(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119947740 A
(43)申请公布日 2025.05.06

(21)申请号 202380067606.4

(22)申请日 2023.09.29

(30)优先权数据
2022-159075 2022.09.30 JP

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.20

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/035591 2023.09.29

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/071370 JA 2024.04.04

(71)申请人 第一工业制药株式会社
地址 日本京都府

(72)发明人 松本恒平 大西海斗 寺上佳奈 苅田祐马 田部七大 安井航佑 正司武嗣

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 鲁炜 蔡晓菡

(51)Int.Cl.
A61K 38/12(2006.01)
A61P 27/02(2006.01)
A61P 27/06(2006.01)

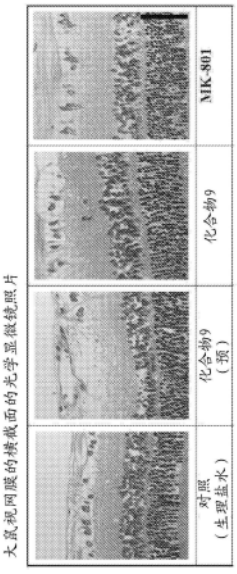
权利要求书2页 说明书264页 附图6页

(54)发明名称

用于处置或预防眼科疾病的环状肽衍生物组合物

(57)摘要

本公开提供用于处置或预防眼科疾病的环状肽衍生物组合物。本公开涉及包含用于处置或预防眼科疾病的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的组合物。更具体地,本公开的组合物可以处置或预防糖尿病性视网膜病变、青光眼或年龄相关性黄斑变性。本公开提供的技术可以在用于调节神经系统细胞的活性的环状肽衍生物及其制造方法中进行利用。



CN 119947740 A

1.用于处置或预防眼科疾病的组合物,其包含由下述式(1)表示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

[化1]



(1)

式中,

R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9和R_{10}各自独立地为:

氢原子、或

任选被取代的烃基,或者,

R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基,

R_3和R_4各自独立地为:

氢原子、任选被取代的烃基、羧基、

任选被取代的烷氧基羰基、或

任选被取代的烷氧基羰基氧基,

R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为:

氢原子、任选被取代的烃基、羟基、

任选被取代的烷氧基、或

任选被取代的烷氧基羰基氧基,

X为CH_2或CO,

A为O、NH或S,其中NH可以任选被取代。

2.根据权利要求1所述的组合物,其中,前述眼科疾病包含视网膜疾病。

3.根据权利要求1所述的组合物,其中,前述眼科疾病包含糖尿病性视网膜病变、青光眼或年龄相关性黄斑变性中的至少一种。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的组合物,其中,R_1和R_2各自独立地为氢原子或C_{1-6}烷基。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的组合物,其中,R_1和R_2各自独立地为氢原子、甲基或乙基。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的组合物,其中,R_3和R_4各自独立地为氢原子、被羧基取代的C_{1-6}烷基或羧基。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的组合物,其中,R_3和R_4各自独立地为氢原子、羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基或羧基。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的组合物,其中,R_5为氢原子或C_{1-6}烷基。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的组合物,其中,R_5为氢原子。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的组合物,其中,R_6为氢原子或C_{1-6}烷基。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的组合物,其中,R_6为氢原子。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的组合物,其中,R_7为氢原子、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、氨基甲酰基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、羟基C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、C_{5-10}杂芳基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、硫基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基硫基C_{1-6}烷基或脒基氨基C_{1-6}烷基。

13.根据权利要求1-12中任一项所述的组合物,其中,R_7为氢原子、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、羟基甲基、1-羟基乙基、羧基甲基、羧基乙基、4-羟基苄基、4-氨基丁基、硫基甲基、2-甲基硫基乙基、氨基甲酰基甲基、氨基甲酰基乙基、脒基氨基丙基、吲哚基甲基或4-咪唑甲基。

14.根据权利要求1-13中任一项所述的组合物,其中,R_8为氢原子或C_{1-6}烷基。

15.根据权利要求1-14中任一项所述的组合物,其中,R_8为氢原子。

16.根据权利要求1-15中任一项所述的组合物,其中,R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基。

17.根据权利要求1-16中任一项所述的组合物,其中,R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成C_{5-10}杂环烷基。

18.根据权利要求1-17中任一项所述的组合物,其中,R_9和R_{10}为氢原子或C_{1-6}烷基。

19.根据权利要求1-18中任一项所述的组合物,其中,R_9和R_{10}各自独立地为氢原子或甲基。

20.根据权利要求1-19中任一项所述的组合物,其中,R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为氢原子、烷氧基或羟基。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的组合物,其中,R_{12}为氢原子或羟基。

22.根据权利要求1-21中任一项所述的组合物,其中,R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为氢原子或羟基。

23.根据权利要求1-22中任一项所述的组合物,其中,X为CH_2或CO。

24.根据权利要求1-23中任一项所述的组合物,其中,A为O、被C_{1-6}烷基取代的NH、NH或S。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的组合物,其中,A为O、NH或S。

用于处置或预防眼科疾病的环状肽衍生物组合物

技术领域

[0001] 本公开涉及用于处置或预防眼科疾病的环状肽衍生物组合物。

背景技术

[0002] 眼睛的各种病症的特征、病因或结果是脉络膜新生血管、视网膜新生血管或虹膜新生血管或者视网膜水肿。这些病症之一是黄斑变性。年龄相关性黄斑变性(AMD)是超过65岁的美国人的大约10人中有1人患病的疾病。AMD的一种是“湿性AMD”,其仅占年龄相关性黄斑变性的病例的大约10%,但却导致老年人中黄斑变性引起的法定失明的大约90%的病例。眼睛的另外的病症是糖尿病视网膜病变。糖尿病视网膜病变可能累及患有糖尿病10年或其以上的全部患者的最大80%,是成人失明的第三主因,占美国失明病例的约7%。另外的病症还包括:高血压视网膜病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、囊样黄斑水肿、柯茨病和脉络膜血管瘤、视网膜色素上皮癌、视网膜静脉阻塞和眼内淋巴瘤等眼和眼附属系统的肿瘤。

发明内容

[0003] 用于解决课题的手段

[0004] 本公开提供用于处置或预防眼科疾病的环状肽衍生物组合物。

[0005] 本公开人等进行了深入研究,结果发现下述式以及其关联结构式所示的化合物、或其药学上可接受的盐(以下,有时也称为“本公开的化合物”或“本公开化合物”(the compound(s)of the disclosure))具有显著的增殖活性,从而完成了本公开的技术事项。即,本公开如下所述。

[0006] (项目1)

[0007] 用于处置或预防眼科疾病的组合物,其包含由下述式(1)表示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

[0008] [化1]

[0009] 

(1)

[0010] 式中,

[0011] R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9和R_{10}各自独立地为:

[0012] 氢原子、或

[0013] 任选被取代的烃基,或者,

[0014] R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基,

[0015] R_3和R_4各自独立地为：

[0016] 氢原子、任选被取代的烃基、羧基、

[0017] 任选被取代的烷氧基羰基、或

[0018] 任选被取代的烷氧基羰基氧基，

[0019] R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为：

[0020] 氢原子、任选被取代的烃基、羟基、

[0021] 任选被取代的烷氧基、或

[0022] 任选被取代的烷氧基羰基氧基，

[0023] X为CH_2或CO，

[0024] A为O、NH或S，其中NH可以任选被取代。

[0025] (项目2)

[0026] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，前述眼科疾病包括视网膜疾病。

[0027] (项目3)

[0028] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，前述眼科疾病包括糖尿病性视网膜病变、青光眼或年龄相关性黄斑变性中的至少一种。

[0029] (项目4)

[0030] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，R_1和R_2各自独立地为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0031] (项目5)

[0032] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，R_1和R_2各自独立地为氢原子、甲基或乙基。

[0033] (项目6)

[0034] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，R_3和R_4各自独立地为氢原子、被羧基取代的C_{1-6}烷基或羧基。

[0035] (项目7)

[0036] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，R_3和R_4各自独立地为氢原子、羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基或羧基。

[0037] (项目8)

[0038] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，R_5为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0039] (项目9)

[0040] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，R_5为氢原子。

[0041] (项目10)

[0042] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，R_6为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0043] (项目11)

[0044] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，R_6为氢原子。

[0045] (项目12)

[0046] 根据前述项目中任一项所述的组合物，其中，R_7为氢原子、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、氨基甲酰基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、羟基C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、C_{5-10}杂芳基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、硫基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基硫基C_{1-6}烷基或脒基氨基C_{1-6}烷基。

[0047] (项目13)

[0048] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_7为氢原子、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、羟基甲基、1-羟基乙基、羧基甲基、羧基乙基、4-羟基苄基、4-氨基丁基、硫基甲基、2-甲基硫基乙基、氨基甲酰基甲基、氨基甲酰基乙基、胍基氨基丙基、吲哚基甲基或4-咪唑甲基。

[0049] (项目14)

[0050] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_8为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0051] (项目15)

[0052] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_8为氢原子。

[0053] (项目16)

[0054] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基。

[0055] (项目17)

[0056] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成C_{5-10}杂环烷基。

[0057] (项目18)

[0058] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_9和R_{10}为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0059] (项目19)

[0060] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_9和R_{10}各自独立地为氢原子或甲基。

[0061] (项目20)

[0062] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为氢原子、烷氧基或羟基。

[0063] (项目21)

[0064] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_{12}为氢原子或羟基。

[0065] (项目22)

[0066] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为氢原子或羟基。

[0067] (项目23)

[0068] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,X为CH_2或CO。

[0069] (项目24)

[0070] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,A为O、被C_{1-6}烷基取代的NH、NH或S。

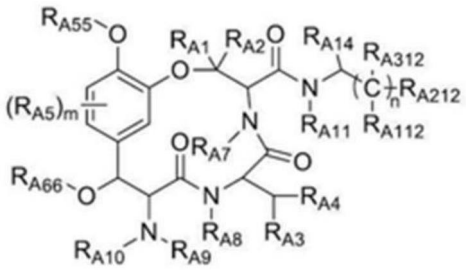
[0071] (项目25)

[0072] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,A为O、NH或S。

[0073] (项目A1)

[0074] 用于处置或预防眼科疾病的组合物,其包含由下述式(A2)表示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

[0075] [化2]

[0076] 

(A2)

[0077] 式中,m为0～3,n≥1,R_{A1}～R_{A4}、R_{A7}～R_{A11}、R_{A312}和R_{A112}各自独立地为氢原子或烃基,R_{A14}和R_{A212}各自独立地为氢、羧基或其盐、或烷氧基羰基,R_{A5}为烃基、羟基、烷氧基或烷基羰基氧基,R_{A55}和R_{A66}各自独立地为氢原子、烃基或烷基羰基氧基。

[0078] (项目A2)

[0079] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,前述眼科疾病包括视网膜疾病。

[0080] (项目A3)

[0081] 根据前述项目中任一项所述的组合物,其中,前述眼科疾病包括糖尿病性视网膜病变、青光眼或年龄相关性黄斑变性中的至少一种。

[0082] 本公开中,上述1个或多个特征,除了已明示的组合之外,还意欲进一步进行组合来提供。只要根据需要阅读并理解以下的详细说明,则本领域技术人员将认识到本公开的更进一步的实施方式和优点。

[0083] 发明效果

[0084] 根据本公开,提供可用于处置或预防糖尿病性视网膜病变、青光眼或年龄相关性黄斑变性的新型环状肽衍生物和组合物等。

附图说明

[0085] 图1:图1示出大鼠视网膜横截面的光学显微镜照片。

[0086] 图2:图2示出化合物对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的内网状层的视网膜厚的影响。

[0087] 图3:图3示出化合物对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的内颗粒层的视网膜厚的影响。

[0088] 图4:图4示出化合物对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的外颗粒层的视网膜厚的影响。

[0089] 图5:图5示出大鼠激光诱发脉络膜血管新生模型中的激光照射后的体重推移。

[0090] 图6:图6示出大鼠激光诱发脉络膜血管新生模型中的激光照射14日后的CNV面积。

具体实施方式

[0091] 以下进一步详细说明本公开。

[0092] 在本说明书的整体中,除非特别说明,否则单数形式的表述应理解为也包括其复数形式。所以,应当理解,除非另有说明,否则单数形式的冠词(例如,英语情况中的“a(一个)”、“an(一种)”、“the(该)”等)也包括其复数形式的概念。此外,应当理解,除非另有说明,否则本说明书中使用的术语以该领域中通常使用的含义使用。因此,除非另有定义,否则本说明书中使用的所有专业术语和科学技术术语具有与本公开所属领域的本领域技术

人员通常所理解的相同的含义。发生矛盾时,以本说明书(包括定义)为准。

[0093] (定义)

[0094] 首先,对本公开中使用的术语和一般技术进行说明。

[0095] 本公开的化合物有时也以水合物和/或溶剂化物的形式存在,因此本公开的化合物或其药学上可接受的盐的水合物和/或溶剂化物也包含在本公开的化合物中。

[0096] 本公开的化合物有时具有1个或根据情况1个以上不对称碳原子,并且有时会产生几何异构或轴手性,因此有时以数种立体异构体的形式存在。本公开中,这些立体异构体、它们的混合物和外消旋体也包含在本公开化合物中。因此,本说明书中记载的化合物可以包含1个或2个以上不对称中心,因此可以以各种异构体形态,例如对映异构体和/或非对映异构体的形式存在。例如,本说明书中记载的化合物可以是单独的对映异构体、非对映异构体、或几何异构体的形态,或者可以是立体异构体的混合物的形态(包含外消旋混合物和1种或2种以上立体异构体浓缩而成的混合物)。此外,本公开还包含作为实质上不含其它异构体的单独的异构体、以及替代地作为各种异构体的混合物的本说明书中记载的化合物。

[0097] 此外,本公开的化合物的任意1个或2个以上的^{1}H转换为$^{2}H(D)$而成的氘变换体也包含在本公开的化合物中。

[0098] 能够以结晶形式得到的本公开的化合物和其药学上可接受的盐中有时存在多晶型,本公开的化合物中包含所有的晶型。

[0099] 接着,以下对本说明书中的术语进行说明。

[0100] 本说明书中,除非另有说明,术语“基团”意指一价基团。作为不是一价基团的例子,可举出亚烷基(2价)等。此外,下述取代基等的说明中,有时也省略术语“基团”。

[0101] 本说明书中,“任选被取代的”、“可被取代的”或“被取代的”所定义的情况中的取代基的数目在没有特别限定的情况中,只要能够取代则没有特别限制地为1个或多个。此外,除非特别说明,否则各取代基的说明也适用于该取代基为其它取代基的一部分或取代基的情况。

[0102] 作为本公开中的取代基,可举出:氢原子、羟基、羧基、亚磺酸基、磺酸基、磷酸基、胍基、氰基、卤素原子(氟原子、氯原子等)、烷基、烷基硫基、环烷基硫基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、环烷基羰基、烷基羰基氧基、烷基亚磺酰基、环烷基亚磺酰基、烷氧基、环烷氧基、烷氧基羰基、环烷基氧基羰基、烷基羰基、芳基、芳基羰基、芳基硫基、芳基氧基羰基、杂芳基、杂环基、氨基、环状氨基、氨基羰基、氨基亚磺酰基、氨基磺酰基、杂环氧基羰基、杂环亚磺酰基、杂环磺酰基、杂环羰基、烷基磺酰基、环烷基磺酰基、芳基磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基磺酰基、杂芳基亚磺酰基、三苯基鏻阳离子基。上述取代基可以进一步被上述取代基取代。

[0103] 本说明书中,“最大可取代数目”是指某基团所能具有的取代基的最大数目,各基团中可以不同。例如,甲基中为3,乙基中为5,苄基中为7,萘基乙基中为11。

[0104] 本说明书中,被“任选被取代的”“可被取代的”或“被取代的”修饰的基团中,该基团的任意部分可被取代。例如,“任选被取代的芳基烷基”和“被取代的芳基烷基”可以是芳基部分被取代,也可以是烷基部分被取代,还可以是芳基部分和烷基部分两者均被取代。

[0105] 本说明书中,作为“可被取代的”或“任选被取代的”情况中的取代基,可例示取代基组α和取代基组β。作为“可被取代的”或“任选被取代的”情况中的取代基,可以选自取代

基组α,此外,还可以被相同或不同的1～5个取代基取代。参与键合的取代基内的原子的种类不受取代基种类的特别限制,取代基键合的原子为氧原子、氮原子、硫原子时,由下述取代基中键合的原子限定为碳原子。

[0106] 取代基组α可举出:

[0107] 1)卤素原子

[0108] 2)羟基

[0109] 3)羧基

[0110] 4)氰基

[0111] 5)C_{1-6}烷基

[0112] 6)C_{2-6}烯基

[0113] 7)C_{2-6}炔基

[0114] 8)C_{1-6}烷氧基

[0115] 9)C_{1-6}烷基硫基

[0116] 10)C_{1-6}烷基羰基

[0117] 11)C_{1-6}烷基磺酰基

[0118] (其中,5)至11)的各取代基可被选自取代基组β中的相同或不同的1～5个取代基取代)

[0119] 12)C_{3-10}环烷基

[0120] 13)C_{3-10}环烷基氧基

[0121] 14)C_{6-10}芳基氧基

[0122] 15)C_{5-10}杂芳基氧基

[0123] 16)C_{4-10}非芳基杂环氧基

[0124] 17)C_{3-10}环烷基硫基

[0125] 18)C_{6-10}芳基硫基

[0126] 19)C_{5-10}杂芳基硫基

[0127] 20)C_{4-10}非芳基杂环硫基

[0128] 21)C_{6-10}芳基

[0129] 22)C_{5-10}杂芳基

[0130] 23)C_{4-10}非芳基杂环

[0131] 24)C_{3-10}环烷基羰基

[0132] 25)C_{6-10}芳基羰基

[0133] 26)C_{5-10}杂芳基羰基

[0134] 27)C_{4-10}非芳基杂环羰基

[0135] 28)C_{3-10}环烷基磺酰基

[0136] 29)C_{6-10}芳基磺酰基

[0137] 30)C_{5-10}杂芳基磺酰基

[0138] 31)C_{4-10}非芳基杂环磺酰基

[0139] (其中,12)至31)的各取代基可被1～5个取代基组β或前述5)C_{1-6}烷基取代)

[0140] 32)$-NR^{10a}R^{11a}$

[0141] 33)-SO_2-$NR^{10b}R^{11b}$

[0142] 34)-NR^{10c}-C(=O)R^{11c}

[0143] 35)-NR^{10d}-C(=O)OR^{11d}

[0144] 36)-NR^{12a}-C(=O)$NR^{10e}R^{11e}$

[0145] 37)-NR^{10i}-SO_2-R^{11i}

[0146] 38)-NR^{12c}-SO_2-$NR^{10j}R^{11j}$

[0147] 39)-C(=O)OR^{10k}

[0148] 40)-C(=O)$NR^{10l}R^{11k}$

[0149] 41)-C(=O)$NR^{10m}OR^{11l}$

[0150] 42)-C(=O)NR^{12d}-$NR^{10n}R^{11m}$

[0151] 43)-C(=NR^{13a})R^{10s}

[0152] 44)-C(=NR^{13c})$NR^{10t}R^{11q}$

[0153] 45)-C(=NR^{13d})NR^{12f}-$NR^{10u}R^{11r}$

[0154] 46)-NR^{17c}-C(=NR^{13k})R^{17d}

[0155] 47)-NR^{12g}-C(=NR^{13e})-$NR^{10v}R^{11s}$

[0156] 48)-NR^{14}-C(=NR^{13f})-NR^{12h}-$NR^{10w}R^{11t}$

[0157] 49)-OC(=O)R^{10x}

[0158] 50)-OC(=O)OR^{10y}

[0159] 51)-OC(=O)$NR^{10z1}R^{11u}$

[0160] 52)-NR^{12i}-$NR^{10z2}R^{11v}$

[0161] 53)-$NR^{10z3}OR^{11w}$

[0162] 54)保护基;

[0163] 取代基组β是由以下组成的组,

[0164] 1)卤素原子、

[0165] 2)羟基、

[0166] 3)羧基、

[0167] 4)氰基、

[0168] 5)C_{3-10}环烷基、

[0169] 6)C_{1-6}烷氧基、

[0170] 7)C_{3-10}环烷基氧基、

[0171] 8)C_{1-6}烷基硫基、

[0172] 9)C_{5-10}杂芳基硫基、

[0173] 10)C_{6-10}芳基、

[0174] 11)C_{5-10}杂芳基、

[0175] 12)C_{4-10}非芳基杂环、

[0176] 13)C_{1-6}烷基羰基、

[0177] 14)C_{3-10}环烷基羰基、

[0178] 15)C_{6-10}芳基羰基、

[0179] 16)C_{5-10}杂芳基羰基、

[0180] 17)C_{4-10}非芳基杂环羰基、

[0181] 18)-$NR^{15a}R^{16a}$、

[0182] 19)-SO_2-$NR^{15b}R^{16b}$、

[0183] 20)-NR^{15c}-C(=O)R^{16c}

[0184] 21)-NR^{17a}-C(=O)$NR^{15d}R^{16d}$、

[0185] 22)-C(=O)$NR^{15e}R^{16e}$、

[0186] 23)-C(=NR^{13g})R^{15f}、

[0187] 24)-C(=NR^{13h})$NR^{15g}R^{16f}$

[0188] 25)-NR^{16g}-C(=NR^{13i})R^{15h}

[0189] 26)-NR^{17b}-C(=NR^{13j})-$NR^{15i}R^{16h}$

[0190] 27)保护基

[0191] (其中,取代基组β中,5)至17)的各取代基可被选自卤素原子、羟基、氰基、羧基—$NR^{18a}R^{18b}$中的1～5个取代基取代),

[0192] R^{13a}、R^{13a2}、R^{13c}、R^{13c2}、R^{13d}、R^{13d2}、R^{13e}、R^{13f}、R^{13g}、R^{13g2}、R^{13h}、R^{13h2}、R^{13i}、R^{13j}、R^{13k}各自独立地相同或不同,为氢原子、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或C_{1-6}烷氧基羰基,

[0193] R^{10a}、R^{10b}、R^{10c}、R^{10d}、R^{10e}、R^{10i}、R^{10j}、R^{10k}、R^{10l}、R^{10m}、R^{10n}、R^{10s}、R^{10s2}、R^{10t}、R^{10t2}、R^{10u}、R^{10u2}、R^{10v}、R^{10w}、R^{10x}、R^{10y}、R^{10z1}、R^{10z2}、R^{10z3}、R^{11a}、R^{11b}、R^{11c}、R^{11d}、R^{11e}、R^{11i}、R^{11j}、R^{11k}、R^{11l}、R^{11m}、R^{11q}、R^{11q2}、R^{11r}、R^{11r2}、R^{11s}、R^{11t}、R^{11u}、R^{11v}、R^{11w}、R^{12a}、R^{12c}、R^{12d}、R^{12f}、R^{12f2}、R^{12g}、R^{12h}、R^{12i}、R^{14}、R^{15a}、R^{15b}、R^{15c}、R^{15d}、R^{15e}、R^{15f}、R^{15f2}、R^{15g}、R^{15g2}、R^{15h}、R^{15i}、R^{16a}、R^{16b}、R^{16c}、R^{16d}、R^{16e}、R^{16f}、R^{16f2}、R^{16g}、R^{16h}、R^{17a}、R^{17b}、R^{17c}、R^{17d}各自独立地相同或不同,为氢原子、C_{1-6}烷基(该C_{1-6}烷基可被选自羟基、氰基、C_{1-6}烷氧基、-$NR^{18a}R^{18b}$的相同或不同的1～3个取代基取代)、或C_{1-6}烷氧基羰基,

[0194] R^{18a}和R^{18b}各自独立地相同或不同,为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0195] 在例示性的实施方式中,取代基组α和β中的任意的羟基和氨基的氢可被保护基取代。

[0196] 本说明书中"C_{1-6}"意指碳原子数为1～6。其它数字的情况也同样,例如,"C_{1-4}"意指碳原子数为1～4、"C_{1-3}"意指碳原子数为1～3。本说明书中,有碳原子数的限定的记载仅是优选的数值范围,本公开的意图是具有规定碳原子数以外的碳原子数的取代基的基团也在本公开的范围内。

[0197] 本说明书中"烃基"也称为"碳化氢基",是指通过从包含至少1个碳和至少1个氢的"烃"中除去至少1个氢而生成的基团(group)。

[0198] 本说明书中"官能团"是指赋予某些官能性(functionality)的任意基团,除了羧基、腈基、羰基、羟基、氨基、亚氨基、硝基、卤素基团之外,还包含烷基,广义上还包含由酸酐、酯键、酰胺键、醚键等键形成的基团。

[0199] 本说明书中,"杂原子"是指碳原子和氢原子以外的原子,例如意指氧原子、氮原子、硫原子等。包含杂原子的基团有时称为杂・・・基(例如,杂芳基(意指芳基中至少包含杂原子))或杂・・・基(例如,杂环基(意指环基(碳环基)中包含至少1个杂原子))等。

[0200] 本说明书中,"卤素原子"是属于卤族的原子,意指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子等。优选为氟原子或氯原子。进一步优选为氟原子。有时也将"卤素原子"称为"卤素"、"卤"。

[0201] 本说明书中,“羟基”是-OH的一价基团。该基团有时也称为“羟基基团”、“羟基”。

[0202] 本说明书中,“羧基”是-COOH的一价基团。该基团有时也称为“羧基基团”、“羧基”、“羧基”。

[0203] 本说明书中,“氨基”是-NH_2的一价基团。该基团有时也称为“氨基基团”。

[0204] 本说明书中,“硫基”是-SH的一价基团。该基有时也称为“硫基基团”。

[0205] 本说明书中,“氰基”是-CN的一价基团。

[0206] 本说明书中,“烷基”意指直链或支链状的饱和脂肪族烃基。“C_{1-12}烷基”是碳原子数1～12的烷基,作为例子,可举出C_{1-6}烷基、庚基、异庚基、辛基、异辛基、壬基、异壬基、癸基、异癸基、十一烷基、异十一烷基、十二烷基、异十二烷基等,但并不受其限定。“C_{1-6}烷基”是碳原子数1～6的烷基,作为优选的例子,可举出“C_{1-4}烷基”,更优选为“C_{1-3}烷基”,进一步优选为“C_{1-2}烷基”。作为“C_{1-4}烷基”的具体例,可举出甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基等。作为“C_{1-6}烷基”的具体例,可举出C_{1-4}烷基、正戊基、异戊基、新戊基、叔戊基、1,2—二甲基丙基、正己基等,但并不受其限定。

[0207] 本说明书中,“烯基”意指含有至少1个碳-碳双键的直链或支链状的不饱和脂肪族烃基。“C_{2-12}烯基”是碳原子数2～12的烯基,作为例子,可举出庚烯基、异庚烯基、辛烯基、异辛烯基、壬烯基、异壬烯基、癸烯基、异癸烯基、十一碳烯基、异十一碳烯基、十二碳烯基、异十二碳烯基等,但并不受其限定。“C_{2-6}烯基”是碳原子数2～6的烯基,作为优选的例子,可举出“C_{2-4}烯基”。作为“C_{2-6}烯基”的具体例,可举出乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、2-甲基-1-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基等,但并不受其限定。

[0208] 本说明书中,“炔基”意指含有至少1个碳-碳三键的直链或支链状的不饱和脂肪族烃基。“C_{2-12}炔基”是碳原子数2～12的炔基,作为例子,可举出庚炔基、异庚炔基、辛炔基、异辛炔基、壬炔基、异壬炔基、癸炔基、异癸炔基、十一碳炔基、异十一碳炔基、十二碳炔基、异十二碳炔基等,但并不受其限定。“C_{2-6}炔基”是碳原子数2～6的炔基,作为优选的例子,可举出“C_{2-4}炔基”。作为“C_{2-6}炔基”的具体例,可举出乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、1-己炔基等,但并不受其限定。

[0209] 本说明书中,“芳基”意指单环式或二环式的芳香族烃环的一价基团,“C_{6-10}芳基”意指碳原子数6-10的芳基。作为“芳基”的例子,可举出C_6芳基、C_{10}芳基等,但并不受其限定。作为C_6芳基的具体例,可举出苯基等,但并不受其限定。作为C_{10}芳基的具体例,可举出1-萘基、2-萘基等,但并不受其限定。

[0210] 作为取代基或其一部分的芳基可以与脂环式基团稠合。例如,苯基可以与环己烷环稠合形成1,2,3,4-四氢萘基,此时,苯环上的可能的碳原子的任一个与母骨架或接近母骨架的基团或其原子键合。芳基包含5,6,7,8-四氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-2-基。

[0211] 本说明书中,“芳基烷基”意指被至少1个芳基取代的烷基。“C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基”意指被至少1个C_{6-10}芳基取代的C_{1-6}烷基。作为C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基的具体例,苄基(苯基-CH_2-)、苯乙基(苯基-CH_2CH_2-)、萘-1-基甲基、萘-2-基甲基、2-(萘-1-基)乙基、2-(萘-2-基)乙基等,但并不受其限定。

[0212] 本说明书中“(可被取代的氨基)-芳基烷基”意指被可被取代的氨基取代的芳基烷基,此处,该烷基或该芳基或它们两者被氨基取代。该芳基烷基的氨基可以为未取代,此外,也可以被1、2或3个取代基,例如,可被取代的烷基(例如,未取代C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基-C_{1-6}烷

基、C_{3-6}环烷基羰基等)取代。作为(可被取代的氨基)-C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基的例子,可举出(二(烷基)氨基)苄基、((环烷基烷基)氨基)苄基、((环烷基羰基)氨基)苄基、((氨基甲酰基烷基)羰基氨基)苄基、((羧基烷基)羰基)氨基苄基、(二(烷基)氨基)萘基甲基、((环烷基烷基)氨基)萘基甲基、((环烷基羰基)氨基)萘基甲基、((氨基甲酰基烷基)羰基氨基)萘基甲基、或((羧基烷基)羰基)氨基萘基甲基等,但并不受其限定。

[0213] 本说明书中,“羟基芳基”意指被至少1个羟基取代的芳基。“羟基C_{6-10}芳基”意指被至少1个羟基取代的C_{6-10}芳基。作为羟基C_{6-10}芳基的具体例,可举出2-羟基苯基、3-羟基萘等,但并不受其限定。

[0214] 本说明书中,“羟基芳基烷基”意指被至少1个羟基芳基取代的烷基。“羟基C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基”意指被至少1个羟基C_{6-10}芳基取代的C_{1-6}烷基。作为羟基C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基的具体例,可举出2-羟基苄基(2-羟基苯基-CH_2-)、2-羟基苯乙基(2-羟基苯基-CH_2CH_2-)、3-羟基萘-1-基甲基、3-羟基萘-2-基甲基、2-(3-羟基萘-1-基)乙基、2-(3-羟基萘-2-基)乙基等,但并不受其限定。

[0215] 本说明书中“芳基硫基”的芳基部分与上述芳基含义相同。作为“C_{6-10}芳基硫基”,优选可举出“C_6或C_{10}芳基硫基”。作为“C_{6-10}芳基硫基”的具体例,可举出苯基硫基、1-萘基硫基、2-萘基硫基等,但并不受其限定。

[0216] 本说明书中,“芳基磺酰基”意指被上述“芳基”取代的磺酰基。作为“C_{6-10}芳基磺酰基”,优选为“C_6或C_{10}的芳基磺酰基”。作为“C_{6-10}芳基磺酰基”的具体例,可举出苯基磺酰基、1-萘基磺酰基、2-萘基磺酰基等,但并不受其限定。

[0217] 本说明书中,“杂芳基”意指包含选自氧原子、氮原子和硫原子中的相同或不同的杂原子的单环式或二环式的芳香族杂环的一价基团。杂原子的数目可以是直至芳基中存在的碳原子的数目为止的任意数目,例如,代表性地可举出1~4个,也可以是1个、2个、3个等。

[0218] 本说明书中,“C_{5-10}杂芳基”意指包含选自氧原子、氮原子和硫原子中的相同或不同的代表性地1~4个杂原子的由5-10个原子组成的单环式或二环式的芳香族杂环的一价基团。作为“C_{5-10}杂芳基”的具体例,可举出喹啉基、异喹啉基、萘啶基、喹喔啉基、噌啉基、喹唑啉基、酞嗪基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、咪唑并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、吡咯并吡啶基、噻吩并吡啶基、呋喃并吡啶基、苯并噻二唑基、苯并噁二唑基、吡啶并嘧啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯、噻吩并呋喃基、苯并吡喃基、苯并二氢吡喃基、香豆素基、喹诺酮基(quinolonyl)等,但并不受其限定。

[0219] 本说明书中“杂芳基烷基”意指被至少1个杂芳基取代的烷基。“C_{5-10}杂芳基C_{1-6}烷基”意指被至少1个C_{5-10}杂芳基取代的C_{1-6}烷基。作为C_{5-10}杂芳基C_{1-6}烷基的具体例,可举出吡啶-2-基甲基、吡啶-4-基甲基、2-(喹啉-8-基)乙基、2-(喹啉-5-基)乙基、2-(喹喔啉-5-基)乙基、2-(1H-吲哚-3-基)乙基等,但并不受其限定。

[0220] 本说明书中,“环烷基”意指非芳香族的饱和烃环基,包括具有部分交联结构的那些、具有部分被螺化的那些以及具有1个或2个或更多个羰基结构的那些。“C_{3-20}环烷基”意指碳原子数3-20的单环式或二环式环烷基。“C_{3-6}环烷基”意指碳原子数3-6的单环式环烷基。作为C_{3-6}环烷基的具体例,可举出环丙基、环丁基、环戊基、环己基,但并不受其限定。

[0221] 作为取代基或其一部分的环烷基可以与芳基和/或杂芳基环稠合。例如,环己基可

以与苯环稠合形成1,2,3,4-四氢萘基,此时,环己烷环上的可能的碳原子的任一者与母骨架或接近母骨架的基团或其原子键合。环烷基包含1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,2,3,4-四氢萘-2-基、茚满-1-基、茚满-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-5-基、5,6,7,8-四氢喹啉-6-基。

[0222] 本说明书中,“环烷基烷基”意指被至少1个环烷基取代的烷基。“C_{3-6}环烷基C_{1-6}烷基”意指被至少1个C_{3-6}环烷基取代的C_{1-6}烷基。作为C_{3-6}环烷基C_{1-6}烷基的具体例,可举出环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基、2-环丙基乙基、2-环丁基乙基、2-环戊基乙基、2-环己基乙基、3-环丙基丙基、3-环丁基丙基、3-环戊基丙基、3-环己基丙基等,但并不受其限定。

[0223] 本说明书中,“杂环烷基”意指包含选自氧原子、氮原子和硫原子中的相同或不同的1或2个或更多个杂原子的由3个以上原子构成的非芳香族的饱和或部分不饱和杂环,包括具有部分交联结构的那些和一部分被螺化的那些。“杂环烷基”包含“非芳基杂环”。杂环烷基可以具有非芳香族杂环与芳基环和/或杂芳基环稠合而成的结构。

[0224] 本说明书中,“非芳基杂环”意指包含选自氧原子、氮原子和硫原子中的相同或不同的1或2个或更多个杂原子的由3个以上原子构成的单环式或二环式的非芳香族的杂环,包括饱和的非芳基杂环、具有部分不饱和键的那些、具有部分交联结构的那些和一部分被螺化的那些。非芳基杂环可以与芳基或杂芳基形成稠环。例如,与C_{6-10}芳基或C_{5-10}杂芳基稠合的情况也包含在杂环中。此外,构成该非芳基杂环时,可以包含1个或2个或更多个羰基、硫代羰基、亚磺酰基或磺酰基,例如,内酰胺、硫代内酰胺、内酯、硫代内酯、环状酰亚胺、环状氨基甲酸酯、环状硫代氨基甲酸酯等环状基团也包含于该非芳基杂环中。其中,羰基、亚磺酰基和磺酰基的氧原子和硫代羰基的硫原子不包括在环元的数目(环的大小)和构成环的杂原子的数目中。

[0225] 本说明书中,“C_{4-10}非芳基杂环”意指上述“非芳基杂环”中,“C_{4-10}非芳基杂环”成为一价基团的取代基。

[0226] 本说明书中,“非芳基杂环氧基”的非芳基杂环部分与上述“非芳基杂环”含义相同。例如,可举出“C_{4-10}非芳基杂环氧基”,作为“C_{4-10}非芳基杂环氧基”,优选为“C_{4-10}非芳基杂环氧基”。作为“C_{4-10}非芳基杂环氧基”的具体例,可举出四氢呋喃基氧基、四氢吡喃基氧基、氮杂环丁烷基氧基、吡咯烷基氧基、哌啶基氧基等,但并不受其限定。

[0227] 本说明书中,“非芳基杂环硫基”的非芳基杂环部分与上述“非芳基杂环”含义相同。例如,可举出“C_{4-10}非芳基杂环硫基”,作为“C_{4-10}非芳基杂环硫基”,优选为“C_{4-6}非芳基杂环硫基”。作为“C_{4-10}非芳基杂环硫基”的具体例,可举出四氢吡喃基硫基、哌啶基硫基等,但并不受其限定。

[0228] 本说明书中,“非芳基杂环羰基”意指被上述“非芳基杂环”取代的羰基。例如,可举出“C_{4-10}非芳基杂环羰基”,作为“C_{4-10}非芳基杂环羰基”,优选为“C_{4-6}非芳基杂环羰基”。作为“C_{4-10}非芳基杂环羰基”的具体例,可举出氮杂环丁烷基羰基、吡咯烷基羰基、哌啶基羰基、吗啉基羰基等,但并不受其限定。

[0229] 本说明书中,“非芳基杂环磺酰基”意指被上述“非芳基杂环”取代的磺酰基。例如,可举出“C_{4-10}非芳基杂环磺酰基”,作为“C_{4-10}非芳基杂环磺酰基”,优选为“C_{4-6}非芳基杂环磺酰基”。作为“C_{4-10}非芳基杂环磺酰基”的具体例,可举出氮杂环丁烷基磺酰基、吡咯烷基磺酰基、哌啶基磺酰基、吗啉基磺酰基等,但并不受其限定。

[0230] 本说明书中,“C_{5-10}杂环烷基”意指包含选自氧原子、氮原子和硫原子中的相同或不同的1或2个或更多个杂原子的由5～10个环原子构成的杂环烷基。

[0231] 本说明书中,“杂环烷基烷基”意指被至少1个杂环烷基取代的烷基。

[0232] 本说明书中,“烷基羰基”是-C(=O)-烷基的一价基团。作为烷基羰基的优选的例子,可举出C_{1-6}烷基羰基。作为C_{1-6}烷基羰基的具体例,可举出乙酰基($CH_3C(=O)-$)、正丙酰基($CH_3CH_2C(=O)-$)、正丁酰基($CH_3CH_2CH_2C(=O)-$)、正戊酰基($CH_3(CH_2)_3C(=O)-$)、正己酰基($CH_3(CH_2)_4C(=O)-$)、正庚酰基($CH_3(CH_2)_5C(=O)-$)等,但并不受其限定。

[0233] 本说明书中,“烷氧基”是-O-烷基的一价基团。作为烷氧基的优选的例子,可举出C_{1-6}烷氧基(即,C_{1-6}烷基-O-)、C_{1-4}烷氧基(即,C_{1-4}烷基-O-)等。作为C_{1-4}烷氧基的具体例,可举出甲氧基(CH_3O-)、乙氧基(CH_3CH_2O-)、正丙氧基($CH_3(CH_2)_2O-$)、异丙氧基($(CH_3)_2CHO-$)、正丁氧基($CH_3(CH_2)_3O-$)、异丁氧基($(CH_3)_2CHCH_2O-$)、叔丁氧基($(CH_3)_3CO-$)、仲丁氧基($CH_3CH_2CH(CH_3)O-$)等。作为C_{1-6}烷氧基的具体例,可举出C_{1-4}烷氧基、正戊基氧基($CH_3(CH_2)_4O-$)、异戊基氧基($(CH_3)_2CHCH_2CH_2O-$)、新戊基氧基($(CH_3)_3CCH_2O-$)、叔戊基氧基($CH_3CH_2C(CH_3)_2O-$)、1,2-二甲基丙氧基($CH_3CH(CH_3)CH(CH_3)O-$)等,但并不受其限定。

[0234] 本说明书中,“烷氧基羰基”是-C(=O)-O-烷基的一价基团。作为烷氧基羰基的例子,可举出C_{1-6}烷氧基羰基、优选C_{1-4}烷氧基羰基,但并不受其限定。作为C_{1-4}烷氧基羰基的具体例,可举出甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、异丁氧基羰基等。作为C_{1-6}烷氧基羰基的具体例,可举出C_{1-4}烷氧基羰基、正戊基氧基羰基、异戊基氧基羰基、新戊基氧基羰基、叔戊基氧基羰基、1,2—二甲基丙基氧基羰基、正己基氧基羰基等,但并不受其限定。

[0235] 本说明书中,“烷氧基羰基氧基”是-O-C(=O)-O-烷基的一价基团。作为烷氧基羰基氧基的例子,可举出C_{1-6}烷氧基羰基氧基、优选C_{1-4}烷氧基羰基氧基,但并不受其限定。作为C_{1-4}烷氧基羰基氧基的具体例,可举出甲氧基羰基氧基、乙氧基羰基氧基、正丙氧基羰基氧基、异丙氧基羰基氧基正丁氧基羰基氧基、仲丁氧基羰基氧基、叔丁氧基羰基氧基、异丁氧基羰基氧基等。作为C_{1-6}烷氧基羰基氧基的具体例,可举出C_{1-4}烷氧基羰基氧基、正戊基氧基羰基氧基、异戊基氧基羰基氧基、新戊基氧基羰基氧基、叔戊基氧基羰基氧基、1,2-二甲基丙基氧基羰基氧基、正己基氧基羰基氧基等,但并不受其限定。

[0236] 本说明书中,“烷氧基羰基氨基”是-NH-C(=O)-O-烷基的一价基团。作为烷氧基羰基氨基的例子,可举出C_{1-6}烷氧基羰基氨基、优选C_{1-4}烷氧基羰基氨基,但并不受其限定。作为C_{1-4}烷氧基羰基氨基的具体例,可举出甲氧基羰基氨基、乙氧基羰基氨基、正丙氧基羰基氨基、异丙氧基羰基氨基、正丁氧基羰基氨基、仲丁氧基羰基氨基、叔丁氧基羰基氨基、异丁氧基羰基氨基等。作为C_{1-6}烷氧基羰基氨基的具体例,可举出C_{1-4}烷氧基羰基氨基、正戊基氧基羰基氨基、异戊基氧基羰基氨基、新戊基氧基羰基氨基、叔戊基氧基羰基氨基、1,2-二甲基丙基氧基羰基氨基、正己基氧基羰基氨基等,但并不受其限定。

[0237] 本说明书中,“卤代烷基”是卤化烷基的一价基团,烷基上的1个或多个氢被卤素取代。此外,术语“全卤代烷基”意指烷基上的全部氢被卤素取代的卤代烷基。例如,全氟乙基是$-CF_2CF_3$,全氯正丙基是$-CCl_2CCl_2CCl_3$。作为卤代烷基的例子,可举出C_{1-6}卤代烷基、C_{1-4}卤代烷基、C_{1-3}卤代烷基等。作为C_{1-3}烷基的具体例,可举出氟甲基、氯甲基、溴甲基、二氟甲基、二氯甲基、二溴甲基、三氟甲基、三氯甲基、三溴甲基、氟氯甲基、二氟氯甲基、氟二氯甲基、

氟乙基、氯乙基、溴乙基、三氟乙基、三氯乙基、三溴乙基、全氟乙基、全氯乙基、全溴乙基、全氟丙基、全氯丙基、全溴丙基、全氟异丙基、全氯异丙基、全溴异丙基等，但并不受其限定。作为C_{1-4}烷基的具体例，可举出C_{1-3}卤代烷基、全氟丁基、全氯丁基、全溴丁基、全氟异丁基、全氟叔丁基等，但并不受其限定。作为C_{1-6}烷基的具体例，可举出C_{1-4}卤代烷基、全氟正戊基、全氟异戊基、全氟新戊基、全氟叔戊基、全氟-1,2-二甲基丙基等，但并不受其限定。

[0238] 本说明书中，“卤代烷氧基”和“卤代烷基氧基”是烷基上的1个或多个氢被卤素取代的-O-卤代烷基的一价基团。此外，术语“全卤代烷氧基”意指烷基上的全部氢被卤素取代的卤代烷氧基。例如，全氟乙氧基是$-OCF_2CF_3$，全氯正丙氧基是$-OCCl_2CCl_2CCl_3$。作为卤代烷氧基的优选的例子，可举出C_{1-6}卤代烷氧基、C_{1-4}卤代烷氧基、C_{1-3}卤代烷氧基等。作为C_{1-3}烷氧基的具体例，可举出氟甲氧基、氯甲氧基、溴甲氧基、二氟甲氧基、二氯甲氧基、二溴甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、三溴甲氧基、氟氯甲氧基、二氟氯甲氧基、氟二氯甲氧基、氟乙氧基、氯乙氧基、溴乙氧基、三氟乙氧基、三氯乙氧基、三溴乙氧基、全氟乙氧基、全氯乙氧基、全溴乙氧基、全氟丙氧基、全氯丙氧基、全溴丙氧基、全氟异丙氧基、全氯异丙氧基、全溴异丙氧基等，但并不受其限定。作为C_{1-4}烷氧基的具体例，可举出C_{1-3}卤代烷氧基、全氟丁氧基、全氯丁氧基、全溴丁氧基、全氟异丁氧基、全氟叔丁氧基等，但并不受其限定。作为C_{1-6}烷氧基的具体例，可举出C_{1-4}卤代烷氧基、全氟正戊基氧基、全氟异戊基氧基、全氟新戊基氧基、全氟叔戊基氧基、全氟-1,2-二甲基丙氧基等，但并不受其限定。

[0239] 本说明书中，“烷基磺酰基”意指被上述“烷基”取代的磺酰基。作为“C_{1-6}烷基磺酰基”，优选为“C_{1-4}烷基磺酰基”。作为“C_{1-6}烷基磺酰基”的具体例，可举出甲基磺酰基、丙酰基磺酰基、丁酰基磺酰基等，但并不受其限定。

[0240] 本说明书中，“烷基硫基”的烷基部分与上述烷基含义相同。作为“C_{1-6}烷基硫基”的例子，可举出“C_{1-4}烷基硫基”、优选“C_{1-3}烷基硫基”。作为“C_{1-6}烷基硫基”的具体例，可举出甲基硫基、乙基硫基、丙基硫基、丁基硫基、异丙基硫基、异丁基硫基、叔丁基硫基、仲丁基硫基、异戊基硫基、新戊基硫基、叔戊基硫基、1,2-二甲基丙基硫基等，但并不受其限定。

[0241] 本说明书中，“芳基羰基”是-C(=O)-芳基的一价基团。作为芳基羰基的优选的例子，可举出C_{6-10}芳基羰基。作为C_{6-10}芳基羰基的具体例，可举出苯甲酰基(即，苯基-C(=O)-)、1-萘基羰基、2-萘基羰基等，但并不受其限定。

[0242] 本说明书中，“芳基氧基”的芳基部分与上述芳基含义相同。作为“C_{6-10}芳基氧基”，优选可举出“C_6或C_{10}的芳基氧基”。作为“C_{6-10}芳基氧基”的具体例，可举出苯氧基、1-萘基氧基、2-萘基氧基等，但并不受其限定。

[0243] 本说明书中，“杂芳基羰基”是-C(=O)-杂芳基的一价基团。

[0244] 本说明书中，“杂芳基羰基”意指被上述“杂芳基”取代的羰基。作为“C_{5-10}杂芳基羰基”的具体例，可举出吡唑基羰基、三唑基羰基、噻唑基羰基、噻二唑基羰基、吡啶基羰基、哒嗪基羰基等，但并不受其限定。

[0245] 本说明书中，“杂芳基氧基”的杂芳基部分与上述“杂芳基”含义相同。作为“C_{5-10}杂芳基氧基”的具体例，可举出吡唑基氧基、三唑基氧基、噻唑基氧基、噻二唑基氧基、吡啶基氧基、哒嗪基氧基等，但并不受其限定。

[0246] 本说明书中，“杂芳基硫基”的杂芳基部分与上述“杂芳基”含义相同。作为“C_{5-10}杂芳基硫基”的具体例，可举出吡唑基硫基、三唑基硫基、噻唑基硫基、噻二唑基硫基、吡啶基

硫基、哒嗪基硫基等,但并不受其限定。

[0247] 本说明书中,“任选被取代的羰基”基团意指-C(=O)-(氢或选自本说明书中记载的取代基组中的任意基团)的一价基团。作为“任选被取代的羰基”基团的例子,可举出甲酰基、任选被取代的氨基甲酰基、烷基羰基、烷氧基羰基、烯基羰基、烯基氧基羰基、炔基羰基、炔基氧基羰基、芳基羰基、芳基氧基羰基、环烷基羰基、环烷基氧基羰基、杂芳基羰基、杂芳基氧基羰基、杂环烷基羰基、杂环烷基氧基羰基等,但并不受其限定。被氢取代的羰基是甲酰基。被氨基取代的羰基是氨基甲酰基。

[0248] 本说明书中,“任选被取代的氧基”基团意指-O-(氢或选自本说明书中记载的取代基组中的任意基团)的一价基团。作为“任选被取代的氧基”基的例子,可举出羟基、任选被取代的烷基氧基、烯基氧基、炔基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、杂环烷基氧基、烷基羰基氧基、烯基羰基氧基、炔基羰基氧基、芳基羰基氧基、杂芳基羰基氧基、杂环烷基羰基氧基等,但并不受其限定。被氢取代的氧基是羟基。

[0249] 本说明书中,“氨基甲酰基”是-C(=O)-NH_2的一价基团。

[0250] 本说明书中,“脒基氨基”是-NH-C(=NH)-NH_2的一价基团。

[0251] 本说明书中,“被某取代基取代的基团”的记载意指该基团被至少1个取代基取代。例如,“羟基取代的C_{1-6}烷基”意指C_{1-6}烷基被至少1个羟基取代。

[0252] 本说明书中,“氨基甲酰基C_{1-6}烷基”是被至少1个-C(=O)-NH_2基取代的C_{1-6}烷基。作为“氨基甲酰基C_{1-4}烷基”的具体例,可举出2-氨基-2-氧代乙基(即,$H_2NC(=O)-CH_2-$、或氨基甲酰基甲基)、3-氨基-3-氧代丙基(即,$H_2NC(=O)-CH_2CH_2-$、或氨基甲酰基乙基)、4-氨基-4-氧代丁基(即,$H_2NC(=O)-(CH_2)_3-$、或氨基甲酰基丙基)、5-氨基-5-氧代戊基(即,$H_2NC(=O)-(CH_2)_4-$、或氨基甲酰基丁基)等,但并不受其限定。作为“氨基甲酰基C_{1-6}烷基”的具体例,可举出氨基甲酰基取代的C_{1-4}烷基、6-氨基-6-氧代己基(即,$H_2NC(=O)-(CH_2)_5-$、或氨基甲酰基戊基)、7-氨基-7-氧代庚基(即,$H_2NC(=O)-(CH_2)_6-$、或氨基甲酰基己基)等,但并不受其限定。

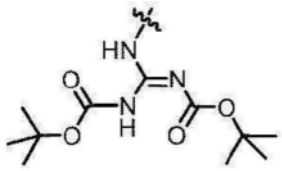
[0253] 本说明书中,“硫基烷基”是被至少1个硫基取代的烷基。作为“硫基C_{1-6}烷基”的具体例,可举出硫甲基、2-硫乙基、3-硫丙基、4-硫丁基等,但并不受其限定。

[0254] 本说明书中,“烷基硫基烷基”意指被至少1个烷基硫基取代的烷基。“C_{1-6}烷基硫基C_{1-6}烷基”意指被至少1个C_{1-6}烷基硫基取代的C_{1-6}烷基。作为C_{1-6}烷基硫基C_{1-6}烷基的具体例,可举出甲基硫基甲基、甲基硫基乙基、乙基硫基甲基等,但并不受其限定。

[0255] 本说明书中,“氨基烷基”是被至少1个氨基取代的烷基。作为“氨基C_{1-6}烷基”的具体例,可举出氨基甲基、2-氨基乙基、3-氨基丙基、4-氨基丁基等,但并不受其限定。

[0256] 本说明书中,“脒基氨基烷基”或“胍基烷基”是被至少1个-NH-C(=NH)-NH_2基取代的烷基,此处,脒基氨基的氮原子可以被氮保护基(例如,叔丁氧基羰基)保护。作为“脒基氨基C_{1-6}烷基”的例子,可举出“脒基氨基C_{1-4}烷基”等,但并不受其限定。作为“脒基氨基C_{1-4}烷基”的具体例,可举出(脒基氨基)甲基、2-(脒基氨基)乙基、3-(脒基氨基)丙基、4-(脒基氨基)丁基等,但并不受其限定。作为“脒基氨基C_{1-6}烷基”的具体例,可举出脒基氨基取代的C_{1-4}烷基、5-(脒基氨基)戊基、6-(脒基氨基)己基等,但并不受其限定。作为被氮保护基保护的脒基氨基的例子,可举出:

[0257] [化3]

[0258] 

[0259] 本说明书中“脒基氨基”与“胍基”含义相同。

[0260] 本说明书中,“羧基烷基”是被至少1个-COOH基取代的烷基。作为“羧基C_{1-4}烷基”的具体例,可举出羧基甲基、2-羧基乙基、3-羧基丙基、4-羧基丁基等,但并不受其限定。作为“羧基C_{1-6}烷基”的具体例,可举出羧基取代的C_{1-4}烷基、5-羧基戊基、6-羧基己基等,但并不受其限定。

[0261] 本说明书中,“保护基”是指当与分子内的反应性官能团结合时,屏蔽、减少或防止官能团的反应性的原子团。本公开的化合物可以在任意的R_1～R_4或其取代基或其以外的取代基等任意位置处适当地或根据需要被保护基取代,包含这些保护基的化合物也在本公开的范围内。典型地,保护基根据需要可在合成过程中选择性除去。保护基的例子可以参见Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Chemistry,第5版,2014年;John Wiley& Sons、NY和Harrison等,Compendium of Synthetic Organic Methods,1～8卷,JohnWiley& Sons、NY等。作为代表性的氮保护基,可举出甲酰基、乙酰基、三氟乙酰基、苄基、苄基氧基羰基(“CBZ”)、叔丁氧基羰基(“Boc”)、三甲基甲硅烷基(“TMS”)、2-三甲基甲硅烷基乙磺酰基(“TES”)、三苯甲基和取代三苯甲基、烯丙基氧基羰基、9-芴基甲基氧基羰基(“FMOC”)、和硝基藜芦醇基氧基羰基(“NVOC”)等,但并不受其限定。作为代表性的羟基保护基,可举出羟基被酰化(酯化)或烷基化的那些,例如,苄基和三苯甲基醚等、以及烷基醚、四氢吡喃基醚、三烷基甲硅烷基醚(例如,TMS、三乙基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS))、烷基二芳基甲硅烷基醚(例如,叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS))、三芳基甲硅烷基醚(例如,三苯基甲硅烷基)、二醇醚(例如,乙二醇醚、丙二醇醚等)和烯丙基醚,但并不受其限定。

[0262] 本公开的化合物具有的氨基(例如,母骨架具有的氨基、作为取代基的氨基、该化合物具有的取代基中的氨基等)可以被氮保护基或由“Protect”所表示的基团保护。取代基组中列举的取代基中的氨基可以被氮保护基或由“Protect”所表示的基团进一步保护,被保护的取代基可以用作取代基。

[0263] 本公开的化合物具有的羟基(例如,作为取代基的羟基、该化合物具有的取代基中的羟基、上述取代基组中的羟基等)也可以被羟基的保护基保护。取代基组中列举的取代基中的羟基可以被本说明书中记载的羟基保护基进一步保护,被保护的取代基可以用作取代基。

[0264] 本说明书中,“眼科疾病”或“眼疾病”是该领域中使用的术语,是指包括但不限于青光眼、年龄相关性黄斑变性(AMD)、缺血性视网膜病变、视神经病变、糖尿病性视网膜病变(DR)、糖尿病性黄斑水肿(DME)、葡萄膜炎、老年性白内障的与眼睛相关的疾病。眼疾病可以是包含但不限于青光眼、AMD、缺血性视网膜病变、视神经病变、DR、DME的、由氧化应激和(或)缺氧症诱发的与眼睛或更具体地与视网膜色素上皮(RPE)和视细胞(photo cell)的损伤相关的疾病或异常。眼疾病可以是包含但不限于青光眼、缺血性视网膜病变、DR、AMD的与眼血流的减少相关的疾病或异常。

[0265] 本说明书中使用时,术语“眼疾病(oculardisease)”、“眼病症(ocular condition)”、“眼睛疾病(ey disease)”和“眼睛病症(eye condition)”是指可能累及视力、能够导致眼睛的不适、以及能够信号转导全身健康问题的眼睛的疾病/病症。

[0266] 本说明书中,本公开的对象可以将与视网膜色素上皮(RPE)和视细胞(photocell)的损伤相关的疾病或异常特别作为对象,也可以将与眼血流的减少相关的疾病或异常作为对象。

[0267] 本说明书中,“视网膜疾病”是该领域中使用的术语,是指与视网膜相关的任意疾病、障碍或症状,包括由于老化、疾病等原因而在视网膜上发生的损伤导致的那些,包括但不限于青光眼、视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、视网膜剥离、糖尿病性黄斑症、高血压性视网膜病变、视网膜血管闭塞、视网膜动脉硬化症、视网膜裂孔、视网膜圆孔、黄斑圆孔、眼底出血、后部玻璃体剥离、色素性旁静脉网络脉络膜萎缩、回旋状脉络膜视网膜萎缩、胶体退化、结晶性视网膜病、白点状视网膜病、锥体营养不良、中心性环形脉络膜营养不良、Doyne蜂窝状视网膜营养不良、卵黄状黄斑营养不良、囊状组织黄斑水肿、隐匿性黄斑营养不良、斯特格氏病、视网膜分离病、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、脊髓小脑性共济失调7型、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、S锥体增强综合征、视网膜色素条纹、常染色体显性视神经萎缩、常染色体显性玻璃膜疣(Drusen)、急性区域性隐匿性外层视网膜病变、癌相关视网膜病变、光损伤或缺血性视网膜病变。

[0268] 本说明书中,“青光眼”是指以视神经和视野具有特征性变化、通常能够通过使眼压充分下降来改善或抑制视神经障碍的眼部的功能性结构异常为特征的疾病(日本青光眼学会青光眼诊疗指引制作委员会.青光眼诊疗指引(第4版).日本眼科学会杂质.122卷1号.p.5-53(2018.01)(以下称为“青光眼诊疗指引(第4版)”),可以分类为原发性青光眼、继发性青光眼和小儿青光眼。原发性青光眼包括原发性开角型青光眼(广义)和原发性闭角型青光眼,原发性开角型青光眼(广义)包含原发性开角型青光眼、正常眼压性青光眼和视野前期青光眼。继发性青光眼包括继发性开角型青光眼和继发性闭角型青光眼,小儿青光眼可举出原发性先天青光眼、幼年开角型青光眼和与先天眼形成异常消光的青光眼、与先天全身疾病相关的青光眼等。

[0269] 本说明书中,“糖尿病性视网膜病变”意指在糖尿病中发现的由微小血管变性引起的视网膜变性。向眼睛的视网膜供给氧的血管由于血糖长期为高水平(高血糖症)而受到损伤。该疾病一般缓慢地发展数月。但是,随着时间推移,糖尿病性视网膜病变变得更加严重,有时引起视力降低。糖尿病性视网膜病变通常对双眼造成影响。糖尿病性视网膜病变从特征在于血管通透性增大的轻症的非增殖性异常进展到特征在于血管闭塞的中度和重度的非增殖性糖尿病性视网膜病变(NPDR),以及进展到特征在于视网膜和玻璃体背面上的新的血管增殖的增殖性糖尿病性视网膜病变(PDR)。特征在于源自渗漏血管的视网膜肥厚的黄斑水肿可发生在视网膜病变的所有阶段。进而,妊娠、思春期、血糖控制、高血压和白内障手术等的病况能够加速这些变性。

[0270] 本说明书中,“年龄相关性黄斑变性”是指随着年龄增长而引起眼睛的视网膜中的黄斑部的变性的疾病。年龄相关性黄斑变性根据其原因分类为“渗出型”和“萎缩型”。本公开对于任一种情况均有效。“渗出型”中,从脉络膜产生异常的脉络膜新生血管并向视网膜面进展。新生血管脆弱,因此确认到出血、渗出物的留存,导致黄斑部的功能障碍,造成偏

视、视力下降等。最终在黄斑部引起不可逆的变性,造成显著的视力下降。“萎缩型”中,伴随年龄增长而引起黄斑部变性,并根据变性的范围确认到急剧的视力下降。萎缩型中,观察不到脉络膜新生血管也是特征。

[0271] 本说明书中,活性的“调节”意指抑制或促进活性,术语“调节剂”意指活性的抑制剂(抑制剂)或促进剂。“促进活性”意指与不使用活性调节剂的情况相比,其活性(例如,眼血流、细胞分裂的促进)增加1%以上、优选5%以上、更优选10%以上、进一步优选20%以上、进一步优选30%以上。“抑制活性”意指与不使用活性调节剂的情况相比,其活性(例如,眼血流、细胞分裂的促进)降低1%以上、优选5%以上、更优选10%以上、进一步优选20%以上、进一步优选30%以上。

[0272] 本说明书中,“药学上可接受的盐”意指药学上允许使用的酸加成盐和碱加成盐。作为“药学上可接受的盐”的具体例,可举出乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、甲酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、乙基琥珀酸盐、丙二酸盐、乳糖酸盐、葡糖酸盐、葡庚糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸、对甲苯磺酸盐(甲苯磺酸盐)、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、抗坏血酸盐、扁桃酸盐、糖精酸盐、昔萘酸盐、双羟萘酸盐、肉桂酸盐、己二酸盐、半胱氨酸盐、N-乙酰基半胱氨酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐、硫酸盐、氢碘酸盐、烟酸盐、草酸盐、苦味酸盐、硫氰酸盐、十一烷酸盐、丙烯酸聚合物盐、羧基乙烯基聚合物等酸加成盐;锂盐、钠盐、钾盐、钙盐等无机碱加成盐;吗啉、哌啶等有机碱加成盐;与天冬氨酸、谷氨酸等氨基酸的加成盐等,但并不受其限定。

[0273] 起始化合物和目标化合物的优选的盐和药学上可接受的盐为惯用的无毒性盐,作为这些盐,除了有机酸盐(例如乙酸盐、三氟乙酸盐、马来酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐、甲酸盐或对甲苯磺酸盐等)和无机酸盐(例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硝酸盐或磷酸盐等)之类的酸加成盐、与氨基酸(例如精氨酸、天冬氨酸或谷氨酸等)的盐、碱金属盐(例如钠盐或钾盐等)和碱土金属盐(例如钙盐或镁盐等)等金属盐、铵盐、或有机碱盐(例如三甲基胺盐、三乙基胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环已基胺盐或N,N’-二苄基乙二胺盐等)等之外,本领域技术人员还可以适宜选择。

[0274] 意欲获得本公开的化合物的盐时,在本公开的化合物以盐的形式获得的情况中,可以直接纯化,此外,在以游离形式获得的情况中,可以溶解或悬浮于适当有机溶剂中,加入酸或盐基,通过通常的方法形成盐。

[0275] 此外,本公开的化合物和其药学上可接受的盐有时也以与水或各种溶剂的加合物的形式存在,这些加合物也包含于本公开中。

[0276] 此外,本公开包含本公开的化合物或其制药学上可接受的盐。此外,还包含它们的水合物或乙醇溶剂化物等溶剂化物。进一步,本公开中还包括本公开的化合物的所有互变异构体、存在的所有立体异构体、以及所有形态的晶型。

[0277] 短语“化合物或其对映异构体或它们的盐或它们的溶剂化物”意指某化合物、前述化合物的对映异构体、前述化合物的盐、前述对映异构体的盐、前述化合物的溶剂化物、前述对映异构体的溶剂化物、前述化合物的盐的溶剂化物、或前述对映异构体的盐的溶剂化物。

[0278] 本说明书中记载的化合物可以包含1个或2个以上的不对称中心,因此可以以各种异构体形态,例如对映异构体和/或非对映异构体的形式存在。例如,本说明书中记载的化

合物可以是单独的对映异构体、非对映异构体、或几何异构体的形态,或者可以是立体异构体的混合物的形态(包含外消旋混合物和1种或2种以上立体异构体浓缩而成的混合物)。异构体可以通过本领域技术人员公知的方法(包括手性高效液相色谱(HPLC)以及手性盐的形成和结晶)而从混合物中分离。或者,优选的异构体可以通过不对称合成来制备。例如,参照Jacques et al.,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981)、Wilen et al.,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962)、以及Wilen,S.H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。此外,本公开还包含作为实质上不含其它异构体的单独的异构体、以及替代地作为各种异构体的混合物的本说明书中记载的化合物。

[0279] 本公开的化合物中,可以存在基于光学活性中心的光学异构体、基于由分子内旋转的束缚产生的轴性或面性手性的阻转异构体、其它立体异构体、互变异构体和几何异构体等,包括这些在内,所有可能的异构体和它们的混合物均包含在本公开的范围内。

[0280] 特别是光学异构体、阻转异构体,可以以外消旋体形式得到,或者在使用光学活性的起始原料、中间体时,可以以光学活性体形式得到。根据需要,在下述制造方法的合适的阶段,可以通过使用光学活性柱的方法、分级结晶法等公知的分离方法,将对应的原料、中间体或最终品的外消旋体物理地或化学地拆分为它们的光学对映体。具体地,例如在非对映异构体法中,通过使用光学拆分剂的反应由外消旋体形成2种非对映异构体。该不同的非对映异构体通常物理性质不同,因此可以通过分级结晶等公知的方法来拆分。

[0281] 通过在本说明书中所采用,短语“药学上可接受的”是指在健全的医学判断范围内没有过度毒性、刺激、过敏应答或其他问题、并发症,符合适当的损益比,适合与人和动物的组织接触使用的化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0282] 在本说明书中使用时,短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,例如,液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或胶囊化材料等。在与制剂的其它成分相容并且对患者无害的意义上而言,各载体必须是“可接受的”。作为能够发挥药学上可接受的载体的功能的材料的一部分例子,可举出以下:(1)糖,例如乳糖、葡萄糖和蔗糖等;(2)淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉等;(3)纤维素及其衍生物,例如羧基甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素等;(4)粉末状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡等;(9)油,例如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油等;(10)二醇,例如丙二醇等;(11)多元醇,例如甘油、山梨糖醇、甘露醇和聚乙二醇等;(12)酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯等;(13)琼脂;(14)缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝等;(15)海藻酸;(16)不含热原的水;(17)等渗生理盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸缓冲液;以及(21)药学制剂中采用的其它无毒性的相容性物质。

[0283] 进一步,本公开的范围中也包含本公开化合物的前药。本公开中,前药是指通过在生物体内进行酸水解或酶分解而提供前述本公开的化合物的衍生物。例如,在前述本公开的化合物具有羟基、氨基或羧基时,可以依照常法修饰这些基团来制造前药。

[0284] 例如若为具有羧基的化合物,则可举出其羧基成为烷氧基羰基的化合物、成为烷基硫基羰基的化合物、或成为烷基氨基羰基的化合物。

[0285] 此外,例如若为具有氨基的化合物,则可举出其氨基被烷酰基取代而成为烷酰基

氨基的化合物、被烷氧基羰基取代而成为烷氧基羰基氨基的化合物、成为烷酰基氧基甲基氨基的化合物、或成为羟基胺的化合物。

[0286] 此外，例如若为具有羟基的化合物，则可举出其羟基被前述烷酰基取代而成为烷酰基氧基的化合物、成为磷酸酯的化合物、或成为烷酰基氧基甲基氧基的化合物。

[0287] 作为这些前药化中所用的基团的烷基部分，可举出前述烷基，该烷基可以被例如烷氧基等取代。作为优选的例子，可举出以下例子。

[0288] 例如，作为羧基成为烷氧基羰基的化合物的例子，可举出C_{1-12}烷氧基羰基、C_4烷氧基羰基、C_6烷氧基羰基、C_8烷氧基羰基、C_{10}烷氧基羰基、C_{12}烷氧基羰基，具体为甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、叔丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、正戊氧基羰基、异戊氧基羰基、新戊氧基羰基、叔戊氧基羰基、1,2-二甲基丙氧基羰基、正己氧基羰基、庚氧基羰基、异庚氧基羰基、辛氧基羰基、异辛氧基羰基、壬氧基羰基、异壬氧基羰基、癸氧基羰基、异癸氧基羰基、十一烷氧基羰基、异十一烷氧基羰基、十二烷氧基羰基或异十二烷氧基羰基等烷氧基羰基；或C_{1-12}烷氧基C_{1-12}烷氧基羰基、C_{1-12}烷氧基乙氧基羰基，具体为甲氧基甲氧基羰基、乙氧基甲氧基羰基、2-甲氧基乙氧基羰基、2-甲氧基乙氧基甲氧基羰基或特戊酰氧基甲氧基羰基等烷氧基；或被C_{1-12}烷基PEG、C_4烷基PEG、C_6烷基PEG、C_8烷基PEG、C_{10}烷基PEG、C_{12}烷基PEG取代的烷氧基羰基。此处，PEG是指聚乙二醇，烷基可以是直链或支链。

[0289] 本说明书中，“或”在能够采用文章中列举的项目的“至少1个以上”时使用。“或者”也同样。本说明书中，当明确记载为“2个值的范围内”时，该范围也包括2个值自身。

[0290] 本说明书中引用的科学文献、专利、专利申请等参考文献均以与各自具体记载的相同程度通过参考将其全部内容援用于本说明书中。

[0291] (优选实施方式)

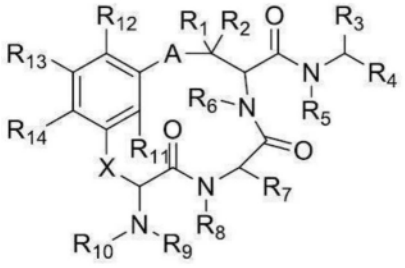
[0292] 以下对本公开的优选实施方式进行说明。应当理解，以下提供的实施方式是为了更好地理解本公开而提供的，本公开的范围不应受以下记载的限定。因此，本领域技术人员显然可以参考本说明书中的记载而在本公开的范围内进行适宜改变。此外，应理解本公开的以下实施方式可以单独使用，或者也可以将它们组合使用。

[0293] (眼科疾病的药物)

[0294] 本公开提供包含本说明书中公开的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的用于眼科疾病的治疗或预防的药物或组合物等。

[0295] 在一个方面，本公开中利用的化合物可以例示为由下述式表示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药，

[0296] [化4]

[0297] 

(1)

[0298] 式中，

[0299] R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9和R_{10}各自独立地为：

[0300] 氢原子、或

[0301] 任选被取代的烃基，或者，

[0302] R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的环烷基或任选被取代的杂环烷基，

[0303] R_3和R_4各自独立地为：

[0304] 氢原子、任选被取代的烃基、羧基、

[0305] 任选被取代的烷氧基羰基、或

[0306] 任选被取代的烷氧基羰基氧基，

[0307] R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为：

[0308] 氢原子、任选被取代的烃基、羟基、

[0309] 任选被取代的烷氧基、或

[0310] 任选被取代的烷氧基羰基氧基，

[0311] X为CH_2或CO，

[0312] A为O、NH或S，其中NH可以任选被取代。

[0313] 一个实施方式中，R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9和R_{10}各自独立地为：

[0314] 氢原子、或

[0315] 任选被取代的烃基，或者，

[0316] R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基，

[0317] R_3和R_4各自独立地为：

[0318] 氢原子、任选被取代的烃基、羧基、

[0319] 任选被取代的烷氧基羰基、或

[0320] 任选被取代的烷氧基羰基氧基，

[0321] R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为：

[0322] 氢原子、羟基、

[0323] 任选被取代的烷氧基、或

[0324] 任选被取代的烷氧基羰基氧基，

[0325] X为CH_2或CO，

[0326] A为O、NH或S，其中NH可以任选被取代。

[0327] 一个实施方式中，R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9和R_{10}各自独立地为：

[0328] 氢原子、或

[0329] 任选被取代的烷基，或者，

[0330] R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基，

[0331] R_3和R_4各自独立地为：

[0332] 氢原子、任选被取代的烷基、羧基、

[0333] 任选被取代的烷氧基羰基、或

[0334] 任选被取代的烷氧基羰基氧基，

[0335] R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为：

[0336] 氢原子、羟基、

[0337] 任选被取代的烷氧基、或

[0338] 任选被取代的烷氧基羰基氧基，

[0339] X为CH_2或CO，

[0340] A为O、NH或S，其中NH可以任选被取代。

[0341] 一个实施方式中，R_1、R_2、R_5、R_6、R_7、R_8、R_9和R_{10}各自独立地为：

[0342] 氢原子、或

[0343] 被选自氢、烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羟基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、环烷基、羧基、氨基、胍基、被烷氧基羰基取代的胍基、氨基甲酰基和杂环烷基中的1个至最大可取代数的相同或不同的取代基取代的烷基，或者，

[0344] R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成杂环烷基，R_3和R_4各自独立地为：

[0345] 氢原子、

[0346] 被选自氢、烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羟基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、环烷基、羧基、氨基、胍基、被烷氧基羰基取代的胍基、氨基甲酰基和杂环烷基中的1个至最大可取代数的相同或不同的取代基取代的烷基、羧基、或

[0347] 被选自烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羟基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基氨基、环烷基、羧基、氨基、胍基、被烷氧基羰基取代的胍基、氨基甲酰基和杂环烷基中的1个至最大可取代数的相同或不同的取代基取代的烷氧基羰基，

[0348] R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为：

[0349] 氢原子、羟基、或

[0350] 被选自烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羟基、烷氧基和杂环烷基中的1个至最大可取代数的相同或不同的取代基取代的烷氧基，

[0351] X为CH_2或CO，

[0352] A为O、NH或S，其中NH可以被选自烷基、烷基羰基、芳基烷基羰基、羟基、烷氧基、烷氧基羰基、环烷基、羧基和杂环烷基中的1个至最大可取代数的相同或不同的取代基取代。

[0353] 一个实施方式中，R_1和R_2各自独立地为：氢原子或C_{1-6}烷基，R_3和R_4各自独立地为：氢原子、被羧基取代的C_{1-6}烷基或羧基，R_5为氢原子或C_{1-6}烷基，R_6为氢原子或C_{1-6}烷基，R_7为氢原子、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、氨基甲酰基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、羟基C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、C_{5-10}杂芳基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、硫基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基硫基C_{1-6}烷基、或脒基氨基C_{1-6}烷基，R_8为氢原子或C_{1-6}烷基，其中R_7和R_8可以与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基，R_9和R_{10}为氢原子或C_{1-6}烷基，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为：氢原子、烷氧基或羟基，X为CH_2或CO，A为O、被C_{1-6}烷基取代的NH、NH或S。

[0354] 一个实施方式中，R_1和R_2各自独立地为：氢原子、甲基或乙基，R_3和R_4各自独立地为：氢原子、羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基或羧基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为氢原子、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、羟基甲基、1-羟基乙基、羧基甲基、羧基乙基、4-羟基苄基、氨基乙基、4-氨基丁基、硫基甲基、2-甲基硫基乙基、氨基甲酰基甲基、氨基甲酰基乙基、脒基氨基丙基、吲哚基甲基或4-咪唑甲基，R_8为氢原子，其中R_7和R_8可以与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成C_{5-10}杂环烷基，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}各自独立地为氢原子，R_{12}为氢原子、甲氧基或羟基，X为CH_2或CO，A为O、NH或S。

[0355] 一个实施方式中，R_1和R_2各自独立地为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0356] 一个实施方式中，R_1和R_2各自独立地为氢原子、甲基或乙基。

[0357] 一个实施方式中，R_3和R_4各自独立地为氢原子、被羧基取代的C_{1-6}烷基或羧基。

[0358] 一个实施方式中，R_3和R_4各自独立地为氢原子、羧基甲基、羧基乙基、羧基丙基或羧基。

[0359] 一个实施方式中，R_5为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0360] 一个实施方式中，R_5为氢原子。

[0361] 一个实施方式中，R_6为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0362] 一个实施方式中，R_6为氢原子。

[0363] 一个实施方式中，R_7为氢原子、C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、氨基甲酰基C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、羟基C_{6-10}芳基C_{1-6}烷基、C_{5-10}杂芳基C_{1-6}烷基、羧基C_{1-6}烷基、氨基C_{1-6}烷基、硫基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基硫基C_{1-6}烷基或脒基氨基C_{1-6}烷基。

[0364] 一个实施方式中，R_7为氢原子、甲基、异丙基、异丁基、仲丁基、苄基、羟基甲基、1-羟基乙基、羧基甲基、羧基乙基、4-羟基苄基、氨基乙基、4-氨基丁基、硫基甲基、2-甲基硫基乙基、氨基甲酰基甲基、氨基甲酰基乙基、脒基氨基丙基、吲哚基甲基或4-咪唑甲基。

[0365] 一个实施方式中，R_8为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0366] 一个实施方式中，R_8为氢原子。

[0367] 一个实施方式中，R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成任选被取代的杂环烷基。

[0368] 一个实施方式中，R_7和R_8与R_7和R_8所键合的碳原子和氮原子一起形成C_{5-10}杂环烷基。

[0369] 一个实施方式中，R_9和R_{10}为氢原子或C_{1-6}烷基。

[0370] 一个实施方式中，R_9和R_{10}各自独立地为氢原子或甲基。

[0371] 一个实施方式中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为氢原子、烷氧基或羟基。

[0372] 一个实施方式中，R_{12}为氢原子、甲氧基或羟基。

[0373] 一个实施方式中，R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}各自独立地为氢原子、甲氧基或羟基。

[0374] 一个实施方式中，X为CH_2或CO。

[0375] 一个实施方式中，A为O、被C_{1-6}烷基取代的NH、NH或S。

[0376] 一个实施方式中，A为O、NH或S。

[0377] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为异丙基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0378] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为氢原子，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0379] 一个实施方式中，R_1和R_2为氢原子，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为氢原子，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0380] 一个实施方式中，R_1和R_2为氢原子或甲基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，

R_6为氢原子,R_7为氢原子,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0381] 一个实施方式中,R_1和R_2为氢原子,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为异丙基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0382] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为异丙基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0383] 一个实施方式中,R_1和R_2为氢原子,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为氢原子,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0384] 一个实施方式中,R_1和R_2为氢原子,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为异丙基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0385] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基甲基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为异丙基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0386] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基甲基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为氢原子,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0387] 一个实施方式中,R_1和R_2为氢原子,R_3和R_4为羧基或羧基甲基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为氢原子,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0388] 一个实施方式中,R_1和R_2为氢原子或甲基,R_3和R_4为羧基或羧基甲基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为氢原子,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0389] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为氢原子,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子,R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}为氢原子,X为CH_2,A为O。

[0390] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为异丙基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{12}、R_{13}和R_{14}为氢原子,X为CH_2,A为O。

[0391] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基甲基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为异丙基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0392] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为异丙基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0393] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基,R_3和R_4为羧基或羧基甲基,R_5为氢原子,R_6为氢原

子，R_7为异丙基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0394] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为氢原子或羧基丙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为异丙基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0395] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为异丙基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0396] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为异丙基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0397] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为苄基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0398] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为羧基乙基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0399] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为羧基甲基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0400] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为羟基甲基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0401] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为1-羟基乙基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0402] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为4-羟基苄基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0403] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为4-氨基丁基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0404] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为脒基氨基丙基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0405] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6为氢原子，R_7为氨基甲酰基乙基，R_8为氢原子，R_9和R_{10}为氢原子或甲基，R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子，R_{12}为羟基，X为CH_2，A为O。

[0406] 一个实施方式中，R_1和R_2为甲基或乙基，R_3和R_4为羧基或羧基乙基，R_5为氢原子，R_6

为氢原子,R_7为氨基甲酰基甲基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0407] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为4-咪唑甲基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0408] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为吲哚基甲基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0409] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7和R_8与所键合的碳原子和氮原子一起形成吡咯烷环,R_9和R_{10}为氢原子或甲基,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

[0410] 一个实施方式中,R_1和R_2为甲基或乙基,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为异丙基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为甲氧基,X为CH_2,A为O。

[0411] 一个实施方式中,R_1和R_2为乙基,R_3和R_4为羧基或羧基乙基,R_5为氢原子,R_6为氢原子,R_7为异丙基,R_8为氢原子,R_9和R_{10}为氢原子,R_{11}、R_{13}和R_{14}为氢原子,R_{12}为羟基,X为CH_2,A为O。

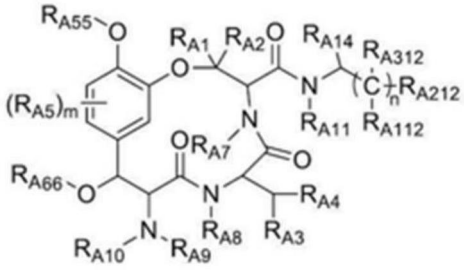
[0412] 一个实施方式中,上述实施方式的X为CO。

[0413] 一个实施方式中,上述实施方式的A为NH。

[0414] 一个实施方式中,上述实施方式的A为S。

[0415] 在另一个方面,用于处置或预防眼科疾病的组合物,其包含:本公开中利用的化合物可以例示为下述式表示的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,

[0416] [化5]

[0417] 

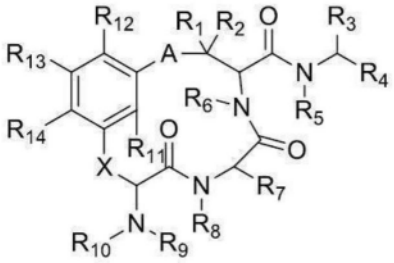
(A2)

[0418] 式中,m为0~3,n≥1,R_{A1}~R_{A4}、R_{A7}~R_{A11}、R_{A312}和R_{A112}各自独立地为氢原子或烃基,R_{A14}和R_{A212}各自独立地为氢、羧基或其盐、或烷氧基羰基,R_{A5}为烃基、羟基、烷氧基或烷基羰基氧基,R_{A55}和R_{A66}各自独立地为氢原子、烃基或烷基羰基氧基。

[0419] 作为上述的环状肽衍生物,在前述通式(1)中,R_1、R_2、R_3和R_4各自独立地为烷基,且n=2~4、R_5和R_6为氢原子,R_7和R_8为羧基等是优选的。

[0420] 本公开可以是具有以下任一者所示的取代基的化合物。

[0421] [化6]

[0422] 

（1）

[0423] [表A-1]

[0424]

定义表

取代基	X	A	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	R8	R9	R10	R11	R12	R13	R14
1	CH_2	O	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
2	CO	NH	甲基	甲基	羧基甲基	羧基甲基			与R_8一起形成的杂环烷基	与R_7一起形成的杂环烷基	甲基	甲基		羟基		
3		S	乙基	乙基	羧基乙基	羧基乙基			甲基					甲氧基		
4					羧基丙基	羧基丙基			异丙基							
5					羧基	羧基			异丁基							
6									仲丁基							
7									苄基							
8									羟基甲基							
9									1-羟基乙基							
10									羧基甲基							
11									羧基乙基							

[0425] [表A-2]

[0426]

12	4-羟基苄基							
13	4-氨基丁基							
14	硫基甲基							
15	2-甲基硫基乙基							
16	氨基甲酰基甲基							
17	氨基甲酰基乙基							
18	脒基氨基丙基							
19	吲哚基甲基							
20	4-咪唑甲基							

[0427] 应予说明,上述表中19的吲哚基甲基在各情况下独立地表示2-吲哚基甲基或3-吲哚基甲基。

[0428] [表A-3]

(X, A, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, R13, R14)=

(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),

[0429] (1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),

[0430] [表A-4]

(1,1,3,3,4,2,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,3,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
[0431] (1,1,3,3,3,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,4,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),

[0432] [表A-5]

[0433]

(1,1,3,3,5,3,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,5,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,6,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,7,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),

[0434] [表A-6]

(1,1,3,3,2,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,8,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
[0435] (1,1,2,2,4,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,9,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,10,1,1,2,1,2,1,1),

[0436] [表A-7]

[0437] (1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 10, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 11, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 12, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),

[0438] [表A-8]

(1,1,2,2,5,4,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,12,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,13,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,14,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,15,1,1,2,1,2,1,1),

[0439]

[0440] [表A-9]

[0441]

(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 15, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 16, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 17, 1, 1, 2, 1, 2, 1, 1),

[0442] [表A-10]

[0443]

(1,1,2,2,5,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,17,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,18,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,19,1,1,2,1,2,1,1),

[0444] [表A-11]

(1,1,2,2,2,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,20,1,1,2,1,2,1,1),

[0445]

(1,1,2,2,2,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,1,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),

[0446] [表A-12]

[0447]

(1,1,2,2,3,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,2,2,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,3,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),

[0448] [表A-13]

[0449]

(1,1,2,2,5,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,4,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,5,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,6,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),

[0450] [表A-14]

[0451]

(1,1,2,2,4,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,7,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,8,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),

[0452] [表A-15]

[0453]

(1,1,2,2,5,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,9,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,10,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,11,1,2,2,1,2,1,1),

[0454] [表A-16]

[0455]

(1,1,2,2,2,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,12,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,13,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),

[0456] [表A-17]

[0457]

(1,1,2,2,3,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,14,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,15,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,2,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,16,1,2,2,1,2,1,1),

[0458] [表A-18]

[0459]

(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 16, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 16, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 16, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 16, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 16, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 16, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 17, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 4, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 4, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 4, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 2, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 3, 3, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 3, 3, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 3, 3, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 3, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 3, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 3, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 3, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 3, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 3, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 4, 4, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 4, 4, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 4, 4, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 5, 4, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 5, 4, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 5, 4, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 5, 5, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 5, 5, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 5, 5, 1, 1, 18, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 2, 2, 2, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 2, 2, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 3, 2, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 2, 2, 3, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),
(1, 1, 3, 2, 3, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1), (1, 1, 3, 3, 3, 2, 1, 1, 19, 1, 2, 2, 1, 2, 1, 1),

[0460] [表A-19]

(1,1,2,2,4,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,5,1,1,19,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,2,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,2,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
[0461] (1,1,3,3,2,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,3,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,3,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,3,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,4,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,4,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,4,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,5,2,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,3,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,3,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,3,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,3,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,4,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,4,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,3,4,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,2,2,5,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,3,2,5,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,3,5,4,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), (1,1,2,2,5,5,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1),
(1,1,3,2,5,5,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1), または(1,1,3,3,5,5,1,1,20,1,2,2,1,2,1,1)

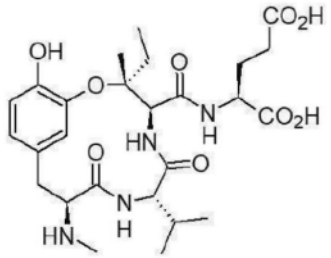
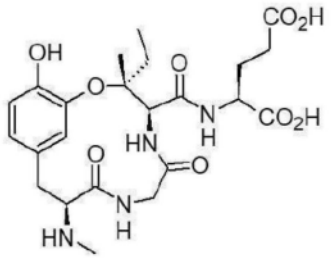
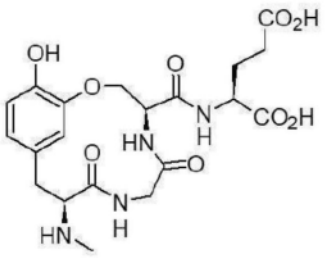
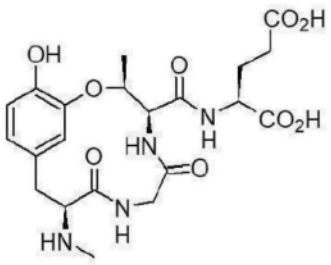
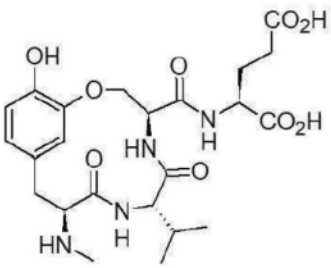
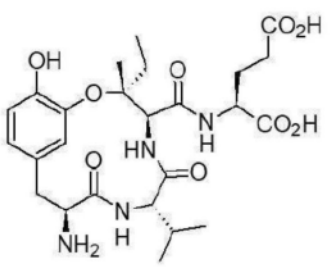
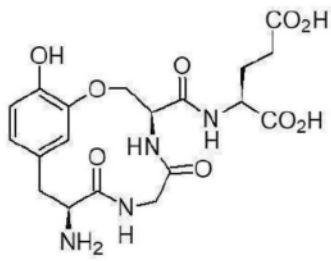
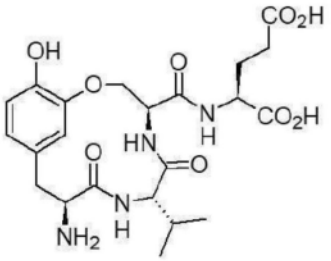
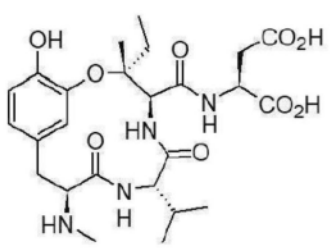
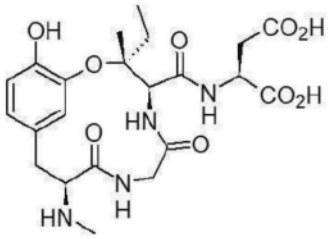
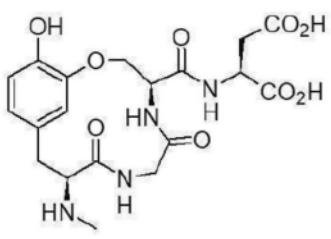
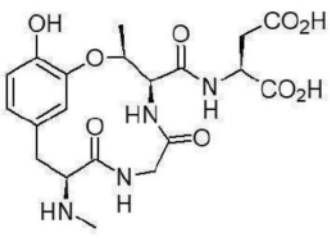
[0462] 其中,各X、A、R1、R2、R3、R4、R5、R6、R7、R8、R9、R10、R11、R12、R13、R14的编号是上述定义表中所示的对应的取代基。

[0463] 本公开可以是上述定义表中所示的取代基的任意组合的化合物。

[0464] 一个实施方式中,本说明书公开的化合物示于以下表中。

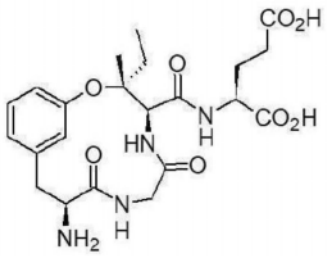
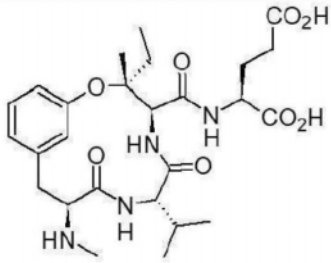
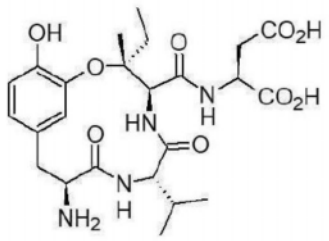
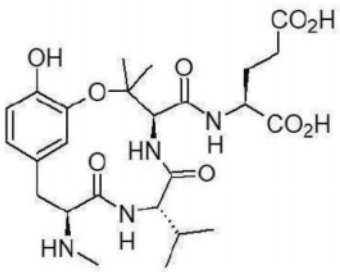
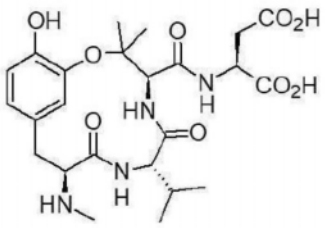
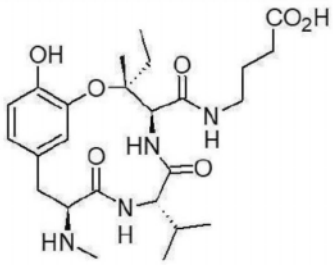
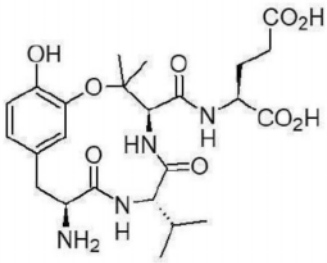
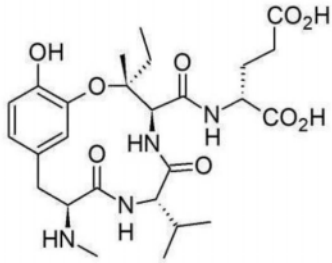
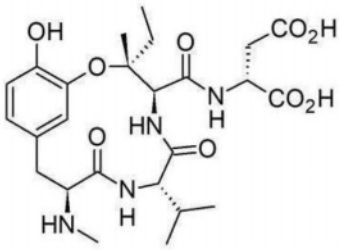
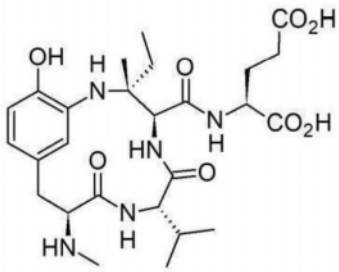
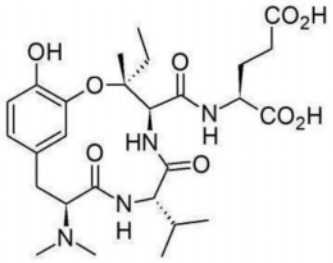
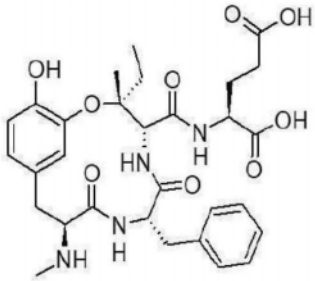
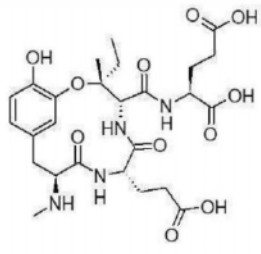
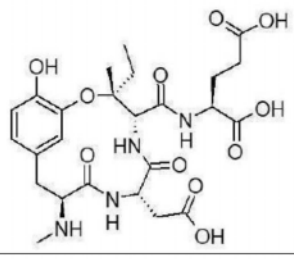
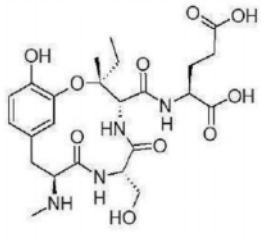
[0465] [表2-1]

[0466]

化合物1	化合物2	化合物3
		
化合物4	化合物5	化合物6
		
化合物7	化合物8	化合物9
		
化合物10	化合物11	化合物12
		

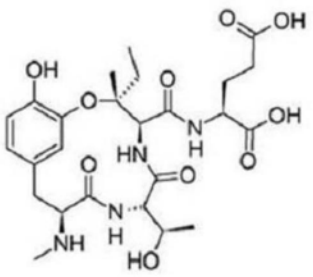
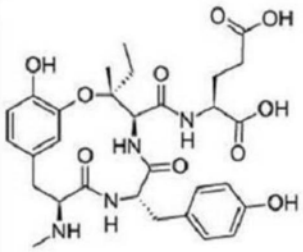
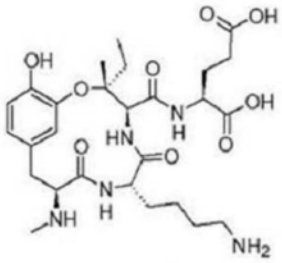
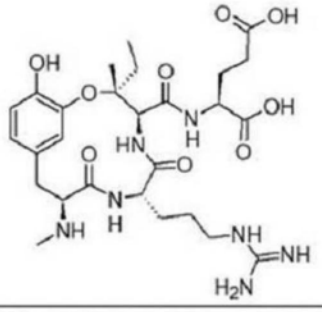
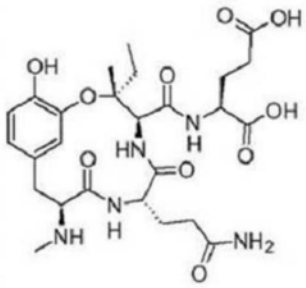
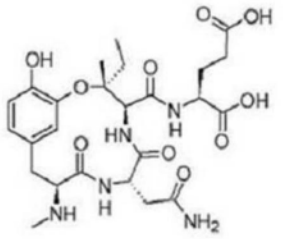
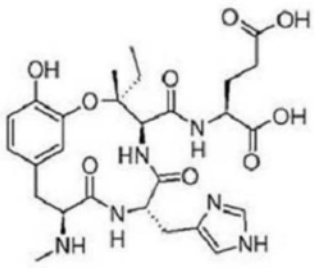
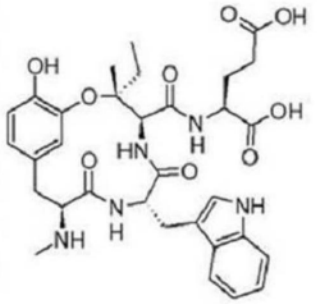
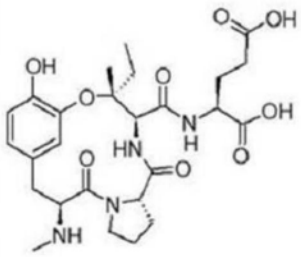
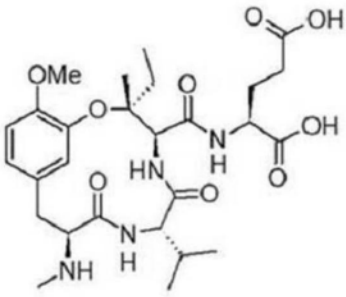
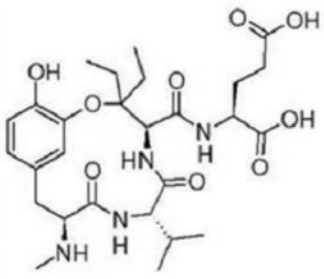
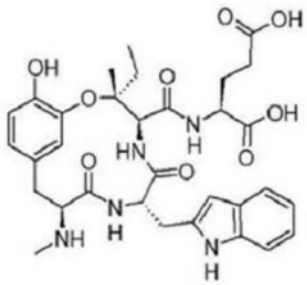
[0467] [表2-2]

[0468]

化合物１３	化合物１４	化合物１５
		
化合物１６	化合物１７	化合物１８
		
化合物１９	化合物２０	化合物２１
		
化合物２２	化合物２３	化合物２４
		
化合物２５	化合物２６	化合物２７
		

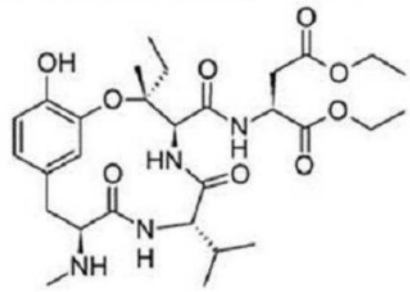
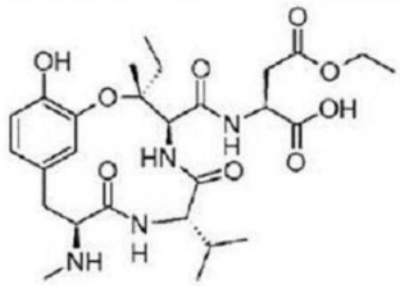
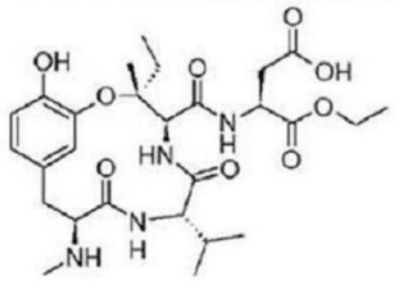
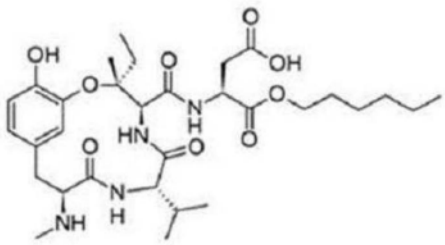
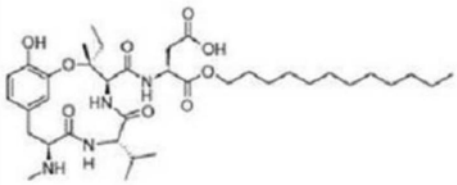
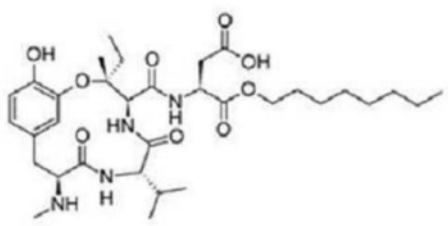
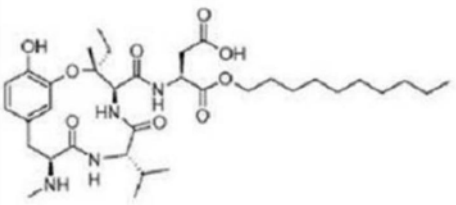
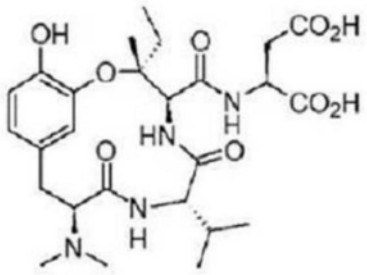
[0469] [表2-3]

[0470]

化合物28	化合物29	化合物30
		
化合物31	化合物32	化合物33
		
化合物34	化合物35	化合物36
		
化合物37	化合物38	化合物35A
		

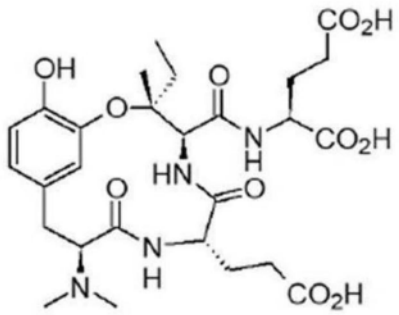
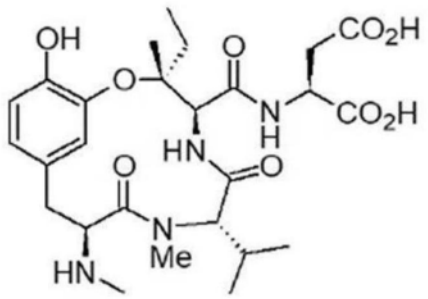
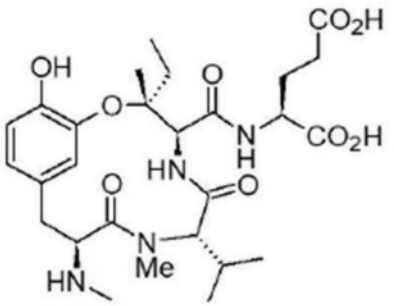
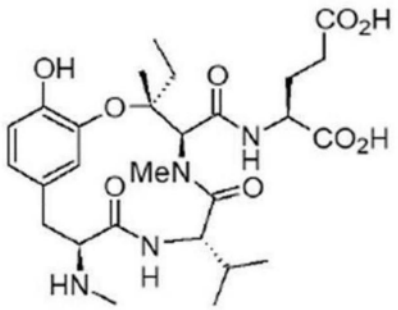
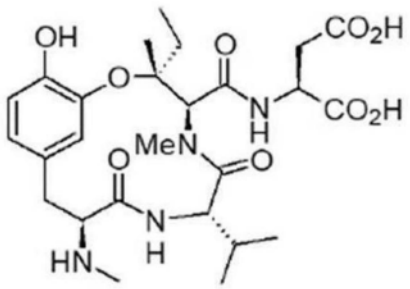
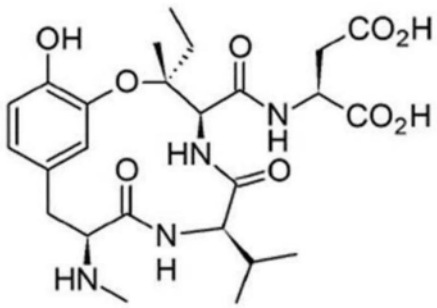
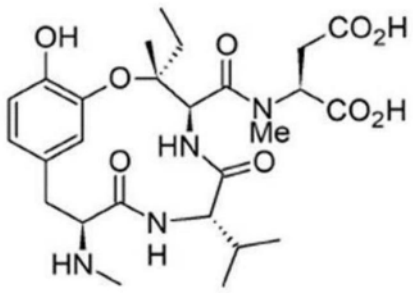
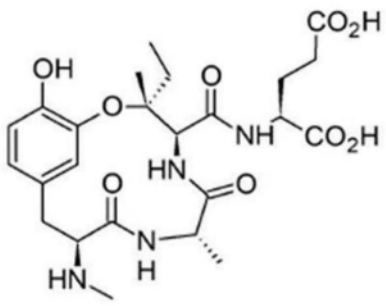
[0471] [表2-4]

