



(21)申請案號：111114178 (22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07C205/19 (2006.01) C07D207/452(2006.01)
 C07D487/04 (2006.01) C07D519/04 (2006.01)

(30)優先權：2017/01/25 美國 62/450,270

(71)申請人：美商伊繆諾金公司 (美國) IMMUNOGEN, INC. (US)
 美國

(72)發明人：吉拉 巴杜茵 GERARD, BAUDOUIN (US)；希維 理查 A SILVA, RICHARD A.
 (US)；米勒 麥克 路易斯 MILLER, MICHAEL LOUIS (US)；靜 真名美
 SHIZUKA, MANAMI (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：20 項 圖式數：3 共 74 頁

(54)名稱

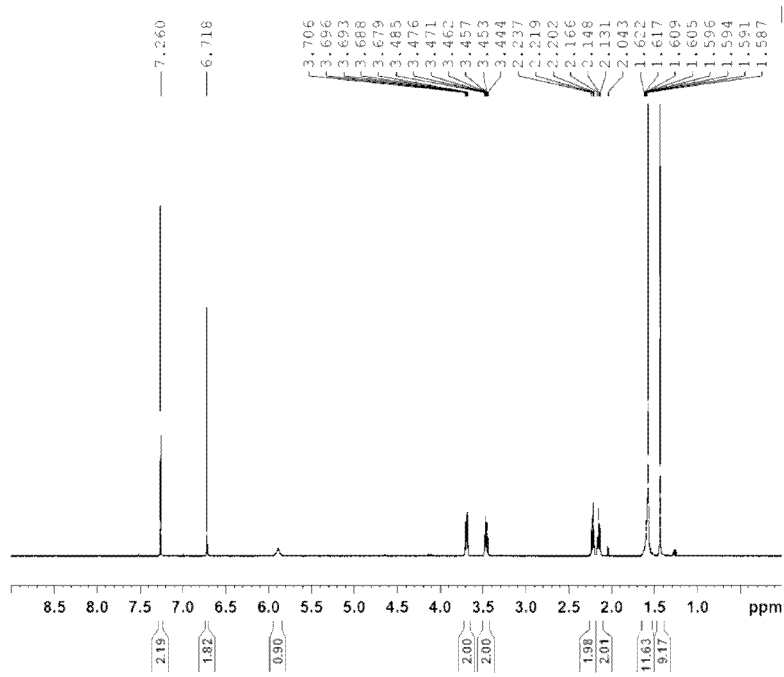
製備細胞毒性苯二氮平衍生物之方法

(57)摘要

本發明提供用於製備吲哚啉并苯二氮平二聚物化合物及其合成前驅物之新穎方法。

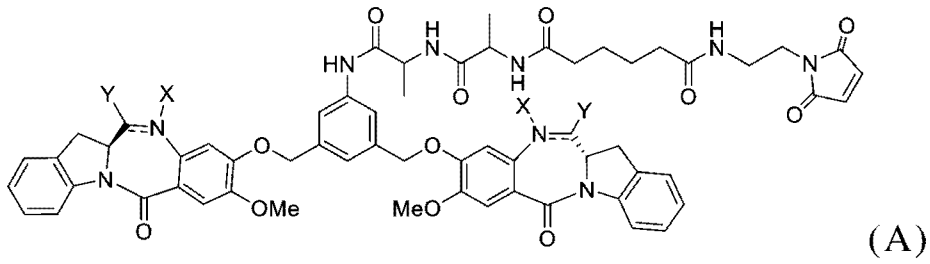
The invention provides novel methods for preparing indolinobenzodiazepine dimer compounds and their synthetic precursors.

指定代表圖：



【圖 1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

製備細胞毒性苯二氮平衍生物之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF PREPARING CYTOTOXIC BENZODIAZEPINE
DERIVATIVES

【中文】

本發明提供用於製備吲哚啉并苯二氮平二聚物化合物及其合成前驅物之新穎方法。

【英文】

The invention provides novel methods for preparing indolinobenzodiazepine dimer compounds and their synthetic precursors.

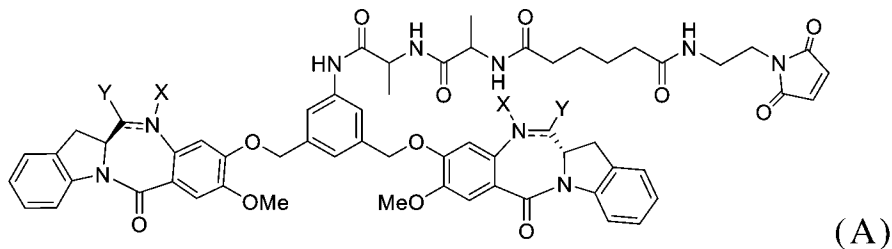
【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

製備細胞毒性苯二氮平衍生物之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF PREPARING CYTOTOXIC BENZODIAZEPINE
DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於製備細胞毒性吲哚啉并苯二氮平衍生物之新穎方法。

【先前技術】

【0002】 已證實具有一個亞胺官能性及一個胺官能性的吲哚啉并苯二氮平二聚物之細胞結合劑共軛物相較於先前揭示的具有兩個亞胺官能性之苯二氮平衍生物顯示高得多的活體內治療指數(最大耐受劑量與最低有效劑量之比率)。參見，例如，WO 2012/128868。用於製備具有一個亞胺官能性及一個胺官能性之吲哚啉并苯二氮平的先前揭示方法涉及具有兩個亞胺官能性之吲哚啉并苯二氮平二聚物之部分還原。部分還原步驟通常導致完全還原副產物之形成及未反應起始材料，從而需要繁瑣的純化步驟並造成低產率。

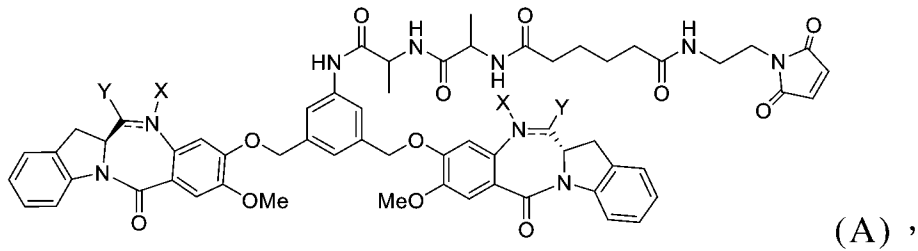
【0003】 因此，對更高效且適用於大規模製造過程的用於製備吲哚啉并苯二氮平二聚物之改良方法存在需要。

【發明內容】

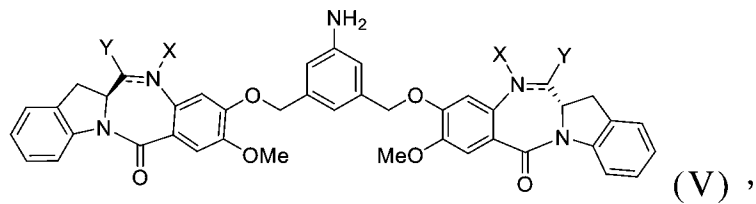
【0004】 本發明提供用於製備吲哚啉并苯二氮平二聚物化合物及其合成前驅物之模組化合成方法。相較於先前揭示方法，本發明之方法係模

組化及更通用的以及適用於大規模製造過程。

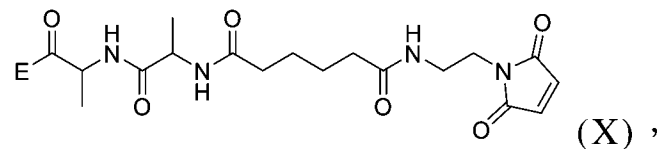
【0005】 在一個實施例中，本發明提供製備式(A)化合物或其鹽：



之方法，該方法包含使式(V)化合物或其鹽：



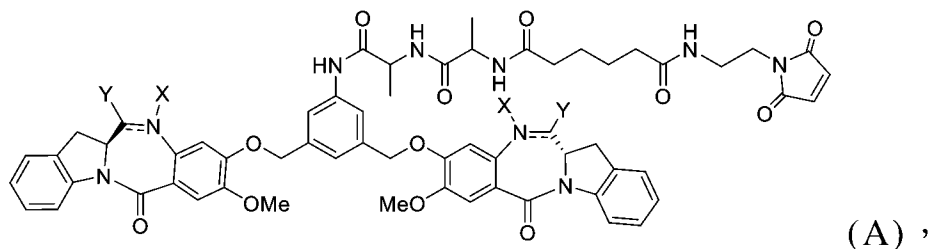
與使式(X)化合物反應：



其中：

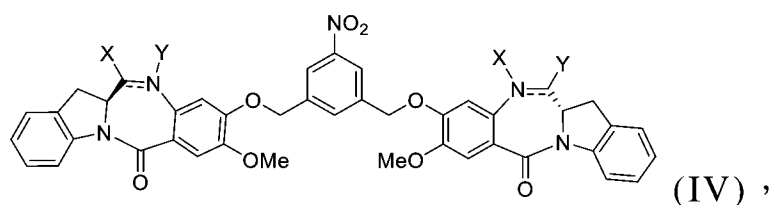
N與C之間的每一雙線=係獨立地表示單鍵或雙鍵，前提是當其為雙鍵時，X不存在且Y為-H，且當其為單鍵時，X及Y兩者皆為-H；且E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

【0006】 在另一實施例中，本發明提供製備式(A)化合物或其鹽：

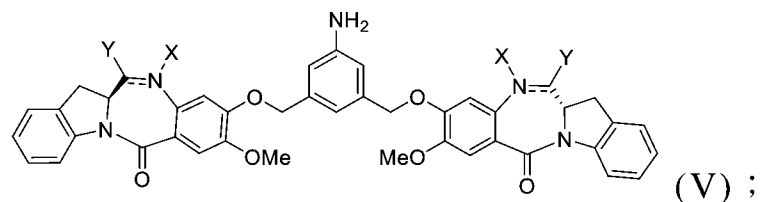


之方法，該方法包含以下步驟：

1) 使式(IV)化合物或其鹽：

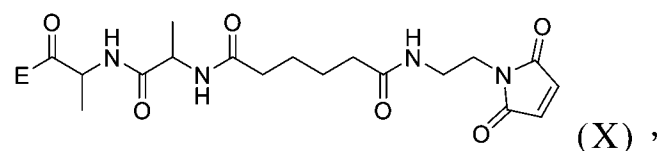


與還原劑反應以形成式(V)化合物或其鹽：



及

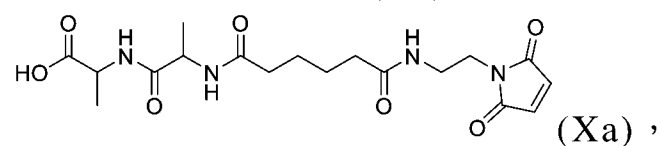
2) 使式(V)化合物或其鹽與化合物式(X)反應：



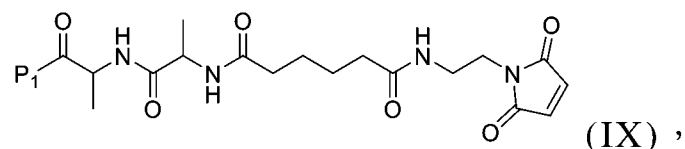
其中：

N與C之間的每一雙線=係獨立地表示單鍵或雙鍵，前提是當其為雙鍵時，X不存在且Y為-H，且當其為單鍵時，X及Y兩者皆為-H；且E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

【0007】 本發明中亦提供製備式(Xa)化合物或其鹽：

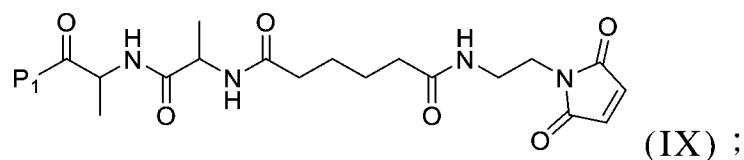


之方法，該方法包含使式(IX)化合物或其鹽：

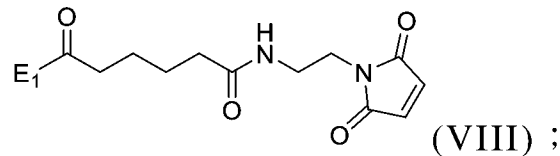


與羧酸去保護劑反應，其中P₁為羧酸保護基。

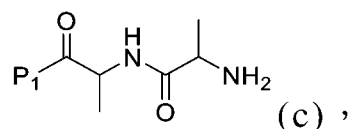
【0008】 在另一實施例中，本發明係針對製備式(IX)化合物之方法：



該方法包含使式(VIII)化合物或其鹽：

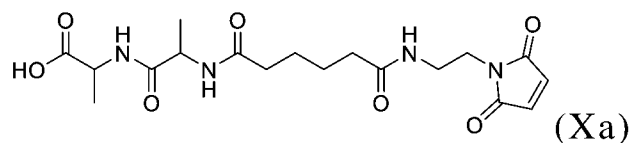


與式(c)化合物反應：



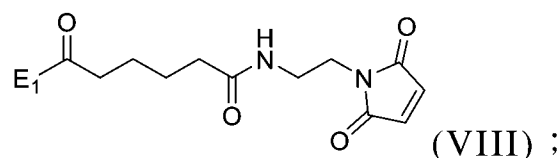
或其鹽，其中E₁為-OH、鹵化物或-C(=O)E₁為活化酯；且P₁為羧酸保護基。

【0009】 在另一實施例中，本發明提供製備式(Xa)化合物或其鹽：

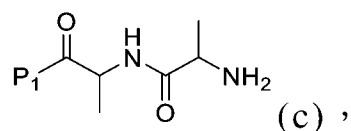


之方法，該方法包含以下步驟：

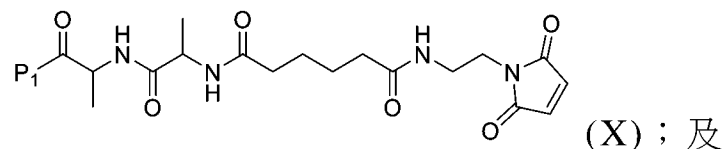
1) 使式(VIII)化合物或其鹽：



與式(c)化合物反應或其鹽：



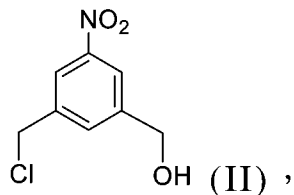
以形成式(IX)化合物：



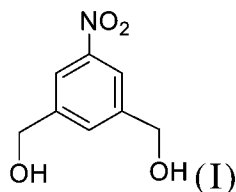
2) 使式(IX)化合物與羧酸去保護劑反應，其中E₁為-OH、鹵化物或-

C(=O)E₁為活化酯；且P₁為羧酸保護基。

【0010】本發明中亦提供製備式(II)化合物之方法，

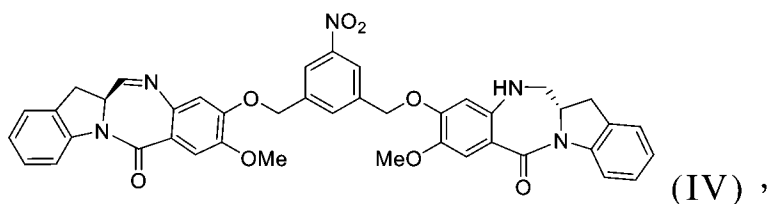


該方法包含使式(I)化合物：



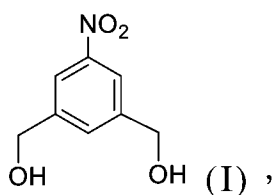
與於甲苯中之鹽酸反應。

【0011】在另一實施例中，本發明係針對製備式(IV)化合物或其鹽：

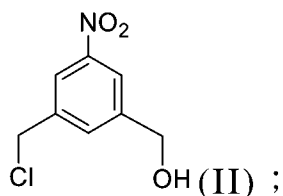


之方法，該方法包含以下步驟：

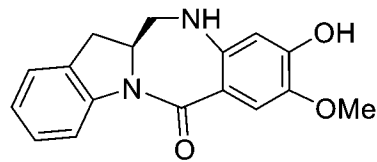
1) 使式(I)化合物：



與於甲苯中之鹽酸反應以形成式(II)化合物：

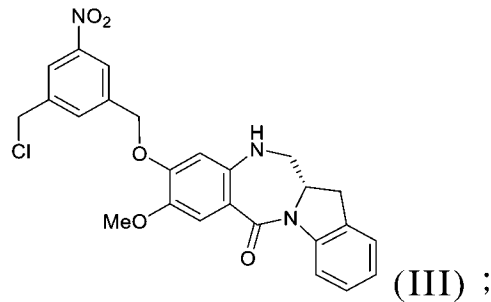


2) 使式(II)化合物與式(a)之單體化合物反應，



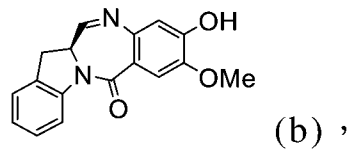
(a)

以形成式(III)化合物或其鹽：



(III)；

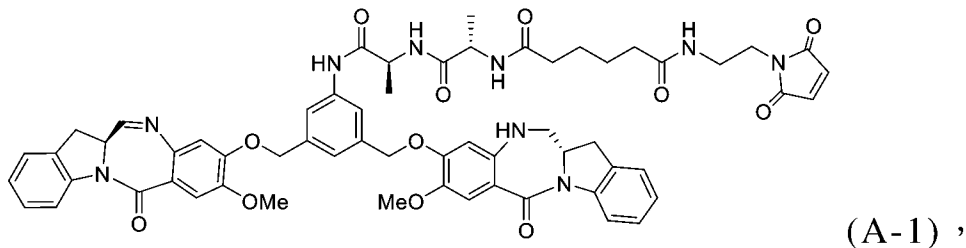
3) 使式(III)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物反應：



(b) ，

以形成式(IV)化合物或其鹽。

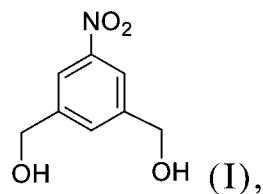
【0012】 在另一實施例中，本發明提供製備式(A-1)化合物或其鹽：



(A-1) ，

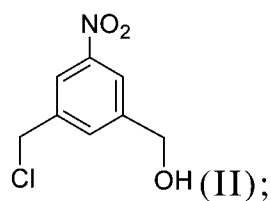
之方法，該方法包含以下步驟：

1) 使式(I)化合物：



(I) ，

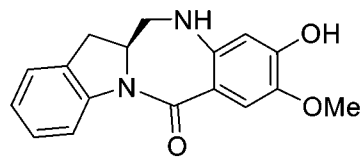
與於甲苯中之鹽酸反應以形成式(II)化合物：



(II)；

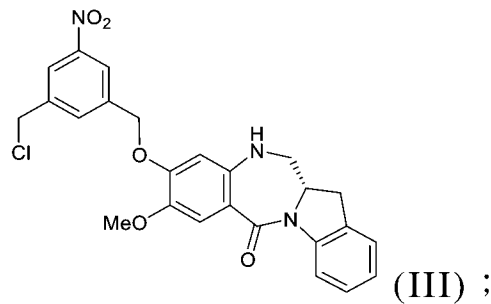
第 6 頁(發明說明書)

2) 使式(II)化合物與式(a)之單體化合物反應，



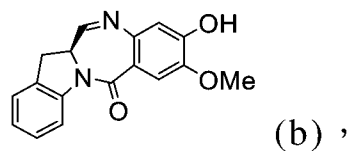
(a)

