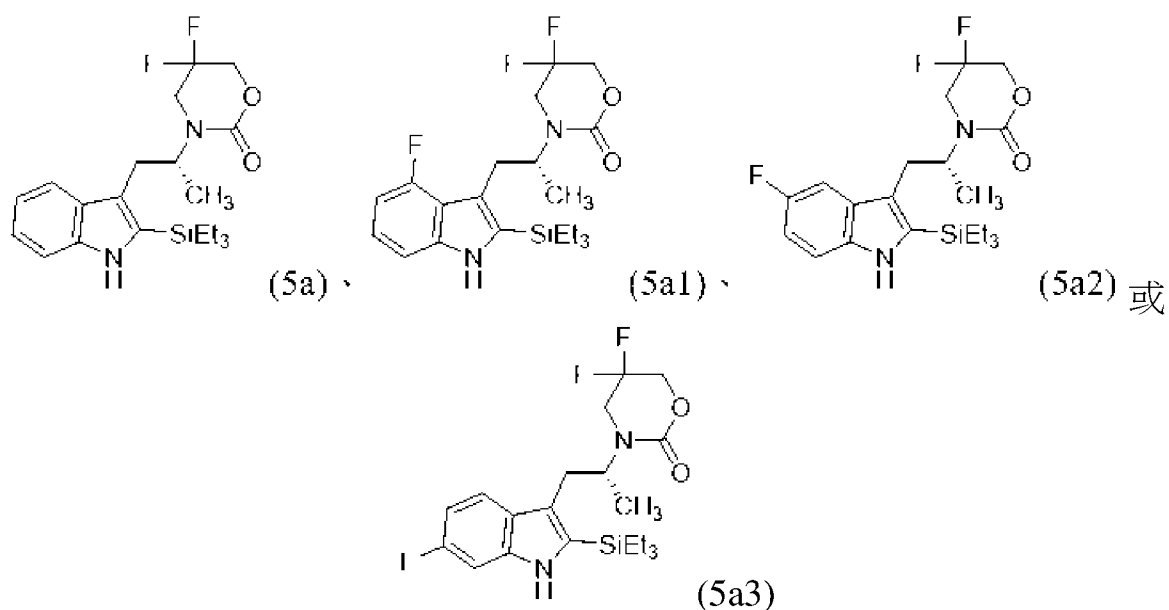
(5a2-1) 或



(5a3-1)

或其鹽。

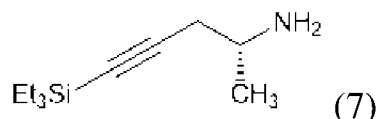
【0060】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，式 (Va) 化合物具有下式：



或其鹽。

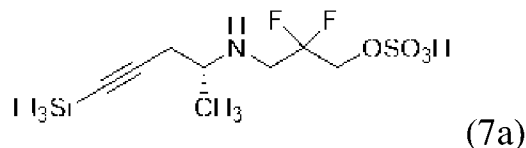
【0061】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，每個 Z 獨立地為 C₁₋₄ 烷基。在另一實施例中，每個 Z 為甲基，每個 Z 為乙基，各個 Z 為異丙基或其中 SiZ₃ 為 Si(PhMe₂) 或 Si(t-BuMe₂)。在另一實施例中，每個 Z 為乙基。

【0062】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，式 (VII) 化合物具有下式：



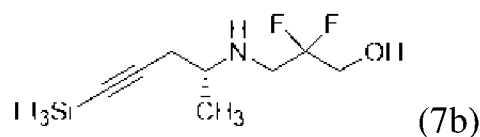
或其鹽。

【0063】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，式 (VIIa) 化合物具有下式：



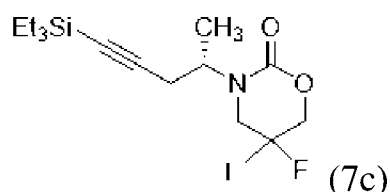
或其鹽。

【0064】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，式 (VIIb) 化合物具有下式：



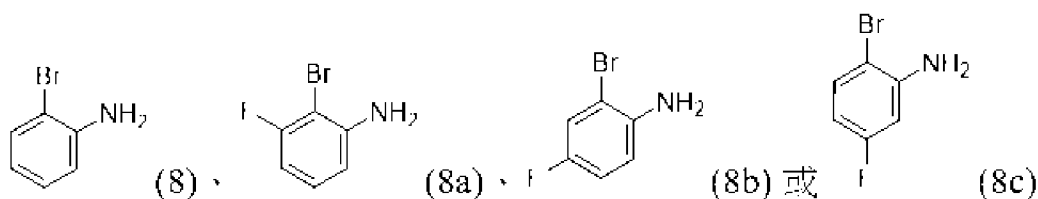
或其鹽。

【0065】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，式 (VIIc) 化合物具有下式：



或其鹽。

【0066】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，式 (VIII) 化合物具有下式：



或其鹽。

【0067】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，步驟 (b) 的酸為無機酸。在一個此類實施例中，酸為 H_2SO_4 。

【0068】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，步驟 (e) 的鹼為無機鹼，例如 NaOH 、 KOH 或 LiOH 。在一個此類實施例中，步驟 (e) 的鹼是 LiOH 。在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，步驟 (e) 的酸為無機酸。在一個此類實施例中，酸為 HCl 。

【0069】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，步驟 (d) 進一步包含鈀催化劑。在一個此類實施例中，鈀催化劑為 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 。在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，酸為 HCl 。

【0070】 在本文所述方法 (P2) 的一個實施例中，該方法包括合成式 (2) 化合物或其鹽，該方法包括：

(a) 使式 (7) 化合物或其鹽與式 (6) 化合物接觸以製備式 (7a) 化合物或其鹽；

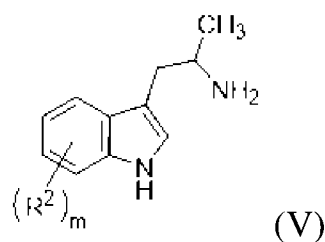
(b) 使式 (7a) 化合物或其鹽與如本文所述之酸接觸，從而合成式 (7b) 化合物或其鹽；

(c) 使式 (7b) 化合物或其鹽與 1,1'-羰基二咪唑接觸，從而合成式 (7c) 化合物或其鹽；

(d) 在本文所述之 Pd 催化劑存在下，使式 (7c) 化合物或其鹽與式 (8) 化合物或其鹽接觸，從而合成式 (5a) 化合物或其鹽；及

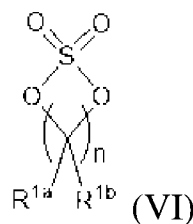
(e) 使式 (5a) 化合物或其鹽與本文所述的鹼接觸，然後與本文所述的酸接觸，從而合成式 (2) 化合物或其鹽。

【0071】 本文進一步提供用於製備式 (II) 化合物或其鹽的方法 (P3)，其中該方法包括使式 (V) 化合物



或其鹽，

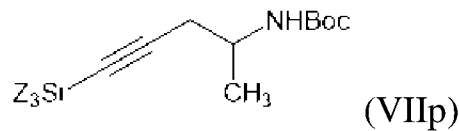
其中 R^2 及 m 如本文所述，與式 (VI) 化合物接觸，



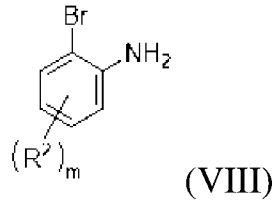
其中 R^{1a} 及 R^{1b} 如本文所述，且

其中式 (V) 化合物或其鹽藉由以下製備：

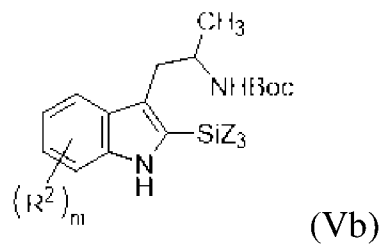
(a) 使式 (VIIp) 化合物



或其立體異構物或鹽，其中每個 Z 如本文所述，與式 (VIII) 化合物



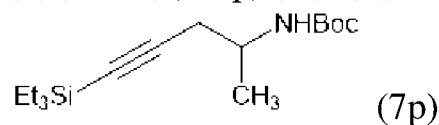
或其鹽接觸，從而合成式 (Vb) 化合物；及



(b) 使式 (Vb) 化合物或其立體異構物或鹽與酸接觸，從而製備式 (V) 化合物或其鹽。

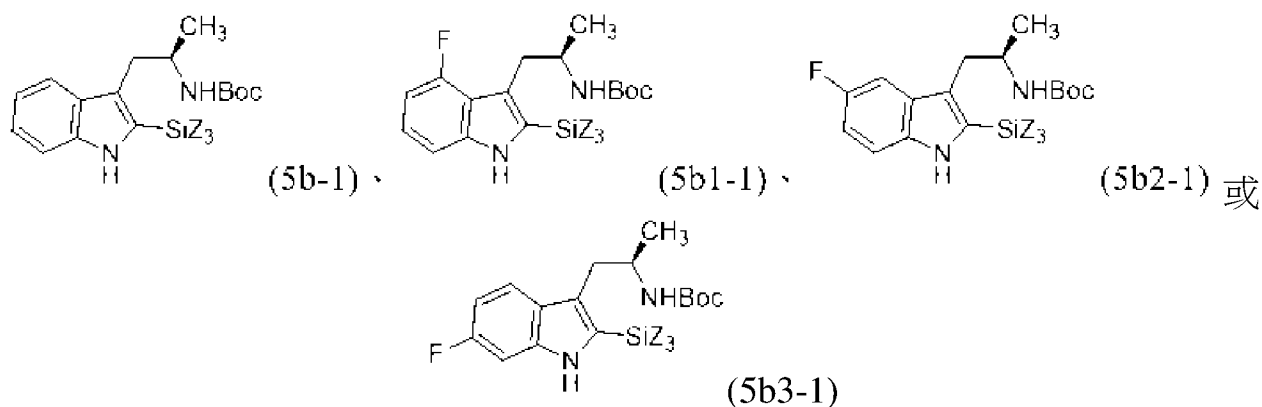
【0072】 在本文所述方法 (P3) 的一個實施例中，每個 Z 為乙基。在本文所述方法 (P3) 的一個實施例中，m 為 0。在本文所述方法 (P3) 的一個實施例中，步驟 b 的酸為無機酸。在一個此類實施例中，酸為 HCl。

【0073】 在一個實施例中，式 (VIIp) 化合物具有下式：



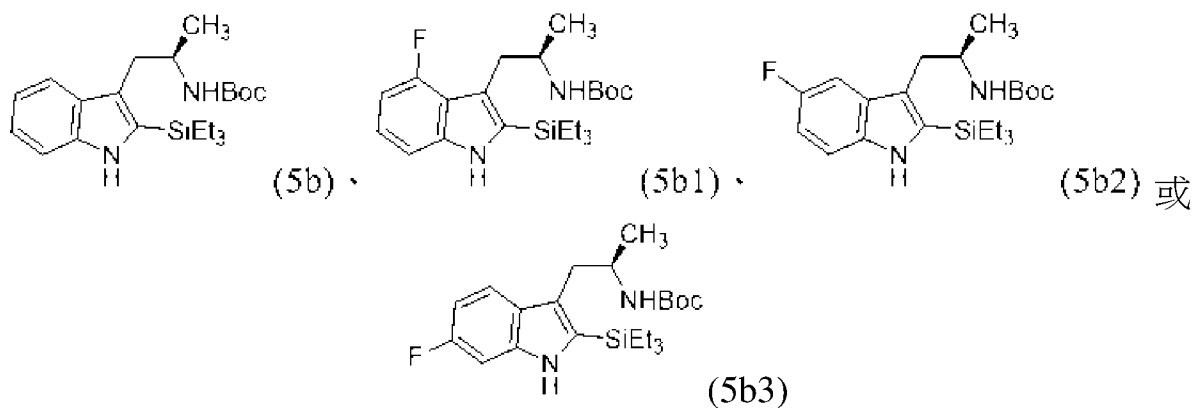
【0074】 在本文所述方法 (P3) 的一個實施例中，步驟 (a) 進一步包含鈀催化劑。在一個此類實施例中，鈀催化劑為 Pd(dppf)Cl₂•DCM。

【0075】 在本文所述方法 (P3) 的一個實施例中，式 (Vb) 化合物具有下式：



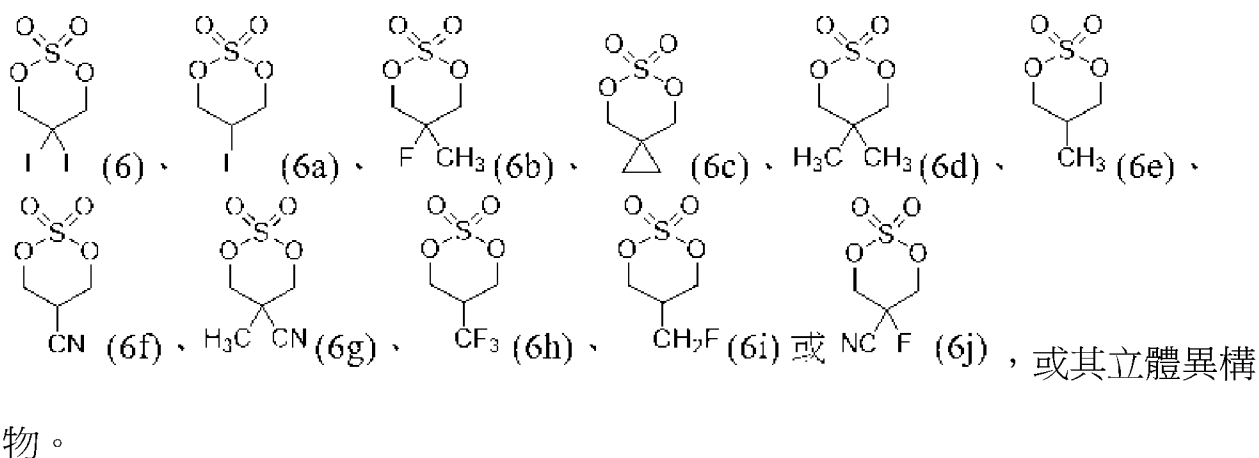
或其鹽。

【0076】 在本文所述方法 (P3) 的一個實施例中，式 (Vb) 化合物具有下式：



或其鹽。

【0077】 在本文所述方法 (P1)、(P2) 和 (P3) 的一個實施例中，式 (VI) 化合物包括下式：

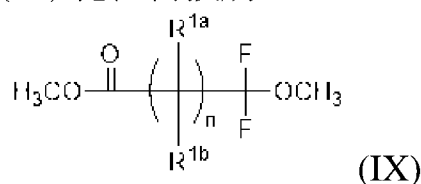


【0078】 在本文所述方法 (P1)、(P2) 和 (P3) 的一個實施例中，式 (VI) 化合物包含式 (6)、(6a) 或 (6b)。在本文所述方法 (P1)、(P2) 和 (P3) 的一個實施例

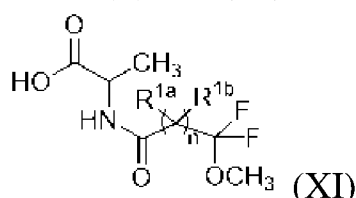
中，式 (VI) 化合物包含式 (6c)、(6d) 或 (6e)。在本文所述方法 (P1)、(P2) 和 (P3) 的一個實施例中，式 (VI) 化合物包含式 (6f)、(6g)、(6h)、(6i) 或 (6j)。在本文所述方法 (P1)、(P2) 和 (P3) 的一個實施例中，式 (VI) 化合物包含式 (6)。

【0079】本發明亦提供一種式 (II) 化合物或其鹽的製備方法 (P4)，該方法包括下列步驟：

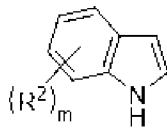
(a) 使丙胺酸與式 (IX) 化合物接觸，

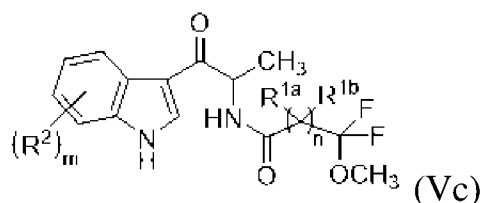


其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 n 如本文所述，以形成式 (XI) 化合物



或其鹽；

(b) 使式 (XI) 化合物或其鹽與 (i) 氯化劑、(ii) 式  化合物 (其中 R^2 和 m 如本文所述) 及 (iii) 有機鋁化合物接觸，以形成式 (Vc) 化合物



或其鹽；及

(c) 使式 (Vc) 化合物或其鹽與還原劑接觸，從而形成式 (II) 化合物或其鹽。

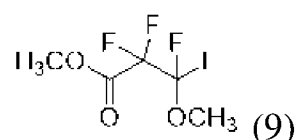
【0080】在本文所述方法 (P4) 的一個實施例中，有機鋁化合物具有式 X_3Al ，其中 X 獨立地為 Cl 或 C_{1-4} 烷基。在一個此類實施例中， X 獨立地為甲

基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基或異丁基。在本文所述方法 (P4) 的另一實施例中，有機鋁化合物為三甲基鋁、三乙基鋁、三異丁基鋁、氯化二甲基鋁、氯化二乙基鋁或二氯化乙基鋁。在一個此類實施例中，有機鋁化合物為三甲基鋁。

【0081】 在本文所述方法 (P4) 的一個實施例中，還原劑為氫化鋁鈉或二氫化雙(2-甲氧基乙氧基)鋁鈉。在一個此類實施例中，還原劑為氫化鋁鈉。在一個此類實施例中，在甲醇存在下還原劑為氫化鋁鈉。

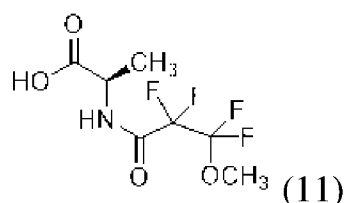
【0082】 在本文所述方法 (P4) 的一個實施例中，氯化劑為 SOCl_2 、氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯、氯化三甲基乙醯或草醯氯。在一個此類實施例中，氯化劑為草醯氯。在另一此類實施例中，在 N-甲醯基吡咯啉或 N,N-二甲基甲醯胺存在下，氯化劑為草醯氯。

【0083】 在本文所述方法 (P4) 的一個實施例中，式 (IX) 化合物具有下式：



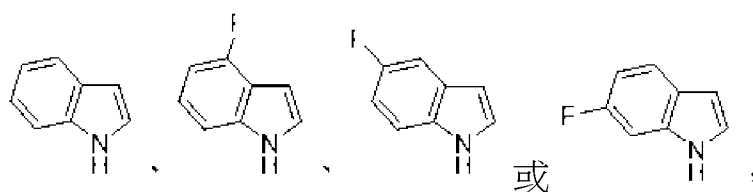
或其鹽。

【0084】 在本文所述方法 (P4) 的一個實施例中，式 (Xi) 化合物具有下式：



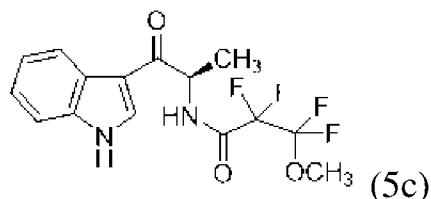
或其鹽。

【0085】 在本文所述方法 (P4) 的一個實施例中，步驟 b) 的吡啶具有下式：



或其鹽。

【0086】 在本文所述方法 (P4) 的一個實施例中，式 (Vc) 化合物具有下式：



或其鹽。

【0087】 在本文所述方法的一個實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基。

【0088】 在本文所述方法的一個實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素或未經取代之 C_{1-3} 烷基。

【0089】 在本文所述方法的一個實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為氫、鹵素、氰基、未經取代之 C_{1-3} 烷基或環丙基。在本文所述方法的另一實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為氫、鹵素或甲基。在本文所述方法的另一實施例中， R^{1a} 為氫且 R^{1b} 為鹵素、甲基、氰基或環丙基。在本文所述方法的另一實施例中， R^{1a} 為氫且 R^{1b} 是為甲基。在本文所述方法的另一實施例中， R^{1a} 為甲基且 R^{1b} 為鹵素、甲基、氰基或環丙基。在本文所述方法的另一實施例中， R^{1a} 為鹵素且 R^{1b} 為鹵素、甲基、氰基或環丙基。

【0090】 在本文所述方法的一個實施例中， R^{1a} 和 R^{1b} 獨立地為鹵素或甲基。在本文所述方法的另一實施例中， R^{1a} 為鹵素且 R^{1b} 為甲基。在本文所述方

法的一個較佳實施例中， R^{1a} 為鹵素且 R^{1b} 為鹵素。在本文所述方法的較佳實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 為 F。

【0091】在本文所述方法的一個實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基。

【0092】在本文所述方法的一個實施例中， R^{1a} 及 R^{1b} 各自為未經取代之 C_{3-6} 環烷基或未經取代之 C_{3-6} 螺環烷基。在本文所述方法的又一實施例中， R^2 為鹵素且 m 為 1。

