



(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 I887245 B

(45)公告日：中華民國 114 (2025) 年 06 月 21 日

(21)申請案號：109121351

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 23 日

(51)Int. Cl.：

*C07D487/10 (2006.01)**C07D207/16 (2006.01)**C07D498/04 (2006.01)**A61K31/407 (2006.01)**A61P25/00 (2006.01)**A61P25/18 (2006.01)**A61P25/20 (2006.01)**A61P25/22 (2006.01)**A61P25/24 (2006.01)**A61P25/28 (2006.01)*

(30)優先權：2019/06/24 美國

62/865,840

(71)申請人：美商諾雷克斯股份有限公司(美國) NAUREX INC. (US)

美國

(72)發明人：迪恩 丹尼 T DINH, DANNY T. (US)；派勞特 威廉 R PERRAULT, WILLIAM R. (US)；戴克 嘉利 DIKER, KHALID (FR)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2014/120783A1

WO 2014/120784A1

審查人員：方冠岳

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 99 頁

(54)名稱

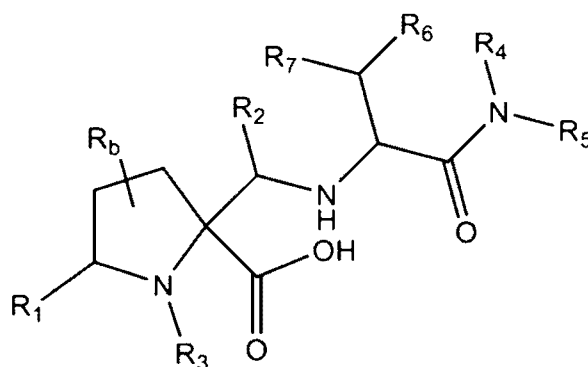
用於產生二氮雜螺內醯胺化合物之方法及中間物

(57)摘要

用於產生二氮雜螺內醯胺化合物之方法及可用於該等方法中的中間物。

Processes for producing diazaspiron lactam compounds and intermediates useful in the processes.

特徵化學式：



式II



I887245

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於產生二氮雜螺內醯胺化合物之方法及中間物

【英文發明名稱】

PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PRODUCING
DIAZASPIRO LACTAM COMPOUNDS

【中文】

用於產生二氮雜螺內醯胺化合物之方法及可用於該等方法中的中間物。

【英文】

Processes for producing diazaspino lactam compounds and intermediates useful in the processes.

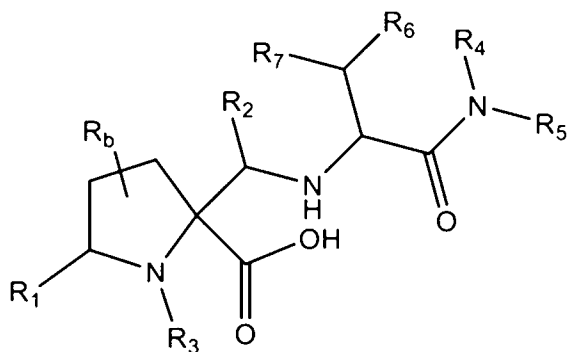
【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式II

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於產生二氮雜螺內醯胺化合物之方法及中間物

【英文發明名稱】

PROCESSES AND INTERMEDIATES FOR PRODUCING
DIAZASPIRO LACTAM COMPOUNDS

【技術領域】

【0001】 本文所述之標的係關於用於產生二氮雜螺內醯胺化合物之方法及可用於該等方法中的中間物。

【先前技術】

【0002】 據信N-甲基-D-天門冬胺酸受體（NMDA受體）在突觸可塑性、以及在某些認知途徑、及在疼痛的感知方面扮演主要角色，突觸可塑性係許多高級認知功能的基礎，諸如記憶習得(acquisition)、保存(retention)、及學習。NMDA受體似乎亦涉及廣泛的CNS病症。因此，NMDA受體調節劑可提供醫藥效益。

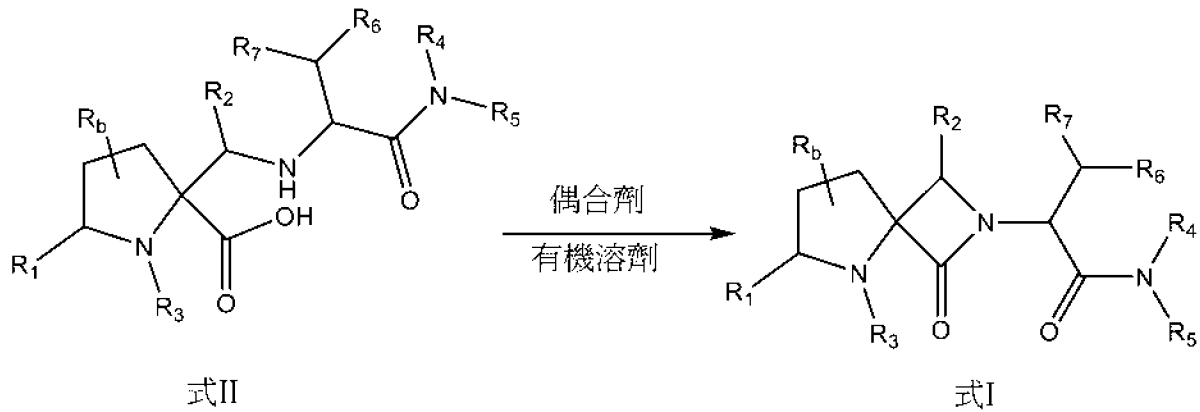
【0003】 U.S. 9,512,134（其全文以引用方式併入本文中）揭示可用於治療例如抑鬱症之NMDA受體調節劑。仍然需要用於製備本文所述之二氮雜螺內醯胺化合物的具經濟效益且簡易之方法。

【發明內容】

【0004】 以下描述及繪示的下列態樣及其實施例旨在為例示性及說明性的，而非限制範疇。

【0005】 在一個態樣中，提供一種產生式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法。該方法包含使式II化合物與偶合劑在有機溶劑中接觸，以獲

得式I化合物或其醫藥上可接受之鹽：



其中：

R_b係選自H、鹵素、氰基、及C₁-C₆烷基；

R₁係H或C₁-C₆烷基；

R₂係H或C₁-C₆烷基；

R₃係選自C₁-C₆烷基及C(O)OR₈；

R₈係選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、及-CH₂-C₃-C₁₀環烷基，其中C₃-C₁₀環烷基可選地經一、二、或三個選自C₁-C₃烷基的基團取代；

R₄及R₅係獨立地選自H、C₁-C₆烷基、X、及-C₁-C₆伸烷基-X，其中X係選自：

- (i) C₃-C₆環烷基；
- (ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；
- (iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；及
- (iv) 苯基；

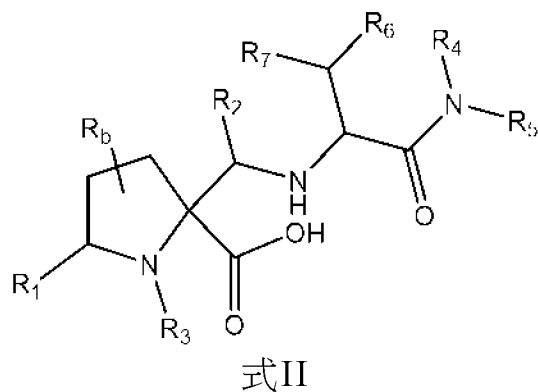
其中C₃-C₆環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、羥基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

或R₄與R₅連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至R₄及R₅之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自-N-C₁-C₆烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

R₆係選自-OH、C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基；及

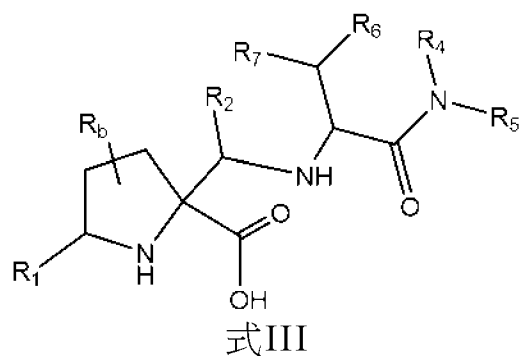
R₇係H或C₁-C₆烷基。

【0006】 在另一態樣中，提供一種可用於產生式I之二氮雜螺內醯胺化合物之方法中的化合物。化合物係式II化合物：



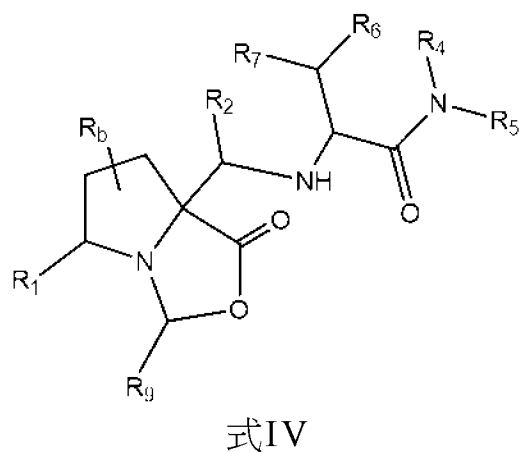
其中R_b、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及R₇係與針對式I及式II所述者相同。

【0007】 在另一態樣中，提供一種可用於產生式I之二氮雜螺內醯胺化合物之方法中的化合物。化合物係式III化合物：



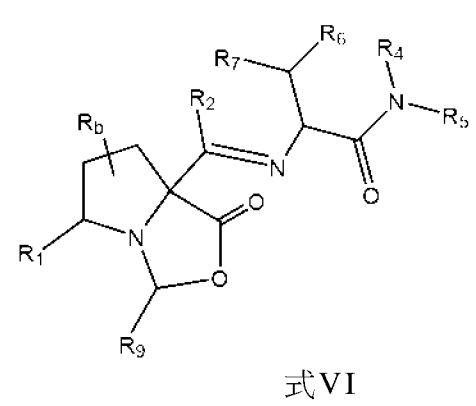
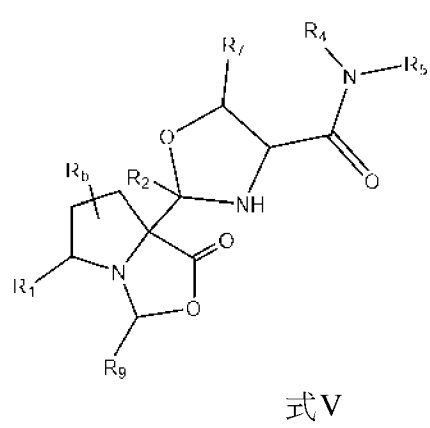
其中R_b、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、及R₇係與針對式I及式II所述者相同。

【0008】 在另一態樣中，提供可用於產生式I之二氮雜螺內醯胺化合物之方法中的另一種化合物。此化合物係式IV化合物：



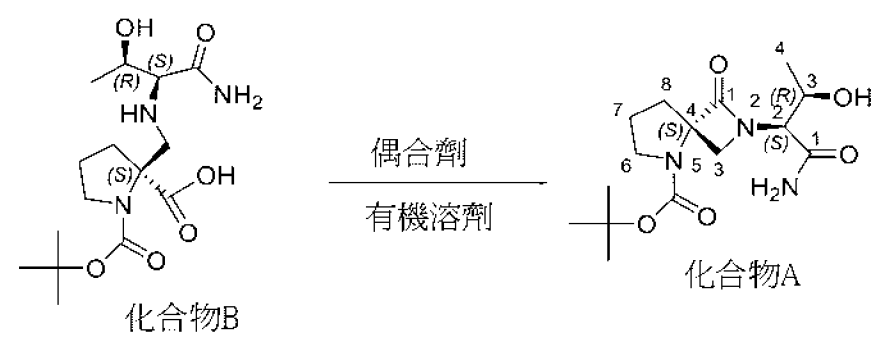
其中R₉係-CCl₃；且R_b、R₁、R₂、R₄、R₅、R₆、及R₇係與針對式I及式II所述者相同。

【0009】 在另一態樣中，提供可用於產生式I之二氮雜螺內醯胺化合物之方法中的另一種化合物。此化合物係式V或式VI化合物：



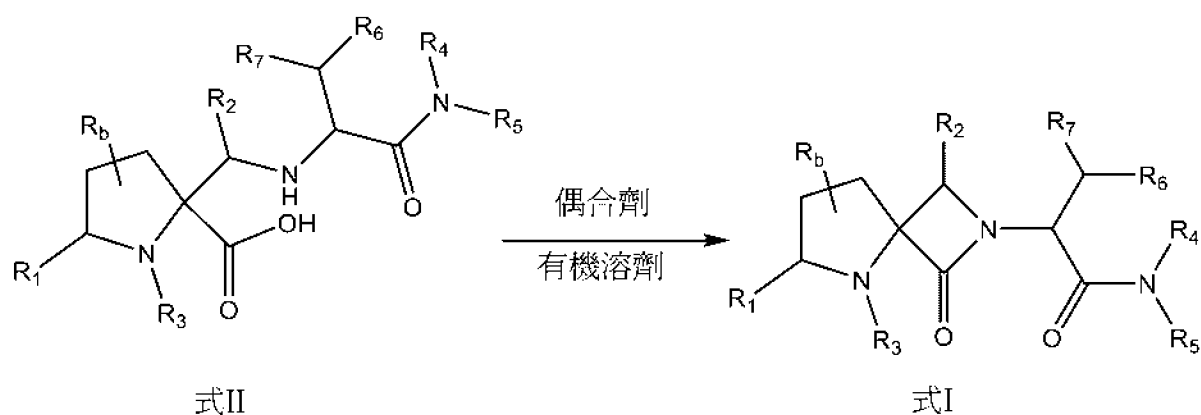
其中R_b、R₁、R₂、R₄、R₅、及R₇係與針對式I及式II所述者相同，R₉係與針對式IV所述者相同，且R₆係選自C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基。

【0010】 在又另一態樣中，提供一種產生(S)-2-((2S,3R)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)-1-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-羧酸三級丁酯（「化合物A」）之方法。此方法包含使化合物B與偶合劑在有機溶劑中接觸，以獲得化合物A：



以下列出一些非限制性示例性實施例。

【0011】 示例性實施例1：一種產生式I化合物或其醫藥上可接受之鹽之方法，其包含使式II化合物與偶合劑在有機溶劑中接觸，以獲得式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該偶合劑包含用於使胺與羧酸偶合以形成醯胺鍵之本領域公認的試劑：



其中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_3 係選自 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)OR_8$ ；

R_8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1 - C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、X、及 C_1 - C_6 伸烷基-X，其中X係選自：

- (i) C_3 - C_6 環烷基；
- (ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、 $N(C_1-C_3)$ 烷基、O、及S；
- (iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、 $N(C_1-C_3)$ 烷基、O、及S；及
- (iv) 苯基；

其中 C_3 - C_6 環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、羥基、及 C_1 - C_6 烷

氧基的取代基取代；

或R₄與R₅連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至R₄及R₅之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N-C₁-C₆烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

R₆係選自-OH、C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基；及

R₇係H或C₁-C₆烷基。

【0012】 示例性實施例2：如示例性實施例1之方法，其中該偶合劑包含碳二亞胺，其可選地與1-羥基苯并三唑(HOBt)一起。

【0013】 示例性實施例3：如示例性實施例2之方法，其中該偶合劑包含選自下列之碳二亞胺：二環己基碳二亞胺(DCC)、二異丙基碳二亞胺(DIC)、及乙基-(N',N'-二甲基胺基)丙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC)。

【0014】 示例性實施例4：如示例性實施例1之方法，其中該偶合劑包含選自下列中之至少一者：(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉磷六氟磷酸鹽(PyBOP)、(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉磷六氟磷酸鹽(PyAOP)、溴三吡咯啉磷六氟磷酸鹽(PyBrOP)、雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次磷醯氯(BOP-Cl)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TBTU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TATU)、O-(6-氯苯并三唑-1-基)-

N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HCTU)、O-[(乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TOTU)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-N-咪啉基-碳鎗六氟磷酸鹽(COMU)、O-(N-琥珀醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基-脲鎗四氟硼酸鹽(TSTU)、O-(5-降莖烯-2,3-二羧醯亞胺基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TNTU)、O-(1,2-二氫-2-側氧基-1-吡啶基-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TPTU)、N,N,N',N'-四甲基-O-(3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡-3-基)脲鎗四氟硼酸鹽(TDBTU)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脲鎗六氟磷酸鹽(TCFH)、3-(二乙基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三吡-4(3H)-酮(DEPBT)、及羰基二咪唑(CDI)。

【0015】 示例性實施例5：如示例性實施例1之方法，其中該偶合劑包含二-C₁-C₆烷基鹵磷酸酯、二烷基次膦鹵化物(dialkyl phosphinic halide)、或丙烷膦酸酐(propanephosphonic acid anhydride)。

【0016】 示例性實施例6：如示例性實施例1之方法，其中該偶合劑包含二乙基氯磷酸酯(diethyl chlorophosphate)。

【0017】 示例性實施例7：如示例性實施例1至6中任一者之方法，其中該偶合劑係與有機鹼一起使用。

【0018】 示例性實施例8：如示例性實施例7之方法，其中該有機鹼包含胺。

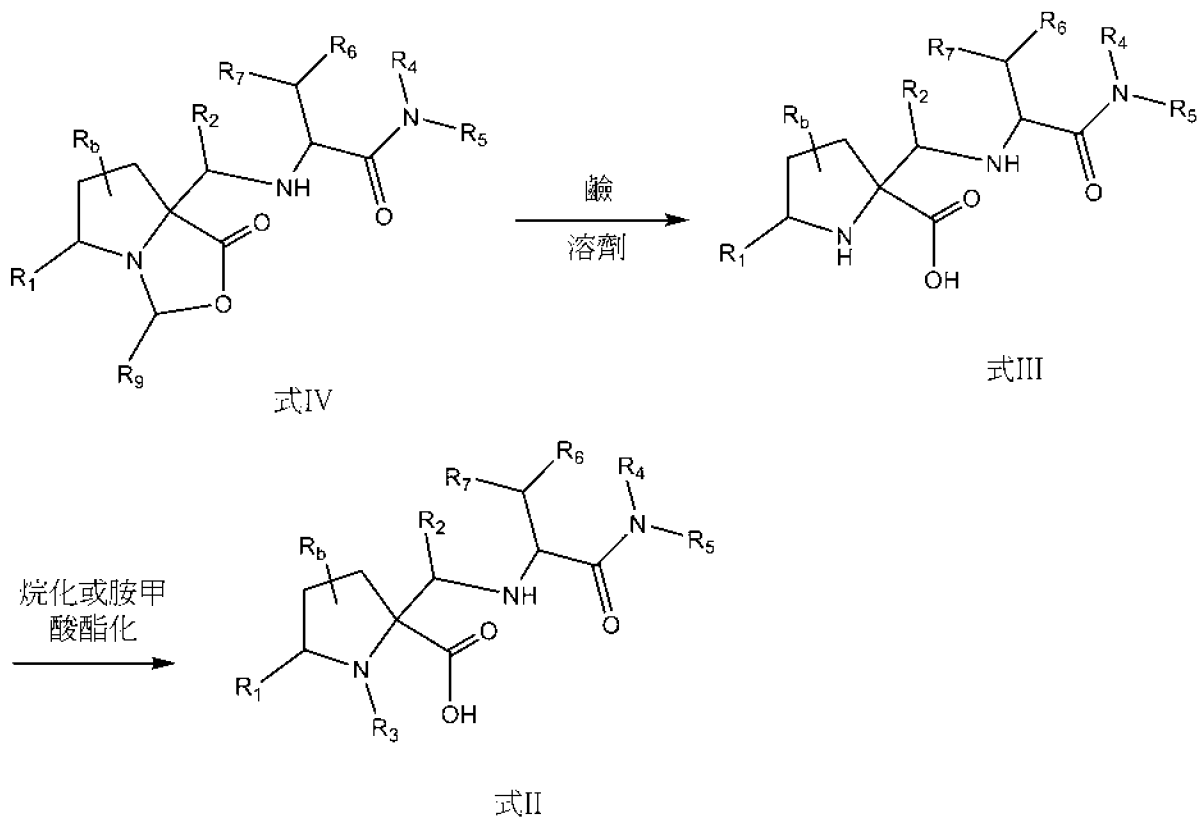
【0019】 示例性實施例9：如示例性實施例8之方法，其中該有機鹼包含三乙胺、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)、或4-二甲基胺基吡啶(DMAP)。

【0020】 示例性實施例10：如示例性實施例1至9中任一者之方法，

其中該方法係在有機溶劑中進行，該有機溶劑包含二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、乙腈(MeCN)、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、或2-二甲基四氫呋喃(2-MeTHF)。

【0021】 示例性實施例11：如示例性實施例10之方法，其中該有機鹼包含THF。

【0022】 示例性實施例12：如示例性實施例1至11中任一者之方法，其進一步包含使式IV化合物與鹼在溶劑中接觸，以獲得式III化合物，其中隨後使該式III化合物與烷化劑或胺甲酸酯化劑(carbamating agent)接觸，以獲得式II化合物，其中 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、及 R_7 係與示例性實施例1中所述者相同，且 R_9 係 $-CCl_3$ ：



【0023】 示例性實施例13：如示例性實施例12之方法，其中該鹼包含胺。

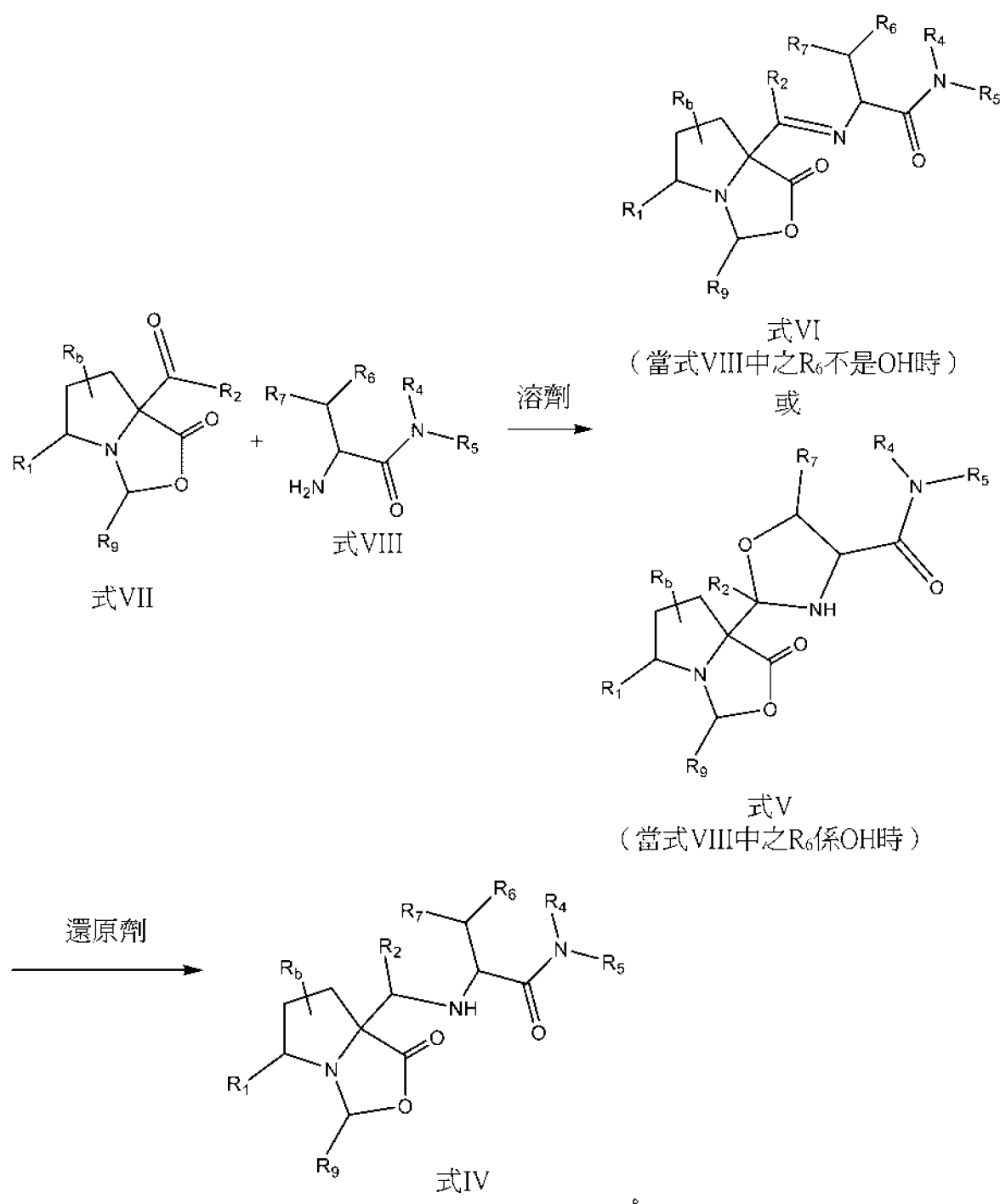
【0024】 示例性實施例14：如示例性實施例13之方法，其中該鹼包含選自三乙胺及DIPEA之胺。

【0025】 示例性實施例15：如示例性實施例12至14中任一者之方法，其中該溶劑係水性溶劑。

【0026】 示例性實施例16：如示例性實施例12至15中任一者之方法，其中該水性溶劑包含水與乙腈之混合物、水與THF之混合物、水與2-MeTHF之混合物、水與甲醇之混合物、水與乙醇之混合物、水與異丙醇之混合物、水與DMF之混合物、或水與DMSO之混合物。

【0027】 示例性實施例17：如示例性實施例12至16中任一者之方法，其中該烷化劑係C₁-C₆烷基-鹵化物，且該胺甲酸酯化劑係二-R₈-二碳酸酯，其中R₈係如示例性實施例1中所定義。

