(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120051480 A
(43)申请公布日 2025.05.27

(21)申请号 202380069995.4
(22)申请日 2023.10.12
(30)优先权数据
2022-164961 2022.10.13 JP
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/JP2023/037071 2023.10.12
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/080333 JA 2024.04.18
(71)申请人 中外制药株式会社
地址 日本
(72)发明人 星野雄纪 芹泽宏希 野木馨介
松田将明 田村美帆
(74)专利代理机构 中科专利商标代理有限责任公司 11021
专利代理师 张毅群
(51)Int.Cl.
C07K 7/64(2006.01)
C07K 1/02(2006.01)

权利要求书4页 说明书158页

(54)发明名称

用于生产含有N-取代氨基酸残基的环肽化合物的方法

(57)摘要

本发明人发现,通过将肽化合物的N末端氨基酸残基与C末端氨基酸残基在含有选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者的溶剂中连接,可以有效地生产目标环肽化合物,同时防止差向异构化并减少多聚体形成,其中所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基中的至少一者为环氨基酸残基。

CN 120051480 A

1.一种用于生产环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括:

将肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的连接步骤,其中

所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基中的至少一者为环氨基酸残基,并且

所述溶剂包括选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

2.一种用于生产环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括:

将肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中

所述肽化合物的N末端氨基酸残基和C末端氨基酸残基为以下a)至e)中的任一者:

a)N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

b)N末端氨基酸残基为α,α-二取代的氨基酸残基,并且C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

c)N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基或高苯丙氨酸衍生物残基;

d)N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且C末端氨基酸残基为N-取代Ala残基;以及

e)N末端氨基酸残基为N-取代Gly残基,并且C末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基。

3.根据权利要求2所述的方法,其中所述溶剂包括选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中将所述肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基连接是将N末端氨基酸残基的氨基基团与C末端氨基酸残基的羧基基团连接。

5.根据权利要求1至4中任一项所述的方法,其中在缩合试剂的存在下进行所述连接步骤。

6.根据权利要求5所述的方法,其中所述缩合试剂为选自由HATU、COMU、DMT-MM、PyOxim、PyBOP和PyClop组成的组中的一者。

7.根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中通过液相方法进行所述连接步骤。

8.根据权利要求1、3至7中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的N末端氨基酸残基为环氨基酸残基并且C末端氨基酸残基为非天然氨基酸残基,或者所述肽化合物的N末端氨基酸残基为非天然氨基酸残基并且C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

9.根据权利要求2至7中任一项所述的方法,其中所述肽化合物中含有的N末端氨基酸残基和C末端氨基酸残基为选自以下a′)至e′)中的一者:

a′)N末端氨基酸残基为EtPhe(4-Me)残基,并且C末端氨基酸残基为Aze(2)残基;

b′)N末端氨基酸残基为cLeu残基,并且C末端氨基酸残基为Pro残基;

c′)N末端氨基酸残基为Pro残基,并且C末端氨基酸残基为Hph(3,5-diF-4-CF_3)残基;

d′)N末端氨基酸残基为MeGly残基,并且C末端氨基酸残基为EtPhe(4-Me)残基;以及

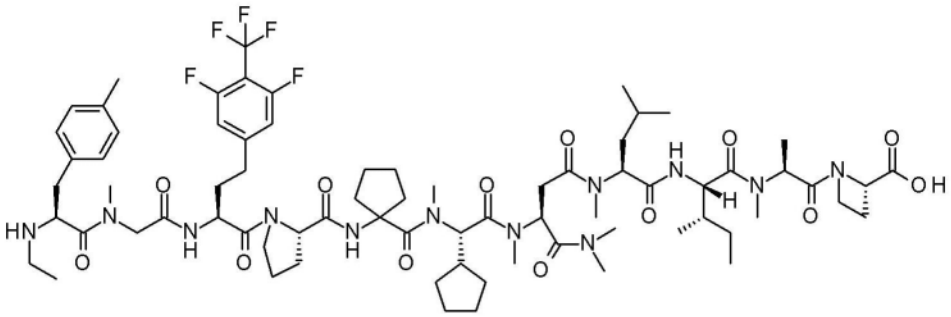
e′)N末端氨基酸残基为Aze(2)残基,并且C末端氨基酸残基为MeAla残基。

10.根据权利要求1至9中任一项所述的方法,其中所述环肽化合物的氨基酸残基的数

目为9个至15个。

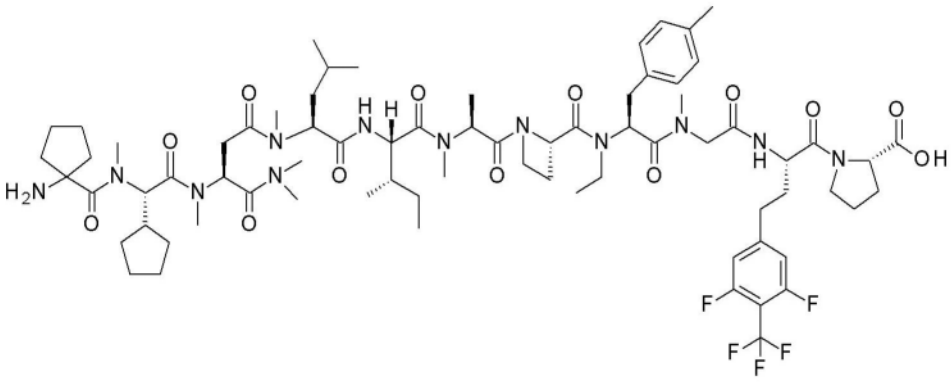
11.根据权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述肽化合物为选自由以下项组成的组的直链肽化合物:

[式1]



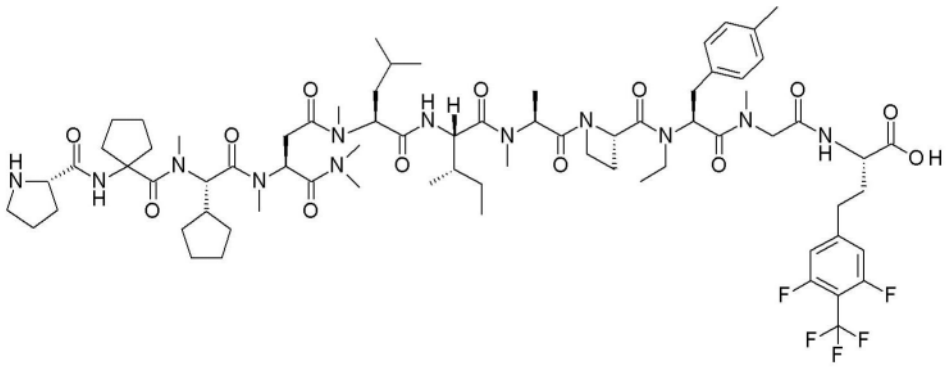
,

[式2]



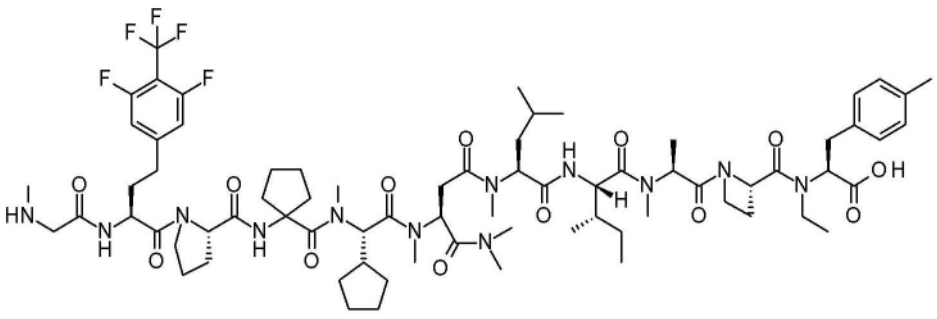
,

[式3]



,

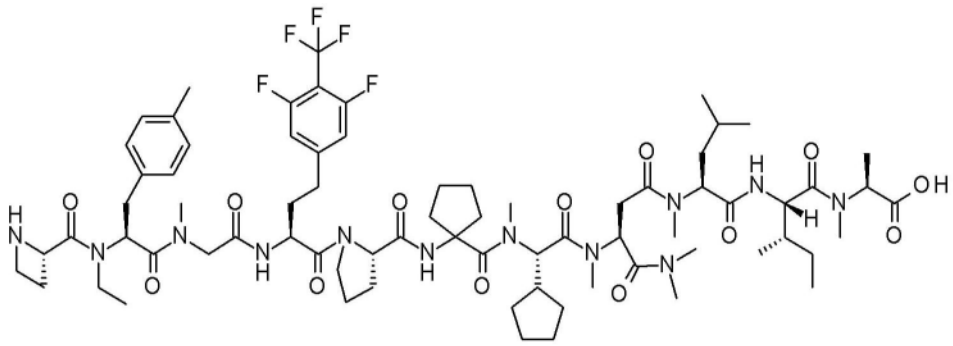
[式4]



以及

,

[式5]



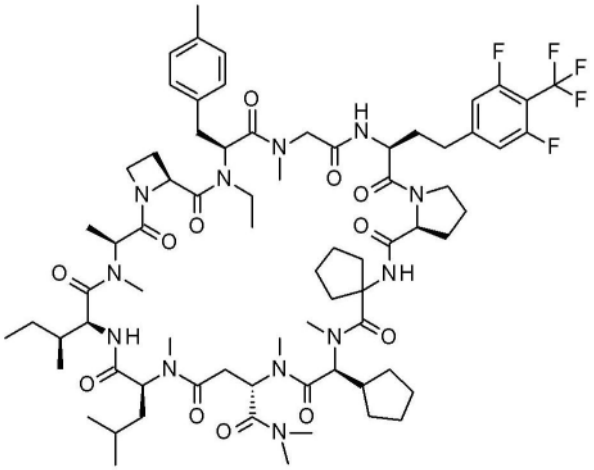
或其盐、或其溶剂化物。

12.根据权利要求1至11中任一项所述的方法,其中所述环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物为所述环肽化合物的溶剂化物。

13.根据权利要求12所述的方法,其中所述环肽化合物的溶剂化物为所述环肽化合物的水合物。

14.根据权利要求1至13中任一项所述的方法,其中所述环肽化合物由下式(2)表示:

[式6]

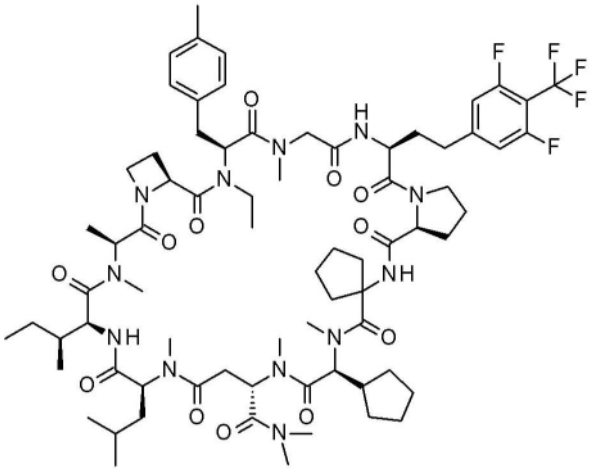


(2)。

15.根据权利要求1至14中任一项所述的方法,其进一步包括通过结晶来分离和/或纯化所述环肽化合物以获得所述环肽化合物的晶体的步骤。

16.根据权利要求15所述的方法,其中所述环肽化合物的晶体为由下式(2)表示的环肽化合物的非溶剂化物晶体或溶剂化物晶体:

[式7]



(2)。

17.根据权利要求16所述的方法,其中所述环肽化合物的晶体为溶剂化物晶体。

18.根据权利要求17所述的方法,其中所述环肽化合物的溶剂化物晶体为水合物晶体。

用于生产含有N-取代氨基酸残基的环肽化合物的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及一种用于生产环肽化合物的方法,所述方法包括肽化合物的环化步骤,所述肽化合物包含在α碳上具有侧链的C末端氨基酸残基且在N末端氨基酸残基和C末端氨基酸残基中的一者或两者上具有N-取代氨基酸残基。

背景技术

[0002] 肽是其中连接了大量氨基酸的分子。肽在生物体的生命活动中发挥着不可或缺的作用。通过使氨基酸或C末端羧基基团被活化的肽与氨基酸或肽的氨基基团反应以形成酰胺键,可以将这些肽延伸为期望的肽序列。然而,序列中包含非天然氨基酸的肽,特别是包含N-甲基氨基酸的肽的生产的问题在于,由于N-甲基基团的空间位阻、位置α处的氨基酸残基的差向异构化等导致的缩合反应的低反应性,目标材料的产率降低(非专利文献1)。

[0003] 去除由诸如差向异构化的副反应所产生的副产物通常需要纯化步骤。然而,在工业规模的肽合成中,肽纯化步骤导致需要更长的生产时间和更高的生产成本的问题。因此,需要一种能够合成感兴趣的肽而无需通过柱色谱法或繁琐的纯化步骤进行纯化,与此同时最小化副产物的方法。

[0004] 将直链肽的N末端氨基酸残基与直链肽的C末端氨基酸残基连接以合成环肽时也会出现差向异构化问题。因此,如在氨基酸或肽的延伸反应中,直链肽的环化反应也需要避免C末端氨基酸残基在位置α处的差向异构化。

[0005] 为了防止肽的C末端氨基酸残基在位置α处的此类差向异构化,可以采用这样的方法,在该方法中,C末端处的羧基基团经活化以与C末端氨基酸残基在α-碳上不具有侧链或具有二取代基(α,α二取代的)的其他氨基酸或肽结合(非专利文献2)。

[0006] 同时,已知在对在C末端氨基酸残基的α-碳上具有侧链的直链肽的羧基基团进行活化和环化的反应中,当反应点处的氨基酸残基中的至少一个氨基酸残基为N-取代氨基酸残基时,实际上在通过环化反应合成环肽时发生差向异构化(非专利文献3)。然而,允许使用容易获得且廉价的试剂和反应性氨基酸残基抑制差向异构化的反应条件尚未明确。

[0007] 此外,在该环化反应期间,分子间反应也可能竞争性地进行,从而导致形成肽的低聚物(诸如二聚体和三聚体)(非专利文献4)。对于此类低聚物的形成,允许使用容易获得且廉价的试剂和溶剂以及反应性氨基酸残基来抑制低聚物形成的反应条件尚未明确。此外,这些差向异构化的肽和肽的低聚物需要从感兴趣的环肽中分离和去除,因为它们是副产物。当大量生产此类副产物时,必须将使用大量溶剂的繁琐纯化步骤(诸如柱色谱法)并入生产过程中,从而导致复杂的生产过程并增加成本。因此,需要一种可抑制副产物形成的方法。

[0008] 为了提高环肽的合成效率,因此考虑环化反应理想地用有利于环化反应后的后处理步骤中的液体分离的溶剂进行。然而,由于环化反应中经常使用的反应溶剂是环境负荷较大的卤代烃溶剂(诸如二氯甲烷)和酰胺溶剂(诸如DMF),因此还需要从这个点出发寻找替代溶剂(非专利文献5)。

[0009] 因此,从生产方法的成本、环境负荷、生产容易性和工业适用性的角度出发,重要的是找到反应溶剂、试剂和作为当活化在C末端氨基酸残基的α-碳上具有侧链的肽的羧基基团以进行环化反应时使得能够抑制副产物(诸如差向异构体和低聚物)形成的反应点的氨基酸残基组合,以及有利于反应后的液体分离的溶剂。

[0010] [引文列表]

[0011] [非专利文献]

[0012] [非专利文献1]

[0013] J.Peptide Res.,2005,65,153-166。

[0014] [非专利文献2]

[0015] Org.Lett.2013,15,1155-1157。

[0016] [非专利文献3]

[0017] Org.Lett.2012,14,612-615。

[0018] [非专利文献4]

[0019] Chem.Rev.1997,6,2243-2266。

[0020] [非专利文献5]

[0021] Green Chem.Lett.Rev.,2021,14,153-164。

发明内容

[0022] [技术问题]

[0023] 本发明是鉴于此类情况而完成的,并且本发明的目的是从成本、环境负荷和制备容易性的角度,在由包含在α-碳上具有侧链的C末端氨基酸残基并且在N末端氨基酸残基和C末端氨基酸残基中的一者或两者上具有N-取代氨基酸残基的肽化合物合成环肽化合物中,提供一种用于通过抑制差向异构化和减少低聚物形成来有效地生产感兴趣的环肽化合物的方法。具体地,本发明的目的是提供一种环化具有预定的N末端氨基酸残基和C末端氨基酸残基的肽化合物的方法,该预定的N末端氨基酸残基和C末端氨基酸残基使得能够抑制差向异构化并减少低聚物的形成。

[0024] [问题的解决方案]

[0025] 本发明人为了解决上述问题已经进行了深入研究,并且结果已发现,在由包含在α-碳上具有侧链的C末端氨基酸残基并且在N末端氨基酸残基和C末端氨基酸残基中的至少一者或两者上具有N-取代氨基酸残基的肽化合物合成环肽化合物中,可以抑制差向异构化并且可以减少低聚物形成,从而可以有效地生产感兴趣的环肽化合物。

[0026] 在一个具体的非限制性方面中,本发明涵盖以下内容。

[0027] [1]一种用于生产环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括:

[0028] 将肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中

[0029] 所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基中的至少一者为环氨基酸残基,并且

[0030] 所述溶剂包括选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

[0031] [2]一种用于生产环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括:

[0032] 将肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中

[0033] 所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基为选自以下a)至e)中的一者:

[0034] a)所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0035] b)所述N末端氨基酸残基为α,α-二取代的氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0036] c)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基或高苯丙氨酸衍生物残基;

[0037] d)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代Ala残基;并且

[0038] e)所述N末端氨基酸残基为N-取代Gly残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基。

[0039] [3]根据[2]所述的方法,其中所述溶剂包括选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

[0040] [4]根据[1]或[2]所述的方法,其中所述溶剂是选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者。

[0041] [5]根据[1]或[2]所述的方法,其中所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者。

[0042] [6]根据[1]或[2]所述的方法,其中所述溶剂是乙腈。

[0043] [7]根据[1]或[2]所述的方法,其中所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0044] [8]根据[1]至[7]中任一项所述的方法,其中将所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基与所述肽化合物的所述C末端氨基酸残基连接是将所述N末端氨基酸残基的氨基基团与所述C末端氨基酸残基的羧基基团连接。

[0045] [9]根据[1]至[7]中任一项所述的方法,其中将所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基与所述肽化合物的所述C末端氨基酸残基连接是通过酰胺键将所述N末端氨基酸残基的氨基基团与所述C末端氨基酸残基的羧基基团连接。

[0046] [10]根据[1]至[9]中任一项所述的方法,其中在缩合试剂的存在下进行连接步骤。

[0047] [11]根据[10]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由HATU、COMU、DMT-MM、PyOxim、PyBOP和PyClop组成的组中的一者。

[0048] [12]根据[10]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由HATU和COMU组成的组中的一者。

[0049] [13]根据[10]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU。

[0050] [14]根据[10]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU。

[0051] [15]根据[10]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU,并且所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0052] [16]根据[10]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU,并且所述溶剂是乙腈。

[0053] [17]根据[10]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,并且所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0054] [18]根据[10]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,并且所述溶剂是乙腈。

[0055] [19]根据[1]至[18]中任一项所述的方法,其中在碱的存在下进行所述连接步骤。

[0056] [20]根据[19]所述的方法,其中所述碱是有机碱。

[0057] [21]根据[19]所述的方法,其中所述碱是包含叔胺的有机碱。

[0058] [22]根据[19]所述的方法,其中所述碱是选自由以下组成的组的一种:N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP)。

[0059] [23]根据[19]所述的方法,其中所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0060] [24]根据[19]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU,所述溶剂是碳酸二甲酯,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0061] [25]根据[19]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU,所述溶剂是乙腈,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

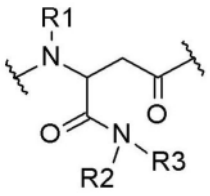
[0062] [26]根据[19]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,所述溶剂是碳酸二甲酯,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0063] [27]根据[19]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,所述溶剂是乙腈,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0064] [28]根据[1]至[27]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物中所包含的C末端氨基酸残基为在羧基基团的α-碳上具有侧链的氨基酸残基。

[0065] [29]根据[1]至[27]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物在除了所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基之外的氨基酸残基中的任意一个氨基酸残基处包含式(1)的氨基酸残基:

[0066] [式1]

[0067] 

(1)

[0068] 其中

[0069] R^1为氢或C_1-C_6烷基,并且

[0070] R^2和R^3各自独立地为氢或C_1-C_6烷基;或者R^2和R^3与它们所附接至的氮原子一起形成4元至7元饱和杂环。

[0071] [30]根据[29]所述的方法,其中R^1为C_1-C_6烷基。

[0072] [31]根据[29]所述的方法,其中R^1为甲基。

[0073] [32]根据[29]至[31]中任一项所述的方法,其中R^2和R^3各自独立地为C_1-C_6烷基。

[0074] [33]根据[29]至[31]中任一项所述的方法,其中R^2和R^3均为甲基。

[0075] [34]根据[29]所述的方法,其中R^1为C_1-C_6烷基,并且R^2和R^3各自独立地为C_1-C_6烷基,或者R2和R^3与它们所附接至的氮原子一起形成4元至7元饱和杂环。

[0076] [35]根据[29]所述的方法,其中R^1为甲基;并且R^2和R^3均为甲基。

[0077] [36]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,或者所述肽化合物的所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0078] [37]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为非天然氨基酸残基,或者所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为非天然氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0079] [38]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基、高苯丙氨酸衍生物残基或N-取代Ala残基,或者所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基、N-取代苯丙氨酸衍生物残基或α,α二取代的氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0080] [38-1]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸衍生物残基或N-取代Ala残基,或者所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸衍生物残基或α,α二取代的氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0081] [39]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0082] [39-1]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0083] [40]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为α,α二取代的氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0084] [41]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基或高苯丙氨酸衍生物残基。

[0085] [41-1]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸衍生物残基。

[0086] [42]根据[1]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代Ala残基。

[0087] [43]根据[2]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为N-取代Gly残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基。

[0088] [43-1]根据[2]至[35]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为N-取代Gly残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸衍生物残基。

[0089] [44]根据[1]至[42]中任一项所述的方法,其中所述环氨基酸残基为选自Pro残

基、脯氨酸衍生物残基和Aze(2)残基的一种。

[0090] [45]根据[1]至[42]中任一项所述的方法,其中所述环氨基酸残基为选自Pro残基和Aze(2)残基的一种。

[0091] [46]根据[1]至[42]中任一项所述的方法,其中所述环氨基酸残基为Pro残基。

[0092] [47]根据[1]至[42]中任一项所述的方法,其中所述环氨基酸残基为Aze(2)残基。

[0093] [48]根据[2]至[39]和[43]中任一项所述的方法,其中所述N-取代苯丙氨酸衍生物残基为N-烷基苯丙氨酸衍生物残基。

[0094] [49]根据[48]所述的方法,其中所述N-烷基苯丙氨酸衍生物残基为EtPhe衍生物残基。

[0095] [50]根据[49]所述的方法,其中所述EtPhe衍生物残基为EtPhe(4-Me)残基。

[0096] [51]根据[2]至[38]和[41]中任一项所述的方法,其中所述高苯丙氨酸衍生物残基为Hph(3,5-diF-4-CF_3)残基。

[0097] [52]根据[2]至[38]和[40]中任一项的方法,其中所述α,α二取代的氨基酸残基为cLeu残基。

[0098] [53]根据[2]至[38]和[42]中任一项所述的方法,其中所述N-取代Ala残基为N-烷基Ala残基。

[0099] [54]根据[53]所述的方法,其中所述N-烷基Ala残基为MeAla残基。

[0100] [55]根据[2]至[37]和[43]中任一项所述的方法,其中所述N-取代Gly残基为N-烷基Gly残基。

[0101] [56]根据[55]所述的方法,其中所述N-烷基Gly残基为MeGly残基。

[0102] [57]根据[2]至[37]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物中所包含的所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基为选自以下a′)至e′)中的一者:

[0103] a′)所述N末端氨基酸残基为EtPhe(4-Me)残基,并且所述C末端氨基酸残基为Aze(2)残基;

[0104] b′)所述N末端氨基酸残基为cLeu残基,并且所述C末端氨基酸残基为Pro残基;

[0105] c′)所述N末端氨基酸残基为Pro残基,并且所述C末端氨基酸残基为Uph(3,5-diF-4-CF_3)残基;

[0106] d′)所述N末端氨基酸残基为MeGly残基,并且所述C末端氨基酸残基为EtPhe(4-Me)残基;并且

[0107] e′)所述N末端氨基酸残基为Aze(2)残基,并且所述C末端氨基酸残基为MeAla残基。

[0108] [58]根据[1]至[57]中任一项所述的方法,其中所述环肽化合物的氨基酸残基的数目为9个至15个。

[0109] [59]根据[1]至[57]中任一项所述的方法,其中所述环肽化合物的氨基酸残基的数目为11个。

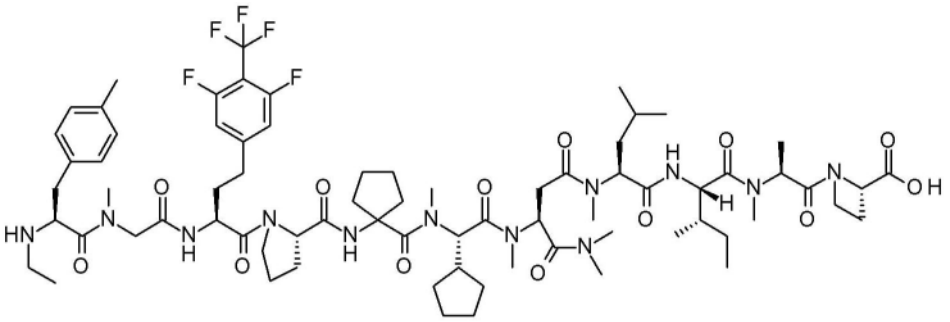
[0110] [60]根据[1]至[59]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物是直链肽化合物。

[0111] [61]根据[60]所述的方法,其中所述直链肽化合物的氨基酸残基的数目为9个至15个。

[0112] [62]根据[60]所述的方法,其中所述直链肽化合物的氨基酸残基的数目为11个。

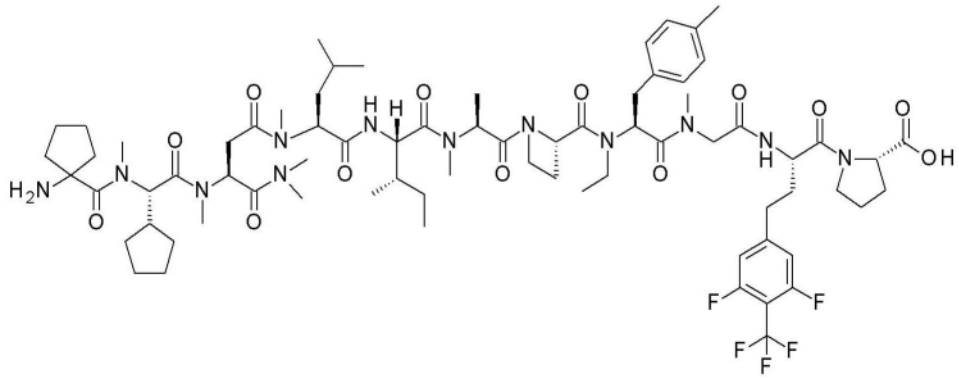
[0113] [63]根据[1]至[57]中任一项所述的方法,其中所述肽化合物是选自由以下项组成的组的直链肽化合物:

[0114] [式2]

[0115] 

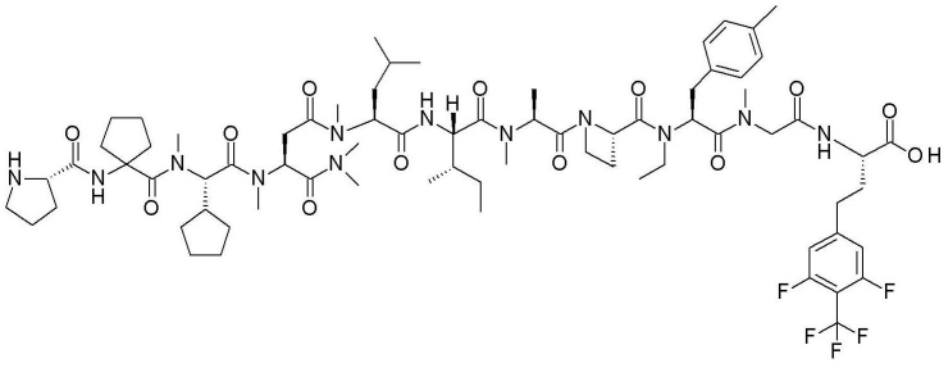
,

[0116] [式3]

[0117] 

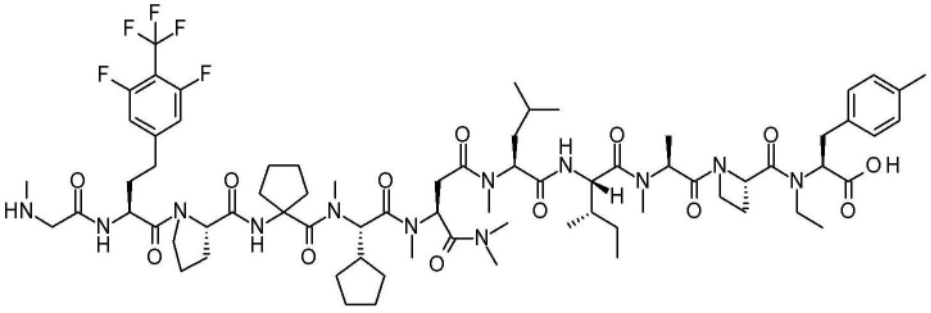
,

[0118] [式4]

[0119] 

,

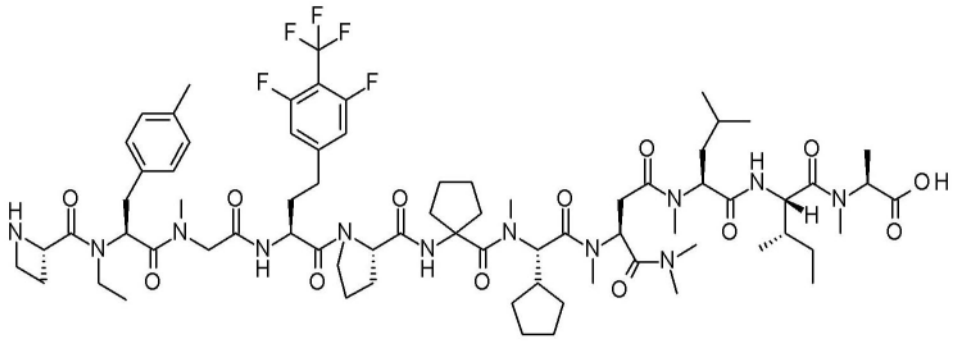
[0120] [式5]

[0121] 

以及

,

[0122] [式6]

[0123]  或其盐，

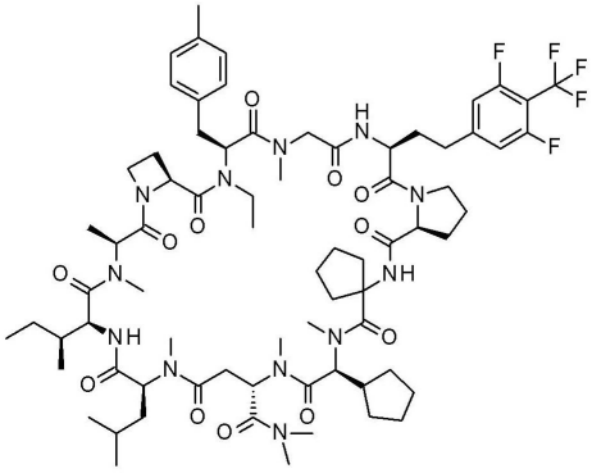
或其溶剂化物。

[0124] [64]根据[1]至[63]中任一项所述的方法，其中所述环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物是所述环肽化合物的溶剂化物。

[0125] [65]根据[64]所述的方法，其中所述环肽化合物的所述溶剂化物是所述环肽化合物的水合物。

[0126] [66]根据[1]至[65]中任一项所述的方法，其中所述环肽化合物由下式(2)表示：

[0127] [式7]

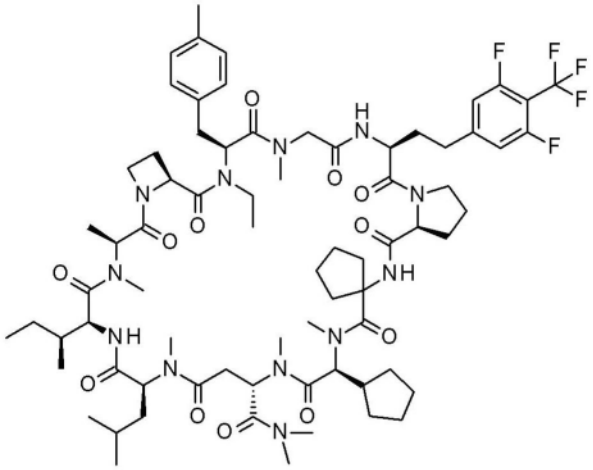
[0128]  (2)。

[0129] [66-1]根据[1]至[66]中任一项所述的方法，其中不使用柱色谱法来分离和/或纯化所述环肽化合物。

[0130] [66-2]根据[1]至[66-1]中任一项所述的方法，所述方法进一步包括通过结晶来分离和/或纯化所述环肽化合物以获得所述环肽化合物的晶体的步骤。

[0131] [66-3]根据[66-2]所述的方法，其中所述环肽化合物的所述晶体是非溶剂化物晶体或由下式(2)表示的所述环肽化合物的溶剂化物晶体：

[0132] [式8]

[0133] 

(2)。

[0134] [66-4]根据[66-3]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是溶剂化物晶体。

[0135] [66-5]根据[66-4]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述溶剂化物晶体是水合物晶体。

[0136] [67]根据[1]至[66]中任一项所述的方法,所述方法进一步包括提供所述肽化合物的步骤。

[0137] [68]根据[1]至[67]中任一项所述的方法,其中通过液相方法进行连接步骤。

[0138] [69]根据[1]至[68]中任一项所述的方法,其中在所述连接步骤中,将所述肽化合物和所述碱在通过混合所述溶剂和所述缩合试剂而获得的混合溶液中混合。

[0139] [70]根据[1]至[69]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述连接步骤中形成的总副产物的含量为小于20%、小于15%、小于10%、小于5%,或小于3%。

[0140] [71]根据[1]至[69]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述连接步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于15%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量。

[0141] [72]根据[1]至[69]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述连接步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于15%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量,并且所述副产物是差向异构体、二聚体和三聚体。

[0142] [73]根据[1]至[69]中任一项所述的方法,其中在所述连接步骤中形成的副产物包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小、于1%。

[0143] [74]根据[1]至[69]中任一项所述的方法,其中在所述连接步骤中形成的副产物包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体的含量为小于15%、小于10%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

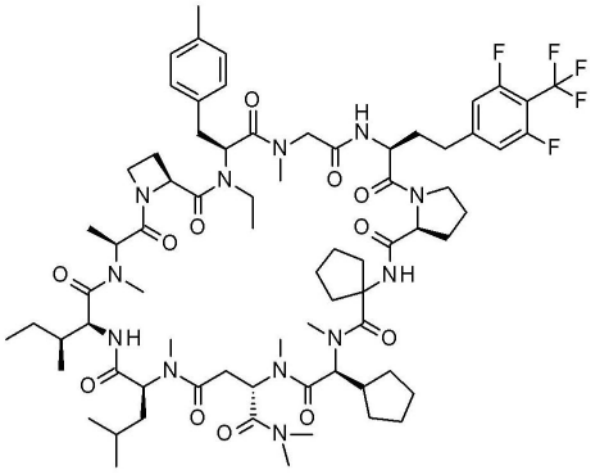
[0144] [75]根据[1]至[69]中任一项所述的方法,其中在所述连接步骤中形成的副产物包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述

三聚体的含量为小于5%、小于2.5%、小于1%或者是不可检测的量。

[0145] [76]根据[1]至[69]中任一项所述的方法,其中在所述连接步骤中形成的副产物包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体和所述三聚体的总含量为小于15%、小于10%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0146] [77]一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物:

[0147] [式10]

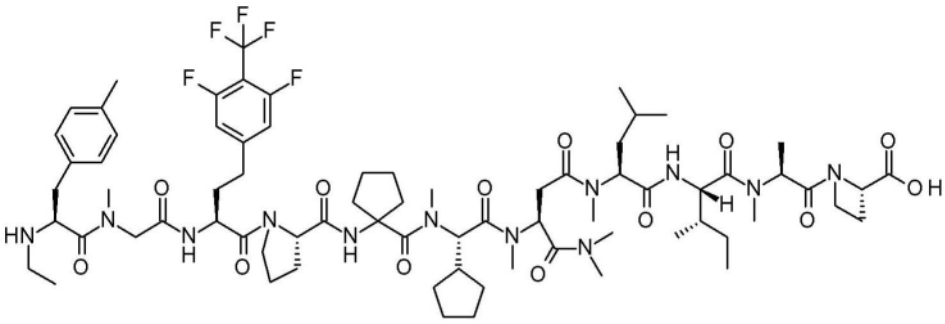
[0148] 

(2)

[0149] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0150] (1)提供由下式表示的直链肽化合物:

[0151] [式9]

[0152] 

[0153] 或其盐、或其溶剂化物;以及

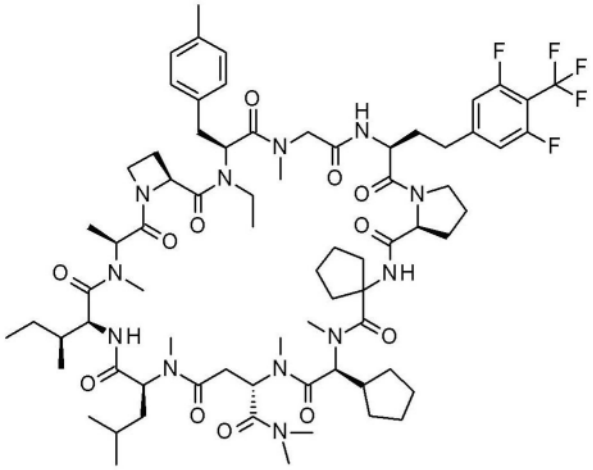
[0154] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。

[0155] [77-1]根据[77]所述的方法,其中不使用柱色谱法来分离和/或纯化所述环肽化合物。

[0156] [77-2]根据[77]至[77-1]中任一项所述的方法,所述方法进一步包括通过结晶来分离和/或纯化所述环肽化合物以获得所述环肽化合物的晶体的步骤。

[0157] [77-3]根据[77-2]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是非溶剂化物晶体或由下式(2)表示的所述环肽化合物的溶剂化物晶体:

[0158] [式11]

[0159] 

(2)。

[0160] [77-4]根据[77-3]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是溶剂化物晶体。

[0161] [77-5]根据[77-4]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述溶剂化物晶体是水合物晶体。

[0162] [77-6]根据[77]所述的方法,其中通过液相方法进行连接步骤。

[0163] [78]根据[77]所述的方法,其中在溶剂存在下进行步骤(2)。

[0164] [79]根据[78]所述的方法,其中所述溶剂包括选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者或多者。

[0165] [80]根据[78]所述的方法,其中所述溶剂为选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者。

[0166] [81]根据[78]所述的方法,其中所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者。

[0167] [82]根据[77]至[81]中任一项所述的方法,其中在缩合试剂的存在下进行步骤(2)。

[0168] [83]根据[82]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop、DMT-MM、DEPBT、FDPP、T3P和BEP-BF4组成的组中的一者。

[0169] [84]根据[82]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者。

[0170] [85]根据[82]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,并且所述溶剂包含选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者或多者。

[0171] [86]根据[82]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,并且所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者。

[0172] [87]根据[77]至[86]中任一项所述的方法,其中在碱的存在下进行所述连接步骤。

[0173] [88]根据[87]所述的方法,其中所述碱是有机碱。

[0174] [89]根据[87]所述的方法,其中所述碱是包含叔胺的有机碱。

[0175] [90]根据[87]所述的方法,其中所述碱是选自由以下组成的组的一种:N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮

杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP)。

[0176] [91]根据[87]所述的方法,其中所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0177] [92]根据[87]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop、DMT-MM、DEPBT、FDPP、T3P和BEP-BF4组成的组中的一者,所述溶剂包含选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者或多者,并且所述碱为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0178] [93]根据[87]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,所述溶剂包含选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者或多者,并且碱为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0179] [94]根据[87]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者,并且碱为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0180] [95]根据[77]至[94]中任一项所述的方法,其中在步骤(2)中,将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物与所述碱在通过混合所述溶剂和所述缩合试剂而获得的混合溶液中混合。

[0181] [96]根据[77]至[95]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的总副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%,或小于1%。

[0182] [97]根据[77]至[95]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量。

[0183] [98]根据[77]至[95]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量,并且所述副产物是差向异构体、二聚体和三聚体。

[0184] [99]根据[77]至[95]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于3%、小于1%或者是不可检测的值。

[0185] [100]根据[77]至[95]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体的含量为小于5%、小于3%或小于1%。

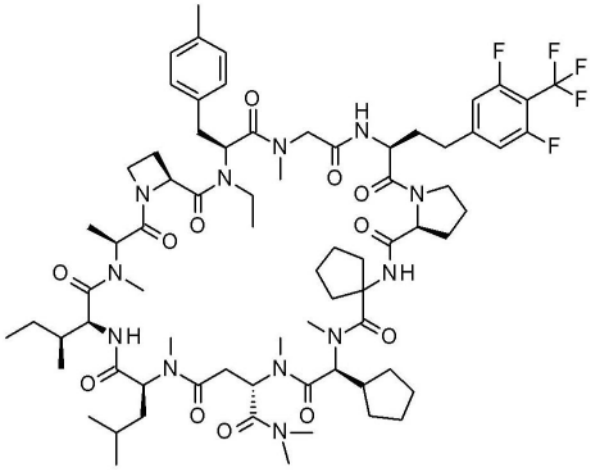
[0186] [101]根据[77]至[95]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea面积值测定的,所述三聚体的含量为小于3%、小于1%或者是不可检测的量。

[0187] [102]根据[77]至[95]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定

的,所述二聚体和所述三聚体的总含量为小于5%、小于3%或小于1%。

[0188] [103]一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物:

[0189] [式13]

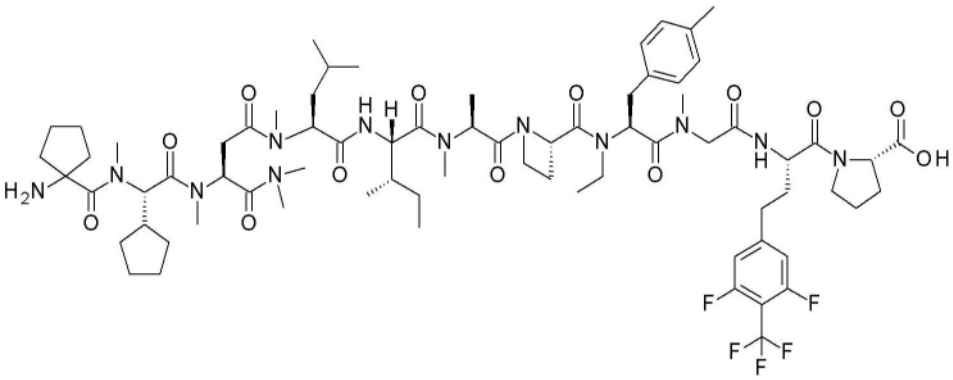
[0190] 

(2)

[0191] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0192] (1)提供由下式表示的直链肽化合物:

[0193] [式12]

[0194] 

[0195] 或其盐、或其溶剂化物;以及

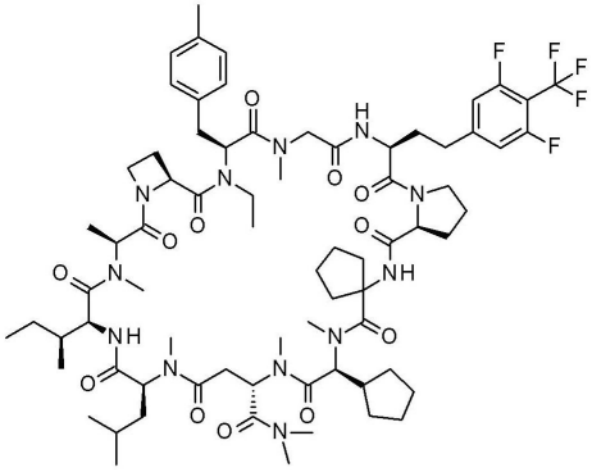
[0196] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。

[0197] [103-1]根据[103]所述的方法,其中不使用柱色谱法来分离和/或纯化所述环肽化合物。

[0198] [103-2]根据[103]至[103-1]中任一项所述的方法,所述方法进一步包括通过结晶来分离和/或纯化所述环肽化合物以获得所述环肽化合物的晶体的步骤。

[0199] [103-3]根据[103-2]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是非溶剂化物晶体或由下式(2)表示的所述环肽化合物的溶剂化物晶体:

[0200] [式14]

[0201] 

(2)。

[0202] [103-4]根据[103-3]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是溶剂化物晶体。

[0203] [103-5]根据[103-4]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述溶剂化物晶体是水合物晶体。

[0204] [103-6]根据[103]所述的方法,其中通过液相方法进行连接步骤。

[0205] [104]根据[103]所述的方法,其中在溶剂存在下进行步骤(2)。

[0206] [105]根据[104]所述的方法,其中所述溶剂包括选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

[0207] [106]根据[104]所述的方法,其中所述溶剂是选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者。

[0208] [107]根据[104]所述的方法,其中所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0209] [108]根据[103]至[107]中任一项所述的方法,其中在缩合试剂的存在下进行步骤(2)。

[0210] [109]根据[108]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者。

[0211] [110]根据[108]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者。

[0212] [111]根据[108]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU。

[0213] [112]根据[108]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者,并且所述溶剂包含选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

[0214] [113]根据[108]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,并且所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者。

[0215] [114]根据[108]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,并且所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0216] [115]根据[103]至[114]中任一项所述的方法,其中在碱的存在下进行所述连接步骤。

[0217] [116]根据[115]所述的方法,其中所述碱是有机碱。

[0218] [117]根据[115]所述的方法,其中所述碱是包含叔胺的有机碱。

[0219] [118]根据[115]所述的方法,其中所述碱是选自由以下组成的组的一种:N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP)。

[0220] [119]根据[115]所述的方法,其中所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0221] [120]根据[115]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者,并且所述碱是N,N-二-异丙基乙胺(DIPEA)。

[0222] [121]根据[115]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,所述溶剂是碳酸二甲酯,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0223] [122]根据[103]至[121]中任一项所述的方法,其中在步骤(2)中,将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物与所述碱在通过混合所述溶剂和所述缩合试剂而获得的混合溶液中混合。

[0224] [123]根据[103]至[122]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的总副产物的含量为小于20%、小于15%、小于10%、小于5%,或小于3%。

[0225] [124]根据[103]至[122]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于15%、小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0226] [125]根据[103]至[122]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于15%、小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%,并且所述副产物是差向异构体、二聚体和三聚体。

[0227] [126]根据[103]至[122]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于3%、小于1%或者是不可检测的值。

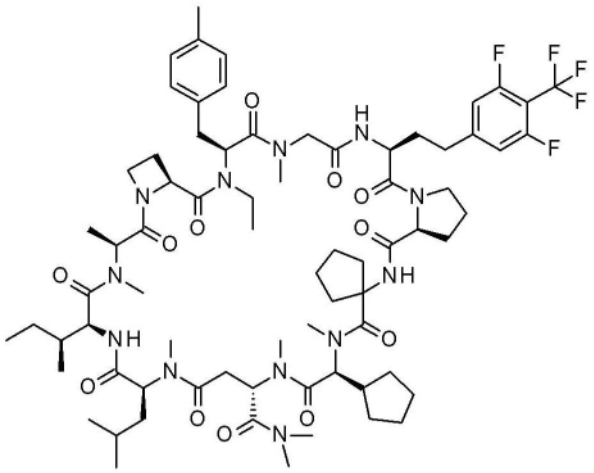
[0228] [127]根据[103]至[122]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体的含量为小于15%、小于1 0%或小于5%。

[0229] [128]根据[103]至[122]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述三聚体的含量为小于5%、小于3%或小于1%。

[0230] [129]根据[103]至[122]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体和所述三聚体的总含量为小于20%、小于15%、小于10%、小于5%或小于3%。

[0231] [130]一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物:

[0232] [式16]

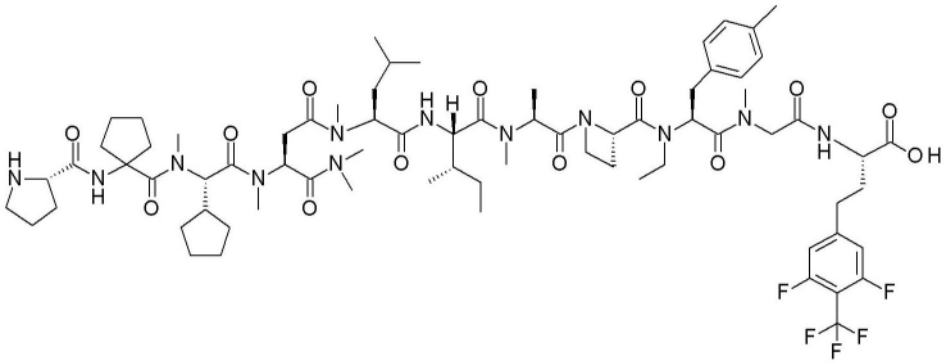
[0233] 