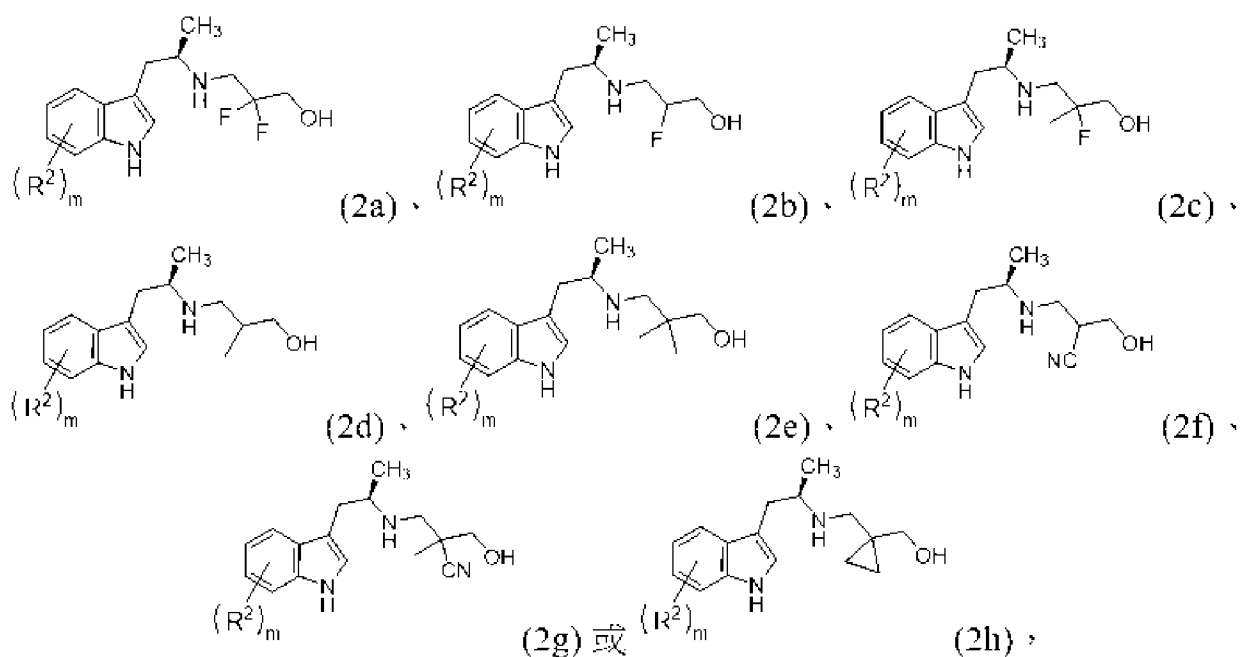
【0093】在本文所述方法的一較佳實施例中， m 為 0。

【0094】在本文所述方法的一個實施例中，每個 R^2 獨立地為鹵素或未經取代之 C_{1-3} 烷基。在本文所述方法的另一實施例中， R^2 為鹵素或 C_{1-3} 烷基且 m 為 1。

【0095】在本文所述方法的另一實施例中，每個 R^2 獨立地為未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基。

【0096】在本文所述方法的另一個實施例中， n 為 1 或 2。在本文所述方法的一較佳實施例中， n 為 3。在一個此類實施例中， n 為 3，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素、甲基、氰基或環丙基。在本文所述方法的另一此類實施例中， n 為 3，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為氫或鹵素。在本文所述方法的另一此類實施例中， n 為 3，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫或甲基。在本文所述方法的另一此類實施例中， n 為 3，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫或環丙基。

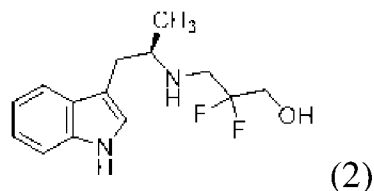
【0097】在本文所述方法的一個實施例中，根據方法 P1、P2、P3 或 P4 製備的式 (II) 化合物具有下式：



或其立體異構物或鹽。

【0098】 在本文所述方法的一個實施例中，根據方法 P1、P2、P3 或 P4 製備的式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽具有式 (2)、式 (2a) 或式 (2b)。在本文所述方法的另一實施例中，根據方法 P1、P2、P3 或 P4 製備的式 (II) 化合物具有式 (2c) 或 (2d)。在本文所述方法的另一實施例中，根據方法 P1、P2、P3 或 P4 製備的式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽具有式 (2e) 或 (2f)。在本文所述方法的另一實施例中，根據方法 P1、P2、P3 或 P4 製備的式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽具有式 (2g)。

【0099】 在本文所述方法的一較佳實施例中，根據方法 P1、P2、P3 或 P4 製備的式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽具有下式：

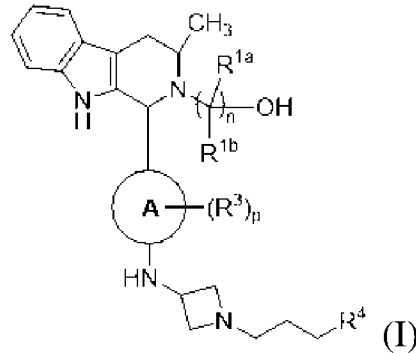


或其鹽。

【0100】 在一個實施例中，根據如本文所述的方法 P1 製備式 (2) 化合物。在另一實施例中，根據如本文所述的方法 P2 製備式 (2) 化合物。在另一實

施例中，根據如本文所述的方法 P3 製備式 (2) 化合物。在另一實施例中，根據如本文所述的方法 P4 製備式 (2) 化合物。

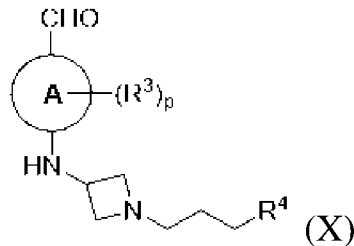
【0101】 本文進一步提供用於製備式 (I) 化合物



或其醫藥上可接受之鹽之方法 (P5)：

其中 R^{1a} 、 R^{1b} 及 n 如本文所述，

該方法包括使根據如本文所述方法 P1、P2、P3 或 P4 所製備之式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽或其如本文所述之鹽與式 (X) 化合物



或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽接觸，其中

環 A 為苯基或吡啶基；

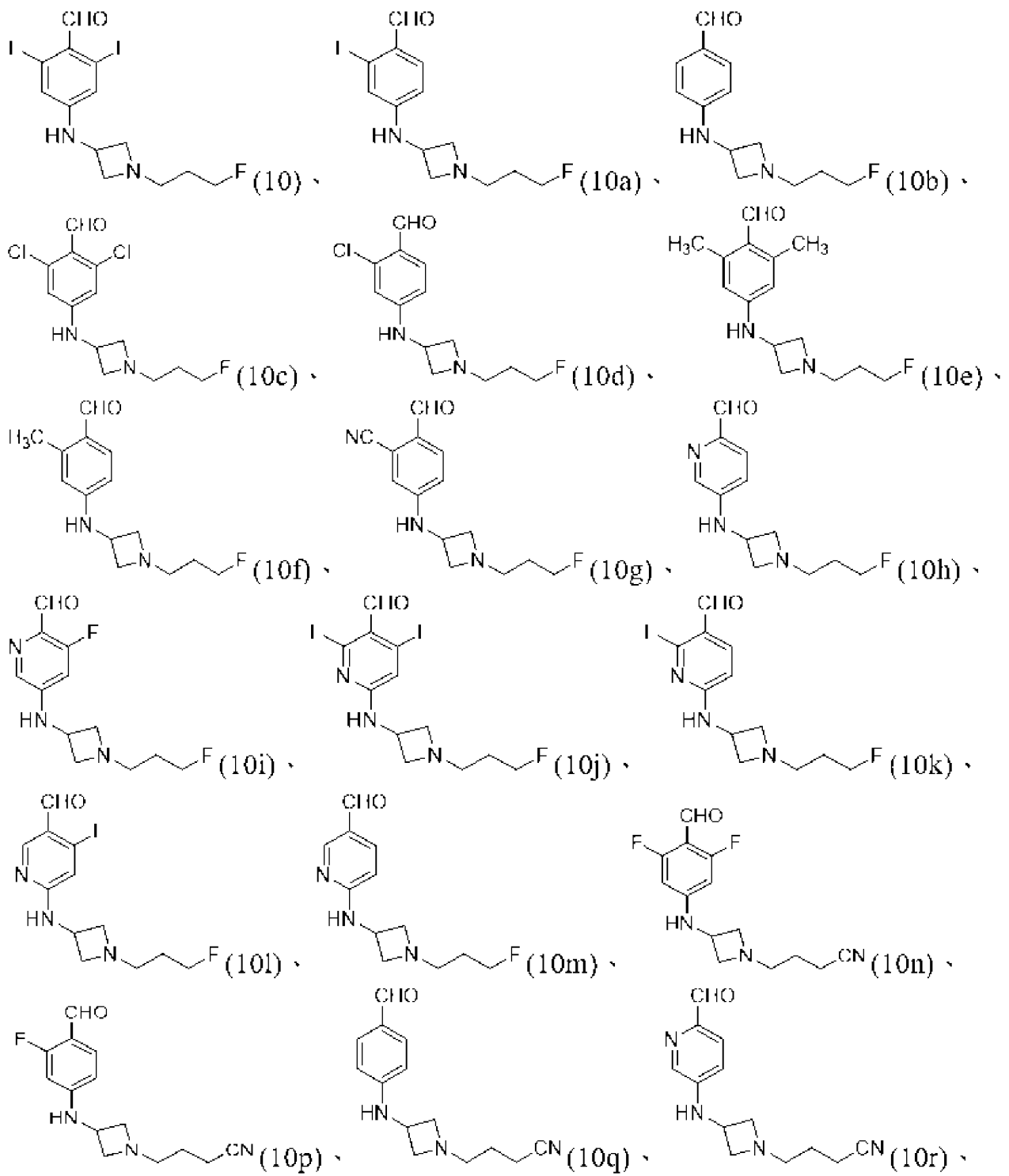
每個 R^3 獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基；

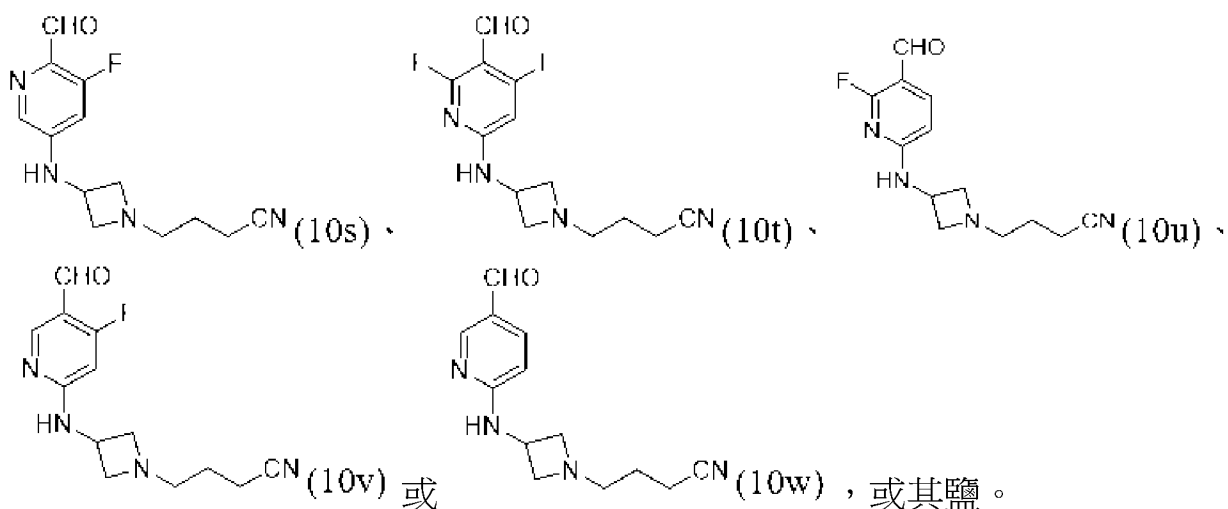
R^4 為鹵素或 $-CN$ ；且

p 為 1 或 2。

【0102】 在本文所述方法 (P5) 的一個實施例中，該方法進一步包含酒石酸的存在。

【0103】 在本文所述方法 (P5) 的一個實施例中，式 X 化合物具有下式：

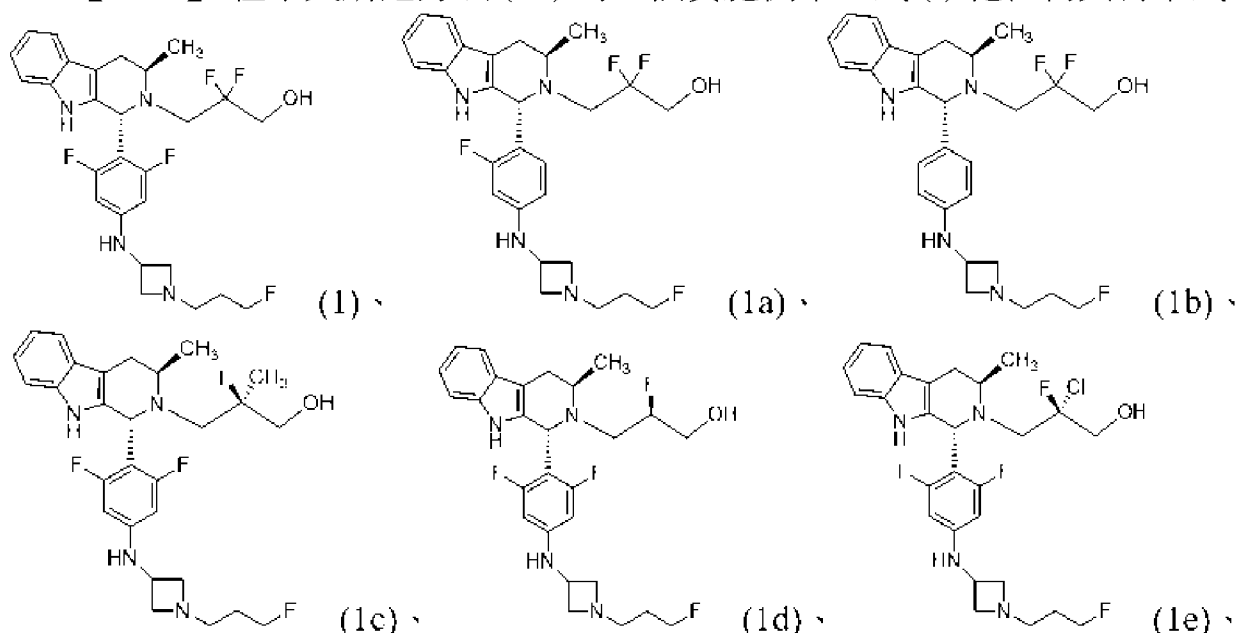


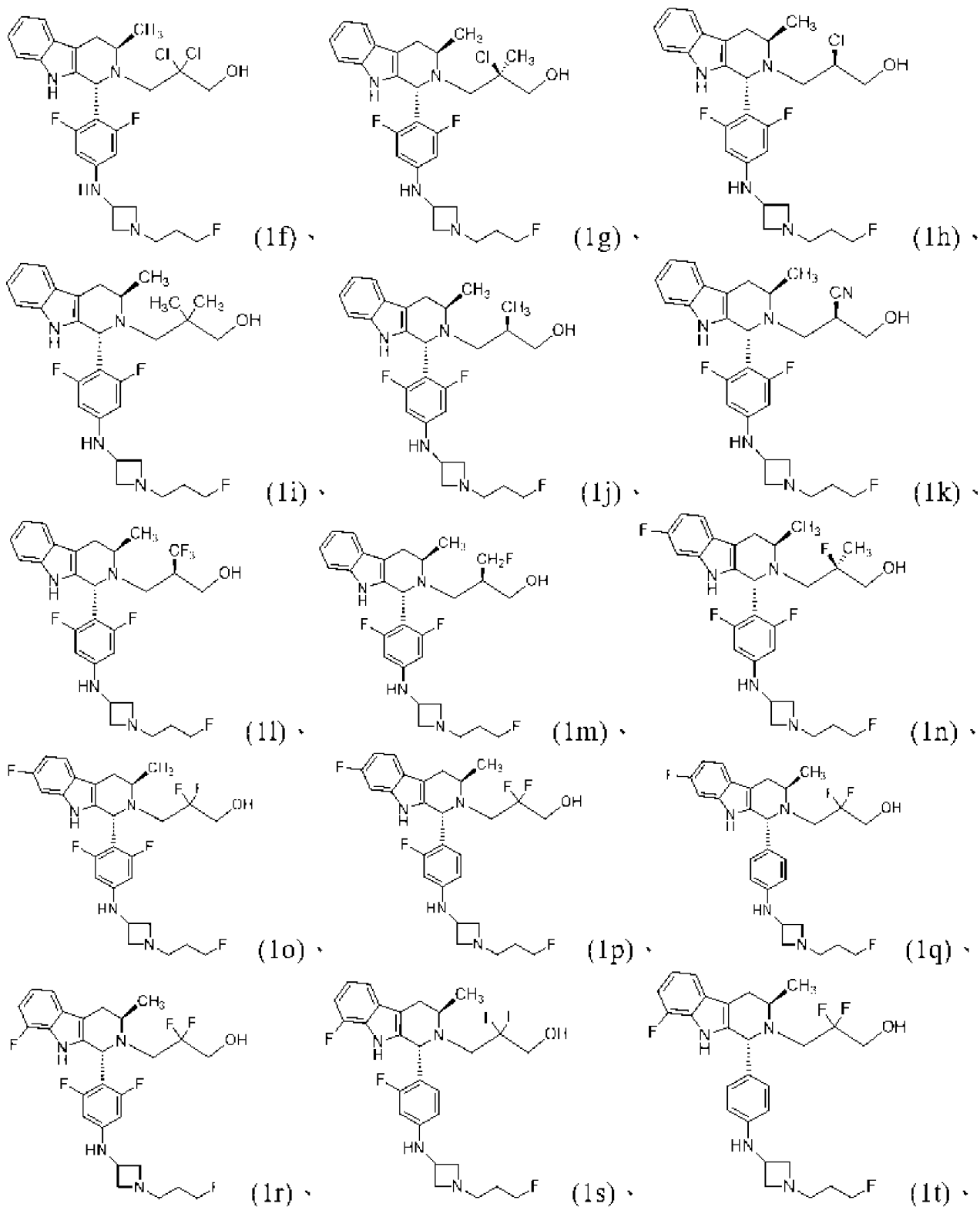


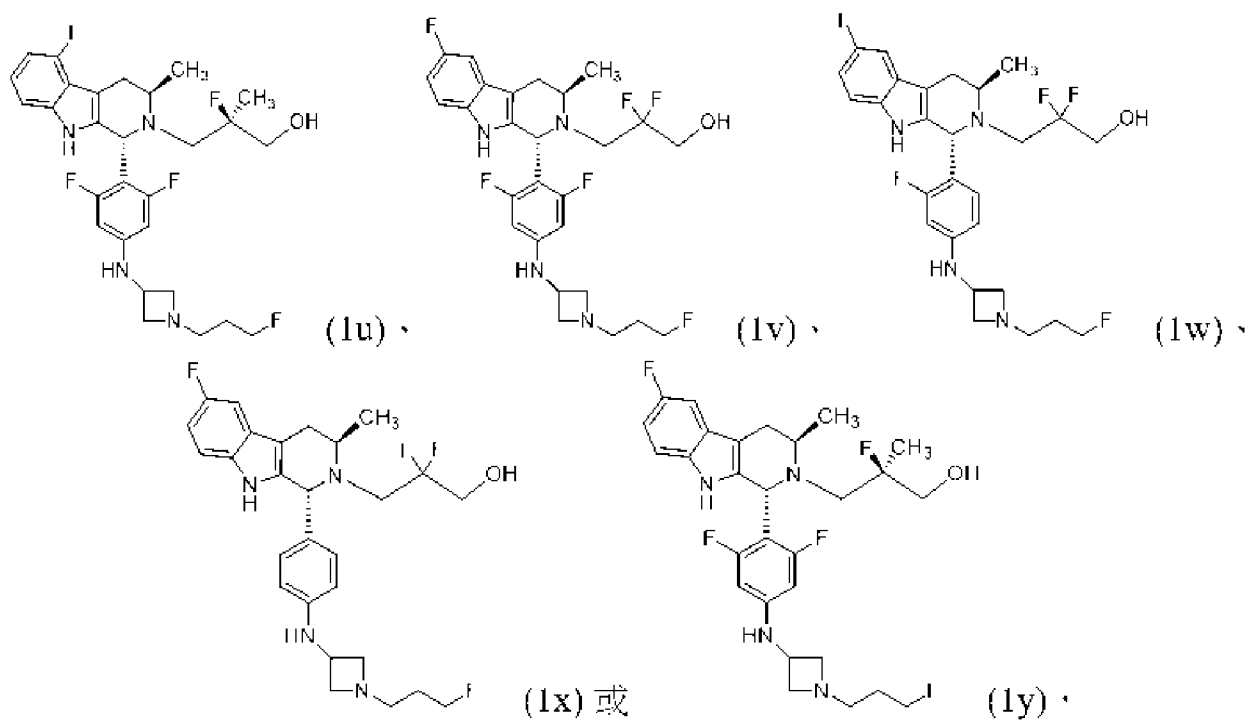
【0104】在一個此類實施例中，其鹽為酒石酸鹽。

【0105】在本文所述方法 (P5) 的一個實施例中，式 X 化合物或其鹽具有式 (10)、式 (10a) 或式 (10b)。在本文所述方法 (P5) 的另一實施例中，式 X 化合物或其鹽具有式 (10c)、式 (10d) 或式 (10e)。在本文所述方法 (P5) 的另一實施例中，式 X 化合物或其鹽具有式 (10f) 至 (10m)。在本文所述方法 (P5) 的另一實施例中，式 X 化合物或其鹽具有式 (10n) 至 (10w)。

