



(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 I731540 B

(45) 公告日：中華民國 110 (2021) 年 06 月 21 日

(21) 申請案號：109100127

(22) 申請日：中華民國 109 (2020) 年 01 月 03 日

(51) Int. Cl. : C07D207/34 (2006.01)

C07D211/46 (2006.01)

C07D401/14 (2006.01)

A61K31/496 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30) 優先權：2019/01/04 世界智慧財產權組織 PCT/CN2019/070514

(71) 申請人：大陸商蘇州亞盛藥業有限公司 (中國大陸) (CN)

中國大陸

香港商亞盛醫藥集團 (香港) 有限公司 (香港地區) (HK)

香港

(72) 發明人：郭明 (US)；溫劍鋒 (CN)；吳天助 (CN)；陸惠榮 (CN)；許峰 (CN)

(74) 代理人：蔡清福；蔡馭理

(56) 參考文獻：

WO 2012/103059A2

WO 2014/113413A1

審查人員：陳瓊如

申請專利範圍項數：9 項 圖式數：0 共 58 頁

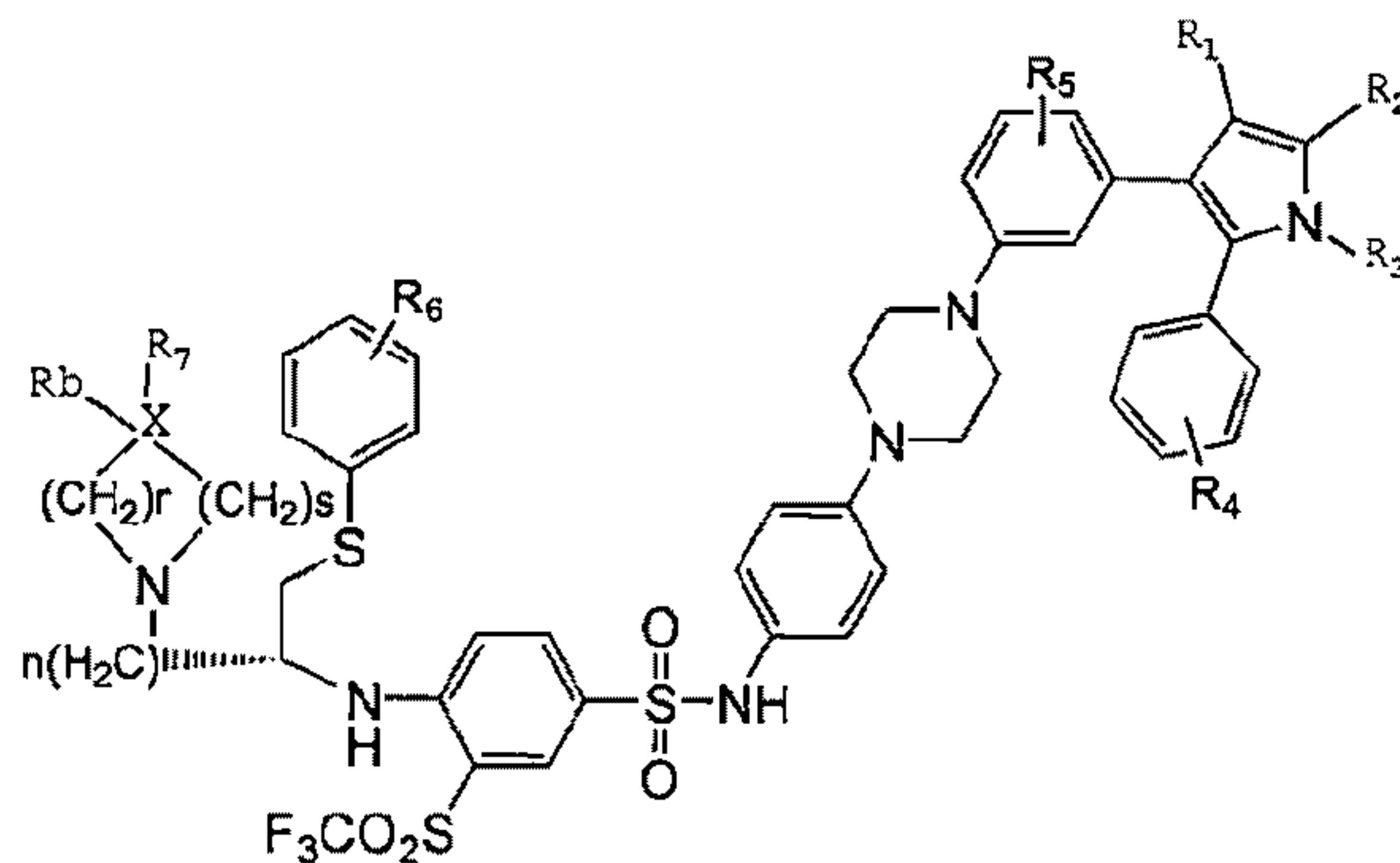
(54) 名稱

製備磺胺類藥物的方法

(57) 摘要

本發明涉及一種製備磺胺類藥物的方法，該磺胺類藥物是 Bcl-2/Bcl-xL 的抑制劑，包括化合物 (3R)-1-(3-(4-(4-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-1-異丙基-4-甲磺醯基-5-甲基-1H-吡咯-3-基)-5-氟苯基)哌嗪-1-基)-苯氨基磺醯)-2-三氟甲磺醯基-苯胺基)-4-苯硫基-丁基)-哌啶-4-羥基，本發明還涉及用於製備該磺胺類藥物的中間體，新的終產物及其治療用途、製藥用途。

特徵化學式：



I731540

修正之日期：110年4月6日

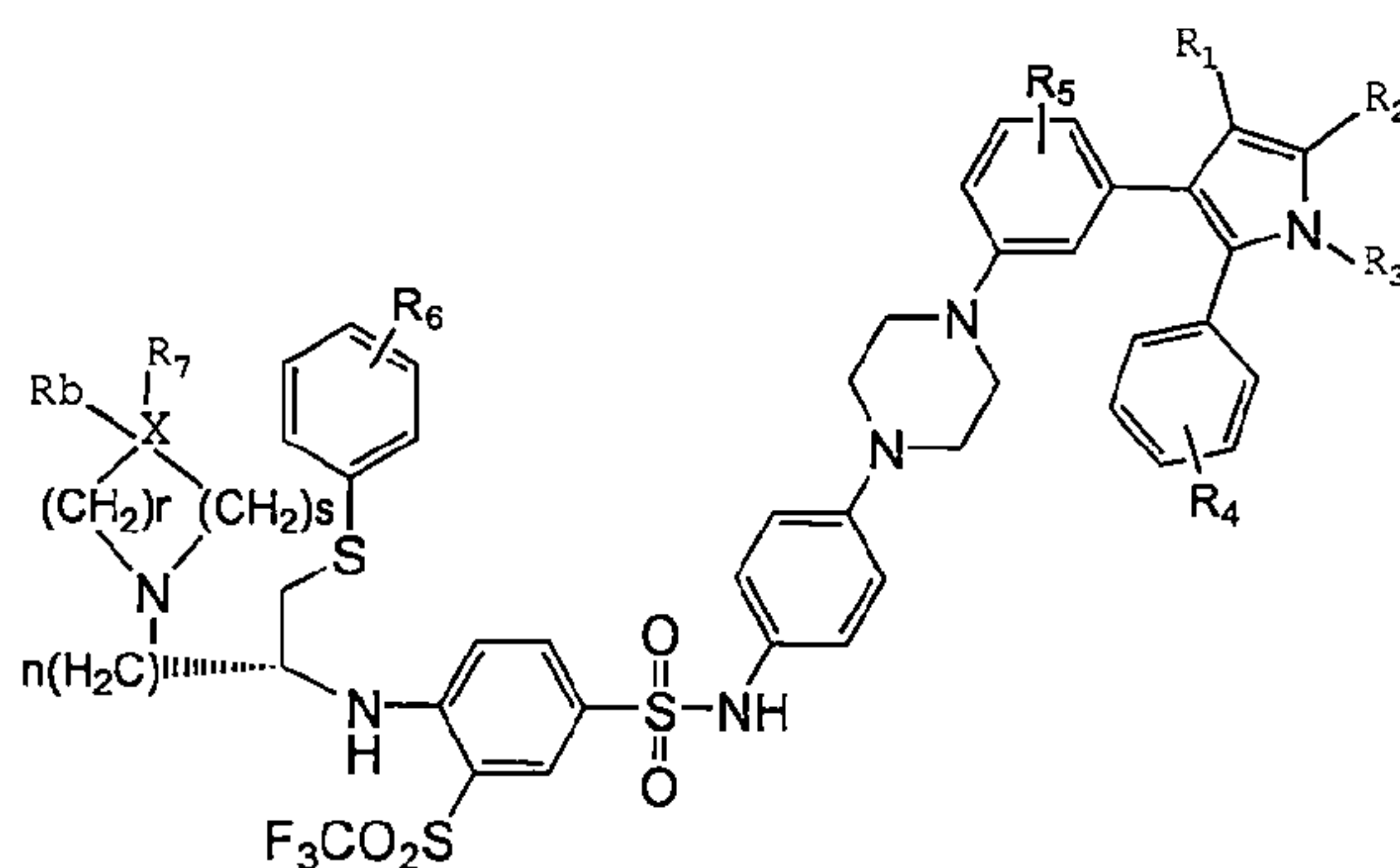
【發明摘要】

【中文發明名稱】 製備磺胺類藥物的方法

【中文】

本發明涉及一種製備磺胺類藥物的方法，該磺胺類藥物是Bcl-2/Bcl-xL 的抑制劑，包括化合物(3R)-1-(3-(4-(4-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-1-異丙基-4-甲磺醯基-5-甲基-1H-吡咯-3-基)-5-氟苯基)哌嗪-1-基)-苯氨基磺醯)-2-三氟甲磺醯基-苯胺基)-4-苯硫基-丁基)-哌啶-4-羥基，本發明還涉及用於製備該磺胺類藥物的中間體，新的終產物及其治療用途、製藥用途。

【特徵化學式】



修正之日期：110年4月6日

【發明說明書】

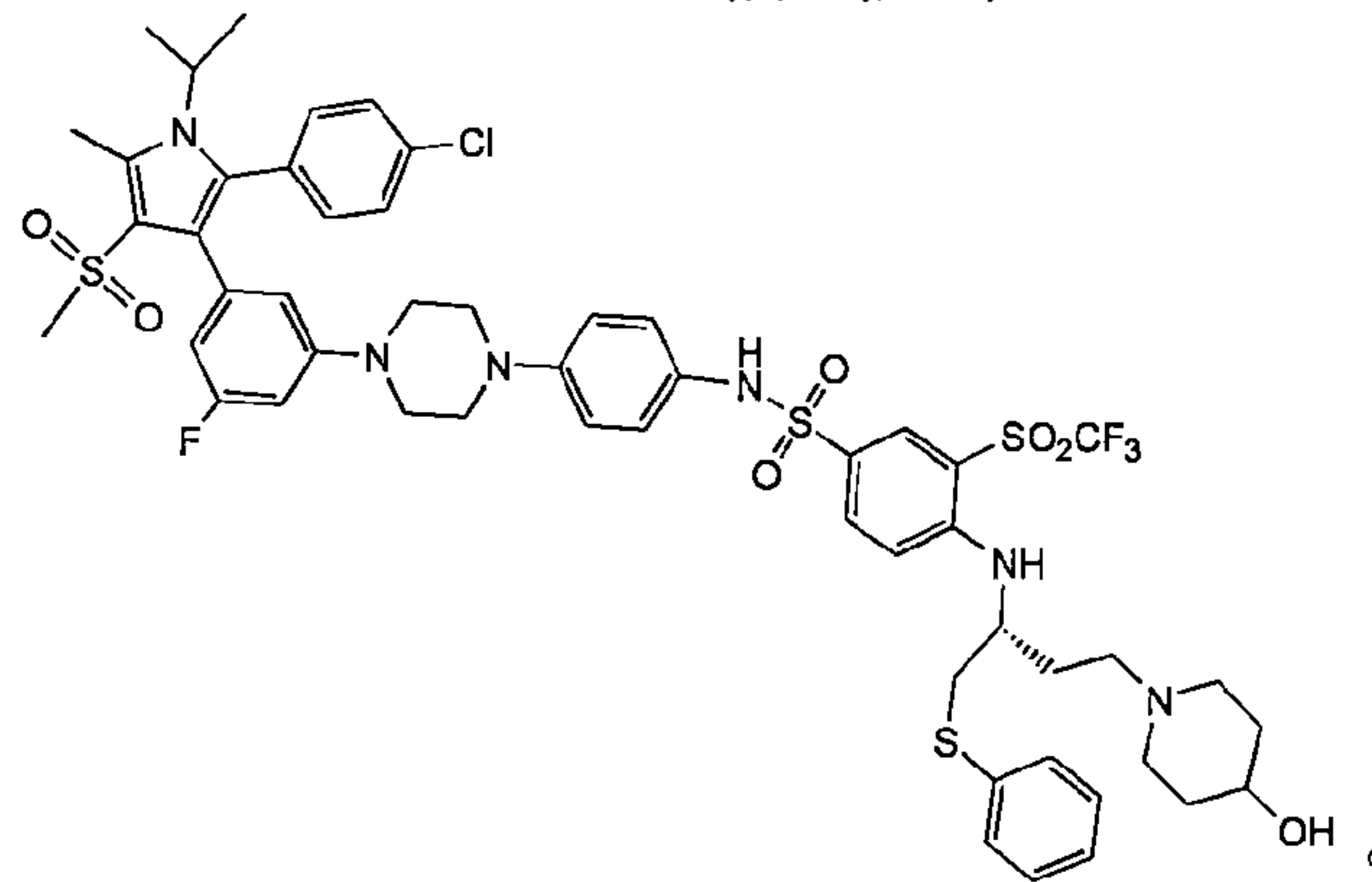
【中文發明名稱】 製備磺胺類藥物的方法

【技術領域】

【0001】本發明涉及一種製備磺胺類藥物的方法，該磺胺類藥物是 Bcl-2/Bcl-xL 的抑制劑，尤其是(3R)-1-(3-(4-(4-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-1-異丙基-4-甲磺醯基-5-甲基-1H-吡咯-3-基)-5-氟苯基)哌嗪-1-基)-苯氨基磺醯)-2-三氟甲磺醯基-苯胺基)-4-苯硫基-丁基)-哌啶-4-羥基，本發明還涉及用於製備該磺胺類藥物的中間體，新的終產物及其製藥用途。

【先前技術】

【0002】化合物(3R)-1-(3-(4-(4-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-1-異丙基-4-甲磺醯基-5-甲基-1H-吡咯-3-基)-5-氟苯基)哌嗪-1-基)-苯氨基磺醯)-2-三氟甲磺醯基-苯胺基)-4-苯硫基-丁基)-哌啶-4-羥基（以下簡稱為化合物 1）是一種可以作為 Bcl-2/Bcl-xL 抑制劑的磺胺類藥物，其結構式如下



【0003】化合物 1 是一種潛在的 Bcl-2 和/或 Bcl-xL 抑制劑（參見 US8691184B）。該化合物可有效誘導癌細胞的細胞凋亡，並具有與靶向 Bcl-2 和 Bcl-xL 高度一致的作用機制，該化合物可治療各種癌症，包括但不限於：膀胱癌、乳腺癌、結腸癌、腎癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、睪丸癌、

泌尿生殖道癌、淋巴系統癌、直腸癌、喉癌、胰腺癌、食管癌、胃癌、膽囊癌、子宮頸癌、甲狀腺癌、腎癌和皮膚癌；淋巴系的造血腫瘤；骨髓系的造血腫瘤；中樞和外周神經系統的腫瘤；間質來源的腫瘤；和其它腫瘤。

【0004】專利 US8691184B（以下簡稱為專利 1）揭露了製備化合物 1 的方法，使用了危險的試劑、例如 n-BuLi，且需苛刻的溫度控制條件、例如-78°C 的低溫條件，存在安全隱患，產生有毒副產物，造成環境污染，採用易於污染環境的溶劑，成本較高，週期較長，總產率較低，也限制批量產能。化合物 1 通過高效液相製備獲得，成本高，不適合擴大生產。因此，迫切需要一種適於擴大生產的製備化合物 1 的方法，以解決現有技術中存在的技術問題，該方法能夠避免使用危險的試劑、例如 n-BuLi 以及 Pd/C 和苛刻的溫度控制條件、例如-78°C 的低溫條件，不產生或少產生有毒副產物，不適用或減少使用易於污染環境的溶劑，減少了有機溶劑廢液的排放，減少或不採用柱層析純化，減少或不採用液相純化和凍幹操作，降低成本，縮短週期，提高產率，提高批量產能。

【發明內容】

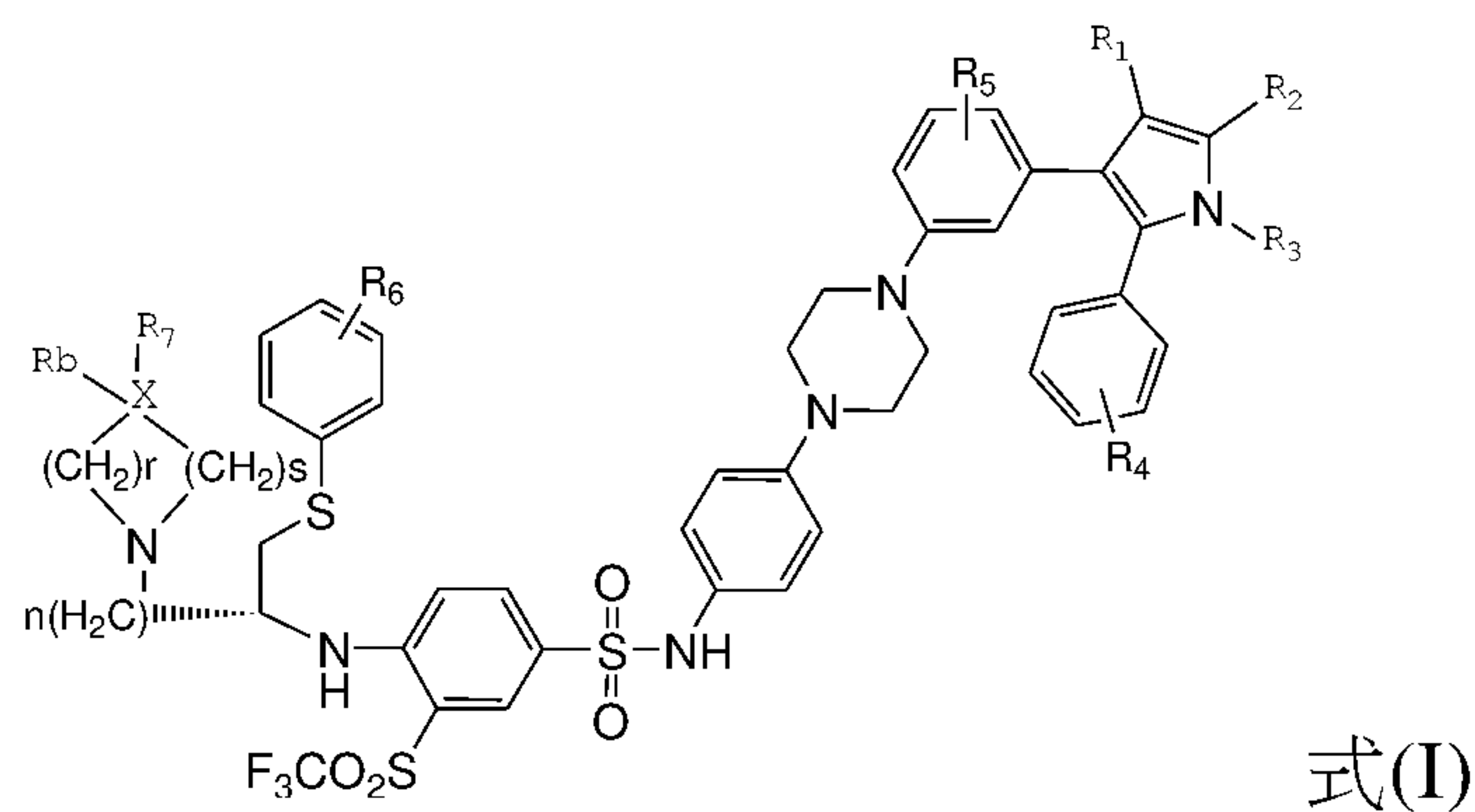
【0005】本發明的目的是提供一種製備磺胺類藥物、包括式(I)化合物、尤其是化合物 1 的方法，該方法可以避免使用危險的 n-BuLi 以及 Pd/C 和苛刻的溫度控制條件、例如-78°C 的低溫條件，採用更安全的試劑，例如用鐵粉、Raney-Ni 還原條件替代危險的 Pd/C 還原，不採用或者減少採用苛刻的溫度控制條件、例如，例如-78°C 的低溫條件，不產生或少產生有毒副產物，不適用或減少使用易於污染環境的溶劑，減少或不採用柱層析純化，減少或不採用液相純化和凍幹操作，降低成本，縮短週期，提高產率，提高批量產能。本發明人令人意外地發現，通過採用 2 種特定的製備方法（即下文該方法 I

第 2 頁，共 46 頁(發明說明書)

和方法 II)，可以減少或不採用柱層析純化，減少或不採用液相純化和凍幹操作，降低成本，縮短週期，提高產率，提高批量產能。本發明基於此發現而得以完成。

具體地說，本發明第一方面涉及一種製備具有以下式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽的方法，

【0006】 1.一種製備具有以下式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽的方法，



式(I)

其中，

R₁ 是 SO₂R'，

R₂ 是 C1-C4 烷基，

R₃ 是 C1-C4 烷基，

R₄ 是鹵素，

R₅ 是鹵素，

R₆ 選自 H、鹵素、C1-C4 烷基，

R₇ 是羥基，C1-C4 烷氧基或 C1-C4 烷氧基羰基，

R_b 是氫或 C1-C4 烷基，

n、r 和 s 各自獨立地是 1、2、3、4、5 或 6，較佳的是，r 和 s 都是 2 而 n 是 3、4 或 5，更佳的是，n、r 和 s 都是 2，

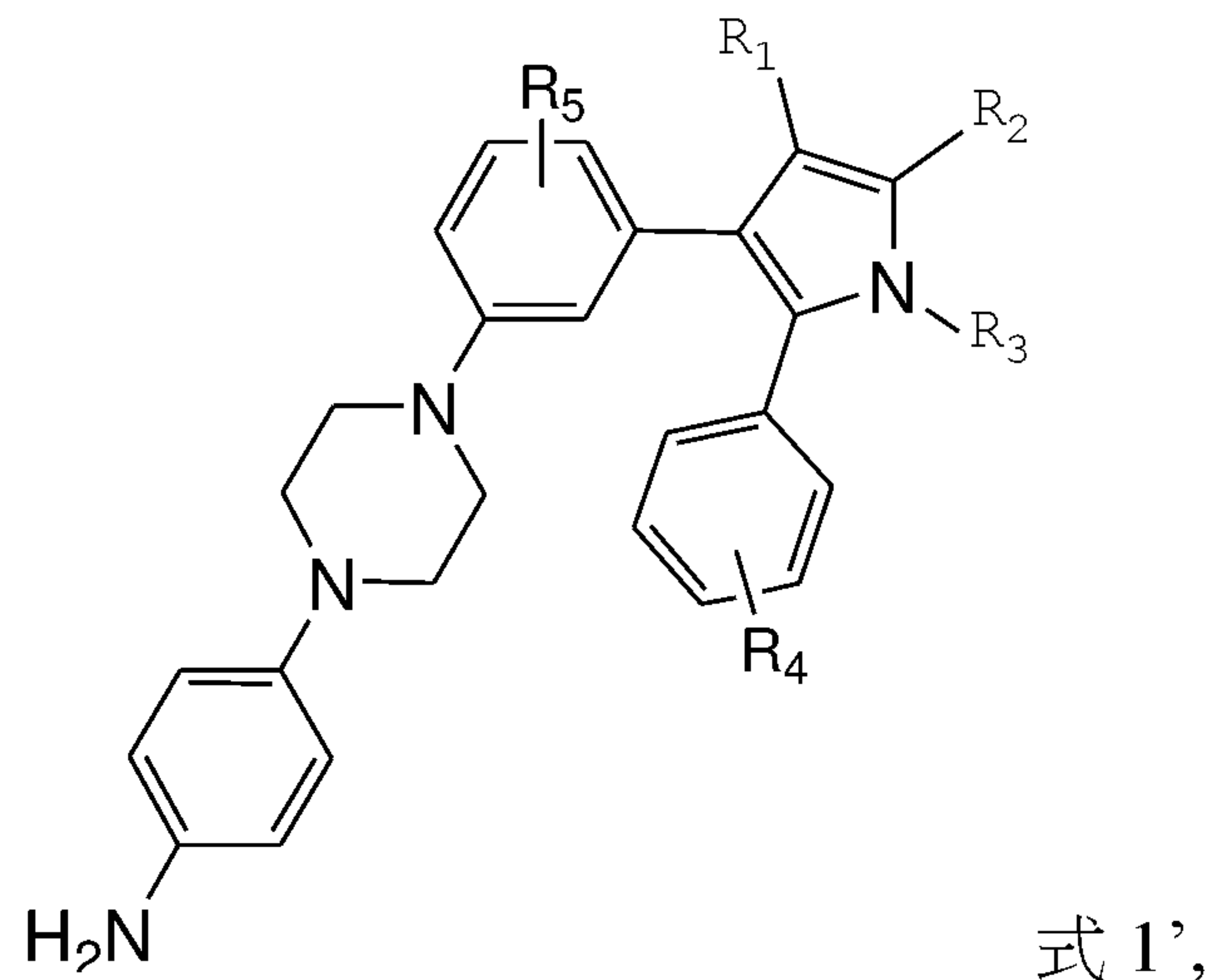
R' 是 C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

步驟 1) 中，相對於式 1 化合物 1 摩爾當量，式 2 化合物是約 1.5 至 3.0eq，在催化劑例如 N,N-二異丙基乙基胺(DIPEA)，例如約 2.0 至 4.0eq 的 DIPEA 的存在下，和/或在有機溶劑例如 DMF 中進行。

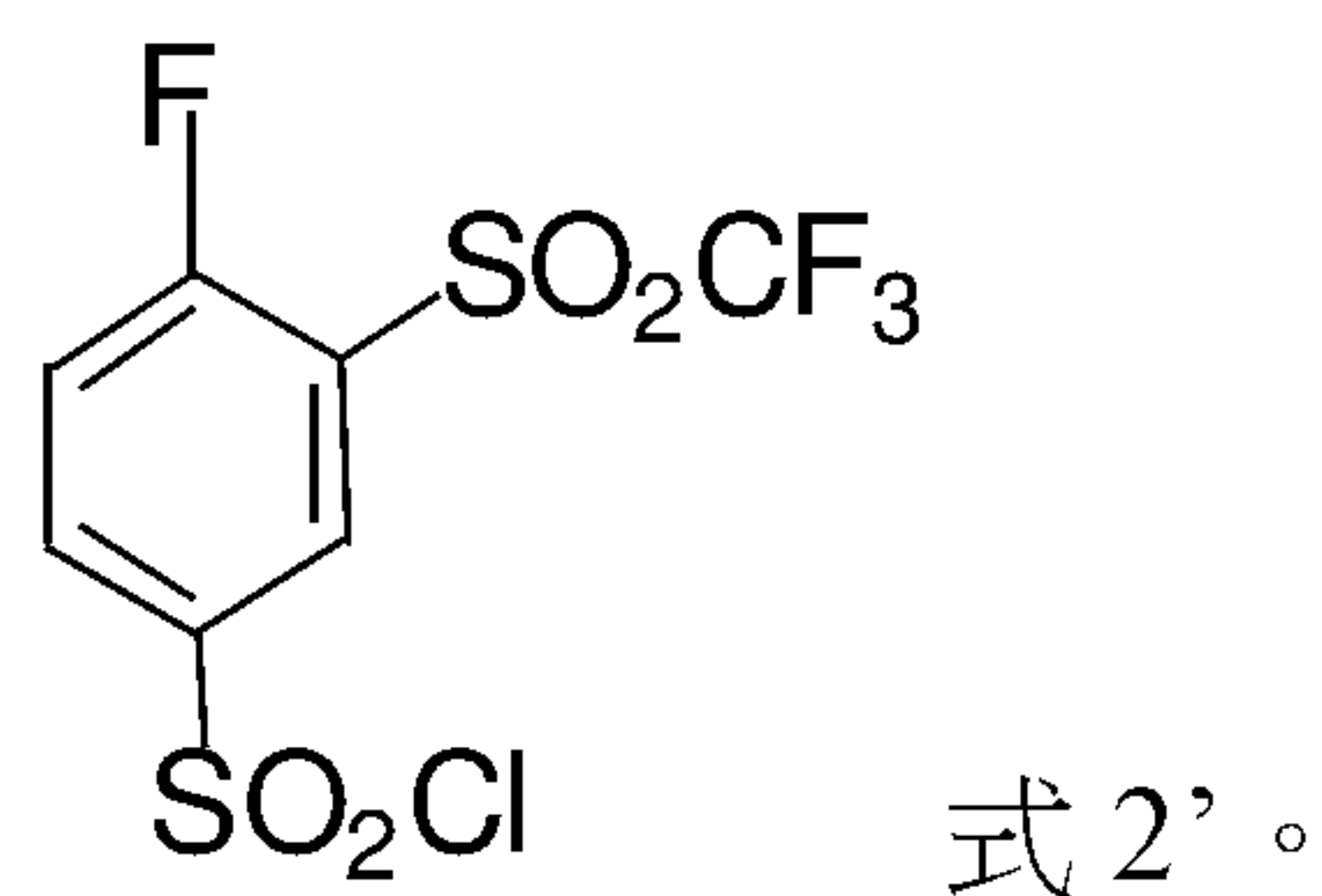
【0009】 4. 上述第 1 項的方法，其中，

式 1 化合物的製備包括以下步驟：

1') 使式 1' 化合物與式 2' 化合物反應產生式 1 化合物



式中，R₁，R₂，R₃，R₄和 R₅ 如上述式(I)中所定義；



【0010】 5. 上述第 4 項的方法，包括以下特徵的一個或複數：

步驟 1') 中，式 2' 化合物相對於式 1' 化合物 1 摩爾當量是約 1.5 至 3.0eq；

步驟 1') 中，在一種極性溶劑或多種極性溶劑的混合物、較佳四氫呋喃、或四氫呋喃和二氯甲烷的混合物中進行；

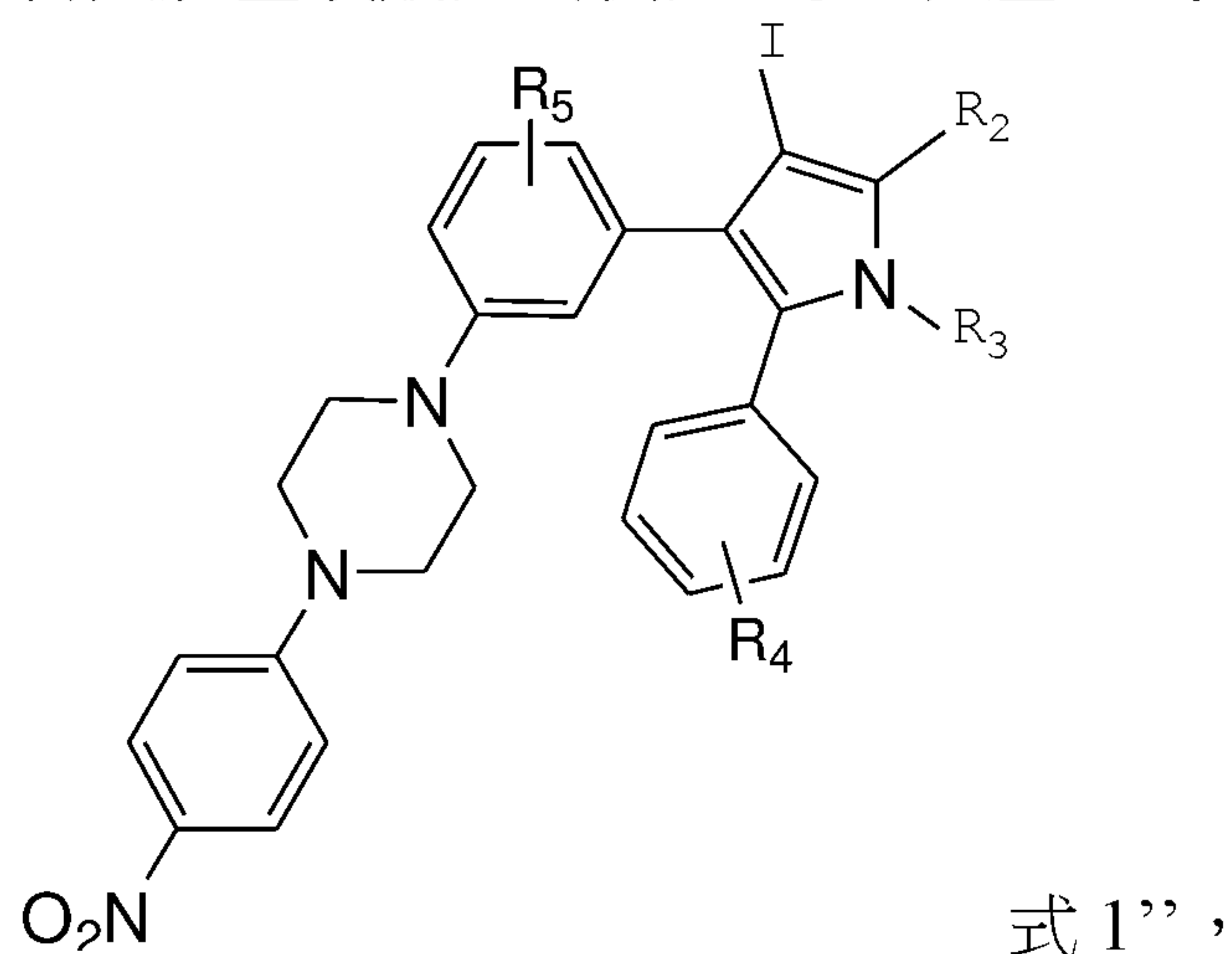
步驟 1') 中，在有機鹼的存在下進行；

步驟 1') 中，在溫度約-10°C 至 10°C 的範圍進行。

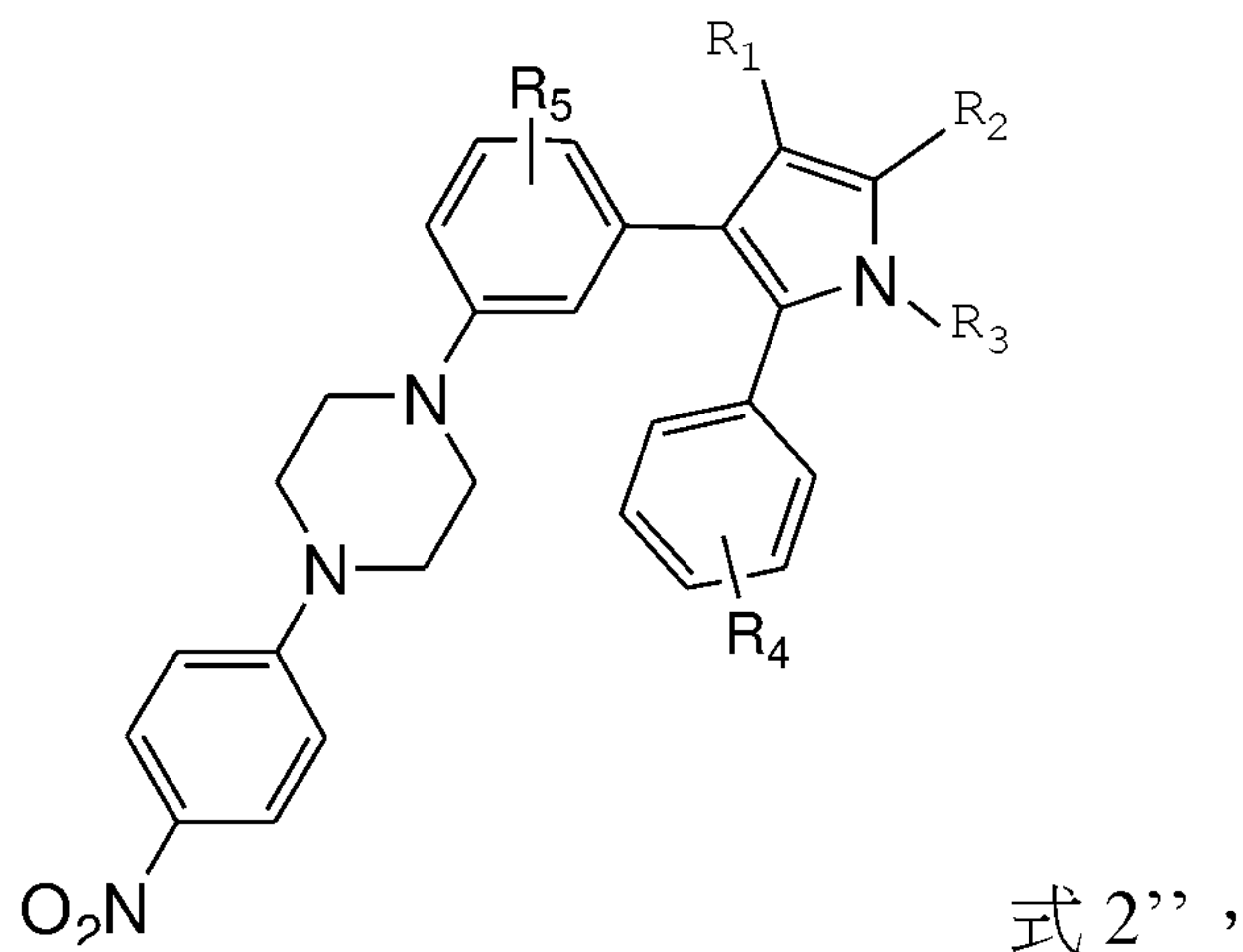
【0011】6. 上述第 4 或 5 項的方法，包括以下特徵的一個或複數：

式 1' 化合物的製備包括以下步驟：

1'') 使式 1'' 化合物與烷基磺酸鹽（例如 R_1Na ）產生式 2'' 化合物



式 1'' 中 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；



式 2'' 中的 R_1 、 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；

2'') 使式 2'' 化合物產生式 1' 化合物。

【0012】7. 上述第 6 項的方法，包括以下特徵的一個或複數：

步驟 1'') 中，相對於式 1'' 化合物 1 摩爾當量，與烷基磺酸鹽（例如 R_1Na ）的用量是約 10 至 15eq；

步驟 1'') 中，相對於式 1'' 化合物 1 摩爾當量，在催化劑例如金屬碘化物是約 0.5 至 1.0eq，L-脯氨酸約 1.0-1.3 eq，鹼金屬氫氧化物的存在下，和/或在有機溶劑中，在約 80-110°C 進行；

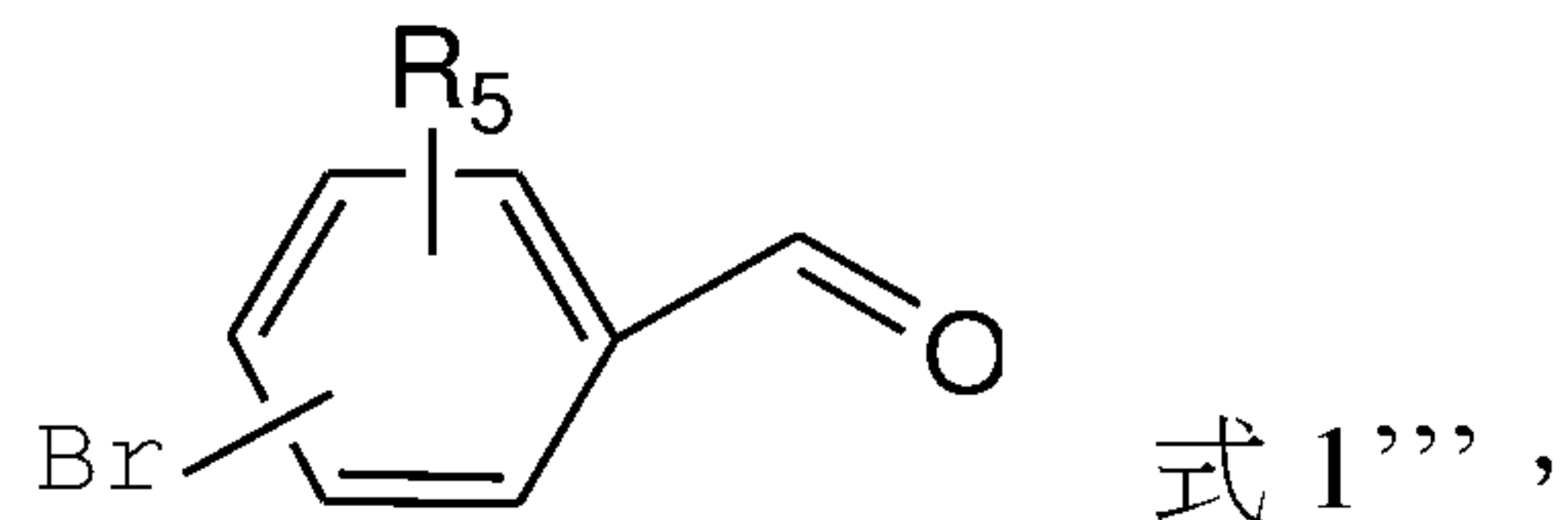
步驟 2'') 中，採用催化劑，選自雷尼鎳、鐵粉；

步驟 2'') 中，在極性溶劑例如四氫呋喃中進行。

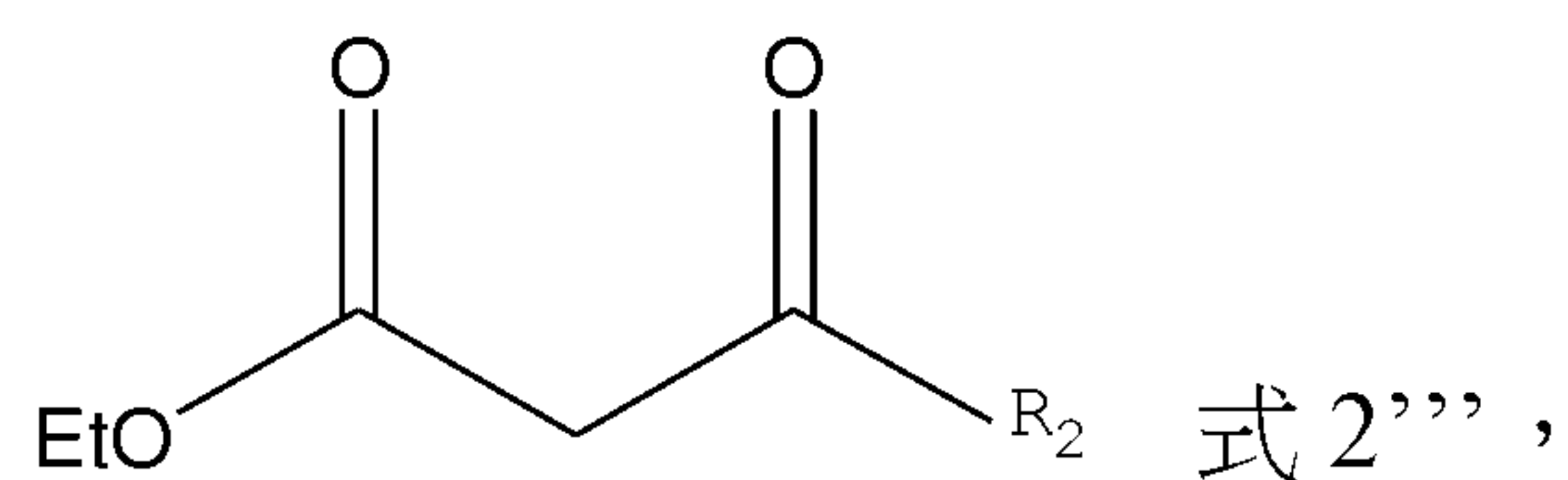
【0013】 8. 上述第 6 或 7 項的方法，包括以下特徵的一個或複數：

式 1'' 化合物的製備包括以下步驟：

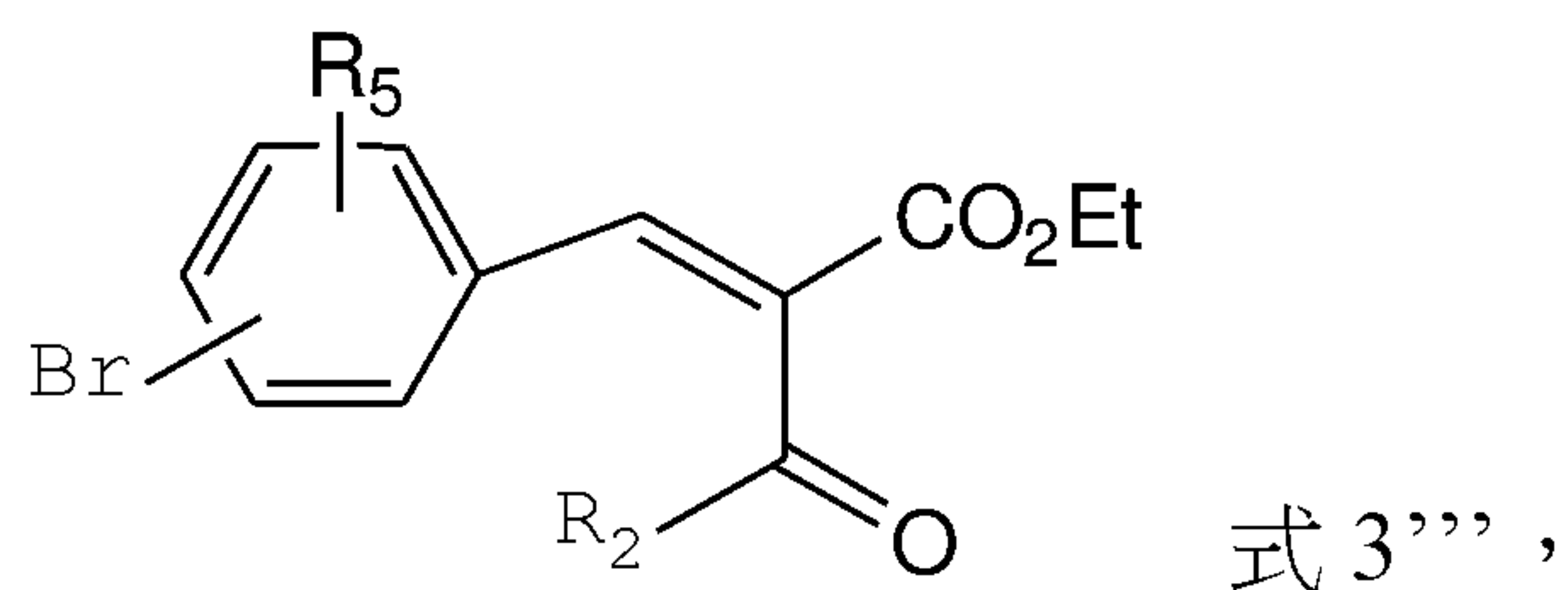
1''') 使式 1''' 化合物與式 2''' 化合物反應，產生式 3''' 化合物，



