



(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 I597260 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：104124735

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 07 月 30 日

(51)Int. Cl.：

C07C211/49 (2006.01)

C07C233/66 (2006.01)

C07C271/46 (2006.01)

C07C309/69 (2006.01)

C07F9/48 (2006.01)

A61K31/197 (2006.01)

A61K31/662 (2006.01)

A61K31/145 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/03

美國

14/613,143

(71)申請人：庫德里加生物科技公司 (美國) QUADRIGA BIOSCIENCES, INC. (US)

美國

(72)發明人：簡代利特 伯恩德 JANDELEIT, BERND (DE)；費雪 沃夫尼可拉斯 FISCHER,

WOLF-NICOLAS (DE)；寇勒 卡利 KOLLER, KERRY J. (US)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

CN 1143629A

WO 2005/044780A1

WO 2006/124511A2

WO 2007/092190A2

CAplus Results, 1963

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：15 項 圖式數：0 共 267 頁

(54)名稱

充當化學治療劑之經 β -取代的 β -胺基酸及類似物

BETA-SUBSTITUTED BETA-AMINO ACIDS AND ANALOGS AS CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

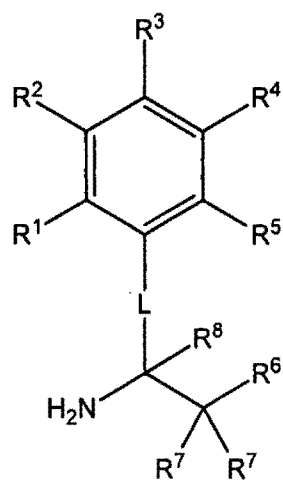
(57)摘要

本發明揭示經 β -取代的 β -胺基酸、經 β -取代的 β -胺基酸衍生物、及經 β -取代的 β -胺基酸類似物與(生物)電子等排體和其充當化學治療劑之用途。該經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物及(生物)電子等排體是選擇性 LAT1/4F2hc 受質與顯出在表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之腫瘤中的迅速吸收與滯留。本發明還揭示合成該經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物的方法和用該化合物治療癌症的方法。當被體內投予患者時，該經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物顯出在表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之腫瘤細胞中的選擇性吸收與蓄積於癌細胞中。該經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物和(生物)電子等排體對幾種癌類型顯出細胞毒性。

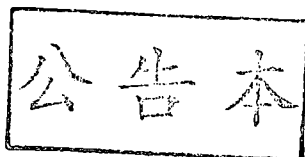
β -Substituted β -amino acids, β -substituted β -amino acid derivatives, and β -substituted β -amino acid analogs and (bio)isosteres and their use as chemotherapeutic agents are disclosed. The β -substituted β -amino acid derivatives and β -substituted β -amino acid analogs and (bio)isosteres are selective LAT1/4F2hc substrates and exhibit rapid uptake and retention in tumors expressing the LAT1/4F2hc transporter. Methods of synthesizing the β -substituted β -amino acid derivatives and β -substituted β -amino acid analogs and methods of using the compounds for treating cancer are also disclosed. The β -substituted β -amino acid derivatives and β -substituted β -amino acid analogs exhibit selective uptake in tumor cells expressing the

LAT1/4F2hc transporter and accumulate in cancerous cells when administered to a subject in vivo. The β -substituted β -amino acid derivatives and β -substituted β -amino acid analogs and (bio)isosteres exhibit cytotoxicity toward several tumor types.

特徵化學式：



(1)



發明摘要

※申請案號：104124735

C07C 21/49, 23/66, 27/46, 30/69 (2006.01)

※申請日：104 年 07 月 30 日

※IPC 分類：C07F 9/48 (2006.01)

A61K 31/47, 31/662, 31/45 (2006.01)

【發明名稱】(中文/英文)

充當化學治療劑之經 β -取代的 β -胺基酸及類似物

Beta-substituted beta-amino acids and analogs as chemotherapeutic agents

【中文】

本發明揭示經 β -取代的 β -胺基酸、經 β -取代的 β -胺基酸衍生物、及經 β -取代的 β -胺基酸類似物與(生物)電子等排體和其充當化學治療劑之用途。該經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物及(生物)電子等排體是選擇性 LAT1/4F2hc 受質與顯出在表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之腫瘤中的迅速吸收與滯留。本發明還揭示合成該經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物的方法和用該化合物治療癌症的方法。當被體內投予患者時，該經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物顯出在表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之腫瘤細胞中的選擇性吸收與蓄積於癌細胞中。該經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物和(生物)電子等排體對幾種癌類型顯出細胞毒性。

【 英文 】

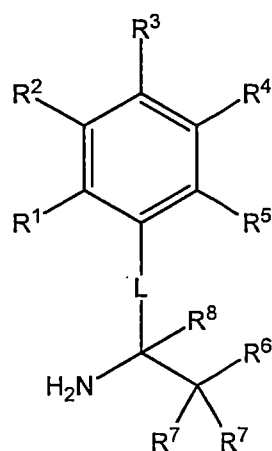
β -Substituted β -amino acids, β -substituted β -amino acid derivatives, and β -substituted β -amino acid analogs and (bio)isosteres and their use as chemotherapeutic agents are disclosed. The β -substituted β -amino acid derivatives and β -substituted β -amino acid analogs and (bio)isosteres are selective LAT1/4F2hc substrates and exhibit rapid uptake and retention in tumors expressing the LAT1/4F2hc transporter. Methods of synthesizing the β -substituted β -amino acid derivatives and β -substituted β -amino acid analogs and methods of using the compounds for treating cancer are also disclosed. The β -substituted β -amino acid derivatives and β -substituted β -amino acid analogs exhibit selective uptake in tumor cells expressing the LAT1/4F2hc transporter and accumulate in cancerous cells when administered to a subject in vivo. The β -substituted β -amino acid derivatives and β -substituted β -amino acid analogs and (bio)isosteres exhibit cytotoxicity toward several tumor types.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：(1)



(1)



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

充當化學治療劑之經 β -取代的 β -胺基酸及類似物

Beta-substituted beta-amino acids and analogs as chemotherapeutic agents

[0001] 本申請案根據 35 U.S.C.119(e)主張 2014 年 2 月 3 日申請之美國臨時申請案第 61/935,246 號之權利，該申請案以其全文引用的方式併入本文中。

【技術領域】

領域

[0002] 本文中所揭示者為經 β -取代的 β -胺基酸、經 β -取代的 β -胺基酸衍生物、及經 β -取代的 β -胺基酸類似物和其充當化學治療劑之用途。該經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物為 LAT1/4F2hc 之選擇性受質且在組織諸如表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之腫瘤中顯出迅速攝入與滯留。亦揭示包含經 β -取代的 β -胺基酸衍生物與經 β -取代的 β -胺基酸類似物之藥學組成物及其用途。

【先前技術】

背景

[0003] 選擇性標靶化學治療的能力在臨床實務中具

有具有龐大的價值。癌症是開發國家的主要死亡原因，每三個人就有一個人在他或她的一生中罹患癌症。有許多癌症的治療選項，包括手術、化療治療、放射治療、免疫治療、和單株抗體治療。不幸地，許多患者治療選項是有限的且反應率仍然很低。

[0004] 手術是腫瘤治療之最古老有效的形式，且取決於腫瘤的類型和性質而常常導致完全治愈。然而，許多腫瘤，發生於不可能或不可進行手術的位置及/或數量。且，外科減積並不保證去除所有異常細胞，尤其是在腫瘤位於希望保留最大正常組織之腦的情況下。殘餘的異常細胞增加腫瘤再生長及/或轉移的風險。

[0005] 放射治療通常用作為手術之輔助。各種類型的輻射(外來源和植入來源二者)已有一些被成功使用。低線性能量轉移(LET)來源，諸如 β -粒子和 γ -射線，需要經過長時間的重複治療以產生腫瘤細胞之任何顯著減少。高LET 來源(諸如中子、質子或 α -粒子) 不需要氧來提高彼等之生物有效性。外射束治療已經使用了幾十年，然而，對正常組織出現顯著輻射傷害，且患者往往死於廣泛輻射誘發的壞死(Laramore, 等人, Cancer, 1978, 42(1), 96-103)。

[0006] 嘗試將化學治療用於治愈或減輕癌症。小分子化療藥物快速靶定分裂細胞，藉由干擾 DNA 複製、細胞骨架重排及/或促進細胞生長的信號傳導途徑來停止細胞增殖。細胞分裂的破壞減慢惡性細胞的生長，並且也可

由觸發細胞凋亡而殺死腫瘤細胞。烷化劑，諸如雙(2-氯乙基)胺衍生物藉由在 DNA 或蛋白質中與親核雜原子的共價作用而起作用。據信，這些雙官能劑能夠以股內或股間方式在雙螺旋內交聯 DNA 鏈或在 DNA、蛋白質或其它關鍵巨分子之間交聯。交聯結果導致對 DNA 複製和轉錄的抑制效果與隨後的細胞死亡。由於這些藥物也不加區別地殺死快速增殖細胞(諸如彼等在免疫系統和胃腸道中所發現者)的正常族群，所以限制耐受劑量之副作用是常見的。

[0007] 大部分化療方案的嚴重副作用及最終失敗而有研究替代品的動機，包括特異性靶定腫瘤細胞之藥物。癌細胞與正常細胞之顯著差異在於營養和能量代謝，一種稱為瓦氏效應之現象(Warburg Effect))(Ganapathy, 等人, Pharmacol Ther, 2009, 121(1), 29-40; 及 Vander Heiden, 等人, Science, 2009, 324(5930), 1029-1033)。在腫瘤細胞處中的增強增殖需要增加養分以充當巨分子的生物合成結構單元及作為能量來源。在使用正電子發射斷層攝影術(PET)和 [^{18}F]-氟去氧葡萄糖(FDG)之人類腫瘤成像研究中最為明顯的是腫瘤選擇性養分積累。FDG 以高程度蓄積在許多種類的實體瘤中被認為是藉由糖運輸蛋白而攝入腫瘤細胞中。胺基酸為細胞氮用於核苷酸、麩胱甘肽、胺基糖、和蛋白質合成之主要來源。此外，腫瘤常利用胺基酸的碳骨架作為除了葡萄糖和脂肪酸外的 ATP 產生之氧化燃料來源，(Baggetto, Biochimie, 1992, 74(11), 959-974;

Mazurek 及 Eigenbrodt, 2003, *Anticancer Res*, 2003, 23(2A), 1149-1154 ; 及 DeBerardinis, 等人, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(49), 19345-19350)。因此，腫瘤細胞必須表現選擇特異性運輸蛋白，以滿足對營養胺基酸之維持及生長需求。為了與周圍組織競爭營養物，腫瘤細胞上調某些運輸蛋白之程度，以允許營養物質的提取比宿主組織的提取更有效。

[0008] 在哺乳動物細胞中胺基酸運輸越過細胞膜酸係由不同的運輸“系統”(諸如鈉依賴性系統 A、ASC 和 N) 及鈉獨立性系統 L 媒介(Christensen, *Phys Rev*, 1990, 70, 43-77)。系統 L 為無所不在的細胞膜胺基酸運輸系統，其特徵為鈉獨立性攝入龐大疏水性胺基酸及其與 2-胺基-雙環[2,2,1]庚烷-2-羧酸(BCH)之高親和性相互作用。系統 L 活性目前歸屬於四鈉獨立性運輸蛋白(LAT1-4)。然而，大多數的癌症只過度表現一成員，大胺基酸運輸蛋白 1 (LAT1/4F2hc)。此運輸蛋白為由構成運輸蛋白之輕鏈(LAT1)組成的異二聚體和將輕鏈適當靶定於細胞膜所需的重鏈 4F2hc(也稱為 CD98，或腫瘤抗原(Antigene)TA1)組成。LAT1/4F2hc 的表現和活性與細胞增殖和腫瘤生長相關；且例如，在腦、結腸、肺、肝、胰、和皮膚之癌中已經觀察到 LAT1/4F2hc 的上調，(Jager, 等人, *J Nucl Med*, 1998, 39(10), 1736-1743 ; Ohkame, 等人, *J Surg Oncol*, 2001, 78(4), 265-267 ; Tamai, 等人, *Cancer Detect Prev*, 2001, 25(5), 439-445 ; Kim, 等人, *Anticancer Res*, 2004,

24(3a),1671-1675 ; Kobayashi, 等人, Neurosurgery, 2008, 62(2), 493-503 ; Imai, 等人, Histopathology, 2009, 54(7), 804-813 ; 及 Kaira, 等人, 2009, Lung Cancer, 66(1), 120-126)。此外，LAT1/4F2hc 之表現已被用作為預測罹患星狀神經膠質腦瘤、肺癌、和前列腺癌之患者的預後不良之獨立因子(Nawashiro, 等人, Int J Canc, 2006, 119(3), 484-492 ; Kaira, 等人, Lung Cancer, 2009, 66(1), 120-126 ; Kaira, 等人, Cancer Sci, 2008, 99(12), 2380-2386 ; 及 Sakata, 等人, Pathol Int, 2009, 59(1), 7-18)。在活體外用不可代謝的胺基酸諸如 BCH 抑制 LAT1/4F2hc 媒介之運輸可減少在癌細胞中之生長及誘發凋亡(Kim, 等人, Biol Pharm Bull, 2008, 31(6), 1096-1100 ; Shennan 及 Thomson, Oncol Rep, 2008, 20(4), 885-889 ; 及 Kaji, 等人, Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(3), 329-336)。臨床研究已顯示 L-[3-¹⁸F]- α -甲基酪胺酸([¹⁸F]-FAMT)PET 之特異性和陽性預測值是優於 [¹⁸F]-FDG PET。在腫瘤中 [¹⁸F]-FAMT 的吸收與 LAT1 表現緊密相關(Haase, 等人, J Nucl Med, 2007, 48(12), 2063-2071 ; Kaira, 等人, Clin Cancer Res, 2007, 13(21), 6369-6378 ; 及 Urakami, 等人, Nucl Med Biol, 2009, 36(3), 295-303)。

[0009] 特別地，黴法蘭(melphalan)為使用於治療多發性骨髓瘤、卵巢癌、視網膜母細胞瘤、和其它造血組織腫瘤之有效化學治療藥物。然而，據報導受質諸如加巴噴丁(gabapentin)之運輸遠快於黴法蘭(Uchino, 等人, Mol

Pharmacol 2002, 61(4), 729-737)。普遍認為黴法蘭 (Alkeran[®]，否則稱為 L-苯基丙氨酸芥子，或 L-PAM)攝入細胞中係由胺基酸運輸蛋白媒介。黴法蘭為連接至必需胺基酸苯基丙胺酸之烷化劑。因為正常細胞和腫瘤細胞之顯著差異在於營養和能量代謝 (Warburg effect)(Vander Heiden, 等人, Science, 2009, 324(5930), 1029-1033)，黴法蘭導入臨床實務，預計：其將優先蓄積在比正常細胞快速分裂的腫瘤細胞，從而增加其總治療指數。令人驚訝地，黴法蘭引起許多與其他習知烷基化劑相同的副作用，包括骨髓抑制。在一系列刊物中，Vistica 等人檢驗在不同細胞類型之黴法蘭(melphalan)運輸，並確定黴兩種法蘭之獨立運輸系統。一種系統(假定為系統 L)特徵為龐大疏水性胺基酸的鈉獨立性攝入和其對以 2-胺基-雙環[2,2,1]庚烷-2-羧酸(BCH)之抑制敏感(Vistica, Biochim Biophys Acta, 1979, 550(2), 309-317)。第二運輸系統為鈉依賴性，顯出其對白胺酸的最高親和力，對 BCH 和系統 A-特異性抑制劑 α -胺基-異丁酸(AIB)皆敏感(Vistica, Biochim Biophys Acta, 1979, 550(2), 309-317)。雖然 LAT1 過度表現於幾乎所有無論起源組織之腫瘤細胞的細胞表面上，但大多數癌症類型對黴法蘭之反應率低，且該藥物只批准用於多發性骨髓瘤和卵巢癌的治療。黴法蘭相較於其它大胺基酸諸如苯基丙胺酸或白胺酸為 LAT1 之不良受質(Uchino, 等人, Mol Pharmacol 2002, 61(4), 729-737；及 Hosoya, 等人, Biol Pharm Bull, 2008, 31(11), 2126-

2130)。具有對 LAT1/4F2hc 系統較高選擇性之氮芥衍生物將減少與氮芥治療相關的副作用、允許劑量增加，及擴展使用於其它領域之癌症治療。

[0010] 雖然可能用於增加藥物吸收於腫瘤細胞中之有效運輸策略為已知且普遍被接受，但就已知在腫瘤細胞中過表現之運輸蛋白而言，化學治療和腫瘤成像劑一般未最佳化。而使用 LAT1/2Fhc-選擇性化合物將治療劑遞送至腫瘤的一般概念被理解，現有技術沒有給出指導如何製備利用 LAT1/4F2hc 選擇性化合物的組成物之規則。因此，需要對 LAT1/4F2hc 更具選擇性之新治療劑。

[0011] 幾種 LAT1/4F2hc 運輸蛋白的受質之胺基酸-相關的藥物為已知的，包括 L-多巴(Dopa)、3-O-甲基多巴、屈昔多巴(droxidopa)、卡比多巴(carbidopa)、3,3',5'-三碘甲腺胺酸、甲狀腺素、加巴噴丁、和黴法蘭(Uchino, 等人, Mol Pharm 2002, 61(4), 729-737；及 del Amo 等人, Eur J Pharm Sci, 2008, 35(3), 161-174)。

【發明內容】

概述

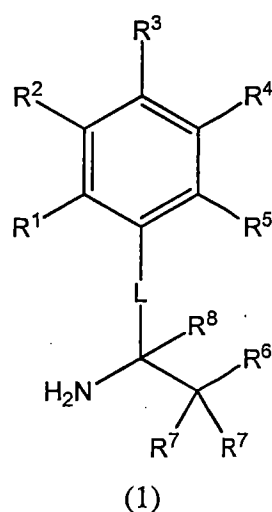
[0012] 惡性腫瘤組織從鄰近非惡性組織之分化可利用發生在回應惡性細胞中之代謝、基因、及/或微結構改變來達成。本揭示所提供之化合物實質上改良表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之組織(包括惡性腫瘤)的化學治療。本揭示所提供之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物及經 β -取代

的 β -胺基酸類似物提供對於表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之標靶組織或細胞的較大攝入選擇性與對於非標靶組織或細胞之低非特異性攝入。

[0013] 本揭示所提供之實施態樣提供新穎經 β -取代的 β -胺基酸衍生物及經 β -取代的 β -胺基酸類似物，和使用該等衍生物(例如)充當化學治療劑之方法。某些實施態樣進一步關於合成經 β -取代的 β -胺基酸衍生物及經 β -取代的 β -胺基酸類似物之方法及關於包含該等衍生物之藥學組成物。本揭示之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物及經 β -取代的 β -胺基酸類似物當體內投予患者時，顯出對 LAT1/4F2hc 之選擇性且因此蓄積在癌細胞中。由本揭示化合物所提供的優點反映 LAT1/4F2hc 受質的性質，即，血腦障壁(BBB)的滲透性、快速吸收、以及長期滯留在表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之腫瘤中，並且進一步充當化學治療劑。

化合物

[0014] 在第一態樣中，提供式(1)之化合物或其之藥學上可接受的鹽：



其中：

R^1 和 R^5 中至少一者係獨立地選自鹵素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(OR^{10})(R^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)_2R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)OR^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)N(R^{10})_2)$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 烷磺醯基、 $-S(O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{1-6} 烷基、經取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、經取代的 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、經取代的 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{4-12} 環烷基烷基、經取代的 C_{4-12} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、經取代的 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、經取代的 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 雜烷基、經取代的 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-6} 雜烷氧基、經取代的 C_{1-6} 雜烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基、經取代的 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{4-12} 雜環烷基烷基、經取代的 C_{4-12} 雜環烷基烷基、 C_{5-10} 雜芳基、經取代的 C_{5-10} 雜芳基、 C_{6-16} 雜芳烷基、和經取代的

C₆₋₁₆ 雜芳烷基；

R¹、R²、R³、R⁴、和 R⁵ 中的一者包含化學治療部分；

R¹、R²、R³、R⁴、和 R⁵ 中的其餘各者係獨立地選自氫、氖、鹵素、-OH、-N(R¹⁰)₂、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷亞磺基、C₁₋₄ 烷磺基、C₁₋₆ 烷基、經取代的 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、經取代的 C₃₋₆ 環烷基、C₁₋₆ 雜烷基、經取代的 C₁₋₆ 雜烷基、C₁₋₆ 烷氧基、經取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 雜烷氧基、經取代的 C₁₋₆ 雜烷氧基、C₄₋₈ 環烷基烷基、和 C₄₋₈ 環烷基雜烷基；

R⁶ 係選自羧酸(-COOH)、羧酸類似物、和羧酸(生物)電子等排體；

各個 R⁷ 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₆ 環烷基、苯甲基、和苯基；或二個 R⁷ 與其所鍵結之碳一起形成選自 C₃₋₆ 環烷基環和 C₃₋₆ 雜環烷基環的環；

R⁸ 係選自氫、氖、鹵素、C₁₋₆ 烷基、經取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 雜烷基、經取代的 C₁₋₆ 雜烷基、C₁₋₆ 烷氧基、經取代的 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 雜烷氧基、經取代的 C₁₋₆ 雜烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、經取代的 C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₆ 環烷氧基、經取代的 C₃₋₆ 環烷氧基、-OH、-COOR¹⁰、C₁₋₄ 氟烷基、C₁₋₄ 氟烷氧基、C₃₋₆ 環烷基、和苯基；

各個 R¹⁰ 係獨立地選自氫、氖、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基，或二個 R¹⁰ 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜

環；及

L 為 $-(X)_a-$ ，其中，

各個 X 係獨立地選自鍵 (“-”)、 $-C(R^{16})_2-$ ，其中各個 R^{16} 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，或二個 R^{16} 與其所鍵結之碳一起形成 C_{3-6} 環烷基環或 C_{3-6} 雜環烷基環、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、和 $-N(R^{17})-$ ，其中 R^{17} 係選自氫和 C_{1-4} 烷基；及

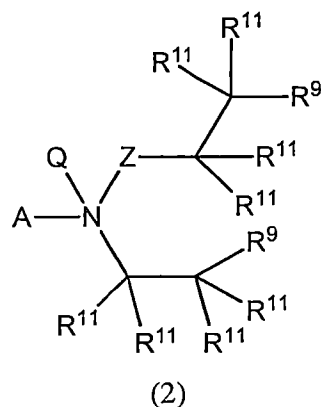
a 係選自 0、1、2、3、和 4。

[0015] 在第二態樣中，提供化學治療部分，其中該化學治療部分可為該項技術中已知的化學治療藥物之任何適當的化學治療部分，其當經由間隔部分(例如，芳基環和連結子 L)結合至本揭示所提供之充當 LAT1 識別要素的 β -胺基酸衍生物、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體時保留細胞毒活性。化學治療部分與 β -胺基酸衍生物、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體之共軛或稠合產物同時為 LAT1/4F2hc 運輸蛋白的選擇性受質。

[0016] 在第三態樣中，提供化學治療部分，其中該化學治療部分係選自氮芥 $-N(-CR_2-CR_2-X)_2$ 、N-單烷基或 N,N-二烷基三氮烯 $(-N=N-NR_2)$ 、鹵乙醯胺 $(-NR-CO-CH_2-X)$ 、環氧化物 $(-CROCR-R)$ 、氮吡 $(-NC_2H_4)$ 、Michael 受體 $(-CR=CR-EWG-)$ 、磺酸酯或雙磺酸酯 $(-OSO_2R$ 或 $ROSO_2-)$ 、N-亞硝基脲 $(-NR-CO-N(NO)R)$ 、雙磺醯基脒 $(R''SO_2-NR-N(-)-SO_2R''')$ 、 $-SO_2-NR-NR'-SO_2R'''$ 、或 $R''SO_2-NR-$

NR'-SO₂-)、胺基磷酸酯(phosphoramidate)(-O-P(=O)(N(R)-CH₂-CH₂-X)₂ 或 -O-P(=O)(N(-CH₂-CH₂-X)₂)₂，和放射性核種諸如，例如，¹³¹I-[I]-)或 ²¹¹At-[At]-)。

[0017] 在第四態樣中，提供式(2)之化學治療部分：



其中，

A 係選自鍵(“-”)、氧(-O-)、硫(-S-)、胺基(-NR¹⁰-)、亞甲基(-CH₂-)、亞甲氧基(-CH₂-O-)、氧羰基(-O-C(=O)-)、硫羰基(-S-C(=O)-)、胺羰基(-NR¹⁰-C(=O)-)、氧硫代羰基(-O-C(=S)-)、硫基硫代羰基(-S-C(=S)-)、胺基硫代羰基(-NR¹⁰-C(=S)-)、亞甲氧羰基(-CH₂-O-C(=O)-)、亞甲硫基羰基(-CH₂-S-C(=O)-)、亞甲胺基羰基(-CH₂-NR¹⁰-C(=O)-)、亞甲氧硫代羰基(-CH₂-O-C(=S)-)、亞甲硫基硫代羰基(-CH₂-S-C(=S)-)、亞甲胺基硫代羰基(-CH₂-NR¹⁰-C(=S)-)、羰基(-C(=O)-)、亞甲羰基(-CH₂-C(=O)-)、硫羰基(-C(=S)-)、和亞甲硫代羰基(-CH₂-C(=S)-)；

Z 係選自鍵(“-”)和氧(-O-)；

Q 係選自-O⁻(帶負電荷的氧原子，其與帶正電荷的氮原子鍵結)與自由電子對(:)，但當 Q 為-O⁻(帶負電荷的氧

原子，其與帶正電荷的氮原子鍵結時)，A 係選自鍵(“-”)和亞甲基(-CH₂-)，Z 為鍵(“-”)，及式(2)之化學治療部分為 N-氧化物(-A-N⁺(-O⁻)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)₂)；

各個 R¹¹ 係獨立地選自氫、氖、和 C₁₋₃ 烷基；及

各個 R⁹ 係獨立地選自氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、C₁₋₄(全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)、和(經取代的)芳基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₆₋₁₀ 芳基)。

[0018] 在第五態樣中，提供藥學組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物與藥學上可接受的媒劑。

[0019] 在第六態樣中，式(1)之化合物用於治療患者的癌症之用途，其包含投予需要該等治療的患者治療有效量的如申請專利範圍第 1 項之化合物。

詳細說明

定義

[0020] 兩個字母或符號之間的橫線(“-”)係用於指示部分或取代基之附接的點。例如，-CONH₂ 係經由碳原子附接。

[0021] “烷基”係指藉由從母烷、烯、或炔之單一碳原子移除一個氫原子而獲得之飽和或不飽和的支鏈或直鏈單價烴基。烷基的實例包括甲基；乙基類諸如乙基、乙烯基、和乙炔基；丙基類諸如丙-1-基-、丙-2-基-、丙-1-烯-

1-基-、丙-1-烯-2-基-、丙-2-烯-1-基-(烯丙基)、丙-1-炔-1-基-、丙-2-炔-1-基-、等等；丁基類諸如丁-1-基-、丁-2-基-、2-甲基-丙-1-基-、2-甲基-丙-2-基-、丁-1-烯-1-基-、丁-1-烯-2-基-、2-甲基-丙-1-烯-1-基-、丁-2-烯-1-基-、丁-2-烯-2-基-、丁-1,3-二烯-1-基-、丁-1,3-二烯-2-基-、丁-1-炔-1-基-、丁-1-炔-3-基-、丁-3-炔-1-基-、等等；等等。

術語“烷基”係具體意欲包括具有任何飽和度或程度之基團，即，只具有碳-碳單鍵之基團、具有一或多個碳-碳雙鍵之基團、具有一或多個碳-碳叁鍵之基團、及碳-碳單鍵、雙鍵、和叁鍵的組合之基團。在意欲具體飽和程度之情況，使用術語烷基、烯基、和炔基命名法。在某些實施態樣中，烷基為 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-3} 烷基，及在某些實施態樣中，乙基或甲基。

[0022] “烷硫基”(也稱為“烷基硫基”)係指-SR 基團，其中 R 為如本文所定義的烷基或環烷基。烷硫基的實例包括甲硫基、乙硫基、丙硫基、異丙硫基、丁硫基、和環己硫基。在某些實施態樣中，烷硫基為 C_{1-6} 烷硫基，在某些實施態樣中， C_{1-5} 烷硫基，在某些實施態樣中， C_{1-4} 烷硫基，在某些實施態樣中， C_{1-3} 烷硫基，在某些實施態樣中，乙硫基(乙基硫基)，及在某些實施態樣中，甲硫基(甲基硫基)。

[0023] “烷亞磺醯基”係指-S(O)R 基團，其中 R 為如本文所定義的烷基或環烷基。烷亞磺醯基的實例包括甲亞磺醯基、乙亞磺醯基、丙亞磺醯基、異丙亞磺醯基、丁亞

磺醯基、和環己亞磺醯基。在某些實施態樣中，烷亞磺醯基為 C_{1-6} 烷亞磺醯基，在某些實施態樣中， C_{1-5} 烷亞磺醯基，在某些實施態樣中， C_{1-4} 烷亞磺醯基，在某些實施態樣中， C_{1-3} 烷亞磺醯基，在某些實施態樣中，乙亞磺醯基，及在某些實施態樣中，甲亞磺醯基。

[0024] “烷磺醯基”係指 $-S(O)_2R$ 基團，其中 R 為如本文所定義的烷基或環烷基。烷磺醯基的實例包括甲磺醯基、乙磺醯基、丙磺醯基、異丙磺醯基、丁磺醯基、和環己磺醯基。在某些實施態樣中，烷磺醯基為 C_{1-6} 烷磺醯基，在某些實施態樣中， C_{1-5} 烷磺醯基，在某些實施態樣中， C_{1-4} 烷磺醯基，在某些實施態樣中， C_{1-3} 烷磺醯基，在某些實施態樣中，乙磺醯基，及在某些實施態樣中，甲磺醯基。

[0025] “烷氧基”係指 $-OR$ 基團，其中 R 為如本文所定義的烷基。烷氧基的實例包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、和丁氧基。在某些實施態樣中，烷氧基為 C_{1-6} 烷氧基，在某些實施態樣中， C_{1-5} 烷氧基，在某些實施態樣中， C_{1-4} 烷氧基，在某些實施態樣中， C_{1-3} 烷氧基，及在某些實施態樣中，乙氧基或甲氧基。

[0026] “芳基”本身或作為另一取代基之部分係指藉由從母芳族環系統之單一碳原子移除一個氫原子所衍生之單價芳族烴基團。芳基包含 5-和 6-員碳環芳族環，例如，苯；其中至少一個環為碳環和芳族之雙環系統，例如，萘、茛烷、和四氫萘；及其中至少一個環為碳環和芳族之

三環系統，例如，蒽。芳基包含具有至少一個碳環芳族環稠合於至少一個碳環芳族環、環烷基環、或雜環烷基環之多環系統。例如，芳基包括稠合至含有一或多個雜原子選自 N、O、和 S 之 5-至 7-員雜環烷基環的苯基環。就其中只有一個環為碳環芳族環之該稠合雙環系統而言，碳原子基團可於碳環芳族環或於雜環烷基環。芳基的實例包括衍生自下列之基團：醋蔥烯(aceanthrylene)、蒽、醋菲烯(acephenanthrylene)、蔥、萸、苯、桉(chrysene)、蔻、1,2-苯並蒽、蒽、稠六苯(hexacene)、己芬(hexaphene)、己啞(hexalene)、不對稱-苯並二茛(indacene)、對稱-苯並二茛、茛烷、茛、萘、稠八苯(octacene)、辛芬(octaphene)、辛啞(octalene)、卵苯、稠五苯、戊啞(pentalene)、戊芬(pentaphene)、芘、𨵿、菲、芑、七曜烯(pleiadene)、芘、萸(pyranthrene)、茹(rubicene)、聯伸三苯、聯三萘(trinaphthalene)、等等。在某些實施態樣中，芳基為 C₆₋₁₀ 芳基、C₆₋₉ 芳基、C₆₋₈ 芳基，及在某些實施態樣中為苯基。但是，芳基以任何方式不包括或不與本文所分別定義之雜芳基重疊。

[0027] “芳烷基”係指其中鍵結至碳原子之氫原子中的一者以芳基置換之非環烷基。芳烷基的實例包括苯甲基、2-苯基乙-1-基-、2-苯基乙烯-1-基-、萘甲基、2-萘基乙-1-基-、2-萘基乙烯-1-基-、萘并苯甲基(naphthobenzyl)、2-萘并苯基乙-1-基-、等等。在意欲具體烷基部分之情況，使用芳烷基、芳烯基、或芳炔基命名法。在某些實施態樣

中，芳烷基為 C_{7-16} 芳烷基，例如，芳烷基之烷基、烯基或炔基部分為 C_{1-6} 及芳基部分為 C_{6-10} ，在某些實施態樣中，芳烷基為 C_{7-16} 芳烷基，例如，芳烷基之烷基、烯基或炔基部分為 C_{1-6} 及芳基部分為 C_{6-10} 。在某些實施態樣中，芳烷基為 C_{7-9} 芳烷基，其中烷基部分為 C_{1-3} 烷基及芳基部分為苯基。在某些實施態樣中，芳烷基為 C_{7-16} 芳烷基、 C_{7-14} 芳烷基、 C_{7-12} 芳烷基、 C_{7-10} 芳烷基、 C_{7-8} 芳烷基，及在某些實施態樣中，苯甲基。

[0028] 生物電子等排體為適合電子等排體的最寬泛定義之原子或分子。生物電子等排現象的概念係根據單原子、基團、部分、或整個分子的概念，其具有化學和物理的相似性產生類似的生物效應。母化合物之生物電子等排體仍可被其適當目標識別和接受，但與母分子比較，其功能將改變。受生物電子等排置換影響之參數包括(例如)大小、構形、誘導及共振效應、極化性、靜電交互作用之能力、電荷分布、H-鍵形成能力、 pK_a (酸度)、溶解度、疏水性、親油性、親水性、極性、效力、選擇性、反應性、或化學和代謝穩定性、ADME(吸收、分佈、代謝和排泄)。雖然一般在製藥中，母分子中之羧基或羧酸官能基($-CO_2H$)可以適當代用品或(生物)電子等排體置換以克服化學或生物的缺點而同時保留所要的帶有一或多個羧基或羧酸官能基($-CO_2H$)之母分子的性質。羧基或羧酸官能基($-CO_2H$)之適當代用品或(生物)電子等排體的實例包括羧肟酸($-CONR^{12}OH$)；硼酸($-B(OH)(OR^{12})$)、次膦酸或其衍生物

(-PO(OH)R¹²)、膦酸或其衍生物(-PO(OH)(OR¹²)、亞磺酸(-SOOH)、磺酸(-SO₂OH)、磺醯胺(-SO₂NHR¹²或-NHSO₂R¹²)、磺醯亞胺或醯基磺醯亞胺(-SO₂NHCOR¹²或-CONHSO₂R¹²)、磺醯脲(-SO₂NHCONHR¹²或-NHCONHSO₂R¹²)、醯胺(-CONHR¹²或-NHCOR¹²)，其中在前述中任一者之 R¹² 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 氟烷基、C₃₋₆ 環烷基、和 C₆₋₁₀ 芳基、醯基氰胺(-CONHCN)；2,2,2-三氟乙-1-醇(-CH(CF₃)OH)、2,2,2-三氟甲基酮及其水合物(-COCF₃和-C(OH)₂CF₃)、酸性雜環及彼等之環狀互變異構物諸如，例如，四唑、5-側氧基-1,2,4-噁二唑、5-側氧基-1,2,4-噻二唑、5-硫酮基-1,2,4-噁二唑、噻唑啉二酮、噁唑啉二酮、噁二唑啉二酮、3-羥基異噁唑、3-羥基異噻唑、1-羥基-咪唑、1-羥基-吡唑、1-羥基-三唑、1H-咪唑-2-醇、四唑-5-硫醇、3-羥基喹啉-2-酮、4-羥基喹啉-2-酮、特窗酸、四密酸(tetramic acid)、巰基唑類諸如氫硫基-1H-咪唑、亞磺醯基-1H-咪唑、磺醯基-1H-咪唑、氫硫基-1H-三唑、亞磺醯基-1H-三唑、磺醯基-1H-三唑、氫硫基-1H-1,2,4-三唑、亞磺醯基-1H-1,2,4-三唑、磺醯基-1H-1,2,4-三唑、氫硫基-1,4-二氫-1,2,4-三唑-5-酮、亞磺醯基-1,4-二氫-1,2,4-三唑-5-酮、磺醯基-1,4-二氫-1,2,4-三唑-5-酮、氫硫基 1H-四唑、氫硫基 2H-四唑、亞磺醯基 1H-四唑、亞磺醯基 2H-四唑、磺醯基 1H-四唑、磺醯基 2H-四唑、或磺醯亞胺醯胺(sulfonimidamide)；及；酸性側氧碳環或環多酮及其共振形式諸如，例如，環戊烷-1,3-二酮、

方酸、方醯胺、混合 squaramates、或 2,6-二氟苯酚。

[0029] 本文所揭示之式(1)之“化合物”和式(2)之部分包括這些式中的任何特定化合物。化合物可以彼等之化學結構及/或化學名稱確定。化合物係使用 ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA)的命名程式命名。當化學結構和化學名稱衝突時，化學結構是化合物的決定性認定。本文所述的化合物可包括一或多個立體中心和/或雙鍵，並因此可能存在異構物諸如雙鍵異構物(即幾何異構物)、鏡像異構物、非鏡像異構物、或阻轉異構物。因此，本說明書所述範圍內的任何化學結構(全部或部分)具有相對組態包括所示化合物之所有可能的鏡像異構物和立體異構物，包括純立體異物形式(例如，純幾何、純鏡像異構、或純非鏡像異構)及鏡像異構和立體異構的混合物。鏡像異構和立體異構混合物可使用技術人員熟知的分離技術或手性合成技術解析成彼等之組分鏡像異構物或立體異構物。

[0030] 式(1)之化合物和式(2)之部分包括式(1)之化合物和式(2)之部分的光學異構物、其外消旋物及彼之其它混合物。在該等實施態樣中，單一鏡像異構物或非鏡像異構物可藉由不對稱合成或藉由外消旋物之解析來獲得。外消旋物之解析可(例如)藉由習知方法諸如在解析劑的存在下結晶、或使用例如手性高效液相層析法(HPLC)管柱與手性固定相之層析法完成。此外，式(1)之化合物包括具有雙鍵之化合物的(Z)-和(E)-形式(或順式和反式形式)，呈

單一幾何異構物或其混合物。

[0031] 式(1)之化合物和式(2)之部分也可存在幾種互變異構形式，包括烯醇式、酮式及其混合物。因此，本文中所描述的化學結構包括所示化合物的所有可能的互變異構形式。化合物可以非溶劑合形式以及溶劑合形式(包括水合形式)存在。某些化合物可以多晶、共晶、或非晶形式存在。式(1)之化合物包括前述中任一者的游離酸形式之其藥學上可接受的鹽、或藥學上可接受的溶劑合物，以及前述中任一者之結晶形式。

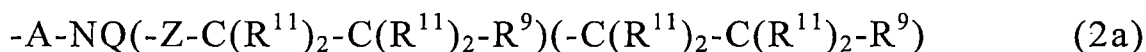
[0032] 式(1)之化合物在本文亦稱為經 β -取代的 β -胺基酸衍生物及/或亦稱為經 β -取代的 β -胺基酸類似物。

[0033] “化學治療部分”係指有效治療癌症(包括彼等本文所揭示任一者)之部分。在某些實施態樣中，化學治療部分可為該項技術中已知的化學治療藥物之任何適當的化學治療部分，其當經由適當間隔部分直接或間接鍵結至本揭示所提供之充當 LAT1 識別要素的 β -胺基酸衍生物、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體時保留細胞毒活性。化學治療部分與 β -胺基酸衍生物、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體之共軛或稠合產物同時為 LAT1/4F2hc 運輸蛋白的選擇性受質。

[0034] 在某些實施態樣中，該化學治療部分係選自氮芥($-\text{N}(-\text{CR}_2-\text{CR}_2-\text{X})_2$)、N-單烷基或 N,N-二烷基三氮烯($-\text{N}=\text{N}-\text{NR}_2$)、鹵乙醯胺($-\text{NR}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{X}$)、環氧化物($-\text{CROCR}-\text{R}$)、氮吡($-\text{NC}_2\text{H}_4$)、Michael 受體($-\text{CR}=\text{CR}-\text{EWG}-$

)、磺酸酯或雙磺酸酯($-\text{OSO}_2\text{R}$ 或 ROSO_2-)、N-亞硝基脲($-\text{NR}-\text{CO}-\text{N}(\text{NO})\text{R}$)、雙磺醯基肼($\text{R}''\text{SO}_2-\text{NR}-\text{N}(-)-\text{SO}_2\text{R}'''$ 、 $-\text{SO}_2-\text{NR}-\text{NR}'-\text{SO}_2\text{R}'''$ 、或 $\text{R}''\text{SO}_2-\text{NR}-\text{NR}'-\text{SO}_2-$)、胺基磷酸酯(phosphoramidate)($-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X})_2$ 或 $-\text{O}-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{X})_2)_2$ ，及放射性核種諸如，例如， ^{131}I -碘(^{131}I -)或 ^{211}At -砒(^{211}At -)。

[0035] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分為式(2a)之部分：



其中，

A 係選自鍵(“-”)、氧($-\text{O}-$)、硫($-\text{S}-$)、胺基($-\text{NR}^{10}-$)、亞甲基($-\text{CH}_2-$)、亞甲氧基($-\text{CH}_2-\text{O}-$)、氧羰基($-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$)、硫羰基($-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-$)、胺羰基($-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{O})-$)、氧硫代羰基($-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-$)、硫基硫代羰基($-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-$)、胺基硫代羰基($-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{S})-$)、亞甲氧羰基($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$)、亞甲硫基羰基($-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{O})-$)、亞甲胺基羰基($-\text{CH}_2-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{O})-$)、亞甲氧硫代羰基($-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{S})-$)、亞甲硫基硫代羰基($-\text{CH}_2-\text{S}-\text{C}(=\text{S})-$)、亞甲胺基硫代羰基($-\text{CH}_2-\text{NR}^{10}-\text{C}(=\text{S})-$)、羰基($-\text{C}(=\text{O})-$)、亞甲羰基($-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$)、硫代羰基($-\text{C}(=\text{S})-$)、和亞甲硫代羰基($-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{S})-$)；

Z 係選自鍵(“-”)和氧($-\text{O}-$)；

Q 係選自 $-\text{O}^-$ (帶負電荷的氧原子，其與帶正電荷的氮原子鍵結)與自由電子對(:)，但當 Q 為 $-\text{O}^-$ (帶負電荷的氧原子，其與帶正電荷的氮原子鍵結)時，A 係選自鍵(“-”)

和亞甲基(-CH₂-)，Z 為鍵("-")，及式(2)之化學治療部分為 N-氧化物(-A-N⁺(-O⁻)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)₂)；及

各個 R¹¹ 係獨立地選自氫、氖、和 C₁₋₃ 烷基；及

各個 R⁹ 係獨立地選自氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、C₁₋₄(全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)、和(經取代的)芳基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₆₋₁₀ 芳基)。

[0036] “環烷基”係指飽和或部分不飽和的環狀烷基。在某些實施態樣中，環烷基為 C₃₋₆ 環烷基、C₃₋₅ 環烷基、C₅₋₆ 環烷基、環丙基、環戊基，及在某些實施態樣中，環己基。在某些實施態樣中，環烷基係選自環丙基、環丁基、環戊基、和環己基。

[0037] “環烷基烷基”係指其中鍵結至碳原子之氫原子中的一者經如本文所定義的環烷基置換的非環烷基。在意欲具體烷基部分之情況，使用環烷基烷基、環烷基烯基、或環烷基炔基命名法。在某些實施態樣中，環烷基烷基為 C₄₋₃₀ 環烷基烷基，例如，環烷基烷基之烷基、烯基、或炔基部分為 C₁₋₁₀ 及環烷基烷基部分之環烷基部分為 C₃₋₂₀，及在某些實施態樣中，環烷基烷基為 C₄₋₂₀ 環烷基烷基，例如，環烷基烷基之烷基、烯基、或炔基部分為 C₁₋₈ 及環烷基烷基為 C₃₋₁₂ 之環烷基部分。在某些實施態樣中，環烷基烷基為 C₄₋₉ 環烷基烷基，其中環烷基烷基之烷基部分為 C₁₋₃ 烷基，及環烷基烷基之環烷基部分為 C₃₋₆ 環烷基。

在某些實施態樣中，環烷基烷基為 C_{4-12} 環烷基烷基、 C_{4-10} 環烷基烷基、 C_{4-8} 環烷基烷基、和 C_{4-6} 環烷基烷基。在某些實施態樣中環烷基烷基為環丙基甲基 ($-CH_2-$ 環- C_3H_5)、環戊基甲基 ($-CH_2-$ 環- C_5H_9)、或環己基甲基 ($-CH_2-$ 環- C_6H_{11})。在某些實施態樣中環烷基烷基為環丙基乙烯基 ($-CH=CH-$ 環- C_3H_5)、環戊基乙炔 ($-C\equiv C-$ 環- C_5H_9)、或類似者。

[0038] “環烷基雜烷基”本身或作為另一取代基之部分係指其中烷基之碳原子中的一或多者(和某些聯合氫原子)係獨立地以相同或不同的雜原子基團或基團等置換且，其中鍵結碳原子之氫原子中的一者以環烷基置換之雜烷基。在意欲具體烷基部分之情況，使用環烷基雜烷基、環烷基雜烯基和環烷基雜炔基命名法。在環烷基雜烷基之某些實施態樣中，該雜原子基團係選自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-CH_3)-$ 、 $-SO-$ 、和 $-SO_2-$ ，在某些實施態樣中，該雜原子基團係選自 $-O-$ 和 $-NH-$ ，及在某些實施態樣中該雜原子基團為 $-O-$ 或 $-NH-$ 。

[0039] “環烷氧基”係指基團 $-OR$ ，其中 R 為如本文所定義的環烷基。環烷氧基的實例包括環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、和環己氧基。在某些實施態樣中，環烷氧基為 C_{3-6} 環烷氧基，在某些實施態樣中， C_{3-5} 環烷氧基，在某些實施態樣中， C_{5-6} 環烷氧基，及在某些實施態樣中，環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、或環己氧基。

[0040] “疾病”係指疾病、失調、病況、或前述中任一

者之症狀。

[0041] “氟烷基”係指如本文所定義的烷基，其中氫原子中的一或多者係以氟置換。在某些實施態樣中，氟烷基為 C_{1-6} 氟烷基、 C_{1-5} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷基、和 C_{1-3} 氟烷基。在某些實施態樣中，氟烷基為五氟乙基($-CF_2CF_3$)，及在某些實施態樣中，三氟甲基($-CF_3$)。

[0042] “氟烷氧基”係指如本文所定義的烷氧基，其中氫原子中的一或多者係以氟置換。在某些實施態樣中，氟烷氧基為 C_{1-6} 氟烷氧基、 C_{1-5} 氟烷氧基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{1-3} 、或氟烷氧基，及在某些實施態樣中， $-OCF_2CF_3$ 或 $-OCF_3$ 。

[0043] “經 β -取代的 β -胺基酸衍生物”係指具有羧基之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物，例如，經 β -取代的 β -胺基酸。

[0044] “經 β -取代的 β -胺基酸類似物”係指其中羧基係以次膦酸基團、亞磺酸基團、或其它(例如，3-胺基丙基次膦酸、3-胺基丙基亞磺酸、和其它)置換之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物。

[0045] “鹵素”係指氟、氯、溴、或碘基團。

[0046] “雜烷氧基”係指其中碳原子中的一或多者係以雜原子置換之烷氧基。在某些實施態樣中，雜烷氧基為 C_{1-6} 雜烷氧基，在某些實施態樣中， C_{1-5} 雜烷氧基，在某些實施態樣中， C_{1-4} 雜烷氧基，及在某些實施態樣中， C_{1-3} 雜烷氧基。在雜烷氧基之某些實施態樣中，雜原子基團係

選自 -O-、-S-、-NH-、-NR-、-SO₂-、和 -SO₂-，在某些實施態樣中，雜原子基團係選自 -O- 和 -NH-，及在某些實施態樣中該雜原子基團為 -O- 和 -NH-。在某些實施態樣中，雜烷氧基為 C₁₋₆ 雜烷氧基、C₁₋₅ 雜烷氧基、C₁₋₄ 雜烷氧基，及在某些實施態樣中 C₁₋₃ 雜烷氧基。

[0047] “雜烷基”本身或作為另一取代基之部分係指其中碳原子中的一或多者(和某些聯合氫原子)係獨立地以相同或不同的雜原子基團或基團等置換之烷基。雜原子基團的實例包括 -O-、-S-、-NH-、-NR-、-O-O-、-S-S-、=N-N=、-N=N-、-N=N-NR-、-PR-、-P(O)OR-、-P(O)R-、-POR-、-SO-、-SO₂-、-Sn(R)₂-、等等，其中各個 R 係獨立地選自氫、C₁₋₆ 烷基、經取代的 C₁₋₆ 烷基、C₆₋₁₂ 芳基、經取代的 C₆₋₁₂ 芳基、C₇₋₁₈ 芳烷基、經取代的 C₇₋₁₈ 芳烷基、C₃₋₇ 環烷基、經取代的 C₃₋₇ 環烷基、C₃₋₇ 雜環烷基、經取代的 C₃₋₇ 雜環烷基、C₁₋₆ 雜烷基、經取代的 C₁₋₆ 雜烷基、C₆₋₁₂ 雜芳基、經取代的 C₆₋₁₂ 雜芳基、C₇₋₁₈ 雜芳烷基、和經取代的 C₇₋₁₈ 雜芳烷基。在某些實施態樣中，各個 R 係獨立地選自氫和 C₁₋₃ 烷基。參考，例如，C₁₋₆ 雜烷基，意指 C₁₋₆ 烷基，其中碳原子中至少一者(和某些聯合氫原子)係以雜原子置換。例如，C₁₋₆ 雜烷基包括具有五個碳原子和一個雜原子之基團，具有四個碳原子和二個雜原子之基團、等等。在雜烷基之某些實施態樣中，雜原子基團係選自 -O-、-S-、-NH-、-N(-CH₃)-、-SO-、和 -SO₂-，在某些實施態樣中，雜原子基團係選自 -O- 和 -NH-，及在某些實施

態樣中，該雜原子基團為-O-或-NH-。在某些實施態樣中，雜烷基為C₁₋₆雜烷基、C₁₋₅雜烷基、或C₁₋₄雜烷基，及在某些實施態樣中，C₁₋₃雜烷基。

[0048] “雜芳基”本身或作為另一取代基之部分係指藉由從母雜芳族環系統之單一原子移除一個氫原子而得之單價雜芳族基團。雜芳基包含具有至少一個雜芳族環稠合至至少一個其它環(其可為芳族或非芳族)之多環系統。例如，雜芳基包含雙環，其中一個環為雜芳族及第二個為雜環烷基環。就該稠合雙環雜芳基環系統(其中只有一個環含有一或多個雜原子)而言，碳基團可於芳族環或於雜環烷基環。在某些實施態樣中，當雜芳基中的 N、S、和 O 原子之總數超過 1 時，雜原子可或不可彼此相鄰。在某些實施態樣中，雜芳基中的雜原子之總數不超過 2。在雜芳基之某些實施態樣中，雜原子基團係選自 -O-、-S-、-NH-、-N(-CH₃)-、-SO-、和 -SO₂-，在某些實施態樣中，雜原子基團係選自 -O-和 -NH-，及在某些實施態樣中該雜原子基團為 -O-或 -NH-。在某些實施態樣中，雜芳基係選自 C₅₋₁₀ 雜芳基、C₅₋₉ 雜芳基、C₅₋₈ 雜芳基、C₅₋₇ 雜芳基 C₅₋₆ 雜芳基，及在某些實施態樣中，為 C₅ 雜芳基和 C₆ 雜芳基。

[0049] 雜芳基的實例包括衍生自吡啶、呋喃、噻吩(arsindole)、 α -呋喃、吲哚，吲哚，嘧啶、咪唑、吡嗪、吡咯、吡嗪啉、吡啶、異苯並呋喃、異吲哚、異吡啶、異吡啶啉、異喹啉、異噁唑、噻吩、噁二唑、噁唑、呓啶、啡啶、啡啉、啡咭、呔咭、喋啶、嚟

呤、哌喃、吡咭、吡唑、嗒咭、吡啶、嘧啶、吡咯、吡
 啉、喹唑啉、喹啉、喹啉、喹啉、四唑、噻二唑、噻
 唑、噻吩、三唑、二苯並哌喃、四氫噻唑、噁唑啶、等等
 之基團。在某些實施態樣中，雜芳基為彼等衍生自下列
 者：噻吩、吡咯、苯並噻吩、苯並呋喃、吡啶、喹
 啉、咪唑、噁唑、或吡咭。例如，在某些實施態樣中，雜
 芳基為 C_5 雜芳基且係選自呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪
 唑基、吡啶基、異噻唑基、或異噁唑基。在某些實施態樣
 中，雜芳基為 C_6 雜芳基，且係選自吡啶基、吡咭基、嘧
 啶基、和嗒咭基。

[0050] “雜芳烷基”係指其中碳原子中的一者(和某些
 聯合氫原子)係以雜原子置換之芳烷基。在某些實施態樣
 中，雜芳烷基為 C_{6-16} 雜芳烷基、 C_{6-14} 雜芳烷基、 C_{6-12} 雜
 芳烷基、 C_{6-10} 雜芳烷基、 C_{6-8} 雜芳烷基、或 C_7 雜芳烷
 基，及在某些實施態樣中， C_6 雜芳烷基。在雜芳烷基之某些
 實施態樣中，雜原子基團係選自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(-CH_3)-$
 、 $-SO-$ 、和 $-SO_2-$ ，在某些實施態樣中，雜原子基團係選
 自 $-O-$ 和 $-NH-$ ，及在某些實施態樣中該雜原子基團為 $-O-$ 或
 $-NH-$ 。

[0051] “雜環烷基”本身或作為另一取代基之部分係指
 其中一或多個碳原子(和某些聯合氫原子)係獨立性地以相
 同或不同的雜原子置換之飽和或不飽和環狀烷基；或指，
 其中一或多個碳原子(和某些聯合氫原子)係獨立性地以相
 同或不同的雜原子置換致使環系統違反休克耳定則

(Hückel-rule)之母芳族環系統。置換碳原子之雜原子的實例包括 N、P、O、S、和 Si。雜環烷基的實例包括衍生自下列之基團：環氧化物、氮吡、硫吡、咪唑啉、咪啉、哌啶、哌啶、吡啶、吡咯啉、吡啶、等等。在某些實施態樣中，雜環烷基為 C₅ 雜環烷基且係選自吡咯啉基、四氫呋喃基、四氫噻吩基、咪唑啉基、噁唑啉基、噻唑啉基、二噁啉基(doxolanyl)、和二噻啉基。在某些實施態樣中，雜環烷基為 C₆ 雜環烷基且係選自哌啶基、四氫哌喃基、哌啶基、噁啶基、二噻吡基、和二噁吡基。在某些實施態樣中，雜環烷基為 C₃₋₆ 雜環烷基、C₃₋₅ 雜環烷基、C₅₋₆ 雜環烷基，及在某些實施態樣中，C₅ 雜環烷基或 C₆ 雜環烷基。在雜環烷基之某些實施態樣中，雜原子基團係選自 -O-、-S-、-NH-、-N(-CH₃)-、-SO-、和 -SO₂-，在某些實施態樣中，雜原子基團係選自 -O-和 -NH-，及在某些實施態樣中該雜原子基團為 -O-或 -NH-。

[0052] “雜環烷基烷基”係指其中環烷基環之一或多個碳原子(和某些聯合氫原子)係獨立性地以相同或不同的雜原子置換之環烷基烷基。在某些實施態樣中，雜環烷基烷基為 C₄₋₁₂ 雜環烷基烷基、C₄₋₁₀ 雜環烷基烷基、C₄₋₈ 雜環烷基烷基、C₄₋₆ 雜環烷基烷基、或 C₆₋₇ 雜環烷基烷基，及在某些實施態樣中，C₆ 雜環烷基烷基或 C₇ 雜環烷基烷基。在雜環烷基烷基之某些實施態樣中，雜原子基團係選自 -O-、-S-、-NH-、-N(-CH₃)-、-SO-、和 -SO₂-，在某些實施態樣中，雜原子基團係選自 -O-和 -NH-，及在某些實

施態樣中，該雜原子基團為-O-或-NH-。

[0053] “甲磺醯基”係指-OS(O)₂Me 或-OMs 基團。

[0054] “母芳族環系統”係指具有環狀共軛 $\pi(\pi)$ 電子系統與 $4n+2$ 電子(休克耳定則)之不飽和環或多環系統。包括在“母芳族環系統”之定義內者為，其中一或多個環為芳族及一或多個環為飽和或不飽和之稠合環系統，諸如，例如，萸、茛烷、茛、蒽、等等。母芳族環系統的實例包括醋蒽烯(aceanthrylene)、蒽、醋菲烯(acephenanthrylene)、蒽、萸、苯、茛、蒽、1,2-苯並蒽、萸、稠六苯、己芬、己啞、不對稱-苯並二茛(indacene)、對稱-苯並二茛、茛烷、茛、蒽、稠八苯(octacene)、辛芬(octaphene)、辛啞(octalene)、卯苯、稠五苯、戊啞(pentalene)、戊芬(pentaphene)、茛、蒽、菲、茛、七曜烯(pleiadene)、茛、萸(pyranthrene)、茹(rubicene)、聯伸三苯、聯三蒽(trinaphthalene)、等等。

[0055] “母雜芳族環系統”係指芳族環系統，其中一或多個碳原子(和某些聯合氫原子)係以保持芳族系統之連續 π -電子系統特性及 π -電子之數目對應於休克耳定則($4n+2$)之方式獨立性地以相同或不同的雜原子置換。置換碳原子之雜原子的實例包括 N、P、O、S、和 Si、等等。具體包括在“母雜芳族環系統”之定義內者為其中一或多個環為芳族及一或多個環為飽和或不飽和之稠合環系統，諸如，例如，砷啞、苯並二噁烷、苯並呋喃、吡啞、吡啞、吡啞、吡啞啞、二苯並呋喃、等等。母雜芳族環系統的實例包括

