



(21)申請案號：108140770

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 11 月 11 日

(51)Int. Cl. : C07D207/448(2006.01)

C07D519/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/11/12 美國

62/758,819

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

美國

(72)發明人：雷登 麥克 REARDON, MICHAEL (US)；希維 理查 A SILVA, RICHARD A.

(US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW I458722B

WO 2012/128868A1

WO 2018/140435A1

審查人員：蔡榮哲

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 37 頁

(54)名稱

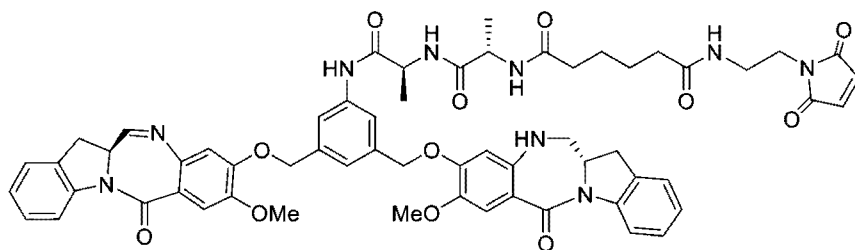
製備細胞毒性苯二氮吡衍生物之方法

(57)摘要

本發明提供製備吲哚啉并苯二氮吡二聚體化合物及其合成前驅體之新穎方法。

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

特徵化學式：



(Va)



I849000

【發明摘要】

【中文發明名稱】製備細胞毒性苯二氮吡衍生物之方法

【英文發明名稱】METHODS OF PREPARING CYTOTOXIC BENZODIAZEPINE DERIVATIVES

【中文】

本發明提供製備吲哚啉并苯二氮吡二聚體化合物及其合成前驅體之新穎方法。

【英文】

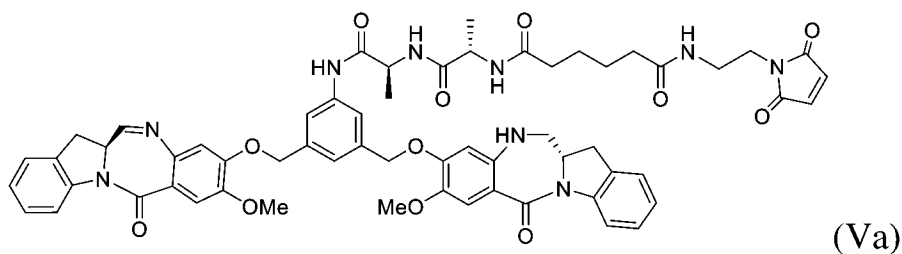
The invention provides novel methods for preparing indolinobenzodiazepine dimer compounds and their synthetic precursors.

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】製備細胞毒性苯二氮吡衍生物之方法

【英文發明名稱】METHODS OF PREPARING CYTOTOXIC BENZODIAZEPINE DERIVATIVES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於製備細胞毒性吲哚啉并苯二氮吡衍生物之新穎方法。

【先前技術】

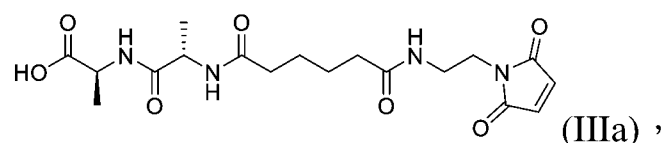
【0002】 已顯示，具有一個亞胺官能基及一個胺官能基之吲哚啉并苯二氮吡二聚體之細胞結合劑接合物與先前所揭示之具有兩個亞胺官能基之苯二氮吡衍生物相比在活體內展現高得多的治療指數(最大耐受劑量與最小有效劑量之比率)。參見例如 WO 2012/128868。先前所揭示之製造具有一個亞胺官能基及一個胺官能基之吲哚啉并苯二氮吡二聚體之方法涉及具有兩個亞胺官能基之吲哚啉并苯二氮吡二聚體的部分還原。部分還原步驟一般導致形成完全還原之副產物及未反應之起始物質，此需要繁瑣之純化步驟且得到低產率。

【0003】 因此，需要製備吲哚啉并苯二氮吡二聚體之改善方法，其更有效且適合於大規模製造過程。

【發明內容】

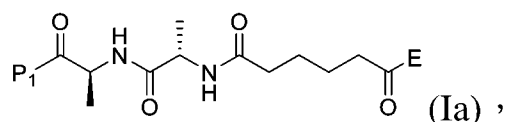
【0004】 本發明提供製備吲哚啉并苯二氮吡二聚體化合物及其合成前驅體之新方法。

【0005】 在一個實施方案中，本發明提供一種製備式(IIIa)化合物或其鹽之方法：

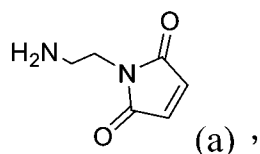


該方法包括以下步驟：

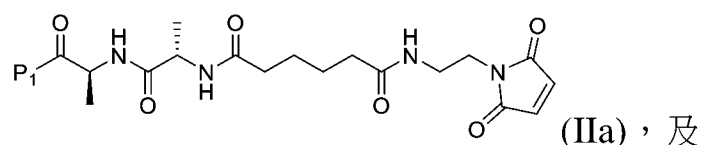
(a) 使式(Ia)化合物：



或其鹽，與式(a)化合物：

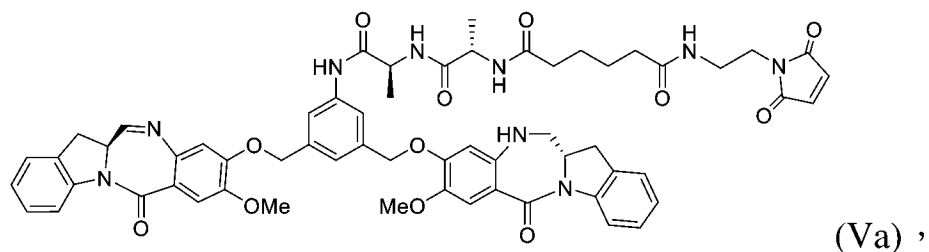


或其鹽反應，以形成式(IIa)化合物：



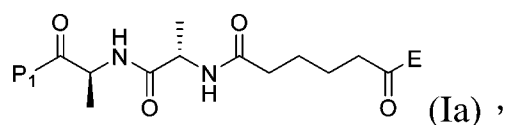
(b) 使式(IIa)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(IIIa)化合物或其鹽，其中 E 為 -OH、鹵基，或 -C(=O)E₁ 為活化酯；且 P₁ 為羧酸保護基。

【0006】 在另一個實施方案中，本發明提供一種製備式(Va)化合物之方法：

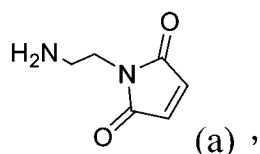


該方法包括以下步驟：

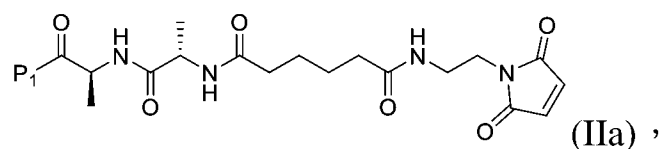
(a) 使式(Ia)化合物：



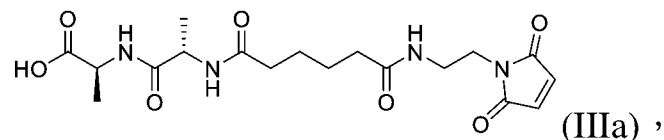
或其鹽，與式(a)化合物：



或其鹽反應，以形成式(IIa)化合物：

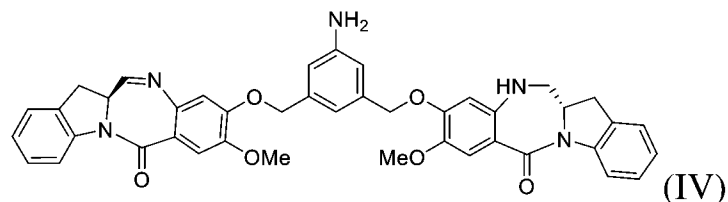


(b) 使式(IIa)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(IIIa)化合物：



或其鹽；及

(c) 使式(IIIa)化合物與式(IV)化合物反應：



以形成式(Va)化合物，其中 E 為-OH、鹵基，或-C(=O)E₁ 為活化酯；且 P₁ 為羧酸保護基。

【實施方式】

相關申請案

【0007】 本申請案依據 35 U.S.C. § 119(e)主張 2018 年 11 月 12 日申請之美國臨時申請案第 62/758,819 號之申請日權益。上述所提及之申請案的全部內容以引用之方式併入本文中。

【0008】 現將詳細參考本發明之某些實施方案，其實例在伴隨之結構及式中說明。儘管本發明將與所列舉之實施方案聯合描述，但將瞭解，所列舉之實施方案不欲將本發明限於彼等實施方案。相反地，本發明意欲涵蓋可包括於如申請專利範圍所界定之本發明範疇內的所有替代物、修改及等效物。熟習此項技術者將識別與本文所述之彼等類似或等效之許多方法及材料，其可用於本發明之實施中。

【0009】 應瞭解，除非明確否認或不適當，否則本文所述之實施方案中之任一者可與本發明之一或多個其他實施方案組合。實施方案之組合不限於經由多個獨立申請專利範圍項所主張之彼等特定組合。

定義

【0010】 如本文所用之「**烷基**」係指飽和直鏈或支鏈單價烴基。在較佳實施方案中，直鏈或支鏈烷基具有三十個或更少碳原子(例如，對於直鏈烷基為 C_1-C_{30} 且對於支鏈烷基為 C_3-C_{30})，且更佳具有二十個或更少碳原子。甚至更佳地，直鏈或支鏈烷基具有十個或更少碳原子(亦即，對於直鏈烷基為 C_1-C_{10} 且對於支鏈烷基為 C_3-C_{10})。在其他實施方案中，直鏈或支鏈烷基具有六個或更少碳原子(亦即，對於直鏈烷基為 C_1-C_6 或對於支鏈烷基為 C_3-C_6)。烷基之實例包括但不限於甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、1-丁基、2-甲基-1-丙基、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、2-丁基、2-甲基-2-丙基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、2-甲基-2-丁基、3-甲基-2-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-1-丁基、1-己基、2-己基、3-己基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、3-甲基-3-戊基、2-甲基-3-戊基、2,3-二甲基-2-丁基、3,3-二甲基-2-丁基、1-庚基、1-辛基及其類似基團。此外，如本說明書、實施例及申請專利範圍通篇所用之術語「烷基」意欲包括「未經取代之烷基」與「經取代之烷基」，後者係指具有置換烴主鏈之一或多個碳上之氫的取代基之烷基部分。如本文所用之(C_x-C_{xx})烷基或 C_{x-xx} 烷基意指具有 $x-xx$ 個碳原子之直鏈或支鏈烷基。

【0011】 如本文所用之「**活化酯**」係指易於由烴基或胺基置換之酯基。例示性活化酯包括但不限於 N-烴基丁二醯亞胺酯、硝基苯基(例如 2-硝基苯基或 4-硝基苯基)酯、二硝基苯基(例如 2,4-二硝基苯基)酯、磺基-四氟苯基(例如 4-磺基-2,3,5,6-四氟苯基)酯、五氟苯基酯、硝基吡啶基(例如 4-硝基吡啶基)酯、三氟乙酸酯及乙酸酯。