式 1''' 中 R₅ 如上述式(I)中所定義；

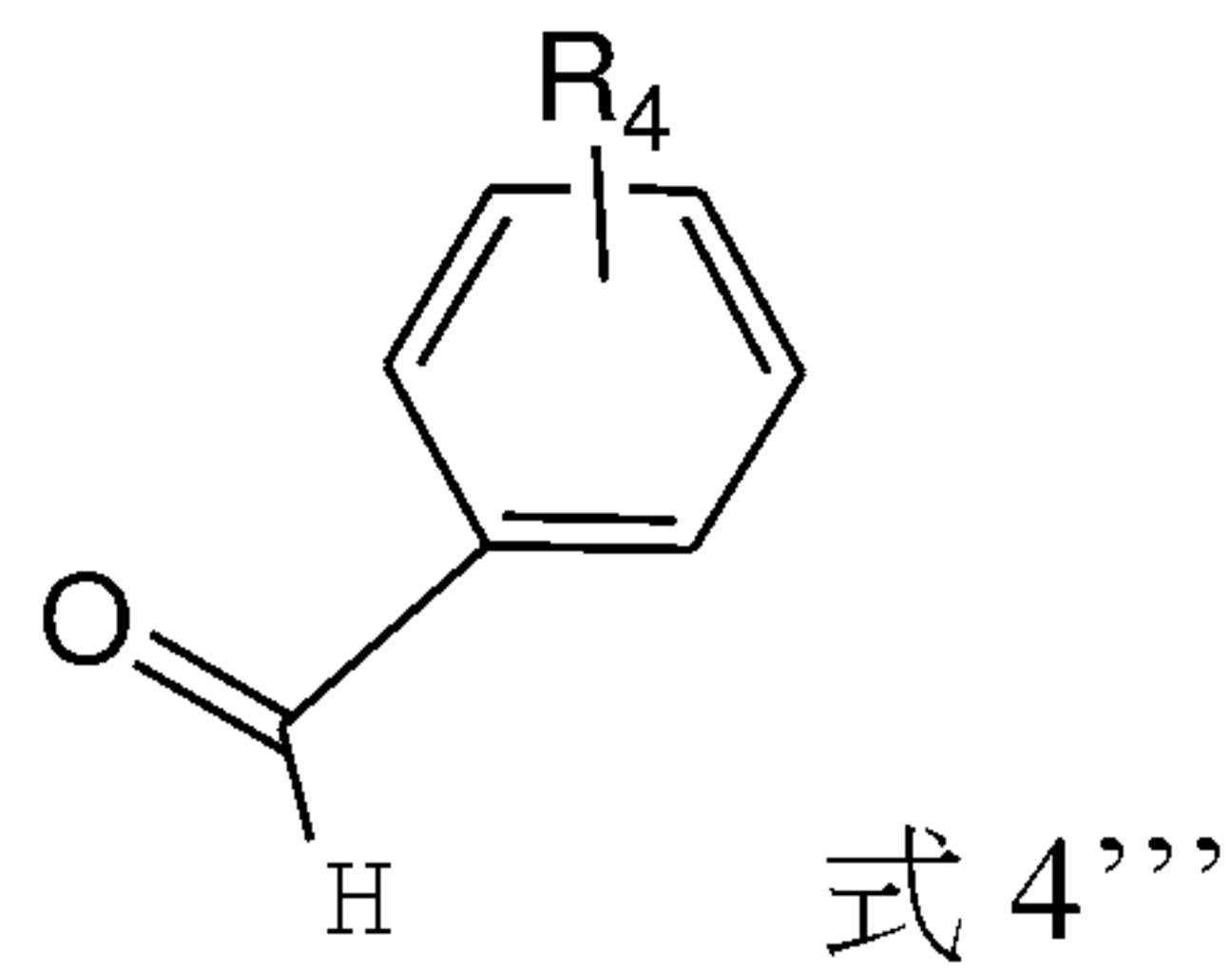


式 2''' 中的 R₂ 如上述式(I)中所定義；

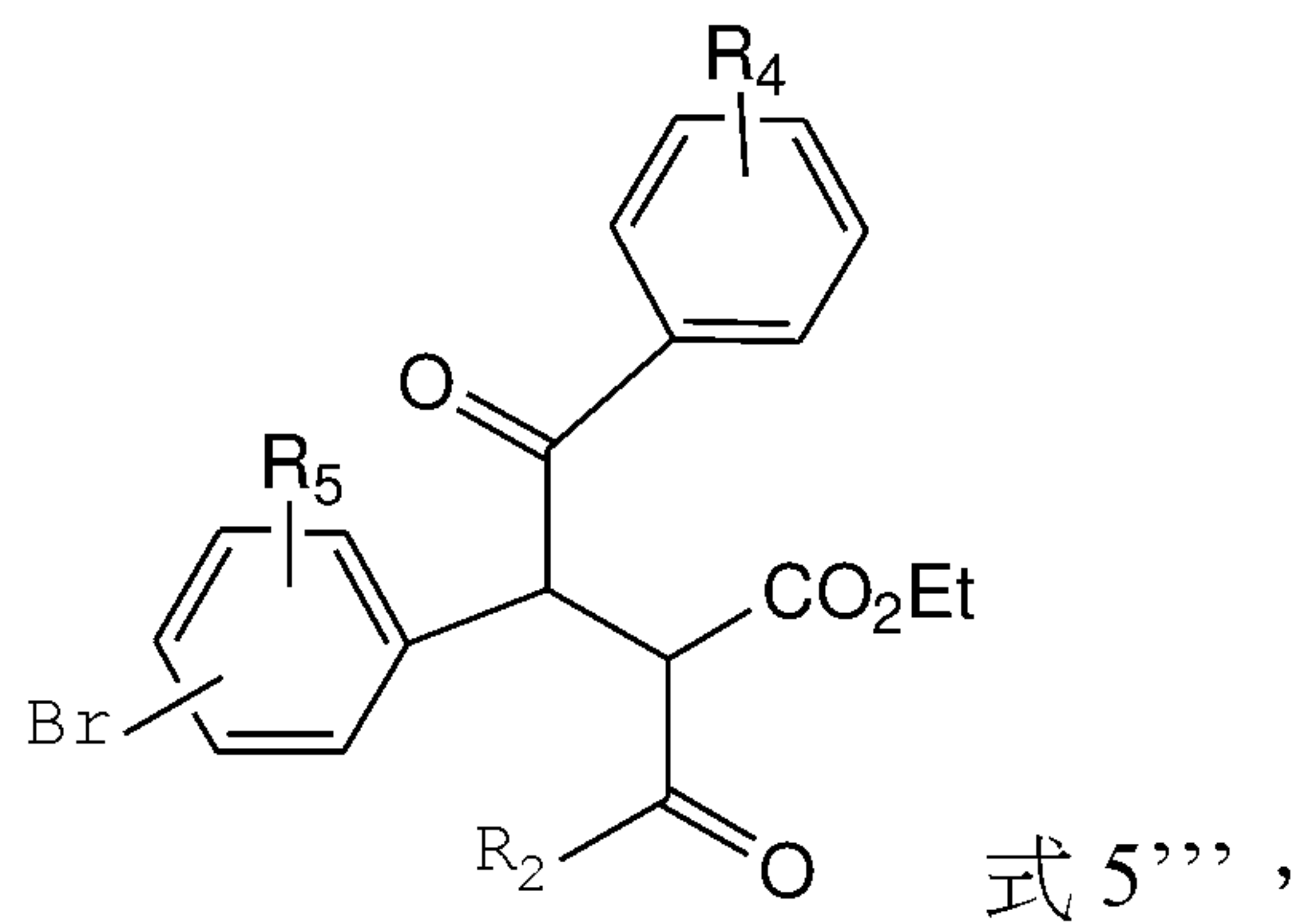


式 3''' 中的 R₂ 和 R₅ 如上述式(I)中所定義；

2''') 使式 3''' 化合物與式 4''' 化合物反應，產生式 5''' 化合物，

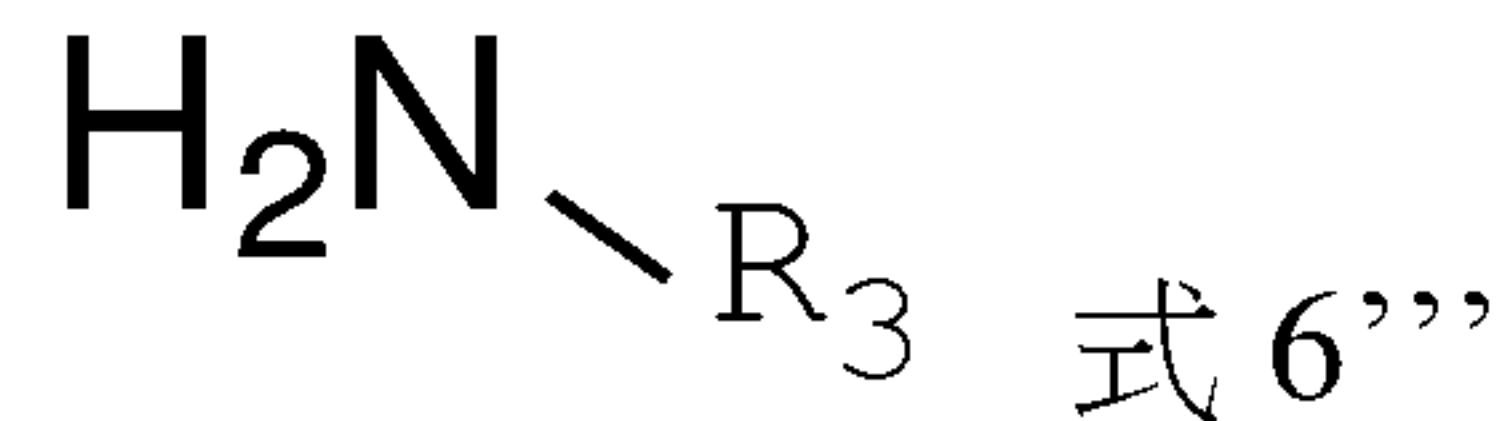


式 4''' 中的 R_4 如上述式(I)中所定義；

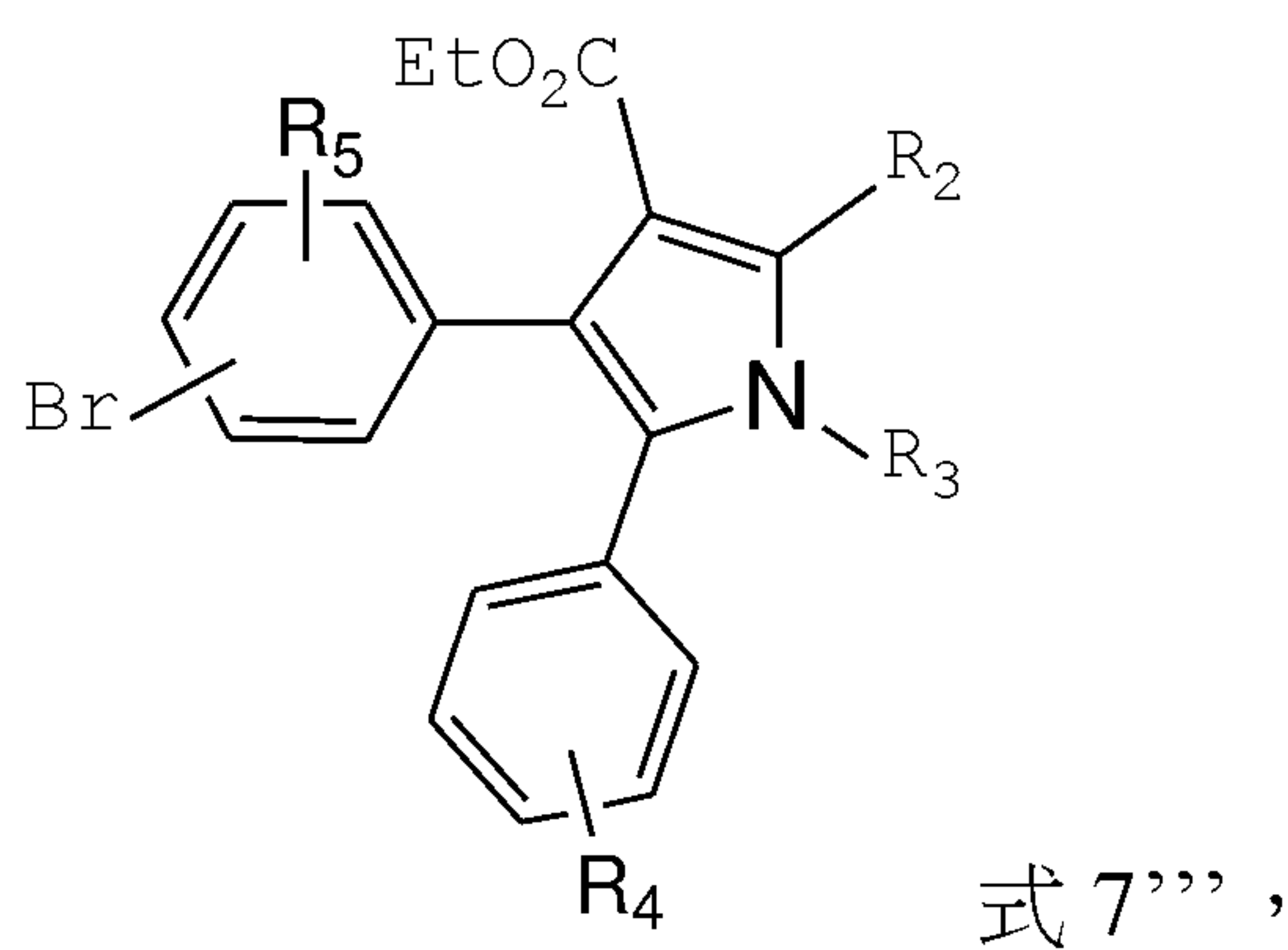


式 5''' 中的 R_2 , R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；

3''') 使式 5''' 化合物與式 6''' 化合物反應，產生式 7''' 化合物，

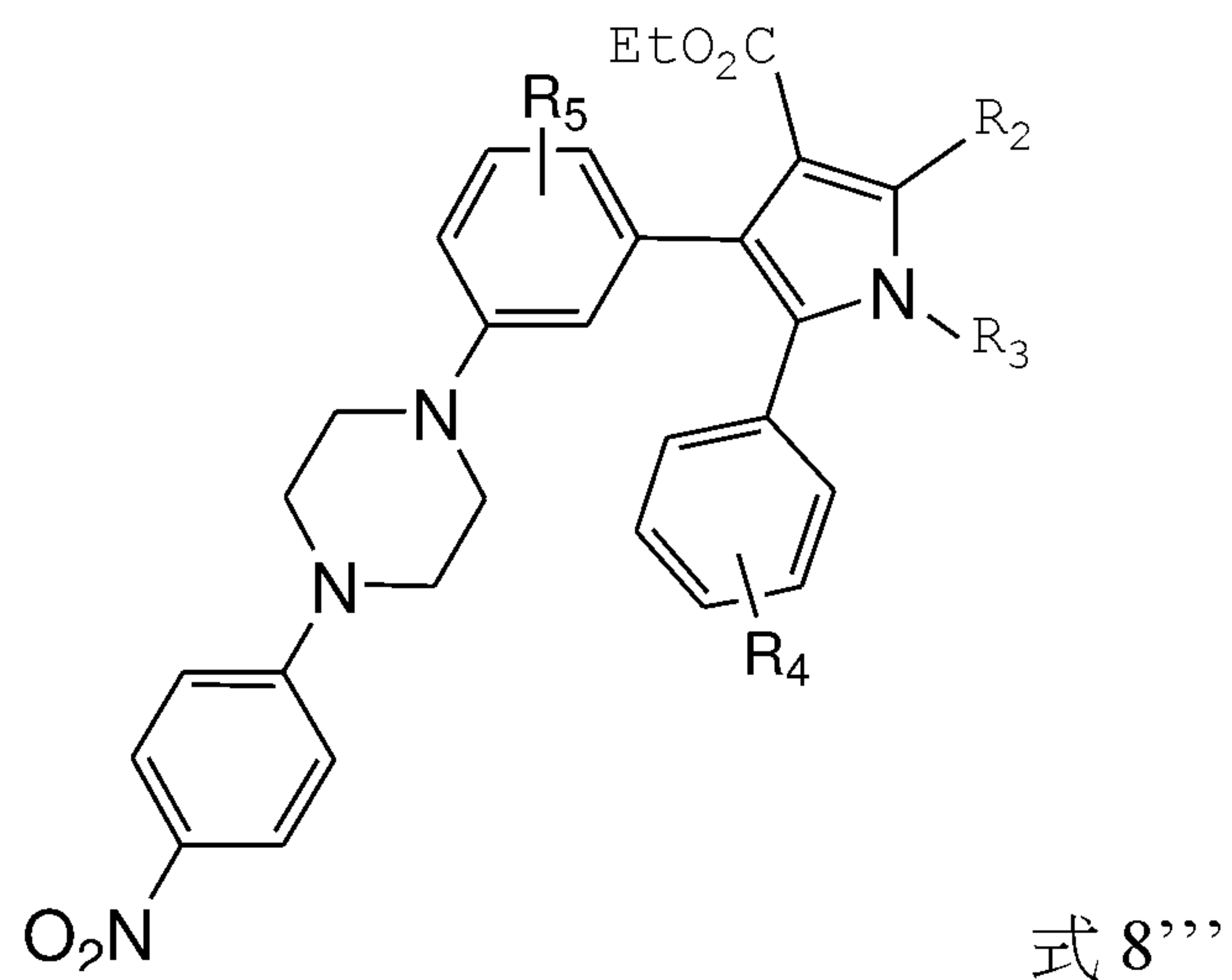


式 6''' 中的 R_3 如上述式(I)中所定義；



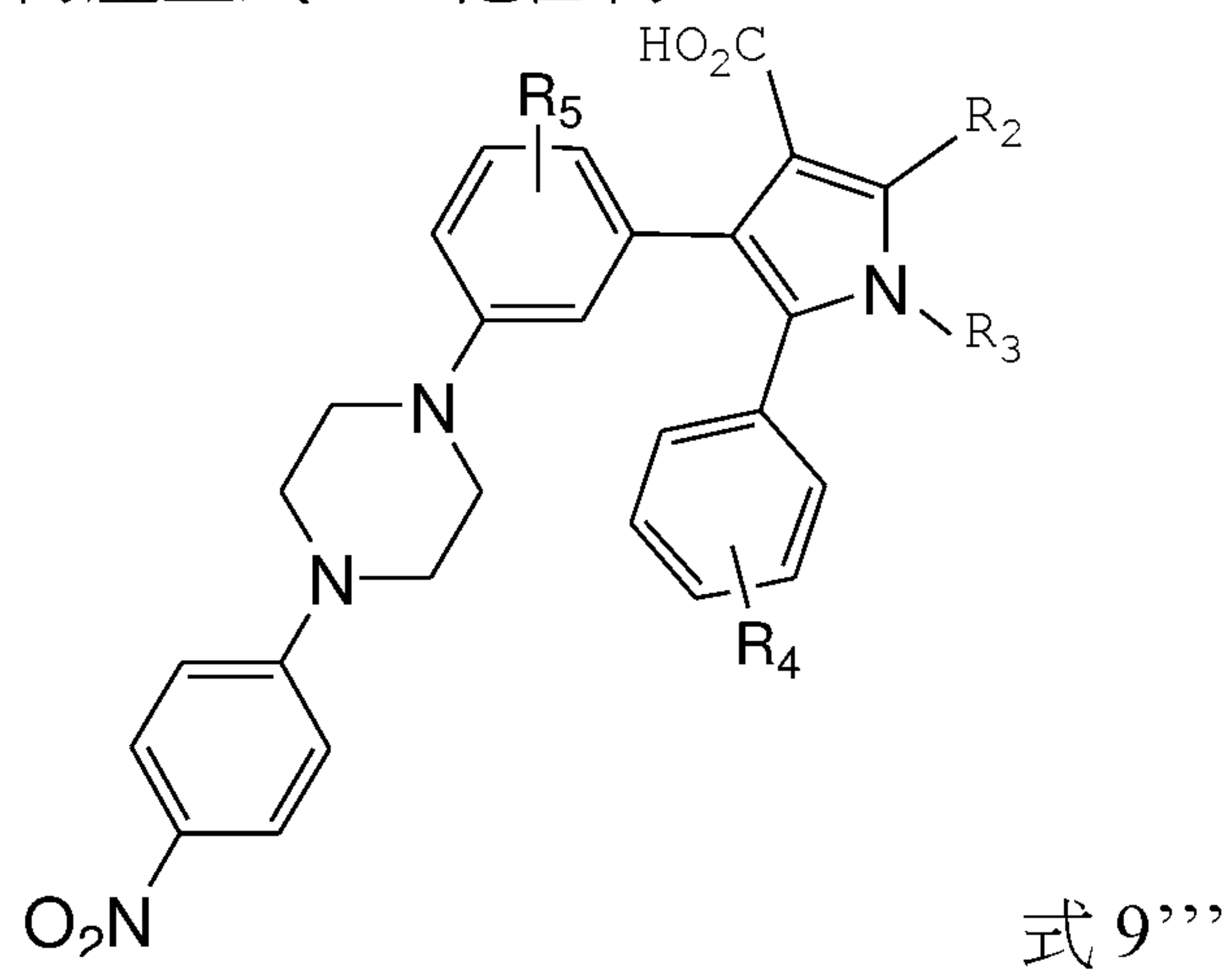
式 7''' 中的 R_2 , R_3 , R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；

4''') 使式 7''' 化合物產生式 8''' 化合物，



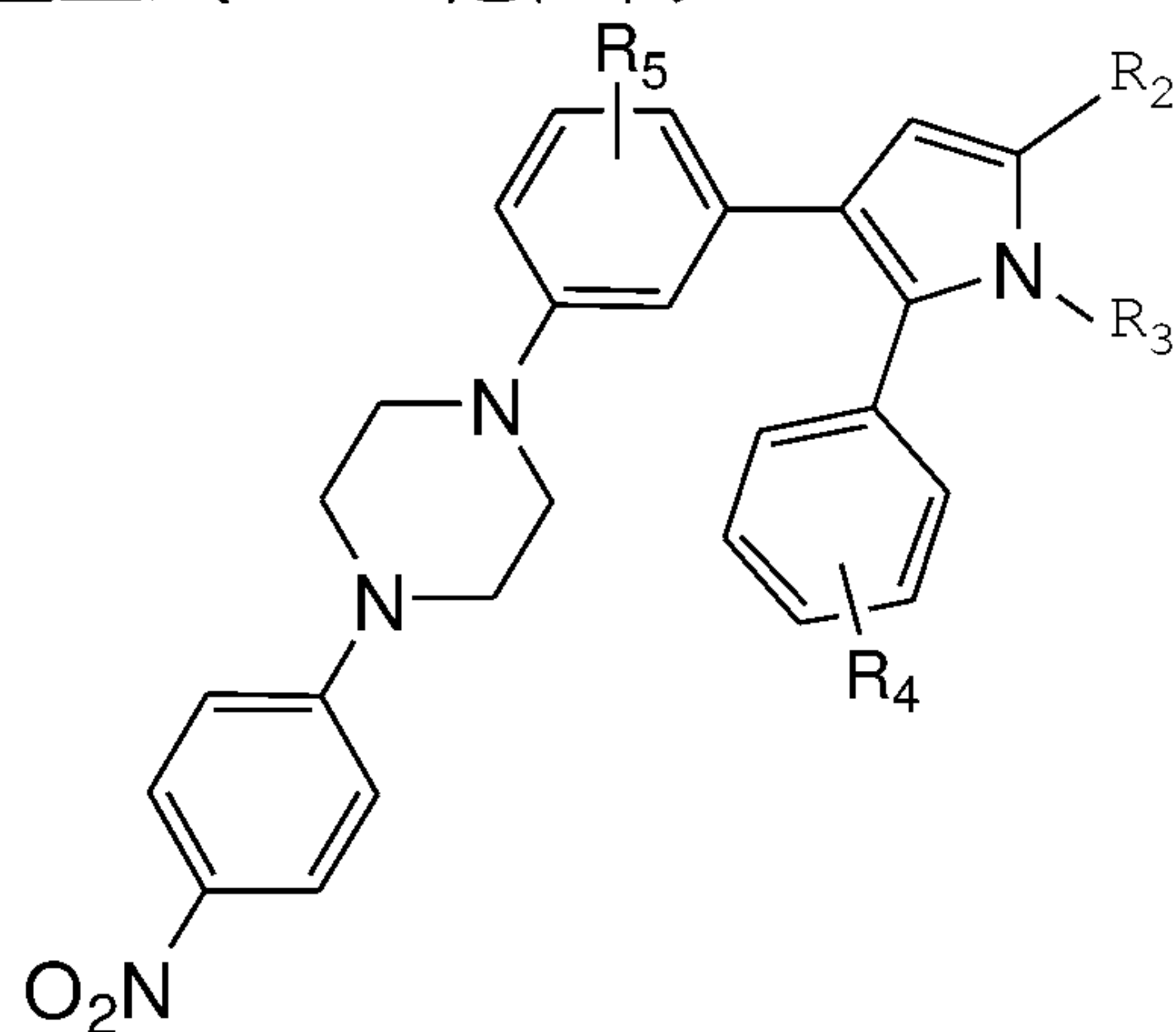
式 8'''' 中的 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；

5''') 使式 8'''' 化合物產生式 9'''' 化合物，



式 9'''' 中的 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；

6''') 使式 9'''' 化合物產生式 10'''' 化合物，



式 10''''

式 10'''' 中的 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；

修正之日期：110年4月6日

7''') 使式 10''') 化合物產生式 1''') 化合物。

【0014】9. 上述第 8 項的方法，其中，式 1''')，式 3''')，式 5''') 和式 7''') 中，R₅ 取代在苯環上的間位，或 R₅ 和 Br 都取代在苯環上的間位。

【0015】10. 上述第 8 或 9 項的方法，包括以下特徵的一個或複數：

步驟 1''') 中，式 1''') 化合物在有機溶劑中的濃度是約 0.4~0.5M；

步驟 1''') 中，在有機鹼例如四氫吡咯，哌啶的存在下，和/或在 AcOH 的存在下，和/或在有機溶劑，在回流下，進行約 18-20 小時；

步驟 2''') 中，在有機鹼，3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑鎊溴化物的存在下，和/或在極性溶劑存在下，在約 60-80°C，較佳約 70°C，進行 18-20 小時；

步驟 3''') 中，式 6''') 化合物的用量是相對於式 5''') 化合物為 8-15eq；

步驟 3''') 在極性溶劑，較佳甲醇、乙醇、異丙醇中進行；

步驟 3''') 在 AcOH、較佳相對於式 5''') 化合物為約 10eq 的 AcOH 存在下，和/或在 40-70°C，例如 50°C，進行約 18~20 小時；

步驟 4''') 中，式 7''') 化合物與 1-(硝基苯基)哌嗪、較佳相對於式 7''') 化合物的約 1.8~2eq 的 1-(硝基苯基)哌嗪反應；

步驟 4''') 在催化劑例如金屬碘化物、L-脯氨酸、碳酸鹽存在下，和/或在有機溶劑在 110-130°C，進行約 18-20 小時；

步驟 5''') 中，在過量鹼比如氫氧化物的存在下進行；

步驟 5''') 中，在混合溶劑例如二氧六環: 乙醇: 水=1:1:1 的混合溶劑中進行；

步驟 5''') 中，進行回流，約 40-50 小時；

步驟 6''') 在 TFA 和 DCM 中進行約 30 分鐘-1 小時；

步驟 7''') 在 N-碘代丁二醯亞胺 (NIS) 存在下, 和/或在有機溶劑中, 在 0°C~RT 中進行;

步驟 1'') 和 2'') 在一鍋法中進行。

【0016】 11. 上述第 4 或 5 項的方法, 包括以下特徵的一個或複數:

步驟 1'') 中, 相對於式 1'' 化合物 1 摩爾當量, 烷基磺酸鹽 (例如 R_1Na) 用量是約 10 至 15eq;

步驟 1'') 中, 相對於式 1'' 化合物 1 摩爾當量, 在催化劑例如金屬碘化物是約 0.5 至 1.0eq, L-脯氨酸約 1.0-1.3 eq, 鹼金屬氫氧化物的存在下, 和/或在有機溶劑中, 在 80-110°C 進行;

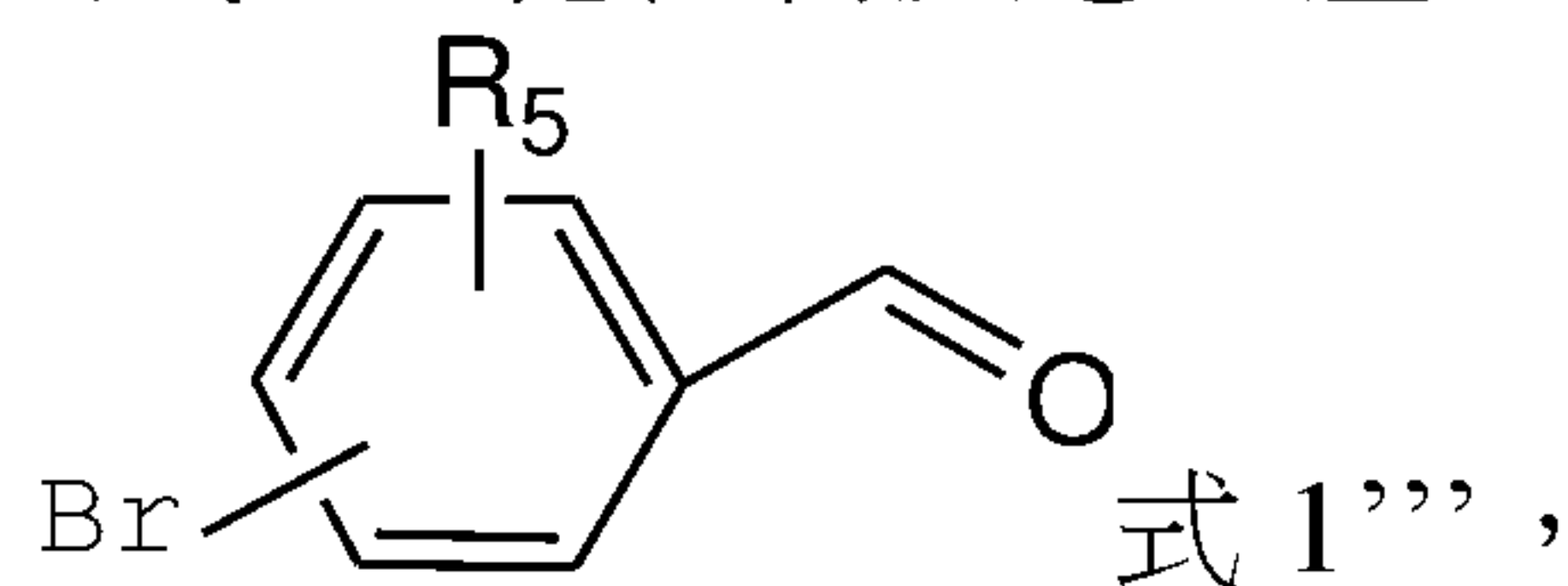
步驟 (2'') 採用催化劑, 選自雷尼鎳、鐵粉;

步驟 (2'') 在極性溶劑例如乙醇或異丙醇中進行。

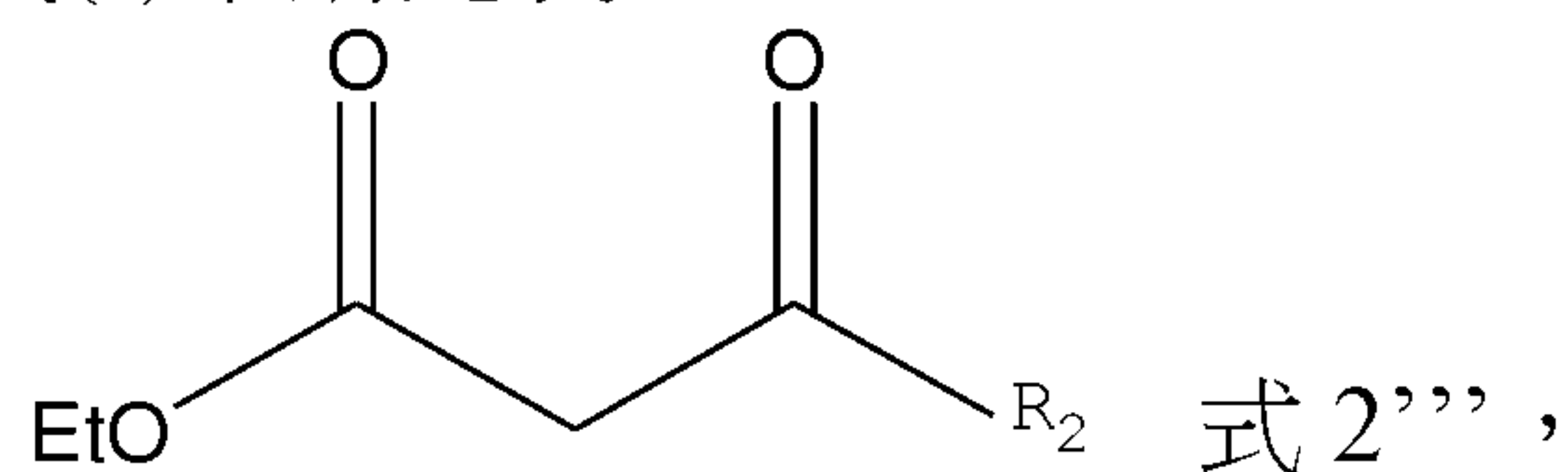
【0017】 12. 上述第 11 項的方法, 包括以下特徵的一個或複數:

式 1'' 化合物的製備包括以下步驟:

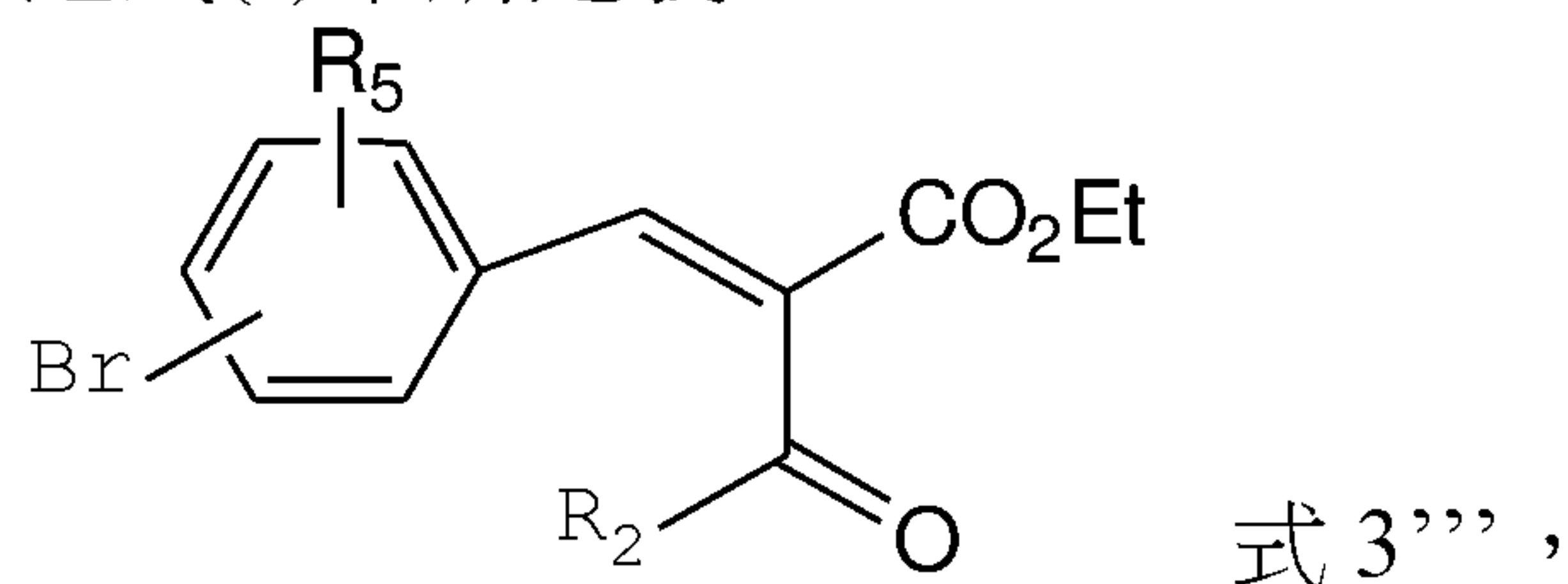
(1''') 使式 1''' 化合物與式 2''' 化合物反應, 產生式 3''' 化合物,



式 1''' 中 R_5 如上述式(I)中所定義;

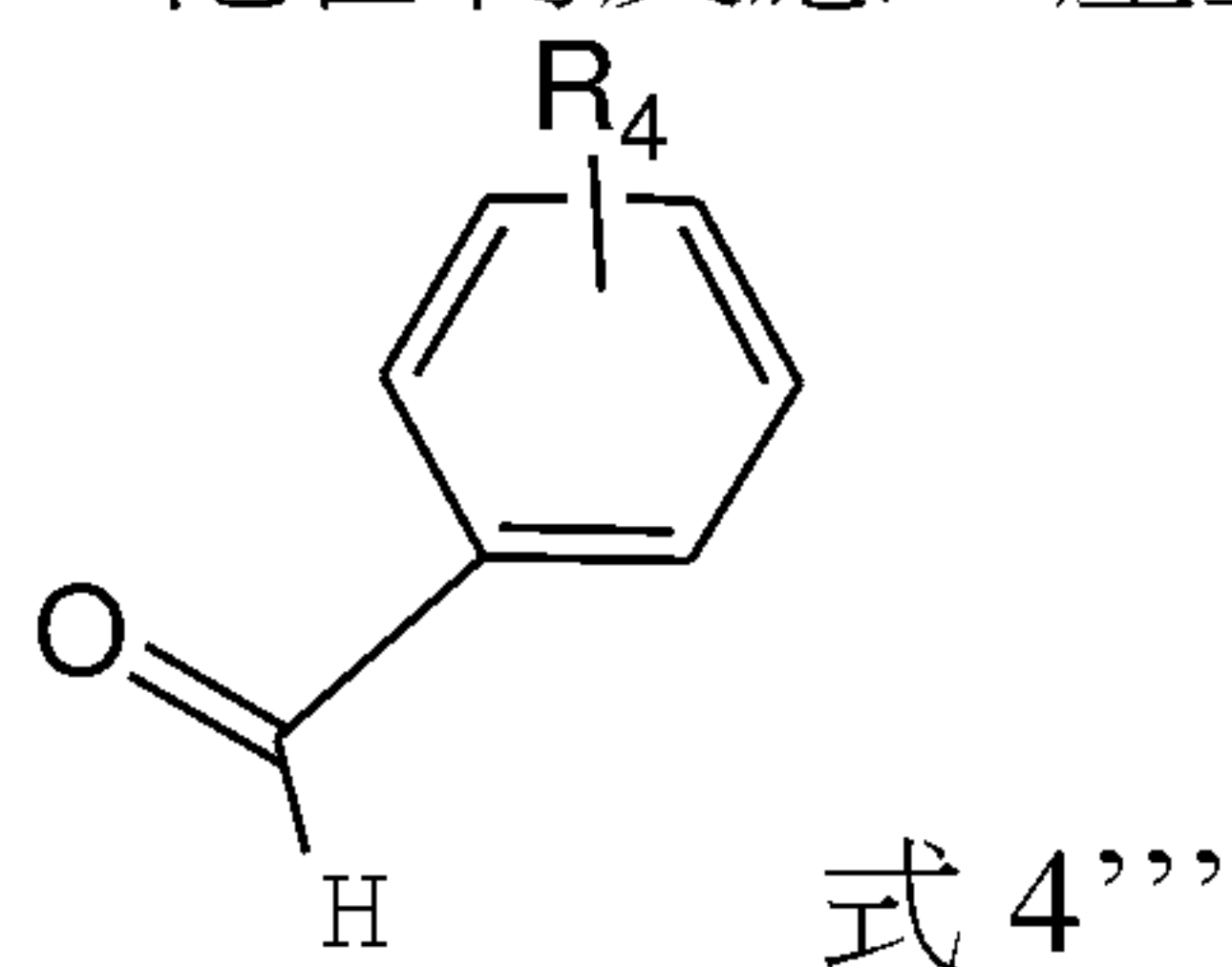


式 2''' 中的 R_2 如上述式(I)中所定義;

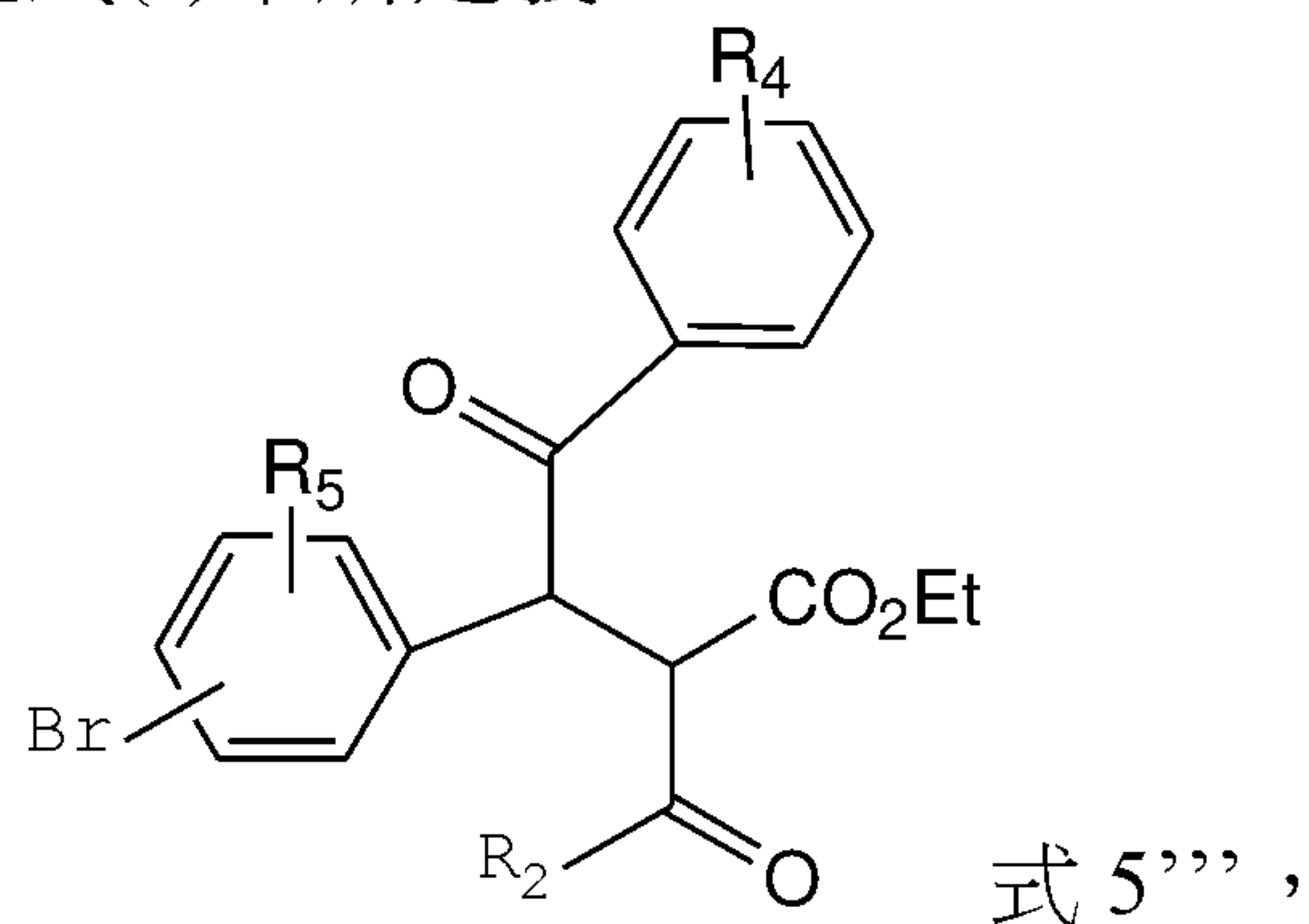


式 3''' 中的 R_2 和 R_5 如上述式(I)中所定義;

