



(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 I825169 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：108132162

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 06 日

(51)Int. Cl.: C07D277/56 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/07 美國 62/728,639

(71)申請人：美商思進公司 (美國) SEAGEN INC. (US)
美國

(72)發明人：吳坤亮 WU, KUN-LIANG (TW)；金慶武 JIN, QINGWU (US)；道博戴爾 DOUBLEDAY, WENDEL (US)

(74)代理人：陳長文；張哲倫；張雅雯

(56)參考文獻：

期刊 MONICA SANI ET AL "Total Synthesis of Tubulysins U and V"
ANGEWANDTE CHEMIE, INTERNATIONAL EDITION vol. 46, no. 19 4 May 2007
pages 3596-3599。

期刊 MONICA SANI ET AL "Studies towards a Novel Synthesis of
Tubulysins: Highly Asymmetric Aza-Michael Reactions of 2-
Enoylthiazoles with Metalated Chiral Oxazolidinones" SYNLETT, vol.
2009, no. 08, 17 April 2009 pages 1341-1345。

審查人員：謝敏哲

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：0 共 279 頁

(54)名稱

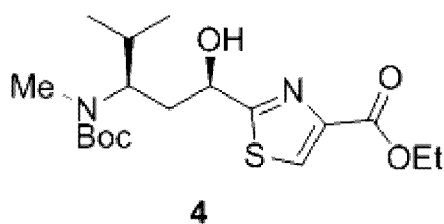
妥布賴森(TUBULYSINS)及其中間體之製備之替代方法

(57)摘要

本發明揭示經改良之用於製備妥布賴森(tubulysin)化合物、妥布賴森藥物連接子化合物及其中間體之方法。

Improved processes for the preparation of tubulysin compounds, tubulysin drug linker compounds, and their intermediates are disclosed.

特徵化學式：





公告本

I825169

【發明摘要】

【中文發明名稱】

妥布賴森(TUBULYSINS)及其中間體之製備之替代方法

【英文發明名稱】

ALTERNATIVE PROCESSES FOR THE PREPARATION OF
TUBULYSINS AND INTERMEDIATES THEREOF

【中文】

本發明揭示經改良之用於製備妥布賴森(tubulysin)化合物、妥布賴森藥物連接子化合物及其中間體之方法。

【英文】

Improved processes for the preparation of tubulysin compounds, tubulysin drug linker compounds, and their intermediates are disclosed.

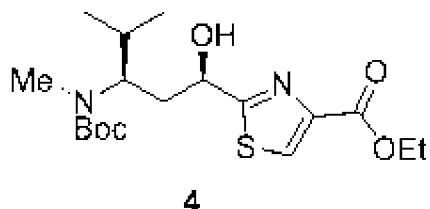
【指定代表圖】

無

【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】

妥布賴森(TUBULYSINS)及其中間體之製備之替代方法

【英文發明名稱】

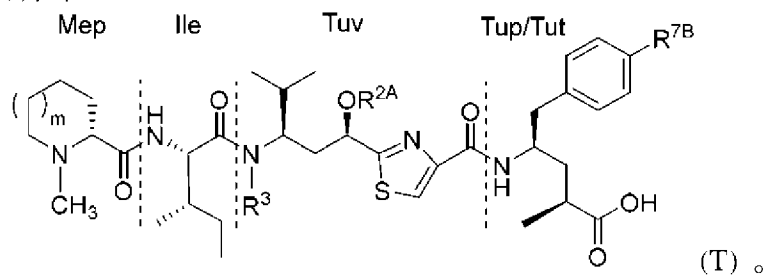
ALTERNATIVE PROCESSES FOR THE PREPARATION OF
TUBULYSINS AND INTERMEDIATES THEREOF

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用於製備具有妥布瓦林(tubuvaline)組分之醯胺氮原子之取代的妥布賴森(tubulysin)化合物及其中間體之合成方法。

【先前技術】

【0002】 妥布賴森係一類有效的細胞生長抑制劑，其經由抑制微管蛋白聚合來呈現其活性。天然存在之妥布賴森為線形四肽，其由N-甲基D-六氫菸鹼酸(Mep)、異白胺酸(Ile)、妥布瓦林(Tuv) (一種非天然胺基酸)及妥布洛辛(tubutyrosine) (Tut，酪胺酸之類似物)或妥布苯丙胺酸(tubuphenylalanine) (Tup，苯基丙胺酸之類似物) (其皆為非天然胺基酸)組成，如式T中所示：



【0003】

【0004】 已研究妥布賴森作為潛在癌症化學治療劑及配位體-藥物複合體(LDC)上之有效負載。包含N-經取代之妥布瓦林之妥布賴森由於其效能而受到特定關注(Sasse, F., 等人 *J. Antibiot. (Tokyo)* (2000) 53(9): 879-885)。研究N-經取代之妥布賴森類似物及更有效的製備方法具有臨床

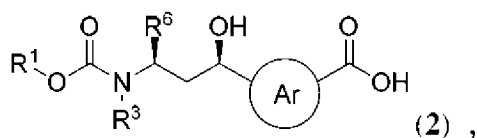
重要性。

【0005】 通常，以N-經取代之妥布瓦林衍生物為起始物質，經由肽合成來組裝N-經取代之妥布賴森。一種製備此類妥布瓦林中間體及相應妥布賴森化合物之例示性方法由Patterson等人，「Expedient Synthesis of *N*-Methyl Tubulysin Analogues with High Cytotoxicity」 *J. Org. Chem.* (2008) 73(12)：4362-4369提供。

【0006】 迄今為止，文獻中報導之具有妥布瓦林組分之醯胺氮原子之取代的妥布賴森化合物之合成方法涉及多個可不易於擴展之步驟。因此，在此項技術中需要經改良之產生N-經取代之妥布瓦林中間體的方法，該等妥布瓦林中間體係用於製備妥布賴森化合物(諸如妥布賴森M)以便共軛獲得治療性抗體藥物複合體。不需要使用重金屬催化劑或具有較少需要低溫溫度(低於-70°C)之步驟的合成方法將尤其適用於製造藥物。消除重金屬催化劑之使用減少治療複合體中重金屬污染之可能性。彼等雜質必須小心地控制且不能超過適用於人類用途之臨限值位準，此舉增加製造成本。低溫溫度亦可由於成本而在超出實驗台規模之情況下成問題，因此具有較少此類步驟之反應順序將為有益的。因此，本文所描述之方法以降低之成本解決對可擴展方法之未滿足的需要，以用於製備妥布賴森化合物之妥布瓦林組分及與其相關之治療性複合體。

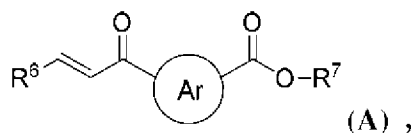
【發明內容】

【0007】 本發明之主要實施例提供一種用於製備視情況呈鹽形式之(R,R)-式2之妥布瓦林化合物或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物之方法：



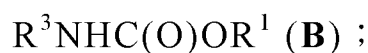
【0008】 其中：帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；R¹為第三丁基、9-芡基、烯丙基、視情況經取代之苯基或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基之部分；R³為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；且R⁶為視情況經取代之C₁-C₈烷基，

【0009】 該方法包含以下步驟：(a)使視情況呈鹽形式之式A之妥布瓦林中間體：



【0010】 其中R⁷為視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₂₀烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烷基、視情況經取代之C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基或其他使得R⁷-O-提供適合的羧酸保護基之部分，

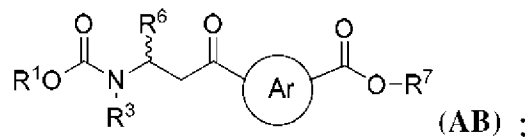
【0011】 在適合的極性非質子性溶劑中與來自式B化合物之去質子化之胺基甲酸酯陰離子接觸：



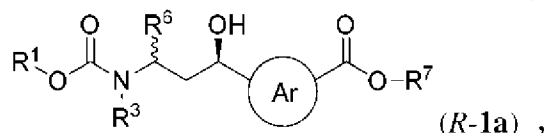
【0012】 其中該胺基甲酸酯陰離子接觸對該式B化合物陰離子與該式A化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效；

【0013】 (b)用布倫斯特酸(Brønstead acid)淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體

混合物，特定言之，對映異構混合物，或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：

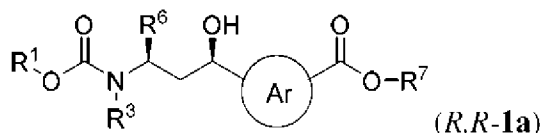


【0014】 (c)使各自視情況呈鹽形式之對映異構式**AB**妥布瓦林中間體或包含此等中間體或基本上由此等中間體組成之組合物與適合的還原劑(特定言之，對掌性還原劑)接觸，以形成各自視情況呈鹽形式之兩種非對映異構妥布瓦林化合物之混合物，其由式**R-1a**之結構表示：

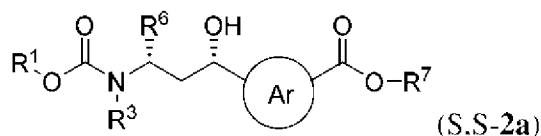


【0015】 或包含此等非對映異構體或其鹽或基本上由此等非對映異構體或其鹽組成之組合物；及

【0016】 (c')視情況自非對映異構混合物分離具有以下結構之(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林化合物：

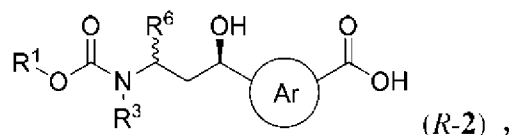


【0017】 以獲得經純化之妥布瓦林組合物，其包含(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林化合物作為主要光學異構體或基本上由其組成；且具有(*S,S*)-式**1a**作為主要光學雜質，該妥布瓦林組合物具有以下結構：



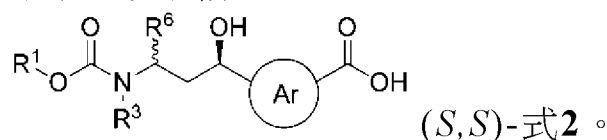
【0018】 (d)使式**R-1a**之非對映異構混合物或包含來自步驟(b)之該混合物或基本上由該混合物組成之組合物與適合的水解劑接觸，以形成由具有以下結構之式**R-2**表示之各自視情況呈鹽形式之兩種妥布瓦林非對映

異構化合物之混合物：



【0019】 或包含此等非對映異構體或其鹽或基本上由此等非對映異構體或其鹽組成之組合物，其中式**A**、**B**及**AB**之可變基團係如關於式**2**所定義，或

【0020】 (d')接觸來自步驟((b'))之經純化妥布瓦林組合物以形成組合物，該組合物包含(*R,R*)-式**2**化合物作為主要光學異構體或基本上由其組成且具有各自視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2**化合物作為主要光學雜質，其中(*S,S*)-式**2**化合物具有以下結構：



【0021】 其他主要實施例提供由具有相關結構(其中另一O-連接之取代基置換羥基)之式**R-1a**之妥布瓦林化合物至式**R-2**妥布瓦林化合物來製備之方法。此等實施例包括由式-OR²之醚基置換式**R-1a**中之羥基，其中R²為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基，或其中R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，其中R^{2C}為視情況經取代之飽和C₁-C₈醚、視情況經取代之不飽和C₃-C₈醚、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基，接著使由-OR¹提供之羧酸保護基水解，且進一步包括其中式**2**中之羥基由式-OR^{2A}之酯取代基置換之實施例，其中R^{2A}為R^{2B}C(=O)-，其中R^{2B}為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基。

【0022】 其他主要實施例提供具有由妥布瓦林組合物製備之四級銨

化妥布賴森藥物單元之藥物連接子組合物，且進一步提供由其衍生之配位體藥物複合體。

【0023】 本發明之彼等及其他實施例更詳細地描述於以下「本發明之實施方式」及「本申請專利範圍」中。

【實施方式】

【0024】 綜述

【0025】 本發明部分地基於如下發現：妥布瓦林類似物可使用合成步驟之顯著簡化序列，由可商購的起始物質製備，該等起始物質顯著縮短途徑且不需要使用重金屬。特定言之，本發明提供妥布瓦林衍生物，其可易於使用由胺基甲酸酯陰離子進行之邁克爾加成產生，該邁克爾加成在無需難以控制之反應條件(尤其是極其低的通常與反應性陰離子之產生相關之溫度)下將適合的受保護二級胺引入妥布瓦林前驅體中，由此提高產率且縮短整體反應時間。因此，本發明亦提供經改良之用於製備某些妥布賴森化合物以及相關藥物連接子化合物及配位體藥物複合體之方法。

【0026】 1.定義

【0027】 除非上下文另有說明或暗示，否則本文中使用的術語具有以下定義之含義。除非例如藉由包括相互排斥之要素或選擇方案而另作禁止或暗示，否則在彼等定義中及在本說明書通篇中，術語「一(a/an)」意謂一或多個且術語「或」在上下文准許的情況下意謂及/或。因此，如在本說明書及隨附申請專利範圍中所呈現，除非上下文另外明確指示，否則單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數個指示物。

【0028】 在本發明各處，例如在任何所揭示實施例中或在申請專利範圍中，提及的化合物、組合物或方法「包含」一或多個指定組分、要素

或步驟。本發明實施例亦特定地包括作為彼等指定組分、要素或步驟，或由彼等指定組分、要素或步驟組成或基本上由彼等指定組分、要素或步驟組成的彼等化合物、組合物或方法。舉例而言，所揭示之「包含」一組分或步驟之組合物、裝置、製品或方法為開放性的，且其包括或解讀為彼等組合物或方法加另外的組分或步驟。然而，彼等術語不涵蓋未列出的會破壞所揭示之組合物、裝置、製品或方法用於其預定目的之功能性的要素。術語「包含(comprised of)」與術語「包含(comprising)」可互換使用且陳述為等效術語。類似地，所揭示之「由組分或步驟組成」之組合物、裝置、製品或方法為封閉性的，且其將不包括或解讀為彼等組合物或方法具有顯著量的其他組分或其他步驟。此外，術語「基本上由.....組成」准許包涵未列出的對所揭示之組合物、裝置、製品或方法用於其預定目的之功能性無實質影響的要素，如在本文中進一步定義。本文所使用之部分標題僅出於組織目的且不應理解為限制所描述之主題。除非另有指示，否則採用習知的質譜、NMR、HPLC、蛋白質化學、生物化學、重組型DNA技術及藥理學方法。

【0029】 供用以描述化合物或組合物之特定性質的如本文中關於數值或數值範圍所使用之「約」指示該數值或數值範圍可在一般熟習此項技術者認為合理之一定程度上偏離而仍描述該特定性質。合理的偏差包括在用於量測、測定或獲得特定性質之儀器之準確性或精確性內的偏差。特定言之，當在此情形中使用時，術語「約」指示數值或數值範圍可與所述數值或數值範圍相差10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.9%、0.8%、0.7%、0.6%、0.5%、0.4%、0.3%、0.2%、0.1%或0.01%，典型地相差10%至0.5%，更典型地相差5%至1%，而仍描述特定

性質。

【0030】關於下標 p ，其表示如本文中進一步定義之配位體藥物複合體組合物中之藥物連接子部分之平均數目，術語「約」反映用於由該組合物內配位體藥物複合體化合物之分佈測定該值之技術中之公認的不確定性，如藉由標準尺寸排阻或HIC層析或HPLC-MS方法所測定。

【0031】如本文中所使用，「基本上保持(Essentially retains/essentially retaining)」及其類似術語係指一種化合物或組合物或其部分之性質、特徵或功能相較於具有相關結構之化合物或組合物或部分的該相同活性、特徵或性質之測定值無可偵測之變化或在實驗誤差範圍內。

【0032】如本文中所使用，「實質上保持(Substantially retains/substantially retaining)」及其類似術語係指一種化合物或組合物或其部分之物理性質或特徵的量測值可能與具有相關結構之另一化合物或組合物或部分之相同物理特性的測定值有統計差異，但此類差異不會轉變為在用於評估該活性或性質之適合的生物測試系統中生物活性或藥理學性質之統計顯著或有意義的差異(亦即，基本上保持生物活性或性質)。因此，短語「實質上保持」係關於一種化合物或組合物之物理性質或特徵對與該物理性質或特徵明確相關之生理化學或藥理學性質或生物活性的影響。

【0033】如本文中所使用，「可忽略地(Negligibly)」或「可忽略的(negligible)」為低於藉由HPLC分析定量之量的雜質量且在存在光學雜質的情況下表示其污染之組合物之約0.5%至約0.1 w/w%。取決於上下文，彼等術語可替代地意調在各量測值或結果之間或在用於獲得彼等值之儀器

的實驗誤差範圍內未觀察到統計顯著之差異。以實驗方式測定之參數值的可忽略差異並不意指以該參數為特徵之雜質係以可忽略之量存在。

【0034】 如本文中所使用，「主要含有」、「主要具有」及其類似術語係指混合物之主要組分。當混合物具有兩種組分時，則主要組分表示以該混合物之重量計超過50%。在具有三種或更多種組分之混合物的情況下，主要組分係在該混合物中以最大量存在之組分且可以表示或可不表示該混合物之大部分質量。

【0035】 如本文中所使用，術語「拉電子基團」係指以電感方式及/或經由共振(以兩者中占主導者為準，亦即官能基或原子可能經由共振供給電子，但總體上可以電感方式拉電子)將電子密度拉離其所鍵結之原子且傾向於使富含陰離子或電子之部分穩定的官能基或負電性原子。拉電子作用通常以電感方式傳輸(儘管呈衰減形式)至其他原子，該等其他原子連接至已藉由拉電子基團(EWG)成為缺電子型之鍵結原子，由此降低更遠的反應性中心之電子密度。

【0036】 拉電子基團(EWG)通常視需要選自由以下組成之群：-C(=O)、-CN、-NO₂、-CX₃、-X、-C(=O)OR'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(R')R^{op}、-C(=O)R'、-C(=O)X、-S(=O)₂R^{op}、-S(=O)₂OR'、-SO₃H₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂N(R')R^{op}、-PO₃H₂、-P(=O)(OR')(OR^{op})₂、-NO、-NH₃⁺、-N(R')(R^{op})、-N(R^{op})₃⁺及其鹽，其中X為-F、-Br、-Cl或-I，且R^{op}在每次出現時獨立地選自先前關於任選取代基所描述之群且在一些態樣中係獨立地選自由C₁-C₆烷基及苯基組成之群，且其中R'為氫且R^{op}選自如其他地方關於任選取代基所描述之群且在一些態樣中為C₁-C₁₂烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基。EWG亦

可取決於其取代而為芳基(例如苯基)或雜芳基，及某些缺電子雜芳基(例如吡啶)。因此，在一些態樣中，「拉電子基團」進一步涵蓋缺電子型C₅-C₂₄雜芳基及C₆-C₂₄芳基，其由於經拉電子取代基取代而缺電子。更典型地，拉電子基團係獨立地選自由以下組成之群：-C(=O)、-CN、-NO₂、-CX₃及-X，其中X為鹵素，通常選自由-F及-Cl組成之群。任選烷基部分取決於其取代基亦可為拉電子基團且因此，在此類情況下，將涵蓋在術語拉電子基團內。

【0037】如本文中所使用，術語「供電子基團」係指以電感方式及/或經由共振(以兩者中占主導者為準，亦即官能基或原子可以電感方式拉電子，但總體上可經由共振供給電子)增加其所鍵結之原子的電子密度且傾向於使陽離子或弱電子系統穩定的官能基或正電性原子。供電子作用通常經由共振傳輸至其他原子，該等其他原子連接至已藉由供電子基團(EDG)而富含電子之鍵結原子，由此增加更遠的反應性中心之電子密度。通常，供電子基團係選自由以下組成之群：-OH、-OR'及-NH₂、-NHR'及N(R')₂，其限制條件為氮原子不質子化，其中各R'獨立地選自C₁-C₁₂烷基，通常選自C₁-C₆烷基。C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄雜芳基或不飽和C₁-C₁₂烷基部分取決於其取代基亦可為供電子基團且在一些態樣中，此類部分涵蓋在術語供電子基團內。在某些態樣中，供電子基團為PAB或PAB型自我分解型間隔子單元之取代基，其促進其在活化時之斷裂，咸信該斷裂係經由甲基化醌副產物之穩定而發生。

【0038】如本文所用之術語「化合物」係指且涵蓋由結構命名或表示之化學化合物本身及鹽形式(無論是否明確說明)，除非上下文明確表示不包括此等鹽形式。化合物鹽包括兩性離子型鹽形式以及酸添加及鹼加成

鹽形式，其具有有機相對離子或無機相對離子，及涉及兩個或更多個相對離子之鹽形式，該等相對離子可相同或不同。在一些態樣中，鹽形式為化合物之醫藥學上可接受之鹽形式。術語「化合物」亦涵蓋化合物之溶劑合物形式，其中溶劑與化合物非共價締合或與化合物以可逆方式共價締合，如在化合物之羰基經水合以形成偕二醇或化合物之亞胺鍵經水合以形成甲醇胺時如此。溶劑合物形式包括化合物本身及其鹽形式之溶劑合物形式且包括半溶劑合物、單溶劑合物、二溶劑合物，包括半水合物、水合物及二水合物；且當化合物可與兩個或更多個溶劑分子締合時，該兩個或更多個溶劑分子可相同或不同。在一些情況下，本發明化合物將包括對以上形式(例如鹽及/或溶劑合物，其通常不暗示化合物之固態形式)中之一或多者之明確參考；然而，此參考僅出於強調目的，且不應理解為排除上文鑑別之任何其他形式。此外，當不明確參考化合物或配位體藥物複合體組合物或其化合物之鹽及/或溶劑合物形式時，該省略不應理解為排除化合物或複合體之鹽及/或溶劑合物形式，除非上下文明確表示排除此類鹽及/或溶劑合物形式。

【0039】 如本文中所使用之術語「光學異構體」係指一種相關化合物，其與參考化合物相比，皆具有相同原子連接性，但在結構上藉由相對立體化學組態中之一或多個對掌性中心而不同。舉例而言，具有呈*R,R*-組態之兩個對掌性中心之參考化合物將與其光學異構體相關，其中此等中心呈*R,S*-組態、*S,S*-組態及*S,R*-組態。具有*R,R*-組態及*R,S*-組態之光學異構體與具有*S,S*-組態及*S,R*-組態之光學異構體成非對映異構關係。若不存在其他對掌性中心，則*R,R*-非對映異構體及*R,S*-非對映異構體分別與*S,S*-非對映異構體及*S,R*-非對映異構體成對映異構關係。在其中參考化合物僅具

有兩個呈*R,R*-組態之對掌性中心之此等實例下，具有*R,S*及*S,R*-組態之相關化合物與參考化合物成非對映異構關係，而具有*S,S*-組態之相關化合物將為其對映異構體。

【0040】 如本文中所使用，「部分」意謂分子或化合物之指定區段、片段或官能基。化學部分有時指示為包埋於分子、化合物或化學式中或附接至分子、化合物或化學式上的化學實體(亦即取代基或可變基團)。

【0041】 除非上下文另外指示或暗示，否則對於本文中藉由給定碳原子範圍所描述之任何取代基或部分，指定範圍意謂描述任何個別數目之碳原子。因此，參考例如「視情況經取代C₁-C₄烷基」或「視情況經取代C₂-C₆烯基」具體意謂分別存在如本文所定義之視情況經取代之1、2、3或4個碳烷基部分或存在如本文所定義之視情況經取代之2、3、4、5或6個碳烯基部分。所有此類數值指定明確地意欲揭示所有個別碳原子基團；且因此「視情況經取代之C₁-C₄烷基」包括甲基、乙基、3-碳烷基及4-碳烷基，包括所有其位置異構體，不論經取代或未經取代。因此，當烷基部分經取代時，數值指示係指未經取代之基底部分且不意欲包括可能存在於基底部分之取代基中的未直接連接至該基底部分之碳原子。對於藉由給定碳原子範圍標識的如本文所定義之酯、碳酸酯、胺基甲酸酯及脲，指定之範圍包括各別官能基之羰基碳。因此，C₁酯係指甲酸酯且C₂酯係指乙酸酯。

【0042】 本文所描述之有機取代基、部分及基團，且對於本文所描述之其他任何其他部分，通常將不包括不穩定部分，但此類不穩定部分係可以用於使化合物具有足夠化學穩定性以用於本文所描述之一或多種用途的短暫物種之情形除外。具體言之，不包括藉由操作本文所提供之定義而產生具有五價碳之取代基、部分或基團的該等取代基、部分或基團。

【0043】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所使用之「烷基」單獨地或作為另一術語之一部分係指甲基或連續碳原子之集合，該等碳原子中之一者係單價的，其中一或多個碳原子係飽和的(亦即，包含一或多個 sp^3 碳)且以正常、二級、三級或環狀佈置，亦即以線性、分支、環狀佈置或其某一組合共價連接在一起。當連續飽和碳原子呈環狀佈置時，在一些態樣中，此類烷基部分稱為碳環基，如本文進一步定義。

【0044】 當烷基部分或基團稱為烷基取代基時，除非上下文另有指示或暗示，否則與該烷基取代基相關聯之馬庫什結構(Markush structure)或另一有機部分為甲基或連續碳原子之鏈為非環狀，其經由烷基取代基之 sp^3 單價碳共價連接至結構或部分。因此，如本文中所使用，烷基取代基含有至少一個飽和部分且亦可視情況經環烷基或芳族或雜芳族部分或基團或產生不飽和烷基之烯基或炔基部分取代。因此，視情況經取代之烷基取代基可額外含有一個、兩個、三個或更多個獨立選擇之雙鍵及/或參鍵，或可經烯基或炔基部分或其某一組合取代以定義不飽和烷基取代基，且可經其他包括如本文中所描述之適當的任選取代基之部分取代。飽和烷基中之碳原子數可變化且典型地為1至50、1至30或1至20，且更典型地為1至8或1至6，且在不飽和烷基部分或基團中，典型地在3至50、3至30或3至20之間變化，且更典型地在3至8或3至6之間變化。

【0045】 飽和烷基部分含有飽和、非環狀碳原子(亦即非環狀 sp^3 碳)且不含 sp^2 或 sp 碳原子，但可經如本文所描述之任選取代基取代，其限制條件為除非特定敘述，否則此類取代不經由任選取代基之 sp^3 、 sp^2 或 sp 碳原子進行，因為其將影響如此取代之基底烷基部分之一致性。除非上下文另外指示或暗示，否則術語「烷基」將指示飽和、非環狀烴基，其中該烴

基具有指定數目個共價連接之飽和碳原子，使得諸如「C₁-C₆烷基」或「C₁-C₆烷基」之術語意謂含有1個飽和碳原子(亦即，為甲基)或2、3、4、5或6個連續非環狀飽和碳原子之烷基部分或基團且「C₁-C₈烷基」係指具有1個飽和碳原子或2、3、4、5、6、7或8個連續飽和非環狀碳原子之烷基部分或基團。通常，飽和烷基為在其連續碳鏈中不含sp²或sp碳原子之C₁-C₆或C₁-C₄烷基部分，其中後者有時稱為低碳烷基且在一些態樣中，當不指示碳原子數時，將指在其連續碳鏈中不含sp²或sp碳原子之具有1至8個連續非環狀sp³碳原子之飽和C₁-C₈烷基部分。在其他態樣中，當連續碳原子範圍定義術語「烷基」但不指定其飽和或不飽和時，則該術語涵蓋具有指定範圍之飽和烷基及不飽和烷基，其中範圍之下限增加兩個碳原子。舉例而言，無進一步限制，術語「C₁-C₈烷基」係指飽和C₁-C₈烷基及C₃-C₈不飽和烷基。

【0046】 當指定飽和烷基取代基、部分或基團時，物種包括由自母烷烴(亦即烷基部分為單價)移除氫原子而獲得之取代基、部分或基團且可包括甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、2-丙基(異丙基、-CH(CH₃)₂)、1-丁基(正丁基)、2-甲基-1-丙基(異丁基、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-丁基(第二丁基、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-甲基-2-丙基(第三丁基、-C(CH₃)₃)、戊基、異戊基、第二戊基及其他直鏈及分支鏈烷基部分。

【0047】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所用之「伸烷基」單獨地或作為另一術語之一部分係指經取代或未經取代之飽和、分支鏈或直鏈烴二價基團，其中碳原子中之一或多者為飽和的(亦即包含一或多個sp³碳)，其具有在1至50或1至30，典型地1至20或1至12個碳原子，更典型地1至8、1或6或1至4個碳原子範圍內的所述碳原子數且具有藉由自

母烷烴之相同或兩個不同飽和(亦即 sp^3)碳原子移除兩個氫原子而獲得之兩個基團中心(亦即二價基團)。在一些態樣中，伸烷基部分為其中自其另一個飽和碳或自烷基之自由基碳移除一個氫原子以形成二價基團的如本文中所述之烷基。在其他態樣中，伸烷基部分係藉由自母烷基部分之飽和碳原子移除氫原子而獲得之二價部分或進一步涵蓋在該二價部分內，且實例為(但不限於)亞甲基($-CH_2-$)、1,2-伸乙基($-CH_2CH_2-$)、1,3-伸丙基($-CH_2CH_2CH_2-$)、1,4-伸丁基($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)及類似二價基團。通常，伸烷基為僅含有 sp^3 碳之分支鏈或直鏈烴(亦即，為完全飽和，與自由基碳原子無關)且在一個態樣中未經取代。在其他態樣中，伸烷基含有呈一或多個雙鍵及/或參鍵官能基，典型地1或2個，更典型地1個此類官能基形式之內部不飽和位點，使得不飽和伸烷基部分之末端碳為單價 sp^3 碳原子。在又其他態樣中，伸烷基在飽和伸烷基部分之飽和碳原子或不飽和伸烷基部分之飽和及/或不飽和碳原子處經1至4個，典型地1至3個，或1或2個如本文關於任選取代基所定義之取代基取代，除非另外具體敘述，否則不包括烷基、芳基烷基、烯基、炔基及任何其他部分，使得經取代伸烷基之連續非芳族碳原子之數目相對於未經取代之伸烷基並無差異。

【0048】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所用之「碳環基」單獨地或作為另一術語之一部分係指單環、雙環、三環或多環狀環系統之基團，其中每個形成環系統之原子(亦即，骨架原子)為碳原子且其中環狀環系統中之各環中之此等碳原子中之一或多者為飽和的(亦即，包含一或多個 sp^3 碳)。因此，碳環為飽和碳之環狀佈置，但亦可含有不飽和碳原子，且因此其碳環可為飽和或部分不飽和的或可與芳族部分稠合，其中與環烷基及芳族環之稠合點為碳環基部分之相鄰不飽和碳及芳族部分之相

鄰芳族碳。

【0049】 除非另外說明，否則碳環基可經關於烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基、烷基芳基及其類似基團描述之部分取代(亦即，視情況經取代)，或可經另一個環烷基部分取代。環烷基部分、基團或取代基包括環丙基、環戊基、環己基、金剛烷基或其他在其環狀環系統中僅具有碳原子之環狀部分。

【0050】 當碳環基用作馬庫什基團(亦即，取代基)時，該碳環基經由涉及該碳環基部分之碳環系統的碳連接至與其相關聯之馬庫什式或另一有機部分，其限制條件為該碳不為芳族碳。當包含碳環基取代基之烯烴部分之不飽和碳連接至與其相關聯之馬庫什式時，該碳環基有時稱為環烯基取代基。碳環基取代基中之碳原子數由其碳環系統之骨架原子之總數目定義。該數目可變化且除非另外說明，否則典型地在3至50、1至30或1至20且更典型地3至8或3至6範圍內，例如C₃-C₈碳環基意謂含有3、4、5、6、7或8個碳環碳原子之碳環基取代基、部分或基團，且C₃-C₆碳環基意謂含有3、4、5或6個碳環碳原子之碳環基取代基、部分或基團。可藉由自母環烷或環烯之環原子移除一個氫原子來獲得碳環基。代表性C₃-C₈碳環基包括(但不限於)環丙基、環丁基、環戊基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、1,3-環己二烯基、1,4-環己二烯基、環庚基、1,3-環庚二烯基、1,3,5-環庚三烯基、環辛基及環辛二烯基。

【0051】 因此，碳環基取代基、部分或基團通常在其碳環系統中具有3、4、5、6、7、8個碳原子且可含有環外或環內雙鍵，或環內參鍵，或兩者之組合，其中環內雙鍵或參鍵或兩者之組合不形成具有4n+2個電子之環狀共軛系統。雙環狀環系統可以共用兩個碳原子且三環狀環系統可

以共用總計3或4個碳原子。在一些態樣中，碳環基為C₃-C₈或C₃-C₆碳環基，其可經一或多個、1至4個，典型地1至3個或1或2個本文中關於烷基、烯基、炔基、芳基、芳基烷基及烷基芳基所描述之部分取代(亦即視情況經上述各者取代)，及/或經其他部分取代，如包括如本文中關於任選取代基所定義之取代基取代，且在一些態樣中未經取代。在其他態樣中，環烷基部分、基團或取代基係選自由環丙基、環戊基及環己基組成之群的C₃-C₆環烷基，或係涵蓋該基團且另外涵蓋在其環狀環系統中具有不超過8個碳原子之其他環狀部分的C₃-C₈環烷基。當不指示碳原子數時，碳環基部分、基團或取代基在其碳環狀環系統中具有3至8個碳原子。

【0052】 除非上下文另有說明或暗示，否則「碳環」單獨地或作為另一術語之一部分係指其中已移除其環烷基環系統之另一個氫原子的如上文所定義之視情況經取代之碳環基(亦即，其係二價的)，且其係C₃-C₅₀或C₃-C₃₀碳環，典型地為C₃-C₂₀或C₃-C₁₂碳環，更典型地為C₃-C₈或C₃-C₆碳環且在一些態樣中，其未經取代或為視情況經取代之C₃、C₅或C₆碳環。當未指示碳原子數時，碳環部分、基團或取代基在其碳環狀環系統中具有3至8個碳原子。

【0053】 在一些態樣中，該另一個氫原子之移除係來自環烷基之單價碳原子以提供二價碳原子，其在一實例下為藉由該碳環狀碳原子來間雜烷基部分之螺環碳原子。在此類情況下，螺環碳原子係歸因於經間雜之烷基部分及指示為併入烷基部分中之具有碳環之碳環環系統之碳原子計數。在此等態樣中，碳環部分、基團或取代基為呈螺環系統形式之C₃-C₆碳環且係選自由以下組成之群：環丙-1,1-二基、環丁基-1,1-二基、環戊-1,1-二基及環己-1,1-二基，或為C₃-C₈碳環或其他在其環狀環系統中具有

不超過8個碳原子之二價環狀部分。碳環可為飽和或不飽和碳環，及/或可以與關於碳環基部分所描述相同之方式經取代或未經取代。若為不飽和的，則碳環部分之一個或兩個單價碳原子可為來自相同或不同雙鍵官能基之 sp^2 碳原子，或兩個單價碳原子可為相鄰或不相鄰 sp^3 碳原子。

【0054】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所用之術語「烯基」單獨地或作為另一術語之一部分係指有機部分、取代基或基團，其包含一或多個雙鍵官能基(例如-CH=CH-部分)或1、2、3、4、5或6個或更多個，典型地1、2或3個此類官能基，更典型地一個此類官能基，且在一些態樣中可經芳基部分或諸如苯基之基團取代(亦即，視情況經取代)，或可含有非芳族連接之正常、二級、三級或環狀碳原子(亦即直鏈、分支鏈、環狀或其任何組合)作為基底部分之一部分，除非該烯基取代基、部分或基團為乙烯基部分(例如-CH=CH₂部分)。具有多個雙鍵之烯基部分、基團或取代基可具有連續佈置之雙鍵(亦即，1,3-丁二烯基部分)或具有一或多個插入飽和碳原子之不連續佈置之雙鍵或其組合，其限制條件為雙鍵之環狀連續佈置不形成具有 $4n+2$ 個電子之環狀共軛系統(亦即，不為芳族的)。

【0055】 烯基部分、基團或取代基含有至少一個 sp^2 碳原子，其中該碳原子係二價的且以雙鍵鍵結於與其相關聯之另一有機部分或馬庫什結構，或含有彼此共軛之至少兩個 sp^2 碳原子，其中該等 sp^2 碳原子中之一者係單價的且以單鍵鍵結於與其相關聯之另一有機部分或馬庫什結構。通常，當烯基用作馬庫什基團(亦即，作為取代基)時，該烯基經由烯基部分之烯烴官能基之 sp^2 碳以單鍵鍵結於與其相關聯之馬庫什式或另一有機部分。在一些態樣中，當指定烯基部分時，物種涵蓋對應於本文所描述的具

有一或多個內雙鍵之視情況經取代之烷基或碳環基、部分或取代基中之任一者的烯基部分，其中其 sp^2 碳原子係單價的且單價部分係藉由自母烯烴化合物之 sp^2 碳移除氫原子獲得。此類單價部分的實例為(但不限於)乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、烯丙基、1-甲基乙烯基、丁烯基、異丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、1-戊烯基、環戊烯基、1-甲基-環戊烯基、1-己烯基、3-己烯基及環己烯基。在一些態樣中，該術語烯基涵蓋此等及/或其他直鏈、環狀及分支鏈烯基，所有含碳部分皆含有至少一個雙鍵官能基，其中一個 sp^2 碳原子係單價的。

【0056】 烯基部分中之碳原子數係由將其定義為烯基取代基之烯烴官能基之 sp^2 碳原子之數目定義，且附接至此等 sp^2 碳中之每一者的連續非芳族碳原子之總數目不包括使烯基部分成為可變基團之另一部分或馬庫什結構及來自烯基部分之任何任選取代基的任何碳原子。當烯基部分之雙鍵官能基以雙鍵鍵結於馬庫什結構(例如 $=\text{CH}_2$)時，該數目在1至50或1至30，典型地1至20或1至12，更典型地1至8、1至6或1至4個碳原子範圍內，或當烯基部分之雙鍵官能基以單鍵鍵結於馬庫什結構(例如 $-\text{CH}=\text{CH}_2$)時，該數目在2至50，典型地2至30、2至20或2至12，更典型地2至8、2至6或2至4個碳原子範圍內。舉例而言， $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基意謂含有2、3、4、5、6、7或8個碳原子之烯基部分，其中至少兩個碳原子係彼此共軛之 sp^2 碳原子且此等碳原子中之一者係單價的，且 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基意謂含有2、3、4、5或6個碳原子之烯基部分，其中至少兩個碳原子係彼此共軛之 sp^2 碳且此等碳原子中之一者係單價的。在一些態樣中，烯基取代基或基團為僅具有兩個彼此共軛之 sp^2 碳之 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 或 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基部分，其中此等碳原子中之一者係單價的，且在其他態樣中，烯基部分未經

取代或經1至4個或更多個，典型地1至3個，更典型地1或2個獨立選擇的如本文所揭示之部分取代，包括如本文關於任選取代基定義之取代基，除非另外具體敘述，否則不包括烷基、芳基烷基、雜芳基烷基、烯基、炔基及任何其他部分，使得經取代之烯基相對於未經取代之烯基僅在連續非芳族碳原子之數目方面不同，其中取代可在烯基部分之連續 sp^2 碳及 sp^3 碳原子(若存在)的任一者處進行。通常，烯基取代基為僅具有兩個彼此共軛之 sp^2 碳的 C_2-C_6 或 C_2-C_4 烯基部分。當未指示碳原子數時，烯基部分具有2至8個碳原子。

【0057】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所用之「伸烯基」單獨地或作為另一術語之一部分係指包含一或多個具有所述數目之碳原子的雙鍵部分(如先前關於烯基所描述)之有機部分、取代基或基團，且具有兩個藉由自母烯烴中之烯烴官能基之同一個或兩個不同 sp^2 碳原子移除兩個氫原子而獲得之基團中心。在一些態樣中，伸烯基部分係如本文中所描述之烯基的伸烯基部分，其中已自該烯基之雙鍵官能基的同一個或不同的 sp^2 碳原子，或自來自不同雙鍵官能基之 sp^2 碳移除氫原子以提供二價基團。通常，伸烯基部分涵蓋含有 $-C=C-$ 或 $-C=C-X^1-C=C-$ 之結構的二價基團，其中 X^1 不存在或係視情況經取代的如本文所定義之飽和伸烷基，該伸烷基典型地為 C_1-C_6 伸烷基，更典型地未經取代。伸烯基部分中之碳原子數係由將其定義為伸烯基部分之烯烴官能基之 sp^2 碳原子的數目定義且附接至其 sp^2 碳中之每一者的連續非芳族碳原子之總數目不包括烯基部分係作為可變基團存在之另一部分或馬庫什結構的任何碳原子。除非另外說明，否則該數目範圍為2至50個或2至30個，典型地為2至20個或2至12個，更典型地為2至8個、2至6個或2至4個碳原子。舉例而言， C_2-C_8 伸烯

基或C₂-C₈伸烯基意謂含有2、3、4、5、6、7或8個碳原子之伸烯基部分，其中至少兩個碳原子係彼此共軛的sp²碳，其中一個係二價的或兩個係單價的，且C₂-C₆伸烯基或C₂-C₆伸烯基意謂含有2、3、4、5或6個碳原子之烯基部分，其中至少兩個碳原子係sp²碳，其中至少兩個碳原子係彼此共軛的sp²碳，其中一個係二價的或兩個係單價的。在一些態樣中，伸烯基部分係具有彼此共軛之兩個sp²碳的C₂-C₆或C₂-C₄伸烯基，其中兩個sp²碳原子係單價的，且在一些態樣中，該伸烯基部分未經取代。當未指定碳原子數時，伸烯基部分具有2至8個碳原子且未經取代或以與關於烯基部分所描述相同之方式經取代。

【0058】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所使用之術語「炔基」單獨地或作為另一術語之一部分的係指有機部分、取代基或基團，其包含一或多個參鍵官能基(例如-C≡C-部分)或1、2、3、4、5或6個或更多個，典型地1、2或3個此類官能基，更典型地一個此類官能基，且在一些態樣中可經諸如苯基之芳基部分取代(亦即，視情況經取代)，或可由烯基部分或經連接之正常、二級、三級或環狀碳原子(亦即直鏈、分支鏈、環狀或其任何組合)取代，除非該炔基取代基、部分或基團為-C≡CH。具有多個參鍵之炔基部分、基團或取代基可具有連續或非連續佈置之參鍵，其具有一或多個插入之飽和或不飽和碳原子或其組合，其限制條件為參鍵之環狀、連續佈置不形成具有4n+2個電子之環狀共軛系統(亦即，不為芳族)。

【0059】 炔基部分、基團或取代基含有至少兩個sp碳原子，其中碳原子彼此共軛且其中一個sp碳原子以單鍵鍵結於與其相關聯之另一個有機部分或馬庫什結構。當炔基用作馬庫什基團(亦即，為取代基)時，炔基經

由末端炔烴官能基之三重鍵結之碳(亦即， sp 碳)以單鍵鍵結於與其相關聯之馬庫什式或另一個有機部分。在一些態樣中，當指定炔基部分、基團或取代基時，物種涵蓋本文中所描述之視情況經取代之烷基或碳環基、基團部分或取代基中之任一者，其具有一或多個藉由自母炔烴化合物之 sp 碳移除氫原子而獲得之內參鍵及單價部分。此類單價部分之實例為(但不限於) $-C\equiv CH$ 及 $-C\equiv C-CH_3$ 、 $-C\equiv C-Cl$ 及 $-C\equiv C-Ph$ 。

【0060】 炔基取代基中之碳原子數係由將其定義為炔基取代基之烯烴官能基之 sp 碳原子之數目定義，且附接至此等 sp 碳中之每一者之連續非芳族碳原子之總數目不包括使烯基部分成為可變基團之另一部分或馬庫什結構之任何碳原子。該數目可在2至50，典型地2至30、2至20或2至12，更典型地2至8、2至6或2至4個碳原子範圍內變化，其中參鍵官能基以單鍵鍵結於馬庫什結構(例如 $-CH\equiv CH$)。舉例而言， C_2-C_8 炔基或 $C2-C8$ 炔基意謂含有2、3、4、5、6、7或8個碳原子之炔基部分，其中至少兩個碳原子係彼此共軛之 sp 碳原子且此等碳原子中之一者係單價的，且 C_2-C_6 炔基或 $C2-C6$ 炔基意謂含有2、3、4、5或6個碳原子之炔基部分，其中至少兩個碳原子係彼此共軛之 sp 碳且此等碳原子中之一者係單價的。在一些態樣中，炔基取代基或基團為 C_2-C_6 或 C_2-C_4 炔基部分，其具有兩個彼此共軛之 sp 碳，此等碳原子中之一者為單價的且在其他態樣中，該炔基部分未經取代。當未指示碳原子數時，炔基部分、基團或取代基具有2至8個碳原子。除了不允許在單價 sp 碳處進行取代以外，炔基部分可以與關於烯基部分所描述相同之方式經取代或未經取代。

【0061】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所用之術語「芳基」單獨地或作為另一術語之一部分係指具有芳環或稠合芳環系統且無環

雜原子的有機部分、取代基或基團，其包含1、2、3或4至6個芳環或由1、2、3或4至6個芳環組成，該等芳環中之各者獨立地視情況經取代，典型地由1至3個芳環，更典型地1或2個芳環組成，該等芳環中之各者獨立地視情況經取代，其中該等環僅由參與具有 $4n+2$ 個電子(休克爾規則(Hückel rule))，典型地6、10或14個電子之環狀共軛系統的碳原子構成，該等碳原子中有一些可另外參與同雜原子的環外共軛(交錯共軛，例如醌)。芳基取代基、部分或基團通常由六個、八個、十個或更多個(至多24個)連續芳族碳原子形成，以包括 C_6 - C_{24} 芳基且在一些態樣中係 C_6 - C_{20} 或 C_6 - C_{12} 芳基。芳基取代基、部分或基團視情況經取代且在一些態樣中，其未經取代或經1、2、3個或更多個，典型地1或2個獨立選擇之如本文關於烷基、烯基、炔基或本文中所描述之其他部分所定義的取代基(包括另一芳基或雜芳基以形成聯芳基或雜聯芳基)及如本文中所定義之其他任選取代基取代。在其他態樣中，芳基為 C_6 - C_{10} 芳基，諸如苯基及萘基及菲基。由於中性芳基部分之芳香性需要偶數個電子，應理解，該部分之給定範圍將不涵蓋具有奇數芳族碳之物種。當芳基用作馬庫什基團(亦即取代基)時，芳基經由該芳基之芳族碳連接至與其相關聯之馬庫什式或另一個有機部分。

【0062】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所用之術語「雜環基」單獨地或作為另一術語之一部分係指碳環系統內的一或多個但並非所有骨架碳原子及其所連接之氫原子經獨立選擇的當允許時視情況經取代之雜原子或雜原子部分置換的碳環基，該等雜原子或雜原子部分包括(但不限於) N/NH、O、S、Se、B、Si及P，其中兩個或更多個，典型地2個雜原子或雜原子部分可彼此相鄰或由同一個環系統內之一或多個碳原子，

典型地1至3個碳原子隔開。彼等雜原子或雜原子部分通常為N/NH、O及S。雜環基通常含有單價骨架碳原子或單價雜原子或雜原子部分且具有總共一至十個雜原子及/或雜原子部分，典型地總共1至5個，或更典型地總共1至3個或1或2個，其限制條件為雜環基中之雜環中之任一者中並非所有骨架原子皆為雜原子及/或雜原子部分(亦即，各環中至少一個碳原子未經置換，同時該環中之一者中之至少一個碳原子已經置換)，其中環中之當允許時視情況經取代之各雜原子或雜原子部分係獨立地選自由以下組成之群：N/NH、O及S，其限制條件為任一個環不含有兩個相鄰的O或S原子。例示性雜環基及雜芳基(其統稱為雜環)由Paquette, Leo A.; 「Principles of Modern Heterocyclic Chemistry」 (W. A. Benjamin, New York, 1968)，尤其第1、3、4、6、7及9章；「The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs」 (John Wiley & Sons, New York, 1950起至今)，尤其第13、14、16、19及28卷；及*J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82:5545-5473，尤其5566-5573提供。

【0063】 當雜環基用作馬庫什基團(亦即，作為取代基)時，該雜環基之飽和或部分不飽和雜環經由該雜環之碳原子或雜原子連接至與其相關聯之馬庫什結構或其他部分，其中此類連接不會產生該碳或雜原子之不穩定或不允許之形式氧化態。在該情形中，雜環基係單價部分，其中雜環系統中使其定義為雜環基的雜環係非芳族雜環，而且可以與碳環、芳基或雜芳基環稠合且包括苯基-(亦即，苯并)稠合雜環部分。

【0064】 雜環基為C₃-C₅₀或C₃-C₃₀碳環基，典型地為C₃-C₂₀或C₃-C₁₂碳環基，更典型地為C₃-C₈或C₃-C₆碳環基，其中1、2或3個或更多個但並非其環烷基環系統之全部碳均經置換，且其所連接之氫(典型地1、2、3

或4個，更典型地1或2個氫)由獨立地選自由以下組成之群的在允許時視情況經取代之雜原子或雜原子部分置換：N/NH、O及S，且因此為C₃-C₅₀或C₃-C₃₀雜環基，典型地為C₃-C₂₀或C₃-C₁₂雜環基，更典型地為C₃-C₆或C₅-C₆雜環基，其中下標指示雜環基之雜環系統之骨架原子(包括其碳原子及雜原子)之總數。在一些態樣中，雜環基含有視情況經取代之0至2個N、0至2個O或0至1個S骨架雜原子或其某一組合，其限制條件為該等雜原子中至少一者存在於雜環基之雜環系統中。雜環基可為飽和或部分不飽和及/或未經取代或在骨架碳原子處經側氧基(=O)部分取代，如在吡咯啉-2-酮中，及/或在骨架雜原子處經一個或兩個側氧基部分(其為存在的例示性雜原子任選取代基)取代，以便含有氧化雜原子，例如(但不限於) -N(=O)、-S(=O)-或-S(=O)₂-。完全飽和或部分不飽和雜環基可經以下取代或進一步取代：烷基、(雜)芳基、(雜)芳基烷基、烯基、炔基或如本文所描述之其他部分，包括如本文中所定義之任選取代基或2、3個或更多個，典型地1或2個此類取代基之組合。在某些態樣中，雜環基係選自由以下組成之群：吡咯啉基、哌啉基、嗎啉基及哌嗪基。

【0065】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中用之術語「雜環」本身或作為另一術語之一部分係指如上文所定義之雜環基部分、基團或取代基，其中在允許時移除來自其單價碳原子之氫原子、來自不同骨架原子(碳或氮原子，若後者存在)之氫原子或來自骨架氮原子之電子，或移除已不為單價之氮環原子之電子且用一個鍵置換(亦即，其為二價)。在一些態樣中，經置換之第二氫為母雜環基之單價碳原子之氫，由此形成螺環碳原子，其在一些情況下可使雜烷基部分間雜該碳環碳原子。在此類情況下，螺環碳原子係歸因於經間雜之烷基部分之碳原子計數及指示為併入烷

基部分中之具有雜環之雜環系統之骨架原子計數。

【0066】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所用之術語「雜芳基」單獨地或作為另一術語之一部分係指如本文中所定義之芳基部分、基團或取代基，其中芳基之芳環系統之一或多個但並非全部芳族碳經雜原子置換。雜芳基通常在雜芳基環系統之環中含有總計一至四個骨架雜原子，其限制條件為該雜芳基中之任一個環系統中並非所有骨架原子係在允許時視情況經取代之雜原子，且具有0至3個N、1至3個N或0至3個N骨架雜原子，典型地0至1個O及/或0至1個S骨架雜原子，其限制條件為存在至少一個骨架雜原子。雜芳基可為單環、雙環或多環的。多環雜芳基典型地為C₅-C₅₀或C₅-C₃₀雜芳基，更典型地為C₅-C₂₀或C₅-C₁₂雜芳基，雙環雜芳基典型地為C₅-C₁₀雜芳基，且單環雜芳基典型地為C₅-C₆雜芳基，其中下標指示雜芳基之芳環系統之骨架原子(包括其碳原子及雜原子)之總數。在一些態樣中，雜芳基為雙環芳基部分，其中母雙環芳基部分之芳環之一個1、2、3、4個或更多個，典型地1、2或3個碳原子及其所連接之氫原子係經獨立選擇之雜原子或雜原子部分置換，或該雜芳基為單環芳基部分，其中母單環芳基部分之芳環之一個1、2、3或更多個，典型地1或2個碳原子及其所連接之氫原子係經獨立選擇之雜原子及/或雜原子部分置換，其中雜原子或雜原子部分在允許時視情況經取代，包括N/NH、O及S，其限制條件為母芳基部分中之任一個芳環系統的骨架原子並非全部均由雜原子置換且更典型地由氧(-O-)、硫(-S-)、氮(=N-)或-NR-置換，其為雜原子部分，以使得氮雜原子視情況經取代，其中R為-H、氮保護基、或視情況經取代之C₁-C₂₀烷基、或視情況經取代之C₆-C₂₄芳基或C₅-C₂₄雜芳基以形成雜聯芳基。在其他態樣中，母芳基部分之芳環之1、2或3個碳原子及其所

連接之氫原子由氮以保持環狀共軛系統之方式置換，該氮經另一個有機部分取代。在其他態樣中，母芳基部分之芳族碳基團由芳族氮基團置換。在此等態樣中之任一者中，氮、硫或氧雜原子經由與環系統中之相鄰原子pi鍵結或經由雜原子上電子之非共用電子對參與共軛系統。在其他態樣中，雜芳基具有如本文中所定義之雜環基之結構，其中其環系統已芳族化。

【0067】 通常，雜芳基係單環的，其在一些態樣中具有5員或6員雜芳環系統。5員雜芳基係在其雜芳環系統內含有1至4個芳族碳原子及必要數目之芳族雜原子的單環C₅雜芳基。6員雜芳基係在其雜芳環系統內含有1至5個芳族碳原子及必要數目之芳族雜原子的單環C₆雜芳基。5員雜芳基具有四、三、二或一個芳族雜原子，且6員雜芳基包括具有五個、四個、三個、兩個或一個芳族雜原子之雜芳基。

【0068】 C₅雜芳基，亦稱為5員雜芳基，係藉由在允許時自母芳族雜環化合物之骨架芳族碳移除氫原子或自骨架芳族雜原子移除電子而獲得之單價部分，其在一些態樣中係選自由以下組成之群：吡咯、呋喃、噻吩、噁唑、異噁唑、噻唑、異噻唑、咪唑、吡唑、三唑及四唑。在其他態樣中，母雜環係選自由以下組成之群：噻唑、咪唑、噁唑及三唑且典型地為噻唑或噁唑，更典型地為噻唑。

【0069】 6員C₆雜芳基係藉由自母芳族雜環化合物之芳族碳移除氫原子或在允許時自芳族雜原子移除電子獲得的單價部分，在某些態樣中，其係選自由以下組成之群：吡啶、嘧啶、咪啶及三嗪。雜芳基可經烷基、(雜)芳基烷基、烯基或炔基取代或進一步取代，或經芳基或另一雜芳基取代或進一步取代，以形成雜聯芳基，或經如本文所描述之其他部分取代或進一步取代，包括如本文中所定義之任選取代基，或2、3個或更多個，典

型地1或2個此類取代基之組合。

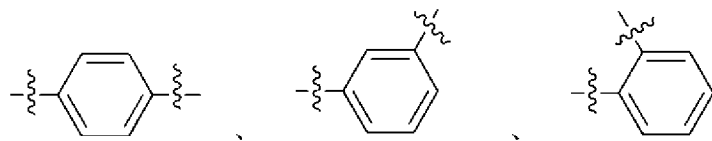
【0070】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所用之術語「5員氮雜芳基」單獨地或作為另一術語之一部分係指在其芳環系統中含有至少一個氮原子之單價5員雜芳族部分且典型地為單環雜芳基或與芳基或另一雜芳基環系統稠合，其中5員雜芳族部分含有一或多個在允許時視情況經取代之其他獨立選擇之雜原子及/或雜原子部分，諸如N/NH、O或S。例示性5員伸雜芳基包括其中母雜環為以下之伸雜芳基：噻唑、咪唑、噁唑及三唑且典型地為噻唑或噁唑，更典型地為噻唑。

【0071】 如本文所用之術語「芳基烷基」或「雜芳基烷基」單獨地或作為另一術語之一部分係指鍵結至烷基部分之芳基或雜芳基部分，亦即(芳基)-烷基-，其中烷基及芳基係如上文所描述。通常，芳基烷基為(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₁₂烷基部分、基團或取代基，且雜芳基烷基為(C₅-C₂₄雜芳基)-C₁-C₁₂烷基部分、基團或取代基。當(雜)芳基烷基用作馬庫什基團(亦即，取代基)時，該(雜)芳基烷基之烷基部分經由其烷基部分之sp³碳連接至與其相關聯之馬庫什式。在一些態樣中，芳基烷基係(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₁₂烷基-或(C₆-C₂₀芳基)-C₁-C₂₀烷基-，典型地為(C₆-C₁₂芳基)-C₁-C₁₂烷基-或(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₁₂烷基-，更典型地為(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₆烷基-，其實例為(但不限於) C₆H₅-CH₂-、C₆H₅-CH(CH₃)CH₂-及C₆H₅-CH₂-CH(CH₂CH₂CH₃)-。(雜)芳基烷基-可未經取代或以與關於(雜)芳基及/或烷基部分所描述相同之方式經取代。除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所定義之經視情況經取代之烷基部分(經視情況經取代之芳基取代)亦為視情況經取代之芳基烷基，且因此屬於視情況經取代之烷基之定義內。

【0072】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所用之「伸芳

基」或「伸雜芳基」單獨地或作為另一術語之一部分係在另一有機部分內形成兩個共價鍵之芳族或雜芳族二價基團部分(亦即，其為二價的)，其鍵呈鄰位、間位或對位組態。伸芳基及一些伸雜芳基包括藉由自如本文所定義之母芳基或雜芳基部分、基團或取代基移除氫原子而獲得之二價物種。其他伸雜芳基係二價基團物種，其中已自母芳族雜環之兩個不同芳族碳原子移除氫原子以形成二價基團物種，或藉由自母芳族雜環之芳族碳原子或雜原子移除氫原子且自不同的芳族雜原子移除另一氫原子或電子以形成二價基團物種，其中一個芳族碳原子及一個芳族雜原子係單價的或兩個不同的芳族雜原子各自係單價的。伸雜芳基進一步包括雜原子及/或雜原子部分置換母伸芳基之一或多個但並非所有芳族碳原子的伸雜芳基。

【0073】視情況在其餘位置經取代的非限制性例示性伸芳基係1,2-伸苯基、1,3-伸苯基及1,4-伸苯基，如以下結構中所示：



【0074】除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所用之術語「5員氮伸雜芳基」單獨地或作為另一術語之一部分係指在其芳環系統中含有至少一個氮原子之二價5員雜芳族部分且典型地為單環伸雜芳基或與芳基或另一個雜芳基環系統稠合，其中5員雜芳族部分可另外含有在允許時視情況經取代之一或多個其他獨立選擇之雜原子及/或雜原子部分，諸如N/NH、O或S。例示性5員伸雜芳基包括其中母雜環為以下之伸雜芳基：噻唑、咪唑、噁唑及三唑且典型地為噻唑或噁唑，更典型地為噻唑。

【0075】除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所用之「雜烷基」單獨地或與另一術語之組合係指視情況經取代之直鏈或分支鏈烴，其完全飽和或含有1至3個不飽和度且具有在允許時視情況經取代之1至12個

碳原子及1至6個雜原子，典型地1至5個雜原子，更典型地一個或兩個雜原子或雜原子部分，其選自由以下組成之群：O、N/NH、Si及S，且包括各自獨立地視情況氧化成N-氧化物、亞磺或磺之氮及硫原子，或其中一或多個氮原子視情況經取代或四級銨化。雜原子或雜原子部分O、N/NH、S及/或Si可位於雜烷基之任何內部位置或位於雜烷基之視情況經取代之烷基之末端位置。在一些態樣中，雜烷基係完全飽和的或含有1個不飽和度且含有1至6個碳原子及1至2個雜原子，且在其他態樣中，該雜烷基未經取代。非限制性實例為-CH₂-CH₂-O-CH₃、-CH₂-CH₂-NH-CH₃、-CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃、-CH₂-S-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃、-NH-CH₂-CH₂-NH-C(O)-CH₂-CH₃、-CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃、-CH=CH-O-CH₃、-Si(CH₃)₃、-CH₂-CH=N-O-CH₃及-CH=CH-N(CH₃)-CH₃。至多兩個雜原子可為連續的，如藉由-CH₂-NH-OCH₃及-CH₂-O-Si(CH₃)₃所舉例說明。

【0076】 除非另有指示或由上下文指示，否則雜烷基典型地由其相鄰雜原子及非芳族碳原子之數目表示，其包括連接至雜原子之相鄰碳原子。因此，-CH₂-CH₂-O-CH₃及-CH₂-CH₂-S(O)-CH₃皆為C₄雜烷基且-CH₂-CH=N-O-CH₃及-CH=CH-N(CH₃)₂皆為C₅雜烷基。雜烷基可未經取代或在其雜原子或雜原子組分處經本文中所描述之部分中之任一者(包括如本文中所定義之任選取代基)取代(亦即，視情況經取代)，及/或在其烷基組分處經1至4個或更多個，典型地1至3個或1或2個如本文所描述之獨立選擇之部分(包括如本文中所定義之任選取代基，除非以其他方式特定敘述，否則排除烷基、(雜)芳基烷基、烯基、炔基及另一雜烷基)取代。

【0077】 如本文中所定義之胺基烷基為例示性雜烷基，其中胺基烷基之烷基部分之碳原子對於連接至與其相關聯之另一有機部分而言為單價

的，但藉由僅指示其烷基部分之相鄰碳原子之數目而在編號標誌方面不同。

【0078】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所用之「伸雜烷基」單獨地或與另一術語之組合意謂藉由自母雜烷基移除氫原子或雜原子電子以提供二價部分而來源於雜烷基(如上文所論述)之二價基團，例如(但不限於) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 及 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。對於伸雜烷基，其雜原子可在其視情況經取代之伸烷基鏈的內部或可以佔據該伸烷基鏈之任一個或兩個末端，使得此等雜原子中之一者或兩者係單價的。當伸雜烷基係連接子單元之一種組分時，除非上下文指示或暗示，否則允許該組分在連接子單元內具有兩個取向。

【0079】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所用之「胺基烷基」單獨地或與另一術語組合係指具有鹼性氮鍵結至如上文所定義之伸烷基部分的一個基團末端以提供一級胺(其中鹼性氮未進一步經取代)，或提供二級或三級胺(其中鹼性胺進一步經一個或兩個分別獨立選擇的如上文所描述之任選取代之 C_1-C_{12} 烷基部分取代)的部分、基團或取代基。在一些態樣中，每一視情況經取代之烷基部分獨立地為 C_1-C_8 烷基或 C_1-C_6 烷基且在其他態樣中，一個或兩個烷基部分未經取代。在其他態樣中，胺基烷基之鹼性氮以及此等氮取代基定義含有鹼性氮作為骨架原子之視情況經取代之 C_3-C_8 雜環基，典型地呈視情況經取代之含氮 C_3-C_6 或 C_5-C_6 雜環基形式。當胺基烷基用作馬庫什結構之可變基團時，胺基烷基之伸烷基部分經由該部分之 sp^3 碳連接至與其相關聯之馬庫什式，該部分在一些態樣中係前述伸烷基之不同的基團末端。胺基烷基通常係由其伸烷基部分之相鄰碳原子之數目表示。因此， C_1 胺基烷基之實例為(但不限於) $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、-

CH₂NHCH₃及-CH₂N(CH₃)₂且C₂胺基烷基之實例為(但不限於) -CH₂CH₂NH₂、-CH₂CH₂NHCH₃及-CH₂CH₂N(CH₃)₂。

【0080】 「視情況經取代之烷基」、「視情況經取代之烯基」、「視情況經取代之炔基」、「視情況經取代之芳基烷基」、「視情況經取代之雜環」、「視情況經取代之芳基」、「視情況經取代之雜芳基」、「視情況經取代之雜芳基烷基」及其類似術語係指烷基、烯基、炔基、芳基烷基、雜環、芳基、雜芳基、雜芳基烷基或如本文所定義或所揭示之其他取代基、部分或基團，其中該取代基、部分或基團之氫原子已視情況經不同部分或基團置換，或其中包含彼等取代基、部分或基團中之一者的脂環族碳鏈藉由用不同部分或基團置換該鏈之碳原子而為間雜的。在一些態樣中，烯烴官能基置換烷基取代基之兩個相鄰sp³碳原子，其限制條件為不置換烷基部分之自由基碳，使得視情況經取代之烷基變成不飽和烷基取代基。

【0081】 置換前述取代基、部分或基團中之任一者的任選取代基獨立地選自由以下組成之群：C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄雜芳基、羥基、C₁-C₂₀烷氧基、C₆-C₂₄芳基氧基、氰基、鹵素、硝基、C₁-C₂₀氟烷氧基及胺基，其涵蓋-NH₂及經單取代、二取代及三取代之胺基及其受保護衍生物，或選自由以下組成之群：-X、-OR'、-SR'、-NH₂、-N(R')(R^{op})、-N(R^{op})₃、=NR'、-CX₃、-CN、-NO₂、-NR'C(=O)H、-NR'C(=O)R^{op}、-NR'C(=O)R^{op}、-C(=O)R'、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(R')R^{op}、-S(=O)₂R^{op}、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂N(R')R^{op}、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂N(R')R^{op}、-S(=O)₂OR'、-S(=O)R^{op}、-OP(=O)(OR')(OR^{op})、-OP(OH)₃、-P(=O)(OR')(OR^{op})、-PO₃H₂、-C(=O)R'、-C(=S)R^{op}、-CO₂R'、-C(=S)OR^{op}、-C(=O)SR'、-C(=S)SR'、-C(=S)NH₂、-C(=S)N(R')(R^{op})₂、-

$C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')N(R')R^{op}$ 及其鹽，其中各X獨立地選自由以下組成之群：鹵素： $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 及 $-I$ ；且其中各 R^{op} 獨立地選自由以下組成之群： C_1-C_{20} 烷基、 C_2-C_{20} 烯基、 C_2-C_{20} 炔基、 C_6-C_{24} 芳基、 C_3-C_{24} 雜環基、 C_5-C_{24} 雜芳基、保護基及前藥部分，或兩個 R^{op} 與該兩者所連接之雜原子一起定義 C_3-C_{24} 雜環基；且 R' 為氫或 R^{op} ，其中 R^{op} 選自由以下組成之群： C_1-C_{20} 烷基、 C_6-C_{24} 芳基、 C_3-C_{24} 雜環基、 C_5-C_{24} 雜芳基及保護基。

【0082】典型地，存在的任選取代基選自由以下組成之群： $-X$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{op}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{op}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^{op})$ 、 $-NR'(R^{op})_2$ 、 $-N(R^{op})_3$ 、 $=NH$ 、 $=NR^{op}$ 、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR'C(=O)H$ 、 $NR'C(=O)R^{op}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NR'R^{op}$ 、 $-S(=O)_2R^{op}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')R^{op}$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2N(R')(R^{op})$ 、 $-S(=O)_2OR'$ 、 $-S(=O)R^{op}$ 、 $-C(=S)R^{op}$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)N(R')R^{op}$ 、 $-C(=NR')N(R^{op})_2$ 及其鹽，其中各X獨立地選自由 $-F$ 及 $-Cl$ 組成之群，其中 R^{op} 通常選自由以下組成之群： C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 雜環基、 C_5-C_{10} 雜芳基及保護基；且 R' 獨立地選自由通常由以下組成之群： C_1-C_6 烷基、 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 雜環基、 C_5-C_{10} 雜芳基及獨立地選自 R^{op} 之保護基。

【0083】更典型地，存在的任選取代基係選自由以下組成之群： $-X$ 、 $-R^{op}$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{op}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(R^{op})$ 、 $-N(R^{op})_2$ 、 $-N(R^{op})_3$ 、 $-CX_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHR^{op}$ 、 $-C(=O)N(R^{op})_2$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{op}$ 、 $-C(=O)H$ 、 $-C(=O)R^{op}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(R^{op})$ 、 $-C(=O)N(R^{op})_2$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')NH(R^{op})$ 、 $-C(=NR')N(R^{op})_2$ 、保護基及其鹽，其中各X為 $-F$ ，其中 R^{op} 係獨立地選自由

以下組成之群： C_1 - C_6 烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、 C_5 - C_{10} 雜芳基及保護基；且 R' 係選自由以下組成之群：氫、 C_1 - C_6 烷基及獨立地選自 R^{op} 之保護基。

【0084】 在一些態樣中，存在的任選烷基取代基係選自由以下組成之群： $-NH_2$ 、 $-NH(R^{op})$ 、 $-N(R^{op})_2$ 、 $-N(R^{op})_3$ 、 $-C(=NR')NH_2$ 、 $-C(=NR')NH(R^{op})$ 及 $-C(=NR')N(R^{op})_2$ ，其中 R' 及 R^{op} 係如關於以上 R' 或 R^{op} 基團中之任一者所定義。在一些彼等態樣中，如當 R^{op} 係獨立地選自由氫及 C_1 - C_6 烷基組成之群時， R' 及/或 R^{op} 取代基與其所連接之氮原子一起提供鹼性單元(BU)之鹼性官能基。在如此等部分之定義中所描述之例外(若存在)情況下，如上文所描述之伸烷基、碳環基、碳環、芳基、伸芳基、雜烷基、伸雜烷基、雜環基、雜環、雜芳基及伸雜芳基類似地經取代或未經取代。

【0085】 在其他態樣中，存在的任選烷基取代基為視情況經取代之 C_6 - C_{10} 芳基或 C_5 - C_{10} 雜芳基以定義視情況經取代之(雜)芳基烷基-，如在本文中進一步定義，其中烷基組分為飽和 C_1 - C_8 烷基或不飽和 C_3 - C_8 烷基。

【0086】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「視情況經取代之雜原子」係指官能基或其他有機部分內之雜原子或雜原子部分，其中雜原子或雜原子部分未經進一步取代或經具有單價碳原子之前述部分中之任一者取代，包括(但不限於)烷基、環烷基、烯基、芳基、雜環基、雜芳基、雜烷基及(雜)芳基烷基-，或藉由用一個或兩個 $=O$ 取代基取代而氧化。在一些態樣中，「視情況經取代之雜原子」係指未經取代或氫原子由前述取代基中之任一者置換的芳族或非芳族-NH-部分。在其他態樣中，「視情況經取代之雜原子」係指雜原子之電子經前述取代基中之任一者置換的雜芳基之芳族骨架氮原子。為了涵蓋兩種此等態樣，氮雜原子

或雜原子部分有時稱為視情況經取代之N/NH。

【0087】 因此，在一些態樣中，存在的氮原子之任選取代基係選自由以下組成之群：C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄雜芳基、(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₂₀烷基-及(C₅-C₂₄雜芳基)-C₁-C₂₀烷基-，其如本文中所定義之彼等術語一樣視情況經取代。在其他態樣中，存在的氮原子之任選取代基係獨立地選自由以下組成之群：視情況經取代之C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄雜芳基、(C₆-C₂₄芳基)-C₁-C₁₂烷基-及(C₅-C₂₄雜芳基)-C₁-C₁₂烷基-，選自由以下組成之群：C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₈烷基-及(C₅-C₁₀雜芳基)-C₁-C₈烷基，或選自由以下組成之群：C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、(C₆-C₁₀芳基)-C₁-C₆烷基-及(C₅-C₁₀雜芳基)-C₁-C₆烷基-。

【0088】 在一些態樣中，存在的任選取代基置換烷基或伸烷基部分、基團或取代基之非環狀碳鏈中之碳原子以提供C₃-C₁₂雜烷基或C₃-C₁₂伸雜烷基，且出於此目的係典型地選自由以下組成之群：-O-、-C(=O)-、-C(=O)O-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-OC(=O)NH-及-NHC(=O)O，其視情況經取代，其中-NH-為視情況經取代之雜原子部分，其中取代係藉由用來自先前關於雜原子部分所描述之群的獨立選擇之取代基置換其氫原子來進行。

【0089】 在其他態樣中，如藉由本發明之實施例所描述，當自我分解型間隔子單元內之PAB或PAB型自我分解型間隔子單元之可變基團J/J'為視情況經取代之-NH-時，氮原子藉由用宜保留其氮非共用電子對電子之定位的取代基置換其氫原子而經取代，使得其中W為肽可裂解單元之連

接子單元中之W-J鍵之裂解允許包含該視情況經取代之氮原子之自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分之自我分解。在其他態樣中，如本發明之實施例所描述，在葡萄糖醛酸單元之W'與Y之間的糖苷鍵之可變基團E'係視情況經取代之-NH-部分時，該氮原子在經取代時使其所連接之氫原子經取代基置換，該取代基宜保留該氮非共用電子對之定位以使其參與糖苷鍵，由此允許該葡萄糖醛酸單元之自我分解型間隔子單元的PAB或PAB型部分在糖苷鍵裂解時自我分解，且提供糖苷酶裂解之識別位點以使得裂解有效地與該鍵之自發性水解相競爭。在葡萄糖醛酸單元中，作為與連接子單元(LU)之其餘部分的連接位點的J'係-O-、-S-或視情況經取代之NH，其中自J'至LU之其餘部分之鍵在正常生理條件下或在目標異常細胞附近不會經歷酶促或非酶促裂解。

【0090】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「O-連接部分」係指經由該O-連接部分之氧原子連接至與其相關聯之馬庫什結構或另一有機部分的部分、基團或取代基。單價O-連接之部分具有該經由單價氧原子進行之連接且典型地為-OH、-OC(=O)R^b (酯氧基)，其中R^b為-H、視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀環烷基，其中環烷基部分為飽和或部分不飽和、視情況經取代之C₃-C₂₀烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基或視情況經取代之C₃-C₂₄雜環基，或R^b為視情況經取代之C₁-C₁₂烷基、視情況經取代之C₃-C₁₂環烷基、視情況經取代之C₃-C₁₂烯基或視情況經取代之C₂-C₁₂炔基，且其中單價O-連接之部分進一步涵蓋醚基，其為視情況經取代之C₁-C₁₂烷氧基(亦即，C₁-C₁₂脂族醚)部分，其中烷基部分為飽和或不飽和的。

【0091】 在其他態樣中，單價O-連接之部分為選自由以下組成之群之單價部分：視情況經取代之苯氧基、視情況經取代之C₁-C₈烷氧基(亦即，C₁-C₈脂族醚)及-OC(=O)R^b，其中R^b為視情況經取代之C₁-C₈烷基，其典型地為飽和的或為視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基。

【0092】 在其他態樣中，O-連接之部分為選自由以下組成之群之單價部分：-OH，及視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基醚、不飽和C₃-C₆烷基醚，及-OC(=O)R^b，其中R^b典型地為視情況經取代之C₁-C₆飽和烷基、C₃-C₆不飽和烷基、C₃-C₆環烷基、C₂-C₆烯基或苯基，或選自不包括-OH及/或-OC(=O)R^b之群，其中R^b為苯基，或R^b為選自由以下組成之群之單價部分：視情況經取代之C₁-C₆飽和烷基、C₃-C₆不飽和烷基及C₂-C₆烯基，或單價O-連接之部分為選自由以下組成之群之未經取代之O-連接之取代基：飽和C₁-C₆烷基醚、不飽和C₃-C₆烷基醚及-OC(=O)R^b，其中R^b為未經取代之飽和C₁-C₆烷基或未經取代之不飽和C₃-C₆烷基。

【0093】 其他例示性O-連接之取代基由如本文中所揭示之胺基甲酸酯、醚及碳酸酯之定義提供，其中胺基甲酸酯、醚及碳酸酯之單價氧原子鍵結於與其相關聯之馬庫什結構或其他有機部分。

【0094】 在其他態樣中，連接至碳之O-連接之部分係二價的且涵蓋=O及-X-(CH₂)_n-Y-，其中X及Y獨立地為S及O且下標n為2或3，以形成X及Y與同一個碳連接之螺環系統。

【0095】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「鹵素」係指氟、氯、溴或碘且典型地為-F或-Cl。

【0096】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「保護基」係指防止或實質上降低其所連接之原子或官能基參與非所需反應之

能力的部分。用於原子或官能基之典型保護基在Greene(1999), 「Protective groups in organic synthesis, 第3版」, Wiley Interscience中給出。諸如氧、硫及氮之雜原子保護基有時用於最小化或避免其與親電子化合物之非所需反應。其他情況下, 保護基係用於減小或消除未受保護雜原子之親核性及/或鹼度。受保護氧之非限制性實例係由-OR^{PR}給出, 其中R^{PR}係羥基之保護基, 其中羥基通常以酯(例如乙酸酯、丙酸酯或苯甲酸酯)之形式進行保護。羥基之其他保護基避免其干擾有機金屬試劑或其他高鹼性試劑之親核性, 出於此目的, 羥基通常以醚形式進行保護, 包括(但不限於)烷基或雜環基醚(例如甲基或四氫吡喃基醚)、烷氧基甲基醚(例如甲氧基甲基或乙氧基甲基醚)、視情況經取代之芳基醚及矽烷基醚(例如三甲基矽烷基(TMS)、三乙基矽烷基(TES)、第三丁基二苯基矽烷基(TBDPS)、第三丁基二甲基矽烷基(TBS/TBDMS)、三異丙基矽基(TIPS)及[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]-甲基矽烷基(SEM))。氮保護基包括用於一級胺或二級胺的保護基, 如呈-NHR^{PR}或-N(R^{PR})₂形式, 其中至少一個R^{PR}係氮原子保護基或兩個R^{PR}一起定義氮原子保護基。

【0097】 當保當保護基能夠在實現分子中別處之期望化學轉化所需的反應條件下及在需要時純化新形成之分子期間, 防止或實質上避免非所需副反應及/或保護基之過早喪失, 且可以在不會不利地影響新形成之分子之結構或立體化學完整性的條件下移除時, 該保護基係適合的保護基。在其他態樣中, 適合保護基係用於肽偶合反應中之保護基。舉例而言, 適用於妥布瓦林化合物之非環狀或環狀鹼性單元之鹼性氮原子之保護基為酸不穩定胺基甲酸酯保護基, 諸如第三丁氧基羰基(BOC)。