以形成式(III)化合物或其鹽：



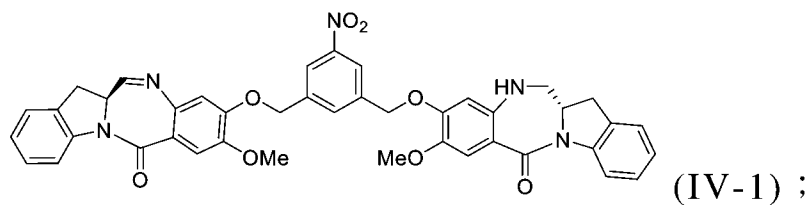
(III) ;

3) 使式(III)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物反應：



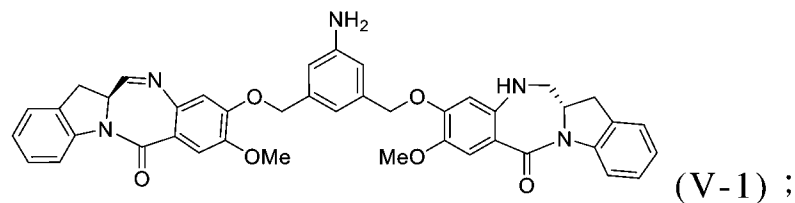
(b) ,

以形成式(IV-1)化合物或其鹽：



(IV-1) ;

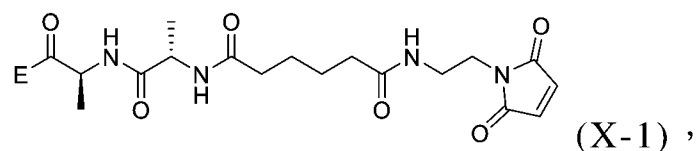
4) 使式(IV)化合物或其鹽與還原劑反應以形成式(V-1)化合物或其鹽：



(V-1) ;

及

5) 使式(V-1)化合物或其鹽與式(X-1)化合物反應：



(X-1) ,

以形成式(A-1)化合物或其鹽，其中E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

【0013】 本發明亦提供本文描述的化合物，諸如式(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(IX-1)、(X)、(Xa)、(X-1)或(X-1a)之化合物或其鹽。

【圖式簡單說明】

【0014】 圖1-3展示本發明之化合物的質子NMR譜。

【實施方式】

相關申請案

【0015】 本申請案根據35 U.S.C.§119 (e)主張2017年1月25日申請的美國臨時申請案第62/450,270號之申請日權益，該申請案之全部內容以引用方式併入本文中。

【0016】 現將詳細參考本發明之某些實施例，該等實施例之實例例示於隨附圖式及式子中。雖然本發明將結合所枚舉實施例來描述，但應理解該等實施例不意欲將本發明限制於彼等實施例。相反地，意欲本發明涵蓋可包括在如由申請專利範圍限定的本發明之範疇內的所有替代、修改及等效物。熟習此項技術者將認識到可用於實踐本發明之類似或等效於本文描述的彼等者的許多方法及材料。

【0017】 應理解，本文描述的任何實施例可與本發明之一或多個其他實施例組合，除非明確否定或為不適當的。實施例之組合不限於經由多個從屬請求項所主張的彼等特定組合。

定義

【0018】 如本文所使用的「**烷基**」係指飽和直鏈或支鏈一價烴基。在較佳實施例中，直鏈或支鏈烷基具有三十個或更少碳原子(例如，C₁-

C₃₀之直鏈烷基及C₃-C₃₀之支鏈烷基)，且更佳地具有二十個或更少碳原子。甚至更佳地，直鏈或支鏈烷基具有十個或更少碳原子(亦即，C₁-C₁₀之直鏈烷基及C₃-C₁₀之支鏈烷基)。在其他實施例中，直鏈或支鏈烷基具有六個或更少碳原子(亦即，C₁-C₆之直鏈烷基或C₃-C₆之支鏈烷基)。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、-CH₂CH(CH₃)₂、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基、及類似烷基。此外，如貫穿說明書、實例及申請專利範圍所使用的術語「烷基」意欲包括「未經取代烷基」及「經取代烷基」兩者，其中後者係指具有替換烴主鏈之一或多個碳上的氫之取代基的烷基部分。如本文所使用，(C_x-C_{xx})烷基或C_{x-xx}烷基係指具有x-xx個碳原子之直鏈或支鏈烷基。

【0019】 如本文所使用的術語「**芳基**」包括經取代或未經取代單環芳基，其中環之每一原子為碳。較佳地，環為5至7員環、更佳地6員環。芳基包括但不限於苯基、酚、苯胺、及類似基團。術語「芳基」亦包括具有兩個或兩個以上環之「多環基」、「多環」、及「多環狀」環體系，在環中，兩個或兩個以上原子為兩個鄰接環共用，例如，環為「稠環」，其中環之至少一者為芳族，例如，其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、或芳族環。在一些較佳實施例中，多環具有2-3個環。在某些較佳實施例中，多環狀環體系具有兩個環狀環，其中兩個環皆為芳族的。多環之環中每一者可為經取代或未經取代的。在某些實施例中，多環之每一環在

環中含有3至10個碳原子、較佳地5至7個碳原子。例如，芳基包括但不限於苯基(苯)、甲苯基、蔥基、萸基、茛基、萸基、及萘基，以及諸如5,6,7,8-四氫萘基之苯并稠合碳環部分、及類似基團。在一些實施例中，芳基為單環芳基。在一些實施例中，芳基為雙環芳基。在一些實施例中，芳基為三環芳基。

【0020】 如本文所使用的術語「**雜芳基**」係指經取代或未經取代芳族單環結構、較佳地5至7員環、更佳地5至6員環，其環結構包括至少一個雜原子(例如，O、N、或S)、較佳地一至四個或一至三個雜原子、更佳地一或兩個雜原子。當兩個或兩個以上雜原子存在於雜芳基環中時，其可為相同的或不同的。術語「雜芳基」亦包括具有兩個或兩個以上環狀環之「多環基」、「多環」、及「多環狀」環體系，其中兩個或兩個以上環原子為兩個鄰接環共用，例如，環為「稠環」，其中環之至少一者為雜芳族，例如，其他環狀環可為環烷基、環烯基、環炔基、芳族、雜芳族、及/或雜環基。在一些較佳實施例中，多環狀雜芳基具有2-3環。在某些實施例中，較佳多環狀雜芳基具有兩個環狀環，其中兩個環皆為芳族的。在某些實施例中，多環之每一環在環中含有3至10個碳原子、較佳地在環中含有5至7個碳原子。例如，雜芳基包括但不限於吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、噻嗪、喹啉、嘧啶、吡口巾、吡喙、吡喙、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并呋喃、苯并噻吩、口辛啉、呋嗪、噻唑啉、呋喙、啡噻嗪、喹啉、噻吩及類似基團。在一些實施例中，雜芳基為單環芳基。在一些實施例中，雜芳基為雙環芳基。在一些實施例中，雜芳基為三環芳基。

【0021】 雜芳基在連接可能的情況下可為碳(碳連接)或氮(氮連接)

連接的。以實例而非限制方式而言，碳鍵結之雜芳基係鍵結在吡啶之2、3、4、5、或6位處；噻嗪之3、4、5、或6位處；嘧啶之2、4、5、或6位處；吡嗪之2、3、5、或6位處；咪喃、噻吩、噻吩、或吡咯之2、3、4、或5位處；噁唑、咪唑或噻唑之2、4、或5位處；異噁唑、吡唑、或異噻唑之3、4、或5位處；喹啉之2、3、4、5、6、7、或8位處；或異喹啉之1、3、4、5、6、7、或8位處。

【0022】 以實例而非限制方式而言，氮鍵結之雜芳基係鍵結在吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、1H-吡啶之1位處、異吡啶之2位處、及吡啶或 β -吡啶之9位。

【0023】 存在於雜芳基中之雜原子包括氧化形式，諸如NO、SO、及SO₂。

【0024】 如本文所使用，「活化酯」係指容易藉由羥基或胺基置換的酯基。示範性活化酯包括但不限於N-琥珀醯亞胺酯、硝基苯基(例如，2或4-硝基苯基)酯、二硝基苯基(例如，2,4-二硝基苯基)酯、硫-四氟苯基(例如，4-硫-2,3,5,6-四氟苯基)酯、五氟苯基酯、硝基吡啶基(例如，4-硝基吡啶基)酯、三氟乙酸酯、及乙酸酯。

【0025】 術語「鹵化物」係指F、Cl、Br或I。在一個實施例中，鹵化物為Cl。在一個實施例中，鹵化物為Br。在一個實施例中，鹵化物為I。在一個實施例中，鹵化物為F。

【0026】 術語「化合物」意欲包括其結構或式或任何衍生物已在本發明中揭示或其結構或式或任何衍生物已以引用方式併入的化合物。術語亦包括立體異構物、幾何異構物、或互變異構物。本申請案中描述的本發明之某些態樣中之「立體異構物」、「幾何異構物」、「互變異構物」、

「鹽」之特定敘述不應解釋為在本發明的其中使用術語「化合物」而未敘述此等形式之其他態樣中意欲省略此等其他形式。

【0027】 給定基團之術語「**前驅物**」係指可藉由任何去保護、化學修飾、或偶合反應產生彼基團的任何基團。

【0028】 術語「**對掌性**」係指具有鏡像配偶體之不重疊性之性質的分子，而術語「**非掌性**」係指可重疊在其鏡像配偶體上之分子。

【0029】 術語「**立體異構物**」係指具有相同化學構成及連接性，但其原子於空間中有不同定向之化合物，該等不同定向無法藉由繞單鍵旋轉而相互轉化。

【0030】 「**非鏡像異構物**」係指具有兩個或兩個以上對掌性中心且其分子彼此不為鏡像之立體異構物。非鏡像異構物具有不同物理性質，例如熔點、沸點、光譜性質、及反應性。非鏡像異構物之混合物可在諸如結晶、電泳及層析法之高解析度分析方法中分離。

【0031】 「**鏡像異構物**」係指化合物的彼此為不可重疊鏡像之兩個立體異構物。

【0032】 本文使用的立體化學定義及慣例通常遵循S. P. Parker編著的 McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York；及Eliel, E.及Wilen S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明之化合物可含有不對稱或對掌性中心，且因此以不同的立體異構形式存在。包括但不限於非鏡像異構物、鏡像異構物及滯轉異構體以及其混合物(諸如外消旋混合物)的本發明之化合物之所有立體異構形式意欲形成本發明之部分。許多有機化合物係以旋光形式存在，亦即，其具有旋轉平面偏

振光之平面的能力。在描述旋光性化合物中，前綴D及L或R及S係用於表示分子關於其對掌性中心之絕對構型。前綴d及l或(+)及(-)係用於指定平面偏振光藉由化合物之旋轉標誌，其中(-)或l意指化合物為左旋的。帶有前綴(+)或d之化合物為右旋的。針對給定化學結構，此等立體異構物為相同的，只不過其彼此為鏡像。特定立體異構物亦可稱為鏡像異構物，且此種異構物之混合物常常稱為對映異構混合物。鏡像異構物之50:50混合物稱為外消旋混合物或外消旋物，其可在化學反應或過程中不存在立體選擇或立體特異性的情況下出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋物」係指兩種缺少旋光度之對映異構物質之等莫耳混合物。

【0033】術語「**互變異構物**」或「**互變異構形式**」係指可經由低能量阻障相互轉化的具有不同能量之結構異構物。例如，質子互變異構物(亦稱為質子轉移互變異構物)包括經由質子之遷移的相互轉化，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構化。原子價互變異構物包括藉由一些鍵結電子之重新組織的相互轉化。

【0034】術語「**保護基**」或「**保護部分**」係指常用於阻斷或保護特定官能性同時使化合物、其衍生物、或其共軛物上之其他官能基反應的取代基。

【0035】「**羧酸保護基**」為連接至羰基的阻斷或保護化合物中之羧酸官能性的取代基。此種基團在此項技術中為熟知的(參見例如，P. Wuts及T. Greene, 2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第5章, J. Wiley & Sons, NJ)。適合的羧酸保護基包括但不限於烷基酯(例如，甲酯或第三丁酯)、苄基酯、硫酯(例如，第三丁基硫酯)、矽基酯(例如，三甲基矽基酯)、9-芡基甲酯、(2-三甲基矽基)乙氧基甲酯、2-(三甲基矽基)乙

酯、二苯基甲酯或噁唑啉。在某些實施例中，羧酸保護基為甲酯、第三丁酯、苄酯或三甲基矽酯。在某些實施例中，羧酸保護基為第三丁酯。

【0036】如本文所使用，「**羧酸去保護劑**」涉及能夠分裂羧酸保護基以形成游離羧酸之試劑。此種試劑在此項技術中為熟知的(參見例如，P. Wuts及T. Greene, 2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第5章, J. Wiley & Sons, NJ)且係取決於所使用的羧酸保護基。例如，當羧酸保護基為第三丁酯時，其可利用酸來分裂。在某些實施例中，羧酸去保護劑為三氟乙酸。

【0037】如本文所使用，「**醇活化劑**」涉及增加羥基之反應性進而使得羥基成為較好離去基團之試劑。此種醇活化劑之實例包括對甲苯磺醯氯、亞硫醯氯、三氟甲磺酸酐、甲磺醯氯、甲磺醯基酸酐、三苯基膦、醯氯、4-二甲基胺基吡啶、及其他。在某些實施例中，醇活化劑為亞硫醯氯。在某些實施例中，醇活化劑為三苯基膦。

【0038】如本文所使用的片語「**鹽**」係指本發明之化合物之有機鹽或無機鹽。示範性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、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、灑石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸、甲烷磺酸鹽「甲磺酸鹽」、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(亦即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽))、鹼金屬(例如，鈉及鉀)鹽、鹼土金屬(例如，鎂)鹽、及銨鹽。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

對離子可為穩定親體化合物上之電荷的任何有機或無機部分。此外，鹽可在其結構中具有超過一個帶電原子。其中多個帶電原子屬於鹽之部分的情況可具有多個相對離子。因此，鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

【0039】 若本發明之化合物為鹼，則所欲鹽可藉由此項技術中可利用的任何適合的方法來製備，例如，利用以下各項來處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、甲烷磺酸、磷酸及類似者；或有機酸，諸如乙酸、順丁烯二酸、琥珀酸、扁桃酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸、哌喃糖苷酸(諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸)、 α 羧酸(檸檬酸或酒石酸)、胺基酸(諸如天冬胺酸或麩胺酸)、芳族酸(諸如苯甲酸或肉桂酸)、磺酸(諸如對甲苯磺酸或乙烷磺酸)、或類似物。

【0040】 若本發明之化合物為酸，則所欲鹽可藉由任何適合的方法製備，例如，利用無機或有機鹼處理游離酸，該無機或有機鹼諸如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物、或類似物。適合的鹽之說明性實例包括但不限於衍生自以下各項之有機鹽：胺基酸，諸如甘胺酸及精胺酸；氨；一級、二級、及三級胺；及環胺，諸如哌啶、嗎啉及哌嗪；及衍生自以下各項之無機鹽：鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰。

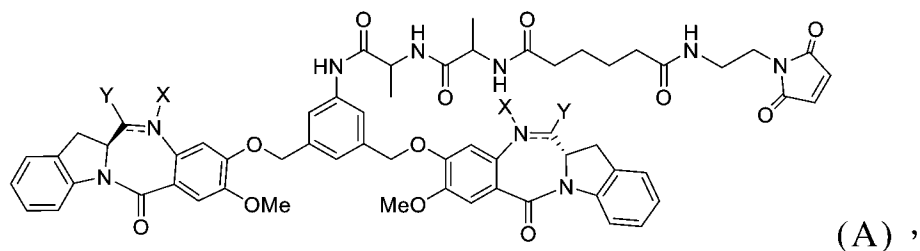
【0041】 在某些實施例中，鹽為醫藥學上可接受的鹽。片語「**醫藥學上可接受的**」指示物質或組合物必須在化學上及/或毒理學上與構成調配物之其他成分及/或用其所治療的哺乳動物為相容的。

本發明之方法

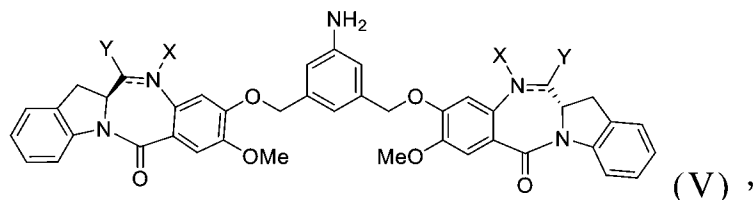
【0042】 本發明提供用於製備吲哚啉并苯二氮平二聚物化合物及前

驅物之模組化合成方法。藉由本發明製備的諸如下文描述的式(V)或(V-1)之化合物或其鹽之前驅物化合物可用於合成吲哚啉并苯二氮平二聚物化合物，該等化合物具有多樣的用於與細胞結合劑共價鍵聯以形成細胞結合劑-吲哚啉并苯二氮平共軛物之連接基。

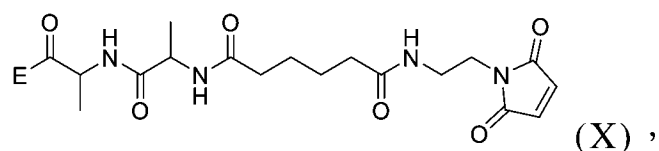
【0043】 在第一實施例中，本發明提供製備式(A)化合物或其鹽：



之方法，該方法包含使式(V)化合物或其鹽：



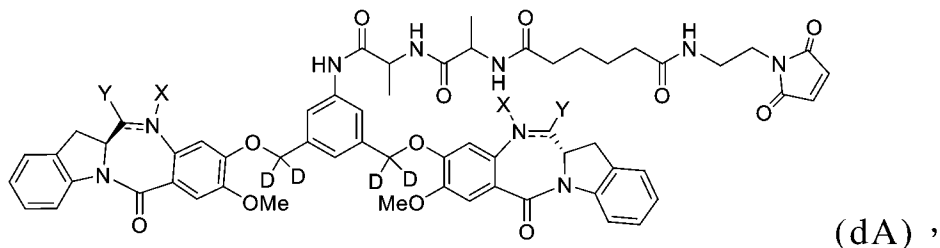
與使式(X)化合物反應：



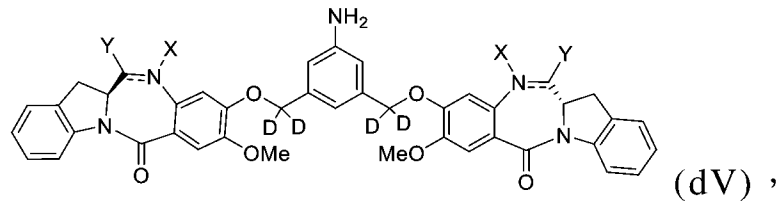
其中：

N與C之間的每一雙線=係獨立地表示單鍵或雙鍵，前提是當其為雙鍵時，X不存在且Y為-H，且當其為單鍵時，X及Y兩者皆為-H；且E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