2''') 使式 3''') 化合物與式 4''') 化合物反應，產生式 5''') 化合物，

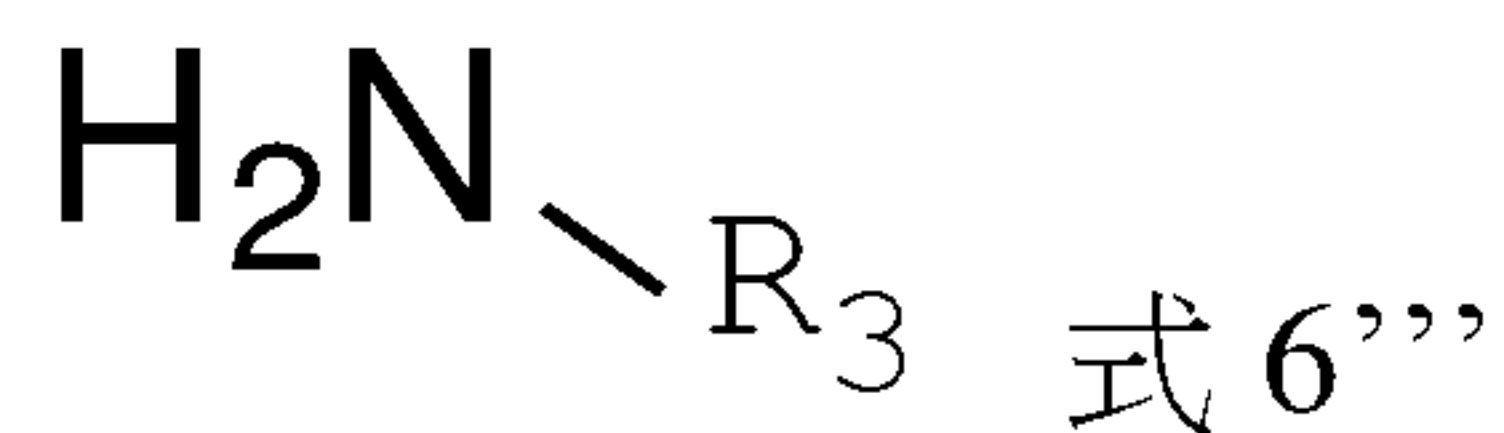


式 4''') 中的 R₄ 如上述式(I)中所定義；

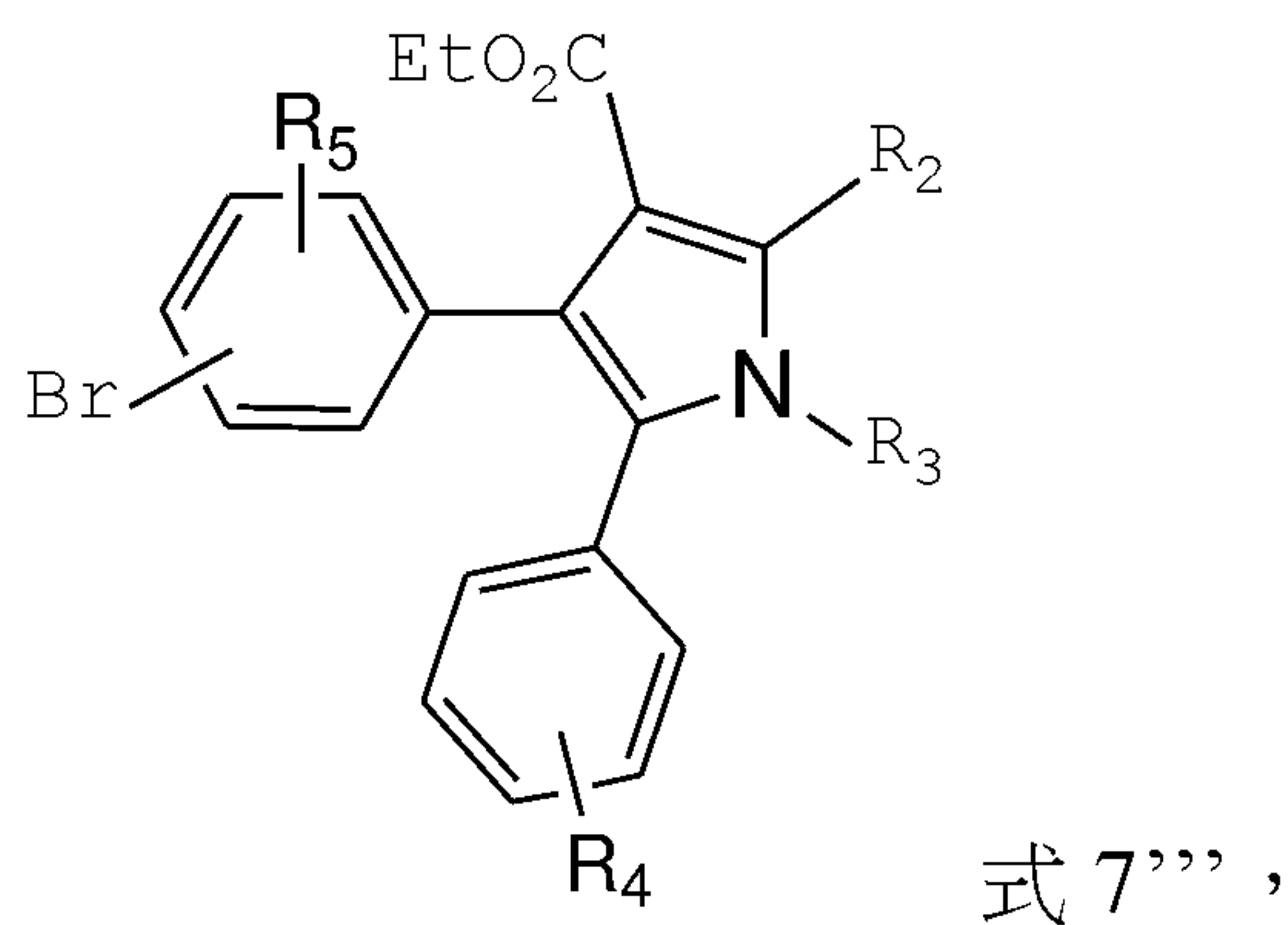


式 5''') 中的 R₂、R₄ 和 R₅ 如上述式(I)中所定義；

3''') 使式 5''') 化合物與式 6''') 化合物反應，產生式 7''') 化合物，

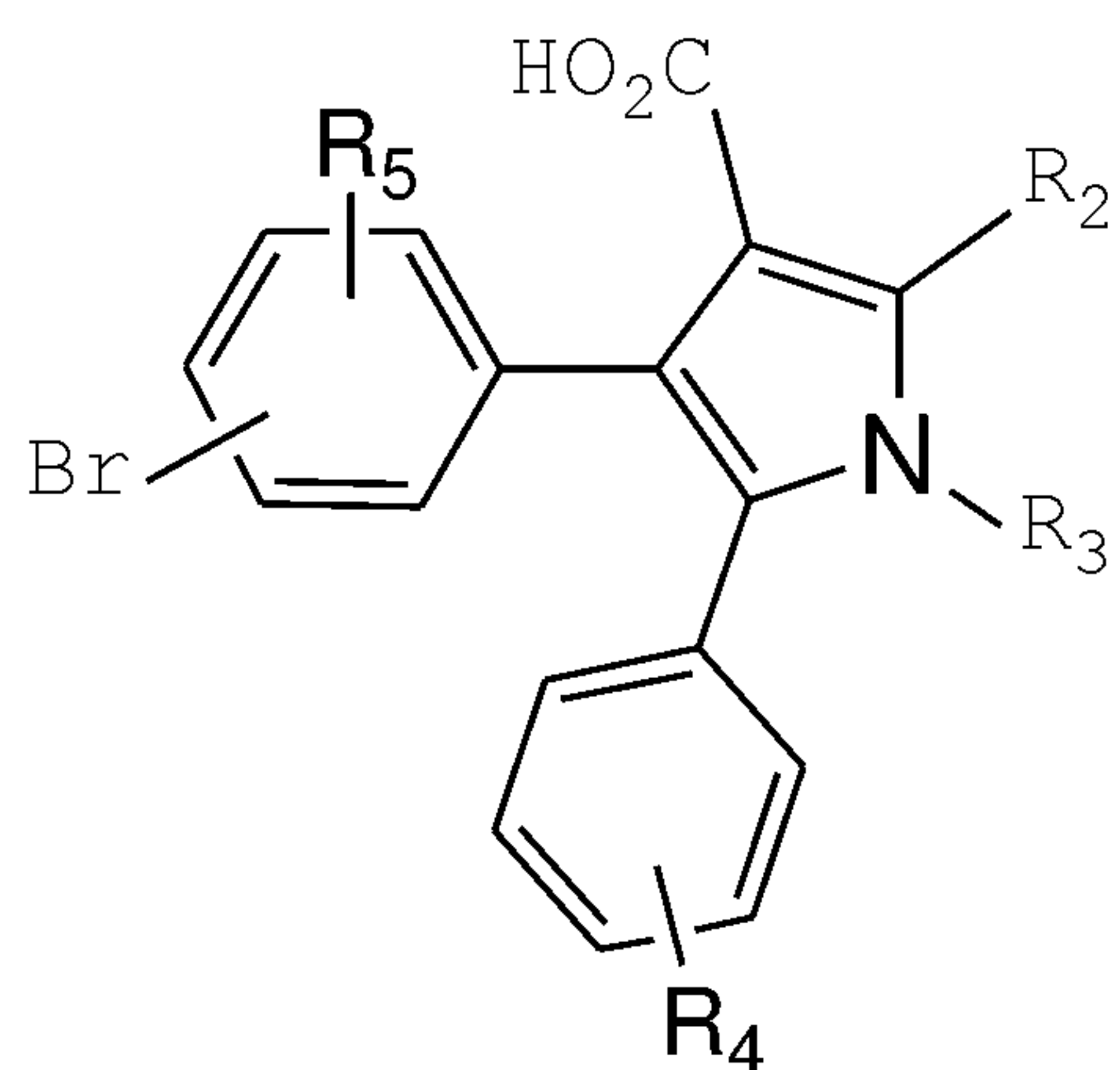


式 6''') 中的 R₃ 如上述式(I)中所定義；



式 7''') 中的 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如上述式(I)中所定義；

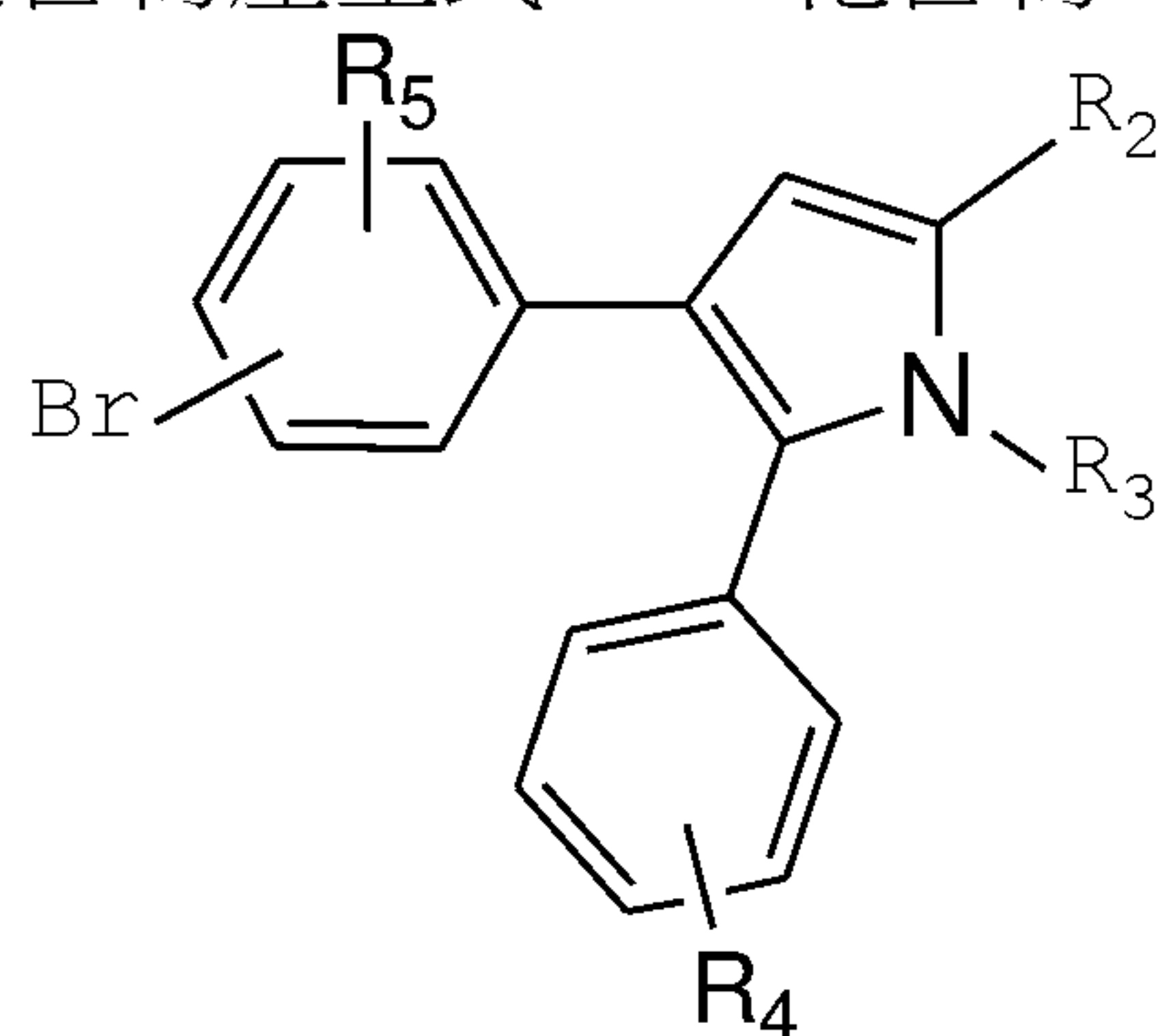
4''')-a) 使式 7''') 化合物產生式 11''') 化合物，



式 11''''，

式 11'''' 中的 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如上述式(I)中所定義；

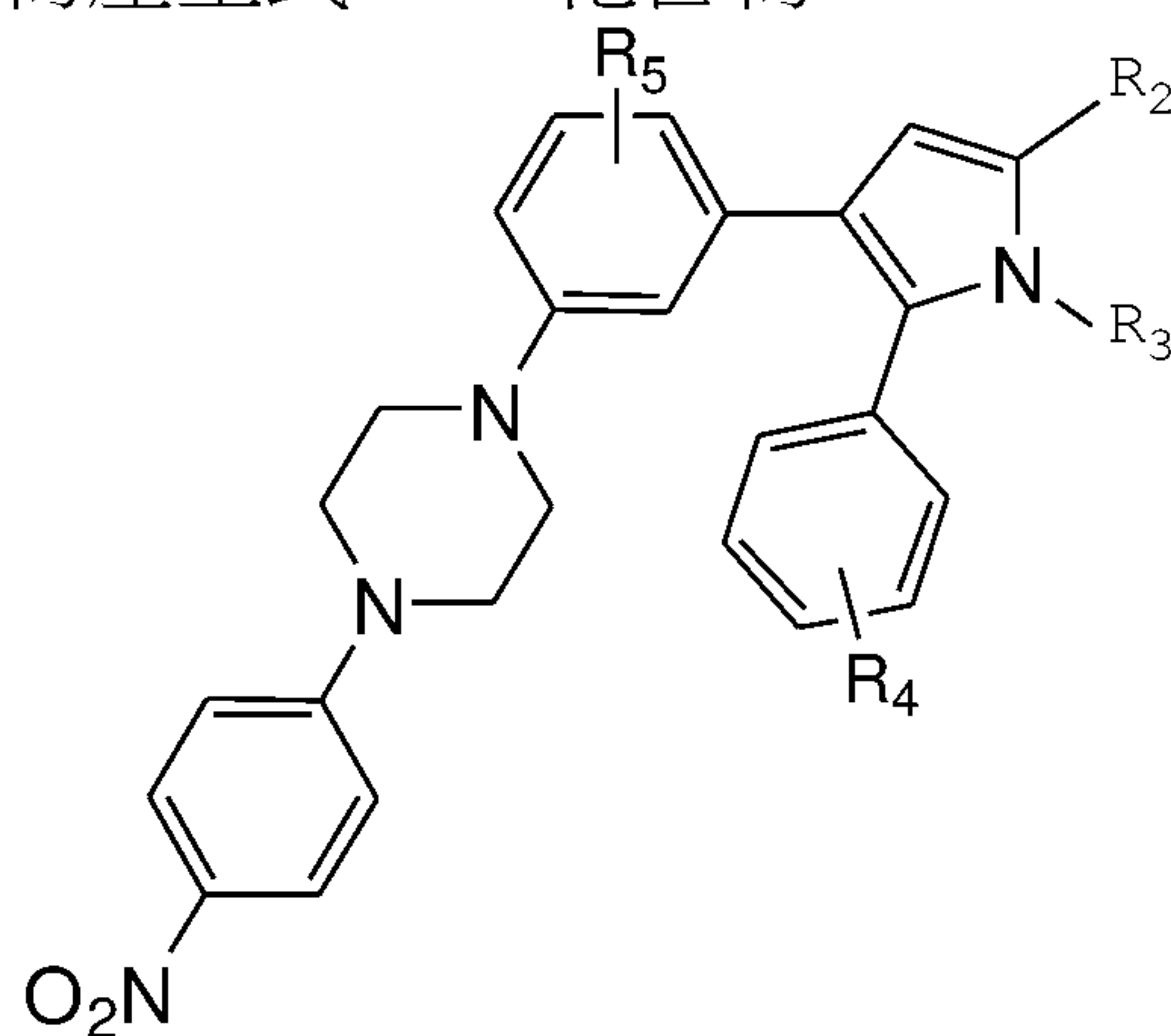
5''''-a) 使式 11'''' 化合物產生式 12'''' 化合物，



式 12''''，

式 12'''' 中的 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如上述式(I)中所定義；

6''''-a) 使式 12'''' 化合物產生式 10'''' 化合物，



式 10''''

式 10'''' 中的 R₂、R₃、R₄ 和 R₅ 如上述式(I)中所定義；

7'''') 使式 10'''' 化合物產生式 1'' 化合物。

修正之日期：110年4月6日

【0018】13. 上述第 11 項的方法，其中，式 3'''，式 5'''，式 7'''，式 11''' 和式 12''' 中，R₅ 取代在苯環上的間位，或者 R₅ 和 Br 都取代在苯環上的間位。

【0019】14. 上述第 10-13 任一項的方法，包括以下特徵的一個或複數：

步驟 1'''）中，在有機鹼例如哌啶和/或在有機酸例如 AcOH 的存在下，和/或在有機溶劑中，在回流下，進行 18-20 小時；

步驟 2'''）在有機鹼例如三乙胺，3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑鎘溴化物的存在下，和/或在極性溶劑中，在約 60-80°C，進行 18-20 小時；

步驟 3'''）中，相對於式 5''' 化合物 1 摩爾當量，式 6''' 化合物的用量是約 8-15eq，

步驟 3'''）在極性溶劑中進行；

步驟 3'''）在 AcOH 的 AcOH 存在下，和/或在約 40-70 °C，進行約 18~20h 小時；

步驟 4'''-a) 在鹼的存在下進行；

步驟 4'''-a) 在極性溶劑例如 1,4-二氧六環、乙醇和水的混合溶液中進行；

步驟 5'''-a) 在有機溶劑中進行；

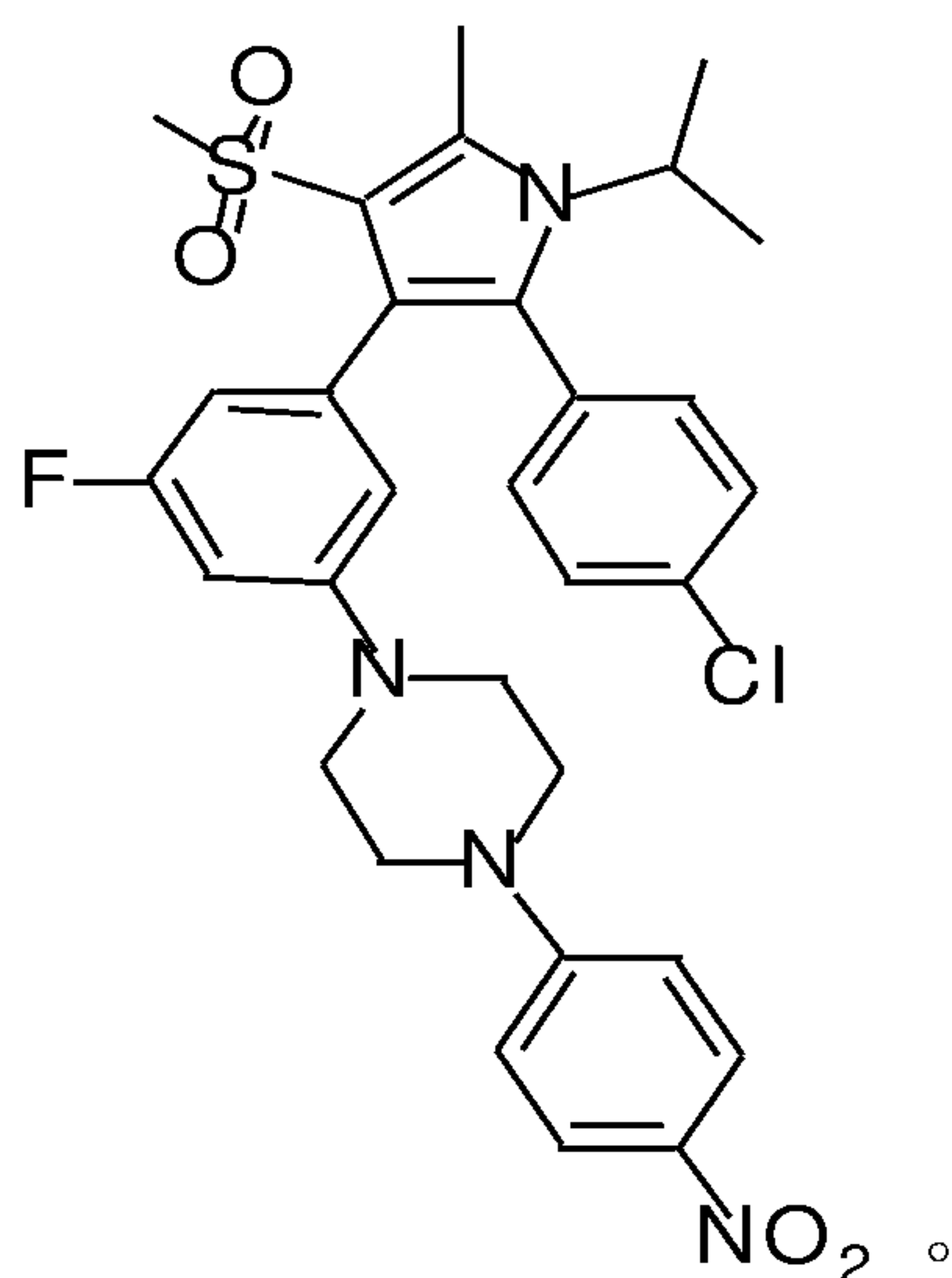
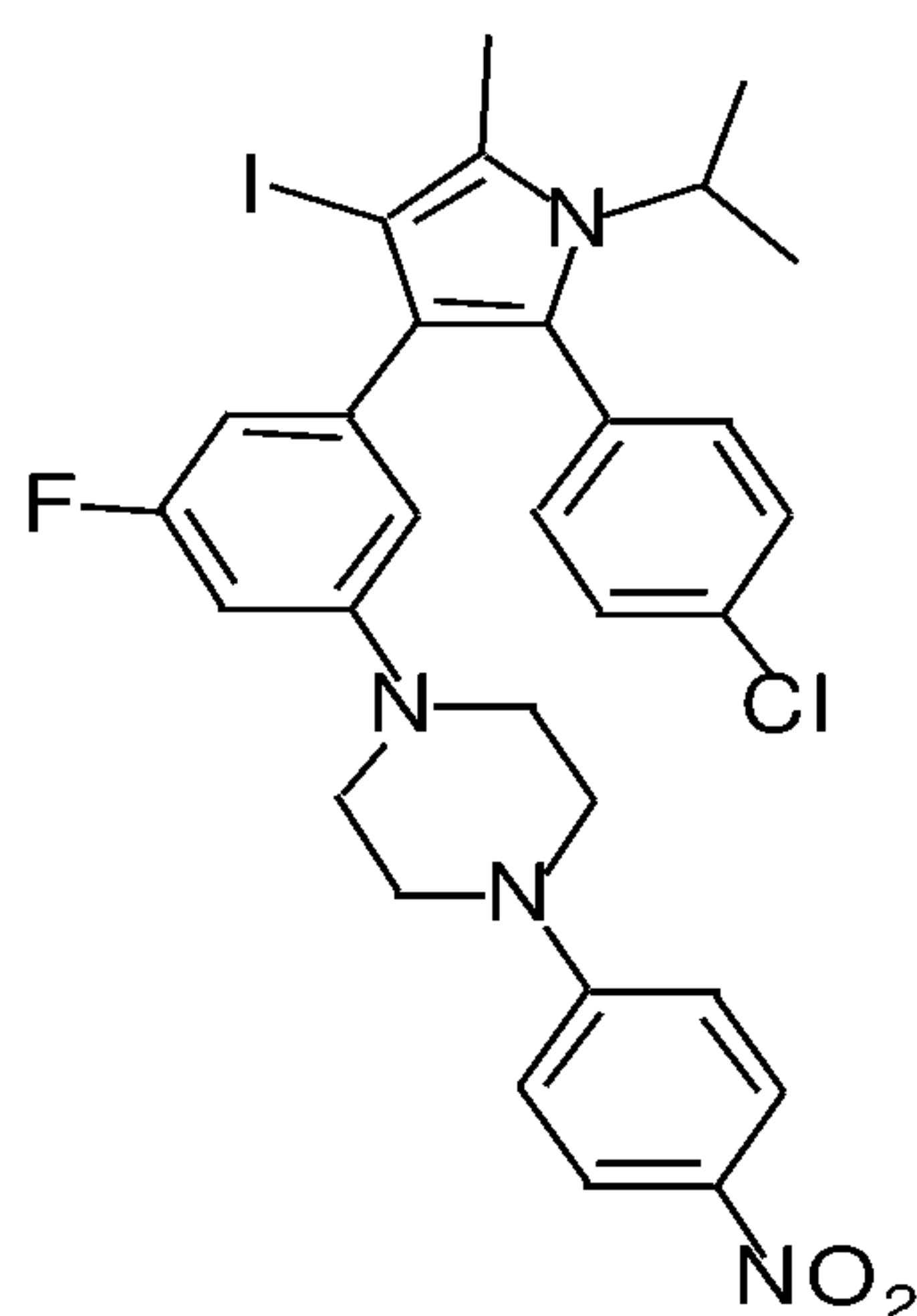
步驟 5'''-a) 在強酸例如鹽酸、硫酸或三氟乙酸的存在下進行；

步驟 6'''-a) 中，式 12''' 化合物與 1-(硝基苯基)哌嗪反應；

步驟 6'''-a) 在催化劑例如金屬碘化物、[(2,6-二甲苯基)氨基](氧)乙酸 (DMPAO)，碳酸鹽的存在下進行；

步驟 7'''）在碘代丁二醯亞胺 (NIS)，和/或在 DMF 中，在 0°C~RT 中進行。

【0020】15. 具有下述結構式之一的化合物



【0021】 16.上述 15 項所述的化合物作為中間體用於製備式(I)化合物的用途。

【0022】本發明還涉及上述製備方法中製備得到的中間體化合物以及該中間體化合物用於製備式(I)化合物的用途。

定義

【0023】如本文使用的術語“約”是指該術語所修飾的數值的 $\pm 10\%$ ，更佳為 $\pm 5\%$ ，最佳為 $\pm 2\%$ ，因此本領域的普通技術人員能夠清楚地根據所修飾的數值確定術語“約”的範圍。

符號含義

【0024】 i Pr 是指異丙基。

【0025】DCM 是指二氯甲烷。

【0026】THF 是指四氫呋喃。

【0027】eq 是指摩爾比。

【0028】M 是指摩爾濃度，本文中，除非另有定義，摩爾濃度採用的單位是 mol/L。

【0029】TLC 是指薄層層析。

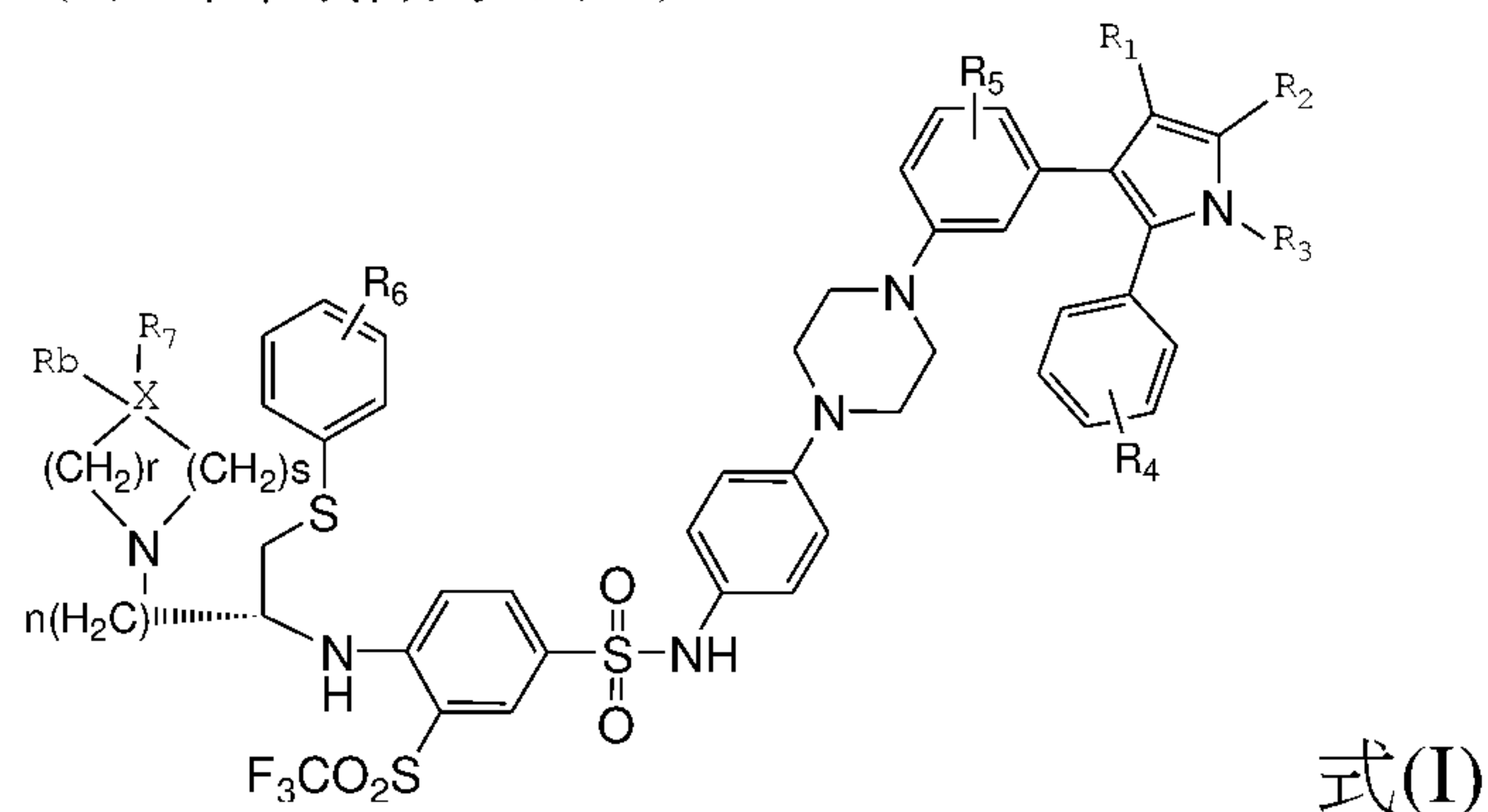
【0030】DMF 是指二甲基甲醯胺。

【0031】SM 是指初始原料。

【0032】Raney-Ni 是指雷尼鎳。

【實施方式】

【0033】本發明第一方面涉及一種製備具有以下式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽的方法（以下簡稱方法 I），



其中，

R_1 是 SO_2R' ，

R_2 是烷基，較佳 C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

R_3 是烷基，較佳 C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

R_4 是鹵素，較佳氟、氯，

R_5 是鹵素，較佳氟、氯，

修正之日期：110年4月6日

R_6 選自 H、鹵素、烷基，較佳氟、氯、C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

R_7 是羥基，烷氧基，較佳 C1-C4 烷氧基或烷氧基羰基，較佳 C1-C4 烷氧基羰基，更佳丁氧基羰基，最佳叔丁氧基羰基，

R_b 是氫或烷基，較佳 C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

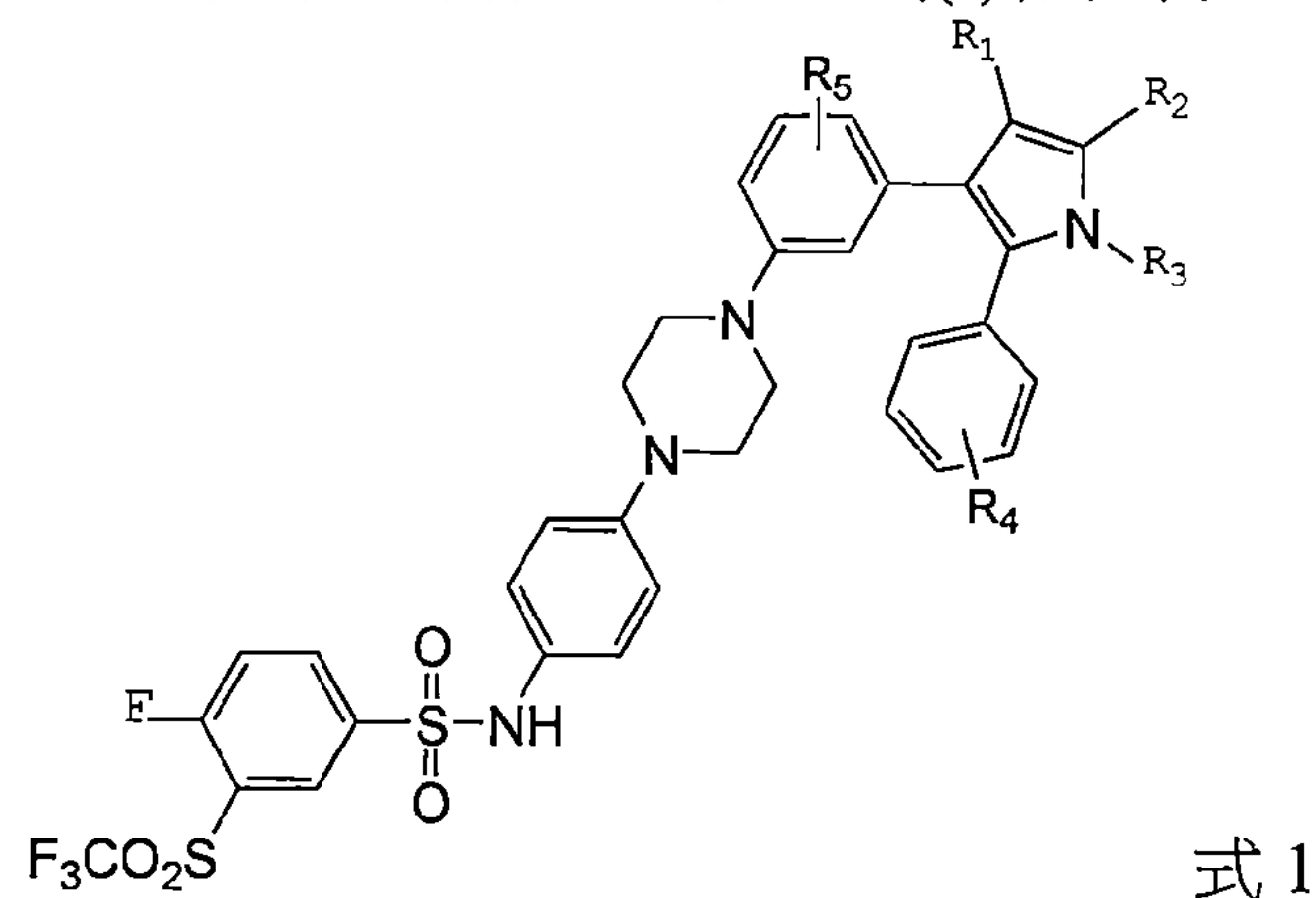
n 、 r 和 s 各自獨立地是 1、2、3、4、5 或 6，較佳的是， r 和 s 都是 2 而 n 是 3、4 或 5，更佳的是， n 、 r 和 s 都是 2，

R' 是烷基，較佳 C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

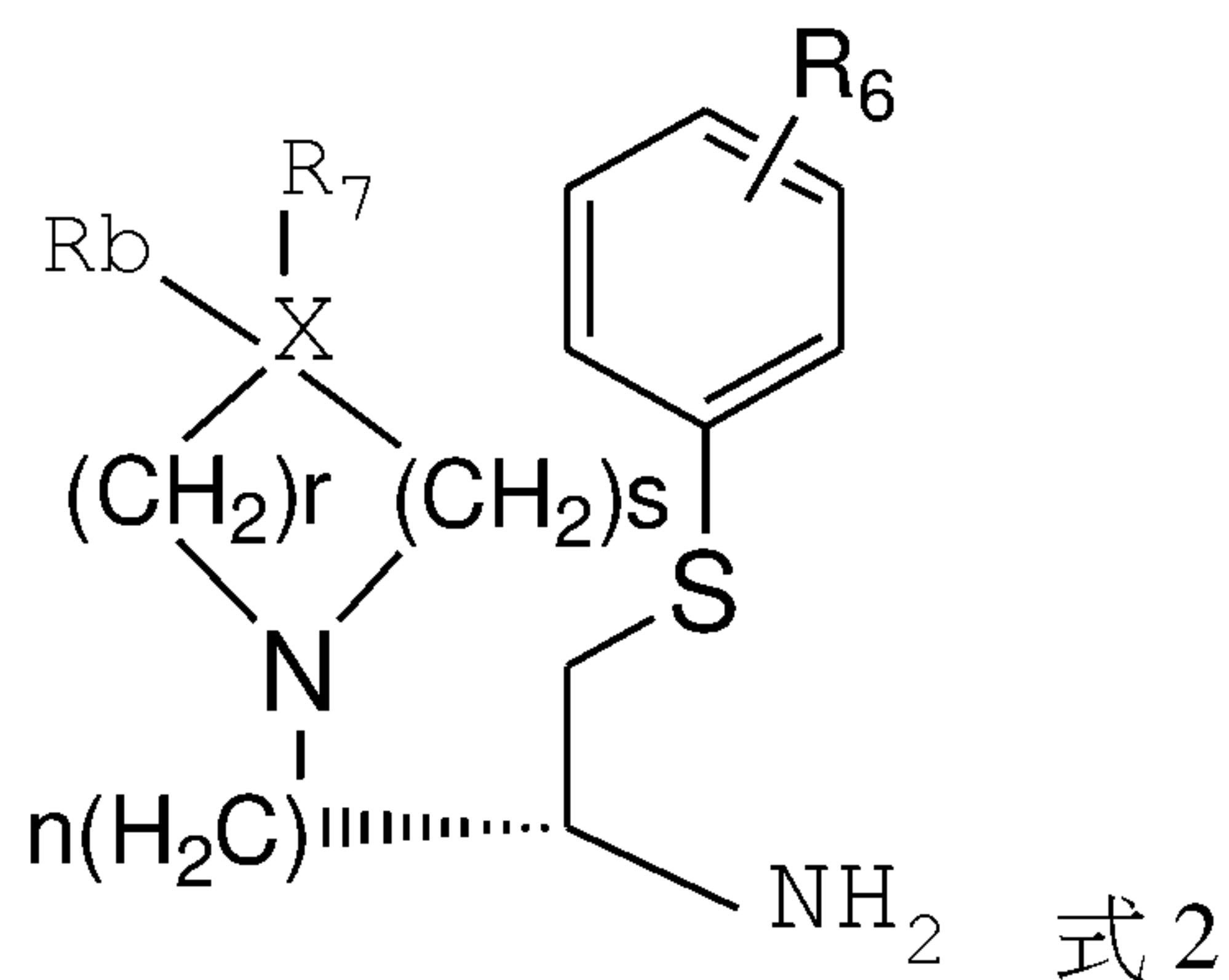
X 是碳或氮，當 X 是氮時，則 R_b 是 H，

該方法包括以下步驟：

1) 使式 1 化合物與式 2 化合物反應，產生式(I)化合物



式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；

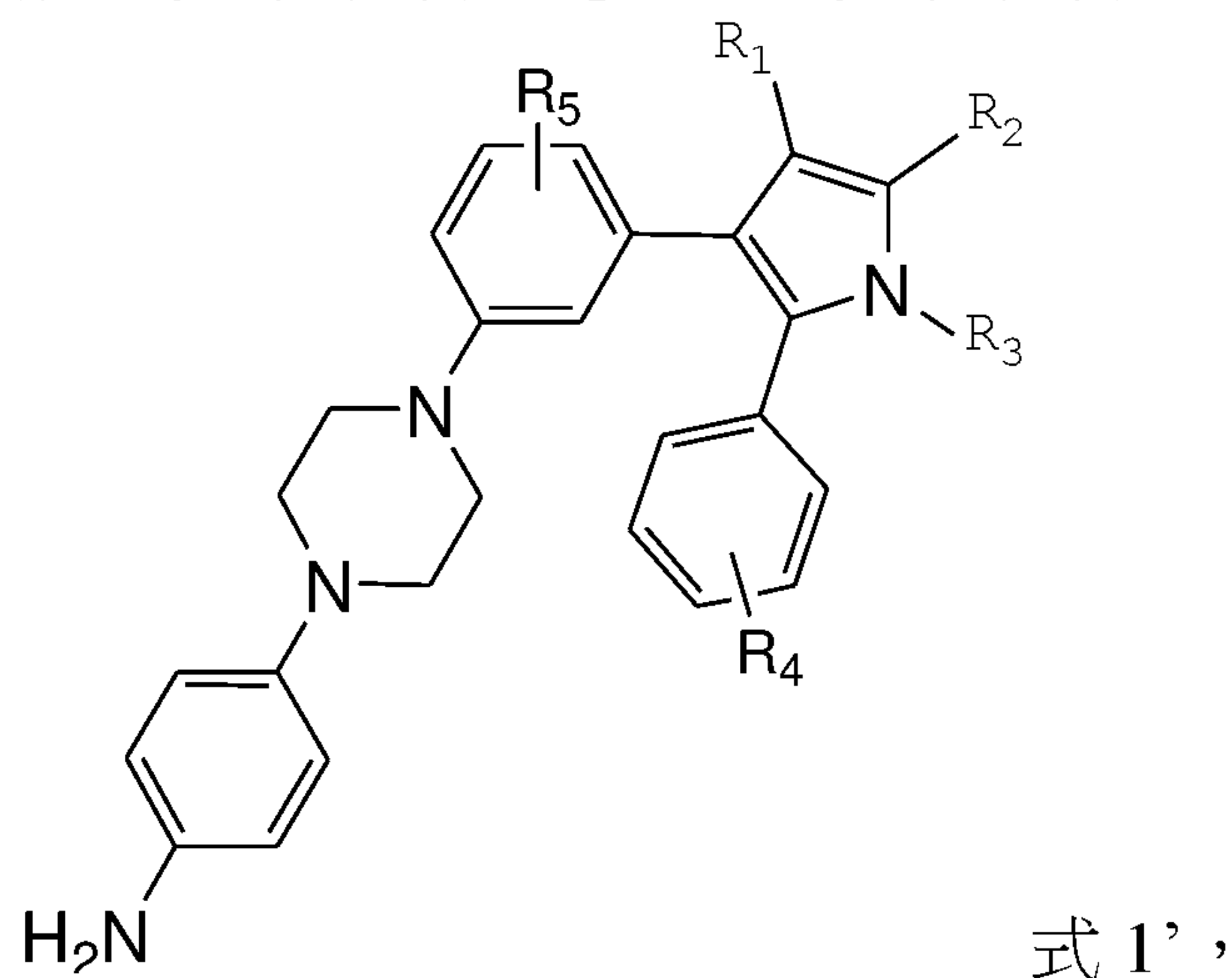


式中， R_6 ， R_7 ， R_b ， r ， s 和 n 如上述式(I)中所定義。

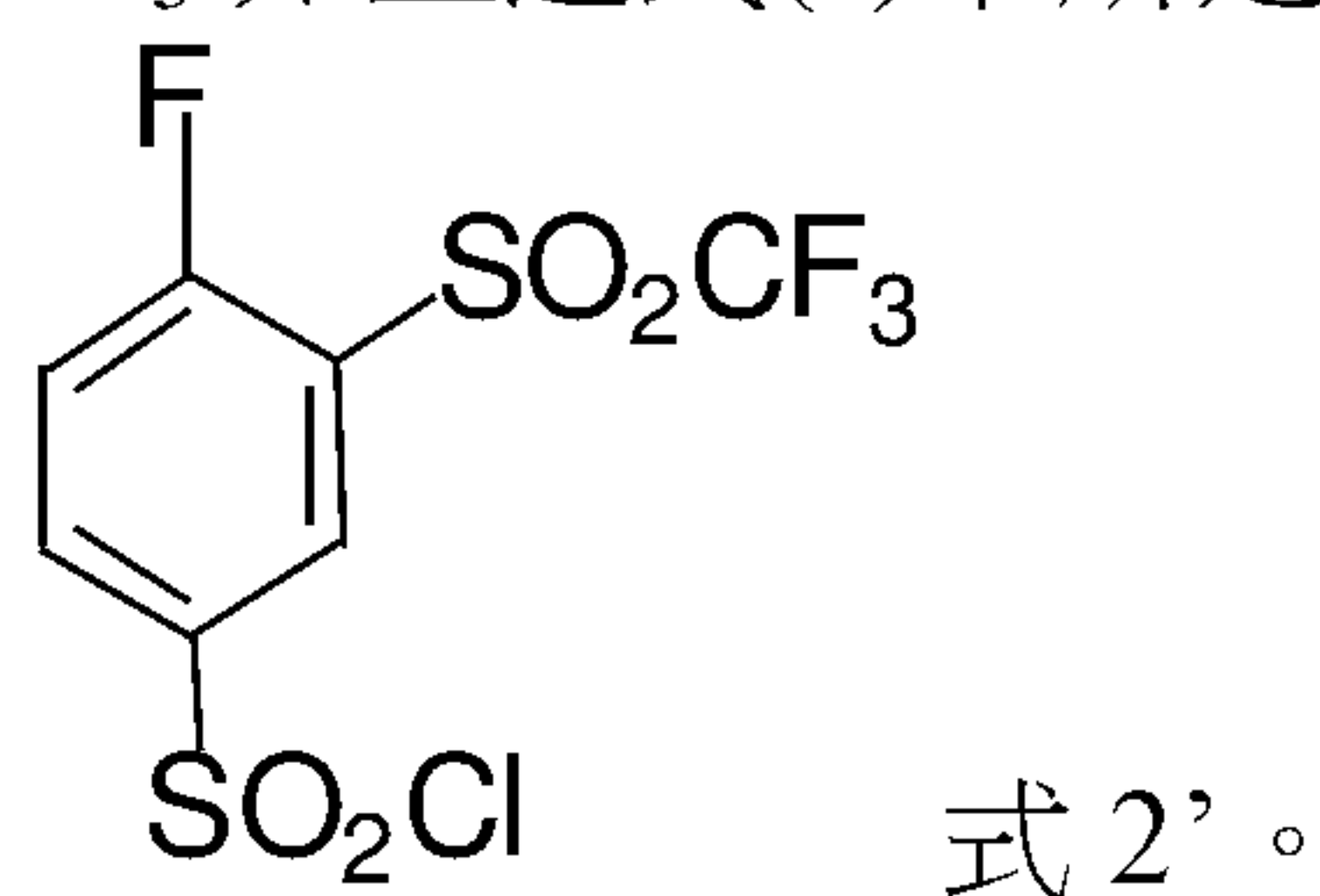
【0034】在一些實施方式中，步驟 1) 中，相對於式 1 化合物 1 摩爾當量(eq)，式 2 化合物是約 1.5 至 3.0eq，較佳約 1.5 至 2.0 eq；在有機鹼例如三乙胺、N-甲基嗎啡啉、N,N-二異丙基乙基胺(DIPEA)，較佳約 2.0 至 4.0eq，更佳約 3.0eq 的 DIPEA 的存在下，和/或在有機溶劑例如乙二醇二甲醚、二甲亞砜和二甲基甲醯胺，較佳二甲基甲醯胺中進行。

【0035】在一些實施方式中，式 1 化合物的製備包括以下步驟：

1') 使式 1' 化合物與式 2' 化合物反應產生式 1 化合物



式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；



其中，式 2' 化合物相對於式 1' 化合物 1 摩爾當量是約 1 至 2.5eq，較佳約 1.5 至 2.0 eq。

【0036】在一些實施方式中，步驟 1') 在極性溶劑例如四氫呋喃，或兩種以上的極性溶劑的混合物例如四氫呋喃和二氯甲烷的混合物中進行，較佳地，在四氫呋喃和二氯甲烷的混合物中進行。

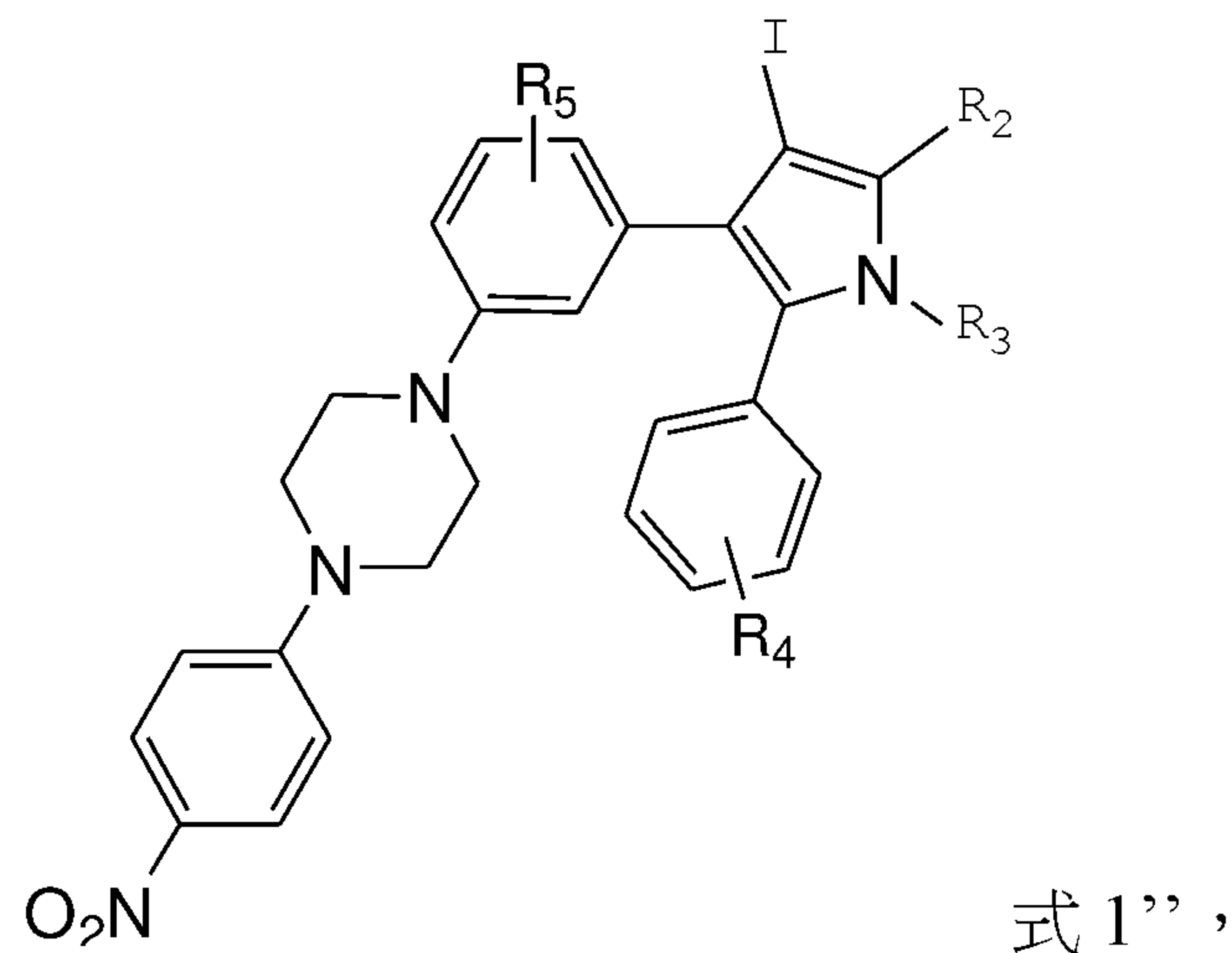
【0037】在一些實施方式中，步驟 1') 中，式 1' 化合物的濃度是 0.01-0.03M，更佳 0.02M。

【0038】在一些實施方式中，步驟 1') 在有機鹼的存在下，例如在吡啶，三乙胺，N-甲基嗎啡啉，和二異丙基乙基胺的存在下，例如在相對於式 1' 化合物 1eq 為約 1.0 至 3.0eq，較佳約 1.5-2.5eq 的吡啶存在下進行。

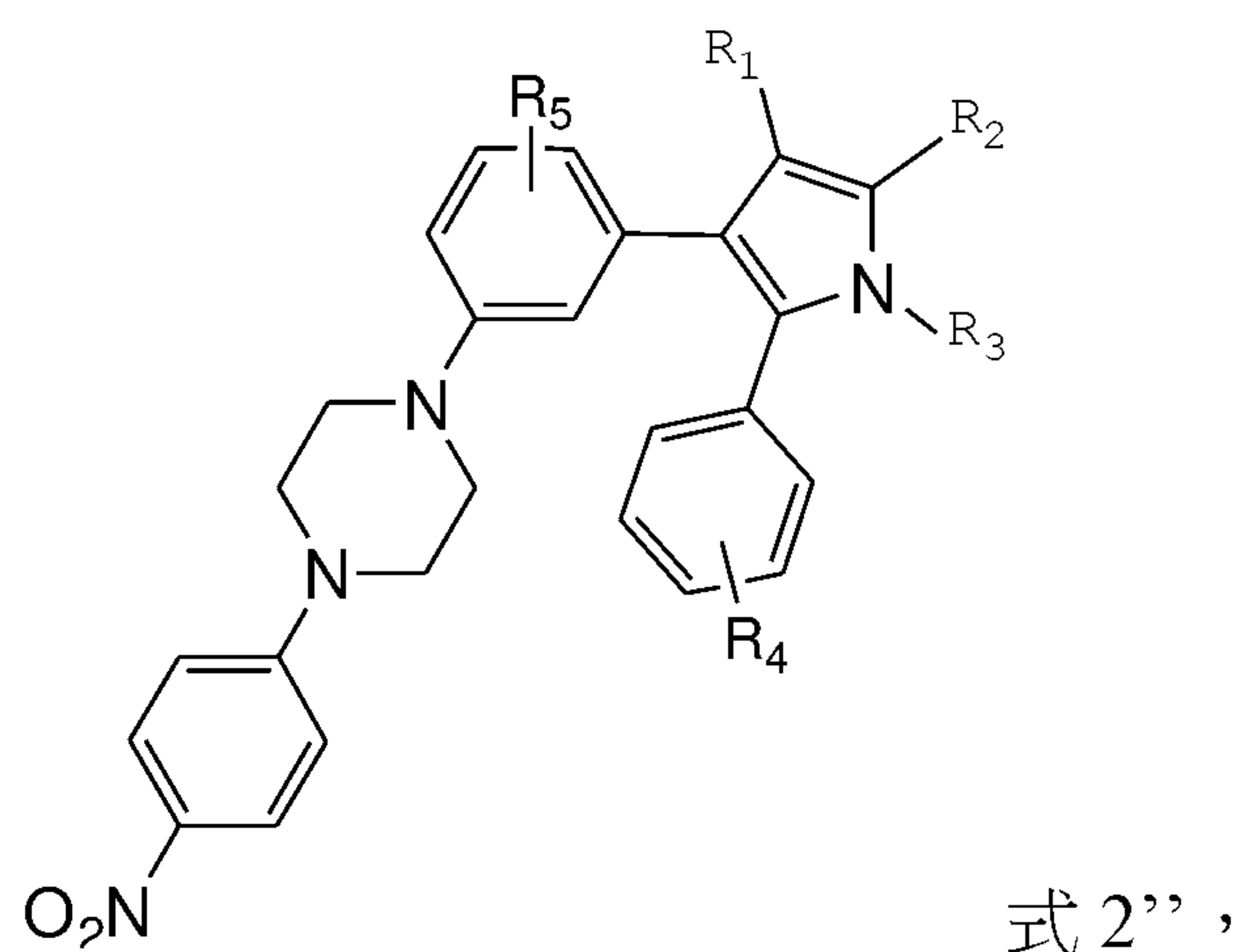
【0039】在一些實施方式中，步驟 1') 在溫度約 -10°C 至 10°C，較佳地在約 -10 °C 至 0°C 的範圍進行。