砷噪、卞唑、 β -卞啉、哧哧、哧唏、啐啉、呋喃、咪唑、
吲唑、吲噪、吲噪啉、吲哧、異苯並呋喃、異哧唏、異吲
噪、異吲噪啉、異喹啉、異噻唑、異噁唑、𪔐啖、噁二
唑、噁唑、𪔐啖、啡啖、啡啉、啡𪔐、𪔐𪔐、𪔐啖、𪔐
呤、哌喃、𪔐𪔐、𪔐唑、𪔐𪔐、𪔐𪔐、𪔐啖、𪔐啖、𪔐咯、𪔐
哧、喹唑啉、喹啉、喹哧、喹噁啉、四唑、噻二唑、噻
唑、噻吩、三唑、二苯並哌喃、四氫噻唑、噁唑啖、等
等。

[0056] “患者”係指哺乳動物，例如，人類。術語患者”與“對象”互換使用。

[0057] “藥學上可接受的”係指由聯邦管理機構或州政府或列於美國藥典或其他一般公認的藥典中批准或認可用於動物中，更特別人類中。

[0058] “藥學上可接受的鹽”係指化合物的鹽，其具有母化合物之所要藥理活性。該等鹽包括與無機酸且母化合物內之一或多個質子性官能基諸如一級、二級、或三級胺形成酸的加成鹽。無機酸的實例包括鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、等等。在某些實施態樣中該等鹽用有機酸諸如乙酸、丙酸、己酸、環戊烷丙酸、羥乙酸、丙酮酸、乳酸，丙二酸、琥珀酸、蘋果酸、馬來酸、富馬酸、酒石酸、檸檬酸、苯甲酸、3-(4-羥基苯甲醯基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、1,2-乙烷-二磺酸、2-羥基乙烷磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟腦磺酸、4-甲基雙環[2.2.2]-辛-2-烯-1-羧

酸、葡萄糖庚酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、三級丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸，麩胺酸、羥基萘酸、水楊酸、硬脂酸、黏康酸、等等形成。在某些實施態樣中，當存在於母化合物中的一或多個酸性質子以金屬離子(例如，鹼金屬離子和鹼土離子；或鋁離子)置換時形成鹽；或與有機鹼(諸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、N-甲基還原葡萄糖胺、等等)配位。在某些實施態樣中，藥學上可接受的鹽為鹽酸鹽。在某些實施態樣中，藥學上可接受的鹽為鈉鹽。在其中化合物具有二或多個可離子化基團之某些實施態樣中，藥學上可接受的鹽包含一或多個相對離子，諸如二鹽，例如，二鹽酸鹽。

[0059] 術語“藥學上可接受的鹽”包括水合物及其它溶劑合物，以及晶形或非晶形之鹽。在揭示特定藥學上可接受的鹽的情況，應理解特定鹽(例如鹽酸鹽)為鹽之實例，且其它鹽可使用熟習該項技術者已知的技術形成。另外，熟習該項技術者將能夠使用該項技術者一般已知的技術將藥學上可接受的鹽轉化成對應化合物、游離鹼和/或游離酸。也參見：Stahl 和 Wermuth, C.G. (Editors), Handbook of Pharmaceutical Salts, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2008。

[0060] “藥學上可接受的媒劑”係指本揭示所提供之化合物用其可投予至患者及且當其以足以提供治療有效量的化合物之劑量投予時不破壞其藥理活性且無毒之藥學上可接受的稀釋劑、藥學上可接受的佐劑、藥學上可接受的賦

形劑、藥學上可接受的載體，或前述任何之組合。

[0061] “藥學組成物”係指式(1)之化合物或其藥學上可接受的鹽和至少一個藥學上可接受的媒劑，式(1)化合物或其藥學上可接受的鹽用其投予至患者。藥學上可接受的媒劑為該項技術中已知的。

[0062] “溶劑合物”係指化合物與一或多個溶劑分子於化學計量或非化學計量的量之分子複合物。該等溶劑分子為在製藥領域常用者，其已知對給患者無害的，例如，水、乙醇、等等。化合物或化合物的部分和溶劑的分子複合物可以非共價分子內作用力(諸如，例如，靜電力、凡得瓦力、或氫鍵)穩定。“水合物”係指係指其中一或多個溶劑分子為水之溶劑合物。

[0063] “經取代的”係指其中一或多個氫原子係獨立性地以相同或不同的取代基置換之基團。在某些實施態樣中，各個取代基係獨立地選自鹵素、-OH、-CN、-CF₃、-OCF₃、=O、-NO₂、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基、-COOR、-NR₂、和-CONR₂；其中各個 R 係獨立地選自氫和 C₁₋₆ 烷基，在某些實施態樣中，各個取代基係獨立地選自鹵素、-NH₂、-OH、C₁₋₃ 烷氧基、和 C₁₋₃ 烷基、三氟甲氧基、和三氟甲基。在某些實施態樣中，各個取代基係獨立地選自-OH、甲基、乙基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、和三氟甲氧基。在某些實施態樣中，各個取代基係選自 C₁₋₃ 烷基、=O、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、和苯基。在某些實施態樣中，各個取代基係選自-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、和 C₁₋₃

烷氧基。

[0064] 疾病之“治療(treating)”或“治療(treatment)”係指遏制或改善疾病或至少一種疾病或失調中的臨床症狀、減少得到疾病或疾病的臨床症狀之風險、減少疾病或至少一種疾病的臨床症狀的發展或、減少疾病或至少一種疾病的臨床症狀的發展之風險。“治療(treating)”或“治療(treatment)”亦指物理上(例如可辨別症狀的穩定)、生理上(例如，物理參數的穩定)或兩者抑制疾病，及抑制至少一種患者可或不可辨別的物理參數或表現。在某些實施態樣中，“治療(treating)”或“治療(treatment)”係指延遲可能暴露於或易患疾病或失調之患者，即使該患者沒有經歷或顯示該疾病的疾病或其症狀中之至少一或多者的發作。

[0065] “治療有效量”係指當化合物給予至對象用於治療疾病或至少一種疾病的臨床症狀時，足以產生該疾病或其症狀的治療之量。“治療有效量”可根據(例如)化合物、疾病和/或疾病的症狀、疾病和/或疾病或失調之症狀的嚴重程度、要治療之患者的年齡、體重、和/或健康、和處方醫師的判斷而改變。在任何給定的實例中之適當量可由熟習該項技術者確定或能夠藉由例行實驗來決定。

[0066] “治療有效劑量”係指提供患者有效治療疾病或失調的劑量。治療有效劑量可隨化合物和化合物之間而改變，及患者和患者之間改變，且可視因素如患者的狀況和遞送途徑而改變。治療有效劑量可根據熟習該項技術者已知的例行藥理學程序來決定。

[0067] “三氟甲磺醯基”係指 $-\text{OS}(\text{O})_2\text{CF}_3$ 或 $-\text{OTf}$ 基團。

[0068] 現在詳細參考化合物、組成物和方法的某些實施態樣。所揭示之實施態樣並不意欲限制申請專利範圍。與此相反，申請專利範圍意欲涵蓋所有替代、修改和等同物。

LAT1/4F2hc 運輸蛋白

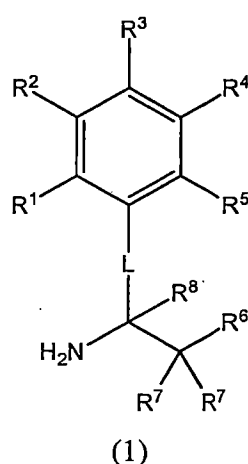
[0069] 人類 LAT1/4F2hc 之 GenBank 登記號為 NP_003477/NP_002385。除非從上下文中明顯看出，否則引用運輸蛋白諸如 LAT1/4F2hc(以及本文所揭示之其它運輸蛋白)包括由 GenBank 索引號碼中所述或編碼的胺基酸序列，和，基本上保持相同的運輸蛋白活性之對偶基因、同源及誘發變體及其片段。通常該變體顯示對示例性 Genbank 核酸或胺基酸序列之至少 90%的序列同一性。於 DNA 程度的對偶基因變體為相同物種的個體之間的遺傳變異之結果。引起 DNA 編碼之蛋白質中的胺基酸之取代、缺失或插入的一些於 DNA 程度的對偶基因變體導致對應蛋白質程度的對偶基因變體。基因之同源形式係指物種之間結構上和功能上相關基因之間的變異。例如，顯示對小鼠基因之最大序列同一性和最接近的功能關係之人類基因為小鼠基因的人類同源形式。

[0070] 為了序列比較，通常一個序列充當參考序列，試驗序列與其進行比較。當使用序列比較演算法時，

試驗和參考序列輸入至電腦中，如果需要的話，指定序列坐標，和指定序列演算法程式參數。序列比較算法能夠根據所指定的程式參數計算試驗序列相對於參考序列之百分比序列同一性。用於比較的序列之最佳對準可藉由熟習該項技術者已知的方法進行。

化合物

[0071] 在某些實施態樣中，本揭示所提供之抗癌劑為式(1)之化合物，或其之藥學上可接受的鹽：



其中：

R^1 和 R^5 中至少一者係獨立地選自鹵素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(OR^{10})(R^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(S(=O)_2R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)R^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)OR^{10})$ 、 $-N(R^{10})(C(O)N(R^{10})_2)$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 烷磺醯基、 $-S(O)N(R^{10})_2$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{1-6} 烷基、經取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、經取

代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、經取代的 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、經取代的 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{4-12} 環烷基烷基、經取代的 C_{4-12} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、經取代的 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、經取代的 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 雜烷基、經取代的 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-6} 雜烷氧基、經取代的 C_{1-6} 雜烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基、經取代的 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{4-12} 雜環烷基烷基、經取代的 C_{4-12} 雜環烷基烷基、 C_{5-10} 雜芳基、經取代的 C_{5-10} 雜芳基、 C_{6-16} 雜芳烷基、和經取代的 C_{6-16} 雜芳烷基；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的一者包含化學治療部分；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的其餘各者係獨立地選自氫、氖、鹵素、 $-OH$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 烷磺醯基、 C_{1-6} 烷基、經取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、經取代的 C_{3-6} 環烷基、 C_{1-6} 雜烷基、經取代的 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 雜烷氧基、經取代的 C_{1-6} 雜烷氧基、 C_{4-8} 環烷基烷基、和 C_{4-8} 環烷基雜烷基；

R^6 係選自羧酸($-COOH$)、羧酸類似物、和羧酸(生物)電子等排體；

各個 R^7 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苯甲基、和苯基；或二個 R^7 與其所鍵結之碳一起形成選自的環 C_{3-6} 環烷基環和 C_{3-6} 雜環烷基環；

R^8 係選自氫、氖、鹵素、 C_{1-6} 烷基、經取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 雜烷基、經取代的 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 雜烷氧基、經取代的 C_{1-6} 雜烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、經取代的 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、經取代的 C_{3-6} 環烷氧基、 $-OH$ 、 $-COOR^{10}$ 、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、和苯基；

各個 R^{10} 係獨立地選自氫、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；

L 為 $-(X)_a-$ ，其中，

各個 X 係獨立地選自鍵 (“-”) 和 $-C(R^{16})_2-$ ，其中各個 R^{16} 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基，或二個 R^{16} 與其所鍵結之碳一起形成 C_{3-6} 環烷基環或 C_{3-6} 雜環烷基環、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、和 $-N(R^{17})-$ ，其中 R^{17} 係選自氫、和 C_{1-4} 烷基；及

a 係選自 0、1、2、3、和 4；及

各個取代基係獨立地選自鹵素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CF_3$ 、 $=O$ (側氧基)、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、和苯基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-3} 烷基。

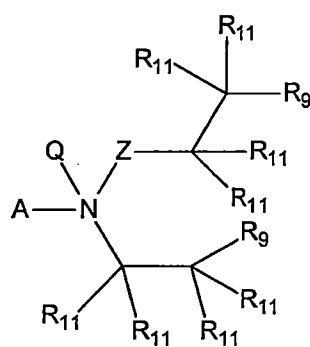
[0072] 在某些實施態樣中，在式(1)之化合物中、 R^1 包含化學治療部分， R^2 包含化學治療部分， R^3 包含化學治療部分， R^4 包含化學治療部分，及在某些實施態樣中， R^5 包含化學治療部分。

[0073] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，化學治療

部分可為該項技術中已知的化學治療藥物之任何適當的化學治療部分，其當經由適當間隔部分直接或間接鍵結至本揭示所提供之充當 LAT1 識別要素的 β -胺基酸衍生物、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體時保留細胞毒活性。化學治療部分與 β -胺基酸衍生物、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體之共軛或稠合產物同時為 LAT1/4F2hc 運輸蛋白的選擇性受質。

[0074] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，化學治療部分包含氮芥 $-N(-CR_2-CR_2-X)_2$ 、N-單烷基或 N,N-二烷基三氮烯 $(-N=N-NR_2)$ 、鹵乙醯胺 $(-NR-CO-CH_2-X)$ 、環氧化物 $(-CROCR-R)$ 、氮呋 $(-NC_2H_4)$ 、Michael 受體 $(-CR=CR-EWG-)$ 、磺酸酯或雙磺酸酯 $(-OSO_2R$ 或 $ROSO_2-)$ 、N-亞硝基脲 $(-NR-CO-N(NO)R)$ 、雙磺醯基肼 $(R''SO_2-NR-N(-)-SO_2R''')$ 、 $-SO_2-NR-NR'-SO_2R'''$ 、或 $R''SO_2-NR-NR'-SO_2-$)、胺基磷酸酯(phosphoramidate) $(-O-P(=O)(N(R)-CH_2-CH_2-X)_2$ 或 $-O-P(=O)(N(-CH_2-CH_2-X)_2)_2$ ，及放射性核種諸如，例如， 131 -碘 ($^{131}[I]-$) 或 211 -砒 ($^{211}[At]-$)。

[0075] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分為式(2)之部分：



(2)

其中，

A 係選自鍵(“-”)、氧(-O-)、硫(-S-)、胺基(-NR¹⁰-)、亞甲基(-CH₂-)、亞甲氧基(-CH₂-O-)、氧羰基(-O-C(=O)-)、硫代羰基(-S-C(=O)-)、胺羰基(-NR¹⁰-C(=O)-)、氧硫代羰基(-O-C(=S)-)、硫基硫代羰基(-S-C(=S)-)、胺基硫代羰基(-NR¹⁰-C(=S)-)、亞甲氧羰基(-CH₂-O-C(=O)-)、亞甲硫基羰基(-CH₂-S-C(=O)-)、亞甲胺基羰基(-CH₂-NR¹⁰-C(=O)-)、亞甲氧硫代羰基(-CH₂-O-C(=S)-)、亞甲硫基硫代羰基(-CH₂-S-C(=S)-)、亞甲胺基硫代羰基(-CH₂-NR¹⁰-C(=S)-)、羰基(-C(=O)-)、亞甲羰基(-CH₂-C(=O)-)、硫代羰基(-C(=S)-)、和亞甲硫代羰基(-CH₂-C(=S)-)；

Z 係選自鍵(“-”)和氧(-O-)；

Q 係選自-O⁻(帶負電荷的氧原子，其與帶正電荷的氮原子鍵結)與自由電子對(:)，但當 Q 是-O⁻(帶負電荷的氧原子，其與帶正電荷的氮原子鍵結)時，A 係選自鍵(“-”)與亞甲基(-CH₂-)，Z 為鍵(“-”)，與式(2)之化學治療部分為 N-氧化物(-A-N⁺(-O⁻)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)₂)；

各個 R¹¹ 係獨立地選自氫、氘、和 C₁₋₃ 烷基；及

各個 R^9 係獨立地選自 氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、C₁₋₄(全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)、和(經取代的)芳基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₆₋₁₀ 芳基)。

[0076] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分係選自結構 -A-N(-Z-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹ 與 (-A-N⁺(-O⁻)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)₂，其中，

A 係選自 鍵("-")、亞甲基(-CH₂-)、氧(-O-)、亞甲氧基(-CH₂-O-)、氧羰基(-O-C(=O)-)、亞甲氧羰基(-CH₂-O-C(=O)-)、羰基(-C(=O)-)、和亞甲羰基(-CH₂-C(=O)-)；

各個 R¹¹ 係獨立地選自 氫和氘；及

各個 R⁹ 係獨立地選自 氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、C₁₋₄(全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)、和(經取代的)芳基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₆₋₁₀ 芳基)。

[0077] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 -A-NQ(-Z-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹，其中，

A 為 鍵("-")；

Q 為 自由電子對(:)；

Z 為 鍵("-")；

各個 R¹¹ 係獨立地選自 氫和氘；及

各個 R^9 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、和 C₁₋₄ (全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)及該化學治療部分為 -N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0078] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 -A-NQ(-Z-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)，其中，

A 為亞甲基(-CH₂-)；

Q 為自由電子對(:)；

Z 為鍵("-")；

各個 R¹¹ 係獨立地選自氫和氖；及

各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、和 C₁₋₄ (全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)及該化學治療部分為 -CH₂-N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0079] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 -A-NQ(-Z-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)，其中 A 為鍵("-")，Q 為帶負電荷的氧(-O⁻)，Z 為鍵("-")，各個 R¹¹ 係獨立地選自氫和氖；及各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、和 C₁₋₄(全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)及該化學治療

部分為 $-N^+(-O^-)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0080] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ ，其中 A 為亞甲基($-CH_2-$)， Q 為帶負電荷的氧($-O^-$)， Z 為鍵(" $-$ ")，各個 R^{11} 係獨立地選自氫和氖；及各個 R^9 係獨立地選自氯($-Cl$)、溴($-Br$)、碘($-I$)、烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} 烷基)、和 C_{1-4} (全)氟烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} (全)氟烷基)及該化學治療部分為 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0081] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ ，其中 A 為鍵(" $-$ ")， Q 為自由電子對($:$)， Z 為氧，各個 R^{11} 係獨立地選自氫和氖；及各個 R^9 係獨立地選自氯($-Cl$)、溴($-Br$)、碘($-I$)、烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} 烷基)、和 C_{1-4} (全)氟烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} (全)氟烷基)及該化學治療部分為 $-N(-O-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0082] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ ，其中 A 為亞甲基($-CH_2-$)， Q 為自由電子對($:$)， Z 為氧，各個 R^{11} 係獨立地選自氫和氖；及各個 R^9 係獨立地

選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、和 C₁₋₄(全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)及該化學治療部分為 -CH₂-N(-O-CH₂-_mD_m-CH₂-_nD_n-R⁹)(-CH₂-_mD_m-CH₂-_nD_n-R⁹)，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0083] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 -A-NQ(-Z-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)，其中 A 為氧(-O-)，Q 為自由電子對(:)，Z 為鍵("-")，各個 R¹¹ 係獨立地選自氫和氘；及各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、和 C₁₋₄(全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)及該化學治療部分為 -O-N(-CH₂-_mD_m-CH₂-_nD_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0084] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 -A-NQ(-Z-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)(-C(R¹¹)₂-C(R¹¹)₂-R⁹)，其中 A 為亞甲氧基(-CH₂-O-)，Q 為自由電子對(:)，Z 為鍵("-")，各個 R¹¹ 係獨立地選自氫和氘；及各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄ 烷基)、C₁₋₄(全)氟烷基磺酸酯(-OSO₂R⁴⁰，其中 R⁴⁰ 係選自 C₁₋₄(全)氟烷基)及該化學治療部分為 -CH₂-O-N(-CH₂-_mD_m-CH₂-_nD_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0085] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具

有結構 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ ，其中 A 為羰基($-CO-$)，Q 為自由電子對($:$)，Z 為鍵($-$)，各個 R^{11} 係獨立地選自氫和氖；及各個 R^9 係獨立地選自氯($-Cl$)、溴($-Br$)、碘($-I$)、烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} 烷基)、和 C_{1-4} (全)氟烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} (全)氟烷基)及該化學治療部分為 $-CO-N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R^9)_2$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0086] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ ，其中 A 為亞甲羰基($-CH_2-CO-$)，Q 為自由電子對($:$)，Z 為鍵($-$)，各個 R^{11} 係獨立地選自氫和氖；及各個 R^9 係獨立地選自氯($-Cl$)、溴($-Br$)、碘($-I$)、烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} 烷基)、和 C_{1-4} (全)氟烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} (全)氟烷基)及該化學治療部分為 $-CH_2-CO-N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R^9)_2$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0087] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ ，其中 A 為氧羰基($-O-CO-$)，Q 為自由電子對($:$)，Z 為鍵($-$)，各個 R^{11} 係獨立地選自氫和氖；及各個 R^9 係獨立地選自氯($-Cl$)、溴($-Br$)、碘($-I$)、烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} 烷基)、和 C_{1-4} (全)氟烷基磺酸酯($-OSO_2R^{40}$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} (全)氟烷基)及該化學治療

部分為 $-O-CO-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0088] 在某些實施態樣中，式(2)之化學治療部分具有結構 $-A-NQ(-Z-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)(-C(R^{11})_2-C(R^{11})_2-R^9)$ ，其中 A 為亞甲氧羰基 $(-CH_2-O-CO-)$ ，各個 R^{11} 係獨立地選自氫和氖；及各個 R^9 係獨立地選自氯 $(-Cl)$ 、溴 $(-Br)$ 、碘 $(-I)$ 、烷基磺酸酯 $(-OSO_2R^{40})$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} 烷基) 和 C_{1-4} (全)氟烷基磺酸酯 $(-OSO_2R^{40})$ ，其中 R^{40} 係選自 C_{1-4} (全)氟烷基)及該化學治療部分為 $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2。

[0089] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 $-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R^9 係獨立地選自氯 $(-Cl)$ 、溴 $(-Br)$ 、碘 $(-I)$ 、甲基磺醯基氧基 $(-OSO_2CH_3)$ 、和三氟甲基磺醯基氧基 $(-OSO_2CF_3)$ 。

[0090] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 $-CH_2-N(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R^9 係獨立地選自氯 $(-Cl)$ 、溴 $(-Br)$ 、碘 $(-I)$ 、甲基磺醯基氧基 $(-OSO_2CH_3)$ 、和三氟甲基磺醯基氧基 $(-OSO_2CF_3)$ 。

[0091] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 $-N^+(-O^-)(-CH_2-mD_m-CH_2-nD_n-R^9)_2$ ，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R^9 係獨立地選自氯 $(-Cl)$ 、溴 $(-Br)$ 、碘 $(-I)$ 、甲基磺醯基氧基 $(-OSO_2CH_3)$ 、和三氟甲

基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0092] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R⁹ 係獨立地選自 氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0093] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -N(-O-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R⁹ 係獨立地選自 氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0094] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -CH₂-N(-O-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R⁹ 係獨立地選自 氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0095] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -O-N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R⁹ 係獨立地選自 氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0096] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -CH₂-O-N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R⁹ 係獨立地選自 氯(-

-Cl)、溴 (-Br)、碘 (-I)、甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CF₃)。

[0097] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -CO-N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CF₃)。

[0098] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -CH₂-CO-N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CF₃)。

[0099] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -O-CO-N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CF₃)。

[0100] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -CH₂-O-CO-N(-CH_{2-m}D_m-CH_{2-n}D_n-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基 (-OSO₂CF₃)。

[0101] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含 -N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選自

氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0102] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0103] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0104] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0105] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0106] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0107] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選

自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0108] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0109] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0110] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0111] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中 m 和 n 係獨立地選自 0、1、和 2，及，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0112] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，該化學治療部分包含-CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選自氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、甲基磺醯基氧基(-OSO₂CH₃)、和三氟甲基磺醯基氧基(-OSO₂CF₃)。

[0113] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，R⁶ 係選自

羧酸(-COOH)、羧肟酸(-CONR¹²OH)、硼酸(-B(OH)(OR¹²)、次膦酸或其衍生物(-PO(OH)R¹²)、和膦酸或其衍生物(-PO(OH)(OR¹²))、亞磺酸(-SOOH)、磺酸(-SO₂OH)、磺醯胺(-SO₂NHR¹²或-NHSO₂R¹²)、磺醯亞胺或醯基磺醯亞胺(-SO₂NHCOR¹²或-CONHSO₂R¹²)、磺醯脲(-SO₂NHCONHR¹²或-NHCONHSO₂R¹²)、醯胺(-CONHR¹²或-NHCOR¹²)、醯基氰醯胺(-CONHCN)、2,2,2-三氟乙-1-醇(-CH(CF₃)OH)、2,2,2-三氟甲基酮及其水合物(-COCF₃和-C(OH)₂CF₃)、酸性雜環及前述任何一者之環狀互變異構物、和酸性側氧碳環或環狀多酮(polyones)及前述任何一者之共振形式；其中 R¹² 係選自氫、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 氟烷基、C₃₋₆ 環烷基、和 C₆₋₁₀ 芳基。

[0114] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，酸性雜環和環狀互變異構物係選自 1H-四唑、5-側氧基-1,2,4-噁二唑、5-側氧基-1,2,4-噻二唑、5-硫酮基-1,2,4-噁二唑、噻唑啉二酮、噁唑啉二酮、噁二唑啉二酮、3-羥基異噁唑、3-羥基異噻唑、1-羥基-咪唑、1-羥基-吡唑、1-羥基-三唑、1H-咪唑-2-醇、四唑-5-硫醇、3-羥基喹啉-2-酮、4-羥基喹啉-2-酮、特窗酸、四密酸(tetramic 酸)、巯基唑類諸如氫硫基-1H-咪唑、亞磺醯基-1H-咪唑、磺醯基-1H-咪唑、氫硫基-1H-三唑、亞磺醯基-1H-三唑、磺醯基-1H-三唑、氫硫基-1H-1,2,4-三唑、亞磺醯基-1H-1,2,4-三唑、磺醯基-1H-1,2,4-三唑、氫硫基-1,4-二氫-1,2,4-三唑-5-酮、亞磺醯基-1,4-二氫-1,2,4-三唑-5-酮、磺醯基-1,4-二氫-

1,2,4-三唑-5-酮、氫硫基 1H-四唑、氫硫基 2H-四唑、亞磺醯基 1H-四唑、亞磺醯基 2H-四唑、磺醯基 1H-四唑、磺醯基 2H-四唑、和磺醯亞胺醯胺。

[0115] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，酸性側氧碳環或環狀多酮(polyones)及共振形式係選自環戊烷-1,3-二酮、方酸、方醯胺、混合 squaramate、和 2,6-二氟苯酚。

[0116] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^6 係選自 -COOH、-S(O)OH、-SO₂OH、-P(O)(OH) R^{12} 、-P(O)(OH)(OR¹²)、-SO₂NHR¹²、-NHSO₂R¹²、-SO₂NHCOR¹²、-CONHSO₂R¹²、-SO₂NHCONHR¹²、-CONHCN、1H-四唑-基-、5-側氧基-1,2,4-噁二唑、5-側氧基-1,2,4-噻二唑、5-硫酮基-1,2,4-噁二唑、噻唑啉二酮、噁唑啉二酮、噁二唑啉二酮、3-羥基異噁唑、3-羥基異噻唑、環戊烷-1,3-二酮、方酸、方醯胺、和混合 squaramate；其中 R^{12} 係選自氫、C₁₋₄ 烷基、和 C₃₋₅ 環烷基。

[0117] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^6 係選自 -COOH、-S(O)OH、-P(O)(OH)H、-CONHSO₂CH₃、-CONHSO₂CF₃、-SO₂NHCOCH₃、-SO₂NHCOCF₃、-NHSO₂CH₃、-NHSO₂CF₃、1H-四唑-基-、5-側氧基-1,2,4-噁二唑-基-、5-側氧基-1,2,4-噻二唑-基-、5-硫酮基-1,2,4-噁二唑-基-、噻唑啉二酮-基-、噁唑啉二酮-基-、噁二唑啉二酮-基-、3-羥基異噁唑-基-、3-羥基異噻唑-基-、特窗

酸-基-、四密酸(tetramic 酸)-基-、和環戊烷-1,3-二酮-基-。

[0118] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^6 係選自 -COOH、-S(O)OH、-P(O)(OH)H、-CONHSO₂CH₃、-CONHSO₂CF₃、-SO₂NHCOCH₃、-SO₂NHCOCH₃、-SO₂NHCOCF₃、-NHSO₂CF₃、-NHSO₂CF₃、和 1H-四唑-5-基-。

[0119] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^6 係選自 -COOH、-S(O)OH、-P(O)(OH)H、和 1H-四唑-基-。

[0120] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^6 為 -COOH。

[0121] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，各個 R^7 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、和 C₁₋₄ 烷基，或二個變 R^7 與其所鍵結之碳原子一起形成 C₃₋₅ 環烷基環。

[0122] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，各個 R^7 係獨立地選自氫、氖、氟、羥基、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、和三級丁基，或二個變 R^7 與其所鍵結之碳原子一起形成環丙基環或環丁基環。

[0123] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，各個 R^7 係獨立地選自氫、氖、氟、羥基、和甲基。

[0124] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，各個 R^7 係獨立地選自氫和氖。

[0125] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，各個 R^7 為氫。

[0126] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^8 係選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、和環丙基。

[0127] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^8 係選自氫、氖、鹵素、羥基、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲氧基、和環丙基。

[0128] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、三級丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、和三氟甲氧基。

[0129] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^8 為甲基。

[0130] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^8 為氫。

[0131] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-4} 烷基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮原子一起形成 3-至 5-員雜環。

[0132] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， L 為 $(-X-)_a$ ，其中 a 係選自 0、1、2、3、和 4、和 X 係選自氧 $(-O-)$ 、硫 $(-S-)$ 、亞磺醯基 $(-SO-)$ 、磺醯基 $(-SO_2-)$ 、羰基 $(-CO-)$ 、 $-C(R^{16})_2-$ ，其中 R^{16} 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、和 C_{1-4} 烷基、和胺基 $(-NR^{17}-)$ ，其中 R^{17} 係選自氫、甲基、和乙基。

[0133] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，包含係選

自鍵(“-”)、亞甲基(-CH₂-)、氟亞甲基(-CFH-)、二氟亞甲基(-CF₂-)、羥亞甲基(-C(OH)H-)、乙烷-1,1-二基(-CHCH₃-)、丙烷-2,2-二基(-C(CH₃)₂-)、丙烷-1,1-二基(-CH(CH₂-CH₃)-)、氧(-O-)、硫(-S-)、亞磺醯基(-SO-)、磺醯基(-SO₂-)、羰基(-CO-)、和胺基(-NR¹⁷-)，其中 R¹⁷ 係選自氫、甲基、及乙基。

[0134] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，包含係選自鍵(“-”)、亞甲基(-CH₂-)、氟亞甲基(-CFH-)、二氟亞甲基(-CF₂-)、羥亞甲基(-C(OH)H-)、乙烷-1,1-二基(-CHCH₃-)、丙烷-2,2-二基(-C(CH₃)₂-)、氧(-O-)、磺醯基(-SO₂-)、羰基(-CO-)、和胺基(-NR¹⁷-)，其中 R¹⁷ 係選自氫和甲基。

[0135] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，a 為 2 及各個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為乙烷-1,2-二基(-CH₂-CH₂-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為乙烷-1,1-二基(-CHCH₃-)及 L 為丙烷-1,2-二基(-CH₂-CHCH₃-)；一個 X 為乙烷-1,1-二基(-CHCH₃-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為丙烷-1,2-二基(-CHCH₃-CH₂-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為羥亞甲基(-CHOH-)及 L 為羥基乙烷-1,2-二基(-CH₂-CHOH-)；一個 X 為羥亞甲基(-CHOH-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為羥基乙烷-1,2-二基(-CHOH-CH₂-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為氟亞甲基(-CFH-)、及 L 為氟乙烷-1,2-二基(-CH₂-CHF-)；一個 X 為氟亞甲基(-CFH-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為氟乙烷-1,2-二基(-CHF-CH₂-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為二氟亞

甲基(-CF₂-)、及 L 為二氟乙烷-1,2-二基(-CH₂-CF₂-)；一個 X 為二氟亞甲基(-CF₂-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為二氟乙烷-1,2-二基(-CF₂-CH₂-)；一個 X 為羰基(-CO-)和一個 X 為胺基(-NR¹⁷-)及 L 為羰基胺基(-CO-NR¹⁷-)；一個 X 為胺基(-NR¹⁷-)和一個 X 為羰基(-CO-)及 L 為胺羰基(-NR¹⁷-CO-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為胺基(-NR¹⁷-)及 L 為亞甲基胺基(-CH₂-NR¹⁷-)；一個 X 為胺基(-NR¹⁷-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為胺基亞甲基(-NR¹⁷-CH₂-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為氧(-O-)及 L 為亞甲氧基(-CH₂-O-)；一個 X 為氧(-O-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為氧基亞甲基(-O-CH₂-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為硫(-S-)及 L 為亞甲硫基(-CH₂-S-)；一個 X 為硫(-S-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為硫基亞甲基(-S-CH₂-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為亞磺醯基(-SO-)及 L 為亞甲基亞磺醯基(-CH₂-SO-)；一個 X 為亞磺醯基(-SO-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為亞磺醯基亞甲基(-SO-CH₂-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為磺醯基(-SO₂-)及 L 為亞甲基磺醯基(-CH₂-SO₂-)；一個 X 為磺醯基(-SO₂-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為磺醯基亞甲基(-SO₂-CH₂-)；一個 X 為亞甲基(-CH₂-)和一個 X 為羰基(-CO-)及 L 為亞甲羰基(-CH₂-CO-)；或一個 X 為羰基(-CO-)和一個 X 為亞甲基(-CH₂-)及 L 為羰基亞甲基(-CO-CH₂-)；其中 R¹⁷ 係選自氫、甲基、和乙基。

[0136] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，a 為 2 及 L

係選自乙烷-1,2-二基(-CH₂-CH₂-)、丙烷-1,2-二基(-CH₂-CHCH₃-或-CHCH₃-CH₂-)、羥基乙烷-1,2-二基(-CH₂-CHOH-或-CHOH-CH₂-)、羰基胺基(-CO-NR¹⁷-)、胺羰基(-NR¹⁷-CO-)、亞甲基胺基(-CH₂-NR¹⁷-)、胺基亞甲基(-NR¹⁷-CH₂-)、亞甲氧基(-CH₂-O-)、氧基亞甲基(-O-CH₂-)、亞甲硫基(-CH₂-S-)、硫基亞甲基(-S-CH₂-)、亞甲基磺醯基(-CH₂-SO₂-)、磺醯基亞甲基(-SO₂-CH₂-)、亞甲羰基(-CH₂-CO-)、和羰基亞甲基(-CO-CH₂-)，其中 R¹⁷ 係選自氫和甲基。

[0137] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R¹ 和 R⁵ 中至少一者係獨立地選自鹵素、-N(R¹⁰)₂、-N⁺(-O⁻)(R¹⁰)₂、-N(R¹⁰)(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、-CN、-COOR¹⁰、-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁₋₄ 烷基、經取代的 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、經取代的 C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷亞磺醯基、C₁₋₄ 烷磺醯基、C₁₋₄ 雜烷基、C₁₋₄ 雜烷氧基、C₁₋₄ 氟烷基、C₁₋₄ 氟烷氧基、C₃₋₅ 環烷基、C₃₋₅ 環烷氧基、和 C₄₋₈ 環烷基烷基；

各個 R¹⁰ 係獨立地選自氫、氖、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基，或二個變 R¹⁰ 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；及

R¹、R²、R³、R⁴、和 R⁵ 中的一者係選自 -N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、

$-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 。

[0138] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 和 R^5 中至少一者係獨立地選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、和 C_{3-5} 環烷氧基；

各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-3} 烷基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3-至 5-員雜環；及

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的一者係選自 $-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 。

[0139] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 和 R^5 之各者係獨立地選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺基、 C_{1-4} 烷磺基、 C_{1-4} 雜烷基、 C_{1-4} 雜烷

氧基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷氧基、和 C_{4-8} 環烷基烷基；

各個 R^{10} 係獨立地選自氫、氖、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，或二個變 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；及

R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者係選自 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、和 $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ 、和 $-OSO_2CF_3$ 。

[0140] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 和 R^5 各者係獨立地選自鹵素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、和 C_{3-5} 環烷氧基；

各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-3} 烷基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3-至 5-員雜環；及

R^2 、 R^3 、和 R^4 係中的一者選自 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-$

$\text{CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{CO-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CO-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{O-CO-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2\text{-O-CO-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 。

[0141] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 和 R^5 中的一者係獨立地選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 烷磺醯基、 C_{1-4} 雜烷基、 C_{1-4} 雜烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷氧基、和 C_{4-8} 環烷基烷基；

各個 R^{10} 係獨立地選自氫、氖、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，或二個變 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；及

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的一者係選自 $-\text{N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2\text{-N}(-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)$ 、 $-\text{O-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-O-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{CO-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{-CO-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、 $-\text{O-CO-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2\text{-O-CO-N}(-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 。

[0142] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 和 R^5 中的一者係獨立地選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、

$-\text{NR}^{10}(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、和 C_{3-5} 環烷氧基；

各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-3} 烷基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3-至 5-員雜環；及

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的一者係選自 $-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(-\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}^+(-\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 。

[0143] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的其餘各者係獨立地選自氫、氖、鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 烷磺醯基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 雜烷基、 C_{1-4} 雜烷氧基、和 C_{4-8} 環烷基；及

各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-4} 烷基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環。

[0144] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的其餘各者係獨立地選自

氫、氖、鹵素、 $-\text{NR}^{10}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 氟烷基、和 C_{1-4} 氟烷氧基，及

各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-4} 烷基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3-至 5-員雜環。

[0145] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^1 和 R^5 中之另一者為氫。

[0146] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，中的其餘各者 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 為氫。

[0147] 在式(1)化合物之某些實施態樣中， R^2 、 R^3 、和 R^5 為氫。

[0148] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 係選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}^+(-\text{O}^-)(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{OR}^{10})(\text{R}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{S}(=\text{O})\text{R}^{10})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{C}(\text{O})\text{R}^{10})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺基、 C_{1-4} 烷磺基、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{1-6} 烷基、經取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代的 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、經取代的 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、經取代的 C_{3-6} 環烷氧基、 C_{4-12} 環烷基烷基、經取代的 C_{4-12} 環烷基烷基、 C_{6-10} 芳基、經取代的 C_{6-10} 芳基、 C_{7-16} 芳烷基、經取代的 C_{7-16} 芳烷基、 C_{1-6} 雜烷基、經取代的 C_{1-6} 雜烷基、 C_{1-6} 雜烷氧

基、經取代的 C_{1-6} 雜烷氧基、 C_{3-6} 雜環烷基、經取代的 C_{3-6} 雜環烷基、 C_{4-12} 雜環烷基烷基、經取代的 C_{4-12} 雜環烷基烷基、 C_{5-10} 雜芳基、經取代的 C_{5-10} 雜芳基、 C_{6-16} 雜芳烷基、和經取代的 C_{6-16} 雜芳烷基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫、氖、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基，或二個變 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；及

R^5 為氫。

[0149] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 係選自鹵素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺基、 C_{1-4} 烷磺基、 C_{1-4} 雜烷基、 C_{1-4} 雜烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷氧基、和 C_{4-8} 環烷基烷基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫、氖、 C_{1-4} 烷基、和 C_{1-4} 烷氧基，或二個變 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；及

R^5 為氫。

[0150] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 係選自鹵素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、和 C_{3-5} 環烷氧基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-3} 烷基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3-至 5-員雜環；及

R^5 為氫。

[0151] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 和 R^5 各者係獨立地選自鹵素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-CON(R^{10})_2$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺基、 C_{1-4} 烷磺基、 C_{1-4} 雜烷基、 C_{1-4} 雜烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷氧基、和 C_{4-8} 環烷基烷基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫、氖、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；

R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者係選自 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、和 $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ 、和 $-OSO_2CF_3$ ；

R^2 、 R^3 、和 R^4 中的其餘各者為氫；

R^6 係選自 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、 $-P(O)(OH)H$ 、和 1H-四唑；

各個 R^7 係獨立地選自氫、甲基、羥基、和氟；

R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、環丁基、三級丁基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、和 C_{1-4} 氟烷氧基；及

L 係選自鍵“-”、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO-NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、和 $-\text{COCH}_2-$ ，其中 R^{17} 係選自氫、甲基、和乙基。

[0152] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 和 R^5 各者係獨立地選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、和 C_{3-5} 環烷氧基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-3} 烷基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3-至 5-員雜環；

R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者係選自 $-\text{N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)$ 、 $-\text{O-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O-CO-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2\text{O-CO-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 。

R^2 、 R^3 、和 R^4 中的其餘各者為氫；

R^6 為 $-\text{COOH}$ ；

各個 R^7 係選自氫、甲基、羥基、和氟；

R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、三級丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、和三氟甲氧基；及

[0153] L 係選自鍵“-”、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、和 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ，其中 R^{17} 係選自氫和甲基。

[0154] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 係選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 烷磺醯基、 C_{1-4} 雜烷基、 C_{1-4} 雜烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環烷氧基、和 C_{4-8} 環烷基烷基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫、氟、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；

R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的一者係選自 $-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{O}-\text{N}$

$(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ；

R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的其餘各者為氫；

R^6 係選自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ 、和 1H-四唑；

各個 R^7 係獨立地選自氫、甲基、羥基、和氟；

R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、環丁基、三級丁基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、和 C_{1-4} 氟烷氧基；及

L 係選自鍵“-”、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、和 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ，其中 R^{17} 係選自氫、甲基、和乙基。

[0155] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 係選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、和 C_{3-5} 環烷氧基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-3} 烷基，或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3-至 5-員雜環；

R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的一者係選自 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ ，和 $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ 、和 $-OSO_2CF_3$ 。

R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的其餘各者為氫；

R^6 為 $-COOH$ ；

各個 R^7 係選自氫、甲基、羥基、和氟；

R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、三級丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、和三氟甲氧基；及

L 係選自鍵“ $-$ ”、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR^{17}-$ 、 $-CO-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、 $-CF_2-CH_2-$ 、 $-CO-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CO-$ 、 $-CH_2-NR^{17}-$ 、 $-NR^{17}-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-SO_2-$ 、 $-CH_2-CO-$ 、和 $-CO-CH_2-$ ，其中 R^{17} 係選自氫和甲基。

[0156] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^5 係選自鹵素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-N^+(-O^-)(R^{10})_2$ 、 $-N(R^{10})(OR^{10})$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、

-CON(R¹⁰)₂、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷亞磺基、C₁₋₄ 烷磺基、C₁₋₄ 雜烷基、C₁₋₄ 雜烷氧基、C₁₋₄ 氟烷基、C₁₋₄ 氟烷氧基、C₃₋₅ 環烷基、C₃₋₅ 環烷氧基、和 C₄₋₈ 環烷基烷基；其中各個 R¹⁰ 係獨立地選自氫、氖、C₁₋₄ 烷基和 C₁₋₄ 烷氧基，或二個變 R¹⁰ 與其所鍵結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；

R¹、R²、R³、和 R⁴ 中的一者係選自 -N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、和 -CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹ 係獨立地選自 -Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃、和 -OSO₂CF₃；

R¹、R²、R³、和 R⁴ 中的其餘各者為氫；

R⁶ 係選自 -COOH、-S(O)OH、-P(O)(OH)H、和 1H-四唑；

各個 R⁷ 係獨立地選自氫、甲基、羥基、和氟；

R⁸ 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、環丁基、三級丁基、羥基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 氟烷基、和 C₁₋₄ 氟烷氧基；

L 係選自鍵“-”、-CH₂-、-C(OH)H-、-CHCH₃-、-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-O-、-、-SO₂-、-NR¹⁷-、-CO-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CHCH₃-、-CHCH₃-CH₂-、-CH₂-CHOH-、

-CHOH-CH₂-、-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-、-CO-NR¹⁷-、
-NR¹⁷-CO-、-CH₂-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-
、-CH₂-S-、-S-CH₂-、-CH₂-SO₂-、-SO₂-CH₂-、-CH₂-CO-
、和 -CO-CH₂-，其中 R¹⁷ 係選自氫、甲基、和乙基。

[0157] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R⁵ 係選自鹵素、-N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰(OR¹⁰)、-NO₂、-NO、
-OH、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₄ 烷硫基、C₁₋₄ 烷亞磺醯
基、C₁₋₄ 氟烷基、C₁₋₄ 氟烷氧基、C₃₋₅ 環烷基、和 C₃₋₅ 環
烷氧基；其中各個 R¹⁰ 係獨立地選自氫和 C₁₋₃ 烷基，或二
個 R¹⁰ 與其所鍵結之氮一起形成 3-至 5-員雜環；

R¹、R²、R³、和 R⁴ 中的一者係選自 -N(-CH₂-CH₂-
R⁹)₂、-CH₂-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、
-CH₂-N⁺(-O⁻)(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-
CH₂-R⁹)、-CH₂-N(-O-CH₂-CH₂-R⁹)(-CH₂-CH₂-R⁹)、-O-N(-
CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CH₂-O-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-CO-N(-CH₂-
CH₂-R⁹)₂、-CH₂-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂、-O-CO-N(-CH₂-
CH₂-R⁹)₂、和 -CH₂-O-CO-N(-CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中各個 R⁹
係獨立地選自 -Cl、-Br、-I、-OSO₂CH₃、和 -OSO₂CF₃；

R¹、R²、R³、和 R⁴ 中的其餘各者為氫；

R⁶ 為 -COOH；

各個 R⁷ 係選自氫、甲基、羥基、和氟；

R⁸ 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、
三級丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲
基、和三氟甲氧基；

L 係選自鍵“-”、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-$
 CH_2- 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CO}-$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、
 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、和 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ，其中 R^{17}
 係選自氫和甲基。

[0158] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 和 R^5 中的一者係選自 $-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-$
 $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(-\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}^+(-\text{O}^-)$
 $(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$
 $\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、和
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自
 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的其餘各者為氫；

R^6 係選自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ 、和 1H-四
 唑；

各個 R^7 係獨立地選自氫、甲基、羥基、和氟；

R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、
 丁基、異丁基、環丁基、三級丁基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、
 C_{1-4} 氟烷基、和 C_{1-4} 氟烷氧基；及

L 係選自鍵“-”、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$

、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、和 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ，其中 R^{17} 係選自氫、甲基、和乙基。

[0159] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 和 R^5 中的一者係選自 $-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(-\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}^+(-\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的其餘各者為氫；

R^6 為 $-\text{COOH}$ ；

各個 R^7 係選自氫、甲基、羥基、和氟；

R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、三級丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、和三氟甲氧基；及

L 係選自鍵“ $-$ ”、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-$

CH_2- 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CO}-$ 、
 $-\text{CH}_2-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、
 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 、和 $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ ，其中 R^{17}
 係選自氫和甲基。

[0160] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 係選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{N}^+(-\text{O}^-)(\text{R}^{10})_2$ 、
 $-\text{N}(\text{R}^{10})(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、
 $-\text{CON}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、
 C_{1-4} 烷亞磺基、 C_{1-4} 烷磺基、 C_{1-4} 雜烷基、 C_{1-4} 雜烷
 氧基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、 C_{3-5} 環
 烷氧基、和 C_{4-8} 環烷基烷基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自
 氫、氟、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，或二個變 R^{10} 與其所鍵
 結之氮一起形成 3 至 6 員雜環；

R^4 係選自 $-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、
 $-\text{N}^+(-\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}^+(-\text{O}^-)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、
 $-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)$ 、
 $-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、
 $-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、
 $-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CO}-\text{N}(-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、
 $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ 、和 $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ 。

R^2 、 R^3 、和 R^5 各者為氫；

R^6 係選自 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$ 、和 1H-四
 唑；

各個 R^7 係獨立地選自氫、甲基、羥基、和氟；

R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、環丁基、三級丁基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、和 C_{1-4} 氟烷氧基；及

L 係選自鍵“-”、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{OH})\text{H}-$ 、 $-\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCH}_3-$ 、 $-\text{CHCH}_3\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CO-NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{17}-$ 、 $-\text{NR}^{17}\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、和 $-\text{COCH}_2-$ ，其中 R^{17} 係選自氫、甲基、和乙基。

[0161] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，

R^1 係選自鹵素、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NR}^{10}(\text{OR}^{10})$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 烷亞磺醯基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{3-5} 環烷基、和 C_{3-5} 環烷氧基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫或 C_{1-3} 烷基；或二個 R^{10} 與其所鍵結之氮一起形成 3-至 5-員雜環；

R^4 係選自 $-\text{N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{O}^-)(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{N}(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)$ 、 $-\text{O-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{O-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CO-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{O-CO-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ 、和 $-\text{CH}_2\text{O-CO-N}(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、

-OSO₂CH₃、和 -OSO₂CF₃。

R²、R³、和 R⁵ 各者為氫；

R⁶ 為 -COOH；

各個 R⁷ 係選自氫、甲基、羥基、和氟；

R⁸ 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、三級丁基、羥基、甲氧基、乙氧基、異丙氧基、三氟甲基、和三氟甲氧基；及

L 係選自鍵“-”、-CH₂-、-C(OH)H-、-CHCH₃-、
-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-O-、-NR¹⁷-、-CO-、-CH₂-CH₂-、
-CH₂-CHCH₃-、-CHCH₃-CH₂-、-CH₂-CHOH-、-CHOH-
CH₂-、-CH₂-CF₂-、-CF₂-CH₂-、-CO-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CO-、
-CH₂-NR¹⁷-、-NR¹⁷-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-S-、
-S-CH₂-、-CH₂-SO₂-、-CH₂-CO-、和 -CO-CH₂-，其中 R¹⁷
係選自氫和甲基。

[0162] 在某些實施態樣中，R⁸ 係選自氫、氖、C₁₋₆ 烷基、經取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 雜烷基、經取代的 C₁₋₆ 雜烷基、C₃₋₆ 環烷基、經取代的 C₃₋₆ 環烷基、-COOR¹⁰、C₁₋₄ 氟烷基、C₃₋₆ 環烷基、和苯基；

[0163] 在某些實施態樣中，R⁸ 係選自氫、氖、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 氟烷基、和環丙基。

[0164] 在某些實施態樣中，R⁸ 係選自氫、氖、甲基、乙基、丙基、異丙基、丁基、異丁基、三級丁基、三氟甲基、和環丙基。

[0165] 在某些實施態樣中，L 為 -(X)_a-，其中，各個

X 係獨立地選自鍵("-")、 $-C(R^{16})_2-$ ，其中各個 R^{16} 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基，或二個 R^{16} 與其所鍵結之碳一起形成 C_{3-6} 環烷基環或 C_{3-6} 雜環烷基環、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、和 $-N(R^{17})-$ ，其中 R^{17} 係選自氫和 C_{1-4} 烷基；及 a 係選自 0、1、2、3、和 4。

[0166] 在某些實施態樣中，L 係選自鍵("-")、亞甲基($-CH_2-$)、氟亞甲基($-CFH-$)、二氟亞甲基($-CF_2-$)、羥亞甲基($-C(OH)H-$)、乙烷-1,1-二基($-CHCH_3-$)、丙烷-2,2-二基($-C(CH_3)_2-$)、丙烷-1,1-二基($-CH(CH_2-CH_3)-$)、亞磺醯基($-SO-$)、磺醯基($-SO_2-$)、和羰基($-CO-$)。

[0167] 在某些實施態樣中，L 係選自鍵("-")、亞甲基($-CH_2-$)、氟亞甲基($-CFH-$)、二氟亞甲基($-CF_2-$)、羥亞甲基($-C(OH)H-$)、乙烷-1,1-二基($-CHCH_3-$)、丙烷-2,2-二基($-C(CH_3)_2-$)、磺醯基($-SO_2-$)、和羰基($-CO-$)。

[0168] 在某些實施態樣中，L 係選自乙烷-1,2-二基($-CH_2-CH_2-$)、丙烷-1,2-二基($-CH_2-CHCH_3$ 或 $-CHCH_3-CH_2-$)、羥基乙烷-1,2-二基($-CH_2-CHOH-$ 或 $-CHOH-CH_2-$)、氟乙烷-1,2-二基($-CH_2-CHF-$ 或 $-CHF-CH_2-$)、二氟乙烷-1,2-二基($-CH_2-CF_2-$ 或 $-CF_2-CH_2-$)、羰基胺基($-CO-NR^{17}-$)、亞甲基胺基($-CH_2-NR^{17}-$)、亞甲氧基($-CH_2-O-$)、亞甲基硫基(thiyl)($-CH_2-S-$)、亞甲基亞磺醯基($-CH_2-SO-$)、亞磺醯基亞甲基($-SO-CH_2-$)、亞甲基磺醯基($-CH_2-SO_2-$)、磺醯基亞甲基($-SO_2-CH_2-$)、亞甲基羰基($-CH_2-CO-$)、和羰基亞甲基

(-CO-CH₂-)，其中 R¹⁷ 係選自氫、甲基、和乙基。

[0169] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，β-碳原子之絕對立體化學為(R)。

[0170] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，β-碳原子之絕對立體化學為(S)。

[0171] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，β 碳原子之絕對立體化學為(R)組態，絕對軸立體化學(阻轉異構現象)為 R_a、和式(1)化合物之絕對立體化學為(R,R_a)。

[0172] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，β-碳原子之絕對立體化學為(R)組態，絕對軸立體化學(阻轉異構現象)為 S_a、和式(1)化合物之絕對立體化學為(R,S_a)。

[0173] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，β-碳原子之絕對立體化學為(S)組態，絕對軸立體化學(阻轉異構現象)為 R_a、和式(1)化合物之絕對立體化學為(S,R_a)。

[0174] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，β-碳原子之絕對立體化學為(S)組態，絕對軸立體化學(阻轉異構現象)為 S_a、和式(1)化合物之絕對立體化學為(S,S_a)。

[0175] 在某些實施態樣中，式(1)化合物係選自：

3-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸
(1)；

3-胺基-3-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸
(2)；

3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸
(3)；

3-胺基-4-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸
(4)；

(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁
酸(5)；

(3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁
酸(6)；

(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲氧基-苯基]
丁酸(7)；

(3S)-3-胺基-4-[3-[雙(2-氯乙基)胺基]-2,6-二甲基-苯
基]丁酸(8)；

(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-
甲基-丁酸(9)；

[0(2R)-2-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]
丙基]次膦酸(10)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(雙(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-
甲基-苯基]丁酸(11)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(雙(2-溴乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁
酸(12)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)
胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(13)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-
苯基]丁酸(14)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)
胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(15)；

(3S)-3-胺基-4-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]胺基]-4-側氧基-丁酸(16)；

(3S)-3-胺基-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺基]苯氧基]丁酸(17)；

(3R)-3-胺基-5-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]戊酸(18)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(氯甲基)胺甲醯基)氧基-2-甲基-苯基]丁酸(19)；

(3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基氧基甲基]-2-硝基-苯基]丁酸(20)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙氧基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(21)；

氧化 3-[(2R)-2-胺基-4-羥基-4-側氧基-丁基]-N,N-雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯胺(22)；及

(3R)-3-胺基-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基]苯基]丁酸(23)；

或前述任一者之藥學上可接受的鹽或鹽類。

[0176] 在前述化合物任一者之某些實施態樣中，藥學上可接受的鹽為鹽酸鹽。

[0177] 在前述化合物任一者之某些實施態樣中，藥學上可接受的鹽為二鹽酸鹽。

[0178] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，藥學上可接受的鹽為鹽酸鹽。

[0179] 在式(1)化合物之某些實施態樣中，藥學上可

接受的鹽為二鹽酸鹽。

[0180] 在某些實施態樣中，式(1)化合物為 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之選擇性受質。

[0181] 在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 10% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 20% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 30% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 40% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 50% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 60% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 70% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 80% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 90% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出至少 100% 之加巴噴丁 $V_{\max}$ 的 LAT1/4F2hc-依賴性 $V_{\max}$ 。

[0182] 在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物

顯出：LAT1/4F2hc 依賴性攝入為加巴噴丁(gabapentin)在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之 LAT1/4F2hc 依賴性攝入的至少 10%；及系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入為 L-白胺酸在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入的少於 50%。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出：LAT1/4F2hc 依賴性攝入為加巴噴丁(gabapentin)在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之 LAT1/4F2hc 依賴性攝入的至少 10%；及系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入為 L-白胺酸在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入的少於 40%。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出：LAT1/4F2hc 依賴性攝入為加巴噴丁(gabapentin)在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之 LAT1/4F2hc 依賴性攝入的至少 10%；及系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入為 L-白胺酸在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入的少於 30%。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出：LAT1/4F2hc 依賴性攝入為加巴噴丁(gabapentin)在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之 LAT1/4F2hc 依賴性攝入的至少 10%；及系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入為 L-白胺酸在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之系統 A、

系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入的少於 20%。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出：LAT1/4F2hc 依賴性攝入為加巴噴丁(gabapentin)在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之 LAT1/4F2hc 依賴性攝入的至少 10%；及系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入為 L-白胺酸在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入的少於 10%。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出：LAT1/4F2hc 依賴性攝入為加巴噴丁(gabapentin)在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之 LAT1/4F2hc 依賴性攝入的至少 10%；及系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入為 L-白胺酸在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入的少於 5%。在某些實施態樣中，本揭示所提供之化合物顯出：LAT1/4F2hc 依賴性攝入為加巴噴丁(gabapentin)在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之 LAT1/4F2hc 依賴性攝入的至少 10%；及系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入為 L-白胺酸在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測之系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入的少於 1%。

[0183] 式(1)化合物可修改成前藥以達成所要之藥物動力學性質。例如，經 β -取代的 β -胺基酸衍生物及經 β -取代的 β -胺基酸類似物之適當前藥係由 Gallop 等人揭示

於美國專利第 7,109,239 號、美國專利第 6,972,341 號、美國專利第 6,818,787 號及美國專利第 7,227,028 號。式 (1) 化合物之前藥包括 Gallop 等人所揭示及其它該項技術中已知的前藥系統。

化合物之合成

[0184] 本文所揭示之化合物可經由 1-10 流程中所示一般合成方法獲得。可用於合成本文所述之化合物、前驅物、和起始材料的一般合成方法在該項技術中可得者。可用於製備化合物及其中間物，及/或實施本文所述之方法的起始材料為市售可得者或可藉由眾所周知的合成方法製備 (March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, M. B. Smith, 第 7 版, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, USA, 2013 ; Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis, F. A. Carey 和 R. J. Sundberg, 第 5 版, Springer, 德國, 2010 ; Comprehensive Organic Transformations, 第 2 版、和 R. C. Larock, Wiley-VCH, Weinheim, 德國, 1999)。