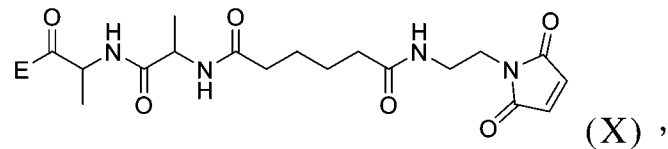
【0044】 第一實施例中亦包括製備式(dA)化合物或其鹽之方法：



該方法包含使式(dV)化合物或其鹽：



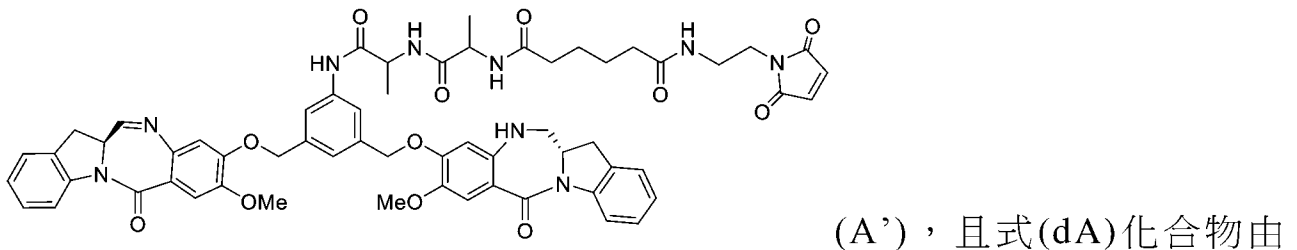
與使式(X)化合物反應：



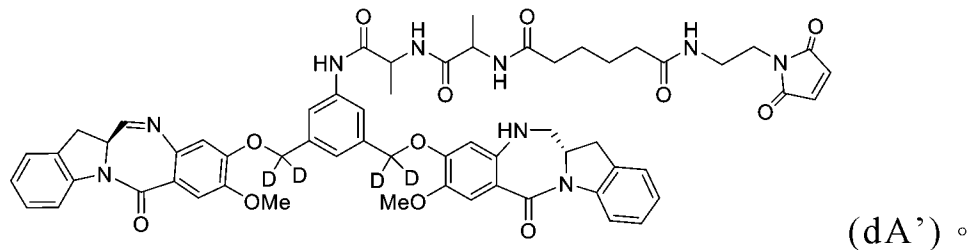
其中變數與對式(A)所述的相同。

【0045】 在某些實施例中，對式(A)或(dA)之化合物而言，N與C之間的兩條雙線=皆係獨立地表示雙鍵。在某些實施例中，N與C之間的兩條雙線=皆係獨立地表示單鍵。

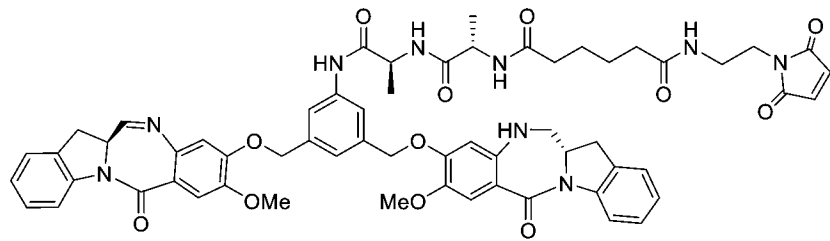
【0046】 在某些實施例中，對式(A)或(dA)之化合物而言，N與C之間的雙線=之一者係表示雙鍵；且N與C之間的另一雙線=係表示單鍵，式(A)化合物由下式或其鹽表示：



下式或其鹽表示：

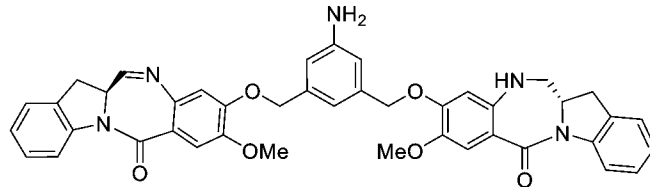


【0047】 在第二實施例中，對於第一實施例中描述的方法而言，式(A)化合物或其鹽由式(A-1)或其鹽表示：



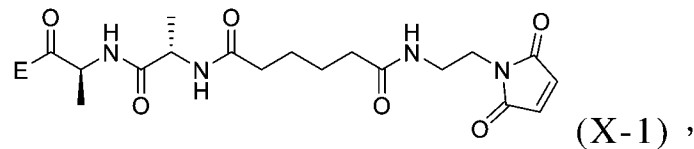
(A-1),

且該方法包含使式(V-1)化合物或其鹽：



(V-1),

與式(X-1)化合物反應：

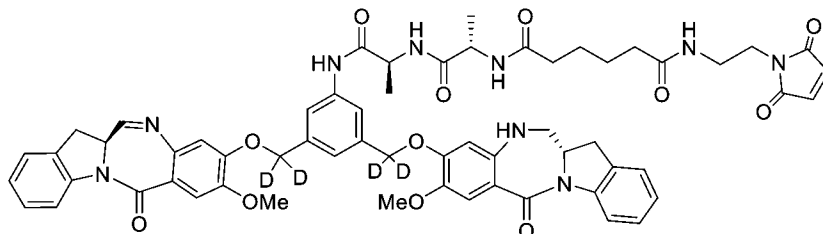


(X-1),

其中E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

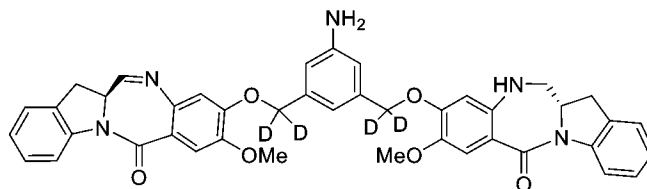
【0048】亦在第二實施例中，對於第一實施例中描述的方法而言，

式(dA)化合物或其鹽由式(dA-1)或其鹽表示：



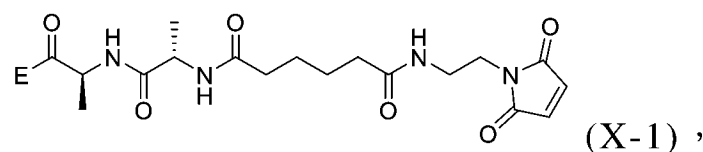
(dA-1),

且該方法包含使式(dV-1)化合物或其鹽：



(dV-1),

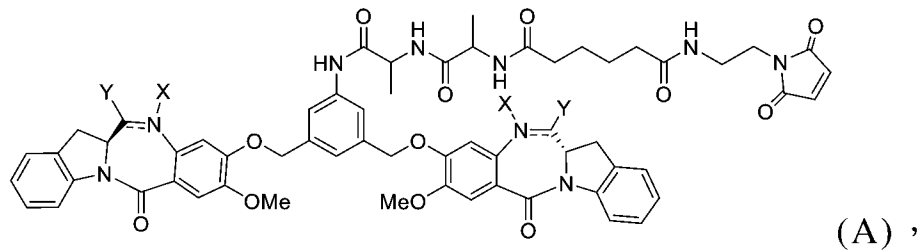
與式(X-1)化合物反應：



(X-1),

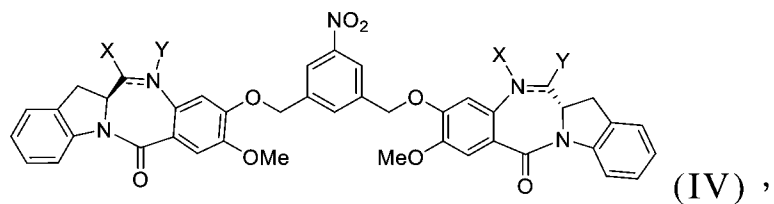
其中E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

【0049】 在第三實施例中，本發明提供製備式(A)化合物或其鹽：

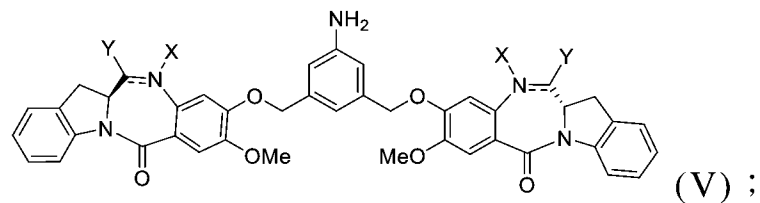


之方法，該方法包含以下步驟：

1) 使式(IV)化合物或其鹽：

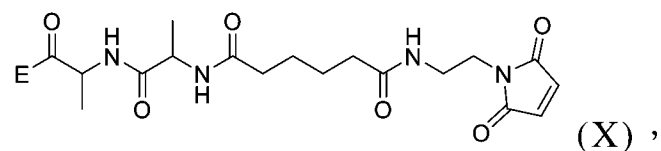


與還原劑反應以形成式(V)化合物或其鹽：



及

2) 使式(V)化合物或其鹽與化合物式(X)反應：

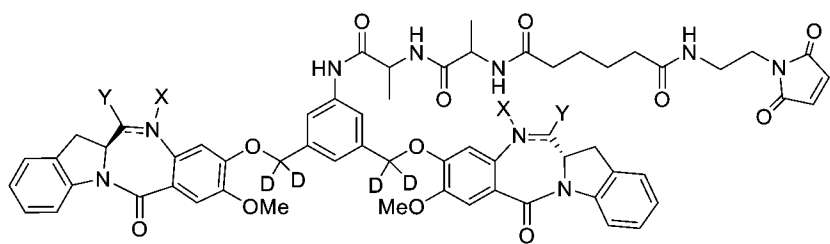


其中：

N與C之間的每一雙線=係獨立地表示單鍵或雙鍵，前提是當其為雙鍵時，X不存在且Y為-H，且當其為單鍵時，X及Y兩者皆為-H；且

E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

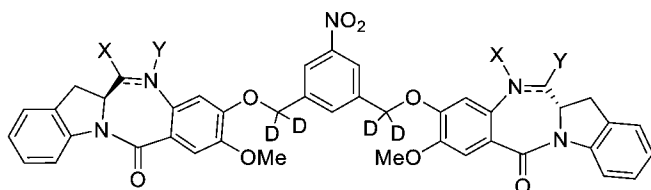
【0050】 第三實施例中亦包括製備式(dA)化合物或其鹽之方法：



(dA) ,

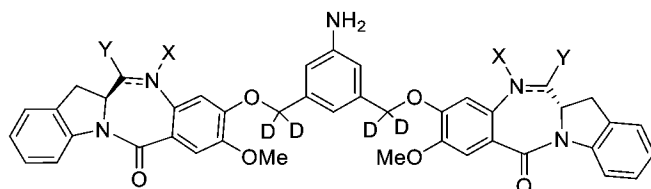
該方法包含以下步驟：

1) 使式(dIV)化合物或其鹽：



(dIV) ,

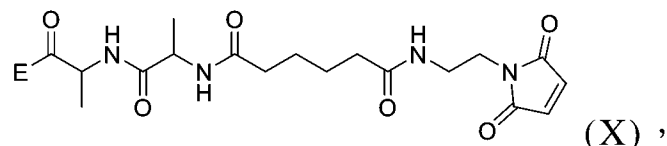
與還原劑反應以形成式(dV)化合物或其鹽：



(dV) ;

及

2) 使式(dV)化合物或其鹽與式(X)化合物反應：

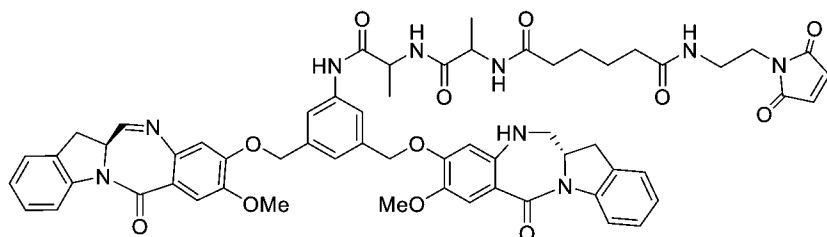


(X) ,

其中變數與對式(A)所述的相同。

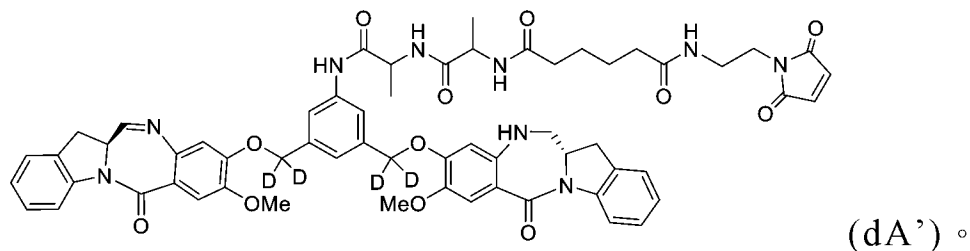
【0051】 在某些實施例中，N與C之間的兩條雙線=皆係獨立地表示雙鍵。在某些實施例中，N與C之間的兩條雙線=皆係獨立地表示單鍵。

【0052】 在某些實施例中，N與C之間的雙線=之一者係表示雙鍵；且N與C之間的另一雙線=係表示單鍵，式(A)化合物由下式或其鹽表示：

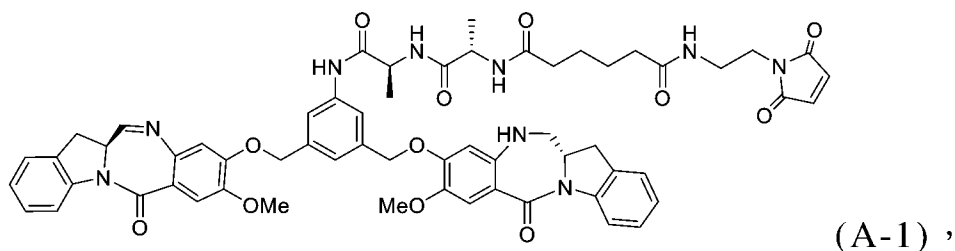


(A') , 且式(dA)化合物由

下式或其鹽表示：

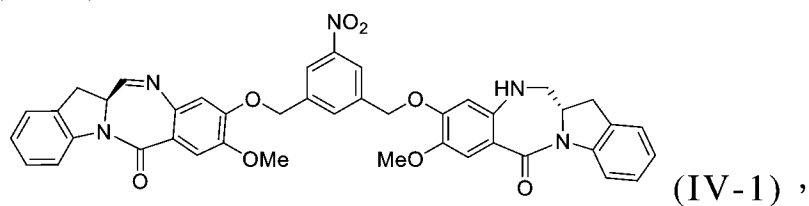


【0053】 在第四實施例中，對於第三實施例之方法而言，式(A)化合物或其鹽由式(A-1)或其鹽表示：

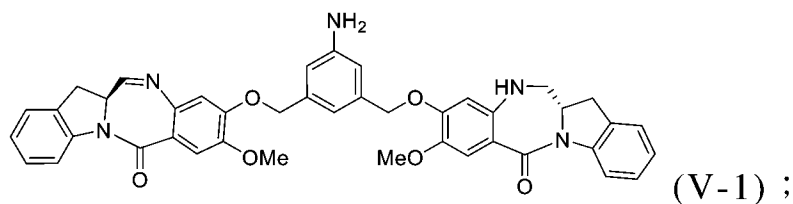


且該方法包含以下步驟：

1) 使式(IV-1)化合物或其鹽：

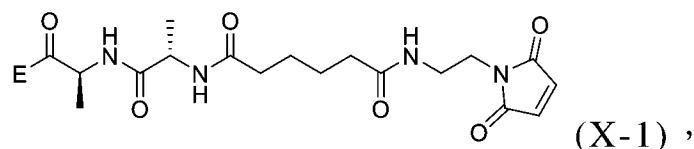


與還原劑反應以形成式(V-1)化合物或其鹽：



及

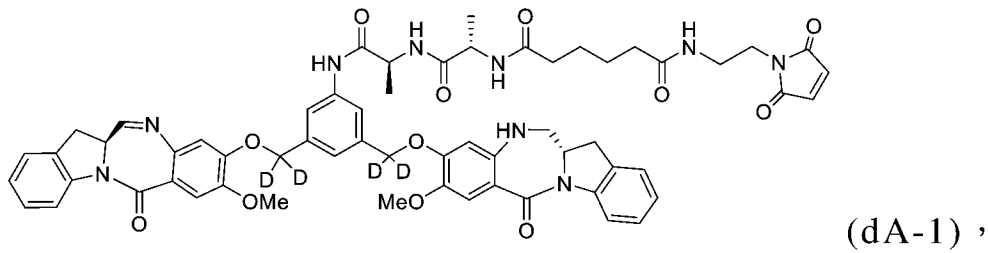
2) 使式(V-1)化合物或其鹽與式(X-1)化合物反應：



其中E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

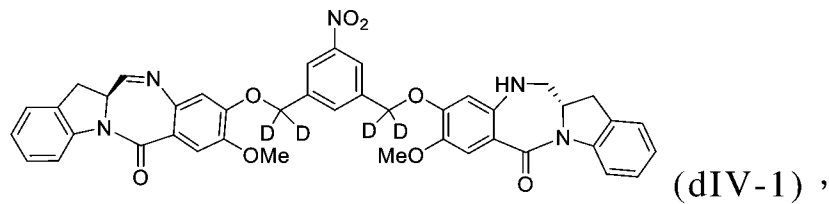
【0054】 亦在第四實施例中，對於第三實施例中描述的方法而言，

式(dA)化合物或其鹽由式(dA-1)或其鹽表示：

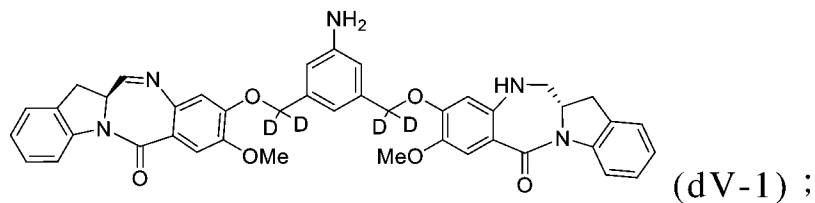


且該方法包含以下步驟：

1) 使式(dIV-1)化合物或其鹽：

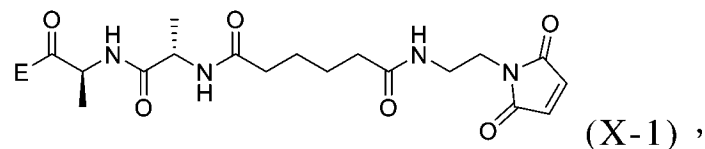


與還原劑反應以形成式(dV-1)化合物或其鹽：



及

2) 使式(dV-1)化合物或其鹽與式(X-1)化合物反應：



其中E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

【0055】 在第五實施例中，對於第三或第四實施例之方法而言，可將硝基(-NO₂)基團轉化成胺(-NH₂)基團之任何適合的還原劑可用於步驟1)之反應。在某些實施例中，還原劑係選自由以下各項組成之群：氫氣、二硫亞磺酸鈉、硫化鈉、氯化亞錫、氯化鈦(II)、鋅、鐵及鈔碘化物。在某些實施例中，還原劑為Fe/NH₄Cl、Fe/NH₄Cl、Zn/NH₄Cl、FeSO₄/NH₄OH、或海綿鎳。在特定實施例中，還原劑為Fe/NH₄Cl。

【0056】 在某些實施例中，式(IV)、(dIV)、(IV-1)或(dIV-1)之化合物與還原劑之間的反應係於水及一或多種有機溶劑之混合物中進行。可使用任何適合的有機溶劑。示範性有機溶劑包括但不限於DMF、CH₂Cl₂、二氯乙烷、THF、二甲基乙醯胺、甲醇、乙醇等等。在某些實施例中，有機溶劑為THF或甲醇或其組合。在特定實施例中，式(IV)、(dIV)、(IV-1)或(dIV-1)之化合物與還原劑之間的反應係於水、THF及甲醇之混合物中進行。

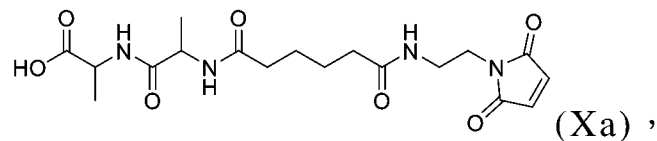
【0057】 在第六實施例中，對於第一、第二、第三、第四或第五實施例中任一實施例之方法而言，E為-OH且式(V)化合物與式(X)化合物之間、式(dV)化合物與式(X)化合物之間、式(V-1)化合物與式(X-1)化合物之間、或式(dV-1)化合物與式(dX-1)化合物之間的反應係於活化劑存在下進行。