【0040】在一些實施方式中，式 1' 化合物的製備包括以下步驟：

1'') 使式 1'' 化合物與烷基磺酸鹽（例如 R_1Na ）產生式 2'' 化合物



式中， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；



式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；

2'') 使式 2'' 化合物產生式 1' 化合物。

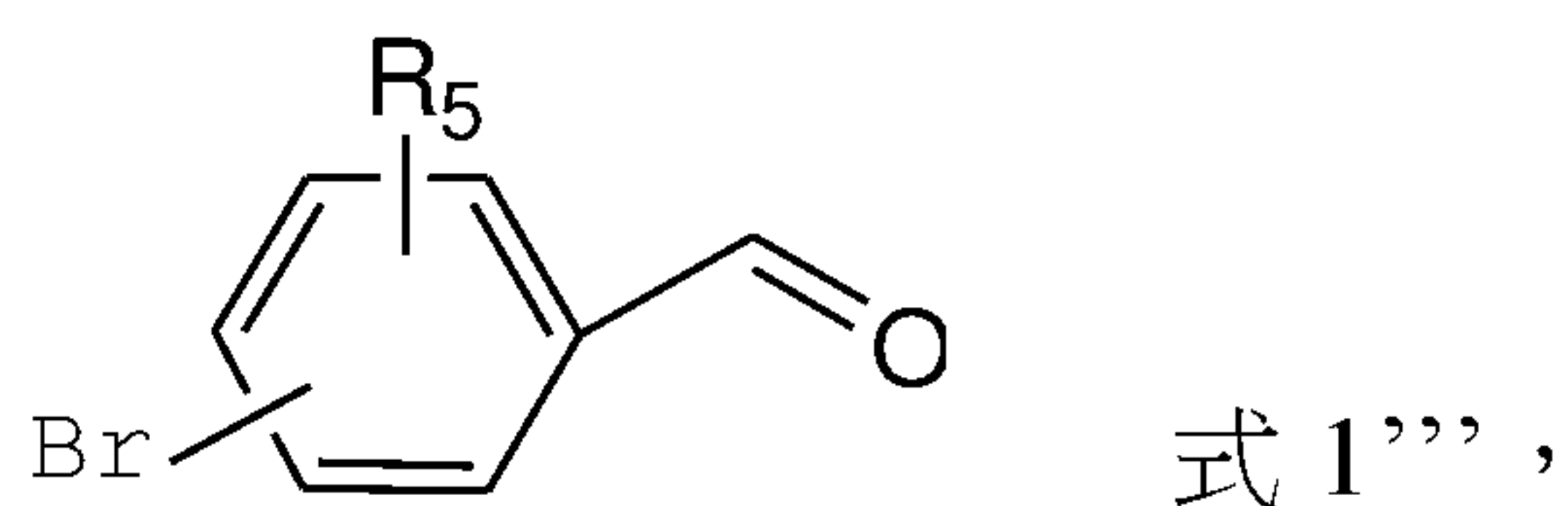
【0041】 在一些實施方式中，步驟 1'') 中，相對於式 1'' 化合物 1eq，烷基磺酸鹽（例如 R_1Na ）是約 10 至 15eq，較佳地約 10 至 12eq。進一步地，步驟 1'') 在催化劑，例如金屬碘化物，較佳 CuI 、較佳相對於式 1'' 化合物為約 0.5 至 1.0eq，較佳地約 0.6 至 0.8eq 的 CuI ，L-脯氨酸、較佳相對於式 1'' 為約 0.5 至 1.5eq L-脯氨酸，鹼比如氫氧化物，較佳鹼金屬氫氧化物、例如 $NaOH$ 、 KOH ，相對於式 1'' 為約 1.5eq-2.5eq(較佳約 2.0eq)的鹼金屬氫氧化物例如 $NaOH$ 或 KOH 的存在下，和/或在有機溶劑例如 $DMSO$ ，（較佳式 1'' 化合物在前述溶劑中的濃度是 0.14-0.25 g/ml）中，在 $80^{\circ}C$ 至 $110^{\circ}C$ ，較佳地在 $90^{\circ}C$ 至 $100^{\circ}C$ 進行。

【0042】 在一些實施方式中，步驟 2'') 採用催化劑例如雷尼鎳（例如 1.0-3.0g/g 式 2'' 化合物）、鐵粉，更佳雷尼鎳。

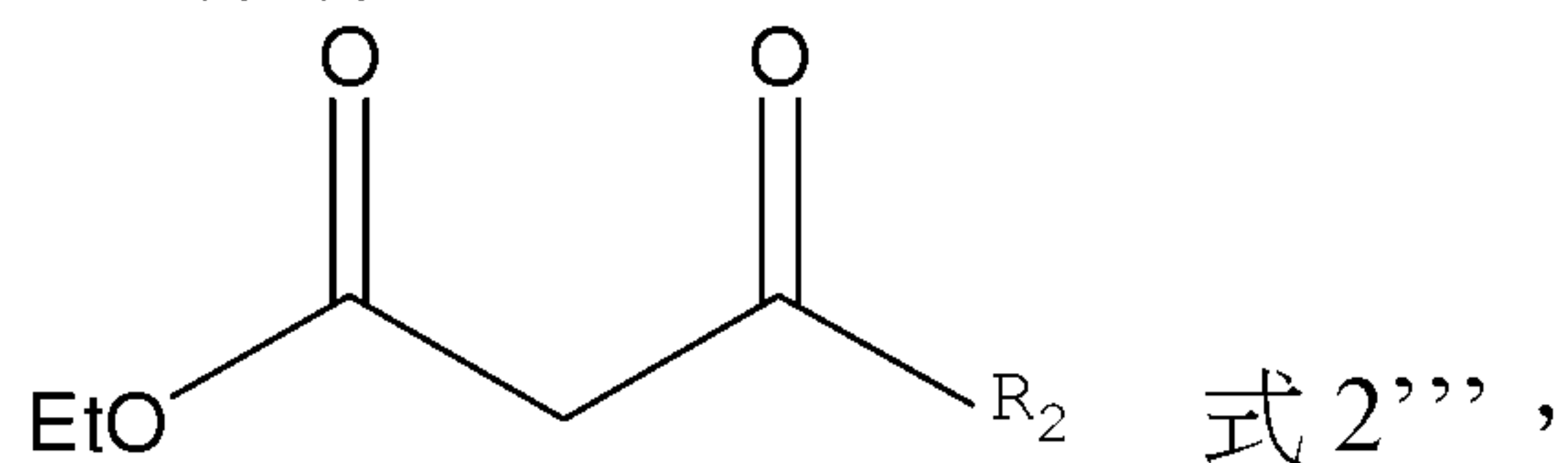
【0043】 在一些實施方式中，步驟 2'') 在極性溶劑，較佳四氫呋喃(例如 1eq)中進行。

【0044】 在一些實施方式中，式 1'' 化合物的製備包括以下步驟：

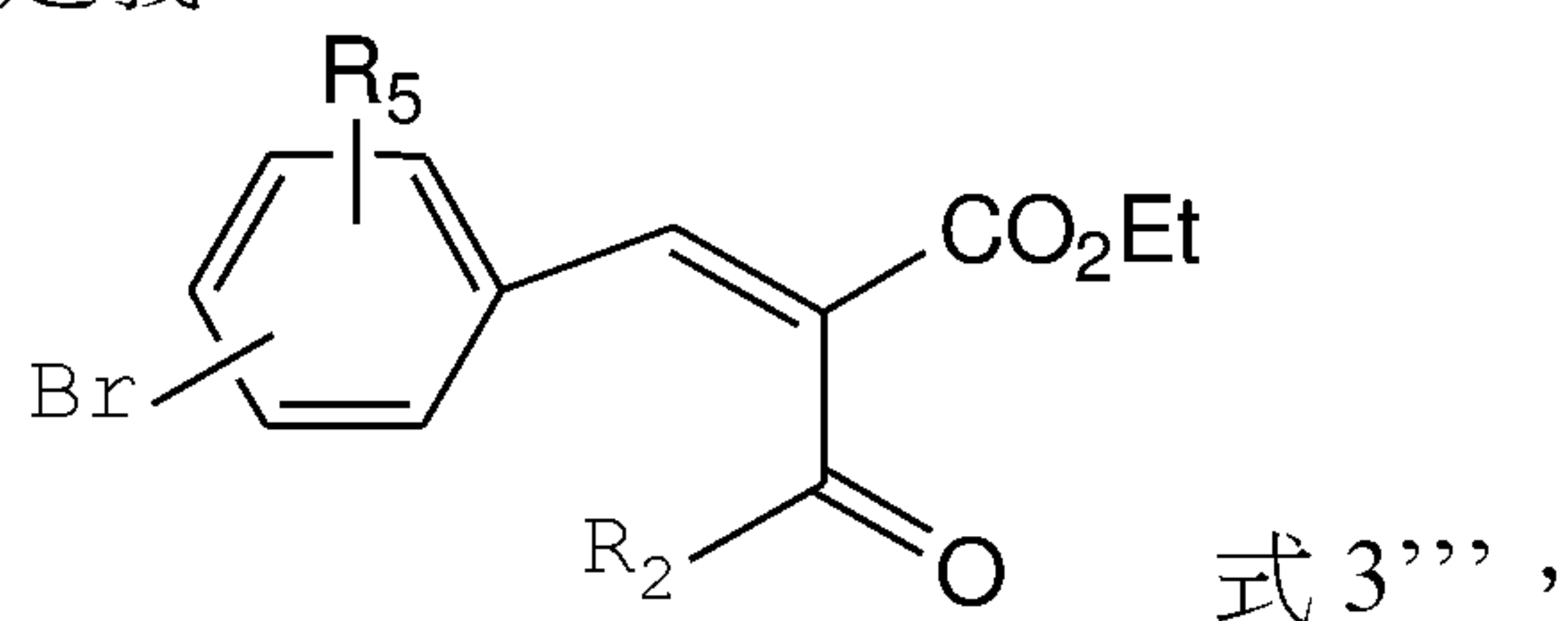
1''') 使式 1'''' 化合物與式 2'''' 化合物反應，產生式 3'''' 化合物，



式 1'''中， R_5 如上述式(I)中所定義；較佳 R_5 取代在苯環上的間位，更佳 R_5 和 Br 都取代在苯環上的間位，

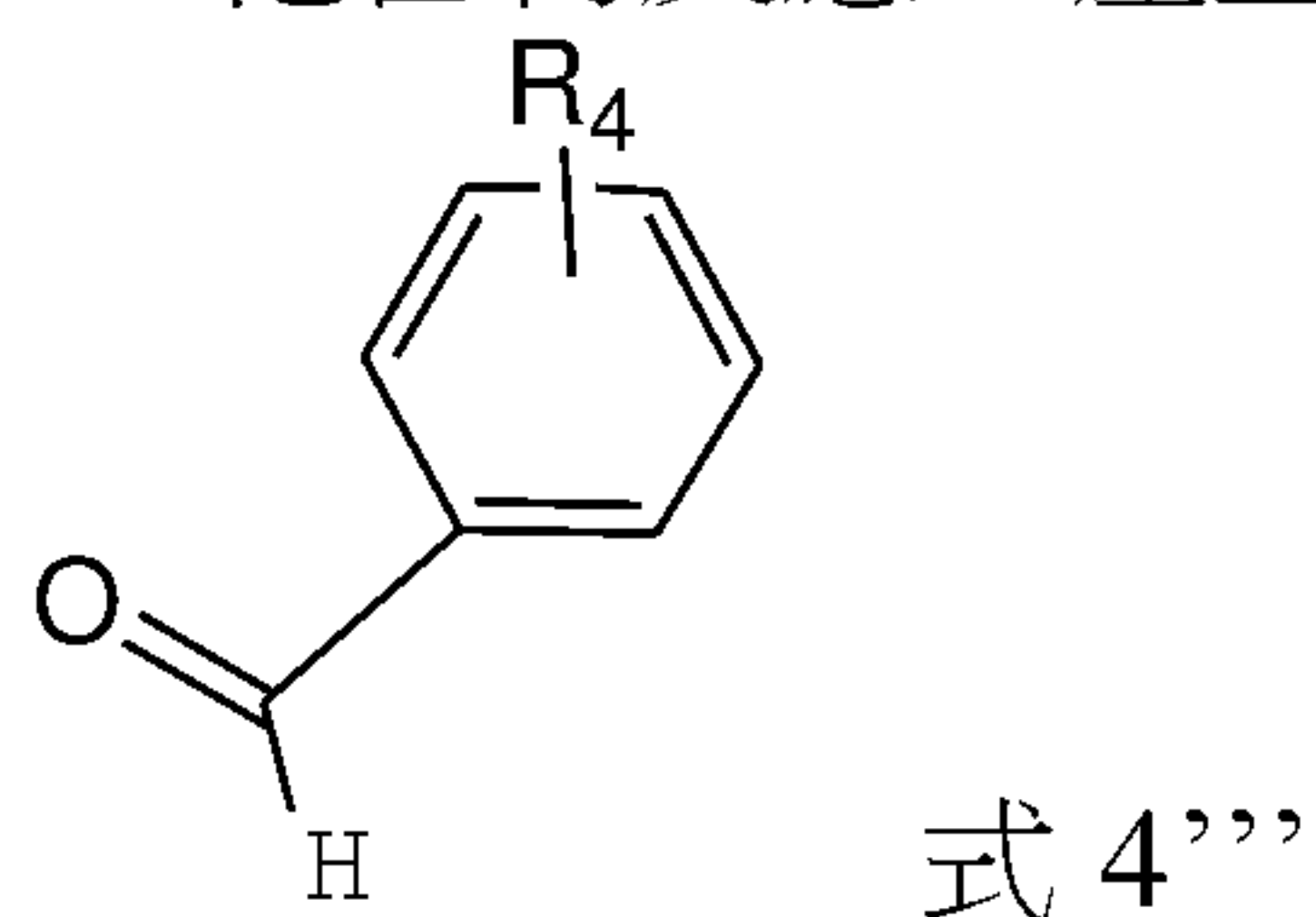


R_2 如上述式(I)中所定義；

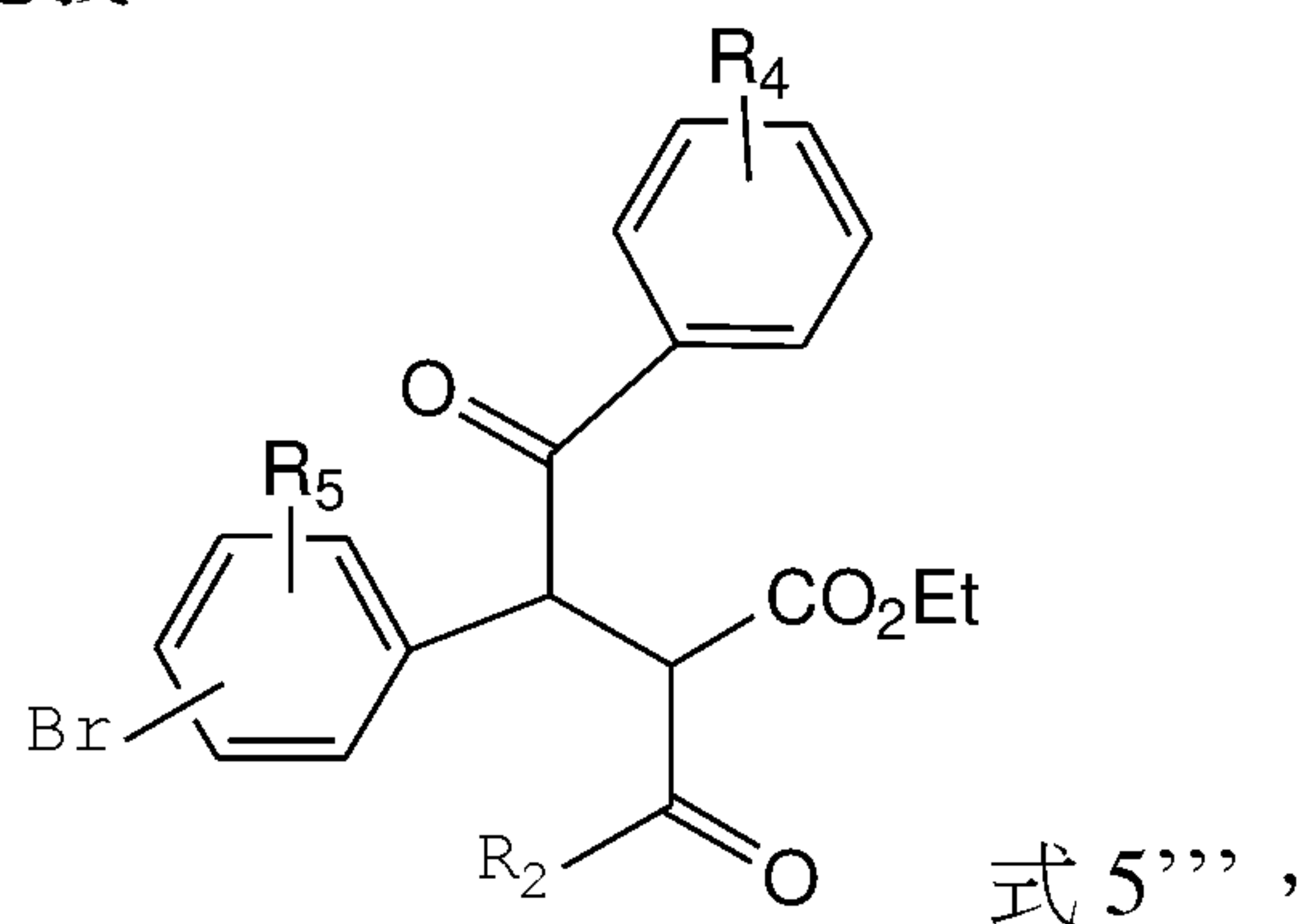


式 3'''中， R_2 和 R_5 如上述式(I)中所定義；較佳 R_5 取代在苯環上的間位，更佳 R_5 和 Br 都取代在苯環上的間位，

2''') 使式 3'''化合物與式 4'''化合物反應，產生式 5'''化合物，

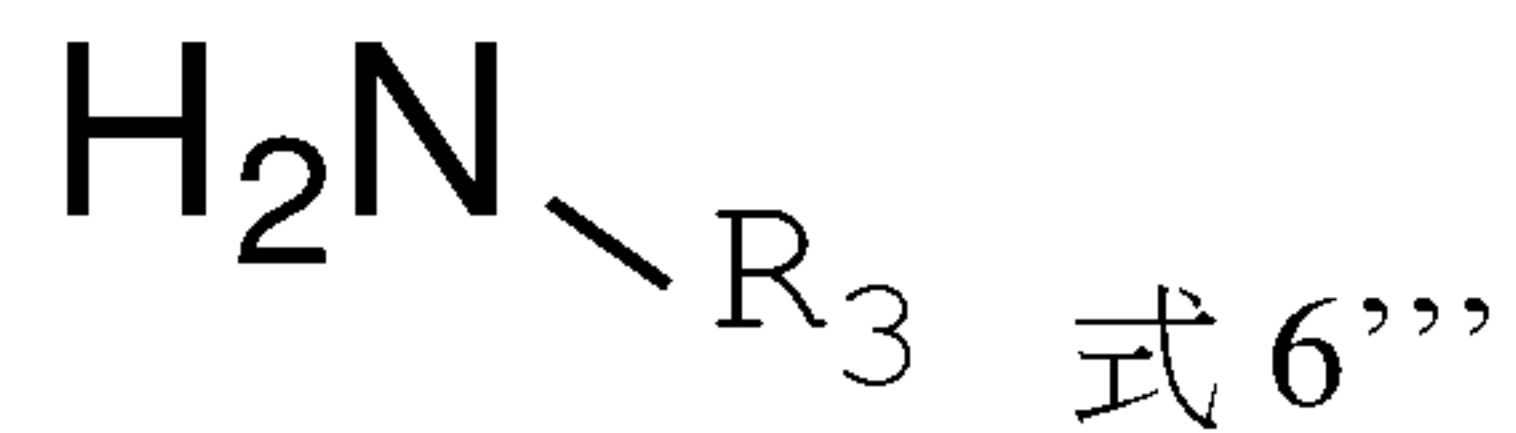


R_4 如上述式(I)中所定義；

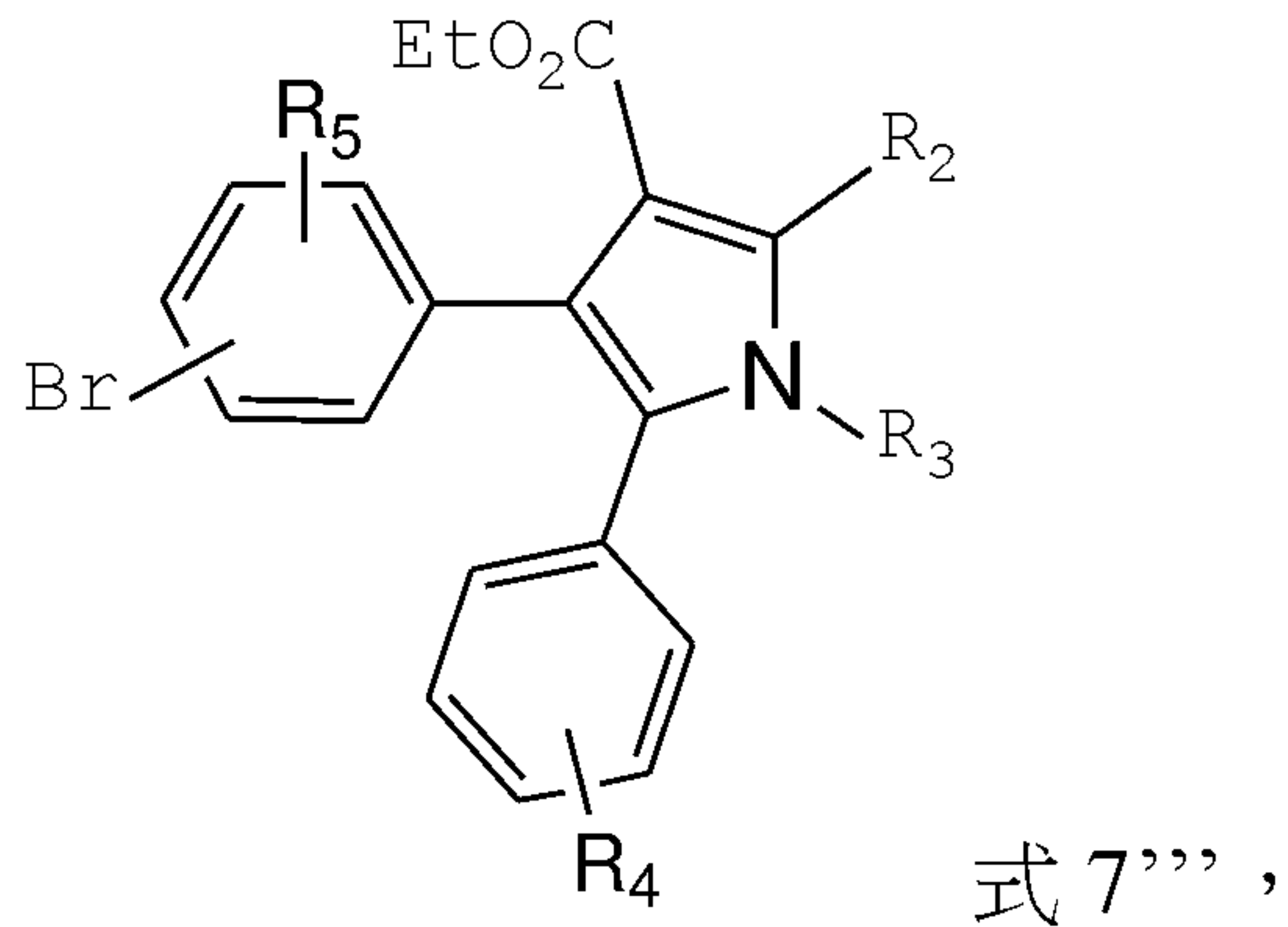


式 5'''中， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；較佳 R_5 取代在苯環上的間位，更佳 R_5 和 Br 都取代在苯環上的間位，

3''') 使式 5''') 化合物與式 6''') 化合物反應，產生式 7''') 化合物，

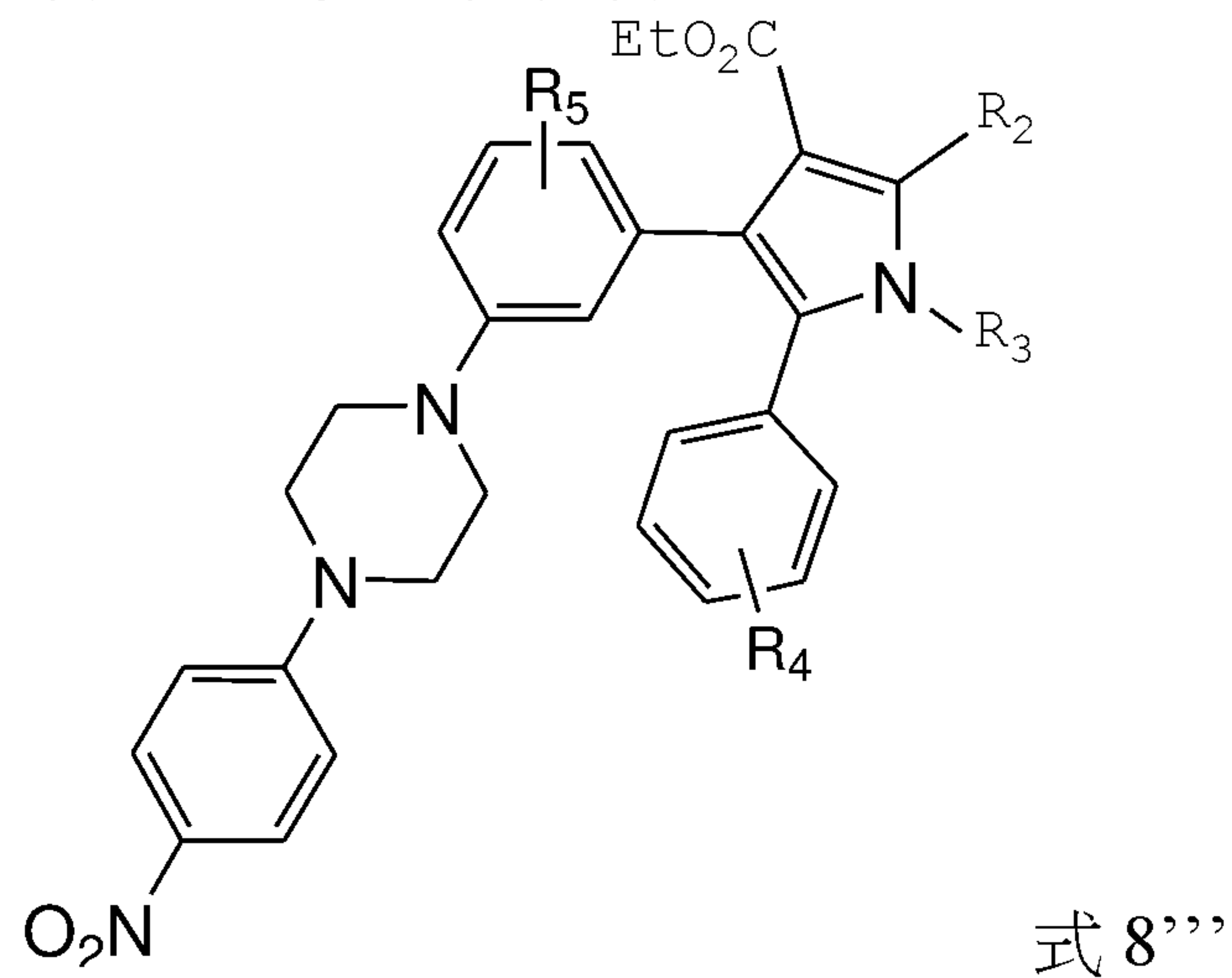


其中， R_3 如上述式(I)中所定義；



式 7''') 中， R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；較佳 R_5 取代在苯環上的間位，更佳 R_5 和 Br 都取代在苯環上的間位，

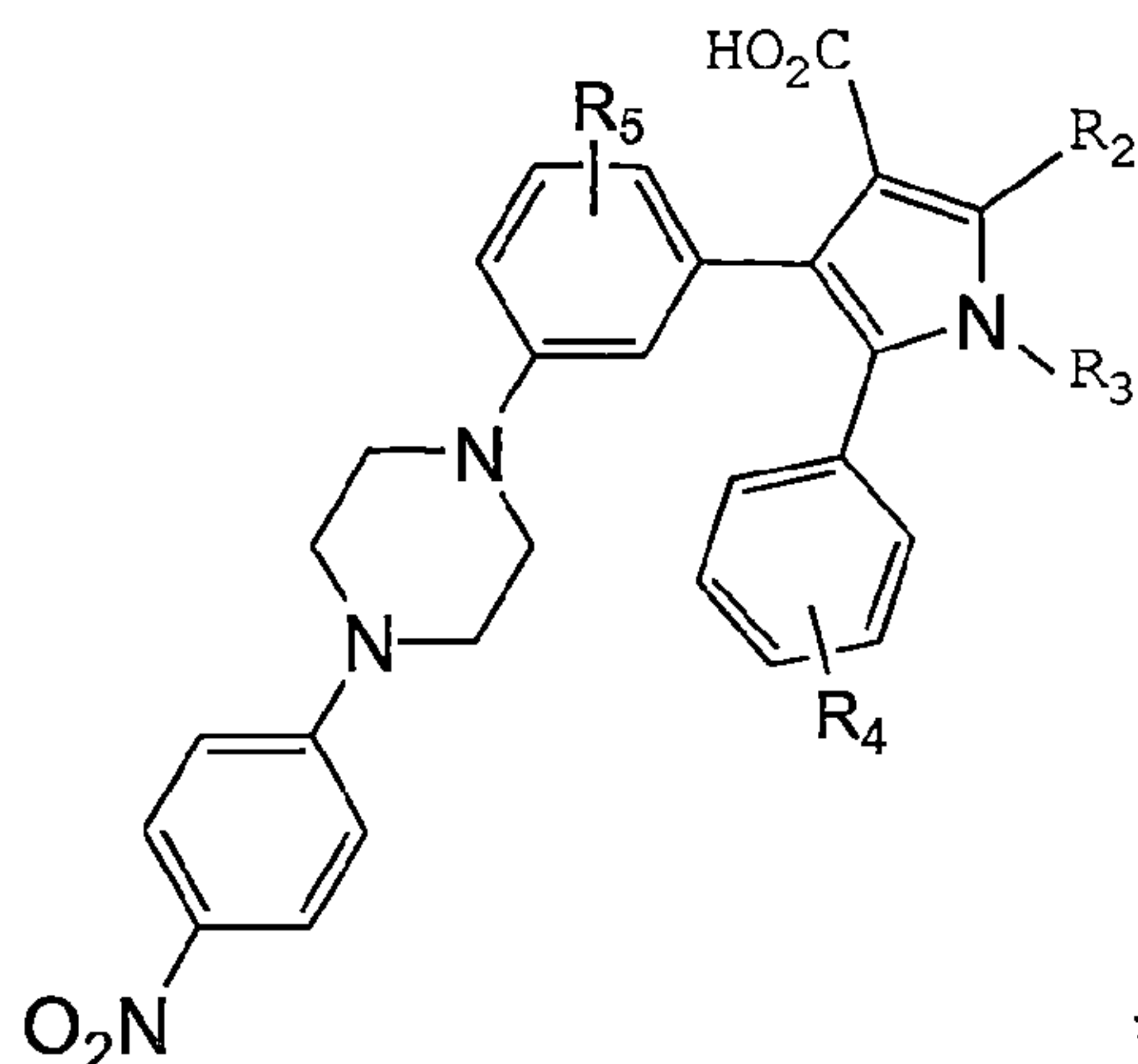
4''') 使式 7''') 化合物產生式 8''') 化合物，



式中， R_2 、 R_3 、 R_4 、和 R_5 如上述式(I)中所定義；

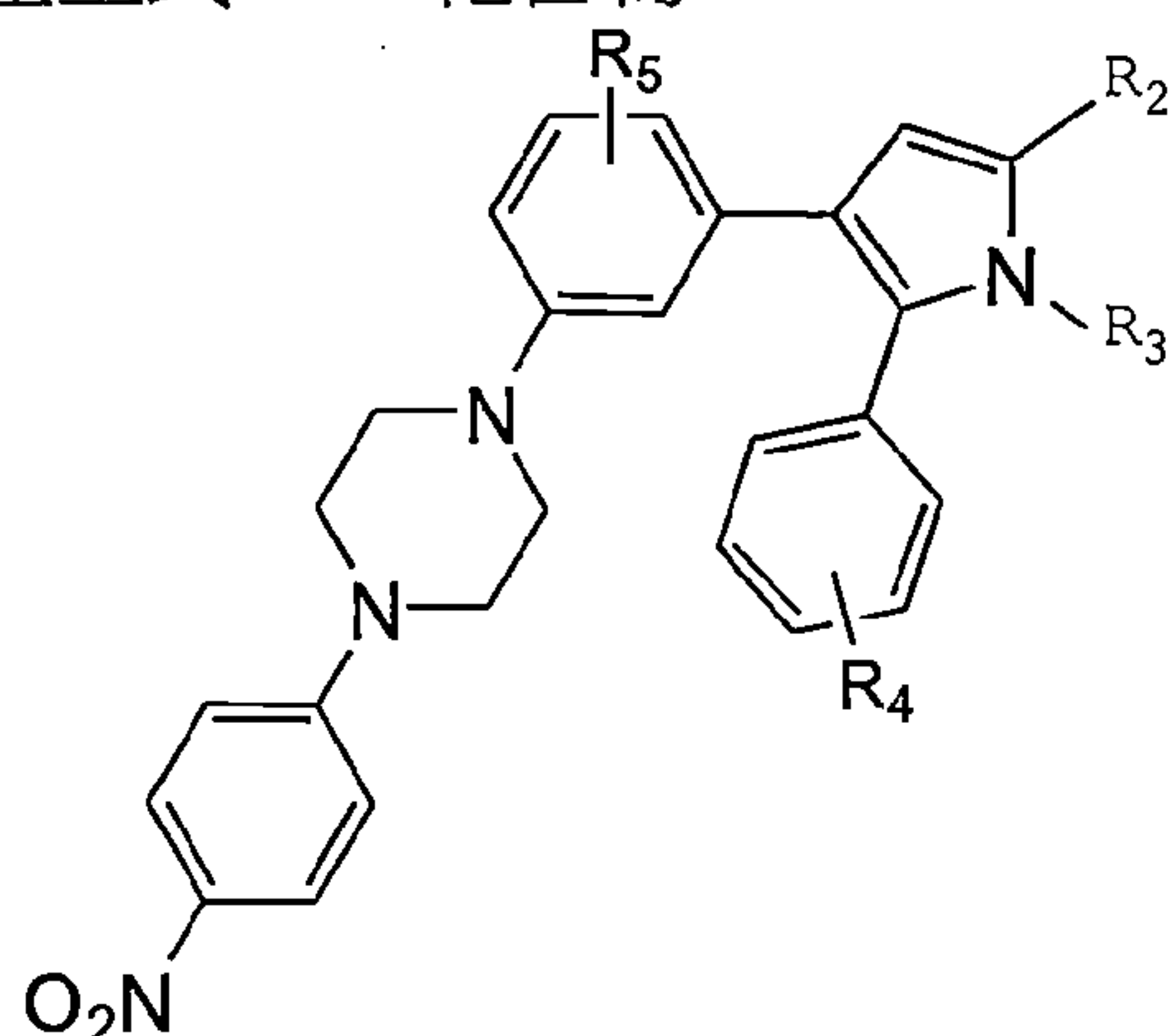
5''') 使式 8''') 化合物產生式 9''') 化合物，

修正之日期：110年4月6日



式中， R_2 、 R_3 、 R_4 、和 R_5 如上述式(I)中所定義；

6''') 使式 9'''' 化合物產生式 10'''' 化合物，



式中， R_2 、 R_3 、 R_4 、和 R_5 如上述式(I)中所定義；

7''') 使式 10'''' 化合物產生式 1'' 化合物，

在一些實施方式中，步驟 1''') 中，式 1'''' 化合物在有機溶劑中的濃度是 0.4~0.5M，相對式 1'''' 化合物 1.0eq，式 2'''' 化合物用量為 1.1eq，在有機鹼例如三乙胺，四氫吡咯或哌啶，較佳約 0.01-0.5ml/g 式 1'''' 化合物的哌啶存在下，和/或在 AcOH、較佳約 0.03-0.5ml/g 式 1'''' 化合物的 AcOH 的存在下，和/或在有機溶劑例如甲苯（較佳式 1'''' 化合物在有機溶劑例如甲苯中的濃度是 1.2~1.7M）中，在回流下，進行約 18-20hrs。

修正之日期：110年4月6日

【0045】在一些實施方式中，步驟 2'''）中，相對於式 3''' 化合物 1eq，式 4''' 化合物的用量為約 1eq。

【0046】在一些實施方式中，步驟 2'''）在有機鹼例如三乙胺，四氫吡咯或哌啶，例如相對於式 3''' 化合物為約 1.5-2.5eq 的三乙胺，3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑鎘溴化物、相對於式 3''' 化合物的約 0.1-0.2eq 的 3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑鎘溴化物的存在下，和/或在極性溶劑例如甲醇，異丙醇，二甲亞砜，乙醇，丙醇，和/或和 /或在約 60-80°C，較佳約 70°C，進行 18-20h，和/或式 3''' 化合物在前述溶劑中的濃度是約 0.6~0.7M。

【0047】在一些實施方式中，步驟 3'''）中，式 6''' 化合物的用量是相對於式 5''' 化合物的約 8-15eq，例如約 10eq。

【0048】在一些實施方式中，步驟 3'''）在極性溶劑例如異丙醇、二甲亞砜、乙醇、甲醇中進行。

【0049】在一些實施方式中，步驟 3'''）在有機酸例如 AcOH、較佳相對於式 5''' 化合物的約 8-10eq 的 AcOH 存在下，和/或在約 40-70 °C(例如 50°C)，進行約 18~20 小時。

【0050】在一些實施方式中，步驟 4'''）中，式 7''' 化合物與 1-(硝基苯基)哌嗪、較佳相對於式 7''' 化合物的約 1.8~2eq 的 1-(硝基苯基)哌嗪反應。

【0051】在一些實施方式中，步驟 4'''）在催化劑、較佳金屬碘化物、更佳 CuI、較佳相對於式 7''' 化合物的約 0.5 至 1.0eq，較佳地約 0.6 至 0.8 eq 的 CuI、L-脯氨酸、較佳相對於式 7''' 化合物的 0.5-0.7 eq L-脯氨酸，碳酸鹽、較佳 K₂CO₃、較佳相對於式 7''' 化合物的 2.5eq 的 K₂CO₃ 存在下，和/或在有機溶劑、較佳 DMSO（較佳式 7''' 化合物在有機溶劑、較佳 DMSO 中的濃度是 0.2 M），和/或在約 110-130°C，例如約 120°C，和/或進行 18-20 小時。

【0052】 在一些實施方式中，步驟 5'''）中式 8''' 化合物的用量是 1.0eq。在一些實施方式中，步驟 5'''）在鹼比如氫氧化物，較佳鹼金屬氫氧化物、例如 NaOH·KOH，相對於式 8''' 化合物的 50eq 的 NaOH 或 KOH 存在下進行。

【0053】 在一些實施方式中，步驟 5'''）在混合溶劑、更佳二氧六環:乙醇:水=1:1:1 的混合溶劑中進行，和/或式 8''' 化合物在前述混合溶劑中的濃度為 0.9~1.0M。

【0054】 在一些實施方式中，步驟 5'''）中，進行回流，約 40-50 小時，例如約 48 小時。

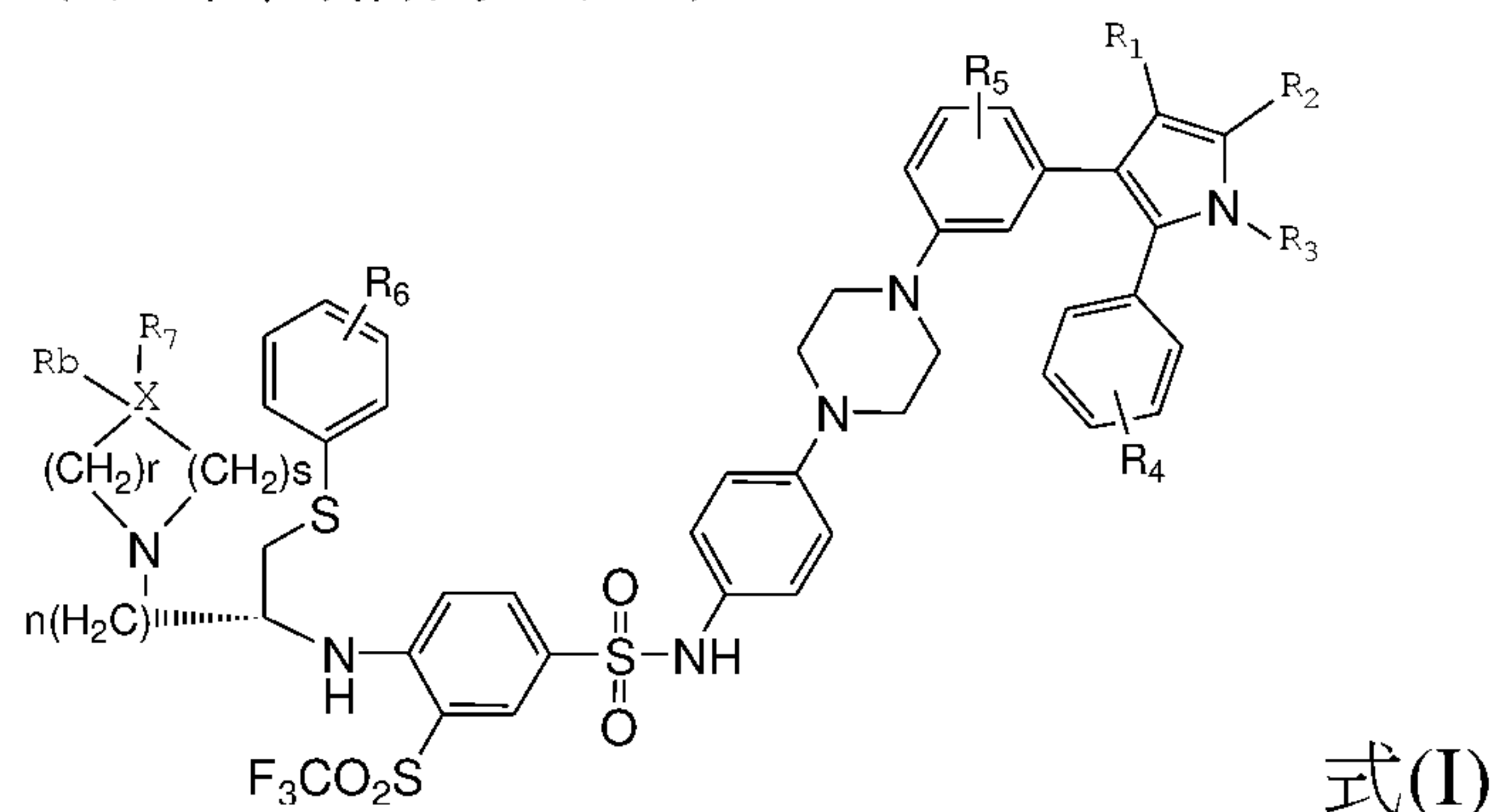
【0055】 在一些實施方式中，步驟 6'''）在三氟乙酸和二氯甲烷、較佳三氟乙酸:二氯甲烷=3:1（更佳式 9''' 化合物在前述溶劑中的濃度是 0.2M）中進行約 30 分鐘-1 小時。

【0056】 在一些實施方式中，步驟 7'''）在 N-碘代丁二醯亞胺（NIS）、較佳相對於式 10''' 化合物的 1.2eq 的 N-碘代丁二醯亞胺存在下，和/或在有機溶劑、較佳 DMF（更佳式 10''' 化合物在前述溶劑中的濃度是 0.1M），和/或在 0°C~RT 中進行。

【0057】 在一些實施方式中，步驟 1'）和 2''）在一鍋法中進行。

【0058】 前述實施方式可以任選地組合。

【0059】 本發明另一方面涉及一種製備具有以下式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽的方法（以下簡稱方法 II），



式(I)

其中，

R_1 是 SO_2R' ，

R_2 是烷基，較佳 C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

R_3 是烷基，較佳 C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

R_4 是鹵素，較佳氟、氯，

R_5 是鹵素，較佳氟、氯，

R_6 選自 H、鹵素、烷基，較佳氟、氯、C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

R_7 是羥基，烷氧基，較佳 C1-C4 烷氧基或烷氧基羰基，較佳 C1-C4 烷氧基羰基，更佳丁氧基羰基，最佳叔丁氧基羰基，

R_b 是氫或烷基，較佳 C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

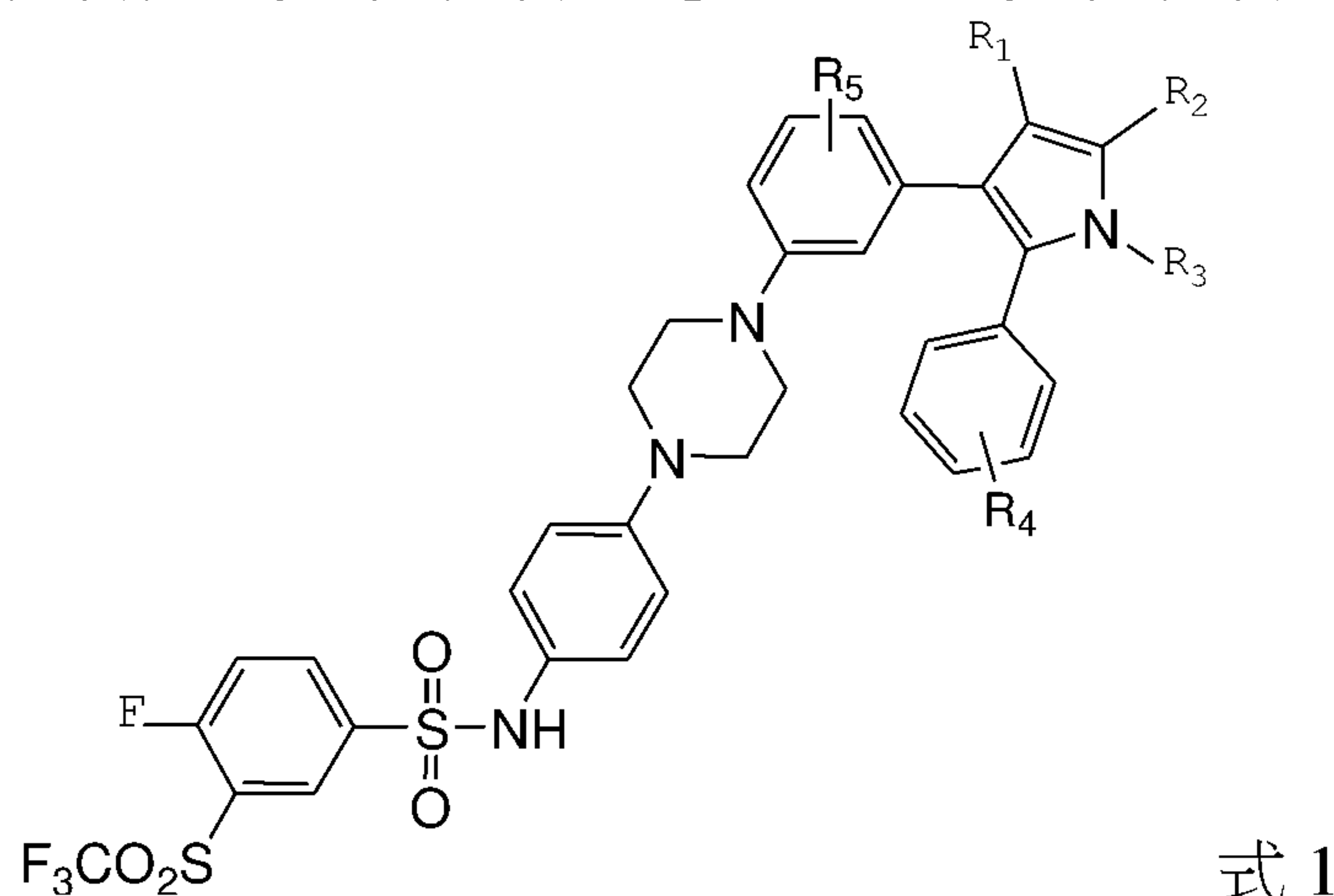
n 、 r 和 s 獨立地是 1、2、3、4、5 或 6，較佳的是， r 和 s 都是 2 而 n 是 3、4 或 5，更佳的是， n 、 r 和 s 都是 2，