[0185] 另外，如將熟習該項技術者顯而易見的：為了防止某些官能基發生不要的反應，必須使用習知保護基或保護策略。用於各種官能團的適當保護基以及用於保護和去保護特定官能基的適當條件為此項技術中所熟知的。另一方面，許多選擇性移除保護基而不會影響所要的分子結構之方法，也是該項技術中已知的 (Wuts 及 Greene,

Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 第 4 版, 2007, Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey)。

[0186] 應該理解的是：在給予一般或較佳方法條件(例如，反應溫度、反應時間、反應物的莫耳比、溶劑、壓力、等等)之情況下，也可使用其它方法條件。最佳反應條件可隨特定的反應物、溶劑、官能基，及所用保護基而改變，但該等條件可由熟習該項技術者藉由例行最佳化程序來確定。

[0187] 此外，本揭示所提供之某些化合物可含有一或多個立體異構源中心。因此，如果需要的話，該等化合物可製備或單離為純立體異構物，例如，為個別鏡像異構物、非鏡像異構物、阻轉異構物、旋轉異構物、或為富集立體異構物的混合物或外消旋物。所有該等立體異構物都包括在本揭示的範圍內。純立體異構物(或其富集混合物)可使用(例如)此項技術中所熟知的光學活性起始材料、立體選擇性試劑如手性觸媒和助劑來製備。或者，該等化合物的外消旋混合物可使用(例如)用亦為該項技術中熟知且容易適用於欲分離特之定化合物的手性固定相、手性解析劑、等等之層析法分離或部分富集。

[0188] 對於以各種取代模式合成 β -胺基酸的興趣已日益增長。根據取代基的位置和數目， β -胺基酸分類為(a) β^2 -(經單- α -取代的)，(b) β^3 -(經單- β -取代的)，(c) $\beta^{2,3}$ -(經 α, β -二-取代的)，(d) $\beta^{2,2}$ -(α, α -二-經取代的或 α -變-二經取

代的), (e) $\beta^{3,3}$ - (經 β,β -二-取代的或經 β -變-二取代的), (f) $\beta^{2,2,3}$ - (經 α,α,β -三-取代的), (g) $\beta^{2,3,3}$ - (經 α,β,β -三-取代的), 或(h) $\beta^{2,2,3,3}$ -((經 $\alpha,\alpha,\beta,\beta$ -四-取代的) 胺基酸。許多用於從商品或已知的起始材料合成於外消旋、富含鏡像-或非鏡像異構物或純形式的具有多種取代基的類型及數目之經保護的及未經保護的 β -胺基酸之方法為該項技術中熟知的(Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids, 第 2 版, E. Juaristi 及 V. Soloshonok, John Wiley & Sons, 2005, Hoboken, New Jersey, USA, 2005; Smith, Methods of Non- α -Amino Acid Synthesis, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1995; Cole, Tetrahedron, 1994, 50 (32), 9517-9582; Juaristi, 等人, Aldrich Chim. Acta, 1994, 27(1), 3-11; Lelais 及 Seebach, Biopolymers (Peptide Science), 2004, 76, 206-243; Sewald, Amino Acids, 1996, 11, 397-408; Seebach, 等人, Synthesis, 2009, (1), 1-32; 及 Abele 及 Seebach, Eur. J. Org. Chem., 2000, (1), 1-15)。

[0189] 特別地, 許多從商品或已知的起始材料製備經保護及未經保護的經 β^3 -取代的外消旋或光學活性 β -胺基酸、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體之方法為此項技術中所熟知的。

[0190] 在某些實施態樣中, 該等衍生物可用作為用於製備本揭示所提供之目標化合物的習知起始材料。在某些實施態樣中, 適當官能化之經保護的及未經保護的 β^3 -經取代的外消旋或光學活性 β -胺基酸、 β -胺基酸類似物、

或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體可用作為製備本揭示所提供之目標化合物的起始材料。

[0191] 在某些實施態樣中，起始材料可使用於彼等之完全經保護的形式，其中胺基或其合成同等物或前驅物及羧酸、次膦酸、亞磺酸、羧酸(生物)電子等排體或任何前述之合成同等物或前驅物經適當地保護。

[0192] 在某些實施態樣中，起始材料可使用於彼等之經半保護的形式，其中胺基或其合成同等物或前驅物係經保護及羧酸、次膦酸、亞磺酸、羧酸(生物)電子等排體官能基或任何前述之合成同等物或前驅物係未經保護或游離。

[0193] 在某些實施態樣中，起始材料可使用於彼等之經半保護的形式，其中胺基係未經保護或游離及羧酸、次膦酸、亞磺酸、羧酸(生物)電子等排體或任何前述之合成同等物或前驅物經適當地保護。

[0194] 在某些實施態樣中，起始材料可使用於彼等之完全未經保護的形式，其中胺基及羧酸、游離次膦酸、游離亞磺酸、或游離羧酸(生物)電子等排體或任何前述之合成同等物或前驅物係未經保護。

[0195] 在某些實施態樣中，經保護及未經保護的經 β^3 -取代的外消旋或光學活性 β -胺基酸、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體帶有連結 β^3 -碳原子至芳族環系統之化學官能基。在某些實施態樣中，芳族環系統係以錨固基團官能化，以便安裝化學治療部分。

[0196] 基礎經保護或未經保護的 β -胺基酸骨架的合成操作和修飾之方法為此項技術中所熟知的。在某些實施態樣中，可修改基礎 β -胺基酸骨架，以允許輔助分子官能性之區域選擇性和/或立體選擇性併入。輔助分子官能性可(例如)併入以調節與 LAT1 運輸蛋白之相互作用，例如，易位通過生物膜的功效(結合於 LAT1-運輸蛋白和 LAT1-媒介之運輸的能力)，輔助理化參數的調節，或調節生理活性 N-芥部分的活性，例如，細胞毒性。

[0197] 在某些實施態樣中，可修改基礎芳基環以允許區域選擇性併入可藉由使用此項技術中所熟知的試劑、方法和方案轉化為化學治療部分的官能基。

[0198] 在某些實施態樣中，可修改基礎芳基環以允許將輔助分子官能性之區域選擇性和/或立體選擇性併入芳烴骨架。輔助分子官能性可(例如)併入以調節與 LAT1 運輸蛋白之相互作用，例如，易位通過生物膜的功效(結合於 LAT1-運輸蛋白和 LAT1-媒介之運輸的能力)，或調節生理活性化學治療部分的活性，例如，細胞毒性。

[0199] 許多從商業或已知起始材料及使用方法和方法製備適當官能化或經取代、經保護的及未經保護的經 β^3 -取代的外消旋或光學活性 β -胺基酸、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體、任何前述之衍生物或前驅物的其它方法係描述於本文中、描述於先前技術中、或將是熟習該項技術者顯而易見的。因此，本揭示所提供之流程中提出的方法是說明性的而不是全面性的。

[0200] 參照流程 1，製備 N-芥官能化之 β -支鏈 β -胺基酸、 β -胺基酸類似物、或 β -胺基酸羧酸(生物)電子等排體之所選和代表性起始材料為式(A)化合物。此選擇以任何方式並不意為限制。

[0201] 參照流程 1，在某些實施態樣中 R^1 及/或 R^5 、和連結子 L 係如本文中所述定義；式(A)化合物中之 R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者在為 -E-MH，其中 E 為鍵("-")、氧原子(-O-)、亞甲基(-CH₂-)、亞甲氧基(-CH₂-O-)、羰基(-CO-)、或亞甲羰基(-CH₂-CO-)、及，其中 MH 為胺基(-NH₂)、羥基(-OH)、或巰基(-SH)。 R^2 、 R^3 、和 R^4 中的其餘各者為氫；各個 R^7 及各個 R^8 為氫。

[0202] 參照流程 1，例如，(a) 當 E 為鍵("-")和 MH 為胺基(-NH₂)時，-E-MH 相當於一級芳族胺基(-NH₂，苯胺)，(b) 當 E 為氧原子 (-O-)和 MH 為胺基(-NH₂)時，-E-MH 相當於一級 O-芳基 羥胺基(-O-NH₂)，(c) 當 E 為亞甲基(-CH₂-)和 MH 為胺基(-NH₂)時，-E-MH 相當於一級胺基甲基(-CH₂-NH₂，一級苯甲基胺)，(d) 當 E 為鍵("-")和 MH 為羥基(-OH)時，-E-MH 相當於芳族羥基(-OH，苯酚)，(e) 當 E 為亞甲基(-CH₂-)和 MH 為羥基(-OH)時，-E-MH 相當於羥甲基(-CH₂-OH，苯甲醇)，(f) 當 E 為亞甲氧基(-CH₂-O-)和 MH 為胺基(-NH₂)時，-E-MH 相當於一級 O-苯甲基羥胺基(-CH₂-O-NH₂)，(g) 當 E 為鍵("-")和 MH 為羥基(-OH)時，-E-MH 相當於芳族巰基(-SH，硫苯酚衍生物)，(h) 當 E 為亞甲基(-CH₂-)和 MH 為巰基(-SH)時，

-E-MH 相當於亞甲基巰基(-CH₂-SH，苯甲基硫醇)，(i) 當 E 為羰基(-C(=O)-)和 MH 為羥基(-OH)時，-E-MH 相當於芳族羧酸基(-CO-OH，苯甲酸)，(j) 當 E 為亞甲羰基(-CH₂-C(=O)-)和 MH 為羥基(-OH)時，-E-MH 相當於羧酸基(-CO-OH，苯甲酸)。

[0203] 熟習該項技術者應理解：在一些揭示之實施態樣中，下列流程中所提出之-E-MH 官能基中的基團“-E-”相當如本文所述之化學治療部分的組成之定義中的基團-A-。

[0204] 參照流程 1，在某些實施態樣中，式(A)化合物中之 R²⁰ 為經保護的羧基諸如羧基之低級烷酯(例如，甲基、乙基、或三級丁酯)，或苯甲酯衍生物(例如，苯甲基、五甲基苯甲基、或(4-甲氧基)苯甲基)。在某些實施態樣中，式(A)化合物中之 R²⁰ 為三級丁酯基團(CO₂tBu)。在某些實施態樣中，式(A)化合物中之 R²⁰ 為甲酯基團(CO₂Me)。

[0205] 參照流程 1，在某些實施態樣中，式(A)化合物中之 R²⁰ 為經保護的次膦酸衍生物，例如，1,1-二乙氧基乙基乙氧基膦基-1-酮(-P(=O)(OEt)[C(OEt)₂Me])(美國專利第 8,344,028 號；Baylis, Tetrahedron Lett, 1995, 36(51), 9385-9388；及 Burgos-Lepley, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 2333-2336)。在某些實施態樣中，式(A)化合物中之 R²⁰ 或者具有如該項技術中所述之經保護的膦酸酯和次膦酸酯 (Palacios, 等人, Chem. Rev., 2005,

105,899-931；及 Lejzak, 等人, J. Enzyme Inhibit., 1993, 7(2), 97-103)。

[0206] 參照流程 1，在某些實施態樣中，式(A)化合物中之 R^{20} 為經保護的亞磺酸前驅物衍生物，例如，2-巯基苯並噻唑(Carruthers, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5, 237-240；Carruthers, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 5, 3059-3064；及 Okawara, 等人, Chem. Lett., 1984, 2015；C. E. Burgos-Lepley, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 2333-2336)。

[0207] 參照流程 1，在某些實施態樣中，式(A)化合物中之 R^{20} 為未經保護或經保護的羧酸(生物)電子等排體，包括未經保護或未經保護的 1H-四唑(Ballatore, 等人, ChemMedChem, 2013, 8(3), 385-395；Bryans, 等人, 美國專利第 6,518,289 號；及 Burgos-Lepley, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2006, 16, 2333-2336)。

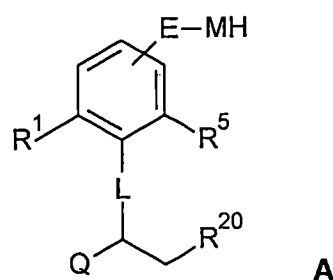
[0208] 參照流程 1，在式(A)化合物之某些實施態樣中，Q 為 N(H)-PG，其中 PG 為適當氮保護基，例如，三級丁氧基羰基(Boc)、烯丙基氧羰基(alloc)、苯甲氧基羰基(Cbz、Z)、乙氧基羰基、甲氧基羰基、(R/S)-1-苯基-乙氧基羰基、(R)-1-苯基-乙氧基羰基、(S)-1-苯基-乙氧基羰基、1-甲基-1-苯基-乙氧基羰基、甲醯基、乙醯基、三氟乙醯基、苯甲醯基、三苯基甲基(trityl)、4-甲氧基苯基-二苯基甲基、或二-(4-甲氧基苯基)-苯基甲基、等等。在某些實施態樣中，式(A)化合物中之 PG 為三級丁氧基羰基

(Boc)和 Q 為 N(H)Boc (N(H)CO₂tBu)。在式(A)化合物之某些實施態樣中，PG 為苯甲氧基羰基(Cbz, Z)，及 Q 為 N(H)-Cbz (N(H)COOBn)。在式(A)化合物之某些實施態樣中，PG 為乙醯基及 Q 為 N(H)-Ac (N(H)COMe)。

[0209] 參照流程 1，在式(A)化合物之某些實施態樣中，Q 為 N(PG)₂，其中 PG 為氮保護基諸如醯亞胺型保護基，例如，酞基或三級丁氧基羰基(Boc)。在式(A)化合物之某些實施態樣中，PG 為酞基及 Q 為 N(酞基)。在式(A)化合物之某些實施態樣中，PG 為三級丁氧基羰基及 Q 為 N(Boc)₂。

[0210] 參照流程 1，在式(A)化合物之某些實施態樣中，經保護的胺官能為亞胺，其中 Q 為 N 為 CR³⁰R³¹ 及 R³⁰ 和 R³¹ 各者係獨立地選自支鏈 C₁₋₄ 烷基、非支鏈 C₁₋₄ 烷基、經取代的芳基、非經取代的芳基；經取代的雜芳基、和非經取代的雜芳基。

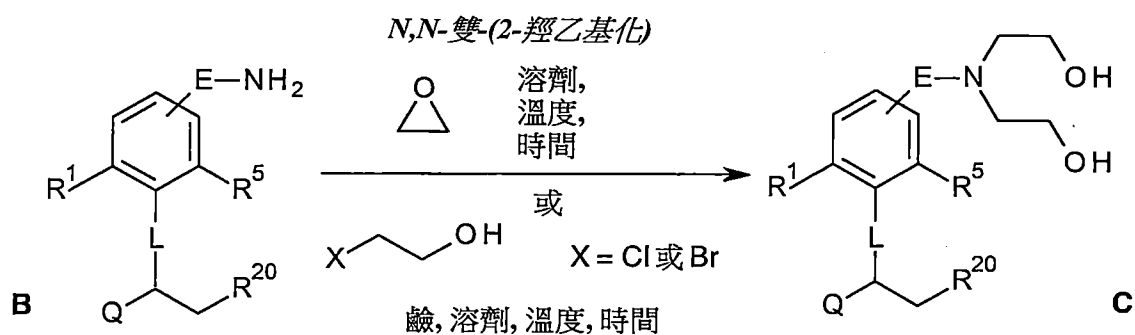
[0211] 因此，本揭示所提供之流程中提出的結構是說明性的而不是全面性的。



流程 1

[0212] 參照流程 2，在某些實施態樣中，R¹ 及 / 或 R⁵、R²⁰、E、連結子 L、及保護基 PG 和 Q 係如本文中所

述定義；式(C)中化合物之 R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者為 $-E-NH_2$ ，其中 E 為鍵(“-”)、氧原子 $(-O-)$ 、亞甲基 $(-CH_2-)$ 、或亞甲氧基 $(-CH_2-O-)$ ，且，其中 MH 為胺基 $(-NH_2)$ 致使 $-E-NH_2$ 相當於 a) 一級芳族胺基 $(-NH_2)$ ，苯胺)，b) 一級 O-芳基羥胺基 $(-O-NH_2)$ ，c) 一級胺基甲基 $(-CH_2-NH_2)$ ，或一級 O-苯甲基羥胺基 $(-CH_2-O-NH_2)$ 。 R^2 、 R^3 、和 R^4 其餘各者為氫；各個 R^7 及各個 R^8 為氫。X 為適當脫離基例如，氯 $(-Cl)$ 或溴 $(-Br)$ 。



流程 2

[0213] 參照流程 2，如在式(B)化合物中之一級胺基轉化至如在式(C)化合物中之 N,N-雙-(2-羥乙基)胺基(N,N-雙-(2-羥乙基化))可藉由使在適當溶劑(諸如約 25-75 vol.-% 乙酸水溶液(HOAc)、冰醋酸、水、四氫呋喃(THF)、乙醇(EtOH)、1,4-二噁烷、或前述之任何混合物中)的式(B)化合物與過量環氧乙烷(氧元)(約 4-20 當量)在約 $-20^{\circ}C$ 至約室溫的溫度下反應經約 12-48 小時而完成。或者，反應混合物可在密封反應容器中加熱從約 $80-140^{\circ}C$ 經可比較的時間(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121; Jordan, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10(8), 2625-

2633 ; Abela Medici, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, (20), 2258-2263 ; Feau, 等人, Org. Biomolecular Chem., 2009, 7(24), 5259-5270 ; Springer, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(2), 677-681 ; Taylor, 等人, Chem. Biol. Drug Des., 2007, 70(3), 216-226 ; Buss, 等人, J. Fluorine Chem., 1986, 34(1), 83-114 ; Larden 和 Cheung, Tetrahedron Lett., 1996, 37(42), 7581-7582 ; Spreitzer 和 Puschmann, Monatshefte für Chemie, 2007, 138(5), 517-522 ; Niculescu-Duvaz, 等人, J. Med. Chem., 2004, 47(10), 2651-2658 ; Weisz, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5(24), 2985-2988 ; Thorn, 等人, J. Org. Chem., 1975, 40(11), 1556-1558 ; Baraldini, 等人, J. Med. Chem., 2000, 53(14), 2675-2684 ; Zheng, 等人, Bioorg., Med., Chem., 2010, 18(2), 880-886 ; Gourdi, 等人, J. Med., Chem., 1990, 33(4), 1177-1186 ; Haines, 等人, J. Med. Chem., 1987, 30, 542-547 ; Matharu, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 3688-3691 ; 及 Kupczyk-Subotkowska, 等人, J. Drug Targeting, 1997, 4(6), 359-370)。

[0214] 參照流程 2，如式(B)化合物中之一級胺基轉化至如式(C)化合物中之 N,N-雙-(2-羥乙基)胺基(N,N-雙-(2-羥乙基化))可藉由使在適當溶劑諸如水中之式(B)化合物與過量約 2-5 當量的適當 2-鹵乙醇衍生物(例如，2-氯乙醇($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$)或 2-溴乙醇($\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$))，和約 2.0

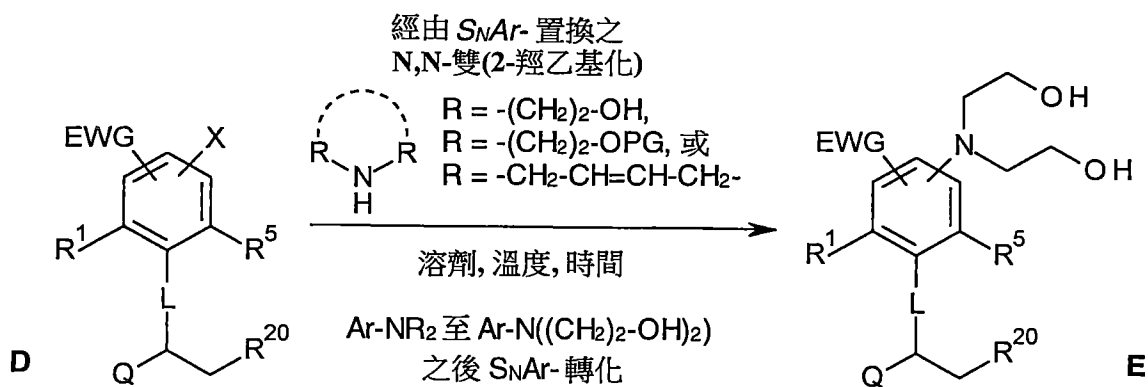
當量的適當無機鹼(諸如碳酸氫鈉(NaHCO_3)、碳酸鈉(Na_2CO_3)、或碳酸鈣(CaCO_3))在約回流溫度下反應經約 8-24 小時而完成。隨意地,反應可在催化量(約 10 mol-%)的碘化鉀(KI)存在下進行(Palmer, 等人, *J. Med. Chem.* 1990, 33(1), 112-121; Coggiola, 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, 15(15), 3551-3554; Verny 和 Nicolas, *J. Label. Compds Radiopharm.*, 1988, 25(9), 949-955; 及 Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21(3), 940-943)。

[0215] 參照流程 3, 在某些實施態樣中, 式(D)之缺電子芳基鹵化物(於芳基環以用於親核性芳族取代反應($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)之強拉電子取代基活化)為用於合併如在式(E)化合物中之 N,N-雙-(2-官能化之)乙基胺基的可用起始材料, 其中對應 N,N-雙-(2-官能化之)乙基胺基為 N,N-雙-(2-羥乙基)胺基。 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ -反應之常用脫離基(-X)包括鹵基(例如, 氟(-F)、氯(-Cl)、溴(-Br)), 在相對於脫離基之 2-或 4-位置(鄰-或對-位置)具有輔助活化基團。該等基團減少芳烴環的電子密度及增加對親核攻擊和脫離基(-X)的置換之敏感性。活化強拉電子基團(EWG)的實例包括三氟甲基(- CF_3)、氰基(-CN)、硝基(- NO_2)、醯胺(- $\text{CON}(\text{R}^{10})_2$)、和甲醯基(-CHO)。

[0216] 用於引入 N,N-雙-(2-羥乙基)胺基官能性之可用二級胺包括二乙醇胺($\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$)、經保護的二乙醇胺衍生物(例如, 經 O-苯甲基醚保護的二乙醇胺($\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn})_2$))、或推定 N,N-雙-(2-羥乙基)胺基之前

驅物，例如，3-吡咯啉。採用經 O-苯甲基醚保護的二乙醇胺 ($\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn})_2$) 或 3-吡咯啉必需使用該項技術中已熟知的方法將對應中間物取代產物轉化至帶有標靶 N,N-雙-(2-羥乙基)胺基的式(E)化合物。

[0217] 參照流程 3，在某些實施態樣中， R^1 及 / 或 R^5 、 R^{10} 、 R^{20} 、連結子 L、保護基 PG、和 Q、拉電子基團 (EWG)、脫離基 (-X)、和二級胺 HNR_2 係如本文中所述定義； R^1 及 / 或 R^5 也可表示拉電子基團 (EWG)；式 (G) 或式 (H) 之化合物中的 R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一或多者為適當脫離基 (-X))， R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一或多者為拉電子基團 (EWG)，較佳在相對於脫離基 X 之 2-或 4-位置； R^2 、 R^3 、和 R^4 中的其餘各者為氫； R^7 和 R^8 各者為氫。



流程 3

[0218] 參照流程 3，如式 (E) 化合物中之 N,N-雙(2-羥乙基)胺基衍生物可製備如下：經由以拉電子基團 (EWGs) 活化的式 (D) 之芳族鹵化物的親核性芳族取代反應 ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)，藉由與過量約 1.5-5 當量純的胺 (例如， $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ 、 $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OBn})_2$ 、或 3-吡咯啉)(弱鹼性反應條件) 或二級胺在極性非質子無水溶劑 (例如，無水

二甲亞砜(DMSO)、N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAc)、乙腈(MeCN)、1,4-二噁烷、四氫呋喃(THF)、或前述之混合物)中的溶液、在從約 80-200°C 的溫度下(密封管)反應經約 1-12 小時以提供式(E)之 N,N-雙(2-羥乙基)胺基-官能化之化合物。反應也可在觸媒(例如,銅粉(約 10 mol-%))的存在下進行(Atwell, 等人, J. Med. Chem., 2007, 50(6), 1197-1212; Palmer, 等人, J. Med. Chem., 1994, 37, 2175-2184; Palmer, 等人, J. Med. Chem., 1992, 35(17), 3214-3222; Palmer, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(1), 112-121; Davies, 等人, J. Med. Chem., 2005, 48(16), 5321-5328; Jordan, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10(8), 2625-2633; Dheyongera, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2005, 13(3), 689-698; Lin, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21(3), 940-943; 及 Ferlin, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2004, 12(4), 771-777)。

[0219] 參照流程 3, 將 N,N-雙-(2-苯甲氧基乙基)胺基轉化至 N,N-雙-(2-羥乙基)胺基之方法包括(例如)使用非均相觸媒(例如, 5-10%在碳之 Pd(Pd/C)或 Raney[®]-Nickel)在標準氫化反應條件下之苯甲基醚基團的催化氫解為該項技術中已知的(Vincent 及 Prunet, Tetrahedron Lett, 2006, 47(24), 4075-4077)。

[0220] 參照流程 3, N-芳基-3-吡咯啉部分之 3-吡咯啉環轉化至如式(E)化合物中之 N,N-雙-(2-羥乙基)胺基包

括 C=C-雙鍵使用 Lemieux-Johnson 試劑(四氧化鐵/過碘酸鈉, $\text{OsO}_4/\text{NaIO}_4$)之氧化裂解或藉由使用 O_3/O_2 -氣體混合物之臭氧分解。還原性後處理(work-up)(例如, 使用硼烷-二甲硫醚複合物 ($\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$)、三苯膦 (Ph_3P)、硫脲 ($\text{C}(=\text{S})(\text{NH}_2)_2$)、或鋅粉)產生中間物 N,N-雙(2-酮基乙基)胺基, 其接著可使用適當還原試劑(例如, 硼烷-THF 複合物 ($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$)、或硼氫化鈉 (NaBH_4))、在標準反應條件下還原成如式(E)化合物中之所要 N,N-雙-(2-羥乙基)胺基 (Palmer 及 Denny, *Synth. Commun.*, 1987, 17(5), 601-610)。

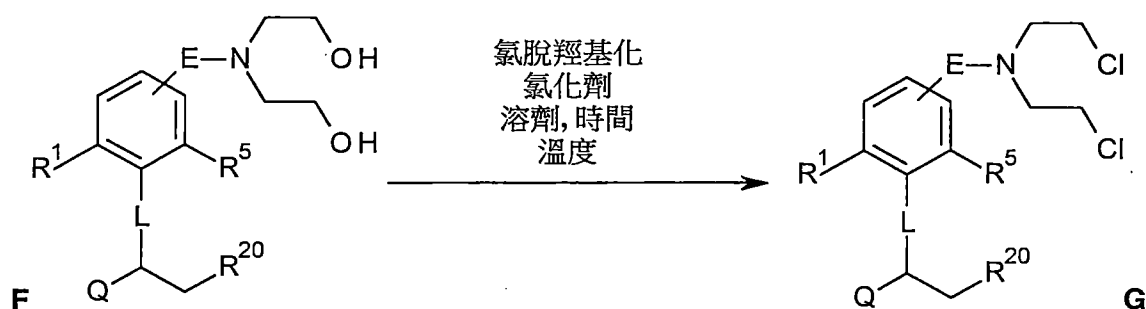
[0221] 通常, 氮芥的生物活性係以 N,N-雙(2-氯乙基)官能性的存在為基礎。由於 N,N-雙(2-氯乙基)官能性的強親電子特性, 化學治療與細胞毒性作用直接與 DNA 的烷基化有關。包括股間交聯(ICLs)的共價鍵聯之形成是高細胞毒性且涉及導致細胞死亡的基本細胞過程(包括 DNA 複製)之破壞。

[0222] 許多用於將一級醇轉化至一級烷基氯化物(包括 N,N-雙(2-羥乙基)胺基轉化至 N,N-雙(2-氯乙基)胺基)之方法和試劑為該項技術中已知的。最常見的方法包括在室溫下或在高溫下使用濃鹽酸(HCl)和各種硫或磷之無機氯化物(其以純的形式或為在惰性溶劑(諸如氯化烴、芳族烴、或極性非質子溶劑)中之溶液。其他可用的氯化方法和試劑包括(例如)三苯膦和三氯乙腈($\text{Ph}_3\text{P}/\text{Cl}_3\text{CCN}$)之組合、二氯化三苯膦(Ph_3PCl_2)(從 Ph_3P 和 Cl_2 製備)、氯化三

甲矽基和氯化鉍(III)($\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{BiCl}_3$)、 Ph_3P 和四氯化碳(CCl_4)之混合物、或在吡啶中之甲磺醯氯(MeSO_2Cl)在高溫下。

[0223] 參照流程 4，熟習該項技術者將可理解：在式(F)和式(G)之化合物中的特定官能基或保護基之存在決定氯脫羥基化反應之特定試劑、方法或反應條件的選擇。

[0224] 參照流程 4，在某些實施態樣中， R^1 及/或 R^5 、 R^{20} 、連結子 L、E、保護基 PG 和 Q 係如本文中所述定義；式(F)化合物中之 R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者為 -E-N,N-雙(2-羥乙基)胺基(-E-N($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$) $_2$)； R^2 、 R^3 、和 R^4 中的其餘各者為氫；及 R^7 和 R^8 各者為氫。



流程 4

[0225] 參照流程 4，在一些實施態樣中，式(F)化合物之 N,N-雙(2-羥乙基)可與過量的約 2-15 當量亞硫醯氯(SOCl_2)(以純的形式或為在無水有機溶劑(例如，二氯甲烷(DCM)、氯仿(CHCl_3)、1,2-二氯乙烷(DCE)、苯、或前述之任何混合物)中之溶液、在從約 0°C (冰浴) - 40°C 之溫度下或在回流下加熱反應經約 0.5-3 小時以提供式(M)或式(N)之化合物(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121; Jordan, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10(8),

2625-2633 ; Abela Medici, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, (20), 2258-2263 ; Taylor, 等人, Chem. Biol. Drug Des., 2007, 70(3), 216-226 ; Dheyongera, Bioorg. Med. Chem. 2005, 13(3), 689-698 ; Zheng, Bioorg. Med. Chem. 2010, 18(2), 880-886 ; Gourdi, J. Med. Chem., 1990, 33(4), 1177-1186 ; 及 Lin, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21(3), 940-943)。反應可隨意地在促進反應之催化量的氯化鋅(ZnCl_2)(10 mol-%至 40 mol-%)的存在下或在催化量的 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)的存在下進行(Squires, 等人, J. Org. Chem., 1975, 40(1), 134-136 ; 及 Abela Medici, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, (20), 2258-2263)。

[0226] 參照流程 4，在一些實施態樣中，也可使式(F)之 N,N-雙(2-羥乙基)化合物與過量的約 2-10 當量氧氯化磷(V)(磷醯氯， POCl_3)(以純的形式或為在無水有機溶劑(例如，苯、乙腈、吡啶、或前述之任何混合物)中之溶液)在從約 0°C (冰浴)至約室溫的溫度下反應。反應混合物也可在從約 80°C 至約回流溫度下加熱經約 0.5-6 小時以提供式(G)化合物(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121 ; Feau, 等人, Org. Biomolecular Chem., 2009, 7(24), 5259-5270 ; Valu, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(11), 3014-3019 ; P. G. Baraldini, 等人, J. Med., Chem., 2000, 53(14), 2675-2684 ; Gourdi, 等人, J., Med., Chem., 1990, 33(4), 1177-1186 ; Haines, 等人, J. Med. Chem.,

1987, 30, 542-547 ; 及 Matharu, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 3688-3691)。

[0227] 參照流程 4, 在一些實施態樣中, 也可使式 (F) 之 N,N-雙(2-羥乙基)化合物與過量四氯化碳(CCl_4)、隨意地在惰性溶劑(例如, 二氯甲烷(DCM))中、在過量三苯膦(Ph_3P)的存在下、在約室溫下反應經約 8-24 小時或在回流溫度下反應經約 2-6 小時以提供式 (G) 化合物(Buss, 等人, J. Fluorine Chem., 1986, 34(1), 83-114 ; 及 Kupczyk-Subotkowska, 等人, J. Drug Targeting, 1997, 4(6), 359-370)。

[0228] 參照流程 4, 在一些實施態樣中, 也可使式 (F) 之 N,N-雙(2-羥乙基)化合物與甲磺醯氯(MeSO_2Cl , MsCl)在無水吡啶中在約室溫下或在約 70-100°C 下反應經約 1-3 小時以提供式 (G) 化合物(Jordan, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10(8), 2625-2633 ; Abela Medici, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, (20), 2258-2263 ; Springer, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(2), 677-681 ; 及 Larden 和 Cheung, Tetrahedron Lett., 1996, 37(42), 7581-7582)。

[0229] 參照流程 5, 雖然鹵離子為用於合成目的之親核取代反應中常見脫離基, 但常更方便地使用對應醇, 例如在式 (H) 化合物之 N,N-雙(2-羥乙基)胺基中所發現者。因為 OH 通常被認為是不良脫離基, 除非質子化, 羥基諸如在式 (H) 化合物之 N,N-雙(2-羥乙基)胺基中轉化成反應

性酯基團(最常用的是磺酸酯基團)，經基轉化成具有對以新進的親核劑(包括鹵離子)置換更敏感的官能基。式(I)之芳基-或(多氟)烷基磺酸酯的 N,N-雙(2-芳基-或(多氟)烷基磺醯基氧基)胺基和類似磺酸酯最常經由與適當芳基-或(多氟)烷基-磺醯基氯或酸酐在適當鹼(例如，吡啶(親核性觸媒))的存在下之反應而從式(H)之二醇的 N,N-雙(2-經基)胺基製備。除了芳族(R^{40} 為(經取代的)芳基)磺酸酯基團，仍為更強脫離基之脂族(R^{40} 為烷基)磺酸酯基團且特別是(多)氟化(R^{40} 為多-F-烷基)磺酸酯基團經常用於活化。

[0230] 參照流程 5，在某些實施態樣中，式(I)或式(K)之化合物中的 R^{40} 基團為例如苯基及脫離基為苯基磺醯基氧基(PhSO_2O)、4-甲基苯基(對-甲基苯基)和脫離基為甲苯磺酸酯(4-甲基苯基磺醯基氧基， TsO)、4-溴苯基(對-溴苯基)和脫離基為溴苯磺酸酯(4-溴苯基磺醯基氧基， BsO)、或 4-硝基苯基(對-硝基苯基)和脫離基為硝基苯磺酸酯(4-硝基苯基磺醯基氧基， NsO)，甲基和脫離基為甲磺酸酯(甲烷磺醯基氧基， MsO)，三氟甲基和脫離基為三氟甲磺酸酯(三氟甲烷磺醯基氧基， TfO)，九氟-正丁基及脫離基為九氟丁磺酸酯(九氟丁烷磺醯基氧基)，或 2,2,2-三氟乙基和脫離基為三氟乙磺酸酯(2,2,2-三氟乙烷磺醯基氧基)。在一些實施態樣中，式(I)或式(K)之化合物的 R^{40} -基團為甲基和脫離基為甲磺酸酯(甲烷磺醯基氧基， MsO)。在一些實施態樣中，式(I)化合物和式(K)化合物之 R^{40} -基團為三氟甲基和脫離基為三氟甲磺酸酯(三氟甲烷磺

醯基氧基，TfO)。

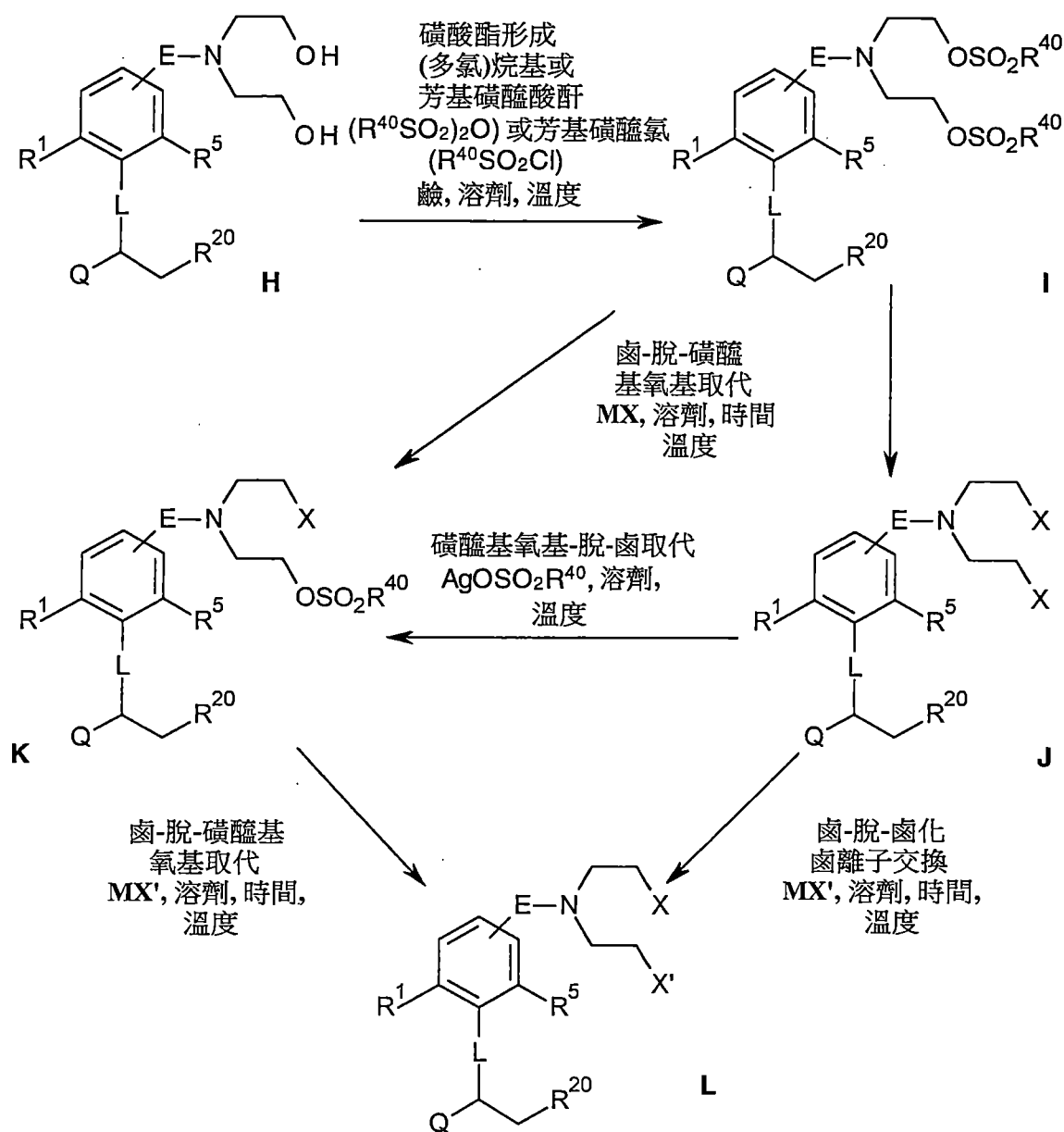
[0231] 參照流程 5，含有(a) N,N-雙(2-鹵乙基)胺基(式(J)化合物)，(b) N-(2-鹵乙基)胺基-、N-(2-鹵素乙基)胺基-(式(L)化合物或混合鹵素 N-芥)，或(c) N-(2-鹵乙基)胺基、N-(2-芳基-或(多氟)烷基磺醯基氧基乙基)胺基(式(K)化合物或混雜鹵磺酸酯 N-芥)的式(J)、式(K)、和式(L)之 N-芥-型鹵化物可經由與過量或接近化學計量量的鹼金屬鹵化物(MX，MX')在適當質子或非質子有機溶劑中在高溫下之反應(氯-脫-磺醯基氧基取代)而從式(P)之磺酸酯的對應酯製備。

[0232] 參照流程 5，在某些實施態樣中，MX 或 MX'中之 M 為鹼金屬陽離子，例如，鋰(Li⁺)和鈉(Na⁺)，MX 或 MX'中之 X 與 X'為鹵陰離子，例如，氯陰離子(Cl⁻)、溴陰離子(Br⁻)、及碘陰離子(I⁻)。MX 或 MX'為鹼金屬鹵化物，例如，氯化鋰(LiCl)、溴化鋰(LiBr)、氯化鈉(NaCl)、溴化鈉(NaBr)、或碘化鈉(NaI)。在某些式(J)、式(K)、和式(L)之化合物中，X 為鹵，例如，氯(-Cl)、溴(-Br)、或碘(-I)(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121; Palmer, 等人, J. Med. Chem., 1994, 37, 2175-2184; Palmer, 等人, J. Med. Chem., 1996, 39(13), 2518-2528; Davies, 等人, J. Med. Chem. 2005, 48(16), 5321-5328; Niculescu-Duvaz, 等人, J. Med. Chem., 2004, 47(10), 2651-2658; Weisz, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5(24), 2985-2988; Thorn, J. Org. Chem, 1975, 40(11),

1556-1558 ; Lin, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21(3), 940-943 ; Gourdi, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(4), 1177-1186 ; Yang, 等人, Tetrahedron, 2007, 63(25), 5470-5476 ; Ferlin, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2004, 12(4), 771-777 ; 及 Coggiola, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15(15), 3551-3554)。

[0233] 參照流程 5, 式(K)之 N-(2-鹵乙基)胺基、N-(2-芳基-或烷基磺醯基氧基乙基)胺基(混雜鹵磺酸酯 N-芥)也可經由(a)氯-脫-鹵化(鹵離子交換反應)或(b)在溫和條件下在非質子有機溶劑中與溶解的磺酸銀 $\text{AgOSO}_2\text{R}^{40}$ 之複分解反應磺醯基氧基脫-鹵取代反應, 其中 R^{40} 係如本文中所述定義, 而從含有 N,N-雙(2-鹵乙基)胺基的式(J)之一級烷基鹵化物製備(Emmons 及 Ferris, J Am. Chem. Soc., 1953, 75(9), 2257)。

[0234] 參照流程 5, 例如在某些實施態樣中 R^1 及/或 R^5 、 R^{20} 、 R^{40} 、X、X'、E、連結子 L、保護基 PG 和 Q 係如本文中所定義; 式(H)化合物中之 R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者為 -E-N(CH_2 - CH_2 -OH) $_2$, R^2 、 R^3 、和 R^4 中的其餘各者為氫; 及 R^7 和 R^8 各者為氫。



流程 5

[0235] 參照流程 5，在某些實施態樣中，藉由使式 (H) 之二醇與過量適當 (全氟) 烷基 - 或芳基 - 磺醯酸酐 $(R^{40}SO_2)_2O$ (約 2.5-5 當量) (例如，甲磺醯基酐 (R^{40} 為甲基 (Me), $(MeSO_2)_2O$)) 在惰性溶劑 (諸如無水二氯甲烷 (DCM) 或四氫呋喃 (THF) 或任何前述之混合物) 中在過量 (約 2-10 當量) 的適當鹼 (例如，無水三乙胺 (Et_3N , TEA) 或無水吡啶) 的存在下在從約 $0^\circ C$ 至約室溫的溫度下反應經約 0.5-24

小時，式(H)化合物之 N,N-雙(2-羥乙基)胺基可轉化至式(I)化合物之 N,N-雙(2-(多氟)烷基-或芳基磺醯基氧基乙基)胺基(S-烷氧基-脫-氯化)以提供式(I)之雙-磺酸酯。反應可隨意地在催化量(約 20 mol-%)的 4-N,N-(二甲胺基)吡啶(DMAP)的存在下進行。

[0236] 參照流程 5，在某些實施態樣中，使用如就式(H)之二醇與(多氟)烷基-或芳基-磺酸酐的反應所述之關於溶劑、鹼、試劑的化學計量、溫度、觸媒、和期間之可比較的反應條件，式(H)之二醇也可與適當烷基-或芳基-磺醯鹵(例如，甲磺醯氯(甲磺醯氯、 MsCl)(R^{40} 為 Me)、 MeSO_2Cl)，以提供所要的式(I)之雙-磺酸酯反應。

[0237] 參照流程 5，在某些實施態樣中，藉由使式(I)之雙-磺醯酯與過量適當鹼金屬鹵化物鹽 MX (例如，氯化鋰(LiCl)、溴化鋰(LiBr)、氯化鈉(NaCl)、溴化鈉(NaBr)，或碘化鈉(NaI)(4-16 當量))在適當有機溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAc)、丙酮、2-丁酮(甲基乙基酮、MEK)、3-甲基-2-丁酮(異丙基甲基酮、MIPK)、乙腈(MeCN)、甲醇(MeOH)、四氫呋喃(THF)、乙酸乙酯(EtOAc)、或前述任何之混合物)中、在室溫下或加熱至約 50-150°C 反應經約 0.5-6 小時以提供式(J)化合物，如式(I)化合物中之 N,N-雙(2-(多氟)烷基-或芳基-磺醯基氧基乙基)胺基可轉化(氯-脫-磺醯基氧基取代)至式(J)化合物之 N,N-雙(鹵乙基)胺基。

[0238] 參照流程 5，在某些實施態樣中，使用如就製

備式(J)化合物所述之關於溶劑、溫度、和期間之可比較的反應條件，式(I)之雙-磺醯酯的反應也可在約一莫耳當量的如本文所定義的適當鹼金屬鹵化物鹽 MX 的存在下進行，以提供式(K)之帶有 N-(2-鹵乙基)-、N-(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基的化合物(混合鹵/磺醯根 N-芥)。

[0239] 參照流程 5，在一些實施態樣中，藉由使式(J)之 N-芥衍生物(其中 X 為溴(-Br))與約 1.0 當量或略少的適當可溶性磺酸銀(例如，甲磺酸銀(AgOSO_2Me ， AgOMs))在極性溶劑(諸如乙腈(MeCN))中、在約回流溫度下反應以提供式(K)之混合鹵/甲磺酸根 N-芥(複分解反應)，式(J)化合物可轉化至式(K)之混合鹵/磺醯根 N-芥。

[0240] 參照流程 5，在某些實施態樣中，使用如就製備式(J)和式(K)化合物所述之關於溶劑、溫度、和期間之可比較的反應條件，式(J)之雙-鹵基 N-芥或式(R)之混合鹵/甲磺酸根 N-芥的反應也可在約一莫耳當量的如本文所定義之適當鹼金屬鹵化物鹽 MX' 的存在下進行，以提供帶有 N-(2-鹵乙基)-、N-(2-鹵基'乙基)胺基之式(L)化合物(混合鹵基 N-芥)。

[0241] 還原性 N-烷化為胺化/烷化之形式，其涉及胺基與羰基在適當還原劑的存在下經由中間物亞胺或質子化亞胺反應至胺。羰基成分最常為醛或酮官能性，胺基最常為氨、一級或二級脂族胺基，或一級或二級芳族胺基(苯胺)。關於間接還原胺化，可將中間物亞胺單離並用適當還原劑還原。關於直接還原胺化，反應可與形成亞胺同時

進行，且還原同時發生，通常使用對質子化亞胺比對酮類更具反應性且其在中等酸性條件下是穩定的還原劑，例如，氰基硼氫化鈉 ($\text{Na}(\text{CN})\text{BH}_3$) 或三乙醯氧基硼氫化鈉 ($\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$)。

[0242] 參照流程 6，式(M)化合物之一級胺基(適當鹽形式，例如，鹽酸鹽(HCl)鹽($\text{Ar-E-NH}_2\cdot\text{HCl}$)或為游離鹼(Ar-E-NH_2))可使用該項技術中熟知的適當鹵羰基化合物(X 為 F 、 Cl 或 Br)或其衍生物(例如二甲縮醛)和還原劑進行還原 N-烷化反應(Palani, 等人, *J. Med. Chem.*, 2005, 48(15), 4746-4749 ; van Oeveren, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2007, 17(6), 1527-1531 ; Delfourne, 等人, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, 12(15), 3987-3994 ; Delfourne, 等人, *J. Med. Chem.*, 2002, 47(17), 3765-3771 ; 及 M. Jordan, 等人, *Bioorg. Med. Chem.*, 2002, 10(8), 2625-2633)。

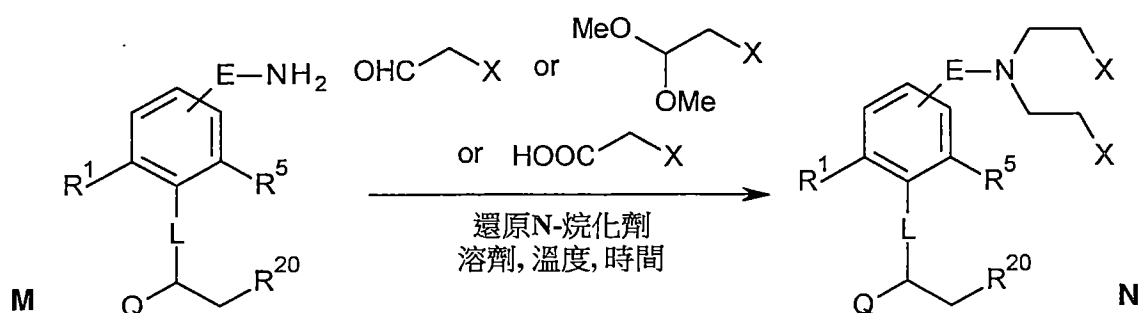
[0243] 適當鹵羰基化合物包括(例如)2-氯乙酸($\text{ClCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, X 為 Cl)、2-氯乙醛(ClCH_2CHO , X 為 Cl)、或 2-溴乙醛二甲縮醛($(\text{MeO})_2\text{CHCH}_2\text{Br}$, X 為 Br)，隨意地提供為在適當溶劑中之溶液，例如，2-氯乙醛(ClCH_2CHO), X 為 Cl)在水中之 50-wt-% 溶液。

[0244] 參照流程 6，用於使用 2-氯乙酸之一級胺基(諸如在式(M)化合物中)的還原 N-烷化之適當還原劑包括硼烷，較佳為硼烷-四氫呋喃複合物($\text{H}_3\text{B}\cdot\text{THF}$)、和某些鹼金屬硼氫化物，例如，硼氫化鋰(LiBH_4)或硼氫化鈉(NaBH_4)。

[0245] 參照流程 6，反應通常在有機溶劑(諸如質子溶劑，例如，甲醇(MeOH)、乙酸、(HOAc)、三氟乙酸(TFA)、85 wt-% 磷酸(H₃PO₄)、冰醋酸(HOAc)、98 wt-% 甲酸、或水)或惰性有機溶劑(例如，乙腈(MeCN)、二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、苯、或任何前述之同等混合物)的存在下在從約 0°C 至約回流溫度的溫度下進行且經約 0.5-18 小時。在實施態樣中，其中使用 2-氯乙醛，適當還原劑可包括(例如)氰基硼氫化鈉(Na(CN)BH₃)、三乙醯氧基硼氫化鈉(NaB(OAc)₃H、和硼氫化鈉(NaBH₄)。

[0246] 也可採用經由氫化之還原。較佳氫化條件包括催化氫化，例如，使用在碳上之鈀 (Pd/C)作為觸媒。作為氫來源，可使用在從約大氣壓至約 150 psi 之壓力下的氣體氫(H₂-氣)，或適當銨鹽，例如，碳酸氫銨(H₄NHCO₃)。氫化可在周圍溫度下進行。

[0247] 參照流程 6，在某些實施態樣中，R¹ 及/或 R⁵、R²⁰、E、連結子 L、鹵基 X、及保護基 PG 和 Q 係如本文中所定義；式(M)化合物中之 R²、R³、和 R⁴ 中的一者為 -E-NH₂，其中 E 為鍵("-")、氧原子(-O-)、亞甲基(-CH₂-)、或亞甲氧基(-CH₂-O-)，及，其中 MH 為胺基(-NH₂)以致 -E-NH₂ 相當於 a)一級芳族胺基(-NH₂，苯胺)，b) 一級 O-芳基羥胺基(-O-NH₂)，c) 一級胺基甲基(-CH₂-NH₂)、或一級 O-苯甲基羥胺基(-CH₂-O-NH₂)；R²、R³、和 R⁴ 中的其餘各者為氫；R⁷ 和 R⁸ 各者為氫。



流程 6

[0248] 參照流程 6，在某些實施態樣中，藉由使式 (M) 化合物與約 4-10 當量的過量 2-鹵羰基化合物(例如，2-氯乙醛在水中之 50 wt-% 之溶液)和約 3-8 當量的過量適當還原劑(例如，氰基硼氫化鈉($\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$)反應，式 (M) 化合物之一級胺基可轉化至如式 (N) 化合物中之 N,N-雙(2-鹵乙基)胺基。在某些實施態樣中，反應可甲醇(MeOH)與三氟乙酸(TFA)、冰醋酸(HOAc)、98 wt-% 甲酸(FA)、或 85 wt-% 磷酸(H_3PO_4)之混合物中進行。例如，在某些實施態樣中，使用 1:1 (v/v)，2:1 (v/v)，或 1:2 (v/v) 混合物 MeOH/酸及從約 0-40°C 之反應溫度及約 0.5-18 小時之反應時間以提供式 (N) 之經保護的 N-芥。

[0249] 雌莫司汀(Estramustine)(Emcyt[®]，Estracit[®])在美國指示為治標性治療轉移性及/或進行性前列腺癌的抗微管化學治療劑。其為具有 N-芥-胺甲酸酯部分之雌激素(特別是雌二醇)的衍生物。

[0250] 參照流程 7，以二級胺之胺甲醯基衍生物將醇或苯酚官能化而產生如在例如式 (Q) 化合物(其中 M 為氧(-O-)和 G 為氧(=O))中之胺甲酸酯的方法包括胺甲醯氯或胺甲酸 p-硝基苯酯，且為此項技術中所熟知的。同樣地，

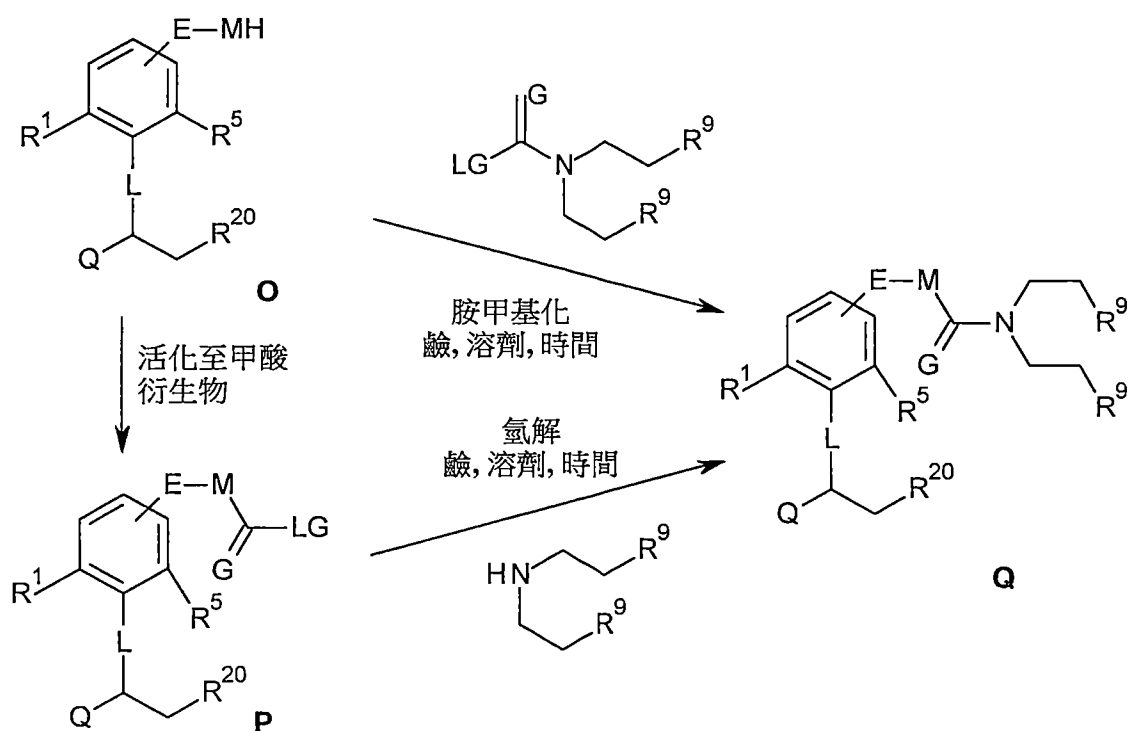
該項技術中熟知的是：如在(例如)式(Q)化合物中之胺甲酸酯(其中 M 為氧(-O-)和 G 為氧(=O))也可以經由醇或苯酚與適當甲酸酯衍生物(包括光氣(COCl_2)、三光氣(碳酸雙(三氯甲基)酯(BTC))、或 1,1'-羰基二咪唑(CDI)之活化作用，接著與適當官能化之胺(諸如 $\text{HN}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ ，其中 R^9 為氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、或(多氟)烷基-或芳基磺醯基氧基(- $\text{OSO}_2\text{R}^{40}$)或其組合及 R^{40} 係如本文中所述定義)反應獲得。

[0251] 同樣且參照流程 7，許多文獻中已知及熟習該項技術者已知製備關於胺甲酸酯之式(Q)化合物的方法：其包括 a) S-胺硫甲酸酯，其中 M 為硫(-S-)和 G 為氧(=O)，b) O-胺硫甲酸酯，其中 M 為氧(-O-)和 G 為硫(=S)，c) 二胺硫甲酸酯，其中 M 為硫(-S-)和 G 為硫(=S)，d) 脲，其中 M 為氮(- NR^{10} -)，且其中 R^{10} 係如本文中所述定義，和 G 為氧(=O)，或硫脲，其中 M 為氮(- NR^{10} -)和 G 為硫(=S)。

[0252] 參照流程 7，在某些實施態樣中，式(O)化合物為例如，a) 苯酚，其中 E 為鍵("-")和 MH 為羥基(-OH)，b) 苯胺，其中 E 為鍵("-")和 MH 為胺基(- NR^{10}H)，c) 硫代苯酚，其中 E 為鍵("-")和 MH 為巯基(-SH)，d) O-芳基羥基胺，其中 E 為氧(-O-)和 MH 為胺基(- NR^{10}H)，e) 苯甲醇，其中 E 為亞甲基(- CH_2 -)和 MH 為羥基(-OH)，f) 苯甲基胺，其中 E 為亞甲基(- CH_2 -)和 MH 為胺基(- NR^{10}H)，g) 苯甲基硫醇，其中 E 為亞甲基(- CH_2 -)和 MH 為巯基(-