【0098】 除非上下文另有說明或暗示, 否則如本文中所使用之

「酯」係指具有-C(=O)-O-之結構以定義酯官能基之取代基、部分或基團，其中該結構之羰基碳原子不直接連接至另一個雜原子，但直接連接至與其相關聯之有機部分之氫或另一個碳原子，且其中單價氧原子在不同碳原子處連接至相同有機部分以提供內酯，或連接至馬庫什結構或某一其他有機部分。典型地，除酯官能基以外的酯包含以下有機部分或由其組成：該有機部分含有1至50個碳原子，典型地1至20個碳原子或更典型地1至8個、1至6個或1至4個碳原子及0至10個獨立選擇之雜原子(例如O、S、N、P、Si，但通常為O、S及N)，典型地0至2個雜原子，其中有機部分鍵結於-C(=O)-O-結構(亦即，經由酯官能基)，以提供具有有機部分-C(=O)-O-或-C(=O)-O-有機部分之化學式之結構。

【0099】 當酯為與其相關聯之馬庫什結構或其他有機部分之取代基或可變基團時，該取代基經由該酯官能基之單價氧原子鍵結於該結構或其他有機部分，使得其為單價O-連接之取代基，其有時稱為鹼氧基。在此類情況下，連接至酯官能基之羰基碳之有機部分典型地為C₁-C₂₀烷基、C₂-C₂₀烯基、C₂-C₂₀炔基、C₆-C₂₄芳基、C₅-C₂₄雜芳基、C₃-C₂₄雜環基或為此等中之任一者之經取代衍生物，例如具有1、2、3或4個取代基，更典型地為C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基、C₂-C₁₂炔基、C₆-C₁₀芳基、C₅-C₁₀雜芳基、C₃-C₁₀雜環基或此等中之任一者之經取代衍生物，例如具有1、2或3個取代基，或為C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、或苯基或此等中之任一者之經取代衍生物，例如具有1或2個取代基，其中各獨立地選擇之取代基係如本文關於任選烷基取代基所定義或為未經取代之C₁-C₆烷基或未經取代之C₂-C₆烯基。

【0100】 作為實例而非限制，例示性酯為乙酸酯、丙酸酯、異丙酸

酯、異丁酸酯、丁酸酯、戊酸酯、異戊酸酯、己酸酯(caproate)、異己酸酯、己酸酯(hexanoate)、庚酸酯、辛酸酯、苯乙酸酯及苯甲酸酯，或具有 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^b$ 之結構，其中 R^b 係如關於鹽氧基O-連接之取代基所定義且通常選自由以下組成之群：甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-丙-1-基、2,2-二甲基-丙-1-基、丙-2-烯-1-基及乙烯基。

【0101】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「醚」係指包含1、2、3、4個或更多個，典型地1或2個不鍵結於羰基部分之-O- (亦即，氧基)部分之有機部分、基團或取代基，其中不存在兩個-O-部分彼此緊鄰(亦即，直接連接)。典型地，醚含有-O-有機部分之化學式，其中有機部分係如關於鍵結於酯官能基(例如有機部分 $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$)之有機部分所描述，或如本文中關於視情況經取代之烷基所描述。當將醚敘述為與其相關聯之馬庫什結構或其他有機部分之取代基或可變基團時，醚官能基之氧連接至與其相關聯之馬庫什式且有時稱為「烷氧基」，其為例示性O-連接之取代基。在一些態樣中，醚O-連接之取代基為 C_1-C_{20} 烷氧基或 C_1-C_{12} 烷氧基，其視情況經1、2、3或4個，典型地1、2或3個取代基取代，且在其他態樣中為 C_1-C_8 烷氧基或 C_1-C_6 烷氧基，其視情況經1或2個取代基取代，其中各自獨立選擇之取代基係如本文中關於任選烷基取代基所定義，且在其他態樣中，醚O-連接之取代基為未經取代之飽和或不飽和 C_1-C_4 烷氧基，諸如(作為實例但非限制)甲氧基、乙氧基、丙氧基、異丙氧基、丁氧基及烯丙氧基(亦即， $-\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)。

【0102】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「鹽胺」係指具有視情況經取代之官能基之部分，該視情況經取代之官能基具有 $\text{R}-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^c)-$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^c)_2$ 之結構，其中不存在其他雜原子直接連

接至羰基碳且其中各 R^c 獨立地為氫、保護基或獨立選擇之有機部分，且 R 為氫或有機部分，其中獨立地選自 R^c 之有機部分係如本文中關於鍵結於酯官能基之有機部分(例如 $R-C(=O)N(R^c)$ -有機部分或有機部分- $C(=O)N(R^c)_2$)所描述或如本文中關於視情況經取代之烷基所描述。當將醯胺敘述為與其相關聯之馬庫什結構或其他有機部分之取代基或可變基團時，該醯胺官能基之醯胺氮原子或羰基碳原子鍵結至該結構或其他有機部分。醯胺通常係藉由使酸鹵化物，諸如醯氯與含有一級或二級胺之分子縮合來製備。或者，使用肽合成技術中熟知的醯胺偶合反應，其在一些態樣中經由含有羧酸之分子之活化酯來進行。經由肽偶合方法製備醯胺鍵之例示性方法提供於Benoiton (2006) 「Chemistry of peptide synthesis」，CRC Press；Bodansky (1988) 「Peptide synthesis: A practical textbook」Springer-Verlag；Frinkin, M.等人，「Peptide Synthesis」*Ann. Rev. Biochem.* (1974) 43: 419-443中。用於製備活化羧酸之試劑提供於Han等人「Recent development of peptide coupling agents in organic synthesis」*Tet.* (2004) 60: 2447-2476中。

【0103】因此，在一些態樣中，藉由使羧酸在偶合劑存在下與胺反應來製備醯胺。如本文中所使用，「在偶合劑存在下」包括使羧酸與偶合劑接觸，藉此將酸轉化成其經活化之衍生物，諸如經活化之酯或混合酸酐(在分離或不分離所得之酸之經活化衍生物的情況下)，接著或同時使所得經活化衍生物與胺接觸。在一些情況下，現場製備經活化衍生物。在其他情況下，可分離經活化衍生物以移除任何不合需要的雜質。

【0104】如本文中所使用之「碳酸酯」意謂含有具有結構-O-C(=O)-O之官能基之取代基、部分或基團。通常，如本文所用之碳酸酯基

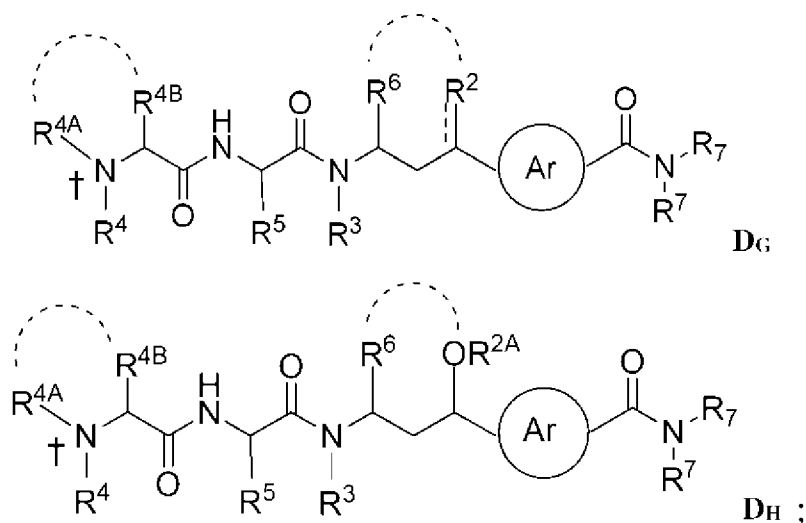
團包含鍵結至-O-C(=O)-O-結構之有機部分，其中該有機部分係如本文關於鍵結至酯官能基之有機部分(例如有機部分-O-C(=O)-O-)所描述。當將碳酸酯敘述為與其相關聯之馬庫什結構或其他有機部分之取代基或可變基團時，該碳酸酯官能基之一個單價氧原子連接至該結構或有機部分且另一個結合於如先前關於結合於酯官能基之有機部分所描述或如本文關於視情況經取代之烷基所描述之另一個有機部分的碳原子。在此類情況下，碳酸酯為例示性O-連接取代基。

【0105】如本文中所使用之「胺基甲酸酯」意謂含有視情況經取代之胺基甲酸酯官能基結構之取代基、部分或基團，該官能基結構由-O-C(=O)N(R^c)-或-O-C(=O)N(R^c)₂，或-O-C(=O)NH(視情況經取代之烷基)-或-O-C(=O)N(視情況經取代之烷基)₂表示，其中獨立選擇之視情況經取代之烷基為例示性胺基甲酸酯官能基取代基，且典型地為視情況經取代之C₁-C₁₂烷基或C₁-C₈烷基，更典型地為視情況經取代之C₁-C₆烷基或C₁-C₄烷基，其中各R^c係獨立地選擇，其中獨立選擇之R^c為氫、保護基或有機部分，其中有機部分係如本文中關於結合於酯官能基之有機部分(例如-O-C(=O)N(R^c)-有機部分或有機部分-O-C(=O)N(R^c)₂)所描述，或係如本文中關於視情況經取代之烷基所描述。典型地，胺基甲酸酯基另外包含獨立地選自R^c之有機部分，其中該有機部分係如本文中關於結合於酯官能基之有機部分所描述，例如有機部分-O-C(=O)-O-，其經由-O-C(=O)-N(R^c)-結構結合，其中所得結構具有有機部分-O-C(=O)-N(R^c)-或-O-C(=O)-N(R^c)-有機部分之化學式。當將胺基甲酸酯敘述為與其相關聯之馬庫什結構或其他有機部分之取代基或可變基團時，胺基甲酸酯官能基之單價氧(O-連接)或氮(N-連接)連接至該馬庫什式或其他有機部分。胺基甲酸酯取

代基之連接在提及此取代基之情形中得到明確陳述(N-或O連接)或暗示。本文中所描述之O-連接之胺基甲酸酯為例示性單價O-連接之取代基。

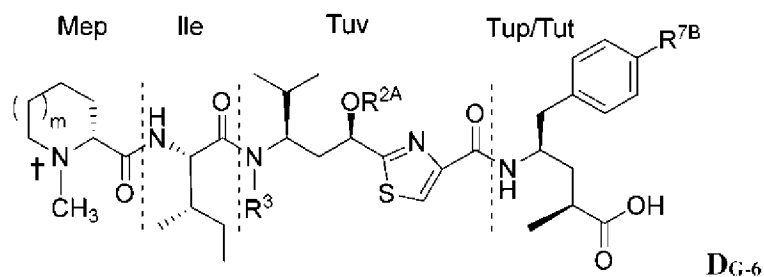
【0106】如本文中所使用，「妥布賴森藥物」或「妥布賴森化合物」為基於肽之微管蛋白破壞劑，其具有細胞毒性、細胞生長抑制或消炎活性且包含一個天然或非天然胺基酸組分及三個其他非天然胺基酸組分，其中此等非天然組分中之一者以中心5員或6員伸雜芳基部分為特徵且另一個非天然組分提供三級胺，其可用於連接至靶向劑以形成呈四級銨化胺形式之配位體藥物複合體(LDC)，使得妥布賴森藥物變成四級銨化藥物單元。

【0107】妥布賴森化合物通常具有 D_G 或 D_H 之結構：



【0108】其中直虛線指示任選雙鍵，彎曲虛線指示任選環化，帶圓圈的Ar指示在妥布賴森碳骨架內1,3-經取代且在其他地方視情況經取代之伸芳基或伸雜芳基，其中伸芳基或伸雜芳基及其他可變基團係如本發明之實施例中所定義。

【0109】天然存在之妥布賴森化合物具有 D_{G-6} 之結構。



【0110】 且如由豎直虛線所指示，方便地分成四個胺基酸次單元，亦即，N-甲基-2-哌啶甲酸(Mep)、異白胺酸(Ile)、妥布瓦林(Tuv)及妥布苯丙胺酸(Tup，當R^{7A}為氫時)或妥布洛辛(Tut，當R^{7A}為-OH時)。存在約十二種目前已知的天然存在之妥布賴森且命名為妥布賴森A-I、妥布賴森U、妥布賴森V及妥布賴森Z，其結構由關於在基於妥布賴森之四級銨化藥物單元的實施例中所定義之結構D_{G-6}的可變基團所指示。

【0111】 前妥布賴森(Pretubulysin)通常具有結構D_G、D_{G-6}或D_H，其中R³為-CH₃且R^{2A}為氫，且脫甲基妥布賴森具有D_G、D_{G-6}或D_H之結構，其中R³為氫且包括由其中R³為氫之基於妥布賴森之四級銨化藥物單元之實施例給出之其他妥布賴森結構，且其中其他可變基團係如關於妥布賴森所描述。前妥布賴森及脫甲基妥布賴森視情況包括於妥布賴森之定義中。

【0112】 在結構D_G、D_{G-6}、D_H及本文在基於妥布賴森之四級銨化藥物單元之實施例中所描述之其他妥布賴森結構中，當此類結構對應於配位體藥物複合體、藥物連接子化合物或其前驅體或併入其中作為四級銨化妥布賴森藥物單元時，所指示之(†)氮原子為四級銨化位點。典型地，由妥布賴森化合物之含有三級胺之N端組分之氮原子與自我分解型間隔子單元中PAB或PAB型部分之苯甲基碳之共價連接來產生D⁺之四級銨化部分。

【0113】 如本文所用之「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物的醫藥學上可接受之有機或無機鹽。化合物通常含有至少一個胺基，且因此酸加

成鹽可用此胺基形成。例示性鹽包括(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、酸性磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸性檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、麩胺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即1,1'-亞甲基-雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。

【0114】醫藥學上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對離子。相對離子典型地為使被引入至母化合物上之電荷穩定之有機或無機部分。醫藥學上可接受之鹽在其結構中具有一個或超過一個帶電原子。在其中多個帶電原子為醫藥學上可接受之鹽之一部分之情況下，通常存在多個相對離子，或存在多個帶電相對離子。因此，醫藥學上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及一或多個相對離子。典型地，四級銨化妥布賴森藥物單元呈醫藥學上可接受之鹽形式。在彼等態樣中，四級銨化妥布賴森藥物單元之N端組分之四級銨化氮與醫藥學上可接受之相對陰離子相關聯且在其他態樣中，C端組分之羧酸亦以離子化形式存在且與醫藥學上可接受之相對陽離子相關聯。

【0115】醫藥學上可接受之鹽通常係選自P. H. Stahl及C. G. Wermuth編，*Handbook of Pharmaceutical Salts : Properties , Selection and Use*，Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA，2002中所描述之鹽。鹽選擇取決於藥品必須呈現之特性，包括視預定投與途徑而定的在各種pH值下之充分水溶性、適合於處理的具有流動特徵之結晶度及較低吸濕性

(亦即水吸收對比相對濕度)，及在加速條件下測定化學及固態穩定性所需的存放期(亦即，用於在儲存於40°C及75%相對濕度下時測定降解或固態變化)。

【0116】 如本文中所使用之「抗體」係以最廣泛含義使用且具體涵蓋完整單株抗體、多株抗體、單特異性抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及其呈現所需生物活性之抗原結合片段，其限制條件為抗體片段具有所需數目之用於連接至所需數目之四級銨化藥物-連接子部分之位點。抗體之原生形式為四聚體且典型地由兩個相同的免疫球蛋白鏈對組成，各對具有一個輕鏈及一個重鏈。在每一對中，輕鏈可變區及重鏈可變區(VL及VH)一起主要負責與抗原之結合。輕鏈及重鏈可變域由間雜有三個亦稱為「互補決定區」或「CDR」之高變區的構架區組成。在一些態樣中，恆定區由免疫系統識別且與其相互作用(參見例如Janeway等人，2001，*Immunol. Biology*，第5版，Garland Publishing，New York)以發揮效應功能。抗體包括任何同型(例如IgG、IgE、IgM、IgD及IgA)或其子類別(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。抗體可來源於任何適合的物種。在一些態樣中，抗體源自人類或鼠類。此類抗體包括人類、人類化或嵌合抗體。抗體或其抗體片段為例示性靶向劑，其以抗體配位體單元形式對應於本發明之配位體藥物複合體或併入其中。

【0117】 在一些態樣中，抗體選擇性且特異性結合於作為例示性異常細胞之過度增殖性細胞或過度刺激性哺乳動物細胞上之抗原決定基，其中與正常細胞相比，抗原決定基優先由異常細胞呈現或更多地表徵，或與未定位於異常細胞位點之正常細胞相比，優先由異常細胞附近的正常細胞呈現或更多地表徵。在彼等態樣中，哺乳動物細胞通常為人類細胞。併入

配位體單元中之抗體之其他態樣由配位體藥物複合體之實施例描述。

【0118】如本文所使用，「單株抗體」係指自實質上均質之抗體群體獲得的抗體，亦即，構成該群體之個別抗體除可能少量存在的可能天然存在之突變或糖基化模式之差異之外，其餘皆相同。單株抗體針對單一抗原位點具有高度特異性。修飾語「單株」指示抗體之特徵為自實質上均質之抗體群獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法來產生該抗體。

【0119】如本文中使用的術語「配位體藥物複合體」或「LDC」係指一種構築體，其包含併入或對應於靶向劑之配位體單元(L)及併入或在結構上對應於妥布賴森化合物之四級銨化妥布賴森藥物單元(D⁺)，其中L及D⁺經由連接子單元(LU)彼此結合，其中配位體藥物複合體經由其目標配位體單元選擇性結合於目標部分。在一些情況下，術語配位體藥物複合體為複數個個別複合體化合物(亦即組合物)，該等個別複合體化合物主要在結合於各配位體單元之D⁺單元之數目及/或配位體單元上D⁺單元之結合位置方面不同。在其他情況下，術語配位體藥物複合體適用於組合物之個別成員或化合物。如下文所定義，抗體藥物複合體為一種類型之配位體藥物複合體，其中其配位體單元為抗體或其抗原結合片段之配位體單元。配位體藥物複合體具有通式L-(L_R-B_b-(A-W-Y-D⁺)_n)_p，其中L_R為L_{SS}/L_S或其他主要連接子，其具有含有L_b之部分，其與其他可變基團一起在其他地方定義。

【0120】如本文中所使用，術語「抗體藥物複合體」或「ADC」係指經由插入連接子單元共價連接至四級銨化妥布賴森藥物單元之抗體殘餘物或其抗原結合片段，在一些態樣中稱為抗體配位體單元。通常，該術語係指具有相同的D⁺、連接子單元及配位體單元之複合體化合物之集合(亦

即，群體或複數個)，其中容許如先前關於單株抗體或實質上相同的抗體配位體單元所描述之序列及糖基化模式之變化，如通常在多株抗體情況下所發現，其在一些態樣中具有可變負載及/或連接至各抗體殘餘物之四級銨化妥布賴森藥物連接子部分之分佈(如例如當複數種此類化合物中之任兩種抗體藥物複合體化合物之四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)之數目相同，但其與靶向部分之連接位點之位置不同時)。在彼等情況下，抗體藥物複合體係由複合體化合物之平均藥物負載描述。抗體藥物複合體組合物中以每個抗體配位體單元或其抗原結合片段計的四級銨化藥物單元之平均數目(亦即，抗體藥物複合體化合物群體之平均數目，該等抗體藥物複合體化合物在一些態樣中，主要在存在於該群體中之抗體藥物複合體化合物中之每一者中的抗體配位體單元上之共軛四級銨化妥布賴森藥物單元之數目及/或其位置方面不同)。在該情形中， p 為約2至約24或約2至約20範圍內之數字，且通常為約2、約4、約8、約10或約12。在其他情形中， p 表示共價結合於抗體藥物複合體化合物群體內的抗體藥物複合體之單個抗體配位體單元之四級銨化妥布賴森藥物單元之數目，其中該群體中之化合物在一些態樣中主要在共軛四級銨化妥布賴森藥物單元之數目及/或位置方面不同。在該情形中， p 表示為 p' 且為在1至24或1至20，典型地1至12或1至10且更典型地1至8範圍內之整數。在其他態樣中，抗體靶向劑之基本上所有可獲得之反應性官能基形成共價鍵以用於與四級銨化藥物單元結合，其提供連接至最大數目之四級銨化藥物連接子部分之抗體配位體單元，使得抗體藥物複合體組合物之 p 值與組合物之抗體藥物複合體化合物中之每一者之各 p' 值相同或幾乎相同，使得僅存在少量的具有較低 p' 值之抗體藥物複合體化合物(若存在)，如使用電泳或適合的層析方法(諸如

HIC、逆相HPLC或尺寸排阻層析)偵測。

【0121】 在一些態樣中，藉由如上文結合質譜偵測所描述之習知層析手段表徵來自結合反應之製劑中之以每個抗體配位體單元計的四級銨化妥布賴森藥物單元之平均數目。在其他態樣中，針對 p' 值測定複合體化合物之定量分佈。在彼等情況下，可藉由諸如前述層析方法之手段實現均質抗體藥物複合體化合物(其中 p' 為來自抗體藥物複合體組合物之某一值)與具有其他 D^+ 負載之化合物之分離、純化及表徵。

【0122】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中使用的術語「藥物連接子化合物」係指具有主要連接子、存在的任選次要連接子及四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)之化合物，其中主要連接子包含配位體共價結合前驅體(L_b')部分，其能夠與靶向劑反應以在 L_b 與併入或對應於靶向劑之配位體單元之間形成共價鍵。藥物連接子化合物具有通式 $L_R-(B_b-(A-W-Y-D^+)_n)_p$ ，其可變基團在其他地方定義，其中 L_R 在一些態樣中為 L_{SS} ，且有時分別展示為 L_R' 及 L_{SS}' ，以明確指示此等標識為配位體藥物複合體中之 L_R 及 L_{SS} 之前驅體。

【0123】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中使用的術語「選擇性結合」及「選擇性地結合」係指作為抗體藥物複合體中之靶向部分之抗體、其抗原結合片段或抗體配位體單元，其能夠以免疫選擇性及特異性方式與其同源靶向抗原結合且不與多種其他抗原結合。典型地，除緊密相關抗原以外，抗體或其抗原結合片段以至少約 1×10^{-7} M且較佳約 1×10^{-8} M至 1×10^{-9} M、 1×10^{-10} M或 1×10^{-11} M之親和力結合其靶向抗原且以大於其結合於非特異性抗原(例如BSA、酪蛋白)之親和力至少兩倍的親和力結合於該預定抗原，其中當抗體或其抗原結合片段對應於配位體藥物

複合體或併入其中作為抗體配位體單元時，實質上保持該等親和力。

【0124】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所使用，「靶向劑」係指能夠選擇性結合於靶向部分的一種藥劑且當將其併入配位體藥物複合體中作為配位體單元時，或當配位體藥物複合體之配位體單元在結構上對應於該靶向劑或併入該靶向劑之結構使得該配位體單元成為該複合體之靶向部分時，該靶向劑實質上保持選擇性結合於靶向部分之能力。在一些態樣中，靶向劑為選擇性且特異性結合於可達抗原之抗體或其抗原結合片段，該可達抗原為異常細胞所特有或與正常細胞相比以更高的複本數存在於該細胞上，或為在實現免疫選擇性細胞毒性之程度上對發現此等細胞之周圍環境具有特定性之可達抗原，該細胞毒性應轉譯成可接受之治療指數。在其他態樣中，靶向劑係選擇性結合於異常細胞所特有或在該等細胞上以較大豐度存在之可達受體，或選擇性結合於發現異常細胞之周圍環境的細胞特有之可達受體的受體配位體。典型地，靶向劑為如本文中所定義之抗體或其抗原結合片段，其選擇性結合於異常哺乳動物細胞之靶向部分，更典型地選擇性結合於異常人類細胞之靶向部分。

【0125】 如本文中所定義，「靶向部分」為呈非共軛形式之由靶向劑特異性識別之部分，或配位體藥物複合體之靶向部分，其為對應於或併入有靶向劑之複合體之配位體單元。在一些態樣中，靶向部分存在於異常細胞上、異常細胞內或異常細胞附近且通常以與正常細胞相比更大的豐度或複本數存在於彼等細胞上，或以與在不存在異常細胞情況下之正常細胞之環境相比更大的豐度或複本數存在於異常細胞之環境中達到足夠程度，以提供免疫選擇性細胞毒性，其應轉譯成可接受之治療指數。在一些態樣中，靶向部分為可獲得選擇性及由抗體特異性結合之抗原，該抗體為例示

性靶向劑，其作為配位體藥物複合體組合物或其化合物中之抗體配位體單元併入或與其對應。在其他態樣中，靶向部分係細胞外可達之細胞膜受體配位體的靶向部分，其在併入該受體配位體或在結構上對應於該受體配位體的配位體藥物複合體或其化合物之配位體單元所提供之同源靶向部分結合時可以經內化，或能夠在細胞表面受體結合之後進行配位體藥物複合體化合物之被動或易化性轉運。在一些彼等態樣中，靶向部分係存在於異常哺乳動物細胞上或存在於此類異常細胞之環境所特有之哺乳動物細胞上。在其他彼等情況下，靶向部分係異常哺乳動物細胞之抗原，更典型地為異常人類細胞之靶向部分。

【0126】「抗原」為能夠選擇性結合於非共軛抗體或其抗原結合片段或包含抗體配位體單元之抗體藥物複合體之實體，該抗體配位體單元對應於或併入有該抗體或抗原結合片段。在一些態樣中，抗原為細胞外可達細胞表面蛋白質、醣蛋白或與未定位至異常細胞之正常細胞相比優先由異常細胞呈現之碳水化合物且更通常為細胞表面醣蛋白。在一些情況下，具有抗原之異常細胞為哺乳動物中之過度增殖性細胞。在其他情況下，具有抗原之異常細胞係哺乳動物中過度活化免疫細胞。在其他態樣中，與通常由正常細胞在不存在此類異常細胞之情況下經歷的環境對比，特異性結合抗原存在於哺乳動物中過度增殖性細胞或過度活化之免疫細胞的特定環境中。在其他態樣中，細胞表面抗原能夠在抗體藥物複合體(ADC)化合物之選擇性結合時內化且與其中發現過度增殖或過度刺激性免疫細胞之環境中特定的鄰近細胞相關聯。抗原為抗體藥物複合體之例示性靶向部分，其中其靶向抗體配位體單元對應於或併入有抗體或其抗原結合片段，其優先識別靶向抗原且因此能夠選擇性結合於該抗原。

【0127】 作為實例而非限制，與癌細胞相關聯之抗原包括CD19、CD70、CD30及CD33，該等癌細胞對於本發明之ADC為細胞表面可達的。

【0128】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所使用，「靶細胞(Target cell/ targeted cell)」或類似術語係配位體藥物複合體經設計成與之相互作用以便抑制異常細胞之增殖或其他非所需活性的預定細胞。在一些態樣中，靶細胞係過度增殖性細胞或過度活化之免疫細胞，其係例示性異常細胞。彼等異常細胞通常為哺乳動物細胞且更通常為人類細胞。在其他態樣中，靶細胞位於異常細胞附近，使得鄰近細胞上配位體藥物複合體之作用對異常細胞具有預定作用。舉例而言，鄰近細胞可為腫瘤異常血管所特有之上皮細胞。由配位體藥物複合體靶向彼等血管細胞將對此等細胞具有細胞毒性或細胞生長抑制作用，咸信其引起對遞送至腫瘤之鄰近異常細胞之營養物之抑制。此類抑制將間接地對異常細胞具有細胞毒性或細胞生長抑制作用，且亦可在以妥布賴森化合物形式釋放其四級銨化藥物單元之後對鄰近異常細胞具有直接細胞毒性或細胞生長抑制作用(亦即，旁路作用)。

【0129】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中使用的術語「配位體單元」為配位體藥物複合體之組分且為該複合體之靶向部分，其能夠選擇性結合於其同源靶向部分，且併入有或對應於優先識別靶向部分之靶向劑之結構。配位體單元(L)包括(但不限於)來自受體配位體、針對細胞表面抗原之抗體及轉運蛋白受質之配位體單元。在一些態樣中，待由配位體藥物複合體組合物之複合體化合物結合之受體、抗原或轉運體以與正常細胞相比更大的豐度存在於異常細胞上以實現免疫選擇性細胞毒性，

其應轉譯成可接受之治療指數。在其他態樣中，待由組合物之配位體藥物複合體化合物結合之受體、抗原或轉運體以更大的豐度存在於異常細胞附近之正常細胞上(與遠離異常細胞位點之正常細胞相比)，以在自該配位體藥物複合體化合物釋放 D^+ 時使鄰近異常細胞選擇性暴露於妥布賴森化合物。本文中及本發明之實施例將進一步描述配位體單元(包括抗體配位體單元)之各種態樣。

【0130】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所使用，術語「連接子單元」係指配位體藥物複合體中插入四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)與配位體單元(L)之間且共價連接至該四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)及配位體單元(L)的有機部分，術語四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)及配位體單元(L)如本文所定義。連接子單元(LU)包含主要連接子(L_R)，其為該單元之必需組分；及任選次要連接子(L_O)，其存在於且插入於配位體藥物複合體化合物之四級銨化藥物連接子內之 L_R 與 D^+ 之間或藥物連接子化合物之 D^+ 與 L_R 之間，其在後一種情況下可表示為 L_R' 以明確指示其為配位體藥物複合體中 L_R 之前驅體。在一些態樣中，當 L_R 為 L_{SS} 或 L_S 時， L_R 包含丁二醯亞胺(M^2)或丁二酸醯胺(M^3)部分且有時進一步包含配位體藥物複合體化合物之連接子單元內之鹼性單元(非環狀或環狀)，且在其他態樣中，當 L_R' 為 L_{SS}' 時，主要連接子包含藥物連接子化合物中之順丁烯二醯亞胺(M^1)部分，且有時進一步包含受保護或質子化之鹼性單元(非環狀或環狀)。由於如本文中所描述之藥物連接子化合物有時包含順丁烯二醯亞胺(M^1)部分，靶向劑之連接，其產生配位體單元(L)，經由靶向劑之反應性硫醇官能基之硫原子，藉助於該硫原子與 M^1 之順丁烯二醯亞胺環系統之邁克爾加成(Michael addition)對此類藥物連接子化合物起作用。當靶向

劑為抗體或其抗原結合片段，在一些態樣中，反應性硫醇官能基係由雙硫鍵還原產生之抗體之半胱胺酸硫醇及/或原生抗體胺基酸殘基之其他化學修飾及/或經由遺傳工程改造進行之引入提供。作為該加成之結果，配位體藥物複合體化合物之連接子單元含具有經硫基取代之丁二醯亞胺環系統的丁二醯亞胺(M^2)部分。當在該環系統歸因於存在作為自我穩定型連接子(L_{ss})之一部分之非環狀或環狀鹼性單元而在受控條件下之水解後，連接子單元含有鹼性單元時(其中配位體藥物複合體內之 L_R 為 L_{ss})，產生丁二酸-醯胺(M^3)部分，其為自穩定連接子(L_s)之組分，如本文進一步描述。因此，配位體藥物複合體化合物中之 L_{ss} 水解，使得作為 L_R 之 L_{ss} 變成 L_s 。該水解係可控制的，因為如本文進一步描述的鹼性單元(BU)足夠靠近丁二醯亞胺環系統。若在 L_R 中不存在鹼性單元，則丁二醯亞胺部分之水解仍可以發生，但可能係以不受控制之方式進行。

【0131】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中使用的術語「主要連接子」係指連接子單元(LU)之必需組分，其提供與配位體藥物複合體之配位體單元之連接位點且在藥物連接子化合物中能夠提供該連接。在一些態樣中，主要連接子為配位體藥物複合體或藥物連接子化合物中之自我穩定(L_{ss})連接子且在其他態樣中，為配位體藥物複合體中之自我穩定(L_s)連接子，如本文進一步描述。藥物連接子化合物或配位體藥物複合體中之 L_{ss} 主要連接子之特徵分別在於鹼性單元附近的順丁烯二醯亞胺(M^1)或丁二醯亞胺(M^2)部分，而配位體藥物複合體組合物或其化合物中之 L_s 主要連接子之特徵在於鹼性單元附近的丁二酸醯胺(M^3)部分。本發明之 L_{ss} 或 L_s 主要連接子亦以鍵結至 M^1 或 M^2 之順丁烯二醯亞胺或丁二醯亞胺環系統之醯亞胺氮或 M^3 之醯胺氮的 C_1 - C_{12} 伸烷基部分為特徵，其中在一些態

樣中，該伸烷基部分經非環狀鹼性單元取代且可進一步經任選取代基取代或在其他態樣中併入環狀鹼性單元且視情況經取代。不含鹼性單元之主要連接子亦可含有C₁-C₁₂伸烷基部分，其鍵結至M¹或M²之順丁烯二醯亞胺或丁二醯亞胺環系統之醯亞胺氮。具有L_{SS}主要連接子之藥物連接子化合物通常以通式L_{SS}-L_O-D⁺表示，而具有L_{SS}主要連接子之配位體藥物複合體通常以通式L-(L_{SS}-L_O-D⁺)_p表示且具有L_S主要連接子之配位體藥物複合體通常以通式L-(L_S-L_O-D⁺)_p表示，其中可變基團係如本文中先前所定義。

【0132】 L_{SS}之順丁烯二醯亞胺(M¹)部分，有時展示為L_{SS}'以明確指示其為藥物連接子化合物中或其他含M¹主要連接子中之配位體藥物複合體中之L_{SS}的前驅體，能夠與靶向劑之硫醇官能基反應以形成配位體藥物複合體之主要連接子中的經硫基取代之丁二醯亞胺部分(M²)，其中硫基取代基為併入有靶向劑或對應於靶向劑之結構的配位體單元，且其中該配位體單元經由來自靶向劑之硫醇官能基中之一者的硫原子鍵結至M²。作為該反應之結果，靶向劑變得共價鍵結至主要連接子作為配位體單元。L_{SS}主要連接子中之M²之後續水解產生L_S主要連接子，其中M²轉化成丁二酸醯胺部分(M³)。取決於丁二醯亞胺環系統之兩個羰基對水解之相對反應性，該連接子部分可以兩種區位異構體(M^{3A}及M^{3B})混合物之形式存在。

【0133】 除非上下文另有說明或暗示，如本文中使用的術語「配位體共價結合部分」係指配位體藥物複合體中之連接子單元(LU)之部分，其與配位體單元(L)及連接子單元之其餘部分互連且來源於藥物連接子化合物中相應配位體共價結合前驅體(L_b')部分與靶向部分之反應。舉例而言，當L_b'包含順丁烯二醯亞胺部分(M¹)時，該部分與靶向部分之反應性硫醇官能基之反應將L_b'轉化成配位體共價結合(L_b)部分，以便獲得經硫基

取代之丁二醯亞胺部分，其中其硫基取代基包含對應於或併入有靶向部分之配位體單元之硫原子。在另一實例中，當 L_b' 包含經活化羧酸官能基時，該官能基與靶向部分中離胺酸之 ϵ 胺基的反應將該官能基轉化成醯胺，其中該醯胺官能基在 L_b 與所連接之配位體單元之間共用。由其獲得之其他含有 L_b' 之部分及含有 L_b 之部分描述於本發明之實施例中。在一些情況下，靶向部分由雙功能性分子衍生以提供與 L_b' 部分稠合之中間體。由於該縮合，因此形成之 L_b 部分具有可歸因於雙官能性分子及 L_b' 之原子。

【0134】「配位體共價結合前驅體」為用於製備連接子單元的連接子單元或其子結構之部分，其能夠在製備配位體藥物複合體期間共價結合於靶向部分，由此該配位體結合部分前驅體(L_b')部分轉化成配位體共價結合(L_b)部分。在一些態樣中， L_b' 部分典型地具有能夠與親核試劑或親電試劑反應之官能基，該親核試劑或親電試劑對於抗體或其抗原結合片段而言為原生的，或藉由化學轉型或遺傳工程改造而引入抗體或抗原結合片段中。在一些態樣中，親核試劑為包含抗體或抗原結合片段之肽之N端胺基或該肽之離胺酸殘基之 ϵ 胺基。在其他態樣中，親核試劑為來自藉由遺傳工程改造引入之半胱胺酸殘基或來自抗體或其抗原結合片段之鏈間二硫鍵之化學還原之硫氫基之硫原子。在一些態樣中，親電試劑為藉由抗體碳水化合物部分之選擇性氧化引入的醛或為來自使用遺傳工程改造tRNA/tRNA合成酶對引入抗體中之非天然胺基酸的酮。彼等及其他用於引入反應性官能基以提供抗體中之共軛位點之方法評述於Behrens及Liu「Methods for site-specific drug conjugation to antibodies」*mAB* (2014) 6(1): 46-53中。

【0135】除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「次

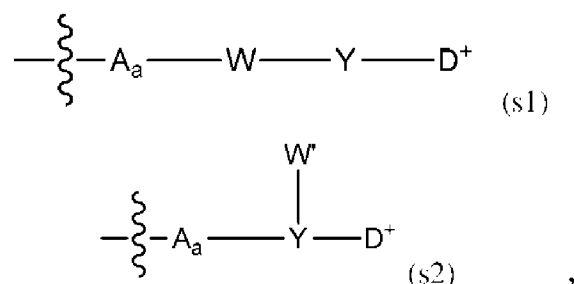
要連接子」係指連接子單元(LU)中之有機部分，其中次要連接子(L_O)為該單元之任選組分，其存在且使四級銨化妥布賴森藥物單元與主要連接子(L_R)互連，該主要連接子在一些態樣中為藥物連接子化合物或配位體藥物複合體化合物之自我穩定型(L_{SS})連接子，或為在L_{SS}水解時獲得之配位體藥物複合體化合物之自穩定(L_S)連接子。通常，L_R經由兩種連接子單元組分之間共用的雜原子或官能基連接至L_O，其中L_O進一步包含具有PAB或PAB型部分之自我分解型間隔子單元(Y)及肽可裂解單元。在彼等態樣中，W、Y及D⁺以線形組態佈置，如由-W-Y-D⁺表示，其中可裂解單元W為肽可裂解單元且鍵結至D⁺之Y為PAB或PAB型自我分解型間隔子單元。在其他態樣中，L_O包含葡萄糖醛酸單元，其中具有PAB或PAB型自我分解型部分之自我分解型間隔子單元經由糖苷可裂解鍵連接至碳水化合物部分(Su)，其中使Su連接至Y之碳水化合物部分及糖苷雜原子(E')稱為W'。在彼等態樣中，可裂解單元W為式-Y(W')-之葡萄糖醛酸單元且W'、Y及D⁺以正交組態佈置，如由-Y(W')-D⁺表示，其中鍵結至W'及D⁺之Y為PAB或PAB型自我分解型間隔子單元。

【0136】 在彼等態樣中之任一者中，次要連接子可進一步包含第一任選延伸子單元(A)及/或當LU連接至超過一個四級銨化藥物單元時包含分支單元(B)。若存在，則第一任選延伸子單元使L_R (其在一些態樣中為L_{SS}或L_S)視情況經由B之中間性(取決於其存在或不存在)與次要連接子之其餘部分互連，或視情況藉助於A_O (其為任選第二延伸子單元)經由-W-Y-與D⁺互連，當W為肽可裂解單元或當W為葡萄糖醛酸單元時，經由次要連接子之-Y(W')-，其中共價連接至W或W'之Y為具有PAB或PAB型部分之自我分解型間隔子單元。當L_R為L_{SS}/L_S時，A_O (若存在)為L_R之組分，且

當 L_R 不為 L_{SS}/L_S 時，則 A_O 為 A 之子單元或取代基。

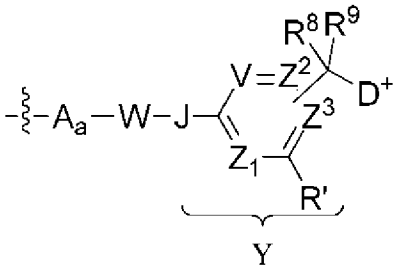
【0137】 由於作為肽可裂解單元之 W 或葡萄糖醛酸單元 W' 係連接至自我分解型間隔子單元，故針對 W/W' 之酶作用引起自我分解型間隔子單元之斷裂且伴隨釋放呈NAMPTi化合物形式之 D^+ 。自我分解型間隔子單元之該斷裂係藉由使 D^+ 與如本文中所描述之間隔子單元的PAB或PAB型部分發生1,4-或1,6-消除反應來進行。

【0138】 例如，當僅一個四級銨化妥布賴森藥物單元連接至LU時，鍵結至連接子單元中之 D^+ 的次要連接子(L_O)通常係由結構s1或結構S2表示：



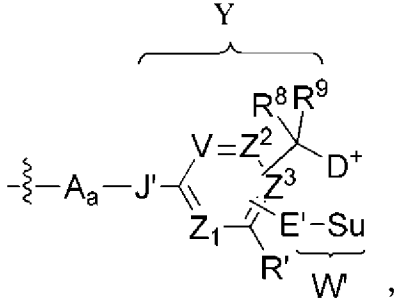
【0139】 其中可變基團係如本文中所定義。在結構s1中， Y 為如本文所描述之自我分解型間隔子單元(Y)，其中其PAB或PAB型部分鍵結至 D^+ 且 W 為肽可裂解單元。在結構s2中， Y 係如本文所描述之自我分解型間隔子單元(Y)，其中其PAB或PAB型部分經葡萄糖醛酸單元 W' 及 D^+ 取代，且在配位體藥物複合體中進一步經 $-L_R-A_a-$ 取代，其中 L_R 鍵結至配位體單元(L)，或在藥物連接子化合物中進一步經 $L_R'-A_a-$ 取代。

【0140】 通常，具有結構s1之鍵結至 D^+ 之次要連接子係由以下表示，其中下標 a 為0或1：



【0141】

【0142】 且具有結構s2之鍵結至D⁺之次要連接子係由以下表示，其中下標a為0或1：



【0143】

【0144】 其中J/J'、V、Z¹、Z²、Z³、R'、R⁸及R⁹係如在關於PAB或PAB型自我分解型間隔子單元之實施例中所定義，且E'及Su係如在關於式-Y(W')-之葡萄糖醛酸單元之實施例中所定義；且其中結構s1之次要連接子中之中心伸(雜)芳基上之A_a-W-J-及-C(R⁸)(R⁹)-D⁺取代基彼此為鄰位或對位，或結構s2之次要連接子中之中心伸(雜)芳基上之-E'-Su (亦即W')及-C(R⁸)(R⁹)-D⁺取代基彼此為鄰位或對位。

【0145】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「順丁烯二醯亞胺部分」係指藥物連接子化合物之主要連接子之組分，其在一些態樣中為自我穩定型連接子且有時表示為L_R'或L_{SS}'以明確指示藥物連接子化合物為配位體藥物複合體化合物之L_R/L_{SS}之前驅體。順丁烯二醯亞胺部分(M¹)能夠藉由靶向劑之反應性硫醇官能基之硫原子參與邁克爾加成(亦即，1,4-共軛加成)，以提供經硫基取代之丁二醯亞胺(M²)部分，其中硫基取代基係來自配位體單元，該配位體單元併入有或對應於如本文在配位體藥物複合體組合物或其化合物中所描述之靶向劑之結構。藥物連接子

化合物之 M^1 部分經由其醯亞胺氮原子連接至主要連接子之其餘部分。除醯亞胺氮原子以外， M^1 部分通常未經取代，但可以在其順丁烯二醯亞胺環系統之環狀雙鍵處經不對稱取代。此類取代可以使靶向劑之反應性硫醇官能基的硫原子與順丁烯二醯亞胺環系統中位阻較小或缺電子較多的雙鍵鍵結之碳原子(取決於主要影響較大者)發生有區域選擇性偏好之共軛加成反應。該共軛加成反應產生丁二醯亞胺(M^2)部分，其係經由靶向劑提供的硫醇官能基之硫原子得到的硫基經配位體單元取代之部分。當 L_R 為 L_{SS} 時，作為 M^1 之醯亞胺氮之取代基且使 L_{SS} 連接連接子單元之其餘部分之藥物連接子化合物中之 L_{SS} 之組分為 A_R ，其為必需的延伸子單元。在一些態樣中， A_R 包含視情況經取代之 C_1 - C_4 伸烷基部分，其由鹼性單元取代或併入有鹼性單元且及視情況與 A_O 組合，為視情況經[HE]取代之視情況經取代之 C_1 - C_{12} 伸烷基，其中[HE]為促水解部分。在其他態樣中，當藥物連接子化合物中之 L_R 不為 L_{SS} ，但仍包含順丁烯二醯亞胺部分或某一其他 L_b' 部分時， L_b' 連接至任選次要連接子之第一延伸子單元，其在一些態樣中視情況與 A_O 組合，為視情況經[HE]取代之視情況經取代之 C_1 - C_{12} 伸烷基。因此，在其中 L_R 為 L_{SS} 之態樣中， C_1 - C_{12} 伸烷基部分有時包含存在的第二任選延伸子單元(A_O)，其皆為 L_{SS} 之組分，其中 A_O 使 L_{SS} 在通常遠離 C_1 - C_{12} 伸烷基部分與醯亞胺氮原子之連接位點的位置連接至次要連接子。因此，在彼等態樣中， $-A_R-A_O-$ 之 C_1 - C_{12} 伸烷基部分之取代基為非環狀鹼性單元，使得主要連接子(L_R)為藥物連接子化合物之自我穩定型連接子(L_{SS})，且在其他此類態樣中， $-A_R-A_O-$ 之視情況經取代之 C_1 - C_{12} 伸烷基部分併入有環狀鹼性單元。當 L_R 不為 L_{SS} 時， A_O 為第一延伸子單元(A)之子單元或取代基，該第一延伸子單元為次要連接子之任選組分。

【0146】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「丁二醯亞胺部分」係指一種主要連接子之組分，其又為配位體藥物複合體之連接子單元之組分，且由靶向劑之反應性硫醇官能基之硫原子與藥物連接子化合物或其含有 M^1 之前驅體中之順丁烯二醯亞胺部分(M^1)之順丁烯二醯亞胺環系統之邁克爾加成產生。因此，丁二醯亞胺(M^2)部分包含經硫基取代之丁二醯亞胺環系統，其醯亞胺氮原子經由視情況經取代之 C_1-C_{12} 伸烷基部分經主要連接子之其餘部分取代，其在一些態樣中為視情況與 A_O 組合之 A_R 之組分，如當主要連接子為自我穩定型連接子時。在彼等態樣中，伸烷基部分將環狀鹼性單元併入 A_R 中或如其他地方所描述經非環狀鹼性單元取代，且視情況在其可能存在於 M^1 前驅體上之丁二醯亞胺環系統處經取代基取代。在一些態樣中，配位體藥物複合體化合物之 L_{SS} 中之丁二醯亞胺環系統上之彼等任選取代基不存在且在其他態樣中， $-A_R-A_O-$ 之 C_1-C_{12} 伸烷基部分視情況在通常遠離其與醯亞胺氮原子之連接位點的位置處經[HE] (其皆為 L_{SS} 主要連接子之組分)取代。又，視情況與 A_O 組合(亦即， $-A_R-A_O-$)之 A_R 之 C_1-C_{12} 伸烷基部分直接地或經由 A_O 之[HE]間接地共價連接至次要連接子。

【0147】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「丁二酸-醯胺部分」係指配位體藥物複合體內連接子單元之自穩定連接子(L_S)之組分且具有丁二酸醯胺半酸殘基之結構，其有時稱為丁二酸醯胺，其醯胺氮由 L_S 之另一組分取代，其中該組分為視情況與 A_O 組合之視情況經取代之 C_1-C_{12} 伸烷基部分，其在一些態樣中併入有環狀鹼性單元且視情況經[HE]取代，或在其他態樣中經非環狀鹼性單元取代且視情況經[HE]取代，其中丁二酸醯胺(M^3)部分進一步由 $L-S$ -取代，其中 L 為併入有或對

應於靶向劑之配位體單元且S為來自該靶向劑之硫原子。丁二醯亞胺(M^3)部分係由自我穩定型主要連接子中丁二醯亞胺(M^2)部分之硫基經取代之丁二醯亞胺環系統的一個羰基-氮鍵在鹼性單元幫助下水解斷裂而得到。因此， M^3 部分具有游離羧酸官能基及醯胺官能基，其氮雜原子連接至主要連接子之其餘部分，且取決於其 M^2 前驅體之水解位點，在羧酸或醯胺官能基之 α 碳處經L-S-取代。不受理論束縛，咸信前述產生 M^3 部分之水解使配位體藥物複合體中之連接子單元(LU)不大可能經由硫基取代基之消除而自其靶向配位體單元(L)之複合體過早損失。

【0148】 當存在於配位體藥物複合體化合物中之自我穩定型連接子(L_{ss})中時，由於附近存在非環狀或環狀鹼性單元而pH值可控制的經硫基取代之丁二醯亞胺(M^2)部分之丁二醯亞胺環系統水解，因硫基取代基之不對稱取代而可以提供自我穩定連接子(L_s)中丁二酸-醯胺(M^3)部分的區域選擇性異構體。彼等異構體之相對量將至少部分地歸因於 M^2 之兩個羰基碳之反應性差異，該等反應性差異可至少部分地歸於 M^1 前驅體中存在之任何取代基。另外，當 L_R 具有不含鹼性單元之 M^2 部分時，預期會發生一定程度的水解，但與由該鹼性單元提供之控制性水解明顯不同。在彼等情況下，其為來自次要連接子之A之 C_1 - C_{12} 伸烷基部分，該次要連接子在水解之前連接至 M^2 之醯亞胺氮原子且在水解之後連接至 M^3 之醯胺氮原子。若配位體藥物複合體中之 L_R 不為 L_{ss} 且其 L_b 組分為不對稱 M^2 部分，則亦預期來自其丁二醯亞胺環之不受控水解的區域選擇性化學異構體。

【0149】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「自我穩定型連接子」係指配位體藥物複合體中之連接子單元之主要連接子中的含有 M^2 之組分，或藥物連接子化合物中之連接子單元之含有 M^1 之組

分。在藥物連接子化合物中，該組分可表示為 L_{ss} '以指示其為配位體藥物複合體中之 L_{ss} 之含有 M^2 之組分之前驅體，該配位體藥物複合體接著在受控水解條件下轉化成相應的自穩定連接子(L_s)。 L_{ss} 之鹼性單元組分促進該水解，使得起初包含 L_{ss} 之配位體藥物複合體由於其現包含 L_s 之連接子單元(L_u)而更不易發生其配位體單元之過早損失。 L_{ss} 部分除其 M^1 或 M^2 部分以外包含 A_R ，其為必需的延伸子單元且在一些態樣中視情況與 A_O 組合，包含與 M^2 及 L_u 之其餘部分共價連接之視情況經取代之 C_1 - C_{12} 伸烷基部分，其中伸烷基部分併入有環狀鹼性單元，且視情況經[HE]取代或經非環狀鹼性單元取代且視情況經[HE]取代。

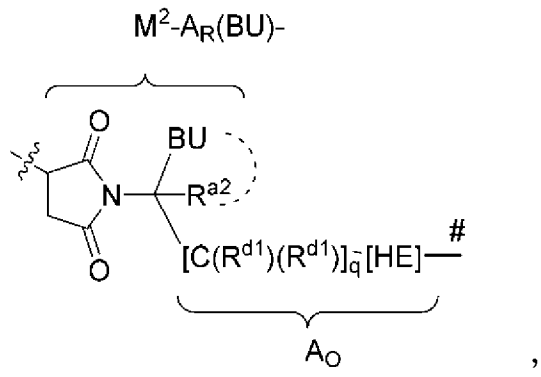
【0150】 在本發明之情形下，藥物連接子化合物之 L_{ss} 含有必需的延伸子單元 A_R 及順丁烯二醯亞胺(M^1)部分，靶向劑經由該部分連接作為配位體單元。在一些態樣中，視情況與 A_O 組合(亦即， $-A_R-A_O-$)之 A_R 之 C_1 - C_{12} 伸烷基連接至藥物連接子化合物中之 M^1 之順丁烯二醯亞胺環系統的醯亞胺氮且連接至連接子單元之其餘部分，後一種連接視情況經由 L_{ss} 之 A_O 進行。在一些彼等態樣中， A_O 由包含本文中稱為促水解部分的視情況經取代之拉電子雜原子或官能基組成或包含該視情況經取代之拉電子雜原子或官能基，在一些態樣中，除BU外，該促水解部分亦可增強配位體藥物複合體化合物之對應 L_{ss} 部分中 M^2 部分之水解速率。在將藥物連接子化合物併入配位體藥物複合體化合物中之後， L_{ss} 現含有硫基經配位體單元取代(亦即，配位體單元連接係經由靶向劑之反應性硫醇官能基的硫原子與 M^1 之順丁烯二醯亞胺環系統的邁克爾加成反應而發生)的丁二醯亞胺(M^2)部分。

【0151】 在一些態樣中，環化鹼性單元(cBU)經由該單元之鹼性氮

原子縮甲醛環化成A_R之碳而在結構上對應於非環狀鹼性單元，使得環狀鹼性單元結構併入A_R中。典型地，用於環化之A_R之碳原子係來自-A_R-A_O-之C₁-C₁₂伸烷基部分之分支鏈碳鏈，表示為R^{a2}，其中該分支鏈碳原子連接至M¹/M²之醯亞胺氮原子，其在一些態樣中，在縮甲醛環化之前亦為BU之連接位點，以定義視情況經取代之螺C₄-C₁₂雜環。在此類構築體中，該雜環之螺環碳連接至M¹之順丁烯二醯亞胺醯亞胺氮，且因此連接至M²中之氮，並視情況經由A_O進一步連接至連接子單元之其餘部分，其 在一些態樣中為或包含促水解型[HE]部分。在該態樣中，環狀BU有助於M²之丁二醯亞胺部分以在性質上與非環狀鹼性單元類似之方式水解成其對應開環形式，其由M³表示，HE亦可促進該水解。

【0152】 在一些態樣中，根據本發明之藥物連接子化合物中之L_{SS}部分，有時展示為L_{SS}'以明確指示其為L_{SS}之前驅體，或配位體藥物複合體，分別由通式M¹-A_R(BU)-A_O-或-M²-A_R(BU)-A_O-表示，其中A_R(BU)為併入有環狀鹼性單元或經非環狀鹼性單元取代之必需的延伸子單元(A_R)，M¹及M²分別為順丁烯二醯亞胺及丁二醯亞胺部分，且A_O為第二任選延伸子單元，其 在一些態樣中由HE組成或包含HE。

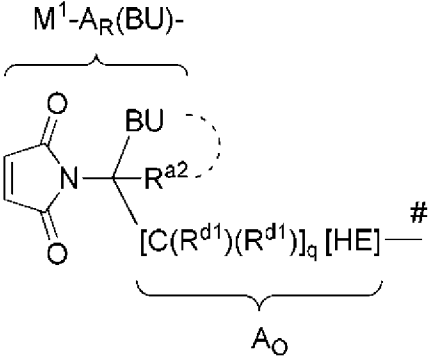
【0153】 用於一些配位體藥物複合體化合物的例示性但非限制性L_{SS}結構係由以下表示：



【0154】 其中波浪線指示與配位體單元之共價連接位點，井字號(#)

指示與L_o之共價連接位點，點曲線指示在BU為環狀鹼性單元時存在或在BU為非環狀鹼性單元時不存在的任選環化，[C(R^{d1})R^{d1}]_q-[HE]部分為L_{ss}的A_o (其中A_o存在)，其中[HE]為任選促水解部分，下標q為0或在1至6範圍內之整數；各R^{d1}獨立地選自由以下組成之群：氫及視情況經取代之C₁-C₆烷基，或兩個R^{d1}、與其連接之碳原子及任何插入碳原子定義視情況經取代之C₃-C₈碳環，且其餘R^{d1} (若存在)獨立地為氫或視情況經取代之C₁-C₆；且R^{a2}為視情況經取代之C₁-C₈烷基，其在環狀鹼性單元中與BU及R^{a2}所連接之碳原子一起定義具有骨架二級或三級鹼氮原子之視情況經取代之螺C₄-C₁₂雜環，使得環狀鹼性單元能夠增加所展示之丁二醯亞胺(M²)部分之水解速率，以提供相較於其中R^{a2}為氫且BU由氫置換的對應共軛物處於適合pH下的丁二酸醯胺(M³)部分，及/或實質上保持其中R^{a2}為氫且BU為非環狀BU之對應共軛物的水解速率相較於其中R^{a2}為氫且BU由氫置換的前述共軛物的增加。

【0155】 存在於藥物連接子化合物中通常用作製備配位體藥物複合體組合物之中間體的其他例示性L_{ss}'結構係由以下表示：



【0156】 其中BU及其他可變基團係如上文關於配位體藥物複合體中之L_{ss}結構及有關該結構及其他例示性L_{ss}結構之實施例中所定義。當使用具有包含順丁烯二醯亞胺部分之自穩定型連接子前驅體(L_{ss}')的藥物連接子化合物製備配位體藥物複合體時，該L_{ss}'部分轉化成具有丁二醯亞胺

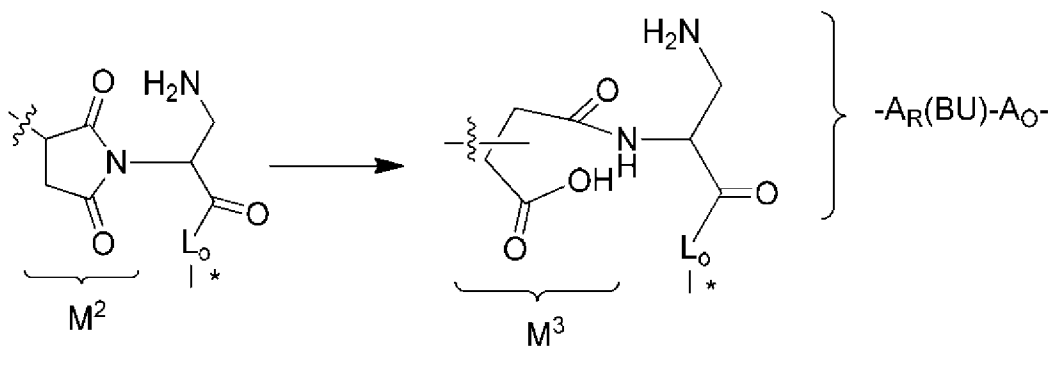
部分之 L_{ss} 部分。

【0157】「自穩定連接子」係衍生自配位體藥物複合體中自穩定型連接子(L_{ss})之含 M^2 部分的有機部分，該含 M^2 部分在受控條件下水解以提供自穩定連接子(L_s)之對應 M^3 部分，其中該LU組分不大可能逆轉靶向部分與含 M^1 部分之縮合反應，該含 M^1 部分提供原始的含 M^2 之 L_{ss} 部分。除 M^3 部分以外，自穩定連接子(L_s)包含合併有環狀鹼性單元或經非環狀鹼性單元取代之 A_R ，其中視情況與 A_O 組合之 A_R 共價連接至 M^3 及連接子單元之其餘部分，其中 L_s 為一個組分。 M^3 部分係藉由轉化配位體藥物複合體中 L_{ss} 之丁二醯亞胺部分(M^2)獲得，其中 M^2 部分具有由靶向部分之反應性硫醇官能基的硫原子與藥物連接子化合物中之 L_{ss} 部分的 M^1 之順丁烯二醯亞胺環系統的邁克爾加成反應得到的經硫基取代之丁二醯亞胺環系統，其中該 M^2 衍生之部分對於消除其硫基取代基之反應性相較於 M^2 中之相應取代基有所降低。在彼等態樣中， M^2 衍生之部分具有對應於 M^2 的丁二酸-醯胺(M^3)部分之結構，其中在因該連接而足夠靠近的BU之鹼性官能基幫助下， M^2 之丁二醯亞胺環系統的一個羰基氮鍵經歷水解。因此，該水解之產物具有羧酸官能基及在醯胺氮處經LU其餘部分取代之醯胺官能基，該醯胺氮對應於 L_s 的含 M^2 之 L_{ss} 前驅體中的醯亞胺氮。在一些態樣中，該鹼性官能基係非環狀鹼性單元之一級、二級或三級胺，或環狀鹼性單元之二級或三級胺。在其他態樣中，BU之鹼性氮係視情況經取代之鹼性官能基(如在胍基部分中)之雜原子。在任一態樣中，藉由降低鹼性氮之質子化狀態，利用pH控制BU之鹼性官能基對於鹼催化之水解的反應性。

【0158】因此，自穩定連接子(L_s)通常具有 M^3 部分共價鍵結至併入有環狀鹼性單元或經非環狀鹼性單元取代之 A_R 的結構，其中 A_R 又共價鍵

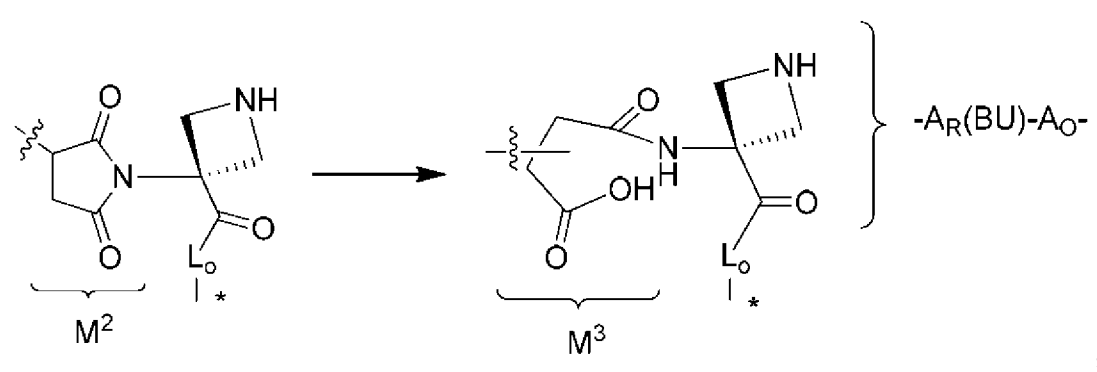
結至次要連接子 L_O 。其中 M^3 、 A_R 、 A_O 及BU組分與 L_O 以所指示之方式佈置的 L_S 係由式 $M^3-A_R(BU)-A_O-L_O$ -或 $M^3-A_R(BU)-A_O-L_O$ -表示，其中BU表示任一類型之鹼性單元(環狀或非環狀)。

【0159】 M^2 或 M^3 及 $A_R(BU)$ 、 A_O 及 L_O 按上文指示之方式佈置的 L_{SS} 及 L_S 部分之例示性非限制性結構係例如(但不限於)由以下展示，其中BU係非環狀的：



【0160】 其中所指示之 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{NH}_2)\text{C}(=\text{O})-$ 部分為 $-A_R(BU)-A_O-$ ，其中BU為非環狀鹼性單元，其中 A_R 與 A_O 之組合分別共價結合於 M^2 或 M^3 之醯亞胺或醯胺氮，且經非環狀鹼性單元 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 取代，且其中 A_O 為[HE]，其鍵結至 L_O ，其中[HE]為 $-\text{C}(=\text{O})-$ 。彼等例示性結構含有丁二醯亞胺(M^2)部分或在 L_{SS} 轉化成 L_S 時由 M^2 之丁二醯亞胺環水解得到的丁二酸-醯胺(M^3)部分。

【0161】 M^2 或 M^3 及 $A_R(BU)$ 及 A_O 組分以上文指示之方式鍵結至 L_O 的 L_{SS} 及 L_S 部分之例示性係例如(但不限於)由以下展示，其中BU係以環狀鹼性單元形式併入 A_R 中：



【0162】 其中在此等-A_R(BU)-A_O部分中，BU係雜環之環狀鹼性單元，其結構對應於A_R(BU)部分中非環狀鹼性單元之胺基烷基，其中該非環狀鹼性單元之鹼性氮在形式上至少部分地再經由R^{a2}與非環狀鹼性單元所連接的M²之丁二醯亞胺氮的α碳原子環化。以上L_{SS}及L_S結構各自的波浪線指示衍生自靶向劑之反應性硫醇官能基的配位體單元之硫原子在該硫原子與對應藥物連接子化合物中M¹部分之順丁烯二醯亞胺環系統的邁克爾加成反應時的共價連接位點。以上結構中之每一者中之星號(*)指示四級胺化藥物單元與式-M²/M³-A_R(BU)-A_O-L_O-之-L_{SS}-L_O-及-L_S-L_O-結構之共價連接位點，其中BU為環狀或非環狀。由於M²之丁二醯亞胺環系統因其硫基取代基而經不對稱取代，故在M²水解時，可以產生相對於所釋放之羧酸基團位置不同的如本文所定義之丁二酸-醯胺(M³)部分之區域選擇性異構體。在以上結構中，連接至L_O之羰基官能基以如本文所定義之水解促進劑[HE]舉例說明，其中[HE]係所指示的共價連接至-A_R(BU)及L_O之L_{SS}或L_S的A_O組分。

【0163】 其中BU係非環狀或環狀鹼性單元的-M³-A_R(BU)-部分表示自穩定連接子(L_S)部分之例示性結構，如此命名係因為相較於式M₂-A_R(BU)之對應L_{SS}部分，該等結構不大可能消除配位體單元之硫基取代基且因此不會引起該靶向部分之損失。不受理論束縛，咸信穩定性增加係由M³之構形可撓性大於M²，由此不再將硫基取代基限制於有利於E2消除之

構形引起。

【0164】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所使用，「鹼性單元」係指如本文所述之自我穩定型連接子(L_{ss})部分內的有機部分，BU由於參與鹼催化的構成L_{ss}之M²部分內的丁二醯亞胺環系統之水解(亦即，催化水分子與一個丁二醯亞胺羰基-氮鍵之加成反應)而併入對應L_s部分中。在一些態樣中，鹼催化之水解係在連接至L_{ss}之靶向配位體單元能夠耐受的受控條件下起始。在其他態樣中，鹼催化之水解係在包含L_{ss}之藥物連接子化合物與靶向劑接觸時起始，其中靶向劑之反應性硫醇官能基之硫原子的邁克爾加成反應有效地與藥物連接子化合物之L_{ss} M¹部分的水解競爭。不受理論束縛，以下態樣描述適合鹼性單元設計的各種考慮因素。在一個此類態樣中，針對鹼性單元與M²之羰基形成氫鍵的能力選擇非環狀BU的鹼性官能基及其在L_{ss}中相對於其M²組分之相對位置，由此有效地增加其親電子性且因此增加其對水攻擊之敏感性。在另一此類態樣中，彼等選擇使得親核性因與BU之鹼性官能基形成氫鍵而增加的水分子被引導至M²羰基。在第三個此類態樣中，彼等選擇使得鹼性氮在質子化時不會因以電感方式拉電子而增加丁二醯亞胺羰基之親電子性使得促進過早水解，由此需要補充不希望過量之藥物連接子化合物。在最後一個此類態樣中，彼等機制之某一組合將促成對L_{ss}控制性水解成L_s之催化。

【0165】 典型地，可以經由以上機制態樣中之一或多者起作用的非環狀鹼性單元包含1個碳原子或2至6個連續碳原子，更典型地包含1個碳原子或2或3個連續碳原子，其中碳原子將非環狀鹼性單元之鹼性胺基官能基連結至其所連接之L_{ss}部分的其餘部分。為了使鹼性胺氮足夠靠近以幫助丁二醯亞胺(M²)部分水解成其對應的開環丁二酸醯胺(M³)部分，非環狀

鹼性單元中帶有胺的碳鏈通常連接至 L_{SS} 之 A_R 上該部分相對於 A_R 與 M^2 之丁二醯亞胺氮(且因此與其對應的 M^1-A_R 結構中之順丁烯二醯亞胺氮)之連接位點的 α 碳處。通常，非環狀鹼性單元中之 α 碳具有(S)立體化學組態或對應於L-胺基酸之 α 碳的組態。

【0166】 如先前所描述，呈非環狀形式之BU或呈環化形式之BU通常經由視情況經取代之 C_1-C_{12} 伸烷基部分連接至 L_{SS} 之 M^1 或 M^2 或 L_S 之 M^3 ，其中該部分併入有環化鹼性單元或經非環狀鹼性單元取代且鍵結至 M^1 或 M^2 相應之順丁烯二醯亞胺或丁二醯亞胺氮，或 M^3 之醯胺氮。在一些態樣中，併入有環狀鹼性單元之 C_1-C_{12} 伸烷基部分共價鍵結至 L_O 且通常經由醚、酯、碳酸酯、脲、二硫化物、醯胺、胺基甲酸酯或其他官能基中間體，更通常經由醚、醯胺或胺基甲酸酯官能基發生。同樣，呈非環狀形式之BU通常經由視情況經取代之 $-A_R-A_O-$ 之 C_1-C_{12} 伸烷基部分連接至 L_{SS} 之 M^1 或 M^2 或 L_S 之 M^3 ，該伸烷基部分在與該 C_1-C_{12} 伸烷基部分連接至 M^1 或 M^2 之順丁烯二醯亞胺或丁二醯亞胺環系統之亞胺基氮原子，或在 M^2 之丁二醯亞胺環系統水解之後得到的 M^3 之醯胺氮相同的碳處經非環狀鹼性單元取代。

【0167】 在一些態樣中，環狀鹼性單元藉由使非環狀鹼性單元在形式上環化成 R^{a2} 而併入有非環狀BU之結構，其為 $-A_R-A_O-$ 之 C_1-C_{12} 伸烷基部分之分支鏈烷基部分且使碳原子 α 鍵結至 M^1/M^2 之醯亞胺氮原子或 M^3 之醯胺氮原子作為非環狀鹼性單元，因此形成螺環系統，使得當BU為非環狀時，環狀鹼性單元併入至 A_R 之結構中而非成為 A_R 之取代基。在彼等態樣中，形式環化係與非環狀鹼性單元之鹼性胺氮進行，由此取決於兩個 α 碳取代基之相對碳鏈長度而提供呈視情況經取代之對稱或不對稱螺環 C_4-C_{12} 雜環形式的環狀鹼性單元，其中該鹼性氮現為鹼性骨架雜原子。為了

使環化實質上保持環狀鹼性單元中非環狀鹼性單元之鹼性特性，非環狀鹼性單元氮之鹼性氮原子應當為一級或二級胺而非三級胺之鹼性氮原子，因為三級胺之鹼性氮原子會使環狀鹼性單元之雜環中產生四級銨化骨架氮。在非環狀鹼性單元在形式上環化成環狀鹼性單元之該態樣中，為了實質上保持鹼性氮在 L_{ss} 轉化成 L_s 時幫助 M^2 水解成 M^3 的能力，所得到的該等主要連接子中之環狀鹼性單元的結構通常會將其鹼性氮定位成使得在鹼性氮原子與 A_R 組分之螺環 α 碳之間存在不超過三個，且通常一個或兩個插入碳原子。併入 A_R 中之環狀鹼性單元以及具有其作為組分的 L_{ss} 及 L_s 部分將藉由本發明之實施例進一步描述。

【0168】除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「促水解部分」係指拉電子基團或部分，其為 L_{ss} 部分及其水解產物 L_s 之任選取代基。促水解[HE]單元為任選第二延伸子單元(A_O)或其子單元[HE]，當存在時，其係 A_R-A_O -之取代基且因此係 L_{ss} 之另一組分，其中 A_R 鍵結至 M^2 部分之醯亞胺氮，使得[HE]之拉電子效應可增加 M^2 部分中丁二醯亞胺羰基之親電子性，由此將其轉化成 L_s 之 M^3 部分。在 A_R 分別併入有環狀鹼性單元或非環狀鹼性單元或經由環狀鹼性單元或非環狀鹼性單元取代之情況下，調整[HE]對於 M^2 之羰基的藉由誘導增加水解成 M^3 的速率的潛在作用及任一類型之BU之前述作用，以使得在自包含結構 $M^1-A_R(BU)-[HE]$ -之藥物連接子化合物製備配位體藥物複合體期間，不會在任何顯著程度發生 M^1 之過早水解。實際上，BU與[HE]在受控條件下(如當故意地增加pH以減少鹼性單元之質子化時)促進水解(亦即，配位體藥物複合體化合物之 $-M^2-A_R(BU)-[HE]$ -部分轉化成其對應的 $-M^3-A_R(BU)-[HE]$ -部分)之組合作用使得不需要過度莫耳過量之藥物連接子化合物來補償其 M^1 部分之水

解。因此，靶向劑之反應性硫醇官能基的硫原子與 M^1 之順丁烯二醯亞胺環系統發生邁克爾加成反應以提供連接至 M^2 之丁二醯亞胺環系統的靶向配位體，通常係以與 M^1 水解有效競爭之速率發生。不受理論束縛，威信在低pH下，例如當BU之鹼性胺呈TFA鹽形式時，藥物連接子產物中 M^1 之過早水解比使用適當緩衝劑使pH升高至適於鹼催化之pH時的過早水解要慢得多，且可接受之莫耳過量的藥物連接子化合物可以充分地補償由於在靶向劑之反應性硫醇官能基的硫原子與藥物連接子化合物之 M^1 部分發生的邁克爾加成反應完成或接近完成時程期間出現的 M^1 過早水解所引起之任何損失。

【0169】 如先前所論述，任一類型鹼性單元對羰基水解之促進作用取決於其官能基之鹼性及鹼性官能基相對於 M^1/M^2 羰基基團之距離。典型地，[HE]為羰基部分(亦即，酮或 $-C(=O)-$)或其他含有羰基之官能基。當 A_O 包含HE時，HE有時位於鍵結至 M^2 或由其衍生之 M^3 之 $-A_R-A_O-$ 之碳原子之遠端，其亦提供 L_{SS} 或 L_S 與次要連接子(L_O)之共價連接。除酮以外的含羰基之官能基包括酯、胺基甲酸酯、碳酸酯及脲。當[HE]為除酮以外的含有羰基之官能基，該官能基之羰基部分(其與 L_O 共用)通常鍵結至 $-A_R-A_O-$ 之其餘部分。在一些態樣中，HE單元距離與 $-A_R-A_O-$ 之 A_R 共價鍵結之醯亞胺氮足夠遠，使得無法觀測到針對含有 M^2 部分之丁二醯亞胺羰基-氮鍵之水解敏感性的可辨別或微小影響，而水解敏感性主要由BU驅動。

【0170】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所使用，「延伸子單元」係指連接子單元之主要或次要連接子中以物理方式將靶向配位體單元與該連接子單元中距藥物單元較近之其他插入組分隔開的有機部分。當主要連接子(L_R)為 L_{SS} 或 L_S 主要連接子時， A_R 延伸子單元為該連接子中

之必需的組分，因為其提供鹼性單元。當由 L_R 提供之配位體單元不存在充分的空間緩解時，可能需要存在第一任選延伸子單元(A)及/或第二任選延伸子單元(A_O)， L_{SS} 或 L_S 主要連接子不存在彼等任選延伸子單元中之一者或兩者以允許配位體藥物複合體之四級銨化藥物連接子部分中之連接子單元之有效處理，以用於釋放其四級銨化藥物單元作為妥布賴森化合物。作為空間緩解之替代或除空間緩解外，包括彼等任選組分可以使製備藥物連接子化合物中之合成變得簡單。第一或第二任選延伸子單元(A或 A_O)可各自為單一單元或可含有多個子單元。典型地，A或 A_O 為一個獨特的單元或具有2至4個不同子單元。

【0171】 在一些態樣中，當 L_R 為 L_{SS}/L_S 時，除與藥物連接子化合物之 M^1 或配位體藥物複合體化合物之 M^2/M^3 共價連接以外， A_R 視情況經由 A_O 鍵結至次要連接子，其中 A_O (作為 A_R 之取代基且因此為 L_{SS}/L_S 之組分)為含有羰基之官能基，其可充當促水解(HE)單元以改良 L_{SS} 轉化成 L_S 之速率，該轉化由如併入 A_R 中之環狀鹼性單元或作為 A_R 之取代基之非環狀鹼性單元催化。在一些彼等態樣中， A_R 或 A_R-A_O 經由通式 $L-(L_R-B_b-(A-W-Y-D^+)_n)_p$ 之配位體藥物複合體中之 L_O 之分支單元(其中 L_R 為 L_{SS} 或 L_S)或通式 $L_R-B_b-(A_a-W-Y-D^+)_n$ 之藥物連接子化合物(其中 L_R 為 L_{SS} ，有時表示為 L_R' 及 L_{SS}' ，且當下標n為2或更大時(其需要下標b為1)，其可變基團在其他地方定義)鍵結至次要連接子(L_O)。在其他態樣中，若下標n為1，其需要下標b為0，則 L_{SS}/L_S 或 L_{SS}' 之 A_R 經由 L_{SS}/L_S 或 L_{SS}' 之任選第二延伸子單元(A_O)鍵結至次要連接子(L_O)，或 L_{SS}/L_S 或 L_{SS}' 之 A_R 或 A_O 經由 L_O 之第一任選延伸子單元(A) (當下標a為1時)或經由W (當下標a為0時)鍵結至 L_O ，且組分W、Y及 D^+ 以線形方式佈置(亦即，佈置為 $-W-Y-D^+$)，其中W為肽可裂

解單元。在又其他態樣中，當下標 a 為0時， L_{SS} 或 L_S 之 A_R 或 A_O 鍵結至式- $Y(W')$ -之葡萄糖醛酸單元中的 Y ，使得 W 、 Y 及 D^+ 正交佈置(亦即，以- $Y(W')$ - D^+ 形式佈置)，或當下標 a 為1時鍵結至 L_O 之 A 。

【0172】 在其他態樣中， L_R 為其他 L_{SS}/L_S ，但仍包含 M^1/M^2 部分或某一其他 L_b/L_b' 部分，使得無需 A_R 組分；且因此藥物連接子化合物之 L_b' 或配位體藥物複合體之 L_b 連接至 A 或 A_O ，其現分別視不存在或存在 A_O 而為 A 之子單元。或者，當 A 及 A_O 皆不存在時， L_R 包含 L_b/L_b' 且連接至 W (當 W 為肽可裂解單元時)或連接至 Y (當 W 為式- $Y(W)$ -之葡萄糖醛酸單元時)。