R' 是烷基，較佳 C1-C4 烷基，更佳甲基、丙基、異丙基，

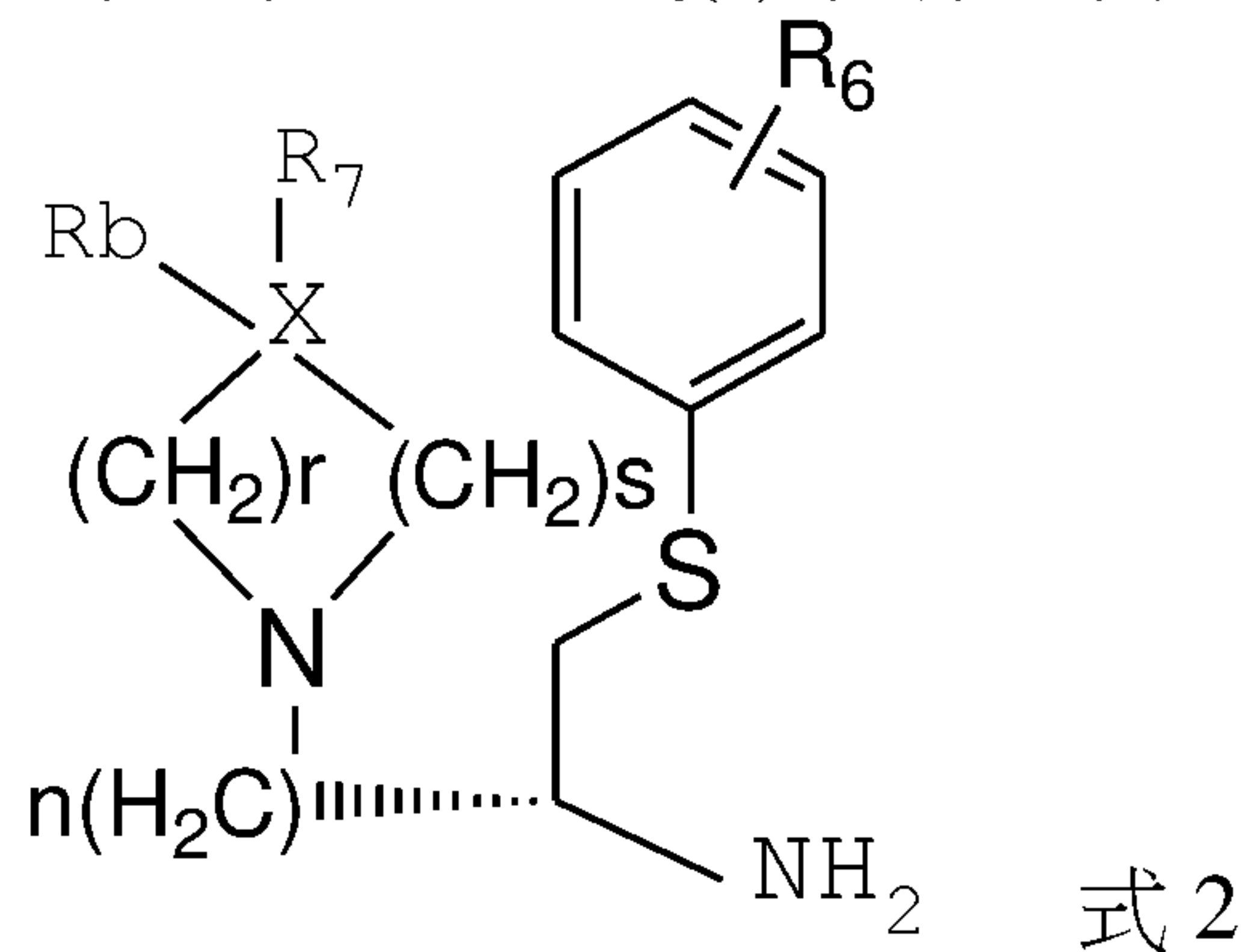
X 是碳或氮，當 X 是氮時，則 R_b 是 H，

該方法包括以下步驟：

(1) 使式 1 化合物與式 2 化合物反應，產生式 I 化合物



式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；



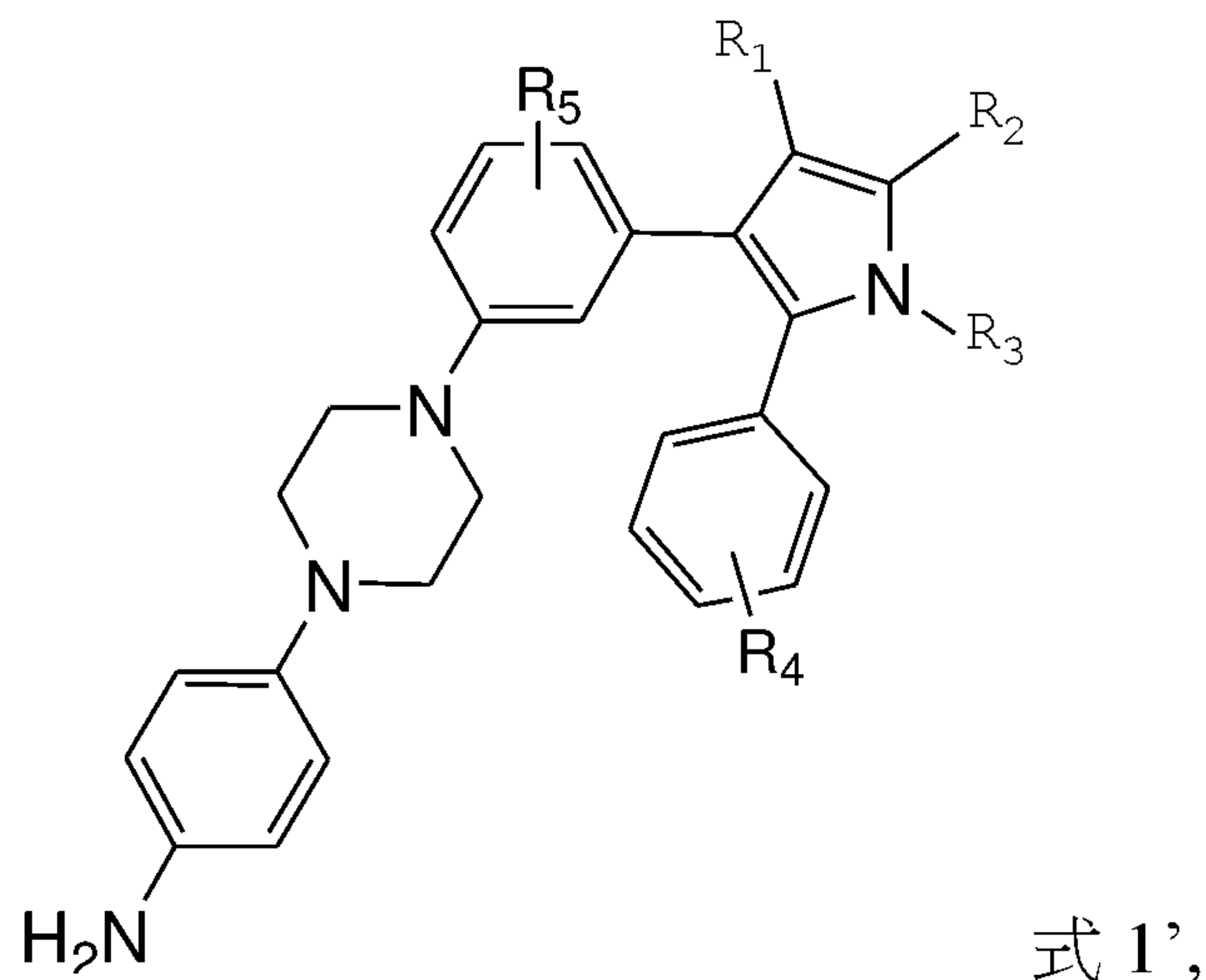
式中， R_6 ， R_7 ， R_b ， r ， s 和 n 如上述式(I)中所定義。

【0060】在一些實施方式中，步驟(1)中，相對於式 1 化合物 1 摩爾當量，式 2 化合物是約 1.5 至 3.0eq，較佳約 1.5 至 2.0 eq。

【0061】在一些實施方式中，步驟(1)在 DIPEA、較佳相對於式 1 化合物 1 摩爾當量為約 2.0 至 4.0eq，更佳約 3.0eq 的 DIPEA 的存在下，和/或在有機溶劑、較佳 DMF 中進行。

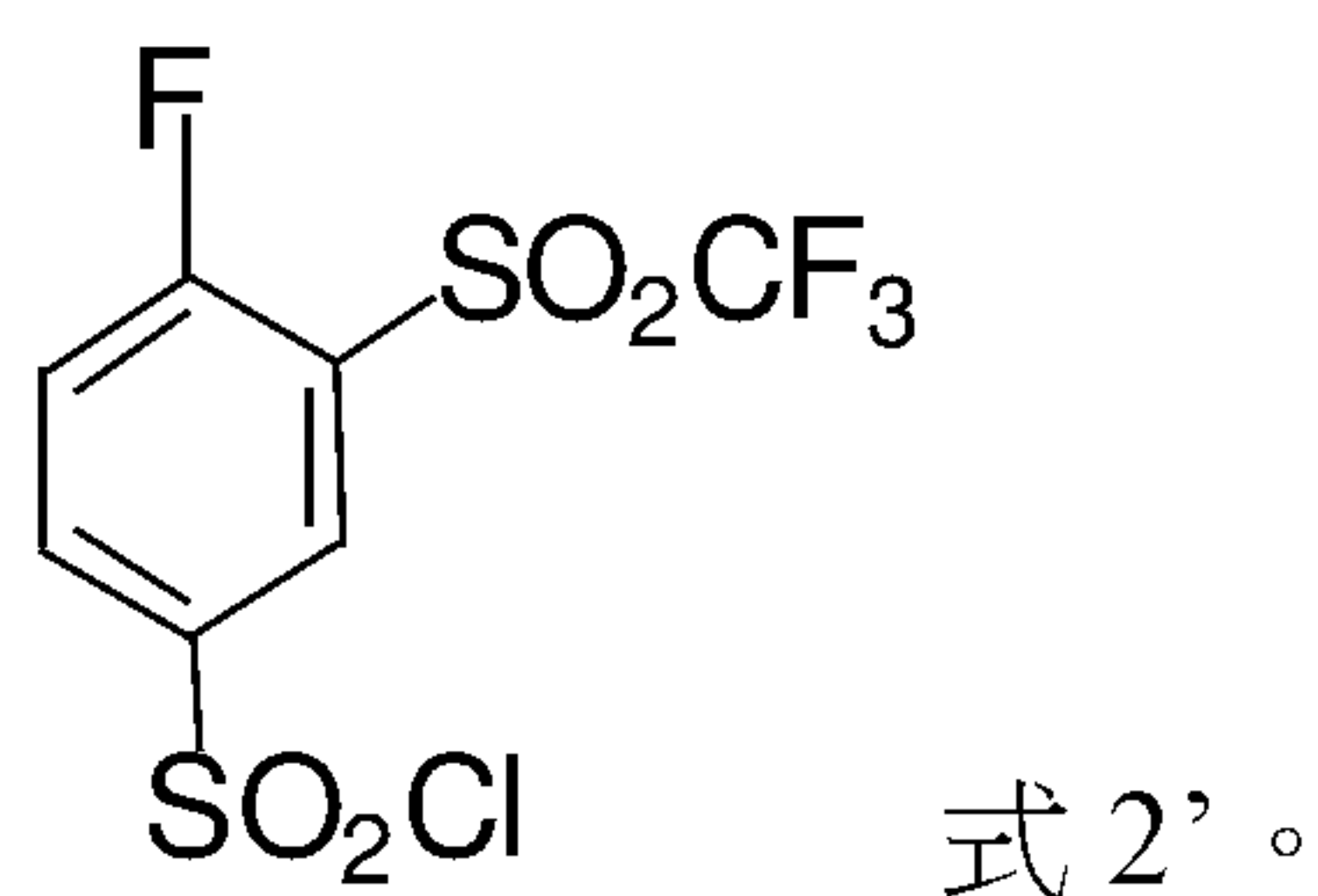
【0062】在一些實施方式中，式 1 化合物的製備包括以下步驟：

(1') 使式 1' 化合物產生式 1 化合物



式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義。

【0063】在一些實施方式中，步驟(1')中，式 1' 化合物與式 2' 化合物反應



式 2'。

【0064】 在一些實施方式中，相對於式 1' 化合物 1 摩爾當量，式 2' 化合物為約 1.5 至 3.0eq，較佳約 1.5 至 2.0 eq。

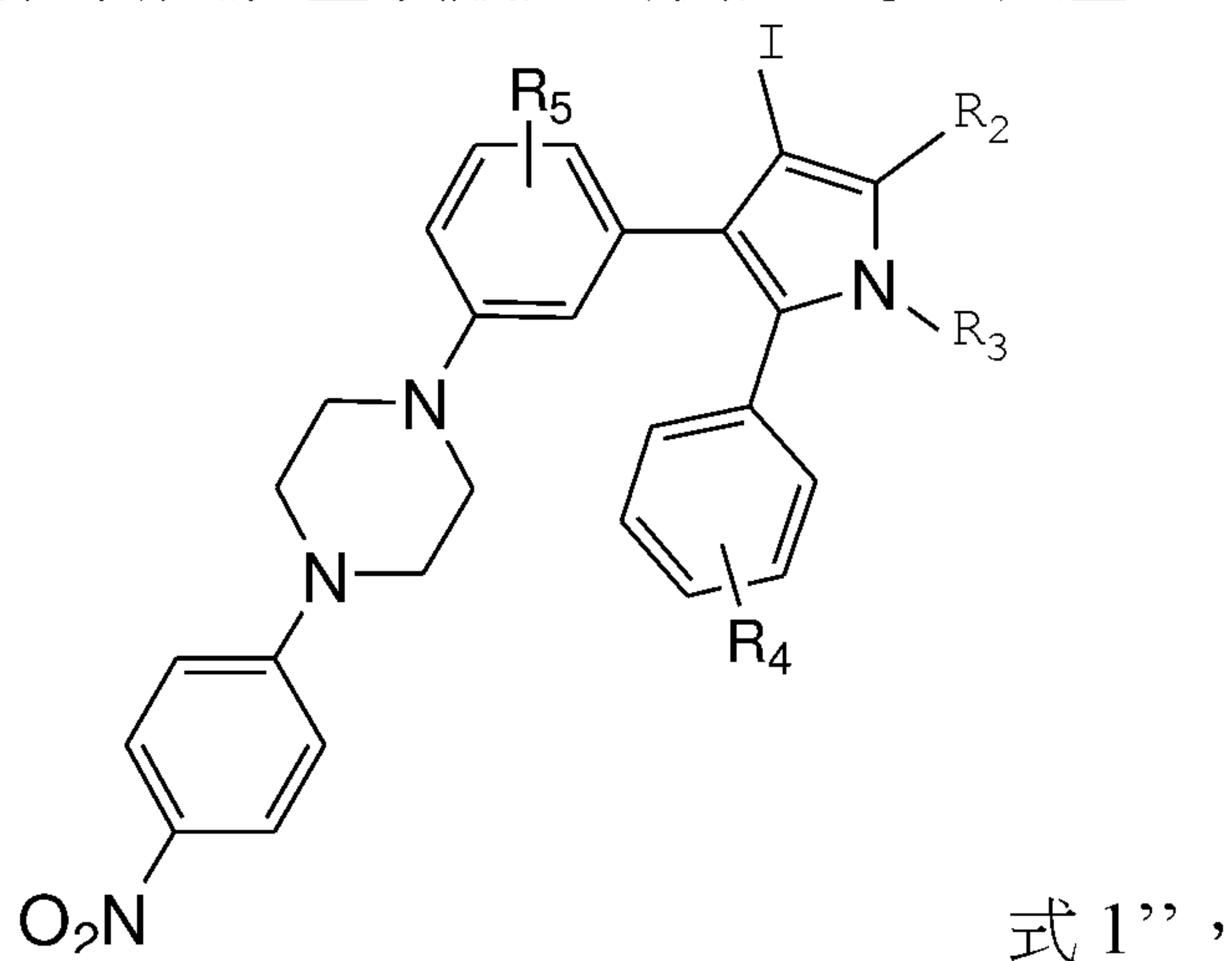
【0065】 在一些實施方式中，步驟 (1') 在極性溶劑，較佳四氫呋喃中進行，更佳式 1' 化合物在前述溶劑中的濃度是 0.1-0.5 M)。

【0066】 在一些實施方式中，步驟 (1') 在吡啶作鹼、較佳相對於式 1' 化合物 1 摩爾當量為 2.5eq 的吡啶存在下進行。

【0067】 在一些實施方式中，步驟 (1') 在溫度約 -10°C 至 10°C，較佳地在約 -5 °C 至 5°C 的範圍進行。

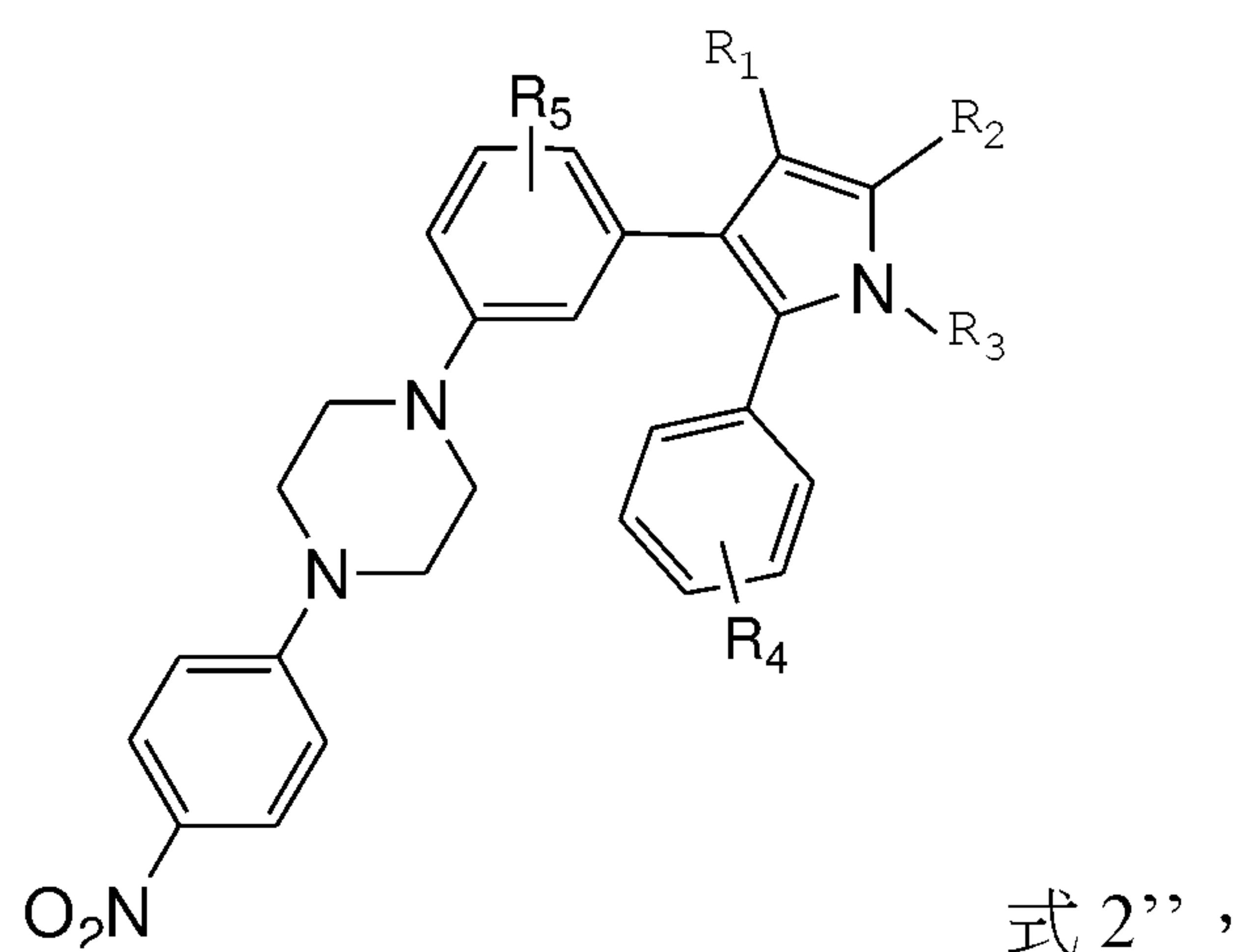
【0068】 在一些實施方式中，式 1' 化合物的製備包括以下步驟：

(1'') 使式 1'' 化合物與烷基磺酸鹽 (例如 R₁Na) 產生式 2'' 化合物



式 1''，

式中，R₂，R₃，R₄和 R₅ 如上述式(I)中所定義；



式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義。

(2'')使式 2''化合物產生式 1'化合物。

【0069】在一些實施方式中，步驟(1'')中，相對於式 1''化合物 1 摩爾當量，與烷基磺酸鹽(例如 R_1Na)的用量是的約 10 至 15eq。

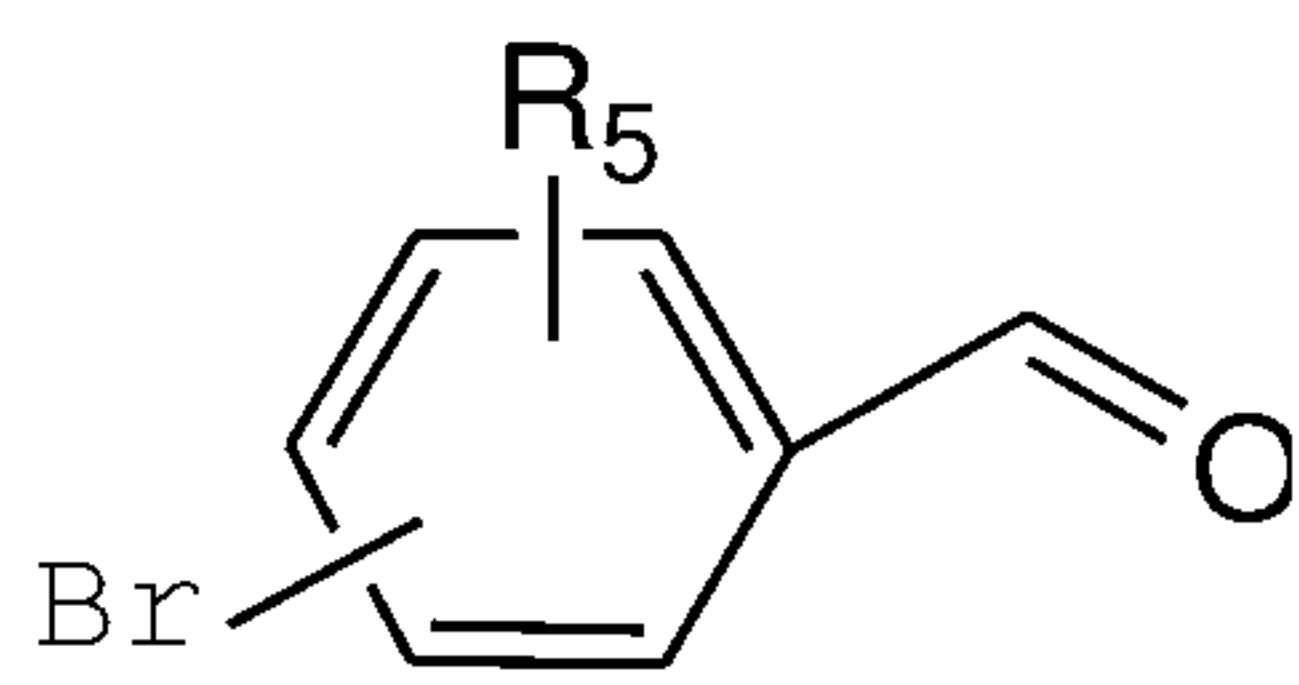
【0070】在一些實施方式中，步驟(1'')在催化劑例如金屬碘化物、較佳 CuI 、較佳相對於式 1''化合物 1 摩爾當量為約 0.5 至 1.0eq, 較佳地約 0.6 至 0.8eq 的 CuI 、 L -脯氨酸、較佳相對於式 1''化合物 1 摩爾當量為 1.0-1.3 eq L -脯氨酸，鹼比如氫氧化物，較佳鹼金屬氫氧化物、例如 $NaOH$ 、 KOH ，較佳相對於式 1''化合物為 2.0eq 的 $NaOH$ 或 KOH 的存在下，和/或在有機溶劑、較佳 $DMSO$ 中，和/或在約 110-130 °C，例如約 120°C 進行，更佳式 1''化合物在前述溶劑中的濃度是 0.2M。

【0071】在一些實施方式中，步驟(2'')採用催化劑、較佳鐵和氯化銨溶液。

【0072】在一些實施方式中，步驟(2'')在極性溶劑，較佳乙醇、更佳中進行。

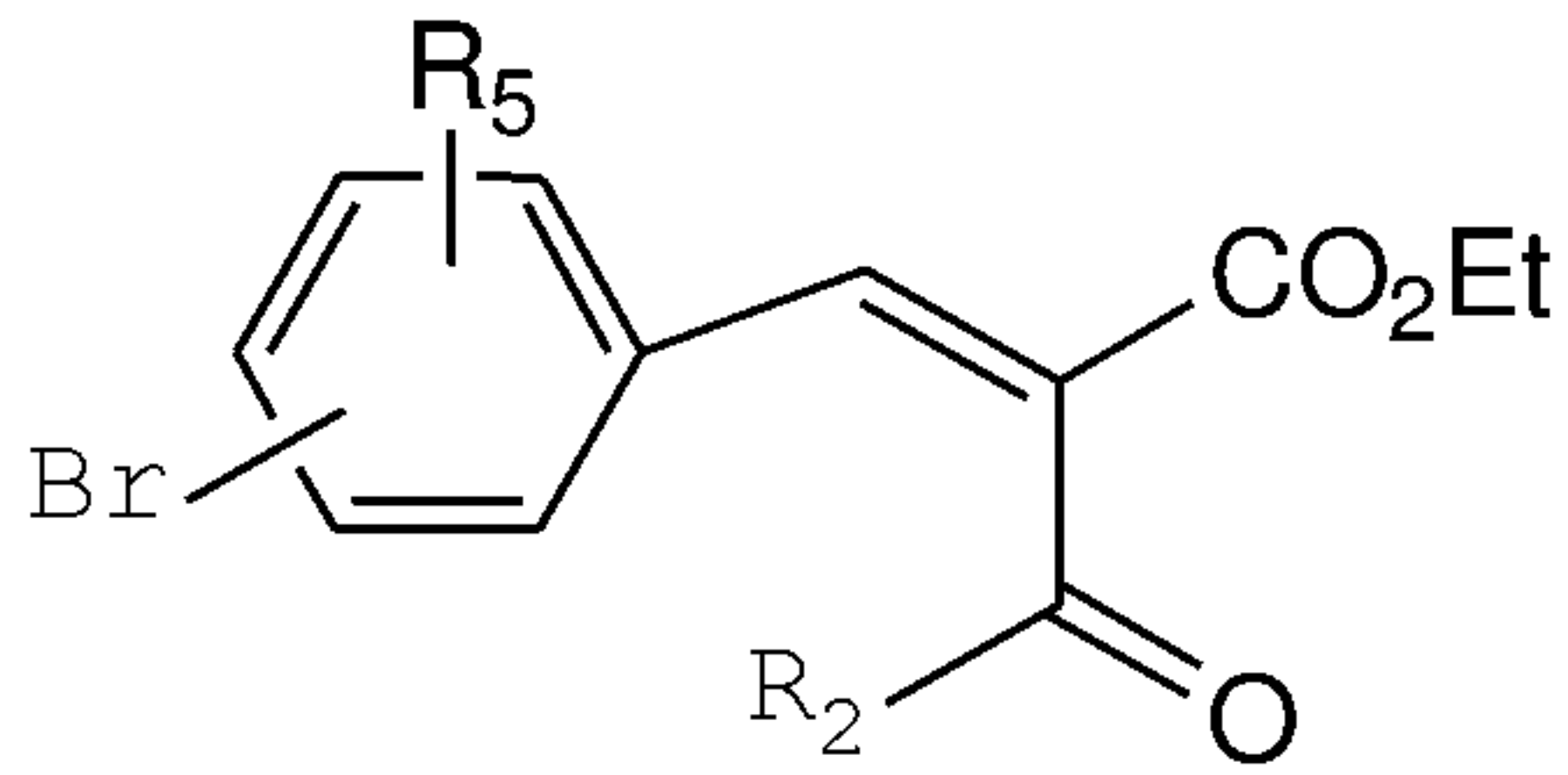
【0073】在一些實施方式中，式 1''化合物的製備包括以下步驟：

1''')使式 1''化合物與式 2''化合物反應，產生式 3''化合物，



式 1'''，式 1''' 中，較佳 R₅ 取代在苯環上的間位，更佳

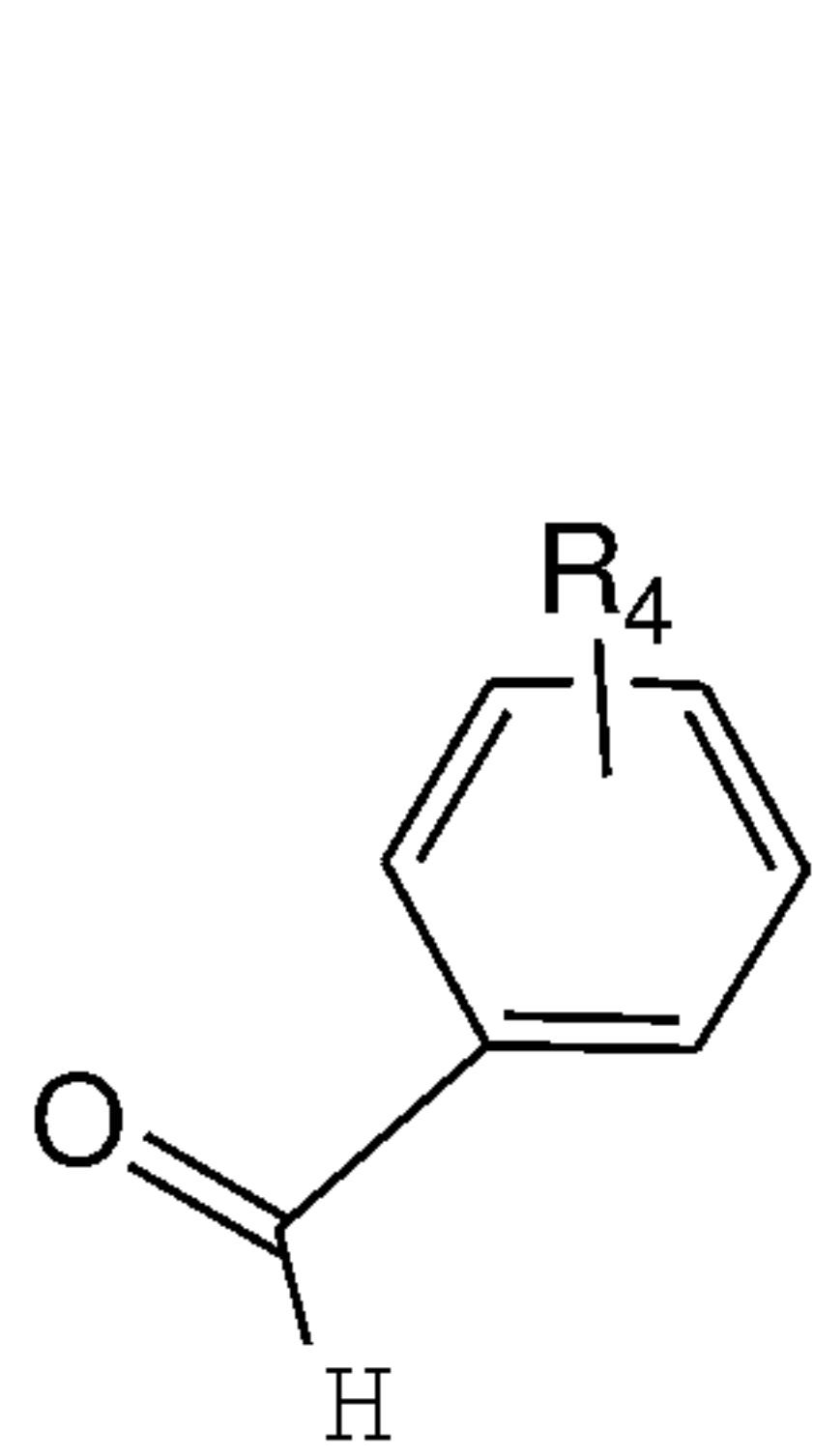
R₅ 和 Br 都取代在苯環上的間位， 式 2'''，



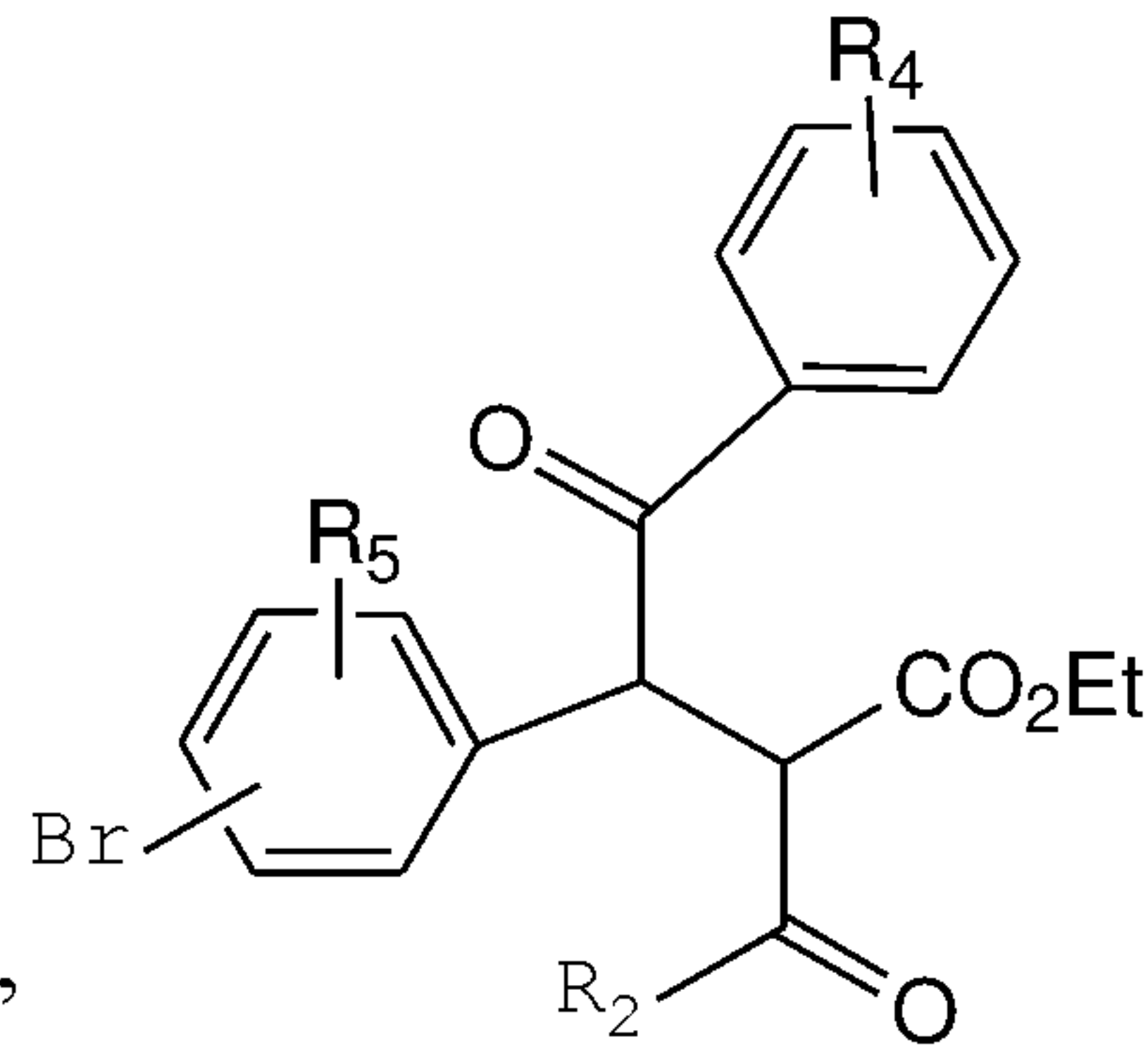
式 3'''，式 3''' 中，較佳 R₅ 取代在苯環上的間位

位，更佳 R₅ 和 Br 都取代在苯環上的間位，

2''')使式 3''' 化合物與式 4''' 化合物反應，產生式 5''' 化合物，



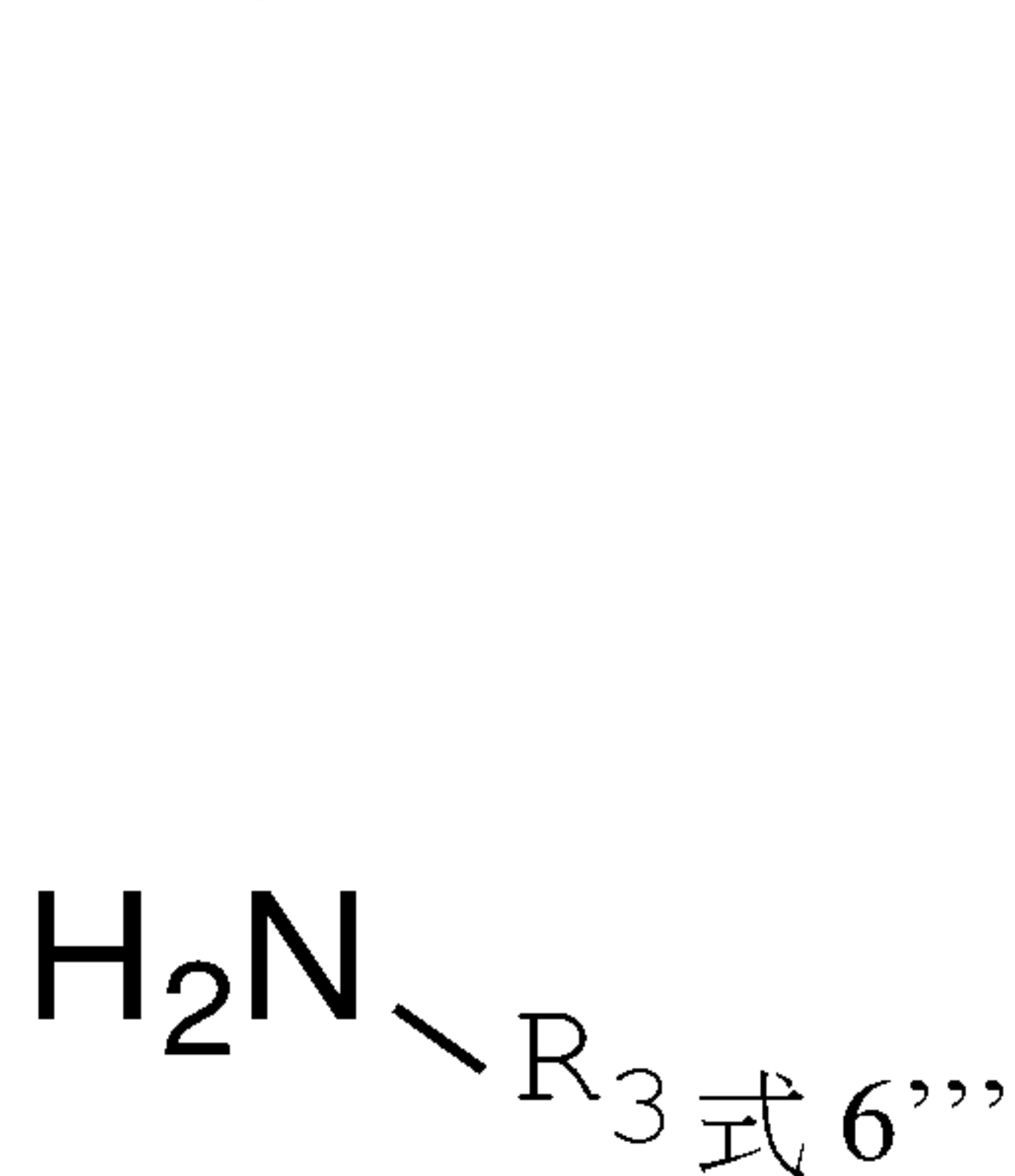
式 4'''



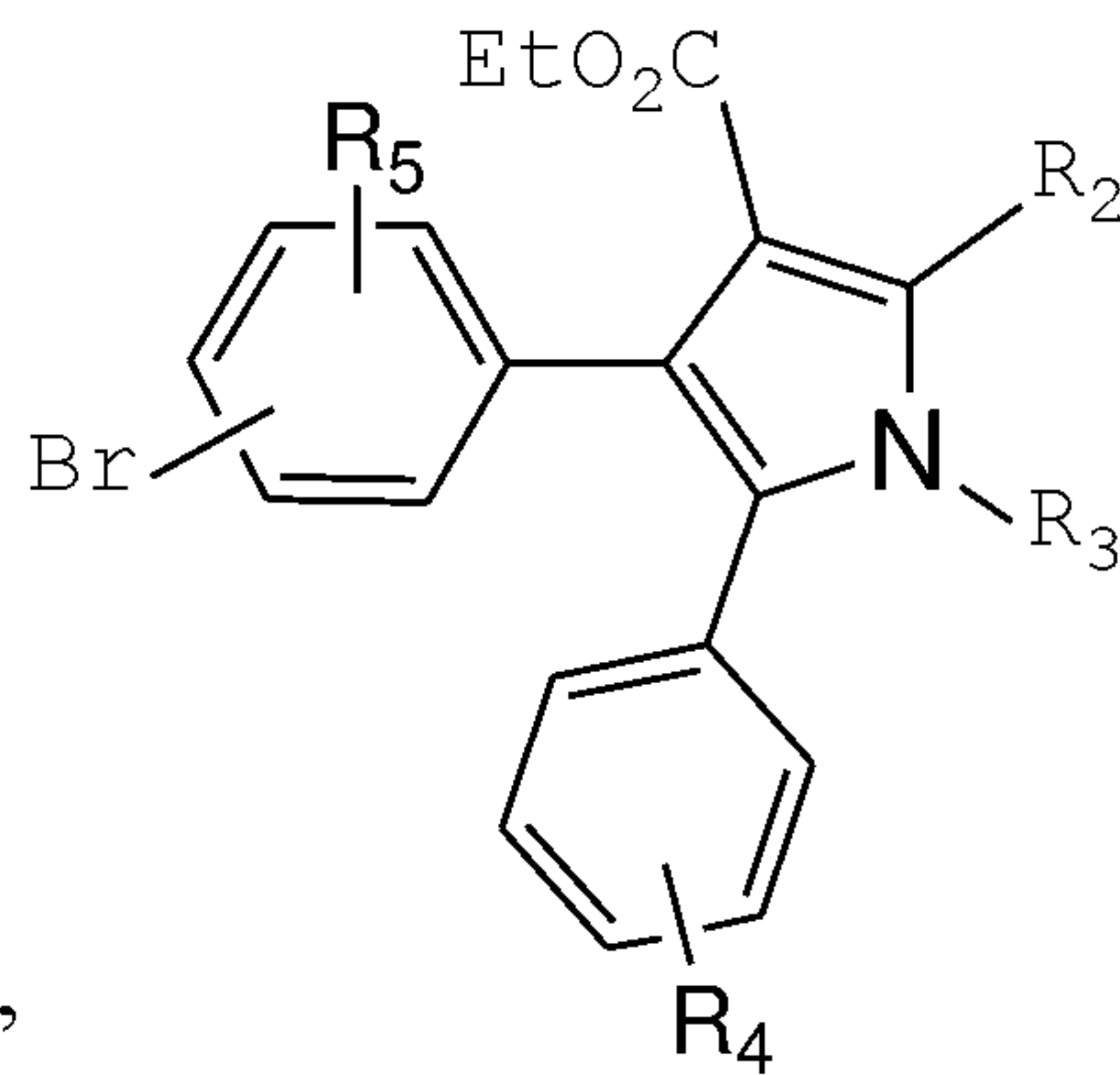
式 5'''，式 5''' 中，較佳 R₅ 取代

在苯環上的間位，更佳 R₅ 和 Br 都取代在苯環上的間位，

3''')使式 5''' 化合物與式 6''' 化合物反應，產生式 7''' 化合物，



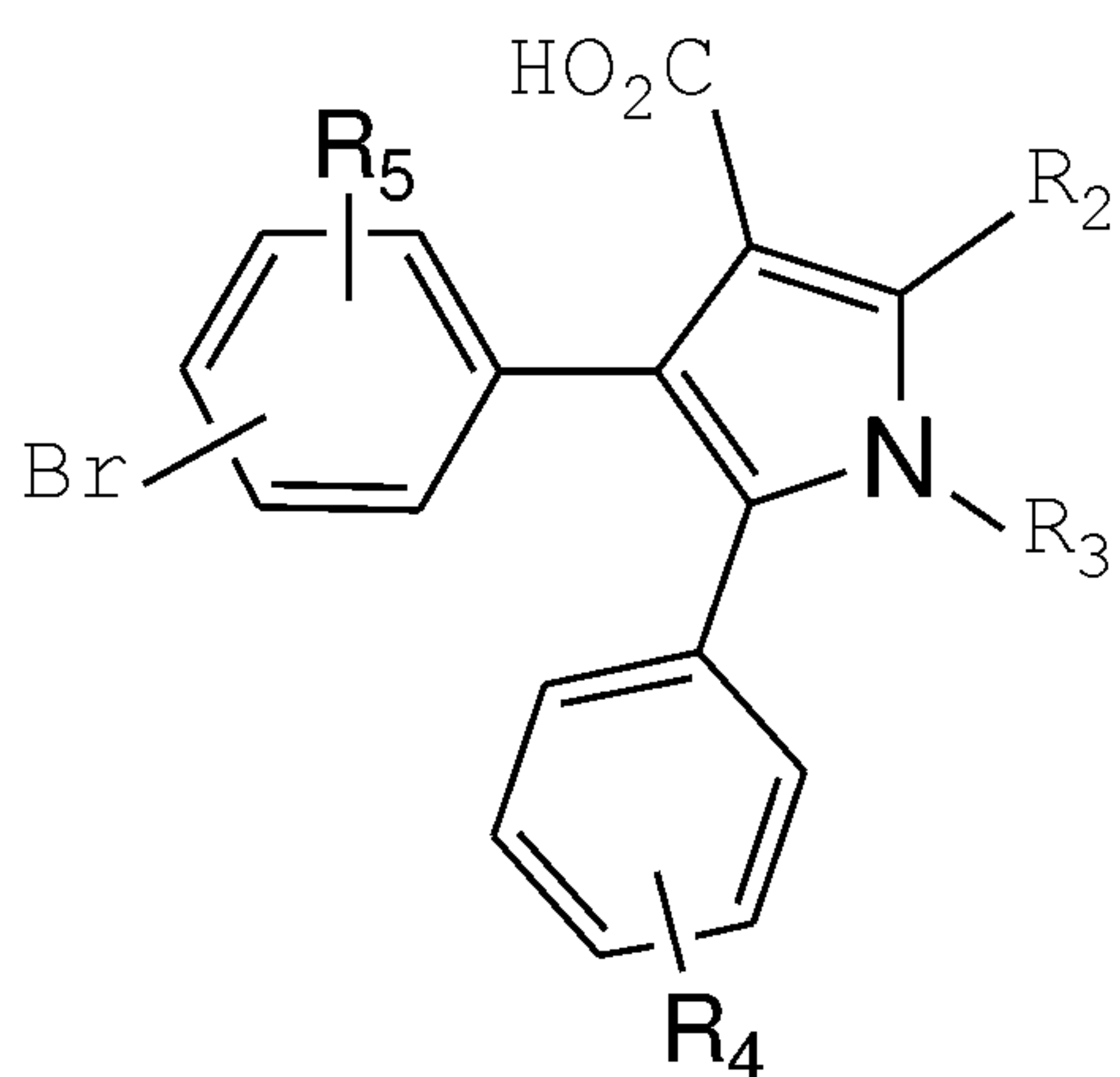
式 6'''



式 7'''，式 7''' 中，較佳 R₅ 取

代在苯環上的間位，更佳 R₅ 和 Br 都取代在苯環上的間位，

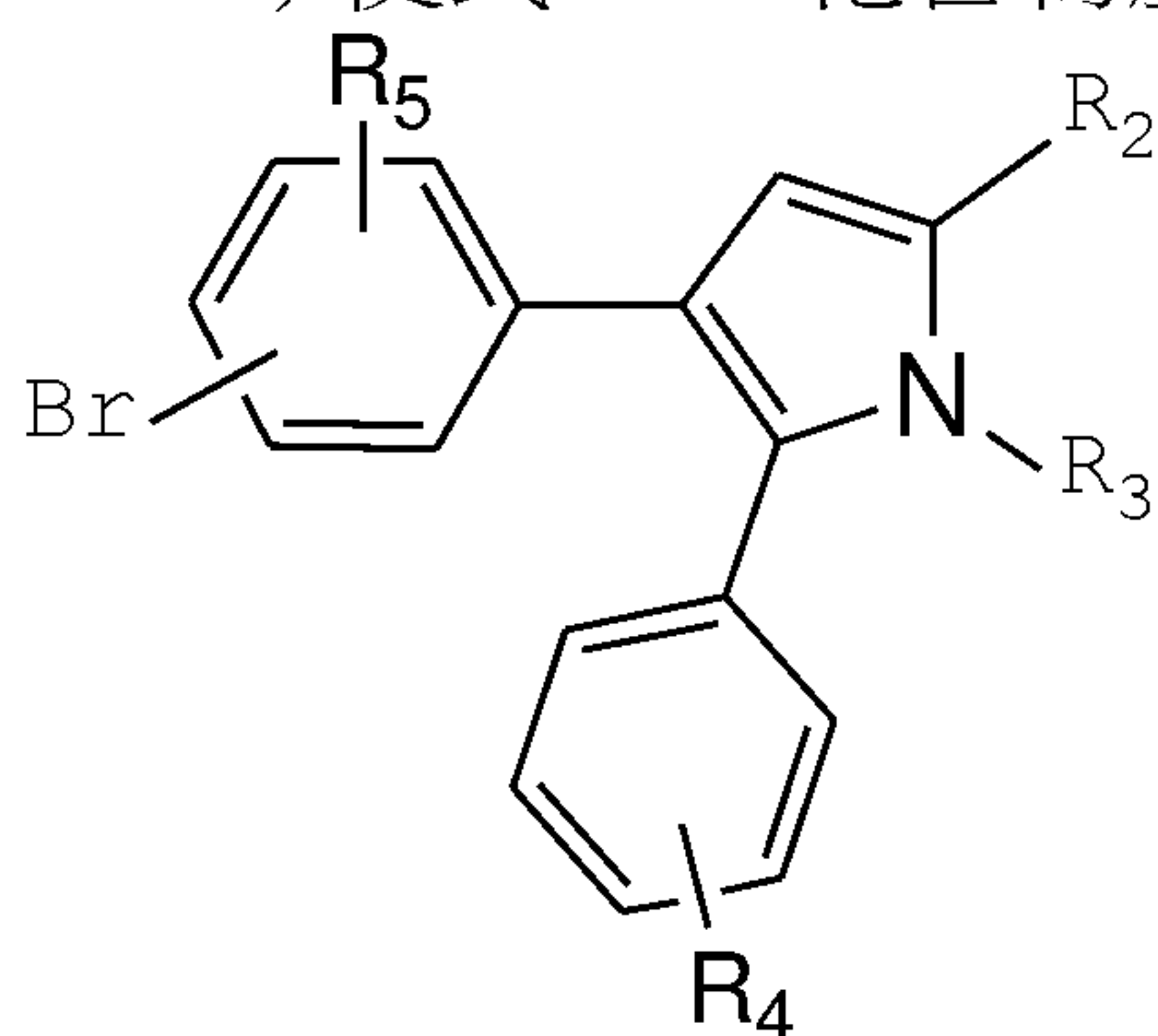
4'''-a) 使式 7''' 化合物產生式 11''' 化合物，



式 11''''，式 11''''中，較佳 R_5 取代在苯環上的

間位，更佳 R_5 和 Br 都取代在苯環上的間位，

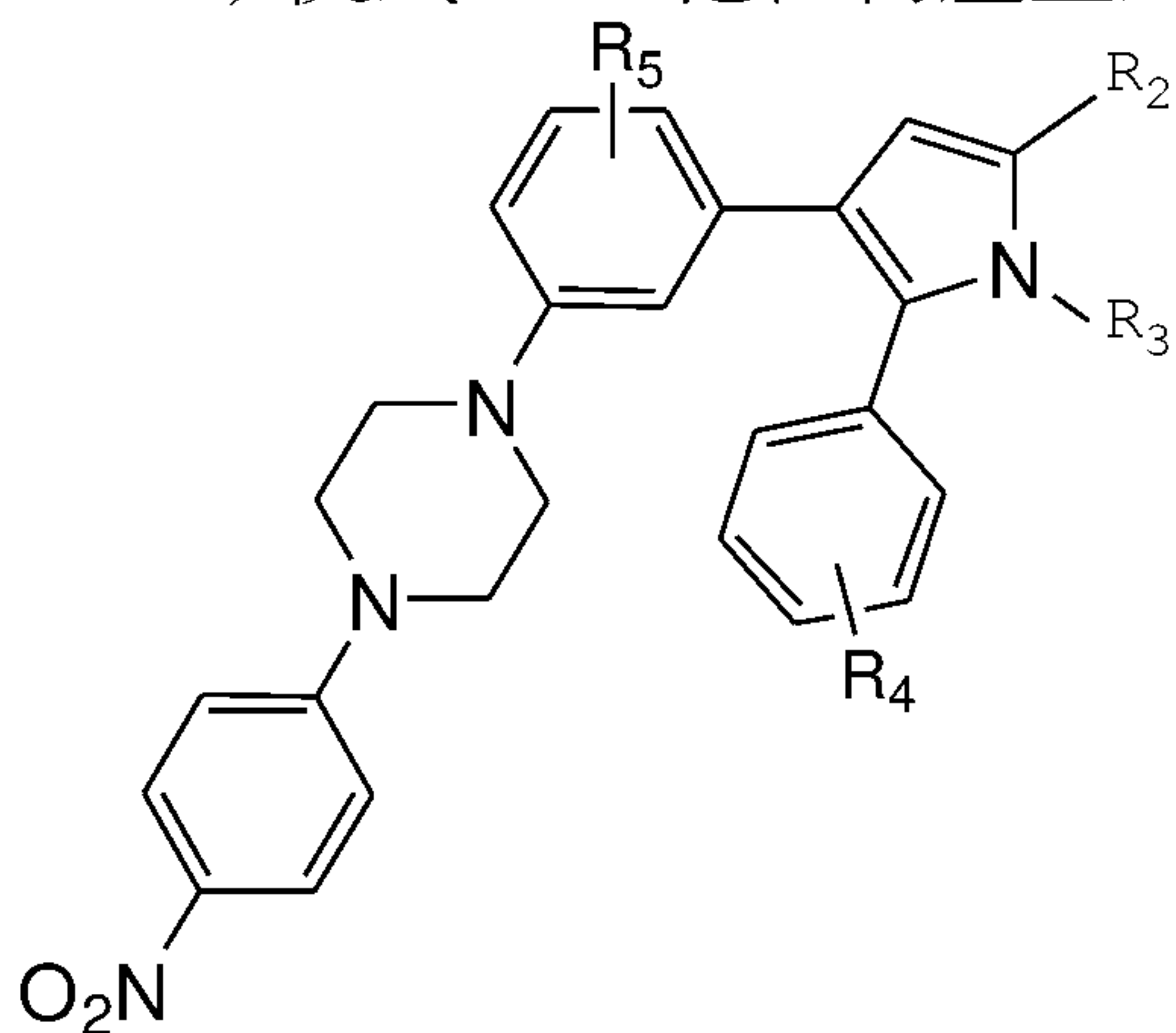
5''''-a) 使式 11''''化合物產生式 12''''化合物，



式 12''''，式 12''''中，較佳 R_5 取代在苯環上的間

位，更佳 R_5 和 Br 都取代在苯環上的間位，

6''''-a) 使式 12''''化合物產生式 10''''化合物，



式 10''''，

7'''') 使式 10''''化合物產生式 1''''化合物，

在一些實施方式中，步驟 1'''') 中，式 1''''化合物的用量是 1.0eq、較佳，式 2''''化合物的用量是 1.1eq、較佳。

修正之日期：110年4月6日

【0074】在一些實施方式中，步驟 1''') 中，在有機鹼、吡啶、較佳 0.01ml/g 的吡啶存在下，和/或在 AcOH、較佳 0.03ml/g 的 AcOH 的存在下，和/或在有機溶劑、較佳甲苯中，和/或在回流下，和/或進行 18-20hrs，較佳的是式 1''' 化合物在溶劑中的濃度是 1.2~1.7M。