(2)

[0234] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0235] (1)提供由下式表示的直链肽化合物:

[0236] [式15]

[0237] 

[0238] 或其盐、或其溶剂化物;以及

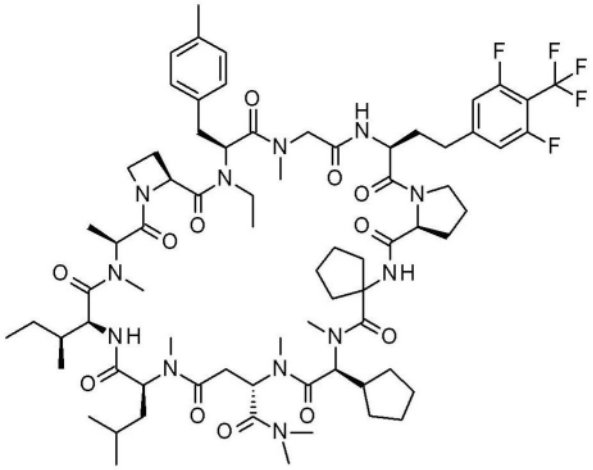
[0239] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。

[0240] [130-1]根据[130]所述的方法,其中不使用柱色谱法来分离和/或纯化所述环肽化合物。

[0241] [130-2]根据[130]至[130-1]中任一项所述的方法,所述方法进一步包括通过结晶来分离和/或纯化所述环肽化合物以获得所述环肽化合物的晶体的步骤。

[0242] [130-3]根据[130-2]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是非溶剂化物晶体或由下式(2)表示的所述环肽化合物的溶剂化物晶体:

[0243] [式17]

[0244] 

(2)。

[0245] [130-4]根据[130-3]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是溶剂化物晶体。

[0246] [130-5]根据[130-4]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述溶剂化物晶体是水合物晶体。

[0247] [130-6]根据[130]所述的方法,其中通过液相方法进行连接步骤。

[0248] [131]根据[130]所述的方法,其中在溶剂存在下进行步骤(2)。

[0249] [132]根据[131]所述的方法,其中所述溶剂包括选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

[0250] [133]根据[131]所述的方法,其中所述溶剂是选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者。

[0251] [134]根据[131]所述的方法,其中所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0252] [135]根据[130]至[134]中任一项所述的方法,其中在缩合试剂的存在下进行步骤(2)。

[0253] [136]根据[135]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者。

[0254] [137]根据[135]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者。

[0255] [138]根据[135]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU。

[0256] [139]根据[135]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者,并且所述溶剂包含选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

[0257] [140]根据[135]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,并且所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者。

[0258] [141]根据[135]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,并且所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0259] [142]根据[130]至[141]中任一项所述的方法,其中在碱的存在下进行所述连接步骤。

[0260] [143]根据[142]所述的方法,其中所述碱是有机碱。

[0261] [144]根据[142]所述的方法,其中所述碱是包含叔胺的有机碱。

[0262] [145]根据[142]所述的方法,其中所述碱是选自由以下组成的组的一种:N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP)。

[0263] [146]根据[142]所述的方法,其中所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0264] [147]根据[142]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者,并且碱为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0265] [148]根据[142]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,所述溶剂是碳酸二甲酯,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0266] [149]根据[130]至[148]中任一项所述的方法,其中在步骤(2)中,将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物与所述碱在通过混合所述溶剂和所述缩合试剂而获得的混合溶液中混合。

[0267] [150]根据[130]至[149]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的总副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%或小于2.5%。

[0268] [151]根据[130]至[149]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量。

[0269] [152]根据[130]至[149]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量,并且所述副产物是差向异构体、二聚体和三聚体。

[0270] [153]根据[130]至[149]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于7.5%、小于5%、小于3%或小于1%。

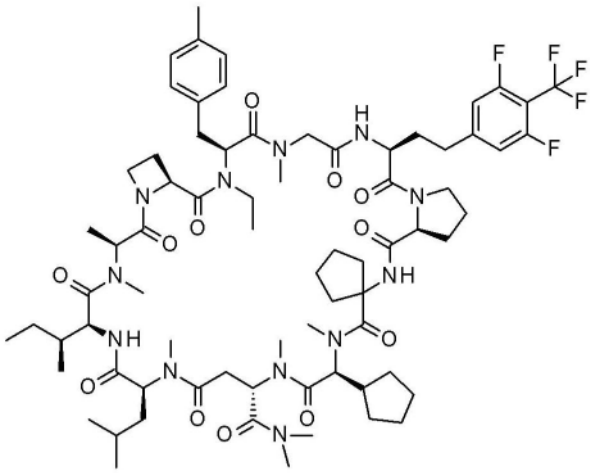
[0271] [154]根据[130]至[149]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体的含量为小于1 0%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小、于1%。

[0272] [155]根据[130]至[149]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea面积值测定的,所述三聚体的含量为小于3%、小于1%或者是不可检测的量。

[0273] [156]根据[130]至[149]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体和所述三聚体的总含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0274] [157]一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物：

[0275] [式19]

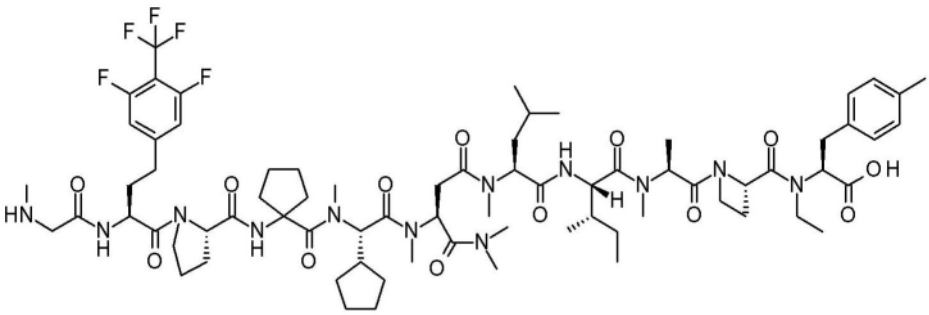
[0276] 

(2)

[0277] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤：

[0278] (1)提供由下式表示的直链肽化合物：

[0279] [式18]

[0280] 

[0281] 或其盐、或其溶剂化物;以及

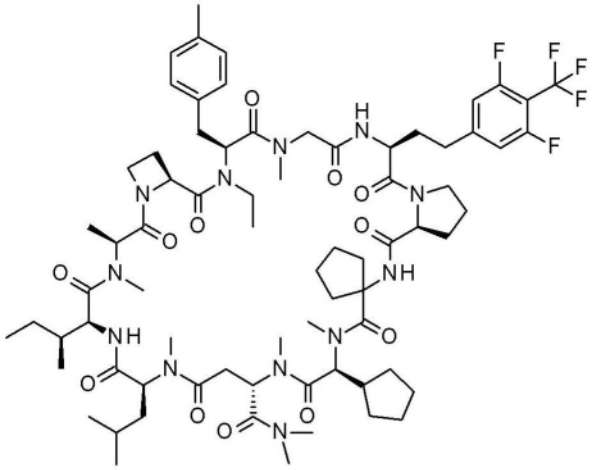
[0282] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。

[0283] [157-1]根据[157]所述的方法,其中不使用柱色谱法来分离和/或纯化所述环肽化合物。

[0284] [157-2]根据[157]至[157-1]中任一项所述的方法,所述方法进一步包括通过结晶来分离和/或纯化所述环肽化合物以获得所述环肽化合物的晶体的步骤。

[0285] [157-3]根据[157-2]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是非溶剂化物晶体或由下式(2)表示的所述环肽化合物的溶剂化物晶体：

[0286] [式20]

[0287] 

(2)。

[0288] [157-4]根据[157-3]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是溶剂化物晶体。

[0289] [157-5]根据[157-4]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述溶剂化物晶体是水合物晶体。

[0290] [157-6]根据[157]所述的方法,其中通过液相方法进行连接步骤。

[0291] [158]根据[157]所述的方法,其中在溶剂存在下进行步骤(2)。

[0292] [159]根据[158]所述的方法,其中所述溶剂包含选自乙腈和碳酸二甲酯中的一者或两者。

[0293] [160]根据[158]所述的方法,其中所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0294] [161]根据[157]至[160]中任一项所述的方法,其中在缩合试剂的存在下进行步骤(2)。

[0295] [162]根据[161]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop、DMT-MM和DEPBT组成的组中的一者。

[0296] [163]根据[161]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者。

[0297] [164]根据[161]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU。

[0298] [165]根据[161]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop、DMT-MM和DEPBT组成的组中的一者,并且所述溶剂包含选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者或两者。

[0299] [165-1]根据[161]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,并且所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者。

[0300] [166]根据[161]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,并且所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0301] [167]根据[161]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU,并且所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0302] [168]根据[157]至[167]中任一项所述的方法,其中在碱的存在下进行所述连接步骤。

[0303] [169]根据[168]所述的方法,其中所述碱是有机碱。

[0304] [170]根据[168]所述的方法,其中所述碱是包含叔胺的有机碱。

[0305] [171]根据[168]所述的方法,其中所述碱是选自由以下组成的组的一种:N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP)。

[0306] [172]根据[168]所述的方法,其中所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0307] [172-1]根据[168]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者,并且碱为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0308] [173]根据[168]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU和HATU组成的组中的一者,所述溶剂是碳酸二甲酯,并且碱为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0309] [174]根据[168]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU,所述溶剂是碳酸二甲酯,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0310] [175]根据[157]至[174]中任一项所述的方法,其中在步骤(2)中,将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物与所述碱在通过混合所述溶剂和所述缩合试剂而获得的混合溶液中混合。

[0311] [176]根据[157]至[175]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的总副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%或小于2.5%。

[0312] [177]根据[157]至[175]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量。

[0313] [178]根据[157]至[175]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量,并且所述副产物是差向异构体、二聚体和三聚体。

[0314] [179]根据[157]至[175]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于7.5%、小于5%、小于3%或小于1%。

[0315] [180]根据[157]至[175]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

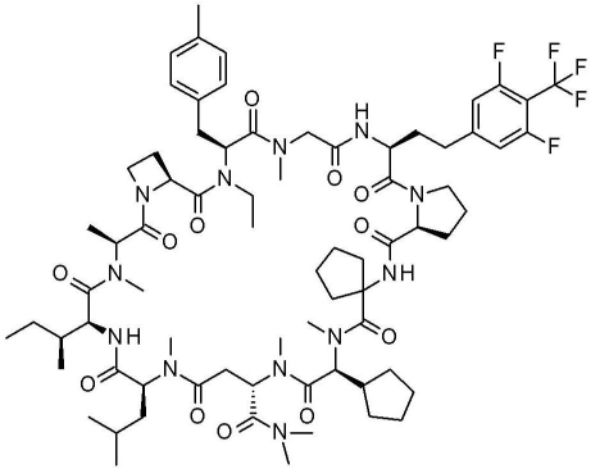
[0316] [181]根据[157]至[175]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea面积值测定的,所述三聚体的含量为小于3%、小于1%或者是不可检测的量。

[0317] [182]根据[157]至[175]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定

的,所述二聚体和所述三聚体的总含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0318] [183]一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物:

[0319] [式22]

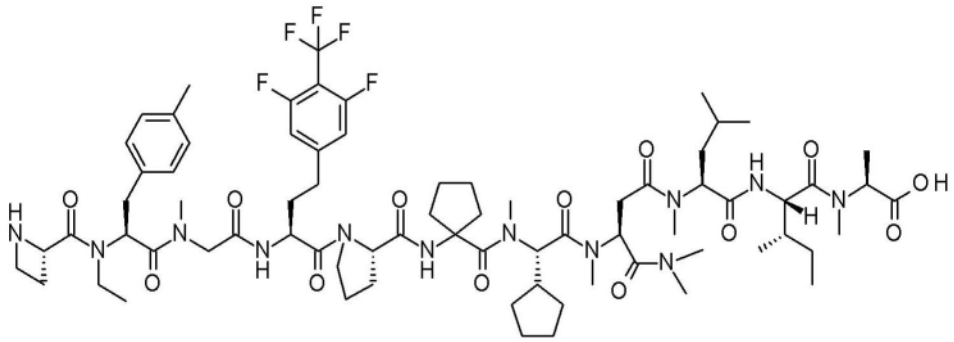
[0320] 

(2)

[0321] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0322] (1)提供由下式表示的直链肽化合物:

[0323] [式21]

[0324] 

[0325] 或其盐、或其溶剂化物;以及

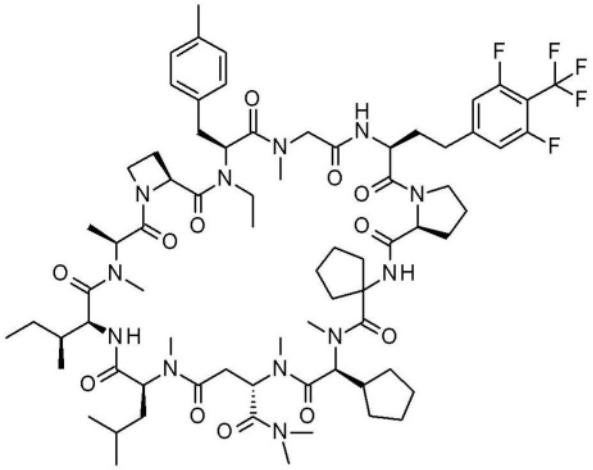
[0326] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。

[0327] [183-1]根据[182]所述的方法,其中不使用柱色谱法来分离和/或纯化所述环肽化合物。

[0328] [183-2]根据[183]至[183-1]中任一项所述的方法,所述方法进一步包括通过结晶来分离和/或纯化所述环肽化合物以获得所述环肽化合物的晶体的步骤。

[0329] [183-3]根据[183-2]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是非溶剂化物晶体或由下式(2)表示的所述环肽化合物的溶剂化物晶体:

[0330] [式23]

[0331] 

(2)。

[0332] [183-4]根据[183-3]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述晶体是溶剂化物晶体。

[0333] [183-5]根据[183-4]所述的方法,其中所述环肽化合物的所述溶剂化物晶体是水合物晶体。

[0334] [183-6]根据[183]所述的方法,其中通过液相方法进行连接步骤。

[0335] [184]根据[183]所述的方法,其中在溶剂存在下进行步骤(2)。

[0336] [185]根据[184]所述的方法,其中所述溶剂包含选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者或两者。

[0337] [186]根据[184]所述的方法,其中所述溶剂是乙腈。

[0338] [187]根据[183]至[186]中任一项所述的方法,其中在缩合试剂的存在下进行步骤(2)。

[0339] [188]根据[187]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者。

[0340] [189]根据[187]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU和PyOxim组成的组中的一者。

[0341] [190]根据[187]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU。

[0342] [191]根据[187]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者,并且所述溶剂包含选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者或两者。

[0343] [192]根据[187]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU和PyOxim组成的组中的一者,并且所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者。

[0344] [193]根据[187]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,并且所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者。

[0345] [193-1]根据[187]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,并且所述溶剂是乙腈。

[0346] [193-2]根据[187]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU,并且所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0347] [194]根据[187]所述的方法,其中所述缩合试剂是PyOxim,并且所述溶剂是碳酸二甲酯。

[0348] [195]根据[183]至[194]中任一项所述的方法,其中在碱的存在下进行所述连接步骤。

[0349] [196]根据[195]所述的方法,其中所述碱是有机碱。

[0350] [197]根据[195]所述的方法,其中所述碱是包含叔胺的有机碱。

[0351] [198]根据[195]所述的方法,其中所述碱是选自由以下组成的组的一种:N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP)。

[0352] [199]根据[195]所述的方法,其中所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0353] [200]根据[195]所述的方法,其中所述缩合试剂是选自由COMU、HATU和PyOxim组成的组中的一者,所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者,并且碱为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0354] [201]根据[195]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,所述溶剂是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0355] [201-1]根据[195]所述的方法,其中所述缩合试剂是COMU,所述溶剂是乙腈,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0356] [201-2]根据[195]所述的方法,其中所述缩合试剂是HATU,所述溶剂是碳酸二甲酯,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0357] [202]根据[195]所述的方法,其中所述缩合试剂是PyOxim,所述溶剂是碳酸二甲酯,并且所述碱是N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0358] [203]根据[183]至[202]中任一项所述的方法,其中在步骤(2)中,将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物与所述碱在通过混合所述溶剂和所述缩合试剂而获得的混合溶液中混合。

[0359] [204]根据[183]至[203]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的总副产物的含量为小于15%、小于10%、小于7.5%或小于5%。

[0360] [205]根据[183]至[203]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量。

[0361] [206]根据[183]至[203]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的副产物中的每种副产物的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或者是不可检测的量,并且所述副产物是差向异构体、二聚体和三聚体。

[0362] [207]根据[183]至[203]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于5%、小于3%或小于1%。

[0363] [208]根据[183]至[203]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物

包含二聚体,并且基于产物的总量,如通过HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体的含量为小于10%、小于7.5%或小于5%。

[0364] [209]根据[183]至[203]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含三聚体,并且基于产物的总量,如通过HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述三聚体的含量为小于3%、小于1%或者是不可检测的量。

[0365] [210]根据[183]至[203]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如通过HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体和所述三聚体的总含量为小于10%、小于7.5%或小于5%。

[0366] [211]一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制环肽化合物的差向异构化的方法,所述方法包含

[0367] 将肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中

[0368] 所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基中的至少一者为环氨基酸残基,并且

[0369] 所述溶剂包括选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

[0370] [212]一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制环肽化合物的差向异构化的方法,所述方法包含

[0371] 将肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中

[0372] 所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基为以下a)至e)中的任一者:

[0373] a)所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0374] b)所述N末端氨基酸残基为α,α-二取代的氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0375] c)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基或高苯丙氨酸衍生物残基;

[0376] d)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代Ala残基;并且

[0377] e)所述N末端氨基酸残基为N-取代Gly残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基。

[0378] [213]一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制环肽化合物的差向异构化的方法,所述方法包含根据[1]至[210]中任一项所述的方法。

[0379] [214]根据[211]至[213]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的差向异构体的含量为小于20%、小于15%、小于10%、小于5%,或小于3%。

[0380] [215]根据[211]至[213]中任一项所述的方法,其中基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,在所述步骤中形成的差向异构体的含量为小于15%、

小于10％、小于5％、小于3％、小于1％,或者是不可检测的量。

[0381] [216]一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制低聚物的形成的方法,所述方法包含

[0382] 将肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中

[0383] 所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基中的至少一者为环氨基酸残基,并且

[0384] 所述溶剂包括选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

[0385] [217]一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制低聚物的形成的方法,所述方法包含

[0386] 将肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中

[0387] 所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基为以下a)至e)中的任一者:

[0388] a)所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0389] b)所述N末端氨基酸残基为α,α-二取代的氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0390] c)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基或高苯丙氨酸衍生物残基;

[0391] d)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代Ala残基;并且

[0392] e)所述N末端氨基酸残基为N-取代Gly残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基。

[0393] [218]一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制低聚物的形成的方法,所述方法包含根据[1]至[210]中任一项所述的方法。

[0394] [219]根据[216]至[218]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体的含量为小于15％、小于10％、小于5％、小于2.5％或小于1％。

[0395] [220]根据[216]至[218]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述三聚体的含量为小于5％、小于2.5％、小于1％或者是不可检测的量。

[0396] [221]根据[216]至[218]中任一项所述的方法,其中在所述步骤中形成的副产物包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述二聚体和所述三聚体的总含量为小于15％、小于10％、小于5％、小于2.5％或小于1％。

[0397] 在上述编号中,除非另有说明,从属项中引用的编号包括所述编号的分支编号。例如,从属项中引用的[66]表明不仅包括[66],还包括其分支编号[66-1]等。其他编号也同样

如此。

[0398] [发明的有益效果]

[0399] 根据本发明,即使当环肽化合物具有含有多个非天然氨基酸残基的氨基酸序列时,也可以有效地生产环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物,与此同时抑制氨基酸残基的差向异构化和低聚物的形成。本发明的生产方法使得能够降低肽化合物的生产成本,并且还使得能够减轻环境负荷,因此本发明的生产方法对于大规模的肽合成特别有用。

具体实施方式

[0400] 缩写

[0401] 本文使用的缩写在以下列出。

[0402] 2-MeTHF:2-甲基四氢呋喃

[0403] EtOAc:乙酸乙酯

[0404] Alloc:烯丙氧基羰基

[0405] BEP:2-溴-1-乙基吡啶四氟硼酸盐

[0406] BHT:2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚

[0407] Boc:叔丁氧羰基

[0408] Cbz:苄氧基羰基

[0409] COMU:(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-碳鎓六氟磷酸盐

[0410] CPME:环戊基甲基醚

[0411] CSA:10-樟脑磺酸

[0412] DEPBT:3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基磷酸二乙酯

[0413] DIPEA:N,N-二异丙基乙胺

[0414] DMA:二甲基乙酰胺

[0415] DMAP:4-二甲基氨基吡啶

[0416] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[0417] DMSO:二甲基亚砜

[0418] DMT-MM:4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉盐酸盐

[0419] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0420] FDPP:五氟苯基二苯基次膦酸酯

[0421] Fmoc:9-芴基甲基氧羰基

[0422] HATU:O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸酯

[0423] HMDS:1,1,1,3,3,3-六甲基二硅氮烷

[0424] HOAt:1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[0425] HOBt:1-羟基苯并三唑

[0426] IPAc:乙酸异丙酯

[0427] MeCN:乙腈

[0428] MTBE:甲基叔丁基醚

[0429] 2-MeTHF:2-甲基四氢呋喃

[0430] MTHP:4-甲基四氢吡喃

[0431] NMM:4-甲基吗啉

[0432] NMP:N-甲基吡咯烷酮

[0433] PyBOP:1H-苯并三唑-1-基氧基三吡咯烷基六氟磷酸盐

[0434] PyClop:氯代三吡咯烷基鏻六氟磷酸盐

[0435] PyOxim:(乙基氰基(羟基亚氨基)乙酸乙酯基-02)-三(1-吡咯烷基)-鏻六氟磷酸盐

[0436] T3P:丙基膦酸酐

[0437] TBAF:四丁基氟化铵

[0438] Teoc:2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基

[0439] TFA:三氟乙酸

[0440] THF:四氢呋喃

[0441] TMSOTf:三氟甲磺酸三甲基硅酯

[0442] Troc:2,2,2-三氯乙氧基羰基官能团等的定义(本文中的所有术语和短语均按本领域通常理解的方式使用。下面给出实例,但它们不限于此。)

[0443] 如本文使用的,“卤素原子”的实例包括F、Cl、Br和I。

[0444] 如本文使用的,术语“烷基”为通过从脂族烃中移除任一个氢原子而衍生的一价基团,并且具有烃基或烃基团结构的子集,所述结构不含杂原子(其为除碳和氢原子以外的原子)或不饱和碳-碳键,并且主链中含有氢和碳原子。烷基不仅包括直链形式,还包括支链形式。具体地,该烷基为具有1至20个碳原子(C_1-C_{20})的烷基,优选地C_1-C_{10}烷基,更优选地C_1-C_6烷基。在下文中,“C_p-C_q”意指其具有p至q个碳原子。烷基的具体实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基(2-甲基丙基)、正戊基、仲戊基(1-甲基丁基)、叔戊基(1,1-二甲基丙基)、新戊基(2,2-二甲基丙基)、异戊基(3-甲基丁基)、3-戊基(1-乙基丙基)、1,2-二甲基丙基、2-甲基丁基、正己基、1,1,2-三甲基丙基、1,2,2-三甲基丙基、1,1,2,2-四甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、1-乙基丁基和2-乙基丁基。

[0445] 如本文使用的,术语“烯基”为具有至少一个双键(两个相邻的SP^2碳原子)的一价基团。根据双键和取代基(如果存在)的构象,双键的几何形态可以呈现entgegen(E)或zusammen(Z)以及顺式或反式构象。烯基不仅包括直链形式,还包括支链形式。烯基优选为C_2-C_{10}烯基,更优选为C_2-C_6烯基。其具体实例包括乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基(其包括顺式和反式)、3-丁烯基、戊烯基、3-甲基-2-丁烯基和己烯基。

[0446] 如本文使用的,术语“炔基”为具有至少一个三键(两个相邻的SP碳原子)的一价基团。炔基不仅包括直链形式,还包括支链形式。炔基优选为C_2-C_{10}炔基,更优选为C_2-C_6炔基。其具体实例包括乙炔基、1-丙炔基、炔丙基、3-丁炔基、戊炔基、己炔基、3-苯基-2-丙炔基、3-(2′-氟苯基)-2-丙炔基、2-羟基-2-丙炔基、3-(3-氟苯基)-2-丙炔基和3-甲基-(5-苯基)-4-戊炔基。

[0447] 如本文使用的,术语“环烷基”意指饱和或部分饱和的环状一价脂族烃基团并且包括单环、双环和螺环。环烷基优选为C_3-C_8环烷基。其具体实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、双环[2.2.1]庚基和螺[3.3]庚基。

[0448] 如本文使用的,术语“芳基”意指一价芳族烃环,并且优选地是C_6-C_{10}芳基。芳基的具体实例包括苯基和萘基(例如,1-萘基和2-萘基)。

[0449] 如本文使用的,术语“杂环基”意指含有碳原子以及1至5个杂原子的非芳族环状一价基团。杂环基在环中可以具有双键和/或三键。环中的碳原子可以通过氧化形成羰基,并且该环可以是单环或稠环。构成环的原子数优选为4至10个(4元至10元杂环基),更优选为4至7个(4元至7元杂环基)。杂环基的具体实例包括氮杂环丁烷基、氧杂环丙烷基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、二氢呋喃基、四氢呋喃基、二氢吡喃基、四氢吡喃基、四氢吡啶基、四氢嘧啶基、吗啉基、硫代吗啉基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、1,2-噻嗪烷、噻二唑烷基、氮杂环丁烷基、噁唑烷酮、苯并二噁烷基、苯并噁唑基、二氧杂环戊烷基、二噁烷基、四氢吡咯并[1,2-c]咪唑、硫杂环丁烷基、3,6-二氮杂双环[3.1.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷基、磺内酰胺和2-氧杂螺[3.3]庚基。

[0450] 如本文使用的,术语“杂芳基”意指含有碳原子以及1至5个杂原子的芳族环状一价基团。该环可以是单环,或者是与其他环的稠合环,并且也可以是部分饱和的。形成环的原子数优选地为5至10个(5元至10元杂芳基),更优选地为5至7个(5元至7元杂芳基)。杂芳基的具体实例包括呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噁二唑基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、噌嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、苯并二氧杂环戊烯基、吲哚嗪基和咪唑并吡啶基。

[0451] 如本文使用的,术语“烷氧基”意指与上文定义的“烷基”键合的氧基基团,并且优选地为C_1-C_6烷氧基。烷氧基的具体实例包括甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基和3-甲基丁氧基。

[0452] 如本文使用的,术语“烯氧基”意指与上文定义的“烯基”键合的氧基基团,并且优选地为C_2-C_6烯氧基。烯氧基的具体实例包括乙烯氧基、烯丙氧基、1-丙烯氧基、2-丙烯氧基、1-丁烯氧基、2-丁烯氧基(其包括顺式和反式)、3-丁烯氧基、戊烯氧基和己烯氧基。

[0453] 如本文使用的,术语“环烷氧基”意指与上文定义的“环烷基”键合的氧基基团,并且优选地为C_3-C_8环烷氧基。环烷氧基的具体实例包括环丙氧基、环丁氧基和环戊基氧基。

[0454] 如本文使用的,术语“芳氧基”意指与上文定义的“芳基”键合的氧基基团,并且优选地为C_6-C_{10}芳氧基。芳氧基的具体实例包括苯氧基、1-萘氧基和2-萘氧基。

[0455] 如本文使用的,术语“氨基”在狭义上意指-NH_2,并且在广义上意指-NRR′。在本文中,R和R′各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基,或R和R′与其所附接至的氮原子一起形成环。氨基的优选实例包括-NH_2、单-C_1-C_6烷基氨基、二-C_1-C_6烷基氨基和4元至8元环氨基。

[0456] 如本文使用的,术语“单烷基氨基”意指上文定义的“氨基”基团,其中R为氢,并且R′为上文定义的“烷基”,并且优选地为单-C_1-C_6烷基氨基。单烷基氨基的具体实例包括甲基氨基、乙基氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基、仲丁基氨基和叔丁基氨基。

[0457] 如本文使用的,术语“二烷基氨基”意指上文定义的“氨基”基团,其中R和R′各自独立地为上文定义的“烷基”,并且优选地为二-C_1-C_6烷基氨基。二烷基氨基的具体实例包括二

甲基氨基和二乙基氨基。

[0458] 如本文使用的,术语“环氨基”意指上文定义的“氨基”基团,其中R和R′与其所键合的氮原子一起形成环,并且优选地为4元至8元环氨基。环氨基的具体实例包括1-氮杂环丁烷基、1-吡咯烷基、1-哌啶基、1-哌嗪基、4-吗啉基、3-噁唑烷基、1,1-二氧化硫代吗啉基-4-基和3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基。

[0459] 如本文使用的,“经保护的氨基”意指经任选的保护基团保护的氨基基团。经保护的氨基的具体实例包括经诸如Boc、Fmoc、Cbz、Troc、Alloc、Teoc或Alloc的保护基团保护的氨基。

[0460] 如本文使用的,术语“氨基羰基”意指与上文定义的“氨基”键合的羰基基团,并且优选地为-$CONH_2$、单-C_1-C_6烷基氨基羰基、二-C_1-C_6烷基氨基羰基、或4元至8元环氨基羰基。氨基羰基的具体实例包括-$CONH_2$、二甲基氨基羰基、1-氮杂环丁烷基羰基、1-吡咯烷基羰基、1-哌啶基羰基、1-哌嗪基羰基、4-吗啉基羰基、3-噁唑烷基羰基、1,1-二氧化硫代吗啉基-4-基羰基和3-氧杂-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基羰基。

[0461] 如本文使用的,术语“烯氧基羰基”意指与上文定义的“烯氧基”键合的羰基基团,并且优选地为C_2-C_6烯氧基羰基。烯氧基羰基的具体实例包括乙烯氧基羰基、烯丙氧基羰基、1-丙烯氧基羰基、2-丙烯氧基羰基、1-丁烯氧基羰基、2-丁烯氧基羰基(其包括顺式和反式)、3-丁烯氧基羰基、戊烯氧基羰基和己烯氧基羰基。

[0462] 如本文使用的,术语“烷基磺酰基”意指与上文定义的“烷基”键合的磺酰基基团,并且优选地为C_1-C_6烷基磺酰基。烷基磺酰基的具体实例包括甲基磺酰基。

[0463] 如本文使用的,术语“羟基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被羟基基团替换的基团,并且优选地为C_1-C_6羟基烷基。羟基烷基的具体实例包括羟基甲基、1-羟基乙基、2-羟基乙基、2-羟基-2-甲基丙基和5-羟基戊基。

[0464] 如本文使用的,术语“卤代烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被卤素替换的基团,并且优选地为C_1-C_6卤代烷基,更优选地为C_1-C_6氟烷基。卤代烷基的具体实例包括二氟甲基、三氟甲基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3-二氟丙基、4,4-二氟丁基和5,5-二氟戊基。

[0465] 如本文使用的,术语“氰基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被氰基替换的基团,并且优选地为C_1-C_6氰基烷基。氰基烷基的具体实例包括氰基甲基和2-氰基乙基。

[0466] 如本文使用的,术语“氨基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“氨基”替换的基团,并且优选地为C_1-C_6氨基烷基。氨基烷基的具体实例包括1-吡啶基甲基、2-(1-哌啶基)乙基、3-(1-哌啶基)丙基和4-氨基丁基。

[0467] 如本文使用的,术语“氰基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被氰基替换的基团,并且优选地为C_2-C_6氰基烷基。羧基烷基的具体实例包括羧基甲基。

[0468] 如本文使用的,术语“烯氧基羰基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“烯氧基羰基”替换的基团,并且优选地为C_2-C_6烯氧基羰基-C_1-C_6烷基,更优选地为C_2-C_6烯氧基羰基-C_1-C_2烷基。烯氧基羰基烷基的具体实例包括烯丙氧基羰基甲基和2-(烯丙氧基羰基)乙基。

[0469] 如本文使用的,术语“烷氧基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被

上文定义的“烷氧基”替换的基团,并且优选地为C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基,更优选地为C_1-C_6烷氧基-C_1-C_2烷基。烷氧基烷基的具体实例包括甲氧基甲基、乙氧基甲基、1-丙氧基甲基、2-丙氧基甲基、正丁氧基甲基、异丁氧基甲基、仲丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、戊氧基甲基、3-甲基丁氧基甲基、1-甲氧基乙基、2-甲氧基乙基和2-乙氧基乙基。

[0470] 如本文使用的,术语“环烷基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“环烷基”替换的基团,并且优选地为C_3-C_8环烷基-C_1-C_6烷基,更优选地为C_3-C_6环烷基-C_1-C_2烷基。环烷基烷基的具体实例包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基和环己基甲基。

[0471] 如本文使用的,术语“环烷氧基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“环烷氧基”替换的基团,并且优选地为C_3-C_8环烷氧基-C_1-C_6烷基,更优选地为C_3-C_6环烷氧基-C_1-C_2烷基。环烷氧基烷基的具体实例包括环丙氧基甲基和环丁氧基甲基。

[0472] 如本文使用的,术语“杂环基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“杂环基”替换的基团,并且优选地为4元至7元杂环基-C_1-C_6烷基,更优选地为4元至7元杂环基-C_1-C_2烷基。杂环基烷基的具体实例包括2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基和2-(氮杂环丁烷-3-基)乙基。

[0473] 如本文使用的,术语“烷基磺酰基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“烷基磺酰基”替换的基团,并且优选地为C_1-C_6烷基磺酰基-C_1-C_6烷基,更优选地为C_1-C_6烷基磺酰基-C_1-C_2烷基。烷基磺酰基烷基的具体实例包括甲基磺酰基甲基和2-(甲基磺酰基)乙基。

[0474] 如本文使用的,术语“氨基羰基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“氨基羰基”替换的基团,并且优选地为氨基羰基-C_1-C_6烷基,更优选地为氨基羰基-C_1-C_4烷基。氨基羰基烷基的具体实例包括甲基氨基羰基甲基、二甲基氨基羰基甲基、叔丁基氨基羰基甲基、1-氮杂环丁烷基羰基甲基、1-吡咯烷基羰基甲基、1-哌啶基羰基甲基、4-吗啉基羰基甲基、2-(甲基氨基羰基)乙基、2-(二甲基氨基羰基)乙基、2-(1-氮杂环丁烷基羰基)乙基、2-(1-吡咯烷基羰基)乙基、2-(4-吗啉基羰基)乙基、3-(二甲基氨基羰基)丙基和4-(二甲基氨基羰基)丁基。

[0475] 如本文使用的,术语“芳氧基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“芳氧基”替换的基团,并且优选地为C_6-C_{10}芳氧基-C_1-C_6烷基,更优选地为C_6-C_{10}芳氧基-C_1-C_2烷基。芳氧基烷基的具体实例包括苯氧基甲基和2-苯氧基乙基。

[0476] 如本文使用的,术语“芳烷基(芳基烷基)”意指其中上文定义的“烷基”的至少一个氢原子被上文定义的“芳基”替换的基团,并且优选地为C_7-C_{14}芳烷基,更优选地为C_7-C_{10}芳烷基。芳烷基的具体实例包括苄基、苯乙基和3-苯基丙基。

[0477] 如本文使用的,术语“芳烷氧基”意指与上文定义的“芳烷基”键合的氧基基团,并且优选地为C_7-C_{14}芳烷氧基,更优选地为C_7-C_{10}芳烷氧基。芳烷氧基的具体实例包括苄氧基、苯乙氧基和3-苯基丙氧基。

[0478] 如本文使用的,术语“芳烷氧基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“芳烷氧基”替换的基团,并且优选地为C_7-C_{14}芳烷氧基-C_1-C_6烷基,更优选地为C_7-C_{14}芳烷氧基-C_1-C_2烷基。芳烷氧基烷基的具体实例包括苄氧基甲基和1-(苄氧基)乙

基。

[0479] 如本文使用的,术语“杂芳基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的至少一个氢原子被上文定义的“杂芳基”替换的基团,并且优选地为5元至10元杂芳基-C_1-C_6烷基,更优选地为5元至10元杂芳基-C_1-C_2烷基。杂芳基烷基的具体实例包括3-噻吩基甲基、4-噻唑基甲基、2-吡啶基甲基、3-吡啶基甲基、4-吡啶基甲基、2-(2-吡啶基)乙基、2-(3-吡啶基)乙基、2-(4-吡啶基)乙基、2-(6-喹啉基)乙基、2-(7-喹啉基)乙基、2-(6-吲哚基)乙基、2-(5-吲哚基)乙基和2-(5-苯并呋喃基)乙基。

[0480] 如本文使用的,术语“杂芳基烷氧基”意指与上文定义的“杂芳基烷基”键合的氧基基团,并且优选地为5元至10元杂芳基-C_1-C_6烷氧基,更优选地为5元至10元杂芳基-C_1-C_2烷氧基。杂芳基烷氧基的具体实例包括3-噻吩基甲氧基和3-吡啶基甲氧基。

[0481] 如本文使用的,术语“杂芳基烷氧基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“杂芳基烷氧基”替换的基团,并且优选地为5元至10元杂芳基-C_1-C_6烷氧基-C_1-C_6烷基,更优选地为5元至10元杂芳基-C_1-C_2烷氧基-C_1-C_2烷基。杂芳基烷氧基烷基的具体实例包括3-吡啶基甲氧基甲基。

[0482] 如本文使用的,术语“亚杂环烷基烷基”意指其中上文定义的“烷基”的一个或多个氢被上文定义的“亚杂环烷基”替换的基团,并且优选地为4元至7元亚杂环烷基-C_1-C_6烷基,更优选地为4元至7元亚杂环烷基-C_1-C_2烷基。杂芳基烷氧基烷基的具体实例包括四氢-4H-吡喃-4-亚基甲基和氮杂环丁烷-3-亚基甲基。

[0483] 如本文使用的,术语“烷氧基烯基”意指其中上文定义的“烯基”的一个或多个氢被上文定义的“烷氧基”替换的基团,并且优选地为C_1-C_6烷氧基C_2-C_6烯基。烷氧基烯基的具体实例包括(E)-4-甲氧基丁-2-烯-1-基。

[0484] 如本文使用的,术语“氨基羰基烯基”意指其中上文定义的“烯基”的一个或多个氢被上文定义的“氨基羰基”替换的基团,并且优选地为氨基羰基-C_2-C_6烯基。氨基羰基烯基的具体实例包括(E)-3-(二甲基氨基羰基)-丙-2-烯-1-基。

[0485] 如本文使用的,术语“卤代烷氧基”意指其中上文定义的“烷氧基”的一个或多个氢被卤素替换的基团,并且优选地为C_1-C_6卤代烷氧基。卤代烷氧基的具体实例包括二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2-二氟乙氧基和2,2,2-三氟乙氧基。

[0486] 如本文使用的,术语“亚烷基”意指从上述“烷基”通过进一步去除一个任意氢原子而衍生的二价基团,并且优选地为C_4-C_8亚烷基。亚烷基的具体实例包括-CH2-、-$(CH2)_2$-、-$(CH2)_3$-、-$CH(CH_3)CH2$-、-$C(CH_3)_2$-、-$(CH2)_4$-、-$CH(CH_3)CH2CH2$-、-$C(CH_3)_2CH2$-、-$CH2CH(CH_3)CH2$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH_2CH(CH_3)$-、-$(CH_2)_5$-、-$(CH_2)_6$-、-$(CH_2)_7$-和-$(CH_2)_8$-。

[0487] 如本文使用的,术语“脂环族环”意指非芳族烃环。脂环族环可以在环中具有不饱和键,并且可以是具有两个或更多个环的多环。构成环的碳原子可通过氧化形成羰基。脂环族环优选地为3元至8元脂环族环。其具体实例包括环丙烷环、环丁烷环、环戊烷环、环己烷环、环庚烷环、环辛烷环和双环[2.2.1]庚烷环。

[0488] 如本文使用的,术语“饱和杂环”意指除碳原子外还含有1至5个杂原子、环中不含双键和/或三键的非芳族杂环。饱和杂环可为单环,或者可与另一个环(例如,芳族环诸如苯环)形成稠环。饱和杂环优选地为4元至7元饱和杂环。具体实例包括氮杂环丁烷环、氧杂环丁烷环、四氢呋喃环、四氢吡喃环、吗啉环、硫代吗啉环、吡咯烷环、4-氧代吡咯烷环、哌啶

环、4-氧代哌啶环、哌嗪环、吡唑烷环、咪唑烷环、噁唑烷环、异噁唑烷环、噻唑烷环、异噻唑烷环、噻二唑烷环、噁唑烷酮环、二氧戊环、二噁烷环、硫杂环丁烷环、八氢吲哚环和二氢吲哚环。

[0489] 如本文使用的,术语“任选地取代”意指基团可被任意取代基取代。

[0490] 如本文使用的,术语“任选地取代”意指基团可由任意保护基团保护。

[0491] 如本文使用的术语“一个/种或多个/种”意指1或2或更多的数目。当术语“一个/种或多个/种”在与基团的取代基相关的上下文中使用时,所述术语意指从1到所述基团可接受的取代基的最大数目的数字。术语“一个/种或多个/种”的具体实例包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10和/或更大的数目。

[0492] 如本文使用的,术语“肽化合物(或“肽”)”意指其中两个或更多个氨基酸通过酰胺键连接的化合物。在主链的部分中具有酯键的肽化合物,诸如缩酚肽,也被包括在本文术语肽化合物(或肽)中。肽化合物中的氨基酸残基的数目未被特别限制,但优选地为5至30个残基,更优选地为8至15个残基,并且进一步优选地为9至13个残基。本发明中合成的肽化合物优选地在一个肽中含有至少三个N-取代氨基酸,更优选地至少五个N-取代氨基酸。这些N取代氨基酸可以连续或不连续地存在于肽化合物中。根据本发明的肽化合物可以是直链的或环的,并且优选环肽化合物。肽化合物中所含的残基数优选为5至30个残基,更优选地8至15个残基,并且进一步优选地9至13个残基。肽化合物优选地在一个肽化合物中含有至少三个N取代的氨基酸,更优选地至少五个N取代的氨基酸。这些N取代氨基酸可以连续或不连续地存在于肽化合物中。根据本发明的肽化合物可以是直链的或环的,并且优选环肽化合物。

[0493] 如本文使用的,“直链肽化合物”意指其中氨基酸通过酰胺键线性连接的肽化合物。在主链的部分中具有酯键且其中氨基酸线性连接的肽化合物,诸如缩酚肽,也被包括在本文的直链肽化合物中。直链肽化合物具有可以在N末端氨基酸残基处用保护基团保护的氨基基团和可以在C末端氨基酸残基处用保护基团保护的羧基基团。

[0494] 如本文使用的,术语“环肽化合物”是指具有由4个或更多个氨基酸残基组成的环状结构的肽化合物。环肽化合物的环状结构可以含有除酰胺键以外的键,例如酯键、醚键、硫醚键或碳-碳键。除了环状结构之外,环肽化合物还可以具有不包含在环状结构中的氨基酸或链肽结构。它还可以具有除氨基酸和链肽结构之外的结构。在这些中,诸如酰胺键、硫醚键或碳-碳键的共价键是优选的,并且酰胺键是特别优选的。环肽化合物的羧基基团和氨基基团的位置可以在主链或侧链上。

[0495] 术语肽化合物的“环化”意指形成含有4个或更多个氨基酸残基的环状部分。环肽化合物的环状部分中所包含的氨基酸的数目在本文中没有特别限制,但其实例包括4至20个残基、5至18个残基、6至17个残基、7至1 6个残基、9至15个残基、10至15个残基和11至14个残基。直链肽化合物向环肽化合物的转化可以通过Comprehensive Organic Transformations,A Guide to Fnnctional Group Preparations,第3版(由R.C.Larock)或March′sAdvanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure,第7版(由M.B.Smith,J.March)中描述的方法等或通过在分子中进行成键反应来进行。还可以在成键反应之后进行官能团转化反应。成键反应的实例包括由羧酸和胺形成的C(0)-N键;经由氧原子的C-O-C键、C(0)-O键和C(S)-O键;经由硫原子的C(0)-S键、C(S)-S键、C-S-S-C键、C-S-C键、C-S(0)-C键和C-S(02)-C;以及经由氮原子的C-N-C键、C=N-C键、N-C(0)-N键、N-C

(S)N键和C(S)-N键。其另外的实例包括由过渡金属催化的C-C键形成反应,诸如Suzuki反应、Heck反应和Sonogashira反应。在成键反应之后进一步进行的官能团转化反应的实例包括氧化反应或还原反应。其具体实例包括其中硫原子被氧化并转换为亚砜基团或砜基团的反应。其其它实例包括其中在碳-碳键中,三键或双键被还原并转换为双键或单键的还原反应。两个氨基酸可以在氨基酸的主链处通过肽键进行键合以形成闭环结构,或者两个氨基酸之间可以经由例如侧链之间或侧链与该两个氨基酸的主链之间的键形成共价键。

[0496] 如本文使用的,术语"氨基酸"包括天然氨基酸和非天然氨基酸。如本文使用的,术语"氨基酸"可意指氨基酸残基。如本文使用的,术语"天然氨基酸"是指Gly、Ala、Ser、Thr、Val、Leu、Ile、Phe、Tyr、Trp、His、Glu、Asp、Gln、Asn、Cys、Met、Lys、Arg和Pro。非天然氨基酸的实例包括但不特别限于β-氨基酸、D型氨基酸、N-取代氨基酸(排除Pro)、α,α二取代的氨基酸、具有与天然氨基酸的侧链不同的侧链的氨基酸和羟基羧酸。如本文使用的氨基酸接受任意构象。氨基酸的侧链的选择没有特别受限,并且除了氢原子外,侧链还可以自由地选自例如烷基基团、烯基基团、炔基基团、芳基基团、杂芳基基团、芳烷基基团、杂芳烷基基团、环烷基基团、螺键合的环烷基基团。侧链中的每一个可具有取代基。取代基也没有受限,并且例如可以是独立地自由地选自包括卤素原子、O原子、S原子、N原子、B原子、Si原子或P原子的任何取代基的一者或两者或更多者。也就是说,侧链的实例包括烷基基团、烷氧基基团、烷氧基烷基基团、烯基基团、炔基基团、芳基基团、杂芳基基团、芳烷基基团和可被取代的环烷基基团、或氧代、氨基羰基和卤素原子。

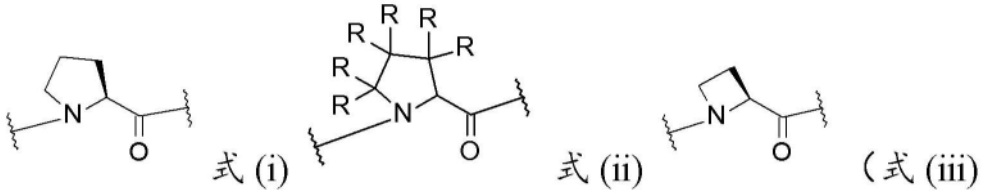
[0497] 如本文使用的,有时将构成肽化合物的"氨基酸残基"简称为"氨基酸"。

[0498] 如本文使用的,术语"N末端氨基酸残基"意指位于肽的N末端处的氨基酸残基。如本文使用的,术语"C末端氨基酸残基"意指位于肽的C末端处的氨基酸残基。

[0499] 如本文使用的,"非天然氨基酸残基"意指具有与天然氨基酸残基不同的结构的氨基酸残基。非天然氨基酸的实例包括β-氨基酸残基、D型氨基酸残基、N-取代氨基酸残基(排除Pro)、α,α二取代的氨基酸残基、具有与天然氨基酸的侧链不同的侧链的氨基酸残基。如本文使用的,"N-取代非天然氨基酸残基"意指其中非天然氨基酸残基的主链的氨基基团的氮上的氢被另一个原子或官能团取代的氨基酸残基。其中天然氨基酸的主链中的氨基基团的氮上的氢被另一个原子或官能团(排除Pro)取代的氨基酸残基,以及与天然氨基酸的结构在侧链上不同并且其中主链的氨基基团的氮上的氢被另一个原子或官能团取代的氨基酸残基属于N-取代非天然氨基酸残基。N-取代非天然氨基酸残基的实例包括N-甲基甘氨酸(MeGly)残基、N-甲基丙氨酸(MeAla)残基和N-甲基高苯丙氨酸(MeHph)残基。

[0500] 如本文使用的,术语"环氨基酸残基"意指具有环状结构的氨基酸残基,其中氨基酸残基的氨基基团的氮原子和侧链的任意原子一起形成环。环氨基酸残基的实例包括Pro残基(式(i))、脯氨酸衍生物残基(式(ii))和Aze(2)残基(式(iii)):

[0501] [式24]

[0502] 

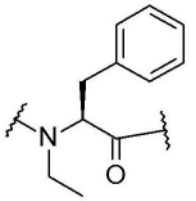
式(i) 式(ii) (式(iii)

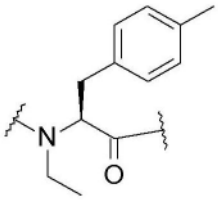
[0503] 在式(ii)中,R各自独立地表示任意取代基,并且可以是例如烷基、羟基、烷氧基、