【0173】 在一些態樣中，次要連接子之 A 或主要連接子之 A_O 或此等延伸子單元中之任一者之子單元具有式- $L^P(PEG)$ -，其中 L^P 為平行連接子單元且 PEG 為 PEG 單元，如其他地方所定義。因此，配位體藥物複合體或藥物連接子化合物中之一些連接物單元含有式- $L^P(PEG)-W-Y$ -，其中下標 a 為1且配位體藥物複合體或藥物連接子化合物之通式中之 A 或其子單元為- $L^P(PEG)$ -，且其中 W 為肽可裂解單元，或含有式- $L^P(PEG)-Y(W')$ -，其中下標 a 為1且通式中之 A 或其子單元為- $L^P(PEG)$ -，其中- $Y(W')$ -為葡萄糖醛酸單元。

【0174】 典型地，當下標 a 為1時，存在第一任選延伸子單元(A)且具有一個碳原子或兩至六個相鄰碳原子，其使 A 經由一個官能基連接至 A_R 或第二任選延伸子單元(A_O)，分別取決於主要連接子之 A_O 不存在或存在(當下標 b 為0時)，或連接至 B (當下標 b 為1時)，且使 A 連接至 W ，其中 W 為肽可裂解單元，或經由另一個官能基連接至次要連接子內之葡萄糖醛酸單元之 Y 。在一些態樣中，下標 a 為0，使得不存在第一延伸子單元，或下標 a 為1，其中 A 以 α -胺基酸、 β -胺基酸或其他含有胺之酸殘基形式存在，

使得A結合 A_R 、 A_O 或B，及經由醯胺官能基鍵結至 $Y(W')$ -之W或Y。在其他態樣中，當 A_O 存在且由促水解單元[HE]組成或包含促水解單元[HE]時，A鍵結至 A_O 。

【0175】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「分支單元」係指三功能性有機部分，其為連接子單元(LU)之任選組分。當超過一個，典型地2、3或4個四級銨化妥布賴森藥物單元連接至配位體藥物複合體化合物或藥物連接子化合物中之四級銨化藥物連接子部分之連接子單元(LU)時，存在分支單元(B)。在具有前述通式之配位體藥物複合體中，當 B_b 之下標b為1時(其在該式中之下標n超過1時發生)，指示存在分支單元。分支單元為至少三功能性，以併入至次要連接子單元(L_O)中。在n為1之態樣中，分支單元不存在，如下標b為0時所指示。由於每個LU有多個 D^+ 單元而具有分支單元的藥物連接子或配位體藥物複合體化合物具有含有式-B- A_a -W-Y-之連接子單元，其中下標a為0或1且W為肽可裂解單元，或具有含有式-B- A_a -Y(W')-之連接子單元(當W為式-Y(W')-之葡萄糖醛酸單元時)，其中下標a為0或1。由於A可含有式- $L^P(PEG)$ -，故在彼等情況下，當下標b為0時，連接子單元可含有式- $L^P(PEG)$ -W-Y-或- $L^P(PEG)$ -Y(W')-，或當下標b為1時，含有式-B- $L^P(PEG)$ -W-Y-或-B- $L^P(PEG)$ -Y(W')-。

【0176】 在一些態樣中，具有官能化側鏈的天然或非天然胺氨酸或其他含胺之酸化合物充當分支單元。在一些態樣中，B為呈L-組態或D-組態的離胺酸、麩胺酸或天冬胺酸部分，其中 ϵ -胺基、 γ -羧酸或 β -羧酸官能基連同其胺基及羧酸末端分別與LU之其餘部分內之B互連。

【0177】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「可

裂解單元」係指一種有機部分，其提供連接子單元內之反應性位點，其中與該位點處通常不存在或遠離異常細胞位點之正常細胞相比，針對該位點之反應性在諸如過度增殖性細胞或過度刺激性免疫細胞之異常細胞內或周圍更大，使得對連接子單元之反應性位點起作用。在一些態樣中，該更大的反應性係歸因於在異常細胞位點處或異常細胞內之更大量的酶促或非酶促活性，且在自具有該連接子單元之配位體藥物複合體化合物釋放四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)時進行足夠的程度以藉由使異常細胞優先暴露於細胞毒性或細胞生長抑制妥布賴森化合物而提供免疫選擇性細胞毒性。由以妥布賴森化合物形式釋放 D^+ 來暴露係藉由對具有該可裂解單元之連接子單元進行酶促或非酶促作用來起始。在本發明之一些態樣中，可裂解單元含有可經酶裂解之反應性位點，該酶之活性或豐度在過度增殖性、免疫刺激性或其他異常細胞內或其周圍要高於正常細胞，或在遠離異常細胞位點之正常細胞附近較高，以提高免疫選擇性細胞毒性。在本發明之一些彼等態樣中，可裂解單元為蛋白酶之受質，使得W為肽可裂解單元，其在一些態樣中為調節性蛋白酶之受質。在其他態樣中，可裂解單元為式-Y(W')-之葡萄糖醛酸單元，其置換配位體藥物複合體或藥物連接子化合物之通式中之W，其中葡萄糖醛酸單元為糖苷酶之受質。在彼等態樣中之任一者中，蛋白酶或糖苷酶有時位於目標細胞的細胞內(亦即，可裂解單元之反應性位點係可分別由蛋白酶或糖苷酶裂解之肽鍵或糖苷鍵)，或相較於血清蛋白酶、水解酶或糖苷酶，可裂解單元之肽鍵或糖苷鍵能夠經細胞內調節性蛋白酶、羧化酶或糖苷酶選擇性裂解。在彼等態樣中之一些態樣中，在配位體藥物複合體化合物細胞內化至靶異常細胞中之後，反應性位點較可能受酶作用。

【0178】 提供可裂解鍵之官能基包括(例如但不限於)形成醯胺鍵之羧酸或胺基，如在肽鍵中，其易於經相較於正常細胞，優先由異常細胞產生或分泌之蛋白酶或經靶細胞內之調控性蛋白酶裂解。提供可裂解鍵之其他官能基在具有糖苷鍵聯之糖或碳水化合物中發現，其係糖苷酶之受質，相較於正常細胞，該等糖苷酶有時可以由異常細胞優先產生。或者，與正常細胞相比，處理連接子單元以釋放四級銨化妥布賴森藥物單元作為妥布賴森化合物所需的蛋白酶或糖苷酶無需優先由異常細胞產生，其限制條件為處理酶在一定程度上不由正常細胞分泌，其將引起由過早釋放 D^+ 作為妥布賴森化合物引起的不合需要的副作用。在其他情況下，可分泌所需蛋白酶或糖苷酶，但為了避免藥物之不合需要地過早釋放，本發明之一些態樣通常需要在異常細胞附近分泌處理酶且保持定位於該環境，無論其係由異常細胞產生或由鄰近正常細胞回應於由異常細胞引起之異常環境而產生。在該態樣中，相對於自由循環的酶，選擇作為肽可裂解單元之W或葡萄糖醛酸單元之W'分別優先受到異常細胞中或其環境內蛋白酶或糖苷酶之作用。在彼等情況下，配位體藥物複合體化合物不大可能在非預期之正常細胞附近以妥布賴森化合物形式釋放 D^+ ，該配位體藥物複合體化合物亦不會內化至正常細胞中達到任何明顯的程度，使得該等正常細胞在細胞內產生但不會分泌預期會作用於內化之配位體藥物複合體化合物的酶，因為此類細胞不大可能顯示出該化合物進入所需之目標部分或具有該目標部分之足夠複本數。

【0179】 在一些態樣中，配位體藥物複合體或藥物連接子化合物之通式中之W為肽可裂解單元，其包含胺基酸殘基或包含胺基酸之一或多個序列或由其組成，該等胺基酸提供異常細胞內之蛋白酶或定位於此等異常

細胞之環境中之蛋白酶之受質。因此，W可包含經由與自我分解型間隔子單元(Y)之PAB或PAB型部分之醯胺鍵併入至連接子單元中之二肽、三肽、四肽、五肽、六肽、七肽、八肽、九肽、十肽、十一肽或十二肽部分或由其組成，其中肽提供該蛋白酶之識別序列。在一些彼等態樣中，蛋白酶為如本文進一步描述之細胞內蛋白酶，其作用於已內化至目標細胞中之配位體藥物複合體化合物之肽可裂解單元。

【0180】 在其他態樣中，藥物連接子化合物之配位體藥物複合體之通式中的W由被稱為葡萄糖醛酸單元之-Y(W')-置換，其中W'為碳水化合物部分(Su)，其藉由貫穿視情況經取代之雜原子(E')之糖苷鍵連接至葡萄糖醛酸單元之自我分解型間隔子單元(Y)的PAB或PAB型部分，該糖苷鍵可由異常細胞優先產生之糖苷酶裂解，或在具有該間隔子單元及碳水化合物之配位體藥物複合體化合物由於異常細胞上之目標部分的存在而選擇性進入的此類細胞上發現。

【0181】 除非上下文另有說明或暗示，否則「天然胺基酸」係指天然存在之胺基酸，亦即精胺酸、麩醯胺酸、苯基丙胺酸、酪胺酸、色胺酸、離胺酸、甘胺酸、丙胺酸、組胺酸、絲胺酸、脯胺酸、麩胺酸、天冬胺酸、蘇胺酸、半胱胺酸、甲硫胺酸、白胺酸、天冬醯胺、異白胺酸及纈胺酸或其殘基，除非上下文另外說明或暗示，否則呈L或D-組態。

【0182】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「非天然胺基酸」係指含有 α -胺基之酸或其殘基，其具有天然胺基酸之基本結構，但具有連接至天然胺基酸中不存在的 α 碳之側鏈基團。

【0183】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「非經典胺基酸」係指含有胺之酸化合物，其胺取代基不鍵結至羧酸之 α 碳且

因此不為 α -胺基酸。非經典胺基酸包括 β -胺基酸，其中亞甲基插入在天然胺基酸或非天然胺基酸中的羧酸與胺基官能基之間。

【0184】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「肽」係指兩個或更多個胺基酸之聚合物，其中一個胺基酸之羧酸基與肽序列中下一個胺基酸之 α 胺基形成醯胺鍵。用於製備多肽中之醯胺鍵之方法另外提供於醯胺之定義中。肽可包含呈L-或D-組態之天然存在之胺基酸或非天然或非經典胺基酸。

【0185】 如本文所定義之「蛋白酶」係指能夠使羰基-氮鍵，諸如通常見於肽中之醯胺鍵酶促裂解的蛋白質。蛋白酶分類為主要六個類別：絲胺酸蛋白酶、蘇胺酸蛋白酶、半胱胺酸蛋白酶、麩胺酸蛋白酶、天冬胺酸蛋白酶及金屬蛋白酶，如此命名係針對主要造成其受質之羰基-氮鍵裂解之活性位點中的催化殘基。蛋白酶之特徵在於各種特異性，其依賴於在羰基-氮鍵之N端及/或C端側處殘基的身分及各種分佈。

【0186】 當W為包含醯胺或其他可由蛋白酶裂解之含有羰基-氮之官能基之肽可裂解單元時，該裂解位點通常限於由蛋白酶識別之位點，該等蛋白酶係在過度增殖性細胞或過度刺激性免疫細胞中或在其中存在過度增殖性細胞或過度刺激性免疫細胞之環境特有的標稱正常細胞內發現。在此等情況下，蛋白酶並非必需在由配位體藥物複合體靶向之細胞中優先存在或以更大豐度發現，因為複合體將對不優先具有靶向部分之彼等細胞具有較弱可達性。在其他情況下，蛋白酶優先由異常細胞或由發現彼等異常細胞之環境中之標稱正常細胞(與邊緣中之正常細胞相比，其在其中不存在異常細胞之典型環境中)分泌。因此，在分泌蛋白酶之彼等情況下，該蛋白酶必需在由複合體靶向之細胞附近比在遠端細胞附近優先存在或以更大

豐度發現。

【0187】 當併入配位體藥物複合體中時，包含W作為肽可裂解單元之肽將對蛋白酶呈現識別序列，該蛋白酶使W中之羰基-氮鍵裂解，引起連接子單元之斷裂以使得自D⁺釋放含有三級胺之藥物。出於將藥物選擇性地遞送至所要作用位點的目的，識別序列有時由以下胞內蛋白酶選擇性地識別，該胞內蛋白酶與正常細胞相比，由於異常細胞之靶向而存在於複合體較佳接近之異常細胞中，或由異常細胞比正常細胞優先產生。通常，肽對循環蛋白酶具有抗性以最小化D⁺以妥布賴森化合物形式過早排出且因此最小化對該化合物之不合需要之全身暴露。肽通常將在其序列中具有一或多個非天然或非經典胺基酸以具有該抗性。通常，由異常細胞產生之蛋白酶特異性裂解之醯胺鍵為醯苯胺，其中該醯苯胺之氮為自我分解型間隔子單元之自我分解型部分之新生供電子雜原子(亦即，J)，該自我分解型間隔子單元之結構描述於其他地方。因此，對W中之此類肽序列之蛋白酶作用引起藉由涉及自我分解型部分之伸(雜)芳基組分之1,4-或1,6-消除，自連接子片段以妥布賴森化合物形式釋放D⁺。

【0188】 調節性蛋白酶通常位於細胞內且為調節異常細胞中有時變成異常或失調之細胞活動所需的。在一些情況下，當W係針對具有胞內優先分佈之蛋白酶時，該蛋白酶為涉及細胞保持或增殖之調節性蛋白酶。在一些情況下，彼等蛋白酶包括溶酶體蛋白酶或組織蛋白酶。組織蛋白酶包括絲胺酸蛋白酶、組織蛋白酶A、組織蛋白酶G、天冬胺酸蛋白酶、組織蛋白酶D、組織蛋白酶E及半胱胺酸蛋白酶、組織蛋白酶B、組織蛋白酶C、組織蛋白酶F、組織蛋白酶H、組織蛋白酶K、組織蛋白酶L1、組織蛋白酶L2、組織蛋白酶O、組織蛋白酶S、組織蛋白酶W及組織蛋白酶Z。作

為用於併入肽可裂解單元中之半胱胺酸蛋白酶之溶酶體蛋白酶之識別序列由Turk, V.等人, *Biochem. Biophys. Acta* (2012) **1824**: 66-88描述。

【0189】 在其他情況下，當W係針對優先胞外分佈在過度增殖或過度刺激性免疫細胞附近(由於由此類細胞或由鄰近細胞優先分泌，該等鄰近細胞之分泌為過度增殖或過度刺激性免疫細胞的環境所特有)之蛋白酶之肽可裂解單元時，該蛋白酶通常為金屬蛋白酶。典型地，彼等蛋白酶涉及組織改造，其有助於過度增殖性細胞之侵襲性或過度活化免疫細胞之非所需積聚，引起進一步募集此類細胞。

【0190】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「間隔子單元」係指配位體藥物複合體或藥物連接子化合物之連接子單元內之次要連接子(L_o)中之組分，其共價鍵結至四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)且在一些態樣中，亦共價鍵結至第一任選延伸子單元(A) (若藥物連接子化合物之一般化配位體藥物複合體中之下標b為0)或分支單元(B) (若此等化學式中之任一者中之下標b為1)或第二任選延伸子單元(A_o)(若A及B不存在(亦即下標a及b皆為0))，或共價鍵結至含有 L_{ss}/L_s 之連接子單元中之 A_R (若此等其他連接子單元組分中無一者存在)。在一些態樣中，Y共價鍵結至W及 D^+ ，其中W為肽可裂解單元且Y能夠自我分解使得Y為自我分解型間隔子單元。在其他態樣中，Y為式-Y(W')之葡萄糖醛酸單元之組分，其中鍵結至W'之Y為自我分解型間隔子單元，以在W'與Y之間的糖苷鍵裂解之後以妥布賴森化合物形式釋放 D^+ 。

【0191】 典型地，在一個組態中，W、Y及 D^+ 以線形佈置，其中 D^+ 鍵結至藥物連接子化合物之一般化配位體藥物複合體中之Y，其中W為肽可裂解單元，使得對W之蛋白酶作用起始以妥布賴森化合物形式釋放 D^+ 。

典型地，在另一組態中，其中配位體藥物複合體或藥物連接子化合物含有式-Y(W')-之葡萄糖醛酸單元，其中W由藥物連接子化合物之配位體藥物複合體通式中之次要連接子(L_O)內的該單元置換，其中葡萄糖醛酸單元之W'及D⁺共價鍵結至Y，其中Y為自我分解型間隔子單元，且取決於存在或不存在A、B及/或A_O，Y又鍵結至A/A_R、B、A_O或L_R，使得W'與L_O之其餘部分正交。如前所述，在糖苷酶作用之後進行Y之自我分解，以游離細胞毒性或細胞生長抑制藥物妥布賴森化合物形式釋放D⁺。在任一組態中，Y亦可用於隔開肽可裂解單元或葡萄糖醛酸之裂解位點與D⁺以避免該單元發生可干擾W/ W'-之裂解之空間相互作用。

【0192】 通常，自我分解型間隔子單元包含PAB或PAB型部分或由其組成，該PAB或PAB型部分鍵結至如本文所定義之四級銨化妥布賴森藥物單元(D⁺)，以使得肽可裂解單元或葡萄糖醛酸之酶促處理使自我分解型PAB或PAB型部分活化而發生自我破壞，從而起始四級銨化妥布賴森藥物單元以妥布賴森化合物形式釋放。在一些態樣中，自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分共價鍵結至D⁺且經由蛋白酶可裂解之醯胺(或醯苯胺)官能基共價鍵結至作為肽可裂解單元的W，而在其他態樣中，PAB或PAB型部分共價鍵結至D⁺且經由糖苷酶可裂解之糖苷鍵共價鍵結至葡萄糖醛酸單元之W'。

【0193】 在任一個彼等態樣中，四級銨化妥布賴森藥物單元經由其N端組分之四級銨化骨架氮原子直接連接至自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分。在一些態樣中，四級銨化妥布賴森藥物單元之N端組分之四級銨化氮為飽和5員或6員雜環系統(諸如N-烷基-六氫菸鹼酸殘基)之四級銨化氮。

【0194】 在一些以上態樣中，自我分解型間隔子單元(Y)之PAB或PAB型部分連接至四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)且藉由醯胺或醯苯胺官能基連接至W，對其的酶促作用引起由於Y之PAB或PAB型部分之自發性自我破壞而釋放 D^+ ，以提供妥布賴森化合物。在其他態樣中，自我分解型間隔子單元(Y)之PAB或PAB型部分經由糖苷鍵連接至四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)及葡萄糖醛酸單元之W'，使得該鍵之裂解起始由於Y之PAB或PAB型部分之自發性自我破壞而釋放 D^+ ，以提供妥布賴森化合物。

【0195】 如本文所使用之「自我分解部分」係指間隔子單元(Y)內之雙官能部分，其中該自我分解型部分經由該四級銨化藥物單元之飽和含氮雜環組分之四級銨化骨架氮共價連接至 D^+ ，其中該組分對應於妥布賴森N端組分，且該自我分解型部分亦經由視情況經取代之雜原子(J)共價連接至W之胺基酸殘基(其中W為肽可裂解單元)，或共價連接至鍵結至至式-Y(W')-之葡萄糖醛酸單元之W'之碳水化合物部分(Su)的視情況經取代之雜原，即糖苷雜原子(E')，使得除非活化，否則該自我分解型部分將此等四級銨化藥物連接子組分併入至正常穩定之三聯分子中，其中允許對J或E'之此類取代且此類取代與在活化時如本文所描述之自我分解必需的供電子特性活化一致。

【0196】 當活化時，連至W(其中W為肽可裂解單元)之共價鍵或式-Y(W')-之葡萄糖醛酸單元中代替W之W'的糖苷鍵裂解，使得自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分自我破壞引起 D^+ 自發地自該三聯分子分離，由此以妥布賴森化合物的形式釋放不再具有四級銨化氮之 D^+ 。在任一個彼等態樣中，在配位體藥物複合體化合物細胞內化之後，在一些情況下，Y發生自我破壞，該配位體藥物複合體化合物包含四級銨化妥布賴森

藥物單元(D⁺)及具有自我分解型間隔子單元之連接子單元，其中該自我分解型間隔子單元的PAB或PAB型部分鍵結D⁺。

【0197】 在一些態樣中，插入在D⁺與Y之視情況經取代之雜原子J之間的自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分之組分係如本發明之實施例所描述，其中以肽可裂解單元形式鍵結至W之J具有式-C₆-C₂₄伸芳基-C(R⁹)(R⁹)-、-C₅-C₂₄伸雜芳基-C(R⁹)(R⁹)-、-C₆-C₂₄伸芳基-C(R⁹)=C(R⁹)-或-C₅-C₂₄伸雜芳基-C(R⁹)=C(R⁹)- (視情況經取代)，其中R⁹係獨立地選擇。通常，插入組分為C₆-C₁₀伸芳基-CH₂-或C₅-C₁₀伸雜芳基-CH₂-，其中伸(雜)芳基視情況經取代。

【0198】 在其他態樣中，式-Y(W')-之葡萄糖醛酸單元中代替W且插入D⁺與W'中視情況經取代之雜原子E'之間的自我分解型間隔子單元(Y)之PAB或PAB型部分之組分具有式-C₆-C₂₄伸芳基-C(R⁹)(R⁹)-、-C₅-C₂₄伸雜芳基-C(R⁹)(R⁹)-、-C₆-C₂₄伸芳基-C(R⁹)=C(R⁹)-或-C₅-C₂₄伸雜芳基-C(R⁹)=C(R⁹)-，其視情況經取代且通常係C₆-C₁₀伸芳基-CH₂-或C₅-C₁₀伸雜芳基-CH₂-，其中R⁹如本發明之實施例所描述獨立地選擇，其中該插入組分之伸(雜)芳基亦經具有基於葡萄糖醛酸之連接子單元的藥物連接子化合物中之L_R-A_a-，或具有基於葡萄糖醛酸之連接子單元的配位體藥物複合體化合物中之-L_R-A_a-取代且在其他方面視情況經取代，其中A係第一任選延伸子單元，下標a為0或1且L_R係主要連接子。在彼等態樣中，-L_R-A_a-經由視情況經取代之雜原子(J')或由J'構成之官能基鍵合至PAB或PAB型部分之伸(雜)芳基組分，該官能基獨立地選自E'。

【0199】 在任一態樣中，自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分的插入組分能夠藉由1,4或1,6-消除反應而發生斷裂，形成亞胺基-醌甲

基化物或相關結構，且同時J與W之間的蛋白酶可裂解鍵裂解或W'之糖苷酶可裂解鍵裂解而釋放 D^+ 。在一些態樣中，具有與J鍵結之前述中心伸(雜)芳基組分或與W'及 $-L_R-A_a$ -鍵結之自我分解型間隔子單元係藉由以下舉例說明：視情況經取代之對胺基苯甲醇(PAB)部分、鄰胺基苯甲基縮醛或對胺基苯甲醇縮醛、或與PAB基團(亦即PAB型)在電子上類似之其他芳族化合物，諸如2-胺基咪唑-5-甲醇衍生物(參見例如Hay等人，1999，*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9:2237)或其中對胺基苯甲醇(PAB)部分之苯基經伸雜芳基置換的彼等化合物。

【0200】 在葡萄糖醛酸單元中，W'及 $-C(R^9)(R^9)-D^+$ 或 $-C(R^9)=C(R^9)-D^+$ 所結合之插入伸(雜)芳基組分有時經拉電子基團取代，其有時可提高糖苷裂解速率，但可降低自我分解型部分間隔子單元之該斷裂速率，以用於由於作為斷裂之必然副產物產生的醌甲基化物中間體之不穩定而以妥布賴森化合物形式釋放 D^+ 。

【0201】 不受理論束縛，肽可裂解類連接子單元中自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分的中心伸芳基或伸雜芳基之芳族碳經J取代，其中J之供電子雜原子連接至肽可裂解類連接子單元中W之裂解位點，使得該雜原子之供電子能力衰減(亦即，EDG能力因自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分併入肽可裂解類連接子單元中而受到遮蔽)。雜(伸芳基)之其他所需取代基為視情況經取代之苯甲基碳，其連接至四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)之四級銨化氮原子，其中苯甲基碳連接至中心伸(雜)芳基之另一個芳族碳原子，其中具有衰減之供電子雜原子之芳族碳與另一個芳族碳原子相鄰(亦即，1,2-關係)，或自該另一個芳族碳原子移位兩個其他位置(亦即，1,4-關係)。

【0202】 同樣，在基於葡萄糖醛酸之連接子單元中，其自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分的中心伸(雜)芳基經由糖苷鍵經W'取代，其中該鍵中視情況經取代之雜原子(E')的供電子能力衰減(亦即，EDG能力因自我分解型間隔子單元之PAB或PAB型部分併入基於葡萄糖醛酸之連接子單元中而受到遮蔽)。雜(伸芳基)之其他所需取代基係(1)藥物連接子化合物中式 L_R-A_a -或配位體藥物複合體化合物中式 $-L_R-A_a$ -之連接子單元的其餘部分，其中該連接子單元之其餘部分連接至中心伸(雜)芳基之第二芳族碳原子及(2)連接至四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)之四級銨化氮原子之苯甲基碳，其中該苯甲基碳亦連接至中心伸(雜)芳基之第三芳族碳原子，其中帶有衰減之供電子雜原子的芳族碳鄰近於該第三芳族碳原子(亦即，1,2-關係)，或與該第三芳族碳原子相隔兩個另外位置(亦即，1,4-關係)。

【0203】 在任一種連接子單元中，所選擇的EDG雜原子使得在處理作為肽可裂解單元之W或代替W的葡萄糖醛酸單元之W'的裂解位點時，該經遮蔽之雜原子的供電子能力得到恢復，由此觸發1,4-或1,6-消除反應，使 $-D^+$ 以妥布賴森化合物形式自苯甲基取代基放出。例示性但非限制性自我分解型部分及具有彼等自我分解型部分之自我分解型間隔子單元係由本發明之實施例舉例說明。

【0204】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所使用，「糖苷酶」係指能夠以酶方式裂解糖苷鍵之蛋白質。通常，待裂解之糖苷鍵係存在於作為配位體藥物複合體或藥物連接子化合物之可裂解單元的葡萄糖醛酸單元中。作用於配位體藥物複合體之糖苷酶有時存在於相較於正常細胞，配位體藥物複合體優先接近之過度增殖性細胞、過度活化免疫細胞或

其他異常細胞的細胞內，該配位體藥物複合體之作用可歸因於其配位體單元之靶向能力。相較於正常細胞，糖苷酶有時對異常細胞更具特異性或優先自異常細胞分泌，或其在異常細胞附近之存在量大於通常在欲投與該配位體藥物複合體之預定個體之血清中發現的糖苷酶量。通常，具有式- $W'(Y)-$ 之葡萄糖醛酸單元內的糖苷鍵經由視情況經取代之雜原子(E')將碳水化合物部分(Su)之變旋異構碳連接至自我分解型延伸子單元(Y)，由此 W' 係 $Su-E'$ -且受糖苷酶作用。在一些態樣中，與碳水化合物部分(Su)形成糖苷鍵之 E' 係自我分解型延伸子單元(Y)中自我分解型部分的酚類氧原子，使得該鍵之糖苷裂解引起呈妥布賴森化合物形式之 D^+ 的1,4-或1,6-消除反應。

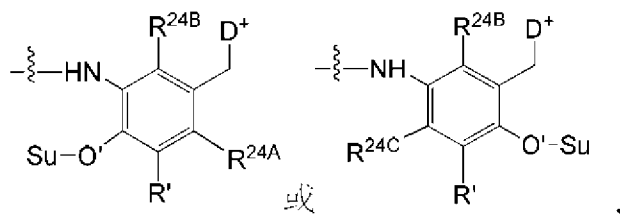
【0205】 在一些態樣中，其中 W 為葡萄糖醛酸單元，其具有式- $Y(W')-$ ，具有該可裂解單元之藥物連接子化合物由式 $L_R-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n$ 表示，包括 $L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n$ ，其中 L_{SS} 為 $M^1-A_R(BU)-A_O-$ 且配位體藥物複合體由 $L-(L_R-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$ 表示，包括 $L-(L_{SS}-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$ 或 $L-(L_S-B_b-(A_a-Y(W')-D^+)_n)_p$ ，其中 L_{SS} 為 $M^2-A_R(BU)-A_O$ 且 L_S 為 $M^3-A_R(BU)-A_O-$ ，其中 A_O 為第二視情況選用之延伸子單元，其一些態樣中至少部分地充當促水解[HE]單元且 A 為第一視情況選用之延伸子單元，其中在一些態樣中， A 或其子單元具有式- $L^P(PEG)-$ ，其中- L^P 及 PEG 係如本文中分別關於平行連接子單元及 PEG 單元所定義； BU 表示非環狀或環狀鹼性單元，且下標 a 及 b 獨立地為0或1，且下標 n 為1、2、3或4，其中 B 為分支單元，且在下標 n 為2、3或4時存在使得下標 b 為1，且其中當下標 a 為1時， A 為第一延伸子單元。

【0206】 在一些彼等態樣中，- $Y(W')$ -具有式 $(Su-O')-Y-$ ，其中 Su 為

碳水化合物部分，Y為具有PAB或PAB型自我分解型部分且與Su糖苷鍵結之自我分解型間隔子單元，其中呈E'形式之O'表示可藉由糖苷酶裂解之糖苷鍵之氧原子，其中四級銨化妥布賴森藥物(D⁺)單元之四級銨化氮原子直接鍵結至Y之自我分解型部分，且其中Su-O'-連接至Y之自我分解型部分之視情況經取代之伸(雜)芳基，且D⁺經由視情況經取代之苯甲基碳連接至該伸(雜)芳基，以便起始D⁺之自我分解型釋放，由此提供妥布賴森化合物。儘管此類-Y(W')-部分稱為葡萄糖醛酸單元，但W'之Su不限於葡萄糖醛酸殘基。

【0207】 通常，具有式(Su-O'-Y)-(其中-O'-表示糖苷鍵之氧且Su為碳水化合物部分)之葡萄糖醛酸單元係由本文關於自我分解型間隔子單元(Y)所描述之結構表示，其中鍵結至Y之PAB或PAB型部分之中心伸(雜)芳基部分的E'係氧原子且該雜原子經由該部分之變旋異構碳原子鍵結至碳水化合物部分(Su)。

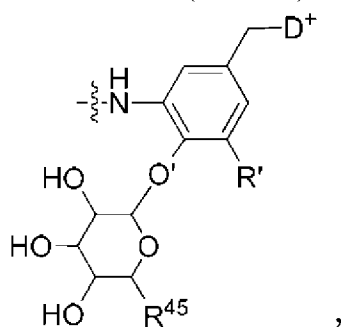
【0208】 在一些態樣中，連接至D⁺之此類部分包括具有以下結構之式-(Su-O')-Y-D⁺之部分：



【0209】 其中R^{24A}、R^{24B}及R^{24C}獨立地選自由以下組成之群：氫、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、其他EDG、鹵素、硝基及其他EWG，或左側結構中之R^{24A}及R'或右側結構中之R^{24C}及R'與其所連接之芳族碳一起定義苯并稠合之C₅-C₆碳環，且其經選擇以使得糖苷酶以酶方式作用於糖苷鍵而釋放的酚類-OH之供電子能力、對該糖苷酶選擇性裂解之敏感性及由

1,4-或1,6-消除反應引起之斷裂而產生的亞胺基-醌甲基化物中間體之穩定性與 D^+ 之離去能力相平衡，以便進行以妥布賴森化合物之形式適當地高效釋放 D^+ 。以上結構中之 $(Su-O')-Y$ -部分係代表性式- $Y(W')$ -之葡萄糖醛酸單元。當糖苷鍵係連至葡萄糖醛酸時，能夠使該糖苷鍵以酶方式裂解之糖苷酶係葡萄糖醛酸酶。

【0210】 在一些彼等態樣中， $-(Su-O')-Y-D^+$ 具有以下結構：

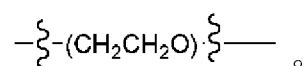


【0211】 其中 D^+ 對應於或併入有妥布賴森化合物； R^{45} 為-OH或- CO_2H 。本發明之實施例提供有關彼等及其他葡萄糖醛酸單元之進一步描述。

【0212】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所使用，「碳水化合物部分」係指具有經驗式 $C_m(H_2O)_n$ (其中 n 等於 m)之單糖的單價基團，含有呈其半縮醛形式之醛部分或其衍生物，其中在該式內之 CH_2OH 部分經氧化成羧酸(例如葡萄糖中之 CH_2OH 基團氧化得到葡糖醛酸)。通常，碳水化合物部分(Su)係環狀己糖(諸如吡喃糖)或環狀戊糖(諸如呋喃糖)之單價基團。通常，吡喃糖係呈 β -D構形之葡萄糖醛酸或己糖。在一些情況中，吡喃糖係 β -D-葡萄糖醛酸部分(亦即， β -D-葡糖醛酸經由 β -葡糖醛酸酶可裂解之糖苷鍵連接至自我分解型間隔子單元之自我分解型部分)。有時，碳水化合物部分未經取代(例如係天然存在之環狀己糖或環狀戊糖)。在其他情況下，碳水化合物部分可為 β -D-葡萄糖醛酸衍生物，例

如其中一或多個，典型地1或2個其羥基部分獨立地由選自由鹵素及C₁-C₄烷氧基組成之群的部分置換之葡萄糖醛酸。

【0213】 如本文中所使用，「PEG單元」係指包含聚乙二醇部分(PEG)之基團，該聚乙二醇部分具有乙二醇子單元之重複，該乙二醇子單元具有下式：



【0214】 PEG包括多分散型PEG、單分散型PEG及離散型PEG。多分散型PEG係各尺寸及分子量之異質混合物，然而單分散型PEG通常自異質混合物純化且因此提供單鏈長度及分子量。離散型PEG為以逐步方式且不經由聚合過程合成之化合物。離散型PEG提供具有經限定及指定之鏈長之單一分子。

【0215】 PEG單元包含至少2個子單元、至少3個子單元、至少4個子單元、至少5個子單元、至少6個子單元、至少7個子單元、至少8個子單元、至少9個子單元、至少10個子單元、至少11個子單元、至少12個子單元、至少13個子單元、至少14個子單元、至少15個子單元、至少16個子單元、至少17個子單元、至少18個子單元、至少19個子單元、至少20個子單元、至少21個子單元、至少22個子單元、至少23個子單元或至少24個子單元。一些PEG單元包含至多72個子單元。

【0216】 如本文中所使用，「PEG封端單元」為終止PEG單元之游離及未界定末端之有機部分或官能基，且在一些態樣中不為氫以保護或降低未界定末端之化學反應性。在彼等態樣中，PEG封端單元為甲氧基、乙氧基或其他C₁-C₆醚，或為-CH₂-CO₂H，或其他適合的部分。因此，醚、-CH₂-CO₂H、-CH₂CH₂CO₂H或其他適合的有機部分充當PEG單元之末端

PEG子單元之帽蓋。

【0217】 本文所使用之「細胞內裂解的」、「細胞內裂解」及且類似術語係指配位體藥物複合體或類似物在靶細胞內發生的代謝過程或反應，由此經由該複合體之四級銨化妥布賴森藥物單元與複合體之配位體單元之間的連接子單元進行的共價連接斷裂，使得D⁺在靶細胞內以妥布賴森化合物形式釋放。

【0218】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所使用，「血液惡性病」係指來源於淋巴或骨髓來源之細胞的血球腫瘤且與術語「液體腫瘤」同義。血液學惡性病可分類為惰性、中等侵蝕性或高度侵蝕性的。

【0219】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所使用，「淋巴瘤」係指通常由淋巴來源之過度增殖性細胞發展的血液惡性病。淋巴瘤有時分類為兩種主要類型：霍奇金淋巴瘤(HL)及非霍奇金淋巴瘤(NHL)。淋巴瘤亦可根據正常細胞類型進行分類，該正常細胞類型最類似與表型、分子或細胞發生標記物相符之癌細胞。彼分類下之淋巴瘤子型包括(但不限於)成熟B細胞瘤、成熟T細胞及自然殺手(NK)細胞瘤、霍奇金氏淋巴瘤及免疫缺陷相關之淋巴增生性病。淋巴瘤亞型包括前驅T細胞淋巴母細胞性淋巴瘤(因為T細胞淋巴母細胞係在骨髓中產生，有時稱為淋巴母細胞性白血病)、濾泡性淋巴瘤、瀰漫性大B細胞淋巴瘤、套細胞淋巴瘤、B細胞慢性淋巴球性淋巴瘤(由於涉及末梢血液，有時稱為白血病)、MALT淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、蕈樣真菌病及其更具侵襲性之變型塞紮里氏病(Sézary's disease)、非特指型外周T細胞淋巴瘤、結節硬化型霍奇金淋巴瘤及混合細胞亞型之霍奇金淋巴瘤。

【0220】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所使用，「白血

病」係指通常由骨髓來源之過度增殖性細胞發展的血液惡性病，且包括(但不限於)急性淋巴母細胞性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)及急性單核球性白血病(AMoL)。其他白血病包括毛細胞白血病(HCL)、T細胞淋巴性白血病(T-PLL)、大顆粒淋巴球性白血病及成年人T細胞白血病。

【0221】除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所使用，「過度增殖性細胞」係指以非所需之細胞增殖或異常高速或持久之細胞分裂或與周圍正常組織之活性不相關或不協調的其他細胞活性狀態為特徵的異常細胞。在一些態樣中，過度增殖性細胞係過度增殖性哺乳動物細胞。在其他態樣中，過度增殖性細胞係持久細胞分裂或活化狀態係在可能最初引起其細胞分裂變化之刺激停止之後發生的如本文所定義之過度刺激性免疫細胞。在其他態樣中，過度增殖性細胞係轉變之正常細胞或癌細胞，且其不受控制的進行性細胞增殖狀態可能導致良性、潛在惡性(癌前)或惡性之腫瘤。由轉變之正常細胞或癌細胞引起的過度增生病狀包括(但不限於)以初癌、增生、發育不良、腺瘤、肉瘤、母細胞瘤、癌瘤、淋巴瘤、白血病或乳頭狀瘤為特徵之病狀。初癌通常定義為展現組織學變化且與癌症發展風險增加相關聯的病變，其有時具有一些但非所有表徵癌症之分子及表型特性。激素相關性或激素敏感性初癌包括(但不限於)前列腺上皮內瘤形成(PIN)，尤其高級別PIN (HGPIN)，非典型性小腺泡增殖(ASAP)、子宮頸發育不良及乳腺管原位癌。增生一般係指器官或組織內之細胞增殖超出其通常所見之程度，其可能導致器官之總體增大或導致良性腫瘤之形成或生長。增生包括(但不限於)子宮內膜增生(子宮內膜異位)、良性前列腺增生及乳腺管增生。

【0222】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文所使用，「正常細胞」係指經歷與正常組織之細胞完整性維持，或經調節細胞更新或損傷必要之組織修復所需的循環淋巴球或血球之補充，或與由病原體暴露或其他細胞損害引起之經調節免疫或炎症反應相關的協調細胞分裂之細胞，其中引起之細胞分裂或免疫反應以完成所需維持、補充或病原體清除結束。正常細胞包括正常增殖性細胞、正常靜止細胞及正常活化之免疫細胞。正常細胞包括正常靜止細胞，其在其休眠G₀狀態下為非癌性細胞且尚未受應激力或有絲分裂原刺激，或為通常非活性或尚未藉由促發炎細胞介素暴露活化之免疫細胞。

【0223】 除非上下文另有說明或暗示，否則如本文中所使用之「異常細胞」係指非所需細胞，其負責促進或不朽化配位體藥物複合體意欲預防或治療之疾病病況。異常細胞包括過度增殖性細胞及過度刺激性免疫細胞，如此等術語在其他地方定義。異常細胞亦可指其他異常細胞環境中之標稱正常細胞，但其仍支持此等其他異常細胞(諸如腫瘤細胞)之增殖及/或存活，使得靶向標稱正常細胞可間接地抑制腫瘤細胞之增殖及/或存活。

【0224】 除非上下文另外說明或暗示，否則如本文所使用，「過度刺激性免疫細胞」係指先天性或適應性免疫所涉及之細胞，其以在可能最初引發增殖或刺激作用變化之刺激停止之後出現或在無任何外部損害存在下出現的異常持久增殖或不當刺激狀態為特徵。持久增殖或不當刺激狀態時常引起疾病病況或病狀所特有的慢性炎症狀態。在一些情況中，可能最初引發增殖或刺激作用變化之刺激並非由外部損害引起，而是如自體免疫疾病中一般來源於內部。在一些態樣中，過度刺激性免疫細胞係已經由慢性促炎性細胞介素暴露而過度活化的促炎性免疫細胞。

【0225】 在本發明之一些態樣中，配位體藥物複合體組合物之配位體藥物複合體化合物結合至異常增殖或不當地或持久活化之促炎性免疫細胞優先顯示之抗原。彼等免疫細胞包括傳統活化之巨噬細胞或1型T輔助(Th1)細胞，其產生干擾素- γ (INF- γ)、介白素-2 (IL-2)、介白素-10 (IL-10)及腫瘤壞死因子- β (TNF- β)，其為涉及巨噬細胞及CD8⁺ T細胞活化之細胞因子。

【0226】 除非上下文另有說明或暗示，否則「生物可用率」係指向患者投與既定量之藥物的全身可用率(亦即，血液/血漿含量)。生物可用率為指示根據所投與之劑型達到整體循環之藥物的時間(速率)及總量(範圍)的量測之絕對術語。

【0227】 除非上下文另外說明或暗示，否則「個體」係指將得益於投與有效量之配位體藥物複合體的患有過度增生性、發炎性或免疫性病症或可歸因於異常細胞之其他病症，或易於患上此類病症之人類、非人類靈長類動物或哺乳動物。個體之非限制性實例包括人類、大鼠、小鼠、天竺鼠、猴、豬、羊、牛、馬、狗、貓、鳥及家禽。通常，個體係人類、非人類靈長類動物、大鼠、小鼠或狗。

【0228】 除非上下文另外說明或暗示，否則「載劑」係指與化合物一起投與的稀釋劑、佐劑或賦形劑。此類醫藥載劑可為液體，諸如水及油，包括石油、動物、植物或合成來源之彼等油，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油。載劑可為鹽水、阿拉伯膠(gum acacia)、明膠、澱粉糊劑、滑石、角蛋白、膠態二氧化矽、尿素。另外，可使用助劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑及著色劑。在一個實施例中，當向個體投與時，化合物或組合物及醫藥學上可接受之載劑係無菌的。當靜脈內投與化合物時，水係

一種例示性載劑。亦可使用生理食鹽水溶液及右旋糖水溶液及甘油溶液作為液體載劑，尤其用於可注射溶液。適合之醫藥載劑亦包括賦形劑，諸如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、稻穀、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、甘油單硬脂酸酯、滑石、氯化鈉、乾燥脫脂乳、甘油、丙烯、乙二醇、水及乙醇。必要時，本發明之組合物亦可含有少量潤濕劑或乳化劑，或pH緩衝劑。

【0229】 除非上下文另外指示，否則如本文所使用，「鹽形式」係指以離子形式與相對陽離子及/或相對陰離子締合以形成總體呈中性之物種的帶電化合物。在一些態樣中，化合物之鹽形式經由母化合物之鹼性或酸官能基與外部酸或鹼之相互作用分別出現。在其他態樣中，就無法在不改變母化合物之結構完整性情況下自發解離成中性物質而言，如當氮原子經四級銨化時，與相對陰離子締合的化合物之帶電原子係持久存在的。因此，化合物之鹽形式可涉及該化合物內之四級銨化氮原子及/或該化合物之鹼性官能基及/或離子化羧酸之質子化形式，其各自與相對陰離子以離子方式締合。在一些態樣中，鹽形式可由同一化合物內之鹼性官能基與離子化酸官能基相互作用產生或涉及包涵帶負電分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對陰離子。因此，呈鹽形式之化合物在其結構中可具有超過一個帶電原子。在其中母化合物之多個帶電原子為鹽形式之一部分的情況中，該鹽形式可具有多個相對離子，使得化合物之鹽形式可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。該相對離子可以為使母化合物上之相反電荷穩定的任何帶電有機或無機部分。

【0230】 當化合物之鹼性官能基，諸如一級、二級或三級胺或其他鹼性胺官能基與pKa適於使該鹼性官能基質子化之有機或無機酸相互作用

時，或當具有適合 pK_a 的化合物之酸性官能基(諸如羧酸)與氫氧化物鹽(諸如NaOH或KOH)，或強度適於使該酸性官能基去質子化之有機鹼，(諸如三乙胺)相互作用時，通常獲得化合物之質子化鹽形式。在一些態樣中，呈鹽形式之化合物含有至少一個鹼性胺官能基，且因此可以與此胺基形成酸加成鹽，該鹼性胺官能基包括環狀或非環狀鹼性單元之鹼性胺官能基。在藥物連接子化合物之情形下，適合的鹽形式為不會不當地干擾靶向劑與意欲提供配位體藥物複合體之藥物連接子化合物之間的縮合反應之鹽形式。

【0231】除非上下文另外指示，否則如本文所使用，「醫藥學上可接受之鹽」係指化合物之鹽形式，其中其相對離子以該鹽形式投與預定個體係可接受的且包括無機及有機相對陽離子及相對陰離子。對於鹼性胺官能基，諸如環狀或非環狀鹼性單元中之鹼性胺官能基，例示性醫藥學上可接受之相對陰離子包括(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、柳酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、丹寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、苯磺酸鹽、麩胺酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲磺酸鹽、乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽及雙羥萘酸鹽(亦即，1,1'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))。

【0232】醫藥學上可接受之鹽通常係選自P. H. Stahl及C. G. Wermuth編，*Handbook of Pharmaceutical Salts : Properties , Selection and Use*，Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA，2002中所描述之鹽。鹽

選擇取決於藥品必須呈現之特性，包括視預定投與途徑而定的在各種pH值下之充分水溶性、適合於處理的具有流動特徵之結晶度及低吸濕性(亦即水吸收對比相對濕度)，及測定化學及固態穩定性所需的存放期，如在加速條件下在凍乾調配物中時(亦即，用於在儲存於40℃及75%相對濕度下時測定降解或固態變化)。

【0233】 除非上下文另外說明或暗示，否則「抑制(Inhibit)」、「抑制作用(inhibition of)」及類似術語意謂減小可量測之量，或完全防止非所需活性或結果。在一些態樣中，該不非所需結果或活性與異常細胞相關且包括過度增殖，或過度刺激，或可能引起疾病病況之其他失調之細胞活性。配位體藥物複合體對此類失調之細胞活性的抑制作用通常係在適合測試系統中，如在細胞培養(活體外)中或在異種移植模型(活體內)中相對於未治療細胞(用媒劑假治療)測定。通常，使用靶向不存在於或以低複本數存在於相關異常細胞上之抗原或經遺傳工程改造成不識別任何已知抗原的配位體藥物複合體作為陰性對照。

【0234】 除非上下文另外指示，否則「治療(treat/treatment)」及類似術語係指治療性治療，包括用於防止復發之預防性手段，其中目標為抑制或減緩(減輕)非所需生理學變化或病症，諸如癌症出現或擴散或來自慢性炎症之組織損害。典型地，此類治療性處理之有益或所需臨床益處包括(但不限於)症狀緩解、疾病程度減輕、疾病病況穩定(亦即，不惡化)、疾病進程延緩或減緩、疾病病況改善或減輕以及緩解(部分或完全)，無論是可偵測抑或不可偵測的。「治療」亦可意謂與在不接受治療之情況下預期的存活率或生活品質相比較延長存活期或生活品質。需要治療之個體包括已患上病狀或病症之個體以及易患該病狀或病症之個體。

【0235】 在癌症之情形下，術語「治療」包括以下中之任一者或全部：抑制腫瘤細胞、癌細胞或腫瘤生長、抑制腫瘤細胞或癌細胞複製、抑制腫瘤細胞或癌細胞傳播、減輕整體腫瘤負荷或減少癌細胞數目，或改善與癌症相關聯之一或多種症狀。

【0236】 除非上下文另外說明或暗示，否則術語「治療有效量」係指有效治療哺乳動物之疾病或病症的妥布賴森化合物或具有四級銨化妥布賴森藥物單元之配位體藥物複合體的量。在癌症之情況下，妥布賴森化合物或配位體藥物複合體之治療有效量可減少癌細胞數目、減小腫瘤尺寸、抑制(亦即，在一定程度上減緩且較佳阻止)癌細胞浸潤至周邊器官中、抑制(亦即，在一定程度上減緩且較佳阻止)腫瘤轉移、在一定程度上抑制腫瘤生長及/或在一定程度上緩解與癌症相關聯之一或多種症狀。就妥布賴森化合物或配位體藥物複合體可抑制現有癌細胞生長及/或殺滅現有癌細胞而言，其可以為細胞生長抑制或細胞毒性的。對於癌症療法，功效可以例如藉由評估疾病進展時間(TTP)，測定反應率(RR)及/或總體存活率(OS)來量測。

【0237】 在由過度刺激性免疫細胞引起之免疫病症的情況下，治療有效量之藥物可以減少過度刺激性免疫細胞的數目；降低其刺激及/或浸潤至其他正常組織中的程度；及/或在一定程度上緩解與過度刺激性免疫細胞引起之免疫系統失調相關的一或多種症狀。對於由過度刺激性免疫細胞引起的免疫病症，功效可以例如藉由評估一或多種發炎性替代物，包括一或多種細胞介素含量，諸如IL-1 β 、TNF α 、INF γ 及MCP-1之含量，或以經典方式活化之巨噬細胞的數目來量測。

【0238】 在本發明之一些態樣中，配位體藥物複合體化合物與靶細

胞(亦即，異常細胞，諸如過度增殖性細胞或過度刺激性免疫細胞)之表面上的抗原締合，且接著該複合體化合物經由受體介導之內吞作用吸收至靶細胞內部。在進入細胞後，複合體之連接子單元內之一或多個裂解單元裂解，引起以妥布賴森化合物形式釋放四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)。接著，所釋放的化合物在細胞溶質內自由地遷移且誘導細胞毒性或細胞生長抑制活性，或在過度刺激性免疫細胞情況下，可替代性地抑制促炎性信號轉導。在本發明之另一態樣中，四級銨化妥布賴森藥物單元(D^+)係在靶細胞外部但在靶細胞附近範圍內自配位體藥物複合體化合物釋放，由此使該釋放產生之妥布賴森化合物隨後能夠穿透細胞而非過早地在遠端位點釋放。

【0239】 2. 實施例

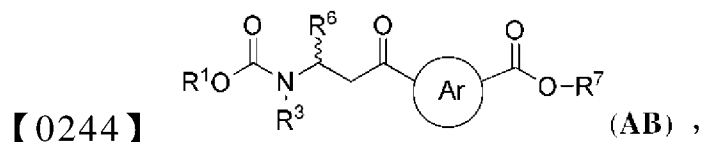
【0240】 以下根據適用於本發明之方法之組成部分(例如基團、試劑及步驟)之更詳細論述來描述本發明之許多實施例。方法之組成部分的所選實施例中之任一者可適用於如本文中所描述之本發明之每個及每一態樣或其可與單個態樣相關。所選實施例可以適用於製備妥布賴森化合物或其中間體及適用於製備具有四級銨化妥布賴森藥物單元(併入有或對應於妥布賴森化合物)之配位體藥物複合體、藥物連接子化合物或其中間體之任何組合的形式組合在一起。

【0241】 2.1 妥布瓦林中間體

【0242】 2.1.1 第1組實施例

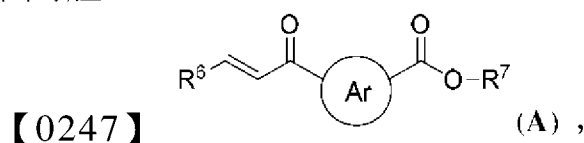
【0243】 在第一組實施例中，提供用於製備光學異構體混合物(特定言之，兩種各自視情況呈鹽形式之對映異構妥布瓦林中間體之混合物)或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物之方法，其中光學異構體

混合物由式**AB**表示：



【0245】 其中帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基或烯丙基，或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基(特定言之，R¹-OC(=O)-為BOC)的部分；R³為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₃-C₈碳環基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；R⁶為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基；且R⁷為視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₂₀烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烷基、視情況經取代之C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基，或其他使得R⁷-O-提供適合的羧酸保護基之部分，

【0246】 該方法包含以下步驟：(a)使視情況呈鹽形式之式**A**之妥布瓦林中間體：



【0248】 在約-20℃至約-40℃之間的反應溫度下，在適合的極性非質子性溶劑中與式**B**之胺基甲酸酯化合物之陰離子接觸，其中該胺基甲酸酯化合物具有R³NHC(O)OR¹之結構；及(b)用布倫斯特酸淬滅獲自該共軛加成之反應混合物，其中式**A**及**B**之可變基團係關於式**AB**所定義，其中該步驟(a)接觸對式**B**化合物陰離子與式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有

效，以便在步驟(b)之對獲自該共軛加成之反應混合物進行布倫斯特酸淬滅之後提供對映異構式**AB**混合物或其組合物。

【0249】 在該方法之情形中，適合的極性非質子性溶劑提供式**A**妥布瓦林中間體及式**B**胺基甲酸酯陰離子之充分溶解，且允許式**B**胺基甲酸酯化合物陰離子與步驟(a)之式**A**妥布瓦林中間體進行胺基甲酸酯氮雜-邁克爾共軛加成，由此在步驟(b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物之後提供式**AB**妥布瓦林中間體之對映異構混合物。不受理論束縛，式**B**化合物陰離子之較佳相對陽離子為第1族金屬之單陽離子，其允許共軛加成以形成式**AB**妥布瓦林中間體之對映異構混合物或其組合物。

【0250】 較佳極性非質子性溶劑係基於醚之溶劑，諸如二乙醚、二噁烷或四氫呋喃，且式**B**化合物陰離子之較佳相對陽離子為 Na^+ 或 K^+ 。在較佳實施例中， R^3 為甲基、乙基或丙基，且 R^6 為未經取代之飽和 C_1 - C_6 烷基，特定言之，甲基、乙基或異丙基。

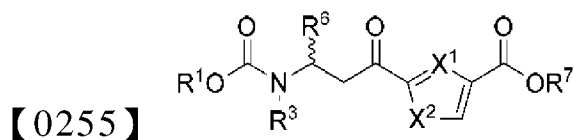
【0251】 在較佳實施例中，可藉由水解劑在不引起任何顯著程度之 $\text{R}^1\text{-OC(=O)-}$ 氮保護基移除的條件下移除由 -OR^7 提供之羧酸保護基。在其他實施例中， R^1 經選擇以使得 $\text{R}^1\text{-OC(=O)-}$ 氮保護基使式**B**化合物陰離子在約 -20°C 至約 -40°C 之間的反應溫度下充分穩定以使得其藉由位阻鹼去質子化且該保護基可隨後在需要時在酸條件下或在Pd或Pt催化劑存在下移除而不存在其他官能基及/或保護基之明顯或不當損失，該等其他官能基及/或保護基可存在於或隨後引入於化合物或其中間體中，由本發明其他方法製備或包含於本發明其他方法中。

【0252】 在一些實施例中，該方法進一步包括步驟(a')使式**B**胺基甲酸酯化合物在適合的極性非質子性溶劑中在約 -20°C 至約 -40°C 之溫度下與

有效去質子化式**B**胺基甲酸酯化合物之胺基甲酸酯官能基的位阻鹼接觸，由此提供用於步驟(a)之式**B**化合物陰離子溶液。在較佳實施例中，步驟(a)之該接觸係藉由向自步驟(a')獲得之式**B**化合物陰離子溶液中添加式**A**妥布瓦林中間體於相同的適合的極性非質子性溶劑中之溶液，同時保持約-20℃至約-40℃之反應溫度來進行。

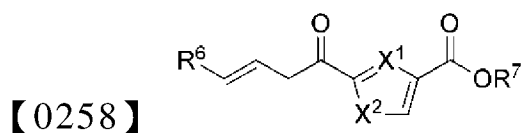
【0253】 在一些實施例中，方法進一步包括在自該步驟(c)獲得之後分離由式**AB**表示之兩種對映異構體，以便獲得在經R⁶取代之碳原子處具有(R)-組態之對映異構體，其有時表示為(R)-式**AB**，實質上或基本上不含有時表示為(S)-式**AB**之其他對映異構體。在其他實施例中，式**AB**妥布瓦林中間體之對映異構混合物或其組合物繼續用於本文中所描述之用於製備妥布瓦林化合物的方法之後續步驟中。

【0254】 在以上實施例中之任一者中，式**A**及式**AB**妥布瓦林中間體之帶圓圈的Ar部分為C₅ 1,3-伸雜芳基，其視情況呈鹽形式且視情況在其餘位置經取代，包括(但不限於)與作為母雜環之噻唑、異噻唑、吡唑或咪唑，較佳噻唑或噁唑，更佳噻唑相關之C₅ 1,3-伸雜芳基。因此，本文中提供之其他實施例為用於製備由以下結構表示之式**AB**妥布瓦林中間體之混合物



【0256】 或包含各自視情況呈鹽形式的此等中間體或基本上由其組成之組合物的方法，其藉由以下方式進行：

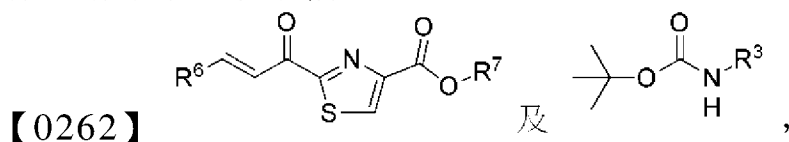
【0257】 使具有以下結構之視情況呈鹽形式之式**A**妥布瓦林中間體與來源於具有R³NHC(O)OR¹之結構之式**B**胺基甲酸酯化合物之去質子化的陰離子進行氮雜-邁克爾共軛加成：



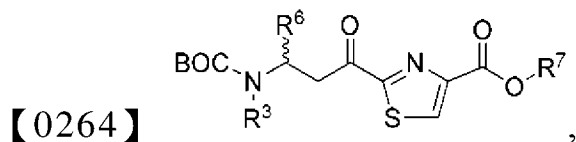
【0259】 其中，在此等結構之每一者中， X^1 為=N-且 X^2 為S、O或N(R^{X2})-，或 X^1 為=C(R^{X1})-且 X^2 為NR ^{X2} ，其中 R^{X1} 及 R^{X2} 係獨立地選自由以下組成之群：-H及視情況經取代之C₁-C₄烷基，較佳選自由以下組成之群：-H、-CH₃及-CH₂CH₃，

【0260】 其中可變基團保留其來自式A及式B之前述含義。在較佳實施例中，帶圓圈的芳基為噻唑-1,3-二-基。

【0261】 在更佳實施例中，式A妥布瓦林中間體及式B胺基甲酸酯化合物分別具有以下結構：

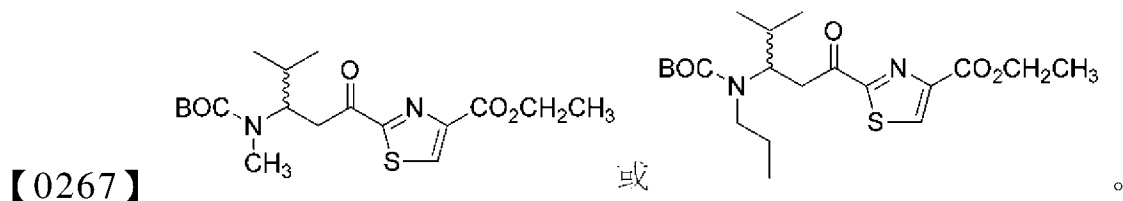


【0263】 以使得自步驟(a)氮雜-邁克爾反應及步驟(b)布倫斯特酸淬滅獲得之式AB妥布瓦林組合物包含由以下結構表示之對映異構體之混合物或基本上由其組成：



【0265】 其各自視情況呈鹽形式，其中 R^3 、 R^6 及 R^7 如先前關於式A及式B所定義，且較佳獨立地為C₁-C₄飽和烷基。

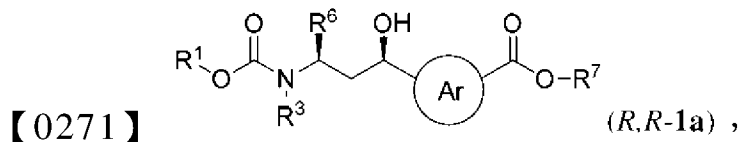
【0266】 在尤其較佳實施例中，由此製備之式AB組合物包含由以下結構表示之對映異構體之混合物或基本上由其組成：



【0268】 2.2 妥布瓦林化合物

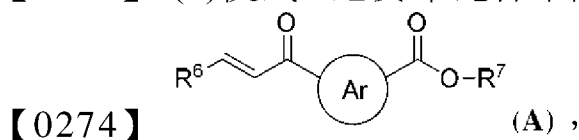
【0269】 2.2.1 第2組實施例

【0270】 在第二組實施例中，提供用於製備具有以下結構之妥布瓦林化合物及包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物的方法：



【0272】 該化合物視情況呈鹽形式，具有(1*R*,3*R*)-組態，有時表示為(*R,R*)-式**1a** (如所展示)，其中R⁶及經基官能基均呈*R*-組態，其中：帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基或烯丙基，或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基之部分；R³為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₃-C₈碳環基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；R⁶為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基；且R⁷為視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烷基、視情況經取代之C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基，或其他使得R⁷-O-提供適合的羧酸保護基之部分，該方法包含以下步驟：

【0273】 (a)使式**A**之妥布瓦林中間體：

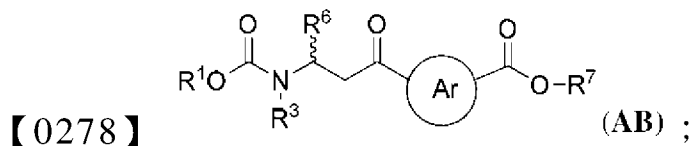


【0275】 在適合的極性非質子性溶劑中與式**B**之胺基甲酸酯化合物之陰離子接觸，其中該胺基甲酸酯化合物具有R³NHC(O)OR¹之結構，其中該接觸對該式**B**化合物陰離子與該式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有

效，

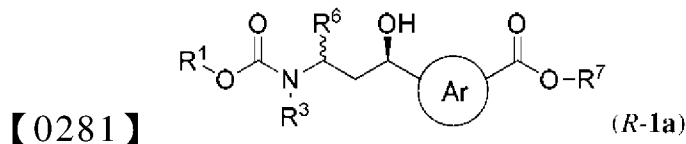
【0276】 其中該步驟(a)接觸較佳藉由以下方式進行：將式**A**妥布瓦林中間體添加至式**B**化合物陰離子，同時保持約-20℃至約-40℃之反應溫度；及

【0277】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物，特定言之，對映異構混合物，或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：



【0279】 且視情況自由步驟(a)及(b)產生的反應混合物之其餘部分分離式**AB**光學異構體混合物或其組合物；

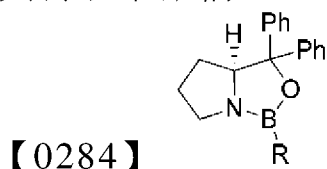
【0280】 (c)使對映異構式**AB**妥布瓦林中間體或包含此等中間體或其鹽或基本上由此等中間體或其鹽組成之組合物與適合的還原劑(特定言之，對掌性還原劑)接觸，以形成各自視情況呈鹽形式之兩種妥布瓦林非對映異構體之混合物，或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，該混合物由式**R-1a**之結構表示：



【0282】 該結構指示羥基官能基呈*R*-組態，且其中式**A**、**B**、**AB**及**R-1a**之其餘可變基團係如關於(*R,R*)-式**1a**所定義。

【0283】 適合的還原劑將包含通常用於酮還原之氫供體，較佳為一種與需保持之酯、醯胺及胺基甲酸酯官能基相容之氫供體。出於該目的，適合的還原劑將較佳為硼氫供體，包括(但不限於)氫硼烷及硼氫化物鹼金

屬鹽，更佳地，硼氫供體為 BH_3 ，較佳與配位體複合。歸因於由於酮還原而引入新的對掌性中心，通常預期含有兩種非對映異構體及其對映異構雜質之混合物之組合物且將因此包含以組合物中光學異構體之總量計可變量之 (R,R) -式**1a**非對映異構體。因此，在更佳實施例中，選擇對掌性配位體以用於與 BH_3 複合，以主要提供由 $(1R,3R)$ -及 $(1R,3S)$ -式**1a** (其有時分別表示為 (R,R) -及 (R,S) -式**1a**)表示之非對映異構混合物或其組合物。出於該目的，用於與 BH_3 複合之尤其較佳對掌性配位體(其通常稱為 (S) -(-)-CBS配位體)具有以下結構：



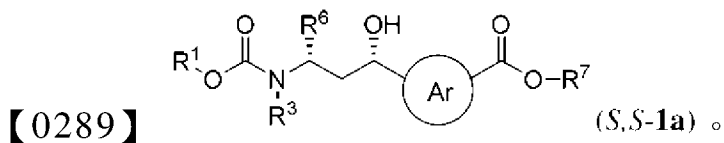
【0285】 其中R為-H、 C_1 - C_6 飽和烷基或視情況經取代之苯基，較佳為甲基、丁基、苯基、4-甲基苯基、4-氟苯基、4-三-氟甲基至苯基、3,5-二氟苯基、3,4,5-三氟苯基或2,4,6-三氟苯基，尤其較佳為甲基。用於選擇適當的 (S) -(-)-CBS配位體以用於在所得羥基官能基連接之碳原子之所需立體化學結果下實現還原之方法通常由Korenaga, T.等人, *J.C.S. Chem. Comm.* (2010) **46**: 8624-8626教示。

【0286】 步驟(c)較佳在甲苯或弱配位極性非質子性溶劑(諸如 CH_2Cl_2 、THF或二噁烷)或 CH_2Cl_2 /THF或 CH_2Cl_2 /二噁烷之混合物中藉由以下方式進行：在約 -10°C 至約 4°C 之間的溫度下，較佳在約 -4°C 或約 0°C 下摻合 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ 之溶液與 (S) -(-)-CBS配位體之溶液約5分鐘至約30分鐘，較佳約15分鐘或約10分鐘，以形成所需對掌性還原劑，接著使對掌性還原劑冷卻至約 -20°C 至約 -50°C 之間，較佳約 -40°C ，接著添加式**AB**妥布瓦林中間體混合物之溶液，同時實質上保持對掌性還原劑之初始溫度，

隨後攪拌所得反應混合物直至對映異構式**AB**妥布瓦林中間體實質上或基本上完全耗盡。較佳地，使用約5%至約10%之間的莫耳過量之對掌性還原劑以實現耗盡。

【0287】 式**A**及式**B**且因此式**AB**、式**R-1a**及(*R,R*)-式**1a**以及其光學異構體中之可變基團之其他較佳取代基以及用於該方法之其他較佳試劑係如關於前述第一組實施例所描述。

【0288】 在一些實施例中，該方法進一步包括分離式**AB**對映異構體以獲得視情況呈鹽形式之對映異構體之步驟，該對映異構體在經R⁶取代之碳原子處具有(*R*)-組態，其表示為(*R*)-式**AB**，實質上或基本上不含表示為(*S*)-式**AB**之其他對映異構體。在其他實施例中，式**AB**妥布瓦林中間體之對映異構體混合物或其組合物繼續用於步驟(b)中且由其獲得之式**R-1a**妥布瓦林中間體混合物或由其產生之組合物含有非對映異構體，該非對映異構體具有(*1R,3R*)-組態，其有時表示為(*R,R*)-式**1a**，其中經R⁶取代之碳原子呈(*R*)-組態且經-OH取代之碳原子呈(*R*)-組態，且係自具有(*1R,3S*)-組態之非對映異構體分離，該組態有時表示為(*R,S*)-式**1a**且其中經R⁶取代之碳原子呈(*S*)-組態且經-OH取代之碳原子呈(*R*)-組態，以提供其中(*R,R*)-式**1a**非對映異構體為主要光學異構體之組合物。在彼等實施例中，若組合物中存在光學雜質，則主要光學異構體雜質較佳為該非對映異構體之對映異構體，有時表示為(*S,S*)-式**1a**，其可變基團與(*R,R*)-式**1a**相同且具有以下結構：



【0290】 在較佳實施例中，進行步驟(c)之包含由式**AB**表示之妥布瓦林中間體之對映異構混合物或基本上由其組成之組合物之對掌性還原，

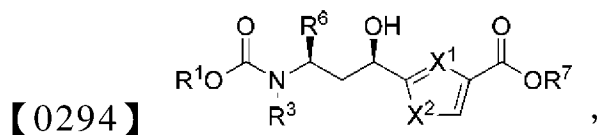
以提供包含(*R,R*)-及(*R,S*)-式**1a**妥布瓦林化合物之非對映異構混合物或基本上由其組成之組合物，特定言之，與(*S,S*)-、(*S,R*)-、(*R,R*)-及(*R,S*)-式**1a**光學異構體之組合量相比，一種具有10% w/w或更少，5% w/w或更少或3% w/w或更少之組合重量的兩種非對映異構體之各別(*S,S*)-及(*S,R*)-式**1a**對映異構體之物質。在其他較佳實施例中，在由式**AB**表示之對映異構混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物的步驟(c)之對掌性還原之後分離兩種非對映異構體(有時表示為步驟(c'))提供包含所需(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林非對映異構體或基本上由其組成之組合物，該非對映異構體相對於(*R,S*)-式**1a**非對映異構光學雜質為至少80%、90%、95%或97%非對映異構過量(d.e.)，或實質上或基本上不含該非對映異構體且以組合物中光學異構體之總量計具有不超過約5% w/w，約3% w/w其他式**1a**光學雜質，或所需(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林非對映異構體之組合物具有約1.5% w/w之(*S,S*)-式**1a**對映異構光學雜質及小於約3% w/w，約1% w/w或約0.5% w/w之組合重量之其他光學雜質，其具有(*S,R*)-及(*R,S*)-式**1a**之結構。

【0291】 在尤其較佳實施例中，藉由步驟(c)之對掌性還原之後的步驟(c')中之層析進行的非對映異構分離提供一種組合物，以存在於組合物中之光學異構體之總量計，其包含以下或基本上由以下組成：所需(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林非對映異構體，不超過約3% w/w或約1.5% w/w之其對映異構光學雜質，其具有(*S,S*)-式**1a**之結構且在結構上與其中R⁶呈*S*-組態之式**R-1a**相關，且其羥基之立體化學與*S*-組態相反，且基本上不含具有(*S,R*)-及(*R,S*)-式**1a**之結構之其他光學雜質。

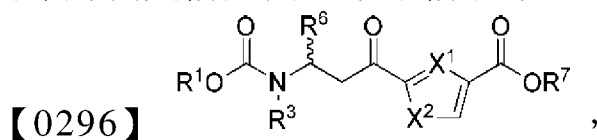
【0292】 在前述第二組實施例中之任一者中，式**A**及式**AB**妥布瓦林

中間體以及式**R-1a**妥布瓦林化合物之帶圓圈的Ar部分為視情況呈鹽形式之C₅伸雜芳基，包括(但不限於)與作為母雜環之噻唑、異噻唑、吡唑或咪唑，較佳噻唑或異噻唑，更佳噻唑相關之C₅伸雜芳基。

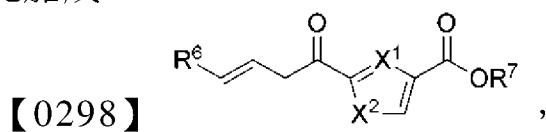
【0293】 因此，本文中提供之較佳實施例為用於製備視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林化合物或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物之方法，該化合物具有以下結構：



【0295】 該化合物係由式**AB**妥布瓦林中間體之對映異構混合物或包含各自視情況呈鹽形式之此等對映異構體或基本上由其組成之組合物製備，該等對映異構體由以下結構表示：



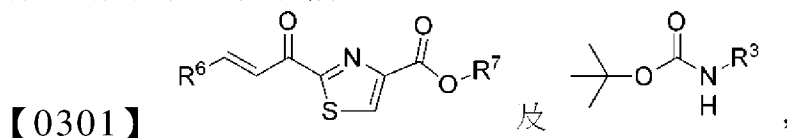
【0297】 該化合物又由以下方式製備：進行化合物**B**胺基甲酸酯陰離子與具有以下結構之視情況呈鹽形式之式**A**妥布瓦林中間體之氮雜-邁克爾共軛加成：



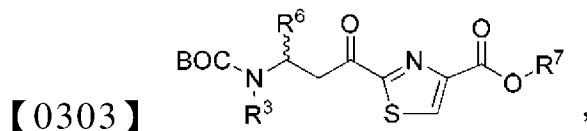
【0299】 接著進行布倫斯特酸淬滅製備，其中，在此等結構之每一者中，X¹為=N-且X²為S、O或N(R^{X2})-，或X¹為=C(R^{X1})-且X²為NR^{X2}，其中R^{X1}及R^{X2}係獨立地選自由以下組成之群：-H及視情況經取代之C₁-C₄烷基，較佳選自由以下組成之群：-H、-CH₃及-CH₂CH₃，其中胺基甲酸酯陰離子來源於具有R³NHC(O)OR¹之結構的式**B**胺基甲酸酯化合物之去質子化；且其中其餘可變基團保留其來自式**A**、**B**及**AB**、**R-1a**及(*R,R*)-式

1a 以及其光學異構體的前述含義。在較佳實施例中，帶圓圈的芳基為噻唑-1,3-二-基。

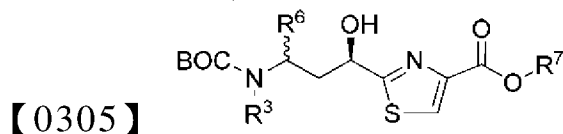
【0300】 在更佳實施例中，式**A**妥布瓦林中間體及式**B**胺基甲酸酯化合物分別具有以下結構：



【0302】 以使得來自步驟(a)之氮雜-邁克爾反應及步驟(b)之淬滅的式**AB**組合物為由以下結構表示之光學異構體混合物：

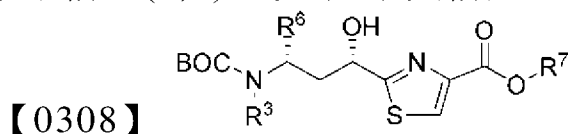


【0304】 且來自步驟(c)之對掌性還原之組合物包含由以下結構表示之式**R-1a**非對映異構體之混合物或基本上由該混合物組成：



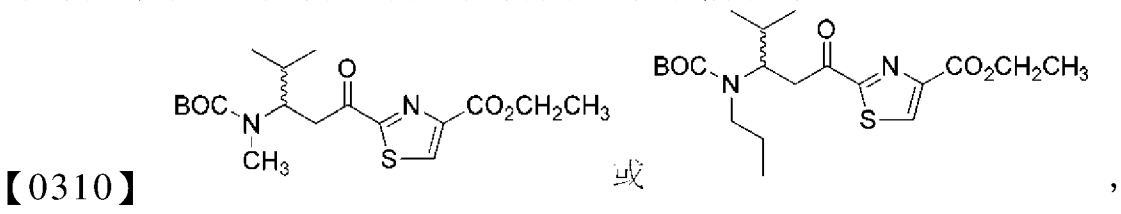
【0306】 其中(*R,R*)-及(*R,S*)-式**1a**妥布瓦林非對映異構體共同為主要光學異構體，且其中 R^3 、 R^6 及 R^7 係如先前所定義且較佳為獨立選擇之 C_1 - C_4 飽和烷基。

【0307】 在分離自步驟(c)獲得之非對映異構體之後，獲得一種組合物，其具有(*R,R*)-式**1a**非對映異構體作為主要光學異構體，且若存在光學雜質，則具有主要光學異構體雜質作為其對映異構體，該對映異構體為具有以下結構之(*S,S*)-式**1a**光學異構體：

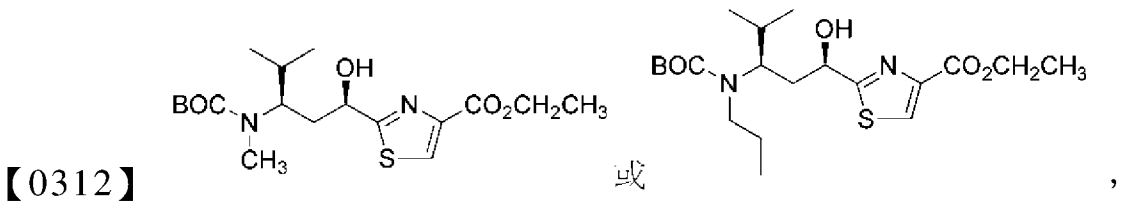


【0309】 在尤其較佳實施例中，來自步驟(a)之式**AB**組合物包含對映異構體之混合物或基本上由該混合物組成，或為包含該混合物或基本上

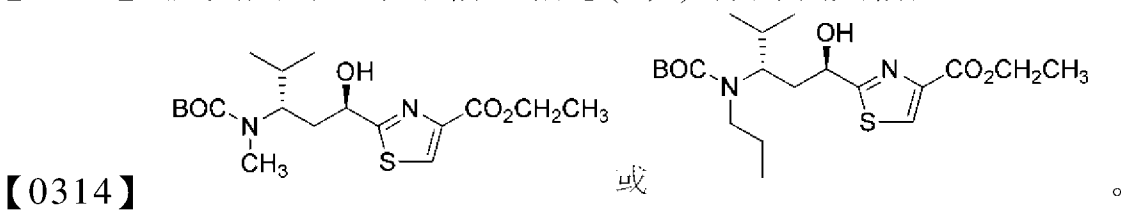
由該混合物組成之組合物，該混合物由以下結構表示：



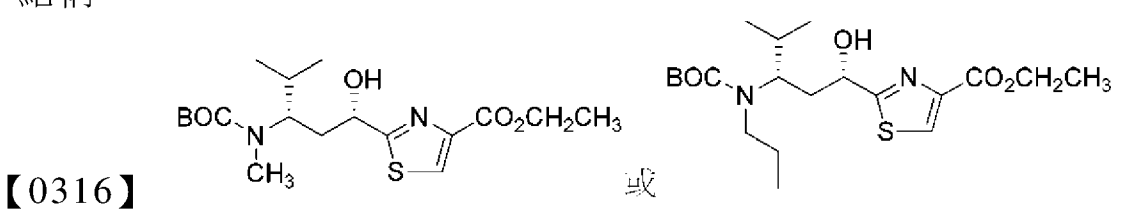
【0311】 且在不預先分離式**AB**對映異構前驅體之情況下，來自步驟(c)之式**R-1a**非對映異構組合物包含以下或由基本上由以下組成：由以下**(R,R)**-式**1a**結構表示之兩種妥布瓦林非對映異構化合物之混合物：