【0075】在一些實施方式中，步驟 2''') 中，式 4''' 化合物的用量是相對於式 3''' 化合物的 1eq、較佳。

【0076】在一些實施方式中，步驟 2''') 在有機鹼、三乙胺、相對於式 3''' 化合物的 2eq 的三乙胺，3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑鎘溴化物、相對於式 3''' 化合物的 0.15eq 的 3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑鎘溴化物的存在下，和/或在極性溶劑，較佳乙醇中，在約 60-80°C，較佳約 70°C，進行約 18-20 小時，較佳式 3''' 化合物在前述溶劑中的濃度是 0.6~0.7M。

【0077】在一些實施方式中，步驟 3''') 中，式 6''' 化合物的用量是相對於式 5''' 化合物為約 8-15eq，例如約 10eq。

【0078】步驟 3''') 在極性溶劑，較佳甲醇中進行。

【0079】在一些實施方式中，步驟 3''') 在 AcOH、較佳相對於式 5''' 化合物的約 10eq 的 AcOH 存在下，和/或在約 40-70°C，例如 50°C，進行約 18~20 小時。

【0080】 在一些實施方式中，步驟 4'''-a) 在鹼比如氫氧化物，較佳鹼金屬氫氧化物、例如 NaOH、KOH 的存在下進行。

【0081】在一些實施方式中，步驟 4'''-a) 在極性溶劑、較佳 1,4-二氧六環、乙醇、水的混合溶液中進行。

【0082】在一些實施方式中，步驟 5'''-a) 中式 11''' 化合物的用量是相對於式 7''' 化合物的 1.0eq。

修正之日期：110年4月6日

【0083】在一些實施方式中，步驟 5'''-a) 在有機溶劑、較佳極性溶劑、更佳二氯甲烷中進行。

【0084】在一些實施方式中，步驟 5'''-a) 在強酸例如鹽酸、硫酸或三氟乙酸、較佳三氟乙酸的存在下進行。

【0085】在一些實施方式中，步驟 6'''-a) 中，式 12'''化合物的用量是相對於式 7'''化合物的 1.0eq。

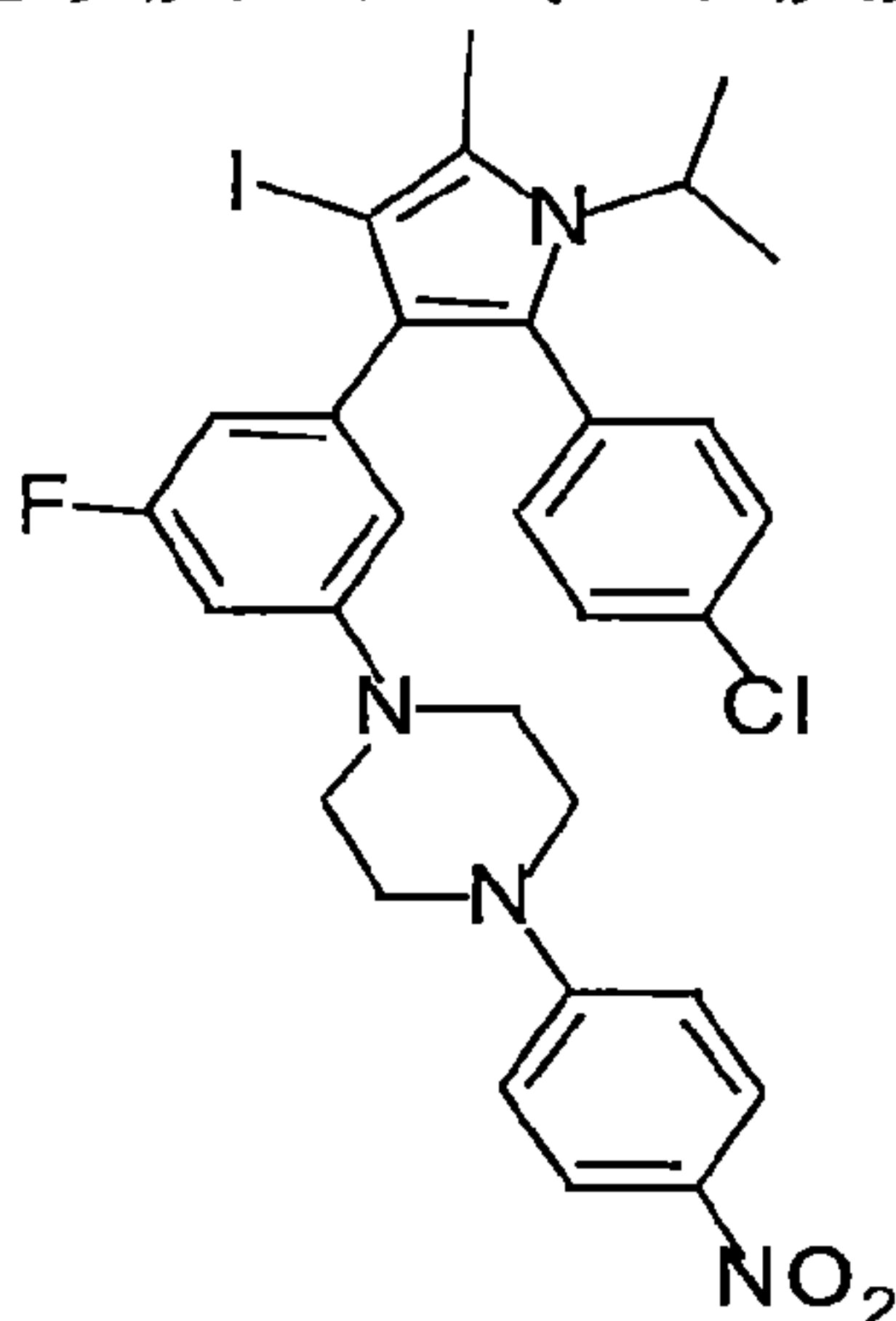
【0086】在一些實施方式中，步驟 6'''-a) 中，式 12'''化合物與 1-(硝基苯基)哌嗪、較佳相對於式 7'''化合物的約 1.8~2eq 的 1-(硝基苯基)哌嗪反應。

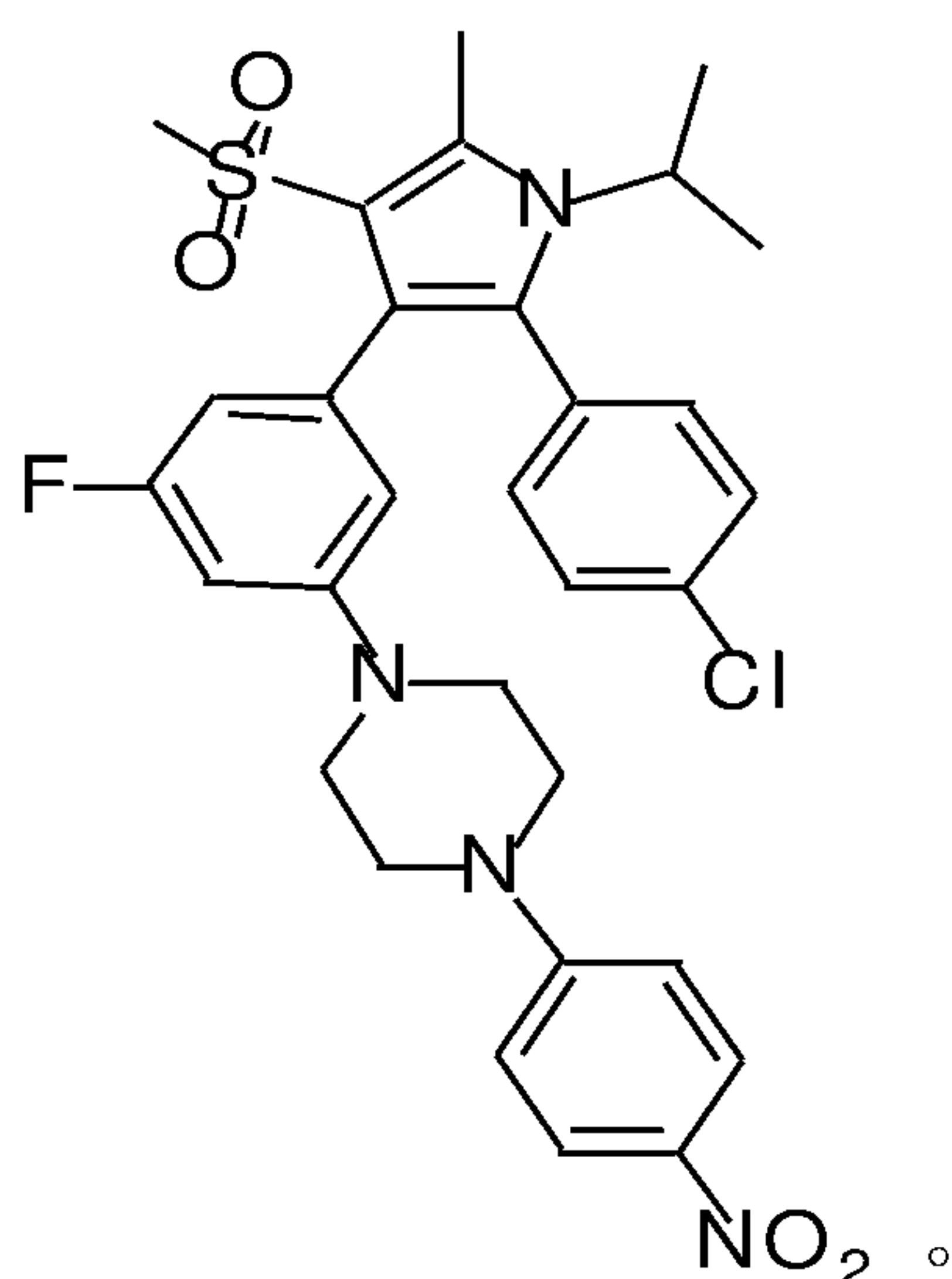
【0087】在一些實施方式中，步驟 6'''-a) 在催化劑例如金屬碘化物、較佳 CuI、例如相對於式 7'''化合物的約 0.5 至 1.0eq，較佳地約 0.6 至 0.8eq 的 CuI、[(2,6-二甲苯基)氨基](氧)乙酸 (DMPAO)，碳酸鹽、較佳碳酸鈉或碳酸鉀的存在下進行。

【0088】在一些實施方式中，步驟 7''' 在碘代丁二醯亞胺 (NIS)、較佳相對於式 10'''化合物的 1.2eq 存在下，和/或在 DMF 中，和/或在 0°C~RT 中進行，和/或式 10'''化合物在前述溶劑中的濃度是 0.1 M。

【0089】前述實施方式可以任選地組合。

【0090】本發明另一方面還涉及上述式，以及具有以下結構式的化合物





【0091】該化合物可以作為中間體用於製備式(I)化合物。

【0092】本發明另一方面還涉及前述任一個中間體化合物在製備式(I)化合物中的用途。

效果描述

【0093】本發明所述方法能夠不產生或少產生有毒副產物，不適用或減少使用易於污染環境的溶劑，減少或不採用柱層析純化，減少或不採用液相純化和凍幹操作，降低成本，縮短週期，提高產率，提高批量產能。

【0094】本發明方法製備得到的終產物與現有技術已知化合物相比具有出人意料的技術效果。具體地說，下文效果試驗中的比較資料證明了下式化合物與現有技術已知化合物相比具有出人意料的技術效果。

【0095】本發明中的該新的終產物具有出人意料的技術效果，即抑制 Bcl-2 和/或 Bcl-xL 的效果，以及抑制、治療癌症的效果。具體地說，下文效果試驗中的比較資料證明了該新的終產物與現有技術已知化合物相比具有出人意料的技術效果。

具體實施方式

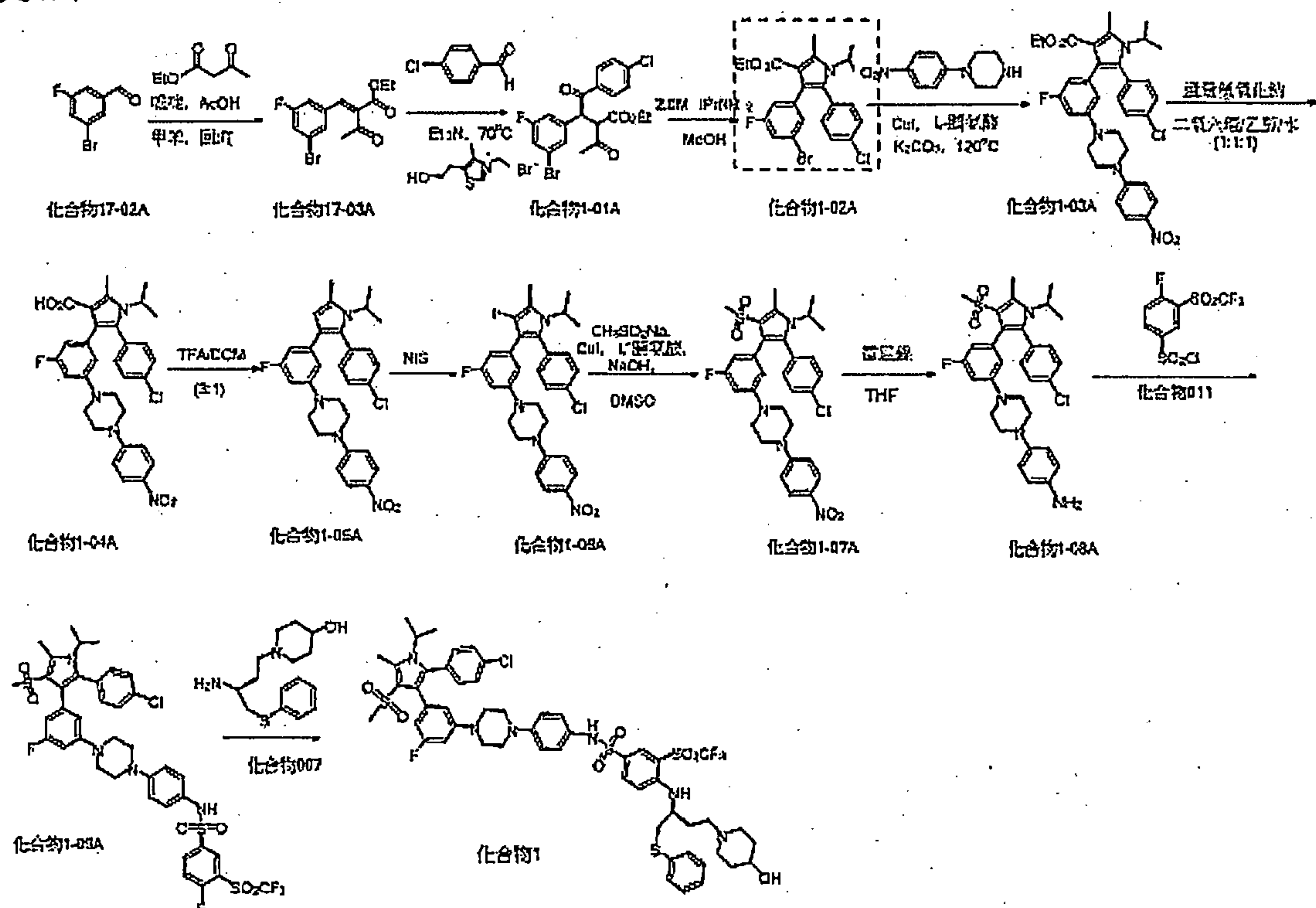
修正之日期：110年4月6日

【0096】下面藉由具體的製備實施例和效果實驗進一步說明本發明，但是，應當理解，這些實施例和效果實驗僅僅是用於更詳細具體地說明之用，而不應將其理解為用於以任何形式限制本發明。

製備實施例

製備實施例 1：

【0097】本實施例製備了化合物 1，具體製備方法包括以下，該方法對應於方法 I：



化合物 17-03A 的製備

【0098】將 600ml 甲苯、106.5 克乙醯乙酸乙酯、13.6 毫升醋酸、4.5 毫升吡啶、150 克 3-溴-5-氟-苯甲醛加入燒瓶中，將反應加熱回流帶水 18-20 小時，TLC 顯示反應完成，反應液中加入乙酸乙酯稀釋，乙酸乙酯相分別用 1M 鹽酸，水洗滌，有機相用無水硫酸鎂乾燥，通過快速柱純化，然後濃縮得到 202 克無色油狀物，得到產物，產率 86%。

修正之日期：110年4月6日

化合物 1-01A 的製備

【0099】將 1L 的無水乙醇、202g 化合物 17-03A、90.1 克 對氯苯甲醛，129.5 克三乙胺和 24.3 克 3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑鎘溴化物裝入燒瓶中。在 70°C 下攪拌過夜。TLC 監控反應化合物 17-03A 反應完全。反應混合物用乙酸乙酯稀釋。洗滌有機相分別用 1M 鹽酸洗滌，水洗滌，飽和碳酸氫鈉水溶液，和飽和食鹽水洗滌，得到的有機相用無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮得 314 克粗品，產率 100%，為油狀物，粗品無需進一步純化即可用於下一步。

化合物 1-02A 的製備

【0100】將 1L 甲醇、194.2g 化合物 1-01A 和 255.9g 醋酸加入燒瓶中，然後向反應混合物中滴加 251.9g 異丙胺，在 50°C 攪拌。TLC 顯示反應完成，然後減壓濃縮除去甲醇。向反應中加入乙酸乙酯稀釋，有機相洗滌，無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮得到 106.8g 粗品，為油狀物，產率 89%，不用純化，直接用於一步。

化合物 1-03A 的製備

【0101】將 46g 化合物 1-02A、35.8g 1-(4-硝基-苯基)-哌嗪、9.2 克碘化亞銅、5.5 克 L-脯氨酸和 33.2g 碳酸鉀加入燒瓶，然後加入 500ml 二甲亞砜，將反應在 120°C 下攪拌 18-20 小時。TLC 檢測化合物 1-02A 反應完全。反應液冷卻至 0°C。向混合物中加入乙酸乙酯萃取反應液。合併的有機相洗滌，無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮得油狀物，然後柱層析純化得 24.2g，以上三步的總產率：40%。

化合物 1-04A 的製備

【0102】將 52.8g 化合物 1-03A、300 毫升 1,4-二氧六環、300 毫升乙醇和 300 毫升水加入燒瓶，然後慢慢加入 174.5g 的氫氧化鈉，反應液回流 48

小時，TLC 檢測到化合物 1-03A 反應完全。反應液冷卻至 0 度，調節反應液的 pH 至 1 左右，出現大量固體並過濾，固體乾燥後得到 50.2g 產物，產率為 99%。

化合物 1-05A 的製備

【0103】將 39g 化合物 1-04A 裝入燒瓶中，然後加入 270 毫升三氟乙酸，和二氯甲烷，攪拌反應液，TLC 檢測化合物 1-04A 反應完畢。用二氯甲烷萃取反應液，有機洗滌，無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮後得到 39g，產率 91%。

化合物 1-06A 的製備

【0104】將 15.4g 化合物 1-05A、250ml 二甲基甲醯胺加入到燒瓶中，然後將混合物冷卻至 0°C。向混合物中加入 7.8g N-碘代丁二醯亞胺。將混合物攪拌過夜。TLC 監控化合物 1-05A 反應完全。減壓濃縮除去二甲基甲醯胺得到油狀物，油狀物用混合溶劑（乙酸乙酯/正己烷= 3/1）攪拌洗滌，出現大量固體，過濾，乾燥後得 14.1g 固體，產率 74%。

化合物 1-07A 的製備

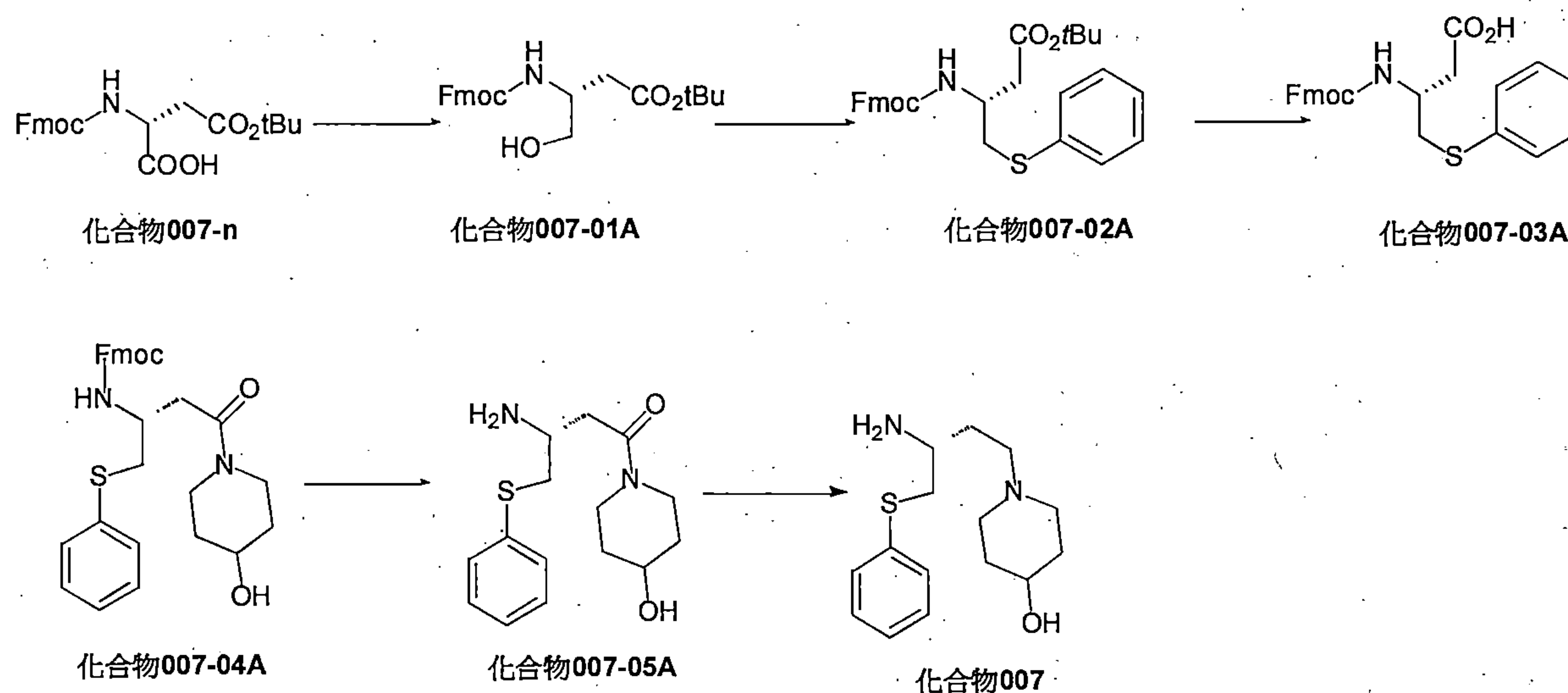
【0105】將 3.8g 化合物 1-06A、28ml 二甲亞砷、5.8 克甲磺酸鈉、0.65 克碘化亞銅，0.66 克 L-脯氨酸和 0.46g 氫氧化鈉加入燒瓶。在 N₂ 下將反應混合物在 90°C 下攪拌，TLC 顯示反應完成。將反應冷卻至室溫。將 50ml 飽和氯化銨緩慢加入到反應中。乙酸乙酯萃取。合併的有機相用無水硫酸鎂乾燥。減壓濃縮得油狀物。然後柱層析純化（洗脫液：正己烷：乙酸乙酯：二氯甲烷 = 8 : 1 : 1; 5 : 1 : 1; 3 : 1 : 1）獲 2.5g 產物，產率 71%。

化合物 1-09A 的製備

【0106】將 10g 化合物 1-07A、150ml 四氫呋喃和 10g 雷尼鎳加入燒瓶，將反應混合物在室溫在氫氣下攪拌。TLC 顯示反應完成。過濾除去雷尼鎳，

濾液(含有化合物 1-08A)不經進一步純化用於下一步。將 8.0g 濾液、150ml 二氯甲烷，和 3.16g 化合物 011 加入燒瓶。將反應混合物在 -5°C 下攪拌。TLC 顯示化合物 1-08A 反應完成。加入二氯甲烷稀釋，用水和飽和食鹽水洗滌，無水硫酸鎂乾燥，減壓濃縮，所得油狀物通過柱純化得 10.5g，產率 73%。

【0107】本發明涉及的中間體化合物 007 可以採用下述方法製備：



化合物 007-01A 的合成

【0108】將化合物 007-n (1.0 當量) 和 N-甲基嗎啉 (1.1 當量) 的乙二醇二甲醚溶液冷卻至 -15°C ，慢慢加入氯甲酸異丁酯 (1.0 當量)，加完後，在 30 分鐘左右升至 0°C 。將析出的 N-甲基嗎啉鹽酸鹽通過過濾除去，用乙二醇二甲醚洗滌濾餅。濾液和洗滌液合併在大的燒瓶中，冷卻至 -15°C 。將硼氫化鈉 (5.0 當量) 的水溶液加入到反應溶液中，產生大量氣體，立刻加入水，析出大量白色固體，過濾，真空下乾燥，得到化合物 007-01A，為白色固體。

化合物 007-02A 的合成

【0109】將三丁基磷 (2.0 當量) 和化合物 007-01A (1.0 當量) 在二氯甲烷中的溶液中，加入二苯二硫醚 (2.0 當量)，反應液室溫下攪拌 24 小時。TLC 顯示反應完成，將反應混合物用水洗滌三次，直至水相的 PH 約為 7。將二氯

修正之日期：110年4月6日

甲烷相用無水硫酸鈉乾燥。過濾，減壓濃縮除去溶劑，得到殘餘物（油狀物），為 007-02A 粗品。

化合物 007-03A 的合成

【0110】將上述粗化合物 007-02A 溶解在二氯甲烷中，向溶液中加入三氟乙酸。將反應液在室溫下攪拌過夜。TLC 顯示反應完成，反應液用水洗滌。二氯甲烷經無水硫酸鈉乾燥。除去二氯甲烷，得到大量白色固體。過濾，得到的白色固體用混合物溶劑（乙酸乙酯：己烷=1：6）洗滌兩次，過濾得化合物 007-03A。

化合物 007-04A 的合成

【0111】向化合物 007-03A（1.0 當量）的二氯甲烷溶液中在 0 度下加入草酰氯，和一些二甲基甲醯胺。將反應液在室溫下攪拌 2 小時左右。TLC 顯示反應完成。減壓除去溶劑，將殘餘物溶於二氯甲烷中，冷卻至 0°C，在 0°C 下加入哌啶-4-醇（1.5 當量）二氯甲烷的溶液反應液的 pH 值用哌啶-4-醇調到 8-9，反應液在 0 度下攪拌 10-20 分鐘。TLC 顯示反應完成。然後將反應液分別用 1N 鹽酸，水，鹽水洗滌，分層後，得到的有機相用無水硫酸鈉乾燥。過濾，濾液減壓脫溶，通過柱層析純化，得到目標化合物。

化合物 007-05A 的合成

【0112】將 BCI-007-04A（1.0 當量）在乙腈中的溶液用二乙胺（20 當量）處理，攪拌。TLC 顯示反應完成。濃縮，得到殘餘物。將殘餘物不經進一步純化用於下一步。

化合物 007 的合成

【0113】將化合物 007-05A（1.0eq）和 1M 硼烷在四氫呋喃中的混合物在室溫下攪拌。TLC 顯示反應完成。然後用 4N 碳酸鉀水溶液將溶液的 pH 調節至

10。將混合物用二氯甲烷萃取三次。將有機相用無水硫酸鈉乾燥。減壓除去溶劑，得到殘餘物。通過柱層析純化殘餘物，得到目標化合物（化合物 007）。

化合物 1 的製備

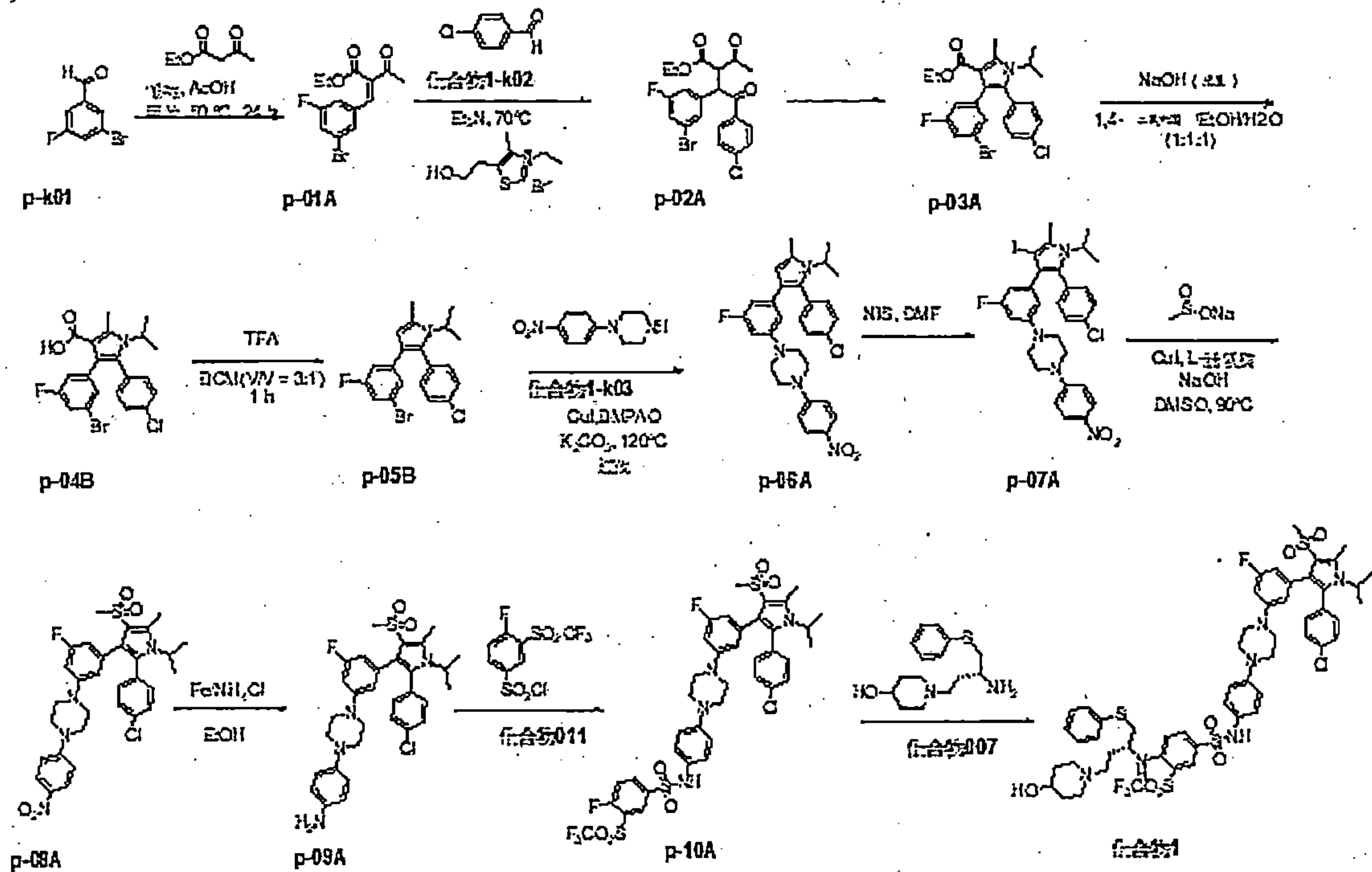
【0114】將 10.5g 化合物 1-09A、5.9g 化合物 007、4.5g N,N-二異丙基乙基胺加入燒瓶。向反應混合物中加入 90ml 二甲基甲醯胺，將反應物在室溫下攪拌，TLC 顯示化合物 1-09A 反應完成。減壓除去溶劑，得到殘餘物，通過柱色譜純化殘餘物，獲得 11.6g 化合物 1，產率 85%。

【0115】化合物 1 的核磁資料如下：¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.77(s, 1H), 7.80(d, J=2Hz, 1H), 7.58(dd, J₁=1.6, J₂=8.0 1H), 7.38(d, J=8.8 2H), 7.30-7.16(m, 7H), 6.97-6.84(m, 6H), 6.57(d J=12, 1H), 6.53(s, 1H), 6.37(d J=8, 1H), 4.54(bra, 1H), 4.36-4.29(m, 1H), 4.03(bra, 1H), 3.4-3.5(m, 5H), 3.30-3.32(m, 1H), 3.14-3.08(m, 8H), 2.9(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.41-1.60(m, 9H), 1.36(s, 3H), 1.34(s, 3H), 1.28-1.26(m, 2H), m/z (M+1) : 1131.0。

製備實施例 2：

【0116】本實施例製備了化合物 1，具體製備方法包括以下，該方法對應於方法 II：

修正之日期：110年4月6日



第一步製備 p-01A 過量

【0117】將物料 p-k01(75g)、乙醯乙酸乙酯(52.9g)、哌啶(2.6mL)、乙酸(8mL)加入到甲苯(270L)中，加熱回流，除去反應中產生的水，TLC 跟蹤反應直至物料 p-k01 消失，反應體系降至室溫，用乙酸乙酯(150mL)稀釋，有機相洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾濃縮，得棕紅色油狀物，粗品直接用於下一步反應。

第二步：製備 p-02A

【0118】將第一步得到的 p-01A 粗品(1131.2g)加入到無水乙醇(515g)中，依次加入 1-k02(58.4g)、三乙胺(84.2g)、3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑溴化物(15.7g)，通入氮氣，體系升溫至 $70 \pm 2^\circ\text{C}$ ，攪拌，TLC 跟蹤反應直至物料 p-01A 消失，反應體系降至室溫，用乙酸乙酯稀釋，洗滌有機相，無水硫酸鎂乾燥，樣品過濾濃縮，得棕紅色油狀物，粗品直接用於下一步。

第三步：製備 p-03A

【0119】將第二步得到的 p-02A 粗品(181.5g)加入到甲醇(1.10L)中，依次加入異丙胺(235.4g)、乙酸(239.0L)，通入氮氣，體系升溫至 $50\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，保溫攪拌，TLC 跟蹤反應直至物料 p-02A 消失，反應體系降至室溫，減壓濃縮，乙酸乙酯稀釋，有機相洗滌，無水硫酸鎂乾燥，樣品過濾濃縮得粗品，粗品用石油醚、乙酸乙酯體系進行柱層析，得白色固體 40g。(前三步產率：23%)

【0120】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.83 (ddd, $J = 10.0, 2.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.28 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.98 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 0.95 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

第四步：製備 p-04B

【0121】將 p-03A(40g)加入到 1,4-二氧六環(200mL)、乙醇(200mL)、水(200mL)的混合溶液中，加入氫氧化鈉(133.7g)，加熱至回流，保溫攪拌，TLC 跟蹤反應直至物料 p-03A 消失，反應體系降至室溫，體系調節 PH 值至 1~2，過濾，濾餅用水充分洗滌，固體真空乾燥，得白色固體 p-04B，直接用於下一步反應。

第五步：製備 p-05B

【0122】將上步 p-04B 粗品(37.84g)加入到二氯甲烷(56mL)和三氟乙酸(168mL)的混合溶液中，通入氮氣，室溫攪拌，TLC 跟蹤反應直至物料 p-04B 消失，體系加入二氯甲烷稀釋，加水，攪拌 0.5 小時，靜置分層，水相用二氯甲烷萃取，合併有機相，洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾濃縮，粗品直接用於下一步反應。

【0123】 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.64 – 7.46 (m, 2H), 7.43 – 7.24 (m, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 1H), 6.94 (t, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.72 (ddd, $J = 10.8, 2.4, 1.4$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.16 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.45 – 2.27 (m, 3H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。

修正之日期：110年4月6日

第六步：製備 p-06A

【0124】將上步 p-05B 粗品(34.0g)加入到二甲亞砜(340mL)中，依次加入 1-(硝基苯基)哌嗪(51.96g)、碘化亞銅(7.96g)、[(2,6-二甲苯基)氨基](氧)乙酸 (DMPAO)(16.15g)、碳酸鉀(46.21g)，反應體系用氮氣保護，加熱至 $120\pm 5^\circ\text{C}$ ，保溫攪拌，TLC 檢測反應，至原料反應完全，降至室溫，加入飽和氯化銨溶液淬滅反應，水相用乙酸乙酯多次萃取，至水相基本無產品，合併有機相，洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾濃縮得粗品，粗品用石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷體系進行柱層析，得黃色固體 27.33g。(三步產率：61%)

【0125】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 – 7.97 (m, 2H), 7.58 – 7.44 (m, 2H), 7.39 – 7.18 (m, 2H), 7.09 – 6.94 (m, 2H), 6.46 (dt, $J = 12.5, 2.3$ Hz, 1H), 6.37 – 6.29 (m, 1H), 6.27 – 6.12 (m, 2H), 4.18 (hept, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 4H), 3.18 – 3.05 (m, 4H), 2.45 – 2.26 (m, 3H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

第七步：製備 p-07A

【0126】將 p-06A(27.33g)加入到 N,N-二甲基甲醯胺(274mL)中，通入氮氣，體系降溫至 $0\pm 5^\circ\text{C}$ ，加入碘代丁二醯亞胺(12.71g)，停止冷卻，繼續攪拌，TLC 跟蹤反應直至物料 p-06A 消失，反應液濃縮至幹，粗品加入石油醚乙酸乙酯的混合液(v/v=3/1)中，室溫攪拌 2 小時，過濾，濾餅洗滌，固體真空乾燥，得黃色固體 p-07A。(產率：72%)。

【0127】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 6.42 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.25 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.55 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 3.23 (t, $J = 5.2$ Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H).

第八步：製備 p-08A

【0128】將 p-07A(47.7g)加入到二甲亞砷(496mL)中，依次加入甲磺酸鈉(73.8g)、碘化亞銅(8.3g)、L-脯氨酸(8.3g)、氫氧化鈉(5.8g)，反應體系用氮氣保護，加熱至 $100\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，保溫攪拌，TLC 檢測反應，至原料反應完全，反應體系降至室溫，加入飽和氯化銨溶液淬滅，水相用乙酸乙酯多次萃取，至水相基本無產品，合併有機相，洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾濃縮得粗品，粗品用石油醚、乙酸乙酯、二氯甲烷體系進行柱層析，得黃色固體 22.64g。(產率：51%)

【0129】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.14 – 8.00 (m, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 7.12 – 6.95 (m, 2H), 6.67 – 6.51 (m, 2H), 6.45 – 6.32 (m, 1H), 4.34 (p, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.62 – 3.47 (m, 4H), 3.25 (dd, $J = 6.8, 3.9$ Hz, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H)。

第九步：製備 p-09A

【0130】將 p-08A(227g)加入到乙醇(684g)中，依次加入氯化銨溶液(300.8g)、鐵粉(72.6g)，反應回流，TLC 跟蹤反應直至物料 p-08A 消失，降至 $40\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，加入二氯甲烷(750mL)，過濾，濃縮，固體真空乾燥，得淡黃色固體 212.5g。(產率：98%)。

【0131】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 24.3$ Hz, 4H), 6.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.34 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 3.15 (t, $J = 4.7$ Hz, 4H), 2.93 (d, $J = 17.6$ Hz, 7H), 2.68 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)。

第十步：製備 p-10A

【0132】將物料化合物-011(234.1g)、吡啶(85.0g)加入到二氯甲烷(1.67L)中，體系降溫至 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，滴加預先配置的 p-09A(208.2g)二氯甲烷(6.25L)溶液，滴加結束，保持溫度 $-5\pm 5^{\circ}\text{C}$ ，攪拌，HPLC 監控反應直至物料 p-09A

消失，反應液洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾濃縮，粗品用正庚烷、乙酸乙酯、二氯甲烷體系進行柱層析，得淺黃色固體 228.02。(產率：73%)

【0133】¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 8.33 – 8.12 (m, 2H), 7.92 (dd, *J* = 9.9, 8.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.22 (m, 4H), 6.96 – 6.81 (m, 4H), 6.67 – 6.48 (m, 2H), 6.39 (ddd, *J* = 9.2, 2.1, 1.2 Hz, 1H), 4.34 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.13 (tq, *J* = 11.5, 7.1, 5.4 Hz, 8H), 2.91 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).