【0028】 示例性實施例18：如示例性實施例1至17中任一者之方法，其進一步包含使式VII化合物與式VIII之胺接觸，以獲得式V或式VI之縮合產物，隨後使其與還原劑接觸，以獲得式IV化合物，其中R_b、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及R₇係如示例性實施例1中所定義，R₉係如示例性實施例12中所定義。



【0029】 示例性實施例19：如示例性實施例18之方法，其中用於該縮合反應之該溶劑包含二氯甲烷、二甲基甲醯胺、四氫呋喃、或乙腈。

【0030】 示例性實施例20：如示例性實施例18之方法，其中用於該縮合反應之該溶劑包含甲苯。

【0031】 示例性實施例21：如示例性實施例18至20中任一者之方

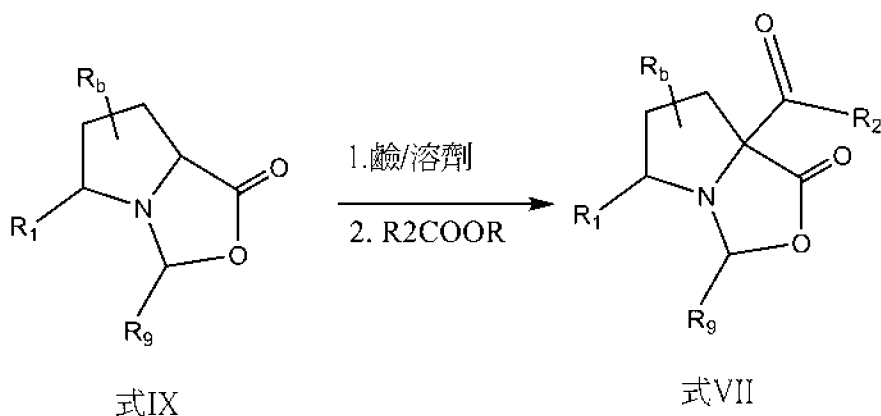
法，其中在使其與該還原劑接觸之前，不單離出式V或式VI化合物。

【0032】 **示例性實施例22**：如示例性實施例18至21中任一者之方法，其中該還原劑包含硼氫化物。

【0033】 **示例性實施例23**：如示例性實施例22之方法，其中該還原劑包含選自由下列之硼氫化物：硼氫化鈉、硼氫化鋰、硼氫化鈣、硼氫化鎂、三乙醯氧基硼氫化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、 NBu_4BH_4 、 NaCNBH_3 、及 $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$ 。

【0034】 **示例性實施例24**：如示例性實施例23之方法，其中該還原劑包含三乙醯氧基硼氫化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)。

【0035】 **示例性實施例25**：如示例性實施例1至24中任一項之方法，其進一步包含使式IX化合物與所屬技術領域中已知之鹼接觸，以在溶劑中將羰基(CO)旁之 α 碳去質子化，隨後接著添加 R_2COOR ，以獲得該式VII化合物，其中R係甲基或乙基， R_b 、 R_1 、及 R_2 係如示例性實施例1中所定義，且 R_9 係如示例性實施例12中所定義：



【0036】 **示例性實施例26**：如示例性實施例25之方法，其中該去質子化係在低於 0°C 之溫度下進行。

【0037】 **示例性實施例27**：如示例性實施例26之方法，其中該去質

子化係在 -80 至 -20°C 之溫度下進行。

【0038】 示例性實施例28：如示例性實施例25至27中任一者之方法，其中該鹼包含二異丙胺鋰。

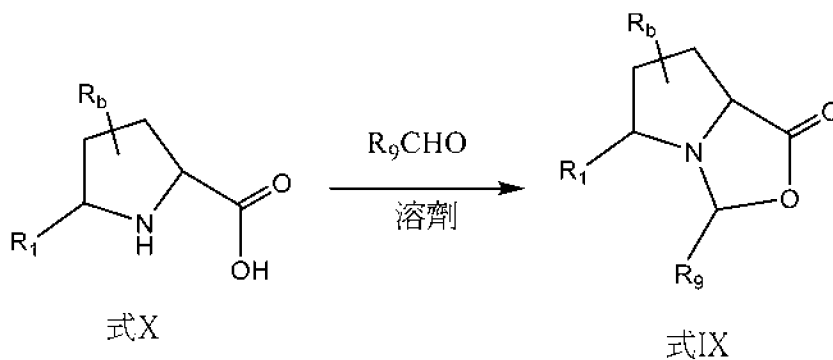
【0039】 示例性實施例29：如示例性實施例25至28中任一者之方法，其中該溶劑包含可選地與甲基三級丁基醚(MTBE)混合之甲苯、可選地與甲苯或MTBE混合之THF、或可選地與甲苯或MTBE混合之2-MeTHF。

【0040】 示例性實施例30：如示例性實施例25至29中任一者之方法，其中 $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 係在低於 0°C 之溫度下添加至經去質子化之該式IX。

【0041】 示例性實施例31：如示例性實施例30之方法，其中 $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 係在 -80 至 -20°C 之溫度下添加至經去質子化之該式IX。

【0042】 示例性實施例32：如示例性實施例31之方法，其中 $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 係在約 -60°C 之溫度下添加至經去質子化之該式IX。

【0043】 示例性實施例33：如示例性實施例1至32中任一者之方法，其進一步包含使式X化合物與醛 R_9CHO 、或其水合物接觸，以獲得式IX化合物，其中 R_b 及 R_1 係如示例性實施例1中所定義，且 R_9 係如示例性實施例12中所定義：



【0044】 示例性實施例34：如示例性實施例33之方法，其中用於獲得該式IX化合物之該溶劑包含THF、乙腈、或甲苯。

【0045】 示例性實施例35：如示例性實施例1至34中任一者之方法，其中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_3 係選自 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)OR_8$ ；

R_8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1 - C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自-OH、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OC(O)-C_1$ - C_6 烷基、及 $-OC(O)$ 苯基；

R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基；及

R_9 係選自 CCl_3 。

【0046】 示例性實施例36：如示例性實施例35之方法，其中 R_1 及 R_2 係H。

【0047】 示例性實施例37：如示例性實施例35之方法，其中 R_1 、

R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

【0048】 示例性實施例38：如示例性實施例35至37中任一者之方法，其中 R_6 係OH。

【0049】 示例性實施例39：如示例性實施例35至38中任一者之方法，其中 R_7 係 C_1 - C_6 烷基。

【0050】 示例性實施例40：如示例性實施例39之方法，其中 R_7 係甲基。

【0051】 示例性實施例41：如示例性實施例35至40中任一者之方法，其中 R_3 係 $OC(O)R_8$ 。

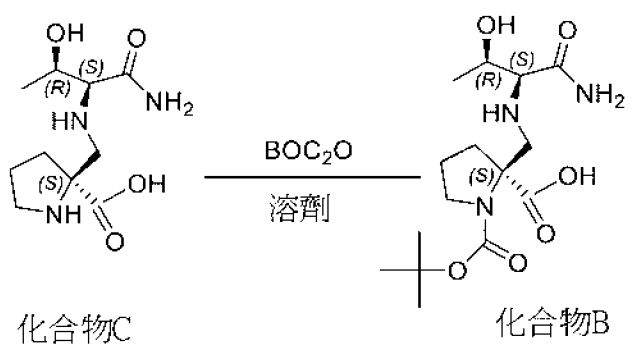
【0052】 示例性實施例42：如示例性實施例41之方法，其中 R_8 係 C_1 - C_6 烷基。

【0053】 示例性實施例43：如示例性實施例42之方法，其中 R_8 係三級丁基。

【0054】 示例性實施例44：一種產生(*S*)-2-((2*S*,3*R*)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)-1-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-羧酸三級丁酯（「化合物A」）之方法，其包含使化合物B與偶合劑在有機溶劑中接觸，以獲得化合物A，其中該偶合劑包含用於使胺與羧酸偶合以形成醯胺鍵之本領域公認的試劑：



且其中化合物B係藉由使化合物C與二-三級丁基二碳酸酯(BOC_2O)在有機溶劑中接觸來獲得：



【0055】 示例性實施例45：如示例性實施例44之方法，其中該偶合劑包含碳二亞胺，其可選地與1-羥基苯并三唑(HOBt)一起。

【0056】 示例性實施例46：如示例性實施例45之方法，其中該偶合劑包含選自下列之碳二亞胺：二環己基碳二亞胺(DCC)、二異丙基碳二亞胺(DIC)、及乙基-(N',N'-二甲基胺基)丙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC)。

【0057】 示例性實施例47：如示例性實施例44之方法，其中該偶合劑包含(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(PyBOP)、(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(PyAOP)、溴三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(PyBrOP)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次膦醯氯(BOP-Cl)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗六氟磷酸鹽(HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TBTU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗六氟磷酸鹽(HATU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TATU)、O-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗六氟磷酸鹽(HCTU)、O-[(乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TOTU)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側

氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-N-咪啉基-碳鎗六氟磷酸鹽(COMU)、O-(N-琥珀醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基-脲鎗四氟硼酸鹽(TSTU)、O-(5-降莖烯-2,3-二羧醯亞胺基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TNTU)、O-(1,2-二氫-2-側氧基-1-吡啶基-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TPTU)、N,N,N',N'-四甲基-O-(3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡-3-基)脲鎗四氟硼酸鹽(TDBTU)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脲鎗六氟磷酸鹽(TCFH)、3-(二乙基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三吡-4(3H)-酮(DEPBT)、或羰基二咪唑(CDI)。

【0058】 示例性實施例48：如示例性實施例44之方法，其中該偶合劑包含二-C₁-C₆烷基鹵磷酸酯、二烷基次膦鹵化物、或丙烷膦酸酐。

【0059】 示例性實施例49：如示例性實施例48之方法，其中該偶合劑包含二乙基氯磷酸酯。

【0060】 示例性實施例50：如示例性實施例44至49中任一者之方法，其中該偶合劑係與有機鹼一起使用。

【0061】 示例性實施例51：如示例性實施例50之方法，其中該有機鹼包含胺。

【0062】 示例性實施例52：如示例性實施例51之方法，其中該有機鹼包含三乙胺、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)、或4-二甲基胺基吡啶(DMAP)。

【0063】 示例性實施例53：如示例性實施例52之方法，其中該有機鹼包含三乙胺。

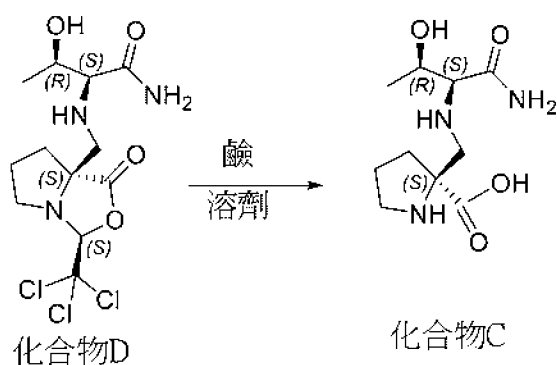
【0064】 示例性實施例54：如示例性實施例44至53中任一者之方法，其中用於製備化合物A之該有機溶劑包含二甲基甲醯胺(DMF)、二甲

亞 礪(DMSO)、N-甲 基-2-吡 咯 啉 酮(NMP)、乙 腈(MeCN)、二 氯 甲 烷(DCM)、四 氫 呋 喃(THF)、或2-二 甲 基 四 氫 呋 喃(2-MeTHF)。

【0065】 示 例 性 實 施 例 55：如 示 例 性 實 施 例 54之 方 法，其 中 該 溶 劑 包 含 THF。

【0066】 示 例 性 實 施 例 56：如 示 例 性 實 施 例 44至 55中 任 一 者 之 方 法，其 中 用 於 製 備 化 合 物 B之 該 溶 劑 包 含 乙 腈、甲 醇、乙 醇、異 丙 醇、MTBE、甲 苯、丙 酮、CH₂Cl₂、THF、2-MeTHF、水、及 其 混 合 物。

【0067】 示 例 性 實 施 例 57：如 示 例 性 實 施 例 44至 56中 任 一 者 之 方 法，其 進 一 步 包 含 使 化 合 物 D與 鹼 在 溶 劑 中 接 觸，以 獲 得 化 合 物 C：



【0068】 示 例 性 實 施 例 58：如 示 例 性 實 施 例 57之 方 法，其 中 該 鹼 包 含 胺。

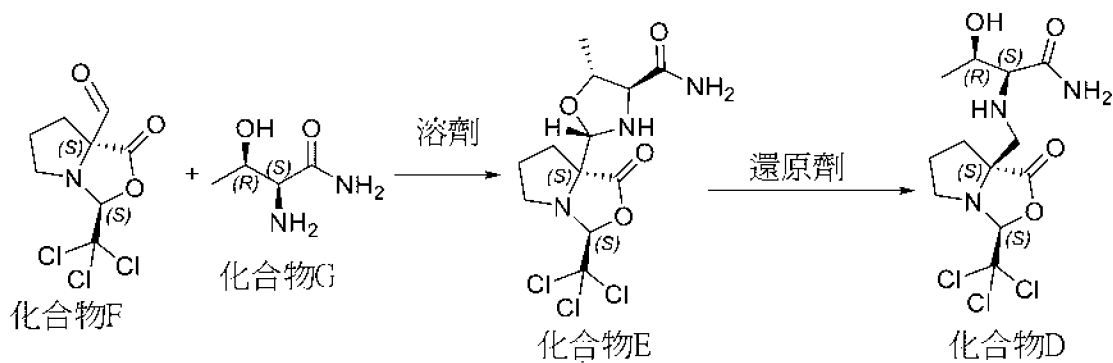
【0069】 示 例 性 實 施 例 59：如 示 例 性 實 施 例 58之 方 法，其 中 該 鹼 包 含 三 乙 胺 或 DIPEA。

【0070】 示 例 性 實 施 例 60：如 示 例 性 實 施 例 56至 59中 任 一 者 之 方 法，其 中 該 溶 劑 係 水 性 溶 劑。

【0071】 示 例 性 實 施 例 61：如 示 例 性 實 施 例 60之 方 法，其 中 該 水 性 溶 劑 包 含 水 與 乙 腈 之 混 合 物、水 與 THF 之 混 合 物、水 與 2-MeTHF 之 混 合

物、水與甲醇之混合物、水與乙醇之混合物、水與異丙醇之混合物、水與DMF之混合物、或水與DMSO之混合物。

【0072】 示例性實施例62：如示例性實施例44至61中任一項之方法，其進一步包含使化合物F與化合物G縮合，以獲得化合物E，隨後使其與還原劑接觸，以獲得化合物D：



【0073】 示例性實施例63：如示例性實施例62之方法，其中用於該縮合反應之該溶劑包含二氯甲烷。

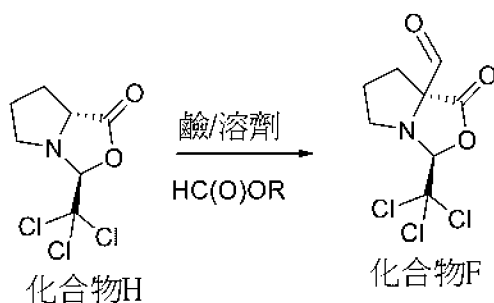
【0074】 示例性實施例64：如示例性實施例62之方法，其中用於該縮合反應之該溶劑包含甲苯。

【0075】 示例性實施例65：如示例性實施例62至64中任一者之方法，其中該還原劑包含硼氫化物。

【0076】 示例性實施例66：如示例性實施例65中任一者之方法，其中該還原劑包含選自由下列之硼氫化物：硼氫化鈉、硼氫化鋰、硼氫化鈣、硼氫化鎂、三乙醯氧基硼氫化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、 NBu_4BH_4 、 NaCNBH_3 、及 $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$ 。

【0077】 示例性實施例67：如示例性實施例62至66中任一者之方法，其中在使其與該還原劑接觸之前，不分離出化合物E。

【0078】 示例性實施例68：如示例性實施例44至67中任一項之方法，其進一步包含使化合物H與所屬技術領域中已知之鹼接觸，以在溶劑中將羰基(CO)旁之 α 碳去質子化，隨後接著使其與 HC(O)OR 接觸，其中R係甲基或乙基，以獲得化合物F：



【0079】 示例性實施例69：如示例性實施例68之方法，其中該去質子化係在低於 0°C 之溫度下進行。

【0080】 示例性實施例70：如示例性實施例69之方法，其中該去質子化係在 -80 至 -20°C 之溫度下進行。

【0081】 示例性實施例71：如示例性實施例70之方法，其中該去質子化係在約 -45°C 之溫度下進行。

【0082】 示例性實施例72：如示例性實施例68至71中任一者之方法，其中該鹼包含二異丙胺鋰。

【0083】 示例性實施例73：如示例性實施例68至72中任一者之方法，其中該溶劑包含甲基三級丁基醚(MTBE)、可選地與MTBE混合之甲苯、可選地與甲苯混合之THF、可選地與MTBE混合之THF、可選地與甲苯混合之2-MeTHF、或可選地與MTBE混合之2-MeTHF。

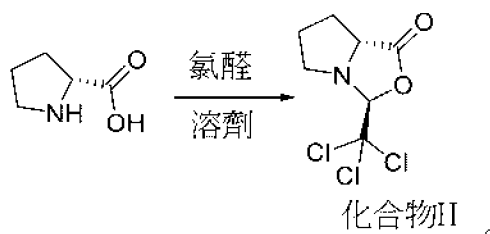
【0084】 示例性實施例74：如示例性實施例68至73中任一者之方法，其中 HC(O)OR 係在低於 0°C 之溫度下添加至經去質子化之該化合物

H。

【0085】 示例性實施例75：如示例性實施例74之方法，其中HC(O)OR係在-80至-20℃之溫度下添加至經去質子化之該化合物H。

【0086】 示例性實施例76：如示例性實施例75之方法，其中HC(O)OR係在約-60℃之溫度下添加至經去質子化之該化合物H。

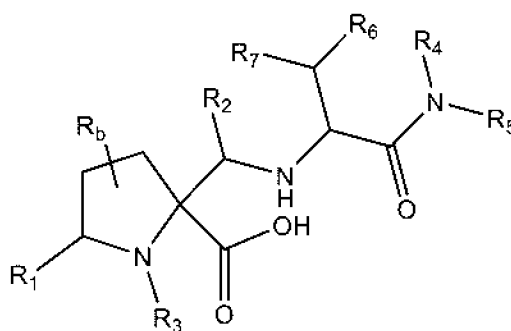
【0087】 示例性實施例77：如示例性實施例44至76中任一者之方法，其進一步包含使D-脯胺酸與氯醛接觸，以獲得化合物H：



【0088】 示例性實施例78：如示例性實施例77之方法，其中用於獲得化合物H之該溶劑包含THF、2-MeTHF、乙腈、甲苯、二氯甲烷、氯仿、或MTBE。

【0089】 示例性實施例79：如示例性實施例78之方法，其中用於獲得化合物H之該溶劑包含乙腈。

【0090】 示例性實施例80：一種式II化合物：



式II

其中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_3 係選自 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)OR_8$ ；

R_8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1 - C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、X、及 $-C_1$ - C_6 伸烷基-X，其中X係選自

(i) C_3 - C_6 環烷基；

(ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、 $N(C_1$ - C_3 烷基)、O、及S；

(iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、 $N(C_1$ - C_3 烷基)、O、及S；及

(iv) 苯基；

其中 C_3 - C_6 環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、羥基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

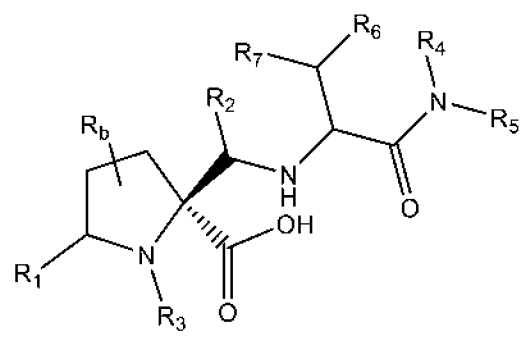
或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6

烷基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

R₆係選自-OH、C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基；及

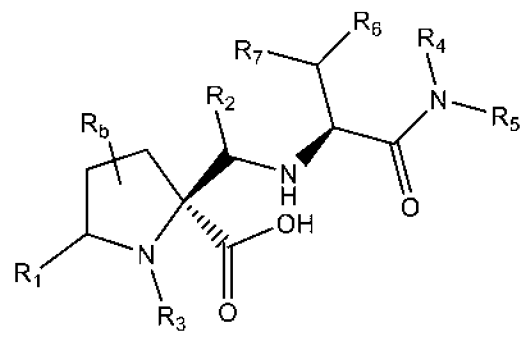
R₇係H或C₁-C₆烷基。

【0091】 示例性實施例81：如示例性實施例80之化合物，其中該式II化合物係式IIa化合物：



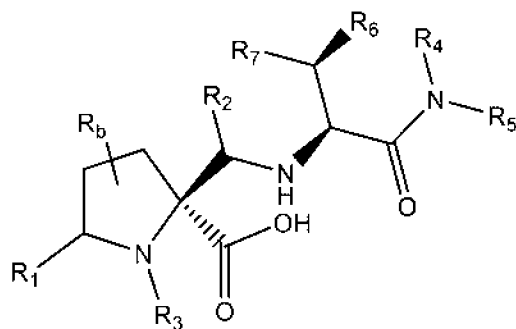
式IIa

【0092】 示例性實施例82：如示例性實施例81之化合物，其中該式IIa化合物係式IIb化合物：



式IIb

【0093】 示例性實施例83：如示例性實施例82之化合物，其中該式IIb化合物係式IIc化合物：



式IIc

。

【0094】 示例性實施例84：如示例性實施例80至83中任一者之化合物，其中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_3 係選自 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)OR_8$ ；

R_8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1 - C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自—OH、 C_1 - C_6 烷氧基、—OC(O)— C_1 - C_6 烷基、及—OC(O)苯基；及

R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基。

【0095】 示例性實施例85：如示例性實施例84之化合物，其中 R_1 及 R_2 係H。

【0096】 示例性實施例86：如示例性實施例84之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

【0097】 示例性實施例87：如示例性實施例84至86中任一者之化合物，其中 R_6 係OH。

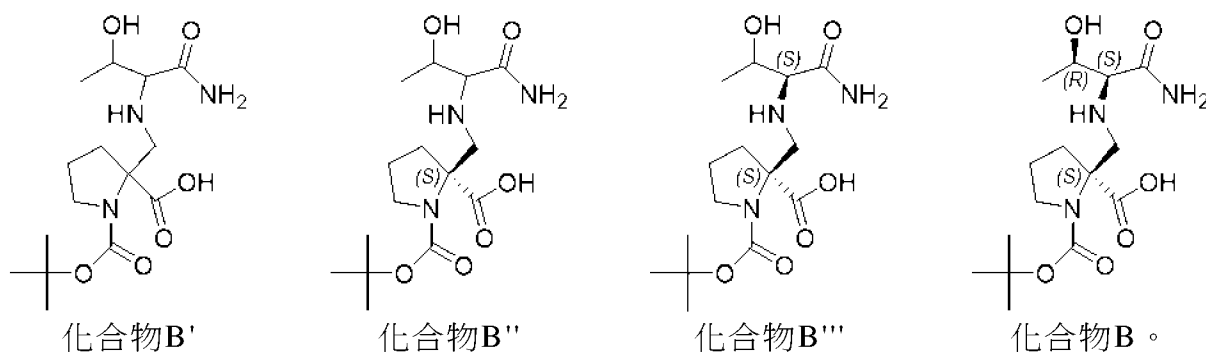
【0098】 示例性實施例88：如示例性實施例84至87中任一者之化合物，其中 R_7 係 C_1 - C_6 烷基。

【0099】 示例性實施例89：如示例性實施例88之化合物，其中 R_7 係甲基。

【0100】 示例性實施例90：如示例性實施例84至89中任一者之化合物，其中 R_3 係 $OC(O)R_8$ ， R_8 係 C_1 - C_6 烷基。

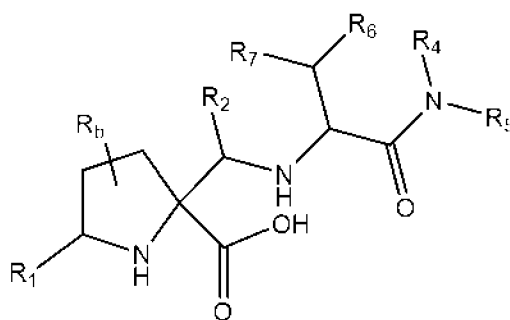
【0101】 示例性實施例91：如示例性實施例90之化合物，其中 R_8 係三級丁基。

【0102】 示例性實施例92：如示例性實施例80之化合物，其中該式II化合物係選自下列化合物：



【0103】 示例性實施例93：如示例性實施例92之化合物，其中該式II化合物係化合物B。

【0104】 示例性實施例94：一種式III化合物：



式III

其中：

R₆係選自H、鹵素、氰基、及C₁-C₆烷基；

R₁係H或C₁-C₆烷基；

R₂係H或C₁-C₆烷基；

R₈係選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、及-CH₂-C₃-C₁₀環烷基，其中C₃-C₁₀環烷基可選地經一、二、或三個選自C₁-C₃烷基的基團取代；

R₄及R₅係獨立地選自H、C₁-C₆烷基、X、及-C₁-C₆伸烷基-X，其中X係選自

- (i) C₃-C₆環烷基；
- (ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；
- (iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；及
- (iv) 苯基；

其中C₃-C₆環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、羥基、及C₁-C₆烷

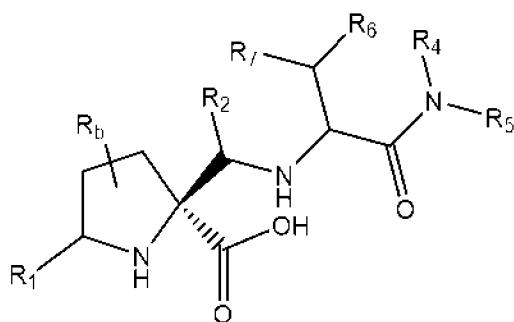
氧基的取代基取代；

或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N-C₁-C₆烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自-OH、C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基；及