-SH)，h) O-苯甲基羥基胺，其中 E 為亞甲氧基(-CH₂-O-)和 MH 為胺基(-NR¹⁰H)。

[0253] 參照流程 7，在某些實施態樣中，R¹ 及 / 或 R⁵、R¹⁰、R²⁰、E、M、Z、連結子 L、及保護基 PG 和 Q 係如本文中所述定義；在式(O)化合物中之 R²、R³、和 R⁴ 中的一者為如本文中所述之-E-MH；R²、R³、和 R⁴ 中的其餘各者為氫；R⁷ 和 R⁸ 各者為氫；LG 為適當脫離基諸如氯(-Cl)、4-硝基苯氧基(NO₂C₆H₄O-)、或咪唑；和 R⁹ 為氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、或(多氟)烷基-或芳基磺醯基氧基(-OSO₂R⁴⁰)或其組合、和 R⁴⁰ 係如本文中所述定義。



流程 7

[0254] 參照流程 7，在某些實施態樣中，式(O)化合物之醇、硫醇基、或胺基可轉化成式(Q)化合物之 N,N-雙(2-鹵-或 2-磺醯基氧基乙基)胺甲醯基或 N,N-雙(2-鹵-或 2-

磺基氧基乙基)胺硫甲磺基，其係藉由使式(O)化合物與(例如)商品 N,N-雙(2-氯乙基)胺甲磺氯((Fex, 等人, 美國專利第 3,299,104 號)，其中 LG 為氯(-Cl)、 R^9 為氯(-Cl)、和 G 為氧(=O))，或已知 N,N-雙(2-氯乙基)胺甲酸(4-硝基苯基)酯(其中 LG 為 4-硝基苯酚(4-NO₂-Ph-O-)， R^9 為氯(-Cl)，和 G 為氧(=O))在適當溶劑(諸如吡啶或三乙胺)中在 1,4-二噁烷/苯混合物、等等中在約 0-60°C 之溫度下反應以提供式(Q)之胺甲酸酯、胺硫甲酸酯、或脲衍生物。

[0255] 參照流程 7，在某些實施態樣中，式(O)化合物之 MH-基團可在適當鹼(諸如無機金屬碳酸鹽例如，碳酸鉀(K₂CO₃)和碳酸氫鹽，例如，碳酸氫鈉(NaHCO₃))的存在下，在該項技術中已知的適當惰性溶劑中以(例如)光氣、硫光氣、三光氣、羰基二咪唑(CDI)、硫羰基二咪唑(TCDI)、或類似物活化至彼等對應的式(P)之對應氯甲酸酯、硫代氯甲酸酯、或羰基咪唑。式(P)之氯甲酸酯或硫代氯甲酸酯接著經由與適當官能化之胺(諸如 HN(CH₂-CH₂- R^9)₂，其中 R^9 為氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、或(多氟)烷基-或芳基磺基氧基(-OSO₂R⁴⁰)或其組合，及 R⁴⁰ 係如本文中所述定義，例如，商業雙(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(其中 R^9 為氯(-Cl))或 2-溴-N-(2-溴乙基)乙胺(其中 R^9 為溴(-Br))、和在鹼(諸如無機金屬碳酸鹽，例如，碳酸鉀(K₂CO₃)和碳酸氫鹽，例如，碳酸氫鈉(NaHCO₃))，乙酸乙酯(EtOAc)、水、或前述之任何混合物的存在下之反應轉化至式(Q)之對應胺甲酸酯以產生式(Q)之胺甲酸酯。

[0256] 通常，氮芥的生物活性係基於烷基化 N,N-雙(2-氯乙基)官能性的存在。化學治療及細胞毒性作用由於 N,N-雙(2-氯乙基)官能性之強親電子特性而直接與 DNA 的烷基化有關。包括股間交聯(ICLs)之共價鍵聯的形成為高細胞毒性並涉及導致細胞死亡的基本細胞過程(包括 DNA 複製)之破壞。

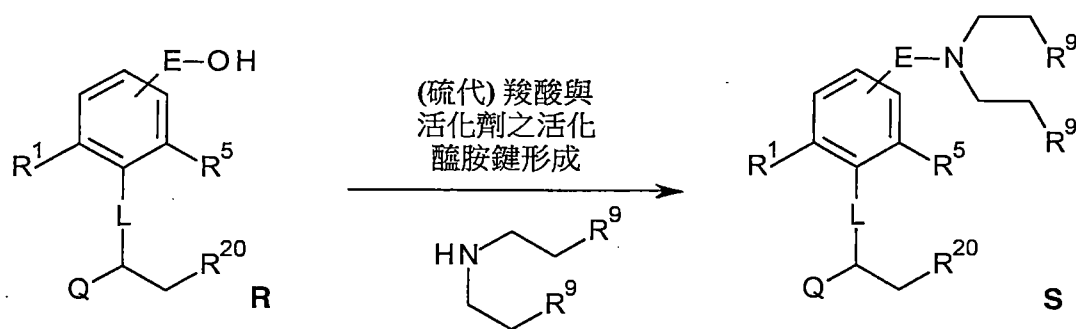
[0257] 因為此性質，在實驗室研究中氮芥已使用數年，並在臨床治療惡性生長。不幸地，有效劑量的氮芥在許多情況下接近毒性劑量並且因此希望找到一種具有母化合物的高癌溶解活性但具有已調控的毒性之氮芥或氮芥型化合物種類。

[0258] 醯胺鍵聯遮蔽氮芥部分的烷基化和毒性，致使宿主不經受用氮芥療法有時遇到之不要的毒性作用：在分子的胺基酸部分促進“經遮蔽之”氮芥經由胺基酸運輸機制機進入腫瘤細胞的選擇性遞送，其中腫瘤細胞的較高醯胺酶活性釋放在本身內再活化氮芥。因此事實上，將有可能獲得氮芥對腫瘤的最大作用和對宿主的最小毒性作用(美國專利第 3,235,594 號)。

[0259] 參照流程 8，本揭示之醯胺氮芥係藉由縮合式(R)之羧酸(其中 E 為羰基(-C(=O)-)或亞甲羰基(-CH₂-C(=O)-))與適當官能化之胺(諸如 HN(CH₂-CH₂-R⁹)₂，其中 X 為氯(-Cl)、溴(-Br)、碘(-I)、或(多氟)烷基-或芳基磺醯基氧基(-OSO₂R⁴⁰)或其組合，及 R⁴⁰ 係如本文中所述定義)而製備，以提供式(S)之氮芥的醯胺。

[0260] 參照流程 8，眾多的偶合方法為該項技術中已知促進醯胺鍵之形成如在從式(R)羧酸至式(S)化合物 (Montalbetti 和 Falque, *Tetrahedron*, 2005, 61, 10827-10852; 及 Valeur 及 Bradley, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, 38, 606-631)。

[0261] 參照流程 8，在某些實施態樣中， R^1 及 / 或 R^5 、 R^{20} 、E、連結子 L、及保護基 PG 和 Q 係如本文中所述定義；在式(R)化合物中之 R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者為如本文中所述之 -E-OH； R^2 、 R^3 、和 R^4 中的其餘各者為氫； R^7 和 R^8 各者為氫；和 R^9 為提供氮芥的烷化性質之適當官能化。



流程 8

[0262] 參照流程 8，在某些實施態樣中，式(R)化合物之(硫代)羧基可活化成鹵醯、醯疊氮、對稱或不對稱羧酸酐、碳酸酐、或硼酸酐、醯基咪唑、活化酯、磷鹽、脲鎂鹽、或銨鹽，接著活化中間物在單離之後或之後或就地與適當官能化之胺諸如 $\text{HN}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-R}^9)_2$ 之氮解以提供式(S)之氮芥醯胺。

[0263] 參照流程 9，在某些實施態樣中，部分 -A-

$N(CH_2-CH_2-R^9)_2$ 之連接子基團“A”為鍵(“-”)、氧(-O-)、硫(-S-)、胺基(-NR¹⁰-)、亞甲基(-CH₂-)、亞甲氧基(-CH₂-O-)、氧羰基(-O-C(=O)-)、硫羰基(-S-C(=O)-)、胺羰基(-NR¹⁰-C(=O)-)、氧硫代羰基(-O-C(=S)-)、硫基硫代羰基(-S-C(=S)-)、胺基硫代羰基(-NR¹⁰-C(=S)-)、亞甲氧羰基(-CH₂-O-C(=O)-)、亞甲硫基羰基(-CH₂-S-C(=O)-)、亞甲胺基羰基(-CH₂-NR¹⁰-C(=O)-)、亞甲氧硫代羰基(-CH₂-O-C(=S)-)、亞甲硫基硫代羰基(-CH₂-S-C(=S)-)、亞甲胺基硫代羰基(-CH₂-NR¹⁰-C(=S)-)、羰基(-C(=O)-)、亞甲羰基(-CH₂-C(=O)-)、硫代羰基(-C(=S)-)、或亞甲硫代羰基(-CH₂-C(=S)-)。

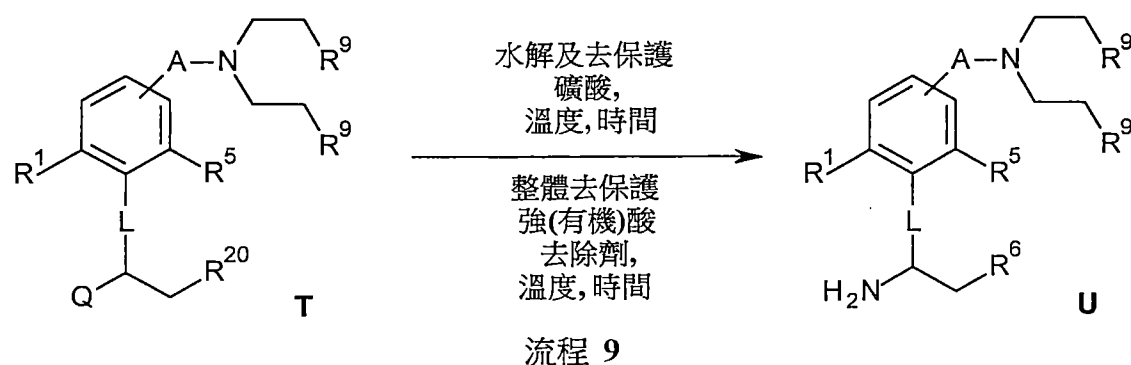
[0264] 參照流程 9，在某些實施態樣中，式(U)之未經保護的 N-芥官能化之經 β-取代的 β-胺基酸衍生物或未經保護的 N-芥官能化之經 β-取代的 β-胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體從彼等的式(T)之對應前驅物的釋放係可在水性酸性條件下進行(水解)(Taylor, 等人, Chem. Biol. Drug Des., 2007, 70(3), 216-226; Buss, 等人, J. Fluorine Chem., 1986, 34(1), 83-114; A. J. Abela, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, (20), 2258-2263; Weisz, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5(24), 2985-2988; Zheng, Bioorg., Med., Chem., 2010, 18(2), 880-886; Haines, 等人, J. Med. Chem., 1987, 30, 542-547; 及 Matharu, 等人, Bioorg., Med., Chem., Lett., 2010, 20, 3688-3691)。

[0265] 參照流程 9，在某些實施態樣中，式(U)之未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體從彼等的式(T)之對應前驅物的釋放也可在無水酸性條件下進行(Springer, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(2), 677-681; Davies, 等人, J. Med. Chem. 2005, 48(16), 5321-5328; Niculescu-Duvaz, 等人, J. Med. Chem., 2004, 47(10), 2651-2658; Verny 和 Nicolas, J. Label. Cmpds、Radiopharm., 1988, 25(9), 949-955; Thorn, 等人, J. Org. Chem, 1975, 40(11), 1556-1558; Baraldini, 等人, J. Med. Chem., 2000, 53(14), 2675-2684; Gourdi, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(4), 1177-1186; 及 Kupczyk-Subotkowska, 等人, J. Drug Targeting, 1997, 4(6), 359-370)。

[0266] 參照流程 9，熟習該項技術者應理解：也可製備具有適當保護基之不同組合的式(T)之經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸前驅物或式(T)之經保護的 N-芥經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體前驅物。保護基之不同組合會需要有效移除不同保護基之特定組設定的反應物及反應條件以提供式(U)之未經保護的 N-芥經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或未經保護的 N-芥芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物、類似物、或羧酸(生物)電子等排體。

[0267] 參照流程 9，在式(T)和式(U)化合物之某些實

施態樣中， R^1 及/或 R^5 、 R^9 、連接子基團 A、保護基 PG 和 Q、和連結子 L 係如本文中所述定義； R^6 為如本文所定義的未經保護的羧酸、羧酸類似物或羧酸(生物)電子等排體； R^{20} 為如本文所定義的經保護的羧酸、羧酸類似物或羧酸(生物)電子等排體； R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者為連接至連接子 A(-A-N(CH₂-CH₂-R⁹)₂)之 N,N-雙-(2-官能化之)乙基胺基(氮芥基團)；其餘 R^2 、 R^3 、和 R^4 各者為氫； R^7 和 R^8 各者為氫。



[0268] 參照流程 9，式(T)化合物之水解酸性整體去保護以提供式(U)之 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體可藉由將式(T)之經保護的前驅物在從約 40-150 °C 高溫下以水性礦酸(例如，2M 至 ~12M 鹽酸(HCl))處理經約 6-24 小時而完成。在某些實施態樣中，可使用礦酸與有機溶劑的混合物。促進整體去保護之可使用的酸性礦酸反應混合物為(例如)濃鹽酸(~12 M 或 ~37 wt-% HCl)與 1,4-二噁烷之 1:1 (v/v)混合物。

[0269] 參照流程 9，該項技術中已知的其它水性礦酸與非親核性陰離子可用於促進經保護的羧酸部分之帶有酸

-不穩定或水解敏感的保護基之式(T)化合物、經保護的羧酸(生物)電子等排體、或式(T)化合物之胺基官能性的水解酸性整體去保護，以提供式(U)之 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體。

[0270] 參照流程 9，適當礦酸可例如包括氫溴酸(HBr)、氫碘酸(HI)、硫酸(H_2SO_4)、過氯酸(HClO_4)、和磷酸(H_3PO_4)，前述之任何混合物的稀或濃水溶液或與適當有機溶劑(例如，1,4-二噁烷)之混合物、及前述中任一者。

[0271] 選擇用於式(T)化合物之水解酸性整體去保護以提供式(U)之 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體之特定和適當水性礦酸和反應條件係在熟習該項技術者的能力範圍內。

[0272] 參照流程 9，式(T)化合物的同時整體去保護，其中 R^{20} 為衍生自羧酸之酸不穩定的部分(例如， CO_2tBu 、 CO_2 -五甲基苯甲基、 CO_2 -(4-甲氧基)苯甲基、或 CO_2 -三苯基甲基(trityl))，及 Q 為衍生自酸-不穩定的 N-保護基之經保護的胺基(例如， N(H)Boc 、 N(H) 三苯基甲基、 N(H) (4-甲氧基)苯基-二苯基甲基、或 N(H) 二-((4-甲氧基)苯基)-苯基甲基)也可藉由與強有機酸在無水條件下之反應以釋款式(U)之游離(未經保護的)N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸

類似物或羧酸(生物)電子等排體而完成。

[0273] 在某些實施態樣中，可用於在無水條件下之整體去保護的強(有機)酸包括三氟乙酸(TFA)、98 wt-%甲酸(FA)、甲烷磺酸(MeSO_3H)、85 wt-%磷酸(H_3PO_4)、在二乙基醚(Et_2O)中之 2 M 氯化氫(HCl)、在 1,4-二噁烷中之 4 M 氯化氫(HCl)、或 HCl 在乙酸乙酯(EtOAc)中之飽和溶液(Li, 等人, J. Org. Chem., 2006, 71, 9045-9050)。

[0274] 根據對強(有機酸)之整體敏感性，式(T)化合物可與純的強(有機)酸或與強有機酸在適當惰性溶劑(諸如二氯甲烷(DCM)、二氯乙烷(DCE)、1,4 -二噁烷、二乙基醚(Et_2O)、四氫呋喃(THF)、或甲苯)中之溶液通常於範圍從純的(有機)酸至在該惰性溶劑中的約 10 vol-%(有機)酸之比率、和範圍從約 0-50 °C 之反應溫度反應經約 1-24 小時以提供式(U)之未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體。

[0275] 隨意地，2-5 當量的適當清除劑諸如三乙基矽烷(Et_3SiH)(TES)、三異丙基矽烷(iPr_3SiH)、大茴香硫醚、或 1,2-二巰基乙烷($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{HS}$)可加至反應混合物以抑制不要的副反應之形成及副產物始發，例如，來自在本文所揭示之整體去保護條件下的富電子芳族骨架或硫化物基團之烷化以提供式(U)之未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體。

[0276] 從未反應的起始材料、不要的副產物和雜質分離式(U)之未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體可使用(例如)固相萃取(SPE)技術(例如, 使用 QMA[®] 匣(Waters, USA), LiChrolut[®] 匣(EMD Chemicals, USA), 或 Whatman SAX 匣(Whatman, USA), 製備級正相或逆相 TLC、逆相(RP)半製備型或製備型 HPLC)、結晶、沉澱、或該項技術中已知的任何其它適當方法完成。

[0277] 純化的式(U)之未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或未經保護的 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體可使用該項技術中已知的任何方法單離。例如, 該等方法包括以旋轉蒸發器在減壓下移除含有式(U)之 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或 N-芥官能化之經 β -取代的 β -胺基酸類似物或羧酸(生物)電子等排體)的組合部分之 HPLC 溶劑(移動相), 或藉由冷凍乾燥移除(水性)溶劑混合物。

[0278] 該項技術中已知的任何方法可用以製造酸加成鹽或鹽, 包括式(U)化合物之藥學上可接受的酸加成鹽或鹽 (Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selection, and Use, Stahl 和 Wermuth, Wiley-VCH, Weinheim, 德國, 2008)。

[0279] 冷凍乾燥可隨意地在一或多當量之鹼的存在下、隨意地與藥學上可接受的相對離子進行, 以形成式

(U)化合物之(藥學上可接受的)酸加成鹽。例如，一或多當量的鹽酸(HCl)可在冷凍乾燥之前添加以形成式(U)化合物之單-、二-、或多鹽酸鹽或其混合物。

[0280] 冷凍乾燥可隨意地在一或多當量之礦酸的存在下、隨意地與藥學上可接受的相對離子進行，以形成式(U)化合物之(藥學上可接受的)酸加成鹽。例如，一或多當量的碳酸氫鈉(NaHCO_3)可在冷凍乾燥之前添加以形成式(U)化合物之單-、二-、或多鈉鹽或其混合物。

[0281] 實體瘤的一特徵為常常在壞死區的周邊存在非常低的氧濃度之細胞(缺氧；0.05-5.0%之氧在腫瘤組織的分壓)。缺氧和對放射治療缺乏反應及內在抗細胞毒性治療之間有明確關聯。亦已証明：腫瘤中缺氧傾向於選擇更惡性表現型(Wilson 和 Hay, *Nat. Rev. Canc.*, 2011, 11, 393-410；及 Brown 和 Wilson, *Nat. Rev. Canc.*, 2004, 4, 437-447)。

[0282] 還原代謝過程在實體瘤的缺氧環境中更為普遍。還原酶系統具有減少某些官能基的能力。例如，芳族和脂族 N-氧化物($-\text{N}^+(\text{O}^-)\text{R}_2$)已知可被還原成對應胺($-\text{N}^+(\text{O}^-)\text{R}_2$)，及硝基($-\text{NO}_2$)可被還原成對應的胺($-\text{NH}_2$)或羥胺($-\text{NH}(\text{OH})$)，取決於組織的氧飽和度(Denny, 等人, *Br. J. Canc.*, 1996, 74, Suppl. XXVII, S32-S38；及 Nagasawa, 等人, *Biol. Pharm. Bull.*, 2006, 29(12), 2335-2342)。

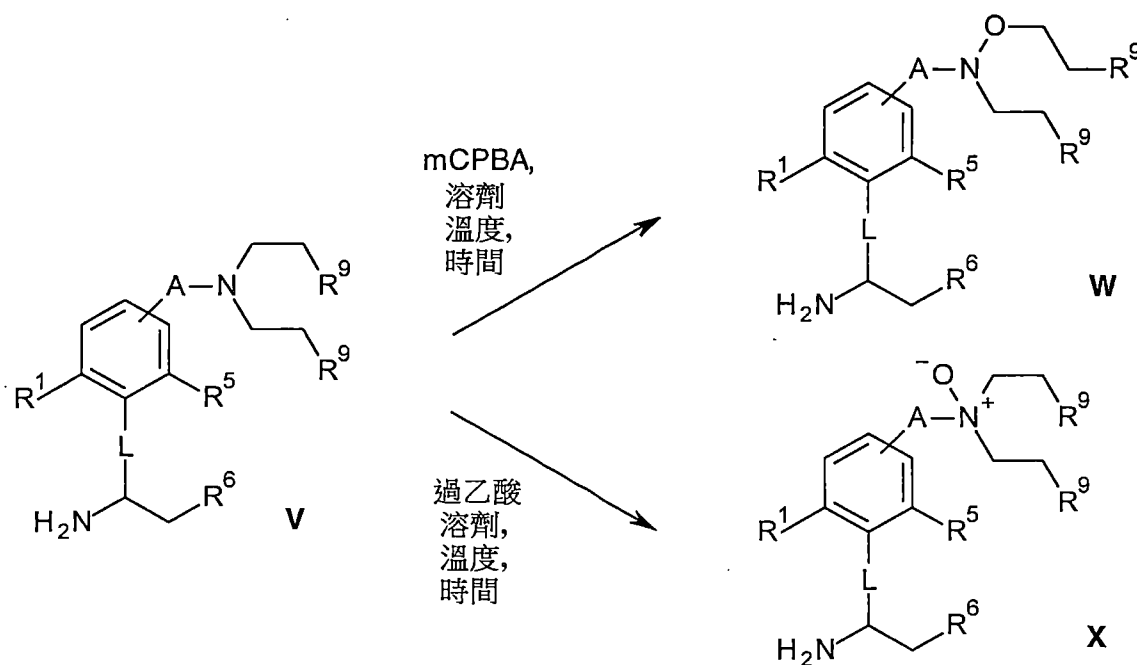
[0283] 一種用於設計癌-細胞-選擇性芥子氣之有希望的方法利用在實體瘤中發現的缺氧(缺氧)細胞中硝基芳基

化合物之選擇性酶還原作用。氮芥之 N-氧化物衍生物，包括黴法蘭之 N-氧化物 (PX-478；Kirkpatrick, 等人，美國專利第 7,399,785 號；Koh, 等人，Mol. Canc. Ther., 2008, 7(1), 90-100；www.medkoo.com) 和 氯芥 苯丁酸 (chlorambucil)(Kirkpatrick, 等人，Anti-Cancer Drugs, 1994, 5, 467-472；Tercel, 等人，J. Med. Chem., 1995, 38, 1247-1252；及 Kirkpatrick, 美國專利第 5,602,273 號) 已被研究作為生物還原前藥，其相較於母藥物具有降低的全身性毒性。彼等藥物具有優點：某些腫瘤細胞的 a) 缺氧性，和 b) 還原性。N-氧化物官能基經由捕獲母氮芥部分之孤電子對而將極具反應性的烷基化劑去活化，因此減少烷基化性質和與之相關的脫靶毒性。缺氧腫瘤環境或缺氧細胞環境內之生物還原活化及彼等的還原酶系統被認為是恢復游離氮芥的細胞毒性。整體效果為相對於彼的等母氮芥，氮芥之 N-氧化物的治療指數增強。

[0284] 取決於 pH 和溶劑(尤其是質子惰性有機溶劑)的性質，氮芥的 N-氧化物已知分子內重排列為對應更穩定的具有顯著更少的內細胞毒性潛力之脛胺(Tercel, 等人，J. Med. Chem., 1995, 38, 1247-1252；及 Kirkpatrick, 美國專利第 5,602,273 號)。然而，亦已知：該等脛胺在體內能夠轉化回至母 N-氧化物，其中後者在基礎氮芥在其中產生彼等的細胞毒性之腫瘤細胞的缺氧和還原環境中會減少。

[0285] 參照流程 10，在式(V)、式(W)、和式(X)化合

物之某些實施態樣中， R^1 及/或 R^5 、 R^6 、 R^9 、和連結子 L 係如本文中所述定義； R^2 、 R^3 、和 R^4 中的一者為連接至連接子基團“A”($-A-N(CH_2-CH_2-R^9)_2$)的 N,N-雙-(2-官能化之)乙基胺基(氮芥基團)，其中連接子基團“A”為鍵(“-”)或亞甲基($-CH_2-$)；其餘 R^2 、 R^3 、和 R^4 各者為氫； R^7 和 R^8 各者為氫。



流程 10

[0286] 參照流程 10，式(V)化合物之 N-芥基團與稍微過量的 3-氯過苯甲酸(間-氯過苯甲酸，mCPBA)在溶劑諸如二氯甲烷(DCM)中、在約室溫下的 N-氧化接著用碳酸氫鈉水溶液後處理提供更穩定的式(W)之羥基胺(透過經由環狀氧氮坦鎘種類的推定重排)。

[0287] 參照流程 10，式(V)化合物之 N-芥基團的與 3-5 當量的過乙酸($MeCO(O_2H)$)(從在冰乙酸($HOAc$)中之 35 wt-%過氧化氫水溶液(H_2O_2)製備)在溶劑諸如二氯甲烷

(DCM)中在約室溫下之 N-氧化，接著酸萃取提供對應式 (X)之 N-氧化物。

示性

[0288] 為了測定本揭示所提供之化合物經由 LAT1/4F2hc 運輸蛋白進入細胞之程度，進入以編碼 LAT1 和 4F2hc 次單元之 DNA 轉染的細胞的胺基酸攝入分析可使用(例如)HEK(人胚腎)或 CHO(中國倉鼠卵巢)細胞進行。卵母細胞也可以 cRNA LAT1 和 4F2hc 注射以表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白。化合物可篩選對 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之特異性或運輸至內源性表現多個運輸蛋白之細胞。使用表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之細胞的篩選方法之結果(例如，競爭攝入、交換或直接攝入分析)與缺少 LAT1/4F2hc 運輸蛋白或在 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之特異性抑制劑的存在下之對照細胞的結果進行比較。

[0289] 在競爭實驗中，測定化合物之特異性結合至 LAT1/4F2hc 運輸蛋白的能力。一種用於 LAT1/4F2hc 運輸蛋白及試驗化合物的已知受質(參考受質)加至表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之細胞中。例如，加巴噴丁可用作參考，因為其証明對 LAT1/4F2hc 的高選擇性。加巴噴丁不是腸胺基酸運輸蛋白 $B^{0,+}$ 、ATB $^{0+}$ 、及 LAT2 之受質，而是加巴噴丁可為運輸蛋白 OCTN2 之受質(Cundy, 等人, J Pharm Exp Ther, 2004, 311(1), 315-323; 及 Grigat, 等人, Drug Metabol Disp, 2009, 37(2), 330-337)。參考受質

在試驗化合物的存在下之運輸的量或速率與參考受質在試驗化合物不存在下之運輸的量或速率比較。如果參考受質的量或速率在試驗化合物的存在下減少，則試驗化合物結合至 LAT1/4F2hc 運輸蛋白。

[0290] 結合 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之化合物可進一步分析，以確定彼等是否由 LAT1/4F2hc 運輸蛋白運輸或只僅競爭結合於運輸蛋白。化合物進入細胞的運輸可藉由檢測來自各種的報導子中之任一者的細胞內之信號來測定。報導子可簡單如標記例如螢光團、發色團、放射性核素，或報導子可為利用液相層析-質譜法層析(LC/MS/MS)檢測的藥劑。藉由將試驗化合物投予至細胞外及在預定的時間段之後採樣介質用於細胞內報導子的存在(交換試驗)，若報導子從細胞內空間運輸至介質，則相同的檢測方法可用於檢測。

[0291] 經確定：化合物為 LAT1/4F2hc 之受質，可進行進一步篩選以確定化合物對其他膜運輸蛋白的選擇性。選擇性係指該化合物因其而由不同運輸蛋白運輸的親和力。為了證明對 LAT1/4F2hc 之選擇性，可試驗化合物對其它運輸蛋白的攝入和/或競爭分析。可能運輸 LAT1/4F2hc 受質之運輸蛋白包括 SLC1A4 (ASCT1 ; NP_003029)、SLC1A5 (ASCT2 ; NP_005619)、SLC6A1 (GAT1 ; NP_003033)、SLC6A5 (GlyT2 ; NP_004202)、SLC6A6 (TauT ; NP_003034)、SLC6A8 (CT1 ; NP_005620)、SLC6A9 (GlyT1 ; NM_008865)、SLC6A11

(GAT3 ; NP_55044) 、 SLC6A12 (BGT1 ; NP_003035) 、 SLC6A13 (GAT2 ; NP_057699) 、 SLC6A14 (ATB^{0,+} ; NP_009162) 、 SLC6A15 (B⁰AT2 ; NP_001139807) 、 SLC6A17 (XT1 ; NP_001010898) 、 SLC6A18 (B⁰AT3 ; NP_872438) 、 SLC6A19 (B⁰AT1 ; NP_001003841) 、 SLC7A6 (y⁺LAT2 ; NP_001070253) 、 SLC7A7 (y⁺LAT1 ; NP_001119577) 、 SLC7A8 (LAT2 ; NP_036376) 、 SLC7A9 (b^{0,+}AT ; NP_055085) 、 SCL7A10 (ASC-1 ; NP_062823) 、 SLC15A1(PepT1 ; NP_005064) 、 SLC15A2 (PepT2 ; NP_066568) 、 SLC16A1 (MCT1 ; NP_003042) 、 SLC16A2 (MCT8 ; NP_006508) 、 SLC16A10 (TAT1 ; NP_061063) 、 SLCO1b1 (OATP1b1 ; NP_006437) 、 SLCO1b3 (OATP1b3 ; NP_062818) 、 SLC22A1 (OCT1 ; NP_003048) 、 SLC22A2 (OCT2 ; NP_003049) 、 SLC22A4 (OCTN1 ; NP_003050) 、 SLC22A5 (OCTN2 ; NP_003051) 、 SLC22A8 (OAT3 ; NP_004245) 、 SLC36A1 (PAT1 ; NP_510968) 、 SLC36A1 (PAT1 ; NP_510968) 、 SLC36A2 (PAT2 ; NP_861441) 、 SLC38A1 (SNAT1 ; NP_109599) 、 SLC38A2 (SNAT2 ; NP_061849) 、 SLC38A3 (SNAT3 ; NP_006832) 、 SLC38A4 (SNAT4 ; NP_060488) 、 SLC38A5 (SNAT5 ; NP_0277053) 、 SLC43A1 (LAT3 ; NP_003618) 、 和 SLC43A2 (LAT4 ; NP_689559) 。

[0292] 所感興趣的運輸蛋白功能性表現所需要之人類基因可使用 PCR 克隆，完全測序，並亞克隆至可用於

表現在哺乳動物細胞或非洲爪蟾卵母細胞之質體。除非另有說明，否則所感興趣的運輸蛋白之所有次單元共表現於實施例中所述的各個異源系統。因為許多哺乳動物細胞株顯出高程度的胺基酸運輸活性，所以由於低程度的內源性胺基酸運輸在非洲爪蟾卵母細胞中之表現可為有利的。為了評估特異性運輸蛋白的運輸功能，在具有低內源性運輸活性的細胞中克隆 cDNA 和表現蛋白質是理想的。競爭分析也可用所感興趣的運輸蛋白之最佳受質的標記化合物(參考受質)進行。通常，比較試驗化合物的攝入程度與參考受質對所感興趣的運輸蛋白之攝入。

[0293] 式(1)化合物為 LAT1/4F2hc 之受質且具有加巴噴丁之 V_{max} 的至少 10%、20%之 V_{max} ，及在某些實施態樣中，至少 50%。伴隨地，該化合物具有對系統 A、系統 N、系統 ASC、和系統 L 運輸蛋白 LAT2/4F2hc 之胺基酸運輸蛋白的低親和力。

[0294] 以正常和帶瘤大鼠之生物分佈研究可用於測定主動運輸之化合物的體內配置和受質積累在表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之組織中與其他組織相比的選擇性。成像技術可定性和定量地闡明運輸蛋白質在藥物體內配置(例如，全身放射攝影術(WBA))中之作用。WBA 允許放射性核素標記的化合物程度在整個動物的薄片中之可視化和定量。使用 WBA 獲得之信息類似於從診斷成像獲得之數據，雖然在時間上的單一點。

藥學組成物

[0295] 式(1)之化合物或其藥學上可接受的鹽可合併成藥物組成物中、以藉由任何適當投予途徑(包括皮內、肌內、腹膜內、靜脈內、皮下、鼻內、硬膜外、口服、經口、舌下、腦內、陰道內、透皮、直腸、吸入、或局部投予至患者。在某些實施態樣中，本揭示所提供之藥學組成物為可注射調配物。在某些實施態樣中，本揭示所提供之藥學組成物為可注射的靜脈內調配物。在某些實施態樣中，本揭示所提供之藥學組成物為口服調配物。口服調配物為口服劑型。

[0296] 本揭示所提供之藥學組成物可包含治療有效量的式(1)化合物或其藥學上可接受的鹽與適當量之一或多個藥學上可接受的媒劑一起以使提供一種用於適當地投予至患者之組成物。製備藥學組成物之適當藥學媒劑及方法係描述於該項技術中。

[0297] 在某些實施態樣中，式(1)之化合物或其藥學上可接受的鹽可藉由靜脈注射投予。用於注射之適當形式包括式(1)化合物之無菌水溶液或分散液。在某些實施態樣中，化合物可調配在生理緩衝溶液中。投予之前，式(1)化合物或其藥學上可接受的鹽可藉由任何項該技術公認的滅菌技術(包括添加抗細菌或抗真菌劑，例如對羥基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、硼酸、硫柳汞、等等)進行滅菌。在某些實施態樣中，式(1)之化合物或其藥學上可接受的鹽可在投予至對象之前藉由過濾滅菌，從而將額外滅

菌劑的需求減至最少或消除。式(1)化合物的可注射劑量可包括從約 0.01 mL 至約 10 mL，從約 0.1 mL 至約 10 mL，從約 0.1 mL 至約 5 mL，及在某些實施態樣中，從約 1 mL 至約 5 mL。

[0298] 藥學組成物可包含治療有效量的一或多種之式(1)化合物，較佳於純化形式，連同適當量的藥學上可接受的媒劑，以便給提供適當投予至患者的形式。當投予至患者時，化合物及藥學上可接受的媒劑較佳為無菌。當靜脈投予化合物時，水為較佳媒劑。鹽水溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液也可用作為液體載體，特別是用於注射溶液。適當藥學媒劑亦包括賦形劑諸如澱粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明膠、麥芽、米、麵粉、白堊、矽膠、硬脂酸鈉、單硬脂酸甘油酯、滑石、氯化鈉、脫脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等等。藥學組成物也可含有少量的濕潤劑或乳化劑、或 pH 緩衝劑。此外、也可使用助劑、穩定劑、增稠劑、潤滑劑和著色劑。

[0299] 包含化合物之藥學組成物可利用習知混合、溶解、造粒、懸浮、乳化、包封、包埋或冷凍乾燥方法製造。藥學組成物可以習知方式使用一或多種其促進化合物加工成藥學上可使用之製劑的生理上可接受的載體、稀釋劑；賦形劑或助劑調配。適當調配物取決於所選擇的投予途徑。

[0300] 本揭示所提供之藥學組成物可採取溶液、懸浮液、乳劑的形式，或任何適合於使用的其它形式。適當

藥學媒劑的實例係描述於該項技術中。

[0301] 關於胃腸外投予，式(1)之化合物可併入溶液或懸浮液中。腸胃外投予係指藉由注射投予，例如藉由靜脈內、囊內、鞘內、胸膜內、腫瘤內、或腹膜內投予或膀胱內投予。在某些實施態樣中，式(1)化合物係以靜脈投予。

[0302] 溶液或懸浮液也可包含下列佐劑中至少一者：滅菌稀釋劑如注射用水、鹽水、不揮發油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶劑、抗氧化劑如抗壞血酸或亞硫酸氫鈉、緩衝劑諸如乙酸鹽、檸檬酸鹽或磷酸鹽，及用於調節張力的藥劑如氯化鈉或葡萄糖。腸胃外製劑可封裝於安瓿、一次性注射器或由玻璃或塑料製成的多劑量容器中。

[0303] 關於局部投予，式(1)之化合物可調配成溶液、凝膠、軟膏、乳膏、懸浮液、等等。關於經黏膜投予，適於待滲透之屏障的滲透劑可使用於調配物中。該等滲透劑通常為該項技術中已知的。全身性調配物包括彼等設計用於藉由注射投予，例如，皮下、靜脈內、肌肉、鞘內或腹膜內注射、以及彼等設計用於經皮、經黏膜、口服或肺部投予。全身調配物可結合可改良氣道黏液的黏膜纖毛清除率或降低黏液黏度之另外活性劑。此等活性劑包括(例如)鈉通道阻斷劑、抗生素、N-乙醯基半胱胺酸、高半胱胺酸、2-巰基乙烷磺酸鈉(MESNA)和磷脂。

[0304] 當化合物為酸性或鹼性時，其可以游離酸或

游離鹼、藥學上可接受的鹽、任何前述之溶劑合物，或任何前述之水合物而包括在任何上述調配物中。藥學上可接受的鹽實值上保持游離酸或鹼的活性、可藉由與鹼或酸反應製備，並趨向於比對應游離酸或鹼形式更易溶於水性和其他質子溶劑中。

[0305] 評估單一病人對治療的反應和限定患者的最佳治療是現代醫療的最大挑戰之一，且關於個別化醫療的發展趨勢。本揭示所提供之新穎經 β -取代的 β -胺基酸衍生物及經 β -取代的 β -胺基酸類似物具有對 LAT1/4F2hc 之高選擇性。用於正電子發射斷層攝影術(PET)或單光子發射電腦斷層掃描攝影術(SPECT)之具有對 LAT1/4F2hc 相同選擇性的放射性標記化合物可用於根據單一研究的逐案病人的分析預測治療的功效，因此排除預期不會從治療中獲益的患者。PET/SPECT 掃描使用放射性標記的 LAT1/4F2hc 選擇性受質，一旦與濃度式(1)之經 β -取代的 β -胺基酸衍生物或經 β -取代的 β -胺基酸類似物有相互關係可提供三維分佈圖，其然後可用於宏觀劑量計算。

[0306] 因此，分析並使用式(I)化合物及/或其藥物組成物於治療係在熟習該項技術者的能力範圍內。

治療劑量

[0307] 式(1)化合物及/或其藥學組成物通常可使用於有效達到預期目的之量。為了使用於治療疾病諸如癌，式(1)化合物及/或其藥學組成物可以治療有效量投入或施

加。

[0308] 式(1)化合物及/或其藥學組成物有效地治療本文所揭示之特定失調或病況的量將取決於在該失調或病況的性質，且可以該項技術中已知的臨床技術標準來確定。此外，可隨意地使用體外或體內分析來幫助確定最佳劑量範圍。式(1)化合物及/或其藥學組成物之投予量將取決於(除其他因素外)待治療的對象、對象的體重、痛苦的嚴重程度、投予方式和和主治醫師的判斷。

[0309] 式(1)化合物可在使用於人類中之前進行體外和體內分析所要治療活性。例如，體外測定可用於確定特定化合物或化合物的組合之投予是否為較佳的。也可使用動物模型系統證明化合物為有效和安全的。

[0310] 在某些實施態樣中，治療有效劑量之式(1)化合物及/或其藥學組成物將提供治療益處而不會引起實質的毒性。式(1)化合物及/或其藥學組成物之毒性可使用標準藥學步驟確定且可由技術人員容易地確定。毒性和治療效果之間的劑量比為治療指數。在某些實施態樣中，式(1)化合物及/或其藥學組成物在治療疾病及失調中顯出特別高的治療指數。在某些實施態樣中，式(1)化合物及/或其藥物組合物之劑量將在包括具有最小毒性之有效劑量的循環濃度之範圍內。

套組

[0311] 式(1)化合物，其藥學上可接受的鹽或任何前

述之藥學組成物可包括在可用於為了治療目將化合物投予至患者之套組。套組可包括適合於投予至患者的包含式(1)化合物之藥學組成物及投予藥學組成物至患者之說明。在某些實施態樣中，用於治療患者之癌症的套組包含式(1)化合物或其藥學上可接受的鹽、用於投予化合物之藥學上可接受的媒劑、及投予化合物至患者之說明。

[0312] 套組提供之說明可印刷及/或以(例如)電子可讀媒體、卡式錄影帶、錄音帶、快閃記憶體裝置供給，或者可公開於互聯網網站或以電子通信發給患者及/或醫護人員。

治療用途

[0313] 式(1)化合物可用於治療患者之癌症，其中該癌組織表現 LAT1/4F2hc。在某些實施態樣中，表現 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之癌組織係在患者的腦中。

[0314] 式(1)化合物可使用於治療各種其中發生提高的 LAT1/4F2hc 媒介攝入之腫瘤。式(1)化合物特別可用於治療腦腫瘤，包括其它實體瘤(諸如肺癌或乳癌)轉移至腦中。

[0315] 在某些實施態樣中，可投予式(1)化合物或包含式(1)化合物之藥學組成物以治療已知用烷化劑(諸如，黴法蘭(melphalan))治療之癌症。

[0316] 在某些實施態樣中，式(1)化合物或包含式(1)化合物之藥學組成物可用於治療(例如)下列癌症中之一或

多者：成人急性淋巴母細胞白血病(all)、兒童急性淋巴母細胞白血病(all)、兒童急性骨髓白血病(aml)、成人急性骨髓白血病(aml)、兒童腎上腺皮質癌、IDs-相關之癌症、IDs-相關之淋巴瘤、肛門癌、闌尾癌、星狀細胞瘤、兒童非典型畸胎/橫紋肌樣瘤、基底細胞癌(非黑色素瘤)、肝外膽管癌、兒童膀胱癌、骨癌、骨肉瘤、惡性纖維組織細胞瘤、兒童顱咽管瘤、兒童腦幹神經膠質瘤、成人腦腫瘤、兒童腦腫瘤、兒童腦幹神經膠質瘤、兒童中樞神經系統胚胎性腫瘤、兒童小腦星狀細胞瘤、腦腫瘤、大腦星狀細胞瘤/惡性神經膠質瘤、原位導管癌、兒童室管膜母細胞瘤、兒童室管膜瘤、兒童敏感性神經胚細胞瘤、兒童神經管胚細胞瘤、兒童髓上皮瘤、兒童中間分化松果體實質腫瘤、幕上原始神經外胚層腫瘤及成松果體細胞瘤、兒童視覺通路和下丘腦膠質瘤、兒童腦及脊髓腫瘤、乳癌、兒童乳癌、男性乳癌、兒童支氣管腫瘤、淋巴系造血腫瘤、骨髓系造血腫瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、兒童類癌瘤、胃腸道類癌瘤、頭頸癌、兒童中樞神經系統胚胎性腫瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、兒童小腦星狀細胞瘤、大腦星狀細胞瘤/惡性神經膠質瘤、兒童子宮頸癌、兒童癌、兒童脊索瘤、慢性淋巴球性白血病(c11)、慢性脊髓增生病、結腸直腸癌、皮膚 t-細胞淋巴瘤、兒童中樞神經系統胚胎性腫瘤、結締組織增生性小圓細胞瘤、子宮內膜癌、兒童室管膜母細胞瘤、兒童室管膜瘤、食道癌、兒童食道癌、腫瘤之尤因家族、兒童顱外生殖細胞腫瘤、性腺外生殖細胞腫

瘤、肝外膽管癌、染料癌、眼內黑色素瘤、視網膜母細胞瘤、膽囊癌、胃(gastric)(胃(gastric)(stomach))癌、兒童胃(胃(stomach))癌、胃腸道類癌瘤、胃腸道間質瘤(gIst)、兒童胃腸道間質細胞瘤、兒童顱外胚細胞腫瘤、性腺外胚細胞腫瘤、卵巢胚細胞腫瘤、妊娠滋養細胞腫瘤/疾病、成人神經膠質瘤、神經膠質母細胞瘤、兒童腦幹、兒童大腦星狀細胞瘤、兒童視覺通路和下丘腦膠質瘤、毛細胞白血症、兒童心臟癌、頭頸癌、兒童頭頸癌、成人(原發性)肝細胞(肝)癌、兒童(原發性)肝細胞(肝)癌、成人 Hodgkin 氏淋巴瘤、兒童 Hodgkin 氏淋巴瘤、下咽癌、兒童下丘腦及視覺通路神經膠質瘤、眼內黑色素瘤、胰腺神經內分泌腫瘤(胰島細胞瘤)、胰腺內分泌腫瘤(胰島細胞瘤)、Kaposi 氏肉瘤、腎(腎細胞)癌、腎癌、喉頭癌、兒童喉頭癌、成人急性淋巴母細胞白血症、兒童急性淋巴母細胞白血症、成人急性骨髓白血症、兒童急性骨髓白血症、慢性骨髓性白血症(cml)、毛細胞白血症、唇及口腔癌、成人原發性肝癌、兒童原發性肝癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、IDS-相關之淋巴瘤、Burkitt 氏淋巴瘤、t-細胞淋巴瘤、b-細胞淋巴瘤、皮膚 t-細胞淋巴瘤、成人 Hodgkin 氏淋巴瘤、兒童 Hodgkin 氏淋巴瘤、成人非 Hodgkin 氏淋巴瘤、兒童非 Hodgkin 氏淋巴瘤、原發性中樞神經系統淋巴瘤、Langerhans 細胞增生症、Waldenström 巨球蛋白血症、骨之惡性纖維性組織細胞瘤及骨肉瘤、兒童神經管胚細胞瘤、兒童髓上皮瘤、黑色素瘤、眼內(染料)黑色素

瘤、Merkel 細胞癌、成人惡性間皮瘤、兒童間皮瘤、原發性及隱匿性轉移性鱗狀頸癌、口腔癌、骨髓增生異常/骨髓增殖性腫瘤、涉及 nUt 基因之中線道癌、兒童多發性內分泌腫瘤症候群、多發性骨髓瘤/漿細胞瘤、蕈狀肉芽腫、骨髓發育不良徵候群骨髓發育不良/骨髓增殖性疾病、慢性骨髓性白血病、成人急性骨髓白血病、兒童急性骨髓白血病、多發性骨髓瘤、慢性脊髓增生病、惡性胚細胞腫瘤、鼻腔及鼻竇癌、鼻咽癌、兒童鼻咽癌、神經胚細胞瘤、成人非 Hodgkin 氏淋巴瘤、兒童非 Hodgkin 氏淋巴瘤、非小細胞肺癌、兒童口腔癌、唇和口腔癌、口咽癌、骨之骨肉瘤及惡性纖維性組織細胞瘤、兒童卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢胚細胞腫瘤、卵巢低惡性潛在腫瘤、胰腺癌、兒童胰腺癌、胰島細胞瘤、兒童乳突瘤病、鼻竇及鼻腔癌、副甲狀腺癌、陰莖癌、咽癌、嗜鉻細胞瘤、兒童中間分化松果體實質腫瘤、兒童成松果體細胞瘤及幕上原始神經外胚層 腫瘤、垂體瘤、副神經節瘤、漿細胞瘤/多發性骨髓瘤、胸膜肺母細胞瘤、兒童胸膜肺母細胞瘤、原發性中樞神經系統(cns)淋巴瘤、懷孕與乳癌、原發性中樞神經系統淋巴瘤、前列腺癌、直腸癌、腎細胞(腎)癌、兒童腎細胞(腎)癌、腎盂和輸尿管、移行細胞癌、涉及 15 號染色體上之 nUt 基因的呼吸道癌、視網膜母細胞瘤、兒童橫紋肌肉瘤、唾液腺癌、兒童唾液腺癌、肉瘤(腫瘤之搖擺家族)、Kaposi 氏肉瘤、成人軟組織肉瘤、兒童軟組織肉瘤、子宮肉瘤、sézarý 氏症候群、皮膚癌(非黑色素

瘤)、兒童皮膚癌、黑色素瘤、Merkel 細胞皮膚癌、小細胞肺癌、小腸癌、成人軟組織肉瘤、兒童軟組織肉瘤、鱗狀細胞癌(非黑色素瘤)、原發性及隱匿性轉移性鱗狀頸部腫瘤、胃(stomach)(胃(gastric))癌、兒童胃(stomach)(胃(gastric))癌、兒童幕上原始神經外胚層腫瘤、皮膚 t-細胞淋巴瘤、睪丸癌、咽喉癌、胸腺瘤及胸腺癌、兒童胸腺瘤及胸腺癌、甲狀腺癌、兒童甲狀腺癌、妊娠滋養細胞腫瘤、成人原發部位不明癌、兒童原發部位不明癌、兒童不尋常癌症、輸尿管和腎盂移行細胞癌、尿道癌、子宮內膜子宮癌、子宮肉瘤、陰道癌、兒童陰道癌、兒童視覺通路和下丘腦膠質瘤、陰門癌、Waldenström 氏巨球蛋白血症、Wilms 氏瘤、婦科癌症、以及任何前述的全身和中樞轉移。

[0317] 在某些實施態樣中，式(1)化合物或包含式(1)化合物之藥學組成物可用於治療(例如)下列癌症中之一或多者，其中癌症係選自原發性成人及兒童腦及 CNS 癌症(包括神經膠質母細胞瘤(GBM)和星形細胞瘤)、皮膚癌(包括黑色素瘤)、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、及大細胞肺癌)、乳癌(包括三陰性乳癌(TNBC))、血癌(包括骨髓發育不良徵候群(MDS)、多發性骨髓瘤(MM)、和急性骨髓白血病(AML))、前列腺癌(包括去勢抵抗性前列腺癌(castrate resistant prostate cancer)(CRPC))、肝癌包括肝細胞癌(HCC)、食道及胃癌，以及任何前述的任何全身和中樞轉移。

[0318] 式(1)化合物可用於治療癌症，其中相對於周圍的組織和/或身體其他器官中的組織有差異 LAT1/4F2hc 運輸活性。具有表現 LAT1/4F2hc 運輸活性大於非患病組織之腫瘤的患者係預期對用 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之受質的治療劑之反應是有利的及預期經歷較少與治療劑對非患病組織效果相關之不良效果。式(1)化合物為治療劑、為 LAT1/4F2hc 運輸蛋白之受質、且顯出細胞毒性。

[0319] 有效治療癌症之式(1)化合物的量(至少部分)將取決於疾病的性質，且可藉由該項技術中已知的標準臨床技術來確定。此外，體外或體內分析可用於幫助鑑定最佳劑量範圍。給藥方案和給藥間隔也可藉由熟習該項技術者已知的方法測定。投予式(1)化合物之量可取決於(除其他因素)待治療的對象、對象的體重、疾病的嚴重程度、投予途徑、和主治醫師的判斷。

[0320] 關於全身性投予，治療有效劑量最初可由體外分析來評估。初始劑量也可使用該項技術中已知的技術從體內數據(例如動物模式)評估。該類信息可用於更準確地確定在人類中之有效劑量。一般技術人士可根據動物數據將投予至人類最佳化。

[0321] 可選擇式(1)化合物的劑量和適當給藥間隔以保持式(1)化合物在患者的血液中的持續治療有效濃度，及在某些實施態樣中，在不超過最小的不利濃度。

[0322] 在某些實施態樣中，包含式(1)化合物之藥學組成物可每天投予一次，每天兩次，及在某些實施態樣中

大於每天一次的間隔。給藥可單獨提供或與其他藥物組合提供，且只要該疾病需要有效治療則可能繼續。給藥也可使用連續或半連續投予進行一段時間。給藥包括將藥學組成物投予至進食或禁食狀態之哺乳動物，諸如人。

[0323] 藥學組成物可以單一劑型或多劑型或連續或累積劑量經一段時間投予。當使用多劑型時，包含在多劑型之式(1)化合物各者的量可為相同或不同。

[0324] 適合於投予之每日劑量範圍可在從每公斤體重約 2 mg 至約 50 mg 的式(1)化合物之範圍。

[0325] 適合於投予之每日劑量範圍可在每平方米 (m^2) 身體表面從約 1 mg 至約 100 mg 的式(1)化合物之範圍。

[0326] 在某些實施態樣中，式(1)化合物可以每日從約 50 mg 至約 2,000 mg，每日從約 100 mg 至約 1,500 mg，每日從約 200 mg 至約 1,000 mg 之量，或以任何其它適當每日劑量投予以治療對象之癌症。

[0327] 在某些實施態樣中，可投予包含式(1)化合物之藥學組成物以治療對象中的癌症以使提供在對象血液或血漿中之式(1)化合物的治療有效濃度。在某些實施態樣中，在對象血液或血漿中的式(1)化合物之治療有效濃度為從約 1 $\mu\text{g/mL}$ 至約 60 $\mu\text{g/mL}$ 、從約 2 $\mu\text{g/mL}$ 至約 50 $\mu\text{g/mL}$ 、從約 5 $\mu\text{g/mL}$ 至約 40 $\mu\text{g/mL}$ 、從約 5 $\mu\text{g/mL}$ 至約 20 $\mu\text{g/mL}$ ，及在某些實施態樣中，從約 5 $\mu\text{g/mL}$ 至約 10 $\mu\text{g/mL}$ 。在某些實施態樣中，在對象血液或血漿中的式(1)

化合物之治療有效濃度為至少約 2 $\mu\text{g/mL}$ 、至少約 5 $\mu\text{g/mL}$ 、至少約 10 $\mu\text{g/mL}$ 、至少約 15 $\mu\text{g/mL}$ 、至少約 25 $\mu\text{g/mL}$ ，及在某些實施態樣中，至少約 30 $\mu\text{g/mL}$ 。在某些實施態樣中，在對象血液或血漿中的式(1)化合物之治療有效濃度為少於導致不可接受的副作用(包括不良影響體內恒定)的量。在某些實施態樣中，在對象血液或血漿中的式(1)化合物之治療有效濃度為足以恢復及/或維持對象之體內恒定的量。

[0328] 在某些實施態樣中，可投予包含式(1)化合物之藥學組成物以治療對象之癌症以使提供在對象血液或血漿中之式(1)化合物的治療有效濃度經延長的一段時間諸如，例如，經至少約 4 小時，經至少約 6 小時，經至少約 8 小時，經至少約 10 小時，及在某些實施態樣中，經至少約 12 小時。

[0329] 在治療方案期間式(1)化合物投予之量可改變。

[0330] 本揭示所提供之藥學組成物除了式(1)化合物之外可另外包含一或多種藥學活性化合物。可提供該等化合物以治療欲以式(1)化合物治療之癌症或非欲以式(1)化合物治療之疾病、失調、或病況。

[0331] 在某些實施態樣中，式(1)化合物可與至少一個其它治療劑組合使用。在某些實施態樣中，式(1)化合物可與另一化合物一起投予患者以治療對象之癌症。在某些實施態樣中，至少一種其它治療劑可為不同的式(1)化

合物。式(1)化合物和至少一個其它治療劑可相加地作用或，及在某些實施態樣中，協同地作用。至少一種另外治療劑可包括在包含式(1)化合物之相同藥學組成物或媒劑中或可在分開的藥學組成物或媒劑中。因此，本揭示所提供之方法，除了投予式(1)化合物之外，進一步包括投予一或多種有效治療癌症或非癌症之不同疾病、失調或病況之治療劑。本揭示所提供之方法包括投予式(1)化合物和一或多個其它治療劑，只要該組合投予不抑制式(1)化合物之治療功效及/或不產生不利的組合功效可。

[0332] 在某些實施態樣中，包含式(1)化合物之藥學組成物可在投予其它治療劑的同時投予，其可為相同藥學組成物之部分，或在非包含式(1)化合物之不同藥學組成物中。式(1)化合物可投予其它治療劑之前或其後投予。在組合治療之某些實施態樣中，組合治療可包含在投予式(1)化合物和包含其它治療劑之組成物之間交替，例如，以將與特定藥物有關的藥物副作用減至最小。當式(1)化合物與其它治療劑同時投予而可能會產生藥物副作用(包括毒性)時，其它治療劑可以降至低於引發藥物副作用之閾值的劑量投予。

[0333] 在某些實施態樣中，包含式(1)化合物之藥學組成物可與一或多種物質一起投予以增強、調節及/或控制式(1)化合物之釋放、生物利用率、治療功效、治療效力，穩定性、等等。例如，為了增強式(1)化合物之治療功效，式(1)化合物或包含式(1)化合物之藥學組成物可與

一或多種活性劑共投予以增加式(1)化合物從胃腸道至全身循環之吸收或擴散，或以抑制式(1)化合物在對象的血液降解。在某些實施態樣中，包含式(1)化合物之藥學組成物可與具有增強式(1)化合物之治療功效的藥理作用之活性劑共同投予。

[0334] 在某些實施態樣中，式(1)化合物或包含式(1)化合物之藥學組成物可與已知或認為有效治療患者之癌症的藥劑聯合投予。

[0335] 例如，在某些實施態樣中，式(1)化合物或包含式(1)化合物之藥學組成物可與另一化學治療劑聯合投予：諸如，例如，N-乙醯基半胱胺酸(NAC)、阿德力黴素、阿崙單抗(alemtuzumab)、氨磷汀(amifostine)、三氧化二砷、抗壞血酸、苯達莫司汀(bendamustine)、貝伐單抗(bevacizumab)、硼替佐米(bortezomib)、白消安(busulfan)、丁硫氨酸亞砒亞胺(buthionine sulfoxime)、卡非佐米(carfilzomib)、卡莫司汀(carmustine)、氯法拉濱(clofarabine)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、環孢素(cyclosporine)、阿糖胞苷(cytarabine)、達沙替尼(dasatinib)、放線菌素(datinomycin)、去纖苷(defibrotide)、地塞米松(dexamethasone)、多西紫杉醇(docetaxel)、阿黴素(doxorubicin)、依托泊苷(etoposide)、非格司亭(filgrastim)、氟苷(floxuridine)、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他濱(gemcitabine)、干擾素 α 、易普利姆瑪(ipilimumab)、來那度胺(lenalidomide)、亞葉酸