【0106】在本文所述方法 (P5) 的一個實施例中，式 (I) 化合物具有下式：





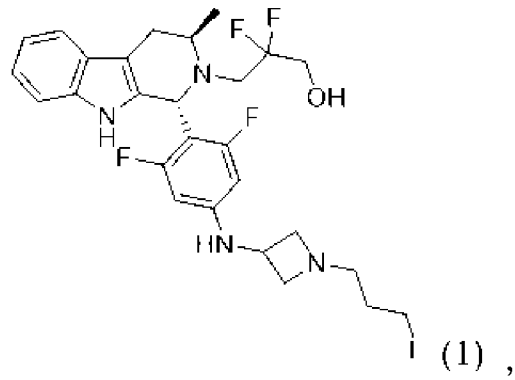


或其醫藥上可接受之鹽。

【0107】 在一個此類實施例中，其醫藥上可接受之鹽為酒石酸鹽。

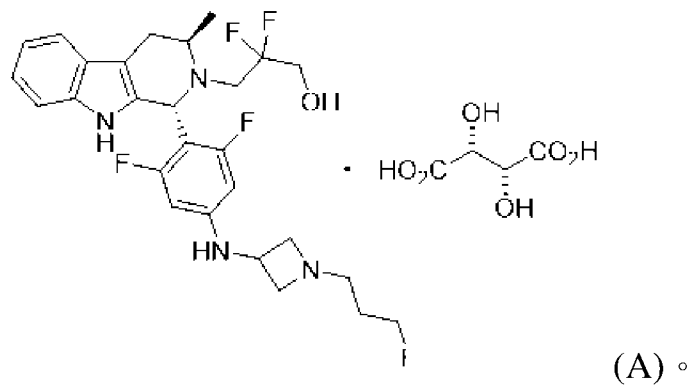
【0108】 在本文所述方法 (P5) 的一個實施例中，式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽具有式 (1)、式 (1a)、式 (1b) 或式 (1d)。在本文所述方法 (P5) 的另一實施例中，式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽具有式 (1c) 或 (1e) 至 (1j)。在本文所述方法 (P5) 的另一實施例中，式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽具有式 (1k)。在本文所述方法 (P5) 的另一實施例中，式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽具有式 (1l) 至 (1n)。在本文所述方法 (P5) 的另一實施例中，式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽具有式 (1o) 至 (1t)。在本文所述方法 (P5) 的另一實施例中，式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽具有式 (1u)。在本文所述方法 (P5) 的另一實施例中，式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽具有式 (1v) 至 (1y)。

【0109】 在一個實施例中，式 (I) 化合物具有下式：

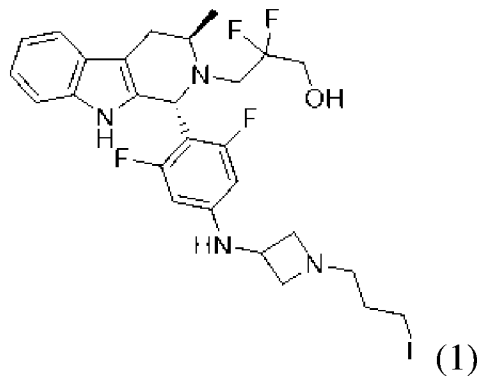


或其醫藥上可接受之鹽。

【0110】 在另一實施例中，式 (I) 化合物具有下式：

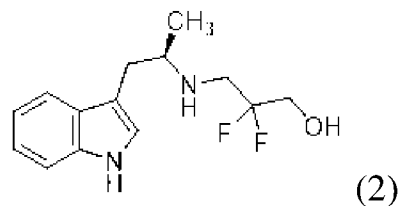


【0111】 在另一方面，本文提供用於合成具有式 (1) 之化合物



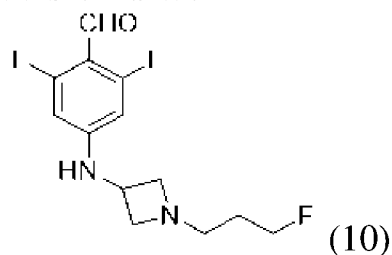
或其醫藥上可接受之鹽的方法 (P6)，該方法包括：

(a) 使 (2) 化合物或其鹽，



其中式 (2) 化合物根據如本文所述的方法 P1、P2、P3 或 P4 合成；

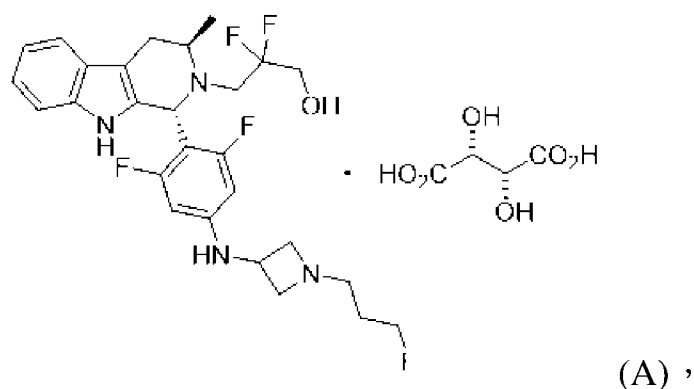
(b) 與式 (10) 化合物或其鹽接觸，



從而製備式 (1) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

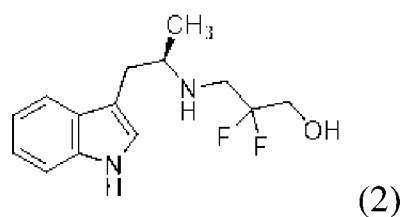
【0112】 在本文所述方法 (P6) 的一較佳實施例中，使用方法 P2 或 P3 製備式 (2) 化合物或其鹽。

【0113】 在另一方面，本文提供用於合成具有式 (A) 之化合物的方法 (P7)：



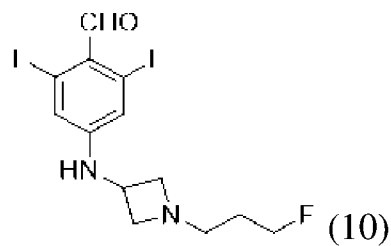
該方法包括：

(a) 使式 (2) 化合物



或其鹽，其中式 (2) 化合物或其鹽根據本文所述的方法 P1、P2、P3 或 P4 合成；

(b) 與式 (10) 化合物或其鹽在酒石酸存在下接觸，

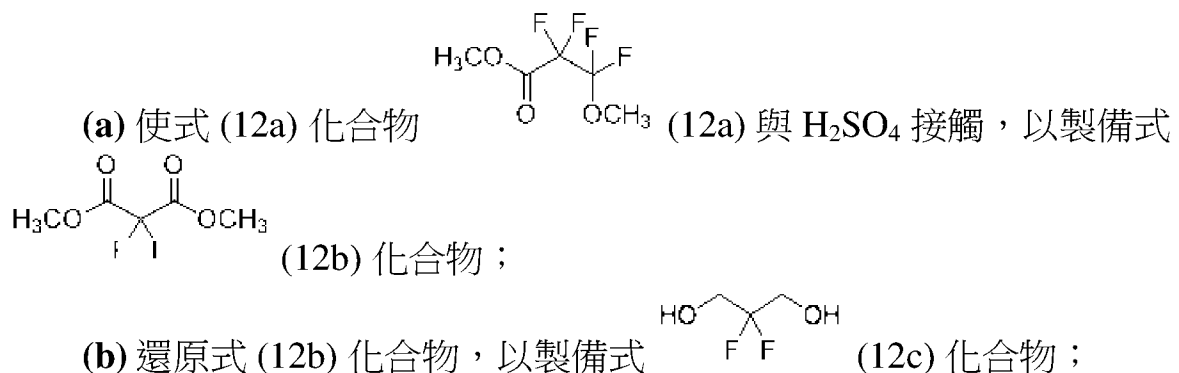


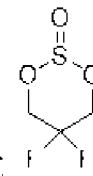
從而製備式 (A) 化合物。

【0114】 在本文所述方法 (P7) 的一個實施例中，步驟 (b) 包括 EtOH。在一個此類實施例中，反應發生於約 70°C。

【0115】 在本文所述方法 (P6) 及 (P7) 的一個實施例中，根據本文所述的方法 P1、P2、P3 或 P4 製備式 (2) 化合物或其鹽。在本文所述方法 (P6) 及 (P7) 的一個實施例中，根據本文所述的方法 P1、P2、P3 或 P4 製備式 (2) 化合物或其鹽。在本文所述方法 (P6) 及 (P7) 的一個實施例中，根據本文所述的方法 P2 或 P3 製備式 (2) 化合物或其鹽。在本文所述方法 (P6) 及 (P7) 的一個實施例中，根據本文所述的方法 P1 製備式 (2) 化合物或其鹽。在本文所述方法 (P6) 及 (P7) 的另一實施例中，根據本文所述的方法 P2 製備式 (2) 化合物或其鹽。在本文所述方法 (P6) 及 (P7) 的另一實施例中，根據本文所述的方法 P3 製備式 (2) 化合物或其鹽。在本文所述方法 (P6) 及 (P7) 的另一實施例中，根據本文所述的方法 P4 製備式 (2) 化合物或其鹽。

【0116】 在本文所述方法 (P6) 及 (P7) 的一個實施例中，式 (6) 化合物藉由以下製備：





(c) 在 SOCl_2 存在下環化式(12c)化合物，以製備式 (12d) 化合物；及

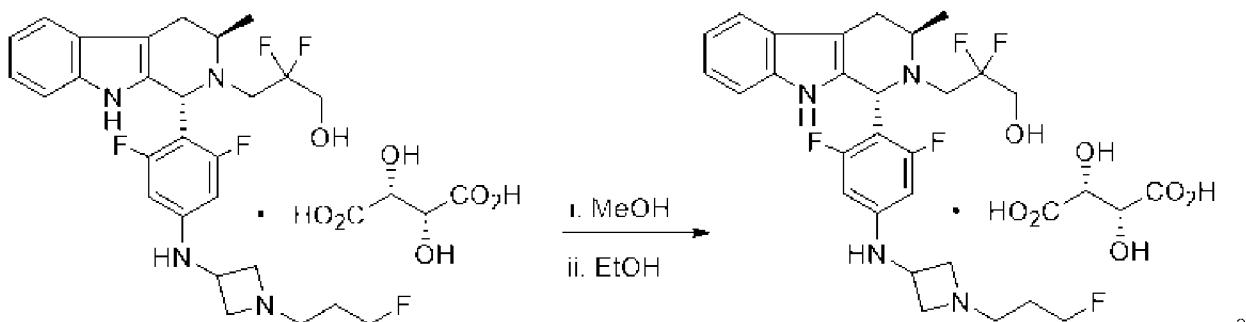
(d) 使式 (12d) 化合物與 FeCl_3 、 NaOCl 及鹼接觸，從而製備式 (6) 化合物。

【0117】 在一個此類實施例中，步驟 (d) 的鹼為 NaOH 、 KOH 或 LiOH 。

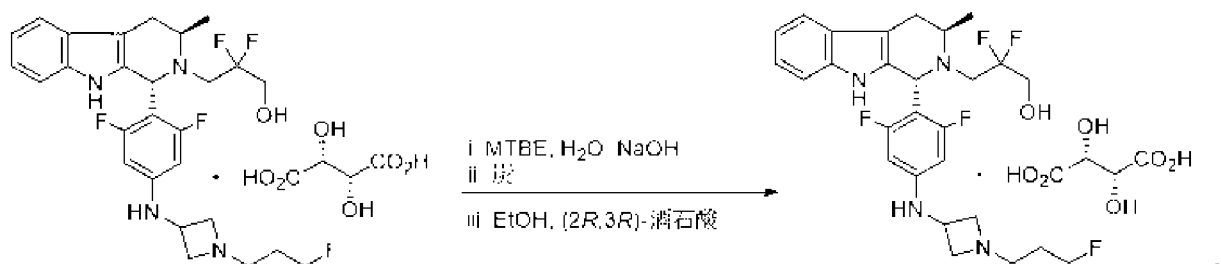
在一個此類實施例中，步驟 (d) 的鹼為 NaOH 。在一實施方式中，在 DCM 及水中進行步驟 (d)。

【0118】 在本文所述方法 (P6) 及 (P7) 的另一實施例中，該等方法獨立地進一步包括根據以下流程 A 或 B 的再結晶：

【0119】 流程 A：



【0120】 流程 B：



【0121】 根據本文所述的任何方法合成的式 (I) 化合物及其醫藥上可接受之鹽可以用於治療癌症的有效量 (例如，如本文所述的量) 給藥。

【0122】 在一方面，本文提供一種治療癌症的方法，該方法藉由向患有癌症之患者投予有效量的根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，該化合物為式 (1) 或式 (A) 化合物。

【0123】 在另一方面，本文提供一種治療肺癌、卵巢癌、子宮內膜癌、前列腺癌、子宮癌或乳癌的方法，該方法藉由向患有該癌症之患者投予有效量的根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個實施例中，該癌症為卵巢癌或子宮內膜癌。在一個實施例中，該癌症為乳癌。

【0124】 本文進一步提供在患有乳癌的患者中治療乳癌的方法，該方法藉由投予有效量的根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個此類實施例中，該化合物為本文所述之化合物 (1) 或化合物 (A)。

【0125】 根據本文所述的任何方法合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽可用於製備供治療本文所述之乳癌的藥物。

【0126】 本文提供的治療乳癌的方法包含其中乳癌可為激素受體陽性乳癌 (例如 ER+乳癌)、HER2 陽性乳癌、HER2 陰性乳癌或三陰性乳癌 (TNBC) 的治療。

【0127】 在一個實施例中，乳癌為 HER2 陰性乳癌。HER2 陰性乳癌在本文中可定義為例如 HER2 IHC 評分為 0 或 1+，或 IHC 評分為 2+ 並伴隨表明不存在 HER2-基因擴增的陰性螢光、顯色或銀原位雜交測試，或 HER2/CEP17 比率為 < 2.0，或如當地臨床指南定義。在一個實施例中，乳癌為 ER+/HER2-乳癌。乳癌可為本領域所理解之 0、I、II、III 或 IV 期。

【0128】 在另一實施例中，乳癌是局部晚期或轉移性乳癌 (mBC)。

【0129】 在一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽可作為輔助治療的成分給藥。在另一實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽可以作為前輔助性治療的成分給藥。

【0130】 本文所述的乳癌患者在以本文所述之化合物或固體形式治療之前可為絕經前的。本文所述的乳癌患者在用本文所述的化合物或固體治療之前可為絕經後的。

【0131】 本文提供之方法包括以本文所述的量向患者投予有效量的根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。有效量可為例如約 10 mg、30 mg、50 mg、90 mg、100 mg、125 mg 或 250 mg 的量。在本文提供之方法的一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽為口服給藥。在一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽作為錠劑給藥 (例如包衣錠或非包衣錠)。在另一實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽作為膠囊給藥。因此，本文提供適合投予乳癌患者的組成物，其中此類組成物包含根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽，在如本文所述的錠劑或膠囊中的量為約 10 mg、30 mg、50 mg、90 mg、100 mg、125 mg 或 250 mg。

【0132】 儘管不存在標準的治療方案或程序，但全身化學治療被認為是 mBC 患者的一種護理標準 (SOC)。本文所述方法的患者可已經接受過一種或多種抗癌劑或放射療法的先前治療。例如，在一個實施例中，患者可已經經由下列藥物進行先前治療 (例如利用 1L、2L、3L 或更多線療法)：多柔比星 (doxorubicin)、聚乙二醇化脂質體多柔比星、表柔比星 (epirubicin)、太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、白蛋白結合太平洋紫杉醇、多西他賽 (docetaxel)、5-氟尿嘧

啖、環磷醯胺、順鉑 (cisplatin)、卡鉑 (carboplatin)、長春瑞濱 (vinorelbine)、卡培他濱 (capecitabine)、吉西他濱 (gemcitabine)、伊沙匹隆 (ixabepilone)、艾瑞布林 (eribulin)、奧拉帕尼 (olaparib)、胺甲喋呤 (methotrexate)、阿那曲唑 (anastrozole)、依西美坦 (exemestane)、托瑞米芬 (toremifene)、來曲唑 (letrozole)、他莫昔芬 (tamoxifen)、4-羥基他莫昔芬、雷洛昔芬 (raloxifene)、屈洛昔芬 (droloxifene)、曲沃昔芬 (trioxifene)、可莫昔芬 (keoxifene)、氟他胺 (flutamide)、尼魯米特 (nilutamide)、比卡魯胺 (bicalutamide)、拉帕替尼 (lapatinib)、長春鹼 (vinblastine)、戈舍瑞林 (goserelin)、柳培林 (leuprolide)、聚乙二醇非格司亭 (pegfilgrastim)、非格司亭 (filgrastim) 或維奈托克 (venetoclax)。

【0133】在另一實施例中，患者在先前可已經以 AKT 抑制劑、CDK4/6 抑制劑、PARP 抑制劑或芳香酶抑制劑治療 (例如以 1L、2L、3L 或更多線療法)。在一個實施例中，該 AKT 抑制劑為帕他色替 (ipatasertib) (GDC-0068)。在一個實施例中，CDK4/6 抑制劑為阿貝西尼 (abemaciclib)、瑞博西尼 (ribociclib) 或帕博西尼 (palbociclib)。在某些情況中，患者在先前可已經經由以下列藥物治療：(1) 阿貝西尼、瑞博西尼或帕博西尼；(2) 帕他色替；(3) 依維莫司 (everolimus) 或氟維司群 (fulvestrant)；(4) 曲妥珠單抗艾坦辛 (trastuzumab emtansine)、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗 (pertuzumab) 或阿替利珠單抗 (atezolizumab)；或 (5) 阿倫單抗 (alemtuzumab)、貝伐珠單抗 (bevacizumab)、西妥昔單抗 (cetuximab)、帕尼單抗 (panitumumab)、利妥昔單抗 (rituximab)、托西莫單抗 (tositumomab) 或其組合。本文所述患者可在以化合物 (A) 或其固體形式治療之前進行過手術。

【0134】在本文所述之方法的一個實施例中，於投予本文所述之組合療法之前，本文所述之患者可經歷外科手術治療諸如，舉例而言，乳房保留手術

(亦即，乳房腫瘤切除術，其重點在於移除具有邊緣之原發性腫瘤) 或更為擴大 (亦即，乳房切除術，其目的為完全移除全部乳房組織)。在另一實施例中，本文所述之患者可於使用本文所述之組合療法治療之後歷經外科手術治療。

【0135】 放射治療亦於術後投予至乳房/胸壁及/或區域淋巴結，其目標為殺死術後遺留之微小癌細胞。在乳房保留手術之情形中，放射投予至剩餘乳房組織，有時投予至區域淋巴結 (包含腋淋巴結)。在乳房切除術之情形中，若存在預測局部復發風險較高之因素，則仍可投予放射。在本文提供方法的一些實施例中，本文所述之患者可在投予本文所述之組合療法之前已接受過放射治療。在本文提供方法的其他實施例中，本文所述之患者可在投予本文所述之組合療法之後接受放射治療。

【0136】 在另一實施例中，本文中的患者可對一種或多種抗癌療法是難治的。例如，本文中的患者可對芳香酶抑制劑是難治的。在另一實施例中，本文中的患者可對選擇性雌激素受體降解劑 (SERD)，例如氟維司群是難治的。在另一實施例中，患者可對於一或多種例如以下之內分泌療法是難治的：氯米芬 (clomifene)、托瑞米芬、雷洛昔芬、雙炔失碳酯 (anordrin)、巴多昔芬 (bazedoxifene)、溴帕雌烯 (broparestrol)、環芬尼 (cyclofenil)、拉索昔芬 (lasofoxifene)、奧美昔芬 (ormeloxifene)、阿考比芬 (acolbifene)、艾拉司群 (elacestrant)、布林司群 (brilanestrant)、氧氯米芬 (clomifenoxide)、屈洛昔芬、埃他司替 (etacstil) 或奧培米芬 (ospemifene)。在另一實施例中，患者可對於阿貝西尼、阿那曲唑、依西美坦、氟維司群、戈舍瑞林、來曲唑、亮丙瑞林、甲地孕酮、帕博西尼、他莫昔芬或托瑞米芬是難治的。在另一實施例中，患者對於利用曲妥珠單抗艾坦辛、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、阿替利珠單抗、派姆單抗 (pembrolizumab)、度伐利尤單抗 (durvalumab)、阿凡魯單抗 (avelumab) 或納武利尤單抗 (nivolumab) 進行治療可係難治的。

【0137】 本文提供在患有此類癌症之患者中治療 ER+、HER2- laBC 或 mBC 的方法。在一個實施例中，該方法包括在患有此類癌症之患者中治療 ER+、HER2- laBC 或 mBC 的方法，藉由在 28 天週期內投予該患者根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0138】 根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽亦可用於包含抑制患者之 ER α 的方法。此類方法包含向患者投予一定量的此類化合物。

【0139】 根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽可與一種或多種抗癌劑組合給藥。如本文所述之「組合」投予包括依序投予 (以任何順序) 本文所述之化合物及一種或多種抗癌療法以及同時投予。因此，本文提供治療乳癌患者之乳癌的方法，此類方法包含投予根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與一種或多種其他抗癌療法之組合。在一個實施例中，抗癌療法包含多柔比星、聚乙二醇化脂質體多柔比星、表柔比星、太平洋紫杉醇、白蛋白結合太平洋紫杉醇、多西他賽、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、順鉑、卡鉑、長春瑞濱、卡培他濱、吉西他濱、伊沙匹隆、艾瑞布林、奧拉帕尼、胺甲喋呤、阿那曲唑、依西美坦、托瑞米芬、來曲唑、他莫昔芬、4-羥基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬、氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、拉帕替尼、長春鹼、戈舍瑞林、柳培林、聚乙二醇非格司亭、非格司亭或維奈托克。

【0140】 本文提供治療乳癌患者之乳癌的方法，其藉由投予有效量的根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與下列藥物之組合：多柔比星、聚乙二醇化脂質體多柔比星、表柔比星、太平洋紫杉醇、白蛋白結合太平洋紫杉醇、多西他賽、5-氟尿嘧啶、環磷醯胺、順鉑、卡鉑、長春瑞濱、卡培他濱、吉西他濱、伊沙匹隆、艾瑞布林、奧拉帕尼、胺甲

喋呤、阿那曲唑、依西美坦、托瑞米芬、來曲唑、他莫昔芬、4-羥基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬、氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、拉帕替尼、長春鹼、戈舍瑞林、柳培林、聚乙二醇非格司亭、非格司亭或維奈托克。

【0141】 另一方面，本文提供治療乳癌患者之乳癌的方法，其藉由投予有效量之根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與下列藥物之組合：太平洋紫杉醇、白蛋白結合太平洋紫杉醇、胺甲喋呤、阿那曲唑、依西美坦、托瑞米芬、來曲唑、他莫昔芬、4-羥基他莫昔芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、曲沃昔芬、可莫昔芬或維奈托克。再一方面，本文提供治療乳癌患者之乳癌之方法，其藉由投予有效量之根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與下列藥物之組合：氟維司群、太平洋紫杉醇、白蛋白結合太平洋紫杉醇、氯米芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、雙炔失碳酯、巴多昔芬、溴帕雌烯、環芬尼、拉索昔芬、奧美昔芬、阿考比芬、艾拉司群、布林司群、氧氯米芬、屈洛昔芬、埃他司替或奧培米芬。