第十一步：製備化合物 1

【0134】將 p-10A(180g)加入到 N,N-二甲基甲醯胺(2L)中，加入化合物 -007(63.7g)、二異丙基乙胺(80.1g)，通入氮氣，室溫攪拌，HPLC 監控反應直至物料 p-10A 消失，反應液直接濃縮至幹，粗品用二氯甲烷溶解，依次用 1N 鹽酸、飽和碳酸氫鈉溶液、水、飽和氯化鈉溶液洗滌，無水硫酸鎂乾燥，過濾濃縮得淺黃色固體化合物 1。(產率：86%)。

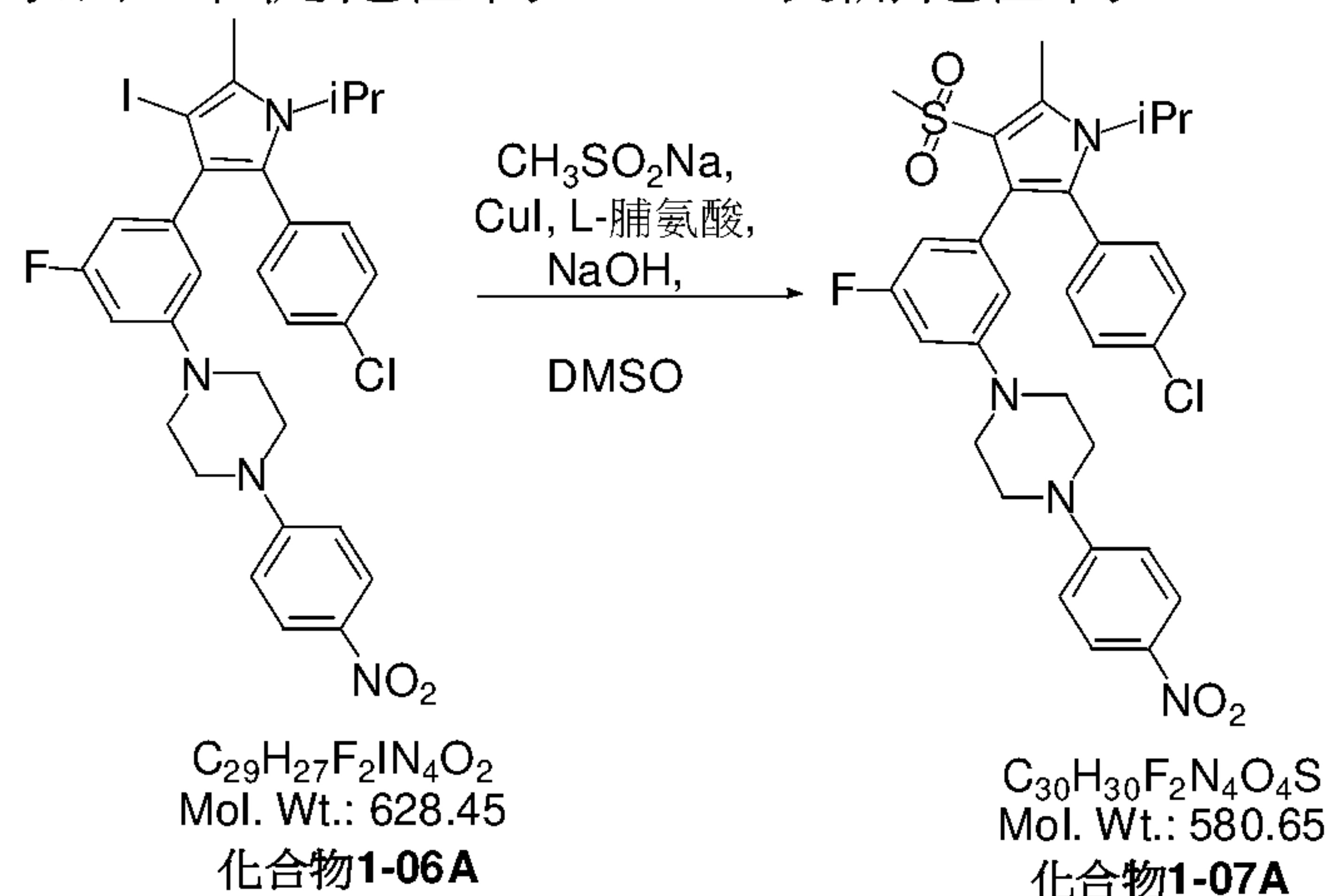
【0135】這裡製備的化合物 1 的核磁資料與實施例 1 中的資料是一致的。

效果試驗

【0136】本發明的合成方法減少了步驟，使用的試劑、溶劑、溫度大大降低了生產成本，縮短了生產週期，提高了產率，提高了批量產能。

本發明各個步驟較佳反應條件的效果證明

1.對應於上文該方法 I 中從化合物 1-06A 製備化合物 1-07A 的較佳反應條件



【0137】進行了編號為 1-1、1-2 和 1-3 的三批試驗，1-1 試驗具體反應操作與上文製備實施例 1 中從化合物 1-06A 製備化合物 1-07A 完全相同，1-2 和 1-3 試驗採用的反應操作採用與上文製備實施例 1 中從化合物 1-06A 製備化合物 1-07A 的類似操作，除了分別採用不同的反應溫度 130°C 和 180°C 之外，進行反應。結果發現，1-1 試驗的產率是 71%，1-2 和 1-3 試驗的收率分別是 59% 和 19%。

【0138】上述試驗資料顯示，編號為 1-1 的產率最高，接近最差批次的三倍，證明編號為 1-1 的反應條件具有出人意料的技術效果。

2. 對應於上文該方法 I 中從化合物 1-07A 製備化合物 1-09A 的較佳反應條件

【0139】進行了批次編號為 2-1、2-2 的兩個批次的試驗，2-2 試驗具體反應操作採用與上文製備實施例 1 中從化合物 1-07A 製備化合物 1-09A 的操作相同，而 2-1 試驗與上文製備實施例 1 中從化合物 1-07A 製備化合物 1-09A 的操作類似，除了在從化合物 1-07A 製備化合物 1-08A 時採用吡啶，在從化合物 1-07A 製備化合物 1-09A 時採用四氫呋喃，這種溶劑選擇恰恰是上文該專利 1 所採用的。

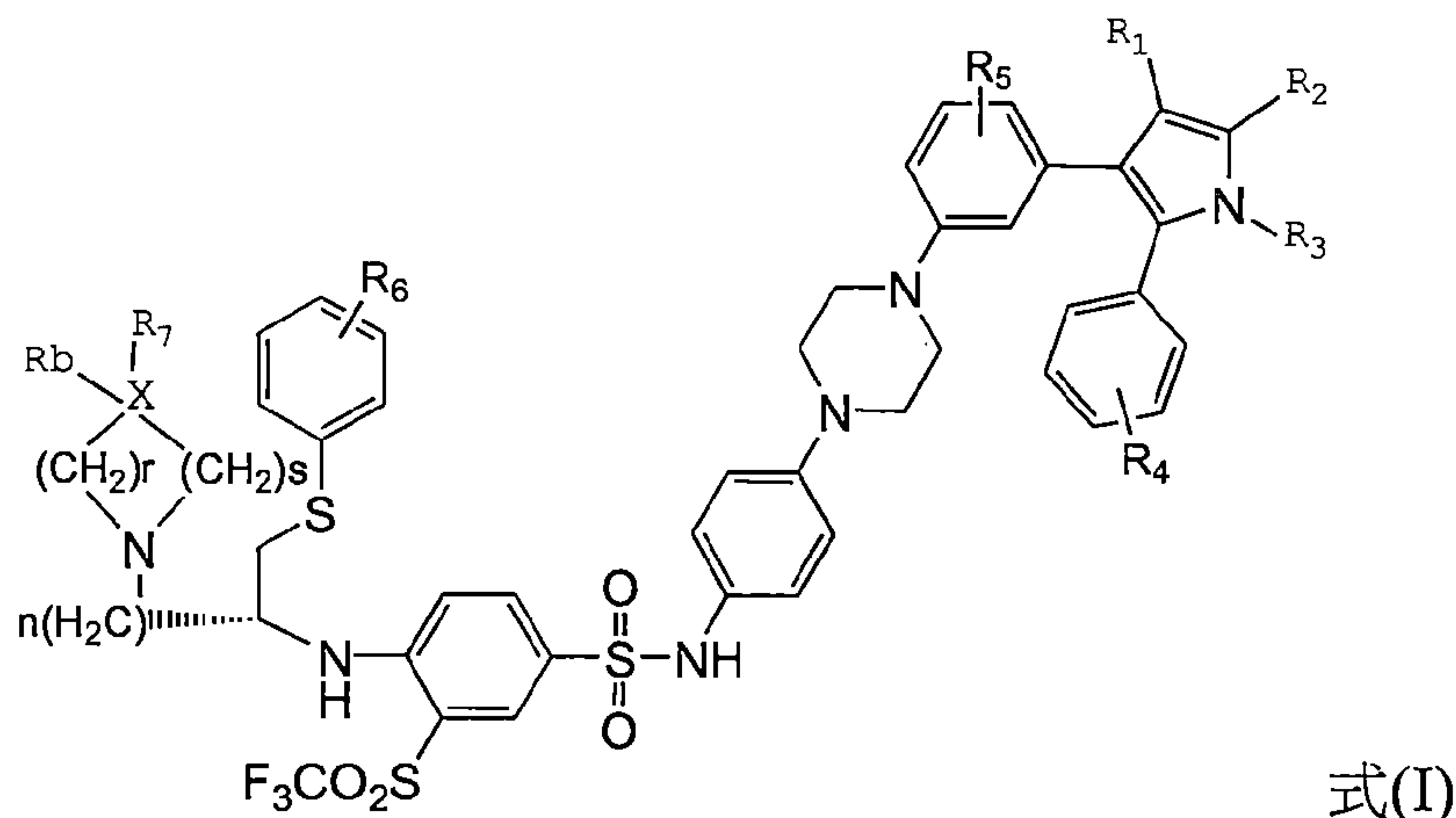
【0140】結果發現，2-2 試驗收率是 72.9%，而 2-1 試驗收率是 50%。

【0141】上述試驗結果證明，相比於採用專利採用的溶劑，而採用本發明較佳的四氫呋喃和二氯甲烷作為溶劑，收率提高了約 20%。證明了編號為 2-2 的反應條件具有出人意料的技術效果。

修正之日期：110年4月6日

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種製備具有以下式(I)的化合物或其藥學上可接受的鹽的方法，



式(I)

其中，

R_1 是 SO_2R' ，

R_2 是 C1-C4 烷基，

R_3 是 C1-C4 烷基，

R_4 是鹵素，

R_5 是鹵素，

R_6 選自 H、鹵素、C1-C4 烷基，

R_7 是羥基，C1-C4 烷氧基或 C1-C4 烷氧基羰基，

R_b 是氫或 C1-C4 烷基，

n 、 r 和 s 各自獨立地是 1、2、3、4、5 或 6，

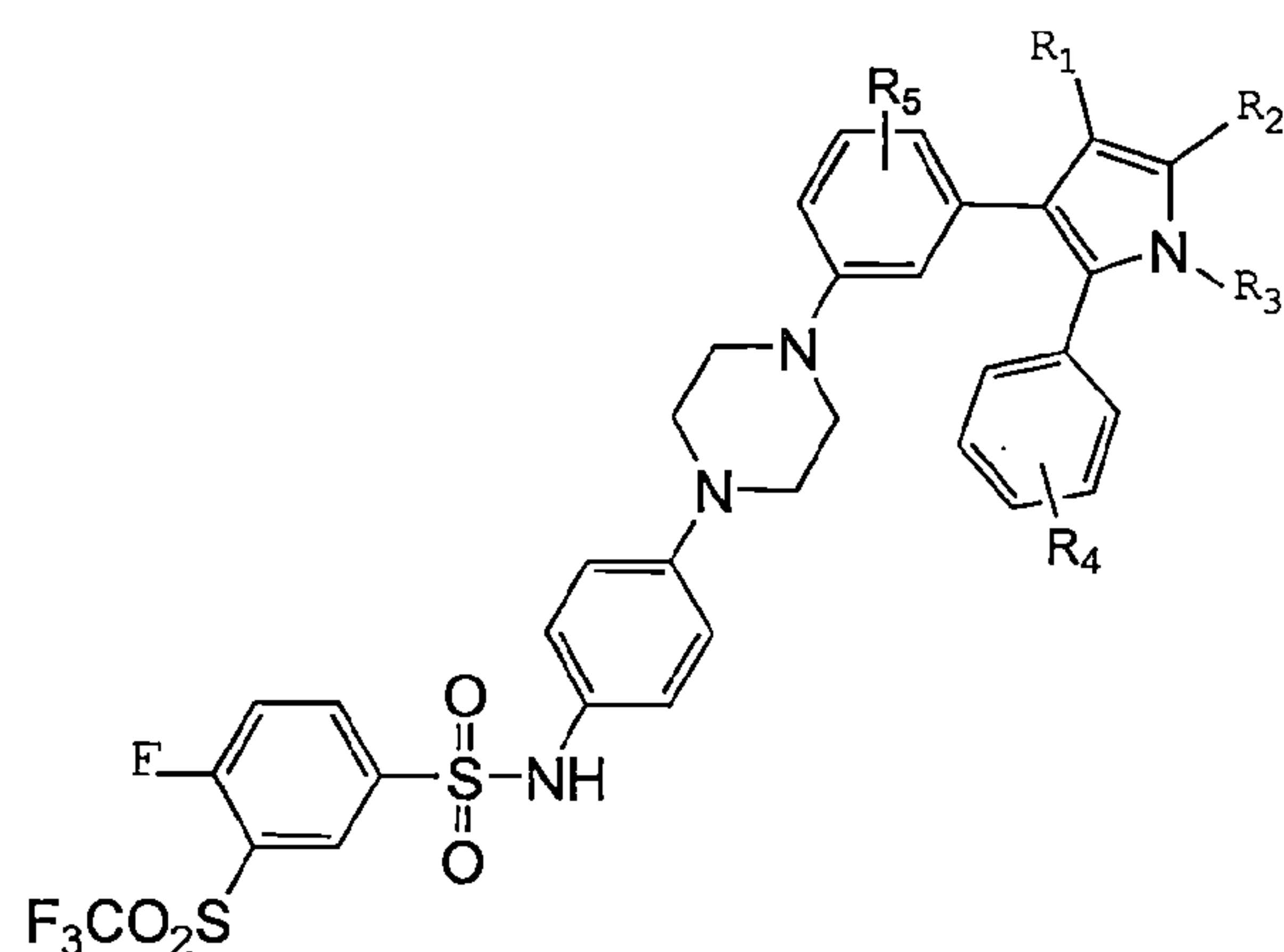
R' 是 C1-C4 烷基，

X 是碳或氮，當 X 是氮時，則 R_b 是 H，

該方法包括以下步驟：

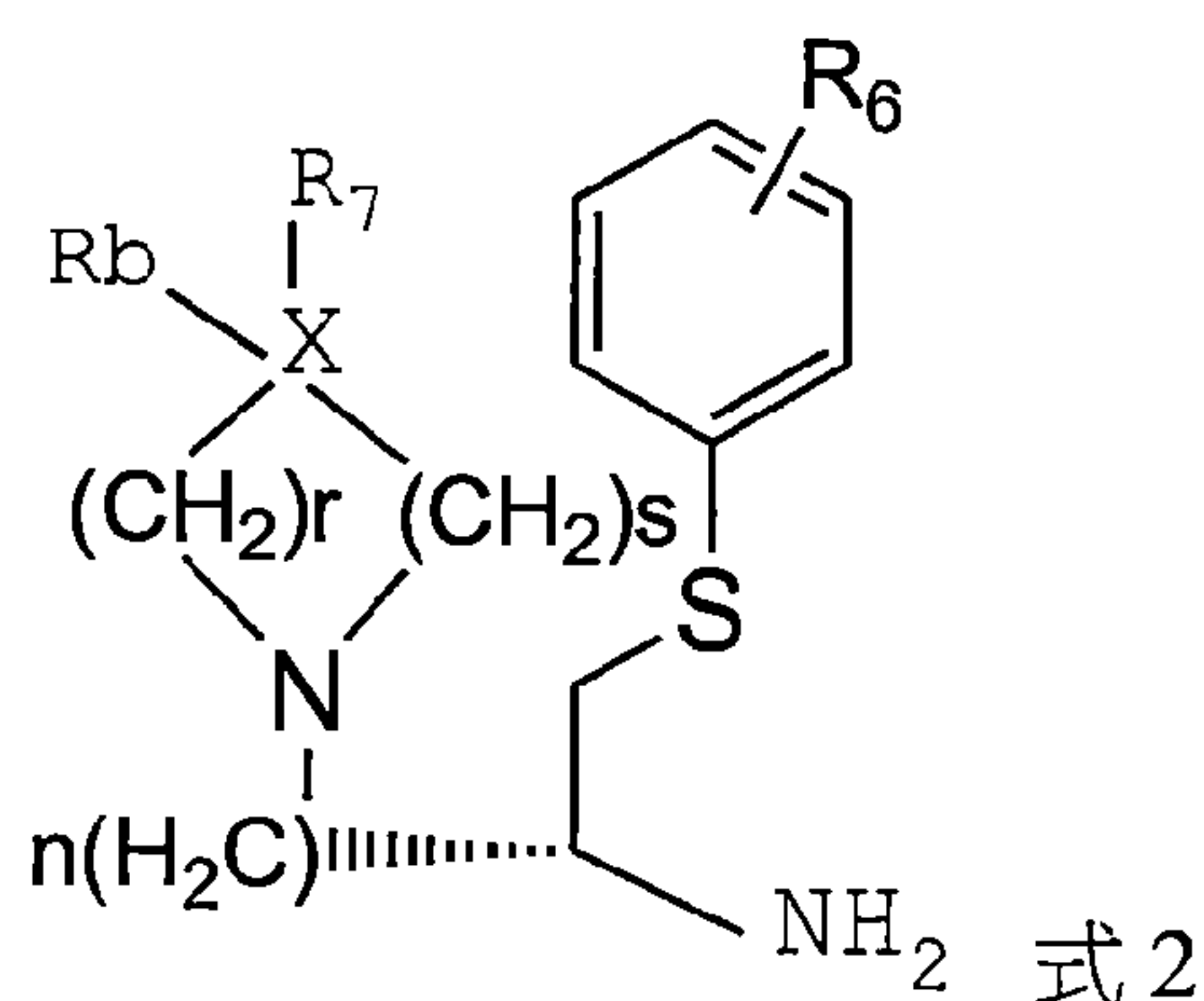
1) 使式 1 化合物與式 2 化合物反應，產生式(I)化合物

修正之日期：110年4月6日



式 1

式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；



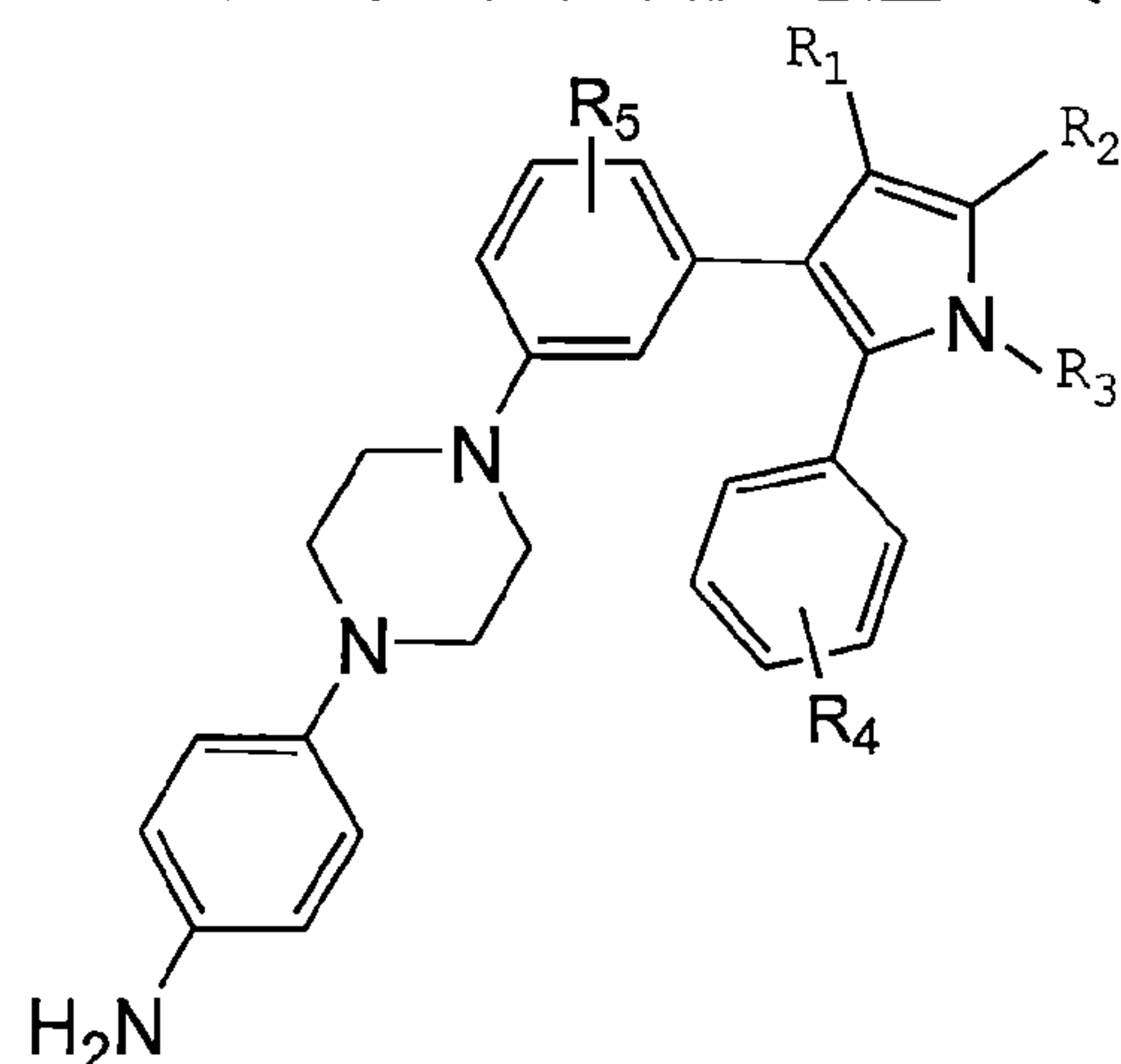
式 2

式中， R_6 ， R_7 ， R_b ， r ， s 和 n 如上述式(I)中所定義；

步驟 1) 中，相對於式 1 化合物 1 摩爾當量，式 2 化合物是 1.5 至 3.0eq，
在 2.0 至 4.0eq 催化劑 N,N-二異丙基乙基胺存在下，和/或 DMF 中進行；

式 1 化合物的製備包括以下步驟：

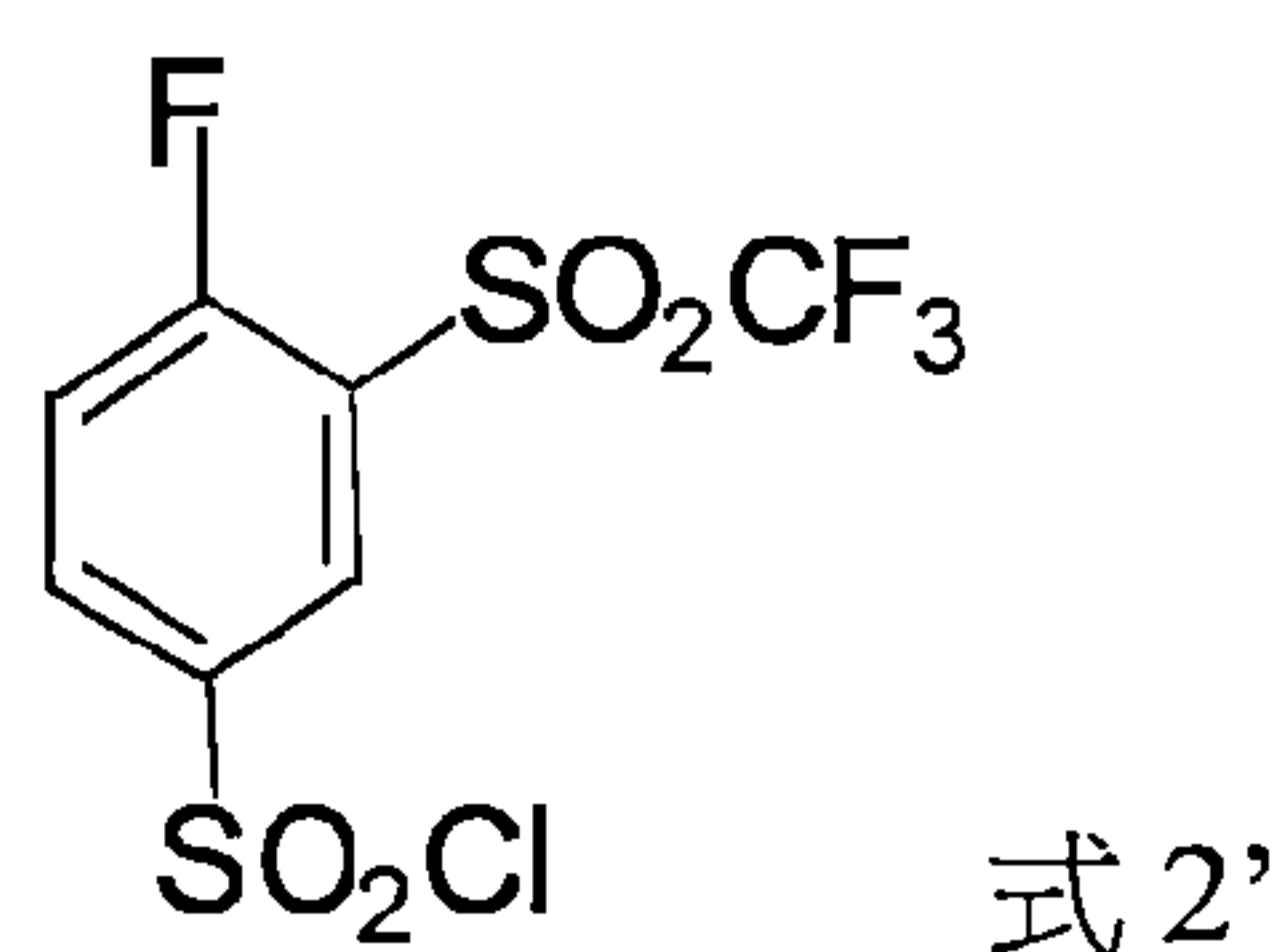
1') 使式 1' 化合物與式 2' 化合物反應產生式 1 化合物



式 1'，

修正之日期：110年4月6日

式中， R_1 ， R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；



步驟 1') 中，式 2' 化合物相對於式 1' 化合物 1 摩爾當量是 1.5 至 3.0eq ；

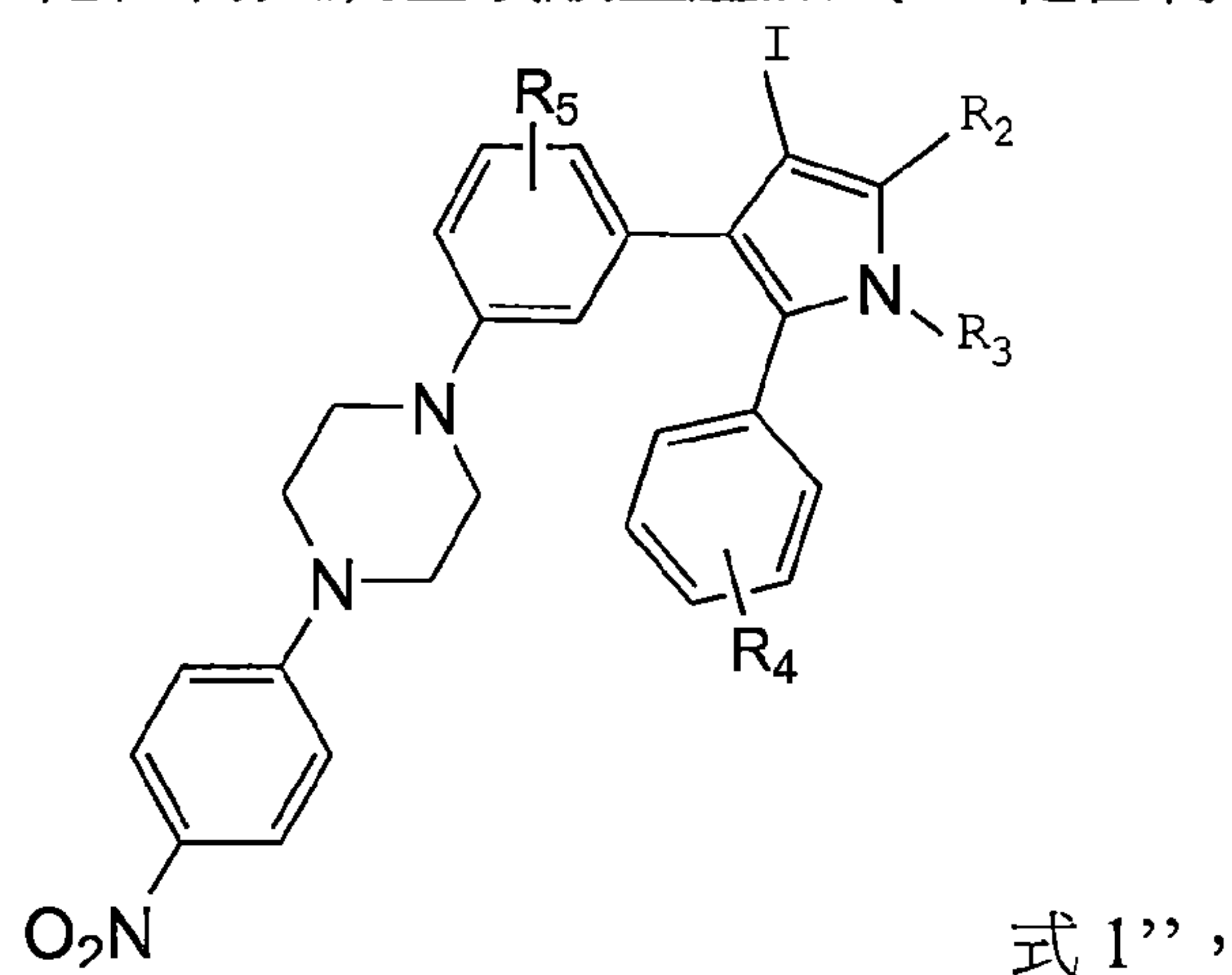
步驟 1') 中，在四氫呋喃、或四氫呋喃和二氯甲烷的混合物中進行；

步驟 1') 中，在有機鹼的存在下進行；

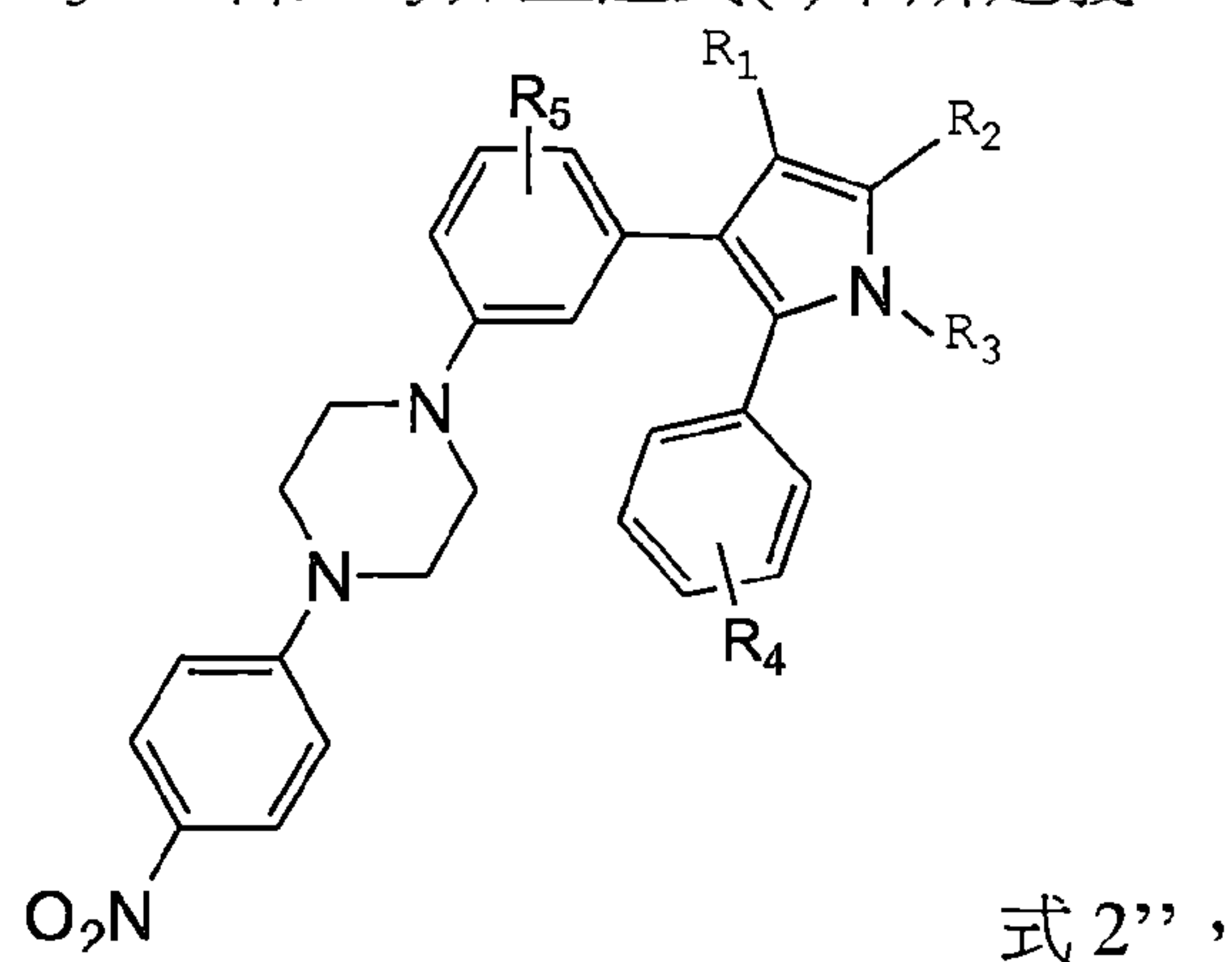
步驟 1') 中，在溫度 -10°C 至 10°C 的範圍進行；

式 1' 化合物的製備包括以下步驟：

1'') 使式 1'' 化合物與烷基磺酸鹽產生式 2'' 化合物



式 1'' 中 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；



修正之日期：110年4月6日

式 2'' 中的 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如上述式(I)中所定義；

2'') 使式 2'' 化合物產生式 1' 化合物；

步驟 1'') 中，相對於式 1'' 化合物 1 摩爾當量，與烷基磺酸鹽的用量是 10 至 15eq；

步驟 1'') 中，相對於式 1'' 化合物 1 摩爾當量，在金屬碘化物是 0.5 至 1.0eq，L-脯氨酸 1.0-1.3 eq，鹼金屬氫氧化物的存在下，和/或在有機溶劑中，在 80-110°C 進行；和/或

步驟 2'') 中，採用催化劑雷尼鎳、鐵粉；

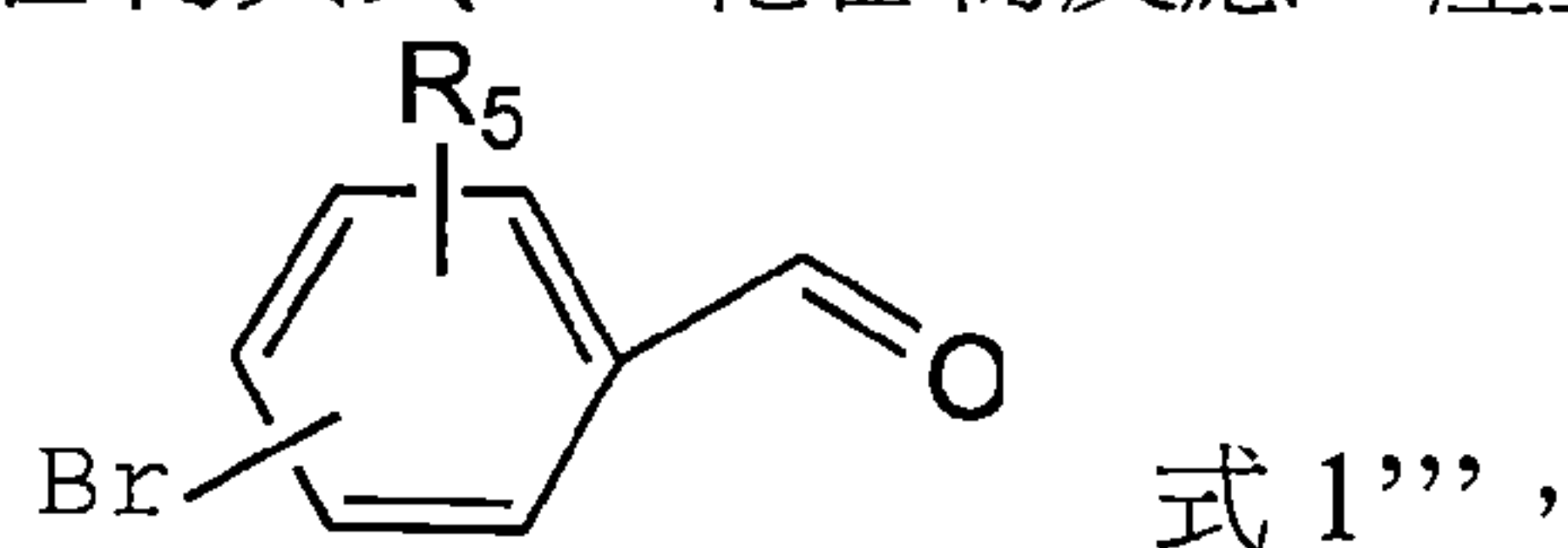
步驟 2'') 中，在四氫呋喃中進行。

【請求項2】 如請求項 1 所述的方法，其中 C1-C4 烷基選自甲基、丙基或異丙基；鹵素選自氟、氯，C1-C4 烷氧基羰基為叔丁氧基羰基。

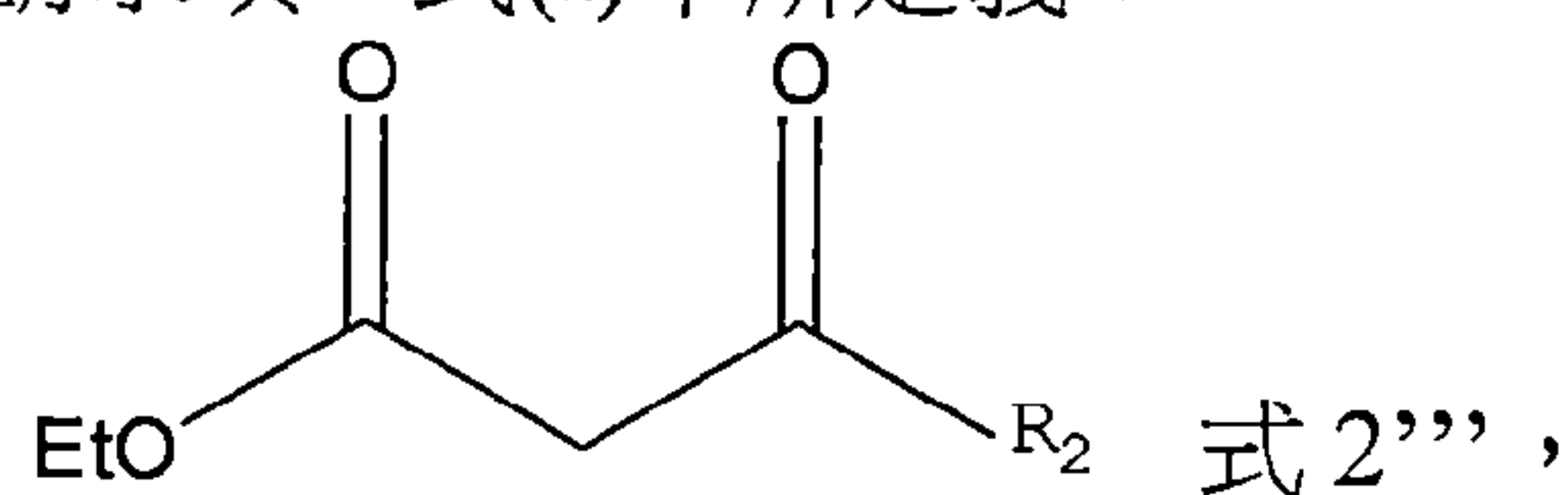
【請求項3】 如請求項 1 所述的方法，包括以下特徵的一個：

式 1'' 化合物的製備包括以下步驟：

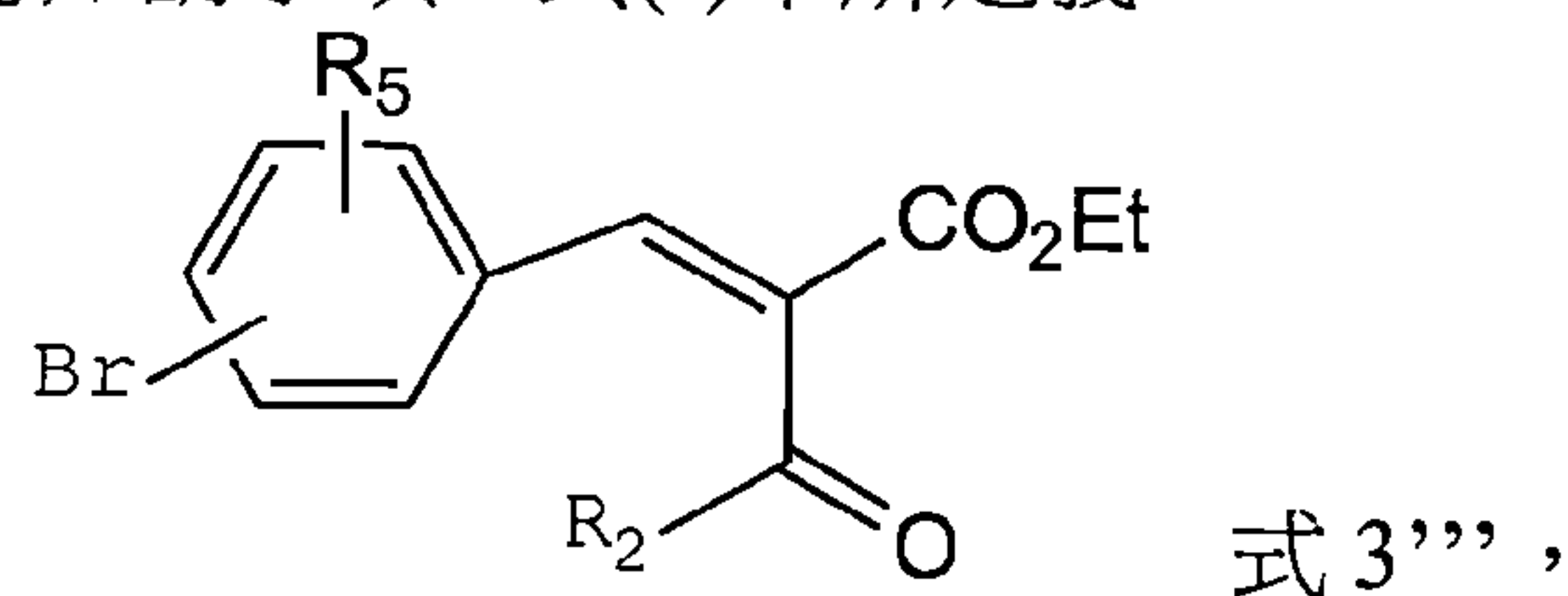
1''') 使式 1''' 化合物與式 2''' 化合物反應，產生式 3''' 化合物，