[0472]

化合物9A	化合物9B
	
化合物9C	化合物9D
	
化合物9E	化合物9F
	
化合物9G	化合物39
	

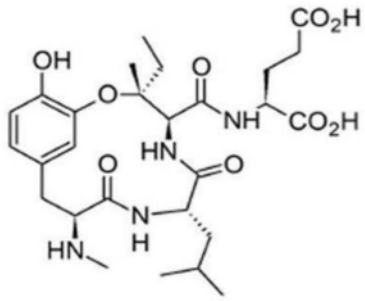
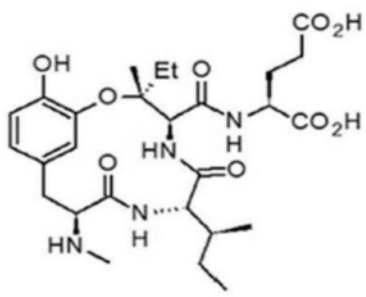
[0473] [表2-5]

[0474]

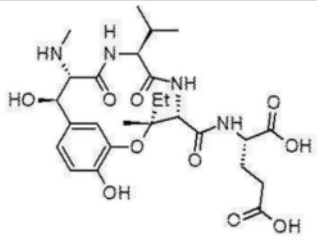
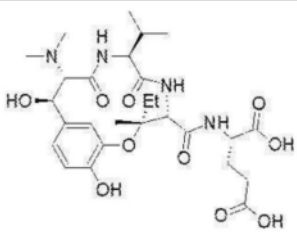
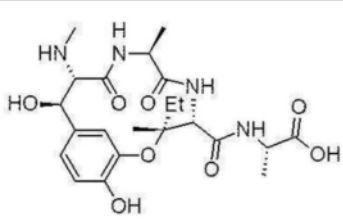
化合物40	化合物41
	
化合物42	化合物43
	
化合物44	化合物45
	
化合物47	化合物48
	

[0475] [表2-6]

[0476]

化合物49	化合物50
	

[0477] [表2-7]

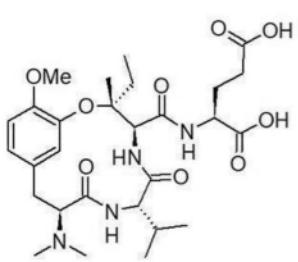
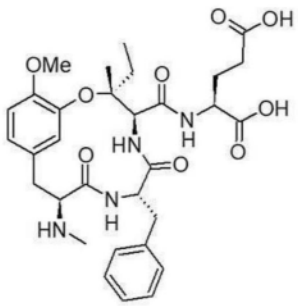
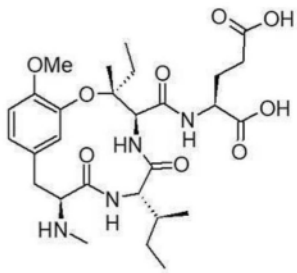
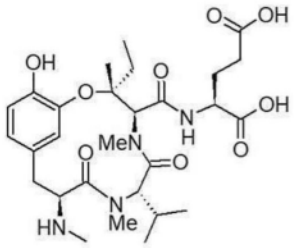
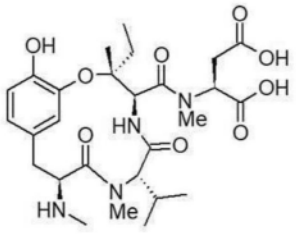
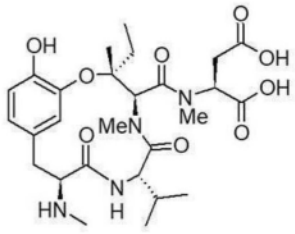
化合物 51	化合物 52	化合物 53
		

[0478]

[0479] 此外,作为本公开的化合物,还可以例示以下。

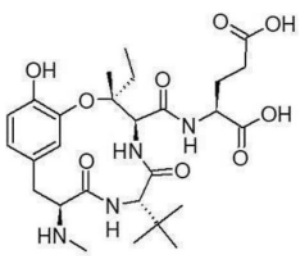
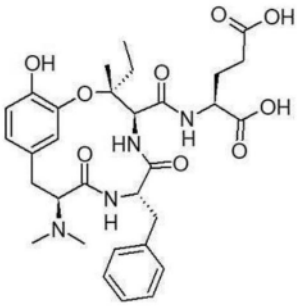
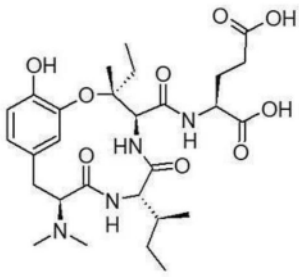
[0480] [表2-8]

[0481]

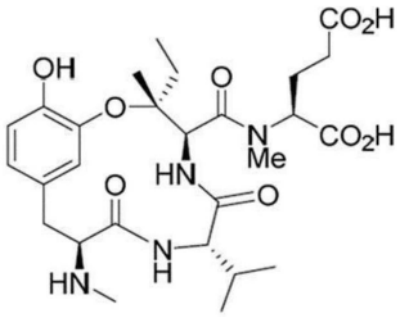







[0482] [表2-9]

[0483]

[0484] [表2-10]

[0485] 

[0486] 本公开优选以环状肽衍生物或其盐作为有效成分。

[0487] 此外,本公开优选处置或预防眼科疾病。优选地,眼科疾病为视网膜疾病,更优选为糖尿病性视网膜病变、青光眼或年龄相关性黄斑变性。

[0488] 不希望受理论束缚,本公开中,对前房房水压力负荷模型的大鼠给药对照物质、被检物质和阳性对照时,在一般状态和视网膜厚(内网状层、内颗粒层、外颗粒层)、由压力负荷的缺血诱发的视网膜障碍的模型中均观察到效果,因此可理解在与它们直接或间接相关的任意眼科疾病中均有效。此外,可理解这些中多包含视网膜疾病。另外,根据本公开的内容,认为本公开的化合物、药物或组合物对与视网膜色素上皮(RPE)和视细胞(photo cell)的损伤相关的疾病或异常有效,或者对与眼血流的减少相关的疾病或异常有效。

[0489] (药物·治疗方法等)

[0490] 一般说明

[0491] 在一个实施方式中,本公开的化合物可以通过口服给药或非口服给药直接给药或使用适当的剂型制为制剂、药物或药物组合物来给药。作为这些剂型的具体例,可举出片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、溶液剂、悬浮剂、注射剂、贴剂、巴布剂等,但并不受其限定。此外,这些制剂可以使用通常用作药品添加物的添加剂,通过公知方法来制造。

[0492] 作为这些添加剂,可以根据目的使用赋形剂、崩解剂、粘合剂、流化剂、润滑剂、包衣剂、溶解剂、助溶剂、增稠剂、分散剂、稳定剂、甜味剂、香料等。作为这些添加剂的具体例,可举出乳糖、甘露糖醇、结晶纤维素、低取代度羟基丙基纤维素、玉米淀粉、部分α化淀粉、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚乙烯醇、硬脂酸镁、硬脂酰富马酸钠、聚乙二醇、丙二醇、氧化钛、滑石等,但并不受其限定。

[0493] 一个实施方式中,本公开的化合物是可以处置或预防眼科疾病的化合物。

[0494] 一个实施方式中,本公开的化合物是可以处置或预防视网膜疾病的化合物。

[0495] 一个实施方式中,本公开的化合物是可以处置或预防糖尿病性视网膜病变、青光眼或年龄相关性黄斑变性的化合物。

[0496] 一个实施方式中,本公开作为对象的视网膜疾病可以是引起构成视网膜的细胞的变性、障碍或细胞死亡的疾病、或者是由构成视网膜的细胞的变性、障碍或细胞死亡引起的疾病,可举出例如,青光眼、视网膜色素变性、年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、视网膜剥离、糖尿病性黄斑症、高血压性视网膜病变、视网膜血管闭塞(视网膜动脉闭塞;视网膜中心静脉闭塞、视网膜中心静脉分支闭塞等视网膜静脉闭塞等)、视网膜动脉硬化症、视网膜裂孔、视网膜圆孔、黄斑圆孔、眼底出血、后部玻璃体剥离、色素性旁静脉网络脉络膜萎缩、回旋状脉络膜视网膜萎缩、胶体退化、结晶性视网膜病、白点状视网膜病、锥体营养不

良、中心性环形脉络膜营养不良、Doyne蜂窝状视网膜营养不良、卵黄状黄斑营养不良、囊状组织黄斑水肿、隐匿性黄斑营养不良、斯特格氏病、视网膜分离病、中心性浆液性脉络膜视网膜病变(中心性视网膜病变)、脊髓小脑性共济失调7型、家族性渗出性玻璃体视网膜病变、S锥体增强综合征、视网膜色素条纹、常染色体显性视神经萎缩、常染色体显性玻璃膜疣、家族性玻璃膜疣、急性区域性隐匿性外层视网膜病变、癌相关视网膜病变、光损伤和缺血性视网膜病变等。其中,青光眼、年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变是适宜的对象疾病。

[0497] 此外,本公开也将构成视网膜的任何细胞受到损害的疾病、或构成视网膜的任何细胞的损害引起的疾病作为对象。作为视网膜构成细胞,可举出视网膜神经节细胞、无长突细胞、水平细胞、米勒胶质细胞、双极细胞、视网膜视细胞(视锥细胞、视杆细胞)和视网膜色素上皮细胞等。特别地,观察到视网膜神经节细胞或视网膜色素上皮细胞的损伤或由这些细胞的损伤引起的疾病是适宜的。

[0498] 此外,本公开还将构成视网膜的层,即内界膜、神经纤维层、神经节细胞层、内网状膜、内颗粒层、外网状层、外颗粒层、外界膜、视细胞层和视网膜色素上皮层的任何层受到损伤的疾病、或由这些任何层的损伤引起的疾病作为对象。特别地,神经节细胞层、内颗粒层或外颗粒层的损伤疾病是适宜的对象。

[0499] 视网膜疾病可以是1种或2种以上。

[0500] 作为本公开的对象的适宜的患者是上述视网膜疾病的患者。

[0501] 年龄相关性黄斑变性和糖尿病性视网膜病变是眼内血管新生所引发的疾病,是黄斑部分受到损伤造成视力下降的疾病。糖尿病性视网膜病变被推测为由高血糖引起的视网膜组织内的血管内皮细胞的炎症导致血管新生。

[0502] 本公开的化合物抑制视网膜(外颗粒层)的厚度的变薄。因此,本公开的化合物预防、改善或治疗视网膜疾病。

[0503] 本公开的化合物和它们的治疗剂的给药时期没有限定,可以对要施用它们的受试者同时给药,也可以隔开时间差给药。此外,可以制为本公开的化合物与它们的治疗剂的合剂。这些治疗剂的给药量可以基于临床上使用的用量适宜选择。此外,本公开的化合物与它们的治疗剂的配合比可以根据要给药的受试者、给药途径、对象疾病、障碍、症状、组合等适宜选择。

[0504] 在本公开的一个实施方式中,使用药物组合物时,可以同时或不同时地组合本公开的化合物进行给药。这样的药物组合物也在本公开的范围内。

[0505] 这样的药物、制剂、药物组合物可通过使用本领域公知的任意技术,将本公开的化合物和/或追加的药剂(例如,抗菌药、抗病毒剂(例如,利巴韦林、金刚烷胺等)、镇静剂(例如,氯胺酮、咪达唑仑等)等)一起或单独地以合剂的形式或以单独的药剂的形式与适宜的任意成分混合来制造,可以通过使用本领域公知的任意技术制为适宜的制剂,例如,片剂、胶囊剂、散剂、颗粒剂、溶液剂、悬浮剂、注射剂、贴剂、巴布剂来制剂化。将本公开的化合物和/或追加的药剂(例如,抗菌药、抗病毒剂(例如,利巴韦林、金刚烷胺等)、镇静剂(例如,氯胺酮、咪达唑仑等)等)以单独的药剂的形式制备时,可以以2种药剂的试剂盒的形式提供,也可以以一成分的单剂的形式提供,并且与说明书(包装说明书等)一起提供,该说明书指示与另一成分(本公开的化合物的情况下是追加的药剂,追加的药剂(例如,抗菌药、抗病毒

剂(例如,利巴韦林、金刚烷胺等)、镇静剂(例如,氯胺酮、咪达唑仑等)等)的情况下是本公开的化合物)同时或不同时组合给药。

[0506] 在特定的实施方式中,本公开的化合物与1种或多种追加的治疗剂(可多个)(例如,1种或多种追加的化疗剂(可多个))的共同给药,相比于本公开的化合物(例如,式(1)、(A2)或(2)的化合物)或1种或多种追加的治疗剂(可多个)的每个单独给药相比,提供改善的效力。在特定的此类实施方式中,共同给药提供加合效果,这些,加合效果是指本公开的化合物和1种或多种追加的治疗剂(可多个)的单独给药的效果的各自的加合。

[0507] 对于在本公开的方法中的使用,可以提供活性化合物自身,或者可以提供为药物组合物,其组合含有例如,0.1~99.5%(更优选0.5~90%)的活性成分与药学上可接受的载体。

[0508] 本公开的化合物的给药量根据给药对象动物、给药途径、疾病、患者的年龄、体重和症状而适宜选择。例如,口服给药的情况中,对于成人,每1天的下限为0.01mg、上限为10000mg,可以将该量1天1次或分数次进行给药。

[0509] 本公开的化合物和它们的治疗剂的给药时期没有限定,可以对要施用它们的受试者同时给药,也可以隔开时间差给药。此外,可以制为本公开的化合物与它们的治疗剂的合剂。这些治疗剂的给药量可以基于临床上使用的用量适宜选择。此外,本公开的化合物和它们的治疗剂的配合比可以根据要给药的受试者、给药途径、对象疾病、障碍或症状、受试者的年龄或体重、或它们的组合等适宜选择。

[0510] 在本公开的一个实施方式中,使用药物组合物时,可以同时或不同时地组合本公开的化合物进行给药。这样的药物组合物也在本公开的范围内。

[0511] 将本公开的化合物用作药物的活性成分时,其并非旨在仅用于人,也可以对人以外的其它动物(猫、狗、牛、马、蝙蝠、狐狸、猫鼬、浣熊等)使用。

[0512] (预防或治疗方法)

[0513] 此外,本公开还提供预防或治疗眼科疾病的方法,其包括向需要其预防或治疗的受试者给药本公开的化合物或其药学上可接受的盐、或者包含它们的药物组合物的步骤。一个实施方式中,预防或治疗眼科疾病的方法包括向需要其预防或治疗的受试者给药治疗有效量的本公开的化合物或其药学上可接受的盐或它们的溶剂化物或包含其的药物组合物的步骤。

[0514] (用于预防或治疗的用途)

[0515] 本公开的一个实施方式中,提供本公开的化合物或其药学上可接受的盐在制造用于预防或治疗眼科疾病的药物中的用途。

[0516] 此外,本公开还提供用于眼科疾病的预防或治疗的本公开的化合物或其药学上可接受的盐。

[0517] (合成例)

[0518] 例如,本公开可以通过4种化合物片段(A、B、C和D)的结合反应而得到,但并不限定于此。使用的化合物可以使用市售品,也可以使用合成品。

[0519] 结合反应通常是指能够在有机合成化学中使用的全部方法,可举出例如,环化反应、加成反应、开环加成反应、脱水缩合反应等。此外,除了结合反应之外,还可以使用保护反应、脱保护反应、氧化反应、还原反应、加氢反应等。反应温度、反应时间等反应条件可以

适宜设定。

[0520] 各反应中,使用的化合物中所含的官能团可以被保护基等保护。

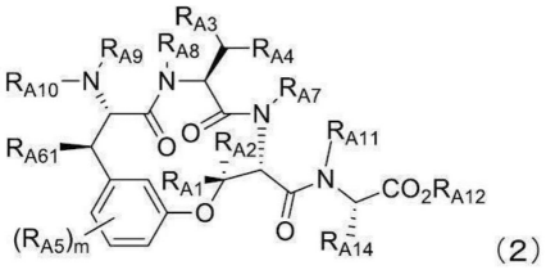
[0521] 反应的顺序没有特别限定,可以在使4种化合物结合后进行环化反应,也可以在使3种化合物结合的阶段进行环化反应,并使所得环化化合物与第4种化合物结合。

[0522] 各反应中使用的化合物可以使用纯化产物,也可以直接使用前一阶段的反应产物。

[0523] 1.环状肽衍生物的制造方法

[0524] 本公开的环状肽衍生物的制造方法中,制造下述通式(2)所示的环状肽衍生物。

[0525] [化7]

[0526] 

(2)

[0527] 此处,式(2)中,

[0528] R_{A1}表示氢原子或烃基,

[0529] R_{A2}表示氢原子或烃基,

[0530] R_{A3}表示氢原子或烃基,

[0531] R_{A4}表示氢原子或烃基,

[0532] R_{A5}表示-O-R_{A51}(R_{A51}表示氢原子或保护基),

[0533] R_{A61}表示-O-R_{A6}(R_{A6}表示氢原子、烃基或保护基),

[0534] R_{A7}表示氢原子、烃基或保护基,

[0535] R_{A8}表示氢原子、烃基或保护基,

[0536] R_{A9}表示氢原子、烃基或保护基,

[0537] R_{A10}表示氢原子、烃基或保护基,

[0538] R_{A11}表示氢原子、烃基或保护基,

[0539] R_{A12}表示氢原子或保护基,

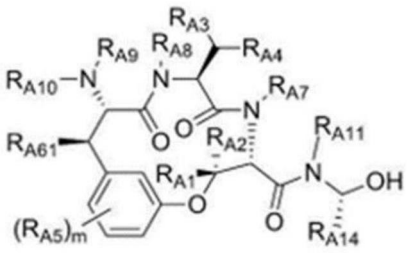
[0540] R_{A14}表示-$(CH_2)_n$-H或-$(CH_2)_n$-COOR_{A13}(R_{A13}表示氢原子或保护基,n为1以上的数),

[0541] 其中,R_{A51}、R_{A6}、R_{A12}和R_{A13}中的至少一个为氢原子以外,

[0542] m为1。

[0543] 特别地,本公开的制造方法包括由下述通式(2')所示的化合物的氧化反应得到的产物与具有羧基和氨基两者的化合物、或其化合物的盐或酯进行缩合反应的步骤(以下,在本说明书将该步骤简称为“步骤A”)。

[0544] [化8]

[0545] 

(2')

[0546] 此处,式(2')中,R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}和m分别与前述式(2)的R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}和m含义相同。特别地,式(2')中的R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}和m分别与前述式(2)的R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}和m相同。

[0547] 本公开中,烃基可以是烷基、烯基和炔基的任一种。烃基的碳原子数没有特别限定,例如为1~10,优选为1~5,更优选为1~4,特别优选为1~3。具体地,作为烃基,可举出甲基、乙基、乙烯基、乙炔基、丙基、异丙基、丙烯基等。烃基可以为直链状,也可以为支链状。

[0548] 本公开中,保护基可举出:除了前述烃基之外的芳香族基;杂环基;具有烷氧基烷基、羰基、酯等的含氧官能团;甲硅烷基等具有硅原子的基团等。

[0549] 保护基为芳香族基时,可举出例如,苯基、苄基、氧苄基(-O-CH_2-Ph)、2-硝基苯磺酰基(Nosyl基)等。保护基为含氧官能团时,可举出:叔丁氧基羰基(Boc基)。保护基为具有硅原子的基团时,可举出叔丁基二甲基甲硅烷基(-Si(t-Bu)$(CH_3)_2$)、叔丁基二苯基甲硅烷基(-Si(t-Bu)Ph_2)等。

[0550] 式(2)和(2')中,R_{A1}为烃基时,优选为碳原子数1~5的烷基,更优选为氢原子或碳原子数1~3的烷基,进一步优选为氢原子、甲基或乙基,特别优选为甲基。

[0551] 式(2)和(2')中,R_{A1}为烃基时,优选为碳原子数1~5的烷基、碳原子数2~5的烯基或碳原子数2~5的炔基,进一步优选为氢原子、碳原子数1~3的烷基、碳原子数2~3的烯基或碳原子数2~3的炔基,特别优选为乙炔基(-C≡C)。特别地,式(2)中,R_{A2}为乙炔基时,由于与乙基等相比空间阻碍小,因此后述缩合反应容易进行。

[0552] 式(2)和(2')中,R_{A3}为烃基时,优选为碳原子数1~5的烷基,更优选为氢原子或碳原子数1~3的烷基,进一步优选为氢原子、甲基或乙基,特别优选为甲基。

[0553] 式(2)和(2')中,R_{A4}为烃基时,优选为氢原子或碳原子数1~5的烷基,更优选为氢原子或碳原子数1~3的烷基,进一步优选为氢原子、甲基或乙基,特别优选为甲基。

[0554] 式(2)和(2')中,优选R_{A5}为-O-R_{A51}(R_{A51}表示氢原子或保护基)、R_{A51}为保护基,其中,更优选为芳香族基,特别优选为氧苄基(-O-CH_2-Ph)。

[0555] 式(2)和(2')中,优选R_{A61}为-O-R_{A6}(R_{A6}表示氢原子、烃基或保护基)、R_{A6}为烃基或保护基,R_{A6}为烃基时优选为烯丙基,为保护基时可举出叔丁基二甲基甲硅烷基(-Si(t-Bu)$(CH_3)_2$)、叔丁基二苯基甲硅烷基(-Si(t-Bu)Ph_2)、苄基、甲氧基甲基(MOM)等。R_{A6}优选为叔丁基二甲基甲硅烷基。

[0556] 式(2)和(2')中,R_{A7}优选为氢原子、碳原子数1~5的烷基,优选为氢原子或碳原子数1~3的烷基,进一步优选为氢原子、甲基或乙基,特别优选为氢原子。

[0557] 式(2)和(2')中,R_{A8}优选为氢原子或碳原子数1~5的烷基,更优选为氢原子或碳原子数1~3的烷基,进一步优选为氢原子、甲基或乙基,特别优选为氢原子。

[0558] 式(2)和(2')中,R_{A9}优选为氢原子或碳原子数1～5的烷基,更优选为氢原子或碳原子数1～3的烷基,进一步优选为氢原子、甲基或乙基,特别优选为甲基。

[0559] 式(2)和(2')中,R_{A10}优选为前述保护基,特别优选为2-硝基苯磺酰基(Nosyl基)。

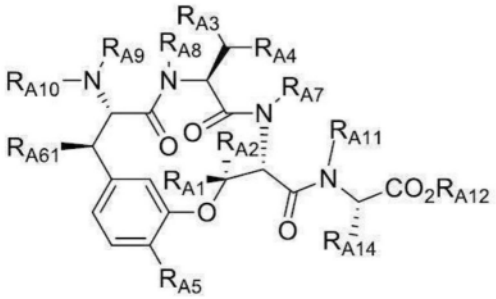
[0560] 式(2)中,R_{A11}优选为氢原子或碳原子数1～5的烷基,更优选为氢原子或碳原子数1～3的烷基,进一步优选为氢原子、甲基或乙基,特别优选为氢原子。

[0561] 式(2)中,R_{A12}优选为保护基,进一步优选为芳香族基,特别优选为苄基。

[0562] 式(2)中,R_{A14}优选为$-(CH_2)_n-H$或$-(CH_2)_n-COOR_{A13}$(n为1～4),更优选为$-(CH_2)_2-COOR_{A13}$。R_{A13}优选为保护基,进一步优选为芳香族基,特别优选为苄基。

[0563] 式(2)和式(2')中,R_{A5}的键合位置没有特别限定,例如,可以设为下述式(2")所示的键合位置。

[0564] [化9]

[0565] 

(2'')

[0566] 此处,式(2")中,R_{A1}～R_{A5}、R_{A7}～R_{A12}和R_{A14}与前述式(2)的R_{A1}～R_{A5}、R_{A7}～R_{A12}和R_{A14}含义相同,R_{A61}与前述式(2)的R_{A61}含义相同。

[0567] 步骤A中包括式(2')所示的化合物的氧化反应。具体地,该氧化反应是用于将醇氧化为羧酸的反应。籍此,式(2')所示的化合物中的箭头所示的羟基转变为羧基。

[0568] 步骤A中,氧化反应的种类没有特别限定,例如,可以广泛采用公知的醇化合物的氧化反应。氧化反应例如可以是将醇氧化为醛,接着将该醛氧化为羧酸的两步反应。如此以两步进行氧化反应时,容易防止发生不期望的官能团的氧化反应。

[0569] 步骤A中,前述氧化反应优选包含Dess-Martin氧化和Pinnick氧化。籍此,容易抑制外消旋化,此外,容易在温和反应条件下发生氧化。例如,通过Dess-Martin氧化,前述羟基被氧化为醛,接着醛通过Pinnick氧化被氧化为羧酸。

[0570] 步骤A中,进行前述氧化反应时,优选相对于式(2')所示的化合物1摩尔,使用1～5摩尔氧化剂。氧化剂的种类没有特别限定,可以广泛使用氧化反应中使用的公知的氧化剂。

[0571] Dess-Martin氧化中,优选使用1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯并碘氧杂戊环-3(1H)-酮(DMP)作为氧化剂。Dess-Martin氧化的情况中,相对于式(2')所示的化合物1摩尔,氧化剂优选使用1～5摩尔、更优选使用1～3摩尔。

[0572] Pinnick氧化中,优选使用亚氯酸钠($NaClO_2$)作为氧化剂。Pinnick氧化的情况中,相对于式(2')所示的化合物1摩尔,氧化剂优选使用1～5摩尔、更优选使用2～5摩尔。

[0573] 前述氧化反应还可以使用其它氧化剂,例如,可以例示2,2,6,6-四甲基哌啶1-氧基等硝基氧自由基种类与碘苯二乙酸(iodosobenzene diacetate)组合而成的氧化剂。

[0574] 步骤A中,前述氧化反应中可以根据需要使用溶剂。作为氧化反应中的溶剂,可以使用例如,二氯甲烷、二氯乙烷等含氯化合物、乙腈、叔丁醇。

[0575] 步骤A中,前述氧化反应的反应温度没有特别限定,例如,可以在-20～60℃下进行,优选在0～30℃下进行。

[0576] 步骤A中,前述氧化反应后,使该氧化反应中得到的产物(羧酸化合物)与具有羧基和氨基两者的化合物、或该化合物的盐或酯进行缩合反应。以下,将具有羧基和氨基两者的化合物或该化合物的盐或酯简称为“化合物C”。

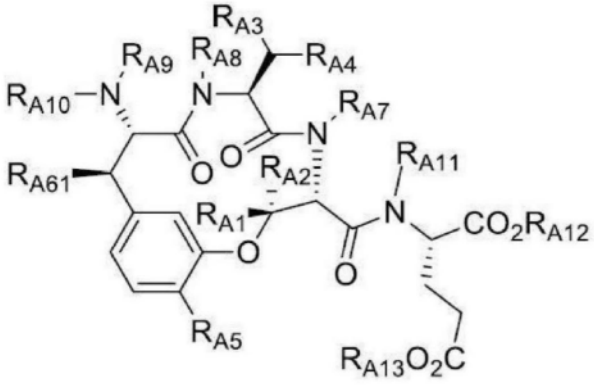
[0577] 化合物C中,具有羧基和氨基两者的化合物没有特别限定,可举出例如氨基酸,其中优选为谷氨酸或天冬氨酸

[0578] 特别地,步骤A中,优选使前述氧化反应中所得的产物(羧酸化合物)与谷氨酸酯或天冬氨酸酯进行缩合反应。通过在缩合反应中使用谷氨酸酯,所得的环状肽衍生物,即通式(2)所示的环状肽衍生物中,式(2)的R_{A14}为-$(CH_2)_2$-$COOR_{A13}$。在缩合反应中使用天冬氨酸酯时,所得的环状肽衍生物,即通式(2)所示的环状肽衍生物中,式(2)的R_{A14}为-(CH_2)-$COOR_{A13}$。任一情况下,作为R_{A13},均优选为保护基,更优选为芳香族基,特别优选为苄基。

[0579] 步骤A的缩合反应中,相对于氧化反应中所得的羧酸化合物1摩尔,化合物C的使用量优选为1～5摩尔、更优选为2～5摩尔、进一步优选为3～4摩尔。

[0580] 例如,步骤A中,使前述氧化反应中所得的产物(羧酸化合物)与谷氨酸酯进行缩合反应时,所得式(2)所示的环状肽衍生物为下述通式(2A)所示。

[0581] [化10]

[0582] 

(2A)

[0583] 此处,式(2A)中,R_{A1}～R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}～R_{A13}和m与前述式(2)的R_{A1}～R_{A5}、R_{A61}、R_{A7}～R_{A13}和m含义相同。

[0584] 步骤A中,缩合反应的方法没有特别限定,例如,可以广泛采用公知的缩合反应的条件。从容易抑制外消旋化,并且容易在温和反应条件下促进氧化的观点出发,缩合反应中还可以使用缩合剂。

[0585] 缩合剂的种类没有特别限定,例如,可以广泛使用公知的缩合剂。特别地,在步骤A的缩合反应中,作为缩合剂,优选使用磷系缩合剂。作为这种缩合剂,可例示例如,3-(二乙氧基磷酰氧基)-3H-苯并[d][1,2,3]三嗪-4-酮(DEPBT)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物、1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓3-氧化物六氟磷酸盐、N-[1-(氰基-2-乙氧基-2-氧代亚乙基氨基氧基)二甲基氨基(吗啉代)]脲鎓六氟磷酸盐等。磷系缩合剂优选为磷酸叠氮化合物,特别优选为DEPBT。

[0586] 使用缩合剂时,其使用量没有特别限定,例如,相对于氧化反应中所得的羧酸化合物1摩尔,缩合剂的使用量优选为1～3摩尔、更优选为1.2～2.5摩尔。

[0587] 步骤A的缩合反应中可以根据需要使用溶剂。作为该溶剂,没有特别限定,可举出例如,己烷、庚烷等脂肪族烃;环己烷等脂环式烃;苯、甲苯和二甲苯等芳香族烃;二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等氯系烃;甲醇、乙醇、异丙醇和叔丁醇等醇;N,N-二甲基丙烯酰胺等酰胺系溶剂等。

[0588] 缩合反应可以在二异丙基乙胺、二甲氨基吡啶等碱催化剂的存在下进行。

[0589] 步骤A中,前述缩合反应的反应温度没有特别限定,例如,可以在-20～60℃下进行,优选在0～30℃下进行。

[0590] 步骤A中,通过进行氧化反应和其后的缩合反应,可以以高收率生成式(2)所示的环状肽衍生物。以往,还未知使环状肽衍生物立体选择性地反应的方法,该环状肽衍生物是包含β-羟基多巴单元与β-羟基异亮氨酸单元这样的非天然型氨基酸来源的结构的大内酰胺结构与谷氨酸衍生物等氨基酸衍生物缩合而连接得到的。与之相对,本公开中,通过采用使用式(2')所示的化合物的步骤A,可以实现式(2)所示的环状肽衍生物。因此,式(2)所示的环状肽衍生物具有包含β-羟基多巴单元和β-羟基异亮氨酸单元的结构。

[0591] 通常,已知生物合成中通过将肽全部结合后进行环化来制造环状肽衍生物。与之相对,本公开的环状肽衍生物的制造方法中,使化合物C(例如,谷氨酸酯)与具有环化结构的化合物结合。即,本公开的环状肽衍生物的制造方法中,最后是使化合物C结合,因此具有可根据化合物C的种类而得到结合有各种氨基酸等的环状肽衍生物的优点。此外,如本公开那样预先构建环结构,然后导入侧链(化合物C)的路径还具有可以简化保护基的脱离所涉及的步骤、可以以高收率提供目标物的优点。

[0592] 2.环状肽化合物的制造方法

[0593] 本公开的环状肽化合物的制造方法包括通过对由前述环状肽衍生物的制造方法得到的环状肽衍生物进行氢化还原反应而得到环状肽化合物的步骤。即,本公开的环状肽化合物的制造方法,在环状肽衍生物的制造方法中的步骤A的缩合反应之后,包括进行氢化还原反应的步骤。

[0594] 环状肽化合物的制造方法中,氢化还原反应的方法没有特别限定,例如,可以广泛采用公知的氢化还原反应条件。例如,可通过在催化剂的存在下使用氢来进行氢化还原反应。作为催化剂,例如,可以使用氢化还原反应中使用的公知的催化剂,具体可举出钯碳。氢化还原反应中还可以根据需要使用溶剂。作为该溶剂,可举出甲醇、乙醇等低级醇。

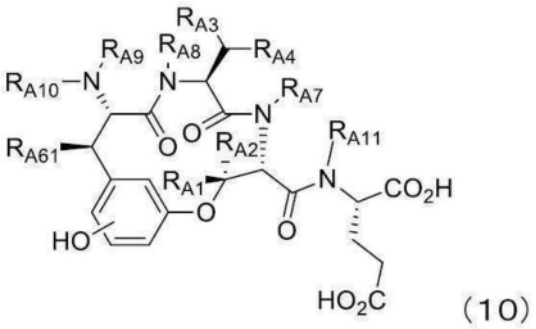
[0595] 步骤A的缩合反应中得到的式(2)所示的环状肽衍生物在具有例如,叔丁氧基羰基(Boc基)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS基)、2-硝基苯磺酰基(Nosyl基)等保护基时,也可以预先将该保护基脱保护后进行氢化还原反应。脱保护的方法没有特别限定,例如,可以广泛采用公知的脱保护的方法。例如,可以依次进行TBS基的脱保护和Nosyl基的脱保护。

[0596] 式(2)所示的环状肽衍生物具有炔基时(例如,式(2)的R_{A2}),可以通过前述氢化还原反应将炔基转变为烷基。例如,式(2)所示的环状肽衍生物中存在乙炔基时,可以通过前述氢化还原反应转变为乙基。

[0597] 本公开的环状肽化合物的制造方法的一个方式中,例如,将步骤A的缩合反应中得到的式(2)所示的环状肽衍生物脱保护,然后进行氢化还原反应。籍此,例如,可以生成下述

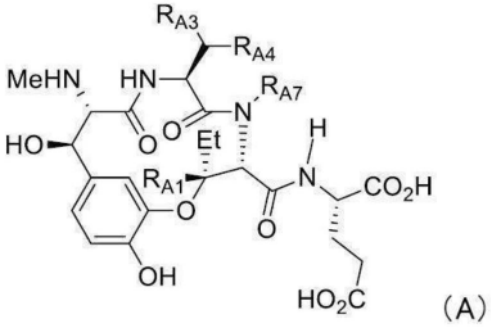
式(10)所示的化合物,作为具体例,可以生成下述式(A)所示的化合物。

[0598] [化11]

[0599] 

(10)

[0600] [化12]

[0601] 

(A)

[0602] 式(10)中,R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}和R_{A11}分别与前述式(2)的R_{A1}、R_{A2}、R_{A3}、R_{A4}、R_{A61}、R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}、R_{A10}和R_{A11}含义相同。此时,R_{A61}优选为羟基。

[0603] 此外,式(A)中,R_{A1}、R_{A3}和R_{A4}与前述式(2)的R_{A1}、R_{A3}和R_{A4}含义相同。具体地,式(A)所示的化合物中,式(2)中的R_{A5}为羟基(其中,m设为1),R_{A12}为氢原子,R_{A14}为-$(CH_2)_2$-COOH。应予说明,式(A)中,R_{A2}为乙基,R_{A61}为OH,R_{A7}、R_{A8}、R_{A9}和R_{A11}为氢原子,R_{A10}为甲基,但并不限定于此。

[0604] 氢化还原反应中,式(2)所示的环状肽衍生物具有炔基时,除了将其转变为烷基之外,例如,来自化合物C的酯部位转变为羧酸。此外,R_{A5}具有保护基时(例如为氧苄基等含有醚结构的基团时),通过氢化还原反应,R_{A5}可以转变为羟基(参照前述式(A))。

[0605] 由氢化还原反应得到的环状肽化合物只要是式(2)所示的化合物经氢化还原而能够生成的化合物则没有特别限制,优选式(2)中的R_{A5}为羟基,R_{A12}为氢原子,R_{A14}的$COOR_{A13}$中的R_{A13}为氢原子的化合物。此时,还优选R_{A2}为乙基。环状肽化合物进一步优选R_{A14}为-$(CH_2)_2$-COOH或-CH_2-COOH。由氢化还原反应得到的环状肽化合物最优选为前述通式(A)所示的化合物中R_{A1}、R_{A3}和R_{A4}均为甲基的化合物。

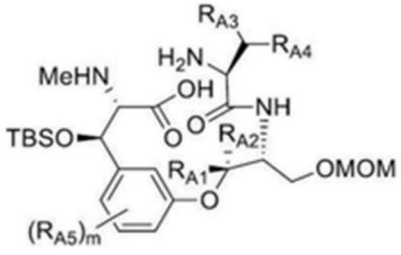
[0606] 本公开的环状肽化合物的制造方法中,通过将由前述环状肽衍生物的制造方法得到的环状肽衍生物进行氢化还原反应,可以得到环状肽化合物,因此可以以高收率得到环状肽化合物。而且,根据环状肽衍生物的制造方法中使用的化合物C的种类,可以得到结合有各种氨基酸等的环状肽化合物。

[0607] 3.本公开中使用的原料的制备方法

[0608] 以下,本公开的环状肽衍生物的制造方法中,对步骤A中使用的式(2')所示的化合物的制造方法的一例进行说明。式(2')所示的化合物的制造方法没有特别限制,例如,可以广泛采用公知的制造方法。

[0609] 式(2')所示的化合物的制造方法,在R_{A6}为保护基时,例如,可以具有通过下述式(21a)所示的环化前体的分子内环化反应得到下述式(22a)所示的化合物的步骤(以下,称为环化步骤)。

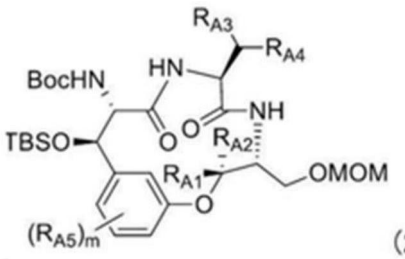
[0610] [化13]

[0611] 

(21a)

[0612] 式(21a)中,R_{A1}~R_{A5}和m与前述式(1)的R_{A1}~R_{A5}和m含义相同。式(21a)中,MOM表示甲氧基甲基(以下相同)。TBS表示叔丁基二甲基甲硅烷基。

[0613] [化14]

[0614] 

(22a)

[0615] 式(22a)中,R_{A1}~R_{A5}和m与前述式(1)的R_{A1}~R_{A5}和m含义相同。

[0616] 环化步骤中,通过式(21a)所示的环化前体的分子内环化反应,在β-羟基异亮氨酸单元和β-羟基多巴单元之间形成酰胺键,形成式(22a)所示的化合物。

[0617] 对于前述分子内环化反应,已知以往公知的方法(例如,P.Li,C.D.Evans,M.M.Joullie,Org.Lett.,2005,7,5325)中记载的方法)中,其收率停留于10~20%,副产大量的环化前体的二聚体。此外,其它方法(例如,P.Li,C.D.Evans,Y.Wu,B.Cao,E.Hamel,M.M.Joullie,J.Am.Chem.Soc.,2008,130,2351)中,虽然收率提高到30~40%,但是收率依然没有超过40%。

[0618] 关于这一点,在本公开中,环化步骤中,通过在包含偶联剂的溶剂中滴加稀基质溶液,将基质(即,式(21a)所示的化合物)的浓度降低,从而抑制分子间的反应进行,同时促进分子内的环化反应的进行,由此与以往相比,可以以高收率进行分子内环化反应。通过进行这样的分子内环化反应,可以抑制分子间的反应,因此推测目标环化化合物(即,式(22a)所示的化合物)的收率变高。

[0619] 环化步骤中,偶联剂的种类没有特别限定,可以广泛使用分子内环化反应中使用的偶联剂。作为偶联剂,可举出1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鏻六氟六氟磷酸盐、3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(DEPBT)。

[0620] 环化步骤中,偶联剂和基质的溶解中使用的溶剂没有特别限定,优选为二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等氯系烃;甲醇、乙醇、异丙醇和叔丁醇等醇;N,N-二甲基丙烯酰胺等酰胺系溶剂等极性溶剂。溶剂可以单独使用1种或并用2种以上。

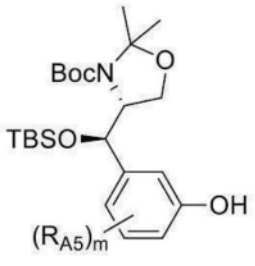
[0621] 作为偶联剂的浓度,例如,可以以使用的溶剂为基准,设为1mM～15mM的范围。此外,基质的浓度可以以使用的溶剂为基准,设为0.1mM～1.5mM的范围。

[0622] 分子内环化反应中的温度没有特别限定,例如,可以在-20～60℃下进行,优选在0～30℃下进行。反应时间可以根据反应温度等适宜设定,例如,可以用6～24小时滴加基质后,继续反应6～24小时,但并不限定于此。特别地,通过在低温下花时间进行反应,分子内的环化反应受到促进,可以使环化化合物(式(22a)所示的化合物)的收率与以往的环化反应相比提高1.5～2.5倍左右。

[0623] 通过分子内环化反应得到式(22a)所示的化合物后,通过MOM的脱保护,可以得到式(2)所示的化合物。MOM的脱保护的方法没有特别限定,例如,可以设为与公知的MOM的脱保护的方法相同的条件。在进行MOM的脱保护之前,例如,还可以将式(22a)所示的化合物中的保护基用其它保护基替代(例如,将N原子上取代的Boc基替换为Nosyl基)。进一步,在进行MOM的脱保护之前,还可以将结合有Nosyl基等保护基的N原子甲基化。甲基化可以广泛采用例如公知的方法,例示有对硝基苯磺酸甲酯的甲基化。

[0624] 用于得到环化步骤中使用的式(21a)所示的化合物的制造方法没有特别限定,例如,可以通过公知的反应得到式(21a)所示的化合物。作为一例,可以经由使下述式(7a)所示的化合物与下述式(8a)所示的化合物反应的步骤来得到式(21a)所示的化合物。

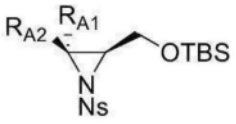
[0625] [化15]

[0626] 

(7a)

[0627] 式(7a)中,R_{A5}和m与前述式(1)的R_{A5}和m含义相同。式(7a)所示的化合物为β-羟基多巴单元。

[0628] [化16]

[0629] 

(8a)

[0630] 式(8a)中,R_{A1}和R_{A2}与前述式(2)的R_{A1}和R_{A2}含义相同。式(8a)所示的化合物为氮丙啶化合物。

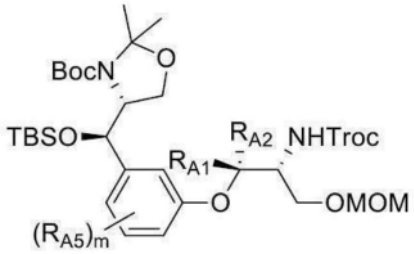
[0631] 式(7a)所示的化合物与式(8a)所示的化合物的反应例如可以采用与公知的开环反应相同的条件。该开环反应中,例如,可以在1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯(TBD)的存在下进行。

[0632] 式(8a)中,R_{A2}为乙炔基的情况中,亲核反应速度极快,籍此,β-羟基多巴单元与氮丙啶的亲核加成反应快速进行,其反应产物的收率也变高。因此,本公开的制造方法在可以使用不与氨基酸反应的氮丙啶方面也具有优点。

[0633] 式(7a)所示的化合物与式(8a)所示的化合物的反应之后,经由导入保护基(MOM)的反应而合成下述式(13a)所示的化合物。导入保护基的反应条件没有特别限定,可以设为

与公知方法相同。

[0634] [化17]

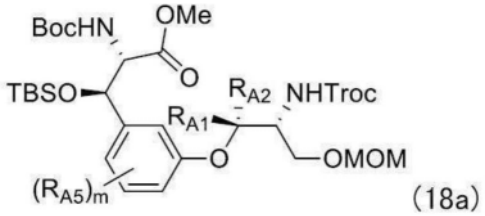
[0635] 

(13a)

[0636] 式(13a)中,R_{A1}、R_{A2}、R_{A5}和m与前述式(2)的R_{A1}、R_{A2}、R_{A5}和m含义相同。

[0637] 然后,通过经由式(13a)所示的化合物的脱保护反应和酯化反应,可以得到下述式(18a)所示的化合物。脱保护反应和酯化反应条件没有特别限定,可以设为与公知方法相同。

[0638] [化18]

[0639] 

(18a)

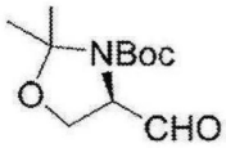
[0640] 式(18a)中,R_{A1}、R_{A2}、R_{A5}和m与前述式(2)的R_{A1}、R_{A2}、R_{A5}和m含义相同。

[0641] 进行所得式(18a)所示的化合物的Troc基(2,2,2-三氯乙氧基羰基)的脱保护后,例如,与具有9-芴基甲氧基羰基的缬氨酸化合物进行缩合反应,进而进行脱保护,由此制造式(21a)所示的化合物(环化前体)。在该缩合反应中,可以使用适宜的缩合剂。

[0642] 应予说明,R_{A2}为乙炔基时,可以根据需要进行还原。该还原可以如上所述在步骤A的缩合反应之后,在进行氢化还原反应的步骤中进行,或者只要是与前述氮丙啶的亲核加成反应之后则可以在任意时刻进行。关于这一点,在R_{A2}为乙炔基时,乙炔基与烷基相比体积不大,因此难以抑制反应,因此直至氢化还原反应为止可以维持乙炔基而不还原。

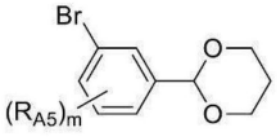
[0643] 应予说明,式(7a)所示的化合物的制造方法没有特别限定。例如,可以通过以下述式(1a)所示的化合物和下述式(2a)所示的化合物为起始原料的反应来制造。

[0644] [化19]

[0645] 

(1a)

[0646] [化20]

[0647] 

(2a)

[0648] 式(2a)中,R_{A5}和m与前述式(2')的R_{A5}含义相同。

[0649] 另一方面,式(8a)所示的化合物例如可通过公知的制造方法得到,或者也可以由

市售品获得。

[0650] (药物组合物)

[0651] 本公开的组合物和方法可以用于处置需要其的个体。在特定的实施方式中,个体是哺乳动物例如人等,或者非人哺乳动物。对动物例如人等给药时,组合物或化合物优选例如以包含本公开的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物的形式给药。药学上可接受的载体是本技术领域公知的,可举出例如水溶液,例如水或缓冲生理盐水等,或其它溶剂或媒介物,例如乙二醇、甘油、油例如橄榄油等,或注射用的有机酯。在优选的实施方式中,这样的药物组合物对人给药,特别是用于侵入性途径给药时(即,例如避免经由上皮屏障的输送或扩散的注射或植入等路径),水溶液不含热原,或者实质上不含热原。可以选择赋形剂,例如以进行制剂的延迟释放,或选择性靶向1个或个细胞、组织或器官。药物组合物可以是单位剂型,例如片剂、胶囊剂(包含Sprinkle胶囊剂和明胶胶囊剂)、颗粒剂、重构用冻干剂、散剂、溶液剂、糖浆剂、栓剂、或注射等。此外,组合物还可以存在于经皮递送系统,例如,皮肤贴剂中。此外,组合物还可以存在于适合局部给药的溶液剂,例如滴眼剂等中。

[0652] 药学上可接受的载体可以含有生理学上可接受的试剂,该试剂的作用是使化合物,例如本公开的化合物等例如稳定化,或者增加溶解度,或者增加吸收。作为这种生理学上可接受的试剂,可举出例如,碳水化合物,例如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖等,抗氧化剂,例如抗坏血酸或谷胱甘肽等,螯合剂,低分子量蛋白质或其它稳定剂或赋形剂等。包含生理学上可接受的试剂的药学上可接受的载体的选择依赖于例如组合物的给药途径。制备物或药物组合物可以是自乳化型药物递送系统或自微乳化型药物递送系统。此外,药物组合物(制备物)还可以是脂质体或其它聚合物基质,其中可以并入例如本公开的化合物。脂质体,例如包含磷脂或其它脂质的脂质体等是制作和给药比较简单的非毒性的生理学上可接受的可代谢载体。

[0653] 药物组合物(制备物)例如可以通过包括口服(例如,水性或非水性的溶液剂或悬浮剂等中的药饮、片剂、胶囊剂(包含Sprinkle胶囊剂和明胶胶囊剂)、推注剂、散剂、颗粒剂、用于舌头适用的糊剂);通过口腔粘膜的吸收(例如,舌下);肛门、直肠或阴道(例如,作为阴道栓剂、乳膏剂或发泡体等);非口服(包括肌肉内、静脉内、皮下或髓腔内的例如灭菌的溶液剂或悬浮剂);经鼻;腹腔内;皮下;经皮(例如,作为皮肤适用的贴剂);以及局部(例如,作为皮肤适用的霜剂、软膏剂或喷雾剂或滴眼剂)等的数种给药途径中的任一者来向受试者给药。此外,化合物可以制剂为吸入用制剂。在特定的实施方式中,化合物仅溶解或悬浮于灭菌水中即可。适合的给药途径和适于其的组合物的详细情况可见于例如,美国专利第6,110,973号、美国专利第5,731,000号、美国专利第5,541,231号、美国专利第5,427,798号、美国专利第5,358,970号和美国专利第4,172,896号、以及其中引用的专利中。

[0654] 制剂可以方便地以单位剂型提供,通过药学技术领域周知的任意方法来制备。能够与载体物质组合而生成单一剂型的活性成分的量对应于接受处置的宿主、特定的给药模式而有所不同。能够与载体物质组合而生成单一剂型的活性成分的量通常是产生治疗效果的化合物的量。通常,在100%中,该量达到约1%~约99%的活性成分、优选为约5%~约70%的活性成分、最优选为约10%~约30%的活性成分的范围。

[0655] 制备这些制剂或组合物的方法包括使活性化合物,例如本公开的化合物等与载体和根据需要的1种或多种副成分结合的步骤。通常,制剂可以通过使本公开的化合物与液体

载体或微细分割的固体载体、或者与两者均匀且紧密地结合,接着根据需要成形为产物来制备。

[0656] 适合口服给药的本公开的制剂可以是作为胶囊剂(包含Sprinkle胶囊剂和明胶胶囊剂)、扁囊剂、丸剂、片剂、含片剂(带香味的基质通常使用蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)、冻干剂、散剂、颗粒剂、或作为水性或非水性液体中的溶液剂或悬浮剂,或作为水包油型或油包水型的液体乳剂、或作为酏剂或糖浆剂、或作为锭剂(惰性基质使用例如明胶和甘油等、或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口剂的形态等,它们各自含有规定量的本公开的化合物作为活性成分。此外,组合物或化合物还可以以大丸剂、舐剂或糊剂的形式给药。

[0657] 为了制备用于口服给药的固体剂型(胶囊剂(包含Sprinkle胶囊剂和明胶胶囊剂)、片剂、丸剂、糖衣片、散剂和颗粒剂等),活性成分与1种或多种药学上可接受的载体,例如,柠檬酸钠或磷酸氢钙和/或以下中的任一者混合:(1)填充剂或增量剂,例如,淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸等;(2)粘合剂,例如,羧基甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶等;(3)保湿剂,例如,甘油等;(4)崩解剂,例如,琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、特定的硅酸盐和碳酸钠等;(5)溶解阻滞剂,例如,石蜡等;(6)吸收促进剂,例如,季铵化合物等;(7)湿润剂,例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯等;(8)吸收剂,例如,高岭土和膨润土粘土等;(9)润滑剂,例如,滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和它们的混合物等;(10)络合剂,例如,修饰和未修饰的环糊精等;以及(11)着色剂。胶囊剂(包含Sprinkle胶囊剂和明胶胶囊剂)、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可以包含缓冲剂。此外,同样类型的固体组合物也可以使用乳糖或乳糖等赋形剂、以及高分子量聚乙二醇等,而用作软质和硬质填充明胶胶囊剂中的填充剂。

[0658] 片剂可以根据需要与1种或多种副成分一起通过压缩或成型来制作。压缩片可以使用粘合剂(例如,明胶或羟基丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,淀粉甘醇酸钠或交联羧基甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。成型片剂可以通过将用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物在合适的机器中进行成型来制作。

[0659] 药物组合物的片剂和其它固体剂型,例如,糖衣片、胶囊剂(包含Sprinkle胶囊剂和明胶胶囊剂)、丸剂和颗粒剂等可以根据需要施加刻纹或使用包衣和壳,例如肠溶包衣和药品制剂技术中周知的其它包衣等来制备。此外,这些例如也可以为了提供期望的释放特性而以不同比例使用羟基丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、脂质体和/或微球,并进行制剂以提供其中的活性成分的持续性释放或控制性释放。它们例如可以利用通过细菌截留过滤器的过滤,或通过以可在临使用前溶解于灭菌水或其它灭菌注射用介质中的经灭菌的固体组合物的形态掺入灭菌剂来进行灭菌。此外,这些组合物可以根据需要含有乳化剂,并且可以是仅在消化道的特定部分或在该部分中优先地根据需要以延迟型方式释放活性成分(单数或复数)的组合物。作为可以使用的包埋组合物的例子,可举出聚合物物质和蜡。此外,在适当的情况下,活性成分可以使用上述赋形剂的1种或多种而制为微胶囊的形态。

[0660] 作为对于口服给药有用的液体剂型,可举出药学上可接受的乳剂、重构用冻干剂、微乳液、溶液剂、悬浮剂、糖浆剂和酏剂。除了活性成分之外,液体剂型还可以含有本技术领域通常使用的惰性稀释剂,例如,水或其它溶剂、环糊精及其衍生物、增溶剂和乳化剂,例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苄醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和

失水山梨糖醇的脂肪酸酯等、以及它们的混合物等。

[0661] 除了惰性稀释剂之外，口服组合物还可以包含佐剂，例如，湿润剂、乳化剂和助悬剂、甜味剂、香味剂、着色剂、香料以及防腐剂等。

[0662] 除了活性化合物之外，悬浮剂中还可以含有助悬剂，例如，乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和失水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶、以及它们的混合物等。

[0663] 用于给药至直肠、阴道或尿道的药物组合物的制剂可以作为栓剂提供，该栓剂可以通过将1种或多种活性化合物与包含例如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐等的1种或多种适合的非刺激性赋形剂或载体混合来制备，其在室温下为固体，但在体温下为液体，因此在直肠或阴道腔中熔接而释放活性化合物。

[0664] 用于给药至口中的药物组合物的制剂可以作为漱口剂或口服喷雾剂或口服软膏剂提供。

[0665] 可选地或追加地，组合物可以制剂化为用于经由导管、支架、金属丝或其它腔内装置递送。经由这种装置的递送可以对递送至膀胱、尿道、输尿管、直肠或肠特别有用。

[0666] 此外，适于阴道给药的制剂包括含有本技术领域公知为适当载体的、阴道栓剂、卫生棉条、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、发泡体或喷雾制剂。

[0667] 用于局部或经皮给药的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液剂、贴剂和吸入剂。活性化合物可以在灭菌条件下与药学上可接受的载体、以及可能需要的任意的防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0668] 除了活性化合物之外，软膏剂、糊剂、乳膏剂和凝胶剂还可以含有赋形剂，例如，动物性和植物性的油脂、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅酮、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌、或它们的混合物等。

[0669] 除了活性化合物之外，散剂和喷雾剂还可以含有赋形剂，例如，乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末、或这些物质的混合物等。喷雾剂可以进一步含有惯常的推进剂，例如，氯氟烃等和挥发性的未取代烃，例如，丁烷和丙烷等。

[0670] 利用经皮贴剂，还赋予了向身体提供本公开的化合物的受控递送的优点。这样的剂型可以通过使活性化合物溶解或分散于合适的介质中而制作。通过使用吸收增强剂，还可以增加穿过皮肤的化合物的流量。这种流量的速度可以通过提供速度控制膜或通过使化合物分散在聚合物基质或凝胶内的任一方法来控制。

[0671] 眼用制剂、眼软膏剂、散剂和溶液剂等也被设想在本公开的范围内。例示性眼用制剂记载于美国专利申请公开第2005/0080056号、美国专利申请公开第2005/0059744号、美国专利申请公开第2005/0031697号和美国专利申请公开第2005/004074号以及美国专利第6,583,124号(这些内容以参考方式援用于本说明书中)。如果需要，液体眼用制剂具有与泪液、房水或玻璃体液相同的特性，或者与这样的流体相容。优选的给药途径是给药到局部(例如，局部给药，例如滴眼剂等或经由植入物的给药)。

[0672] 以上，为了便于理解而示出优选的实施方式对本公开进行了说明。以下，基于实施例对本公开进行说明，但上述说明和以下的实施例仅以例示的目的提供，并非以限定本公开的目的提供。因此，本公开的范围并不限于本说明书中具体记载的实施方式或实施例，而仅由权利要求书限定。

[0673] 实施例

[0674] 实施例中,为了简化记载,有时使用上述所示的缩写和下述所示的缩写。

[0675] Ac:乙酰基

[0676] AcOH:乙酸

[0677] aq.:水溶液

[0678] Arg:精氨酸

[0679] Asp:天冬氨酸

[0680] BHT:二丁基羟基甲苯

[0681] Bn:苄基

[0682] Boc:叔丁氧基羰基

[0683] Boc2O:二碳酸二叔丁酯

[0684] Bzl:苄基

[0685] Cbz:苄基氧基羰基

[0686] CPME:环戊基甲基醚

[0687] DBU:二氮杂双环十一碳烯

[0688] DEPBT:3-(二乙氧基磷酰基氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮DIAD:偶氮二甲酸二异丙酯

[0689] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0690] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[0691] DMEAD:偶氮二甲酸双(2-甲氧基乙基)

[0692] DME:1,2-二甲氧基乙烷

[0693] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0694] DMP:2,2-二甲氧基丙烷

[0695] DMT-MM:4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物

[0696] DMT-MMT:4-(4,6-二甲氧基三嗪-2-基)-4-甲基吗啉四氟硼酸盐

[0697] EDCI:1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐

[0698] Et:乙基

[0699] eq.:当量

[0700] Fmoc:9-芴基甲基氧基羰基

[0701] Gln:谷氨酰胺

[0702] Glu:谷氨酸

[0703] HATU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0704] HBTU:1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-苯并三唑鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0705] HOAt:1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[0706] HOBt:1-羟基苯并三唑

[0707] m-CPBA:间氯过苯甲酸

[0708] Me:甲基

[0709] MS:分子筛

[0710] MTBE:甲基叔丁基醚

[0711] NMM:N-甲基吗啉

[0712] Ns:2-硝基苯磺酰基

[0713] PMB:对甲氧基苄基

[0714] Ser:丝氨酸

[0715] Su:琥珀酰亚胺

[0716] TBAF:四丁基氟化铵

[0717] TBAI:四丁基碘化铵

[0718] TBD:1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯

[0719] TBS:叔丁基二甲基甲硅烷基

[0720] t-Bu:叔丁基

[0721] TFA:三氟乙酸

[0722] THF:四氢呋喃

[0723] Thr:苏氨酸

[0724] TEMPO:2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氧自由基

[0725] Tr:三苯甲基

[0726] Trt:三苯甲基

[0727] Ts:对甲苯磺酰基

[0728] TsOH:对甲苯磺酸

[0729] Tyr:酪氨酸

[0730] Pbf:2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基

[0731] Ph:苯基

[0732] PyBOP:(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鏻六氟六氟磷酸盐

[0733] PyBrop:三吡咯烷基溴化鏻六氟磷酸盐

[0734] Val:缬氨酸

[0735] 应予说明,片段C组和片段D组由下述获得。

[0736] [表2A]

[0737]

片段编号	产品名	销售商
片段C-1	N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-缬氨酸	TCI
片段C-1'	N-(叔丁氧基羰基)-L-缬氨酸	TCI
片段 C-1"	L-缬氨酸甲基酯盐酸盐	NACALAI
片段C-1d	D-缬氨酸甲基酯盐酸盐	TCI
片段C-3	N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]甘氨酸	TCI
片段C-3′	N-(叔丁氧基羰基)甘氨酸	TCI
片段C-6	N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-苯丙氨酸	TCI
片段C-7	Fmoc-O-苄基-L-丝氨酸	NACALAI
片段C-8	Fmoc-O-苄基-L-苏氨酸	NACALAI
片段C-9	N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-谷氨酸5-叔丁基酯	TCI
片段C-10	N-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-N-甲基-L-缬氨酸	TCI
片段C-11	Fmoc-O-苄基-L-酪氨酸	NACALAI
片段C-13	Nα-FMOC-Nδ-三苯甲基-L-谷氨酰胺	富士胶片和光纯药
片段C-14	Na-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]- Nω-(2,2,4,6,7-五甲基二氢苯并呋喃-5-磺酰基)-L-精氨酸	TCI
片段C-15	L-丙氨酸甲基酯盐酸盐	TCI
片段C-16	L-亮氨酸甲基酯盐酸盐	TCI
片段C-17	L-异亮氨酸甲基酯盐酸盐	TCI
片段C-18	L-色氨酸甲基酯盐酸盐	TCI

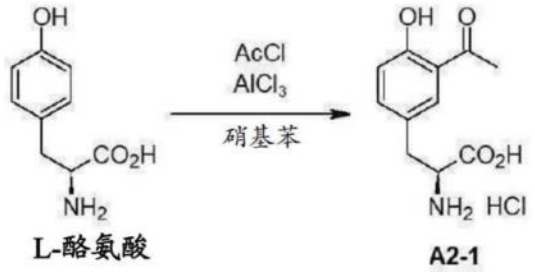
[0738] [表2B]

[0739]

片段编号	产品名	销售商
片段D-1	L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐	TCI
片段D-2	H-Asp(OBzl)-OBzl盐酸盐	富士胶卷和光纯药
片段D-2	L-天冬氨酸1,4-二苄基酯对甲苯磺	TCI
片段D-4	H-g-Abu-Obzl.TosOH	富士胶卷和光纯药
片段D-5	(R)-二苄基 2-氨基戊二酸酯盐酸盐	富士胶卷和光纯药
片段D-6	D-天冬氨酸二苄基酯对甲苯磺酸盐	富士胶卷和光纯药
片段D-7	L-天冬氨酸二乙基酯盐酸盐	TCI

[0740] (实施例1:片段A-2.的合成)

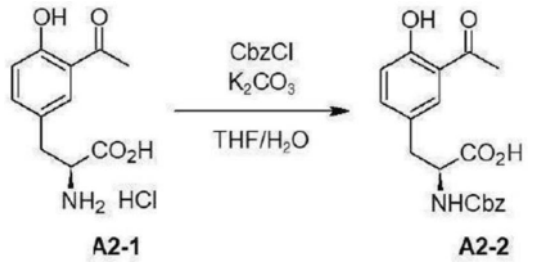
[0741] [化21]

[0742] 

L-酪氨酸 A2-1

[0743] 在冰冷却下,向L-酪氨酸(1.0eq.,6.51g,35.9mmol)的硝基苯(130mL)溶液中加入氯化铝(4.0eq.,19.1g,143mmol)和乙酰氯(1.2eq.,3.42g,43.6mmol),一边升温至室温一边进行10分钟搅拌。将反应液升温至100℃并搅拌8小时,一边降温至室温一边进行16小时搅拌。将反应液冰冷却并加入水(200mL),用乙酸乙酯(300mL)进行1次分液洗涤,将有机层用水(100mL)进行1次分液提取。合并水层,得到水溶液(300mL)形式的A2-1。

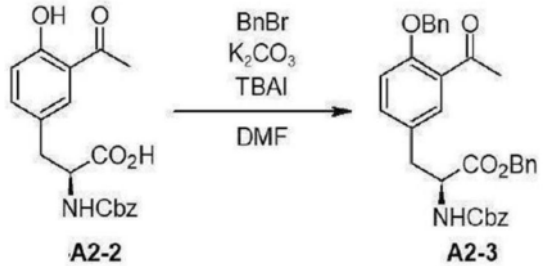
[0744] [化22]

[0745] 

A2-1 A2-2

[0746] 在冰冷却下,向A2-1(1.0eq.,水溶液300mL,计算为35.9mmol)中加入碳酸钾(7.5eq.,36.9g,267mmol),调节pH为9,加入THF(150mL)和CbzCl(1.2eq.,7.3g,42.8mmol),在室温下进行3小时搅拌。在反应液中加入2N盐酸水溶液(200mL),调节pH为3,减压馏去THF。将浓缩物用乙酸乙酯(200mL)进行3次分液提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(200mL)进行1次分液洗涤,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色油状物形式得到A2-2(11.4g)。

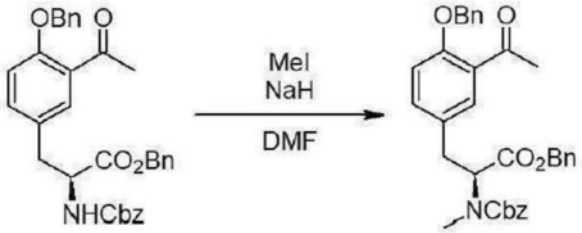
[0747] [化23]

[0748] 

A2-2 A2-3

[0749] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向A2-2(1.0eq.,11.4g,计算为35.9mmol)的DMF(50mL)溶液中加入碳酸钾(3.0eq.,14.9g,108mmol)、TBAI(0.10eq.,1.33g,3.59mmol)和BnBr(2.2eq.,13.5g,79.1mmol),在室温下进行3.5小时搅拌。在反应液中加入水(100mL),用己烷(40mL)/乙酸乙酯(80mL)混合液进行2次分液提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(23.2g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶200g,己烷/乙酸乙酯=80/20~50/50),以黄色粘物形式得到A2-3(9.56g,由L-酪氨酸起始的3阶段的收率50%)。应予说明,本说明书中,混合液全部设为溶剂A(XmL)/溶剂B(YmL)混合液的表述。

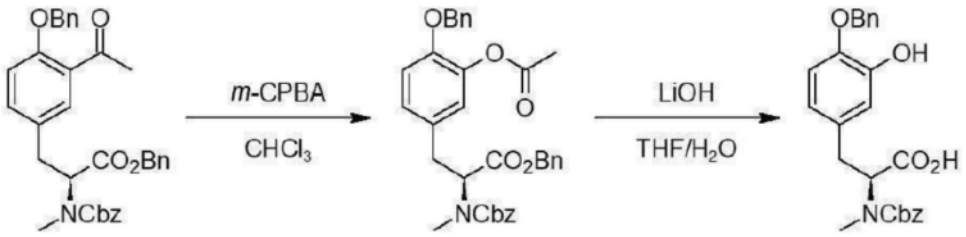
[0750] [化24]

[0751] 

A2-3 A2-4

[0752] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向A2-3(1.0eq.,8.88g,16.5mmol)的DMF(80mL)溶液中加入氢化钠(1.2eq.,60%,石蜡液分散体,796mg,19.9mmol)和碘甲烷(3.0eq.,7.07g,49.8mmol),在冰冷却下,进行1.5小时搅拌。在反应液中加入甲醇(12mL)进行猝灭,加入水(100mL),用己烷(50mL)/乙酸乙酯(100mL)混合液进行2次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(13.1g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以橙色液状物形式得到A2-4(9.54g)。

[0753] [化25]

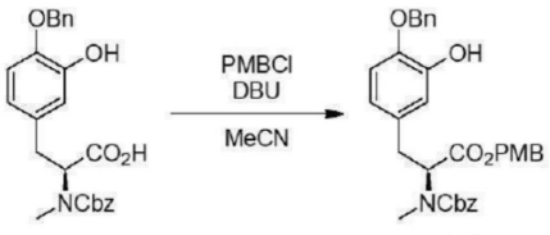
[0754] 

A2-4 酯 A2-5

[0755] 在室温下,向A2-4(1.0eq.,10.1g,计算为17.6mmol)的氯仿(90mL)溶液中加入m-CPBA(3.0eq.,35%含水,14.0g,52.7mmol),在回流条件下进行5小时搅拌。在室温下,在反应液中加入水(50mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)后,将氯仿减压馏去。将反应液用乙酸乙酯(100mL)进行3次分液提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,得到酯(10.6g)。

[0756] 在室温下,向酯(1.0eq.,10.6g,计算为17.6mmol)的THF(40mL)/水(40mL)混合液中加入氢氧化锂(4.0eq.,1.68g,70.3mmol),在相同温度下进行16小时搅拌。将反应液用己烷(100mL)进行2次分液洗涤后,在水层中加入6N盐酸水溶液(11mL),调节pH为2。将水层用乙酸乙酯(100mL)进行3次分液提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,以橙色固体形式得到A2-5(9.3g)。

[0757] [化26]

[0758] 

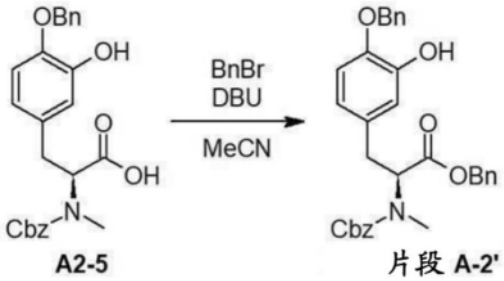
A2-5 片段 A-2

[0759] 在室温下,向A2-5(1.0eq.,9.3g,计算为17.6mmol)的乙腈(80mL)溶液中加入DBU

(1.1eq.,2.96g,19.4mmol)和PMBCl(1.1eq.,3.00g,19.2mmol),在外温60℃下进行19小时搅拌。向反应液中加入乙酸(3.0eq.,3.15g,52.5mmol)进行猝灭后,减压浓缩,由此得到粗品(16.7g)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶120g,己烷/乙酸乙酯=75/25～50/50、第2次:正相硅胶30g,己烷/乙酸乙酯=75/25～67/23),将所得片段A-2溶解于乙酸乙酯(50mL),用饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(50mL)进行2次分液提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到片段A-2(3.54g,A2-3起始3阶段的收率为36%)。

[0760] (实施例2A:片段A-2'的合成)

[0761] [化27]

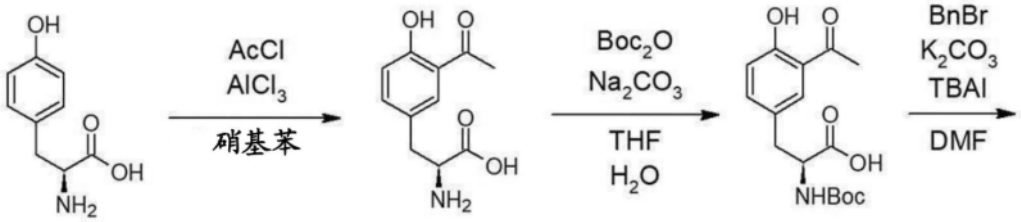
[0762] 

A2-5 片段 A-2'

[0763] 在室温下,向A2-5(1.0eq.,3.4g,计算为7.12mmol)的乙腈(70mL)溶液中加入DBU(1.5eq.,1.6mL,10.7mmol)和BnBr(1.2eq.,1.0mL,8.54mmol),在室温下进行16小时搅拌。加入饱和氯化铵水溶液(30mL)进行猝灭后,用水(30mL)进行3次、用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(4.83g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶53g,己烷/乙酸乙酯=3/1～2/1),以黄色粘物形式得到片段A-2'(1.87g,3阶段的收率为50%)。

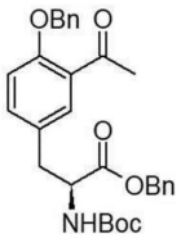
[0764] (实施例2AA:片段A-2"的合成)

[0765] [化28]

[0766] 

L-酪氨酸 A2-1 A3'-2

[0767] [化29]

[0768] 

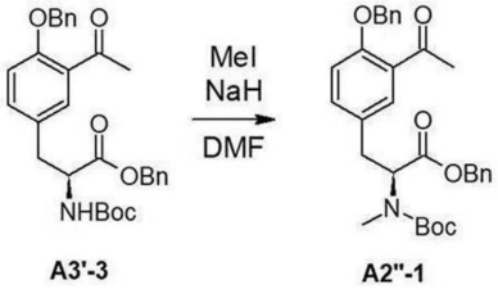
A3'-3

[0769] L-酪氨酸→A2-1的合成如实施例1所述。从A2-1起经由A3'-2向A3'-3的合成如实

施例2所述。

[0770] 从A3'-3向A2"-1的合成如下所述。

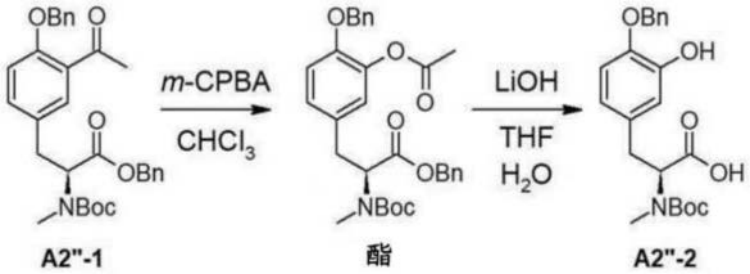
[0771] [化30]

[0772] 

[0773] 在氮气气氛下,在外温-20℃下,向A3'-3(1.0eq.,18.3g,36.34mmol)的DMF(150mL)溶液中加入碘甲烷(3.0eq.,6.8mL,109.23mmol)和氢化钠(60%,石蜡液分散体,1.2eq.,1.7g,43.45mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。在外温-20℃下加入1N盐酸水溶液(50mL)后,加入水(100mL)。用己烷(50mL)/乙酸乙酯(100mL)混合液进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(150mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(20.2g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶40g,己烷/乙酸乙酯=9/1~3/1)后,将所得淡黄色粘物用己烷洗涤,由此得到A2"-1(18.9g,收率101%)。

[0774] 从A2"-1向A2"-2的合成如下所述。

[0775] [化31]

[0776] 

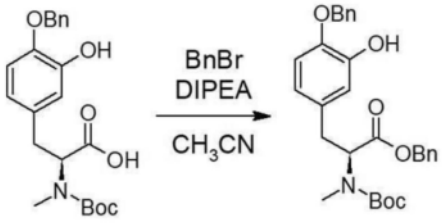
[0777] 在氮气气氛下,在室温下,向A2"-1(1.0eq.,18.9g,36.34mmol)的氯仿(150mL)溶液中加入m-CPBA(30%含水,2.0eq.,18.0g,73.01mmol),在外温60℃下进行4.5小时搅拌。在室温下追加m-CPBA(0.5eq.,4.8g,19.47mmol),在外温60℃下进行1小时搅拌后,在外温40℃下进行15小时搅拌。在冰冷却下加入20%亚硫酸钠水溶液(75mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(75mL)。回收反应液的有机层,向有机层中加入20%亚硫酸钠水溶液(75mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(75mL)、饱和氯化钠水溶液(250mL)和乙酸乙酯(400mL),进行1次分液洗涤。合并水层,用乙酸乙酯(100mL)进行1次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶色粘物形式得到粗品(20.6g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶40g,己烷/乙酸乙酯=9/1~3/1),以黄色粘物形式得到酯(17.2g,收率89%)。

[0778] 在室温下,向酯(1.0eq.,17.2g,32.17mmol)的THF(75mL)/水(75mL)混合液中加入氢氧化锂(2.5eq.,1.9g,80.25mmol),在室温下进行3小时搅拌。追加氢氧化锂(1.0eq.,790mg,32.97mmol),进行1小时搅拌后,进一步追加氢氧化锂(0.5eq.,392mg,16.37mmol),进行30分钟搅拌。将反应液用己烷(75mL)进行2次分液洗涤后,合并有机层,用水(20mL)进行1次分液提取。合并水层,在冰冷却下加入2N盐酸水溶液(65mL)调节pH为1后,用乙酸乙酯

(100mL)进行3次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶褐色粘物形式得到粗品的A2”-2(14.3g,粗收率110%)。

[0779] 从A2”-2向片段A-2”的合成如下所述。

[0780] [化32]

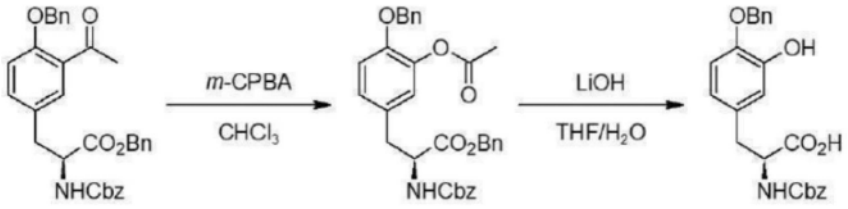
[0781] 

A2"-2 片段 A-2"

[0782] 在氮气气氛下,在室温下向A2”-2(1.0eq.,14.2g,32.17mmol)的乙腈(150mL)溶液中加入DIPEA(1.2eq,6.6mL,38.81mmol)和BnBr(1.2eq.,3.8mL,38.66mmol),在室温下进行2小时搅拌。追加DIPEA(0.2eq,1.1mL,6.47mmol)和BnBr(0.2eq.,650μL,6.61mmol),进行1小时搅拌后,加入饱和氯化铵水溶液(75mL)和水(75mL)。回收反应液的有机层后,将水层用乙酸乙酯(100mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行2次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶色油状物形式得到粗品(18.0g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=5/1~0/1),以淡黄色粘物形式得到片段A-2”(7.1g,2阶段的收率45%)。

[0783] (实施例2:片段A-3的合成)

[0784] [化33]

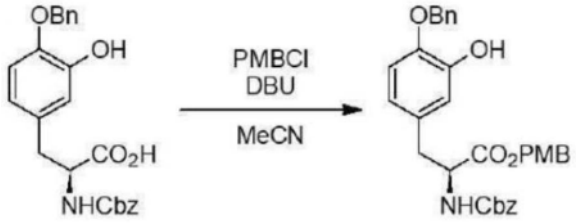
[0785] 

A2-3 酯 A3-4

[0786] 在冰冷却下,向A2-3(1.0eq.,13.1g,24.4mmol)的氯仿(120mL)溶液中加入m-CPBA(2.0eq.,35%含水,13.0g,48.9mmol),在回流条件下进行18小时搅拌。在室温下,向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)进行猝灭后,将氯仿减压馏去。将反应液用乙酸乙酯(200mL)进行3次分液提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(200mL)进行1次分液洗涤,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩而得到酯。

[0787] 在室温下,向酯(1.0eq.,计算为24.4mmol)的THF(60mL)/水(60mL)混合液中加入氢氧化锂(4.0eq.,2.34g,97.7mmol),在相同温度下进行19小时搅拌。在室温下,向反应液中追加氢氧化锂(2.0eq.,1.17g,48.9mmol),在相同温度下进行4.5小时搅拌。向反应液中加入水(100mL),用己烷(100mL)进行2次分液洗涤后,在水层中加入6N盐酸水溶液,调节pH为3。将水层用乙酸乙酯(200mL)进行2次分液提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(200mL)进行1次分液洗涤,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,以暗褐色油状物形式得到A3-4(11.2g)。

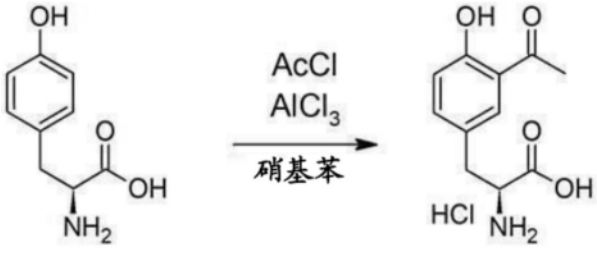
[0788] [化34]

[0789] 

A3-4 片段A-3

[0790] 在室温下,向A3-4(1.0eq.,11.2g,计算为24.4mmol)的乙腈(120mL)溶液中加入DBU(1.1eq.,4.09g,26.8mmol)和PMBCl(1.1eq.,4.20g,26.8mmol),在外温60℃下进行16小时搅拌。向反应液中加入乙酸(3.0eq.,4.41g,73.4mmol)进行猝灭后,减压浓缩,由此得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶180g,己烷/乙酸乙酯=75/25~50/50),以橙色油状物形式得到片段A-3(7.83g,A2-3起始的2阶段的收率59%)。

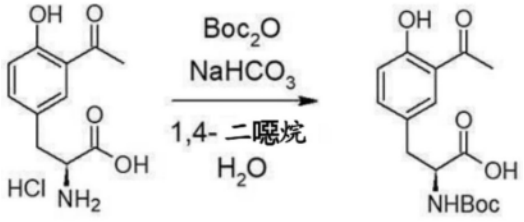
[0791] [化35]

[0792] 

L-酪氨酸 A2-1

[0793] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向L-酪氨酸(1.0eq.,3.04g,16.78mmol)的硝基苯(70mL)溶液中加入氯化铝(4.1eq.,9.08g,68.11mmol)和乙酰氯(1.3eq.,1.5mL,21.12mmol)。在冰冷却下进行20分钟搅拌后,在外温100℃下进行7小时搅拌。将反应液放冷后,加入冰冷却的1N盐酸水溶液(100mL)中进行猝灭。用乙酸乙酯(100mL)进行3次分液洗涤,以水溶液(100mL)形式得到A2-1。

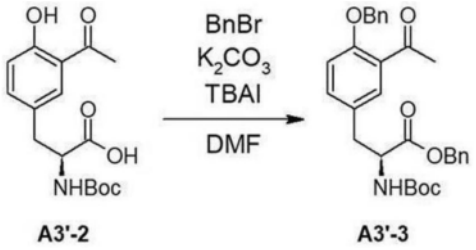
[0794] [化36]

[0795] 

A2-1 A3'-2

[0796] 向A2-1(1.0eq.,水溶液100mL,计算为16.78mmol)中加入水(100mL)和1,4-二噁烷(100mL)后,在冰冷却下,加入碳酸氢钠(25.0eq.,35.2g,419.05mmol)调节为碱性。接着在冰冷却下加入Boc_2O(1.2eq.,4.6mL,20.02mmol),在室温下进行4.5小时搅拌。追加碳酸氢钠(2.1eq.,3.03g,36.07mmol)和Boc_2O(1.0eq.,4mL,17.41mmol),进一步进行17小时搅拌。将反应液减压浓缩,馏去1,4-二噁烷后,加入2N盐酸水溶液(约300mL)将pH调节为1~2。用乙酸乙酯(300mL)进行1次分液提取后,将有机层用1N盐酸水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。合并水层,用乙酸乙酯(200mL)进行1次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶色粘物形式得到A3'-2(5.63g,粗收率104%)。

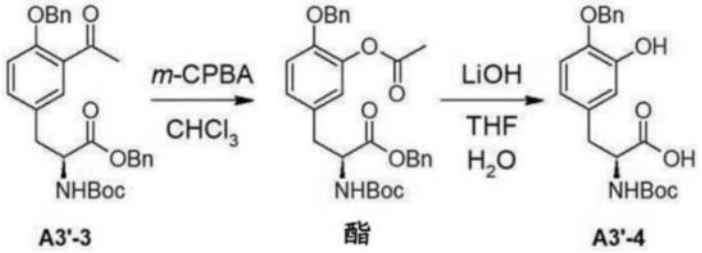
[0797] [化37]

[0798] 

A3'-2 A3'-3

[0799] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向A3'-2(1.0eq.,5.63g,计算为16.78mmol)的DMF(80mL)溶液中加入碳酸钾(3.0eq.,7.03g,50.85mmol)、TBAI(0.1eq.,640mg,1.73mmol)和BnBr(2.2eq.,3.6mL,36.62mmol),在室温下进行2小时搅拌。在反应液中加入水(80mL),用己烷(25mL)/乙酸乙酯(75mL)混合液进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(200mL)进行分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶褐色油状物形式得到粗品(9.84g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶70g,己烷/乙酸乙酯=5/1~1/1),以淡橙色粘物形式得到A3'-3(6.18g,3阶段的收率为73%)。

[0800] [化38]

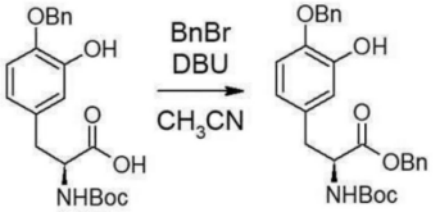
[0801] 

A3'-3 酯 A3'-4

[0802] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向A3'-3(1.0eq.,19.32g,38.36mmol)的氯仿(200mL)溶液中加入m-CPBA(35%含水,2.0eq.,19.0g,77.07mmol),在外温60℃下进行6小时搅拌。将反应液减压浓缩至液量达到一半左右后,加入饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)。用乙酸乙酯(200mL)进行1次、用乙酸乙酯(100mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(200mL)进行分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色固体形式得到酯(24.9g,粗收率125%)。

[0803] 在冰冷却下,向酯(1.0eq.,24.9g,计算为38.36mmol)的THF(100mL)/水(100mL)混合液中加入氢氧化锂(2.5eq.,2.31g,96.43mmol),在室温下进行3小时搅拌。接着,追加氢氧化锂(1.0eq.,929mg,38.80mmol),进一步进行2小时搅拌。进一步追加氢氧化锂(1.5eq.,1.39g,57.87mmol),进行1小时搅拌。将反应液用己烷(100mL)进行2次分液洗涤。在冰冷却下,向水层中加入6N盐酸水溶液(30mL),将pH调节为2~3后,用乙酸乙酯(100mL)进行1次分液提取。向水层中加入6N盐酸水溶液(5mL),将pH调节为1~2后,用乙酸乙酯(100mL)进行2次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色粘物形式得到粗品(21.6g)。将粗品使用己烷/乙酸乙酯混合液(4/1~1/1)进行重结晶,由此以白色固体形式得到A3'-4(12.4g,表观收率83%,包含约约30%的m-CPBA)。

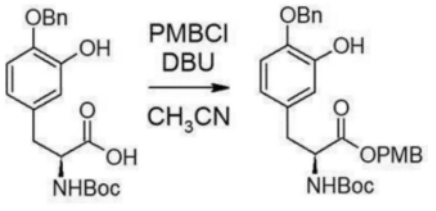
[0804] [化39]

[0805] 

A3'-4 片段 A-3"

[0806] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向A3"-4(1.0eq.,3.03g,包含约30％的m-CPBA,计算为7.83mmol)的乙腈(40mL)溶液中加入DBU(1.1eq,1.3mL,8.71mmol)和BnBr(1.1eq.,850μL,8.65mmol),在室温下进行16小时搅拌。将反应液用饱和氯化铵水溶液(40mL)进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(40mL)进行2次分液提取。合并有机层,用水(100mL)进行1次分液洗涤后,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶色油状物形式得到粗品(3.7g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯＝5/1～3/1),以淡黄色粘物形式得到片段A-3"(1.8g,收率48％)。

[0807] [化40]

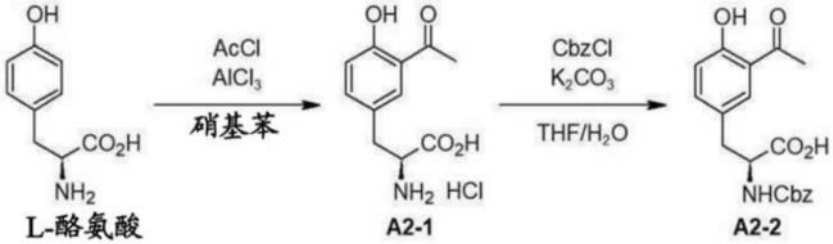
[0808] 

A3'-4 片段 A-3'

[0809] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向A3'-4(1.0eq.,4.42g,包含约30％的A3'-3的水解物,计算为11.43mmol)的乙腈(60mL)溶液中加入DBU(1.1eq,1.9mL,12.73mmol)和PMBCl(1.1eq.,1.7mL,12.48mmol),在室温下进行16小时搅拌。将反应液用饱和氯化铵水溶液(60mL)进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(60mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色油状物形式得到粗品(6.17g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶70g,己烷/乙酸乙酯＝5/1～2/1),以淡黄色粘物形式得到片段A-3'(3.47g,包含约30％的A3'-3的PMB酯体、表观收率60％)。

[0810] (实施例2A:片段A-13的合成)

[0811] [化41]

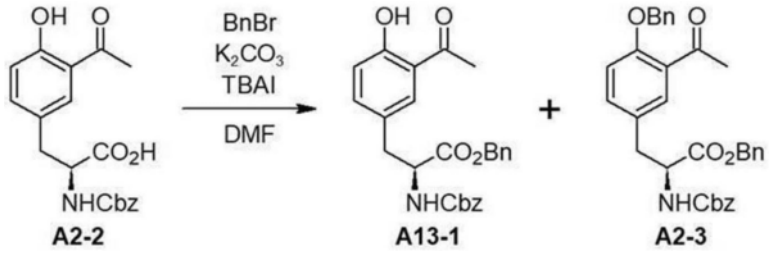
[0812] 

L-酪氨酸 A2-1 A2-2

[0813] L-酪氨酸至A2-2的2个步骤如实施例2所述进行。

[0814] A2-2至A13-1的合成如下所述。

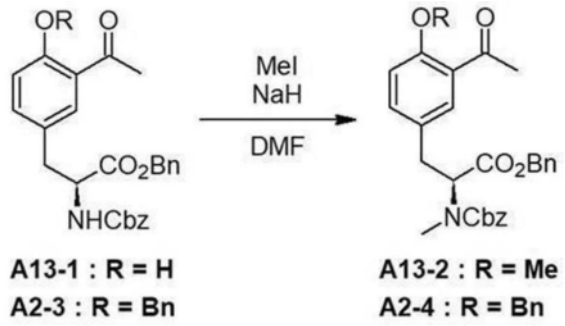
[0815] [化42]

[0816] 

[0817] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向A2-2(1.0eq.,20.3g,计算为55.2mmol)的DMF(110mL)溶液中加入碳酸钾(3.0eq.,22.9g,166mmol)、TBAI(0.10eq.,2.04g,5.52mmol)和BnBr(2.0eq.,13.1g,110mmol),在室温下进行2.5小时搅拌。在反应液中加入水(200mL),用己烷(50mL)/乙酸乙酯(150mL)混合液进行2次分液提取。合并有机层,用水(100mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色液体形式得到粗品(34.3g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶200g,己烷/乙酸乙酯=80/20~50/50),以黄色液体形式得到A13-1和A2-3的混合物(24.3g)。

[0818] A13-1至A13-2的合成如下所述。

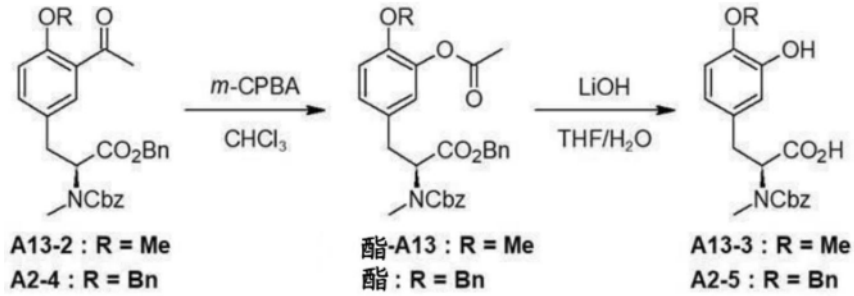
[0819] [化43]

[0820] 

[0821] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向A13-1和A2-3的混合物(1.0eq.,24.3g,计算为45.2mmol)的DMF(90mL)溶液中加入氢化钠(1.2eq.,2.17g,54.3mmol)和碘甲烷(3.0eq.,8.4mL,135mmol),在冰冷却下,进行4小时搅拌。向反应液中加入2N盐酸水溶液(20mL)进行猝灭,加入水(200mL)。用己烷(50mL)/乙酸乙酯(150mL)混合液进行1次、用己烷(40mL)/乙酸乙酯(120mL)混合液进行1次分液提取。合并有机层,用水(100mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到A13-2和A2-4的混合物(24.6g)。

[0822] A13-2至A13-3的合成如下所述。

[0823] [化44]

[0824] 

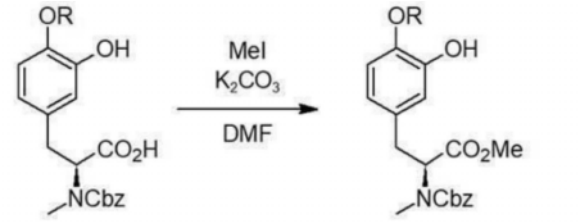
[0825] 在氮气气氛下,在室温下,向A13-2和A2-4的混合物(1.0eq.,24.6g,计算为

44.6mmol)的氯仿(180mL)溶液中加入m-CPBA(35％含水,2.0eq.,23.7g,89.3mmol),在外温45℃下进行17小时搅拌。将反应液冰冷却,加入20％亚硫酸钠水溶液(80mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(80mL)混合液进行猝灭。向反应液中加入乙酸乙酯(500mL)进行1次分液提取,将有机层用20％亚硫酸钠水溶液(80mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(80mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色油状物形式得到粗品(26.2g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶220g,己烷/乙酸乙酯＝83/17～50/50),以黄色液体形式得到酯-A13和酯的混合物(22.2g)。

[0826] 在室温下,向酯-A13和酯的混合物(1.0eq.,22.2g,计算为39.1mmol)的THF(80mL)/水(80mL)混合液中加入氢氧化锂(4.0eq.,3.74g,156mmol),在相同温度下进行3.5小时搅拌。将反应液用己烷(100mL)进行3次分液洗涤后,向水层中加入2N盐酸水溶液(72mL)将pH调节为1。将水层用乙酸乙酯(150mL)进行3次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色粘物形式得到A13-3和A2-5的混合物(17.9g)。

[0827] A13-3至片段A-13的合成如下所述。

[0828] [化45]

[0829] 

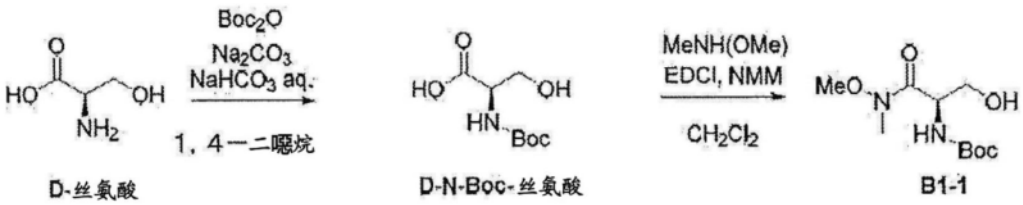
A13-3：R = Me　　片段A-13：R = Me

A2-5：R = Bn　　片段A-10：R = Bn

[0830] 在室温下,向A13-3和A2-5的混合物(1.0eq.,17.4g,计算为39.1mmol)的DMF(80mL)溶液中加入碳酸钾(3.1eq.,16.6g,120mmol)和碘甲烷(1.1eq.,2.7mL,43.4mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入水(200mL),用己烷(60mL)/乙酸乙酯(180mL)混合液进行1次、用己烷(30mL)/乙酸乙酯(90mL)混合液进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色粘物形式得到粗品(17.9g)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶200g,己烷/乙酸乙酯＝80/20～50/50、第2次:正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯＝75/25～50/50),以褐色粘物形式得到片段A-13(2.42g)和以淡黄色粘物形式得到片段A-10(11.8g)。

[0831] (实施例3:片段B-1的合成)

[0832] [化46]

[0833] 

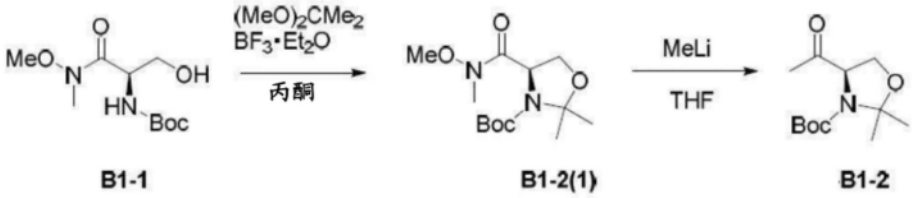
D-丝氨酸　　D-N-Boc-丝氨酸　　B1-1

[0834] 在氮气气氛下,在室温下,向D-丝氨酸(1.0eq.,25.0g,0.238mol)的饱和碳酸氢钠水溶液(150mL)的溶液中加入水(150mL)和碳酸钠(1.0eq.,25.2g,0.238mol)。在冰冷却下

加入Boc_2O(1.2eq.,62.4g,0.286mol)的1,4-二噁烷(125mL)溶液,在相同温度下搅拌0.5小时,在室温下过夜搅拌。减压浓缩,将1,4-二噁烷馏去后,向浓缩残渣中加入MTBE(200mL),滤出不溶物。回收滤液的水层,将水层用MTBE(200mL)进行1次分液洗涤后,在冰冷却下,加入浓盐酸(约25mL)将pH调节为2～3。加入氯化钠(60g)后,用乙酸乙酯(200mL)进行4次分液提取。向水层中加入浓盐酸(5mL)和氯化钠(20g),用乙酸乙酯(200mL)进行4次分液提取。进一步向水层中加入氯化钠和浓盐酸后,用乙酸乙酯(100mL)进行6次、用乙酸乙酯(50mL)/THF(50mL)进行6次分液提取。合并有机层,用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩,以无色油状物形式得到D-N-Boc-丝氨酸(50.81g,收率92%)。

[0835] 在氮气气氛下,在内温-10℃下,向D-N-Boc-丝氨酸(1.0eq.,50.8g,净重44.9g,0.219mol)的二氯甲烷(300mL)溶液中加入N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(1.03eq.,22.27g,0.228mol)、NMM(1.03eq.,23.10g,0.228mol)和EDCI(1.1eq.,46.74g,0.244mol)。将该溶液在-10℃至室温下过夜搅拌。在冰冷却下,向反应液中加入1M盐酸水溶液,进行1次分液洗涤后,将水层用二氯甲烷(100mL)进行1次分液提取,合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将水层再次用二氯甲烷(50mL)进行1次分液提取,合并有机层后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以白色固体形式得到B1-1(50.4g,收率93%)。

[0836] [化47]

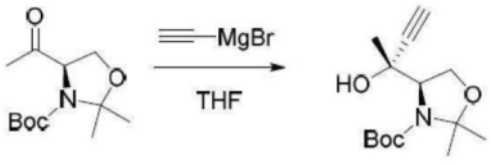
[0837] 

B1-1 B1-2(1) B1-2

[0838] 在氮气气氛下,在室温下向B1-1(1.0eq.,50.4g,0.203mol)的丙酮(327mL)溶液中加入2,2-二甲氧基丙烷(164mL)和三氟化硼·二乙基醚络合物(0.06eq.,1.64mL,0.013mol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入三乙基胺(0.146eq.,3.00g,29.65mmol),减压浓缩。向浓缩残渣中加入THF(100mL)并再次浓缩,该操作重复3次,由此以淡黄色油状物形式得到B1-2(1)(60.4g,quant.)。

[0839] 在氮气气氛下,在内温-57～-40℃下,用40分钟向B1-2(1)(1.0eq.,60.4g,计算为0.203mol)的THF(570mL)溶液中加入甲基锂(1.5M Et_2O中,2.0eq.,279mL,0.419mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。在相同温度下,向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(130mL),升温至室温后,进行分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(200mL)进行3次分液提取,合并有机层,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以淡黄色油状物形式得到粗品(51.56g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶750g,己烷/乙酸乙酯=10/1～4/1),以无色油状物形式得到B1-2(34.8g,收率70%)。

[0840] [化48]

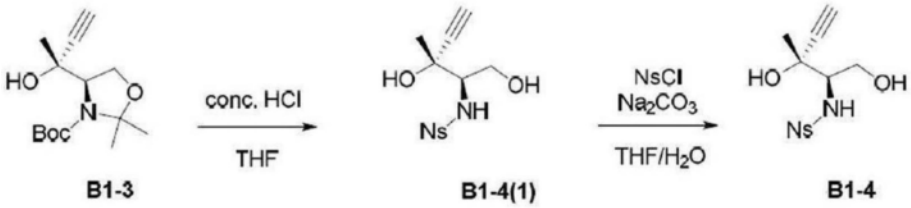
[0841] 

B1-2 B1-3

[0842] 在氮气气氛下,在室温下,用1.5小时向B1-2(1.0eq.,34.8g,0.143mol)的THF

(696mL)溶液中加入乙炔基溴化镁(0.5M THF中,2.5eq.,715mL,0.358mol),在相同温度下进行2小时搅拌。在-55℃下向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(160mL),升温至-5℃后,减压浓缩。向浓缩残渣中加入水(300mL),用乙酸乙酯(300mL)进行1次、用乙酸乙酯(150mL)进行1次分液提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(150mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以黄色固体形式得到粗品(40.36g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶370g,氯仿/乙酸乙酯=100/0~20/1),以白色固体形式得到B1-3(非对映异构体混合物,33.9g,收率88%)。

[0843] [化49]

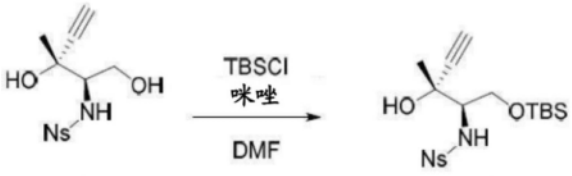
[0844] 

B1-3 B1-4(1) B1-4

[0845] 在氮气气氛下,在室温下,向B1-3(非对映异构体混合物,1.0eq.,33.9g,0.126mol)的THF(450mL)溶液中加入浓盐酸(12eq.,130mL,1.56mol),在相同温度下进行4小时搅拌。将反应液减压浓缩,得到B1-4(1)的粗品溶液。

[0846] 在氮气气氛下,向B1-4(1)的粗品溶液中加入THF(260mL)和水(65mL)。向该溶液中加入碳酸钠(5.0eq.,66.70g,0.629mol)和NsCl(1.0eq.,27.90g,0.125mol),在室温下进行17小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化钠水溶液(65mL)进行分液洗涤后,将水层用乙酸乙酯(260mL)进行3次分液提取,合并有机层,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以褐色粘物形式得到粗品(40.01g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶200g,己烷/乙酸乙酯=1/1~3/7),以淡褐色粘物形式得到B1-4(非对映异构体混合物,38.05g,含有4.0wt%乙酸乙酯,换算收率92%)。

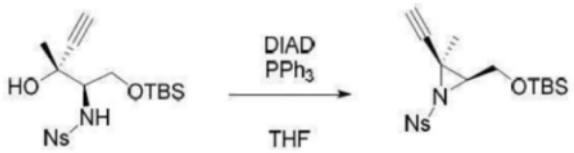
[0847] [化50]