氨基、烷基氨基等。

[0504] 如本文使用的,“N-取代苯丙氨酸残基”意指其中苯丙氨酸残基的氨基基团的氮上的氢被另一个原子或官能团取代的苯丙氨酸残基。如本文使用的,“N.取代苯丙氨酸衍生物残基”意指这样的氨基酸残基,其中苯丙氨酸残基的氨基基团的氮上的氢被另一个原子或官能团取代,并且苯丙氨酸残基的苯基基团上的氢被另一个原子或取代基取代。此类取代基的实例包括烷基、卤素、被卤素取代的烷基、羟基、烷氧基、氨基和烷基氨基。N-取代苯丙氨酸残基的实例包括N-烷基苯丙氨酸残基,其中N-取代苯丙氨酸残基的氨基基团的氮上的取代基是烷基。N-烷基苯丙氨酸残基的实例包括EtPhe残基(式(v))。N-取代苯丙氨酸衍生物残基的实例包括这样的N-烷基苯丙氨酸衍生物残基,其中N-取代苯丙氨酸衍生物残基的氨基基团的氮上的取代基是烷基。N-烷基苯丙氨酸衍生物残基的实例包括EtPhe衍生物残基,并且EtPhe衍生物残基的实例包括EtPhe(4-Me)残基(式(vi))。

[0505] [式25]

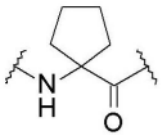
[0506] 

(式(v)) 

(式(vi))

[0507] 如本文使用的,术语“α,α-二取代的氨基酸残基”意指其中α-碳上的两个氢均被除氢之外的其他原子和/或官能团取代的氨基酸残基。α,α二取代的氨基酸残基的实例包括α,α-二烷基氨基酸残基(诸如α,α-二甲基氨基酸残基)和其中在位置α处存在的两个基团连接以形成脂环的cLeu残基(式(vii))。

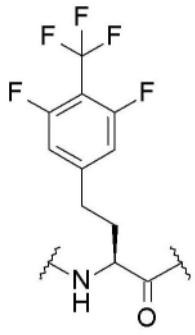
[0508] [式26]

[0509] 

(式(vii))。

[0510] 如本文使用的,术语“高苯丙氨酸残基”意指其中氨基酸是高苯丙氨酸的氨基酸残基,并且术语“高苯丙氨酸衍生物残基”意指其中高苯丙氨酸残基的苯基基团上的氢被另一个原子或取代基取代的氨基酸残基。此类取代基的实例包括烷基、卤素、被卤素取代的烷基、羟基、烷氧基、氨基和烷基氨基。高苯丙氨酸衍生物残基的实例包括Hph(3,5-diF-4-CF_3)残基(式(viii))。

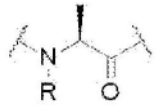
[0511] [式27]

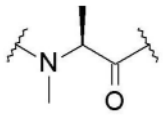
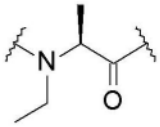
[0512] 

（式 (viii)）

[0513] 如本文使用的,“N-取代Ala残基”意指其中丙氨酸残基的氨基基团的氮上的氢被另一个原子或官能团取代的丙氨酸残基。N-取代Ala残基的实例包括N-烷基Ala残基(式(ix)),其中N-取代丙氨酸残基的氨基基团的氮上的取代基是烷基。N-烷基Ala残基的实例优选地包括C_1-C_{10}烷基Ala残基,更优选地为C_1-C_6烷基Ala残基,诸如MeAla残基(式(x))或EtAla残基(式(xi))。

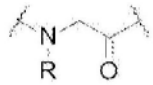
[0514] [式28]

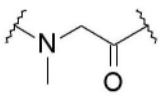
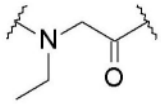
[0515] 

R＝烷基 （式 (ix)）  （式 (x)）  （式 (xi)）

[0516] 如本文使用的,“N-取代Gly残基”意指其中甘氨酸残基的氨基基团的氮上的氢被另一个原子或官能团取代的甘氨酸残基。N-取代Gly残基的实例包括N-烷基Gly残基(式(xii)),其中N-取代甘氨酸残基的氨基基团的氮上的取代基是烷基。N-烷基Gly残基的实例优选地包括C_1-C_{10}烷基Gly残基,更优选地C_1-C_6烷基Gly残基,诸如MeGly残基(式(xiii))或EtGly残基(式(xiv))。

[0517] [式29]

[0518] 

R＝烷基 （式 (xii)）  （式 (xiii)）  （式 (xiv)）

[0519] 如本文使用的,“氨基酸的侧链”,在α-氨基酸的情况下,意指与键合有氨基基团和羧基基团的碳(α-碳)键合的原子团。例如,Ala的甲基基团是氨基酸的侧链。在β-氨基酸的情况下,附接至α-碳和/或β-碳的原子团可以是该氨基酸的侧链,并且在γ-氨基酸的情况下,附接至α-碳、β-碳和/或γ-碳的原子团可以是氨基酸的侧链。需注意,α氨基酸、β-氨基酸和γ-氨基酸中的α-碳是指氨基酸的主链中与羧基基团相邻的第一个(位置α)的碳。另外,与α-碳(从羧基基团起第二个(在位置β处))相邻的碳被称为β-碳,并且与β-碳(从羧基基团起第三个(在位置γ处))相邻的碳被称为γ-碳。

[0520] 如本文使用的,术语“氨基酸的主链”意指在α-氨基酸的情况下由氨基基团、α-碳和羧基基团形成的支链部分;在β-氨基酸的情况下由氨基基团、β-碳、α-碳和羧基基团形成的支链部分;以及在γ-氨基酸的情况下由氨基基团、γ-碳、β-碳、α-碳和羧基基团形成的支链部分。

[0521] 氨基酸的主链中的氨基基团可以是未取代的(-NH_2)或取代的(即,-NHR)。R表示任选地具有取代基的烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基或环烷基,或者与N原子键合的碳链和位置α处的碳原子可以形成如脯氨酸中那样的环。主链上的氨基基团被取代的此类氨基酸在本文中有时被称为"N-取代氨基酸"或"N-取代氨基酸残基"。如本文使用的,"N-取代氨基酸"或"N-取代氨基酸残基"的实例优选地包括但不限于N-烷基氨基酸、N-C_1-C_6烷基氨基酸、N-C_1-C_4烷基氨基酸、N-甲基氨基酸、N-乙基氨基酸、N-C_7-C_{14}芳烷基氨基酸、N-苄基氨基酸、N-苯乙基氨基酸、脯氨酸和Aze(2)。

[0522] 如本文使用的,术语"氨基酸的数目(氨基酸数目)"或"氨基酸残基的数目(氨基酸残基数目)"是指构成肽化合物的氨基酸残基(氨基酸单元)的数目,并且意指在酰胺键、酯键和连接氨基酸的环化部分的键断裂时生成的氨基酸单元的数目。

[0523] 如本文使用的,构成肽化合物的"氨基酸"包括对应于各氨基酸的所有同位素。"氨基酸"的同位素是其中至少一个原子被具有相同的原子序数(质子数)和不同的质量数(质子和中子的总数)的原子以不同于天然丰度比的丰度比替换的形式。形成肽化合物的"氨基酸"中所包含的同位素的实例包括氢原子、碳原子、氮原子、氧原子、磷原子、硫原子、氟原子、氯原子等,并且它们分别包括^{2}H、^{3}H;^{13}C、^{14}C;^{15}N;^{17}O、^{18}O;^{31}P、^{32}P;^{35}S;^{18}F;^{36}Cl等。对于如本文所用的化合物,所有含有呈任何比例的放射性或非放射性同位素元素的化合物均涵盖在本发明的范围内。

[0524] 本文中含有卤素原子的取代基的实例包括具有卤素作为取代基的烷基基团、环烷基基团、烯基基团、炔基基团、芳基基团、杂芳基基团和芳烷基基团,并且更具体地包括氟烷基、二氟烷基和三氟烷基。

[0525] 含有O原子的取代基的实例包括羟基(-OH)、氧基(-OR)、羰基(-C(=O)-R)、羧基(-CO_2H)、氧羰基(-C(=O)-OR)、羰氧基(-O-C(=O)-R)、硫代羰基(-C(=O)-SR)、羰硫基(-S-C(=O)-R)、氨基羰基(-C(=O)-NHR)、羰基氨基(-NH-C(=O)-R)、氧羰基氨基(-NH-C(=O)-OR)、磺酰氨基(-NH-SO_2-R)、氨基磺酰基(-SO_2-NHR)、氨磺酰氨基(-NH-SO_2-NHR)、硫代羧基(-C(=O)-SH)和羧基羰基(-C(=O)-CO_2H)基团。

[0526] 氧基(-OR)的实例包括烷氧基、环烷氧基、烯氧基、炔氧基、芳氧基、杂芳氧基和芳烷氧基。烷氧基优选地为C_1-C_4烷氧基、C_1-C_2烷氧基,特别优选地为甲氧基或乙氧基。

[0527] 羰基(-C(=O)-R)的实例包括甲酰基(-C(=O)-H)、烷基羰基、环烷基羰基、烯基羰基、炔基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基和芳烷基羰基。

[0528] 氧基羰基(-C(=O)-OR)的实例包括烷氧基羰基、环烷氧基羰基、烯氧基羰基、炔氧基羰基、芳氧基羰基、杂芳氧基羰基和芳烷氧基羰基。

[0529] 羰氧基(-O-C(=O)-R)的实例包括烷基羰氧基、环烷基羰氧基、烯基羰氧基、炔基羰氧基、芳基羰氧基、杂芳基羰氧基和芳烷基羰氧基。

[0530] 硫代羰基(-C(=O)-SR)的实例包括烷基硫代羰基、环烷基硫代羰基、烯基硫代羰基、炔基硫代羰基、芳基硫代羰基、杂芳基硫代羰基和芳烷基硫代羰基。

[0531] 羰基硫基(-S-C(=O)-R)的实例包括烷基羰基硫基、环烷基羰基硫基、烯基羰基硫基、炔基羰基硫基、芳基羰基硫基、杂芳基羰基硫基和芳烷基羰基硫基。

[0532] 氨基羰基(-C(=O)-NHR)的实例包括烷基氨基羰基(例如C_1-C_6或C_1-C_4烷基氨基羰基,特别是乙基氨基羰基和甲基氨基羰基)、环烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、炔基氨基羰

基、芳基氨基羰基、杂芳基氨基羰基和芳烷基氨基羰基。其实例另外包括其中与.C=O-NHR中的N原子键合的H原子进一步被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基替换的基团。

[0533] 羰基氨基(-NH-C==O-R)的实例包括烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、烯基羰基氨基、炔基羰基氨基、芳基羰基氨基、杂芳基羰基氨基和芳烷基羰基氨基。其附加实例包括其中与-NH-C==O-R中的N原子键合的H原子进一步被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基取代的基团。

[0534] 氧基羰基氨基(-NH--C==O-OR)的实例包括烷氧基羰基氨基、环烷氧基羰基氨基、烯氧基羰基氨基、炔氧基羰基氨基、芳氧基羰基氨基、杂芳氧基羰基氨基和芳烷氧基羰基氨基。其附加实例包括其中与-NH--C==O-OR中的N原子键合的H原子进一步被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基取代的基团。

[0535] 磺酰基氨基(-NH--SO_2-R)的实例包括烷基磺酰基氨基、环烷基磺酰基氨基、烯基磺酰基氨基、炔基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、杂芳基磺酰基氨基和芳烷基磺酰基氨基。其附加实例包括其中与-NH--SO_2-R中的N原子键合的H原子进一步被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基取代的基团。

[0536] 氨基磺酰基(-SO_2-NHR)的实例包括烷基氨基磺酰基、环烷基氨基磺酰基、烯基氨基磺酰基、炔基氨基磺酰基、芳基氨基磺酰基、杂芳基氨基磺酰基和芳烷基氨基磺酰基。其附加实例包括其中与-SO_2-NHR中的N原子键合的H原子进一步被烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基或芳烷基取代的基团。

[0537] 氨磺酰基氨基(-NH-SO_2-NHR)的实例包括烷基氨磺酰基氨基、环烷基氨磺酰基氨基、烯基氨磺酰基氨基、炔基氨磺酰基氨基、芳基氨磺酰基氨基、杂芳基氨磺酰基氨基和芳烷基氨磺酰基氨基。与-NH-SO_2-NHR中的N原子键合的两个H原子可以被各自独立地选自由烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基组成的组的取代基取代,并且这两个取代基可以形成环。

[0538] 含有S原子的取代基的实例包括诸如硫醇基(-SH)、硫基(-S-R)、亚磺酰基(-S=O-R)、磺酰基(-SO_2-R)和磺基(-SO_3H)的基团。

[0539] 可以选择的硫基(-S-R)的实例包括烷硫基、环烷硫基、烯硫基、炔硫基、芳硫基、杂芳硫基和芳烷硫基等。

[0540] 磺酰基(-SO_2-R)的实例包括烷基磺酰基、环烷基磺酰基、烯基磺酰基、炔基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基和芳烷基磺酰基。

[0541] 含有N原子的取代基的实例包括诸如叠氮化物(-N_3;也称为“叠氮基团”)、氰基(-CN)、伯氨基(-NH_2)、仲氨基(-NH-R;也称为单取代氨基)、叔氨基(-NR(R′);也称为二取代氨基)、脒基(-C(=NH)-NH_2)、取代脒基(-C(=NR)-NR′R")、胍基(-NH-C(=NH)-NH_2)、取代胍基(-NR-C(=NR′″)-NR′R″)、氨基羰基氨基(-NR-CO-NR′R″)、吡啶基、哌啶基、吗啉代和氮杂环丁烷基。

[0542] 仲氨基(-NH-R:单取代氨基)的实例包括烷基氨基、环烷基氨基、烯基氨基、炔基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基和芳烷基氨基。

[0543] 叔氨基(-NR(R′):二取代氨基)的实例包括具有任意两个各自独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基的取代基的氨基基团,例如,烷基(芳烷基)氨基。这

些任意两个取代基可以形成环。其具体实例包括二烷基氨基,特别是C_1-C_6二烷基氨基、C_1-C_4二烷基氨基、二甲基氨基和二乙基氨基。如本文使用的,术语“C_p-C_q二烷基氨基基团”是指其中氨基基团被两个C_p-C_q烷基基团取代的基团。C_p-C_q烷基基团可以相同或不同。

[0544] 取代的脒基(-C(==NR)-NR′R″)的实例包括其中N原子上的三个取代基R、R′和R″各自独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基的基团,例如烷基(芳烷基)(芳基)脒基。

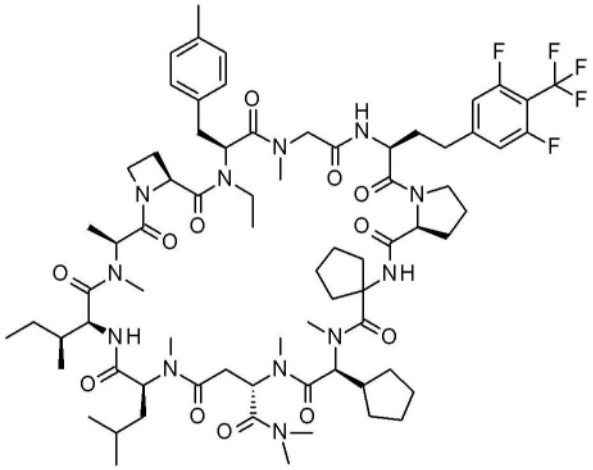
[0545] 取代的胍基(-NR-C(=NR′″)-NR′R″)的实例包括其中R、R′、R”和R′″各自独立地选自烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基的基团,以及其中这些取代基形成环的基团。

[0546] 氨基羰基氨基(-NR-CO-NR′R″)的实例包括其中R、R′和R″各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基和芳烷基的基团,以及其中这些取代基形成环的基团。

[0547] 根据本发明的化合物可以是其盐,优选地是其化学或药用盐。根据本发明的化合物或其盐可以是其溶剂化物,优选地是其化学或药用溶剂化物。根据本发明的化合物的盐的实例包括:盐酸盐;氢溴酸盐;氢碘酸盐;磷酸盐;膦酸盐;硫酸盐;磺酸盐,诸如甲磺酸盐和对甲苯磺酸盐;羧酸盐,诸如乙酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐和水杨酸盐;碱金属盐,诸如钠盐和钾盐;碱土金属盐,诸如镁盐和钙盐;和铵盐类,诸如铵盐、烷基铵盐、二烷基铵盐、三烷基铵盐和四烷基铵盐。这些盐例如通过使化合物与可用于生产药品的酸或碱接触来生产。在本发明中,化合物的溶剂化物是指该化合物与溶剂形成的分子团,并且只要是由被允许与药物的施用同时服用的溶剂形成的溶剂化物就没有特别限制。当溶剂为水时,则溶剂化物被称为水合物。根据本发明的化合物的溶剂化物的实例优选地为水合物,并且水合物的具体实例包括一水合物至十水合物,优选地为一水合物至五水合物,更优选地为一水合物至三水合物。根据本发明的化合物的溶剂化物不仅包括具有单一溶剂(诸如水、醇(例如甲醇、乙醇、1-丙醇或2-丙醇)或二甲基甲酰胺)的溶剂化物,而且还包括具有多种溶剂的溶剂化物。

[0548] 当获得呈游离形式的根据本发明的化合物时,可以常规地将该化合物转化为其水合物或其溶剂化物的状态。当获得呈游离形式的根据本发明的化合物时,可以常规地将该化合物转化为可由该化合物形成的盐、其水合物或其溶剂化物的状态。其实例包括由式(2)表示的化合物或其盐的水合物和乙醇合物。其具体实例包括但不限于由式(2)表示的化合物的半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物、六水合物、七水合物、八水合物、九水合物、十水合物或单乙醇合物;由式(2)表示的化合物的钠盐的半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、四水合物、五水合物、六水合物、七水合物、八水合物、九水合物、十水合物或单乙醇合物;或者由式(2)表示的化合物的盐酸盐的水合物或乙醇合物。水合物或溶剂化物可以以结晶形式或非结晶形式生产。在结晶形式的情况下,水合物或溶剂化物可以具有结晶多晶型物。关于用于生产水合物或溶剂化物的方法,可以通过常规方法获得水合物或溶剂化物,例如通过向由式(2)表示的化合物或本文所述的肽化合物中添加溶剂(诸如乙醇和/或水),之后搅拌、冷却、浓缩和/或干燥。

[0549] [式30]

[0550] 

(2)

[0551] 当根据本发明的化合物作为该化合物的盐、水合物或溶剂化物获得时，该化合物可以常规地转化为其游离形式。

[0552] 如本文使用的术语“和/或”的含义包括其中“和”和“或”适当组合的任何组合。具体地，例如，术语“A、B和/或C”包括以下七种变体：

[0553] (i)A，(ii)B，(iii)C，(iv)A和B，(v)A和C，(vi)B和C，以及(vii)A、B和C。

[0554] 如本文使用的，术语“环肽化合物的差向异构体”意指其中与构成环肽化合物的氨基酸残基的α-碳附接的侧链的构型发生空间反转的化合物(差向异构体)。“环肽化合物的差向异构体”包括其中当将直链肽化合物环化以产生环肽化合物时，直链肽化合物的C末端氨基酸残基的α-碳发生空间反转的环肽化合物。通过本发明的方法生产的包含环肽化合物的总产物中的环肽化合物的差向异构体可以例如通过HPLC分析通过210nm或220nm处的UVarea值来确定。

[0555] 如本文使用的，术语“差向异构化”是指使分子中存在的多个不对称碳中的至少一个不对称碳上的空间构型反转。

[0556] 如本文使用的，术语“低聚物”意指其中作为环肽化合物的起始材料的两种或更多种肽化合物结合在一起的化合物。特别地，通过键合两种肽化合物而形成的化合物称为“二聚体”，并且通过键合三种肽化合物而形成的化合物称为“三聚体”。二聚体可以是其中肽化合物彼此线性结合的化合物，或者是其中肽化合物线性结合并且然后进一步环化的环状二聚体肽化合物(也称为“环状二聚体”)。三聚体可以是其中肽化合物彼此线性结合的化合物，或者是其中肽化合物线性结合并且然后进一步环化的环状三聚体肽化合物(也称为“环状三聚体”)。低聚物可以是其中肽化合物彼此线性结合的化合物，或者是其中肽化合物线性结合并且然后进一步环化的环状低聚物肽化合物。通过本发明的方法生产的包含环肽化合物的总产物中的低聚物(优选地二聚体、三聚体，更优选地环状二聚体、环状三聚体)可以例如通过HPLC分析通过在210nm或220nm处的UVarea值来确定。

[0557] 用于生产环肽化合物的方法

[0558] 在一个方面中，本发明涉及一种用于生产环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的方法，该方法包括将肽化合物的N末端氨基酸残基与该肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤，其中该N末端氨基酸残基和该C末端氨基酸残基中的至少一者为环氨基酸残基，并且该溶剂包含选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

在下文中,也将此方面称为“方面1”。

[0559] 在方面1中,优选的是所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,或者所述肽化合物的所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0560] 在方面1中,优选的是所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为非天然氨基酸残基,或者所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为非天然氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0561] 在方面1中,优选的是所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基、高苯丙氨酸衍生物残基或N-取代Ala残基,或者所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基、N-取代苯丙氨酸衍生物残基或α,α二取代的氨基酸残基并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0562] 在方面1中,更优选的是所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0563] 在方面1中,更优选的是所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为α,α二取代的氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基。

[0564] 在方面1中,更优选的是所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸衍生物残基。

[0565] 在方面1中,更优选地,所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代Ala残基。

[0566] 在一个方面中,本发明涉及一种用于生产环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括将肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基为选自以下a)至e)中的一者:

[0567] a)所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0568] b)所述N末端氨基酸残基为α,α-二取代的氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0569] c)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基或高苯丙氨酸衍生物残基;

[0570] d)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代Ala残基;并且

[0571] e)所述N末端氨基酸残基为N-取代Gly残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基。在下文中,也将此方面称为“方面2”。

[0572] 在一个方面中,所述环氨基酸残基为选自Pro残基、脯氨酸衍生物残基和Aze(2)残基的一者,优选地是选自Pro残基和Aze(2)残基的一者,更优选地是Pro残基或Aze(2)残基。

[0573] 在一个方面中,所述N-取代苯丙氨酸衍生物残基为N-烷基苯丙氨酸衍生物残基,优选地EtPhe衍生物残基,更优选地EtPhe(4-Me)残基。

[0574] 在一个方面中,所述高苯丙氨酸衍生物残基为Hph(3,5-diF-4-CF_3)残基。

[0575] 在一个方面中,所述α,α-二取代的氨基酸残基为cLeu残基。

[0576] 在一个方面中,所述N-取代Ala残基为N-烷基Ala残基,优选地MeAla残基。

[0577] 在一个方面中,所述N-取代Gly残基为N-烷基Gly残基,优选地MeGly残基。

[0578] 在方面2中,所述肽化合物中优选地包含的所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基选是自以下a′)至e′)中的一者:

[0579] a′)所述N末端氨基酸残基为EtPhe(4-Me)残基,并且所述C末端氨基酸残基为Aze(2)残基;

[0580] b′)所述N末端氨基酸残基为cLeu残基,并且所述C末端氨基酸残基为Pro残基;

[0581] c′)所述N末端氨基酸残基为Pro残基,并且所述C末端氨基酸残基为Hph(3,5-diF-4-CF_3)残基;

[0582] d′)所述N末端氨基酸残基为MeGly残基,并且所述C末端氨基酸残基为EtPhe(4-Mel)残基;并且

[0583] e′)所述N末端氨基酸残基为Aze(2)残基,并且所述C末端氨基酸残基为MeAla残基。

[0584] 在方面2中,所述溶剂优选地包含选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。

[0585] 在一个方面中,所述溶剂是选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者,优选地是选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者,并且更优选地是乙腈或碳酸二甲酯。

[0586] 在一个方面中,本发明的所述肽化合物可以是直链肽化合物。在另一个方面中,本发明的所述肽化合物可以是环肽化合物。在一个方面中,所述直链或环肽化合物可包含环状结构作为其部分结构。所述环状结构的具体实例包括其中一个氨基酸残基的侧链与另一个氨基酸残基的侧链连接的那些环状结构、其中一个氨基酸残基的N取代基与另一个氨基酸残基的侧链连接的那些环状结构、以及其中一个氨基酸残基的N取代基与另一个氨基酸残基的N取代基连接的那些环状结构。参与环状结构的连接的两个氨基酸残基可以是相邻的,或者其间可存在任意数目的氨基酸残基,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个氨基酸残基。由环状结构形成的环的大小的实例包括,但不旨在特别限于4元环、5元环、6元环、7元环、8元环、9元环、10元环、11元环、12元环、13元环、14元环、15元环、16元环、17元环、18元环、19元环、20元环、21元环、22元环、23元环、24元环、25元环、26元环、27元环、28元环、29元环、30元环、31元环、32元环、33元环、34元环和35元环。当肽化合物中存在环状结构时,环状结构的数目没有限制,但优选地存在一个、两个、三个、四个或五个环状结构。

[0587] 在一个方面中,肽化合物的N末端氨基酸残基与所述肽化合物的C末端氨基酸残基连接是将所述N末端氨基酸残基的氨基基团与所述C末端氨基酸残基的羧基基团连接。在一个方面中,所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基的氨基基团和所述C末端氨基酸残基的羧基基团通过酰胺键连接。

[0588] 当肽化合物的N末端氨基酸残基和C末端氨基酸残基通过酰胺键连接时,环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物可以通过缩合所述N末端氨基酸残基的氨基基团与所述C末端氨基酸残基的羧基基团来生产。酰胺键可以形成于所述N末端氨基酸残基的主链中的氨基基团与所述C末端氨基酸残基的主链中的羧基基团之间,可以形成于所述N末端氨基酸残基的主链中的氨基基团与所述C末端氨基酸残基的侧链中的羧基基团之间,可以形成于所述N末

端氨基酸残基的侧链中的氨基基团与所述C末端氨基酸残基的主链中的羧基基团之间,并且可以形成于所述N末端氨基酸残基的侧链中的氨基基团与所述C末端氨基酸残基的侧链中的羧基基团之间。在缩合时,可以使用缩合试剂使体系内的羧基基团活化,或者可以预先将羧基基团转换为活性酯。如本文使用的,术语"氨基基团和羧基基团的缩合"是指其中氨基基团和羧基基团通过酰胺键连接的缩合。

[0589] 在一个方面中,所述连接步骤可以通过在存在或不存在缩合试剂、存在或不存在碱的情况下、在-20℃与接近溶剂沸点之间,优选地在-20℃与100℃之间,优选地在-5℃与60℃之间的温度下在溶剂中搅拌反应混合物持续10分钟至48小时来执行。当在连接步骤中使用缩合试剂时,可以将缩合试剂或含有缩合试剂的溶液添加到含有肽化合物和碱的溶液中,或者可以将含有起始材料和任选的碱的溶液添加到含有缩合试剂的溶液中。当在连接步骤中不使用缩合试剂时,羧基基团可以预先转换为活性酯。

[0590] 当通过酰胺键连接氨基基团与羧基基团时的缩合试剂、碱及其使用量没有特别限制,只要它们可形成酰胺键即可,但是优选地是肽合成中常用的缩合试剂、碱及其使用量(参见,例如,Peptide Coupling Reagents,More than a Letter Soup(Chem.Rev.2011,111,6557-6602.))。

[0591] 缩合试剂的具体实例包括N,N′-二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N′-二异丙基碳二亚胺(DIC)、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(EDCI·HCl)、1-羟基-1H-苯并三唑(HOBt)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAt)、2-氰基-2-(羟基亚氨基)乙基乙酸酯(oxyma)、3,4-二氢-3-羟基-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪(HOOBt或HODhbt)、N-羟基-5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚胺(HONB)、2,3,4,5,6-五氟苯酚(HOPfp)、N-羟基琥珀酰亚胺(HOSu)、6-氯-1-羟基-1H-苯并三唑(Cl-HOBt)、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐(HBTU)、O-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU)、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)]六氟磷酸脲(COMU)、O-[(乙氧基羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N′,N′-四甲基脲六氟磷酸盐(HOTU)、O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲四氟硼酸盐(TBTU)、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲四氟硼酸盐(TATU)、[乙基氰基(羟基亚氨基)乙酸根合-O^2]三-1-吡咯烷基鏻六氟磷酸盐(PyOxim)、2-溴-1-乙基吡啶鎓四氟硼酸盐(BEP)、1H-苯并三唑-1-基氧基-三(吡咯烷)磷六氟磷酸盐(PyBOP)、1H-苯并三唑-1-基氧基-三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)、溴三(吡咯烷基)鏻六氟磷酸盐($PyBr_{\alpha}P$)、氯三(吡咯烷基)鏻六氟磷酸(PyCloP)、(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷鏻六氟磷酸盐(PyAOP)、溴三(二甲氨基)鏻六氟磷酸盐(Brop)、3-(二乙氧基磷酰氧基)-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮(DEPBT)、N,N,N′,N′-四甲基-O-(N-琥珀酰亚胺基)脲四氟硼酸盐(TSTU)、N,N,N′,N′-四甲基-O-(N-琥珀酰亚胺基)脲六氟磷酸盐(HSTU)、O-(3,4-二氢-4-氧代-1,2,3-苯并三嗪-3-基)-N,N,N′,N′-四甲基脲四氟硼酸盐(TDBTU)、四甲基硫脲S-(1-氧化物-2-吡啶基)-N,N,N′,N′-四氟硼酸盐(TOTT)、O-(2-氧代-1(2H)吡啶基)-N,N,N′,N′-四甲基脲四氟硼酸盐(TPTU)、N,N′-羰基二咪唑(CDI)、1,1′-羰基-二(1,2,4-三唑)(CDT)、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基氯化吗啉(DMT-MM)和丙基膦酸酐(T3P)。在这些中,从提高环化反应的转换和抑制副产物的角度,本发明的缩合试剂优选地为HATU、COMU、DMT-MM、PyOxim、PyBOP或PyClop,更优选地为HATU或COMU。另外,溶剂和缩合试剂的组合优选地为HATU和碳酸二甲酯或乙腈,或者COMU和碳酸二甲酯或乙腈,因

为其允许进一步抑制差向异构化和二聚体和三聚体副产物的形成。

[0592] 作为碱,适合地使用有机碱,并且特别地,含有叔胺的有机碱是优选的。碱的具体实例包括N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP)。在它们之中,从提高环化反应的转换率和抑制副产物的角度,N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)优选作为本发明的碱。另外,溶剂、缩合试剂和碱的组合优选地为HATU、碳酸二甲酯和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA);HATU、乙腈和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA);COMU、碳酸二甲酯和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA);或COMU、乙腈和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA),因为可以进一步抑制差向异构化以及二聚体和三聚体副产物的形成。

[0593] 在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物可以包含8至20个,优选地9至15个氨基酸残基,并且至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个或至少19个所述氨基酸残基可以是非天然氨基酸残基。在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物中所包含的非天然氨基酸的比例为相对于所述肽化合物中所包含的氨基酸的总数,例如30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多或80%或更多。

[0594] 所述环肽化合物中所包含的非天然氨基酸残基可以是N-取代非天然氨基酸残基或N未取代的非天然氨基酸残基。其中天然氨基酸的主链中的氨基基团被氢以外的原子或官能团取代的氨基酸残基,或者在侧链中具有与天然氨基酸不同的结构并且其中主链中的氨基基团被氢以外的原子或官能团取代的的氨基酸残基,属于N-取代非天然氨基酸残基。其中主链中的氨基基团未被取代但在侧链中具有与天然氨基酸不同的结构的氨基酸残基属于N未取代的非天然氨基酸残基。

[0595] 在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物可以包含至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个或至少19个N-取代氨基酸残基。在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物中所包含的N-取代氨基酸残基的比例为相对于所述肽化合物中所包含的氨基酸的总数,例如30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多或80%或更多。所述N-取代氨基酸残基可以是N-取代非天然氨基酸残基。

[0596] 在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物可以包含至少1个、至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个或至少19个N未取代的非天然氨基酸残基。在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物中所包含的N未取代的非天然氨基酸残基的比例为相对于所述肽化合物中所包含的氨基酸的总数,例如30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多或80%或更多。

[0597] 在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物可以包含至少1个、至少2个、

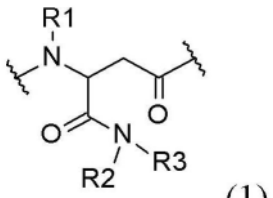
至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个、至少10个、至少11个、至少12个、至少13个、至少14个、至少15个、至少16个、至少17个、至少18个或至少19个α,α-二取代的氨基酸残基。在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物中所包含的α,α-二取代的氨基酸残基的比例为相对于所述肽化合物中所包含的氨基酸的总数,例如5%或更多、10%或更多、20%或更多、30%或更多、40%或更多、50%或更多、60%或更多、70%或更多或80%或更多。

[0598] 通过本发明的方法生产的环肽化合物优选地包含9至15个氨基酸残基,并且更优选地包含11个氨基酸残基。在所述环肽化合物中,一个或多个、两个或更多个、三个或更多个、四个或更多个、五个或更多个或六个或更多个所述氨基酸残基可以是N-取代氨基酸残基,并且一个或多个、或两个或更多个所述氨基酸残基可以是N未取代的非天然氨基酸残基。本发明的方法对于大规模生产含有大量此类非天然氨基酸残基的环肽化合物特别有用。

[0599] 在一个方面中,所述肽化合物中所包含的C末端氨基酸残基为在羧基基团的α-碳上具有侧链的氨基酸残基。

[0600] 在一个方面中,所述肽化合物在除所述肽化合物的所述N末端氨基酸残基和所述C末端氨基酸残基之外的氨基酸残基中的任意一个氨基酸残基处包含式(1)的氨基酸残基:

[0601] [式31]

[0602] 

(1)

[0603] 在所述式中,R^1为氢或C_1-C_6烷基;并且R^2和R^3各自独立地为氢或C_1-C_6烷基,或者R^2和R^3与它们所附接至的氮原子一起形成4至7元饱和杂环。

[0604] 在式(1)的氨基酸残基中,R^1优选地为C_1-C_6烷基,更优选地为甲基。

[0605] 在式(1)的氨基酸残基中,R^2和R^3各自独立地优选地为C_1-C_6烷基,更优选地为甲基。

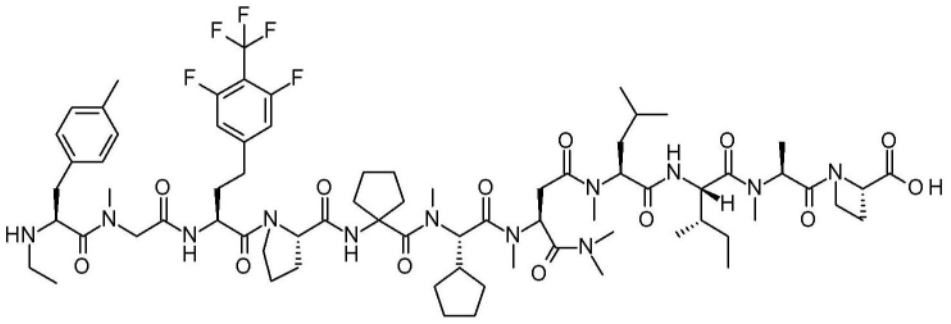
[0606] 在式(1)的氨基酸残基的另一个方面中,R^1为C_1-C_6烷基;并且R^2和R^3各自独立地为C_1-C_6烷基,或者R^2和R^3与它们所附接至的氮原子一起形成4至7元饱和杂环。

[0607] 在式(1)的氨基酸残基的另一个方面中,R^1优选地为甲基;并且R^2和R^3均为甲基。

[0608] 在一个方面中,所述肽化合物是直链肽化合物。所述直链肽化合物优选地包含9至15个,更优选地11个氨基酸残基。

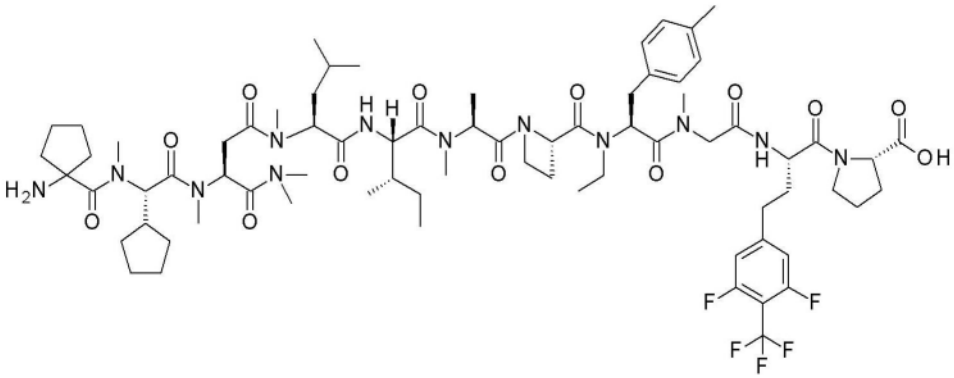
[0609] 在一个方面中,所述肽化合物是选自由以下组成的组的直链肽化合物:

[0610] [式32]

[0611] 

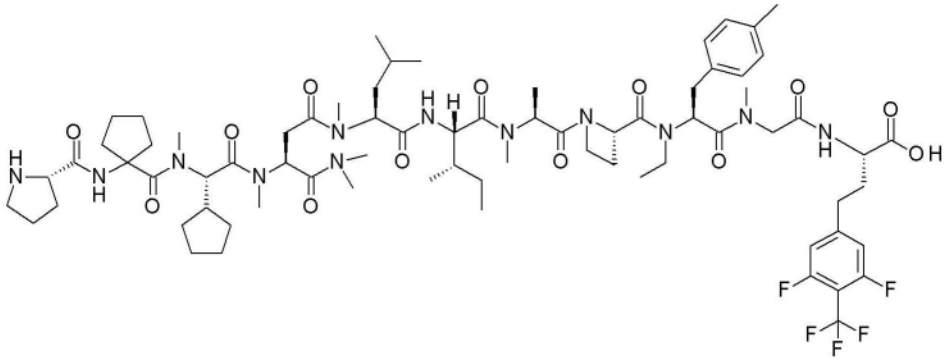
,

[0612] [式33]

[0613] 

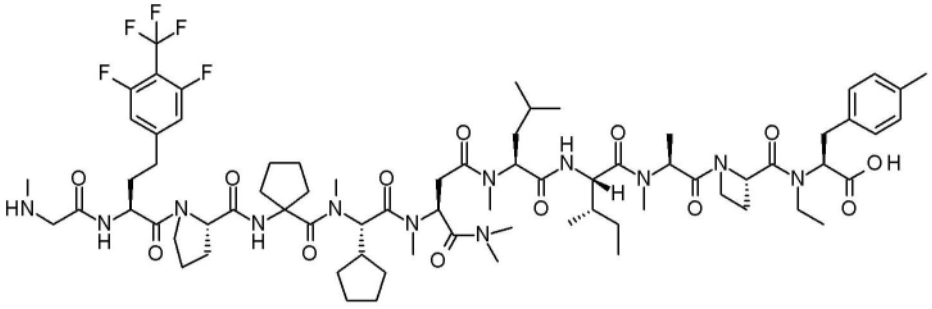
,

[0614] [式34]

[0615] 

,

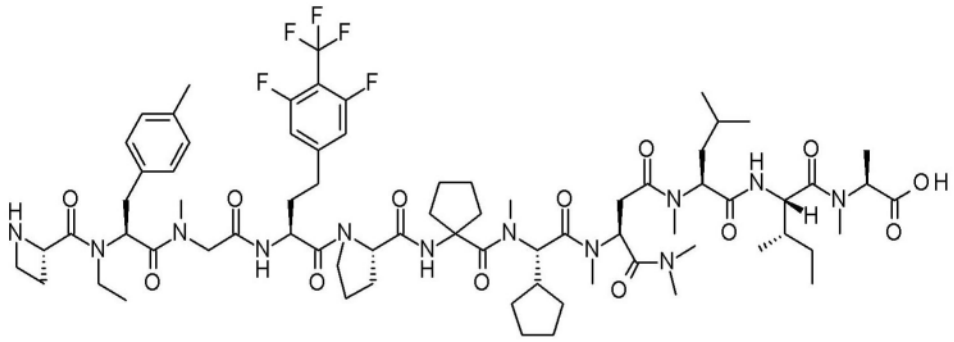
[0616] [式35]

[0617] 

以及

,

[0618] [式36]

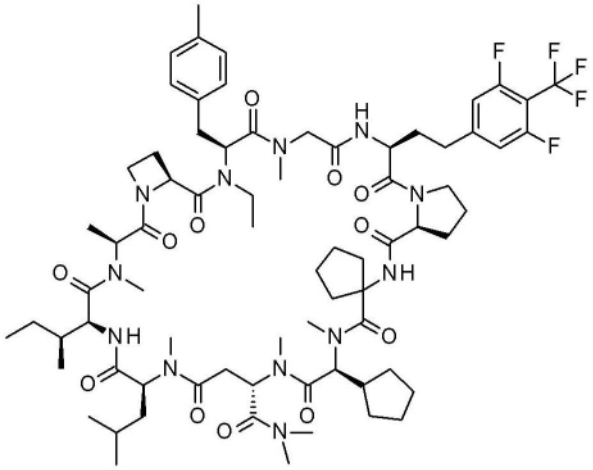
[0619] 

[0620] 或其盐,或其溶剂化物。

[0621] 在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物优选地为溶剂化物,更优选地为水合物、DMSO-水合物、丙酮-水合物或DMSO-溶剂化物,进一步优选地为水合物。

[0622] 在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物为由下式(2)表示的环肽化合物:

[0623] [式37]

[0624] 

(2)

[0625] 或其盐,或其溶剂化物。如国际公开号WO2021/090855中所述,由上式表示的环肽化合物可用作KRAS抑制剂并且可用于多种KRAS相关疾病,例如KRAS相关癌症。

[0626] 在一个方面中,优选的是在通过本发明的方法生产的环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的分离和/或纯化中不使用柱色谱法。

[0627] 通过本发明的方法生产的环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物可以通过例如结晶代替使用柱色谱法来分离和/或纯化。

[0628] 具体地,例如,可以对缩合反应之后的反应溶液进行单独的操作,根据需要将有机层浓缩和/或过滤,然后向所获得的残余物中添加适合结晶的溶剂,任选地添加种晶,并根据需要搅拌以获得环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的晶体。在结晶期间添加的溶剂没有特别限制,只要该溶剂是可以使环肽化合物结晶的溶剂即可,但是优选地是可以对溶解环肽化合物的溶液执行降低该环肽化合物的溶解度的操作的溶剂。例如,当可以通过添加不良溶剂或冷却溶液来降低环肽化合物的溶解度而使肽化合物结晶时,可以使用能够进行此类操作的溶剂。另外,当可以通过将环肽化合物的粗晶体维持在悬浮状态持续任意时间段来获得环肽化合物的晶体时,可以使用能够进行此类操纵的溶剂来进行结晶。结晶化期间所添加的溶剂的具体实例包括丙酮、水、DMSO、乙腈、乙醇,以及它们的混合溶剂。

[0629] 在一个方面中,通过本发明的方法生产的环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的晶体可以是上述式(2)化合物的非溶剂化物晶体、溶剂化物晶体、盐的晶体或盐的溶剂化物,如下所述。在一个方面中,非溶剂化物晶体(无溶剂化物晶体)可以指除了溶剂化物晶体或水合物晶体之外的晶体。由式(2)表示的环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的晶体优选地为溶剂化物晶体,更优选地为水合物晶体。

[0630] 在一个方面中,本发明的方法进一步包括提供肽化合物的步骤。可以例如通过以下方式来生产肽化合物:重复以下步骤1和步骤2,以及任选地重复步骤1和步骤2多次(优选地2至20次),和/或重复以下步骤1和步骤3,以及任选地重复步骤1和步骤3多次(优选地2至20次),以及最后是步骤1和步骤4:

[0631] (步骤1)将C-保护氨基酸或C-保护肽与N-保护氨基酸或N-保护肽连接/缩合;

[0632] (步骤2)将步骤1之后的N-保护基团去除/脱保护;

[0633] (步骤3)将步骤1之后的C-保护基团去除/脱保护;

[0634] (步骤4)在步骤1之后将C-保护基团去除/脱保护,之后将N-保护基团去除/脱保护。

[0635] 如本文使用的,术语“C-保护的氨基酸”意指其中羧基基团被保护的天然或非天然氨基酸,并且术语“C-保护的肽”意指其中C-末端氨基酸残基的羧基基团被保护的肽。肽可以仅由天然氨基酸残基、仅由非天然氨基酸残基、或由天然氨基酸残基和非天然氨基酸残基的任意组合组成。

[0636] 本领域中已知的任何保护基团均可用作用于“C-保护的氨基酸”和“C-保护的肽”的羧基基团的保护基团。C-保护的氨基酸和C-保护的肽在反应中所使用的溶剂中的溶解度为至少1%(w/v)或更大,进一步优选地为5%(w/v)或更大。用于羧基基团的此类保护基团的具体实例包括甲基基团、乙基基团、t-Bu基团、三苯甲基基团和枯基基团,并且在这些基团中,t-Bu基团是优选的。

[0637] 如本文使用的,术语“N-保护的氨基酸”意指其中氨基基团被保护的天然或非天然氨基酸,并且术语“N-保护的肽”意指其中N末端处的氨基酸残基的氨基基团被保护的肽。肽可以仅由天然氨基酸残基、仅由非天然氨基酸残基、或由天然氨基酸残基和非天然氨基酸残基的任意组合组成。

[0638] 本领域中已知的任何保护基团均可用作“N-保护的氨基酸”和“N-保护的肽”的氨基基团的保护基团。氨基基团的此类保护基团的具体实例包括Cbz、对硝基苄氧基羰基、2-萘基甲氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、9-蒽基甲氧基羰基、Teoc、Boc、三氟乙酰基或Alloc,并且在这些中Cbz、Teoc或三氟乙酰基是优选的。

[0639] 如本领域中已知的,N-保护的氨基酸和C-保护的氨基酸和/或N-保护的肽和C-保护的肽中的每一者的保护基团通常根据化学反应条件进行选择,并且可以通过本领域中已知的常规方法来确定。例如,当使用与水不混溶的溶剂(例如,亲脂性溶剂)时,亲水性保护基团可能会降低受保护的化合物在有机溶剂中的溶解度,由此此类亲水性保护基团可能不是合适的保护基团。因此,当使用如本文所述的与水不混溶的溶剂时,亲脂性保护基团可以是优选的保护基团,因为例如它可以维持肽化合物在与水不混溶的溶剂中的溶解度。

[0640] 此类保护基团的选择可以通过本领域中已知的或本文所述的方法,诸如在“Greene's Protective Groups in Organic Synthesis,第五版,2014”中描述的方法执

行。作为非限制性实施例,可以在本发明的方法中使用的N-保护基团的实例包括Cbz基团。当氨基酸在氨基酸残基中的位置α处具有空间干扰官能团诸如螺环烷基基团时,优选的实例包括三氟乙酰基。

[0641] 在一个方面中,本发明的生产方法中的连接步骤通过液相方法执行。

[0642] 在一个方面中,本发明的生产方法中的连接步骤通过在通过混合溶剂和缩合试剂获得的混合溶液中混合肽化合物和任选的碱来执行。该操作在本文中可以称为“逆滴加”。在长时间段,例如几小时至几天,优选地1至24小时,更优选地1至10小时内逆滴加肽化合物和碱,可以抑制二聚体和三聚体副产物的形成,而不需要使用大量的溶剂进行稀释。

[0643] 通过本发明的方法生产的环肽化合物具有高纯度和低含量的副产物(例如,差向异构体、二聚体和三聚体),如下所述。

[0644] 在一个方面中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值确定的,本发明的生产方法中的连接步骤中所形成的总副产物的含量为小于20%、小于15%、小于10%、小于5%或小于3%。

[0645] 在一个方面中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值确定的,本发明的生产方法中的连接步骤中所形成的副产物中的每种副产物的含量为小于15%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%或不可检测的量,并且副产物是差向异构体、二聚体和三聚体。

[0646] 在一个方面中,本发明的生产方法中的连接步骤中所形成的副产物包括环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值确定的,该差向异构体的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

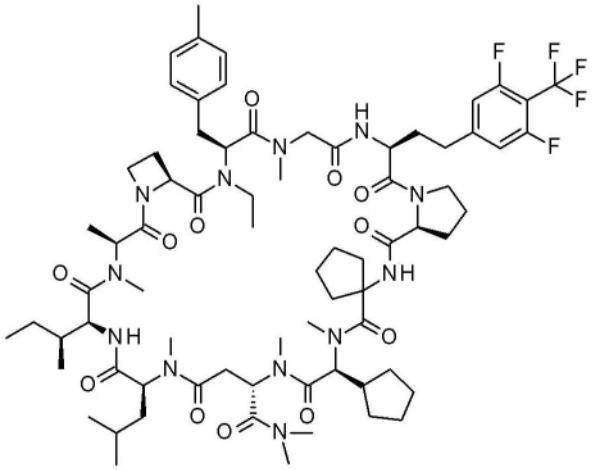
[0647] 在一个方面中,本发明的生产方法中的连接步骤中所形成的副产物包括二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值确定的,该二聚体的含量为小于15%、小于10%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0648] 在一个方面中,本发明的生产方法中的连接步骤中所形成的副产物包括三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值确定的,该三聚体的含量为小于5%、小于2.5%、小于1%或不可检测的量。

[0649] 在一个方面中,本发明的生产方法中的连接步骤中所形成的副产物包括二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值确定的,二聚体和三聚体的总含量为小于15%、小于10%、小于5%、小、于2.5%或小于1%。

[0650] 在一个方面中,本发明涉及一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物

[0651] [式39]