【0313】 及其具有以下結構之相應**(R,S)**-非對映異構體：



【0315】 在其他尤其較佳實施例中，執行步驟(c')的自步驟(c)獲得之組合物分離非對映異構體，其中**(R,R)**-非對映異構體，為2-(((1*R*,3*R*)-3-(第三丁氧基羰基)(甲基)-胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯或2-(((1*R*,3*R*)-3-(第三丁氧基羰基)-(丙基)胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯，提供**(R,R)**-非對映異構體或其實質上或基本上不含其相應**(R,S)**-非對映異構體的組合物，且其中若光學雜質存在，則相應**(R,R)**-非對映異構體之**(S,S)**-對映異構體較佳為主要光學異構體雜質，其中該光學雜質具有以下結構：

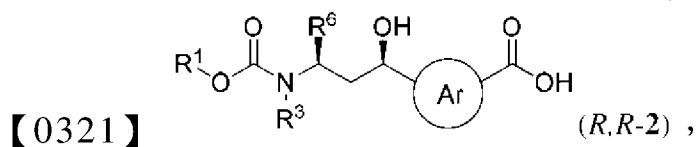


【0317】 在尤其較佳實施例中，在分離自步驟(c)獲得之(*R,R*)-及(*R,S*)-非對映異構體之前，來自該步驟之對掌性還原之組合物與該組合物中光學異構體之總量相比具有不超過約5%、約3%、約1.5%或約1% w/w之(*S,S*)-式**1a**光學雜質及低於約5%、約3%、約1.5%或約1% w/w之具有(*S,R*)-式**1a**之結構的其他光學雜質，其中主要光學異構體為為2-((*1R,3R*)-及2-((*1R,3S*)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯或2-((*1R,3R*)-及2-((*1R,3S*)-3-((第三丁氧基羰基)(丙基)胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯。

【0318】 在其他尤其較佳實施例中，在對掌性還原之後，藉由層析分離(*R,R*)-及(*R,S*)-式**1a**非對映異構體產生基本上由以下組成之組合物：所需(*R,R*)-式**1a**非對映異構體及相較於該組合物之光學異構體之總量不超過約3%或約1.5% w/w之組合量之(*R,S*)-式**1a**非對映異構雜質及其他光學雜質，其具有(*S,S*)-式**1a**及(*S,R*)-式**1a**之結構，其中主要光學異構體為2-((*1R,3R*)-3-((第三丁氧基羰基)-(甲基)-胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)-噻唑-4-甲酸乙酯或2-((*1R,3R*)-或2-((*1R,3R*)-3-((第三丁氧基羰基)-(丙基)胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)-噻唑-4-甲酸乙酯，或基本上不含(*R,S*)-及(*S,R*)-式**1a**光學雜質。

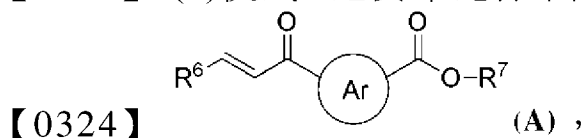
【0319】 2.2.2 第3組實施例

【0320】 在第三組實施例中，提供用於製備視情況呈鹽形式之具有(*1R,2R*)-組態之式**2**妥布瓦林化合物或包含該中間體或基本上由該中間體組成之組合物的方法，該化合物具有以下結構：



【0322】 有時表示為(*R,R*)-式**2** (如所展示)，其中：帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代； R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基或其他使得 R^1 -OC(=O)-為適合的氮保護基之部分； R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_8 碳環基或視情況經取代之 C_3 - C_8 雜烷基；且 R^6 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基或視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基，該方法包含以下步驟：

【0323】 (a)使式**A**之妥布瓦林中間體：



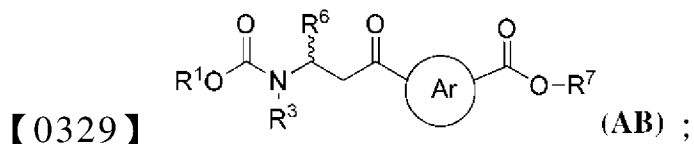
【0325】 或包含視情況呈鹽形式之該中間體或基本上由該中間體組成之組合物，其中 R^7 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_{20} 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_{20} 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烷基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 烯基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烯基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 炔基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜炔基、視情況經取代之 C_6 - C_{24} 芳基、視情況經取代之 C_5 - C_{24} 雜芳基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜環基或其他使得 R^7 -O-提供適合的羧酸保護基之部分，

【0326】 與式**B**之胺基甲酸酯化合物之陰離子(其中胺基甲酸酯化合物具有 $R^3NHC(O)OR^1$ 之結構)在適合的極性非質子性溶劑中接觸，以形成各自視情況呈鹽形式之妥布瓦林中間體之光學異構體混合物，或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該接觸對該式**B**化合物陰離子與該式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效，

【0327】 其中該步驟(a)接觸較佳藉由以下方式進行：將式**A**妥布瓦林中間體添加至式**B**化合物陰離子，同時保持約-20℃至約-40℃之反應溫

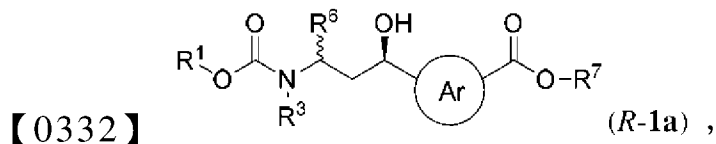
度；及

【0328】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：



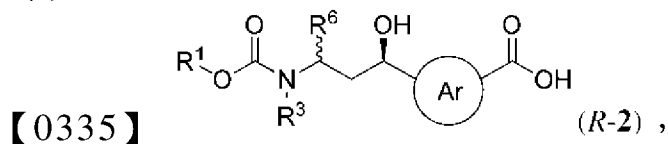
【0330】 且視情況自由步驟(a)及(b)產生的反應混合物之其餘部分分離式**AB**光學異構體混合物或其組合物；

【0331】 (c)使各自視情況呈鹽形式之對映異構式**AB**妥布瓦林中間體或包含此等中間體或基本上由此等中間體組成之組合物與適合的還原劑(特定言之，對掌性還原劑)接觸，使得來自步驟(c)之對掌性還原之式**R-1a**組合物包含各自視情況呈鹽形式之兩種妥布瓦林非對映異構化合物之混合物或基本上由其組成，該等妥布瓦林非對映異構化合物由以下結構表示：



【0333】 其中(1*R*,3*R*)-及(1*R*,3*S*)-式**1a**妥布瓦林非對映異構體，有時表示為(*R*,*R*)-及(*R*,*S*)-式**1a**，共同為主要光學異構體；及

【0334】 (d)使各自視情況呈鹽形式之式**R-1a**妥布瓦林非對映異構體或包含此等非對映異構體或基本上由此等非對映異構體組成之組合物與適合的水解劑接觸，以形成由以下結構表示之式**R-2**妥布瓦林非對映異構體之混合物：



【0336】 或包含此等各自視情況呈鹽形式之非對映異構體或基本上由其組成之組合物，其中(1*R*,3*R*)-及(1*R*,3*S*)-式**2**妥布瓦林非對映異構體，有時表示為(*R*,*R*)-及(*R*,*S*)-式**2**，共同為主要光學異構體，且其中式**A**、**B**及**AB**以及式*R*-**1a**及其光學異構體之其餘可變基團係如關於(*R*,*R*)-式**2**所定義。

【0337】 在更佳實施例中，適合的水解劑為一種能夠在不引起任何顯著程度之 R^1 -OC(=O)-氮原子保護基移除之條件下，在約-10°C至約10°C，較佳約-4°C至約5°C之間，更佳在約0°C下移除由-OR⁷提供之羧酸保護基之試劑，諸如鹼金屬氫氧化物鹽之溶液，包括(但不限於)含LiOH單水合物之水。對於彼等較佳實施例，R⁷較佳為甲基或乙基。

【0338】 式**A**及式**B**且因此式**AB**及式*R*-**1a**、(*R*,*R*)-式**2**及其相應光學異構體中之可變基團之其他較佳取代基以及用於該方法之其他較佳試劑及條件係如關於第一及第二組實施例所描述。

【0339】 在一些實施例中，該方法進一步包括以下步驟：分離式**AB**之對映異構體以獲得在經R⁶取代之碳原子處具有(*R*)-組態之對映異構體，其有時表示為(*R*)-式**AB**，實質上或基本上不含表示為(*S*)-式**AB**之其他對映異構體。在較佳實施例中，式**AB**妥布瓦林中間體之對映異構混合物或其組合物繼續用於步驟(c)中且分離由其產生之式*R*-**1a**妥布瓦林化合物(其含有非對映異構體，該非對映異構體具有(1*R*,3*R*)-組態，有時表示為(*R*,*R*)-式**1a**且其中經R⁶取代之碳原子呈(*R*)-組態且經-OH取代之碳原子呈(*R*)-組態)與具有(1*R*,3*S*)-組態之非對映異構體(該組態有時稱為(*R*,*S*)-式**1a**且其中經R⁶取代之碳原子呈(*S*)-組態且經-OH取代之碳原子呈(*R*)-組態)。在較佳實施例中，該分離，有時表示為步驟(c')，產生一種組合物，

該組合物具有(R,R)-式**1a**妥布瓦林化合物，其相對於具有結構(R,S)-式**1a**之非對映異構體呈至少約85%、約90%、約95%或約97%之非對映體異構體過量(d.e.)，或該組合物實質上或基本上不含(R,S)-式**1a**非對映異構體。

【0340】 在其他較佳實施例中，來自非對映異構分離之組合物具有相對於(R,S)-式**1a**非對映異構體呈至少約95%或約97%之非對映異構體過量(d.e.)之(R,R)-式**1a**妥布瓦林化合物，或實質上或基本上不含(R,S)-式**1a**非對映異構體，且若存在其他光學雜質，則較佳具有(S,S)-式**1a**光學異構體，其為主要光學異構體之對映異構體，若存在其他光學雜質，則較佳具有(R,R)-式**1a**作為主要光學雜質。

【0341】 在其他實施例中，非對映異構體之分離經延遲直至步驟(d)之後，以提供(R,R)-式**2**妥布瓦林化合物，其相對於具有(R,S)-式**2**之結構之非對映異構體呈至少約85%、約90%、約95%或約97%之d.e.，或基本上不含該非對映異構體，其中該經延遲之分離有時表示為步驟(d')。在較佳實施例中，來自非對映異構分離之組合物具有相對於(R,S)-式**2**非對映異構體呈至少約95%或約97%之非對映體過量(d.e.)之(R,R)-式**2**妥布瓦林中間體，或實質上或基本上不含該非對映異構體，且若存在其他光學雜質，則具有(S,S)-式**2**光學異構體作為主要光學雜質，其為具有(R,R)-式**2**之結構之主要光學異構體的對映異構體。

【0342】 在更佳實施例中，進行步驟(c)之式**AB**對映異構體的對掌性還原以提供一種組合物，該組合物包含(R,R)-式**1a**及(R,S)-式**1a**妥布瓦林化合物之非對映異構混合物或基本上由其組成，該等妥布瓦林化合物之總重量相對於該組合物之式**1a**光學異構體之總重量分別不超過其各別(1*S*,3*S*)-式**1a**及(1*S*,3*R*)-式**1a**對映異構體(有時被稱作(S,S)-及(S,R)-式**1a**)

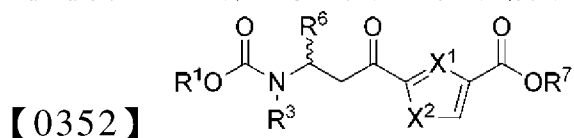
之約10%或更少、約5%或更少或約3%或更少。在其他較佳實施例中，在步驟(c)對掌性還原之後不存在分離非對映異構體的情況下，或在步驟(c)對掌性還原及步驟(d)水解之後不存在該分離的情況下，該方法提供一種組合物，該組合物包含以下或基本上由以下組成： (R,R) -及 (R,S) -式**1a**或 (R,R) -及 (R,S) -式**2**非對映異構體及相對於該組合物之光學異構體之總量不超過約5% w/w、約3% w/w或約1.5% w/w之對映異構 (S,S) -式**1a**或 (S,S) -式**2**光學雜質，以及不超過約5% w/w、約3% w/w或約1.5% w/w的其他 (R,S) -式**1a**或 (R,S) -式**2**光學雜質，其中 (R,R) -及 (R,S) -式**1a**非對映異構體共同或 (R,R) -及 (R,S) -式**2**非對映異構體共同為主要光學異構體。

【0343】 在其他較佳實施例中，在(c)對掌性還原步驟或步驟(d)水解之後進行非對映異構體之分離，以提供 (R,R) 式**1a**或 (R,R) -式**2**光學異構體之組合物，該等光學異構體具有相對於該組合物之光學異構體之總重量小於約3% w/w、約1% w/w或約0.5% w/w之組合重量的其他 (S,R) -及 (R,S) -式**1a** 或 (S,R) -及 (R,S) -式**2**光學雜質，其中 (R,R) -式**1a**及 (R,R) -式**2**為主要光學異構體。

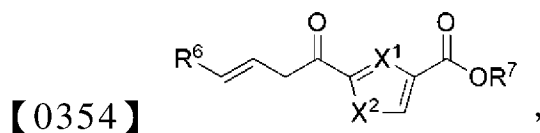
【0344】 在尤其較佳實施例中，在步驟(c)之對掌性還原之後及在不存在非對映異構分離之情況下獲得之式**R-1a**組合物中之非對映異構混合物實質上或基本上保持在式**R-2**組合物中，該組合物係由步驟(c)之水解獲得，接著分離 (R,R) -及 (S,R) -式**2**非對映異構體以獲得一種組合物，其包含實質上或基本上不含相應 (R,S) -式**2**非對映異構體之 (R,R) -式**2**妥布瓦林化合物或基本上由其組成。

【0345】 在其他尤其較佳實施例中，在步驟(c)之對掌性還原獲得式**R-1a**組合物之後進行非對映異構體分離(有時表示為步驟(c'))以提供一種

【0351】 其中非對映異構(*R,R*)-式**1a**及(*R,S*)-式**1a**妥布瓦林化合物為主要光學異構體，該化合物又由式**AB**妥布瓦林中間體之對映異構混合物或包含此等中間體或基本上由此等中間體組成之組合物製備，該等中間體各自視情況呈鹽形式，由以下結構表示：

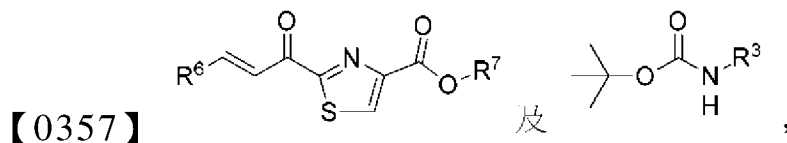


【0353】 該化合物又藉由以下方式製備：進行胺基甲酸酯陰離子與式A妥布瓦林中間體之氮雜-邁克爾共軛加成，該妥布瓦林中間體視情況呈鹽形式，具有以下結構：



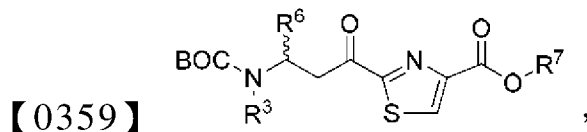
【0355】 接著進行步驟(b)布倫斯特酸淬滅，其中，在此等結構之每一者中， X^1 為=N-且 X^2 為S、O或N(R^{X2})-，或 X^1 為=C(R^{X1})-且 X^2 為NR^{X2}，其中 R^{X1} 及 R^{X2} 係獨立地選自由以下組成之群：-H及視情況經取代之C₁-C₄烷基，較佳選自由以下組成之群：-H、-CH₃及-CH₂CH₃，其中胺基甲酸酯陰離子來源於具有R³NHC(O)OR¹之結構的式**B**化合物之去質子化；且其中其餘可變基團保留其來自式**A**、**B**、**AB**及式**R-1a**以及(*R,R*)-式**2**及其相應光學異構體的前述含義。在較佳實施例中，帶圓圈的芳基為噻唑-1,3-二-基。

【0356】 在更佳實施例中，式**A**妥布瓦林中間體及式**B**胺基甲酸酯化合物分別具有以下結構：

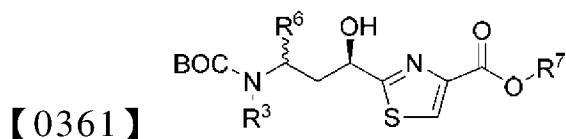


【0358】 使得來自步驟(a)之胺基甲酸酯陰離子氮雜-邁克爾反應及

步驟(b)布倫斯特酸淬滅之式**AB**組合物包含由以下結構表示之各自視情況呈鹽形式之對映異構妥布瓦林中間體之混合物或基本上由其組成：

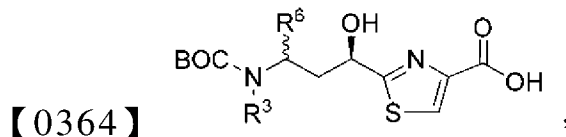


【0360】 且來自步驟(c)之對掌性還原之式**R-1a**組合物包含由以下結構表示之各自視情況呈鹽形式之兩種非對映異構體之混合物或基本上由其組成：



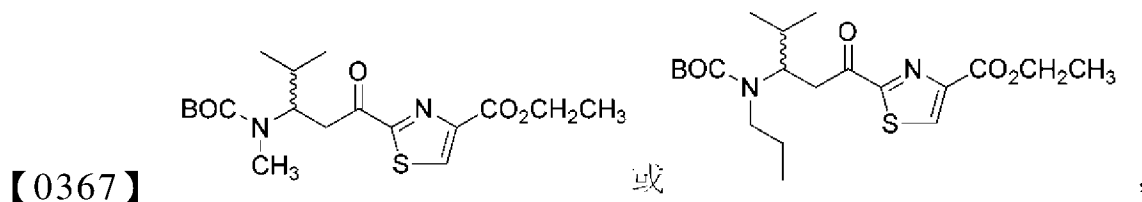
【0362】 其中(*R,R*)-式**1a**及(*R,S*)-式**1a**非對映異構體共同為主要光學異構體，及

【0363】 來自步驟(d)之水解之式**R-2**組合物包含由以下結構表示之各自視情況呈鹽形式之兩種非對映異構體之混合物或基本上由其組成：



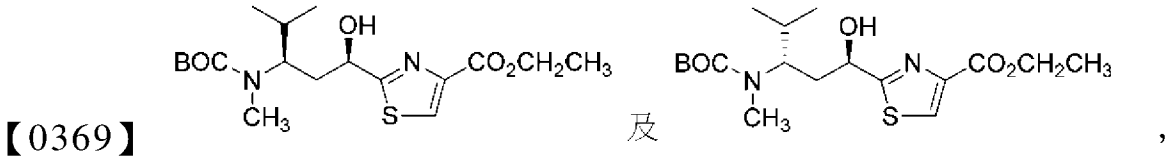
【0365】 其中(*R,R*)-式**2**及(*R,S*)-式**2**非對映異構體共同為主要光學異構體，且其中R³、R⁶及R⁷係如先前所定義且較佳為獨立選擇之C₁-C₄飽和烷基。

【0366】 在尤其較佳實施例中，來自步驟(a)及(b)之式**AB**妥布瓦林中間體組合物包含由以下結構表示之對映異構體之混合物或基本上由其組成：

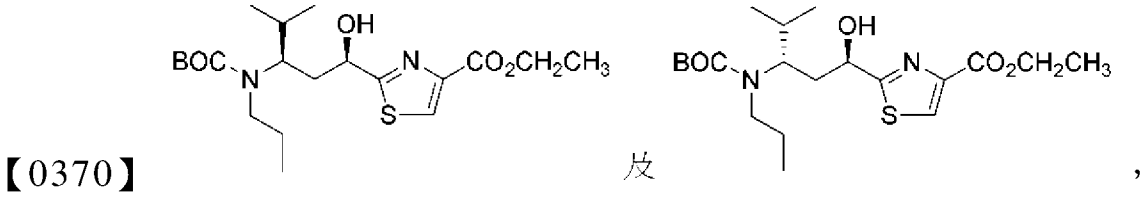


【0368】 且在不存在步驟(c')之非對映異構體分離之情況下，來自

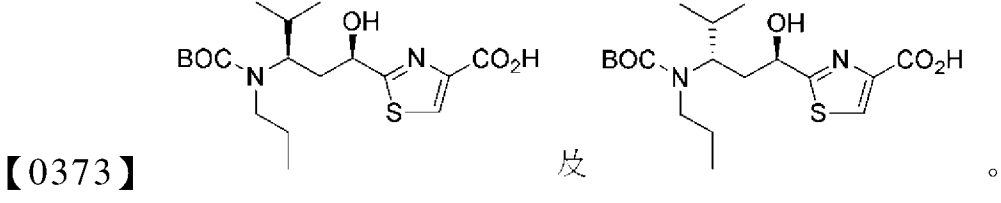
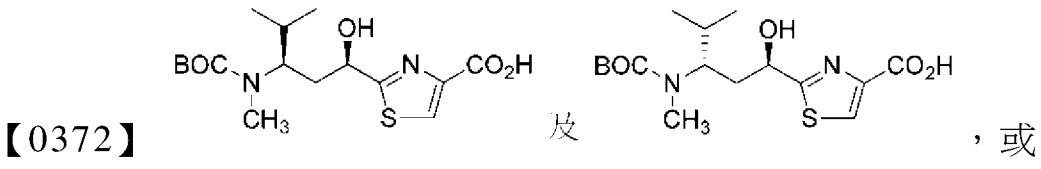
步驟(c)之式**R-1a**組合物包含作為主要光學異構體之(*R,R*)-式**1a**及(*R,S*)-式**1a**非對映異構體之混合物或基本上由其組成，該等非對映異構體具有以下結構：



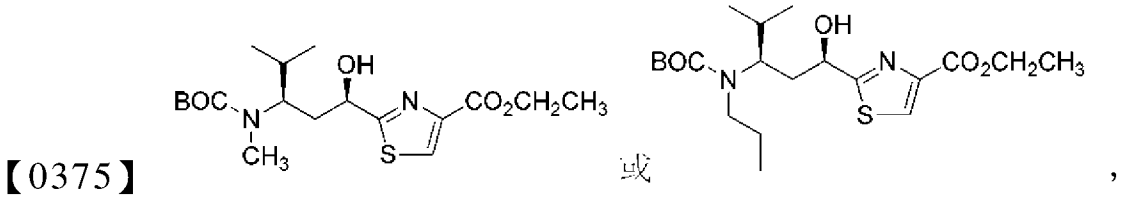
或



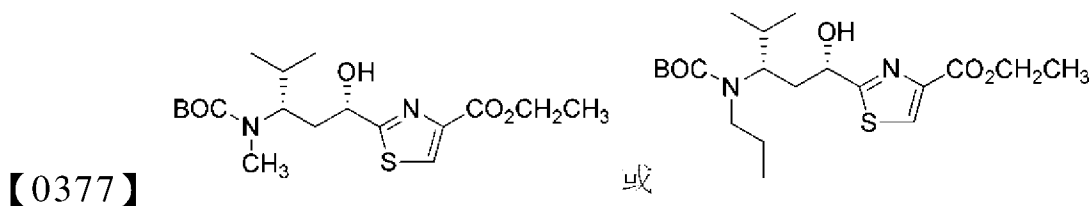
【0371】 且在步驟(c)之後不存在步驟(c')之非對映異構分離及在步驟(d)之後不存在步驟(d')之非對映異構分離的情況下，在步驟(d)之後，式**R-2**組合物包含作為主要光學異構體之(*R,R*)-式**2**及(*R,S*)-式**2**非對映異構體之混合物或基本上由其組成，該等非對映異構體各自視情況呈鹽形式，具有以下結構：



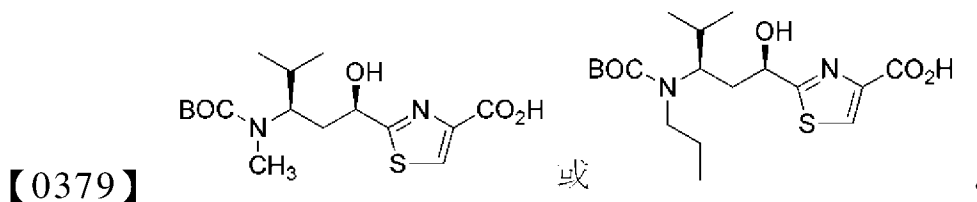
【0374】 在其他尤其較佳實施例中，進行步驟(c')之(*R,R*)-及(*R,S*)-式**1a**非對映異構體之分離以提供一種組合物，其包含(*R,R*)-式**1a**非對映異構體作為具有以下結構之主要光學異構體或基本上由其組成：



【0376】 且若存在光學雜質，則較佳具有該主要非對映異構體之對映異構體作為主要光學異構體雜質，其中該對映異構體具有以下結構：

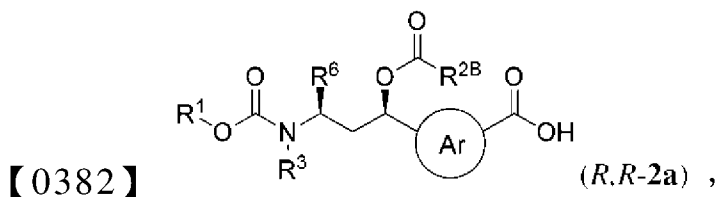


【0378】 且在步驟(c)對掌性還原及步驟(d)水解自步驟(c')分離步驟(c)之非對映異構產物獲得之(*R,R*)-式**1a**非對映異構體之後，式**2**組合物提供一種組合物，其包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**非對映異構體作為具有以下結構之主要光學異構體或基本上由其組成：



【0380】 2.2.3 第4組實施例

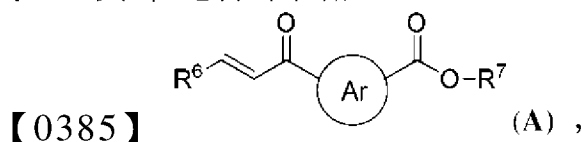
【0381】 在第四組實施例中，提供用於製備呈(*1R,3R*)-組態之視情況呈鹽形式之式**2a**之妥布瓦林化合物或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由其組成之組合物的方法，該妥布瓦林化合物具有以下結構：



【0383】 其有時表示為(*R,R*)-式**2a** (如所展示)，其中：帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；

【0384】 R^{2B} 為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基； R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基，或其他使得

R^1 -OC(=O)-為適合的氮保護基之部分； R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_8 碳環基或視情況經取代之 C_3 - C_8 雜烷基；且 R^6 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基或視情況經取代之不飽和 C_{13} - C_8 烷基，該方法包含以下步驟：(a)使視情況呈鹽形式之式A之妥布瓦林中間體：

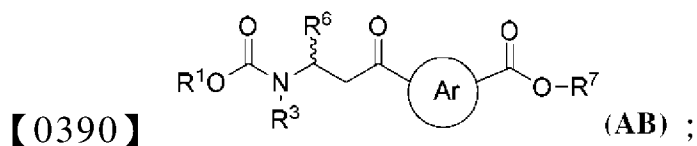


【0386】 其中 R^7 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_{20} 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_{20} 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烷基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 烯基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烯基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 炔基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜炔基、視情況經取代之 C_6 - C_{24} 芳基、視情況經取代之 C_5 - C_{24} 雜芳基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜環基或其他使得 R^7 -O-提供適合的羧酸保護基之部分，

【0387】 在適合的極性非質子性溶劑中與具有 R^3 NHC(O)OR¹之結構之式B之胺基甲酸酯化合物之陰離子接觸，其中該接觸對該式B化合物陰離子與該式A化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效，

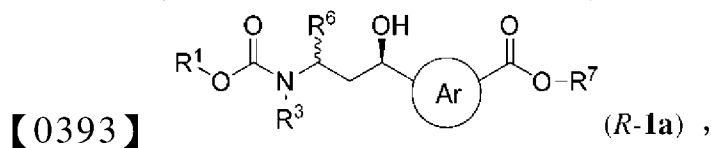
【0388】 其中該步驟(a)接觸較佳藉由以下方式進行：將式A妥布瓦林中間體添加至式B化合物陰離子，同時保持約-20°C至約-40°C之反應溫度；及

【0389】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式AB表示：



【0391】 且視情況自由步驟(a)及(b)產生的反應混合物之其餘部分分離式**AB**光學異構體混合物或其組合物；

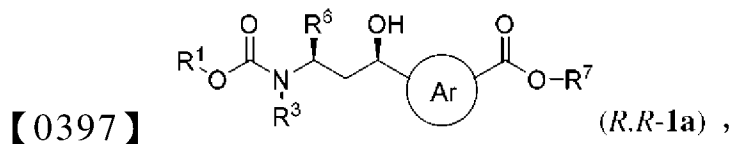
【0392】 (c)使對映異構式**AB**妥布瓦林中間體或包含此等中間體或其鹽或基本上由其組成之組合物與適合的還原劑接觸，以形成由式**R-1a**之結構表示之妥布瓦林化合物之非對映異構混合物：



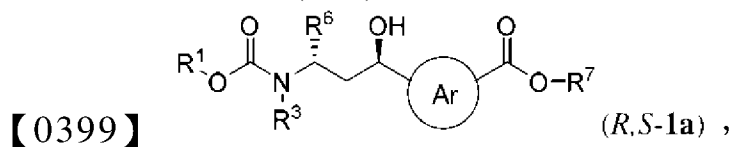
【0394】 或包含各自視情況呈鹽形式之此等非對映異構體或基本上由其組成之組合物；及

【0395】 特定言之，與對掌性還原劑接觸，從而產生包含此等非對映異構體之組合物，其中(1*R*,3*R*)-及(1*R*,3*S*)-式**1a**妥布瓦林非對映異構體，有時表示為(*R,R*)-及(*R,S*)-式**1a**，為主要光學異構體，

【0396】 其中(*R,R*)-式**1a**具有以下結構：

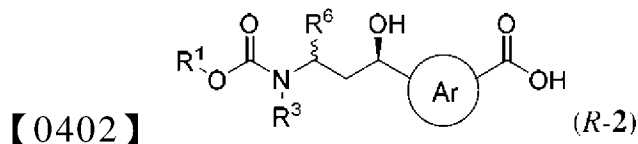


【0398】 且其中(*R,S*)-式**1a**具有以下結構：

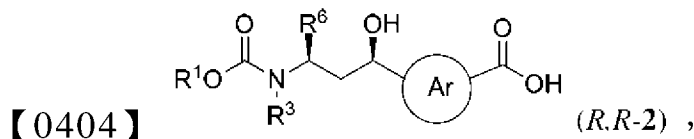


【0400】 (c')視情況分離來自步驟(c)之非對映異構體以獲得視情況呈鹽形式之非對映異構體(*R,R*)-式**1a**，或包含視情況呈鹽形式之該非對映異構體或基本上由其組成之組合物，其實質上或基本上不含其他非對映異構體，該其他非對映異構體為(*R,S*)-式**1a**；

【0401】 (d)使來自步驟(c)之視情況呈鹽形式之式**R-1a**妥布瓦林化合物或其組合物與適合的水解劑接觸，以形成由式**R-2**之結構表示之妥布瓦林化合物之非對映異構混合物：



【0403】 及(d')視情況分離來自步驟(c)之非對映異構體，或使來自步驟(c')之視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林化合物或其組合物與適合的水解劑接觸，以形成具有以下結構之視情況呈鹽形式的相應非對映異構體：



【0405】 其具有(*1R,3R*)-組態，有時表示為(*R,R*)-式**2**，或包含該非對映異構體或其鹽或基本上由其組成之組合物，其中(*R,R*)-式**2**為主要光學異構體，其中來自步驟(c')之(*R,R*)-式**1a**之相應組合物之光學純度實質上或基本上藉由(*R,R*)-式**2**組合物保持；及

【0406】 (e)使來自步驟(c)及(d)之式**R-2**組合物與適合的醃化劑接觸，以便形成式**R-2a**組合物，

【0407】 或使來自步驟(c')及(d)或步驟(c)及(d')之視情況呈鹽形式的由(*R,R*)-式**2a**表示之妥布瓦林化合物或包含該對映異構體或基本上由其組成之組合物與適合的醃化劑接觸，其中來自步驟(c')之相應(*R,R*)-式**1a**之光學純度或來自步驟(c')及(d)或步驟(c)及(d')之(*R,R*)-式**2**光學異構體的光學純度實質上或基本上由(*R,R*)-式**2a**產物之組合物保持，其中式**A**、**B**、**AB**及式**R-1a**及(*R,R*)-式**2**以及其光學異構體之其餘可變基團係如關於(*R,R*)-式**2A**所定義，且在不存在步驟(c')及(d')之非對映異構分離的情況

下，

【0408】 及(e')視情況在不存在步驟(c')及(d')之非對映異構分離的情況下，分離式*R*-**2**非對映異構體以提供視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2a**或包含該化合物作為主要光學異構體或基本上由該化合物組成之組合物。

【0409】 在較佳實施例中，步驟(e)之醯化劑具有結構 $R^{2B}C(O)Cl$ 或 $[R^{2B}C(O)]_2O$ ，其中 R^{2B} 為飽和 C_1 - C_6 烷基、不飽和 C_3 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基或 C_2 - C_4 炔基。在彼等較佳實施例中， R^{2B} 更佳為分支鏈、視情況經取代之 C_3 - C_8 飽和或不飽和烷基，較佳未經取代，包括(但不限於) $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 及 $-CH_2-C(CH_3)=CH_2$ 。

【0410】 在其他較佳實施例中，式**2a**中之 R^{2B} 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-CHC\equiv CH$ ，特定言之， $-CH_3$ 。

【0411】 式**A**及式**B**且因此式**AB**及式*R*-**1a**、(*R,R*)-式**2**及(*R,R*)-式**2a**及其相應光學異構體中之其他可變基團之較佳取代基以及用於該方法之其他較佳試劑及條件係如關於第一、第二及第三組實施例所描述。

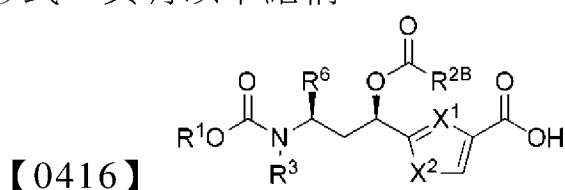
【0412】 在更佳實施例中，進行步驟(c)之式**AB**對映異構體之對掌性還原，以提供一種組合物，該組合物包含各自視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**及(*R,S*)-式**1a**妥布瓦林化合物之非對映異構混合物或基本上由其組成，特定言之，相較於該組合物之式**1a**光學異構體之總量具有按重量計約10% w/w、約5% w/w、約3% w/w或更小、或1.5% w/w之各別(*S,S*)-及(*S,R*)-式**1a**對映異構體之組合物。在其他較佳實施例中，步驟(c')之非對映異構體分離提供一種組合物，該組合物具有相對於結構為(*R,S*)-式**1a**之非對映異構體呈至少約90% d.e.、至少約95% d.e.或至少約97% d.e.之結

構(*R,R*)-式**1a**之非對映異構體，或實質上或基本上不含(*R,S*)-式**1a**非對映異構體。在其他更佳實施例中，在分別自步驟(d)及步驟(e)之水解及醯化步驟獲得之(*R,R*)-式**2a**組合物中實質上或基本上保持在步驟(c')之後獲得之(*R,R*)-式**1a**組合物中之非對映異構過量。

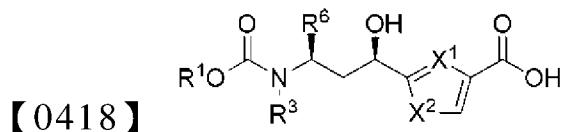
【0413】 在尤其較佳實施例中，步驟(c')之非對映異構體分離提供一種組合物，該組合物具有相對於(*R,S*)-式**1a**非對映異構體呈至少約90%至約95% d.e.或至少約97% d.e.之(*R,R*)-式**1a**非對映異構體且具有(*S,S*)-式**1a**作為主要光學雜質，其為具有(*R,R*)-式**1a**之結構之主要非對映異構體之對映異構體。

【0414】 在其他實施例中，在步驟(d)或步驟(e)之後，由非對映異構分離代替步驟(c')之非對映異構分離，有時分別表示為步驟(d')及步驟(e')，以提供視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**或(*R,R*)-式**2a**光學異構體或其組合物，其實質上或基本上不含其相應(*R,S*)-式**2a**或(*R,S*)-式**2a**非對映異構體。

【0415】 在前述第四組實施例中之任一者中，各自視情況呈鹽形式之式**A**及式**AB**妥布瓦林中間體以及(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**2**及(*R,R*)-式**2a**妥布瓦林化合物及其光學異構體之帶圓圈的Ar部分為C₅伸雜芳基，包括(但不限於)與作為母雜環之噻唑、異噻唑、吡唑或咪唑相關之C₅伸雜芳基。因此，本文中提供之其他實施例為用於製備(*R,R*)-式**2a**妥布瓦林化合物或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物之方法，該化合物視情況呈鹽形式，具有以下結構：

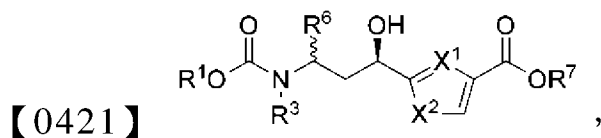


【0417】 該方法係藉由具有以下結構之視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**妥布瓦林化合物或其組合物之醯化進行：



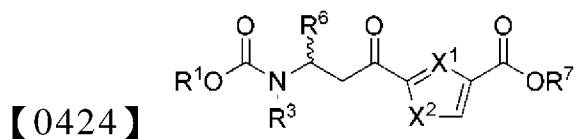
【0419】 該組合物實質上或基本上不含其相應的視情況呈鹽形式之(*R,S*)-非對映異構體，

【0420】 其又係藉由分離由以下結構表示之兩種式**R-1a**妥布瓦林非對映異構體之混合物或包含此等非對映異構體或其鹽或基本上由其組成之組合物獲得：



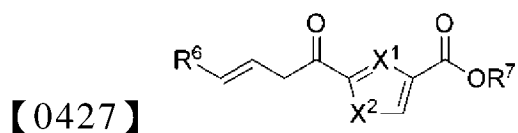
【0422】 隨後進行非對映異構體、(*R,R*)-式**1a**或其組合物之水解，該組合物實質上或基本上不含其他非對映異構體，該其他非對映異構體為視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**1a**，

【0423】 其又係由以下製備：由以下結構表示之兩種式**AB**妥布瓦林中間體之對映異構混合物：



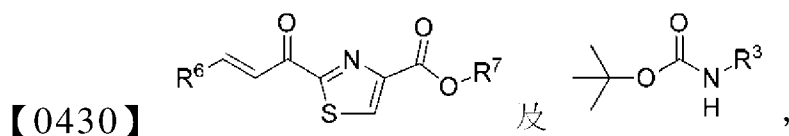
【0425】 或包含各自視情況呈鹽形式之此等中間體或基本上由其組成之組合物，

【0426】 其又係由以下方式製備：使來源於具有 $R^3NHC(O)OR^1$ 之結構的式**B**化合物之去質子化的胺基甲酸酯陰離子進行氮雜-邁克爾共軛加成以提供式**A**妥布瓦林中間體，該妥布瓦林中間體視情況呈鹽形式，具有以下結構：

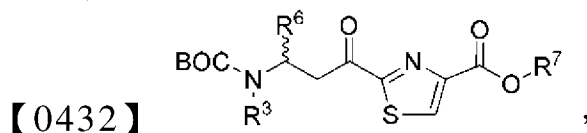


【0428】 其中，在此等結構中之每一者中， X^1 為=N-且 X^2 為S、O或 $N(R^{X2})$ -，或 X^1 為=C(R^{X1})-且 X^2 為 NR^{X2} ，其中 R^{X1} 及 R^{X2} 係獨立地選自由以下組成之群：-H及視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基，較佳選自由以下組成之群：-H、- CH_3 及- CH_2CH_3 ，且式**A**、**B**及**AB**以及(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**2**及(*R,R*)-式**2a**及其相應光學異構體之其餘可變基團保留其由(*R,R*)-式**2a**所給出之前述含義。在較佳實施例中，帶圓圈的芳基為噻唑-1,3-二-基。

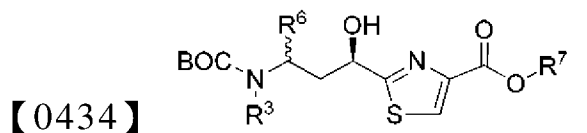
【0429】 在更佳實施例中，式**A**妥布瓦林中間體及式**B**胺基甲酸酯化合物分別具有以下結構：



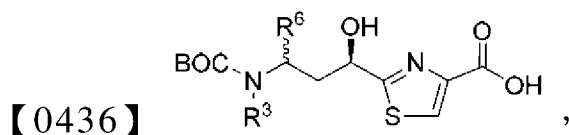
【0431】 使得來自步驟(a)之胺基甲酸酯陰離子氮雜-邁克爾反應及步驟(b)之布倫斯特酸淬滅之式**AB**組合物包含由以下結構表示之兩種式**AB**對映異構體之混合物或基本上由其組成：



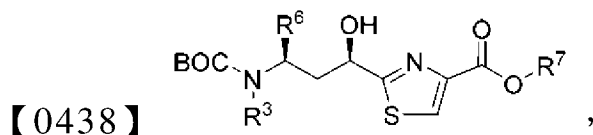
【0433】 且來自步驟(c)之對掌性還原之式**R-1a**組合物包含由以下結構表示之兩種式**R-1a**非對映異構體之混合物或基本上由該混合物組成：



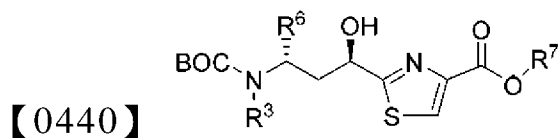
【0435】 且在不存在步驟(c')非對映異構分離的情況下來自步驟(d)之水解的式**R-2**組合物包含各自視情況呈鹽形式之兩種非對映異構體之混合物，其由以下結構表示：



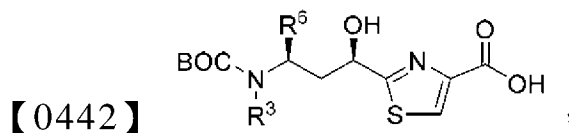
【0437】 或在步驟(c)之對掌性還原得到式*R*-**1a**組合物之後進行步驟(c')之非對映異構體分離以提供一種組合物，其包含視情況呈鹽形之非對映異構體(*R,R*)-式**1a**作為具有以下結構之主要光學異構體或基本上由其組成：



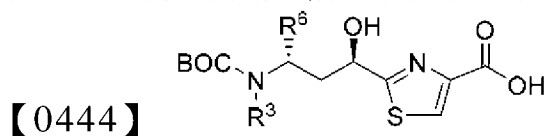
【0439】 或包含該非對映異構體或基本上由該非對映異構體組成之組合物，其實質上或基本上不含其視情況呈鹽形式之相應(*R,S*)-式**1a**非對映異構體，該非對映異構體具有以下結構：



【0441】 且步驟(c')之後來自步驟(d)之水解之組合物提供一種組合物，其包含視情況呈鹽形式之非對映異構體(*R,R*)-式**2**作為具有以下結構之主要光學異構體或基本上由其組成：

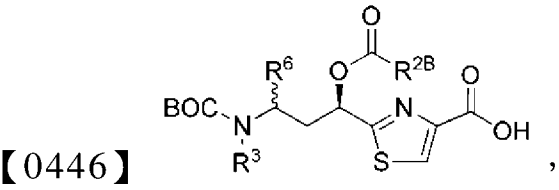


【0443】 或包含該非對映異構體或基本上由該非對映異構體組成之組合物，其實質上或基本上不含其視情況呈鹽形式之相應(*R,S*)-式**2**非對映異構體，該非對映異構體具有以下結構：

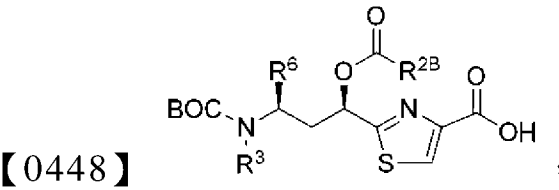


【0445】 且在不存在步驟(c')之非對應異構分離的情況下在步驟(c)對掌性還原及步驟(d)水解之後來自步驟(e)之醯化的組合物包含各自視情

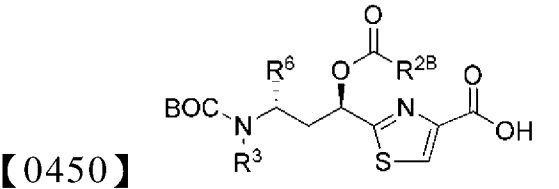
況呈鹽形式之兩種非對映異構體之混合物或基本上由其組成，該兩種非對映異構體由以下結構表示：



【0447】 或在步驟(c)對掌性還原、步驟(c')非對映異構體分離及步驟(d)水解之後來自步驟(e)之醯化的組合物具有視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2a**非對映異構體作為主要光學異構體，該非對映異構體具有以下結構：

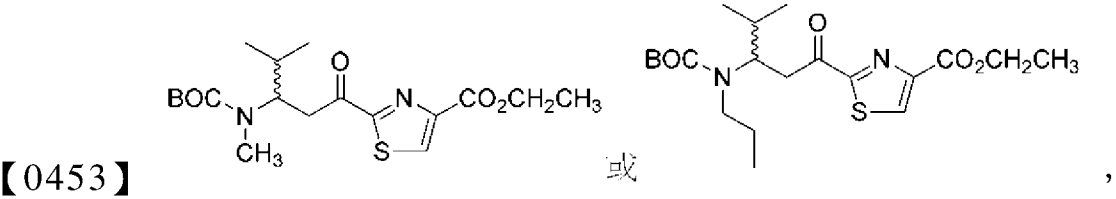


【0449】 或該組合物包含該非對映異構體或基本上由該非對映異構體組成，實質上或基本上不含其相應的視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**2a**非對映異構體，該非對映異構體具有以下結構：

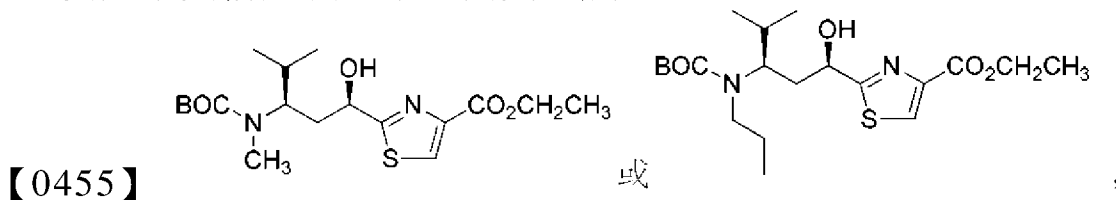


【0451】 其中式**A**、**B**、**AB**、式**R-1a**、式**R-2**及(*R,R*)-式**2**及其相應光學異構體之可變基團保留其來自(*R,R*)-式**2a**之前述含義，其中R³、R⁶及R⁷較佳為獨立選擇之C₁-C₄飽和烷基。

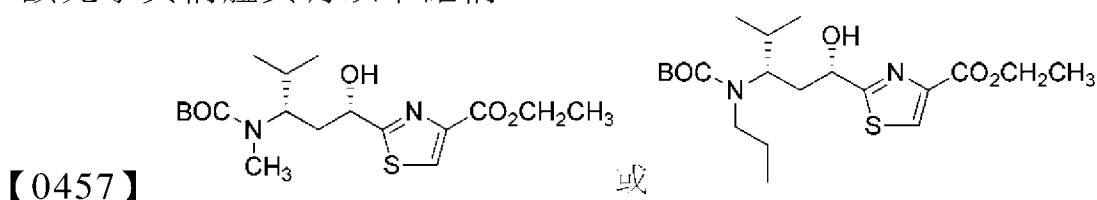
【0452】 在尤其較佳實施例中，來自步驟(a)及(b)之式**AB**妥布瓦林中間體組合物包含由以下結構表示之對映異構體之混合物或基本上由其組成：



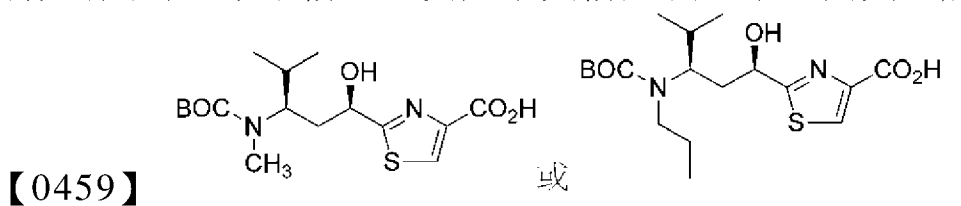
【0454】 且來自步驟(c)對掌性還原及步驟(c')非對映異構體分離之式**R-1a**妥布瓦林化合物組合物包含非對映異構體(*R,R*)-式**1a**作為具有以下結構之主要光學異構體或基本上由其組成：



【0456】 或該妥布瓦林化合物組合物包含(*R,R*)-式**1a**非對映異構體或基本上由其組成，實質上或基本上不含其相應的(*R,S*)-式**1a**非對映異構體，且若存在光學雜質，則較佳具有(*S,S*)-式**1a**光學異構體作為主要光學雜質，該光學異構體具有以下結構：

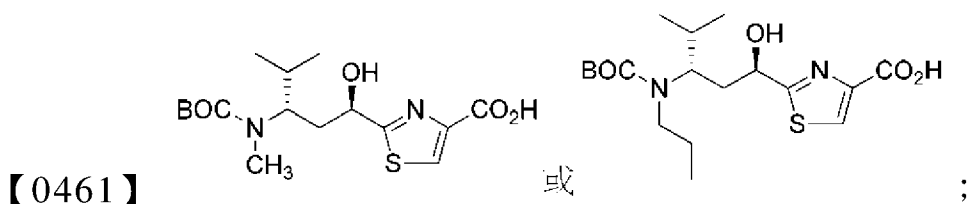


【0458】 且在步驟(c)對掌性還原及步驟(c')非對映異構體分離之後來自步驟(d)之妥布瓦林組合物包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**妥布瓦林化合物作為具有以下結構之主要光學異構體或基本上由其組成：

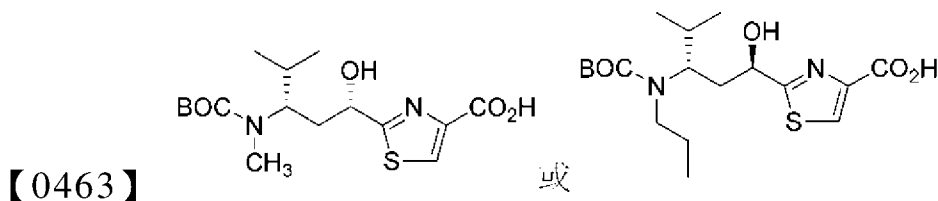


(BOC-脱乙酰基-妥布瓦林)

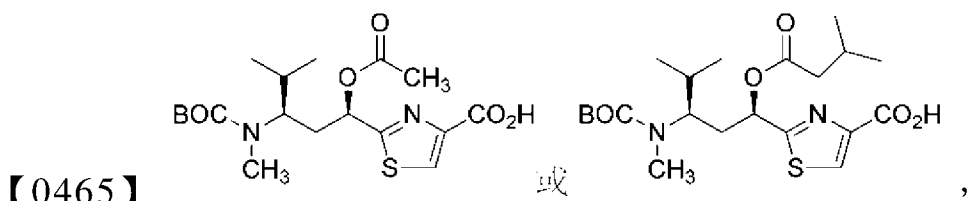
【0460】 或該妥布瓦林組合物包含(*R,R*)-式**2**非對映異構體或基本上由其組成，實質上或基本上不含其視情況呈鹽形式之相應(*R,S*)-式**2**非對映異構體，該非對映異構體具有以下結構：



【0462】 且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之 (S,S) -式2光學異構體作為主要光學雜質，該光學異構體具有以下結構：

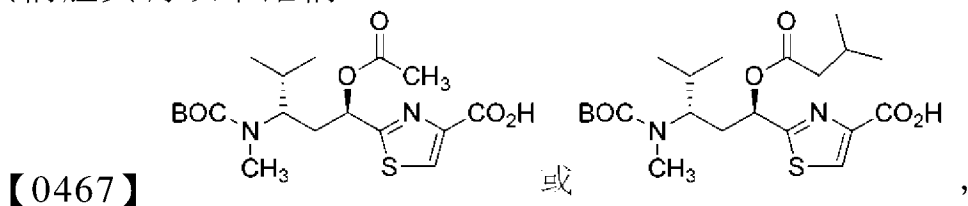


【0464】 且在步驟(c')及(d)之後來自步驟(e)之式R-2a妥布瓦林組合
物包含視情況呈鹽形式之(R,R)-式2a非對映異構體作為具有以下結構之主
要光學異構體或基本上由其組成：

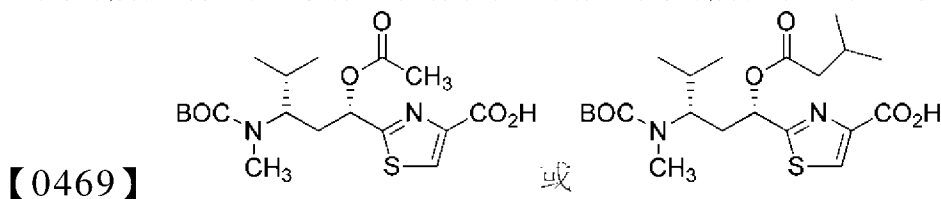


(BOC-妥布瓦林)

【0466】 或包含(R,R)-式**2a**非對映異構體或基本上由其組成，實質上或基本上不含其相應的視情況呈鹽形式之(R,S)-**2a**非對映異構體，該非對映異構體具有以下結構：

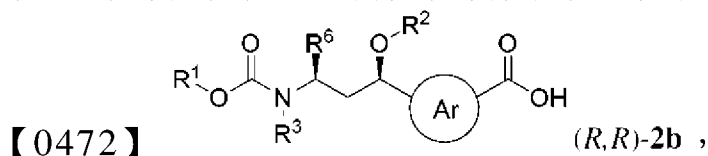


【0468】 且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2a**光學異構體作為主要光學雜質，該光學異構體具有以下結構：



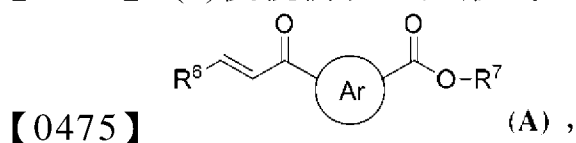
【0470】 2.2.4 第5組實施例

【0471】 在第五組實施例中，提供用於製備視情況呈鹽形式之具有(1*R*,3*R*)-組態之式**2b**之妥布瓦林化合物或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物的方法，該化合物具有以下結構：



【0473】 有時表示為(*R,R*)-式**2b** (如所展示)，其中：帶圓圈的Ar為伸苯基或5員或6員含氮伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的保護基之部分；R²為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，其中R^{2C}為視情況經取代之C₁-C₈醚或視情況經取代之C₂-C₈醚；且R³為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₃-C₈碳環基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；且R⁶為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基或視情況經取代之不飽和C₂-C₈烷基，該方法包含以下步驟：

【0474】 (a)使視情況呈鹽形式之式A之妥布瓦林中間體：



【0476】 其中R⁷為視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₂₀烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烷基、視情況經取代之C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基或其他使得R⁷-O-提供適合的羧酸保護基之部分，

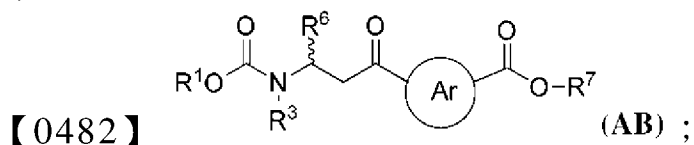
【0477】 在適合的極性非質子性溶劑中與式**B**之胺基甲酸酯化合物胺基甲酸酯化合物之陰離子接觸，其中該接觸對該式**B**化合物陰離子與該式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效，其中該胺基甲酸酯化合物具有以下結構：



【0479】 其中 R^1 及 R^3 係如先前關於式**T1**所定義，以提供各自視情況呈鹽形式之妥布瓦林中間體之對映異構混合物，或包含該由式**AB**表示之混合物或基本上由該混合物組成之組合物：

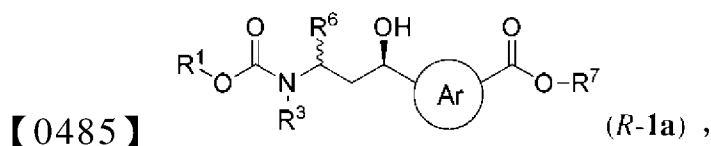
【0480】 其中該步驟(a)接觸較佳藉由以下方式進行：將式**A**妥布瓦林邁克爾受體添加至式**B**化合物陰離子，同時保持約-20°C至約-40°C之反應溫度；及

【0481】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：



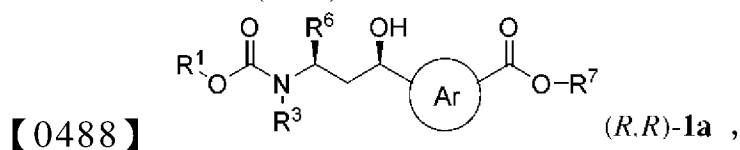
【0483】 且視情況自由步驟(a)及(b)產生的反應混合物之其餘部分分離式**AB**對映異構混合物或其組合物；

【0484】 (c)使自步驟(a)及(b)獲得之式**AB**妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含此等中間體或基本上由此等中間體組成之組合物與適合的還原劑接觸，從而產生一種組合物，該組合物包含(*R,R*)-式**1a**及(*R,S*)-式**1a**特吡瓦林化合物的非對映異構混合物，其由式**R-1a**之結構表示：

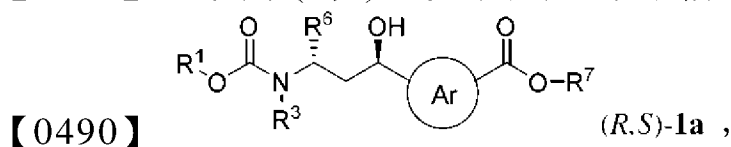


【0486】 特定言之，與對掌性還原劑接觸，從而產生包含此等非對映異構體之組合物，其中(1*R*,3*R*)-及(1*R*,3*S*)-式**1a**妥布瓦林非對映異構體，有時表示為(*R,R*)-及(*R,S*)-式**1a**，為主要光學異構體，

【0487】 其中(*R,R*)-式**1a**具有以下結構：

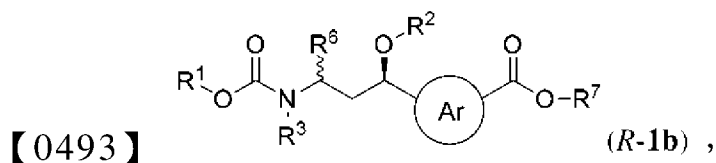


【0489】 且其中(*R,S*)-式**1a**具有以下結構：



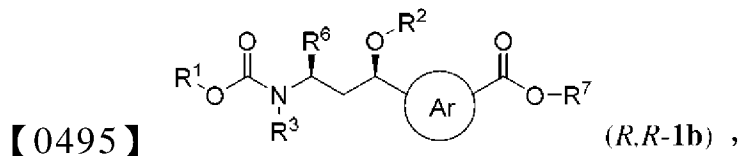
【0491】 (*c'*)視情況分離分離來自步驟(*c*)之非對映異構體以獲得視情況呈鹽形式之非對映異構體(*R,R*)-式**1a**，或包含該非對映異構體或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，且該組合物實質上或基本上不含其他非對映異構體，該其他非對映異構體為(*R,S*)-式**1a**；

【0492】 (*e*)使各自視情況呈鹽形式之非對映異構式**R-1a**妥布瓦林化合物或包含此等化合物或基本上由其組成之組合物與適合的烷基化劑接觸，以形成各自視情況呈鹽形式之非對映異構妥布瓦林化合物之混合物，或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其由式**R-1b**之結構表示：



【0494】 或使(*R,R*)-式**1a**化合物或其組合物(其中(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林化合物為由步驟(*c'*)之層析產生之主要光學異構體)與適合的烷基化劑接

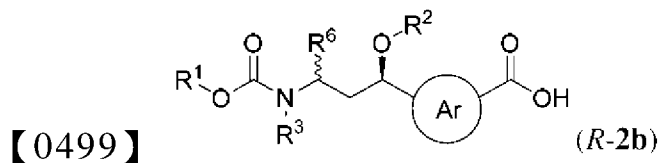
觸，以形成視情況呈鹽形式之具有以下結構之相應非對映異構體：



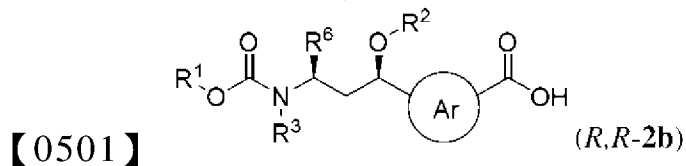
【0496】 其具有(1*R*,3*R*)-組態，有時表示為(*R,R*)-式**1b** (如所展示)，或包含該非對映異構體或其鹽或基本上由其組成之組合物，其中(*R,R*)-式**1b**為主要光學異構體，其中來自步驟(c')之(*R,R*)-式**1a**之相應組合物之光學純度實質上或基本上藉由(*R,R*)-式**1b**組合物保持；及

【0497】 及(e')視情況在不存在步驟(c')之非對映異構分離的情況下分離式**1b**非對映異構體以提供視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1b**或包含該化合物作為主要光學異構體或基本上由該化合物組成之組合物

【0498】 (f)使來自步驟(c)之非對映異構式**1b**妥布瓦林化合物或其組合物與適合的水解劑接觸，以形成各自視情況呈鹽形式之非對映異構妥布瓦林化合物之混合物，或包含此等非對映異構體或基本上由此等非對映異構體組成之組合物，該等非對映異構妥布瓦林化合物由具有以下結構之式**2b**表示：



【0500】 或接觸(*R,R*)-式**1b**化合物或其組合物(其中(*R,R*)-式**1b**化合物為步驟(c')或(e')之由層析產生，較佳在步驟(c')之後產生的主要光學異構體)，以提供相應的非對映異構體(*R,R*)-式**2b**或其組合物(如主要光學異構體非對映異構體中一樣)，其具有以下結構：



【0502】 及(f')視情況在不存在步驟(c')及(e')之非對映異構分離的情況下，分離式*R*-**2b**非對映異構體以提供視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1b**或包含該化合物作為主要光學異構體或基本上由該化合物組成之組合物，

【0503】 其中式**A**、**B**及**AB**以及式*R*-**1a**及(*R,R*)-式**1b**及其相應光學異構體之可變基團係如關於(*R,R*)-式**2b**所定義。

【0504】 在較佳實施例中，用於步驟(c)之烷基化劑具有 R^2X 之結構，其中 R^2 為飽和 C_1 - C_8 烷基或不飽和 C_3 - C_8 烷基，或 R^{2X} 為具有式 $R^{2C}CH_2X$ 之 $R^{2A}X$ ，其中 R^{2C} 為飽和 C_1 - C_8 醚或不飽和 C_2 - C_8 醚；且X為Br、I、-OTs、-OMs或其他適合的脫離基。

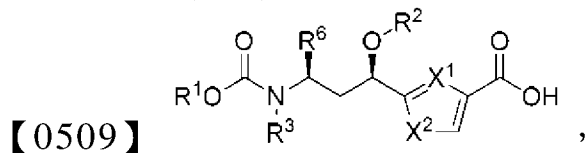
【0505】 在其他較佳實施例中，式**2b**之光學異構體中之-OR²為-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH₂CH=CH₂或-OCH₂-O-CH₃，特定言之，-OCH₂CH₃。

【0506】 在較佳實施例中，進行對映異構式**AB**混合物之步驟(c)之對掌性還原以提供一種組合物，該組合物相對於該組合物之光學異構體之總重量具有至少約80% w/w或至少約90% w/w之組合量之(*R,R*)-式**1a**及(*R,S*)-式**1a**非對映異構體，且更特定言之，如下組合物：具有至少約90% w/w之組合量之(*R,R*)-式**1a**及(*R,S*)-式**1a**非對映異構體，且相對於該組合物之式**1a**光學異構體之總重量另外具有約10% w/w或更少、約5% w/w或更少、約3% w/w或更少或約1.5% w/w或更少的組合重量之此等非對映異構體之各別(*S,S*)-及(*S,R*)-式**1a**對映異構體，或相對於該組合物之光學異構體之總重量另外具有約5% w/w或更少、約3% w/w或更少或約1.5% w/w或更少的(*S,S*)-式**1a**光學雜質，且基本上不含(*S,R*)-式**1a**光學異構體。

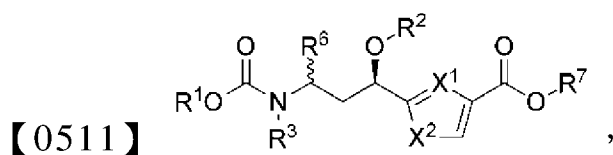
【0507】 在其他較佳實施例中，在步驟(c)對掌性還原、或步驟(e)

烷基化、或步驟(f)水解之後分離非對映異構體，得到具有關於相應(*R,S*)-非對映異構體呈至少約90% d.e.、至少約95% d.e.或至少約97% d.e.之(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**1b**或(*R,R*)-式**2b**化合物的組合物或基本上不含該(*R,S*)-非對映異構體的組合物。在更佳實施例中，由此提供之組合物具有關於相應(*R,S*)-非對映異構體呈至少約95% d.e.或至少約97% d.e.之(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**1b**或(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物，且具有(*S,S*)-式**1a**、(*S,S*)-式**1b**或(*S,S*)-式**2b**光學異構體作為主要光學雜質，其為主要非對映異構體之對映異構體，或基本上不含該(*R,S*)-非對映異構體之組合物。在尤其較佳實施例中，在分別自步驟(e)及步驟(f)之烷基化及水解步驟獲得之**R-2b**組合物中實質上或基本上保持在步驟(b)及隨後任選非對映異構體分離之後的式**R-1a**組合物中之非對映異構過量。

【0508】 在前述第五組實施例中之任一者中，各自視情況呈鹽形式之式**A**及式**AB**妥布瓦林中間體以及式**R-1a**、式**R-1b**及式**R-2b**組合物及(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物及其光學異構體之帶圓圈的Ar部分為C₅伸雜芳基，包括(但不限於)與作為母雜環之噻唑、異噁唑、吡唑或咪唑相關之C₅伸雜芳基。因此，本文中提供之其他實施例為用於製備以下各者之方法：具有以下結構之(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物：

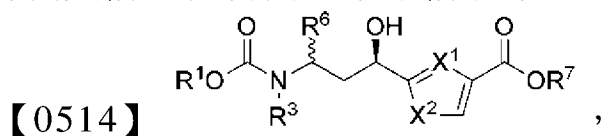


【0510】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由該化合物組成之組合物，其係由式**R-1b**妥布瓦林化合物之非對映異構混合物製備，該非對映異構混合物由以下結構表示：



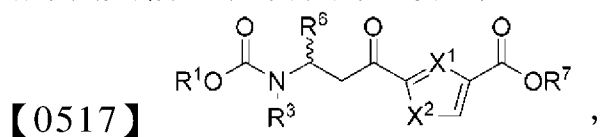
【0512】 或包含各自視情況呈鹽形式之此等非對映異構體或基本由其組成之組合物，

【0513】 其又由式R-1a妥布瓦林化合物之非對映異構混合物製備，該非對映異構混合物由以下結構表示：



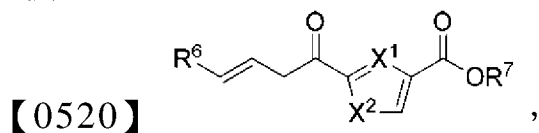
【0515】 或包含各自視情況呈鹽形式之此等非對映異構體或基本由此等非對映異構體組成之組合物，

【0516】 其又由兩種妥布瓦林中間體之式AB對映異構混合物製備，該對映異構混合物由下式表示：



【0518】 或包含各自視情況呈鹽形式之此等中間體或基本上由其組成之組合物，

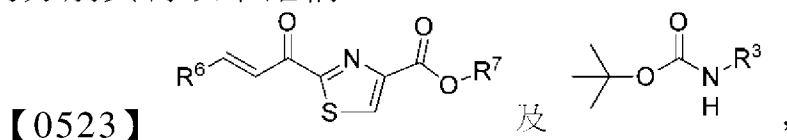
【0519】 其又由具有以下結構之視情況呈鹽形式之式A妥布瓦林中間體製備：



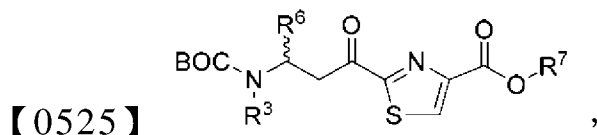
【0521】 其中，在此等妥布瓦林中間體結構中之每一者中，X¹為=N-且X²為S、O或N(R^{X2})-，或X¹為=C(R^{X1})-且X²為NR^{X2}，其中R^{X1}及R^{X2}係獨立地選自由以下組成之群：-H及視情況經取代之C₁-C₄烷基，較佳選自由以下組成之群：-H、-CH₃及-CH₂CH₃；且其餘可變基團保留其

來自式**A**、**B**及**AB**及式**R-1a**、*(R,R)*-式**2**及*(R,R)*-式**2b**及其相應的光學異構體之前述含義。在較佳實施例中，帶圓圈的芳基為噻唑-1,3-二-基。

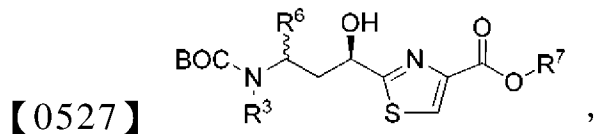
【0522】在更佳實施例中，式**A**妥布瓦林中間體及式**B**胺基甲酸酯化合物分別具有以下結構：



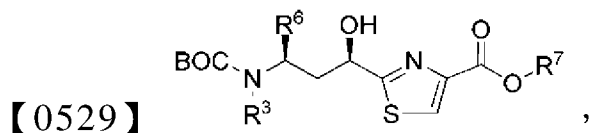
【0524】使得來自步驟(a)之胺基甲酸酯陰離子氮雜-邁克爾反應及步驟(b)之布倫斯特酸淬滅的式**AB**中間體組合物包含由以下結構表示之兩種對映異構體之混合物或基本上由其組成：



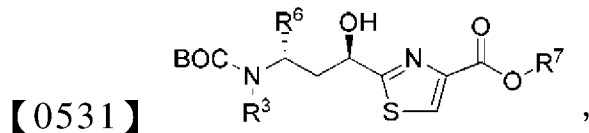
【0526】且來自步驟(c)之對掌性還原之式**R-1a**妥布瓦林組合物包含由以下結構表示之兩種非對映異構體之混合物或基本上由其組成：



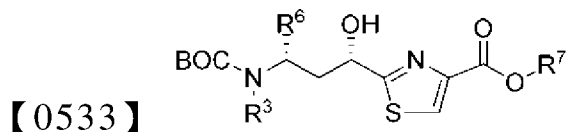
【0528】或在自步驟(c)之對掌性還原獲得式**R-1a**妥布瓦林組合物之後進行步驟(c')之主要非對映異構體之分離，得到*(R,R)*-式**1a**妥布瓦林化合物或其組合物作為主要光學異構體，其中*(R,R)*-式**1a**妥布瓦林化合物具有以下結構：



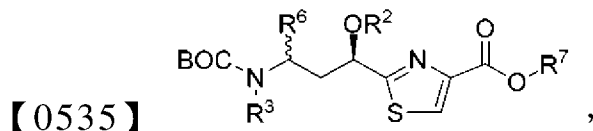
【0530】或*(R,R)*-式**1a**非對映異構體或其組合物基本上不含具有以下結構之相應*(R,S)*-非對映異構體：



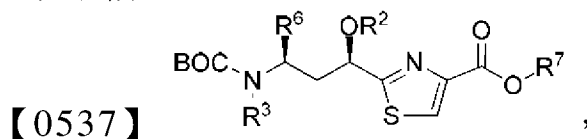
【0532】 且若存在光學雜質，則較佳具有(*S,S*)-式**1a**光學異構體作為主要光學雜質，該光學異構體具有以下結構：



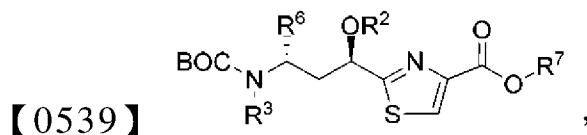
【0534】 且來自步驟(e)之烷基化之式**R-1b**妥布瓦林組合物包含由以下結構表示之兩種非對映異構體之混合物或基本上由其組成：



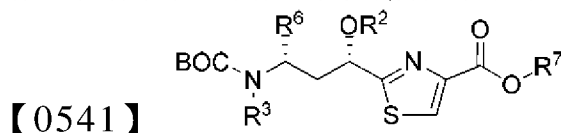
【0536】 或在步驟(b')或(e')之非對映異構體分離之後，該妥布瓦林組合物包含(*R,R*)-式**1b**妥布瓦林化合物或其組合物或基本上由其組成，其關於其他光學異構體呈主要非對映異構體，其中(*R,R*)-式**1b**非對映異構體具有以下結構：



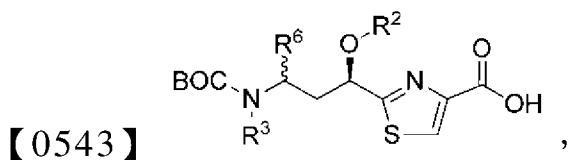
【0538】 或(*R,R*)-式**1b**非對映異構體或其組合物基本上不含具有以下結構之相應(*R,S*)-非對映異構體：



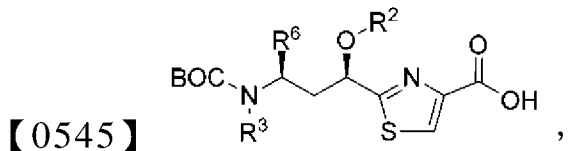
【0540】 且若存在光學雜質，則較佳具有(*S,S*)-式**1b**光學異構體作為主要光學雜質，該光學異構體具有以下結構：



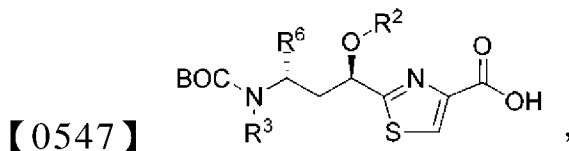
【0542】 且來自步驟(f)之水解之式**R-2b**妥布瓦林組合物包含由以下結構表示之各自視情況呈鹽形式之兩種非對映異構體之混合物或基本上由其組成：



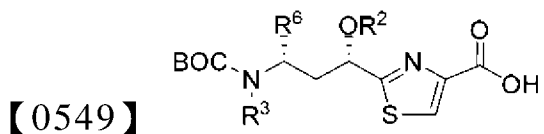
【0544】 其中(*R,R*)-式**2b**非對映異構體為主要光學異構體，其中視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2b**非對映異構體具有以下結構：



【0546】 或在步驟(c')、步驟(e')或步驟(f')之非對映異構體分離之後來自步驟(f)之水解之組合物包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2b**非對映異構體或基本上由其組成，且基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**2b**非對映異構體，該非對映異構體具有以下結構：

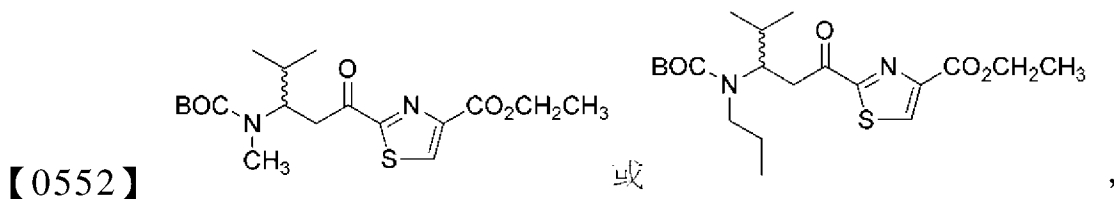


【0548】 且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2b**光學異構體作為主要光學雜質，該光學異構體具有以下結構：



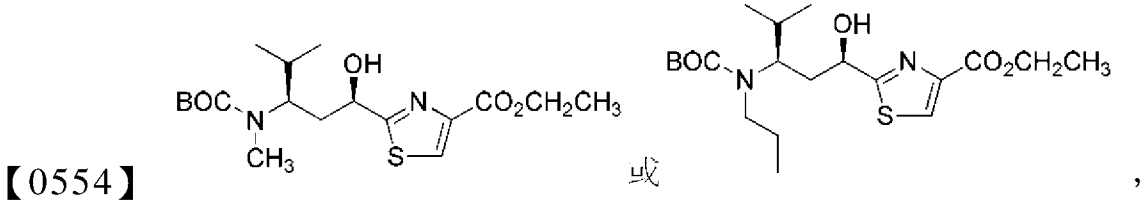
【0550】 其中 R^3 、 R^6 及 R^7 係如先前所定義且較佳為獨立選擇之 C_1 - C_4 飽和烷基。