【0142】 再一方面，本文提供治療乳癌患者之乳癌的方法，其藉由投予有效量之根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與 CDK4/6 抑制劑、PARP 抑制劑或芳香酶抑制劑之組合。

【0143】 再另一方面，本文提供治療乳癌患者之乳癌的方法，其中該方法包括投予有效量之根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與 CDK4/6 抑制劑之組合，其中該 CDK4/6 抑制劑為阿貝西尼、瑞博西尼或帕博西尼。在一個實施例中，該方法包括投予化合物 (A) 與帕博西尼之組合。在另一實施例中，該方法包括投予化合物 (A) 與阿貝西尼或瑞博西尼之組合。在另一方面，本文提供一種套組，其包含 (i) 根據本文所述之任何

方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽；(ii) 第二種單位劑型的 CDK4/6 抑制劑 (例如帕博西尼)；及含各劑型之容器。

【0144】阿貝西尼之劑量可為每天 50 mg 至 500 mg 或每天 150 mg 至 450 mg，且投藥可為在 28 天週期中每天或每 28 天週期中少於 28 天，例如每 28 天週期中 21 天或每 28 天週期中 14 天或每 28 天週期中 7 天。在一個實施例中，在口服投藥之情形下，阿貝西尼每天投藥一次或較佳地按每日二次的時間表投藥。在每日二次給藥的情況下，給藥可間隔 4 小時、8 小時或 12 小時。阿貝西尼以 150 mg 口服每日二次投藥，其中各劑量間隔約 12 小時投予。在某些實施例中，阿貝西尼之劑量依據藥品仿單來投予。

【0145】瑞博西尼之劑量可為每天 200 mg 至 1,000 mg；或每天 250 mg 至 750 mg，且投藥可為在 28 天週期中每天或每 28 天週期中少於 28 天，例如每 28 天週期中 21 天或每 28 天週期中 14 天或每 28 天週期中 7 天。在一個實施例中，在口服投藥之情形下，瑞博西尼每天投藥一次。在某些實施例中，瑞博西尼之劑量依照藥品仿單來投予。

【0146】帕博西尼之劑量可為每天 25 mg 至 250 mg 或每天 50 mg 至 125 mg 或每天 75 mg 至 125 mg 或每天 75 mg 至每天 100 mg 或每天 125 mg。投藥可為在 28 天週期中每天或每 28 天週期中少於 28 天，例如每 28 天週期中 21 天或每 28 天週期中 14 天或每 28 天週期中 7 天。在一個實施例中，在口服投藥之情形下，帕博西尼每天投藥一次。在某些實施例中，帕博西尼之劑量依照藥品仿單來投予。

【0147】本文亦提供一種在患有此類癌症的患者中治療 ER+、HER2-1aBC 或 mBC 的方法，其中該方法包括向該患者投予包含根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與帕博西尼的組合療法，其中該組合療法是在一個或多個 28 天的周期內投予。

【0148】 本文還進一步提供一種在患有此類癌症的患者中治療 ER+、HER2-laBC 或 mBC 的方法，其中該方法包括向該患者投予包含投藥方案之本文所述的組合療法，該投藥方案包含：(i) 在第一個 28 天週期的第 1 至 28 天，每天一次 (QD) 投予根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽；及 (ii) 在第一個 28 天週期的第 1 至 21 天，每天一次投予帕博西尼。

【0149】 在一個此類實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽作為固定劑量或每天一次投予。在另一此類實施例中，給藥是口服形式 (PO)，其中根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽被配製成錠劑或膠囊。在另一此類實施例中，以約 1 mg 至 100 mg、1 mg 至 50 mg、1 mg 至 30 mg、10 mg 至 100 mg、10 mg 至 50 mg 或 10 mg 至 30 mg 每天一次的量投予此類化合物。在另一此類實施例中，以約 10、30、50 或 100 mg 的量投予此類化合物。在另一此類實施例中，帕博西尼根據藥品仿單來投予。在較佳實施例中，以約 125 mg 的量投予帕博西尼。

【0150】 本文提供的治療乳癌的方法可包括投予本文所述之組合療法作為投藥方案的一部分。在一個實施例中，給藥方案包含一個或多個週期。在另一實施例中，給藥方案包含至少 2 個週期。在本文提供的另一方面，給藥方案包含 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、30、36、42、48、54、60、66 或 72 個週期。在又另一實施例中，給藥方案包含約 2 至 72、2 至 66、2 至 60、2 至 54、2 至 48、2 至 42、2 至 36、2 至 30、2 至 24、2 至 18 或 2 至 12 個週期。

【0151】 在本文提供的另一方面，本文所述的方法包含投予有效量的根據本文描述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與芳香酶抑制劑 (AI) 之組合，其中 AI 為來曲唑、阿那曲唑、依西美坦或罽內酯。

【0152】 再另一方面，本文提供治療乳癌患者之乳癌的方法，其藉由投予有效量之根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與免疫療法 (例如抗體) 之組合。在一個實施例中，在一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與曲妥珠單抗艾坦辛、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、阿替利珠單抗、派姆單抗、度伐利尤單抗、阿凡魯單抗或納武利尤單抗或其之組合組合投予。在一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽與包含 PD-1 或 PD-L1 抑制劑的癌症免疫療法組合投予，其中該癌症免疫療法是阿替利珠單抗，派姆單抗或納武利尤單抗。

【0153】 本文還提供了通過施用根據本文所述的任何方法合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽在本文所述的患者中抑制腫瘤生長或產生腫瘤消退的方法。在一個此類實施例中，該方法包括投予第二藥劑，例如帕博西尼。

【0154】 在一個實施例中，本文提供在患有本文所述之 mBC 的患者中產生或增進腫瘤消退的方法，其藉由投予根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一個此類實施例中，該方法包括投予第二藥劑，例如帕博西尼。

醫藥調配物

【0155】 根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽可以如下方式投予，例如，經口、肌內、皮下、靜脈內、真皮內、經皮、動脈內、腹膜內、病灶內、顱內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鞘內、鼻內、陰道內、直腸內、經表面、腫瘤內、經腹膜、結膜下、囊泡內、

經黏膜、心包內、臍帶內、眼內、眶內、玻璃體內 (例如，藉由玻璃體內注射)、藉由滴眼劑、經表面、經皮、非經腸、藉由吸入、藉由注射、藉由植入、藉由輸注、藉由連續輸注、藉由直接洗刷靶細胞之局部灌注、藉由導管、藉由灌洗、於乳霜中或於脂質組成物中。根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽可配製成本文所提供之適合口服投予的醫藥組成物中。在另一實施例中，可肌肉內投予根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。在一較佳實施例中，該化合物為化合物 (A)。

【0156】 在一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽作為醫藥組成物投予，該醫藥組成物能夠口服或非經腸投予個體。根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽的醫藥組成物可製備成口服劑型，例如膠囊、微膠囊、錠劑 (包衣和非包衣片劑)、顆粒劑、粉劑、丸劑或栓劑。根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽可調配成用於局部或非經腸使用，其中該化合物被溶解或以其他方式懸浮於適用於注射劑、混懸劑、糖漿劑、霜劑、軟膏、凝膠、噴霧劑、溶液和乳液的溶液中。在一較佳實施例中，該化合物為化合物 (A)。

【0157】 本文所述之醫藥組成物包括一種或多種醫藥上可接受之賦形劑，例如，但不限於：蔗糖、澱粉、甘露醇、山梨醇、乳糖、葡萄糖、纖維素、滑石、磷酸鈣或碳酸鈣、纖維素、甲基纖維素、羥甲基纖維素、羥丙基纖維素、羧甲基纖維素、羥基丙基澱粉、聚丙基吡咯啉酮、聚乙烷基吡咯啉酮、明膠、阿拉伯樹膠、聚乙二醇 (PEG)、澱粉、碳酸氫鈉、檸檬酸鈣、硬脂酸鎂、月桂基硫酸鈉、苯甲酸鈉、亞硫酸氫鈉、對羥基苯甲酸甲酯、對羥基苯甲酸丙酯、檸檬酸、檸檬酸鈉或乙酸、聚乙烷基吡咯啉酮、硬脂酸鋁)、水及可可

脂。此類賦形劑用作，例如稀釋劑、黏合劑、潤滑劑及崩解劑為技術中所熟知。

【0158】 本文所述之醫藥組成物包含有效量的根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。本文所述的化合物 (例如化合物 (A)) 的劑量可為化合物的特定量 (例如標準劑量) 的量度或可作為例如患者體重的函數來測量。在一個實施例中，本文所述之化合物以相當於約 0.1、0.5、0.75、1、2、3、4、5、10、15、20、30、50、75、100、200 或 250 mg/kg 的量投予。在另一實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物 (例如化合物 (A)) 或其醫藥上可接受之鹽以約 0.1 mg/kg 至約 1 mg/kg；約 0.5 mg/kg 至約 2 mg/kg；約 1 mg/kg 至約 5 mg/kg；約 3 mg/kg 至約 10 mg/kg；約 8 mg/kg 至約 15 mg/kg；或約 15 mg/kg 至約 30 mg/kg 的量投予。在另一實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽以小於約 100 mg/kg、小於約 50 mg/kg、小於約 30 mg/kg、小於約 10 mg/kg 或小於約 1 mg/kg 的量投予。

【0159】 在一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 以約 1、5、10、20、25、30、50、60、75、90、100、120、150 或 250 mg 的量投予。在另一實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 以約 10 mg 的量投予。在另一實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 以約 30 mg 的量投予。在另一實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 以約 90 mg 的量投予。在一個實施例中，包含根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 的醫藥組成物以上述的量每天投予一次 (QD)。

【0160】 在另一實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 以約 1 mg 至約 10 mg；約 10 mg 至約 30 mg；約 10 mg 至約 90 mg；約 30 mg 至約 90 mg；或約 90 mg 至約 250 mg 的量投予。在一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 的量為約 1、10、30、50、90、100 或 150 mg。根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 可以單一劑量 (例如給定劑量的單一錠劑或膠囊) 方式提供，或可以多次劑量在一段時間內給予 (例如，等量劑量的 2 個或更多個錠劑或膠囊) 的方式提供。在一個實施例中，化合物為化合物 (I) 或化合物 (A)。

【0161】 本文所述的醫藥組成物可每天一次 (QD)；每天兩次 (BID)、每天三次 (TID)、每隔一天 (Q2D)、每三天 (Q3D) 或每週一次投予。再者，包含根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 的本文所提供之醫藥組成物的劑量可在飯前 (ac) 投予、飯後 (pc) 投予或與食物一起投予。在一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 在治療期間 (投予藥物至本文所述的患者的時間段) 以 QD 投予，之後為休息期 (不對本文所述的患者投予藥物的時間段)。休息期可包括投予本文所述之化合物之外的抗癌劑。在一個實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 被調配用於如本文所提供的口服投予，並以 QD 投予 20 至 28 天，然後是 3 至 10 天的休息期。在另一實施例中，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 在無休息期的情況下以 QD 投予。

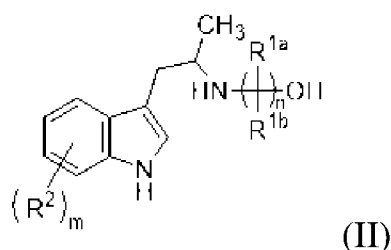
【0162】 較佳地，根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 被調配用於口服投予。口服投予可促進患者

服用該化合物的順應性 (例如調配成醫藥組成物), 從而提高順應性和功效。包含根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 的口服醫藥組成物包括, 但不限於錠劑 (例如包衣的、非包衣的及可咀嚼的) 及膠囊 (例如硬明膠膠囊、軟明膠膠囊、腸衣膠囊及緩釋膠囊)。錠劑可藉由直接壓製、藉由濕性製粒或藉由乾性製粒製備。包含根據本文所述之任何方法所合成的式 (I) 化合物或其醫藥上可接受之鹽 (例如化合物 (A)) 的口服醫藥組成物可以如本技術中所理解調配用於延遲或延長釋放。

實施例

【0163】 以下係提供本文所述發明例示性實施例。

【0164】 實施例編號 1. 一種製備式 (II) 化合物



或其立體異構物或鹽之方法：

R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、-CN、未經取代之 C_{3-6} 環烷基或未經取代之 C_{3-6} 螺環烷基；

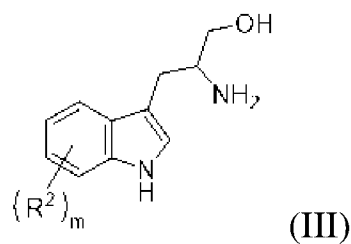
每個 R^2 獨立地為鹵素、羥基、-CN、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基；

m 為 0、1 或 2；且

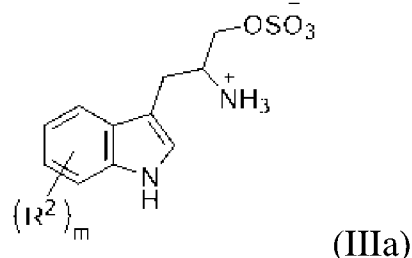
n 為 1、2 或 3；

該方法包括：

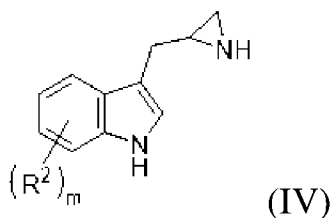
(a) 使式 (III) 化合物或其立體異構物或鹽，



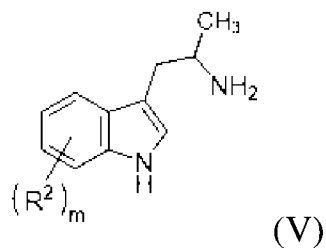
與磺酸接觸以形成式 (IIIa) 化合物或其立體異構物或鹽；



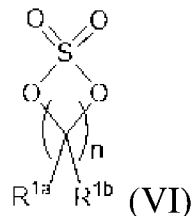
(b) 使式 (IIIa) 化合物或其立體異構物或鹽與鹼接觸以形成式 (IV) 化合物或其立體異構物或鹽；



(c) 氫化式 (IV) 化合物或其立體異構物或鹽以形成式 (V) 化合物或其立體異構物或鹽；及



(d) 使式 (V) 化合物或其立體異構物或鹽與式 (VI) 化合物接觸；



從而形成式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽。

【0165】 實施例 1a. 如實施例 1 之方法，其中該式 (III) 化合物為式 (III*) 化合物。

【0166】 實施例 1b. 實施例 1 或 1a 之方法，其中式 (III*) 化合物為式 (3*、3x*、3y* 或 3z*) 化合物。

【0167】 實施例編號 2. 實施例 1、1a 或 1b 之方法，其中磺酸為 H_2SO_4 或 $ClSO_3H$ 。

【0168】 實施例編號 3. 實施例 1、1a 或 1b 之方法，其中鹼為氫氧化物鹼。

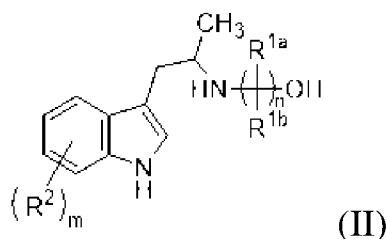
【0169】 實施例編號 4. 實施例 3 之方法，其中鹼為 KOH 、 $NaOH$ 或 $LiOH$ 。

【0170】 實施例編號 5. 實施例 1 至 4 中任一者之方法，其中使用含 Pd 、 Pt 或 Ni 之催化劑進行氫化。

【0171】 實施例編號 6. 實施例 5 之方法，其中催化劑為 Pd/C 、 Pt/C 或雷氏鎳。

【0172】 實施例編號 7. 實施例 1 至 4 中任一者之方法，其中在異丙醇、甲酸、甲酸鹽或銨存在下，使用催化轉移氫化進行該氫化。

【0173】 實施例編號 8. 一種製備式 (II) 化合物



或其立體異構物或鹽之方法：

R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、 $-CN$ 、未經取代之 C_{3-6} 環烷基或未經取代之 C_{3-6} 螺環烷基；

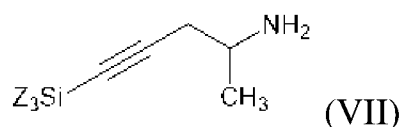
每個 R^2 獨立地為鹵素、羥基、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基；

m 為 0、1 或 2；且

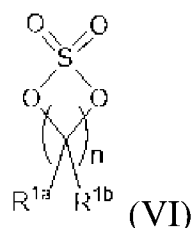
n 為 1、2 或 3；

該方法包括：

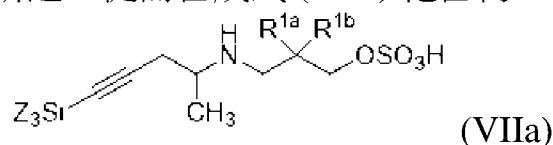
(a) 使式 (VII) 化合物



或其立體異構物或鹽，其中每個 Z 獨立地為 C₁₋₃ 烷基或苯基，與式 (VI) 化合物接觸，

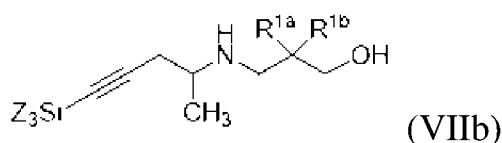


其中 R^{1a} 及 R^{1b} 如本文所述，從而合成式 (VIIa) 化合物



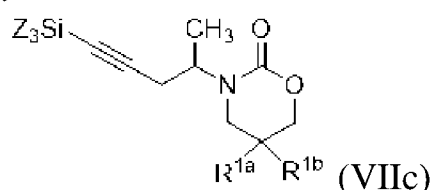
或其立體異構物或鹽；

(b) 使式 (VIIa) 化合物或其立體異構物或鹽與酸接觸，從而合成式 (VIIb) 化合物



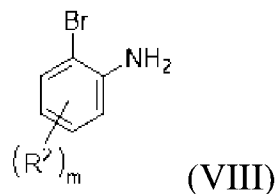
或其立體異構物或鹽；

(c) 使式 (VIIb) 化合物或其立體異構物或鹽與 1,1'-羰基二咪唑接觸，從而合成式 (VIIc) 化合物

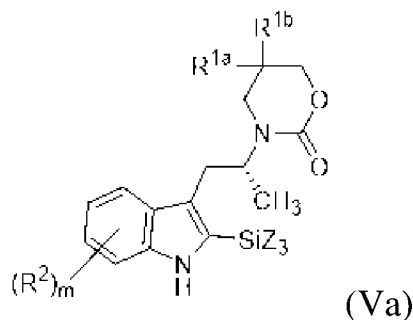


或其立體異構物或鹽；

(d) 使式 (VIIc) 化合物或其立體異構物或鹽與式 (VIII) 化合物或其立體異構物或鹽接觸；

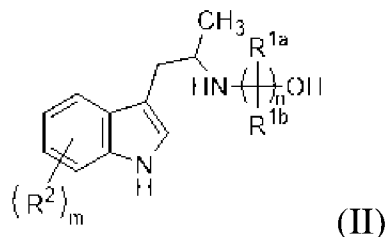


以製備式 (Va) 化合物或其立體異構物或鹽；及



(e) 使式 (Va) 化合物或其立體異構物或鹽與鹼接觸，然後與酸接觸，從而製備式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽。

【0174】 實施例編號 9. 一種製備式 (II) 化合物



或其立體異構物或鹽之方法：

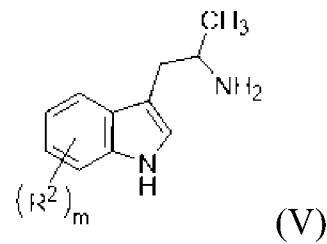
R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、 $-CN$ 、未經取代之 C_{3-6} 環烷基或未經取代之 C_{3-6} 螺環烷基；

每個 R^2 獨立地為鹵素、羥基、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 鹵烷基、 C_{1-3} 烷氧基；

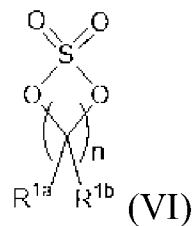
m 為 0、1 或 2；且

n 為 1、2 或 3；

該方法包括使式 (V) 化合物

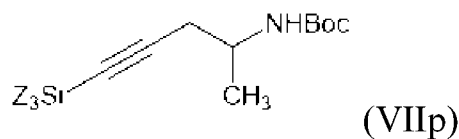


或其立體異構物或鹽，與式 (VI) 化合物

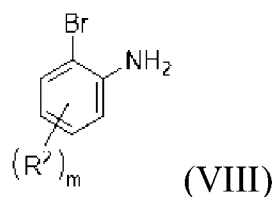


或其立體異構物或鹽接觸，其中式 (V) 化合物藉由以下製備：

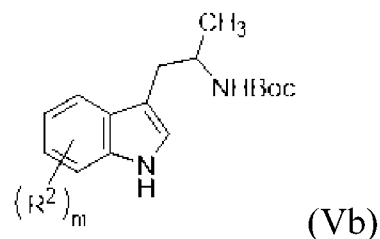
(a) 使式 (VIIp) 化合物



或其立體異構物或鹽，其中每個 Z 獨立地為 C₁₋₃ 烷基或苯基，與式 (VIII) 化合物



或其鹽接觸，以製備式 (Vb) 化合物



或其立體異構物或鹽；及

(b) 使式 (Vb) 化合物或其立體異構物或鹽與酸接觸，從而製備式 (V) 化合物或其立體異構物或鹽。

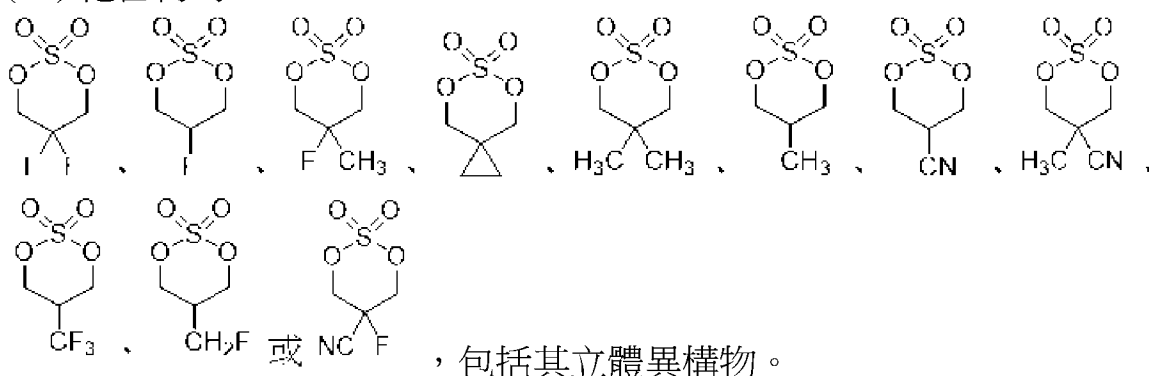
【0175】 實施例編號 10. 如實施例 8 或 9 之方法，其中每個 Z 獨立地為 C₁₋₄ 烷基。