【0012】 術語「**鹵基**」係指 F、Cl、Br 或 I。在一個實施方案中，鹵基為 Cl。在一個實施方案中，鹵基為 Br。在一個實施方案中，鹵基為 I。在一個實施方案中，鹵基為 F。

【0013】 術語「**化合物**」意欲包括結構或式或其任何衍生物已在本發明中揭示或者結構或式或其任何衍生物已以引用之方式併入的化合物。該術語亦包括立體異構體、幾何異構體或互變異構體。在本申請案中所述的本發明之某些態樣中對「**立體異構體**」、「**幾何異構體**」、「**互變異構體**」、「**鹽**」之特定敘述不應解釋為在本發明之其他態樣中使用術語「**化合物**」而未敘述此等其他形式之情況下有意省略此等形式。

【0014】 給定基團之術語「**前驅體**」係指可藉由任何去保護、化學修飾或偶合反應得到彼基團之任何基團。

【0015】 術語「**掌性**」係指具有鏡像搭配物之不重疊特性之分子，而術語「**非掌性**」係指在鏡像搭配物上重疊之分子。

【0016】 術語「**立體異構體**」係指具有相同化學組成及連接性，但在空間上原子之不同定向不可藉由繞單鍵旋轉而相互轉換之化合物。

【0017】 「**非對映體**」係指具有兩個或更多個掌性中心且其分子不為彼此之鏡像的立體異構體。非對映體具有不同物理特性，例如熔點、沸點、光譜特性及反應性。非對映體之混合物可在諸如結晶、電泳及層析之高解析度分析程序下分離。

【0018】 「**對映體**」係指化合物之兩個立體異構體，其為彼此之不重疊鏡像。

【0019】 本文所用之立體化學定義及規約一般遵循 S. P. Parker 編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 以及 Eliel, E. 及 Wilen, S., 「Stereochemistry of Organic Compounds」, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。本發明之化合物可含有不對稱或掌性中心，且因此以不同立體異構形式存在。本發明化合物之所有立體異構形式，包括但不限於非對映體、對映體及阻轉異構體以及其混合物，諸如外消旋混合物，意欲構成本發明之一部分。許多有機化合物以光學活性形式存在，亦即，其具有

使平面偏振光之平面旋轉的能力。在描述光學活性化合物中，字首 **D** 及 **L** 或 **R** 及 **S** 用於表示分子繞其掌性中心之絕對構型。字首 **d** 及 **l** 或 **(+)** 及 **(-)** 用於指定化合物使平面偏振光旋轉之符號，其中 **(-)** 或 **l** 意謂化合物為左旋的。以 **(+)** 或 **d** 為字首之化合物為右旋的。對於給定之化學結構，此等立體異構體除其為彼此之鏡像外皆相同。特定立體異構體亦可稱作對映體，且此類異構體之混合物常稱為對映體混合物。50:50 對映體混合物稱作外消旋混合物或外消旋體，其可在化學反應或過程中尚不存在立體選擇或立體特異性之情況下出現。術語「外消旋混合物」及「外消旋體」係指無光學活性之兩個對映體種類之等莫耳混合物。

【0020】 術語「**互變異構體**」或「**互變異構形式**」係指不同能量之結構異構體，其經由低能量障壁可相互轉換。舉例而言，質子互變異構體(亦稱為質子轉移互變異構體)包括經由質子遷移而相互轉換，諸如酮-烯醇及亞胺-烯胺異構。價鍵互變異構體包括藉由一些鍵結電子之重組而相互轉換。

【0021】 術語「**保護基**」或「**保護部分**」係指通常用於在與化合物、其衍生物或其接合物上之其他官能基反應的同時，阻斷或保護特定官能基之取代基。

【0022】 「**羧酸保護基**」為連接至羰基之取代基，其阻斷或保護化合物中之羧酸官能基。此類基團在此項技術中為熟知的(參見例如 P. Wuts 及 T. Greene, 2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 5 章, J. Wiley & Sons, NJ)。適合之羧酸保護基包括但不限於烷酯(例如甲酯或三級丁酯)、苯甲酯、硫酯(例如三級丁基硫酯)、矽烷酯(例如三甲基矽烷酯)、9-芴基甲酯、(2-三甲基矽烷基)乙氧基甲酯、2-(三甲基矽烷基)乙酯、二苯基甲酯或噁唑啉。在某些實施方案中，羧酸保護基為甲酯、三級丁酯、苯甲酯或三甲基矽烷酯。在某些實施方案中，羧酸保護基為三級丁酯。

【0023】 如本文所用之「**羧酸去保護劑**」係指能夠使羧酸保護基裂解以形成游離羧酸之試劑。此類試劑在此項技術中為熟知的(參見例如 P. Wuts 及 T. Greene,

2007, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第 5 章, J. Wiley & Sons, NJ)且視所用羧酸保護基而定。舉例而言，當羧酸保護基為三級丁酯時，其可用酸裂解。在某個實施方案中，羧酸去保護劑為三氟乙酸。

【0024】 如本文所用之「**醇活化劑**」係指增加羥基之反應性，從而使羥基成為更好的脫離基之試劑。此類醇活化劑之實例包括對甲苯磺醯氯、亞硫醯氯、三氟甲磺酸酐、甲磺醯氯、甲磺酸酐、三苯基膦、醯氯、4-二甲胺基吡啶及其他。在某些實施方案中，醇活化劑為亞硫醯氯。在某個實施方案中，醇活化劑為三苯基膦。

【0025】 如本文所用之片語「**鹽**」係指本發明化合物之有機或無機鹽。例示性鹽包括但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、丁二酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽「甲磺酸鹽」、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(亦即，1,1'-亞甲基-雙(2-羥基-3-萘甲酸鹽))、鹼金屬(例如鈉及鉀)鹽、鹼土金屬(例如鎂)鹽及銨鹽。鹽可涉及包括另一種分子，諸如乙酸根離子、丁二酸根離子或其他相對離子。相對離子可為穩定母體化合物上之電荷的任何有機或無機部分。此外，鹽在其結構中可具有多於一個荷電原子。多個荷電原子為鹽之一部分的情況可具有多個相對離子。因此，鹽可具有一或多個荷電原子及/或一或多個相對離子。

【0026】 若本發明之化合物為鹼，則可藉由此項技術中可用之任何適合方法來製備所需鹽，例如，用以下酸處理游離鹼：無機酸，諸如鹽酸、氫溴酸、硫酸、硝酸、甲烷磺酸、磷酸及其類似物；或有機酸，諸如乙酸、順丁烯二酸、丁二酸、苦杏仁酸、反丁烯二酸、丙二酸、丙酮酸、草酸、乙醇酸、水楊酸；

哌喃糖基酸(pyranosidyl acid)，諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸； α 羥基酸，諸如檸檬酸或酒石酸；胺基酸，諸如天冬胺酸或麩胺酸；芳族酸，諸如苯甲酸或桂皮酸；磺酸，諸如對甲苯磺酸或乙烷磺酸，或其類似物。

【0027】 若本發明之化合物為酸，則可藉由任何適合方法製備所需鹽，例如，用以下無機或有機鹼處理游離酸：諸如胺(一級、二級或三級)、鹼金屬氫氧化物或鹼土金屬氫氧化物，或其類似物。適合鹽之說明性實例包括但不限於來源於以下之有機鹽：胺基酸，諸如甘胺酸及精胺酸；氨；一級、二級及三級胺；及環胺，諸如哌啶、嗎啉及哌嗪；及來源於以下之無機鹽：鈉、鈣、鉀、鎂、錳、鐵、銅、鋅、鋁及鋰。

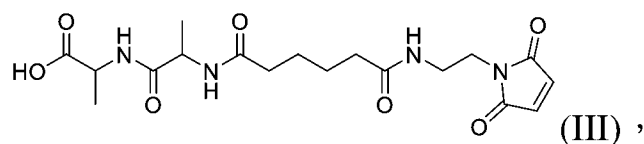
【0028】 在某些實施方案中，鹽為醫藥學上可接受之鹽。片語「**醫藥學上可接受**」指示物質或組合物必須與構成調配物之其他成分及/或用其治療之哺乳動物化學上及/或毒理學上相容。

【0029】 如本文所用之體積量(V)意指溶劑體積(mL)對比化合物重量(g)之比率。舉例而言，40 體積量意謂每 1 g 化合物使用 40 mL 溶劑。

本發明之方法

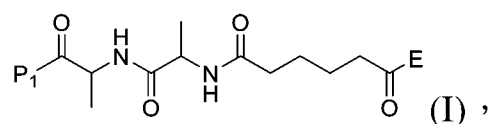
【0030】 本發明提供製備吲哚啉并苯二氮呋二聚體化合物及前驅體之新穎合成方法。

【0031】 在第一個實施方案中，本發明提供一種製備式(III)化合物或其鹽之方法：

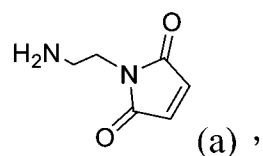


該方法包括以下步驟：

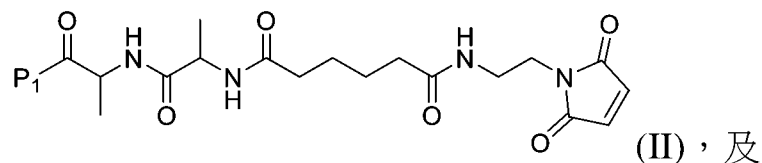
(a) 使式(I)化合物：



或其鹽，與式(a)化合物：

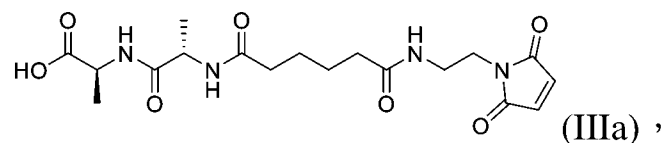


或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)反應，以形成式(II)化合物：



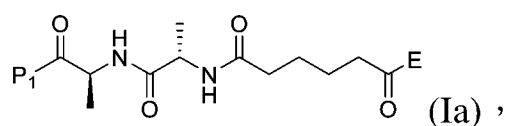
(b) 使式(II)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(III)化合物，其中 E 為-OH、鹵基，或-C(=O)E 為活化酯；且 P₁ 為羧酸保護基。

【0032】 在第一個特定實施方案中，本發明提供一種製備式(IIIa)化合物或其鹽之方法：

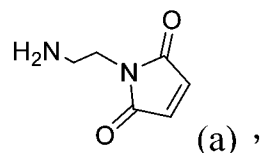


該方法包括以下步驟：

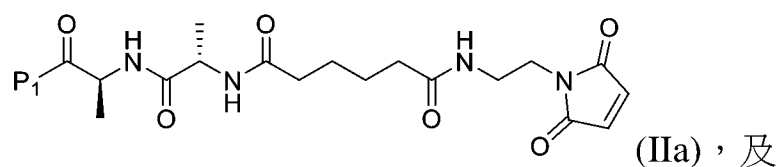
(a) 使式(Ia)化合物：



或其鹽，與式(a)化合物：

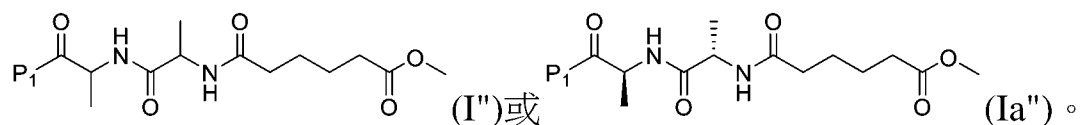


或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)反應，以形成式(IIa)化合物：



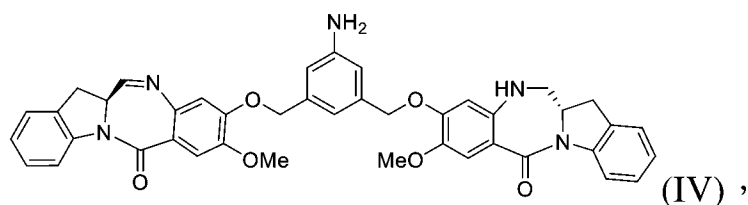
(b) 使式(IIa)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(IIIa)化合物，其中 E 為-OH、鹵基，或-C(=O)E₁ 為活化酯；且 P₁ 為羧酸保護基。