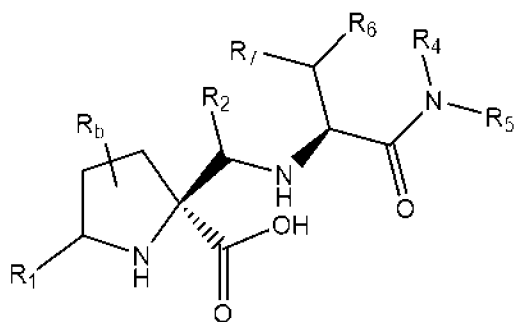
R_7 係H或C₁-C₆烷基。

【0105】 示例性實施例95：如示例性實施例94之化合物，其中該式III化合物係式IIIa化合物：



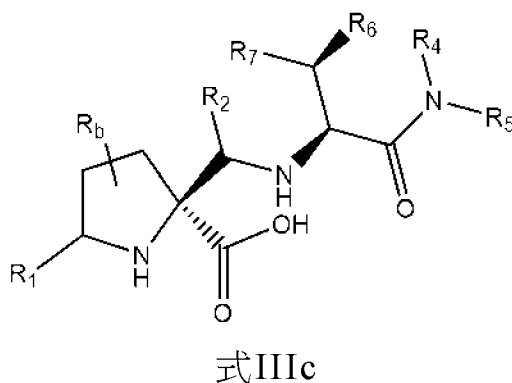
式IIIa

【0106】 示例性實施例96：如示例性實施例95之化合物，其中該式IIIa化合物係式IIIb化合物：



式IIIb

【0107】 示例性實施例97：如示例性實施例96之化合物，其中該式IIIb化合物係式IIIc化合物：



【0108】 示例性實施例98：如示例性實施例94至97中任一者之化合物，其中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1 - C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自-OH、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OC(O)-C_1$ - C_6 烷基、及 $-OC(O)$ 苯基；及

R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基。

【0109】 示例性實施例99：如示例性實施例98之化合物，其中 R_1 及 R_2 係H。

【0110】 示例性實施例100：如示例性實施例98之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

【0111】 示例性實施例101：如示例性實施例98至100中任一者之化合物，其中 R_6 係OH。

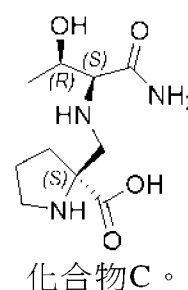
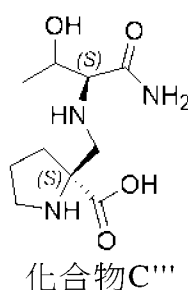
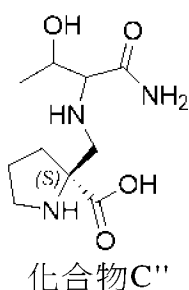
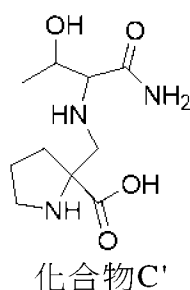
【0112】 示例性實施例102：如示例性實施例98至101中任一者之化合物，其中 R_7 係 C_1 - C_6 烷基。

【0113】 示例性實施例103：如示例性實施例102之化合物，其中 R_7 係甲基。

【0114】 示例性實施例104：如示例性實施例98至103中任一者之化合物，其中 R_3 係 $OC(O)R_8$ ， R_8 係 C_1 - C_6 烷基。

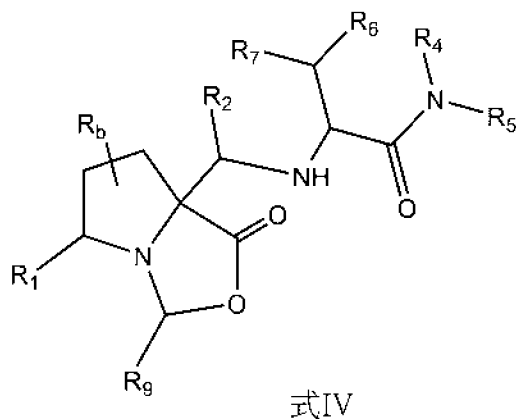
【0115】 示例性實施例105：如示例性實施例104之化合物，其中 R_8 係三級丁基。

【0116】 示例性實施例106：如示例性實施例94之化合物，其中該式III化合物係選自下列化合物：



【0117】 示例性實施例107：如示例性實施例106之化合物，其中該式II化合物係化合物C。

【0118】 示例性實施例108：一種式IV化合物：



其中：

R₆係選自H、鹵素、氰基、及C₁-C₆烷基；

R₁係H或C₁-C₆烷基；

R₂係H或C₁-C₆烷基；

R₄及R₅係獨立地選自H、C₁-C₆烷基、X、及-C₁-C₆伸烷基-X，其中X係選自：

- (i) C₃-C₆環烷基；
- (ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；
- (iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；及
- (iv) 苯基；

其中C₃-C₆環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、羥基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

或R₄與R₅連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環

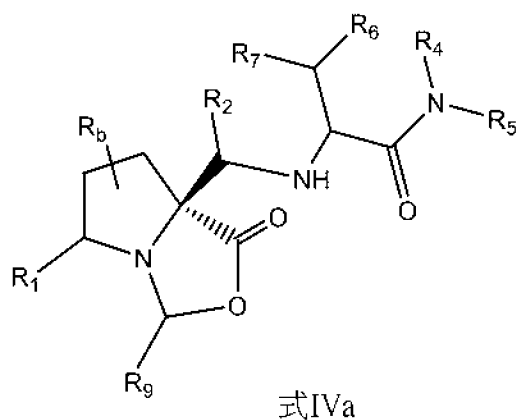
基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N-C₁-C₆烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自-OH、C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基；及

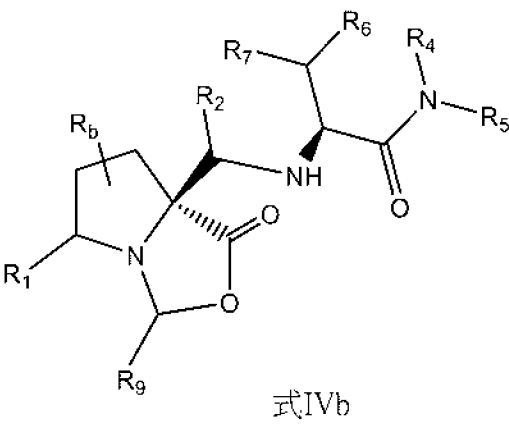
R_7 係H或C₁-C₆烷基；及

R_9 係-CCl₃。

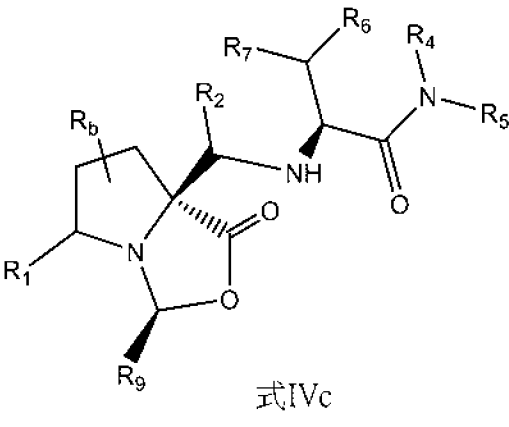
【0119】 示例性實施例109：如示例性實施例108之化合物，其中該式IV化合物係式IVa化合物：



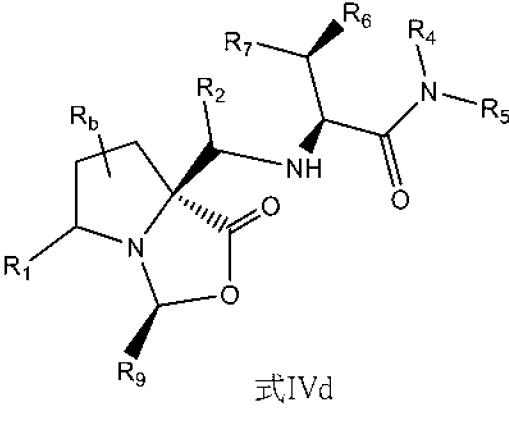
【0120】 示例性實施例110：如示例性實施例109之化合物，其中該式IVa化合物係式IVb化合物：



【0121】 示例性實施例111：如示例性實施例110之化合物，其中該式IVb化合物係式IVc化合物：



【0122】 示例性實施例112：如示例性實施例111之化合物，其中該式IVc化合物係式IVd化合物：



【0123】 示例性實施例113：如示例性實施例108至112中任一者之化合物，其中

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自-OH、 C_1 - C_6 烷氧基、-OC(O)- C_1 - C_6 烷基、及-OC(O)苯基；

R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基；及

R_9 係-CCl₃。

【0124】 示例性實施例114：如示例性實施例113之化合物，其中 R_1 及 R_2 係H。

【0125】 示例性實施例115：如示例性實施例113或114之化合物，其中 R_9 係CCl₃。

【0126】 示例性實施例116：如示例性實施例113至115中任一者之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

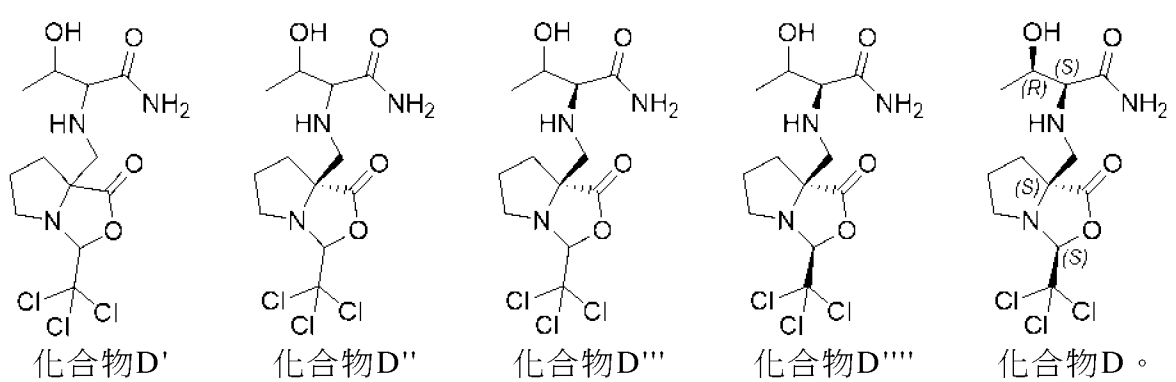
【0127】 示例性實施例117：如示例性實施例113至116中任一者之化合物，其中 R_6 係OH。

【0128】 示例性實施例118：如示例性實施例113至117中任一者之

化合物，其中R₇係C₁-C₆烷基。

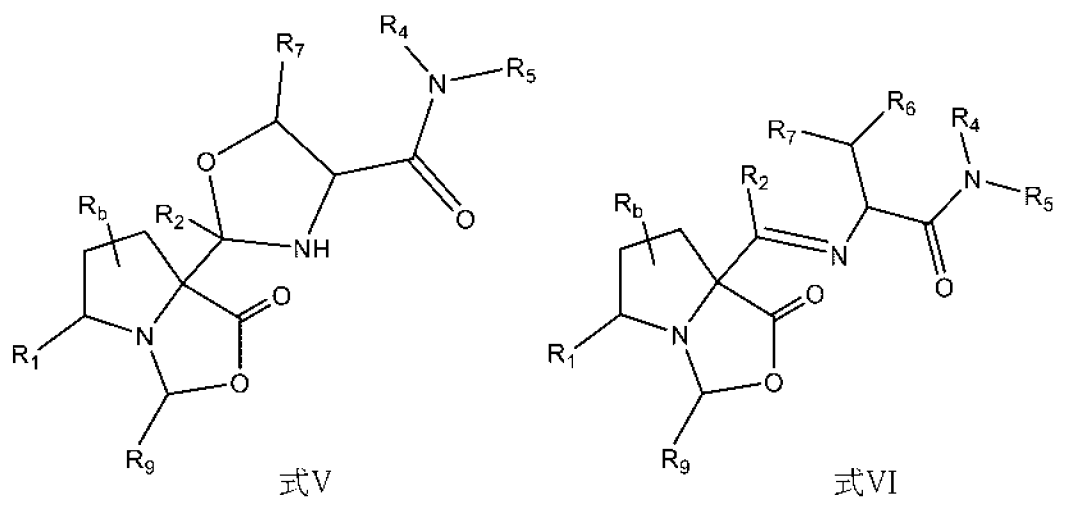
【0129】 示例性實施例119：如示例性實施例118之化合物，其中R₇係甲基。

【0130】 示例性實施例120：如示例性實施例108之化合物，其中該式IV化合物係選自下列化合物：



【0131】 示例性實施例121：如示例性實施例120之化合物，其中該式IV化合物係化合物D。

【0132】 示例性實施例122：一種式V或式VI化合物：



其中：

R_b係選自H、鹵素、氰基、及C₁-C₆烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、X、及 $-C_1$ - C_6 伸烷基-X，其中X係選自：

(i) C_3 - C_6 環烷基；

(ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O、及S；

(iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O、及S；及

(iv) 苯基；

其中 C_3 - C_6 環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、羥基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

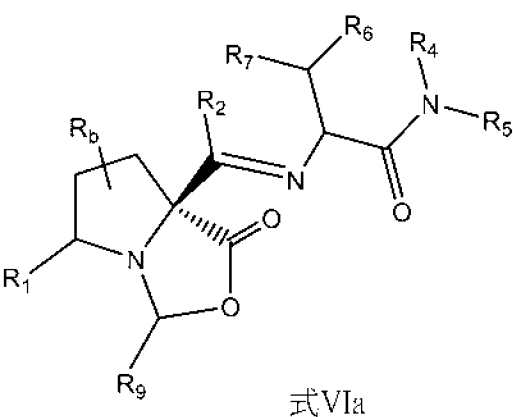
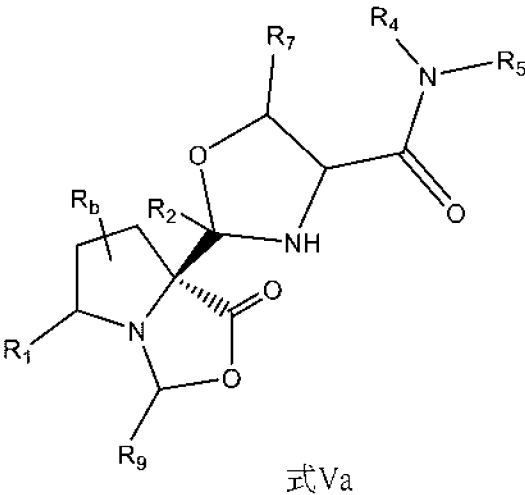
或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OC(O)-C_1$ - C_6 烷基、及 $-OC(O)$ 苯基；

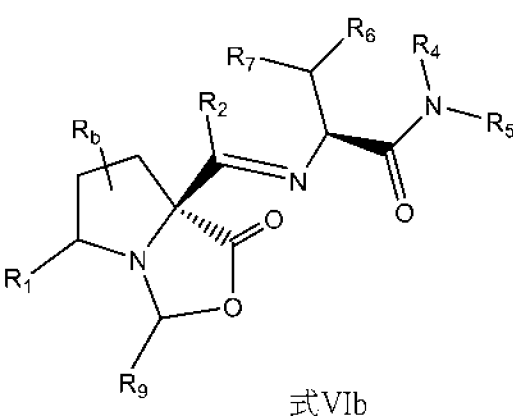
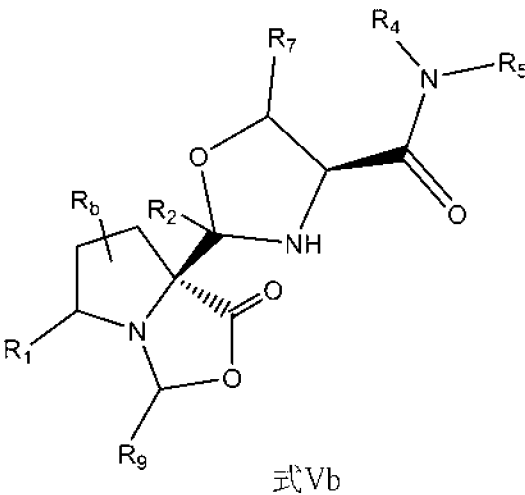
R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基；及

R_9 係 $-CCl_3$ 。

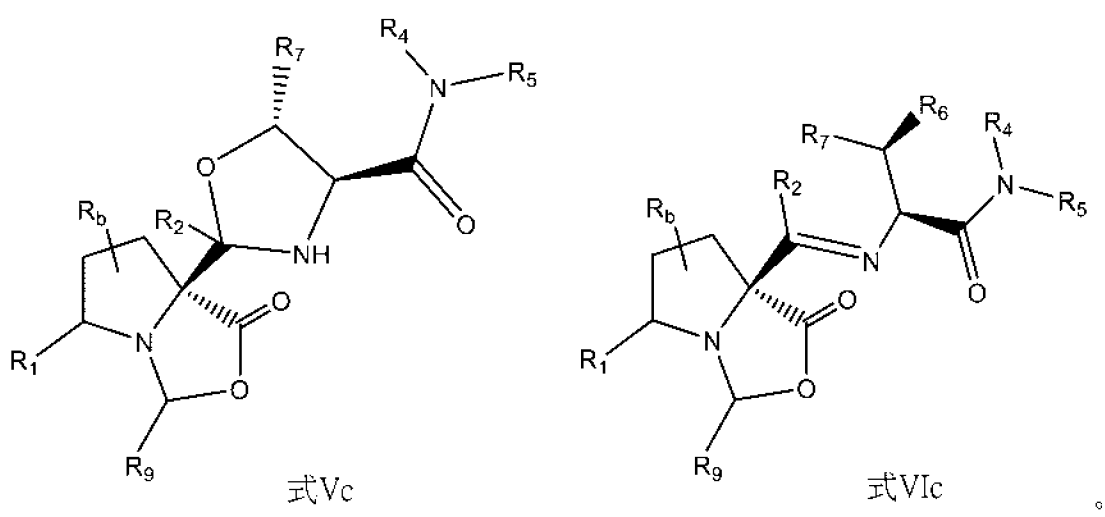
【0133】 示例性實施例123：如示例性實施例122之化合物，其中該式V化合物及該式VI化合物分別係式Va化合物及式VIa化合物：



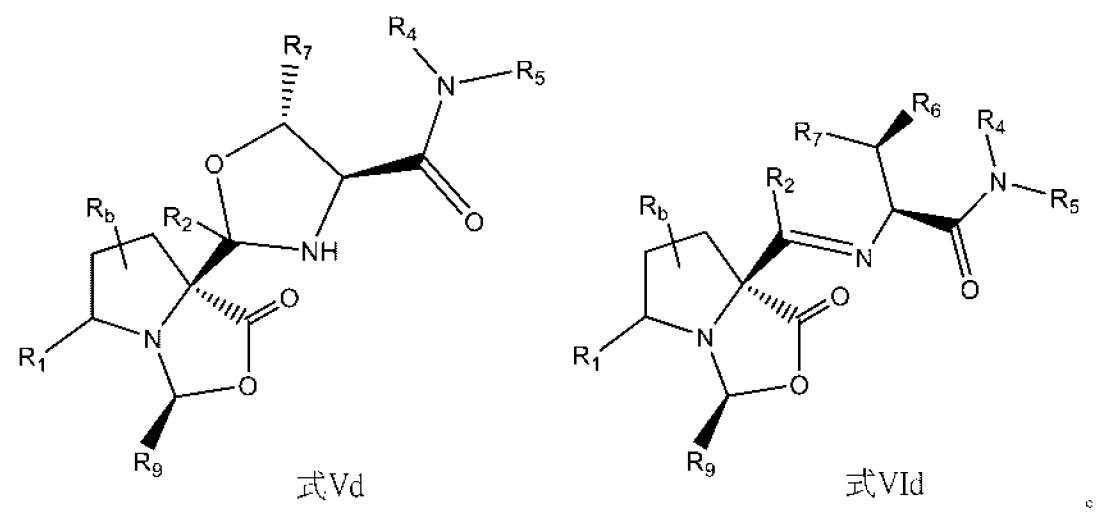
【0134】 示例性實施例124：如示例性實施例123之化合物，其中該式Va化合物及該式VIa化合物分別係式Vb化合物及式VIb化合物：



【0135】 示例性實施例125：如示例性實施例124之化合物，其中該式Vb化合物及該式VIb化合物分別係式Vc化合物及式VIc化合物：



【0136】 示例性實施例126：如示例性實施例125之化合物，其中該式Vc化合物及該式VIc化合物分別係式Vd化合物及式VIId化合物：



【0137】 示例性實施例127：如示例性實施例122至126中任一者之化合物，其中

- R_b係選自H、鹵素、氰基、及C₁-C₆烷基；
- R₁係H或C₁-C₆烷基；
- R₂係H或C₁-C₆烷基；
- R₄及R₅係獨立地選自H及C₁-C₆烷基；或R₄與R₅連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜

原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N-C₁-C₆烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基；

R_7 係H或C₁-C₆烷基；及

R_9 係-CCl₃。

【0138】 示例性實施例128：如示例性實施例127之化合物，其中 R_1 及 R_2 係H。

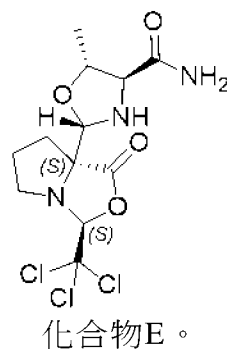
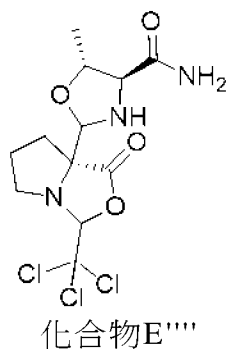
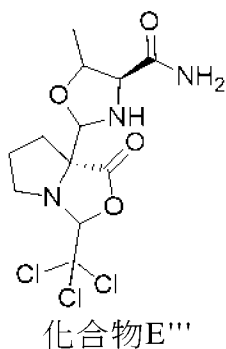
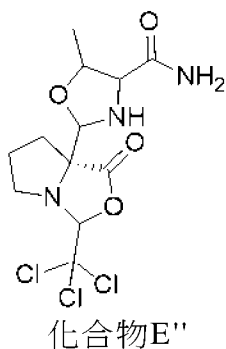
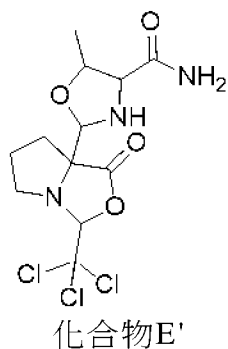
【0139】 示例性實施例129：如示例性實施例127或128之化合物，其中 R_9 係CCl₃。

【0140】 示例性實施例130：如示例性實施例127至129中任一者之化合物，其中 R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

【0141】 示例性實施例131：如示例性實施例127至130中任一者之化合物，其中 R_7 係C₁-C₆烷基。

【0142】 示例性實施例132：如示例性實施例131之化合物，其中 R_7 係甲基。

【0143】 示例性實施例133：如示例性實施例122之化合物，其中該式V化合物係選自下列化合物：



【0144】 **示例性實施例134**：如示例性實施例133之化合物，其中該式V化合物係化合物E。

【0145】 該等態樣之各者之額外實施例由下列實施方式、實例、及申請專利範圍將顯而易見。由前述及下列實施方式中可以理解，本文所述之各特徵及每一特徵、及此類特徵之二或更多者的各組合及每一組合都包括在本揭露之範疇內，前提是此一組合中所包括的特徵不互相矛盾。此外，可從本發明之任何實施例中特別排除任何特徵或特徵之組合。在下列實施方式及申請專利範圍中，特別是在結合所附實例考慮時，闡述本發明之額外態樣及優點。

【實施方式】

【0146】 [相關申請案之交互參照]

【0147】 本申請案主張2019年6月24日申請之美國臨時申請案US 62/865,840之優先權及/或權益，其全文特此以引用方式併入本文中，並作為本申請案之優先權及/或權益主張之基礎。

I. 定義

【0148】 現在將在下文中更完整描述各種態樣。然而，此類態樣可以許多不同形式體現，且不應被解釋為受限於本文所提出之實施例；相反地，提供這些實施例使得本揭露將為透徹且完整的，並將其範疇完全傳達給所屬技術領域中具有通常知識者。

【0149】 如本文中所使用，用語「烯基(alkenyl)」係指具有至少一個碳-碳雙鍵之不飽和直鏈或支鏈烴，諸如2至6個或3至4個碳原子之直鏈或支鏈基團，在本文中分別稱為例如C₂-C₆烯基、及C₃-C₄烯基。例示性烯基包括但不限於乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基等。

【0150】如本文中所使用，用語「烷基(alkyl)」係指飽和直鏈或支鏈烴，諸如1至6、1至4、或1至3個碳原子之直鏈或支鏈基團，在本文中分別稱為C₁-C₆烷基、C₁-C₄烷基、及C₁-C₃烷基。例示性烷基包括但不限於甲基、乙基、丙基、異丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、3-甲基-2-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、異丁基、三級丁基、戊基、異戊基、新戊基、己基等。

【0151】如本文中所使用，用語「烷氧基(alkoxy)」係指附接至氧之直鏈或支鏈烷基（烷基-O-）。例示性烷氧基包括但不限於1至6或2至6個碳原子之烷氧基，在本文中分別稱為C₁-C₆烷氧基、及C₂-C₆烷氧基。例示性烷氧基包括但不限於甲氧基、乙氧基、異丙氧基等。