(leucovorin)、黴法蘭(melphalan)、馬替麥考分酯(mycofenolate mofetil)、紫杉醇、帕利夫明(Palifermin)、帕比司他(panobinostat)、培非司亭(pegfilgrastim)、普賴蘇濃(prednisolone)、普賴松(prednisone)、雷利米得(revlimid)、利妥昔單抗(rituximab)、西羅莫司(sirolimus)、2-巰基乙烷磺酸鈉(MESNA)、硫代硫酸鈉、他克莫司(tacrolimus)、替莫唑胺(temozolomide)、沙利竇邁(thalidomide)、硫鳥嘌呤、噻替哌(thiotepa)、拓撲替康(topotecan)、萬珂(velcade)、或前述任何之組合。在某些實施態樣中，式(1)化合物及/或其藥學組成物可與其它化學治療劑使用於組合治療，該化學治療劑包括：一或多種抗代謝藥物諸如葉酸類似物；嘧啶類似物諸如氟尿嘧啶、氟苷(floxuridine)、和阿糖胞苷；嘌呤類似物諸如巰基嘌呤、硫鳥嘌呤(thioguanine)、和噴司他丁(pentostatin)；天然產物諸如長春鹼、長春新鹼、依托泊苷(etoposide)、替尼泊苷(tertiposide)、放線菌素、道諾黴素、多柔比星(doxorubicin)、博來黴素(bleomycin)、光輝黴素(mithamycin)、絲裂黴素 C、L-天冬醯胺酸酶、和干擾素 α ；鉑配位錯合物諸如順鉑、和卡鉑(carboplatin)；米托蒽醌(mitoxantrone)；羥基脲；丙卡巴肼(procarbazine)；激素和拮抗劑諸如普賴松(prednisone)、羥孕酮己酸酯(hydroxyl progesterone caproate)、乙酸甲孕酮(medroxyprogesterone acetate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、己烯雌酚、乙炔雌二醇、他莫昔芬

(tamoxifen)、丙酸睪酮(testosterone propionate)、氟甲特酮(flouxymesterone)、氟他胺(flutamide)、及亮丙瑞林(leuprolide)；抗血管生成劑或抑制劑諸如血管抑素、網膜酸、紫杉醇、雌二醇衍生物、和噻唑並嘧啶衍生物；細胞凋亡預防劑；和放射治療。

[0336] 在某些實施態樣中，式(1)化合物可與抑制DNA修復之化合物(諸如，例如，O6-苯甲基鳥嘌呤(O6-BG))共同投予。

[0337] 在某些實施態樣中，式(1)化合物可與阻斷及/或抑制非 LAT1 之運輸蛋白的化合物(諸如，例如，胺基酸)共同投予。在某些實施態樣中，式(1)化合物可與一或多種胺基酸(諸如，例如，精胺酸(Arg)、絲胺酸(Ser)、離胺酸(Lys)、天冬醯胺酸(Asn)、麩醯胺酸(Gln)、蘇胺酸(Thr)、或前述之任何混合物)一起投予至患者。在某些實施態樣中，胺基酸之共同投予意欲飽和與式 I 化合物相互作用的胺基酸運輸蛋白，且藉此增加對 LAT1 的選擇性。

[0338] 投予式(1)化合物以治療癌症之功效可使用體外和動物研究及臨床試驗進行評估。

[0339] 式(1)化合物及/或其藥學組成物在治療以上所列之癌症的適合性可藉由該項技術所述之方法測定。例如，証明溶瘤劑的抗腫瘤活性所開發之篩選為已知的(Miller, 等人, J Med Chem, 1977, 20(3), 409-413 ; Sweeney, 等人, Cancer Res, 1978, 38(9), 2886-2891 ; 及 Weiss 及 Von Hoff, Semin Oncol, 1985, 12(3 Suppl 4), 69-

74)。因此，熟習該項技術者充分具有分析和使用化合物及/或其藥學組成物以治療上述疾病或失調的能力。

[0340] 本揭示所提供之方法有用在動物(包括哺乳動物)中(諸如用在人類中)之用途。

【實施方式】

實施例

[0341] 下列實施例詳細描述式(1)化合物之合成、式(1)化合物之示性、和式(1)化合物之用途。熟習該項技術者將顯而易知可在不脫離本揭示範圍的情況下實施對材料和方法二者之許多改良。

一般實驗方案

[0342] 所有的試劑和溶劑係從商品供應商購買，使用時無需進一步純化或處理。

[0343] 質子 NMR 光譜係記錄在配備 Oxford magnet、Sun Sunblade 150 主機、Solaris 操作系統、VNMR 數據處理軟體、和 HP 雷射列印機之 Varian Mercury Plus300 MHz 光譜儀。其中特別指出，使用 Varian VNMRs 400 光譜儀(400 MHz)。使用 CDCl_3 (99.8% D)、 MeOH-d^4 (CD_3OD ，99.8+% D)、氧化氘(D_2O)(99.8+% D)作為記錄溶劑，除非另有說明。 CHCl_3 ， MeOH-d^3 ，HDO 溶劑信號或四甲基矽烷(TMS)係用於個別光譜的校準。

[0344] 分析薄層層析法(TLC)係使用預塗矽膠 60 F254 之 EMD 微孔鋁板支持的 TLC 片(EMD5554-7)(200 μm 厚度, 60 Å 孔徑)進行, 其中 F254 為具有 254nm 激發波長的螢光指示劑。ENF-240C Spectroline® UV 燈(Spectronics Corporation, USA)用於 TLC 檢測和可視化。用於 TLC 檢測和可視化之染色或染色試劑(例如, 乙醇茛三酮(ninhydrin)溶液或 0.2 wt-%高錳酸鉀(KMnO_4)水溶液)分別根據該項技術中已知的方法製備。

[0345] 分析 LC/MS 係在配備 CBM-20A 通信總線模組(Shimadzu 228-45012-32)、SPD-20AV UV/VIS 偵檢器(Shimadzu 228-45004-32、SIL-20AC 自動取樣器(Shimadzu 228-45136-32)、DGU-20A5 脫氣器(Shimadzu 228-45019-32)、二個 LC-20AD XP HPLC 泵(Shimadzu 228-45137-32)、Agilent Zorbax 5 μm XDB-C18 2.1×50 mm 管柱(Agilent 960 967-902)、和用於數據計算的商業桌上型電腦和列印機之 Shimadzu LC/MS-2020 Prominence 系列系統上進行。在分析 LC/MS 分析中使用含有 0.075 vol-%甲酸(EMD FX0440-7)之水(溶劑 A)(Arrowhead, Nestle North America, Inc.)和乙腈(MeCN; 溶劑 B)(EMD AX0145-1 或 Aldrich CHROMASOLV® 439134)之梯度。

[0346] 分析 LC/UV 係在配備 Agilent 1100 系列脫氣器(Agilent G1379A)、Agilent 1100 系列四泵(Agilent G1311A)、Agilent 1100 系列自動取樣器(ALS)(Agilent G1329A)、Agilent 1100 系列 COLCOM (Agilent

G1316A)、Phenomenex Gemini C18 5 μm 110 Å 孔徑 150 $\times$ 4.6 mm HPLC 管柱(Phenomenex 00F-4435-E0)、用於數據計算之 Compaq Presario 個人電腦、和 HP 雷射列印機 P2015 列印機之 Agilent 1100 系列系統上進行。在分析 LC/UV 分析中使用含有 0.075 vol-% 甲酸(EMD FX0440-7)之水(溶劑 A)(Arrowhead, Nestle North America, Inc.)和乙腈 (MeCN ; 溶劑 B)(EMD AX0145-1 或 Aldrich CHROMASOLV® 439134)的梯度。

[0347] 製備型 HPLC 係以配備型號 340 UV-C UV-VIS 偵檢器、模塊 210 溶劑輸送模組、Hamilton PRP-112-20 μm 100 Å 21.2 $\times$ 250 mm 製備型 HPLC 管柱(Hamilton 79428)、和用於數據計算的商業桌上型電腦之 Varian ProStar 系列系統進行。含有 0.1 vol-% 甲酸(EMD FX0440-7)之水(溶劑 A)(Arrowhead, Nestle North America, Inc.)和乙腈(MeCN ; 溶劑 B)(EMD AX0145-1 或 Aldrich CHROMASOLV® 439134)的梯度係使用於製備型 HPLC 純化。

[0348] 從水性溶劑混合物(例如，乙腈/水/0.1 vol-% 甲酸)單離化合物係藉由使用歧管冷凍乾燥機(諸如配備高真空泵之 Heto Drywinner DW 6-85-1、Heto FD4、或 VIRTIS Freezemobile 25 ES)於室溫在減壓下經收集並冷凍(冷凍乾燥後)之部分的主要冷凍乾燥來完成。隨意地，且若單離的化合物具有可離子化官能基諸如胺基或羧酸時，冷凍乾燥方法係在過量(約 1.1 至 5.0 當量) 1.0 M 鹽酸

(HCl)的存在下進行以產生呈對應鹽酸鹽(HCl-鹽)、二鹽酸鹽，及/或對應質子化的游離羧酸之純化化合物。熔點係在 SRS OptiMelt MPA100 全自動熔點系統與數字影像處理技術測定兩次且未校正 (Stanford Research Systems, USA)。

[0349] 過濾係使用壓入玻璃布赫納漏斗產生 2-5 cm 厚度塞柱之商品 Celite[®] 545 (EMD CX0574-1)進行。使用標準技術濾出含有沉澱反應副產物或非均勻觸媒殘餘物之反應混合物。必須小心過濾除去活化觸媒或細分散的金屬(引燃！)。

[0350] 除非另有說明，水性後處理(work-up)通常由下列構成：用 1.0 M 鹽酸(HCl)或氯化銨(NH₄Cl)之飽和水溶液稀釋粗製反應產物(有或沒有殘餘反應溶劑)、用有機溶劑(例如，乙酸乙酯(EtOAc)、二乙基醚(Et₂O)、或二氯甲烷(DCM))萃取多次，用水、碳酸氫鈉(NaHCO₃)之飽和水溶液、和鹽水(氯化鈉(NaCl)之飽和水溶液)洗滌，有機相(合併之有機萃取物)經過無水硫酸鎂(MgSO₄)(EMD MX0075-1)或硫酸鈉(Na₂SO₄)(EMD SX0760E-3)乾燥、過濾、洗滌過濾器殘餘物，及使用旋轉蒸發器在減壓下於室溫或高溫下蒸發合併之濾液接著化合物純化，例如矽膠管柱層析、結晶或滴定。

[0351] 矽膠管柱層析係以矽膠(每克化合物約 100-200 mL 矽膠) 600.04-0.063 mm (40-63 μm, 230-400 網目) (EMD Millipore EM1.09385.9026/EM1.09385.1033/

EM1.09385.2503)使用單一溶劑或適當溶劑的混合物(例如, 乙酸乙酯(EtOAc)和己烷或二氯甲烷(DCM)和甲醇(MeOH))進行, 以 TLC 測定。匯集含有以分析 TLC 及/或分析 LC/MS 檢測為所要產物的樣品/部分且使用配備 HB 數位加熱浴(Heidolph 517-01002-01-4)和 Rotavac 閥控制真空泵(Heidolph 591-00130-01-0)之 Heidolph Laborota 4001 高效旋轉蒸發器 (Heidolph, 德國)(Heidolph 519-10000-01-5)而在減壓下移除溶劑。

[0352] 化學名稱係使用 ChemDraw Ultra 12.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA, USA)命名程式產生。

說明 1

苯甲酸還原至苯甲醇之一般程序

[0353] 修改文獻已知的方案(Hay, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1999, 2759-2770; Fujikawa, 等人, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 14533-14543; Allen, 等人, 國際公開號 WO 2010/122089; 及 Gerspacher, 等人, 國際公開號 WO2008/031594), 將商品硼烷二甲硫醚($\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ 、 $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$)(在 THF 中之 2.0 M)(50 mL, 100 mmol)或硼烷四氫呋喃複合物($\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$)(在 THF 中之 1.0 M)(100 mL, 100 mmol)在室溫下滴加至硝基苯甲酸(50 mmol)在無水 THF(250 mL)中之攪拌溶液。隨意地, 在硼酸三甲酯(B(OMe)_3)(200 mmol)的存在下進行反應。將溶液在回流下加熱 4-6 小時($\sim 75^\circ\text{C}$ 油浴溫度)。以 TLC 及/或

LCMS 監測反應至完成。冷卻至約 5°C (冰浴)之後，用甲醇(MeOH)/水(25 mL)之 1 : 1 (v/v)混合物接著 5 N 鹽酸(HCl)(50 mL) 將反應小心地淬滅。將混合物在約 50°C 下加熱約 30-60 min 並在減壓下除去大部分揮發性溶劑。加水並用乙酸乙酯萃取水相(3x)。將合併的有機萃取物依次用碳酸氫鈉(NaHCO₃)飽和水溶液(1x)及用鹽水(1x)洗滌，經無水硫酸鎂(MgSO₄)乾燥，過濾，及將溶劑在減壓下蒸發至乾。如果需要的話，將粗製材料藉由矽膠管柱層析純化或再結晶。

說明 2

苯甲醇氧化至芳族醛之一般程序

[0354] 變型 A：修改文獻已知的方案(Parikh, 等人, J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 5505-5507；及 Jandeleit, 等人, 美國專利第 8,168,617 號)，在 0°C 下(冰浴)將商品三氧化硫吡啶複合物(Pyr·SO₃)(23.9 g, 150 mmol)分小部分加至醇(50 mmol)、二甲亞砜(DMSO)(28.5 mL, 400 mmol)、三乙胺(Et₃N, TEA)(34.8 mL, 250 mmol)在無水二氯甲烷(DCM)(300 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌並逐漸升溫至室溫經 約 4-12 小時。以 TLC 及/或 LCMS 監測反應至完成。在減壓下蒸發部分揮發物並用 2 M 鹽酸稀釋殘餘物直到酸性。用乙酸乙酯萃取水相(EtOAc)(3×)。將合併的有機萃取物依次用碳酸氫鈉(NaHCO₃)飽和水溶液(1×)及用鹽水(1×)洗滌，經無水硫酸鎂(MgSO₄)乾燥，

過濾，及將溶劑在減壓下蒸發至乾。如果需要的話，將粗製材料藉由矽膠管柱層析純化或再結晶。

[0355] **變型 B**：修改文獻已知的方案(Aoyama, 等人, Synlett, 1998, 35-36)，將商品活性氧化錳(IV)(MnO_2)(250-275 mmol)在室溫下加至苯甲醇(25 mmol)在二氯甲烷(DCM)(100 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌 12-24 h。以 TLC 及 / 或 LCMS 監測反應至完成。將反應混合物經 Celite® 545 短徑過濾並在減壓下濃縮濾液。該材料通常具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。如果需要的話，將粗製材料藉由矽膠管柱層析純化或再結晶。

[0356] **變型 C**：修改文獻已知的方案(Corey 和 Suggs, Tetrahedron Lett., 1975, 16(31), 2647-2650；及 Fujikawa, 等人, J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 14533-14543)，將商品氯鉻酸吡啶噯($\text{Pyr}^+\text{CrO}_3\text{Cl}^-$, PCC)(28-40 mmol)加至苯甲醇(20 mmol)在二氯甲烷(DCM)(100 mL)中之溶液。將反應混合物加熱至回流(55°C 油浴溫度)經 1-4 小時。以 TLC 及 / 或 LCMS 監測反應至完成。將該反應冷卻至室溫。如就變型 B 所述進行後處理和產物單離和純化。

說明 3

經由 Rodionov 反應之 3-胺基-3-芳基丙酸的一般程序

[0357] 修改文獻已知的方案(Tran 及 Weaver,

Tetrahedron, 2002, 58, 7449-7461 ; 及 Lebedev, 等人, Russian J. Gen. Chem, 2005, 75(7), 1113-1124), 根據 Rodionov 中藉由將芳族醛(30 mmol, 丙二酸(30 mmol)、和乙酸銨(NH_4OAc)(4.7 g, 60.7 mmol)在乙醇(約 50-100 mL)之中混合物在回流下加熱經約 12-48 小時(油浴)在一鍋(one-pot)製備 3-胺基-3-芳基丙酸。以 LC/MS 追蹤反應至完成。於目標化合物普遍沉澱出來時將反應混合物冷卻至室溫。使用布赫納漏斗濾出沉澱物並用另外 EtOH(2×)洗滌過濾之殘餘物。在減壓下乾燥所收集之產物以提供通常呈無色固體之目標化合物, 其常具有直接使用於下一步驟而無需進一步純化和單離程序的足夠純度。

說明 4

製備胺基酸甲酯之一般程序

[0358] 修改文獻方案(Fuchs, 等人, 美國公告號 2010/144681 ; 及 Allison, 等人, 美國公告號 2006/069286), 將游離(未經保護)或經 N-(三級丁氧基羰基)-保護之胺基酸(10 mmol)懸浮在無水甲醇(MeOH)(約 30-80 mL)中和冷卻至約 0°C (冰浴)。小心添加純的亞硫酰氯(SOCl_2)(40-50 mmol), 並將反應混合物在冷卻至室溫之前在回流下加熱經約 1-6 h。以 LC/MS 追蹤反應至完成。使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發溶劑。將殘餘物與另外 MeOH (2×50)共蒸發以移除殘餘揮發物和溶劑。在減壓下移除殘餘溶劑以提供通常呈無色固體之胺基酸甲酯, 其通

常具有直接使用於下一步驟而無需進一步純化和單離程序的足夠純度。

說明 5

使用氯甲酸烷酯的胺基酸 N-保護之一般程序

[0359] 修改此項技術中所熟知的文獻方案，將未經保護的胺基酸衍生物或其鹽(例如鹽酸)(10 mmol)懸浮在無水二氯甲烷(DCM)(約 30-50 mL)中並將混合物冷卻至約 0 °C (冰浴)。添加純的二異丙基乙胺(DIPEA, Hünigs-鹼)(20-50 mmol, 接著滴加適當氯甲酸烷酯(15 mmol), 例如, 氯甲酸苄甲酯(ZCl 或 CbzCl)或氯甲酸乙酯, 及將反應混合物攪拌並逐漸升溫至室溫過夜。以 TLC 及 / 或 LC/MS 監測反應至完成。使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑。用 1.0 M 鹽酸(HCl)稀釋殘餘物和用乙酸乙酯(EtOAc)(3×)萃取水相。將合併的有機萃取物經無水硫酸鈉(Na_2SO_4)或無水硫酸鎂(MgSO_4)乾燥, 和使用布赫納漏斗過濾。用另外 EtOAc 洗滌過濾器殘餘物, 並使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發合併之有機濾液。將粗製材料藉由矽膠管柱層析純化或再結晶以提供目標化合物。

說明 6

硝基-Aromates 還原至苯胺之一般程序

[0360] 變型 A: 修改文獻已知的方案(Ch 及 rappa, 等人, Synlett, 2010, (20), 3019-3022), 將鐵粉(Fe)(30-100

mmol)和氯化鈣二水合物($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)(5-10 mmol)加至硝基芳族衍生物(10 mmol)在乙醇(EtOH)或甲醇(MeOH)與水之混合物(10-20 mL 醇 : 0.5-3 mL 水)中的懸浮液。將所得反應混合物從約 50°C 加熱至約回流(油浴)經約 0.5-3 h。反應以 TLC(茚三酮染色)及/或分析 LC/MS 追蹤至完成。將反應混合物冷卻至室溫及通過 Celite® 545 之短徑過濾以移除鐵殘餘物。用另外的醇/水混合物或乙酸乙酯(EtOAc)洗滌(3×)助濾劑。將合併之有機濾液經無水硫酸鈉(Na_2SO_4)或無水硫酸鎂(MgSO_4)乾燥，濾出乾燥劑，用另外 MeOH 或 EtOAc 洗滌過濾器殘餘物，經過布赫納漏斗過濾，並使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發合併之濾液。可藉由較佳使用隨意地含有 1-5 vol-%三乙胺之二氯甲烷(DCM)和甲醇混合物之矽膠管柱層析或再結晶純化粗製材料。

[0361] **變型 B**：修改此項技術中所熟知的文獻方案，將硝基芳族衍生物(10 mmol)溶解在甲醇(MeOH)、乙醇(EtOH)、乙酸乙酯(EtOAc)，或前述之任何混合物(25-50 mL)中。添加非均相催化劑(含有~50 wt-% 水之 5 或 10 wt-%鈀炭)(約 25-50 wt-%相對於硝基芳族衍生物)。隨意地，添加少量的酸性添加劑，例如幾滴 HOAc 或 1.0 M 鹽酸(HCl)以活化觸媒。將氛圍改成氫(3× 抽空/再填充技術)和將反應混合物在約 15 psi (H_2 -球形瓶)下於室溫攪拌 1-12 h。隨意地，若需要較高的 H_2 壓力。則在不銹鋼反應器或 Parr-氫化裝置中進行反應。以 TLC 及/或 LCMS 監測

反應至完成。將反應混合物經過 Celite[®] 545 的短塞過濾，用 MeOH 洗滌助濾劑，並在減壓下蒸發合併之濾液。如變型 A 項中所述純化粗製材料。

說明 7

還原性 N-烷化之一般程序

[0362] 修改文獻已知的方案(Palani, 等人, J. Med. Chem., 2005, 48(15), 4746-4749 ; van Oeveren, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17(6), 1527-1531 ; Delfourne, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2004, 12(15), 3987-3994 ; Delfourne, 等人, J. Med. Chem., 2002, 47(17), 3765-3771 ; 及 Jordan, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10(8), 2625-2633), 將三氟乙酸(TFA)(15 mL)(變型 A)、乙酸(15-20 mL)(HOAc)(變型 B)、或 85 wt-% 磷酸(H₃PO₄)(變型 C)加至於約 5-15°C (具有一些冰塊之水浴)下的苯胺(10 mmol)在甲醇(MeOH)(30 mL)中之溶液(或苯胺加成鹽(例如, 鹽酸鹽)之懸浮液)。將商品 2-氯乙醛(ClCH₂CHO)(在水中之 ~50 wt-%, ~7.87 M)(~6.5 mL, ~50 mmol)加至冷卻的溶液。當以小部分添加氰基硼氫化鈉(NaBH₃CN)(2.51 g, 40 mmol)(放熱氫釋出!)時, 在此溫度下將反應混合物攪拌約 15-30 min。將反應混合物攪拌 15-120 min 且逐漸升溫至室溫。在一些情況下在反應期間產生豐沛量的沉澱物。以 TLC 及/或 LC/MS 監測反應至完成。在減壓下蒸發大部分揮發物(變型 A 和 B)(旋轉蒸發器; 周圍溫度至 35°C 浴

溫)。將殘餘物溶解在乙酸乙酯(EtOAc)中並依次用碳酸氫鈉(NaHCO_3)之飽和水溶液(2×)和鹽水(1×)洗滌有機相。將有機溶液經無水硫酸鎂(MgSO_4)乾燥，過濾，及將機溶劑在減壓下蒸發至乾燥。若使用非揮發性酸(變型 C)，則用水稀釋反應混合物及用固體碳酸氫鈉(NaHCO_3)中和(pH 5-7)。用乙酸乙酯(EtOAc)萃取水相(3×)並將合併的有機萃取物如就變型 A 和 B 所述處理。藉由矽膠管柱層析或再結晶純化粗製材料。

說明 8

藉由使用強水性酸的酸水解之去保護的一般程序

[0363] 修改文獻已知的方案(Taylor, 等人, Chem. Biol. Drug Des., 2007, 70(3), 216-226 ; Buss, 等人, J. Fluorine Chem., 1986, 34(1), 83-114 ; Abela, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, (20), 2258-2263 ; Weisz, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5(24), 2985-2988 ; Zheng, Bioorg., Med., Chem., 2010, 18(2), 880-886 ; Haines, 等人, J. Med. Chem., 1987, 30, 542-547 ; 及 Matharu, 等人, Bioorg., Med., Chem., Lett., 2010, 20, 3688-3691), 經由將對應經保護的 N-芥 (1 mmol)在 2-12 M 之氫鹵酸水溶液(5-10 mL/mmol)或 2-12 M 氫鹵酸水溶液與 1,4-二噁烷(5-10 mL/mmol)之 20-80 vol-%混合物中之懸浮液或溶液在從約 30°C 至約 150°C 之高溫下(密封管)加熱 1-24 h 進行保護基之水解移除。以 TLC 及/或 LC/MS 追

蹤反應 e 至完成。可用有機溶劑(例如，乙酸乙酯(EtOAc)或氯仿(CHCl_3))萃取有機副產物(例如，酞酸或苯甲酸)。使用旋轉蒸發器(40°C 至 60°C 水浴溫)蒸發水溶液或有機揮發性溶劑以產生粗製目標產物，其可溶解在~50 vol-% 乙腈水溶液 (MeCN) 中，接著冷凍乾燥。如果適用，藉由使用含有 0.05-0.1 vol-%甲酸(FA)或三氟乙酸(TFA)之乙腈/水混合物的 RP-HPLC 純化將粗製目標化合物進一步純化接著主要冷凍乾燥，隨意地在 1.0 或過量的能夠形成藥學上可接受的鹽加成產物之酸存在下。如果適用，藉由再結晶、滴定(titration)、或重複沉澱純化粗製材料。

說明 9

在無水條件下使用強酸之整體去保護

[0364] 變型 A：修改文獻已知的方案(Springer, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(2), 677-681; Davies, 等人, J. Med. Chem. 2005, 48(16), 5321-5328; Niculescu-Duvaz, 等人, J. Med. Chem., 2004, 47(10), 2651-2658; Verny 和 Nicolas, J. Label. Cmpds、Radiopharm., 1988, 25(9), 949-955; Thorn, 等人, J. Org. Chem, 1975, 40(11), 1556-1558; Baraldini, 等人, J. Med. Chem., 2000, 53(14), 2675-2684; Gourdi, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(4), 1177-1186; 及 Kupczyk-Subotkowska, 等人, J. Drug Targeting, 1997, 4(6), 359-370), 將對應經保護的經 N,N-雙(2-氯乙基)芳基-取代的經 β -取代的 β -胺基酸前驅物(1.0

mmol)在純的三氟乙酸(TFA)、TFA 和二氯甲烷(DCM)或 1,2-二氯乙烷(DCE)(90 vol.-% TFA 至 90 vol.-%有機溶劑)之混合物、或 98%甲酸(HCO_2H)(10-25 mL/mmol)中之溶液在約室溫下攪拌經約 1-24 h。隨意地，將清除劑(2-5 mmol)諸如三乙基矽烷(Et_3SiH)、三異丙基矽烷(iPr_3SiH)、大茴香硫醚(PhSMe)、或 1,2-二硫乙烷($\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{HS}$)加至反應混合物以抑制不要的副反應(Metha, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33(37), 5411-5444)。以 TLC 及/或分析 LC/MS 追蹤反應至完成。使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑(水浴溫度於約 30°C)。隨意地，經由使用適當共溶劑(例如，乙酸乙酯(EtOAc)、甲苯、或 DCM))在減壓下重複共蒸發(5-10 $\times$)而共沸移除殘餘酸痕量以產生粗製目標化合物，其可直接使用於體外或體內實驗。如就說明 8 所述進行進一步純化。

[0365] **變型 B**：修改文獻已知的方案，將對應經保護的經 N,N-雙(2-氯乙基)芳基-取代的經 β -取代的 γ -胺基酸前驅物(1.0 mmol)在二乙基醚中之 2 M 氯化氫(在 Et_2O 中之 2.0 M HCl)或在 1,4-二噁烷中之 4 M 氯化氫(在 1,4-二噁烷中之 4.0 M HCl)之溶液在約室溫下攪拌經約 1-36 h。隨意地與清除劑係變型 A 相同。反應以 TLC 及/或分析 LC/MS 追蹤至完成。將反應混合物在 3000rpm 下離心約 10 分鐘，傾析或吸出上清液，並將沉澱物懸浮於無水 Et_2O 中，重複離心/洗滌順序(2-3 $\times$)。粗製目標化合物可直接使用於體外或體內實驗。如就說明 8 所述進行進一步純

化。

說明 10

苯甲醇溴化至苯甲基溴之一般程序

[0366] 修改文獻已知的方案(Harrison 和 Diehl, Org. Synth., 1955, Coll. Vol. 3, 370)，將苯甲醇(50 mmol)溶解在無水二氯甲烷(DCM)(約 100-150 mL)中並將溶液冷卻至約 0°(冰浴)。將商品三溴化磷(PBr₃)(50 mmol)之 1.0 M 溶液滴加至溶液並將所得混合物在此溫度下攪拌約 1-2 h。以 TLC 追蹤反應至完成。將反應混合物倒入碎冰與飽和碳酸氫鈉溶液之混合物。在相單離之後，用 DCM 或乙酸乙酯(EtOAc)萃取水相及將合併的有機萃取物用碳酸氫鈉(NaHCO₃)之飽和水溶液(1x)和鹽水(1x)洗滌，經無水硫酸鎂(MgSO₄)乾燥，過濾，用 DCM 洗滌過濾器殘餘物，及在減壓下蒸發合併之有機濾液(filters)。如果需要的話，藉由矽膠管柱層析或再結晶純化粗製材料。

說明 11

胺基酸的 Arndt-Eistert 同系化之一般程序

[0367] A 部分：修改文獻方案(Aldrich Technical Bulletin: Diazald® 及 Diazomethane Generators ; Black, Aldrichchimica Acta, 1983, 16(1), 3-10 ; 及 Lombardy, Chem. Ind., 1990, 708)，在使用於 Aldrich Diazald®裝置之前，經由在約 65°C (油浴)下將在 Et₂O(150 mL)中之商品

N-甲基-N-亞硝基甲苯-4-磺醯胺 (Diazald[®]) (15 g, 70.0 mmol) 的溶液加至含有氫氧化鉀 (KOH) (15 g, 267 mmol) 在 Et₂O (25 mL)、水 (30 mL) 和 2-(2-乙氧基乙氧基) 乙醇 (50 mL) 中之反應混合物，新鮮製備重氮甲烷 (CH₂N₂) 在二乙基醚 (Et₂O) 中之溶液。當黃色消退時該反應完成。將 CH₂N₂ 捕集在 Et₂O 中。

[0368] **B 部分**：修改文獻方案 (Podlech 和 Seebach, Liebigs Ann., 1995, 1217- 1228; Limbach, 等人, Liebigs Ann., 2006, 89(7), 1427- 1441; Podlech 和 Seebach, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1995, 34(4), 471-472; Müller, 等人, Synthesis, 1998, (6), 837-841); 及 Bartosz-Bechowski 和 Konopinska, J. Prakt. Chem., 1989, 331(3), 532-536), 將經 N-保護的胺基酸衍生物 (10 mmol) 在氮氛圍下溶解在無水四氫呋喃 (THF) 中並將溶液冷卻至約 -20°C (乾冰/丙酮浴)。將 N-甲基咪啉 (NMM) (13 mmol) 接著純的氯甲酸異丁酯 (12 mmol) 加至溶液。當添加過量 (5-10 當量) 的新鮮製備重氮甲烷之乙醚溶液時，將反應混合物在約 -20°C 下攪拌經約 2 h。隨意地，在重氮化之前，在氮氛圍下濾出沉澱之 NMM 鹽酸鹽 (NMM·HCl)。將反應混合物緩慢升溫至室溫並攪拌另外 2 h。用幾滴乙酸 (HOAc) 淬滅過量重氮甲烷。使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑。將殘餘物溶解在 Et₂O 和乙酸乙酯 (EtOAc) 之混合物中。用碳酸氫鈉 (NaHCO₃) 之飽和水溶液鹼性水性後處理和矽膠管柱層析提供通常呈淺黃色固體之重氮酮 (diazoketones)。

[0369] **C 部分**：修改文獻方案(參見 B 部分)，將經 N-保護的重氮酮(10 mmol)在氮氛圍下溶解在無水甲醇(MeOH)(約 2-4 mL)和無水四氫呋喃(THF)(約 20-25 mL)中並將溶液脫氣且置於氮氛圍下(3 次抽空/填充循環)和在排除(日)光下。在室溫下緩慢加入苯甲酸銀(AgBz)(5.0 mmol)在 THF(約 5-10 mL)和三乙胺(TEA)(20 mmol)之混合物中。氣體釋出！將反應混合物在室溫下攪拌約 1-4 小時並使用旋轉蒸發器在減壓下濃縮。藉由使用(EtOAc)和己烷混合物之矽膠管柱層析純化殘餘物。

說明 12

製備琥珀醯亞胺基酯之一般程序

[0370] 修改文獻方案(Dexter 和 Jackson, J. Org. Chem., 1999, 64, 7579-7585)，在約 0°(冰浴)下將固體 N-丁二醯亞胺(NHS, HOSu)(26-28 mmol)加至經 N-保護之天門冬胺酸 β-烷酯(25 mmol)在乙酸乙酯(EtOAc)或乙腈(MeCN)(約 25-75 mL)中之攪拌溶液。慢慢添加二環己基碳二亞胺(DCC)(25-26 mmol)在 EtOAc 或 MeCN(約 25 mL)中之溶液。隨意地，分小部分添加固體 DCC。隨意地，任何常見羧酸活化劑可用於此反應(Montalbetti 和 Falque, Tetrahedron, 2005, 61, 10827-10852；及 Valeur 及 M Bradley, Chem. Soc. Rev., 2009, 38, 606-631)。攪拌反應且逐漸升溫至室溫經約 6-24 小時。以 TLC 監測反應至完成。使用布赫納漏斗濾出沉澱之二環己基脲(DCU)、並將

濾液用碳酸氫鈉(NaHCO_3)之飽和水溶液(3x)、鹽水(1x)洗滌，經無水硫酸鎂(MgSO_4)乾燥，過濾，及使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發。OSu-酯通常以定量產量獲得且具有直接使用於下一步驟而無需單離和純化之足夠純度。

說明 13

琥珀鹽亞胺基酯還原至醇一般程序

[0371] 修改文獻方案(Dexter 和 Jackson, J. Org. Chem., 1999, 64, 7579-7585)，在約 0°C (冰浴)下將硼氫化鈉(NaBH_4)(15-20 mmol)溶解在水(約 3-6 mL)和四氫呋喃(約 25-50 mL)中。經約 1 分鐘滴加琥珀鹽亞胺基酯(10.0 mmol)在 THF(約 5-10 mL)中之溶液。以 TLC 監測反應至完成 ($< 30 \text{ min}$)。經由添加 1.0 M 鹽酸($\text{pH} \sim 1-2$)或氯化銨(NH_4Cl)之飽和水溶液淬滅反應。使用旋轉蒸發器在減壓下部分移除揮發物(THF)。用乙酸乙酯(EtOAc)萃取水相(3x)。將合併的有機萃取物用碳酸氫鈉(NaHCO_3)之飽和水溶液(1x)、鹽水(1x)洗滌，經無水硫酸鎂(MgSO_4)乾燥，過濾，及使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發。藉由使用 EtOAc 和己烷混合物之矽膠管柱層析純化殘餘物。

說明 14

從醇製備碘化物之一般程序

[0372] 修改文獻方案(Dexter 和 Jackson, J. Org. Chem., 1999, 64, 7579-7585)，將三苯膦(40 mmol)、咪唑

(40 mmol)和碘(40 mmol)加至無水二氯甲烷(DCM)(約 100-120 mL)。在室溫下添加醇(40 mmol)在 DCM (約 40 mL)中之溶液。以 TLC 監測反應至完成 (約 1-2 h)。將反應混合物過濾(布赫納漏斗)以移除沉澱之氧化三苯膦(Ph_3PO)和用 1.0 M 硫代硫酸鈉($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$)之水溶液(2×)、鹽水(1×)洗滌濾液，經無水硫酸鎂(MgSO_4)乾燥，過濾，及使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發。殘餘物首先在二乙基醚中成漿(移除另外的 Ph_3PO)，通過矽膠短床過濾或藉由矽膠管柱層析純化。

說明 15

使用芳族鹵化物的 Negishi-偶合之一般程序

[0373] A 部分：修改文獻方案(Dexter 和 Jackson, J. Org. Chem., 1999, 64, 7579-7585; Dexter, 等人, J. Org. Chem., 2000, 65, 7417-7421; Jackson 和 M. Perez-Gonzales, Org. Synth., 2005, 81, 77-88; Ross, J. Org. Chem., 2010, 75, 245-248; Anzalone, 等人, 美國專利第 8.710,256 號; Hoepping, 等人, 國際公開號 WO 2014/095739; 及 Jackson 和 Perez-Gonzales, Org. Synth., 2005, 81, 77-88), 將鋅粉(Zn)(30 mmol, 3-6 當量)在惰性氣體(氮或氬)氛圍下懸浮在無水脫氣 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAc 或 DMA)、四氫呋喃(THF)、或 2-甲基-四氫呋喃(2-Me-THF)(約 5-10 mL)中。藉由添加元素碘(I_2)(約 1.5-3.0 mmol, 15-30 mol-%)和三

甲矽基氯(MeSiCl , TMSCl)(約 1.5-3.0 mmol, 15-30 mol-%)將金屬鋅活化。放熱平息之後, 添加適當碘化合物(5-10 mmol), 隨意地呈在少量相同無水的脫氣溶劑中之溶液, 接著添加相同量的 I_2 和 TMSCl 。隨意地, 1,2-二溴乙烷(3 mmol, 30 mol-%)和 TMSCl (6 mol%)之組合可用於活化鋅粉。在放熱平息至室溫且鋅粉沉降後, 含有適當鋅有機化合物之上清液備用於後續 Negishi 交叉-偶合反應。

[0374] **B 部分**: 修改文獻方案(參見 A 部分), 將含有適當鋅有機化合物之上清液轉移至芳基鹵(6.5-13 mmol, 1.3 當量)、參(亞苺丙酮)二鈀($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)(0.125-0.25 mmol, 2.5 mol-%)和參(鄰甲苯基)膦($\text{P}(\text{o-tol})_3$)(0.5-1 mmol, 10 mol-%)或 SPhos (2-二環己膦基-2',6'-二甲氧基聯苯基)(0.25-0.5 mmol, 5 mol-%)在無水乾燥脫氣 N,N -二甲基甲醯胺(DMF)、 N,N -二甲基乙醯胺(DMAc 或 DMA)、四氫呋喃(THF)、或 2-甲基-四氫呋喃(2-Me-THF)(約 5-10 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌 1-12 小時或在惰性氣體氛圍下加熱至約 40-60°C 經約 1-12 小時。交叉偶合芳基溴需要加熱。以 TLC 及/或 LCMS 追蹤反應至完成。用水稀釋係接著用乙酸乙酯(EtOAc)萃取水相(3×)。將合併的有機萃取物用碳酸氫鈉(NaHCO_3)(1×)之飽和水溶液、鹽水(1×)洗滌, 經無水硫酸鎂(MgSO_4)乾燥, 過濾, 及使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發。藉由使用 EtOAc 和己烷混合物之矽膠管柱層析純化殘餘物。

說明 16

苯胺與環氧乙烷的 N,N-雙-(2-羥乙基化)之一般程序

[0375] 修改文獻已知的方案(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121; Jordan, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10(8), 2625-2633; Abela Medici, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, (20), 2258-2263; Feau, 等人, Org. Biomolecular Chem., 2009, 7(24), 5259-5270; Springer, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(2), 677-681; Taylor, 等人, Chem. Biol. Drug Des., 2007, 70(3), 216-226; Buss, 等人, J. Fluorine Chem., 1986, 34(1), 83-114; Larden 和 Cheung, Tetrahedron Lett., 1996, 37(42), 7581-7582; Spreitzer 和 Puschmann, Monatshefte für Chemie, 2007, 138(5), 517-522; Niculescu-Duvaz, 等人, J. Med. Chem., 2004, 47(10), 2651-2658; Weisz, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5(24), 2985-2988; Thorn, 等人, J. Org. Chem, 1975, 40(11), 1556-1558; Baraldini, 等人, J. Med., Chem., 2000, 53(14), 2675-2684; Zheng, 等人, Bioorg., Med., Chem., 2010, 18(2), 880-886; Gourdi, 等人, J., Med., Chem., 1990, 33(4), 1177-1186; Haines, 等人, J. Med. Chem., 1987, 30, 542-547; Matharu, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 3688-3691; 及 Kupczyk-Subotkowska, 等人, J. Drug Targeting, 1997, 4(6), 359-370), 將對應苯胺(25.0 mmol)在乙酸水溶液(HOAc)(25-75 vol-%)(25-100 mL)中之混合物冷卻至約-

20℃ (冰/氯化鈉浴)至約 0℃ (冰浴)。隨意地，溶劑亦可為冰醋酸(HOAc)、水、四氫呋喃(THF)、乙醇(EtOH)、1,4-二噁烷(用於較高溫度反應)、或前述之任何混合物。將過量環氧乙烷(氧元)(100-400 mmol)加至反應混合物，純的於預冷卻形式或溶解在前述溶劑任一者或其混合物中。將反應混合物在約室溫下攪拌經約 12-48 h。或者，反應混合物可在密封反應容器中在 80-140℃ 下加熱類似的時間。以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應且當反應混合物變清時通常完成。使用旋轉蒸發器(40-60℃ 水浴溫)在減壓下移除溶劑。將殘餘物用乙酸乙酯(EtOAc)稀釋，用鹽水洗滌，經無水硫酸鎂(MgSO₄)或硫酸鈉(Na₂SO₄)乾燥，過濾，及使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑以產生目標化合物，其可直接使用於下一步驟中。可藉由使用 EtOAc、甲醇(MeOH)、二氯甲烷及己烷、或前述之任何混合物的矽膠管柱層析進一步純化粗製材料以提供經純化之目標化合物。或者，粗製目標化合物可藉由再結晶進一步純化。

說明 17

N,N-雙(2-羥乙基)-基團的氯化之一般程序

變型 A：使用亞硫醯氯(SOCl₂)之氯化

[0376] 修改文獻已知的方案(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121; Jordan, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10(8), 2625-2633; Abela Medici, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, (20), 2258-2263 ;

Taylor, 等人, *Chem. Biol. Drug Des.*, 2007, 70(3), 216-226; Dheyongera, *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13(3), 689-698; Zheng, *Bioorg. Med. Chem.* 2010, 18(2), 880-886; Gourdi, *J. Med. Chem.*, 1990, 33(4), 1177-1186; 及 Lin, 等人, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21(3), 940-943), 在從約 0°C (冰浴)至約室溫的溫度下將對應 N,N-雙(2-羥乙基)衍生物 (5.0 mmol) 加至亞硫酰氯 (SOCl₂) (10-75 mmol) (純的形式(部分)或在小體積的任何前述溶劑中之溶液) 在無水有機溶劑 (例如, 二氯甲烷 (DCM)、氯仿 (CHCl₃)、1,2-二氯乙烷 (DCE)、苯、或前述之任何混合物) (25-100 mL) 中之溶液。將反應混合物在約室溫至約 40 °C 下攪拌或加熱至回流經約 10 分鐘至約 3 h。隨意地, 使用純的 SOCl₂ 直接充當溶劑進反應行。隨意地, 在促進反應之催化量的氯化鋅 (ZnCl₂) (10 mol-% 至 40 mol-%) 或 N,N-二甲基甲酰胺 (約 1 至 3 滴) 的存在下進行反應 (Squires, 等人, *J. Org. Chem.*, 1975, 40(1), 134-136; 及 Abela Medici, 等人, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, (20), 2258-2263)。反應以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤至完成。使用旋轉蒸發器在減壓下移除揮發物 (溶劑和過量的 SOCl₂)。隨意地, 添加少量的共溶劑 (例如, 苯) 以幫助殘餘過量氯化劑之共沸共蒸發和移除。用 1.0 M 鹽酸 (HCl) 稀釋殘餘物。用乙酸乙酯 (EtOAc) 萃取水相 (3×), 並用碳酸氫鈉 (NaHCO₃) 之飽和水溶液 (2×) 和鹽水 (1×) 洗滌合併的有機萃取物。將有機層經無水硫酸鎂 (MgSO₄) 或硫酸鈉

(Na_2SO_4)乾燥，過濾，及使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑。藉由使用 EtOAc 和己烷混合物之矽膠管柱層析純化殘餘物。

變型 B：使用磷醯氯(POCl_3)之氯化

[0377] 修改文獻已知的方案(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121 ; Feau, 等人, Org. Biomolecular Chem., 2009, 7(24), 5259-5270 ; Valu, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(11), 3014-3019 ; Baraldini, 等人, J. Med., Chem., 2000, 53(14), 2675-2684 ; Gourdi, 等人, J., Med., Chem., 1990, 33(4), 1177-1186 ; Haines, 等人, J. Med. Chem., 1987, 30, 542-547 ; 及 Matharu, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2010, 20, 3688-3691), 將對應 N,N-雙(2-羥乙基)衍生物(5.0 mmol) (純的形式(部分)或在小體積的任何前述溶劑中之溶液)在從約 0°C (冰浴)至約室溫的溫度下加至氧氯化磷(V)(磷醯氯, POCl_3)(10-50 mmol)在無水有機溶劑(例如, 苯、乙腈、吡啶、或前述之任何混合物(25-100 mL)之溶液中。該反應的剩餘部分、後處理和產物單離基本上如在變型 A 中所述進行。

變型 C：使用甲烷磺醯氯/吡啶之氯化

[0378] 修改文獻已知的方案(Jordan, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2002, 10(8), 2625-2633 ; Abela Medici, 等人, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1997, (20), 2258-2263 ; Springer, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(2), 677-681 ; Larden 和 Cheung, Tetrahedron Lett., 1996, 37(42),

7581-7582)，將甲磺醯氯(MsCl)(20.0 mmol)在無水吡啶(約 10 mL)中之溶液在攪拌且在約 0°C (冰浴)的溫度下滴加至對應 N,N-雙(2-羥乙基)衍生物(5 mmol)在無水吡啶(約 10 mL)中之溶液。約 30 分鐘後，將反應混合物在 50-100°C 下加熱經約 1-3 h。在冷卻至室溫之後，如果有的話，在使用旋轉蒸發器在減壓下部分移除溶劑之前濾出可能的沉澱物，例如，吡啶鎘甲烷磺酸酯。該反應的剩餘部分、後處理和產物單離基本上如在變型 A 中所述進行。

變型 D：使用三苯膦/四氯化碳(PPh₃/CCl₄)之氯化

[0379] 修改文獻已知的方案(Buss, 等人, J. Fluorine Chem., 1986, 34(1), 83-114; 及 Kupczyk-Subotkowska, 等人, J. Drug Targeting, 1997, 4(6), 359-370)，將對應 N,N-雙(2-羥乙基)衍生物(5 mmol)在含有四氯化碳(CCl₄)(15-25 mmol)的無水二氯甲烷(DCM)(約 25 mL)中之溶液冷卻至約 0°C (冰浴)。或者，使用純的四氯化碳(CCl₄)(25 mL)作為反應溶劑。將反應混合物攪拌，及分批添加三苯膦(Ph₃P)(10-15 mmol)。將反應混合物攪拌約 8-14 h 並逐漸升溫至室溫。或者，將反應混合物在回流下加熱經約 2-6 h。以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應至完成。將反應混合物冷卻至室溫且使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑。殘餘物與二乙基醚(Et₂O)一起研磨(triturated)(3×)以移除一些氧化三苯膦(Ph₃PO)。使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發有機相。該反應的剩餘部分、後處理和產物單離基本上如在變型 A 中所述進行。

說明 18

N,N-雙(2-羥乙基)-基團的甲磺醯基化之一般程序

[0380] 變型 A：修改文獻方案(Davies, 等人, J. Med. Chem. 2005, 48(16), 5321-5328 ; Springer, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(2), 677-681 ; Niculescu-Duvaz, 等人, J. Med. Chem., 2004, 47(10), 2651-2658 ; 及 Yang, 等人, Tetrahedron, 2007, 63(25), 5470-5476), 將三乙胺(Et_3N , TEA)(25.0 mmol)或無水吡啶(25.0mmol)、和催化量的 4-N,N-(二甲胺基)吡啶(DMAP)(1.0 mmol, 20 mol-%)加至對應 N,N-雙(2-羥乙基)衍生物(5.0 mmol)在無水二氯甲烷(DCM)(25-50 mL)中的冷卻溶液(約 0°C (冰浴))。分批添加甲磺醯基酐(Ms_2O)(20.0 mmol)或呈在 DCM (5-10 mL)中之溶液。將反應混合物攪拌並逐漸升溫至室溫經約 8-24 h。TLC 及/或 LC/MS 以追蹤反應。使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑。用 1.0 M 鹽酸(HCl)稀釋殘餘物, 及用乙酸乙酯萃(EtOAc)取水相(3 $\times$)。將合併的有機萃取物用碳酸氫鈉(NaHCO_3)之飽和水溶液、和鹽水洗滌, 經無水硫酸鎂(MgSO_4)或硫酸鈉(Na_2SO_4)乾燥, 過濾, 及使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑以產生目標化合物, 其可直接使用於下一個步驟中。或者, 可藉由矽膠管柱層析使用 EtOAc、甲醇(MeOH)、二氯甲烷(DCM)、和己烷、或前述之任何混合物進一步純化粗製殘餘物以提供經純化之目標化合物。或者, 粗製目標化合物可藉由再結晶進一步純化。

[0381] **變型 B**：修改文獻已知的方案(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121 ; B. D. Palmer, 等人, J. Med. Chem., 1994, 37, 2175-2184 ; Palmer, 等人, J. Med. Chem, 1996, 39(13), 2518-2528 ; Spreitzer 和 Puschmann, Monatshefte für Chemie, 2007, 138(5), 517-522 ; Lin, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21(3), 940-943 ; Gourdi, 等人, J. Med. Chem., 1990, 33(4), 1177-1186 ; Ferlin, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2004, 12(4), 771-777 ; Thorn, 等人, J. Org. Chem, 1975, 40(11), 1556-1558 ; Coggiola, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15(15), 3551-3554), 將三乙胺 (Et_3N , TEA)(15.0 mmol)或無水吡啶 (25.0 mmol)加至對應 N,N-雙(2-羥乙基)衍生物(5.0 mmol)在無水二氯甲烷(DCM)、四氫呋喃(THF)、乙酸乙酯(EtOAc)、或其混合物(20-40 mL)中的冷卻溶液(約 0°C (冰浴))。將甲磺醯氯(MsCl)(12.5 mmol)滴加至反應混合物。將反應混合物在此溫度下攪拌約 1-2 h。可以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應。水性後處理及藉由矽膠層析法純化係如就變型 A 所述實施。

說明 19

Finkelstein 轉化至 N,N-雙(2-鹵乙基)-基團之一般程序

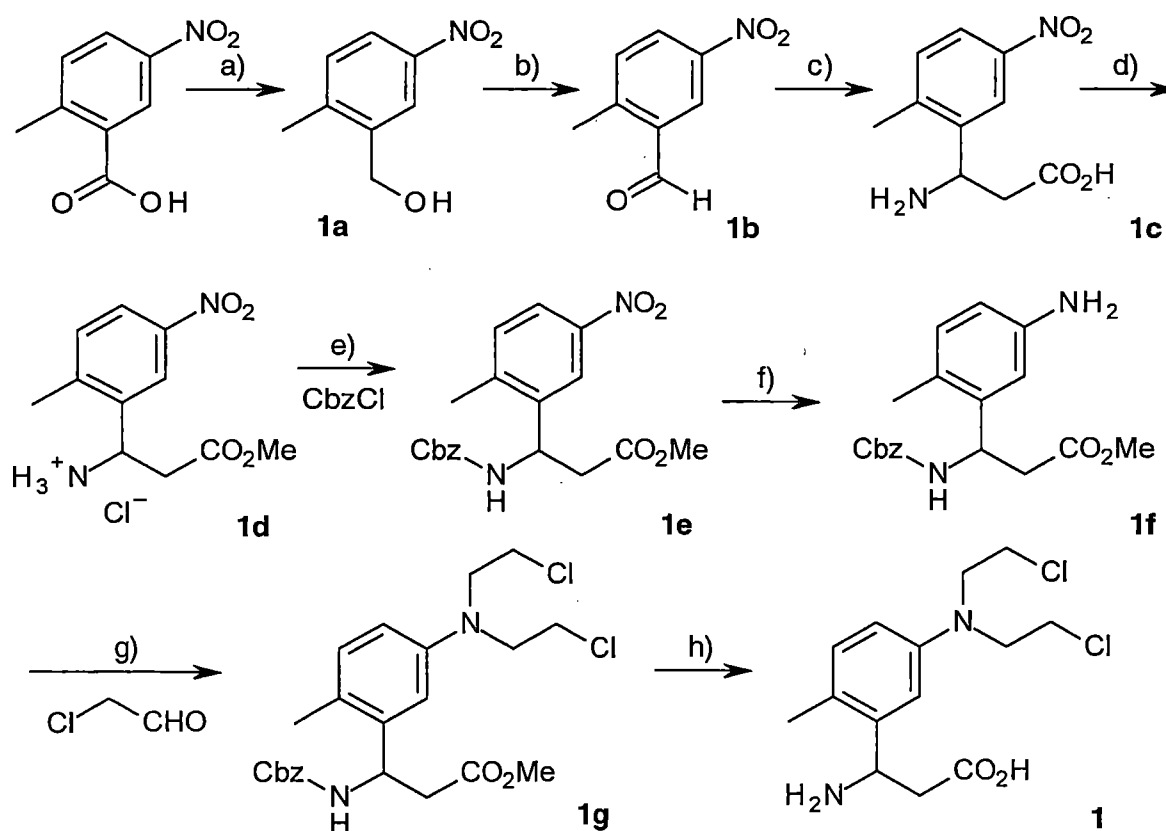
[0382] 修改文獻已知的方案(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121 ; Palmer, 等人, J. Med. Chem., 1994, 37, 2175-2184 ; Palmer, 等人, J. Med.

Chem., 1996, 39(13), 2518-2528 ; Davies, 等人, J. Med. Chem. 2005, 48(16), 5321-5328 ; Niculescu-Duvaz, 等人, J. Med. Chem., 2004, 47(10), 2651-2658 ; Weisz, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 1995, 5(24), 2985-2988 ; Thorn, J. Org. Chem, 1975, 40(11), 1556-1558 ; Lin, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21(3), 940-943 ; Gourdi, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(4), 1177-1186 ; Yang, 等人, Tetrahedron, 2007, 63(25), 5470-5476 ; Ferlin, 等人, Bioorg. Med. Chem., 2004, 12(4), 771-777 ; 及 Coggiola, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15(15), 3551-3554), 將對應 N,N-雙(2-甲基磺基氧基乙基)衍生物(5.0 mmol)和鹼金屬鹵化物(例如, 氯化鋰(LiCl)、溴化鋰(LiBr)、氯化鈉(NaCl)、溴化鈉(NaBr)、或碘化鈉(NaI)(20-80 mmol)在無水有機溶劑(例如, N,N-二甲基甲醯胺(DMF)、N,N-二甲基乙醯胺(DMAc)、丙酮、2-丁酮(甲基乙基酮、MEK)、3-甲基-2-丁酮(異丙基甲基酮、MIPK)、乙腈(MeCN)、甲醇(MeOH)、四氫呋喃(THF)、乙酸乙酯(EtOAc)或前述之任何混合物)(10-30 mL)中之漿液在室溫下攪拌或在 50-150°C 下加熱經約 1-12 h。以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應至完成。使用旋轉蒸發器在減壓下部分或完全移除溶劑。用 1.0 M 鹽酸(HCl)稀釋殘餘物, 及用乙酸乙酯(EtOAc)萃取水相(3×)。將合併的有機萃取物用碳酸氫鈉(NaHCO₃)之飽和水溶液和鹽水洗滌, 經無水硫酸鎂(MgSO₄)或硫酸鈉(Na₂SO₄)乾燥, 過濾, 及使用

旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑以產生目標化合物，其可直接使用於下一步驟中。或者，粗製殘餘物可藉由使用 EtOAc、甲醇 (MeOH)、二氯甲烷 (DCM)、和己烷，或前述之任何混合物之矽膠管柱層析進一步純化以提供經純化之目標化合物。或者，粗製目標化合物可藉由再結晶進一步純化。

實施例 1

3-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸 (1)



步驟 A：(2-甲基-5-硝基-苯基)甲醇 (1a)

[0383] 按照說明 1 之一般程序，從商品 2-甲基-5-硝基苯甲酸 (50.0 g, 276 mmol) 與硼烷二甲硫醚複合物 (在

THF 中之 2.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$)(166 mL, 332 mmol)在無水四氫呋喃(400 mL)中製備 2-甲基-5-硝基-苯基)甲醇(1a)以產生 44.0 g (~定量產量)的呈淡黃色固體之目標化合物(1a), 其具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。 R_f : ~0.50 (EtOAc/Hxn = 1 : 1 v/v)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.87 (br. t, J = 5.1 Hz, 1H) ppm。化合物亦為市售可得者。

步驟 B: 2-甲基-5-硝基-苯甲醛(1b)

[0384] 按照說明 2(變型 A)之一般程序, 在二甲亞砜(DMSO)(56.8 mL, 62.6 g, 0.80 mol)、三乙胺(TEA, Et_3N)(69.5 mL, 50.6 g, 0.50 mmol)、和三氧化硫吡啶複合物($\text{SO}_3 \cdot \text{吡啶}$)(47.8 g, 0.30 mol)在二氯甲烷(600 mL)中的存在下, 從 2-甲基-5-硝基-苯基)甲醇(1a)(16.3 g, 97.3 mmol)製備 2-甲基-5-硝基-苯甲醛(1b)(Beech, J. Chem. Soc. (C), 1967, 2374-2375)。藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)和己烷(EtOAc/己烷 = 1 : 4 v/v)之混合物的矽膠層析法之純化提供 12.6 g (78%產率)的呈黃-米色固體之目標化合物(1b)。

[0385] 按照說明 2(變型 B)之一般程序, 從 2-甲基-5-硝基-苯基)甲醇(1b)(4.03 g, 24.1 mmol)在二氧化錳(MnO_2)(22 g, 254 mmol)在二氯甲烷(DCM)(100 mL)中的存在下製備 2-甲基-5-硝基-苯甲醛(1b)(Beech, J. Chem.