【0033】 在一個實施方案中，對於第一個實施方案或第一個特定實施方案中所述之方法，E 為-OH 且式(I)或(Ia)化合物係藉由式(I')或(Ia'')化合物之水解製備：

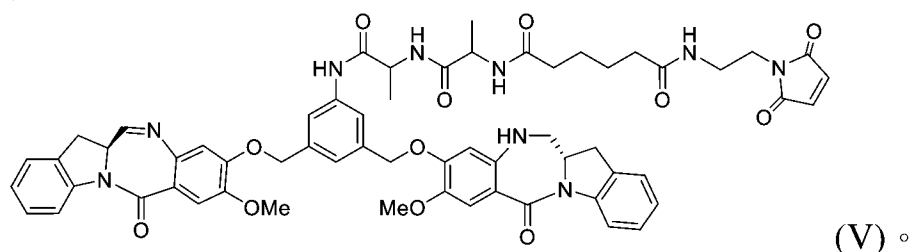


【0034】 在特定實施方案中，水解係在鹼存在下進行。在另一個特定實施方案中，鹼係選自 LiOH、KOH、NaOH。在又一個特定實施方案中，鹼為 LiOH。

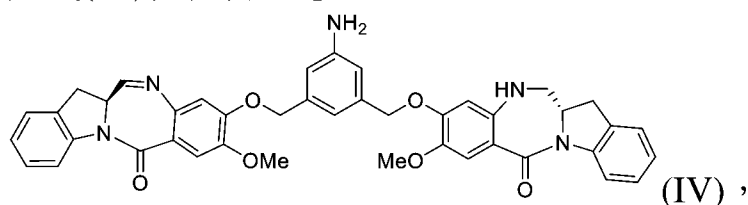
【0035】 在第二個實施方案中，第一個實施方案之方法進一步包括使式(III)化合物與式(IV)化合物反應：



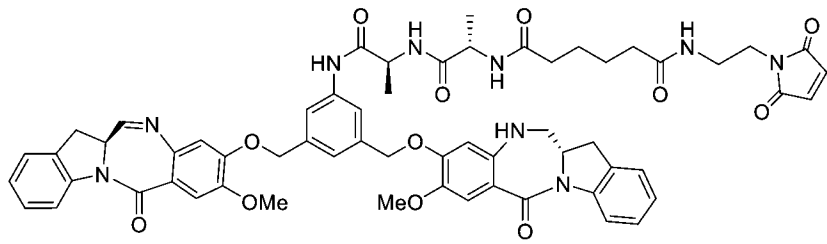
以形成式(V)化合物：



【0036】 在第二個特定實施方案中，第一個特定實施方案之方法進一步包括使式(IIIa)化合物與式(IV)化合物反應：

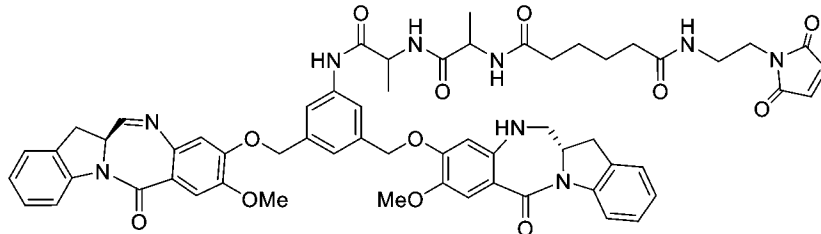


以形成式(Va)化合物：



(Va)。

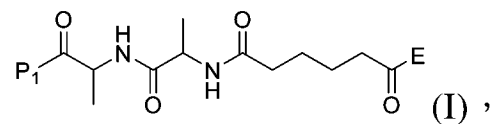
【0037】 在第三個實施方案中，本發明提供一種製備式(V)化合物之方法：



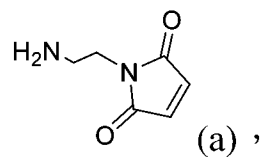
(V)。

該方法包括以下步驟：

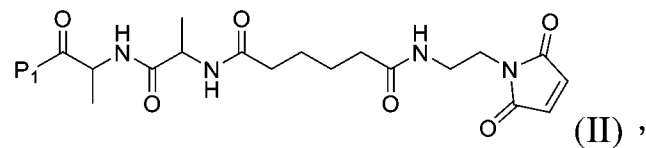
(a) 使式(I)化合物：



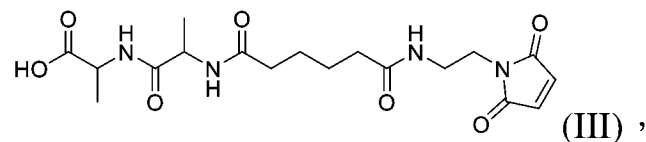
或其鹽，與式(a)化合物：



或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)反應，以形成式(II)化合物：

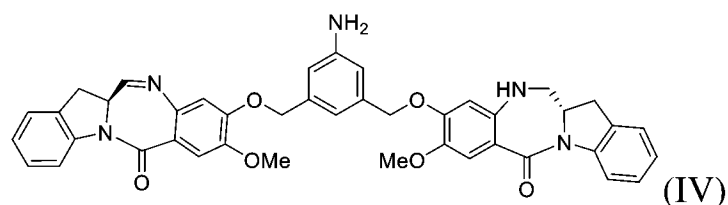


(b) 使式(II)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(III)化合物：



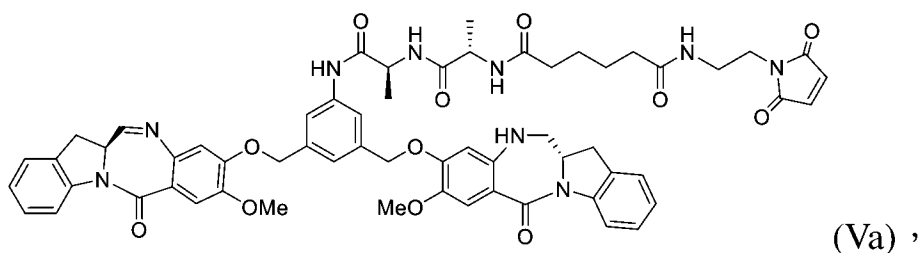
或其鹽；及

(c) 使式(III)化合物與式(IV)化合物反應：



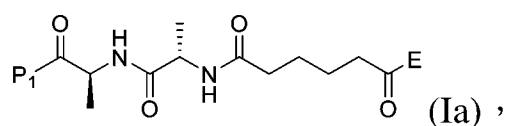
以形成式(V)化合物，其中 E 為-OH、鹵基，或-C(=O)E₁ 為活化酯；且 P₁ 為羧酸保護基。

【0038】 在第三個特定實施方案中，本發明提供一種製備式(Va)化合物之方法：

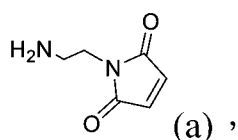


該方法包括以下步驟：

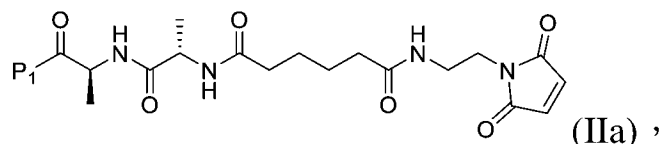
(a) 使式(Ia)化合物：



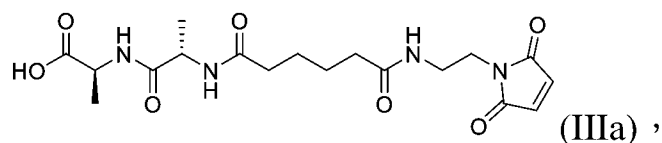
或其鹽，與式(a)化合物：



或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)反應，以形成式(IIa)化合物：

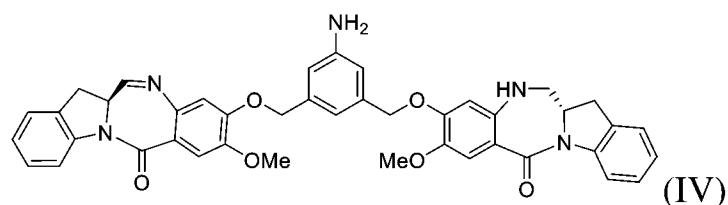


(b) 使式(IIa)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(IIIa)化合物：



或其鹽；及

(c) 使式(IIIa)化合物與式(IV)化合物反應：



以形成式(Va)化合物，其中 E 為 -OH、鹵基，或 -C(=O)E₁ 為活化酯；且 P₁ 為羧酸保護基。

【0039】 在第四個實施方案中，對於第一個、第二個或第三個實施方案或第一個、第二個或第三個特定實施方案中所述之方法，P₁ 可為此項技術中已知之任何適合之羧酸保護基。在一個實施方案中，羧酸保護基包括但不限於烷酯(例如甲酯或三級丁酯)、苯甲酯、硫酯(例如三級丁基硫酯)、矽烷酯(例如三甲基矽烷酯)、9-芡基甲酯、(2-三甲基矽烷基)乙氧基甲酯、2-(三甲基矽烷基)乙酯、二苯基甲酯或噁唑啉。在特定實施方案中，羧酸保護基為甲酯、三級丁酯、苯甲酯或三甲基矽烷酯，亦即，P₁ 為 -OMe、-O^tBu、-OBn、-O-矽烷基(例如 -OSi(Me)₃)。在另一個特定實施方案中，羧酸保護基為三級丁酯，亦即，P₁ 為 -O^tBu。

【0040】 在第五個實施方案中，對於第一個、第二個、第三個或第四個實施方案或第一個、第二個或第三個特定實施方案中所述之方法，E 為 -OH，且式(I)或(Ia)化合物或其鹽與式(a)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之間的反應係在活化劑存在下進行；且其餘變數如第一個、第二個、第三個或第四個實施方案或第一個、第二個或第三個特定實施方案中所述。

【0041】 在特定實施方案中，活化劑為 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物、碳化二亞胺(例如 N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)或 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(EDC))、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、脲鎗(uronium)、活化酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氫喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氫喹啉或氯甲酸烷酯。

【0042】 在另一個特定實施方案中，活化劑為 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜

三磷烷 2,4,6-三氧化物。在更特定實施方案中，活化劑為 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物(T3P)。

【0043】 在又一個特定實施方案中，活化劑為 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎊 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑或 1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-醇(HOAt)、2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物、碳化二亞胺、脲鎊、活化酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氫喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氫喹啉或氯甲酸烷酯，或其組合。