[0848] 

B1-4 B1-5

[0849] 在氮气气氛下,在室温下,向B1-4(非对映异构体混合物,1.0eq.,36.0g,含有4.0wt%乙酸乙酯,0.110mol)的DMF(360mL)溶液中加入咪唑(1.5eq.,11.71g,0.172mol)和TBSCl(1.2eq.,20.74g,0.138mol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(350mL)和水(300mL)进行1次分液提取后,将水层用乙酸乙酯(100mL)进行2次分液提取,合并有机层,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以褐色粘物形式得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶540g,己烷/乙酸乙酯=1/0~1/1),以黄色粘物形式得到B1-5(非对映异构体混合物,48.3g,收率98%)。

[0850] [化51]

[0851] 

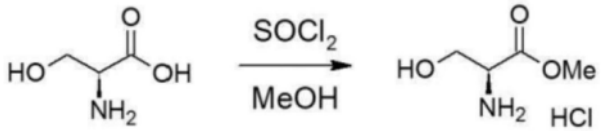
B1-5 片段B-1

[0852] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向B1-5(非对映异构体混合物,1.0eq.,24.1g,0.056mol)的THF(560mL)溶液中加入三苯基膦(1.5eq.,17.10g,0.085mol)和DIAD(1.5eq.,17.09g,0.084mol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(650mL)、水(300mL)和5%碳酸氢钠水溶液(300mL)进行1次分液提取后,将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(300mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(300mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶720g,己烷/乙酸乙酯=10/1),以白色固体形式得到片段B-1(12.6g,收率54%)。此外,以含有16%非对映异构体的混合物的形式得到4.09g。

[0853] 向非对映异构体混合物(3.41g)中加入己烷(8.5mL)/二异丙基醚(8.5mL)混合液,加温至外温45℃使之溶解。将该溶液放冷至内温11℃后,滤取析出的固体,将固体用己烷(1.5mL)/二异丙基醚(1.5mL)进行1次、用己烷(3mL)进行1次洗涤,以白色固体形式得到片段B-1(2.41g,含有0.7%的非对映异构体,收率10%)。

[0854] (实施例4:片段B-2的合成)

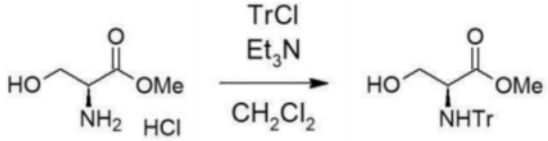
[0855] [化52]

[0856] 

L-丝氨酸 B2-1

[0857] 在氮气气氛下,在冰冷却下向甲醇(47mL)中滴加亚硫酰氯(1.5eq.,5mL,69.35mmol)。在相同温度下,加入L-丝氨酸(1.0eq.,5.00g,47.66mmol)后,在回流条件下进行2.5小时搅拌。将反应液减压浓缩,馏去甲醇,由此以淡黄色固体形式得到B2-1(7.61g,粗收率104%)。

[0858] [化53]

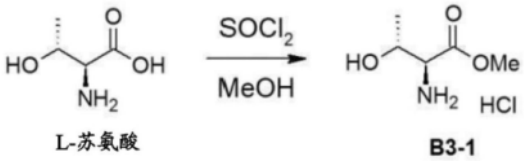
[0859] 

B2-1 片段B-2

[0860] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向B2-1(1.0eq.,4.56g,计算为29.69mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入三乙基胺(2.1eq.,8.3mL,62.01mmol)和TrCl(1.05eq.,8.71g,31.23mmol),在室温下进行3小时搅拌。向反应液中加入二氯甲烷(30mL),用水(60mL)进行1次分液洗涤。将水层用二氯甲烷(60mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(150mL)进行1次分液洗涤后,将有机层用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(10.99g)。在冰冷却下,向粗品中加入乙酸乙酯(20mL)和己烷(40mL)。滤取不溶的白色固体,由此得到片段B-2(7.67g,2阶段的收率71%)。

[0861] (实施例5:片段B-3的合成)

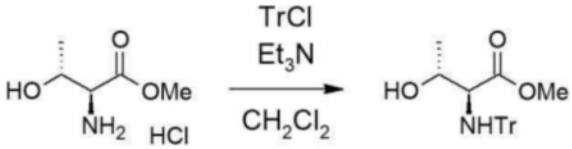
[0862] [化54]

[0863] 

L-苏氨酸 B3-1

[0864] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向甲醇(42mL)中滴加亚硫酰氯(1.5eq.,4.5mL,62.03mmol)。在相同温度下,加入L-苏氨酸(1.0eq.,5.01g,42.10mmol)后,在回流条件下进行5小时搅拌。将反应液减压浓缩,馏去甲醇,由此以淡黄色固体形式得到B3-1(8.29g,粗收率116%)。

[0865] [化55]

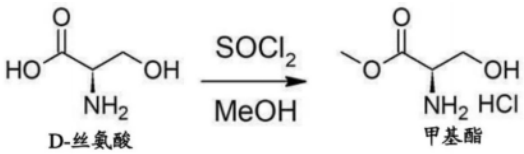
[0866] 

B3-1 片段 B-3

[0867] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向B3-1(1.0eq.,4.01g,计算为23.66mmol)的二氯甲烷(48mL)溶液中加入三乙基胺(2.1eq.,6.9mL,49.50mmol)和TrCl(1.06eq.,6.99g,25.08mmol),在室温下进行5小时搅拌。在冰冷却下追加三乙基胺(1.1eq.,3.6mL,25.83mmol)和TrCl(0.53eq.,3.50g,12.55mmol),在室温下进一步进行18小时搅拌。将反应液用水(60mL)进行1次分液洗涤。将水层用二氯甲烷(60mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(150mL)进行分液洗涤后,将有机层用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(13.4g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶70g,己烷/乙酸乙酯=2/1~1/1),以白色固体形式得到片段B-3(7.27g,2阶段的收率82%)。

[0868] (实施例6:片段B-9的合成)

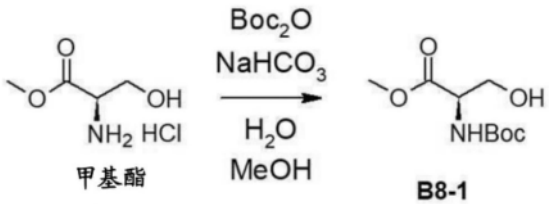
[0869] [化56]

[0870] 

D-丝氨酸 甲基酯

[0871] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向甲醇(240mL)中加入亚硫酰氯(1.45eq.,25mL,345mmol)。在相同温度下加入D-丝氨酸(1.0eq.,25g,238mmol),在70℃下进行16.5小时搅拌。将反应液减压浓缩,得到粗品的甲基酯(37g)。

[0872] [化57]

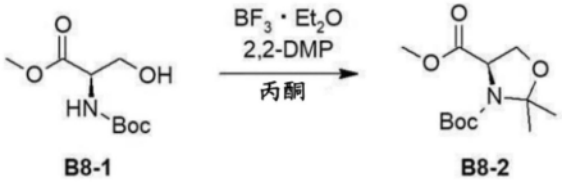
[0873] 

甲基酯 B8-1

[0874] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向甲基酯(1.0eq.,37.0g,计算为238mmol)的水(100mL)/甲醇(100mL)混合液中加入碳酸氢钠(2.5eq.,49.9g,595mmol)和Boc_2O(1.05eq.,

65mL,250mmol),在室温下进行5.5小时搅拌。向反应液中加入水(200mL)后,用乙酸乙酯(200mL)进行2次分液提取。将有机层用水(100mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸镁干燥。减压浓缩,以粗品形式得到B8-1(58.7g)。

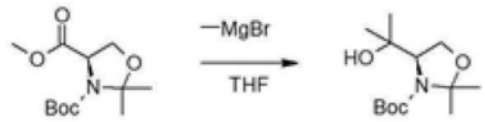
[0875] [化58]

[0876] 

B8-1 B8-2

[0877] 在氮气气氛下,在室温下向B8-1(1.0eq.,58.7g,计算为238mmol)的丙酮(350mL)溶液中加入2,2-二甲氧基丙烷(268mL)和三氟化硼·二乙基醚络合物(0.05eq.,1.5mL,11.9mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入三乙基胺(0.075eq.,2.5mL,17.9mmol),减压浓缩,以淡黄色油状物的粗品形式得到B8-2(68.0g)。

[0878] [化59]

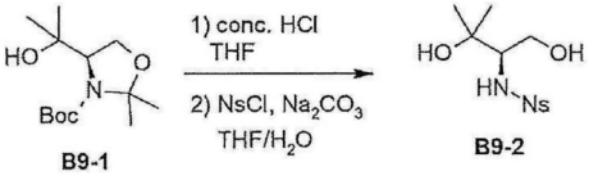
[0879] 

B8-2 B9-1

[0880] 在氮气气氛下,在冰冷却下,用14分钟向B8-2(1.0eq.,16.02g,计算为61.0mmol)的THF(300mL)溶液中加入甲基溴化镁(12.4%,3.0eq.,176.06g,183mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入10%氯化铵水溶液(200mL)、乙酸乙酯(100mL)和水(30mL)进行1次分液提取,将水层用乙酸乙酯(50mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(200mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩。

[0881] 将通过相同的操作由B8-2(2.00g)得到的粗品与之前的浓缩残渣合并,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=80/20~20/80),以淡黄色油状物形式得到B9-1(17.22g,含有1.7wt%的乙酸乙酯,换算收率95%)。

[0882] [化60]

[0883] 

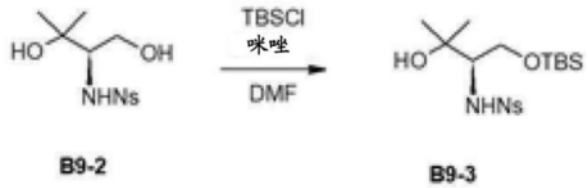
B9-1 B9-2

[0884] 在氮气气氛下,在室温下,向B9-1(1.0eq.,16.22g,含有1.7wt%的乙酸乙酯,61.5mmol)的THF(248mL)溶液中加入浓盐酸(12eq.,62mL,744mmol),在相同温度下进行2小时、接着在外温50℃下进行3小时搅拌后,浓缩反应液,以紫色油状物形式得到粗品(14.04g)。

[0885] 将通过相同的操作由B9-1(1.00g)得到的粗品与之前的粗品合并,溶解于THF(130mL)中,在室温下加入水(33mL)和碳酸钠(5.0eq.,34.59g,326mmol),将pH调节为9。加入NsCl(1.0eq.,14.46g,65.3mmol),在相同温度下进行16小时搅拌后,追加NsCl(0.3eq.,4.34g,19.6mmol),在相同温度下进行30分钟搅拌。向反应液中加入饱和氯化钠水溶液(150mL)、乙酸乙酯(50mL)和水(180mL)进行1次分液提取,将水层用乙酸乙酯(30mL)进行3

次分液提取。合并有机层,用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩。将浓缩残渣进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯＝50/50～0/100),以褐色油状物形式得到B9-2(19.70g,含有杂质,表观收率99%)。

[0886] [化61]

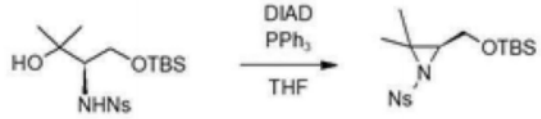
[0887] 

B9-2 B9-3

[0888] 在氮气气氛下,在室温下向B9-2(1.0eq.,19.59g,64.4mmol)的DMF(65mL)溶液中加入TBSCl(1.2eq.,11.64g,77.3mmol)和咪唑(1.5eq.,6.57g,96.6mmol),在相同温度下进行30分钟搅拌。

[0889] 将使用B9-2(100mg)同样地处理而得的反应液与之前的反应液合并,加入乙酸乙酯(130mL)和水(200mL)进行1次分液提取。将水层用乙酸乙酯(30mL)进行2次分液提取,合并有机层,加入5%氯化钠水溶液(150mL)和饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩后,将浓缩残渣进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯＝90/10～64/36),以白色粘物形式得到B9-3(22.09g,含有3.1wt%乙酸乙酯,B9-1起始的3阶段的换算收率79%)。

[0890] [化62]

[0891] 

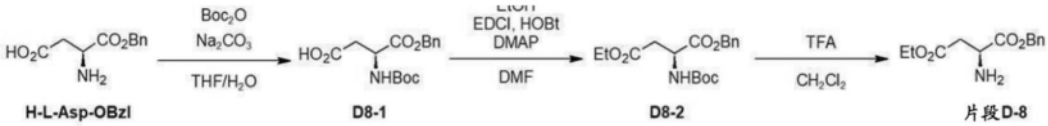
B9-3 片段B-9

[0892] 在氮气气氛下,在室温下向B9-3(1.0eq.,21.95g,含有3.1wt%乙酸乙酯,50.8mmol)和三苯基膦(1.5eq.,19.99g,76.2mmol)的THF(508mL)溶液中加入DIAD(90%,1.5eq.,17.12g,76.2mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。将使用B9-3(130mg)同样地处理而得的反应液与之前的反应液合并,减压浓缩,将浓缩残渣进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶480g,己烷/乙酸乙酯＝10/0～5/1、第2次:正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯＝91/9～85/15)。向所得淡红色固体中加入己烷,进行超声波照射,在冰冷却后滤取,由此以白色固体形式得到片段B-9(15.07g,收率74%)。

[0893] (实施例6A:片段D-8的合成)

[0894] 片段D-8如下所述进行合成。

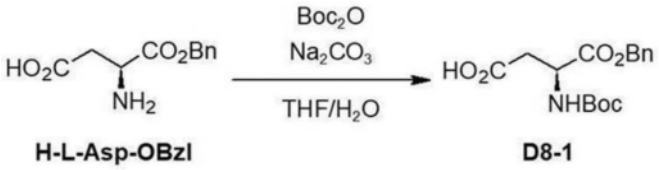
[0895] [化63]

[0896] 

H-L-Asp-OBzl D8-1 D8-2 片段D-8

[0897] H-L-Asp-OBzl至D8-1的合成如下所述进行。

[0898] [化64]

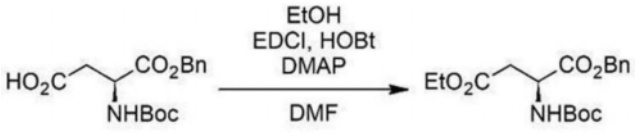
[0899] 

H-L-Asp-OBzl D8-1

[0900] 在室温下,向H-L-Asp-OBzl(1.0eq.,501mg,2.24mmol)的THF(3mL)/水(6mL)混合液中加入碳酸钠(2.0eq.,477mg,4.50mmol)和Boc_2O(1.9eq.,1.0mL,4.35mmol),在相同温度下进行5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(50mL),用水(25mL)进行2次分液提取。合并水层,加入1N盐酸水溶液(0.5mL)将pH调节为7后,减压浓缩。过滤通过浓缩析出的固体后,将残渣用DMF洗涤。合并滤液和洗液,减压浓缩,由此以白浊油状物形式得到D8-1(753.3mg,quant.)。

[0901] D8-1至D8-2的合成如下所述进行。

[0902] [化65]

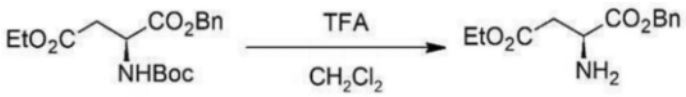
[0903] 

D8-1 D8-2

[0904] 向D8-1(1.0eq.,753mg,计算为2.24mmol)的DMF(6mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,413mg,2.69mmol)、EDCI(1.2eq.,516mg,2.69mmol)、乙醇(2.0eq.,0.26mL,4.45mmol)和DMAP(1.0eq.,274mg,2.24mmol),在相同温度下进行18小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(30mL)和己烷(10mL)后,用水(20mL)进行2次、用水(10mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)混合液进行2次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡褐色液体形式得到D8-2(511mg,2阶段的收率65%)。

[0905] D8-2至片段D-8的合成如下所述进行。

[0906] [化66]

[0907] 

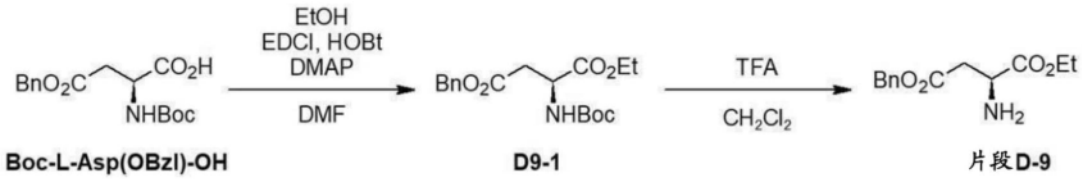
D8-2 片段D-8

[0908] 在室温下,向D8-2(1.0eq.,472mg,1.34mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入TFA(9.7eq.,1.0mL,13.1mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)后,用水(10mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行3次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以无色透明液体形式得到片段D-8(229mg,收率68%)。

[0909] (实施例6B:片段D-9的合成)

[0910] 片段D-9如下所述进行合成。

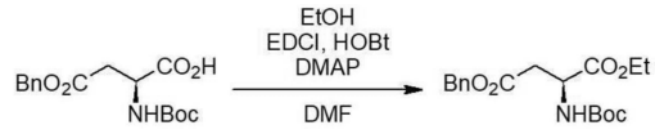
[0911] [化67]

[0912] 

Boc-L-Asp(OBzl)-OH D9-1 片段D-9

[0913] Boc-L-Asp(OBzl)-OH至D9-1的合成如下所述进行。

[0914] [化68]

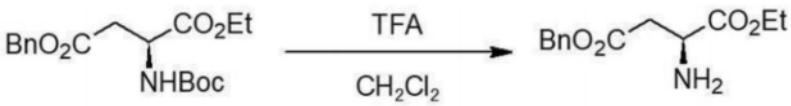
[0915] 

Boc-L-Asp(OBzl)-OH D9-1

[0916] 在室温下,向Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq.,893mg,2.76mmol)的DMF(8mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,510mg,3.33mmol)、EDCI(1.2eq.,639mg,3.34mmol)、乙醇(1.2eq.,150mg,3.26mmol)和DMAP(1.0eq.,339mg,2.77mmol),在相同温度下进行18小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(30mL)和己烷(10mL),用水(20mL)进行2次、用水(10mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)混合液进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色液体形式得到D9-1(881mg,收率91%)。

[0917] D9-1至片段D-9的合成如下所述进行。

[0918] [化69]

[0919] 

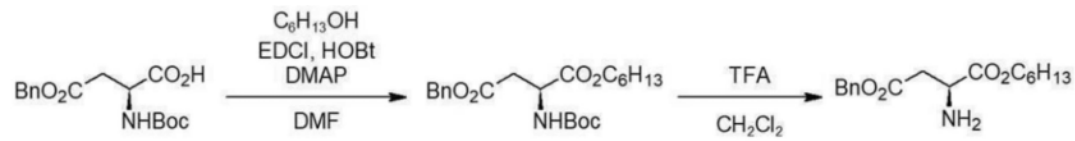
D9-1 片段D-9

[0920] 在室温下向D9-1(1.0eq.,864mg,2.46mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入TFA(10eq.,2.83g,24.8mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入1M氢氧化钠水溶液(22mL)调节pH为9。用乙酸乙酯(30mL)进行1次分液提取后,将有机层用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色液体形式得到片段D-9(524mg,收率85%)。

[0921] (实施例6C:片段D-10的合成)

[0922] 片段D-10如下所述进行合成。

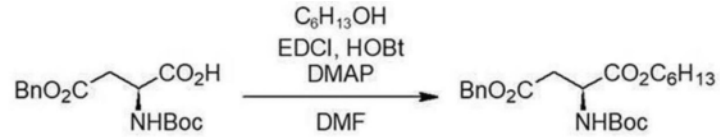
[0923] [化70]

[0924] 

Boc-L-Asp(OBzl)-OH D10-1 片段D-10

[0925] Boc-L-Asp(OBzl)-OH至D10-1的合成如下所述进行。

[0926] [化71]

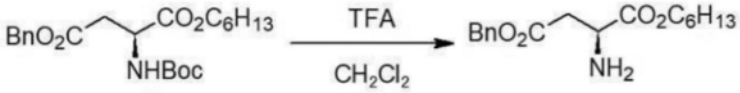
[0927] 

Boc-L-Asp(OBzl)-OH D10-1

[0928] 在室温下,向Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq.,5.01g,15.5mmol)的DMF(45mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,2.85g,18.6mmol)、EDCI(1.2eq.,3.57g,18.6mmol)、己醇(1.2eq.,1.89g,18.5mmol)和DMAP(1.0eq.,1.90g,15.6mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(90mL)和己烷(30mL)后,用水(100mL)进行2次、用水(50mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)混合液进行2次、用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色液体形式得到D10-1(6.08mg,收率96%)。

[0929] D10-1至片段D-10的合成如下所述进行。

[0930] [化72]

[0931] 

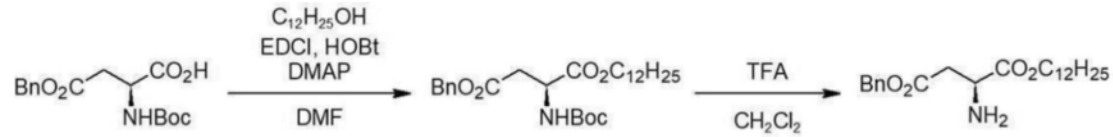
D10-1 片段D-10

[0932] 在室温下,向D10-1(1.0eq.,6.07g,14.9mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入TFA(10eq.,17.0g,149mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入1M氢氧化钠水溶液(140mL)调节pH为9。用乙酸乙酯(100mL)进行1次分液提取后,将有机层用水(50mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色液体形式得到片段D-10(4.48g,收率98%)。

[0933] (实施例6D:片段D-11的合成)

[0934] 片段D-11如下所述进行合成。

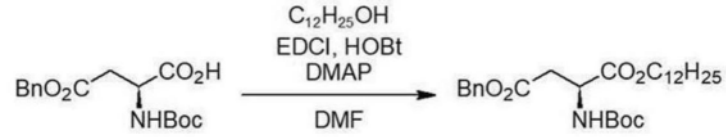
[0935] [化73]

[0936] 

Boc-L-Asp(OBzl)-OH D11-1 片段D-11

[0937] Boc-L-Asp(OBzl)-OH至D11-1的合成如下所述进行。

[0938] [化74]

[0939] 

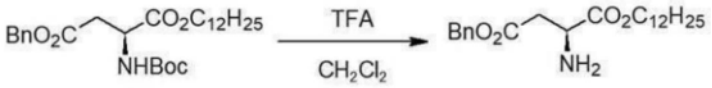
Boc-L-Asp(OBzl)-OH D11-1

[0940] 在室温下,向Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq.,5.04g,15.6mmol)的DMF(45mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,2.87g,18.7mmol)、EDCI(1.2eq.,3.59g,18.7mmol)、十二醇(1.2eq.,3.49g,18.7mmol)和DMAP(1.0eq.,1.91g,15.6mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(90mL)和己烷(30mL)后,用水(100mL)进行2次、用水(50mL)/

饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)混合液进行2次、用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色液体形式得到D11-1(7.87mg,粗收率103%)。

[0941] D11-1至片段D-11的合成如下所述进行。

[0942] [化75]

[0943] 

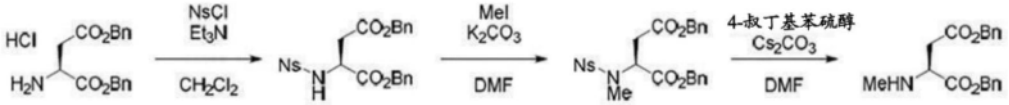
D11-1 片段D-11

[0944] 在室温下,向D11-1(1.0eq.,7.87g,计算为15.6mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入TFA(8.0eq.,14.2g,124mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入1M氢氧化钠水溶液(113mL)调节pH为9。用乙酸乙酯(100mL)进行1次分液提取后,将有机层用水(50mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色液体形式得到粗品(6.56g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶30g,己烷/乙酸乙酯=75/25~25/75),以淡黄色液体形式得到片段D-11(4.73g,Boc-L-Asp(OBzl)-OH起始的2阶段的收率77%)。

[0945] (实施例6E:片段D-12的合成)

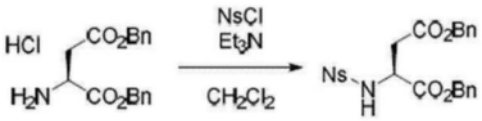
[0946] 片段D-12如下所述进行合成。

[0947] [化76]

[0948] 

片段D-2 D12-1 D12-2 片段D-12

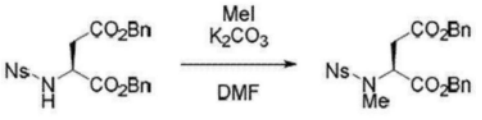
[0949] [化77]

[0950] 

片段D-2 D12-1

[0951] 在氮气气流下,在冰冷却下,向片段D-2(1.0eq.,10.00g,28.58mmol)的二氯甲烷(100mL)溶液中加入三乙基胺(2.5eq.,7.23g,71.44mmol)和NsCl(1.2eq.,7.60g,34.29mmol),在相同温度下搅拌0.5小时,一边升温至室温一边进行17小时搅拌。将反应液用水(50mL)进行1次,用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,得到粗品(14.78g)。将该粗品溶解于乙酸乙酯(100mL)中,用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后进行减压浓缩,以黄色固体形式得到D12-1(14.55g,含有0.6wt%乙酸乙酯,quant.)。

[0952] [化78]

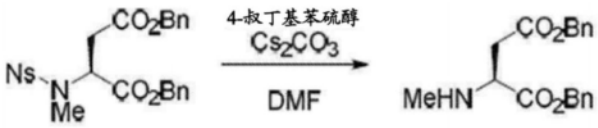
[0953] 

D12-1 D12-2

[0954] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向D12-1(1.0eq.,14.55g,计算为28.58mmol)的DMF

(100mL)溶液中加入碳酸钾(2.0eq.,7.90g,57.16mmol)和碘甲烷(2.0eq.,8.11g,57.14mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入甲苯(200mL),用水(200mL)进行1次、用5%食盐水(200mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡褐色粘物形式得到D12-2(14.78g,DMF0.4wt%,片段D-2起始的2阶段的换算收率99%)。

[0955] [化79]

[0956] 

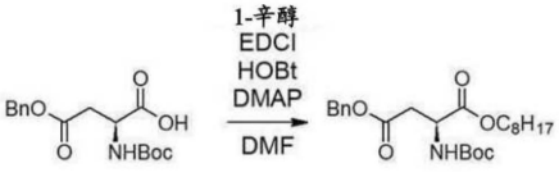
D12-2 片段D-2

[0957] 在氮气气氛下,在室温下向D12-2(1.0eq.,14.78g,28.29mmol)的DMF(140mL)溶液中加入碳酸铯(1.5eq.,13.84g,42.48mmol)和4-叔丁基苯硫醇(1.5eq.,7.06g,42.46mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入甲苯(300mL),用水(300mL)进行1次、用5%碳酸钾水溶液(300mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(300mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,将得到的粗品(19.66g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以橙色油状物形式得到片段D-12(7.52g,收率81%)。

[0958] (实施例6F:片段D-13的合成)

[0959] 片段D-13如下所述进行合成。

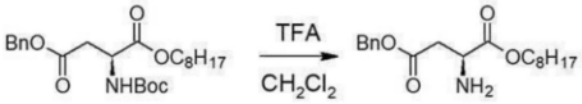
[0960] [化80]

[0961] 

Boc-Asp(OBzl)-OH D13-1

[0962] 在氮气气氛下,在室温下向Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq.,5.00g,15.5mmol)的DMF(45mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,2.85g,18.6mmol)、EDCI(1.2eq.,3.57g,18.6mmol)、1-辛醇(1.2eq.,3.0mL,19.1mmol)和DMAP(1.0eq.,1.89g,15.5mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入己烷(25mL)和乙酸乙酯(75mL),用水(50mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)/水(25mL)混合液进行2次、用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,进行减压浓缩,由此以淡黄色液体形式得到D13-1(7.09g)。

[0963] [化81]

[0964] 

D13-1 片段D-13

[0965] 在氮气气氛下,在室温下,向D13-1(1.0eq.,7.09g,计算为15.5mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入TFA(10eq.,12.3mL,161mmol),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入1M氢氧化钠水溶液(145mL),用乙酸乙酯(100mL)进行1次分液提取。将有机层用水(50mL)

进行2次、用饱和氯化钠水溶液(25mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,进行减压浓缩,由此得到淡黄色液体的粗品(5.62g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶41g,己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1),以淡黄色液体形式得到片段D-13(4.20g,2阶段的收率81%)。

[0966] (实施例6F:片段D-14的合成)

[0967] 片段D-14如下所述进行合成。

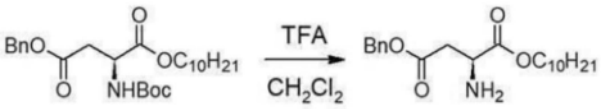
[0968] [化82]

[0969] 

Boc-Asp(OBzl)-OH D14-1

[0970] 在氮气气氛下,在室温下向Boc-L-Asp(OBzl)-OH(1.0eq.,5.00g,15.5mmol)的DMF(45mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,2.85g,18.6mmol)、EDCI(1.2eq.,3.57g,18.6mmol)、1-癸醇(1.2eq.,3.5mL,18.4mmol)和DMAP(1.0eq.,1.90g,15.5mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入己烷(25mL)和乙酸乙酯(75mL),用水(50mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)/水(25mL)混合液进行2次、用饱和氯化钠水溶液(25mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,进行减压浓缩,由此以淡黄色液体形式得到D14-1(7.80g)。

[0971] [化83]

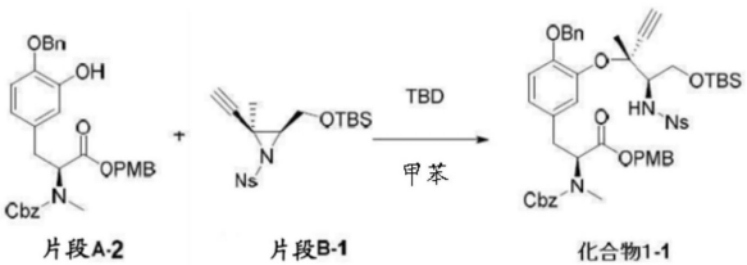
[0972] 

D14-1 片段D-14

[0973] 在氮气气氛下,在室温下,D14-1(1.0eq.,7.80g,计算为15.5mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入TFA(10eq.,12.0mL,157mmol),在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入1M氢氧化钠水溶液(130mL),用乙酸乙酯(100mL)进行1次分液提取。将有机层用水(50mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(25mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,进行减压浓缩,由此得到淡黄色液体的粗品(6.61g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶33g,己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1),以淡黄色液体形式得到片段D-14(4.00g,2阶段的收率为71%)。

[0974] (实施例7:化合物1的合成)

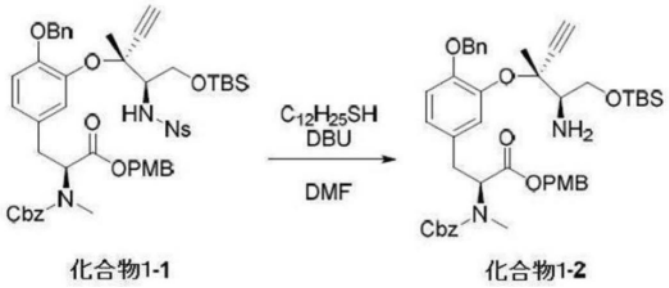
[0975] [化84]

[0976] 

片段A-2 片段B-1 化合物1-1

[0977] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向片段A-2(1.05eq.,5.81g,含有2.2wt%乙酸乙酯,10.23mmol)和片段B-1(1.0eq.,4.00g,9.74mmol)的甲苯(111mL)溶液中加入TBD(1.05eq.,1.42g,10.20mmol),一边升温至室温一边进行22小时搅拌。向反应液中加入5%柠檬酸水溶液(50mL)进行1次分液洗涤,将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(50mL)/5%氯化钠水溶液(50mL)混合液进行1次、用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡褐色粘物形式得到粗品(10.90g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=80/20~0/100),以黄色粘物形式得到化合物1-1(8.49g,含有片段A-2,PMBOH,乙酸乙酯,表观收率90%)。

[0978] [化85]

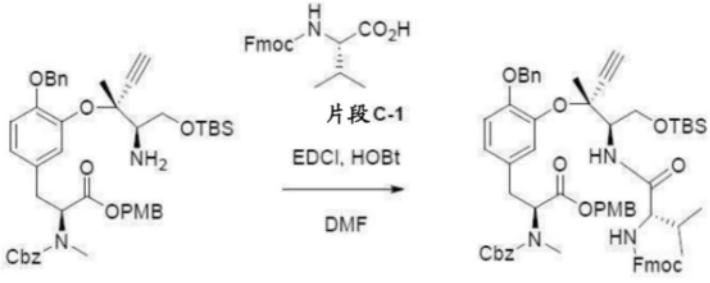
[0979] 

化合物1-1 化合物1-2

[0980] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-1(1.0eq.,2.97g,含有片段A-2,PMBOH,乙酸乙酯,计算为3.07mmol)的DMF(15mL)溶液中加入1-十二硫醇(6.0eq.,3.73g,18.43mmol)和DBU(6.0eq.,2.81g,18.46mmol),在室温下进行5小时搅拌。向反应液中加入甲苯(30mL)和5%柠檬酸水溶液(40mL)进行1次分液提取,将水层用甲苯(30mL)再次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(30mL)/5%氯化钠水溶液(30mL)混合液进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(6.54g)。

[0981] 将通过相同的操作由化合物1-1(1.03g)得到的粗品(2.47g)与之前的粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50),以淡黄色油状物形式得到化合物1-2(2.32g,含有PMBOH和乙酸乙酯,表观收率71%)。

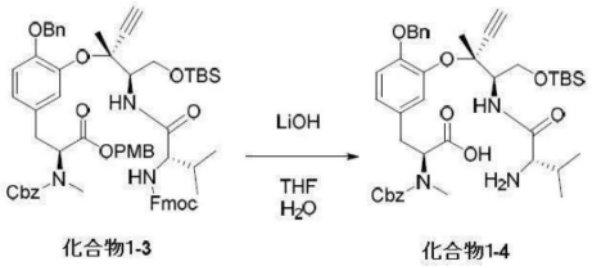
[0982] [化86]

[0983] 

化合物1-2 化合物1-3

[0984] 在氮气气氛下,向化合物1-2(1.0eq.,2.32g,含有2.1wt%乙酸乙酯,2.06mmol)的DMF(24mL)溶液中加入N-Fmoc-L-缬氨酸(片段C-1,2.0eq.,1.39g,4.10mmol)、EDCI(2.0eq.,0.79g,4.12mmol)和HOBt·H_2O(2.0eq.,0.63g,4.11mmol),在室温下进行3.5小时搅拌。向反应液中加入甲苯(50mL)和5%碳酸氢钠水溶液(50mL)进行1次分液提取,将有机层用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色粘物形式得到粗品(3.49g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶28g,己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50),以白色无定形形式得到化合物1-3(2.22g,收率98%)。

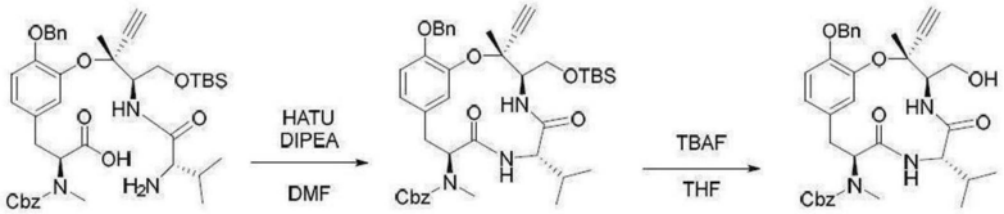
[0985] [化87]

[0986] 

化合物1-3 化合物1-4

[0987] 在氮气气氛下,向化合物1-3(1.0eq.,2.22g,2.01mmol)的THF(20mL)/水(10mL)混合液中加入氢氧化锂一水合物(4.0eq.,0.34g,8.10mmol),在室温下进行3小时搅拌。将反应液冰冷却,加入5%柠檬酸水溶液(30mL)将pH调节为3,用乙酸乙酯(30mL)进行1次分液提取。将有机层用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡黄色粘物形式得到粗品(2.45g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,乙酸乙酯/甲醇=100/0~90/10),以白色无定形形式得到化合物1-4(1.36g,含有4.4wt%乙酸乙酯,换算收率85%)。

[0988] [化88]

[0989] 

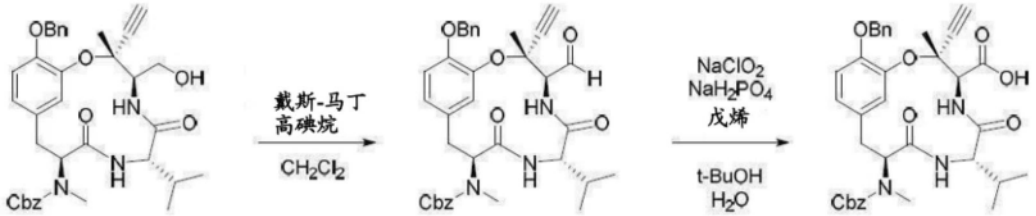
化合物1-4 化合物1-5 化合物1-6

[0990] 在氮气气氛下,在室温下向HATU(5.0eq.,1.63g,4.29mmol)的DMF(842mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,1.11g,8.59mmol)。接着,在相同温度下,用17小时加入化合物1-4(1.0eq.,0.68g,含有4.4wt%乙酸乙酯,0.855mmol)的DMF(8mL)溶液,滴加结束后,在室温下进一步进行1.5小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯(15mL)和5%柠檬酸水溶液(15mL)进行1次分液洗涤。将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(15mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡褐色无定形形式得到化合物1-5和化合物1-6的混合物(1.05g)。

[0991] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-5和化合物1-6的混合物(1.0eq.,0.95g,计算为0.774mmol)的THF(19mL)溶液中加入TBAF(1.1MTHF中,8.0eq.,5.63mL,6.193mmol),一边升温至室温一边进行4小时搅拌。将反应液冰冷却,加入10%氯化铵水溶液(40mL),用乙酸乙酯(40mL)进行1次分液提取。将有机层用5%氯化钠水溶液(40mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡褐色粘物形式得到粗品(1.19g)。

[0992] 将通过相同的操作由化合物1-5和化合物1-6的混合物(0.10g,计算为0.081mmol)得到的粗品(106mg)与之前的粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=50/50),以淡橙色固体形式得到化合物1-6(0.60g,异构体混合物。含有乙酸乙酯0.7wt%,TBAF36.4wt%,化合物1-4起始的2阶段的换算收率70%)。

[0993] [化89]

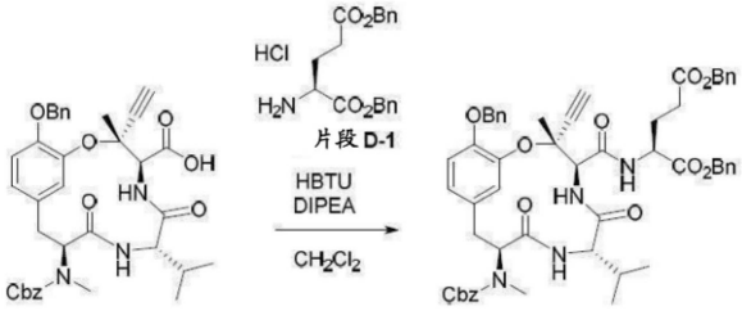
[0994] 

化合物1-6 醛 化合物1-7

[0995] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-6(1.0eq.,0.66g,异构体混合物,含有乙酸乙酯3.9wt%,TBAF38.9wt%,0.60mmol)的二氯甲烷(13mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,0.38g,0.90mmol),一边升温至室温一边进行16小时搅拌。向反应液中加入5%碳酸氢钠水溶液(10mL)、5%硫代硫酸钠水溶液(10mL)后,进行1次分液洗涤。将有机层用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡橙色无定形形式得到醛(0.392g,含有异构体)。

[0996] 在氮气气氛下,在室温下向醛(1.0eq.,0.39g,含有异构体,计算为0.60mmol)的叔丁基醇(16mL)/戊烯(4mL)/水(4mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,0.33g,2.12mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,0.30g,2.65mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)进行1次分液提取,将有机层用水(20mL)进行2次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以淡橙色固体形式得到化合物1-7(0.351g,异构体混合物,含有TBAF12.5wt%,化合物1-6起始的2阶段的换算收率80%)。

[0997] [化90]

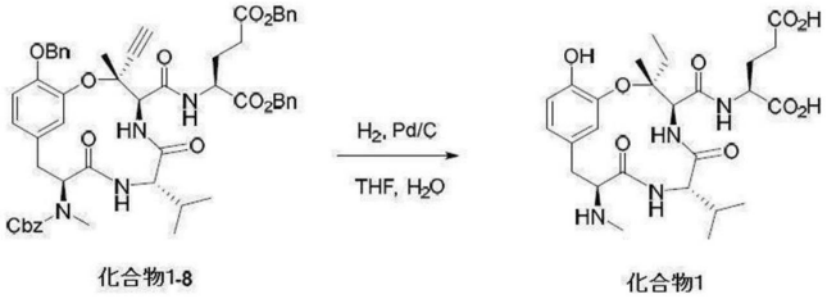
[0998] 

化合物1-7 化合物1-8

[0999] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,130mg,异构体混合物,含有TBAF24.8wt%,0.15mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,83mg,0.23mmol)的二氯甲烷(1.3mL)溶液中加入DIPEA(3.0eq.,78μL,0.46mmol)和HBTU(1.5eq.,87mg,0.23mmol),一边升温至室温一边进行3.5小时搅拌。

[1000] 将通过相同的操作处理化合物1-7(100mg)而得的反应液与之前的反应液合并,加入甲苯(20mL)、5%柠檬酸水溶液(20mL)和5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用5%柠檬酸水溶液(20mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠。减压浓缩,将以淡褐色粘物形式得到的粗品(290mg)进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶6.5g,己烷/乙酸乙酯=50/50),以黄色粘物形式得到化合物1-8(37mg,收率14%)。

[1001] [化91]

[1002] 

化合物1-8 化合物1

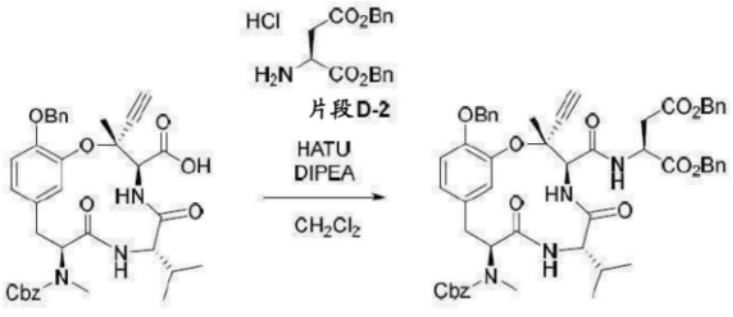
[1003] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物1-8(1.0eq.,37mg,0.039mmol)的THF(1.85mL)/水(1.85mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,11.1mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行16小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩后,向浓缩残渣中加入THF(1.85mL)/水(1.85mL)混合液,对体系内进行氮置换后,在室温下加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,11.1mg)。对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行3小时搅拌。随着反应的进行,目标物以固体形式析出,因此加入TFA(2.0eq.,6.0μL,0.078mmol)使目标物溶解后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以淡橙色无定形形式得到粗品(27mg)。

[1004] 将通过相同的操作由化合物1-8(21mg)得到的粗品(15.5mg)与之前的粗品合并,进行2次快速硅胶柱纯化(反相硅胶60g,第1次:0.05%TFA水溶液/乙腈=99/1~90/10,第2次:0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物1的TFA盐(18mg,收率45%,纯度97.1%)。

[1005] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.94-6.87(m,3H),4.86(s,1H),4.37(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),4.12(d,J=10.0Hz,1H),4.05(dd,J=8.8,4.8Hz,1H),3.23(dd,J=13.2,4.8Hz,1H),2.92(dd,J=13.2,8.8Hz,1H),2.72(s,3H),2.48-2.35(m,2H),2.22-2.14(m,1H),2.03-1.90(m,3H),1.77-1.63(m,1H),1.57(s,3H),1.04(t,J=7.2Hz,3H),0.85(d,J=6.4Hz,3H),0.78(d,J=6.4Hz,3H).

[1006] (实施例8:化合物9的合成)

[1007] [化92]

[1008] 

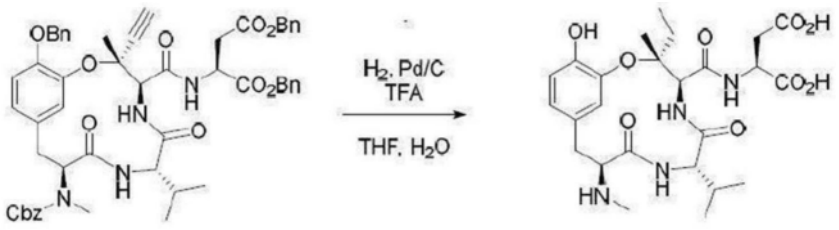
化合物1-7 化合物9-1

[1009] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,264mg,异构体混合物,含有12.5wt%TBAF,0.36mmol)和L-天冬氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-2,1.5eq.,188mg,0.54mmol)的二氯甲烷(6.6mL)溶液中加入DIPEA(1.5eq.,91μL,0.54mmol)和HATU(1.5eq.,204mg,0.54mmol),在相同温度下进行6小时搅拌。向反应液中加入5%柠檬酸水溶液(10mL)进行1次分液洗涤,将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(10mL)/5%氯化钠水溶液(10mL)混合液

进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,将减压浓缩得到的淡褐色粘物的粗品(496mg)进行2次快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,第1次:氯仿/乙酸乙酯=90/10～50/50,第2次:氯仿/乙酸乙酯=90/10～85/15),得到低纯度的化合物9-1(129mg)。

[1010] 将低纯度的化合物9-1溶解于甲苯(10mL)中,用5%氯化钠水溶液(10mL)进行5次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以黄色无定形形式得到化合物9-1(93mg,收率28%)。

[1011] [化93]

[1012] 

化合物9-1 化合物9

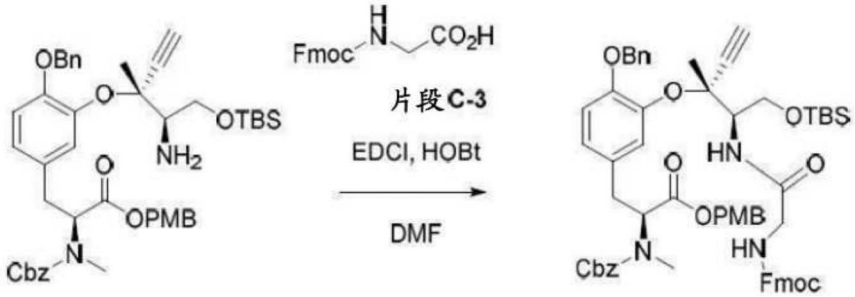
[1013] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物9-1(1.0eq.,50mg,0.053mmol)的THF(2.5mL)/水(2.5mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.5mg)和TFA(2.0eq.,8.2μL,0.107mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行23小时搅拌。追加10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.5mg),进行27小时搅拌。再次追加10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.5mg),进一步进行24小时搅拌。

[1014] 将通过相同的操作处理化合物9-1(10mg)而得的反应液与之前的反应液合并,通过硅藻土过滤滤出催化剂后,减压浓缩滤液,以橙色粘物形式得到粗品(58mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5～90/10)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物9的TFA盐(30.5mg,收率73%,纯度97.8%)。

[1015] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.94—6.87(m,3H),4.66(dd,J=7.2,5.2Hz,1H),4.11(d,J=10.0Hz,1H),4.05(dd,J=8.8,4.8Hz,1H),3.24(dd,J=13.6,4.8Hz,1H),2.96—2.84(m,3H),2.72(s,3H),2.05—1.91(m,2H),1.78—1.69(m,1H),1.58(s,3H),1.05(t,J=7.2Hz,3H),0.86(d,J=7.2Hz,3H),0.78(d,J=6.8Hz,3H).

[1016] (实施例9:化合物2的合成)

[1017] [化94]

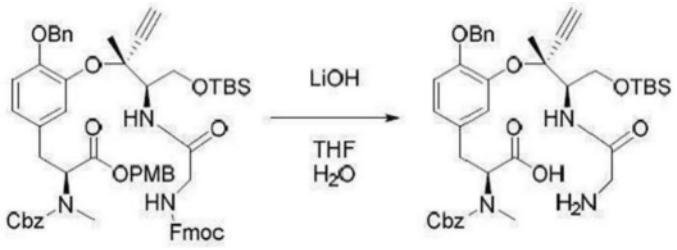
[1018] 

化合物1-2 化合物2-9

[1019] 在氮气气氛下,向化合物1-2(1.0eq.,2.32g,含有PMBOH,乙酸乙酯,计算为2.97mmol)的DMF(35mL)溶液中加入N-Fmoc-L-甘氨酸(片段C-3,2.0eq.,1.77g,5.95mmol)、EDCI(2.0eq.,1.14g,5.95mmol)和HOBt·H_2O(2.0eq.,0.91g,5.94mmol),在室温下进行2小

时搅拌。向反应液中加入甲苯(70mL)和5％碳酸氢钠水溶液(70mL)进行1次分液提取,将有机层用5％氯化钠水溶液(70mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以白色固体形式得到粗品(4.56g)。向粗品中加入乙酸乙酯(45mL),在超声波照射后滤出不溶物,减压浓缩滤液。将浓缩残渣溶解于THF中,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物2-9(3.50g,含有杂质,THF和DMF)。

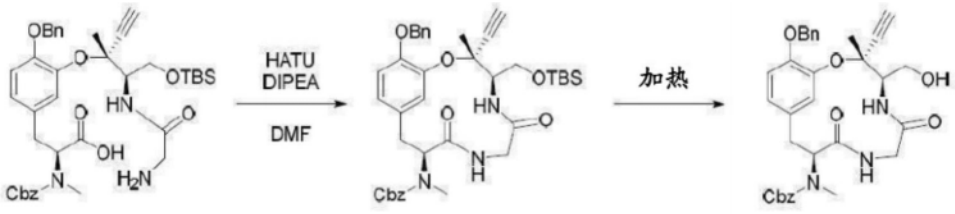
[1020] [化95]

[1021] 

化合物2-9 化合物2-10

[1022] 在氮气气氛下,向化合物2-9(1.0eq.,3.50g,2.97mmol)的THF(28mL)/水(14mL)混合液中加入氢氧化锂一水合物(4.0eq.,0.50g,11.92mmol),在室温下进行3小时搅拌。将反应液冰冷却,加入5％柠檬酸水溶液(45mL)将pH调节为3,用乙酸乙酯(45mL)进行1次分液提取。将有机层用5％氯化钠水溶液(45mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡黄色粘物形式得到粗品(3.55g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,乙酸乙酯/甲醇＝100/0～70/30),以淡橙色无定形形式得到化合物2-10(1.63g,含有7.3wt％乙酸乙酯,片段B-1起始的4阶段的换算收率42％)。

[1023] [化96]

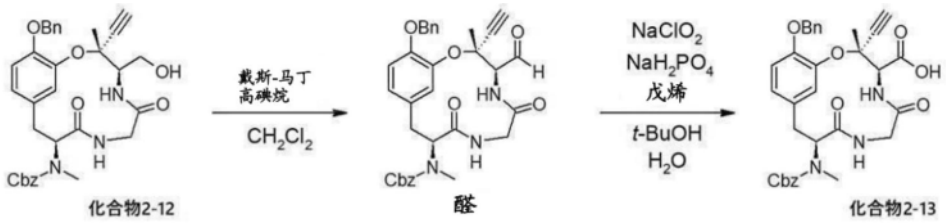
[1024] 

化合物2-10 化合物2-11 化合物2-12

[1025] 在氮气气氛下,在室温下向HATU(5.0eq.,1.63g,4.29mmol)的DMF(842mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,1.11g,8.59mmol)。接着,在相同温度下,用17小时加入化合物2-10(1.0eq.,0.66g,含有7.3wt％乙酸乙酯,0.852mmol)的DMF(8mL)溶液,滴加结束后,在室温下进一步进行1小时搅拌。减压浓缩直至反应液为数mL。

[1026] 在氮气气氛下,将浓缩残渣在外温50℃下进行17小时搅拌,接着在外温70℃下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)和5％柠檬酸水溶液(20mL)进行1次分液提取,将有机层用5％碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5％氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡褐色粘物形式得到粗品(0.98g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,氯仿/乙酸乙酯＝90/10～5/95),以橙色固体形式得到化合物2-12(0.168g,含有异构体和杂质,化合物2-10起始的2阶段的表观收率34％)。

[1027] [化97]

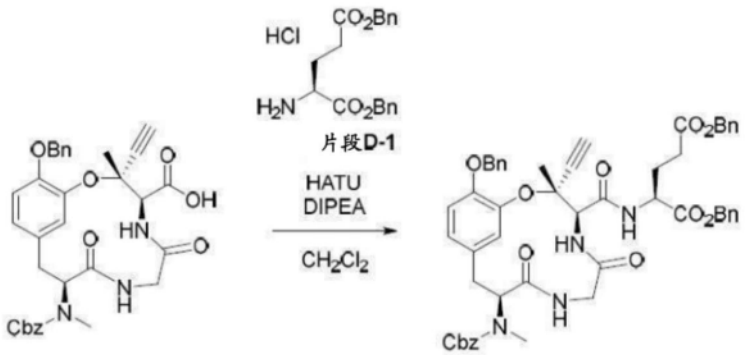
[1028] 

化合物2-12 醛 化合物2-13

[1029] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物2-12(1.0eq.,165mg,含有异构体和杂质,计算为0.282mmol)的二氯甲烷(3.3mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,179mg,0.422mmol),一边升温至室温一边进行2小时搅拌。向反应液中加入5%碳酸氢钠水溶液(3mL)和5%硫代硫酸钠水溶液(3mL)后,进行1次分液提取。将有机层用5%氯化钠水溶液(3mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡橙色无定形形式得到醛(133mg,含有异构体,表观收率81%)。

[1030] 在氮气气氛下,在室温下,向醛(1.0eq.,131mg,含有异构体,计算为0.224mmol)的叔丁基醇(5.6mL)/戊烯(1.4mL)/水(1.4mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,123mg,0.788mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,114mg,1.008mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(15mL)、水(15mL)进行1次分液提取。将有机层用5%氯化钠水溶液(15mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以黄色固体形式得到化合物2-13(97mg,含有异构体,化合物2-12起始的2阶段的换算收率58%)。

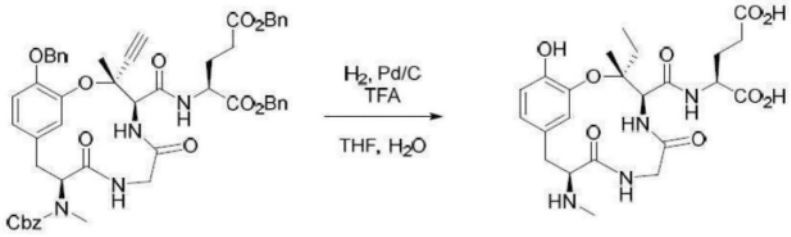
[1031] [化98]

[1032] 

化合物2-13 化合物2-6

[1033] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物2-13(1.0eq.,79mg,含有异构体,0.132mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,72mg,0.198mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入DIPEA(1.5eq.,34μL,0.197mmol)和HATU(1.5eq.,75mg,0.200mmol),一边升温至室温一边进行6小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL)、5%柠檬酸水溶液(10mL)进行1次分液提取。将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,将以淡褐色粘物形式得到的粗品(160mg)进行2次快速硅胶柱纯化(第1次和第2次:正相硅胶10g,氯仿/乙酸乙酯=90/10~60/40),以黄色无定形形式得到化合物2-6(67mg,含有片段D-1,乙酸乙酯,表观收率56%)。

[1034] [化99]

[1035] 

化合物2-6 化合物2

[1036] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物2-6(1.0eq.,64mg,含有片段D-1,乙酸乙酯,计算为0.070mmol)的THF(3.2mL)/水(3.2mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,3.2mg)和TFA(2.0eq.,10.7μL,0.140mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行66小时搅拌。追加10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,3.2mg),进行21.5小时搅拌后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩后进行再反应。向浓缩残渣中加入THF(3.2mL)/3.2mL)混合液,对体系内进行氮置换后,在室温下加入10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,5.8mg)和TFA(2.0eq.,10.7μL,0.140mmol)。对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行23小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以淡褐色粘物形式得到粗品(59mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物2的TFA盐(5.2mg,收率12%,纯度97.1%)。

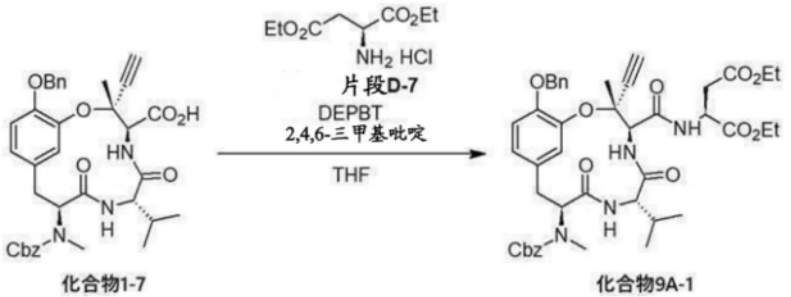
[1037] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.45(s,1H),7.05-7.03(m,1H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),4.63(s,1H),4.45(dd,J=8.8,5.2Hz,1H),4.26(d,J=16.8Hz,1H),3.98(dd,J=10.4,3.6Hz,1H),3.54(d,J=16.4Hz,1H),3.25(dd,J=13.2,4.0Hz,1H),3.07-3.01(m,1H),2.72(s,3H),2.47(t,J=7.2Hz,2H),2.25-2.20(m,1H),2.01-1.97(m,2H),1.76-1.70(m,1H),1.61(s,3H),0.87(t,J=7.2Hz,3H).

[1038] (实施例9A:化合物9A的合成)

[1039] 直至化合物1-7的步骤与化合物1的合成方法相同。

[1040] 化合物1-7至化合物9A-1

[1041] [化100]

[1042] 

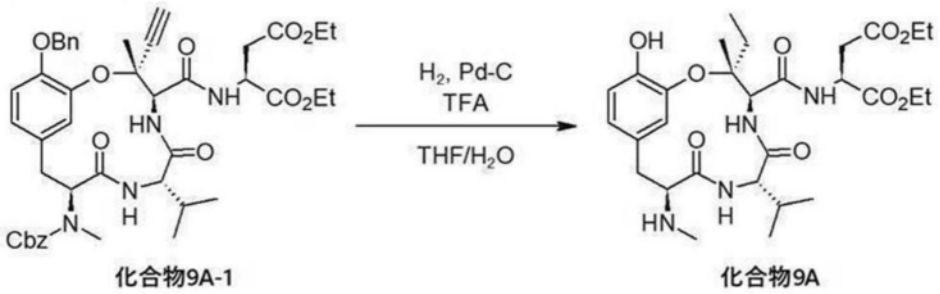
化合物1-7 化合物9A-1

[1043] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,82.2mg,0.128mmol)和L-天冬氨酸二乙基酯盐酸盐(片段D-7,1.5eq.,43.2mg,0.191mmol)的THF(1.2mL)溶液中加入DEPBT(1.5eq.,57.5mg,0.192mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.,46.7mg,0.383mmol),在相同温度下进行7小时搅拌后,在室温下进行15小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL)后,用水(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以绿色油状物形式得到

粗品(162mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯＝75/25～50/50),以白色无定形形式得到化合物9A-1(48.5mg,收率47%)。

[1044] 化合物9A-1向化合物9A的合成如下所述进行。

[1045] [化101]

[1046] 

化合物9A-1 化合物9A

[1047] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物9A-1(1.0eq.,20mg,0.025mmol)的THF(800μL)/水(40μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.0mg)和TFA(2.0eq.,3.7μL,0.048mmol)。对体系内进行氢替换,在相同温度下进行23小时搅拌后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,得到滤液。

[1048] 将由化合物9A-1(1.0eq.,15mg,0.018mmol)相同地得到的滤液与上述滤液合并,减压浓缩,得到粗品。将所得粗品(36.6mg)进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈＝95/5～75/25)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物9A的TFA盐(16.3mg,收率54%,纯度94.4%)。

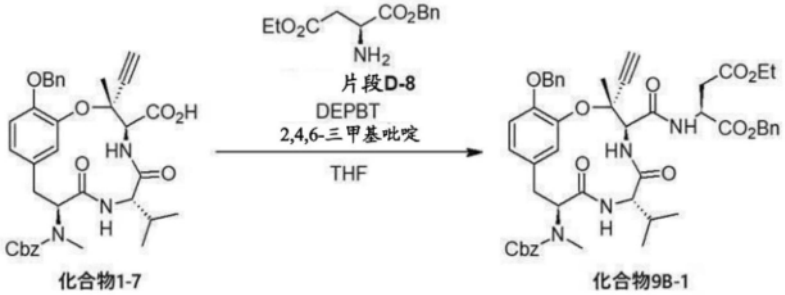
[1049] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.98-6.82(m,3H),4.24-4.09(m,5H),4.04(dd,J＝8.8,4.4Hz,1H),3.22(dd,J＝13.2,4.4Hz,1H),3.00-2.80(m,3H),2.71(s,3H),2.07-1.87(m,2H),1.79-1.62(m,1H),1.57(s,3H),1.24(m,6H),1.05(t,J＝7.2Hz,3H),0.85(d,J＝6.4Hz,3H),0.79(d,J＝6.8Hz,3H).

[1050] (实施例9B:化合物9B的合成)

[1051] 直至化合物1-7的步骤如实施例7所述进行。

[1052] 化合物1-7向化合物9B-1的合成如下所述进行。

[1053] [化102]

[1054] 

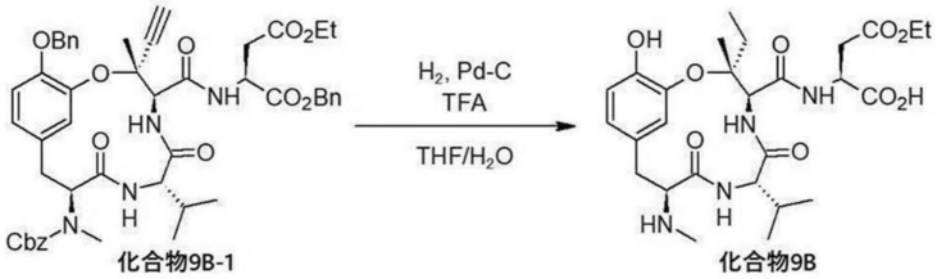
化合物1-7 化合物9B-1

[1055] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,78.0mg,0.122mmol)和片段D-8(1.5eq.,47.2mg,0.188mmol)的THF(1.2mL)溶液中加入DEPBT(1.5eq.,55.0mg,0.184mmol)和2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.,44.2mg,0.364mmol),在相同温度下进行6小时搅拌后,在室温下进行16小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL)后,用水(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以绿色油状物形式得到粗品(166mg)。将粗品进行快速硅胶

柱纯化(NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯＝75/25～0/100),以白色无定形形式得到化合物9B-1(54.5mg,收率51％)。

[1056] 化合物9B-1向化合物9B的合成如下所述进行。

[1057] [化103]

[1058] 

化合物9B-1 化合物9B

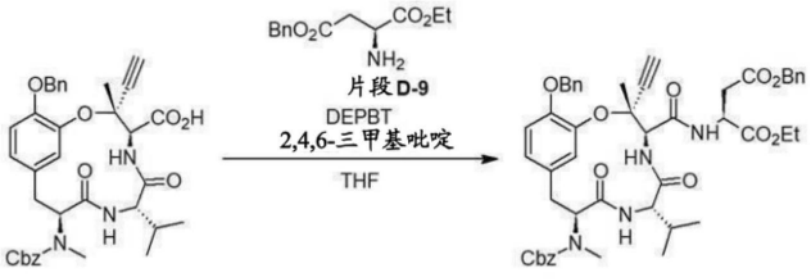
[1059] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物9B-1(1.0eq.,39mg,0.045mmol)的THF(1560μL)/水(78μL)混合液中加入10％钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50％含水品,3.9mg)和TFA(5.0eq.,17μL,0.223mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行4小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品(35mg)。将通过相同的操作由化合物9B-1(15mg,0.017mmol)得到的粗品(17mg)与上述粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05％TFA水溶液/乙腈＝95/5～80/20)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物9B的TFA盐(24.3mg,收率58％,纯度95.2％)。

[1060] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.97-6.86(m,3H),4.69(dd,J＝7.2,5.2Hz,1H),4.18-4.10(m,3H),4.06(dd,J＝9.2,4.8Hz,1H),3.24(dd,J＝13.6,4.8Hz,1H),3.00-2.85(m,3H),2.73(s,3H),2.08-1.88(m,2H),1.79-1.65(m,1H),1.58(s,3H),1.24(t,J＝7.2Hz,3H),1.05(t,J＝7.2Hz,3H),0.86(d,J＝6.8Hz,3H),0.79(d,J＝6.8Hz,3H).

[1061] (实施例9C:化合物9C的合成)

[1062] 化合物1-7向化合物9C-1的合成如下所述进行。

[1063] [化104]

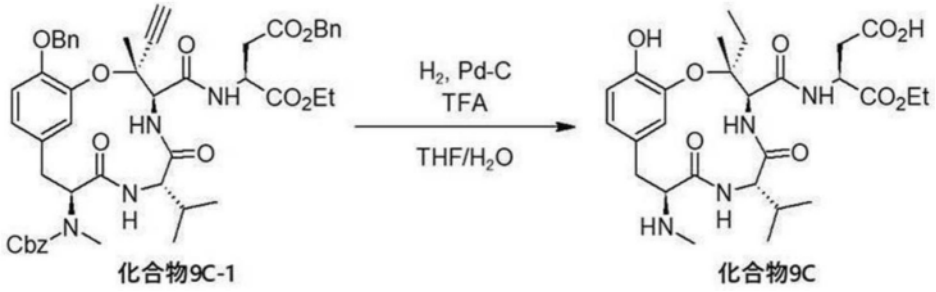
[1064] 

化合物1-7 化合物9C-1

[1065] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,59.7mg,93.0μmol)和片段D-9(1.5eq.,34.6mg,138μmol)的THF(1mL)溶液中加入DEPBT(1.5eq.,42.7mg,143μmol)和2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.,34.0mg,281μmol),在相同温度下进行5小时搅拌后,在室温下进行15.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)后,用水(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以绿色油状物形式得到粗品(171mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯＝75/25～0/100),以白色无定形形式得到化合物9C-1(42.3mg,收率56％)。

[1066] 化合物9-1向化合物9C的合成如下所述进行。

[1067] [化105]

[1068] 

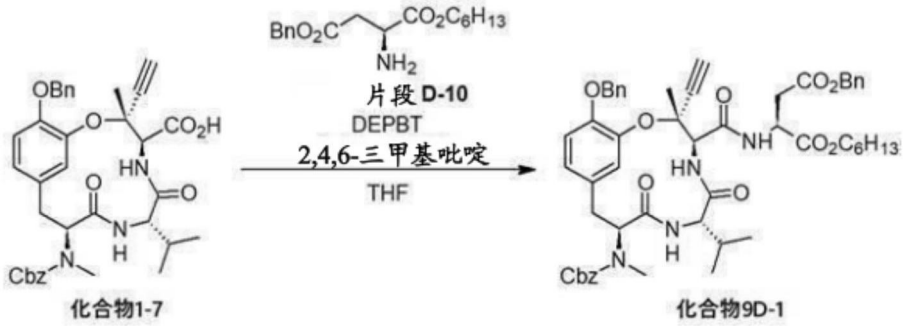
[1069] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物9C-1(1.0eq.,41mg,0.047mmol)的THF(1640μL)/水(82μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,4.1mg)和TFA(2.0eq.,7.2μL,0.094mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行6小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品(35mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~80/20)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物9C的TFA盐(29.0mg,收率91%,纯度96.0%)。

[1070] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.98-6.85(m,3H),4.24-4.17(m,2H),4.10(d,J=9.6Hz,1H),4.05(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),3.23(dd,J=13.6,4.8Hz,1H),2.99-2.87(m,3H),2.71(s,3H),2.08-1.88(m,2H),1.81-1.68(m,1H),1.57(s,3H),1.24(t,J=7.2Hz,3H),1.05(t,J=7.2Hz,3H),0.85(d,J=6.8Hz,3H),0.78(d,J=6.4Hz,3H).

[1071] (实施例9D:化合物9D的合成)

[1072] 化合物1-7如实施例7所述进行合成。化合物1-7向化合物9D-1的合成如下所述进行。

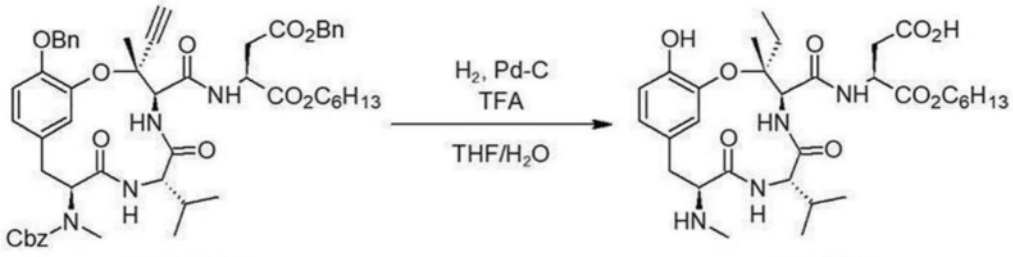
[1073] [化106]

[1074] 

[1075] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,69.0mg,108μmol)和片段D-10(1.5eq.,50.1mg,163μmol)的THF(1mL)溶液中加入DEPBT(1.5eq.,48.8mg,163μmol)和2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.,38.6mg,319μmol),在相同温度下进行6小时搅拌后,在室温下进行16小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL),用水(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以绿色油状物形式得到粗品(152mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯=75/25~0/100),以白色无定形形式得到化合物9D-1(54.0mg,收率54%)。

[1076] 化合物9D-1向化合物9D的合成如下所述进行。

[1077] [化107]

[1078] 

化合物9D-1 化合物9D

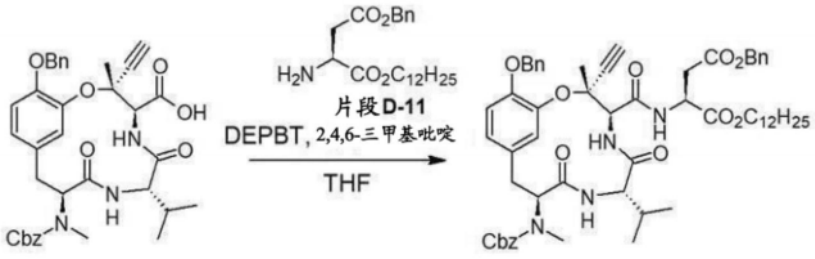
[1079] 在室温下,向化合物9D-1(1.0eq.,38.0mg,0.041mmol)的THF(1600μL)/水(80μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,3.8mg)和TFA(2.0eq.,6.3μL,0.082mmol)。对体系内进行氢替换,在相同温度下进行19小时搅拌后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,得到滤液。将所得粗品(32mg)进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~70/30)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物9D的TFA盐(14.9mg,收率50%,纯度95.6%)。

[1080] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.96-6.86(m,3H),4.22-4.09(m,3H),4.04(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),3.23(dd,J=13.6,4.8Hz,1H),2.95-2.88(m,3H),2.71(s,3H),2.08-1.88(m,2H),1.80-1.68(m,1H),1.67-1.53(m,5H),1.38-1.19(m,6H),1.04(t,J=7.2Hz,3H),0.90-0.80(m,6H),0.78(d,J=6.4Hz,3H).

[1081] (实施例9E:化合物9E的合成)

[1082] 进行化合物9E的合成。

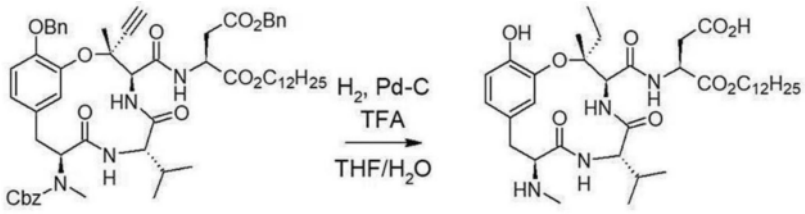
[1083] [化108]

[1084] 

化合物1-7 化合物9E-1

[1085] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,90.3mg,141μmol)和片段D-11(1.4eq,78.5mg,200μmol)的THF(1.4mL)溶液中加入2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.,55μL,418μmol)和DEPBT(1.5eq.,62.9mg,210μmol),在冰冷却下进行7小时搅拌后,在室温下进行16.5小时搅拌。在室温下加入片段D-11(0.5eq.,27.1mg,69μmol)后,在冰冷却下加入DEPBT(0.5eq.,22.5mg,75μmol),在冰冷却下进行2小时搅拌后,在室温下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(1.5mL)后,用乙酸乙酯(8mL)进行1次、用乙酸乙酯(4mL)进行1次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)进行2次、用水(2mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,进行减压浓缩,由此以深绿粘物形式得到粗品(244mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶4.9g,己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1),以淡黄色透明粘物形式得到化合物9E-1(71.3mg,收率50%)。

[1086] [化109]

[1087] 

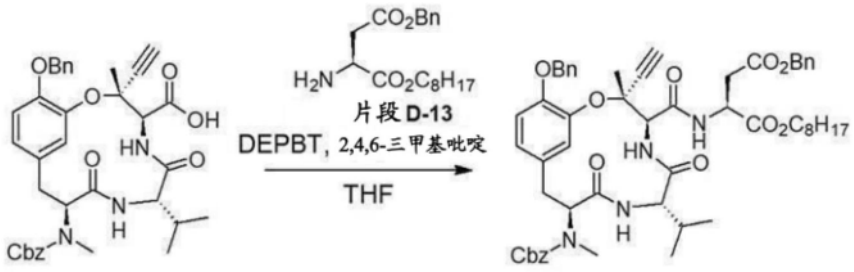
化合物9E-1 化合物9E

[1088] 在室温下,向化合物9E-1(1.0eq.,53mg,0.052mmol)的THF(2200μL)/水(110μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,5.3mg)和TFA(2.0eq.,8.0μL,0.104mmol)。对体系内进行氢替换,在相同温度下进行23小时搅拌后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,得到滤液。将减压浓缩滤液而得的粗品(44mg)进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~50/50)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物9E的TFA盐(36.6mg,收率86%,纯度94.3%)。

[1089] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.12(s,1H),8.77(d,J=8.4Hz,1H),8.63(d,J=7.6Hz,1H),7.86(d,J=8.8Hz,1H),6.80-6.72(m,3H),4.86(d,J=9.6Hz,1H),4.57(dd,J=13.2,7.2Hz,1H),4.23(dd,J=9.2,9.2Hz,1H),4.05-3.95(m,2H),3.89(brs,1H),3.05-2.95(m,1H),2.88(dd,J=14.4,6.0Hz,1H),2.73(dd,J=16.8,6.0Hz,1H),2.60-2.52(m,1H),2.09-1.93(m,1H),1.87-1.74(m,1H),1.73-1.61(m,1H),1.58-1.46(m,2H),1.44-1.14(m,21H),1.00(t,J=7.2Hz,3H),0.92-0.73(m,9H)

[1090] (实施例9F:化合物9F的合成)

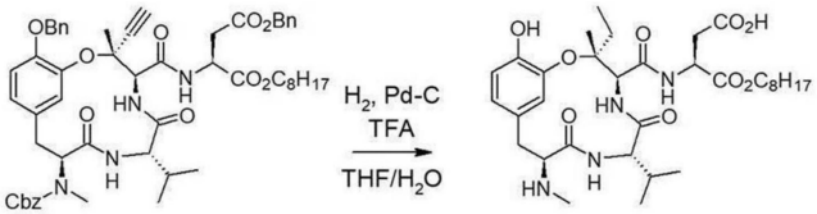
[1091] [化110]

[1092] 

化合物1-7 化合物9F-1

[1093] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,93.3mg,141μmol)和片段D-13(1.6eq,75.6mg,225μmol)的THF(1.45mL)溶液中加入2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.,57μL,433μmol)和DEPBT(1.5eq.,65.8mg,220μmol),在冰冷却下进行6小时搅拌后,在室温下进行16小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(2.0mL)后,用乙酸乙酯(6mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)进行2次、用水(3mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,进行减压浓缩,由此以深绿粘物形式得到粗品(238mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶5.2g,己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1),以白色无定形形式得到化合物9F-1(73.3mg,收率53%)。

[1094] [化111]

[1095] 

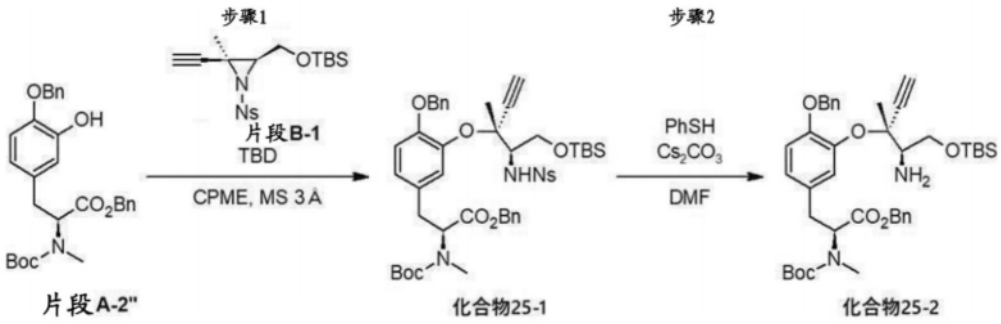
化合物9F-1 化合物9F

[1096] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物9F-1(1.0eq.,72mg,0.075mmol)的THF(2880μL)/水(144μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,7mg)和TFA(2.0eq.,25.5μL,0.15mmol)。对体系内进行氢替换,在相同温度下进行7小时搅拌后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品(59mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~55/45)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物9F的TFA盐(31.4mg,收率55%,纯度95.4%)。

[1097] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.11(s,1H),8.77(d,J=8.4Hz,1H),8.62(d,J=7.6Hz,1H),7.86(d,J=9.6Hz,1H),6.80-6.75(m,3H),4.86(d,J=10.4Hz,1H),4.57(dd,J=13.6,7.2Hz,1H),4.23(dd,J=9.2,9.2Hz,1H),4.07-3.85(m,3H),3.05-2.95(m,1H),2.89(dd,J=14.4,5.6Hz,1H),2.73(dd,J=16.8,6.0Hz,1H),2.59-2.52(m,1H),2.10-1.93(m,1H),1.86-1.75(m,1H),1.74-1.61(m,1H),1.59-1.46(m,2H),1.37-1.16(m,13H),1.00(t,J=7.2Hz,3H),0.92-0.75(m,9H).

[1098] (实施例9G:化合物9G的合成)

[1099] [化112]

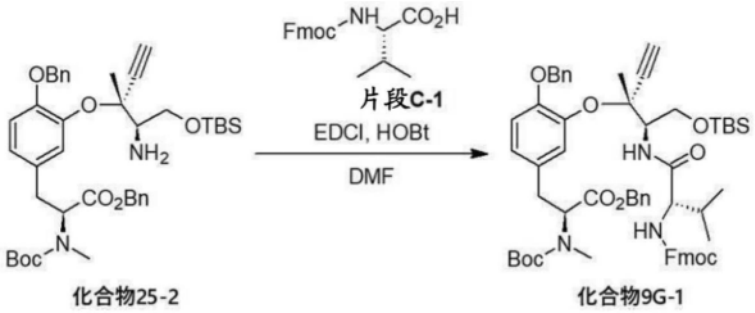
[1100] 

片段A-2" 化合物25-1 化合物25-2

[1101] 片段A-2"至化合物25-2的2个步骤如下述实施例29B所述。

[1102] 化合物25-2向化合物9G-1的合成如下所述进行。

[1103] [化113]

[1104] 

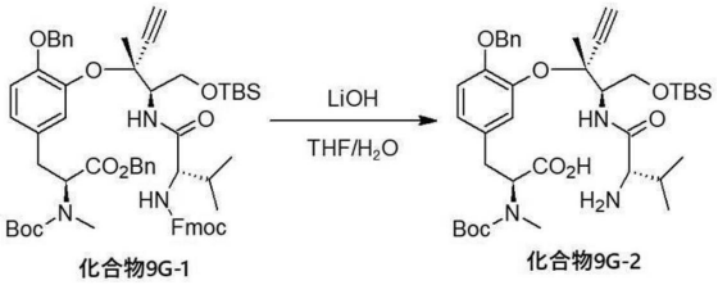
化合物25-2 化合物9G-1

[1105] 在室温下,向化合物25-2(1.0eq.,1.03g,1.44mmol)的DMF(15mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,265mg,1.73mmol)、EDCI(1.2eq.,333mg,1.74mmol)和N-Fmoc-L-缬氨酸

(片段C-1,1.2eq.,587mg,1.73mmol),在室温下进行5小时搅拌。向反应液中加入己烷(15mL)/乙酸乙酯(45mL)混合液,用水(40mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,滤出硫酸镁后,减压浓缩,以淡褐色无定形形式得到化合物9G-1(1.71g,粗收率115%)。

[1106] 化合物9G-1向化合物9G-2的合成如下所述进行。

[1107] [化114]

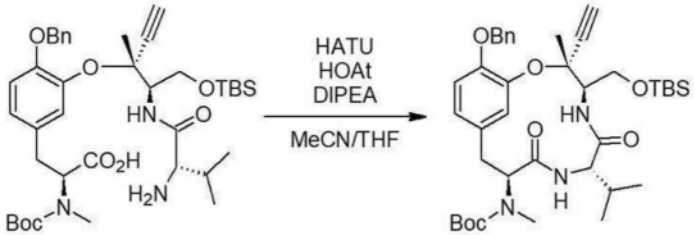
[1108] 

化合物9G-1 化合物9G-2

[1109] 在室温下,向化合物9G-1(1.0eq.,1.71g,计算为1.44mmol)的THF(10mL)/水(5mL)混合液中加入氢氧化锂(6.0eq.,207mg,8.62mmol),在室温下进行4小时搅拌。向反应液中加入1N盐酸水溶液(5.0mL)调节pH为7。向反应液中加入水(10mL),用乙酸乙酯(20mL)进行3次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色粘状形式得到粗品(1.84g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶20g,乙酸乙酯/甲醇=100/0~40/60),以淡褐色无定形形式得到化合物9G-2(1.06g,2阶段的收率102%)。

[1110] 化合物9G-2向化合物9G-3的合成如下所述进行。

[1111] [化115]

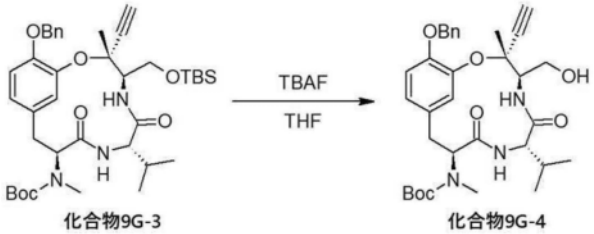
[1112] 

化合物9G-2 化合物9G-3

[1113] 将化合物9G-2(1.0eq.,1.05mg,计算为1.44mmol)的乙腈(14.5mL)/THF(14.5mL)混合液在室温下用5小时以约100μL/min滴加至HATU(2.0eq.,1.10g,2.88mmol)、HOAt(2.0eq.,391mg,2.87mmol)和DIPEA(2.0eq.,0.49mL,2.89mmol)的乙腈(718mL)溶液中,然后在室温下进行15.5小时搅拌。将反应液减压浓缩至约250mL后,加入乙酸乙酯(200mL),用水(50mL)/饱和氯化铵水溶液(100mL)混合液进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以红褐色粘物形式得到粗品(1.92g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=80/20~50/50),以白色无定形形式得到化合物9G-3(231mg,3阶段的收率为23%)。

[1114] 化合物9G-3向化合物9G-4的合成如下所述进行。

[1115] [化116]

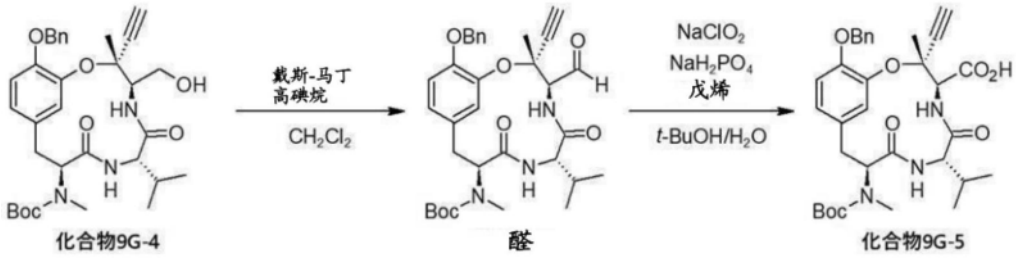
[1116] 

化合物9G-3 化合物9G-4

[1117] 在室温下,向化合物9G-3(1.0eq.,230mg,0.324mmol)的THF(3.2mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,2.5eq.,0.81mL,0.810mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(30mL),用饱和氯化铵水溶液(20mL)进行3次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品(214mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100),以白色无定形形式得到化合物9G-4(191mg,收率99%)。

[1118] 化合物9G-4向化合物9G-5的合成如下所述进行。

[1119] [化117]

[1120] 

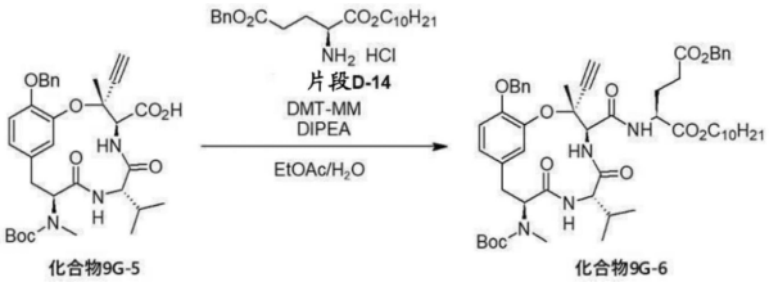
化合物9G-4 醛 化合物9G-5

[1121] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物9G-4(1.0eq.,189mg,0.318mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入戴斯—马丁高碘酸盐(1.5eq.,203mg,0.477mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入10%亚硫酸钠水溶液(10mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)混合液进行猝灭,用二氯甲烷(20mL)进行1次、用二氯甲烷(10mL)进行2次分液提取,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到醛(187mg,quant.)。

[1122] 在室温下,向醛(1.0eq.,186mg,0.314mmol)的戊烯(1mL)/叔丁基醇(4mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.4eq.,167mg,1.07mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,160mg,1.42mmol)的水(1mL)溶液,在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(10mL),用乙酸乙酯(20mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(215mg,收率99%)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=33/67),以白色无定形形式得到化合物9G-5(178mg,收率93%)。

[1123] 化合物9G-5向化合物9G-6的合成如下所述进行。

[1124] [化118]

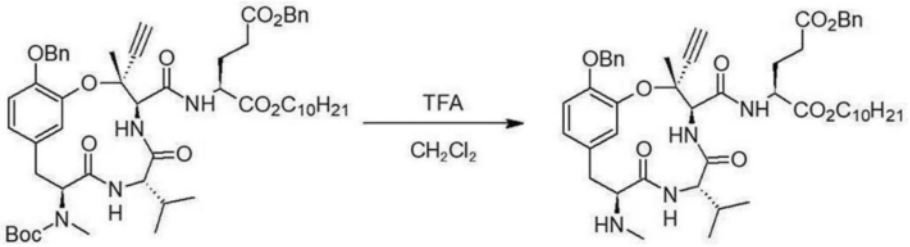
[1125] 

化合物9G-5 化合物9G-6

[1126] 在室温下,向化合物9G-5(1.0eq.,177mg,0.291mmol)的乙酸乙酯(1.8mL)/水(540μL)混合液中加入片段D-14(1.5eq.,164mg,0.435mmol)。在冰冷却下加入DIPEA(2.4eq.,0.12mL,0.706mmol),进行10分钟搅拌后,加入DMT－MM(1.7eq.,138mg,0.497mmol),在相同温度下进行2.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(30mL),用水(15mL)进行1次、用水(10mL)/饱和氯化铵水溶液(10mL)混合液进行1次、用水(10mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(360mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯＝75/25～67/33、第2次:正相硅胶4g,己烷/乙酸乙酯＝50/50),以白色无定形形式得到化合物9G-6(235mg,收率83%)。

[1127] 化合物9G-6向化合物9G-7的合成如下所述进行。

[1128] [化119]

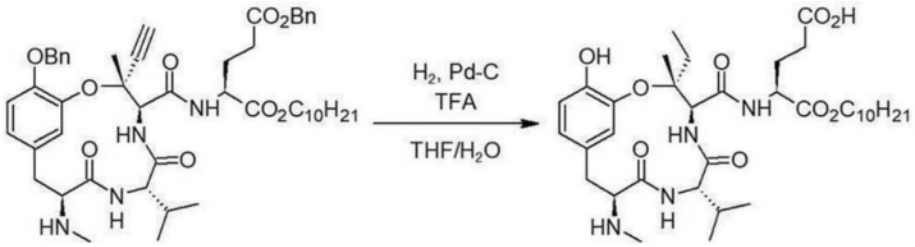
[1129] 

化合物9G-6 化合物9G-7

[1130] 在室温下,向化合物9G-6(1.0eq.,235mg,0.243mmol)的二氯甲烷(2.4mL)溶液中加入TFA(9.7eq.,0.18mL,2.35mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。然后,追加TFA(9.7eq.,0.18mL,2.35mmol),在相同温度下进行7小时搅拌。将反应液冰冷却,加入饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)将pH调节为8。将反应液用乙酸乙酯(20mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到化合物9G-7(210mg,收率99%)。

[1131] 化合物9G-7向化合物9G的合成如下所述进行。

[1132] [化120]

[1133] 

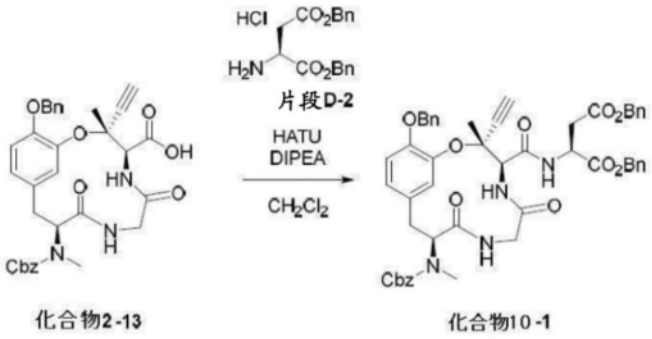
化合物9G-7 化合物9G

[1134] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物9G-7(1.0eq.,186mg,0.218mmol)的THF(7.4mL)/水(370μL)混合液中加入TFA(5.0eq.,83μL,1.085mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。加入10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,18.6mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行6.5小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,将滤液减压浓缩,得到粗品(171mg)。将通过相同的操作由化合物9G-7(40mg)得到的粗品(40mg)与上述粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~55/45)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物9G的TFA盐(107mg,收率51%,纯度96.4%)。

[1135] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.11(s,1H),8.79(d,J=8.8Hz,1H),8.62(d,J=7.6Hz,1H),7.87(d,J=10.0Hz,1H),6.80-6.75(m,3H),4.87(d,J=10.0Hz,1H),4.57(dd,J=13.6,7.2Hz,1H),4.23(dd,J=9.2,9.2Hz,1H),4.05-3.85(m,3H),3.05-2.95(m,1H),2.89(dd,J=14.4,5.6Hz,1H),2.73(dd,J=16.8,6.0Hz,1H),2.60-2.50(m,1H),2.10-1.94(m,1H),1.87-1.61(m,2H),1.59-1.45(m,2H),1.36-1.15(m,17H),1.01(t,J=7.2Hz,3H),0.92-0.74(m,9H).

[1136] (实施例10:化合物10的合成)

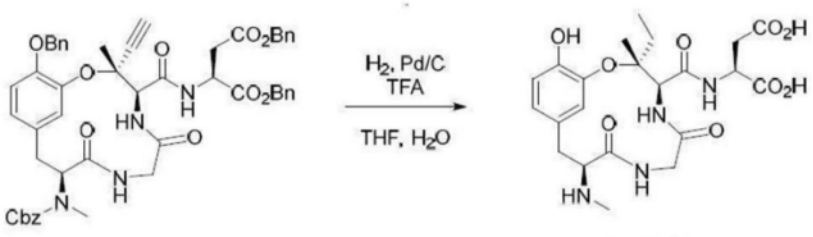
[1137] [化121]

[1138] 

化合物2-13 化合物10-1

[1139] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物2-13(1.0eq.,95mg,含有异构体,0.158mmol)和L-天冬氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-2,1.5eq.,83mg,0.237mmol)的二氯甲烷(2.4mL)溶液中加入DIPEA(1.5eq.,40μL,0.235mmol)和HATU(1.5eq.,90mg,0.237mmol),一边升温至室温一边进行3小时搅拌。向反应液中加入5%柠檬酸水溶液(3mL)进行1次分液洗涤后,将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(3mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(3mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,将以淡褐色粘物形式得到的粗品(197mg)进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=40/60,第2次:NH_2硅胶6.5g,己烷/乙酸乙酯=40/60~0/100),以白色固体形式得到化合物10-1(54mg,含有5.0wt%己烷,换算收率36%)。

[1140] [化122]

[1141] 

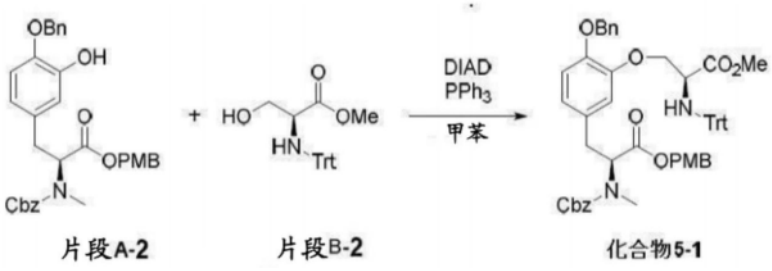
化合物10-1 化合物10

[1142] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物10-1(1.0eq.,52mg,含有5.0wt%己烷,0.055mmol)的THF(2.5mL)/水(2.5mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.6mg)和TFA(2.0eq.,8.4μL,0.110mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行25小时搅拌。追加THF(2.5mL),进一步进行64小时搅拌。追加10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.6mg),进行24小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,减压浓缩滤液,以淡橙色粘物形式得到粗品(41mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物10的TFA盐(18.3mg,收率54%,纯度99.3%)。

[1143] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.44(s,1H),7.05(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),6.98(d,J=8.0Hz,1H),4.65(s,1H),4.25(d,J=16.4Hz,1H),3.99(dd,J=10.4,4.0Hz,1H),3.55(d,J=16.4Hz,1H),3.26(dd,J=13.2,4.0Hz,1H),3.08-2.99(m,1H),2.73(s,3H),2.03-1.97(m,1H),1.78-1.70(m,1H),1.63(s,3H),0.86(t,J=7.2Hz,3H).

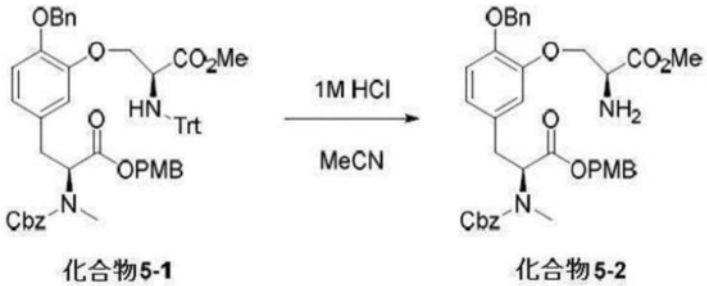
[1144] (实施例11:化合物5的合成)

[1145] [化123]

[1146] 

[1147] 在氮气气氛下,在室温下向片段A-2(1.0eq.,2.81g,5.06mmol)和片段B-2(1.5eq.,2.74g,7.58mmol)的甲苯(28mL)溶液中加入三苯基膦(1.5eq.,1.99g,7.59mmol)和DIAD(1.5eq.,1.63mL,7.58mmol),在相同温度下进行15分钟搅拌、在外温75℃下进行2小时搅拌。加入三苯基膦(0.75eq.,0.99g,3.77mmol)和DIAD(1.5eq.,0.81mL,3.77mmol)进一步进行0.5小时搅拌,将反应液放冷后,减压浓缩。将浓缩残渣进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=90/10~67/33),以淡黄褐色油状物形式得到化合物5-1(5.95g,含有杂质,表观收率130%)。

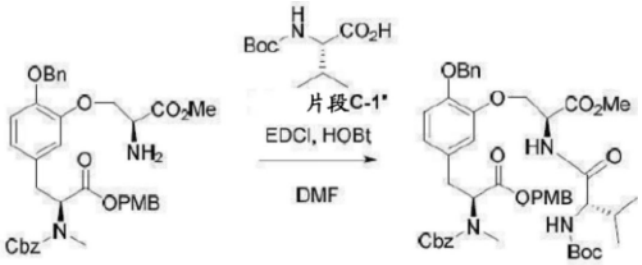
[1148] [化124]

[1149] 

[1150] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物5-1(1.0eq.,5.35g,含有杂质,计算为4.55mmol)的乙腈(45mL)溶液中加入1M盐酸水溶液(1.1eq.,5.00mL,5.00mmol),一边升温至室温一边进行2小时搅拌。向反应液中加入数滴饱和碳酸氢钠水溶液调节pH为5~7后,减压浓缩。向浓缩残渣中加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL),用乙酸乙酯(25mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸

钠,减压浓缩,以淡黄褐色油状物形式得到粗品(5.42g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,氯仿/乙腈=90/10~80/20),以淡黄色油状物形式得到化合物5-2(1.59g,含有杂质,表观收率75%)。

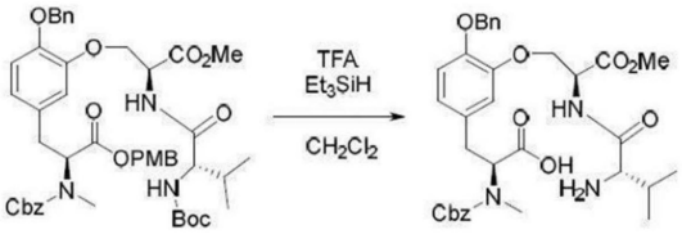
[1151] [化125]

[1152] 

化合物5-2 化合物5-3

[1153] 在氮气气氛下,向化合物5-2(1.0eq.,0.80g,含有杂质,计算为1.22mmol)的DMF(12mL)溶液中加入N-Boc-L-缬氨酸(片段C-1',2.0eq.,528mg,2.43mmol)、EDCI(2.0eq.,466mg,2.43mmol)和HOBt·H_2O(2.0eq.,372mg,2.43mmol),在室温下进行20小时搅拌。向反应液中加入水(50mL),用乙酸乙酯(25mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(25mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡黄色油状物形式得到粗品(1.50g)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50,第2次:反相硅胶120g,0.05%TFA水溶液/乙腈=90/10~0/100),以白色无定形形式得到化合物5-3(0.74g,片段A-2起始3阶段的收率38%)。

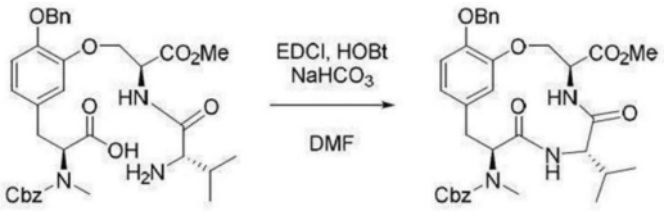
[1154] [化126]

[1155] 

化合物5-3 化合物5-4

[1156] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物5-3(1.0eq.,0.74g,0.87mmol)的二氯甲烷(7.5mL)溶液中加入三乙基硅烷(25eq.,3.35mL,21.03mmol)和TFA(3.75mL),在室温下进行4小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入0.05M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(20mL)并减压浓缩,该操作进行2次。向浓缩残渣中加入1,4-二噁烷并减压浓缩,该操作进行3次,以无色油状物形式得到化合物5-4(1.39g)。

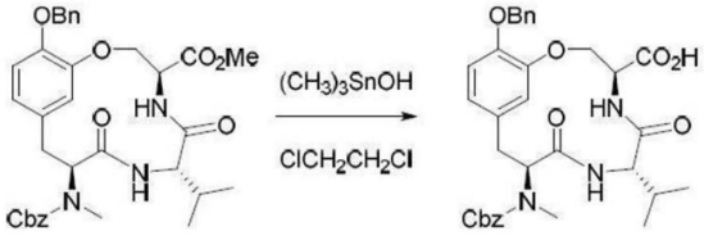
[1157] [化127]

[1158] 

化合物 5-4 化合物 5-5

[1159] 在氮气气氛下,在室温下,用2小时向EDCI(5.0eq.,830mg,4.33mmol)、HOBt·H_2O(5.0eq.,663mg,7.33mmol)和碳酸氢钠(10.0eq.,726mg,8.64mmol)的DMF(800mL)溶液中加入化合物5-4(1.0eq.,1.39g,计算为0.865mmol)的DMF(65mL)溶液,滴加结束后,在室温下过夜搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)进行1次分液提取,将有机层用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄土色固体形式得到粗品(0.71g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,氯仿/乙酸乙酯=90/10~80/20),以白色固体形式得到化合物5-5(226mg,含有杂质,化合物5-3起始的2阶段的表观收率42%)。

[1160] [化128]

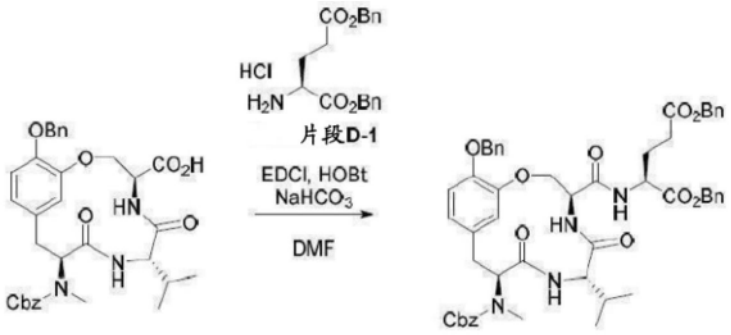
[1161] 

化合物5-5 化合物5-6

[1162] 在氮气气氛下,向化合物5-5(1.0eq.,138mg,含有杂质,计算为0.22mmol)的1,2-二氯乙烷(3.45mL)溶液中加入三甲基氢氧化锡(4.0eq.,159mg,0.88mmol),在外温80℃下进行4小时搅拌。将反应液放冷,加入乙酸乙酯(20mL)和1M盐酸水溶液(20mL)进行1次分液提取。将有机层用10%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠。滤出硫酸钠,减压浓缩,以白色固体形式得到粗品(169mg)。

[1163] 通过相同的操作由化合物5-5(20mg)得到粗品(20mg)。与之前的粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,乙酸乙酯/甲醇=100/0~90/10),得到化合物5-6(147mg,含有杂质,表观收率93%)。

[1164] [化129]

[1165] 

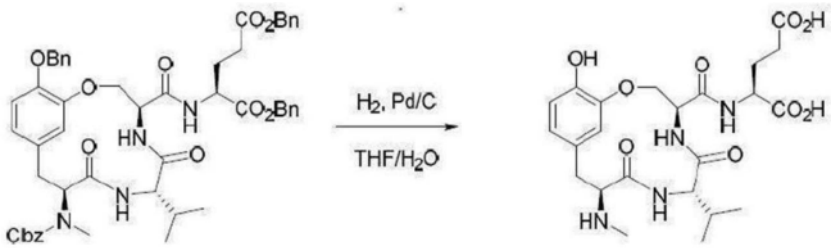
化合物5-6 化合物5-7

[1166] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物5-6(1.0eq.,73mg,含有杂质,0.12mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,65mg,0.18mmol)的DMF(0.73mL)溶液中加入EDCI(1.5eq.,34mg,0.18mmol)、HOBt·H_2O(1.5eq.,27mg,0.18mmol)和碳酸氢钠(3.0eq.,30mg,0.36mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。

[1167] 向反应液中加入甲苯(3mL),用5%碳酸氢钠水溶液(3mL)进行2次、用5%氯化钠水溶液(3mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩,以淡黄色

固体形式得到粗品(115mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶6.5g,己烷/乙酸乙酯=90/10～50/50),得到白色固体(52mg)。向该固体中加入己烷(4mL)、甲苯(2mL),进行超声波照射后在室温下进行15分钟搅拌。过滤该悬浮液,以白色固体形式得到化合物5-7(37mg,收率34%)。

[1168] [化130]

[1169] 

[1170] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物5-7(1.0eq.,35mg,0.038mmol)的THF(1.2mL)/水(1.2mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,8.8mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行22小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,用0.05%TFA水溶液洗涤固体后,将滤液减压浓缩,以白色固体形式得到粗品(20mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(反相硅胶60g,第1次:,0.05%TFA水溶液/乙腈=99/1～90/10,第2次:0.05%TFA水溶液/乙腈=99/1～0/100),进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物5的TFA盐(14mg,收率59%,纯度99.7%)。

[1171] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.89(d,J=8.0Hz,1H),6.81(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),6.70(d,J=2.0Hz,1H),4.65(dd,J=13.2,2.4Hz,1H),4.56(dd,J=13.2,6.0Hz,1H),4.37(dd,J=8.8,4.8Hz,1H),4.11(d,J=10.8Hz,1H),3.95(dd,J=8.8,4.8Hz,1H),3.21(dd,J=13.2,4.8Hz,1H),2.95(dd,J=13.2,8.8Hz,1H),2.70(s,3H),2.45(t,J=7.2Hz,2H),2.24-2.15(m,1H),2.03-1.85(m,2H),0.84(t,J=6.8Hz,6H).