【0152】如本文中所使用，用語「伸烷基(alkylene)」係指二價飽和直鏈或支鏈烴，諸如1至6、1至4、或1至3個碳原子之直鏈或支鏈基團，在本文中分別稱為C₁-C₆伸烷基、C₁-C₄伸烷基、及C₁-C₃伸烷基。例示性伸烷基包括但不限於亞甲基(-CH₂-)、伸乙基(-CH₂CH₂-)、伸丙基(-CH₂CH₂CH₂-)、及伸異丙基(-CH₂CH(CH₃))。

【0153】如本文中所使用，用語「炔基(alkynyl)」係指具有至少一個碳-碳參鍵之不飽和直鏈或支鏈烴，諸如2至6、或3至6個碳原子之直鏈或支鏈基團，在本文中分別稱為C₂-C₆炔基、及C₃-C₆炔基。例示性炔基包括但不限於乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基等。

【0154】如本文中所使用，用語「環烷基(cycloalkyl)」係指例如3至6、或4至6個碳之單環飽和或部分不飽和（非芳族）烴基，在本文中稱

為例如「C₃-C₆環烷基」或「C₄-C₆環烷基」，且係衍生自環烷。例示性環烷基包括但不限於環己烷、環己烯、環戊烷、環丁烷、環丙烷、或環戊烷。

【0155】 如本文中所使用，用語「鹵烷基(haloalkyl)」係指飽和直鏈或支鏈烷基，其中烷基之一或多個氫原子經一或多個經獨立地選擇之鹵素置換。用語「鹵烷基」涵蓋其中烷基之所有氫原子皆經獨立地選擇之鹵素置換（有時稱為「全鹵(perhalo)」烷基）。例示性鹵烷基包括但不限於CH₂F、CH₂CH₂Cl、CF₃、CHFCH₂Cl。

【0156】 如本文中所使用，用語「雜芳基(heteroaryl)」係指含有一或多個雜原子（例如一至三個雜原子）之單環芳族4至6員環系統，雜原子諸如氮、氧、及硫。若可能，該雜芳基環可透過碳或氮連接至相鄰自由基。雜芳基環之實例包括但不限於呋喃、噻吩、吡咯、噻唑、嘧啶、異噻唑、異嘧啶、咪唑、吡唑、三唑、吡啶、及嘧啶。

【0157】 如本文中所使用，用語「雜環基(heterocyclyl/heterocyclic group)」係指飽和或部分不飽和（但非芳族）4至7員環結構，其環結構包括一至三個雜原子，諸如氮、氧、及硫。雜環可稠合至一或多個苯基、部分不飽和、或飽和環。雜環基之實例包括但不限於吡咯啉、哌啶、咪啉、硫咪啉、及哌啶。

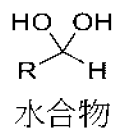
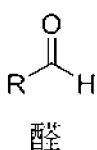
【0158】 如本文中所使用，「經單離的(isolated)」意指化合物係實質上不含溶劑及/或雜質。

【0159】 具體而言，就中間物（即除了式I化合物或化合物A以外的化合物）而言，「經單離的(isolated)」意指實質上不含相關雜質（例如，含有經單離中間物之次結構的雜質，其分子質量係中間物之分子質量的至

少50%)，其與溶劑或非相關雜質（諸如無機物）無關，其中「實質上不含相關雜質(substantially free of related impurities)」意指相關雜質合計小於中間物重量的20%。因此，在一些實施例中，當將中間物帶入下一步驟時，經單離中間物的溶劑含量可超過50 wt%。同樣地，在一些實施例中，當將中間物帶入下一步驟時，經單離中間物的無機物含量亦可超過50 wt%。

【0160】 同樣地，就式I化合物（例如，化合物A）而言、「經單離的(isolated)」意指實質上不含所有相關及非相關雜質、溶劑、及無機物，其中「實質上不含所有相關及非相關雜質、溶劑、及無機物」意指相關雜質合計小於所獲得質量（包括目標化合物、溶劑等）之總重量的3重量%，非相關雜質合計小於所獲得質量（包括目標化合物、溶劑等）之總重量的3重量%，溶劑（除了水以外）係少於所獲得質量（包括目標化合物、溶劑等）之總重量的5%，且無機物係少於所獲得質量（包括目標化合物、溶劑等）之總重量的3重量%。因此，在一些實施例中，水通常係以至多5wt%存在於經單離的式I化合物（例如，化合物A）中。同樣地，在一些實施例中，溶劑在經單離的化合物A中係少於0.5 wt%。在一些實施例中，在水及溶劑校正的基礎上，經單離的式I化合物（例如，化合物A）中的絕對純度通常係高於98 wt%。

【0161】 如本文中所使用，與醛有關之用語「水合物(hydrate)」（例如，「醛或其水合物(aldehyde or hydrate thereof)」）係指醛之水合物形式：



具體而言，在一些實施例中，當醛與另一化合物接觸時（例如，在化學反應中），醛最初可係其水合物形式，其可例如具有比醛形式更佳的处理性質（例如，氯醛水合物($\text{Cl}_3\text{CH}(\text{OH})_2$)可比氯醛(Cl_3CHO)本身更容易處理，因為氯醛水合物係結晶的，且不會經歷氯醛會經歷之可能聚合）。因此，即使在化學反應中與其所接觸之化合物反應的物種係醛，反應中所用之原始試劑可係醛之水合物形式，其可與醛形式呈平衡（且該平衡可藉由移除水而朝向醛偏移，例如使用分子篩、與乙腈或其他溶劑共蒸餾、及/或所屬技術領域中具有通常知識者可識別的其他水移除方法）。

【0162】 如本文中所使用，用語「接觸(contacting)」係指使二或更多種物質（例如化合物）充分緊鄰，使得兩種物質的分子可以發生化學反應。在一些實施例中，當將兩種物質溶解在溶劑中時會發生兩物質之接觸。在一些實施例中，藉由使第一物質溶解及/或懸浮於溶劑（例如液體溶劑）中，並且i)向第一物質的溶液或懸浮液添加第二物質（例如純的或於諸如液體溶劑之溶劑中），或ii)向第二物質（其本身可能溶解及/或懸浮於溶劑中）添加第一物質的溶液或懸浮液，使第一物質與第二物質接觸從而允許兩種物質的分子反應。

【0163】 本揭露之化合物可含有一或多個掌性中心及/或雙鍵，並因此以立體異構物存在，諸如幾何異構物、鏡像異構物、或非鏡像異構物。當於本文中使用时，用語「立體異構物(stereoisomer)」由所有幾何異構物、鏡像異構物、或非鏡像異構物所組成。這些化合物可由符號「R」或「S」表示，其取決於環繞立體異構源碳原子之取代基的組態。本發明涵蓋這些化合物的各種立體異構物及其混合物。立體異構物包括鏡像異構物及非鏡像異構物。鏡像異構物或非鏡像異構物之混合物可命名為「(+ -

.)」、「或「+/-」、「或「±」，但所屬技術領域中具有通常知識者會理解結構可表示隱含掌性中心。

【0164】 本揭露之化合物之個別鏡像異構物及非鏡像異構物可自市售可得之含有不對稱或立體異構源中心的起始材料合成、或藉由製備外消旋混合物接著由所屬技術領域中具有通常知識者所熟知之離析方法來製備。這些離析方法係示例為(1)將鏡像異構物混合物附接至掌性助劑、藉由再結晶或層析法分離所得非鏡像異構物之混合物、及將光學純產物從助劑脫離，(2)使用光學活性離析劑形成鹽，(3)在掌性液體層析管柱上直接分離光學鏡像異構物之混合物，或(4)使用立體選擇性化學或酶試劑進行動力學離析。亦可藉由眾所周知的方法（諸如掌性相氣相層析法或在掌性溶劑中使化合物結晶）來將外消旋混合物離析為其組分鏡像異構物。立體選擇性合成（一種化學或酶反應，其中單一反應物在產生新的立體中心期間或在既存立體中心之轉化期間形成不相等的立體異構物之混合物）在所屬技術領域中係眾所周知的。立體選擇性合成涵蓋鏡像選擇性轉化及非鏡像選擇性轉化兩者。例如，請參見Carreira and Kvaemo, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009。

【0165】 當提供一數值範圍時，意指在該範圍之上限與下限之間之各中間值(intervening value)及在所述範圍內之任何其他所述值或中間值皆涵蓋在本揭露之內。例如，若陳述1 μm 至8 μm 的範圍，則意指亦明確揭示2 μm 、3 μm 、4 μm 、5 μm 、6 μm 、及7 μm 、以及大於或等於1 μm 之數值範圍及小於或等於8 μm 之數值範圍。同樣地，若陳述諸如C₁-C₆烷基之範圍，則意指亦明確揭示C₁烷基、C₂烷基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基、及C₆烷基。

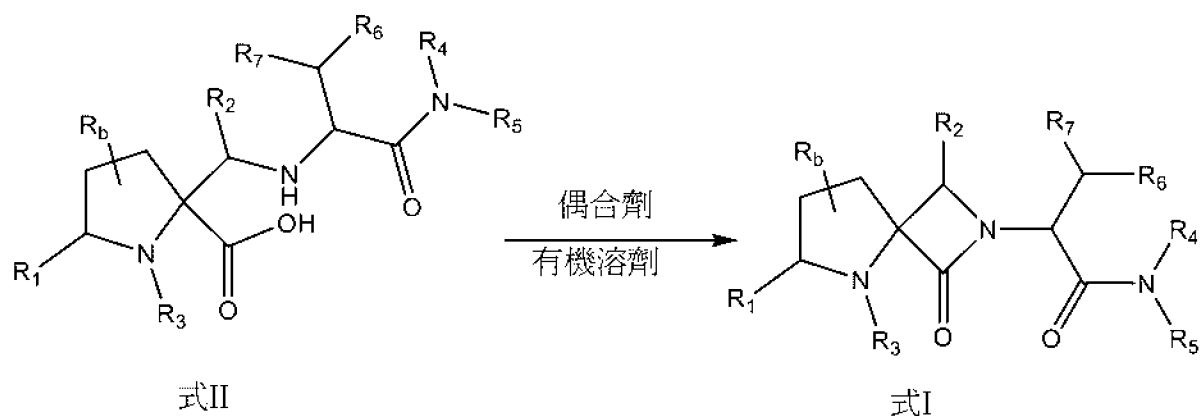
【0166】單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數指稱，除非上下文另有明確規定。因此，例如提及一「脂質體(liposome)」包括單一脂質體以及二或更多個相同或不同的脂質體，提及一「賦形劑(excipient)」包括單一賦形劑以及二或更多個相同或不同的賦形劑，及類似者。

【0167】封閉式用語「基本上由.....組成(consist essentially of)」或「由.....組成(consist of)」係在開放式用語「包含(comprising)」、「含有(containing)」、或「包括(including)」的範疇內。

II. 方法

A. 式I化合物之製備

【0168】在一個態樣中，提供一種產生式I化合物或其醫藥上可接受之鹽的方法。該方法包含使式II化合物與偶合劑在有機溶劑中接觸，以獲得式I化合物或其醫藥上可接受之鹽，其中該偶合劑包含用於使胺與羧酸偶合以形成醯胺鍵之本領域公認的試劑：



其中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1-C_6 烷基；

R_3 係選自 C_1-C_6 烷基及 $C(O)OR_8$ ；

R_8 係選自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 鹵烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3-C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1-C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H、 C_1-C_6 烷基、X、及 $-C_1-C_6$ 伸烷基-X，其中X係選自：

- (i) C_3-C_6 環烷基；
- (ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、 $N(C_1-C_3)$ 烷基、O、及S；
- (iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、 $N(C_1-C_3)$ 烷基、O、及S；及
- (iv) 苯基；

其中 C_3-C_6 環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基係各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、 C_1-C_6 烷基、羥基、及 C_1-C_6 烷氧基的取代基取代；

或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1-C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1-C_6 烷基、及 C_1-C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自-OH、 C_1-C_6 烷氧基、-OC(O)- C_1-C_6 烷基、及-OC(O)苯基；及

R₇係H或C₁-C₆烷基。

【0169】 在一些實施例中，偶合劑包含碳二亞胺，其可選地與1-羥基苯并三唑(HOBt)一起。在一些實施例中，偶合劑包含選自下列之碳二亞胺：二環己基碳二亞胺(DCC)、二異丙基碳二亞胺(DIC)、及乙基-(N',N'-二甲基胺基)丙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC)。

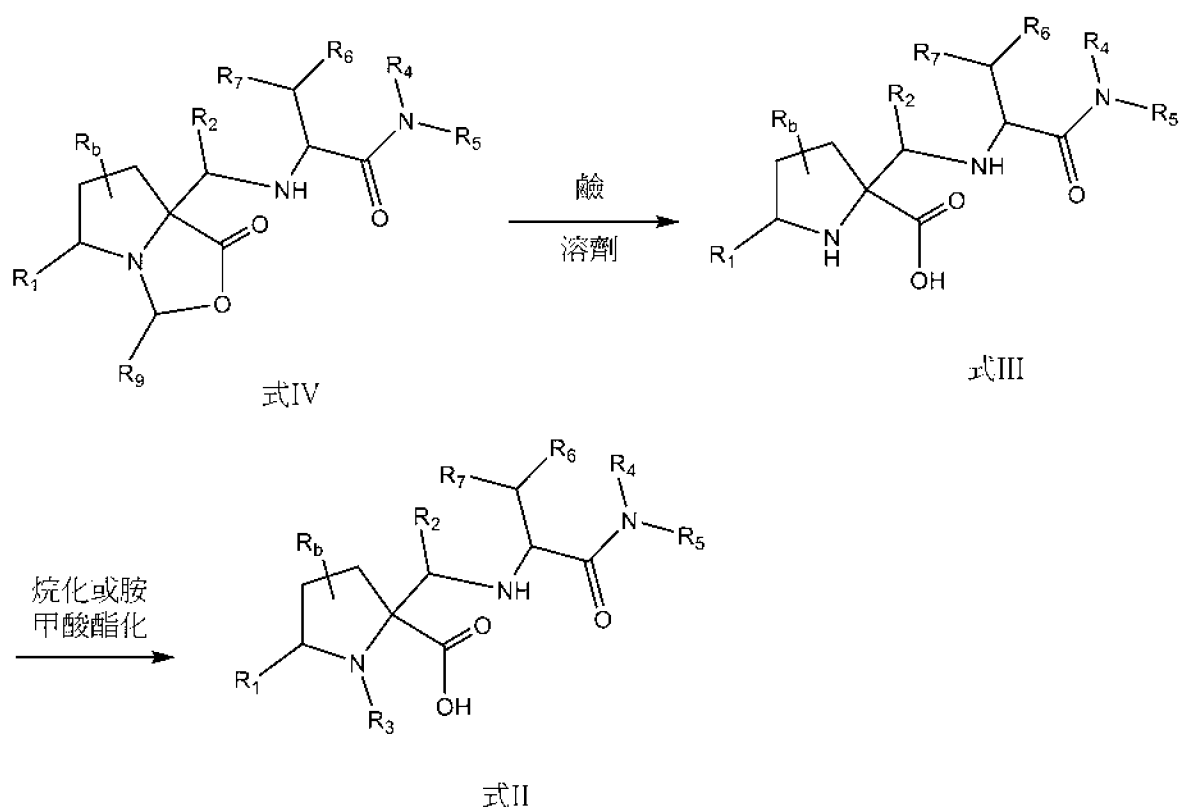
【0170】 在一些實施例中，偶合劑包含(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(PyBOP)、(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(PyAOP)、溴三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(PyBrOP)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次磷醯氯(BOP-Cl)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TBTU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HATU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TATU)、O-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HCTU)、O-[(乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TOTU)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-N-咪啉基-碳鎗六氟磷酸鹽(COMU)、O-(N-琥珀醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TSTU)、O-(5-降莖烯-2,3-二羧醯亞胺基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TNTU)、O-(1,2-二氫-2-側氧基-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TPTU)、N,N,N',N'-四甲基-O-(3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡啶-3-基)脲鎗四氟硼酸鹽(TDBTU)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脲鎗六氟磷酸鹽(TCFH)、3-(二乙基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三吡啶-4(3H)-酮(DEPBT)、或羰基二咪唑(CDI)。

【0171】 在一些實施例中，偶合劑係二-C₁-C₆烷基鹵磷酸酯（諸如二-C₁-C₆烷基氯磷酸酯）、二烷基次膦鹵化物、或丙烷膦酸酐（例如T3P[®]）。在一些實施例中，偶合劑包含二乙基氯磷酸酯。

【0172】 在一些實施例中，偶合劑係與有機鹼一起使用。在一些實施例中，有機鹼包含胺。在一些實施例中，有機鹼包含三乙胺、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)、或4-二甲基胺基吡啶(DMAP)。在一些實施例中，有機鹼包含三乙胺。

【0173】 在一些實施例中，該方法係在有機溶劑中進行，該有機溶劑包含二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、乙腈(MeCN)、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、或2-二甲基四氫呋喃(2-MeTHF)。在一些實施例中，溶劑包含THF。

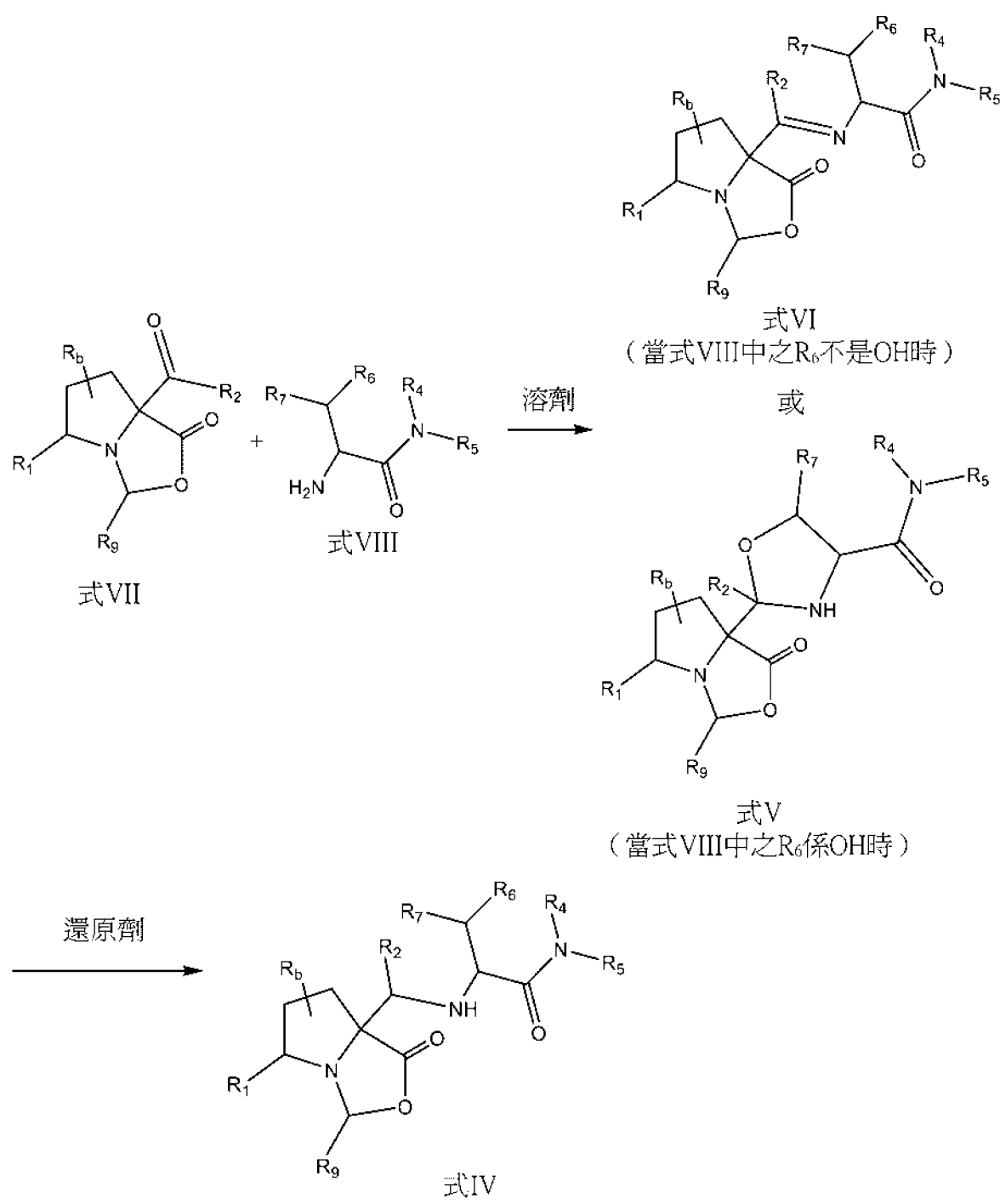
【0174】 在一些實施例中，該方法進一步包含使式IV化合物與鹼在溶劑中接觸，以獲得式III化合物，其中隨後使式III化合物經受烷化劑（諸如烷基鹵化物）或胺甲酸酯化劑（諸如二-R₈二碳酸酯，例如BOC₂O），以獲得式II化合物，其中R₆、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及R₇係與上述者相同，且R₉係-CCl₃：



【0175】 在一些實施例中，鹼包含胺。在一些實施例中，鹼包含選自三乙胺或DIPEA之胺。

【0176】 在一些實施例中，溶劑係水性溶劑。在一些實施例中，水性溶劑係水與乙腈之混合物或水與THF（或與2-MeTHF）之混合物。在其他實施例中，水性溶劑係水與甲醇之混合物、水與乙醇之混合物、水與異丙醇之混合物、水與DMF之混合物、或水與DMSO之混合物。

【0177】 在一些實施例中，該方法進一步包含使式VII化合物與式VIII之胺接觸，以獲得式V或式VI之縮合產物，隨後使其與還原化合物接觸，以獲得式IV化合物，其中 R_b 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、及 R_9 係與上述者相同：

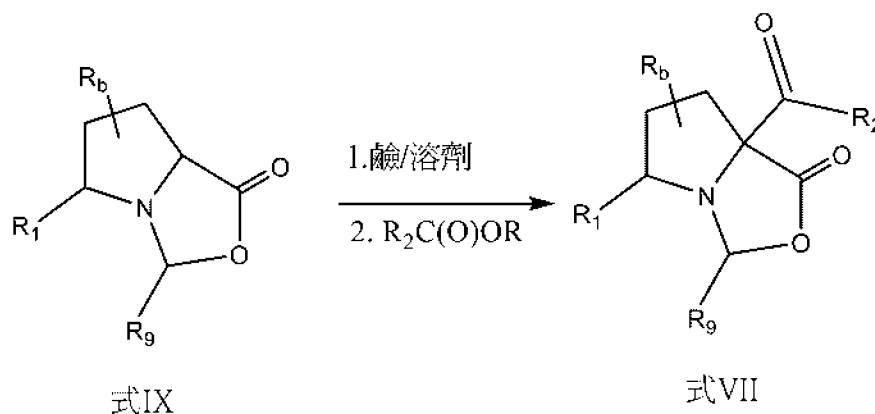


【0178】 在一些實施例中，用於縮合反應之溶劑包含二氯甲烷。在一些實施例中，用於縮合反應之溶劑包含甲苯。在一些實施例中，溶劑包含DMF。在一些實施例中，溶劑包含THF。在一些實施例中，溶劑包含2-MeTHF。在一些實施例中，溶劑包含DMF。在一些實施例中，溶劑包含乙腈。

【0179】 在一些實施例中，還原劑包含硼氫化物。在一些實施例中，還原劑包含選自由下列之硼氫化物：硼氫化鈉、硼氫化鋰、硼氫化鈣、硼氫化鎂、三乙醯氧基硼氫化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、 NBu_4BH_4 、 NaCNBH_3 、及 $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$ 。在一些實施例中，還原劑包含三乙醯氧基硼氫化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)。

【0180】 在一些實施例中，在使其與還原劑接觸之前，不單離出式V或式VI化合物。

【0181】 在一些實施例中，該方法進一步包含使式IX化合物與所屬技術領域中已知之鹼接觸，以在溶劑（例如，二異丙胺鋰(LDA)、三級丁醇鉀(KOtBu)、及其他所屬技術領域中具有通常知識者在閱讀本揭露之後可識別者）中將羰基(CO)旁之 α 碳去質子化，隨後接著添加 $\text{R}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ （R係甲基、乙基、苯基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CN}$ ），以獲得式VII化合物：



【0182】 在一些實施例中，去質子化係在低於 0°C 之溫度下進行，諸如在 -80 至 -20°C 之溫度下。

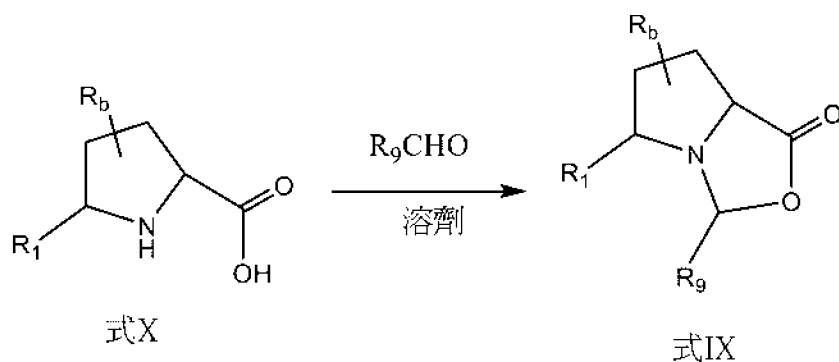
【0183】 在一些實施例中，鹼包含二異丙胺鋰。在一些實施例中，鹼係三級丁醇鉀。

【0184】 在一些實施例中，溶劑包含甲苯且可選地添加甲基三級丁

基醚(MTBE)。在一些實施例中，溶劑係MTBE。在一些實施例中，溶劑包含THF，其可選地與甲苯或MTBE混合。在一些實施例中，溶劑包含2-MeTHF，其可選地與甲苯或MTBE混合。