【0058】 在某些實施例中，活化劑為碳二亞胺、金尿、活性酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氫喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氫喹啉、2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物、或烷基氯甲酸酯。在特定實施例中，活化劑為碳二亞胺。在更特定實施例中，活化劑為二環己基碳二亞胺(DCC)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)、或二異丙基碳二亞胺(DIC)。在另一特定實施例中，活化劑為*N*-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)。

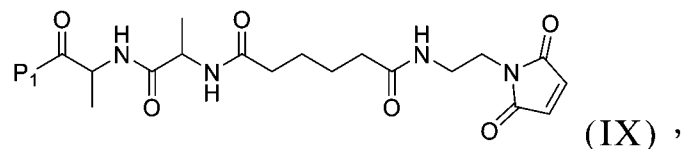
【0059】 在某些實施例中，式(V)化合物與式(X)化合物之間、式(dV)化合物與式(X)化合物之間、式(V-1)化合物與式(X-1)化合物之間、或式(dV-1)化合物與式(X-1)化合物之間的反應係於有機溶劑或溶劑混合物中進行。可使用本文描述的任何適合的有機溶劑。在某些實施例中，有

機溶劑為二氯甲烷或甲醇或其混合物。

【0060】 在第七實施例中，本發明提供製備式(Xa)化合物或其鹽：

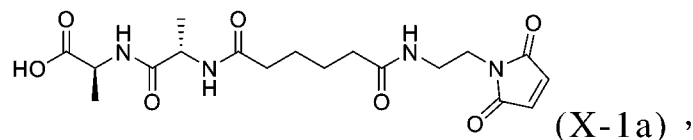


之方法，其包含使式(IX)化合物或其鹽：

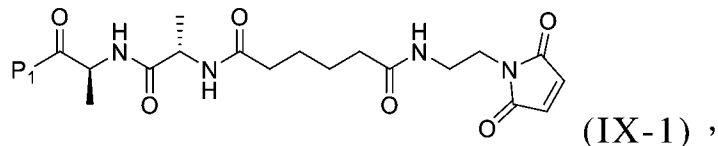


與羧酸去保護劑反應，其中P₁為羧酸保護基。

【0061】 在第八實施例中，對於第七實施例之方法而言，式(Xa)化合物由式(X-1a)或其鹽表示：

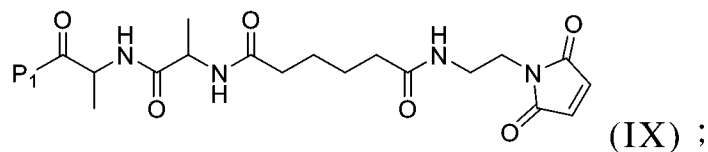


且該方法包含使式(IX-1)化合物或其鹽：

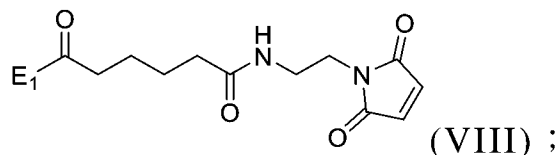


與羧酸去保護劑反應，其中P₁為羧酸保護基。

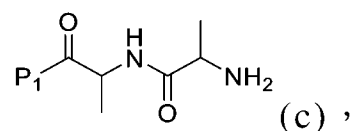
【0062】 在第九實施例中，本發明提供製備式(IX)化合物之方法：



該方法包含使式(VIII)化合物或其鹽：

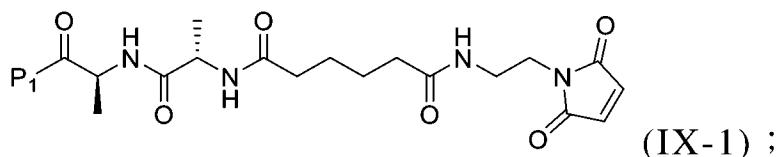


與式(c)化合物或其鹽反應：

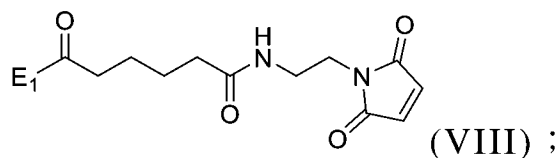


其中E₁為-OH、鹵化物或-C(=O)E₁為活化酯；且P₁為羧酸保護基。

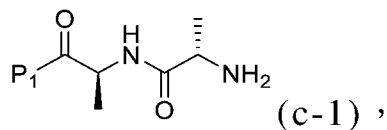
【0063】 在第十實施例中，式(IX)化合物或其鹽係由式(IX-1)或其鹽表示：



且該方法包含使式(VIII)化合物或其鹽：

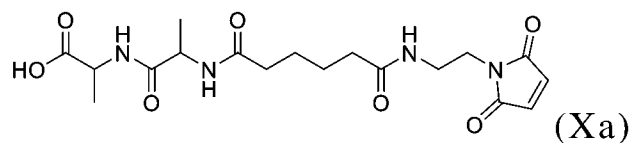


與式(c-1)化合物或其鹽反應：



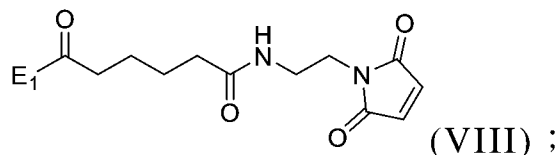
其中E₁為-OH、鹵化物或-C(=O)E₁為活化酯；且P₁為羧酸保護基。

【0064】 在第十一實施例中，本發明提供製備式(Xa)化合物或其鹽：

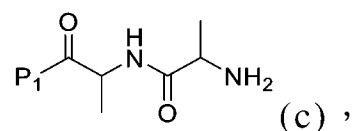


之方法，該方法包含以下步驟：

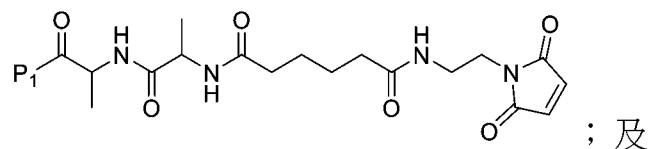
1) 使式(VIII)化合物或其鹽：



與式(c)化合物或其鹽反應：

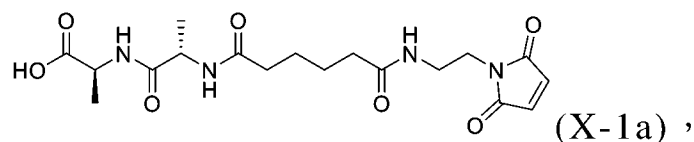


以形成式(IX)化合物：



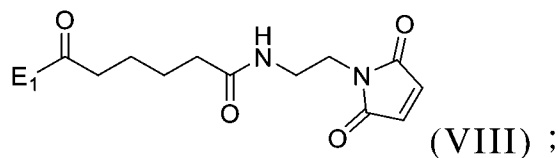
2) 使式(IX)化合物與羧酸去保護劑反應，其中E₁為-OH、鹵化物或-C(=O)E₁為活化酯；且P₁為羧酸保護基。

【0065】 在第十二實施例中，式(Xa)化合物或其鹽係由式(X-1a)或其鹽表示：

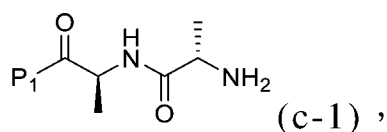


該方法包含以下步驟：

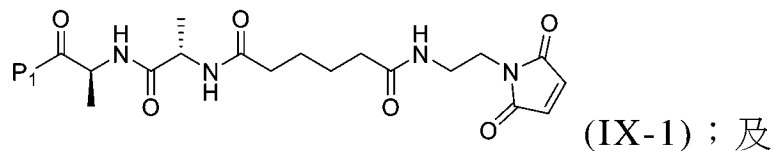
1) 使式(VIII)化合物或其鹽：



與式(c-1)化合物或其鹽反應：



以形成式(IX-1)化合物：



2) 使式(IX-1)化合物與羧酸去保護劑反應，其中E₁為-OH、鹵化物或-C(=O)E₁為活化酯；且P₁為羧酸保護基。

【0066】 在某些實施例中，對於第七、第八、第九、第十、第十一

或第十二實施例之方法而言，由 P_1 表示的羧酸保護基可為此項技術中所知的任何適合的羧酸保護基。在某些實施例中，羧酸保護基包括但不限於烷基酯(例如，甲酯或第三丁酯)、苄基酯、硫酯(例如，第三丁基硫酯)、矽基酯(例如，三甲基矽基酯)、9-芡基甲酯、(2-三甲基矽基)乙氧基甲酯、2-(三甲基矽基)乙酯、二苄基甲酯或噁唑啉。在某些實施例中，羧酸保護基為甲酯、第三丁酯、苄基酯或三甲基矽基酯，亦即， P_1 為 $-OMe$ 、 $-O^tBu$ 、 $-OBn$ 、 $-O$ -矽基(例如， $-OSi(Me)_3$)。在某些實施例中，羧酸保護基為第三丁酯，亦即， P_1 為 $-O^tBu$ 。

【0067】 為將羧酸保護基去保護，可使用此項技術中所知的任何適合的去保護劑。適合的去保護劑取決於羧酸保護基之性質。例如，當 P_1 為 $-O^tBu$ 時，保護基可藉由用酸、鹼或適合的還原劑處理來移除。在某些實施例中，酸可用於移除第三丁酯保護基。示範性酸包括但不限於甲酸、乙酸、三氟乙酸、鹽酸、及磷酸。在特定實施例中，三氟乙酸係用作去保護劑。

【0068】 在某些實施例中，去保護反應可在任何適合的有機溶劑中進行。示範性有機溶劑包括但不限於DMF、 CH_2Cl_2 、二氯乙烷、THF、二甲基乙醯胺、甲醇、乙醇等等。在某些實施例中，去保護反應係於二氯甲烷中進行。

【0069】 在某些實施例中，對於第九、第十、第十一或第十二實施例之方法而言， E_1 為 $-OH$ 且式(VIII)化合物與式(c)化合物或式(c-1)化合物之間的反應係於活化劑存在下進行。

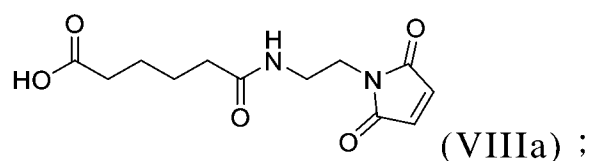
【0070】 在某些實施例中，活化劑為碳二亞胺、金尿、活性酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氫喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氫

喹啉、2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物、或烷基氯甲酸酯。在特定實施例中，活化劑為2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物。在更特定實施例中，活化劑為2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物。在某些實施例中，式(VIII)化合物與式(c)化合物或式(c-1)化合物之間的反應係於鹼存在下進行。在某些實施例中，鹼為非親核鹼。示範性非親核鹼包括但不限於三乙胺、咪唑、二異丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲吡啶、二甲基甲醯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯(DBU)、或四甲基吡啶。在特定實施例中，鹼為三乙胺或二異丙基乙胺。在另一特定實施例中，鹼為二異丙基乙胺。

【0071】 在某些實施例中，式(VIII)化合物與式(c)化合物或式(c-1)化合物之間的反應係於上文所述的活化劑及上文所述的鹼存在下進行。在某些實施例中，反應係於2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物及三乙胺或二異丙基乙胺存在下進行。在特定實施例中，反應係於2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物及二異丙基乙胺存在下進行。

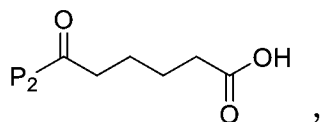
【0072】 任何適合的有機溶劑可用於式(VIII)化合物與式(c)化合物或式(c-1)化合物之間的反應。在某些實施例中，反應係於二氯甲烷中進行。

【0073】 在第十三實施例中，對於第九、第十、第十一、或第十二實施例之方法而言，式(VIII)化合物係由式(VIIIa)表示：

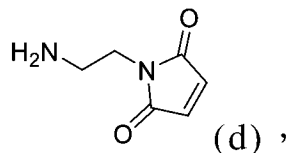


且式(VIIIa)化合物或其鹽係藉由包含以下步驟之方法來製備：

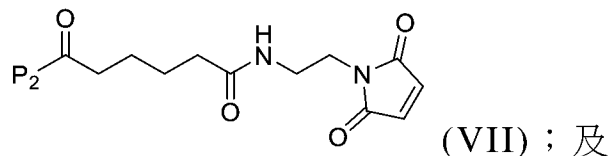
a) 使式(VI)化合物或其鹽：



與式(d)化合物或其鹽反應：



以形成式(VII)化合物：



b) 使式(VII)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(VIIIa)化合物或其鹽，其中P₂為羧酸保護基。

【0074】 可使用任何適合的羧酸保護基。在某些實施例中，羧酸保護基包括但不限於烷基酯(例如，甲酯或第三丁酯)、苄基酯、硫酯(例如，第三丁基硫酯)、矽基酯(例如，三甲基矽基酯)、9-芡基甲酯、(2-三甲基矽基)乙氧基甲酯、2-(三甲基矽基)乙酯、二苄基甲酯或噁唑啉。在某些實施例中，羧酸保護基為甲酯、第三丁酯、苄基酯或三甲基矽基酯，亦即，P₂為-OMe、-O^tBu、-OBn、-O-矽基(例如，-OSi(Me)₃)。在某些實施例中，羧酸保護基為第三丁酯，亦即，P₂為-O^tBu。

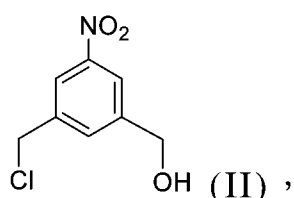
【0075】 為將羧酸保護基去保護，可使用此項技術中所知的任何適合的羧酸去保護劑。適合的去保護劑取決於羧酸保護基之性質。例如，當P₂為-O^tBu時，保護基可藉由用酸、鹼或適合的還原劑處理來移除。在某些實施例中，酸可用於移除第三丁酯保護基。示範性酸包括但不限於甲酸、乙酸、三氟乙酸、鹽酸、及磷酸。在特定實施例中，三氟乙酸係用作羧酸去保護劑。

【0076】 在某些實施例中，去保護反應可在任何適合的有機溶劑中進行。示範性有機溶劑包括但不限於DMF、 CH_2Cl_2 、二氯乙烷、THF、二甲基乙醯胺、甲醇、乙醇等等。在某些實施例中，去保護反應係於二氯甲烷中進行。

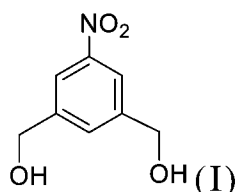
【0077】 在某些實施例中，式(VI)化合物與式(d)化合物之間的反應係於活化劑存在下進行。可使用本文描述的任何適合的活化劑。在某些實施例中，活化劑為2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物。在更特定實施例中，活化劑為2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物。