【0176】 實施例編號 11. 如實施例 8 或 9 之方法，其中每個 Z 為甲基，每個 Z 為乙基，每個 Z 為異丙基或其中 SiZ₃ 為 Si(PhMe₂) 或 Si(t-BuMe₂)。

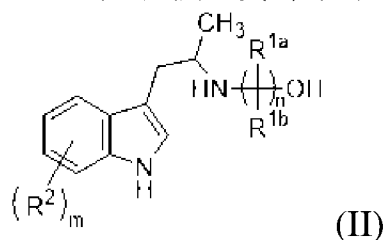
【0177】 實施例編號 12. 如實施例 8 或 9 之方法，其中每個 Z 為乙基。

【0178】 實施例編號 13. 如實施例 1 至 12 中任一者之方法，其中該式

(VI) 化合物為：



【0179】 實施例編號 14. 一種製備式 (II) 化合物



或其立體異構物或鹽之方法：

R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C₁₋₃ 烷基、未經取代之 C₁₋₃ 鹵烷基、未經取代之 C₁₋₃ 烷氧基、-CN、未經取代之 C₃₋₆ 環烷基或未經取代之 C₃₋₆ 螺環烷基；

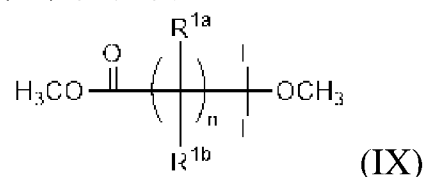
每個 R² 獨立地為鹵素、羥基、-CN、C₁₋₃ 烷基或 C₁₋₃ 鹵烷基、C₁₋₃ 烷氧基；

m 為 0、1 或 2；

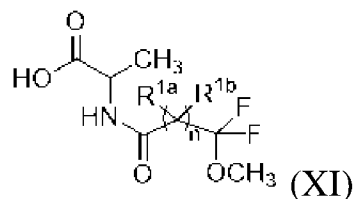
n 為 1、2 或 3；

該方法包括

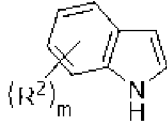
(a) 使丙胺酸與式 (IX) 化合物

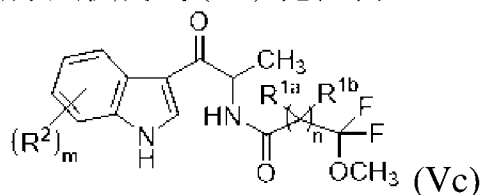


或其立體異構物或鹽接觸，以形成式 (XI) 化合物



或其立體異構物或鹽；

(b) 使式 (XI) 化合物或其立體異構物或鹽與氯化劑、式  化合物及有機鋁化合物接觸以形成式 (Vc) 化合物



或其立體異構物或鹽；及

(c) 使式 (Vc) 化合物或其立體異構物或鹽與還原劑接觸，從而形成式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽。

【0180】 實施例編號 15. 如實施例 14 之方法，其中有機鋁化合物具有式 X_3Al ，其中 X 獨立地為 Cl 或 C_{1-4} 烷基。

【0181】 實施例編號 16. 如實施例 14 之方法，其中 X 獨立地為甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基或異丁基。

【0182】 實施例編號 17. 如實施例 14 至 16 中任一者之方法，其中有機鋁化合物為三甲基鋁、三乙基鋁、三異丁基鋁、氯化二甲基鋁、氯化二乙基鋁或二氯化乙基鋁。

【0183】 實施例編號 18. 如實施例 14 至 17 中任一者之方法，其中有機鋁化合物為三甲基鋁。

【0184】 實施例編號 19. 如實施例 14 至 18 中任一者之方法，其中該還原劑為氫化鋁鈉。

【0185】 實施例編號 20. 如實施例 14 至 19 中任一者之方法，其中氯化劑為 SOCl_2 、氯甲酸甲酯、氯甲酸乙酯、氯甲酸異丁酯、氯化三甲基乙醯或草醯氯。

【0186】 實施例編號 21. 如實施例 20 之方法，其中氯化劑為草醯氯。

【0187】 實施例編號 22. 如實施例 21 之方法，其中氯化劑在 N-甲醯基吡咯啉或 N,N-二甲基甲醯胺存在下。

【0188】 實施例編號 23. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為氫、鹵素、氰基、未經取代之 C_{1-3} 烷基或環丙基。

【0189】 實施例編號 24. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為氫、鹵素或甲基。

【0190】 實施例編號 25. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 為氫且 R^{1b} 為鹵素、甲基、氰基或環丙基。

【0191】 實施例編號 26. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 為氫且 R^{1b} 為鹵素。

【0192】 實施例編號 27. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 為氫且 R^{1b} 為甲基。

【0193】 實施例編號 28. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 為甲基且 R^{1b} 為鹵素、甲基、氰基或環丙基。

【0194】 實施例編號 29. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 為鹵素且 R^{1b} 為鹵素、甲基、氰基或環丙基。

【0195】 實施例編號 30. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為鹵素或甲基。

【0196】 實施例編號 31. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 為鹵素且 R^{1b} 為甲基。

【0197】 實施例編號 32. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 為鹵素且 R^{1b} 為鹵素。

【0198】 實施例編號 33. 如實施例 1 至 22 中任一者之方法，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 為 F。

【0199】 實施例編號 34. 如實施例 1 至 33 中任一者之方法，其中每個 R^2 獨立地為氫、鹵素、羥基、-CN 或 C_{1-3} 烷基。

【0200】 實施例編號 35. 如實施例 1 至 34 中任一者之方法，其中 m 為 0。

【0201】 實施例編號 36. 如實施例 1 至 34 中任一者之方法，其中 m 為 1。

【0202】 實施例編號 37. 如實施例 1 至 34 中任一者之方法，其中 R^2 為鹵素或 C_{1-3} 烷基且 m 為 1。

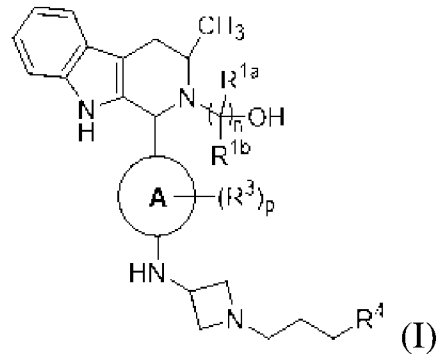
【0203】 實施例編號 38. 如實施例 1 至 34 中任一者之方法，其中 R^2 為鹵素且 m 為 1。

【0204】 實施例編號 39. 如實施例 1 至 38 中任一者之方法，其中該式 (II) 化合物為：

R^4 為鹵素或 $-CN$ ；且

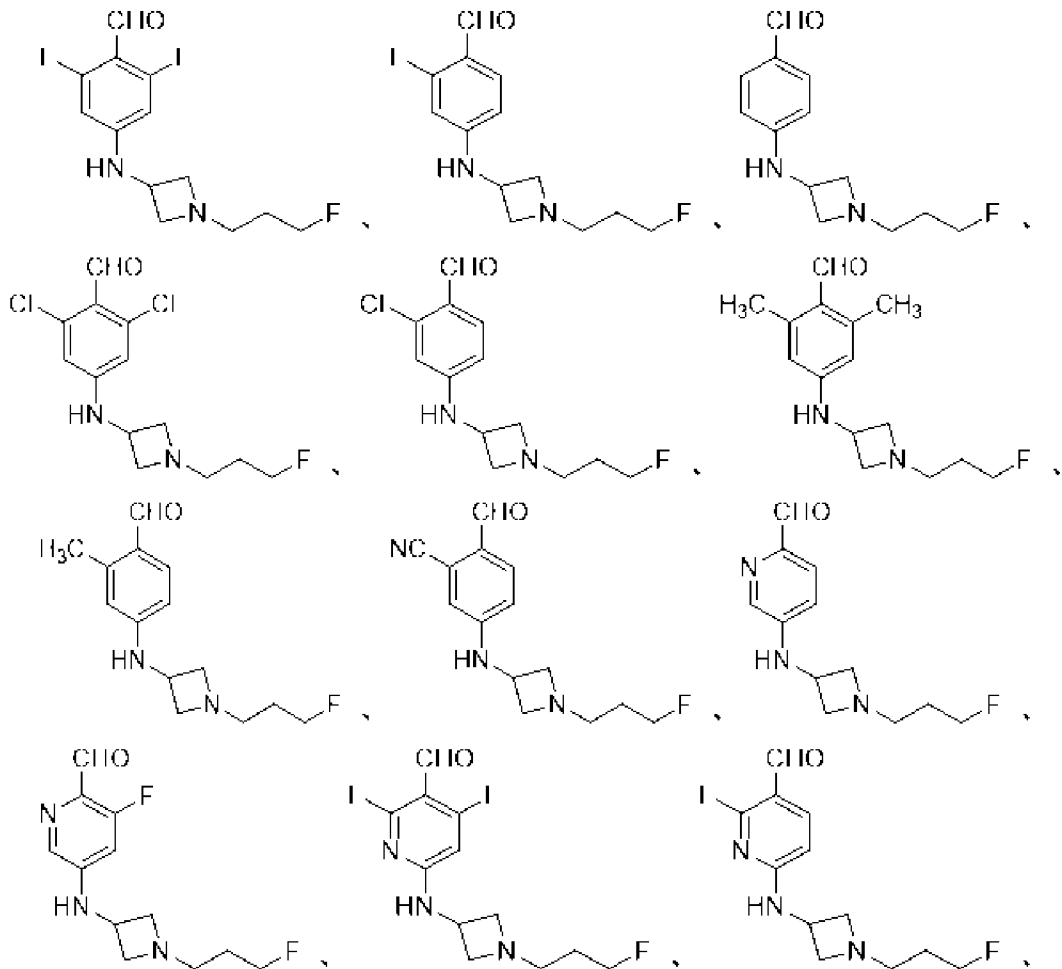
p 為 1 或 2；

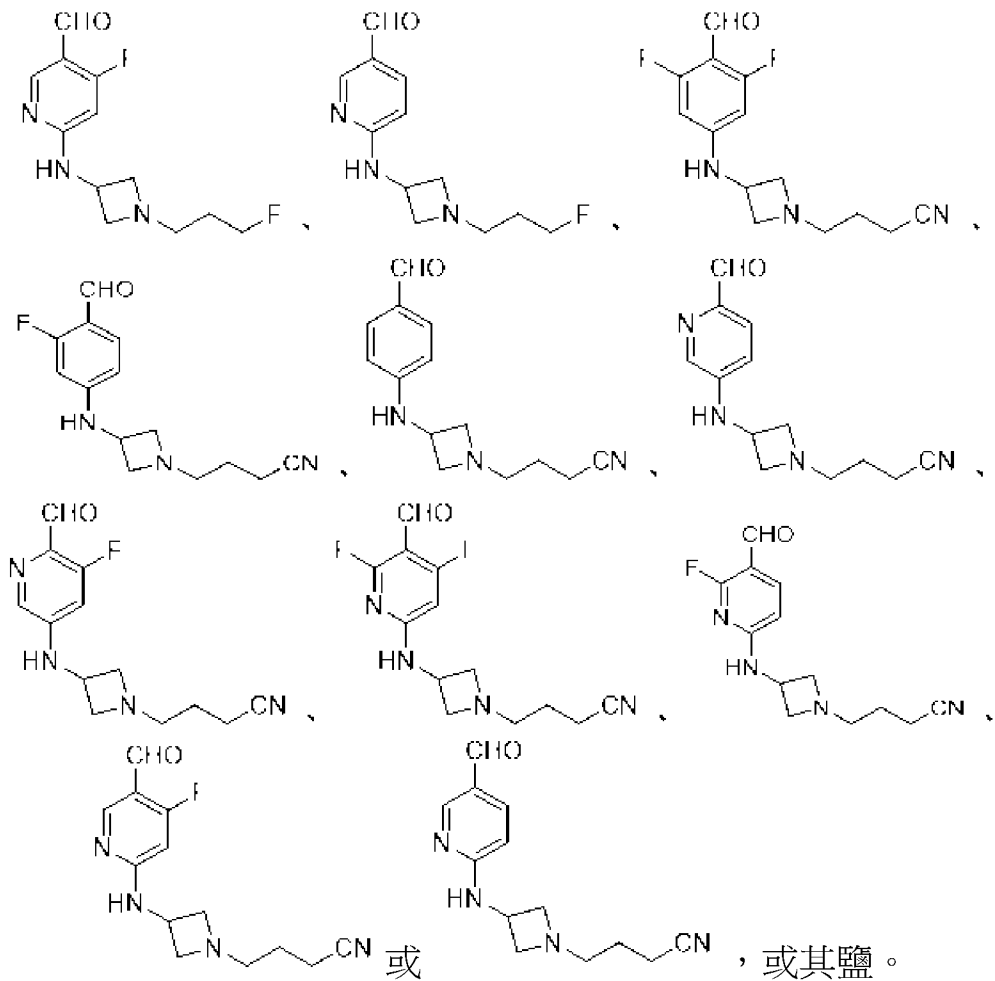
以形成式 (I) 化合物



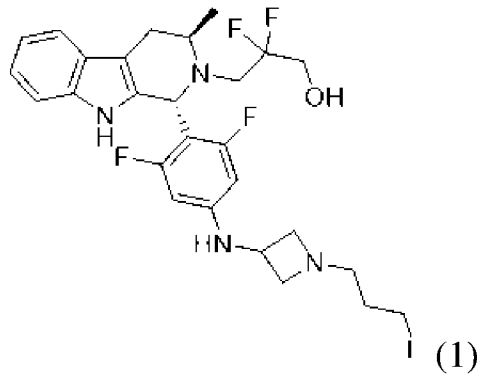
或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽。

【0207】 實施例編號 42. 如實施例 41 之方法，其中式 (X) 化合物為：



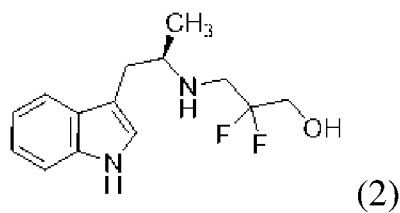


【0208】 實施例編號 43. 一種合成具有式 (1) 之化合物

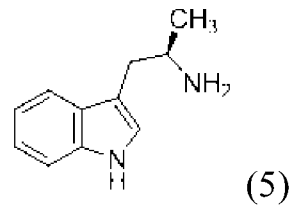


或其醫藥上可接受之鹽之方法，該方法包括：

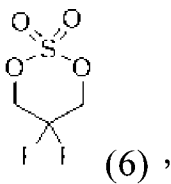
(a) 使式 (2) 化合物



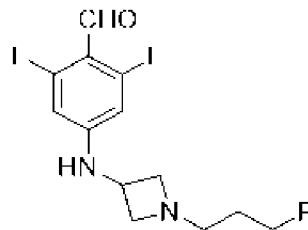
或其鹽，其中式 (2) 化合物根據實施例 1、8 或 9 之方法合成，且其中式 (V) 化合物具有式 (5)



或其鹽且該式 (VI) 化合物具有式 (6)，

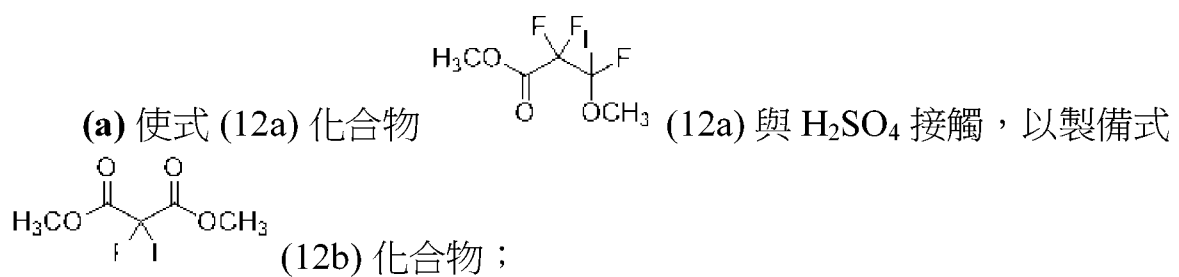


(b) 與式 (10) 化合物



或其鹽接觸，從而製備式 (1) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【0209】 實施例編號 44. 如實施例 43 之方法，其中式 (6) 化合物藉由以下製備：



(b) 還原式 (12b) 化合物，以製備式 (12c) 化合物；

(c) 在 SOCl₂ 存在下環化式(12c)化合物，以製備式 (12d) 化合物；及

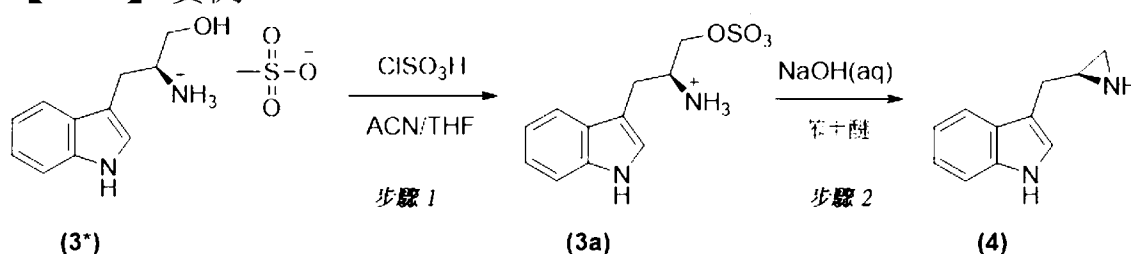
(d) 使式 (12d) 化合物與 FeCl_3 、 NaOCl 及鹼接觸，從而製備式 (6) 化合物。

【0210】 以下實例是通過說明而非限制性的方式呈現。

實例

【0211】 本文所述化合物的合成。所有試劑和溶劑均從供應商處購買，無需額外純化即可使用。可使用無水溶劑 (二氯甲烷)。市售溶劑未進一步純化。

【0212】 實例 1：



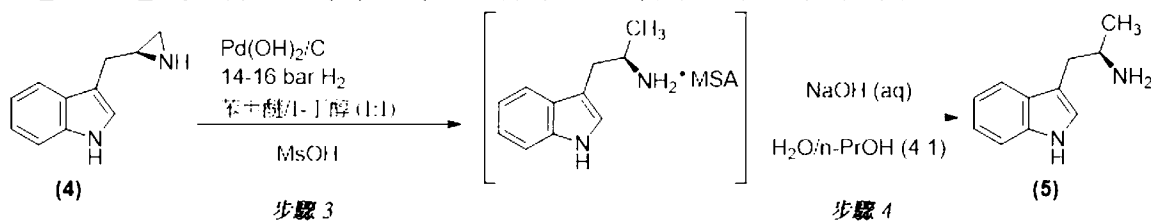
【0213】 步驟 1：(S)-2-銜基-3-(1H-吲哚-3-基)硫酸丙酯 化合物 **3a**

【0214】 將乙腈和 THF 充填至反應器，並將溫度設定為 -5°C 至 5°C 。在 -5°C 至 5°C 將化合物 **3*** (1 當量) 和 ClSO_3H (1.13 當量) 分 5 份交替地加入反應中，並將反應攪拌至少 30 分鐘。過濾所產生之懸浮液並以 THF 洗滌濾餅。以 30 g 和 75 kg 規格之化合物 **3*** 進行反應。

【0215】 步驟 2：(S)-3-(氮丙啶-2-基甲基)-1H-吲哚 化合物 **4**

將 THF 濕產物 **3a** 溶解在 3.1 當量 NaOH 水溶液 (10%-w/w) 且。添加苯甲醚 (相對於 **3*** 為 4V) 並蒸餾出 THF 直至溫度為 93°C 至 97°C 。將雙相反應混合物在 93°C 至 97°C 攪拌 5 小時以達到形成氮丙啶 **4**。分離各相並拋棄水層。在有機層中加入 1 V 丁醇 (相對於 **3***)，將有機層在 65°C 至 75°C 以水洗滌兩次。將 3 V 的丁醇 (相對於 **3***) 添加至有機層中，並將溶液冷卻至 20°C 至 30°C ，然後嵌入步驟 3。或者，在相分離後，有機層在 30°C 洗滌一次。

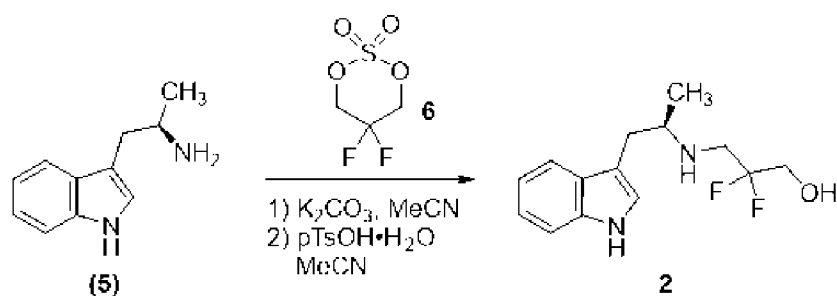
【0216】 步驟 3：(R)-1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-胺 化合物 5