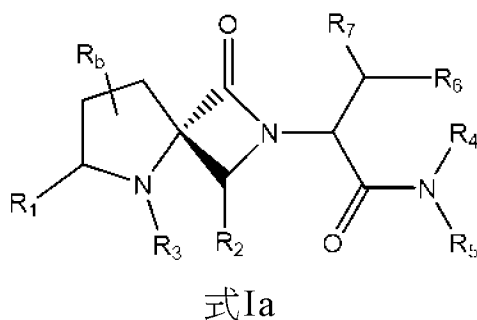
【0185】 在一些實施例中， $R_2C(O)OR$ 係在低於 $0^{\circ}C$ 之溫度下（諸如在 -80 至 $-20^{\circ}C$ 之溫度下，例如約 $-60^{\circ}C$ ）添加至經去質子化之式IX。

【0186】 在一些實施例中，該方法進一步包含使式X化合物與醛 R_9CHO 、或其水合物接觸，以獲得式IX化合物：

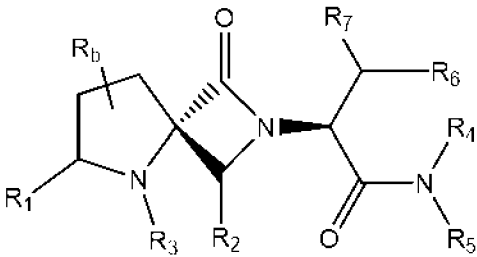


【0187】 在一些實施例中，用於獲得式IX化合物之溶劑包含THF、2-MeTHF、乙腈、甲苯、二氯甲烷、氯仿、或MTBE。

【0188】 在一些實施例中，式I化合物係式Ia化合物：

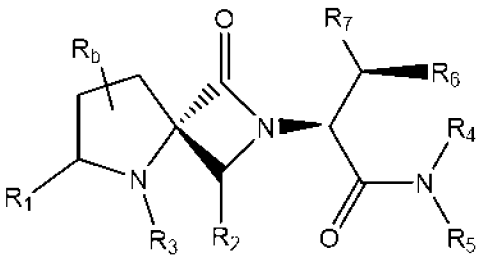


【0189】 在一些實施例中，式Ia化合物係式Ib化合物：



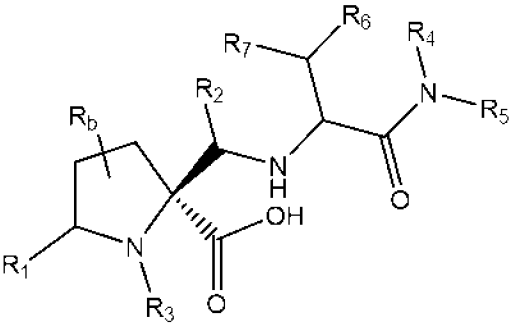
式Ib

【0190】 在一些實施例中，式Ib化合物係式Ic化合物：



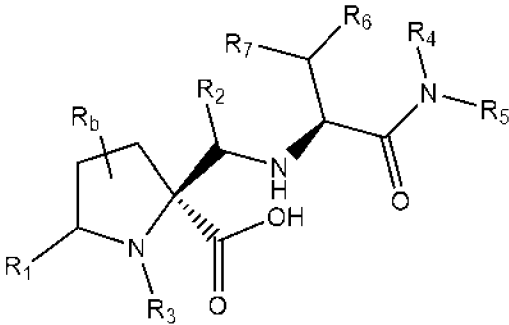
式Ic

【0191】 在一些實施例中，式II化合物係式IIa化合物：



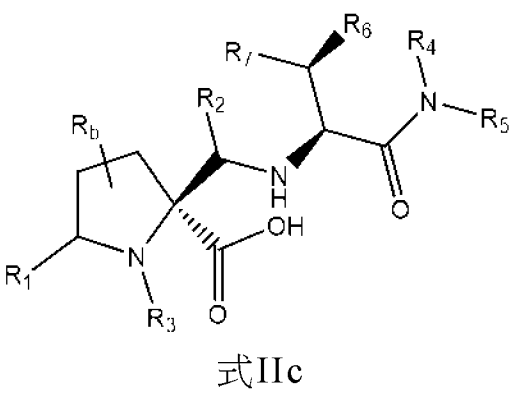
式IIa

【0192】 在一些實施例中，式IIa化合物係式IIb化合物：

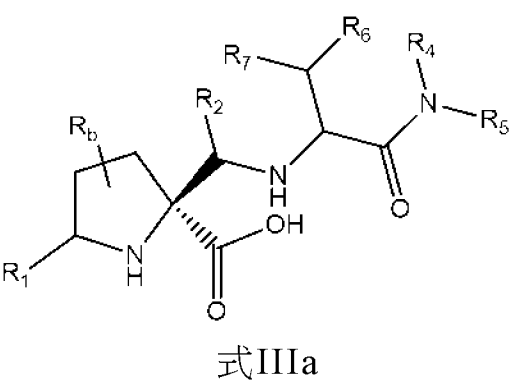


式IIb

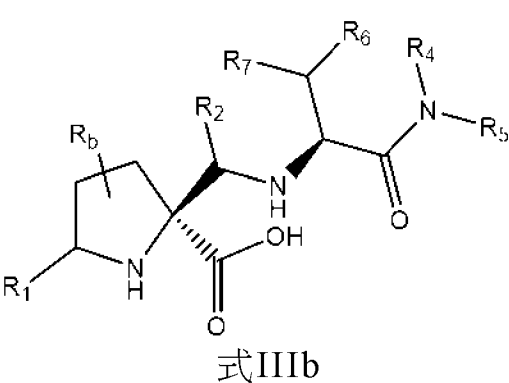
【0193】 在一些實施例中，式IIa化合物係式IIc化合物：



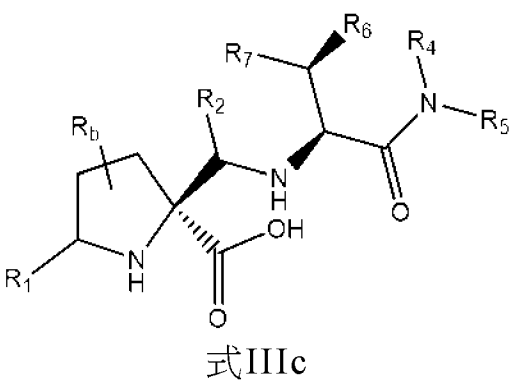
【0194】 在一些實施例中，式III化合物係式IIIa化合物：



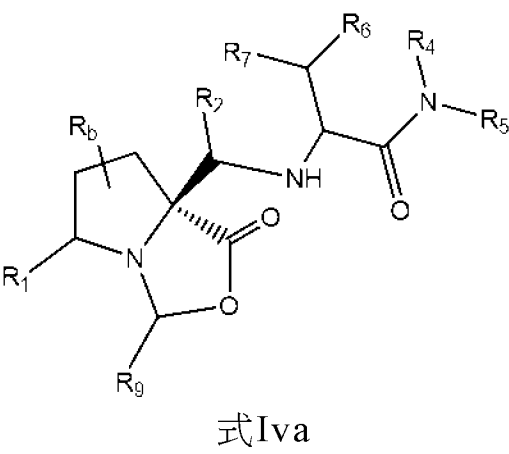
【0195】 在一些實施例中，式IIIa化合物係式IIIb化合物：



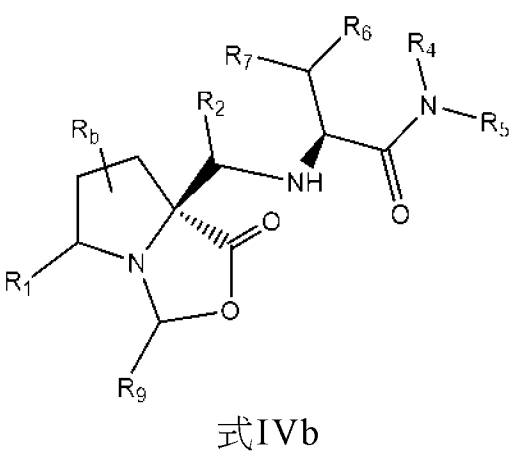
【0196】 在一些實施例中，式IIIa化合物係式IIIc化合物：



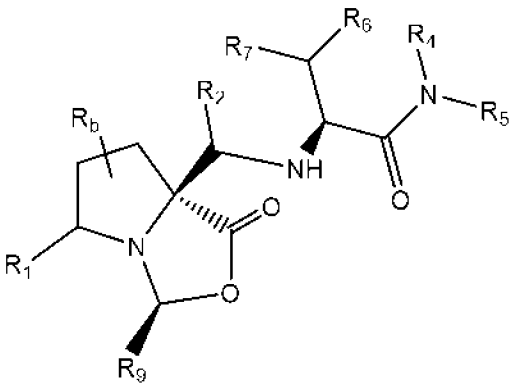
【0197】 在一些實施例中，式IV化合物係式IVa化合物：



【0198】 在一些實施例中，式IVa化合物係式IVb化合物：

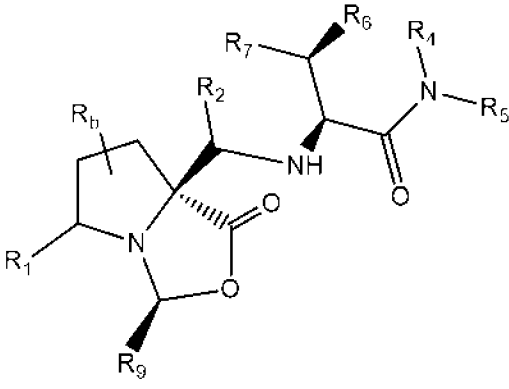


【0199】 在一些實施例中，式IVb化合物係式IVc化合物：



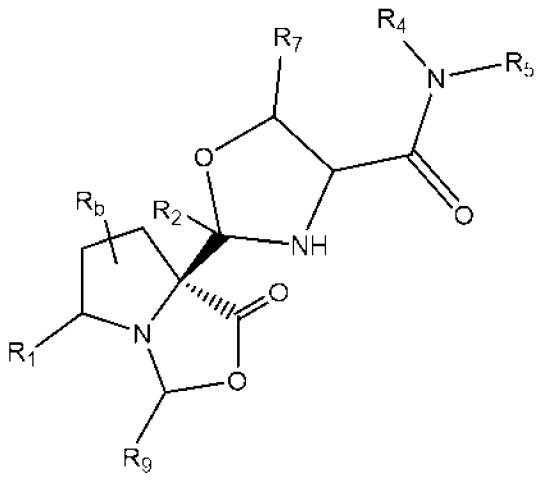
式IVc

【0200】 在一些實施例中，式IVb化合物係式IVd化合物：

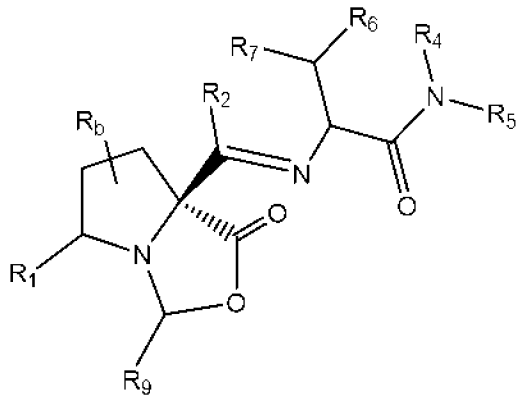


式IVd

【0201】 在一些實施例中，式V化合物及式VI化合物分別係式Va化合物及式VIa化合物：

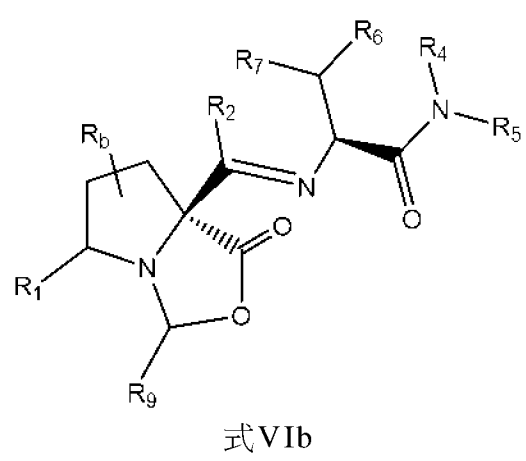
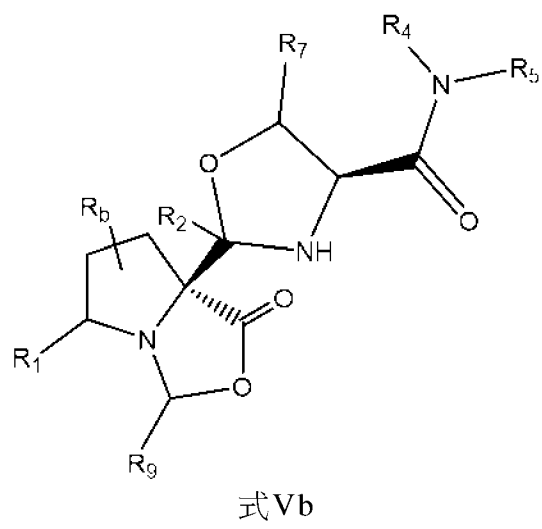


式Va

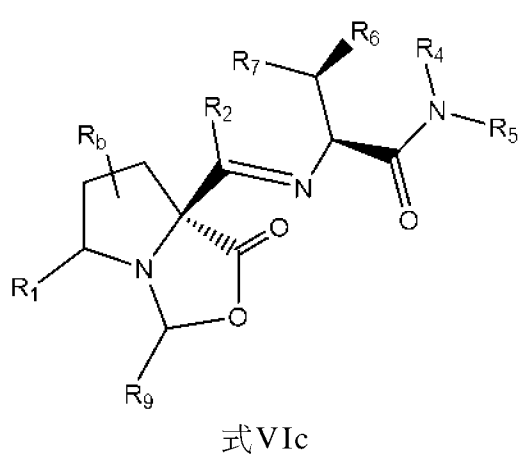
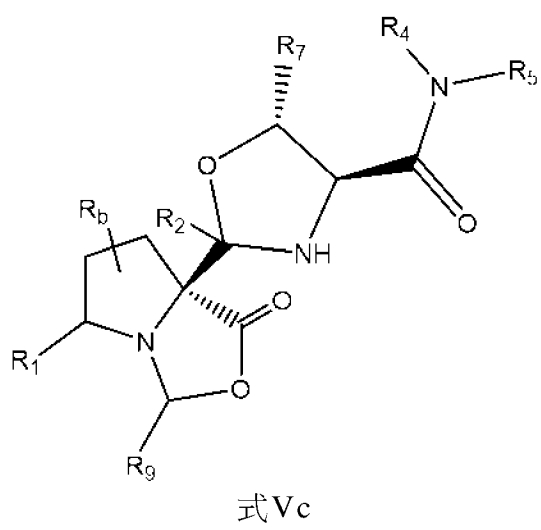


式VIa

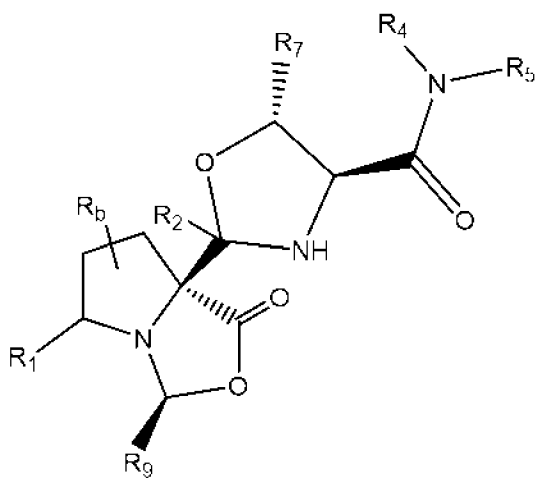
【0202】 在一些實施例中，式Va化合物及式VIa化合物分別係式Vb化合物及式VIb化合物：



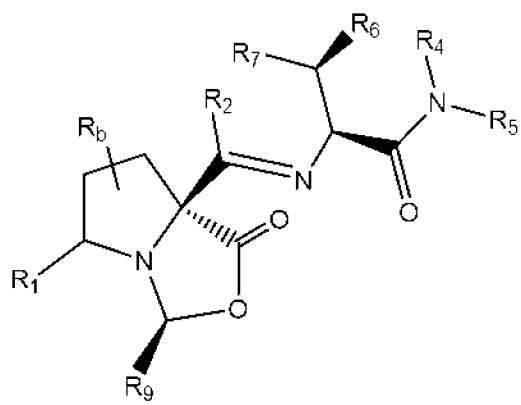
【0203】 在一些實施例中，式Vb化合物及式VIb化合物分別係式Vc化合物及式Vic化合物：



【0204】 在一些實施例中，式Vc化合物及式Vic化合物分別係式Vd化合物及VID化合物：

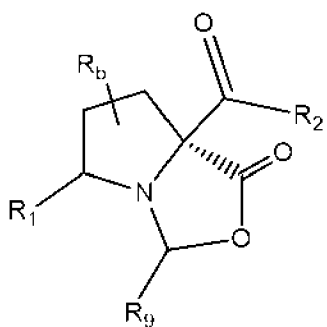


式Vd



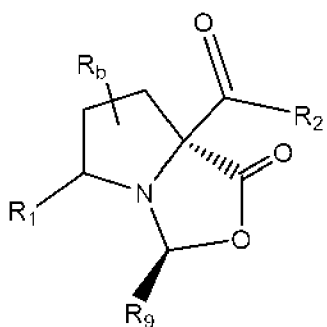
式VIId

【0205】 在一些實施例中，式VII化合物係式VIIa化合物：



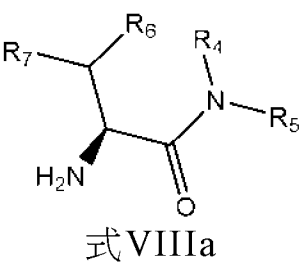
式VIIa

【0206】 在一些實施例中，式VIIa化合物係式VIIb化合物：

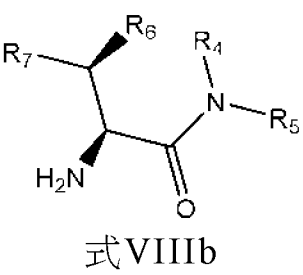


式VIIb

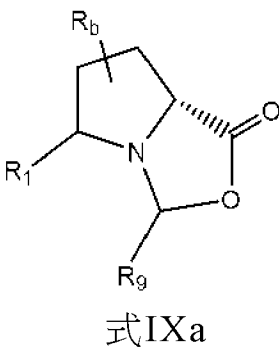
【0207】 在一些實施例中，式VIII化合物係式VIIIa化合物：



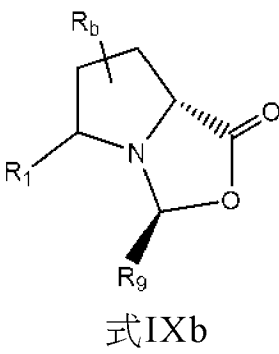
【0208】 在一些實施例中，式VIIIa化合物係式VIIIb化合物：



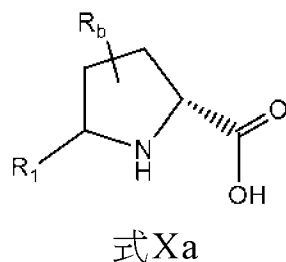
【0209】 在一些實施例中，式IX化合物係式IXa化合物：



【0210】 在一些實施例中，式IXa化合物係式IXb化合物：



【0211】 在一些實施例中，式X化合物係式Xa化合物：



【0212】 在一些實施例中，在式I至式X（包括其中有（多個）掌性中心經定義之式）之各者中，其中適用時，

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_3 係選自 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)OR_8$ ；

R_8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1 - C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N— C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自 $-OH$ 、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OC(O)-C_1$ - C_6 烷基、及 $-OC(O)$ 苯基；

R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基；及

R_9 係選自 CCl_3 。

【0213】 在一些實施例中，在式I至式X（包括其中（多個）掌性中心經定義之式）之各者中，其中適用時， R_1 及 R_2 係H。

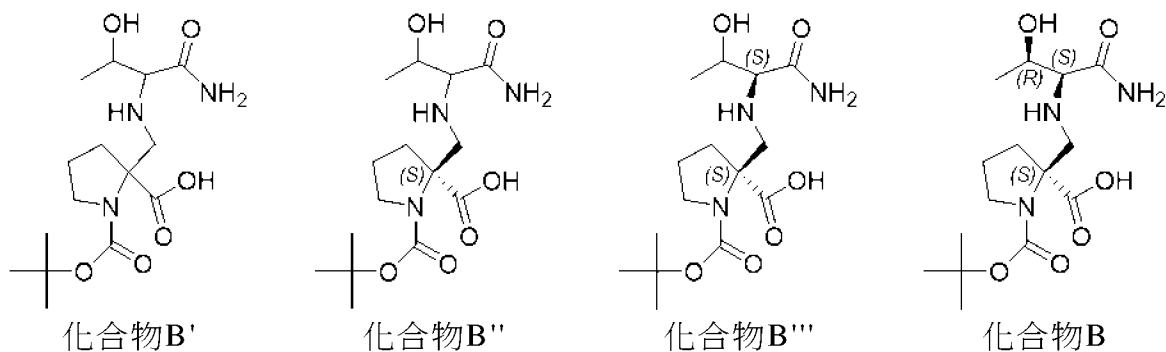
【0214】 在一些實施例中，在式I至式X（包括其中有（多個）掌性中心經定義之式）之各者中，其中適用時， R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

【0215】 在一些實施例中，在式I至式VIII（包括其中有（多個）掌性中心經定義之式）之各者中， R_6 係OH。

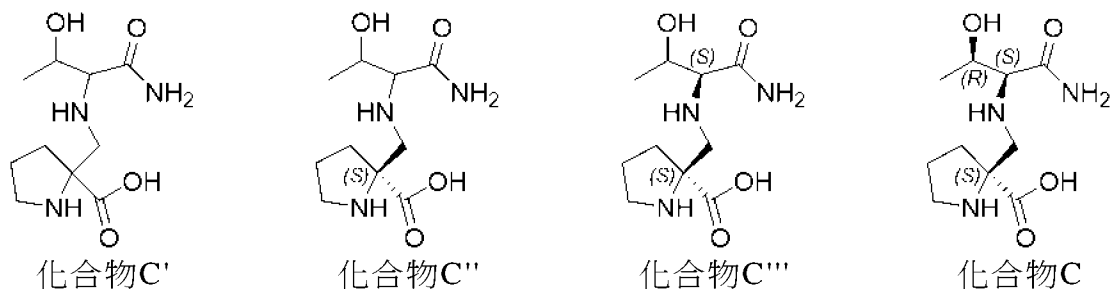
【0216】 在一些實施例中，在式I至式VIII（包括其中有（多個）掌性中心經定義之式）之各者中， R_7 係 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基。

【0217】 在一些實施例中，在式I及式II（包括其中有（多個）掌性中心經定義之式）之各者中， R_3 係 $OC(O)R_8$ ，其中 R_8 係 C_1 - C_6 烷基，諸如三級丁基。

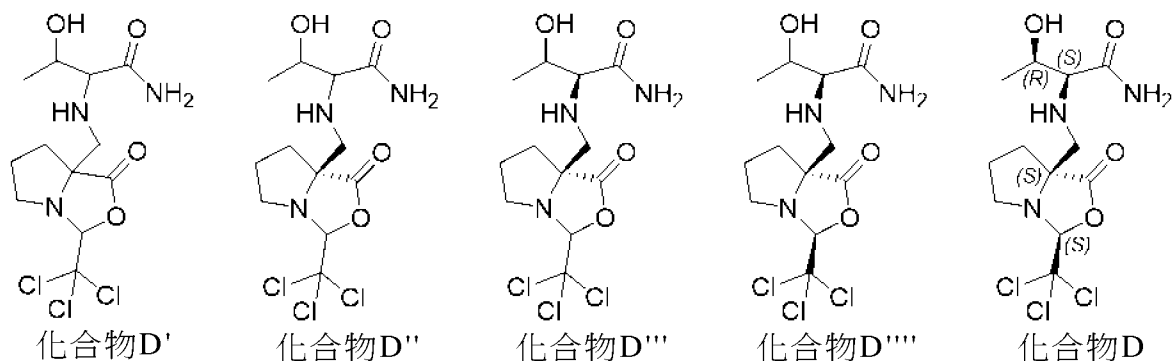
【0218】 在一些實施例中，式II化合物係選自下列化合物：



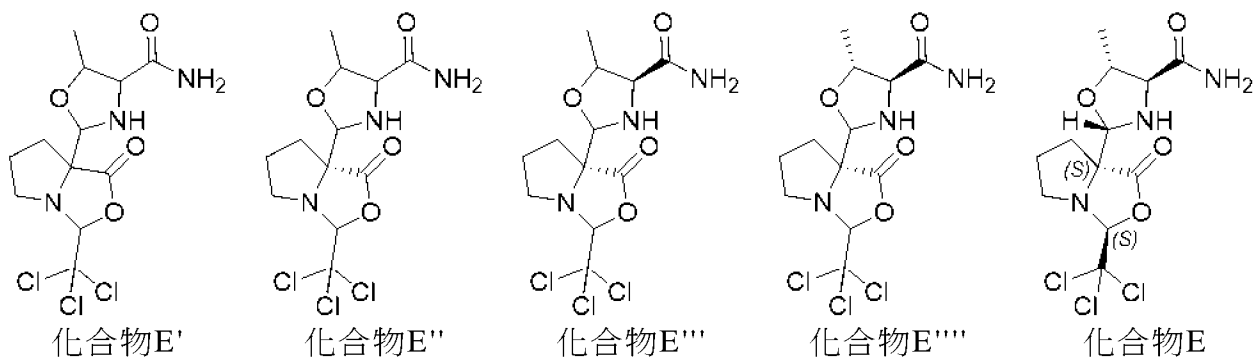
【0219】 在一些實施例中，式III化合物係選自下列化合物：



【0220】 在一些實施例中，式IV化合物係選自下列化合物：

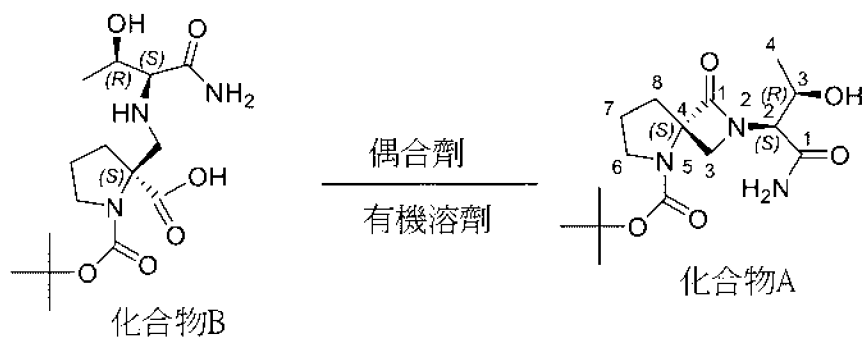


【0221】 在一些實施例中，式V化合物係選自下列化合物：

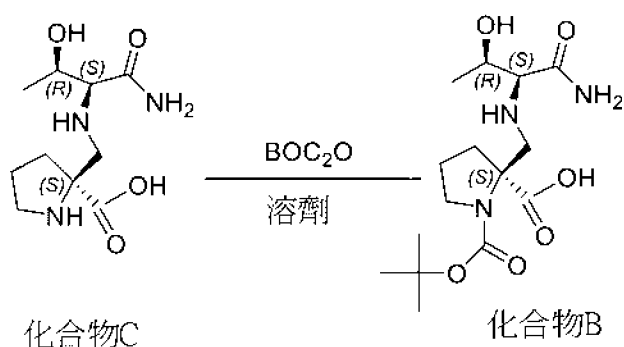


B. 化合物A之製備

【0222】 在另一態樣中，提供一種產生(S)-2-((2S,3R)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)-1-側氧基-2,5-二氮雜螺[3.4]辛烷-5-羧酸三級丁酯(「化合物A」)之方法。此方法包含使化合物B與偶合劑在有機溶劑中接觸，以獲得化合物A，其中偶合劑包含用於使胺與羧酸偶合以形成醯胺鍵之本領域公認的試劑：



