



(21)申請案號：109135376

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 10 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D401/04 (2006.01)

C07D239/30 (2006.01)

C07D213/50 (2006.01)

(30)優先權：2019/10/14 新加坡

10201909596R

(71)申請人：新加坡商藝思高艾斯特私人有限公司 (新加坡) ESCO ASTER PTE. LTD. (SG)
新加坡(72)發明人：阿布拉罕拉庫瑪 古路巴珊 ABRAHAM RAJKUMAR, GURUBATHAM (IN)；林
曉蓮 LIN, XIANGLIANG (SG)

(74)代理人：劉法正；尹重君

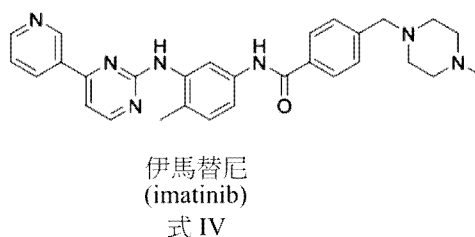
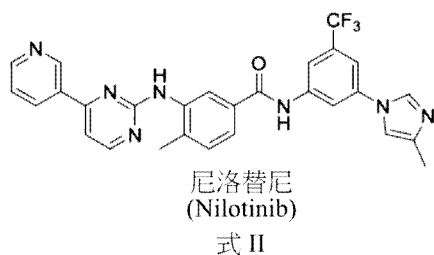
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：24 項 圖式數：0 共 63 頁

(54)名稱

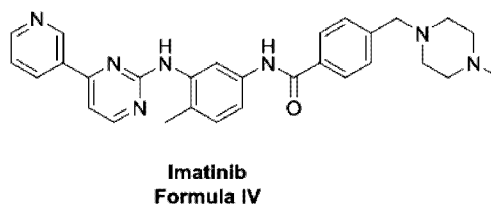
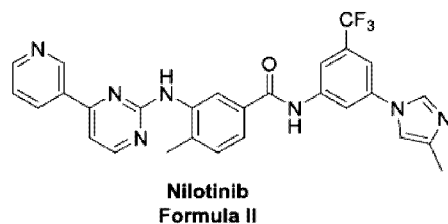
酪胺酸激酶抑制物之合成

(57)摘要

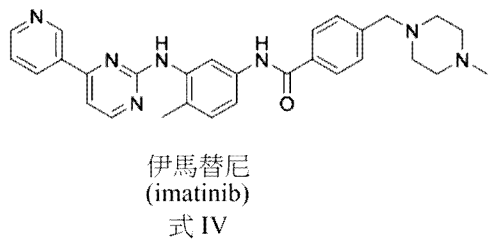
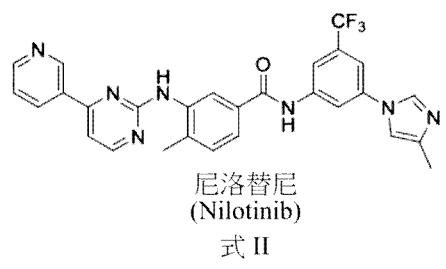
係提供一種酪胺酸激酶抑制劑尼洛替尼(nilotinib)和伊馬替尼(imatinib)合成的方法和有用的中間體。係描述用於尼洛替尼(nilotinib)和伊馬替尼(imatinib)發散合成法(使用 Curtius 重排法)之關鍵中間體、其合成方法及其用途。



Processes and useful intermediates for the synthesis of the tyrosine kinase inhibitors nilotinib and imatinib. Key intermediates, method for their synthesis and their use in a divergent synthesis, making use of a Curtius rearrangement, to nilotinib and imatinib are described.



特徵化學式：



202128641

【發明摘要】

【中文發明名稱】

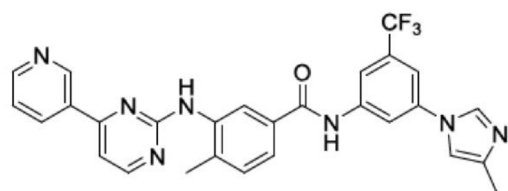
酪胺酸激酶抑制物之合成

【英文發明名稱】

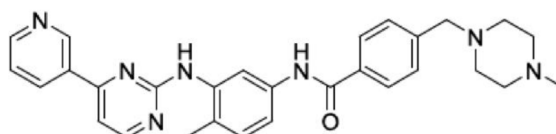
SYNTHESIS OF TYROSINE KINASE INHIBITORS

【中文】

係提供一種酪胺酸激酶抑制劑尼洛替尼(nilotinib)和伊馬替尼(imatinib)合成的方法和有用的中間體。係描述用於尼洛替尼(nilotinib)和伊馬替尼(imatinib) 發散合成法 (使用Curtius重排法)之關鍵中間體、其合成方法及其用途。



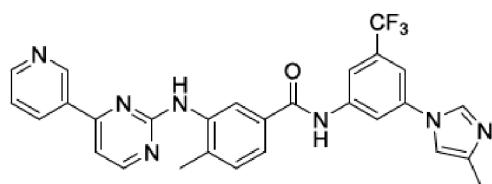
尼洛替尼
(Nilotinib)
式 II



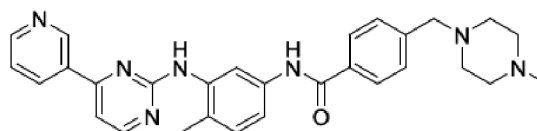
伊馬替尼
(imatinib)
式 IV

【英文】

Processes and useful intermediates for the synthesis of the tyrosine kinase inhibitors nilotinib and imatinib. Key intermediates, method for their synthesis and their use in a divergent synthesis, making use of a Curtius rearrangement, to nilotinib and imatinib are described.



Nilotinib
Formula II



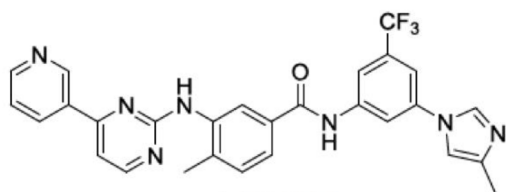
Imatinib
Formula IV

【指定代表圖】(無)

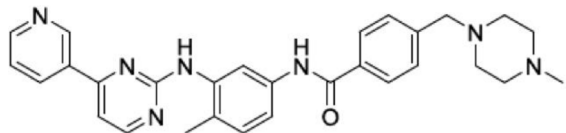
【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】



尼洛替尼
(Nilotinib)
式 II



伊馬替尼
(imatinib)
式 IV

【發明說明書】

【中文發明名稱】

酪胺酸激酶抑制物之合成

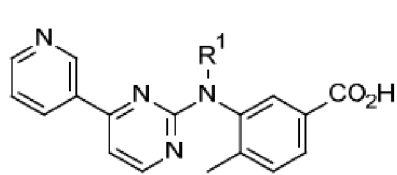
【英文發明名稱】

SYNTHESIS OF TYROSINE KINASE INHIBITORS

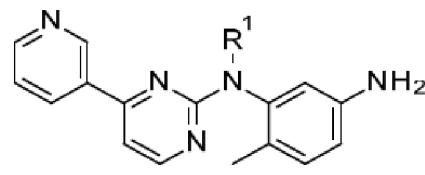
【技術領域】

發明領域

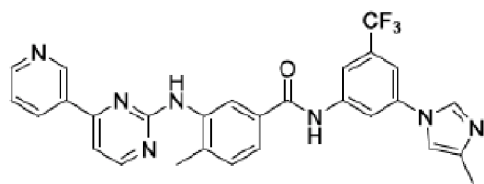
【0001】 本發明相關於合成尼洛替尼(nilotinib)和伊馬替尼(imatinib)的方法以及可使用的中間體。更具體地，本發明相關於式Ia和式IIIa化合物，其中R¹為H或氫保護基，以及其在尼洛替尼(nilotinib)和伊馬替尼(imatinib)的合成中作為中間體之用途。



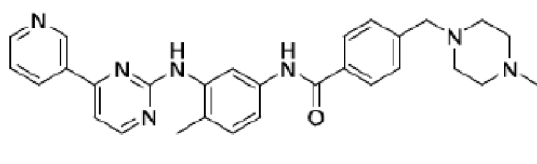
式 Ia



式 IIIa



尼洛替尼
(Nilotinib)
式 II



伊馬替尼
(imatinib)
式 IV

【先前技術】

發明背景

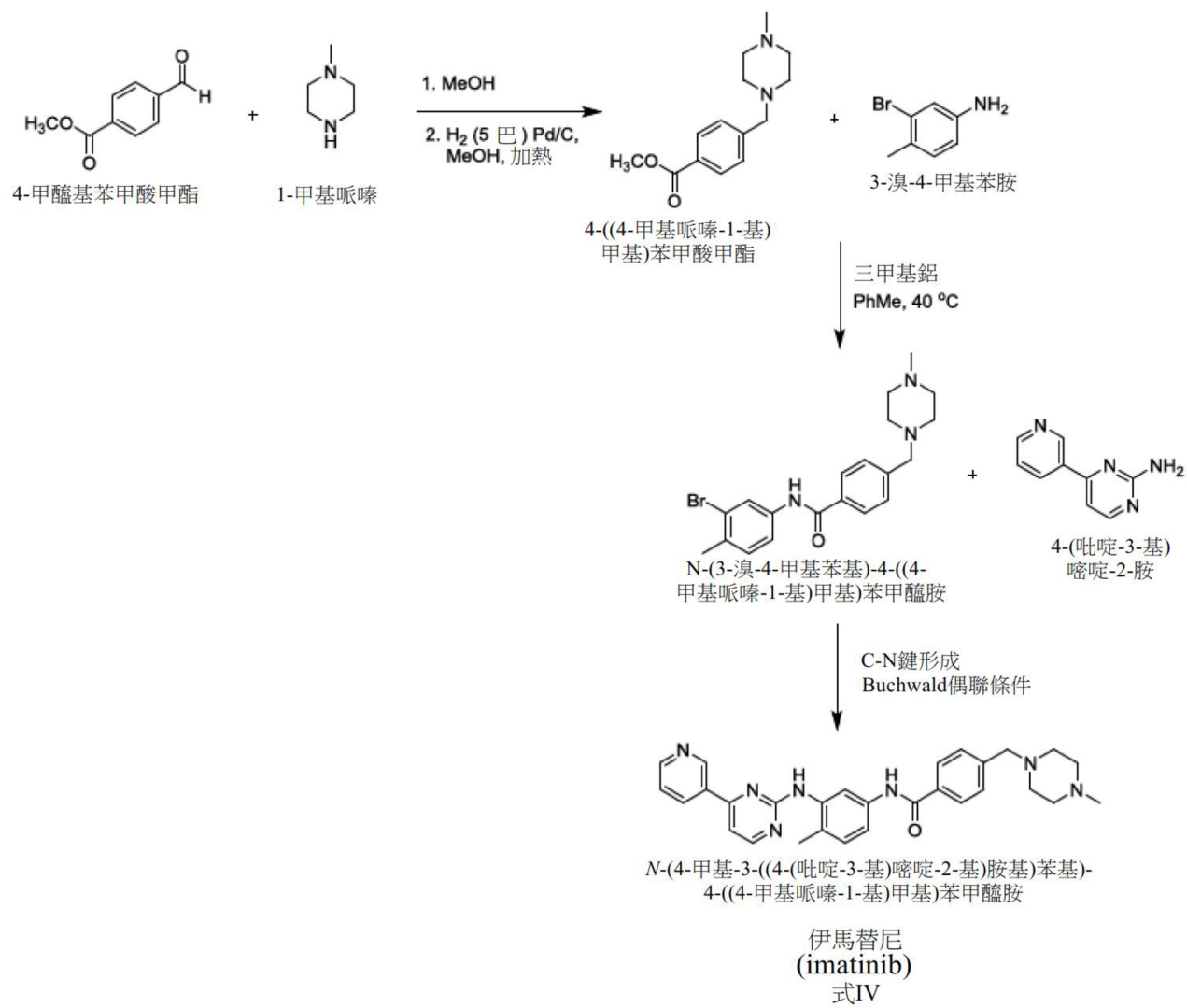
【0002】 伊馬替尼(imatinib)(式IV)在化學上已知為N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醯胺。尼洛替尼(nilotinib) (式II)在化學上已知為N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯

基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醯胺。它們是第一代和第二代Bcr-Abl酪胺酸激酶抑制劑。

【0003】 伊馬替尼(imatinib)甲磺酸鹽，商品名為Gleevec[®]，用於費城染色體陽性(Ph+)的慢性骨髓性白血病(CML)和急性淋巴細胞性白血病(ALL)、某些類型的胃腸道間質瘤(GIST)、嗜酸性顆粒細胞增多症(HES)、慢性嗜酸性顆粒細胞白血病(CEL)、系統性肥大細胞增多症和骨髓增生異常症候群。氫氯酸單水合物鹽類形式的尼洛替尼(nilotinib)係以商品名Tasigna[®]出售，並核准用於治療具伊馬替尼(imatinib)-抵抗性的慢性顆粒細胞性白血病。尼洛替尼(nilotinib)和伊馬替尼(imatinib)擁有一個共同的核心結構(如所示之分子的左側)，但具有反向醯胺連接性和不同的右側結構。

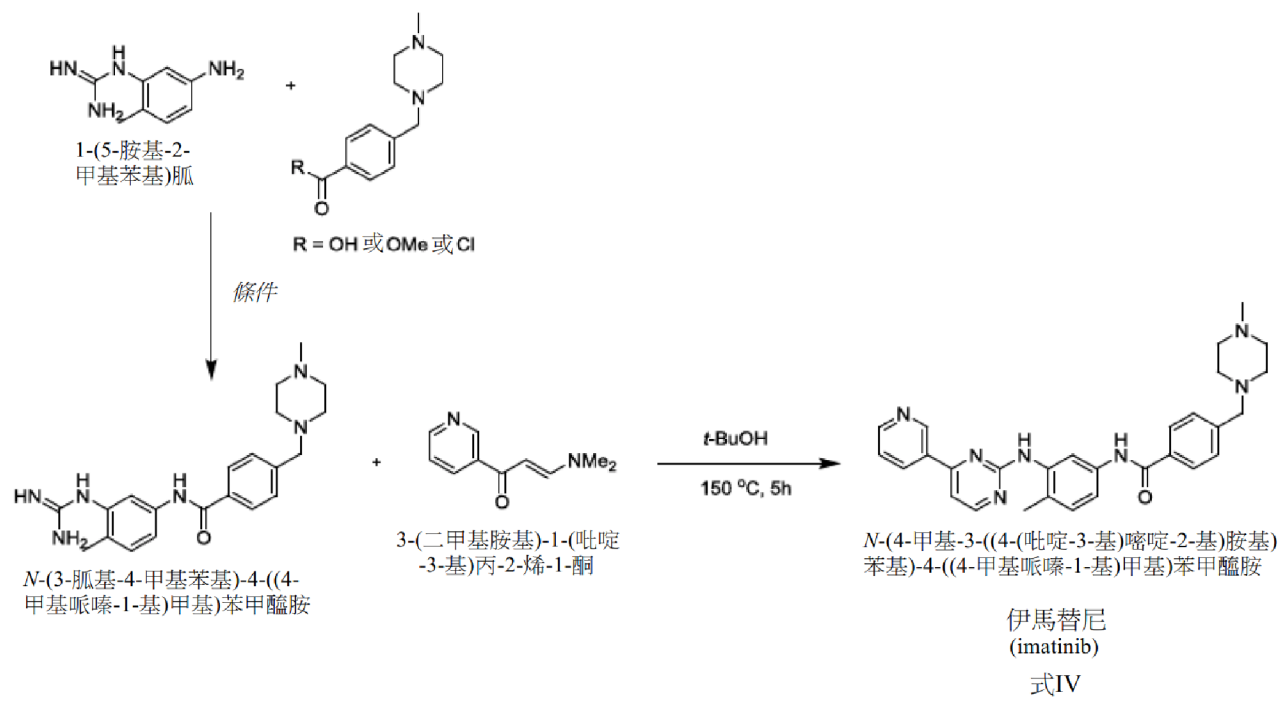
【0004】 WO03/066613中描述兩種合成伊馬替尼(imatinib)的不同策略。第一種策略是在最後一步使用鈀介導的布赫瓦爾德(Buchwald)偶聯條件，在兩個中間體之間形成C-N鍵(流程1)。但是，這種策略並不能產生高產率的伊馬替尼(imatinib)，而且在布赫瓦爾德偶聯步驟中亦觀察到其他不希望的副產物，其之後需要進行管柱純化。需要昂貴的配位基來提高伊馬替尼(imatinib)的產率。