【0078】 任何適合的有機溶劑可用於式(VI)化合物與式(d)化合物之間的反應。在某些實施例中，反應係於二氯甲烷中進行。

【0079】 在第十四實施例中，本發明提供製備式(II)化合物之方法：

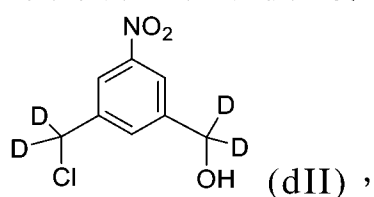


該方法包含使式(I)化合物：

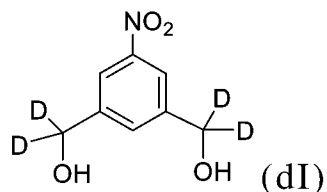


與於甲苯中之鹽酸反應。

【0080】 第十四實施例中亦包括製備式(dII)化合物之方法：

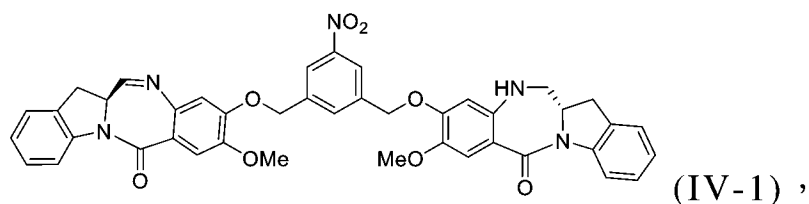


該方法包含使式(dI)化合物：



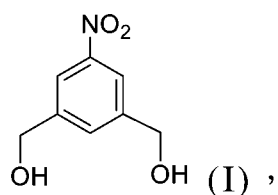
與於甲苯中之鹽酸反應。

【0081】 在第十五實施例中，本發明提供製備式(IV-1)化合物或其鹽：

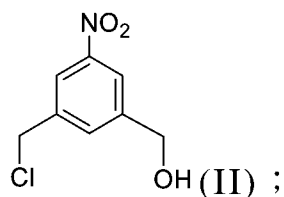


之方法，該方法包含以下步驟：

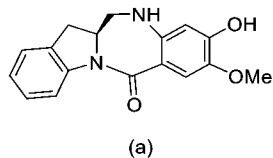
1) 使式(I)化合物：



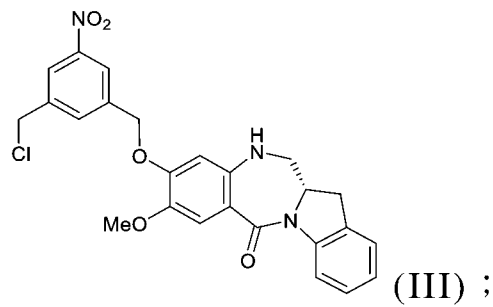
與於甲苯中之鹽酸反應以形成式(II)化合物：



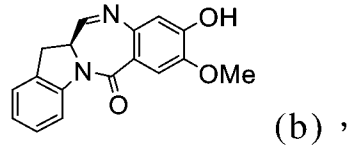
2) 使式(II)化合物與式(a)之單體化合物反應，



以形成式(III)化合物或其鹽：

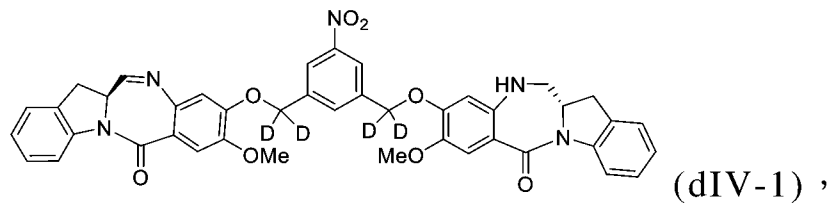


3) 使式(III)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物反應：



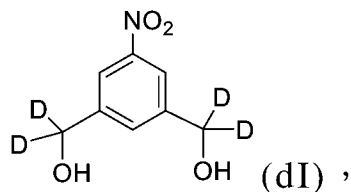
以形成式(IV-1)化合物或其鹽。

【0082】 第十五實施例中亦包括製備式(dIV-1)化合物或其鹽之方法：

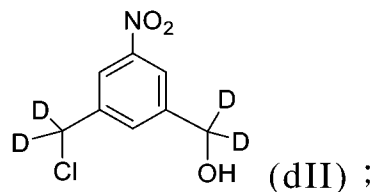


該方法包含以下步驟：

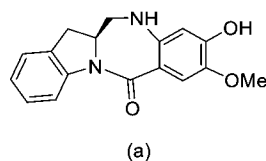
1) 使式(dI)化合物：



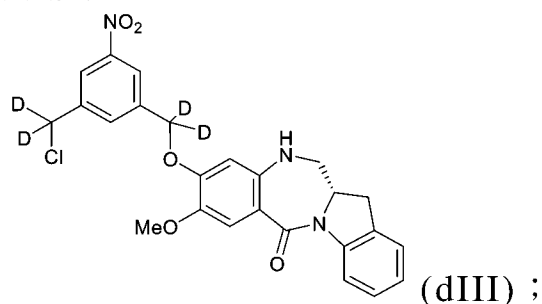
與於甲苯中之鹽酸反應以形成式(dII)化合物：



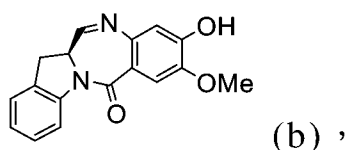
2)使式(dII)化合物與式(a)之單體化合物反應，



以形成式(dIII)化合物或其鹽：

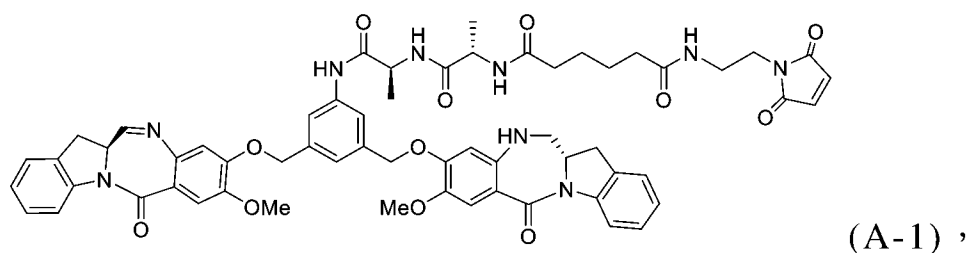


3) 使式(dIII)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物反應：



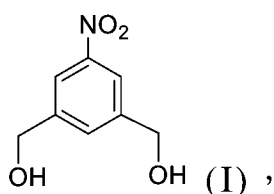
以形成式(dIV-1)化合物或其鹽。

【0083】 在第十六實施例中，本發明提供製備式(A-1)化合物或其鹽：

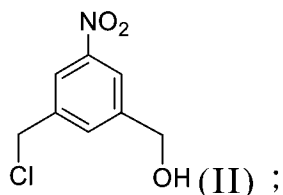


之方法，該方法包含以下步驟：

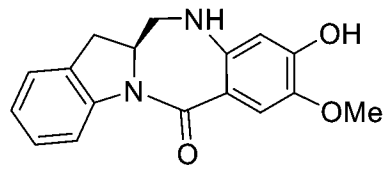
1) 使式(I)化合物：



與於甲苯中之鹽酸反應以形成式(II)化合物：

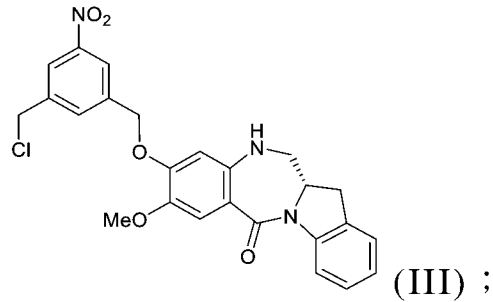


2) 使式(II)化合物與式(a)之單體化合物反應，



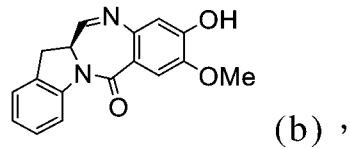
(a)

以形成式(III)化合物或其鹽：



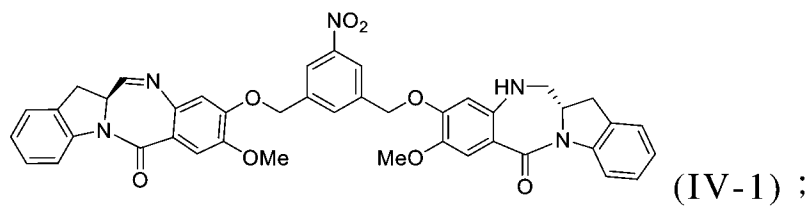
(III) ;

3) 使式(III)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物反應：



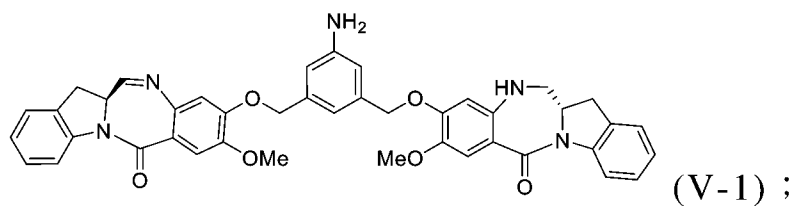
(b) ,

以形成式(IV-1)化合物或其鹽：



(IV-1) ;

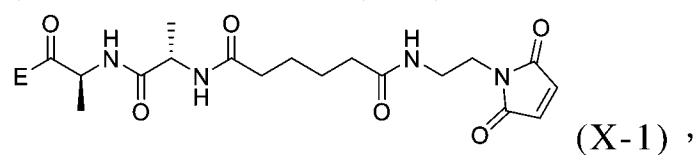
4) 使式(IV-1)化合物或其鹽與還原劑反應以形成式(V-1)化合物或其鹽：



(V-1) ;

及

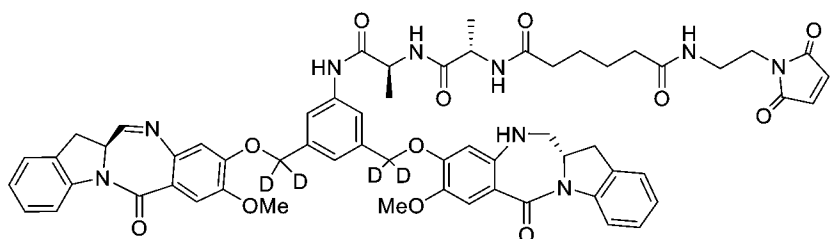
5) 使式(V-1)化合物或其鹽與式(X-1)化合物反應：



(X-1) ,

以形成式(A-1)化合物或其鹽，其中E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

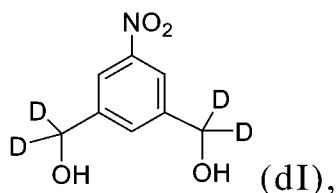
【0084】 第十六實施例中亦包括製備式(dA-1)化合物或其鹽之方法：



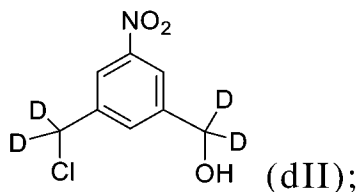
(dA-1),

該方法包含以下步驟：

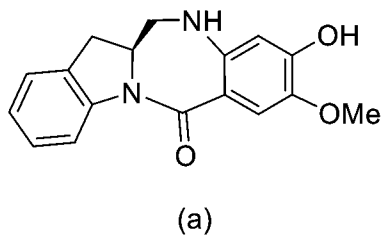
1) 使式(dI)化合物：



與於甲苯中之鹽酸反應以形成式(dII)化合物：

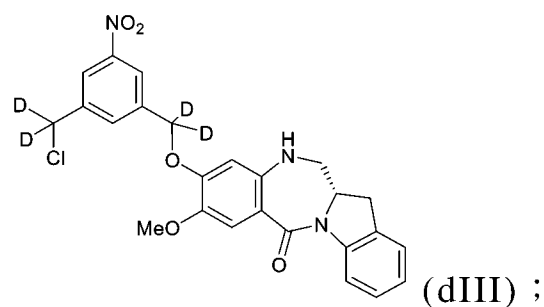


2) 使式(dII)化合物與式(a)之單體化合物反應，

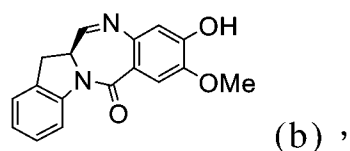


(a)

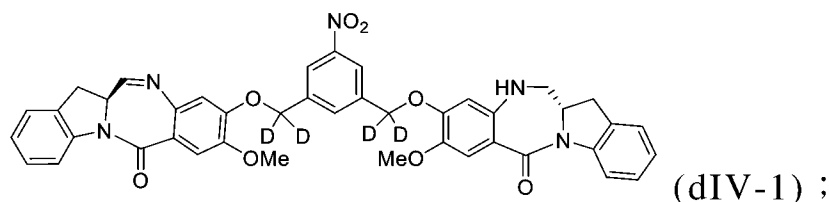
以形成式(dIII)化合物或其鹽：



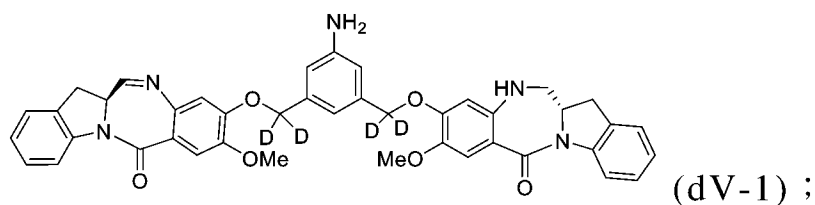
3) 使式(dIII)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物反應：



以形成式(dIV-1)化合物或其鹽：

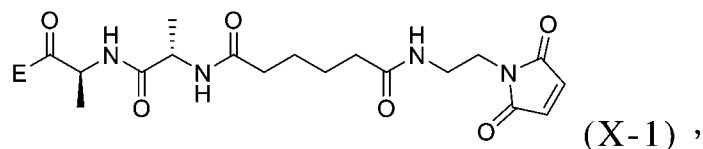


4) 使式(dIV-1)化合物或其鹽與還原劑反應以形成式(dV-1)化合物或其鹽：



及

5) 使式(dV-1)化合物或其鹽與式(X-1)化合物反應：



以形成式(dA-1)化合物或其鹽，其中E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

【0085】 在第十七實施例中，對於第十四、第十五或第十六實施例之方法而言，式(I)或(dI)化合物與濃鹽酸反應以分別形成式(II)或(dII)化

合物。例如，可使用30-38 w/w%之鹽酸。

【0086】 在某些實施例中，式(I)或(dI)化合物與鹽酸之間的反應係於30°C與110°C之間、40°C與105°C之間、50°C與100°C之間、60°C與100°C之間、70°C與100°C之間、80°C與100°C之間或90°C與100°C之間的溫度下進行。在某些實施例中，反應係於95°C下進行。

【0087】 式(I)或(dI)化合物與鹽酸之間的反應可進行直至反應處於實質完成。例如，反應可進行5分鐘至1週之間、5分鐘至72小時之間、1小時至48小時之間、1小時至12小時之間、6小時至18小時之間、或1小時至6小時之間。

【0088】 在某些實施例中，自式(I)或(dI)化合物及鹽酸之反應獲得的式(II)或(dII)化合物係純化的。式(II)或(dII)化合物可藉由管柱層析法或結晶來純化。在某些實施例中，式(II)或(dII)化合物係藉由結晶純化。在特定實施例中，式(II)或(dII)化合物係於甲苯中結晶。例如，式(II)或(dII)化合物係藉由將化合物溶於熱甲苯中繼之以冷卻直至化合物自溶液結晶析出來結晶。

【0089】 在第十八實施例中，對於第十五、第十六或第十七實施例之方法而言，式(II)或(dII)化合物係與式(a)之單體化合物在醇活化劑存在下反應。可使用任何適合的醇活化劑。在某些實施例中，醇活化劑為三烷基膦、三芳基膦、或三雜芳基膦。在特定實施例中，醇活化劑為三甲基膦、三丁基膦、三(鄰甲苯基)膦、三(間甲苯基)膦、三(對甲苯基)膦、三(2-吡啶基)膦、三(3-吡啶基)膦、三(4-吡啶基)膦、或[4-(3,3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10-十七氟癸基)苯基]二苯基膦。在另一實施例中，醇活化劑可為類膦試劑，諸如(三丁基亞磷烷基)乙腈、(氰基

亞甲基)三丁基磷烷(CMBP)、或(氰基亞甲基)三甲基磷烷(CMMP)。在更特定實施例中，醇活化劑為三苯基膦。在又一更特定實施例中，醇活化劑為三丁基膦。在一個實施例中，醇活化劑可為聚合物結合或聚合物支撐的，諸如聚合物結合或聚合物支撐的三烷基膦、三芳基膦(例如，三苯基膦)、或三雜芳基膦。

【0090】 在某些實施例中，對於第十八實施例中描述的方法而言，式(II)或(dII)化合物係與式(a)之單體化合物於偶氮二羧酸酯存在下反應。在一個實施例中，偶氮二羧酸酯係選自由以下各項組成之群：偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)、偶氮二羧酸二第三丁酯(DTAD)、1,6-二甲基-1,5,7-六氫-1,4,6,7-四氮雜環辛烷-2,5-二酮(DHTD)、二(4-氯苄基)偶氮二羧酸酯(DCAD)、偶氮二羧酸二嗎啉、N,N,N',N'-四甲基偶氮二羧醯胺(TMAD)、N,N,N',N'-四異丙基偶氮二羧醯胺(TIPA)、4,4'-偶氮吡啶、雙(2,2,2-三氯乙基)偶氮二羧酸酯、鄰(第三丁基二甲基矽基)-N-甲苯磺醯基脛基胺、二(4-氯苄基)偶氮二羧酸酯、環狀1,6-二甲基-1,5,7-六氫-1,4,6,7-四氮雜環辛烷-2,5-二酮(DHTD)、伸乙醯基二羧酸二甲酯(DMAD)、偶氮二羧酸二-2-甲氧基乙酯、二(4-氯苄基)偶氮二羧酸酯及雙(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-十三氟壬基)偶氮二羧酸酯。更明確而言，偶氮二羧酸酯為DIAD。在一個實施例中，偶氮二羧酸酯為聚合物結合或聚合物支撐的，諸如聚合物支撐的烷基偶氮二羧酸酯(例如，聚合物結合之DEAD、DIAD、DTAD或ADDP)。

【0091】 在特定實施例中，對於第十八實施例之方法，式(II)或(dII)化合物係與式(a)之單體化合物於三丁基膦或三苯基膦及偶氮二羧酸

酯存在下反應。在一個實施例中，偶氮二羧酸酯係選自由以下各項組成之群：偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)、及偶氮二羧酸二第三丁酯(DTAD)。更明確而言，偶氮二羧酸酯為DIAD。在更特定實施例中，式(II)或(dII)化合物係與式(a)之單體化合物於三丁基磷及DIAD存在下反應。

【0092】 在某些實施例中，醇活化劑及偶氮二羧酸酯係混合在一起以形成醇活化劑-偶氮二羧酸酯複合物。式(II)或(dII)化合物係在與式(a)之單體化合物接觸之前首先與複合物混合。

【0093】 在某些實施例中，上文所述的第十八實施例之反應可在有機溶劑中進行。可使用本文描述的任何適合的有機溶劑。在某些實施例中，有機溶劑為THF。

【0094】 在第十九實施例中，對於第十五、第十六、第十七、或第十八實施例之方法而言，在該方法之步驟3)中，式(III)或(dIII)化合物或其鹽係與式(b)之單體化合物於鹼存在下反應。在某些實施例中，鹼為碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、氫化鈉、或氫化鉀。較佳地，鹼為碳酸鉀。

【0095】 在某些實施例中，式(III)或(dIII)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物之間的反應進一步包含碘化鉀。

【0096】 在某些實施例中，式(III)或(dIII)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物之間的反應係於碳酸鉀及碘化鉀存在下進行。

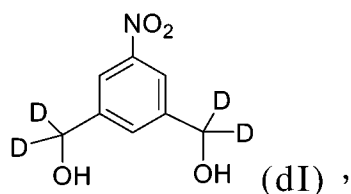
【0097】 任何適合的有機溶劑可用於第二十實施例之方法。在一個實施例中，溶劑為極性非質子溶劑。示範性溶劑包括但不限於二甲基甲醯胺(DMF)、 CH_2Cl_2 、二氯乙烷、THF、二甲基乙醯胺等等。在某些實施例中，二甲基甲醯胺或二甲基乙醯胺係用作溶劑。

【0098】 在第二十實施例中，對於第十五、第十六、第十七、第十八、或第十九實施例之方法而言，在步驟4)之反應中，還原劑係選自由以下各項組成之群：氫氣、二硫亞磺酸鈉、硫化鈉、氯化亞錫、氯化鈦(II)、鋅、鐵及鈔碘化物。在某些實施例中，還原劑為Fe/NH₄Cl、Fe/NH₄Cl、Zn/NH₄Cl、FeSO₄/NH₄OH、或海綿鎳。在特定實施例中，還原劑為Fe/NH₄Cl。

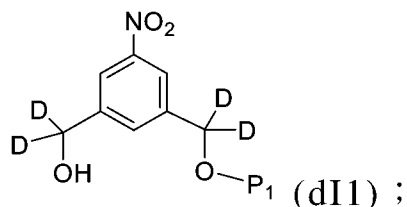
【0099】 在某些實施例中，式(IV-1)或(dIV-1)化合物與還原劑之間的反應係於水及一或多種有機溶劑之混合物中進行。可使用任何適合的有機溶劑。示範性有機溶劑包括但不限於DMF、CH₂Cl₂、二氯乙烷、THF、二甲基乙醯胺、甲醇、乙醇等等。在某些實施例中，有機溶劑為THF或甲醇或其組合。在特定實施例中，式(IV-1)或(dIV-1)化合物與還原劑之間的反應係於水、THF及甲醇之混合物中進行。

【0100】 在一些實施例中，對於上文所述的方法而言，式(dIII)化合物可藉由包含以下步驟之替代過程製備：

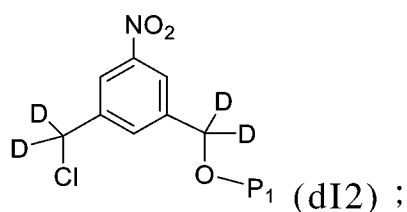
- a) 將醇保護基引入式(dI)化合物之一級醇之一者上：



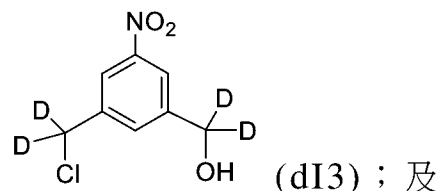
此係藉由使式(dI)化合物與醇保護劑反應以形成式(dI1)化合物來達成：



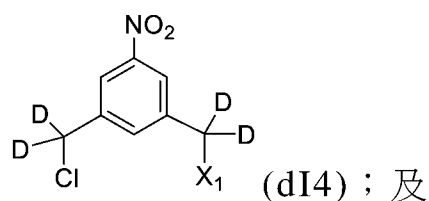
- b) 使式(dI1)化合物與氯化劑反應以形成式(dI2)化合物：



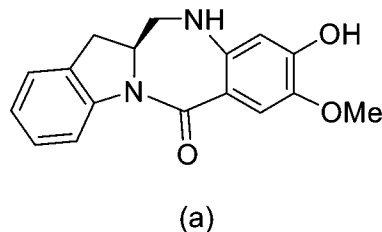
c) 使式(dI2)化合物與醇去保護劑反應以形成式(dI3)化合物：



d) 使式(dI3)化合物與磺化劑反應以形成式(dI4)化合物：



e) 使(dI4)化合物與式(a)之單體化合物反應，



以形成式(dIII)化合物，其中P₁為醇保護基且X₁為磺酸酯。

【0101】 在一個實施例中，P₁為矽基保護基。示範性矽基保護基包括但不限於二甲基異丙基矽基、二乙基異丙基矽基、二甲基己基矽基、三甲基矽基、三異丙基矽基、三苄基矽基、三苯基矽基、2-降莖基二甲基矽基、第三丁基二甲基矽基、第三丁基二苯基矽基、2-三甲基乙基矽基 (TEOC)、或[2-(三甲基矽基)乙氧基]甲基。在一個實施例中，P₁為矽基保護基，其為三乙基矽基、三異丙基矽基、或第三丁基二甲基矽基。在另一實施例中，P₁為第三丁基二甲基矽基。