Soc. (C), 1967, 2374-2375)。後處理提供 3.56 g (89%產率) 的呈淡黃色至米黃色固體之目標化合物(1b)。該材料具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。

[0386] 按照說明 2(變型 C)之一般程序，從 2-甲基-5-硝基-苯基)甲醇(1a)(5.00 g, 29.9 mmol) 在氯鉻酸吡啶噻(PCC)(9.02 g, 41.9 mmol)在二氯甲烷中(DCM)(150 mL)的存在下製備 2-甲基-5-硝基-苯甲醛(1b)(Beech, J. Chem. Soc. (C), 1967, 2374-2375)。藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)和己烷(EtOAc/己烷 = 1 : 4 v/v $\rightarrow$ EtOAc/己烷 = 1 : 4 v/v)之混合物的矽膠層析法純化提供 4.67 g (94%產率)的呈黃-米色固體之目標化合物(1b)。R_f: ~0.76 (EtOAc/Hxn = 1 : 2 v/v)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.32 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 2.7 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H) ppm。化合物亦為市售可得者。

步驟 C: 3-胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸(1c)

[0387] 按照說明 3 之一般程序，從 2-甲基-5-硝基-苯甲醛(1b)(5.0 g, 30.3 mmol)、丙二酸(3.2 g, 30.3 mmol)、和乙酸銨(NH₄OAc)(4.7 g, 60.7 mmol)在乙醇(EtOH)(70 mL)中於回流下經 48 小時(油浴)製備 3-胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸(1c)。以 LC/MS 追蹤反應至完成。Filtrative 後處理提供 2.2 g(32%產率)的呈無色固體之目標化合物(1c)，其具有直接使用於下一步驟而無需進一

步純化和單離程序的足夠純度。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 2.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.84 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.37 (s, 3H) ppm。LC/MS: $R_t = 0.480$ min; ESI (pos.) $m/z = 225.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$, ESI (neg.) $m/z = 223.0$ ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$, 447.1 ($2\text{M}-\text{H}^+$) $^-$ 。

步驟 D: 3-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽 (1d)

[0388] 按照說明 4 之一般程序，從 3-胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸(1c)(2.2 g, 9.81 mmol) 與純的亞硫酰氯(SOCl_2)(3.54 mL, 5.8 g, 49.1 mmol)製備 3-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽(1d)在無水甲醇(MeOH)(40 mL)中之懸浮液。蒸發後處理提供 2.73 g(約定量產量)的呈無色固體之目標化合物(1d)，其具有直接使用於下一步驟而無需進一步純化和單離程序的足夠純度。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$): δ 8.86 (br. s, 3H), 8.60 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.86 (br. m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.29 (dd, $J = 16.8, 6.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 16.8, 8.7$ Hz, 1H) ppm。LC/MS: $R_t = 0.492$ min; ESI (pos.) $m/z = 239.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ 。

步驟 E: 3-苯甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸甲酯(1e)

[0389] 按照說明 5 之一般程序，從粗製 3-胺基-3-(2-

甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽(**1d**)(2.7 g, 9.81 mmol)、氯甲酸苄酯(ZCl, CbzCl)(2.20 mL, 2.63 g 的 95% 純度 = 2.5 g, 14.7 mmol)、和二異丙基乙胺(DIPEA, Hünigs-鹼)(6.87 mL, 5.1 g, 39.2 mmol)在無水二氯甲烷(DCM)(50 mL)中製備 3-苄甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸甲酯(**1e**)。酸性水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供 3.4 g(92%產率)的呈無色固體之目標化合物(**1e**)。 $R_f = 0.44$ (EtOAc/Hxn = 1 : 2 v/v)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.24 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 6H), 5.86 (br. d, 1H), 5.42-5.36 (br. m, 1H), 5.09 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.84-2.78 (br. m, 2H) ppm。 LC/MS: $R_t = 1.790$ min; ESI (pos.) $m/z = 373.2$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$, 767.6 ($2\text{M}+\text{Na}^+$) $^+$, ESI (neg.) $m/z = 743.2$ ($2\text{M}-\text{H}^+$) $^-$ 。

步驟 F: 3-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-苄甲氧基羰基胺基-丙酸甲酯(1f)

[0390] 按照說明 6(變型 A)之一般程序, 從 3-苄甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸甲酯(**1e**)(3.35 g, 8.99 mmol)、鐵粉(Fe)(4.5 g, 81.1 mmol)、和氯化鈣二水合物($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)(0.6 g, 4.05 mmol)在甲醇(MeOH)/水之混合物(68 mL : 12 mL v/v)中製備 3-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-苄甲氧基羰基胺基-丙酸甲酯(**1f**)。將反應混合物在回流下加熱 2 小時(油浴)。藉由過濾移除鐵殘餘物及化合物單離程序產生 3.1 g (約定量產量)的呈淺黃色固體之目

標化合物(**1f**)，其具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ 7.85 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.36-7.24 (m, 5H), 6.74 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.10-5.00 (m, 1H), 4.98 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.79 (br. s, 2H), 3.54 (s, 3H) ppm。LC/MS : R_t = 1.072 min ; ESI (pos.) m/z = 365.1 ($M+\text{Na}^+$) $^+$, 685.2 ($2M+\text{Na}^+$) $^+$, 702.2 ($2M+\text{Na}^+$) $^+$ 。

步驟 G : 3-苯甲氧基羰基胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸甲酯(**1g**)

[0391] 按照說明 7(變型 A)之一般程序，從 3-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-丙酸甲酯(**1f**)(3.1 g, 9.0 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%, ~7.87 M)(5.8 mL, 45.6 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)(2.4 g 的 95%純度 = 2.3 g, 36.6 mmol)在甲醇(MeOH)(60 mL)和三氟乙酸(TFA)(30 mL)之混合物中製備 3-苯甲氧基羰基胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸甲酯(**1g**)。水性後處理及藉由用乙酸乙酯(EtOAc)己烷混合物(EtOAc /己烷 = 1 : 2, v/v)之矽膠層析法純化提供 2.90 g (69%產率)的呈無色固體之標題化合物(**1g**)。 R_f = 0.55 (EtOAc /己烷 = 1 : 2, v/v, 茚三酮(ninhydrine)陰性)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 7.40-7.32, (br. m, 5H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.78-5.62 (br. m, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 5.09 (d, J =

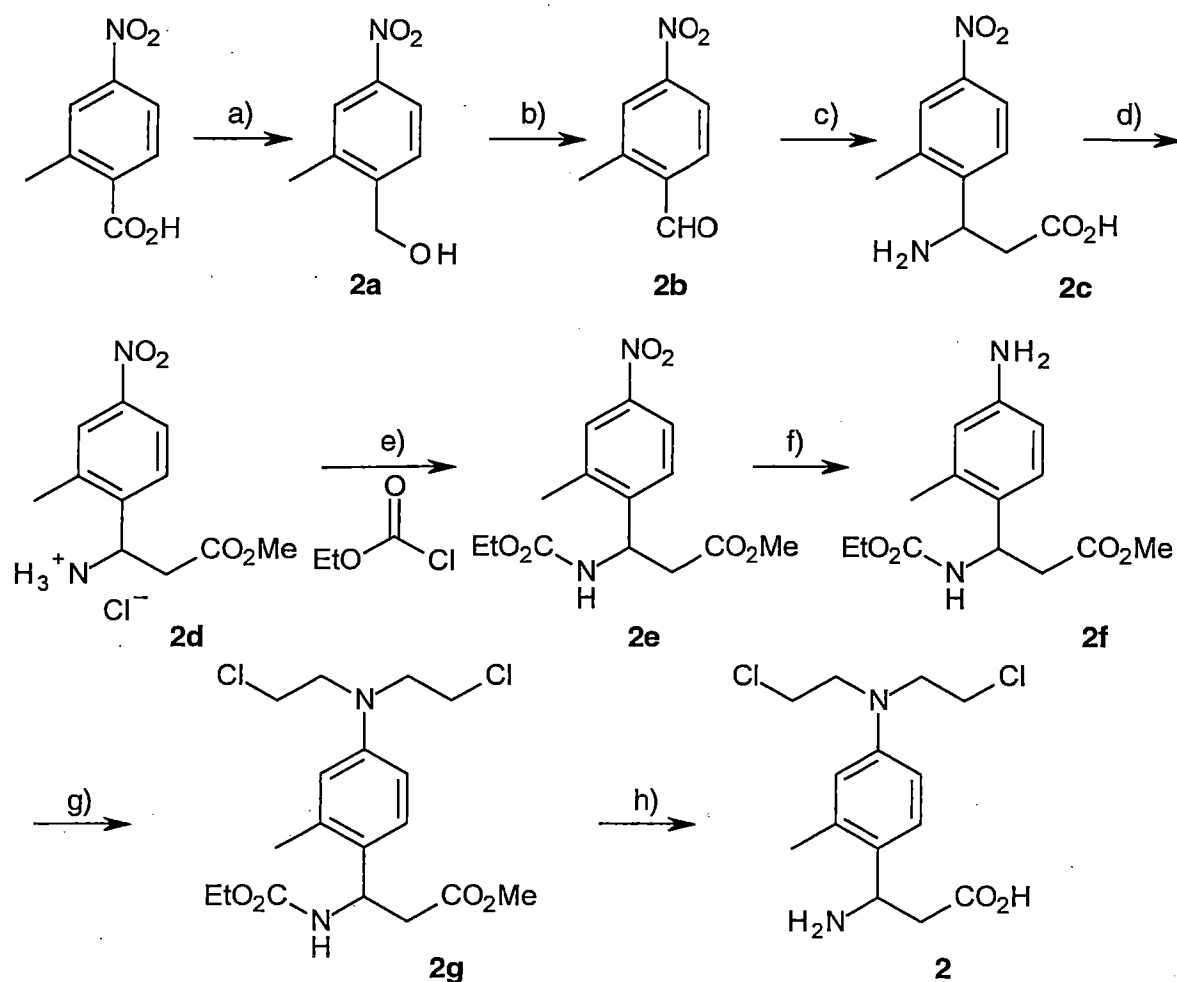
12.6 Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.78-3.54 (m, 11H), 2.84-2.78 (m, 2H) ppm。LC/MS: $R_t = 2.271$ min; ESI (pos.) $m/z = 467.1$ ($M+H^+$)⁺, 489.1 ($M+Na^+$)⁺。LC/UV: $R_t = 12.939$ min, 100.0% AUC 於 $\lambda = 254$ nm。

步驟 H: 3-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸(1)

[0392] 按照說明 8 之一般程序，經由 3-苯甲氧基羰基胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸甲酯(1g)(2.9 g, 6.2 mmol)在濃鹽酸(HCl)(20 mL)和 1,4-二噁烷(20 mL)之混合物中在約 100°C (油浴)下之水解去保護經 48 小時製備 3-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸(1)。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，收集後立即冷凍，接著冷凍乾燥以提供 728 mg (33%產率)的呈無色固體之目標化合物(1)。¹H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 4.36 (dd, $J = 9.9, 4.5$ Hz, 1H), 3.56-3.53 (br. m, 8H), 2.48-2.44 (m, 2H) ppm。LC/MS: $R_t = 1.226$ min; ESI (pos.) $m/z = 319.2$ ($M+H^+$)⁺, ESI (neg.) $m/z = 316.9$ ($M-H^+$)⁻, 635.1 ($2M-H^+$)⁻。LC/UV: $R_t = 6.723$ min, 99.3% AUC 於 $\lambda = 254$ nm。藉由將含有 1.0 eq.的 1.0 N 鹽酸(HCl)或過量 1.0 N 或更高濃鹽酸(HCl)的(5)在乙腈水溶液(MeCN)中之溶液冷凍乾燥製備(1)之單-或二鹽酸鹽的各種批料。

實施例 2

3-胺基-3-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸(2)



步驟 A：(2-甲基-4-硝基-苯基)甲醇(2a)

[0393] 按照 1 之一般程序，從商品 2-甲基-4-硝基苯甲酸(5.0 g，27.6 mmol)與硼烷二甲硫醚複合物(在 THF 中之 2.0 M $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$)(27.6 mL，55.2 mmol)在無水四氫呋喃(100 mL)中製備 2-甲基-4-硝基-苯基)甲醇(2a)以產生 4.62 g (定量產量)的呈淡黃色固體之目標化合物(7a)，其具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。 R_f ：~0.50 (EtOAc/Hxn = 1 : 1 v/v)。 ^1H NMR (300

MHz, CDCl_3): δ 8.07 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.87 (br. s, 1H) ppm。光譜數據符合文獻中所提供的數據。化合物亦為市售可得者。

步驟 B：2-甲基-4-硝基-苯甲醛(2b)

[0394] 按照說明 2(變型 B)之一般程序，從 2-甲基-4-硝基-苯基)甲醇(1a)(8.4 g, 50.3 mmol) 在二氧化錳(MnO_2)(48.1 g, 553 mmol)的存在下製備 2-甲基-4-硝基-苯甲醛(2b)。後處理提供 7.5 g (90%產率)的呈黃色固體之目標化合物(7b)。該材料具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。 R_f : ~ 0.58 (EtOAc/Hxn = 1 : 2 v/v)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.39 (s, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.14 (br. s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H) ppm。光譜數據符合文獻中所提供的數據。化合物亦為市售可得者。

步驟 C：3-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸(2c)

[0395] 按照說明 3 之一般程序，從 2-甲基-4-硝基-苯甲醛(2b)(800 mg, 5.0 mmol)、丙二酸(520 mg, 5.0 mmol)、和乙酸銨(NH_4OAc)(578 mg, 7.5 mmol)在乙醇(EtOH)(10 mL)中在回流下經 48 h (油浴)製備 3-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸(2c)。以 LC/MS 追蹤反應至完成。Filtrative 後處理提供 510 mg (45%產率)的呈接近無色固體之目標化合物(1c)，其具有直接使用於下一步驟而無需進一步純化和單離的足夠純度。 ^1H NMR (300 MHz,

D₂O) : δ 8.01-7.97 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.70-2.65 (m, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm。
 LC/MS : R_t = 1.274 min ; ESI (pos.) m/z = 225.1 (M+H⁺)⁺。

步驟 D : 3-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽 (2d)

[0396] 按照說明 4 之一般程序，從 3-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸(2c)(510 mg, 2.27 mmol)與純的亞硫醯氯(SOCl₂)(2.0 mL, 3.28 g, 27.5 mmol)在無水甲醇(MeOH)(10 mL)之懸浮液中製備 3-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽(2d)。蒸發後處理提供 2.73 g (約定量產量) 呈無色固體之的目標化合物(1d)，其具有直接使用於下一步驟而無需進一步純化和單離的足夠純度。
 LC/MS : R_t = 0.508 min ; ESI (pos.) m/z = 239.1 (M+H⁺)⁺。

步驟 E : 3-(乙氧基羰基胺基)-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯 (2e)

[0397] 按照說明 5 之一般程序，從粗製 3-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽(2e)(624 mg, 2.27 mmol)、氯甲酸乙酯(EtOCOCl)(327 μ L, 371 mg 3.42 mmol)、和二異丙基乙胺(DIPEA, Hünigs-鹼)(1.12 mL, 885 mg, 6.84 mmol)在無水二氯甲烷(DCM)(10 mL)中製備 3-(乙氧基羰基胺基)-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯(2e)。矽膠管柱層析提供 701 mg (約定量產量)的呈無色固

體之目標化合物(2e)。 $R_f = 0.42$ (EtOAc/Hxn = 1 : 1 v/v)。

步驟 F：3-(4-胺基-2-甲基-苯基)-3-(乙氧基羰基胺基)丙酸甲酯(2f)

[0398] 按照說明 6(變型 B)之一般程序，經由在含有 50-wt-% 水(~70 mg)之 10 wt-% Pd/C 存在下及在室溫下氫化(約 15 psi；H₂-填充之球形瓶)約 12 小時而從 3-(乙氧基羰基胺基)-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯(2e)(701 mg，2.26 mmol)製備 3-(4-胺基-2-甲基-苯基)-3-(乙氧基羰基胺基)丙酸甲酯(2f)以提供 632 mg(約定量產量)的呈褐色油之目標化合物(2f)，其具有直接使用於下一步驟而無需進一步純化和單離的足夠純度。LC/MS： $R_t = 0.533$ min；ESI (pos.) $m/z = 303.1$ (M+H⁺)⁺。

步驟 G：3-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(乙氧基羰基胺基)-丙酸甲酯(2g)

[0399] 按照說明 7(變型 A)之一般程序，從 3-(4-胺基-2-甲基-苯基)-3-(乙氧基羰基胺基)丙酸甲酯(2f)(632 mg，2.26 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%，~7.87 M)(1.44 mL，11.3 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH₃CN)(598 mg 的 95%純度 = 568 g，9.04 mmol)在甲醇(MeOH)(20 mL)和三氟乙酸(TFA)(10 mL)之混合物中製備 3-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(乙氧基羰基胺基)-丙酸甲酯(2g)。藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc/己烷 = 1 : 1，v/v)之矽膠層析法純化提供 714 mg (78%產率)的呈無色固體之標題化合物(2g)。 $R_f = 0.54$ (EtOAc/Hxn = 1 : 2

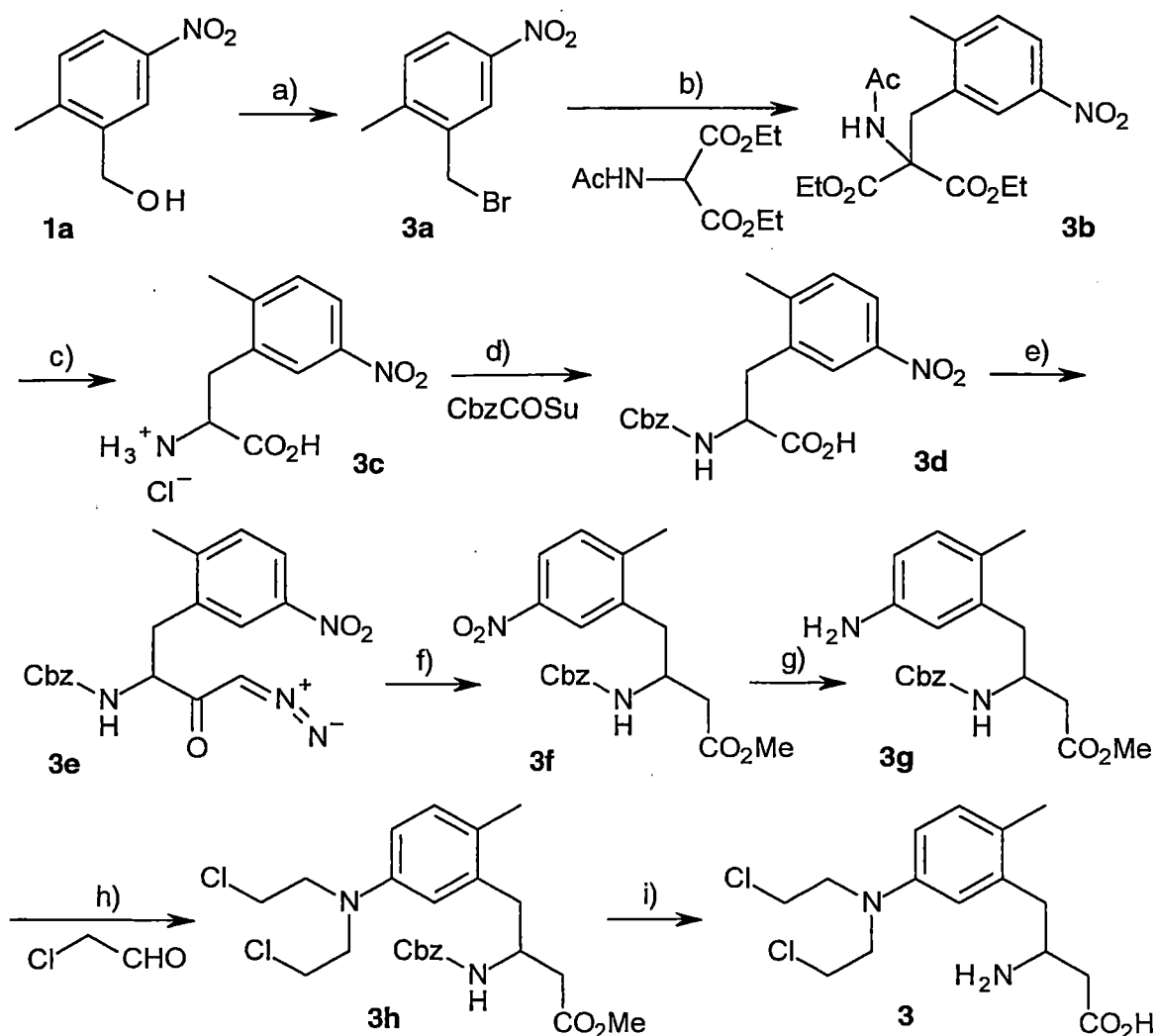
v/v，茚三酮(ninhydrine)陰性)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.36-5.22 (m, 2H), 4.08 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76-3.54 (m, 11H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm。LC/MS: $R_t = 2.174$ min; ESI (pos.) $m/z = 405.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ 。

步驟 H: 3-胺基-3-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸(2)

[0400] 按照說明 8 之一般程序，經由 3-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(乙氧基羰基胺基)-丙酸甲酯(2g)(150 mg, 0.37 mmol)在濃鹽酸(HCl)(5 mL)中在約 100 $^{\circ}\text{C}$ (油浴)下之水解去保護 48 h 製備 3-胺基-3-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸(2)。藉由製備型 HPLC 將殘餘物部分純化，收集後立即冷凍，接著冷凍乾燥以提供 40 mg 的呈無色固體之目標化合物(1)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d^6$): δ 7.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 6.6, 2.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 4.55 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.76-3.62 (br. m, 8H), 2.84 (dd, $J = 12.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 12.0, 5.7$ Hz, 1H), 2.29 (s, 3H) ppm。LC/MS: $R_t = 1.094$ min; ESI (neg.) $m/z = 317.0$ ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$ 。LC/UV: $R_t = 7.393$ min, 98.6% AUC 於 $\lambda = 254$ nm。

實施例 3

3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(3)



步驟 A：2-(溴甲基)-1-甲基-4-硝基-苯 (**3a**)

[0401] 按照說明 10 之一般程序，經由(2-甲基-5-硝基-苯基)甲醇(**1a**)(11.0 g, 65.8 mmol)(如實施例 1 中所述製備)溶解在二氯甲烷(DCM) (110 mL)中與三溴化磷(PBr_3)在(在 DCM 中之 1.0 M PBr_3)(65.8 mL)中之溶液的溴化製備 2-(溴甲基)-1-甲基-4-硝基-苯 (**3a**)。水性後處理產生 11.3 g (75%產率)的淺黃色固體，其具有直接使用於下一步驟且無需進一步單離和純化的足夠純度。 $R_f = 0.56$ (EtOAc/Hxn = 1 : 5 v/v)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ

8.19 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.52 (s, 2H) ppm。光譜數據符合文獻中所提供的數據。化合物亦為市售可得者。

步驟 B：2-乙醯胺基-2-[(2-甲基-5-硝基-苯基)甲基]丙二酸二乙酯(3b)

[0402] 修改文獻方案(Haudegond, 等人, J. Org. Chem., 1979, 44(17), 3063-3065), 在氮氛圍下於室溫在無水乙醇(EtOH)(80 mL)中從元素鈉(Na)(819 mg, 35.6 mmol)新鮮製備乙醇鈉(NaOEt)之乙醇溶液(35.6 mmol)。當 H_2 -放出停止時, 分小份添加商品 2-乙醯胺基丙二酸二乙酯(7.9 g, 36.4 mmol)。添加 2-(溴甲基)-1-甲基-4-硝基-苯(3a)(8.2 g, 35.6 mmol)之前, 將反應混合物在約 75°C (油浴)下加熱約 30 min, 及將反應混合物在回流下加熱(油浴)經約 10 h。以 LC/MS 追蹤反應至完成。藉由使用布赫納漏斗過濾過收集固體並用 EtOH(2×)和乙酸乙酯(EtOAc)(1×)依次洗滌殘餘物, 並在減壓下乾燥以提供 8.4 g (64%產率)的呈無色固體之目標化合物 2-乙醯胺基-2-[(2-甲基-5-硝基-苯基)甲基]丙二酸二乙酯(3b)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.29 (s, 1H), 8.00 (dd, $J = 8.1, 2.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H) ppm。LC/MS: $R_t = 1.818$ min; ESI (pos.) $m/z = 367.1$ ($M+H^+$) $^+$, 755.3

$(2M+Na^+)^+$ 。

步驟 C：2-胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸鹽酸鹽(3c)

[0403] 按照說明 8 之一般程序，藉由 2-乙醯胺基-2-[(2-甲基-5-硝基-苯基)甲基]丙二酸二乙酯(3b)(8.4 g, 22.9 mmol)與濃(~37 wt-%)鹽酸(HCl)(150 mL)之酸水解製備 2-胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸鹽酸鹽(3c)。將懸浮液在回流下加熱(油浴)經約 6 h。以 LC/MS 追蹤反應至完成。使用旋轉蒸發器在減壓下蒸發冷卻之透明溶液以產生 6.7 g (約定量產量)的呈無色固體之目標化合物(3c)。 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8.58 (br. s, 3H), 8.12 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.03 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.20-4.10 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H) ppm。LC/MS: $R_t = 0.705$ min; ESI (pos.) $m/z = 225.1$ ($M+H^+$) $^+$, 449.1 ($2M+H^+$) $^+$; ESI (neg.) $m/z = 223.0$ ($M-H^+$) $^-$, 447.1 ($2M-H^+$) $^-$ 。

步驟 D：2-苯甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸(3d)

[0404] 修改文獻方案，從在 1,4-二噁烷(50 mL)中的 2-胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸鹽酸鹽(3c)(6.7 g, 25.7 mmol)和 10 wt-% aq. 氫氧化鈉(NaOH)之溶液(~3.75 M, 13.7 mL, 51.4 mmol)在約 0°C (冰浴)下製備 2-苯甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸(3d)。添加水(32 mL)接著固體碳酸氫鈉($NaHCO_3$)(2.15 g, 25.7 mmol)、和商品碳酸(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基-)酯苯甲酯

(CbzOSu)(6.4 g, 25.7 mmol)。將反應混合物在室溫下攪拌過夜。使用旋轉蒸發器在減壓下除去揮發物。在約 3 之 pH 下酸後處理及粗製產物與乙酸乙酯(EtOAc)和己烷(Hxn)(EtOAc/Hxn = 3 : 7)一起在約 50°C (油浴)下研磨，藉由過濾(布赫納漏斗)收集固體以提供 6.1 g (65%產率)的呈無色固體之目標化合物(3d)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02-7.98 (m, 2H), 7.40-7.21 (m, 6H), 5.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 3.57 (dd, J = 14.7, 5.4 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 14.4, 7.8 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm。LC/MS: R_t = 1.812 min; ESI (neg.) m/z = 357.1 (M-H⁺)⁻, 715.1 (2M-H⁺)⁻。

步驟 E: N-[3-重氮-1-[(2-甲基-5-硝基-苯基)甲基]-2-側氧基-丙基]胺甲酸苯甲酯(3e)

[0405] 按照說明 11 之一般程序(A 部分)，在使用於 Aldrich Diazald[®]裝置之前，從商品 N-甲基-N-亞硝基甲苯-4-磺醯胺(Diazald[®])(15 g, 70.0 mmol)、氫氧化鉀(KOH)(15 g, 267 mmol)在 Et₂O (25 mL)、水(30 mL)、和 2-(2-乙氧基乙氧基)乙醇(50 mL)之混合物中於約 65°C (油浴)下，新鮮製備重氮甲烷(CH₂N₂)在二乙基醚(Et₂O)中之溶液。乙醚餾出液捕集在 Et₂O (150 mL)中。

[0406] 按照說明 11(B 部分)之一般程序，從 2-苯甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-5-硝基-苯基)丙酸(3d)(3.0 g, 8.38 mmol)、N-甲基咪啉(NMM)(1.20 mL, 1.1 g, 10.9

mmol)、純的氯甲酸異丁酯(1.34 mL, 1.4 g, 10.1 mmol)於約 -20 °C (乾冰/丙酮浴)在氮氛圍下製備(3d)之混合酸酐。在 -20 °C 下 2 小時在之後, 添加過量(~6 當量)的新鮮製備之重氮甲烷的乙醚溶液(~100 mL)。水性後處理及藉由矽膠層析法(EtOAc/Hxn = 2 : 3 v/v)純化提供 2.5 g (85% 產率)的呈淺黃色固體之目標化合物 N-[3-重氮-1-[(2-甲基-5-硝基-苯基)甲基]-2-側氧基-丙基]胺甲酸苯甲酯(3e)。R_f = 0.25 (EtOAc/Hxn = 2 : 3 v/v)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02-7.98 (m, 2H), 7.40-7.24 (m, 6H), 5.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 5.05 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.23 (dd, J = 14.1, 6.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 13.8, 7.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm。

步驟 F: 3-苯甲氧基羰基胺基-4-(2-甲基-5-硝基-苯基)丁酸甲酯(3f)

[0407] 按照說明 11(C 部分)之一般程序, 從 N-[3-重氮-1-[(2-甲基-5-硝基-苯基)甲基]-2-側氧基-丙基]胺甲酸苯甲酯(3e)(2.5 g, 6.55 mmol)和在 THF(5 mL)和三乙胺(TEA)(1.93 mL, 1.4 g, 13.1 mmol)的混合物中之苯甲酸銀(AgBz)(0.75 g, 3.3 mmol)在脫氣無水甲醇(MeOH)(2.1 mL)和脫氣無水四氫呋喃(THF)(15 mL)之混合物中在室溫下且在氮氛圍下製備 3-苯甲氧基羰基胺基-4-(2-甲基-5-硝基-苯基)丁酸甲酯(3f)。蒸發後處理接著矽膠管柱層析(EtOAc/Hxn = 2 : 3, v/v)純化提供 2.1 g(82%產率)的呈無

色固體之目標化合物(**3f**)。 $R_f = 0.33$ (EtOAc/Hxn = 2 : 3 v/v)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 8.00-87.95 (m, 2H), 7.38-7.24 (m, 6H), 5.48 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.30-4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.97-2.54 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 2H), 2.48 (s, 3H) ppm。

步驟 G : 4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-丁酸甲酯(**3g**)

[0408] 按照說明 6(變型 A)之一般程序，從 3-苯甲氧基羰基胺基-4-(2-甲基-5-硝基-苯基)丁酸甲酯(**3f**)(2.1 g, 5.4 mmol)、鐵粉(Fe)(2.7 g, 48.9 mmol)、和氯化鈣二水合物($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)(0.35 g, 2.4 mmol)在甲醇(MeOH)/水(41 mL : 7.5 mL, v/v)之混合物中製備 4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-丁酸甲酯(**3g**)。將反應混合物在回流下加熱約 2 小時(油浴)。藉由過濾移除鐵殘餘物及化合物單離程序產生 1.9 g (~定量產量)的呈淺黃色固體之目標化合物(**3g**)，其具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 7.38-7.24 (m, 5H), 6.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.36-6.30 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.72 (br. s, 2H), 4.15-3.85 (m, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.18-3.14 (m, 2H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 1H, 與溶劑重疊), 2.09 (s, 3H) ppm。LC/MS : $R_t = 1.158$ min ; ESI (pos.) $m/z = 379.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺, 713.4 ($2\text{M}+\text{H}^+$)⁺。

步驟 H : 3-苯甲氧基羰基胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-

甲基-苯基]丁酸甲酯(3h)

[0409] 按照說明 7(變型 A)之一般程序，從 4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-丁酸甲酯(3h)(1.9 g, 5.3 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%, ~7.87 M)(3.4 mL, 26.5 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)(1.41 g 的 95%純度 = 1.34 g, 21.3 mmol)在甲醇(MeOH)(34 mL)和三氟乙酸(TFA)(17 mL)之混合物中製備 3-苯甲氧基羰基胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸甲酯(3i)。藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc /己烷 = 1 : 2, v/v)之矽膠層析法純化提供 2.16 g (85%產率)的呈無色固體之標題化合物(3h)。 $R_f = 0.37$ (EtOAc /己烷 = 1 : 2, v/v, 茚三酮(ninhydrine)陰性)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.36-7.24 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.4, 2.7$ Hz, 1H), 6.44-6.41 (br. m, 1H), 5.50 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.26-4.18 (br. m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.70-3.54 (m, 8H), 2.96 (dd, $J = 13.8, 6.3$ Hz, 1H), 2.76 (dd, $J = 13.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.55 (br. d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.26 (s, 3H) ppm。 LC/MS: $R_t = 2.526$ min; ESI (pos.) $m/z = 503.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$ 。 LC/UV: $R_t = 6.552$ min, 100.0% AUC 於 $\lambda = 254$ nm。

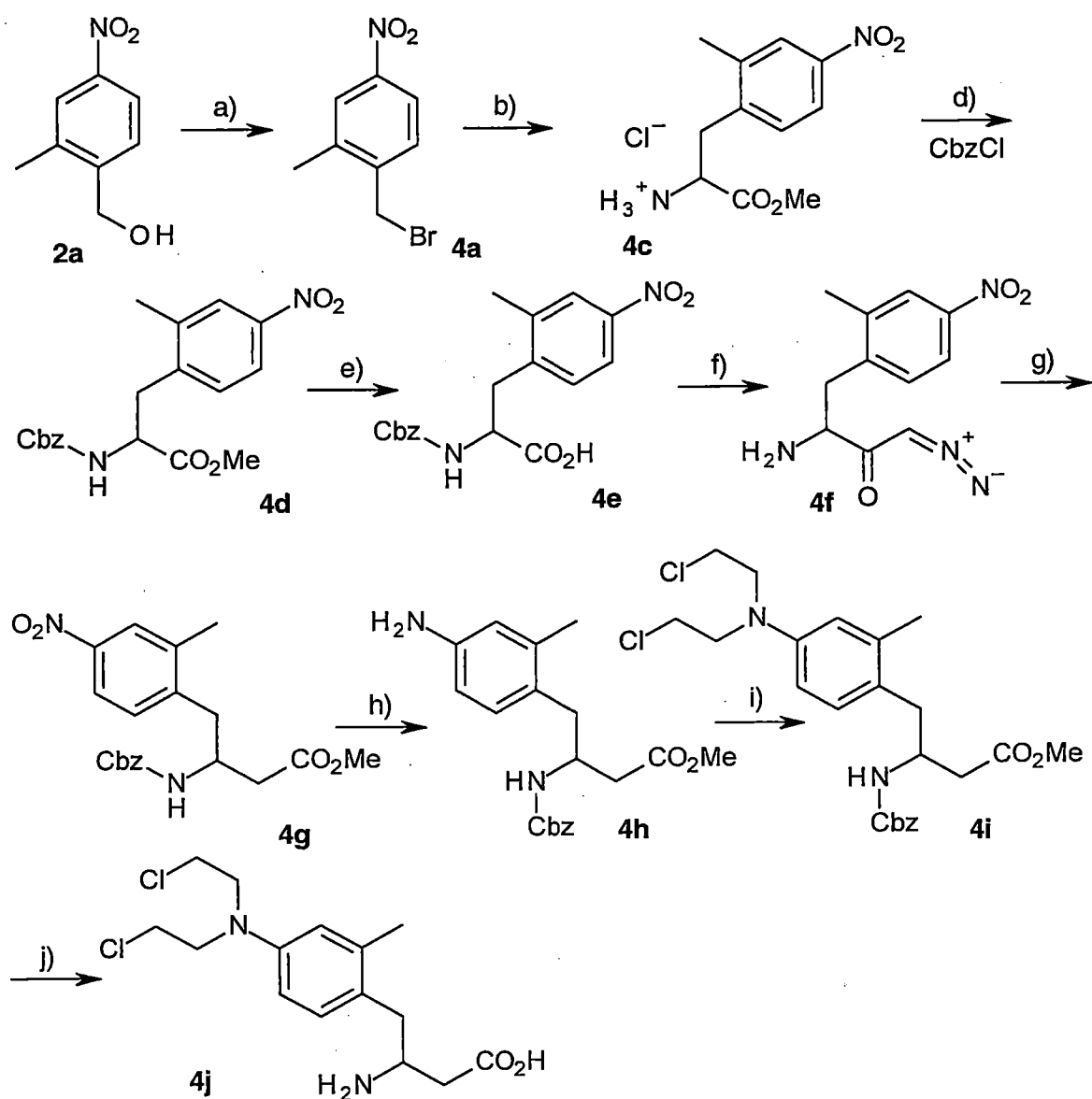
步驟 I: 3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(3)

[0410] 按照說明 8 之一般程序，經由 3-苯甲氧基羰基胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸甲酯

(3i)(2.16 g, 4.15 mmol)在濃鹽酸(HCl)(30 mL)和 1,4-二噁烷(30 mL)之混合物中的酸性水解製備 3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(3)。藉由製備型 HPLC 純化殘餘物，收集後立即冷凍，接著冷凍乾燥以提供 722 mg 的呈無色粉末之目標化合物(3)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d⁶) : δ 7.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.56-6.50 (m, 2H), 3.76-3.60 (br. m, 10 H), 3.65-3.36 (br. m, 1H), 2.75 (dd, J = 13.5, 6.6 Hz, 1H), 2.65 (dd, J = 13.2, 7.8 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 16.2, 9.3 Hz, 1H) ppm。LC/MS : R_t = 1.094 min ; ESI (pos.) m/z = 333.1 (M+H⁺)⁺ ; ESI (neg.) m/z = 330.9.0 (M-H⁺)⁻。LC/UV : R_t = 7.134 min, 95.5% AUC 於 λ = 254 nm。分析數據符合(S)-異構物(5)和(R)-異構物(6)之分析數據。可藉由(3)在含有 1.0 eq.的 1.0 N 鹽酸(HCl)或過量 1.0 N 或更高濃鹽酸(HCl)之乙腈水溶液(MeCN)中的溶液的冷凍乾燥製備(3)之單-或二鹽酸鹽的各種批料。

實施例 4

3-胺基-4-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(4)



步驟 A：1-(溴甲基)-4-硝基-苯(4a)

[0411] 按照說明 10 之一般程序，經由溶解在二氯甲烷(DCM)(200 mL)中的(2-甲基-4-硝基-苯基)甲醇(2a)(18.0 g, 108 mmol)(如實施例 2 中所述製備)與三溴化磷(PBr_3)之溶液(在 DCM 中之 1.0 M PBr_3)(108 mL)的溴化製備 1-(溴甲基)-4-硝基-苯(4a)。水性後處理產生 16.0 g (64%產率)的淺黃色固體，其具有直接使用於下一步驟且無需進一步單離和純化的足夠純度。 $R_f = 0.51$ (EtOAc/Hxn = 1 :

5 v/v)。光譜數據符合文獻中所提供的數據。

步驟 C：2-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽 (4c)

[0412] 修改文獻方案，透過商品[(苯基亞甲基)胺基]乙酸甲酯(1.84 g, 10.4 mmol)與 1-(溴甲基)-4-硝基-苯(4b)(2.86 g, 12.5 mmol)、碳酸鉀(K_2CO_3)(4.31 g, 31.2 mmol)、苯甲基二乙基氯化銨(BTEAC)(237 mg, 1.04 mmol)在乙腈(MeCN)(30 mL)中之烷化製備 2-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽(4c)。將反應混合物在室溫下攪拌約 6 小時，過濾，及使用旋轉蒸發器在減壓下濃縮。將殘餘物用二乙基醚(Et_2O)稀釋並用鹽水洗滌有機層。分離該等相並將有機層濃縮至約 20 mL 之總體積。添加 1.0 M 鹽酸(HCl)(50 mL)，和將反應混合物保持在室溫下過夜。用二乙基醚(Et_2O)進一步稀釋反應混合物和分離該等相。使用旋轉蒸發器在減壓下濃縮水相。

[0413] 按照說明 4 之一般合成，將粗製材料用無水甲醇(MeOH)(20 mL)稀釋並用過量亞硫酰氯($SOCl_2$)在約 0 °C (冰浴)下處理。隨後將反應混合物加熱至約 80 °C (油浴)經約 1 h，之後使用旋轉蒸發器在減壓下移除溶劑和揮發物以提供 2.18 g (76%產率)的呈無色固體之目標化合物(4c)。LC/MS： R_t = 0.687 min；ESI (pos.) m/z = 239.1 ($M+H^+$)⁺。

步驟 D：2-苯甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯(4d)

[0414] 按照說明 5 之一般程序，從 2-胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯鹽酸鹽(4c)(2.18 g, 7.94 mmol)、氯甲酸苯甲酯(CbzCl, ZCl)(1.65 mL, 1.97 g, 11.9 mmol)、和二異丙基乙胺(DIPEA, Hünigs-鹼)(3.92 mL, 3.07 g, 23.7 mmol)在二氯甲烷(DCM)(50.0 mL)中製備 2-苯甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯(4d)。水性後處理及藉由矽膠管柱層析法(EtOAc/Hxn = 1 : 2 v/v)純化提供 1.94 g (40%產率)的呈無色固體之目標化合物(4d)。R_f = 0.44 (EtOAc/Hxn = 1 : 2 v/v)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.06-8.00 (m, 1H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.40-7.20 (m, 6H), 5.36 (d, 1H), 5.06 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26 (dd, 1H), 3.04 (dd, 1H), 2.40 (s, 3H) ppm。LC/MS : R_t = 2.085 min ; ESI (pos.) m/z = 373.3 (M+H⁺)⁺ ; ESI (neg.) m/z = 371.1 (M-H⁺)⁻。

步驟 E : 2-苯甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸(4e)

[0415] 修改文獻方案(Dayal, 等人, Steroids, 1990, 55(5), 233-237)，在室溫下攪拌 2-苯甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸甲酯(4d)(1.94 g, 5.20 mmol)和商品氫氧化鋰單水合物(LiOH·H₂O)(436 mg, 10.4 mmol)在四氫呋喃(THF)/甲醇(MeOH)/水(20 : 10 : 10 mL v/v/v)之混合物中的反應混合物。以 TLC 及 LC/MS 追蹤反應至完成。在約 pH 4 下酸性水性後處理及接著從乙酸乙酯

(EtOAc)結晶提供 900 mg(48%產率)的呈無色固體之目標化合物(**4e**)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.96-7.92 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 1H), 7.36-7.18 (m, 6H), 5.62 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 4.93 (d, 1H), 4.60-4.50 (m, 1H), 3.26 (dd, 1H), 2.98 (dd, 1H), 2.38 (s, 3H) ppm。 LC/MS: R_t = 1.818 min; ESI (pos.) m/z = 359.1 ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$; ESI (neg.) m/z = 357.0 ($\text{M}-\text{H}^+$) $^-$ 。

步驟 F: N-[3-重氮-1-[(2-甲基-4-硝基-環己-2,4-二烯-1-基-)-甲基]-2-側氧基-丙基]胺甲酸苯甲酯(**4f**)

[0416] 按照說明 12(A-B 部分)之一般程序, 從 2-苯甲氧基羰基胺基-3-(2-甲基-4-硝基-苯基)丙酸(**4e**)(700 mg, 1.97 mmol)、N-甲基咪啉(NMM)(433 μL , 398 mg, 3.94 mmol)、在無水四氫呋喃(THF)(10 mL)中的氯甲酸異丁酯(515 μL , 538 mg, 3.94 mmol)和約 16 mmol 的在 Et_2O 中之新鮮製備的重氮甲烷製備 N-[3-重氮-1-[(2-甲基-4-硝基-環己-2,4-二烯-1-基-)-甲基]-2-側氧基-丙基]胺甲酸苯甲酯(**4f**)。矽膠管柱層析(EtOAc/Hxn = 1 : 2 v/v)提供 350 mg (46%產率)的呈無色固體之目標化合物(**4f**)。 R_f = 0.24 (EtOAc/Hxn = 1 : 2, v/v)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.02-7.98 (m, 1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 6H), 5.40 (d, 1H), 5.20 (s, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.02 (d, 1H), 4.50-4.40 (m, 1H), 3.18 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 2.42 (s, 3H) ppm。 LC/MS: R_t = 1.991 min; ESI (pos.) m/z = 405.0 ($\text{M}+\text{Na}^+$) $^+$ 。

步驟 G：3-苯甲氧基羰基胺基-4-(2-甲基-4-硝基-苯基)丁酸甲酯(4g)

[0417] 按照說明 12(C 部分)之一般程序，從在甲醇(MeOH)(10 mL)中的 N-[3-重氮-1-[(2-甲基-4-硝基-環己-2,4-二烯-1-基)-甲基]-2-側氧基-丙基]胺甲酸苯甲酯(4f)(350 mg, 0.916 mmol)和溶解在三乙胺(TEA)(3.0 mL, 2.29 g, 4.32 mmol)中之苯甲酸銀(AgBz)(0.75 g, 3.3 mmol)製備 3-苯甲氧基羰基胺基-4-(2-甲基-4-硝基-苯基)丁酸甲酯(4g)。矽膠管柱層析(EtOAc/Hxn = 2 : 3 v/v)提供 220 mg(62%產率)的呈淡黃色固體之目標化合物(4g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.02-7.98 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 1H), 7.40-7.18 (m, 6H), 5.46 (d, 1H), 5.04-4.96 (m, 2H), 4.28-4.18 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.08 (dd, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.44 (s, 3H) ppm。LC/MS : R_t = 2.082 min ; ESI (pos.) m/z = 387.2 (M+H⁺)⁺ ; ESI (neg.) m/z = 384.9 (M-H⁺)⁻。

步驟 H：4-(4-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-丁酸甲酯(4h)

[0418] 按照說明 6(變型 A)之一般程序，從 3-苯甲氧基羰基胺基-4-(2-甲基-4-硝基-苯基)丁酸甲酯(4g)(220 mg, 0.570 mmol)、鐵粉(Fe)(286 mg, 5.13 mmol)、和無水氯化鈣(CaCl₂)(28 mg, 0.257 mmol)在 85 vol-% 甲醇(MeOH)水溶液(20 mL)中製備 4-(4-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-丁酸甲酯(4h)。將反應混合物在回流下

加熱(油浴)約 2 小時。藉由過濾移除鐵殘餘物和化合物單離程序產生 200 mg (約定量產量)的呈淺黃色油之目標化合物(**4h**)，其具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。LC/MS: $R_t = 1.034$ min; ESI (pos.) $m/z = 357.1$ ($M+H^+$)⁺, 379.1 ($M+Na^+$)⁺。

步驟 I: 3-苯甲氧基羰基胺基-4-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸甲酯(**4i**)

[0419] 按照說明 7(變型 A)之一般程序，從 4-(4-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-丁酸甲酯(**4h**)(200 mg, 0.561 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%, ~7.87 M)(357 μ L, 2.87 mmol)、和氰基硼氫化鈉($NaBH_3CN$)(148 mg 的 95%純度 = 141mg, 2.24 mmol)在甲醇(MeOH)(20 mL)和三氟乙酸(TFA)(10 mL)之混合物中製備 3-苯甲氧基羰基胺基-4-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸甲酯(**4i**)。水性後處理及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc/己烷 = 2:3, v/v)之矽膠層析法純化提供 260 mg (96%產率)的呈無色油之標題化合物(**4i**)。 $R_f = 0.41$ (EtOAc/Hxn = 1:2, v/v)。¹H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.28 (m, 5H), 6.92-6.88 (d, 1H), 6.46-6.38 (m, 2H), 5.38 (d, 1H), 5.10-5.00 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 11H), 2.84 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.30 (s, 3H) ppm。LC/MS: $R_t = 2.470$ min; ESI (pos.) $m/z = 481.2$ ($M+H^+$)⁺。

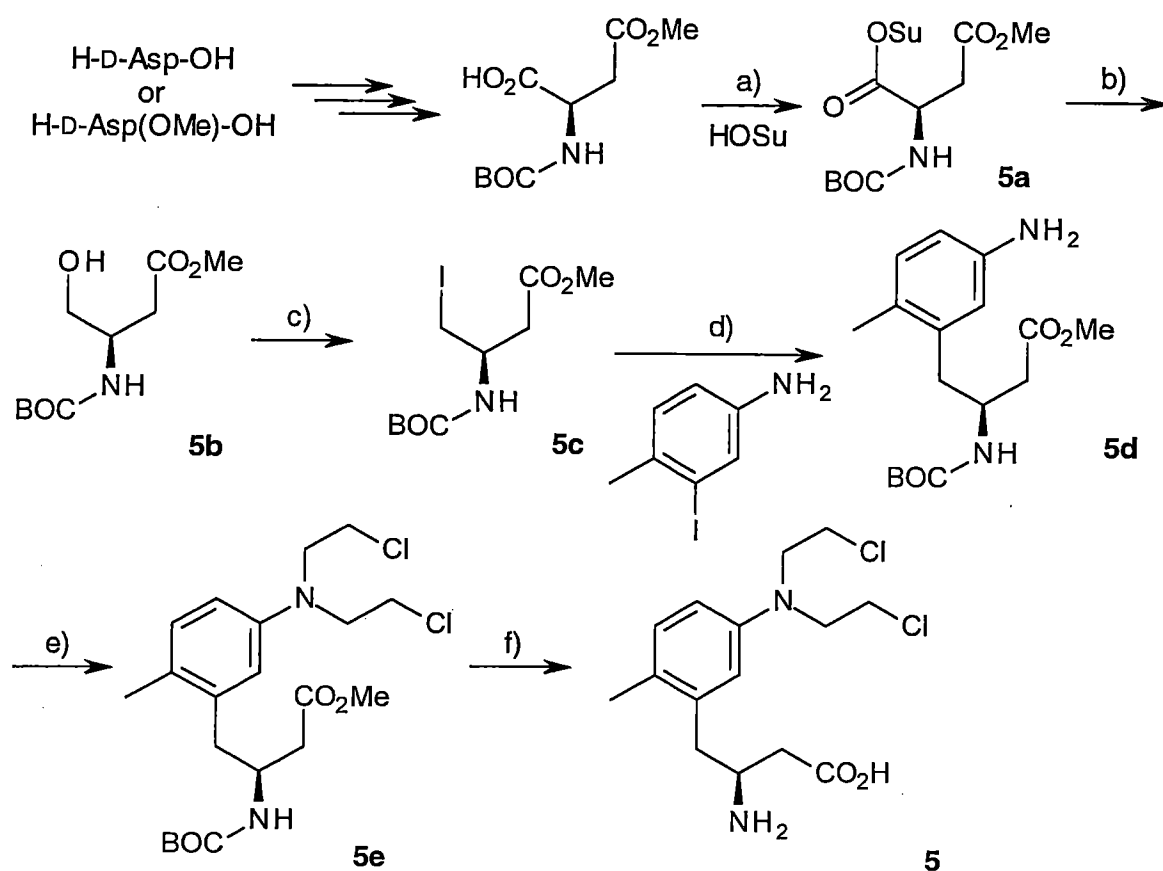
步驟 J: 3-胺基-4-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁

酸(4)

[0420] 按照說明 8 之一般程序，經由 3-苯甲氧基羰基胺基-4-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸甲酯(4i)(260 mg, 0.54 mmol)在濃鹽酸(HCl)(1 mL)和 1,4-二噁烷(1 mL)之混合物中的水解製備 3-胺基-4-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(4)。製備型 HPLC 純化以在冷凍乾燥之後提供 82 mg (46% recovery)的呈無色固體之目標化合物(4)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 6.96-6.90 (d, 1H), 6.56-6.46 (m, 2H), 3.70-3.56 (br. m, 9H), 3.30 (br. s, 與水信號重疊, 3H), 2.70 (dd, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 2H) ppm。LC/MS: R_t = 1.195 min; ESI (pos.) m/z = 333.1 (M+H⁺)⁺; ESI (neg.) m/z = 331.0 (M-H⁺)⁻。LC/UV: R_t = 7.896 min, 96.5% AUC 於 λ = 254 nm。可藉由在含有 1.0 eq.的 1.0 N 鹽酸(HCl)或過量 1.0 N 或更高濃鹽酸(HCl)的乙腈(MeCN)水溶液中之溶液的冷凍乾燥製備(4)之單-或二鹽酸鹽的各種批料。

實施例 5

(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(5)



步驟 A：(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丁二酸 O¹-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)酯 O⁴-甲酯(5a)

[0421] 按照說明 12 之一般程序，從(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-甲氧基-4-側氧基-丁酸(9.46 g，38.3 mmol)(市售或從商品 H-D-Asp(OMe)-OH·HCl (10.5 g，57.3 mmol)(可按照說明 4 之一般程序製備)和 Boc₂O (12.5 g，57.3 mmol)在 1,4-二噁烷(100 mL)和新鮮製備之 1.0 N 氫氧化鈉(NaOH)水溶液(126 mL，126 mmol)(9.46 g (67% 產率)的混合物中製備(Keller, 等人, Org. Synth., 1985, 63, 160))、N-丁二醯亞胺(1-羥基吡咯啉-2,5-二酮，HOSu，NHS)(4.69 g，40.8 mmol)、和二環己碳二亞胺(DCC)(8.02 g，38.9 mmol)在乙酸乙酯(EtoAc)(120 mL)中

在室溫下製備(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丁二酸 O¹-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)酯 O⁴-甲酯(5a)。過濾及水性後處理提供 13.2 g (定量產量)的呈無色固體之標題化合物(5a)，其具有直接使用於下一步驟且無需進一步單離和純化的足夠純度。R_f ~0.45 (EtOAc/己烷 = 1 : 1, v/v)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5.64 (br. d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.03-4.96 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 17.4, 4.5 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 17.7, 4.5 Hz, 1H), 2.83 (br. s, 4H), 1.45 (s, 9H) ppm。LC/MS: R_t = 1.463 min; ESI (pos.) m/z = 367.15 (M+Na⁺)⁺。

步驟 B: (3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-羥基-丁酸甲酯 (5b)

[0422] 按照說明 13 之一般程序，經由(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丁二酸 O¹-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)酯 O⁴-甲酯(5a)(13.2 g, 38.3 mmol)與硼氫化鈉(NaBH₄)(2.41 g, 63.7 mmol)在四氫呋喃(THF)/水(133 mL/17 mL)中之還原製備(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-羥基-丁酸甲酯(5b)。水性後處理及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc/己烷 = 4 : 3, v/v)之矽膠層析法純化提供 5.73 g (43%產率，經過 3 步驟)的呈無色油之標題化合物(5b)。R_f ~0.34 (EtOAc/己烷 = 1 : 1, v/v)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 5.30 (br. d, 1H), 4.06-3.92 (m, 1H), 3.70-3.68 (m, 重疊, 5H), 2.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.43 (s, 9H) ppm。LC/MS: R_t = 1.027 min;

ESI (pos.) $m/z = 489.25$ ($2M+Na^+$)⁺。分析數據符合文獻 (Dexter 和 Jackson, J. Org. Chem., 1999, 64, 7579-7585) 中的 (S)-鏡像異構物之分析數據。

步驟 C：(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸甲酯(5c)

[0423] 按照說明 14 之一般程序，從 (3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-羥基-丁酸甲酯 (5b) (5.73 g, 24.6 mmol)、碘 (I_2) (6.23 g, 24.6 mmol)、三苯膦 (PPh_3) (6.45 g, 24.6 mmol)、和咪唑 (1.67 g, 24.6 mmol) 在無水二氯甲烷 (DCM) (100 mL) 中製備 (3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸甲酯 (5c)。水性還原後處理及藉由使用乙酸乙酯 (EtOAc)/己烷混合物 (EtOAc/己烷 = 7 : 3, v/v) 之矽膠層析法純化提供 4.30 g (51%產率) 的呈無色至淺褐色固體之標題化合物 (5c)。 $R_f \sim 0.79$ (EtOAc/己烷 = 7 : 3, v/v)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.10 (br. d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.00-3.80 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.50-3.36 (m, 2H), 2.76 (dd, $J = 16.5, 5.4$ Hz, 1H), 2.62 (dd, $J = 16.5, 6.3$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H) ppm。分析數據符合文獻 (Dexter 和 Jackson, J. Org. Chem., 1999, 64, 7579-7585) 中的 (S)-鏡像異構物之分析數據。

步驟 D：(3S)-4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(5d)

[0424] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，以元素碘 (I_2) (190 mg, 0.75 mmol, 15 mol-%) 和三甲矽基氯 ($MeSiCl$, $TMSCl$) (95 μ L, 81 mg, 0.75 mmol, 15 mol-%)

在脫氣無水 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF)(6 mL)中將鋅粉 (Zn)(1.96 g, 30.0 mmol)活化。從(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸甲酯(5c)(1.72 g, 5.0 mmol)在另外 I₂ (190 mg, 0.75 mmol, 15 mol-%)和 TMSCl (95 μL, 81 mg, 0.75 mmol, 15 mol-%)的存在下製備鋅插入產物。

[0425] 按照說明 15(B 部分)之一般程序，將(5c)之鋅插入產物就地用於與商品 3-碘-4-甲基-苯胺(583 mg, 2.5 mmol)在參(亞苺丙酮)二鈀(Pd₂(dba)₃)(57 mg, 0.03 mmol, 2.5 mol-%)和參(鄰甲苯基)膦(P(o-tol)₃)(76 mg, 0.25 mmol, 10 mol-%)的存在下在無水脫氣 DMF(6 mL)中交叉偶合。過濾，水性後處理，及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc/己烷 = 7:3 → 1:1, v/v)之矽膠層析法純化提供 1.04 g (65%產率)的呈黃色黏稠油之標題化合物(5d)。R_f ~0.28 (EtOAc/己烷 = 1:1, v/v)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.48-6.44 (m, 2H), 5.10-5.02 (br. m, 1H), 4.18-4.08 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (br. s, 2H), 2.82-2.78 (br. dd, 1H), 2.70 (dd, J = 10.2, 6.0 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 16.0, 5.2 Hz, 1H), 2.45 (dd, J = 16.0, 5.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm。LC/MS: R_t = 1.320 min。LC/MS: m/z = 323.20 (M+H⁺)⁺, 345.15 (M+Na⁺)⁺。

步驟 E: (3S)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(5e)

[0426] 按照說明 7(變型 C)之一般程序，從(3S)-4-(5-

胺基-2-甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-丁酸甲酯(5d)(967 mg, 3.0 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%, ~7.87 M)(3.05 mL, 24.0 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)(624 mg 的 95%純度 = 593 mg, 9.43 mmol)在甲醇(MeOH)(18 mL)和 85 wt-%磷酸(H_3PO_4)(8.1 mL)之混合物中製備(3S)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(5e)。水性後處理及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc /己烷 = 1 : 4, v/v)之矽膠層析法純化提供 1.4 g (97%產率)的呈無色油之標題化合物(5e)。 R_f ~0.32 (EtOAc/Hxn = 4 : 1, v/v)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.10-5.04 (br. m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 8H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm。LC/MS: R_t = 2.533 min; ESI (pos.) m/z = 447.15 ($\text{M}+\text{H}^+$) $^+$, 469.15 ($\text{M}+\text{Na}^+$) $^+$ 。