【0044】 在另一個特定實施方案中，活化劑為 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎊 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)。在更特定實施方案中，活化劑為 HATU 及 HOAt。

【0045】 在式(I)或(Ia)化合物或其鹽與式(a)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之間的反應中可使用任何適含量之活化劑。在一個實施方案中，在反應中使用相對於式(I)或(Ia)化合物之量介於 1.0 與 5.0 莫耳當量之間的活化劑(例如 HATU)。在特定實施方案中，使用 1.0-2.0、1.2-1.7 或 1.3-1.6 當量之 HATU。在特定實施方案中，使用 1.2、1.3、1.4、1.5、1.6 或 1.7 當量之 HATU。在更特定實施方案中，使用 1.5 當量之 HATU。

【0046】 在一個實施方案中，式(I)或(Ia)化合物或其鹽與式(a)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之間的反應係在鹼存在下進行。在一個實施方案中，鹼為非親核性鹼。例示性非親核性鹼包括但不限於三乙胺、咪唑、二異丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、二甲基甲醯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或四甲基哌啶。在特定實施方案中，鹼為三乙胺或二異丙基乙胺。在另一個特定實施方案中，鹼為二異丙基乙胺。

【0047】 在另一個實施方案中，式(I)或(Ia)化合物或其鹽與式(a)化合物或其鹽

(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之間的反應係在上文所述之活化劑及上文所述之鹼存在下進行。在特定實施方案中，反應係在 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物作為活化劑及三乙胺或二異丙基乙胺作為鹼存在下進行。在另一個特定實施方案中，反應係在 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物(T3P)及二異丙基乙胺存在下進行。在另一個特定實施方案中，反應係在 HATU 及 HOAt 作為活化劑及二異丙基乙胺作為鹼存在下進行。

【0048】 式(I)或(Ia)化合物或其鹽與式(a)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之間的反應可在任何適合之有機溶劑中進行。在一個實施方案中，反應係在二氯甲烷中進行。

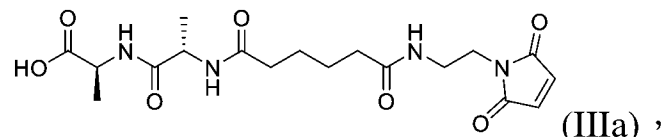
【0049】 在另一個實施方案中，式(I)或(Ia)化合物或其鹽與式(a)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之間的反應係在惰性氣氛下進行。在特定實施方案中，惰性氣氛係藉由使反應溶液脫氣且用氮氣或氬氣吹掃反應容器來達成。

【0050】 式(I)或(Ia)化合物或其鹽與式(a)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之間的反應可在適合溫度下進行。在一些實施方案中，反應係在介於 0°C 與 50°C 之間、介於 5°C 與 50°C 之間、介於 10°C 與 50°C 之間、介於 10°C 與 40°C 之間、介於 10°C 與 30°C 之間或介於 15°C 與 25°C 之間的溫度下進行。在更特定實施方案中，反應係在 $20 \pm 3^\circ\text{C}$ 下進行。

【0051】 在第六個實施方案中，對於第一個、第二個、第三個、第四個或第五個實施方案或第一個、第二個或第三個特定實施方案中所述之方法，任何適合之羧酸保護基可用於步驟(b)中。可使用之適合去保護劑視羧酸保護基之身分而定。舉例而言，當 P_1 為 $-\text{O}^t\text{Bu}$ 時，保護基可藉由用酸、鹼或適合之還原劑處理而移除。在某些實施方案中，酸可用於移除三級丁酯保護基。例示性酸包括但不限於甲酸、乙酸、三氟乙酸、鹽酸及磷酸。在特定實施方案中，三氟乙酸用作羧酸去保護劑。

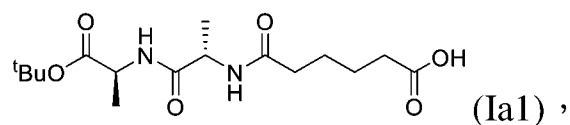
【0052】 在一個實施方案中，去保護反應可在任何適合之有機溶劑中進行。例示性有機溶劑包括但不限於 DMF、CH₂Cl₂、二氯乙烷、THF、二甲基乙醯胺、甲醇、乙醇等。在特定實施方案中，去保護反應係在二氯甲烷中進行。

【0053】 在第七個實施方案中，本發明提供一種製備式(IIIa)化合物之方法：

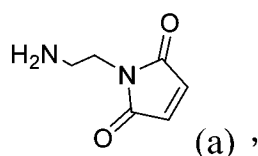


該方法包括以下步驟：

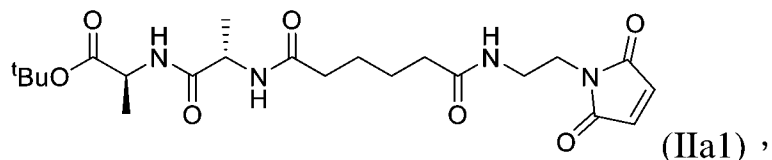
(a) 在活化劑存在下使式(Ia1)化合物：



與式(a)化合物：

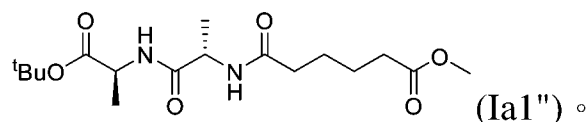


或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)反應，以形成式(IIa1)化合物：



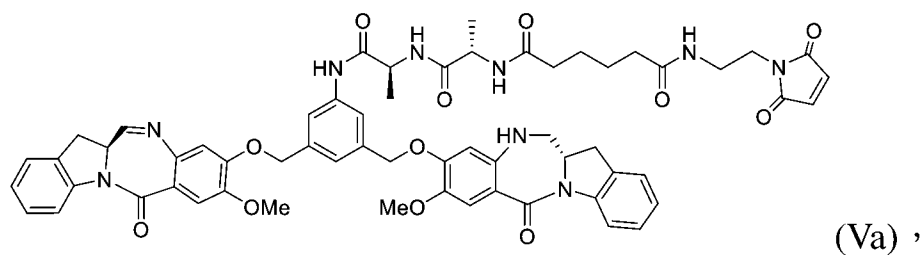
(b) 使式(IIa1)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(IIIa)化合物。

【0054】 在一個實施方案中，對於第七個實施方案中所述之方法，式 Ia1 化合物係藉由式(Ia1'')化合物之水解製備：



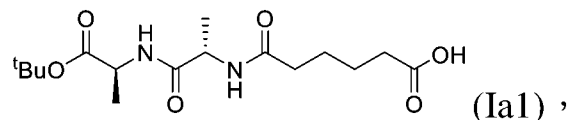
【0055】 在特定實施方案中，水解係在鹼存在下進行。在另一個特定實施方案中，鹼係選自 LiOH、KOH、NaOH。在又一個特定實施方案中，鹼為 LiOH。

【0056】 在第八個實施方案中，本發明提供一種製備式(Va)化合物之方法：

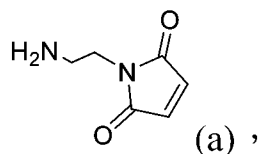


該方法包括以下步驟：

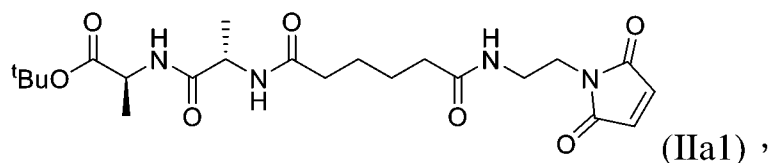
(a) 在活化劑存在下使式(Ia1)化合物：



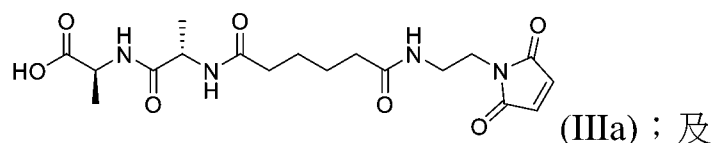
與式(a)化合物：



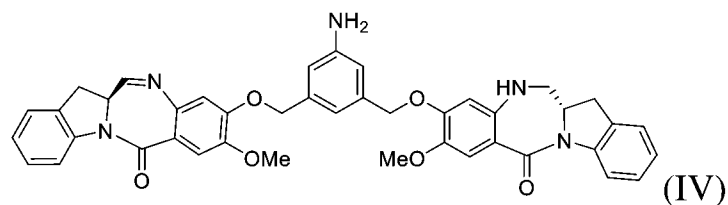
或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)反應，以形成式(IIa1)化合物：



(b) 使式(IIa1)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(IIIa)化合物：



(c) 使式(IIIa)化合物與式(IV)化合物反應：



以形成式(Va)化合物。

【0057】 在第九個實施方案中，對於第七個或第八個實施方案之方法，步驟(a)中式(Ia1)化合物與式(a)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之反應係在2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷-2,4,6-三氧化物(T3P)作為步驟(a)中之活化

劑存在下進行。在另一個實施方案中，步驟(a)中式(Ia1)化合物與式(a)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之反應可在鹼存在下進行。在一個實施方案中，鹼為三甲胺或二異丙基乙胺。在特定實施方案中，步驟(a)中式(Ia1)化合物與式(a)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之反應可在 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷-2,4,6-三氧化物(T3P)作為活化劑及二異丙基乙胺作為鹼存在下進行。在一個實施方案中，反應可在二氯甲烷中進行。

【0058】 在第十個實施方案中，對於第七個、第八個或第九個實施方案中所述之方法，步驟(b)中之羧酸去保護劑為三氟乙酸(TFA)。在一個實施方案中，去保護反應係在二氯甲烷中進行。

【0059】 在第十一個實施方案中，對於第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個或第十個實施方案或第二個或第三個特定實施方案中所述之方法，式(III)或(IIIa)化合物或其鹽與式(IV)化合物或其鹽之間的反應係在活化劑存在下進行；且其餘變數如第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第七個、第八個、第九個或第十個實施方案或第二個或第三個特定實施方案中所述。

【0060】 在特定實施方案中，活化劑為 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物、1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)、1-羥基-7-氮雜苯并三唑或 1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-醇(HOAt)、碳化二亞胺(例如 N,N'-二環己基碳化二亞胺(DCC)或 1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳化二亞胺(EDC))、1,1'-羰基二咪唑(CDI)、脲鎂、活化酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氫喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氫喹啉或氯甲酸烷酯，或其組合。

【0061】 在另一個特定實施方案中，活化劑為 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎂 3-氧化物六氟磷酸鹽(HATU)。在更特定實施方

案中，活化劑為 HATU 及 HOAt。

【0062】 在式(III)或(IIIa)化合物或其鹽與式(IV)化合物或其鹽之間的反應中可使用任何適含量之活化劑。在一個實施方案中，在反應中使用相對於式(IV)化合物之量介於 1.0 與 5.0 莫耳當量之間的 HATU。在特定實施方案中，使用 1.0-2.0、1.2-1.7 或 1.3-1.6 當量之 HATU。在特定實施方案中，使用 1.2、1.3、1.4、1.5、1.6 或 1.7 當量之 HATU。在更特定實施方案中，使用 1.5 當量之 HATU。