流程 1



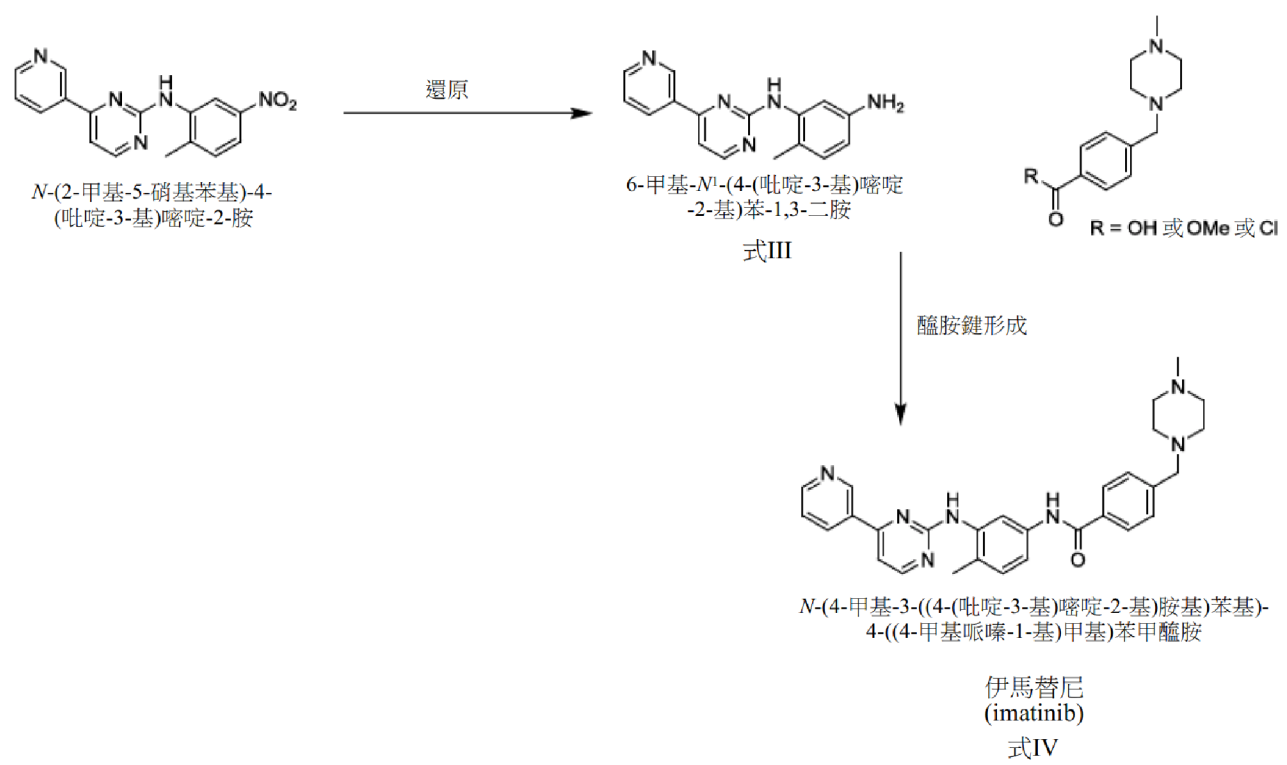
【0005】 在第二種策略中，嘧啶環的構建是藉由將高級中間體N-(3-胍基-4-甲基苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醯胺與3-(二甲基氨基)- 1-(吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮進行縮合而進行，作為合成伊馬替尼(imatinib)的最後步驟 (流程2)。此嘧啶環化的策略需要非常高的溫度，此已證實用於伊馬替尼(imatinib)的大規模合成是相當困難的。

流程2



【0006】 這些缺點使人們想出合成式III化合物，且隨後在式III化合物與另一中間體(為其相對應的酸、醯氯或甲酯或乙酯形式)之間形成醯胺鍵的策略(流程3)。式III通常藉由合成*N*-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺(硝基嘧啶中間體)，之後使用不同的條件和催化劑將其還原而獲得。此方法導致兩個困難的障礙，i)硝基嘧啶中間體的合成，以及ii)硝基嘧啶中間體的還原。

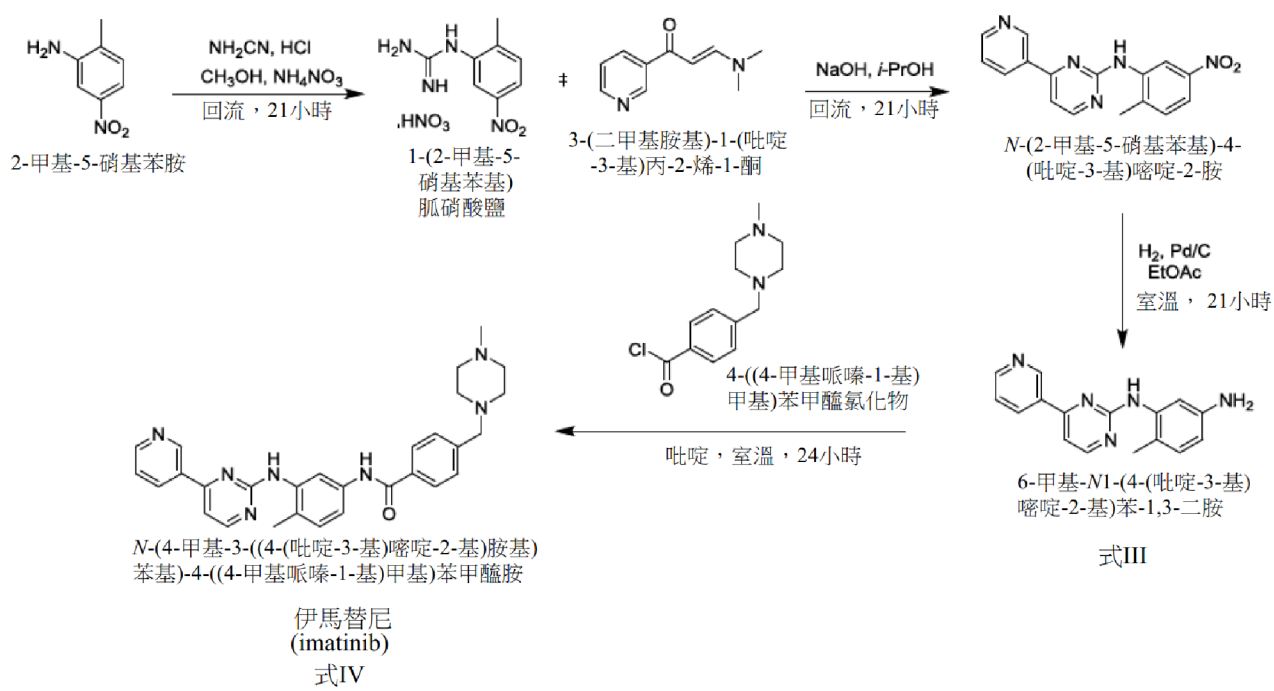
流程 3



i) 硝基嘧啶中間體的合成

【0007】 US5521184描述經由式III化合物與適當的羧酸氯化物進行醯胺偶聯來合成伊馬替尼(imatinib)(流程4)。硝基嘧啶中間體以低產率獲得，且發現被無機不純物污染。使用鈀碳催化劑(palladium on carbon)還原該中間體可得式III化合物(其相當於上面所示的式IIIa，其中R¹為H)。此方法的主要缺點為嘧啶環環化反應中的困難，以及隨後的不純產物之還原，產生不純的式III化合物，導致產生不純的伊馬替尼(imatinib)，其需要進行管柱純化。此外，沒有明確指出產率，且該專利中並未提及式III化合物與醯氯化物形成醯胺的細節。

流程4



【0008】 US2004248918描述用於合成硝基嘧啶中間體的類似策略，其以硝酸鹽形式獲得。宣稱中間體被分離出並以甲醇洗滌後，可獲得88%的產率，但隨後氫氯酸的存在下，以氯化亞錫還原得到的式III化合物，產率僅為61%。這可能是因為硝基嘧啶中間體的產率不準確，因為它可能已被無機不純物污染，而必須在還原後以溶劑洗滌。因此，此早期方法具有式III化合物只有中等產率，以及隨硝基嘧啶不純物會一同形成無機不純物之相關缺點。然而，本發明人了解此方法是用於合成N-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺的最常用流程。

【0009】 US2006149160描述經由路徑A合成嘧啶中間體(流程5)。硝基嘧啶中間體係使用2-氯-4-(吡啶-3-基)嘧啶和2-甲基-5-硝基苯胺，經由C-N鍵形成而形成。產率和純度均良好。但是，該還原步驟使用10%的鈀碳催化劑和15倍體積的乙酸乙酯，這使其在成本方面較不具優勢。

流程5

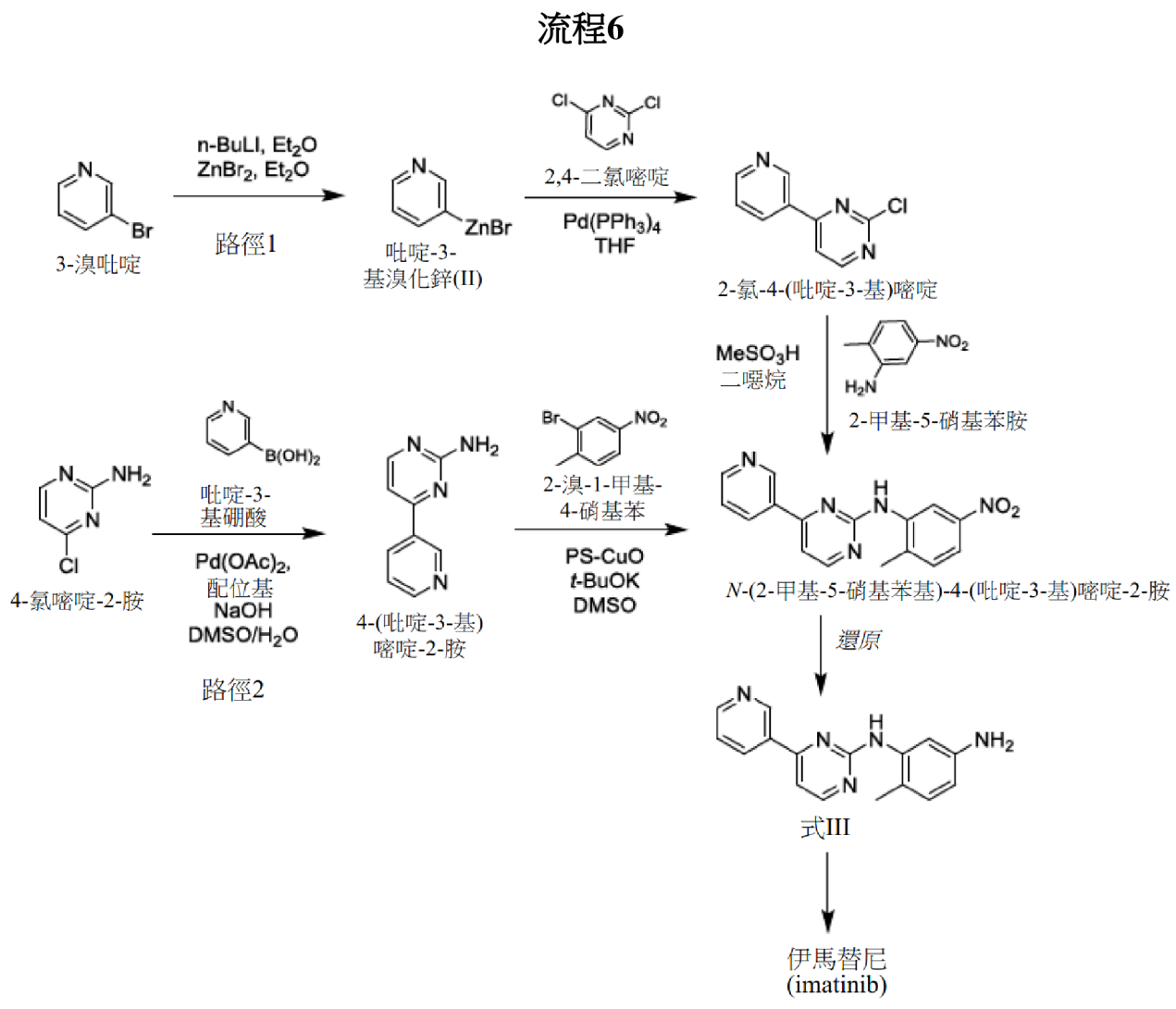


【0010】 在路徑B (Huaxue Yanjiu Yu Yingyong, 24(3), 484-7, 2012)中，硝基嘧啶中間體是藉由銅介導之C-N鍵形成而形成，使用4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺和2-溴-1-甲基-4-硝基苯。

【0011】 在路徑C (Monatsch Chem 2010, 141, 907-911)中，硝基嘧啶中間體係使用2-(甲基磺醯基)-4-(吡啶-3-基)嘧啶，與N-(2-甲基-5-硝基苯基)甲醯胺或2-甲基-5-硝基苯胺之一者而形成 (Faming Zhuanli Shenqing, 103420976,2013)。硫中間體的刺激性氣味限制其在較大規模中的應用性。

【0012】 CN1900073A描述經由2-氯-4-(吡啶-3-基)嘧啶和2-甲基-5-硝基苯胺之間的 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 置換，形成硝基嘧啶中間體(流程6，路徑1)。吡啶3-基鋅(II)溴化物的產生需要無水條件，這在較大規模下必須進行標準化。

【0013】 在Tet. Lett. 2012, 53(49), 6657-61中描述兩步驟合成，其基於鈀催化的Suzuki偶聯反應，之後藉由聚苯乙烯微珠上的氧化銅(ii)催化，與2-溴-1-甲基-4-硝基苯形成C-N鍵(流程6，路徑2)。儘管這些方法為*N*-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺提供一條較短的路徑，但與此中間體還原有關的缺點仍然存在。



ii) 硝基嘧啶中間體之還原

【0014】 US2006173182使用氯化亞錫，在酸性條件下還原硝基嘧啶中間體*N*-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺。將粗產物(式III)進行至最後的醯胺化步驟，得伊馬替尼(imatinib)，其以三氯化物單水合物的形式獲得。伊馬替尼(imatinib)以甲磺酸鹽的形式銷售，必須在鹽類形成之前將產物進行處理並以游

離鹼形式回收，這為該流程增加一額外的步驟。

【0015】已描述各種氯化亞錫介導的*N*-(2-甲基-5-硝基苯基)-4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-胺之還原反應的變化，藉由改變條件、溶劑和後處理程序。

【0016】例如，WO2004/099187描述使用5當量氯化亞錫，並以乙醇與乙酸乙酯(1:10 v/v)的混合物作為溶劑，在回流條件下進行。此亦描述及引用於WO2008024829、Faming Zhuanli Shenqing 10122508523 2008、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 22(1), 623-632; 2014。產物經過基本處理後，毋需純化即可用於下一步驟。

【0017】在回流條件下使用質子溶劑如甲醇和乙醇，以氯化亞錫進行還原，已描述於如WO2009063054和Tet. Lett. 2012, 53(49), 6657-61中。

【0018】在酸性條件下以HCl作為溶劑，使用4-5當量氯化亞錫進行反應，已描述於WO2004108699，並引用於其他專利申請案(KR20100027898)和期刊(Molecules 14(10), 4166-4179, 2009; Chemical Science Review and Letters, 3(11), 462-477, 16 pp.; 2014)中。反應完成後，混合物以氫氧化鈉中和，並以溶劑如氯仿和乙酸乙酯萃取(如WO2008058037和WO2008137794中所述)。藉由這種方法獲得的產率通常在60-70%的範圍內，且當將化合物加至SnCl₂和HCl的混合物中時，必須採取嚴格的預防措施。

【0019】使用氯化亞錫後，以鹼(如K₂CO₃)進行中和，之後以乙酸乙酯萃取，產生可變化的產率(如US2008/300268中所述為46%；J.Med.Chem, 48(1), 249-255, 2005；Bioorg. Med.Chem. Lett, 20(17), 5232-6, 2010；Eur.J. Med. Chem, 46 (12), 5817-5824, 2011中所述為80%)。

【0020】鈀碳催化劑亦用於還原硝基嘧啶中間體。Pd/C介導的還原反應已在室溫、H₂環境下，使用不同的溶劑如乙酸乙酯(US2004224967、US2006149061、Chem.Comm. 46(7), 1118-20, 2010、Org. Biomol. Chem 7(24), 5129-36, 2009、

Angew. Chem. Int. Ed., 52 (33), 8551-56, 2013) 、MeOH (Angew. Chem. Int. Ed., 54(1), 179-183; 2015) ; THF (US5521184, J. Med.Chem. 52(8), 2265-2279, 2009 、ChemMedChem 2010, 5, 130 – 139) , 以及MeOH/THF混合物(Heterocycles, 89(3), 693-708; 2014和WO2017073065)進行。

【0021】 已描述使用鈀碳催化劑與原位氫生成劑如甲酸銨 (Farming Zhuanli Shanqing 102199146, 2011 、Faming Zhuanli Shenqing, 104341387, 2015 和 Archiv der Pharmazie 350(3-4), 2017)和次磷酸鈉((描述於印度專利申請案 IN1073/MUM/2003 ,核准號247220))組合, 在回流條件下進行還原。然而, 在大規模下要控制氫氣排放是相當困難的, 因而限制這些反應在製造流程中的可用性。

【0022】 如在WO2011039782中報導的, 在10% Pd/C上使用水合肼的還原, 顯示可得到更高產率(99%)的胺基嘧啶中間體(式III)。然而, 本發明人注意到大規模使用Pd/C帶來安全問題, 尤其是在加熱條件下, 且大規模Pd廢料的處理亦是一個問題。

【0023】 在US2008194819中描述使用雷氏鎳(Raney nickel)和80%水合肼(分兩部分添加)還原硝基嘧啶中間體。然而, 此還原過程產生式III化合物和副產物。這些副產物是由於活性較低的雷氏鎳(Raney nickel)而形成的。因此, 需要高活性的雷氏鎳(Raney nickel)來進行反應, 以限制這些副產物的形成。此外, 這些副產物的結晶速度比所希望的胺基嘧啶中間體(式III)要快, 因此必須採取適當的措施, 以分離出所希望的產物, 而不會被這些副產物污染。在這些條件下, 式III化合物的最大產率為80%。