且其中化合物B係藉由使化合物C與二-三級丁基二碳酸酯(BOC_2O)在溶劑中接觸來獲得：



【0223】 在一些實施例中，偶合劑包含碳二亞胺，其可選地與1-羥基苯并三唑(HOBt)一起。在一些實施例中，偶合劑包含選自下列之碳二亞胺：二環己基碳二亞胺(DCC)、二異丙基碳二亞胺(DIC)、及乙基-(N' , N' -二甲基胺基)丙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC)。

【0224】 在一些實施例中，偶合劑包含(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(PyBOP)、(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(PyAOP)、溴三吡咯啶磷六氟磷酸鹽(PyBrOP)、雙(2-側氧基-3-噁唑啶基)次磷醯氯(BOP-Cl)、 O -(苯并三唑-1-基)- N , N , N' , N' -四甲基脲鎗六氟磷酸鹽(HBTU)、 O -(苯并三唑-1-基)- N , N , N' , N' -四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TBTU)、 O -(7-氮雜苯并三唑-1-基)- N , N , N' , N' -四甲基脲鎗六氟磷酸鹽

(HATU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TATU)、O-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗六氟磷酸鹽(HCTU)、O-[(乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TOTU)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-N-咪啉基-碳鎗六氟磷酸鹽(COMU)、O-(N-琥珀醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TSTU)、O-(5-降莧烯-2,3-二羧醯亞胺基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TNTU)、O-(1,2-二氫-2-側氧基-1-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TPTU)、N,N,N',N'-四甲基-O-(3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡-3-基)脒鎗四氟硼酸鹽(TDBTU)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒鎗六氟磷酸鹽(TCFH)、3-(二乙基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三吡-4(3H)-酮(DEPBT)、或羰基二咪唑(CDI)。

【0225】 在一些實施例中，偶合劑係二-C₁-C₆烷基鹵磷酸酯（諸如二-C₁-C₆烷基氯磷酸酯）、二烷基次磷鹵化物、或丙烷磷酰酐（例如T3P[®]）。在一些實施例中，偶合劑包含二乙基氯磷酸酯。

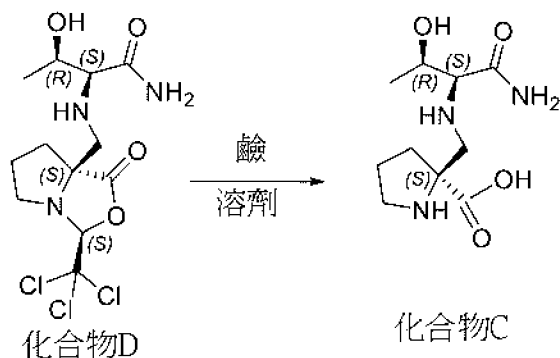
【0226】 在一些實施例中，偶合劑係與有機鹼一起使用。在一些實施例中，有機鹼包含胺。在一些實施例中，有機鹼包含三乙胺、N,N-二異丙基乙胺(DIPEA)、或4-二甲基胺基吡啶(DMAP)。在一些實施例中，有機鹼包含三乙胺。

【0227】 在一些實施例中，該方法係在有機溶劑中進行，該有機溶劑包含二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、乙腈(MeCN)、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、或2-二甲基四氫呋喃(2-MeTHF)。在一些實施例中，溶劑包含THF。

【0228】 在一些實施例中，用於製備化合物B之溶劑包含乙腈、甲

醇、乙醇、異丙醇、MTBE、甲苯、丙酮、 CH_2Cl_2 、THF、2-MeTHF、水、及其混合物。在一些實施例中，胺（諸如三乙胺）存在於反應中以製備化合物B。

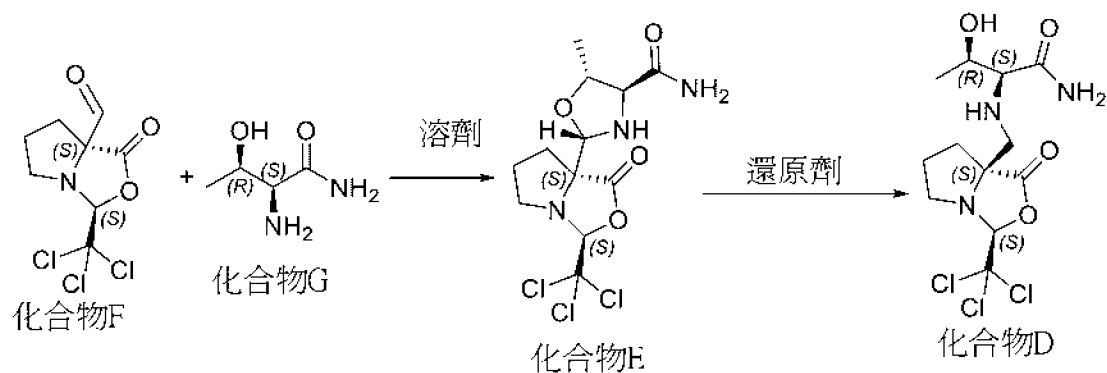
【0229】 在一些實施例中，該方法進一步包含使化合物D與鹼在溶劑中接觸，以獲得化合物C：



【0230】 在一些實施例中，鹼包含胺。在一些實施例中，鹼包含選自三乙胺及DIPEA之胺。

【0231】 在一些實施例中，溶劑係水性溶劑。在一些實施例中，水性溶劑係水與乙腈之混合物或水與THF（或與2-MeTHF）之混合物。在其他實施例中，水性溶劑係水與甲醇之混合物、水與乙醇之混合物、水與異丙醇之混合物、水與DMF之混合物、或水與DMSO之混合物。

【0232】 在一些實施例中，該方法進一步包含使化合物F與化合物G接觸，以獲得縮合產物化合物E，隨後使其與還原化合物接觸，以獲得化合物D：

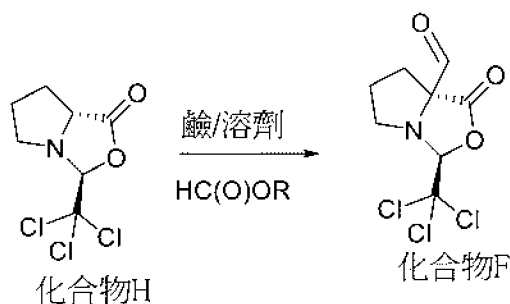


【0233】 在一些實施例中，用於縮合反應之溶劑包含二氯甲烷。在一些實施例中，用於縮合反應之溶劑包含甲苯。在一些實施例中，溶劑包含DMF。在一些實施例中，溶劑包含THF。在一些實施例中，溶劑包含2-MeTHF。在一些實施例中，溶劑包含DMF。在一些實施例中，溶劑包含乙腈。

【0234】 在一些實施例中，還原劑包含硼氫化物。在一些實施例中，還原劑包含選自由下列之硼氫化物：硼氫化鈉、硼氫化鋰、硼氫化鈣、硼氫化鎂、三乙醯氧基硼氫化鈉($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)、 NBu_4BH_4 、 NaCNBH_3 、及 $\text{NMe}_4\text{BH}(\text{OAc})_3$ 。

【0235】 在一些實施例中，在使其與還原劑接觸之前，不單離出化合物E。

【0236】 在一些實施例中，該方法進一步包含使化合物H與所屬技術領域中已知之鹼接觸，以在溶劑中將羰基(CO)旁之 α 碳去質子化，隨後接著添加 $\text{HC}(\text{O})\text{OR}$ (R係甲基、乙基、苯基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、或 $-\text{CH}_2\text{CN}$)，以獲得化合物F：



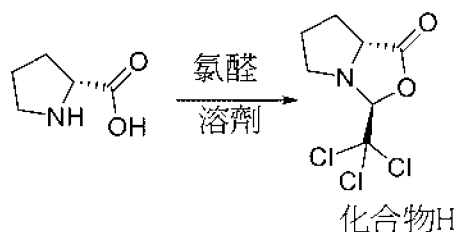
【0237】 在一些實施例中，去質子化係在低於0℃之溫度下進行，諸如在-80至-20℃之溫度下，例如約-45℃。

【0238】 在一些實施例中，鹼包含二異丙胺鋰。在一些實施例中，鹼係三級丁醇鉀。

【0239】 在一些實施例中，溶劑包含甲苯且可選地添加甲基三級丁基醚(MTBE)。在一些實施例中，溶劑係MTBE。在一些實施例中，溶劑包含THF，其可選地與甲苯或MTBE混合。在一些實施例中，溶劑包含2-MeTHF，其可選地與甲苯或MTBE混合。

【0240】 在一些實施例中，HC(O)OR係在低於0°C之溫度下（諸如在-80至-20°C之溫度下，例如約-60°C）添加至經去質子化之化合物H。

【0241】 在一些實施例中，該方法進一步包含使D-脯胺酸與氯醛接觸，以獲得化合物H：

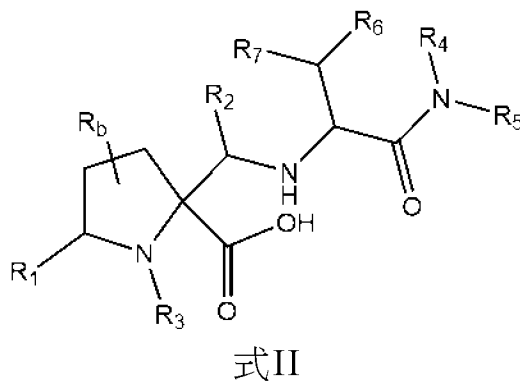


【0242】 在一些實施例中，用於獲得化合物H之溶劑包含THF、2-MeTHF、乙腈、甲苯、二氯甲烷、氯仿、或MTBE。在一些實施例中，用於獲得化合物H之溶劑包含乙腈。

III. 中間物

A. 式II化合物：

【0243】 在一個態樣中，提供一種可用於產生式I之二氮雜螺內醯胺化合物之方法中的化合物。化合物係式II化合物：



其中：

R_b係選自H、鹵素、氰基、及C₁-C₆烷基；

R₁係H或C₁-C₆烷基；

R₂係H或C₁-C₆烷基；

R₃係選自C₁-C₆烷基及C(O)OR₈；

R₈係選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、及-CH₂-C₃-C₁₀環烷基，其中C₃-C₁₀環烷基可選地經一、二、或三個選自C₁-C₃烷基的基團取代；

R₄及R₅係獨立地選自H、C₁-C₆烷基、X、及C₁-C₆伸烷基-X，其中X係選自：

(i) C₃-C₆環烷基；

(ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；

(iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；及

(iv) 苯基；

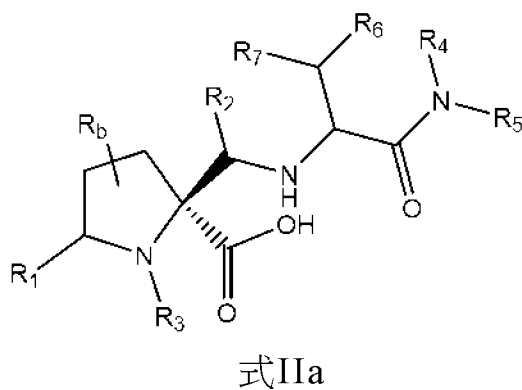
其中C₃-C₆環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、羥基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

或R₄與R₅連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至R₄及R₅之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N-C₁-C₆烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

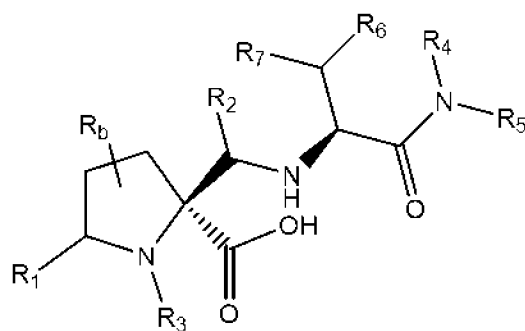
R₆係選自-OH、C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基；及

R₇係H或C₁-C₆烷基。

【0244】 在一些實施例中，式II化合物係式IIa化合物：

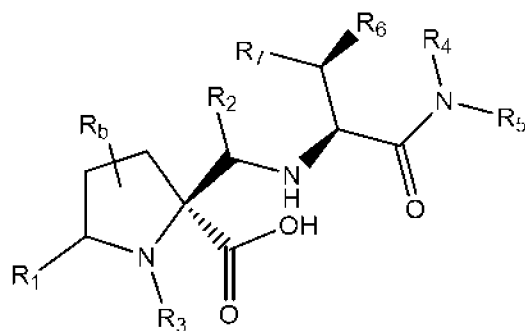


【0245】 在一些實施例中，式IIa化合物係式IIb化合物：



式IIb

【0246】 在一些實施例中，式IIb化合物係式IIc化合物：



式IIc

【0247】 在一些實施例中，在式II、式IIa、式IIb、及式IIc之各者中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_3 係選自 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)OR_8$ ；

R_8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1 - C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜

原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N-C₁-C₆烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自—OH、C₁-C₆烷氧基、—OC(O)—C₁-C₆烷基、及—OC(O)苯基；及

R_7 係H或C₁-C₆烷基。

【0248】 在一些實施例中，在式II、式IIa、式IIb、及式IIc之各者中， R_1 及 R_2 係H。

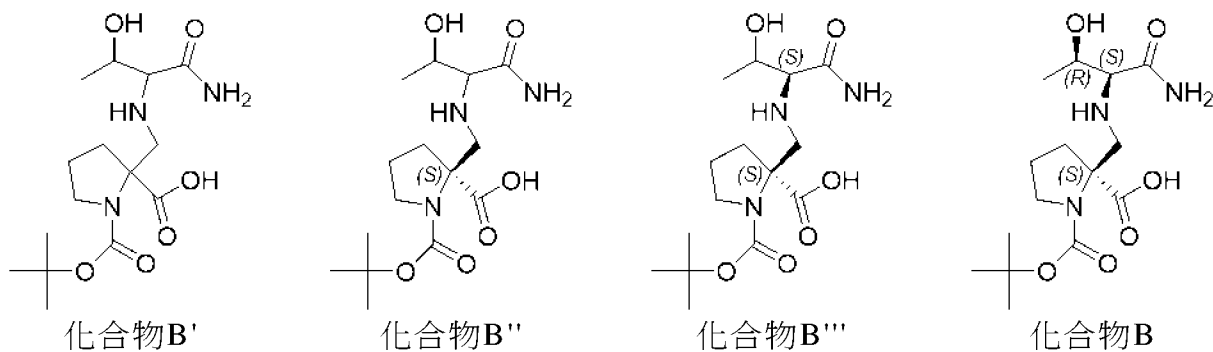
【0249】 在一些實施例中，在式II、式IIa、式IIb、及式IIc之各者中， R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

【0250】 在一些實施例中，在式II、式IIa、式IIb、及式IIc之各者中， R_6 係OH。

【0251】 在一些實施例中，在式II、式IIa、式IIb、及式IIc之各者中， R_7 係C₁-C₆烷基，諸如甲基。

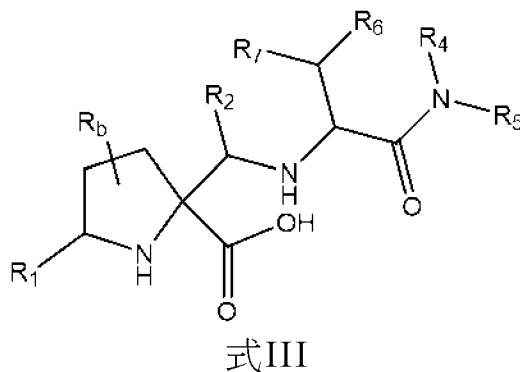
【0252】 在一些實施例中，在式II、式IIa、式IIb、及式IIc之各者中， R_3 係OC(O) R_8 ，其中 R_8 係C₁-C₆烷基，諸如三級丁基。

【0253】 在一些實施例中，式II化合物係選自下列化合物：



B. 式III化合物

【0254】 在另一態樣中，所提供者係式III化合物：



其中：

R_b係選自H、鹵素、氰基、及C₁-C₆烷基；

R₁係H或C₁-C₆烷基；

R₂係H或C₁-C₆烷基；

R₈係選自C₁-C₆烷基、C₁-C₆鹵烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₁₀環烷基、及-CH₂-C₃-C₁₀環烷基，其中C₃-C₁₀環烷基可選地經一、二、或三個選自C₁-C₃烷基的基團取代；

R₄及R₅係獨立地選自H、C₁-C₆烷基、X、及-C₁-C₆伸烷基-X，其中X係選自：

- (i) C₃-C₆環烷基；
- (ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；
- (iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；及
- (iv) 苯基；

其中C₃-C₆環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、

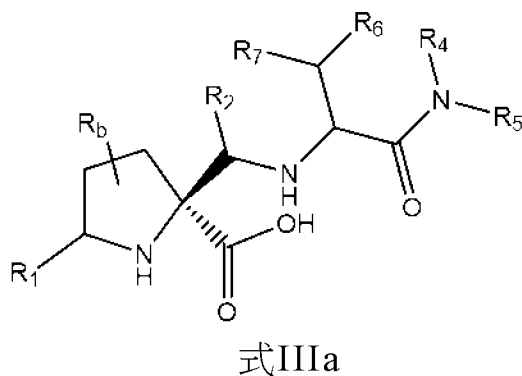
或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、羥基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

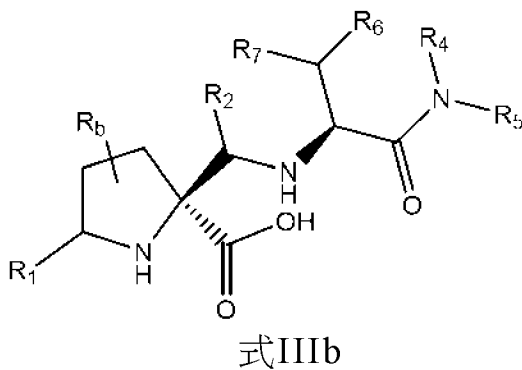
R_6 係選自-OH、 C_1 - C_6 烷氧基、-OC(O)- C_1 - C_6 烷基、及-OC(O)苯基；及

R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基。

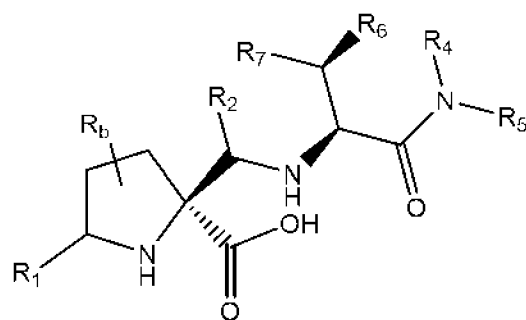
【0255】 在一些實施例中，式III化合物係式IIIa化合物：



【0256】 在一些實施例中，式IIIa化合物係式IIIb化合物：



【0257】 在一些實施例中，式IIIb化合物係式IIIc化合物：



式IIIc

【0258】 在一些實施例中，在式II、式IIa、式IIb、及式IIc之各者中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_3 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1 - C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自-OH、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OC(O)-C_1$ - C_6 烷基、及 $-OC(O)$ 苯基；及

R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基。

【0259】 在一些實施例中，在式III、式IIIa、式IIIb、及式IIIc之各

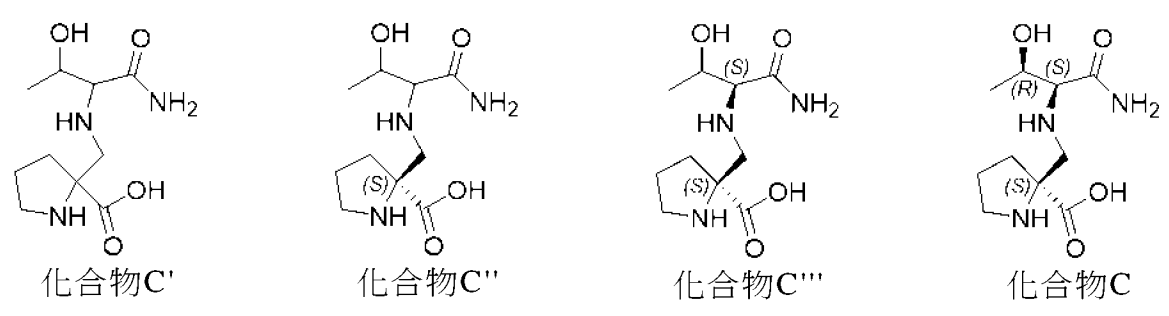
者中， R_1 及 R_2 係H。

【0260】 在一些實施例中，在式III、式IIIa、式IIIb、及式IIIc之各者中， R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

【0261】 在一些實施例中，在式III、式IIIa、式IIIb、及式IIIc之各者中， R_6 係OH。

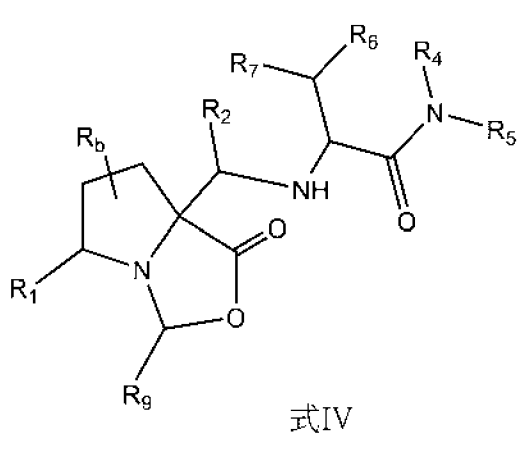
【0262】 在一些實施例中，在式III、式IIIa、式IIIb、及式IIIc之各者中， R_7 係 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基。

【0263】 在一些實施例中，式III化合物係選自下列化合物：



C. 式IV化合物

【0264】 在另一態樣中，所提供者係式IV化合物：



其中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、X、及 $-C_1$ - C_6 伸烷基-X，其中X係選自

(i) C_3 - C_6 環烷基；

(ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O、及S；

(iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、N(C_1 - C_3 烷基)、O、及S；及

(iv) 苯基；

其中 C_3 - C_6 環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、羥基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

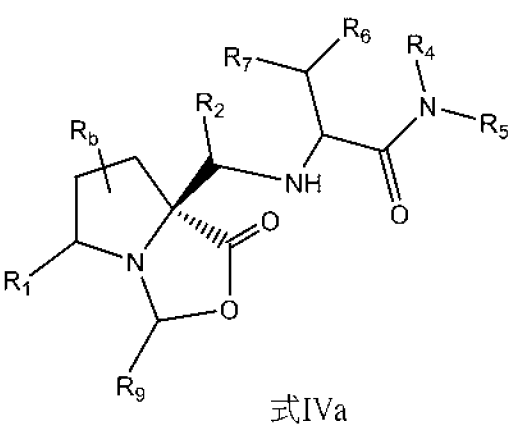
或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自-OH、 C_1 - C_6 烷氧基、 $-OC(O)-C_1$ - C_6 烷基、及 $-OC(O)$ 苯基；及

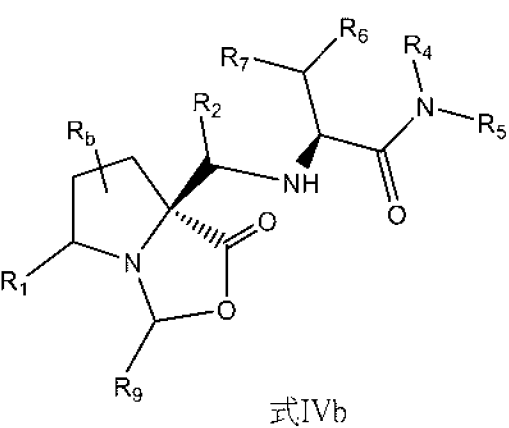
R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基；及