【0551】 在尤其較佳實施例中，來自步驟(a)及(b)之式**AB**中間體組合物包含由以下結構表示之兩種對映異構體之混合物或基本上由其組成：



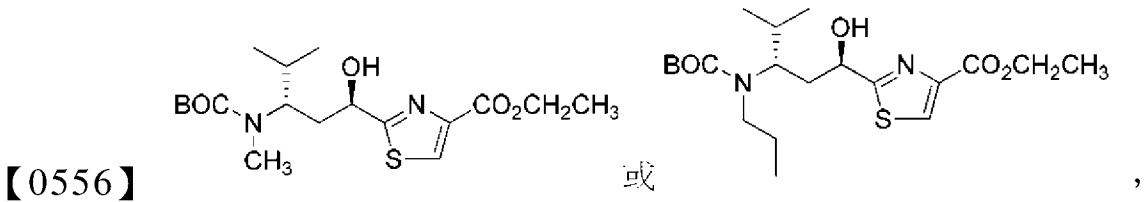
【0553】 或在自彼等步驟獲得式**R-1a**化合物組合物之後分離由此藉

由層析獲得之(*R,R*)-及(*R,S*)-式**1a**非對映異構體，得到包含(*R,R*)-式**1a**非對映異構體作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，該非對映異構體具有以下結構：

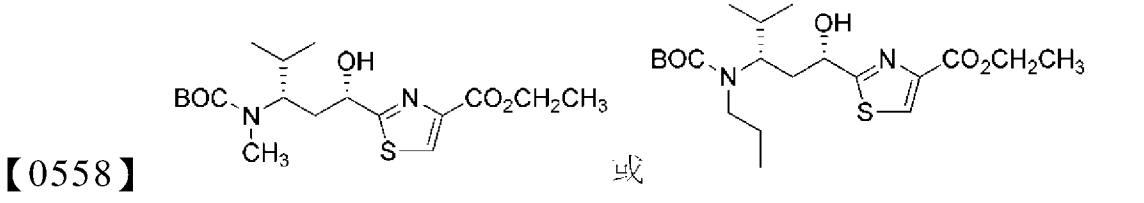


(BOC-脫乙醯基-妥布瓦林-OEt)

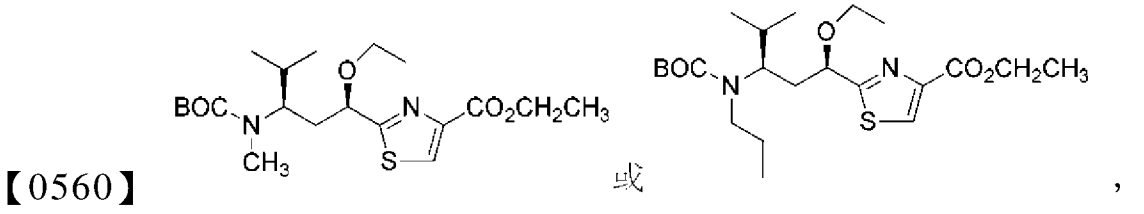
【0555】 或該組合物包含該非對映異構體或基本上由該非對映異構體組成，且基本上不含相應(*R,S*)-式**1a**非對映異構體，其具有以下結構：



【0557】 且若存在光學雜質，則較佳具有(*S,S*)-式**1a**光學異構體作為主要光學雜質，該光學異構體具有以下結構：

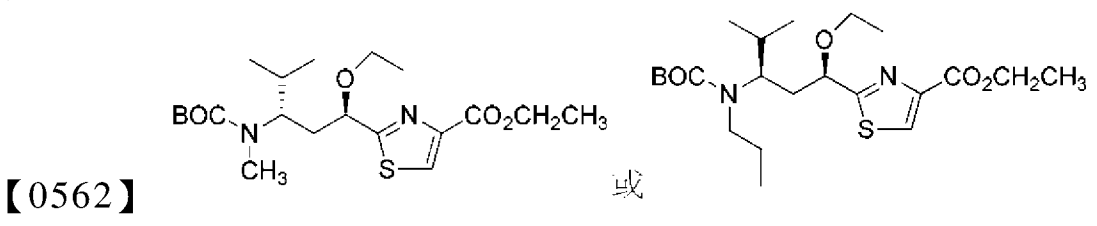


【0559】 且在該步驟(c')層析分離步驟(c)對掌性還原之產物之後來自步驟(e)烷基化的式**R-1b**妥布瓦林組合物包含(*R,R*)-式**1b**化合物作為主要光學異構體或由其組成，該化合物具有以下結構：

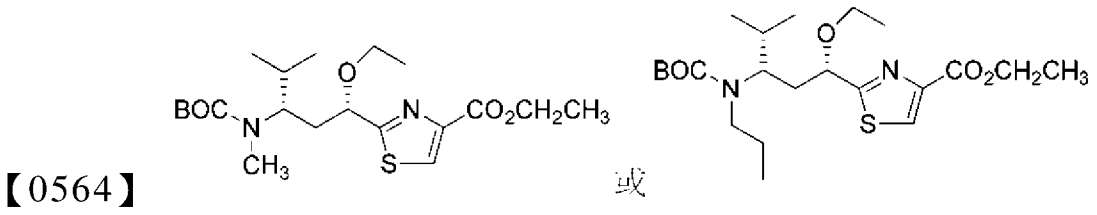


【0561】 或該妥布瓦林組合物包含該非對映異構體或基本上由該非對映異構體組成，且基本上不含相應(*R,S*)-式**1b**非對映異構體，其具有以

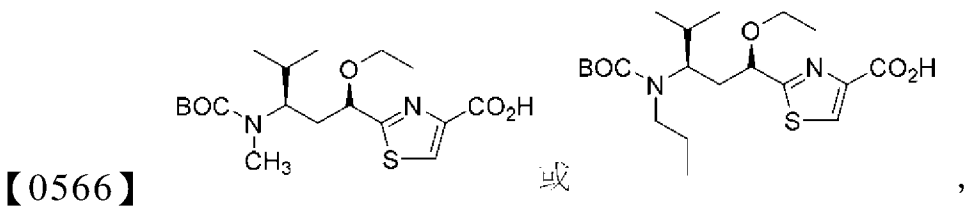
下結構：



【0563】 且若存在光學雜質，則較佳具有(S,S)-式**1a**光學異構體作為主要光學雜質，該光學異構體具有以下結構：

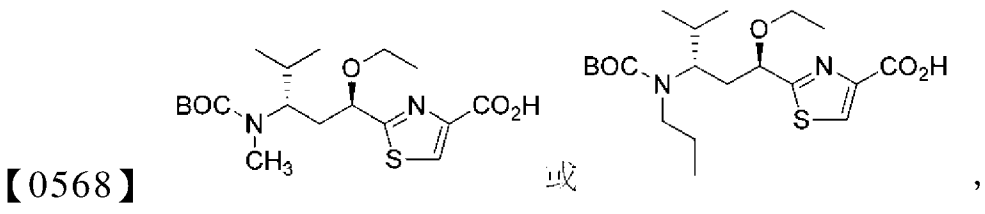


【0565】 且來自步驟(f)之水解之式**R-2b**妥布瓦林組合物含有視情況呈鹽形式之(R,R)-式**2b**化合物作為主要光學異構體，該化合物具有以下結構：

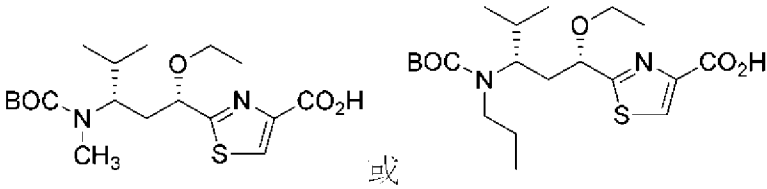


(BOC-妥布(OEt)-OH)

【0567】 或該妥布瓦林組合物包含該非對映異構體或基本上由該非對映異構體組成，且基本上不含視情況呈鹽形式之相應(R,S)-式**2b**非對映異構體，其具有以下結構：



【0569】 且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之(S,S)-式**2b**光學異構體作為主要光學雜質，該光學異構體具有以下結構：

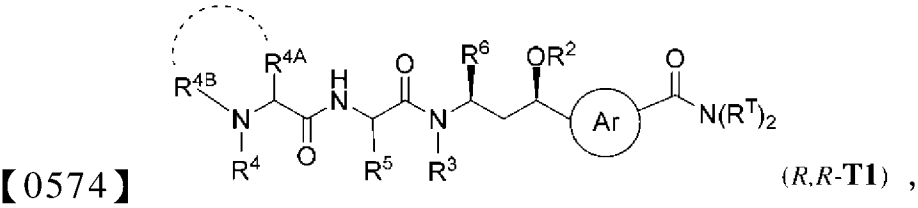


【0570】

【0571】 2.3 妥布賴森化合物

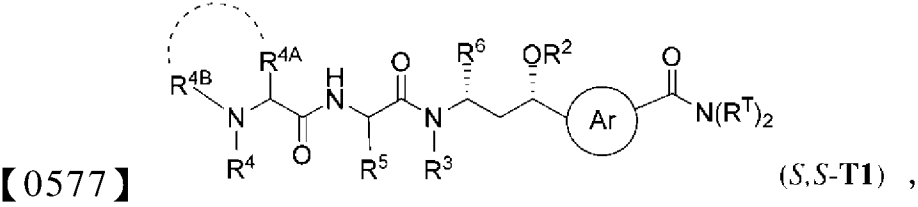
【0572】 2.3.1 第6組實施例：

【0573】 在另一組實施例中，本文中提供用於製備以下各者之方法：視情況呈鹽形式之(R,R)-式T1之妥布賴森化合物

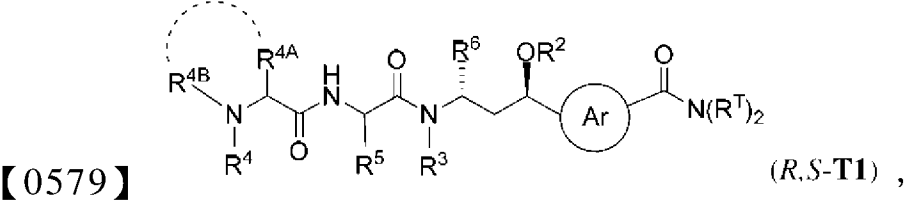


【0575】 或一組合物，其包含該化合物作為主要光學異構體或基本上由該化合物組成，其中R⁶及-OR²呈如所示之(R)-組態，

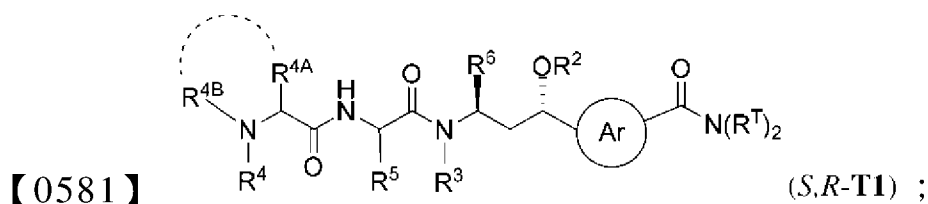
【0576】 且視情況具有視情況呈鹽形式的具有以下結構之(S,S)-式T1作為光學雜質：



【0578】 或包含(R,R)-式T1之組合物，其基本上或實質上不含具有以下結構之視情況呈鹽形式之光學異構體(R,S)-式1a：



【0580】 及具有以下結構之視情況呈鹽形式之光學異構體(S,R)-式T1：

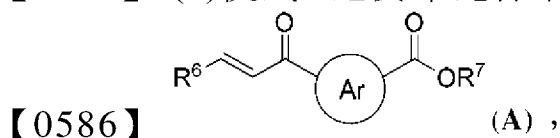


【0582】 且視情況具有(S,S)-式T1作為光學異構體雜質，其中：彎曲虛線指示任選環化；

【0583】 R²為氫、視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂OR^{2C}或-C(O)R^{2B}，其中R^{2B}為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基、不飽和C₃-C₈烷基、C₂-C₈烯基或C₂-C₄炔基；且R^{2C}為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基或不飽和C₃-C₈烷基；且帶圓圈的Ar部分表示5員含氮伸雜芳基，其中所指示之與其連接之取代基彼此呈1,3-關係，同時在其餘位置具有任選取代；R³為視情況經取代之C₁-C₆烷基；R⁴、R⁵及R⁶為視情況經取代之C₁-C₆烷基；R^{4A}為氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；R^{4B}為視情況經取代之C₁-C₆烷基，或如由彎曲虛線所指示，該兩者與其所連接之氮一起定義視情況經取代之5員、6員、7員或8員含氮雜環基，特定言之，6員含氮雜環基；且一個R^T為氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；且另一者為視情況經取代之C₁-C₆烷基或視情況經取代之C₃-C₆雜烷基，其中每一視情況經取代之C₁-C₆烷基係經獨立選擇，

【0584】 其中，妥布賴森化合物併入有藉由前述方法中之任一者製備之妥布瓦林化合物，特定言之，該方法包含以下步驟：

【0585】 (a)使式A之妥布瓦林中間體：



【0587】 其中R⁷為視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₂₀烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烷基、視情況經取代之

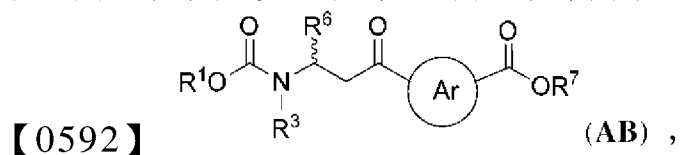
C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基或其他使得R⁷-O-提供適合的羧酸保護基之部分且其餘可變基團係如關於式**T1**所定義，

【0588】 在適合的極性非質子性溶劑中與式**B**之胺基甲酸酯化合物胺基甲酸酯化合物之陰離子接觸，其中該接觸對該式**B**化合物陰離子與該式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效，其中該胺基甲酸酯化合物具有以下結構：



【0590】 其中R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基，或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的胺保護基的部分且R³係如關於式**T1**所定義，

【0591】 以提供各自視情況呈鹽形式之妥布瓦林中間體之對映異構混合物，或包含由式**AB**表示之該混合物或基本上由其組成之組合物：

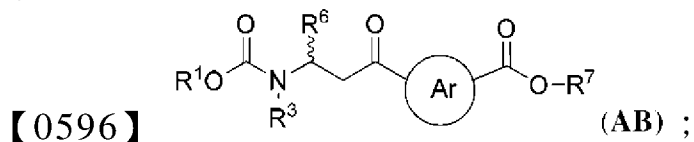


【0593】 其中，可變基團保留其來自式**A**及式**B**之含義，

【0594】 其中該步驟(a)接觸較佳藉由以下方式進行：將式**A**妥布瓦林邁克爾受體添加至式**B**化合物陰離子，同時保持約-20°C至約-40°C之反應溫度；及

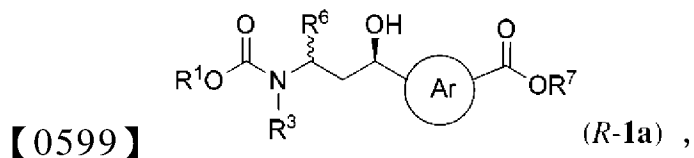
【0595】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式

AB表示：

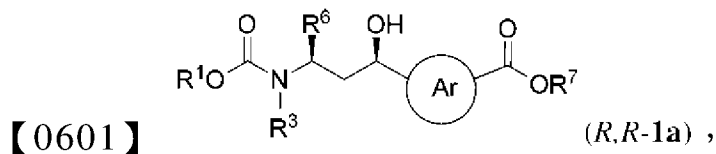


【0597】 且視情況自由步驟(a)及(b)產生的反應混合物之其餘部分分離式**AB**對映異構混合物或其組合物；

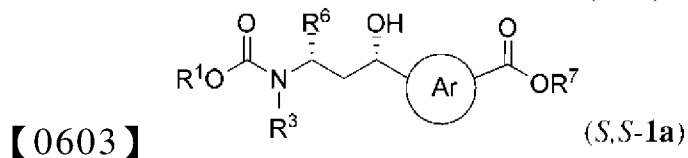
【0598】 (c)使式**AB**對映異構混合物或其組合物與適合的還原劑接觸，其中該還原劑接觸產生各自視情況呈鹽形式之妥布瓦林化合物之非對映異構混合物，或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，該等妥布瓦林化合物由式**R-1a**表示：



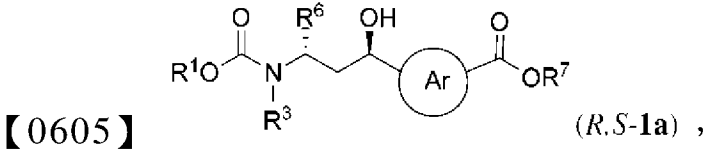
【0600】 (c')分離非對映異構體，得到：視情況呈鹽形式之非對映異構體(*R,R*)-式**1a**；或一組合物，其包含該非對映異構體或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，該非對映異構體具有以下結構：



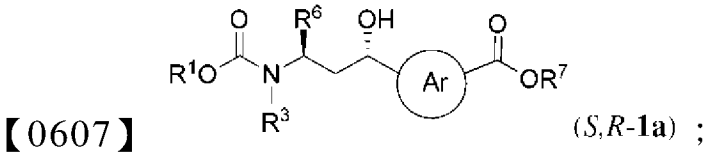
【0602】 且視情況具有相應對映異構體作為光學雜質，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,S*)-式**1a**：



【0604】 或包含(*R,R*)-式**1a**或其鹽或基本上由其組成之組合物，其基本上不含相應非對映異構體，該非對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*R,S*)-式**1a**：

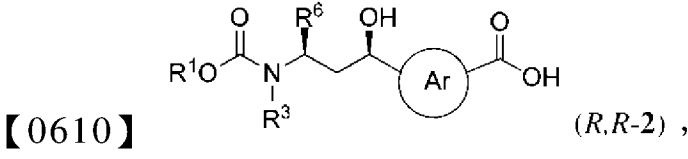


【0606】 及其對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,R)-式1a：

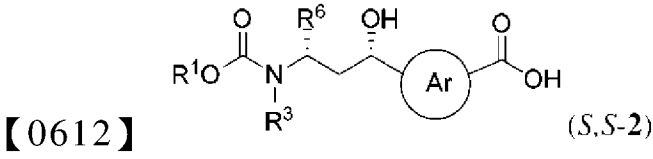


【0608】 且若存在光學異構體雜質，則具有(S,S)-式1a或其鹽作為主要光學雜質；

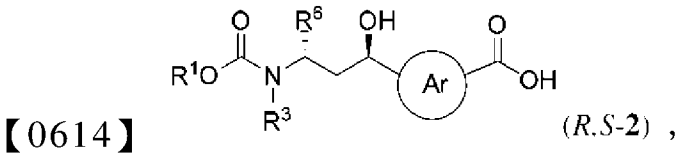
【0609】 (d)使視情況呈鹽形式之光學異構體(R,R)-式1a或其組合物與適合的水解劑接觸，其中該水解劑接觸產生：非對映異構體作為主要光學異構體，即具有以下結構之視情況呈鹽形式的(R,R)-式2：



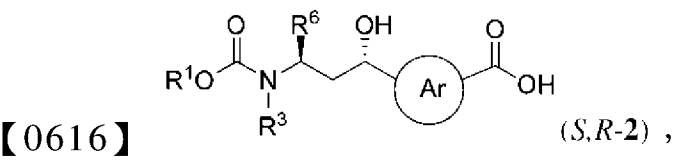
【0611】 且視情況具有相應對映異構體作為光學雜質，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,S)-式2：



【0613】 或包含(R,R)-式2或其鹽或基本上由其組成之組合物，其基本上不含相應非對映異構體視，即具有以下結構之視情況呈鹽形式之(R,S)-式2：



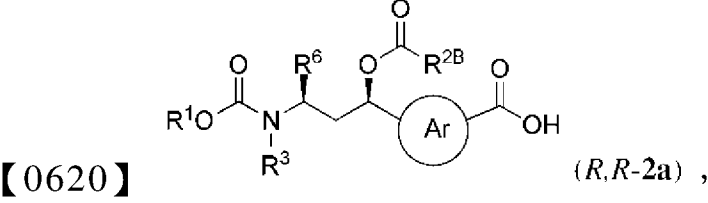
【0615】 及其對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,R)-式2：



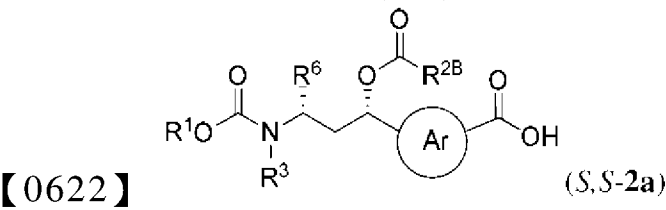
【0617】 且若存在光學異構體雜質，則具有(S,S)-式**2**或其鹽作為主要光學雜質；且其中式**1a**及式**2**之光學異構體之可變基團保留其來自式**AB**之含義；

【0618】 且對於其中R²為R^{2A} (其中R^{2A}為-C(O)R^{2B})之妥布賴森化合物，該方法進一步包含以下步驟：

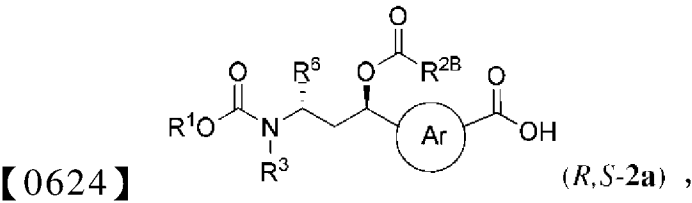
【0619】 (e)使視情況呈鹽形式之非對映異構體(R,R)-式**2**或其組合物與適合的醃化劑接觸，其中該醃化劑接觸產生：非對映異構體作為主要光學異構體，即具有以下結構之視情況呈鹽形式的(R,R)-式**2a**：



【0621】 且視情況具有相應對映異構體作為光學雜質，其為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,S)-式**2a**：

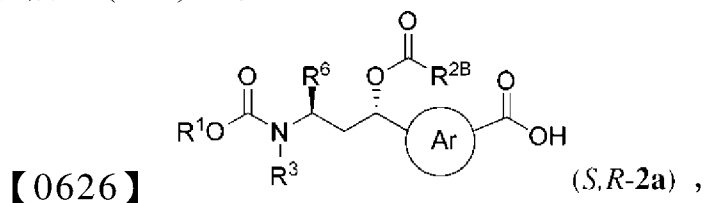


【0623】 或包含視情況呈鹽形式之(R,R)-式**2a**或基本上由其組成之組合物，該組合物基本上不含相應非對映異構體(R,S)-式**2a**或其鹽，其具有以下結構：



【0625】 及其對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有

以下結構之(*S,R*)-式**2a**：



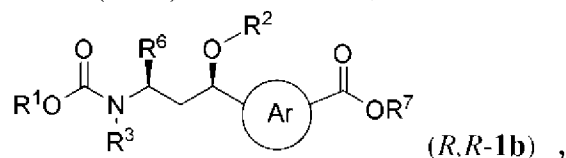
【0627】 且若存在光學異構體雜質，則具有(*S,S*)-式**2a**或其鹽作為主要光學雜質，

【0628】 其中(*R,R*)-式**2a**及其光學異構體中之 R^{2B} 係如關於(*R,R*)-式T1所定義，且其中其餘可變基團保留其來自其各別式**1a**光學異構體之含義；

【0629】 其中，將(*R,R*)-式**2**或(*R,R*)-式**2a**併入(*R,R*)-式T1妥布賴森化合物中分別得到其中 R^2 為-H或 R^2 為 R^{2A} 之視情況呈鹽形式之化合物，其中 R^{2A} 為 $-C(O)R^{2B}$ ，其中 R^{2B} 係如先前關於(*R,R*)-式T1所定義；及

【0630】 對於其中 R^2 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_6 烷基或視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基或 R^2 為 R^{2A} (其中 R^{2A} 為 $-CH_2OR^2$)之妥布賴森化合物，提供呈純化形式之光學異構體(*R,R*)-式**1a**或其鹽的步驟(c')之後為以下步驟：

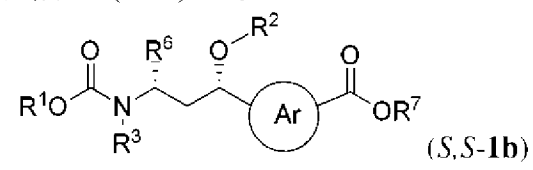
(e)使視情況呈鹽形式之光學異構體(*R,R*)-式**1a**或其組合物與適合的烷基化劑接觸，其中該烷基化劑接觸產生視情況呈鹽形式之妥布瓦林化合物非對映異構體，其具有(*R,R*)-式**1b**之結構：



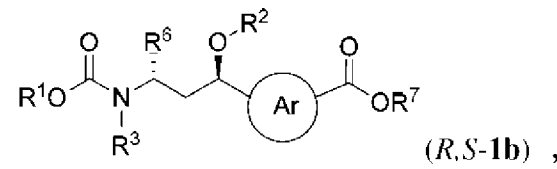
或一組合物，其包含該非對映異構體或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，

且視情況具有相應對映異構體作為光學雜質，該對映異構體為視情

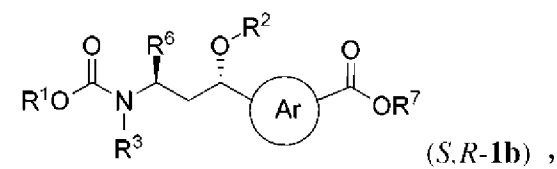
況呈鹽形式且有以下結構之(S,S)-式**1b**：



或包含(R,R)-式**1b**或其鹽之組合物，其基本上不含相應非對映異構體，該非對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式**1b**：



及其相應對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,R)-式**1b**：



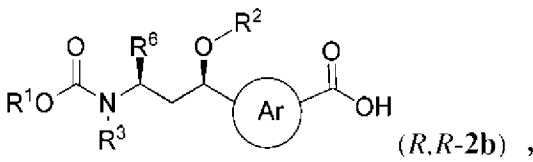
且視情況具有(S,S)-式**1b**或其鹽作為主要光學異構體雜質，

或(R,R)-式**1b**組合物，其實質上保持自步驟(b')獲得之(R,R)-式**1a**組合物之光學純度，

其中R²為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂OR^{2C}，其中R^{2C}係如先前關於其各別式**T1**光學異構體所定義；及

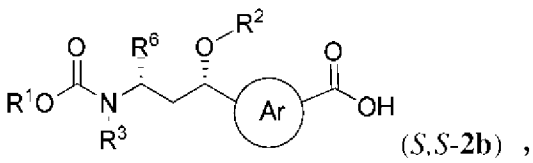
其中(R,R)-式**1b**及其光學異構體之其餘可變基團保留其來自其各別式**1a**光學異構體之含義；及

(f)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**1b**妥布瓦林化合物或其組合物與適合的水解劑接觸，其中該水解劑接觸產生：視情況呈鹽形式之妥布瓦林化合物，其具有(R,R)-式**2b**之結構：

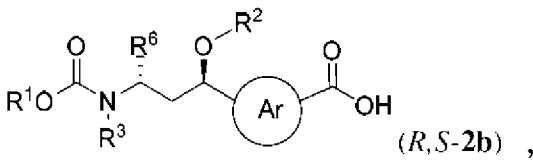


或一組合物，其包含該光學異構體或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，

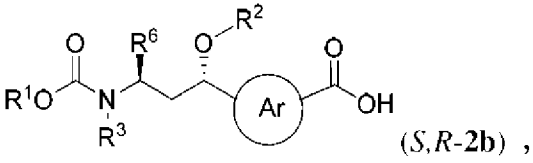
且視情況具有視情況呈鹽形式之相對映異構體作為光學雜質，該對映異構體為(S,S)-式**2b**且具有以下結構：



或包含(R,R)-式**2b**或其鹽或基本上由其組成之組合物，其基本上不含相應非對映異構體，該非對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式**2b**：



及其相對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,R)-式**2b**：



且若存在光學異構體雜質，則具有(S,S)-式**2b**或其鹽作為主要光學異構體雜質，或

產生(R,R)-式**2b**組合物，其實質上保持自步驟((b'))獲得之(R,R)-式**1a**組合物或自步驟(e)烷基化獲得之(R,R)-式**1b**組合物之光學純度，

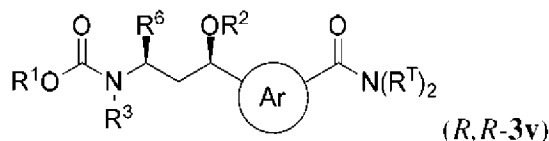
其中將(R,R)-式**2b**併入(R,R)-式**T1**妥布賴森化合物中產生其中R²為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或R²為

R^{2A} (其中 R^{2A} 為 $-\text{CH}_2\text{OR}^{2C}$)的該化合物或其組合物，其中 R^{2C} 係如先前關於 (R,R) -式**1b**所定義，且其中其餘可變基團保留其來自其各別式**1a**光學異構體之含義。

【0631】 用於製備 (R,R) -式**2a**及 (R,R) -式**2b**妥布瓦林化合物及其組合物之方法中之步驟(e)中之適合的醯化試劑及烷化試劑分別包括如先前分別關於製備組合物所描述之試劑，該等組合物包含由「第4組實施例」之式**R-2a**或由「第5組實施例」之式**R-2b**表示之非對映異構混合物或基本上由其組成。

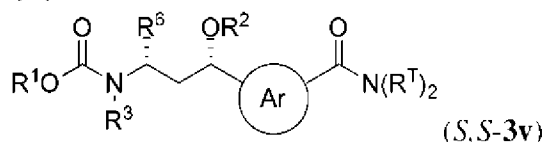
【0632】 在一些實施例中，用於製備 (R,R) -式**T1**之妥布賴森化合物之方法進一步包含以下步驟：

(g)使 (R,R) -式**2**、 (R,R) -式**2a**、 (R,R) -式**2b**之妥布瓦林化合物或其鹽或其組合物與具有 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ 之結構之式**C**化合物或其鹽在第一偶合劑存在下且視情況在第一適合的位阻鹼存在下接觸，其中 R^T 係如先前關於 (R,R) -式**T1**所定義，或使式**C**化合物與妥布瓦林化合物之經活化酯視情況在第一位阻鹼存在下接觸，以形成視情況呈鹽形式之具有以下結構之 (R,R) -式**3v**之妥布賴森中間體：

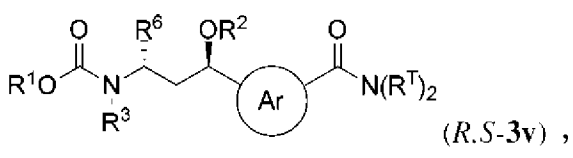


或一組合物，其包含該中間體或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，

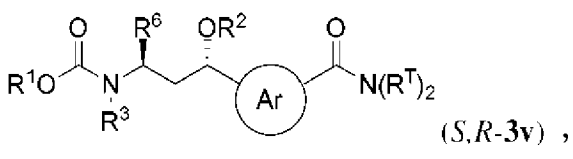
且視情況具有視情況呈鹽形式之具有以下結構的相對映異構體 (S,S) -式**3v**作為光學雜質：



或包含(R,R)-式**3v**或基本上由其組成之組合物，其基本上或實質上不含相應非對映異構體，該非對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式**3v**：

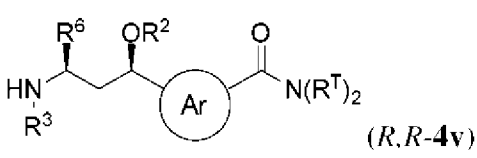


及其相對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,R)-式**3**：



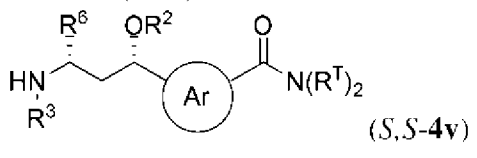
且若存在光學異構體雜質，則具有(S,S)-式**3v**或其鹽作為主要光學異構體雜質，或在該第一偶合劑或經活化酯接觸之前實質上保持妥布瓦林化合物之光學純度；及

(h)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**3v**之妥布賴森中間體或其組合物與適合的去保護劑接觸，以形成視情況呈鹽形式之(R,R)-式**4v**之妥布賴森中間體：



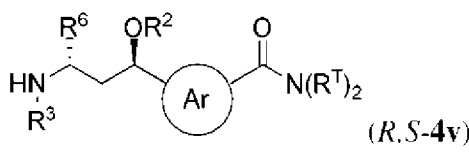
或一組合物，其包含該中間體或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，

且視情況具有相對映異構體作為光學雜質，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,S)-式**4v**：

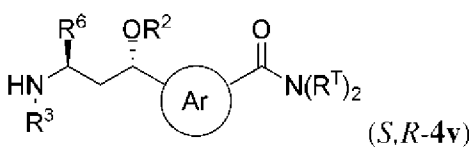


或包含(R,R)-式**4v**或基本上由其組成之組合物，其基本上或實質上不

含相應非對映異構體，該非對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式**4v**：



及其相對映異構體，即視情況呈鹽形式之具有以下結構之(S,R)-式**4v**：



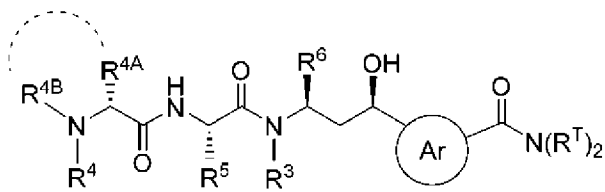
且若存在光學異構體雜質，則具有(S,S)-式**4v**或其鹽作為主要光學雜質，或

或(R,R)-式**4v**組合物，其實質上保持在步驟(g)之前的(R,R)-式**2**、(R,R)-式**2a**或(R,R)-式**2b**之妥布瓦林組合物之光學純度；且其中式**3v**及式**4v**之光學異構體之可變基團保留其來自式C及其各別式**1a**、式**2a**或式**2b**光學異構體之含義；且其中將(R,R)-式**4v**併入(R,R)-式**T1**妥布賴森化合物中產生其中R²為氫、視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或R²為R^{2A}A之該化合物，其中R^{2A}為-CH₂OR^{2C}或-C(O)R^{2B}，其中R^{2B}及R^{2C}係如藉由(R,R)-式**T1**所定義。

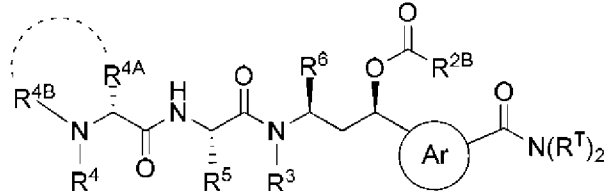
【0633】 在一些實施例中，步驟(e)之醯化延遲直至步驟(g)完成，其中(R,R)-式**3v**中之R²為氫，其定義(R,R)-式**3**，以產生(R,R)-式**3a**。

【0634】 2.3.2 第7組實施例

【0635】 在另一組實施例中，本文中提供用於製備以下各者之方法：視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之脫醯基(R,R)-式**T1A**或(R,R)-式**T1A**之妥布賴森化合物：

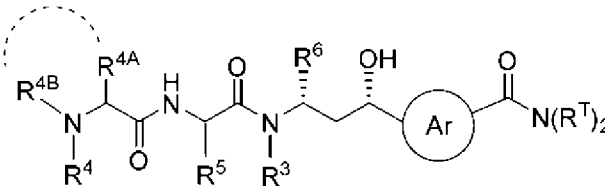


(脫醯基*R,R*-**T1A**)

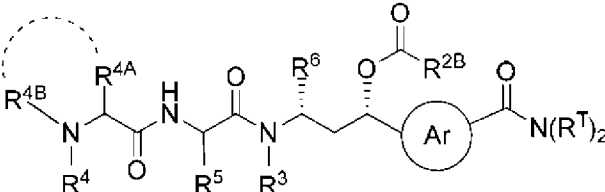


(*R,R*-**T1A**)

或一組合物，其包含任一化合物或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，其中R⁶及-OH或-C(=O)R^{2B}呈如所示之(*R*)-組態，及視情況具有視情況呈鹽形式之分別具有以下結構的脫醯基(*S,S*)-式**T1A**或(*S,S*)-式**T1A**作為光學雜質：

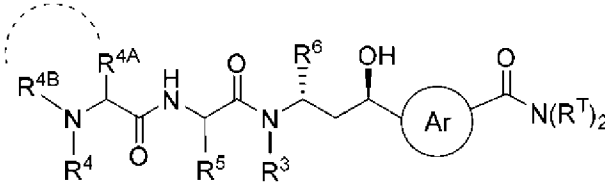


(脫醯基*S,S*-**T1A**)



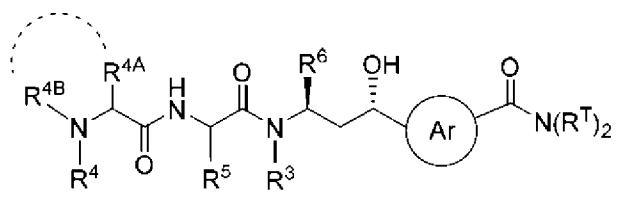
(*S,S*-**T1A**)

或包含脫醯基(*R,R*)-式**T1A**或基本上由其組成之組合物，其基本上或實質上不含視情況呈鹽形式之光學異構體(脫醯基(*R,S*)-式**T1A**)，其具有以下結構：



(脫醯基*R,S*-**T1A**)，

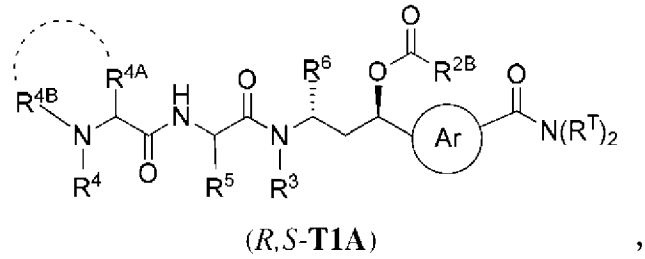
及視情況呈鹽形式之光學異構體(脫醯基(*S,R*)-式**T1A**)，其具有以下結構：



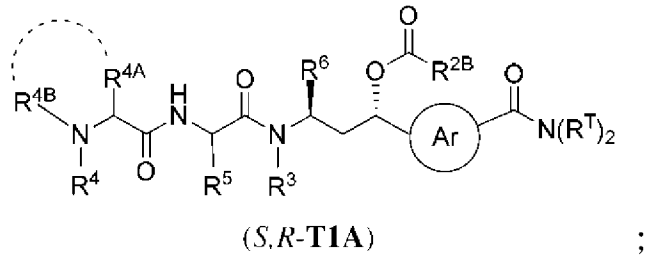
(脫醯基*S,R*-**T1A**)；

且若存在光學雜質，則具有脫醯基(*S,S*)-式**T1A**或其鹽作為主要光學雜質，其中：

或包含(*R,R*)-式**T1A**之組合物，該組合物基本上或實質上不含視情況呈鹽形式之光學異構體(*R,S*)-式**T1A**，其具有以下結構：



及具有以下結構之視情況呈鹽形式之光學異構體(*S,R*)-式**T1A**：



且若存在光學異構體雜質，則具有(*S,S*)-式**T1A**或其鹽作為主要光學雜質，其中：

彎曲虛線指示任選環化；

R^{2B} 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_6 烷基、不飽和 C_3 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基或 C_2 - C_4 炔基；及

帶圓圈的Ar部分表示5員含氮伸雜芳基，其中所指示之與其連接之取

代基彼此呈1,3-關係，其中在其餘位置具有任選取代；

R^3 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；

R^4 、 R^5 及 R^6 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；

R^{4A} 為氫或視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；

R^{4B} 為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基，或

R^{4A} 及 R^{4B} 與其所連接之原子一起(如由彎曲虛線指示)定義視情況經取代之5員、6員、7員或8員含氮雜環基，較佳為6員含氮雜環基；

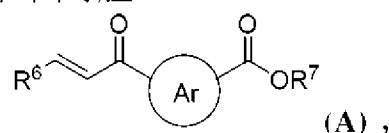
一個 R^T 為氫或視情況經取代之 C_1-C_6 烷基；且另一個為視情況經取代之 C_1-C_6 烷基或視情況經取代之 C_3-C_6 雜烷基，

其中各視情況經取代之 C_1-C_6 烷基係獨立地選擇，

其中脫乙醯基(*R,R*)-式**T1A**及(*R,R*)-式**T1A**之妥布賴森化合物併入有分別藉由「第3組實施例」或「第4組實施例」之前述方法中之任一者製備之妥布瓦林化合物，特定言之，

該方法包含以下步驟：

(a)使式**A**之妥布瓦林中間體：



【0636】與式**B**之胺基甲酸酯化合物之陰離子，其中該胺基甲酸酯化合物具有以下結構：

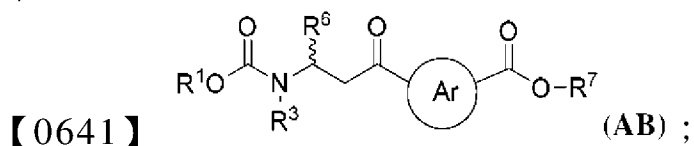
【0637】 $R^3NHC(O)OR^1$ ，

【0638】在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對於式**B**化合物陰離子與式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效，

【0639】其中該步驟(a)接觸較佳藉由以下方式進行：將式**A**妥布瓦林邁克爾受體添加至式**B**化合物陰離子，同時保持約-20℃至約-40℃之反

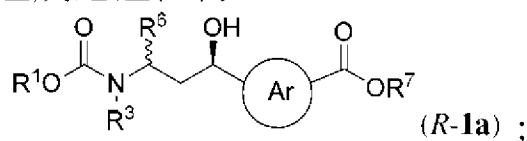
應溫度；及

【0640】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：

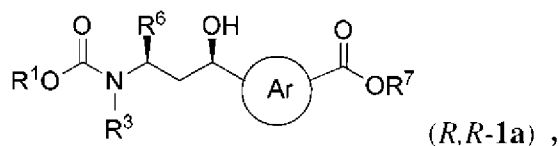


【0642】 且視情況自由步驟(a)及(b)產生的反應混合物之其餘部分分離式**AB**對映異構混合物或其組合物；

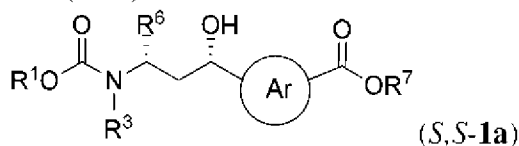
(c)使式**AB**之對映異構混合物或其組合物與適合的還原劑接觸，其中該還原劑接觸引起形成由式**R-1a**表示之非對映異構混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物：



(c')分離非對映異構體，得到：視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**非對映異構體或組合物，該組合物包含該非對映異構體或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，該非對映異構體具有以下結構：

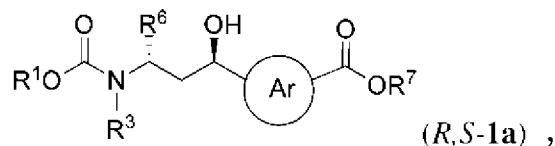


且具有其相對映異構體作為光學雜質，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,S*)-式**1a**：

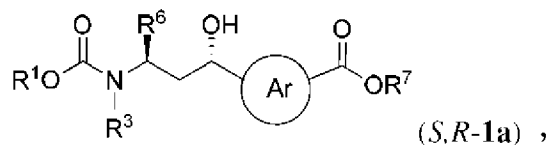


或包含(*R,R*)-式**1a**或其鹽或基本上由其組成之組合物，其基本上不含

相應非對映異構體，該非對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之
(*R,S*)-式**1a**：



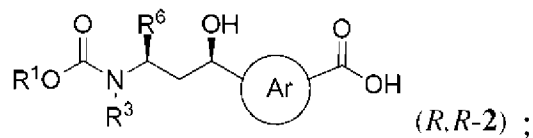
及其視情況呈鹽形式之相對映異構體(*S,R*)-式**1a**，其具有以下結構：



且若存在光學異構體雜質，則具有(*S,S*)-式**1a**作為主要光學異構體雜質；及

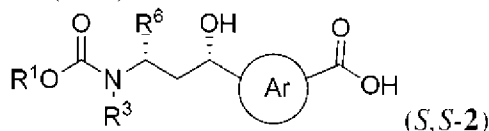
其中，(*R,R*)-式**1a**及其光學異構體之可變基團保留其來自式**AB**之含義；

(d)使(*R,R*)-式**1a**或其組合物與適合的水解劑接觸，其中該水解劑接觸引起形成視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**，其具有以下結構：

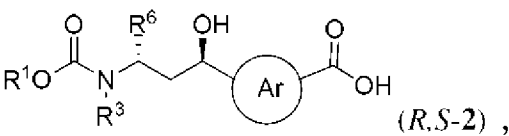


或一組合物，其包含(*R,R*)-式**2**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，

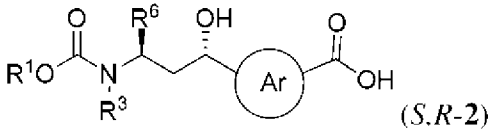
且具有其相對映異構體作為光學雜質，該對映異構體為視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**2**：



或包含(*R,R*)-式**2**光學異構體或基本上由其組成之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式之相應非對映異構體(*R,S*)-式**2**，其具有以下結構：



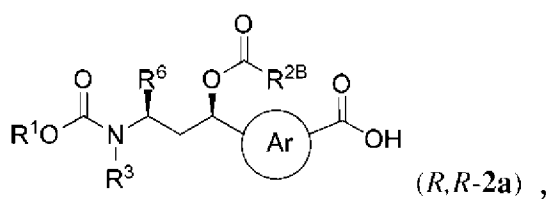
及其視情況呈鹽形式之相應對映異構體(S,R)-式**2**，其具有以下結構：



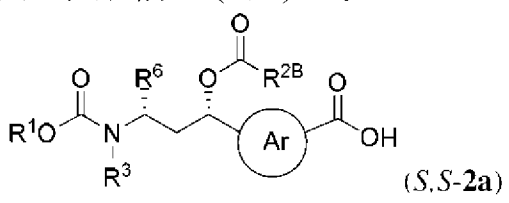
且若存在光學異構體雜質，則具有(S,S)-式**2**或其鹽作為主要光學雜質，

或(R,R)-式**2**組合物，其實質上保持自步驟(b')獲得之(R,R)-式**1a**之組合物之光學純度；且其中可變基團保留其來自其各別式**1a**光學異構體之含義；

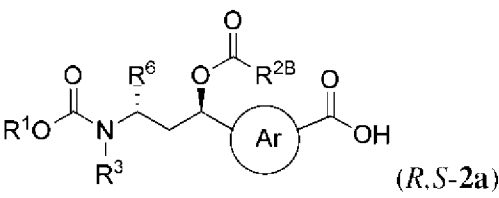
(e)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**2**或其組合物與適合的醯化劑接觸，其中該醯化劑接觸產生：具有以下結構之(R,R)-式**2a**作為主要光學異構體：



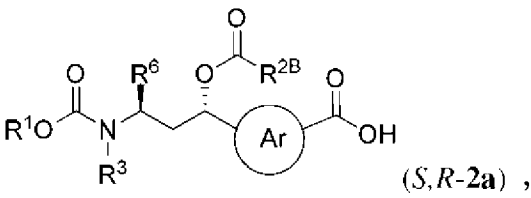
視情況具有其相應對映異構體作為光學雜質，該相應對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,S)-式**2a**：



或包含視情況呈鹽形式之(R,R)-式**2a**或基本上由其組成之組合物，其基本上不含其相應非對映異構體，該非對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式**2a**：



及其相對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式之(*S,R*)-式**2a**且具有以下結構：

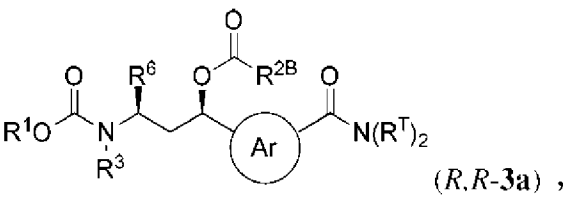


且若存在光學雜質，則具有(*S,S*)-式**2a**作為主要光學雜質，或(*R,R*)-式**2a**組合物，其實質上保持自步驟(b')獲得之(*R,R*)-式**1a**或自步驟(c)獲得之(*R,R*)-式**2**之光學純度；及

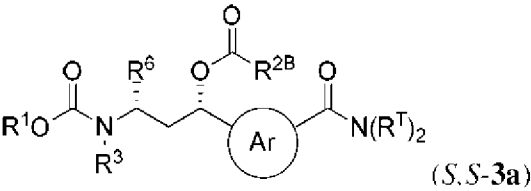
其中，R^{2B}係如關於(*R,R*)-式**T1A**所定義，且其中其餘可變基團保留其來自其各別式**1a**光學異構體之含義，

(g)使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2a**或其組合物與具有HN(R^T)₂之結構之式**C**化合物或其鹽在第一偶合劑存在下且視情況在第一適合的位阻鹼存在下接觸，其中各R^T係關於(*R,R*)-式**T1A**所定義，或使式**C**化合物與(*R,R*)-式**2a**之經活化酯視情況在第一適合的位阻鹼存在下接觸，

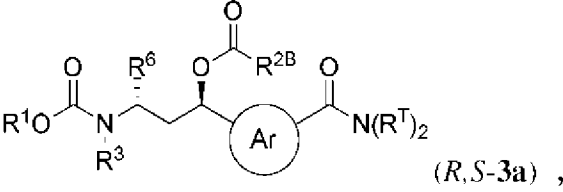
其中該第一偶合劑或經活化酯接觸產生視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**3a**，其具有以下結構：



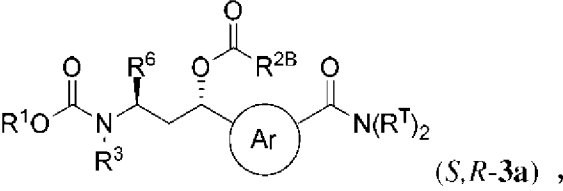
或包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**3a**作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，其視情況具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**3a**作為光學雜質：



或包含(*R,R*)-式**3a**或其鹽或基本上由其組成之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**3a**，其具有以下結構：



且基本上不含其相對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,R*)-式**3a**：



且若存在其他光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**3a**作為主要光學異構體雜質，或

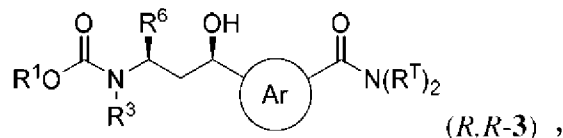
(*R,R*)-式**3a**組合物，其實質上保持自步驟(b')獲得之(*R,R*)-式**1a**、自步驟(c)獲得之(*R,R*)-式**2**或自步驟(d)獲得之(*R,R*)-式**2a**之組合物之光學純度；且其中(*R,R*)-式**3a**及其光學異構體之可變基團保留其來自其各別式**1a**光學異構體之含義，

或在步驟(d)之後進行：

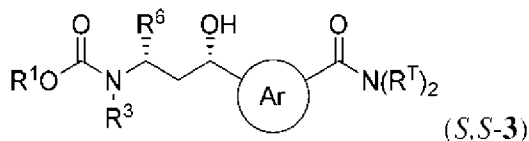
(g')使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**或其組合物與具有HN(R^T)₂之結構之式**C**之化合物或其鹽在第一偶合劑存在下且視情況在第一適合的位阻鹼存在下接觸，其中各R^T係關於(*R,R*)-式**T1A**所定義，或使式**C**化合物與(*R,R*)-式**2**之經活化酯視情況在第一適合的位阻鹼存在下接觸，

其中該第一偶合劑或經活化酯接觸產生視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式

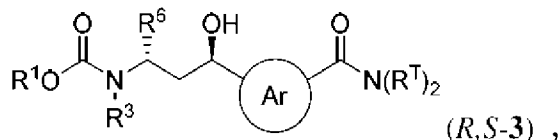
3，其具有以下結構：



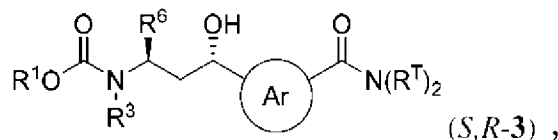
或包含視情況呈鹽形式之(R,R)-式**3**作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，其視情況具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(S,S)-式**3**作為光學雜質：



或包含(R,R)-式**3**或其鹽或基本上由其組成之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式**3**：



且基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,R)-式**3**：

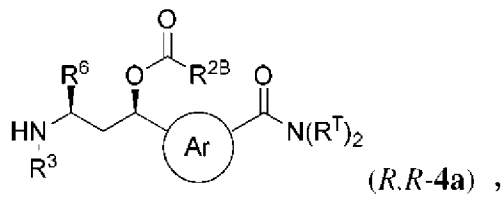


且若存在其他光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之(S,S)-式**3**作為主要光學雜質，或

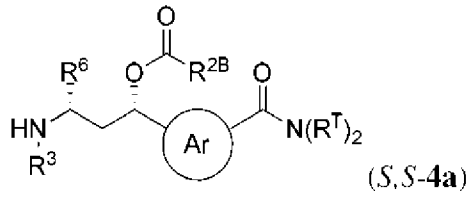
(R,R)-式**3**組合物，其實質上保持自步驟(b')獲得之(R,R)-式**1a**或自步驟(c)獲得之(R,R)-式**2**之組合物之光學純度；且其中(R,R)-式**3**及其光學異構體之可變基團保留其來自其各別式**1a**光學異構體之含義；及

其中在步驟(g)之後進行：

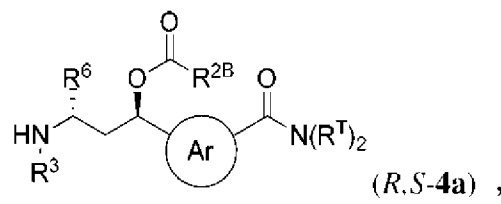
(h)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**3a**或其組合物與適合的去保護劑接觸，其中該去保護劑接觸產生：視情況呈鹽形式之(R,R)-式**4a**，其具有以下結構：



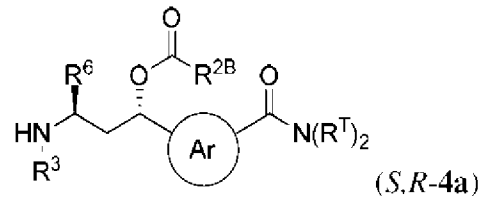
或包含(R,R)-式**4a**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，其視情況具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(S,S)-式**4a**作為光學雜質：



或包含(R,R)-式**4a**之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式**4a**：



且基本上不含視情況呈鹽形式之(S,R)-式**4a**，其具有以下結構：

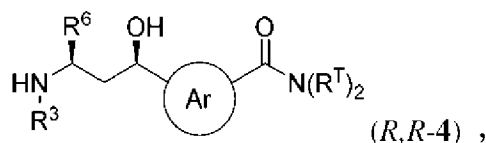


且若存在光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之(S,S)-式**4a**作為主要光學雜質，或

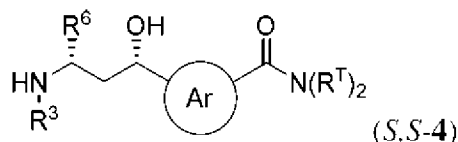
(R,R)-式**4a**組合物，其實質上保持自步驟(b')獲得之(R,R)-式**1a**、自步驟(c)獲得之(R,R)-式**2a**或自步驟(g)獲得之(R,R)-式**3a**之組合物之光學純度；且其中(R,R)-式**4a**及其光學異構體之可變基團保留其來自其各別式**1a**光學異構體之含義且式**3a**及式**4a**光學異構體之可變基團保留其來自式**C**及其各別式**2a**光學異構體之含義，或

其中步驟(g)之後為步驟(h')

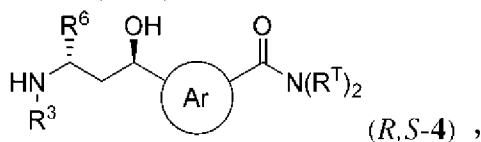
(h')使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**3**或其組合物與適合的去保護劑接觸，其中該去保護劑接觸產生：視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4**，其具有以下結構：



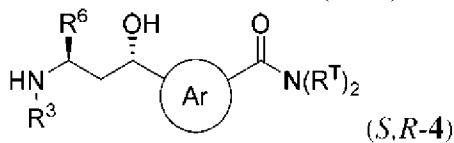
或包含(*R,R*)-式**4**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，其視情況具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**4**作為光學雜質：



或包含(*R,R*)-式**4**或基本上由其組成之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*R,S*)-式**4**：



及視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,R*)-式**4**：



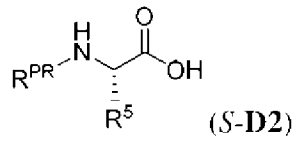
且若存在光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**4a**作為主要光學異構體雜質，或

(*R,R*)-式**4**組合物，其實質上保持自步驟(b')獲得之(*R,R*)-式**1a**、自步驟(c)獲得之(*R,R*)-式**2**或自步驟(g')獲得之(*R,R*)-式**3**之組合物之光學純度；且其中(*R,R*)-式**4**及其光學異構體之可變基團保留其來自其各別式**1a**光學異構體之含義且式**3**及式**4**光學異構體之可變基團保留其來自式**C**及其

各別式**2**光學異構體之含義；及

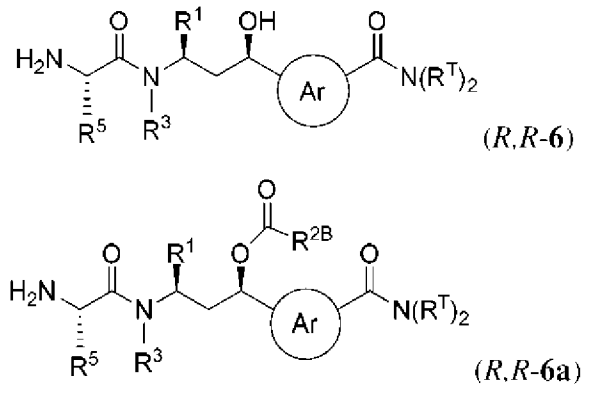
其中步驟(h)或(h')之後為(i)：

(i)使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4**或(*R,R*)-式**4a**或其組合物與視情況呈鹽形式之式**S-D2**之受保護之胺基酸在第二偶合劑存在下且視情況在第二適合的位阻鹼存在下接觸，或與其經活化酯視情況在第二適合的位阻鹼存在下接觸，其中式**S-D2**受保護之胺基酸具有以下結構：



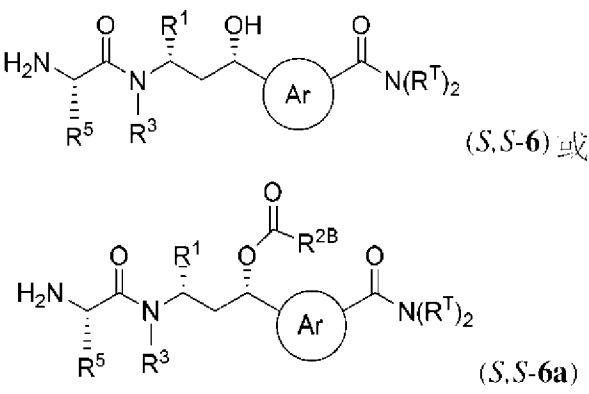
其中 R^{PR} 為胺基保護基，

其中步驟(i)之該第二偶合劑或該受保護之胺基酸活化酯接觸產生視情況呈鹽形式之受保護之妥布賴森中間體(*R,R*)-式**5**或(*R,R*)-式**5a**或其組合物，其在去保護後產生具有以下結構之(*R,R*)-式**6**或(*R,R*)-式**6a**之視情況呈鹽形式之經去保護之妥布賴森中間體：

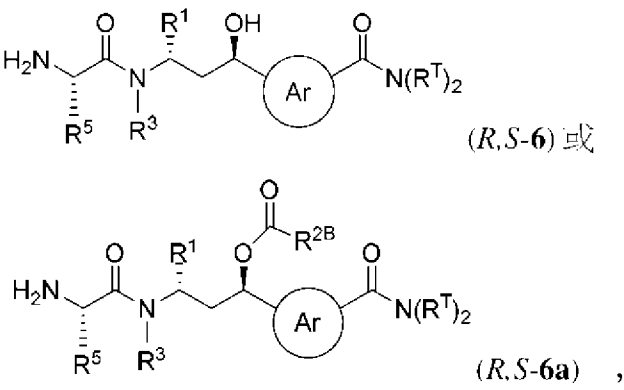


其中(*R,R*)-式**5**及(*R,R*)-式**6**或(*R,R*)-式**5a**及(*R,R*)-式**6a**及其相應光學異構體之可變基團保留來自其各別式**4**或式**4a**光學異構體之含義且係如關於各別式**T1A**光學異構體所定義，

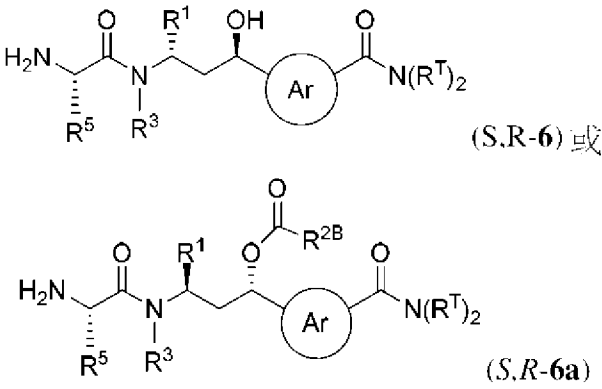
或產生包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**6**或(*R,R*)-式**6a**作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，其視情況具有視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,S*)-式**6**或(*S,S*)-式**6a**作為主要光學雜質：



或包含(R,R)-式**6**或其鹽、或(R,R)-式**6a**或其鹽或基本上由其組成之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式**6a**或(R,S)-式**6a**：



及視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,R)-式**6**或(S,R)-式**6a**：

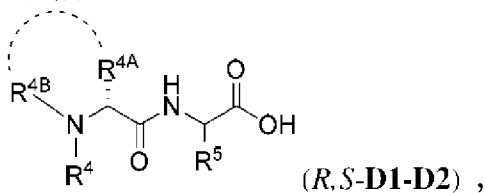


且若存在光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之(S,S)-式**6a**或(S,S)-式**6a**作為主要光學雜質，或

步驟(h)或步驟(h')之後為步驟((i'))：

(i')使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**4**或(R,R)-式**4a**或其組合物與視情況呈鹽形式之(R,S)-**D1-D2**二肽在第二偶合劑存在下且視情況在第二適合的

位阻鹼存在下接觸，或與其經活化酯視情況在第二適合的位阻鹼存在下接觸，其中二肽具有以下結構：

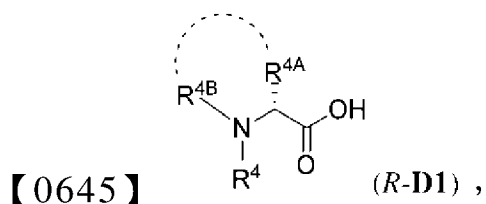


其中該去保護之胺基酸或二肽之可變基團係如關於(R,R)-式**T1A**所定義；及

其中步驟(i)之該第二偶合劑接觸或該二肽活化酯與視情況呈鹽形式之(R,R)-式**4a**或其組合物之接觸產生視情況呈鹽形式之妥布賴森化合物(R,R)-式**T1A**或其組合物，或與(R,R)-式**4**之接觸產生脫乙酰基(R,R)-式**T1A**，其在醯化後產生(R,R)-式**T1A**妥布賴森化合物或組合物。

【0643】 在一些較佳實施例中，步驟((i'))產生包含(R,R)-式**T1A**或基本上由其組成之組合物，或步驟(i)產生包含(R,R)-式**6**或(R,R)-式**6a**或基本上由其組成之組合物，其中該組合物實質上保持自步驟(b')獲得之(R,R)-式**1a**、自步驟(c)獲得之(R,R)-式**2**、自步驟(d)獲得之(R,R)-式**2a**、自步驟(g)獲得之(R,R)-式**3a**或自步驟(g')獲得之(R,R)-式**3a**、自步驟(h)獲得之(R,R)-式**4a**或自步驟(h')獲得之(R,R)-式**4**或自步驟(i)獲得之(R,R)-式**5a**的光學純度。

【0644】 在提供視情況呈鹽形式之(R,R)-(R,R)-式**6**或(R,R)-式**6a**之妥布賴森中間體或其組合物之一些彼等實施例中，視情況呈鹽形式之脫乙酰基(R,R)-式**T1A**或(R,R)-式**T1A**之妥布賴森化合物或其組合物係藉由以下方式來獲得：使妥布賴森中間體或其組合物與具有以下結構之式**R-D1**之含有胺之酸或其鹽在第三偶合劑存在下且視情況在第三適合的位阻鹼存在下接觸：



【0646】 或使妥布賴森中間體與含有胺之酸之經活化酯視情況在第三適合的位阻鹼存在下接觸，其中可變基團係如關於(R,R)-式**T1A**所定義，

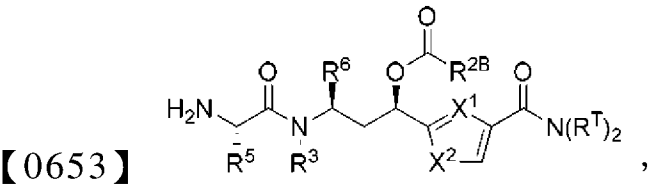
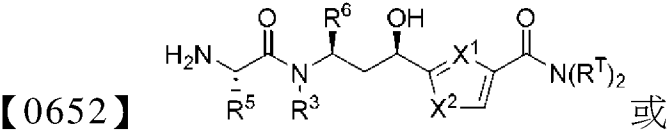
【0647】 其中在一些實施例中，在該第三偶合劑產生脫乙醯基(R,R)-式**T1A**之後進行醯化，以產生視情況呈鹽形式之(R,R)-式**T1A**妥布賴森化合物或其組合物，

【0648】 其中在較佳實施例中，由此獲得之(R,R)-式**T1A**組合物實質上或基本上保持(R,R)-式**6**或(R,R)-式**6a**組合物之光學純度。

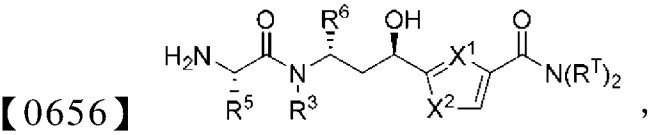
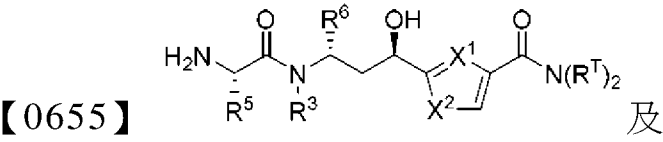
【0649】 式**A**、式**AB**之妥布瓦林中間體以及(R,R)-式**1a**、**2**及**2a**之妥布瓦林化合物及其光學異構體之較佳實施例係如先前關於「第4組實施例」所描述。

【0650】 因此，在分別自步驟(g)、(h)及(i)獲得之(R,R)-式**3a**、**4a**、**5a**及**6a**之妥布賴森中間體及其光學異構體及自步驟(g')、(h')及(i)獲得之(R,R)-式**3**、**4**、**5**及**6**之妥布賴森中間體及其光學異構體以及自步驟(g)、(h)及(i')或(g')、(h')及(i')獲得之脫醯基(R,R)-式**T1A**及(R,R)-式**T1A**之妥布賴森化合物及其光學異構體之較佳實施例中，帶圓圈的Ar部分為視情況呈鹽形式之C₅伸雜芳基，包括(但不限於)與作為母雜環之噻唑、異噻唑、吡唑或咪唑相關之C₅伸雜芳基。

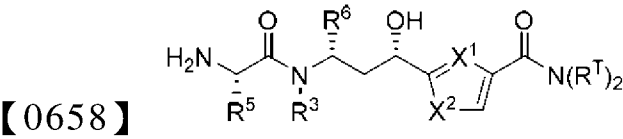
【0651】 因此，一個較佳實施例提供一種用於製備以下各者之方法：視情況呈鹽形式之(R,R)-(R,R)-式**6**或式**6a**妥布賴森中間體，其分別具有以下結構：



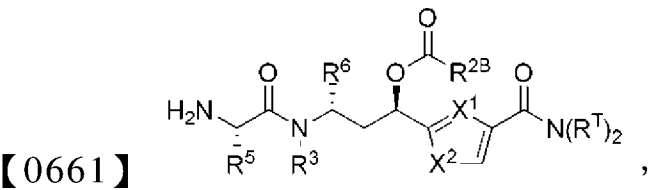
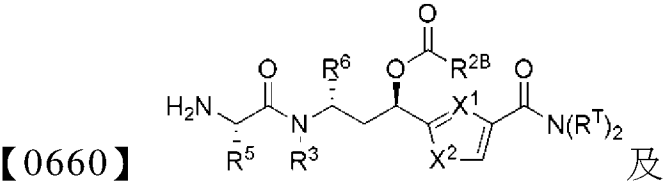
【0654】 或包含(R,R)-式**6**作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物；或包含(R,R)-式**6**或基本上由其組成之組合物，其基本上不含各自視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之(R,S)-式**6**及(S,R)-式**6**之光學雜質：



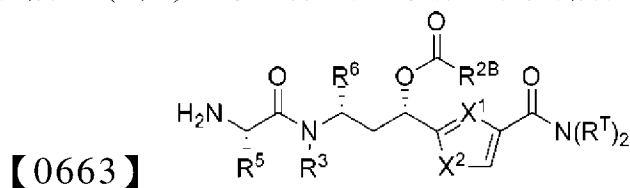
【0657】 且若存在光學異構體雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(S,S)-式**6**作為主要光學雜質：



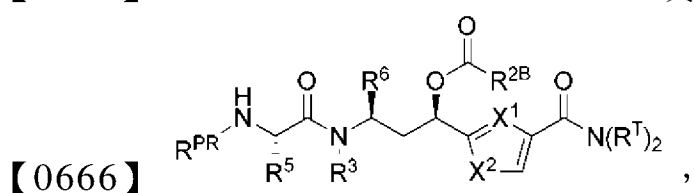
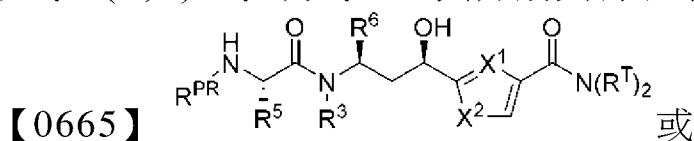
【0659】 或包含(R,R)-式**6a**作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物；或包含(R,R)-式**6a**之組合物，其基本上不含各自視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之(R,S)-式**6a**及(S,R)-式**6a**之光學雜質：



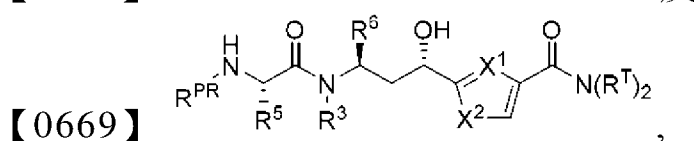
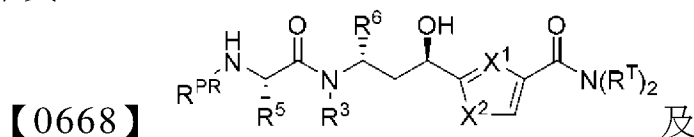
【0662】 且若存在光學異構體雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**6a**作為主要光學異構體雜質：



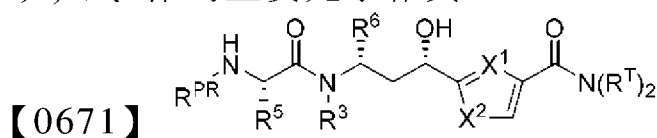
【0664】 其中該方法進一步包含使以下各者去保護之步驟：視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**5**或式**5a**，其分別具有以下結構：



【0667】 或包含(*R,R*)-式**5**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物；或包含(*R,R*)-式**5**或基本上由其組成之組合物，其基本上不含各自視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之(*R,S*)-式**5**及(*S,R*)-式**5**之光學雜質：

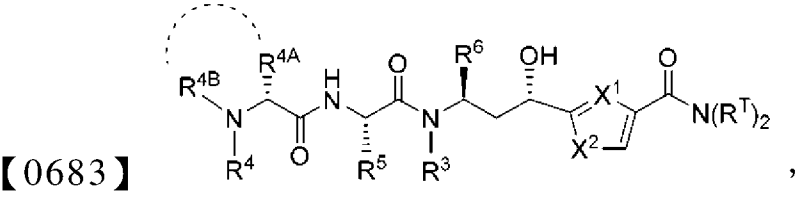
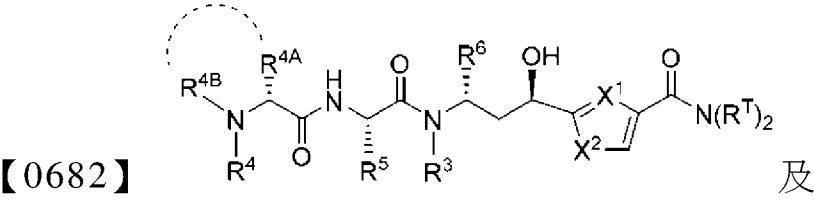


【0670】 且若存在光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**5**作為主要光學雜質：

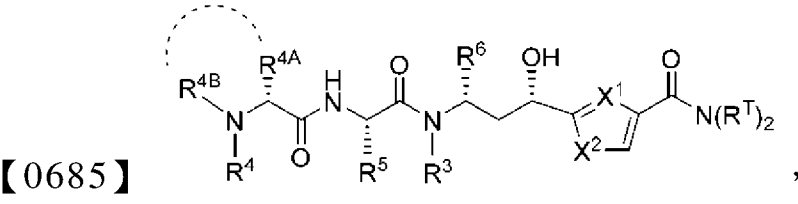


【0672】 或包含(*R,R*)-式**5a**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物；或包含(*R,R*)-式**5a**之組合物，其基本上不含各自視情況

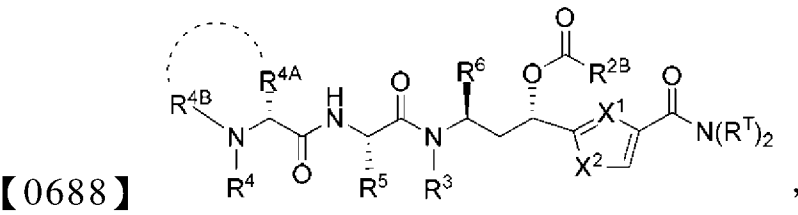
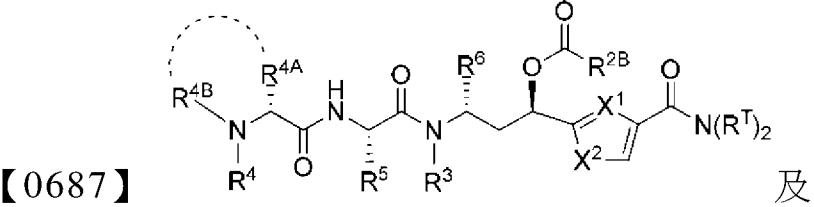
【0681】 或提供一種用於製備以下各者之方法：包含視情況呈鹽形式之脫醯基(*R,R*)-式**T1A**作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物；或包含脫醯基(*R,R*)-式**T1A**或其鹽之組合物，其分別基本上不含各自視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之脫醯基(*R,S*)-式**T1A**及脫醯基(*S,R*)-式**T1A**之光學雜質：



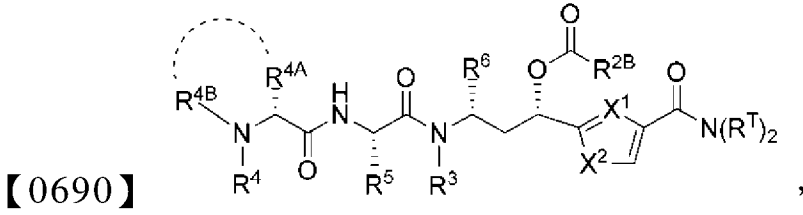
【0684】 且若存在光學異構體雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之脫醯基(*S,S*)-式**T1A**作為主要光學雜質：



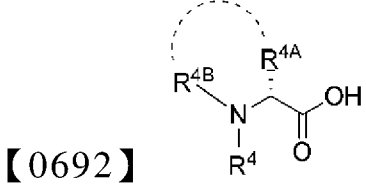
【0686】 或包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1A**作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物；或包含(*R,R*)-式**T1A**或其鹽或基本上由其組成之組合物，其分別基本上不含各自視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之(*R,S*)-式**T1A**及(*S,R*)-式**T1A**之光學雜質：



【0689】 且若存在光學異構體雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**T1A**作為主要光學雜質：

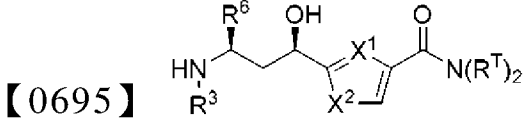


【0691】 其中視情況呈鹽形式之脫鹽基(*R,R*)-式**T1A**或(*R,R*)-式**T1A**妥布賴森化合物或其組合物係藉由以下方式製備：使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**6**或(*R,R*)-式**6a**妥布賴森中間體或其組合物與視情況呈鹽形式之具有式**R-D1**之結構之含有胺之酸在第三偶合劑存在下且視情況在第三適合的位阻鹼存在下接觸，

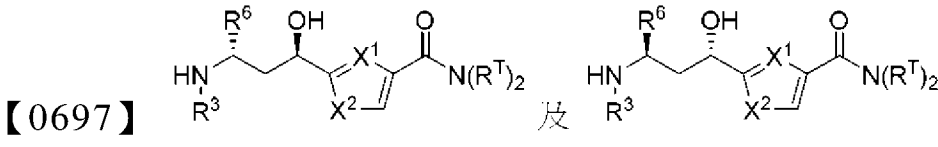


【0693】 或使(*R,R*)-式**6**或(*R,R*)-式**6a**妥布賴森中間體或其組合物與其經活化酯視情況在第三適合的位阻鹼存在下接觸，其中式**R-D1**較佳為視情況呈鹽形式之**D-N**-甲基-六氫菸鹼酸或其經活化之酯，