【0024】 Seryya Khimichnykh Navuk, (3), 79-86; 2013中亦描述類似的反應條件, 且式III化合物產率為74-80%。類似的使用雷氏鎳(Raney nickel)和水合肼與不同溶劑(例如EtOH), 在回流條件下進行的條件, 描述於Faming Zhuanli

Shenqing, 103420976, 2013，以及在室溫下使用THF作為溶劑，描述於Faming Zhuanil Shenqing 102796110, 2012。在氫氣環境下使用雷氏鎳(Raney nickel)並使用THF作為溶劑，可產生90%的式III化合物，描述於Zhongguo Yaoxue Zazhi, 43(3), 228-229, 2008，並重複於Yuaxue Huaxue, 35(11) 2377-82。Kompella Amala等人於WO2013035102 和Organic Process Research & Development 16(11), 1794-1804, 2012中，報導在室溫氫氣環境下使用雷氏鎳(Raney nickel)進行還原。為了獲得高產率，雷氏鎳(Raney nickel)必須以純水洗滌，且需要長反應時間(45小時)。亦須注意，30% wt/wt雷氏鎳(Raney nickel)為反應完全所必需。

【0025】 在WO2008/117298中描述使用硫化鈉或多硫化鈉還原硝基嘧啶中間體。在另一文獻中(Monatsch Chem 2009, 140, 619-23)，描述使用二硫亞磺酸鈉進行還原，但所獲得的最大產率僅為81%。含硫試劑的毒性和難聞的氣味限制了它們的大規模應用。

【0026】 FeCl_3 -介導的還原反應在許多期刊文獻中都有描述(Organic Process Research & Development 12(3), 490-495, 2008；Monatsch Chem 2010, 141, 907-911和Shenyang Yaoke Daxue Xuebao, 27 (5), 361-4, 2010)。氧化鐵介導的還原反應描述於Faming Zhuanil Shenqing 101701015, 2010，其使用水合肼作為氫源，並使用甲醇作為溶劑。儘管鐵-介導的還原反應毒性不如金屬(如鈹和錫)，但水合肼仍具有很高的毒性，且必須與 FeCl_3 一起使用才能將產率提高至80%，這些都再次限制這些方法在製造規模上的應用性。

【0027】 Journal of Nuclear Medicine, 52 (8), 1301-07, 2011中描述在酸性條件(醋酸)下使用鐵粉，在回流條件下使用乙醇作為溶劑，或與氯化銨結合進行還原。在Faming Zhuanli Shenqing, 107652266, 2018中描述在回流條件下使用甲醇作為溶劑。這些方法的產率低於使用 FeCl_3 和水合肼進行還原所得的產率。

【0028】 使用硼氫化鈉和 CoCl_2 的組合作為還原劑進行還原，僅得到71%的

式III化合物(Nuclear Medicine and Biology 34 (2007) 153-163)。

【0029】 鋅和氯化銨作為還原劑，溶於THF中，在微波加熱條件下，可提供80%的產物式III化合物。

【0030】 以水合肼作為還原劑，不須任何金屬催化劑，在回流的水中和己烷中進行，係分別描述於Faming Zhuanil Shenqing 103242116, 2013和Faming Zhuanil Shenqing 103508827, 2014。儘管報導的產率為量化，但並未指出產物的純度。在Journal of Chemical Research, 41(9),509-512; 2017中報導另一種還原催化劑系統，包括水合肼和經H₂O₂-處理之活性碳，使用DMF作為溶劑，在加熱條件下進行。然而，此流程的大規模化尚待開發。

【0031】 在加熱條件下，鎳奈米顆粒、水合肼水合物之乙醇溶液(Russian Journal of General Chemistry, 88(3), 410-417; 2018)，可得式III化合物，實驗室規模之產率為77%。其他方法學亦報導水合肼在鈷-鎳奈米顆粒基礎之奈米催化劑存在下 (Russian Journal of Organic Chemistry,54(6), 943-944; 2018)，可產生式III化合物，產率為77%。然而，這些方法學在更大規格中的適用性尚不清楚。

【0032】 Repub korean kongkae Taeho Kongbo 2012089039中描述另一種避免嘧啶環化後之後階段還原的方法，該方法經由經醯化保護之式III化合物進行(流程7)。儘管這是一個很好的策略，但是需要額外的兩個步驟才能獲得式III化合物，且並未揭示各步驟的產率。在Faming Zhuanil Shenqing 102796074中報導另一種產生醯化式III化合物的方法，並使用銅介導的C-N鍵形成法(流程7)。

流程7

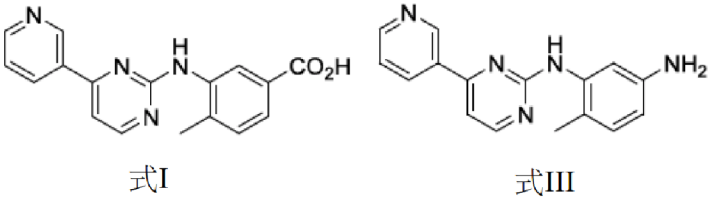


【0033】 儘管在本領域已進行大量研究，但伊馬替尼(imatinib)和尼洛替尼(nilotinib)仍需要有效、安全和可大規格化的路徑。鑑於以上考量而設計本發明。

【發明內容】

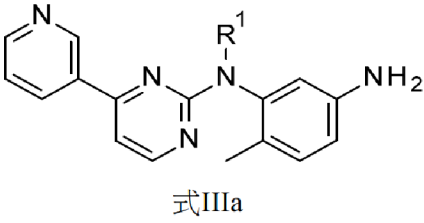
發明概要

【0034】 本發明人設計一種伊馬替尼(imatinib)和尼洛替尼(nilotinib)的有效合成法。該路徑為發散性，代表後期中間體式I(及其經保護形式)為合成伊馬替尼(imatinib)和尼洛替尼(nilotinib)所共有。式III化合物可由式I化合物有效獲得，用於伊馬替尼(imatinib)之合成。

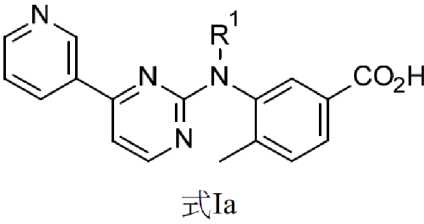


【0035】 如上所述，迄今為止，式III化合物的合成通常是經由硝基嘧啶中間體進行，之後將其還原而獲得胺類。由於硝基嘧啶中間體的大規模還原通常使用有毒或有氣味的化學藥品，並且需要昂貴的金屬催化劑系統，此對於以製造業規模合成伊馬替尼(imatinib)構成了挑戰。此外，硝基嘧啶中間體的合成通常以低產率進行並會形成副產物，而在合成後期使用有毒試劑會導致額外的複雜度，且可能需要額外的純化步驟，及/或需檢驗合成用於病患處方的伊馬替尼(imatinib)之處所是否為良好生產實施。其他方法依賴於後期的C-N交叉-偶聯反應，例如布赫瓦爾德(Buchwald)或烏爾曼(Ullmann)反應，或嘧啶環的後期生成，即在較後期使用嘧啶環的構建策略。

【0036】 在第一態樣中，本發明提供一種合成式IIIa化合物之方法：



其中R¹為H或氮保護基，該方法包含將式Ia化合物以試劑處理，以形成醯基疊氮化物：



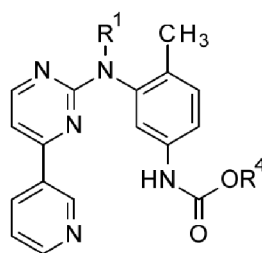
其中R¹為H或氮保護基；
之後該醯基疊氮化物進行分解，以提供異氰酸酯；該異氰酸酯會與醇類或水進行

親核性攻擊。亦即，該異氰酸酯進行親核性攻擊。

【0037】亦即，羧酸片段-COOH會進行反應以形成-CON₃，其會分解為-N=C=O。

【0038】應當理解，使用醇或水親核體會決定所生成的胺基甲酸酯的結構：-NHCOOH與水反應，其通常會進行原位CO₂消除而形成胺，或者使用醇R⁴OH反應而形成-NHCOOR⁴。-NHCOOR⁴的胺類可未經遮蔽，藉由進行NR¹的去保護(其中R¹為氮保護基)，或使用本領域已知的方法，在單獨步驟中進行。較佳地，-NHCOOR⁴的胺類藉由在單一步驟中進行NR¹的去保護而未被遮蔽。

【0039】在一些實施例中，該異氰酸酯會與醇R⁴OH進行親核性攻擊，提供式XIII化合物：



式XIII

其中R⁴為經任擇地取代之C₁₋₇烷基。

【0040】在一些實施例中，R⁴為經任擇地取代之C₁₋₄烷基。

【0041】在一些實施例中，R⁴選自於第三-丁基與經任擇地取代之苄基。

【0042】在一些實施例中，R⁴選自於第三-丁基、苄基與2,4-二甲氧基苄基。

【0043】在一些實施例中，R⁴為第三-丁基。

【0044】在一些實施例中，該用於醯基疊氮化物形成之試劑包含二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)或疊氮化鈉。

【0045】在一些實施例中，該用於醯基疊氮化物形成之試劑包含二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)。

【0046】在一些實施例中，R¹為第三-丁基氧基羰基。

【0047】 在一些實施例中， R^1 並非H。

【0048】 使用保護基可增進溶解度，因此提供操作上的優勢。亦有助於預防產生不希望的二級胺副反應。應認知到，本發明設想在申請的方法中， R^1 可變化(即，可發生去保護反應)。

【0049】 在一些實施例中， R^1 非H，該方法更包含一去保護步驟，以移除該 R^1 之氮保護基。

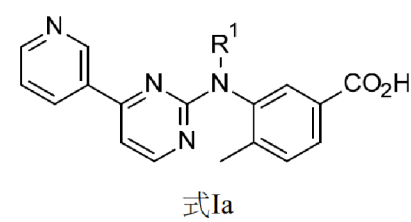
【0050】 在一些實施例中，該去保護步驟使用三氟醋酸，且去保護後可得游離鹼形式之式III化合物：



【0051】 在一些實施例中，其中該去保護步驟使用氫氯酸，以及該去保護提供氫氯酸鹽形式之式III化合物：



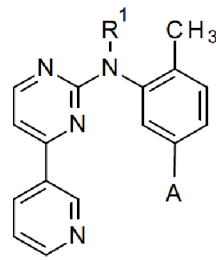
【0052】 在第二態樣中，本發明提供一種式Ia化合物，以及其用於合成伊馬替尼(imatinib)與尼洛替尼(nilotinib)之用途：



其中 R^1 為氮保護基。

【0053】 在本發明之第二態樣中亦提供一種式VIIIa化合物，以及其用於合

成伊馬替尼(imatinib)與尼洛替尼(nilotinib)之用途：

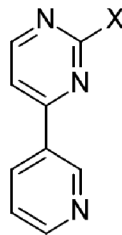


式VIIIa

其中R¹為H或氮保護基；以及A為CN。

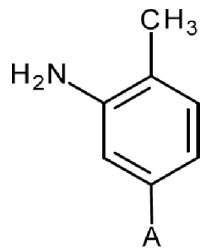
【0054】 在本發明第二態樣之一些實施例中，R¹選自於第三-丁基氧基羰基(Boc)、苄基甲基氧基羰基(Fmoc)、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄基氧基羰基(Ddz)、2-(4-聯苯基)異丙氧基羰基(Bpoc)、對-甲氧基苄基(PMB)，或2,4-二甲氧基苄基。

【0055】 在本發明之第三態樣中，係提供一種合成式Ia化合物之方法，該方法包含在式XI化合物：



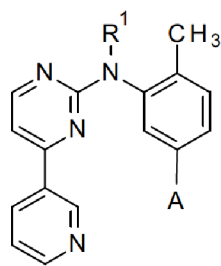
式XI

與式XIIa化合物之間進行偶聯反應



式XIIa

以提供式VIIIa化合物：



式VIIIa

其中R¹為H；

X為鹵素或擬鹵化物；

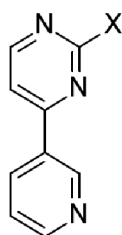
以及A為COOR²或CN；

其中R²為任擇地經取代之C₁₋₄烷基。

【0056】 應理解到，作為鹵素的替代物，X可為俗稱之擬鹵化物，用於偶聯反應目的，例如三氟甲磺酸鹽(OTf)或甲苯磺酸鹽(OTs)。在偶聯反應中，擬鹵化物基團的化學性質類似於鹵素。

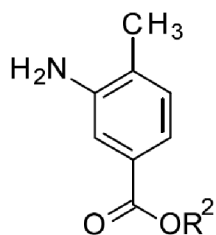
【0057】 因此，在一些實施例中，X為鹵素、OTf或OTs。在一些實施例中，X為鹵素或OTf。較佳X為鹵素。更佳X為Cl。

【0058】 在一些實施例中，A為COOR²。因此，在這些實施例中，本發明提供一種合成式Ia化合物的方法，該方法包含在式XI化合物



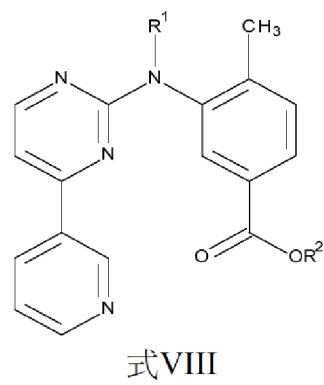
式XI

與式XII化合物之間進行偶聯反應：



式XII

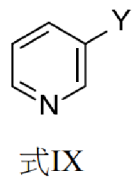
以提供式VIII化合物：



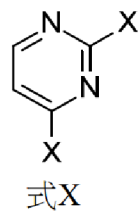
其中R¹為H；
R²為任擇地經取代之C₁₋₄烷基；以及
X為鹵素或擬鹵化物。

【0059】 在一些實施例中，X為鹵素、OTf或OTs。在一些實施例中，X為鹵素或OTf。較佳X為鹵素。更佳X為Cl。

【0060】 在一些實施例中，該方法包含藉由在式IX 化合物



與式X化合物之間進行偶聯反應，



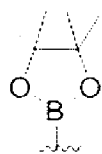
以提供式XI化合物，
其中式X中之每一取代基X獨立地為鹵素，以及亦可為擬鹵化物；以及Y為一鹵素、擬鹵化物或其他適合進行交叉偶聯反應的基團。

【0061】 在一些實施例中，式X中的每一取代基X獨立地為鹵素、OTf或

OTs，任擇地為Cl。

【0062】 在一些實施例中，Y為鹵素、OTf、OTs或其他適合進行交叉偶聯反應的基團。

【0063】 在一些實施例中，Y選自於鹵素、OTf、OTs、 $-\text{SnR}^{\text{A}}_3$ 、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 與



；其中 R^{A} 為 C_{1-4} 烷基。較佳 R^{A} 為甲基或正-丁基。

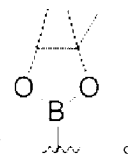
【0064】 在一些實施例中，Y為鹵素、OTf或 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 。

【0065】 在一些實施例中，Y為Cl。在一些實施例中，Y為 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 。

【0066】 在一些實施例中，該方法包含藉由偶聯式IX化合物與式X化合物，以提供式XI化合物，其中該方法將式IX化合物以鎂處理，形成格任亞試劑(Grignard reagent)。例如，該格任亞試劑可以是有機鹵化鎂，例如有機氯化鎂或有機溴化鎂。

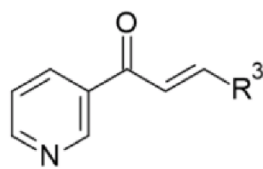
【0067】 在一些實施例中，該方法包含藉由偶聯式IX化合物與式X化合物，而提供式XI化合物，其中該方法包含將式IX化合物以鋅處理，形成有機鋅根案(Negishi)試劑。例如，該有機鋅根案(Negishi)試劑可以是有機鋅鹵化物，例如有機溴化鋅。

【0068】 在一些實施例中，該方法包含藉由將式IX化合物與式X化合物進



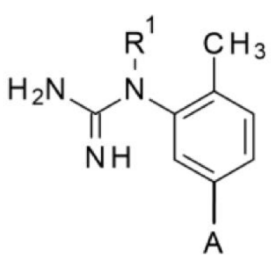
行Suzuki偶聯反應，而提供式XI化合物；其中Y為 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 或

【0069】 在本發明之第四觀點中，提供一種合成式Ia化合物之方法，該方法包含將式VII化合物：



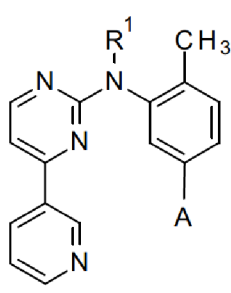
式VII

與式VIa化合物反應：



式VIa

以提供式VIIIa化合物：



式VIIIa

其中式VIa 為游離鹼或氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、醋酸鹽、草酸鹽、檸檬酸鹽或酒石酸鹽；A為CN； R¹為H或氮保護基；以及R³為適當的脫離基，任擇地為經二烷基取代的氮。