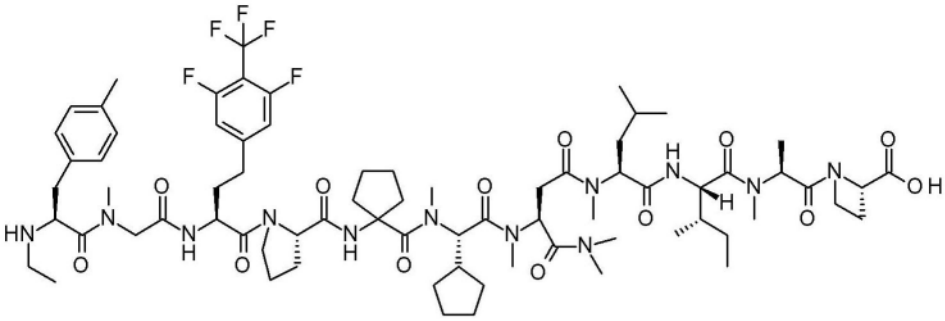
[0652] 

(2)

[0653] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0654] (1)提供由下式表示的直链肽化合物:

[0655] [式38]

[0656] 

[0657] 或其盐、或其溶剂化物(化合物B13);以及

[0658] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。在下文中,也将此方面称为"方面3"。

[0659] 在方面3中,步骤(1)可以根据例如以下实例B-1至B-13中所述的方法提供直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物(化合物B13)。

[0660] 在方面3中,步骤(2)优选地在溶剂的存在下执行。步骤(2)中所使用的溶剂优选地包括选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者或多者,并且更优选地为选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者,进一步优选地为选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者。

[0661] 在方面3中,步骤(2)优选地在缩合试剂的存在下执行。在步骤(2)中所使用的缩合试剂优选地为选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop、DMT-MM、DEPBT、FDPP、T3P和BEP-BF4组成的组中的一种,更优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一种。

[0662] 在方面3中,缩合试剂与溶剂的组合优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者与选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者或多者的组合,更优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者与选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者的组合。

[0663] 在方面3中,步骤(2)优选地在碱的存在下执行。步骤(2)中所使用的碱优选地为有机碱,更优选地为包含叔胺的有机碱,进一步优选地为选自由以下组成的组的一者:N,N-二

异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP),并且特别优选地为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0664] 在方面3中,缩合试剂与溶剂和碱的组合优选地为以下的组合:选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop、DMT-MM、DEPBT、FDPP、T3P和BEP-BF4组成的组中的一者;选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者或多者;以及N,N-二异丙基乙胺(DIPEA),更优选地为以下的组合:选自由COMU和HATU组成的组中的一者;选自由乙腈、碳酸二甲酯和2-MeTHF组成的组中的一者或多者;以及N,N-二异丙基乙胺(DIPEA),并且进一步优选地为以下的组合:选自由COMU和HATU组成的组中的一者;选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者;和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0665] 在方面3中,步骤(2)优选地通过在通过混合溶剂和缩合试剂获得的混合溶液中混合肽化合物和碱来执行。这可以抑制二聚体和三聚体副产物的形成,而无需使用大量的溶剂进行稀释。

[0666] 在方面3中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的总副产物的含量优选地为小于10%、小、于7.5%、小于5%、小、于3%或小于1%。

[0667] 在方面3中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或为不可检测的量。

[0668] 在方面3中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或为不可检测的量,并且副产物为差向异构体、二聚体和三聚体。

[0669] 在方面3中,所形成的副产物优先地包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于3%、小于1%或者是不可检测的值。

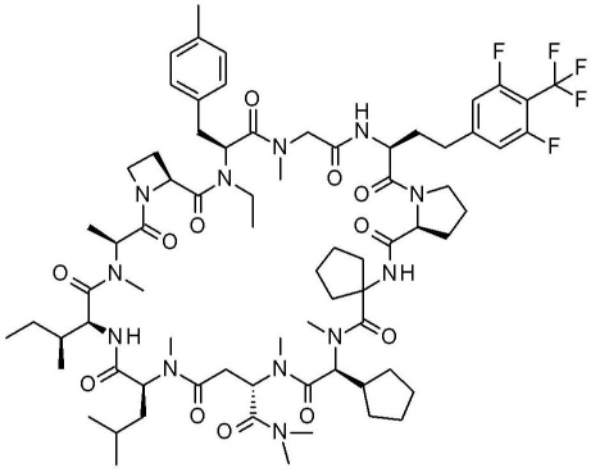
[0670] 在方面3中,所形成的副产物优选地包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体的含量为小于5%、小于3%或小于1%。

[0671] 在方面3中,所形成的副产物优选地包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,三聚体的含量为小于3%、小于1%或不可检测的量。

[0672] 在方面3中,所形成的副产物优选地包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体和三聚体的总含量为小于5%、小于3%或小于1%。

[0673] 在一个方面中,本发明涉及一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物

[0674] [式41]

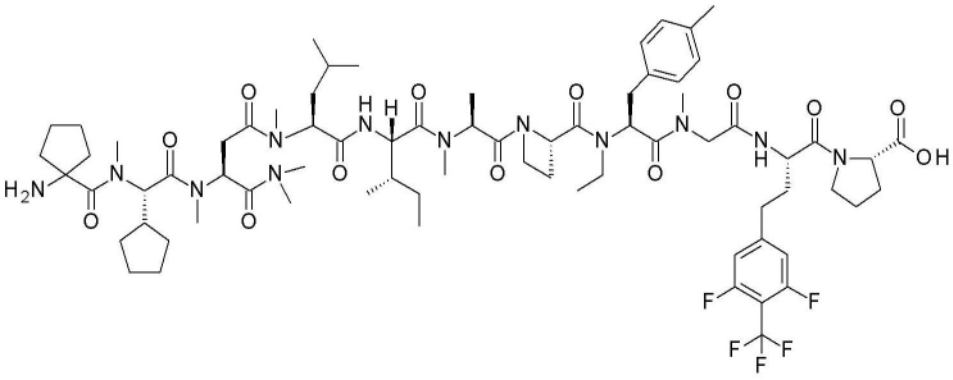
[0675] 

(2)

[0676] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0677] (1)提供由下式表示的直链肽化合物:

[0678] [式40]

[0679] 

[0680] 或其盐、或其溶剂化物(化合物D21);以及

[0681] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。在下文中,也将此方面称为“方面4”。

[0682] 在方面4中,步骤(1)可以例如根据以下实例D-1至D-21中所述的方法提供直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物(化合物D21)。

[0683] 在方面4中,步骤(2)优选地在溶剂的存在下执行。步骤(2)中所使用的溶剂优选地包含选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者,并且更优选地为选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者,并且进一步优选地为碳酸二甲酯。

[0684] 在方面4中,步骤(2)优选地在缩合试剂的存在下执行。步骤(2)中所使用的缩合试剂优选地为选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者,更优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者,并且进一步优选地为COMU。

[0685] 在方面4中,缩合试剂和溶剂的组合优选地为选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者与选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者的组合,更优选地为COMU与选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者的组合,并且进一步优选地为COMU与碳酸二甲酯的组合。

[0686] 在方面4中,步骤(2)优选地在碱的存在下执行。步骤(2)中所使用的碱优选地为有机碱,更优选地为包含叔胺的有机碱,进一步优选地为选自由以下组成的组的一者:N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP),并且特别优选地为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0687] 在方面4中,缩合试剂与溶剂和碱的组合优选地为COMU、选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组的一者与N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合,并且更优选地为COMU、碳酸二甲酯和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合。

[0688] 在方面4中,步骤(2)优选地通过在通过混合溶剂和缩合试剂获得的混合溶液中混合肽化合物和碱来执行。这可以抑制二聚体和三聚体副产物的形成,而无需使用大量的溶剂进行稀释。

[0689] 在方面4中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的总副产物的含量优选地为小于20%、小于15%、小于10%、小于5%或小于3%。

[0690] 在方面4中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于15%、小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0691] 在方面4中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于15%、小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%,并且副产物为差向异构体、二聚体和三聚体。

[0692] 在方面4中,所形成的副产物优先地包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于3%、小于1%或者是不可检测的值。

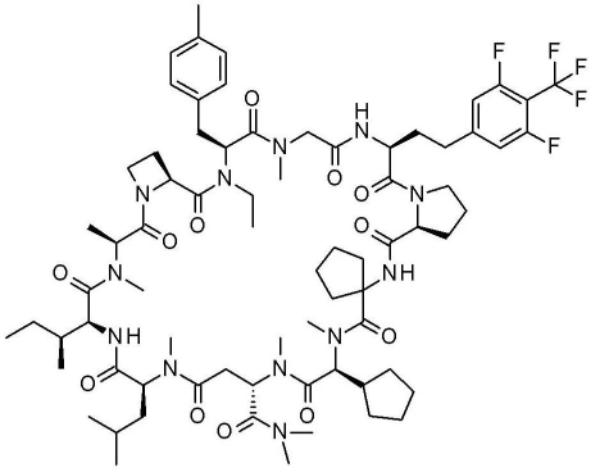
[0693] 在方面4中,所形成的副产物优选地包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体的含量为小于15%、小于10%或小于5%。

[0694] 在方面4中,所形成的副产物优选地包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,三聚体的含量为小于5%、小于3%或小于1%。

[0695] 在方面4中,所形成的副产物优选地包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如通过HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体和三聚体的总含量为小于20%、小于15%、小于10%、小于5%或小于3%。

[0696] 在一个方面中,本发明涉及一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物

[0697] [式43]

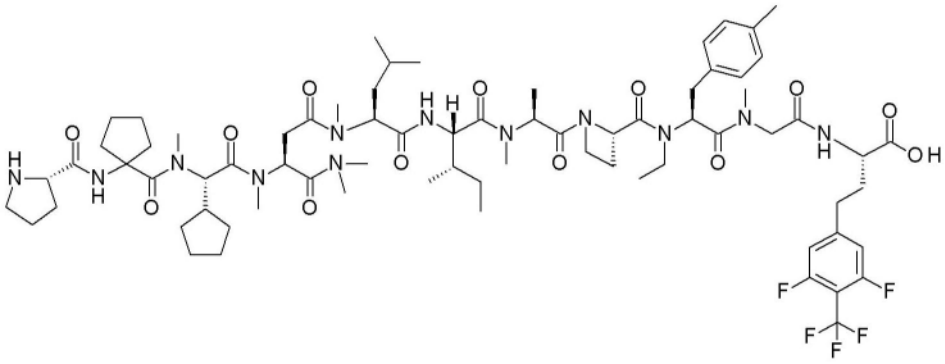
[0698] 

(2)

[0699] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0700] (1)提供由下式表示的直链肽化合物:

[0701] [式42]

[0702] 

[0703] 或其盐、或其溶剂化物(化合物E9);以及

[0704] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。在下文中,也将此方面称为"方面5"。

[0705] 在方面5中,步骤(1)可以例如根据以下实例E-1至E-9中所述的方法提供直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物(化合物E9)。

[0706] 在方面5中,步骤(2)优选地在溶剂的存在下执行。步骤(2)中所使用的溶剂优选地包含选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者,并且更优选地为选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者,并且进一步优选地为碳酸二甲酯。

[0707] 在方面5中,步骤(2)优选地在缩合试剂的存在下执行。步骤(2)中所使用的缩合试剂优选地为选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者,更优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者,并且进一步优选地为COMU。

[0708] 在方面5中,缩合试剂和溶剂的组合优选地为选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者与选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者的组合,更优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者与选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者的组合,并且进一步优选地为COMU与碳酸二甲酯的组合。

[0709] 在方面5中,步骤(2)优选地在碱的存在下执行。步骤(2)中所使用的碱优选地为有机碱,更优选地为包含叔胺的有机碱,进一步优选地为选自由以下组成的组的一者:N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP),并且特别优选地为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0710] 在方面5中,缩合试剂与溶剂和碱的组合优选地为以下的组合:选自由COMU和HATU组成的组中的一者;选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组的一者;以及N,N-二异丙基乙胺(DIPEA),并且更优选地为COMU、碳酸二甲酯和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合。

[0711] 在方面5中,步骤(2)优选地通过在通过混合溶剂和缩合试剂获得的混合溶液中混合肽化合物和碱来执行。这可以抑制二聚体和三聚体副产物的形成,而无需使用大量的溶剂进行稀释。

[0712] 在方面5中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的总副产物的含量优选地为小于10%、小于7.5%、小于5%或小于2.5%。

[0713] 在方面5中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或为不可检测的量。

[0714] 在方面5中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或为不可检测的量,并且副产物为差向异构体、二聚体和三聚体。

[0715] 在方面5中,所形成的副产物优先地包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于7.5%、小于5%、小于3%或小于1%。

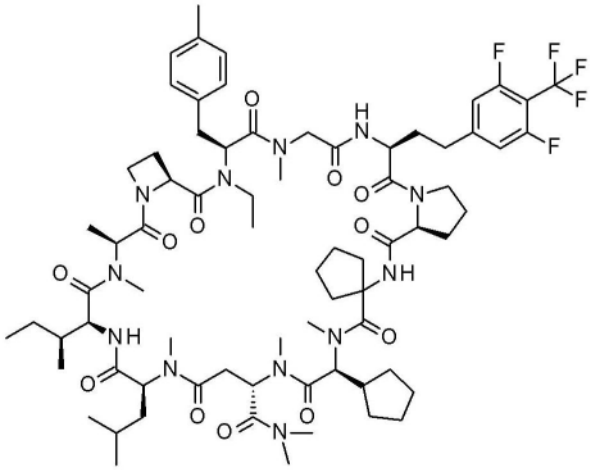
[0716] 在方面5中,所形成的副产物优选地包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0717] 在方面5中,所形成的副产物优选地包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,三聚体的含量为小于3%、小于1%或不可检测的量。

[0718] 在方面5中,所形成的副产物优选地包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体和三聚体的总含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0719] 在一个方面中,本发明涉及一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物

[0720] [式45]

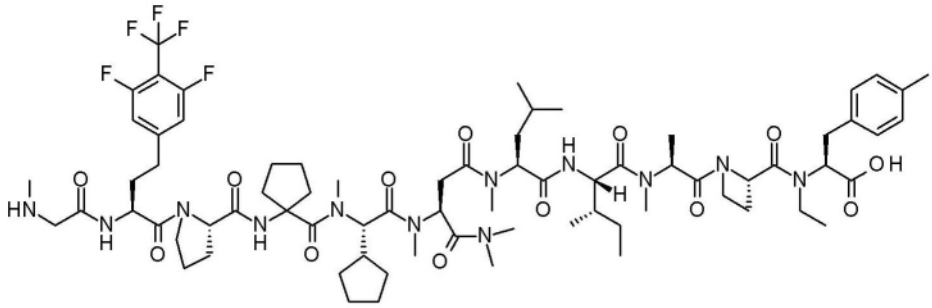
[0721] 

(2)

[0722] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0723] (1)提供由下式表示的直链肽化合物:

[0724] [式44]

[0725] 

[0726] 或其盐、或其溶剂化物(化合物C15);以及

[0727] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。在下文中,也将此方面称为"方面6"。

[0728] 在方面6中,步骤(1)可以例如根据以下实例C-1至C-14中所述的方法提供直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物(化合物C15)。

[0729] 在方面6中,步骤(2)优选地在溶剂的存在下执行。步骤(2)中所使用的溶剂优选地包括选自乙腈和碳酸二甲酯中的一者或两者,并且更优选地为碳酸二甲酯。

[0730] 在方面6中,步骤(2)优选地在缩合试剂的存在下执行。步骤(2)中所使用的缩合试剂优选地为选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop、DMT-MM和DEPBT组成的组中的一者,更优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者,并且进一步优选地为HATU。

[0731] 在方面6中,缩合试剂与溶剂的组合优选地为选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop、DMT-MM和DEPBT组成的组中的一者与选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者或两者的组合,更优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者与选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者的组合,进一步优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者与碳酸二甲酯的组合,并且特别优选地为HATU与碳酸二甲酯的组合。

[0732] 在方面6中,步骤(2)优选地在碱的存在下执行。步骤(2)中所使用的碱优选地为有机碱,更优选地为包含叔胺的有机碱,进一步优选地为选自由以下组成的组的一者:N,N-二

异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP),并且特别优选地为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0733] 在方面6中,缩合试剂与溶剂和碱的组合优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者、选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者、与N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合,更优选地为选自由COMU和HATU组成的组中的一者、碳酸二甲酯和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合,并且进一步优选地为HATU、碳酸二甲酯和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合。

[0734] 在方面6中,步骤(2)优选地通过在通过混合溶剂和缩合试剂获得的混合溶液中混合肽化合物和碱来执行。这可以抑制二聚体和三聚体副产物的形成,而无需使用大量的溶剂进行稀释。

[0735] 在方面6中,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的总副产物的含量优选地为小于10%、小于7.5%、小于5%或小于2.5%。

[0736] 在方面6中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或为不可检测的量。

[0737] 在方面6中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或为不可检测的量,并且副产物为差向异构体、二聚体和三聚体。

[0738] 在方面6中,所形成的副产物优先地包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于7.5%、小于5%、小于3%或小于1%。

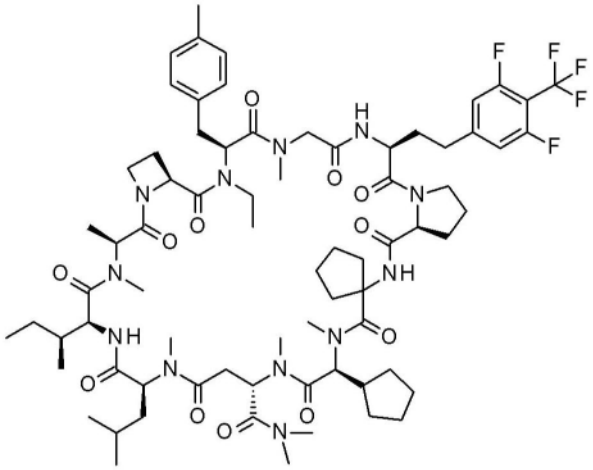
[0739] 在方面6中,所形成的副产物优选地包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体的含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0740] 在方面6中,所形成的副产物优选地包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,三聚体的含量为小于3%、小于1%或不可检测的量。

[0741] 在方面6中,所形成的副产物优选地包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体和三聚体的总含量为小于10%、小于7.5%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0742] 在一个方面中,本发明涉及一种用于生产由下式(2)表示的环肽化合物

[0743] [式47]

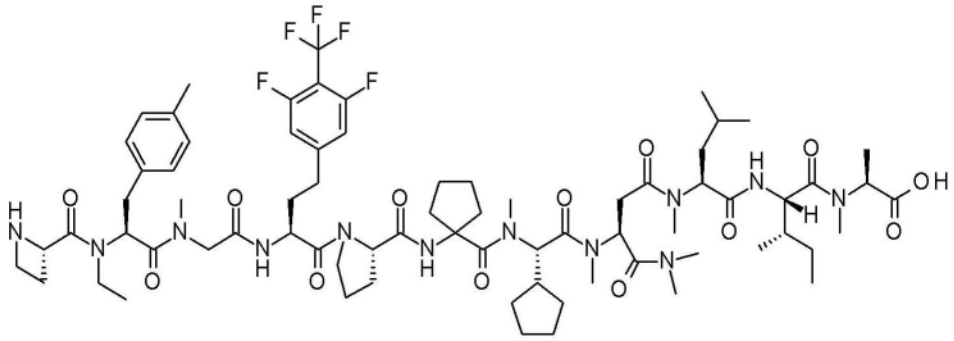
[0744] 

(2)

[0745] 或其盐、或其溶剂化物的方法,所述方法包括以下步骤:

[0746] (1)提供由下式表示的直链肽化合物:

[0747] [式46]

[0748] 

[0749] 或其盐、或其溶剂化物(化合物A36);以及

[0750] (2)将所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的N末端氨基酸残基与所述直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的C末端氨基酸残基连接。在下文中,也将此方面称为"方面7"。

[0751] 在方面7中,步骤(1)可以例如根据以下实例A-1至A-25中所述的方法提供直链肽化合物、或其盐、或其溶剂化物(化合物A36)。

[0752] 在方面7中,步骤(2)优选地在溶剂的存在下执行。在步骤(2)中使用的溶剂优选地为选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者或两者,并且更优选地为乙腈。

[0753] 在方面7中,步骤(2)优选地在缩合试剂的存在下执行。步骤(2)中所使用的缩合试剂优选地为选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者,更优选地为选自由COMU、HATU和PyOxim组成的组中的一者,并且进一步优选地为COMU。

[0754] 在方面7中,缩合试剂与溶剂的组合优选地为选自由COMU、HATU、PyBOP、PyOxim、PyClop和DMT-MM组成的组中的一者与选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者或两者的组合,更优选地为选自由COMU、HATU和PyOxim组成的组中的一者与选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者的组合,进一步优选地为COMU与选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者的组合,并且特别优选地为COMU与乙腈的组合。在方面7的另一个实施例中,缩合试剂和溶剂的组合优选地为HATU和碳酸二甲酯的组合、以及PyOxim和碳酸二甲酯的组合。

[0755] 在方面7中,步骤(2)优选地在碱的存在下执行。步骤(2)中所使用的碱优选地为有

机碱,更优选地为包含叔胺的有机碱,进一步优选地为选自由以下组成的组的一者:N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]-7-十一碳烯(DBU)、2,3,6,7-四氢-1H,5H-9-氮杂苯并[ij]喹嗪、1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(DABCO)、1,5-二氮杂双环[4.3.0]-5-壬烯(DBN)、7-甲基-1,5,7-三氮杂双环[4.4.0]癸-5-烯、1,1,3,3-四甲基胍(TMG)、1,8-双(四甲基胍基)萘(TMGN)、2-叔丁基-1,1,3,3-四甲基胍(BTMG)、三乙胺(TEA)、三甲胺、1-甲基哌啶、N,N′-二甲基哌嗪、N-甲基吗啉、N-乙基吗啉和对二甲氨基吡啶(DMAP),并且特别优选地为N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)。

[0756] 在方面7中,缩合试剂与溶剂和碱的组合优选地为选自由COMU、HATU和PyOxim组成的组中的一者、选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者、与N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合,更优选地为COMU、选自由乙腈和碳酸二甲酯组成的组中的一者与N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合,并且进一步优选地为COMU、乙腈和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合。在方面7的另一个实施例中,缩合试剂与溶剂和碱的组合优选地为HATU、碳酸二甲酯与N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合,以及PyOxim、碳酸二甲酯与N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)的组合。

[0757] 在方面7中,步骤(2)优选地通过在通过混合溶剂和缩合试剂获得的混合溶液中混合肽化合物和碱来执行。这可以抑制二聚体和三聚体副产物的形成,而无需使用大量的溶剂进行稀释。

[0758] 在方面7中,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的总副产物的含量优选地为小于15%、小于10%、小于7.5%或小于5%。

[0759] 在方面7中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于1 0%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或为不可检测的量。

[0760] 在方面7中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的副产物中的每种副产物的含量优选地小于10%、小于7.5%、小于5%、小于3%、小于1%,或为不可检测的量,并且副产物为差向异构体、二聚体和三聚体。

[0761] 在方面7中,所形成的副产物优先地包含所述环肽化合物的差向异构体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所述差向异构体的含量为小于5%、小于3%或小于1%。

[0762] 在方面7中,所形成的副产物优选地包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体的含量为小于10%、小于7.5%或小于5%。

[0763] 在方面7中,所形成的副产物优选地包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,三聚体的含量为小于3%、小于1%或不可检测的量。

[0764] 在方面7中,所形成的副产物优选地包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体和三聚体的总含量为小于10%、小于7.5%或小于5%。

[0765] 抑制环肽化合物的差向异构化的方法

[0766] 在一个方面中,本发明涉及一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制该环肽化合物的差向异构化的方法,该方法包括将肽化合物的N末端氨基酸残基与该肽

化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中该N末端氨基酸残基和该C末端氨基酸残基中的至少一者为环氨基酸残基,并且该溶剂包含选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。在下文中,也将此方面称为“方面8”。

[0767] 在一个方面中,本发明涉及一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制该环肽化合物的差向异构化的方法,该方法包括将肽化合物的N末端氨基酸残基与该肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中该肽化合物的该N末端氨基酸残基和该C末端氨基酸残基为选自以下a)至e)中的一者:

[0768] a)所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0769] b)所述N末端氨基酸残基为α,α-二取代的氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0770] c)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基或高苯丙氨酸衍生物残基;

[0771] d)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代Ala残基;并且

[0772] e)所述N末端氨基酸残基为N-取代Gly残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基。在下文中,也将此方面称为“方面9”。

[0773] 在方面8和9中,将肽化合物的N末端氨基酸残基与该肽化合物的C末端氨基酸残基连接的步骤如上文“用于生产环肽化合物的方法”中所述。

[0774] 在方面8和9中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的差向异构体的含量优选地为小于20%、小于15%、小于10%、小于5%或小于3%。

[0775] 在方面8和9中,基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,所形成的差向异构体的含量优选地小于15%、小于10%、小于5%、小于3%、小于1%,或为不可检测的量。

[0776] 抑制环肽化合物的低聚物形成的方法

[0777] 在一个方面中,本发明涉及一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制该环肽化合物的低聚物形成的方法,该方法包括将肽化合物的N末端氨基酸残基与该肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中该N末端氨基酸残基和该C末端氨基酸残基中的至少一者为环氨基酸残基,并且该溶剂包含选自由乙腈、碳酸二甲酯、2-MeTHF和苯甲醚组成的组中的一者或多者。在下文中,也将此方面称为“方面10”。

[0778] 在一个方面中,本发明涉及一种在环肽化合物、或其盐、或其溶剂化物的生产中抑制该环肽化合物的低聚物形成的方法,该方法包括将肽化合物的N末端氨基酸残基与该肽化合物的C末端氨基酸残基在溶剂中连接的步骤,其中该肽化合物的该N末端氨基酸残基和该C末端氨基酸残基为选自以下a)至e)中的一者:

[0779] a)所述N末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0780] b)所述N末端氨基酸残基为α,α-二取代的氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为环氨基酸残基;

[0781] c)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为高苯丙氨酸残基或高苯丙氨酸衍生物残基;

[0782] d)所述N末端氨基酸残基为环氨基酸残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代Ala残基;并且

[0783] e)所述N末端氨基酸残基为N-取代Gly残基,并且所述C末端氨基酸残基为N-取代苯丙氨酸残基或N-取代苯丙氨酸衍生物残基。在下文中,也将此方面称为“方面11”。

[0784] 在方面10和11中,将肽化合物的N末端氨基酸残基与该肽化合物的C末端氨基酸残基连接的步骤如上文“用于生产环肽化合物的方法”中所述。

[0785] 在方面10和11中,所形成的副产物优选地包含二聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体的含量为小于15%、小于10%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0786] 在方面10和11中,所形成的副产物优选地包含三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,三聚体的含量为小于5%、小于2.5%、小于1%或不可检测的量。

[0787] 在方面10和11中,所形成的副产物优选地包含二聚体和三聚体,并且基于产物的总量,如使用HPLC分析通过220nm处的UVarea值测定的,二聚体和三聚体的总含量为小于15%、小于10%、小于5%、小于2.5%或小于1%。

[0788] [实例]

[0789] 将通过以下实例进一步说明本发明的内容,但是本发明并不限于以下实例的内容。除非另有说明,否则起始材料、起始原材料、溶剂和试剂从商业供应商获得,或使用已知方法合成。

[0790] HPLC的分析条件在以下显示。

[0791] HPLC分析条件方法1

[0792] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级柱:CAPCELL CORE ADME(OSAKA SODA),2.1mm ID×50mm,2.7μm流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0793] 洗脱方法:B):5%(0min)→100%(5min)→5%(5.1min)→5%(7min)流速:0.5mL/min

[0794] 柱温:35℃

[0795] 检测波长:210nm(PDA)

[0796] HPLC分析条件方法2

[0797] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级

[0798] 柱:CAPCELL CORE ADME(OSAKA SODA),2.1mm ID×50mm,2.7μm流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0799] 洗脱方法:B):5%(0min)→100%(7min)→5%(7.1min)→5%(9min)流速:0.5mL/min

[0800] 柱温:35℃

[0801] 检测波长:210nm(PDA)

[0802] HPLC分析条件方法3

[0803] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级

[0804] 柱:ACQUITY UPLC CSH C18(Waters),2.1mm ID×150mm,1.7μm流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0805] 洗脱方法:B)20%(0min)→100%(24min)→100%(29min)→20%(29.1min)→20%(34min)

[0806] 流速:0.3mL/min

[0807] 柱温:50℃

[0808] 检测波长:220nm(PDA)

[0809] HPLC分析条件方法4

[0810] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级

[0811] 柱:Ascentis Express 90A C18(Sigma-Aldrich),2.1mm ID×50mm,2.7μm流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0812] 洗脱方法:B):5%(0min)→100%(5min)→5%(5.1min)→5%(7min)流速:0.5mL/min

[0813] 柱温:35℃

[0814] 检测波长:210nm(PDA)

[0815] HPLC分析条件方法5

[0816] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级

[0817] 柱:CAPCELL CORE ADME(OSAKA SODA),2.1mm ID×50mm,2.7μm流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0818] 洗脱方法:B):5%(0min)→100%(10min)→5%(10.1min)→5%(12min)流速:0.5mL/min

[0819] 柱温:35℃

[0820] 检测波长:210nm(PDA)

[0821] HPLC分析条件方法6

[0822] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级

[0823] 柱:ACQUITY UPLC CSH C18(Waters),2.1mm ID×100mm,1.7μm流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0824] 洗脱方法:B)20%(0min)→100%(10min)→100%(13.5min)→20%(13.6min)-→20%(18.0min)

[0825] 流速:0.3mL/min

[0826] 柱温:50℃

[0827] 检测波长:210nm(PDA)

[0828] HPLC分析条件方法7

[0829] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级

[0830] 柱:Ascentis Express 90A C18(Sigma-Aldrich),2.1mm ID×50mm,2.7μm流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0831] 洗脱方法:B):5%(0min)→100%(6min)→5%(6.1min)→5%(8min)流速:0.5mL/min

[0832] 柱温:35℃

[0833] 检测波长:210nm (PDA)

[0834] HPLC分析条件方法8

[0835] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级

[0836] 柱:ACQUITY UPLC CSH C18(Waters),2.1mm ID×150mm,1.7μm流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0837] 洗脱方法:B)20%(0min)→100%(84min)→100%(89min)→20%(89.1min)-→20%(94min)

[0838] 流速:0.3mL/min

[0839] 柱温:50℃

[0840] 检测波长:210nm (PDA)

[0841] HPLC分析条件方法9

[0842] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级

[0843] 柱:CHIRALPAK IC-3(DAICEL)4.6mm ID×150mm,3μm

[0844] 流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0845] 洗脱方法:B):5%(0min)→100%(20min)→5%(20.1min)→5%(25min)

[0846] 流速:1.0mL/min

[0847] 柱温:30℃

[0848] 检测波长:210nm(PDA)

[0849] [表1]

[0850]

实例编号（化合物编号）	HPLC 分析条件	保留时间 (min)	实例编号（化合物编号）	HPLC 分析条件	保留时间 (min)
实例 A-1（化合物 A2）	方法 1	3.769	实例 B-36（化合物 B25）	方法 1	4.422
实例 A-3（化合物 A5）	方法 1	4.161	实例 B-37（化合物 B26）	方法 1	3.459
实例 A-4（化合物 A7）	方法 1	5.195	实例 B-38（化合物 B27）	方法 6	9.019
实例 A-5（化合物 A8）	方法 1	5.180	实例 B-39（化合物 B28）	方法 6	6.063
实例 A-6（化合物 A9）	方法 1	2.915	实例 B-40（化合物 B11）	方法 6	11.367
实例 A-7（化合物 A11）	方法 1	3.510	实例 B-42（化合物 B29）	方法 6	10.254
实例 A-8（化合物 A12）	方法 1	1.560	实例 B-43（化合物 B30）	无	无
实例 A-9（化合物 A14）	方法 1	4.356	实例 C-1（化合物 C1）	方法 1	4.663
实例 A-10（化合物 A15）	方法 1	2.297	实例 C-2（化合物 C2）	方法 1	2.714
实例 A-11（化合物 A17）	方法 1	6.166	实例 C-3（化合物 C3）	方法 1	4.443
实例 A-12（化合物 A18）	方法 1	2.725	实例 C-4（化合物 C4）	方法 1	2.918
实例 A-13（化合物 A20）	方法 1	4.189	实例 C-5（化合物 C5）	方法 1	4.445
实例 A-14（化合物 A21）	方法 1	2.846	实例 C-6（化合物 C6）	方法 1	2.892
实例 A-15（化合物 A23）	方法 1	4.978	实例 C-7（化合物 C7）	方法 1	4.701
实例 A-16（化合物 A24）	方法 1	4.220	实例 C-8（化合物 C8）	方法 1	5.566
实例 A-17（化合物 A25）	方法 3	21.235	实例 C-9（化合物 C9）	方法 1	3.582
实例 A-18（化合物 A28）	方法 4	4.500	实例 C-10（化合物 C10）	方法 3	22.077

[0851]

实例 A-19（化合物 A29）	方法 4	2.389	实例 C-11（化合物 C11）	方法 2	4.628
实例 A-20（化合物 A31）	方法 4	4.065	实例 C-12（化合物 C13）	方法 3	21.380
实例 A-22（化合物 A33）	方法 2	4.256	实例 C-13（化合物 C14）	方法 3	18.926
实例 A-23（化合物 A34）	方法 3	21.670	实例 C-14（化合物 C15）	方法 3	13.418
实例 A-24（化合物 A35）	方法 3	19.027	实例 D-1（化合物 D1）	方法 1	3.695
实例 A-25（化合物 A36）	方法 3	13.323	实例 D-2（化合物 D2）	方法 1	1.974
实例 A-29（化合物 A37）	方法 4	2.937	实例 D-10（化合物 D3）	方法 4	2.538
实例 B-1（化合物 B1）	方法 1	3.519	实例 D-11（化合物 D4）	方法 4	4.004
实例 B-3（化合物 B3）	方法 1	3.543	实例 D-12（化合物 D5）	方法 4	2.510
实例 B-4（化合物 B4）	方法 1	1.670	实例 D-13（化合物 D6）	方法 4	4.235
实例 B-5（化合物 B5）	方法 1	3.893	实例 D-15（化合物 D7）	方法 7	5.964
实例 B-6（化合物 B6）	方法 1	4.937	实例 D-16（化合物 D8）	方法 4	3.057
实例 B-7（化合物 B7）	方法 1	2.747	实例 D-17（化合物 D9）	方法 1	5.452
实例 B-8（化合物 B8）	方法 3	20.037	实例 D-18（化合物 D10）	方法 1	4.564
实例 B-10（化合物 B10）	方法 2	4.054	实例 D-19（化合物 D11）	方法 3	21.550
实例 B-11（化合物 B11）	方法 3	21.617	实例 D-20（化合物 D12）	方法 3	19.111
实例 B-12（化合物 B12）	方法 3	19.638	实例 D-21（化合物 D13）	方法 3	12.952
实例 B-13（化合物 B13）	方法 3	12.613	实例 E-2（化合物 E2）	方法 1	4.469
实例 B-22（化合物 B16）	方法 1	4.613	实例 E-3（化合物 E3）	方法 1	2.956
实例 B-23（化合物 B17）	方法 1	3.686	实例 E-4（化合物 E4）	方法 1	3.427
实例 B-25（化合物 B18）	方法 1	4.374	实例 E-5（化合物 E5）	方法 1	5.361

[0852]

实例 B-26（化合物 B20）	方法 1	4.481	实例 E-6（化合物 E6）	方法 1	4.510
实例 B-27（化合物 B21）	方法 1	3.107	实例 E-7（化合物 E7）	方法 3	21.328
实例 B-30（化合物 B22）	无	无	实例 E-8（化合物 E8）	方法 3	19.054
实例 B-31（化合物 B23）	方法 1	4.249	实例 E-9（化合物 E9）	方法 3	13.427

[0853] LCMS的分析条件在以下显示。

[0854] LCMS分析条件方法1

[0855] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级+ACQUITY QDA

[0856] 柱:CAPCELL CORE ADME(OSAKA SODA),2.1mm ID×50mm,2.7μm流动相:0.05％TFA/水(A),0.05％TFA/MeCN(B)

[0857] 洗脱方法:B):5％(0min)→100％(5min)→5％(5.1min)→5％(7min)流速:0.5mL/min

[0858] 柱温:35℃

[0859] 检测波长:21 0nm (PDA)

[0860] LCMS分析条件方法2

[0861] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级+ACQUITY QDA

[0862] 柱:Ascentis Express 90A C18(Sigma-Aldrich),2.1mm ID×50mm,2.7μm

[0863] 流动相:0.05％TFA/水(A),0.05％TFA/MeCN(B)

[0864] 洗脱方法:B)5％(0min)→100％(6min)→5％(6.1min)→5％(8min)

[0865] 流速:0.5mL/min

[0866] 柱温:35℃

[0867] 检测波长:210nm (PDA)

[0868] LCMS分析条件方法3

[0869] 装置:Waters SQD2

[0870] 柱:ACQUITY UPLC CSH C18(Waters),2.1mm ID×150mm,1.7μm流动相:0.05％TFA/水(A),0.05％TFA/MeCN(B)

[0871] 洗脱方法:B)20％(0min)→100％(24min)→100％(29min)→20％(29.1min)-→20％(34min)

[0872] 流速:0.3mL/min

[0873] 柱温:50℃

[0874] 检测波长:220nm(PDA)

[0875] LCMS分析条件方法4

[0876] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级+ACQUITY QDA

[0877] 柱:Ascentis Express 90A C18(Sigma-Aldrich),2.1mm ID×50mm,2.7μm

[0878] 流动相:0.05％TFA/水(A),0.05％TFA/MeCN(B)

[0879] 洗脱方法:B):5％(0min)→100％(5min)→5％(5.1min)→5％(7min)

[0880] 流速:0.5mL/min

[0881] 柱温:35℃

[0882] 检测波长:210nm (PDA)

[0883] LCMS分析条件方法5

[0884] 装置:Waters ACQUITY UPLC H-等级+ACQUITY QDA

[0885] 柱:CAPCELL CORE ADME(OSAKA SODA),2.1mm ID×50mm,2.7μm

[0886] 流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0887] 洗脱方法:B)5%(0min)-→100%(10min)-→5%(10.1min)-→5%(12min)

[0888] 流速:0.5mL/min

[0889] 柱温:35℃

[0890] 检测波长:210nm(PDA)

[0891] LCMS分析条件方法6

[0892] 装置:Waters ACQUITY UPLC H级+SQ检测器2

[0893] 柱:ACQUITY UPLC CSH C18(Waters),2.1mm ID×100mm,1.7μm

[0894] 流动相:0.05%TFA/水(A),0.05%TFA/MeCN(B)

[0895] 洗脱方法:B)20%(0min)→100%(10min)→100%(13.5min)→20%(13.6min)-→20%(18.0min)

[0896] 流速:0.3mL/min

[0897] 柱温:50℃

[0898] 检测波长:210nm (PDA)

[0899] [表2]

[0900]

实例编号（化合物编号）	HPLC分析条件	保留时间(min)	MS实测值(m/z)	MS极性	实例编号（化合物编号）	HPLC分析条件	保留时间(min)	MS实测值(m/z)	MS极性

[0901]

实例 A-1（化合物 A2）	方法 1	3.845	316	$[M+Na]^+$	实例 B-22（化合物 B16）	方法 1	4.642	449	$[M+H]^+$
实例 A-2（化合物 A5）	方法 2	3.708	407	$[M+H]^+$	实例 B-23（化合物 B17）	方法 1	3.635	393	$[M+H]^+$
实例 A-5（化合物 A8）	方法 1	4.936	544	$[M+H]^+$	实例 B-25（化合物 B18）	方法 1	4.374	639	$[M+H]^+$
实例 A-6（化合物 A9）	方法 1	2.637	400	$[M+H]^+$	实例 B-26（化合物 B20）	方法 4	4.241	593	$[M+Na]^+$
实例 A-7（化合物 A11）	方法 1	3.496	387	$[M+Na]^+$	实例 B-27（化合物 B21）	方法 4	2.958	437	$[M+H]^+$
实例 A-8（化合物 A12）	方法 1	1.532	231	$[M+H]^+$	实例 B-30（化合物 B22）	方法 4	4.741	832	$[M+H]^+$
实例 A-9（化合物 A14）	方法 1	4.329	526	$[M+Na]^+$	实例 B-31（化合物 B23）	方法 1	4.237	775	$[M+H]^+$
实例 A-10（化合物 A15）	方法 1	2.229	370	$[M+H]^+$	实例 B-36（化合物 B25）	方法 5	6.914	637	$[M+Na]^+$
实例 A-11（化合物 A17）	方法 1	6.181	599	$[M+Na]^+$	实例 B-37（化合物 B26）	方法 1	3.307	581	$[M+Na]^+$
实例 A-12（化合物 A18）	方法 1	2.749	503	$[M+Na]^+$	实例 B-38（化合物 B27）	方法 6	9.79	1046	$[M+H]^+$
实例 A-13（化合物 A20）	方法 1	4.206	735	$[M+Na]^+$	实例 B-39（化合物 B28）	方法 6	5.50	890	$[M+H]^+$
实例 A-14（化合物 A21）	方法 1	2.839	578	$[M+H]^+$	实例 B-40（化合物 B11）	方法 6	10.66	1668	$[M+Na]^+$
实例 A-15（化合物 A23）	方法 1	4.827	1000	$[M+Na]^+$	实例 B-42（化合物 B29）	方法 6	11.00	1261	$[M+Na]^+$
实例 A-16（化合物 A24）	方法 1	4.133	943	$[M+Na]^+$	实例 B-43（化合物 B30）	方法 4	4.320	1182	$[M+H]^+$

[0902]

实例 A-17（化合物 A25）	方法 3	21.82	1325	$[M+Na]^+$	实例 C-3（化合物 C3）	方法 1	4.339	481	$[M+H]^+$
实例 A-18（化合物 A28）	方法 4	4.507	469	$[M+H]^+$	实例 C-5（化合物 C5）	方法 1	4.374	566	$[M+H]^+$
实例 A-19（化合物 A29）	方法 4	2.411	335	$[M+H]^+$	实例 C-7（化合物 C7）	方法 2	4.226	679	$[M+H]^+$
实例 A-20（化合物 A31）	方法 4	4.083	574	$[M+Na]^+$	实例 C-8（化合物 C8）	方法 1	5.337	816	$[M+H]^+$
实例 A-21（化合物 A32）	方法 2	3.045	496	$[M+H]^+$	实例 C-9（化合物 C9）	方法 1	3.249	672	$[M+H]^+$
实例 A-23（化合物 A34）	方法 3	22.30	1668	$[M+Na]^+$	实例 C-10（化合物 C10）	方法 3	22.67	1575	$[M+H]^+$
实例 A-25（化合物 A36）	方法 3	13.76	1456	$[M+H]^+$	实例 C-12（化合物 C13）	方法 3	22.04	1668	$[M+Na]^+$
实例 B-1（化合物 B1）	方法 1	3.620	314	$[M+Na]^+$	实例 C-14（化合物 C15）	方法 3	13.93	1456	$[M+H]^+$
实例 B-3（化合物 B3）	方法 1	3.519	377	$[M+H]^+$	实例 D-1（化合物 D1）	方法 1	3.815	328	$[M+Na]^+$
实例 B-5（化合物 B5）	方法 2	3.477	490	$[M+H]^+$	实例 D-17（化合物 D9）	方法 3	21.57	1306	$[M+Na]^+$
实例 B-6（化合物 B6）	方法 1	4.739	627	$[M+H]^+$	实例 D-21（化合物 D13）	方法 3	13.34	1456	$[M+H]^+$
实例 B-7（化合物 B7）	方法 1	2.488	483	$[M+H]^+$	实例 E-2（化合物 E2）	方法 1	4.563	474	$[M+H]^+$
实例 B-8（化合物 B8）	方法 3	20.69	1408	$[M+Na]^+$	实例 E-3（化合物 E3）	方法 1	2.841	340	$[M+H]^+$
实例 B-9（化合物 B9）	方法 2	3.347	413	$[M+H]^+$	实例 E-5（化合物 E5）	方法 3	21.14	1403	$[M+Na]^+$

[0903]

实例 B-11（化合物 B11）	方法 3	22.21	1668	$[M+Na]^+$	实例 E-9（化合物 E9）	方法 3	13.85	1456	$[M+H]^+$
实例 B-13（化合物 B13）	方法 3	13.10	1456	$[M+H]^+$					

[0904] ^{1}H-NMR谱使用核磁共振装置ECX500II(由JEOL Ltd.制造)测量,将用作内标物质的Me_4Si的化学位移设定为0ppm,并且参考来自样品溶剂的氘锁定信号。作为样品溶剂,根据测量目的,使用市售的氘化溶剂。根据每个信号的信号面积强度的比率计算信号的积分值。

[0905] 通过将含有目标化合物的残余物和内标物质溶解在DMSO-d_6中,并且经受以下分析条件来执行通过qNMR进行的测量方法。使用通过qNMR计算的残余物中的目标材料的含量的值和通过HPLC计算的残余物中的目标材料的纯度的值,通过以下表达式来计算产率。

[0906] [表达式1]

[0907] $$产量(\%) = \frac{残余物重量(mg)\times 含量(\%)\times 纯度(\%)}{理论产量(mg)} \times 100$$

[0908] 测量装备:JNM-ECZ500R

[0909] 内标物质:1,3,5-三甲氧基苯或3,5-双(三氟甲基)苯甲酸

[0910] 测量条件(^{1}H-NMR):DMSO-d_6,24.3℃,脉冲角度90℃,数字分辨率0.25Hz,弛豫时间60秒,无自旋,累计次数8次

[0911] 测量条件(^{19}F-NMR):DMSO-d_6,24.3℃,脉冲角度90℃,数字分辨率0.22Hz,弛豫时间60秒,无自旋,累计次数8次

[0912] 通过HPLC和LCMS进行的测量方法是通过根据以下方法中的任意方法制备含有目标化合物的混合溶液作为样品并使其经受上述分析条件来执行的。

[0913] 样品制备方法1:用乙腈稀释含有目标化合物的混合溶液。

[0914] 样品制备方法2:用9:1比率的乙腈和丙胺的混合溶液稀释含有目标化合物的混合溶液。

[0915] 样品制备方法3:用甲醇稀释含有目标化合物的混合溶液。

[0916] 样品制备方法4:用4:1比率的甲醇和水的混合溶液稀释含有目标化合物的混合溶液。

[0917] 样品制备方法5:用10:1比率的乙腈和丙胺的混合溶液稀释含有目标化合物的混合溶液。

[0918] 使用起始材料的面积值和目标材料的面积值,或者起始材料的面积值、起始材料的丙酰胺衍生物的面积值和目标的面积值,或者通过HPLC分析计算出的反应前起始材料的面积值和反应后起始材料的面积值,通过以下公式中的任意公式来计算反应转换率。

[0919] 计算表达式1:反应转换率(%)=目标材料的面积值/(起始材料的面积值+目标材料的面积值)×100

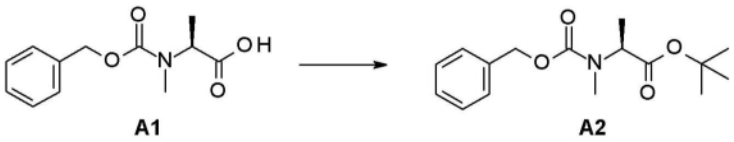
[0920] 计算表达式2:反应转换率(%)=100-(反应后的起始材料的面积值/反应前的起始材料的面积值×1000

[0921] 计算表达式3:反应转换率(%)＝目标材料的面积值/(起始材料的面积值+起始材料的丙酰胺衍生物的面积值+目标材料的面积值0×100

[0922] 实例A-1

[0923] 化合物A2的合成:(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]丙酸叔丁酯

[0924] [式48]

[0925] 

[0926] 将化合物A1(5.00g)添加到反应容器中。接下来,在室温下将二氯甲烷(10mL)和环己烷(40mL)添加到反应容器中。将反应容器的内部用氢气置换并添加2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯(7.55mL)和三氟化硼二乙醚络合物(267μL),并且然后将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为91.7%(反应转换率的计算表达式1)。将所得浆液过滤,并用环己烷洗涤固体残余物。将所得滤液用10%柠檬酸水溶液(40mL×9)、5%碳酸钠水溶液(40mL×3)和饱和NaCl水溶液(40mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物A2的残余物(5.05g)。

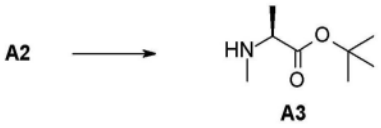
[0927] 化合物A2的LC保留时间:3.769分钟(HPLC分析条件:方法1)

[0928] 化合物A2的LCMS(ESI)保留时间:3.845分钟,m/z＝316.08$[M+Na]^+$(LCMS分析条件:方法1)

[0929] 实例A-2

[0930] 化合物A3的合成:(2S)-2-(甲基氨基)丙酸叔丁酯

[0931] [式49]

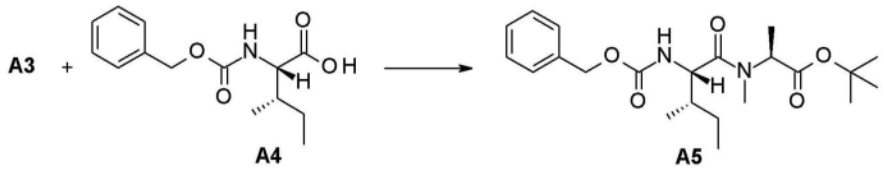
[0932] 

[0933] 将含有在实例A-1中获得的化合物A2的残余物(4.03g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(42mL)和5%Pd/C(2.92g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应容器的内部再次用氢气置换,并且然后将混合物在室温下再搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式2)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF(21mL×2)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液混合并在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物A3的残余物(1.66g)。

[0934] 实例A-3

[0935] 化合物A5的合成:(2S)-2-[[(2S.3S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酸叔丁酯