【0063】 在另一個實施方案中，在式(III)或(IIIa)化合物或其鹽與式(IV)化合物或其鹽之間的反應中使用相對於式(IV)化合物之量介於 0.1 與 1.0 莫耳當量之間的 HOAt。在特定實施方案中，使用 0.2-0.8、0.3-0.7 或 0.4-0.6 當量之 HOAt。在另一個特定實施方案中，使用 0.3、0.4、0.5、0.6 或 0.7 當量之 HOAt。在更特定實施方案中，使用 0.5 當量之 HOAt。

【0064】 在一個實施方案中，式(III)或(IIIa)化合物或其鹽與式(IV)化合物或其鹽之間的反應係在鹼存在下進行。在一個實施方案中，鹼為非親核性鹼。例示性非親核性鹼包括但不限於三乙胺、咪唑、二異丙基乙胺、吡啶、2,6-二甲基吡啶、二甲基甲醯胺、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或四甲基吡啶。在特定實施方案中，鹼為三乙胺或二異丙基乙胺。在另一個特定實施方案中，鹼為二異丙基乙胺。

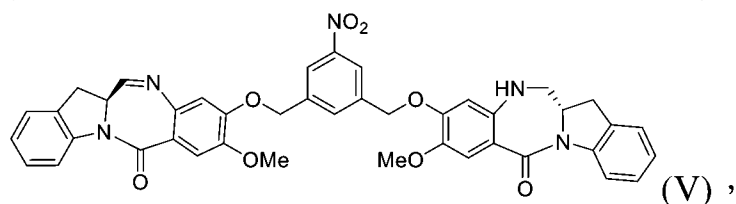
【0065】 在另一個實施方案中，式(III)或(IIIa)化合物或其鹽與式(IV)化合物或其鹽之間的反應係在上文所述之活化劑及上文所述之鹼存在下進行。在特定實施方案中，反應係在 HATU 及 HOAt 作為活化劑及二異丙基乙胺作為鹼存在下進行。

【0066】 在另一個實施方案中，式(III)或(IIIa)化合物或其鹽與式(IV)化合物或其鹽之間的反應係在惰性氣氛下進行。在特定實施方案中，惰性氣氛係藉由使反應溶液脫氣且用氮氣或氬氣吹掃反應容器來達成。

【0067】 式(III)或(IIIa)化合物或其鹽與式(IV)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽或三氟乙酸鹽)之間的反應可在任何適合之有機溶劑中進行。在一個實施方案中，反應係在二氯甲烷中進行。

【0068】 式(III)或(IIIa)化合物或其鹽與式(IV)化合物或其鹽(例如鹽酸鹽、三氟乙酸鹽)之間的反應可在適合溫度下進行。在一些實施方案中，反應係在介於 0°C 與 50°C 之間、介於 5°C 與 50°C 之間、介於 10°C 與 50°C 之間、介於 10°C 與 40°C 之間、介於 10°C 與 30°C 之間或介於 15°C 與 25°C 之間的溫度下進行。在更特定實施方案中，反應係在 20°C 下進行。

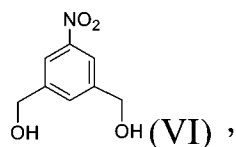
【0069】 在第十一個實施方案中，對於第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第八個、第九個或第十個實施方案或第 2 個或第 3 個特定實施方案中所述之方法，式(IV)化合物可藉由包括以下步驟之方法製備：使式(V)化合物：



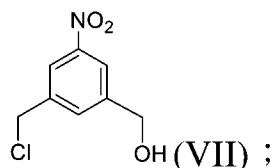
與還原劑反應以形成式(IV)化合物。

【0070】 在第十二個實施方案中，對於第二個、第三個、第四個、第五個、第六個、第八個、第九個或第十個實施方案或第 2 個或第 3 個特定實施方案中所述之方法，中所述之方法，式(IV)化合物可藉由包括以下步驟之方法製備：

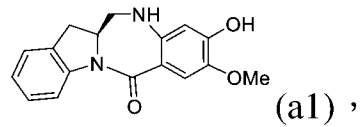
1) 使式(VI)化合物：



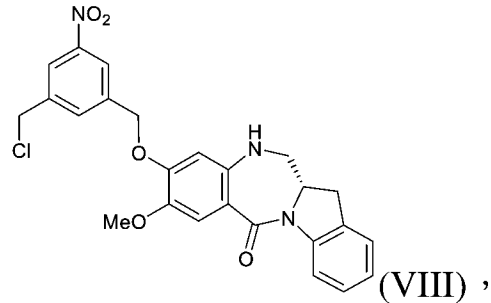
與鹽酸在甲苯中反應以形成式(VII)化合物：



2) 使式(VII)化合物與式(a1)單體化合物反應，

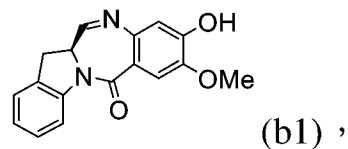


以形成式(VIII)化合物：

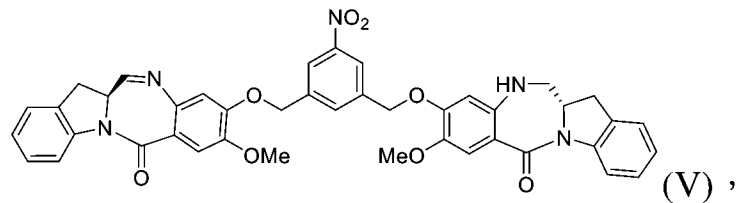


或其鹽；

3) 使式(VIII)化合物或其鹽與式(b1)單體化合物反應：



以形成式(V)化合物：



或其鹽；及

4) 使式(V)化合物或其鹽與還原劑反應以形成式(IV)化合物。

【0071】 在一個實施方案中，對於第十一個或第十二個實施方案中所述之方法，可使硝基(-NO₂)基團轉化成胺(-NH₂)基團之任何適合還原劑可用於使式(V)化合物轉化成式(IV)化合物。在一個實施方案中，還原試劑係選自由以下組成之群：氫氣、亞硫酸氫鈉、硫化鈉、氯化亞錫、氯化鈦(II)、鋅、鐵及碘化鈔。在另一個實施方案中，還原試劑為 Fe/NH₄Cl、Fe/NH₄Cl、Zn/NH₄Cl、FeSO₄/NH₄OH 或海綿鎳(Sponge Nickel)。在特定實施方案中，還原劑為 Fe/NH₄Cl。

【0072】 在一個實施方案中，對於第十二個實施方案中所述之方法中之步驟

1), 使式(VI)化合物與濃鹽酸反應以形成式(VII)化合物。

【0073】 在另一個實施方案中，對於第十二個實施方案中所述之方法中之步驟 2)，在醇活化劑及偶氮二甲酸酯存在下使式(VII)化合物與式(a1)單體化合物反應。在特定實施方案中，醇活化劑為三丁基磷或三苯基磷。在另一個特定實施方案中，偶氮二甲酸酯為偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)及偶氮二甲酸二三級丁酯(DTAD)。在另一個特定實施方案中，醇活化劑為三丁基磷或三苯基磷，且偶氮二甲酸酯為偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)、偶氮二甲酸二異丙酯(DIAD)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(ADDP)及偶氮二甲酸二三級丁酯(DTAD)。在甚至更特定實施方案中，醇活化劑為三丁基磷且偶氮二甲酸酯為 DIAD。在另一個更特定實施方案中，醇活化劑為三苯基磷且偶氮二甲酸酯為 DIAD。在一個實施方案中，在混合式(VII)化合物、式(a1)單體化合物及偶氮二甲酸酯之後添加三苯基磷。在甚至更特定實施方案中，在混合式(VII)化合物、式(a1)單體化合物及 DIAD 之後添加三苯基磷。

【0074】 在一個實施方案中，對於第十二個實施方案中所述之方法中之步驟 3)，式(VIII)化合物與式(b1)單體化合物之間的反應係在鹼存在下進行。在一個實施方案中，鹼為碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銻、氫化鈉或氫化鉀。在特定實施方案中，鹼為碳酸鉀。在另一個實施方案中，式(VIII)化合物與式(b1)單體化合物之間的反應進一步包括碘化鉀。在特定實施方案中，式(VIII)化合物與式(b1)單體化合物之間的反應係在碳酸鉀及碘化鉀存在下進行。

【0075】 本文及以下實施例中所引用之所有參考文獻以其全文引用之方式明確併入。

實施例

【0076】 以下溶劑、試劑、保護基、部分及其他命名可由其括號中之縮寫來提及：

eq = 莫耳當量

V = 體積

DCM 或 CH_2Cl_2 = 二氯甲烷

DIEA 或 DIPEA = N,N-二異丙基乙胺

g = 公克

LCMS = 液相層析質譜法

min = 分鐘

mg = 毫克

mL = 毫升

mmol = 毫莫耳

MS = 質譜法

tBME 或 MTBE = 甲基三級丁基醚

NMR = 核磁共振光譜法

T3P = 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物

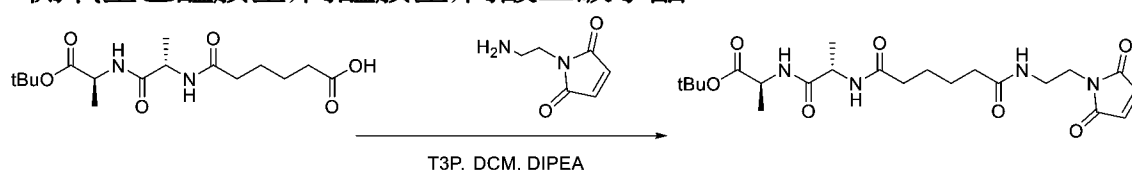
TFA = 三氟乙酸

ACN = 乙腈

HATU = 1-[雙(二甲胺基)亞甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎘 3-氧化物六氟磷酸鹽

HAOt = 1H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-1-醇或 1-羥基-7-氮雜苯并三唑

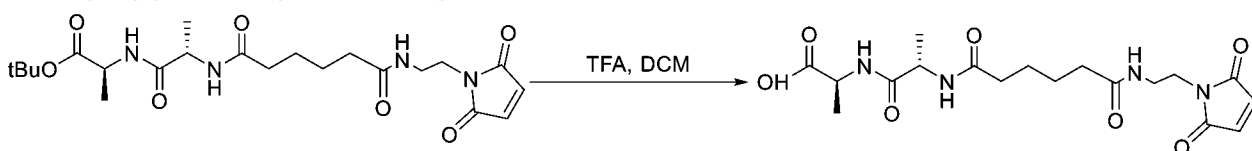
實施例 1. 合成(S)-2-((S)-2-(6-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-6-側氧基己醯胺基)丙醯胺基)丙酸三級丁酯