【0070】 在一些實施例中，R¹為H。

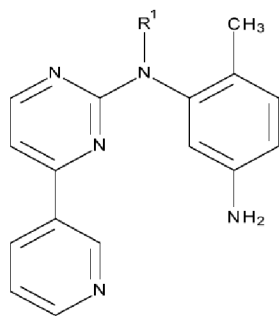
【0071】 在一些實施例中，R³為NMe₂。

【實施方式】

【0072】 較佳實施例之詳細說明

以下將討論本發明的各態樣和實施例。對於本領域技術人員而言，其他態樣和實施例將是顯而易見的。本文中提及的所有文獻均經由引用併入本文。

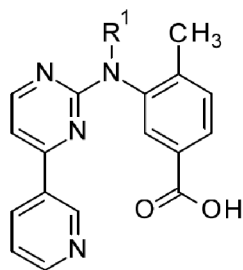
【0073】 在一些態樣中，本發明提供一種式IIIa化合物之合成方法：



式IIIa

其合成中間體為伊馬替尼(imatinib)。

【0074】 該合成使用式Ia中間體：

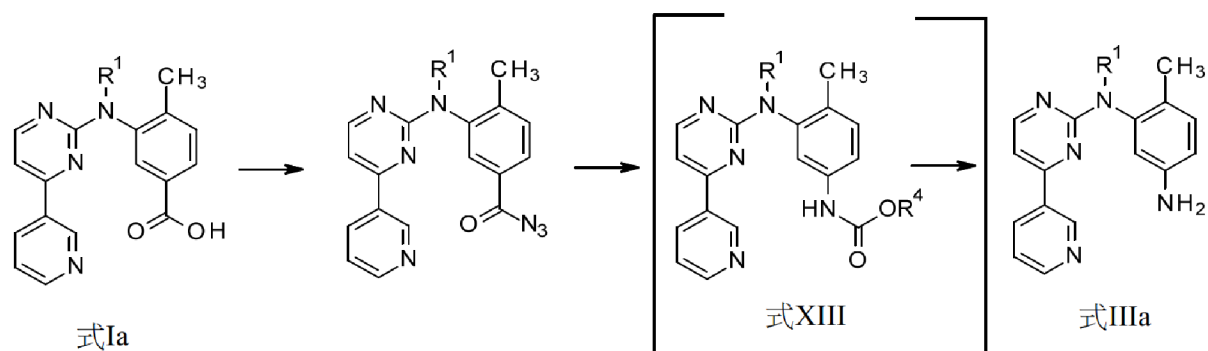


式Ia

其中式IIIa化合物係經由Curtius重排獲得。式Ia亦為可用於尼洛替尼(nilotinib)合成之中間體。結果，本發明經由可用的後期中間體，為兩種有用的抗癌劑提供可用的發散合成法。這說明式Ia中間體可在單一化工廠中經由單一製程獲得。

【0075】 本發明方法進一步避免在先前合成伊馬替尼(imatinib)的方法中通常使用的後期還原硝基的步驟。如上所述，先前技術中的還原會在大規模上帶來複雜度，其中使用氣體或反應性試劑(例如Pd/C)，且經常使用重金屬(例如錫)，其痕量就可能引起毒性問題。

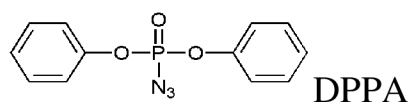
【0076】 式Ia可經由疊氮化物形成與後續的Curtius重排而轉換為式IIIa化合物，如下圖所示：



R¹ 於此定義為氫或氮保護基。

【0077】 在醯基疊氮化物形成步驟和隨後的Curtius重排過程中，R¹通常是氮保護基，適當地為酸不穩定的保護基，例如選自第三-丁基氧基羰基(Boc)、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄基氧基羰基(Ddz)、2-(4-聯苯基)異丙氧基羰基(Bpoc)、對-甲氧基苄基(PMB)和2,4-二甲氧基苄基。另一氮保護基為苄基甲基氧基羰基(Fmoc)。保護基的使用增進了該化合物的溶解性，促進進一步的反應。此外，保護基可防止該胺類在隨後的步驟中進行反應，直至需要。

【0078】 用於形成醯基疊氮化物的合適試劑和條件為本領域技術人員已知，且可以包括例如將羧酸以疊氮化鈉處理，在三苯基磷和適當之醯氯形成試劑(例如三氯乙腈或三氯異氰尿酸)的存在下，或以DPPA處理，任擇地在路易氏酸(例如三氟甲磺酸鋅、三氟甲磺酸銀、三氟化硼合二乙醚、碳酸銀、氧化銀和鹵化鋅)存在下。



【0079】 DPPA可商業購自如Merck®，也稱為磷酸二苯酯疊氮化物。

【0080】 疊氮化鈉亦可與鹼和活化劑結合使用。合適的活化劑包括氰尿醯氯和三光氣。合適的鹼具pK_a > 5，例如>10，且可選自例如Et₃N或N-甲基嗎啉。

【0081】 疊氮化物的形成可經由使用本領域技術人員已知的技術將酸轉化為酯，之後使用試劑如DIBAL-H或硼烷THF還原為醛而進行。醯基疊氮化物是藉

由將醛與氧化劑(例如次氯酸第三-丁酯)和疊氮化鈉，於氯化溶劑(例如氯仿或二氯甲烷)中反應而形成。

【0082】疊氮化物的形成可經由酸的醯氯化物進行。用於形成醯氯化物的適當試劑為草醯氯或亞硫醯氯，適當地在催化劑如DMF存在下進行。適當的溶劑包括二氯甲烷或甲苯。在與疊氮化物源如疊氮化鈉進行醯氯形成反應後，將產生醯基疊氮化物。

【0083】疊氮化物的形成可藉由活化該酸而進行，使用胍肽偶聯劑(例如丙烷膦酸酐(T3P)、1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞胺(EDC)或2-(1*H*-苯並三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鈷六氟磷酸鹽(HBTU))與有機鹼反應。在一實施例中，使用T3P。適當的鹼基可具有 $pK_a > 5$ ，例如 >10 ，且可選自於如Et₃N或DIPEA。之後以疊氮化物源(例如疊氮化鈉)處理。

【0084】該醯基疊氮化物經加熱，導致熱分解，以提供異氰酸酯，其會進行親核性攻擊。

【0085】適當地，在本發明的方法中，用於形成醯基疊氮化物的試劑為具有一鹼之二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)。

【0086】適當的鹼可具有 $pK_a > 5$ ，例如 >10 ，且可選自於如三乙胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、2,3,5-可力丁(2,3,5-collidine)、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨和磷酸三鉀，或*N,N*-二異丙基乙胺(DIPEA或Hünig鹼)。在某些情況下，該鹼為DIPEA。

【0087】適當地，該反應使用極性非質子溶劑。適當的極性非質子溶劑可包括乙腈、二氯甲烷和DMF。或者，該反應可使用非極性溶劑。適當的非極性溶劑可包括甲苯和二噁烷。在某些情況下，該溶劑為甲苯。

【0088】醇或水可使用作為親核試劑，並可作為共溶劑，特別是在使用醇類的情況下。較佳使用醇類。改變醇類會改變所得的胺基甲酸酯結構(式XIII)，

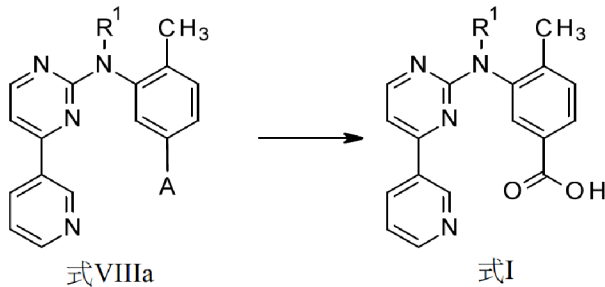
其中 R^4 基團與醇 R^4OH 的結構有關。所得的胺基甲酸酯可被視為具有酯類保護基的胺類。

【0089】 合適的醇類對技術人員將是顯而易見的，並可包括其中 R^4 為經任擇地取代的 C_{1-7} 烷基之醇類。在一些實施例中， R^4 為經任擇地取代的 C_{1-4} 烷基。該烷基可為直鏈或分支。在一些實施例中，該烷基未經取代。在一些實施例中，該烷基經例如鹵素取代或經任擇地經取代之芳基取代。該任擇地經取代之芳基可被例如 C_{1-4} 烷基(例如甲基)、OH、 OC_{1-4} 烷基(例如OMe)與鹵素取代。例如， R^4 可為任擇地經取代之苄基。在一些實施例中， R^4OH 為4-甲基苄醇或2,4-二甲氧基苄醇。在一些實施例中， R^4OH 為2,4-二甲氧基苄醇。

【0090】 在一些較佳實施例中， R^4 為第三-丁基，使得在Curtius重排中產生的芳基胺為經Boc-保護。此簡化了重排產物的鑑定，且兩個Boc保護基團可使用本領域描述的方法一起去除，例如以酸(如在適當溶劑如二氯甲烷中的三氟醋酸，或在適當溶劑如丙酮或二噁烷中的氫氯酸)處理。

【0091】 藉由此方法，式III化合物可單離為游離鹼或酸之鹽類形式，用於去保護。在一實施例中，在以氫氯酸處理後，式III化合物以氫氯酸鹽形式單離出。

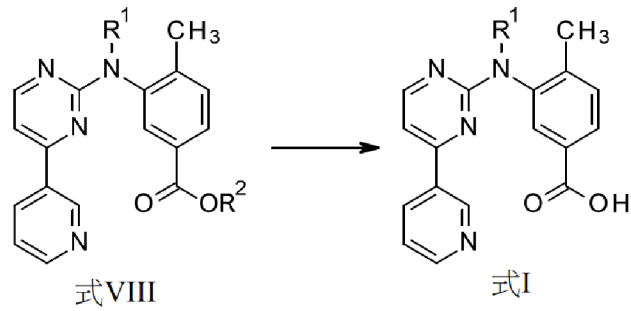
【0092】 式 I 可藉由將式VIIIa化合物水解以及在適當的情況下，於 R^1 進行去保護而形成：



其中A為 $COOR^2$ 或CN、 R^1 是H或氮保護基、 R^2 是任擇地經取代的 C_{1-4} 烷基。適當地，該酯類或腈基A在此反應中進行鹼水解。

【0093】 當A為酯類 $COOR^2$ 時，式I化合物可經由將式VIII化合物進行水解，

以及在適當的情況下，於R¹去保護而形成：

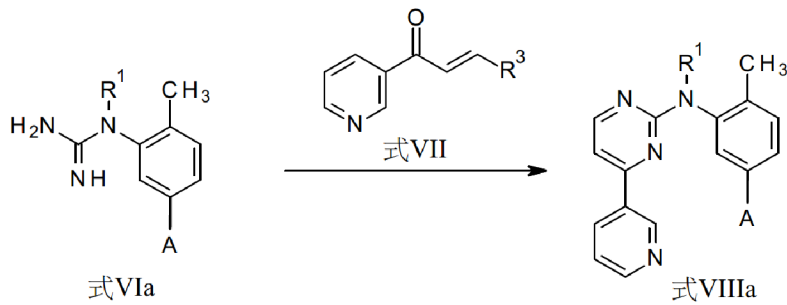


烷基R²可為直鏈或分支。在一些實施例中，該烷基未經取代。在一些實施例中，該烷基經如鹵素或任擇地經取代的芳基(例如任擇地經取代的苄基)取代。該任擇地經取代的芳基可經如C₁₋₄烷基(如甲基)、OH、OC₁₋₄烷基(例如OMe)與鹵素取代。

【0094】 例如，在一些實施例中，R²是甲基或乙基。

【0095】 本發明人提供兩種合成式VIIIa化合物的途徑。

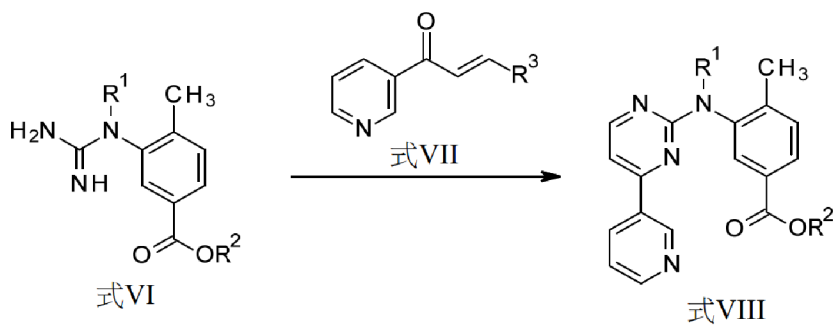
【0096】 首先，式VIIIa化合物係藉由將式VIa化合物與式VII化合物進行縮合反應而形成：



其中式VIa為游離鹼或氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、醋酸鹽、草酸鹽、檸檬酸鹽或酒石酸鹽；A為COOR²或CN；R¹為H或氮保護基，適當地為H；R²為任擇地經取代的C₁₋₄烷基；以及R³為適當的脫離基，適當地為經二烷基取代的氮，例如NMe₂。

【0097】 在一些實施例中，A為CN。

【0098】 當A為COOR²時，式VIII化合物係藉由將式VI化合物與式VII化合物進行縮合反應而形成：

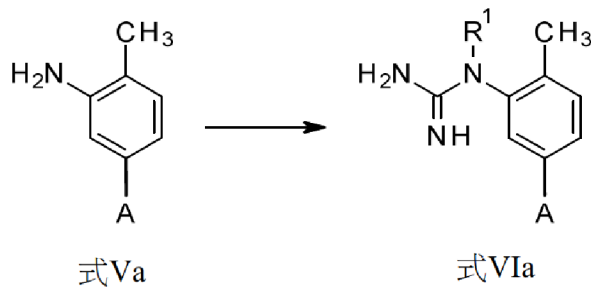


【0099】 該反應條件可基於Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 2009, 40, 401–403中描述的條件進行，該方法使用氫氧化鈉之乙醇溶液，回流加熱，並使用3-胍基-4-甲基苯甲酸乙酯的硝酸鹽。

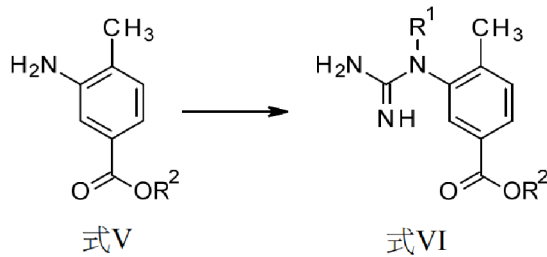
【0100】 該反應適當地在鹼性條件下進行，適當地使用 $pK_a > 13$ 的鹼，更適當地該鹼為氫氧化物鹼。在某些情況下，該鹼為氫氧化鈉。適當的溶劑為極性質子溶劑，更適當地為直鏈或支鏈 C_{1-4} 醇類，例如正丁醇或第三-丁醇。

【0101】 適當地，將反應加熱，例如在回流下。

【0102】 式VIa化合物可由式Va化合物合成：



【0103】 因此，當A為 $COOR^2$ 時，式VI化合物可由式V化合物合成：

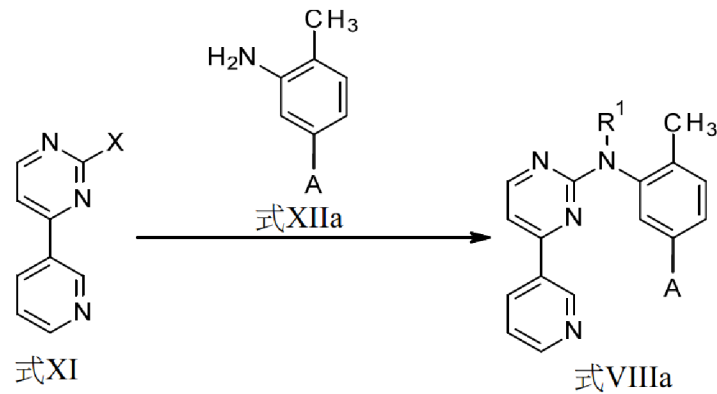


【0104】 此反應可使用已知的胍化(guanylation)技術進行。此類技術之一為使用氰醯胺和酸(適當地為 $pK_a < 1$ 之酸，例如鹽酸)，在極性質子溶劑例如直鏈

或分支C₁₋₄醇(例如甲醇)中。可加入氯化銨或醋酸銨，以產生胍鹽的相對應鹽類，毋需使用易爆性硝酸銨，並防止酯類在酸性條件下水解。

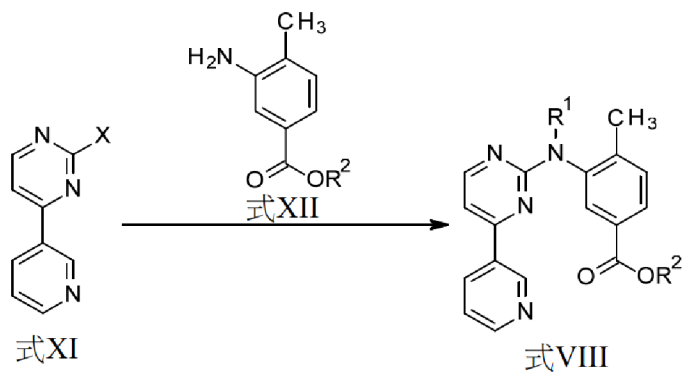
【0105】 另一種可使用的技術為使用已知的胍基-轉移試劑，例如雙-Boc-胍基吡唑、1-[*N,N'*-(二-Cbz)醯胺基]吡唑、*N,N'*-二-Boc-(*S*)-甲基異硫脲，或1,3-二-Boc-硫脲，之後在酸性條件下將Boc基去保護。