[0936] [式50]

[0937] 

[0938] 将含有在实例A-2中获得的化合物A3的残余物(1.66g)和化合物A4(3.29g)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(16mL)、甲苯(17mL)、MeCN(2.7mL)和DIPEA(11.0mL)。在搅拌下添加HATU(5.96g),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应后1小时和2小时的反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析证实杂质谱没有差异。将N-甲基咪唑(0.9mL)添加到反应容器中,并在搅拌下进一步添加5%碳酸钠水溶液(40mL),并且然后将混合物搅拌1小时。接下来,添加2.5%氨水溶液(40mL),并将混合物搅拌15分钟。在排出水层后,将所得有机层用2.5%氨水溶液(60mL)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(60mL×2)和3%磷酸氢二钾水溶液(60mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物A5的残余物(3.88g)。

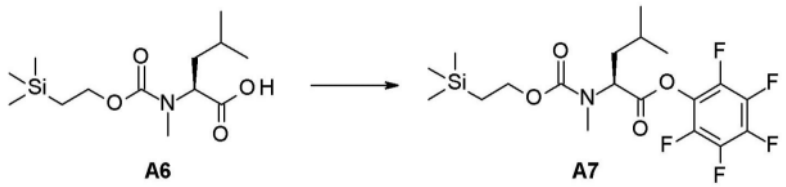
[0939] 化合物A5的LC保留时间:4.161分钟(HPLC分析条件:方法1)

[0940] 化合物A5的LCMS(ESI)保留时间:3.708分钟,m/z=407.31$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法2,方法4的柱用作LC柱)

[0941] 实例A-4

[0942] 化合物A7的合成:(2S)-4-甲基-2-[甲基(2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基)氨基]戊酸(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯

[0943] [式51]

[0944] 

[0945] 在室温下将化合物A6(15.8g)和2,3,4,5,6-五氟苯酚(12.6g)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,添加乙酸异丙酯(100mL)和DMF(100mL)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并在搅拌下添加1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)-碳二亚胺(13.1g),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并在搅拌下添加0.5N盐酸水溶液(100mL),并且然后将混合物在室温下搅拌30分钟。在排出水层后,将所得有机层用0.5N盐酸水溶液(100mL)洗涤,并且然后添加DMF(10mL)和5%碳酸钾水溶液(100mL)进行洗涤。接下来,将有机层用5%碳酸钾水溶液(100mL)和饱和NaCl水溶液(100mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物A7的残余物(23.9g)。

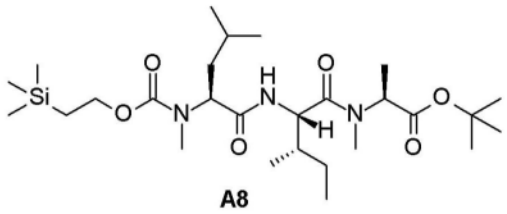
[0946] 化合物A7的LC保留时间:5.195分钟(HPLC分析条件:方法1)

[0947] 实例A-5

[0948] 化合物A8的合成:(2S)-2-[甲基-[(2S.3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-2-[甲基

(2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基)氨基]戊酰基]氨基]戊酰基]氨基]丙酸叔丁酯

[0949] [式52]

[0950] A5 + A7 → 

A8

[0951] 将含有在实例A-3中获得的化合物A5的残余物(2.88g)和乙酸异丙酯(8.3mL)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加含有在实例A-4中获得的化合物A7的残余物(3.88g)、甲苯(2.3mL)、丙酮(23mL)、NMM(4.67mL)和5%Pd/C(1.51g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将Pd/C使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF(50mL)洗涤。将所得溶液在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物溶于2-MeTHF(40mL)中,并在搅拌下添加5%碳酸钾(40mL)和DMAP(873mg),并且然后将混合物搅拌2.5小时。接下来,添加5%硫酸氢钾水溶液(40mL),并将混合物搅拌30分钟。在排出水层后,将所得有机层用5%硫酸氢钾水溶液(40 mL)和5%碳酸钾水溶液(40mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物A8的残余物(3.58g)。

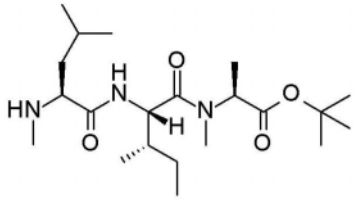
[0952] 化合物A8的LC保留时间:5.180分钟(HPLC分析条件:方法1)

[0953] 化合物A8的LCMS(ESI)保留时间:4.936分钟,m/z=544.31$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法1)

[0954] 实例A-6

[0955] 化合物A9的合成:(2S)-2-[甲基-[(2S,3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-2-(甲基氨基)戊酰基]氨基]戊酰基]氨基]丙酸叔丁酯

[0956] [式53]

[0957] A8 → 

A9

[0958] 在室温下将含有在实例A-5中获得的化合物A8的残余物(2.56g)和2-MeTHF(5.0mL)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为50℃,并在搅拌下添加1M TBAF(11.8mL),并且然后将混合物在50℃的外部温度下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设置设定为0℃,并在搅拌下添加IPAc(10mL)和5%碳酸钾(10mL),并且然后将混合物在室温下搅拌1 5分钟。在弃去水层后,将所得有机层用5%碳酸钾(10mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物A9的残余

物(1.54g)。

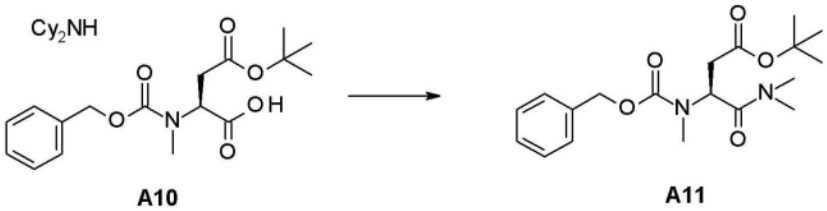
[0959] 化合物A9的LC保留时间:2.915分钟(HPLC分析条件:方法1)

[0960] 化合物A9的LCMS(ESI)保留时间:2.637分钟,m/z＝400.34[M+H]$^+$(LCMS分析条件:方法1)

[0961] 实例A-7

[0962] 化合物A11的合成:((3S)-3-[苄氧基羰基(甲基)氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[0963] [式54]

[0964] 

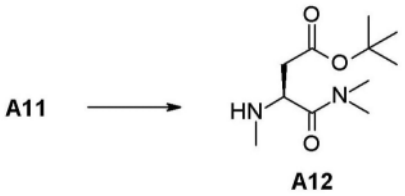
[0965] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加化合物A10(415g)和2-MeTHF(2.4L)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并在搅拌反应混合物的同时依次添加DIPEA(281g)和二甲胺-THF溶液(2M,THF溶液,560mL),并搅拌该混合物30分钟。在添加T3P(50w/w%,2-MeTHF溶液,750mL)之后,将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法3),并且通过HPLC分析确认反应转换率为100%或更大(未检测到起始材料)(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并向反应混合物中添加10%柠檬酸一水合物水溶液(2.5L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌10分钟。然后停止搅拌,并将水层从反应容器中排出。将所得有机层用10%柠檬酸一水合物水溶液(2.5L)和5%碳酸钠水溶液(2.5L×2)洗涤。将所得物在40℃的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约500mL,以获得含有化合物A11的溶液(500g)。

[0966] 化合物A11的LC保留时间:3.510分钟(HPLC分析条件:方法3)

[0967] 实例A-8

[0968] 化合物A12的合成:((3S)-4-(二甲基氨基)-3-(甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[0969] [式55]

[0970] 

[0971] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加5%Pd/C(116g,50%水含量)、包含实例A-7中获得的化合物A11的溶液(485g)和2-MeTHF(2.1L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。在搅拌1小时30分钟后,将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为100%或更大(未检测到起始材料)(反应转换率的计算表达式1)。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器的内部和过滤装置用2-MeTHF(1.2L×2)洗涤,并将滤液和洗涤溶液收集到存储容器中作为存储溶液。将所得物在40℃的

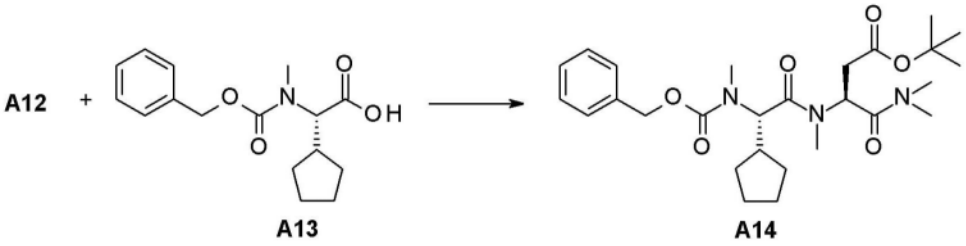
外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约300mL,以获得含有化合物A12的溶液(291g)。

[0972] 化合物A12的LC保留时间:1.56分钟(HPLC分析条件:方法3)

[0973] 实例A-9

[0974] 化合物A14的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[0975] [式56]

[0976] 

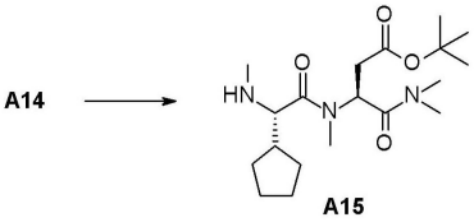
[0977] 在室温下向反应容器中添加含有在实例A-8中获得的A12的溶液(291g)、化合物A13(49w/w%2-MeTHF溶液,548g)、2-MeTHF(445mL)和乙腈(310mL)。将外部温度冷却至10℃,并依次添加DIPEA(439g)和HATU(434g),并且然后将外部温度升高至25℃。将反应混合物在25℃下搅拌5小时后,对反应混合物进行取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为98.6%(反应转换率的计算表达式1)。向反应容器中依次添加CPME(402mL)、5%碳酸钾水溶液(309mL)和N-甲基咪唑(62.6g),并将混合物搅拌30分钟。然后,添加2.5%氨水溶液(1.2L),并将混合物搅拌10分钟,并且然后排出水层。将所得有机层用2.5%氨水溶液(1.5L)、10%硫酸氢钠一水合物水溶液(1.5L×2)和5%碳酸钾水溶液(1.5L)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下在搅拌下减压浓缩直至液体体积达到约700mL,以获得含有化合物A14的溶液(649g)。

[0978] 化合物A14的LC保留时间:4.356分钟(HPLC分析条件:方法3)

[0979] 实例A-10

[0980] 化合物A15的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-(甲基氨基)乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[0981] [式57]

[0982] 

[0983] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加5%Pd/C(112g,50%水含量)、包含实例A-9中获得的化合物A14的溶液(642g)和2-MeTHF(2.0L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。将混合物搅拌2小时,并且确认内部压力没有波动。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为100%或更大(未检测到起始材料)(反应转换率的计算表达式1)。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器的内部和过滤装置用2-MeTHF (1.1L×2)洗涤,并将滤液和洗涤溶液收集作为存储溶液。将所得滤液和洗涤溶液在40℃的外部温度下在搅拌下减压浓缩直至反应混合物的液体体积达到

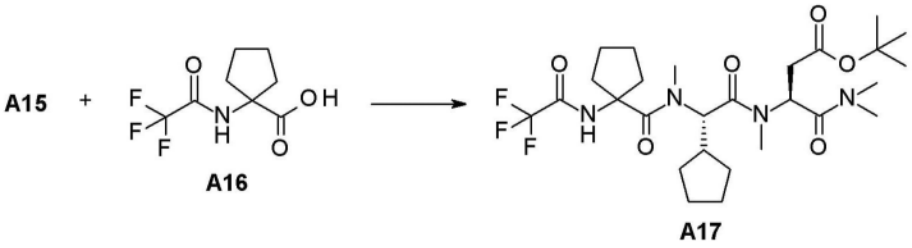
约550mL,以获得含有化合物A15的溶液(597g)。

[0984] 化合物A15的LC保留时间:2.297分钟(HPLC分析条件:方法3)

[0985] 实例A-11

[0986] 化合物A17的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[甲基-[1-[(2,2,2-三氟乙酰基)氨基]环戊烷羰基]氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[0987] [式58]

[0988] 

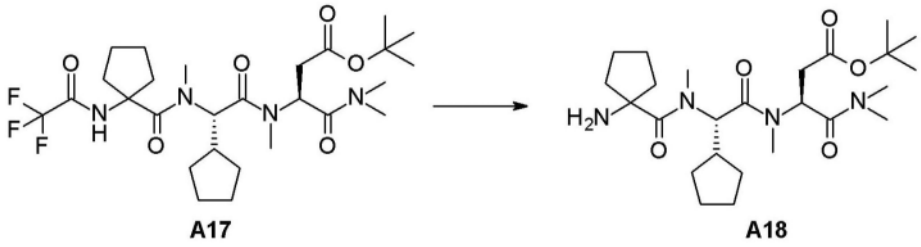
[0989] 在室温下向氮气置换后的反应容器中添加化合物A16(333g)和2-MeTHF(1.8L)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并且依次添加DIPEA(477g)、含有在实例A-10中获得的化合物A15的溶液(585g)、T3P(50w/w%,2-MeTHF溶液,1.2L)和DMAP(180g)。将反应容器的外部温度设定为50℃,并将混合物搅拌5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.4%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并且添加5%碳酸钠水溶液(2.2L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌30分钟,然后停止搅拌,并将水层从反应容器中排出。然后,添加5%硫酸氢钠一水合物水溶液(2.2L)。将混合物搅拌10分钟后,停止搅拌,并将水层从反应容器中排出。将所得有机层用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(2.2L)和5%碳酸钠水溶液(2.2L)洗涤。将所得物在40℃的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约850mL。在添加2-MeTHF (650 mL)后,将混合物在40℃的外部温度下再次减压浓缩直至液体体积达到约850mL,以获得含有化合物A17的溶液(721g)。

[0990] 化合物A17的LC保留时间:6.166分钟(HPLC分析条件:方法3)

[0991] 实例A-12

[0992] 化合物A18的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-[(1-氨基环戊烷羰基)-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[0993] [式59]

[0994] 

[0995] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加含有化合物A17的溶液(3.42kg)、2-MeTHF(3.4L)和甲醇(450mL)。将反应容器的外部温度设定为-20℃,并且在搅拌的同时添加$LiBH_4$(4M,THF溶液,1.39L),并且然后将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法4),并且通过HPLC分析确认反应转换率为100%或更大(未检测到起始材料)(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为-10℃,并在3小时内滴

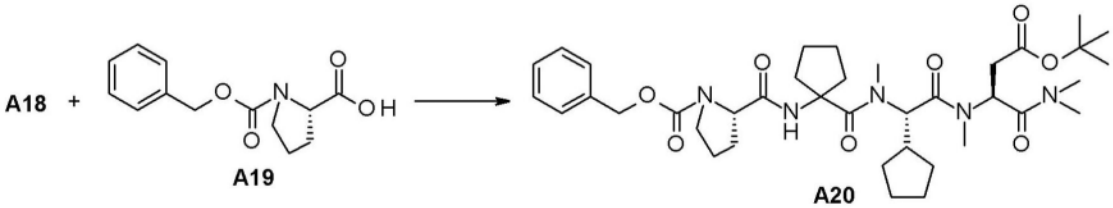
加20％氯化铵水溶液(4.0L)。将混合物在25℃的外部温度下搅拌1小时,然后停止搅拌,并将水层从反应容器中排出。将反应容器的外部温度设定为10℃,并添加三氟乙酸(158g)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌1小时。将所得反应混合物和通过用2-MeTHF(100mL×2)洗涤反应容器获得的洗涤溶液合并并收集到存储容器中。在室温下向氮气置换后的另一个反应容器中添加2M氢氧化钠水溶液(4.0L),并将反应容器的外部温度设定为10℃。在50分钟内将收集到存储容器中的反应混合物滴加到其中,并且然后将该反应容器的外部温度设定为25℃。将混合物搅拌10分钟后,停止搅拌,并将水层从反应容器中排出。将所得有机层用2M氢氧化钠水溶液(4.0L)和10％磷酸氢二钾水溶液(4.0L)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约1.3L。在添加2-MeTHF(1.6L)之后,将混合物在40℃的外部温度下再次减压浓缩直至液体体积达到约1.3L。重复此浓缩操作三次以获得含有化合物A18的溶液(1.19kg)。

[0996] 化合物A18的LC保留时间:2.725分钟(HPLC分析条件:方法3)

[0997] 实例A13

[0998] 化合物A20的合成:((2S)-2-[[1-[[(1S)-2-[[(1S)-3-叔丁氧基-1-(二甲基氨基甲酰基)-3-氧代-丙基]-甲基-氨基]-1-环戊基-2-氧代-乙基]-甲基-氨基甲酰基]环戊基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸苄基酯)

[0999] [式60]

[1000] 

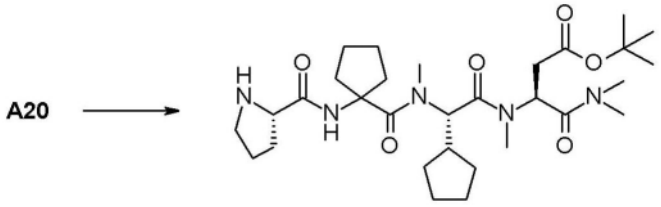
[1001] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加含有在实例A-12中获得的化合物18的溶液(585g,2-MeTHF溶液)和乙腈(1.6L)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并且依次添加化合物A19(220g)、DIPEA(264g)、2-溴-1-乙基吡啶鎓四氟硼酸盐(279g)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.6％(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并依次添加CPME(3.3L)、5％碳酸钾水溶液(2.0L)和N-甲基咪唑(55.8g)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌30分钟,并且然后将水层从反应容器中排出。将所得有机层用5％硫酸氢钠一水合物水溶液(2.5L×2)和5％碳酸钠水溶液(2.0L×2)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约1L。向所得残余物中添加THF(1.6L)以获得含有化合物A20的溶液(2.09kg)。

[1002] 化合物A20的LC保留时间:4.189分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1003] 实例A-14

[1004] 化合物A21的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[甲基-[1-[[(2S)-吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[1005] [式61]

[1006] 

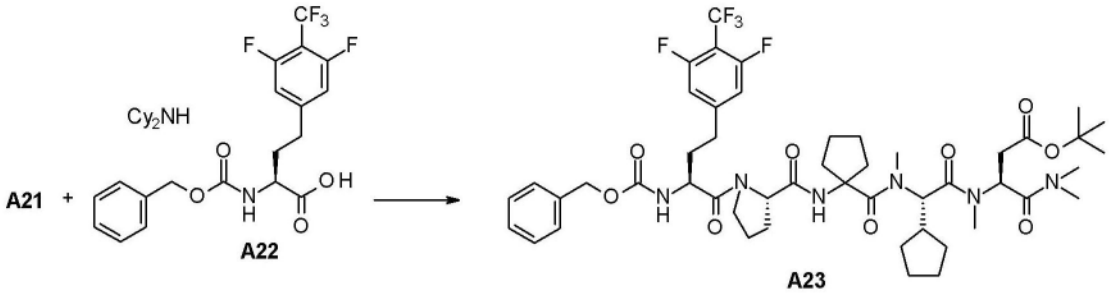
[1007] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加5％Pd/C(100g,50％水含量)、含有在实例A-13中获得的化合物A20的溶液(2.09kg)和THF(0.5L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。在2小时30分钟后,确认内部压力没有波动。然后对反应容器进行氮气置换,并且然后用氢气加压至0.18MPaG,并将反应混合物搅拌另外2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.5％(反应转换率的计算表达式1)。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器和过滤装置用2-MeTHF(1.0L×2)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液在40℃的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约0.8L,以获得含有化合物A21的溶液(530g)。

[1008] 化合物A21的LC保留时间:2.846分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1009] 实例A-15

[1010] 化合物A23的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[1011] [式62]

[1012] 

[1013] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加含有在实例A-14中获得的化合物A21的溶液(1.10kg)、2-MeTHF(1.4L)和化合物A22(545g)。将反应容器的外部温度设定为10℃C,并在搅拌下依次添加DIPEA(432g)和T3P(50w/w％2-MeTHF溶液,1.16kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.8％(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为15℃,并在搅拌下添加5％碳酸钾水溶液(2.6L)和N-甲基咪唑(62.3g)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌30分钟,并且然后将水层从反应容器中排出。在将所得有机层用10％一水合硫酸氢钠水溶液(2.6L×2)洗涤,在25℃的外部温度下依次添加乙腈(10L)、MTBE(1.1L)、庚烷(1.6L)和2.5％碳酸钾水溶液(25 L)。将混合物搅拌10分钟后,停止搅拌,并且然后将水层从反应容器中排出。向所得有机层中添加乙腈(1.5L)、2-MeTHF(0.44L)和2.5％碳酸钾水溶液(3.8L),并将混合物搅拌10分钟。停止搅拌后,将水层从反应容器中排出。向所得有机层中添加乙腈(1.5L)和2.5％碳酸钾水溶液

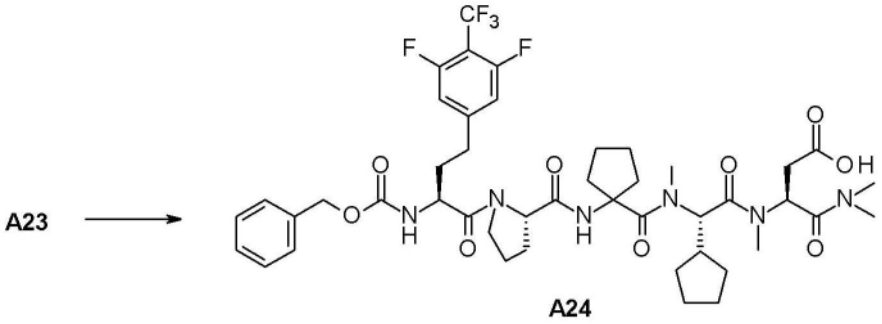
(3.8L),并将混合物搅拌10分钟。停止搅拌后,将水层从反应容器中排出。将所得有机层在40℃C的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约1.5L。将IPAc(1.5L)添加到所得残余物中,并将减压浓缩操作重复两次直至反应混合物的液体体积达到约1.5L,以获得含有化合物A23的溶液(1.55kg)。

[1014] 化合物A23的LC保留时间:4.978分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1015] 实例A-16

[1016] 化合物A24的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸)

[1017] [式63]

[1018] 

[1019] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加含有在实例A-15中获得的化合物A23的溶液(1.31kg)、乙酸异丙酯(2.5L)和六甲基二硅氮烷(336mL)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并在搅拌下添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(232mL)。将外部温度设定为25℃,并将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并向反应容器中依次添加2-MeTHF(3.2L)和5%磷酸氢二钠水溶液(6.4L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将反应混合物搅拌10分钟。然后停止搅拌,并将水层从反应容器中排出。然后将有机层用5%磷酸二氢钠水溶液(6.4L)和15%氯化钠(6.4L)洗涤。在搅拌下向所得有机层中添加DIPEA(366g),并且然后将混合物在40℃的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约1.2L,以获得含有化合物A24的溶液(1.27kg)。

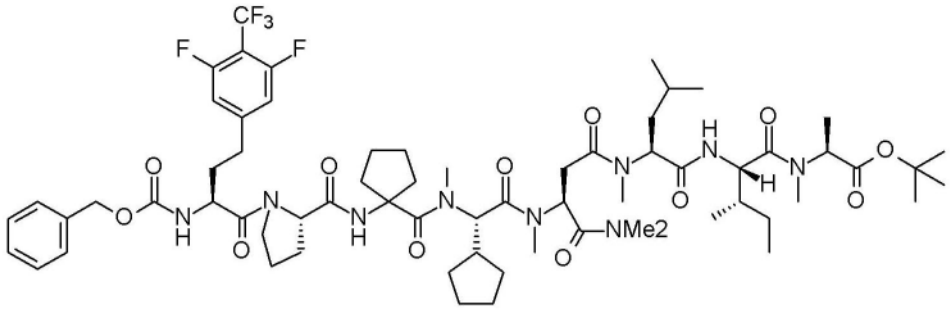
[1020] 化合物A24的LC保留时间:4.220分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1021] 实例A-17

[1022] 化合物A25的合成:(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酸叔丁酯

[1023] [式64]

[1024] A9 + A24 ⟶



A25

[1025] 将含有在实例A-16中获得的化合物A24的溶液(4.02g)添加到反应容器中。在室温下依次添加含有在实例A-6中获得的化合物A9的残余物(0.797g)、2-MeTHF(36mL)、DMF(9.2mL)和DIPEA(1.77mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,在搅拌下添加HATU(1.59g),并且然后将混合物在室温下搅拌20小时。随后,添加含有在实例A-6中获得的化合物A9的残余物(0.04g)和HATU(0.37g),并将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%(反应转换率的计算表达式1)。向反应容器中添加2.5%氨水溶液(32mL),并将混合物搅拌30分钟。在排出水层后,将所得有机层用10%硫酸氢钠一水合物水溶液(28mL×3)和5%碳酸钾水溶液(28mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得物在40℃的外部温度下减压浓缩,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/庚烷70:30至100:0)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物A25的残余物(2.08g)。

[1026] 化合物A25的LC保留时间:21.235分钟(HPLC分析条件:方法3)

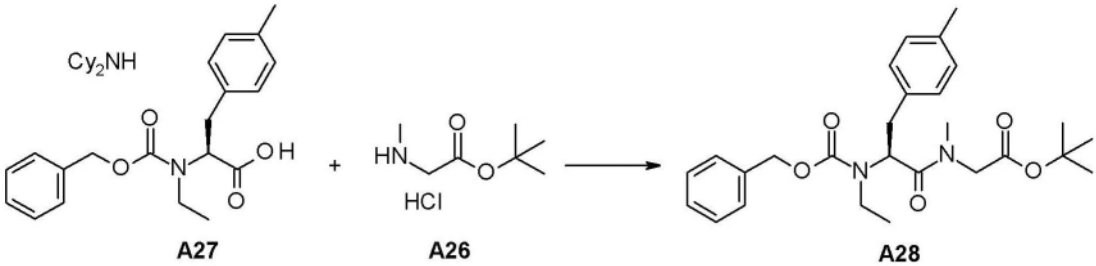
[1027] 化合物A25的LCMS(ESI):保留时间:21.82分钟,m/z=1325.478$[M+Na]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1028] 实例A-18

[1029] 化合物A28的合成:(2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1030] [式65]

[1031]



A27 A26 A28

[1032] 在室温下向氮气置换后的反应容器中添加化合物A27(350g)和化合物A26(146g),并且然后添加2-MeTHF(2.0L),并搅拌混合物。将反应容器的外部温度设定为10℃并添加DIPEA(630mL),并且然后滴加T3P(50w/w%2-MeTHF溶液,1.02kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌1小时40分钟。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.7%(反应转换率的计算表达式3)。滴加5%

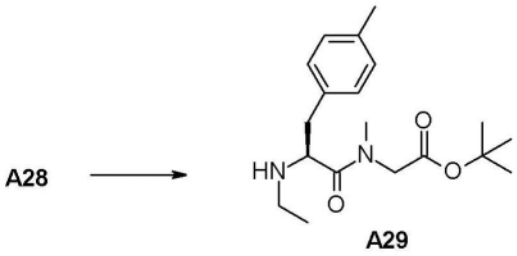
碳酸钠水溶液(2.0L),并且然后添加水(0.50L)。将混合物搅拌15分钟后,将水层从反应容器中排出。还将所得有机层在25℃的外部温度下用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(2.0L×2)和5%碳酸钠水溶液(2.0L)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约600mL,以获得含有化合物A28的溶液(595g)。

[1033] 化合物A28的LC保留时间:4.500分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1034] 实例A-19

[1035] 化合物A29的合成:(2-[[(2S)-2-(乙基氨基)-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1036] [式66]

[1037] 

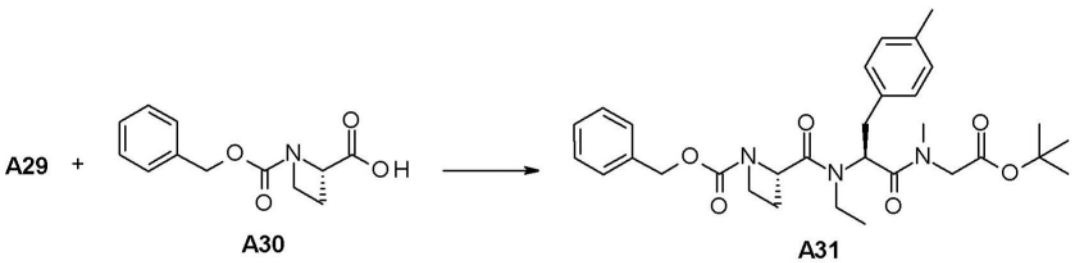
[1038] 向氮气置换后的反应容器中添加含有在实例A-18中获得的化合物A28的溶液(589g)和2-MeTHF(1.7L),并且然后添加5%Pd/C(142g,50%水含量)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。在1小时后,确认内部压力没有波动。然后对反应容器进行氮气置换,并且然后进一步用氢气加压至0.15MPaG,并将反应混合物搅拌5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.8%(反应转换率的计算表达式1)。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器和过滤装置用2-MeTHF(1.0L)洗涤,并将滤液和洗涤溶液收集到存储容器中作为存储溶液。将所得滤液和洗涤溶液在40℃的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约500mL,以获得含有化合物A29的溶液(527g)。

[1039] 化合物A29的LC保留时间:2.389分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1040] 实例A-20

[1041] 化合物A31的合成:((2S)-2-[[(1S)-2-[(2-叔丁氧基-2-氧代-乙基)-甲基-氨基]-2-氧代-1-(对甲苯基甲基)乙基]-乙基-氨基甲酰基]氮杂环丁烷-1-羧酸苄基酯)

[1042] [式67]

[1043] 

[1044] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加含有在实例A-19中获得的化合物A29的溶液(522g)、2-MeTHF(1.4L)和化合物A30(234g)。将反应容器的外部温度设定为10℃,在搅拌下添加DIPEA(570mL),并且然后滴加T3P(50w/w%2-MeTHF溶液,1.2L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将反应混合物搅拌2小时30分钟。将反应混合物取样并制备为

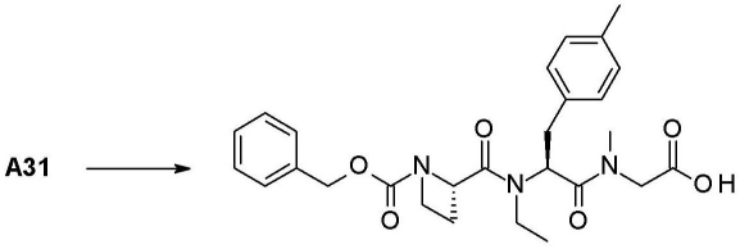
样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为100％或更大(未检测到起始材料)(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并在搅拌下向反应混合物中添加5％碳酸钠水溶液(1.4L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌10分钟,然后停止搅拌,并将水层从反应容器中排出。将所得有机层用5％硫酸氢钠一水合物水溶液(1.4L×2)和5％碳酸钠水溶液(1.4L)洗涤。将所得有机层减压浓缩直至液体体积达到约650mL,以获得含有化合物A31的溶液(655g)。将含有所得化合物A31(5.03g)的溶液的一部分通过硅胶柱色谱法(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯90:10至50:50)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物A31的残余物(2.88g)。

[1045] 化合物A31的LC保留时间:4.065分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1046] 实例A-21

[1047] 化合物A32的合成:2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]丁酰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸

[1048] [式68]

[1049] 

A32

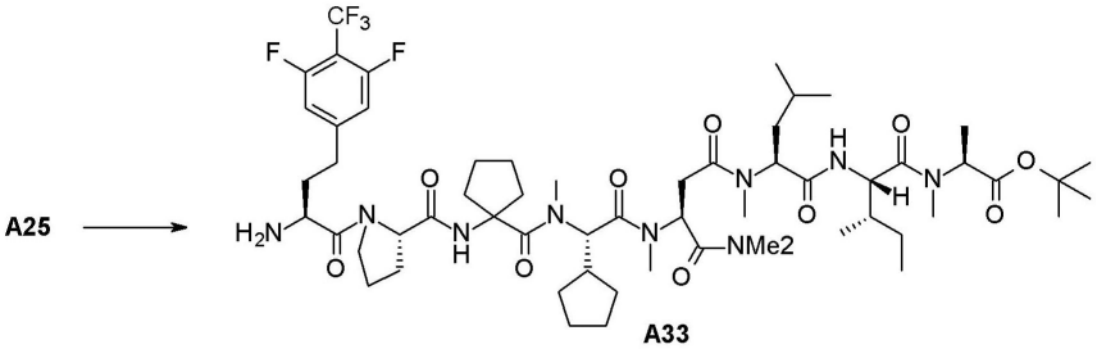
[1050] 将含有在实例A-20中获得的化合物A31的残余物(2.57g)添加到反应容器中。在室温下依次添加2-MeTHF(24mL)和HMDS(6.85mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为0℃,并且在搅拌下添加TMSOTf(5.06mL),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9％或更大(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设定为0℃,并向反应容器中添加5％硫酸氢钠一水合物水溶液(20mL),并且在室温下搅拌20分钟。在弃去水层后,将所得有机层用5％硫酸氢钠一水合物水溶液(20mL×3)洗涤。接下来,向所得有机层中添加5％磷酸氢二钾水溶液(20mL×2),以使产物相转移到水层中。在排出有机层后,向所得水层中添加乙酸异丙酯(50mL)和5％硫酸氢钠一水合物水溶液,直至pH达到1-3,以使产物相转移到有机层中。将用乙酸异丙酯(50mL)提取重复两次,并且将所有所得有机层用硫酸钠进行脱水并过滤以去除硫酸钠。然后,将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇100:0至80:20)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物A32的残余物(1.18g)。

[1051] 化合物A32的LCMS(ESI)保留时间:3.045分钟,m/z＝496.27$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法2,方法4的柱用作LC柱)

[1052] 实例A-22

[1053] 化合物A33的合成:(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-氨基-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酸叔丁酯

[1054] [式69]

[1055] 

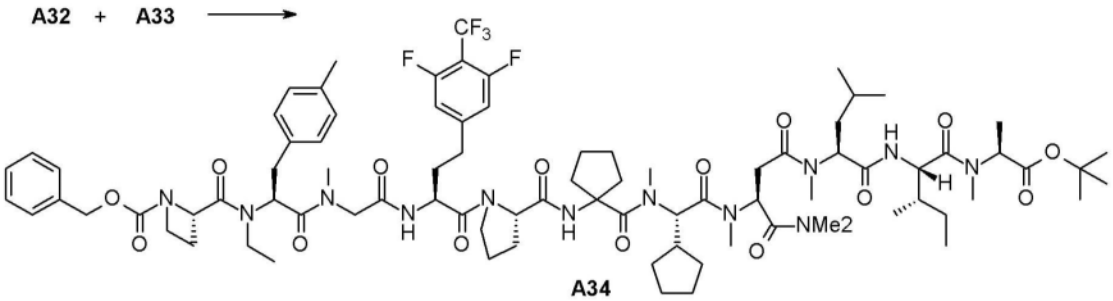
[1056] 将在实例A-17中获得的化合物A25(1.87g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加THF(18mL)和5%Pd/C(296mg,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌。在2小时和4小时后再次将反应容器的内部用氢气置换,在5小时后添加5%Pd/C(296mg,50%水含量),并且将混合物搅拌另外3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用THF(9.0mL×2)洗涤。将滤液和洗涤溶液合并,并在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物A33的残余物(1.68g)。

[1057] 化合物A33的LC保留时间:4.256分钟(HPLC分析条件:方法2)

[1058] 实例A-23

[1059] 化合物A34的合成:(2S)-2-[[(1S)-2-[[2-[[(1S)-1-[(2S)-2-[[1-[[(1S)-2-[[(1S)-3-[[(1S)-1-[[(1S,2S)-1-[[(1S)-2-叔丁氧基-1-甲基-2-氧代-乙基]-甲基-氨基甲酰基]-2-甲基-丁基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-甲基-氨基]-1-(二甲基氨基甲酰基)-3-氧代-丙基]-甲基-氨基]-1-环戊基-2-氧代-乙基]-甲基-氨基甲酰基]环戊基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羰基]-3-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丙基]氨基-2-氧代-乙基]-甲基-氨基]-2-氧代-1-(对甲苯基甲基)乙基]-乙基-氨基甲酰基]氮杂环丁烷-1-羧酸苄基酯

[1060] [式70]

[1061] 

[1062] 将含有在实例A-22中获得的化合物A33的残余物(1.68g)和含有在实例A-21中获得的化合物A32的残余物(0.856g)添加到反应容器中。在室温下依次添加2-MeTHF(13mL)、DMF(4.2mL)和DIPEA(1.41mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,在搅拌下添加HATU(1.26g),并且然后将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.8%(反应转换率的计算表达式1)。向反应容器中添加2.5%氨水溶液(10mL),并将混合物搅拌15分钟。在排出水层后,将所得有机层用10%硫酸氢钠一水合物水溶液(10mL×3)和5%碳酸钾水溶液(10mL×2)洗涤。将所得

有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇100:0至90:10)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物34的残余物(1.96g)。

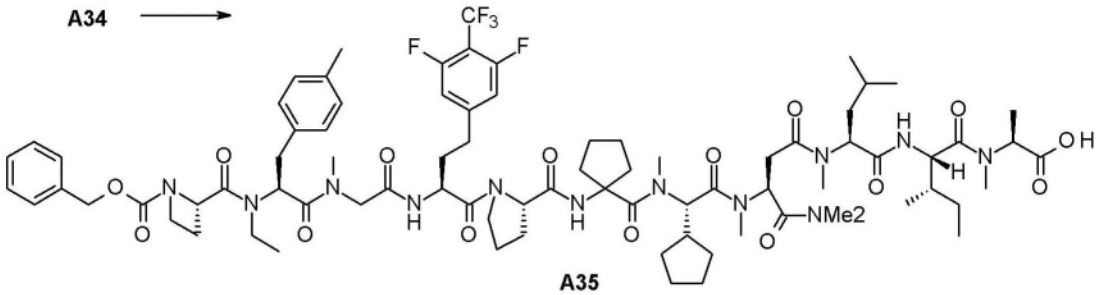
[1063] 化合物A34的LC保留时间:21.670分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1064] 化合物A34的LCMS (ESI)保留时间:22.30分钟,m/z=1668.168[M+Na]$^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1065] 实例A-24

[1066] 化合物A35的合成:(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-苄氧基羰基氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酸

[1067] [式71]

[1068] 

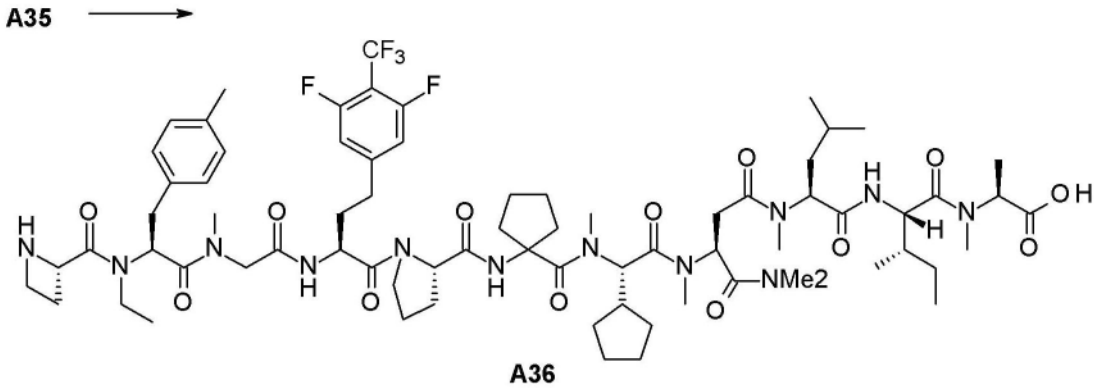
[1069] 将含有在实例A-23中获得的化合物A34的残余物(1.62g)添加到反应容器中。在室温下依次添加2-MeTHF(16mL)和HMDS(1.03mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为0℃,并且在搅拌下添加TMSOTf(0.709mL),并且然后将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设定为0℃,并向反应容器中添加5%碳酸氢钠水溶液(15mL),并且在室温下搅拌30分钟。弃去水层,并且然后将所得有机层用5%磷酸二氢钠水溶液(15mL)和10%NaCl水溶液(15mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物A35的残余物(1.66g)。

[1070] 化合物A35的LC保留时间:19.027分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1071] 实例A-25

[1072] 化合物A36的合成:(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酸

[1073] [式72]

[1074] 

[1075] 将含有在实例A-24中获得的化合物A35的残余物(1.66g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加THF(11mL)和5%Pd/C(444mg,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌。2小时后,将反应容器的内部再次用氢气置换,并将混合物搅拌4小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.8%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用THF (6.0mL×2)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液合并并在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇100:0至80:20)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物A36的残余物(1.02g)。

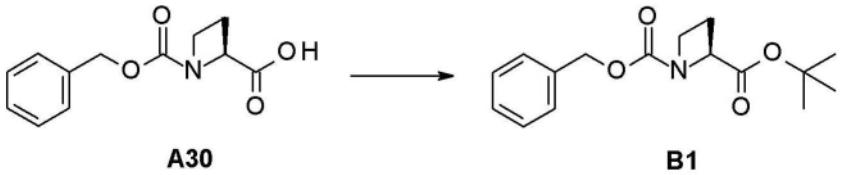
[1076] 化合物A36的LC保留时间:13.323分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1077] 化合物A36的LCMS (ESI)保留时间:13.76分钟,m/z=1456.124$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1078] 实例B-1

[1079] 化合物B1的合成:01-苄基(2S)-氮杂环丁烷-1,2-二羧酸02-叔丁酯

[1080] [式73]

[1081] 

[1082] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加化合物A30(5.95g)、二氯甲烷(12mL)和环己烷(48mL)。在添加2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯(9.06mL)和三氟化硼二乙醚络合物(320μL)之后,然后将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为95.6%(反应转换率的计算表达式1)。将所得浆液过滤,并用环己烷洗涤固体残余物。将所得滤液用10%柠檬酸水溶液(40mL×9)、5%碳酸钠水溶液(40mL×3)和10%NaCl水溶液(40mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并将所得滤液过滤以去除硫酸钠。将所得物在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物B1的残余物(6.96g)。

[1083] 化合物B1的LC保留时间:3.519分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1084] 化合物B1的LCMS(ESI)保留时间:3.620分钟,m/z=314.10$[M+Na]^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1085] 实例B-2

[1086] 化合物B2的合成:(2S)-氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1087] [式74]

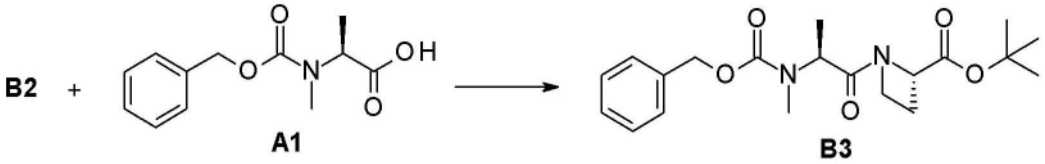
[1088] 

[1089] 将含有在实例B-1中获得的化合物B1的残余物(6.00g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(62mL)和5%Pd/C(4.39g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应容器的内部再次用氢气置换,并且将混合物在室温下搅拌另外2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式2)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF (30 mL×2)洗涤。将所得溶液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物B2的残余物(2.23g)。

[1090] 实例B-3

[1091] 化合物B3的合成:(2S)-2-[甲基-[(2S)-2-[甲基-[(Z)-2-亚甲基五-3-烯氧基]羰基-氨基]丙酰基]氨基]丁酸叔丁酯

[1092] [式75]

[1093] 

[1094] 在室温下将含有在实例B-2中获得的化合物B2的残余物(2.33g)和化合物A1(4.21g)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,依次添加2-MeTHF(43mL)、DIPEA(11.2mL)、T3P(50w/w%2-MeTHF溶液,22.2mL),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应后1小时和2小时的反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析证实LC谱几乎没有差异。添加5%碳酸钠水溶液(50mL),并将混合物搅拌10分钟。在排出水层后,将所得有机层用5%碳酸钠水溶液(50mL×3)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(50mL×2)、并且再次用5%碳酸钠水溶液(50mL×5)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物B3的残余物(4.47g)。

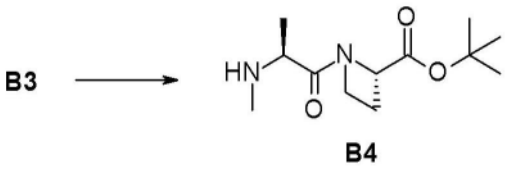
[1095] 化合物B3的LC保留时间:3.543分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1096] 化合物B3的LCMS(ESI):保留时间:3.519分钟,m/z=377.23$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1097] 实例B-4

[1098] 化合物B4的合成:(2S)-2-[甲基-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰基]氨基]丁酸叔丁酯

[1099] [式76]

[1100] 

B4

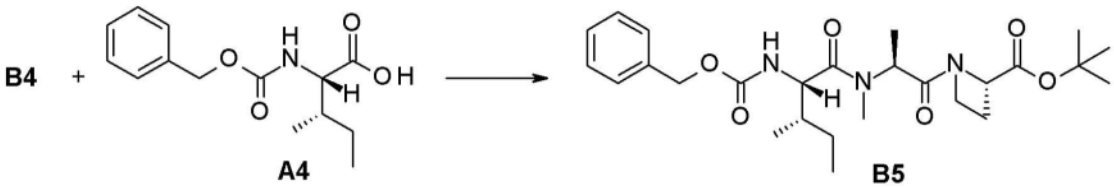
[1101] 将含有在实例B-3中获得的化合物B3的残余物(3.98g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(32mL)和5%Pd/C(2.27g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF (15 mL×2)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液合并,并在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物B4的残余物(2.71g)。

[1102] 化合物B4的LC保留时间:1.670分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1103] 实例B-5

[1104] 化合物B5的合成:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1105] [式77]

[1106] 

[1107] 将含有在实例B-4中获得的化合物B4的残余物(2.71g)和化合物A4(3.54g)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(17mL)、甲苯(18mL)、MeCN(2.9mL)和DIPEA(11.7mL)。在搅拌下添加HATU(6.35g),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将N-甲基咪唑(1.0mL)添加到反应容器中,并在搅拌下进一步添加5%碳酸钠水溶液(40mL),并且然后将混合物搅拌1小时。接下来,添加2.5%氨水溶液(40mL),并将混合物搅拌15分钟。在排出水层后,将所得有机层用2.5%氨水溶液(60mL)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(60mL×2)和3%磷酸氢二钾水溶液(60mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所获得的滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物B5的残余物(5.62g)。

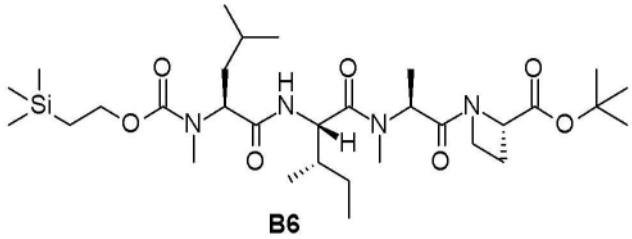
[1108] 化合物B5的LC保留时间:3.893分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1109] 化合物B5的LCMS(ESI)保留时间:3.477分钟,m/z=490.31$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法2,方法4的柱用作LC柱)

[1110] 实例B-6

[1111] 化合物B6的合成:(2S)-1-[(2S)-2-[甲基-[(2S,3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-2-[甲基(2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基)氨基]戊酰基]氨基]戊酰基]氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1112] [式78]

[1113] B5 + A7 ⟶ 

B6

[1114] 将含有在实例B-5中获得的化合物B5的残余物(4.60g)和乙酸异丙酯(11mL)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加含有在实例A-4中获得的化合物A7的残余物(5.13g)、甲苯(3.0mL)、丙酮(31mL)、NMM(6.20mL)和5%Pd/C(2.00g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将Pd/C使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF(50mL)洗涤。将所得溶液在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物溶于MeTHF(40mL)中,并在搅拌下添加5%碳酸钾(40mL)和DMAP(1.15g),并且然后将混合物搅拌2.5小时。接下来,添加5%硫酸氢钾水溶液(40mL),并将混合物搅拌30分钟。在排出水层后,将所得有机层用5%硫酸氢钾水溶液(40mL)和5%碳酸钾水溶液(40mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物B6的残余物(5.05g)。

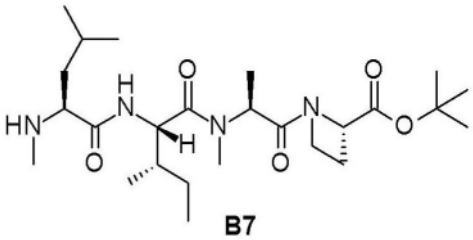
[1115] 化合物B6的LC保留时间:4.937分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1116] 化合物B6的LCMS(ESI)保留时间:4.739分钟,m/z=627.37$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1117] 实例B-7

[1118] 化合物B7的合成:(2S)-1-[(2S)-2-[甲基-[(2S,3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-2-(甲基氨基)戊酰基]氨基]戊酰基]氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1119] [式79]

[1120] B6 ⟶ 

B7

[1121] 在室温下将含有在实例B-6中获得的化合物B6的残余物(4.05g)和2-MeTHF(8.0mL)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为50℃,并在搅拌下添加1M TBAF(16.1mL),并且然后将混合物在50℃的外部温度下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设置设定为0℃,并在搅拌下添加IPAc(20mL)和5%碳酸钾(20mL),并且然后在室温下搅拌15分钟。在弃去水层后,将所得有机层用5%碳酸钾(20mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物B7的残余物(2.70g)。