[1172] (实施例12:化合物3的合成)

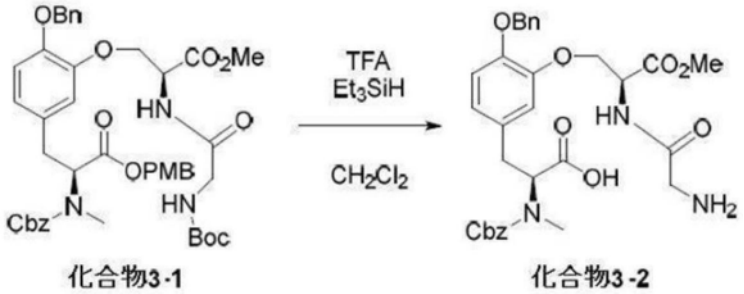
[1173] [化131]

[1174] 

[1175] 在氮气气氛下,向化合物5-2(1.0eq.,0.79g,含有杂质,计算为1.20mmol)的DMF(12mL)溶液中加入N-Boc-L-甘氨酸(片段C-3',2.0eq.,0.42g,2.40mmol)、EDCI(2.0eq.,0.46mg,2.40mmol)和HOBt·H_2O(2.0eq.,0.37mg,2.40mmol),在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入水(30mL)和甲苯(30mL)进行1次分液提取。将有机层用水(30mL)进行1次、用10%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色粘物形式得到粗品(1.175g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶14g,己烷/乙酸乙酯

＝90/10～0/100),以淡黄色粘物形式得到化合物3-1(0.87g,含有3.2wt％乙酸乙酯,换算收率86％)。

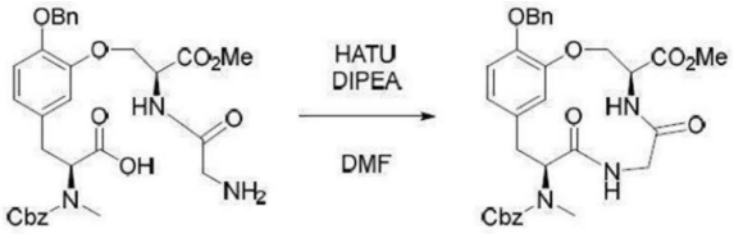
[1176] [化132]

[1177] 

化合物3-1 化合物3-2

[1178] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物3-1(1.0eq.,0.87g,含有3.2wt％乙酸乙酯,1.03mmol)的二氯甲烷(8.7mL)溶液中加入三乙基硅烷(25eq.,3.01g,25.89mmol)和TFA(4.35mL),在相同温度下进行2小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入0.05M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(15mL),再次减压浓缩,以无色粘物形式得到化合物3-2(1.196g,含有1,4-二噁烷)。

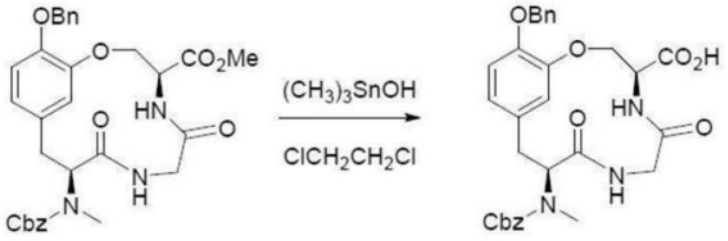
[1179] [化133]

[1180] 

化合物3-2 化合物3-3

[1181] 在氮气气氛下,在室温下,用18.5小时向HATU(5.0eq.,1.36g,3.58mmol)和DIPEA(10.0eq.,0.92g,7.12mmol)的DMF(704mL)溶液中加入化合物3-2(1.0eq.,0.83g,含有1,4-二噁烷,计算为0.72mmol)的DMF(8mL)溶液,滴加结束后在室温下进行3小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯(15mL)和5％柠檬酸水溶液(15mL)进行1次分液提取,用有机层を5％碳酸氢钠水溶液(15mL)进行1次、用5％氯化钠水溶液(15mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡褐色无定形形式得到粗品(0.81g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶10g,己烷/乙酸乙酯＝50/50),以白色固体形式得到化合物3-3(190mg,收率46％)。合并通过与其相同的操作获得的化合物3-3(89mg),进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶14g,己烷/乙酸乙酯＝50/50),合并包含目标物的级分并进行减压浓缩。将浓缩残渣溶解于1,2-二氯乙烷(3mL)中并减压浓缩,该操作进行2次,以无色粘物形式得到化合物3-3(118mg,含有16.5wt％1,2-二氯乙烷,收率35％)。

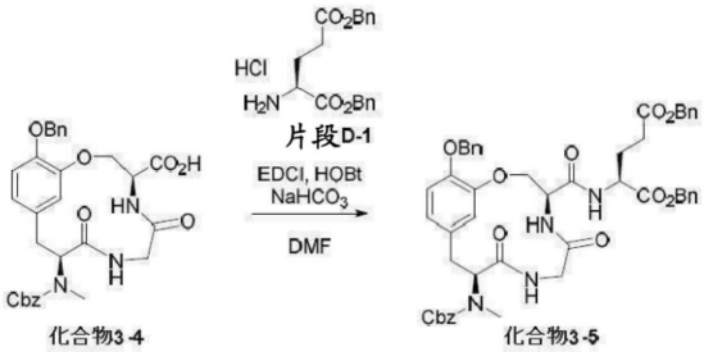
[1182] [化134]

[1183] 

化合物3-3 化合物3-4

[1184] 在氮气气氛下,向化合物3-3(1.0eq.,118mg,含有16.5wt%1,2-二氯乙烷,0.17mmol)的1,2-二氯乙烷(2.7mL)溶液中加入三甲基氢氧化锡(4.0eq.,124mg,0.69mmol),在外温80℃下进行3.5小时搅拌。将反应液放冷后,加入乙酸乙酯(20mL)和1M盐酸水溶液(20mL)进行1次分液提取。将有机层用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以白色固体形式得到化合物3-4(104mg,含有杂质,quant.)。

[1185] [化135]

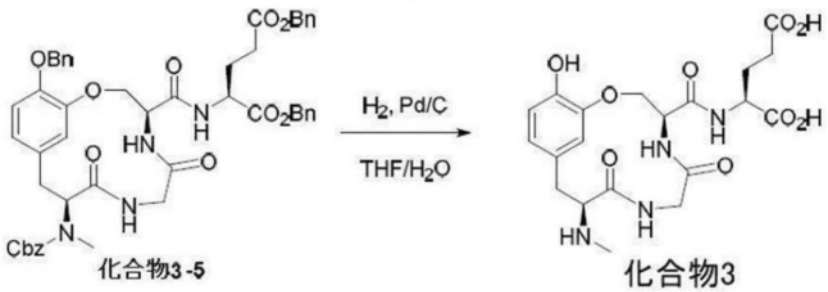
[1186] 

化合物3-4 化合物3-5

[1187] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物3-4(1.0eq.,50mg,含有杂质,计算为0.082mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,45mg,0.124mmol)的DMF(0.5mL)溶液中加入EDCI(1.5eq.,24mg,0.125mmol)、HOBt·H_2O(1.5eq.,19mg,0.124mmol)和碳酸氢钠(1.5eq.,10mg,0.119mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入甲苯(10mL)和5%柠檬酸水溶液(10mL)进行1次分液提取,将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩,以淡黄色粘物形式得到粗品(82mg)。

[1188] 通过相同的操作由化合物3-4(1.0eq.,50mg)得到粗品(60mg)。与之前的粗品合并后,进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶6.5g,己烷/乙酸乙酯=40/60),以白色无定形形式得到化合物3-5(69mg,收率48%)。

[1189] [化136]

[1190] 

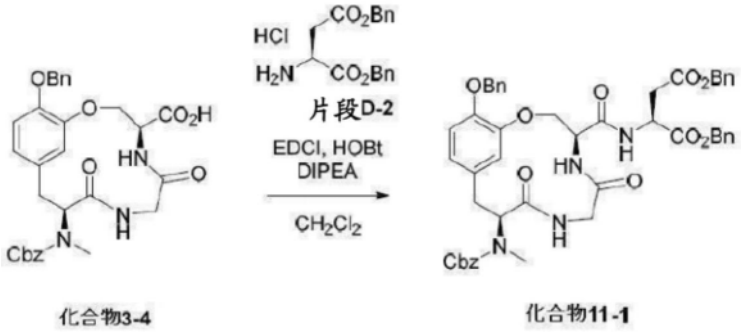
化合物3-5 化合物3

[1191] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物3-5(1.0eq.,67mg,0.077mmol)的THF(3.35mL)/水(3.35mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,17mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行19.5小时搅拌。向反应液中加入TFA(2.0eq.,12μL,0.157mmol)后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品(45mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶60g,0.05%TFA水溶液/乙腈=99/1~0/100)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物3的TFA盐(34mg,收率76%,纯度99.9%)。

[1192] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.00-6.85(m,3H),4.67(dd,J=13.6,5.6Hz,1H),4.53(dd,J=13.2,1.6Hz,1H),4.42(dd,J=8.8,5.2Hz,1H),4.36(d,J=15.2Hz,1H),3.96(dd,J=10.0,4.8Hz,1H),3.36-3.29(m,2H),2.98(dd,J=13.2,10.0Hz,1H),2.73(s,3H),2.50(t,J=7.2Hz,2H),2.28-2.19(m,1H),2.08-1.90(m,1H).

[1193] (实施例13:化合物11的合成)

[1194] [化137]

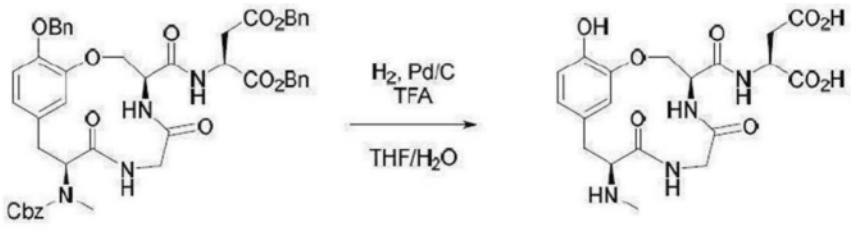
[1195] 

化合物3-4 化合物11-1

[1196] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物3-4(1.0eq.,366.6mg,计算为0.408mmol)的二氯甲烷(3.7mL)溶液中加入L-天冬氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-2,2.0eq.,286mg,0.816mmol)和DIPEA(1.9eq.,135μL,0.775mmol)的二氯甲烷(2.5mL)溶液。接着加入HOBt·H_2O(2.0eq.,125mg,0.816mmol)和EDCI(2.0eq.,156mg,0.816mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。

[1197] 将在相同条件下使用化合物3-4(30mg)进行的反应液与之前的反应液合并,加入乙酸乙酯(40mL)和1M盐酸水溶液(20mL)进行1次分液提取,将水层用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(633.8mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶80g,己烷/乙酸乙酯=43/57~0/100),向所得的白色固体(294.0mg)中加入甲苯,通过超声波照射粉碎后,滤取固体,由此以白色固体形式得到化合物11-1(234.3mg,含有1.9wt%乙酸乙酯,化合物3-3起始的2阶段的换算收率61%)。

[1198] [化138]

[1199] 

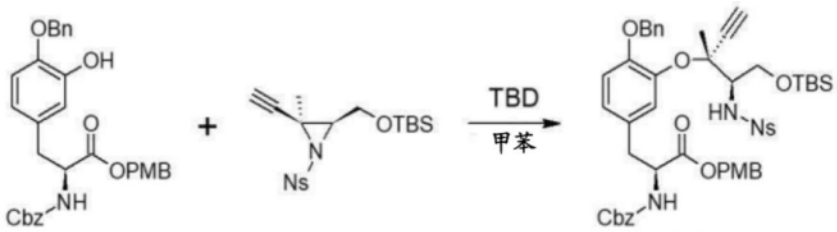
化合物11-1 化合物11

[1200] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物11-1(1.0eq.,234mg,含有1.9wt%乙酸乙酯,0.268mmol)的THF(10mL)/水(10mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,57mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行2小时搅拌。加入TFA(2.0eq.,41μL,0.536mmol),在相同温度下进行1小时搅拌后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以淡橙色固体形式得到粗品(189.5mg)。向所得粗品中加入乙酸乙酯,通过超声波照射进行粉碎,滤取不溶物,减压干燥。将所得固体溶解于水中,滤出不溶物后,浓缩滤液,由此以淡橙色固体形式得到化合物11的TFA盐(150.9mg,收率99.6%,纯度99.4%)。

[1201] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.89-6.76(m,3H),4.58(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),4.40(d,J=13.2,1H),4.21(d,J=15.2Hz,1H),3.86(dd,J=9.6,4.4Hz,1H),3.26(d,J=15.2Hz,1H),3.21(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),2.95-2.82(m,3H),2.63(s,3H).

[1202] (实施例14:化合物6的合成)

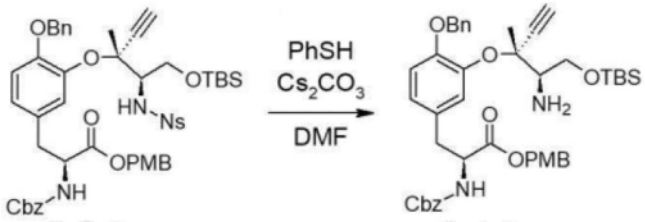
[1203] [化139]

[1204] 

片段A-3 片段B-1 化合物6-1

[1205] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向片段A-3(1.0eq.,3.10g,5.72mmol)和片段B-1(1.2eq.3.17g,含有20mol%DIAD,6.87mmol)的甲苯(57mL)溶液中加入TBD(1.08eq.,857mg,6.16mmol),在室温下进行3小时搅拌。通过减压浓缩馏去甲苯,以茶褐色无定形形式得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶70g,己烷/乙酸乙酯=5/1~2/1),以淡黄色无定形形式得到化合物6-1(3.84g,收率70%)。

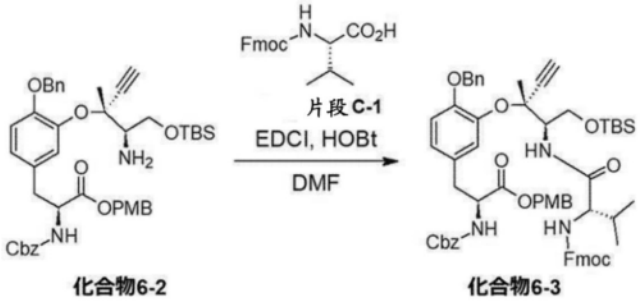
[1206] [化140]

[1207] 

化合物6-1 化合物6-2

[1208] 在氮气气氛下,在室温下向化合物6-1(1.0eq.,1.41g,1.48mmol)的DMF(20mL)溶液中加入碳酸铯(1.5eq.,781mg,2.21mmol)和苯硫酚(1.5eq.,230μL,2.25mmol),在室温下进行3小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)、饱和氯化钠水溶液(10mL)和水(20mL)后,用己烷(10mL)/乙酸乙酯(30mL)混合液进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(60mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(2.01g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶20g,己烷/乙酸乙酯=5/1~1/1),以淡黄色粘物形式得到化合物6-2(1.02g,收率90%)。

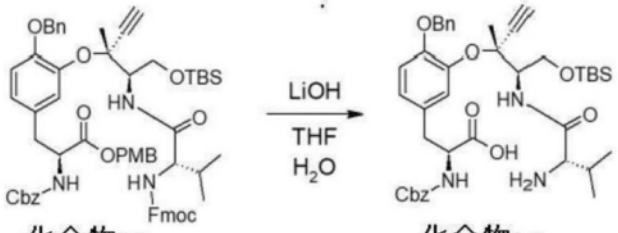
[1209] [化141]

[1210] 

化合物6-2 化合物6-3

[1211] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物6-2(1.0eq.,4.44g,5.79mmol)的DMF(58mL)溶液中加入EDCI(2.0eq.2.23g,11.65mmol)、HOBt·H_2O(2.0eq.,1.77g,11.59mmol)和N-Fmoc-L-Val(2.0eq.,3.97g,11.69mmol),在室温下进行2小时搅拌。在反应液中加入水(60mL),用已烷(15mL)/乙酸乙酯(45mL)混合液进行3次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)进行2次分液洗涤后,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(9.01g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶70g,己烷/乙酸乙酯=5/1~2/1),以白色无定形形式得到化合物6-3(5.69g,收率90%)。

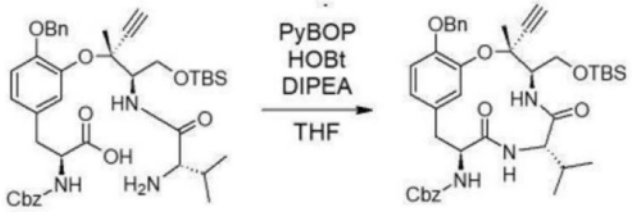
[1212] [化142]

[1213] 

化合物6-3 化合物6-4

[1214] 在室温下,向化合物6-3(1.0eq.,2.07g,1.90mmol)的THF(12mL)/水(6mL)混合液中加入氢氧化锂(4.0eq.,181mg,7.58mmol),在室温下进行3.5小时搅拌。在冰冷却下,向反应液中加入1N盐酸水溶液(5mL)调节pH为7后,用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行2次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(2.21g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,乙酸乙酯/甲醇=20/1~5/1),以白色无定形形式得到化合物6-4(1.03g,收率73%)。

[1215] [化143]

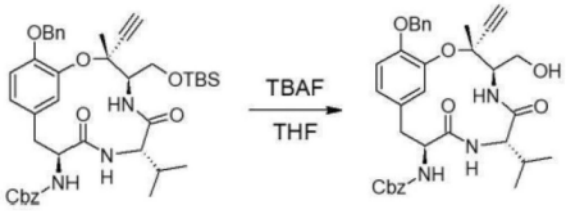
[1216] 

化合物6-4 化合物6-5

[1217] 在室温下,将化合物6-4(1.0eq.,2.80g,3.75mmol)的THF(375mL)溶液用4天以约80μL/min滴加至PyBOP(5.0eq.,9.76g,18.76mmol)、HOBt·H_2O(5.0eq.,2.87g,18.76mmol)和DIPEA(5.0.eq,3.2mL,18.82mmol)的THF(1.5L)溶液中。减压浓缩至反应液的液量达到十分之一左右后,用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)进行2次分液洗涤。合并水层,用乙酸乙酯(100mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将

有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(16.80g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1),以白色无定形形式得到化合物6-5(1.18g,收率43%)。

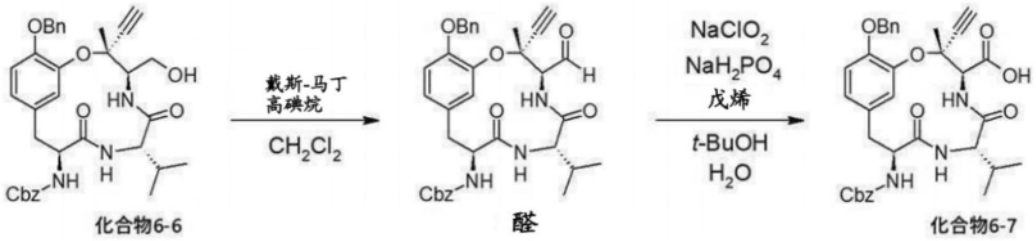
[1218] [化144]

[1219] 

化合物6-5 化合物6-6

[1220] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物6-5(1.0eq.,619mg,850μmol)的THF(9mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,1.88eq.,1.6mL,1.60mmol),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入水(10mL),用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(677mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶7g,己烷/乙酸乙酯=1/1~0/1),以白色固体形式得到化合物6-6(495mg,收率95%)。

[1221] [化145]

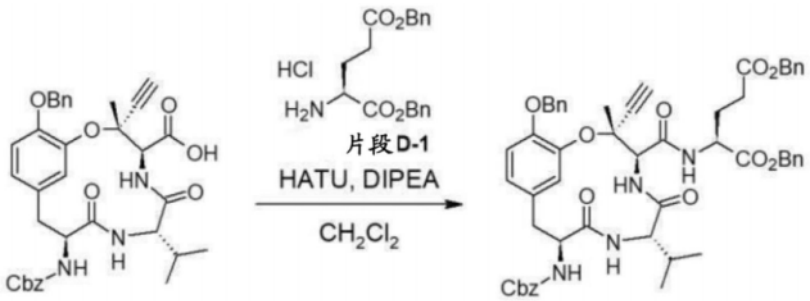
[1222] 

化合物6-6 醛 化合物6-7

[1223] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物6-6(1.0eq.,495mg,807μmol)的二氯甲烷(8mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,508mg,1.20mmol),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入10%亚硫酸钠水溶液(10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL),进行1次分液洗涤。将水层用二氯甲烷(10mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到醛(515mg、粗收率104%)。

[1224] 在室温下,向醛(1.0eq.,515mg,计算为807μmol)的叔丁基醇(6mL)/戊烯(2mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.4eq.,429mg,2.74mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,412mg,3.65mmol)的水(2mL)溶液,在室温下进行30分钟搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(10mL),用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥。将硫酸镁滤出后,减压浓缩,得到粗品(526mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,氯仿/甲醇=100/1~30/1),以白色无定形形式得到化合物6-7(410mg,2阶段的收率83%)。

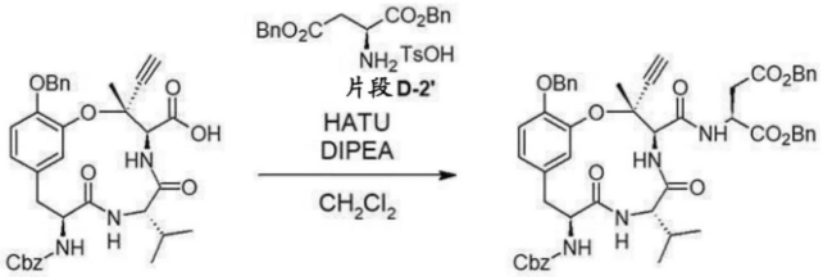
[1225] [化146]

[1226] 

化合物6-7 化合物6-8

[1227] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物6-7(1.0eq.,254mg,404μmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.2eq.,176mg,483μmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入DIPEA(1.5eq.,100μL,588μmol)和HATU(1.2eq.,186mg,490μmol),在冰冷却下进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(4mL),进行1次分液洗涤。然后,将水层用二氯甲烷(4mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(463mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶7g,己烷/乙酸乙酯=5/1~1/1、第2次:正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=70/30~30/70),以白色无定形形式得到化合物6-8(40mg,收率10%)。

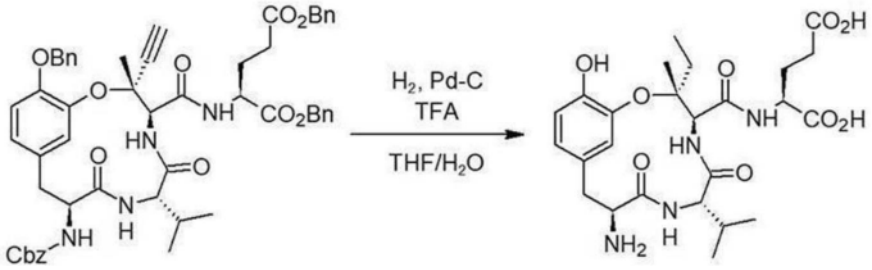
[1228] [化147]

[1229] 

化合物6-7 化合物6-9

[1230] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物6-7(1.0eq.,369mg,589μmol)和L-天冬氨酸二苄基酯对甲苯磺酸盐(片段D-2',1.3eq.,372mg,766μmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入DIPEA(2.3eq.,230μL,1.35mmol)和HATU(1.1eq.,237mg,623μmol),在冰冷却下进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(10mL),进行1次分液洗涤。然后,将水层用二氯甲烷(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(761mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶13g,己烷/乙酸乙酯=70/30~30/70、第2次:正相硅胶7g,己烷/乙酸乙酯=70/30~20/80),以白色无定形形式得到化合物6-9(45mg,收率8%)。

[1231] [化148]

[1232] 

化合物6-8 化合物6

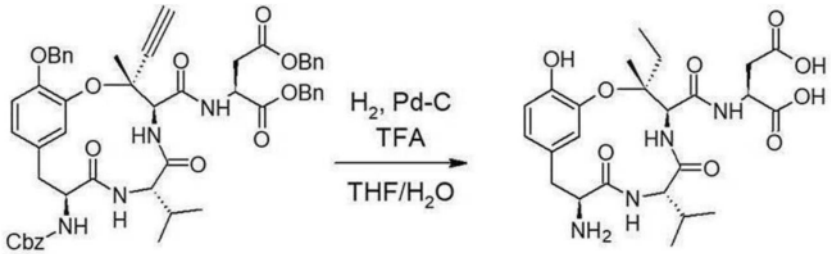
[1233] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物6-8(1.0eq.,29mg,0.031mmol)的THF(5.8mL)/水(0.29mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.9mg)和TFA(2.0eq.,11.6μL,0.152mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行16.5小时搅拌。追加10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,0.6mg),进一步进行3小时搅拌。

[1234] 将同样地处理化合物6-8(1.0eq.,5mg,5.34μmol)而得的反应液与之前的反应液合并,通过硅藻土过滤滤出催化剂后,将滤液减压浓缩,得到粗品(25mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~90/10)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物6的TFA盐(20.3mg,收率86%,纯度99.6%)。

[1235] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.99-6.83(m,3H),4.90(s,1H),4.39(dd,J=9.6,4.8Hz,1H),4.20(dd,J=8.4,4.8Hz,1H),4.10(d,J=9.6Hz,1H),3.21(dd,J=13.6,4.8Hz,1H),2.92(dd,J=13.6,8.4Hz,1H),2.51-2.35(m,2H),2.25-2.14(m,1H),2.16-1.91(m,3H),1.84-1.72(m,1H),1.53(s,3H),1.06(t,J=7.2Hz,3H),0.87(d,J=6.8Hz,3H),0.80(d,J=6.8Hz,3H).

[1236] (实施例15:化合物15的合成)

[1237] [化149]

[1238] 

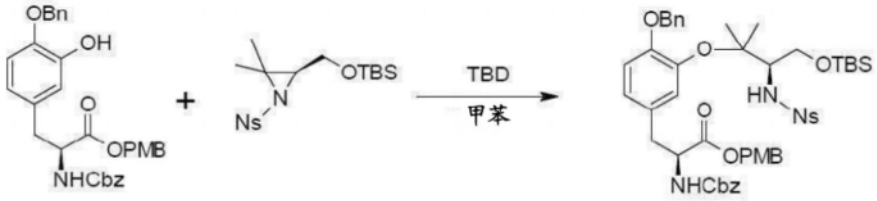
化合物6-9 化合物15

[1239] 与化合物6相同地进行反应,由化合物6-9得到化合物15的TFA盐(23.1mg,收率74%,纯度98.6%)。

[1240] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.92-6.71(m,3H),4.84(s,1H),4.63(dd,J=7.2,5.2Hz,1H),4.13(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),4.00(d,J=10.0Hz,1H),3.13(dd,J=13.6,4.8Hz,1H),2.93-2.79(m,3H),1.95-1.82(m,2H),1.78-1.64(m,1H),1.45(s,3H),0.99(t,J=7.2Hz,3H),0.79(d,J=6.8Hz,3H),0.71(d,J=6.8Hz,3H).

[1241] (实施例16:化合物19的合成)

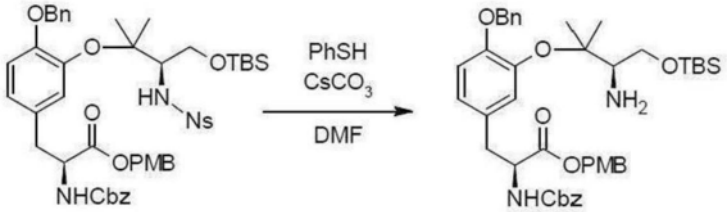
[1242] [化150]

[1243] 

片段A-3 片段B-9 化合物19-1

[1244] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向片段A-3(1.0eq.,514mg,0.949mmol)和片段B-9(1.12eq.,425mg,1.06mmol)的甲苯(10mL)溶液中加入TBD(1.10eq.,145mg,1.04mmol),在室温下进行1.5小时搅拌。升温至40℃并进行1.5小时搅拌后,升温至60℃并进行16小时搅拌。将反应液减压浓缩,得到粗品(1.21g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶20g,己烷/乙酸乙酯=5/1~1/1),以橙色无定形形式得到化合物19-1(601mg,quant.)。

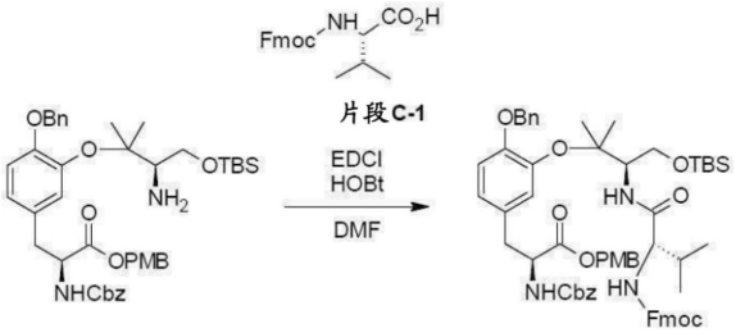
[1245] [化151]

[1246] 

化合物19-1 化合物19-2

[1247] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物19-1(1.0eq.,601mg,638μmol)的DMF(6mL)溶液中加入碳酸铯(1.51eq.,339mg,960μmol)和苯硫酚(1.54eq.,100μl,980μmol),在相同温度下进行2小时搅拌。加入饱和碳酸氢钠水溶液(6mL)。用已烷(3.75mL)/乙酸乙酯(11.25mL)进行3次分液提取。将有机层用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸镁干燥。将硫酸镁滤出后,减压浓缩,得到黄色油状物的粗品(814mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=5/1~1/2),以淡黄色液体形式得到化合物19-2(392mg,2阶段的收率55%)。

[1248] [化152]

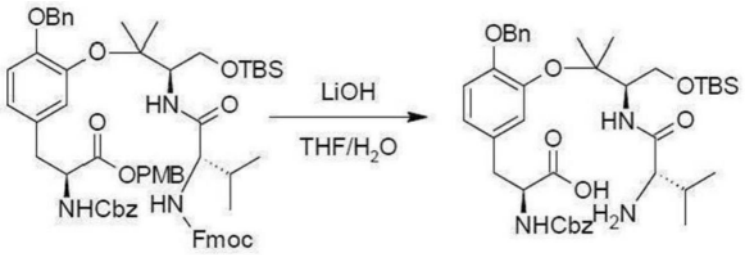
[1249] 

化合物19-2 化合物19-3

[1250] 在氮气气氛下,向化合物19-2(1.0eq.,392mg,518μmol)的DMF(5mL)溶液中加入N-Fmoc-L-缬氨酸(片段C-1,1.2eq.,211mg,620μmol)、EDCI(1.2eq.,122mg,638μmol)和HOBt·H_2O(1.2eq.,97.5mg,637μmol),在室温下进行2小时搅拌。用已烷(2.5mL)/乙酸乙酯(7.5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸镁干燥。将硫酸镁滤出后,减压浓缩,得到白

色无定形的化合物19-3(608mg,quant.)。

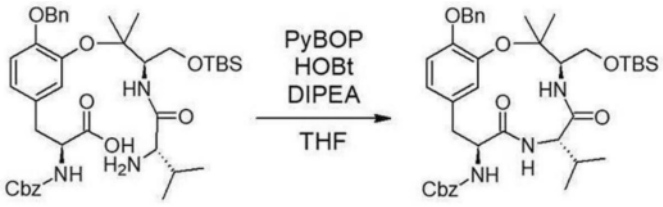
[1251] [化153]

[1252] 

化合物19-3 化合物19-4

[1253] 在氮气气氛下,在室温下向化合物19-3(1.0eq.,608mg,518μmol)的THF(4mL)/水(2mL)混合液中加入氢氧化锂(4.1eq.,50.8mg,2.12mmol),在相同温度下进行4.5小时搅拌。在冰冷却下加入1N盐酸水溶液(约1mL),调节pH为7。加入水稀释后,用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取后,将有机层用硫酸镁干燥。将硫酸镁滤出后,减压浓缩,得到粗品(528mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,乙酸乙酯/甲醇=1/0~4/1),以白色无定形形式得到化合物19-4(155mg,2阶段的收率41%)。

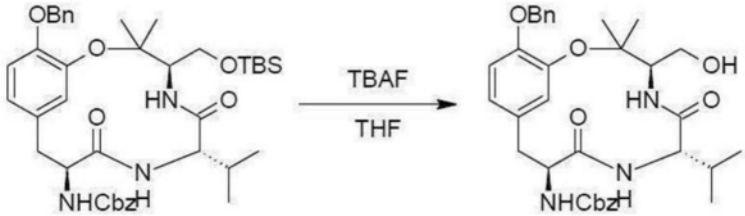
[1254] [化154]

[1255] 

化合物19-4 化合物19-5

[1256] 在氮气气氛下,在室温下向PyBOP(5eq.,5.36g,10.3mmol)和HOBt·H_2O(5eq.,1.58g,10.3mmol)的THF(1030mL)溶液中加入DIPEA(5eq.,1.8mL,10.3mmol)。接着在相同温度下,用50小时加入化合物19-4(1.0eq.,1.52g,2.06mmol)的THF(206mL)溶液,滴加结束后,在室温下进一步进行62.5小时搅拌。将反应液在浴温40℃下减压浓缩,使反应液为200mL左右。将反应液用乙酸乙酯(400mL)稀释后,用饱和氯化铵水溶液(100mL)进行3次、用水(100mL)进行3次、用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤后,将有机层用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(7.84g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶234g,己烷/乙酸乙酯=2/1~1/3),以白色无定形形式得到化合物19-5(673mg,收率46%)。

[1257] [化155]

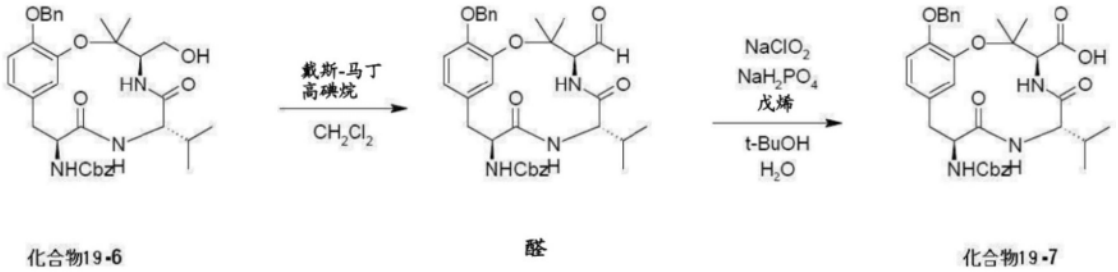
[1258] 

化合物19-5 化合物19-6

[1259] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物19-5(1.0eq.,673mg,0.94mmol)的THF(9mL)溶液中加入TBAF(1M THF中,1.2eq.,1.2mL,1.2mmol)。接着在室温下进行2小时搅拌。将反

应液用乙酸乙酯(50mL)稀释后,用水(30mL)进行3次分液洗涤后,将有机层用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(600mg)。向粗品中加入己烷(7.3mL)/乙酸乙酯(0.73mL)混合液,进行超声波照射。接着,滤出析出的白色固体并回收,以白色固体形式得到化合物19-6(505mg,收率89%)。

[1260] [化156]

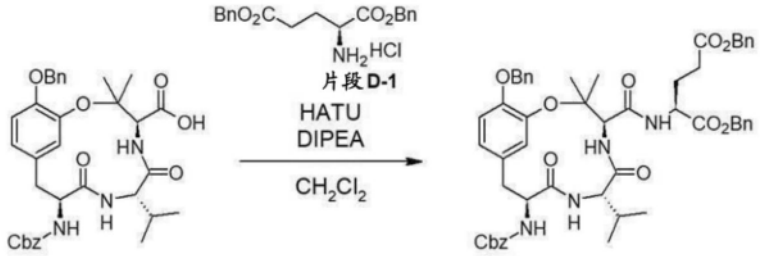
[1261] 

化合物19-6 醛 化合物19-7

[1262] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物19-6(1.0eq.,505mg,0.84mmol)的二氯甲烷(8mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,540mg,1.26mmol),在室温下进行2小时搅拌。将反应液用乙酸乙酯(70mL)稀释,用10%亚硫酸钠水溶液(12.5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(12.5mL)的混合液进行2次、用水(20mL)进行2次分液洗涤后,将有机层用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色固体形式得到醛(482mg,quant.)。

[1263] 在氮气气氛下,在室温下,向醛(1.0eq.,482mg,计算为0.84mmol)的叔丁基醇(7.5mL)/戊烯(2.5mL)混合液中滴加磷酸二氢钠二水合物(3.4eq.,446mg,2.86mmol)和80%亚硫酸钠(4.5eq.,342mg,3.78mmol)的水(2.5mL)溶液,在相同温度下进行2小时搅拌。将反应液用乙酸乙酯(50mL)稀释,用饱和氯化铵水溶液(30mL)进行1次、用水(30mL)进行3次分液洗涤后,将有机层用硫酸镁干燥。将硫酸镁滤出后,减压浓缩,得到粗品(647mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶8.0g,氯仿/甲醇=30/1),以白色无定形形式得到化合物19-7(514mg,收率99%)。

[1264] [化157]

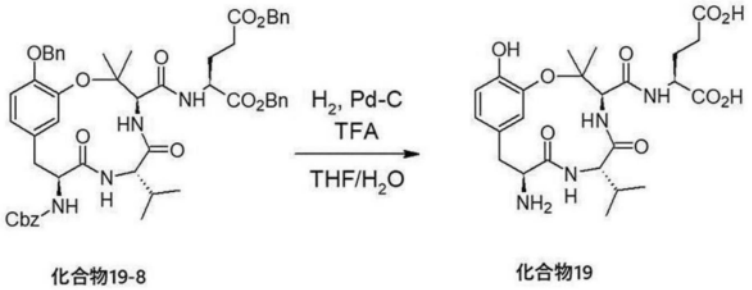
[1265] 

化合物19-7 化合物19-8

[1266] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物19-7(1.0eq.,251mg,0.40mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.05eq,154mg,0.42mmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入DIPEA(1.05eq.,70μL,0.42mmol)和HATU(1.05eq.,161mg,0.42mmol),在冰冷却下进行1小时搅拌后,在室温下进行19小时搅拌。在冰冷却下进一步加入DIPEA(0.2eq.,14μL,0.08mmol)和HATU(0.2eq.,31.2mg,0.08mmol),进行2.5小时搅拌。接着,向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(5mL)。用乙酸乙酯(30mL)稀释,用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行1次、用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行2次、用水(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,将有机层用硫酸镁干燥。将硫酸镁滤出后,减压浓缩,得到粗品(396mg)。将粗品进行2次

快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶6.4g,己烷/乙酸乙酯=80/20~30/70、第2次:正相硅胶3.9g,己烷/乙酸乙酯=60/40~40/60),以白色无定形形式得到包含化合物19-8的粗品。将粗品溶解于乙酸乙酯(1mL)中,滴加己烷(3mL),滤取析出的白色固体,得到化合物19-8(20.5mg,收率5.5%)。

[1267] [化158]

[1268] 

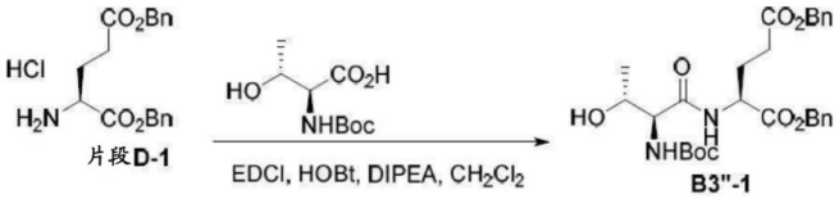
化合物19-8 化合物19

[1269] 与化合物6相同地进行反应,由化合物19-8得到化合物19的TFA盐(10.1mg,收率73%,纯度98.5%)。

[1270] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.85(s,2H),6.74(s,1H),4.84(s,1H),4.31(dd,J=9.6,4.8Hz,1H),4.16(dd,J=7.2,4.8Hz,1H),4.02(d,J=10.0Hz,1H),3.14(dd,J=14.0,4.8Hz,1H),2.84(dd,J=14.0,7.6Hz,1H),2.44-2.28(m,2H),2.19-2.07(m,1H),1.97-1.83(m,2H),1.48(s,3H),1.43(s,3H),0.80(d,J=6.8Hz,3H),0.72(d,J=6.4Hz,3H).

[1271] (实施例17:化合物4的合成)

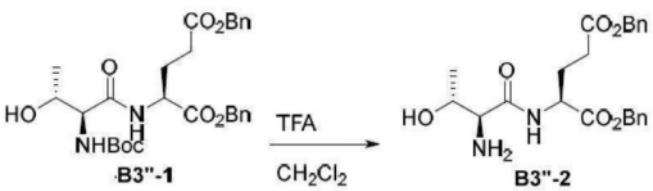
[1272] [化159]

[1273] 

片段D-1 B3"-1

[1274] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向片段D-1(2.61g,7.17mmol,1.0eq.)和Boc-L-Thr-OH(1.73g,7.89mmol,1.1eq.)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入DIPEA(2.75mL,15.8mmol,2.2eq.)、HOBt·H_2O(1.32g,8.61mmol,1.2eq.)和EDCI(1.65g,8.61mmol,1.2eq.)。在相同温度下进行10分钟搅拌后,在室温下进行2小时搅拌,然后追加EDCI(413mg,2.15mmol,0.3eq.),进一步在室温下进行40分钟搅拌。向反应液中加入水(20mL),用乙酸乙酯(90mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用1M盐酸水溶液(30mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(30mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,浓缩滤液,由此以淡橙色油状物形式得到B3"-1(4.17g,quant.)。

[1275] [化160]

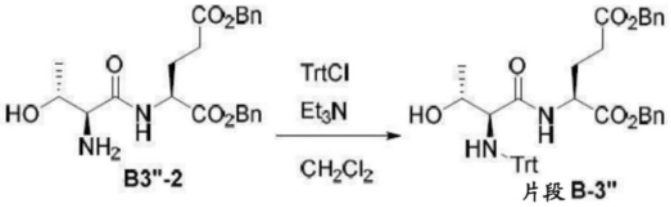
[1276] 

B3"-1 B3"-2

[1277] 在氮气气氛下,在室温下,向B3"-1(4.17g,计算为7.17mmol,1.0eq.)的二氯甲烷

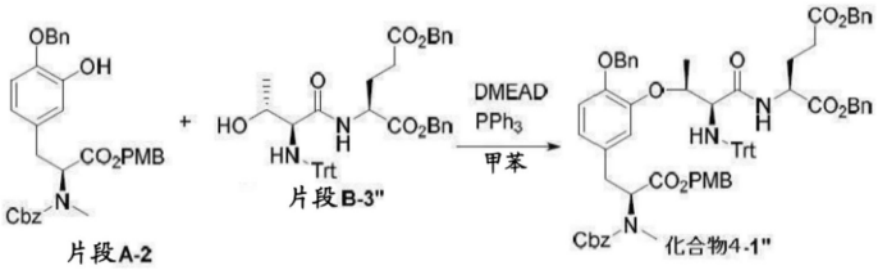
(15mL)溶液中加入TFA(7.0mL),在相同温度下进行3小时搅拌后,减压浓缩反应液。对于所得浓缩残渣,进行3次利用甲苯(20mL)的共沸馏去,由此以淡橙色油状物形式得到B3”-2(4.61g,quant.)。

[1278] [化161]

[1279] 

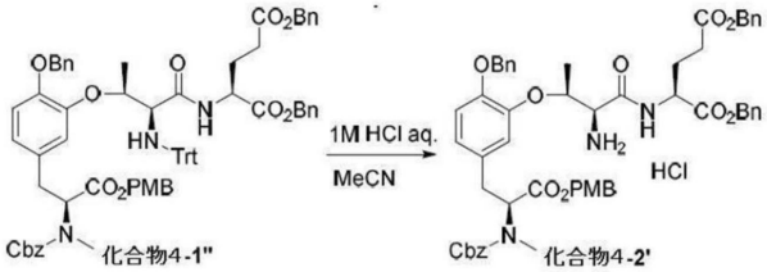
[1280] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向B3”-2(4.61g,计算为7.17mmol,1.0eq.)的二氯甲烷(15mL)溶液中加入三乙基胺(4.0mL,28.7mmol,4.0eq.)和TrCl(2.20g,7.89mol,1.1eq.)。在相同温度下进行1.5小时搅拌后,向反应液中加入5%碳酸氢钠水溶液(20mL),用乙酸乙酯(50mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,将滤液减压浓缩,得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶80g,己烷/乙酸乙酯=3/1~2/1),以白色粘物形式得到片段B-3”(4.20g,净重:4.10g,乙酸乙酯:含有2.4wt%,换算收率85%,片段D-1起始的3阶段)。

[1281] [化162]

[1282] 

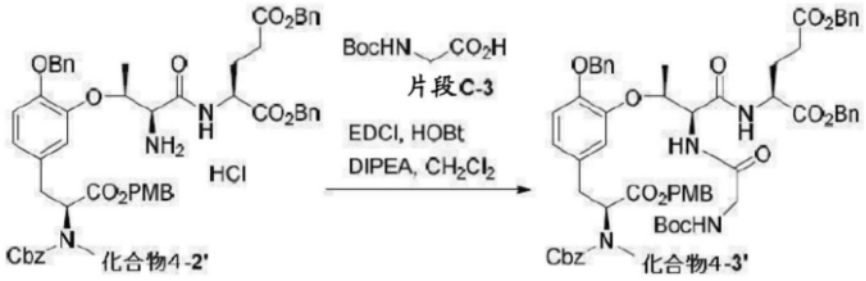
[1283] 在氮气气氛下,在室温下,向片段A-2(1.0eq.,1.10g,含有2.2wt%乙酸乙酯,1.94mmol)和片段B-3”(2.5eq.,3.34g,含有2.4wt%乙酸乙酯,4.86mmol)的甲苯(5mL)溶液中加入三苯基膦(3.0eq.,1.53g,5.83mmol)后,在冰冷却下加入DMEAD(3.0eq.,1.37g,5.83mmol),在相同温度下进行30分钟搅拌后,在室温下进行45分钟搅拌。在室温下追加三苯基膦(1.5eq.,0.77g,2.91mmol)和DMEAD(1.5eq.,0.69g,2.91mmol),然后在相同温度下进行45分钟搅拌,将反应液减压浓缩,以橙色油状物形式得到粗品(9.49g)。合并该粗品与通过相同的操作由片段A-2(204mg)得到的粗品(2.226g),进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶117g,己烷/乙酸乙酯=3/1~3/2),以黄色油状物形式得到化合物4-1”(1.81g,含有杂质,表观收率65%)。

[1284] [化163]

[1285] 

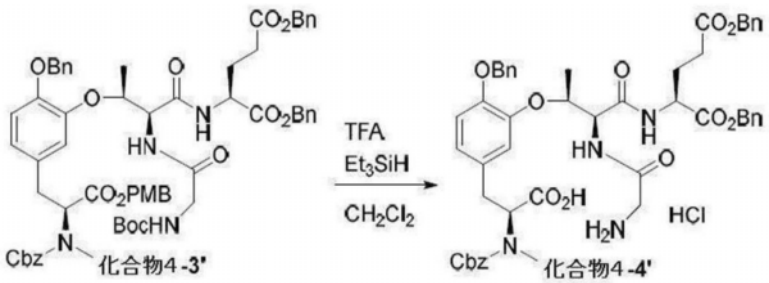
[1286] 在氮气气氛下,在室温下向化合物4-1"(1.0eq.,1.70g,计算为1.41mmol)的乙腈(17mL)溶液中加入1M盐酸水溶液(1.1eq.,1.55mL,1.55mmol),在相同温度下进行45分钟搅拌后,将反应液在浴温30℃下减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(2.23g)。将该粗品与通过相同的操作由化合物4-1"(100mg)得到的粗品(89.2mg)混合,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=2/1~1/1→氯仿/甲醇=30/1~20/1),以黄色油状物形式得到化合物4-2'(0.85g,含有6.3wt%乙酸乙酯,换算收率53%)。

[1287] [化164]

[1288] 

[1289] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物4-2'(1.0eq.,0.85g,含有6.3wt%乙酸乙酯,0.80mmol)和N-Boc-L-甘氨酸(片段C-3,1.5eq.,0.21g,1.20mmol)的二氯甲烷(8mL)溶液中加入DIPEA(3.0eq.,0.417mL,2.39mmol)、HOBt·H_2O(1.5eq.,0.18g,1.20mmol)和EDCI(1.5eq.,0.23g,1.20mmol),在室温下进行19小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入1M盐酸水溶液(15mL)和水(10mL),用乙酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡黄色油状物形式得到粗品(0.94g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶20g,己烷/乙酸乙酯=2/1~2/3),以无色油状物形式得到化合物4-3'(0.8242g,含有2.4wt%乙酸乙酯,换算收率90%)。

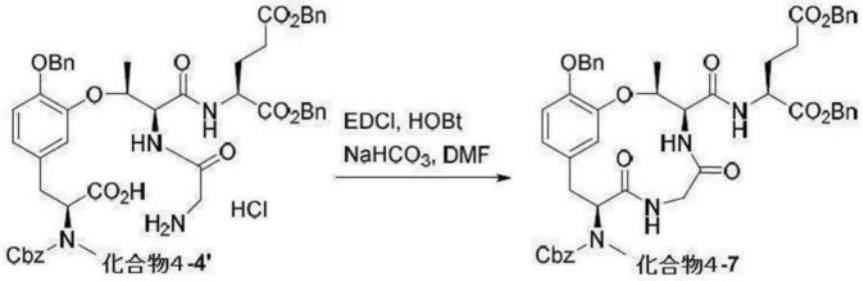
[1290] [化165]

[1291] 

[1292] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物4-3'(1.0eq.,0.82g,含有2.4wt%乙酸乙酯,0.712mmol)的二氯甲烷(6.3mL)溶液中加入三乙基硅烷(25.6eq.,2.91mL,18.3mmol)和TFA(3.2mL),在相同温度下进行20分钟搅拌后,在室温下进行4小时搅拌,将反应液减压浓

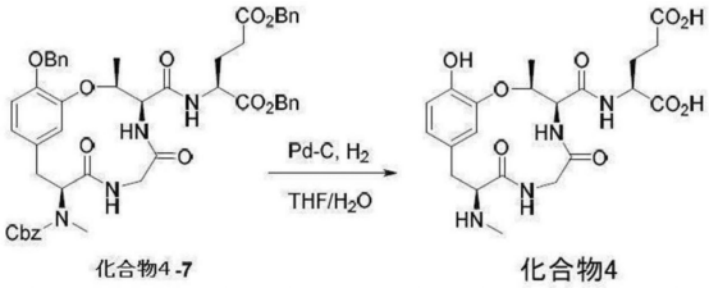
缩。向所得浓缩残渣中添加0.05M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(20mL)并减压浓缩,该操作重复2次后,加入1,4-二噁烷(20mL)并减压浓缩,该操作重复3次,由此以淡黄色油状物形式得到化合物4-4'(1.35g,含有1,4-二噁烷,quant.)。

[1293] [化166]

[1294] 

[1295] 在氮气气氛下,向HOBt·H_2O(5.0eq.,545mg,3.56mmol)和碳酸氢钠(10.0eq.,598mg,7.12mmol)的DMF(712mL)溶液中加入EDCI(5.0eq.,682mg,3.56mmol),接着在室温下用2小时滴加化合物4-4'(1.0eq.,1.35g,计算为0.712mmol)的DMF(62mL)溶液。在相同温度下进行18.5小时搅拌后,将反应液在浴温50℃下减压浓缩,向浓缩残渣中加入水(50mL),用乙酸乙酯(50mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(20mL)进行分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡橙色油状物形式得到粗品(0.77g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=50/50~34/66),以黄色油状物形式得到化合物4-7(150.7mg,含有4.6wt%乙酸乙酯,换算收率23%)。

[1296] [化167]

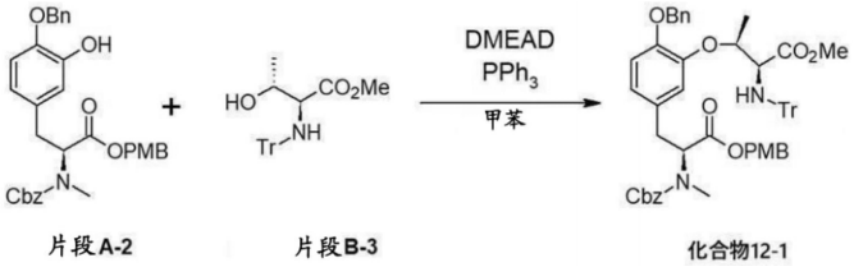
[1297] 

[1298] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物4-7(1.0eq.,51.9mg,含有4.6wt%乙酸乙酯,0.056mmol)的THF(2.0mL)/水(2.0mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,13.0mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行4小时15分钟搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以无色无定形形式得到粗品(36.5mg)。向所得粗品中加入乙酸乙酯(约2mL),通过超声波照射粉碎,滤取固体,用乙酸乙酯洗涤。将该固体用水(10mL)溶解后,减压浓缩,得到无色无定形(29.1mg)。向其中加入乙酸乙酯,通过超声波照射粉碎,滤取固体,减压干燥,由此以白色固体形式得到化合物4(23.9mg,收率89%,纯度95.1%)。

[1299] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.94-6.82(m,3H),4.41(s,1H),4.30-4.20(m,2H),3.91(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),3.34(d,J=16.0Hz,1H),3.18(dd,J=13.6,4.4Hz,1H),2.94(dd,J=13.6,9.2Hz,1H),2.63(s,3H),2.30(t,J=8.0Hz,2H),2.13-2.02(m,1H),1.93-1.83(m,1H),1.49(d,J=6.8Hz,3H).

[1300] (实施例18:化合物12的合成)

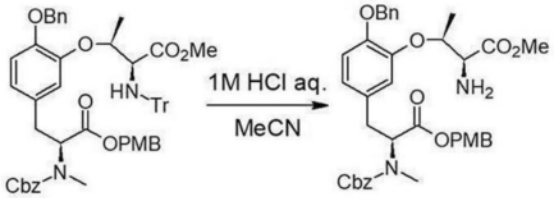
[1301] [化168]

[1302] 

片段A-2 片段B-3 化合物12-1

[1303] 在氮气气氛下,在室温下向片段A-2(1.0eq.,1.10g,含有2.2wt%乙酸乙酯,1.94mmol)和片段B-3(1.5eq.,1.15g,含有4.9wt%乙酸乙酯,2.92mmol)的甲苯(10mL)溶液中加入三苯基膦(3.0eq.,1.53g,5.83mmol)和DMEAD(3.0eq.,1.37g,5.83mmol),在相同温度下进行15分钟搅拌,然后在外温50℃下进行2小时搅拌。追加片段B-3(1.5eq.,1.15g,含有4.9wt%乙酸乙酯,2.92mmol)、三苯基膦(0.75eq.,383mg,1.46mmol)和DMEAD(0.75eq.,343mg,1.46mmol),然后在相同温度下进行15.5小时搅拌,再次追加三苯基膦(0.75eq.,383mg,1.46mmol)和DMEAD(0.75eq.,343mg,1.46mmol)。然后,在相同温度下进行搅拌,并且每隔1.5小时地重复4次追加片段B-3(0.5eq.,383mg,含有4.9wt%乙酸乙酯,0.97mmol)、三苯基膦(0.75eq.,383mg,1.46mmol)和DMEAD(0.75eq.,343mg,1.46mmol)。然后,在相同温度下进行50分钟搅拌后,在室温下进行15.5小时搅拌,将反应液减压浓缩,以橙色油状物形式得到粗品(14.2g)。将所得粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶120g,己烷/乙酸乙酯=5/1~3/1),以黄色油状物形式得到化合物12-1(1.61g,含有杂质,表观收率91%)。

[1304] [化169]

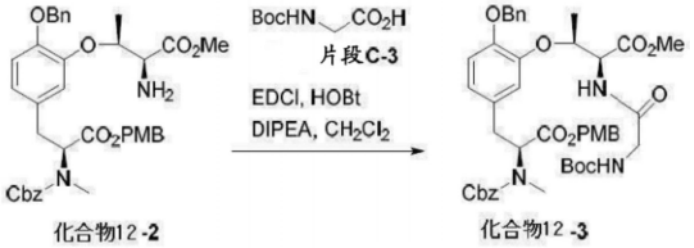
[1305] 

化合物12-1 化合物12-2

[1306] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物12-1(1.0eq.,1.61g,计算为1.77mmol)的乙腈(16mL)溶液中加入1M盐酸水溶液(1.5eq.,2.65mL,2.65mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌后,追加1M盐酸水溶液(0.5eq.,0.88mL,0.88mmol)。在室温下进行15分钟搅拌后,加入5%碳酸氢钠水溶液(50mL),用乙酸乙酯(40mL)进行1次、用乙酸乙酯(15mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以包含白色固体的黄色油状物形式得到粗品(1.49g,quant.)。

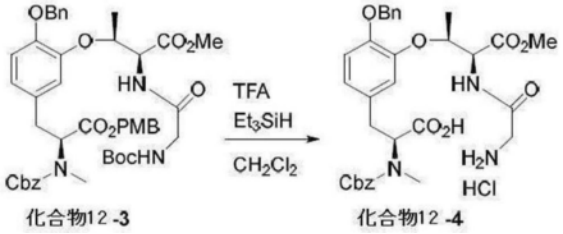
[1307] 将通过相同的操作由化合物12-1(257mg)得到的粗品(254mg)与之前的粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶20g,己烷/乙酸乙酯=2/1~1/1→氯仿/甲醇=30/1),以淡黄色油状物形式得到化合物12-2(958.1mg,含有3.5wt%乙酸乙酯,换算收率67%,片段A-2起始的2阶段)。

[1308] [化170]

[1309] 

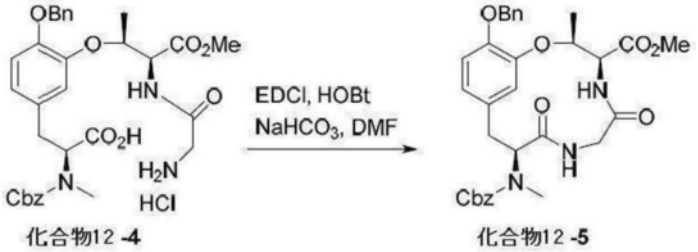
[1310] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物12-2(1.0eq.,958mg,含有3.5wt%乙酸乙酯,1.38mmol)和N-Boc-L-甘氨酸(片段C-3,1.5eq.,362mg,2.07mmol)的二氯甲烷(14mL)溶液中加入DIPEA(2.0eq.,0.48mL,2.76mmol)、HOBt·H_2O(1.5eq.,317mg,2.07mmol)和EDCI(1.5eq.,396mg,2.07mmol),在室温下进行17小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入1M盐酸水溶液(15mL)和水(10mL),用乙酸乙酯(35mL)进行1次、用乙酸乙酯(15mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡黄色油状物形式得到粗品(1.18g)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=67/33~0/100→乙酸乙酯/甲醇=50/50,第2次:NH_2硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=2/1~1/1),以无色油状物形式得到化合物12-3(1.13g,含有3.4wt%乙酸乙酯,换算收率96%)。

[1311] [化171]

[1312] 

[1313] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物12-3(1.0eq.,1.13g,含有3.4wt%乙酸乙酯,1.31mmol)的二氯甲烷(11.8mL)溶液中加入三乙基硅烷(25eq.,5.23mL,32.8mmol)和TFA(5.9mL),在相同温度下进行10分钟搅拌后,在室温下进行2.5小时搅拌,将反应液减压浓缩。重复2次向所得浓缩残渣中加入0.05M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(37mL)并减压浓缩,然后重复3次1,4-二噁烷(20mL)的添加和减压浓缩,由此以淡黄色油状物形式得到化合物12-4(3.02g,含有1,4-二噁烷,quant.)。

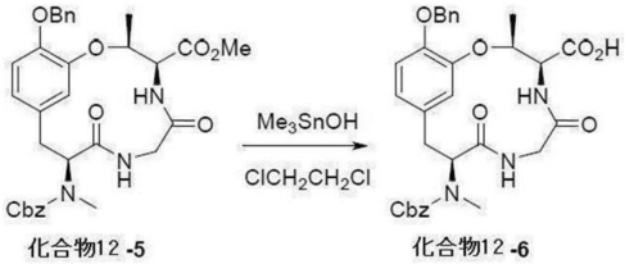
[1314] [化172]

[1315] 

[1316] 在氮气气氛下,向HOBt·H_2O(5.0eq.,1.01g,6.57mmol)和碳酸氢钠(10.0eq.,1.10g,13.1mmol)的DMF(1200mL)溶液中加入EDCI(5.0eq.,1.26g,6.57mmol),接着在室温下用2小时滴加化合物12-4(1.0eq.,3.02g,计算为1.31mmol)的DMF(113mL)溶液。在相同温度下进行21小时搅拌后,将反应液在浴温43℃下减压浓缩,向浓缩残渣中加入水(40mL),用乙酸乙酯(100mL)进行1次、将水层用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用5%

氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡橙色油状物形式得到粗品(0.89g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=80/20～0/100),以无色油状物形式得到化合物12-5(107.3mg,含有1.6wt%乙酸乙酯,换算收率14%)。

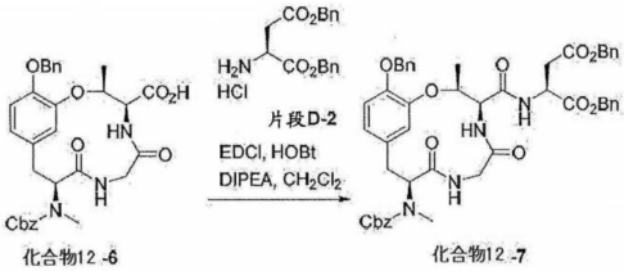
[1317] [化173]

[1318] 

化合物12-5 化合物12-6

[1319] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物12-5(1.0eq.,107mg,0.18mmol)的二氯乙烷(3.4mL)溶液中加入三甲基氢氧化锡(6.0eq.,196mg,1.09mmol),在外温80℃下进行23小时搅拌。放冷后,加入1M盐酸水溶液(20mL),用乙酸乙酯(25mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(20mL)进行分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以无色油状物形式得到化合物12-6(172.2mg,含有杂质,quant.)。

[1320] [化174]

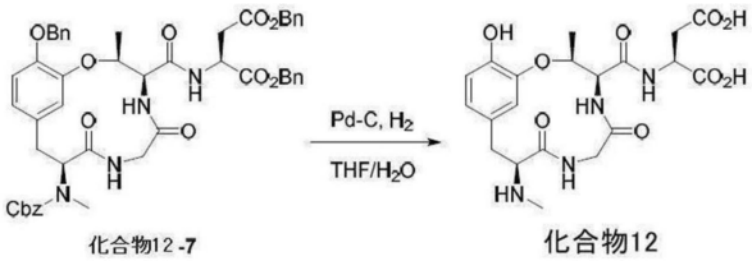
[1321] 

化合物12-6 化合物12-7

[1322] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物12-6(1.0eq.,154.7mg,计算为0.17mmol)、L-天冬氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-2,2.0eq.,119mg,0.34mmol)和HOBt·H_2O(2.0eq.,52mg,0.34mmol)的二氯甲烷(3.4mL)溶液中加入DIPEA(2.0eq.,59μL,0.34mmol)和EDCI(2.0eq.,65mg,0.34mmol),在相同温度下进行2小时搅拌后,在室温下进行14.5小时搅拌。向反应液中加入1M盐酸水溶液(10mL),用乙酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(239mg)。

[1323] 通过相同的操作由化合物12-6(10mg)得到的粗品(12mg)与之前的粗品混合,进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=2/3～1/3,第2次:NH_2硅胶20g,己烷/乙酸乙酯=1/1～0/1),以无色油状物形式得到化合物12-7(70.2mg,化合物12-5起始的2阶段的收率45%)。

[1324] [化175]

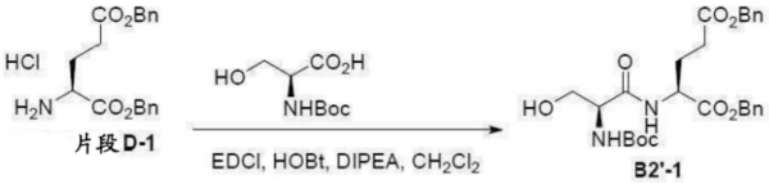
[1325] 

[1326] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物12-7(1.0eq.,68mg,0.078mmol)的THF(2.8mL)/水(2.8mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,17mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行2小时50分钟搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以淡橙色无定形形式得到粗品(36.3mg)。向所得粗品中加入乙酸乙酯(约2mL),通过超声波照射粉碎,滤取固体,减压干燥,由此以淡橙色固体形式得到化合物12(34.2mg,收率94%,纯度95.6%)。

[1327] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.92-6.82(m,3H),4.50(dd,J=7.6,5.2Hz,1H),4.44(s,1H),4.25(d,J=15.6Hz,1H),3.95(dd,J=8.8,4.8Hz,1H),3.34(d,J=15.6Hz,1H),3.20(dd,J=13.6,4.8Hz,1H),2.97(dd,J=13.6,8.8Hz,1H),2.79(dd,J=16.4,5.2Hz,1H),2.71(dd,J=16.4,8.0Hz,1H),2.64(s,3H),1.51(d,J=6.8Hz,3H).

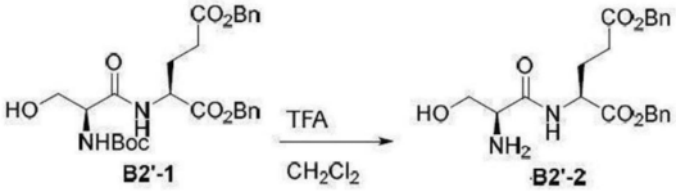
[1328] (实施例19:化合物7的合成)

[1329] [化176]

[1330] 

[1331] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向片段D-1(2.61g,7.17mmol,1.0eq.)和Boc-L-Ser-OH(1.62g,7.89mmol,1.1eq.)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入DIPEA(2.75mL,15.8mmol,2.2eq.)、HOBt·H_2O(1.32g,8.61mmol,1.2eq.)和EDCI(1.65g,8.61mmol,1.2eq.)。在相同温度下进行15分钟搅拌后,在室温下进行1小时45分钟搅拌,然后追加EDCI(413mg,2.15mmol,0.3eq.),进一步在室温下进行45分钟搅拌。向反应液中加入水(20mL),用乙酸乙酯(90mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取,合并有机层,用1M盐酸水溶液(30mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(30mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,由此以白色固体形式得到B2'-1(4.00g,quant.)。

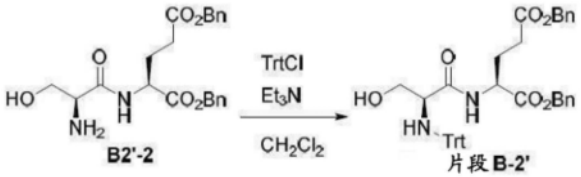
[1332] [化177]

[1333] 

[1334] 在氮气气氛下,在室温下,向B2'-1(4.00g,计算为7.17mmol,1.0eq.)的二氯甲烷(15mL)溶液中加入TFA(7.0mL),在相同温度下进行1小时20分钟搅拌后,减压浓缩反应液。对于所得浓缩残渣,进行3次利用甲苯(20mL)的共沸馏去,由此以淡橙色油状物形式得到

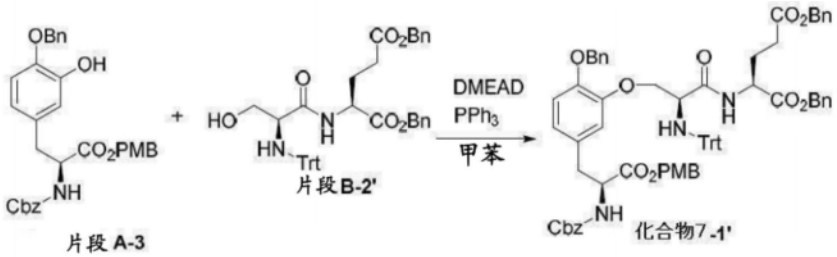
B2'-2(4.65g,quant.)。

[1335] [化178]

[1336] 

[1337] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向B2'-2(4.65g,计算为7.17mmol,1.0eq.)的二氯甲烷(15mL)溶液中加入三乙基胺(4.0mL,28.7mmol,4.0eq.)和TrCl(2.20g,7.89mmol,1.1eq.)。在相同温度下进行40分钟搅拌后,向反应液中加入5%碳酸氢钠水溶液(20mL),用乙酸乙酯(50mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取,合并有机层,用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,由此以淡黄色粘物形式得到粗品(5.23g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶,78g,己烷/乙酸乙酯=3/1~3/2),以白色粘物形式得到片段B-2'(3.05g,净重:2.99g,乙酸乙酯:含有2.0wt%,换算收率63%,片段D-1起始的3阶段的收率)。

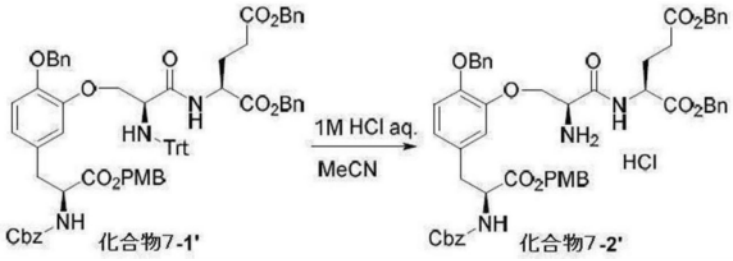
[1338] [化179]

[1339] 

[1340] 在氮气气氛下,在室温下向片段A-3(1.0eq.,1.99g,3.70mmol)和片段B-2'(1.65eq.,3.99g,6.11mmol)的甲苯(60mL)溶液中加入三苯基膦(1.5eq.,1.47g,5.55mmol)和DMEAD(1.5eq.,1.31g,5.55mmol),在相同温度下进行40分钟搅拌。追加三苯基膦(1.0eq.,0.98g,3.74mmol)和DMEAD(1.0eq.,0.89g,3.80mmol),在相同温度下进行1小时20分钟搅拌后,再次追加三苯基膦(0.5eq.,0.48g,1.83mmol)和DMEAD(0.5eq.,0.44g,1.88mmol),在相同温度下进行40分钟搅拌。追加片段B-2'(0.20eq.,0.49g,0.75mmol),在相同温度下进行25分钟搅拌后,再次追加片段B-2'(0.20eq.,0.49g,0.75mmol),在相同温度下进行19小时搅拌。追加DMEAD(0.1eq.,93mg,0.40mmol),在相同温度下进行1小时25分钟搅拌后,追加三苯基膦(0.2eq.,198mg,0.75mmol)和DMEAD(0.2eq.,177mg,0.76mmol),在相同温度下进行45分钟搅拌。

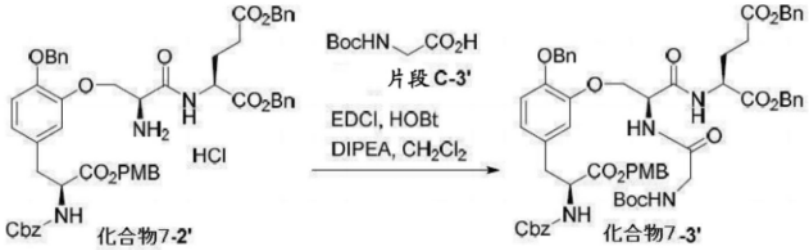
[1341] 将反应液减压浓缩,将浓缩残渣进行2次快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,第1次:己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50,第2次:己烷/乙酸乙酯=75/25~50/50),由此以白色固体形式得到化合物7-1'(1.74g,收率40%)。

[1342] [化180]

[1343] 

[1344] 在氮气气氛下,在室温下向化合物7-1'(1.0eq.,1.74g,1.47mmol)的乙腈(18mL)溶液中加入1M盐酸水溶液(1.1eq.,1.62mL,1.62mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。将反应液减压浓缩,将浓缩残渣进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,氯仿/甲醇=100/0~90/10),由此以淡黄色无定形形式得到化合物7-2'(1.23g,含有1.4wt%甲醇、换算收率33%,片段A-3起始的2阶段的收率)。

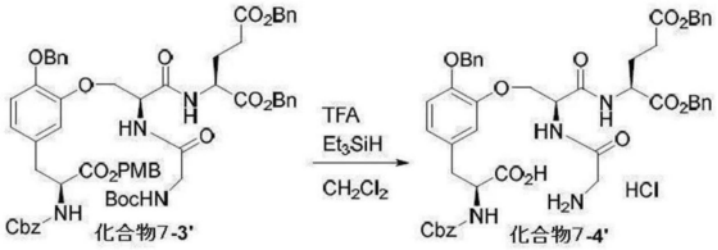
[1345] [化181]

[1346] 

[1347] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物7-2'(1.0eq.,0.61g,0.625mmol)的二氯甲烷(6mL)溶液中加入DIPEA(3.0eq.,0.327mL,1.88mmol)、N-Boc-L-甘氨酸(片段C-3',1.5eq.,0.16g,0.938mmol)、HOBt·H_2O(1.5eq.,0.14g,0.938mmol)和EDCI(1.5eq.,0.18g,0.938mmol),在室温下进行2小时搅拌。追加EDCI(0.3eq.,34mg,0.19mmol),在相同温度下进行1小时搅拌后,将反应液减压浓缩。

[1348] 将使用化合物7-2'(71mg)相同地进行处理而得的反应液与之前的浓缩残渣合并。向该混合液中加入1M盐酸水溶液(15mL),用乙酸乙酯(约40mL)进行1次、用乙酸乙酯(15mL)进行3次分液提取,合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的浓缩残渣进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶15g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以白色固体形式得到化合物7-3'(706mg,收率86%)。

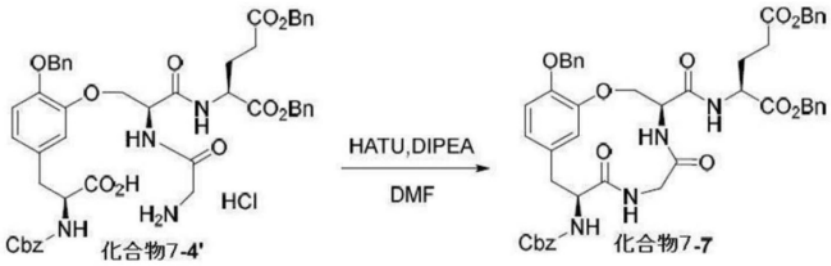
[1349] [化182]

[1350] 

[1351] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物7-3'(1.0eq.,0.683g,0.624mmol)的二氯甲烷(6.8mL)溶液中加入三乙基硅烷(25eq.,2.49mL,15.6mmol)和TFA(3.4mL),在室温下进行50分钟搅拌,减压浓缩反应液。向所得浓缩残渣中添加0.05M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(20mL)并减压浓缩的操作重复2次后,重复2次1,4-二噁烷(20mL)的添加和减压浓缩,由此

以白色固体形式得到化合物7-4'(700mg,含有1,4-二噁烷,quant.)。

[1352] [化183]

[1353] 

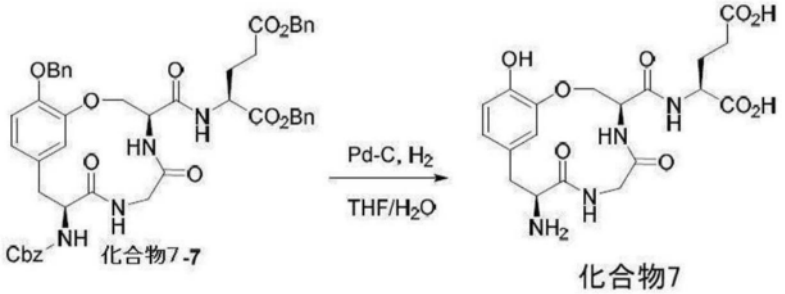
[1354] 在氮气气氛下,在室温下,向HATU(5.0eq.,1.18g,3.10mmol)的DMF(590mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,1.08mL,6.20mmol)。接着,在相同温度下,用17.5小时加入化合物7-4'(1.0eq.,0.700g,计算为0.62mmol)的DMF(14mL)溶液,滴加结束后,在室温下进一步进行2小时50分钟搅拌。将反应液在浴温50℃下减压浓缩,向浓缩残渣中加入水(25mL)并用乙酸乙酯(35mL)进行1次、用乙酸乙酯(25mL)进行1次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以褐色固体形式得到粗品(866.4mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶22g,氯仿/甲醇=100/0~97/3),得到黄色固体。向该固体中加入甲醇,通过超声波照射粉碎,滤取固体,由此得到白色固体1(209mg)和滤液1。

[1355] 将滤液1减压浓缩而得的固体进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.1%TFA水溶液/0.05%TFA乙腈溶液=60/40~20/80),冷冻干燥,由此得到化合物7-7(106.9mg,含有TFA)。

[1356] 此外,将白色固体1进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.1%TFA水溶液/0.05%TFA乙腈溶液=60/40~20/80),滤取所得固体,用乙酸乙酯(约20mL)洗涤,由此得到固体2、滤液2。将固体2减压干燥,由此以白色固体形式得到化合物7-7(109.0mg,含有TFA)。

[1357] 滤取由滤液2析出的固体,减压干燥,由此以白色固体形式得到化合物7-7(41.7mg,含有TFA)。得量总计257.6mg(表观收率47%、化合物7-3'起始的2阶段的收率)

[1358] [化184]

[1359] 

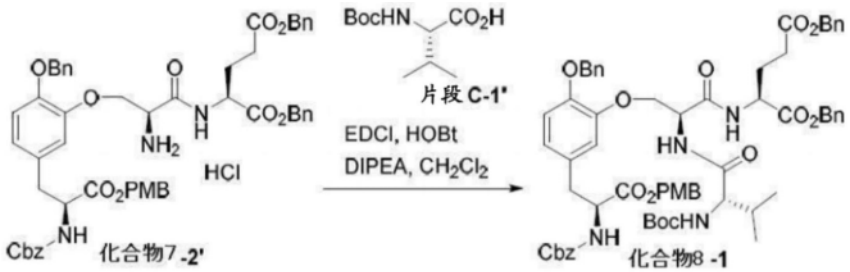
[1360] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物7-7(1.0eq.,77.5mg,计算为0.080mmol)的THF(3.2mL)/水(3.2mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,19.4mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行4小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以淡黄色固体形式得到粗品(43.9mg)。向所得粗品中加入乙酸乙酯(约2mL),通过超声波照射粉碎后,滤取固体,减压干燥,由此以淡黄色固体形式得到化合物7(40.6mg,收率90%,纯度99.1%)。

[1361] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.88-6.73(m,3H),4.58(dd,J=13.2,5.6Hz,1H),4.45(d,J

＝13.2Hz,1H),4.24(d,J＝15.2Hz,1H),4.16(dd,J＝8.4,4.8Hz,1H),3.99(dd,J＝9.6,4.8Hz,1H),3.26(d,J＝15.2Hz,1H),3.17(dd,J＝13.2,4.8Hz,1H),2.87(dd,J＝13.2,9.2Hz,1H),2.36-2.22(m,2H),2.11-2.00(m,1H),1.93-1.81(m,1H).

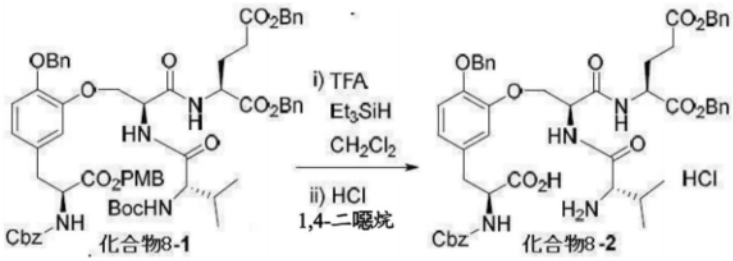
[1362] (实施例20:化合物8的合成)

[1363] [化185]

[1364] 

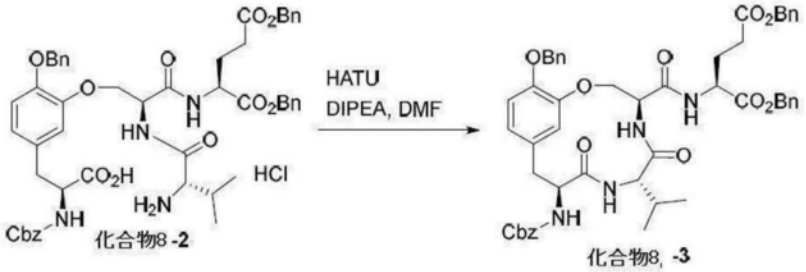
[1365] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物7-2'(1.0eq.,620mg,0.636mmol)和N-Boc-L-缬氨酸(片段C-1',1.5eq.,207mg,0.954mmol)的二氯甲烷(6.4mL)溶液中加入DIPEA(3.0eq.,332μL,1.91mmol)、HOBt·H_2O(1.5eq.,146mg,0.954mmol)和EDCI(1.5eq.,183mg,0.954mmol),在室温下进行2.5小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入1M盐酸水溶液(10mL)和水(6mL)后,用乙酸乙酯(20mL)进行1次、用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以白色固体形式得到粗品(817mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶20g,己烷/乙酸乙酯＝2/1～1/1),以白色固体形式得到化合物8-1(636.8mg,含有1.7wt%乙酸乙酯,换算收率87%)。

[1366] [化186]

[1367] 

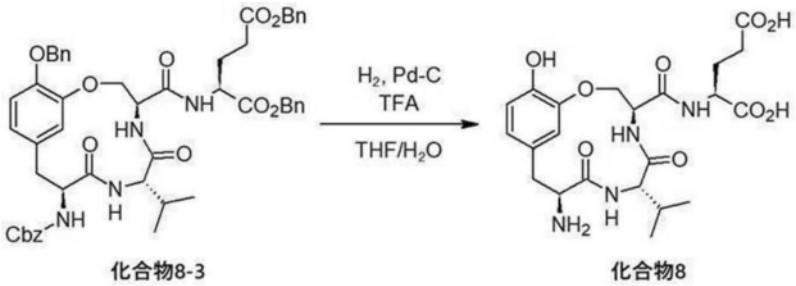
[1368] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物8-1(1.0eq.,636mg,含有1.7wt%乙酸乙酯,0.550mmol)的二氯甲烷(5.0mL)溶液中加入三乙基硅烷(25eq.,2.19mL,13.8mmol)和TFA(2.5mL),在相同温度下进行10分钟搅拌后,在室温下进行1小时45分钟搅拌,减压浓缩反应液。向所得浓缩残渣中添加0.05M氯化氢/1,4-二噁烷溶液(20mL)并减压浓缩,该操作重复2次后,重复3次1,4-二噁烷(20mL)的添加和减压浓缩,以无色油状物形式得到化合物8-2(1.4217g,含有1,4-二噁烷,quant.)。

[1369] [化187]

[1370] 

[1371] 在氮气气氛下,在室温下,向HATU(5.0eq.,1.05g,2.75mmol)的DMF(544mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,958μL,5.50mmol)。接着,在相同温度下,用17.5小时加入化合物8-2(1.0eq.,1.41g,计算为0.550mmol)的DMF(6mL)溶液,滴加结束后,在室温下进一步进行2小时搅拌。将反应液在浴温50℃下减压浓缩,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯(35mL)和水(15mL),在室温下进行16小时搅拌。滤取固体,用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用水(20mL)进行1次、用乙酸乙酯(20mL)进行1次洗涤,将所得固体减压干燥,由此以淡黄色固体形式得到粗品(403.6mg)。向粗品中加入THF(60mL),在浴温60℃下一边加热一边溶解,趁热过滤后,浓缩滤液,由此以白色固体形式得到化合物8-3(0.43g,含有5.0wt%BHT,换算收率83%)。

[1372] [化188]

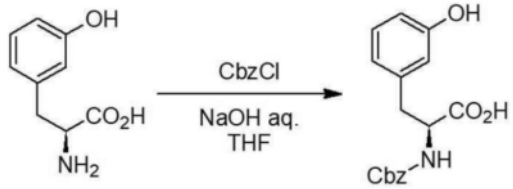
[1373] 

[1374] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物8-3(1.0eq.,211mg,BHT5.0wt%含有,0.222mmol)的THF(9.0mL)/水(9.0mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,50mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行1小时40分钟搅拌。追加THF(9.0mL),在相同温度下进行2小时搅拌后加入TFA(2.0eq.,34μL,0.444mmol),进一步在相同温度下进行2小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以淡红色无定形形式得到粗品(151.7mg)。向所得粗品中加入乙酸乙酯(约2mL),通过超声波照射粉碎后,滤取固体,减压干燥,由此以淡黄色固体形式得到化合物8的TFA盐(129.6mg,含有1.8wt%乙酸乙酯,换算收率94%,纯度98.6%)。

[1375] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ9.09(brs,1H),8.51(d,J=9.6Hz,1H),8.13(d,J=7.6Hz,1H),8.10(d,J=7.6Hz,1H),6.75-6.65(m,2H),6.54(d,J=2.0Hz,1H),4.64-4.58(m,1H),4.48(dd,J=12.8,2.8Hz,1H),4.33-4.23(m,2H),4.16(t,J=9.6Hz,1H),3.88(dd,J=7.6,4.8Hz,1H),2.95(dd,J=13.6,4.4Hz,1H),2.78(dd,J=13.6,7.6Hz,1H),2.35-2.23(m,2H),2.06-1.77(m,3H),0.85(d,J=6.8Hz,3H),0.82(d,J=6.8Hz,3H).

[1376] (实施例21:化合物13的合成)

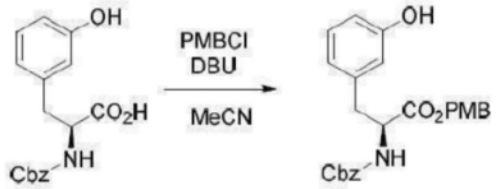
[1377] [化189]

[1378] 

L-*m*-酪氨酸 A5-1

[1379] 在氮气气氛下,向L-m-酪氨酸(10.17g,56.1mmol,1.0eq.)中加入1M氢氧化钠水溶液(56mL,56mmol,1.0eq.)。接着在冰冷却下用6分钟交替地加入CbzCl(11.01g,64.6mmol,1.15eq.)和1M氢氧化钠水溶液(65mL,65mmol,1.15eq.)。在相同温度下进行20分钟搅拌后,在室温下进行1小时30分钟搅拌,加入THF(50mL)进行20分钟搅拌。在室温下追加1M氢氧化钠水溶液(28mL,28mmol,0.5eq.)和CbzCl(1.92g,11.2mmol,0.2eq.)并进行50分钟搅拌后,再次追加CbzCl(0.96g,5.61mmol,0.1eq.),在相同温度下进行1小时15分钟搅拌。将反应液冰冷却,用2分钟加入5M氢氧化钠水溶液(3.93mL,19.6mmol,0.35eq.)和CbzCl(5.27g,30.9mmol,0.55eq.),在室温下进行30分钟搅拌。然后在室温下加入5M氢氧化钠水溶液(11.2mL,56.1mmol,1.0eq.),进行35分钟搅拌后,进一步追加5M氢氧化钠水溶液(56.1mL,281mmol,5.0eq.)并进行1小时搅拌。向反应液中加入己烷(200mL)进行1次分液洗涤后,向水层中加入6M盐酸水溶液(84mL)调节pH为1。将水层用乙酸乙酯(20mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(60mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,浓缩滤液,以白色固体形式得到A5-1(21.84g,净重:17.91g,乙酸乙酯:8.2wt%,BnOH:9.1wt%,THF:含有0.7wt%,quant.)。

[1380] [化190]

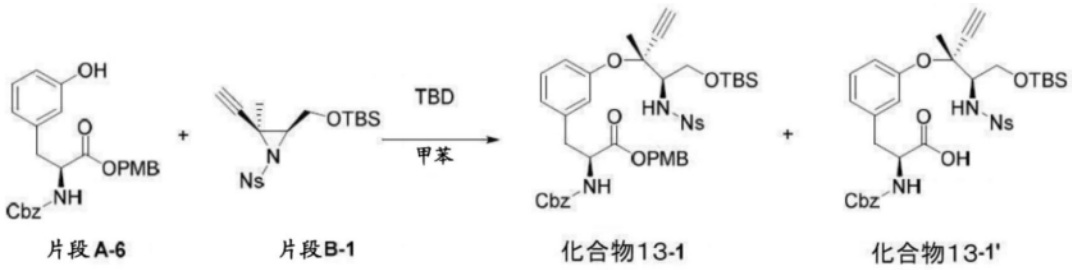
[1381] 

A5-1 片段A-6

[1382] 在氮气气氛下,在室温下向A5-1(6.58g,计算为16.9mmol,1.0eq.)的乙腈(200mL)溶液中加入DBU(2.78mL,18.6mmol,1.1eq.)和PMBCl(2.53mL,18.6mmol,1.1eq.),在外温60℃下进行20小时搅拌。追加PMBCl(461μL,3.38mmol,0.2eq.)和DBU(505μL,3.38mmol,0.2eq.),在相同温度下进行1.5小时搅拌后,将反应液放冷,加入乙酸(290μL,5.07mmol,0.3eq.)进行减压浓缩,得到粗品。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,第1次:己烷/乙酸乙酯=75/25~0/100、第2次:己烷/乙酸乙酯=75/25~0/100),以无色油状物形式得到片段A-6(5.61g,净重:5.25g,乙酸乙酯:6.3wt%,换算收率71%,L-m-酪氨酸起始的2阶段的收率)。

[1383] [化191]

[1384]

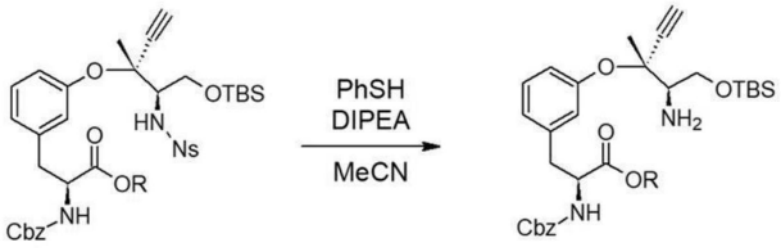


片段A-6 片段B-1 化合物13-1 化合物13-1'

[1385] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向片段A-6(1.20eq.,1.83g,含有6.3wt%乙酸乙酯,3.95mmol)和片段B-1(1.0eq.,1.35g,3.29mmol)的甲苯(36mL)溶液中加入TBD(1.20eq.,549mg,3.95mmol),在外温50℃下进行3小时左右搅拌。接着升温至外温60℃并进行2.5小时搅拌后,追加TBD(0.5eq.,229mg,1.64mmol),在相同温度下进一步进行1.5小时搅拌后放冷。向反应液中加入5%柠檬酸水溶液(27mL),用乙酸乙酯(20mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以橙色油状物形式得到粗品(3.90g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=80/20~0/100→乙酸乙酯/甲醇=60/40)。与由片段B-1(150mg)得到的化合物13-1'(201mg)合并,以橙色油状物形式得到化合物13-1和化合物13-1'的混合物(2.62g,含有少量乙酸乙酯和杂质,化合物13-1:化合物13-1'=约2:1,表观收率化合物13-1:59%,化合物13-1':30%)。

[1386] [化192]

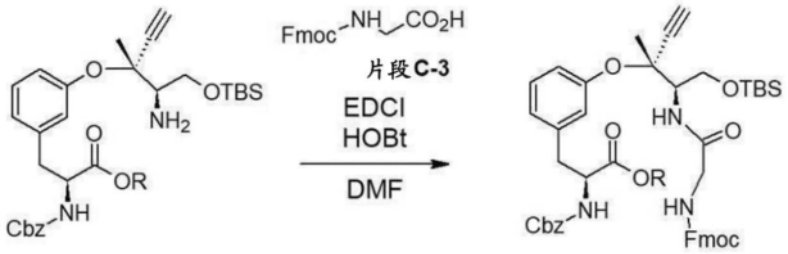
[1387]



化合物13-1:R = PMB
化合物13-1':R = H
化合物13-2:R = PMB
化合物13-2':R = H

[1388] 在氮气气氛下,在室温下向化合物13-1和化合物13-1'的混合物(2.33g,计算为化合物13-1:化合物13-1'=2:1,总计:2.89mmol)的乙腈(12mL)溶液中加入苯硫酚(3.0eq.,883μL,8.66mmol)和DIPEA(3.0eq.,1.51mL,8.66mmol),在相同温度下进行30分钟搅拌。追加苯硫酚(3.0eq.,883μL,8.66mmol)和DIPEA(3.0eq.,1.51mL,8.66mmol)并在相同温度下进一步进行2小时搅拌,然后将反应液减压浓缩,以褐色油状物形式得到粗品(4.71g)。将使用化合物13-1和化合物13-1'(300mg)同样地操作得到的粗品(261mg)与之前的粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=80/20~0/100→乙酸乙酯/甲醇=90/10~60/40),以褐色油状物形式得到化合物13-2和化合物13-2'的混合物(1.78g,含有杂质,化合物13-2:化合物13-2'=约1:1,表观收率化合物13-2:45%,化合物13-2':45%)。

[1389] [化193]

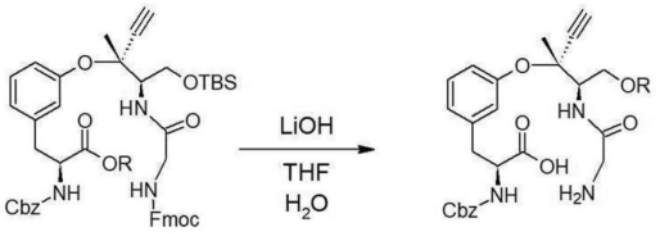
[1390] 

化合物13-2：R = PMB
化合物13-2'：R = H
化合物13-3：R = PMB
化合物13-3'：R = H

[1391] 在氮气气氛下，向N-Fmoc-L-甘氨酸(片段C-3，2.0eq.，780mg，2.62mmol)的DMF(15mL)溶液中加入EDCI(2.0eq.，503mg，2.62mmol)和HOBt·H_2O(2.0eq.，402mg，2.62mmol)，在室温下进行1小时搅拌后，加入化合物13-2和化合物13-2'的混合物(1.0eq.，790mg，计算为化合物13-2:化合物13-2'＝1:1，总计:1.31mmol)，在相同温度下进行2小时搅拌。

[1392] 将以相同条件使用化合物13-2和化合物13-2'的混合物(100mg)而得的反应液与之前的反应液合并，加入5％碳酸氢钠水溶液(50mL)，用乙酸乙酯(50mL)进行1次、用乙酸乙酯(20mL)进行1次分液提取。合并有机层，用5％柠檬酸水溶液(50mL)进行1次、用5％氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后，用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠，减压浓缩，以褐色粘物形式得到粗品(1.46g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g，己烷/乙酸乙酯＝80/20～0/100→乙酸乙酯/甲醇＝80/20)，以淡褐色粘物形式得到化合物13-3和化合物13-3'的混合物(1.28g，含有杂质，化合物13-3:化合物13-3'＝约1:1，表观收率化合物13-3:49％，化合物13-3':49％)。

[1393] [化194]

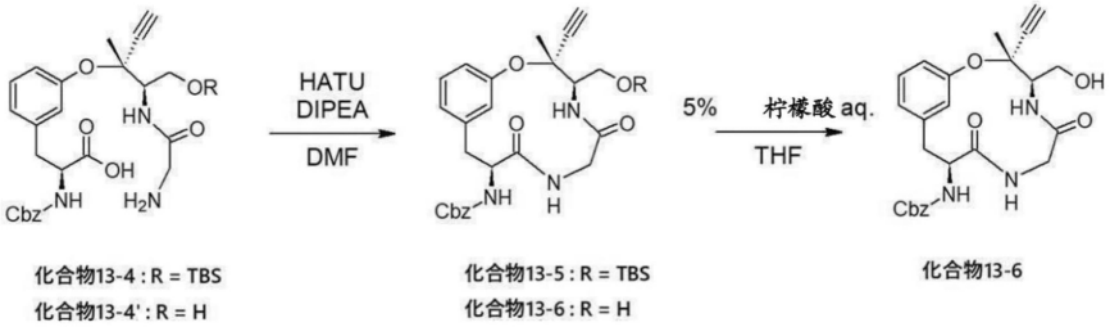
[1394] 

化合物13-3：R = PMB
化合物13-3'：R = H
化合物13-4：R = TBS
化合物13-4'：R = H

[1395] 在氮气气氛下，在室温下，向化合物13-3和化合物13-3'的混合物(1.0eq.，1.28g，计算为化合物13-3:化合物13-3'＝1:1，总计:1.45mmol)的THF(14mL)/水(7mL)混合液中加入氢氧化锂一水合物(4.0eq.，244mg，5.82mmol)。在相同温度下进行2小时搅拌后，追加氢氧化锂一水合物(2.0eq.，122mg，2.91mmol)，在相同温度下进行1小时搅拌后将反应液冰冷却，然后加入5％柠檬酸水溶液(30mL)调节pH为3。用乙酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后，合并有机层，用5％氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。合并水层后，加入氯化钠直至饱和，用THF(10mL)进行5次分液提取。合并有机层后，减压浓缩，得到包含固体的黄色油状物(2.03g)。向其中加入THF(100mL)，滤出不溶物后，减压浓缩滤液，以橙色油状物形式得到粗品(1.70g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g，乙酸乙酯/甲醇＝100/0～5/95)，以淡橙色粘物形式得到化合物13-4和化合物13-4'的混合物

(0.62g,含有杂质,化合物13-4:化合物13-4'＝约1:2,表观收率化合物13-4:27％,化合物13-4':55％)。

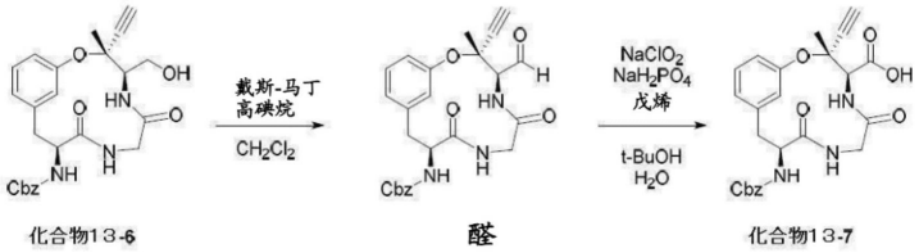
[1396] [化195]

[1397] 

[1398] 在氮气气氛下,在室温下向HATU(5.0eq.,2.26g,5.94mmol)的DMF(1190mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,2.07mL,11.88mmol)。接着,在相同温度下,用18小时加入化合物13-4和化合物13-4'的混合物(1.0eq.,0.62g,计算为化合物13-4:化合物13-4'＝1:2,总计:1.19mmol)的DMF(15mL)溶液,滴加结束后,在室温下进一步进行1小时搅拌。将反应液在浴温50℃下减压浓缩,向浓缩残渣中加入5％柠檬酸水溶液(30mL),用乙酸乙酯(50mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行4次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以褐色固体形式得到化合物13-5和化合物13-6的混合物(2.32g)。

[1399] 在氮气气氛下,在室温下向化合物13-5和化合物13-6的混合物(2.32g)的THF(10mL)溶液中加入5％柠檬酸水溶液(10mL),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(30mL)和饱和氯化钠水溶液(40mL)并进行1次分液提取,将有机层用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,然后减压浓缩,以褐色固体形式得到粗品(2.70g)。向粗品中加入乙酸乙酯,滤出不溶物后,减压浓缩滤液,将浓缩残渣进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯＝20/80～0/100→乙酸乙酯/甲醇＝85/15,第2次:反相硅胶60g,水/乙腈＝90/10～0/100),以橙色粘物形式得到化合物13-6(0.22g,含有少量的杂质和异构体、表观收率40％)。

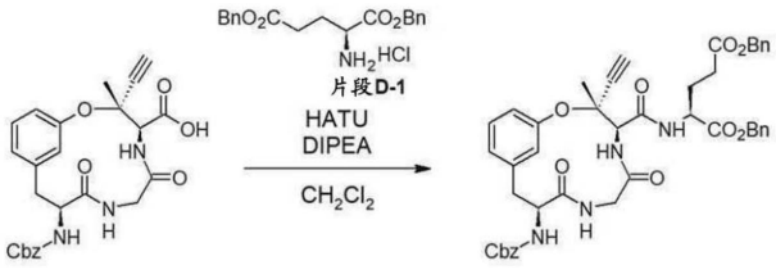
[1400] [化196]

[1401] 

[1402] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物13-6(1.0eq.,0.22g,异构体混合物,0.473mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,0.30g,0.710mmol),在室温下进行6小时搅拌。将反应液冰冷却,加入5％碳酸氢钠水溶液(10mL)和5％硫代硫酸钠水溶液(10mL),用乙酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后,合并有机层,将有机层用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,以橙色油状物形式得到醛(0.23g,含有异构体)。

[1403] 在氮气气氛下,在室温下,向醛(1.0eq.,0.23g,异构体混合物,计算为0.473mmol)的叔丁基醇(13mL)/戊烯(3.2mL)/水(3.2mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,258mg,1.66mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,241mg,2.13mmol),在相同温度下进行2.5小时搅拌。向反应液中加入水(30mL),用乙酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后,将氯化钠(10g)溶解于水层中后,进一步用THF(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以橙色油状物形式得到化合物13-7(0.30g,异构体混合物,含有杂质,quant.)。

[1404] [化197]

[1405] 

化合物13-7 化合物13-8

[1406] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物13-7(1.0eq.,0.30g,异构体混合物,计算为0.473mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,258mg,0.710mmol)的二氯甲烷(9mL)溶液中加入DIPEA(1.5eq.,124μL,0.710mmol)和HATU(1.5eq.,270mg,0.710mmol),在相同温度下进行3.5小时搅拌后,在室温下进行19.5小时搅拌。向反应液中加入5%柠檬酸水溶液(10mL),用乙酸乙酯(25mL)进行1次、用乙酸乙酯(5mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%柠檬酸水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠。减压浓缩,将以褐色粘物形式得到的粗品(0.46g)如下所述进行快速硅胶柱纯化,得到橙色油状物(80mg)。

[1407] 第1次:正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=60/40~0/100

[1408] 第2次:正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=60/40~0/100

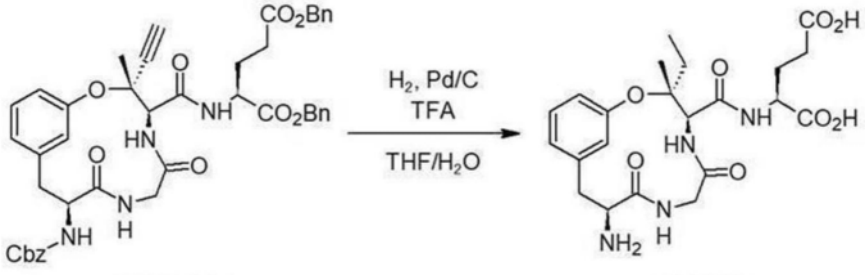
[1409] 第3次:正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=60/40~45/55

[1410] 第4次:正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=50/50~47/53

[1411] 第5次:反相硅胶60g,0.05%TFA水溶液/0.05%TFA乙腈溶液=40/60~1/99

[1412] 向所得橙色油状物中加入乙酸乙酯(20mL)和水(20mL),进行1次分液提取,将有机层用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,由此以橙色油状物形式得到化合物13-8(67mg,收率18%)。

[1413] [化198]

[1414] 

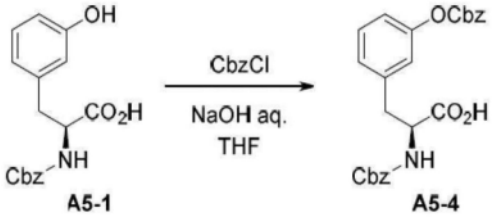
化合物13-8 化合物13

[1415] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物13-8(1.0eq.,63mg,0.08mmol)的THF(3.2mL)/水(0.32mL)混合液中加入TFA(2.0eq.,12.2μL,0.16mmol)和10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,3.2mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行24小时搅拌。追加10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,3.2mg),在相同温度下进一步进行23小时搅拌后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以淡黄色粘物形式得到粗品(73mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶60g,0.05%TFA水溶液/0.05%TFA乙腈溶液=95/5~79/21)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物13的TFA盐(20.8mg,收率54%,纯度97.1%)。

[1416] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ8.67-8.60(m,0.3H),7.66(d,J=7.6Hz,0.4H),7.29(t,J=8.0Hz,1H),7.15(s,1H),7.10-7.00(m,2H),6.82-6.68(m,0.4H),4.56(t,J=4.4Hz,1H),4.39(dd,J=8.0,4.0Hz,1H),4.21(d,J=15.6Hz,1H),4.01(dd,J=10.4,4.4Hz,1H),3.32(d,J=15.6Hz,1H),3.23(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),2.95(dd,J=13.2,10.4Hz,1H),2.47-2.34(m,2H),2.21-2.10(m,1H),2.01-1.87(m,2H),1.73-1.62(m,1H),1.39(s,3H),0.90(t,J=7.6Hz,3H).