【0102】 在一個實施例中，矽基保護基係藉由使式(dI)化合物與R-

Cl、R-Br、R-I或R-OSO₂CF₃ 在鹼存在下反應而引入，其中R為二甲基異丙基矽基、二乙基異丙基矽基、二甲基己基矽基、三甲基矽基、三異丙基矽基、三苄基矽基、三苯基矽基、2-降莖基二甲基矽基、第三丁基二甲基矽基、或第三丁基二苯基矽基。在一個實施例中，鹼為非親核鹼，諸如咪唑、三乙胺、二異丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲吡啶、1,8-二氮雜雙環十一-7-烯、或四甲基哌啶。

【0103】 在一個實施例中，氯化試劑係選自由以下各種組成之群：四氯化碳、甲磺醯氯、硫醯氯、亞硫醯氯、三聚氯化氫、*N*-氯琥珀醯亞胺、磷(V)氯氧化物、五氯化磷、及三氯化磷。在一個實施例中，氯化試劑為甲磺醯氯。

【0104】 在一個實施例中，醇去保護試劑為四正丁基氟化銨、三(二甲基胺基)銻二氟三甲基矽酸鹽、氟化氫或其溶劑合物、氟化氫吡啶、四氟化矽、六氟矽酸、氟化銻、鹽酸、乙酸、三氟乙酸、吡啶喹對甲苯磺酸鹽、對甲苯磺酸(p-TsOH)、甲酸、高碘酸。在一個實施例中，醇去保護試劑為氟化氫吡啶。

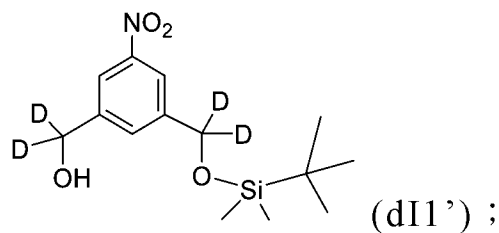
【0105】 在一個實施例中，X₁為甲磺酸酯、甲苯磺酸酯、對溴苯磺酸酯、或三氟甲磺酸酯。在另一實施例中，X₁為甲磺酸酯。

【0106】 在一個實施例中，磺化試劑為甲磺酸酐、甲磺醯氯、對甲苯磺醯氯、4-溴苯磺醯氯、或三氟甲磺酸酐。在一個實施例中，磺化試劑為甲磺酸酐。

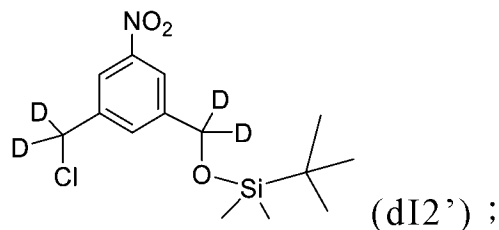
【0107】 在一個實施例中，用於製備式(dIII)化合物之替代過程包含以下步驟：

a) 使式(dI)化合物與第三丁基氯二甲基矽烷反應以形成式(dI1')化合

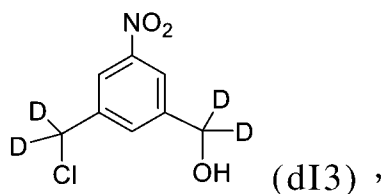
物：



b) 使式(dI1')化合物與甲磺醯氯反應以形成式(dI2')化合物：

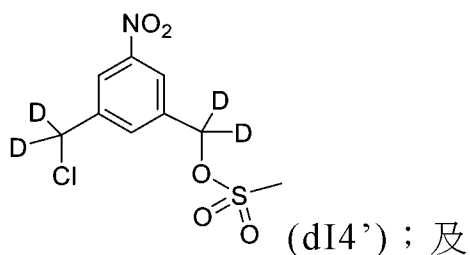


c) 使式(dI2')化合物與醇去保護劑反應以形成式(dI3)化合物：

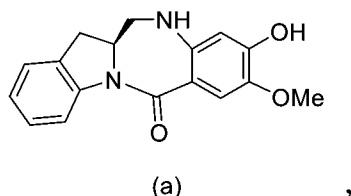


其中醇去保護劑為HF-吡啶；

d) 使式(dI3)化合物與甲磺酸酐或甲磺醯氯反應以形成式(dI4')化合物：



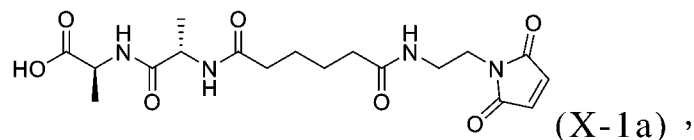
e) 使(dI4')化合物與式(a)之單體化合物，



在鹼(例如，碳酸鈉或碳酸鉀)存在下反應以形成式(dIII)化合物。

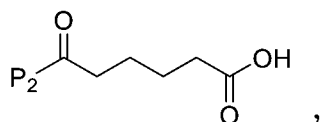
【0108】 在第二十一實施例中，對於第十六、第十七、第十八、第

十九、或第二十實施例之方法而言，式(X-1)化合物係由式(X-1a)表示：

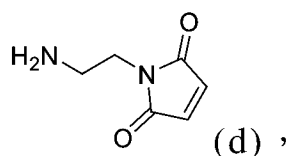


且式(X-1a)化合物或其鹽係藉由包含以下步驟之方法來製備：

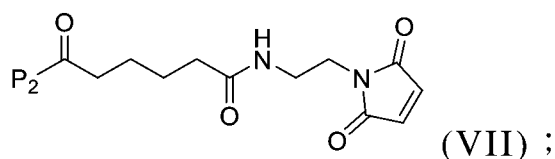
a) 使式(VI)化合物或其鹽：



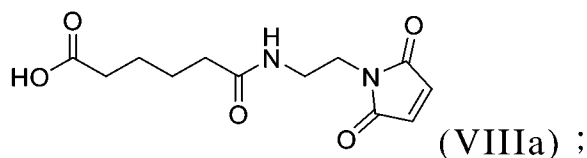
與式(d)化合物或其鹽反應：



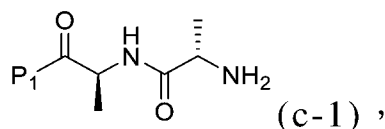
以形成式(VII)化合物或其鹽：



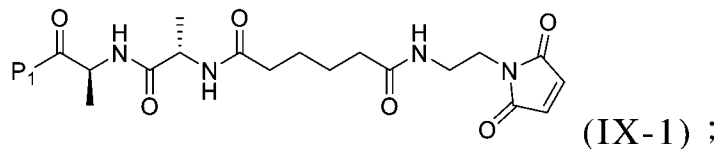
b) 使式(VII)化合物或其鹽與羧酸去保護劑反應以形成式(VIIIa)化合物或其鹽：



c) 使式(VIIIa)化合物或其鹽與式(c-1)化合物或其鹽反應：



以形成式(IX-1)化合物或其鹽：



及

d) 使式(IX-1)化合物或其鹽與羧酸去保護劑反應，其中P₁及P₂係各自獨立地為羧酸保護基。

【0109】 在某些實施例中，對於第二十二實施例之方法而言，P₁及P₂係各自獨立地為本文描述的適合的羧酸保護基。在某些實施例中，P₁及P₂係各自獨立地為-OMe、-O^tBu、-OBn、-O-矽基(例如，-OSi(Me)₃)。在某些實施例中，P₁及P₂兩者皆為-O^tBu。

【0110】 為將羧酸保護基去保護，可使用此項技術中所知的任何適合的羧酸去保護劑。適合的去保護劑取決於羧酸保護基之性質。例如，當P₁及P₂為-O^tBu時，保護基可藉由用酸、鹼或適合的還原劑處理來移除。在某些實施例中，酸可用於移除第三丁酯保護基。示範性酸包括但不限於甲酸、乙酸、三氟乙酸、鹽酸、及磷酸。在特定實施例中，三氟乙酸係用作羧酸去保護劑。

【0111】 在某些實施例中，去保護反應可在任何適合的有機溶劑中進行。示範性有機溶劑包括但不限於DMF、CH₂Cl₂、二氯乙烷、THF、二甲基乙醯胺、甲醇、乙醇等等。在某些實施例中，去保護反應係於二氯甲烷中進行。

【0112】 在某些實施例中，對於第二十二實施例之方法而言，式(VI)化合物與式(d)化合物之間的反應及式(VIIIa)化合物與式(c-1)化合物之間的反應係於活化劑存在下進行。在某些實施例中，活化劑係選自2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物、碳二亞胺、金尿、活性酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氫喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氫喹啉、及烷基氯甲酸酯。在某些實施例中，活化劑為2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物。在特定實

施例中，活化劑為2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物。

【0113】 任何適合的有機溶劑可用於式(VI)化合物與式(d)化合物之間或式(VIIIa)化合物與式(c-1)化合物之間的反應。在某些實施例中，反應係於二氯甲烷中進行。

本發明之化合物

【0114】 本發明中亦提供本文描述的化合物，例如，式(A)、(dA)、(A')、(dA')、(A-1)、(dA-1)、(II)、(dII)、(III)、(dIII)、(IV)、(dIV)、(IV-1)、(dIV-1)、(V)、(dV)、(V-1)、(dV-1)、(VI)、(VI-1)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(IX-1)、(X)、(X-1)、(Xa)、或(X-1a)之化合物或其鹽。

【0115】 在某些實施例中，本發明之化合物係由式(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX-1)、(X-1)或(X-1a)或其鹽表示。

【0116】 在某些實施例中，本文描述的諸如式(A)、(A')、(A-1)、(II)、(III)、(IV)、(IV-1)、(V)、(V-1)、(VI)、(VI-1)、(VII)、(VIII)、(VIIIa)、(IX)、(IX-1)、(X)、(X-1)、(Xa)、或(X-1a)之化合物或其鹽的化合物係同位素標記或放射性標記的。本文描述的化合物之放射性標記的化合物可適用於活體外分析或活體內分析中之放射成像。「同位素標記的」或「放射性標記的」化合物係與本文揭示的化合物相同，但是實際上一或多個原子由具有與典型地天然發現的(亦即，天然存在的)之原子質量或質量數不同的原子質量或質量數之原子置換或取代。本揭示內容之化合物中未特定地標記為同位素的任何原子意欲表示給定元素處於約其天然同位素豐度。例如，H表示天然豐度為99.985%之氫(^1H)及天然豐度為

0.015%之氘(^2H)。可併入化合物中之適合的放射性核種包括但不限於 ^2H (亦針對氘寫作D)、 ^3H (亦針對氘寫作T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、或 ^{131}I 。在一些實施例中，放射性核種為 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S 、 ^{82}Br 或 ^{125}I 。雖然合成化合物中之天然同位素豐度可基於所使用的試劑變化，但諸如氘的天然豐富穩定的氫同位素之濃度相較於式(dA)、(dA')、(dA-1)、(dII)、(dIII)、(dIV)、(dIV-1)、(dV)、及(dV-1)之化合物中穩定同位素之濃度為可忽略的。因此，當式(dA)、(dA')、(dA-1)、(dII)、(dIII)、(dIV)、(dIV-1)、(dV)、及(dV-1)之化合物之特定位置含有氘原子時，彼位置處的氘之濃度實質上大於氘之天然豐度，該天然豐度為0.015%。在一些實施例中，含有氘原子之位置具有以下氘富集度或氘併入度或氘濃度：至少1%、至少5%、至少10%、至少15%、至少20%、至少、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、50%、至少55%、至少60%、至少65%、至少70%、至少75%、至少80%、至少85%、至少90%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、或至少99%。術語「氘富集度」係指在本揭示內容之化合物之給定位置處置換氘的氘之併入百分比。在一些實施例中，放射性核種為 ^3H 或 ^{125}I 。用於將放射性同位素併入有機化合物中之合成方法適用於本發明之化合物且在此項技術中為熟知的。用於將氘併入目標分子中之合成方法之實例為利用氘氣體催化還原、利用硼氫化鈉還原或利用氫化鋰鋁還原或氘氣體暴露標記。用於將 ^{125}I 併入目標分子中之合成方法之實例係Sandmeyer反應及類似反應，或芳基或雜芳基溴化物與 ^{125}I 之交換。

【0117】 本文及隨後實例中引用的所有參考文獻係以全文引用方式

明確地併入。

實例

【0118】 現將藉由參考非限制性實例說明本發明。除非另有說明，否則所有百分比、比率、份數等等係按重量計。所有試劑係自Aldrich Chemical Co., New Jersey或其他商業來源購買。核磁共振(^1H NMR)光譜係於Bruker 400 MHz儀器上獲取。質譜係於Bruker Daltonics Esquire 3000儀器上獲取，且LCMS係於具有使用電噴灑離子化(管柱：Agilent Poroshell 120 C18, 3.0 x 50 mm, 2.7 μm , 8 min 方法：流率0.75 mL/min，溶劑A：具有0.1%甲酸之水，溶劑B：MeCN，5%至98%之MeCN歷經7 min且98% MeCN歷時1 min)之Agilent 6120單一四極MS之Agilent 1260 Infinity LC上獲取且UPLC係於具有單一四極MS ZsprayTM(管柱：Acquity BEH C18, 2.1 x 50 mm, 1.7 μm ，方法：2.5 min，流率0.8 mL/min，溶劑A：水，溶劑B：MeCN，5至95%之MeCN歷經2.0 min且95% MeCN歷時0.5 min)之Waters, Acquity系統上獲取。

【0119】 以下溶劑、試劑、保護基、部分及其他名稱可以其括號中之縮寫來指代：

Me = 甲基；Et = 乙基；Pr = 丙基；*i*-Pr = 異丙基；Bu = 丁基；*t*-Bu = 第三丁基；Ph = 苯基，且Ac = 乙醯基

Ala = 丙胺酸

aq = 水溶液

Bn = 苄基

DCM或 CH_2Cl_2 = 二氯甲烷

DIEA或DIPEA = N,N-二異丙基乙胺

DMA = N,N-二甲基乙醯胺

EEDQ = N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氫喹啉

EtOAc = 乙酸乙酯

g = 公克

h = 小時

LC = 液相層析

LCMS = 液相層析質譜法

min = 分鐘

mg = 毫克

mL = 毫升

mmol = 毫莫耳

Me = 甲基

MeOH = 甲醇

MS = 質譜法

MTBE = 甲基第三丁基醚

NMR = 核磁共振光譜法

RT或rt = 室溫(環境，約25°C)

sat或sat'd = 飽和

T3P = 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物

TFA = 三氟乙酸

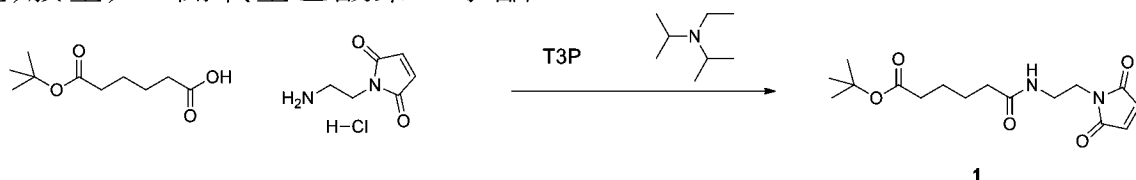
THF = 四氫呋喃

TLC = 薄層層析法

UPLC = 超高效液相層析

實例1. 合成2-((S)-2-(6-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-6-己醯胺基)丙醯胺基)丙酸(S)-第三丁酯(化合物1)

【0120】 步驟1. 合成6-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-6-側氧基己酸第三丁酯：

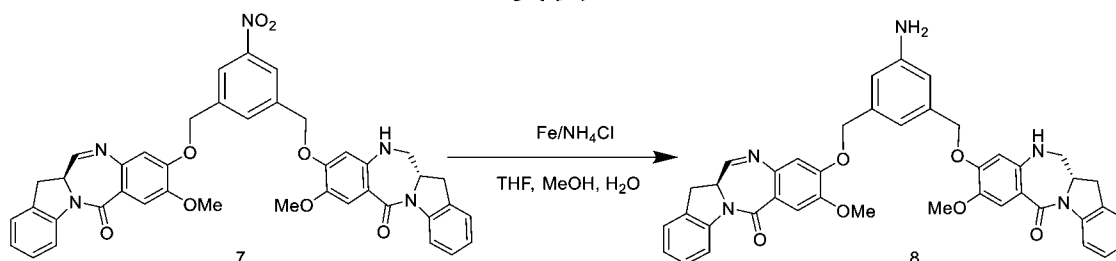


【0121】 向1-(2-胺基乙基)-1H-吡咯-2,5-二酮鹽酸鹽(0.288 g, 1.632 mmol)於二氯甲烷(DCM) (5 ml, 17 vol)中之溶液添加DIPEA (0.777 ml, 4.45 mmol)，繼之以作為於DCM (5 mL, 17 vol)中之溶液的6-(第三丁氧基)-6-側氧基己酸(0.300 g, 1.483 mmol)。使反應在RT下攪拌且隨後將2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物(T3P) (1.781 mL, 2.225 mmol)裝填至反應中。將反應在RT下攪拌直至起始材料消耗(2 h)。將反應利用水(10 mL, 34 vol)淬滅，使層分離且用DCM (10 mL, 34 vol)萃取水性層一次。將合併有機層用飽和NaHCO₃ (10 mL, 34 vol)、鹽水(10 mL, 34 vol)洗滌，經MgSO₄乾燥且過濾。將濾液真空濃縮且使所得淺棕色油藉由矽膠層析法(己烷至100% EtOAc, 20 min)純化。將含有產物之餾分合併，且真空濃縮並置於真空中以乾燥24小時來獲得所欲產物，即化合物**1** (0.409 g, 產率88.5%)，所欲M/Z = 324.38，實驗值M+1 = 325.4。化合物**1**之質子NMR展示於圖1中。

【0122】 步驟2. 合成6-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-6-側氧基己酸

2.19 mmol)且在RT下攪拌所得混合物。隨後添加KI (0.173 g, 1.04 mmol)，繼之以 K_2CO_3 (0.576 g, 4.17 mmol)，且在RT下攪拌所得反應混合物且隨後在35°C下加熱4小時。使反應冷卻至室溫，且添加水(20 mL, 20 vol)來淬滅反應且使產物沉澱。在水添加之後，反應放熱(20°C至40°C)。過濾所得混合物且用水(50 mL, 50 vol)洗滌固體。保留固體且將其溶於二氯甲烷(40 mL, 40 vol)且轉移至分液漏斗。用鹽水(2 x 20 mL, 2 x 20 vol)繼之以水(2 x 20 mL, 2 x 20 vol)洗滌有機相。保留有機相且將其濃縮至10 mL (10 vol)且隨後緩慢添加至MTBE (40 mL, 40 vol)中，從而在溶液中引起淺橙色固體之形成。將溶液在冰/水浴中冷卻且攪拌1小時。將固體真空過濾，真空乾燥24小時以產生化合物7 (1.6 g)。所欲M/Z 737.25，實驗值M+1 738.6。UPLC保留時間：5.89 min。