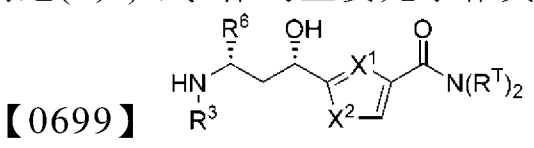
【0694】 或脫鹽基(*R,R*)-式**T1A**係藉由以下方式製備：使具有以下結構之視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4**妥布賴森中間體：



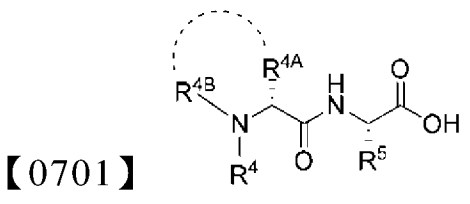
【0696】 或其包含(*R,R*)-式**4**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，或(*R,R*)-式**4**之組合物，其基本上不含各自視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之(*R,S*)-式**4**及(*S,R*)-式**4**之光學異構體雜質：



【0698】 且若存在其他光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**4**作為主要光學雜質：

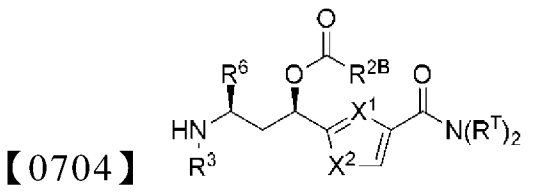


【0700】 在第二偶合劑存在下且視情況在第二適合的位阻鹼存在下，與視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*R,S*)-**D1-D2**二肽接觸：

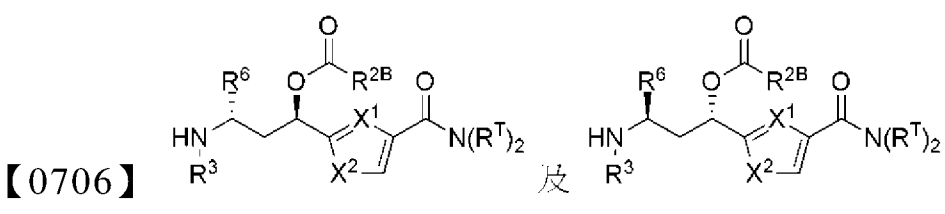


【0702】 或使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4**或其組合物與二肽之經活化酯視情況在第二適合的位阻鹼存在下接觸，

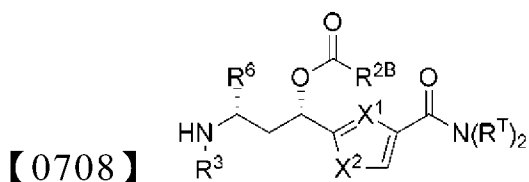
【0703】 且其中(*R,R*)-式**T1A**係藉由以下方式製備：使分別具有以下結構之視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4a**妥布賴森中間體：



【0705】 或其包含(*R,R*)-式**4a**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物，或(*R,R*)-式**4a**之組合物，其基本上不含各自視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之(*R,S*)-式**4a**及(*S,R*)-式**4a**之光學異構體雜質：



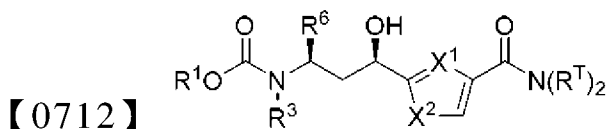
【0707】 且若存在其他光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**4a**作為主要光學雜質：



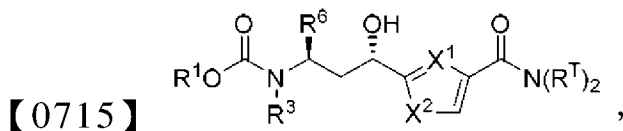
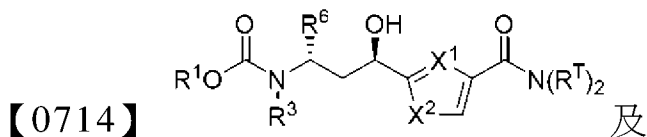
【0709】 在第二偶合劑存在下且視情況在第二適合的位阻鹼存在下，與(*R,S*)-**D1-D2**二肽或其鹽接觸，

【0710】 或使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4a**或其組合物與二肽之經活化酯視情況在第二適合的位阻鹼存在下接觸，

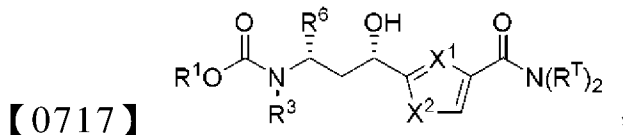
【0711】 其中(*R,R*)-式**4**或其組合物係藉由以下方式製備：去保護分別具有以下結構之視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**3**妥布賴森中間體：



【0713】 去保護包含(*R,R*)-式**3**或基本上由其組成之組合物，該組合物基本上不含各自視情況呈鹽形式且分別具有以下結構之(*R,S*)-式**3**及(*S,R*)-式**3**：

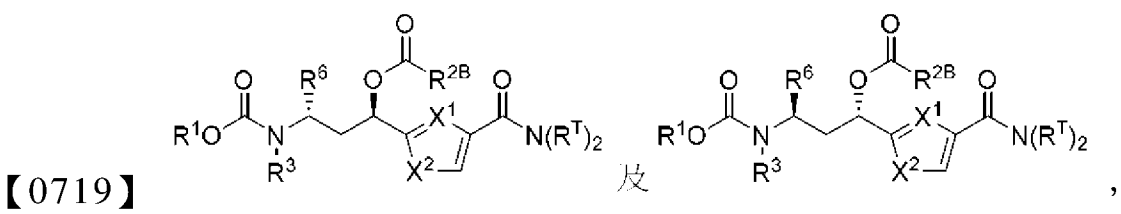


【0716】 且若存在光學異構體雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**3**作為主要光學異構體雜質：

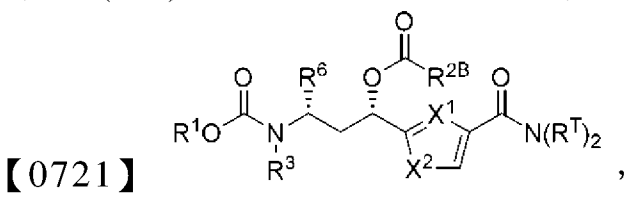


【0718】 且其中(*R,R*)-式**4a**或其組合物係藉由以下方式製備：去保護(*R,R*)-式**3a**或包含(*R,R*)-式**3a**或基本上由其組成之組合物，該組合物基本上不含各自視情況呈鹽形式且分別具有以下結構之(*R,S*)-式**3a**及(*S,R*)-

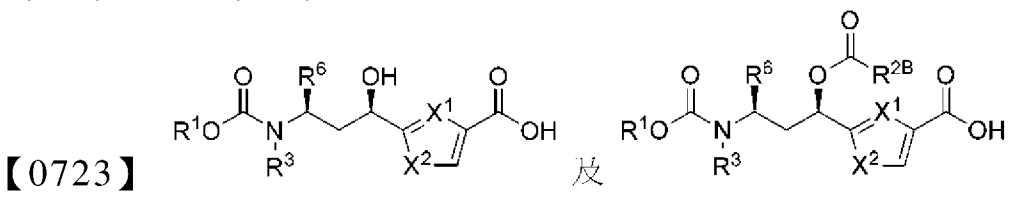
式**3a**：



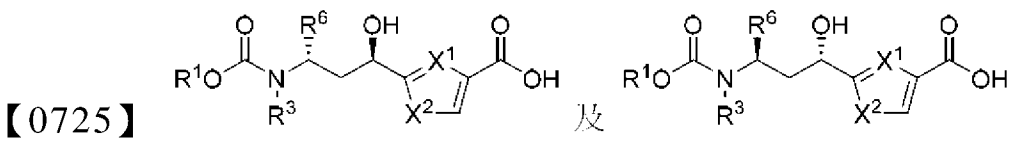
【0720】 且若存在光學異構體雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**3a**作為主要光學異構體雜質：



【0722】 且其中(*R,R*)-式**3**或(*R,R*)-式**3a**或其組合物又藉由以下方式製備：在第一偶合劑存在下且視情況在第一適合的位阻鹼存在下，使具有HN(R^T)₂之結構之式**C**之化合物或其鹽與視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**或(*R,R*)-式**2a**妥布瓦林化合物接觸，或使式**C**化合物與各別妥布瓦林化合物之經活化酯視情況在第一適合的位阻鹼存在下接觸，其中各自視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**及(*R,R*)-式**2a**具有以下結構：

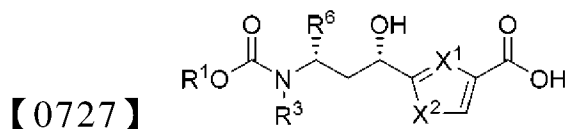


【0724】 或(*R,R*)-式**3**又藉由使該式**C**與包含(*R,R*)-式**2**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物接觸來製備，其中該組合物基本上不含分別具有以下結構之(*R,S*)-式**2**及(*S,R*)-式**2**之視情況呈鹽形式之光學雜質：

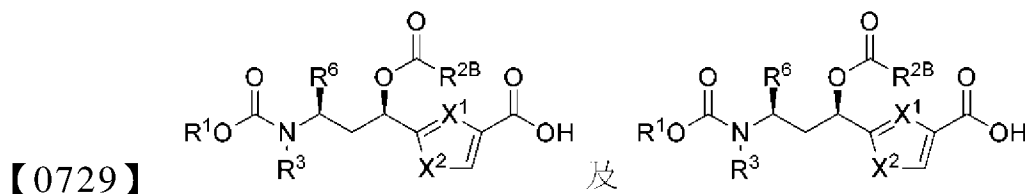


【0726】 且若存在光學異構體雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有

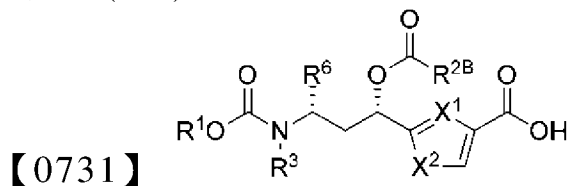
以下結構之(*S,S*)-式**2a**作為主要光學異構體雜質：



【0728】 且(*R,R*)-式**3a**或其組合物又係藉由使該式**C**與包含(*R,R*)-式**2a**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成之組合物接觸而製備，其中該組合物基本上不含各自視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之(*R,S*)-式**2a**及(*S,R*)-式**2a**之光學雜質：



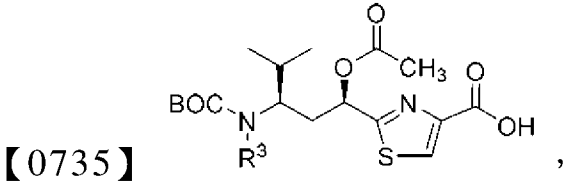
【0730】 且若存在光學異構體雜質，則具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**2a**作為主要光學異構體雜質：



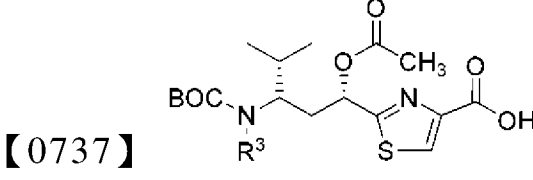
【0732】 其中(*R,R*)-式**2**及(*R,R*)-式**2a**妥布瓦林化合物係分別根據「第3組實施例」及「第4組實施例」之方法製備；及

【0733】 其中，在此等妥布賴森及妥布瓦林結構及其中間體中之每一者中， X^1 為=N-且 X^2 為S、O或N(R^{X2})-，或 X^1 為=C(R^{X1})-且 X^2 為NR X^2 ，其中 R^{X1} 及 R^{X2} 係獨立地選自由以下組成之群：-H及視情況經取代之C₁-C₄烷基，較佳選自由以下組成之群：-H、-CH₃及-CH₂CH₃。在較佳實施例中，帶圓圈的芳基為噻唑-1,3-二-基。

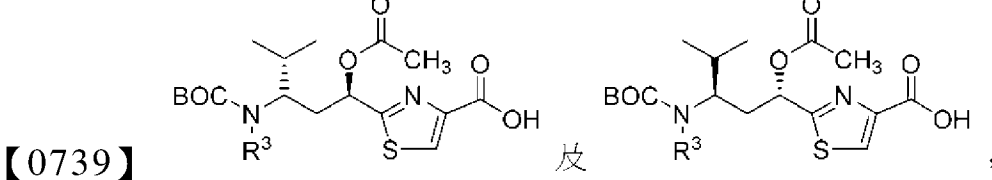
【0734】 在更佳實施例中，式**2a**妥布瓦林組合物包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2a**作為主要光學異構體或基本上由其組成，其結構為：



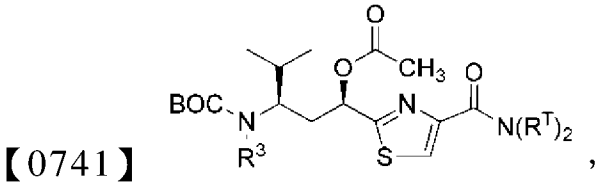
【0736】 且具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2a**作為主要光學雜質，其結構為：



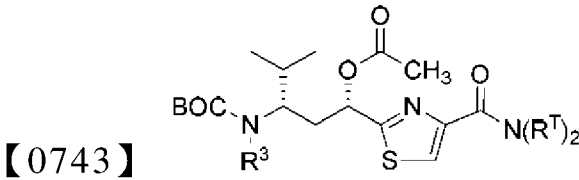
【0738】 且基本上不含各自視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**2a**及(*S,R*)-式**2a**之光學異構體雜質，其結構分別為：



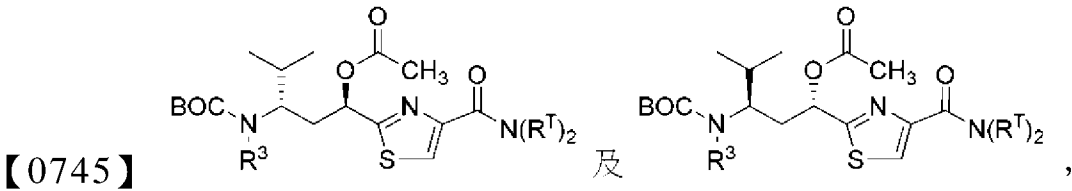
【0740】 使得該第一偶合劑接觸產生式**3a**組合物，其包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**3a**作為主要光學異構體或基本上由其組成，其結構為：



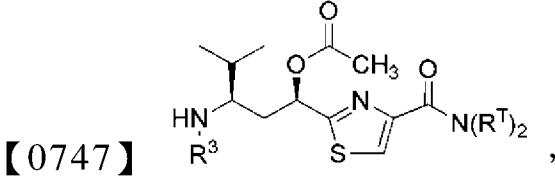
【0742】 且若存在此類雜質，則具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**3a**作為主要光學雜質，其結構為：



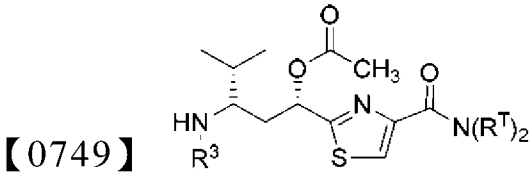
【0744】 且基本上不含各自視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**3a**及(*S,R*)-式**3a**之光學雜質，其結構分別為：



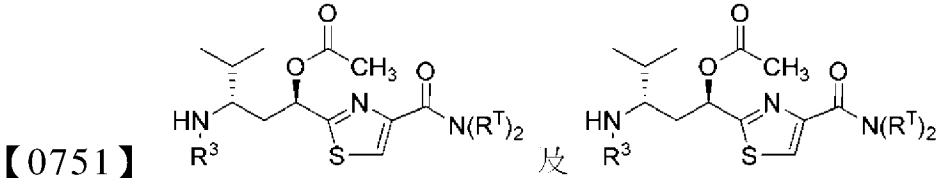
【0746】 且來自式**3a**組合物之去保護的式**4a**之組合物包含視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*R,R*)-式**4a**作為主要光學異構體：



【0748】 且若存在此類雜質，則具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**4a**作為主要光學雜質，其結構為：



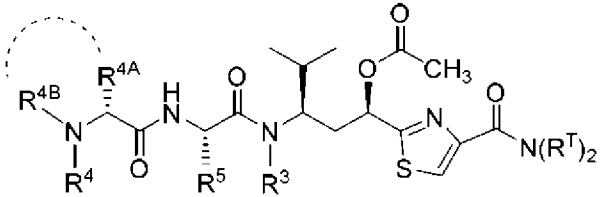
【0750】 且基本上不含各自視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**4a**及(*S,R*)-式**4a**之光學異構體雜質，其結構分別為：



【0752】 。

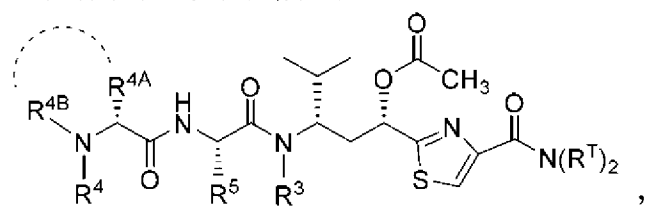
【0753】 2.3.3 第8組實施例

【0754】 在另一組實施例中，本文中提供用於製備以下各者之方法：具有以下結構之視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1A**之妥布賴森化合物：

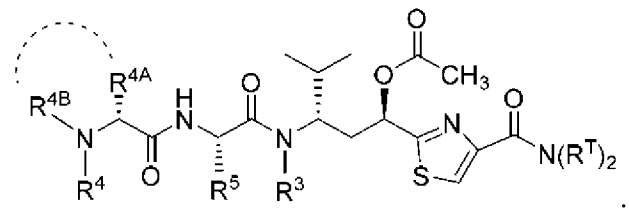


或一組合物，包含該妥布賴森化合物或其鹽或基本上由其組成之，其中(*R,R*)-式**T1A**為主要光學異構體，且視情況具有視情況呈鹽形式之

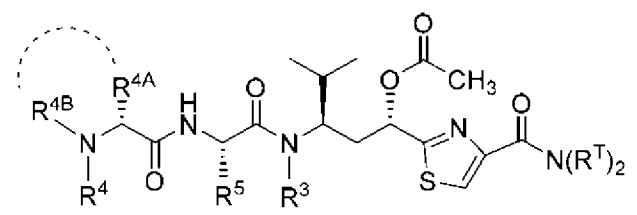
(*S,S*)-式**T1A**作為光學雜質，其結構為：



且基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**T1A**光學雜質，其具有以下結構：



且基本上不含視情況呈鹽形式之(*S,R*)-式**T1A**光學雜質，其具有以下結構：



其中：

彎曲虛線指示任選環化；

R^{2B} 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_6 烷基、不飽和 C_3 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基或 C_2 - C_4 炔基；及

R^3 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基，特定言之，甲基、乙基或丙基；

R^4 及 R^5 獨立地為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基；

R^{4A} 為氫或視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基；

R^{4B} 為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基，或

R^{4A} 及 R^{4B} 與其所連接之原子一起(如由彎曲虛線指示)定義視情況經取代之5員、6員、7員或8員含氮雜環基，較佳為6員含氮雜環基；

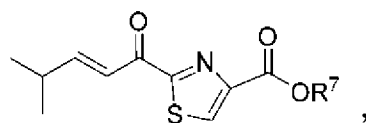
一個 R^T 為氫或視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基；且另一個為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_6 雜烷基，

其中各視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基係獨立地選擇，

其中，(R,R)-式**T1A**之妥布賴森化合物併入有妥布瓦林化合物，其係藉由前述「第4組實施例」之方法中之任一者製備，特定言之，

該方法包含以下步驟：

(a)使具有以下結構之式**A**之妥布瓦林中間體：



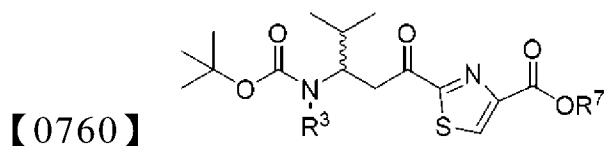
【0755】 與式**B**之胺基甲酸酯化合物之陰離子，其中該胺基甲酸酯化合物具有以下結構：

【0756】 $R^3NHC(O)OR^1$ ，

【0757】 在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對於式**B**化合物陰離子與式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效，

【0758】 其中該步驟(a)接觸較佳藉由以下方式進行：將式**A**妥布瓦林邁克爾受體添加至式**B**化合物陰離子，同時保持約-20°C至約-40°C之反應溫度；及

【0759】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：



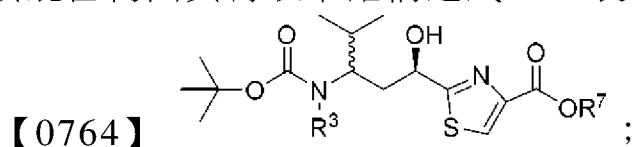
【0760】

【0761】 且視情況自由步驟(a)及(b)產生的反應混合物之其餘部分

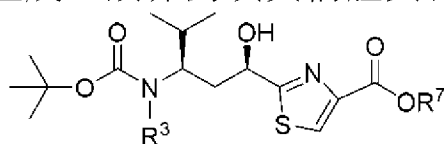
或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物分離式**AB**對映異構混合物或其組合物；

【0762】 其中可變基團保留其來自式**A**及式**B**之含義；

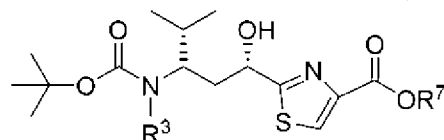
【0763】 (c)使式**AB**之對映異構混合物或其組合物與適合的還原劑接觸，其中該還原劑接觸引起形成各自視情況呈鹽形式之妥布瓦林化合物之非對映異構混合物，或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，該混合物由具有以下結構之式**R-1a**表示：



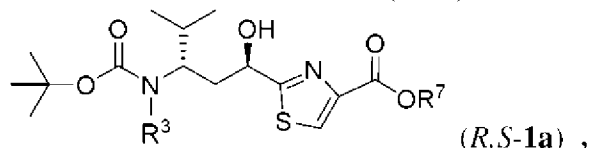
【0765】 (c')分離非對映異構體，得到視情況呈鹽形式之非對映異構體(*R,R*)-式**1a**，或一組合物，其包含該非對映異構體或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，該非對映異構體具有以下結構：



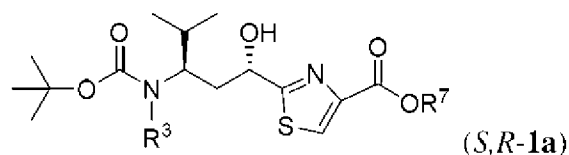
且視情況具有視情況呈鹽形式之光學雜質(*S,S*)-式**1a**，其結構為：



或(*R,R*)-式**1a**或其鹽形式之組合物，其基本上不含相應非對映異構體，該非對映異構體為視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**1a**，其具有以下結構：

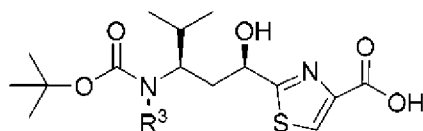


且基本上不含其視情況呈鹽形式之對映異構體(*S,R*)-式**1a**，其具有以下結構：

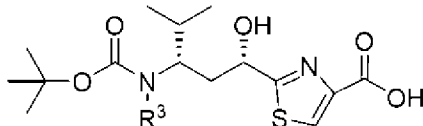


且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**1a**作為主要光學異構體雜質，其中(*R,R*)-式**1a**及其光學異構體之可變基團保留其來自式**AB**之含義；

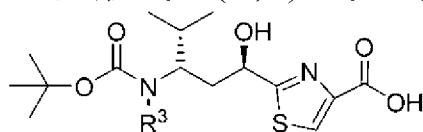
(d)使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**或其組合物與適合的水解劑接觸，其中該水解劑接觸產生相應非對映異構體，該非對映異構體為視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**，其具有以下結構：



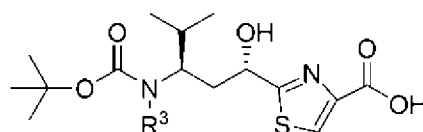
或一組合物，其包含該非對映異構體或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，且視情況具有其相對映異構體作為光學雜質，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,S*)-式**2**：



或包含(*R,R*)-式**2**或其鹽或基本上由其組成之組合物，其基本上不含非對映異構體，即視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**2**，其具有以下結構：



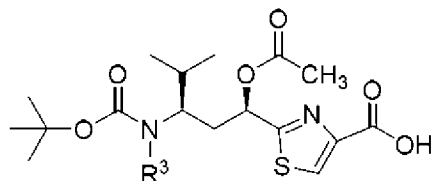
且基本上不含其對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,R*)-式**2**：



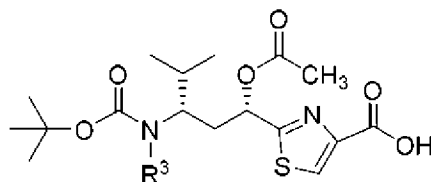
且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2**作為主要光學異構體雜質，其中(*R,R*)-式**2**及其光學異構體之可變基團保留其來

自(*R,R*)-式**1a**之含義；

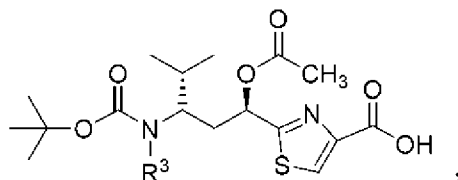
(e)使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**非對映異構體或其組合物與適合的乙醯化劑接觸，其中該乙醯化劑接觸產生視情況呈鹽形式之具有以下結構之非對映異構體(*R,R*)-式**2a**作為主要光學異構體：



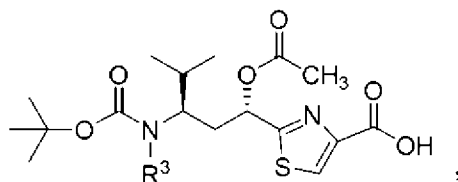
或一組合物，其包含(*R,R*)-式**2a**或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成，且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**2a**作為主要光學雜質：



或包含(*R,R*)-式**2a**或其鹽或基本上由其組成之組合物，該組合物基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**2a**，其具有以下結構：



且基本上不含其相對映異構體，該對映異構體為視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,R*)-式**2a**：



且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2a**作為主要光學雜質，

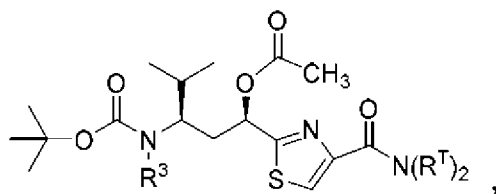
其中(*R,R*)-式**2a**及其光學異構體之可變基團保留其來自(*R,R*)-式**1a**之

含義；及

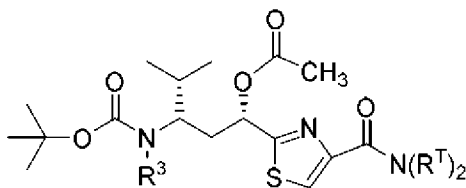
其中該併入(*R,R*)-式**2a**產生視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1A**妥布賴森化合物或其組合物。

在該併入之較佳實施例中，步驟(d)之後為以下步驟：

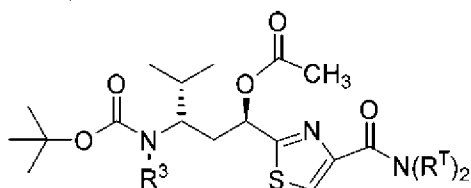
(g)使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2a**非對映異構體或其組合物與具有視情況呈鹽形式之 $\text{HN}(\text{R}^T)_2$ 之結構之式**C**之化合物在第一偶合劑存在下且視情況在第一位阻鹼存在下接觸，其中各 R^T 係關於(*R,R*)-式**T1A**所定義，或使式**C**化合物與(*R,R*)-式**2a**非對映異構體或其鹽之經活化酯視情況在第一位阻鹼存在下接觸，以產生視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*R,R*)-式**3a**作為主要光學異構體：



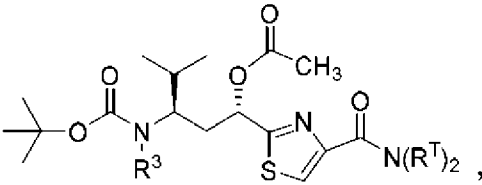
或一組合物，其包含(*R,R*)-式**3a**作為主要光學異構體或基本上由其組成，且視情況具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**3a**作為光學雜質，其具有以下結構：



或包含(*R,R*)-式**3a**或其鹽之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**3a**，其具有以下結構：

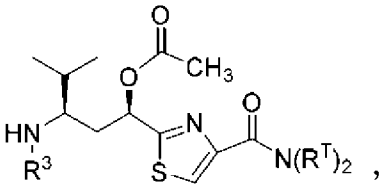


且基本上不含視情況呈鹽形式之(*S,R*)-式**3a**，其具有以下結構：

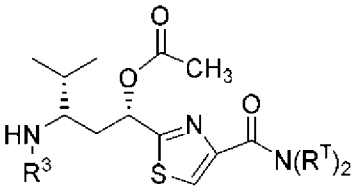


且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2**作為主要光學雜質；

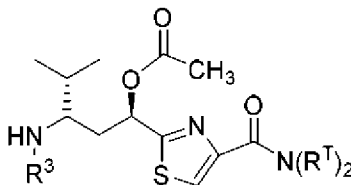
(h)使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**3**或其組合物與適合的去保護劑接觸以形成視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4**，其具有以下結構：



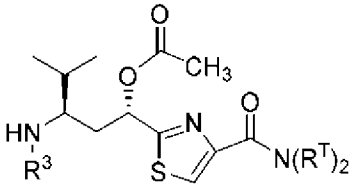
或一組合物，其包含(*R,R*)-式**4a**作為主要光學異構體或基本上由其組成，且視情況具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**4a**作為光學雜質，其具有以下結構：



或包含(*R,R*)-式**4a**之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**4a**，其具有以下結構：



且基本上不含視情況呈鹽形式之(*S,R*)-式**4a**，其具有以下結構：

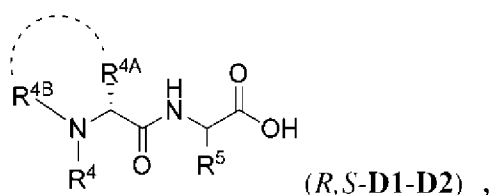


且若存在光學雜質，則較佳具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2**作為主

要光學雜質；及

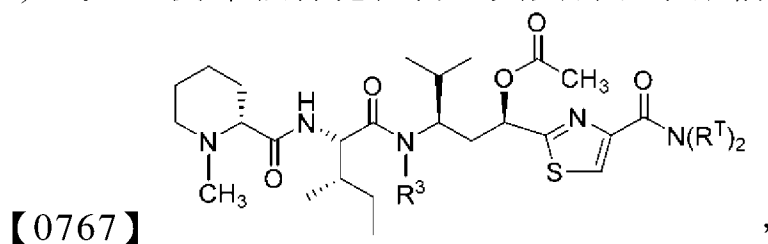
其中，(R,R)-式**3a**及(R,R)-式**4a**及其光學異構體之可變基團保留其來自式**C**及(R,R)-式**2a**及其相應光學異構體之含義；及

(i)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**4a**或其組合物與具有以下結構之視情況呈鹽形式之(R,S)-**D1-D2**二肽在第二偶合劑存在下且視情況在第二位阻鹼存在下接觸：



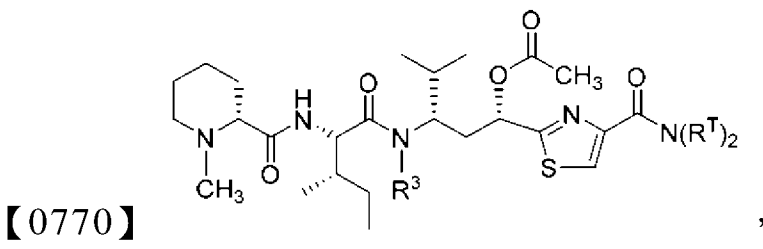
或使該非對映異構體或組合物與二肽之經活化酯視情況在第二位阻鹼存在下接觸，其中二肽之可變基團係如關於(R,R)-式**T1A**所定義；且其中該第二偶合劑或該二肽活化酯接觸產生視情況呈鹽形式之(R,R)-式**T1A**妥布賴森化合物或其組合物。

【0766】 由彼等更佳實施例，尤其較佳實施例製備視情況呈鹽形式之(R,R)-式**T1A**妥布賴森化合物，其具有以下結構：

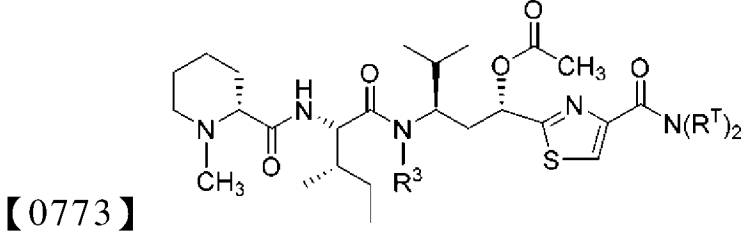
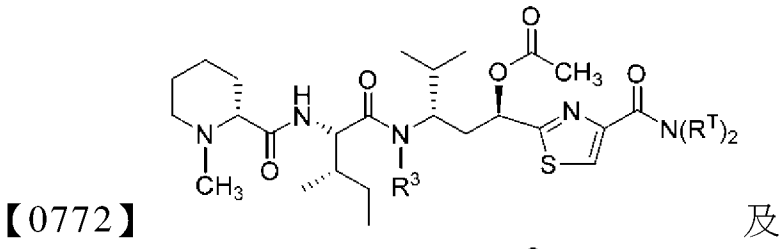


【0768】 其中R³為甲基、乙基或丙基；一個R^T為氫且另一個為視情況經取代之C₁-C₆烷基，

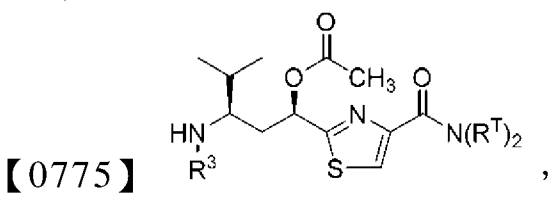
【0769】 或尤其較佳實施例製備一種組合物或其鹽，該組合物包含視情況呈鹽形式之(R,R)-式**T1A**作為主要光學異構體且具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(S,S)-式**T1A**作為光學雜質：



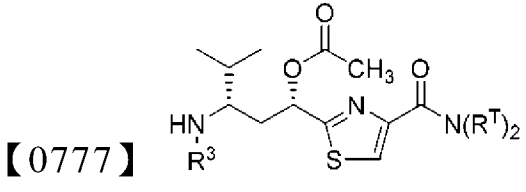
【0771】 及/或基本上不含各自視情況呈鹽形式之光學雜質(*R,S*)-式 **T1A**及(*S,R*)-式 **T1A**，其分別具有以下結構：



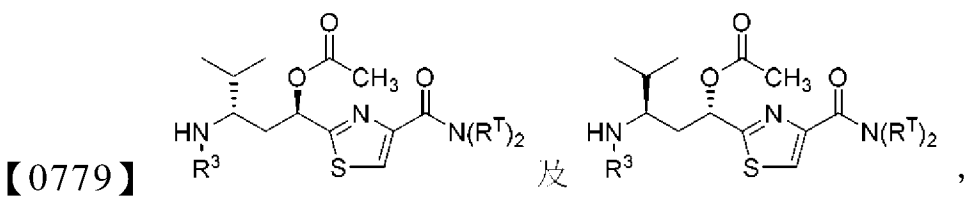
【0774】 其中視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式 **T1A**妥布賴森化合物或其組合物係藉由以下方式製備：使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式 **4a**妥布賴森中間體或其組合物，其中視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式 **4a**為具有以下結構之主要光學異構體：



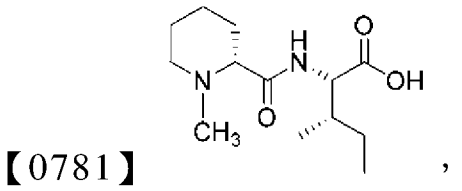
【0776】 且若存在此類雜質，則具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式 **4a**作為主要光學雜質，其具有以下結構：



【0778】 及/或基本上不含各自視情況呈鹽形式且分別具有以下結構之光學異構體雜質(*R,S*)-式 **4a**及(*R,S*)-式 **4a**：



【0780】 在第二偶合劑存在下且視情況在第二位阻鹼存在下與視情況呈鹽形式且具有以下結構之二肽**D**-N-甲基-哌啶基異白胺酸-OH接觸：

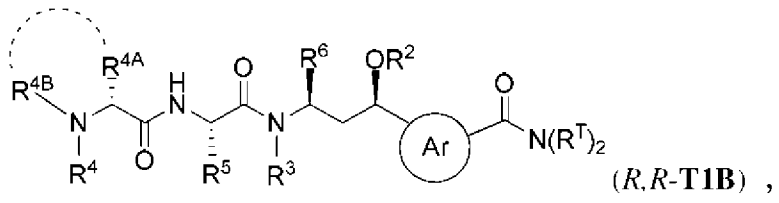


【0782】 或視情況在第二位阻鹼存在下與其經活化酯接觸，其中(R,R)-式**4a**組合物係如先前所描述製備。

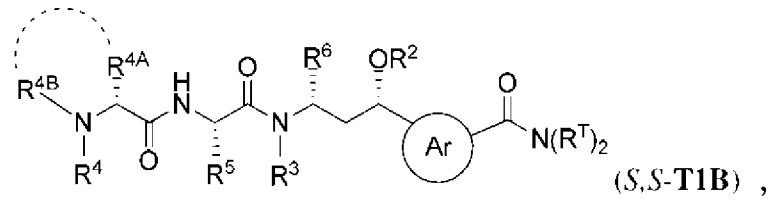
【0783】 對於更尤其較佳實施例，在(R,R)-式**2a-4a**及(R,R)-式**T1A**及其光學異構體中之任一者中，R₃為-CH₃。

【0784】 2.3.4 第9組實施例

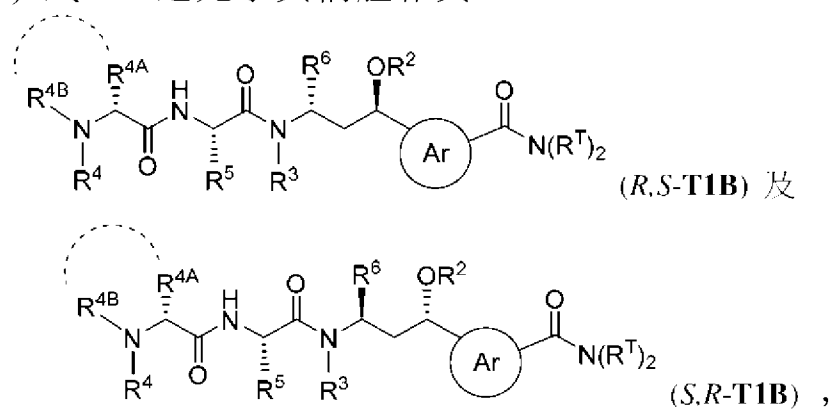
【0785】 在另一組實施例中，本文中提供用於製備以下各者之方法：視情況呈鹽形式之(R,R)-式**T1B**之妥布賴森化合物，或包含該妥布賴森化合物或其鹽或基本上由其組成之組合物，該妥布賴森化合物具有以下結構：



或其組合物，其中(R,R)-式**T1B**或其鹽形式為主要光學異構體，且具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(S,S)-式**T1B**之光學異構體雜質：



及/或基本上不含各自視情況呈鹽形式之分別具有以下結構之(R,S)-式**TIB**及(S,R)-式**TIB**之光學異構體雜質：



其中：

彎曲虛線指示任選環化；

R²為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂OR^{2C}，其中

R^{2C}為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基或不飽和C₃-C₈烷基；

帶圓圈的Ar部分表示5員伸雜芳基，其中所指示之與該伸雜芳基連接之必需取代基彼此呈1,3-關係，其中在其餘位置具有任選取代；

R³為視情況經取代之C₁-C₆烷基，特定言之，甲基、乙基或丙基；

R⁴、R⁵及R⁶獨立地為視情況經取代之C₁-C₆烷基；

R^{4A}為氫或視情況經取代之C₁-C₆烷基；

R^{4B}為視情況經取代之C₁-C₆烷基，或

R^{4A}及R^{4B}與其所連接之原子一起(如由彎曲虛線指示)定義視情況經取代之5員、6員、7員或8員含氮雜環基，較佳為6員含氮雜環基；及

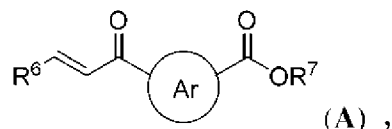
一個R^T為氫或視情況經取代之烷基；且另一個為視情況經取代之C₁-C₆烷基或視情況經取代之C₃-C₆雜烷基，

其中各視情況經取代之C₁-C₆烷基係獨立地選擇，

其中妥布賴森化合物併入有妥布瓦林化合物，其係藉由「第5組實施例」之前述方法中之任一者製備，特定言之：

該方法包含以下步驟：

(a)使式**A**之妥布瓦林中間體：



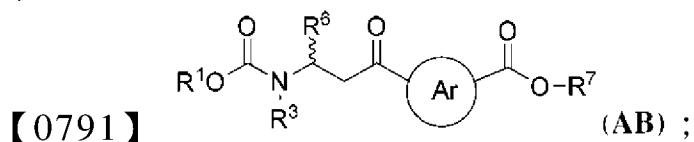
【0786】 與式**B**之胺基甲酸酯化合物之陰離子，其中該胺基甲酸酯化合物具有以下結構：

【0787】 $R^3\text{NHC(O)OR}^1$ ，

【0788】 在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對於式**B**化合物陰離子與式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效，

【0789】 其中該步驟(a)接觸較佳藉由以下方式進行：將式**A**妥布瓦林邁克爾受體添加至式**B**化合物陰離子，同時保持約-20°C至約-40°C之反應溫度；及

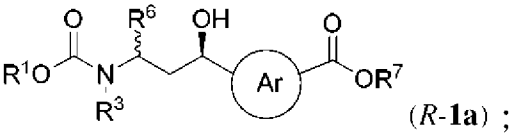
【0790】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：



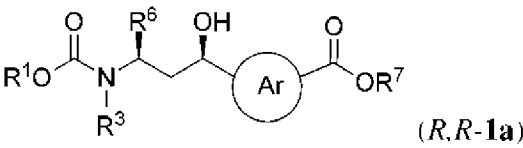
【0792】 且視情況自由步驟(a)及(b)產生的反應混合物之其餘部分分離式**AB**對映異構混合物或其組合物；

(c)使式**AB**之對映異構混合物或其組合物與適合的還原劑接觸，其中該還原劑接觸引起形成由式**R-1a**表示之非對映異構混合物，或包含該混合

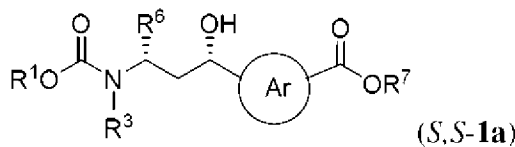
物或基本上由該混合物組成之組合物：



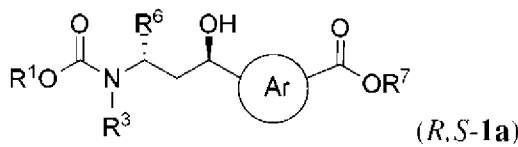
(c')分離各自視情況呈鹽形式之非對映異構體，得到(R,R)-式1a妥布瓦林化合物，或一組合物，其包含具有以下結構之該化合物或其鹽作為主要光學異構體或基本上由其組成：



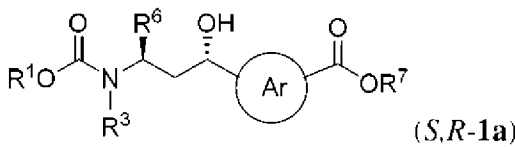
且視情況具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(S,S)-式1a作為光學雜質：



或(R,R)-式1a之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式1a：



且基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,R)-式1a：

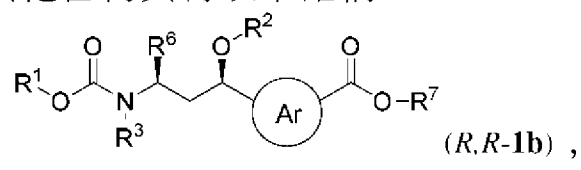


且若存在光學雜質，則具有(S,S)-式1a作為主要光學雜質，

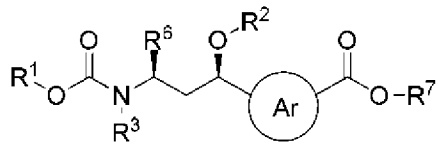
其中，(R,R)-式1a及其光學異構體之可變基團保留其來自式AB之含義；

(e)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式1a妥布瓦林化合物或包含該化合物或其鹽或基本上由其組成之組合物與適合的烷基化劑接觸，以形成視情況

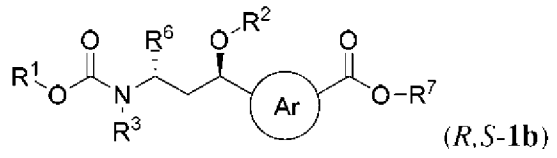
呈鹽形式之(R,R)-式**1b**妥布瓦林化合物或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物，該化合物具有以下結構：



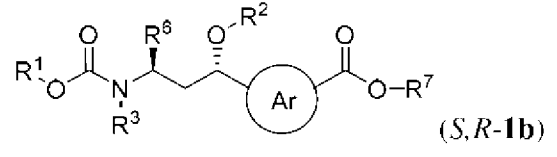
且該組合物視情況具有視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,S)-式**1a**作為光學雜質：



或(R,R)-式**1b**之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式(R,S)-式**1b**，其具有以下結構：



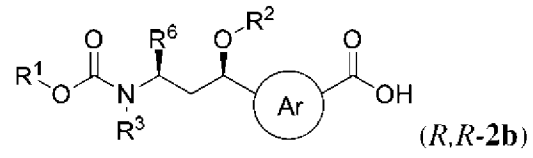
且基本上不含視情況呈鹽形式之(S,R)-式**1b**，其具有以下結構：



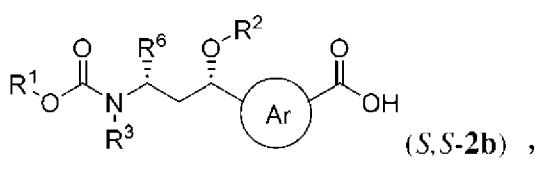
且若存在光學雜質，則具有(S,S)-式**1b**作為主要光學雜質，

其中，(R,R)-式**1b**及其光學異構體中之R²係如關於(R,R)-式**T1B**及其相應光學異構體所定義且其餘可變基團係如(R,R)-式**1a**及其相應光學異構體中所定義，

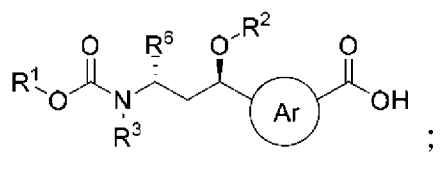
(f)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**1b**妥布瓦林化合物或其組合物與適合的水解劑接觸，以形成視情況呈鹽形式之(R,R)-式**2b**或包含該光學異構體或基本上由該光學異構體組成的組合物，該光學異構體具有以下結構：



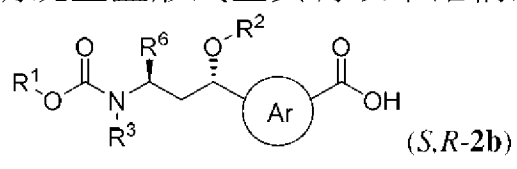
且視情況具有視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,S)-式**2b**作為光學雜質：



或(R,R)-式**2b**之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之(R,S)-式**2b**：

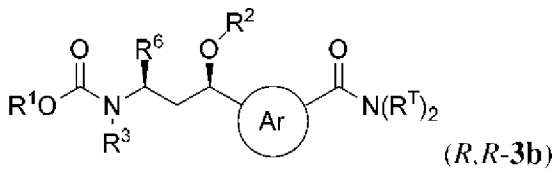


且基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,R)-式**2b**：

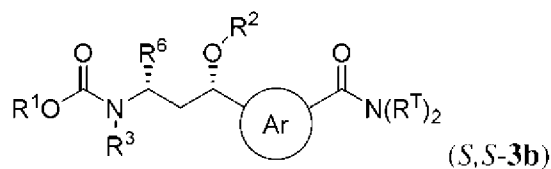


且若存在光學雜質，則具有(S,S)-式**2b**作為主要光學雜質，

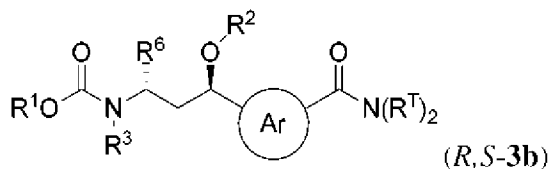
(g)使(R,R)-式**2b**非對映異構體或其組合物與具有HN(R^T)₂之結構之式C之化合物在第一偶合劑存在下且視情況在第一位阻鹼存在下接觸，或使式C化合物與(R,R)-式**2b**非對映異構體之經活化酯視情況在第一位阻鹼存在下接觸，以形成視情況呈鹽形式之妥布賴森中間體(R,R)-式**3b**或包含該妥布賴森中間體或基本上由其組成的組合物，該妥布賴森中間體具有以下結構：



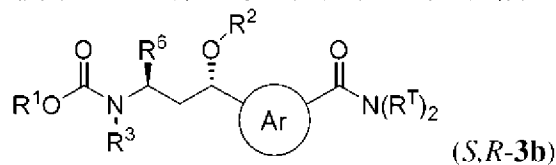
且視情況具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(S,S)-式**3b**作為光學雜質：



或(*R,R*)-式**3b**之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**3b**，其具有以下結構：

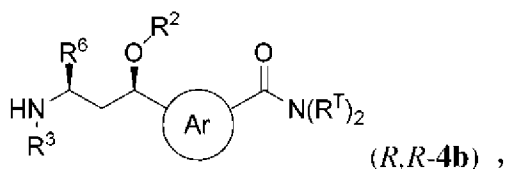


且基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之 (S,R) -式**3b**：

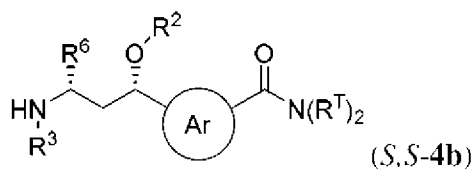


且若存在光學雜質，則具有(S,S)-式**3b**作為主要光學雜質；

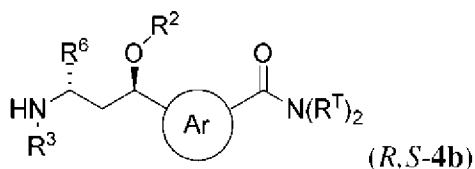
(h)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**3a**或其組合物與適合的去保護劑接觸，以形成視情況呈鹽形式之(R,R)-式**4b**或包含該妥布賴森中間體或基本上由其組成的組合物，該妥布賴森中間體具有以下結構：



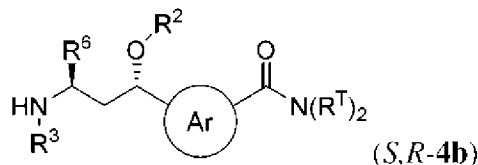
且視情況具有視情況呈鹽形式且具有以下結構之(S,S)-式**4b**作為光學雜質：



或(*R,R*)-式**4b**之組合物，其基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**4b**，其具有以下結構：

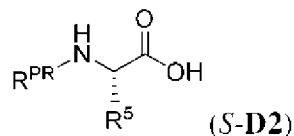


且基本上不含視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,R*)-式**4b**：



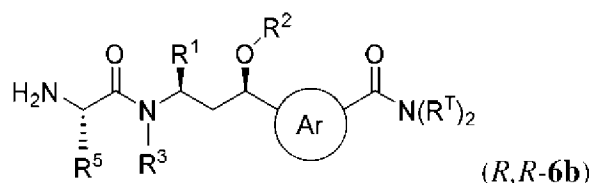
其中，(*R,R*)-式**3b**及(*R,R*)-式**4b**及其光學異構體之可變基團保留其來自式**C**及(*R,R*)-式**2b**及其相應光學異構體之含義；

(i)使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4b**或其組合物與視情況呈鹽形式之式**S-D2**之受保護之胺基酸在第二偶合劑存在下且視情況在第二適合的位阻鹼存在下接觸，或與其經活化酯視情況在第二適合的位阻鹼存在下接觸，其中式**S-D2**受保護之胺基酸具有以下結構：



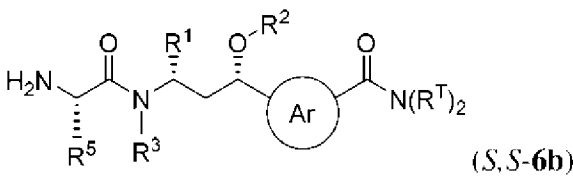
其中R^{PR}為胺基保護基，

其中該第二偶合劑或受保護之胺基酸活化酯接觸產生視情況呈鹽形式之受保護之妥布賴森中間體(*R,R*)-式**5b**或其組合物，其在去保護後產生視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*R,R*)-式**6b**的經去保護之妥布賴森中間體：

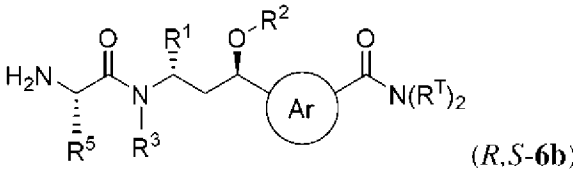


其中(*R,R*)-式**5b**及(*R,R*)-式**6b**及其相應光學異構體之可變基團保留來自其各別式**4b**之含義且係如關於各別式**T1B**光學異構體所定義，

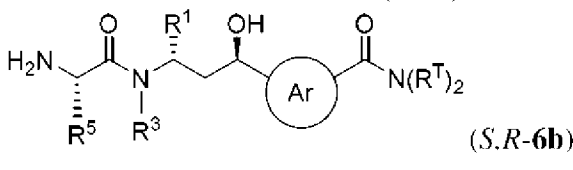
或產生包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**6a**作為主要光學異構體或基本上由其組成的組合物，其視情況具有視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,S*)-式**6b**作為主要光學雜質：



或包含(*R,R*)-式**6b**或其鹽或基本上由其組成之組合物，其基本上不含非對映異構體，即視情況呈鹽形式且具有以下結構的(*R,S*)-式**6b**：



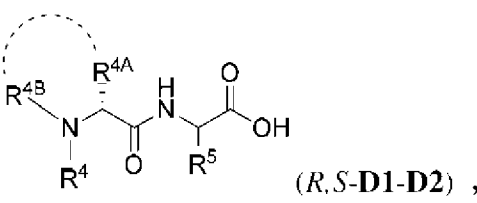
及視情況呈鹽形式且具有以下結構之(*S,R*)-式**6b**：



且若存在光學異構體雜質，則具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**6b**作為主要光學雜質，或

步驟(h)之後為步驟(i')：

(i')使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4b**或其組合物與具有以下結構之視情況呈鹽形式之(*R,S*)-**D1-D2**二肽在第二偶合劑存在下且視情況在第二位阻鹼存在下接觸：



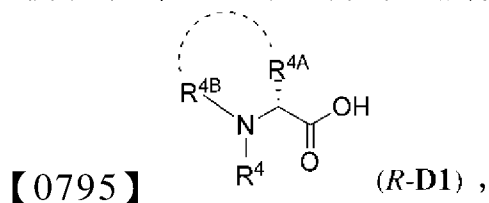
或使(*R,R*)-式**4b**或其組合物與二肽之經活化酯視情況在第二位阻鹼存在下接觸，其中二肽之可變基團係如關於(*R,R*)-式**T1B**所定義；及

其中用二肽進行之該第二偶合劑接觸或該二肽活化酯接觸產生視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1B**妥布賴森化合物或其組合物。

【0793】 在一些較佳實施例中，步驟(i')產生一種組合物，其包含(*R,R*)-式**T1B**或基本上由其組成，或步驟(i)產生一種組合物，其包含

(*R,R*)-式**6b**或基本上由其組成，其中該組合物實質上保持自步驟(c')獲得之(*R,R*)-式**1a**、自步驟(e)獲得之(*R,R*)-式**1b**、自步驟(f)獲得之(*R,R*)-式**2b**、自步驟(g)獲得之(*R,R*)-式**3b**、自步驟(h)獲得之(*R,R*)-式**4b**或自步驟(i)獲得之(*R,R*)-式**5a**之組合物。

【0794】 在提供視情況呈鹽形式之(*R,R*)-(*R,R*)-式**6b**之妥布賴森中間體或其組合物之一些彼等實施例中，視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1B**之妥布賴森化合物或其組合物係藉由以下方式獲得：使妥布賴森中間體或其組合物與具有以下結構之式**R-D1**之含有胺之酸或其鹽在第三偶合劑存在下且視情況在第三適合的位阻鹼存在下接觸：



【0796】 或藉由使妥布賴森中間體與含有胺之酸之經活化酯視情況在第三適合的位阻鹼存在下接觸，其中可變基團係如關於(*R,R*)-式**T1B**所定義，

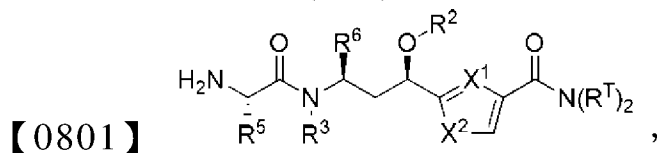
【0797】 其中在較佳實施例中，由此獲得之(*R,R*)-式**T1A**組合物實質上或基本上保持(*R,R*)-式**6b**組合物之光學純度。

【0798】 式**A**及式**AB**之妥布瓦林中間體以及式**R-1a**、式**R-1b**及(*R,R*)-式**2b**之妥布瓦林化合物及其光學異構體之較佳實施例係如先前關於「第5組實施例」所描述。

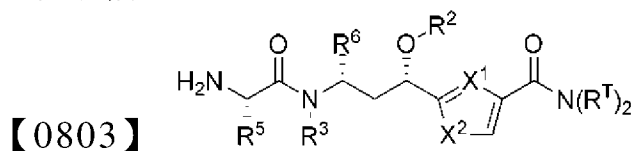
【0799】 因此，在步驟(g)至(i)中之(*R,R*)-式**3b**、(*R,R*)-式**4b**、(*R,R*)-式**5b**及(*R,R*)-式**6b**之妥布賴森中間體及其光學異構體以及步驟(i')之式**T1B**之妥布賴森化合物之較佳實施例中，帶圓圈的Ar部分為視情況呈鹽形式之C₅伸雜芳基，包括(但不限於)與作為母雜環之噻唑、異噻唑、吡唑

或咪唑相關之C₅伸雜芳基。

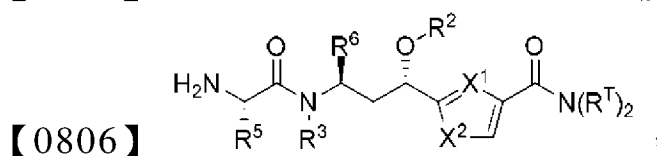
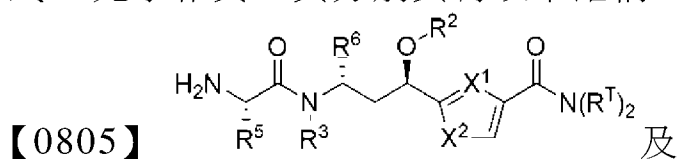
【0800】 因此，一個較佳實施例提供一種用於製備以下各者之方法：視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**6b**妥布賴森中間體，其具有以下結構：



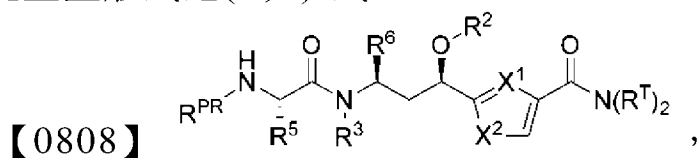
【0802】 或其組合物，其中(*R,R*)-式**6b**為主要光學異構體，且若存在光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**6b**作為主要光學雜質，其具有以下結構：



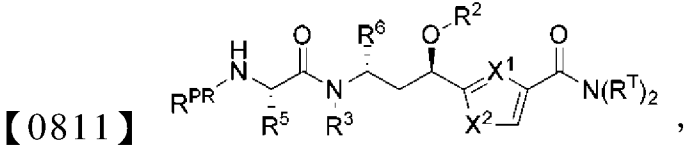
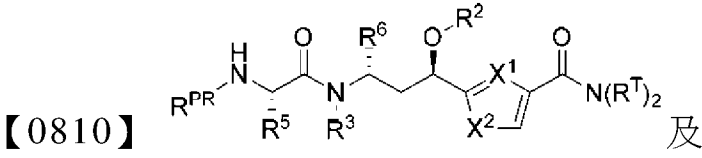
【0804】 及/或基本上不含各自視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**6b**及(*S,R*)-式**6b**光學雜質，其分別具有以下結構：



【0807】 其中該方法進一步包含以下步驟：去保護具有以下結構之視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**5b**：

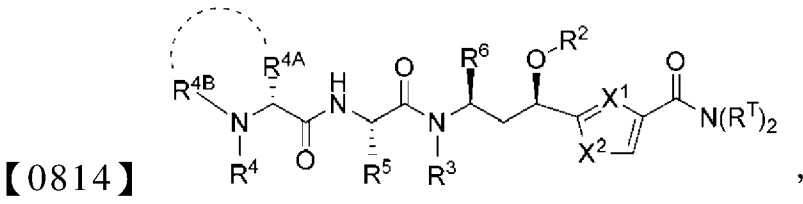


【0809】 或其組合物，其中(*R,R*)-式**5b**為主要光學異構體，及/或基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**5b**及(*S,R*)-式**5b**光學雜質，其分別具有以下結構：

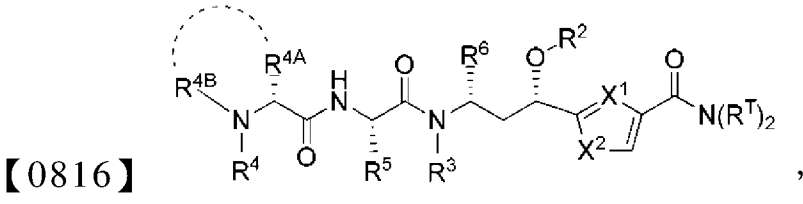


【0812】 其中R^{PR}為適合的胺基保護基且(R,R)-式**5b**及(R,R)-式**6b**及其光學異構體之其餘可變基團之含義係自本文中所描述之相應式**4b**之光學異構體保留且係如先前在此實施例組中所定義。

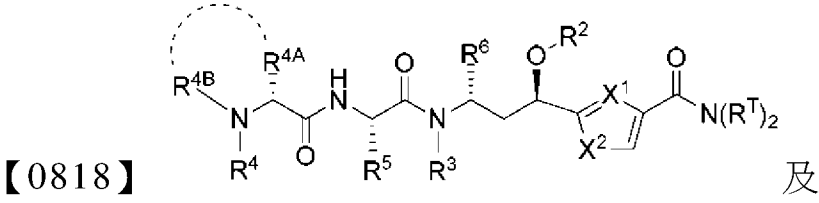
【0813】 在另一個較佳實施例中，提供一種用於製備以下各者之方法：視情況呈鹽形式之(R,R)-式**T1B**之妥布賴森化合物，其具有以下結構：



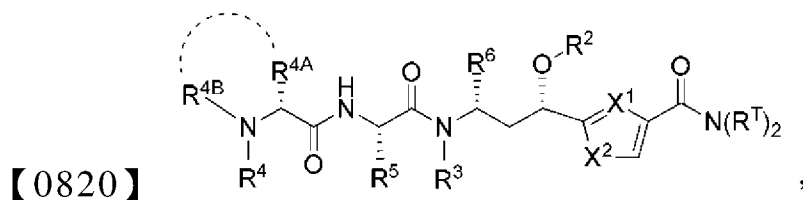
【0815】 或其組合物，其中(R,R)-式**T1B**為主要光學異構體且若存在光學雜質，則具有(S,S)-式**T1A**或其鹽作為光學雜質，其具有以下結構：



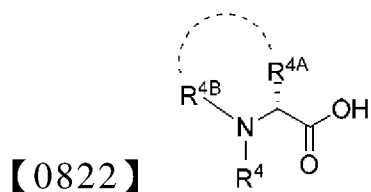
【0817】 及/或基本上不含各自視情況呈鹽形式之(R,S)-式**T1B**及(S,R)-式**T1B**光學異構體雜質，其分別具有以下結構：



【0819】

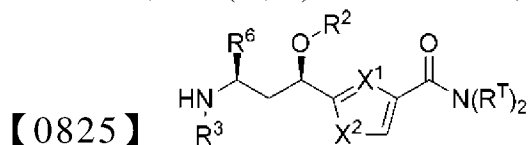


【0821】 其中(*R,R*)-式**T1B**妥布賴森化合物或其組合物係藉由以下
方式製備：使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**6b**妥布賴森中間體或其組合物在
第三偶合劑存在下與視情況呈鹽形式之具有式**R-D1**之結構的含胺之酸接
觸：

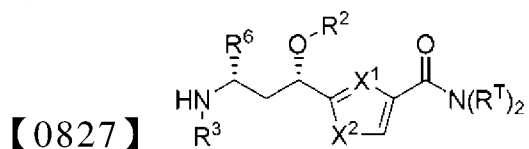


【0823】 或使(*R,R*)-式**6b**妥布賴森中間體或其組合物與含有胺之酸
之經活化酯接觸，其中式**R-D1**較佳為視情況呈鹽形式之**D-N-甲基-六氫菸
鹼酸**或其經活化酯，

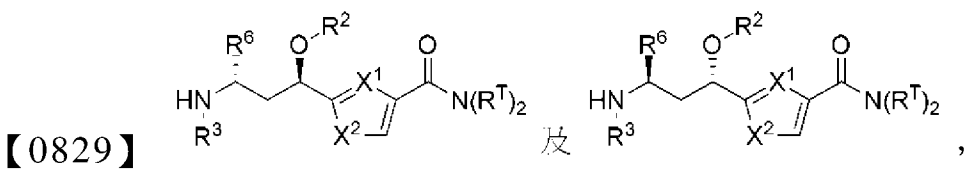
【0824】 或(*R,R*)-式**T1B**係藉由以下方式製備：使視情況呈鹽形式
之具有以下結構之(*R,R*)-式**4b**之妥布賴森中間體：



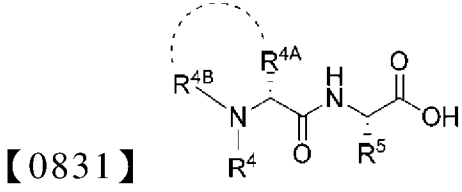
【0826】 或其組合物，其中(*R,R*)-式**4b**為主要光學異構體，且若存
在光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**4b**作為光學雜質，其具有
以下結構：



【0828】 及/或基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**4b**、(*S,R*)-式
4b光學異構體雜質，其分別具有以下結構：



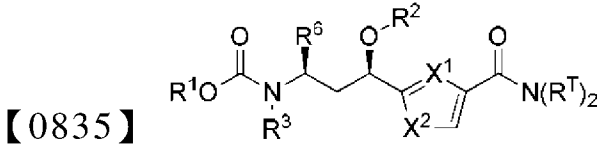
【0830】 在第二偶合劑存在下，與視情況呈鹽形式之具有以下結構之(R,S)-**D1-D2**之二肽接觸：



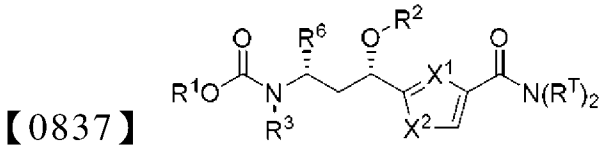
【0832】 或使(R,R)-式**4b**與二肽之經活化酯接觸，

【0833】 其中(R,R)-式**5b**或其組合物係由上述(R,R)-式**4b**化合物或其組合物製備，

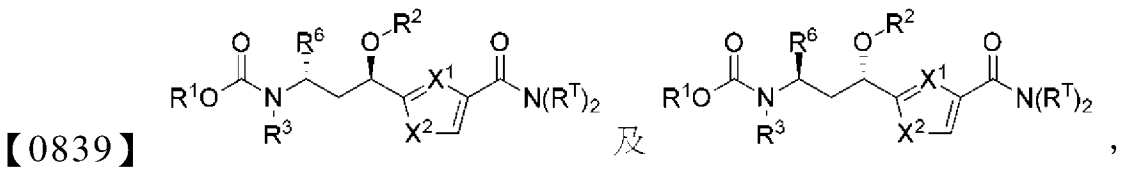
【0834】 其中(R,R)-式**4b**或其組合物係藉由使視情況呈鹽形式之具有以下結構之(R,R)-式**3b**或其組合物去保護製備：



【0836】 其中(R,R)-式**3b**為主要光學異構體且若存在光學雜質，則具有(S,S)-式**3b**作為主要光學雜質，其具有以下結構：

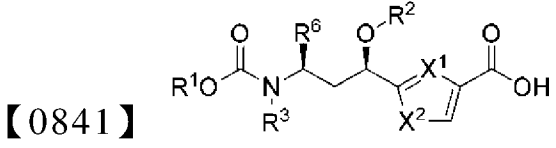


【0838】 及/或基本上不含視情況呈鹽形式之(R,S)-式**3a**及(S,R)-式**3a**光學雜質，其具有以下結構：

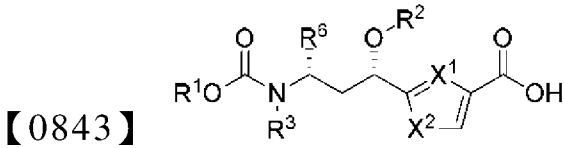


【0840】 其又係藉由以下方式製備：使具有HN(R^T)₂之結構之式C之化合物或其鹽與視情況呈鹽形式之(R,R)-式**2b**之妥布瓦林化合物在第一偶

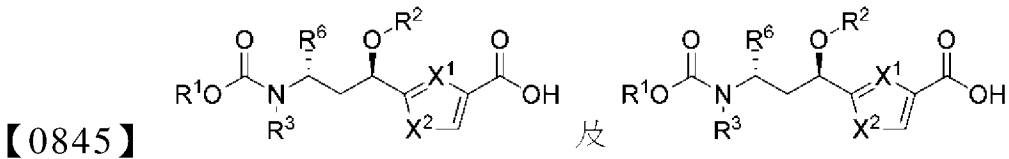
合劑存在下接觸，其中各 R^T 係關於式**T1B**定義，或使式**C**化合物與妥布瓦林化合物之經活化酯接觸，其中 (R,R) -式**2b**具有以下結構：



【0842】 或與其組合物接觸，在該組合物中， (R,R) -式**2b**為主要光學異構體，具有其視情況呈鹽形式之具有以下結構之對映異構體 (S,S) -式**2b**作為主要光學異構體雜質：



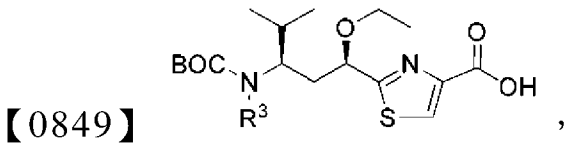
【0844】 及/或基本上不含各自視情況呈鹽形式之 (R,S) -式**2b**及 (S,R) -式**2b**光學異構體雜質，其分別具有以下結構：



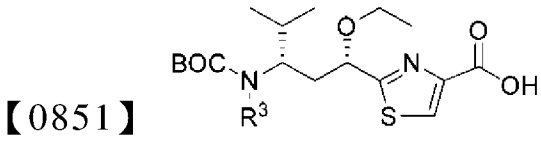
【0846】 其中 (R,R) -式**2b**妥布瓦林化合物係根據「第5組實施例」之方法製備；及

【0847】 其中，在此等妥布賴森及妥布瓦林結構及其中間體中之每一者中， X^1 為=N-且 X^2 為S、O或 $N(R^{X2})$ ，或 X^1 為=C(R^{X1})-且 X^2 為 NR^{X2} ，其中 R^{X1} 及 R^{X2} 係獨立地選自由以下組成之群：-H及視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基，較佳選自由以下組成之群：-H、- CH_3 及- CH_2CH_3 。在較佳實施例中，帶圓圈的芳基為噻唑-1,3-二-基。

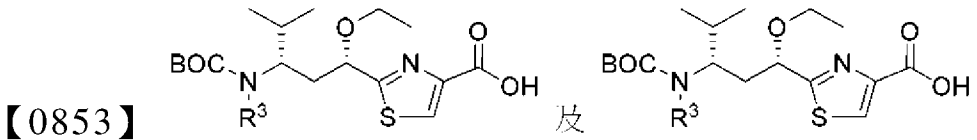
【0848】 在更佳實施例中，式**2b**組合物包含視情況呈鹽形式之 (R,R) -式**2b**作為主要光學異構體，其具有以下結構：



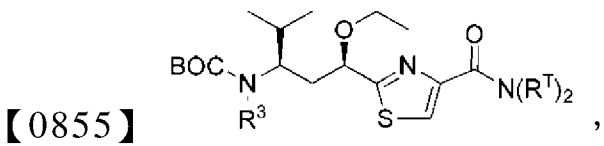
【0850】 且具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2b**作為主要光學異構體雜質，其具有以下結構：



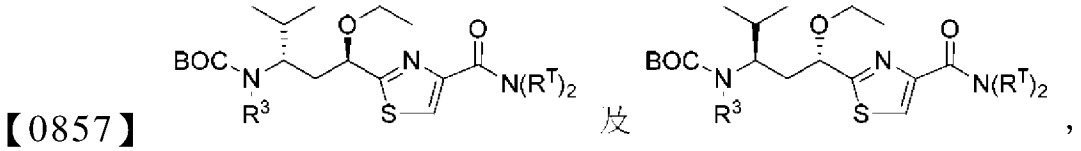
【0852】 且基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**2b**及(*S,R*)-式**2b**之光學異構體雜質，其具有以下結構：



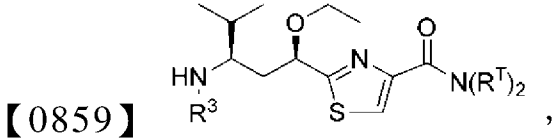
【0854】 使得該第一偶合劑或經活化酯接觸產生式**3b**組合物，該組合物具有(*R,R*)-式**3b**作為具有以下結構之主要光學異構體：



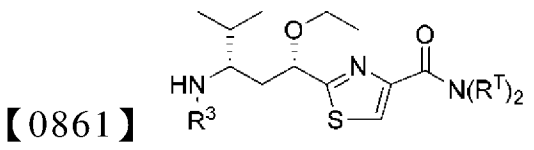
【0856】 且具有(*S,S*)-式**3b**作為主要光學異構體雜質，基本上不含分別具有以下結構之(*R,S*)-式**3b**及(*S,R*)-式**3b**光學雜質：



【0858】 且來自式**3b**或組合物之去保護之式**4b**組合物包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4b**作為主要光學異構體，其具有以下結構：

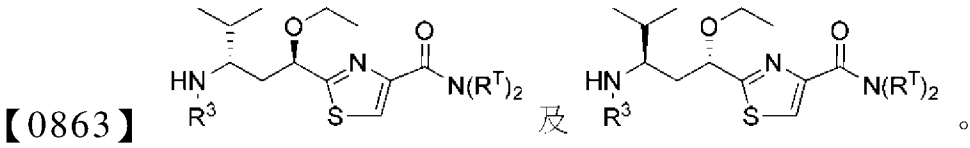


【0860】 且具有視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**4b**作為主要光學異構體雜質，其具有以下結構：

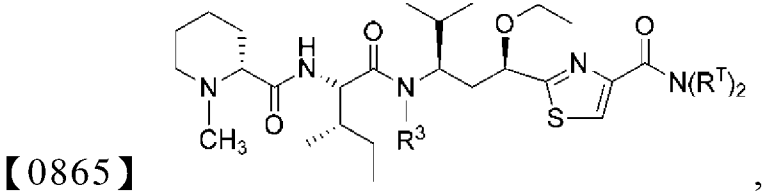


【0862】 及/或基本上不含視情況呈鹽形式之(*R,S*)-式**4b**及(*S,R*)-式

4b光學異構體雜質，其分別具有以下結構：

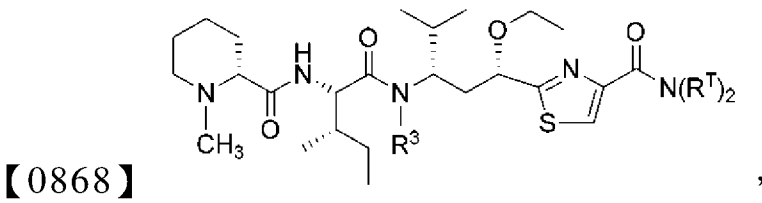


【0864】 由此等更佳實施例，尤其較佳實施例製備視情況呈鹽形式之(R,R)-式**T1B**妥布賴森化合物，其具有以下結構：

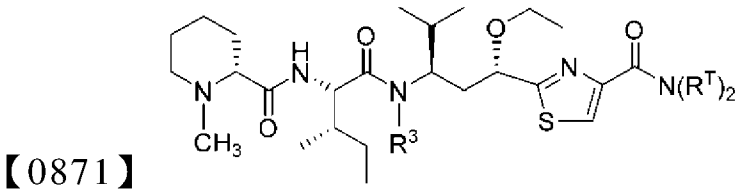
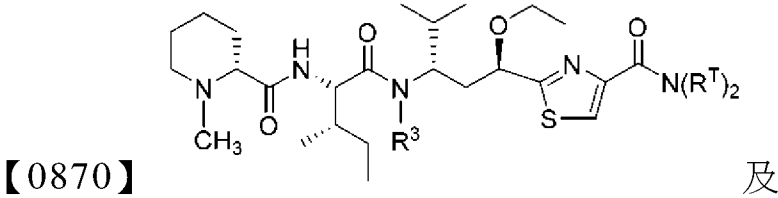