【0106】 在合成式Ia化合物之另一方法中，式XI化合物係偶聯至式XIIa化合物：



其中X為鹵素、A為COOR²或CN，以及R²為直鏈或分支C₁₋₄烷基。

【0107】 因此，當A為COOR²時，式XI化合物係偶聯至式XII化合物：

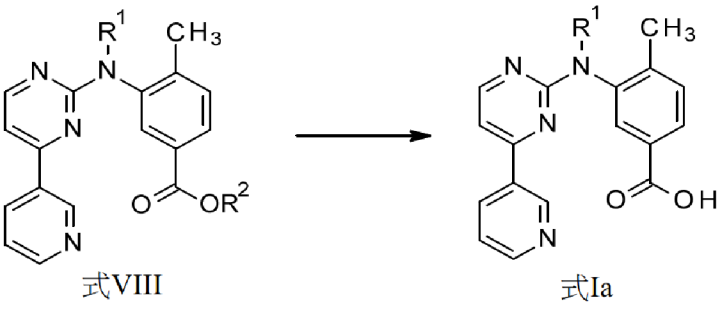


【0108】 此反應的適當條件為酸性，適當地具有催化量的酸，適當地在0.1至0.4當量的範圍內，例如具pK_a < 5的酸，例如氫氯酸、醋酸或甲磺酸。或者，該反應可被鈀催化(例如，使用Pd₂dba₃與配位基如BINAP)，在鹼性條件下(例如，使用Cs₂CO₃)進行。

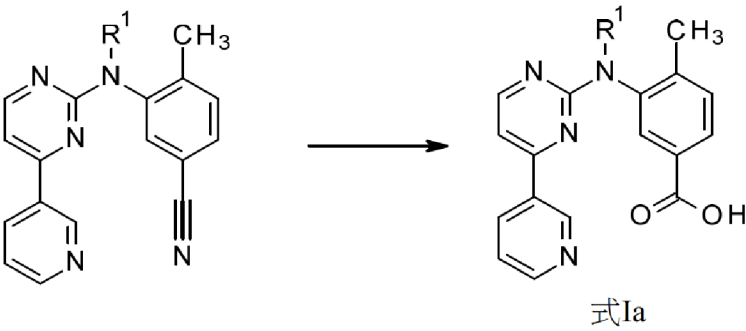
【0109】 該溶劑可為極性非質子溶劑，例如二噁烷。

【0110】 R^1 為氫，或者，當該反應進一步包含一保護氮的步驟時， R^1 為氮保護基。例如，偶聯後，該產物可經Boc酸酐(二碳酸二第三-丁酯) ($R^1 H \rightarrow Boc$) 處理。

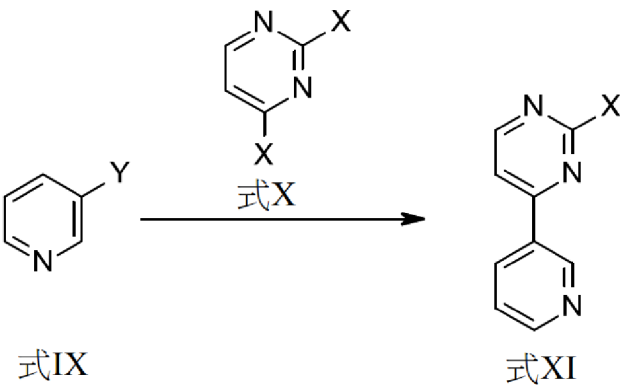
【0111】 當A為 $COOR^2$ 時，水解該酯類A，得式Ia化合物：



【0112】 類似地，當A為CN時，水解該腈基A，得式Ia化合物：



【0113】 式XI化合物可經由式IX化合物之交叉偶聯反應而合成：



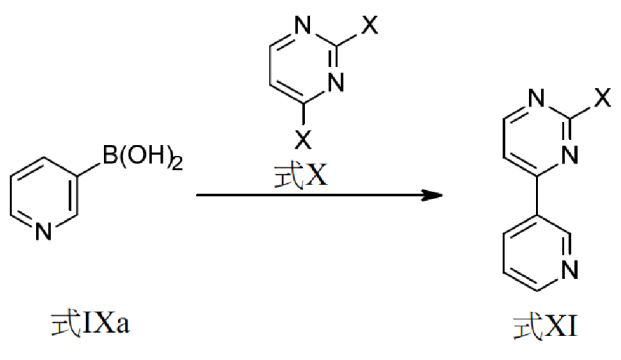
其中每一X獨立地為鹵素，且亦可為擬鹵化物；以及Y為鹵素、擬鹵化物或其他適於交叉偶聯的基團，例如三烷基錫基、硼酸基或硼酸頻哪醇酯基。例如，

式IX化合物可為3-溴吡啶。例如，式X化合物可為2,4-二氯嘓啶。在此情況下，式XI化合物為2-氯-4-(吡啶-3-基)嘓啶。

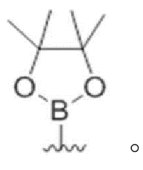
【0114】 適當的交叉偶聯反應為本領域技術人員已知，包括Suzuki反應(使用鈀或鎳)、Negishi反應(使用鋅)、Stille反應(使用有機錫)或Kumada偶聯(經由格任亞試劑(Grignard agent)，使用鈀、鎳或鐵))。在使用Kumada偶聯條件的情況下，格任亞試劑(Grignard agent)由式IX化合物，使用鎂製成，該鎂經已知技術活化，例如加熱、碘、二溴乙烷或DIBAL-H。所使用的催化劑可適當地為鐵催化劑，例如Fe(acac)₃、FeCl₃、FeBr₃，或FeF₃·3H₂O，其具有*N,N'*-(2,6-二異丙基苯基)-二氫咪唑鎘氯化物。

【0115】 在某些情況下，該交叉偶聯為Kumada偶聯，該方法包含首先經由處理式IX化合物(例如3-溴吡啶)而形成格任亞試劑(Grignard agent)，之後進行鐵催化偶聯，如使用Fe(acac)₃。

【0116】 在某些情況下，該交叉偶聯反應為Suzuki反應，該方法包含式X化合物與式IXa的硼酸化合物 (其中Y為式IX中的-B(OH)₂)之鈀催化偶聯反應：



【0117】 此外，Suzuki反應可使用式IX化合物進行，其中Y為硼酸頻哪醇酯基：



【0118】 Suzuki反應中的鈀物質可為如PdCl₂dppf·CH₂Cl₂。例如，式X化合物可為2,4-二氯嘧啶。在此情況下，式XI化合物為2-氯-4-(吡啶-3-基)嘧啶。

【0119】 縮寫

Ar	氫氣
BINAP	(2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基)
Boc	第三-丁基氧基羰基
Bpoc	2-(4-聯苯)異丙氧基羰基
CBz	羧基苄基
dba	二亞苄基丙酮
DBU	1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-碳烯
DCM	二氯甲烷
Ddz	α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苄基氧基羰基
DIPEA	<i>N,N</i> -二異丙基乙胺
DMAP	<i>N,N</i> -二甲基吡啶-4-胺
DMF	二甲基甲醯胺
DPPA	二苯基磷醯基疊氮化物
dppf	1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基胺基丙基)碳二亞醯胺
Fmoc	9-芴基甲氧基羰基
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -四甲基- <i>O</i> -(1 <i>H</i> -苯並三唑-1-基)六氟磷酸鈉
HOBt	羥基苯並三唑
Pd/C	鈀碳催化劑
PMB	對-甲氧基苄基
T3P	丙烷膦酸酐

TEA	三乙胺
Tf	三氟甲磺酸；三氟甲磺酸鹽(CF ₃ SO ₃ ⁻)
TFA	三氟醋酸
THF	四氫呋喃

【0120】 在前述說明或後附申請專利範圍或附圖中揭示的特徵，係以其特定形式或用於進行所揭示的功能之手段，或用於獲得所揭示結果的方法或製程來表達，適當地，可單獨或以這些特徵的任何組合方式使用，而以各種形式實現本發明。

【0121】 儘管本發明已結合上述示範性實施例描述，但仍有許多等效的修改和變化在揭示本發明當時為本領域技術人員所顯而易見的。因此，以上闡述的本發明示範性實施例被認為是說明性的而非限制性。在不脫離本發明的精神和範圍的情況下，可對所描述的實施例進行各種改變。

【0122】 為了避免任何疑問，本文提供的任何理論解釋目的是為了增進讀者的理解。發明人不希望受到任何這些理論解釋的束縛。

【0123】 本文使用的任何章節標題僅用於組織目的，不應解釋為限制所描述的主題。

【0124】 在整份說明書中，包括後附的申請專利範圍，除非上下文另有要求，否則詞語“包含”和“包括”以及變化如“包含(comprises)”、“包含(comprising)”和“包括(including)”將被理解為暗示包含所陳述的整數或步驟或一組整數或步驟，但不排除任何其他整數或步驟或一組整數或步驟。

【0125】 必須注意的是，如說明書和後附申請專利範圍中所使用的，單數形式的“一(a)”、“一(an)”和“該”包括複數參考物，除非上下文另外明確指出。範圍在本文中可表示為從“大約”一個特定值及/或到“大約”另一特定值。

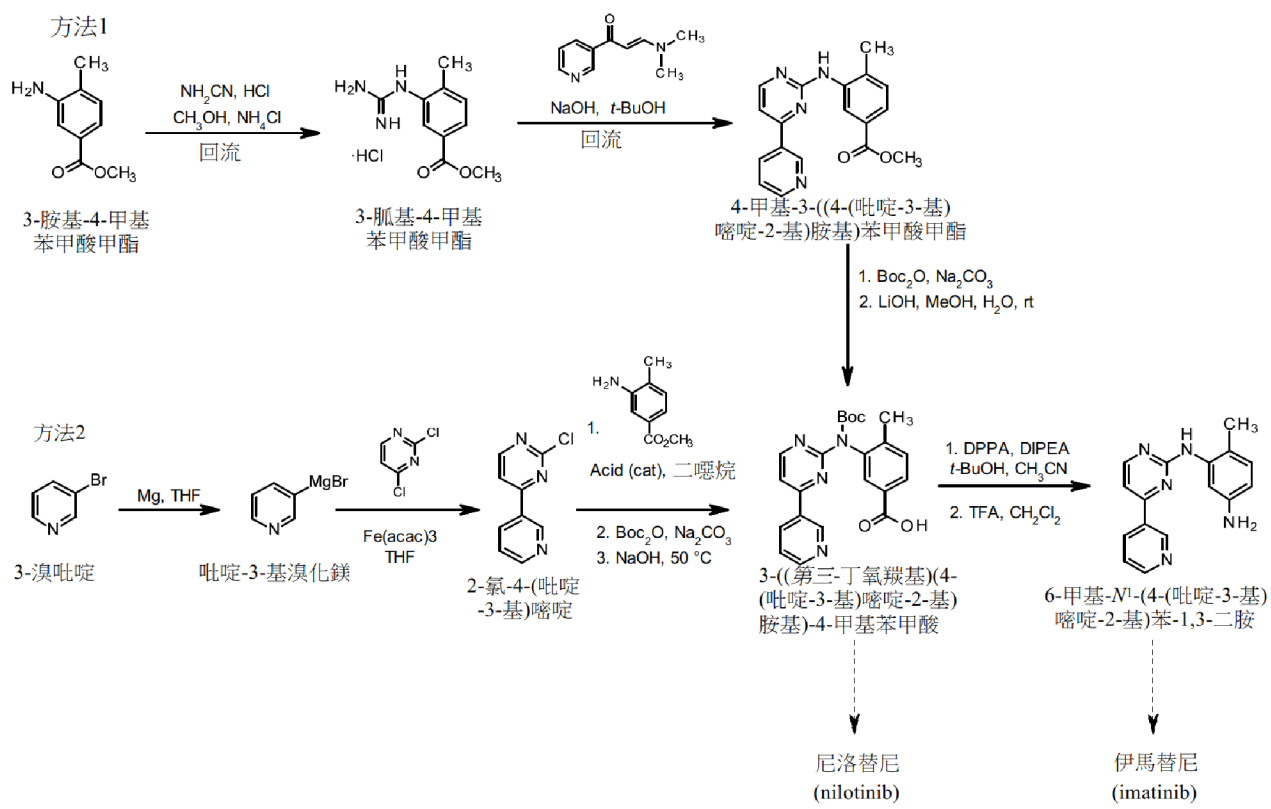
當表達此類範圍時，另一實施例包括從一個特定值及/或至另一特定值。類似地，當數值使用先行詞“約”表示為近似值時，應理解為該特定值形成另一實施例。術語“約”與一數值相關連時，是任擇的，並代表例如+/- 10%。

範例

【0126】 以下範例描述式Ia和式IIIa化合物的合成，及其在尼洛替尼(nilotinib)和伊馬替尼(imatinib)合成中的用途。

範例 1

流程 8



【0127】 在方法1中，發明人構想一種合成順序，將市售之3-胺基-4-甲基苯甲酸甲酯轉化為3-胍基-4-甲基苯甲酸甲酯，之後將其與3-(二甲基胺基)-1-(吡啶-

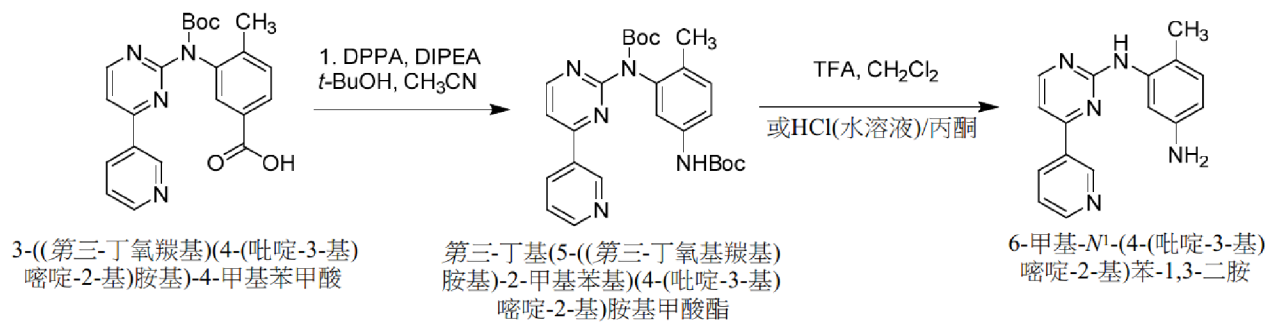
3-基)丙-2-烯-1-酮進行縮合，使用第三-丁醇作為溶劑，得4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯，使用報導於Zhongguo Yiyao Gongye Zazhi, 2009, 40, 401-403中之經修飾條件。

【0128】 在該修飾條件下，3-胍基-4-甲基苯甲酸甲酯和乙酯將製備為相對應的氯化物鹽類，以具有更佳的溶解度，同時避免大規模使用爆炸性硝酸銨。將研究3-胺基-4-乙基苯甲酸酯之甲酯和乙酯，以比較反應條件與作為溶劑之相對應醇類(甲酯為甲醇，乙酯為乙醇)，以防止轉酯反應。第三-丁醇亦將作為溶劑進行試驗。對於3-(二甲基胺基)-1-(吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮與3-胍基-4-甲基苯甲酸甲酯或乙酯的縮合反應，將使用鹼如第三-丁氧化鉀、甲氧化鈉，以及乙氧化鈉(可商業上購得或原處產生)。

【0129】 4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯或乙酯之後使用常規條件進行Boc保護，以提供3-((第三-丁氧基羰基)(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲基苯甲酸。應當理解，如本文所述，可使用其他酸不穩定保護基代替Boc。合適的此類基團可包括 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄基氧基羰基(Ddz)、2-(4-聯苯基)異丙氧基羰基(Bpoc)、對-甲氧基苄基(PMB)和2,4-二甲氧基苄基。

【0130】 之後將3-((第三-丁氧基羰基)(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲基苯甲酸，或*N*-經保護之3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)-4-甲基苯甲酸，轉化為第三-丁基(5-((第三-丁氧基羰基)胺基)-2-甲基苯基)(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸酯，使用DPPA作為試劑，並以溶於乙腈之DIPEA作為鹼，以第三-丁醇作為溶劑，經由Curtius重排反應而進行(流程9)。

流程 9



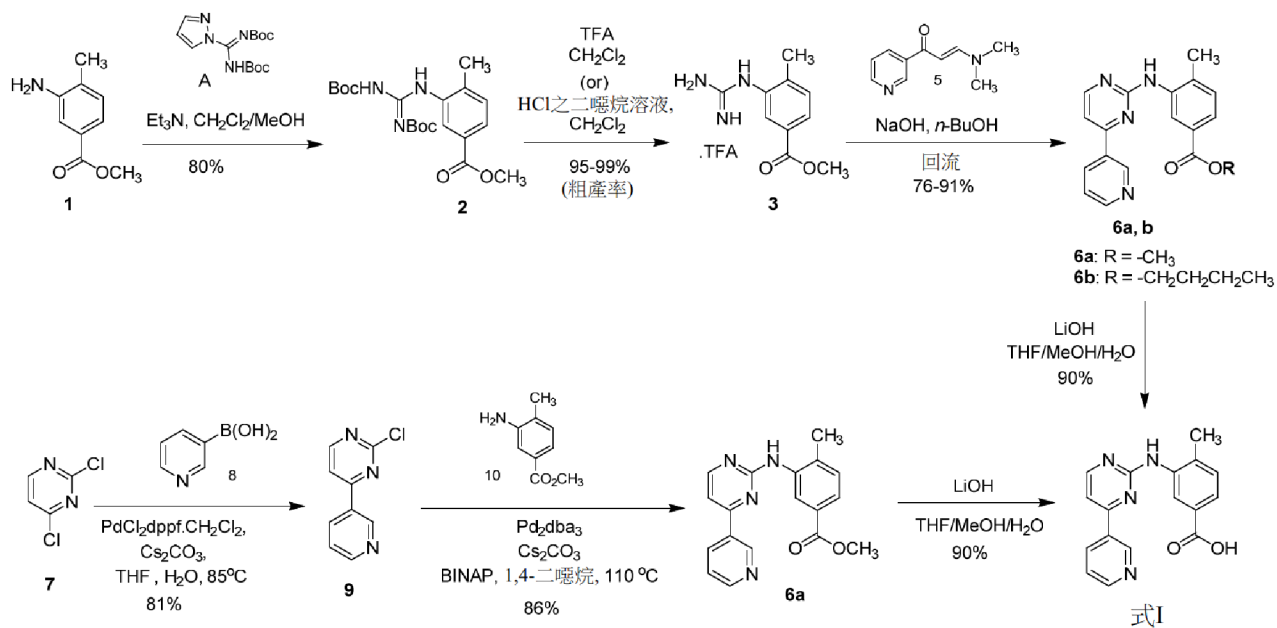
【0131】 應理解的是，苯環之胺基上的新保護基是所選用醇類的結果。藉由使用不同的醇類，將獲得其他保護基。