[1417] (实施例22:化合物14的合成)

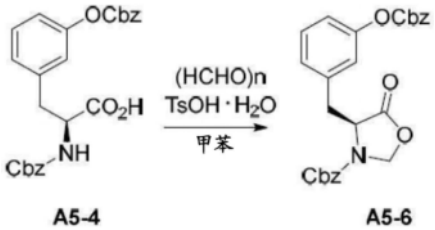
[1418] [化199]

[1419] 

A5-1 A5-4

[1420] 在氮气气氛下,向A5-1(3.00g,计算为7.71mmol,1.0eq.)的THF(6mL)溶液中加入1M氢氧化钠水溶液(16.3mL,16.3mmol,2.1eq.)。接着在冰冷却下加入CbzCl(1.20mL,8.51mmol,1.1eq.),在室温下进行20分钟搅拌。向反应液中加入水(10mL)和已烷(30mL),进行1次分液洗涤。向水层中加入2M盐酸水溶液(5mL),调节pH为1,然后用乙酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,浓缩滤液,以白色固体形式得到A5-4(3.99g,quant.)。

[1421] [化200]

[1422] 

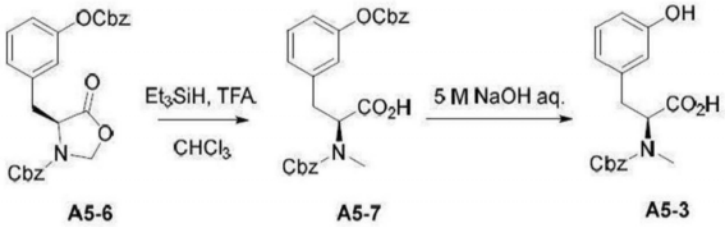
A5-4 A5-6

[1423] 在氮气气氛下,向A5-4(3.49g,计算为6.77mmol,1.0eq.)的甲苯(100mL)溶液中加入多聚甲醛(1.75g)和TsOH·H_2O(129mg,0.68mmol,0.1eq.),在外温125℃下进行1小时搅拌。将反应液放冷后,加入5%碳酸氢钠水溶液(20mL)。

[1424] 与使用A5-4(0.5g)同样地处理得到的反应液合并,用乙酸乙酯(60mL)进行1次、用乙酸乙酯(5mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗

涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,浓缩滤液,将浓缩残渣通过快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯＝85/15～0/100)进行纯化,以无色油状物形式得到A5-6(3.57g,净重:3.42g,乙酸乙酯:含有4.3wt％,换算收率96％,L-m-酪氨酸起始的3阶段的收率)。

[1425] [化201]

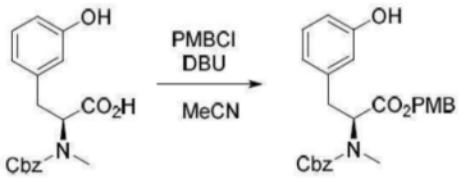
[1426] 

A5-6 A5-7 A5-3

[1427] 在氮气气氛下,在室温下向A5-6(3.50g,净重:3.35g,7.26mmol,1.0eq.)的氯仿(36mL)溶液中加入三乙基硅烷(3.63mL)。在冰冷却下加入TFA(36mL),在相同温度下进行5分钟搅拌,在室温下进行47.5小时搅拌。浓缩反应液后,将浓缩残渣(9.89g)用THF(20mL)稀释,在冰冷却下加入5M氢氧化钠水溶液(20mL),在相同温度下进行30分钟搅拌后,在室温下进行6小时搅拌。

[1428] 将使用A5-6(46mg)相同地处理得到的反应液与之前的反应液合并,加入柠檬酸(4.7g)调节pH为4,加入水(20mL),用乙酸乙酯(25mL)进行1次、用乙酸乙酯(15mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5％氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,浓缩滤液,向所得白色固体中加入甲苯,通过超声波照射粉碎后,滤取固体,减压干燥,以白色固体形式得到A5-3(2.00g,含有杂质,表观收率83％,2阶段的收率)。

[1429] [化202]

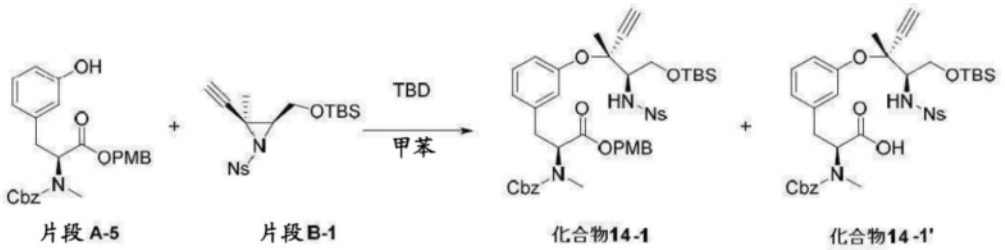
[1430] 

A5-3 片段A-5

[1431] 在氮气气氛下,在室温下向A5-3(1.75g,计算为5.31mmol,1.0eq.)的乙腈(64mL)溶液中加入DBU(872μL,5.85mmol,1.1eq.)和PMBCl(796μL,5.85mmol,1.1eq.),在外温60℃下进行16小时20分钟搅拌。追加PMBCl(145μL,1.06mmol,0.2eq.),在相同温度下进行3小时30分钟搅拌后放冷,然后加入乙酸(30μL,0.53mmol,0.1eq.)。

[1432] 将使用A5-3(0.25g)相同地处理得到的反应液与之前的反应液合并,减压浓缩。将浓缩残渣进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯＝80/20～30/70),以无色油状物形式得到片段A-5(1.67g,净重:1.59g,乙酸乙酯:4.6wt％,换算收率48％,A5-6起始的3阶段的收率)。

[1433] [化203]

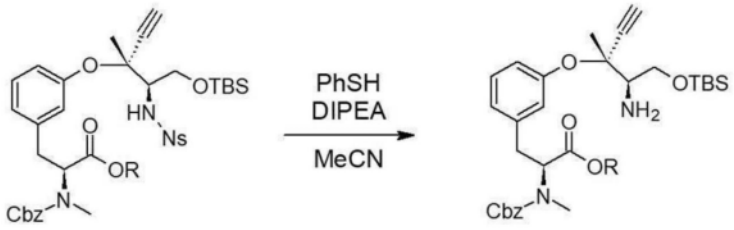
[1434] 

片段 A-5 片段B-1 化合物14-1 化合物14-1'

[1435] 在氮气气氛下,在室温下,向片段A-5(1.05eq.,1.49g,含有乙酸乙酯4.6wt%,3.16mmol)和片段B-1(1.0eq.,1.24g,3.01mmol)的甲苯(33mL)溶液中加入TBD(1.05eq.,440mg,3.16mmol),在外温50℃下进行17小时搅拌。追加TBD(0.5eq.,229mg,1.64mmol),在相同温度下进一步进行6小时20分钟搅拌,然后放冷。

[1436] 将使用片段B-1(150mg)相同地处理得到的反应液与之前的反应液合并,加入5%柠檬酸水溶液(25mL),用乙酸乙酯(40mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以橙色油状物形式得到粗品(3.86g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=75/25~0/100→乙酸乙酯/甲醇=60/40),以褐色油状物形式得到化合物14-1和化合物14-1'的混合物(2.64g,含有少量乙酸乙酯和杂质,化合物14-1:化合物14-1'=约2:1,表观收率化合物14-1:64%,化合物14-1':32%)。

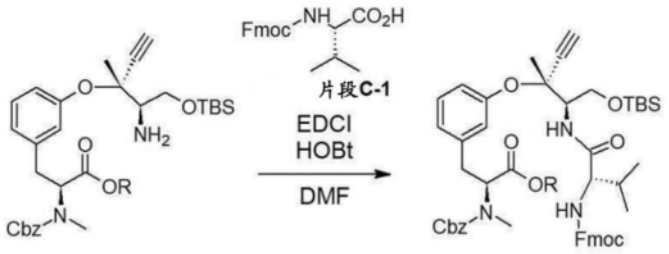
[1437] [化204]

[1438] 

化合物14-1:R = PMB
化合物14-1':R = H
化合物14-2:R = PMB
化合物14-2':R = H

[1439] 在氮气气氛下,在室温下向化合物14-1和化合物14-1'的混合物(2.64g,计算为化合物14-1:化合物14-1'=2:1,总计:3.22mmol)的乙腈(14mL)溶液中加入苯硫酚(3.0eq.,985μL,9.66mmol)和DIPEA(3.0eq.,1.68mL,9.66mmol),在相同温度下进行1小时30分钟搅拌。追加苯硫酚(3.0eq.,985μL,9.66mmol)和DIPEA(3.0eq.,1.68mL,9.66mmol),在相同温度下进一步进行3小时搅拌,然后将反应液减压浓缩,以褐色油状物形式得到粗品(5.43g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=80/20~0/100→乙酸乙酯/甲醇=90/10~60/40),以橙色油状物形式得到化合物14-2和化合物14-2'的混合物(2.02g,含有少量杂质,化合物14-2:化合物14-2'=约2:1,表观收率化合物14-2:65%,化合物14-2':33%)。

[1440] [化205]

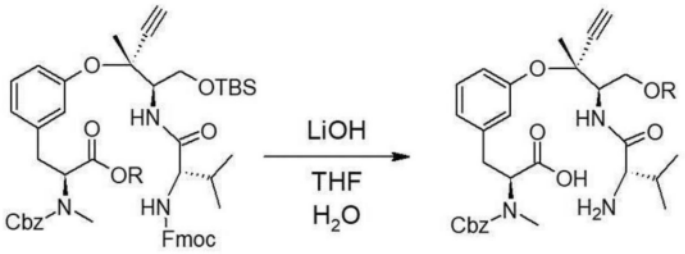
[1441] 

化合物14-2：R = PMB
化合物14-2'：R = H

化合物14-3：R = PMB
化合物14-3'：R = H

[1442] 在氮气气氛下，将N-Fmoc-L-缬氨酸（片段C-1，2.0eq.，1.08g，3.18mmol）、EDCI（2.0eq.，610mg，3.18mmol）和HOBt·H_2O（2.0eq.，487mg，3.18mmol）溶解于DMF（17mL）中，在室温下进行1小时10分钟搅拌后，加入化合物14-2和化合物14-2'的混合物（1.0eq.，1.01g，计算为化合物14-2：化合物14-2'＝2：1，总计：1.59mmol），在相同温度下进行3小时30分钟搅拌。向反应液中加入5％碳酸氢钠水溶液（50mL），用乙酸乙酯（100mL）进行1次、用乙酸乙酯（10mL）进行1次分液提取。合并有机层，用5％柠檬酸水溶液（50mL）进行1次、用5％氯化钠水溶液（50mL）进行1次分液洗涤后，用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠，减压浓缩，以橙色油状物形式得到粗品（2.08g）。将粗品进行快速硅胶柱纯化（正相硅胶50g，己烷/乙酸乙酯＝80/20～0/100→乙酸乙酯/甲醇＝80/20），以白色粘物形式得到化合物14-3和化合物14-3'的混合物（1.71g，含有杂质，化合物14-3：化合物14-3'＝约2：1，表观收率定量）。

[1443] [化206]

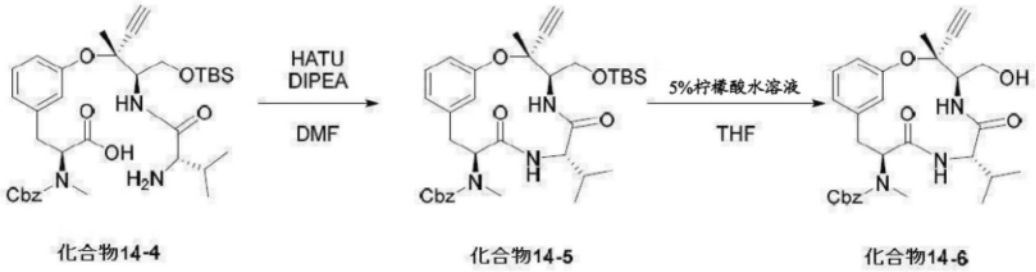
[1444] 

化合物14-3：R = PMB
化合物14-3'：R = H

化合物14-4：R = TBS
化合物14-4'：R = H

[1445] 在氮气气氛下，在室温下，向化合物14-3和化合物14-3'的混合物（1.0eq.，1.71g，计算为1.59mmol）的THF（15mL）/水（7mL）混合液中加入氢氧化锂一水合物（6.0eq.，400mg，9.54mmol），在相同温度下进行21小时搅拌。将反应液冰冷却，加入5％柠檬酸水溶液（30mL）和氯化钠（10g），用乙酸乙酯（30mL）进行1次、用乙酸乙酯（10mL）进行2次、用THF（10mL）进行2次分液提取后，合并有机层，用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠，减压浓缩，以包含固体的黄色油状物形式得到粗品（1.72g）。向其中加入THF（100mL），滤出不溶物后，减压浓缩滤液，以黄色油状物形式得到粗品（1.61g）。将粗品进行快速硅胶柱纯化（正相硅胶25g，己烷/乙酸乙酯＝20/80～0/100→乙酸乙酯/甲醇＝5/95），以白色粘物形式得到化合物14-4和化合物14-4'的混合物（0.74g，含有杂质，化合物14-4：化合物14-4'＝约1：1，表观收率化合物14-4：39％，化合物14-4'：39％）。

[1446] [化207]

[1447] 

化合物14-4 化合物14-5 化合物14-6

[1448] 在氮气气氛下,在室温下,向HATU(5.0eq.,2.36g,6.20mmol)的DMF(1225mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,2.16mL,12.40mmol)。接着,在相同温度下,用18小时加入化合物14-4和化合物14-4'的混合物(1.0eq.,0.74g,计算为化合物14-4:化合物14-4'=1:1,总计:1.24mmol)的DMF(15mL)溶液,滴加结束后,在室温下进一步进行4.5小时搅拌。将反应液在浴温50℃下减压浓缩,以褐色固体形式得到化合物14-5和化合物14-6的混合物(3.80g)。

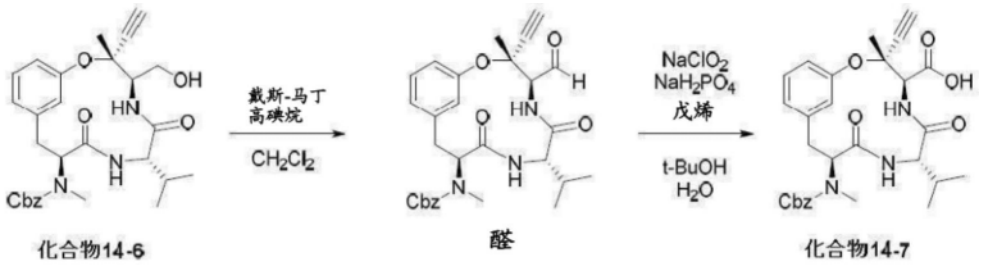
[1449] 在氮气气氛下,在室温下向化合物14-5和化合物14-6的混合物(3.80g)的THF(15mL)溶液中加入5%柠檬酸水溶液(10mL),在相同温度下进行45.5小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化钠水溶液(40mL),用乙酸乙酯(50mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠,减压浓缩,以褐色固体形式得到粗品(3.44g)。向粗品中加入乙酸乙酯,滤出不溶物,减压浓缩滤液,将浓缩残渣如下所述进行快速硅胶柱纯化,以淡黄色粘物形式得到化合物14-6(0.32g,含有少量的杂质和异构体、表观收率49%)。

[1450] 第1次:正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=65/35~0/100→乙酸乙酯/甲醇=90/10

[1451] 第2次:反相硅胶60g,水/乙腈=90/10~0/100

[1452] 第3次:反相硅胶60g,水/乙腈=90/10~0/100

[1453] [化208]

[1454] 

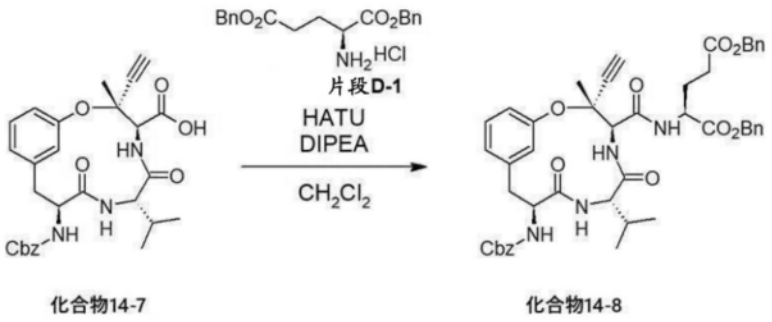
化合物14-6 醛 化合物14-7

[1455] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物14-6(1.0eq.,0.32g,异构体混合物,0.613mmol)的二氯甲烷(13mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,0.39g,0.920mmol),在室温下进行2小时30分钟搅拌。将反应液冰冷却,加入5%碳酸氢钠水溶液(10mL)和5%硫代硫酸钠水溶液(10mL),用乙酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,将有机层用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色油状物形式得到醛(0.32g,含有异构体)。

[1456] 在氮气气氛下,在室温下向醛(1.0eq.,0.32g,异构体混合物,计算为0.613mmol)的叔丁基醇(17mL)/戊烯(4.1mL)/水(4.1mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,335mg,2.15mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,312mg,2.76mmol),在相同温度下进行50分钟搅拌。向反应液中加入饱和氯化钠水溶液(30mL),用乙酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以淡黄

色粘物形式得到化合物14-7(0.34g,异构体混合物,含有杂质,化合物14-6起始的2阶段的表观收率定量)。

[1457] [化209]

[1458] 

化合物14-7 化合物14-8

[1459] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物14-7(1.0eq.,0.34g,异构体混合物,计算为0.613mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,335mg,0.920mmol)的二氯甲烷(13mL)溶液中加入DIPEA(1.5eq.,160μL,0.920mmol)和HATU(1.5eq.,350mg,0.920mmol),在相同温度下进行1小时15分钟搅拌后,在室温下进行4小时15分钟搅拌。

[1460] 向反应液中加入5%柠檬酸水溶液(15mL),用乙酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(30mL)进行1次、用5%柠檬酸水溶液(30mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠。将减压浓缩得到的红褐色油状的粗品(0.60g)如下所述进行快速硅胶柱纯化,以无色粘物形式得到化合物14-8(78mg,含有1.2wt%乙酸乙酯,换算收率15%)。

[1461] 第1次:正相硅胶25g,氯仿/乙酸乙酯=90/10~60/40

[1462] 第2次:NH_2硅胶23g,己烷/乙酸乙酯=50/50~80/20

[1463] 第3次:正相硅胶25g,氯仿/乙酸乙酯=85/15~50/50

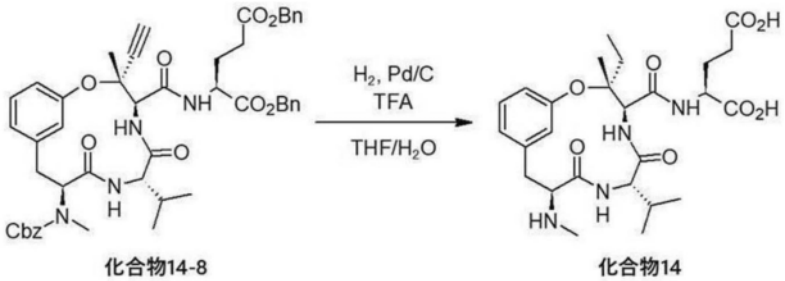
[1464] 第4次:正相硅胶25g,氯仿/乙酸乙酯=80/20~0/100

[1465] 第5次:正相硅胶25g,氯仿/乙酸乙酯=75/25~70/30

[1466] 第6次:正相硅胶10g,氯仿/乙酸乙酯=75/25~60/40

[1467] 第7次:正相硅胶10g,氯仿/乙酸乙酯=78/22~40/60

[1468] [化210]

[1469] 

化合物14-8 化合物14

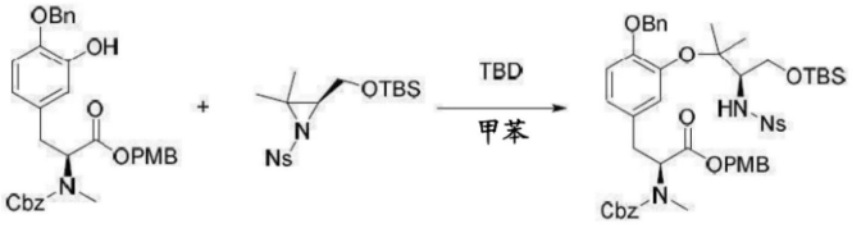
[1470] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物14-8(1.0eq.,78mg,含有乙酸乙酯1.2wt%,0.091mmol)的THF(3.9mL)/水(0.39mL)混合液中加入TFA(2.0eq.,14.0μL,0.182mmol)和10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,3.9mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行4小时搅拌。追加10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,3.9mg),在相同温度下进一步进行3小时搅拌后,通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以淡黄色粘物形式得到粗品(68mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶60g,0.05%TFA水溶液/0.05%TFA乙

腈溶液＝95/5～73/27)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物14的TFA盐(42.6mg,收率72%,纯度99.6%)。

[1471] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ8.55(d,J＝7.2Hz,0.1H),8.41(d,J＝8.0Hz,0.4H),7.24(t,J＝8.0Hz,1H),7.06(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),6.93(d,J＝8.0Hz,1H),6.61(s,1H),4.32(dd,J＝9.2,5.2Hz,1H),4.10(d,J＝10.4Hz,1H),3.87(dd,J＝10.8,5.2Hz,1H),3.21(dd,J＝12.4,5.2Hz,1H),2.84(t,J＝12.4Hz,1H),2.64(s,3H),2.43-2.25(m,2H),2.27-2.07(m,2H),1.95-1.68(m,3H),1.36(s,3H),1.00(t,J＝7.6Hz,3H),0.77(d,J＝6.8Hz,3H),0.69(d,J＝6.4Hz,3H).

[1472] (实施例23:化合物16的合成)

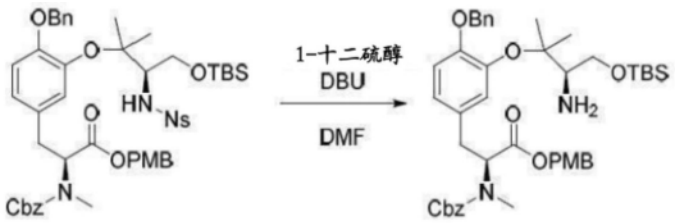
[1473] [化211]

[1474] 

片段A-2 片段B-9 化合物16-1

[1475] 在氮气气氛下,在室温下向片段A-2(1.05eq.,1.00g,乙酸乙酯1.9wt%,含有0.3wt%乙酸,1.76mmol)和片段B-9(1.0eq.,671mg,1.68mmol)的甲苯(18mL)溶液中加入TBD(1.05eq.,245mg,1.76mmol),在外温50℃下进行2小时20分钟搅拌。追加TBD(0.3eq.,70mg,0.503mmol),在相同温度下进行15.5小时搅拌后,再次追加TBD(0.2eq.,47mg,0.335mmol),在相同温度下进一步进行4小时搅拌并放冷。向反应液中加入5%柠檬酸水溶液(20mL),用乙酸乙酯(20mL)进行1次、用乙酸乙酯(5mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(1.928g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯＝80/20～0/100),以无色油状物形式得到化合物16-1和化合物16-1的脱PMB体的混合物(1.537g,含有杂质,化合物16-1:脱PMB体＝约2:1,表观收率定量)。

[1476] [化212]

[1477] 

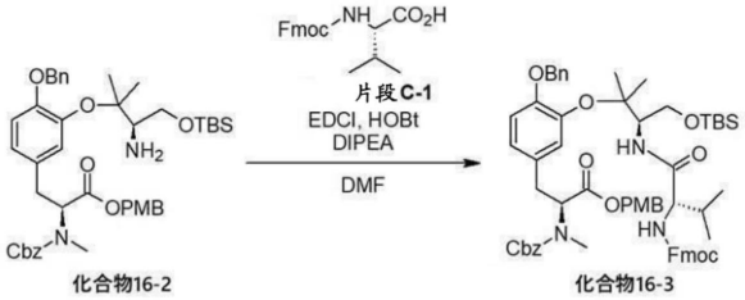
化合物16-1 化合物16-2

[1478] 在氮气气氛下,在室温下向化合物16-1和化合物16-1的脱PMB体的混合物(1.0eq.,1.53g,计算为1.67mmol)的DMF(7.65mL)溶液中加入1-十二硫醇(6.0eq.,2.38mL,10.0mmol)后,进行冰冷却,加入DBU(6.0eq.,1.50mL,10.0mmol),在室温下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(40mL)、5%柠檬酸水溶液(13.4mL)和水(100mL),进行1次分液提取。向水层中追加5%柠檬酸水溶液(1mL),以乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(50mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗

涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(3.43g)。

[1479] 将通过相同的操作由化合物16-1(219mg)得到的粗品(505mg)与之前的粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=70/30~0/100→乙酸乙酯/甲醇=60/40~20/80),以黄色油状物形式得到化合物16-2和化合物16-2的脱PMB体的混合物(1.272g,含有杂质,化合物16-2:脱PMB体=约2:1,化合物16-2:表观收率61%,脱PMB体:表观收率30%)。

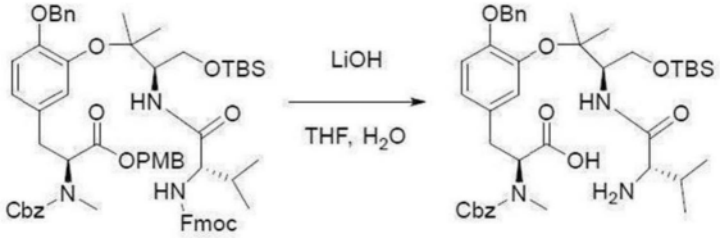
[1480] [化213]

[1481] 

化合物16-2 化合物16-3

[1482] 在氮气气氛下,将N-Fmoc-L-缬氨酸(片段C-1,2.0eq.,1.18g,3.48mmol)、EDCI(2.0eq.,667mg,3.48mmol)和HOBt·H_2O(2.0eq.,533mg,3.48mmol)溶解于DMF(20mL)中,在室温下进行1小时搅拌后,加入化合物16-2和化合物16-2的脱PMB体的混合物(1.0eq.,1.272g,计算为化合物16-2:脱PMB体=2:1,1.74mmol)的DMF(2mL)溶液,在相同温度下进行1小时50分钟搅拌。然后,升温至外温40℃进行1小时20分钟搅拌,恢复到室温进行50分钟搅拌,加入另外进行了30分钟搅拌的N-Fmoc-L-缬氨酸(片段C-1,1.0eq.,591mg,1.74mmol)、EDCI(1.0eq.,334mg,1.74mmol)和HOBt·H_2O(1.0eq.,267mg,1.74mmol)的DMF(10mL)溶液。在室温下进行30分钟搅拌后,加入DIPEA(0.2eq.,61μL,0.35mmol),在相同温度下进行20分钟搅拌后,再次加入DIPEA(0.5eq.,152μL,0.87mmol),在相同温度下进行40分钟搅拌。向反应液中加入5%碳酸氢钠水溶液(50mL),用甲苯(90mL)进行1次、用乙酸乙酯(15mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%柠檬酸水溶液(50mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(50mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以褐色粘物形式得到化合物16-3(2.94g,含有杂质,表观收率定量)。

[1483] [化214]

[1484] 

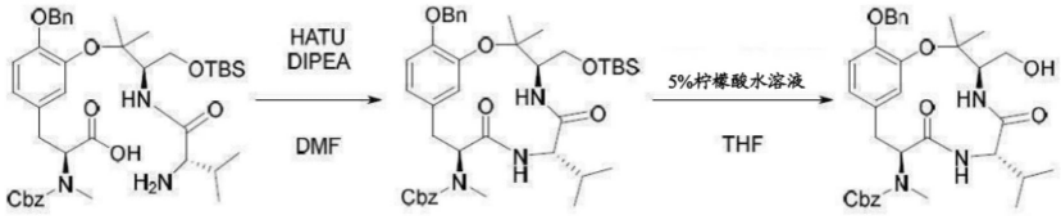
化合物16-3 化合物16-4

[1485] 在氮气气氛下,在室温下向化合物16-3(1.0eq.,2.75g,计算为1.55mmol)的THF(24mL)/水(12mL)混合液中加入氢氧化锂一水合物(10eq.,650mg,15.5mmol)。在相同温度下进行16.5小时搅拌后,将反应液冰冷却,加入5%柠檬酸水溶液(43mL)调节pH为3,将氯化钠(14g)溶解后加入乙酸乙酯(25mL)和THF(10mL)进行1次分液提取。将水层用THF(15mL)进行3次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干

燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡橙色油状物形式得到粗品(2.49g)。

[1486] 将在相同条件下由化合物16-3(0.32g)得到的粗品(0.16g)与之前的粗品合并,加入THF(50mL),滤出不溶物。减压浓缩滤液后,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯,再次滤出不溶物,减压浓缩滤液,以橙色油状物形式得到粗品(2.72g)。将粗品进行4次快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,第1次:己烷/乙酸乙酯=80/20~0/100→乙酸乙酯/甲醇=30/70,第2次:乙酸乙酯/甲醇=100/0~30/70,第3次:氯仿/甲醇=100/0~30/70,第4次:氯仿/甲醇=100/0~50/50),以淡褐色粘物形式得到化合物16-4(543mg,含有4.7wt%乙酸乙酯,片段B-9起始的4阶段的换算收率36%)和以褐色粘物形式得到化合物16-4的脱TBS体(232mg,含有3.9wt%乙酸乙酯,片段B-9起始的4阶段的换算收率18%)。

[1487] [化215]

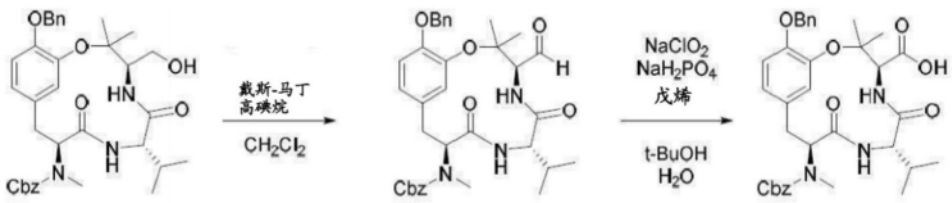
[1488] 

化合物16-4 化合物16-5 化合物16-6

[1489] 在氮气气氛下,在室温下向HATU(5.0eq.,1.31g,3.44mmol)的DMF(680mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,1.20mL,6.89mmol)。接着,在相同温度下,用16.5小时加入化合物16-4(1.0eq.,542mg,含有4.7wt%乙酸乙酯,0.689mmol)的DMF(10mL)溶液,滴加结束后,在室温下进一步进行1小时搅拌。将反应液在浴温50℃下减压浓缩,以褐色油状物形式得到化合物16-5和化合物16-6的混合物(5.749g)。

[1490] 在氮气气氛下,在外温70℃下将化合物16-5和化合物16-6的混合物(5.749g)搅拌3.5小时后,放冷至室温,加入THF(15mL)和5%柠檬酸水溶液(10mL),在相同温度下进行17小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(50mL)和水(30mL)进行1次分液提取,向水层中加入水(80mL)后用乙酸乙酯(20mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(50mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以褐色油状物形式得到粗品(0.62g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=60/40~20/80),以黄色粘物形式得到化合物16-6(164mg,含有5.4wt%乙酸乙酯,2阶段的换算收率36%)。

[1491] [化216]

[1492] 

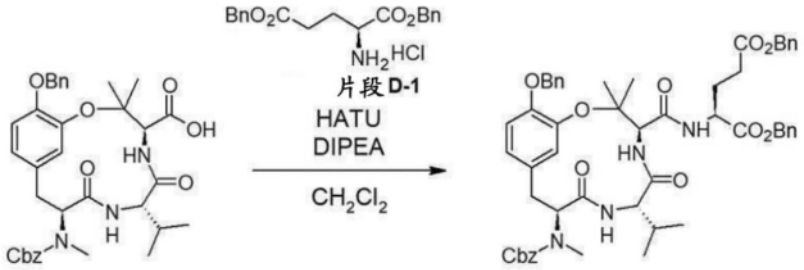
化合物16-6 醛 化合物16-7

[1493] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物16-6(1.0eq.,225mg,0.349mmol)的二氯甲烷(7mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,222mg,0.524mmol),在室温下进行1.5小时搅拌。将反应液冰冷却,加入5%碳酸氢钠水溶液(6mL)和5%硫代硫酸钠水溶液(6mL),用乙

酸乙酯(30mL)进行1次、用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色油状物形式得到醛(193mg,收率90%)。

[1494] 在氮气气氛下,在室温下向醛(1.0eq.,191mg,计算为0.349mmol)的叔丁基醇(10mL)/戊烯(2.4mL)/水(2.4mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,191mg,1.22mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,178mg,1.57mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化钠水溶液(20mL),用乙酸乙酯(20mL)进行1次、用乙酸乙酯(7mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以淡黄色粘物形式得到化合物16-7(201mg,含有2.5wt%乙酸乙酯,2阶段的换算收率89%)。

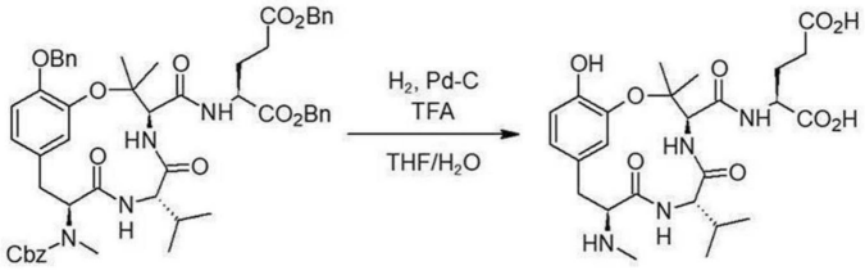
[1495] [化217]

[1496] 

化合物16-7 化合物16-8

[1497] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物16-7(1.0eq.,98mg,含有2.5wt%乙酸乙酯,0.151mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,82.5mg,0.227mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入DIPEA(1.5eq.,39.5μL,0.227mmol)和HATU(1.5eq.,86.3mg,0.227mmol),在相同温度下进行1小时搅拌后,在室温下进行3小时搅拌。在室温下追加DIPEA(1.0eq.,26.3μL,0.151mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌后,再次追加DIPEA(1.0eq.,26.3μL,0.151mmol)。在相同温度下进行17小时搅拌后,加入5%柠檬酸水溶液(15mL),用乙酸乙酯(10mL)进行1次、用乙酸乙酯(7mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5%碳酸氢钠水溶液(15mL)/5%氯化钠水溶液(15mL)混合液进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠。减压浓缩,将以黄色油状物形式得到的粗品(183mg)进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶10g,氯仿/乙酸乙酯=60/40~10/90,第2次:正相硅胶25g,氯仿/乙酸乙酯=90/10~60/40),以无色粘物形式得到化合物16-8(28mg,收率20%)。

[1498] [化218]

[1499] 

化合物16-8 化合物16

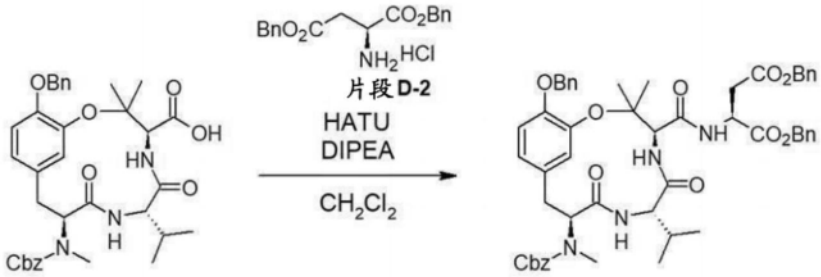
[1500] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物16-8(1.0eq.,27mg,0.029mmol)的THF(1.4mL)/水(0.14mL)混合液中加入TFA(2.0eq.,4.4μL,0.057mmol)和10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,1.4mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行2.5

小时搅拌。追加10％钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50％含水品,2.7mg),在相同温度下进一步进行20.5小时搅拌,然后通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以褐色粘物形式得到粗品(37mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,第1次:0.05％TFA水溶液/0.05％TFA乙腈溶液＝95/5～70/30,第2次:0.05％TFA水溶液/0.05％TFA乙腈溶液＝99/1～70/30)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物16的TFA盐(17.5mg,收率94％,纯度99.0％)。

[1501] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ8.80(d,J＝7.6Hz,0.3H),8.45(d,J＝8.8Hz,0.1H),8.11(d,J＝9.6Hz,0.8H),6.84(s,2H),6.76(s,1H),4.79(d,J＝9.6Hz,1H),4.34(dd,J＝9.2,4.8Hz,1H),4.03(d,J＝10.0Hz,1H),4.00(dd,J＝8.4,5.2Hz,1H),3.16(dd,J＝13.6,5.2Hz,1H),2.85(dd,J＝13.6,8.4Hz,1H),2.64(s,3H),2.44-2.28(m,2H),2.20-2.08(m,1H),1.96-1.81(m,2H),1.48(s,3H),1.47(s,3H),0.79(d,J＝6.8Hz,3H),0.70(d,J＝6.8Hz,3H).

[1502] (实施例24:化合物17的合成)

[1503] [化219]

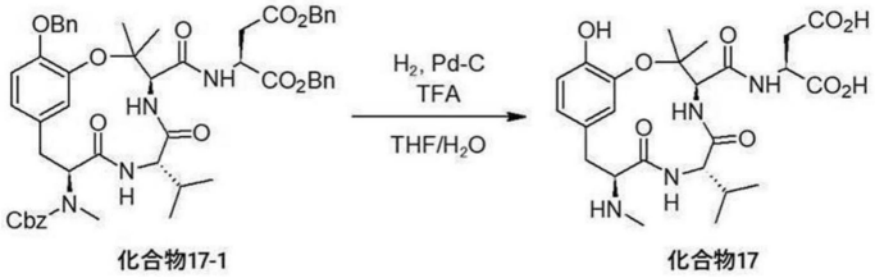
[1504] 

化合物16-7 化合物17-1

[1505] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物16-7(1.0eq.,100mg,含有2.5wt％乙酸乙酯,0.154mmol)和L-天冬氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-2,1.5eq.,81.0mg,0.232mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入DIPEA(1.5eq.,40.3μL,0.232mmol)和HATU(1.5eq.,88.0mg,0.232mmol),在相同温度下进行1小时搅拌后,在室温下进行5小时搅拌。

[1506] 在室温下追加DIPEA(2.0eq.,53.7μL,0.308mmol),在相同温度下进行17小时搅拌后,加入5％柠檬酸水溶液(15mL),用乙酸乙酯(15mL)进行1次、用乙酸乙酯(7mL)进行2次分液提取。合并有机层,用5％碳酸氢钠水溶液(15mL)进行1次、用5％氯化钠水溶液(15mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠。减压浓缩,将以黄色油状物形式得到的粗品(181mg)进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶10g,氯仿/乙酸乙酯＝90/10～50/50,第2次:正相硅胶25g,氯仿/乙酸乙酯＝90/10～67/33),以无色粘物形式得到化合物17-1(30mg,收率21％)。

[1507] [化220]

[1508] 

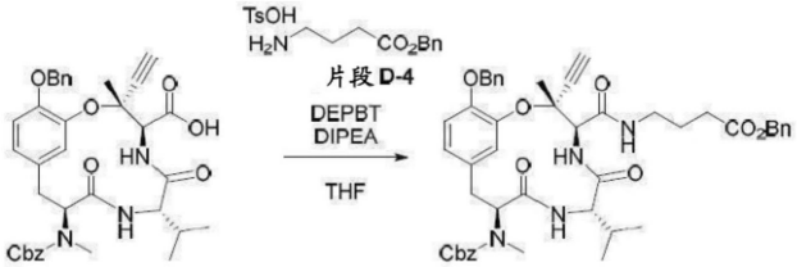
化合物17-1 化合物17

[1509] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物17-1(1.0eq.,27mg,0.029mmol)的THF(1.4mL)/水(0.14mL)混合液中加入TFA(2.0eq.,4.5μL,0.058mmol)和10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,4.1mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行19小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以褐色粘物形式得到粗品(40mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/0.05%TFA乙腈溶液=99/1~70/30)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物17的TFA盐(20.1mg,quant.,纯度99.6%)。

[1510] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.84(s,2H),6.73(s,1H),4.79(s,1H),4.63(dd,J=7.6,5.2Hz,1H),4.01(d,J=10.4Hz,1H),3.99(dd,J=8.0,5.2Hz,1H),3.15(dd,J=13.6,4.8Hz,1H),2.95-2.77(m,2H),2.63(s,3H),1.92-1.78(m,1H,1.48(s,3H),1.46(s,3H),0.78(d,J=6.4Hz,3H),0.69(d,J=6.8Hz,3H).

[1511] (实施例25:化合物18的合成)

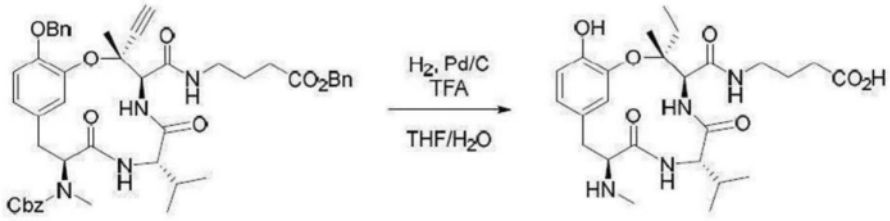
[1512] [化221]

[1513] 

化合物1-7 化合物18-1

[1514] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,66mg,0.103mmol)、4-氨基丁酸苄基酯对甲苯磺酸盐(片段D-4,1.5eq.,57mg,0.156mmol)的THF(2.64mL)溶液中加入DEPBT(1.5eq.,46mg,0.154mmol)和DIPEA(1.5eq.,53μL,0.312mmol),在相同温度下进行1小时搅拌,在室温下进行17小时搅拌。将使用化合物1-7(5mg)通过相同的操作反应得到的反应液与上述反应液合并,加入乙酸乙酯(10mL)和5%柠檬酸水溶液(10mL),进行1次分液提取后,将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩,以淡褐色粘物形式得到粗品(89mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=70/30~0/100),以白色固体形式得到化合物18-1(44mg,含有1.8wt%乙酸乙酯,换算收率48%)。

[1515] [化222]

[1516] 

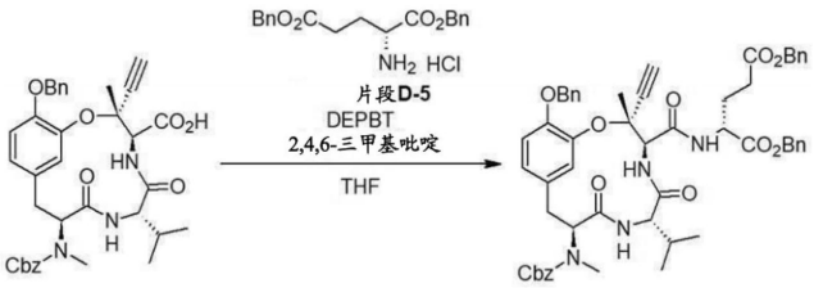
化合物18-1 化合物18

[1517] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物18-1(1.0eq.,44mg,含有1.8wt%乙酸乙酯,0.053mmol)的THF(2.2mL)/水(0.11mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,4.4mg)和TFA(5.0eq.,20μL,0.261mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行24小时搅拌。向反应液中加入THF(6.6mL)、水(0.33mL)和10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,2.2mg)并进行6小时搅拌,再次加入10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,2.2mg)进行17小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品(43mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶60g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~90/10)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物18的TFA盐(16.9mg,收率51%,纯度95.0%)。

[1518] ^{1}H—NMR(400MHz,D_2O)δ6.90—6.75(m,3H),4.04(d,J=10.0Hz,1H),3.97(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),3.21—3.12(m,3H),2.84(dd,J=13.2,9.2Hz,1H),2.65(s,3H),2.31(t,J=7.6Hz,2H),2.00—1.82(m,2H),1.75—1.67(m,2H),1.64—1.55(m,1H),1.55(s,3H),0.96(t,J=7.6Hz,3H),0.78(d,J=6.8Hz,3H),0.70(d,J=6.4Hz,3H).

[1519] (实施例26:化合物20的合成)

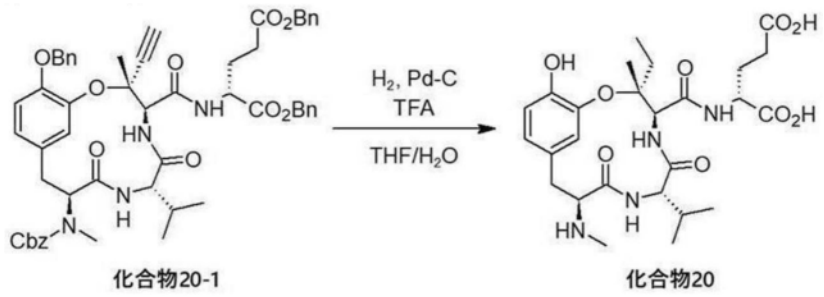
[1520] [化223]

[1521] 

化合物1-7 化合物20-1

[1522] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,123mg,0.191mmol)的THF(1mL)溶液中加入2,4,6-三甲基吡啶(1.5eq.,35.0mg,0.288mmol)、DEPBT(1.5eq.,86.6mg,0.289mmol)和D-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-5,1.5eq.,106mg,0.290mmol),在室温下进行22小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL),用水(5mL)/饱和氯化铵水溶液(5mL)混合液进行2次、用水(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(301mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶8g,己烷/乙酸乙酯=80/20~0/100、第2次:正相硅胶4g,己烷/乙酸乙酯=50/50),以淡白色液体形式得到化合物20-1(28.1mg,收率15%)。

[1523] [化224]

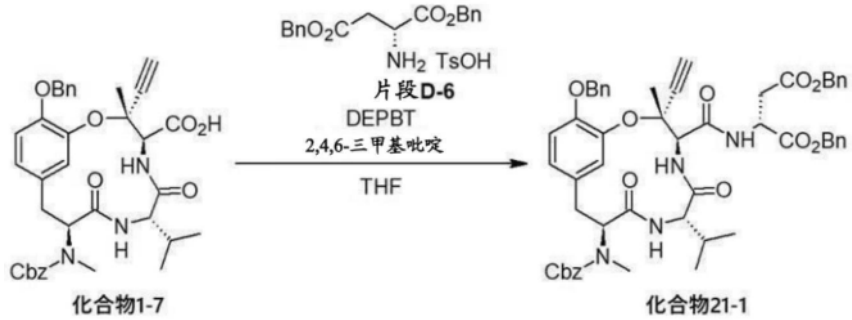
[1524] 

[1525] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物20-1(1.0eq.,28mg,0.029mmol)的THF(840μL)/水(42μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.5mg)和TFA(5.0eq.,11.3μL,0.148mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行6.5小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,将滤液减压浓缩,得到粗品(24.8mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~90/10)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物20的TFA盐(13.4mg,收率68%,纯度94.3%)。

[1526] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.93-6.82(m,3H),4.88(s,1H),4.29(dd,J=9.2,5.2Hz,1H),4.09(d,J=10.0Hz,1H),4.04(dd,J=8.8,5.2Hz,1H),3.23(dd,J=13.6,4.8Hz,1H),2.89(dd,J=13.2,8.8Hz,1H),2.70(s,3H),2.51-2.46(m,2H),2.22-2.13(m,1H),2.05-1.87(m,3H),1.72-1.63(m,1H),1.55(s,3H),1.05(t,J=7.2Hz,3H),0.84(d,J=7.2Hz,3H),0.76(d,J=6.8Hz,3H).

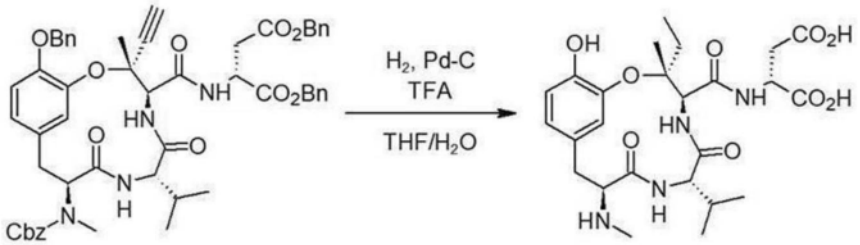
[1527] (实施例27:化合物21的合成)

[1528] [化225]

[1529] 

[1530] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-7(1.0eq.,207mg,0.322mmol)的THF(3.2mL)溶液中加入2,4,6-三甲基吡啶(2.8eq.,110mg,0.911mmol)、DEPBT(1.5eq.,145mg,0.483mmol)和D-天冬氨酸二苄基酯对甲苯磺酸盐(片段D-6,1.5eq.,236mg,0.486mmol),在室温下进行20小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(15mL),用水(5mL)/饱和氯化铵水溶液(5mL)混合液进行2次、用水(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行2次分液洗涤。将有机层用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸镁干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(438mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶8g,己烷/乙酸乙酯=75/25~0/100、第2次:正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=67/23~50/50),以淡白色液体形式得到化合物21-1(32.4mg,收率11%)。

[1531] [化226]

[1532] 

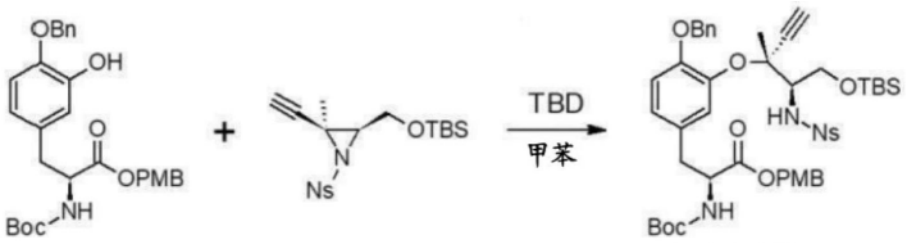
化合物21-1 化合物21

[1533] 通过与化合物20的合成相同地进行反应,由化合物21-1得到化合物21的TFA盐(12.1mg,收率58%,纯度95.2%)。

[1534] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.92-6.82(m,3H),4.74-4.70(m,1H),4.09(d,J=10.0Hz,1H),4.04(dd,J=8.8,4.8Hz,1H),3.22(dd,J=13.6,4.8Hz,1H),3.00(dd,J=17.2,4.8Hz,1H),2.93-2.83(m,2H),2.70(s,3H),1.98-1.87(m,2H),1.72-1.63(m,1H),1.54(s,3H),1.02(t,J=7.2Hz,3H),0.84(d,J=6.4Hz,3H),0.76(d,J=6.4Hz,3H).

[1535] (实施例28:化合物23的合成)

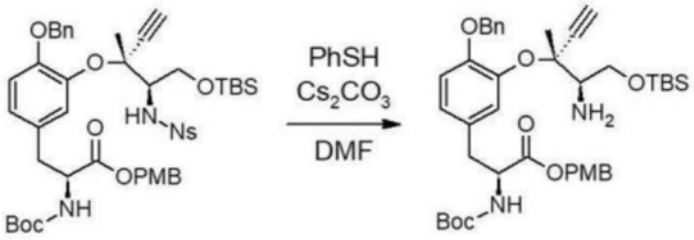
[1536] [化227]

[1537] 

片段A-3' 片段B-1 化合物23-1

[1538] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向片段A-3'(1.0eq.,3.46g,包含约30%的A3'-4的PMB酯体,计算为4.78mmol)和片段B-1(1.3eq.2.52g,6.14mmol)的甲苯(50mL)溶液中加入TBD(1.3eq.,853mg,6.13mmol),在室温下进行16小时搅拌。通过减压浓缩馏去甲苯,以茶褐色无定形形式得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=5/1~1/1),以黄色粘物形式得到化合物23-1(4.02g,包含杂质,表观收率92%)。

[1539] [化228]

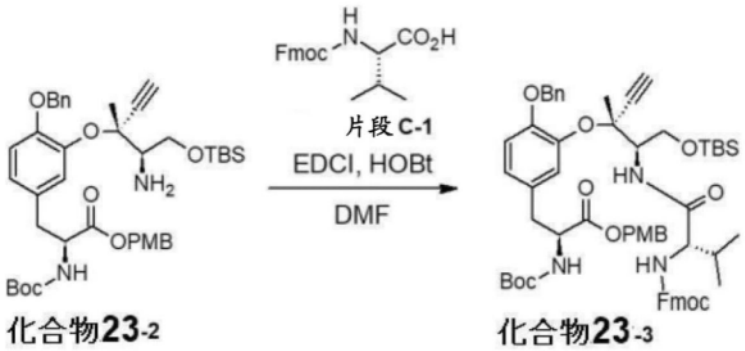
[1540] 

化合物23-1 化合物23-2

[1541] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物23-1(1.0eq.,4.02g,4.37mmol)的DMF(40mL)溶液中加入碳酸铯(1.5eq.,2.33g,6.61mmol)和苯硫酚(1.5eq.,650μL,6.37mmol),在室温下进行3小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(40mL),用已烷(12.5mL)/乙酸乙酯(37.5mL)混合液进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤后,加入硫酸镁进行干燥。滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶70g,己烷/乙酸乙酯=5/1~2/1),以淡黄色粘物

形式得到化合物23-2(2.70g,收率84%)。

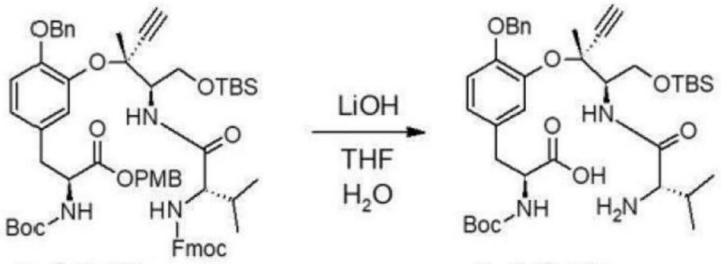
[1542] [化229]

[1543] 

化合物23-2 化合物23-3

[1544] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物23-2(1.0eq.,2.70g,3.68mmol)的DMF(40mL)溶液中加入EDCI(1.2eq.,867mg,4.52mmol)、HOBt·H_2O(1.2eq.,679mg,4.43mmol)和N-Fmoc-L-Val(1.2eq.,1.52g,4.47mmol),在室温下进行3小时搅拌。在反应液中加入水(40mL),用已烷(12.5mL)/乙酸乙酯(37.5mL)混合液进行3次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物23-3(4.34g,粗收率112%)。

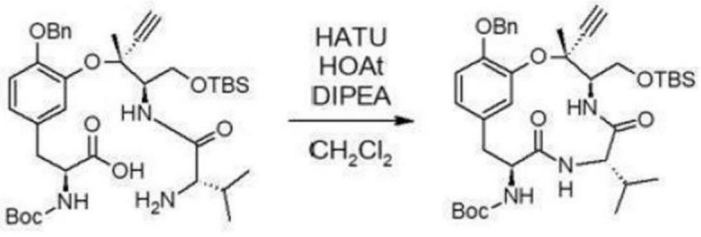
[1545] [化230]

[1546] 

化合物23-3 化合物23-4

[1547] 在室温下,向化合物23-3(1.0eq.,4.34g,3.68mmol)的THF(24mL)/水(12mL)混合液中加入氢氧化锂(4.0eq.,353mg,14.72mmol),在室温下进行4小时搅拌。在冰冷却下,向反应液中加入2N盐酸水溶液调节pH为7,用乙酸乙酯(20mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(3.81g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶70g,乙酸乙酯/甲醇=1/0~3/1),以白色无定形形式得到化合物23-4(1.84g,2阶段的收率70%)。

[1548] [化231]

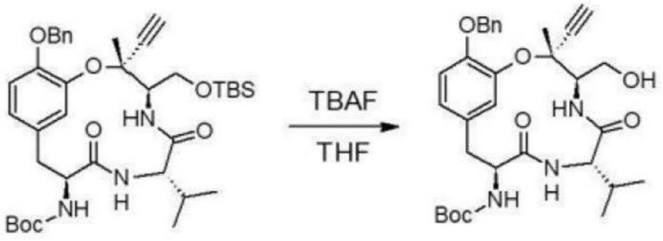
[1549] 

化合物23-4 化合物23-5

[1550] 将化合物23-4(1.0eq.,796mg,1.12mmol)的二氯甲烷(110mL)溶液在室温下用19

小时以约100μL/min滴加至HATU(5.0eq.,2.12g,5.57mmol)、HOAt(5.0eq.,2764mg,5.61mmol)和DIPEA(5.0.eq,950μL,5.59mmol)的二氯甲烷(560mL)溶液中后,在室温下进行23小时搅拌。将反应液减压浓缩,馏去二氯甲烷后,加入乙酸乙酯(30mL),用饱和氯化铵水溶液(30mL)进行2次、用水(30mL)进行1次、用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将饱和氯化铵水溶液的水层与饱和碳酸氢钠水溶液的水层分别用乙酸乙酯(20mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶色无定形形式得到粗品(1.04g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1),以白色无定形形式得到化合物23-5(598mg,收率77%)。

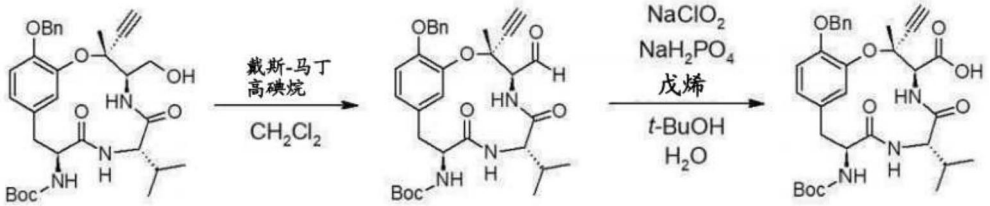
[1551] [化232]

[1552] 

化合物23-5 化合物23-6

[1553] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物23-5(1.0eq.,598mg,861μmol)的THF(10mL)溶液中加入TBAF(1M THF中,1.5eq.,1.3mL,1.30mmol),在室温下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(747mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/丙酮=1/1~1/10),得到白色固体(482mg)。将所得白色固体进一步使用己烷/乙酸乙酯(1/1)混合液进行重结晶,由此除去杂质,得到化合物23-6(259mg,收率52%)。

[1554] [化233]

[1555] 

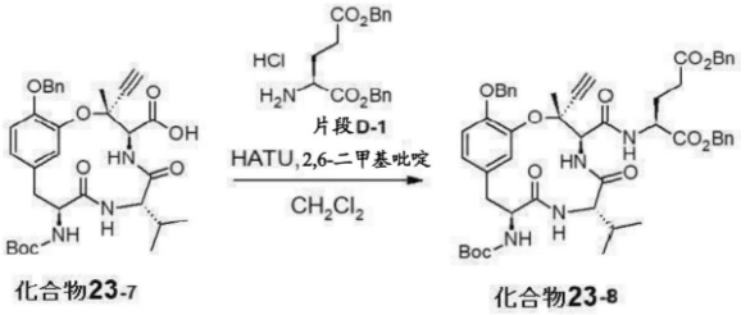
化合物23-6 醛 化合物23-7

[1556] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物23-6(1.0eq.,256mg,442μmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,284mg,670μmol),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入10%亚硫酸钠水溶液(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(5mL),用二氯甲烷(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到醛(267mg、粗收率104%)。

[1557] 在室温下,向醛(1.0eq.,267mg,计算为442μmol)的叔丁基醇(3mL)/戊烯(1mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,238mg,1.53mmol)和80%亚氯酸钠(4.6eq.,

228mg,2.02mmol)的水(1mL)溶液,在室温下进行30分钟搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(5mL),用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥。将硫酸镁滤出后,减压浓缩,得到粗品(273mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,氯仿/甲醇=100/1～30/1),以白色无定形形式得到化合物23-7(218mg,2阶段的收率83%)。

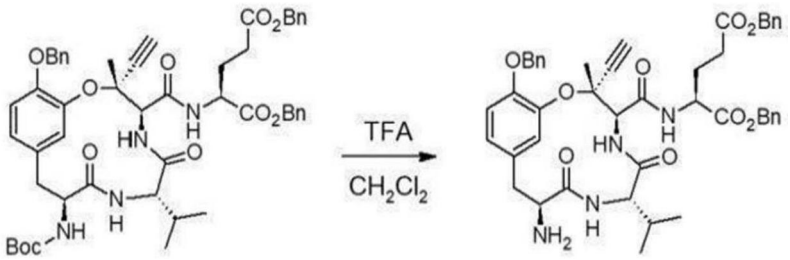
[1558] [化234]

[1559] 

化合物23-7 化合物23-8

[1560] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物23-7(1.0eq.,211mg,356μmol)的二氯甲烷(4mL)溶液中加入2,6-二甲基吡啶(1.1eq.,45μL,386μmol)、HATU(1.1eq.,151mg,397μmol)和L-谷氨酸苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.1eq.,144mg,395μmol),在冰冷却下进行2小时搅拌。追加2,6-二甲基吡啶(0.24eq.,10μL,86μmol)、HATU(0.5eq.,70mg,184μmol)和L-谷氨酸苄基酯盐酸盐(片段D-1,0.5eq.,66mg,180μmol),在冰冷却下进行2小时搅拌后,在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(4mL),进行1次分液洗涤。然后,将水层用乙酸乙酯(5mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(443mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶13g,己烷/乙酸乙酯=70/30～30/70、第2次:正相硅胶7g,己烷/乙酸乙酯=3/1～1/3),以白色无定形形式得到化合物23-8(32mg,收率10%)。

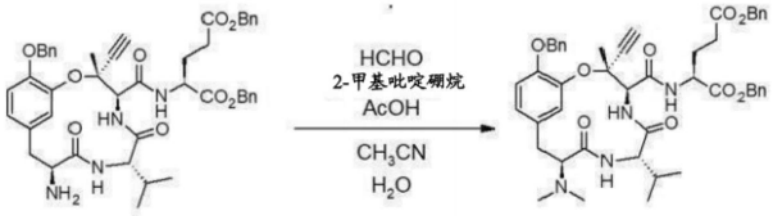
[1561] [化235]

[1562] 

化合物23-8 化合物23-9

[1563] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物23-8(1.0eq.,28mg,31μmol)的二氯甲烷(500μL)溶液中加入TFA(10.5eq.,25μL,327μmol),在室温下进行1小时搅拌。在冰冷却下追加TFA(31.5eq.,75μL,980μmol),在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(5mL),用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到化合物23-9(26mg、粗收率105%)。

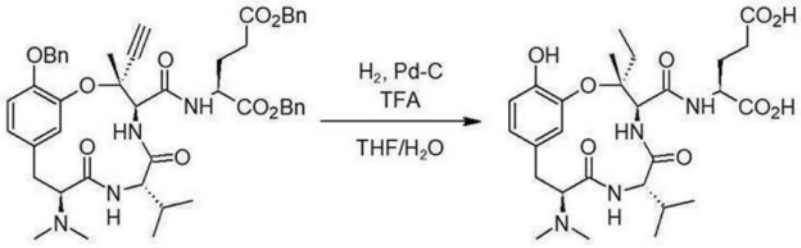
[1564] [化236]

[1565] 

化合物23-9 化合物23-10

[1566] 在室温下,向化合物23-9(1.0eq.,26mg,计算为31μmol)的乙腈(600μL)/水(300μL)混合液中加入37%甲醛水溶液(9.9eq.,25μL,308μmol)和乙酸(2.8eq.,5μL,87μmol),在室温下进行30分钟搅拌。接着,在冰冷却下,加入2-甲基吡啶硼烷(3.0eq.,10mg,94μmol),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(5mL),用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(29mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,氯仿/甲醇=50/1~20/1),以白色无定形形式得到化合物23-9(13mg,2阶段的收率50%)。

[1567] [化237]

[1568] 

化合物23-10 化合物23

[1569] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物23-10(1.0eq.,12mg,0.014mmol)的THF(2.4mL)/水(120μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,1.2mg)和TFA(5.0eq.,5.5μL,0.072mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行16小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,向滤液中加入5%碳酸氢钠水溶液(2mL),用乙酸乙酯(2mL)进行2次分液提取。将有机层用5%氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,回收化合物23-10(12mg)。

[1570] (再反应)

[1571] 在氮气气氛下,向回收的化合物23-10(12mg)的THF(2.4mL)/水(120μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,1.2mg)和TFA(5.0eq.,5.5μL,0.072mmol),对体系内进行氢置换后,一边追加催化剂,一边在室温下进行74小时搅拌。追加催化剂的时间(表示从再反应的添加起的经过时间)和追加量如下所示。

时间（h）	催化剂的追加量（mg）
1.5	0.7
4.5	0.7
20	0.6
24.5	0.6
27	0.6
29	0.6
44	1.2
52.5	1.2
69	1.2
72	1.2

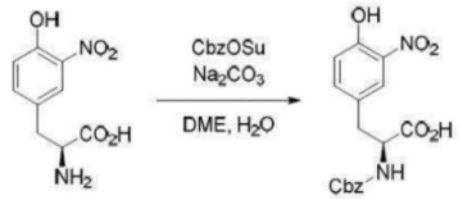
[1572]

[1573] 通过硅藻土过滤滤出催化剂后,减压浓缩滤液,进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~90/10)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物23的TFA盐(5.1mg,收率52%,纯度93.4%)。

[1574] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.93-6.88(m,3H),4.35(dd,J=13.2,4.8Hz,1H),4.04(d,J=10.0Hz,1H),3.93(dd,J=11.6,5.2Hz,1H),3.40(dd,J=12.4,5.2Hz,1H),2.97(brs,6H),2.80(t,J=12.0Hz,1H),2.48-2.32(m,2H),2.21-2.13(m,1H),2.10-2.01(m,1H),1.98-1.89(m,1H),1.88-1.78(m,1H),1.66(s,3H),1.65-1.58(m,1H),1.04(t,J=7.2Hz,3H),0.81(d,J=6.8Hz,3H),0.72(d,J=6.4Hz,3H).

[1575] (实施例29:化合物22的合成)

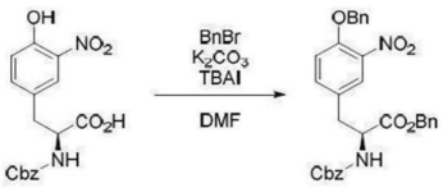
[1576] [化238]

[1577] 

3-硝基-L-酪氨酸 A8-4

[1578] 在氮气气氛下,在室温下,向3-硝基-L-酪氨酸(1.0eq.,5.11g,22.59mmol)的DME(200mL)/水(220mL)混合液中加入10%碳酸钠水溶液(1.1eq.,26.34g,24.85mmol)和CbzOSu(1.1eq.,6.19g,24.84mmol)的DME(20mL)溶液,在相同温度下进行2小时搅拌。将DME减压馏去后,向残渣中加入1M盐酸水溶液(52mL)调节pH为2~3,滤取析出的固体。水洗固体后,减压干燥,以黄土色固体形式得到A8-4(8.61g,含有杂质,quant.)。

[1579] [化239]

[1580] 

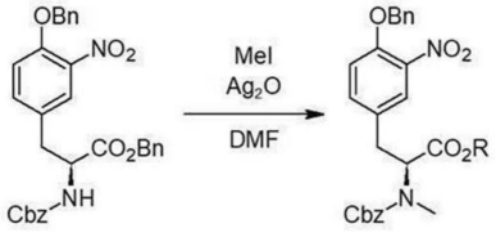
A8-4 A8-5

[1581] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向A8-4(1.0eq.,8.61g,含有杂质,计算为22.59mmol)

的DMF(45mL)溶液中加入碳酸钾(2.2eq.,6.87g,49.70mmol)、BnBr(2.2eq.,8.50g,49.70mmol)和TBAI(0.1eq.,834mg,2.26mmol),在室温下进行2小时搅拌,在外温30℃下进行1.5小时搅拌。

[1582] 将使用A8-4(322mg)处理得到的反应液与之前的反应液を合并,加入水(90mL),用乙酸乙酯(80mL)进行1次、用乙酸乙酯(25mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,将所得褐色油状的粗品(15.24g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=80/20~50/50),以淡橙色固体形式得到A8-5(12.33g,含有0.7wt%N-羟基琥珀酰亚胺,3-硝基-L-酪氨酸起始的2阶段的换算收率97%)。

[1583] [化240]

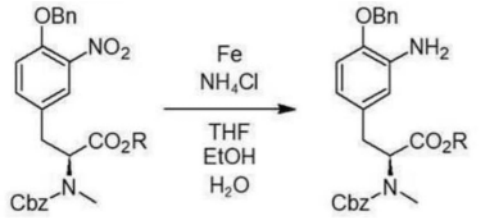
[1584] 

A8-5 A8-6 : R = Bn
A8'-1 : R = Me

[1585] 在氮气气氛下,向A8-5(1.0eq.,2.00g,含有0.7wt%的N-羟基琥珀酰亚胺,3.67mmol)的DMF(16mL)溶液中加入氧化银(I)(2.0eq.,1.70g,7.34mmol)和碘甲烷(2.4eq.,1.24g,8.74mmol),在微波照射下(80℃)进行25分钟搅拌。

[1586] 将使用A8-5(9.01g)相同地进行处理而得的反应液与之前的反应液合并,通过硅藻土过滤滤出不溶物。将残渣用乙酸乙酯(250mL)洗涤后,将滤液用5%硫代硫酸钠水溶液(200mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(200mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,得到橙色粘物。将该橙色粘物溶解于甲苯(100mL),用水(100mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(200mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后进行减压浓缩,以橙色粘物形式得到A8-6和A8'-1的混合物(4:1,10.91g,含有1.3wt%甲苯,换算收率97%)。

[1587] [化241]

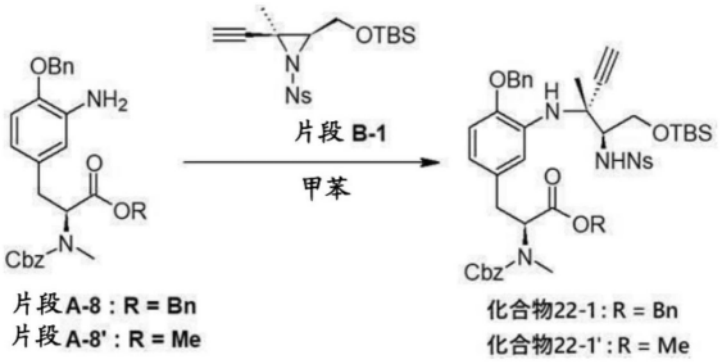
[1588] 

A8-6 : R = Bn
A8'-1 : R = Me
片段 A-8 : R = Bn
片段 A-8' : R = Me

[1589] 在氮气气氛下,向A8-6和A8'-1的混合物(4:1,1.0eq.,10.91g,含有1.3wt%甲苯,19.42mmol)的THF(77mL)/乙醇(77mL)/水(16mL)混合液中加入铁粉(5.0eq.,5.42g,97.08mmol)和氯化铵(2.5eq.,2.60g,48.61mmol),在外温75℃下进行4.5小时搅拌。将反应液放冷至室温后,通过硅藻土过滤滤出不溶物,将残渣用乙酸乙酯(200mL)和水(200mL)洗涤。回收滤液的有机层,用5%氯化钠水溶液(200mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出

硫酸钠后进行减压浓缩,以黄褐色粘物形式得到片段A-8和片段A-8'的混合物(4:1,10.16g,含有0.3wt%乙酸乙酯,换算收率99%)。

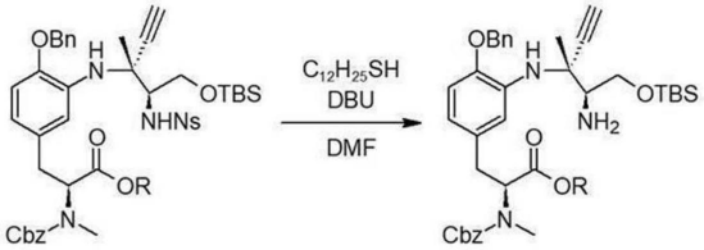
[1590] [化242]

[1591] 

片段A-8:R = Bn
片段A-8':R = Me
化合物22-1:R = Bn
化合物22-1':R = Me

[1592] 在氮气气氛下,将片段A-8和片段A-8'的混合物(4:1,2.0eq.,5.15g,含有0.3wt%乙酸乙酯,9.79mmol)和片段B-1(1.0eq.,2.01g,4.90mmol)的甲苯(49mL)溶液在外温50℃下进行19.5小时搅拌。减压浓缩反应液,以淡褐色粘物形式得到化合物22-1和化合物22-1'的混合物(7.45g,quant.)。

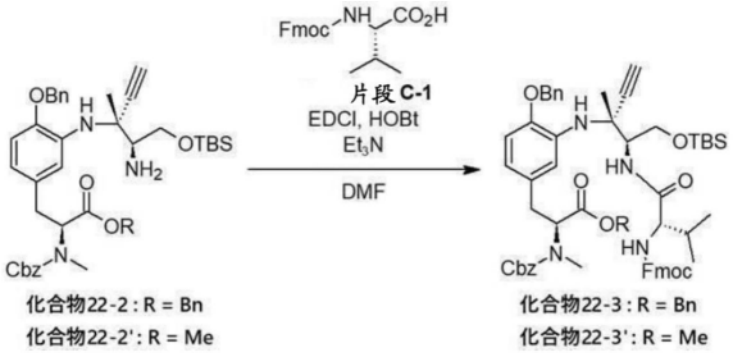
[1593] [化243]

[1594] 

化合物22-1:R = Bn
化合物22-1':R = Me
化合物22-2:R = Bn
化合物22-2':R = Me

[1595] 在氮气气氛下,在室温下向化合物22-1和化合物22-1'的混合物(1.0eq.,7.45g,计算为4.90mmol)的DMF(37mL)溶液中加入1-十二硫醇(9.0eq.,8.93g,44.12mmol)和DBU(9.0eq.,6.71g,44.08mmol),在相同温度下进行3.5小时搅拌。向反应液中加入甲苯(80mL),用5%柠檬酸水溶液(80mL)进行2次分液洗涤,向有机层中加入乙酸乙酯(80mL),用5%碳酸氢钠水溶液(80mL)/饱和氯化钠水溶液(80mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(80mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,将所得黄色油状的粗品(16.37g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=90/10~50/50),以淡橙色粘物形式得到化合物22-2和化合物22-2'的混合物(5.20g,含有片段A-8和乙酸乙酯,quant.)。

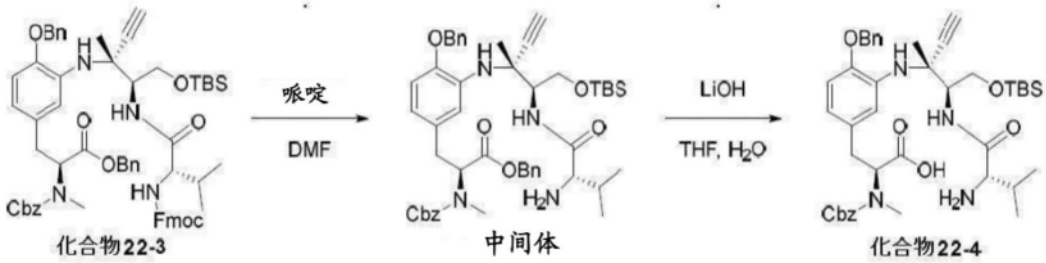
[1596] [化244]

[1597] 

化合物22-2：R = Bn
化合物22-2'：R = Me
化合物22-3：R = Bn
化合物22-3'：R = Me

[1598] 在氮气气氛下,向化合物22-2和化合物22-2'的混合物(1.0eq.,4.68g,含有片段A-8和乙酸乙酯,计算为4.41mmol)的DMF(44mL)溶液中加入N-Fmoc-L-缬氨酸(片段C-1,1.1eq.,1.65g,4.86mmol)、EDCI(1.1eq.,0.93g,4.85mmol)、HOBt·H_2O(1.1eq.,0.74g,4.83mmol)和三乙基胺(1.5eq.,0.67g,6.62mmol),在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入甲苯(90mL),用5%柠檬酸水溶液(90mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(50mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色粘物形式得到粗品(6.76g)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=92/8~34/66,第2次:正相硅胶50g,己烷/乙酸乙酯=80/20),以白色无定形形式得到化合物22-3(2.50g,含有1.1wt%乙酸乙酯,片段B-1起始的3阶段的换算收率47%)。

[1599] [化245]

[1600] 

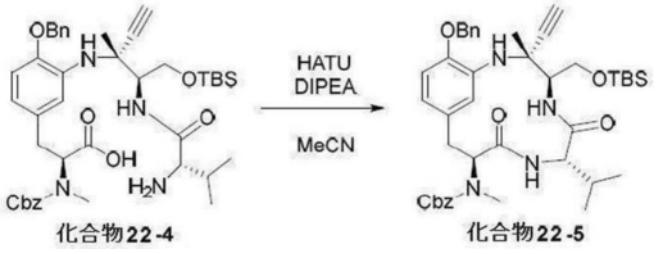
化合物22-3
中间体
化合物22-4

[1601] 在氮气气氛下,向化合物22-3(1.0eq.,2.50g,含有1.1wt%乙酸乙酯,2.31mmol)的DMF(25mL)溶液中加入哌啶(1.25mL),在室温下进行1小时搅拌。冰冷却反应液,加入5%柠檬酸水溶液(50mL),用甲苯(50mL)进行1次分液提取。将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(50mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(50mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,将所得粗品(2.61g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以黄色粘物形式得到中间体(1.93g,含有4.0wt%乙酸乙酯,换算收率95%)。

[1602] 在氮气气氛下,向中间体(1.0eq.,1.93g,含有4.0wt%乙酸乙酯,2.18mmol)的THF(19mL)/水(9.5mL)混合液中加入氢氧化锂一水合物(2.0eq.,0.18g,4.29mmol),在室温下进行3小时搅拌。将反应液冰冷却,加入5%柠檬酸水溶液(30mL),用乙酸乙酯(30mL)进行1次分液提取。将有机层用5%氯化钠水溶液(30mL)进行2次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,得到淡黄色无定形的粗品(2.03g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,乙酸乙酯/甲醇=100/0~80/20),得到淡黄色无定形(1.78g)。将该淡黄色无定形溶解于乙酸乙酯(20mL)中,用5%氯化钠水溶液(20mL)进行2次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤

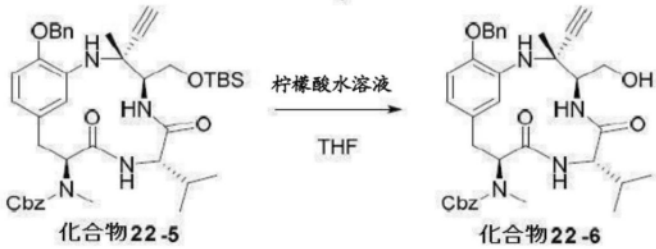
出硫酸钠,减压浓缩,得到粗品的淡黄色无定形的化合物22-4(1.72g,含有乙酸乙酯4.2wt%,乙酸0.2wt%,换算收率99%)。

[1603] [化246]

[1604] 

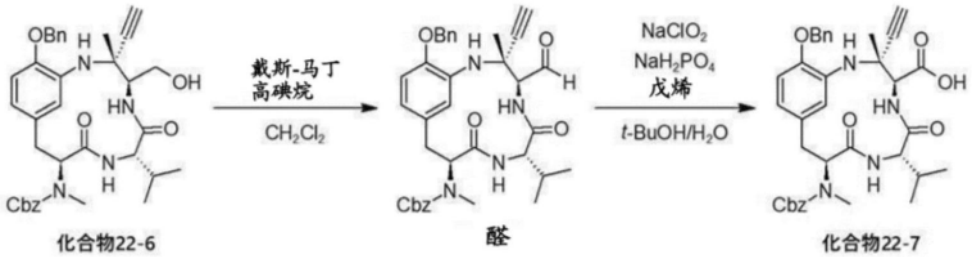
[1605] 在氮气气氛下,在室温下向HATU(5.0eq.,4.12g,10.84mmol)的乙腈(2150mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,2.80g,21.67mmol)。接着,在相同温度下,用44小时加入化合物22-4(1.0eq.,1.72g,含有乙酸乙酯4.2wt%,乙酸0.2wt%,2.17mmol)的乙腈(11.5mL)/THF(11.5mL)溶液,滴加结束后,在室温下进一步进行1小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯(20mL),滤出不溶物。将滤液用5%柠檬酸水溶液(20mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以褐色无定形形式得到粗品(2.50g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=80/20),以白色无定形形式得到化合物22-5(439mg,含有0.4wt%乙酸乙酯,换算收率27%)。

[1606] [化247]

[1607] 

[1608] 在氮气气氛下,向化合物22-5(1.0eq.,364mg,0.488mmol)的THF(1.08mL)/水(1.08mL)混合液中加入柠檬酸(10.0eq.,939mg,4.89mmol),在室温下进行18.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)和水(20mL)进行1次分液提取,将有机层用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩,得到淡黄色粘物的粗品(371mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以白色固体形式得到化合物22-6(285mg,含有3.0wt%乙酸乙酯,换算收率90%)。

[1609] [化248]

[1610] 

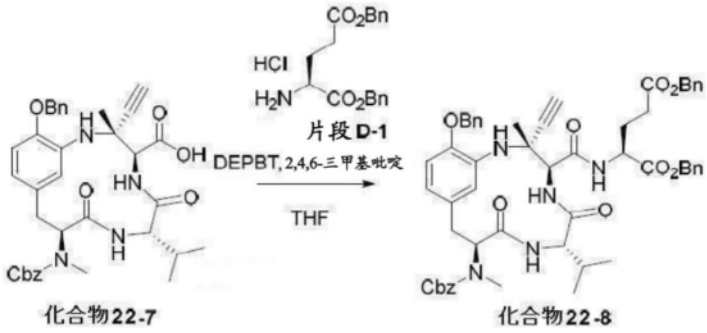
[1611] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物22-6(1.0eq.,235mg,含有乙酸乙酯

3.0wt％,0.36mmol)的二氯甲烷(2.4mL)溶液中加入2,4,6-三甲基吡啶(5.0eq.,0.24mL,1.82mmol)和戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,231mg,0.54mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。在相同温度下,向反应液中加入5％碳酸氢钠水溶液(10mL)、5％硫代硫酸钠水溶液(10mL)和乙酸乙酯(20mL)进行1次分液提取。将有机层用5％柠檬酸水溶液(20mL)进行1次、用5％碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5％氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,得到橙色无定形的醛(262mg)。

[1612] 在氮气气氛下,在室温下向醛(1.0eq.,258mg,计算为0.36mmol)的叔丁基醇(10mL)/戊烯(2.5mL)/水(2.5mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,197mg,1.26mmol)和80％亚氯酸钠(4.5eq.,183mg,1.62mmol),在相同温度下进行0.5小时搅拌。

[1613] 将使用醛(9.4mg)相同地处理而得的反应液与之前的反应液合并,加入乙酸乙酯(30mL),用5％氯化钠水溶液(30mL)进行2次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,得到淡褐色无定形的粗品(303mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,第1次:乙酸乙酯/甲醇＝100/0～70/30,第2次:己烷/乙酸乙酯＝90/10～0/100→乙酸乙酯/甲醇＝100/0～70/30),得到化合物22-7(182mg,含有3.5wt％乙酸乙酯,化合物22-6起始的2阶段的换算收率75％)。

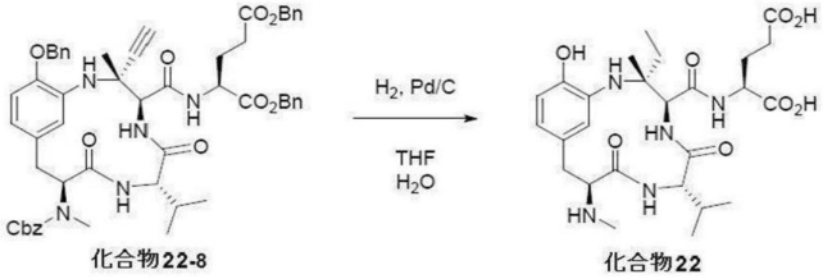
[1614] [化249]

[1615] 

化合物22-7 化合物22-8

[1616] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物22-7(1.0eq.,156mg,含有3.5wt％乙酸乙酯,0.235mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,128mg,0.352mmol)的THF(1mL)溶液中加入2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.,93μL,0.706mmol)和DEPBT(1.5eq.,105mg,0.351mmol),在相同温度下进行5小时搅拌,在室温下进行21.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(3mL),用5％柠檬酸水溶液(3mL)进行1次、用5％碳酸氢钠水溶液(3mL)进行1次、用5％氯化钠水溶液(3mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠。减压浓缩,将所得淡褐色粘物的粗品(262mg)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯＝65/35～50/50),以黄色粘物形式得到化合物22-8(89.6mg,含有1.9wt％乙酸乙酯,换算收率39％)。

[1617] [化250]

[1618] 

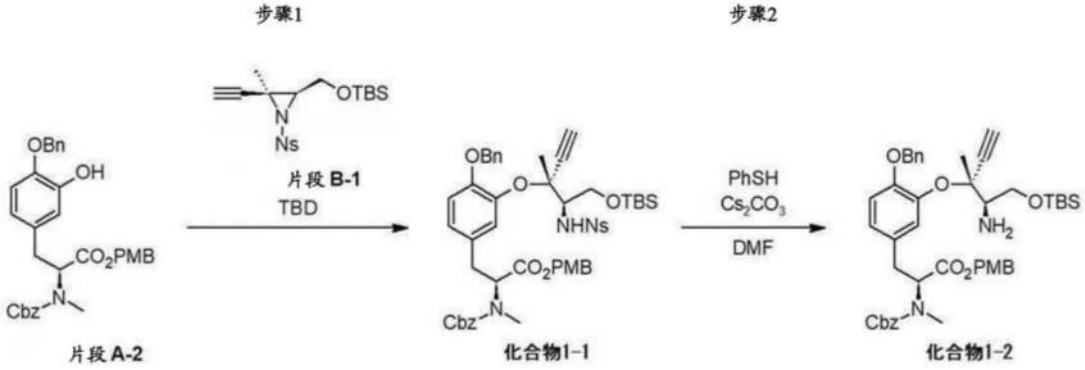
化合物22-8 化合物22

[1619] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物22-8(1.0eq.,20mg,含有1.9wt%乙酸乙酯,0.021mmol)的THF(1mL)/水(50μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,4mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行22小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~90/10)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物22的TFA盐(12.4mg,收率77%,纯度98.8%)。

[1620] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.22-7.21(m,2H),7.07-7.05(d,J=8.8Hz,1H),4.36(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),4.05-4.02(m,2H),3.36(dd,J=12.8,4.8Hz,1H),2.87(dd,J=12.0Hz,1H),2.71(s,3H),2.48-2.34(m,2H),2.21-2.03(m,2H),2.00-1.76(m,3H),1.71(s,3H),1.06(t,J=7.2Hz,3H),0.80(d,J=6.8Hz,3H),0.72(d,J=6.8Hz,3H).

[1621] (实施例29A:化合物24的合成)

[1622] [化251]

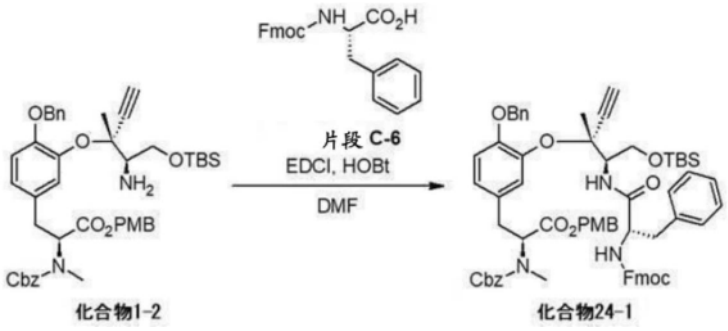
[1623] 

片段A-2 化合物1-1 化合物1-2

[1624] 片段A-2至化合物1-2的2个步骤如实施例7所述进行。

[1625] 化合物1-2向化合物24-1的合成如下所述进行。

[1626] [化252]

[1627] 

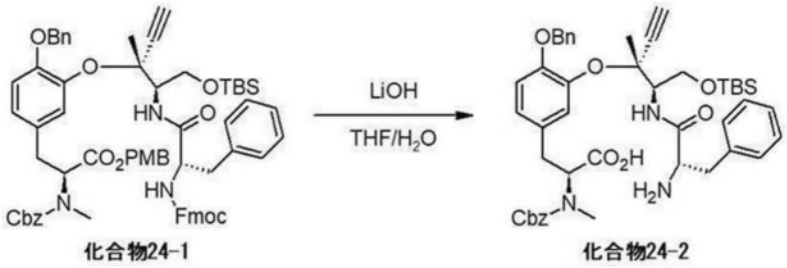
化合物1-2 化合物24-1

[1628] 在冰冷却下,向化合物1-2(1.0eq.,300mg,0.384mmol)的DMF(5mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,72.8mg,0.475mmol)、EDCI(1.2eq.,88.5mg,0.462mmol)和N-Fmoc-L-苯

丙氨酸(片段C-6,1.2eq.,182mg,0.470mmol),在室温下进行18小时搅拌。向反应液中加入己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液后,用水(10mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物24-1(460mg,粗收率104%)。

[1629] 化合物24-1向化合物24-2的合成如下所述进行。

[1630] [化253]

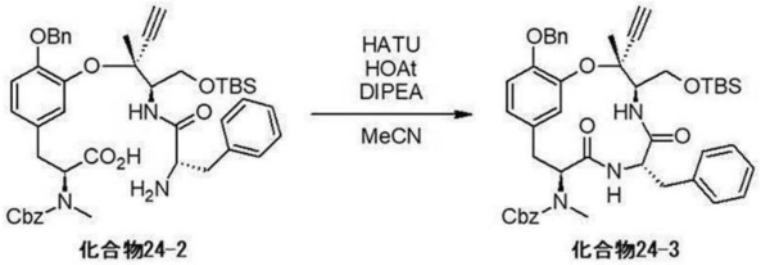
[1631] 

化合物24-1 化合物24-2

[1632] 在冰冷却下,向化合物24-1(1.0eq.,460mg,计算为0.384mmol)的THF(3mL)/水(1.5mL)混合液中加入氢氧化锂(6.0eq.,55.5mg,2.32mmol),在室温下进行4小时搅拌。在冰冷却下,向反应液中加入2N盐酸水溶液(0.7mL)调节pH为7后,加入水(10mL)。用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色固体形式得到粗品(474mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,乙酸乙酯/甲醇=100/0~50/50),以白色无定形形式得到化合物24-2(267mg,化合物1-2起始的2阶段的收率86%)。

[1633] 化合物24-2向化合物24-3的合成如下所述进行。

[1634] [化254]

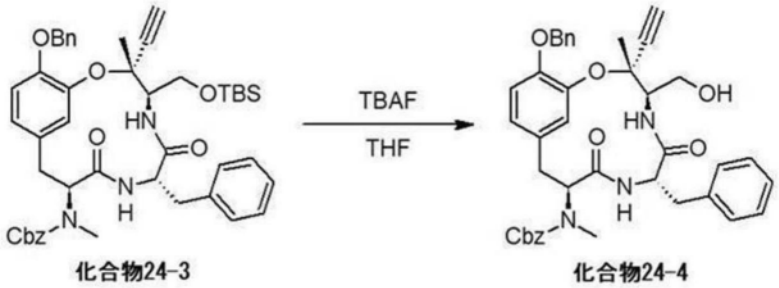
[1635] 

化合物24-2 化合物24-3

[1636] 在室温下,将化合物24-2(1.0eq.,257mg,0.318mmol)的乙腈(32mL)溶液用16小时以约33μL/min滴加至HATU(5.0eq.,604mg,1.59mmol)、HOAt(5.0eq.,216mg,1.59mmol)和DIPEA(10eq.,410mg,24.9mmol)的乙腈(160mL)溶液中后,在室温下进行8小时搅拌。将反应液用水(50mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)混合液进行1次、用饱和氯化铵水溶液(50mL)进行1次分液洗涤。合并水层,用乙酸乙酯(100mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色液体形式得到粗品(963mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶6g,己烷/乙酸乙酯=80/20~17/83),以淡黄色固体形式得到化合物24-3(109mg,收率43%)。

[1637] 化合物24-3向化合物24-4的合成如下所述进行。

[1638] [化255]

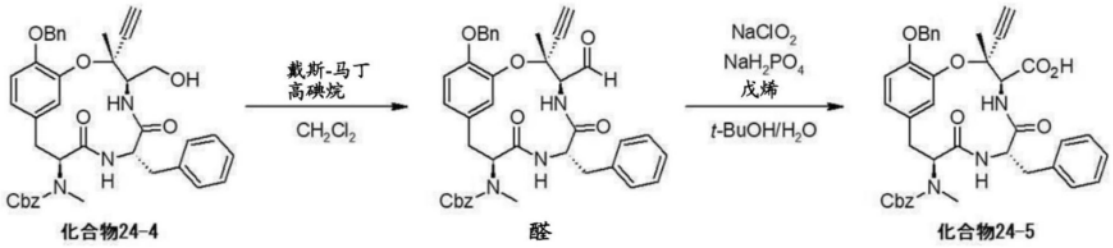
[1639] 

化合物24-3 化合物24-4

[1640] 在室温下,向化合物24-3(1.0eq.,107mg,0.135mmol)的THF(2mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,2.5eq.,0.34mL,0.340mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL)后,用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品(122mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=50/5~0/100),以白色无定形形式得到化合物24-4(70.7mg,收率77%)。

[1641] 化合物24-4向化合物24-5的合成如下所述进行。

[1642] [化256]

[1643] 

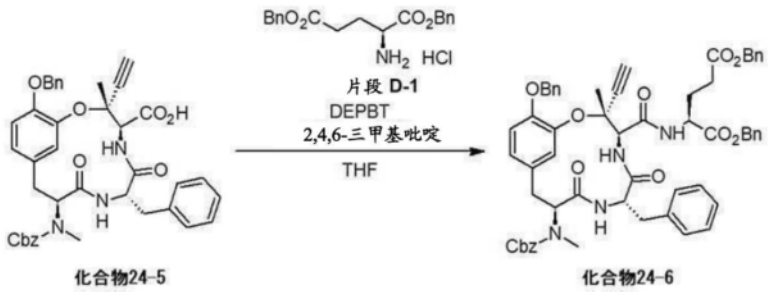
化合物24-4 醛 化合物24-5

[1644] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物24-4(1.0eq.,68.8mg,0.102mmol)的二氯甲烷(11mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,65.5mg,0.154mmol),在室温下进行3小时搅拌。在相同温度下,向反应液中追加戴斯-马丁高碘烷(1.0eq.,43.3mg,0.102mmol)后,进行19小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行猝灭,用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色固体形式得到醛(77.3mg,quant.)。

[1645] 在室温下,向醛(1.0eq.,77.3mg,计算为0.102mmol)的戊烯(0.5mL)/叔丁基醇(2mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,56.1mg,0.360mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,51.3mg,0.454mmol)的水(0.5mL)溶液,在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(10mL)。用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色固体形式得到粗品(74.8mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=25/75~0/100),以白色无定形形式得到化合物24-5(49.5mg,化合物24-4起始的2阶段的收率70%)。

[1646] 化合物24-5向化合物24-6的合成如下所述进行。

[1647] [化257]

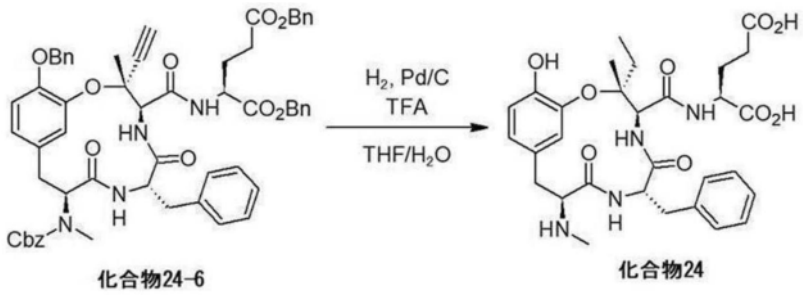
[1648] 

化合物24-5 化合物24-6

[1649] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物24-5(1.0eq.,49.0mg,71.0μmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,38.9mg,107μmol)的THF(1mL)溶液中加入DEPBT(1.5eq.,31.8mg,107μmol)和2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.,25.8mg,213μmol),在相同温度下进行3小时搅拌,在室温下进行18小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL)后,用水(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色油状物形式得到粗品(96.9mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯=75/25~50/50,第2次:正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=67/23~50/50),以白色无定形形式得到化合物24-6(22.9mg,收率32%)。

[1650] 化合物24-6向化合物24的合成如下所述进行。

[1651] [化258]

[1652] 

化合物24-6 化合物24

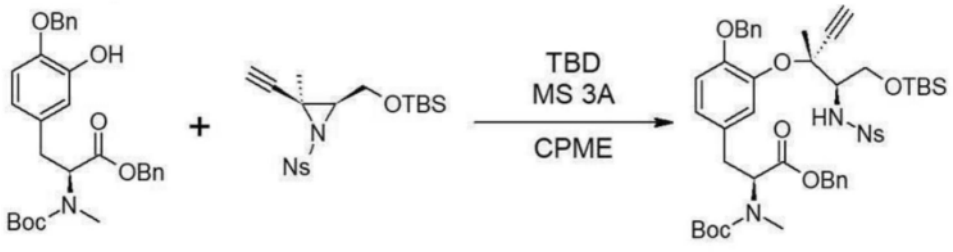
[1653] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物24-6(1.0eq.,23mg,0.023mmol)的THF(1400μL)/水(70μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.1mg)和TFA(5.0eq.,8.8μL,0.115mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行29.5小时搅拌。这期间,在20小时后、26小时后的时刻每次追加10%钯-碳1.2mg。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~85/15),进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物24的TFA盐(8.7mg,收率53%,纯度99.8%)。

[1654] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.38-7.15(m,5H),6.92(s,3H),4.74-4.71(m,1H),4.22(dd,J=8.0,6.0Hz,1H),3.87(dd,J=9.2,4.4Hz,1H),3.18(dd,J=13.2,4.4Hz,1H),3.10(dd,J=14.4,7.6Hz,1H),2.90(dd,J=13.6,9.6Hz,1H),2.81(dd,J=13.6,8.8Hz,1H),2.48-2.27(m,5H),2.18-2.04(m,1H),2.03-1.87(m,2H),1.75-1.63(m,1H),1.54(s,3H),1.00(t,J=7.2Hz,3H).