【0077】 在氮氣下向具有攪拌棒及熱電偶之清潔、乾燥 100 mL 圓底燒瓶中添

加-(((S)-1-(((S)-1-(三級丁氧基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-1-側氧基丙-2-基)胺基)-6-側氧基己酸(0.51 g, 1.48 mmol, 1.0 當量)、1-(2-胺基乙基)-1H-吡咯-2,5-二酮鹽酸鹽(0.27 g, 1.53 mmol, 1.1 當量)及二氯甲烷(10.0 mL, 20 vol)。攪拌所得混合物且冷卻至 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。將 DIPEA (0.760 mL, 4.4 mmol, 3.0 當量)添加至混合物中，繼而添加 T3P (1.3 mL, 2.22 mmol, 1.5 當量)。使反應混合物緩慢升溫至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 且攪拌 2 小時。藉由經 30 ± 5 分鐘將水添加至反應混合物中來淬滅反應物。分離有機相，用半飽和鹽水(2 x 5.0 mL, 2 x 10 vol)及水(2 x 5.0 mL, 2 x 10 vol)洗滌，且濃縮。將甲苯添加至經濃縮之有機相中(2 x 5.0 mL, 2 x 10 vol)。在真空下濃縮所得溶液以驅除任何剩餘之水。使所得固體懸浮於 DCM (5.0 mL, 10 vol)及 tBME (5.0 mL, 10 vol)中，在 $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 之溫度下攪拌，且濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之產物(0.557 g, 80.6%產率)。計算值 m/z 466.24，實驗值 467.04。

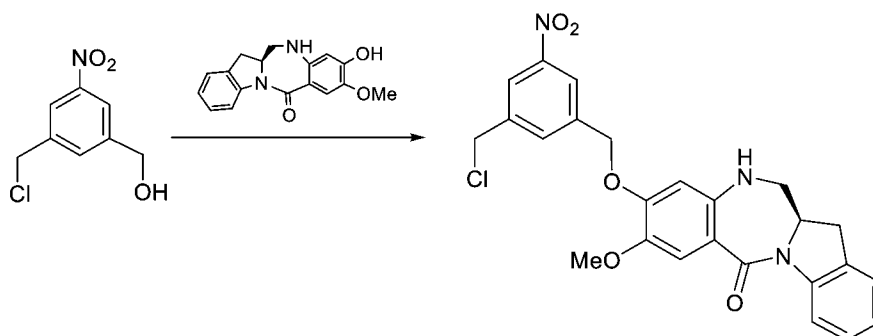
實施例 2. 合成(S)-2-((S)-2-(6-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-6-側氧基己醯胺基)丙醯胺基)丙酸



【0078】 在氮氣下向具有攪拌棒及熱電偶之清潔、乾燥 100 mL 圓底燒瓶中添加(S)-2-((S)-2-(6-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)乙基)胺基)-6-側氧基己醯胺基)丙醯胺基)丙酸三級丁酯(0.41 g, 0.88 mmol, 1.0 當量)，繼而添加二氯甲烷(4.0 mL, 10 vol)。攪拌所得混合物以形成懸浮液，繼而冷卻至 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ 。添加 TFA (4.0 mL, 10 vol)且攪拌反應物，且緩慢升溫至 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 。在 $20\pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應物 2 小時且用水(由玻璃吸管添加數滴)淬滅。將反應混合物濃縮至乾燥且添加甲苯。濃縮所得甲苯溶液以移除任何剩餘之水。使所得固體懸浮於二氯甲烷(5.0 mL, 10 vol)及 tBME (5.0 mL, 10 vol)中，在 $5\pm 2^{\circ}\text{C}$ 之溫度下攪拌且濃縮至乾燥，得到呈白色固體狀之產物(S)-2-((S)-2-(6-((2-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-

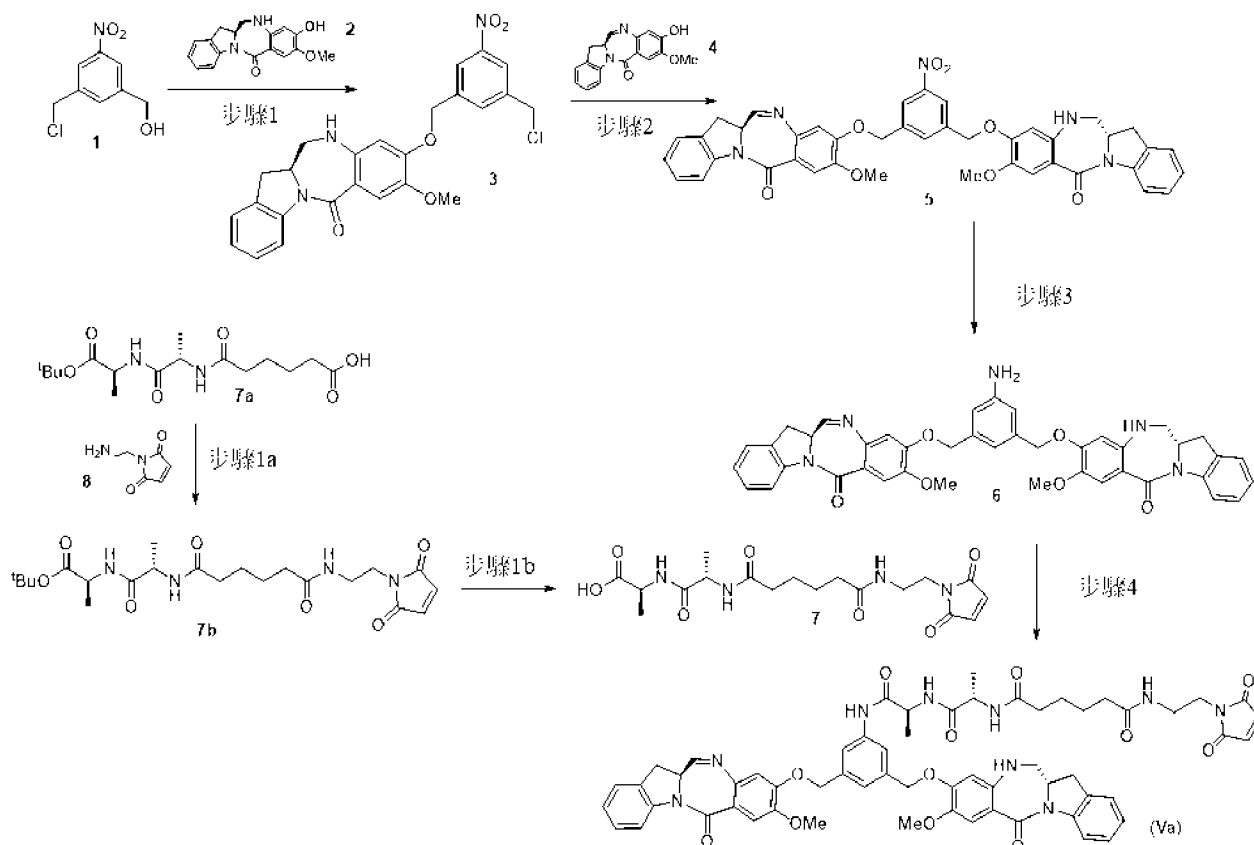
基)乙基)胺基)-6-側氧基己醯胺基)丙醯胺基)丙酸三級丁酯(0.557 g, 80.6%產率)。計算值 m/z 410.18, 實驗值 410.99。

實施例 3. 合成(S)-9-((3-(氯甲基)-5-硝基苯基)氧基)-8-甲氧基-11,12,12a,13-四氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮吡并[1,2-a]吡啶-6-酮



【0079】 在氮氣下向配備有攪拌棒及熱電偶之乾燥 100 mL 圓底燒瓶中添加 (S)-9-羥基-8-甲氧基-11,12,12a,13-四氫-6H-苯并[5,6][1,4]二氮吡并[1,2-a]吡啶-6-酮(1.0 g, 3.375 mmol, 1.0 當量), 繼而添加四氫呋喃(10.0 mL, 10 V)。在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物以獲得稍混濁溶液。接著將 3-(氯甲基)-5-硝基苯基)甲醇(0.849 g, 4.22 mmol)添加至溶液中, 且在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物以獲得稍混濁溶液。將反應物冷卻至 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 且經由加料漏斗經 10 ± 2 分鐘逐滴添加偶氮二甲酸二異丙酯(0.930 mL, 4.725 mmol)。將三苯基膦(1.24 g, 7.425 mmol)溶解於 THF (3 mL, 2.4 V) 中, 且將所得溶液逐滴添加至反應混合物中以維持溫度 $\leq 10^{\circ}\text{C}$ 。在 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 下攪拌反應混合物 30 分鐘, 隨後將其冷卻至 $5 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 且添加水 (5.0 mL, 5 V)。攪拌所得混合物 30 分鐘且添加 DCM (40 mL, 40 V)。將所得混合物轉移至 250 mL 分液漏斗中且用水(2 x 10 mL, 2 x 10 V)洗滌。分離有機相且濃縮以獲得粗產物, 將其經由經 40 分鐘以 0-20% DCM/乙酸乙酯之梯度溶離之矽膠管柱層析來純化。將含有純產物之溶離份組合且濃縮至乾燥, 得到所需產物。將經濃縮之溶離份溶解於乙酸乙酯中且滴加至攪拌中之三級丁基甲基醚 (36.0 mL, 18 V) 中, 且形成白色/橙色固體。將混合物冷卻至 $5 \pm 5^{\circ}\text{C}$ 且攪拌 2 小時。過濾固體, 得到產物(1.08 g, 66.6%產率)。

實施例 4. 合成化合物 Va



步驟 1a

【0080】 加載 DCM (約 1.5 V)，繼而加載化合物 **7a** (8.6 g, 1 當量)且用 DCM (14.5 V)沖洗。添加順丁烯二醯亞胺化合物 **8** 且 DCM (4 V)用於沖洗。將溶液冷卻降溫至 5°C。緩慢添加 DIPEA 繼之以 T3P，且在 20°C下攪拌反應混合物。1 小時 30 分鐘後，確定轉化率為 99.4%。將反應混合物冷卻至 10°C且藉由緩慢添加水(20 V)淬滅。相分離之後，用 DCM (3 x 20 V)反萃取水相。組合有機相且用 NaCl 15%溶液(2 x 10 V)洗滌。在 5°C下儲存粗產物 **7b**，隨後用於合成化合物 **7**。

步驟 1b

【0081】 將來自步驟 1a 之粗產物 **7b** 濃縮至 10 V (與 11.65 g 之理論產量相比)。使混合物之溫度降至 5°C。在 5°C下緩慢添加 TFA，且使反應混合物升溫至 20°C並攪拌。1 小時後，確定轉化率為 99.6%。藉由添加水(1 V)淬滅反應物且濃縮至乾燥。與 DCM 進行共蒸發(3 x 30 V)。將殘餘物溶解於 DCM (13 V)中

且緩慢添加至 MTBE (13 V)上。使混合物溫度降至 5°C，且在 5°C下攪拌懸浮液 30 分鐘，隨後過濾。用 MTBE (2 x 2.5 V)洗滌固體，隨後在 35°C下在深度真空下乾燥。

步驟 1

【0082】 使化合物 2 (1 當量)懸浮於 THF (10 V)中且添加化合物 1 (1.25 當量)。將反應混合物冷卻降溫至 5°C且添加 DIAD (1.4 當量)以總體上不超過 10°C。將 PPh₃ (1.4 當量)溶解於 THF (2 V)中且緩慢添加至反應混合物中以總體上不超過 10°C。在 5°C下攪拌反應混合物 30 分鐘。藉由添加水(5 V)淬滅反應混合物，且在 5°C下攪拌混合物 30 分鐘。使反應混合物升溫且停止攪拌。相分離之後，用 DCM (20 V)萃取水相。組合有機相且用水(2 x 10 V)洗滌，繼而濃縮且與 DCM (2 x 20 V)共沸蒸餾。將混合物濃縮至 10 V，且藉由逆相層析使用以 ACN/水 55/45 v/v 溶離之 YMC C18 Triart 管柱純化粗產物 3 之溶液。收集主峰且用 DCM 萃取所收集之溶離份。彙集所萃取之溶離份且濃縮至 10 V。

步驟 2.