【0132】 第三-丁基(5-((第三-丁氧基羰基)胺基)-2-甲基苯基)(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基甲酸酯的各種去保護方法，為本領域技術人員顯而易見的，並可包括使用常規的三氟醋酸之二氯甲烷溶液，並控制三氟醋酸的量。本發明人亦構想使用Organic Process Research & Development 2004, 8, 945–947中所報導的方法，使用氫氯酸水溶液和丙酮作為溶劑。在這種情況下，式III化合物預期以相對應的氫氯酸鹽形式分離出。

範例 2

【0133】 尼洛替尼(nilotinib)(式II)和伊馬替尼(imatinib)(式IV)的合成，是透過合成關鍵的高級中間體4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(式I)，以及6-甲基-N¹-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(式III)而達成，其藉由如流程10和11所述的兩種方法合成。

流程 10

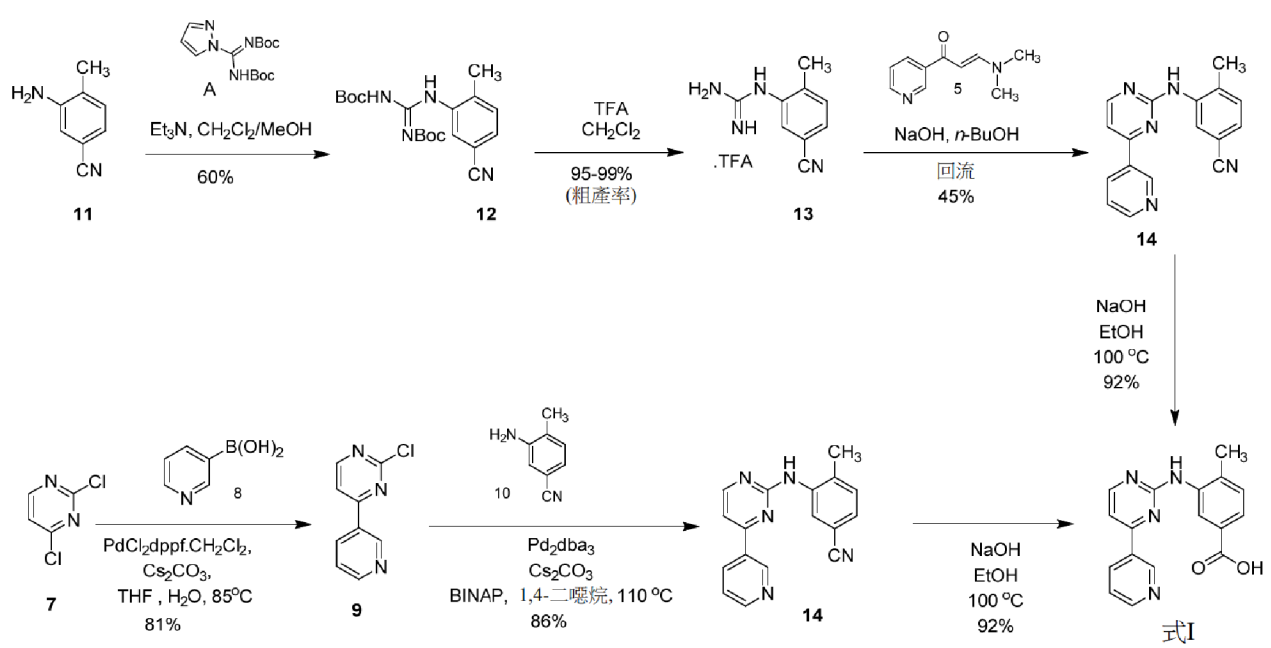


【0134】 如流程10所述的方法1中，式I化合物由兩種不同的方法，從不同的起始材料合成。因此，3-氨基-4-甲基苯甲酸甲酯(1)使用雙-Boc-胍基吡啶進行胍化反應，得3-(2,3-雙(第三-丁氧基羰基)胍基)-4-甲基苯甲酸甲酯(3)。Boc保護基使用三氟醋酸(TFA)或氫氯酸之1,4-二噁烷溶液進行去保護，得3-胍基-4-甲基苯甲酸甲酯的相對應鹽類(4)，其經3-(二甲基氨基)-1-(吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(5)處理，得4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸甲酯之相對應酯類(6a)，及/或4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸丁酯(6b)。當延長反應時間或當反應溫度為120℃或稍高時，該轉-酯化產物6b為主要產物。兩種酯類均使用氫氧化鋰順利地水解，得到具有良好純度的式I化合物。

【0135】 在另一方法中，使用經修飾的文獻流程(Xin, Minhong et al, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 27(15), 3259-3263; 2017)，將2,4-二氯嘧啶(7)與3-吡啶基硼酸(8)進行Suzuki偶聯，得2-氯-4-(吡啶-3-基)嘧啶(9)作為專一產物(轉化率~90%，分離產率80%)，同時形成另一空間異構物或雙加成物，此在

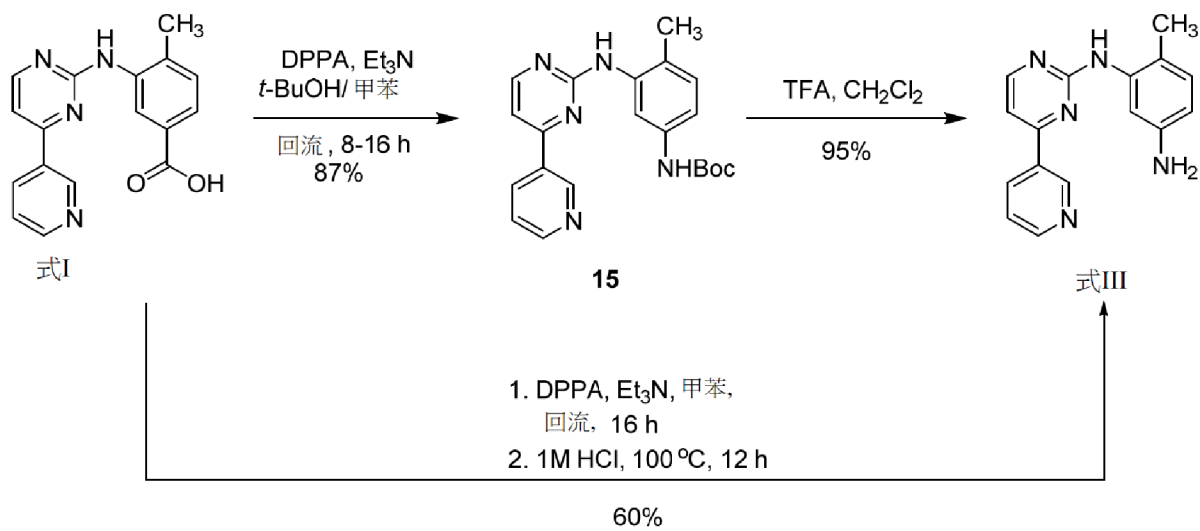
TLC或HPLC分析中未觀察到。之後，2-氯4-(吡啶-3-基)嘧啶使用Pd₂dba₃作為催化劑，以及BINAP作為配位基，進行Buchwald偶聯，得良好產率之4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(6a)。6a係使用氫氧化鋰水解，得到式I化合物。

流程11



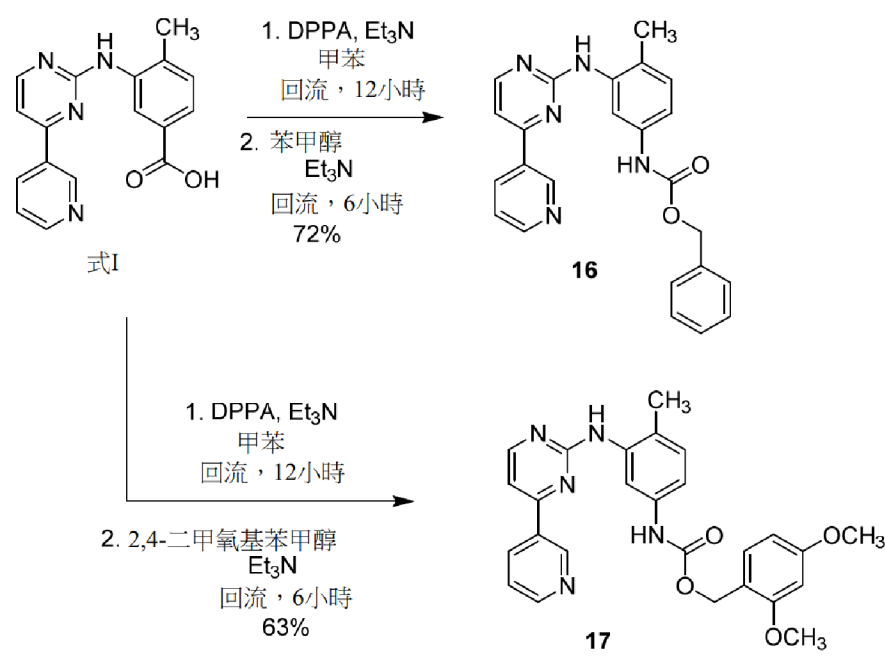
【0136】 方法2(流程11)是方法1的經修飾版本，其中在兩種方法中，含脲的起始材料取代該酯類的功能。因此，在方法1中， 3-胺基-4-甲基苯甲脲(11)使用雙-Boc-胍基吡啶進行胍化反應，得甲基3-(2,3-雙(第三-丁氧基羰基)胍基)-4-甲基苯甲脲(12)，其使用TFA進行Boc去保護反應，得1-(5-氰基-2-甲基苯基)胍(13)。化合物13以相對應的烯胺酮(5)處理，得4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲脲(14)。化合物14在回流條件下使用氫氧化鈉之乙醇溶液進行鹼水解，提供式I化合物，產率極佳。高產率的式I化合物亦可經由將2-氯-4-(吡啶-3-基)嘧啶(9)與3-胺基-4-甲基苯甲脲(11)進行Buchwald偶聯反應，得化合物14，之後進行鹼水解而獲得 (方法2)。另一個關鍵中間體， 6-甲基-N1-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(式III)，係由式I獲得，在此二種方法中使用Curtius重排法獲得(流程12)。

流程12



【0137】在其中一種方法中，式I化合物係進行一鍋法Curtius重排，使用DPPA、三乙胺和第三-丁醇/甲苯(1：1)，得第三-丁基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(**15**)，其可輕易地使用三氟醋酸去保護，得式III化合物。在另一方法中，式III化合物可在相對應的異氰酸酯中間體(未分離)進行酸水解後直接獲得，該中間體係使用DPPA、三乙胺和甲苯，於Curtius重排條件下形成。然而，該胺類會被亞磷酸鹽不純物(來自DPPA)污染，分離產率為60%。因此，該一鍋法Curtius條件可提供具更佳產率和產物純度之相對應胺基甲酸酯。

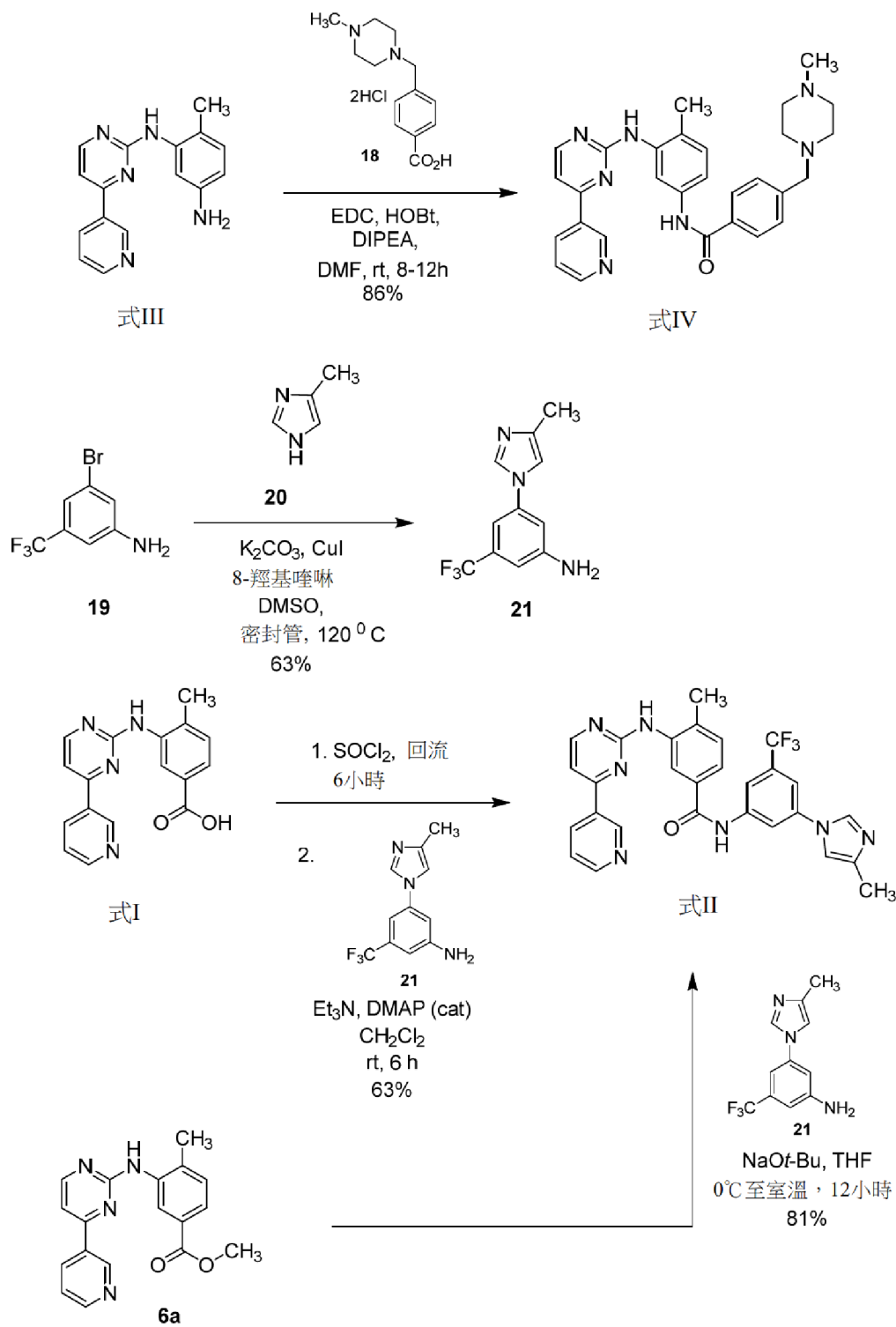
流程13



【0138】 亦探討式I化合物經由Curtius重排轉化為其他胺基甲酸酯，如上流程13所示。因此，苄基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(16)和2,4-二甲氧基苄基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(17)係以良好產率獲得，在使用Curtius重排條件下。

【0139】 之後尼洛替尼(nilotinib)(式II)和伊馬替尼(imatinib)(式IV)分別由式I化合物(為鹽氯化物形式)、6a(甲酯)和式III化合物獲得，如流程14所示。