R_9 係 $-CCl_3$ 。

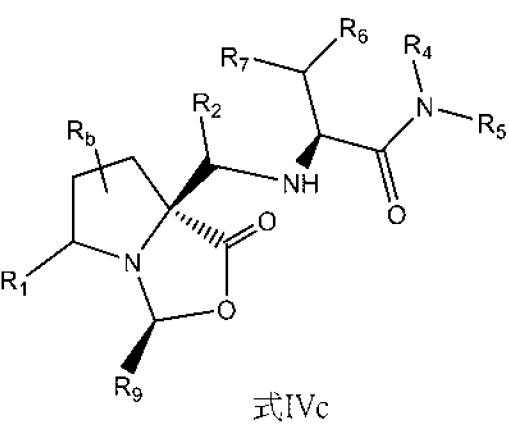
【0265】 在一些實施例中，式IV化合物係式IVa化合物：



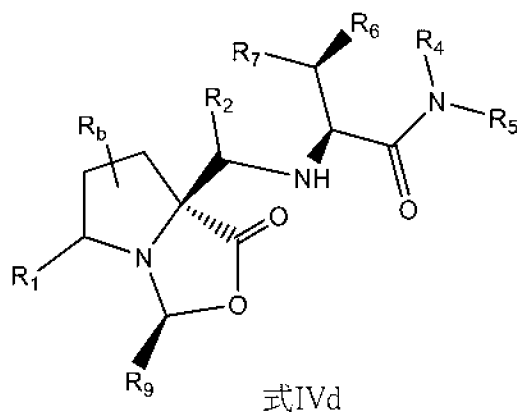
【0266】 在一些實施例中，式IVa化合物係式IVb化合物：



【0267】 在一些實施例中，式IVb化合物係式IVc化合物：



【0268】 在一些實施例中，式IVc化合物係式IVd化合物：



【0269】 在一些實施例中，在式IV、式IVa、式IVb、式IVc、及式IVd之各者中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H及 C_1 - C_6 烷基；或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自-N- C_1 - C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、及 C_1 - C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自-OH、 C_1 - C_6 烷氧基、-OC(O)- C_1 - C_6 烷基、及-OC(O)苯基；

R_7 係H或 C_1 - C_6 烷基；及

R_9 係- CCl_3 。

【0270】 在一些實施例中，在式IV、式IVa、式IVb、式IVc、及式IVd之各者中， R_1 及 R_2 係H。

【0271】 在一些實施例中，在式IV、式IVa、式IVb、式IVc、及式

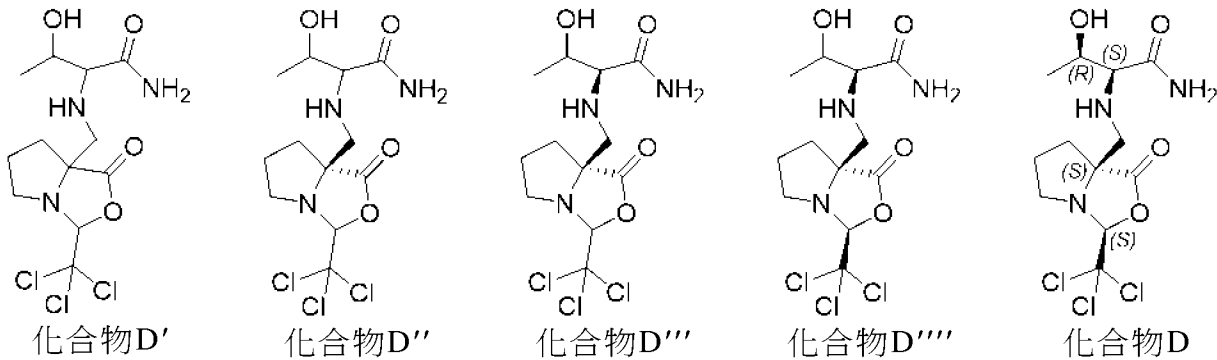
IVd之各者中， R_9 係 CCl_3 。

【0272】 在一些實施例中，在式IV、式IVa、式IVb、式IVc、及式IVd之各者中， R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

【0273】 在一些實施例中，在式IV、式IVa、式IVb、式IVc、及式IVd之各者中， R_6 係OH。

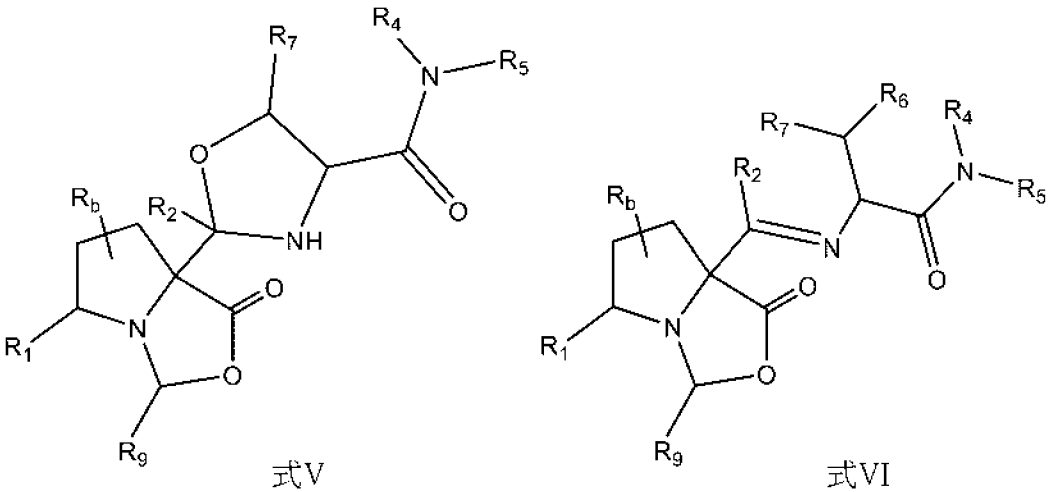
【0274】 在一些實施例中，在式IV、式IVa、式IVb、式IVc、及式IVd之各者中， R_7 係 C_1 - C_6 烷基，諸如甲基。

【0275】 在一些實施例中，式IV化合物係選自下列化合物：



D. 式V化合物及式VI化合物

【0276】 在另一態樣中，所提供者係式V或式VI化合物：



其中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1-C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1-C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1-C_6 烷基；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H、 C_1-C_6 烷基、X、及 $-C_1-C_6$ 伸烷基-X，其中

X係選自：

(i) C_3-C_6 環烷基；

(ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、 $N(C_1-C_3$ 烷基)、O、及S；

(iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、 $N(C_1-C_3$ 烷基)、O、及S；及

(iv) 苯基；

其中 C_3-C_6 環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、 C_1-C_6 烷基、羥基、及 C_1-C_6 烷氧基的取代基取代；

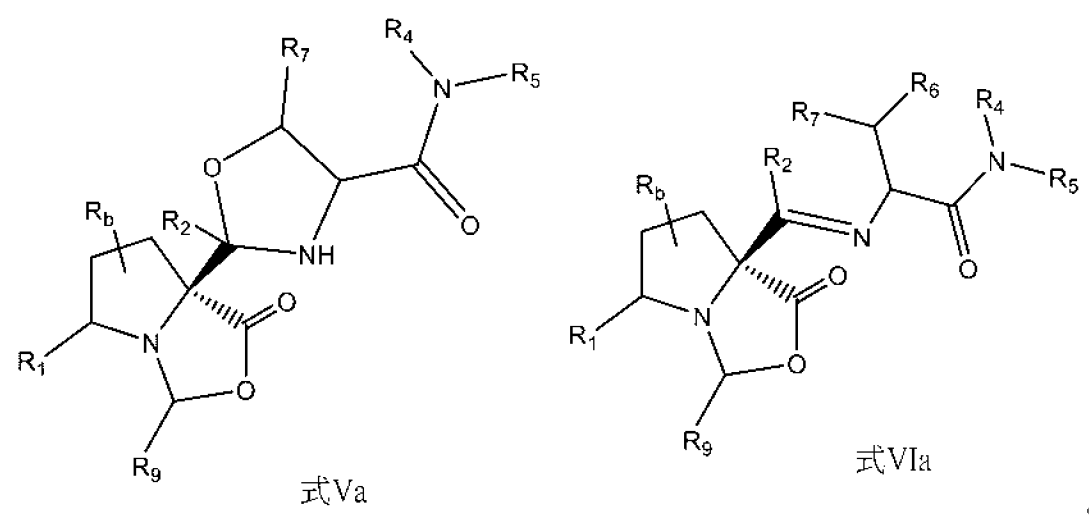
或 R_4 與 R_5 連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N- C_1-C_6 烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、 C_1-C_6 烷基、及 C_1-C_6 烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自 C_1-C_6 烷氧基、 $-OC(O)-C_1-C_6$ 烷基、及 $-OC(O)$ 苯基；

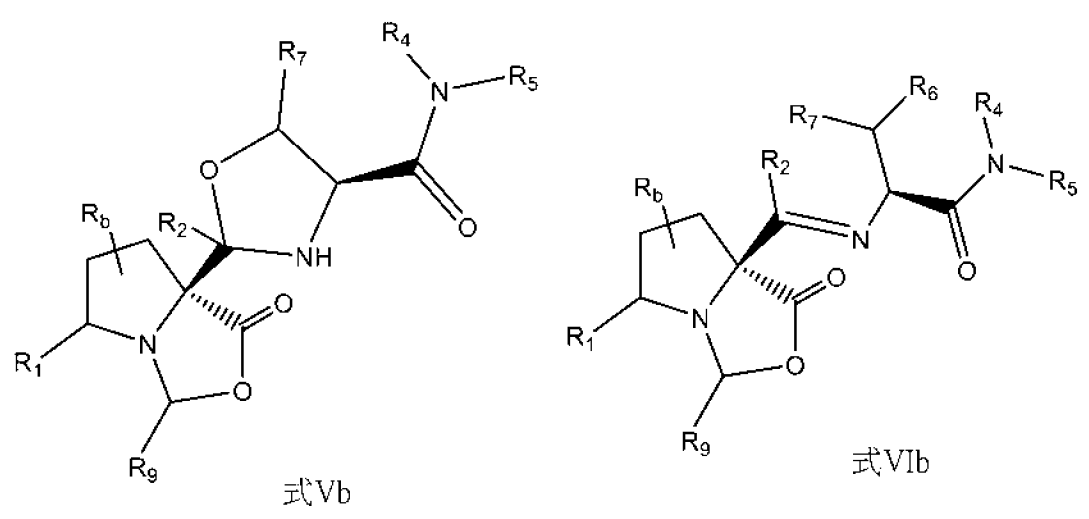
R_7 係H或 C_1-C_6 烷基；及

R_9 係 $-CCl_3$ 。

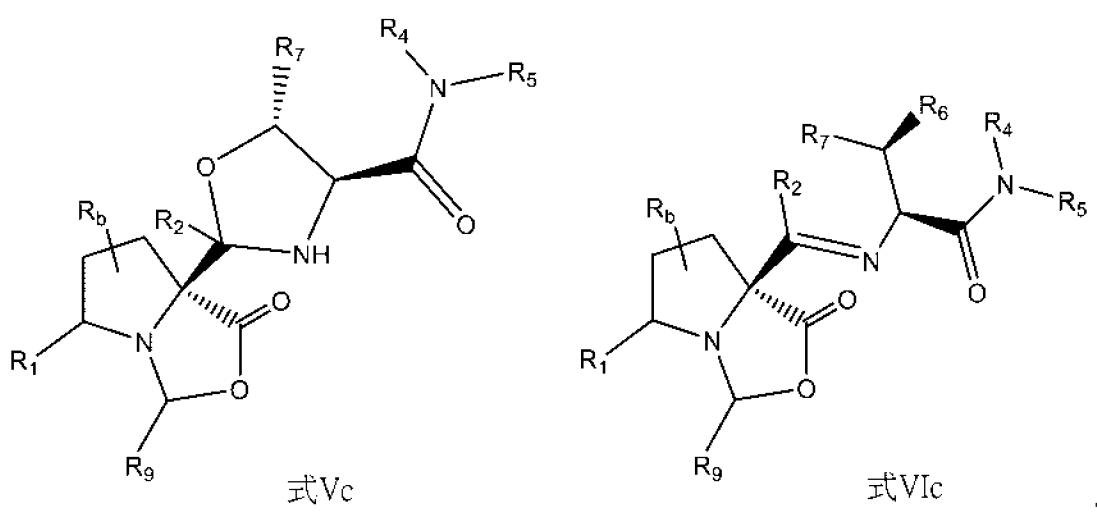
【0277】 在一些實施例中，式V化合物及式VI化合物分別係式Va化合物及式VIa化合物：



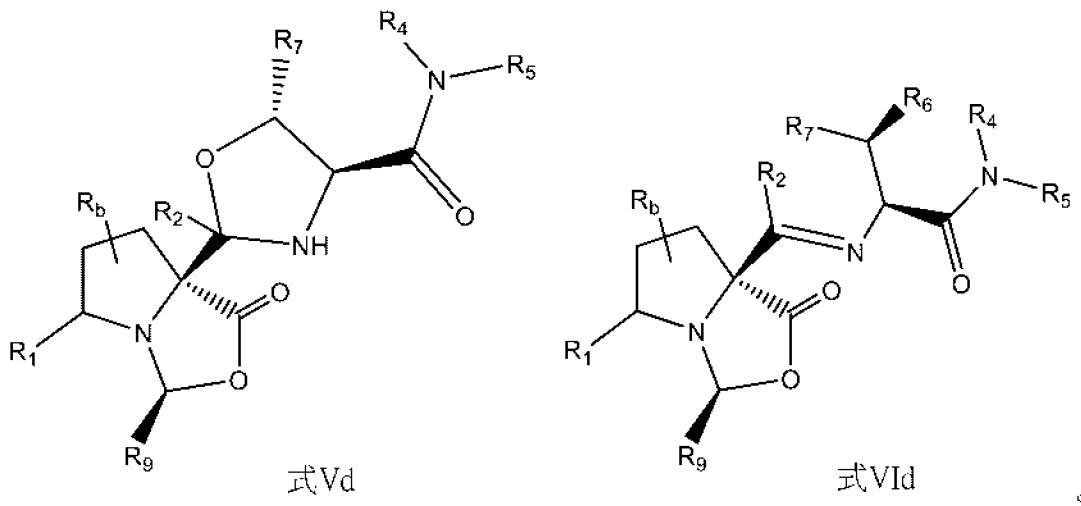
【0278】 在一些實施例中，式Va化合物及式VIa化合物分別係式Vb化合物及式VIb化合物：



【0279】 在一些實施例中，式Vb化合物及式VIb化合物分別係式Vc化合物及式VIc化合物：



【0280】 在一些實施例中，式Vc化合物及式VIc化合物分別係式Vd化合物及VID化合物：



【0281】 在一些實施例中，在式V、式Va、式Vb、式Vc、式Vd、式VI、式VIa、式Vib、式VIc、及式VID之各者中：

- R_b係選自H、鹵素、氰基、及C₁-C₆烷基；
- R₁係H或C₁-C₆烷基；
- R₂係H或C₁-C₆烷基；
- R₄及R₅係獨立地選自H及C₁-C₆烷基；或R₄與R₅連同彼等所附接的氮一起形成包括4至6個環原子之雜環基；其中該雜環基包括不多於兩個環雜

原子（包括附接至 R_4 及 R_5 之氮原子），且第二個環雜原子當存在時係獨立地選自N-C₁-C₆烷基、O、及S；且其中該雜環基可選地經一、二、或三個獨立地選自鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

R_6 係選自C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基；

R_7 係H或C₁-C₆烷基；及

R_9 係-CCl₃。

【0282】 在一些實施例中，在式V、式Va、式Vb、式Vc、式Vd、式VI、式VIa、式VIb、式VIc、及式VId之各者中， R_1 及 R_2 係H。

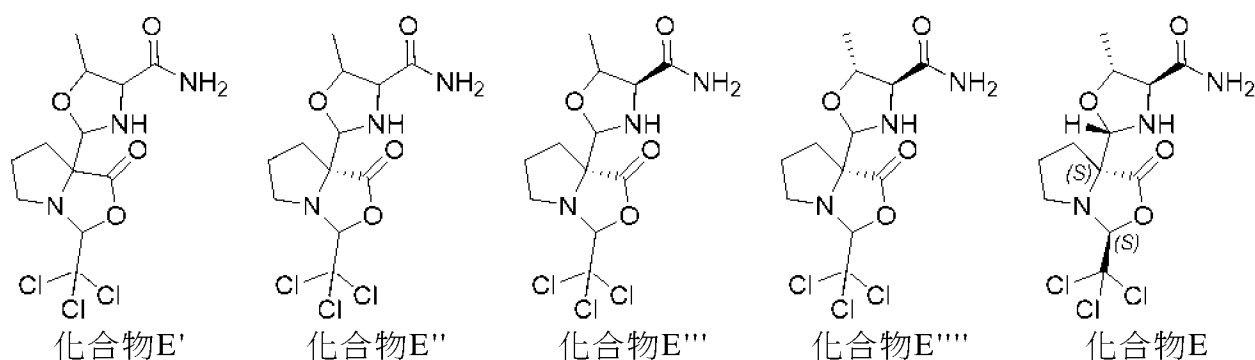
【0283】 在一些實施例中，在式V、式Va、式Vb、式Vc、式Vd、式VI、式VIa、式VIb、式VIc、及式VId、及式IVd之各者中， R_9 係CCl₃。

【0284】 在一些實施例中，在式V、式Va、式Vb、式Vc、式Vd、式VI、式VIa、式VIb、式VIc、及式VId之各者中， R_1 、 R_2 、 R_4 、及 R_5 之各者係H。

【0285】 在一些實施例中，在式V、式Va、式Vb、式Vc、式Vd、式VI、式VIa、式VIb、式VIc、及式VId之各者中， R_6 係OH。

【0286】 在一些實施例中，在式V、式Va、式Vb、式Vc、式Vd、式VI、式VIa、式VIb、式VIc、及式VId之各者中， R_7 係C₁-C₆烷基，諸如甲基。

【0287】 在一些實施例中，式V化合物係選自下列化合物：



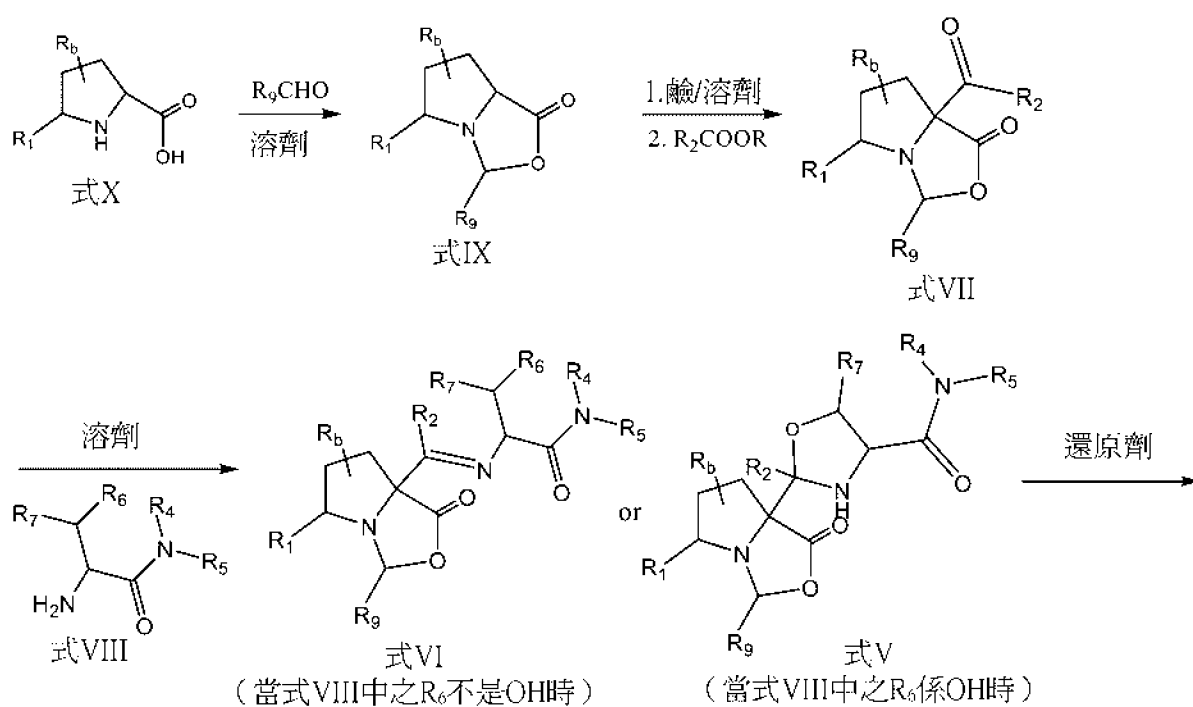
IV 實例

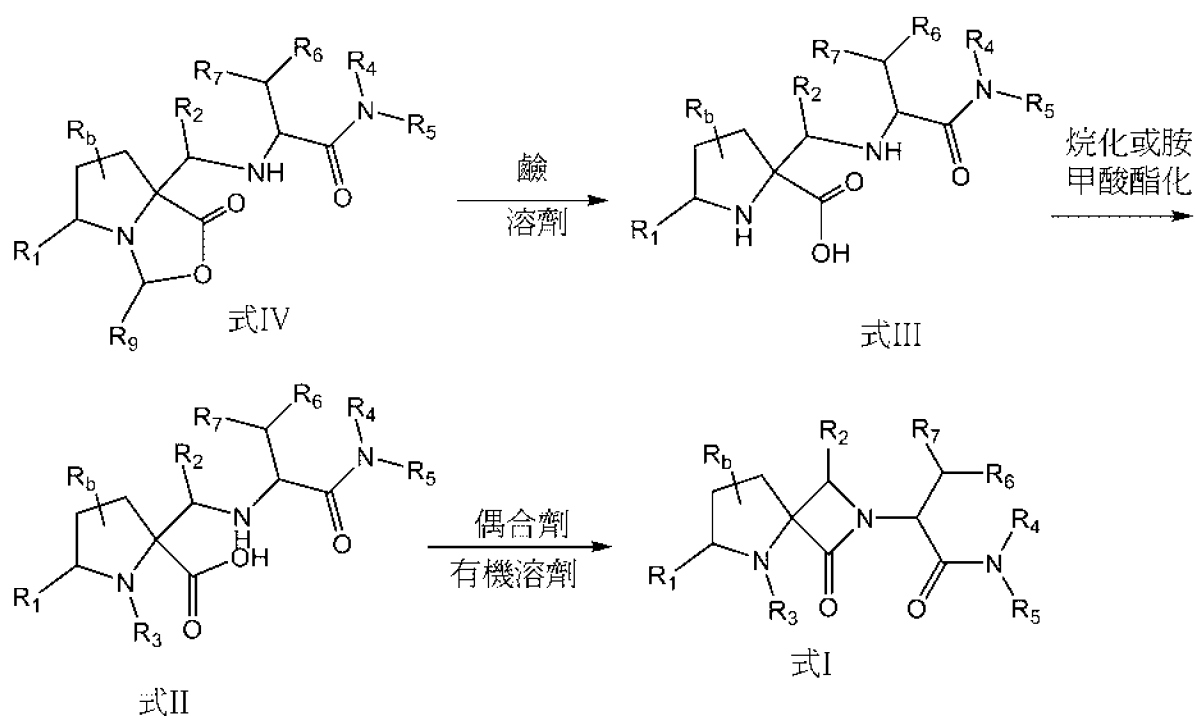
【0288】 下列實例本質上係說明性的，並且絕不意欲為限制性。

實例1

式I化合物之製備

【0289】 式I化合物可藉由按照下列一般方案來製備：





【0290】 式IX化合物係由使脯胺酸或其衍生物（式X）與醛 $R_9\text{CHO}$ 、或其水合物反應而製備。用鹼（諸如二異丙胺鋰或類似鹼）將式IX化合物去質子化，並用 $R_2\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 後續處理而提供式VII化合物。式VII化合物與式VIII化合物之縮合給出式V化合物（當式VIII中之 R_6 係OH時）或式VI化合物（當式VIII中之 R_6 不是OH時）。使式V或式VI化合物經受還原劑（諸如硼氫化物類型之還原劑）而產生式IV化合物。用鹼性試劑（諸如有機胺）處理式IV化合物打開5員環並提供式III化合物。用二碳酸酯或烷化劑保護5員環上之氮而得到式II化合物。式II化合物在偶合劑存在下環化提供式I化合物。