【0083】 在室溫下將來自步驟 1 之化合物 3 (12.1 g，1 當量)於 DCM/CAN 中之溶液在 DMF (17 V)中稀釋。接著將溶液濃縮至約 17 V 且轉移至反應器中(用 DMF (3 V)沖洗)。添加化合物 4 (7.8 g，1.05 當量)，繼而添加 KI (2.09 g，0.5 當量)及 K₂CO₃ (7.0 g，2 當量)。在 35°C下攪拌反應混合物 4 小時。再添加 0.1 當量之化合物 4 且在 35°C下攪拌反應物 45 分鐘。將反應混合物冷卻至 20°C，且添加 DCM (40 V)，繼而添加水(20 V)。分離各相，且用 DCM (20 V)反萃取水相。組合有機相且用 NaCl 15%溶液(2 x 20 V)、繼而用水(2 x 20 V)洗滌。將有機相濃縮至 10 V 且與 DCM (2 x 20 V)進行共沸蒸餾。將有機溶液最終濃縮至約 10 V (計算產率 77.7%)。

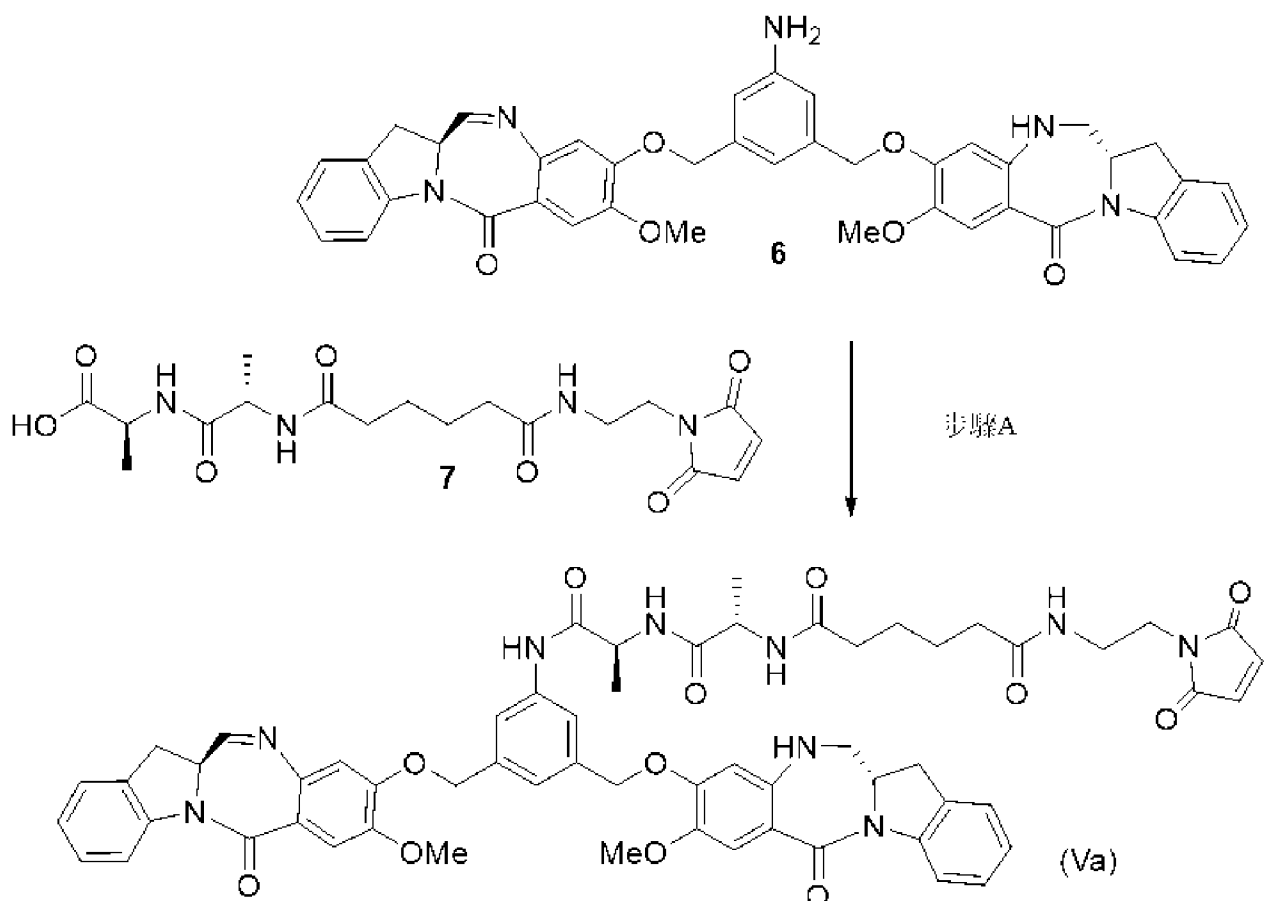
步驟 3.

【0084】 在室溫下將化合物 **5** (18.6 g, 1 當量) 溶解於 THF/MeOH/水(12.5 V/1.7 V/0.85 V) 中且轉移至反應器中。向反應器中添加 NH_4Cl (14.2 g, 10.5 當量)，接著添加 Fe (7.9 g, 5.6 當量)。在 60°C 下攪拌反應混合物 1 小時。將反應物冷卻至 20°C 且用 DCM 稀釋，且經矽藻土過濾並用 DCM 洗滌。濃縮至乾燥後，將殘餘物溶解於 DCM (20 V) 中。用飽和 NaCl 溶液(20 V)，繼而用水(2 x 10 V) 洗滌有機相。濃縮有機相且與 DCM (2 x 20 V) 共蒸發。藉由正相矽膠層析使用自 2.4% MeOH 在 0.34% 之斜率下以 DCM/MeOH 梯度溶離之 Daiso SP-100-10-P 管柱來純化粗產物。將經組合之溶離份濃縮至幾乎乾燥(計算產率 47.6%)。

步驟 4

【0085】 使化合物 **7** (1.2 當量) 懸浮於 DCM (24 V) 中，且添加 EEDQ (2.5 當量)。在 20°C 下攪拌混合物 30 分鐘。添加 MeOH (5 V)，且在 20°C 下攪拌混合物 5 分鐘。將化合物 **6** (1 當量) 溶解於 DCM (12 V) 中，且將溶液添加至化合物 **7** 與 EEDQ 之反應混合物中。在 20°C 下攪拌反應混合物直至轉化率為 95% 或更高。用 1% NaCl 溶液(14 V) 洗滌反應混合物。相分離之後，濃縮有機相且與 DCM (3 x 10 V) 共蒸發。將粗化合物 Va 溶解於 DCM/MeOH 97.5/2.5 v/v 中且藉由矽膠層析 (Daiso SP-100-10-P) 以自 5% 至 10% MeOH 之 DCM/MeOH 梯度溶離來純化。濃縮經組合之溶離份且與 DCM 共蒸發至 10 V。濃縮溶液且將殘餘物溶解於 DMSO 中，且藉由逆相層析(YMC C18 Triart) 以 ACN/水 45/55 v/v 溶離來純化。在 DCM (0.4 V) 中萃取含有產物之溶離份，且用 NaHCO_3 0.5% 溶液(0.4 V)，繼而用水(2 x 0.4 V) 洗滌。濃縮經組合之溶離份且與 DCM 共蒸發至幾乎乾燥。使所得殘餘物懸浮於 DCM 中且轉移至沈澱反應(75 V，包括用 DCM 沖洗)。緩慢添加庚烷(75 V)，且在室溫下再攪拌漿液 30 分鐘。過濾後，用 DCM/庚烷 1/1 v/v，繼而用庚烷沖洗固體。在 35°C 下在深度真空下乾燥固體。

實施例 5. 合成化合物(Va)

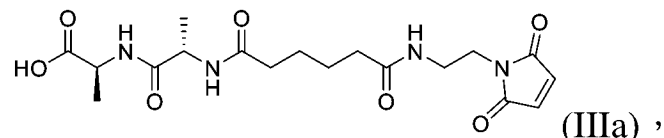


【0086】 在氮氣氣氛下向清潔、乾燥 100 mL 圓底燒瓶(RBF)中裝入化合物 **7** (0.640 g, 1.528 mmol)，繼而裝入 HATU (0.587 g, 1.529 mmol)、HOAt (0.587 g, 1.529 mmol)及 DCM (12 mL, 15 vol)。在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物 5 ± 2 分鐘。將化合物 **6** (0.82 g, 1.020 mmol)溶解於 DCM (8.2 mL, 10 vol)中，且將溶液添加至化合物 **7**、HATU 及 HOAt 之反應混合物中。接著添加 MeOH (0.5 mL, 0.6 vol)。使反應容器脫氣且用氮氣吹掃。將含 DIPEA (0.268 mL, 1.529 mmol)之 DCM (4.1 mL, 5 vol)緩慢添加至反應溶液中。在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌混合物 30 ± 5 分鐘。向反應混合物中添加中和之 DCM (8.2 mL, 10 vol, 用碳酸氫鈉溶液預洗)，繼而添加 5%碳酸鈉溶液(12.3 mL, 15 vol)。在 $20^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 下攪拌所得溶液 30 ± 5 分鐘，接著轉移至分液漏斗中，且添加中和之 DCM (12 mL, 15 vol)。藉由脫氣使溶液混合，接著分離 10 ± 5 分鐘。濃縮有機相且藉由逆相層析(YMC C18 Triart)以 20 分鐘內 5-60%乙腈/去離子水之梯度，繼而在 60%下保持 10 分鐘，10 分鐘內梯

度上升至 95%，且在 95% 下保持 5 分鐘進行溶離來純化。將含有產物之溶離份組合且用 DCM (0.7 x 溶離份總體積) 萃取。收集有機層且藉由蒸餾移除溶劑，得到乾燥灰白色、細粉狀產物化合物(Va) (0.6062 g, 0.529 mmol, 51.9% 產率)。

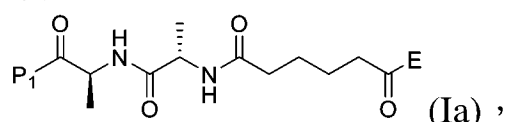
【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種製備式(IIIa)化合物或其鹽之方法，