【0217】 將含自步驟 2 嵌入的化合物 4 之苯甲醚/1-丁醇 (1:1-v/v) 與 Pd(OH)₂/C 催化劑 (相對於 3* 為 5%-w/w) 懸浮於苯甲醚/1-丁醇中。在惰性化並將大氣改變為氫氣後，將溫度設定為 75°C 至 85°C，並施加 14 巴至 16 巴的氫氣壓。在 75°C 至 85°C 下繼續氫化約 2 小時直至完成。或者，施加 12 巴的氫氣壓並進行氫化 5 至 6 小時。將溫度設定為 20°C 至 30°C 並濾出催化劑。濾餅以丁醇洗滌，濾液用於進一步加工。

【0218】 然後將來自步驟 3 的產物結晶為 α-甲基色胺甲磺酸鹽，此清除了包括二聚體副產物的主要雜質。在濃縮產物溶液以除去殘留的水之後，在 75 至 85°C 下經至少 1 小時添加甲磺酸 (1.05 eq，基於胺鹼的總量)。懸浮液在 75 至 85°C 下放置至少 1 小時，在經至少 2 小時冷卻至 20 至 30°C，最後在 20 至 30°C 下放置至少 1 小時。過濾懸浮液並以苯甲醚/1-丁醇 (1:1-v/v) 洗滌濾餅。加水，之後在 90°C 至 100°C 及大氣壓下共沸蒸餾。然後將溶液冷卻至 15°C 至 25°C，之後添加丙醇以提供 4:1-v/v 的水/丙醇混合物。添加氫氧化鈉溶液 (30% 水溶液) 至 pH > 11，並將懸浮液在 15°C 至 25°C 下放置至少 1 小時。過濾懸浮液，並以 4:1-v/v 水/丙醇洗滌濾餅，之後將漿液以水洗滌。在 35°C 至 45°C 真空下乾燥產物以提供呈白色至淡黃色固體之最終產物。

【0219】 (R)-3-((1-(1H-吲哚-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇 化合物 2

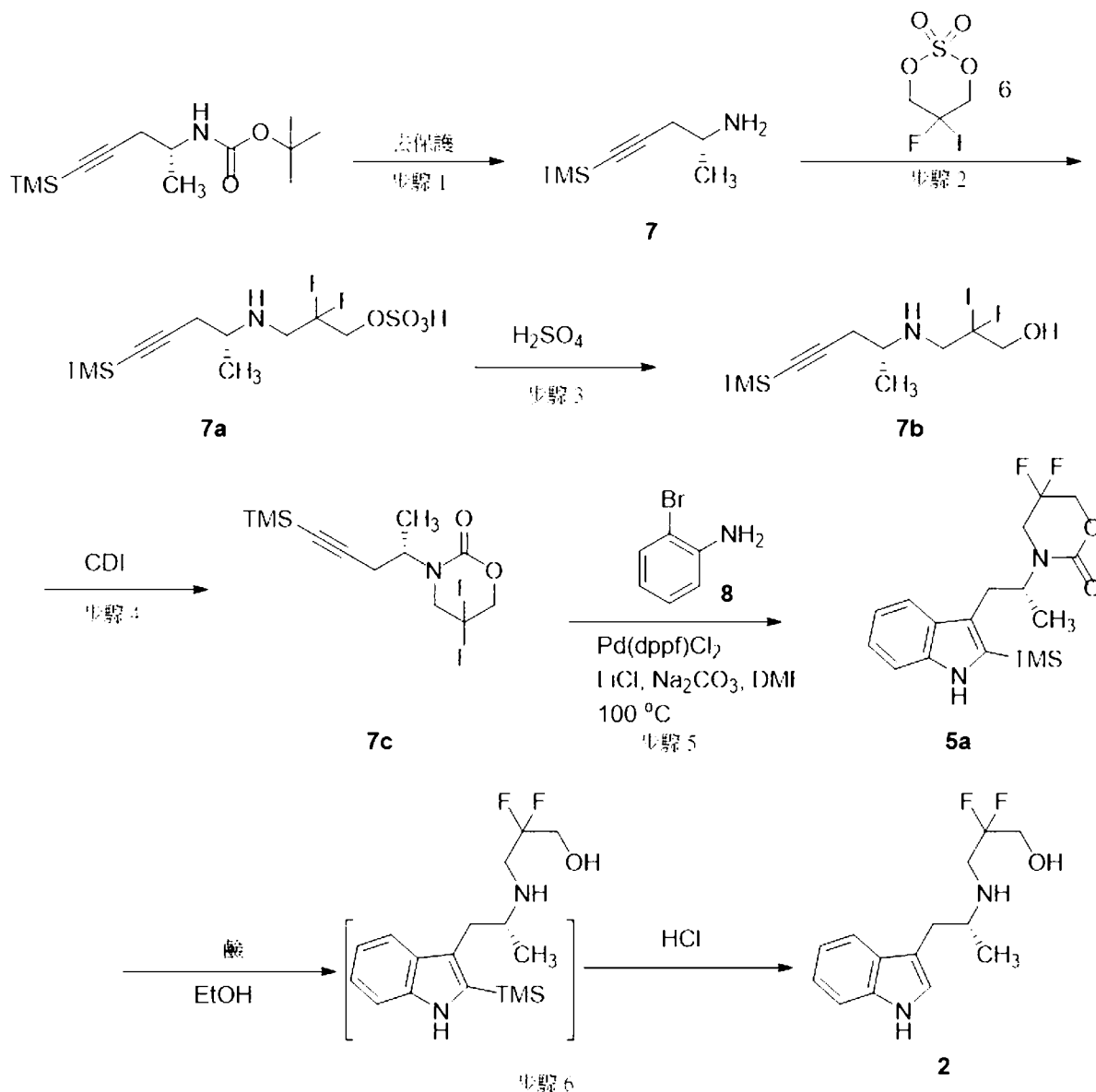


【0220】 在 15 至 25°C 的內部溫度下，將化合物 **5** (25 g, 0.14 mol) 與化合物 **6** (27.0 g, 0.16 mol, 1.10 eq) 和 5 體積的乙腈 (相對於化合物 **5**) 混合。將混合物加熱至 75°C 至 85°C 的內部溫度。在此溫度，經 1 小時將碳酸鉀 (13.8 g, 0.10 mol, 0.7 eq) 分 4 份添加，並將混合物再攪拌 2 小時。觀察到適度的氣體發生。檢查轉化。然後將混合物冷卻至 30°C 至 40°C 的內部溫度並過濾。分別以 25 mL 乙腈將濾餅置換洗滌。然後，將混合物加熱至 75°C 至 85°C 的內部溫度，在 1 小時期間添加含 29.8 g (0.16 mol, 1.1 eq) 對甲苯磺酸之 1 體積的去離子水的溶液，並將雙相混合物攪拌 2 小時。檢查轉化的完整性。

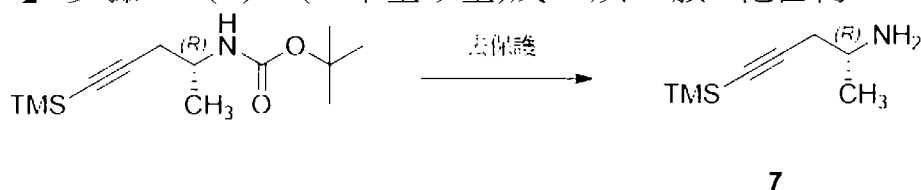
【0221】 然後將混合物冷卻至 0°C 至 10°C 的內部溫度，並在 10 分鐘期間在 8 體積的純水中淬熄。藉由在 0°C 至 10°C 的內部溫度添加 3.5 體積的飽和碳酸鈉溶液，將 pH 調整至 9。然後將混合物在 0°C 至 10°C 的內部溫度攪拌 30 分鐘。觀察到輕微的氣體產生。隨後，將混合物溫熱至 15°C 至 25°C 的內部溫度，並使用碳酸鈉溶液將 pH 值重新調整至 9。然後將混合物以 5 體積的乙酸異丙酯在 15°C 至 25°C 的內部溫度下萃取兩次，然後用 5 體積的去離子水洗滌合併的有機相以除去殘留的鹽。產物停留在有機相中。在 35 至 45°C 的內部溫度和 200 至 300 毫巴下將有機相濃縮至約 5 體積後，與蒸餾平行進行地，添加 16 體積之甲醇。蒸餾約 17 體積的餾出液後，檢查溶劑交換的完整性。然後在 35 至 45°C 的內部溫度下，在至少 1 小時期間添加三體積的純水，並將棕色溶液結晶。監測結晶。結晶開始後，在 35 至 45°C 之內部溫度下，在至少 1 小時期間添加另外 5 體積的純水，在至少 2 小時內將懸浮液冷卻至 0 至 10°C 的內

部溫度，並在此溫度攪拌至少 1 小時。藉由過濾收集濕產物，以 2 體積的純水漿洗兩次，並在 55 至 65°C 的内部溫度下真空乾燥。

【0222】 實例 2：



【0223】 步驟 1：(R)-5-(三甲基矽基)戊-4-炔-2-胺 化合物 **7**

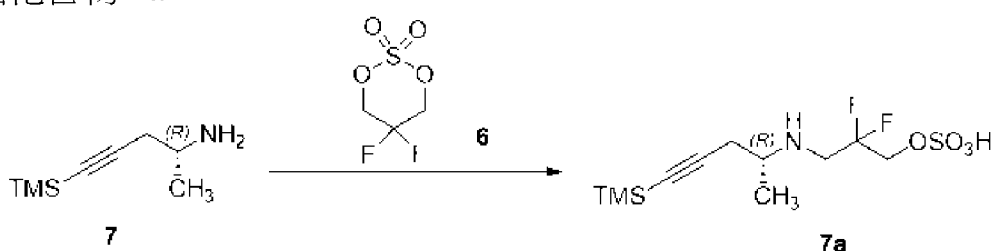


【0224】 將原料 (R)-5-(三甲基矽基)戊-4-炔-2-基)胺甲酸三級丁酯 (28.6

g, 91.4 A%, 84 wt%, 94.2 mmol, 1.0 當量) 溶於 DCM (140 mL, 5 體積) 和

EA (28 mL, 1 體積)。將溶液冷卻至 0°C，然後在 0 至 5 °C 逐滴添加 TFA (64.4g, 565.2 mmol, 6.0 當量)。添加完成後，將混合物升溫至周圍溫度並再攪拌 16 小時。將反應混合物在真空下於 38 °C 下濃縮 1 小時，以提供約 80.5 g 粗製化合物 **7** (約 51 w%)，89% 產率 (校正)。粗製物無需進一步純化而用於下一步驟。

【0225】 步驟 2：(R)-2,2-二氟-3-((5-(三甲基矽基)戊-4-炔-2-基)胺基)丙基硫酸氫酯化合物 **7a**



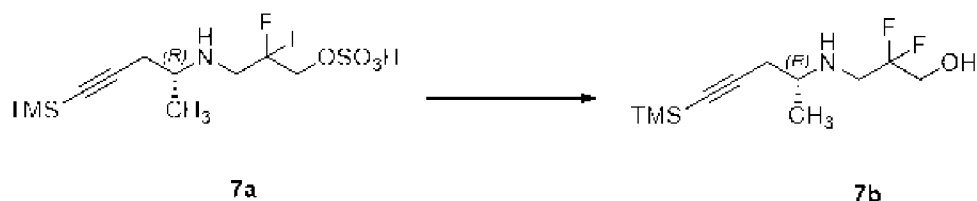
【0226】 將甲苯 (70 mL x 3) 添加到粗製化合物中。**7** (約 67.0 g, 88.6 mmol, 1.0 當量)。將所得溶液在 38 °C 真空濃縮 30 分鐘，提供約 37.6 g 粗製物。將粗製物溶於 MeCN/甲苯 (210 mL, 10 體積) 中。於 45 至 50 °C 下攪拌混合物。將 K₂CO₃ (30.5 g, 221.5 mmol, 2.5 當量) 逐批添加至混合物中。添加化合物 **6** (15.8 g, 93.0 mmol, 1.05 當量)。添加完成後，將混合物加熱至 75 至 80 °C 並再攪拌 4 小時。

【0227】 添加 10% 檸檬酸 (約 500 mL) 以調整 pH = 3~4，並將混合物以 EtOAc (200 mL x 2) 萃取。合併的有機相以鹽水 (200 mL) 洗滌，然後以 Na₂SO₄ 乾燥。過濾並將濾餅以 EA 洗滌，合併的濾液，並將洗滌液在真空下於 38 °C 濃縮 30 分鐘，以提供粗製物 (約 26.0 g, 69.4 wt%)。

【0228】 將粗製物攪拌於 EtOAc/正庚烷 (2 體積：2 體積, 100 mL) 於 0 至 5 °C 下 1 小時。過濾並將濾餅以 EtOAc/正庚烷 (1:1, 2 體積, 約 50 mL) 洗

滌，濾餅在 38 °C 下真空乾燥 2 小時，然後高真空乾燥，以提供 15.1 g 的 cpd. **7a**，呈淡黃色固體，經過三個步驟校正 50%。

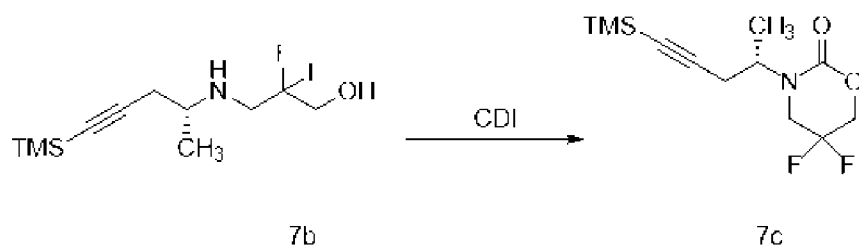
【0229】 步驟 3：(R)-2,2-二氟-3-((5-(三甲基矽基)戊-4-炔-2-基)胺基)丙-1-醇 化合物 **7b**



【0230】 將化合物 **7a** (0754144, 26.0 g, 79.0 mmol, 1.0 當量) 溶於 THF (260 mL, 10 vol.) 中，然後添加 H₂O (17.0 g, 948.0 mmol, 12.0 當量)。H₂SO₄ (7.75 g, 79.0 mmol, 1.0 當量) 逐滴添加。將反應混合物於 20 至 25 °C 下攪拌 16 小時。

【0231】 添加 Na₂CO₃ (固體, 5.3 g, 1.5 當量)，將所產生之混合物在約 25 °C 攪拌 10 分鐘。添加 Na₂SO₄ (15.0 g)。過濾懸浮液並將濾餅以 THF (30 mL) 洗滌，真空濃縮濾液以提供 19.4 g 之 cpd. **7b**，呈灰色果凍狀，98% 分離產率。

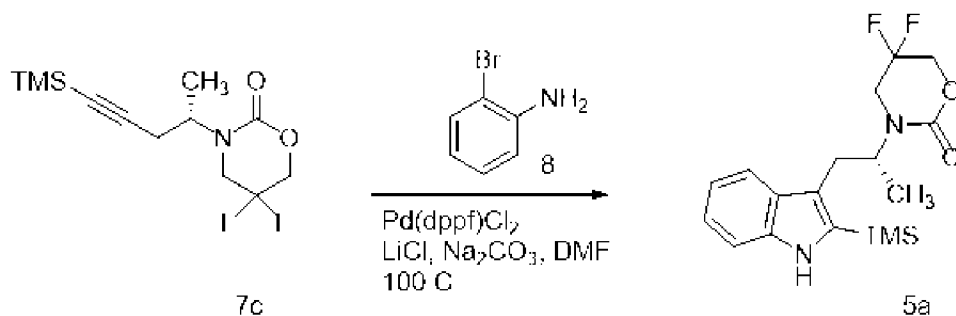
【0232】 步驟 4：5,5-二氟-3-(5-(三甲基矽基)戊-4-炔-2-基)-1,3-噁嗪-2-酮 化合物 **7c**



【0233】 在 N₂ 下將化合物 **7b** (3.5 g, 14.0 mmol, 1.0 當量) 溶於 THF (35 mL, 10 體積)。CDI (2.64 g, 15.4 mmol, 1.1 當量)、DMAP (175 mg, 1.4 mmol, 0.1 當量) 加入。將反應混合物加熱至回流並攪拌 16 小時。將混合物以 EtOAc 稀釋，然後以飽和 NH₄Cl 溶液 (50 mL x 2) 洗滌混合物。

【0234】在相分離後，有機相以鹽水洗滌，以 Na_2SO_4 乾燥。過濾後，真空濃縮濾液，以獲得約 5.0 g 粗製物。藉由管柱 (正庚烷/EA = 1:0 至 20:1) 純化粗製物以提供約 3.4 g 的化合物 **7c**，產率為 90% (未校正)。

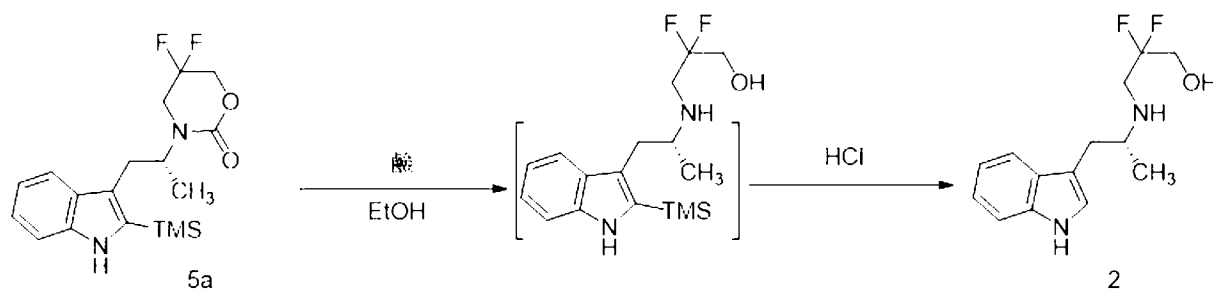
【0235】步驟 5：(R)-5,5-二氟-3-(1-(2-(三甲基矽基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)-1,3-噁嗪-2-酮 化合物 **5a**



【0236】在 N_2 下將化合物 **7c** (400 mg, 1.45 mmol, 1.0 當量) 溶於 DMF (8.0 mL, 20 體積)。快速添加 Na_2CO_3 (307 mg, 2.9 mmol, 2.0 當量)、LiCl (60 mg, 1.45 mmol, 1.0 當量)、Pd(dppf) Cl_2 (88 mg, 0.12 mmol, 8 mol%) 及 2-溴苯胺 (300 mg, 1.74 mmol, 1.2 當量)。反應混合物以 N_2 吹掃 4 至 5 次，然後加熱至 100 °C 並攪拌 3 小時。IPC1。

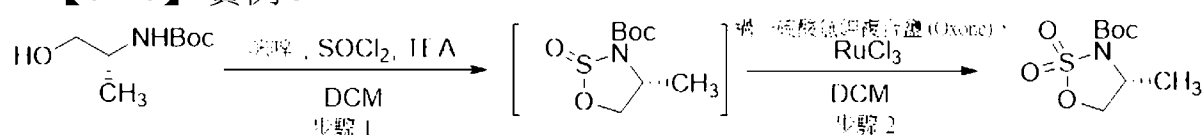
【0237】將反應混合物逐漸冷卻至約 25 °C。添加 EA (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 並分離兩相。水相以 EA (50 mL) 萃取，然後將有機相經 Na_2SO_4 乾燥並將濾液濃縮至乾造。藉由管柱純化粗製物以提供約 320 mg 化合物 **5a** (92 A% 純度)，約 60% 產率 (未校正)。

【0238】步驟 6：(R)-3-((1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺基)-2,2-二氟丙-1-醇 化合物 **2**



【0239】將粗製物 **5a** (50 mg, 0.14 mmol, 1 當量)、LiOH.H₂O (15.4 mg, 0.35 mmol, 2.5 當量) 及 H₂O (0.5 mL)/EtOH (0.5 mL) 添加至小瓶 (10 mL) 中。將所產生之混合物加熱至 50°C 至 55°C 並攪拌 2 小時。添加 HCl 水溶液 (6N, 0.5 mL) 至上述混合物中，並將所產生之混合物攪拌 1 小時。將混合物冷卻至約 20°C。過濾並將濾餅在高真空下於 35 至 40°C 乾燥 1 小時，以提供提供約 38 mg 的粗製物 (約 80 A%)，100% 產率。

【0240】實例 3：



【0241】步驟 1：(4R)-4-甲基-1,2,3-氧雜四氫噁唑-3-甲酸三級丁酯 2-氧化物

【0242】在含咪唑 (437 g, 6.4 mol, 1.5 當量) 之 DCM (5.5 L, 7.5 體積) 溶液中，在 -5 至 0°C 及 N₂ 下，在 2 小時期間逐滴添加 SOCl₂ (763 g, 6.4 mol, 1.5 當量)。將反應混合物在 -5 至 0°C 攪拌 0.5 小時。在 -5 至 0°C，經 2 小時逐滴添加含原料 (R)-(1-羥基丙-2-基)胺甲酸三級丁酯 (740 g, 4.3 mol, 1.0 當量) 之 DCM (5.5 L, 7.5 體積)。將反應混合物於 -2 至 0°C 攪拌 0.5 小時。在 -5°C 至 0°C 下逐滴添加 Et₃N (865 g, 8.6 mol, 2 當量)，然後將混合物攪拌 2 小時。