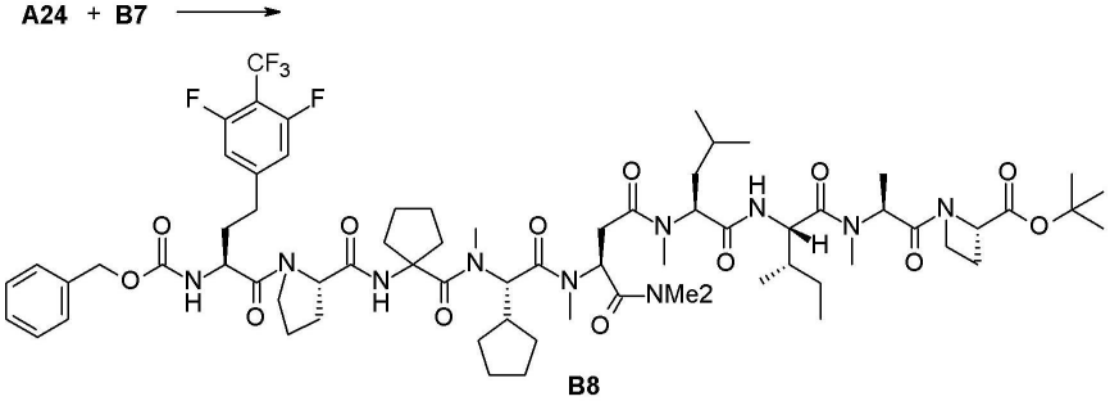
[1122] 化合物B7的LC保留时间:2.747分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1123] 化合物B7的LCMS(ESI)保留时间:2.488分钟,m/z＝483.35[M+H]$^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1124] 实例B-8

[1125] 化合物B8的合成:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1126] [式80]

[1127] 

[1128] 将含有在实例A-16中获得的化合物A24的溶液(4.00g)添加到反应容器中。在室温下依次添加含有在实例B-7中获得的化合物B7的残余物(0.962g)、2-MeTHF(36mL)、DMF(9.2mL)和DIPEA(1.77mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,在搅拌下添加HATU(1.59g),并且然后将混合物在室温下搅拌20小时。随后,添加含有在实例B-7中获得的化合物B7的残余物(0.154g)和HATU(1.20g),并将混合物搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.7%(反应转换率的计算表达式1)。向反应容器中添加2.5%氨水溶液(32mL),并将混合物搅拌30分钟。在排出水层后,将所得有机层用10%硫酸氢钠一水合物水溶液(28mL×3)和5%碳酸钾水溶液(28 mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/庚烷80:20至100:0)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物B8的残余物(1.75g)。

[1129] 化合物B8的LC保留时间:20.037分钟(HPLC分析条件:方法3)

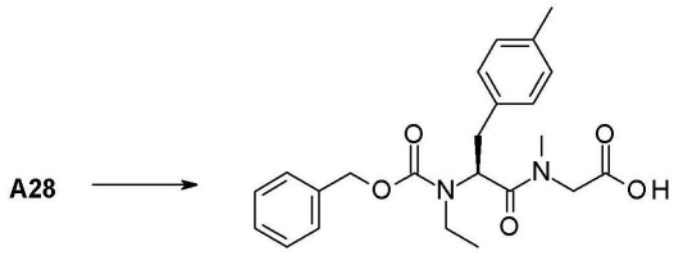
[1130] 化合物B8的LCMS (ESI)保留时间:20.69分钟,m/z＝1408.072[M+Na]$^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1131] 实例B-9

[1132] 化合物B9的合成:2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸

[1133] [式81]

[1134]



[1135] 将含有在实例A-18中获得的化合物A28的溶液(5.01g)通过硅胶柱色谱法(洗脱剂:庚烷/乙酸乙酯100:0至80:20)纯化。将所得物在40℃的外部温度下减压浓缩,并去除洗脱液以获得含有化合物A28的残余物(2.71g)。将含有化合物A28的残余物(2.51g)添加到反应容器中。在室温下依次添加2-MeTHF(28mL)和HMDS(7.87mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为0℃,并且在搅拌下添加TMSOTf(5.82mL),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设定为0℃,并向反应容器中添加5%硫酸氢钠一水合物水溶液(20mL),并且在室温下搅拌20分钟。在弃去水层后,将所得有机层用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(20mL×3)洗涤。接下来,向所得有机层中添加5%磷酸氢二钾水溶液(20mL×2),以使产物相转移到水层中。在排出有机层后,向所得水层中添加乙酸异丙酯(50mL)和5%硫酸氢钠一水合物水溶液,直至pH达到1-3,以使产物相转移到有机层中。将用乙酸异丙酯(50mL)提取重复两次,并且将所有所得有机层用硫酸钠进行脱水并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物B9的残余物(1.70g)。

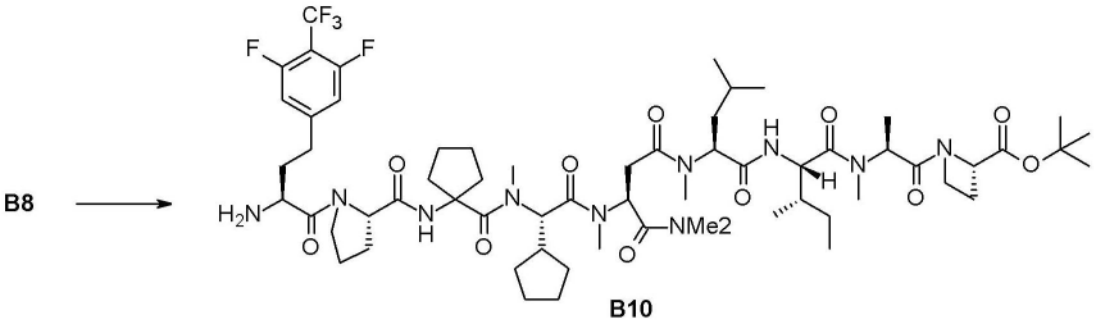
[1136] 化合物B9的LCMS(ESI)保留时间:3.347分钟,m/z=413.29$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法2,方法4的柱用作LC柱)

[1137] 实例B-10

[1138] 化合物B10的合成:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-氨基-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1139] [式82]

[1140]



[1141] 将含有在实例B-8中获得的化合物B8的残余物(1.46g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加THF(15mL)和5%Pd/C(235mg,50%水含量)。将反应容器的内部用氢

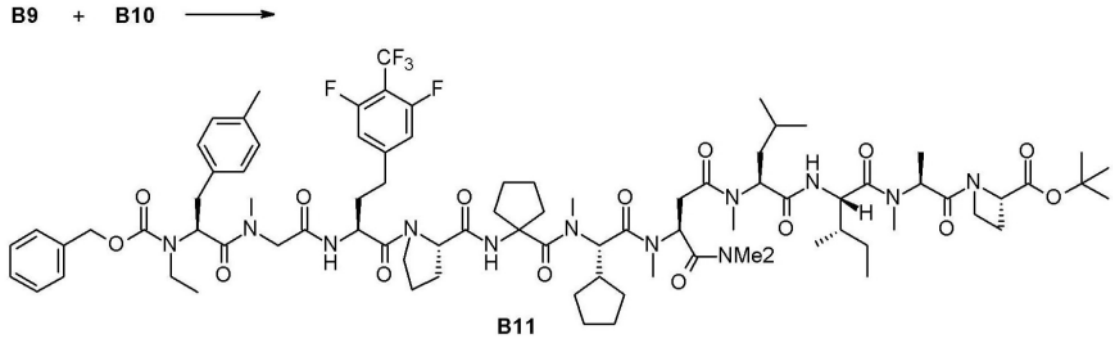
气置换,并将混合物在室温下搅拌。在2小时和4小时后再次将反应容器的内部用氢气置换,在5小时后添加5％Pd/C(223mg,50％水含量),并且将混合物搅拌另外6小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9％或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用THF(7.0mL×2)洗涤。将所得溶液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物B10的残余物(1.38g)。

[1142] 化合物B10的LC保留时间:4.054分钟(HPLC分析条件:方法2)

[1143] 实例B-11

[1144] 化合物B11的合成:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1145] [式83]

[1146] 

[1147] 将含有在实例B-10中获得的化合物B10的残余物(1.38g)和含有在实例B-9中获得的化合物B9的残余物(0.581g)添加到反应容器中。在室温下依次添加2-MeTHF(9.6mL)、DMF(3.2mL)和DIPEA(1.08mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,在搅拌下添加HATU(0.971g),并且然后将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.3％(反应转换率的计算表达式1)。向反应容器中添加2.5％氨水溶液(10mL),并将混合物搅拌15分钟。在排出水层后,将所得有机层用10％硫酸氢钠一水合物水溶液(10mL×3)和5％碳酸钾水溶液(10mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇100:0至90:10)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物B11的残余物(1.32g)。

[1148] 化合物B11的LC保留时间:21.617分钟(HPLC分析条件:方法3)

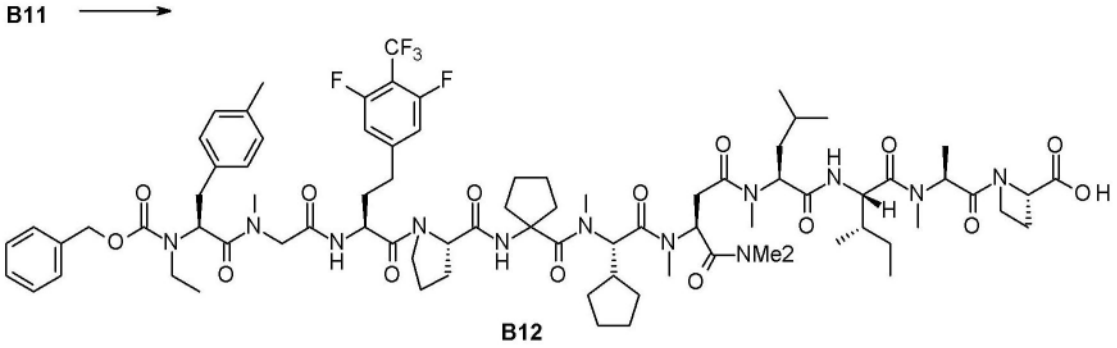
[1149] 化合物B11的LCMS (ESI)保留时间:22.21分钟,m/z＝1668.111$[M+Na]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1150] 实例B-12

[1151] 化合物B12的合成:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S.3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3.5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]

氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸

[1152] [式84]

[1153] 

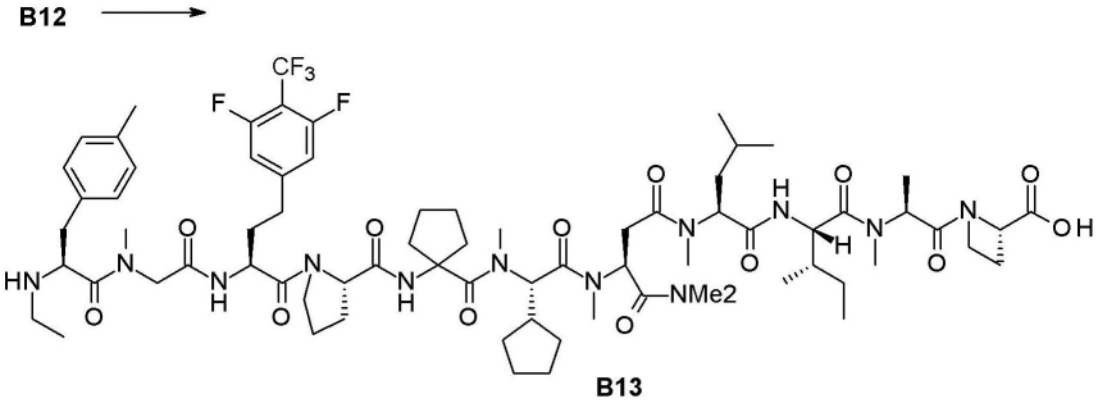
[1154] 将含有在实例B-11中获得的化合物B11的残余物(1.08g)添加到反应容器中。在室温下依次添加2-MeTHF(11mL)和HMDS(0.688mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为0℃,并且在搅拌下添加TMSOTf(0.475mL),并且然后将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设定为0℃,并向反应容器中添加5%碳酸氢钠水溶液(15mL),并且在室温下搅拌30分钟。弃去水层,并且然后将所得有机层用5%磷酸二氢钠水溶液(15mL)和10%NaCl水溶液(15mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇100:0至80:20)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物B12的残余物(0.831g)。

[1155] 化合物B12的LC保留时间:19.638分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1156] 实例B-13

[1157] 化合物B13的合成:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-4-[3.5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-[[2-[(2S)-2-(乙基氨基)-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸

[1158] [式85]

[1159] 

[1160] 将含有在实例B-12中获得的化合物B12的残余物(0.831g)添加到反应容器中。接

下来,在室温下依次添加THF(5.7mL)和5%Pd/C(223mg,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用THF(3.0mL×2)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液合并,并在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物B13的残余物(0.726g)。

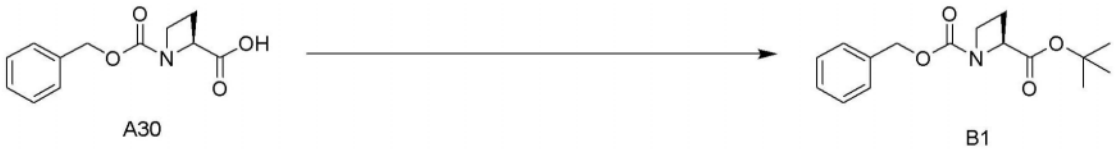
[1161] 化合物B13的LC保留时间:12.613分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1162] 化合物B13的LCMS (ESI)保留时间:13.10分钟,m/z=1456.124$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1163] 实例B-14

[1164] 化合物B1的合成:(O2-叔丁基(2S)-氮杂环丁烷-1,2-二羧酸O1-苄基酯)

[1165] [式86]

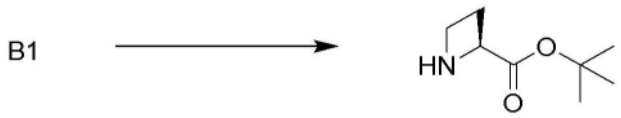
[1166] 

[1167] 在室温下向反应容器中添加化合物A30(6.02g)和环己烷(48.0mL),之后添加二氯甲烷(12.0mL),并搅拌混合物。在搅拌下添加2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯(9.14mL)和三氟化硼二乙醚络合物(0.32mL)之后,将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.0%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应混合物使用滤纸和膜过滤器过滤。将所得滤液用10%柠檬酸水溶液(48.0mL×10)和5%碳酸钠水溶液(48.0mL×2)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B1的残余物(7.42g)。将所获得的残余物用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物B1的保留时间;3.567分钟,m/z=313.94$[M+Na]^+$)。将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:96.3%)。

[1168] 实例B-15

[1169] 化合物B2的合成:((2S)-氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯)

[1170] [式87]

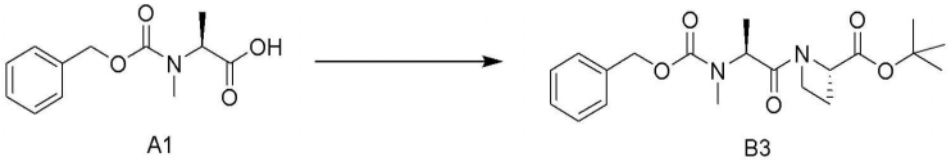
[1171] 

[1172] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-14中获得的化合物B1的残余物(7.27g,含量:96.2%)和2-MeTHF(72.5mL),之后添加5%Pd/C(5.00g,50%水含量),并搅拌混合物。在搅拌下执行氮气脱气,然后执行氢气脱气,并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式2)。将反应混合物使用滤纸和膜过滤器进行抽滤,并将残余物用2-MeTHF(36.2mL×2)洗涤。将所得滤液减压浓缩以获得含有化合物B2的残余物(3.63g)。将所获得的残余物和1,3,5-三甲氧基苯溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:81.2%)。

[1173] 实例B-16

[1174] 化合物B3的合成:((2S)-1-[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯)

[1175] [式88]

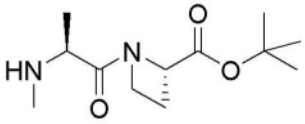
[1176] B2 + 

[1177] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-15中获得的化合物B2的残余物(3.39g,含量:84.2%)和化合物A1(3.91g),之后添加2-MeTHF(49.9mL),并搅拌混合物。在搅拌下添加NMM(4.89mL)后,滴加T3P(1.6M 2-MeTHF溶液,24.7mL),并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式3)。在搅拌下向反应混合物中添加5%碳酸钠水溶液(43.0mL)。将混合物在室温下搅拌10分钟,并且然后排出水层。将有机层用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(43.0mL×2)和5%碳酸钠水溶液(43.0mL×1)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B3的残余物(6.40g)。将所获得的残余物用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物B3的保留时间;3.467分钟,m/z=377.11$[M+H]^+$)。将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:96.5%)。向所得残余物中添加2-MeTHF(12.0mL)以获得含有化合物B3的溶液(15.9g,含量:37.0%)。

[1178] 实例B-17

[1179] 化合物B4的合成:((2S)-1-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯)

[1180] [式89]

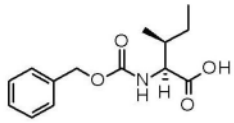
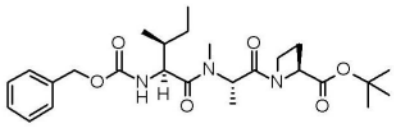
[1181] B3 

[1182] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-16中获得的化合物B3的残余物(7.63g,含量:37.0%)和2-MeTHF(17.1mL),之后添加5%Pd/C(1.60g,50%水含量),并搅拌混合物。在搅拌下执行氮气脱气,然后执行氢气脱气,并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应混合物使用滤纸和膜过滤器进行抽滤,并将残余物用2-MeTHF(11.3mL×2)洗涤。将所得滤液减压浓缩以获得含有化合物B4的残余物(1.97g)。将所获得的残余物用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物B4的保留时间;1.573分钟,m/z=243.09$[M+H]^+$)。将所得残余物和1,3,5-三甲氧基苯溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:99.4%)。

[1183] 实例B-18

[1184] 化合物B5的合成:((2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯)

[1185] [式90]

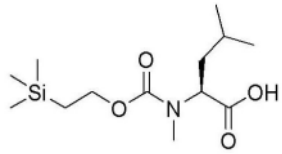
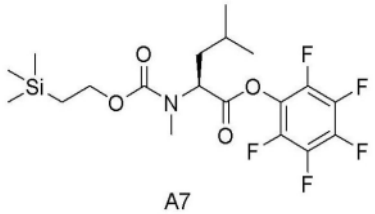
[1186] B4 +  A4  B5

[1187] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-17中获得的化合物B4的残余物(1.86g,含量:91.7%)和化合物A4(2.25g),之后添加DIPEA(7.38mL)、2-MeTHF(5.13mL)、甲苯(5.13mL)和乙腈(1.71mL),并搅拌混合物。在搅拌下添加HATU(4.03g),并且将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式3)。向反应混合物中添加N-甲基咪唑(0.56mL),然后添加5%碳酸钠水溶液(10.3mL),并将混合物搅拌3小时,然后排出水层。将有机层用2.5%氨水溶液(13.7mL×2)、10%硫酸氢钠一水合物水溶液(13.7mL×2)和3%磷酸氢二钾水溶液(13.7mL×1)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B5的残余物(4.94g)。将所获得的残余物溶于2-MeTHF(6.0mL)、甲苯(6.0mL)和乙腈(2.0 mL)中,并用5%氯化钠水溶液(12.0 mL)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B5的残余物(4.43g)。将所获得的残余物用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法4:化合物B5的保留时间;3.636分钟,m/z=490.36$[M+H]^+$)。将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:86.5%)。

[1188] 实例B-19

[1189] 化合物A7的合成:((2S)-4-甲基-2-[甲基(2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基)氨基]戊酸(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯)

[1190] [式91]

[1191]  A6  A7

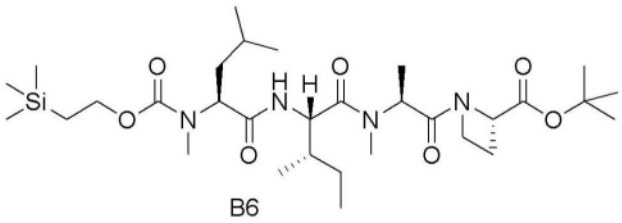
[1192] 在室温下向反应容器中添加化合物A6(10.0g)、乙酸异丙酯(51.8mL)和DMF(64.8mL)。添加五氟苯酚(7.95g)的乙酸异丙酯(13.0mL)溶液。将反应容器在冰浴中冷却并添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(8.28g),并将混合物搅拌30分钟。然后,将反应容器从冰浴中取出,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式2)。将反应容器在冰浴中冷却并向反应混合物中添加0.5M盐酸水溶液(64.8mL)。将混合物搅拌10分钟,并排出水层。将有机层用0.5M盐酸水溶液(64.8mL×1)、5%碳酸钾水溶液(64.8mL×2)和10%氯化钠水溶液(64.8mL×1)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物A7的残余物(15.2g)。将所获得的残余物用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法4:化合物A7的保留时间;5.365分钟,m/z=428.27$[M-C_2H_4+H]^+$)。将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:89.3%)。

[1193] 实例B-20

[1194] 化合物B6的合成:((2S)-1-[(2S)-2-[甲基-[(2S,3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-

2-[甲基(2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基)氨基]戊酰基]氨基]戊酰基]氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯)

[1195] [式92]

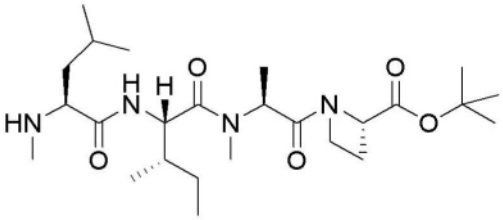
[1196] B5 →  B6

[1197] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-18中获得的化合物B5的残余物(4.17g,含量:67.5%)和含有在实例B-19中获得的化合物A7的残余物(5.68g,含量:92.5%),之后添加丙酮(19.3mL)和乙酸异丙酯(6.76mL),并搅拌混合物。在搅拌下向反应混合物中添加NMM(3.82mL)和5%Pd/C(1.24g,50%水含量)。在搅拌下执行氮气脱气,然后执行氢气脱气,并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应混合物使用滤纸和膜过滤器进行抽滤,并将残余物用丙酮(9.64mL×2)洗涤。将所得滤液减压浓缩,并将残余物溶于甲苯(18.3mL)中。添加4-二甲基氨基吡啶(0.708g)和5%碳酸钾水溶液(18.3mL),并将混合物在室温下搅拌2小时。向反应混合物中添加4-二甲基氨基吡啶(0.351g),并将混合物搅拌2小时。在静置过夜后,将反应混合物在室温下搅拌3小时并排出水层。将有机层用5%硫酸氢钾水溶液(18.3mL×2)和5%碳酸钾水溶液(18.3mL×2)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B6的残余物(4.17g)。将所获得的残余物用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物B6的保留时间;4.793分钟,m/z=627.34$[M+H]^+$)。将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:88.1%)。

[1198] 实例B-21

[1199] 化合物B7的合成:((2S)-1-[(2S)-2-[甲基-[(2S,3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-2-(甲基氨基)戊酰基]氨基]戊酰基]氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯)

[1200] [式93]

[1201] B6 →  B7

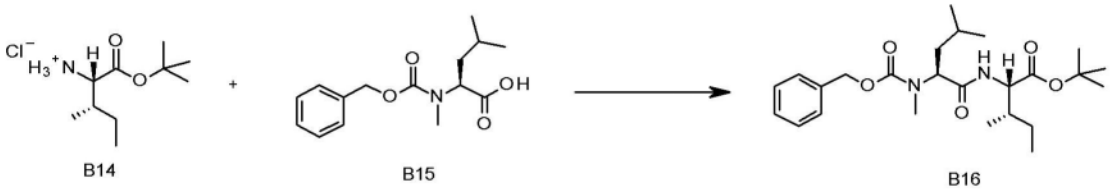
[1202] 在室温下向反应容器中添加含有化合物B6的残余物(3.98g,含量:76.5%)和2-MeTHF (9.06mL)。将反应容器在设定为47℃的油浴中升温,并在1小时内添加四丁基氟化铵(1M THF溶液,12.1mL),并且然后将混合物搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器从油浴取出,并将乙酸异丙酯(9.06mL)和5%碳酸钾水溶液(9.06mL)添加到反应混合物中。将混合物在室温下搅拌10分钟,并且排出水层。将有机层用5%碳酸钾水溶液(9.06mL×2)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B7的残余物(3.08g)。

向所获得的残余物中添加2-MeTHF(9.1mL)以获得含有化合物B7的溶液(6.45g,含量:31.2%)。将所得溶液用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物B7的保留时间;2.552分钟,m/z＝483.36[M+H]$^+$)。将所得溶液和1,3,5-三甲氧基苯溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:85.4%)。

[1203] 实例B-22

[1204] 化合物B16的合成:((2S,3S)-2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酸叔丁酯)

[1205] [式94]

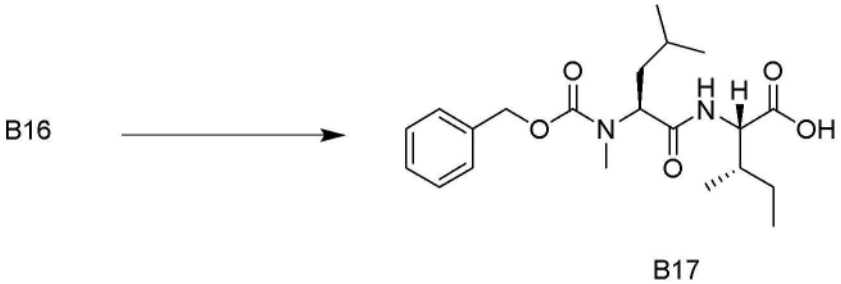
[1206] 

[1207] 在室温下向反应容器中添加化合物N-((苄氧基)羰基)-N-甲基-L-亮氨酸B15(4.51g)和化合物L-异亮氨酸叔丁基盐酸盐B14(4.34g),然后添加2-MeTHF(48.7mL),并搅拌混合物。在搅拌下添加DIPEA (15.2mL)后,滴加T3P(1.6M 2-MeTHF溶液,24.2mL),与此同时保持内部温度为25℃或更低,并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.7%或更大(反应转换率的计算表达式3)。在搅拌下向反应混合物中添加5%碳酸钠水溶液(45.0mL),与此同时保持内部温度为25℃或更低。将混合物在室温下搅拌10分钟,并且然后排出水层。将有机层用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(45.0mL×2)和5%碳酸钠水溶液(45.0mL×1)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B16的残余物(7.74g)。将所获得的残余物用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物B16的保留时间;4.642分钟,m/z＝449.24[M+H]$^+$)。将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:99.9%)。

[1208] 实例B-23

[1209] 化合物B17的合成:((2S,3S)-2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酸)

[1210] [式95]

[1211] 

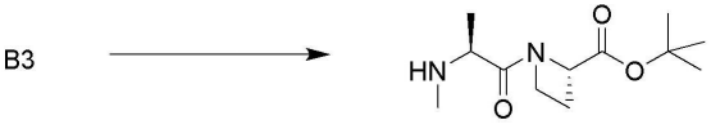
[1212] 向含有在实例B-22中获得的化合物B16的残余物(7.59g,含量:93.3%)中添加乙酸异丙酯(12.5mL)以制备含有化合物B16的溶液。在室温下向反应容器中添加含有以上制备的化合物B16的溶液(9.05g)和乙酸异丙酯(28.6mL),并且然后添加六甲基二硅氮烷(4.14mL)。将反应容器在冰浴中冷却,并在搅拌下添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(2.82mL)。将反应容器从冰浴中取出,并将混合物在室温下搅拌4小时。将反应混合物取样

并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.4%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器在冰浴中冷却,并添加乙酸异丙酯(9.5mL)和5%磷酸氢二钾水溶液(24.5mL),并将所得物在分液漏斗中混合。向分液漏斗中添加0.5M盐酸水溶液(20.0mL)以洗涤有机层,并排出水层。将有机层用5%氯化钠溶液(35.0mL)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B17的残余物(3.89g)。将所获得的残余物用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物B17的保留时间;3.635分钟,m/z=393.15[M+H]$^+$)。将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:92.8%)。向所得残余物中添加2-MeTHF(5.0mL)以获得含有化合物B17的溶液(8.06g,含量:34.2%)。

[1213] 实例B-24

[1214] 化合物B4的合成:((2S)-1-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯)

[1215] [式96]

[1216] 

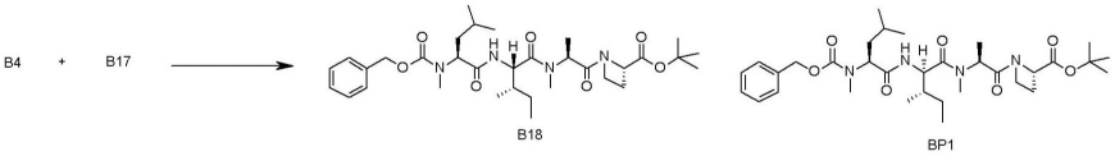
B4

[1217] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-16中获得的化合物B3的溶液(8.12g)和2-MeTHF(18.1mL),并且然后添加5%Pd/C(1.70g,50%水含量)。在搅拌下执行氮气脱气,然后执行氢气脱气,并将混合物在室温下搅拌2.5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应混合物使用滤纸和膜过滤器进行抽滤,并将残余物用2-MeTHF(12.1mL×2)洗涤。将所得滤液减压浓缩以获得含有化合物B4的残余物(2.13g)。将所获得的残余物用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法2:化合物B4的保留时间;1.573分钟,m/z=243.09[M+H]$^+$)。将所得残余物和1,3,5-三甲氧基苯溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:98.3%)。向所得残余物中添加2-MeTHF(3.5mL)以获得含有化合物B4的溶液(4.340g,含量:40.8%)。

[1218] 实例B-25

[1219] 化合物B18的合成:(2-[[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氨基]乙酸叔丁酯)

[1220] [式97]

[1221] 

[1222] 向反应容器中添加含有化合物B17的溶液(235mg,含量:34.2%)、含有化合物B4的溶液(111mg,含量:40.8%)、DIPEA(67.9μL)和乙腈(45μL)。向反应容器中添加HATU(78.6mg),并且将混合物在室温下搅拌7小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为97.3%或更大(反应转换率的计算表达式4)(方法1:化合物B18的保持时间:4.374分钟,m/z=639.37[M+Na]$^+$)。化合物B18与BP1的比率为40.2:59.8.

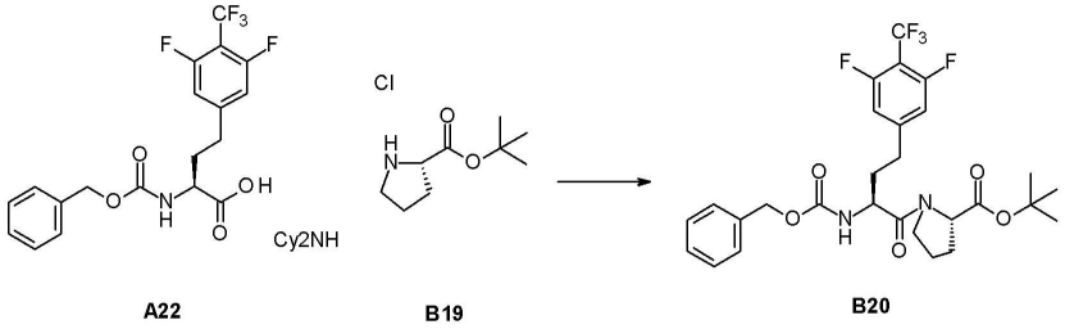
[1223] 反应转换率的计算表达式4:反应转换率(%)=(化合物B18的面积值+化合物BP1

的面积值)/(化合物B4的面积值+化合物B18的面积值+化合物B18的面积值)×100

[1224] 实例B-26

[1225] 化合物B20的合成:(2S)-1-[(2S叔丁基((S2SS)-2-(苄氧基羰基氨基-(((苄氧基)羰基)氨基)-4-[-(-[-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基])])丁酰基]吡咯烷-2-羧酸酯叔丁基)-L-脯氨酸酯

[1226] [式98]

[1227] 

[1228] 将化合物A22(14.26g(23.8mmol))和化合物B19(6.305g(30.3mmol))称重至反应容器中并溶于2-MeTHF(71.0mL)中。在室温下在搅拌下添加DIPEA(22.5mL)和2-MeTHF(30mL)。将外部温度冷却至0℃C,并添加T3P(1.6M的2-MeTHF溶液,35.7mL)。将外部温度升至室温,并将混合物搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式3)。将外部温度冷却至0℃,并将5%碳酸钠水溶液(71.2mL)添加到反应溶液中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。排出水层,并将有机层用5%硫酸氢钠水溶液(71.2mL×2)和5%碳酸钠水溶液(71.2mL)洗涤。将所得有机层在30℃的外部温度下减压浓缩,并添加2-MeTHF(20.4mL)以获得含有化合物B20的溶液(35.21g,产率82.2%)。

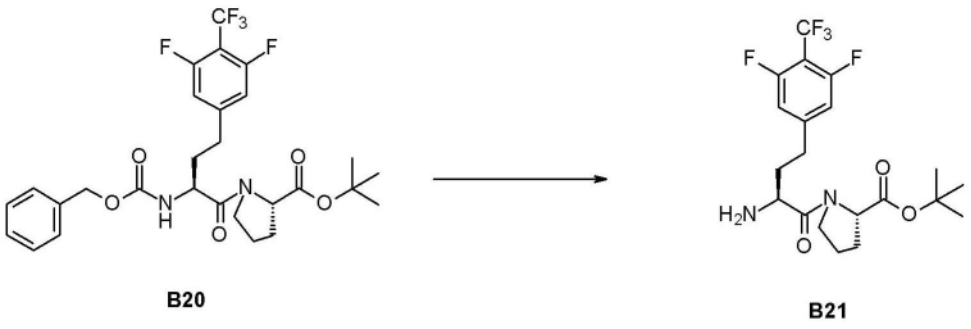
[1229] LCMS(ESI):保留时间:4.244分钟,m/z=593.40$[M+Na]^+$(LCMS分析条件:方法4)

[1230] 收率:82.2%(将所获得的残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析。)

[1231] 实例B-27

[1232] 化合物B21的合成:(2S)-1-[(2S叔丁基((S2SS)-2-氨基-4-[-(-[-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基])])丁酰基]吡咯烷-2-羧酸叔丁酯)-L-脯氨酸

[1233] [式99]

[1234] 

[1235] 在室温下,向反应容器中依次添加含有在实例B-26中获得的化合物B20的存储溶液(14.96g,31.7wt%)和2-MeTHF(19.2mL)。向反应容器中添加5%Pd/C(1.752g,50%水含量),并且然后用氢气脱气3次,并将混合物搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样

品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.8%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应混合物使用滤纸和膜过滤器进行过滤,并将残余物用2—MeTHF(5.0mL×2)洗涤。将所得滤液减压浓缩,以获得含有化合物B21的残余物(6.02g,产率89.5%)。

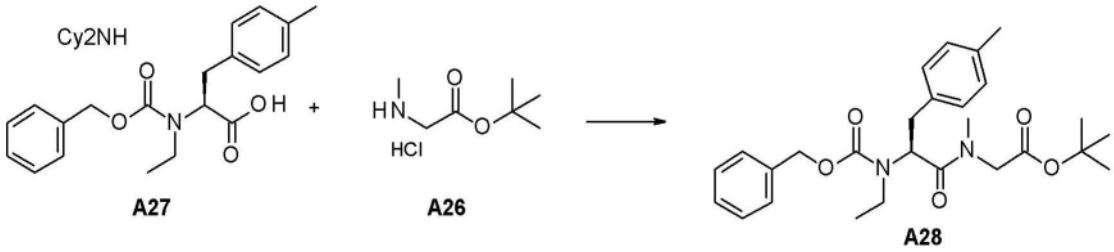
[1236] LCMS(ESI):保留时间:2.958分钟,m/z=437.28[M+H]$^+$(LCMS分析条件:方法4)

[1237] 收率:89.5%(将所获得的残余物和3,5.双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO—d_6中,并进行qNMR分析。)

[1238] 实例B-28

[1239] 化合物A28的合成:(2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1240] [式100]

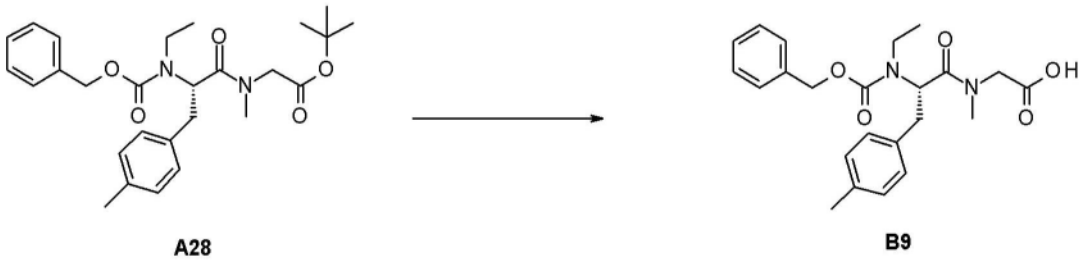
[1241] 

[1242] 在室温下向氮气置换后的反应容器中添加化合物A27(72.0kg)和化合物A26(30.0kg),并且然后添加2-MeTHF(360kg),并搅拌混合物。将反应容器的外部温度设定为10℃并添加DIPEA(96.2kg),并且然后滴加T3P(50w/w%2-MeTHF溶液,212kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.2%(反应转换率的计算表达式3)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并且滴加5%碳酸钠水溶液(430kg),并且然后添加水(110kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌20分钟,并且然后将水层从反应容器中排出。还将所得有机层在25℃的外部温度下用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(分别为420kg、420kg、420kg)洗涤3次,并用5%碳酸钠水溶液(420kg)洗涤。将所得有机层减压浓缩,其中将外部温度设定为55℃直至液体体积达到约400L。将所得浓缩溶液和通过用2-MeTHF(86kg)洗涤反应容器而获得的洗涤溶液合并并转移到另一个反应器。然后,将溶液减压浓缩,其中将外部温度设定为55℃直至液体体积达到约200L,以获得含有化合物A28的2-MeTHF溶液。

[1243] 实例B-29

[1244] 化合物B9的合成:(S)-N-(2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(-(((-(((苄氧基)羰基)(()(乙基)氨基]-)-]-)-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸)-N-甲基甘氨酸

[1245] [式101]

[1246] 

[1247] 向反应容器中添加化合物A28(29.92g,23.2wt%)并减压浓缩。向所得残余物中添

加IPAc(69.4mL)。在室温下搅拌混合物的同时添加HMDS(7.86mL),并且然后将外部温度冷却至0℃,并缓慢滴加TMSOTf(5.35mL)。将外部温度升至室温,并将混合物搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度冷却至0℃,并且将5%磷酸氢二钾水溶液(48.6mL)和0.5M盐酸水溶液(35.0mL)依次滴加到反应溶液中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。排出水层,并将有机层用5%氯化钠水溶液(69.4mL)洗涤。将所得有机层在30℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物B9的溶液(17.78g,产率94.8%)。

[1248] LCMS(ESI):保留时间:3.220分钟,m/z=413.35[M+H]$^+$(LCMS分析条件:方法4)

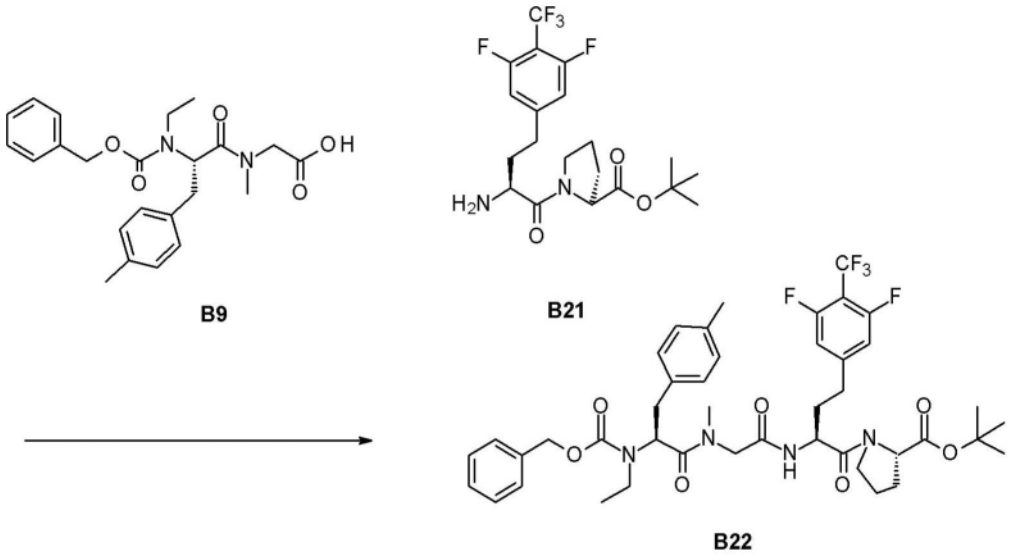
[1249] 收率:94.8%(将所获得的残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析。)

[1250] 实例B-30

[1251] 化合物B22的合成:乙酸N-[(1S)-2-[[2-[[(1S)-3-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-1-(吡咯烷-1-羰基)丙基]氨基]-2-氧代-乙基]-甲基-氨基]-2-氧代-1-(对甲苯基甲基)乙基]-N-乙基-氨基甲酸酯;叔丁基苄基

[1252] [式102]

[1253]



[1254] 将化合物B9(11.12g,33.1wt%)和化合物B21(6.80g,55.7wt%)称量至反应容器中,并添加2-MeTHF (18.3mL)。在室温下在搅拌下添加DIPEA(5.86mL)。将外部温度冷却至0℃C,并添加HATU(5.920g)。将外部温度升至室温,并将混合物搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式3)。将外部温度冷却至0℃C,并将N-甲基咪唑(0.67mL)和5%碳酸钠水溶液(22.0mL)添加到反应溶液中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。在用2-MeTHF(10.0mL)洗涤后,排出水层,并将有机层用2.5%氨水溶液(22.0mL)、5%硫酸氢钠溶液(22.0mL×2)和5%碳酸钠水溶液(22.0mL×2)洗涤。将所得有机层在30℃C的外部温度下减压浓缩并干燥,并通过硅胶色谱法(洗脱液:甲醇/二氯甲烷5/95)纯化。将含有目标材料的洗出液减压浓缩,以获得含有化合物B22的残余物(4.88g,产率65.6%)。

[1255] LCMS(ESI):保留时间:4.992分钟,m/z=831.66[M+H]$^+$(LCMS分析条件:方法4)

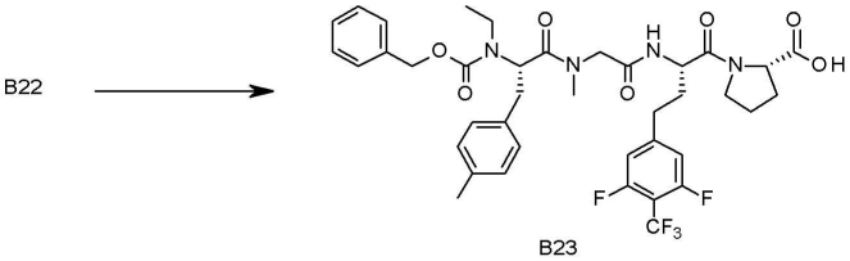
[1256] 收率:90.4%(将所获得的残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并

进行qNMR分析。)

[1257] 实例B-31

[1258] 化合物B23的合成:((2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[苄氧羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羧酸)

[1259] [式103]

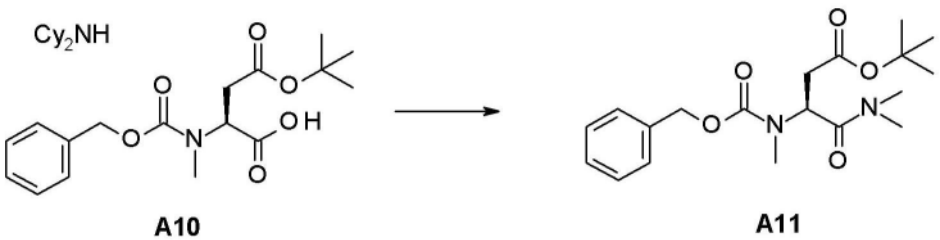
[1260] 

[1261] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-29中获得的化合物B22的残余物(3.85g,含量:93.7%)和乙酸异丙酯(18.1mL),并且然后添加六甲基二硅氮烷(2.31 mL)。将反应容器在冰浴中冷却,并在搅拌下添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(1.57mL)。将反应容器从冰浴中取出,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应容器在冰浴中冷却,并在搅拌下添加六甲基二硅氮烷(2.31mL)和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(1.57mL)。将反应容器从冰浴中取出,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.7%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器在冰浴中冷却,并添加2-MeTHF (18.1mL)和5%磷酸氢二钾水溶液(18.1mL)。将混合物搅拌10分钟,并排出水层。将有机层用5%磷酸二氢钠水溶液(18.1mL)和5%氯化钠水溶液(18.1mL)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B23的残余物。向所获得的残余物中添加2-MeTHF(5.5mL)以获得含有化合物B23的溶液(8.069g,含量:32.43%)。将所得溶液用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物B23的保留时间;4.237分钟,m/z=775.48$[M+H]^+$)。将所获得的白色粉末和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:77.5%)。

[1262] 实例B-32

[1263] 化合物A11的合成:((3S)-3-[苄氧基羰基(甲基)氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[1264] [式104]

[1265] 

[1266] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加化合物A10(4.78kg)和2-MeTHF(24kg)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并在搅拌反应混合物的同时,依次添加DIPEA(3.22kg)和二甲胺-THF溶液(2M,THF溶液,5.49kg),并将混合物搅拌30分钟。在添加T3P(50%w/w,2-MeTHF溶液,8.64kg)之后,将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅

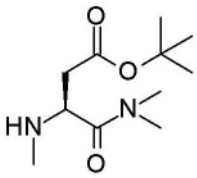
拌6小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法3),并且通过HPLC分析确认反应转换率为96.2%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并向反应混合物中添加10%柠檬酸一水合物水溶液(29kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌10分钟,然后停止搅拌,并将水层从反应容器中排出。将所得有机层用10%柠檬酸一水合物水溶液(29kg×2)和5%碳酸钠水溶液(29kg×3)洗涤。向所得有机层中添加2-MeTHF(26.0kg),并将混合物在60℃的外部温度下减压浓缩直至液体体积达到约7L。将残余物和通过用2-MeTHF(6.8kg×2)洗涤反应容器获得的洗涤溶液合并以获得含有化合物A11的溶液(19.8kg)。

[1267] 实例B-33

[1268] 化合物A12的合成:((3S)-4-(二甲基氨基)-3-(甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[1269] [式105]

[1270] A11 → A12



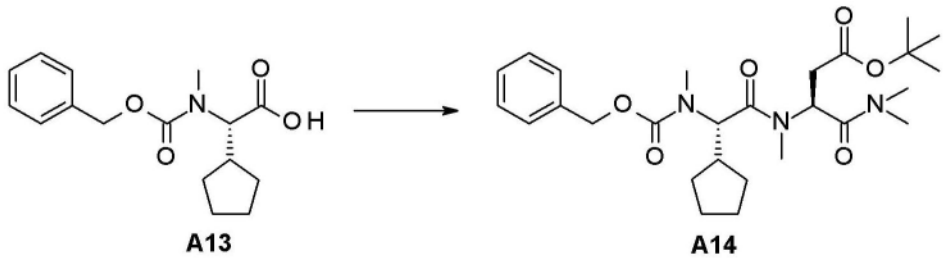
[1271] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加5%Pd/C(1.31kg,50%水含量)、包含在实例B-32中获得的化合物A11的溶液(19.8kg)和2-MeTHF(6.0kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。在搅拌2小时后,确认内部压力没有波动。然后将反应容器用氢气加压至0.18M PaG,并将混合物搅拌另外1.5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为100%或更大(未检测到起始材料)(反应转换率的计算表达式1)。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器的内部和过滤装置用2-MeTHF(11.3kg×3)洗涤,并将滤液和洗涤溶液收集到存储容器中作为存储溶液。向氮气置换后的反应容器中添加存储溶液和2-MeTHF(0.40kg),并将混合物在40℃的外部温度下在搅拌下减压浓缩直至液体体积达到约4L。将残余物和通过用2-MeTHF(6.8kg)洗涤反应容器获得的洗涤溶液合并以获得含有化合物A12的溶液(10.4kg)。

[1272] 实例B-34

[1273] 化合物A14的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[1274] [式106]

[1275] A12 + A13 → A14



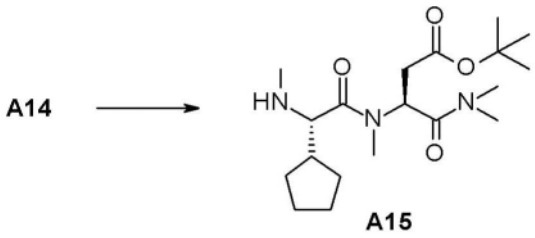
[1276] 添加含有在实例B-33中获得的化合物A12的溶液(10.3kg),并将混合物在40℃的外部温度下在搅拌下减压浓缩直至液体体积达到约10L。在室温下添加化合物A13(61w/

w%,2-MeTHF溶液,4.97kg)、2-MeTHF(1.0L)和乙腈(2.8kg)。将外部温度冷却至10℃,并依次添加DIPEA(4.93kg)和HATU(4.95kg),并且然后将外部温度升高至25℃。将反应混合物在25℃下搅拌4小时后,对反应混合物进行取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.3%(反应转换率的计算表达式1)。向反应容器中依次添加CPME(4.0kg)、5%碳酸钾水溶液(3.5kg)和N-甲基咪唑(712g),并将混合物搅拌30分钟。然后,添加2.5%氨水溶液(14kg)和2-MeTHF(3.9kg),并将混合物搅拌10分钟,并且然后排出水层。将所得有机层用2.5%氨水溶液(18kg)、10%硫酸氢钠一水合物水溶液(18kg×3)和5%碳酸钾水溶液(18kg)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下在搅拌下减压浓缩直至液体体积达到约9L。将残余物和通过用2-MeTHF(6.8kg×2)洗涤反应容器获得的洗涤溶液合并添加以获得含有化合物A14的溶液(21.6kg)。