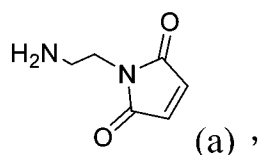


該方法包括以下步驟：

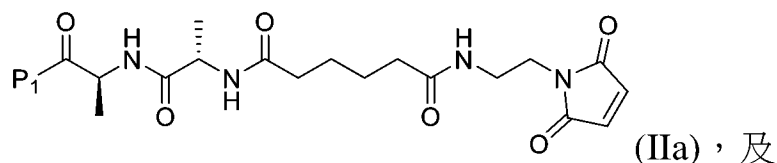
(a) 使式(Ia)化合物：



或其鹽，與式(a)化合物：



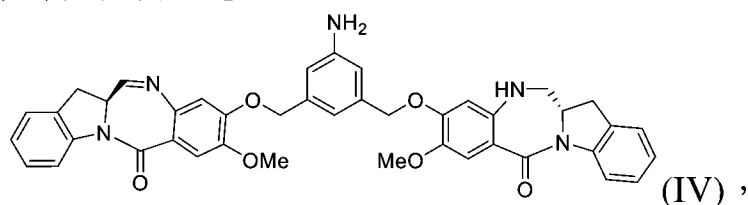
或其鹽(反應，以形成式(IIa)化合物：



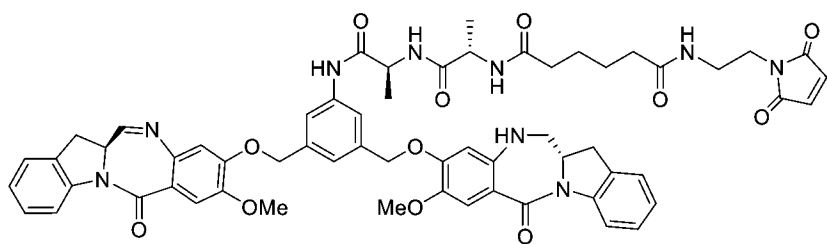
(b) 使該式(IIa)化合物與羧酸去保護劑反應以形成該式(IIIa)化合物，其中 E 為 -OH、鹵基，或 -C(=O)E 為活化酯；且 P₁ 為羧酸保護基。

【第 2 項】如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該方法進一步包括使該式(IIIa)

化合物與式(IV)化合物反應：



以形成式(Va)化合物：



【第 3 項】如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 P₁ 為 -O^tBu、-OMe、-OBn 或 -O- 矽烷基。

【第 4 項】如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 P₁ 為 -O^tBu。

【第 5 項】如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 E 為 -OH，且該式(Ia)化合物與該式(a)化合物之間的該反應係在活化劑存在下進行；視情況其中該活化劑為 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物、碳化二亞胺、脲鎊(uronium)、活化酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氫喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氫喹啉或氯甲酸烷酯。

【第 6 項】如申請專利範圍第 1 項之方法，其中 E 為 -OH，且該式(Ia)化合物與該式(a)化合物之間的該反應係在活化劑存在下進行；其中該活化劑為 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物。

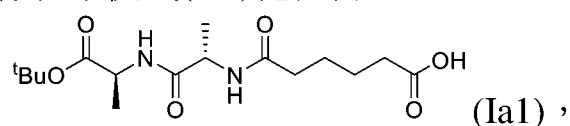
【第 7 項】如申請專利範圍第 6 項之方法，其中該活化劑為 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷-2,4,6-三氧化物。

【第 8 項】如申請專利範圍第 1 項之方法，其中步驟(b)中之該羧酸去保護劑為酸。

【第 9 項】如申請專利範圍第 8 項之方法，其中該酸為三氟乙酸(TFA)。

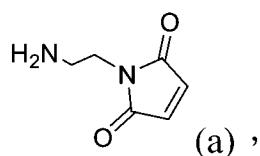
【第 10 項】如申請專利範圍第 1 項之方法，其中該方法包括以下步驟：

(a) 在活化劑存在下使式(Ia1)化合物：

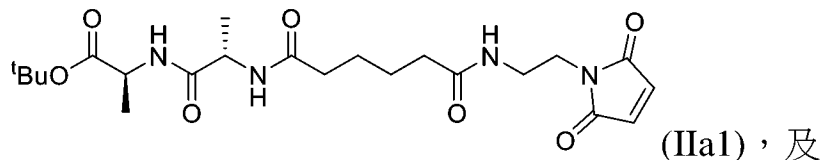


或其鹽，與式(a)化合物：

第 2 頁(發明申請專利範圍)



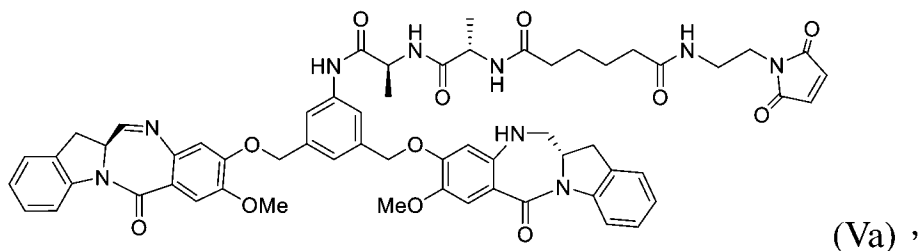
或其鹽反應，以形成式(IIa1)化合物：



(b) 使該式(IIa1)化合物與羧酸去保護劑反應以形成該式(IIIa)化合物。

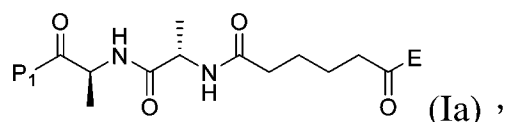
【第 11 項】 如申請專利範圍第 10 項之方法，其中步驟(a)中之該活化劑為 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷-2,4,6-三氧化物且步驟(b)中之該羧酸去保護劑為三氟乙酸(TFA)。

【第 12 項】 一種製備式(Va)化合物之方法：

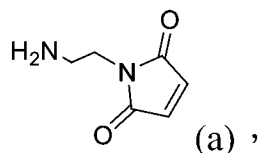


該方法包括以下步驟：

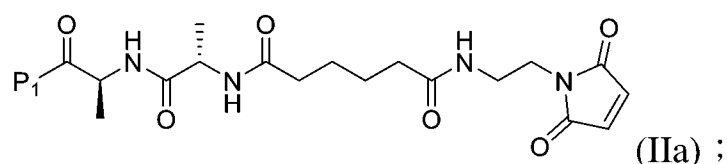
(a) 使式(Ia)化合物：



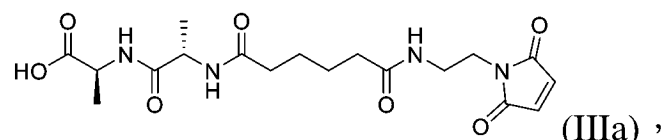
或其鹽，與式(a)化合物：



或其鹽反應，以形成式(IIa)化合物：

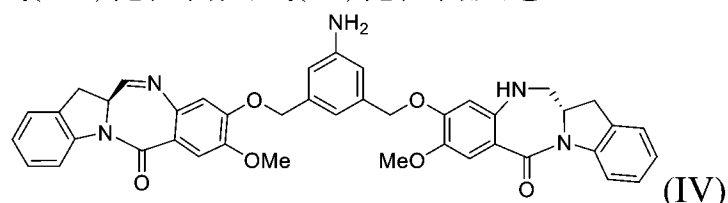


(b) 使該式(IIa)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(IIIa)化合物：



或其鹽；及

(c) 使該式(IIIa)化合物與式(IV)化合物反應：



以形成該式(Va)化合物，其中 E 為-OH、鹵基，或-C(=O)E 為活化酯；且 P₁ 為羧酸保護基。

【第 13 項】 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 P₁ 為-O^tBu、-OMe、-OBn 或-O-矽烷基。

【第 14 項】 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 P₁ 為-O^tBu。

【第 15 項】 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 E 為-OH，且該式(Ia)化合物與該式(a)化合物之間的該反應係在活化劑存在下進行；視情況其中該活化劑為 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物、碳化二亞胺、脲鎊、活化酯、磷、2-烷基-1-烷基羰基-1,2-二氫喹啉、2-烷氧基-1-烷氧基羰基-1,2-二氫喹啉或氯甲酸烷酯。

【第 16 項】 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 E 為-OH，且該式(Ia)化合物與該式(a)化合物之間的該反應係在活化劑存在下進行；其中該活化劑為 2,4,6-三烷基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷 2,4,6-三氧化物。

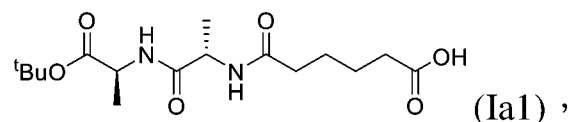
【第 17 項】 如申請專利範圍第 16 項之方法，其中該活化劑為 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷-2,4,6-三氧化物。

【第 18 項】 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中步驟(b)中之該羧酸去保護劑為酸。

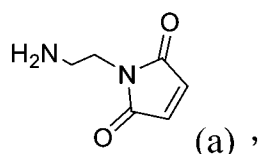
【第 19 項】 如申請專利範圍第 18 項之方法，其中該酸為三氟乙酸(TFA)。

【第 20 項】 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中該方法包括以下步驟：

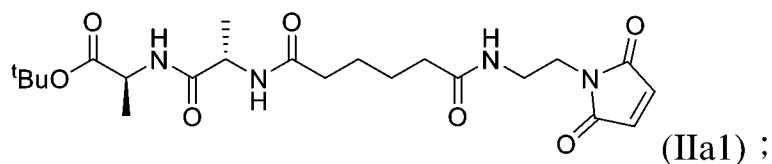
(a) 在活化劑存在下使式(Ia1)化合物：



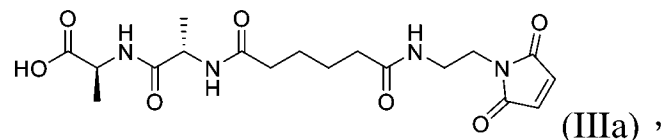
或其鹽，與式(a)化合物：



或其鹽反應，以形成式(IIa1)化合物：

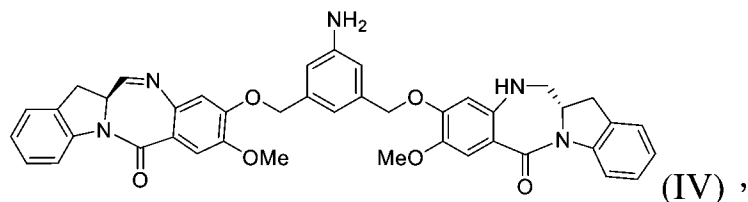


(b) 使該式(IIa1)化合物與羧酸去保護劑反應以形成式(IIIa)化合物：



或其鹽；及

(c) 使該式(IIIa)化合物與式(IV)化合物反應：



以形成該式(Va)化合物。

- 【第 21 項】 如申請專利範圍第 20 項之方法，其中步驟(a)中之該活化劑為 2,4,6-三丙基-1,3,5,2,4,6-三氧雜三磷烷-2,4,6-三氧化物且步驟(b)中之該羧酸去保護劑為三氟乙酸(TFA)。
- 【第 22 項】 如申請專利範圍第 1、10、12 或 20 項之方法，其中該式(a)化合物之該鹽為 TFA 鹽。
- 【第 23 項】 如申請專利範圍第 1、10、12 或 20 項之方法，其中該式(a)化合物之該鹽為 HCl 鹽。
- 【第 24 項】 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 E 當存在時為-OH，且步驟(a)之該反應係在活化劑 HATU 及 HOAt 存在下進行。
- 【第 25 項】 如申請專利範圍第 24 項之方法，其中步驟(a)中之該反應係在鹼存在下進行；視情況其中該鹼為三乙胺或二異丙基乙胺。
- 【第 26 項】 如申請專利範圍第 12 項之方法，其中 E 為-OH，且該式(IIIa)化合物與該式(IV)化合物之間的該反應係在活化劑存在下進行。
- 【第 27 項】 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該活化劑為 HATU 及 HOAt。
- 【第 28 項】 如申請專利範圍第 26 項之方法，其中該式(IIIa)化合物與該式(IV)化合物之間的該反應係在鹼存在下進行。
- 【第 29 項】 如申請專利範圍第 28 項之方法，其中該鹼為三乙胺或二異丙基乙胺。