實例 5

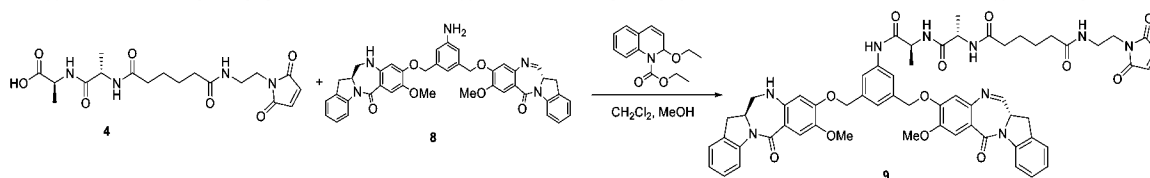


【0133】將化合物7 (2.38 g, 3.22 mmol)溶於無水THF (30 mL, 12 vol)、無水MeOH (4 mL)及水(2.0 mL)中。添加氯化銨(1.82 g, 10 eq, 32.3 mmol)及鐵粉(1.02 g, 16.1 mmol)。在60°C下攪拌混合物3 h，同時經由UPLC監視反應之完成。

【0134】將反應混合物冷卻至rt，經由矽藻土過濾且用DCM (60 mL, 25 vol)清洗。在旋轉蒸發器上將所得溶液濃縮至乾燥且隨後溶於DCM (50 mL, 20 vol)且轉移至分液漏斗。添加鹽水(50 mL, 20 vol)，使層分離且用水(2 x 25 mL, 2 x 10 vol)洗滌有機層。將有機層濃縮至乾燥

(稍有起泡的深橙色漿液)。將粗產物溶於DCM (10 mL, 4 vol)中且緩慢滴入攪拌的MTBE (50 mL, 20 vol)中。將所得白色漿液在冰水浴中冷卻至2.5°C且攪拌1小時。在1小時之後，將固體真空過濾且用MTBE (2 x 25 mL, 2 x 10 vol)洗滌。將固體真空乾燥以獲得化合物**8** (1.6 g, 產率70%, UPLC測得80.66%純度)。

實例6. 合成N1-(2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)-N6-((S)-1-(((S)-1-((3-(((S)-8-甲氧基-6-側氧基-11,12,12a,13-四氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吡啉-9-基)氧基)甲基)-5-(((S)-8-甲氧基-6-側氧基-12a,13-二氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吡啉-9-基)氧基)甲基)苯基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)己二醯胺，化合物9****

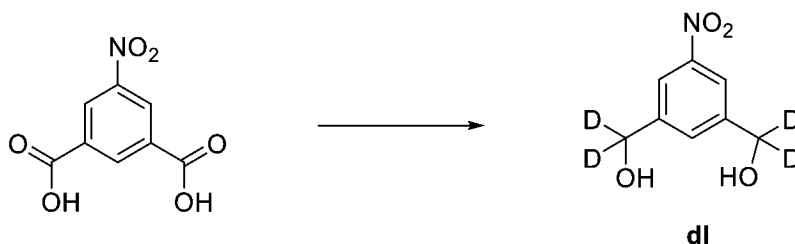


【0135】 向50 mL圓底燒瓶裝填化合物**4** (0.0319 g, 0.078 mmol)繼之以DCM (3.0 mL, 100 vol)。隨後將EEDQ裝填至反應中且將所得混合物攪拌5 min。將甲醇(0.20 mL, 10 vol)裝填至反應以產生清透溶液。向反應溶液裝填化合物**8** (50 mg, 0.071 mmol)於DCM (1.0 mL, 30 vol)中之溶液，且將反應在rt下攪拌6 h。

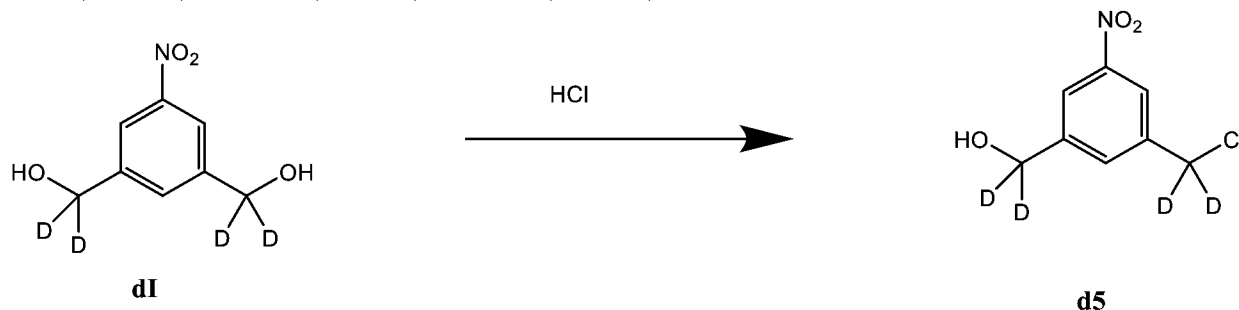
【0136】 完成之後，將反應濃縮至2.0 mL (63 vol)。將MTBE (4.0 mL, 125 vol)添加至反應且形成白色沉澱。將所得懸浮液在rt下攪拌10 min。將固體濾出以得到白黃色固體，將其藉由矽膠層析法(100% DCM至90/10 DCM/MeOH)純化以產生化合物**9** (0.037 g, 產率47.6%)。UPLC保留時間：5.04 min。

實例7. 氘化化合物**8**之合成

【0137】 步驟1：用硼烷-d₃-THF複合物溶液還原

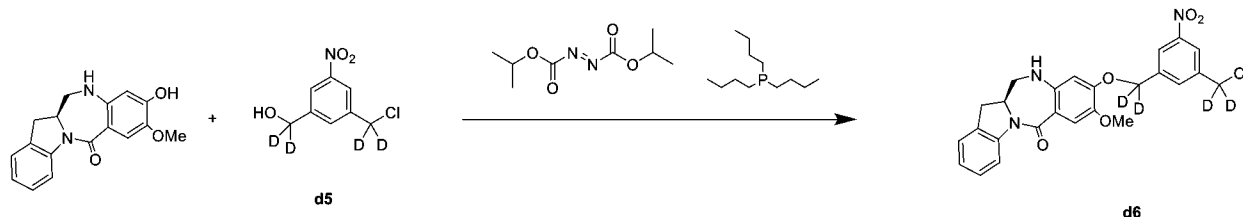


【0138】 在0°C下向5-硝基間苯二甲酸(0.8 g, 3.79 mmol)於四氫呋喃(8 ml)中之溶液逐滴添加硼烷-d₃-THF複合物溶液(15.16 ml, 15.16 mmol) (1M溶液, Aldrich, 97.5% D)。使反應緩慢溫至室溫且攪拌48小時直至起始材料之消耗完成。在逐滴添加甲醇(8 ml)之後，過濾並蒸發混合物。將無水濾液溶於乙酸乙酯且用飽和碳酸氫鈉、水、及鹽水洗滌。將有機物經硫酸鎂乾燥，過濾且汽提以得到化合物dI (0.65 g, y = 92%)。將材料作為粗物質使用而不進一步純化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.46 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.04 (s, 2H)



【0139】 步驟2：將(5-硝基-1,3-伸苯基)雙(甲-d₂-醇) (0.176 g, 0.938 mmol) (化合物dI)懸浮於甲苯(3.13 ml)中。在周圍溫度下逐滴添加濃鹽酸(0.353 ml, 3.94 mmol)。隨後在回流下攪拌反應(95°C)。在18小時之後，將混合物冷卻至周圍溫度且利用甲苯轉移至分液漏斗且用水(1x15 mL)及碳酸氫鈉水溶液(1x15 mL)洗滌。將有機層濃縮至乾燥以得到呈灰白色固體的(3-(氯乙基-d₂)-5-硝基苯基)甲-d₂-醇(0.16g, 產率y = 77%) (化合物d5)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.54 (s, 1H), 7.85 (s, 1H),

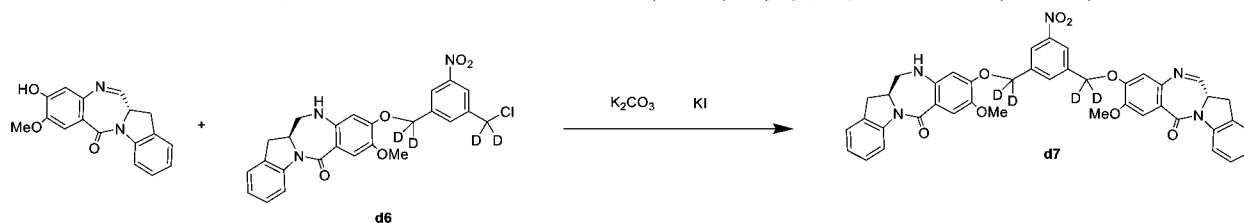
8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)。LCMS: 2.5 min方法之1.34 min。



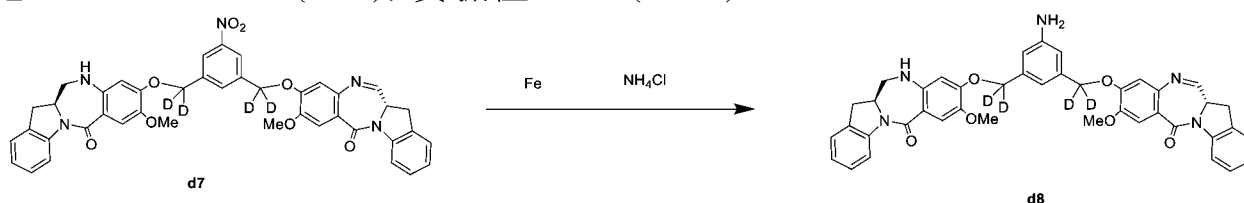
【0140】 步驟 3：在室溫下在氮下向(S)-9-羥基-8-甲氧基-11,12,12a,13-四氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吲哚-6-酮(140 mg, 0.472 mmol)及(3-(氯甲基-d₂)-5-硝基苯基)甲-d₂-醇(121 mg, 0.591 mmol) (化合物d₅)於無水四氫呋喃(2953 μl) (利用BHT穩定化)中之溶液添加三正丁基磷(174 μl, 0.661 mmol)。在冰浴中將混合物冷卻至0°C。在攪拌10分鐘之後，逐滴添加(E)-重氮烯-1,2-二甲酸二異丙酯(139 μl, 0.661 mmol)。攪拌混合物以歷經1小時自0°C至室溫，之後，添加去離子水並攪拌30 min。將反應混合物濃縮以移除四氫呋喃，隨後用二氯甲烷稀釋且用水(2x15 mL)洗滌。將有機層用無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。

【0141】 將粗材料藉由矽膠層析法(乙酸乙酯/二氯甲烷)純化。將含有所欲產物之餾分合併且濃縮以得到黃色油，將其在乙酸乙酯/第三丁基甲基醚中再結晶。將所得固體過濾且用第三丁基甲基醚洗滌以獲得(S)-9-((3-(氯甲基-d₂)-5-硝基苯基)甲氧基-d₂)-8-甲氧基-11,12,12a,13-四氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吲哚-6-酮(57mg, 產率y= 40%) (化合物d₆)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 2.90 (dd, J= 4.2 Hz, 17 Hz, 1H), 3.28 (dd, J= 9.6, 12.8Hz, 1H), 3.48 (dd, J= 10.2, 17Hz, 1H), 3.57 (dd, J= 6, 12.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 4.37 (m, 1H), 6.37 (d, J = 5.6Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 7.02 (t, J= 7.6Hz, 1H), 7.19 (t, J= 7.6Hz, 1H), 7.25 (d, J= 7.2Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.21 (d, J= 8.4Hz, 1H), 8.32 (s, 2H)

LCMS: 2.5 min方法之1.84 min，MS (m/z)，實驗值484.4 (M+1)⁺



【0142】 步驟4：在周圍溫度下在氮下將碘化鉀(15.44 mg, 0.093 mmol)及無水碳酸鉀(51.4 mg, 0.372 mmol)添加至(S)-9-((3-(氯甲基-d2)-5-硝基苯基)甲氧基-d2)-8-甲氧基-11,12,12a,13-四氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吡啶-6-酮 (90 mg, 0.186 mmol) (化合物d6) 及(S)-9-羥基-8-甲氧基-12a,13-二氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吡啶-6-酮單體 (57.5 mg, 0.195 mmol)於無水DMA (1860 μ l)中之混合物。在35C下連續攪拌4.5小時之後，將反應混合物用水稀釋且將所得固體過濾。將固體再溶於二氯甲烷中，用水(1x10 mL)洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將粗材料再溶於THF/ACN/DI水(3:2:1)中且藉由RP-HPLC (Kromasil C18，乙腈/去離子水)純化。將含有所欲產物之餾分用二氯甲烷萃取。將有機萃取物真空濃縮以獲得(S)-8-甲氧基-9-((3-(((S)-8-甲氧基-6-側氧基-11,12,12a,13-四氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吡啶-9-基)氧基)甲基-d2)-5-硝基苯基)甲氧基-d2)-12a,13-二氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吡啶-6-酮 (57mg, 產率y= 41%) (化合物d7)。LCMS: 2.5 min方法之1.86 min，MS (m/z)，實驗值742.4(M+1)⁺

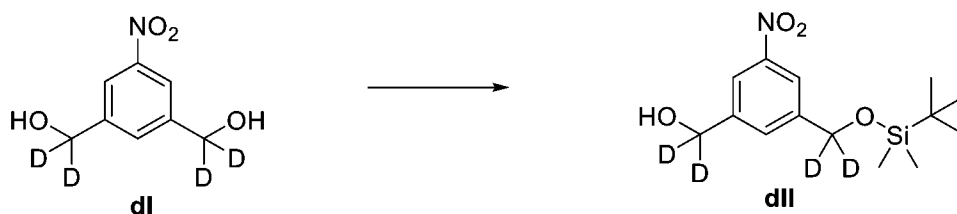


【0143】 步驟5：將(S)-8-甲氧基-9-((3-(((S)-8-甲氧基-6-側氧基-11,12,12a,13-四氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吡啶-9-基)氧基)甲

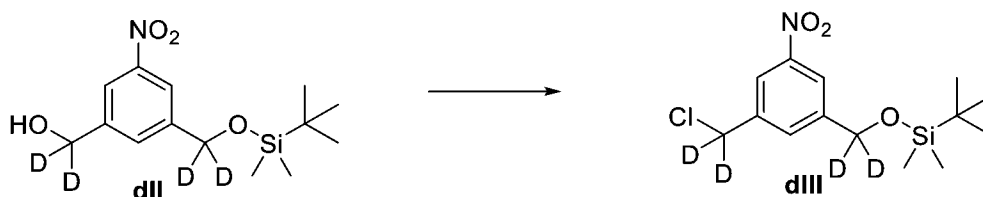
基-d2)-5-硝基苯基)甲氧基-d2)-12a,13-二氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮平并[1,2-a]吲哚-6-酮 (57 mg, 0.077 mmol) (化合物**d7**)懸浮於無水四氫呋喃(1025 μ l)、無水甲醇(342 μ l)及去離子水中。添加氯化銨(41.1 mg, 0.768 mmol)及鐵(21.46 mg, 0.384 mmol)，且將混合物在65C下在氮下攪拌兩小時。將混合物冷卻至室溫，用20%甲醇/二氯甲烷稀釋且過濾。將濾液濃縮且藉由矽膠層析法(甲醇/二氯甲烷)純化。將含有所欲產物之餾分合併且蒸發以獲得呈淡黃色固體的化合物**d8** (44 mg, 產率 $y = 80\%$)。

LCMS: 2.5min方法之1.62min，MS (m/z)，實驗值712.4(M+1)⁺

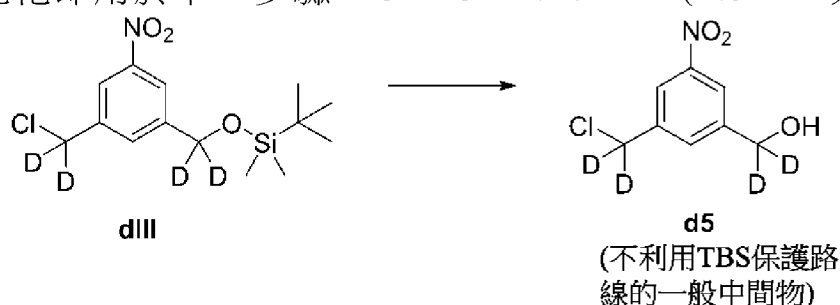
【0144】 替代地，**d7**化合物可如下製備：



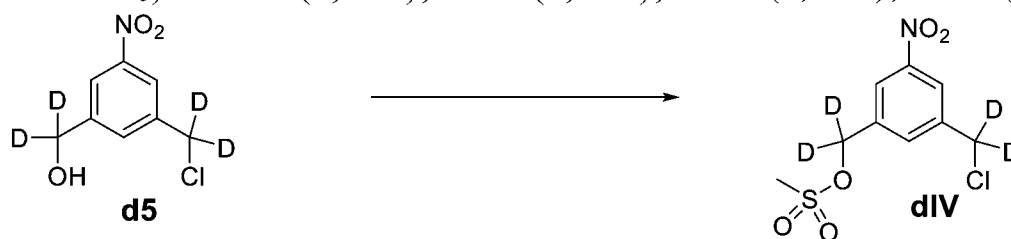
【0145】 在0°C下向化合物**dI** (0.8 g, 4.27 mmol)於無水二氯甲烷(30 ml)中之溶液添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.509 ml, 8.55 mmol)繼之以添加作為無水N,N-二甲基甲醯胺(5 ml)中之溶液的第三丁基氯二甲基矽烷(0.709 g, 4.70 mmol)。在0°C攪拌反應且藉由TLC (二氯甲烷/甲醇：9/1)監視以得到起始材料、單保護產物及雙保護產物之混合物。在一小時之後，將反應用飽和氯化銨淬滅，且隨後將水溶液用二氯甲烷(2 X 20 ml)萃取。將合併有機層用水(2 X 50 ml)、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且汽提以得到粗黃色油。隨後將材料藉由矽膠層析法於二氯甲烷/甲醇中純化以分離所欲產物化合物**dII** (0.54g, $y = 42\%$)



【0146】 將化合物**dII** (0.55 g, 1.825 mmol)溶於無水N,N-二甲基甲醯胺(10 ml)且添加吡啶(0.515 ml, 6.39 mmol)。將反應冷卻至0°C，隨後逐滴添加甲磺醯氯(0.282 ml, 3.65 mmol)，且將反應攪拌兩小時直至起始材料完全消耗。將混合物首先用飽和碳酸氫鈉淬滅，隨後添加乙酸乙酯且將層分離。將水層用乙酸乙酯(3 X 50 ml)萃取。將合併有機層用水、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且過濾。將溶劑移除且將粗化合物**dIII** (0.6 g, y = 103%)無需純化即用於下一步驟。UPLC =2.27 min (2.5 min方法)。



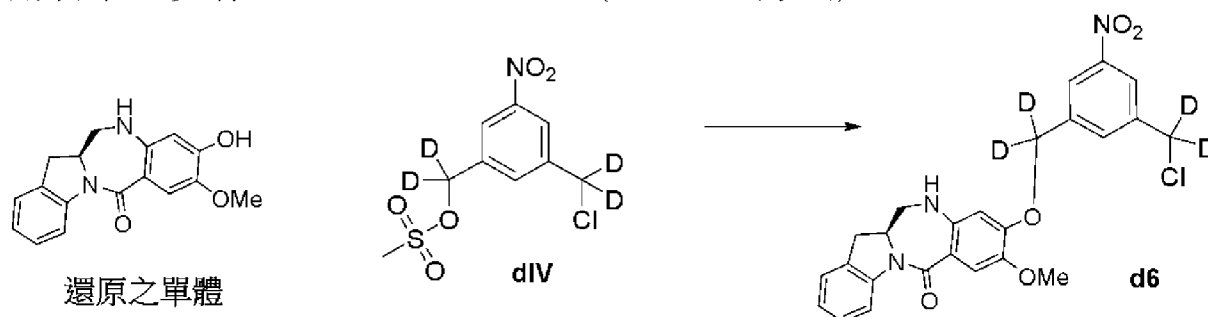
【0147】 向化合物**dIII** (0.6 g, 1.876 mmol)於無水四氫呋喃(11.5 ml)中之溶液添加N,N-二異丙基乙胺(1.638 ml, 9.38 mmol)，繼之以HF-吡啶(0.797 ml, 5.63 mmol)，且在室溫下將反應攪拌兩小時直至起始材料完全消耗。將反應用飽和碳酸氫鈉淬滅，隨後添加乙酸乙酯且將層分離。將水層用乙酸乙酯(3 X 10 ml)萃取且將合併有機層用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾，且將溶劑真空移除以得到化合物**d5** (0.4 g, y = 104%)，其無需純化而繼續使用。UPLC =1.36 min (2.5 min方法)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 5.54 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.20 (s, 1H)