[1655] (实施例29B:化合物25的合成)

[1656] 合成化合物25。

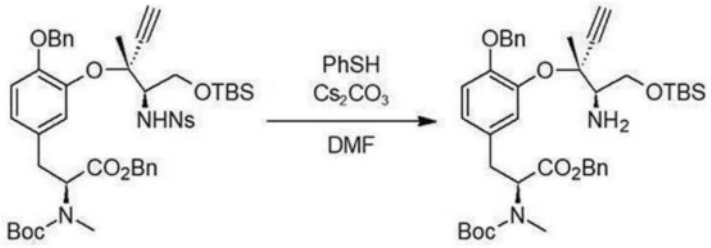
[1657] [化259]

[1658] 

片段A-2" 片段B-1 化合物25-1

[1659] 向片段A-2"(1.2eq.,9.47g,16.0mmol)的CPME(40mL)溶液中加入MS3Å(3.0g)。在冰冷却下加入TBD(1.1eq.,2.46g,17.6mmol),向其中用35分钟滴加片段B-1(1.0eq.,6.59g,16.0mmol)的CPME(40mL)溶液。将体系内进行氮气置换,在室温下进行4小时搅拌后,追加TBD(0.20eq.,447mg,3.21mmol),在相同温度下进行19小时搅拌。滤出MS3Å,减压浓缩滤液,得到褐色粘状的粗品(20.4g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶200g,己烷/乙酸乙酯=80/20~0/100),以黄色粘状形式得到化合物25-1(13.1g,收率91%)。

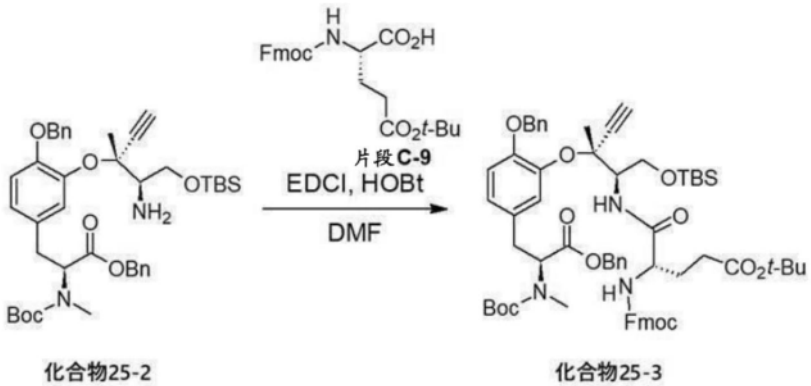
[1660] [化260]

[1661] 

化合物25-1 化合物25-2

[1662] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物25-1(1.0eq.,2.56g,2.83mmol)的DMF(28mL)溶液中加入碳酸铯(1.5eq.,1.40g,4.29mmol)、苯硫酚(1.6eq.,0.45mL,4.41mmol),在室温下进行2.5小时搅拌。向反应液中加入己烷(40mL)/乙酸乙酯(120mL)混合液,用水(100mL)进行3次、用饱和氯化钠(50mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(3.08g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶60g,己烷/乙酸乙酯=75/25~0/100),以褐色油状物形式得到化合物25-2(2.13g,粗收率105%)。

[1663] [化261]

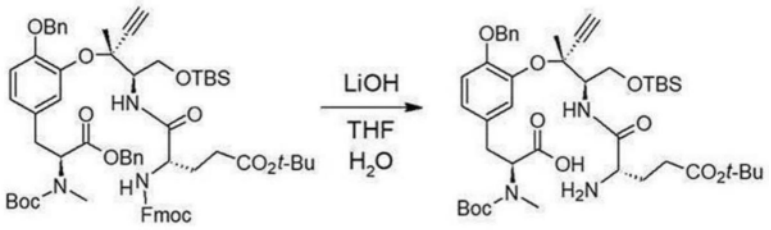
[1664] 

化合物25-2 化合物25-3

[1665] 在氮气气氛下,在室温下向化合物25-2(1.0eq.,727mg,1.01mmol)和5-t-Bu-N-Fmoc-L-谷氨酸(片段C-9:1.2eq.,519mg,1.22mmol)的DMF(10mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,187mg,1.22mmol)和EDCI(1.2eq.,232mg,1.21mmol),在相同温度下进行2.5小时

搅拌。向反应液中加入己烷(4mL)/乙酸乙酯(12mL)混合液,用水(10mL)进行1次分液洗涤。将水层用己烷(5mL)/乙酸乙酯(5mL)混合液进行1次分液提取后,合并有机层,用水(10mL)进行2次、用氯化钠水溶液(5mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物25-3(1.22g,粗收率108%)。

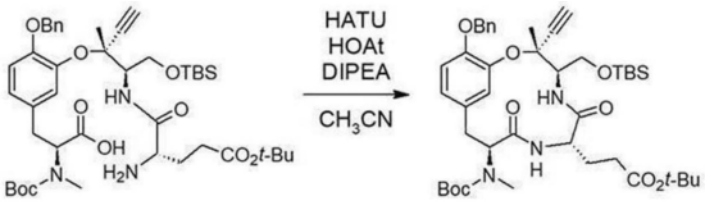
[1666] [化262]

[1667] 

化合物25-3 化合物25-4

[1668] 在氮气气氛下,在室温下向化合物25-3(1.0eq.,1.22g,计算为1.01mmol)的THF(7mL)/水(3mL)混合液中加入氢氧化锂(4.0eq.,95.3mg,4.00mmol),在相同温度下进行2.5小时搅拌。在冰冷却下加入2N盐酸水溶液(1.0mL)后,用乙酸乙酯(10mL)进行1次、用乙酸乙酯(5mL)进行1次分液提取。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色液体形式得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶8.8g,乙酸乙酯/甲醇=1/0~3/1),以白色无定形形式得到化合物25-4(565mg,2阶段的收率69%)。

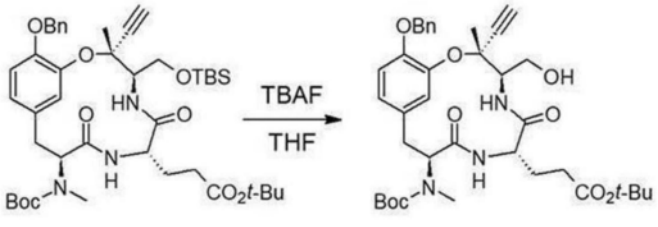
[1669] [化263]

[1670] 

化合物25-4 化合物25-5

[1671] 在室温下,将化合物25-4(1.0eq.,565mg,696μmol)的乙腈(18mL)/THF(18mL)溶液用5.5小时滴加至HATU(2.0eq.,531mg,1.40mmol)、HOAt(2.0eq.,190mg,1.39mmol)和DIPEA(2.0eq.,240μL,1.41mmol)的乙腈(350mL)溶液中后,在室温下进一步进行18小时搅拌。将反应液减压浓缩至约20mL后,用饱和氯化铵水溶液(8mL)进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(5mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化铵水溶液(8mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(8mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以橙色无定形形式得到粗品(868mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶7.3g,己烷/乙酸乙酯=3/1~2/1),以白色无定形形式得到化合物25-5(160mg,29%)。

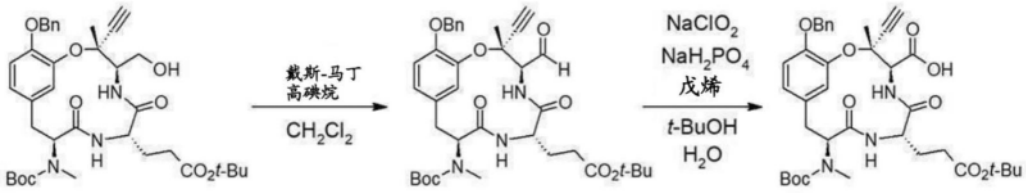
[1672] [化264]

[1673] 

化合物25-5 化合物25-6

[1674] 在氮气气氛下,在室温下向化合物25-5(1.0eq.,160mg,201μmol,)的THF(2mL)溶液中加入TBAF(1M THF中,1.5eq.,300μL,300μmol)后,在室温下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(2mL),用乙酸乙酯(8mL)进行1次、用乙酸乙酯(5mL)进行1次分液提取。合并有机层,用饱和氯化铵水溶液(3mL)进行3次、用饱和氯化钠水溶液(3mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡褐色无定形形式得到粗品(156mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶6.0g,己烷/乙酸乙酯=3/2~0/1),以白色无定形形式得到化合物25-6(116mg,85%)。

[1675] [化265]

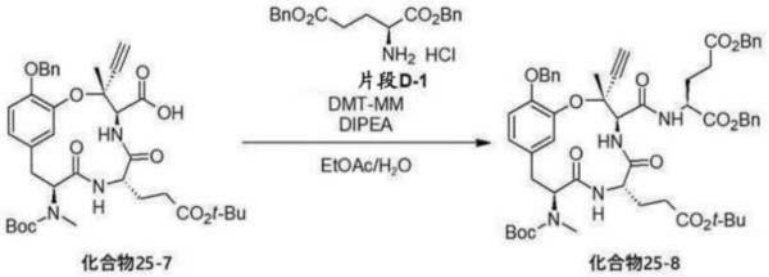
[1676] 

化合物25-6 醛 化合物25-7

[1677] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物25-6(1.0eq.,116mg,171μmol)的二氯甲烷(1.7mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,109mg,257μmol),在室温下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入10%亚硫酸氢钠水溶液(1mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)混合液,用乙酸乙酯(10mL)进行1次分液提取后,将有机层用10%亚硫酸氢钠水溶液(1mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(1mL)混合液西地进行3次、用饱和氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到醛(121mg)。

[1678] 在室温下,向醛(1.0eq.,121mg,计算为171μmol)的叔丁基醇(0.9mL)/戊烯(0.4mL)混合液中滴加磷酸二氢钠二水合物(3.3eq.,88.8mg,569μmol)和80%亚硫酸钠(3.6eq.,69.6mg,616μmol)的水(0.4ml)溶液,在相同温度下进行2.5小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(2mL),用乙酸乙酯(7mL)进行1次、用乙酸乙酯(2mL)进行1次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(135mg)。将粗品用己烷(1.8mL)/乙酸乙酯(0.2mL)混合液进行浆液洗涤,以白色无定形形式得到化合物25-7(122mg,粗收率103%,含有杂质)。

[1679] [化266]

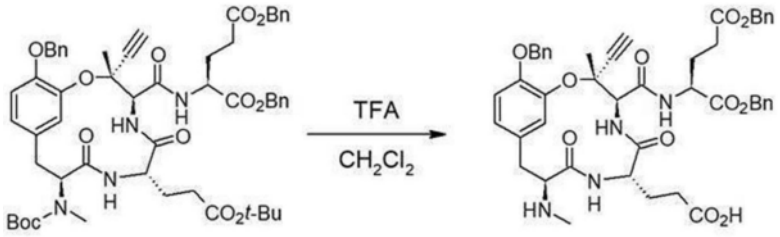
[1680] 

化合物25-7 化合物25-8

[1681] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物25-7(1.0eq.,122mg,计算为171μmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1:1.5eq,95.9mg,264μmol)的乙酸乙酯(1.3mL)/水(0.4mL)混合液中加入DIPEA(2.5eq.,73μL,429μmol)和DMT-MM(1.7eq.,82.1mg,297μmol),在冰冷却下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(7mL)后,用水(2mL)进行1次、用饱和氯化铵水溶液(2mL)进行1次、用饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(203mg)。将粗

品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶5.0g,己烷/乙酸乙酯＝3/1～1/1),以白色无定形形式得到化合物25-8(128mg,3阶段的收率为75％)。

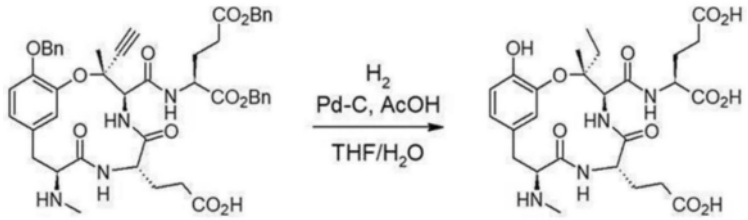
[1682] [化267]

[1683] 

化合物25-8 化合物25-9

[1684] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物25-8(1.0eq.,128mg,128μmol)的二氯甲烷(1.2mL)溶液中加入TFA(12eq.,120μL,1.56mmol),在室温下进行6小时搅拌。在室温下追加TFA(4.0eq.,40μL,392μmol),在室温下进行18小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(1.5mL)和水(2mL)后,用二氯甲烷(5mL)进行1次、用二氯甲烷(3mL)进行2次分液提取。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡褐色无定形形式得到粗品(107mg)。将粗品溶解于乙酸乙酯(1mL)中后,滴加己烷(0.5mL),滤取析出的白色固体,由此得到化合物25-9(101mg,收率93％)。

[1685] [化268]

[1686] 

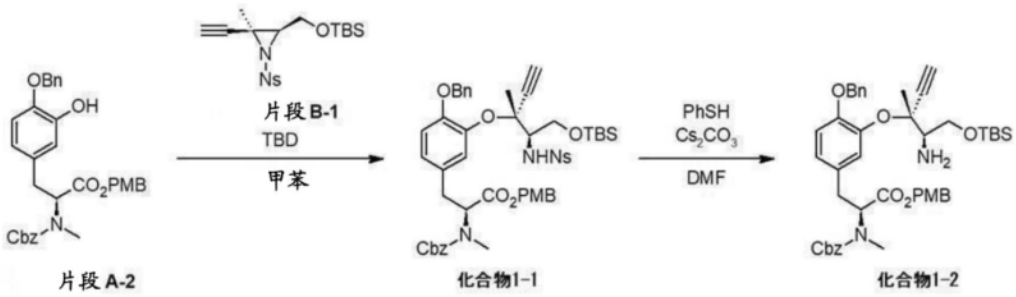
化合物25-9 化合物25

[1687] 在室温下,向化合物25-9(1.0eq.,101mg,45.8μmol)的THF(2mL)/水(1mL)混合液中加入乙酸(5.0eq.,34μL,595μmol),在室温下进行20分钟搅拌。在室温下加入10％钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50％含水品,10.6mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行22小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,将滤液减压浓缩,得到粗品。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(反相硅胶10g,第1次:0.05％乙酸水溶液/乙腈＝95/5～0/100、第2次:0.05％乙酸水溶液/乙腈＝95/5～92/5),进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物25乙酸盐(3.0mg,收率4.4％,纯度96.9％)。

[1688] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.89-6.79(m,3H),4.37(dd,J＝13,6.4Hz,1H),4.18(dd,J＝8.8,4.8Hz,1H),3.87(dd,J＝9.2,4.4Hz,1H),3.12(dd,J＝13.4,4.6Hz,1H),2.83(dd,J＝13.2,9.2Hz,1H)2.60(s,3H),2.27(t,J＝7.6Hz,2H),2.18-2.14(m,2H),2.11-1.99(m,1H),1.90-1.79(m,3H),1.76-1.68(m,1H,),1.67-1.57(m,1H),1.44(s,3H),0.87(t,J＝7.2Hz,3H).

[1689] (实施例29C:化合物27的合成)

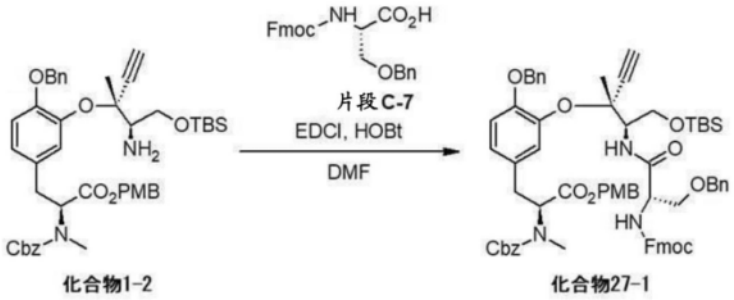
[1690] [化269]

[1691] 

[1692] 片段A-2至化合物1-2的2个步骤如实施例7所述进行。

[1693] 化合物1-2向化合物27-1的合成如下所述进行。

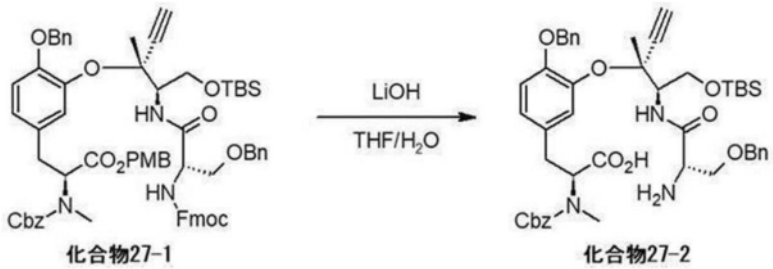
[1694] [化270]

[1695] 

[1696] 在冰冷却下,向化合物1-2(1.0eq.,583mg,0.749mmol)的DMF(8mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,139mg,0.906mmol)、EDCI(1.2eq.,174mg,0.906mmol)和Fmoc-L-Ser(Bzl)-OH(片段C-7,1.2eq.,375mg,0.897mmol),在室温下进行3小时搅拌。向反应液中加入己烷(10mL)/乙酸乙酯(30mL)混合液后,用水(20mL)进行2次、用水(10mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)混合液进行2次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物27-1(898mg,粗收率102%)。

[1697] 化合物27-1向化合物27-2的合成如下所述进行。

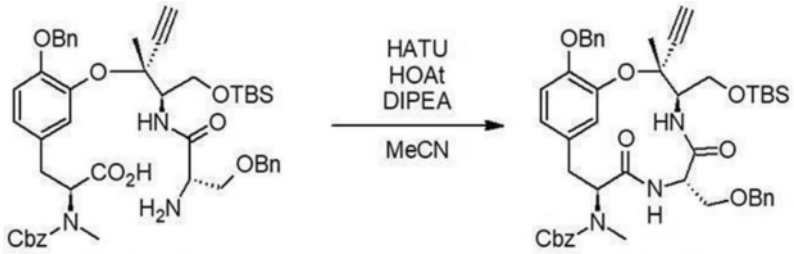
[1698] [化271]

[1699] 

[1700] 在冰冷却下,向化合物27-1(1.0eq.,898mg,计算为0.747mmol)的THF(8mL)/水(4mL)混合液中加入氢氧化锂(6.1eq.,110mg,4.57mmol),在室温下进行3.5小时搅拌。向反应液中加入2N盐酸水溶液(1.3mL)调节pH为7。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)后,用水(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(1.13g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶15g,乙酸乙酯/甲醇=100/0~50/50),以白色无定形形式得到化合物27-2(621mg,化合物1-2起始的2阶段的收率99%)。

[1701] 化合物27-2向化合物27-3的合成如下所述进行。

[1702] [化272]

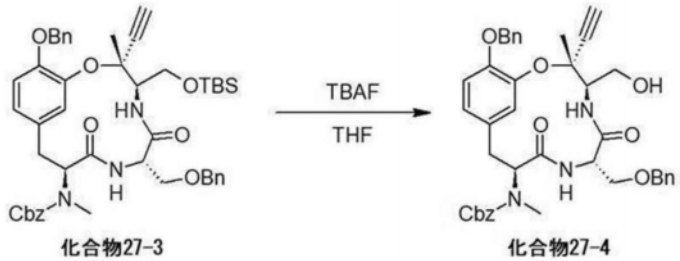
[1703] 

化合物27-2 化合物27-3

[1704] 在室温下,将化合物27-2(1.0eq.,605mg,0.722mmol)的乙腈(72mL)溶液用23小时以约53μl/min滴加至HATU(5.0eq.,1.37mg,3.61mmol)、HOAt(5.0eq.,493mg,3.62mmol)和DIPEA(9.8eq.,912mg,7.06mmol)的乙腈(360mL)溶液中后,在室温下进行17小时搅拌。将反应液用水(200mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)混合液进行1次、用水(50mL)/饱和氯化铵水溶液(50mL)混合液进行1次分液洗涤。合并水层,用乙酸乙酯(100mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色油状物形式得到粗品(1.94g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶28g,己烷/乙酸乙酯=80/20~25/75),以白色无定形形式得到化合物27-3(154mg,收率26%)。

[1705] 化合物27-3向化合物27-4的合成如下所述进行。

[1706] [化273]

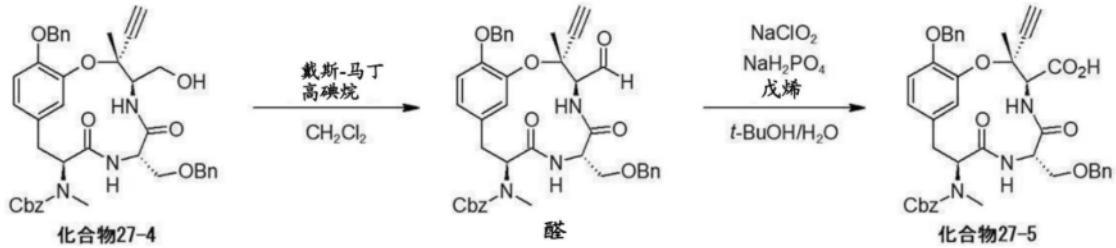
[1707] 

化合物27-3 化合物27-4

[1708] 在室温下,向化合物27-3(1.0eq.,135mg,0.165mmol)的THF(2mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,1.5eq.,0.25mL,0.250mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。在室温下向反应液中追加TBAF(1M THF中,0.73eq.,0.12mL,0.120mmol),进一步在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL)后,用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色无定形形式得到粗品(122mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶4g,己烷/乙酸乙酯=50/50~17/83),以白色无定形形式得到化合物27-4(89.9mg,收率77%)。

[1709] 化合物27-4向化合物27-5的合成如下所述进行。

[1710] [化274]

[1711] 

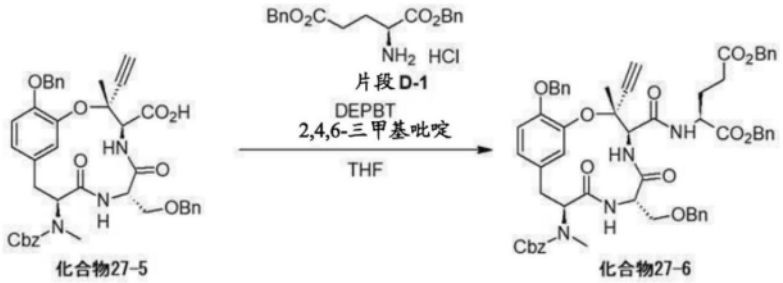
化合物27-4 醛 化合物27-5

[1712] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物27-4(1.0eq.,89.9mg,0.127mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,81.7mg,0.193mmol),在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)后,用10%亚硫酸钠水溶液(9mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(9mL)混合液进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到醛(87.7mg,收率98%)。

[1713] 在氮气气氛下,在室温下,向醛(1.0eq.,87.0mg,0.124mmol)的戊烯(0.5mL)/叔丁基醇(2mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.4eq.,66.5mg,0.426mmol)和80%亚氯酸钠(4.4eq.,61.9mg,0.548mmol)的水(0.5mL)溶液,在相同温度下进行17小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(15mL)后,用乙酸乙酯(15mL)进行3次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(93.2mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=50/50~40/60),以白色无定形形式得到化合物27-5(81.4mg,收率91%)。

[1714] 化合物27-5向化合物27-6的合成如下所述进行。

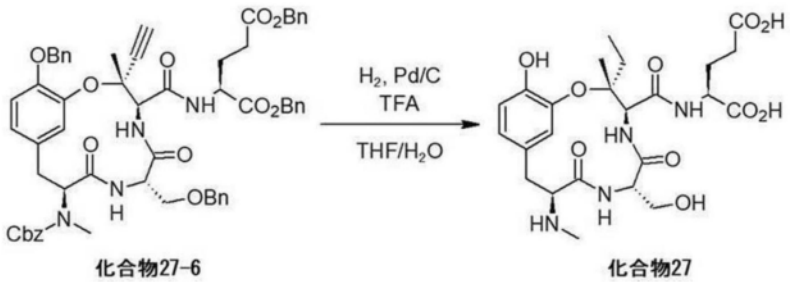
[1715] [化275]

[1716] 

[1717] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物27-5(1.0eq.,79.4mg,110μmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,61.0mg,168μmol)的THF(1mL)溶液中加入DEPBT(1.5eq.,50.2mg,168μmol)和2,4,6-三甲基吡啶(3.0eq.,40.5mg,334μmol),在相同温度下进行6.5小时搅拌,在室温下进行15.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)后,用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(151mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯=75/25~50/50,第2次:正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=67/23~50/50),以白色无定形形式得到化合物27-6(31.4mg,收率28%)。

[1718] 化合物27-6向化合物27的合成如下所述进行。

[1719] [化276]

[1720] 

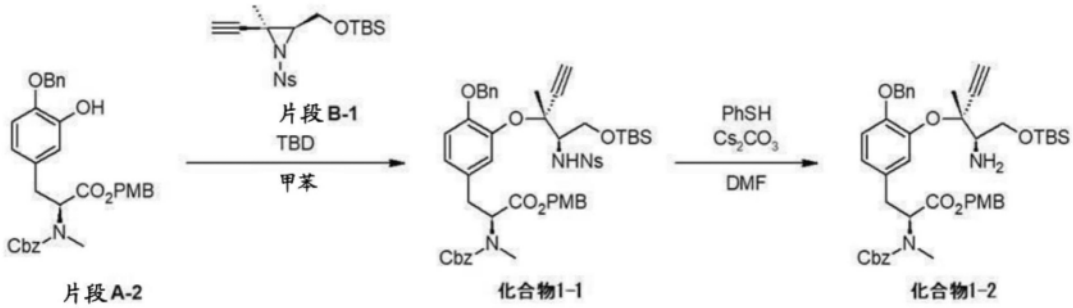
[1721] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物27-6(1.0eq.,20mg,0.0194mmol)的THF(2000μL)/水(100μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.0mg)和TFA(2.0eq.,3μL,0.0392mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行23小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品。将通过相同的操作由化合物27-6(10mg,0.0097mmol)得到的粗品与上述粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~90/10),进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物27的TFA盐(12.8mg,收率67%,纯度96.8%)。

[1722] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.19(s,1H),6.99(dd,J=8.0,2.0Hz,1H),6.94(d,J=8.4Hz,1H),4.73-4.70(m,1H),4.58-4.53(m,1H),4.50(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),4.02(dd,J=9.6,4.0Hz,1H),3.83-3.70(m,2H),3.24(dd,J=13.2,4.0Hz,1H),3.01(dd,J=13.2,9.6Hz,1H),2.73(s,3H),2.56-2.39(m,2H),2.30-2.18(m,1H),2.08-1.91(m,2H),1.80-1.67(m,1H),1.59(s,3H),0.93(t,J=7.2Hz,3H).

[1723] (实施例29D:化合物28的合成)

[1724] 进行化合物28的合成。

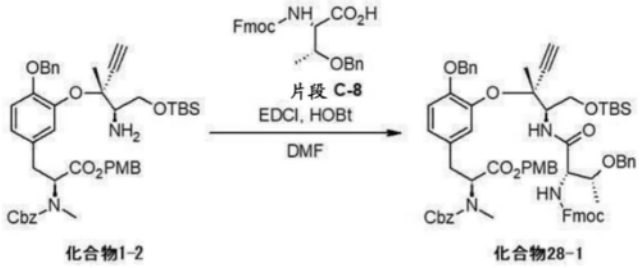
[1725] [化277]

[1726] 

[1727] 片段A-2至化合物1-2的2个步骤如实施例7所述进行。

[1728] 化合物1-2向化合物28-1的合成如下所述进行。

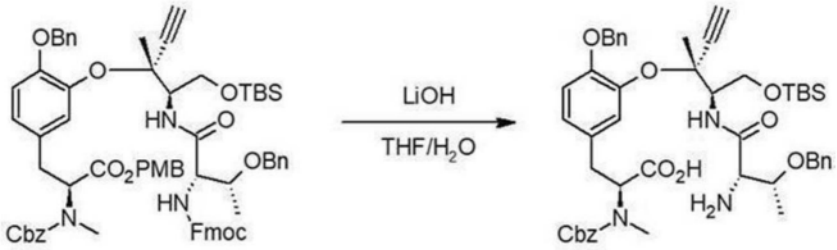
[1729] [化278]

[1730] 

[1731] 在冰冷却下,向化合物1-2(1.0eq.,582mg,0.745mmol)的DMF(8mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,138mg,0.896mmol)、EDCI(1.2eq.,172mg,0.899mmol)和Fmoc-L-Thr(Bzl)-OH(片段C-8,1.2eq.,387mg,0.897mmol),在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液后,用水(10mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品的化合物28-1(837mg,粗收率94%)。

[1732] 化合物28-1向化合物28-2的合成如下所述进行。

[1733] [化279]

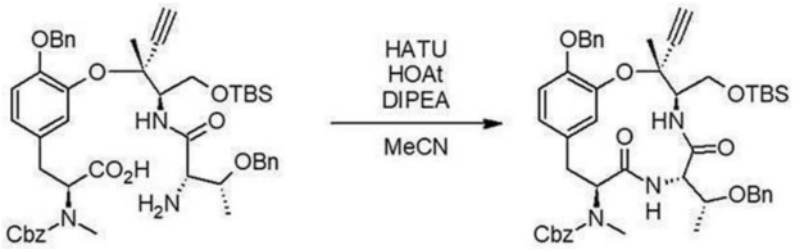
[1734] 

化合物28-1 化合物28-2

[1735] 在室温下,向化合物28-1(1.0eq.,825mg,0.691mmol)的THF(7mL)/水(3.5mL)混合液中加入氢氧化锂(6.0eq.,100mg,4.18mmol),在室温下进行2.5小时搅拌。向反应液中加入2N盐酸水溶液(1.2mL)调节pH为7后,向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行2次分液洗涤。合并水层,用乙酸乙酯(10mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(957mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶15g,乙酸乙酯/甲醇=100/0~50/50),以白色无定形形式得到化合物28-2(526mg,收率89%)。

[1736] 化合物28-2向化合物28-3的合成如下所述进行。

[1737] [化280]

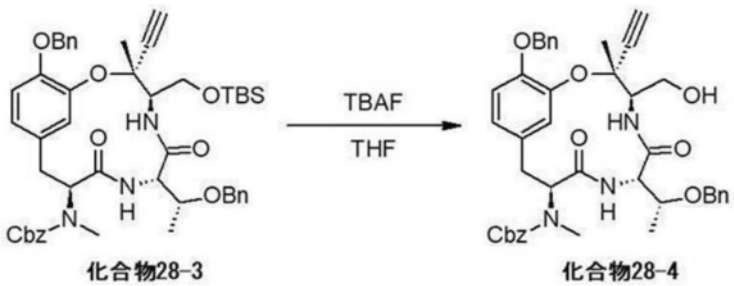
[1738] 

化合物28-2 化合物28-3

[1739] 在室温下,将化合物28-2(1.0eq.,523mg,0.614mmol)的乙腈(62mL)溶液用18小时以约57μl/min滴加至HATU(5.0eq.,1.17mg,3.07mmol)、HOAt(5.0eq.,419mg,3.08mmol)和DIPEA(9.8eq.,760mg,5.88mmol)的乙腈(310mL)溶液中后,在室温下进行3小时搅拌。将反应液用水(160mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)混合液进行1次、用水(80mL)/饱和氯化铵水溶液(20mL)混合液进行1次分液洗涤。合并水层,用乙酸乙酯(100mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色油状物形式得到粗品(1.20g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶28g,己烷/乙酸乙酯=80/20~67/23),以白色无定形形式得到化合物28-3(146mg,收率28%)。

[1740] 化合物28-3向化合物28-4的合成如下所述进行。

[1741] [化281]

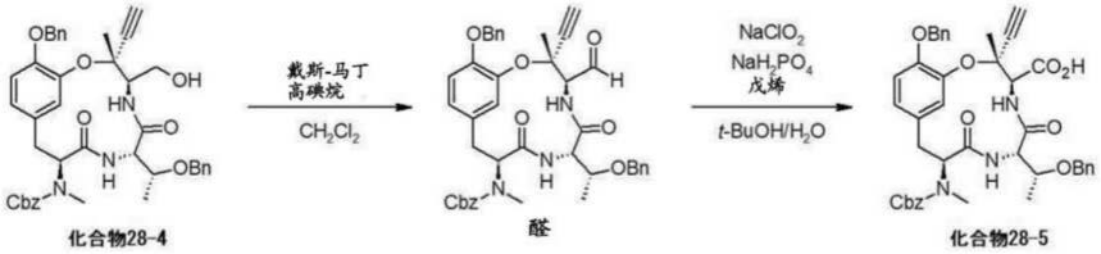
[1742] 

化合物28-3 化合物28-4

[1743] 在冰冷却下,向化合物28-3(1.0eq.,141mg,0.169mmol)的THF(2mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,2.5eq.,0.42mL,0.420mmol),在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL)后,用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品(106mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=50/50~17/83),以白色无定形形式得到化合物28-4(58.7mg,收率48%)。

[1744] 化合物28-4向化合物28-5的合成如下所述进行。

[1745] [化282]

[1746] 

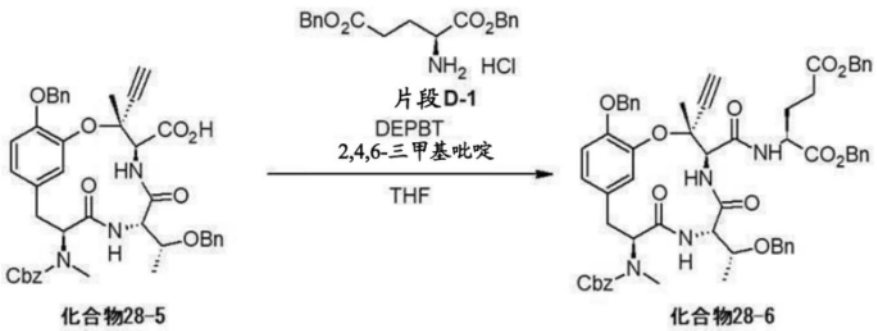
化合物28-4 醛 化合物28-5

[1747] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物28-4(1.0eq.,55.9mg,77.7μmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,49.9mg,118μmol),在室温下进行1.5小时搅拌。在冰冷却下向反应液中追加戴斯-马丁高碘烷(0.49eq.,16.3mg,38.4μmol),在室温下进行2.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)后,用10%亚硫酸钠水溶液(9mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(9mL)混合液进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(10mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到醛(57.9mg,粗收率104%)。

[1748] 在室温下,向醛(1.0eq.,57.1mg,计算为77.7μmol)的戊烯(0.5mL)/叔丁基醇(2mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.4eq.,41.4mg,265μmol)和80%亚氯酸钠(3.8eq.,33.2mg,294μmol)的水(0.5mL)溶液,在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(15mL),用乙酸乙酯(15mL)进行3次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(61.8mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=33/67),以白色无定形形式得到化合物28-5(47.8mg,化合物28-4起始的2阶段的收率84%)。

[1749] 化合物28-5向化合物28-6的合成如下所述进行。

[1750] [化283]

[1751] 

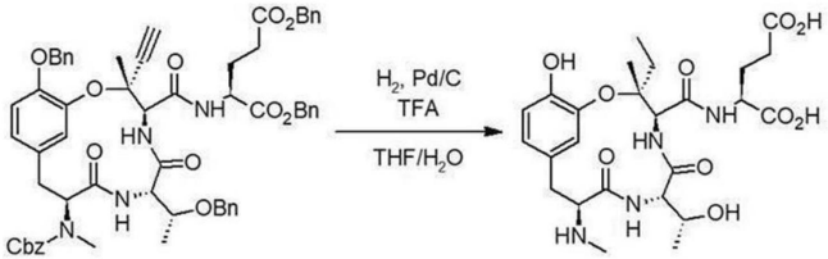
化合物28-5 化合物28-6

[1752] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物28-5(1.0eq.,47.4mg,64.6μmol)和L-谷氨

酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,35.5mg,97.6μmol)的THF(1mL)溶液中加入DEPBT(1.5eq.,29.2mg,97.6μmol)和2,4,6-三甲基吡啶(2.9eq.,23.0mg,190μmol),在相同温度下进行7小时搅拌,在室温下进行16小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL)后,用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(90.3mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯=75/25~50/50),以白色无定形形式得到化合物28-6(18.2mg,收率27%)。

[1753] 化合物28-6向化合物28的合成如下所述进行。

[1754] [化284]

[1755] 

化合物28-6 化合物28

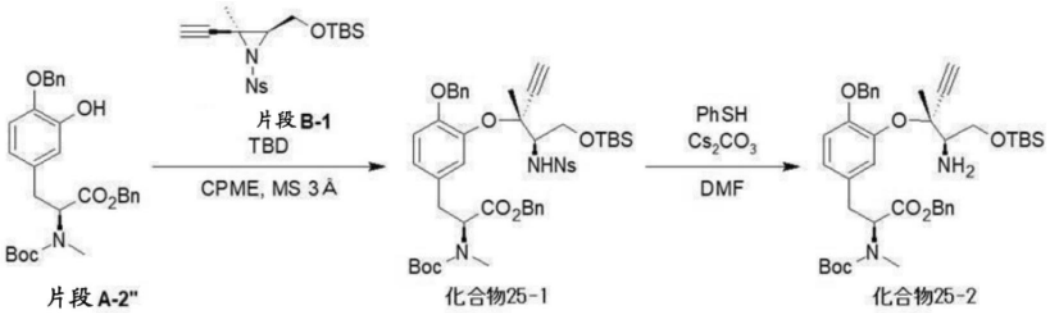
[1756] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物28-6(1.0eq.,18mg,0.017mmol)的THF(1800μL)/水(90μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,1.8mg)和TFA(2.0eq.,2.6μL,0.035mmol),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行31.5小时搅拌。这期间,在23小时后、29小时后的时刻每次追加10%钯-碳1.8mg。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~90/10),进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物28的TFA盐(6.6mg,收率57%,纯度98.3%)。

[1757] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.04(s,1H),6.97(dd,J=8.4,2.0Hz,1H),6.93(d,J=8.4Hz,1H),4.42(dd,J=9.2,5.2Hz,1H),4.38(d,J=6.8Hz,1H),4.12-4.02(m,2H),3.24(dd,J=13.6,4.4Hz,1H),2.99(dd,J=13.6,9.2Hz,1H),2.74(s,3H),2.52-2.36(m,2H),2.26-

[1758] 2.13(m,1H),2.05-1.90(m,2H),1.79-1.66(m,1H),1.58(s,3H),1.11(d,J=6.4Hz,3H),0.97(t,J=7.2Hz,3H).

[1759] (实施例29E:化合物29的合成)

[1760] [化285]

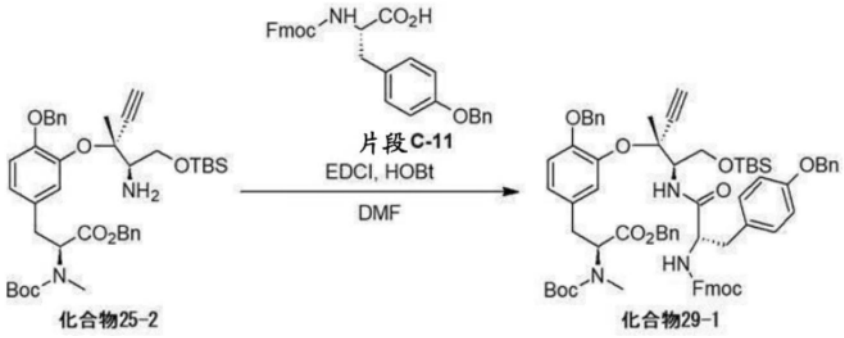
[1761] 

片段A-2" 化合物25-1 化合物25-2

[1762] 片段A-2"→化合物25-2的2个步骤如实施例29B所述进行。

[1763] 化合物25-2向化合物29-1的合成如下所述进行。

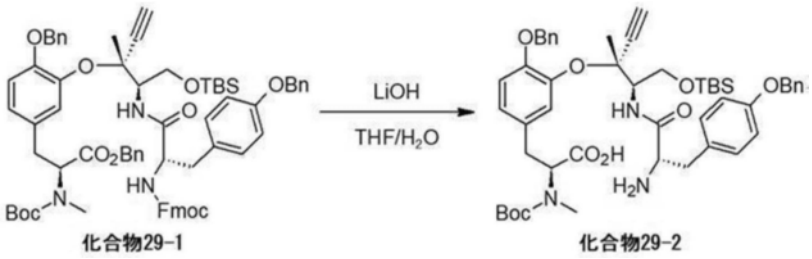
[1764] [化286]

[1765] 

[1766] 在室温下,向化合物25-2(1.0eq.,847mg,1.18mmol)的DMF(12mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,218mg,1.42mmol)、EDCI(1.2eq.,272mg,1.42mmol)和Fmoc-L-Tyr(Bzl)-OH(片段C-11,1.2eq.,701mg,1.42mmol),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入己烷(15mL)/乙酸乙酯(45mL)混合液,用水(40mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡褐色无定形形式得到粗品的化合物29-1(1.55g,粗收率110%)。

[1767] 化合物29-1向化合物29-2的合成如下所述进行。

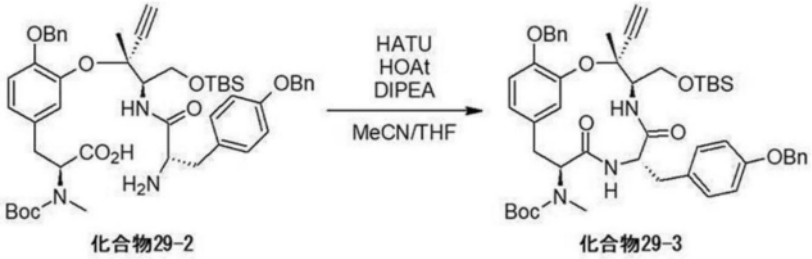
[1768] [化287]

[1769] 

[1770] 在室温下,向化合物29-1(1.0eq.,1.55g,计算为1.18mmol)的THF(8mL)/水(4mL)混合液中加入氢氧化锂(6.0eq.,170mg,7.09mmol),在室温下进行3.5小时搅拌。向反应液中加入1N盐酸水溶液(4.2mL)调节pH为7。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,滤出分液洗涤中产生的白色固体。将滤液用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以褐色粘物形式得到粗品(1.46g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶20g,乙酸乙酯/甲醇=100/0~40/60),以淡褐色无定形形式得到化合物29-2(996mg,2阶段的收率96%)。

[1771] 化合物29-2向化合物29-3的合成如下所述进行。

[1772] [化288]

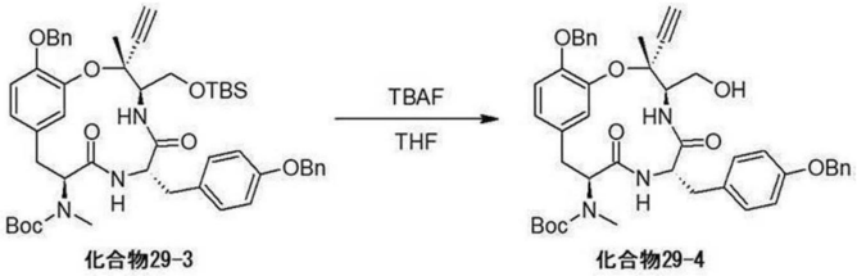
[1773] 

[1774] 在室温下,将化合物29-2(1.0eq.,937mg,1.06mmol)的乙腈(27mL)/THF(27mL)混

合液用16小时以约56μL/min滴加至HATU(2.0eq.,809mg,2.13mmol)、HOAt(2.0eq.,290mg,2.13mmol)和DIPEA(2.0eq.,360μL,2.12mmol)的乙腈(532mL)溶液中后,在室温下进行2小时搅拌。将反应液减压浓缩后,向浓缩物中加入乙酸乙酯(50mL),用水(25mL)/饱和氯化铵水溶液(25mL)混合液进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以红褐色粘物形式得到粗品(1.66g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=80/20~50/50),以白色无定形形式得到化合物29-3(243mg,收率27%)。

[1775] 化合物29-3向化合物29-4的合成如下所述进行。

[1776] [化289]

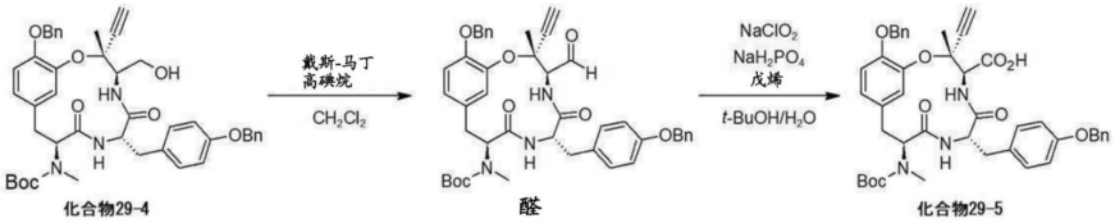
[1777] 

化合物29-3 化合物29-4

[1778] 在室温下,向化合物29-3(1.0eq.,238mg,0.276mmol)的THF(2.8mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,2.0eq.,552μL,0.552mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(30mL),用饱和氯化铵水溶液(20mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(226mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100),以白色无定形形式得到化合物29-4(201mg,收率97%)。

[1779] 化合物29-4向化合物29-5的合成如下所述进行。

[1780] [化290]

[1781] 

化合物29-4 醛 化合物29-5

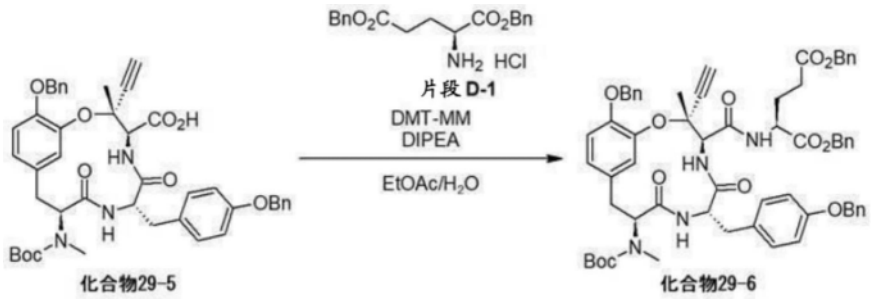
[1782] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物29-4(1.0eq.,196mg,0.262mmol)的二氯甲烷(2.6mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,169mg,0.398mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入10%亚硫酸钠水溶液(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液,用乙酸乙酯(20mL)进行1次分液提取。将有机层用10%亚硫酸钠水溶液(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到醛(199mg)。

[1783] 在室温下,向醛(1.0eq.,197mg,计算为0.262mmol)的戊烯(1mL)/叔丁基醇(4mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.4eq.,141mg,0.904mmol)和80%亚氯酸钠(4.6eq.,135mg,1.20mmol)的水(1mL)溶液,在相同温度下进行2.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(5mL)/饱和氯化铵水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色固体形

式得到化合物29-5(197mg,收率99%)。

[1784] 化合物29-5向化合物29-6的合成如下所述进行。

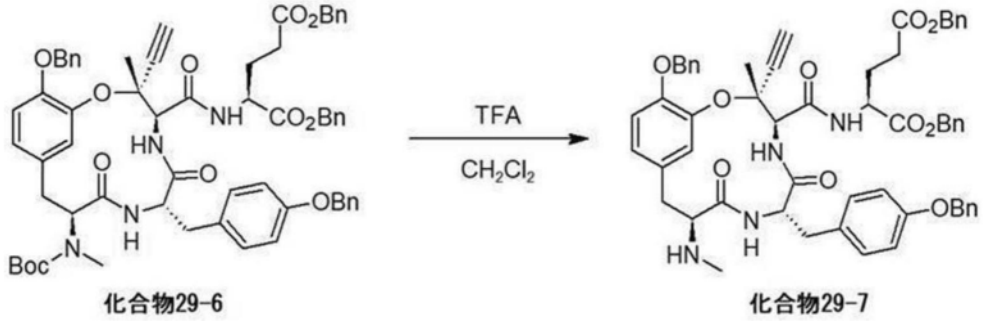
[1785] [化291]

[1786] 

[1787] 在室温下,向化合物29-5(1.0eq.,195mg,0.256mmol)的乙酸乙酯(3mL)/水(900μL)混合液中加入L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,141mg,0.387mmol)。在冰冷却下加入DIPEA(2.4eq.,103μL,0.606mmol)并进行5分钟搅拌后,加入DMT-MM(1.7eq.,122mg,0.439mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)后,用水(10mL)进行2次、用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色无定形形式得到粗品(316mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯=88/12~50/50),以白色无定形形式得到化合物29-6(206mg,收率75%)。

[1788] 化合物29-6向化合物29-7的合成如下所述进行。

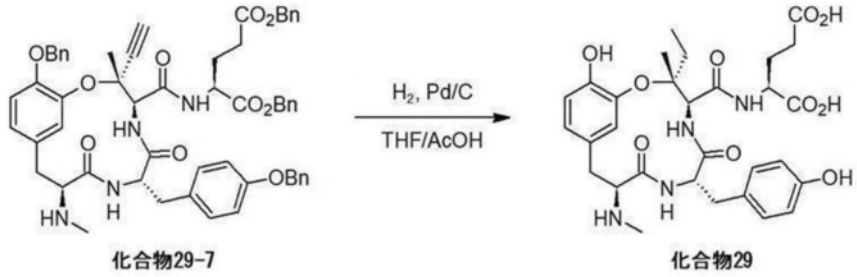
[1789] [化292]

[1790] 

[1791] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物29-6(1.0eq.,204mg,0.190mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入TFA(10eq.,145μL,1.89mmol),在相同温度下进行18小时搅拌。然后,追加TFA(10eq.,145μL,1.89mmol),在相同温度下进行6小时搅拌。在冰冷却下加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)调节pH为8。加入乙酸乙酯(20mL)后,用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品的化合物29-7(182mg,粗收率98%)。

[1792] 化合物29-7向化合物29的合成如下所述进行。

[1793] [化293]

[1794] 

化合物29-7 化合物29

[1795] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物29-7(1.0eq.,182mg,0.187mmol)的THF(1mL)/乙酸(1mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,18.1mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行23小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液。向浓缩残渣中加入丙酮,滤取由此析出的白色固体。将该固体溶解于水中后,用0.45μm的过滤器进行过滤,减压浓缩滤液,得到灰色固体的粗品(52.7mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(反相硅胶10g,第1次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5~70/30,第2次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5~88/12)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物29的乙酸盐(10.3mg,收率9%,纯度98.3%)。

[1796] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.77(d,J=9.6Hz,0.4H),6.86(d,J=8.1Hz,2H),6.78-6.68(m,3H),6.62(d,J=8.1Hz,2H),3.92(brt,J=7.0Hz,1H),3.78(dd,J=8.6,4.6Hz,1H),3.04(dd,J=13.6,4.6Hz,1H),2.86(dd,J=13.8,8.1Hz,1H),2.75(dd,J=13.6,8.6Hz,1H),2.58(dd,J=13.8,8.1Hz,1H),2.27-2.17(m,5H),1.94-1.86(m,1H),1.81-1.72(m,2H),1.59-1.51(m,1H),1.29(s,3H),0.877(t,J=7.2Hz,3H).

[1797] (实施例29F:化合物31的合成)

[1798] [化294]

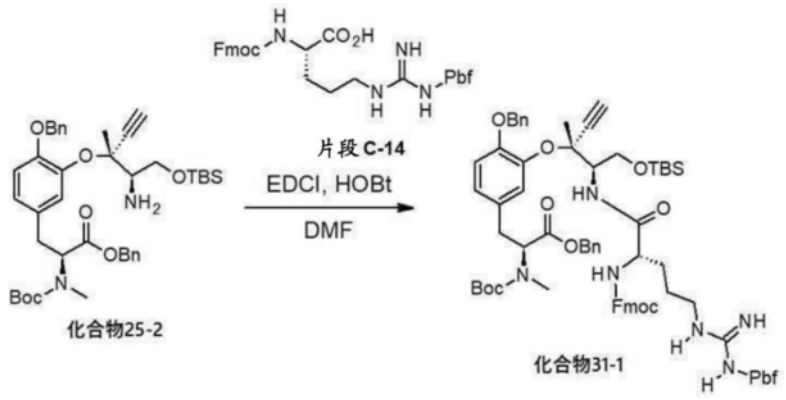
[1799] 

片段 A-2" 片段 B-1 化合物25-1 化合物25-2

[1800] 直至化合物25-2的实验项目如实施例29B所述进行。

[1801] 化合物25-2向化合物31-1的合成如下所述进行。

[1802] [化295]

[1803] 

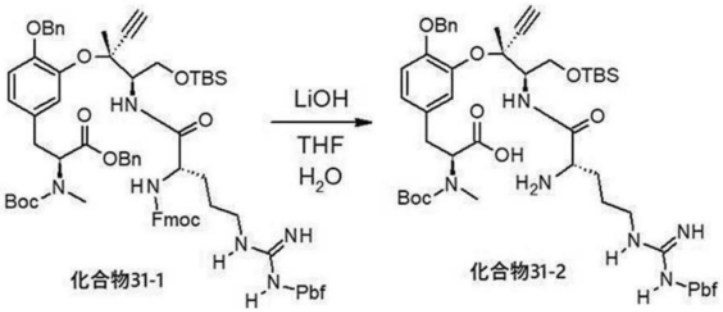
化合物25-2 化合物31-1

[1804] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物25-2(1.0eq.,1.00g,1.39mmol)的DMF

(15mL)溶液中加入EDCI(1.2eq.,321mg,1.68mmol)、HOBt·H_2O(1.2eq.,256mg,1.67mmol)和N-Fmoc-L-Arg(Pbf)-OH(片段C-14,1.2eq.,1.08g,1.67mmol),在室温下进行4小时搅拌。在冰冷却下滴加水(40mL)后,用已烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液进行3次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)进行2次分液洗涤后,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡褐色无定形形式得到粗品(2.18g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶30g,已烷/乙酸乙酯=50/50~0/100),以白色无定形形式得到化合物31-1(1.78g,收率95%)。

[1805] 化合物31-1向化合物31-2的合成如下所述进行。

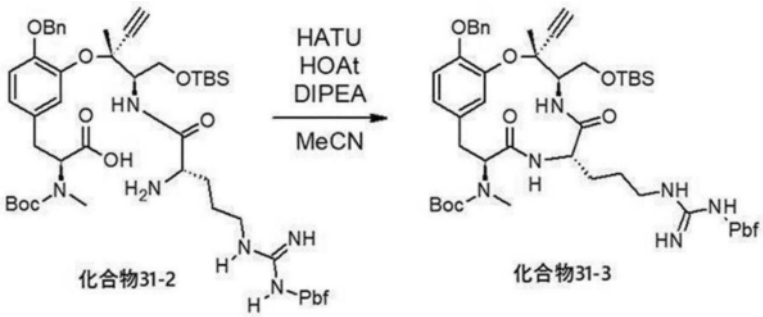
[1806] [化296]

[1807] 

[1808] 在室温下,向化合物31-1(1.0eq.,1.57g,1.17mmol)的THF(8mL)/水(4mL)混合液中加入氢氧化锂(4.1eq.,115mg,4.79mmol),在室温下进行3.5小时搅拌。在冰冷却下加入1N盐酸水溶液(2.5mL)调节pH为7后,用乙酸乙酯(20mL)进行3次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到白色固体。将所得固体用已烷/乙酸乙酯=2/1混合液洗涤,接着用水洗涤,由此得到粗品(1.36g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶40g,乙酸乙酯/甲醇=10/1~3/1),以白色固体形式得到化合物31-2(775mg,收率64%)。

[1809] 化合物31-2向化合物31-3的合成如下所述进行。

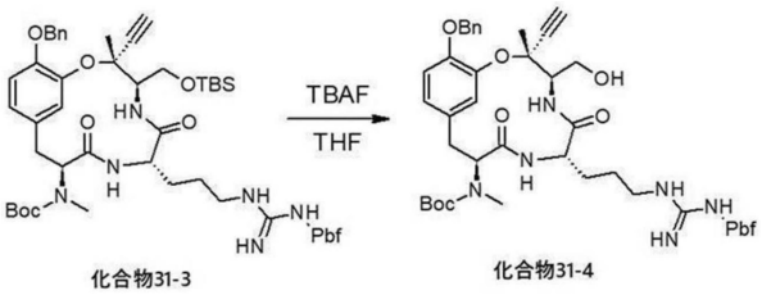
[1810] [化297]

[1811] 

[1812] 向化合物31-2(1.0eq.,553mg,534μmol)的DMF(3mL)溶液中加入乙腈(27mL),将该溶液在室温下用17小时以约30μL/min滴加至HATU(3.0eq.,611mg,1.61mmol)、HOAt(3.1eq.,222mg,1.63mmol)和DIPEA(3.0.eq,275μL,1.62mmol)的乙腈(270mL)溶液中后,在室温下进行3小时搅拌。减压浓缩反应液,馏去乙腈后,加入乙酸乙酯(30mL),用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶色无定形形式得到粗品(566mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶30g,已烷/乙酸乙酯=50/50~0/100),以白色固体形式得到化合物31-3(237mg,收率44%)。

[1813] 化合物31-3向化合物31-4的合成如下所述进行。

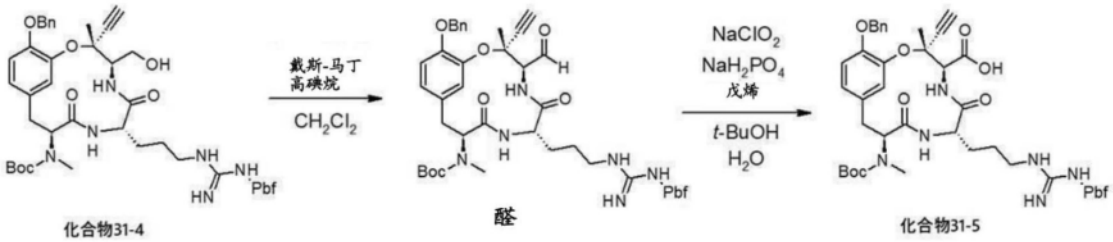
[1814] [化298]

[1815] 

[1816] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物31-3(1.0eq.,316mg,311μmol)的THF(5mL)溶液中加入TBAF(1M THF中,1.5eq.,470μL,470μmol),在室温下进行1小时搅拌。追加TBAF(1M THF中,1.5eq.,470μL,470μmol),进行2小时搅拌。进一步追加TBAF(1MTHF中,0.5eq.,150μL,150μmol),进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(5mL)。回收反应液的有机层后,将水层用乙酸乙酯(5mL)进行2次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(433mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,氯仿/甲醇=100/0~85/15),以白色无定形形式得到化合物31-4(297mg,含有杂质,表观收率106%)。

[1817] 化合物31-4向化合物31-5的合成如下所述进行。

[1818] [化299]

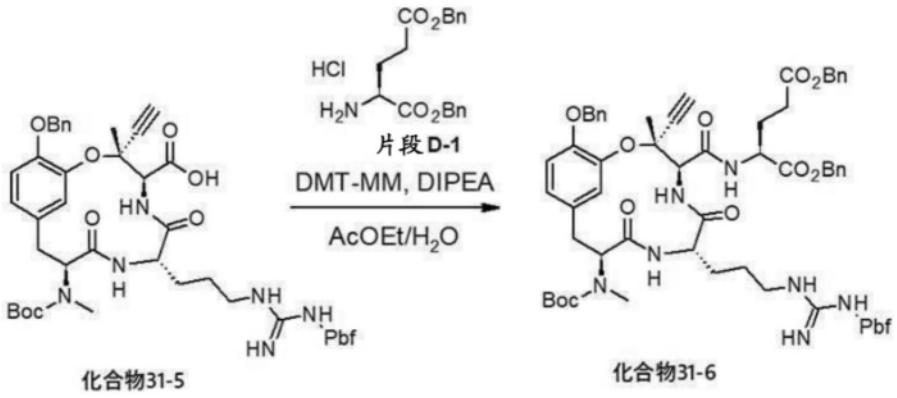
[1819] 

[1820] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物31-4(1.0eq.,297mg,311μmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,201mg,474μmol),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入20%亚硫酸钠水溶液(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(5mL),用二氯甲烷(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到醛(297mg、粗收率106%)。

[1821] 在室温下,向醛(1.0eq.,297mg,计算为311μmol)的叔丁基醇(3mL)/戊烯(1mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.6eq.,172mg,1.11mmol)和80%亚氯酸钠(4.6eq.,161mg,1.42mmol)的水(1mL)溶液,在室温下进行30分钟搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(5mL),用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品(282mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,氯仿/甲醇=100/0~75/25),以白色无定形形式得到化合物31-5(236mg,2阶段的收率83%)。

[1822] 化合物31-5向化合物31-6的合成如下所述进行。

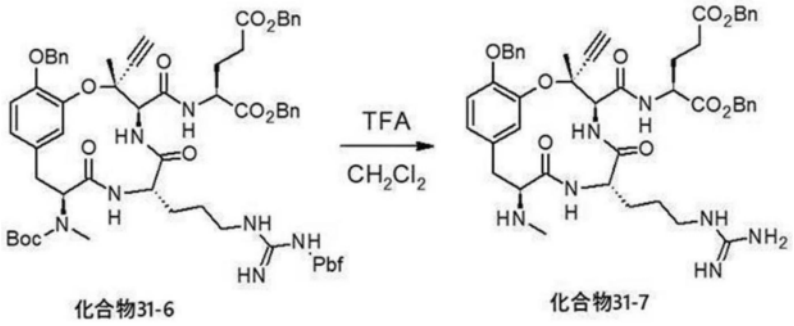
[1823] [化300]

[1824] 

[1825] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物31-5(1.0eq.,232mg,253μmol)的乙酸乙酯(1.4mL)/水(0.6mL)混合液中加入DIPEA(2.6eq.,110μL,647μmol)、L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,139mg,383μmol)和DMT-MM(1.8eq.,127mg,460μmol),在冰冷却下进行2小时搅拌后,在室温下进行1小时搅拌。将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用水(10mL)进行1次、用1N盐酸水溶液(10mL)进行1次、用水(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄褐色无定形形式得到粗品(299mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100),以黄色无定形形式得到化合物31-6(222mg,收率72%)。

[1826] 化合物31-6向化合物31-7的合成如下所述进行。

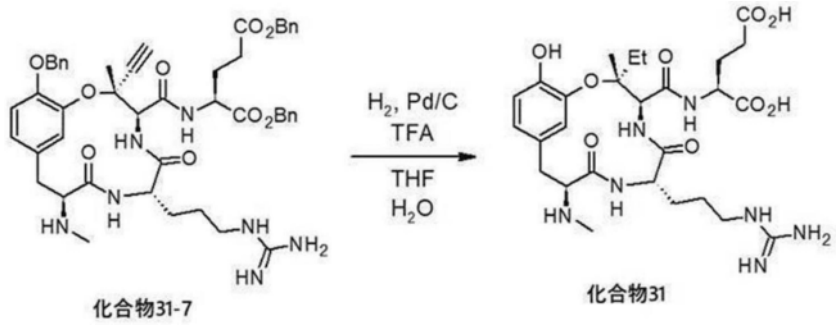
[1827] [化301]

[1828] 

[1829] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物31-6(1.0eq.,193mg,157μmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入TFA(16.7eq.,200μL,2.61mmol),在室温下进行1小时搅拌。追加TFA(25.0eq.,300μL,3.92mmol),进一步进行17小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL),用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以橙黄色无定形形式得到粗品(156mg)。向粗品中加入乙酸乙酯(2mL)后,加温至40℃使之溶解。向其中加入己烷(2mL),滤取产生的淡黄色固体,用己烷/乙酸乙酯=2/1混合液洗涤,由此以淡黄色固体形式得到化合物31-7(126mg,收率92%)。

[1830] 化合物31-7向化合物31的合成如下所述进行。

[1831] [化302]

[1832] 

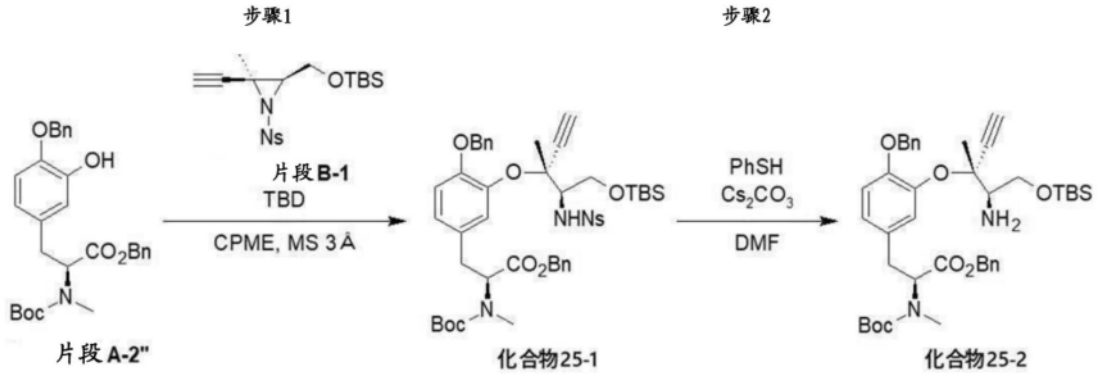
[1833] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物31-7(1.0eq.,120mg,137μmol)的THF(2.0mL)/水(0.2mL)混合液中加入TFA(9.5eq.,100μL,1.31mmol),在室温下进行2小时搅拌。接着在室温下加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,12.5mg),对体系内进行氢置换后,在室温下进行20小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液进一步用0.45μm过滤器进行过滤后,减压浓缩滤液,以橙色无定形形式得到粗品(142mg)。将粗品进行3次快速硅胶柱纯化(反相硅胶6g,第1次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=97/3~20/80,第2次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=97/3,第3次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=97/3)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物31的乙酸盐(5.8mg,收率7%,纯度94%)。

[1834] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.80-6.71(m,3H),4.75(s,1H),4.36(t,J=7.6Hz,1H),4.03(dd,J=8.6,4.3Hz,1H),3.89(dd,J=8.4,4.8Hz,1H),3.10(dd,J=13.54.3Hz,1H),3.03-2.92(m,2H),2.80(dd,J=13.5,8.6Hz,1H),2.58(s,3H),2.07(t,J=7.8Hz,2H),1.97-1.81(m,2H),1.78-1.68(m,1H),1.66-1.56(m,2H),1.49-1.31(m,5H),1.29-1.18(m,1H),0.91(t,J=7.2Hz,3H).

[1835] (实施例29H:化合物32的合成)

[1836] 本实施例中进行化合物32的合成。

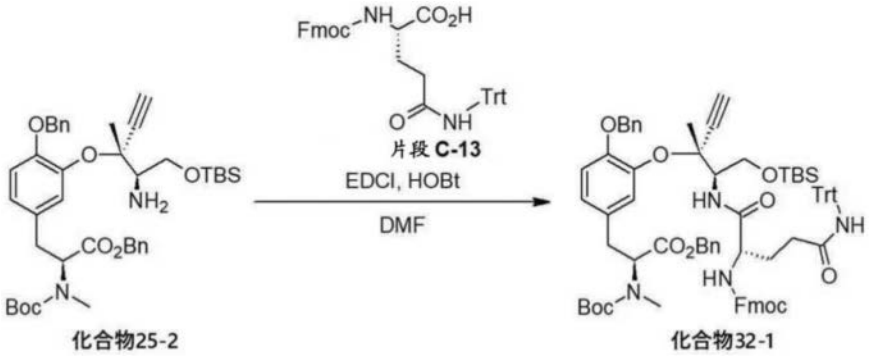
[1837] [化303]

[1838] 

[1839] 片段A-2"→化合物25-2的2个步骤与实施例29B所述的方法相同地进行。

[1840] 化合物25-2向化合物32-1的合成如下所述进行。

[1841] [化304]

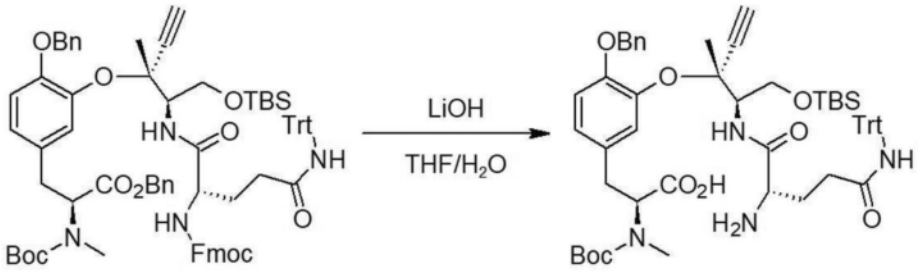
[1842] 

化合物25-2 化合物32-1

[1843] 在室温下,向化合物25-2(1.0eq.,1.14g,计算为1.59mmol)的DMF(1.6mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,294mg,1.92mmol)、EDCI(1.2eq.,367mg,1.91mmol)和Fmoc-L-Gln(Trt)-OH(片段C-13,1.2eq.,1.17g,1.92mmol),在室温下进行3小时搅拌。向反应液中加入己烷(15mL)/乙酸乙酯(45mL)混合液,用水(40mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,将硫酸镁滤出后,减压浓缩,得到白色无定形的粗品(2.42g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=75/25~60/40),以白色无定形形式得到化合物32-1(1.77g,收率85%)。

[1844] 化合物32-1向化合物32-2的合成如下所述进行。

[1845] [化305]

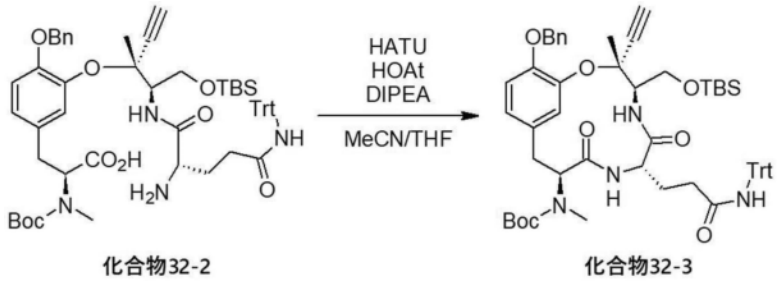
[1846] 

化合物32-1 化合物32-2

[1847] 在室温下,向化合物32-1(1.0eq.,1.34g,1.34mmol)的THF(8mL)/水(4mL)混合液中加入氢氧化锂(6.0eq.,194mg,8.11mmol),在室温下进行3.5小时搅拌。向反应液中加入1N盐酸水溶液(5.2mL)调节pH为7。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品(1.43g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶20g,乙酸乙酯/甲醇=100/0~40/60)。然后,向浓缩物中加入乙酸乙酯,滤出由此析出的白色固体,将滤液减压浓缩,由此以白色无定形形式得到化合物32-2(979mg,收率73%)。

[1848] 化合物32-2向化合物32-3的合成如下所述进行。

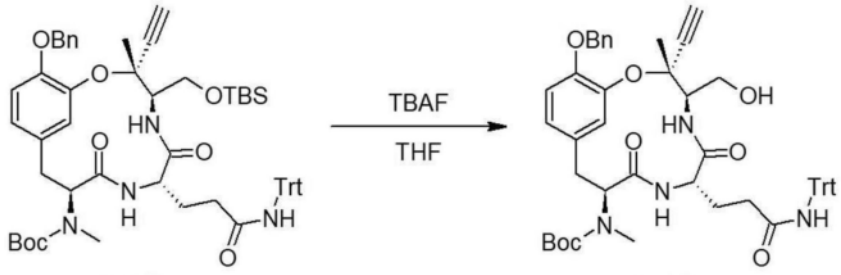
[1849] [化306]

[1850] 

[1851] 在室温下,将化合物32-2(1.0eq.,976mg,0.978mmol)的乙腈(25mL)/THF(25mL)混合液用18小时以约46μL/min滴加至HATU(2.0eq.,745mg,1.96mmol)、HOAt(2.0eq.,268mg,1.97mmol)和DIPEA(2.0eq.,332μL,1.95mmol)的乙腈(490mL)溶液中,在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)后,通过减压浓缩馏去有机溶剂。向浓缩物中加入乙酸乙酯(50mL),用水(50mL)进行1次、用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)进行1次、用饱和氯化铵水溶液(25mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(25mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以橙色无定形形式得到粗品(964mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=25/75~0/100),以淡黄色油状物形式得到化合物32-3(172mg,收率18%)。

[1852] 化合物32-3向化合物32-4的合成如下所述进行。

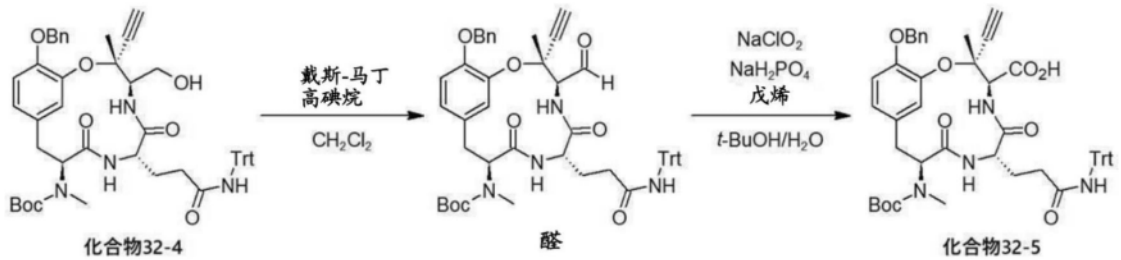
[1853] [化307]

[1854] 

[1855] 在室温下,向化合物32-3(1.0eq.,172mg,0.176mmol)的THF(2mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,2.0eq.,351μL,0.351mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(10mL)进行猝灭。加入乙酸乙酯(30mL)后,用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品(147mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=60/40~0/100),以淡黄色油状物形式得到化合物32-4(92.3mg,收率61%)。

[1856] 化合物32-4向化合物32-5的合成如下所述进行。

[1857] [化308]

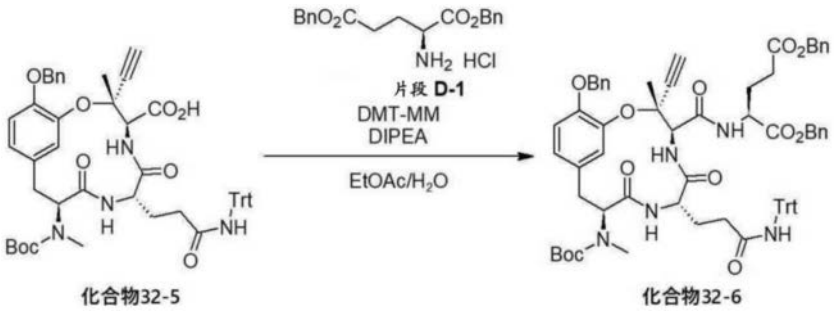
[1858] 

[1859] 在室温下,在氮气气氛下,向化合物32-4(1.0eq.,92.3mg,0.107mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,68.5mg,0.162mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入10%亚硫酸钠水溶液(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液后,用乙酸乙酯(20mL)进行1次分液提取。将有机层用10%亚硫酸钠水溶液(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色固体形式得到醛(80.7mg,收率88%)。

[1860] 在室温下,向醛(1.0eq.,79.6mg,92.2μmol)的戊烯(1mL)/叔丁基醇(4mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.4eq.,49.2mg,0.315mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,46.9mg,0.413mmol)的水(1mL)溶液,在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL)后,用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(88.2mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=33/67~0/100),以白色无定形形式得到化合物32-5(71.0mg,收率88%)。

[1861] 化合物32-5向化合物32-6的合成如下所述进行。

[1862] [化309]

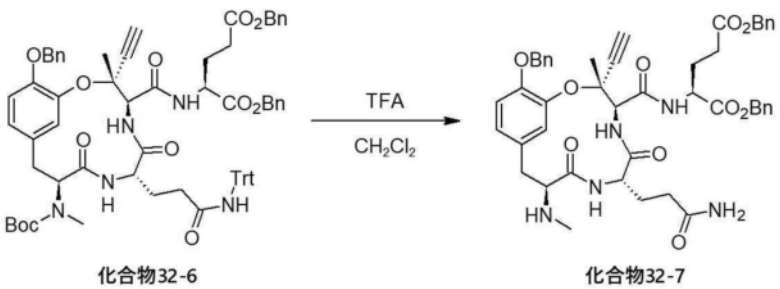
[1863] 

化合物32-5 化合物32-6

[1864] 在室温下,向化合物32-5(1.0eq.,70.2mg,79.9μmol)的乙酸乙酯(1mL)/水(300μL)混合液中加入L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,44.4mg,0.122mmol),并进行冰冷却。然后,添加DIPEA(2.4eq.,32.6μL,0.192mmol)并进行10分钟搅拌。添加DMT-MM(1.7eq.,38.2mg,0.138mmol)后,在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行1次、用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色无定形形式得到粗品(110mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=88/12~31/69),以黄色固体形式得到化合物32-6(79.2mg,收率83%)。

[1865] 化合物32-6向化合物32-7的合成如下所述进行。

[1866] [化310]

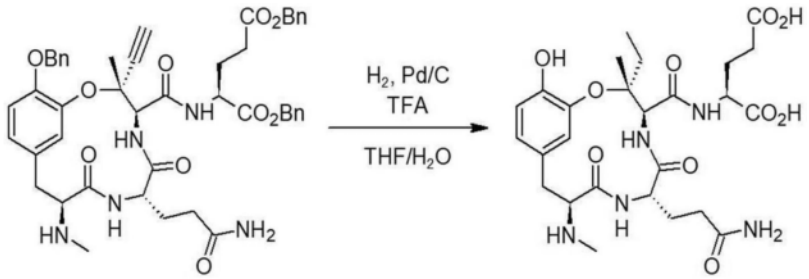
[1867] 

化合物32-6 化合物32-7

[1868] 在室温下,在氮气气氛下,向化合物32-6(1.0eq.,79.2mg,66.6μmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入TFA(15eq.,76.5μL,1.00mmol),在相同温度下进行7小时搅拌。然后,追加TFA(15eq.,76.5μL,1.00mmol),在相同温度下进行17小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行猝灭,用乙酸乙酯(20mL)进行1次分液提取。将有机层用水(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩。向浓缩残渣中加入乙酸乙酯,滤取由此析出的白色固体,从而得到化合物32-7(34.6mg,收率36%)。

[1869] 化合物32-7向化合物32的合成如下所述进行。

[1870] [化311]

[1871] 

化合物32-7 化合物32

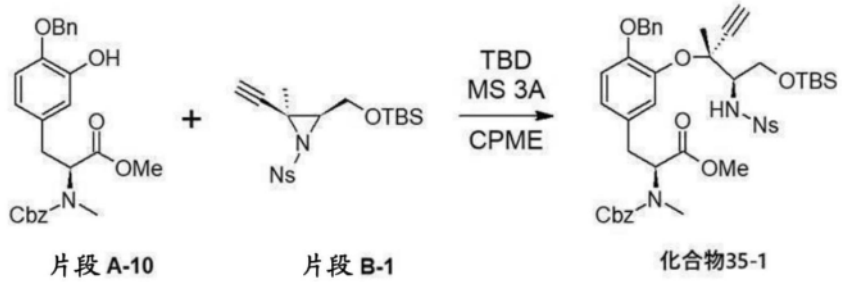
[1872] 在室温下,向化合物32-7(1.0eq.,34.6mg,40.9μmol)的THF(1.38mL)/水(69.2μL)混合液中加入TFA(5.0eq.,15.6μL,0.204mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。然后,对体系内进行氮气置换,加入10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,3.6mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行17小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂。将滤液进一步通过0.45μm的过滤器进行过滤后,减压浓缩,以淡粉色固体形式得到粗品(43.4mg)。将粗品进行3次快速硅胶柱纯化(第1次:反相硅胶6g,0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5~90/10,第2次:反相硅胶10g,0.05%乙酸水溶液/乙腈=99/1~95/5,第3次:反相硅胶6g,0.05%乙酸水溶液/乙腈=98/2),由此得到化合物32的乙酸盐与杂质的混合物(7.3mg)。

[1873] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.85-6.79(m,3H),4.36(t,J=7.5Hz,1H),4.14(dd,J=8.9,4.8Hz,1H),3.89(dd,J=9.0,4.6Hz,1H),3.13(dd,J=13.7,4.6Hz,1H),2.83(dd,J=13.7,9.0Hz,1H),2.61(s,3H),2.24(t,J=7.6Hz,2H),1.43(s,3H),0.889(t,J=7.3Hz,3H).

[1874] (实施例29I:化合物35的合成)

[1875] 片段A-10+片段B-1向化合物35-1的合成如下所述进行。

[1876] [化312]

[1877] 

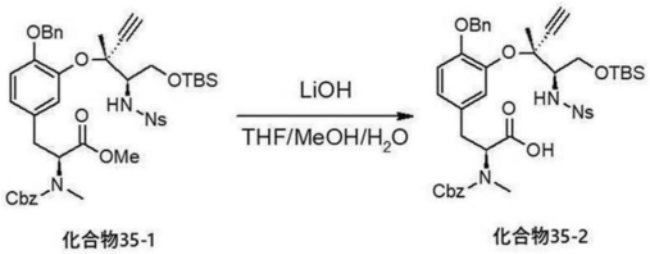
片段 A-10 片段 B-1 化合物35-1

[1878] 在氮气气氛下,在室温下向片段A-10(1.0eq.,7.61g,16.93mmol)的CPME(85mL)溶液中加入MS3A(3.8g),在冰冷却下加入TBD(1.1eq.,2.49g,17.86mmol)。在相同温度下滴加片段B-1(1.2eq.8.42g,20.51mmol)的CPME(80mL)溶液后,在室温下进行16小时搅拌。通过

减压浓缩馏去CPME,得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶150g,己烷/乙酸乙酯＝3/1～1/1),以淡黄色粘物形式得到化合物35-1(12.21g,收率84%)。

[1879] 化合物35-1向化合物35-2的合成如下所述进行。

[1880] [化313]

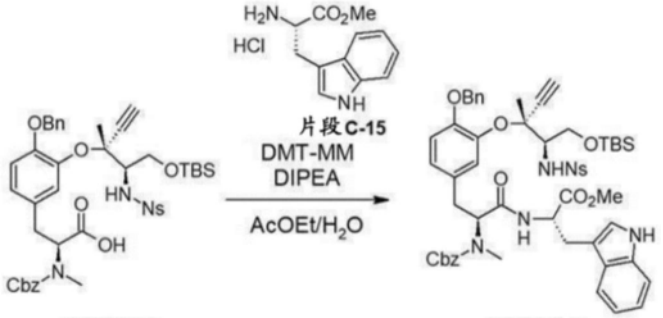
[1881] 

化合物35-1 化合物35-2

[1882] 在室温下,向化合物35-1(1.0eq.,4.73g,5.50mmol)的THF(30mL)/甲醇(15mL)/水(15mL)混合液中加入氢氧化锂(3.0eq.,390mg,16.29mmol),在室温下进行1.5小时搅拌。加入1N盐酸水溶液(15mL)调节pH为约5后,用乙酸乙酯(30mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品的化合物35-2(4.82g,粗收率104%)。

[1883] 化合物35-2向化合物35-3的合成如下所述进行。

[1884] [化314]

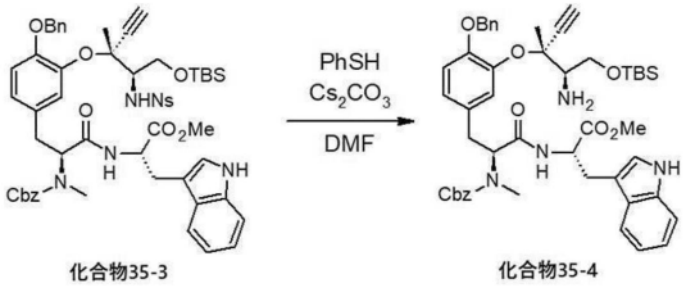
[1885] 

化合物35-2 化合物35-3

[1886] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物35-2(1.0eq.,1.21g,1.43mmol)的乙酸乙酯(10mL)/水(3mL)混合液中加入L-色氨酸-OMe盐酸盐(1.5eq.,551mg,2.16mmol),在冰冷却下加入DIPEA(1.7eq.,410μL,2.41mmol)和DMT-MM(1.7eq.,678mg,2.45mmol),在室温下进行2.5小时搅拌。加入乙酸乙酯(20mL)后,用1N盐酸水溶液(30mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品的化合物35-3(1.61g,粗收率107%)。

[1887] 化合物35-3向化合物35-4的合成如下所述进行。

[1888] [化315]

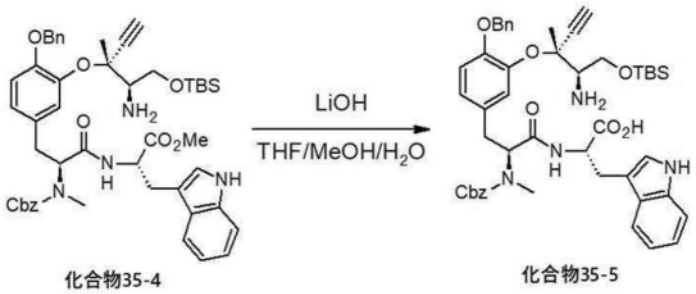
[1889] 

化合物35-3 化合物35-4

[1890] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物35-3(1.0eq.,1.61g,计算为1.43mmol)的DMF(15mL)溶液中加入碳酸铯(1.3eq.,658mg,1.87mmol)和苯硫酚(1.3eq.,190μL,1.86mmol),在室温下进行2小时搅拌。加入水(15mL)后,用已烷(7.5mL)/乙酸乙酯(22.5mL)混合液进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(100mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(1.98g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶30g,己烷/乙酸乙酯=3/1~1/1),以白色无定形形式得到化合物35-4(1.15g,收率87%)。

[1891] 化合物35-4向化合物35-5的合成如下所述进行。

[1892] [化316]

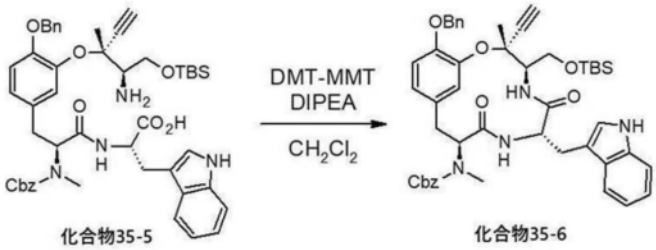
[1893] 

化合物35-4 化合物35-5

[1894] 在室温下,向化合物35-4(1.0eq.,1.15g,1.34mmol)的THF(8mL)/甲醇(4mL)/水(4mL)混合液中加入氢氧化锂(3.1eq.,100mg,4.17mmol),在室温下进行3小时搅拌。向反应液中加入1N盐酸水溶液(2.5mL)调节pH为7后,加入水(10mL)。通过减压浓缩馏去有机溶剂后,用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品的化合物35-5(1.09g,粗收率96%)。

[1895] 化合物35-5向化合物35-6的合成如下所述进行。

[1896] [化317]

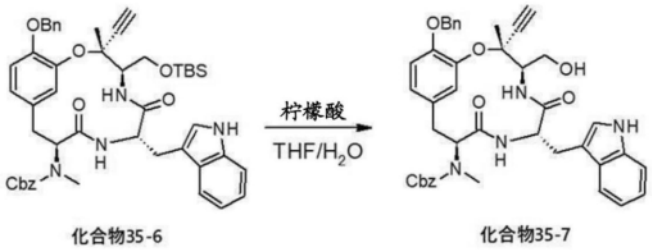
[1897] 

化合物35-5 化合物35-6

[1898] 在室温下,将化合物35-5(1.0eq.,1.09g,1.29mmol)的二氯甲烷(33mL)溶液用4.5小时以约120μL/min滴加至DMT-MMT(2.0eq.,850mg,2.59mmol)和DIPEA(2.0eq,440μL,2.59mmol)的二氯甲烷(109mL)溶液中后,在室温下进行19小时搅拌。减压浓缩反应液,馏去二氯甲烷后,加入乙酸乙酯(20mL),用1N盐酸水溶液(20mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以灰色无定形形式得到粗品(1.24g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶30g,己烷/乙酸乙酯=75/25~0/100),以白色固体形式得到化合物35-6(237mg,收率22%)。

[1899] 化合物35-6向化合物35-7的合成如下所述进行。

[1900] [化318]

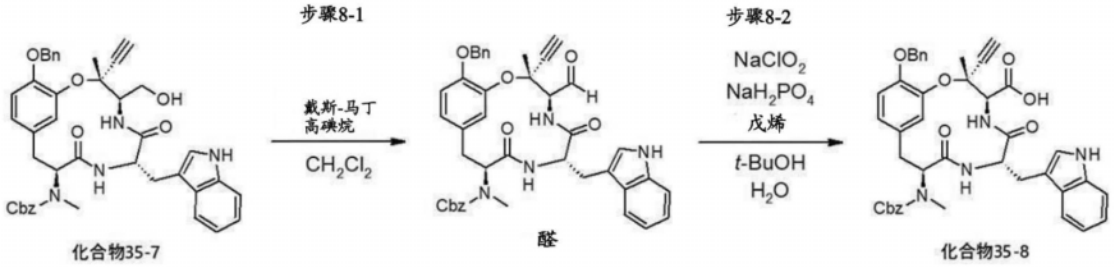
[1901] 

化合物35-6 化合物35-7

[1902] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物35-6(1.0eq.,237mg,286μmol)的THF(4mL)/水(2mL)混合液中加入柠檬酸(10.0eq.,550mg,2.86mmol),在外温40℃下进行15小时搅拌。加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行猝灭后,用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(227mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙腈=50/50),以白色无定形形式得到化合物35-7(187mg,91%)。

[1903] 化合物35-6向化合物35-7的合成如下所述进行。

[1904] [化319]

[1905] 

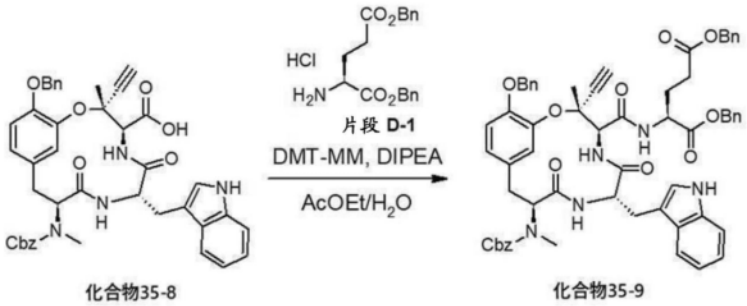
化合物35-7 醛 化合物35-8

[1906] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物35-7(1.0eq.,187mg,261μmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,167mg,394μmol),在室温下进行1小时搅拌。加入20%亚硫酸钠水溶液(10mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(10mL),用二氯甲烷(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,将该洗液用二氯甲烷(10mL)再次进行2次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶色无定形形式得到粗品的醛(197mg、粗收率106%)。

[1907] 在室温下,向醛(1.0eq.,197mg,计算为261μmol)的叔丁基醇(1.8mL)/戊烯(0.6mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,144mg,923μmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,134mg,1.18mmol)的水(0.6mL)溶液,在室温下进行30分钟搅拌。加入水(10mL)后,用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以茶色无定形形式得到粗品(201mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100),以淡橙色固体形式得到化合物35-8(121mg,64%)。

[1908] 化合物35-8向化合物35-9的合成如下所述进行。

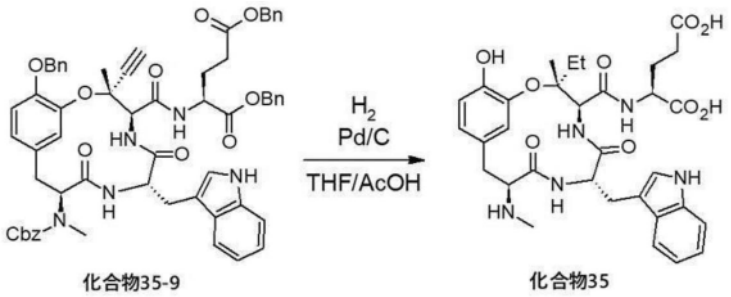
[1909] [化320]

[1910] 

[1911] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物35-8(1.0eq.,121mg,166μmol)的乙酸乙酯(1.4mL)/水(0.6mL)混合液中加入L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,90mg,247μmol),在冰冷却下加入DIPEA(2.5eq.,70μL,412μmol)和DMT-MM(1.7eq.,80mg,289μmol),在冰冷却下进行3小时搅拌。加入乙酸乙酯(10mL)后,用1N盐酸水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以橙色无定形形式得到粗品(170mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=75/25~25/75、第2次:NH_2硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=3/1~1/7),以白色无定形形式得到化合物35-9(29mg,17%)。

[1912] 化合物35-9向化合物35的合成如下所述进行。

[1913] [化321]

[1914] 

[1915] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物35-9(1.0eq.,29mg,27.9μmol)的THF(0.5mL)/乙酸(0.5mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,4.3mg),对体系内进行氢置换后,在室温下进行20小时搅拌。追加10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,4.9mg),对体系内进行氢置换后,在室温下进行20小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,得到灰色固体。向该固体中加入适当量的乙腈/水=1/1混合液后,用0.45μm过滤器进行过滤,除去黑色不溶物。减压浓缩滤液,以灰色固体形式得到粗品(18mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶6g,0.05%乙酸水溶液/乙腈=99/1~10/90),以白色固体形式得到化合物35的乙酸盐和杂质的混合物(11.8mg)。

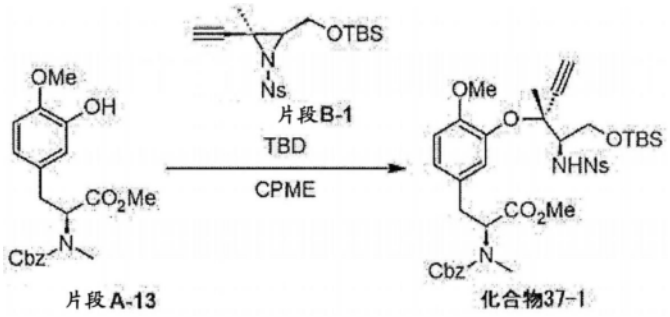
[1916] [M+H]+=638.27

[1917] 根据质量分析的结果,判断为生成了目标物。

[1918] (实施例29I2:化合物37的合成)

[1919] 片段A-13和片段B-1向化合物37-1的合成如下所述进行。

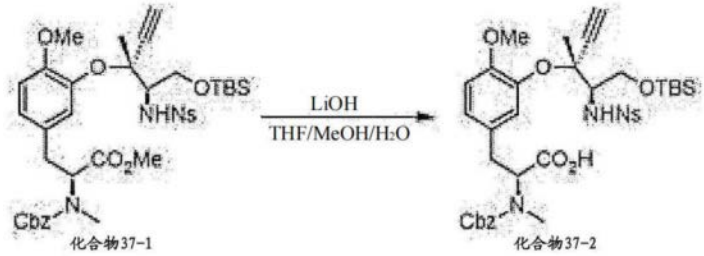
[1920] [化322]

[1921] 

[1922] 在冰冷却下,向片段A-13(1.0eq.,2.37g,6.35mmol)的CPME(16mL)溶液中加入TBD(1.05eq.,929mg,6.68mmol),向其中用35分钟滴加片段B-1(1.4eq.,3.76g,9.16mmol)的CPME(16mL)溶液,在室温下进行6小时搅拌。减压浓缩反应液,得到褐色粘状的粗品(7.82g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶150g,己烷/乙酸乙酯=67/33~40/60),以白色无定形形式得到化合物37-1(4.17g,收率84%)。

[1923] 化合物37-1向化合物37-2的合成如下所述进行。

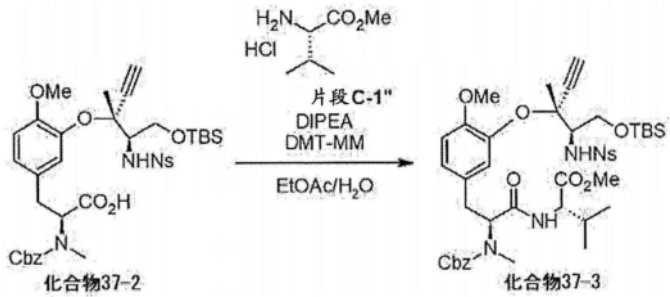
[1924] [化323]

[1925] 

[1926] 在室温下,向化合物37-1(1.0eq.,4.12g,5.25mmol)的THF(26mL)/甲醇(13mL)/水(13mL)混合液中加入氢氧化锂(3.0eq.,378mg,15.8mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入1N盐酸水溶液(9mL)调节pH为7后,向反应液中加入乙酸乙酯(40mL),用水(20mL)进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(10mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到化合物37-2(4.35g,quant.)。

[1927] 化合物37-2向化合物37-3的合成如下所述进行。

[1928] [化324]

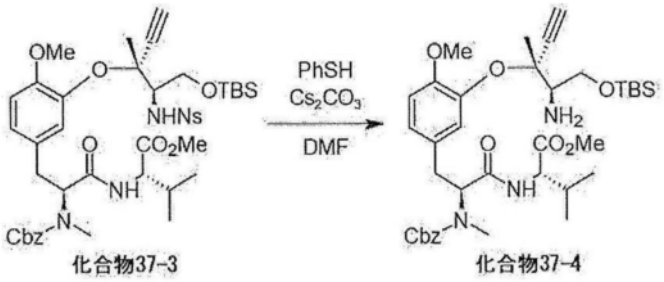
[1929] 

[1930] 在室温下,向化合物37-2(1.0eq.,1.07g,计算为1.39mmol)的乙酸乙酯(14mL)/水(4.2mL)混合液中加入L-缬氨酸-OMe盐酸盐(1.5eq.,350mg,2.09mmol)、DIPEA(1.7eq.,402μL,2.36mmol)和DMT-MM(1.7eq.,654mg,2.36mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行1次、用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓

缩,以白色无定形形式得到化合物37-3(1.21g,粗收率99%)。

[1931] 化合物37-3向化合物37-4的合成如下所述进行。

[1932] [化325]

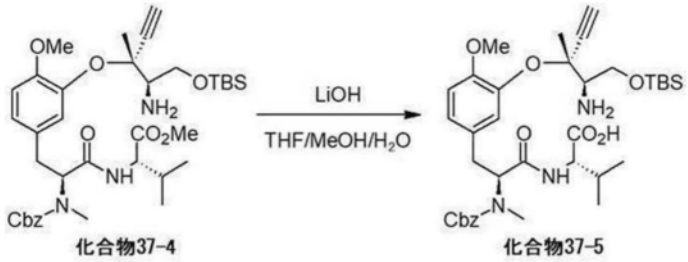
[1933] 

化合物37-3 化合物37-4

[1934] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物37-3(1.0eq.,1.22g,1.38mmol)的DMF(14mL)溶液中加入碳酸铯(3.0eq.,1.35g,4.13mmol)和苯硫酚(3.0eq.,421μL,4.13mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入己烷(10mL)/乙酸乙酯(30mL)混合液,用水(20mL)进行3次、用饱和氯化钠(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到黄色油状的粗品(1.34g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶20g,己烷/乙酸乙酯=50/50~40/60),以黄色油状形式得到化合物37-4(833mg,收率87%)。

[1935] 化合物37-4向化合物37-5的合成如下所述进行。

[1936] [化326]

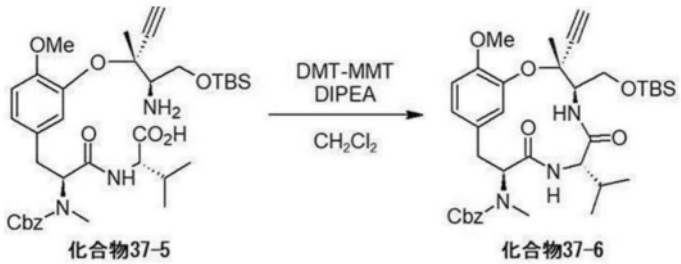
[1937] 

化合物37-4 化合物37-5

[1938] 在室温下,向化合物37-4(1.0eq.,822mg,1.18mmol)的THF(6mL)/甲醇(3mL)/水(3mL)混合液中加入氢氧化锂(3.0eq.,85.0mg,3.55mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入1N盐酸水溶液(1.5mL)调节pH为7。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(10mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到化合物37-5(764mg,粗收率95%)。

[1939] 化合物37-5向化合物37-6的合成如下所述进行。

[1940] [化327]

[1941] 

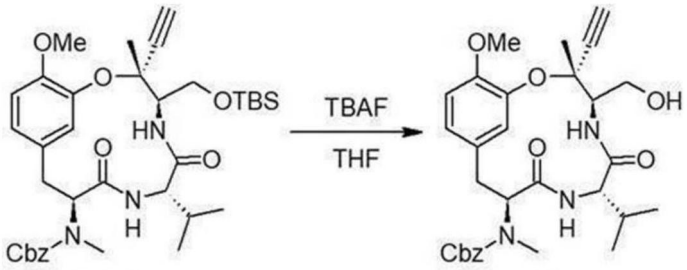
化合物37-5 化合物37-6

[1942] 在室温下,将化合物37-5(1.0eq.,699mg,1.02mmol)的二氯甲烷(42mL)溶液以约40μL/min滴加至DMT-MMT(2.0eq.,671mg,2.04mmol)和DIPEA(2.0eq.,348μL,2.05mmol)的

二氯甲烷(70mL)溶液中,在相同温度下进行19.5小时搅拌。将反应液用饱和氯化铵水溶液(30mL)进行3次、用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品。将由化合物37-5(50.3mg,73.5μmol)通过相同的反应得到的粗品与之前获得的粗品混合。加入乙酸乙酯,滤出由此析出的白色固体,减压浓缩滤液,由此以淡黄色无定形形式得到粗品(789mg)。将粗品进行3次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶30g,己烷/乙酸乙酯=80/20~59/41、第2次:NH_2硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=75/25~0/100、第3次:正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=80/20~74/26),以白色无定形形式得到化合物37-6(234mg,收率32%)。

[1943] 化合物37-6向化合物37-7的合成如下所述进行。

[1944] [化328]

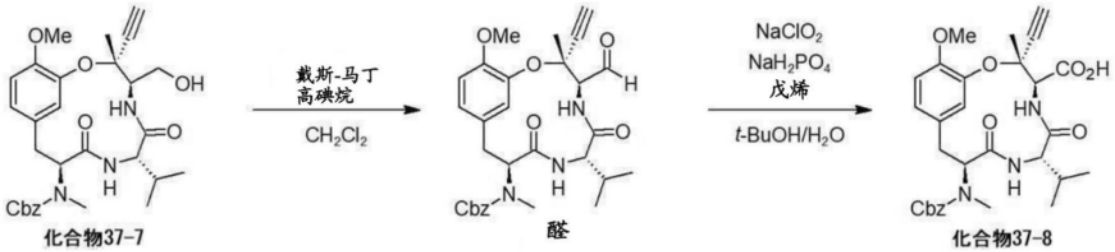
[1945] 

化合物37-6 化合物37-7

[1946] 在室温下,向化合物37-6(1.0eq.,231mg,0.348mmol)的THF(3.5mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,2.0eq.,695μL,0.695mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行3次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(211mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100),以白色无定形形式得到化合物37-7(144mg,收率75%)。

[1947] 化合物37-7向化合物37-8的合成如下所述进行。

[1948] [化329]

[1949] 

化合物37-7 醛 化合物37-8

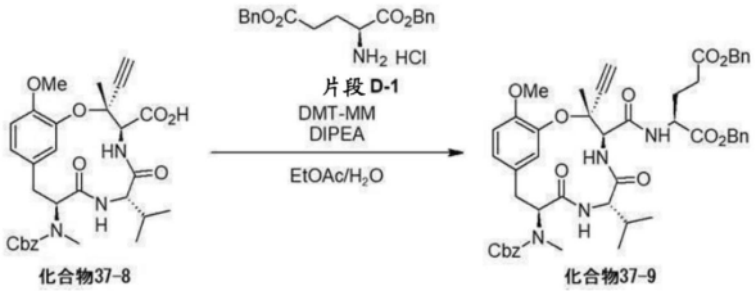
[1950] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物37-7(1.0eq.,139mg,0.252mmol)的二氯甲烷(2.5mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,161mg,0.379mmol),在室温下进行2小时搅拌。在冰冷却下追加戴斯-马丁高碘烷(1.0eq.,107mg,0.252mmol),在室温下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入10%亚硫酸钠水溶液(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)的混合液,用乙酸乙酯(20mL)进行1次分液提取。将有机层用10%亚硫酸钠水溶液(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到醛(132mg,粗收率95%)。

[1951] 在室温下,向醛(1.0eq.,131mg,0.238mmol)的戊烯(1mL)/叔丁基醇(4mL)混合液

中加入磷酸二氢钠二水合物(3.4eq.,127mg,0.816mmol)和80％亚氯酸钠(4.5eq.,121mg,1.07mmol)的水(1mL)溶液,在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物37-8(143mg,粗收率106％)。

[1952] 化合物37-8向化合物37-9的合成如下所述进行。

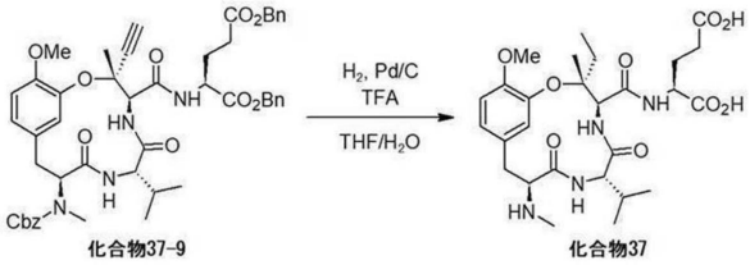
[1953] [化330]

[1954] 

[1955] 在室温下,向化合物37-8(1.0eq.,138mg,计算为0.238mmol)的乙酸乙酯(1.4mL)/水(0.42mL)混合液中加入L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,130mg,0.357mmol)。在冰冷却下加入DIPEA(2.4eq.,97.2μL,0.572mmol)并进行30分钟搅拌后,加入DMT-MM(1.7eq.,113mg,0.408mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行1次、用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状形式得到粗品(250mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯＝75/25～50/50),以白色无定形形式得到化合物37-9(155mg,收率75％)。

[1956] 化合物37-9向化合物37的合成如下所述进行。

[1957] [化331]

[1958] 

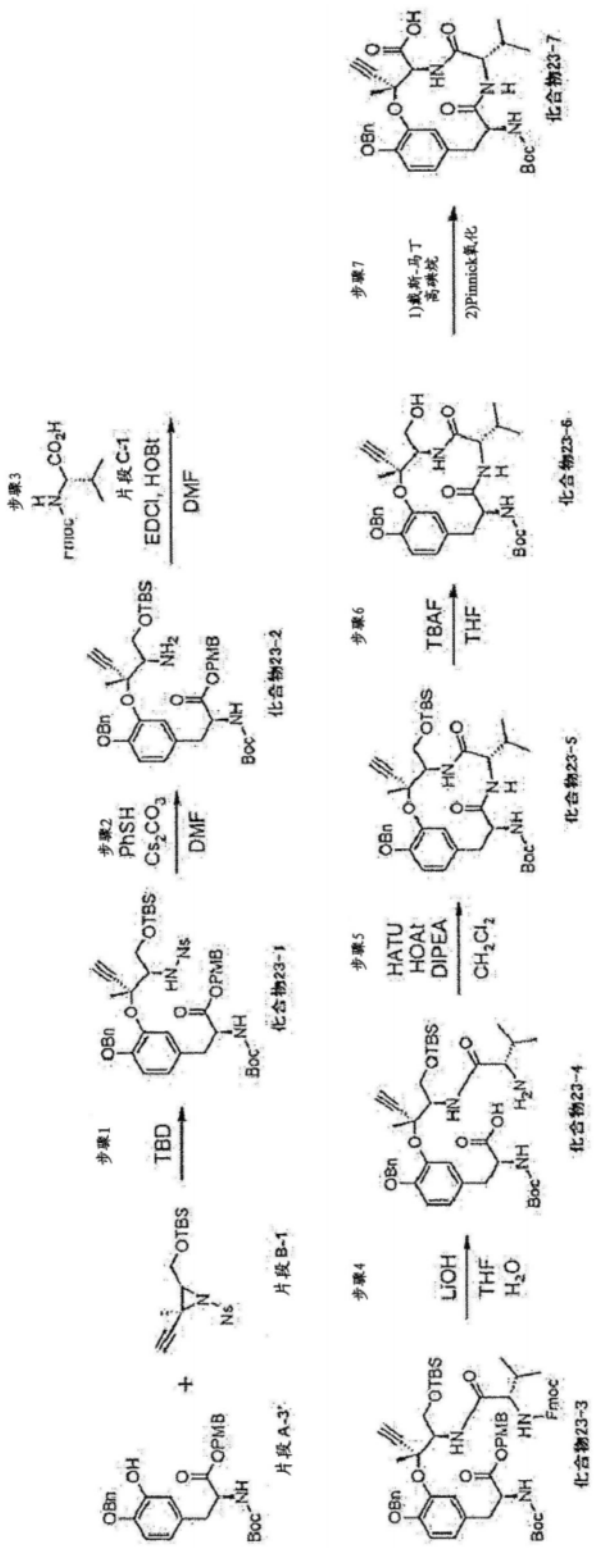
[1959] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物37-9(1.0eq.,154mg,0.176mmol)的THF(3mL)/水(0.3mL)混合液中加入TFA(5.0eq.,67.1μL,0.877mmol),在相同温度下进行40分钟搅拌。加入10％钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50％含水品,15.4mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行16小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,将滤液用0.45μm的过滤器进行过滤,减压浓缩滤液,得到白色固体的粗品(137mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶10g,水/乙腈＝95/5～81/19)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物37的TFA盐(50.1mg,收率51％,纯度99.3％)。

[1960] ^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.30(d,J＝8.2Hz,1H),8.15(d,J＝7.1Hz,1H),7.58(d,J＝8.9Hz,1H),6.89-6.85(m,3H),4.71(d,J＝9.6Hz,1H),4.21-4.14(m,2H),3.68(s,

3H),2.84-2.72(m,2H),2.32-2.18(m,5H),2.09-2.00(m,1H),1.93-1.71(m,3H),1.64-1.55(m,1H),1.32(s,3H),0.92(t,J＝7.2Hz,3H),0.79(d,J＝6.4Hz,6H).