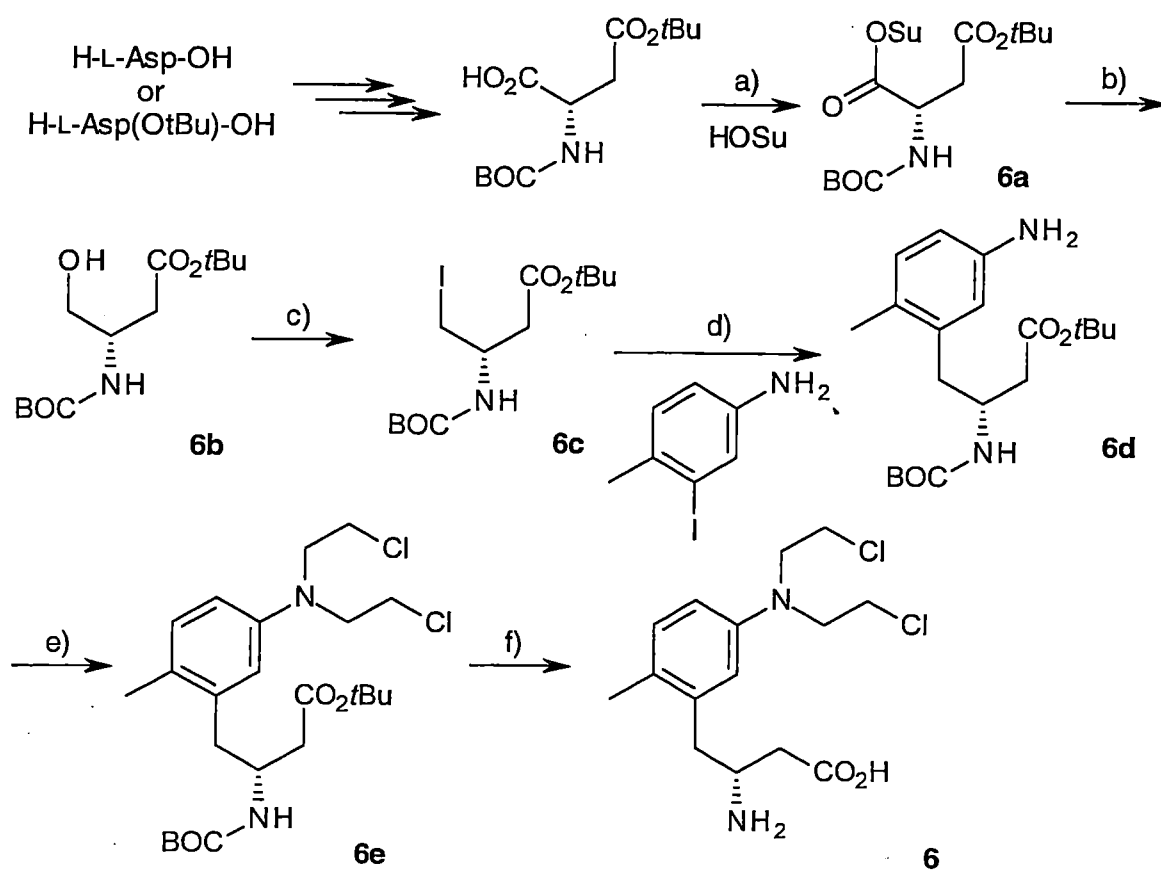
步驟 F: (3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(5)

[0427] 按照說明 8 之一般程序, 經由(3S)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(5e)(~1.4 g, 3.13 mmol)在濃鹽酸(HCl)(7.5 mL)和 1,4-二噁烷(7.5 mL)的混合物中之水解去保護製備(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(5)。藉由製備型 HPLC 純化在後處理後獲得之部分粗製材料以在冷

凍乾燥之後提供~20 mg 的呈無色固體之目標化合物(5)。
 ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d^4): δ 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.74-3.68 (br. m, 4H), 3.67-3.62 (br. m, 4H), 3.58-3.50 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.44 (dd, $J = 16.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.31 (dd, $J = 16.8, 8.4$ Hz, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm。分析數據符合外消旋化合物(3)所獲得之分析數據。(6)之單-或二鹽酸鹽的各種批料可藉由(5)在含有 1.0 eq.的 1.0 N 鹽酸(HCl)或過量 1.0 N 或更高濃鹽酸(HCl)之乙腈水溶液(MeCN)中的溶液之冷凍乾燥製備。

實施例 6

(3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸
(6)



步驟 A：(2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丁二酸 O¹-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)酯 O⁴-三級丁酯(6a)

[0428] 按照說明 12 之一般程序，從(2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-三級丁氧基-4-側氧基-丁酸(8.32 g，28.8 mmol)(市售可得者或按照說明 4 之一般程序從商品 H-L-Asp(OtBu)-OH (5.68 g，30.0 mmol)和 Boc₂O (6.55 g，30.0 mmol)在 1,4-二噁烷(25 mL)中和新鮮製備之 1.0 N 氫氧化鈉水溶液(NaOH)(33 mL，33 mmol)(8.33 g，96%產率)的混合物製備(Keller，等人，Org. Synth.，1985，63，160))、N-丁二醯亞胺(1-羥基吡咯啉-2,5-二酮，HOSu，NHS)(3.53 g，30.7 mmol)、和二環己碳二亞胺(DCC)(6.03 g，29.2 mmol)在乙酸乙酯(EtOAc)(100 mL)中在室溫下製備(2S)-2-

(三級丁氧基羰基胺基)-丁二酸 O^1 -(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)-酯 O^4 -三級丁酯(6a)。過濾和水性後處理提供 11.8 g (定量產量)的呈無色固體之標題化合物(6a)，其具有直接使用於下一步驟且無需進一步單離和純化的足夠純度。 $R_f \sim 0.56$ (EtOAc/己烷 = 1 : 1, v/v) ; $R_f \sim 0.34$ (EtOAc/己烷 = 1 : 2, v/v)。 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.63 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 17.4, 5.1 Hz, 1H), 2.84 (dd, 重疊, J = 17.4, 4.8 Hz, 1H), 2.84 (s, 重疊, 4H), 1.47 (s, 9H), 1.45 (s, 9H) ppm。LC/MS : R_t = 2.567 min ; ESI (pos.) m/z = 409.15 ($M+Na^+$) $^+$, 795.35 ($2M+Na^+$) $^+$; ESI (neg.) m/z = 384.90。

步驟 B : (3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-羥基-丁酸三級丁酯(6b)

[0429] 按照說明 13 之一般程序，經由(2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丁二酸 O^1 -(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)-酯 O^4 -三級丁酯(6a)(11.8 g, 30.5 mmol)與硼氫化鈉($NaBH_4$)(2.31 g, 61.0 mmol)在四氫呋喃(THF)/水(110 mL/16 mL)中之還原製備(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-羥基-丁酸三級丁酯(6b)。水性後處理及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc/己烷 = 11 : 9, v/v)之矽膠層析法純化提供 7.30 g (87%產率)的呈無色黏稠油之標題化合物(6b)。 $R_f \sim 0.52$ (EtOAc/己烷 = 1 : 1, v/v)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 5.23 (br. d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.55 (dd, 重疊, J

= 15.3, 6.0 Hz, 1H), 2.48 (dd, 重疊, $J = 15.3, 6.3$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.43 (s, 9H) ppm。LC/MS: $R_t = 1.887$ min; ESI (pos.) $m/z = 298.10$ ($M+Na^+$)⁺; $m/z = 573.35$ ($2M+Na^+$)⁺。

步驟 C: (3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸三級丁酯(6c)

[0430] 按照說明 14 之一般程序，從(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-羥基-丁酸三級丁酯(6b)(4.46 g, 16.2 mmol)、碘(I_2)(4.10 g, 16.2 mmol)、三苯膦(PPh_3)(4.25 g, 16.2 mmol)、和咪唑(1.10 g, 16.2 mmol)在無水二氯甲烷(DCM)(70 mL)中製備(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸三級丁酯(6c)。水性還原後處理及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc/己烷 = 7:3 → 1:1, v/v)之矽膠層析法純化提供 4.20 g (67%產率)的呈無色至淺褐色固體之標題化合物(6c)。 $R_f \sim 0.79$ (EtOAc/己烷 = 7:3, v/v)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.09 (br. d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.60 (dd, $J = 15.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.51 (dd, $J = 15.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.43 (s, 9H) ppm。LC/MS: $R_t = 2.332$ min; ESI (neg.) $m/z = 384.80$ ($M-H^+$)⁻。

步驟 D: (3R)-4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-丁酸三級丁酯(6d)

[0431] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，以元素碘(I_2)(396 mg, 1.56 mmol, 15 mol-%)和三甲矽基氯

(MeSiCl, TMSCl)(197 μ L, 169 mg, 0.75 mmol, 15 mol-%)在脫氣無水 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(6 mL)中將鋅粉(Zn)(4.07 g, 62.3 mmol)活化。從(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸三級丁酯(6c)(4.01 g, 10.4 mmol)在另外元素 I₂ (396 mg, 1.56 mmol, 15 mol-%)和 TMSCl (197 μ L, 169 mg, 0.75 mmol, 15 mol-%)的存在下製備鋅插入產物。

[0432] 按照說明 15(B 部分)之一般程序, (6c)之鋅插入產物就地使用於與商品 3-碘-4-甲基-苯胺(1.21 g, 5.2 mmol)在參(亞苺丙酮)二鈀(Pd₂(dba)₃)(119 mg, 0.13 mmol, 2.5 mol-%)和參(鄰甲苯基)膦(P(o-tol)₃)(158 mg, 0.52 mmol, 10 mol-%)的存在下在無水脫氣 DMF(6 mL)中交叉偶合。過濾, 水性後處理, 及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc/己烷 = 7 : 3, v/v)之矽膠層析法純化提供 1.15 g (61%產率)的呈黃色黏稠油之標題化合物(6d)。R_f ~0.28 (EtOAc/己烷 = 1 : 1, v/v)。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.91 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.50-6.46 (m, 2H), 5.20-5.10 (br. m, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.24 (br. s, 2H), 2.88-2.78 (br. dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 2.44 (dd, J = 15.4 Hz, 5.4 Hz, 1H), 2.36 (dd, J = 15.4 Hz, 5.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.40 (s, 9H) ppm。LC/MS : R_t = 1.433 min ; ESI (pos.) m/z = 365.20 (M+H⁺)⁺。

步驟 E : (3R)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-

(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(6e)

[0433] 按照說明之一般程序 7(變型 C)，從(3R)-4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-丁酸三級丁酯(6d)(1.07 g, 2.92 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%, ~7.87 M)(3.0 mL, 23.6 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)(1.25 g 的 95%純度 = 1.19 g, 18.9 mmol)在甲醇(MeOH)(18 mL)和 85 wt-%磷酸(H_3PO_4)(9 mL)之混合物中製備(3R)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(6e)。水性後處理及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc /己烷 = 1 : 6, v/v)之矽膠層析法純化提供 1.06 g (74%產率)的呈無色油之標題化合物(6e)。 $R_f \sim 0.55$ (EtOAc /己烷 = 1 : 4, v/v)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.00 (br. d, 1H), 4.18-4.00 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 8H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.41 (dd, $J = 16.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.32 (dd, $J = 16.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.32 (s, 9H) ppm。LC/MS : $R_t = 2.944$ min ; ESI (pos.) $m/z = 489.20$ ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺。

步驟 F : (3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(6)

[0434] 按照說明 8 之一般程序，經由(3R)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(6e)(160 mg, 0.33 mmol)在濃鹽酸(HCl)(1 mL)

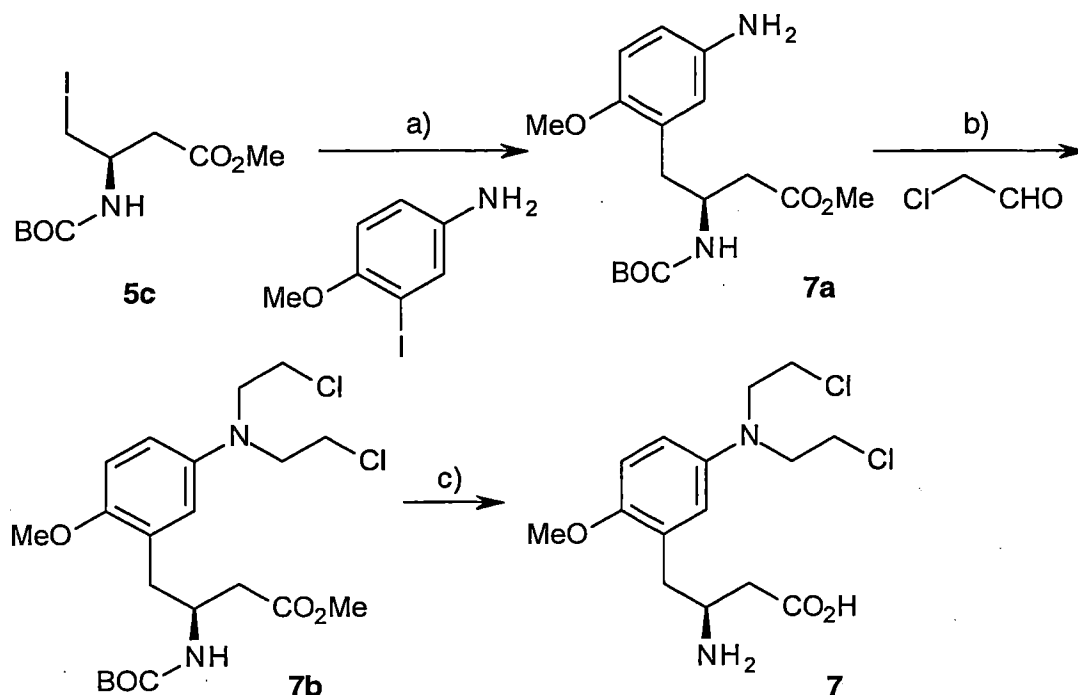
和 1,4-二噁烷(1 mL)之混合物中的水解去保護製備(3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸(6)。藉由製備型 HPLC 純化在後處理後獲得之粗製材料以在冷凍乾燥之後提供~86 mg (79%回收率)的呈無色固體之目標化合物(6)。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d⁴): δ 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.74-3.68 (br. m, 4H), 3.67-3.62 (br. m, 4H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 2H), 2.46 (dd, J = 16.8, 4.0 Hz, 1H), 2.34 (dd, J = 16.8, 8.4 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm。LC/MS: R_t = 1.317 min; 100% AUC 於 λ = 254 nm; ESI (pos.) m/z = 333.05 ($M+H^+$)⁺。LC/UV: R_t = 8.489 min, 99.1% AUC 於 λ = 254 nm。分析數據符合外消旋化合物(3)獲得之分析數據。

[0435] (6)之單-或二鹽酸鹽的各種批料可藉由(6)在含有 1.0 eq.的 1.0 N 鹽酸(HCl)或過量 1.0 N 或更高濃鹽酸(HCl)之乙腈水溶液(MeCN)中的溶液之冷凍乾燥製備。按照說明 9(變型 B)之一般程序, (6)之二鹽酸鹽也可經由與 2 N HCl 在二乙基醚(2 N HCl 在中 Et₂O)中之去保護製備以在蒸發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽之目標化合物(6)。材料通常具有直接且沒有進一步的單離和純化使用在體外及/或體內評估中的足夠純度。

實施例 7

(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲氧基-苯基]丁酸

(7)



步驟 A：(3S)-4-(5-胺基-2-甲氧基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-丁酸甲酯 (7a)

[0436] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，以元素碘 (I_2) (38 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%) 和三甲矽基氯 (MeSiCl , TMSCl) (19 μL , 16 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%) 在脫氣無水 N,N-二甲基甲醯胺 (DMF) (2 mL) 中將鋅粉 (Zn) (392 mg, 6.0 mmol) 活化。從 (3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸甲酯 (5c) (343 mg, 1.0 mmol) 在另外 I_2 (38 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%) 和 TMSCl (19 μL , 16 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%) 的存在下製備鋅插入產物。

[0437] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，(5c) 之鋅插入產物就地使用於與商品 3-碘-4-甲氧基-苯胺 (249 mg, 1.0 mmol) 在參(亞苳丙酮)二鈀 ($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$) (23 mg, 0.025

mmol, 2.5 mol-%)和參(鄰甲苯基)膦($P(o\text{-tol})_3$)(30 mg, 0.10 mmol, 10 mol-%)的存在下在無水脫氣 DMF(3 mL)中交叉偶合。過濾, 水性後處理, 及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷及二氯甲烷(DCM)/EtOAc 混合物(EtOAc/己烷 = 1 : 1, v/v $\rightarrow$ DCM/EtOAc = 1 : 1, v/v)之矽膠層析法純化提供~280 mg (66%產率; ~80%純度, 藉由 AUC)的呈黃色黏稠油之標題化合物(**7a**)。 R_f ~0.23 (EtOAc/己烷 = 1 : 1, v/v)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 6.90 (br s, 1H), 6.78 (br. d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.28 (br. d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.40-4.10 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.90-2.80 (br. m, 1H), 2.75 (dd, J = 12.6, 6.3 Hz, 1H), 2.50 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H) ppm。 LC/MS: R_t = 0.908 min; ESI (pos.) m/z = 339.15 ($M+H^+$) $^+$, 677.40 ($2M+H^+$) $^+$, 699.35 ($2M+Na^+$) $^+$ 。

步驟 B: (3S)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲氧基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(7b**)**

[0438] 按照說明序 7(變型 C)之一般程, 從(3S)-4-(5-胺基-2-甲氧基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-丁酸甲酯(**7a**)(280 mg, 0.83 mmol, ~80%純度)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%, ~7.87 M)(842 μL , 6.63 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)(105 mg 的 95%純度 = 100 mg, 1.59 mmol)在甲醇(MeOH)(5 mL)和 85 wt-% 磷酸(H_3PO_4)(2.5 mL)之混合物中製備(3S)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲氧基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(**7b**)。水性後

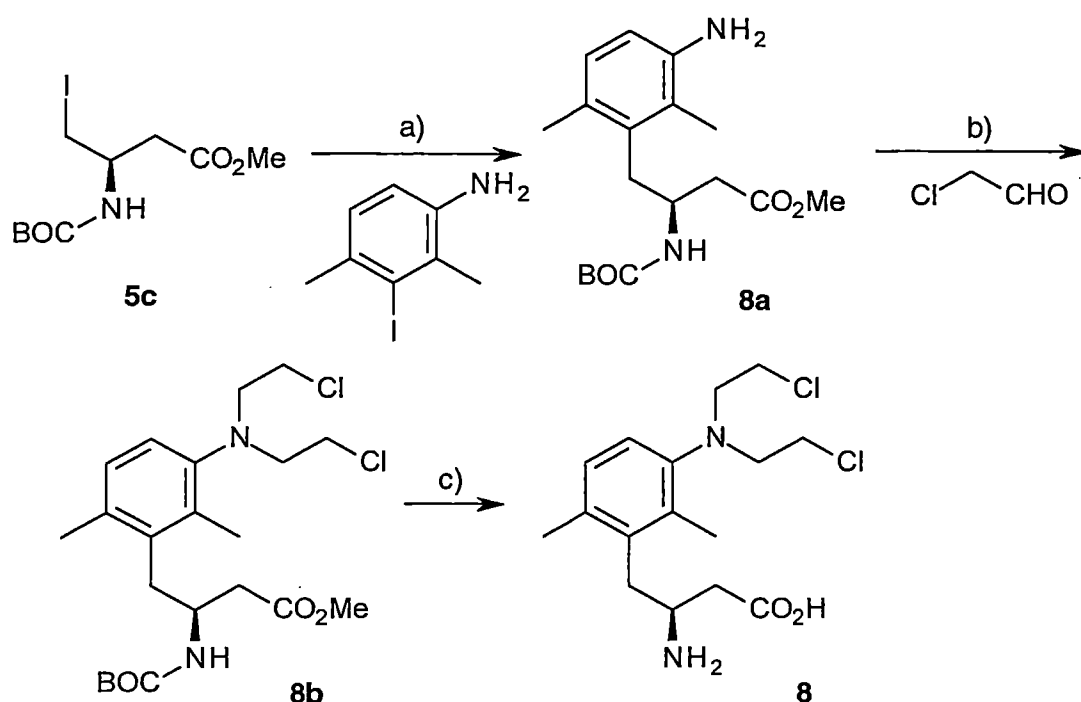
處理及藉由使用乙酸乙酯(EtOAc)/己烷混合物(EtOAc/己烷 = 1 : 4, v/v)之矽膠層析法純化提供 104 mg (27%產率)的呈無色油之標題化合物(7b)。R_f ~0.30 (EtOAc/己烷 = 1 : 4) ; LC/MS : R_t = 2.493 min ; ESI (pos.) m/z = 463.20 (M+H⁺)⁺。

步驟 C : (3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲氧基-苯基]丁酸(7)

[0439] 按照說明 8 之一般程序，藉由在濃鹽酸(HCl)(3 mL)和 1,4-二噁烷(3mL)之混合物中於約 60℃ (油浴)下水解經約 6 小時，從(3S)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲氧基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(7b)(104 mg, 0.224 mmol)製備(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲氧基-苯基]丁酸(7)，以在減壓下蒸發溶劑之後提供~90 mg (~95%產率)呈二鹽酸鹽之標題化合物(7)。LC/MS : R_t = 1.207 min ; ~100%純度，藉由 AUC 於 $\lambda = 254$ nm。ESI (pos.) m/z = 349.05 (M+H⁺)⁺。

實施例 8

(3S)-3-胺基-4-[3-[雙(2-氯乙基)胺基]-2,6-二甲基-苯基]丁酸(8)



步驟 A：(3S)-4-(3-胺基-2,6-二甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羧基胺基)-丁酸甲酯(8a)

[0440] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，以元素碘 (I_2)(38 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%)和三甲矽基氯 ($MeSiCl$, $TMSCl$)(19 μ L, 16 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%)在脫氣無水 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3 mL)中將鋅粉(Zn)(392 mg, 6.0 mmol)活化。從(3R)-3-(三級丁氧基羧基胺基)-4-碘-丁酸甲酯(5c)(343 mg, 1.0 mmol)在另外 I_2 (38 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%)和 $TMSCl$ (19 μ L, 16 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%)的存在下製備鋅插入產物。

[0441] 按照說明 15(B 部分)之一般程序，(5c)之鋅插入產物就地使用於與 3-碘-2,4-二甲基-苯胺(247 mg, 1.0 mmol；可按照說明 6 從商品 2-碘-1,3-二甲基-4-硝基-苯(2.78 g, 10.0 mmol)、5.6 g 鐵粉(Fe)、和氯化鈣二水合物

($\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)(1.47 g, 10.0 mmol)在中乙醇(EtOH)(20 mL)和水(1 mL)之混合物製備)在參(亞苺丙酮)二鈀($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)(23 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol-%)和參(鄰甲苯基)膦($\text{P}(\text{o-tol})_3$)(30 mg, 0.10 mmol, 10 mol-%)的存在下在無水脫氣 DMF (3 mL)中交叉偶合。過濾，水性後處理，及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(8a)。

步驟 B：(3S)-4-[3-[雙(2-氯乙基)胺基]-2,6-二甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(8b)

[0442] 按照說明 7(變型 C)之一般程序，從(3S)-4-(3-胺基-2,6-二甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-丁酸甲酯(8a)(336 mg, 1.0 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%，~7.87 M)(700 μL , 5.51 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)(264 mg 的 95%純度 = 251 mg, 4.0 mmol)在甲醇(MeOH)(6 mL)和 85 wt-%磷酸(H_3PO_4)(3 mL)之混合物中製備(3S)-4-[3-[雙(2-氯乙基)胺基]-2,6-二甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(8b)。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(8b)。

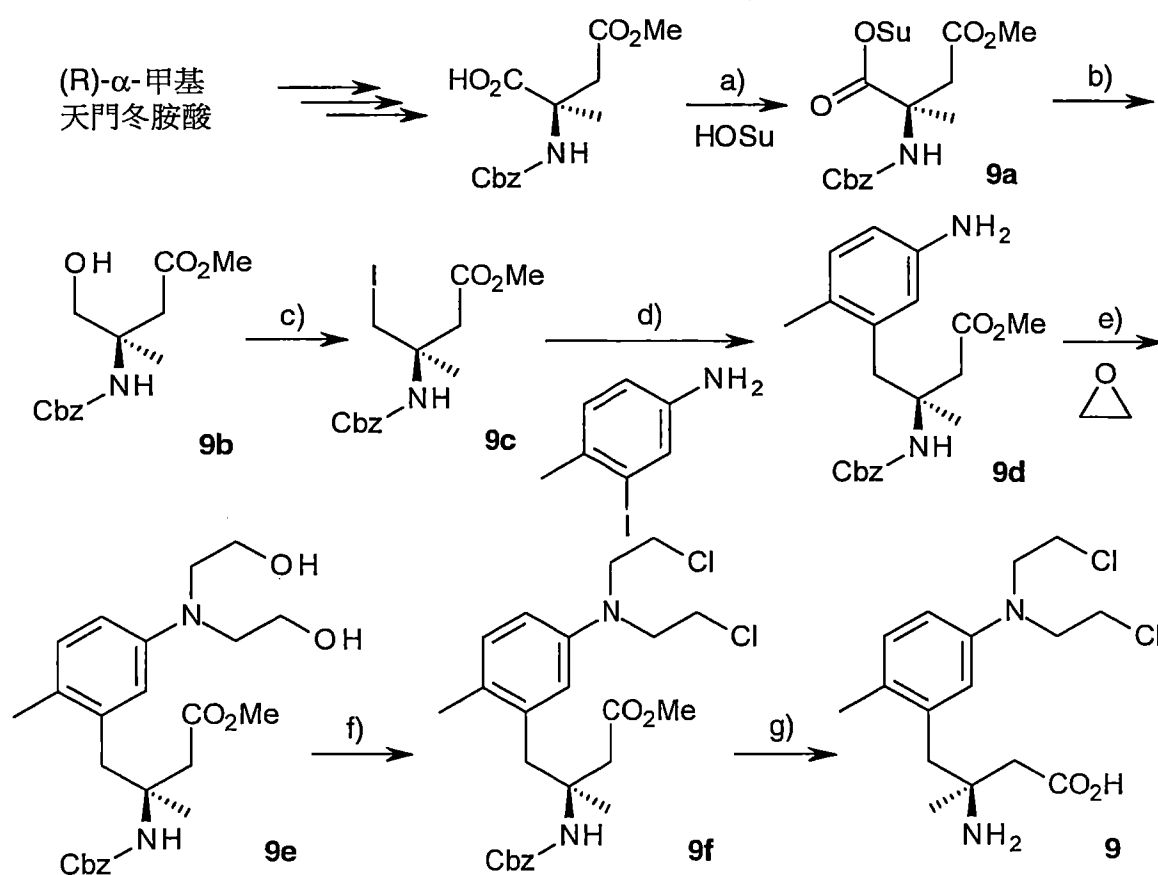
步驟 C：(3S)-3-胺基-4-[3-[雙(2-氯乙基)胺基]-2,6-二甲基-苯基]丁酸(8)

[0443] 按照說明 8 之一般程序，藉由在濃鹽酸(HCl)(約 5 mL)和 1,4-二噁烷(約 5 mL)之混合物中於約 60 °C 經約 15 小時之水解從(3S)-4-[3-[雙(2-氯乙基)胺基]-2,6-二甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸甲酯(8b)(461 mg, 1.0 mmol)製備(3S)-3-胺基-4-[3-[雙(2-氯乙基)胺基]-

2,6-二甲基-苯基]丁酸(8)，以在使用蒸發和冷凍乾燥單離之後提供呈固體二鹽酸鹽之標題化合物(8)。將如此獲得之材料藉由製備級 RP-HPLC 使用水/乙腈/0.1 vol-%甲酸梯度純化，以在過量 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下在溶劑的最後冷凍乾燥之後提供呈二鹽酸鹽之標題化合物(8)。

實施例 9

(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-甲基-丁酸(9)



步驟 A：(2R)-2-苯甲氧基羧基胺基-2-甲基-丁二酸 O¹-(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)酯 O⁴-甲酯(9a)

[0444] 按照說明 12 之一般程序，從(2R)-2-苯甲氧基

羰基胺基-4-甲氧基-2-甲基-4-側氧基-丁酸 (2.95 g, 10.0 mmol) (可按照文獻已知的方案 (Gauvreau, 等人, 國際公開號 WO 2008/088690) 以二步驟從商品 (R)- α -甲基天門冬胺酸製備: i) SOCl_2 , MeOH, $0^\circ\text{C} \rightarrow$ 室溫, 3 h; ii) Cbz-OSu (N-(苯甲氧基羰氧基)琥珀醯亞胺), aq. K_3PO_4 /甲苯, $0^\circ\text{C} \rightarrow$ 室溫, 14 h))、N-丁二醯亞胺 (1-羥基吡咯啶-2,5-二酮, HOSu, NHS) (1.21 g, 10.5 mmol) 和二環己碳二亞胺 (DCC) (2.06 g, 10.0 mmol) 在乙酸乙酯 (EtoAc) (40 mL) 中在室溫下製備 (2R)-2-苯甲氧基羰基胺基-2-甲基-丁二酸 O^1 -(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基-) 酯 O^4 -甲酯 (**9a**)。過濾及水性後處理提供標題化合物 (**9a**)，其可具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。

步驟 B: (3R)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-羥基-3-甲基-丁酸甲酯 (9b**)**

[0445] 按照說明 13 之一般程序，經由 (2R)-2-苯甲氧基羰基胺基-2-甲基-丁二酸 O^1 -(2,5-二側氧基吡咯啶-1-基-) 酯 O^4 -甲酯 (**9a**) (3.92 g, 10.0 mmol) 與硼氫化鈉 (NaBH_4) (757 mg, 20.0 mmol) 在四氫呋喃 (THF)/水 (40 mL/5 mL) 中之還原製備 (3R)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-羥基-3-甲基-丁酸甲酯 (**9b**)。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物 (**9b**)。

步驟 C: (3R)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-碘-3-甲基-丁酸甲酯 (9c**)**

[0446] 按照說明 14 之一般程序，從 (3R)-3-苯甲氧基

羰基胺基-4-羥基-3-甲基-丁酸甲酯 (**9b**)(2.81 g, 10.0 mmol)、碘 (I_2)(2.54 g, 10.0 mmol)、三苯膦 (PPh_3)(2.62 g, 10.0 mmol)、和咪唑(681mg, 10.0 mmol)在無水二氯甲烷(DCM)(50 mL)中製備(3R)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-碘-3-甲基-丁酸甲酯(**9c**)。水性還原後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(**9c**)。

步驟 D：(3S)-4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁酸甲酯(9d)

[0447] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，以元素碘 (I_2)(76 mg, 0.30 mmol, 15 mol-%)和三甲矽基氯 ($MeSiCl$, $TMSCl$)(38 μ L, 32 mg, 0.30 mmol, 15 mol-%)在脫氣無水 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(6 mL)中將鋅粉 (Zn)(784 mg, 12.0 mmol)活化。從(3R)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-碘-3-甲基-丁酸甲酯(**9c**)(782 mg, 2.0 mmol)在另外 I_2 (76 mg, 0.30 mmol, 15 mol-%)和 $TMSCl$ (38 μ L, 32 mg, 0.30 mmol, 15 mol-%)的存在下製備鋅插入產物。

[0448] 按照說明 15(B 部分)之一般程序，(**9c**)之鋅插入產物就地使用於與商品 3-碘-4-甲基-苯胺(466 mg, 2.0 mmol)在參(亞苳丙酮)二鈀 ($Pd_2(dba)_3$)(46 mg, 0.05 mmol, 2.5 mol-%)和參(鄰甲苯基)膦 ($P(o-tol)_3$)(60 mg, 0.20 mmol, 10 mol-%)的存在下在無水脫氣 DMF(6 mL)中之交叉偶合。過濾，水性後處理，及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(**9d**)。

步驟 E：(3S)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-[5-(雙(2-羥乙基)胺

基)-2-甲基-苯基]-3-甲基-丁酸甲酯(9e)

[0449] 按照說明 16 之一般程序，經由與環氧乙烷 (12.5 mL, 11.0 g, 100.0 mmol) 在 15 mL 的 50 vol.-% 乙酸水溶液 (HOAc) 中在室溫下經 24 小時之反應，從 (3S)-4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁酸甲酯 (9d) (3.70 g, 10.0 mmol) 製備 (3S)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-[5-(雙(2-羥乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-甲基-丁酸甲酯 (9e)，在水性後處理及藉由矽膠層析法純化以產生標題化合物 (9e)。

步驟 F：(3S)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-甲基-丁酸甲酯(9f)

[0450] 按照說明 17 之一般程序，經由與下列之反應，從 (3S)-4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-苯甲氧基羰基胺基-3-甲基-丁酸甲酯 (9d) (1.85 g, 5.0 mmol) 製備 (3S)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-甲基-丁酸甲酯 (9f)：i) 亞硫醯氯 (SOCl_2) (3.63 mL, 5.93 g, 50 mmol) 在 25 mL 的無水氯仿 (CHCl_3) 中在回流溫度下經 2 小時 (變型 A)，ii) 磷醯氯 (POCl_3) (2.34 mL, 3.83 g, 25.0 mmol) 在無水苯 (20 mL) 中、在約 80°C 的溫度下經約 5 h (變型 B)，iii) 甲磺醯氯 (MsCl) (1.94 mL, 2.86 g, 25.0 mmol) 在無水吡啶 (20 mL) 中、在 90°C 下經 2 小時 (變型 C)，或 iv) 三苯膦 (Ph_3P) (2.62 g, 10.0 mmol) 和四氯化碳 (CCl_4) (1.45 mL, 2.31 g, 15.0 mmol) 在無水二氯甲烷 (DCM) (20 mL) 中、在室溫下經 8 小時 (變型 D)，以在後處

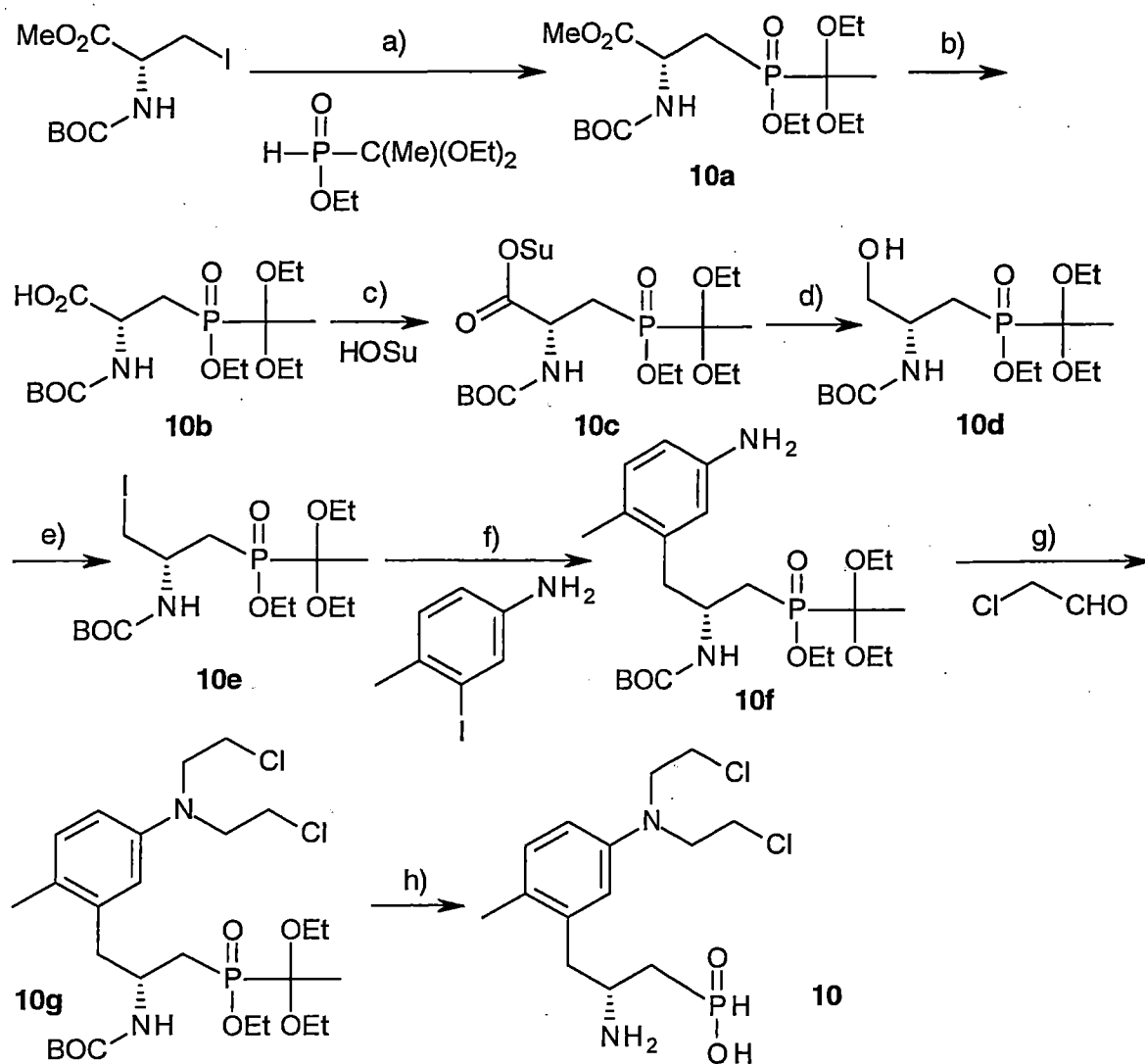
理及藉由矽膠層析法純化之後產生目標化合物(9f)。

步驟 G：(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-甲基-丁酸(9)

[0451] 按照說明 8 之一般程序，經由(3S)-3-苯甲氧基羰基胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-甲基-丁酸甲酯(9f)(495 mg, 1.0 mmol)在濃鹽酸(HCl)(5 mL)和1,4-二噁烷(5 mL)之混合物中的水解去保護製備(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-甲基-丁酸(9)且使用蒸發和冷凍乾燥單離之後獲得固體二鹽酸鹽。將如此獲得之材料藉由使用水/乙腈/0.1 vol-%甲酸梯度之製備級 RP-HPLC 純化，以在溶劑在過量 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下的最後冷凍乾燥之後提供呈二鹽酸鹽之標題化合物(9)。

實施例 10

[0(2R)-2-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙基]次膦酸(10)



步驟 A：(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)-磷鹽基)丙酸甲酯(10a)

[0452] 修改文獻方案，從商品(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-碘-丙酸甲酯(Jackson 和 Perez-Gonzalez, Org. Synth., 2005, 81, 77-88)(3.29 g, 10.0 mmol)和 1-(1-乙氧基-1-乙氧基磷鹽基(phosphonoyl)-乙氧基)乙烷(2.10 g, 10.0 mmol)(從 80-90 wt-%次磷酸水溶液(H_3PO_2 製備)、原乙酸三乙酯和 BF_3 -乙醚合物($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$)觸媒；(Baylis, Tetrahedron Lett., 1995, 36(51), 9385-9388)在氫化鈉

(NaH)(在礦油中之 60 wt-%懸浮液)(400 mg, 10.0 mmol)的存在下在無水甲苯(50 mL)中製備(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)-磷醯基)丙酸甲酯(10a)。以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應至完成。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(10a)。

步驟 B：(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)-磷醯基)丙酸(10b)

[0453] 修改文獻已知的方案(Dayal, 等人, Steroids, 1990, 55(5), 233-237), 在室溫下攪拌(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)-磷醯基)丙酸甲酯(10a)(4.11 g, 10.0 mmol)和商品氫氧化鋰單水合物(LiOH·H₂O)(839 mg, 20.0 mmol)在水(20 mL)和甲醇(MeOH)(5 mL)之混合物中的反應混合物。以 TLC 及/或 LC/MS 監測反應至完成。酸性水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)丙酸(10b), 其可直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化。

步驟 C：(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)丙酸酯(10c)

[0454] 按照說明 12 之一般程序, 從(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)-磷醯基)丙酸(10b)(3.97 g, 10.0 mmol)、N-丁二醯亞胺(1-羥基吡咯啉-2,5-二酮, HOSu, NHS)(1.21 g, 10.5 mmol)、和二環己碳

二亞胺(DCC)(2.06 g, 10.0 mmol)在乙酸乙酯(EtoAc)(40 mL)中在室溫下製備(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)丙酸酯(**10c**)。過濾及水性後處理提供標題化合物(**10c**)，其可具有直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化的足夠純度。

步驟 D：N-[(1R)-1-[(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)甲基]-2-羥基-乙基]胺甲酸三級丁酯(10d**)**

[0455] 按照說明 13 之一般程序，經由(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)(2R)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-3-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)丙酸酯(**10c**)(4.95 g, 10.0 mmol)與硼氫化鈉(NaBH_4)(757 mg, 20.0 mmol)在四氫呋喃(THF)/水(40 mL/5 mL)中之還原作用製備 N-[(1R)-1-[(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)甲基]-2-羥基-乙基]胺甲酸三級丁酯(**10d**)。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(**10d**)。

步驟 E：N-[(1S)-1-[(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)甲基]-2-碘-乙基]胺甲酸三級丁酯(10e**)**

[0456] 按照說明 14 之一般程序，從 N-[(1R)-1-[(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)甲基]-2-羥基-乙基]胺甲酸三級丁酯(**10d**)(3.83 g, 10.0 mmol)、碘(I_2)(2.54 g, 10.0 mmol)、三苯膦(PPh_3)(2.62 g, 10.0 mmol)、和咪唑(681mg, 10.0 mmol)在無水二氯甲烷(DCM)(50 mL)中製備 N-[(1S)-1-[(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)甲基]-2-碘-

乙基]胺甲酸三級丁酯(10e)。水性還原後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(10e)。

步驟 F： N-[(1R)-1-[(5-胺基-2-甲基-苯基)甲基]-2-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷鹽基)乙基]胺甲酸三級丁酯(10f)

[0457] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，將鋅粉(Zn)(784 mg, 12.0 mmol)以元素碘(I₂)(76 mg, 0.30 mmol, 15 mol-%)和三甲矽基氯(MeSiCl, TMSCl)(38 μL, 32 mg, 0.30 mmol, 15 mol-%)在脫氣無水 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(6 mL)中活化。從 N-[(1S)-1-[(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷鹽基)甲基]-2-碘-乙基]胺甲酸三級丁酯(10e)(987 mg, 2.0 mmol)在另外 I₂ (76 mg, 0.30 mmol, 15 mol-%)和 TMSCl (38 μL, 32 mg, 0.30 mmol, 15 mol-%)的存在下製備鋅插入產物。

[0458] 按照說明 15(B 部分)之一般程序，其就地使用於與商品 3-碘-4-甲基-苯胺(466 mg, 2.0 mmol)在參(亞苳丙酮)二鈀(Pd₂(dba)₃)(46 mg, 0.05 mmol, 2.5 mol-%)和參(鄰甲苯基)膦(P(o-tol)₃)(60 mg, 0.20 mmol, 10 mol-%)的存在下在無水脫氣 DMF(6 mL)中交叉偶合。過濾，水性後處理，及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(10f)。

步驟 G： N-[(1R)-1-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷鹽基)乙基]胺甲酸三級丁酯(10g)

[0459] 按照說明 7(變型 C)之一般程序，從 N-[(1R)-1-[(5-胺基-2-甲基-苯基)甲基]-2-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧

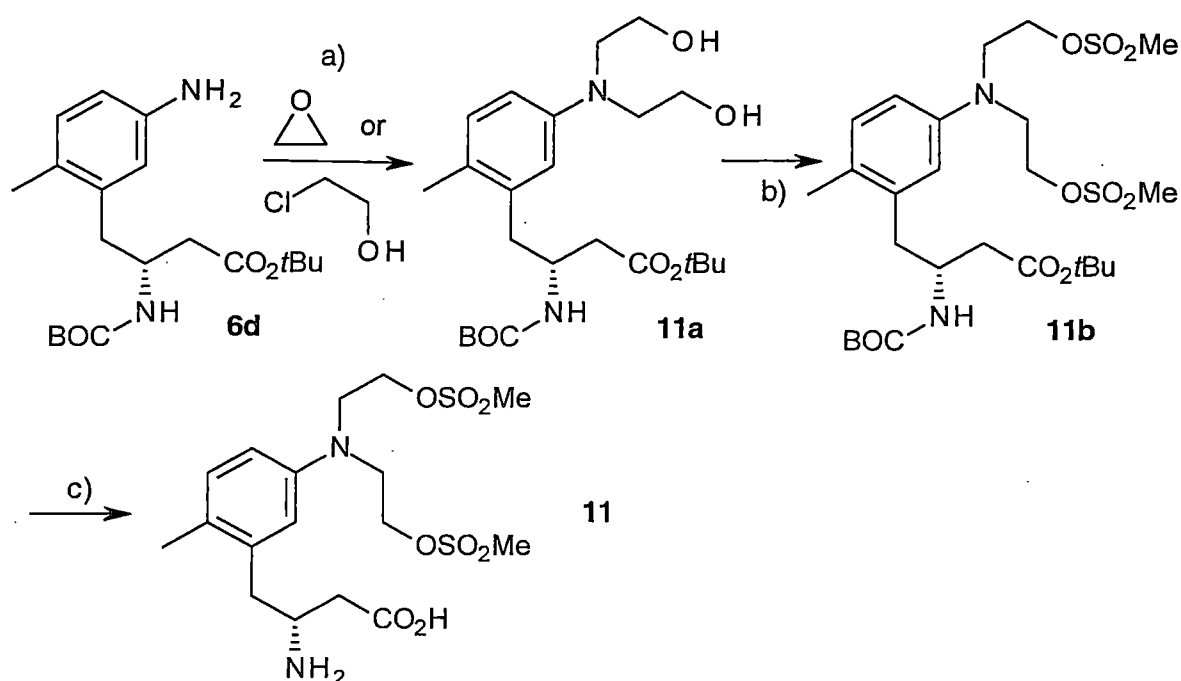
基)磷醯基)乙基]胺甲酸三級丁酯(**10f**)(472 mg, 1.0 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%, ~7.87 M)(700 μ L, 5.51 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)(264 mg 的 95% 純度 = 251 mg, 4.0 mmol)在甲醇(MeOH)(6 mL)和 85 wt-% 磷酸(H_3PO_4)(3 mL)之混合物中製備 N-[(1R)-1-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)乙基]胺甲酸三級丁酯(**10g**)。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(**10g**)。

步驟 H: [(2R)-2-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙基]次膦酸(10**)**

[0460] 按照說明 8 之一般程序, 經由 N-[(1R)-1-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]甲基]-2-(1,1-二乙氧基乙基(乙氧基)磷醯基)乙基]胺甲酸三級丁酯(**10g**)(598 mg, 1.0 mmol)在濃鹽酸(HCl)(5 mL)和 1,4-二噁烷(5 mL)的混合物中之水解去保護製備[(2R)-2-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙基]次膦酸(**10**), 並在使用蒸發和冷凍乾燥單離之後獲得為固體二鹽酸鹽。如此獲得之材料藉由使用水/乙腈/0.1 vol-%甲酸梯度之製備級 RP-HPLC 純化以於過量 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下在溶劑之最後冷凍乾燥之後提供呈二鹽酸鹽之標題化合物(**9**)。

實施例 11

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-甲基磷醯基氧基乙基(丙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(11**)**



步驟 A：(3R)-4-[5-(雙(2-羥乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(11a)

[0461] 變型 A：按照說明 16 之一般程序，經由與在 15 mL 的 50 vol.-%乙酸水溶液(HOAc)中環氧乙烷(12.5 mL, 11.0 g, 100.0 mmol)在室溫下反應 24 小時而從(3R)-4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-丁酸三級丁酯(6d)(3.64 g, 10.0 mmol)製備(3R)-4-[5-(雙(2-羥乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(11a)，以在水性後處理及藉由矽膠層析法純化之後產生標題化合物(11)。

[0462] 變型 B：修改文獻已知的方案(Palmer, 等人, J. Med. Chem. 1990, 33(1), 112-121; Coggiola, 等人, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2005, 15(15), 3551-3554; Verny 和 Nicolas, J. Label. Cmpds Radiopharm., 1988, 25(9),

949-955；及 Lin, Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21(3), 940-943)，將(3R)-4-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-丁酸三級丁酯(**6d**)(3.64 g, 10.0 mmol)和商品2-氯乙醇(2.68 mL, 3.22 g, 40.0 mmol)，在水(約 35 mL)中之碳酸鈣(CaCO_3)(2.0 g, 20.0 mmol, 2.0 當量)、和催化量的碘化鉀(KI)(166 mg, 1.0 mmol, 10 mol-%)之反應混合物在回流下加熱約 12-24 小時。以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應至完成。用氫氧化鈉(NaOH)之 2.5 M (10 wt-%) 水溶液將反應混合物之 pH 調整至~7。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供目標化合物(**11a**)。

步驟 B：(3R)-4-[5-(雙(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(**11b**)

[0463] 按照說明 18 之一般程序，從(3R)-4-[5-(雙(2-羥乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(**11a**)(2.26 g, 5.0 mmol)和甲磺醯基酞(Ms_2O)(3.48 g, 20.0 mmol)在三乙胺(TEA, Et_3N)(3.48 mL, 2.54 g, 25.0 mmol)和 4-N,N-(二甲胺基)吡啶(DMAP)(122 mg, 1.0 mmol, 20 mol-%)的存在下在無水二氯甲烷(DCM)(30 mL)中(變型 A)或甲磺醯氯(MsCl)(0.96 mL, 1.44 g, 12.5 mmol)在三乙胺(TEA, Et_3N)(2.10 mL, 1.52 g, 15.0 mmol)或吡啶(4.0 mL, 3.96 g, 50.0 mmol)的存在下在無水二氯甲烷(DCM)(30 mL)中(變型 B)製備(3R)-4-[5-(雙(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(**11b**)，以在水性後處理

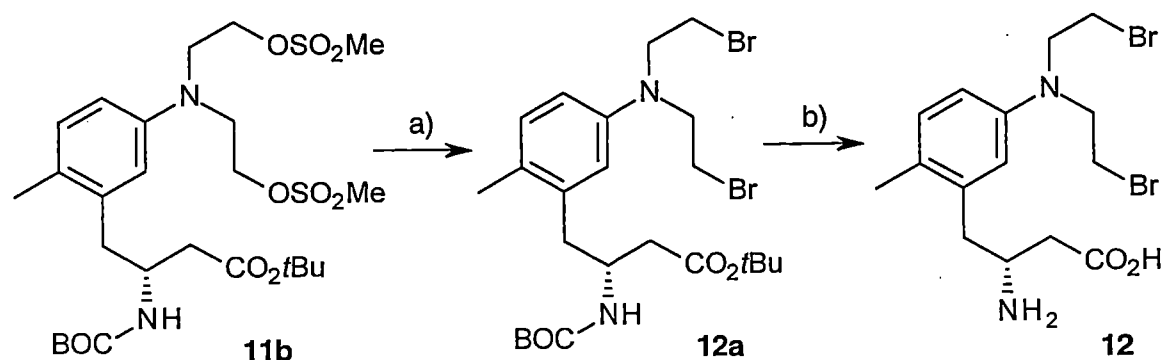
及藉由矽膠層析法純化之後產生目標化合物(11b)。

步驟 C：(3R)-3-胺基-4-[5-(雙(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(11)

[0464] 按照說明 9(變型 B)之一般程序，從在 2 N HCl(在二乙基醚中)(在 Et₂O 中之 2 N HCl) (10 mL, 20 mmol)中之(3R)-4-[5-(雙(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(11b)(609 mg, 1.0 mmol)製備(3R)-3-胺基-4-[5-(雙(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(11)，以在蒸發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽之目標化合物(11)。材料可藉由製備型 HPLC 進一步純化，接著冷凍乾燥。隨意地，在 1 當量或過量 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下進行冷凍乾燥。

實施例 12

(3R)-3-胺基-4-[5-(雙(2-溴乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(12)



步驟 A：(3R)-4-[5-(雙(2-溴乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(12a)

[0465] 按照說明 19 之一般程序，經由與溴化鋰 (LiBr)(1.74 g, 20.0 mmol)在四氫呋喃(THF)(10 mL)中在回流溫度下經約 6h 之反應，從(3R)-4-[5-(雙(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(11b)(1.22 g, 2.0 mmol)製備(3R)-4-[5-(雙(2-溴乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(12a)，以在水性後處理及藉由用乙酸乙酯(EtOAc)和己烷混合物的矽膠層析法純化之後產生標題化合物(12a)。

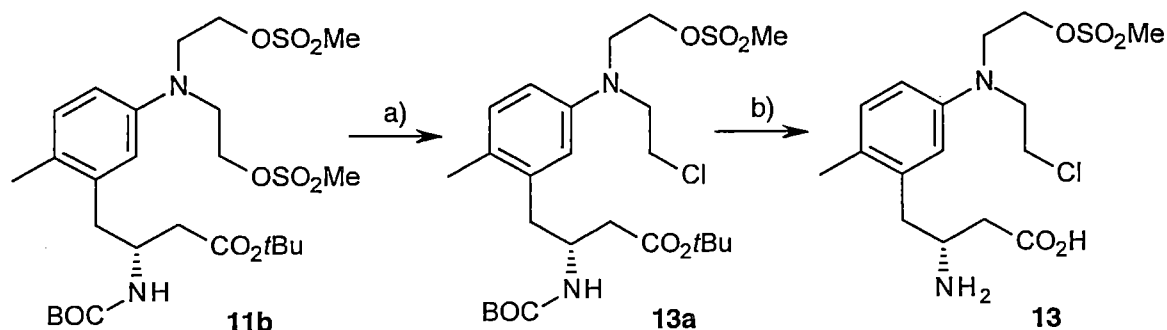
步驟 B：(3R)-3-胺基-4-[5-(雙(2-溴乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(12)

[0466] 按照說明 9(變型 A)之一般程序，經由在三氟乙酸(TFA)/二氯甲烷(DCM)混合物(TFA/DCM = 1 : 1 v/v, 10 mL)中在室溫下去保護經約 6 h 而從(3R)-4-[5-(雙(2-溴乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(12a)(578 mg, 1.0 mmol)製備(3R)-3-胺基-4-[5-(雙(2-溴乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(12)，以在蒸發及從乙腈水溶液冷凍乾燥之後產生呈二-三氟乙酸鹽之目標化合物(12)。材料可藉由使用水/乙腈/0.1 vol-%甲酸梯度之製備級 RP-HPLC 進一步純化，接著在 1.0 當量或過量 1.0 M 氫溴酸(HBr)的存在下冷凍乾燥。

實施例 13

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(12)

基)-2-甲基-苯基]丁酸(13)



步驟 A：(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯(13a)

[0467] 按照說明 19 之一般程序，經由與氯化鋰(LiCl)(186 mg, 2.2 mmol)在無水乙腈中 (MeCN)(20 mL)在回流溫度下經 1.5 h 之反應，從(3R)-4-[5-(雙(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(11b)(2.44 g, 4.0 mmol)製備(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯(13a)以在水性後處理及藉由矽膠層析法純化之後產生標題化合物(13a)。

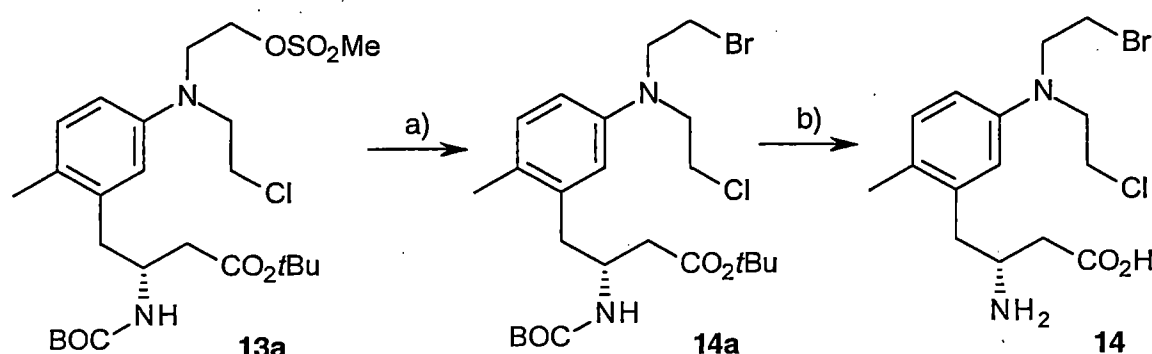
步驟 B：(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(13)

[0468] 按照說明之一般程序 9(變型 A)，經由在三氟乙酸(TFA)/二氯甲烷(DCM)混合物(TFA/DCM = 1 : 1 v/v, 10 mL)中在室溫下去保護約 6 h 而從(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯(13a)(549 mg, 1.0 mmol)製備

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(13)以在蒸發及從乙腈水溶液溶液冷凍乾燥之後產生呈二-三氟乙酸鹽之目標化合物(13)。

實施例 14

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(14)



步驟 A：(3R)-4-[5-(2-溴乙基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(14a)

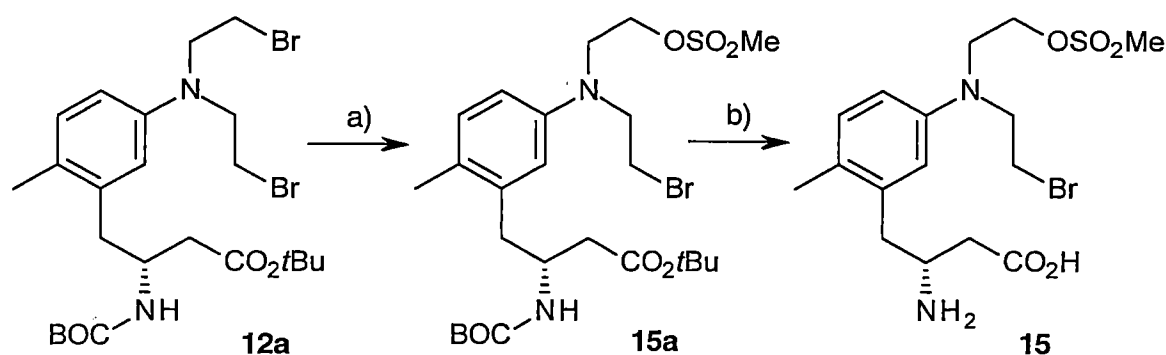
[0469] 按照說明 19 之一般程序，經由與氯化鋰(LiBr)(191 mg, 2.2 mmol)在無水乙腈(MeCN)(10 mL)中在回流溫度下經約 2 h 之反應而從(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯(13a)(1.10 g, 2.0 mmol)製備(3R)-4-[5-(2-溴乙基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(14a)，以在水性後處理及藉由矽膠層析法純化之後產生標題化合物(14a)。

步驟 B：(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(14)