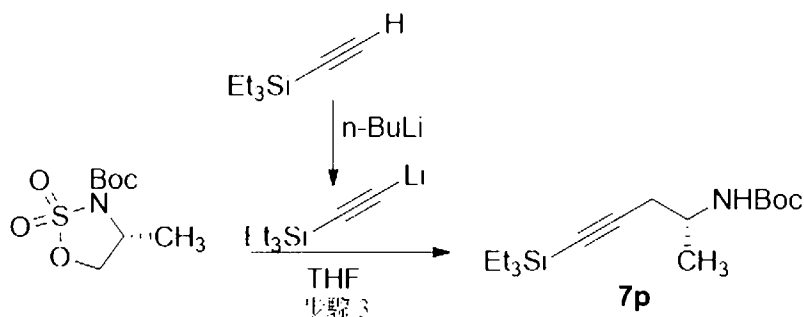
【0243】當反應完成時，在 0°C 至 20°C 下添加水 (6 L) 並分離兩相。以 DCM (5 L) 萃取水層。合併的有機相以 10 w% 檸檬酸 (5 L)、NaHCO₃ (5 L) 水溶液及鹽水 (5 L) 洗滌。將有機相冷卻至 0°C 至 10°C。

【0244】步驟 2：(R)-4-甲基-1,2,3-氧雜四氫噁唑-3-甲酸三級丁酯 2,2-二氧化物

【0245】 依次添加 H₂O (13 L) 及 RuCl₃.xH₂O (9.6 g)，然後添加過一硫酸氫鉀複合鹽 (oxone) (4.0 kg, 6.4 mol, 1.5 當量)。逐漸將反應混合物溫熱至 30°C 至 33°C，並將反應攪拌 4 小時。將反應混合物通過 500 g 矽藻土過濾，並且濾餅以 DCM (5 L) 洗滌，分離兩相 (濾液)。

【0246】 然後水相以 DCM 萃取，合併的有機相以飽和 Na₂S₂O₃ (5 L x 3) 和鹽水 (5 L x 2) 洗滌，然後以 Na₂SO₄ (1 kg) 乾燥。過濾，並將濾餅以 DCM (3 L) 洗滌，合併的濾液及洗滌液在 30°C 真空濃縮，以提供約 850 g (R)-4-甲基-1,2,3-氧雜四氫噻唑-3-甲酸三級丁酯 2,2-二氧化物，經 qNMR 為 98 wt%，約 85% 分離產率。

【0247】 步驟 3：(R)-5-(三乙基矽基)戊-4-炔-2-基)胺甲酸三級丁酯



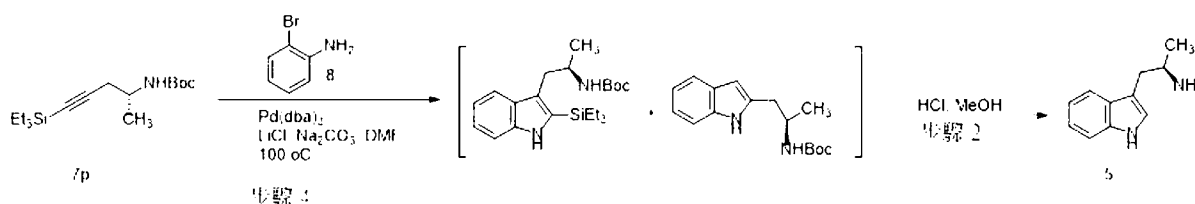
【0248】 將三乙基(乙炔基)矽烷 (92.6 g, 0.66 mol, 1.3 當量) 溶於 THF (150 mL) 中，然後將溶液冷卻至 -5°C 至 0°C。經 1 小時逐滴添加 n-BuLi (265 mL, 2.5 M, 1.3 當量)。將反應混合物在 -5°C 至 0°C 攪拌 30 分鐘。

【0249】 在 N₂ 下將 (R)-4-甲基-1,2,3-氧雜四氫噻唑-3-甲酸三級丁酯 2,2-二氧化物 (120 g, 0.51 mol, 1.0 當量) 溶於 THF (600 mL) 中。將反應混合物冷卻至 -10°C 至 0°C。在 -10°C 至 0°C 經 1 小時逐滴添加精製 TESC₂Li (約 500 mL, 0.66 mol, 1.3 當量)。將反應混合物在 -5°C 至 0°C 攪拌 2 小時。

【0250】在 -10°C 至 0°C 以飽和 NH_4Cl (300 mL) 淬熄反應。分離混合物並以 EtOAc (約 500 mL x 2) 萃取水相。合併有機相並以鹽水 (500 mL x 2) 洗滌。有機相以 Na_2SO_4 (約 30 g) 乾燥，然後過濾。

【0251】以 EtOAc (約 50 mL x 2) 沖洗濾餅。將濾液在 35°C 下真空濃縮約 2 小時，以提供約 180 g 粗製 (R)-(5-(三乙基矽基)戊-4-炔-2-基)胺甲酸三級丁酯。將粗製 (R)-(5-(三乙基矽基)戊-4-炔-2-基)胺甲酸三級丁酯藉由管柱 (矽膠，200~300 目，6 w) 以 EtOAc /正庚烷 (0~10%) 純化。收集到約 14 L 的所需部分。在 $35\sim 40^{\circ}\text{C}$ 真空濃縮後，獲得約 105 g 之純 (R)-(5-(三乙基矽基)戊-4-炔-2-基)胺甲酸三級丁酯 (化合物 **7p**)，以 70% 分離產率具有 98 A%。

【0252】步驟 4：(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺 化合物 **5**



【0253】步驟 4a：(R)-1-(2-(三乙基矽基)-1H-吡啶-3-基)丙-2-基)胺甲酸三級丁酯

【0254】在 N_2 下，將 Na_2CO_3 (4.5 g，42 mmol，2.5 當量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.77 g，0.84 mmol，0.05 當量)、 $\text{P}(\text{tBu})\text{HBF}_4$ (0.48 g，1.68 mmol，0.1 當量)、2-溴苯胺 (4.3 g，25.2 mmol，1.5 當量) 及化合物 **7p** (6.27 g，16.8 mmol，1.0 當量) 充填至 Me-THF (50 mL，10 體積) 中。反應混合物以 N_2 吹掃 4 至 5 次，加熱至回流並攪拌 24 小時。將反應混合物冷卻至約 25°C ，並添加 100 mL DCM 和 100 mL H_2O 。

【0255】分離兩相，並將水相以 DCM (約 50 mL) 萃取。合併的有機相以 H_2O (50 mL) 及鹽水 (50 mL) 洗滌，並以 Na_2SO_4 (5 g) 乾燥。過濾並以 DCM 洗

滌濾餅，將合併的洗滌液和濾液在 35 至 40°C 真空濃縮以提供 24.1 g 粗製物 (20.4 w%)，75% 產率 (校正)。

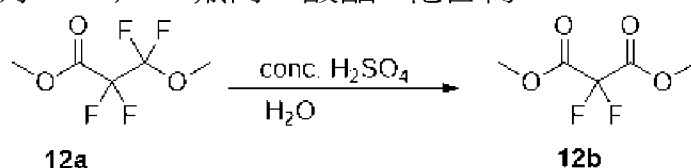
【0256】 步驟 4b：(R)-1-(1H-吡啶-3-基)丙-2-胺 化合物 **5**

【0257】 將溶於 DCM (50mL) 之粗製化合物 (20.4 w%) 以約 30 mL HCl 溶液 (1M) 洗滌 4 次。將有機相充填至燒瓶中，並在室溫 (約 20 °C) 下將 HCl 氣體鼓泡 1 小時。添加約 30 mL 之水並分離兩相，水相以 DCM (15 mL x 2) 萃取。以固體 NaOH 將水溶液調整至 pH=7 至 8，然後以 DCM (10 mL) 萃取。

【0258】 將含 NaOH (1.5 g) 之水 (4 mL) 溶液在室溫 (約 20 °C) 攪拌下滴入上述水溶液中。水相以 DCM (50 mL) 萃取，並將有機相在 35 ° 真空濃縮，以提供 2.0 g 化合物 **5**，在 90% 分離產率 (未校正) 中具有 96 A%。

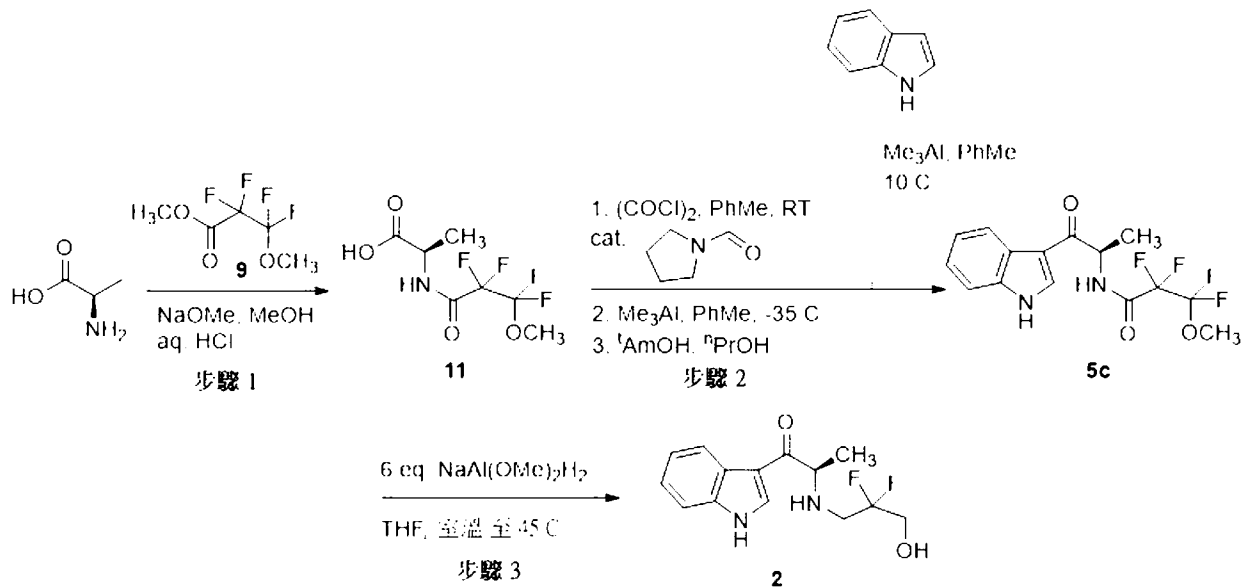
【0259】 化合物 **2** 可以根據本文所述之實例 1 的方法由步驟 2 製備。

【0260】 實例 4：2,2-二氟丙二酸酯 化合物 **12b**

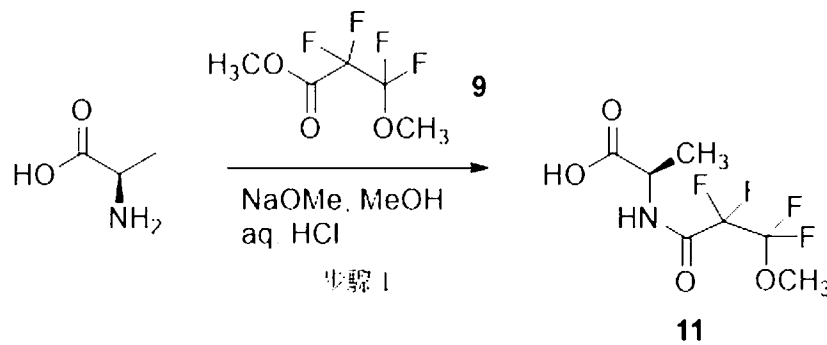


【0261】 在 PTFE 底部反應器中充填 2 Kg 化合物 **12a**，並添加 2.1 Kg 濃硫酸。然後將混合物在 45 至 55 °C 下攪拌加熱約 4 小時 (使用 30% NaOH 水溶液洗滌器吸收反應中所產生之 HF)。然後將混合物逐滴添加至冰水 (5 kg/5 kg) 中。淬熄溫度維持在 0°C。分離有機相，並將水層以 DCM (2L, 1 V) 萃取一次。將有機層合併在一起並在真空下除去 DCM。藉由真空蒸餾純化粗製樣品。在 62~66 °C / 20 mmHg 下收集化合物 **12b** 的主要部分。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.89 ppm (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 53.95 ppm (-CH₃), 105.98 ppm (-CF₂-, ¹J_{CF} 259.1 Hz), 160.94 ppm (-CO-, ²J_{CF} 30.9 Hz); ¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃): δ = -112.05 ppm (s, 2F).

【0262】實例 5：



【0263】步驟 1：

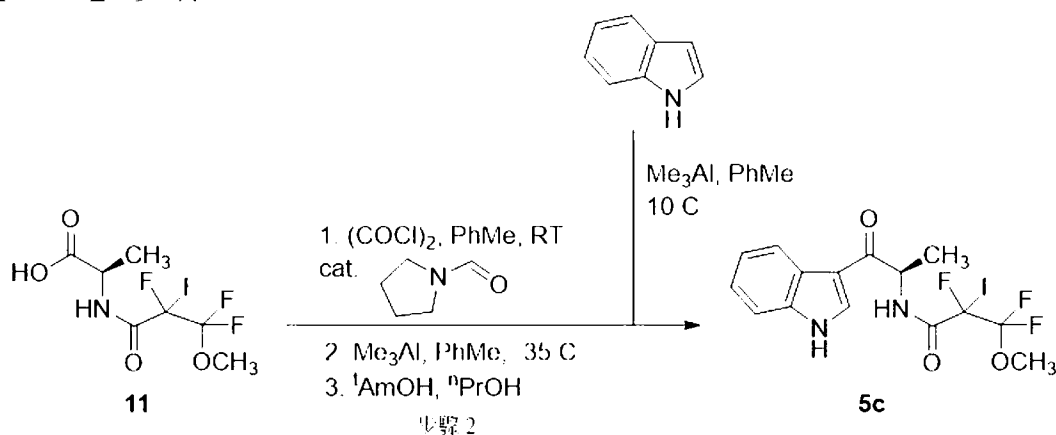


【0264】對配備磁力攪拌器的圓底燒瓶中充填丙胺酸 (100 g, 1.122 mol, 1.00 當量) 和甲醇 (150 ml)。在 2 分鐘內向所產生的懸浮液添加甲醇鈉 (30 w% 於甲醇中, 1.235 mol, 1.10 當量)。以甲醇 (10 ml) 沖洗輸送線。攪拌反應直至完全溶解並在 3 分鐘內添加 2,2,3,3-四氟-3-甲氧基丙酸甲酯 (173 ml, 1.235 mol, 1.10 當量)。繼續攪拌 20 分鐘, 然後減壓蒸發反應混合物, 以產生黃色透明油狀物。將油狀物以水稀釋, 然後添加 2M HCl 水溶液 (75 ml, 0.15 mol, 0.13 當量), 導致 pH 值約為 7。

【0265】將溶液轉移到添加漏斗中, 並將燒瓶中充填 105.0 g 濃 HCl 水溶液 (37%) (89 ml, 1.066 mol, 0.95 當量)。將添加漏斗的內容物在攪拌下於周圍溫度 30 分鐘內添加至 HCl 水溶液中。隨著產物懸浮液變稠, 在添加過程中加

水以進行磁力攪拌。在過濾之前，將白色懸浮液在周圍溫度下攪拌 1 小時。濾餅以 WBI 洗滌並在 10 毫巴/70°C 下乾燥過夜。產率：266 g (95.9 % 產率) 呈白色固體之產物。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 6.98 – 6.77 (m, 1H), 4.74 – 4.65 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃): δ 175.6, 158.8, 117.4, 108.0, 51.5, 48.3, 17.8.

【0266】 步驟 2：



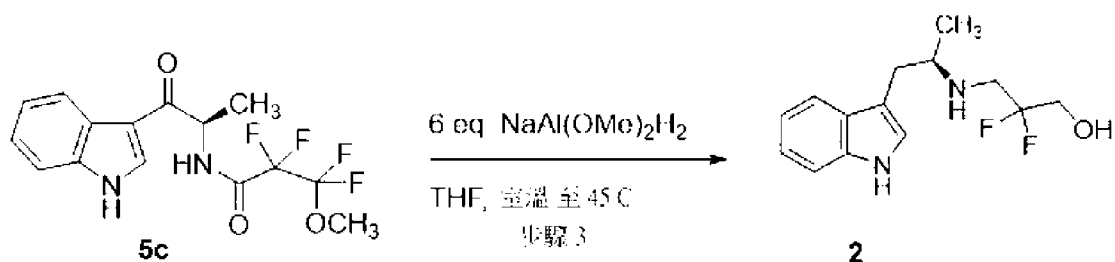
【0267】 向配備有機械攪拌器、添加漏斗和氬氣鼓泡器的 1000 ml 硫酸化燒瓶中加入吲哚 (338.3 mmol, 1.045 當量) 並添加甲苯 (120 ml)。將混合物在冰浴中冷卻並在 15 分鐘內添加內部溫度 < 14 °C 的三甲基鋁 (2M 在甲苯中, 161.8 ml, 323.7 mmol, 1.04 當量), 並在添加完成後於 < 25 °C 下攪拌直到形成白色懸浮液。

【0268】 配備配備有機械攪拌器、添加漏斗及氬氣鼓泡器的 350 ml 硫酸化燒瓶。將燒瓶中充填化合物 11 (323.7 mmol, 1.0 當量), 然後添加甲苯 (80 ml) 及 N-甲醯基吡咯啉 (1.15 ml, 12.1 mmol, 0.037 當量)。於 25 °C, 在 40 分鐘內添加草醯氯 (29.2 ml, 333.4 mmol, 1.03 當量) 同時攪拌。將所產生之綠色/黃色混濁溶液 (約 145 ml) 攪拌 25 分鐘, 直至氣體逸出停止, 並將內容物轉移至添加漏斗中。

【0269】將上述製備的吲哚二甲基鋁懸浮液冷卻至 -30 至 -40 °C，並在攪拌下在 10 至 15 分鐘內添加醃氯溶液，從而混合物的溫度不超過 -30 °C。添加完成後，在 -30 至 -40 °C 之間在 23 分鐘內添加三甲基鋁 (2M，在甲苯中，194 ml，388 mmol，1.2 當量)，並將所產生之深色溶液在此溫度下攪拌 2 小時。添加三甲基鋁 (2M 於甲苯中，20 ml，40 mmol，0.12 當量) 並繼續攪拌 2 小時。在 15 分鐘內將反應混合物插管到 1000 毫升燒瓶中，該燒瓶含有三級戊醇 (181 ml 1651 mmol.5.1 當量) 在 < 15 °C)。在 25 °C 下攪拌所產生之產物懸浮液並加熱至 65 °C。添加庚烷 (160 ml) 並將混合物在 65 °C 攪拌分鐘。將混合物冷卻至 40 °C 並在 20 分鐘內加入 900 正丙醇 (31.8 ml，mmol，當量)。將混合物冷卻至 10 °C 並攪拌 10 分鐘。

【0270】將混合物插管到過濾器上，在過濾器上有氫氣流流動。過濾後，將濾餅壓縮並短時間地吸出母液 (-150 ml)。濾餅以甲苯 (80 ml) 洗滌，殘留的母液以庚烷 (80 ml) 推出。將濾餅乾燥 15 分鐘 (66.9 g) 並在 50 °C 下減壓乾燥，產生 65.4 g (58.3% 產率) 呈橙色固體之產物 (98% 純度)。 ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6): δ 12.07 (br s, 1H), 9.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.19 – 8.15 (m, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.25 – 7.22 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 5.28 – 5.20 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.41 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (151 MHz, DMSO- d_6): δ 192.3, 157.8, 136.5, 134.0, 125.7, 123.0, 121.9, 121.3, 117.5, 113.1, 112.2, 108.0, 51.7, 51.2, 18.0.