[1961] (实施例29J:化合物39的合成)

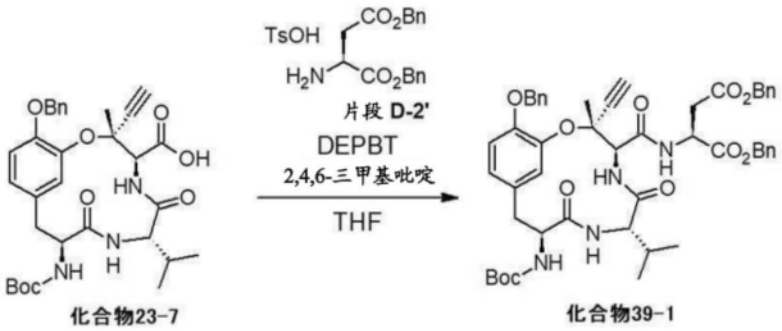
[1962] [化332]

[1963] 

[1964] 化合物23-7的合成如实施例28所述进行。

[1965] 化合物23-7向化合物39-1的合成如下所述进行。

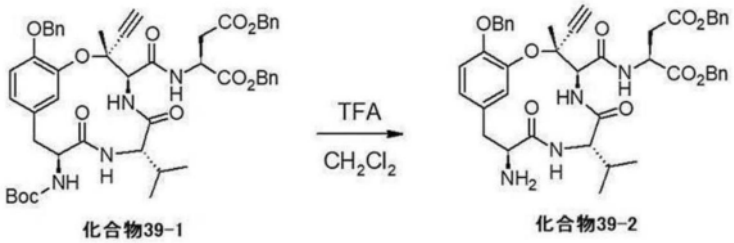
[1966] [化333]

[1967] 

[1968] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物23-7(1.0eq.,201mg,339μmol)和L-谷氨酸二苄基酯对甲苯磺酸盐(片段D-2',1.6eq.,255mg,524μmol)的THF(4mL)溶液中加入DEPBT(1.5eq.,154mg,516μmol)和2,4,6-三甲基吡啶(3.1eq.,140μL,1.06mmol),在冰冷却下进行8小时搅拌后,在室温下进行20小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)后,用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)/饱和氯化钠水溶液(15mL)混合液进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(524mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶8g,己烷/乙酸乙酯=80/20~10/90、第2次:正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=2/1~1/2),以淡黄色无定形形式得到化合物39-1(51mg,收率17%)。

[1969] 化合物39-1向化合物39-2的合成如下所述进行。

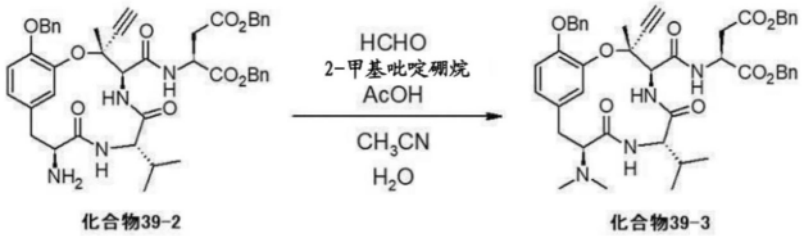
[1970] [化334]

[1971] 

[1972] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物39-1(1.0eq.,51mg,57μmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入TFA(23.0eq.,100μL,1.31mmol),在室温下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)后,用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到化合物39-2(45mg、粗收率100%)。

[1973] 化合物39-2向化合物39-3的合成如下所述进行。

[1974] [化335]

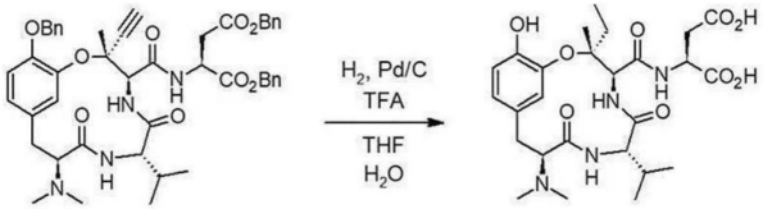
[1975] 

[1976] 在室温下向化合物39-2(1.0eq.,45mg,计算为57μmol)的乙腈(400μL)/水(200μL)混合液中加入37%甲醛水溶液(10.8eq.,50μL,616μmol)和乙酸(2.2eq.,7μL,122μmol),在

室温下进行30分钟搅拌。接着在冰冷却下加入2-甲基吡啶硼烷(2.5eq.,15mg,142μmol),在室温下进行30分钟搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)后,用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(29mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶7g,氯仿/甲醇=50/1~30/1),以白色无定形形式得到化合物39-3(26mg,2阶段的收率57%)。

[1977] 化合物39-3向化合物39的合成如下所述进行。

[1978] [化336]

[1979] 

化合物39-3 化合物39

[1980] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物39-3(1.0eq.,26mg,32μmol)的THF(2mL)/水(100μL)混合液中加入TFA(4.0eq.,10μL,131μmol),在相同温度下进行2小时搅拌。接着在室温下加入10%钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50%含水品,3mg),对体系内进行氢置换后,在室温下进行2小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品(24mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶12g,0.05%TFA水溶液/乙腈=100/0~0/100)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物39的TFA盐(8.0mg,收率37%,纯度93%)。

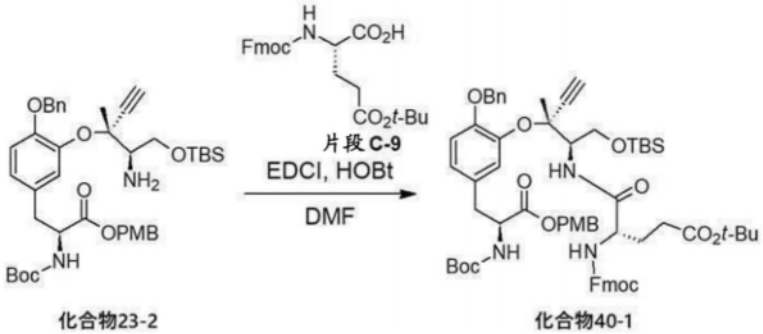
[1981] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.81-6.76(m,3H),4.45(dd,J=7.4,5.0Hz,1H),3.93(d,J=10.4Hz,1H),3.82(dd,J=11.6,5.2Hz,1H),3.29(dd,J=12.4,5.2Hz,1H),2.86(brs,1H),2.81-2.65(m,3H),1.99-1.90(m,1H),1.76-1.66(m,1H),1.57-1.46(m,4H),0.93(t,J=7.2Hz,3H),0.69(d,J=6.8Hz,3H),0.59(d,J=6.8Hz,3H).

[1982] (实施例29K:化合物40的合成)

[1983] 合成化合物40。

[1984] 合成如下所述进行。

[1985] [化337]

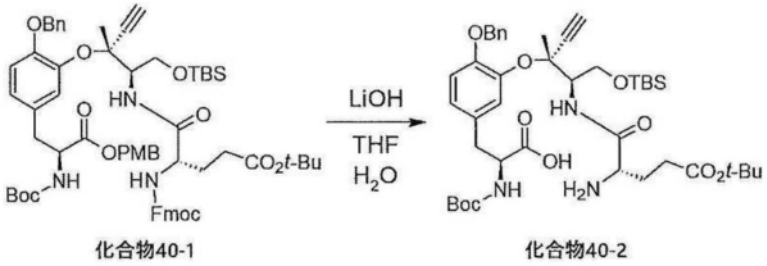
[1986] 

化合物23-2 化合物40-1

[1987] 在氮气气氛下,在室温下向化合物23-2(1.0eq.,1.02g,计算为1.39mmol)和5-t-Bu-N-Fmoc-L-天冬氨酸(片段C-9,1.2eq.,697mg,1.64mmol)的DMF(14mL)溶液中加入HOBt·H_2O(1.2eq.,251mg,1.63mmol)和EDCI(1.2eq.,312mg,1.63mmol),在相同温度下进行19小时搅拌。加入己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液后,用水(10mL)进行3次分液洗涤。

将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品的化合物40-1(1.59g,粗收率100%)。

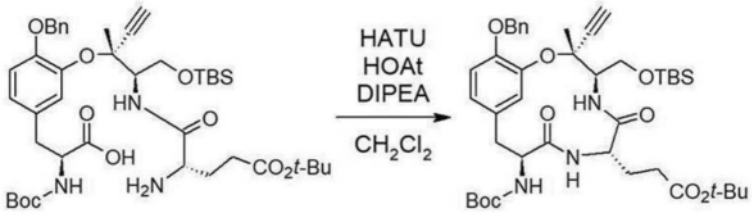
[1988] [化338]

[1989] 

化合物40-1 化合物40-2

[1990] 在氮气气氛下,在室温下向化合物40-1(1.0eq.,1.59g,1.39mmol)的THF(10mL)/水(5mL)混合液中加入氢氧化锂(3.9eq.,130mg,5.44mmol),在相同温度下进行2.5小时搅拌。在冰冷却下加入2N盐酸水溶液(1.8mL)后,用乙酸乙酯(10mL)进行1次、用乙酸乙酯(5mL)进行1次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(2.36g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶17.8g,乙酸乙酯/甲醇=1/0~10/1),以白色无定形形式得到化合物40-2(601mg,2阶段的收率54%)。

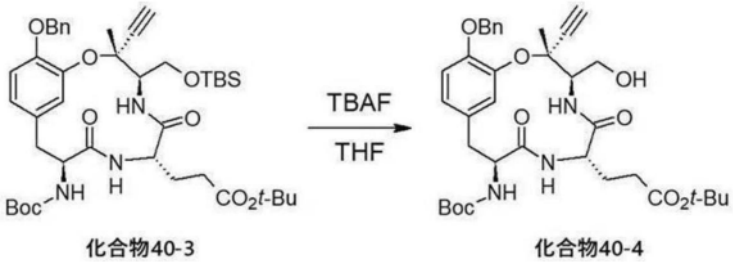
[1991] [化339]

[1992] 

化合物40-2 化合物40-3

[1993] 在室温下,将化合物40-2(1.0eq.,601mg,754μmol)的二氯甲烷(15mL)溶液用2.5小时滴加至HATU(2.0eq.,576mg,1.52mmol)、HOAt(2.0eq.,206mg,1.52mmol)和DIPEA(2.0eq.,250μL,1.47mmol)的二氯甲烷(380mL)溶液中后,在相同温度下进行2.5小时搅拌。将反应液减压浓缩至50mL后,加入饱和氯化铵水溶液(50mL),用乙酸乙酯(75mL)进行1次、用乙酸乙酯(30mL)进行1次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)进行1次、用水(20mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以橙色无定形形式得到粗品(758mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶7.9g,己烷/乙酸乙酯=3/1~2/1),以白色无定形形式得到化合物40-3(254mg,表观收率43%,含有约25%的非对映异构体)。

[1994] [化340]

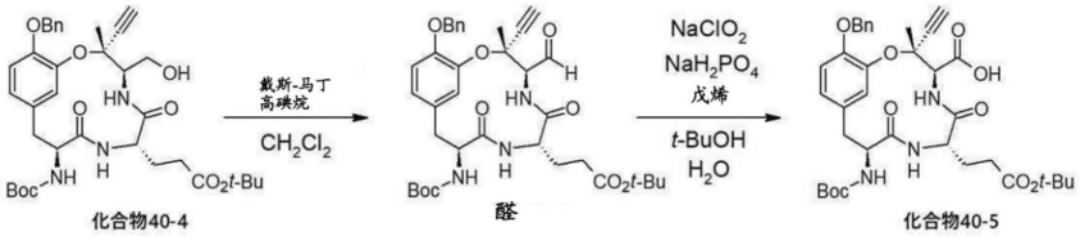
[1995] 

化合物40-3 化合物40-4

[1996] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物40-3(1.0eq.,254mg,325μmol,含有约25%

的非对映异构体)的THF(3mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,1.5eq.,500μL,500μmol)后,在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(3mL),用乙酸乙酯(15mL)进行分液提取。将有机层用饱和氯化铵水溶液(3mL)进行3次、用饱和氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(243mg)。将粗品用已烷(2.7mL)/乙酸乙酯(0.3mL)进行3次浆液洗涤,由此以白色固体形式得到化合物40-4(207mg,收率95%,含有约25%的非对映异构体)。

[1997] [化341]

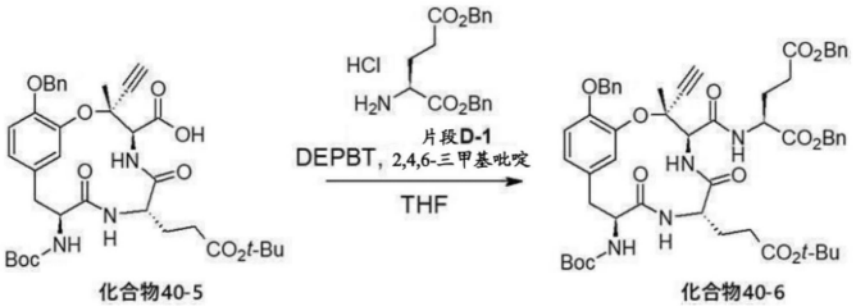
[1998] 

化合物40-4 醛 化合物40-5

[1999] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物40-4(1.0eq.,207mg,310μmol,含有约25%的非对映异构体)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,198mg,466μmol),在室温下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入10%亚硫酸氢钠水溶液(2mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)混合液后,用乙酸乙酯(15mL)进行分液提取。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)进行2次、用水(3mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色固体形式得到醛(196mg)。

[2000] 在室温下,向醛(1.0eq.,196mg,计算为310μmol)的叔丁基醇(1.5mL)/戊烯(0.7mL)混合液中滴加磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,169mg,1.08mmol)和80%亚硫酸钠(4.6eq.,160mg,1.41mmol)的水(0.7ml)溶液,在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(3mL),用乙酸乙酯(5mL)进行2次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(233mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶4.3g,已烷/乙酸乙酯=2/1→乙酸乙酯/甲醇=5/1),以白色无定形形式得到化合物40-5(74.8mg,收率35%)。

[2001] [化342]

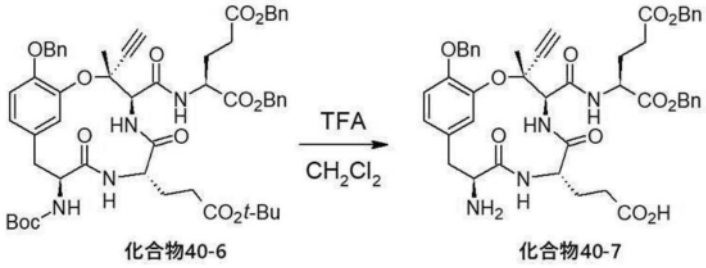
[2002] 

化合物40-5 化合物40-6

[2003] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物40-5(1.0eq.,116mg,170μmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq,93.8mg,257μmol)的THF(1.7mL)溶液中加入2,4,6-三甲基吡啶(3.1eq.,70μL,531μmol)和DEPBT(1.5eq.,78.0mg,261μmol),在冰冷却下进行6小时搅拌后,在室温下进行18小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(2mL)后,用乙酸乙酯(8mL)进行1次、用乙酸乙酯(5mL)进行1次分液提取。合并有机层,用饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(3mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤

出硫酸镁,减压浓缩,以深绿色粘物形式得到粗品(244mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶4.1g,己烷/乙酸乙酯=3/1～1/1、第2次:正相硅胶5.7g,己烷/乙酸乙酯=3/1～1/1),以白色无定形形式得到化合物40-6(45.3mg,收率27%)。

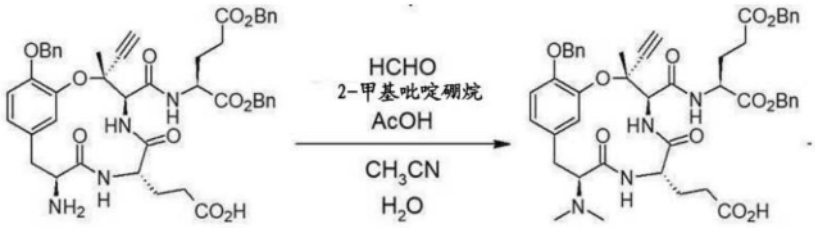
[2004] [化343]

[2005] 

化合物40-6 化合物40-7

[2006] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物40-6(1.0eq.,45.3mg,45.8μmol)的二氯甲烷(400μL)溶液中加入TFA(14eq.,50μL,653μmol),在室温下进行1.5小时搅拌。在冰冷却下加入TFA(7.1eq.,25μL,327μmol),在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(1mL),用乙酸乙酯(4mL)进行1次分液提取。将有机层用水(1mL)进行1次分液洗涤后,将水层用乙酸乙酯(5mL)再次进行分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到化合物40-7的粗品(44.9mg,粗收率118%)。

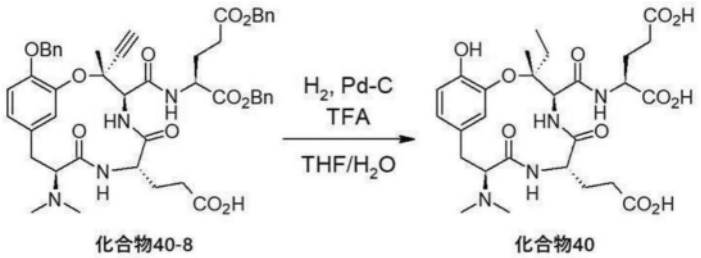
[2007] [化344]

[2008] 

化合物40-7 化合物40-8

[2009] 在室温下,向化合物40-7(1.0eq.,45.3mg,45.8μmol)的乙腈(300μL)/水(150μL)混合液中加入乙酸(2.0eq.,5.3μL,92.7μmol)和37%甲醛水溶液(10eq.,34.3μL,465μmol),在室温下进行30分钟搅拌。接着,在冰冷却下加入2-甲基吡啶硼烷(2.6eq.,12.5mg,117μmol),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(500μL),用乙酸乙酯(5mL)进行2次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(42.1mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5.7g,乙酸乙酯/甲醇=1/0～3/1),以白色无定形形式得到化合物40-8(23.8mg,2阶段的收率60%)。

[2010] [化345]

[2011] 

化合物40-8 化合物40

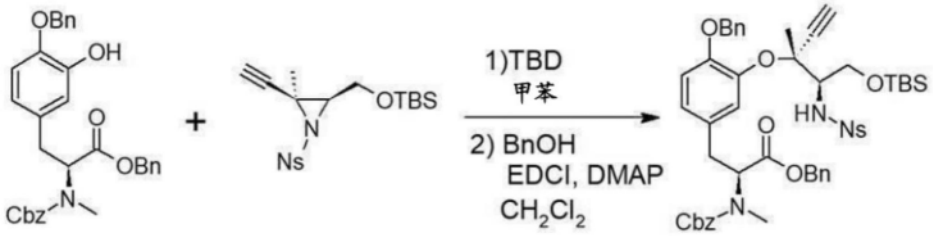
[2012] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物40-8(1.0eq.,36mg,0.042mmol)的THF(1440μL)/水(72μL)混合液中加入TFA(5.0eq.,16μL,0.209mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。

加入10％钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50％含水品,3.6mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行23.5小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05％TFA水溶液/乙腈＝95/5～90/10),进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物40的TFA盐(15.3mg,收率52％,纯度95.0％)。

[2013] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.04(s,1H),6.95(s,2H),4.77-4.74(m,1H),4.48-4.39(m,2H),3.92(dd,J＝11.2,4.8Hz,1H),3.42(dd,J＝12.4,4.8Hz,1H),3.01(brs,6H),2.88(t,J＝12.0Hz,1H),2.52-2.36(m,2H),2.35-2.15(m,3H),2.13-1.87(m,3H),1.86-1.74(m,1H),1.73-1.60(m,4H),1.03(t,J＝7.2Hz,3H).

[2014] (实施例29M2:化合物41和42的合成)

[2015] [化346]

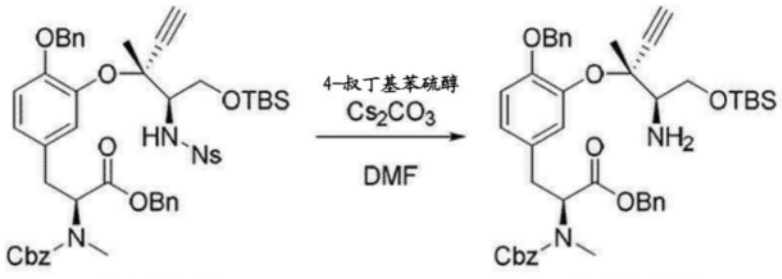
[2016] 

片段A-2' 片段B-1 化合物41-1

[2017] 在氮气气氛下,在室温下,向片段A-2'(1.05eq.,4.00g,含有1.1wt％乙酸乙酯,7.53mmol)和片段B-1(1.0eq.,2.94g,7.16mmol)的甲苯(72mL)溶液中加入TBD(1.05eq.,1.05g,7.54mmol)并进行21小时搅拌。向反应液中加入5％柠檬酸水溶液(30mL)进行分液洗涤,将有机层用5％氯化钠水溶液(30mL)进行2次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色粘物形式得到化合物41-1和化合物41-1的脱Bn体的混合物(7.28g)。

[2018] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物41-1和化合物41-1的脱Bn体的混合物(1.0eq.,7.28g,计算为7.16mmol)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入苄醇(0.2eq.,0.15g,1.39mmol)、DMAP(0.05eq.,44mg,0.36mmol)和EDCI(0.2eq.,0.27g,1.41mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。在反应液中用5％柠檬酸水溶液(30mL)/5％氯化钠水溶液(20mL)混合液进行1次、用5％碳酸氢钠水溶液(30mL)进行1次、用5％氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(7.67g)进行2次快速硅胶柱纯化(正相硅胶40g,己烷/乙酸乙酯＝90/10～50/50),以淡黄色粘物形式得到化合物41-1(5.56g,含有2.3wt％乙酸乙酯,换算收率81％)。

[2019] [化347]

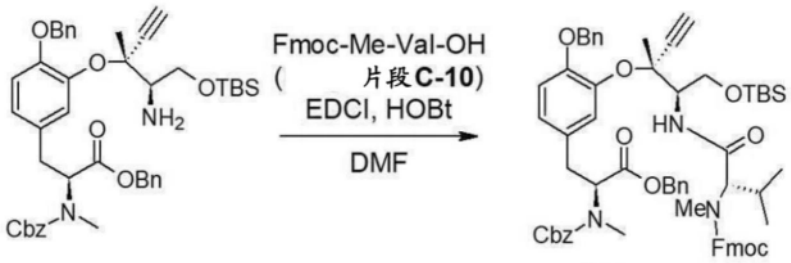
[2020] 

化合物41-1 化合物41-2

[2021] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物41-1(1.0eq.,1.00g,含有2.3wt％乙酸乙酯,1.04mmol)的DMF(5mL)溶液中加入4-叔丁基苯硫醇(3.0eq.,0.52g,3.13mmol)和碳酸铯

(3.0eq.,1.02g,3.13mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入甲苯(20mL),用水(20mL)进行1次、用5%碳酸钾水溶液(20mL)/5%氯化钠水溶液(20mL)混合液进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(1.37g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶,25g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以淡黄色油状物形式得到化合物41-2(0.76g,含有3.0wt%乙酸乙酯,换算收率94%)。

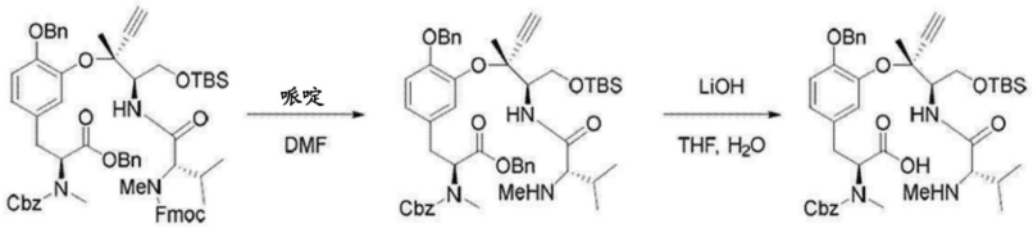
[2022] [化348]

[2023] 

化合物41-2 化合物41-3

[2024] 在氮气气氛下,向化合物41-2(1.0eq.,660mg,含有3.0wt%乙酸乙酯,0.85mmol)的DMF(6.6mL)溶液中加入N-Fmoc-N-甲基-L-缬氨酸(片段C-10,1.5eq.,0.45g,1.27mmol)、EDCI(1.5eq.,0.25g,1.30mmol)和HOBt·H_2O(1.5eq.,0.20g,1.31mmol),在室温下进行19.5小时搅拌。向反应液中加入甲苯(15mL),用5%碳酸氢钠水溶液(15mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(15mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以淡黄色粘物形式得到化合物41-3(0.99g)。

[2025] [化349]

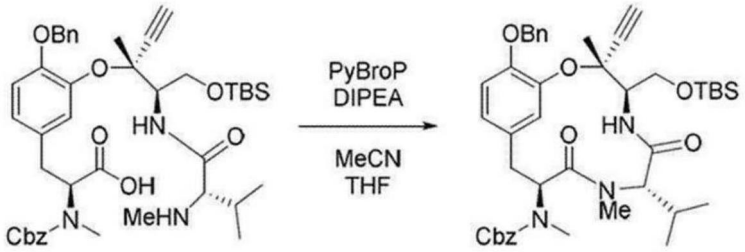
[2026] 

化合物41-3 中间体 化合物41-4

[2027] 在氮气气氛下,向化合物41-3(1.0eq.,0.99g,计算为0.85mmol)的DMF(10mL)溶液中加入哌啶(0.5mL),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入甲苯(20mL),用5%柠檬酸水溶液(20mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(0.92g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以淡黄色粘物形式得到中间体(700mg,含有5.0wt%乙酸乙酯,化合物41-2起始的2阶段的换算收率90%)。

[2028] 在氮气气氛下,向中间体(1.0eq.,800mg,含有5.0wt%乙酸乙酯,0.88mmol)的THF(4mL)/水(2mL)混合液中加入氢氧化锂一水合物(2.0eq.,74mg,1.76mmol),在室温下进行3小时搅拌。将反应液冰冷却,加入5%柠檬酸水溶液(10mL),用乙酸乙酯(10mL)进行1次分液提取后、将有机层用5%氯化钠水溶液(10mL)进行2次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(780mg)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0~0/100/0~0/70/30),以淡黄色无定形形式得到化合物41-4(688mg,含有乙酸乙酯3.8wt%,乙酸0.1wt%,换算收率97%)。

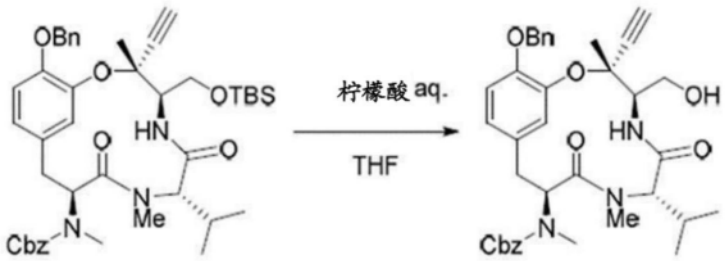
[2029] [化350]

[2030] 

化合物41-4 化合物41-5

[2031] 在氮气气氛下,在室温下向PyBroP(5.0eq.,1.54g,3.30mmol)的乙腈(648mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,0.85g,6.58mmol)。在外温50℃下,用21小时加入化合物41-4(1.0eq.,529mg,含有乙酸乙酯3.8wt%,乙酸0.1wt%,0.66mmol)的乙腈(6.3mL)/THF(6.3mL)混合液,滴加结束后,在相同温度下进一步进行0.5小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯(10mL),超声波照射后,滤出不溶物。将滤液用5%柠檬酸水溶液(10mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(1.65g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以淡黄色无定形形式得到化合物41-5(113mg,含有1.3wt%乙酸乙酯,换算收率22%)。

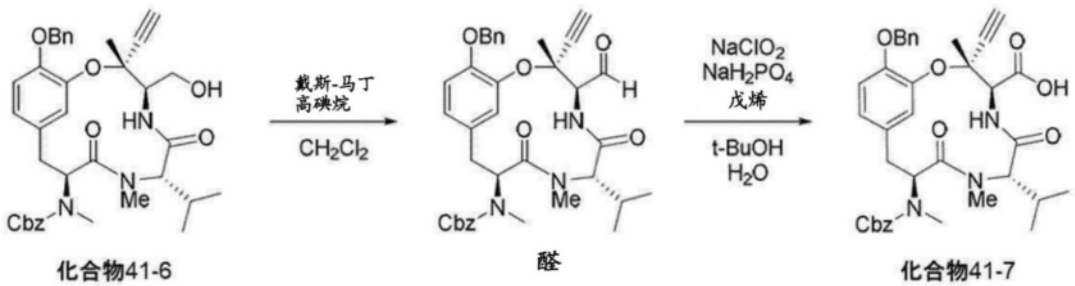
[2032] [化351]

[2033] 

化合物41-5 化合物41-6

[2034] 在氮气气氛下,向化合物41-5(1.0eq.,0.178mmol)的THF(1mL)/水(0.5mL)混合液中加入柠檬酸(10.0eq.,343mg,1.79mmol),在室温下进行15.5小时搅拌后,在外温40℃下进行4.5小时搅拌。将反应液放冷后,加入乙酸乙酯(3mL),用水(3mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(3mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(3mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(136mg)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=35/65),以白色无定形形式得到化合物41-6(92mg,含有2.1wt%乙酸乙酯,换算收率78%)。

[2035] [化352]

[2036] 

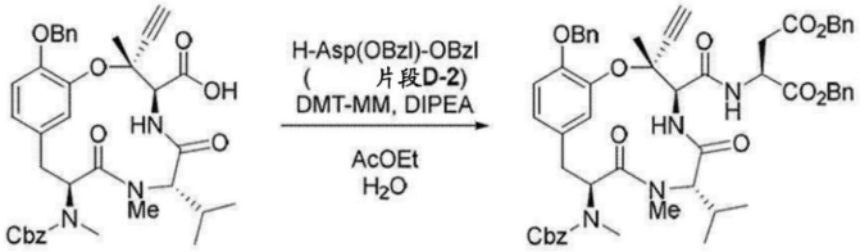
化合物41-6 醛 化合物41-7

[2037] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物41-6(1.0eq.,92mg,含有2.1wt%乙酸乙酯,0.14mmol)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,89mg,0.21mmol),进行3小时搅拌后,进一步在室温下进行14小时搅拌。在室温下加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,89mg,0.21mmol),在相同温度下进一步进行2.5小时。将反应液冰冷却,加入5%碳酸氢钠水溶液(3mL)和5%硫代硫酸钠水溶液(3mL),用乙酸乙酯(6mL)进行1次分液提取。将有机层用5%氯化钠水溶液(6mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以黄色粘物形式得到醛(102mg)。

[2038] 在氮气气氛下,在室温下,向醛(1.0eq.,102mg,计算为0.14mmol)的叔丁基醇(2mL)/戊烯(0.5mL)/水(0.5mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,77mg,0.49mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,71mg,0.63mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(6mL),用5%氯化钠水溶液(6mL)进行2次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,将减压浓缩而得的粗品(114mg)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0~0/100/0~0/80/20),以淡黄色无定形形式得到化合物41-7(93mg,含有4.3wt%乙酸乙酯,化合物41-6起始的2阶段的换算收率97%)。

[2039] [化353]

[2040]



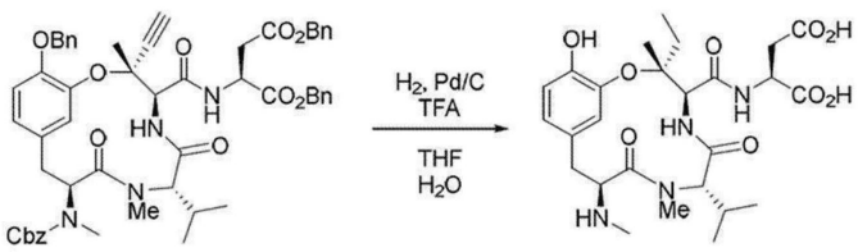
化合物41-7 化合物41-8

[2041] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物41-7(1.0eq.,20mg,含有4.3wt%乙酸乙酯,0.029mmol)和L-天冬氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-2,1.5eq.,15mg,0.043mmol)的乙酸乙酯(200μL)/水(60μL)混合液中加入DIPEA(2.5eq.,12.4μL,0.073mmol)和DMT-MM(15.1%含水,1.7eq.,14mg,0.051mmol),进行3小时搅拌后,进一步在室温下进行14.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(1mL),用5%柠檬酸水溶液(1mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(1mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(1mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,得到粗品(25mg)。

[2042] 将通过相同的操作由化合物41-7(20mg)得到的粗品与上述粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=70/30~50/50),以淡黄色无定形形式得到化合物41-8(49mg,含有杂质8.9%,乙酸乙酯0.4wt%,换算收率80%)。

[2043] [化354]

[2044]



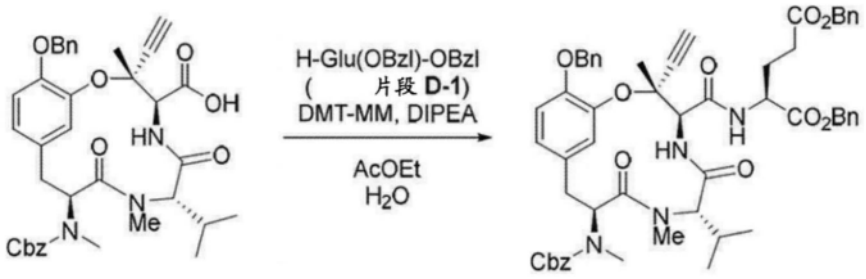
化合物41-8 化合物41

[2045] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物41-8(1.0eq.,26mg,含有杂质8.9%,乙酸乙酯0.4wt%,0.025mmol)的THF(1mL)/水(50μL)混合液中加入TFA(2.0eq.,3.8μL,0.050mmol)和10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.6mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行26小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,将滤液减压浓缩,得到粗品(34mg)。

[2046] 将通过相同的操作由化合物41-8(20mg)得到的粗品与上述粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~90/10)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物41的TFA盐(23.4mg,收率80%,纯度97.7%)。

[2047] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.94-6.87(m,2H),6.58(d,J=1.6Hz,1H),4.93-4.90(m,1H),4.72(d,J=11.2Hz,1H),4.68-4.65(m,2H),3.31(dd,J=14.0,4.4Hz,1H),2.99-2.84(m,3H),2.74(s,3H),2.70(s,3H),2.22-2.12(m,1H),2.02-1.93(m,1H),1.83-1.73(m,1H),1.51(s,3H),1.07(t,J=7.2Hz,3H),0.82(t,J=7.2Hz,6H).

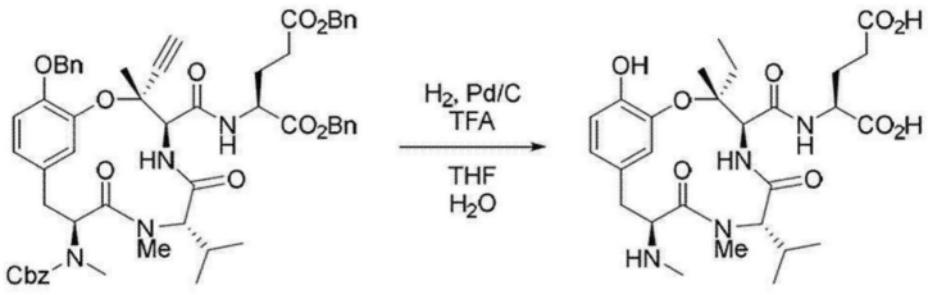
[2048] [化355]

[2049] 

化合物41-7 化合物42-1

[2050] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物41-7(1.0eq.,51mg,含有4.3wt%乙酸乙酯,0.074mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,41mg,0.113mmol)的乙酸乙酯(500μL)/水(150μL)混合液中加入DIPEA(2.5eq.,32μL,0.188mmol)和DMT-MM(15.1%含水,1.7eq.,41mg,0.126mmol),进行3小时搅拌后,进一步在室温下进行20小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(2mL),用5%柠檬酸水溶液(2mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(2mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(94mg)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=70/30~50/50),以淡黄色无定形形式得到化合物42-1(76mg,含有杂质13.4%,换算收率92%)。

[2051] [化356]

[2052] 

化合物42-1 化合物42

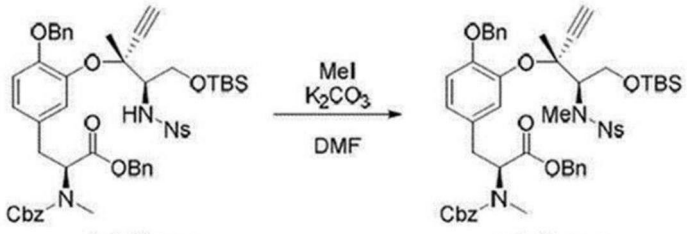
[2053] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物42-1(1.0eq.,64mg,含有杂质13.4%,0.057mmol)的THF(2mL)/水(100μL)混合液中加入TFA(2.0eq.,8.8μL,0.115mmol)和10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,6.4mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行19.5小时搅拌。加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,6.4mg),在相同温度下

进一步进行4.5小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,减压浓缩滤液,将所得粗品(42mg)进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%TFA水溶液/乙腈=95/5~90/10)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物42的TFA盐(21.4mg,收率55%,纯度98.6%)。

[2054] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.94-6.87(m,2H),6.59(s,1H),4.92-4.90(m,1H),4.73(d,J=11.6Hz,1H),4.67(dd,J=8.0,4.8Hz,1H),4.40(dd,J=9.2,4.8Hz,1H),3.32(dd,J=14.0,4.8Hz,1H),2.97(dd,J=14.0,8.0Hz,1H),2.75(s,3H),2.70(s,3H),2.52-2.37(m,2H),2.26-2.12(m,2H),2.05-1.90(m,2H),1.84-1.72(m,1H),1.51(s,3H),1.08(t,J=7.2Hz,3H),0.82(t,J=7.2Hz,6H).

[2055] (实施例29M3:化合物43和44的合成)

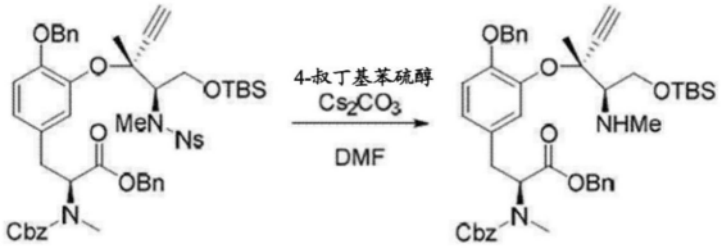
[2056] [化357]

[2057] 

化合物41-1 化合物43-1

[2058] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物41-1(1.0eq.,2.00g,含有乙酸乙酯2.3wt%,2.09mmol)的DMF(10mL)溶液中加入碳酸钾(2.0eq.,0.58g,4.20mmol)和碘甲烷(2.0eq.,0.59g,4.16mmol),在相同温度下进行3小时搅拌后,在室温下进行14小时搅拌。向反应液中加入甲苯(30mL),用5%氯化钠水溶液(30mL)进行3次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以无色油状物形式得到化合物43-1(2.01g,含有3.2wt%乙酸乙酯,换算收率98%)。

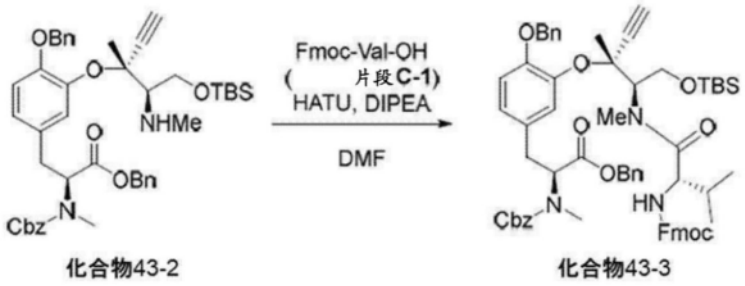
[2059] [化358]

[2060] 

化合物43-1 化合物43-2

[2061] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物43-1(1.0eq.,2.22g,2.26mmol)的DMF(11mL)溶液中加入碳酸铯(3.0eq.,2.22g,6.81mmol)和4-叔丁基苯硫醇(3.0eq.,1.13g,6.80mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入甲苯(30mL),用水(30mL)进行1次、用5%碳酸钾水溶液(30mL)/5%氯化钠水溶液(30mL)混合液进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(3.28g)进行快速硅胶纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以淡黄色油状物形式得到化合物43-2(1.71g,含有3.5wt%乙酸乙酯,换算收率95%)。

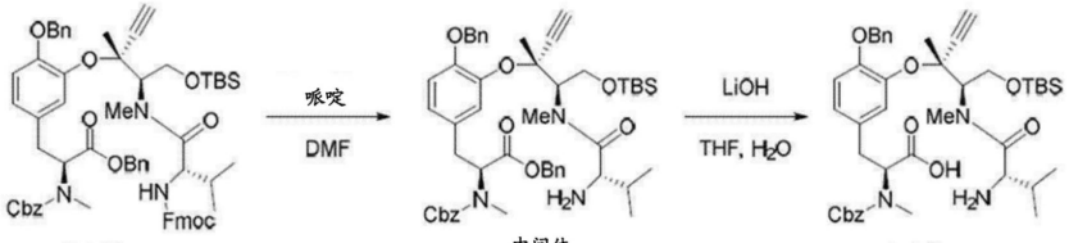
[2062] [化359]

[2063] 

化合物43-2 化合物43-3

[2064] 在氮气气氛下,向化合物43-2(1.0eq.,0.76g,含有3.5wt%乙酸乙酯,0.96mmol)的DMF(7.5mL)溶液中加入N-Fmoc-L-缬氨酸(片段C-1,1.5eq.,0.49g,1.44mmol)、HATU(1.5eq.,0.55g,1.45mmol)和DIPEA(3.0eq.,0.37g,2.86mmol),在室温下进行16小时搅拌。向反应液中加入甲苯(20mL),用5%柠檬酸水溶液(20mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(1.29g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=75/25),以淡橙色无定形形式得到化合物43-3(0.99g,含有乙酸乙酯和杂质,表观收率95%)。

[2065] [化360]

[2066] 

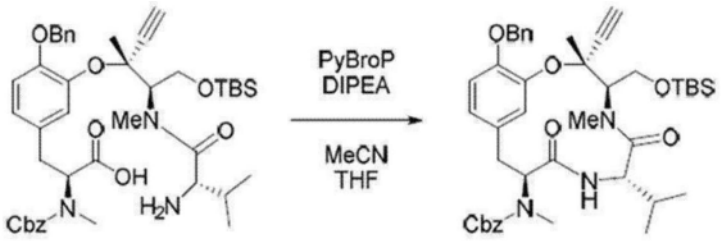
化合物43-3 中间体 化合物43-4

[2067] 在氮气气氛下,向化合物43-3(1.0eq.,0.99g,含有乙酸乙酯和杂质,计算为0.91mmol)的DMF(9mL)溶液中加入哌啶(0.45mL),在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入甲苯(20mL),用5%柠檬酸水溶液(20mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(0.91g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以黄色粘物形式得到中间体(729mg,含有乙酸乙酯3.8wt%,化合物43-2起始的2阶段的换算收率85%)。

[2068] 在氮气气氛下,向中间体(1.0eq.,727mg,含有乙酸乙酯3.8wt%,0.81mmol)的THF(4mL)/水(2mL)混合液中加入氢氧化锂一水合物(2.4eq.,82mg,1.94mmol),在室温下进行2小时搅拌。将反应液冰冷却,加入5%柠檬酸水溶液(10mL),用乙酸乙酯(10mL)进行1次分液提取后、将有机层用5%氯化钠水溶液(10mL)进行2次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(720mg)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0~0/100/0~0/50/50),以淡褐色无定形形式得到化合物43-4(657mg,含有3.5wt%乙酸乙酯,quant)。

[2069] [化361]

[2070]

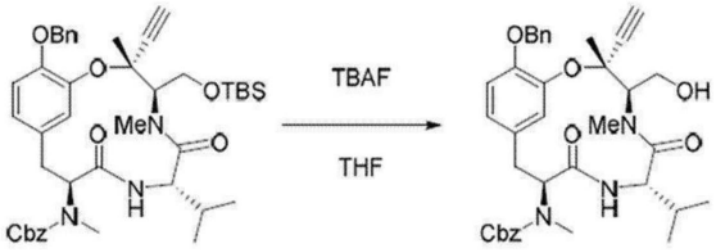


化合物43-4 化合物43-5

[2071] 在氮气气氛下,在室温下向PyBroP(5.0eq.,1.89g,4.05mmol)的乙腈(797mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,1.05g,8.12mmol)。在外温50℃下用20小时加入化合物43-4(1.0eq.,654mg,含有3.5wt%乙酸乙酯,0.81mmol)的乙腈(7.5mL)/THF(7.5mL)混合液,滴加结束后,在相同温度下进一步进行0.5小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯(10mL),超声波照射后,滤出不溶物。将滤液用5%柠檬酸水溶液(10mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(1.46g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶100g,己烷/乙酸乙酯=75/25),以白色无定形形式得到化合物43-5(201mg,含有1.1wt%乙酸乙酯,换算收率32%)。

[2072] [化362]

[2073]



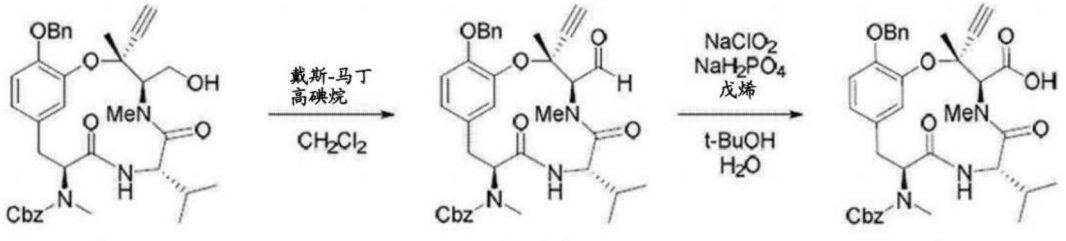
化合物43-5 化合物43-6

[2074] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物43-5(1.0eq.,189mg,含有1.1wt%乙酸乙酯,0.247mmol)的THF(1.9mL)溶液中加入TBAF(1.1MTHF中,1.1eq.,0.247mL,0.272mmol),在相同温度下进行10分钟搅拌后,在室温下进行1小时搅拌。向反应液中加入甲苯(10mL),用10%氯化铵水溶液(10mL)进行3次、用5%氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,得到粗品(164mg)。

[2075] 将通过相同的操作由化合物43-5(10mg)得到的粗品(8mg)与上述粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以白色无定形形式得到化合物43-6(165mg,含有4.9wt%乙酸乙酯,换算收率94%)。

[2076] [化363]

[2077]



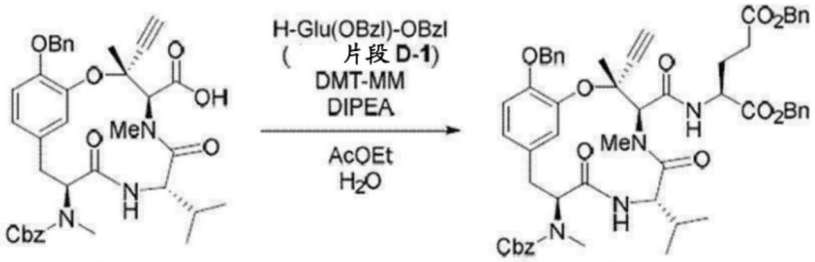
化合物43-6 醛 化合物43-7

[2078] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物43-6(1.0eq.,71mg,含有4.9wt%乙酸乙酯,

0.105mmol)的二氯甲烷(0.6mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,67mg,0.158mmol),在相同温度下进行2.5小时搅拌。加入戴斯-马丁高碘烷(0.5eq.,22mg,0.052mmol),在相同温度下进一步进行1小时搅拌后,加入5%碳酸氢钠水溶液(2mL)和5%硫代硫酸钠水溶液(2mL),用乙酸乙酯(4mL)进行1次分液提取。将有机层用5%氯化钠水溶液(4mL)进行1次分液洗涤,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,以白色无定形形式得到醛(71mg)。

[2079] 在氮气气氛下,在室温下,向醛(1.0eq.,69mg,计算为0.102mmol)的叔丁基醇(1.2mL)/戊烯(0.3mL)/水(0.3mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,57mg,0.365mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,53mg,0.469mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(3mL),用5%氯化钠水溶液(3mL)进行2次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,将减压浓缩而得的粗品(75mg)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0~0/100/0~0/80/20),以淡黄色无定形形式得到化合物43-7(70mg,含有4.1wt%乙酸乙酯,化合物43-6起始的2阶段的换算收率97%)。

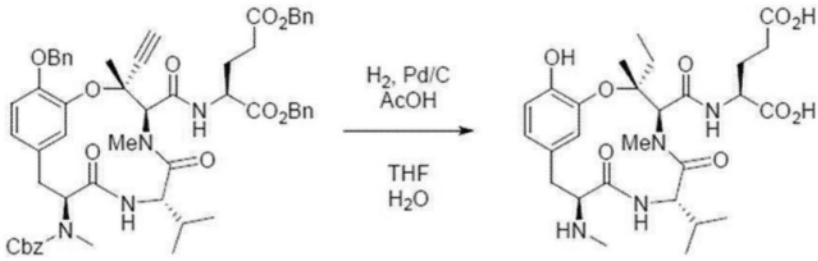
[2080] [化364]

[2081] 

化合物43-7 化合物43-8

[2082] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物43-7(1.0eq.,63mg,含有乙酸乙酯5.0wt%,0.091mmol)和L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,50mg,0.137mmol)的乙酸乙酯(630μL)/水(190μL)混合液中加入DIPEA(2.5eq.,39μL,0.229mmol)和DMT-MM(15.1%含水,1.7eq.,51mg,0.156mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(2mL),用5%柠檬酸水溶液(2mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(2mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(92mg)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=70/30~50/50),以白色无定形形式得到化合物43-8(64mg,含有杂质2.1%,乙酸乙酯0.2wt%,换算收率71%)。

[2083] [化365]

[2084] 

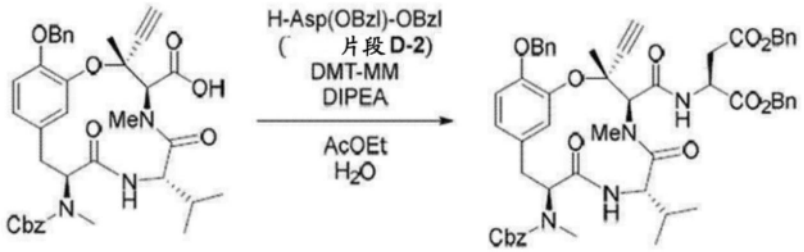
化合物43-8 化合物43

[2085] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物43-8(1.0eq.,56mg,含有杂质2.1%,乙酸乙酯0.2wt%,0.057mmol)的THF(1.6mL)/水(400μL)混合液中加入乙酸(5.0eq.,16.2μL,0.283mmol)和10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,2.8mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行16.5小时搅拌。追加10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,

2.9mg),进行3.5小时搅拌。进一步追加10％钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50％含水品,11.2mg)并进行6小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,减压浓缩滤液,将所得粗品(27.6mg)进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05％乙酸水溶液/乙腈＝95/5～90/10)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物43(17.2mg,含有乙酸1.0wt％,换算收率53％,纯度99.0％)。

[2086] ^{1}H-NMR(400MHz,D2O)δ6.89(d,J＝8.0Hz,1H),6.81(dd,J＝8.0,2.0Hz,1H),6.48(d,J＝2.0Hz,1H),5.50(s,1H),4.70(d,J＝10.8Hz,1H),4.21(dd,J＝9.2,4.8Hz,1H),4.03(dd,J＝7.2,4.0Hz,1H),3.40(s,3H),3.17(dd,J＝14.0,4.4Hz,1H),3.00(dd,J＝14.0,7.2Hz,1H),2.71(s,3H),2.31(t,J＝7.6Hz,3H),2.15-1.94(m,3H),1.93-1.78(m,2H),1.61(s,3H),0.98(t,J＝7.2Hz,3H),0.94(d,J＝6.4Hz,3H),0.86(d,J＝6.8Hz,3H).

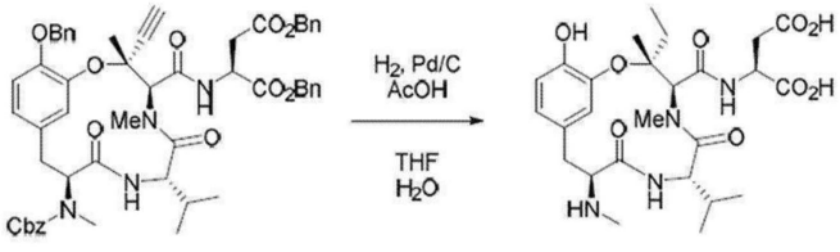
[2087] [化366]

[2088] 

化合物43-7 化合物44-1

[2089] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物43-7(1.0eq.,67mg,含有乙酸乙酯4.1wt％,0.098mmol)和L-天冬氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-2,1.5eq.,51mg,0.146mmol)的乙酸乙酯(670μL)/水(200μL)混合液中加入DIPEA(2.5eq.,42μL,0.247mmol)和DMT-MM(15.1％含水,1.7eq.,54mg,0.166mmol),在冰冷却下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(2mL),用5％柠檬酸水溶液(2mL)进行1次、用5％碳酸氢钠水溶液(2mL)进行1次、用5％氯化钠水溶液(2mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(98mg)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯＝70/30～50/50),以白色无定形形式得到化合物44-1(71mg,含有杂质1.4％,乙酸乙酯0.7wt％,换算收率75％)。

[2090] [化367]

[2091] 

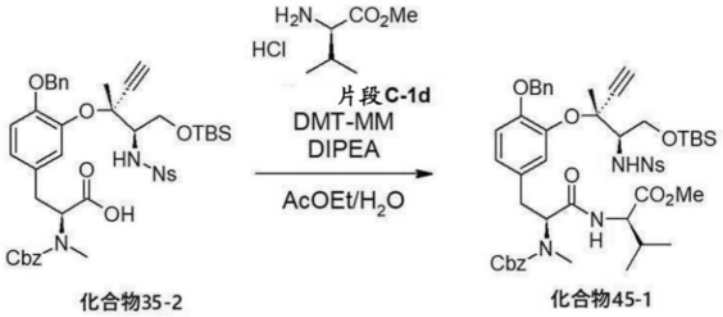
化合物44-1 化合物44

[2092] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物44-1(1.0eq.,68mg,含有杂质1.4％,乙酸乙酯0.7wt％,0.070mmol)的THF(2mL)/水(500μL)混合液中加入乙酸(5.0eq.,20μL,0.350mmol)和10％钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50％含水品,6.8mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行16小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,减压浓缩滤液,将所得粗品(49mg)进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05％乙酸水溶液/乙腈＝95/5～90/10)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物44(32.6mg,含有乙酸1.2wt％,换算收率83％,纯度97.4％)。

[2093] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.88(d,J＝8.0Hz,1H),6.81(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),6.51(d,J＝1.6Hz,1H),5.52(s,1H),4.69(d,J＝10.4Hz,1H),4.55(dd,J＝8.4,4.4Hz,1H),4.01(dd,J＝7.6,4.4Hz,1H),3.36(s,3H),3.16(dd,J＝14.0,4.4Hz,1H),2.99(dd,J＝14.0,7.6Hz,1H),2.83(dd,J＝16.8,4.0Hz,1H),2.71(s,3H),2.69(dd,J＝16.8,8.4Hz,1H),2.09-1.94(m,2H),1.93-1.80(m,1H),1.60(s,3H),1.00(t,J＝7.2Hz,3H),0.93(d,J＝6.4Hz,3H),0.84(d,J＝6.8Hz,3H).

[2094] (实施例29M4:化合物45的合成)

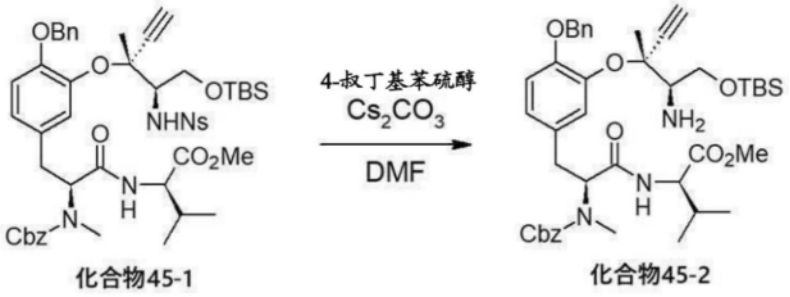
[2095] [化368]

[2096] 

化合物35-2 化合物45-1

[2097] 在室温下,向化合物35-2(1.0eq.,3.00g,3.55mmol)和D-Val-OMe盐酸盐(片段C-1d,1.5eq.,0.89g,5.3mmol)的乙酸乙酯(30mL)/水(9.0mL)混合液中加入DIPEA(1.7eq.,1.0mL,5.9mmol)。在室温下加入DMT-MM(15.1%含水,1.7eq.,1.96g,6.01mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。回收反应液的有机层后,将用有机层用10%柠檬酸水溶液(15mL)进行1次、用10%氯化钠水溶液(15mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(15mL)进行1次、用10%氯化钠水溶液(15mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,以黄色粘物形式获得化合物45-1(3.50g)。

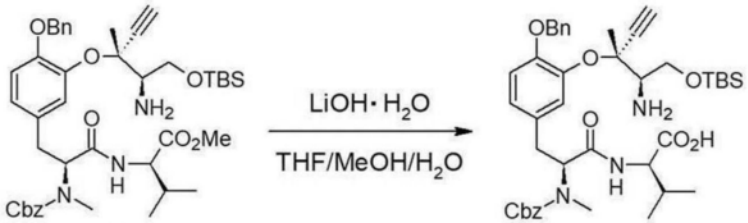
[2098] [化369]

[2099] 

化合物45-1 化合物45-2

[2100] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物45-1(1.0eq.,3.50g,计算为3.55mmol)的DMF(8.5mL)溶液中加入4-叔丁基苯硫醇(3.0eq.,1.77g,10.6mmol)和碳酸铯(3.0eq.,3.47g,10.7mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。加入乙酸乙酯(17.0mL)和水(25.5mL)进行1次分液提取。将有机层用10%氯化钠水溶液(17.0mL)进行2次分液洗涤后,将有机层用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠后,减压浓缩,得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶34g,正庚烷/乙酸乙酯＝4/1～1/1),以黄色液体形式获得化合物45-2(2.68g,化合物35-2起始的2阶段的收率97.7%)。

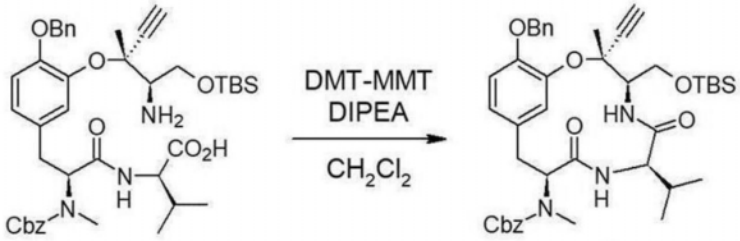
[2101] [化370]

[2102] 

化合物45-2 化合物45-3

[2103] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物45-2(1.0eq.,2.68g,3.46mmol)的THF(10.7mL)/甲醇(5.36mL)/水(5.36mL)混合液中加入氢氧化锂一水合物(2.5eq.,0.363g,8.65mmol)。在相同温度下进行1小时搅拌后,加入乙酸乙酯(13.4mL)和水(8.0mL)进行1次分液提取后,将有机层用10%氯化钠水溶液(13.4mL)进行2次分液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩。以白色固体形式得到化合物45-3(2.44g,收率92.7%)。

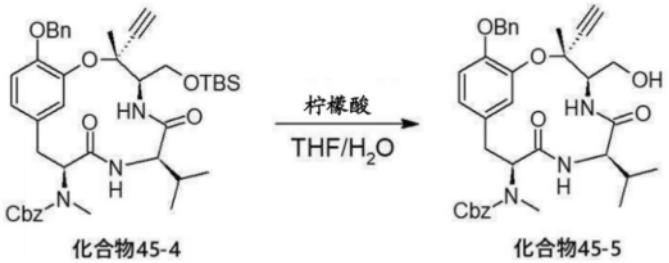
[2104] [化371]

[2105] 

化合物45-3 化合物45-4

[2106] 在氮气气氛下,在室温下,用19小时向DMT-MMT(2.0eq.,0.88g,2.67mmol)和DIPEA(2.0eq.,453μL,2.66mmol)的二氯甲烷(101.25mL)溶液中滴加化合物45-3(1.0eq.,1.0125g,1.33mmol)的二氯甲烷(32.4mL)溶液后,在相同温度下进行2小时搅拌。在35℃下减压浓缩至5.0wt%以下后,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯(10mL),用10%柠檬酸水溶液(5.0mL)进行1次、用10%氯化钠水溶液(5.0mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(5.0mL)进行1次、用10%氯化钠水溶液(5.0mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,将滤液减压浓缩,得到粗品(1.14g)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶41.50g,正庚烷/乙酸乙酯=5/1~3/1,第2次:NH_2硅胶17.73g,正庚烷/乙酸乙酯=2/1),以无色油状物形式获得化合物45-4(187.94mg,收率19.0%)。

[2107] [化372]

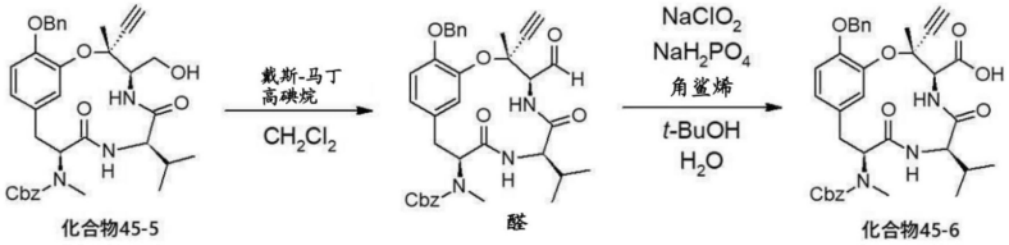
[2108] 

化合物45-4 化合物45-5

[2109] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物45-4(1.0eq.,187.90mg,0.253mmol)的THF(1.69mL)/水(0.56mL)混合液中加入柠檬酸(10.0eq.,486.5mg,2.53mmol)后,在35℃下进行16小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(4mL)和水(3.8mL),进行1次分液提取。将有机层用水(3.8mL)进行1次分液洗涤后,用5%碳酸氢钠水溶液(3.8mL)进行1次分液洗涤直至水层的pH达到8以上。将有机层用10%氯化钠水溶液(3.8mL)进行1次分液洗涤后,将各水层用

乙酸乙酯再次进行分液提取。合并有机层,用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩,得到粗品(206.2mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶3.8g,正庚烷/乙酸乙酯=4/1～2/3),以无色液体形式得到化合物45-5(174.7mg)。

[2110] [化373]

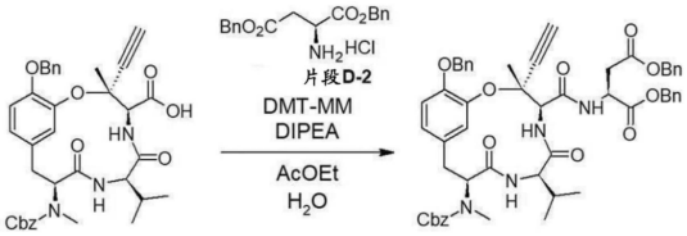
[2111] 

化合物45-5 醛 化合物45-6

[2112] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物45-5(1.0eq.,109.9mg,计算为0.16mmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,0.1013g,0.24mmol),在相同温度下进行3小时搅拌后,在室温下进行13小时搅拌。在冰冷却下加入5％碳酸氢钠水溶液(2.0mL)和10％亚硫酸钠水溶液(2.0mL)并进行30分钟搅拌。回收反应液的有机层,将有机层用5％碳酸氢钠水溶液(4mL)进行2次、用10％氯化钠水溶液(4mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩,以茶色固体形式得到醛(113.7mg)。

[2113] 在室温下,向醛(1.0eq.,113.7mg,计算为0.16mmol)的叔丁基醇(1.495mL)/角鲨烯(0.099mL)/水(0.399mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,87.0mg,0.56mmol)后,加入80％亚氯酸钠(4.5eq.,81.0mg,0.89mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(4mL)和水(3mL),进行1次分液提取。将有机层用10％氯化钠水溶液(4mL)进行2次分液洗涤后,将所得有机层用硫酸钠干燥,滤出硫酸钠后,减压浓缩,得到粗品(180.8mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶2g,氯仿→乙酸乙酯→乙酸乙酯/甲醇=2/1),以淡黄色液体形式得到化合物45-6(108.4mg)。

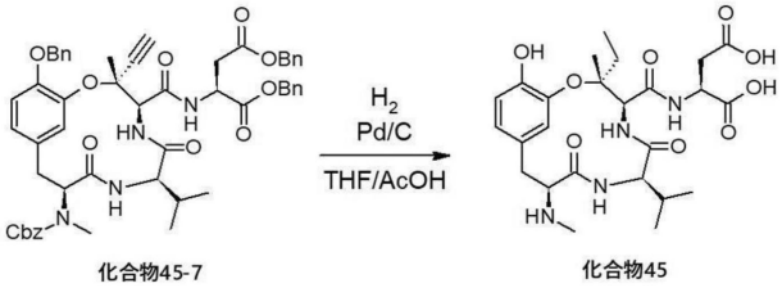
[2114] [化374]

[2115] 

化合物45-6 化合物45-7

[2116] 在室温下,向化合物45-6(1.0eq.,108.4mg,计算为0.16mmol)和L-天冬氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-2,1.5eq.,83.6mg,0.24mmol)的乙酸乙酯(1022μL)溶液中加入DIPEA(2.5eq.,51.5mg,0.40mmol)后,在冰冷却下,加入DMT-MM(14.6％含水,1.7eq.,87.7mg,0.27mmol)和水(3307μL),在相同温度下进行6小时搅拌。回收反应液的有机层后,将有机层加入10％氯化钠水溶液(2mL)和10％柠檬酸水溶液(4mL)进行1次分液洗涤。然后,用10％氯化钠水溶液(4mL)进行1次、用5％碳酸氢钠水溶液(4mL)进行1次、用10％氯化钠水溶液(4mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸钠干燥后,滤出硫酸钠,减压浓缩,得到粗品(152.2mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶4.0g,正庚烷/乙酸乙酯=3/1～2/1),以黄色液体形式获得化合物45-7(132.4mg,化合物45-4起始的3阶段的收率88.7％,)。

[2117] [化375]

[2118] 

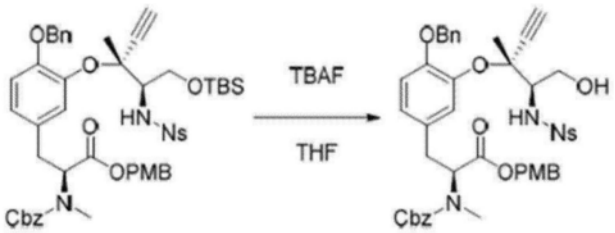
化合物45-7 化合物45

[2119] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物45-7(1.0eq.,186.3mg,0.20mmol)的THF(1863μL)/乙酸(1863μL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,19.82mg),对体系内进行氢置换后,在室温下进行22小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,将滤液减压浓缩,得到粗品(107.1mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5~90/10)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物45(43.7mg,收率40.4%,纯度98.9%)。

[2120] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.00-6.89(m,3H),4.73(s,1H),4.55-4.51(m,1H),4.08(d,J=6.4Hz,1H),4.02(dd,J=11.6,4.0Hz,1H),3.20(dd,J=12.8,4.0Hz,1H),2.99(t,J=12.4Hz,1H),2.86-2.76(m,2H),2.71(s,3H),2.27-2.15(m,1H),2.06-1.95(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.62(s,3H),1.09(t,J=7.2Hz,3H),0.82(d,J=6.8Hz,6H).

[2121] (实施例29L:化合物47的合成)

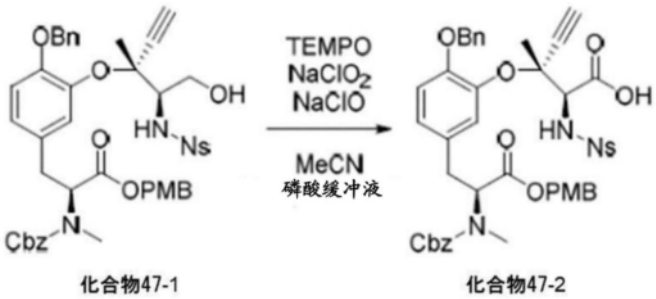
[2122] [化376]

[2123] 

化合物1-1 化合物47-1

[2124] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物1-1(1.0eq.,1.69g,计算为1.49mmol)的THF(15mL)溶液中加入TBAF(1.1M THF中,1.2eq.,1.62mL,1.78mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入甲苯(30mL),用10%氯化铵水溶液(30mL)进行3次、用5%氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,将减压浓缩而得的粗品(1.64g)进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=70/30~0/100),以白色无定形形式得到化合物47-1(1.19g)。

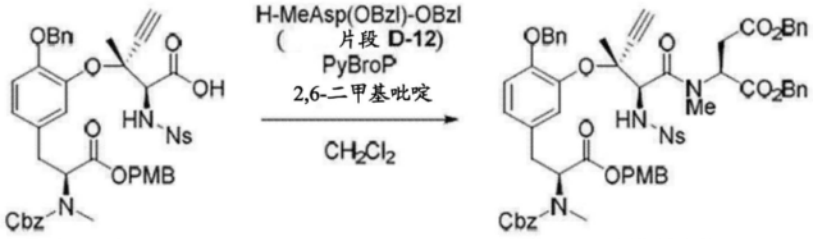
[2125] [化377]

[2126] 

化合物47-1 化合物47-2

[2127] 在氮气气氛下,向化合物47-1(1.0eq.,1.19g,1.37mmol)的乙腈(8.7mL)/0.67M磷酸缓冲液(pH6.8,7.3mL)混合液中加入TEMPO(0.1eq.,22mg,0.14mmol)、80%亚氯酸钠(2.0eq.,0.31g,2.74mmol)和次亚氯酸钠五水合物(0.02eq.,5mg,0.030mmol),在外温30℃下进行16.5小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(25mL),用5%氯化钠水溶液(25mL)进行2次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,得到粗品(1.21g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯/甲醇=90/10/0~0/100/0~0/80/20),以白色无定形形式得到化合物47-2(1.18g,换算收率97%)。

[2128] [化378]

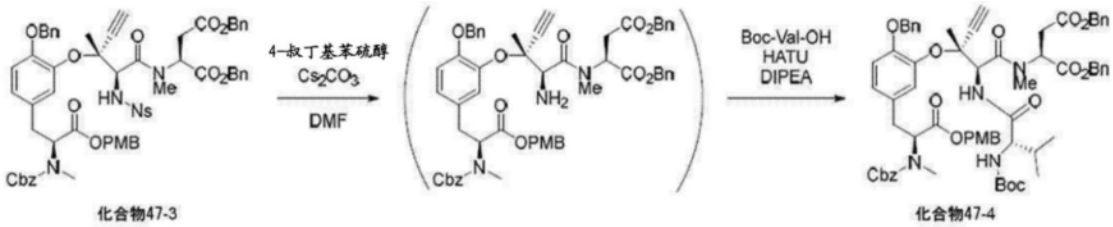
[2129] 

化合物47-2 化合物47-3

[2130] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物47-2(1.0eq.,1.45mmol)和片段D-12(1.5eq.,0.71g,2.17mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入PyBroP(1.5eq.,1.01g,2.17mmol)和2,6-二甲基吡啶(3.0eq.,0.51mL,4.38mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌,一边升温至室温一边进行20小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用5%柠檬酸水溶液(20mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,得到粗品(2.54g)。

[2131] 将通过相同的操作由化合物47-2(50mg)得到的粗品(84mg)与上述粗品合并,进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:正相硅胶25g,己烷/乙酸乙酯=70/30~50/50,第2次:NH_2硅胶16g,己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100),以黄色无定形形式得到化合物47-3(1.53g,换算收率85%)。

[2132] [化379]

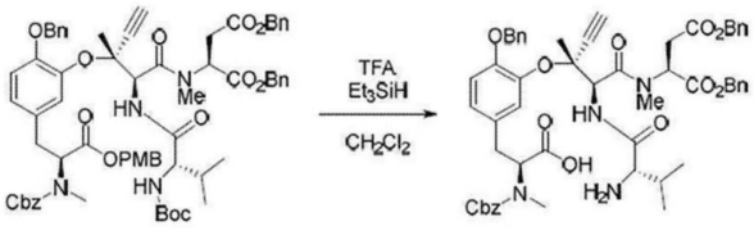
[2133] 

化合物47-3 化合物47-4

[2134] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物47-3(1.0eq.,500mg,0.42mmol)的DMF(1.5mL)溶液中加入碳酸铯(1.0eq.,138mg,0.42mmol)和4-叔丁基苯硫醇(1.0eq.,71μL,0.42mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。在相同温度下加入N-Boc-L-缬氨酸(1.5eq.,138mg,0.64mmol)、HATU(1.5eq.,241mg,0.63mmol)和DIPEA(2.5eq.,180μL,1.06mmol),在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入甲苯(4mL),用水(4mL)进行1次、用5%柠檬酸水溶液(4mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(4mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(4mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,得到粗品(737mg)。将通过相同的操作由化合物47-3(50mg)得到的粗品(66mg)与上述粗品合并,进行快速硅胶柱纯化(NH_2硅胶16g,己烷/乙酸乙酯=90/10~0/100),以淡黄色无定形形式得到化合物47-4(273mg,换算

收率49%)。

[2135] [化380]

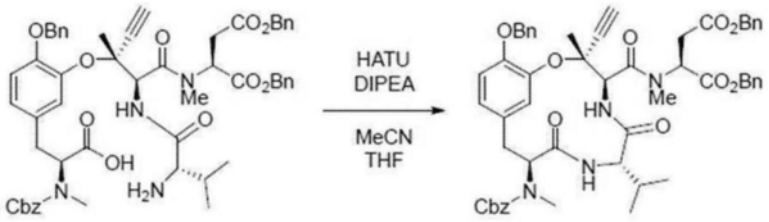
[2136] 

化合物47-4 化合物47-5

[2137] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物47-4(1.0eq.,249mg,0.21mmol)的二氯甲烷(1.75mL)溶液中加入三乙基硅烷(25eq.,0.824mL,5.17mmol)。在冰冷却下加入TFA(50eq.,0.791mL,10.34mmol),在相同温度下进行3.5小时搅拌后,减压浓缩反应液。

[2138] 将通过相同的操作由化合物47-4(20mg)得到的浓缩残渣溶解于二氯甲烷中,与上述浓缩残渣合并再次进行减压浓缩,以黄色粘物形式得到化合物47-5(369mg)。

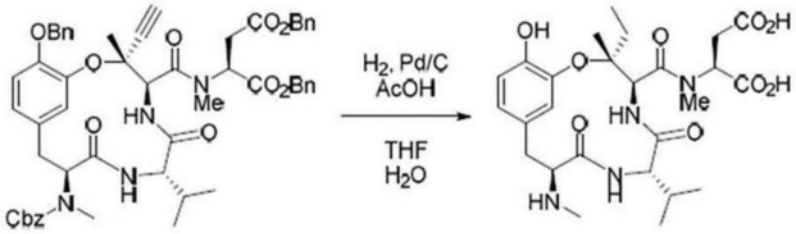
[2139] [化381]

[2140] 

化合物47-5 化合物47-6

[2141] 在氮气气氛下,在室温下向HATU(5.0eq.,365mg,0.96mmol)的乙腈(186mL)溶液中加入DIPEA(10.0eq.,0.327mL,1.92mmol),在相同温度下,用20小时加入化合物47-5(1.0eq.,317mg,计算为0.19mmol)的乙腈(3mL)/THF(3mL)混合液,滴加结束后,在相同温度下进一步进行2.5小时搅拌。将反应液减压浓缩,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯,超声波照射后滤出不溶物。将滤液用5%柠檬酸水溶液(5mL)进行1次、用5%碳酸氢钠水溶液(5mL)进行1次、用5%氯化钠水溶液(5mL)进行1次分液洗涤后,用硫酸钠干燥。滤出硫酸钠,减压浓缩,得到粗品(378mg)。将通过相同的操作由化合物47-5(37mg)得到的粗品(21mg)与上述粗品合并,进行2次快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,第1次:己烷/乙酸乙酯=60/40~50/50、第2次:氯仿/乙酸乙酯=85/15~0/100),以白色无定形形式得到化合物47-6(61mg,化合物47-4起始的2阶段的换算收率30%)。

[2142] [化382]

[2143] 

化合物47-6 化合物47

[2144] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物47-6(1.0eq.,56mg,0.058mmol)的THF(2mL)/水(0.1mL)混合液中加入乙酸(5.0eq.,17μL,0.297mmol)和10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,

50％含水品,5.6mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行19小时搅拌。追加10％钯-碳(N.E.ChemcatNX型,50％含水品,5.6mg),在相同温度下进一步进行8小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,减压浓缩滤液,将所得粗品(35.5mg)进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05％乙酸水溶液/乙腈＝95/5～90/10)。进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物47(18.7mg,换算收率57％,纯度97.1％)。

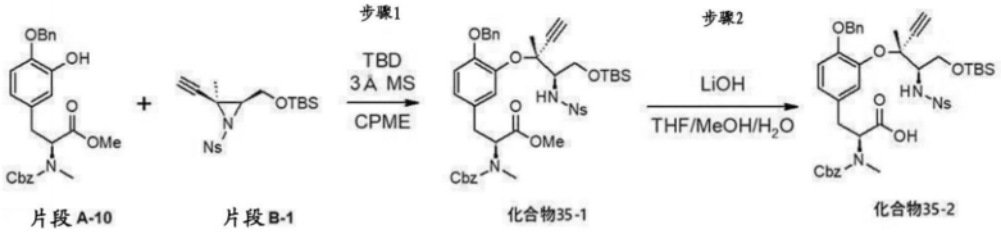
[2145] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.92(d,J＝8.0Hz,1H),6.88(dd,J＝8.0,1.6Hz,1H),6.73(s,1H),5.49(s,1H),4.73-4.69(m,1H),4.08(d,J＝11.2Hz,1H),3.99(dd,J＝10.4,5.6

[2146] Hz,1H),3.32-3.24(m,4H),2.97(dd,J＝16.4,6.0Hz,1H),2.80-2.71(m,1H),2.70-2.62(m,4H),2.08-1.94(m,1H),1.86-1.72(m,H),1.71-1.55(m,4H),1.06(t,J＝7.2Hz,3H),0.82(d,J＝6.4Hz,3H),0.70(d,J＝6.8Hz,3H).

[2147] (实施例29M:化合物48的合成)

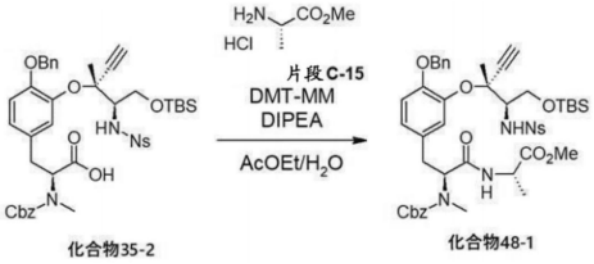
[2148] 合成化合物48。

[2149] [化383]

[2150] 

[2151] 化合物35-2向化合物48-1的合成如下所述进行。

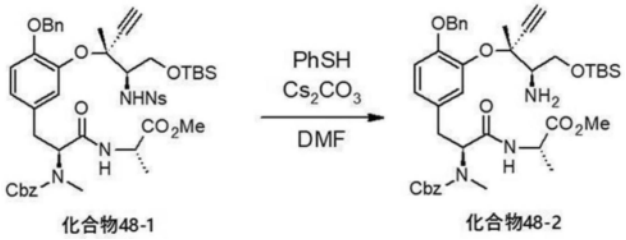
[2152] [化384]

[2153] 

[2154] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物35-2(1.0eq.,1.12g,1.32mmol)的乙酸乙酯(10mL)/水(3mL)混合液中加入L-丙氨酸-OMe盐酸盐(1.5eq.,278mg,1.99mmol),在冰冷却下加入DIPEA(1.7eq.,380μL,2.23mmol)和DMT-MM(1.7eq.,628mg,2.27mmol),在室温下进行2小时搅拌。用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)进行1次、用水(20mL)进行1次、用1N盐酸水溶液(20mL)进行1次、用水(20mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(20mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品的化合物48-1(1.24g,粗收率100％)。

[2155] 化合物48-1向化合物48-2的合成如下所述进行。

[2156] [化385]

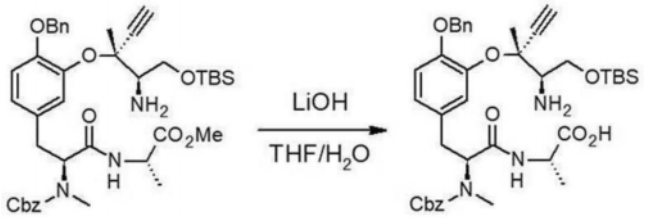
[2157] 

化合物48-1 化合物48-2

[2158] 在氮气气氛下,在室温下向化合物48-1(1.0eq.,1.24g,1.33mmol)的DMF(13mL)溶液中加入碳酸铯(1.2eq.,572mg,1.62mmol)和苯硫酚(1.2eq.,160μL,1.57mmol),在室温下进行3小时搅拌。加入水(15mL)后,用己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(50mL)进行分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色油状物形式得到粗品(1.45g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶30g,己烷/乙酸乙酯=75/25~0/100),得到化合物48-2(836mg,收率84%)。

[2159] 化合物48-2向化合物48-3的合成如下所述进行。

[2160] [化386]

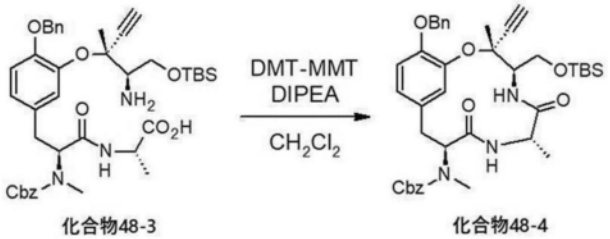
[2161] 

化合物48-2 化合物48-3

[2162] 在室温下,向化合物48-2(1.0eq.,836mg,1.12mmol)的THF(8mL)/水(4mL)混合液中加入氢氧化锂(3.0eq.,81mg,3.39mmol),在室温下进行1.5小时搅拌。加入1N盐酸水溶液(2.5mL)调节pH为7后,加入水(10mL),用乙酸乙酯(10mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(25mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品的化合物48-3(833mg,粗收率102%)。

[2163] 化合物48-3向化合物48-4的合成如下所述进行。

[2164] [化387]

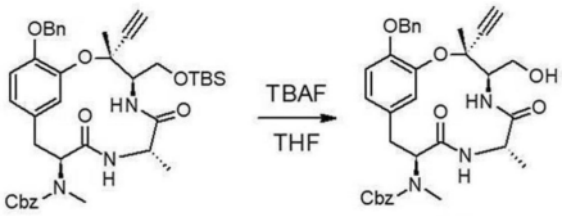
[2165] 

化合物48-3 化合物48-4

[2166] 在室温下,将化合物48-3(1.0eq.,833mg,1.12mmol)的二氯甲烷(50mL)溶液用16小时以约50μL/min滴加至DMT-MMT(2.0eq.,735mg,2.24mmol)和DIPEA(2.0eq,380μL,2.23mmol)的二氯甲烷(83mL)溶液中后,在室温下进行5小时搅拌。减压浓缩反应液,馏去二氯甲烷后,加入乙酸乙酯(30mL),用饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)进行1次、用水(30mL)进行1次、用1N盐酸水溶液(30mL)进行1次、用水(30mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(30mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(828mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=75/25~65/35),以白色无定形形式得到化合物48-4(345mg,含有杂质,表观收率43%)。

[2167] 化合物48-4向化合物48-5的合成如下所述进行。

[2168] [化388]

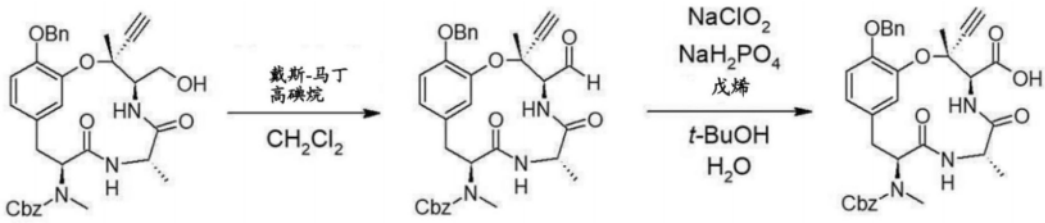
[2169] 

化合物48-4 化合物48-5

[2170] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物48-4(1.0eq.,345mg,483μmol)的THF(5mL)溶液中加入TBAF(1M THF中,1.5eq.,730μL,730μmol),在室温下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(10mL)后,用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品(333mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=50/50~0/100),以白色固体形式得到化合物48-5(110mg,收率38%)。

[2171] 化合物48-5向化合物48-6的合成如下所述进行。

[2172] [化389]

[2173] 

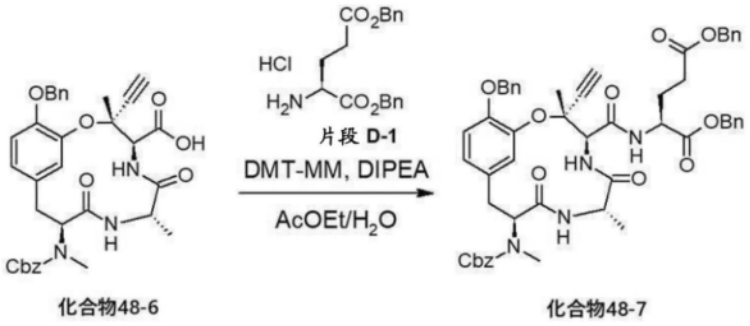
化合物48-5 醛 化合物48-6

[2174] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物48-5(1.0eq.,110mg,183μmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,116mg,274μmol),在室温下进行1小时搅拌。追加戴斯-马丁高碘烷(1.0eq.,79mg,185μmol),进行30分钟搅拌。加入20%亚硫酸钠水溶液(5mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(5mL),用二氯甲烷(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品的醛(119mg、粗收率109%)。

[2175] 在室温下,向醛(1.0eq.,119mg,计算为183μmol)的叔丁基醇(1.2mL)/戊烯(0.4mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,100mg,638μmol)和80%亚氯酸钠(4.6eq.,94mg,833μmol)的水(0.4mL)溶液,在室温下进行30分钟搅拌。加入饱和氯化铵水溶液(5mL),用乙酸乙酯(5mL)进行3次分液提取。合并有机层,用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品的化合物48-6(121mg,粗收率108%)。

[2176] 化合物48-6向化合物48-7的合成如下所述进行。

[2177] [化390]

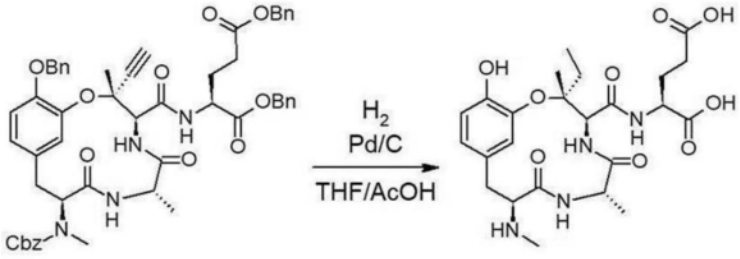
[2178] 

化合物48-6 化合物48-7

[2179] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物48-6(1.0eq.,121mg,183μmol)的乙酸乙酯(1.4mL)/水(0.6mL)混合液中加入DIPEA(2.6eq.,80μL,470μmol)、L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,100mg,275μmol)和DMT-MM(1.8eq.,89mg,321μmol),在冰冷却下进行2小时搅拌。将反应液用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行1次、用水(10mL)进行1次、用1N盐酸水溶液(10mL)进行1次、用水(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到粗品(157mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=50/50~25/75),以白色无定形形式得到化合物48-7(136mg,3阶段的收率为80%)。

[2180] 化合物48-7向化合物48的合成如下所述进行。

[2181] [化391]

[2182] 

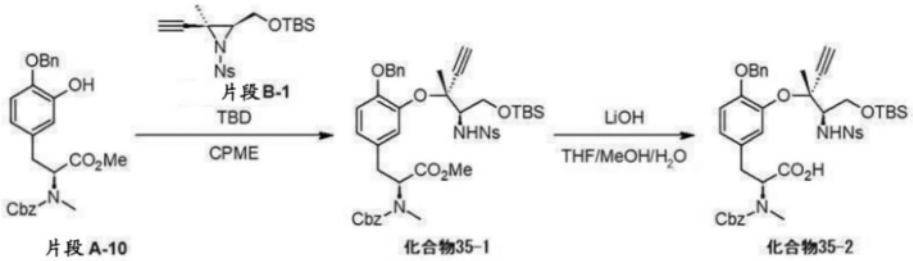
化合物48-7 化合物48

[2183] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物48-7(1.0eq.,136mg,147μmol)的THF(1mL)/乙酸(1mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,7.1mg),对体系内进行氢置换后,在室温下进行16小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂,减压浓缩滤液,以橙色无定形形式得到粗品(106mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(反相硅胶6g,第1次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5~20/80,第2次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=100/0~87/13)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物48的乙酸盐(12.8mg,收率17%,纯度96%)。

[2184] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ7.08(s,1H),6.87-6.80(m,2H),4.56(s,1H),4.36(q,J=7.2Hz,1H),4.18(dd,J=9.0,5.0Hz,1H),3.84(dd,J=9.7,4.2Hz,1H),3.11(dd,J=13.4,4.2Hz,1H),2.87(dd,J=13.4,9.7Hz,1H),2.60(s,3H),2.26(t,J=7.8Hz,2H),2.09-1.98(m,1H),1.88-1.78(m,2H),1.66-1.57(m,1H),1.45(s,3H),1.13(d,J=7.2Hz,3H),0.81(t,J=7.4Hz,3H).

[2185] (实施例29N:化合物49的合成)

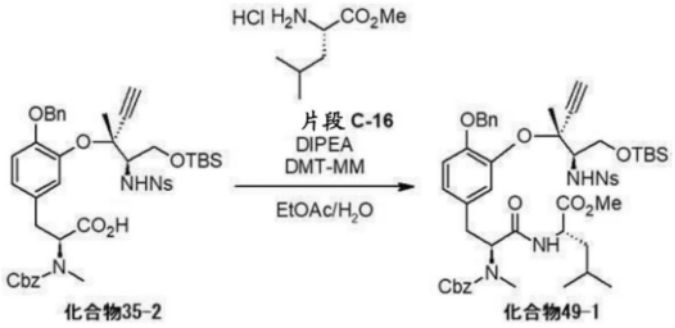
[2186] [化392]

[2187] 

[2188] 片段A-10至化合物35-2的2个步骤如实施例29I所述进行。

[2189] 化合物35-2向化合物49-1的合成如下所述进行。

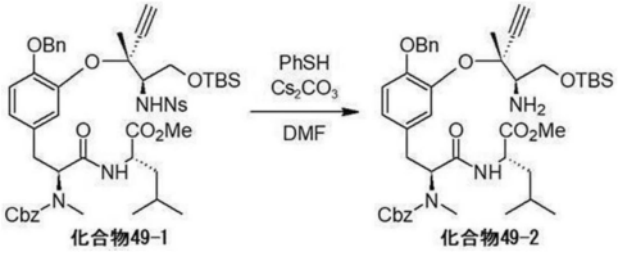
[2190] [化393]

[2191] 

[2192] 在室温下,向化合物35-2(1.0eq.,1.17g,计算为1.39mmol)的乙酸乙酯(14mL)/水(5.2mL)混合液中加入L-亮氨酸-OMe盐酸盐(1.5eq.,380mg,2.09mmol)、DIPEA(1.7eq.,401μL,2.36mmol)和DMT-MM(1.7eq.,653mg,2.36mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行1次、用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物49-1(1.40g,粗收率104%)。

[2193] 化合物49-1向化合物49-2的合成如下所述进行。

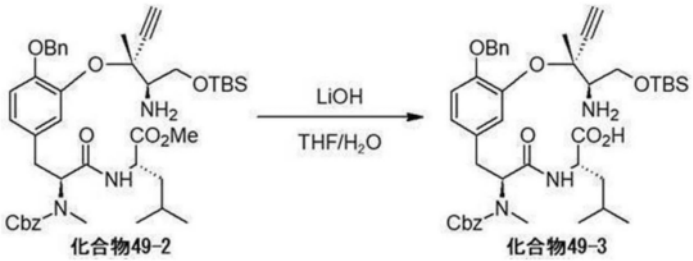
[2194] [化394]

[2195] 

[2196] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物49-1(1.0eq.,1.40g,计算为1.39mmol)的DMF(14mL)溶液中加入碳酸铯(3.0eq.,1.36g,4.16mmol)和苯硫酚(3.0eq.,424μL,4.16mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。向反应液中加入己烷(10mL)/乙酸乙酯(30mL)混合液,用水(20mL)进行3次、用饱和氯化钠(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶20g,己烷/乙酸乙酯=67/33~33/66),以淡黄色粘状形式得到化合物49-2(953mg,2阶段的收率87%)。

[2197] 化合物49-2向化合物49-3的合成如下所述进行。

[2198] [化395]

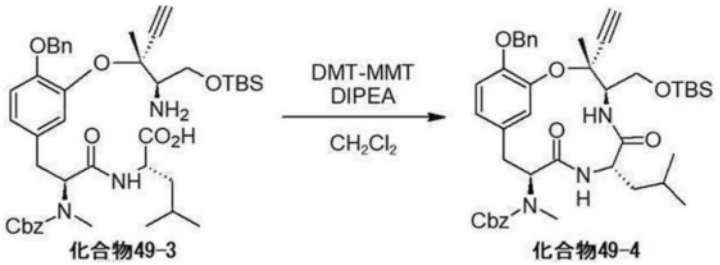
[2199] 

化合物49-2 化合物49-3

[2200] 在室温下,向化合物49-2(1.0eq.,932mg,1.18mmol)的THF(12mL)/水(4mL)混合液中加入氢氧化锂(3.0eq.,86.0mg,3.59mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入1N盐酸水溶液(1.8mL)调节pH为7。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(10mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物49-3(921mg,粗收率101%)。

[2201] 化合物49-3向化合物49-4的合成如下所述进行。

[2202] [化396]

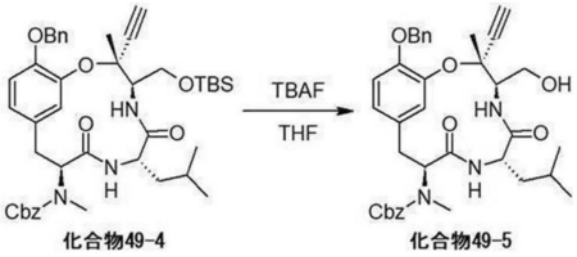
[2203] 

化合物49-3 化合物49-4

[2204] 在室温下,将化合物49-3(1.0eq.,921mg,1.18mmol)的二氯甲烷(55mL)溶液以约34μL/min滴加至DMT-MMT(1.7eq.,655mg,2.00mmol)和DIPEA(2.0eq.,402μL,2.36mmol)的二氯甲烷(92mL)溶液中,在相同温度下进行19小时搅拌。减压浓缩反应液后,向浓缩残渣中加入乙酸乙酯(40mL),用水(20mL)进行1次、用饱和氯化铵水溶液(20mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到淡黄色无定形的粗品(987mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶30g,己烷/乙酸乙酯=80/20~65/35),以白色无定形形式得到化合物49-4(490mg,含有杂质,表观收率55%)。

[2205] 化合物49-4向化合物49-5的合成如下所述进行。

[2206] [化397]

[2207] 

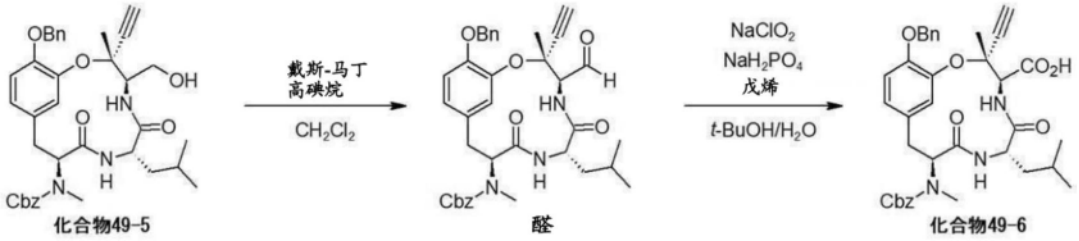
化合物49-4 化合物49-5

[2208] 在室温下,向化合物49-4(1.0eq.,480mg,计算为0.635mmol)的THF(6mL)溶液中加入TBAF(1MTHF中,2.0eq.,1.27mL,1.27mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗

品(459mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=60/40～0/100),以白色无定形形式得到化合物49-5(345mg,含有杂质,收率85%)。

[2209] 化合物49-5向化合物49-6的合成如下所述进行。

[2210] [化398]

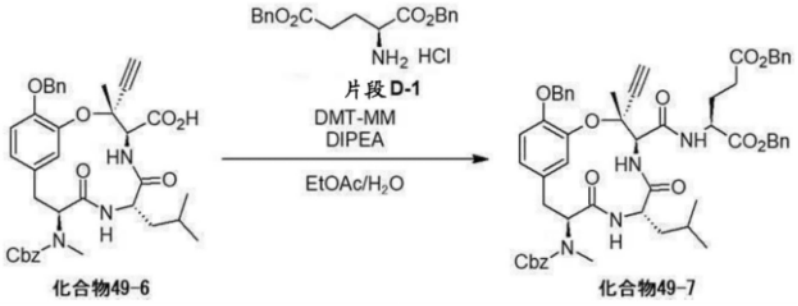
[2211] 

[2212] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物49-5(1.0eq.,338mg,计算为0.526mmol)的二氯甲烷(5.3mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(2.0eq.,446mg,1.05mmol),在室温下进行2小时搅拌。向反应液中加入10%亚硫酸钠水溶液(10mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)混合液,用乙酸乙酯(30mL)进行1次分液提取。将有机层用10%亚硫酸钠水溶液(10mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到醛(338mg,粗收率100%)。

[2213] 在室温下,向醛(1.0eq.,338mg,计算为0.526mmol)的戊烯(1.2mL)/叔丁基醇(5mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.4eq.,278mg,1.78mmol)和、80%亚氯酸钠(4.5eq.,268mg,2.37mmol)的水(1.2mL)溶液,在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到粗品(367mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶6g,己烷/乙酸乙酯=33/67～0/100),以白色无定形形式得到化合物49-6(335mg,含有杂质,表观收率97%)。

[2214] 化合物49-6向化合物49-7的合成如下所述进行。

[2215] [化399]

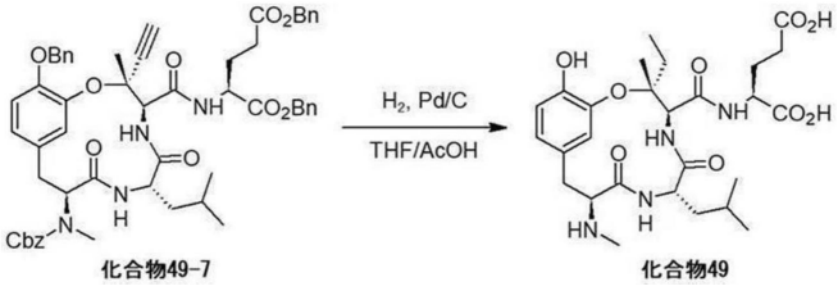
[2216] 

[2217] 在室温下,向化合物49-6(1.0eq.,334mg,计算为0.510mmol)的乙酸乙酯(5mL)/水(2.5mL)混合液中加入L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,279mg,0.768mmol)。在冰冷却下加入DIPEA(2.5eq.,217μL,1.28mmol),进行10分钟搅拌后,加入DMT-MM(1.7eq.,241mg,0.871mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用水(10mL)进行1次、用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色无定形形式得到粗品(561mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯=67/33～50/

50、第2次:正相硅胶10g,己烷/乙酸乙酯=75/25~50/50),以白色无定形形式得到化合物49-7(132mg,收率28%)。

[2218] 化合物49-7向化合物49的合成如下所述进行。

[2219] [化400]

[2220] 

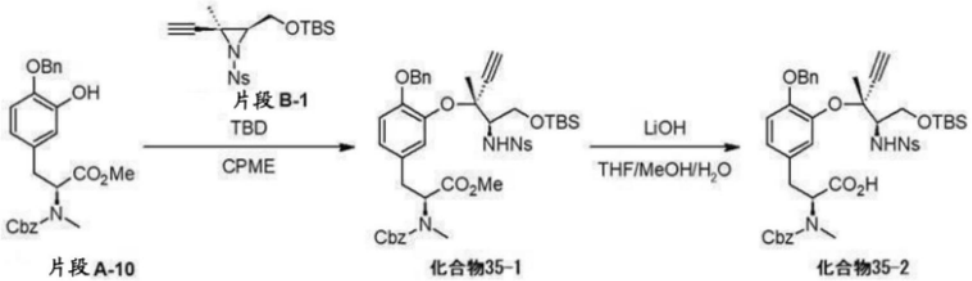
化合物49-7 化合物49

[2221] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物49-7(1.0eq.,131mg,0.140mmol)的THF(1.5mL)/乙酸(1.5mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,13.1mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行16小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,将滤液用0.45μm的过滤器进行过滤,减压浓缩滤液,由此得到灰色固体的粗品(102mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,第1次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5~69/31、第2次:0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5~82/18)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物49的乙酸盐(39.0mg,收率49%,纯度99.0%)。

[2222] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.87-6.78(m,3H),4.38(t,J=7.2Hz,1H),4.14(dd,J=8.8,4.7Hz,1H),3.86(dd,J=4.6,8.9Hz,1H),3.10(dd,J=4.6,13.4Hz,1H),2.83(dd,J=8.9,13.4Hz,1H),2.57(s,3H),2.20(t,J=7.8Hz,2H),2.03-1.94(m,1H),1.88-1.75(m,2H),1.66-1.57(m,1H),1.49-1.45(m,4H),1.34-1.28(m,2H),0.88(t,J=7.3Hz,3H),0.72(d,J=6.2Hz,3H),0.69(d,J=6.2Hz,3H).