式 1''' 中 R_5 如請求項 1 式(I)中所定義；



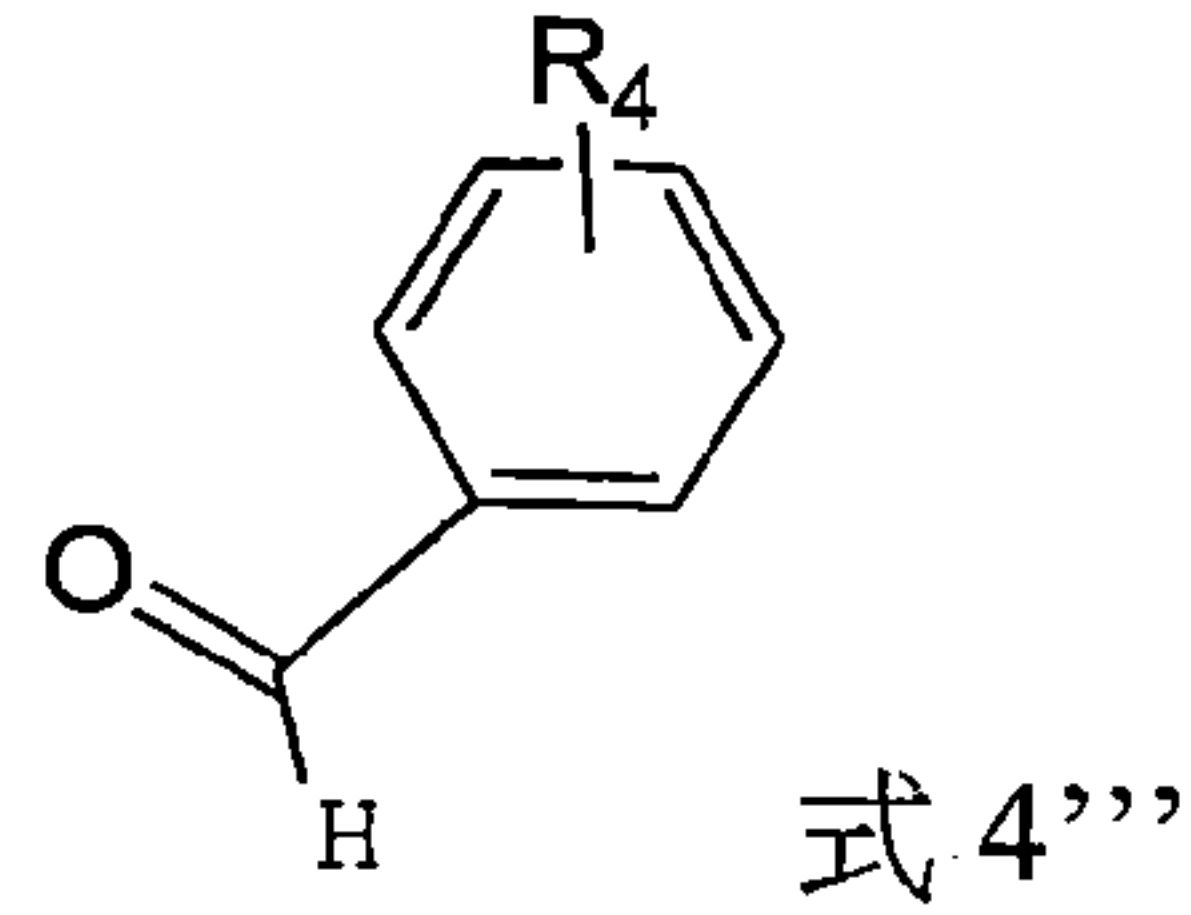
式 2''' 中的 R_2 如請求項 1 式(I)中所定義；



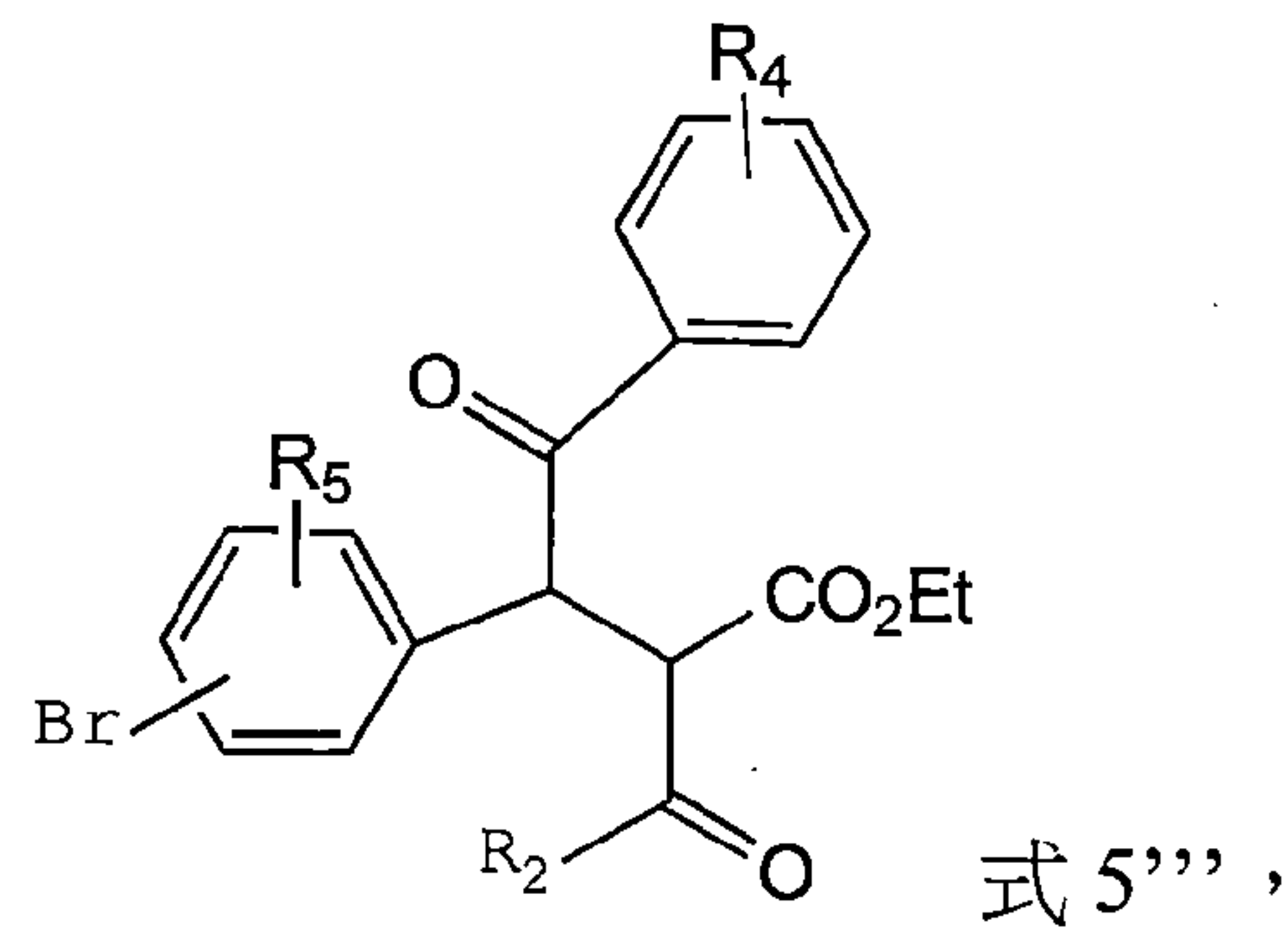
式 3''' 中的 R_2 和 R_5 如請求項 1 式(I)中所定義；

修正之日期：110年4月6日

2''') 使式 3''') 化合物與式 4''') 化合物反應，產生式 5''') 化合物，

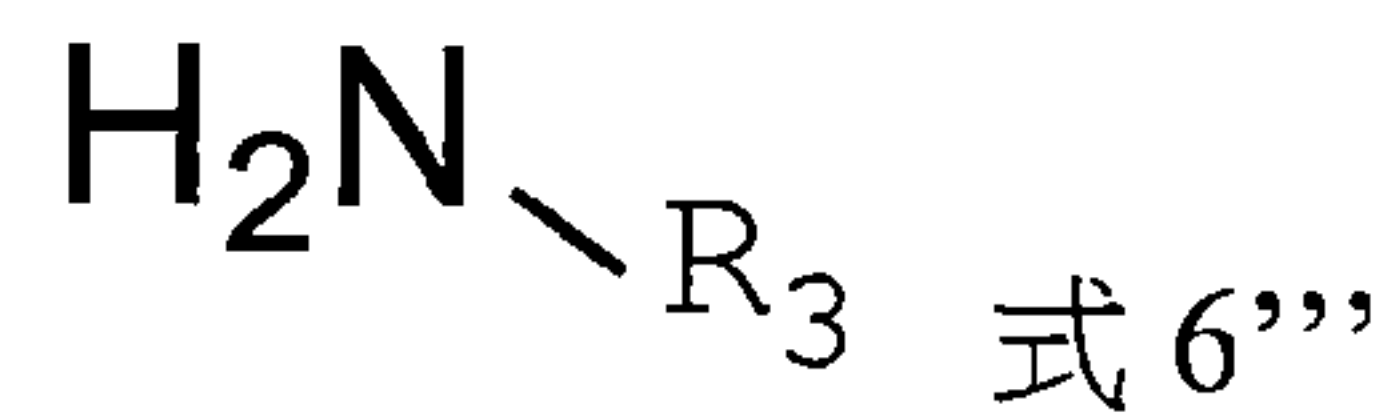


式 4''') 中的 R_4 如請求項 1 式(I)中所定義；

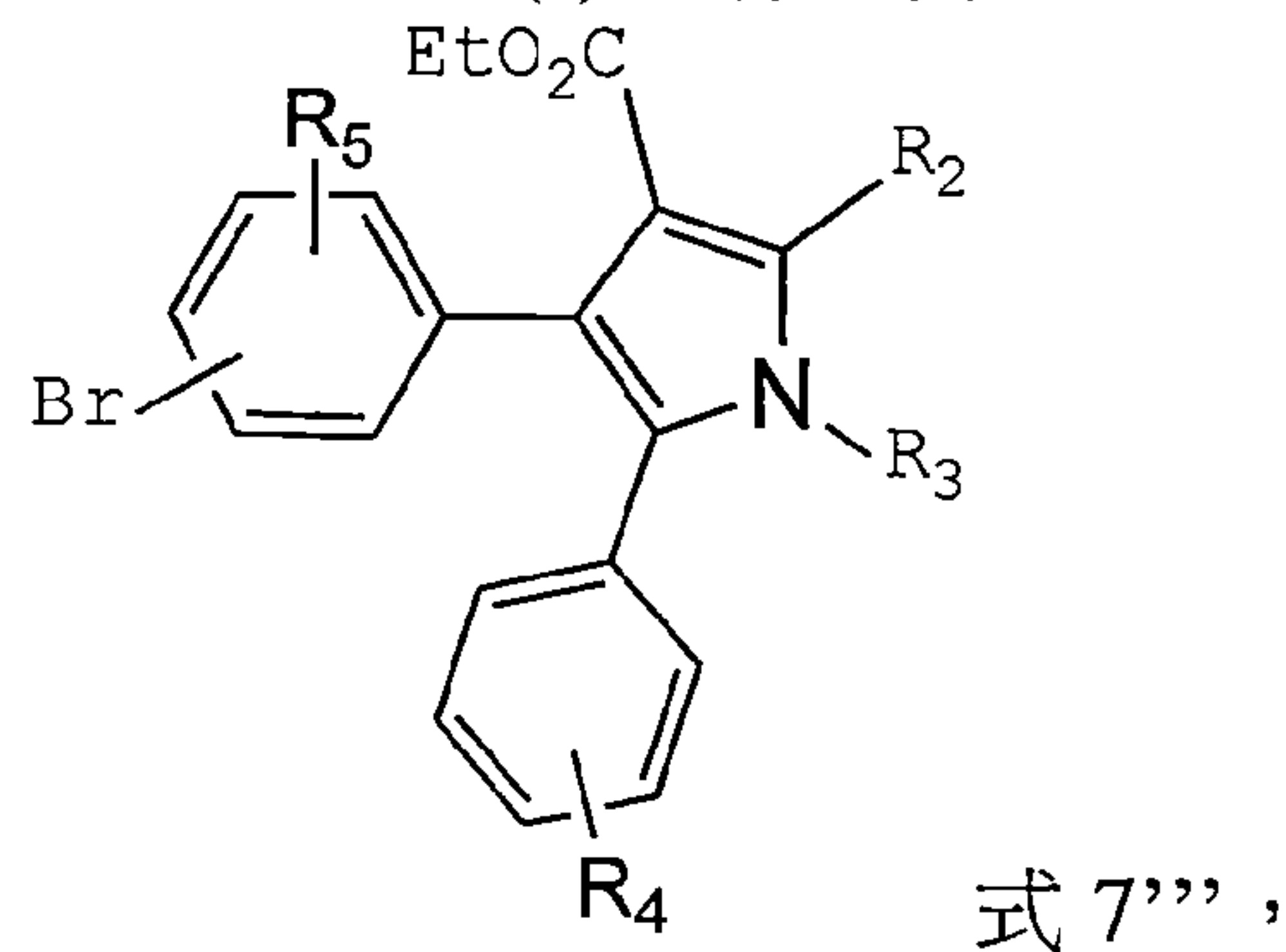


式 5''') 中的 R_2 ， R_4 和 R_5 如請求項 1 式(I)中所定義；

3''') 使式 5''') 化合物與式 6''') 化合物反應，產生式 7''') 化合物，



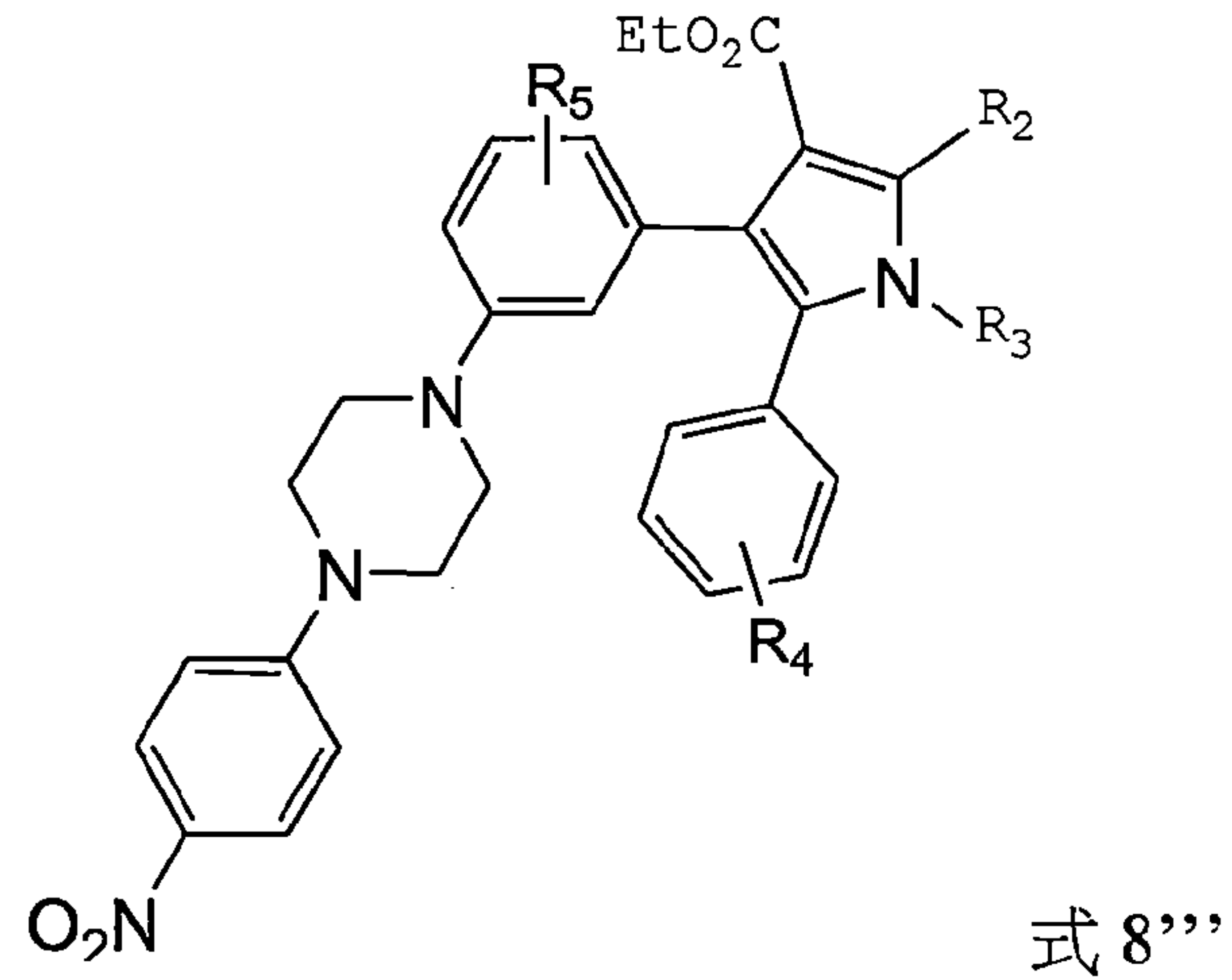
式 6''') 中的 R_3 如請求項 1 式(I)中所定義；



式 7''') 中的 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如請求項 1 式(I)中所定義；

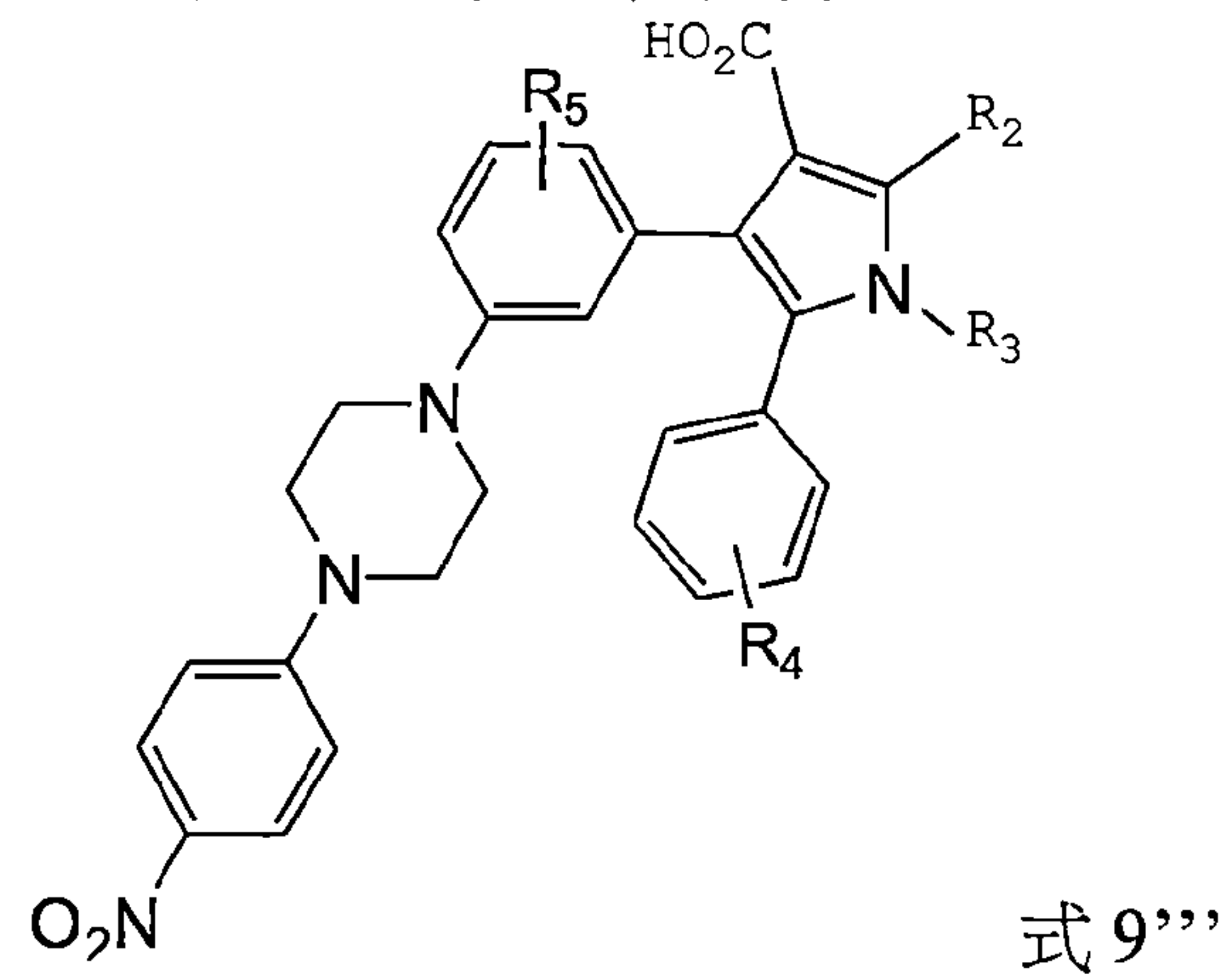
4''') 使式 7''') 化合物產生式 8''') 化合物，

修正之日期：110年4月6日



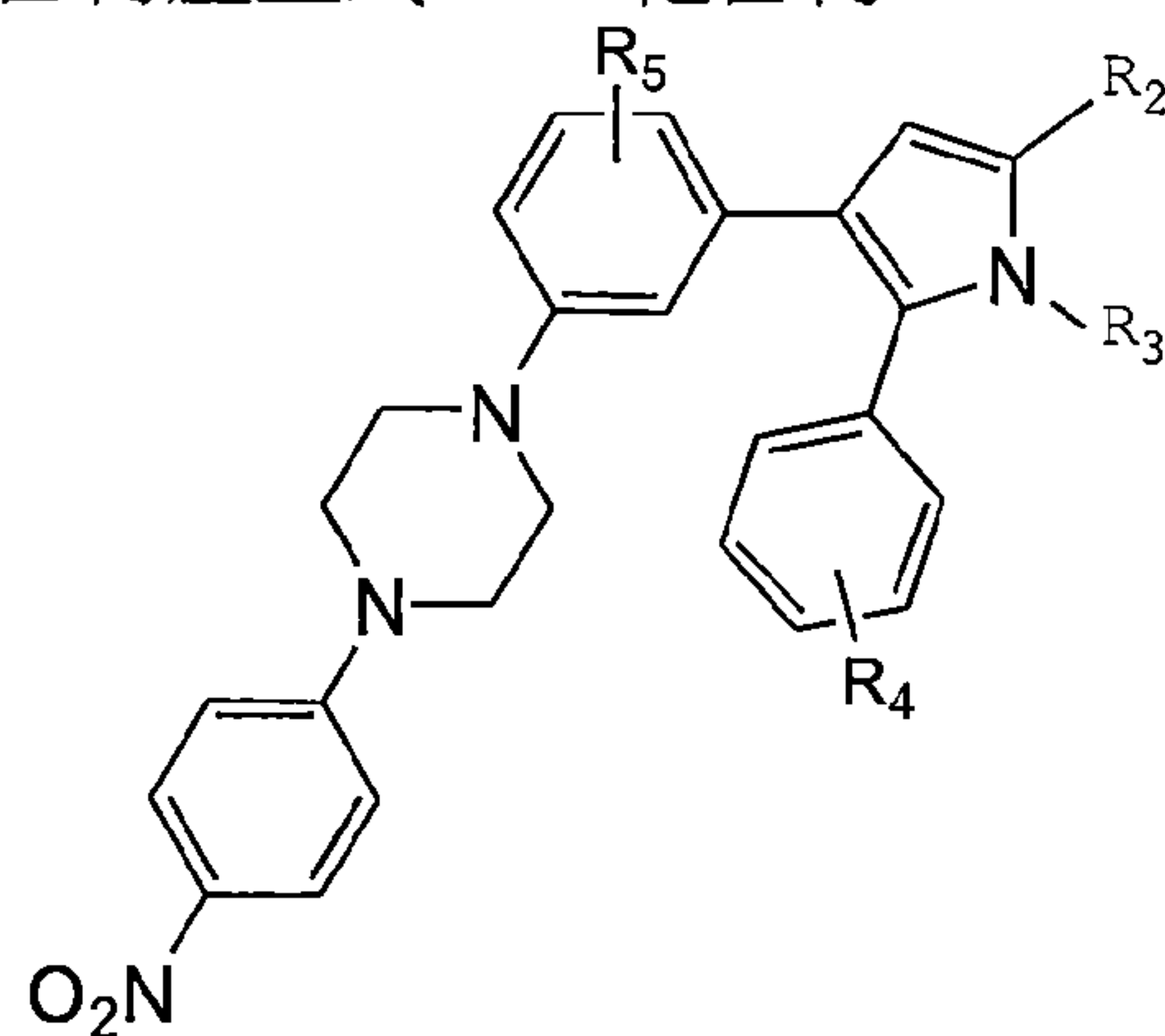
式 8''''中的 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如請求項 1 式(I)中所定義；

5''') 使式 8''''化合物產生式 9''''化合物，



式 9''''中的 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如請求項 1 式(I)中所定義；

6''') 使式 9''''化合物產生式 10''''化合物，



式 10''''

式 10''''中的 R_2 ， R_3 ， R_4 和 R_5 如請求項 1 式(I)中所定義；

修正之日期：110年4月6日

7''') 使式 10''') 化合物產生式 1''') 化合物。

【請求項4】 如請求項 3 所述的方法，其中，式 1''')，式 3''')，式 5''') 和式 7''') 中，R₅ 取代在苯環上的間位，或 R₅ 和 Br 都取代在苯環上的間位。

【請求項5】 如請求項 3 所述的方法，包括以下特徵的一個或複數：

步驟 1''') 中，式 1''') 化合物的用量是 0.4~0.5M；

步驟 1''') 中，在四氫吡咯，哌啶的存在下，和/或在 AcOH 的存在下，和/或在有機溶劑，在回流下，進行 18-20 小時；

步驟 2''') 中，在有機鹼，3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑鎊溴化物的存在下，和/或在極性溶劑存在下，在 60-80°C，進行 18-20 小時；

步驟 3''') 中，式 6''') 化合物的用量是相對於式 5''') 化合物為 8-15eq；

步驟 3''') 在甲醇、乙醇、或異丙醇中進行；

步驟 3''') 在 AcOH、相對於式 5''') 化合物為 10eq 的 AcOH 存在下，和/或在 40-70 °C，進行 18~20 小時；

步驟 4''') 中，式 7''') 化合物與 1-(硝基苯基)哌嗪、相對於式 7''') 化合物的 1.8~2eq 的 1-(硝基苯基)哌嗪反應；

步驟 4''') 在催化劑金屬碘化物、L-脯氨酸、碳酸鹽存在下，和/或在有機溶劑在 110-130 °C，進行 18-20 小時；

步驟 5''') 中，在過量氫氧化物的存在下進行；

步驟 5''') 中，在混合溶劑二氧六環: EtOH: H₂O=1:1:1 的混合溶劑中進行；

步驟 5''') 中，進行回流，40-50 小時；

步驟 6''') 在 TFA 和 DCM 中進行 30 分鐘-1 小時；

步驟 7''') 在 N-碘代丁二醯亞胺存在下，和/或在有機溶劑中，在 0°C~RT 中進行；

修正之日期：110年4月6日

步驟 1'') 和 2'') 在一鍋法中進行。

【請求項6】 如請求項 1 所述的方法，包括以下特徵的一個或複數：

步驟 1'') 中，相對於式 1'' 化合物 1 摩爾當量，式 2'' 化合物的用量是 10 至 15eq；

步驟 1'') 中，相對於式 1'' 化合物 1 摩爾當量，在催化劑金屬碘化物是 0.5 至 1.0eq，L-脯氨酸 1.0-1.3 eq，鹼金屬氫氧化物的存在下，和/或在有機溶劑中，在 80-110°C 進行；

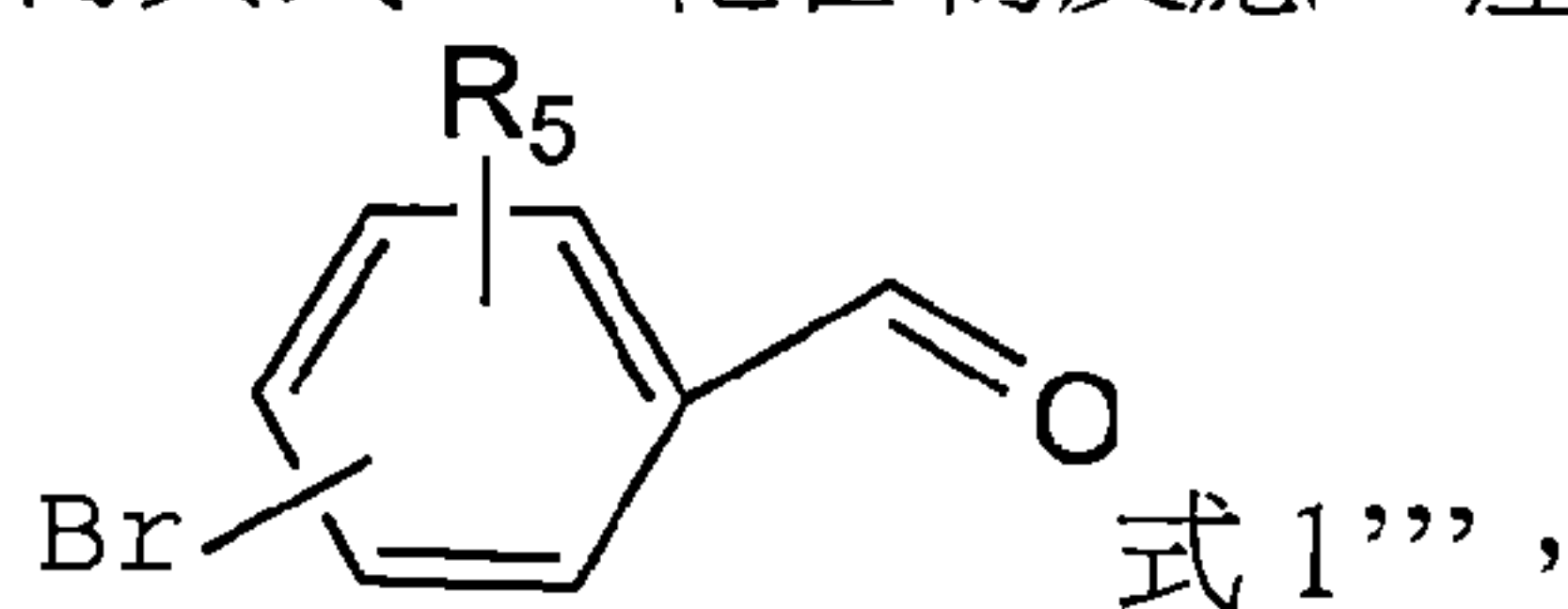
步驟 2'') 採用催化劑雷尼鎳、鐵粉；

步驟 2'') 在極性溶劑乙醇或異丙醇中進行。

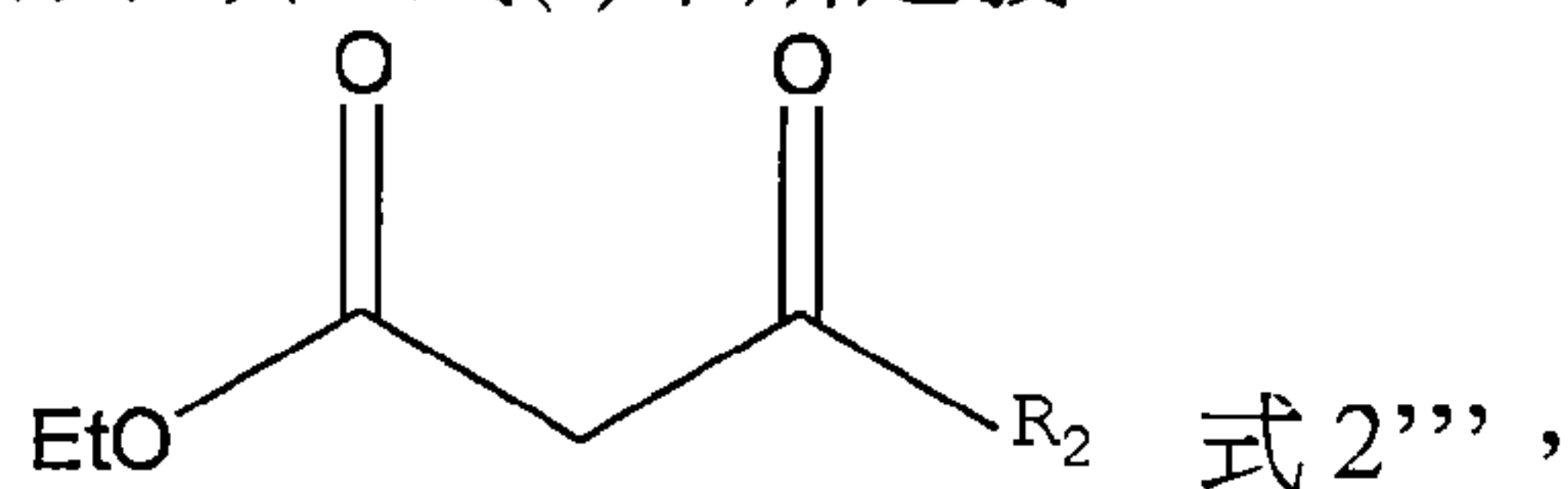
【請求項7】 如請求項 1 所述的方法，包括以下特徵的一個或複數：

式 1''' 化合物的製備包括以下步驟：

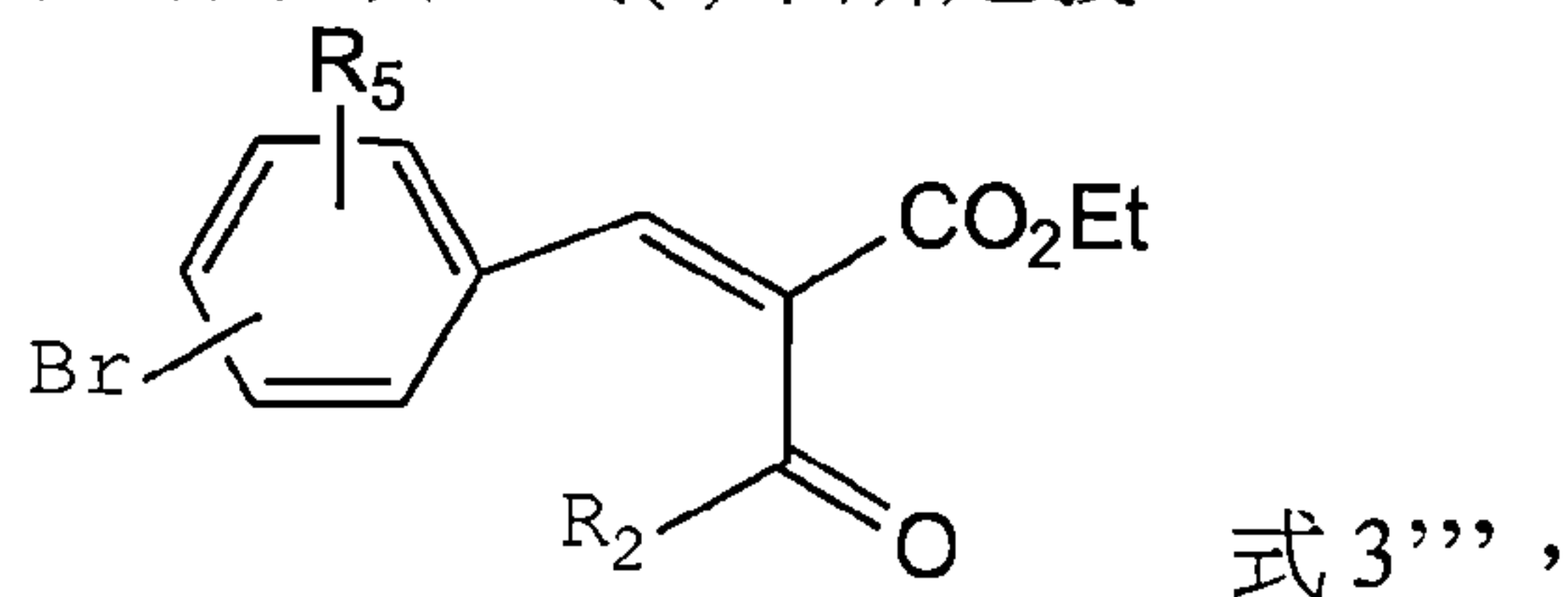
1''') 使式 1''' 化合物與式 2''' 化合物反應，產生式 3''' 化合物，



式 1''' 中 R₅ 如請求項 1 式(I)中所定義；



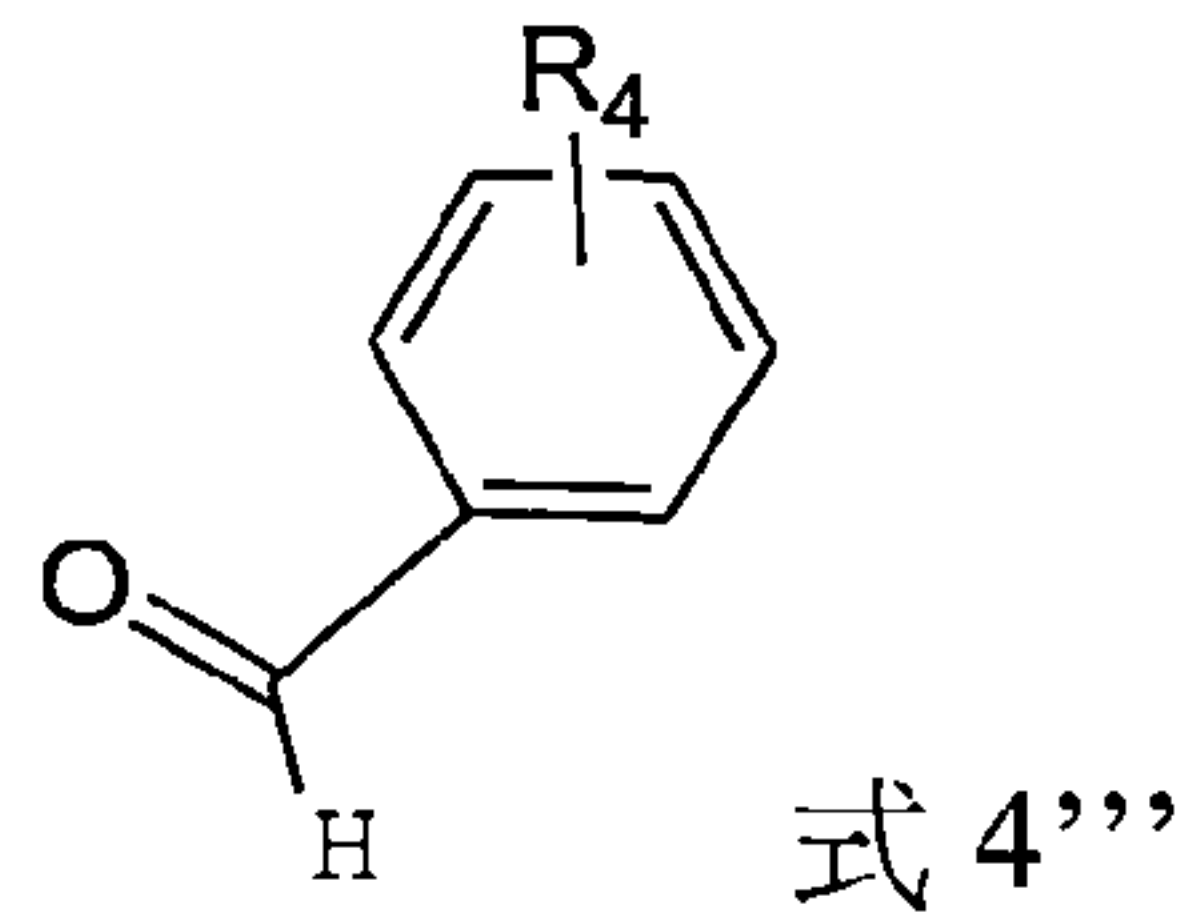
式 2''' 中的 R₂ 如請求項 1 式(I)中所定義；



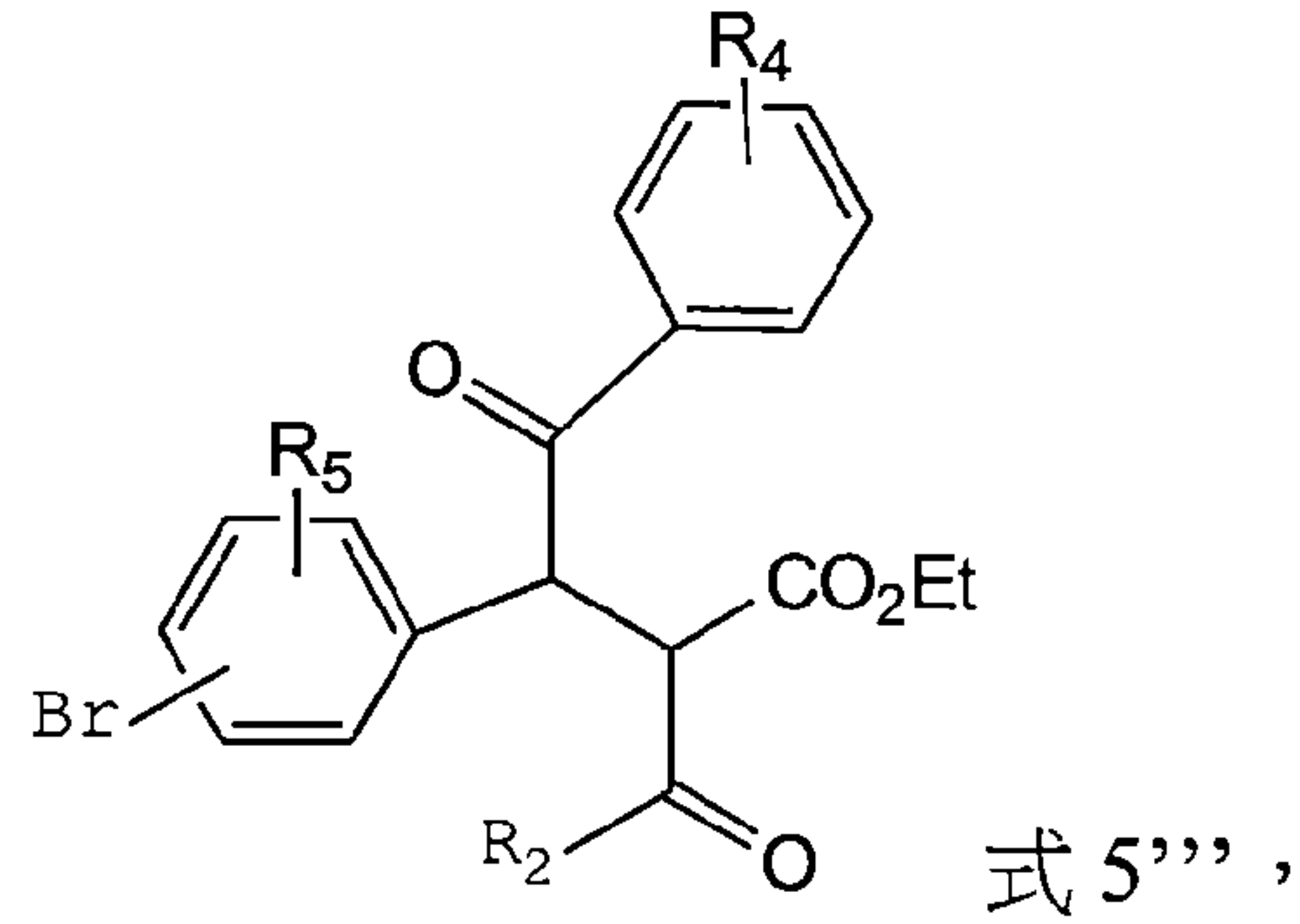
式 3''' 中的 R₂ 和 R₅ 如請求項 1 式(I)中所定義；

2''') 使式 3''' 化合物與式 4''' 化合物反應，產生式 5''' 化合物，

修正之日期：110年4月6日

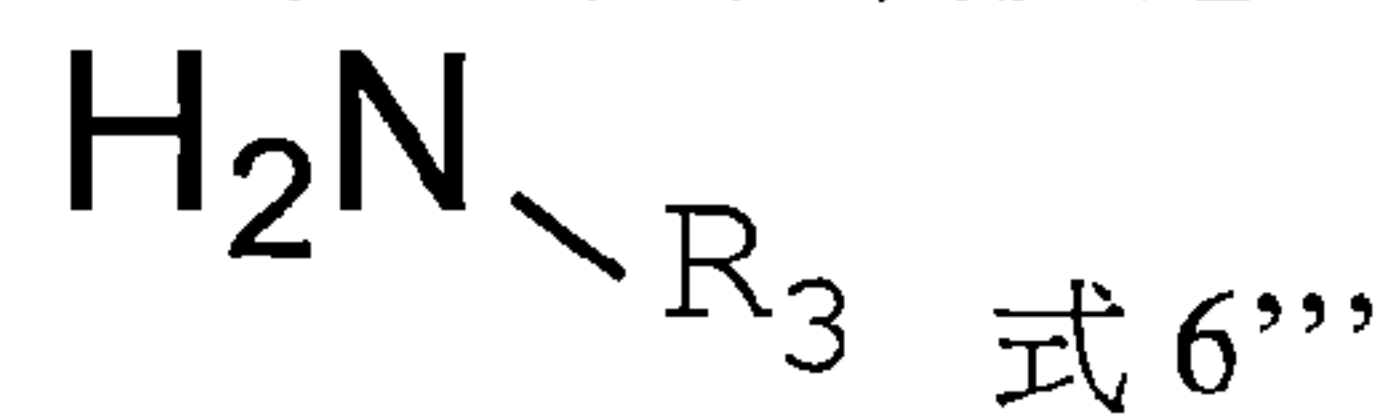


式 4''' 中的 R_4 如請求項 1 式(I)中所定義；

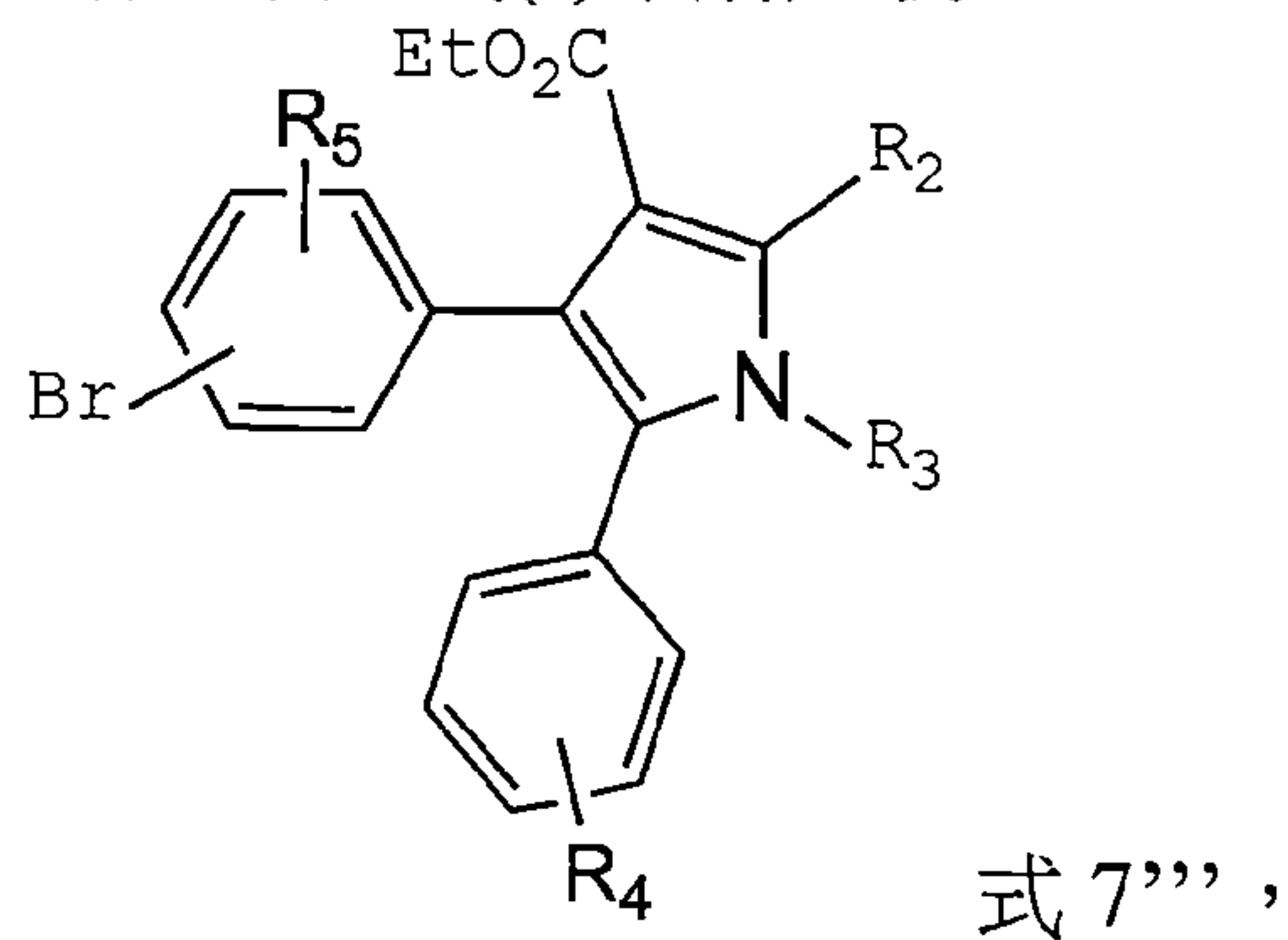


式 5''' 中的 R_2 、 R_4 和 R_5 如請求項 1 式(I)中所定義；

3''') 使式 5''' 化合物與式 6''' 化合物反應，產生式 7''' 化合物，



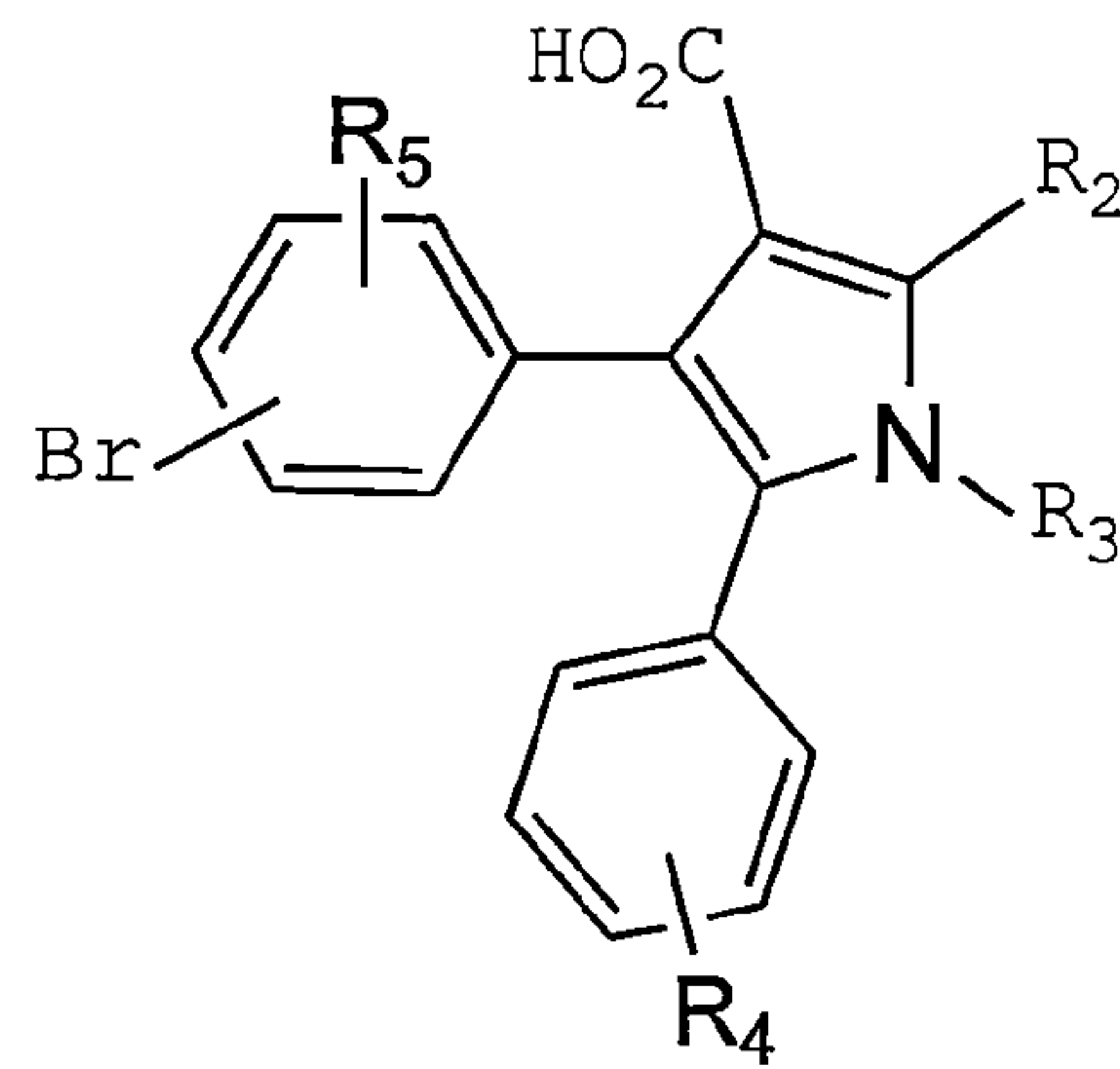
式 6''' 中的 R_3 如請求項 1 式(I)中所定義；



式 7''' 中的 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 如請求項 1 式(I)中所定義；

4'''-a) 使式 7''' 化合物產生式 11''' 化合物，

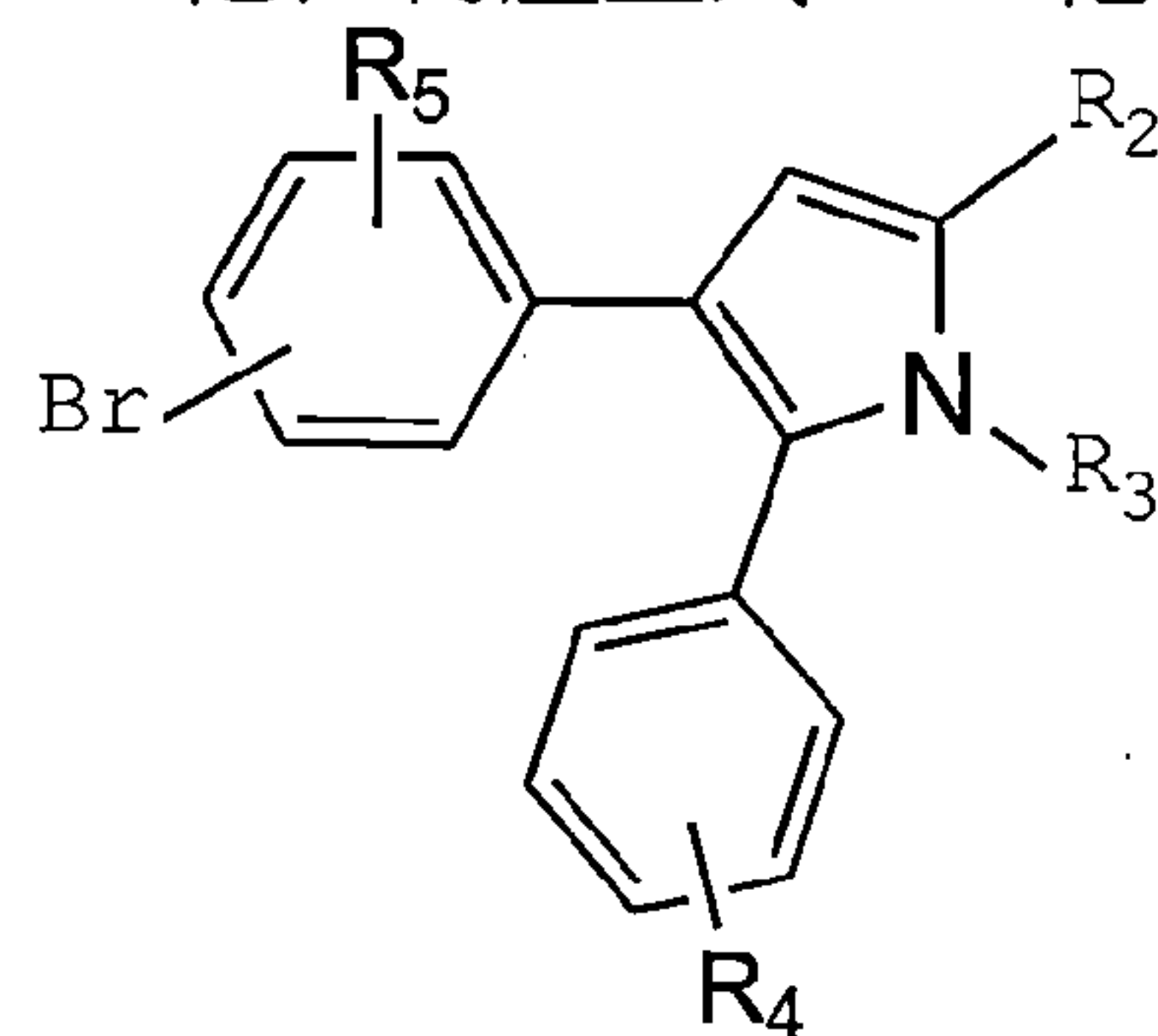
修正之日期：110年4月6日



式 11''''，

式 11''''中的 R₂、R₃、R₄和 R₅ 如請求項 1 式(I)中所定義；

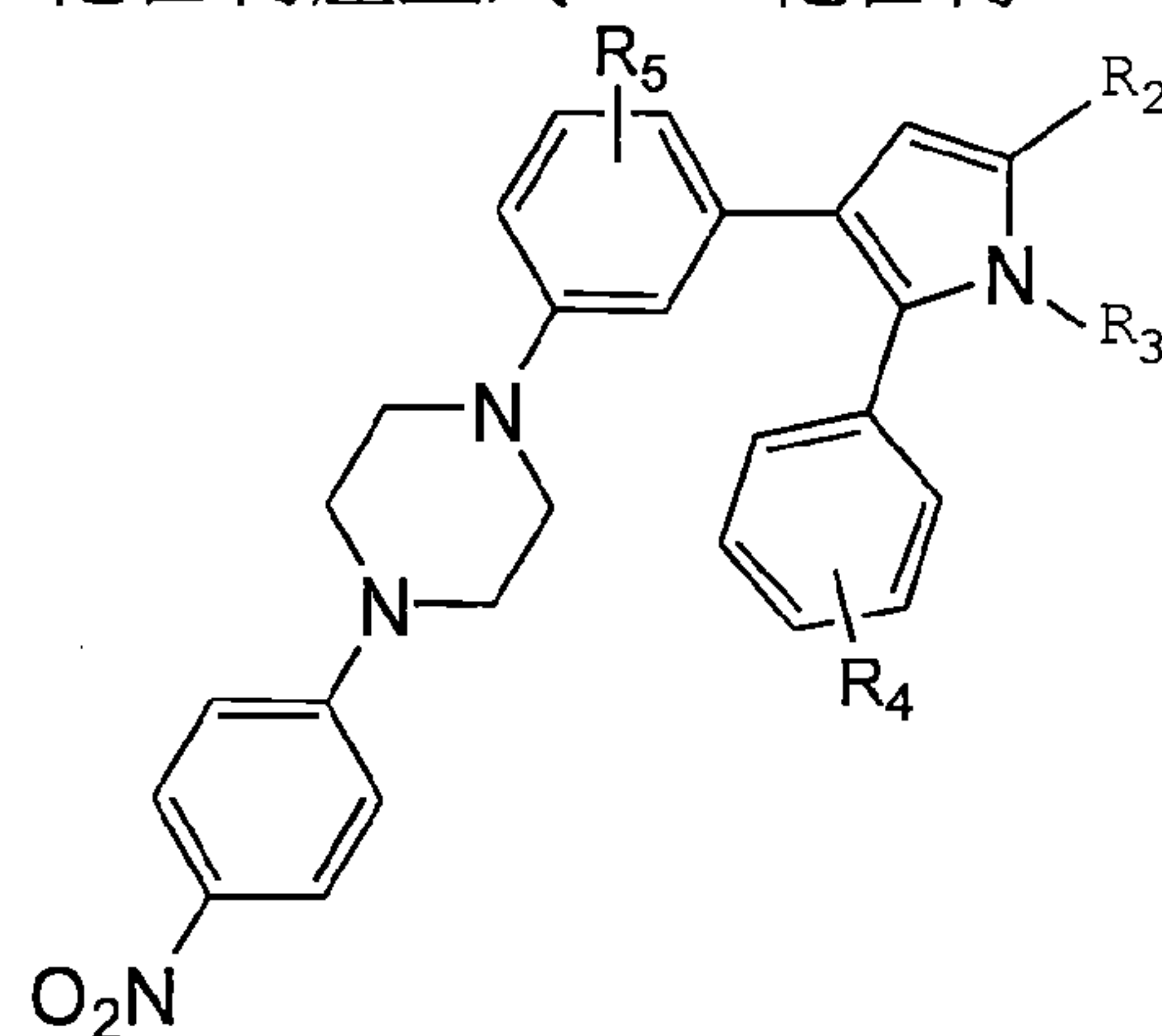
5''''-a) 使式 11''''化合物產生式 12''''化合物，



式 12''''，

式 12''''中的 R₂、R₃、R₄和 R₅ 如請求項 1 式(I)中所定義；

6''''-a) 使式 12''''化合物產生式 10''''化合物，



式 10''''

式 10''''中的 R₂、R₃、R₄和 R₅ 如請求項 1 式(I)中所定義；

7'''') 使式 10''''化合物產生式 1''''化合物。

修正之日期：110年4月6日

【請求項8】 請求項 7 的方法，其中，式 3'''，式 5'''，式 7'''，式 11'''和式 12'''中，R₅ 取代在苯環上的間位，或者 R₅ 和 Br 都取代在苯環上的間位。

【請求項9】 如請求項 7 或 8 所述的方法，包括以下特徵的一個或複數：

步驟 1'''）中，在吡啶和/或在 AcOH 的存在下，和/或在有機溶劑中，在回流下，進行 18-20 小時；

步驟 2'''）在三乙胺，3-乙基-5-(2-羥乙基)-4-甲基噻唑鎘溴化物的存在下，和/或在極性溶劑中，在 60-80°C，進行 18-20 小時；

步驟 3'''）中，相對於式 5''' 化合物 1 摩爾當量，式 6''' 化合物的用量是 8-15eq，

步驟 3'''）在極性溶劑中進行；

步驟 3'''）在 AcOH 存在下，和/或在 40-70 °C，進行 18~20h 小時；

步驟 4'''-a) 在鹼的存在下進行；

步驟 4'''-a) 在 1,4-二氧六環、乙醇和水的混合溶液中進行；

步驟 5'''-a) 在有機溶劑中進行；

步驟 5'''-a) 在鹽酸、硫酸或三氟乙酸的存在下進行；

步驟 6'''-a) 中，式 12''' 化合物與 1-(硝基苯基)哌嗪反應；

步驟 6'''-a) 在催化劑金屬碘化物、[(2,6-二甲苯基)氨基](氧)乙酸，碳酸鹽的存在下進行；

步驟 7'''）在碘代丁二醯亞胺，和/或在 DMF 中，在 0°C~RT 中進行。