[0470] 按照說明 9(變型 A)之一般程序，經由在三氟乙酸(TFA)/二氯甲烷(DCM)混合物(TFA/DCM = 1 : 1 v/v，10 mL)中在室溫下去保護經約 6 h 而從(3R)-4-[5-(2-溴乙基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(14a)(533 mg，1.0 mmol)製備(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(14)，以在蒸發及從乙腈水溶液溶液冷凍乾燥之後產生呈二-三氟乙酸鹽之目標化合物(14)，材料可藉由依照使用水/乙腈/0.1 vol-% 甲酸梯度之製備級 RP-HPLC 進一步純化，接著冷凍乾燥。

實施例 15

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(15)



步驟 A：(3R)-4-[5-(2-溴乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(15a)

[0471] 修改文獻已知的方案(Emmons 及 A.F. Ferris, J. Am Chem. Soc. 1953, 75(9), 2257-2257)，從(3R)-4-[5-

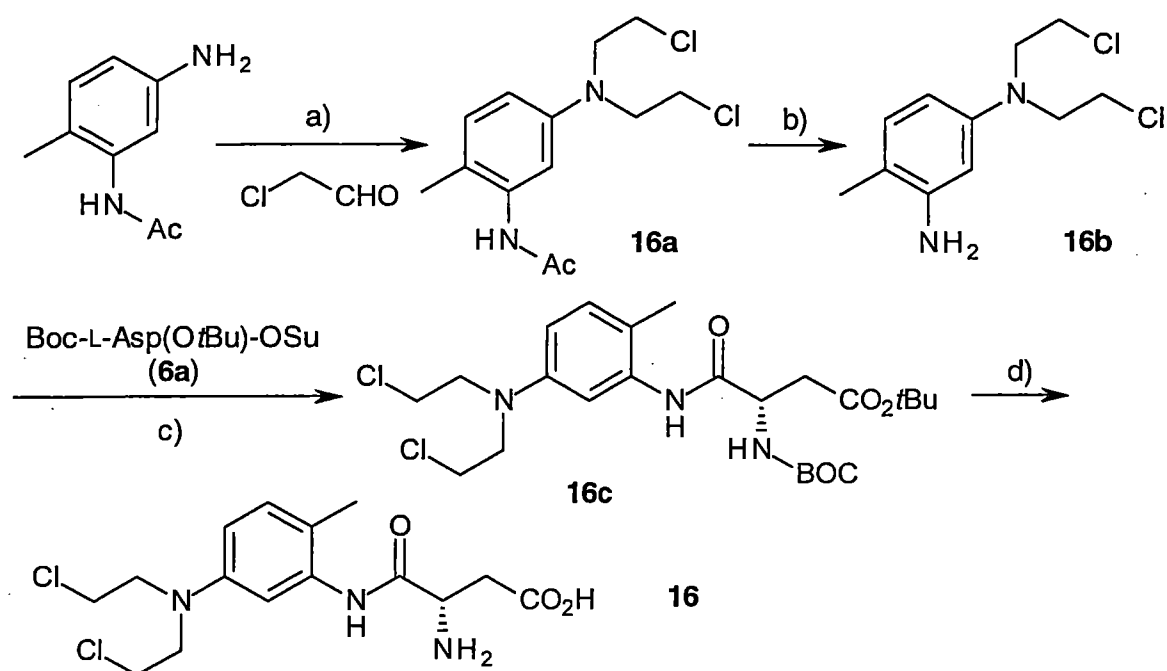
(雙(2-溴乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(**12a**)(1.16 g, 2.0 mmol)與甲烷磺酸銀(甲磺酸銀, AgOMs)(365 mg, 1.8 mmol)在無水乙腈(MeCN)(8 mL)中在回流溫度下、在排除光下經約 1 h 製備(3R)-4-[5-(2-溴乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(**15a**)。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(**15a**)。

步驟 B：(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(15**)**

[0472] 按照說明 9(變型 A)之一般程序，經由在三氟乙酸(TFA)/二氯甲烷(DCM)混合物(TFA/DCM = 1 : 1 v/v, 10 mL)中在室溫下去保護約 6 h 而從(3R)-4-[5-(2-溴乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(**15a**)(594 mg, 1.0 mmol)製備(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(**15**)，以在蒸發及從乙腈水溶液溶液冷凍乾燥之後產生呈二-三氟乙酸鹽之目標化合物(**15**)。材料可藉由使用水/乙腈/0.1 vol-%甲酸梯度之製備級 RP-HPLC 進一步純化，接著冷凍乾燥。

實施例 16

(3S)-3-胺基-4-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]胺基]-4-側氧基-丁酸(**16**)



步驟 A：N-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]乙醯胺 (16a)

[0473] 按照說明 7(變型 A)之一般程序，從商品 N-(5-胺基-2-甲基苯基)乙醯胺(161 mg, 1.0 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%, ~7.87 M)(700 μ L, 5.51 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)(264 mg 的 95%純度 = 251 mg, 4.0 mmol)在甲醇(MeOH)(6 mL)和三氟乙酸(3 mL)之混合物中製備 N-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]乙醯胺(16a)。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(16a)。

步驟 B：N¹,N¹-雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯-1,3-二胺(16b)

[0474] 按照說明 8 之一般程序，藉由在濃鹽酸(HCl)(約 5 mL)中在回流下經水解約 2 小時而從甲基 N-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]乙醯胺(16a)(289 mg, 1.0 mmol)製備 N¹,N¹-雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯-1,3-二胺

(16b)，以在使用蒸發和冷凍乾燥單離之後提供呈固體二鹽酸鹽之標題化合物(16b)。如此獲得之材料直接使用於下一步驟中而無需進一步單離和純化。

步驟 C：(3S)-4-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]胺基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁酸三級丁酯(16c)

[0475] 修改文獻已知的方案(Levi 及 Weed，美國專利第 3,235,594 號 (1966))，將呈雙鹽酸鹽之 N^1, N^1 -雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯-1,3-二胺(16b)(320 mg，1.0 mmol)接著純的三乙胺(Et_3N ，TEA)(321 μL ，233 mg，2.3 mmol)加至(2S)-2-(三級丁氧基羰基胺基)-丁二酸 O^1 -(2,5-二側氧基吡咯啉-1-基-)酯 O^4 -三級丁酯(Boc-L-Asp(Osu)-OtBu)(6a)(386 mg，1.0 mmol)在無水乙腈(MeCN)(10 mL)中之溶液。將反應混合物在室溫下攪拌約 12 h。以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應至完成。使用旋轉蒸發器在減壓下移除揮發性溶劑。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供目標化合物(16c)。

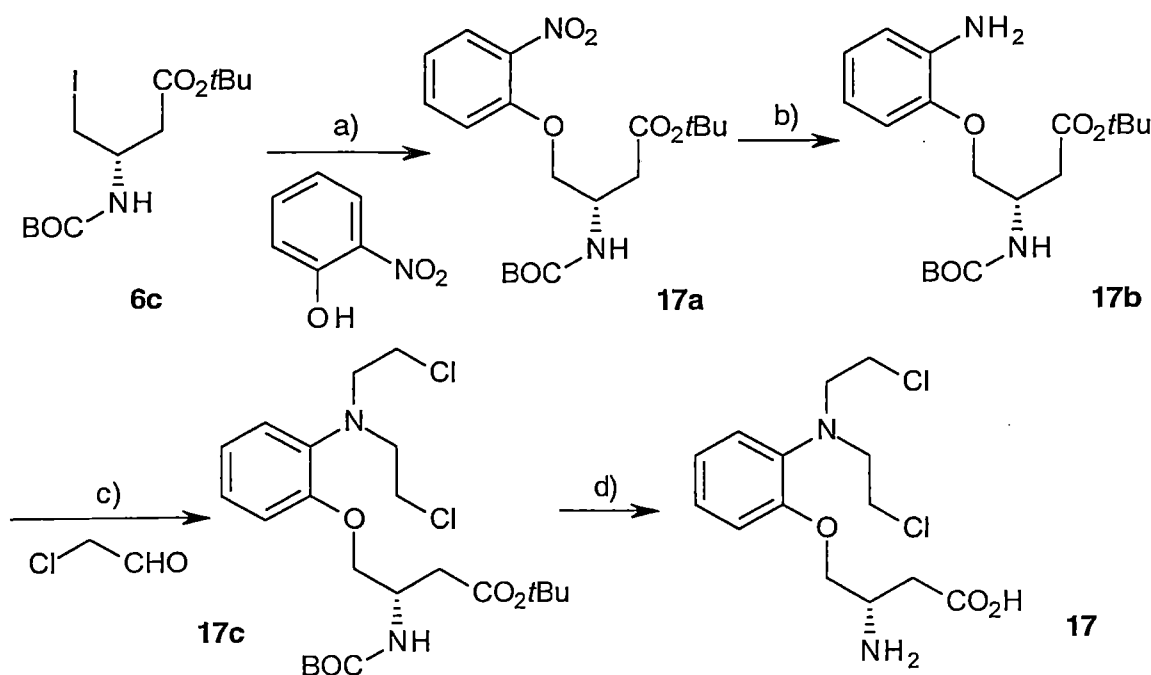
步驟 D：(3S)-3-胺基-4-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]胺基]-4-側氧基-丁酸(16)

[0476] 按照說明 9(變型 B)之一般程序，從(3S)-4-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]胺基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁酸三級丁酯(16c)(518 mg，1.0 mmol)在 2.0N HCl(在二乙基醚中)(在 Et_2O 中之 2.0N HCl) (10 mL，20 mmol)中製備(3S)-3-胺基-4-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]胺基]-4-側氧基-丁酸(16)以在蒸

發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽之目標化合物(15)。材料可藉由製備型 HPLC 進一步純化接著冷凍乾燥。隨意地，在 1 當量的 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下進行冷凍乾燥。

實施例 17

(3S)-3-胺基-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺基]苯氧基]丁酸(17)



步驟 A：(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(2-硝基苯氧基)丁酸三級丁酯(17a)

[0477] 修改文獻步驟(Bookster, 等人, 國際公開號 WO 2010/047982), 在碳酸銫(Cs_2CO_3)(1.63 g, 5.0 mmol)的存在下、在無水 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(10 mL)中於 50°C (油浴)下從(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸三級丁酯(6c)(1.16 g, 3.0 mmol)和商品 2-硝基苯酚(558

mg, 4.0 mmol) 製備 (3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(2-硝基苯氧基)丁酸三級丁酯 (**17a**)。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物 (**17a**)。

步驟 B： (3S)-4-(2-胺基苯氧基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯 (**17b**)

[0478] 按照說明 6(變型 B)之一般程序，藉由 (3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(2-硝基苯氧基)丁酸三級丁酯 (**17a**) (793 mg, 2.0 mmol) 在含有 ~50 wt-% 水 (~350 mg) 之 10 wt-% 鈀炭 (Pd/C) 的存在下在甲醇 (MeOH) (20 mL) 中和在氫氛圍 (~15 psi, H₂-球形瓶) 下之催化還原製備 (3S)-4-(2-胺基苯氧基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯 (**17b**)。粗製材料，在經過 Celite[®] 545 過濾之後，可直接且不需進一步單離而使用在下一步驟中或可藉由矽膠層析法純化以提供標題化合物 (**17b**)。

步驟 C： (3S)-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺基]苯氧基]-3-(三級丁氧基羰基-胺基)丁酸三級丁酯 (**17c**)

[0479] 按照說明 7(變型 C)之一般程序，從 (3S)-4-(2-胺基苯氧基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯 (**17b**) (733 mg, 2.0 mmol)、2-氯乙醛(在水中之 ~50 wt-%, ~7.87 M) (1.27 mL, 10.0 mmol)、和氰基硼氫化鈉 (NaBH₃CN) (529 mg 的 95% 純度 = 503 mg, 8.0 mmol) 在甲醇 (MeOH) (10 mL) 和 85 wt-% 磷酸 (H₃PO₄) (3 mL) 之混合物中製備 (3S)-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺基]苯氧基]-3-(三級丁氧基羰基-胺基)丁酸三級丁酯 (**17c**)。水性後處理及藉由矽

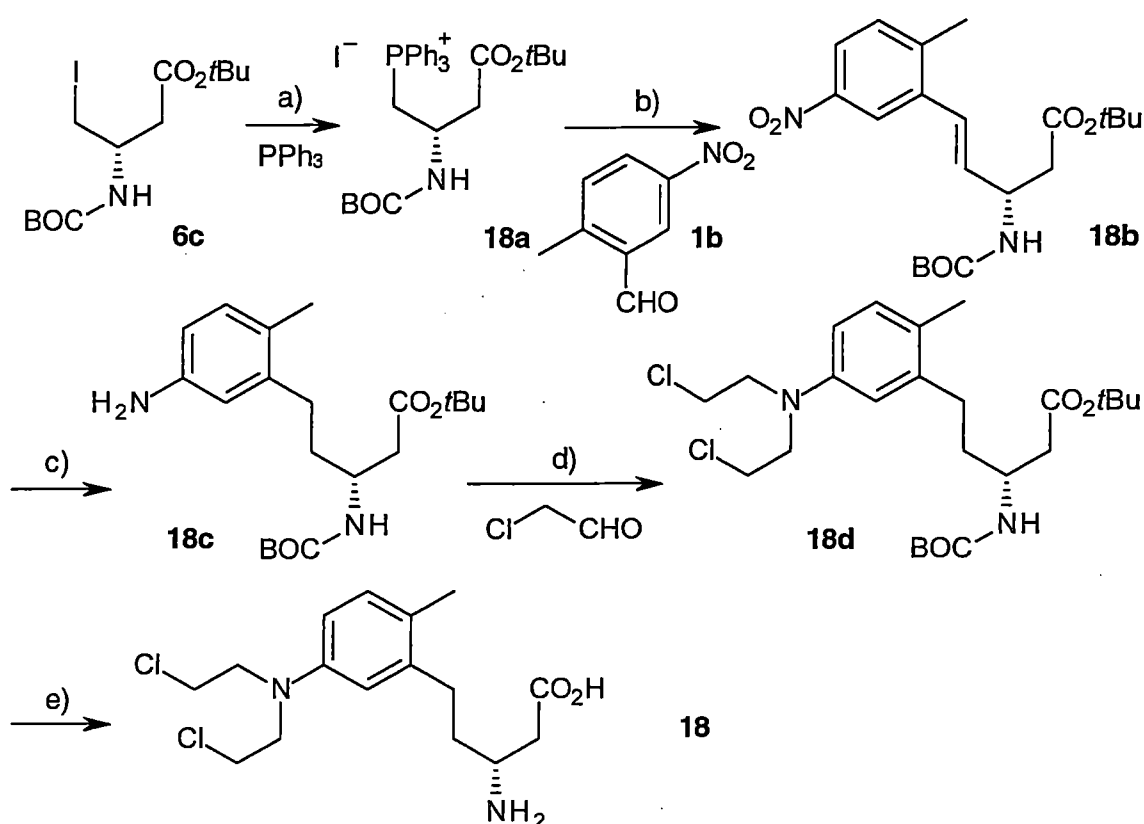
膠層析法純化提供標題化合物(17c)。

步驟 D：(3S)-3-胺基-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺基]苯氧基]丁酸(17)

[0480] 按照說明 9(變型 B)之一般程序，從在 2.0N HCl(在二乙基醚中)(在 Et₂O 中之 2.0N HCl) (10 mL，20 mmol)中之 (3S)-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺基]苯氧基]-3-(三級丁氧基羰基-胺基)丁酸三級丁酯(17c)(491 mg，1.0 mmol)製備 (3S)-3-胺基-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺基]苯氧基]丁酸(17)，以在蒸發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽之目標化合物(17)。材料可藉由製備型 HPLC 進一步純化接著冷凍乾燥。隨意地，在 1 當量的 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下進行冷凍乾燥。

實施例 18

(3R)-3-胺基-5-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]戊酸(18)



步驟 A：[(2S)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]-三苯基-碘化磷 (18a)

[0481] 修改文獻步驟 (Rémond, 等人, J. Org. Chem., J. Org. Chem. 2012, 77, 7579-7587), 從(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸三級丁酯(6c)(1.16 g, 3.0 mmol)和三苯磷(Ph_3P)(1.81 g, 6.9 mmol)於 80°C 在氮氛圍下製備[(2S)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]-三苯基-碘化磷(18a)。在冷卻至室溫及與甲苯和二乙基醚(Et_2O)一起研磨之後, 藉由使用丙酮和己烷混合物之矽膠管柱層析純化殘餘物。

步驟 B：(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-5-(2-甲基-5-硝基-苯基)戊-4-烯酸三級丁酯(18b)

[0482] 修改文獻步驟(Jandeleit 等人, 美國專利第

8,168,617 號 (2012))，從[(2S)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]-三苯基-碘化磷(**18a**)(1.30 g, 2.0 mmol)、2-甲基-5-硝基-苯甲醛(**1b**)(495 mg, 3.0 mmol)(商品或如實施例 1 中所述以二步驟從商品 2-甲基-5-硝基苯甲酸(i) $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, THF, 回流, ii) MnO_2 , DCM, 室溫)製備)與商品三級丁氧化鉀(KOtBu)(3.0 mL, 3.0 mmol)在無水四氫呋喃(THF)(10 mL)中之~1.0 M 溶液並從 0°(冰浴)逐漸升溫至室溫經 24 小時而製備(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-5-(2-甲基-5-硝基-苯基)戊-4-烯酸三級丁酯(**18b**)。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供呈幾何異構物的混合物((E)/(Z)-異構物)之標題化合物(**18b**)。

步驟 C：(3R)-5-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-戊酸三級丁酯(**18c**)

[0483] 按照說明之一般程序 6(變型 B)，藉由(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-5-(2-甲基-5-硝基-苯基)戊-4-烯酸三級丁酯(**18b**)(813 mg, 2.0 mmol)在含有~50 wt-% 水(~40 mg)之 10 wt-% 鈀炭(Pd/C)的存在下、在甲醇(MeOH)(20 mL)中和在氫氛圍(~15 psi, H_2 -球形瓶)下之催化還原製備(3R)-5-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-戊酸三級丁酯(**18c**)。粗製材料，在經過 Celite® 545 過濾之後，可直接且不需進一步單離而使用在下一步驟中或可藉由矽膠層析法純化以提供標題化合物(**18c**)。

步驟 D：(3R)-5-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)戊酸三級丁酯(**18d**)

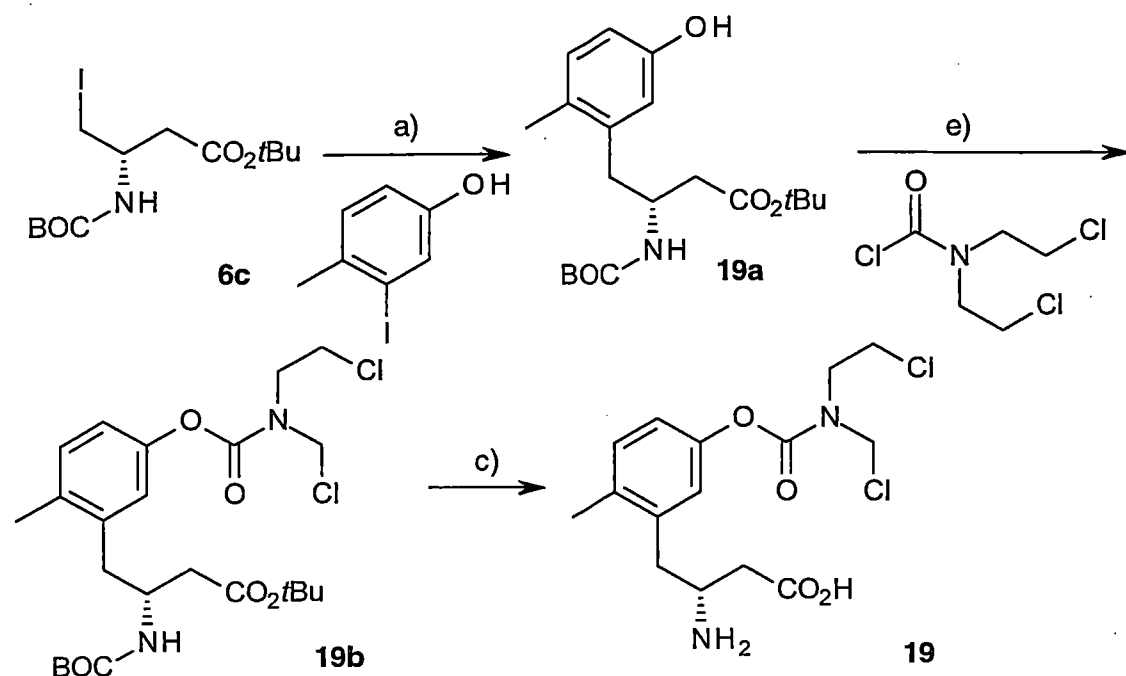
[0484] 按照說明 7(變型 C)之一般程序，從(3R)-5-(5-胺基-2-甲基-苯基)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-戊酸三級丁酯(**18c**)(757 mg, 2.0 mmol)、2-氯乙醛(在水中之~50 wt-%, ~7.87 M)(1.27 mL, 10.0 mmol)、和氰基硼氫化鈉(NaBH_3CN)(529 mg 的 95%純度 = 503 mg, 8.0 mmol)在甲醇(MeOH)(10 mL)和 85 wt-% 磷酸(H_3PO_4)(3 mL)之混合物中製備(3R)-5-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)戊酸三級丁酯(**18d**)。水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(**18d**)。

步驟 D：(3R)-3-胺基-5-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]戊酸(18**)**

[0485] 按照說明 9(變型 B)之一般程序，從在 2.0 N HCl (在二乙基醚中)(在 Et_2O 中之 2.0 N HCl)(10 mL, 20 mmol)中之(3R)-5-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)戊酸三級丁酯(**18d**)(504 mg, 1.0 mmol)製備(3R)-3-胺基-5-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]戊酸(**18**)，以在蒸發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽之目標化合物(**18**)。材料可藉由製備型 HPLC 進一步純化，接著冷凍乾燥。隨意地，在 1 當量的 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下進行冷凍乾燥。

實施例 19

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(氯甲基)胺甲鹽基)氧基-2-甲基-苯基]丁酸(**19**)



步驟 A：(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(5-羥基-2-甲基-苯基)-丁酸三級丁酯(19a)

[0486] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，以元素碘(I₂)(38 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%)和三甲矽基氯(MeSiCl, TMSCl)(19 μL, 16 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%)在脫氣無水 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3 mL)中將鋅粉(Zn)(392 mg, 6.0 mmol)活化。在另外 I₂(38 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%)和 TMSCl (19 μL, 16 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%)的存在下從(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸三級丁酯(6c)(385 mg, 1.0 mmol)製備鋅插入產物。按照說明 15(B 部分)之一般程序，(6c)之鋅插入產物就地使用於與商品 3-碘-4-甲基-苯酚(234 mg, 1.0 mmol)在參(亞苺丙酮)二鈀(Pd₂(dba)₃)(23 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol-%)和參(鄰甲苯基)膦(P(o-tol)₃)(30 mg, 0.10 mmol, 10 mol-%)的存在下在無水脫氣 DMF(3 mL)中交叉偶合。過

濾，水性後處理，及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物 (19a)。

步驟 B： (3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯乙基(氯甲基)-胺甲鹽基)氧基-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯 (19b)

[0487] 修改文獻已知的方案(Fex, 等人, 美國專利第 3,299,104 號), 經由(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-(5-羥基-2-甲基-苯基)-丁酸三級丁酯(19a)(731 mg, 2.0 mmol)與商品 N,N-雙(2-氯乙基)胺甲鹽氯(439 μ L, 614 mg, 3.0 mmol)在無水吡啶(15 mL)中於約 0°C 下之胺甲鹽基化製備 (3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯乙基(氯甲基)-胺甲鹽基)氧基-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯 (19b)。將反應混合物攪拌並逐漸升溫至室溫。以 TLC 及/或 LC/MS 監測反應至完成。用碎冰破壞過量的胺甲鹽氯。水性後處理接著經由矽膠管柱層析純化提供標題化合物 (19b)。

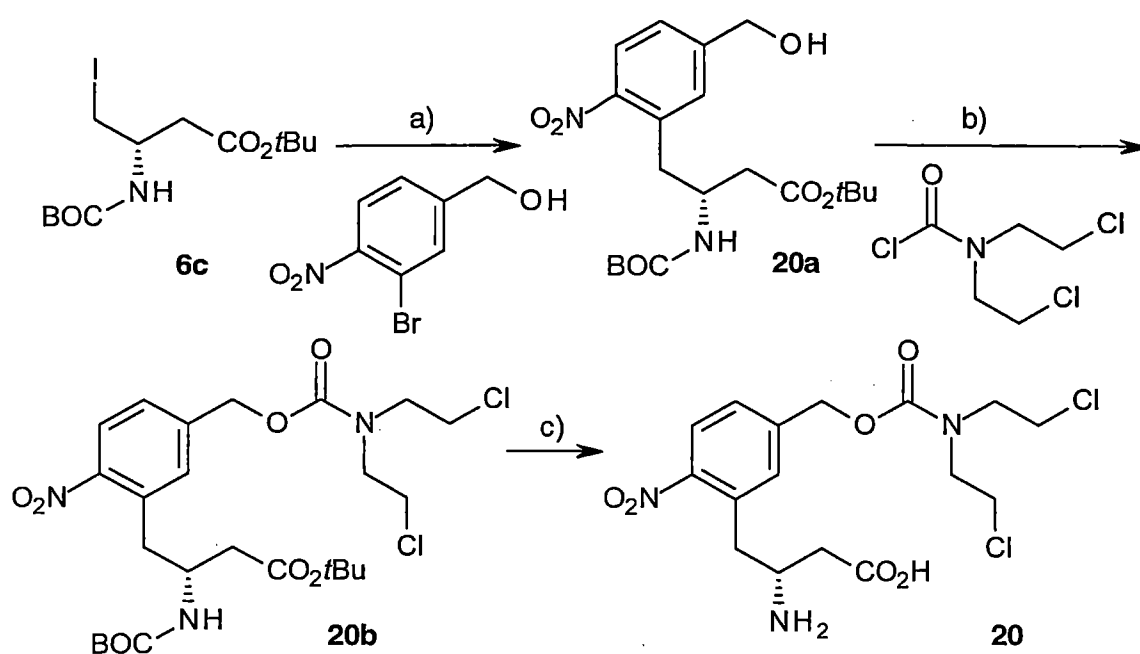
步驟 C： (3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(氯甲基)胺甲鹽基)氧基-2-甲基-苯基]丁酸 (19)

[0488] 按照說明 9(變型 B)之一般程序，從(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯乙基(氯甲基)-胺甲鹽基)氧基-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯 (19b)(519 mg, 1.0 mmol)在 2.0N HCl(在二乙基醚中)(在 Et₂O 中之 2.0N HCl)(10 mL, 20 mmol)中製備(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(氯甲基)胺甲鹽基)氧基-2-甲基-苯基]丁酸(19)以在蒸發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽之目標化合物 (19)。材料可藉由製備型 HPLC 進一步純化接著冷凍乾

燥。隨意地，在 1 當量的 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下進行冷凍乾燥。

實施例 20

(3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基氧基甲基]-2-硝基-苯基]丁酸(20)



步驟 A：(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(羥甲基)-2-硝基-苯基]丁酸三級丁酯(20a)

[0489] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，以元素碘(I₂)(38 mg，0.15 mmol，15 mol-%)和三甲矽基氯(MeSiCl，TMSCl)(19 μL，16 mg，0.15 mmol，15 mol-%)在脫氣無水 N,N-二甲基甲醯胺(DMF)(3 mL)中將鋅粉(Zn)(392 mg，6.0 mmol)活化。在另外 I₂ (38 mg，0.15 mmol，15 mol-%)和 TMSCl (19 μL，16 mg，0.15 mmol，15 mol-%)的存在下從(3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-

丁酸三級丁酯(**6c**)(385 mg, 1.0 mmol)製備鋅插入產物。

[0490] 按照說明 15(A 部分)之一般程序, (**6c**)之鋅插入產物就地使用於與商品(3-溴-4-硝基-苯基)甲醇(232 mg, 1.0 mmol)在參(亞苺丙酮)二鈀($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)(23 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol-%)和參(鄰甲苯基)膦($\text{P}(\text{o-tol})_3$)(30 mg, 0.10 mmol, 10 mol-%)的存在下在無水脫氣 DMF(3 mL)中交叉偶合。過濾, 水性後處理, 及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(**20a**)。

步驟 B: (3R)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基氧基甲基]-2-硝基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(**20b**)

[0491] 修改文獻已知的方案(Fex, 等人, 美國專利第 3,299,104 號), 經由(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(羥甲基)-2-硝基-苯基]丁酸三級丁酯(**20a**)(731 mg, 2.0 mmol)與商品 N,N-雙(2-氯乙基)胺甲醯氯(439 μL , 614 mg, 3.0 mmol)在無水吡啶(15 mL)中於約 0°C 下之胺甲醯基化製備(3R)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基氧基甲基]-2-硝基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(**20b**)。將反應混合物攪拌並逐漸升溫至室溫。以 TLC 及/或 LC/MS 監測反應至完成。用碎冰破壞過量的胺甲醯氯。水性後處理接著經由矽膠管柱層析純化提供標題化合物(**20b**)。

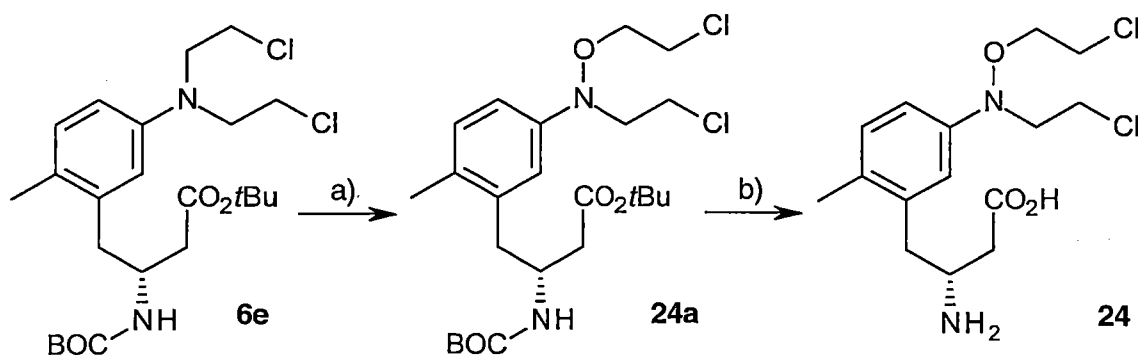
步驟 C: (3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基氧基甲基]-2-硝基-苯基]丁酸(**20**)

[0492] 按照說明 9(變型 B)之一般程序, 從(3R)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基氧基甲基]-2-硝基-苯基]-3-(三級丁

氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(20b)(578 mg, 1.0 mmol)在 2.0 N HCl(在二乙基醚中)(在 Et₂O 中之 2.0 N HCl)(10 mL, 20 mmol)中製備(3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基氧基甲基]-2-硝基-苯基]丁酸(20), 以在蒸發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽之目標化合物(20)。材料可藉由製備型 HPLC 進一步純化, 接著冷凍乾燥。隨意地, 在 1 當量的 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下進行冷凍乾燥。

實施例 21

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙氧基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(21)



步驟 A: (3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯乙氧基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯(21a)

[0493] 修改文獻已知的方案(Tercel, 等人, J. Med. Chem. 1995, 38, 1247-1252; Kirkpatrick, 美國專利第 5,602,278 號; Kirkpatrick, 等人, Anti-Cancer Drugs, 1994, 5, 467-472; 及 Kirkpatrick, 等人, 美國專利第 7,399,785 號), (3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯

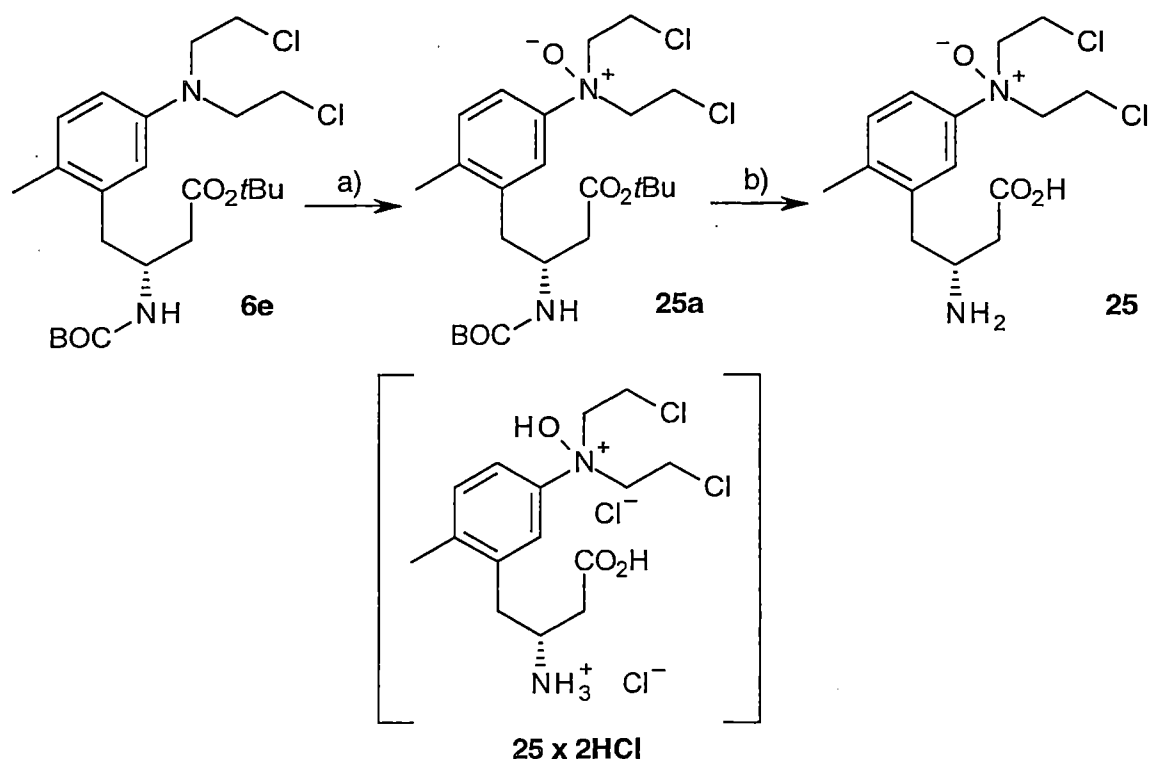
乙氧基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯(21a)係如下製備：藉由在約室溫下經約 2 h 將 3-氯過氧苯甲酸(1.42 g, 80 wt-%, 6.6 mmol)加至(3R)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(6e)(2.43 g, 5.0 mmol)在二氯甲烷(DCM)(30 mL)中之溶液。以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應至完成。用碳酸氫鈉(NaHCO₃)之飽和水溶液淬滅之後，用 DCM 萃取反應混合物(3×)。進一步水性後處理及藉由矽膠層析法純化產生標題化合物(21a)。

步驟 B：(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙氧基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(21)

[0494] 按照說明 9(變型 B)之一般程序，從在 2N HCl(在二乙基醚中)(在 Et₂O 中之 2.0N HCl)之(3R)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-[5-(2-氯乙氧基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸三級丁酯(21a)(506 mg, 1.0 mmol)製備(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙氧基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(21)，以在蒸發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽之目標化合物(21)。材料可藉由製備型 HPLC 進一步純化，接著冷凍乾燥。隨意地，在 1 當量或過量 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下進行冷凍乾燥。

實施例 22

氧化 4-[1-(胺基甲基)-3-羥基-1-甲基-3-側氧基-丙基]-N,N-雙(2-氯乙基)-3-甲基-苯胺(22)



步驟 A：氧化 3-[(2R)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]-N,N-雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯胺 (22a)

[0495] 修改文獻已知的方案 (Tercel, 等人, J. Med. Chem. 1995, 38, 1247-1252; 及 Kirkpatrick, 等人, 美國專利第 7,399,785 號), 藉由將過氧化氫 (H_2O_2) (1.5 mL 的 35 wt-% 水溶液, 14.0 mmol) 滴加乙酸酐 (Ac_2O) (1.52 mL, 1.65 g, 16.0 mmol) 而新鮮製備過乙酸 ($\text{H}_3\text{CCO}_3\text{H}$)。當反應混合物均勻時, 添加 (3R)-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯 (6e) (1.61 g, 3.29 mmol) 在二氯甲烷 (DCM) (20 mL) 中之溶液並在約室溫下劇烈攪拌約 2 h。以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應至完成。用 2.0 N 鹽酸 (HCl) 淬滅反應, 及分離水層並用 DCM 反復洗滌至有機萃取物為無色。將水相在減壓下蒸發至乾燥, 經無水硫酸鈉 (Na_2SO_4) 乾燥, 及部分減少

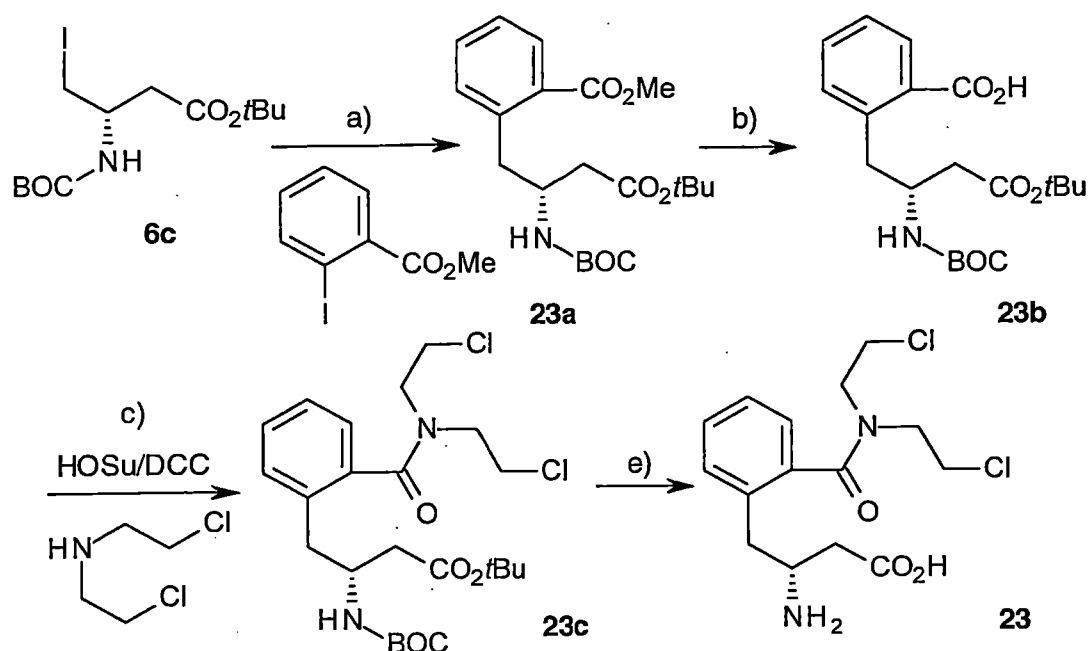
體積。添加二乙基醚 (Et_2O) 以分離標題化合物氧化 3-[(2R)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]-N,N-雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯胺 (**22a**)。該材料可藉由矽膠管柱層析純化。

步驟 B：氧化 3-[(2R)-2-胺基-4-羥基-4-側氧基-丁基]-N,N-雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯胺 (22)

[0496] 按照說明 9(變型 B)之一般程序，從在 2 N HCl(在二乙基醚中)中(在 Et_2O 中之 2 N HCl)(10 mL, 20 mmol)的氧化 3-[(2R)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]-N,N-雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯胺 (**22a**)(506 mg, 1.0 mmol)製備氧化 3-[(2R)-2-胺基-4-羥基-4-側氧基-丁基]-N,N-雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯胺 (**22**)，以在蒸發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽 ($22 \cdot 2\text{HCl}$)之目標化合物(**22**)。材料可藉由製備型 HPLC 進一步純化接著冷凍乾燥。隨意地，在 1 當量或過量 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下進行冷凍乾燥。

實施例 23

(3R)-3-胺基-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺甲鹽基]苯基]丁酸 (23)



步驟 A：2-[(2R)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]苯甲酸甲酯(23a)

[0497] 按照說明 15(A 部分)之一般程序，以元素碘 (I_2)(38 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%) 和三甲矽基氯 ($MeSiCl$, $TMSCl$)(19 μ L, 16 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%) 在脫氣無水 N,N -二甲基甲醯胺 (DMF)(3 mL) 中將鋅粉 (Zn)(392 mg, 6.0 mmol) 活化。在另外 I_2 (38 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%) 和 $TMSCl$ (19 μ L, 16 mg, 0.15 mmol, 15 mol-%) 的存在下從 (3S)-3-(三級丁氧基羰基胺基)-4-碘-丁酸三級丁酯 (6c)(385 mg, 1.0 mmol) 製備鋅插入產物。

[0498] 按照說明 15(B 部分)之一般程序，鋅插入產物就地使用於與商品 2-碘苯甲酸甲酯(262 mg, 1.0 mmol) 在參(亞苧丙酮)二鈀 ($Pd_2(dba)_3$)(23 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol-%) 和參(鄰甲苯基)膦 ($P(o\text{-tol})_3$)(30 mg, 0.10 mmol, 10 mol-%) 的存在下在無水脫氣 DMF(3 mL) 中交叉偶合。

過濾，水性後處理，及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(23a)。

步驟 B：2-[(2R)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]苯甲酸(23b)

[0499] 修改文獻已知的方案(Dayal, 等人, Steroids, 1990, 55(5), 233-237), 在室溫下攪拌 2-[(2R)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]苯甲酸甲酯(23a)(1.97 g, 5.0 mmol)和商品氫氧化鋰單水合物(LiOH·H₂O)(420 mg, 10.0 mmol)在水(10 mL)和甲醇(MeOH)(3 mL)之混合物中的反應混合物。以 TLC 及/或 LC/MS 監測反應至完成。使用旋轉蒸發器在減壓下部分地移除溶劑。酸性水性後處理和藉由矽膠層析法純化提供標題化合物 2-[(2R)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]苯甲酸(23b)，其可直接使用於下一步驟而無需進一步單離和純化。

步驟 C：(3R)-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基]苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(23c)

[0500] 修改文獻已知的方案(Levi 和 Weed, 美國專利第 3,235,594 號)，將固體二環己碳二亞胺(DCC)(433 mg, 2.1 mmol)在約室溫下以小部分加至 2-[(2R)-4-三級丁氧基-2-(三級丁氧基羰基胺基)-4-側氧基-丁基]苯甲酸(23b)(759 mg, 2.0 mmol)、N-丁二醯亞胺(NHS, HOSu)(235 mg, 2.2 mmol)在無水乙腈(MeCN)(10 mL)中之反應混合物。將反應混合物攪拌約 12 小時並使用布赫納

漏斗將沉澱之二環己基脲副產物濾出。將濾液用商品二-(2-氯乙基)胺鹽酸鹽(2-氯-N-(2-氯乙基)乙胺鹽酸鹽； $\text{HN}(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-Cl})_2\cdot\text{HCl}$)(393 mg, 2.2 mmol)接著純的三乙胺(Et_3N , TEA)(321 μL , 233 mg, 2.3 mmol)處理。將反應混合物在室溫下攪拌約 12 小時。以 TLC 及/或 LC/MS 追蹤反應至完成。酸性水性後處理及藉由矽膠層析法純化提供標題化合物(3R)-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基]苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(23c)。

步驟 E：(3R)-3-胺基-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基]苯基]丁酸(23)

[0501] 按照說明 9(變型 B)之一般程序，從在 2 N HCl(在二乙基醚中)(在 Et_2O 中之 2 N HCl) (10 mL, 20 mmol)中之(3R)-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基]苯基]-3-(三級丁氧基羰基胺基)丁酸三級丁酯(23c)(504 mg, 1.0 mmol)製備(3R)-3-胺基-4-[2-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基]苯基]丁酸(23)以在蒸發溶劑和從水溶液冷凍乾燥之後產生呈固體二鹽酸鹽之目標化合物(23)。材料可藉由製備型 HPLC 進一步純化，接著冷凍乾燥。隨意地，在 1 當量或過量 1.0 M 鹽酸(HCl)的存在下進行冷凍乾燥。

實施例 24

LAT1 攝入抑制分析

[0502] 使用與 $[\text{}^3\text{H}]$ -加巴噴丁(GP)之放射性標記的競爭攝入分析在具有條件性表現 LAT1 之 LLC PK 細胞的 96

孔盤中測定化合物與 LAT1 相互作用的能力。將 5×10^4 個細胞/孔在四環素或多西環素(doxycycline)的存在或不存下鋪在白色透明底平盤中，在以誘發 hLAT1 表現。第二天，用丁酸鹽處理細胞，以刺激另外的 hLAT1 表現。在第三天，將細胞洗滌，然後用 50,000 cpm 的 [3 H]-GP 在 PBS 中於 1mM 試驗化合物存在或不存下培養 15 min，至少一式三份。在分析時間結束時，移除培養溶液，用 100 μ l 冰冷的 PBS 將該等板洗滌三次。將 150 μ l 閃爍液加至每個孔中，並在 96 孔閃爍計數器上測定留在細胞內的放射活性。該等數據表示為特異性 [3 H]-GP 攝入之百分比。使用未標記的 GP 和其他大胺基酸(苯基丙胺酸及白胺酸)作為對照組。

[0503] 藉由於 1 mM 的試驗化合物存在下測量抑制 [3 H]-GP 攝入表現 LAT1 的細胞中來評估各種化合物與 LAT1 相互作用的能力。使用未標記的 GP 及苯基丙胺酸(Phe)和白胺酸(Leu)作為對照組。培養 15 分鐘後，洗滌細胞，加入閃爍液，並在閃爍計數器中測定細胞結合的放射性。數據表示為特異性 GP 攝入之百分比。

[0504] 放射性標記的加巴噴丁之特異性攝入於表現 LAT1 之細胞被 1 mM 的未標記的加巴噴丁、苯基丙胺酸、白胺酸和實施例 1-4 之化合物抑制。以加巴噴丁、苯基丙胺酸、白胺酸、和實施例 3 之化合物治療導致少於 10%之特異性攝入。實施例 1、2 和 4 之化合物在此濃度下導致大於 20%但小於 50%之特異性攝入。放射性標記加

的巴噴丁之特異性攝在沒有任何化合物存在下為 100%。

實施例 25

LAT1 特異性體外細胞毒性分析

[0505] 藉由使用改良之克隆源性(clonigenic)分析在具有條件性表現 LAT1 之 LLC PK 細胞的 96 孔盤中評估化合物之 LAT1 特異性體外細胞毒性分析。將 1000 個細胞/孔在四環素或多西環素(doxycycline)的存在或不存下鋪在透明底平盤中，在以誘發 hLAT1 表現。第二天，用丁酸鹽處理細胞，以刺激另外的 hLAT1 表現。在第三天，將細胞洗滌及用在 PBS 緩衝液中的各種濃度之試驗化合物培養 30 min，至少一式四份。在處理結束時，移除試驗化合物，並將生長培養基加至該細胞中。使克隆群生長，直到對照孔(模擬處理)已接近匯合(7 至 10 天)。如下將細胞生長進行定量：用在戊二醛中之結晶紫固定及染色後洗之細胞，洗去未附著染料，將該染色細胞溶解在乙酸中，並監測在 530nm 下之吸光率。得自各個試驗濃度之數據表示為活模擬處理對照組之百分比(%存活細胞)。在誘發(LAT1+)對非誘發(無 LAT1)以表現 hLAT1 之細胞中的差異毒性來測定 LAT1 特異性。使用黴法蘭(melphalan)(N-芥化合物)作為對照組。

[0506] 藉由用 3mM 的試驗化合物處理表現或不表現 LAT1 的細胞 30 分鐘來評估各種化合物的 LAT1 特異性細胞毒性。使用黴法蘭作為對照化合物。處理之後，洗滌細

胞並添加生長培養基。使存活細胞增殖 7-10 天，然後染色和定量。結果表示為未處理的細胞之百分比(%存活細胞)。

[0507] 黴法蘭及實施例 2 之化合物的百分比存活細胞在表現 LAT1 的細胞中和在不表現 LAT1 細胞中大約相同。實施例 1、3 和 4 之化合物的百分比存活細胞，表現 LAT1 的細胞與不表現 LAT1 的細胞相比顯著減少至少 25%。

[0508] 藉由用各種濃度的 S(實心圓)或 R(空心圓)異構物處理表現 LAT1 的細胞經 30 分鐘來評估 QBS10072 的二種鏡像異構物之體外細胞毒性。處理後，洗滌細胞並添加生長培養基。使存活細胞增殖 7-10 天，然後染色和定量。結果表示為未處理的細胞之百分比(%存活細胞)並對試驗濃度作圖。

[0509] 用各種濃度的 S(實心圓)或 R(空心圓)異構物處理表現 LAT1 的細胞經 30 分鐘來評估實施例 3 的二種單一鏡像異構物之體外細胞毒性。處理後，洗滌細胞並添加生長培養基。使存活細胞增殖 7-10 天，然後染色和定量。結果表示為未處理的細胞之百分比(%存活細胞)並對試驗濃度作圖。

實施例 26

體內腫瘤生長抑制分析

[0510] 使用 B16 功效模型測定體內抑制腫瘤生長的

能力(Kato, 等人, Cancer Res., 1994, 54, 5143-5147)。簡單地說，將 5×10^5 B16 黑色素瘤細胞皮下注射至小鼠的後側腹。一旦腫瘤達到 40 mm^3 ，將動物分成各治療組 ($n = 5$) 且每日 IP 給藥媒劑或試驗化合物 (5 及 10 mg/kg) 經 12 天。每三天監測腫瘤大小進行長達三個星期。使用黴法蘭作為對照化合物 (2.5 mg/kg)。結果列於表 1 中。

表 1：體內腫瘤生長抑制分析

治療	腫瘤生長(%控制)	
	給藥結束	5 天後給藥
媒劑	100	100
QBS10072	11	11
黴法蘭	33	56

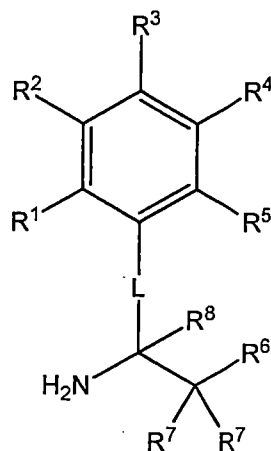
[0511] 最後，應該指出的是：有實施本文所揭示之實施態樣的替代方式。因此，本實施態樣係認為是說明性且非限制性的，及申請專利範圍並不限於本文所給出的細節，而是可在其範圍及相等物內進行修改。

公告本

申請專利範圍

修正本

1. 一種式(1)之化合物，或其之藥學上可接受的鹽，



(1)

其中：

R^1 係選自鹵素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{1-6} 烷基、經取代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、及經取代 C_{1-6} 烷氧基；

R^4 包含化學治療部分，其中該化學治療部分係選自
 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、
 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、
 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、
 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、
 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、
 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、
 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、及 $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ ，
 其中各 R^9 係獨立地選自氯($-Cl$)、溴($-Br$)、碘($-I$)、甲基磺醯基氧基($-OSO_2CH_3$)、及三氟甲基磺醯基氧基

($-\text{OSO}_2\text{CF}_3$) ;

R^2 、 R^3 、和 R^5 中的各者係獨立地選自氫、氖、鹵素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NO}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-6} 烷基、經取代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、及經取代 C_{1-6} 烷氧基 ;

R^6 係選自羧酸 ($-\text{COOH}$)、 $-\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、及 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{H}$;

各個 R^7 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、苄基、和苯基 ;

R^8 係選自氫、氖、鹵素、 C_{1-6} 烷基、經取代 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、經取代 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 環烷基、經取代 C_{3-6} 環烷基、 C_{3-6} 環烷氧基、經取代 C_{3-6} 環烷氧基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOR}^{10}$ 、 C_{1-4} 氟烷基、及 C_{1-4} 氟烷氧基 ;

各個 R^{10} 係獨立地選自氫、氖、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 ; 及

L 是 $-(\text{X})_a-$ ，其中，

各個 X 係獨立地選自鍵 (“-”)、 $-\text{C}(\text{R}^{16})_2-$ ，其中各個 R^{16} 係獨立地選自氫、氖、鹵素、羥基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基 ; 及

a 係選自 0、1、2、3、和 4 ;

其中各取代基係獨立地選自鹵素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、及 C_{1-3} 烷基、三氟甲氧基、和三氟甲基。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中各個 R^7 係獨立地選自氫、氖、氟、羥基、和甲基。

3. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^8 係選自

氫、甲基、乙基、丙基、和異丙基。

4. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫和 C_{1-4} 烷基。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 L 係選自鍵 “-”、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、和 $-CF_2-CH_2-$ 。

6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中 R^2 、 R^3 、和 R^5 各者為氫。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，

R^1 係選自鹵素、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NO$ 、 $-CN$ 、 $-COOR^{10}$ 、 $-OH$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷硫基、 C_{1-4} 氟烷基、及 C_{1-4} 氟烷氧基；其中各個 R^{10} 係獨立地選自氫、氖、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基；及

R^5 為氫。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，

R^2 、 R^3 、和 R^5 中的各者為氫；

各個 R^7 係獨立地選自氫、甲基、羥基、和氟；

R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、環丁基、三級丁基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、和 C_{1-4} 氟烷氧基；及

L 係選自鍵 “-”、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHOH-$ 、 $-CHOH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CF_2-$ 、和 $-CF_2-$

CH₂-。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中，

R²、R³、和 R⁵ 各者為氫；

各個 R⁷ 係氫；

R⁸ 係氫；及

L 係選自鍵“-”、-CH₂-、-C(OH)H-、-CHCH₃-、
-C(CH₃)₂-、-CF₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CHCH₃-、-CHCH₃-
CH₂-、-CH₂-CHOH-、-CHOH-CH₂-、-CH₂-CF₂-、和 -CF₂-
CH₂-。

10. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中該式(1)之
化合物係選自：

3-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸
(1)；

3-胺基-3-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙酸
(2)；

3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸
(3)；

3-胺基-4-[4-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁酸
(4)；

(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁
酸(5)；

(3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丁
酸(6)；

(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲氧基-苯基]

丁酸(7)；

(3S)-3-胺基-4-[3-[雙(2-氯乙基)胺基]-2,6-二甲基-苯基]丁酸(8)；

(3S)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]-3-甲基-丁酸(9)；

[(2R)-2-胺基-3-[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]丙基]次膦酸(10)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(雙(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(11)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(雙(2-溴乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(12)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(13)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(14)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-溴乙基(2-甲基磺醯基氧基乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(15)；

(3S)-3-胺基-4-[[5-[雙(2-氯乙基)胺基]-2-甲基-苯基]胺基]-4-側氧基-丁酸(16)；

(3R)-3-胺基-5-[5-[雙(2-溴乙基)胺基]-2-甲基-苯基]戊酸(18)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙基(氯甲基)胺甲醯基)氧基-2-甲基-苯基]丁酸(19)；

(3R)-3-胺基-4-[5-[雙(2-氯乙基)胺甲醯基氧基甲基]-2-

硝基-苯基]丁酸(20)；

(3R)-3-胺基-4-[5-(2-氯乙氧基(2-氯乙基)胺基)-2-甲基-苯基]丁酸(21)；及

氧化 3-[(2R)-2-胺基-4-羥基-4-側氧基-丁基]-N,N-雙(2-氯乙基)-4-甲基-苯胺(22)；

或前述任一者之藥學上可接受的鹽。

11. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其顯出：

在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測，至少 10%之加巴噴丁(gabapentin)攝入的 LAT1/4F2hc 依賴性攝入；及

在細胞外濃度 1 mM(1 mmol/L)下所測，少於 50%之 L-白胺酸攝入的系統 A、系統 N、系統 ASC、與 LAT2/4F2hc 依賴性攝入。

12. 如申請專利範圍第 1 項之化合物，其中

R^2 、 R^3 、和 R^5 各者為氫；

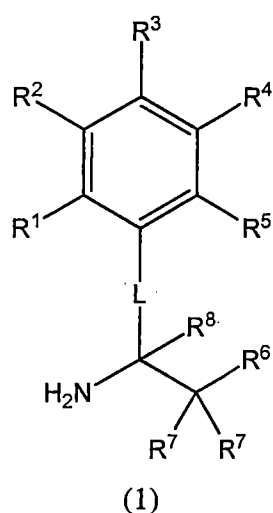
R^6 為 $-\text{COOH}$ ；

各個 R^7 為氫；

R^8 為氫；以及

L 係鍵(“-”)或 $-\text{CH}_2-$ 。

13. 一種式(1)之化合物，或其之藥學上可接受的鹽，



， 其中 ，

R^1 係選自 $-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-N^+(-O^-)(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-CH_2-N(-O-CH_2-CH_2-R^9)(-CH_2-CH_2-R^9)$ 、 $-O-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-O-N(-CH_2-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-CH_2-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、 $-O-CO-N(-CH_2-CH_2-R^9)_2$ 、和 $-CH_2-O-CO-N(-CH_2-CH_2-CH_2-R^9)_2$ ，其中各個 R^9 係獨立地選自 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 $-OSO_2CH_3$ 、和 $-OSO_2CF_3$ ；

R^2 、 R^3 、 R^4 、和 R^5 中的各者為氫；

R^6 係選自 $-COOH$ 、 $-S(O)OH$ 、及 $-P(O)(OH)H$ ；

各個 R^7 係獨立地選自氫、甲基、羥基、和氟；

R^8 係選自氫、甲基、乙基、丙基、異丙基、環丙基、丁基、異丁基、環丁基、三級丁基、羥基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷基、和 C_{1-4} 氟烷氧基；及

L 係選自鍵“-”、 $-CH_2-$ 、 $-C(OH)H-$ 、 $-CHCH_3-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CHCH_3-$ 、 $-CHCH_3-$

CH_2- 、 $-\text{CH}_2-\text{CHOH}-$ 、 $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CF}_2-$ 、和 $-\text{CF}_2-\text{CH}_2-$ 。

14. 如申請專利範圍第 13 項之化合物，其中

R^6 為 $-\text{COOH}$ ；

各個 R^7 為氫；

R^8 為氫；以及

L 係鍵 (“-”) 或 $-\text{CH}_2-$ 。

15. 一種藥學組成物，其包含如申請專利範圍第 1 項之化合物與藥學上可接受的媒劑。