[1277] 实例B-35

[1278] 化合物A15的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-(甲基氨基)乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[1279] [式107]

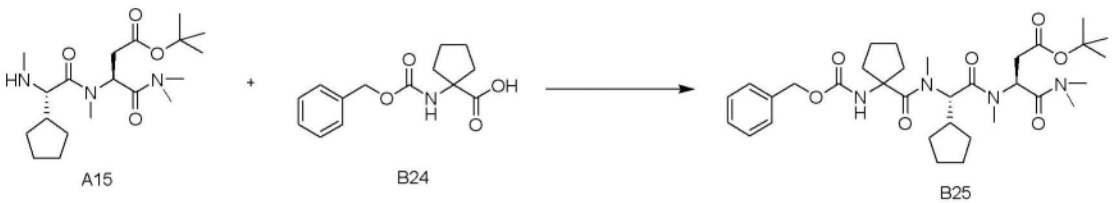
[1280] 

[1281] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加5%Pd/C(1.26kg,50%水含量)、包含在实例B-34中获得的化合物A14的溶液(21.0kg)和2-MeTHF(5.1kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并用氢气加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。在搅拌40分钟后,确认内部压力没有波动。然后将反应容器用氢气加压至0.18MPaG,并将反应混合物搅拌另外1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为100%或更大(未检测到起始材料)(反应转换率的计算表达式1)。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器的内部和过滤装置用2-MeTHF(11kg×4,5.4kg)洗涤,并将滤液和洗涤溶液收集作为存储溶液。将所得滤液和洗涤溶液在60℃的外部温度下减压浓缩直至反应混合物的液体体积达到约6L。将残余物和通过用2-MeTHF(6.8kg)洗涤反应容器获得的洗涤溶液合并以获得含有化合物A15的溶液(11.8kg)。

[1282] 实例B-36

[1283] 化合物B25的合成:(3S)-3-[[(2S)-2-[(1-(苄氧基羰基氨基)环戊烷羰基)-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯

[1284] [式108]

[1285] 

[1286] 在室温下向反应容器中添加含有通过与实例B-35中相同的制备方法获得的化合

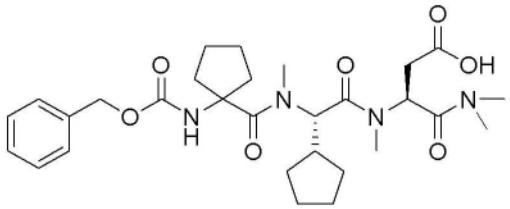
物A15的溶液(16.0g,含量:32.5%)并减压浓缩。将残余物溶于乙腈(10.0mL)中,并将减压浓缩的操作重复3次。在室温下向反应容器中添加乙腈(53.9mL)、化合物B24(9.60g)和DIPEA(12.7mL),并将混合物搅拌。将反应容器的外部温度设定为55℃,并在搅拌下将HATU(15.26g)分两次添加到反应混合物中,并将混合物搅拌6小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.6%或更大(反应转换率的计算表达式3)。向反应混合物中添加N-甲基咪唑(4.3mL),并将混合物搅拌5分钟,并且然后添加水(27.0mL),并将混合物搅拌30分钟。然后将反应容器的外部温度从55℃降低至25℃,并将反应混合物搅拌过夜。使用滤纸对反应混合物进行抽滤,并将残余物用乙腈(18.0mL)和水(9.0mL)的混合溶液洗涤。将滤出的晶体在40℃下真空干燥3小时,以获得含有化合物B25的白色粉末(6.96g)。将所得白色粉末用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法5:化合物B25的保留时间:6.914分钟,m/z=637.30[M+Na]$^+$)。将所得粉末和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中并进行qNMR分析(产率:78.3%)。

[1287] 实例B-37

[1288] 化合物B26的合成:(3S)-3-[[(2S)-2-[(1-苄氧羰基氨基)环戊烷羰基)-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲氨基)-4-氧代-丁酸)

[1289] [式109]

[1290] B25 ⟶



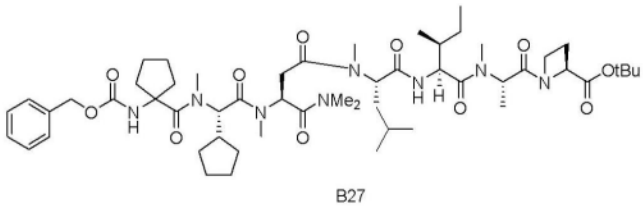
B26

[1291] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-36中获得的化合物B25的白色粉末(2.50g,含量:95.9%)和二氯甲烷(12.0mL),并且然后添加六甲基二硅氮烷(2.07mL)。将反应容器在冰浴中冷却,并在搅拌下添加三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(1.41mL)。将反应容器从冰浴中取出,并将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器在冰浴中冷却,并添加二氯甲烷(12.0mL)和5%磷酸氢二钾水溶液(24.0mL)。将混合物搅拌10分钟,并排出有机层。向水层中添加2-MeTHF(72.0mL),并且然后将有机层用0.5M盐酸水溶液(12.0mL)和5%氯化钠水溶液(24.0mL)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B26的白色粉末(1.98g)。将所获得的白色粉末用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物B26的保留时间:3.307分钟,m/z=581.13[M+Na]$^+$)。将所获得的白色粉末和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:81.5%)。

[1292] 实例B-38

[1293] 化合物B27的合成:((2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[(1-(苄氧基羰基氨基)环戊烷羰基)-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯)

[1294] [式110]

[1295] B7 + B26 → 

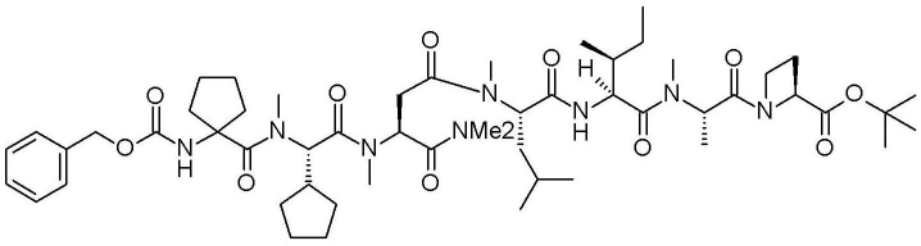
B27

[1296] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-21中获得的化合物B7的溶液(2.74g,含量:31.08%)和含有在实例B-37中获得的化合物B26的白色粉末(1.21g,含量:89.9%)之后添加2-MeTHF(2.13mL)和DMF(2.13mL),并将混合物搅拌。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将2-MeTHF(125μL)、DIPEA(1.23mL)和HATU(1.34g)在搅拌下添加到反应混合物中,并将混合物搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为97.5%或更大(反应转换率的计算表达式1)。向反应混合物中添加N-甲基咪唑(0.14mL)和5%碳酸氢钠水溶液(5.1mL),并将混合物搅拌2小时。然后,添加2-MeTHF(6.4mL)和2.5%氨水溶液(5.1mL)以洗涤有机层,并排出水层。将有机层用2.5%氨水溶液(6.8mL)和5%硫酸氢钠一水合物水溶液(6.8mL×2)洗涤。将乙腈(2.1mL)添加到有机层中,并将有机层用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(6.8mL×1)和3%硫酸氢二钾水溶液(6.8mL×1)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B27的残余物(2.60g,含量:24.2%)。向所获得的残余物中添加2-MeTHF(4.50mL)以获得含有化合物B27的溶液(6.21g)。将所获得的溶液用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法6:化合物B27的保留时间;9.79分钟,m/z=1046.33[M+Na]$^+$)。将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:83.4%)。

[1297] 实例B-39

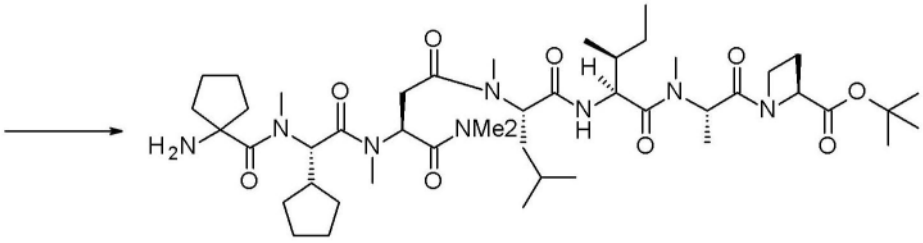
[1298] 化合物B28:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[(1-氨基环戊烷羰基)-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1299] [式111]



B27

[1300]



B28

[1301] 将在实例B-38中获得的化合物B27(4.20g,含量24.18%)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(4.4mL)和5%Pd/C(0.127g,50%水含量)。在将反应容器的内部用氢气置换后,将混合物在常压的氢气气氛下在室温下搅拌2小时,并且然后在0.20MPa的氢气压力下在室温下进一步搅拌5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析(方法6)确认反应转换率为99.72%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF洗涤。将所得溶液在40℃的外部温度下减压浓缩。通过HPLC分析所得残余物(1.84g)。此外,将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(含量50.01%,量:0.92g,产率:定量)。

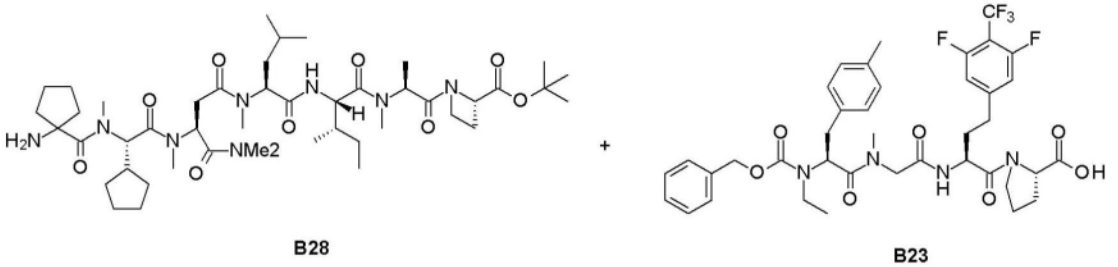
[1302] 化合物B28的LC保留时间:6.063分钟(HPLC分析条件:方法6)

[1303] 化合物B28的LCMS(ESI):保留时间:5.50分钟,m/z=890$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法6)

[1304] 实例B-40-1

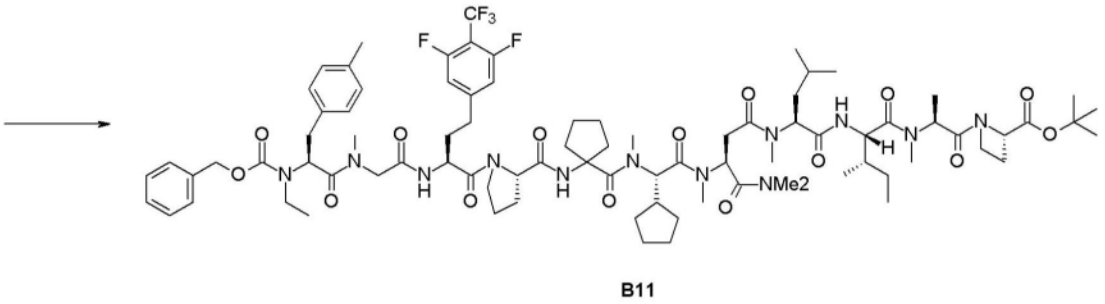
[1305] 化合物B11:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1306] [式112]



B28 B23

[1307]



B11

[1308] 将在实例B-39中合成的化合物B28(402.59mg,含量50.01%)和在实例B-31中合成的化合物B23(596.20mg,含量32.43%)添加到反应容器中,并在40℃的外部温度下减压浓缩。对反应容器进行氮气置换。接下来,依次添加碳酸二甲酯(1mL)和DIPEA(0.154mL)。在0℃的外部温度下在搅拌下添加HATU(173.93mg),并且然后将混合物在25℃下搅拌6小时。向反应容器中添加2.5%氨水溶液(1.8mL),并将混合物搅拌30分钟。接下来,添加2-MeTHF(2mL),并将混合物搅拌5分钟,并且然后排出水层。将所得有机层用10%硫酸氢钠一水合物水溶液(1.8mL×3)和5%碳酸钾水溶液(1.8mL×2)洗涤。通过HPLC分析所得有机层。作为使用标准制备物进行HPLC分析的结果,所获得的化合物B11的量为328.66mg(产率:88%)。

[1309] 化合物B11的LC保留时间:11.367分钟(HPLC分析条件:方法6)

[1310] 化合物B11的手性LC保留时间:61.330分钟(HPLC分析条件:方法8)

[1311] 化合物B11的LCMS(ESI)保留时间:10.66分钟,m/z=1668.339$[M+Na]^+$(LCMS分析条件:方法6)

[1312] 化合物B28和化合物B23的片段偶联

[1313] 使用HATU、COMU或DMT-MM作为缩合试剂,并且使用碳酸二甲酯、2-MeTHF或MeCN作为溶剂合成化合物B11的结果在表3中显示。实验操作根据使用HATU作为缩合试剂并且使用碳酸二甲酯作为溶剂的情况(实例B-40-1)。表格中的TM为目标材料(化合物B11)。目标材料(TM)和差向异构体的生产量作为HPLC测量中的面积%比显示(HPLC分析条件:方法8)。使用标准制备物通过HPLC分析计算产率。

[1314] [表3]

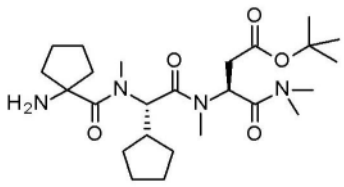
[1315]

溶剂	实例编号	缩合试剂	保留时间(h)	TM与差向异构体的比率(%)		产率(%)
				TM	差向异构体	
碳酸二甲酯	实例B-40-1	HATU	5	99.901	0.099	88
	实例B-40-2	COMU	5	99.724	0.276	89
	实例B-40-3	DMT-MM	5	99.621	0.379	88
2-MeTHF	实例B-40-4	HATU	5	99.857	0.143	82
	实例B-40-5	COMU	5	99.883	0.117	83
	实例B-40-6	DMT-MM	5	99.702	0.298	81
MeCN	实例B-40-7	HATU	5	99.877	0.123	80
	实例B-40-8	COMU	5	99.819	0.181	81
	实例B-40-9	DMT-MM	5	99.657	0.343	84

[1316] 实例B-41

[1317] 化合物A18的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-[(1-氨基环戊烷羰基)-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[1318] [式113]

[1319] B25 → 

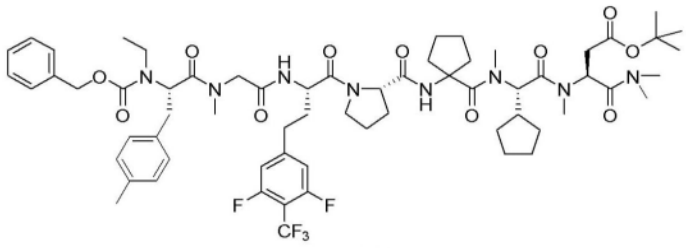
A18

[1320] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-36中获得的化合物B25的残余物(2.70g,含量:95.9%)和THF(41.4mL),之后添加5%Pd/C(0.899g,50%水含量),并搅拌混合物。在搅拌下执行氮气脱气,然后执行氢气脱气,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应混合物使用滤纸和膜过滤器进行抽滤,并将残余物用THF(10.8mL×2)洗涤。将所得滤液减压浓缩以获得含有化合物A18的残余物(2.22g)。向所获得的残余物中添加2-MeTHF(3.0mL)以获得含有化合物A18的溶液(4.71g,含量:40.1%)。将所获得的溶液用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法1:化合物A18的保留时间;2.687分钟,m/z=503.28[M+Na]$^+$)。将所获得的残余物和1,3,5-三甲氧基苯溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:93.4%)。

[1321] 实例B-42

[1322] 化合物B29的合成:((3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)]氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯)

[1323] [式114]

[1324] A18 + B23 → 

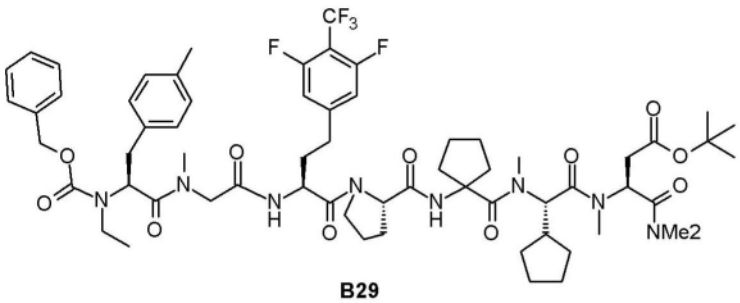
B29

[1325] 在室温下向反应容器中添加含有在实例B-41中获得的化合物A18的溶液(1.89g,含量:40.1%)和含有在实例B-31中获得的化合物B23的溶液(3.57g,含量:32.4%),之后添加2-MeTHF(3.02mL)和乙腈(0.76mL),并将混合物搅拌。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将DIPEA(1.10mL)和HATU(1.20g)在搅拌下添加到反应混合物中,并将混合物搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.8%或更大(反应转换率的计算表达式3)。向反应混合物中添加N-甲基咪唑(0.12mL)和5%碳酸钠水溶液(4.53mL),并将混合物搅拌2小时。然后,添加2.5%氨水溶液(4.53mL)以洗涤有机层,并排出水层。将有机层用2.5%氨水溶液(6.04mL×2)、10%硫酸氢钠一水合物水溶液(6.04mL×2)和3%磷酸氢二钾水溶液(6.04mL×1)洗涤。将所得有机层减压浓缩以获得含有化合物B29的残余物(2.68g)。向所获得的残余物中添加2-MeTHF(4.50mL)以获得含有化合物B29的溶液(6.26g,含量:25.3%)。将所获得的溶液用乙腈稀释并进行LCMS分析(方法6:化合物B29的保留时间;11.00分钟,m/z=1260.53[M+Na]$^+$)。将所获得的残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析(产率:85.6%)。

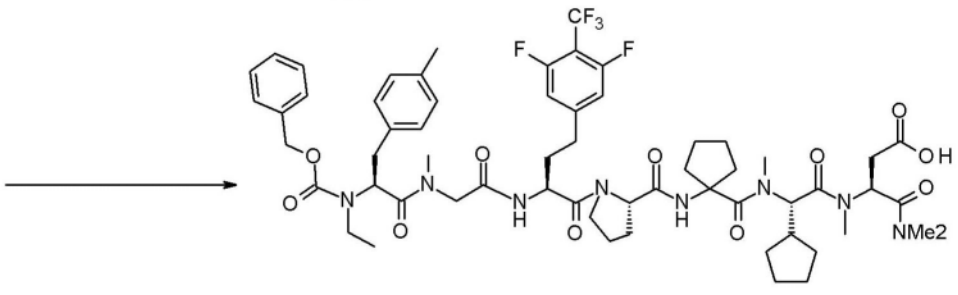
[1326] 实例B-43

[1327] 化合物B30的合成:(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸

[1328] [式115]



B29

[1329] 

B30

[1330] 向反应容器中添加含有在实例B-42中获得的化合物B30的存储溶液(3.293g,25.0wt%)并减压浓缩,并将IPAc(4.11mL)添加至所得残余物。在室温下搅拌混合物的同时添加HMDS(0.353mL),并且然后将外部温度冷却至0℃,并缓慢滴加TMSOTf(0.24mL)。将外部温度升至室温,并将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。向反应溶液中滴加5%磷酸氢二钾水溶液(0.58mL),并将混合物搅拌10分钟。排出水层,并将有机层用5%氯化钠水溶液(0.82mL)洗涤。将所得有机层浓缩并在30℃的外部温度下减压干燥,以获得含有化合物B30的残余物(1.298g,产率94.6%)。

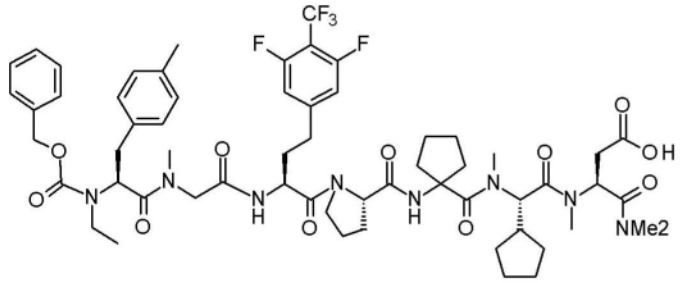
[1331] LCMS(ESI):保留时间:4.320分钟,m/z=1181.54$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法4)

[1332] 收率:94.6%(将所获得的残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中,并进行qNMR分析。)

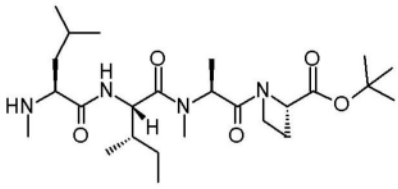
[1333] 实例B-44

[1334] 化合物B11的合成:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸叔丁酯

[1335] [式116]

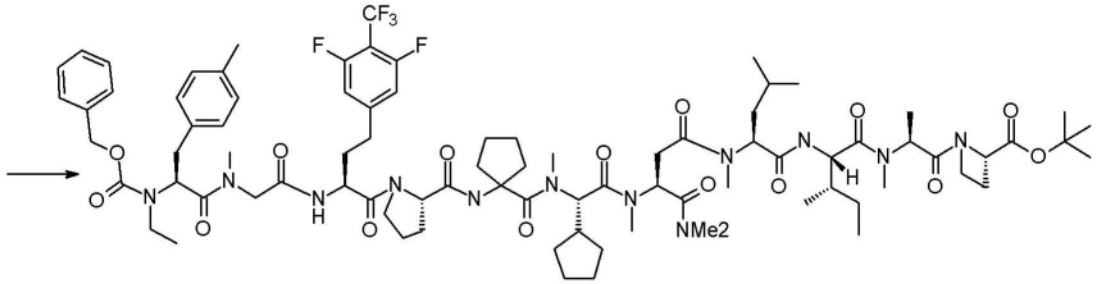


B30



B7

[1336]



B11

[1337] 将含有化合物B30的存储溶液(276.1mg,75.2wt%)和化合物B7(316.8mg,30.0wt%)称量至反应容器中,并添加2-MeTHF (1.6mL)。在室温下在搅拌下添加DIPEA(171μL),之后添加HATU(155.9mg)。在室温下搅拌3小时后,对反应混合物进行取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.6%(反应转换率的计算表达式3)。将外部温度冷却至0℃,并将N-甲基咪唑(14μL(0.175mmol))和5%碳酸钠水溶液

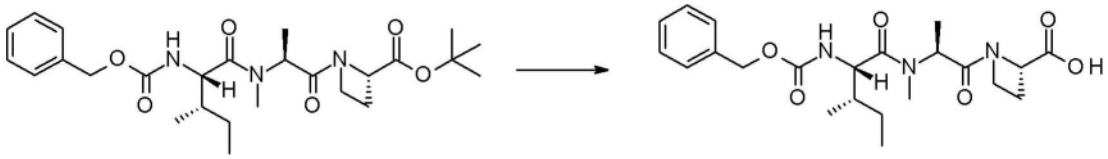
(2.0mL)添加到反应溶液中,并将混合物在室温下搅拌10分钟。排出水层,并将有机层用2.5%氨水溶液(2.0mL)、5%硫酸氢钠水溶液(2.0mL×2)和5%碳酸钠水溶液(2.0mL×2)洗涤。将所得有机层浓缩并在30℃C的外部温度下减压干燥,并且溶解在2-MeTHF中以获得含有化合物B11的溶液(1.24g,产率96.1%)。

[1338] 收率:96.1%(将所得残余物和3,5-双(三氟甲基)苯甲酸溶于DMSO-d_6中并进行qNMR分析。)

[1339] 实例B-45

[1340] 化合物B31:(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羧酸

[1341] [式117]

[1342] 

B5 B31

[1343] 将化合物B5(879.48mg,含量62.67%)添加至反应容器中。在室温下依次添加IPAc(5.5mL)和HMDS(0.59mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为0℃,并且在搅拌下添加TMSOTf(0.415mL),并且然后将混合物在室温下搅拌3小时。将外部温度设定为0℃并将2-MeTHF(5.5mL)和5%磷酸氢二钾水溶液(5.5mL)添加到反应容器中,并且将混合物在室温下搅拌8分钟并排出水层(水层-1)。将有机层用5%磷酸二氢钠水溶液(5.5mL)洗涤,并排出水层(水层-2)。将水层-1和水层-2混合并添加1N盐酸水溶液(1.1mL),并且将混合物用EtOAc(5.5mL×2)萃取。向水层中进一步添加1N盐酸水溶液(1.1mL),并将混合物用EtOAc(5.5mL×2)提取。将所得有机层混合,在40℃的外部温度下减压浓缩,并与MeCN(2.2mL×2)共沸。在共沸后,所获得的化合物B31的量为853.58mg(含量53.84%,产率94%)。

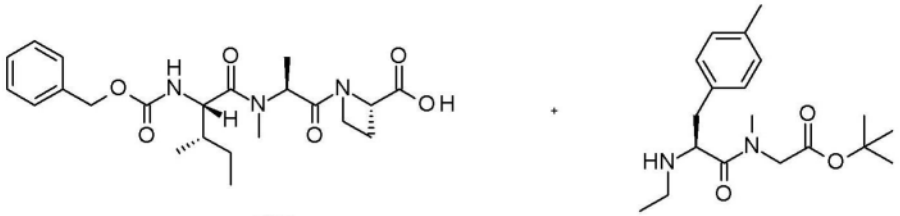
[1344] 化合物B31的LC保留时间:2.869分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1345] 化合物B31的LCMS(ESI):保留时间:2.619分钟,m/z=456$[M+Na]^+$(LCMS分析条件:方法4)

[1346] 实例B-46-1

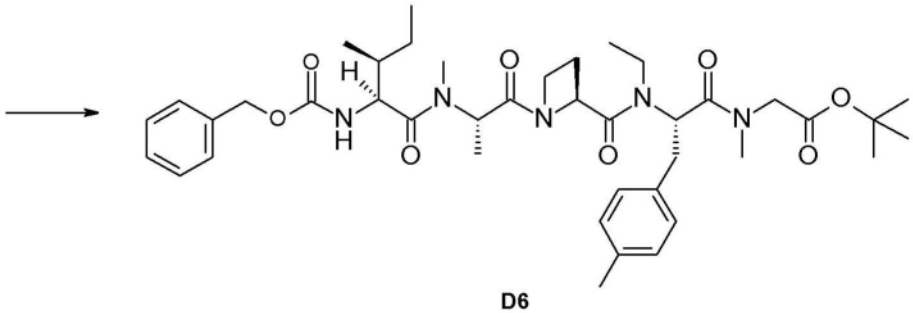
[1347] 化合物D6:2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯

[1348] [式118]



B31 A29

[1349]



D6

[1350] 将化合物B31(90.58mg,含量53.84%)和化合物A29(53.42mg,含量85.19%)添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,在25℃的外部温度下依次添加MTHP(0.25mL)和DIPEA(0.101mL)。在搅拌下添加PyOxim(183mg),并且然后将混合物在25℃搅拌4小时。将2-MeTHF(1mL)和N-甲基咪唑(9.1μL)添加到反应容器中,并在搅拌下进一步添加5%碳酸钠水溶液(0.5mL),并且然后将混合物搅拌30分钟。接下来,添加2.5%氨水溶液(0.5mL),并将混合物搅拌5分钟。在排出水层后,将所得有机层用2.5%氨水溶液(0.5mL)、10%硫酸氢钠一水合物水溶液(0.5mL×2)和3%磷酸氢二钾水溶液(0.5mL)洗涤。通过HPLC分析所得有机层。作为使用标准制备物进行HPLC分析的结果,所获得的化合物D6的量为75.92mg(产率:90%)。

[1351] 化合物D6的LC保留时间:4.325分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1352] 化合物D6的LCMS(ESI)保留时间:4.092分钟,m/z=773$[M+Na]^+$(LCMS分析条件:方法4)

[1353] 化合物B31与化合物A29的延伸反应(环化位置B处的氨基酸残基)

[1354] 使用HATU或COMU作为缩合试剂,并且使用MeCN作为溶剂合成化合物D6的结果在表4中显示。实验操作根据使用PyOxim作为缩合试剂并且使用Me-THP作为溶剂的情况(实例B-46-1)。表格中的TM为目标材料(化合物D6)。目标材料(TM)和差向异构体的生产量作为HPLC测量中的面积%比显示(HPLC分析条件:方法4)。使用标准制备物通过HPLC分析计算产率。

[1355] [表4]

[1356]

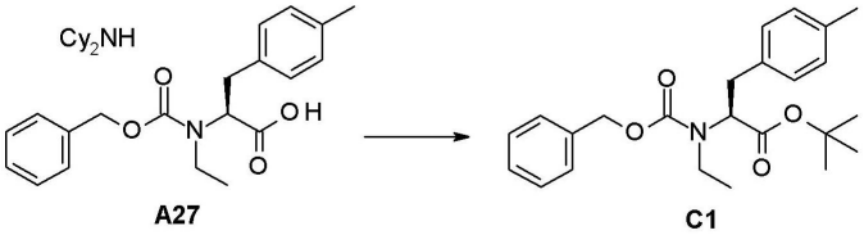
实例编号	缩合试剂（当量）	碱（当量）	溶剂 (v/w)	C末端和N末端的当量		保留时间 (h)	转换率 (%)	TM/差向异构体 (%)		产率 (%)
				B31	A29			TM	差向异构体	
B-46-1	PyOxim (3.0)	DIPEA (5.0)	MeTHP (5)	1.0	1.1	4	96.44	97.34	2.66	90.0
B-46-2	HATU (3.8)	DIPEA (4.6)	MeCN (200)	1.0	1.0	2	72.44	95.37	4.63	61.9
B-46-3	COMU (3.8)	DIPEA (4.6)	MeCN (200)	1.0	1.0	2	81.08	97.32	2.68	68.6
B-46-4	COMU (3.8)	DIPEA (4.6)	MeCN (5)	1.1	1.0	2	99.02	97.68	2.32	61.4

[1357] *B-46-1至B-46-3的转换率基于C末端1.0当量计算(反应转换率的计算表达式3)。B-46-4的转换率基于N末端1.0当量计算(反应转换率的计算表达式1)。

[1358] 实例C-1

[1359] 化合物C1的合成:(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1360] [式119]

[1361] 

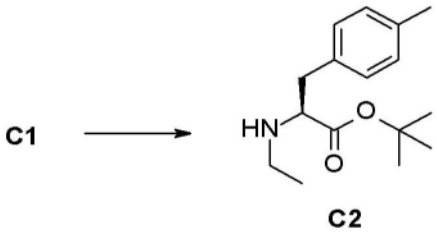
[1362] 向氮气置换后的反应容器中依次添加化合物A27(15.3g)、2-MeTHF(110mL)和5%硫酸氢钠一水合物水溶液(100mL),并将混合物在室温下搅拌。在排出水层后,将所得有机层用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(100mL×2)和10%NaCl水溶液(100mL)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩,并将所得残余物添加到反应容器中。接下来,在室温下将环己烷(80mL)添加到反应容器中。在添加2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯(8.39mL)和三氟化硼二乙醚络合物(297μL)之后,然后将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%(反应转换率的计算表达式1)。将所得浆液过滤,并用环己烷洗涤固体残余物。将所得滤液用10%柠檬酸水溶液(80mL×7)、5%碳酸钠水溶液(80mL×2)和10%NaCl水溶液(80mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物C1的残余物(7.66g)。

[1363] 化合物C1的LC保留时间:4.663分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1364] 实例C-2

[1365] 化合物C2的合成:(2S)-2-(乙基氨基)-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1366] [式120]

[1367] 

C2

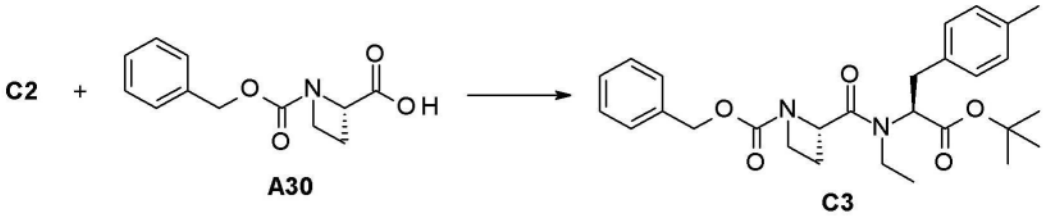
[1368] 将含有在实例C-1中获得的化合物C1的残余物(6.70g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(53mL)和5%Pd/C(3.74g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌3.5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.1%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF(25mL×2)洗涤。将所得滤液和溶液合并,并在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物C2的残余物(4.33g)。

[1369] 化合物C2的LC保留时间:2.714分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1370] 实例C-3

[1371] 化合物C3的合成:(2S)-2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]丁酰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1372] [式121]

[1373] 

A30

C3

[1374] 将含有在实例C-2中获得的化合物C2的残余物(4.33g)和化合物A30(5.83g)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,依次添加2-MeTHF (50 mL)、DIPEA(14.4mL)和T3P(50w/w%2-MeTHF溶液,30.8mL),并且然后将混合物在室温下搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.7%(反应转换率的计算表达式1)。添加5%碳酸钠水溶液(50mL),并将混合物搅拌10分钟。在排出水层后,将所得有机层用5%碳酸钠水溶液(50mL×2)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(50mL×2)和饱和NaCl水溶液(50mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物C3的溶液(7.98g)。

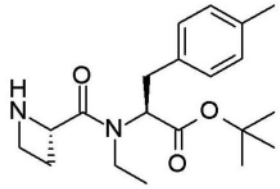
[1375] 化合物C3的LC保留时间:4.443分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1376] 化合物C3的LCMS(ESI)保留时间:4.339分钟,m/z=481.26$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1377] 实例C-4

[1378] 化合物C4的合成:(2S)-2-[乙基-[(2S)-2-(甲基氨基)丁酰基]氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1379] [式122]

[1380] C3 →  C4

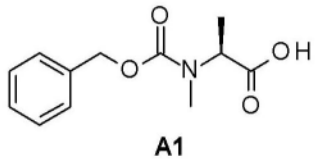
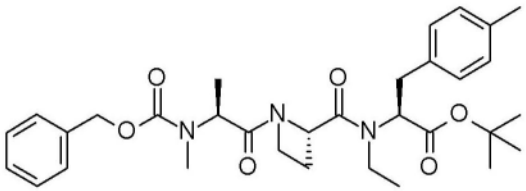
[1381] 将含有在实例C-3中获得的化合物C3的残余物(6.93g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(44mL)和5%Pd/C(3.08g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应容器的内部再次用氢气置换,并且将混合物在室温下搅拌另外2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF (20mL×2)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液合并,并在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物C4的残余物(4.88g)。

[1382] 化合物C4的LC保留时间:2.918分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1383] 实例C-5

[1384] 化合物C5的合成:(2S)-2-[[(2S)-2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]丙酰基]-甲基-氨基]丁酰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1385] [式123]

[1386] C4 +  A1 →  C5

[1387] 将含有在实例C-4中获得的化合物C4的残余物(4.87g)和化合物A1(4.21 g)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,依次添加2-MeTHF (43 mL)、DIPEA(11.2mL)和T3P(50w/w%2-MeTHF溶液,22.2mL),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。添加5%碳酸钠水溶液(50mL),并将混合物搅拌10分钟。在排出水层后,将所得有机层用5%碳酸钠水溶液(50mL×2)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(50mL×2)、并且再次用5%碳酸钠水溶液(50mL×5)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物C5的残余物(3.64g)。

[1388] 化合物C5的LC保留时间:4.445分钟(HPLC分析条件:方法1)

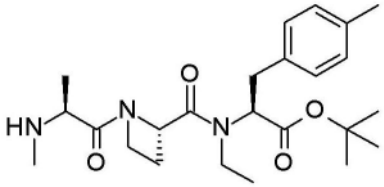
[1389] 化合物C5的LCMS(ESI)保留时间:4.374分钟,m/z=566.25$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1390] 实例C-6

[1391] 化合物C6的合成:(2S)-2-[甲基-[(2S)-2-[甲基-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰基]氨基]丁酰基]氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1392] [式124]

[1393] C5 → C6



[1394] 将含有在实例C-5中获得的化合物C5的残余物(3.13g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(17mL)和5%Pd/C(1.19g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF(8.0mL×2)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液合并,并在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物C6的残余物(2.62g)。

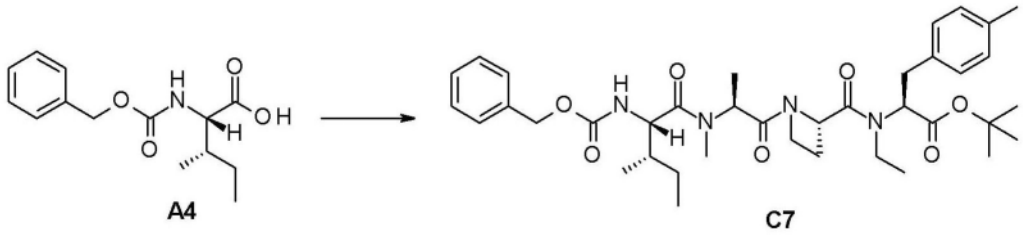
[1395] 化合物C6的LC保留时间:2.892分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1396] 实例C-7

[1397] 化合物C7的合成:(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S.3S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1398] [式125]

[1399] C6 + A4 → C7



[1400] 将含有在实例C-6中获得的化合物C6的残余物(2.61g)和化合物A4(1.91g)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(9.2mL)、甲苯(9.7mL)、MeCN(1.6mL)和DIPEA(6.39mL)。在搅拌下添加HATU(3.60g),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将N-甲基咪唑(0.5mL)添加到反应容器中,并在搅拌下进一步添加5%碳酸钠水溶液(20mL),并且然后将混合物搅拌1小时。接下来,添加2.5%氨水溶液(20mL),并将混合物搅拌15分钟。在排出水层后,将所得有机层用2.5%氨水溶液(30mL)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(30mL×2)和3%磷酸氢二钾水溶液(30mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物C7的残余物(4.14g)。

[1401] 化合物C7的LC保留时间:4.701分钟(HPLC分析条件:方法1)

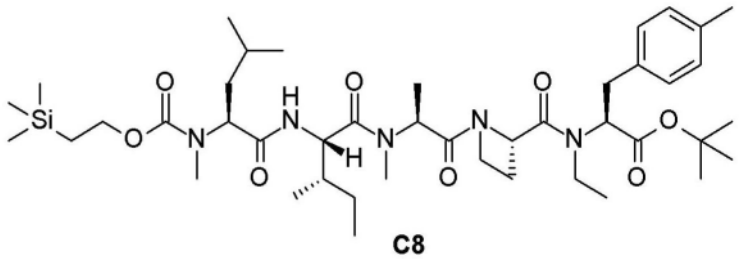
[1402] 化合物C7的LCMS(ESI)保留时间:4.226分钟,m/z=679.47$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法2)

[1403] 实例C-8

[1404] 化合物C8的合成:(2S)-2-[乙基-[(2S)-1-[(2S)-2-[甲基-[(2S,3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-2-[甲基(2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基)氨基]戊酰基]氨基]戊酰基]氨

基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1405] [式126]

[1406] C7 + A7 ⟶ 

C8

[1407] 将含有在实例C-7中获得的化合物C7的残余物(3.15g)和乙酸异丙酯(5.4mL)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加含有在实例A-4中获得的化合物A7的残余物(2.54g)、甲苯(1.5mL)、丙酮(15mL)、NMM(3.06mL)和5%Pd/C(1.00g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将Pd/C使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF(50mL)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液合并并在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物溶于MeTHF(40mL)中,并在搅拌下添加5%碳酸钾(40mL)和DMAP(586mg),并且然后将混合物搅拌2.5小时。接下来,添加5%硫酸氢钾水溶液(40mL),并将混合物搅拌30分钟。在排出水层后,将所得有机层用5%硫酸氢钾水溶液(40mL)和5%碳酸钾水溶液(40mL×3)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物C8的残余物(2.94g)。

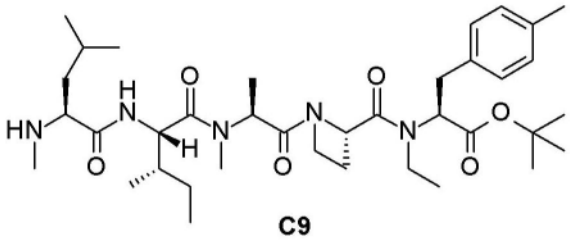
[1408] 化合物C8的LC保留时间:5.566分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1409] 化合物C8的LCMS(ESI)保留时间:5.337分钟,m/z=816.43$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1410] 实例C-9

[1411] 化合物C9的合成:(2S)-2-[乙基-[(2S)-1-[(2S)-2-[甲基-[(2S,3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-2-(甲基氨基)戊酰基]氨基]戊酰基]氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1412] [式127]

[1413] C8 ⟶ 

C9

[1414] 在室温下将含有在实例C-8中获得的化合物C8的残余物(2.21g)和2-MeTHF(5.0mL)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为50℃,并在搅拌下添加1M TBAF(6.76mL),并且然后将混合物在50℃的外部温度下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设置设定为0℃,并在搅拌下添加IPAc(10mL)和5%碳酸钾水溶液(10mL),并且然后在室温下搅拌15分钟。在弃去

水层后,将所得有机层用5%碳酸钾水溶液(10mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得物在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物C9的残余物(1.71g)。

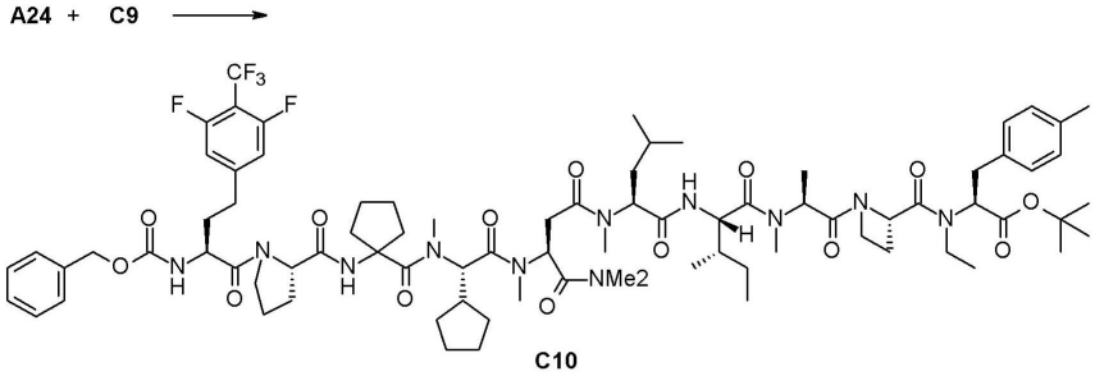
[1415] 化合物C9的LC保留时间:3.582分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1416] 化合物C9的LCMS(ESI)保留时间:3.249分钟,m/z=672.49$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1417] 实例C-10

[1418] 化合物C10的合成:(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1419] [式128]

[1420] 

[1421] 将含有在实例A-16中获得的化合物A24的溶液(4.01 g)添加到反应容器中。在室温下依次添加含有在实例C-9中获得的化合物C9的残余物(1.34g)、2-MeTHF(36mL)、DMF(9.2mL)和DIPEA(1.77mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,在搅拌下添加HATU(1.59g),并且然后将混合物在室温下搅拌20小时。随后,添加含有在实例C-9中获得的化合物C9的残余物(0.15g)和HATU(0.83g),并将混合物搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为98.1%(反应转换率的计算表达式1)。向反应容器中添加2.5%氨水溶液(32mL),并将混合物搅拌30分钟。在排出水层后,将所得有机层用10%硫酸氢钠一水合物水溶液(28 mL×3)和5%碳酸钾水溶液(28 mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/庚烷80:20至100:0)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃下减压浓缩,并去除洗脱液以获得含有化合物C10的残余物(1.97g)。

[1422] 化合物C10的LC保留时间:22.077分钟(HPLC分析条件:方法3)

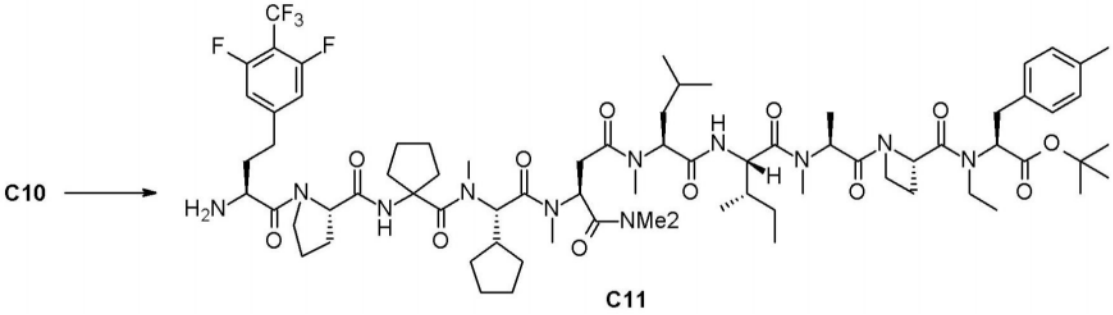
[1423] 化合物C10的LCMS(ESI)保留时间:22.67分钟,m/z=1575.142$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1424] 实例C-11

[1425] 化合物C11的合成:(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-氨基-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯

烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1426] [式129]

[1427] 

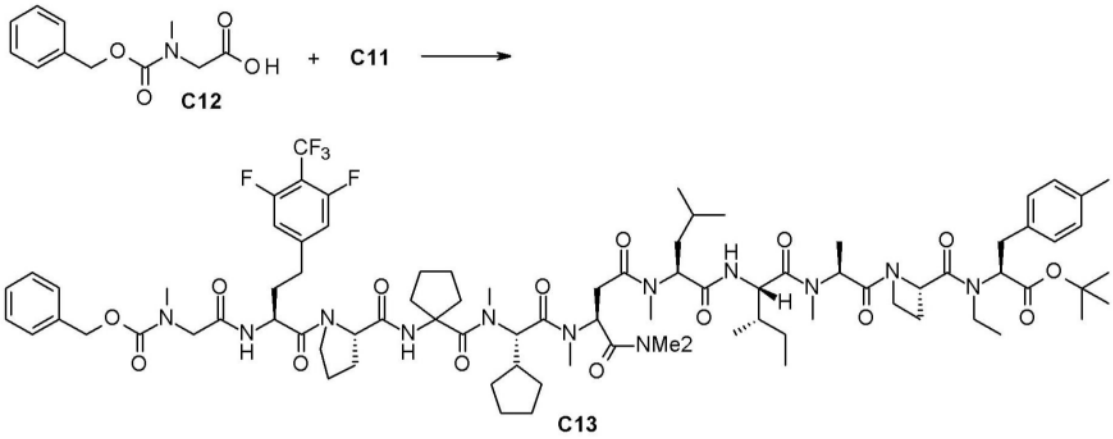
[1428] 将含有在实例C-10中获得的化合物C10的残余物(1.44g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加THF(15mL)和5%Pd/C(211mg,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌。在2小时和4小时后再次将反应容器的内部用氢气置换,在5小时后添加5%Pd/C(205mg,50%水含量),并且将混合物搅拌另外6小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用THF(10mL×2)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液合并,并在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物C11的残余物(1.42g)。

[1429] 化合物C11的LC保留时间:4.628分钟(HPLC分析条件:方法2)

[1430] 实例C-12

[1431] 化合物C13的合成:(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]氨基]-4-[3.5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酸叔丁酯

[1432] [式130]

[1433] 

[1434] 将含有在实例C-11中获得的化合物C11的残余物(1.42g)和化合物C12(0.271g)添加到反应容器中。在室温下依次添加2-MeTHF(8.6mL)、DMF(2.9mL)和DIPEA(0.964mL),并对

反应容器进行氮气置换。接下来,在搅拌下添加HATU(0.863g),并且然后将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为97.2%(反应转换率的计算表达式1)。向反应容器中添加2.5%氨水溶液(10mL),并将混合物搅拌15分钟。在排出水层后,将所得有机层用10%硫酸氢钠一水合物水溶液(10mL×3)和5%碳酸钾水溶液(10mL×2)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃C的外部温度下减压浓缩,并将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇100:0至90:10)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃C的外部温度下减压浓缩,并去除洗脱液以获得含有化合物C13的残余物(1.04g)。

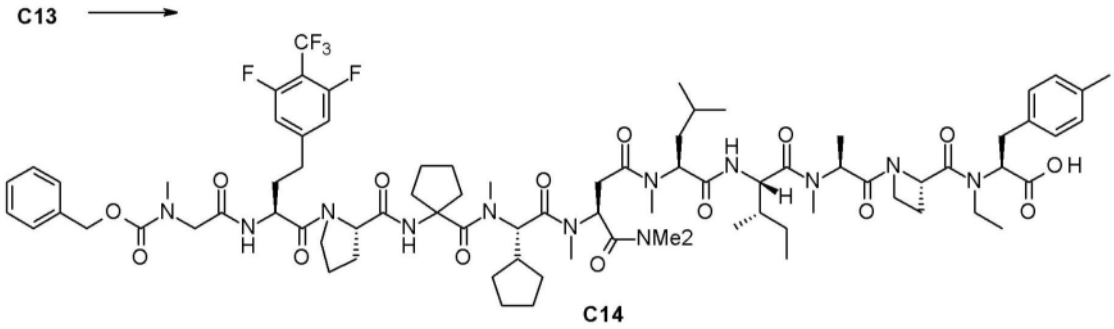
[1435] 化合物C13的LC保留时间:21.380分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1436] 化合物C13的LCMS(ESI)保留时间:22.04分钟,m/z=1668.111[M+Na]$^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1437] 实例C-13