流程14

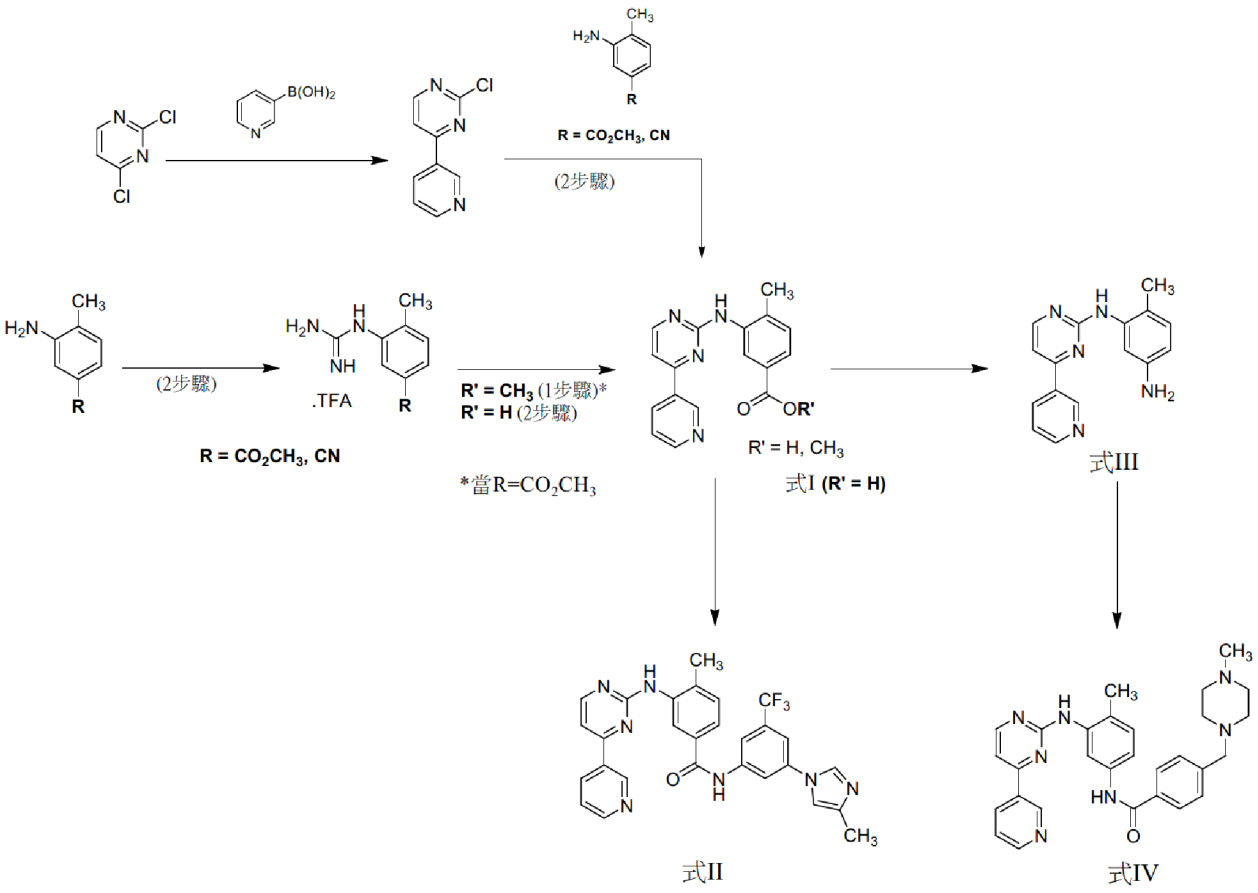


【0140】 因此，市售的4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸之氫氯酸鹽類(18)係經EDC、HOBt和DIPEA，於DMF中處理，之後在室溫下加入式III化合物，得N-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醯胺(伊馬替尼(imatinib)；式IV)，為高產率的灰白色固體。

【0141】 另一方面，式I化合物類似地以EDC、HOBt和DIPEA，在DMF中處

理，之後加入3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺(**21**) (Huang, Wei-Sheng and Shakespeare, William C. *Synthesis*, (14), 2121-2124; 2007)，僅提供相對應的活化酯，其未進行下一步反應。式I化合物轉化為相對應的醯氯化物，係使用亞硫醯氯在回流條件下進行，之後以3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺(**21**)處理，使用三乙胺作為鹼和催化量的DMAP，得式II化合物，產率範圍為60-70%。同時，4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(**6a**)係以3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺處理，使用第三-丁氧化鈉作為鹼，在氬氣環境下產生非常乾淨的反應，並以更好的產率得到式II化合物。然而，需要5-7當量的第三-丁氧化鈉來驅動反應完全。總體而言，就產率和產物單離狀況而言，第三-丁氧化鈉介導的**6a**偶聯反應效果更好。

流程15



【0142】 因此，目前已建立具有單一合成路徑(具有兩種不同方法)的合成

策略(流程15)，經由Curtius重排而合成式I化合物，並引導至式III化合物，且因此使得式II與式IV化合物之相對應合成在此策略中成為可能。尤其是，該反應提供良好的產率，並可大規模化，而可大量合成。

一般實驗

【0143】 除非另有說明，否則試劑和溶劑都是在從供應商處獲得時便使用。質子核磁共振光譜係於Bruker AVANCE 400光譜儀，400 MHz獲得，四甲基矽烷使用作為質子光譜的內標準品。使用Merck TLC矽膠60F₂₅₄板進行薄層色層分析。使用UV光(254 nm)進行TLC板的可視化。質譜係以使用電灑離子化(ESI)之Thermo LTQ Orbitrap光譜儀獲得。HPLC分析係於Shimadzu Prominence LC-2030C 3D上進行，使用下述HPLC方法1與方法2。管柱層析純化係以Biotage Selekt Flash純化系統進行。

【0144】 方法1

- 管柱： Shim-pack GIST C18 (4.6 × 150 mm, 5.0 μm)
- 管柱溫度： 室溫
- 偵測： UV @ 254 nm
- 樣本稀釋： 乙腈
- 動相A： 水
- 動相B： 具0.05% TFA之乙腈

方法1 梯度

時間 (分鐘)	流速 (ml/min)	% 動相 A	% 動相 B
0:01	1.0	90	10
2.50	1.0	90	10
10:00	1.0	10	90

15:00	1.0	10	90
17:50	1.0	90	10
20:00	控制器	終止	

【0145】 方法2

管柱： Shim-pack GIST C18 (4.6 × 150 mm, 5.0 μm)

管柱溫度： 室溫

偵測： UV @ 220 nm

樣本稀釋： 乙腈

動相A： 水

動相B： 具0.05% TFA之乙腈

方法2梯度

時間(分鐘)	流速 (ml/min)	%動相A	%動相B
0:01	1.0	95	5
7:50	1.0	90	10
12:50	1.0	30	70
14:00	1.0	10	90
16.50	1.0	10	90
17.00	1.0	90	10
20:00	控制器	終止	

實驗－合成方法與數據

3-(2,3-雙(第三-丁氧基羰基)胍基)-4-甲基苯甲酸甲酯的合成(2)

【0146】 在 3- 胺 基 -4- 甲 基 苯 甲 酸 甲 酯 (1)(2.0 g , 12.1 mmol) 之

MeOH/DCM(1 : 1, 50 ml)溶液中，加入三乙胺(8.6 ml, 60.5 mmol)和*N,N'*-雙-Boc-1-胍基吡啶(7.5g, 24.2 mmol)。將反應混合物在40°C下攪拌24小時，之後濃縮。殘餘物經大量過量的水處理、過濾，並將獲得的固體在Biotage Selekt快速純化系統上進行純化(5-10% EtOAc/己烷)，得甲基-3-(2,3-雙(第三-丁氧基羰基)胍基)-4-甲基苯甲酸酯(2)，為白色固體(3.9 g, 80%產率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11.71 (bs, 1H), 10.68 (s, 1H), 10.22 (bs, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.51 (s, 9H)。ESI-MS *m/z* 408 [M + H]⁺。HPLC; *R*_t (分鐘): 12.33 (方法1)。

3-胍基-4-甲基苯甲酸甲酯三氟醋酸鹽(3)的合成

【0147】 在3-(2,3-雙(第三-丁氧基羰基)胍基)-4-甲基苯甲酸甲酯(2, 2.0 g, 4.9 mmol)之二氯甲烷(20 ml)溶液中，滴加入TFA(10 ml)，並將反應混合物於室溫下攪拌12小時，反應過程以HPLC分析監測。將反應混合物真空濃縮，並將殘餘物乾燥，得到無色油狀物(1.49 g, 99%粗產率)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.18 (bs, 2H), 8.50 (bs, 3H), 7.99 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 208 [M + H]⁺。HPLC; *R*_t (分鐘): 2.62 (方法1)。

3-胍基-4-甲基苯甲酸甲酯氫氯酸鹽(3a)的合成

【0148】 在3-(2,3-雙(第三-丁氧基羰基)胍基)-4-甲基苯甲酸甲酯(1.0 g, 2.46 mmol)之二氯甲烷(10 ml)溶液中，加入HCl之二噁烷溶液(4M, 1.25 ml, 5.0 mmol)，並將反應混合物於室溫下攪拌12小時，反應過程以HPLC分析監測。將反應混合物真空濃縮，並將淺黃色油狀殘餘物(3a)乾燥，無需進一步純化即可使用。

4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸丁酯(6b)的合成*

【0149】 在3-胍基-4-甲基苯甲酸酯三氟醋酸鹽(3)(1.4 g, 4.60 mmol)和3-(二

甲基胺基)-1-(吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮(970 mg, 5.5 mmol)之正丁醇(10 ml)溶液中，加入氫氧化鈉(370 mg, 9.2 mmol)之正丁醇(5 ml)溶液。將反應混合物於120°C回流加熱24小時*，之後真空濃縮以除去溶劑。殘餘物於H₂O (20 ml)與乙酸乙酯(20 ml)之間分配，水層使用乙酸乙酯(2×15ml)進行萃取。將合併的有機層除水(Na₂SO₄)、濃縮，殘餘物以Biotage Selekt快速純化系統進行純化(矽膠，3-5% MeOH之DCM溶液)，得到**6b**，為淺黃色油狀物(1.50g，90%產率)。[注：*當溫度低於110°C，12小時後，可獲得甲酯(**6a**)和丁酯(**6b**)的混合物(1：2)；在120°C下加熱回流24小時，會導致形成正丁酯為主要產物。] ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.29 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.72 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.7 (q, *J* = 2.8 Hz, 2H), 1.43 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 0.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H)。ESI-MS *m/z* 363 [*M* + *H*]⁺。HPLC; *R*_t(分鐘)：10.22 (方法1)。

4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(式 I)的合成

【0150】 在4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸丁酯(**6b**, 1.48 g, 4.1 mmol)之THF/MeOH/H₂O (15 ml)混合物中，加入LiOH (860 mg, 20.5 mmol)。將反應混合物於室溫下攪拌12小時。反應完成後，將反應混合物真空濃縮，並將殘餘物懸浮在H₂O (15 ml)中。溶液的pH值以鹽酸(1 M，水溶液)調整至7.0，將沉澱的淺黃色固體過濾出並乾燥，得4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(1.13g，90%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.29 (d *J* = 2.4 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)。ESI-MS *m/z*

307 [M + H]⁺。HPLC; R_t(分鐘): 7.82 (方法1)。

2-氯-4-(吡啶-3-基)嘧啶(9)的合成

【0151】 2,4-二氯嘧啶(7, 2.0 g, 13.4 mmol)、吡啶-3-基硼酸(8, 1.65 g 13.4 mmol)、Cs₂CO₃ (14.2 g, 40.3 mmol)於THF(45 ml)與H₂O (30 ml)中之混合物，以氬氣吹掃約10分鐘。PdCl₂dppf·CH₂Cl₂ (650 mg, 0.81 mmol)加至該反應混合物中，並以氬氣吹掃另外5分鐘。之後反應混合物在85°C加熱12小時。反應完全後，將反應混合物冷卻至室溫，並通過短Celite®墊。濾液在EtOAc(60 ml)和H₂O (30 ml)之間分配。水層以EtOAc(2×30 ml)萃取，並將合併的有機層除水(Na₂SO₄)並濃縮，殘餘物於Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5% MeOH/DCM)上純化，得灰白色固體狀的2-氯-4-(吡啶-3-基)嘧啶(9)(2.08g，81%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (dt, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (dd J = 8.0, 4.8 Hz, 1H)。ESI-MS *m/z* 192 [M + H]⁺。HPLC: R_t(分鐘): 7.39 (方法1)。

4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(6a)的合成

【0152】 2-氯-4-(吡啶-3-基)嘧啶(9, 1.0 g, 5.23 mmol)、3-胺基-4-甲基苯甲酸甲酯(10, 1.12 g, 6.8 mmol)、Cs₂CO₃ (3.4 g, 10.5 mmol)、BINAP (390 mg, 0.63 mmol)之1,4-二噁烷(40 ml)溶液在氬氣下吹掃10分鐘。加入Pd₂dba₃ (240 mg, 0.26 mmol)，並將反應混合物吹掃另外5分鐘。將反應混合物在100°C下加熱12-20小時，直到(9)被完全消耗(HPLC分析)。將反應混合物冷卻至室溫，並通過短Celite®墊，並將濾液於EtOAc (40 ml)和H₂O (20 ml)之間分配。以EtOAc(2×25ml)萃取水層，並將合併的有機層除水(Na₂SO₄)、濃縮，殘餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5% MeOH/DCM)上純化，得4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(6a)，為淺棕色固體(1.44g，86%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.72 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 4.8

Hz, 1H), 8.48 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.49 (s, 3H) 。 ESI-MS m/z 319 $[M-H]^-$ 。 HPLC: R_t (分鐘): 8.83 (方法1) 。

3-(2,3-雙(第三-丁氧基羰基)胍基)-4-甲基苯甲腈(12)的合成

【0153】 在 甲 基 3- 胺 基 -4- 甲 基 苯 甲 腈 (11)(1.0 g , 7.56 mmol) 之 MeOH/DCM(1:1, 30 ml)溶液中，加入三乙胺(8.6 ml , 60.5 mmol)和 N,N' -雙-Boc-1-胍基吡啶(4.7 g , 15.1 mmol) 。將反應混合物於50°C下攪拌24小時，之後濃縮。殘餘物以大量過量的水處理、過濾，並將獲得的固體在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，5-10% 乙酸乙酯/己烷)上純化，得甲基-3-(2,3-雙(第三-丁氧基羰基)胍基)-4-甲基苯甲腈(12)，為白色固體(1.7 g , 60%產率) 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 11.69 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.52 (s, 9H) 。 ESI-MS m/z 375 $[M + H]^+$ 。 HPLC: R_t (分鐘): 12.62 (方法1) 。

1-(5-氟基-2-甲基苯基)胍三氟醋酸鹽(13)的合成

【0154】 在3-(2,3-雙(第三-丁氧基羰基)胍基)-4-甲基苯甲腈(12, 1.0 g, 2.67 mmol)之二氯甲烷(10 ml)溶液中，滴加入TFA(5 ml)，將反應混合物於室溫下攪拌12小時，並經由HPLC分析監測反應進程。將反應混合物真空濃縮並將殘餘物乾燥，得到無色油狀物(13)(726 mg , 99%粗產率)，其無需進一步純化即可用於下一步驟。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.75 (s, 0.5H), 9.63 (s, 0.5H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.54 (bs, 2H), 7.43 (bs, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.29 (d, $J = 10.0$ Hz, 3H) 。 HPLC; R_t (分鐘): 2.73 (方法1) 。

4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲腈(14)的合成

【0155】 在1-(5-氰基-2-甲基苯基)胍三氟醋酸鹽(720 mg, 2.65 mmol)和3-(二甲基胺基)-1-(吡啶-3-基)丙-2-烯-1-酮的混合物 (560 mg, 3.18 mmol)之正丁醇(10 ml)溶液中，加入氫氧化鈉(220 mg, 5.3 mmol)之正丁醇(5 ml)溶液。將反應混合物於120°C加熱至回流24小時，之後真空濃縮以除去溶劑。殘餘物於H₂O (20 ml)和乙酸乙酯(20ml)之間分配，水層以乙酸乙酯(2×15 ml)萃取。將合併的有機層除水(Na₂SO₄)並濃縮，殘餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5% MeOH之DCM溶液)中純化，得4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲腈(**14**)，為淺棕色固體(342 mg, 45%)。

使用 Buchwald 偶聯法合成 4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲腈(**14**)

【0156】 2-氯-4-(吡啶-3-基)嘧啶(**9**, 1.0 g, 5.23 mmol)、3-胺基-4-甲基苯甲腈(900 mg, 6.8 mmol)、Cs₂CO₃ (3.4 g, 10.5 mmol)、BINAP (390 mg, 0.63 mmol)之1,4-二噁烷溶液(30 ml)之混合物，在氬氣下吹掃10分鐘。加入Pd₂dba₃ (240 mg, 0.26 mmol)，並將反應混合物吹掃另外5分鐘。將反應混合物在100°C下加熱12-20小時，直到(**9**)被完全消耗(HPLC分析)。將反應混合物冷卻至室溫，並通過短Celite®墊，濾液在EtOAc (30 ml)和H₂O (20 ml)之間分配。將水層以EtOAc(2×20ml)萃取，並將合併的有機層除水(Na₂SO₄)、濃縮，並將殘餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5%MeOH DCM)上純化，得淡黃色-棕色固體狀的4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲腈(**14**)(1.29g, 86%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.73 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (dt, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.54 – 7.50 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 288 [M + H]⁺。HPLC; R_t (分鐘): 8.63 (方法1)。

4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(式 I)的合成

【0157】 在4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲腈(**14**, 800 mg, 2.79

mmol)之乙醇(15 ml)溶液中，加入NaOH(1 M(aq)，加入11.1 ml)。反應混合物在100°C下加熱5小時。將反應混合物濃縮並以H₂O (15 ml)稀釋，並將pH值調整至7.0(中性)。沉澱的黃色固體經過濾與乾燥，得4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(783 mg，92%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.71 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 307 [M + H]⁺。HPLC; R_t(分鐘): 7.82 (方法1)。

第三-丁基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(15)的合成

【0158】 在4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(式I，2.0 g，6.53 mmol)之第三-丁醇/甲苯(1:1, 40 ml)溶液之混合物中，加入三乙胺(1.36 ml，9.8 mmol)，之後加入DPPA(2.12 ml，9.8 mmol)。將反應混合物於100°C加熱12小時。反應混合物濃縮，並將殘餘物在CH₂Cl₂ (40 ml)和H₂O (20 ml)之間分配。以CH₂Cl₂ (2 × 20 ml)萃取水層。將合併的有機層除水(Na₂SO₄)、濃縮，並將殘餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5% MeOH/DCM)上純化，得第三-丁基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(15)，為淡黃色泡沫體(2.16 g，87%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.27 (bs, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 378 [M + H]⁺; 400 [M + Na]⁺。HPLC; R_t(分鐘): 9.43 (方法1)。