【0271】步驟 3：



【0272】 在配備機械攪拌器和氬氣鼓泡器的 100 ml Easymax 反應器中充填氫化鋁鈉，並在 25 °C 下添加 THF (35 ml)。將混合物攪拌 15 分鐘，之後含甲醇溶液 (7.04 ml, 173.3 mmol, 123 當量) 之 THF (10 ml) 在 <45 °C IT 下，在 30 分鐘內沿反應器壁加入。將所產生的灰白色懸浮液攪拌 5 分鐘，之後將含 (R)-N-(1-(1H-吡啶-3-基)-1-側氧丙-2-基)-2,2,3,3-四氟-3-甲氧基丙醯胺 (14.44 mmol, 1.00 當量, 化合物 5c) 之 THF (20 ml) 溶液在 30 分鐘內在 <35 °C 下加入 5。將產生之淡黃色懸浮液在 30 分鐘內加熱至 45°C 並攪拌 19 小時。

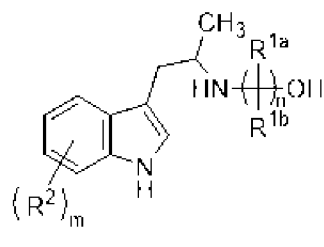
【0273】 將硫酸鈉 (36.1 mmol, 2.50 當量) 加入反應混合物中，之後在 20 分鐘內以 400 rpm 攪拌加入含水 (6.50 ml, 361 mmol, 25.0 當量) 之 THF (13.5 ml) 溶液，使溫度升高。將所產生之淺灰色懸浮液加熱至回流，並在周圍壓力和恆定體積下將溶劑部分交換為甲苯 (50 ml)。交換完成後，將懸浮液在 50 分鐘內冷卻至 25°C，過濾，並將濾餅以乙酸乙酯 (20 ml) 洗滌。

【0274】 添加 10% 硫酸水溶液 (6.0 ml, 6.54 mmol, 0.45 當量) 直至所產生之水相具有 pH 2.1。有機相以水 (8 ml) 洗滌，並將水以幾滴 10% 硫酸水溶液酸化直至達到 pH 2.1。合併的水相以兩份各別的乙酸乙酯 (20 ml) 洗滌，及庚烷 (20 ml) 洗滌一次。在水相中添加 2M NaOH 水溶液 (7.22 ml, 14.44 mmol, 1.00 當量) 直至 pH 5.3。攪拌 5 分鐘後，繼續添加 NaOH，經至少 2 小時，直到所產生之淡黃色懸浮液的 pH 值保持恆定在 pH 6.5 至少 30 分鐘。將懸浮液冷卻至 4°C 15，攪拌 1 小時，過濾並將濾餅壓實後以冷水 (5 ml) 16 及冷水/MeOH = 10/1 (5 ml) 洗滌。將濾餅在減壓下乾燥隔夜以產生灰白色固體 (2.685 g, 69.3% 產率, 99.3% 純度)。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (br s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (ddd, *J* = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.93 – 3.74 (m, 2H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 3.15 – 3.02 (m, 2H), 2.95 – 2.78 (m, 2H), 1.17 (d, *J* =

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製備式 (II) 化合物



(II)

或其立體異構物或鹽之方法：

R^{1a} 及 R^{1b} 各自獨立地為氫、鹵素、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基、未經取代之 C_{1-3} 烷氧基、 $-CN$ 、未經取代之 C_{3-6} 環烷基或其中 R^{1a} 與 R^{1b} 一起形成未經取代之 C_{3-6} 螺環烷基；

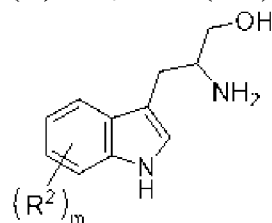
每個 R^2 獨立地為鹵素、羥基、 $-CN$ 、未經取代之 C_{1-3} 烷基、未經取代之 C_{1-3} 鹵烷基或未經取代之 C_{1-3} 烷氧基；

m 為 0、1 或 2；且

n 為 3；

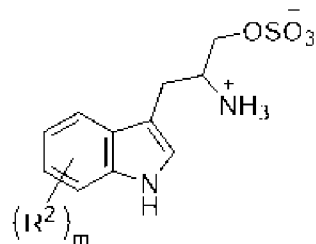
該方法包括：

(a) 使式 (III) 化合物



(III)

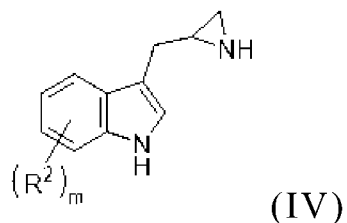
或其立體異構物或鹽與磺酸接觸，以形成式 (IIIa) 化合物



(IIIa)

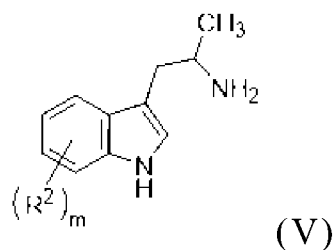
或其立體異構物或鹽；

(b) 使式 (IIIa) 化合物或其立體異構物或鹽與鹼接觸，以形成式 (IV) 化合物



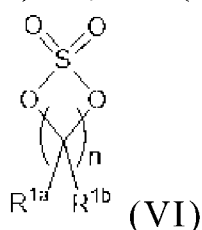
或其立體異構物或鹽；

(c) 使式 (IV) 化合物或其立體異構物或鹽，以形成式 (V) 化合物



或其立體異構物或鹽；及

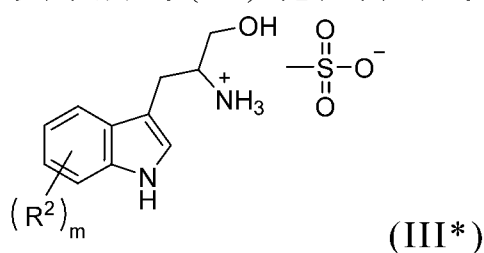
(d) 使式 (V) 化合物或其立體異構物或鹽與式 (VI) 化合物接觸；



從而形成式 (II) 化合物或其立體異構物或鹽。

【請求項2】

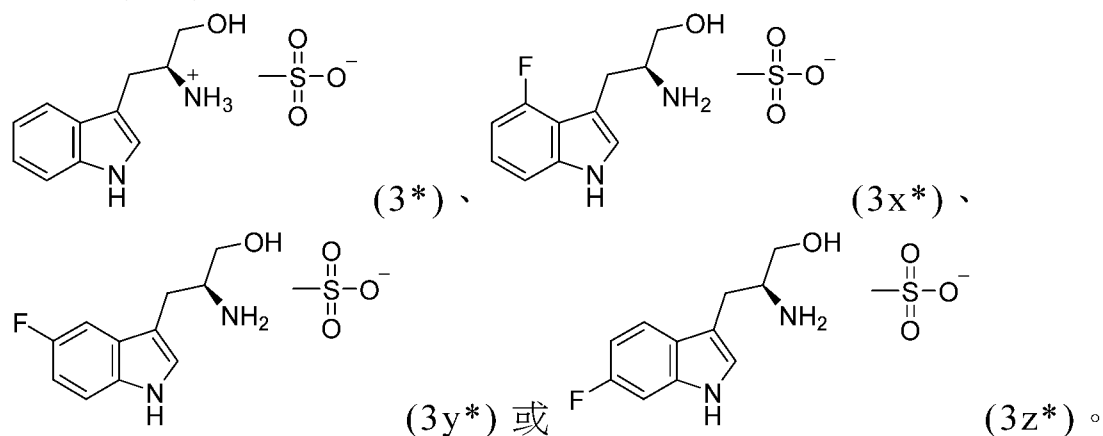
如請求項 1 之方法，其中該式 (III) 化合物為式 (III*) 化合物



或其立體異構物。

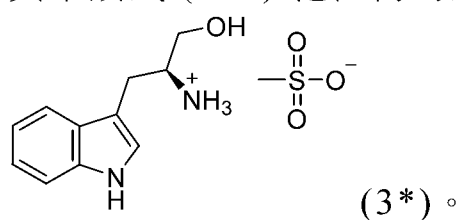
【請求項3】

如請求項 2 之方法，其中該式 (III*) 化合物為式 (3*)、式 (3x*)、式 (3y*) 或式 (3z*) 化合物



【請求項4】

如請求項 2 之方法，其中該式 (III*) 化合物為式 (3*) 化合物



【請求項5】

如請求項 1 之方法，其中該磺酸為 H_2SO_4 或 ClSO_3H 。

【請求項6】

如請求項 1 之方法，其中該鹼為氫氧化物鹼。

【請求項7】

如請求項 6 之方法，其中該鹼為 KOH 、 NaOH 或 LiOH 。

【請求項8】

如請求項 1 之方法，其中使用含 Pd 、 Pt 或 Ni 之催化劑進行該氫化。

【請求項9】

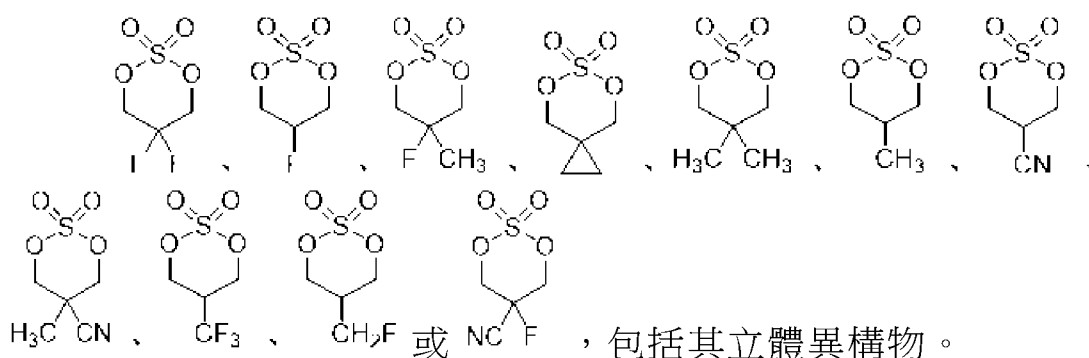
如請求項 8 之方法，其中該催化劑為 Pd/C、Pt/C 或雷氏鎳 (Raney Ni)。

【請求項10】

如請求項 1 之方法，其中在異丙醇、甲酸、甲酸鹽或鉍存在下，使用催化轉移氫化進行該氫化。

【請求項11】

如請求項 1 之方法，其中該式 (VI) 化合物為：



【請求項12】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為氫、鹵素、氰基、未經取代之 C_{1-3} 烷基或環丙基。

【請求項13】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為氫、鹵素或甲基。

【請求項14】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 為氫且 R^{1b} 為鹵素、甲基、氰基或環丙基。

【請求項15】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 為氫且 R^{1b} 為鹵素。

【請求項16】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 為氫且 R^{1b} 為甲基。

【請求項17】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 為甲基且 R^{1b} 為鹵素、甲基、氰基或環丙基。

【請求項18】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 為鹵素且 R^{1b} 為鹵素、甲基、氰基或環丙基。

【請求項19】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 獨立地為鹵素或甲基。

【請求項20】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 為鹵素且 R^{1b} 為甲基。

【請求項21】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 為鹵素且 R^{1b} 為鹵素。

【請求項22】

如請求項 1 之方法，其中 R^{1a} 及 R^{1b} 為 F。

【請求項23】

如請求項 1 及 12 至 22 中任一項之方法，其中每個 R^2 獨立地為氫、鹵素、羥基、-CN 或 C_{1-3} 烷基。

【請求項24】

如請求項 1 之方法，其中 m 為 0。

【請求項25】

如請求項 1 之方法，其中 m 為 1。

【請求項26】

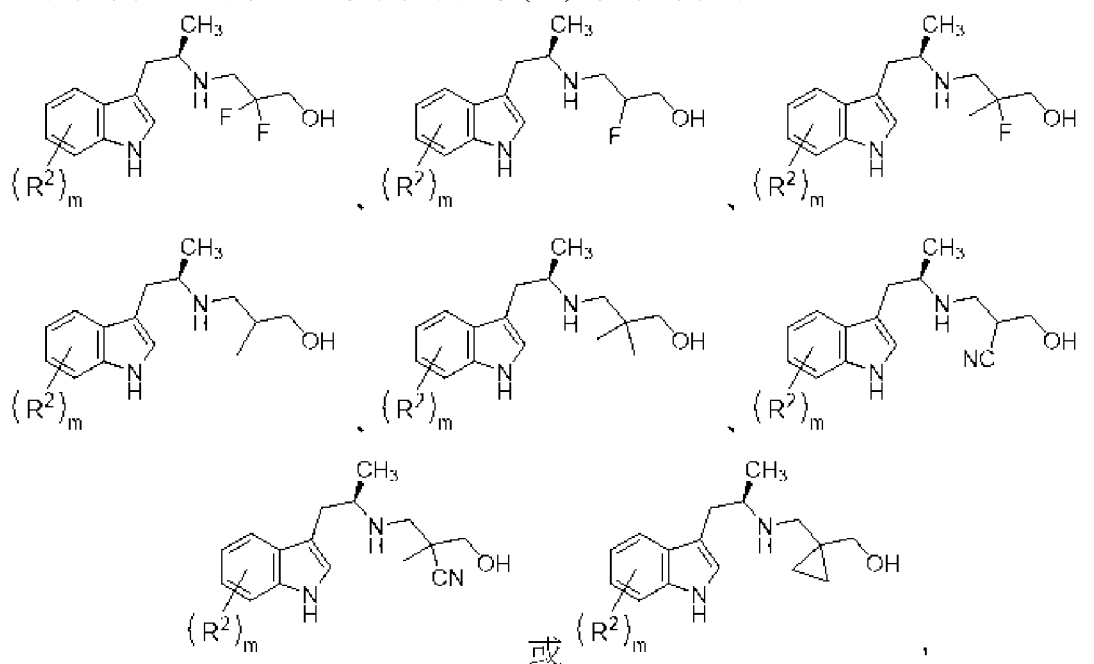
如請求項 1 及 12 至 22 中任一項之方法，其中 R^2 為鹵素或 C_{1-3} 烷基且 m 為 1。

【請求項27】

如請求項 1 及 12 至 22 中任一項之方法，其中 R^2 為鹵素且 m 為 1。

【請求項28】

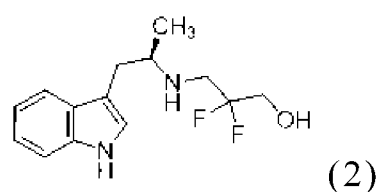
如請求項 1 之方法，其中該式 (II) 化合物為：



或其立體異構物或鹽。

【請求項29】

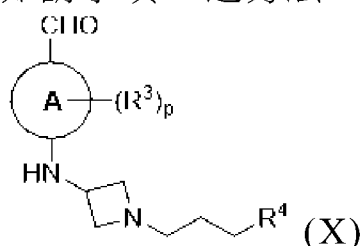
如請求項 1 之方法，其中該式 (II) 化合物為：



或其鹽。

【請求項30】

如請求項 1 之方法，其中該式 (II) 化合物與具有式 (X) 之化合物



或其立體異構物或鹽接觸：

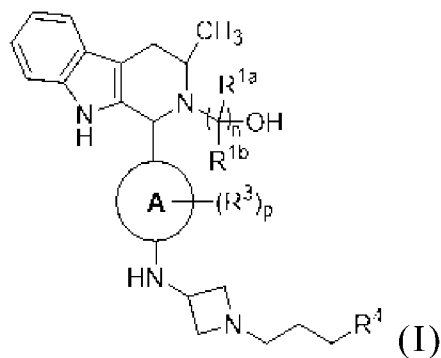
環 A 為苯基或吡啶基；

每個 R^3 獨立地為氫、鹵素或 C_{1-3} 烷基，

R^4 為鹵素或 $-CN$ ；且

p 為 1 或 2；

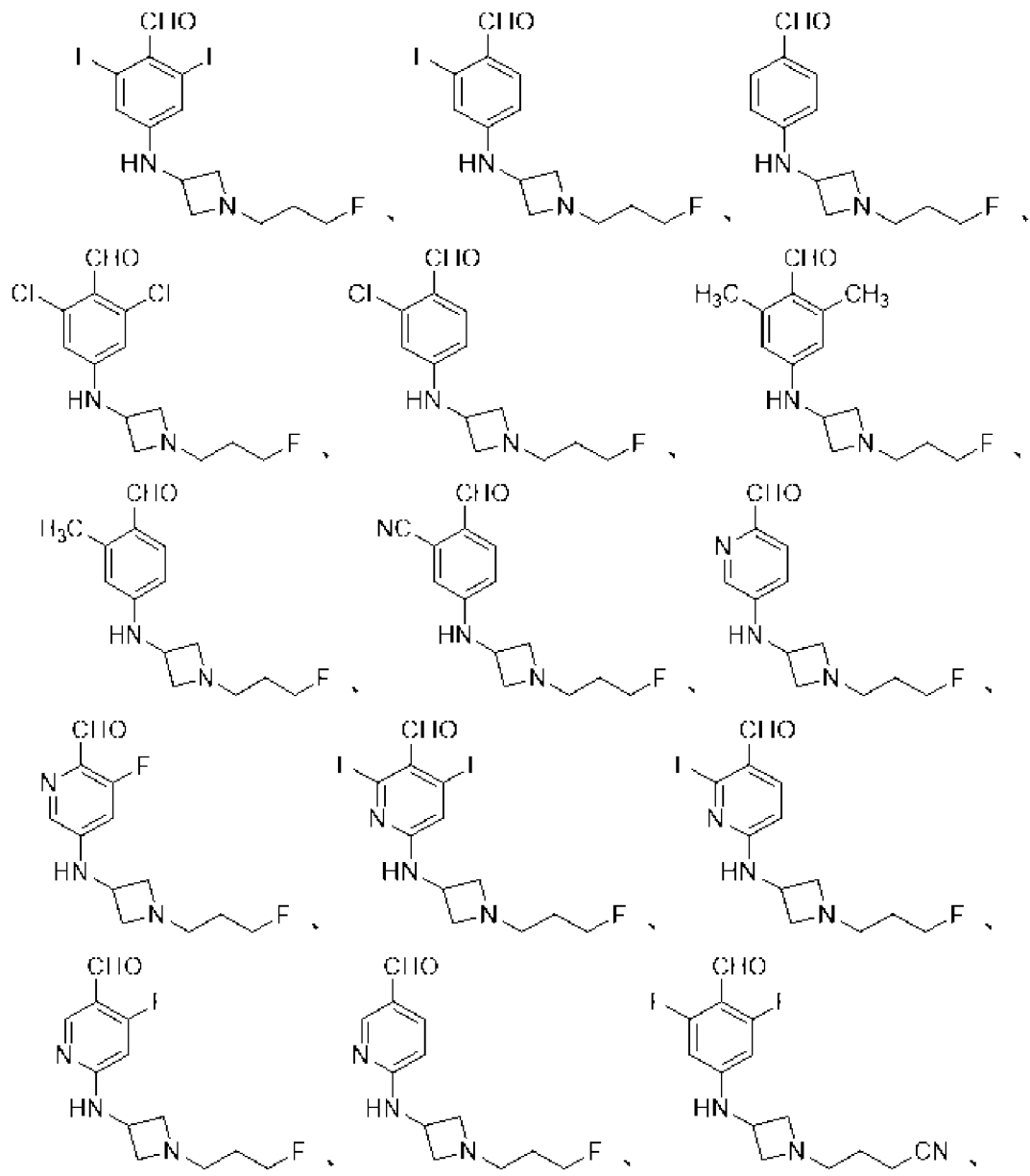
以形成式 (I) 化合物

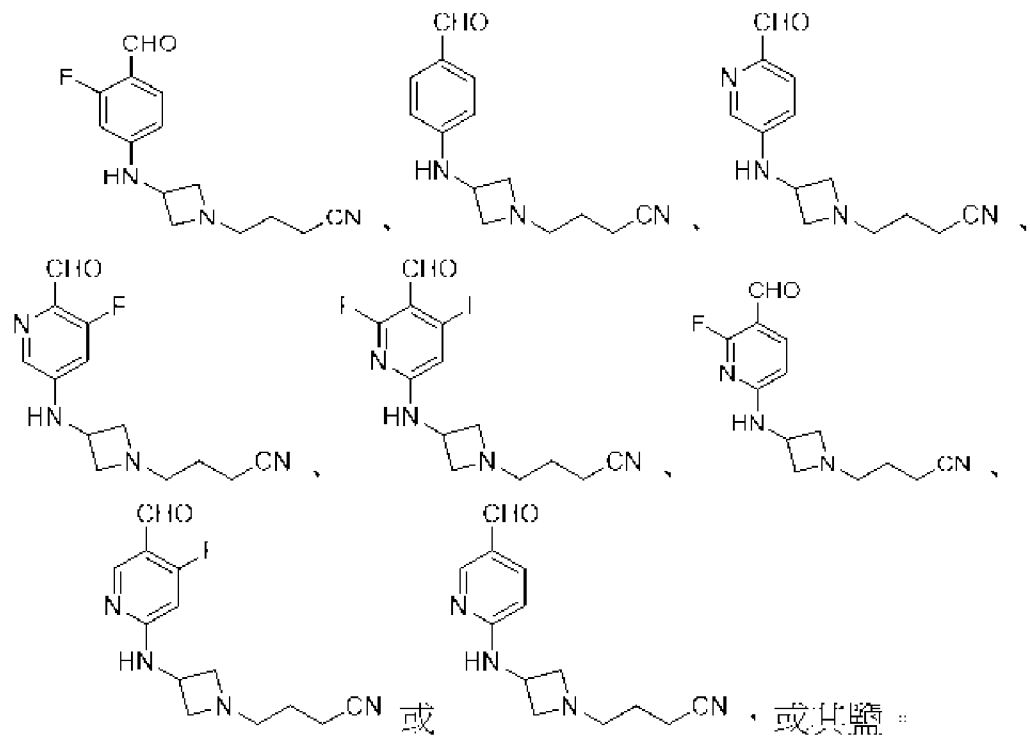


或其立體異構物或醫藥上可接受之鹽。

【請求項31】

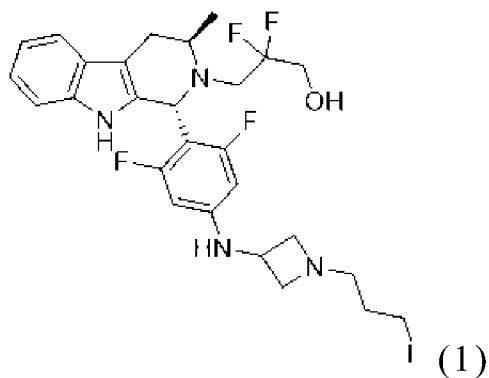
如請求項 30 之方法，其中該式 (X) 化合物為：





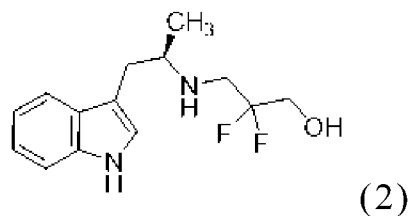
【請求項32】

一種合成具有式 (1) 之化合物



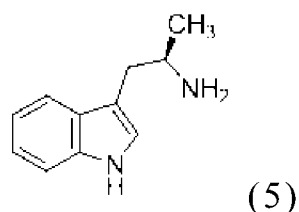
或其醫藥上可接受之鹽之方法，該方法包括：

(a) 根據如請求項 1 之方法合成式 (2) 化合物

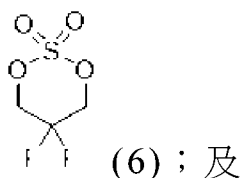


或其鹽，

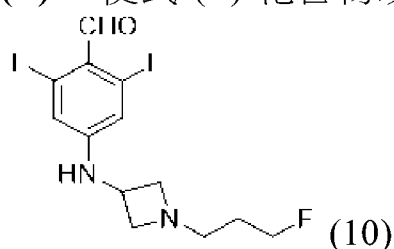
其中該式 (V) 化合物具有式 (5)



或其鹽且該式 (VI) 化合物具有式 (6)



(b) 使式 (2) 化合物或其鹽與式 (10) 化合物



或其鹽接觸，從而製備式 (1) 化合物或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項33】

如請求項 32 之方法，其中該式 (6) 化合物藉由以下製備：

- (a) 使式 (12a) 化合物 (12a) 與 H_2SO_4 接觸，以製備式 (12b) 化合物；
- (b) 還原式 (12b) 化合物，以製備式 (12c) 化合物；
- (c) 在 SOCl_2 存在下環化式(12c)化合物，以製備式 (12d) 化合物；及
- (d) 使式 (12d) 化合物與 FeCl_3 、 NaOCl 及鹼接觸，從而製備該式 (6) 化合物。