【0866】 其中R³為甲基、乙基或丙基；一個R^T為氫且另一個為視情況經取代之C₁-C₆烷基，

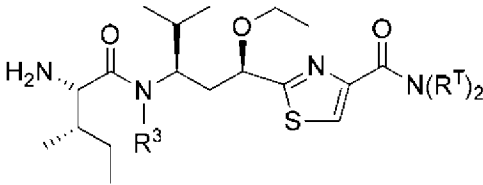
【0867】 或其組合物，其中(R,R)-式**T1B**為主要光學異構體且若存在光學異構體雜質，則具有(S,S)-式**T1B**或鹽其作為光學雜質，其具有以下結構：



【0869】 及/或基本上不含視情況呈鹽形式之光學雜質(R,S)-式**T1B**及(R,S)-式**T1B**，其分別具有以下結構：

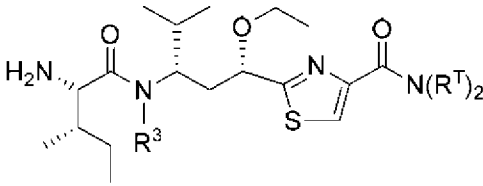


【0872】 其中，(R,R)-式**T1B**妥布賴森化合物或其組合物係藉由以下方式製備：使具有以下結構之視情況呈鹽形式之(R,R)-式**6b**：



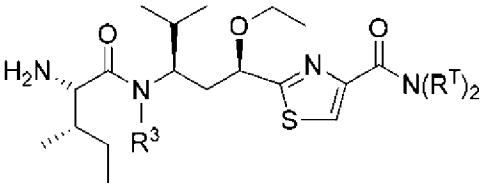
【0873】

【0874】 或其組合物，其中(R,R)-式**6b**為主要光學異構體，且若存在光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之(S,S)-式**6b**作為光學雜質，其具有以下結構：



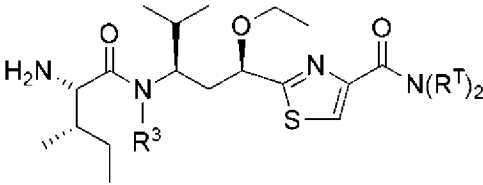
【0875】

【0876】 及/或基本上不含視情況呈鹽形式之光學雜質(R,S)-式**6b**及(R,S)-式**6b**，其具有以下結構：



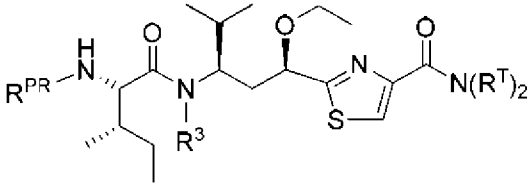
【0877】

及



【0878】

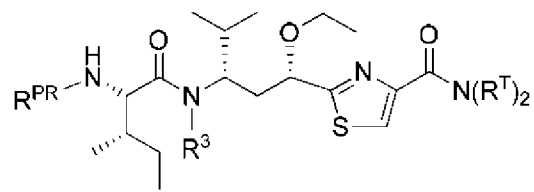
【0879】 與D-N-甲基-六氫菸鹼酸在第三偶合劑存在下接觸，或使(R,R)-式**6b**妥布賴森中間體或其組合物與D-N-甲基-六氫菸鹼酸之經活化酯接觸，其中(R,R)-式**6b**妥布賴森中間體或其組合物係藉由以下方式製備：去保護具有以下結構之視情況呈鹽形式之(R,R)-式**5b**：



【0880】

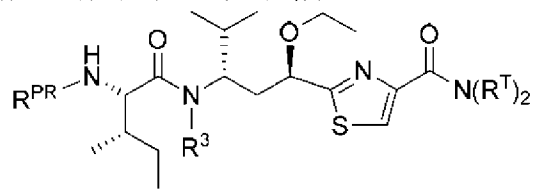
【0881】 或其組合物，其中(R,R)-式**5b**為主要光學異構體且若存在光學雜質，則具有視情況呈鹽形式之(S,S)-式**5b**作為光學雜質，其具有以

下結構：



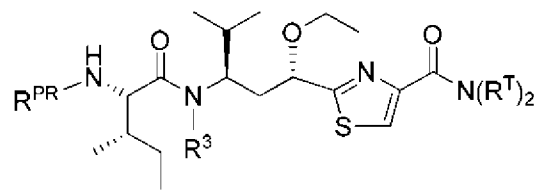
【0882】

【0883】 及/或基本上不含視情況呈鹽形式之光學雜質(R,S)-式**5b**及(R,S)-式**5b**，其分別具有以下結構：



【0884】

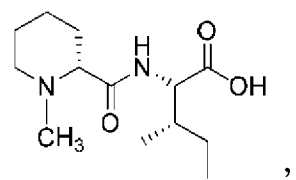
及



【0885】

【0886】 其中(R,R)-式**5b**妥布賴森中間體或其組合物係由使如先前所描述之(R,R)-式**4b**妥布瓦林化合物或其組合物與經適當N-保護-Ile-OH在第一偶合劑存在下接觸或藉由與該N-保護胺基酸之經活化酯接觸來製備，或

【0887】 (R,R)-式**T1B**或其組合物係藉由以下方式製備：使如先前所描述之(R,R)-式**4b**妥布瓦林或其組合物與視情況呈鹽形式之二肽**D**-N-甲基-六氫菸鹼基-異白胺酸-OH在第二偶合劑存在下接觸，該二肽具有以下結構：



【0888】

【0889】 或使(R,R)-式**4b**妥布瓦林或其組合物與二肽之經活化酯接觸。

【0890】 關於尤其較佳實施例，根據「第5組實施例」之實施例製

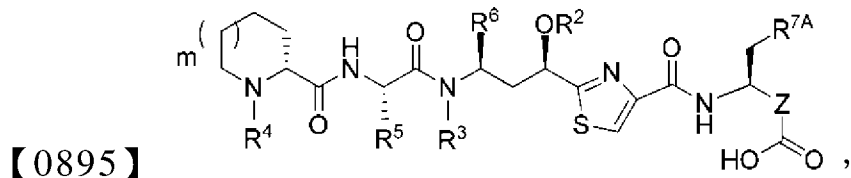
備(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林或其組合物，且在「第9組實施例」之其他尤其較佳實施例中，對於式**2b-6b**及式**T1B**中之任一者， R_3 為-CH₃或-CH₂CH₂CH₃。

【0891】 在上文所描述之方法中之任一者中，適合的第一、第二及第三偶合劑為獨立地選自由以下組成之群之偶合劑：N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧亞乙基胺氧基)二甲基胺基-N-嗎啉基-碳正離子六氟磷酸鹽(COMU)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽/N-羥基丁二醯亞胺、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄(HATU)、疊氮磷酸二苯酯(DPPA)、四氟硼酸氯-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎗、六氟磷酸氟-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎗、N,N'-二環己基碳化二亞胺、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、四氟硼酸2-氯-1,3-二甲基咪唑并鎗、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉鎗、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基錄、2-氯-1-甲基吡啶鎗碘化物及丙基膦酸酐。較佳地，偶合劑係獨立地選自由HATU及COMU組成之群。

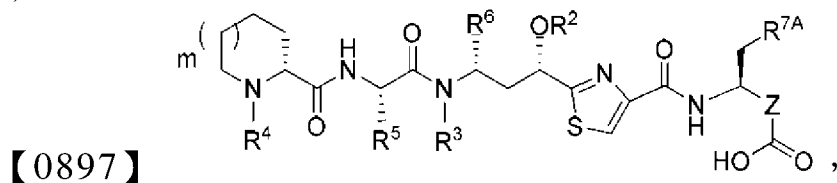
【0892】 較佳地，在各組實施例及其中方法中之任一者中， R^1 為t-Bu且去保護劑為選自由鹽酸及三氟乙酸組成之群的酸，且更佳地，去保護劑為三氟乙酸。

【0893】 對於「第6組實施例」、「第7組實施例」、「第8組實施例」或「第9組實施例」之實施例中之任一者，尤其較佳-N(R^T)₂部分為如下部分：其中一個 R^T 為氫且另一個為經羧酸官能基取代之飽和C₁-C₆烷基或不飽和C₃-C₆烷基以及視情況經取代之苯基或視情況經取代之C₅-C₆雜芳基。

【0894】 因此，在「第6組實施例」、「第7組實施例」、「第8組實施例」或「第9組實施例」之尤其較佳實施例中，其中方法係用於製備視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物，其具有以下結構：



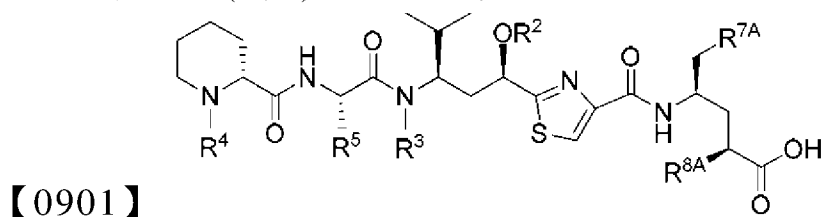
【0896】 或其組合物，該組合物包含其或基本上由其組成，其中(*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物為主要光學異構體，且若存在光學雜質，則具有(*S,S*)-式**T**或其鹽之主要光學雜質，其結構為：



【0898】 其具有與(*R,R*)-式**T1**之主要光學異構體相同的可變基團含義，其中

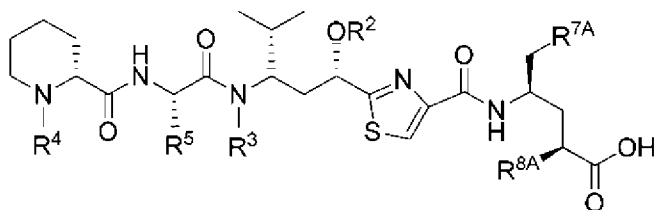
【0899】 下標 m 為0或1； R^2 為飽和 C_1 - C_6 烷基或 R^2 為 R^{2A} ，其中 R^{2A} 為 $-C(O)R^{2B}$ ，其中 R^{2B} 為飽和 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 不飽和烷基； R^3 、 R^4 及 R^5 獨立地為視情況經取代之 C_1 - C_6 烷基； Z 為視情況經取代之 C_1 - C_4 伸烷基或視情況經取代之 C_2 - C_6 伸烯基；且 R^{7A} 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之 C_5 - C_6 雜芳基。

【0900】 在某些彼等尤其較佳實施例中，本發明之方法係用於製備視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物，其具有以下結構：



【0902】 或其組合物，該組合物包含其或基本上由其組成，其中

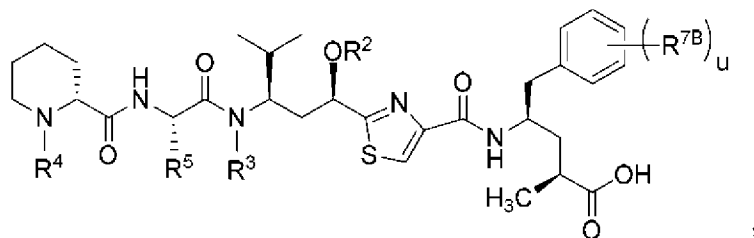
(*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物為主要光學異構體，且若存在光學雜質，則具有(*S,S*)-式或其鹽之**T1**主要光學雜質，其結構為：



【0903】

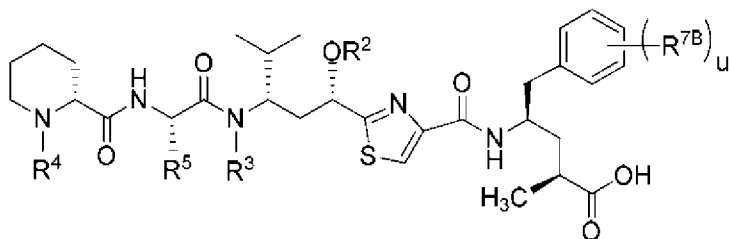
【0904】 其中 R^{7A} 為視情況經取代之苯基；且 R^8 為氫或 C_1 - C_4 烷基，其中其餘可變基團如先前所指示。

【0905】 在其他彼等尤其較佳實施例中，本發明之方法係用於製備視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物，其具有以下結構：



【0906】

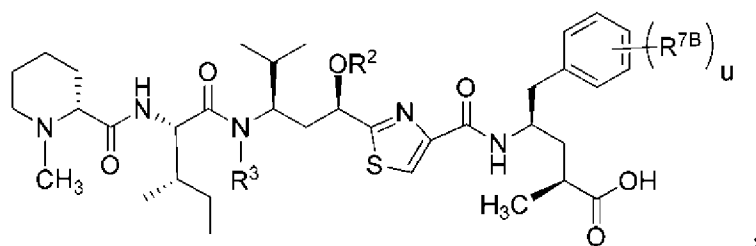
【0907】 或其組合物，該組合物包含其或基本上由其組成，其中(*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物為主要光學異構體，且若存在光學雜質，則具有(*S,S*)-式**T1**或其鹽之主要光學雜質，其結構為：



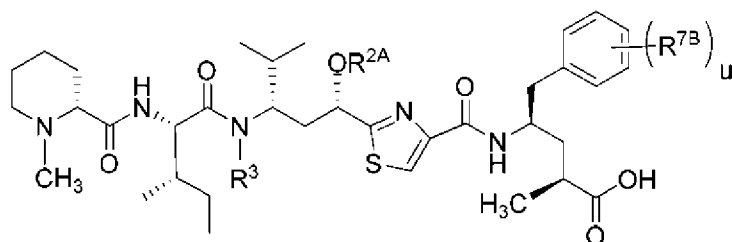
【0908】

【0909】 其中指示 R^{7B} 取代基之數目之下標 u 為0、1、2或3；各 R^{7B} (若存在)為獨立選擇之O-連接之取代基。

【0910】 在更尤其較佳實施例中，本發明之方法係用於製備視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物，其具有以下結構：



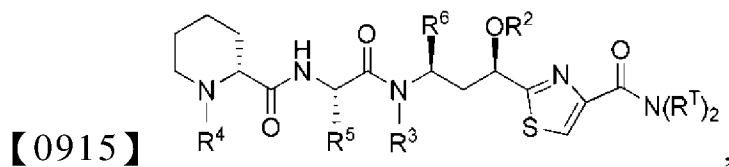
【0911】 或其組合物，該組合物包含其或基本上由其組成，其中 (*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物為主要光學異構體，且若存在光學雜質，則具有 (*S,S*)-式**T1**或其鹽之主要光學雜質，其結構為：



【0912】

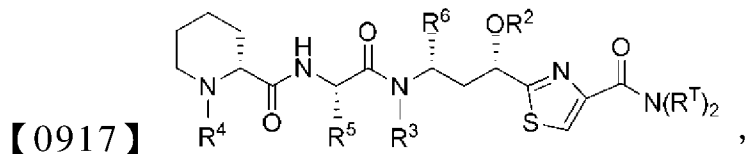
【0913】 其中下標 u 為0、1或2； R^3 為甲基、乙基、丙基、 $-\text{CH}_2-\text{OC}(\text{O})R^{3A}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(R^{3B})\text{C}(\text{O})R^{3A}$ 或 $-\text{CH}(R^{3B})\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{3A}$ ，其中 R^{3A} 為 C_1 - C_6 烷基且 R^{3B} 為H或 C_1 - C_6 烷基，其獨立地選自 R^{3A} ；且各 R^{7B} (若存在) 獨立地為 $-\text{OH}$ 或 $-\text{OCH}_3$ 。

【0914】 在其他尤其較佳實施例中，本發明之方法係用於製備視情況呈鹽形式之 (*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物，其具有以下結構：



【0915】

【0916】 或其組合物，該組合物包含其或基本上由其組成，其中 (*R,R*)-式**T1**妥布賴森化合物為主要光學異構體，且若存在光學雜質，則具有 (*S,S*)-式**T1**或其鹽之主要光學雜質，其結構為：



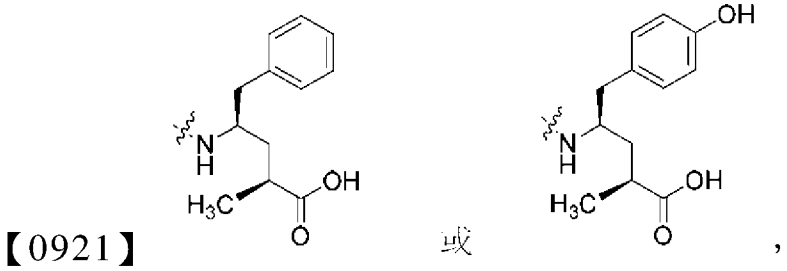
【0917】

【0918】 其中 R^2 為不飽和 C_1 - C_6 烷基或 R^2 為 R^{2A} ，其中 R^{2A} 為-

$C(O)R^{2B}$ ，其中 R^{2B} 為飽和 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 不飽和烷基； R^3 為 C_1 - C_6 烷基； R^4 為甲基； R^5 及 R^6 為天然或非天然疏水性胺基酸，較佳天然胺基酸之烷基側鏈殘基；及

【0919】 $-N(R^T)_2$ 部分為 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 或其酯，其視情況經 $-CO_2H$ 取代或經視情況經取代之苯基取代，或為 $-N(C_1-C_6\text{烷基})_2$ 或其酯，其中僅一個 C_1 - C_6 烷基視情況經 $-CO_2H$ 取代或經視情況經取代之苯基取代，特定言之， $-NH(CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2Ph$ 及 $-NHCH_2-CO_2H$ 、 $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 及 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$ ，或

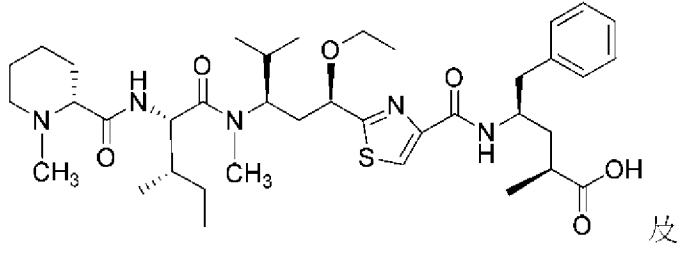
【0920】 $-N(R^T)_2$ 部分具有以下結構：

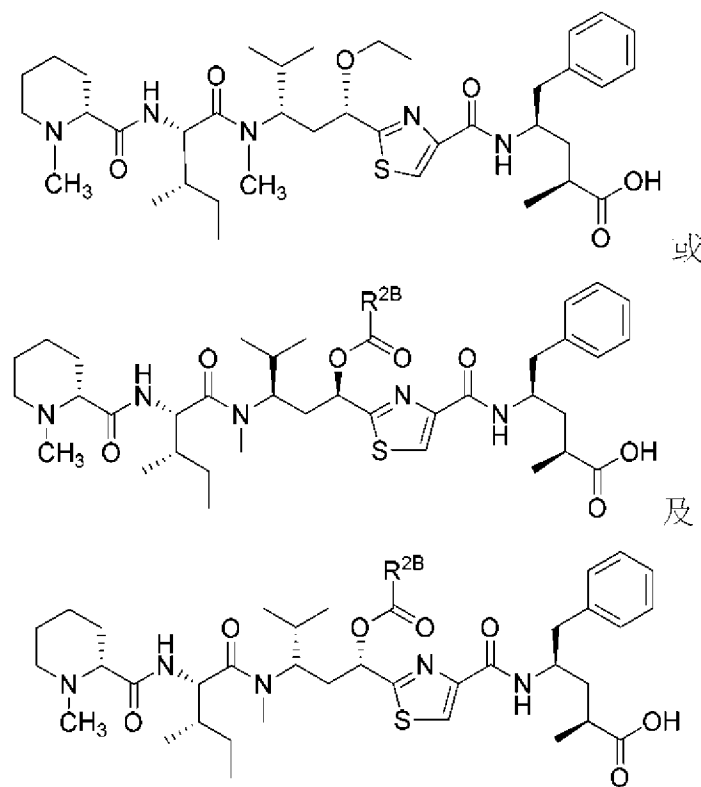


【0922】 或其鹽。

【0923】 在 (R,R) -式T1及 (S,S) -式T1之實施例中之任一者中， R^2 為 $-CH_2-CH=CH_2$ 。

【0924】 在尤其較佳實施例中， (R,R) -式T1及 (S,S) -式T1妥布賴森化合物具有以下結構：



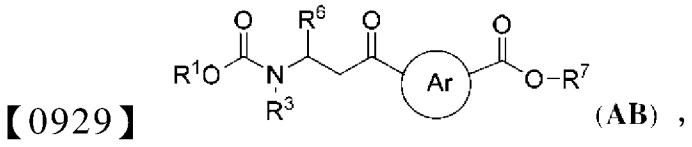


【0925】 其中R^{2B}為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂或-CH₂C(CH₃)₃，特定言之，-CH₃。

【0926】 3.1 經編號實施例

【0927】 以下經編號實施例描述本發明之各種非限制性態樣，

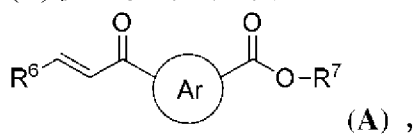
【0928】 1. 一種方法，其係用於製備以下各者：呈對映異構混合物形式之式**AB**之妥布瓦林中間體：



【0930】 或包含視情況呈鹽形式之該中間體或對映異構混合物或基本上由其組成之組合物，其中帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-萘基或烯丙基或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基之部分；R³為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；R⁶為視情況經取代之C₁-C₈烷基；且

R^7 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_{20} 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_{20} 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烷基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 烯基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烯基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 炔基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜炔基、視情況經取代之 C_6 - C_{24} 芳基、視情況經取代之 C_5 - C_{24} 雜芳基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜環基或其他使得 R^7 -O- 提供適合的羧酸保護基之部分，該方法包含以下步驟：

【0931】 (a) 使式 **A** 化合物：

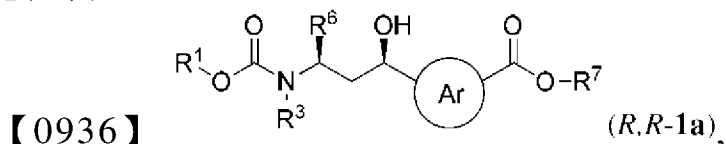


【0932】

【0933】 與式 **B**： $R^3\text{NHC(O)OR}^1$ (**B**) 之胺基甲酸酯化合物之陰離子在適合的非質子性溶劑中接觸，其中式 **A** 及 **B** 之可變基團如關於式 **AB** 所定義，

【0934】 以形成式 **AB** 妥布瓦林中間體或組合物。

【0935】 2. 一種方法，其係用於製備以下各者：*(R,R)*-式 **1a** 之妥布瓦林化合物：

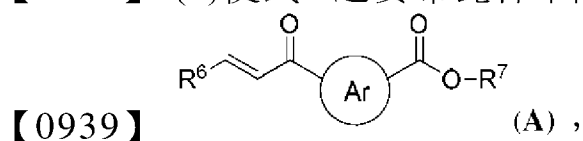


【0936】

【0937】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由該化合物組成的組合物，其中：帶圓圈的 **Ar** 為 1,3-伸苯基或 5 員或 6 員含氮 1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置處經取代； R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基，或其他使得 $R^1\text{-OC(=O)-}$ 為適合的氮保護基之部分； R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_8 雜烷基； R^6 為視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基；且 R^7 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_{20} 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_{20} 烷基、

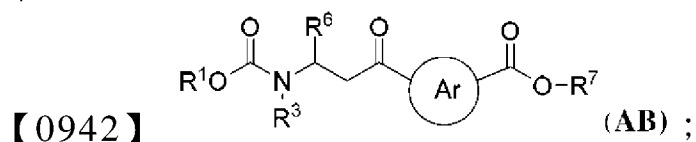
視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烷基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 烯基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烯基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 炔基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜炔基、視情況經取代之 C_6 - C_{24} 芳基、視情況經取代之 C_5 - C_{24} 雜芳基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜環基，或其他使得 R^7 -O-提供適合的羧酸保護基之部分，該方法包含以下步驟：

【0938】 (a)使式**A**之妥布瓦林中間體：



【0940】 與式**B**： $R^3NHC(O)OR^1$ (**B**)之胺基甲酸酯化合物之陰離子在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對該式**B**化合物陰離子與該式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效；及

【0941】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：

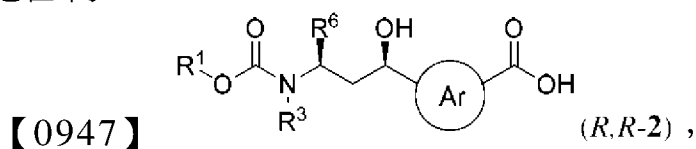


【0943】 及(c)使式**AB**妥布瓦林中間體或組合物與適合的還原劑(特定言之，對掌性還原劑)接觸，以形成包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林化合物之非對映異構混合物或其組合物，其中式**A**、**B**及**AB**之可變基團係如關於(*R,R*)-式**1a**所定義。

【0944】 3. 如實施例**2**之方法，其中該方法進一步包含以下步驟：自妥布瓦林組合物分離式**1a**妥布瓦林化合物之非對映異構體，該非對映異構體具有反向的與 R^6 連接之碳原子之立體化學，以獲得：

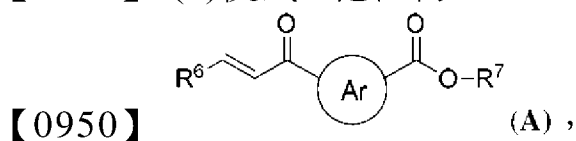
【0945】 經純化之妥布瓦林組合物，其包含以下或基本上由以下組成： (R,R) -式**1a**妥布瓦林化合物及相對於 (R,R) -式**1a**妥布瓦林化合物不超過約10% w/w，特定言之，不超過約5% w/w，更特定言之，不超過約1.5% w/w之式**1a**非對映異構體，或基本上不含非對映異構體，如藉由對掌性HPLC所測定。

【0946】 4. 一種方法，其係用於製備以下各者： (R,R) -式**2**之妥布瓦林化合物：



【0948】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由其組成的組合物，其中：帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代； R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-蒾基或烯丙基，或其他使得 $R^1-OC(=O)-$ 為適合的氮保護基之部分； R^3 為視情況經取代之飽和 C_1-C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3-C_6 烷基或視情況經取代之 C_3-C_6 雜烷基；且 R^6 為視情況經取代之 C_1-C_8 烷基，該方法包含以下步驟：

【0949】 (a)使式A化合物：

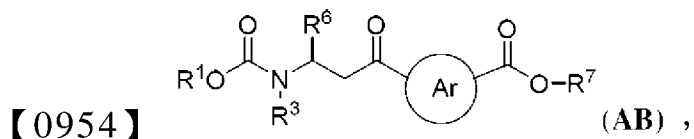


【0951】 其中 R^7 為視情況經取代之飽和 C_1-C_{20} 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3-C_{20} 烷基、視情況經取代之 C_3-C_{20} 雜烷基、視情況經取代之 C_2-C_{20} 烯基、視情況經取代之 C_3-C_{20} 雜烯基、視情況經取代之 C_2-C_{20} 炔基、視情況經取代之 C_3-C_{20} 雜炔基、視情況經取代之 C_6-C_{24} 芳基、視情況經取代之 C_5-C_{24} 雜芳基、視情況經取代之 C_3-C_{20} 雜環基或其他使得 R^7-O-

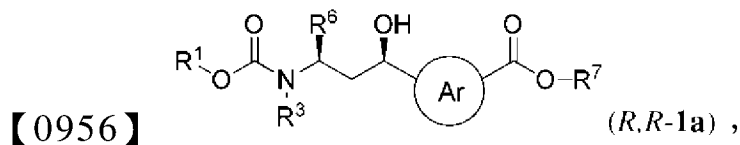
提供適合的羧酸保護基之部分，與式**B**： $R^3\text{NHC(O)OR}^1$ (**B**)之化合物，

【0952】 即與式**B**： $R^3\text{NHC(O)OR}^1$ (**B**)之胺基甲酸酯化合物之陰離子在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對該式**B**化合物陰離子與該式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效；及

【0953】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：



【0955】 (c)使式**AB**、光學異構體混合物或其組合物與適合的還原劑(特定言之，對掌性還原劑)接觸，以形成非對映異構混合物或其組合物，其包含具有以下結構之視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**之妥布瓦林化合物：



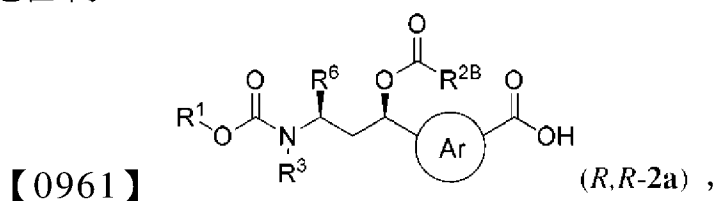
【0957】 其中式**A**、**B**及**AB**之可變基團係如關於(*R,R*)-式**1a**所定義；及

【0958】 (d)使(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林化合物或組合物與適合的水解劑接觸，以形成視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**妥布瓦林組合物或其化合物，其中式**A**、**B**、**AB**及(*R,R*)-式**1a**之可變基團係如關於(*R,R*)-式**2**所定義。

【0959】 5. 如實施例4之方法，其中該方法進一步包含以下步驟：自妥布瓦林組合物分離式**1a**或式**2**妥布瓦林化合物之非對映異構體，該非對映異構體具有反向的與 R^6 連接之碳原子之立體化學，以獲得：經純化之

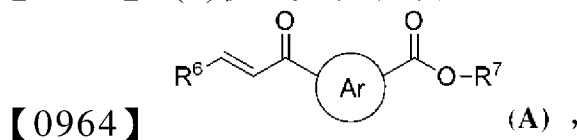
妥布瓦林組合物，其包含以下或基本上由以下組成：視情況呈鹽形式之 (R,R) -式**1a**或 (R,R) -式**2**妥布瓦林化合物，及相對於 (R,R) -式**1a**或 (R,R) -式**2**妥布瓦林化合物不超過約10% w/w，特定言之，不超過約5% w/w，更特定言之，不超過約1.5% w/w之非對映異構體，或基本上不含非對映異構體，如藉由對掌性HPLC所測定。

【0960】 6. 一種方法，其係用於製備以下各者： (R,R) -式**2a**之妥布瓦林化合物：



【0962】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由其組成之組合物，其中：帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代； R^{2B} 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基、視情況經取代之 C_2 - C_8 烯基或視情況經取代之 C_2 - C_8 炔基； R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基，或其他使得 R^1 -OC(=O)-為適合的氮保護基之部分； R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_8 雜烷基；且 R^6 為視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基，該方法包含以下步驟：

【0963】 (a)使式A化合物：

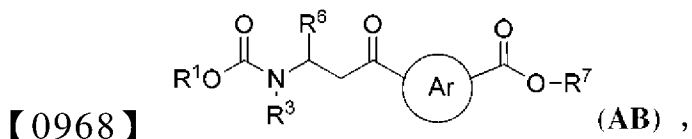


【0965】 其中 R^7 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_{20} 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_{20} 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烷基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 烯基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烯基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 炔

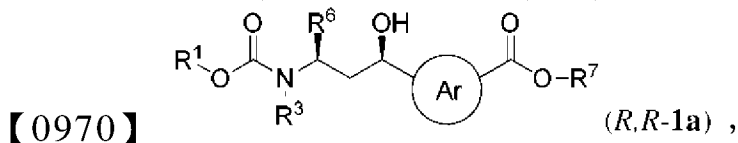
基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜炔基、視情況經取代之 C_6 - C_{24} 芳基、視情況經取代之 C_5 - C_{24} 雜芳基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜環基或其他使得 R^7 -O-提供適合的羧酸保護基之部分，與式**B**： $R^3NHC(O)OR^1$ (**B**)之化合物，

【0966】 即與式**B**： $R^3NHC(O)OR^1$ (**B**)之胺基甲酸酯化合物之陰離子在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對該式**B**化合物陰離子與該式A化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效；及

【0967】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：

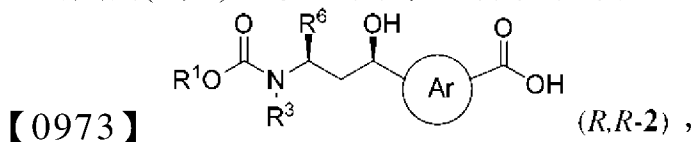


【0969】 (c)使式**AB**妥布瓦林中間體或組合物與適合的還原劑(特定言之，對掌性還原劑)接觸，以形成(*R,R*)-式**1a**之妥布瓦林化合物：



【0971】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由其組成之組合物；

【0972】 (d)使(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林化合物或組合物與適合的水解劑接觸，以形成(*R,R*)-式**2**之妥布瓦林化合物：



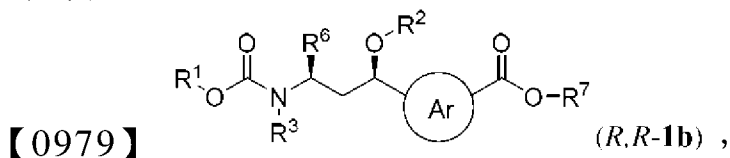
【0974】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由其組成之組合物；及

【0975】 (e)使(*R,R*)-式**2**妥布瓦林化合物或組合物與適合的醯化劑接觸，以形成視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2a**妥布瓦林組合物或化合物，其中式**A**、**B**、**AB**及(*R,R*)-式**1a**及(*R,R*)-式**2**之可變基團係如關於(*R,R*)-式**2a**所定義。

【0976】 7. 如實施例6之方法，其中該方法進一步包含以下步驟：自妥布瓦林組合物分離式**1**、**2**或**2a**妥布瓦林化合物之非對映異構體，該非對映異構體具有反向的與R⁶連接之碳原子之立體化學，以獲得：

【0977】 經純化之妥布瓦林組合物，其包含以下或基本上由以下組成：視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**2**或(*R,R*)-式**2a**妥布瓦林化合物，及相對於(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**2**或(*R,R*)-式**2a**妥布瓦林化合物不超過約10% w/w，特定言之，不超過約5% w/w，更特定言之不超過約1% w/w之具有反向R⁶立體化學之非對映異構體，或 經純化之妥布瓦林組合物，其中(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**2**或(*R,R*)-式**2a**妥布瓦林化合物相對於具有反向R⁶立體化學之非對映異構體為約80%非對映異構過量(d.e.)或更高，特定言之，約90% d.e.、約95% d.e.或約97% d.e.。

【0978】 8. 一種方法，其係用於製備以下各者：(*R,R*)-式**1b**之妥布瓦林化合物：

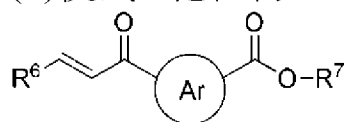


【0980】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由其組成之組合物，其中：帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基之部分；

【0981】 R^2 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基、視情況經取代之 C_2 - C_8 烯基或視情況經取代之 C_2 - C_8 炔基，或 R^2 為 R^{2A} ，其中 R^{2A} 為 $-CH_2R^{2C}$ ，其中 R^{2C} 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 醚或視情況經取代之不飽和 C_2 - C_8 醚；

【0982】 R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_8 雜烷基； R^6 為視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基；且 R^7 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_{20} 烷基、視情況經取代之不飽和 C_1 - C_{20} 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烷基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 烯基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烯基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 炔基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜炔基、視情況經取代之 C_6 - C_{24} 芳基、視情況經取代之 C_5 - C_{24} 雜芳基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜環基或其他使得 R^7 -O- 提供適合的羧酸保護基之部分，該方法包含以下步驟：

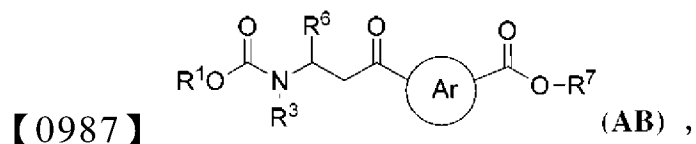
【0983】 (a) 使式 A 化合物：



【0984】 (A) ,

【0985】 即與式 B： $R^3NHC(O)OR^1$ (B) 之胺基甲酸酯化合物之陰離子在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對該式 B 化合物陰離子與該式 A 化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效；及

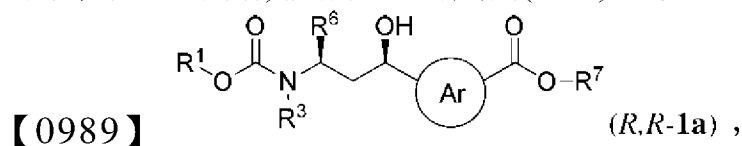
【0986】 (b) 用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式 AB 表示：



【0987】

(AB) ,

【0988】 (c)使式**AB**妥布瓦林中間體或組合物與適合的還原劑(特定言之，對掌性還原劑)接觸，以形成(*R,R*)-式**1a**之妥布瓦林化合物：



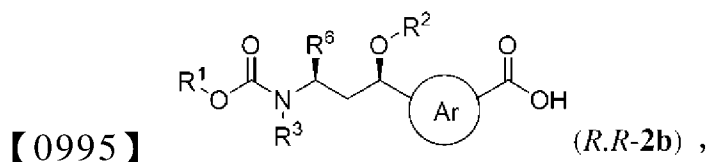
【0990】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由其組成之組合物；及使(*R,R*)-式**1a**妥布瓦林化合物或組合物與適合的烷基化劑接觸，以形成視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1b**妥布瓦林組合物或其化合物，其中式**A**、**B**及**AB**及(*R,R*)-式**1a**之可變基團係如關於(*R,R*)-式**1b**所定義。

【0991】 9. 如實施例8之方法，其中該方法進一步包含以下步驟：自妥布瓦林組合物分離(*R,R*)-式**1a**或(*R,R*)-式**1b**妥布瓦林化合物之非對映異構體，該非對映異構體具有反向的自妥布瓦林組合物與 R^6 連接之碳原子之立體化學，以獲得：

【0992】 經純化之妥布瓦林組合物，其包含以下或基本上由以下組成：視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**或(*R,R*)-式**1b**妥布瓦林化合物，及相對於(*R,R*)-式**1a**或(*R,R*)-式**1b**妥布瓦林化合物不超過約10% w/w，特定言之，不超過約5% w/w，更特定言之不超過約1% w/w之具有反向 R^6 立體化學之非對映異構體，或

【0993】 經純化之妥布瓦林組合物，其中(*R,R*)-式**1a**或(*R,R*)-式**1b**妥布瓦林化合物相對於具有反向 R^6 立體化學之非對映異構體為約80%非對映異構過量(d.e.)或更高，特定言之，約90% d.e.、約95% d.e.或約97% d.e.。

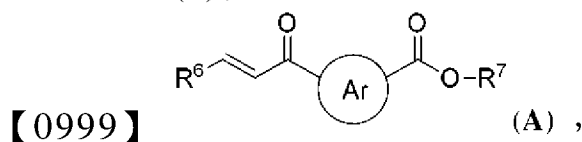
【0994】 10. 一種方法，其係用於製備以下各者：(*R,R*)-式**2b**之妥布瓦林化合物：



【0996】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由其組成的組合物，其中：帶圓圈的Ar為伸苯基或5員或6員含氮伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的保護基之部分；

【0997】 R²為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基、視情況經取代之C₂-C₆烯基或視情況經取代之炔基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，其中R^{2C}為視情況經取代之飽和C₁-C₈醚、視情況經取代之不飽和C₂-C₈醚；且R³為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；且R⁶為視情況經取代之C₁-C₈烷基，該方法包含以下步驟：

【0998】 (a)使式A化合物：

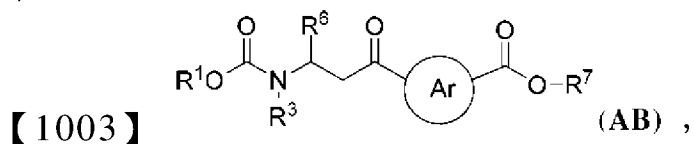


【1000】 其中R⁷為視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₂₀烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烷基、視情況經取代之C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基或其他使得R⁷-O-提供適合的羧酸保護基之部分，與式B：R³NHC(O)OR¹ (B)之化合物，

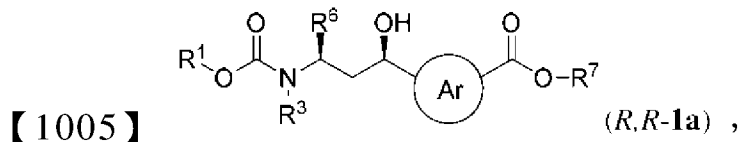
【1001】 即與式B：R³NHC(O)OR¹ (B)之胺基甲酸酯化合物之陰離子在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對該式B化合物陰離子

與該式A化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效；及

【1002】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式AB表示：

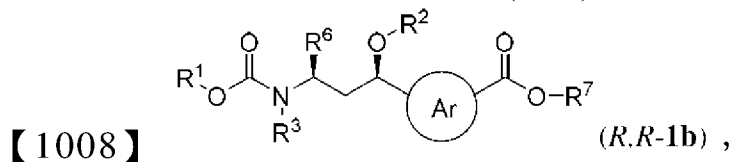


【1004】 (c)使式AB妥布瓦林中間體或組合物與適合的還原劑(特定言之，對掌性還原劑)接觸，以形成(R,R)-式1a之妥布瓦林化合物：



【1006】 或包含視情況呈鹽形式之該化合物或基本上由其組成之組合物；

【1007】 (e)使(R,R)-式1a妥布瓦林化合物或組合物與適合的烷基化劑接觸，以形成視情況呈鹽形式之(R,R)-式1b之妥布瓦林化合物：



【1009】 其中R²係如先前關於(R,R)-式2b所定義，或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物；及

【1010】 (f)使(R,R)-式1b妥布瓦林化合物或組合物與適合的水解劑接觸，以形成視情況呈鹽形式之(R,R)-式2b妥布瓦林化合物或其組合物，

【1011】 其中式A、B及AB以及(R,R)-式1a及(R,R)-式1b之可變基團係如關於(R,R)-式2b所定義。

【1012】 11.如實施例10之方法，其中該方法進一步包含以下步驟：

自妥布瓦林組合物分離(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**1b**或(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物之非對映異構體，該非對映異構體具有反向的自妥布瓦林組合物與R⁶連接之碳原子之立體化學，以獲得：

【1013】 經純化之妥布瓦林組合物，其包含以下或基本上由以下組成：視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**1b**或(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物，及相對於(*R,R*)-式**1a**或(*R,R*)-式**1b**妥布瓦林化合物不超過約10% w/w，特定言之，不超過約5% w/w，更特定言之不超過約1% w/w之具有反向R⁶立體化學之非對映異構體，或

【1014】 經純化之妥布瓦林組合物，其中(*R,R*)-式**1a**、(*R,R*)-式**1b**或(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物相對於具有反向R⁶立體化學之非對映異構體為約80%非對映異構過量(d.e.)或更高，特定言之，約90% d.e.、約95% d.e.或約97% d.e.。

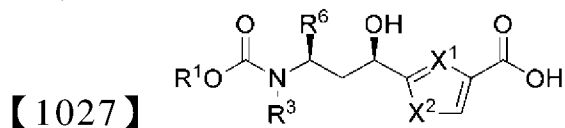
【1015】 12. 如實施例6或7之方法，其中醯化劑具有R^{2B}C(O)Cl或[R^{2B}C(O)]₂O之結構，其中R^{2B}為飽和C₁-C₆烷基、不飽和C₃-C₈烷基、C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₄炔基。

【1016】 13. 如實施例12之方法，其中R^{2B}為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)=CH₂、-CH=CH₂或-CHC≡CH，特定言之，-CH₃。

【1017】 14. 如實施例8至11中任一項之方法，其中烷基化試劑為R^{2A}X或R^{2C}-CH₂X，其中R^{2A}為C₁-C₈烷基，R^{2C}為C₁-C₈醚，且X為Br、I、-OTs、-OMs或其他適合的脫離基。

【1018】 15. 如前述實施例中任一例之方法，其中適合的極性非質子性溶劑為乙腈、二氯甲烷、THF、二噁烷或此等溶劑中之兩者或三者

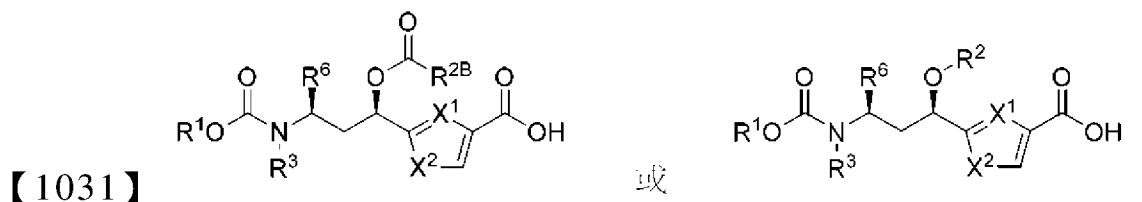
式之(*R,R*)-式**2**妥布瓦林化合物具有以下結構：



【1028】 其中：X為NH或O；及X¹為=N-；且X²為S、O或-N(R^{X2})-，或X¹為=C(R^{X1})-；且X²為-N(R^{X2})-，其中R^{X1}及R^{X2}係獨立地選自由以下組成之群：-H、-CH₃及-CH₂CH₃；及

【1029】 R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-萘基或烯丙基，或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的胺基保護基之部分；R³為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基或視情況經取代之C₃-C₆雜烷基；且R⁶為C₁-C₆烷基。

【1030】 **21.** 如實施例**6**或**7**之方法或如實施例**10**或**11**之方法，其中視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2a**或(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物分別具有以下結構：



【1032】 其中：R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-萘基或烯丙基或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基之部分；

【1033】 R²為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基、視情況經取代之C₂-C₆烯基或視情況經取代之炔基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}；

【1034】 X為NH或O；及X¹為=N-；及X²為S、O或NR^{X2}，或X¹為=CR^{X1}；及X²為NR^{X2}，其中R^{X1}及R^{X2}係獨立地選自由以下組成之群：-H、-CH₃或-CH₂CH₃；R^{2B}及R^{2C}係如先前所定義；及

【1035】 R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_6 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_6 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_6 雜烷基；且 R^6 為 C_1 - C_6 烷基。

【1036】 22. 如實施例 19、20 或 21 之方法，其中 X^1 為 $=N$ 。

【1037】 23. 如實施例 19 至 22 中任一項之方法，其中 X^2 為 S 。

【1038】 24. 如前述實施例中任一項之方法，其中 R^3 為視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基。

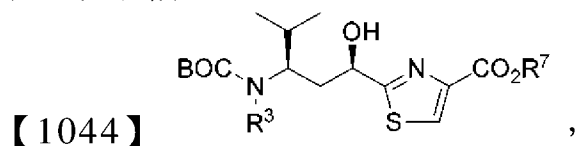
【1039】 25. 如實施例 24 之方法，其中 R^3 為甲基。

【1040】 26. 如前述實施例中任一項之方法，其中 R^6 為 C_1 - C_4 烷基。

【1041】 27. 如實施例 26 之方法，其中 R^6 為異丙基。

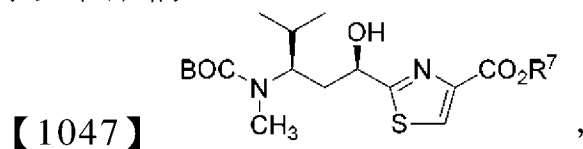
【1042】 28. 如前述實施例中任一項之方法，其中 R^1 為第三丁基。

【1043】 29. 如實施例 19 之方法，其中 (R,R) -式 1a 妥布瓦林化合物具有以下結構：



【1045】 其中 R^3 為視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基。

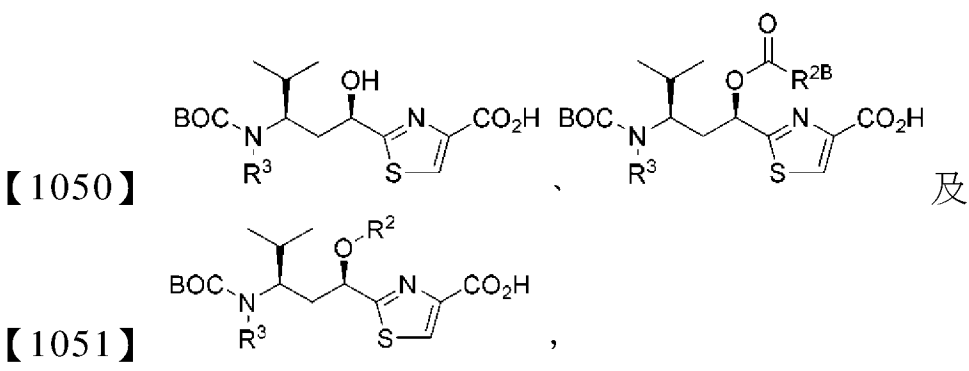
【1046】 30. 如實施例 29 之方法，其中 (R,R) -式 1a 妥布瓦林化合物具有以下結構：



【1048】 其中 R^7 為 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

【1049】 31. 如實施例 19、20 或 21 之方法，其中各自視情況呈鹽形式之 (R,R) -式 2、 (R,R) -式 2a 及 (R,R) -式 2b 妥布瓦林化合物分別具有以下

結構：



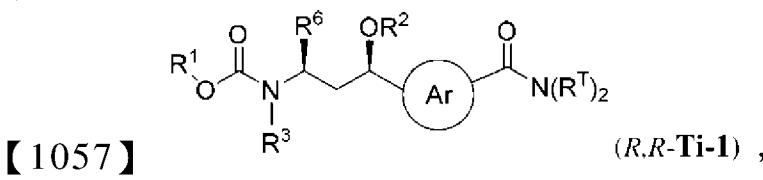
【1052】 其中R²為飽和C₁-C₄烷基，特定言之，-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃，或

【1053】 R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，其中R^{2C}為C₁-C₄醚，特定言之，R^{2C}為-OCH₃或-OCH₂CH₃；

【1054】 R^{2B}為飽和C₁-C₄烷基、不飽和C₃-C₆烷基或C₂-C₆烯基，特定言之，-CH₃、-CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂CH=CH₂、-CH₂C(CH₃)=CH₂、-CH=CH₂、-CH=CHCH₃或-C(CH₃)=CH₂；及

【1055】 R³為視情況經取代之C₁-C₄烷基，特定言之，-CH₃或-CH₂CH₂CH₃。

【1056】 32. 一種方法，其係用於製備以下各者：視情況呈鹽形式(R,R)-式Ti-1之妥布賴森中間體：



【1058】 或包含該中間體或基本上由該中間體組成的組合物，其中：帶圓圈的Ar為5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；

【1059】 R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芴基或烯丙基，

或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基之部分；

【1060】 R²為-H或視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基、視情況經取代之C₂-C₆烯基或視情況經取代之C₂-C₆炔基，或

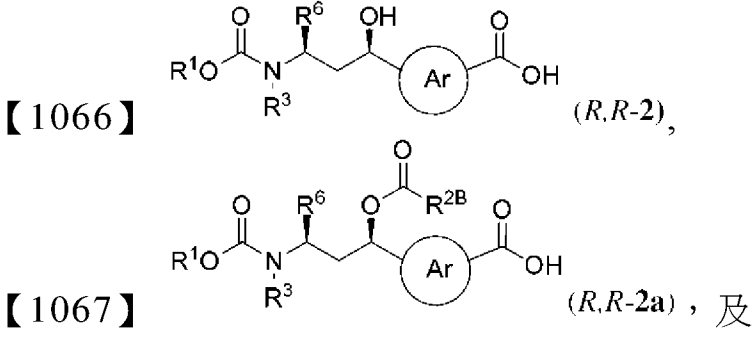
【1061】 R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，其中R^{2C}為視情況經取代之飽和C₁-C₆醚或視情況經取代之不飽和C₂-C₆醚，或R^{2A}為-C(=O)R^{2B}，其中R^{2B}為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基、視情況經取代之C₂-C₆烯基或視情況經取代之C₂-C₆炔基；

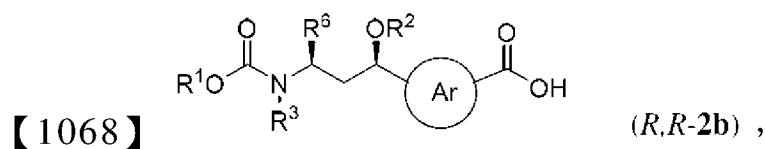
【1062】 R³為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；

【1063】 R⁶為視情況經取代之C₁-C₈烷基；及

【1064】 一個R^T為氫、視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基，且另一個R^T為視情況經取代之C₁-C₈烷基、視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基，該方法包含以下步驟：

【1065】 (a)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**2**、(R,R)-式**2a**或(R,R)-式**2b**之妥布瓦林化合物，其中(R,R)-式**2**、(R,R)-式**2a**及(R,R)-式**2b**妥布瓦林化合物分別具有以下結構：

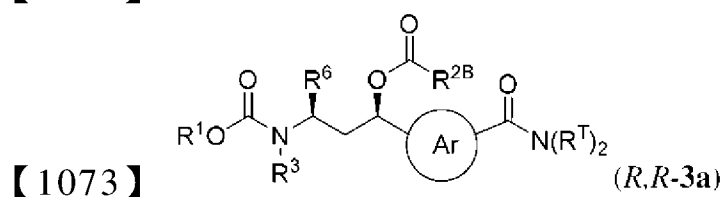
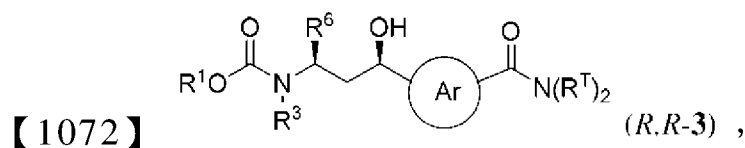


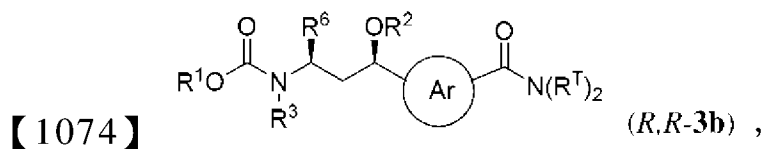


【1069】 或包含此等妥布瓦林化合物中之一者或由其組成之組合物，其中R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-苄基或烯丙基或其他得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基之部分，及

【1070】 R²為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基、視情況經取代之C₂-C₆烯基或視情況經取代之C₂-C₆炔基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，其中R^{2C}為視情況經取代之飽和C₁-C₆醚或視情況經取代之不飽和C₂-C₆醚，且(R,R)-式2、(R,R)-式2a及(R,R)-式2b之其餘可變基團係如關於(R,R)-式Ti-1所定義，其中(R,R)-式2、(R,R)-式2a及(R,R)-式2b妥布瓦林化合物或其組合物係分別根據實施例7、9及11之方法製備，

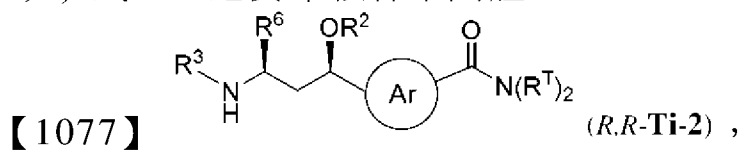
【1071】 與具有視情況呈鹽形式之HN(R^T)₂ (其中各R^T係如關於(R,R)-式Ti-1所定義)之結構之式C之胺化合物在第一偶合劑存在下且視情況在第一位阻鹼存在下接觸，以形成視情況呈鹽形式之(R,R)-式Ti-1妥布賴森中間體或包含該中間體或基本上由該中間體組成之組合物，其中(R,R)-式Ti-1妥布賴森中間體具有(R,R)-式3、(R,R)-式3a或(R,R)-式3b之結構：





【1075】 其中R²保留其來自(R,R)-式**2b**之含義且(R,R)-式**3**、(R,R)-式**3a**及(R,R)-式**3b**之其餘可變基團係如關於式**C**及(R,R)-式**Ti-1**所定義。

【1076】 **33.** 一種方法，其係用於製備以下各者：視情況呈鹽形式之(R,R)-式**Ti-2**之妥布賴森中間體：



【1078】 或包含該中間體或基本上由該中間體組成之組合物，其中：帶圓圈的Ar為5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代，其中：

【1079】 R²為-H或視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基，或

【1080】 R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，其中R^{2C}為視情況經取代之C₁-C₈醚、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基，或R^{2A}為-C(=O)R^{2B}，其中R^{2B}為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基；及

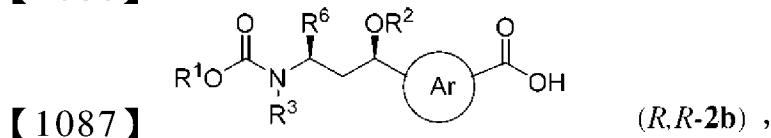
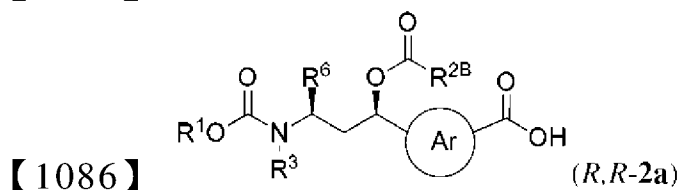
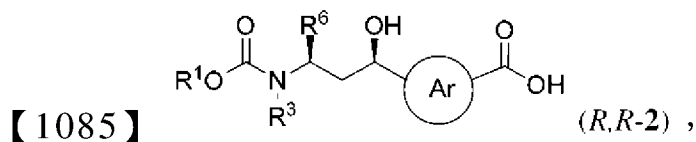
【1081】 R³為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；

【1082】 R⁶為視情況經取代之C₁-C₈烷基；及

【1083】 一個R^T為氫、視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基，且另一個R^T為視情況經取代之C₁-C₈烷基、視情

況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基，該方法包含以下步驟：

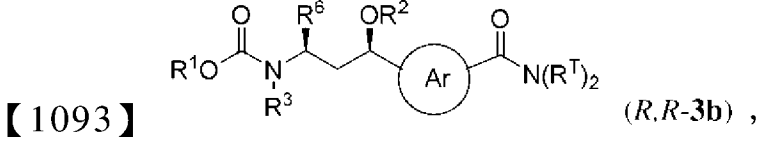
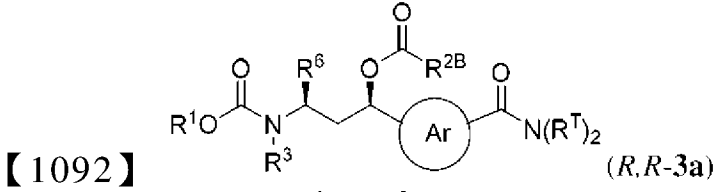
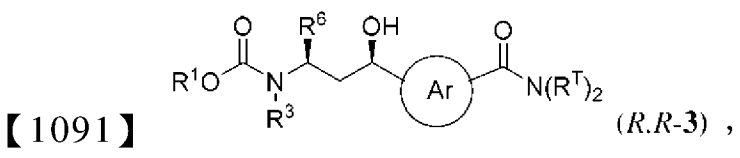
【1084】 (g)使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**、(*R,R*)-式**2a**或(*R,R*)-式**2b**之妥布瓦林化合物，其中(*R,R*)-式**2**、(*R,R*)-式**2a**及(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物分別具有以下結構：



【1088】 或包含彼等化合物中之一者或基本上由其組成之組合物，或其中R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芴基或烯丙基或其他得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基之部分；及

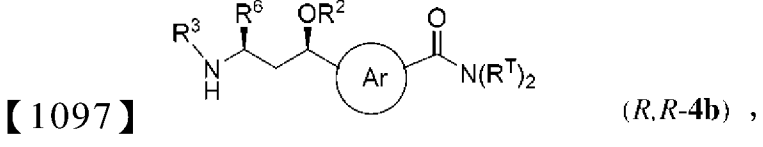
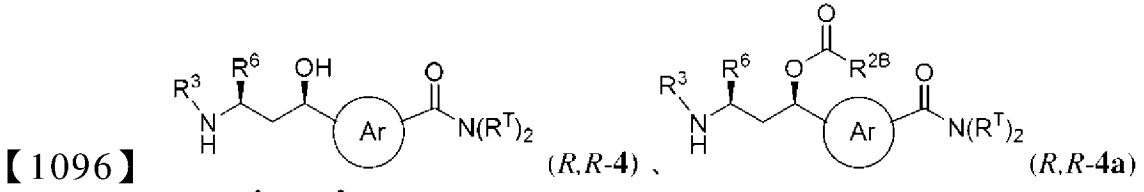
【1089】 R²為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，且其餘可變基團係如關於(*R,R*)-式**Ti-2**所定義，其中各自視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**、(*R,R*)-式**2a**及(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物或組合物係分別根據實施例**7**、**9**及**11**之方法製備，

【1090】 與具有視情況呈鹽形式之HN(R^T)₂ (其中各R^T係如關於(*R,R*)-式**Ti-2**所定義)之結構的式**C**之胺在第一偶合劑存在下且視情況在第一位阻鹼存在下接觸，以形成具有(*R,R*)-式**3**、(*R,R*)-式**3a**或(*R,R*)-式**3b**之結構之(*R,R*)-式**Ti-1**妥布賴森中間體：



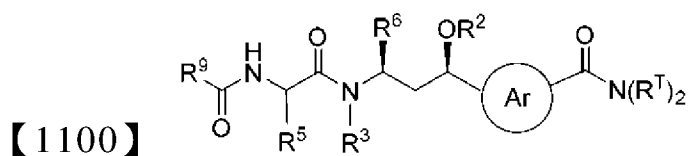
【1094】 或包含視情況呈鹽形式及/或呈其經活化酯形式之彼等妥布賴森中間體中之一者或基本上由其組成的組合物，其中R¹及R²係如關於(R,R)-式**2**、(R,R)-式**2a**及(R,R)-式**2b**所定義且其餘可變基團係如關於(R,R)-式**Ti-2**所定義；及

【1095】 (h)使視情況呈鹽形式之(R,R)-式**3**、(R,R)-式**3a**或(R,R)-式**3b**妥布賴森中間體或組合物與適合的第一去保護劑接觸，以形成(R,R)-式**Ti-2**妥布賴森中間體或組合物，其中(R,R)-式**Ti-2**妥布賴森中間體分別具有(R,R)-式**4**、(R,R)-式**4a**或(R,R)-式**4b**之結構：



【1098】 其中R²係如關於(R,R)-式**2b**所定義且其餘可變基團係如關於(R,R)-式**Ti-2**所定義。

【1099】 **34.** 一種方法，其係用於製備以下各者：具有以下結構之視情況呈鹽形式之妥布賴森中間體或妥布賴森化合物，



【1101】 或包含該妥布賴森化合物或中間體之組合物，其中：帶圓圈的Ar為5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；

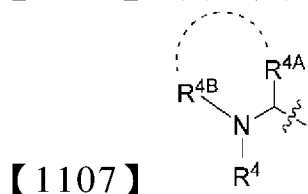
【1102】 R^2 為-H或視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基、視情況經取代之 C_2 - C_8 烯基或視情況經取代之 C_2 - C_8 炔基，或 R^2 為 R^{2A} ，其中 R^{2A} 為 $-CH_2R^{2C}$ ，其中 R^{2C} 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 醚或視情況經取代之不飽和 C_2 - C_8 醚，或 R^{2A} 為 $-C(=O)R^{2B}$ ，其中 R^{2B} 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基、視情況經取代之 C_2 - C_8 烯基或視情況經取代之 C_2 - C_8 炔基；及

【1103】 R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之飽和 C_3 - C_8 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_8 雜烷基； R^5 及 R^6 獨立地為視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基；

【1104】 一個 R^T 為氫、視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基或視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基，且另一個 R^T 為視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_8 雜烷基；及

【1105】 R^9 為 $-OR^{1A}$ ，以便定義(*R,R*)-式**Ti-3**之妥布賴森中間體，其中 R^{1A} 獨立於 R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基或其他使得 $R^{1A}-OC(=O)-$ 獨立地為適合的氮保護基之部分；及

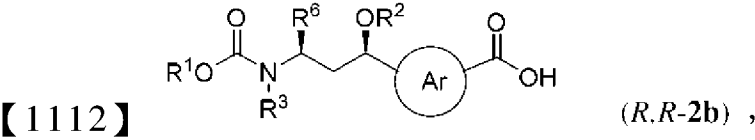
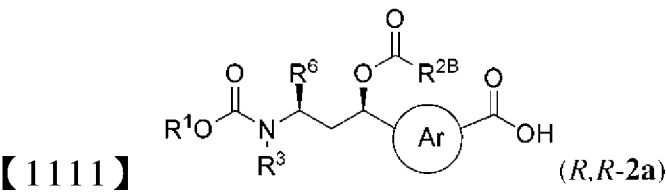
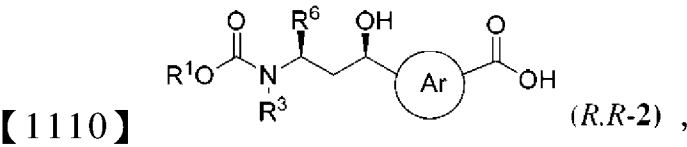
【1106】 或 R^9 具有以下結構：



物，

【1108】 其中 R^4 為 C_1 - C_4 烷基； R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基； R^{4B} 為視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基，或此兩者與其所連接之氮原子一起(如由彎曲虛線指示)定義視情況經取代之5員、6員、7員或8員含氮雜環基；且波浪線指示與(*R,R*)-式**T**妥布賴森化合物之其餘部分之共價連接位點，該方法包含以下步驟：

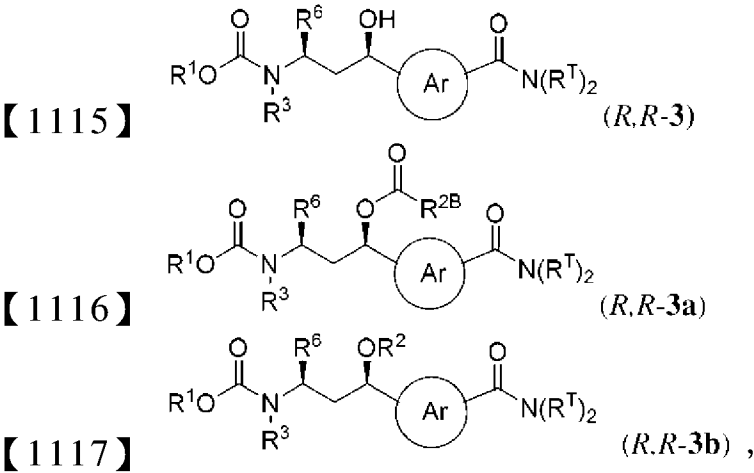
【1109】 (g)使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**、(*R,R*)-式**2a**或(*R,R*)-式**2b**之妥布瓦林中間體，或包含彼等中間體中之一者或基本上由其組成之組合物，其中(*R,R*)-式**2**、(*R,R*)-式**2a**及(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物具有以下結構：



【1113】 其中 R^2 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基、視情況經取代之 C_2 - C_8 烯基或視情況經取代之 C_2 - C_8 炔基，或 R^2 為 R^{2A} ，其中 R^{2A} 為 $-CH_2R^{2C}$ ，其中其餘可變基團係如關於(*R,R*)-式**Ti-3**所定義，且其中(*R,R*)-式**2**、(*R,R*)-式**2a**或(*R,R*)-式**2b**妥布瓦林化合物或組合物係分別根據實施例7、9或11製備，

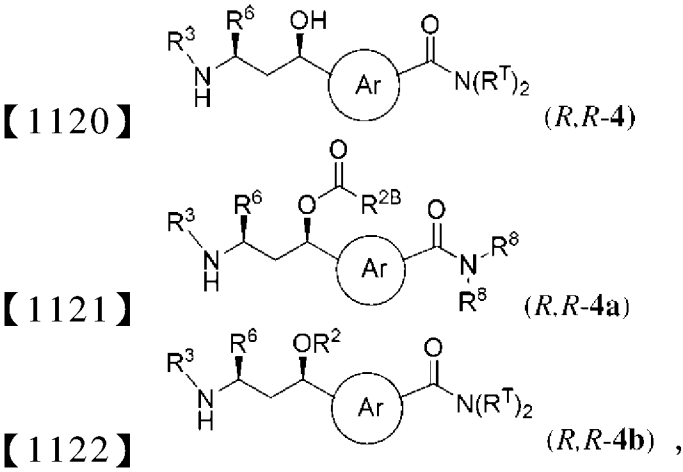
【1114】 與具有視情況呈鹽形式之 $HN(R^T)_2$ 之結構之式**C**之胺在第一偶合劑存在下且視情況在第一位阻鹼存在下接觸，其中各 R^T 係如關於

(*R,R*)-式**Ti-3**所定義，以形成視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**Ti-1**妥布賴森中間體或包含該中間體或鹽之組合物，其中(*R,R*)-式**Ti-1**妥布賴森中間體具有(*R,R*)-式**3**、(*R,R*)-式**3a**或(*R,R*)-式**3b**之結構：



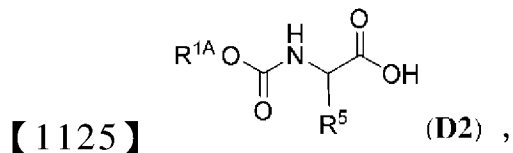
【1118】 其中 R^1 及 R^2 係如關於(*R,R*)-式**2**、(*R,R*)-式**2a**及(*R,R*)-式**2b**所定義，且其餘可變基團係如關於(*R,R*)-式**Ti-3**所定義；

【1119】 (h)使(*R,R*)-式**3**、(*R,R*)-式**3a**或(*R,R*)-式**3b**妥布賴森中間體或其組合物與適合的第一去保護劑接觸，以形成(*R,R*)-式**Ti-2**妥布賴森中間體，其中(*R,R*)-式**Ti-2**妥布賴森中間體具有(*R,R*)-式**4**、(*R,R*)-式**4a**或(*R,R*)-式**4b**之結構：



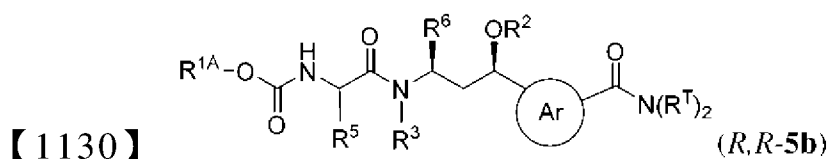
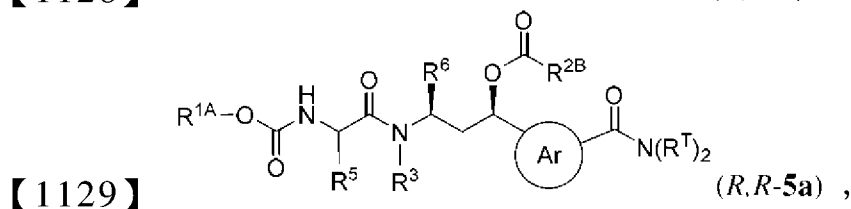
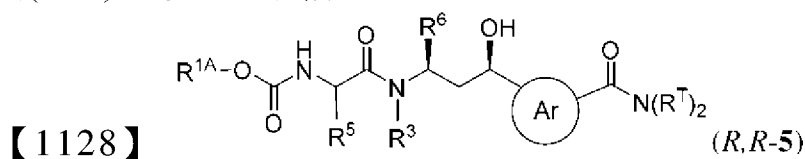
【1123】 其中可變基團保留其來自(*R,R*)-式**3**、(*R,R*)-式**3a**或(*R,R*)-式**3b**之含義；

【1124】 (i)使(*R,R*)-式**4**、(*R,R*)-式**4a**或(*R,R*)-式**4b**妥布賴森中間體或其組合物與具有以下結構之視情況呈鹽形式的式**D2**之受保護胺基酸或其經活化酯在第二偶合劑存在下且視情況在第二位阻鹼存在下接觸：



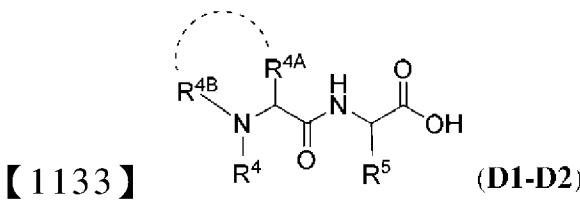
【1126】 其中 R^{1A} 獨立於 R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芴基或烯丙基或其他使得 R^{1A} -OC(=O)-獨立地為適合的氮保護基之部分且 R^5 係如關於(*R,R*)-式**Ti-3**所定義，以形成視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**Ti-3**妥布賴森中間體或其包含該中間體或基本上由該中間體組成之組合物，

【1127】 其中(*R,R*)-式**Ti-3**妥布賴森中間體具有(*R,R*)-式**5**、(*R,R*)-式**5a**或(*R,R*)-式**5b**之結構：

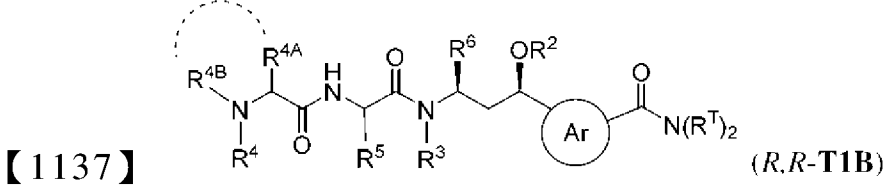
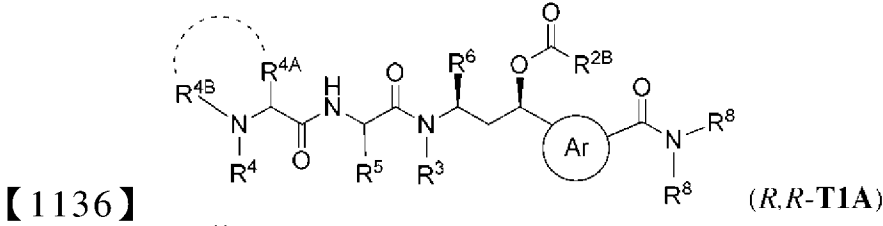
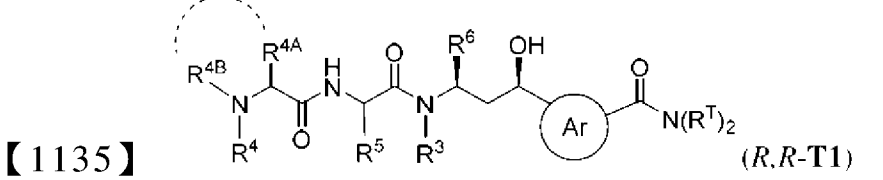


【1131】 其中可變基團係如關於**D1**所定義且其餘可變基團保留其來自(*R,R*)-式**4**、(*R,R*)-式**4a**或(*R,R*)-式**4b**之含義，或

【1132】 (i')使視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**4**、(*R,R*)-式**4a**或(*R,R*)-式**4b**妥布賴森中間體或包含此等中間體中之一者或基本上由其組成之組合物與具有以下結構之視情況呈鹽形式之式**D1-D2**之二肽：

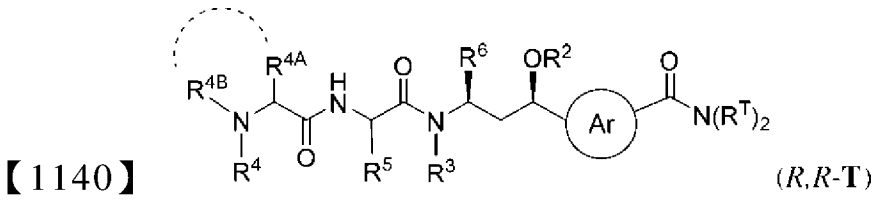


【1134】 或其經活化酯在第二偶合劑存在下且視情況在第二位阻鹼存在下接觸，其中R⁴、R^{4A}、R^{4B}及R⁵係如關於(R,R)-式**Ti-3**所定義，以便形成視情況呈鹽形式之(R,R)-式**T**妥布賴森化合物或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物，其中如此製備之(R,R)-式**T**妥布賴森化合物具有(R,R)-式**T1**、(R,R)-式**T1A**或(R,R)-式**T1B**之結構：



【1138】 其中R²為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，且其餘可變基團保留其來自二肽**D1-D2**及(R,R)-式**4**、(R,R)-式**4a**或(R,R)-式**4b**之含義。

【1139】 **35.** 一種方法，其係用於製備以下各者：視情況呈鹽形式之(R,R)-式**T**之妥布賴森化合物，



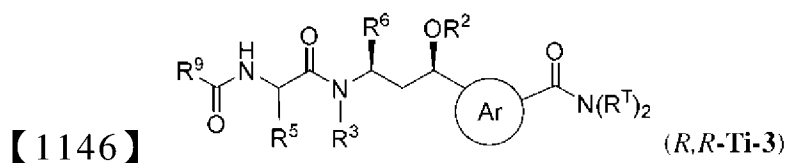
【1141】 或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物，其中帶圓圈的Ar為5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；

【1142】 R^2 為-H或視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基，或 R^2 為 R^{2A} ，其中 R^{2A} 為-CH₂ R^{2C} ，其中 R^{2C} 為視情況經取代之飽和C₁-C₈醚或視情況經取代之不飽和C₂-C₈醚，或 R^{2A} 為-C(=O) R^{2B} ，其中 R^{2B} 為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基、視情況經取代之C₂-C₈烯基或視情況經取代之C₂-C₈炔基；