[2223] (实施例290:化合物50的合成)

[2224] [化401]

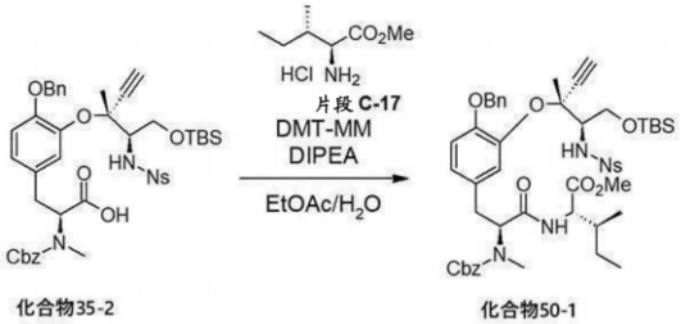
[2225] 

片段 A-10 化合物35-1 化合物35-2

[2226] 片段A-10至化合物35-2的2个步骤如实施例29I所述进行。

[2227] 化合物35-2向化合物50-1的合成如下所述进行。

[2228] [化402]

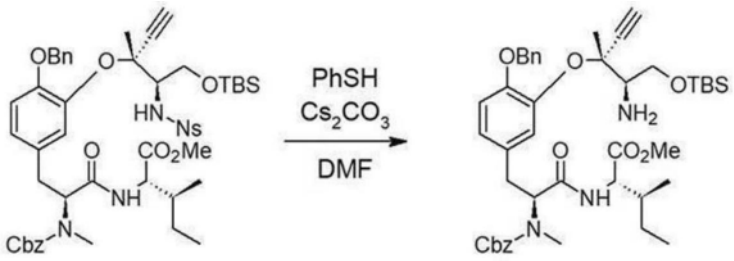
[2229] 

化合物35-2 化合物50-1

[2230] 在室温下,向化合物35-2(1.0eq.,1.20g,1.42mmol)的乙酸乙酯(11mL)/水(3.3mL)混合液中加入L-异亮氨酸-OMe盐酸盐(片段C-17,1.5eq.,388mg,2.14mmol)、DIPEA(1.7eq.,400μL,2.35mmol)和DMT-MM(1.7eq.,668mg,2.41mmol),在相同温度下进行3小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(20mL),用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行3次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以淡黄色无定形形式得到化合物50-1(1.54g,粗收率111%)。

[2231] 化合物50-1向化合物50-2的合成如下所述进行。

[2232] [化403]

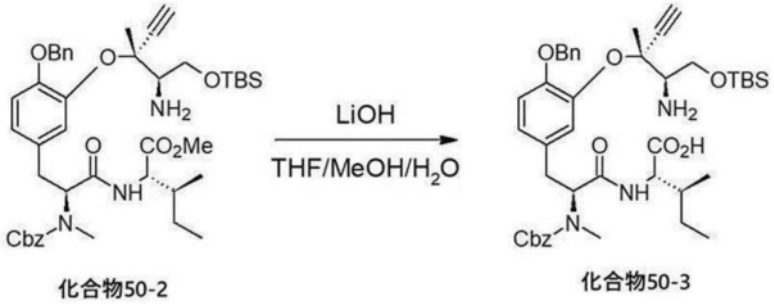
[2233] 

化合物50-1 化合物50-2

[2234] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物50-1(1.0eq.,1.54g,计算为1.42mmol)的DMF(14mL)溶液中加入碳酸铯(1.2eq.,558mg,1.71mmol)和苯硫酚(1.2eq.,175μL,1.71mmol),在相同温度下进行1.5小时搅拌。加入己烷(5mL)/乙酸乙酯(15mL)混合液,用水(14mL)进行1次分液洗涤。将水层用己烷(3.7mL)/乙酸乙酯(1.3mL)混合液进行3次分液提取后,合并有机层,用水(10mL)进行2次、用饱和氯化钠(5mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色粘物形式得到粗品。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶16g,己烷/乙酸乙酯=3/1~1/2),以淡黄色粘物形式得到化合物50-2(1.21g,收率108%)。

[2235] 化合物50-2向化合物50-3的合成如下所述进行。

[2236] [化404]

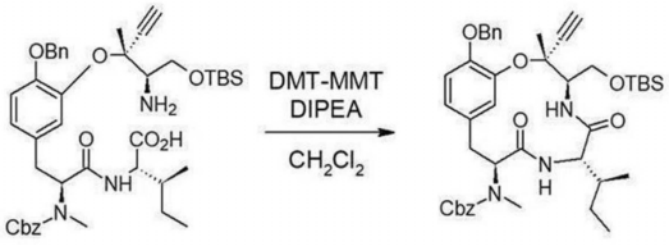
[2237] 

化合物50-2 化合物50-3

[2238] 在冰冷却下,向化合物50-2(1.0eq.,1.21g,计算为1.42mmol)的THF(7mL)/甲醇(3.5mL)/水(4mL)混合液中加入氢氧化锂(2.5eq.,85.7mg,3.57mmol),在相同温度下进行3.5小时搅拌。向反应液中加入1N盐酸水溶液(1.1mL)后,将10mL左右反应液通过减压浓缩馏去。加入水(10mL),用乙酸乙酯(15mL)进行1次、用乙酸乙酯(3mL)进行2次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化钠水溶液(3mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物50-3(1.05g,3阶段的收率为95%)。

[2239] 化合物50-3向化合物50-4的合成如下所述进行。

[2240] [化405]

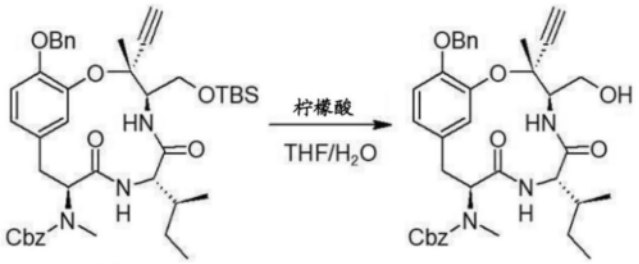
[2241] 

化合物50-3 化合物50-4

[2242] 在室温下,将化合物50-3(1.0eq.,1.05g,1.36mmol)的二氯甲烷(34mL)溶液用4小时滴加至DMT-MMT(2.0eq.,834mg,2.72mmol)和DIPEA(2.0eq.,460μL,2.70mmol)的二氯甲烷(105mL)溶液中,滴加后在相同温度下进行19小时搅拌。减压浓缩反应液后,加入乙酸乙酯(20mL),用饱和氯化铵水溶液(15mL)进行1次分液洗涤。将水层用乙酸乙酯(10mL)进行1次分液提取后,合并有机层,用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(5mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到淡黄色无定形的粗品(1.30g)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(正相硅胶13g,己烷/乙酸乙酯=3/1~2/1),以白色无定形形式得到化合物50-4(267mg,含有杂质,表观收率26%)。

[2243] 化合物50-4向化合物50-5的合成如下所述进行。

[2244] [化406]

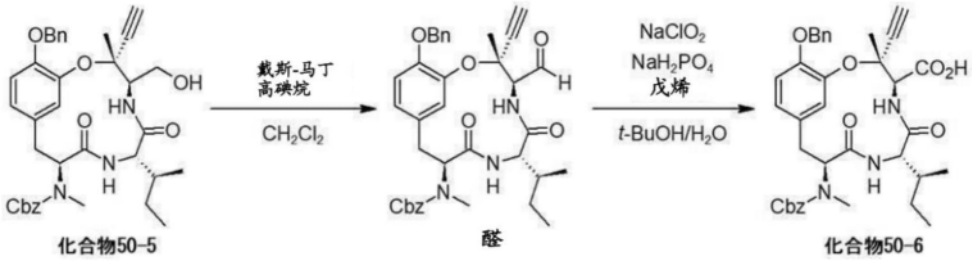
[2245] 

化合物50-4 化合物50-5

[2246] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物50-4(1.0eq.,264mg,0.349mmol)的THF(3.5mL)/水(1.8mL)混合液中加入柠檬酸(10eq.,671mg,3.49mmol),在外温35℃下进行19小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL),用水(10mL)进行1次、用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)进行2次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,得到粗品。向粗品中加入乙酸乙酯后,滤取减压浓缩时析出的白色固体,由此得到化合物50-5(177mg,收率79%)。

[2247] 化合物50-5向化合物50-6的合成如下所述进行。

[2248] [化407]

[2249] 

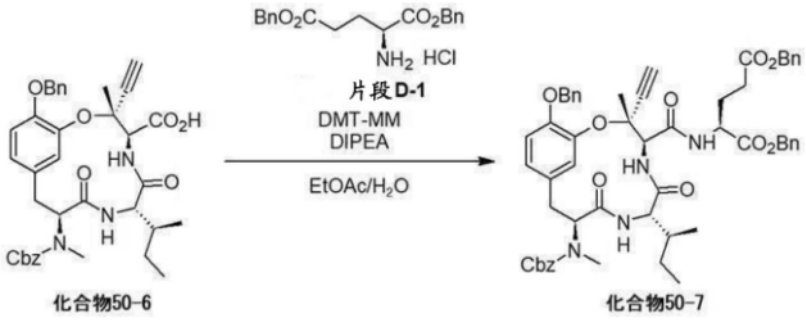
化合物50-5 醛 化合物50-6

[2250] 在氮气气氛下,在冰冷却下,向化合物50-5(1.0eq.,177mg,0.275mmol)的二氯甲烷(2.8mL)溶液中加入戴斯-马丁高碘烷(1.5eq.,174mg,0.412mmol),在室温下进行4小时搅拌。向反应液中加入戴斯-马丁高碘烷(0.50eq.,58.9mg,0.139mmol),在相同温度下进一步进行2小时搅拌。在冰冷却下加入10%亚硫酸钠水溶液(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液后,用乙酸乙酯(15mL)进行1次分液提取。将有机层用10%亚硫酸钠水溶液(5mL)/饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)混合液进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到醛(184mg,粗收率104%)。

[2251] 在室温下,向醛(1.0eq.,181mg,计算为0.275mmol)的戊烯(1mL)/叔丁基醇(4mL)混合液中加入磷酸二氢钠二水合物(3.5eq.,151mg,0.967mmol)和80%亚氯酸钠(4.5eq.,140mg,1.24mmol)的水(1mL)溶液,在相同温度下进行1小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(10mL),用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以白色无定形形式得到化合物50-6(192mg,粗收率106%)。

[2252] 化合物50-6向化合物50-7的合成如下所述进行。

[2253] [化408]

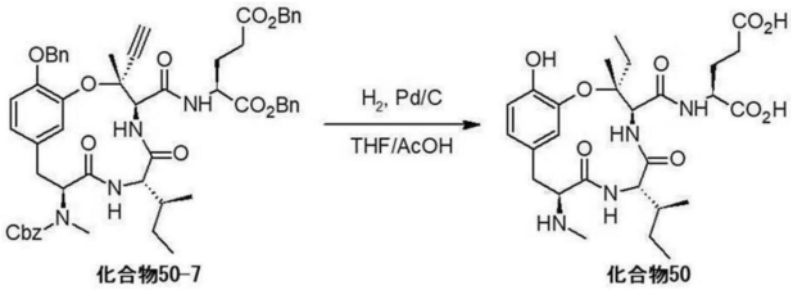
[2254] 

化合物50-6 化合物50-7

[2255] 在室温下,向化合物50-6(1.0eq.,190mg,计算为0.275mmol)的乙酸乙酯(2.8mL)/水(1.4mL)混合液中加入L-谷氨酸二苄基酯盐酸盐(片段D-1,1.5eq.,150mg,0.413mmol)。在冰冷却下加入DIPEA(2.5eq.,117μL,0.688mmol),进行5分钟搅拌后,加入DMT-MM(1.7eq.,130mg,0.470mmol),在相同温度下进行2小时搅拌。向反应液中加入乙酸乙酯(15mL),用水(10mL)进行1次、用饱和氯化铵水溶液(10mL)进行1次、用饱和氯化钠水溶液(10mL)进行1次分液洗涤。将有机层用硫酸镁干燥后,滤出硫酸镁,减压浓缩,以黄色无定形形式得到粗品(321mg)。将粗品进行2次快速硅胶柱纯化(第1次:NH_2硅胶6g,己烷/乙酸乙酯=67/33~50/50、第2次:正相硅胶5g,己烷/乙酸乙酯=60/40~50/50),以白色无定形形式得到化合物50-7(194mg,收率73%)。

[2256] 化合物50-7向化合物50的合成如下所述进行。

[2257] [化409]

[2258] 

化合物50-7 化合物50

[2259] 在氮气气氛下,在室温下,向化合物50-7(1.0eq.,193mg,0.200mmol)的THF(2mL)/乙酸(2mL)混合液中加入10%钯-碳(N.E.Chemcat NX型,50%含水品,19.5mg),对体系内进行氢置换后,在相同温度下进行17小时搅拌。通过硅藻土过滤滤出催化剂后,将滤液用0.45μm的过滤器进行过滤,减压浓缩滤液,得到灰色固体的粗品(125mg)。将粗品进行快速硅胶柱纯化(反相硅胶30g,0.05%乙酸水溶液/乙腈=95/5~82/18)后,进行冷冻干燥,以白色固体形式得到化合物50的乙酸盐(70.7mg,收率63%,纯度99%)。

[2260] ^{1}H-NMR(400MHz,D_2O)δ6.82-6.75(m,3H),4.13-4.09(m,2H),3.91(dd,J=9.0,4.9Hz,1H),3.11(dd,J=13.4,4.9Hz,1H),2.79(dd,J=13.4,9.0Hz,1H),2.59(s,3H),2.21(t,J=7.3Hz,2H),2.01-1.85(m,2H),1.83-1.74(m,1H),1.68-1.56(m,2H),1.45(s,3H),1.30-1.22(m,1H),1.01-0.91(m,4H),0.68(t,J=7.4Hz,3H),0.62(d,J=6.9Hz,3H).

[2261] (实施例30:化合物51的合成)

[2262] 化合物39通过参照日本特开2022-73598的实施例(0115~0137段)来制造。

[2263] (实施例31:化合物52的合成)

[2264] 化合物40通过日本特开2022-73598中记载的方法来制造。

[2265] (实施例32:化合物53的合成)

[2266] 化合物41通过基于日本特开2022-73598记载的方法的方法来制造。

[2267] (实施例33:化合物的活性评价)

[2268] (材料)

[2269] 对照物质(介质)

[2270] 名称:大塚生理盐水

[2271] 生产销售商:株式会社大塚制药工厂

[2272] 使用量:50μL

[2273] 保存条件:室温

[2274] 被检物质

[2275] 名称:化合物9

[2276] 供给源:上述实施例中合成

[2277] 使用量:0.4mL(50mg/mL溶液)

[2278] 保存条件:冷冻、遮光

[2279] 被检物质的制备方法(1mg/mL):将制备为50mg/mL的高浓度溶液用介质进行50倍稀释而制备1mg/mL给药液。

[2280] 制备液的保存和使用期限:制备的给药液按每天1mL分注,在冷冻下保存。解冻的给药液在冷藏下保存,以解冻日为使用期限,将余量废弃。

[2281] 阳性对照物质

[2282] 名称:MK-801

[2283] 销售商:SIGMA-ALDRICH

[2284] 使用量:0.0501g

[2285] 保存条件:冷藏(2～8℃)

[2286] 阳性对照物质的制备方法(10mg/mL):称量0.0501g,用对照物质(生理盐水)定容至总量为5mL而制备。

[2287] 制备液的保存和使用期限:制备的给药液以3天量分注,在冷藏下保存。使用期限在冷藏下设为1个月以内。

[2288] 试验体系

[2289] 1.使用动物

[2290] 种和系统:大鼠;Slc:SD

[2291] 到货动物数和性别:雄性50只

[2292] 到货时周龄:6周龄

[2293] 到货时体重范围:147.2～170.0g

[2294] 供给源:日本SLC株式会社

[2295] 识别方法:在检疫驯化期间用红色油性记号笔在尾部记入表示编号的记号,并在各笼子的前面贴上记入了试验编号、到货日、周龄、试验项目、性别、检疫动物编号和试验责任人的标签,进行个体识别。分组后用黑色油性记号笔在尾部记入试验动物编号。在各笼子的前面贴上记入有试验编号、试验日、周龄、性别、试验动物编号、试验组和试验责任人的标签来识别个体。

[2296] 检疫驯化:检疫和驯化期间实施一般状态观察(1天1次)和体重测定(每周1次以上),将健康状态良好、视网膜未见异常的动物供试验。

[2297] 直至分组为止,通过眼底照相机判定各个体的视网膜的异常,未见异常个体。

[2298] 异常动物的处理:在试验期间没有动物在一般状态和体重的增减等中被观察到异常。

[2299] 2.饲养条件

[2300] 温度:23.0±3.0℃

[2301] 湿度:50±20%

[2302] 换气次数:10次/小时以上

[2303] 照明:12小时(午前6点开灯,午后6点关灯)。

[2304] 饲料:自由给予固体饲料MF(东方酵母工业株式会社)。

[2305] 饮水:自由给予通过了5-μm筒式过滤器的自来水。

[2306] 垫材:Carefeeds(ハムリー株式会社)

[2307] 饲养笼子:聚碳酸酯制笼子(W290×H190×D450mm)

[2308] 容纳动物数:2～3只/笼

[2309] (实验方法)

[2310] 1.试验组

[2311] [表B]

[2312]

试验组	给药物质	给药液浓度	给药量	给药方法	例数	试验动物编号
1	生理盐水	0	5 μL × 4次/天	滴眼给药	10	101-110
2	化合物9	1 mg/mL			10	201-210
3					10	301-310
4	MK-801	10 mg/mL	1 mL/kg × 1次	静脉内给药	10	401-410

[2313] 2.分组

[2314] 在首次制作基于前房房水压力负荷的视网膜障碍模型2天前进行分组。以当天的体重为指标,以各组的体重平均值大致均匀的方式使用SAS(Ver.9.3,SAS Institute Japan株式会社)和EXSUS(Ver.8.0,株式会社CAC Croit)进行分层随机分配。

[2315] 3.一般状态观察和体重测定

[2316] 动物的体重测定以1周1次以上的频率进行,每天实施一般状态观察。

[2317] 4.给药

[2318] 给药途径:滴眼给药、静脉内给药

[2319] 给药方法(滴眼):使用微量移液管向大鼠的处置眼(右眼)进行1天4次(隔开1.5小时以上间隔)滴眼给药。

[2320] 给药方法(静脉内):在缺血负荷前约30分钟,使用注射器和注射针从尾静脉给药由给药日的体重算出的给药液量。

[2321] 给药时刻:按以下日程进行给药。

[2322] [表C]

[2323]

按以下日程进行给药的给药组	给药日
1	视网膜障碍模型制作次日起 13 天
2	视网膜障碍模型制作 1 天前、2 天前的 2 天
3	视网膜障碍模型制作次日起 13 天
4	视网膜障碍模型制作当天的 1 天

[2324] 5.基于前房房水压力负荷的视网膜障碍模型的制作

[2325] 1.在模型制作日(第0天)肌肉内给药10mg/kg盐酸甲苯噻嗪。将大鼠放入麻醉箱中利用异氟烷(5%,氧:笑气=1:3)进行全身麻醉。麻醉起效后从麻醉箱取出,安装吸入麻醉用面罩,利用异氟烷(1~5%,氧:笑气=1:3)维持麻醉。

[2326] 2.用保温垫将体温维持于37℃,向大鼠的右眼(处置眼)滴加Mydrin-P滴眼液进行散瞳后,滴加Cravit滴眼液1.5%(参天制药株式会社)。

[2327] 3.将装有生理盐水的点滴袋预先以水面位于距大鼠眼睛155cm(100mmHg以上)的高度的方式挂瓶。将点滴袋从与小儿用输液套件(テルモ株式会社)连接的27G的注射针的针尖一边稍微滴落液体一边刺入前房并固定。应予说明,模型的制作考虑到眼压的日内变动而在白天(6:00~18:00)实施。

[2328] 4.将针刺入前房后,通过与回流系统会合而在前房内负荷并维持压力(100mmHg以

上)。注意在针刺入时使针不要碰到晶状体和虹膜。

[2329] 5.45分钟的缺血负荷后,取下注射针等,取下吸入麻醉用面罩,在保温垫下使之充分苏醒后放回笼子。

[2330] 6.手术后的2天,为了减轻处置后的痛苦而肌肉内给药作为镇痛剂的10mg/kg盐酸甲苯噻嗪。

[2331] 眼球摘出、眼球固定和病理标本的制作

[2332] 1.模型制作14天后,利用异氟烷(5%,氧:笑气=1:3)进行全身麻醉,然后通过放血进行安乐死,用丝线标记眼球结膜的12点钟方向,进行眼球摘出。

[2333] 2.放入眼球固定液(SuperFix,仓敷纺织株式会社)中,进行72小时固定(室温)。

[2334] 3.不进行水洗而用50%醇进行约24小时脱水。

[2335] 4.用70%醇进行约24小时脱水。

[2336] 5.用70%醇进行约24小时脱水后,切出并放入包埋用盒中,用80%醇进行约24小时脱水。

[2337] 6.设置于自动固定包埋装置中并按90%醇(2小时)→95%醇(1.5小时)→100%醇(1)~(5)各1小时→二甲苯(1)1.5小时→二甲苯(2)1.5小时→二甲苯(3)1.5小时→石蜡(1)~(4)各1小时进行设定来进行包埋。

[2338] 7.制作包含视神经乳头的3片以上横向切片的病理标本(HE染色)。

[2339] 病理标本的拍摄

[2340] 从制作的病理标本中各个体任意选择3片没有薄切损伤的标本,使用光学显微镜拍摄系统以恒定倍率对包含视神经乳头的范围进行拍摄。

[2341] 视网膜厚的测定

[2342] 病理标本的视网膜截面照片使用Image J[美国国立卫生研究所(NIH)]测定距视神经乳头300、600和900μm的视网膜(IPL、INL、ONL)的厚度。

[2343] 人道终点

[2344] 不存在适应人道终点而安乐死的动物。

[2345] 统计学方法

[2346] 所得试验成绩以个体值、平均值和标准误差表示。视网膜层厚是针对对照物质和被检物质进行单因素方差分析,组间的差异有显著性时进行Dunnett's检验。此外,对照物质和阳性对照物质的比较中进行Student's t检验。显著性水平均为两侧5%(标注:$P<0.05$和$P<0.01$)。

[2347] 结果和结论

[2348] 向前房房水压力负荷模型的大鼠给药对照物质、被检物质和阳性对照,将此时的一般状态和视网膜厚(内网状层、内颗粒层、外颗粒层)示于图1~4和表1~7。

[2349] [表1-1]

[2350] 表1.化合物9对房水压力负荷后的大鼠视网膜中的临床症候的影响

[2351]

药物	剂量 (途径)	处置眼	动物 ID.	天								
				-2	-1	0	1	2	3	4	5	6
对照 (生理盐水)	0 (滴眼)	右	101	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			102	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			103	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			104	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			105	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			106	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			107	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			108	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			109	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			110	-	-	-	-	-	-	-	-	-
化合物9	1 mg/mL (滴眼)	右	201	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			202	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			203	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			204	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			205	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			206	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			207	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			208	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			209	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			210	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1 mg/mL (滴眼)	右	301	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			302	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			303	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			304	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			305	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			306	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			307	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			308	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			309	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			310	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MK-801	10 mg/mL (静脉内)	右	401	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			402	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			403	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			404	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			405	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			406	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			407	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			408	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			409	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			410	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[2352] -:无异常迹象

[2353] [表1-2]

[2354] 表1(续)

[2355]

药物	剂量 (途径)	处置眼	动物 ID.	天 7	8	9	10	11	12	13	14	15
对照 (生理盐水)	0 (滴眼)	右	101	-	-	-	-	-	-	-	-	
			102	-	-	-	-	-	-	-	-	
			103	-	-	-	-	-	-	-	-	
			104	-	-	-	-	-	-	-	-	
			105	-	-	-	-	-	-	-	-	
			106	-	-	-	-	-	-	-	-	
			107	-	-	-	-	-	-	-	-	
			108	-	-	-	-	-	-	-	-	
			109	-	-	-	-	-	-	-	-	
			110	-	-	-	-	-	-	-	-	
化合物9	1 mg/mL (滴眼)	右	201	-	-	-	-	-	-	-	-	
			202	-	-	-	-	-	-	-	-	
			203	-	-	-	-	-	-	-	-	
			204	-	-	-	-	-	-	-	-	
			205	-	-	-	-	-	-	-	-	
			206	-	-	-	-	-	-	-	-	
			207	-	-	-	-	-	-	-	-	
			208	-	-	-	-	-	-	-	-	
			209	-	-	-	-	-	-	-	-	
			210	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1 mg/mL (滴眼)	右	301	-	-	-	-	-	-	-	-	
			302	-	-	-	-	-	-	-	-	
			303	-	-	-	-	-	-	-	-	
			304	-	-	-	-	-	-	-	-	
			305	-	-	-	-	-	-	-	-	
			306	-	-	-	-	-	-	-	-	
			307	-	-	-	-	-	-	-	-	
			308	-	-	-	-	-	-	-	-	
			309	-	-	-	-	-	-	-	-	
			310	-	-	-	-	-	-	-	-	
MK-801	10 mg/mL (静脉内)	右	401	-	-	-	-	-	-	-	-	
			402	-	-	-	-	-	-	-	-	
			403	-	-	-	-	-	-	-	-	
			404	-	-	-	-	-	-	-	-	
			405	-	-	-	-	-	-	-	-	
			406	-	-	-	-	-	-	-	-	
			407	-	-	-	-	-	-	-	-	
			408	-	-	-	-	-	-	-	-	
			409	-	-	-	-	-	-	-	-	
			410	-	-	-	-	-	-	-	-	

[2356] -:无异常迹象

[2357] 第14天:尸体剖检日

[2358] [表2]

[2359] 表2化合物9对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的内网状层(IPL)的视网膜厚的影响

[2360]

药物	剂量 (途径)	处置眼	距视盘的距离 (μm)	IPL的厚度 (μm)
对照 (生理盐水)	0 (滴眼)	右	300	27.05 ± 0.96
			600	34.15 ± 1.31
			900	35.52 ± 1.30
化合物9 (预)	1 mg/mL (滴眼)	右	300	31.31 * ± 0.93
			600	38.85 * ± 1.23
			900	41.51 ± 1.27
化合物9	1 mg/mL (滴眼)	右	300	37.09 * * ± 1.42
			600	42.95 * ± 1.07
			900	44.32 ± 1.47
MK-801	10 mg/mL (静脉内)	右	300	38.05 † † ± 1.38
			600	44.01 † ± 2.11
			900	46.61 ± 2.34

[2361] 具有竖条的每个点代表10只动物的平均值±S.E.。

[2362] 显著性差异:*P＜0.05,**P＜0.01(Dunnett′s检验)

[2363] 显著性差异:††P＜0.01(Student t检验)

[2364] [表3]

[2365] 表3化合物9对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的内颗粒层(INL)的视网膜厚的影响

[2366]

药物	剂量 (途径)	处置眼	距视盘的距离 (μm)	IPL的厚度 (μm)
对照 (生理盐水)	0 (滴眼)	右	300	28.05 ± 1.26
			600	29.42 ± 0.78
			900	28.62 ± 1.47
化合物9 (预)	1 mg/mL (滴眼)	右	300	28.93 ± 1.27
			600	31.25 ± 1.29
			900	30.39 ± 1.24
化合物9	1 mg/mL (滴眼)	右	300	29.27 ± 1.94
			600	31.48 ± 1.26
			900	28.71 ± 1.67
MK-801	10 mg/mL (静脉内)	右	300	28.96 ± 1.66
			600	31.17 ± 2.21
			900	31.45 ± 2.48

[2367] 具有竖条的每个点代表10只动物的平均值±S.E.。

[2368] 无显著性差异:(单因素方差分析)

[2369] 无显著性差异:(Student t检验)

[2370] [表4]

[2371] 表4化合物9对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的外颗粒层(ONL)的视网膜厚的影响

[2372]

药物	剂量 (途径)	处置眼	距视盘的距离 (μm)	IPL的厚度`ONL (μm)
对照 (生理盐水)	0 (滴眼)	右	300	39.25 ± 2.12
			600	39.46 ± 1.43
			900	39.22 ± 1.84
化合物9 (预)	1 mg/mL (滴眼)	右	300	40.06 ± 1.61
			600	43.03 ± 0.82
			900	42.55 ± 1.13
化合物9	1 mg/mL (滴眼)	右	300	42.79 ± 2.60
			600	42.33 ± 1.81
			900	39.42 ± 1.92
MK-801	10 mg/mL (静脉内)	右	300	42.08 † ± 1.66
			600	45.28 † ± 1.75
			900	45.02 ± 1.52

[2373] 具有竖条的每个点代表10只动物的平均值±S.E.。

[2374] 无显著性差异:(单因素方差分析)

[2375] 显著性差异;†:P＜0.05:(Student t检验)

[2376] [表5-1]

[2377]

表5. 化合物9对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的内网状层（IPL）的视网膜厚的影响

药物	剂量（途径）	处置眼	动物 No.	IPL的厚度 (μm)										
				距视盘的距离 (μm)										
				300	300	300	平均值	600	600	600	平均值	900	900	900	平均值
对照（生理盐水）	0（滴眼）	右	101	21.677	24.038	22.001	22.572	34.729	34.558	28.538	32.608	38.653	39.237	32.820	36.903
			102	23.276	22.791	23.863	23.310	24.993	26.025	24.773	25.264	24.371	26.919	26.886	26.059
			103	28.674	26.148	29.355	28.059	33.902	36.873	36.780	35.852	30.196	30.669	37.593	32.819
			104	26.007	27.843	31.672	28.507	33.074	36.433	37.247	35.585	35.603	41.564	36.212	37.793
			105	31.903	27.232	27.410	28.848	37.800	36.469	37.009	37.093	33.996	30.180	31.452	31.876
			106	25.629	25.617	23.265	24.837	32.389	32.139	28.836	31.121	33.996	36.077	39.237	36.437
			107	26.977	24.343	24.527	25.282	35.507	32.837	38.752	35.699	38.235	35.552	40.323	38.037
			108	27.855	26.007	26.256	26.706	28.852	30.909	35.013	31.591	38.474	37.757	36.540	37.590
			109	32.391	29.841	31.620	31.284	34.415	35.907	39.001	36.441	37.267	38.128	40.486	38.627
			110	34.215	31.771	27.215	31.067	42.559	38.777	39.418	40.251	37.593	42.582	37.137	39.104
化合物9（预）	1 mg/mL（滴眼）	右	201	30.656	25.003	29.032	28.230	35.272	36.967	37.125	36.455	36.789	36.607	39.836	37.744
			202	29.077	33.909	31.903	31.630	39.787	38.516	37.847	38.717	44.120	43.136	43.354	43.537
			203	34.939	37.800	36.389	36.376	42.129	44.421	44.472	43.674	44.421	42.075	41.663	42.720
			204	29.133	28.638	29.937	29.236	35.566	35.907	36.393	35.955	37.132	35.896	35.907	36.312
			205	29.144	35.013	29.144	31.100	34.333	35.134	35.013	34.827	36.540	39.019	40.323	38.627
			206	33.871	33.909	31.072	32.951	37.963	38.006	40.678	38.882	40.804	39.318	42.252	40.791
			207	34.110	29.907	35.630	33.216	42.772	42.744	44.362	43.293	44.289	46.476	47.334	46.033
			208	33.931	27.028	28.472	29.810	37.116	32.671	37.009	35.599	41.468	39.312	40.445	40.408
			209	34.310	34.680	32.998	33.996	45.118	45.778	45.280	45.392	49.477	48.242	50.923	49.547
			210	28.183	25.310	26.057	26.517	34.473	36.322	36.469	35.755	38.230	37.912	42.098	39.413

[2378] [表5-2]

[2379]

化合物9	1 mg/mL (滴眼)	右	301	32.198	30.002	34.224	32.141	38.128	36.322	41.121	38.524	39.528	37.965	40.039	39.177
			302	39.119	37.558	34.827	37.168	43.429	43.876	42.214	43.173	50.240	47.772	44.149	47.387
			303	27.585	28.700	33.412	29.899	37.066	37.938	37.880	37.628	38.417	36.462	38.383	37.754
			304	37.176	37.457	36.016	36.883	42.704	40.500	41.066	41.423	39.277	38.777	38.865	38.973
			305	37.176	35.842	37.411	36.810	46.031	45.964	41.515	44.503	45.233	47.955	43.645	45.611
			306	38.117	35.930	36.185	36.744	42.314	45.398	38.919	42.210	43.616	43.735	42.098	43.150
			307	37.237	38.550	39.901	38.563	49.200	42.129	45.161	45.497	53.201	48.131	47.334	49.555
			308	45.876	47.765	46.968	46.870	48.205	50.755	49.299	49.420	50.136	51.594	51.265	50.998
			309	35.532	36.791	36.389	36.237	43.015	42.630	44.538	43.394	43.640	42.918	42.582	43.047
			310	37.176	42.704	39.019	39.633	42.759	42.314	46.083	43.719	46.425	48.902	47.239	47.522
MK-801	10 mg/mL (静脉内)	右	401	47.608	50.434	48.521	48.854	51.638	52.865	49.876	51.460	53.305	54.992	50.505	52.934
			402	38.326	39.132	40.728	39.395	43.668	44.847	42.369	43.628	49.780	48.950	49.327	49.352
			403	36.614	38.136	36.780	37.177	43.645	46.040	44.364	44.683	45.307	46.968	47.454	46.576
			404	37.923	37.097	36.446	37.155	48.131	48.555	47.408	48.031	59.185	57.507	59.952	58.881
			405	38.879	37.066	37.189	37.711	40.323	42.059	44.018	42.133	47.370	46.144	43.062	45.525
			406	34.034	34.084	33.182	33.767	40.708	38.245	42.681	40.545	44.289	45.534	44.647	44.823
			407	34.736	31.462	32.671	32.956	23.016	30.373	28.572	27.320	26.506	30.220	35.348	30.691
			408	35.348	37.744	37.108	36.733	47.349	49.055	45.620	47.341	47.148	37.774	39.021	41.314
			409	43.612	37.515	38.865	39.997	51.482	47.356	44.033	47.624	47.795	46.694	44.145	46.211
			410	37.237	35.429	37.489	36.718	46.081	48.016	47.914	47.337	52.722	49.687	46.942	49.784

[2380] [表6-1]

[2381]

表6. 化合物9对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的内颗粒层（INL）的视网膜厚的影响

药物	剂量（途径）	处置眼	动物 No.	INL的厚度 (μm)										
				距视盘的距离 (μm)										
				300	300	300	平均值	600	600	600	平均值	900	900	900	平均值
对照（生理盐水）	0（滴眼）	右	101	28.052	26.908	23.265	26.075	30.026	30.743	28.009	29.593	33.037	29.653	27.049	29.913
			102	22.710	22.001	22.690	22.467	25.721	20.790	23.669	23.393	19.510	21.915	18.820	20.082
			103	27.431	28.581	28.581	28.198	31.379	33.155	34.234	32.923	25.081	25.068	25.246	25.132
			104	23.609	25.788	26.770	25.389	25.819	27.928	32.389	28.712	29.144	27.091	23.187	26.474
			105	34.743	32.664	31.379	32.929	32.897	29.855	27.205	29.986	24.261	23.828	23.512	23.867
			106	24.567	22.541	22.902	23.337	31.903	27.855	28.945	29.568	31.771	29.576	28.009	29.785
			107	27.768	29.426	23.609	26.934	28.708	30.310	27.994	29.004	28.093	32.223	31.129	30.482
			108	27.109	31.025	32.278	30.137	26.007	31.369	30.132	29.169	32.117	36.111	34.452	34.227
			109	30.367	31.454	29.161	30.327	31.986	30.656	28.444	30.362	31.644	31.516	32.267	31.809
			110	34.215	30.709	39.171	34.698	30.228	30.357	33.780	31.455	36.540	32.838	33.828	34.402
化合物9（预）	1 mg/mL（滴眼）	右	201	33.065	33.507	34.677	33.750	33.065	33.351	38.781	35.066	34.804	34.579	36.245	35.209
			202	27.561	24.567	22.703	24.944	31.150	27.855	30.223	29.743	30.909	31.452	30.862	31.074
			203	32.389	34.110	29.740	32.080	34.827	31.493	27.431	31.250	27.037	29.926	29.926	28.963
			204	25.207	23.667	23.845	24.240	24.207	30.656	28.512	27.792	22.638	25.416	27.482	25.179
			205	26.312	23.484	24.843	24.880	26.506	25.323	22.710	24.846	24.116	23.512	24.261	23.963
			206	33.881	35.521	33.065	34.156	34.640	33.153	34.691	34.161	34.939	35.346	31.197	33.827
			207	29.211	29.882	27.608	28.900	30.688	31.462	32.298	31.483	28.785	32.162	30.368	30.438
			208	23.876	25.810	24.277	24.654	25.000	25.819	28.240	26.353	28.858	27.378	29.877	28.704
			209	32.198	33.996	30.756	32.317	36.789	36.469	38.410	37.223	36.469	34.623	36.346	35.813
			210	28.424	29.579	30.220	29.408	35.907	35.051	32.790	34.583	31.402	31.035	29.653	30.697

[2382] [表6-2]

[2383]

化合物9	1 mg/mL	右	301	27.268	29.194	27.960	28.141	24.738	26.582	27.419	26.246	23.463	23.821	26.168	24.484
(滴眼)			302	26.601	24.843	25.835	25.760	31.689	28.581	34.733	31.668	31.627	31.452	31.822	31.634
			303	20.052	21.030	18.618	19.900	25.207	26.625	25.544	25.792	18.956	25.938	21.867	22.254
			304	25.039	24.843	27.705	25.862	29.576	28.954	26.908	28.479	22.952	23.718	22.465	23.045
			305	29.211	23.276	30.228	27.572	37.237	34.673	37.411	36.440	26.601	27.289	29.587	27.826
			306	28.329	29.740	27.292	28.454	26.256	29.926	29.937	28.706	30.400	26.367	26.057	27.608
			307	28.329	28.168	29.740	28.746	35.484	34.715	35.493	35.231	35.226	33.688	33.919	34.278
			308	41.632	38.927	48.313	42.957	36.694	38.253	34.034	36.327	36.066	40.039	42.383	39.496
			309	31.260	35.869	37.963	35.031	32.381	33.458	32.419	32.753	29.394	29.751	27.773	28.973
			310	31.090	28.954	30.909	30.318	33.871	36.611	29.046	33.176	29.233	27.808	25.454	27.498
MK-801	10 mg/mL	右	401	43.354	38.856	38.516	40.242	38.743	36.612	36.780	37.378	38.448	33.242	40.306	37.332
(静脉内)			402	27.422	28.629	30.645	28.899	29.504	25.885	28.629	28.006	28.655	32.584	30.110	30.450
			403	26.920	25.120	24.650	25.563	27.808	31.247	32.351	30.469	27.670	26.653	27.205	27.176
			404	35.504	33.881	32.856	34.080	41.632	47.024	44.795	44.484	46.278	47.196	49.419	47.631
			405	27.965	24.925	25.788	26.226	32.661	30.741	30.775	31.392	26.256	28.272	28.572	27.700
			406	20.485	25.262	25.607	23.785	27.960	28.852	27.268	28.027	28.638	29.653	28.909	29.067
			407	23.821	27.016	25.835	25.557	19.795	16.209	20.418	18.807	18.887	19.638	20.068	19.531
			408	27.422	27.670	26.395	27.162	32.381	32.162	31.364	31.969	28.079	29.083	31.101	29.421
			409	24.758	25.159	24.873	24.930	24.755	25.923	25.923	25.534	27.776	27.037	27.422	27.412
			410	35.703	32.278	31.627	33.203	32.268	39.011	35.532	35.604	33.221	42.252	40.931	38.801

[2384] [表7-1]

[2385]

表7. 化合物9对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的外颗粒层（ONL）的视网膜厚的影响

药物	剂量（途径）	处置眼	动物 No.	ONL的厚度 (μm)										
				距视盘的距离 (μm)										
				300	300	300	平均值	600	600	600	平均值	900	900	900	平均值
对照（生理盐水）	0（滴眼）	右	101	43.737	44.887	43.153	43.926	44.498	44.629	45.077	44.735	42.856	39.146	41.657	41.220
			102	33.067	32.502	32.313	32.627	32.283	36.951	34.698	34.644	33.536	36.844	36.112	35.497
			103	40.246	38.729	39.901	39.625	38.417	41.768	43.106	41.097	37.985	38.781	39.326	38.697
			104	26.007	26.333	27.605	26.648	30.688	33.623	34.018	32.776	33.251	30.709	34.353	32.771
			105	40.883	39.345	37.152	39.127	34.480	34.182	32.469	33.710	28.909	32.644	32.198	31.250
			106	33.251	29.768	33.572	32.197	38.253	43.429	39.146	40.276	39.836	40.584	41.036	40.485
			107	44.491	42.760	45.620	44.290	42.749	46.543	44.443	44.578	41.403	46.879	45.904	44.729
			108	47.251	43.496	43.876	44.874	37.800	37.000	39.549	38.116	35.521	31.150	35.794	34.155
			109	43.327	41.550	40.559	41.812	43.322	44.760	44.564	44.215	42.433	43.876	46.381	44.230
			110	48.259	46.593	47.207	47.353	37.654	39.549	44.243	40.482	45.534	49.134	52.924	49.197
化合物9（预）	1 mg/mL（滴眼）	右	201	50.813	51.311	53.250	51.791	41.121	44.598	44.685	43.468	39.011	42.742	45.091	42.281
			202	34.452	30.709	34.312	33.158	41.326	41.066	46.160	42.851	47.744	45.684	43.996	45.808
			203	40.039	41.413	41.468	40.973	41.326	41.161	42.772	41.753	37.237	36.389	38.143	37.256
			204	39.811	37.328	39.938	39.026	38.743	41.131	45.479	41.784	43.578	39.518	41.375	41.490
			205	33.741	35.794	35.603	35.046	38.275	37.963	40.612	38.950	35.794	34.452	41.663	37.303
			206	42.742	44.362	44.355	43.820	43.645	43.106	40.588	42.446	42.383	44.814	41.883	43.027
			207	36.433	40.355	37.980	38.256	45.168	47.317	46.031	46.172	43.824	46.139	43.354	44.439
			208	39.617	40.341	39.065	39.674	40.325	41.137	41.299	40.920	38.661	41.202	40.552	40.138
			209	40.883	41.062	40.112	40.686	43.653	45.150	42.932	43.912	46.165	45.398	48.471	46.678
			210	37.690	36.851	39.911	38.151	48.296	46.805	48.910	48.004	47.795	47.248	46.278	47.107

[2386] [表7-2]

[2387]

化合物9	1 mg/mL (滴眼)	右	301	29.809	32.509	28.214	30.177	30.220	32.139	31.379	31.246	26.908	28.742	28.226	27.959
			302	43.038	41.873	42.494	42.468	47.765	48.521	50.234	48.840	52.295	46.680	52.512	50.496
			303	36.113	33.931	32.522	34.189	35.360	35.504	36.932	35.932	29.438	34.522	34.086	32.682
			304	36.780	37.800	37.520	37.367	40.331	37.009	39.277	38.872	36.727	35.966	41.192	37.962
			305	42.742	39.019	43.913	41.891	49.431	49.964	47.914	49.103	41.663	39.411	42.337	41.137
			306	40.612	41.912	42.252	41.592	42.863	40.883	40.524	41.423	37.593	40.812	38.516	38.974
			307	45.276	46.187	47.148	46.204	44.362	46.081	43.548	44.664	42.098	44.443	46.165	44.235
			308	61.386	56.945	55.989	58.107	48.521	44.179	48.975	47.225	42.932	37.619	42.252	40.934
			309	51.520	53.774	52.512	52.602	42.769	44.033	41.515	42.772	39.713	39.071	42.321	40.368
			310	40.451	46.187	43.373	43.337	41.550	42.129	45.970	43.216	37.664	38.550	42.169	39.461
MK-801	10 mg/mL (静脉内)	右	401	49.987	47.894	44.120	47.334	54.862	55.200	48.902	52.988	50.646	51.429	55.123	52.399
			402	44.371	45.163	41.953	43.829	39.132	42.030	41.131	40.764	43.100	44.611	41.813	43.175
			403	41.468	41.953	43.326	42.249	46.694	48.910	49.194	48.266	43.865	45.150	42.936	43.984
			404	44.787	50.806	50.609	48.734	53.036	51.036	53.714	52.595	50.620	52.065	51.575	51.420
			405	36.032	35.996	37.658	36.562	37.502	37.761	39.721	38.328	38.927	44.018	42.314	41.753
			406	33.339	36.442	39.921	36.567	41.216	41.515	42.784	41.838	45.648	44.179	43.513	44.447
			407	32.751	35.889	35.090	34.577	39.682	37.237	37.125	38.015	35.404	34.065	37.439	35.636
			408	45.922	43.490	44.532	44.648	46.859	44.945	46.818	46.207	46.755	42.208	44.217	44.393
			409	39.787	38.794	36.469	38.350	44.217	44.145	44.498	44.287	44.685	43.759	46.364	44.936
			410	48.975	47.935	47.053	47.988	50.162	48.259	50.125	49.515	47.690	47.148	49.406	48.081

[2388] 一般状态观察

[2389] 从模型制作前至眼球摘出为止,在本试验中实施的全部试验组中,一般状态没有观察到异常。

[2390] 视网膜厚

[2391] 内网状层(IPL)

[2392] 试验组1中,在距视神经乳头300、600和900μm处为27.05±0.96μm、34.15±1.31μm和35.52±1.30μm。试验组2中,31.31±0.93μm、38.85±1.23μm和41.51±1.27μm与对照组相比,在距视神经乳头300～900μm的全部测量部位均观察到统计学显著性差异。试验组3中,37.09±1.42μm、42.95±1.07μm和44.32±1.47μm与对照组相比,在距视神经乳头300～900μm的全部测量部位均观察到统计学显著性差异。

[2393] 另一方面,用作阳性对照的试验组4中,38.05±1.38μm、44.01±2.11μm和46.61±2.34μm与对照组相比,在距视神经乳头300～900μm的全部测量部位均显示统计学显著性的视网膜障碍抑制,确认本试验作为定量评价视网膜层厚的实验体系是适合的。

[2394] 内颗粒层(INL)

[2395] 试验组1中,在距视神经乳头300、600和900μm处为28.05±1.26μm、29.42±0.78μm和28.62±1.47μm。试验组2中,为28.93±1.27μm、31.25±1.29μm和30.39±1.24μm。试验组3中,为29.27±1.94μm、31.48±1.26μm和228.71±1.67μm,被检物质组与对照组相比均未观察到明显变化。试验组4中,28.96±1.66μm、31.17±2.21μm和31.45±2.48μm与对照组相比,未观察到明显变化。

[2396] 外颗粒层(ONL)

[2397] 试验组1中,在距视神经乳头300、600和900μm处为39.25±2.12μm、39.46±1.43μm和39.22±1.84μm。试验组2中,为40.06±1.61μm、43.03±0.82μm和42.55±1.13μm。试验组3中,为42.79±2.60μm、42.33±1.81μm和39.42±1.92μm,被检物质组与对照组相比均为观察到明显变化。

[2398] 试验组4中,42.08±1.66μm、45.28±1.75μm和45.02±1.52μm与对照组相比,在距视神经乳头600～900μm的测量部位观察到统计学显著性差异。

[2399] 由以上可知,对于前房房水压力负荷大鼠模型,化合物9确认到对房水压力负荷的缺血诱发的视网膜障碍的抑制作用,暗示本试验条件下有可能对视网膜障碍显示预防效果和治疗效果。

[2400] (摘要)

[2401] 作为针对视网膜障碍模型的视网膜神经保护效果确认试验,使用1组各10只前房房水压力负荷大鼠模型对化合物9的神经保护效果进行研究。基于房水压力负荷的模型是通过在吸入麻醉下将设为155cm(100nnHg以上)的高度的生理盐水使用输液套件和注射针刺入前房,负荷45分钟压力来制作。视网膜层厚的评价是在模型制作14天后在麻醉下放血致死后摘出眼球,各个体制作3片以上包含视神经乳头的横向切片的病理标本,使用光学显微镜拍摄系统以恒定倍率进行拍摄。拍摄的病理标本使用ImageJ测定距视神经乳头300、600和900μm的内网状层(IPL)、内颗粒层(INL)和外颗粒层(ONL)的厚度。被检物质为了确认神经保护效果,预防效果(试验组2)是在模型制作1天前和2天前的2天进行(4次/天)滴眼给药。治疗效果(试验组3)是在视网膜障碍模型制作次日起进行13天(4次/天)滴眼给药。对照物质(试验组1)也相同地将生理盐水进行13天(4次/天)滴眼给药。阳性对照物质(试验组4)是将MK-801在模型制作当天的约30分钟前进行静脉内给药。

[2402] 结果,对于内颗粒层和外颗粒层而言,与对照组相比没有观察到明显的变化。对于

内网状层而言,试验组2和3中在距视神经乳头300～900μm的全部测量部位,与对照组相比观察到统计学显著性的房水压力负荷视网膜障碍的抑制效果,试验组3的效果与MK-801大致相同。

[2403] 由以上可知,对于前房房水压力负荷大鼠模型,化合物9确认到对房水压力负荷的缺血诱发的视网膜障碍的抑制作用,暗示本试验条件下有可能对视网膜障碍显示预防效果和治疗效果。

[2404] (实施例34:大鼠激光诱发脉络膜血管新生模型中的化合物9的药效评价)

[2405] 1.材料

[2406] (1)被检物质

[2407] 名称:化合物9

[2408] 保存条件:粉末冷藏、溶液冷冻(-20℃)

[2409] 供给源:上述实施例中合成

[2410] (2)阳性对照物质

[2411] 名称:阿柏西普(Aflibercept)

[2412] 产品名:艾力雅(Eylea)(注册商标)玻璃体内注射液40mg/mL

[2413] 保存条件:冷藏遮光保存。

[2414] 生产商:拜耳药品株式会社

[2415] 销售商:参天制药株式会社

[2416] (3)阴性对照物质

[2417] 名称:生理盐水

[2418] 保存条件:室温保存,开封后冷藏保存。

[2419] 生产销售商:株式会社大塚制药工厂

[2420] 2.被检物质和对照物质给药液的制备方法

[2421] (1)被检物质给药液(10mg/mL和1mg/mL化合物9给药液)

[2422] 称量被检物质化合物9后,溶解于生理盐水,制备10mg/mL化合物9给药液。收集一部分该溶液,用生理盐水进行10倍稀释,制备1mg/mL化合物9给药液。制备的10mg/mL和1mg/mL化合物9给药液分别分装于15根试管中,-20℃下冷冻保存。分装的试管在给药日的初次临给药前从冷冻保存中取出,常温下自然解冻,用作被检物质给药液。解冻的被检物质给药液冷藏保存,在24小时以内使用。

[2423] (2)阳性对照物质给药液(艾力雅(注册商标)玻璃体内注射液40mg/mL)

[2424] 不进行艾力雅(注册商标)玻璃体内注射液40mg/mL(拜耳药品株式会社,以下称为“艾力雅(注册商标)”)的制备,而是在第1疗程给药时开封直接用作玻璃体内给药液。在第1疗程给药时开封的艾力雅(注册商标)的小瓶残余液冷藏保存,用作第2疗程的给药液。

[2425] (3)阴性对照物质给药液(生理盐水)

[2426] 不进行生理盐水(株式会社大塚制药工厂)的制备,开封直接用作给药液。生理盐水分装于15根试管,冷藏保存,在1个月以内使用。

[2427] 3.被检物质和对照物质给药液的给药用量、给药方法、给药次数、给药时机

[2428] (1)被检物质给药液1

[2429] 给药物质名:化合物9(10mg/mL溶液)

[2430] 给药方法:滴眼给药

[2431] 给药用量:50μg/5μL/眼

[2432] 给药眼:右眼(激光照射眼)

[2433] 给药次数:56次(14天、4次/天、9、11、13、15点、允许前后1小时)

[2434] 给药时机:激光照射后至眼球摘出前1天(第0～13天)

[2435] (2)被检物质给药液2

[2436] 给药物质名:化合物9(1mg/mL溶液)

[2437] 给药方法:滴眼给药

[2438] 给药用量:5μg/5μL/眼

[2439] 给药眼:右眼(激光照射眼)

[2440] 给药次数:56次(14天、4次/天、9、11、13、15点、允许前后1小时)

[2441] 给药时机:激光照射后即刻至眼球摘出前1天(第0～13天)

[2442] (3)阳性对照物质

[2443] 给药物质名:艾力雅(注册商标)

[2444] 给药方法:玻璃体内给药

[2445] 给药用量:200μg/5μL/眼

[2446] 给药眼:右眼(激光照射眼)

[2447] 给药次数:1次(1次/天)

[2448] 给药时机:激光照射后即刻(第0天)

[2449] (4)阴性对照物质

[2450] 给药物质名:生理盐水

[2451] 给药方法:滴眼给药

[2452] 给药用量:5μL/眼

[2453] 给药眼:右眼(激光照射眼)

[2454] 给药次数:56次(14天、4次/天、9、11、13、15点、允许前后1小时)

[2455] 给药时机:激光照射后即刻至眼球摘出前1天(第0～13天)

[2456] 4.试剂的制备

[2457] (1)盐酸氯胺酮/盐酸甲苯噻嗪(4:1、v/v)混合溶液

[2458] 将Ketalar(注册商标)肌肉注射用(含有50mg/mL氯胺酮:第一三共株式会社)与Celactal(注册商标)2%注射液(含有20mg/mL甲苯噻嗪:ELANCO JAPAN株式会社)以4:1的比例混合而制备,冷藏保存,1周以内使用。

[2459] (2)4%(w/v)FITC-葡聚糖溶液

[2460] 将荧光素异硫氰酸酯-葡聚糖(平均分子量:20,000、SIGMA-ALDRICH)溶解于Dulbecco's磷酸盐缓冲液(富士胶片和光纯药株式会社、以下记为D-PBS),制备4%(40mg/mL)溶液,冷藏保存,24小时以内使用。

[2461] (3)129.6mg/mL戊巴比妥钠溶液

[2462] 将戊巴比妥钠(东京化成工业株式会社)与生理盐水混合而制备,冷藏保存,1周以内使用。

[2463] 5.试验体系

[2464] (1)使用动物

[2465] 种类:大鼠

[2466] 系统:BN/SsNSlc

[2467] 获得只数:48只

[2468] 使用只数:40只

[2469] 周龄(获得时):6周龄

[2470] 性别:雄性

[2471] 获得日:2023年3月2日

[2472] 供给源:日本SLC株式会社

[2473] 选择理由:因为是眼科药理试验中广泛使用的动物种类,积累数据齐全,其系统维持已确立

[2474] (2)检疫和预饲养

[2475] 获得的动物进行5天预饲养。在预饲养期间使用裂隙灯显微镜(SLITLAMP SL-15、兴和株式会社)观察眼的前眼部,然后用检查用散瞳剂托吡卡胺(Mydrin(注册商标)P滴眼液、参天制药株式会社)滴眼散瞳,利用中间透光体和双眼倒像镜(IO-α、株式会社ナイツ)观察眼底(视网膜)。在预饲养期间对一般状态(外观、行动和排泄物的状态等)进行观察。在到货日和预饲养期间结束日进行体重测定。

[2476] (3)动物的个体识别

[2477] 获得的动物用记号笔在尾部记入动物编号,将各笼子用识别卡片进行个体识别。在各识别卡片中记载以下内容。

[2478] 动物获得时:试验代码编号、性别、到货动物编号、试验责任人名

[2479] 实施分组后:试验代码编号、性别、到货动物编号、试验动物编号、激光照射眼(给药眼、摘出眼)、给药物质、给药量、给药方法、给药日、眼球摘出日、疗程编号、试验责任人名

[2480] (4)环境条件

[2481] (4-1)动物饲养室

[2482] 第一设施动物饲养室1

[2483] (4-2)笼子

[2484] 种类:塑料笼子(聚碳酸酯制)

[2485] 大小:210W×320D×135H mm

[2486] 垫材:Soft Chip(三协Lab Service株式会社)

[2487] 动物的容纳数:1只/笼

[2488] 笼子的更换频率:以1周2次的比例进行更换。

[2489] (4-3)温度湿度、换气、照明、清扫·消毒

[2490] 温度:19~25℃

[2491] 湿度:30~70%

[2492] 换气次数:6次以上/小时

[2493] 照明时间:12小时/天(午前7点~午后7点开灯)

[2494] 照明照度:300Lux以下

[2495] 清扫·消毒方法:以每周3次以上的比例,饲养室和饲养棚是用将Purelox(注册商

标)(株式会社OYALOX)或Hygieel消毒液10％(丸石制药株式会社)用自来水分别制备为0.02％和0.1％而成的溶液进行清扫・消毒。

[2496] (4-4)饲料

[2497] 名称:固体饲料NMF

[2498] 购入地:东方酵母工业株式会社

[2499] 喂食频率:自由摄取。

[2500] 营养组成和微生物:获得东方酵母工业株式会社发布的分析结果报告书,确认符合试验设施的允许基准。

[2501] 重金属等混入物:获得Eurofins Product Testing株式会社发布的分析结果报告书,确认符合试验设施的允许基准。

[2502] (4-5)饮用水

[2503] 饮用水的供给地:自来水(千早赤阪村村营自来水)

[2504] 饮用水的给水方法:用聚碳酸酯制给水瓶使之自由摄取。

[2505] 饮用水的更换频率:以每周3次以上的比例进行更换。

[2506] 饮用水的分析:1年2次,获得株式会社K・S分析中心进行的水质检查报告。确认分析值符合试验设施的允许基准。

[2507] 6.试验的实施方法

[2508] (1)分组

[2509] 对于预饲养期间的眼科检查中没有观察到异常的个体,以预饲养结束时测定的体重均匀的方式按照(2)项的组构成中记载的只数进行分组,实施疗程划分。通过分组排除的动物移送至动物饲养管理责任人。

[2510] (2)组构成

[2511] 组以下述表8的方式进行设定。各组10只,激光照射对右眼实施。第2组个体在刚激光照射后即刻对右眼进行玻璃体内给药艾力雅(注册商标)。对于第1、3、4组的个体,从激光照射日至眼球摘出前1日为止1天4次滴眼给药各组的给药物质。

[2512] [表8]

[2513]

组	给药物质（给药用量）	给药途径（给药次数）每1天	例数（试验动物编号）	
			第1疗程	第2疗程
1	生理盐水 (5 μL/眼)	滴眼给药 (56次) 4次/天	5只 (M1-1～M1-5)	5只 (M1-6～M1-10)
2	艾力雅（注册商标） (200 μg/5 μL/眼)	玻璃体内给药 (1次) 1次/天	5只 (M2-1～M2-5)	5只 (M2-6～M2-10)
3	化合物9 (1 mg/mL) (5 μg/5 μL/眼)	滴眼给药 (56次) 4次/天	5只 (M3-1～M3-5)	5只 (M3-6～M3-10)
4	化合物9 (10 mg/mL) (50 μg/5 μL/眼)	滴眼给药 (56次) 4次/天	5只 (M4-1～M4-5)	5只 (M4-6～M4-10)

[2514] (3)一般状态观察

[2515] 每天观察外观、行动和排泄物等状态。

[2516] (4)体重测定

[2517] 在动物到货日、预饲养结束日(分组日)、滴眼给药开始日、激光照射日(第0天)、眼球摘出日(第14天)进行体重测定。

[2518] (5)激光诱发脉络膜新生血管模型的制作

[2519] 激光照射的动物用Mydrin(注册商标)P滴眼液散瞳,将盐酸氯胺酮/盐酸甲苯噻嗪(4:1、v/v)混合溶液进行大腿肌肉内给药(1mL/kg),实施全身麻醉后,使用SLITLAMP(SL-130、CarlZeiss Meditec株式会社)观察右眼眼底,使用绿激光光凝固装置(GYC-500、株式会社ニデック),避开视网膜的粗大毛细血管而对6处进行激光照射。应予说明,激光条件设为波长532nm(绿色)、光斑尺寸50μm、照射时间0.1sec、激光照射强度设为300mW。除去艾力雅(注册商标)给药对象个体,在激光照射后对双眼滴加角结膜上皮障碍治疗用滴眼剂透明质酸钠(HYALEIN(注册商标)滴眼液0.3%、参天制药株式会社)。

[2520] (6)阳性对照物质(艾力雅(注册商标))的玻璃体内给药

[2521] 对激光照射结束后的第2组(艾力雅(注册商标)给药组)的小鼠右眼,将广谱抗菌滴眼剂左氧氟沙星水合物(Cravit(注册商标)1.5%滴眼液、参天制药株式会社)和眼科用表面麻醉剂奥布卡因盐酸盐(Benoxil(注册商标)0.4%滴眼液、参天制药株式会社)进行单次滴眼后,使用33G的2段注射针和微型注射器(株式会社伊藤制作所)将艾力雅(注册商标)以200μg/5μL/眼的用量给药到玻璃体内。在给药前使用D-PBS清洗微型注射器。在玻璃体内给药后,将HYALEIN(注册商标)滴眼液0.3%滴加至双眼。

[2522] (7)被检物质、阴性对照物质的滴眼给药

[2523] 按照各组中规定的给药期间和次数(参照(2)项的组构成表),使用微量移液管(EppendorfResearch plus V、Eppendorf),将被检物质和阴性对照给药液以5μL/眼的容量

进行滴眼给药。此时,被检物质溶液附着于吸头外侧,因此每次滴眼给药都要1次1次用无尘擦试纸(KimWipes)拭去附着的被检物质溶液,注意不要滴眼给药过量的被检物质溶液。此外,移液管吸头的前端尖锐,要注意不要伤害眼球表面。给药液在临给药前使用小型微量离心机Wonder Spin轻轻(数秒左右)离心,将上清用于给药。

[2524] (8)FITC-葡聚糖的尾静脉给药

[2525] 在激光照射14天后(第14天)在利用盐酸氯胺酮/盐酸甲苯噻嗪(4:1、v/v)混合溶液的大腿肌肉内给药(1mL/kg)的全身麻醉下,将4%FITC-葡聚糖溶液以40mg/1mL/只的用量进行尾静脉给药。

[2526] (9)眼球摘出和眼球固定

[2527] 在4%FITC-葡聚糖溶液的尾静脉给药1分钟后之后,通过利用129.6mg/mL戊巴比妥钠溶液给药的过量麻醉进行安乐死,摘出右眼球。摘出的眼球用4%多聚甲醛·磷酸缓冲液(富士胶片和光纯药株式会社、以下称为4%PFA)在常温下固定12~30小时。

[2528] (10)脉络膜平铺标本的制作

[2529] 将用4%PFA固定的眼球放入装有D-PBS的培养皿中,修整眼球周边的多余组织。在立体显微镜(EZ-4、Leica-microsystems株式会社)下使用25G的注射针,在角膜缘部开孔,使用角膜微型剪刀,以该孔为起点将角膜整体、虹膜和晶状体切除,制为眼杯的状态。使用微型抹刀剥离视网膜色素上皮细胞以外的视网膜组织,使用角膜微型剪刀将眼杯分割成4~6份。此时,避开照射部位地切开。从使用角膜微型剪刀分割为4~6份的眼杯切除视神经,用D-PBS清洗。将分割为4~6份的眼杯置于载玻片上,使用滤纸吸干周围的水分。

[2530] 适量滴加FULLOROMOUNT(DBS公司),盖上载玻片,以不混入气泡的方式使用指甲油将玻璃周围密封进行封入。完成的标本在冷藏·遮光下干燥24小时左右。干燥后的标本继续在冷藏·遮光下保存。

[2531] (11)平铺标本的共焦显微镜照片拍摄

[2532] 使用共焦激光显微镜(LSM710、CarlZeiss),拍摄激光伤痕处的脉络膜血管新生部位的照片(倍率:20倍,像素数:1024×1024像素)。

[2533] (12)使用平铺标本荧光眼底图像的CNV面积测定

[2534] 基于荧光眼底图像的血管新生面积(CNV面积、单位:像素)使用图像处理软件ImageJ(美国国立卫生研究所)算出。

[2535] (13)脉络膜平铺标本的废弃

[2536] 脉络膜平铺标本由于荧光退色而无法长期保存,因此在试验结束后废弃。

[2537] 7.人道终点

[2538] 没有必须基于人道终点(动物实验中的安乐死指标)来判断的动物。

[2539] 8.数据的处理

[2540] 数据用Excel文件(Microsoft Excel、Microsoft公司)来处理。

[2541] (1)基于平铺标本荧光眼底图像的CNV面积

[2542] 进行激光照射的1眼6处的数据中,由于照射部位无法确认·边界线不清楚·样品有损伤等原因而将不清楚的照射部位、多个照射伤痕融合的照射部位、在照射伤痕的直径以上观察到出血的照射部位等的数据排除。从3处以上的照射部位中排除最大值和最小值的CNV面积值,将剩余的照射部位的CNV面积值(像素)的平均作为个体值,算出各组的平均

值±标准误差。此外,CNV面积的组值与标准误差以小数点后1位表示。

[2543] 8.统计学方法

[2544] 检验使用统计分析软件SPSS(26版、IBM公司)进行,显著性水平设为单侧5%。

[2545] (1)CNV模型的有效性评价

[2546] 将第1组作为阴性对照组,与作为阳性对照组(艾力雅(注册商标)给药组)的第2组进行F检验后,在方差齐性的情况中实施Student's t检验,在方差不齐的情况中实施Welch's t检验,对CNV模型的有效性进行评价。

[2547] (2)被检物质的药效评价

[2548] 将第1组作为阴性对照组,与作为被检物质给药组的第3组(化合物9(1mg/mL))和第4组(化合物9(10mg/mL))实施Dunnett多重比较检验,对被检物质的药效进行评价。

[2549] 9.结果

[2550] (1)一般状态观察和体重测定

[2551] 试验期间,未确认到一般状态存在问题的个体。此外,试验期间,全部个体的体重均平稳增加,与第2组(艾力雅玻璃体内给药组)相比,剩余的滴眼给药组中显示稍缓的体重增加推移,但在组间没有确认到大的平均体重差异。

[2552] 体重推移示于图5和表9,个体体重示于表10。

[2553] (2)被检物质的药效评价

[2554] 相对于作为阴性对照组的第1组(生理盐水滴眼给药组),与作为阳性对照组的第2组(艾力雅玻璃体内给药组)的F检验的结果是方差齐性,因此实施Student's t检验,结果对CNV面积而言第2组显著性地缩小(P=0.009)。

[2555] 将第1组(阴性对照组)设为对照组,对第3组(化合物9滴眼给药组(低浓度:1mg/mL))和第4组(化合物9滴眼给药组(高浓度:10mg/mL)进行Dunnett多重比较检验,结果确认到与给药用量相关的CNV面积的缩小,但相对于第1组,第3组、第4组均未观察到CNV面积的显著性差异。

[2556] 各组的CNV面积值的组值示于图6和表11,统计数据处理结果示于表12,个体CNV面积值示于表13和表14。

[2557] 应予说明,图和表中的IVT意指玻璃体内,CNV意指脉络膜血管新生。

[2558] [表9]

[2559] 试验期间的体重变化

[2560] 体重(平均)

[2561]

体重	第3天或第2天（分组）	第0天（激光注入）	第14天（摘出）
第1组 生理盐水（ 滴眼； 5 μL/眼）（14天，每天4次）	141.75	153.07	186.37
第2组 艾力雅 (IVT inj.; 200 μg/5 μL/眼)（照射后单剂量）	141.91	155.10	200.52
第3组 化合物9 (滴眼; 5 μg/5 μL/眼)（14天，每天4次）	141.80	152.66	184.36
第4组 化合物9 (滴眼; 50 μg/5 μL/眼)（14天，每天4次）	141.65	152.84	186.10

[2562] (体重:g)

[2563] 体重(标准误差)

[2564]

标准误差	第3天或第2天（分组）	第0天（激光注入）	第14天（摘出）
第1组 生理盐水（ 滴眼; 5 μL/眼）（14天，每天4次）	2.01	2.77	4.01
第2组 艾力雅 (IVT inj.; 200 μg/5 μL/眼)（照射后单剂量）	1.82	2.70	2.76
第3组 化合物9 (滴眼; 5 μg/5 μL/眼)（14天，每天4次）	1.76	2.10	2.88
第4组 化合物9 (滴眼; 50 μg/5 μL/眼)（14天，每天4次）	1.82	2.45	2.92

[2565] [表10]

[2566] 试验期间的体重的个体值

[2567]

组	动物 No.	分组(第3天或第2天)		激光注入(第0天)		摘出(第14天)	
		体重(g)(个体)	体重(平均)	体重(g)(个体)	体重(平均)	体重(g)(个体)	体重(平均)
1	M1-1	136.12	141.75	145.53	153.07	185.91	186.37
	M1-2	136.62		145.37		189.22	
	M1-3	130.63		138.34		162.79	
	M1-4	144.01		153.61		192.89	
	M1-5	139.57		147.16		176.55	
	M1-6	147.08		157.98		175.34	
	M1-7	152.15		166.13		207.35	
	M1-8	140.06		155.11		182.84	
	M1-9	144.35		158.69		196.73	
	M1-10	146.91		162.77		194.10	
2	M2-1	132.69	141.91	140.59	155.10	191.41	200.52
	M2-2	135.94		146.82		189.23	
	M2-3	139.54		151.42		203.15	
	M2-4	143.39		154.62		192.58	
	M2-5	145.96		160.15		215.19	
	M2-6	144.35		162.32		210.30	
	M2-7	147.21		160.99		206.10	
	M2-8	151.85		169.71		205.20	
	M2-9	140.51		155.47		197.20	
	M2-10	137.64		148.87		194.87	
3	M3-1	142.67	141.80	156.06	152.66	187.51	184.36
	M3-2	150.51		160.40		200.36	
	M3-3	144.41		156.65		188.53	
	M3-4	133.08		141.07		178.12	
	M3-5	140.65		149.62		191.73	
	M3-6	139.40		153.89		185.42	
	M3-7	138.22		146.49		178.06	
	M3-8	145.52		158.03		179.74	
	M3-9	148.31		159.18		187.00	
	M3-10	135.25		145.16		167.09	
4	M4-1	133.40	141.65	140.92	152.84	171.86	186.10
	M4-2	133.47		141.64		175.04	
	M4-3	138.61		146.31		182.32	
	M4-4	149.89		156.67		197.31	
	M4-5	142.02		152.34		192.55	
	M4-6	140.70		152.92		179.90	
	M4-7	144.50		159.45		198.77	
	M4-8	145.24		160.10		183.99	
	M4-9	149.29		163.58		193.77	
	M4-10	139.35		154.47		185.47	

[2568] [表11]

[2569] CNV伤痕面积:激光注入14天后

[2570]

组	第1组 生理盐水(滴眼; 5 μL/眼) (14天，每天4次)	第2组 艾力雅 (IVT inj.; 200 μg/5 μL/眼) (照射后单剂量)	第3组 化合物9 (滴眼; 5 μg/5 μL/眼) (14天，每天4次)	第4组 化合物9 (滴眼; 50 μg/5 μL/眼) (14天，每天4次)
N	10	10	10	10
平均值(像素)	481662.9	421359.3	471160.8	444173.4
S.D.	57888.5	45679.2	58950.7	78222.1
S.E.	18305.9	14445.0	18641.8	24736.0

[2571] 测量6组CNV伤痕面积。在激光照射后立即玻璃体内给药艾力雅(第2组)。滴眼给药生理盐水(第1组)和化合物9(第3、4组)14天。数据表示为平均值、标准偏差(S.D.)和标准误差(S.E.)。

[2572] 在Student's t检验中证实了第1组和第2组之间的显著性差异。

[2573] [表12]

[2574] 试验物质(化合物9)的滴眼给药的统计分析

[2575]

	第1组vs第2组	第1组vs第3组	第1组vs第4组
F值	0.491	-	-
P值	0.009*	0.517	0.176

[2576] Student's t检验:第1组(生理盐水)vs.第2组(艾力雅)

[2577] Dunnett多重比较检验:第1组(生理盐水)vs.第3组(化合物9)

[2578] Dunnett多重比较检验:第1组(生理盐水)vs.第4组(化合物9)

[2579] *:$p<0.05$,基于Student's t检验的显著性差异

[2580] [表13]

[2581] 每只动物的CNV面积的个体值:激光注入14天后

第1组		第2组	
动物No.	CNV面积(像素)	动物No.	CNV面积(像素)
M1-1	487664.0	M2-1	332625.3
M1-2	363137.0	M2-2	396255.8
M1-3	472679.8	M2-3	417758.8
M1-4	522565.0	M2-4	460248.8
M1-5	599839.0	M2-5	470883.0
M1-6	471896.8	M2-6	474112.7
M1-7	468606.7	M2-7	444455.3
M1-8	476677.5	M2-8	440849.3
M1-9	473811.0	M2-9	374017.3
M1-10	479752.0	M2-10	402387.0

[2582]

第1组		第4组	
动物No.	CNV面积(像素)	动物No.	CNV面积(像素)
M3-1	330375.8	M4-1	313878.7
M3-2	515551.8	M4-2	591175.3
M3-3	492136.5	M4-3	382504.5
M3-4	558285.0	M4-4	527509.5
M3-5	496494.0	M4-5	426003.0
M3-6	466828.5	M4-6	447473.0
M3-7	460996.3	M4-7	394615.5
M3-8	460127.0	M4-8	494652.3
M3-9	449544.0	M4-9	438691.5
M3-10	481268.8	M4-10	425230.3

[2583] [表14-1]

[2584] 每个伤痕中CNV面积的个体值:激光注入14天后

[2585]

第1组			第2组		
动物No.	激光斑点No.	CNV伤痕面积(像素)	动物No.	激光斑点No.	CNV伤痕面积(像素)
M1-1	1	529062	M2-1	1	355619
	2	473106		2	230803
	3	384921		3	313995
	4	390749		4	259901
	5	636950		5	425184
	6	557739		6	400986
M1-2	1	406483	M2-2	1	489022
	2	659565		2	435724
	3	359934		3	496042
	4	371153		4	346294
	5	314978		5	239448
	6	289431		6	313983
M1-3	1	442874	M2-3	1	341101
	2	582635		2	358091
	3	539525		3	504135
	4	535781		4	394451
	5	264337		5	446854
	6	372539		6	471639
M1-4	1	258007	M2-4	1	600410
	2	405323		2	382492
	3	664467		3	395476
	4	497905		4	380957
	5	ND1		5	654808
	6	699451		6	462617
M1-5	1	575911	M2-5	1	426645
	2	662055		2	572405
	3	724105		3	373342
	4	455194		4	494976
	5	601766		5	461349
	6	559624		6	500562
M1-6	1	581905	M2-6	1	343123
	2	538106		2	487003
	3	499400		3	308171
	4	426126		4	592212
	5	388560		5	639005
	6	423955		6	ND7
M1-7	1	444469	M2-7	1	349435
	2	560648		2	504348
	3	597226		3	404390
	4	400703		4	439155
	5	369916		5	489821
	6	ND1		6	ND7
M1-8	1	265033	M2-8	1	386490
	2	507971		2	540843
	3	563032		3	346910
	4	627831		4	427843
	5	437018		5	408221
	6	398689		6	549373
M1-9	1	413901	M2-9	1	294610
	2	645784		2	340988
	3	536112		3	397522
	4	504256		4	354037
	5	440975		5	587115
	6	334515		6	403522
M1-10	1	379225	M2-10	1	407465
	2	436501		2	316498
	3	694919		3	392892
	4	408363		4	200704
	5	257017		5	696879
	6	777109		6	492693

[2586] ND1:无数据(眼底出血),ND7:无数据(经由显微镜观察时CNV伤痕消失)

[2587] [表14-2]

[2588] (续)

[2589]

第3组			第4组		
动物No.	激光斑点No.	CNV伤痕面积(像素)	动物No.	激光斑点No.	CNV伤痕面积(像素)
M3-1	1	347693	M4-1	1	327285
	2	370256		2	259032
	3	138062		3	ND1
	4	335355		4	558476
	5	400868		5	355319
	6	268199		6	254595
M3-2	1	540942	M4-2	1	298074
	2	351287		2	449205
	3	496385		3	709435
	4	505508		4	735062
	5	519372		5	ND1
	6	713935		6	614886
M3-3	1	522536	M4-3	1	365535
	2	558519		2	560490
	3	415348		3	305853
	4	581730		4	451422
	5	367071		5	199568
	6	472143		6	407208
M3-4	1	698039	M4-4	1	426769
	2	505722		2	539169
	3	520611		3	468991
	4	497210		4	617518
	5	609010		5	746287
	6	597797		6	484360
M3-5	1	388141	M4-5	1	590574
	2	570294		2	311963
	3	534809		3	518858
	4	494214		4	522308
	5	524345		5	350883
	6	432608		6	176095
M3-6	1	438200	M4-6	1	318407
	2	529588		2	547977
	3	452969		3	ND1
	4	458686		4	489489
	5	372035		5	505716
	6	517459		6	347214
M3-7	1	416266	M4-7	1	304051
	2	531828		2	416033
	3	325879		3	511378
	4	393947		4	347000
	5	501944		5	266551
	6	612551		6	545373
M3-8	1	461986	M4-8	1	565091
	2	563671		2	527882
	3	ND1		3	492710
	4	503240		4	194637
	5	387169		5	477401
	6	415155		6	480616
M3-9	1	568928	M4-9	1	207428
	2	402495		2	414508
	3	494780		3	452323
	4	418118		4	427375
	5	482783		5	460560
	6	401210		6	465389
M3-10	1	489945	M4-10	1	525957
	2	506878		2	475797
	3	437056		3	408129
	4	610410		4	371860
	5	491196		5	421947
	6	403852		6	395048

[2590] ND1:无数据(眼底出血)

[2591] 10.结论

[2592] 对大鼠激光诱发脉络膜血管新生模型滴眼给药被检物质化合物9,通过比较脉络膜血管新生面积(CNV面积)来评价药效。

[2593] 对于大鼠右眼以强度300mW每1只眼6处照射激光。此外,设定作为阴性对照组的生理盐水滴眼给药组、作为阳性对照组的艾力雅玻璃体内给药组、作为被检物质给药组的化合物9滴眼给药组(低浓度:1mg/mL)和化合物9滴眼给药组(高浓度:10mg/mL)的总计4组。滴眼给药是生理盐水给药组以5μL/眼、化合物9低浓度组以5μg/5μL/眼、化合物9高浓度组以50μg/5μL/眼的给药用量,以1天4次的给药频率从激光照射日至照射13天后为止实施14天。照射14天后由尾静脉给药FITC-葡聚糖,然后立即摘出眼球,进行固定。剥离视网膜层,制作脉络膜平铺标本,通过利用共焦激光显微镜拍摄的图像,以FITC荧光为指标算出CNV面积。

[2594] 首先,为了确认CNV模型的有效性,以第1组(阴性对照组)为对照组,对第2组(艾力雅玻璃体内给药组)进行Student's t检验,结果相对于第1组,第2组的CNV面积显著性地缩小(P=0.009),确认到CNV模型的有效性。

[2595] 接着,为了进行化合物9的药效评价,以第1组(阴性对照组)为对照组,对第3组(化合物9滴眼给药组(低浓度:1mg/mL))和第4组(化合物9滴眼给药组(高浓度:10mg/mL))进行Dunnett多重比较检验,结果确认到与滴眼给药用量相关的CNV面积的缩小,相对于第1组,第3组、第4组均未观察到CNV面积的显著性差异(1组vs 3组:P=0.517,第1组vs第4组:P=0.176)。

[2596] 由以上结果可知,通过化合物9对大鼠激光诱发脉络膜血管新生模型的滴眼给药,确认到与给药用量相关的CNV面积的缩小,对CNV面积的药效在化合物9低浓度给药组(1mg/mL)和化合物9高浓度给药组(10mg/mL)的任一者中均未观察到。

[2597] (注记)

[2598] 如上所述,使用本公开的优选的实施方式例示了本公开,但是应理解,本公开仅应通过权利要求书来解释其范围。应理解,本说明书中引用的专利、专利申请和其它文献均应与其内容自身已在本说明书中具体记载相同地通过参考将其内容援用于本说明书中。本申请主张在日本专利局提出申请的日本特愿2022-159075号的优先权,其内容全部援用于本说明书中。

[2599] 产业实用性

[2600] 本公开提供的技术可以可以用于处置或预防眼科疾病的环状肽衍生物和组合物和其制造方法中进行利用。

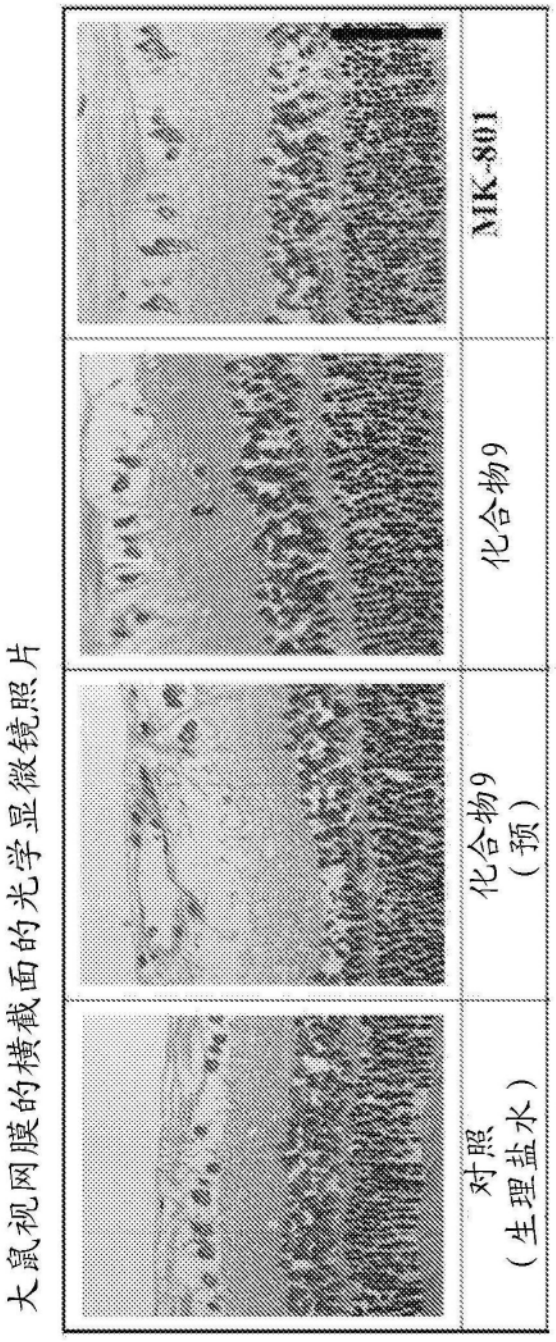
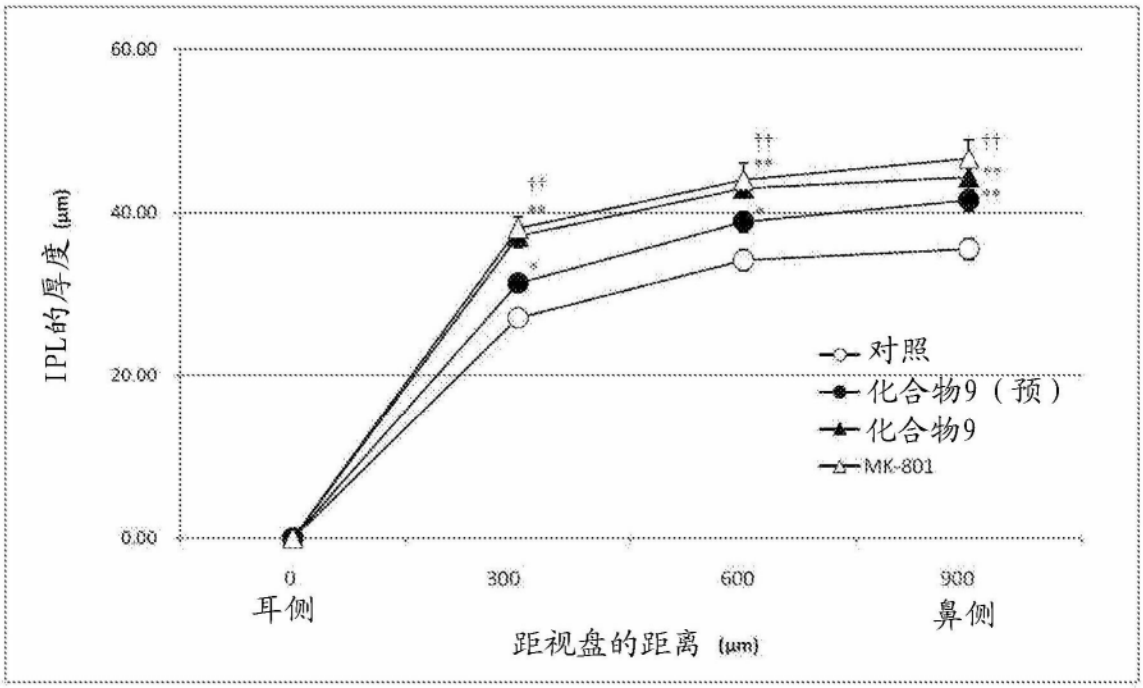

大鼠视网膜的横截面的光学显微镜照片
对照
（生理盐水）
化合物9
（预）
化合物9
NK-801
45min缺血后第14天的视网膜
比例尺 = 50μm

图1

化合物9对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的内网状层（IPL）的视网膜厚的影响

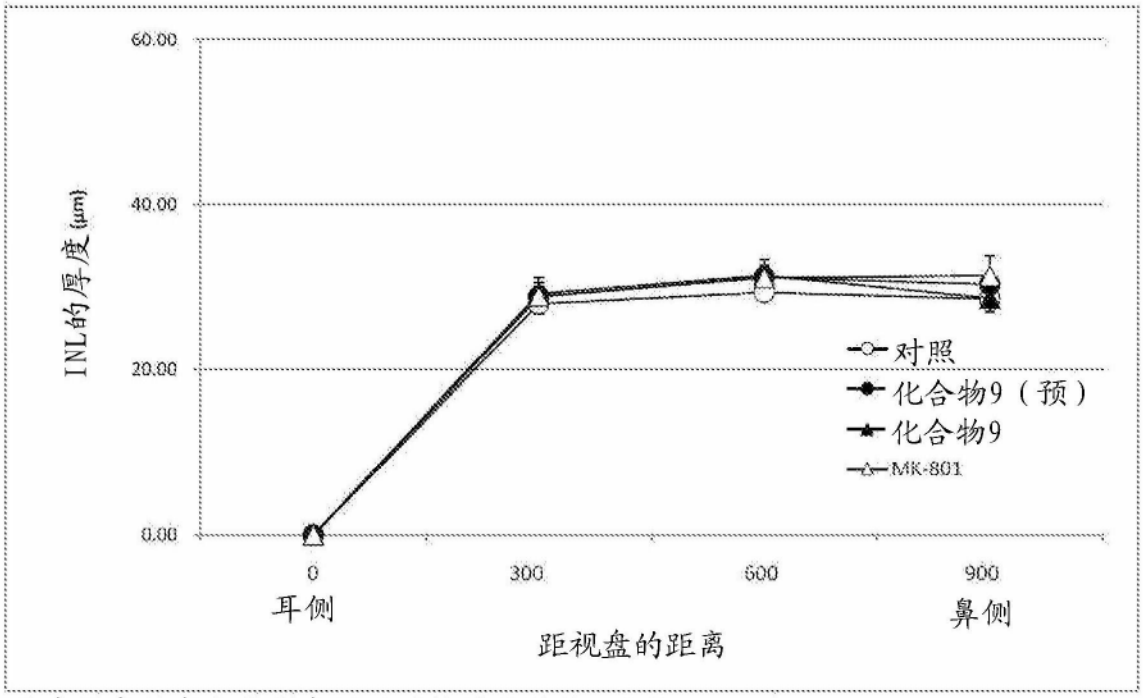


具有竖条的每个点代表 10 只动物的平均值 ± S.E.。

显著性差异：*P < 0.05, **P < 0.01 (Dunnett ' s 检验)

显著性差异：†† : P < 0.01 (Student t 检验)

图2



具有竖条的每个点代表10只动物的平均值±S.E.。
无显著性差异：（单因素方差分析）
无显著性差异：（Student t检验）

图3

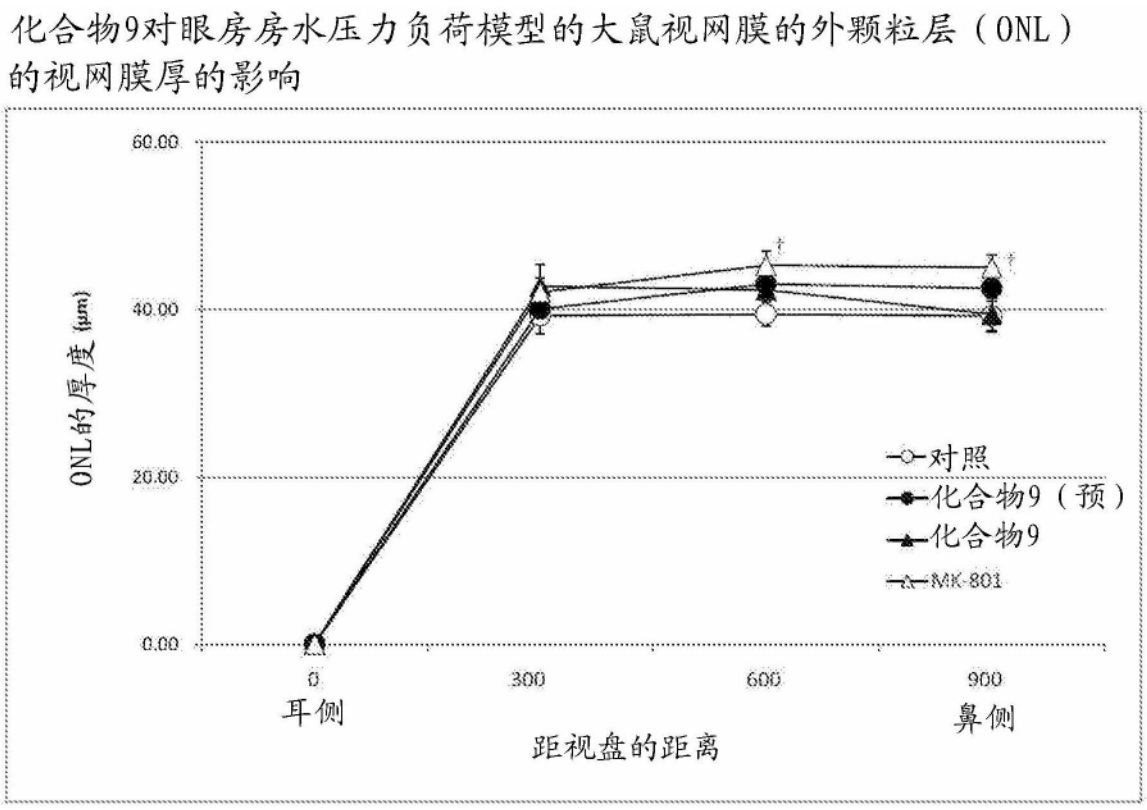
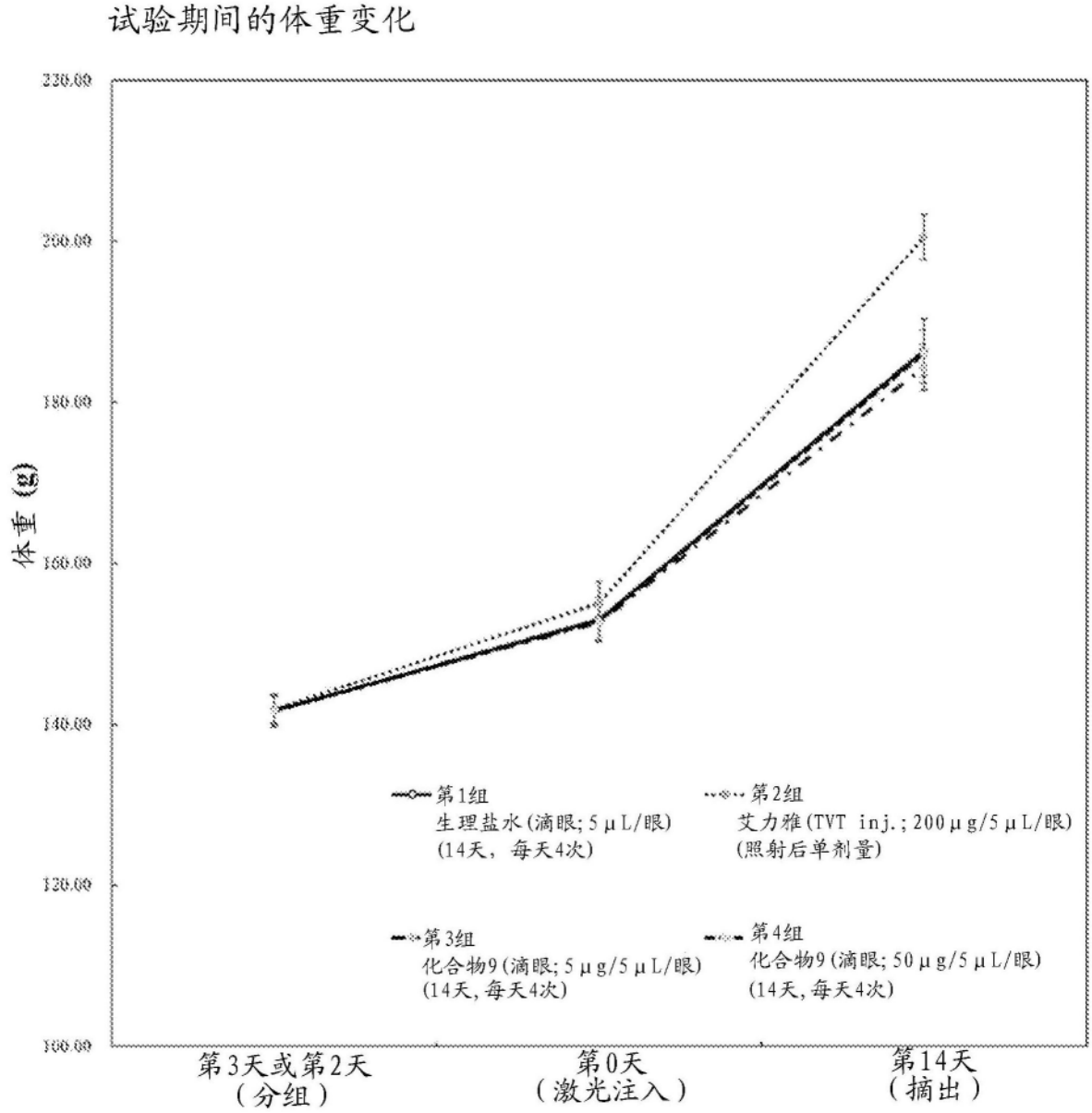

化合物9对眼房房水压力负荷模型的大鼠视网膜的外颗粒层（ONL）的视网膜厚的影响
60.00
40.00
20.00
0.00
ONL的厚度 (μm)
0
300
600
900
耳侧
鼻侧
距视盘的距离
对照
化合物9（预）
化合物9
MK-801
具有竖条的每个点代表10只动物的平均值 ± S. E. 。
无显著性差异: （单因素方差分析）
显著性差异; † : P < 0.05: (Student t 检验)

图4



在试验期间测量大鼠的体重。图中的误差条以标准误差（S.E.）表示。
与艾力雅的玻璃体内给药组（第2组）相比，三个滴眼给药组（第1、3、4组）显示出体重的中度增加，但在试验期间在4组中未观察到体重的巨大差异。

图5

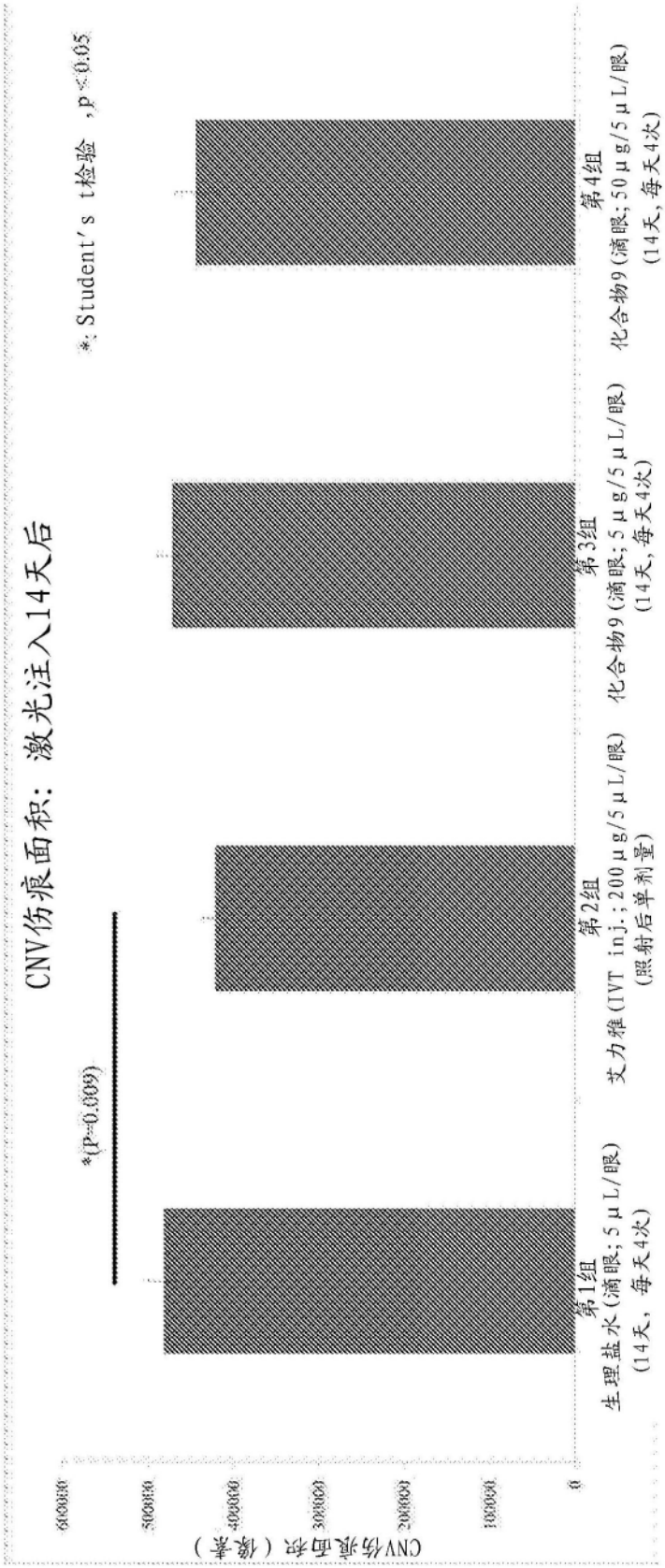

CNV伤痕面积：激光注入14天后
*: Student's t检验 ,P<0.05
*(P=0.009)
CNV伤痕面积（像素）
6000000
5000000
4000000
3000000
2000000
1000000
0
第1组
生理盐水(滴眼;5μL/眼)
(14天，每天4次)
第2组
艾力雅(IVT inj.;200μg/5μL/眼)
(照射后单剂量)
第3组
化合物9(滴眼;5μg/5μL/眼)
(14天,每天4次)
第4组
化合物9(滴眼;50μg/5μL/眼)
(14天,每天4次)

图6