【0291】 其他用來執行反應之反應條件（諸如反應溫度、溶劑、及具體試劑）可由所屬技術領域中具有通常知識者判定。

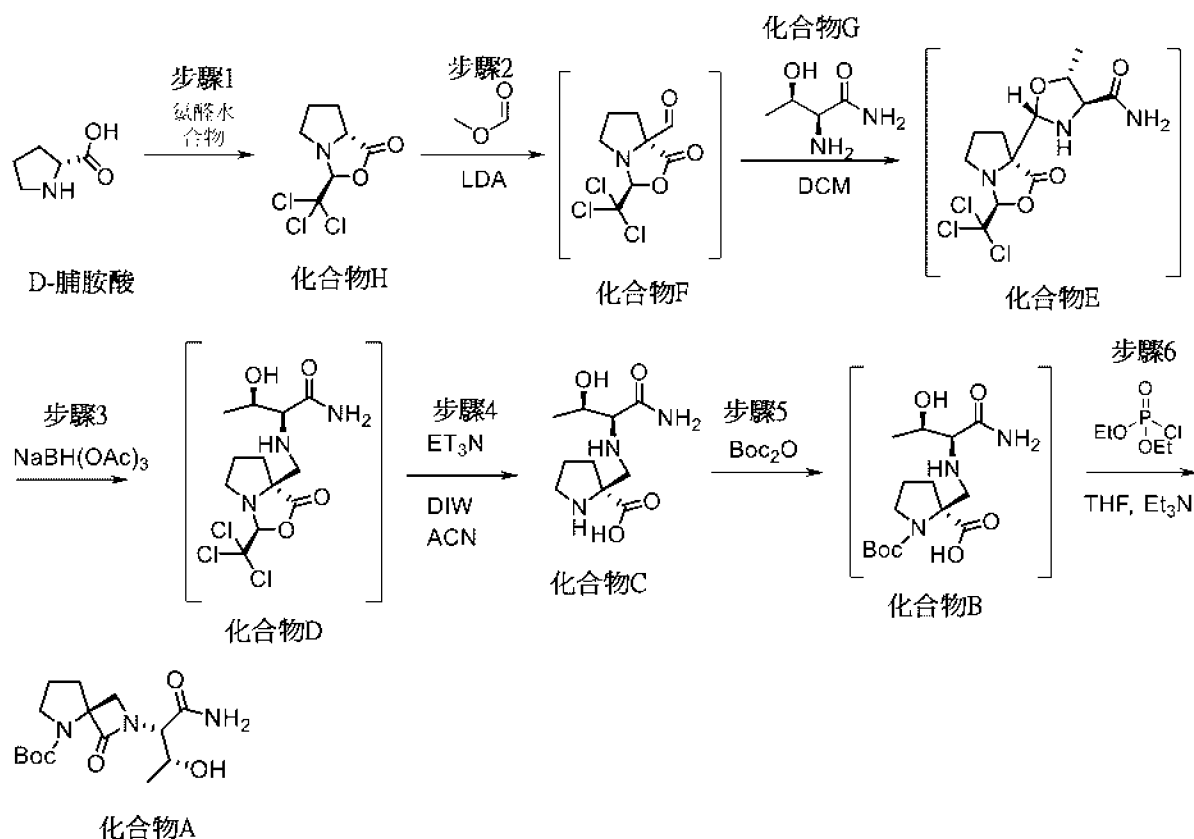
【0292】 上式之化合物之個別鏡像異構物及非鏡像異構物可自市售可得之含有不對稱或立體異構源中心的起始材料合成、或藉由製備外消旋混合物接著由所屬技術領域中具有通常知識者所熟知之離析方法來製備。

實例2

(S)-2-((2S,3R)-1-胺基-3-羥基-1-側氧基丁-2-基)-1-側氧基-2,5-二氮雜螺

[3.4]辛烷-5-羧酸三級丁酯(「化合物A」)之製備

【0293】 化合物A係藉由下列方案製備：



步驟1：化合物H之合成

【0294】 在經氮氣吹掃之反應器中裝入乙腈、D-脯胺酸(69.0 kg)、分子篩、及氯醛水合物(106 kg)。將混合物在50℃下加熱5.3小時。質子NMR顯示完全轉化。將反應混合物過濾通過乙腈濕潤的矽藻土墊並用乙腈潤洗。將濾液在真空下在小於45℃下濃縮至100 L總體積。添加正丁醇(140 L)，並將混合物在真空下在小於45℃下濃縮3.5小時，直到不再觀察到進一步的餾出物。將混合物保持在20℃下整夜，然後冷卻至0至5℃並攪拌。將沉澱物藉由加壓過濾收集，然後用正丁醇洗滌。將所得固體在真

空下在45°C下乾燥，以提供化合物H（108.7 kg，74.2%產率）。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.1-1.4 (m, 1H), 1.4-1.7 (m, 1H), 1.7-2.0 (m, 1H), 2.1-2.5 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 1H), 3.5-3.8 (m, 1H), 4.1-4.4 (m, 1H), 5.8 (s, 1H)。MS (ESI) m/z (M-H+2H₂O)⁻ 277.94。

步驟2：化合物F之合成

【0295】 在經氮氣吹掃之反應器中裝入甲苯、MTBE、及化合物H (1eq)。將所得溶液冷卻至-55至-45°C。在1.3小時內在-50至-44°C下添加於THF/正庚烷/乙苯中之二異丙胺鋰(LDA)溶液(26.8%, 1.1 eq)。將所得溶液在-45 ± 5°C下攪拌37分鐘，然後冷卻至-75至-65°C。在45分鐘內在小於-60°C下添加甲酸甲酯(2 eq.)於MTBE中之溶液，然後用MTBE潤洗。將混合物在-70至-60°C下攪拌44分鐘。將第二反應器用氮氣沖洗，並裝入去離子水及檸檬酸單水合物。將所得溶液冷卻至0至5°C，並在53分鐘內在小於10°C下添加第一反應器的內容物，並用MTBE潤洗。將混合物溫熱至11°C且相分離。將水層用MTBE萃取，然後丟棄。將主要有機層然後是MTBE洗液用氯化鈉(57%)於水(1.8 vol)中之溶液洗滌。將合併之有機物在真空下在小於50°C下濃縮。添加甲苯(2×)，並在各次添加後將混合物濃縮直到總體積係47 L。將混合物冷卻至35°C並用二氯甲烷稀釋，提供呈粗製溶液且產率為65.1%之化合物F。自MTBE/己烷之粗製化合物F的樣本結晶提供分析樣本：¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.7-1.8 (m, 1H), 1.8-1.9 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 2H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.5-3.6 (m, 1H), 5.9 (s, 1H), 9.5 (s, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 272.0。

步驟3：化合物D之合成

【0296】 在經氮氣吹掃之反應器中裝入粗製化合物F溶液、二氯甲

烷、及化合物G (1.2 eq)。將所得懸浮液加熱至30至35°C 達6小時，然後在20至25°C 下攪拌整夜得到化合物E。將化合物E之分析樣本經由矽膠管柱層析法（二氯甲烷/乙酸乙酯洗提液）單離，接著自乙酸乙酯/己烷結晶。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.2 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 1H), 2.2-2.3 (m, 1H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.6-3.8 (m, 2H), 4.7 (d, 2H, J = 15 Hz), 5.5 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.5 (s, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 372.0。

【0297】將粗製化合物E混合物冷卻至20°C，並在1.5 H內在20至29°C 下添加三乙醯氧基硼氫化鈉(3.0 eq)，然後在30至35°C 下將混合物攪拌5小時。在15至20°C 下在49分鐘內添加水，並釋放出氣體。攪拌介質然後相分離。將水層用二氯甲烷萃取兩次(2 ×)。將合併之有機物用飽和水性碳酸氫鈉洗滌。藉由HPLC檢定之二氯甲烷萃取物呈含有產率為78.9%之純化合物D。將化合物D之分析樣本自甲苯/己烷及水結晶。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.1 (d, 3H, J = 8 Hz), 1.8-1.9 (m, 2H), 2.0-2.1 (m, 2H), 2.7-2.8 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 1H), 3.3-3.4 (m, 1H), 3.6-3.7 (m, 1H), 4.7 (d, 2H, J = 6 Hz), 5.6 (s, 1H), 7.0 (s, 1H), 7.1 (s, 1H)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 374.1。

步驟4：化合物C之合成

【0298】將化合物D之粗製溶液在真空下在小於45°C 下濃縮至總體積為110 L。添加乙腈，並將混合物濃縮至總體積為110 L。添加乙腈、水、及三乙胺(6 eq)，並將混合物加熱至45°C，然後攪拌f。將混合物在真空下在小於50°C 下濃縮至總體積小於110 L。添加乙腈然後是異丙醇。將混合物冷卻至15至20°C，在1小時內在15至20°C 下添加MTBE，並將所得

漿液在15至20°C下攪拌，並藉由過濾收集產物。將粗製固體於甲醇中漿化並在60至65°C下攪拌，然後將懸浮液緩慢冷卻至20至25°C。藉由過濾收集產物並將其用甲醇洗滌，並將固體在真空下在50°C下乾燥，以給出產率為72.4%之化合物C。¹H-NMR (MeOH-d₄) δ 1.23 (3H, d, J = 6.4 Hz); 1.9-2.1 (m, 3H), 2.2-2.3 (m, 1H), 2.9 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.0 (d, 1H, J = 6 Hz), 3.1 (d, 1H, J = 13 Hz), 3.2-3.3 (m, 1H), 3.4-3.5 (m, 1H), 3.8 (五重峰, 1H, J=6 Hz)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 246.2。

步驟5：化合物B之合成

【0299】 在經氮氣吹掃之反應器中依序裝入丙酮、水、及化合物C (1 eq)。將三乙胺(6 eq)在小於30°C下於20分鐘內添加至介質中並用丙酮潤洗。將二-三級丁基二碳酸酯(1.3 eq)溶液在小於30°C下添加至混合物中，並用丙酮(13 L)潤洗。將混合物在20至30°C下攪拌。n.將二-三級丁基二碳酸酯(0.5 eq)於丙酮中之溶液添加至混合物中。添加二-三級丁基二碳酸酯(0.5 eq)於丙酮中之溶液。將混合物在大氣壓力下濃縮至65 L總體積。添加丙酮然後是THF，並將混合物濃縮至65 L總體積。將所得懸浮液冷卻至0至5°C，然後藉由過濾收集沉澱物並將其用THF洗滌，且在真空下在45°C下乾燥，以提供產率為90.5%之化合物B。¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 1.1 (d, 3H, J = 6 Hz), 1.3 (s, 5H), 1.4 (s, 4H), 1.7-1.8 (m, 2H), 1.9-2.0 (m, 1H), 2.2-2.4 (m, 1H), 2.5-3.1 (m, 3H), 3.2-3.5 (m, 3H), 3.6-3.7 (m, 1H), 7.2 (d, 1H, J=16 Hz), 7.4, (d, 1H, J = 16 Hz)。MS (ESI) m/z (M+H)⁺ 346.3。

步驟6：化合物A之合成

【0300】 在經氮氣吹掃之反應器中裝入THF及化合物B (1 eq)。在

20至25°C下添加三乙胺(1.8 eq)並用THF潤洗。在20至33°C下添加二乙基氯磷酸酯(1.8 eq)於THF中之溶液。在25至33°C下攪拌之後，在25至30°C下添加氯化鈉於水中之溶液，且相分離。將水層用乙酸乙酯萃取兩次。將合併之有機物在真空下在小於60°C下濃縮至總體積為65至70L。添加乙酸乙酯，並將混合物濃縮至65至70 L總體積。將乙酸乙酯接著是氯化鈉於水(60 L)中之溶液添加至混合物中。然後添加磷酸以將pH調節至2.0。將混合物在20至25°C下攪拌且相分離，並丟棄水相。將有機層用氯化鈉與氨水之混合物洗滌，並將洗液用乙酸乙酯反萃取。將合併之有機物與活性炭混合並攪拌整夜，然後過濾通過乙酸乙酯濕潤的矽藻土並用乙酸乙酯潤洗。將濾液在真空下在小於60°C下濃縮至總體積為100 L。添加乙酸乙酯，並在各次添加後將混合物濃縮至100 L。添加乙酸乙酯，並將混合物冷卻至20至25°C。將混合物加熱至45至55°C，並將殘餘固體藉由過濾移除，用乙酸乙酯洗滌並丟棄。

【0301】 將濾液在真空下在小於60°C下濃縮至總體積為105 L。將混合物加熱至65至70°C，然後冷卻至25°C。添加二異丙基醚，並將混合物在20至25°C下攪拌。藉由過濾收集沉澱物並將其用二異丙基醚洗滌，然後在50°C下乾燥，以給出呈白色結晶粉末且產率為67.2%之化合物A。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.1 (m, 3H), 1.3 (s, 4H), 1.4 (s, 5H), 1.7-1.9 (m, 2H), 2.0-2.3 (m, 2H), 3.1-3.5 (m, 3H), 3.5-4.0 (m, 3H), 4.9 (m, 1H), 7.1-7.6 (m, 2H)。MS (ESI) m/z ($M+\text{Na}$) $^+$ 350.2。

【0302】 在本說明書通篇中，參照諸如美國及國外專利申請案、期刊文章、書籍章節等出版物。除非另有指示，否則所有此類出版物之全文出於所有目的均以引用方式明確地併入，包括與相應的參考文獻一起發表

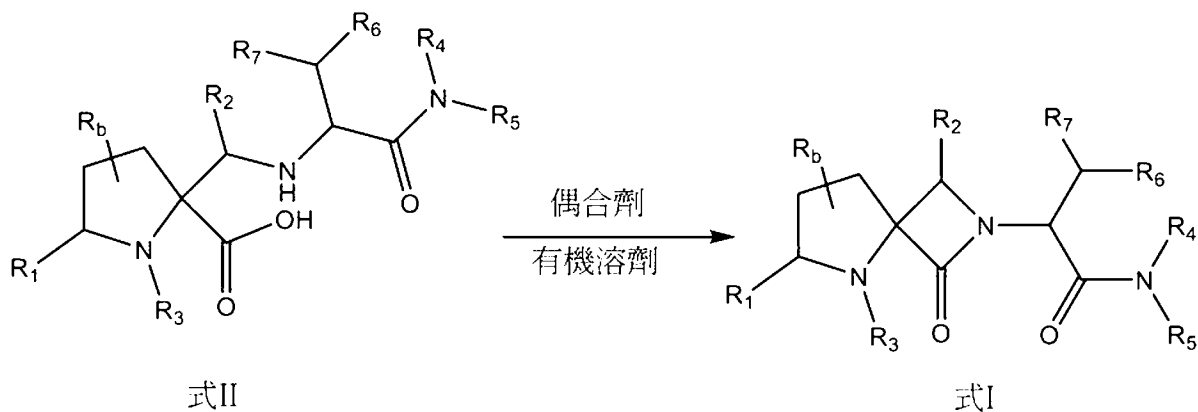
的補充/支持資訊章節。

雖然以上已經討論若干例示性態樣及實施例，但所屬技術領域中具有通常知識者會理解某些修改、排列、添加、及其子組合。因此，其係意欲將下列隨附請求項及此後引入的請求項解讀為包括其真實精神及範疇內的所有此類修改、排列、添加、及子組合。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種產生式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物之方法，其包含使式II化合物與偶合劑在有機溶劑中接觸，以獲得式I化合物或其醫藥上可接受之鹽或立體異構物：



其中：

R_b 係選自H、鹵素、氰基、及 C_1 - C_6 烷基；

R_1 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_2 係H或 C_1 - C_6 烷基；

R_3 係選自 C_1 - C_6 烷基及 $C(O)OR_8$ ；

R_8 係選自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 鹵烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{10} 環烷基、及 $-CH_2-C_3-C_{10}$ 環烷基，其中 C_3 - C_{10} 環烷基可選地經一、二、或三個選自 C_1 - C_3 烷基的基團取代；

R_4 及 R_5 係獨立地選自H、 C_1 - C_6 烷基、X、及 C_1 - C_6 伸烷基-X，其中X係選自：

(i) C_3 - C_6 環烷基；

(ii) 雜芳基，其包括5至6個環原子，其中該等環原子中之一、二、或三者係獨立地選自N、NH、 $N(C_1-C_3$ 烷基)、O、及S；

(iii) 雜環基，其包括三至六個環原子，其中該等環原子中之1、2、或3者係獨立地選自N、NH、N(C₁-C₃烷基)、O、及S；及

(iv) 苯基；

其中C₃-C₆環烷基、雜環基、雜芳基、及苯基各自可選地經一、二、或三個經獨立地選擇之鹵素、氰基、C₁-C₆烷基、羥基、及C₁-C₆烷氧基的取代基取代；

R₆係選自-OH、C₁-C₆烷氧基、-OC(O)-C₁-C₆烷基、及-OC(O)苯基；及

R₇係H或C₁-C₆烷基。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該偶合劑包含選自下列中之至少一者：(苯并三唑-1-基氧基)參(二甲基胺基)磷六氟磷酸鹽(BOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉磷六氟磷酸鹽(PyBOP)、(7-氮雜苯并三唑-1-基氧基)三吡咯啉磷六氟磷酸鹽(PyAOP)、溴三吡咯啉磷六氟磷酸鹽(PyBrOP)、雙(2-側氧基-3-噁唑啉基)次膦醯氯(BOP-Cl)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗六氟磷酸鹽(HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TBTU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗六氟磷酸鹽(HATU)、O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TATU)、O-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎗六氟磷酸鹽(HCTU)、O-[(乙氧基羰基)氰基亞甲基胺基]-N,N,N',N'-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TOTU)、(1-氰基-2-乙氧基-2-側氧基亞乙基胺基氧基)二甲基胺基-N-咪啉基-碳鎗六氟磷酸鹽(COMU)、O-(N-琥珀醯亞胺基)-1,1,3,3-四甲基脒鎗四氟硼酸鹽(TSTU)、O-(5-降莖烯-2,3-二羧醯亞胺基)-N,N,N',N'-四

甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TNTU)、O-(1,2-二氫-2-側氧基-1-吡啶基-N,N,N',N'-四甲基脲鎗四氟硼酸鹽(TPTU)、N,N,N',N'-四甲基-O-(3,4-二氫-4-側氧基-1,2,3-苯并三吡-3-基)脲鎗四氟硼酸鹽(TDBTU)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脲鎗六氟磷酸鹽(TCFH)、3-(二乙基磷醯基氧基)-1,2,3-苯并三吡-4(3H)-酮(DEPBT)、及羰基二咪唑(CDI)。

【請求項3】

如請求項1之方法，其中該偶合劑包含碳二亞胺，其可選地與1-羥基苯并三唑(HOBT)一起，以及包含選自下列之碳二亞胺：二環己基碳二亞胺(DCC)、二異丙基碳二亞胺(DIC)、及乙基-(N',N'-二甲基胺基)丙基碳二亞胺鹽酸鹽(EDC)。

【請求項4】

如請求項1之方法，其中該偶合劑包含二-C₁-C₆烷基鹵磷酸酯、二烷基次磷鹵化物(dialkyl phosphinic halide)、或丙烷膦酸酐(propanephosphonic acid anhydride)。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該偶合劑係與有機鹼一起使用，該有機鹼包含胺。

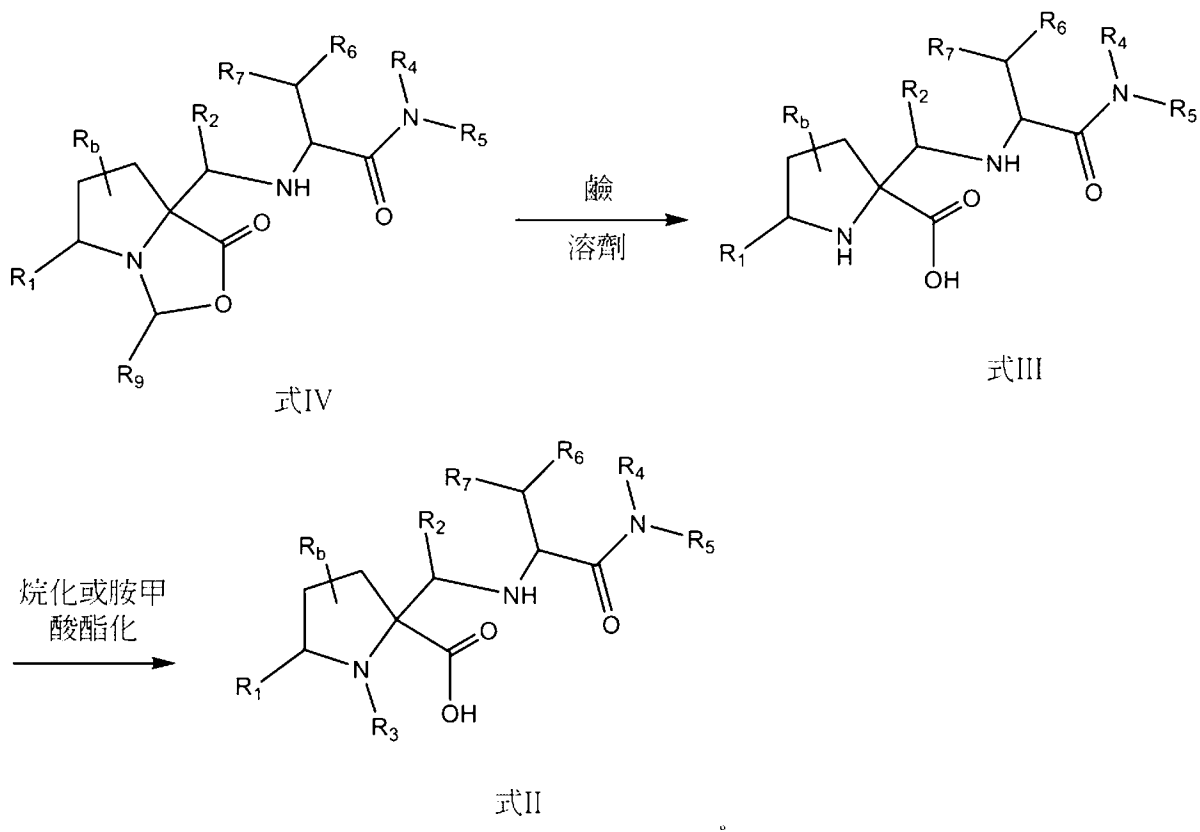
【請求項6】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該有機溶劑包含二甲基甲醯胺(DMF)、二甲亞砜(DMSO)、N-甲基-2-吡咯啉酮(NMP)、乙腈(MeCN)、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、或2-二甲基四氫呋喃(2-MeTHF)。

【請求項7】

如請求項1至4中任一項之方法，其進一步包含使式IV化合物與鹼在

溶劑中接觸，以獲得式III化合物，其中隨後使該式III化合物與烷化劑或胺甲酸酯化劑(carbamating agent)接觸，以獲得該式II化合物，其中R_b、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及R₇係與請求項1中所述者相同，且R₉係-CCl₃：



【請求項8】

如請求項7之方法，其中該鹼包含胺，該溶劑係水性溶劑，該烷化劑係C₁-C₆烷基-鹵化物，且該胺甲酸酯化劑係二-R₈-二碳酸酯。

【請求項9】

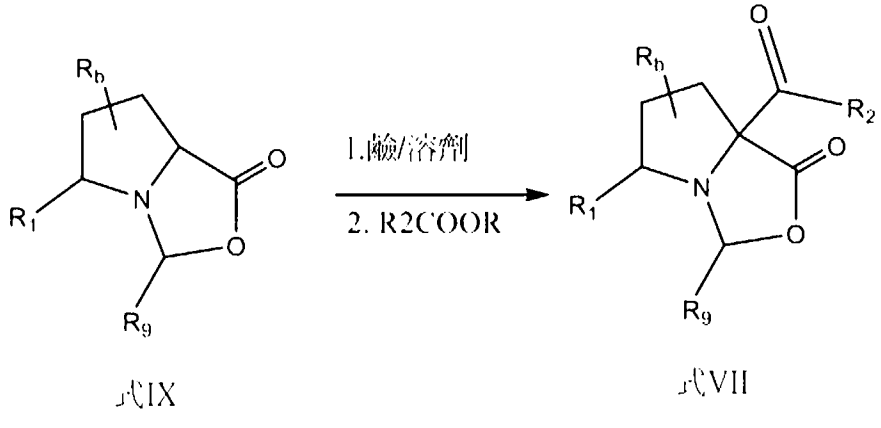
如請求項7之方法，其進一步包含使式VII化合物與式VIII之胺接觸，以獲得式V或式VI之縮合產物，隨後使其與還原劑接觸，以獲得該式IV化合物，其中R_b、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、及R₇係如請求項1中所定義，且R₉係-CCl₃：



(NaBH(OAc)₃)、NBu₄BH₄、NaCNBH₃、及NMe₄BH(OAc)₃。

【請求項12】

如請求項9之方法，其進一步包含使式IX化合物與鹼接觸，以在溶劑中將羰基(CO)旁之α碳去質子化，隨後接著添加R₂COOR，以獲得該式VII化合物，其中R係甲基或乙基，R_b、R₁、及R₂係如請求項1中所定義，且R₉係-CCl₃：

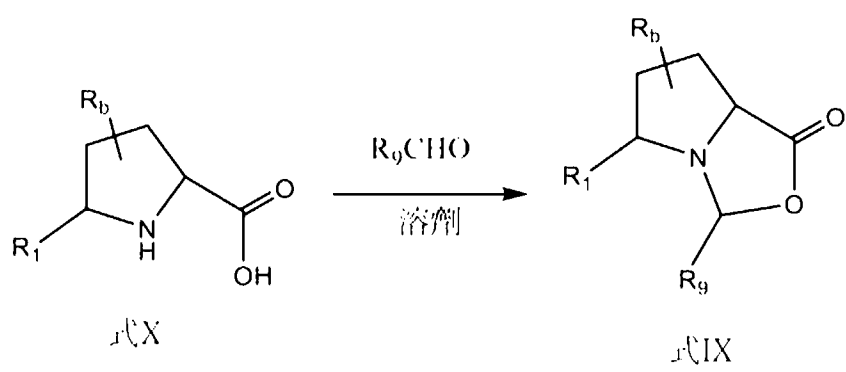


【請求項13】

如請求項12之方法，其中該去質子化係在-80至-20℃之溫度下進行，該鹼包含二異丙胺鋰，且該溶劑包含可選地與甲基三級丁基醚(MTBE)混合之甲苯、可選地與甲苯或MTBE混合之THF、或可選地與甲苯或MTBE混合之2-MeTHF。

【請求項14】

如請求項12之方法，其進一步包含使式X化合物與醛R₉CHO、或其水合物接觸，以獲得該式IX化合物，其中R_b及R₁係如請求項1中所定義，且R₉係-CCl₃：



【請求項15】

如請求項14之方法，其中用於獲得該式IX化合物之該溶劑包含 THF、乙腈、或甲苯。