【1143】 R^3 為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基； R^4 為C₁-C₄烷基； R^{4a} 為氫或視情況經取代之C₁-C₈烷基； R^{4B} 為視情況經取代之C₁-C₈烷基，或此兩者與其所連接之氮原子一起(如由彎曲虛線指示)定義視情況經取代之5員、6員、7員或8員含氮雜環基；且 R^5 及 R^6 獨立地為視情況經取代之C₁-C₈烷基；

【1144】 一個 R^T 為氫、視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基，且另一個 R^T 為視情況經取代之C₁-C₈烷基、視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；該方法包含以下步驟：

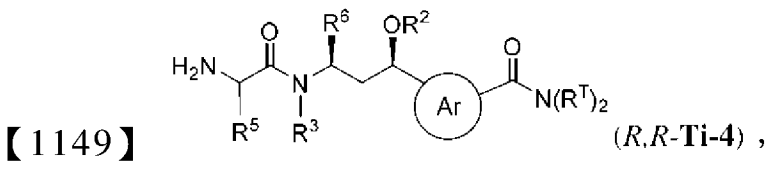
【1145】 (i)使妥布賴森中間體，其中該化合物具有(R,R)-式Ti-3之結構：



【1147】 或包含該妥布賴森中間體或基本上由其組成之組合物，其

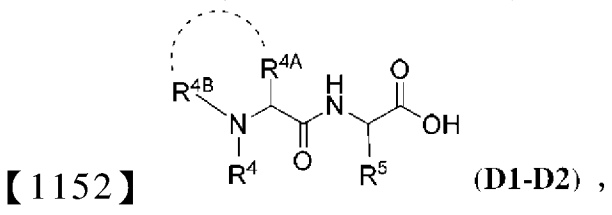
中 R^9 為 $-OR^{1A}$ ，其中 R^{1A} 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芴基或烯丙基或其他使得 $R^{1A}-OC(=O)-$ 為適合的氮保護基之部分，且其餘可變基團係如關於 (R,R) -式T所定義；且其中 (R,R) -式**Ti-3**妥布賴森中間體係根據實施例**34**之步驟(g)及(h)製備，

【1148】 與第二適合的去保護劑接觸，以產生視情況呈鹽形式之 (R,R) -式**Ti-4**之妥布賴森中間體：

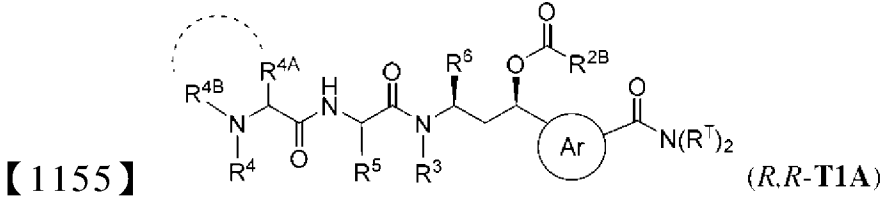
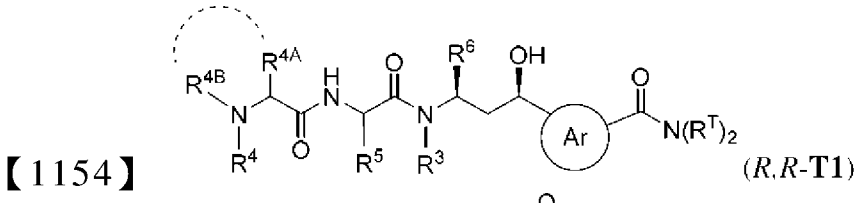


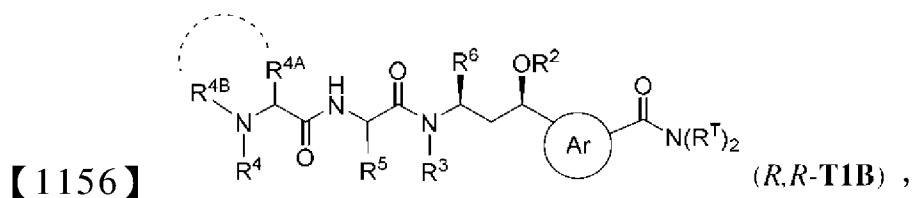
【1150】 或包含該中間體或基本上由該中間體組成之組合物，其中可變基團保留其來自 (R,R) -式**Ti-3**之含義；及

【1151】 (i')使視情況呈鹽形式之 (R,R) -式**Ti-4**妥布賴森中間體或組合物與具有以下結構之視情況呈鹽形式之式**D1-D2**之二肽：



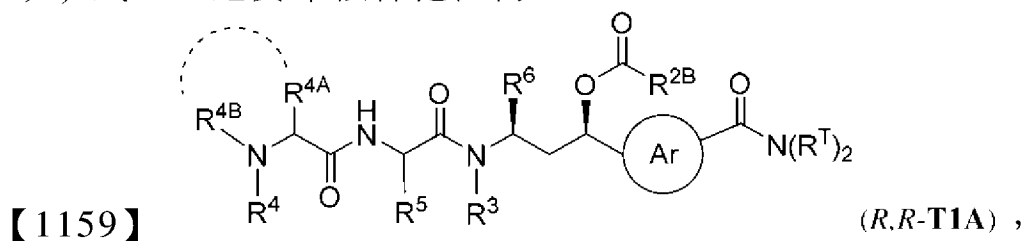
【1153】 或其經活化酯在第三偶合劑存在下且視情況在第三位阻鹼存在下接觸，以形成具有 (R,R) -式**T1**、 (R,R) -式**T1A**或 (R,R) -式**T1B**之結構之視情況呈鹽形式之 (R,R) -式**T**妥布賴森化合物或其組合物：





【1157】 或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物，其中 R^2 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基、視情況經取代之 C_2 - C_8 烯基或視情況經取代之 C_2 - C_8 炔基，或 R^2 為 R^{2A} ，其中 R^{2A} 為 $-CH_2R^{2C}$ ，其中 R^{2B} 及 R^{2C} 及其餘可變基團係如關於 (R,R)-式 T 所定義。

【1158】 36. 一種方法，其係用於製備以下各者：視情況呈鹽形式之 (R,R)-式 T1A 之妥布賴森化合物：



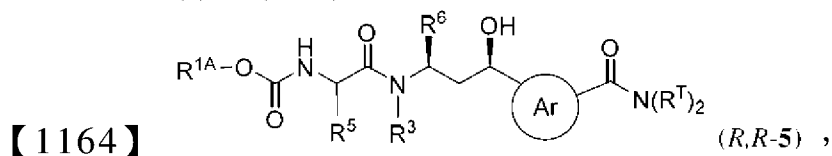
【1160】 或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物，其中帶圓圈的 Ar 為 5 員或 6 員含氮 1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代； R^{2B} 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基、視情況經取代之 C_2 - C_8 烯基或視情況經取代之 C_2 - C_8 炔基； R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_8 雜烷基；

【1161】 R^4 為 C_1 - C_4 烷基； R^{4a} 為氫或視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基； R^{4B} 為視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基，或此兩者與其所連接之氮原子一起(如由彎曲虛線指示)定義視情況經取代之 5 員、6 員、7 員或 8 員含氮雜環基；且 R^5 及 R^6 獨立地為視情況經取代之 C_1 - C_8 烷基；

【1162】 一個 R^T 為氫、視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基或視情況經

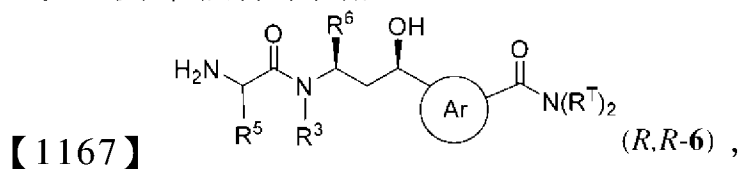
取代之不飽和C₃-C₈烷基，且另一個R^T為視情況經取代之C₁-C₈烷基、視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；該方法包含以下步驟：

【1163】 (i)使(*R,R*)-式**5**之妥布賴森中間體：



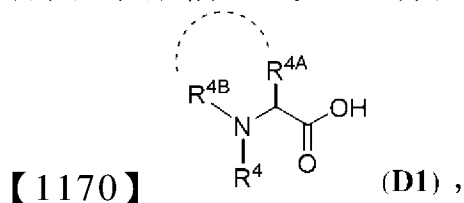
【1165】 或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物，其中R^{1A}為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芡基或烯丙基或其他使得R^{1A}-OC(=O)-獨立地為適合的氮保護基之部分，且其餘可變基團係如關於(*R,R*)-式**T1A**所定義，其中妥布賴森中間體係根據實施例**36**之步驟(g)至(i)製備，

【1166】 與第二適合的去保護劑接觸，以產生視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**6**之妥布賴森中間體：



【1168】 或包含該化合物或基本上由該化合物組成之組合物；及

【1169】 (i")使(*R,R*)-式**6**妥布賴森中間體或組合物與視情況呈鹽形式之具有以下結構之式**D1**之非天然胺基酸：

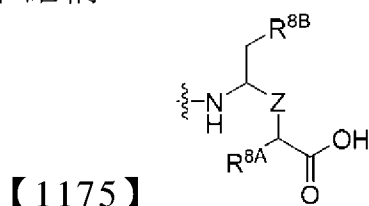


【1171】 或其經活化酯視情況在第三位阻鹼之存在下，在第三偶合劑的存在下接觸，其中**D1**之可變基團係如關於(*R,R*)-式**T1A**所定義，以提供視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**T1A**妥布賴森組合物或化合物。

【1172】 37. 如實施例32至36中任一項之方法，其中 $-N(R^T)_2$ 之一個 R^T 為-H或 C_1 - C_4 烷基且另一個 R^T 為視情況經取代之 $(C_6$ - C_{10} 芳基)- C_1 - C_4 烷基-或視情況經取代之 $(C_5$ - C_{10} 雜芳基)- C_1 - C_4 烷基，或一個 R^T 為 C_1 - C_4 烷基，且另一個 R^T 為獨立選擇之 C_1 - C_4 烷基，其視情況經 $-CO_2H$ 或其酯取代及/或經視情況經取代之苯基取代。

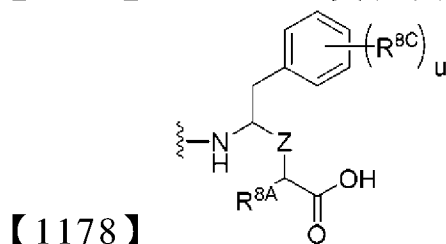
【1173】 38. 如實施例32至36中任一項之方法，其中 $-N(R^T)_2$ 為 $-NH(C_1$ - C_6 烷基)，其中 C_1 - C_6 烷基為飽和 C_1 - C_4 烷基或不飽和 C_3 - C_6 烷基且經 $-CO_2H$ 或其酯取代及/或經視情況經取代之苯基取代，特定言之， $-NH(CH_3)$ 、 $-NHCH_2CH_2Ph$ 及 $-NHCH_2-CO_2H$ 、 $-NHCH_2CH_2CO_2H$ 及 $-NHCH_2CH_2CH_2CO_2H$ 。

【1174】 39. 如實施例32至36中任一項之方法，其中 $-NH(R^T)_2$ 具有以下結構：



【1176】 或其鹽或 C_1 - C_6 酯，其中波浪線指示與妥布賴森中間體或妥布賴森化合物之其餘部分之共價連接位點；Z為視情況經取代之 C_1 - C_4 伸烷基或視情況經取代之 C_2 - C_6 伸烯基； R^{8A} 為視情況經取代之 C_1 - C_4 烷基；且 R^{8B} 為視情況經取代之苯基或視情況經取代之5員或6員雜芳基。

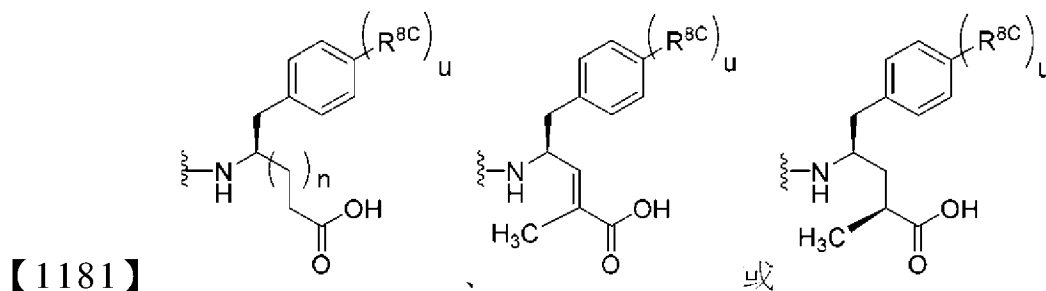
【1177】 40. 如實施例39之方法，其中 $-NH(R^T)_2$ 具有以下結構：



【1179】 或其鹽或 C_1 - C_6 酯，其中下標u為0、1、2或3，Z為 C_1 - C_4 伸

烷基或C₂-C₆伸烷基；當下標u為0時，R^{8C}不存在，且當下標u為1、2或3時，分別存在1、2或3個獨立選擇之R^{8C}取代基；及R^{8A}為-H或C₁-C₄烷基；且當存在時，各R^{8C}係獨立地選自由鹵素、O-連接之取代基及N-連接之取代基組成之群，特定言之，選自由-OH及NH₂組成之群。

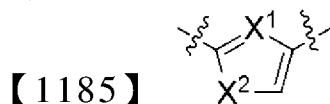
【1180】 41. 如實施例40之方法，其中-NH(R^T)₂具有以下結構：



【1182】 或其鹽或C₁-C₆酯，特定言之，甲酯、乙酯或烯丙酯，其中下標u為0或1；下標n為0、1或2；且當存在時，R^{8C}為-OH或-NH₂。

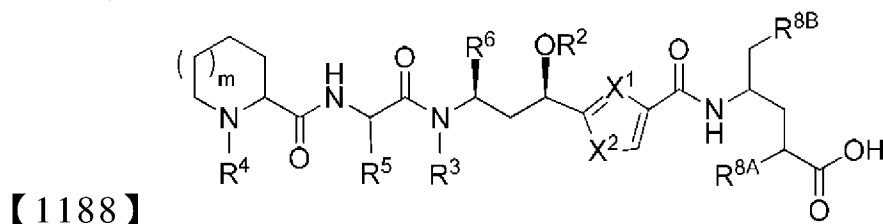
【1183】 42. 如實施例32至41中任一項之方法，其中帶圓圈的Ar為5員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代。

【1184】 43. 如實施例42之方法，其中5員含氮1,3-伸雜芳基具有以下結構：



【1186】 其中：X¹為=N-；且X²為S、O或N(R^{X2})-，或X¹為=C(R^{X1})-；且X²為NR^{X2}，其中R^{X1}及R^{X2}係獨立地選自由以下組成之群：-H、-CH₃及-CH₂CH₃。

【1187】 44. 如實施例34、35或36之方法，其中妥布賴森化合物具有以下結構：



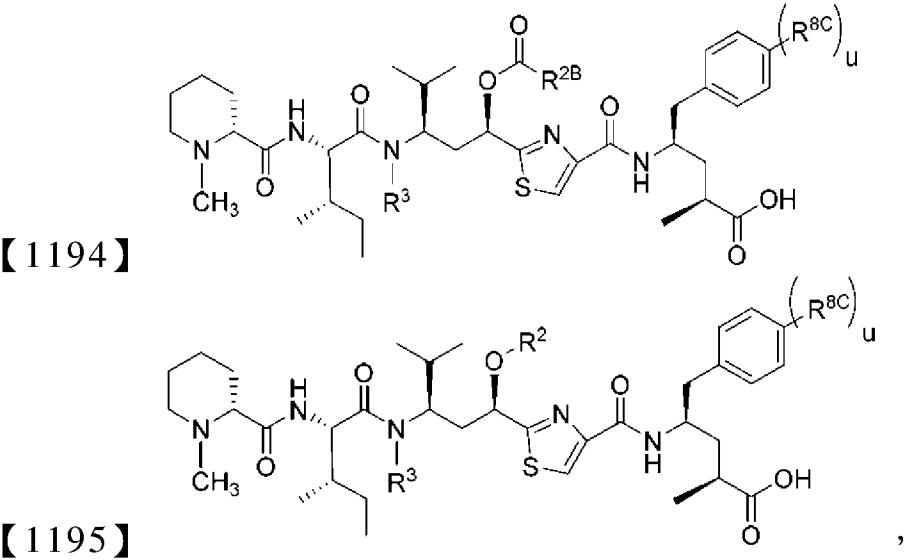
【1189】或其鹽或C₁-C₄酯，其中下標m為0或1；R²為-H或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為視情況經取代之C₁-C₄烷基或R^{2A}為-CH₂R^{2C}，其中R^{2C}為-OCH₃、-OCH₂CH₃或視情況經取代之C₂-C₆烯基，或R^{2A}為-C(O)R^{2B}，其中R^{2B}為視情況經取代之飽和C₁-C₄烷基或視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基；及

【1190】 X^1 為=N-；且 X^2 為S、O或N(R X^2)-，或 X^1 為=C(R X^1)-；且 X^2 為NR X^2 ，其中R X^1 及R X^2 係獨立地選自由以下組成之群：-H、-CH₃及-CH₂CH₃。

【1191】 45. 如實施例43或44之方法，其中X¹為=N-。

【1192】 46. 如實施例34至45中任一項之方法，其中R⁵為-CH(CH₃)CH₂CH₃。

【1193】 47. 如實施例46之方法，其中妥布賴森化合物具有以下結構：



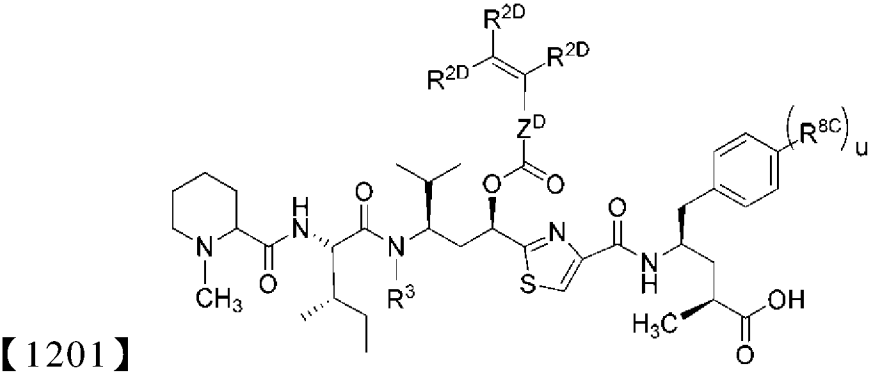
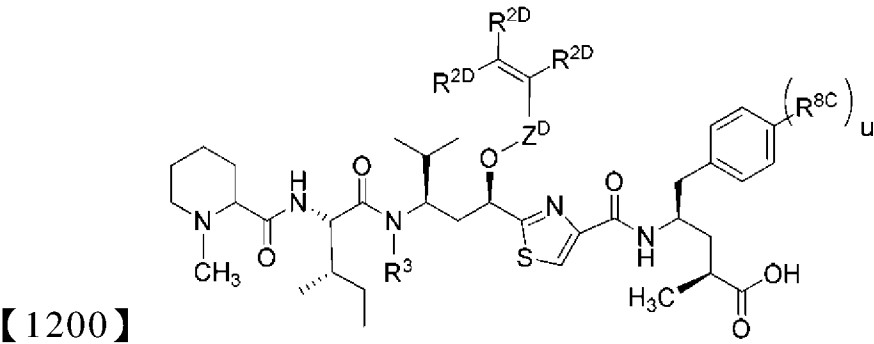
【1196】 或其鹽或C₁-C₄酯，特定言之，甲酯、乙酯或烯丙酯，其中下標u為0或1；R²為飽和C₁-C₄烷基、不飽和C₃-C₆烷基或C₂-C₆烯基，或R²為R^{2A}，其中R^{2A}為-CH₂R^{2C}，其中R^{2C}為飽和C₁-C₆醚或不飽和C₂-C₆

醚；R³為-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃或-C(R^{3A})(R^{3A})C(=O)-X^C，其中X^C為-OR^{3B}或-N(R^{3C})(R^{3C})，其中R^{3A}、R^{3B}及R^{3C}中之每一者係獨立地選自由以下組成之群：-H及-CH₃；且當存在時，R^{8C}為-OH。

【1197】 48. 如實施例47之方法，其中 R^2 為 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH=CH_2$ 或 $-C(CH_3)=CH_2$ ，或 R^{2A} 為 $-CH_2R^{2C}$ ，其中 R^{2C} 為 $-OCH_3$ 或 $-OCH_2CH_3$ ； R^{2B} 為 CH_3 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2CH=CH_2$ 、 $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 或 $-C(CH_3)=CH_2$ ；且 R^3 為 $-CH_3$ 或 $-CH_2CH_3$ 。

【1198】 49. 如實施例1至48中任一項之方法，其中R⁶為-CH(CH₃)₂。

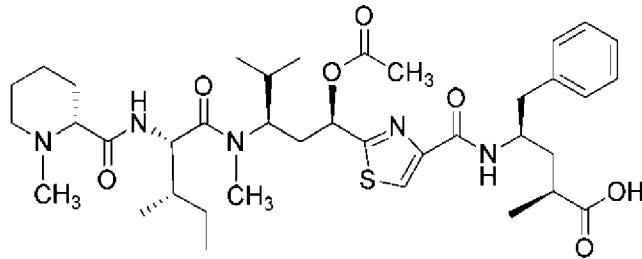
【1199】 50. 如實施例49之方法，其中妥布賴森化合物具有以下結構：



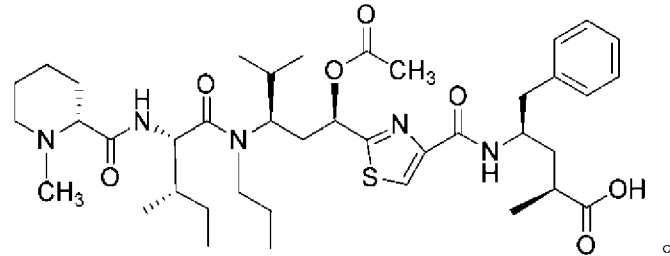
【1202】 或其鹽或C₁-C₄酯，特定言之，甲酯、乙酯或烯丙酯，其

中下標_u為0或1；當存在時， R^{8C} 為-OH； Z^D 不存在或為-CH₂-；各 R^{2D} 係獨立地選自由以下組成之群：-H及-CH₃；且 R^3 為-CH₃、-CH₂CH₃或-CH₂CH₂CH₃。

【1203】 51. 如實施例49之方法，其中妥布賴森化合物具有以下結構：



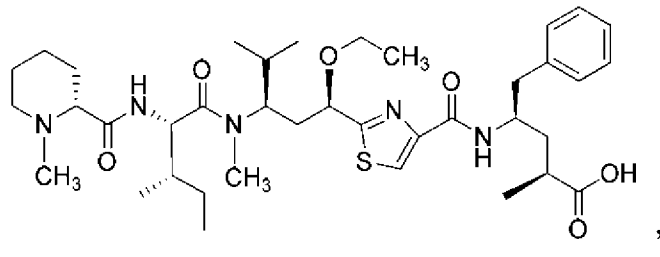
【1204】



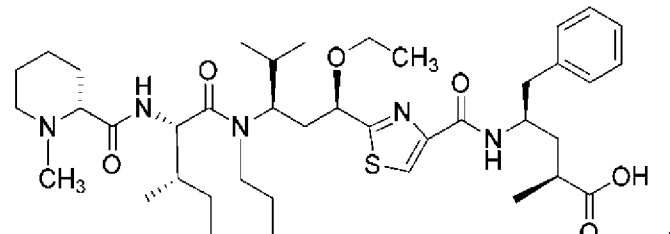
【1205】

【1206】 或其鹽或甲酯、乙酯或烯丙酯。

【1207】 52. 如實施例49之方法，其中妥布賴森化合物具有以下結構：



【1208】



【1209】

【1210】 或其鹽或甲酯、乙酯或烯丙酯。

【1211】 53. 如實施例34至56中任一項之方法，其中適合的極性

非質子性溶劑為乙腈、二氯甲烷、THF、二噁烷或此等溶劑中之兩者或三者之混合物，特定言之，二氯甲烷。

【1212】 54. 如實施例**32**至**53**中任一項之方法，其中對掌性還原劑包含 $\text{BH}_3\text{-DMS}$ 。

【1213】 55. 如實施例**54**之方法，其中對掌性還原劑進一步包含(S)-(-)-CBS。

【1214】 56. 如實施例**24**至**55**中任一項之方法，其中 R^1 及/或 R^{1A} 為第三丁基且第一、第二及/或第三去保護劑包含HCl或TFA。

【1215】 57. 如實施例**56**之方法，其中 R^1 及 R^{1A} 為第三丁基且第一、第二及第三去保護劑為TFA/ CH_2Cl_2 。

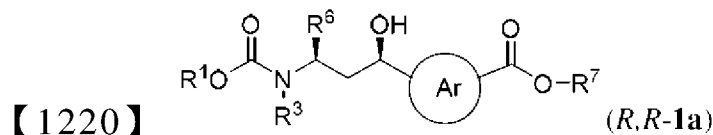
【1216】 58. 如實施例**32**至**57**中任一項之方法，其中第一、第二及第三偶合劑係獨立地選自由以下組成之群：N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽(EDC·HCl)、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氫喹啉(EEDQ)、(1-氰基-2-乙氧基-2-氧亞乙基胺氧基)二甲基胺基-N-嗎啉基-碳正離子六氟磷酸鹽(COMU)、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽/N-羥基丁二醯亞胺、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂(HATU)、疊氮磷酸二苯酯(DPPA)、四氟硼酸氯-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎂、六氟磷酸氟-N,N,N',N'-雙(四亞甲基)甲脒鎂、N,N'-二環己基碳化二亞胺、N-(3-二甲胺基丙基)-N'-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑、四氟硼酸2-氯-1,3-二甲基咪唑并鎂、六氟磷酸(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶鎂、六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基鎂、2-氯-1-甲基吡啶鎂碘化物及丙基膦酸酐。

【1217】 59. 如實施例**32**至**57**中任一項之方法，其中第一、第二

及第三偶合劑係獨立地選自由以下組成之群：HATU及COMU。

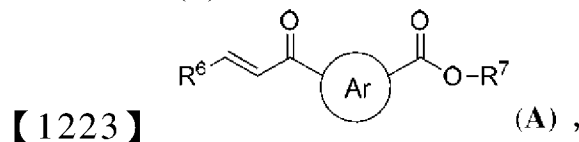
【1218】 **1A.** 一種用於製備組合物之方法，該組合物包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**1a**，

【1219】



【1221】 該方法包含以下步驟：

【1222】 (a)使式**A**化合物：



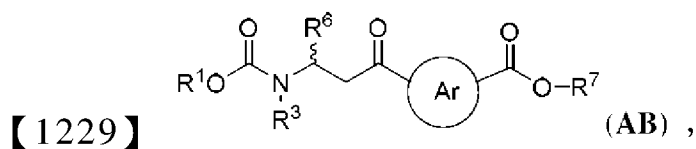
【1224】 其中R⁷為視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₂₀烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烷基、視情況經取代之C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基或其他使得R⁷-O-提供適合的羧酸保護基之部分，

【1225】 與式**B**之胺基甲酸酯化合物之陰離子：

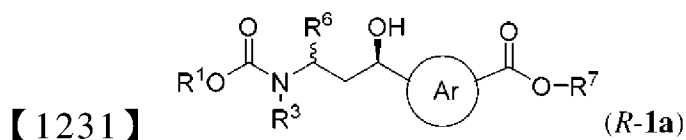
【1226】 R³NHC(O)OR¹ (**B**)，

【1227】 在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對於式**B**化合物陰離子與式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效；及

【1228】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：

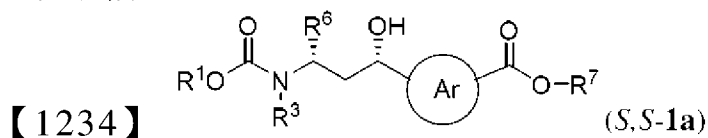


【1230】 (c)使該光學異構體混合物或其組合物與適合的對掌性還原劑接觸，以形成基本上包含非對映異構體之等莫耳混合物之組合物，其中該非對映異構混合物由式***R-1a***表示，



【1232】 其中該組合物進一步基本上包含光學雜質之等莫耳混合物，該等光學雜質為該等非對映異構體之對映異構體，

【1233】 (c')自式***R-1a***非對映異構混合物之組合物分離非對映異構體，以便獲得包含(*R,R*)-式**1a**作為主要光學異構體且具有各自視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**1a**作為主要光學雜質之組合物，其中該主要光學雜質分別具有以下結構：



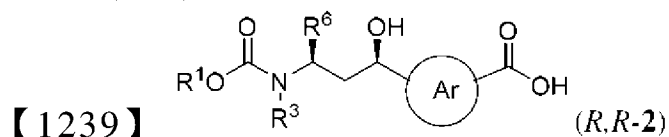
【1235】 其中**AB**、式***R-1a***、*R,R*-式**1a**及(*S,S*)-式**1a**之可變基團保留來自式**A**及式**B**化合物之前述含義。

【1236】 **2A.** 如實施例**1A**之方法，其中適合的極性非質子性溶劑為乙腈、二氯甲烷、THF、二噁烷或此等溶劑中之兩者或三者之混合物，特定言之，二氯甲烷。

【1237】 **3A.** 如實施例**1A**或**2A**之方法，其中該對掌性還原劑為對掌性噁唑硼啶，其係藉由使含BH₃-DMS之THF與適合的對掌性配位體，特定言之(*S*)-(-)-CBS接觸來製備。

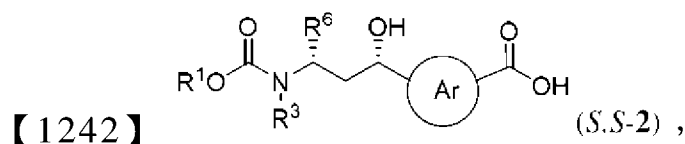
【1238】 **4A.** 一種用於製備組合物之方法，該組合物包含視情況

呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**，



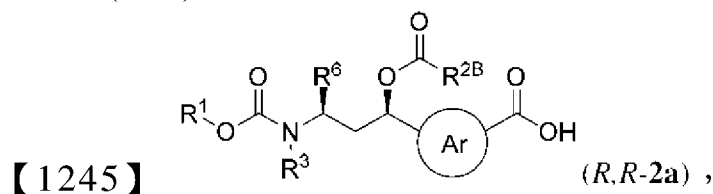
【1240】 該方法包含以下步驟：

【1241】 (d)使自實施例**1A**、**2A**或**3A**之步驟(a)、(b)、(c)及(c')獲得之組合物與適合的水解劑接觸，其中由此獲得之組合物之主要光學異構體為視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**且主要光學雜質為視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2**，具有以下結構：



【1243】 其中*R,R*-式**2**及*S,S*-式**2**之可變基團保留來自式**A**及式**B**化合物之前述含義。

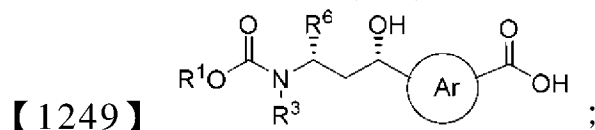
【1244】 **5A.** 一種用於製備組合物之方法，該組合物包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2a**，



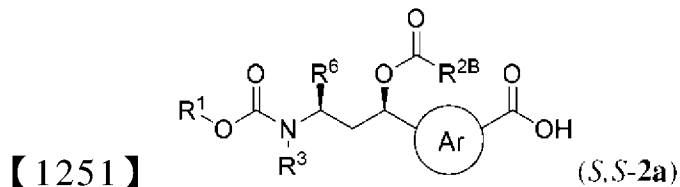
【1246】 該方法包含以下步驟：

【1247】 (d)使自實施例**1A**、**2A**或**3A**之步驟(a)、(b)、(c)及(c')獲得之組合物與適合的水解劑接觸，獲得一種組合物，該組合物包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**作為主要光學異構體，

【1248】 且進一步包含其對映異構體作為主要光學雜質，該對映異構體為視情況呈鹽形式之(*S,S*)-式**2**，該主要光學雜質具有以下結構：



【1250】 及步驟(e)使由此獲得之組合物與適合的醃化劑接觸，獲得包含(*R,R*)-式**2a**作為主要光學異構體及(*S,S*)-式**2a**作為主要光學雜質之組合物，其中該主要光學雜質具有以下結構：



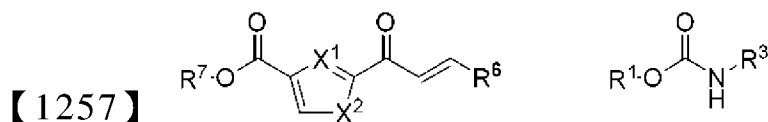
【1252】 其中R^{2B}為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基、不飽和C₃-C₈烷基、C₂-C₈烯基或C₂-C₄炔基，特定言之，-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)=CH₂、-CH=CH₂或-CHC≡CH，更特定言之，-CH₃，且其餘可變基團保留式**A**及式**B**化合物之前述含義。

【1253】 **6A.** 如實施例**4A**或**5A**中任一項之方法，其中實質上或基本上由自步驟(d)及/或步驟(e)獲得之組合物保持來自步驟(c')之組合物之光學純度。

【1254】 **7A.** 如實施例**1A**至**6A**中任一項之方法，其中該步驟(b')分離係藉由矽膠急驟層析進行。

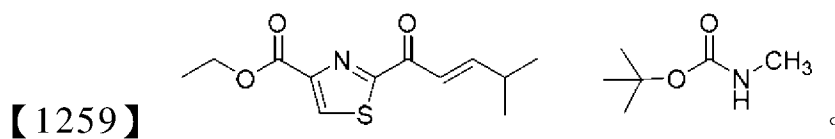
【1255】 **8A.** 如實施例**1A**至**7A**中任一項之方法，其中帶圓圈的Ar為5員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代。

【1256】 **9A.** 如實施例**1A**至**8A**中任一項之方法，其中步驟(a)之化合物**A**及化合物**B**具有以下結構：

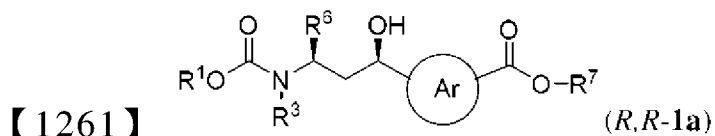


【1258】 其中，X¹為=N-；且X²為S、O或N(RX²)-，或X¹為=C(RX¹)-；且X²為NR^{X2}，其中R^{X1}及R^{X2}係獨立地選自由以下組成之群：-H、-CH₃或-CH₂CH₃；R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芴基或烯

丙基，或其他使得 R^1 -OC(=O)-為適合的氮保護基之部分，特定言之，第三丁基；且 R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_6 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_6 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_6 雜烷基，特定言之， $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ； R^6 為 C_1 - C_6 烷基，特定言之， $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ；且 R^7 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_{20} 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_{20} 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烷基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 烯基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烯基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 炔基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜炔基、視情況經取代之 C_6 - C_{24} 芳基、視情況經取代之 C_5 - C_{24} 雜芳基或視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜環基，或其他使得 R^7 -O-提供適合的羧酸保護基之部分，特定言之， R^7 為 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ，特定言之，化合物**A**及化合物**B**具有以下結構：



【1260】 **1B.** 一種用於製備組合物之方法，該組合物包含具有以下結構之視情況呈鹽形式之 (R,R) -式**1a**：

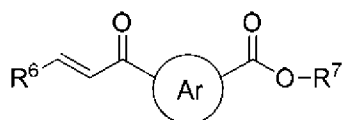


【1262】 其中帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；

【1263】 R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-萘基或烯丙基，或其他使得 R^1 -OC(=O)-為適合的氮保護基之部分；且 R^3 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_8 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_8 烷基或視情況經取代之 C_3 - C_8 雜烷基； R^6 為 C_1 - C_8 烷基；且 R^7 為視情況經取代之飽和 C_1 - C_{20} 烷基、視情況經取代之不飽和 C_3 - C_{20} 烷基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烷基、視情

況經取代之C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基或視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基，或其他使得R⁷-O-提供適合的羧酸保護基之部分，

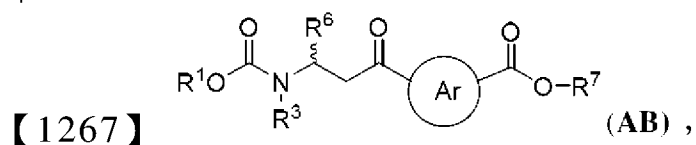
【1264】 該方法包含以下步驟：(a)使式A化合物：



【1265】 (A)，在適合的極性非質子性溶劑中與

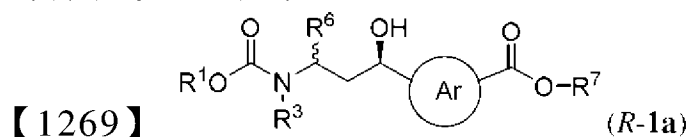
式B：R³NHC(O)OR¹ (B)之化合物之胺基甲酸酯陰離子接觸，其中該接觸對該式B化合物陰離子與該式A化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效；及

【1266】 (b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成各自視情況呈鹽形式的妥布瓦林中間體之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式AB表示：



【1267】 (AB)，

【1268】 (c)使該光學異構體混合物與適合的對掌性還原劑接觸，以形成基本上包含非對映異構體之等莫耳混合物之組合物，其中該非對映異構混合物由式R-1a表示，

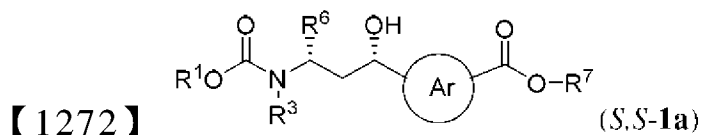


【1269】 (R-1a)

【1270】 其中該組合物進一步基本上包含光學雜質之等莫耳混合物，該等光學雜質為該等非對映異構體之對映異構體；

【1271】 (c')自式R-1a非對映異構混合物之組合物分離非對映異構體，獲得包含(R,R)-式1a作為主要光學異構體及視情況呈鹽形式之具有以

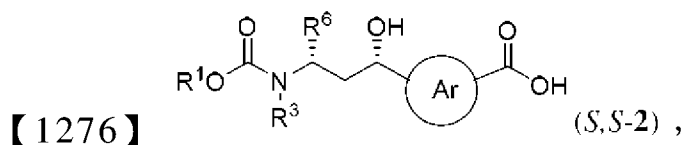
下結構之(*S,S*)-式**1a**作為主要光學雜質之組合物：



【1273】 其中**AB**、式**R-1a**、*R,R*-式**1a**及(*S,S*)-式**1a**之可變基團保留來自式**A**及式**B**化合物之前述含義。

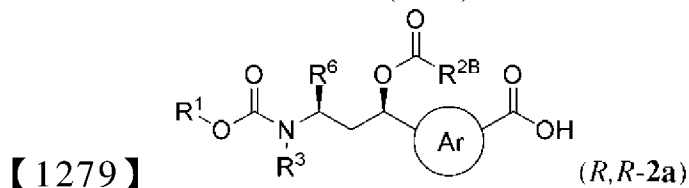
【1274】 **2B.** 一種用於製備包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**之組合物之方法，該方法包含以下步驟：

【1275】 (c)使自實施例1之步驟(a)、(b)、(c)及(c')獲得之(*R,R*)-式**1a**之組合物與適合的水解劑接觸，獲得具有視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**作為主要光學異構體且具有視情況呈鹽形式之具有以下結構之(*S,S*)-式**2**作為主要光學雜質的組合物：



【1277】 其中(*R,R*)-式**2**及(*S,S*)-式**2**之可變基團保留來自式**A**及式**B**化合物之前述含義。

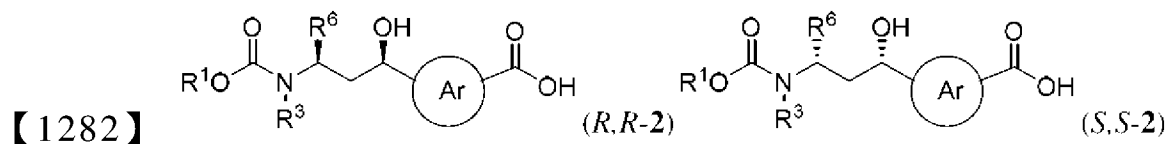
【1278】 **3B.** 一種用於製備組合物之方法，該組合物包含具有以下結構之視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2a**：



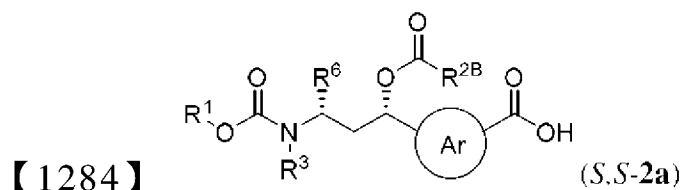
【1280】 該方法包含以下步驟：

【1281】 (c)使自實施例1之步驟(a)、(b)、(c)及(c')獲得之(*R,R*)-式**1a**之組合物與適合的水解劑接觸，獲得包含視情況呈鹽形式之(*R,R*)-式**2**作為主要光學異構體且具有(*S,S*)-式**2**作為主要光學作為主要光學雜質的組

合物，其中視情況呈鹽形式之主要光學異構體及主要光學雜質分別具有以下結構：



【1283】 及步驟(d)：使由此獲得之(R,R)-式**2**之組合物與適合的醃化劑接觸，獲得包含(R,R)-式**2a**作為主要光學異構體及(S,S)-式**2a**作為主要光學雜質的組合物，其中視情況呈鹽形式之主要光學雜質具有以下結構：



【1285】 其中R^{2B}為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基、不飽和C₃-C₈烷基、C₂-C₈烯基或C₂-C₄炔基，特定言之，-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂、-CH₂CH(CH₃)₂、-CH₂C(CH₃)₃、-CH₂C(CH₃)=CH₂、-CH=CH₂或-CHC≡CH，更特定言之，-CH₃，且其餘可變基團保留式**A**及式**B**化合物之前述含義。

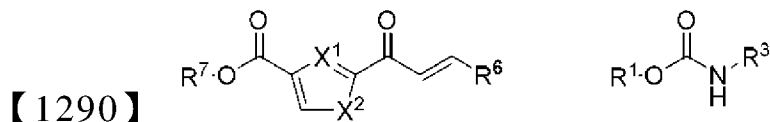
【1286】 **4B.** 如實施例**2B**或**3B**之方法，其中實質上或基本上由自步驟(c)及/或步驟(d)獲得之組合物保持來自步驟(c')之組合物的光學純度。

【1287】 **5B.** 如實施例**1B**至**4B**中任一項之方法，其中該步驟(c')分離係藉由矽膠急驟層析進行。

【1288】 **6B.** 如實施例**1B**至**5B**中任一項之方法，其中帶圓圈的Ar為5員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代。

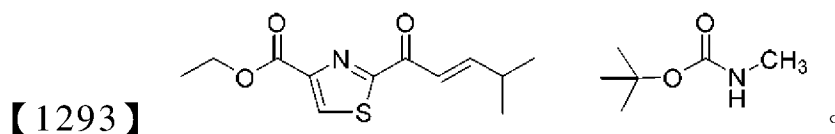
【1289】 **7B.** 如實施例**1B**至**6B**中任一項之方法，其中步驟(a)之

化合物A及化合物B分別具有以下結構：



【1291】 其中， X^1 為=N-；且 X^2 為S、O或 $N(R^{X2})$ -，或 X^1 為 $=C(R^{X1})$ -；且 X^2 為 NR^{X2} ，其中 R^{X1} 及 R^{X2} 係獨立地選自由以下組成之群：-H、-CH₃或-CH₂CH₃；

【1292】 R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芴基或烯丙基或其他使得 R^1 -OC(=O)-為適合的氮保護基之部分，特定言之，第三丁基；且 R^3 為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基或視情況經取代之C₃-C₆雜烷基，特定言之，-CH₃或-CH₂CH₂CH₃； R^6 為C₁-C₆烷基，特定言之，-CH(CH₃)₂，且 R^7 為視情況經取代之不飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₂₀烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烷基、視情況經取代之C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基或視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基或其他使得 R^7 -O-提供適合的羧酸保護基之部分，特定言之， R^7 為-CH₃或-CH₂CH₃，特定言之，化合物A及化合物B具有以下結構：



【1294】 8B. 如實施例1B至7B中任一項之方法，其中胺基甲酸酯陰離子係藉由使式B化合物在約-20℃至約-40℃下在適合的極性非質子性溶劑中與有效用於使式B化合物之胺基甲酸酯官能基去質子化之位阻鹼接觸來製備。

【1295】 9B. 如實施例8B之方法，其中該位阻鹼為含KHMDs之

THF。

【1296】 **10B.** 如實施例**8B**或**9B**之方法，其中用於製備胺基甲酸酯陰離子之適合的極性非質子性溶劑與用於進行步驟(a)之氮雜邁克爾共軛加成之適合的極性非質子性溶劑相同。

【1297】 **11B.** 如實施例**1B**至**10B**中任一項之方法，其中步驟(a)係藉由添加妥布瓦林**A**中間體溶液至式**B**化合物陰離子溶液，同時保持約-20℃至約-40℃之反應溫度來進行，其中兩種溶液均在相同的適合之極性非質子性溶劑中。

【1298】 **12B.** 如實施例**1B**至**11B**中任一項之方法，其中適合的極性非質子性溶劑為二乙醚、THF或二噁烷或此等溶劑中之兩者或三者之混合物，特定言之，THF。

【1299】 **13B.** 如實施例**1B**至**12B**中任一項之方法，其中步驟(b)淬滅係藉由向步驟(a)之反應混合物中添加50% AcOH/水來進行。

【1300】 **14B.** 如實施例**1B**至**13B**中任一項之方法，其中該對掌性還原劑為對掌性噁唑硼啶，其係藉由使含BH₃-DMS之THF與適合的對掌性配位體，特定言之，(S)-(-)-CBS接觸來製備。

【1301】 **15B.**如實施例**14B**之方法，其中藉由以下方式在弱配位極性非質子性溶劑中進行步驟(c)：在約-10℃至約4℃之間的溫度下摻合BH₃-SMe₂之溶液與(S)-(-)-CBS配位體之溶液，隨後攪拌約5分鐘至約30分鐘，以形成所需對掌性還原劑，接著使對掌性還原劑冷卻至約-20℃至約-50℃之間，然後添加式**AB**妥布瓦林中間體混合物之溶液，同時實質上保持對掌性還原劑之原始溫度，隨後攪拌所得反應混合物直至式**AB**妥布瓦林中間體實質上或基本上完全耗盡。

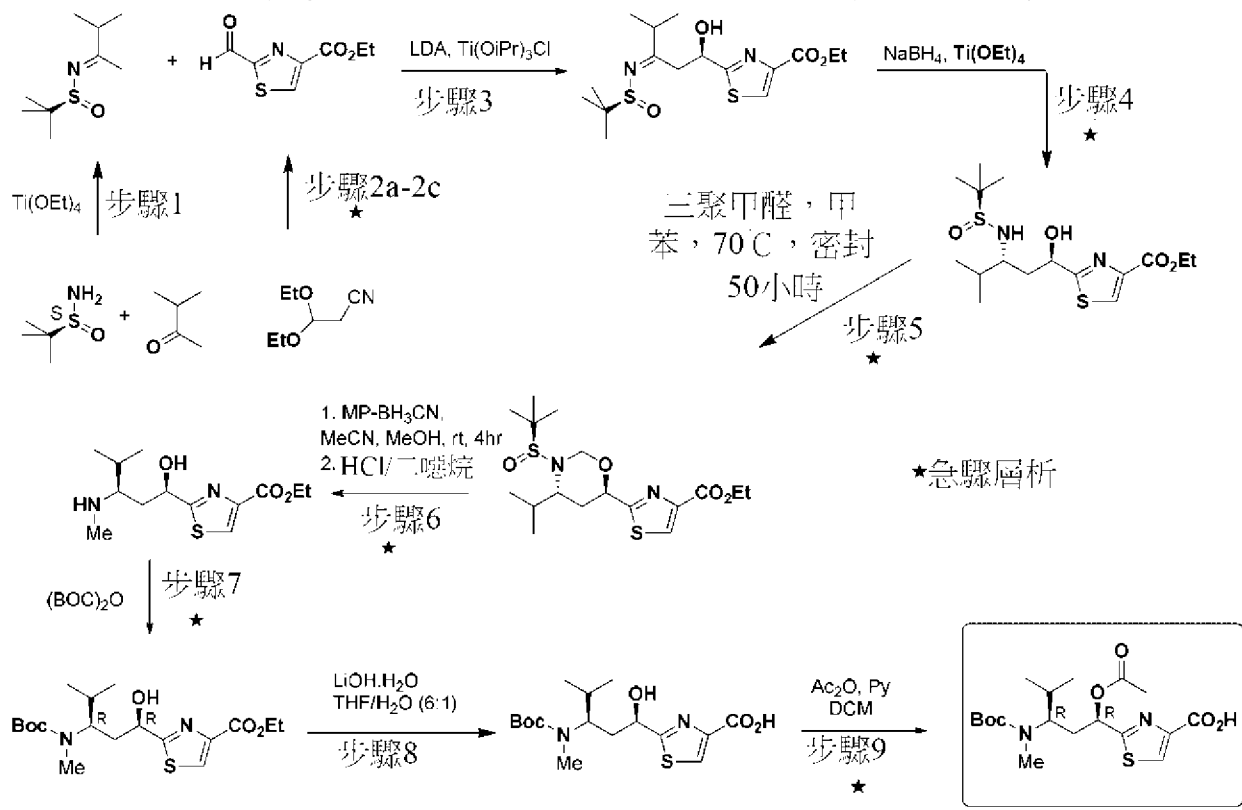
【1302】 **16B**. 如實施例**14B**之方法，其中藉由以下方式在THF中進行步驟(c)：在約-4℃或約0℃之間的溫度下，以約5%至約10%之間的莫耳過量摻合BH₃-SMe₂之溶液與(S)-(-)-CBS配位體之溶液，隨後攪拌約15分鐘或約10分鐘，以形成所需對掌性還原劑，接著使對掌性還原劑冷卻至約-40℃，然後添加式**AB**妥布瓦林中間體混合物之溶液，同時實質上保持對掌性還原劑之原始溫度，隨後攪拌所得反應混合物直至式**AB**妥布瓦林中間體實質上或基本上完全耗盡。

實例

【1303】 一般反應流程

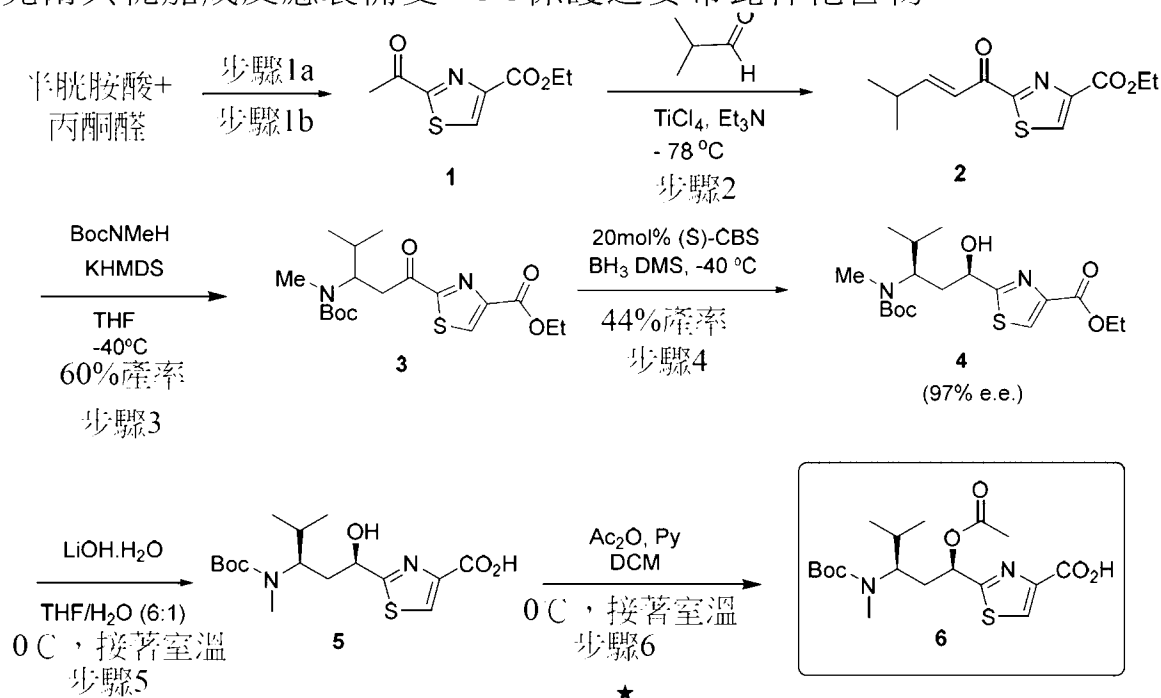
【1304】 以市售材料為起始物質，藉由文獻描述之途徑及本發明之涉及過渡(II)金屬催化之氮雜-邁克爾反應(aza-Michael reaction)之途徑製備受BOC保護之妥布瓦林分別展示於流程1及2中。

【1305】 流程1：基於文獻先例製備受BOC保護之妥布瓦林：



【1306】 用於製備脫乙醯基-妥布瓦林乙酯之流程1至步驟6之反應順序由Ellman等人，*J. Org. Chem.* (2008) **73**：4326-4396描述，其中由市售二乙氧基乙腈及3-溴丙酮酸酯在3個步驟(步驟2a-2c)中製備用於步驟3之起始物質2-甲醯基噻唑-4-甲酸乙酯(78%總產率)，如由Ellman等人，*J. Amer. Chem. Soc.* (2006) **128**：16018-16019，使用Inami，K.及Shiba，T. *Bull. Chem. Soc. (Jpn)* (1985) **58**：352-360之方法所報導。該噻唑中間體之製備需要急驟層析以用於純化中間體2-(二乙氧基甲基)-4-噻唑甲酸乙酯。接著，2-((1*R*,3*R*)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)-胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯(受BOC保護之妥布瓦林)之製備需要由步驟6提供之脫乙醯基-妥布瓦林乙酯之二級胺之BOC保護，接著進行乙酯之水解及羥基之醯化(步驟7-9)。因此，流程1需要10個步驟以自市售物質得到受BOC保護之妥布瓦林。

【1307】 流程2. 使用*N*-烷基-胺基甲酸酯陰離子經由無過渡金屬氮雜-邁克爾共軛加成反應製備受BOC保護之妥布瓦林化合物。



【1308】 根據Zanda等人，*Angew. Chem. Int'l. Ed.* (2007) **46**：

第 265 頁(發明說明書)

3526-3529之方法，藉由流程2之步驟2中異丁醛與2-乙醯基噻唑-4-甲酸乙酯(1)之縮合來製備中間體(*E*)-2-(4-甲基戊-2-烯醯基)噻唑-4-甲酸乙酯(2)。如Zanda等人報導，以半胱胺酸及丙酮醛為起始物質，在2個步驟(步驟1a及1b)中獲得噻唑起始物質(52%總產率)。因此，與流程1需要10個步驟相比，以市售物質為起始物質，流程2涉及7個步驟。

【1309】 在流程2之步驟3中使BOC-NHMe之胺基甲酸酯陰離子與化合物2發生氮雜-邁克爾共軛加成，得到外消旋2-(3-((第三丁氧基羰基)-(甲基)胺基)4-甲基戊醯基)噻唑-4-甲酸乙酯(3)。化合物3之流程2之步驟4之對掌性酮還原在後續藉由急驟層析移除不合需要的非對映異構體之後，產生非對映異構乙醇2-((1*R*,3*R*)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)-胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯(4)。相比之下，使用步驟1之(*S*)-亞砷(其必須以化學計量之量使用)作為對掌性助劑，獲得來自流程1之步驟6之所需(*R,R*)-非對映異構體。

【1310】 製備對掌性配位體(*S*)-CBS，其為(*S*)-(-)-2-(二苯基羥基甲基)吡咯啉，且其與BH₃-Me₂S結合用於酮之立體選擇性還原之用途由Corey等人，*J. Amer. Chem. Soc.* (1987)，109：5551-5553描述。該等及其他適用於流程2中之立體選擇性還原以用於製備妥布瓦林類似物之對掌性配位體亦由Corey等人，*Angew. Chem, Int'l. Ed.* (1998) 37：1986-2012描述。

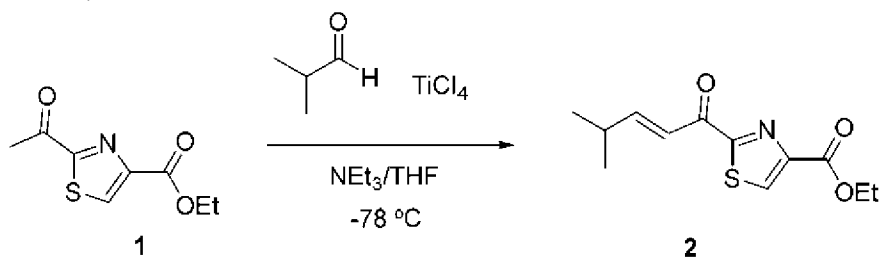
【1311】 來自流程1之步驟6之脫乙醯基-妥布瓦林乙酯之總產率據報導為40%；然而，反應規模使得僅獲得約150 mg。按比例擴大至公克規模證明在密封管反應在85℃下需要12天時更棘手(77%產率)。歸因於產率顯著降低(41%)，證明嘗試藉由提高溫度(125℃，60小時)來縮短反應時

間以更符合製造要求係無效的。此外，嘗試保護二級胺以實現乙醯化，從而得到由BOC保護之妥布瓦林，其產生了令人失望的55%產率。

【1312】除棘手的密封管反應以外，在步驟7之中間體2-((1*R*,3*R*)-1-羥基-4-甲基-3-(甲基胺基)戊基)噻唑-4-甲酸乙酯(脫乙醯基-妥布瓦林乙酯)之BOC保護期間發生流程1中最大的材料損失，如先前所提及。不受理論約束，咸信在反應順序後期，在引入BOC保護基(其應為簡單保護步驟)時的此類廣泛損失係歸因於逆向氮雜-邁克爾反應。正向方向的氮雜-邁克爾反應，如流程2之步驟2中所示，允許在反應順序早期直接引入由BOC保護之甲基胺基部分。當以毫克規模進行時，儘管步驟3中存在(*E*)-2-(4-甲基戊-2-烯醯基)噻唑-4-甲酸酯不完全轉化成外消旋式2-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)4-甲基戊醯基)噻唑-4-甲酸乙酯，但在更短的反應順序中更早出現材料損失，使得與來自流程2之5.3%相比，根據流程2製備之2-((1*R*,3*R*)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯(由BOC保護之妥布瓦林)之總產率為15.9%。此外，除不能按比例擴大流程1之密封管反應及在BOC保護期間之材料損失以外，流程2自製造角度來看亦為不實用的，因為需要總共7次層析純化。

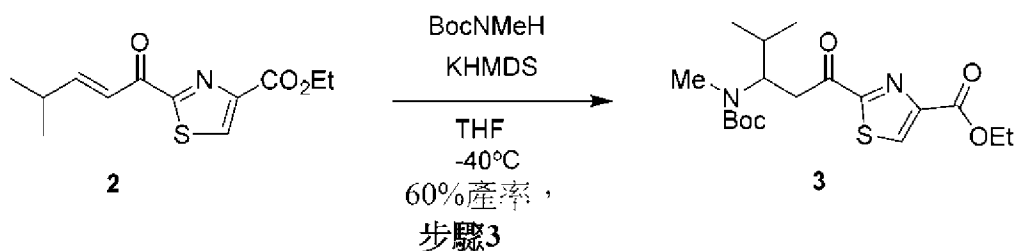
【1313】**總體資訊.**所有市售無水溶劑皆未經進一步純化即使用。用CombiFlash Rf+系統進行矽膠層析。所有市售無水溶劑皆未經進一步純化即使用。用CombiFlash Rf+系統進行矽膠層析。在環境溫度下，使用Phenomenex Kinetex XB-C18 RP管柱(150×4.5 mm，2.6 μm)，PN：00F-4496-E0，用Agilent 1200 HPLC進行分析型HPLC，在240 nm下偵測，用經35 min之5%至95%乙腈/水(0.1%甲酸)之線性梯度溶離(1.0 mL/min)(方法A)或用經15 min之25%至90%乙腈/水(0.1%甲酸)之線性梯

度溶離(方法B)。在環境溫度下，使用Chiral pak IB-3 (4.6×150 mm，3 μm)管柱，用Agilent 1260 HPLC進行對掌性分析型層析，在220 nm下偵測，用經30 min之60:40水:乙腈(0.1%甲酸)之等度梯度溶離(流動速率=1.0 mL/min) (方法C)。



【1314】 實例1：(E)-2-(4-甲基戊-2-烯醯基)噻唑-4-甲酸乙酯。

【1315】 在0℃下向2-乙醯基噻唑-4-甲酸乙酯(1，11.6 g，58.2 mmol)於無水THF (200 mL)中之溶液中緩慢添加1 N TiCl₄於甲苯中之溶液(128 mL，128 mmol)。在0℃下攪拌混合物30 min。將溶液冷卻至-78℃。在-78℃下逐滴僅添加Et₃N (18 mL，535 mmol)。在-78℃下繼續攪拌10 min。逐滴添加異丁醛(6.5 mL，2.3 mmol)。在-78℃下攪拌反應混合物1 h，接著使溶液升溫至室溫。相繼用50% NH₄Cl飽和水溶液及EtOAc淬滅反應物。用EtOAc萃取水相五次。將所收集之有機相經無水Na₂SO₄乾燥、過濾且濃縮。藉由急驟管柱純化來純化殘餘物，得到9.2 g呈黃色油狀物之標題化合物(2，63%分離產率)。¹H NMR與文獻一致 (*J. Org. Chem.* **2016**，81，10302-10320)，MS [M+H] m/z = 254.0598 (實驗值)。

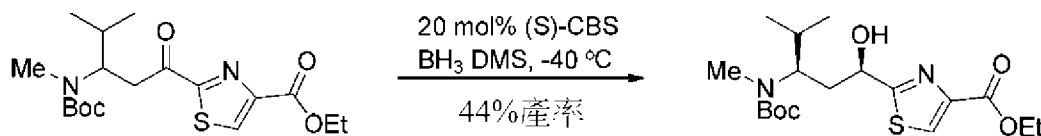


【1316】 實例2：2-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)4-甲基戊醯基)

噻唑-4-甲酸乙酯。

【1317】 在40°C下向13.4 mL甲基胺基甲酸第三丁酯(102.9 mmol, 200 mol%)於200 mL THF中之溶液中逐滴添加100 mL KHMDS (1 M於THF中, 102.9 mmol, 200 mol%)。在40°C下向反應溶液中逐滴添加含13 g (E)-2-(4-甲基戊-2-烯基)噻唑-4-甲酸乙酯(**2**, 51.4 mmol, 100 mol%)之100 mL THF。隨後, 在-40°C下再攪拌反應物2h。接著用52 mL 50% AcOH/H₂O淬滅溶液且使其升溫至rt。向經淬滅之反應混合物中添加水。收集經分離之有機層且經Na₂SO₄乾燥並過濾。在真空中蒸發濾液, 以提供11.8 g標題化合物。

【1318】 ¹H NMR與其結構一致。MS [M+Na] m/z = 407.1250 (實驗值)。HPLC (方法B): t_R = 11.7 min。



【1319】 實例3: 2-((1R,3R)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯。

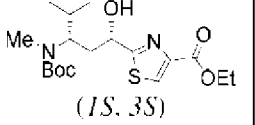
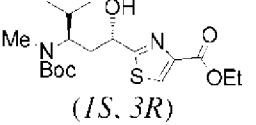
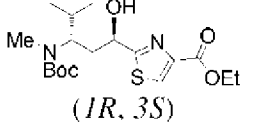
【1320】 在0°C下向(S)-CBS催化劑(1.0 M於THF中, 3.74 mL, 3.74 mmol)於THF (130 mL)中之溶液添加BH₃•SMe₂ (2.0 M於THF中, 9.85 mL, 19.68 mmol)。在攪拌10 min之後, 使所得反應混合物冷卻至-40°C, 接著添加2-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯(7.2 g, 18.75 mmol)於THF (65 mL)中之溶液, 接著攪拌18 h, 同時使溫度逐漸升高至室溫。接著, 用MeOH (130 mL)淬滅反應物且在減壓下移除溶劑。藉由急驟管柱純化來純化殘餘物, 得到呈油狀物之3.27 g (44%分離產率, 97.3% e.e.)標題(1R,3R)-非對映異構體。MS

[M+Na] m/z = 409.1461 (實驗值)，其亦提供呈經純化形式之(1*R*,3*S*)-非對映異構體。藉由對掌性層析及旋光度進行之彼等兩種非對映異構體之光學表徵如下。

【1321】 HPLC (方法C)： t_R (1*R*,3*R*) = 17.2 min， $[\alpha]^{21.6}_D$ (c = 10，MeCN) -7.7度； t_R (1*R*,3*S*) = 7.7 min (方法C)， $[\alpha]^{21.6}_D$ (c = 10，MeCN) +37.3度。

【1322】 在急驟層析之前及之後，標題化合物(1*R*,3*R*)-BOC-脫乙醯基-Tuv-OEt及其光學異構體之百分比量展示於下表2中。

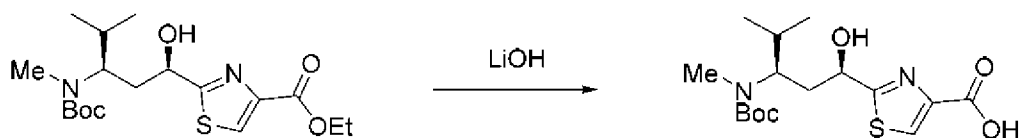
【1323】 表2：BOC-脫乙醯基-Tuv-OEt之光學異構體之相對(%)量

	 (1 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)	 (1 <i>S</i> , 3 <i>S</i>)	 (1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)	 (1 <i>R</i> , 3 <i>S</i>)
粗光學異構體	49.35	0.675	0.675	49.35
經分離光學異構體	98.65	1.35	0	0

【1324】 藉由分析型對掌性層析，藉由先前報導之立體選擇性途徑之延伸部分(*J. Org. Chem.* 2008，73：4362-4369)製備之(1*R*,3*R*)-BOC-脫乙醯基-Tuv-OEt與表2中展示之主要經分離之光學異構體一致，且¹H-NMR光譜亦一致。

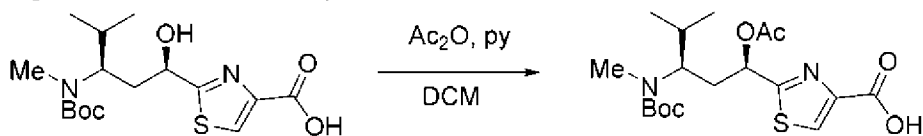
【1325】 對於在粗產物中發現之表2之兩種較少光學雜質之光學表徵，用(*R*)-CBS催化劑還原2-(3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-甲基戊醯基)-噻唑-4-甲酸乙酯以獲得彼等化合物作為主要光學產物。彼等兩種經分離之非對映異構體在移除其各別對映異構體之後的光學表徵如下：

【1326】 HPLC (方法C)： t_R (1*S*,3*R*) = 7.7 min.； t_R (1*S*,3*S*) = 12.1 min (方法C)， $[\alpha]^{21.9}_D$ (c = 10，MeCN) +7.6度。



【1327】 實例4：2-((1R,3R)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸。

【1328】 在0℃下，向2-((1R,3R)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.4 g, 3.7 mmol)於THF (26 mL)中之溶液中添加LiOH單水合物(0.19 g, 4.4 mmol)於水(5 mL)中之溶液。使所得反應溶液逐漸升溫至室溫保持16h，接著用飽和KHSO₄淬滅且用EtOAc稀釋。收集有機相且用EtOAc萃取剩餘水相兩次。將經合併之有機萃取物用鹽水洗滌，接著經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗標題化合物(1.3 g, 96%分離產率)。



【1329】 實例5：2-((1R,3R)-1-乙醯氧基-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸。

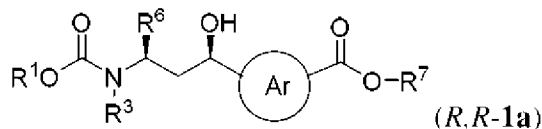
【1330】 在0℃下，經5分鐘向2-((1R,3R)-3-((第三丁氧基羰基)(甲基)胺基)-1-羥基-4-甲基戊基)噻唑-4-甲酸(3.51 mmol)於DCM (25 mL)中之溶液中添加吡啶(1.5 mL, 18.42 mmol)。經10分鐘向溶液中添加Ac₂O (1.5 mL, 16.84 mmol)。移除冰浴，且使反應溶液升溫至室溫保持16h。在0℃下，向反應混合物中逐滴添加水(10 mL)。接著移除冰浴，且在RT下劇烈攪拌反應混合物1小時。用DCM (10 mL)稀釋溶液。收集有機層。用DCM萃取水相三次。相繼用10%檸檬酸溶液及水萃取有機相。有機層經無水Na₂SO₄乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質。藉由急驟層析純化粗物質，得到1.215 g呈白色泡沫之標題化合物(BOC-Tuv-OH) (86%產率)。¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3)與關於BOC-Tuv-OH所報導一致(Columbo, R. 等人, *J. Org. Chem.* (2016) **81**: 10302-10320); $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z = 400.9301$ (實驗值), HPLC (方法A): $t_R = 19.24$ 分鐘。

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種用於製備組合物之方法，該組合物包含式*R,R*-**1a**化合物：



或其鹽，其中帶圓圈的Ar為1,3-伸苯基或5員或6員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代；

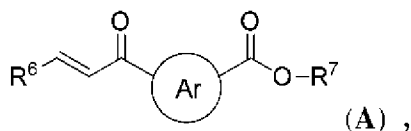
R¹為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芴基或烯丙基，或其他使得R¹-OC(=O)-為適合的氮保護基之部分；

R³為視情況經取代之飽和C₁-C₈烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₈烷基或視情況經取代之C₃-C₈雜烷基；

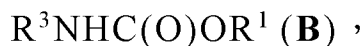
R⁶為視情況經取代之C₁-C₈烷基；及

R⁷為視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₂₀烷基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烷基、視情況經取代之C₂-C₂₀烯基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜烯基、視情況經取代之C₂-C₂₀炔基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜炔基、視情況經取代之C₆-C₂₄芳基、視情況經取代之C₅-C₂₄雜芳基、視情況經取代之C₃-C₂₀雜環基或其他使得R⁷-O-提供適合的羧酸保護基之部分，該方法包含以下步驟：

(a)使式**A**化合物：

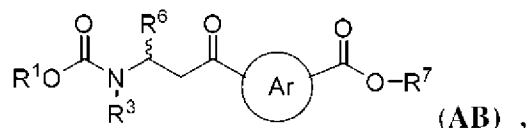


與式**B**化合物之胺基甲酸酯陰離子：

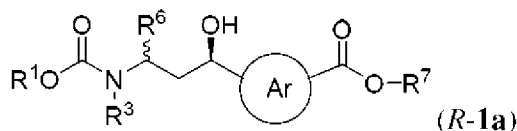


在適合的極性非質子性溶劑中接觸，其中該接觸對於該式**B**化合物陰離子與該式**A**化合物之氮雜-邁克爾共軛加成有效；及

(b)用布倫斯特酸淬滅來自該共軛加成之反應混合物，以形成中間體或其鹽之光學異構體混合物或包含該混合物或基本上由該混合物組成之組合物，其中該光學異構體混合物由式**AB**表示：

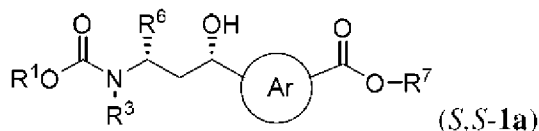


(c)使該光學異構體混合物與適合的對掌性還原劑接觸，以形成基本上包含非對映異構體之等莫耳混合物之組合物，其中該非對映異構體混合物由式**R-1a**表示，



其中該組合物進一步基本上包含光學雜質之等莫耳混合物，該等光學雜質為該等非對映異構體之對映異構體；

(c')自該式**R-1a**非對映異構體混合物之該組合物分離該等非對映異構體，以獲得包含式**R,R-1a**化合物作為主要光學異構體及式**S,S-1a**化合物或其鹽作為主要光學雜質之組合物：



其中**A**、**B**、**AB**、式**R-1a**及式**S,S-1a**之可變基團保留來自該式**R,R-1a**化合物之前述含義。

【第2項】

如請求項**1**之方法，其中來自步驟(c')之該組合物的光學純度係實質

上或基本上藉由自步驟(c)獲得之該組合物保持。

【第3項】

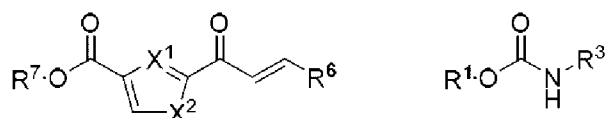
如請求項1之方法，其中該步驟(c')分離係藉由矽膠急驟層析進行。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中帶圓圈的Ar為5員含氮1,3-伸雜芳基，其視情況在其餘位置經取代。

【第5項】

如請求項4之方法，其中步驟(a)之化合物A及化合物B分別具有以下結構：



其中，

X^1 為=N-；及

X^2 為S、O或 $N(R^{X2})$ -，或

X^1 為=C(R^{X1})-；及

X^2 為 NR^{X2} ，

其中 R^{X1} 及 R^{X2} 係獨立地選自由以下組成之群：-H、-CH₃或-CH₂CH₃；

R^1 為視情況經取代之苯基、第三丁基、9-芴基或烯丙基，或其他使得 $R^1-OC(=O)-$ 為適合的氮保護基之部分；及

R^3 為視情況經取代之飽和C₁-C₆烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₆烷基或視情況經取代之C₃-C₆雜烷基；

R^6 為C₁-C₆烷基；及

R^7 為視情況經取代之飽和C₁-C₂₀烷基、視情況經取代之不飽和C₃-C₂₀

烷基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烷基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 烯基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜烯基、視情況經取代之 C_2 - C_{20} 炔基、視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜炔基、視情況經取代之 C_6 - C_{24} 芳基、視情況經取代之 C_5 - C_{24} 雜芳基或視情況經取代之 C_3 - C_{20} 雜環基，或其他使得 R^7 -O-提供適合的羧酸保護基之部分。

【第6項】

如請求項5之方法，其中 R^1 為第三丁基。

【第7項】

如請求項5之方法，其中 R^3 為 CH_3 或 $CH_2CH_2CH_3$ 。

【第8項】

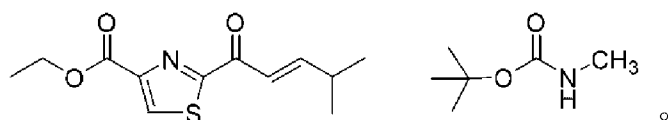
如請求項5之方法，其中 R^6 為 $CH(CH_3)_2$ 。

【第9項】

如請求項5之方法，其中 R^7 為 CH_3 或 CH_2CH_3 。

【第10項】

如請求項5之方法，其中化合物A及化合物B分別具有以下結構：



【第11項】

如請求項5之方法，其中該胺基甲酸酯陰離子係藉由使該式B化合物在約-20℃至約-40℃下在適合的極性非質子性溶劑中與有效用於使該式B化合物之胺基甲酸酯官能基去質子化之位阻鹼接觸來製備。

【第12項】

如請求項11之方法，其中該位阻鹼為含雙(三甲基矽基)胺基鉀

(KHMDs)之THF。

【第13項】

如請求項11之方法，其中用於製備該胺基甲酸酯陰離子之該適合的極性非質子性溶劑與用於進行步驟(a)之該氮雜邁克爾共軛加成的極性非質子性溶劑相同。

【第14項】

如請求項5之方法，其中步驟(a)係藉由將式A中間體之溶液添加至式B化合物陰離子溶液中，同時保持約-20℃至約-40℃之反應溫度來進行，其中兩種溶液均處於相同的適合之極性非質子性溶劑中。

【第15項】

如請求項14之方法，其中該適合的極性非質子性溶劑為二乙醚、THF或二噁烷或此等溶劑中之兩者或三者之混合物。

【第16項】

如請求項15之方法，其中該適合的極性非質子性溶劑為THF。

【第17項】

如請求項5之方法，其中步驟(b)淬滅係藉由添加50% AcOH/水至步驟(a)之該反應混合物中來進行。

【第18項】

如請求項5之方法，其中該對掌性還原劑為對掌性噁唑硼啶，其係藉由使含BH₃-DMS之THF與適合的對掌性配位體接觸來製備。

【第19項】

如請求項18之方法，其中該對掌性還原劑為(S)-(-)-2-(二苯基羥基甲基)吡咯啉((S)-(-)-CBS)。

【第20項】

如請求項**5**之方法，其中藉由以下方式在弱配位極性非質子性溶劑中進行步驟(c)：在約-10℃至約4℃之間的溫度下摻合BH₃-SMe₂之溶液與(S)-(-)-CBS配位體之溶液，隨後攪拌約5分鐘至約30分鐘，以形成所需對掌性還原劑，接著使該對掌性還原劑冷卻至約-20℃至約-50℃之間，然後添加式**AB**中間體混合物之溶液，同時實質上保持該對掌性還原劑之原始溫度，隨後攪拌所得反應混合物直至式**AB**中間體實質上或基本上完全耗盡。

【第21項】

如請求項**5**之方法，其中藉由以下方式在THF中進行步驟(c)：在約-4℃或約0℃之間的溫度下，以約5%至約10%之間的莫耳過量摻合BH₃-SMe₂之溶液與(S)-(-)-CBS配位體之溶液，隨後攪拌約15分鐘或約10分鐘，以形成所需對掌性還原劑，接著使該對掌性還原劑冷卻至約-40℃，然後添加式**AB**中間體混合物之溶液，同時實質上保持該對掌性還原劑之原始溫度，隨後攪拌所得反應混合物直至式**AB**中間體實質上或基本上完全耗盡。