6-甲基-N1-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(式 III)的合成

【0159】 在第三-丁基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(15)(1.0 g，2.65 mmol)之CH₂Cl₂ (10 ml)溶液中，加入三氟醋酸(5 ml)，並

將反應混合物攪拌8小時。將反應混合物真空濃縮，並將殘餘物懸浮在H₂O (10 ml)中。將NaOH(1M，水溶液)加至此懸浮液中，並將pH值調整至> 8.0，然後以CH₂Cl₂ (2 × 25 ml)萃取。CH₂Cl₂層除水(Na₂SO₄)並濃縮，得6-甲基-N1-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(式III)，為黃色固體(698 mg，95%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.85 (bs, 2H), 2.07 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 278 [M + H]⁺。HPLC；R_t (分鐘): 2.69 (方法1)。

6-甲基-N1-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(式 III)的合成- Curtius 重排法

【0160】 在4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(式I，1.0 g，3.26 mmol)之甲苯(20 ml)溶液之混合物中，加入三乙胺(0.7 ml，4.9 mmol)，之後加入DPPA (1.1 ml，4.9 mmol)。將反應混合物在100°C下加熱12小時。將反應混合物冷卻至室溫，並小心地逐滴加入1 M HCl(水溶液，19 ml)，並將反應混合物再次在100°C加熱6-8小時。將反應混合物冷卻至室溫並真空濃縮，得水性懸浮液，將其以H₂O (15 ml)稀釋。藉由小心地逐滴加入1M NaOH將pH值調節至> 8.0，之後以CH₂Cl₂ (2 × 30 ml)萃取。CH₂Cl₂層除水(Na₂SO₄)、濃縮，並在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5% MeOH/DCM，含0.1% Et₃N)上純化，得6-甲基-N1-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(式III)，為黃色固體(545 mg，產率60%)。亦分離出被磷鎢鹽污染之不純產物(200 mg)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.8 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.85 (bs, 2H), 2.07 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 278 [M + H]⁺。HPLC；R_t (分鐘): 2.69 (方法

1)。

苄基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(16)的合成

【0161】 在4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(式I，310 mg，1.0 mmol)之甲苯溶液(10 ml)之混合物中，加入三乙胺(0.2 ml，1.5 mmol)、DPPA(0.3 ml，1.5 mmol)。反應混合物在100°C加熱12小時。反應混合物冷卻至室溫，並加入苯甲醇(0.5 ml，5.0 mmol)和三乙胺(0.2 ml，1.5 mmol)，並將反應混合物再回流12小時。濃縮該反應混合物，並將殘餘物在CH₂Cl₂ (15 ml)和H₂O (10 ml)之間分配。以CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)萃取水層。將合併的有機層除水(Na₂SO₄)、濃縮，並將殘餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5% MeOH/DCM)上純化，得苄基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(16)，為灰白色泡沫體(296 mg，72%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.71 (s, 1H), 9.27 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.47 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 7H), 7.20 – 7.12 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 2.18 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 412 [M + H]⁺；434 [M + Na]⁺。HPLC；R_t(分鐘): 2.23 (方法1)。

2,4-二甲氧基苄基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(17)的合成

【0162】 在4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(式I，310 mg，1.0 mmol)之甲苯溶液(10 ml)之混合物中，加入三乙胺(0.2 ml，1.5 mmol)和DPPA(0.3 ml，1.5 mmol)。反應混合物在100°C下加熱12小時。將反應混合物冷卻至室溫，並加入2,4-二甲氧基苯甲醇(420 mg，2.5 mmol)和三乙胺(0.2 ml，1.5 mmol)，並將反應混合物再回流12小時。反應混合物經濃縮，並將殘餘物在CH₂Cl₂ (15 ml)和H₂O (10 ml)之間分配。水層以CH₂Cl₂ (2 × 10 ml)萃取。將合併的有機層除水(Na₂SO₄)、濃縮，並將殘餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5%

MeOH/DCM)上純化，得2,4-二甲氧基苄基(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)胺基甲酸酯(**17**)，為淺黃色固體(296 mg，63%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.62 (s, 1H), 9.26 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.70 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (dt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)。ESI-MS *m/z* 472 [M + H]⁺。HPLC; *R*_t (分鐘): 11.02 (方法1)。

***N*-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醯胺(伊馬替尼(imatinib)，式 IV)的合成**

(a) 使用 DMF 作為溶劑

【0163】 在4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸二氫氯酸(**18**，1.45 g，4.70 mmol)之DMF(20 ml)溶液中，加入DIPEA(4.0 ml，23.5 mmol)、EDC (1.08 g, 5.63 mmol) 和HOBt (0.83 g, 6.1 mmol)，並攪拌10分鐘。加入6-甲基-*N*1-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(式III，1.0 g，3.6 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌12小時。反應完全後，將反應混合物倒入水中(50 ml)，並以EtOAc(2×30 ml)萃取。將EtOAc層除水(Na₂SO₄)並濃縮，得粗產物，將其以正庚烷研磨並過濾。過濾出的固體以含有幾滴乙腈的正庚烷洗滌，得*N*-(4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)-4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲醯胺(式IV)，為灰白色固體(1.53 g，86%)。

(b) 使用乙腈作為溶劑

【0164】 在4-((4-甲基哌嗪-1-基)甲基)苯甲酸二氫氯酸(**18**，290 mg，0.94 mmol)之CH₃CN (10 ml)溶液中，加入DIPEA(0.8 ml，4.7 mmol)、EDC (215 mg,

1.13 mmol)和HOBt (165 mg, 1.22 mmol)，並攪拌10分鐘。加入6-甲基-N1-(4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)苯-1,3-二胺(式III，200 mg，0.72 mmol)，並將反應混合物在室溫下攪拌12小時。反應完全後，將反應混合物濃縮，並將殘餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，10-15% MeOH/DCM)上純化，得*N*-(4-甲基-3-((4-(吡啶3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯基)-4-((4-甲基-哌嗪-1-基)甲基)苯甲醯胺(式IV)，為灰白色固體(292 mg，82%)。

【0165】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.28 (d J = 2.0 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 8.1 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.54 – 7.49 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.47- 2.33 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)。ESI-MS m/z 492 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。HPLC; R_t (min): 11.92 (方法2)。

3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺(21)的合成

【0166】 3-溴-5-(三氟甲基)苯胺(19，4.8 g，20 mmol)、4-甲基咪唑(20，1.97 g，24 mmol)、碳酸鉀(3.04 g，22 mmol)、CuI(0.57 g，3 mmol)和8-羥基喹啉(0.44 g，3 mmol)溶於無水DMSO(20 ml)中，置於壓力管中，懸浮液在氬氣下吹掃15分鐘。將該管密封並在120°C加熱18小時。將反應混合物冷卻至室溫，並加入10 ml 氫氧化銨溶液(水溶液，29%)，並在50°C下加熱1小時。將反應混合物在EtOAc (30 ml)和H₂O (30 ml)之間分配，並將水層以EtOAc(2×15 ml)萃取。將合併的有機層除水(Na₂SO₄)、濃縮，並將殘餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5% MeOH/DCM)上純化，得淺綠色固體(3.6g)，其在EtOAc/己烷中再結晶，得白色針狀的3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺(21)(3.0g，63%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.86 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)。ESI-MS m/z 242 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。HPLC; R_t

(分鐘) : 6.98 (方法1)。

4-甲基-*N*-(3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲醯胺(尼洛替尼(Nilotinib)，式 II)之合成

(a)從式 I 化合物到相對應的醯氯化物

【0167】 在4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸(式I，306 mg，1.0 mmol)之亞硫醯氯(5 ml)漿液中，加入幾滴DMF，並將反應混合物加熱至回流6小時。之後反應混合物進行真空濃縮，並將殘餘物在氬氣環境下乾燥，得到粗製醯氯化物，其無需進一步純化即可使用。將醯氯化物溶於CH₂Cl₂ (10 ml)中，並冷卻至0°C。在0°C將3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺(**21**，242 mg，1.0 mmol)、Et₃N (0.42 ml，3 mmol)和DMAP(5 mg)之CH₂Cl₂ (10 ml)溶液，滴加入冰冷的醯氯化物溶液中。將反應混合物在室溫下攪拌6小時。反應混合物以CH₂Cl₂ (10 ml)稀釋，並以飽和NaHCO₃溶液(2 × 10 ml)、濃鹽水溶液(2×10 ml)洗滌。將有機層除水(Na₂SO₄)、濃縮，並將殘餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5% MeOH/DCM)上純化，得4-甲基-*N*-(3-(4-甲基)-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲醯胺，為灰白色固體(式II) (334 mg，63%)。

(b)來自相對應的甲酯(6a)

【0168】 在4-甲基-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲酸甲酯(**6a**，500 mg，1.56 mmol)和3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯胺(**21**，376 mg，1.56 mmol)之混合物中，維持在氬氣環境下，加入THF(10 ml)，並將該溶液在冰浴中冷卻至0°C。滴加入第三-丁氧化鈉(1.05 g，10.92 mmol)之THF(15 ml)溶液。將反應混合物在室溫下攪拌12小時。將濃鹽水(20 ml)加至該反應混合物中，並將該反應混合物以EtOAc(3×15ml)萃取。將合併的有機層除水(Na₂SO₄)、濃縮，並將殘

餘物在Biotage Selekt快速純化系統(矽膠，3-5% MeOH/DCM)上純化，得4-甲基-*N*-(3-(4-甲基-1*H*-咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基)-3-((4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基)胺基)苯甲醯胺，為灰白色固體(670 mg，81%)。

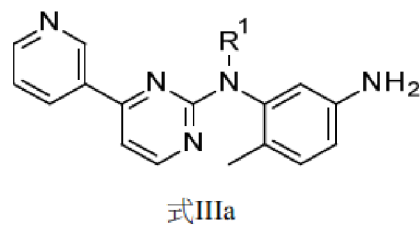
【0169】 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.61 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H) 8.46 (dt, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H) 7.72 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)。ESI-MS m/z 530 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。HPLC; R_t (分鐘): 8.49 (方法1)。

參考文獻

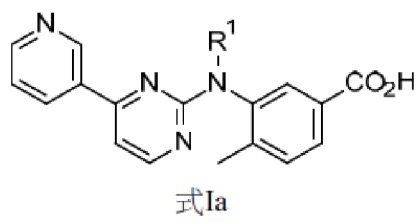
【0170】 上面引用了許多文獻，以更完整地描述和揭示本發明及本發明所屬的技術狀態。這些參考文獻中的每一者將全部併入本文。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種合成式IIIa化合物之方法：



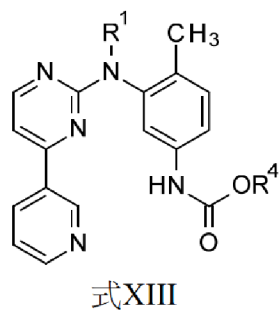
其中R¹為H或氮保護基，該方法包含將式Ia化合物以試劑處理，以形成醯基疊氮化物：



其中R¹為H或氮保護基；

之後該醯基疊氮化物分解以提供異氰酸酯；該異氰酸酯會與醇類或水進行親核性攻擊。

【請求項2】 如請求項1之方法，其中該異氰酸酯會與醇R⁴OH進行親核性攻擊，以提供式XIII化合物：



其中R⁴為一經任擇地取代之C₁₋₇烷基。

【請求項3】 如請求項2之方法，其中R⁴選自於第三-丁基與經任擇地取代之苄基。

【請求項4】 如請求項3之方法，其中R⁴選自於第三-丁基、苄基與2,4-二甲氧基苄基。

【請求項5】 如請求項4之方法，其中R⁴為第三-丁基。

【請求項6】 如請求項1至5中任一項之方法，其中該用於形成醯基疊氮化物之試劑包含二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA)。

【請求項7】 如請求項1至6中任一項之方法，其中R¹為第三-丁基氧基羰基。

【請求項8】 如請求項1至7中任一項之方法，其中R¹非H，以及該方法更包含一去保護步驟，以移除該R¹氮保護基。

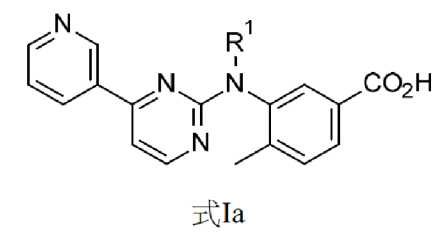
【請求項9】 如請求項8之方法，其中該去保護步驟使用三氟醋酸，以及該去保護提供游離鹼形式之式III化合物：



【請求項10】 如請求項8之方法，其中該去保護步驟使用氫氯酸，以及該去保護提供氫氯酸鹽形式之式III化合物：

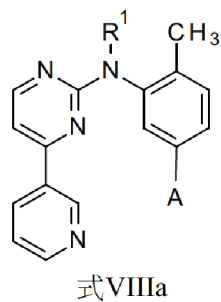


【請求項11】 一種式Ia化合物：



其中R¹為氮保護基。

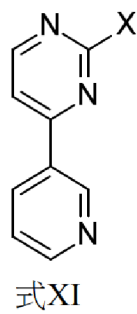
【請求項12】 一種式VIIIa化合物：



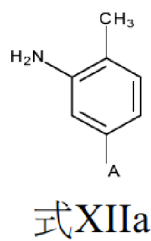
其中R¹為H或氮保護基；以及A為CN。

【請求項13】 如請求項11或12之化合物，其中R¹選自於第三-丁基氧基羰基(Boc)、苄基甲基氧基羰基(Fmoc)、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄基-氧基羰基(Ddz)、2-(4-聯苯基)異丙氧基羰基(Bpoc)、對-甲氧基苄基(PMB)和2,4-二甲氧基苄基。

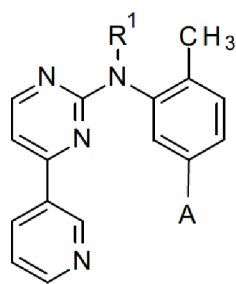
【請求項14】 一種用於合成式Ia化合物之方法，該方法包含在式XI化合物



與式XIIa化合物之間進行偶聯反應：



以提供式VIIIa化合物：



式VIIIa

其中R¹為H；

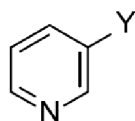
X為鹵素、OTf或OTs，任擇地為Cl；

以及A為COOR²或CN；

其中R²為一經任擇地取代之C₁₋₄烷基。

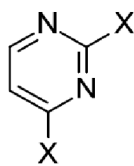
【請求項15】 如請求項14之方法，其中A為COOR²。

【請求項16】 如請求項14或15之方法，該方法包含藉由將式IX化合物



式IX

與式X化合物進行偶聯：



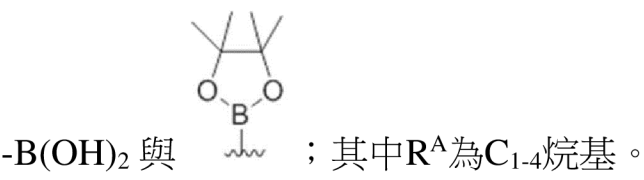
式X

來提供式XI化合物，

其中式X化合物中之每一取代基X獨立地為鹵素或OTf，任擇地為Cl；

以及Y為鹵素、OTf、OTs，或其他適合進行交叉偶聯的基團。

【請求項17】 如請求項16之方法，其中Y選自於鹵素、OTf、OTs、-SnR^A₃、

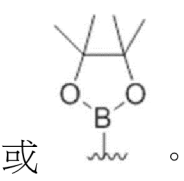


【請求項18】 如請求項17之方法，其中Y為鹵素、OTf或 -B(OH)_2 。

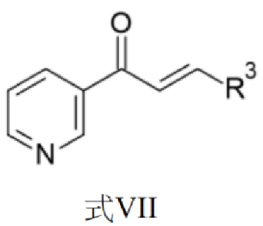
【請求項19】 如請求項16至18中任一項之方法，該方法包含以鎂處理式IX化合物，以形成格任亞試劑(Grignard reagent)。

【請求項20】 如請求項16至18中任一項之方法，該方法包含以鋅處理式IX化合物，形成有機鋅根岸試劑(Negishi reagent)。

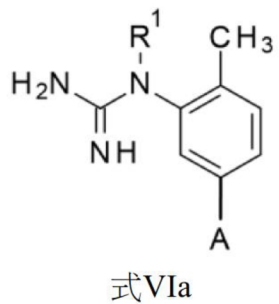
【請求項21】 如請求項16或17之方法，該方法包含藉由將式IX化合物與式X化合物進行鈴木偶聯(Suzuki coupling)，而提供式XI化合物；其中Y為 -B(OH)_2



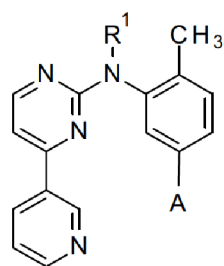
【請求項22】 一種用於合成式Ia化合物之方法，該方法包含將式VII化合物：



與式VIa化合物反應：



以提供式VIIIa化合物：



式VIIIa

其中式VIa 為游離鹼或氯化物、溴化物、碘化物、甲磺酸鹽、硫酸鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、醋酸鹽、草酸鹽、檸檬酸鹽或酒石酸鹽；A為CN； R¹為H或氮保護基；以及R³為適當的脫離基，任擇地為經二烷基取代的氮。

【請求項23】 如請求項22之方法，其中R¹為H。

【請求項24】 如請求項22或23之方法，其中R³為NMe₂。