【0148】 將化合物**d5** (400 mg, 1.945 mmol)溶於無水二氯甲烷(12.5 ml)中且冷卻至0°C。添加N,N-二異丙基乙胺(1019 μl, 5.84 mmol)，繼之

第 61 頁(發明說明書)

以添加甲磺酸酐(439 mg, 2.52 mmol)於二氯甲烷中之溶液。將反應攪拌大致一小時直至起始材料完全消耗。將反應用冷水淬滅，將層分離且將水層用DCM (3x20 ml)萃取。將合併有機層用水、飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥且過濾。真空移除過量溶劑且將粗材料無需進一步純化而用於下一步驟。UPLC =1.55 min (2.5 min 方法)。

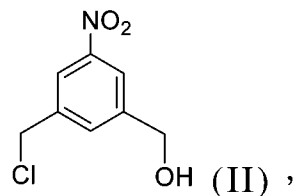


【0149】向化合物dIV (560 mg, 1.974 mmol)於無水N,N-二甲基乙醯胺(18.5 ml)中之溶液添加碳酸鉀(818 mg, 5.92 mmol)，繼之以添加還原之單體(614 mg, 2.072 mmol)於無水N,N-二甲基乙醯胺(15 ml)中之溶液。在室溫下將反應攪拌七小時。完成之後，將反應用水淬滅且將混合物攪拌十分鐘。將固體過濾且隨後溶於二氯甲烷/甲醇(9/1)且用鹽水洗滌。將有機層分離且經硫酸鎂乾燥，過濾且汽提。將粗材料藉由矽膠層析法，使用己烷/乙酸乙酯純化以得到化合物d6 (177 mg, $y = 18\%$)。MS (m/z): 484.4 (M + 1)⁺。UPLC =1.86 min (2.5 min方法)。

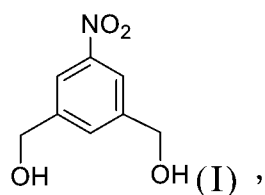
【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種製備式(II)化合物之方法，



該方法包含使式(I)化合物：



與於甲苯中之鹽酸反應，其中該鹽酸為於水中之30-38 w/w%之鹽酸，且其中該式(II)化合物係藉由冷卻該化合物於甲苯中之濃溶液而結晶純化。

【請求項2】

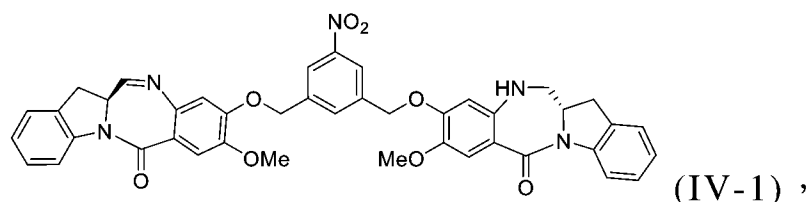
如請求項1之方法，其中該式(I)化合物與鹽酸之間的該反應係於40°C與105°C之間的溫度下進行。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中該反應係於90°C與100°C之間的溫度下進行。

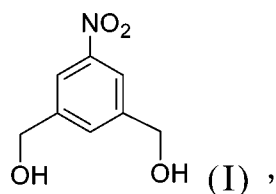
【請求項4】

一種製備式(IV-1)化合物或其鹽之方法，

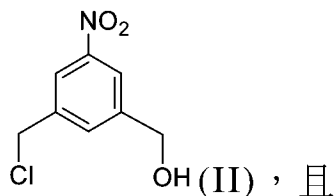


該方法包含以下步驟：

1) 使式(I)化合物：

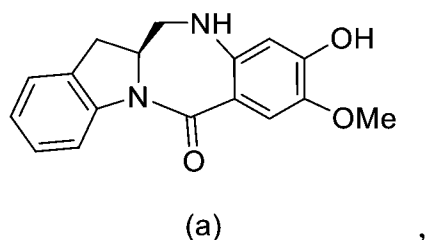


與於甲苯中之鹽酸反應，以形成式(II)化合物，其中該鹽酸為於水中之30-38 w/w%之鹽酸：

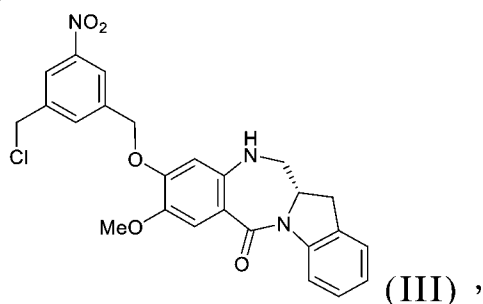


其中該式(II)化合物係藉由冷卻該化合物於甲苯中之濃溶液而結晶純化；

2) 使該式(II)化合物與式(a)之單體化合物於醇活化劑及偶氮二羧酸酯存在下反應，

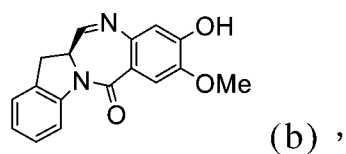


以形成式(III)化合物或其鹽：



其中該醇活化劑為三烷基膦、三芳基膦、或三雜芳基膦，且其中該偶氮二羧酸酯係選自由以下各項組成之群：偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)、及偶氮二羧酸二第三丁酯(DTAD)；

3) 使該式(III)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物於鹼存在下反應：



以形成該式(IV-1)化合物或其鹽，其中該鹼為碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫化鈉、或氫化鉀。

【請求項5】

如請求項4之方法，其中在步驟1)中，該式(I)化合物與鹽酸之間的該反應係於40°C與105°C之間的溫度下進行。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中該反應係於90°C與100°C之間的溫度下進行。

【請求項7】

如請求項4之方法，其中在步驟2)中，該醇活化劑為三苯基磷，且該偶氮二羧酸酯為偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)。

【請求項8】

如請求項4之方法，其中步驟2)之該反應包含以下步驟：i)將該醇活化劑及該偶氮二羧酸酯混合，以形成醇活化劑-偶氮二羧酸酯複合物；ii)使該式(II)化合物與該醇活化劑-偶氮二羧酸酯複合物反應，以形成該式(II)化合物及該醇活化劑-偶氮二羧酸酯複合物之混合物；及iii)使步驟ii)之該混合物與該式(a)之單體化合物反應。

【請求項9】

如請求項4之方法，其中該鹼為碳酸鉀。

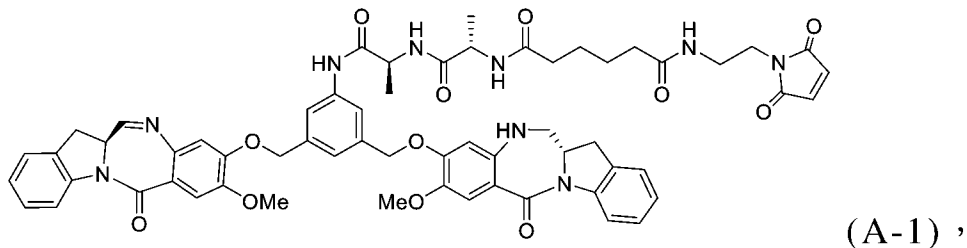
【請求項10】

如請求項9之方法，其中在步驟3)中，該式(III)化合物或其鹽與該式

(b)之單體化合物之間的該反應係於碘化鉀存在下進行。

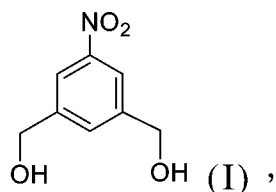
【請求項11】

一種製備式(A-1)化合物或其鹽之方法，

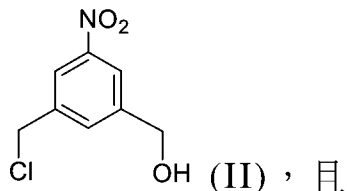


該方法包含以下步驟：

1) 使式(I)化合物：

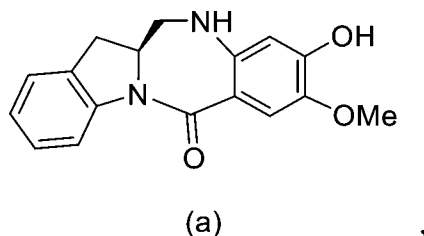


與於甲苯中之鹽酸反應以形成式(II)化合物，其中該鹽酸為於水中之30-38 w/w%之鹽酸：

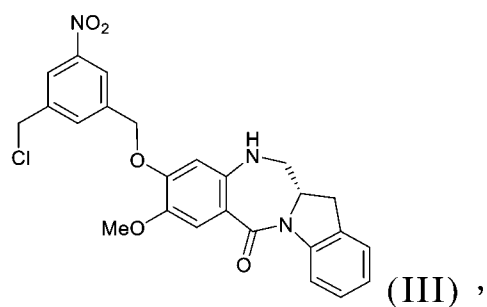


其中該式(II)化合物係藉由冷卻該化合物於甲苯中之濃溶液而結晶純化；

2) 使該式(II)化合物與式(a)之單體化合物於醇活化劑及偶氮二羧酸酯存在下反應，

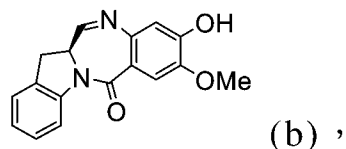


以形成式(III)化合物或其鹽：

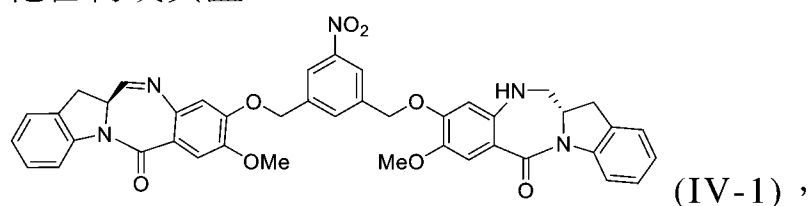


其中該醇活化劑為三烷基磷、三芳基磷、或三雜芳基磷，且其中該偶氮二羧酸酯係選自由以下各項組成之群：偶氮二羧酸二乙酯(DEAD)、偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)、及偶氮二羧酸二第三丁酯(DTAD)；

3) 使該式(III)化合物或其鹽與式(b)之單體化合物於鹼存在下反應：

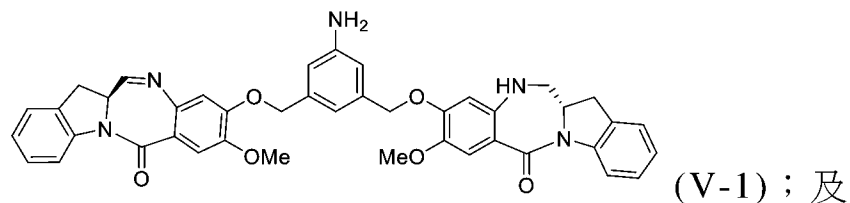


以形成式(IV-1)化合物或其鹽：

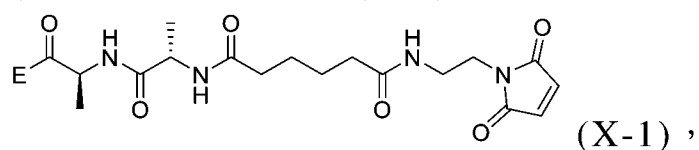


其中該鹼為碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鈾、氫化鈉、或氫化鉀；

4) 使該式(IV-1)化合物或其鹽與還原劑反應，以形成式(V-1)化合物或其鹽：



5) 使該式(V-1)化合物或其鹽與式(X-1)化合物反應：



以形成該式(A-1)化合物或其鹽，其中E為-OH、鹵化物或-C(=O)E為活化酯。

【請求項12】

如請求項11之方法，其中在步驟1)中，該式(I)化合物與鹽酸之間的該反應係於40°C與105°C之間的溫度下進行。

【請求項13】

如請求項12之方法，其中該反應係於90°C與100°C之間的溫度下進行。

【請求項14】

如請求項11之方法，其中在步驟2)中，該醇活化劑為三苯基磷，且該偶氮二羧酸酯為偶氮二羧酸二異丙酯(DIAD)。

【請求項15】

如請求項11之方法，其中在步驟3)中，該鹼為碳酸鉀。

【請求項16】

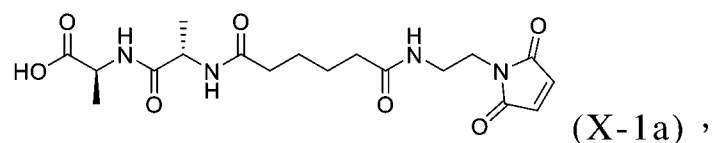
如請求項15之方法，其中在步驟3)中，該式(III)化合物或其鹽與該式(b)之單體化合物之間的該反應係於碘化鉀存在下進行。

【請求項17】

如請求項11之方法，其中在步驟4)中，該還原劑為Fe/NH₄Cl。

【請求項18】

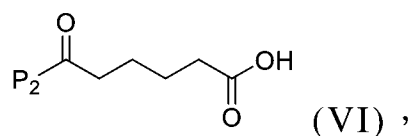
如請求項11之方法，其中該式(X-1)化合物係由式(X-1a)表示：



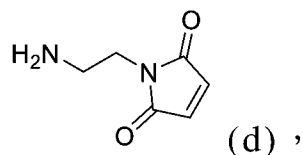
且該式(X-1a)化合物或其鹽係藉由包含以下步驟之方法來製備：

a) 使式(VI)化合物或其鹽：

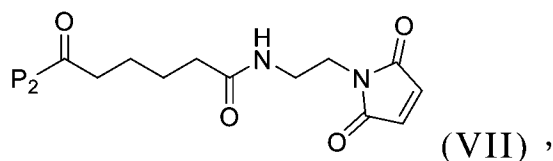
第6頁(發明申請專利範圍)



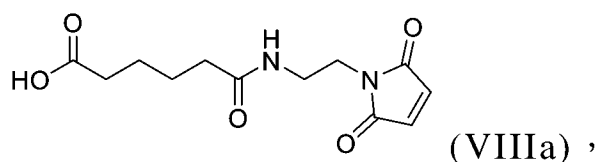
與式(d)化合物或其鹽於活化劑存在下反應：



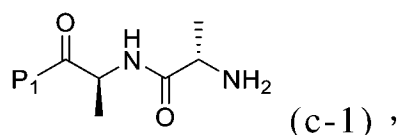
以形成式(VII)化合物或其鹽：



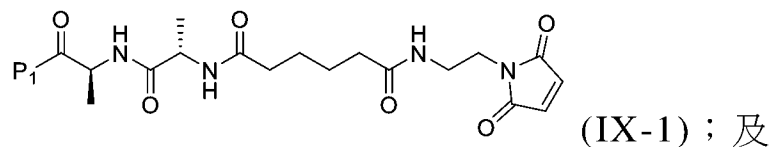
b) 使該式(VII)化合物或其鹽與羧酸去保護劑反應，以形成式(VIIIa)化合物或其鹽：



c) 使該式(VIIIa)化合物或其鹽與式(c-1)化合物或其鹽於活化劑存在下反應：



以形成式(IX-1)化合物或其鹽：



d) 使該式(IX-1)化合物或其鹽與羧酸去保護劑反應，其中該羧酸去保護劑為三氟乙酸(TFA)，其中P₁及P₂係各自獨立地為羧酸保護基，該羧酸保護基選自-O^tBu、-OMe、-OBn或-O-矽基，且

其中該活化劑為2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物、碳二亞胺、金尿、活性酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氫

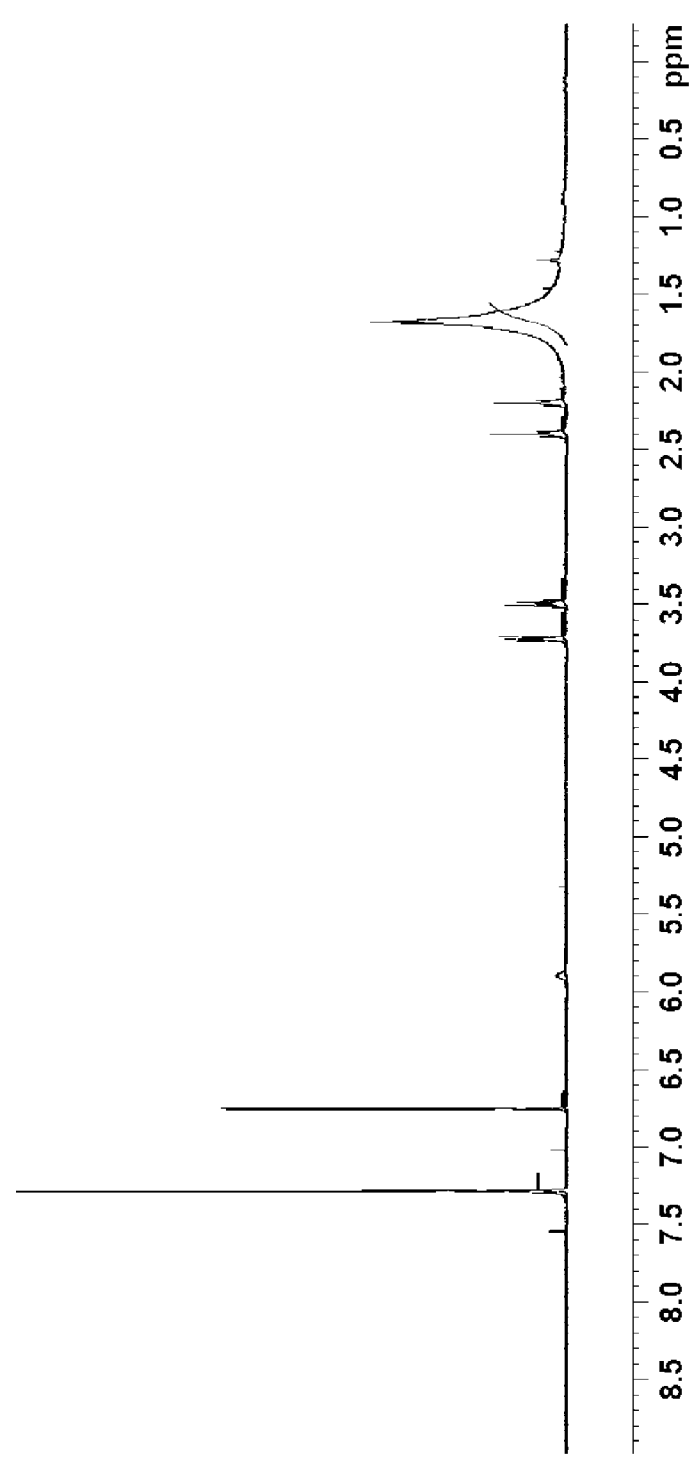
喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氫喹啉、或烷基氯甲酸酯。

【請求項19】

如請求項18之方法，其中 P_1 及 P_2 皆為-O^tBu。

【請求項20】

如請求項18之方法，其中該活化劑為2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷雜環己烷2,4,6-三氧化物。



【圖 2】