[1438] 化合物C14的合成:(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酸

[1439] [式131]

[1440] 

[1441] 将含有在实例C-12中获得的化合物C13的残余物(0.895g)添加到反应容器中。在室温下依次添加2-MeTHF(9.0mL)和HMDS(0.570mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为0℃C,并且在搅拌下添加TMSOTf(0.393mL),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将外部温度再次设定为0℃C,并在搅拌下添加HMDS(0.570mL)和TMSOTf (0.393mL),并且然后将混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.0%(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设定为0℃,并向反应容器中添加5%碳酸氢钠水溶液(15mL),并且在室温下搅拌30分钟。弃去水层,并且然后将所得有机层用5%磷酸二氢钠水溶液(15mL)和10%NaCl水溶液(15mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物C14的残余物(0.874g)。

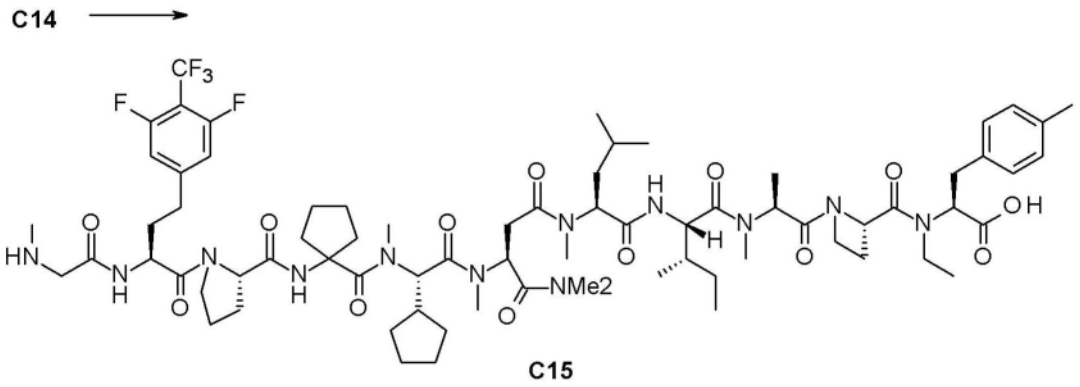
[1442] 化合物C14的LC保留时间:18.926分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1443] 实例C-14

[1444] 化合物C15的合成:(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-

3-[[(2S)-2-环戊基-2-[[1-[[(2S)-1-[(2S)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]-2-[[2-(甲基氨基)乙酰基]氨基]丁酰基]吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酸

[1445] [式132]

[1446] 

[1447] 将含有在实例C-13中获得的化合物C14的残余物(0.875g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加THF(6.0mL)和5%Pd/C(237mg,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用THF(3.0mL)洗涤。将所得滤液和洗涤溶液合并并在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇100:0至70:30)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩,并去除洗脱液以获得含有化合物C15的残余物(0.452g)。

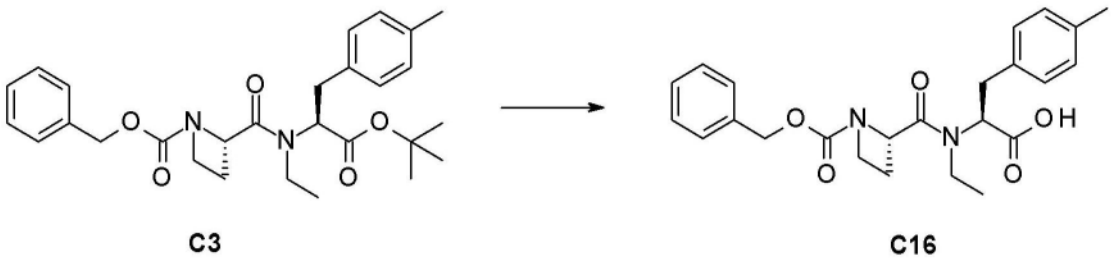
[1448] 化合物C15的LC保留时间:13.418分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1449] 化合物C15的LCMS (ESI)保留时间:13.93分钟,m/z=1456.181$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1450] 实例C-15

[1451] 化合物C16的合成:(2S)-2-[[(2S)-2-[苄氧羰基(甲基)氨基]丁酰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酸

[1452] [式133]

[1453] 

[1454] 将化合物C3(7.35g,含量89.84%)添加至反应容器中。在室温下依次添加2-MeTHF(66mL)和HMDS(14.40mL),并对反应容器进行氮气置换。接下来,将反应容器的外部温度设定为0℃,并在搅拌下添加TMSOTf(10.13mL),并且然后将混合物在0℃下搅拌1小时,并且进一步在15℃下搅拌6小时。将外部温度设定为0℃,并且将5%碳酸氢钠水溶液(66mL)添加到

反应容器中,并且将混合物在室温下搅拌2小时并排出水层。向水层中添加1N盐酸水溶液(33mL),并且进一步添加2N盐酸水溶液(9.9mL)。然后将水层用2-MeTHF(66mL)提取。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇100:0至80:20)纯化。将所得物在40℃的外部温度下减压浓缩,并去除洗脱液以获得含有化合物C16的残余物。此外,将所获得的残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:乙酸乙酯/甲醇95:5至90:10,然后二氯甲烷/甲醇90:10至80:20)纯化。将含有目标材料的洗出液在40℃的外部温度下减压浓缩,并去除洗脱液以获得含有化合物C16的残余物。所获得的化合物C16的量为4.25g(含量76.03%,产率55%)。

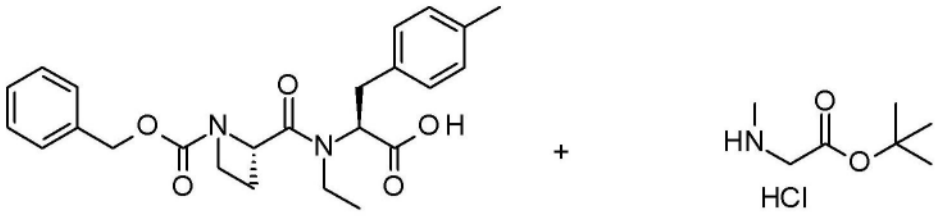
[1455] 化合物C16的LC保留时间:3.501分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1456] 化合物C16的LCMS(ESI):保留时间:4.588分钟,m/z=425.2$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法4)

[1457] 实例C-16-1

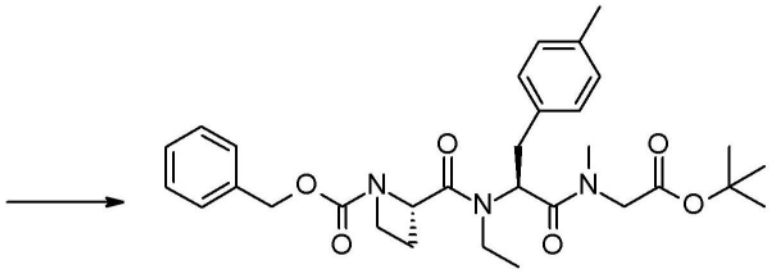
[1458] 化合物A31的合成:(2S)-2-[[(1S)-2-[(2-叔丁氧基-2-氧代-乙基)-甲基-氨基]-2-氧代-1-(对甲苯基甲基)乙基]-乙基-氨基甲酰基]氮杂环丁烷-1-羧酸苄基酯

[1459] [式134]



C16 A26

[1460]



A31

[1461] 将化合物C16(27.11mg,含量76.03%)和化合物A26(9.18mg)添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,依次添加碳酸二甲酯(0.10mL)和DIPEA(47.4μL)。在0℃的外部温度下在搅拌下添加HATU(72.24mg),并且然后将混合物在25℃下搅拌4小时。作为使用标准制备物对反应溶液进行HPLC分析的结果,所获得的化合物A31的量为24.91mg(产率:93%)。

[1462] 化合物A31的LC保留时间:4.217分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1463] 化合物A31的手性LC保留时间:15.605分钟(HPLC分析条件:方法9)

[1464] 化合物A31的LCMS(ESI)保留时间:5.380分钟,m/z=552.2$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法4)

[1465] 化合物C16与化合物A26的延伸反应(环化位置C处的氨基酸残基)

[1466] 使用HATU或COMU作为缩合试剂,并且使用碳酸二甲酯或MeCN作为溶剂合成化合物A31的结果在表5中显示。实验操作根据使用HATU作为缩合试剂并且使用碳酸二甲酯作为溶剂的情况(实例C-16-1)。表格中的TM为目标材料(化合物A31)。目标材料(TM)和差向异构体的生产量作为HPLC测量中的面积%比显示(HPLC分析条件:方法9)。使用标准制备物通过HPLC分析计算产率。

[1467] [表5]

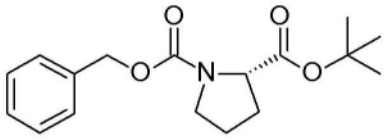
[1468]

实例编号	缩合试剂(当量)	碱(当量)	溶剂(v/w)	C末端和N末端的当量		保留时间(h)	转换率(%)	TM/差向异构体(%)		产率(%)
				C16	A26			TM	差向异构体	
C-16-1	HATU (3.8)	DIPEA (5.6)	碳酸二甲酯 (5)	1.0	1.0	2	93.81	96.87	3.13	93.0
C-16-2	HATU (3.8)	DIPEA (5.6)	碳酸二甲酯 (200)	1.0	1.0	2	81.60	90.34	9.66	92.9
C-16-3	HATU (3.8)	DIPEA (5.6)	MeCN (5)	1.0	1.0	2	93.63	98.86	1.14	91.8
C-16-4	HATU (3.8)	DIPEA (5.6)	MeCN (200)	1.0	1.0	2	93.72	95.43	4.57	85.0
C-16-5	COMU (3.8)	DIPEA (5.6)	碳酸二甲酯 (5)	1.0	1.0	2	92.34	98.77	1.23	73.3
C-16-6	COMU (3.8)	DIPEA (5.6)	碳酸二甲酯 (200)	1.0	1.0	2	83.48	91.23	8.77	77.7

[1469] 实例D-1

[1470] 化合物D1:N-苄氧基羰基-L-脯氨酸叔丁基的合成

[1471] [式135]

[1472] A19 → 

D1

[1473] 将化合物A19(4.03g)添加到反应容器中。接下来,在室温下将二氯甲烷(20mL)和环己烷(20mL)添加到反应容器中。添加2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯(5.8mL)和三氟化硼二乙醚络合物(0.33mL)之后,将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为80.3%(反应转换率的计算表达式1)。在添加2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯(1.2mL)和三氟化硼乙醚络合物(0.33mL)后,将混合物在室温下搅拌0.5小时,并将反应溶液静置16小时,然后减压浓缩以去除二氯甲烷。将所得浆液过滤,并用环己烷洗涤固体残余物。将所得滤液用10%柠檬酸水溶液(10mL×5)、5%碳酸钠水溶液(20mL×3)和饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得

4.89g化合物D1的粗产物。

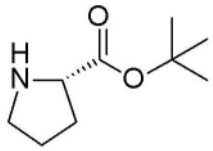
[1474] 化合物D1的LC保留时间:3.695分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1475] 化合物D1的LCMS(ESI)保留时间:3.815分钟,m/z＝328[M+Na]$^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1476] 实例D-2

[1477] 化合物D2:L-脯氨酸叔丁基的合成

[1478] [式136]

[1479] D1 → 

D2

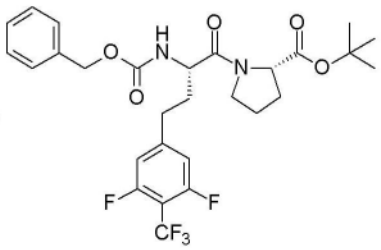
[1480] 将在实例D-1中获得的化合物D1(2.22g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(22mL)和5％Pd/C(1.08g,50％水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.9％或更大(反应转换率的计算表达式2)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF洗涤。将所得溶液减压浓缩以获得含有化合物D2的残余物(1.27g)。

[1481] 化合物D2的LC保留时间:1.974分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1482] 实例D-3

[1483] 化合物B20:(2S)-1-[(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羧酸叔丁酯的合成

[1484] [式137]

[1485] A22 + D2 → 

B20

[1486] 在室温下将含有在实例D-2中获得的化合物D2的残余物和化合物A22(5.16g)添加到反应容器中,并对该反应容器进行氮气置换。接下来,添加2-MeTHF(33mL)、DIPEA(5.5mL)和T3P(10.8mL),并且然后将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法5)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.9％或更大(反应转换率的计算表达式1)。在搅拌下添加5％碳酸钾水溶液(12mL),然后进一步添加N-甲基咪唑(0.57mL)。将混合物搅拌2小时30分钟,并且然后排出水层。将所得有机层用5％碳酸钾水溶液(12mL×2)、5％硫酸氢钠一水合物水溶液(18 mL×3)、以及5％碳酸钾水溶液与乙腈(体积比率2.4:1,17mL×3)的混合溶液洗涤。将庚烷(30mL)添加到所得有机层中,然后将其用5％碳酸钾水溶液与乙腈(体积比率1.2:1,22mL×3)的混合溶液洗涤。将MTBE(10mL)添加到

所得有机层中,然后将其用5%碳酸钾水溶液与乙腈(体积比率1.2:1,22mL×8)的混合溶液洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:庚烷/乙酸乙酯92:8至48:52)纯化以获得2.63g的化合物B20。

[1487] 化合物B20的LC保留时间:4.481分钟(HPLC分析条件:方法1)

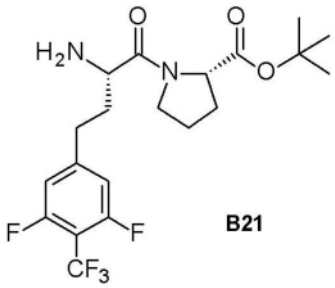
[1488] 化合物B20的LCMS(ESI)保留时间:4.547分钟,m/z=571[M+H]$^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1489] 实例D-4

[1490] 化合物B21:(2S)-1-[(2S)-2-氨基-4-[3.5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羧酸叔丁酯的合成

[1491] [式138]

[1492] B20 → B21



[1493] 将在实例D-3中获得的化合物B20(1.0g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(8mL)和5%Pd/C(0.29g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF洗涤。将所得溶液减压浓缩,并且然后用2-MeTHF稀释以获得含有化合物B21的溶液。

[1494] 化合物B21的LC保留时间:3.107分钟(HPLC分析条件:方法1)

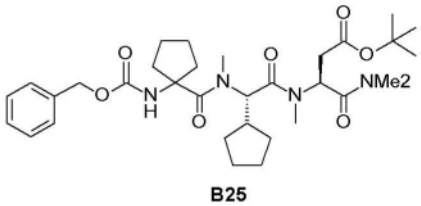
[1495] 化合物B21的LCMS(ESI)保留时间:2.990分钟,m/z=437[M+H]$^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1496] 实例D-5

[1497] 化合物B25:(3S)-3-[[(2S)-2-[(1-(苄氧基羰基氨基)环戊烷羰基)-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲氨基)-4-氧代-丁酸叔丁酯的合成

[1498] [式139]

[1499] A18 → B25



[1500] 将含有在实例A-12中获得的化合物A18的溶液(3.61g)和DMF(10mL)添加到反应容器中。将反应容器的外部温度设定为0℃,并且在搅拌下添加N-苄氧羰基琥珀酰亚胺(0.84g),并且将混合物再搅拌6小时并且然后静置18小时。将反应混合物取样并制备为样

品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.0%(反应转换率的计算表达式1)。添加MeTHF(30mL)、MTBE(10mL)和5%碳酸钠水溶液(15mL),并将混合物搅拌。在排出下层后,将所得有机层用5%碳酸钠水溶液(15 mL×3)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(15 mL×2)和饱和NaCl水溶液(15mL)洗涤。将MeTHF(15mL)添加到有机层中,并将有机层用5%碳酸钠水溶液(15mL)洗涤。将所获得的有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠。向所得滤液中添加庚烷,并且然后通过过滤回收所得固体化合物B25。所获得的化合物B25的量为1.61g。

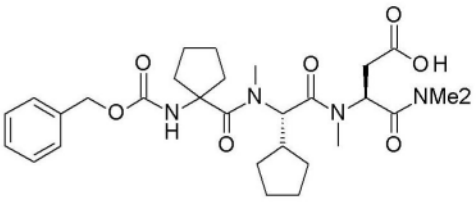
[1501] 化合物B25的LC保留时间:4.422分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1502] 化合物B25的LCMS(ESI)保留时间:4.340分钟,m/z=637[M+Na]$^+$(LCMS分析条件:方法1)

[1503] 实例D-6

[1504] 化合物B26:(3S)-3-[[(2S)-2-[(1-(苄氧基羰基氨基)环戊烷羰基)-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酸的合成

[1505] [式140]

[1506] B25 

B26

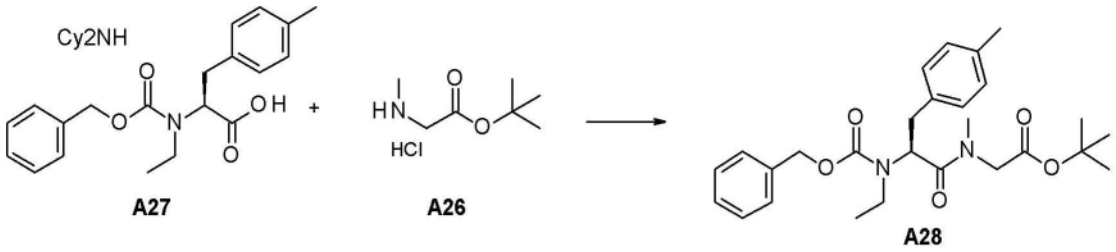
[1507] 将实例D-5中获得的化合物B25(0.65g)添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,将二氯甲烷(5mL)、乙酸异丙酯(6.5mL)和HMDS(0.55mL)添加到反应容器中。将反应容器的外部温度设定为0℃,并且在搅拌下添加TMSOTf (0.38mL),并且然后将混合物搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。仍然在0℃的外部温度下,依次添加MeTHF(10mL)、5%磷酸氢二钾水溶液(0.5mL)和5%磷酸二氢钠水溶液(3mL)。在分离有机层和水层后,将饱和NaCl水溶液(2mL)添加到水层中,并将混合物用MeTHF(10mL×2)提取。将所得的所有有机层混合并用饱和NaCl水溶液(5mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠,并且添加DIPEA(0.81mL)。然后,将所得溶液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物B26的残余物。

[1508] 化合物B26的LC保留时间:3.459分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1509] 实例D-7

[1510] 化合物A28的合成:(2-[[(2S)-2-[苄氧基羰基(乙基)氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1511] [式141]

[1512] 

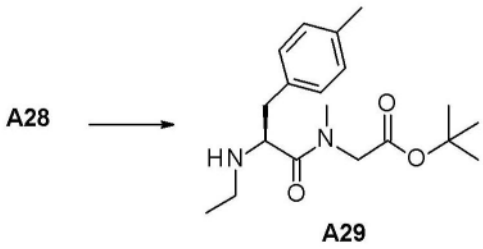
[1513] 向氮气置换后的反应容器中添加化合物A26(270g)和化合物A27(647g),之后添加2-MeTHF(3.8L),并且搅拌混合物。将反应容器的外部温度设定为10℃并添加DIPEA(868g),并且然后滴加T3P(50w/w%2-MeTHF溶液,1.89kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法2),并且通过HPLC分析确认反应转换率为98.9%(反应转换率的计算表达式3)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并且在搅拌下滴加5%碳酸钠水溶液(3.8L)。将外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌30分钟,并且然后排出水层。还将所得有机层在25℃的外部温度下用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(3.8L)洗涤两次,并用5%碳酸钠水溶液(3.8L)洗涤一次。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得1.30kg的含有化合物A28的溶液。

[1514] 化合物A28的LC保留时间:4.500分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1515] 实例D-8

[1516] 化合物A29的合成:(2-[[(2S)-2-(乙基氨基)-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1517] [式142]

[1518] 

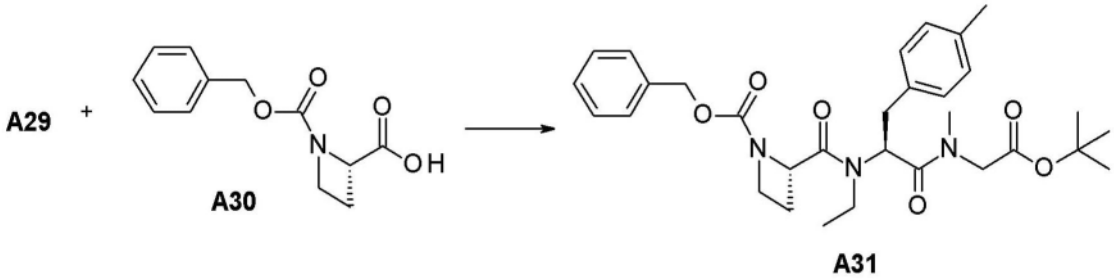
[1519] 向氮气置换后的反应容器中添加含有在实例D-7中获得的化合物A28的2-MeTHF溶液(1.28kg)和2-MeTHF(2.8L),并且然后添加5%Pd/C(258g,50%水含量)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。在1小时后,确认内部压力没有波动,并且然后对反应容器进行氮气置换。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%(反应转换率的计算表达式1)。将反应混合物在压力下过滤。将反应容器和过滤装置用2-MeTHF(1.8L)洗涤,并将滤液和洗涤溶液收集到存储容器中作为存储溶液。将所得滤液和洗涤溶液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物A29的2-MeTHF溶液(955g)。

[1520] 化合物A29的LC保留时间:2.389分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1521] 实例D-9

[1522] 化合物A31的合成:((2S)-2-[[(1S)-2-[(2-叔丁氧基-2-氧代-乙基)-甲基-氨基]-2-氧代-1-(对甲苯基甲基)乙基]-乙基-氨基甲酰基]氮杂环丁烷-1-羧酸苄基酯)

[1523] [式143]

[1524] 

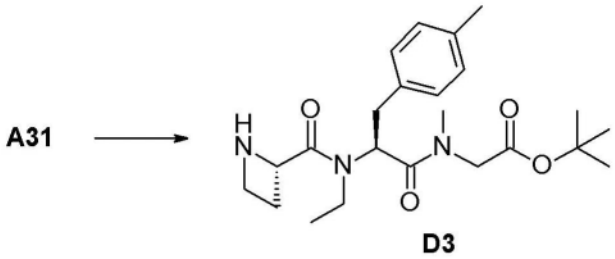
[1525] 在搅拌下向氮气置换后的反应容器中添加含有在实例D-8中获得的化合物A29的2-MeTHF溶液(935g)、化合物A30(420g)和2-MeTHF(3.0L)。将反应容器的外部温度设定为10℃,在搅拌下添加DIPEA(770g),并且然后滴加T3P(50w/w%2-MeTHF溶液,2.23kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.3%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并在搅拌下向反应混合物中添加5%碳酸钠水溶液(3.6L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌,并且然后将水层从反应容器中排出。将有机层用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(3.6L)洗涤两次,并且然后用5%碳酸钠水溶液(3.6L)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得1.37kg的含有化合物A31的溶液。

[1526] 化合物A31的LC保留时间:4.065分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1527] 实例D-10

[1528] 化合物D3的合成:(2-[[(2S)-2-[[(2S)-氮杂环丁烷-2-羰基-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1529] [式144]

[1530] 

[1531] 向氮气置换后的反应容器中添加含有在实例D-9中获得的化合物A31的2-MeTHF溶液(1.34kg)和2-MeTHF(2.7L),并且然后添加5%Pd/C(249g,50%水含量)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。在40小时后,确认内部压力没有波动,并且然后将混合物再搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.7%(反应转换率的计算表达式1)。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器和过滤装置用2-MeTHF(1.8L)洗涤,并将滤液和洗涤溶液收集到存储容器中作为存储溶液。将所得滤液和洗涤溶液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物D3的2-MeTHF溶液(1.28kg)。

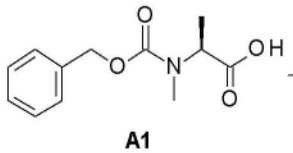
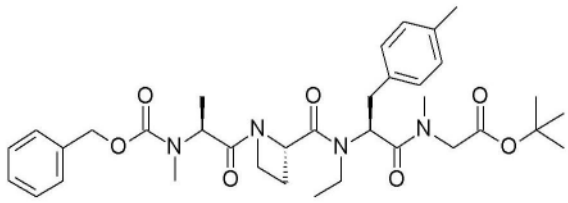
[1532] 化合物D3的LC保留时间:2.538分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1533] 实例D-11

[1534] 化合物D4的合成:(2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[苄氧基羰基(甲基)氨基]丙

酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1535] [式145]

[1536] D3 +  A1 →  D4

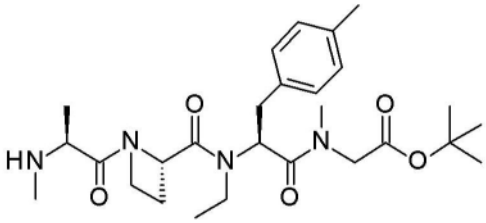
[1537] 向氮气置换后的反应容器中依次添加含有在实例D-10中获得的化合物D3的2-MeTHF溶液(1.25kg)、化合物A1(325g)和2-MeTHF(2.6L)。将反应容器的外部温度设定为10℃,在搅拌下添加DIPEA(876mL),并且然后滴加T3P(1.6M 2-MeTHF溶液,1.71kg)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将反应混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为96.4%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的外部温度设定为10℃,并在搅拌下向反应混合物中添加5%碳酸钠水溶液(3.4L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,将混合物搅拌,并且然后排出水层。将有机层用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(3.4L)洗涤两次,并且然后用5%碳酸钠水溶液(3.4L)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得1.87kg的含有化合物D4的2-MeTHF溶液。

[1538] 化合物D4的LC保留时间:4.004分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1539] 实例D-12

[1540] 化合物D5的合成:(2-[[(2S)-2-[乙基-[(2S)-1-[(2S)-2-(甲基氨基)丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1541] [式146]

[1542] D4 →  D5

[1543] 向氮气置换后的反应容器中添加含有在实例D-11中获得的化合物D4的溶液(1.83kg)、2-MeTHF(2.1L)和5%Pd/C(238g,50%水含量)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG,并将混合物搅拌1小时40分钟。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%(反应转换率的计算表达式1)。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器和过滤装置用2-MeTHF(1.7L)洗涤,并且然后将所得滤液和洗涤溶液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物D5的溶液(1.36kg)。

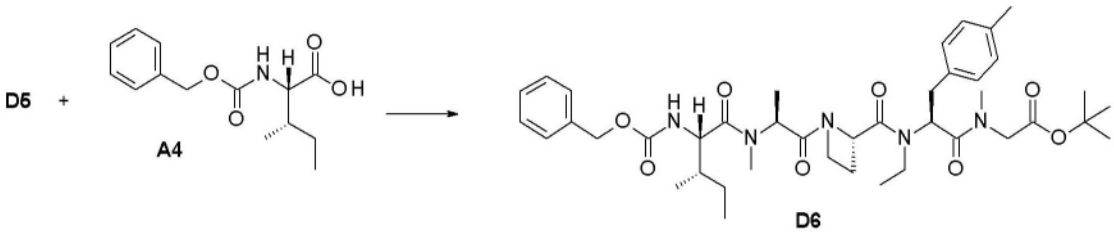
[1544] 化合物D5的LC保留时间:2.510分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1545] 实例D-13

[1546] 化合物D6的合成:(2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯

基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1547] [式147]

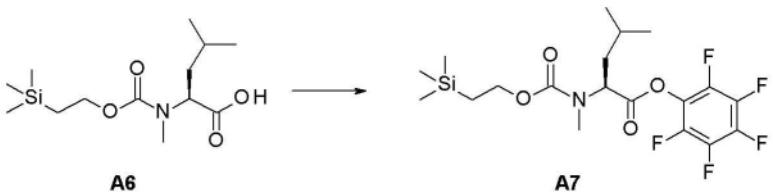
[1548] 

[1549] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加含有在实例D-12中获得的化合物D5的溶液(1.34kg)、化合物A4(353g)、2-MeTHF(0.78L)、甲苯(1.7L)和乙腈(0.55L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并在室温下在搅拌下依次添加DIPEA(845mL)和HATU(629g),并将混合物在25℃下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将N-甲基咪唑(87mL)添加到反应容器中,并在搅拌下进一步添加5%碳酸钠水溶液(3.3L),并且然后将混合物搅拌1小时。接下来,添加2.5%氨水溶液(3.3L),并将混合物搅拌30分钟,并且然后排出水层。将所得有机层用2.5%氨水溶液(3.3L)、10%硫酸氢钠一水合物水溶液(3.3L×2)和3%磷酸氢二钾水溶液(3.3L)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得2.30kg的含有化合物D6的溶液。化合物D6的LC保留时间:4.235分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1550] 实例D-14

[1551] 化合物A7的合成:((2S)-4-甲基-2-[甲基(2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基)氨基]戊酸(2,3,4,5,6-五氟苯基)酯)

[1552] [式148]

[1553] 

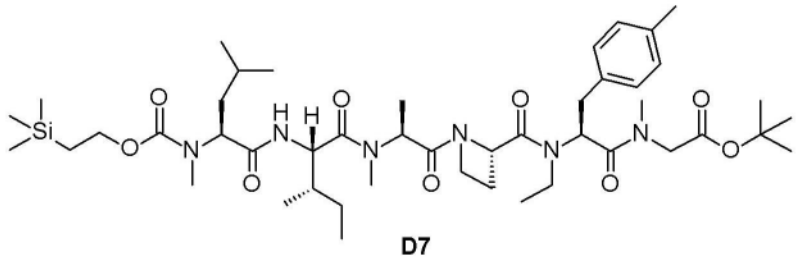
[1554] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加化合物A6(379g)、乙酸异丙酯(2.5L)和DMF(2.5L)。在室温下在搅拌下添加五氟苯酚(302g)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并向反应容器中添加1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(314g)。在1小时内将反应溶液升温至25℃,并将混合物搅拌2小时10分钟。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.6%(反应转换率的计算表达式2)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并添加0.5M盐酸水溶液(2.5L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并将混合物搅拌10分钟。停止搅拌后,将水层从反应容器中排出。将所得有机层用0.5M盐酸水溶液(2.5L)洗涤。向所得有机层中添加5%碳酸钾水溶液(2.5L),然后添加DMF(377mL)。将反应混合物搅拌10分钟。停止搅拌后,将水层从反应容器中排出。将所得有机层用5%碳酸钾水溶液(2.5L)洗涤,并且然后用10%氯化钠水溶液(2.5L)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得1.15kg的含有化合物A7的溶液。

[1555] 化合物A7的LC保留时间:6.175分钟(HPLC分析条件:方法7)

[1556] 实例D-15

[1557] 化合物D7的合成:(2-[[(2S)-2-[乙基-[(2S)-1-[(2S)-2-[甲基-[(2S,3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-2-[甲基(2-三甲基甲硅烷基乙氧基羰基)氨基]戊酰基]氨基]戊酰基]氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯)

[1558] [式149]

[1559] D6 —A7→  D7

[1560] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加含有在实例D-13中获得的化合物D6的溶液(574g)、含有在实例D-14中获得的化合物A7的溶液(1.14kg)、乙酸异丙酯(0.31L)、丙酮(0.81L)和N-甲基吗啉(0.36L)。将反应容器的外部温度设定为25℃并添加5%Pd/C(116g,50%水含量),并且然后用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。在1小时后,确认内部压力没有波动。然后,用氢气将反应容器加压至0.18MPaG,并且将反应混合物进一步搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器和过滤装置用2-MeTHF(0.82L)洗涤,并且然后将滤液和洗涤溶液收集在一起,在40℃的外部温度下减压浓缩,并且然后将所得残余物过滤。向氮气置换后的反应容器中添加上述滤液和2-MeTHF(0.82L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并在搅拌的同时依次添加5%碳酸钾水溶液(1.8L)和4-二甲基氨基吡啶(66.8g)。停止搅拌后,将水层从反应容器中排出。将有机层用5%硫酸氢钾水溶液(18 L×2)和5%碳酸钾水溶液(1.8L×2)洗涤。将所得有机层和通过用2-MeTHF(0.20L)洗涤反应容器的内部而获得的洗涤溶液制备为存储溶液(第一批次)。

[1561] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加含有在实例D-13中获得的化合物D6的溶液(574g)、含有在实例D-14中获得的化合物A7的溶液(1.14kg)、乙酸异丙酯(0.31L)、丙酮(0.81L)和N-甲基吗啉(0.36L)。将反应容器的外部温度设定为25℃并添加5%Pd/C(116g,50%水含量),并且然后用氢气对反应容器加压,直至反应容器的内部压力达到0.18MPaG。在50分钟后,确认内部压力没有波动,并且然后对反应混合物进行取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。然后用氢气将反应容器加压至0.18MPaG,并将反应混合物进一步搅拌1小时。在用氮气置换反应容器的内部后,将反应混合物在压力下过滤。将反应容器和过滤装置用2-MeTHF (0.82L)洗涤,并且然后将滤液和洗涤溶液收集在一起,在40℃的外部温度下减压浓缩,并且然后将所得残余物过滤。向氮气置换后的反应容器中添加上述滤液和2-MeTHF (1.6L)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并在搅拌的同时依次添加5%碳酸钾水溶液(1.8L)和4-二甲基氨基吡啶(66.7g)。停止搅拌后,将水层从反应容器中排出。将有机层用5%硫酸氢钾水溶液(1.8L×2)和5%碳酸钾水溶液(1.8L×2)洗涤。向所得有机层中添

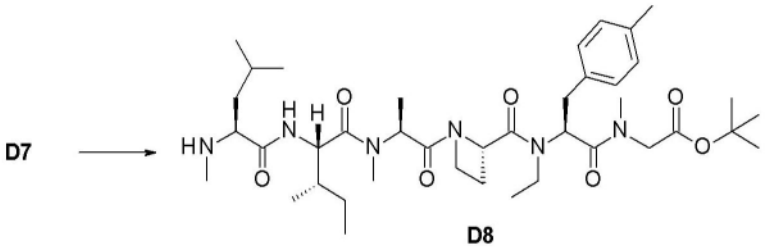
加上述存储溶液(第一批),并将混合物在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物D7的溶液(1.81kg)。

[1562] 化合物D7的LC保留时间:5.964分钟(HPLC分析条件:方法7)

[1563] 实例D-16

[1564] 化合物D8的合成:(2-[[(2S)-2-[乙基-[(2S)-1-[(2S)-2-[甲基-[(2S,3S)-3-甲基-2-[[(2S)-4-甲基-2-(甲基氨基)戊酰基]氨基]戊酰基]氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基氨基]乙酸叔丁酯)

[1565] [式150]

[1566] 

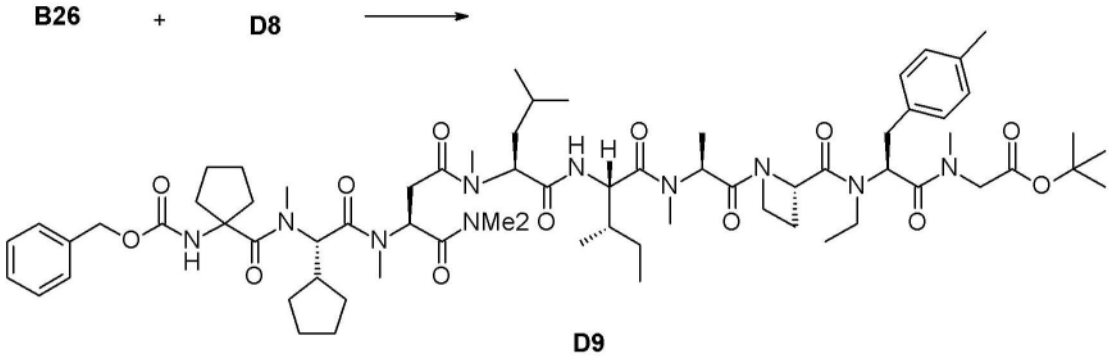
[1567] 在室温下向氮气置换后的反应容器中依次添加含有在实例D-15中获得的化合物D7的溶液(1.79kg)和2-MeTHF(1.9L)。将反应容器的外部温度设定为47℃,并在1小时内添加四丁基氟化铵(1M THF溶液,2.70L),并且然后将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1),并且通过HPLC分析确认没有检测到起始材料化合物D7(反应转换率的计算表达式1)。在搅拌停止后,将乙酸异丙酯(2.9L)添加到反应容器中。将反应容器的外部温度设定为25℃,并在搅拌下添加5%碳酸钾水溶液(2.9L)。停止搅拌后,将水层从反应容器中排出。将所得有机层用5%碳酸钾水溶液(2.9L)洗涤两次。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物D8的溶液(1.87kg)。

[1568] 化合物D8的LC保留时间:3.057分钟(HPLC分析条件:方法4)

[1569] 实例D-17

[1570] 化合物D9:2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-(苄氧基羰基氨基)环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸叔丁酯的合成

[1571] [式151]

[1572] 

[1573] 将在实例D-6中获得的化合物B26的浓缩溶液添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,添加2-MeTHF(4mL)、DMF (1.5mL)、DIPEA(1.0mL)和在实例D-16中获得

的化合物D8的溶液(2.16g)。在室温下添加HATU(0.92g),并且将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法5)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.3%(反应转换率的计算表达式3)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并添加N-甲基咪唑(0.064mL)和5%碳酸钠水溶液(10mL),并将混合物搅拌。在弃去下层后,将所得有机层用5%碳酸钠水溶液(10mL)、2.5%氨水(10mL×2)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(20mL×3)和5%碳酸钠水溶液(20mL×3)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物D9的残余物(1.27g)。

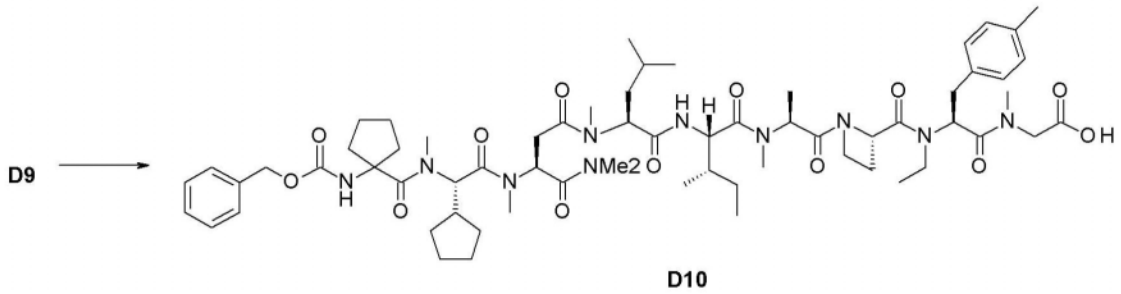
[1574] 化合物D9的LC保留时间:5.452分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1575] 化合物D9的LCMS(ESI)保留时间:21.57分钟,m/z=1306[M+Na]$^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1576] 实例D-18

[1577] 化合物D10:2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-(苄氧基羰基氨基)环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸的合成

[1578] [式152]

[1579] 

[1580] 将含有在实例D-17中获得的化合物D9的残余物(0.90g)添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,添加2-MeTHF(9.0mL)和HMDS(1.00mL)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并且在搅拌下添加TMSOTf(0.724mL),并且然后将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.7%(反应转换率的计算表达式1)。仍然在0℃的外部温度下,依次添加5%磷酸氢二钾水溶液(0.5mL)和5%碳酸钠水溶液(3mL)。然后,添加85%磷酸并将pH调节至5。在分离有机层和水层后,将水层用2-MeTHF(10mL×3)提取。将所得的所有有机层混合并用饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所获得的滤液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物D10的残余物。

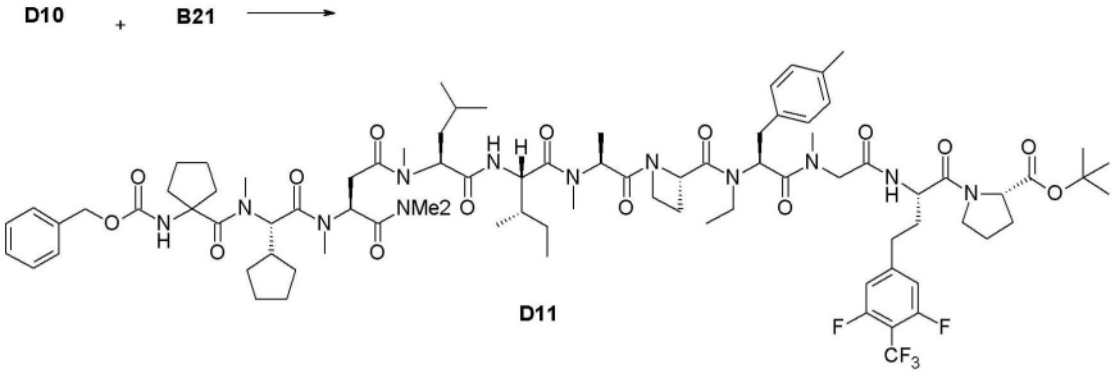
[1581] 化合物D10的LC保留时间:4.564分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1582] 实例D-19

[1583] 化合物D11:(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-(苄氧基羰基氨基)环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯

基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羧酸叔丁酯的合成

[1584] [式153]

[1585] 

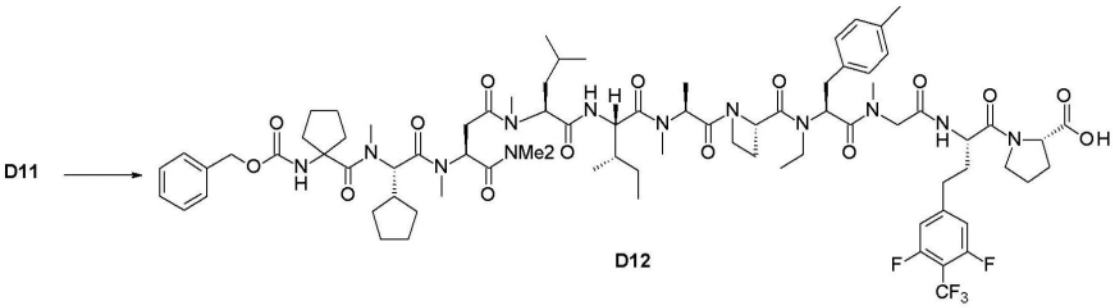
[1586] 将含有在实例D-18中获得的化合物D10的残余物添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,添加2-MeTHF(6.0mL)、MeCN(4.0mL)、DIPEA(0.737mL)和在实例D-4中获得的化合物B21的溶液(3.60mL)。在室温下添加HATU(0.667g),并且将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法5)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.0%(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设定为0℃,并添加N-甲基咪唑(0.0560mL)和5%碳酸钠水溶液(10mL),并将混合物搅拌。在弃去下层后,将所得有机层用5%碳酸钠水溶液(10mL)、2.5%氨水(10mL×2)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(20mL×3)、5%碳酸钠水溶液(20mL)和饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇98:2至82:18)纯化以获得0.761g的化合物D11。

[1587] 化合物D11的LC保留时间:21.550分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1588] 实例D-20

[1589] 化合物D12:(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-(苄氧基羰基氨基)环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡啶-2-羧酸的合成

[1590] [式154]

[1591] 

[1592] 将实例D-19中获得的化合物D11(0.761g)添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,添加2-MeTHF(7.0mL)和HMDS(0.679mL)。将反应容器的外部温度设定为0

℃,并且在搅拌下添加TMSOTf(0.485mL),并且然后将混合物搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.6%(反应转换率的计算表达式1)。仍然在0℃的外部温度下,添加5%磷酸氢二钾水溶液(0.5mL)和5%磷酸二氢钠水溶液(3mL)。在分离有机层和水层后,将水层用2-MeTHF(10mL×3)提取。将所得的所有有机层混合并用饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,过滤以去除硫酸钠,并且然后在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物用EtOAc(80mL)稀释,并且然后用5%NaCl水溶液(10mL×3)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物D12的残余物(0.766g)。

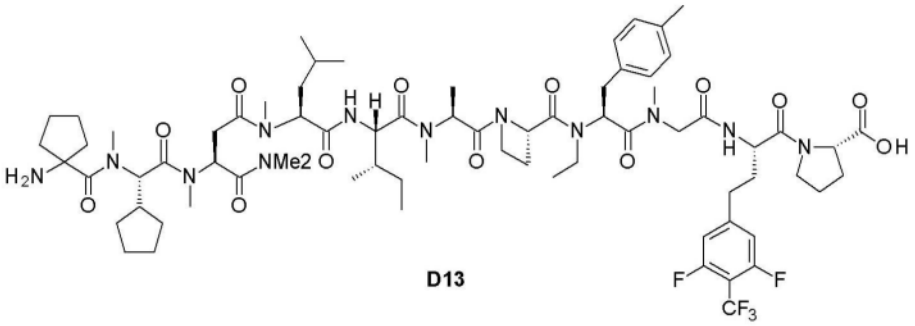
[1593] 化合物D12的LC保留时间:19.111分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1594] 实例D-21

[1595] 化合物D13:(2S)-1-[(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[(1-氨基环戊烷羰基)-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酰基]吡咯烷-2-羧酸的合成

[1596] [式155]

[1597] D12 ⟶ D13



[1598] 将含有在实例D-20中获得的化合物D12的残余物(0.766g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF (10 mL)和5%Pd/C(0.107g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为17.8%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器、滤纸和过滤器用2-MeTHF洗涤,并将溶液合并并在40℃。的外部温度下减压浓缩。将所得浓缩溶液添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(10mL)和5%Pd/C(0.428g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌6小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.5%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器、滤纸和过滤器用2-MeTHF洗涤,并将溶液合并并在40℃。的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇96:4至56:44)纯化以获得D13(0.502g)。

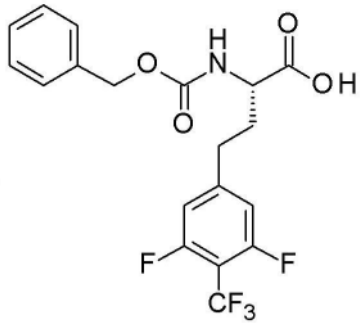
[1599] 化合物D13的LC保留时间:12.952分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1600] 化合物D13的LCMS(ESI)保留时间:13.34分钟,m/z=1456$[M+H]^+$(LCMS分析条件3)

[1601] 实例E-1

[1602] 化合物E1:(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酸的制备

[1603] [式156]

[1604] A22 → 

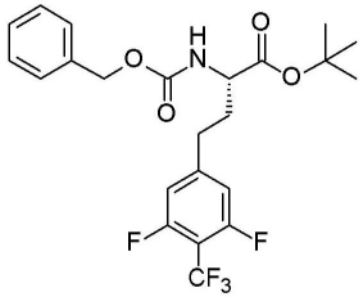
E1

[1605] 将化合物A22(3.14g)添加到反应容器中。接下来,添加2-MeTHF(50mL)和5%硫酸氢钠一水合物水溶液(20mL),并将混合物搅拌。在排出水层后,将所得有机层用5%硫酸氢钠一水合物水溶液(20mL×4)、水(10mL×2)和饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层在40℃的外部温度下减压浓缩,以获得含有化合物E1的溶液(2.40g)。

[1606] 实例E-2

[1607] 化合物E2:(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酸叔丁酯的合成

[1608] [式157]

[1609] E1 → 

E2

[1610] 将在实例E-1中获得的化合物E1的溶液(0.302g)添加到反应容器中。接下来,在室温下添加二氯甲烷(0.90mL)和环己烷(1.5mL)。添加2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯(0.257mL)和三氟化硼二乙醚复合物(0.0146mL)。将混合物在室温下搅拌0.5小时后,对反应混合物进行取样并制备为样品(样品制备方法1),并且进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为94.7%(反应转换率的计算表达式1),并用作存储解决方案(第一批)。

[1611] 将在实例E-1中获得的化合物E1的溶液(2.02g)添加到反应容器中。接下来,在室温下将二氯甲烷(6.1mL)和环己烷(10mL)添加到反应容器中。添加2,2,2-三氯乙酰亚胺叔丁酯(1.74mL)和三氟化硼二乙醚络合物(0.0980mL)之后,将混合物在室温下搅拌2小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.9%或更大(反应转换率的计算表达式1)。将反应混合物与上述存储溶液混合并且然后过滤,并将固体残余物用环己烷洗涤。将所得滤液用10%柠檬酸水溶液(10mL×10)、

5％碳酸钠水溶液(10mL×4)和饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得2.45g化合物E2的粗产物。

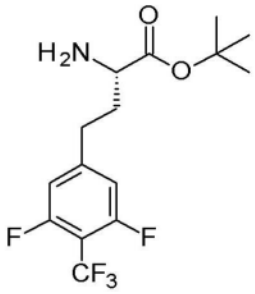
[1612] 化合物E2的LC保留时间:4.469分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1613] 化合物E2的LCMS(ESI):保留时间:4.563min,m/z＝474[M+H]$^+$(LCMS分析条件1)

[1614] 实例E-3

[1615] 化合物E3:(2S)-2-氨基-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酸叔丁酯的合成

[1616] [式158]

[1617] E2 

E3

[1618] 将在实例E-2中获得的化合物E2的粗产物(1.02g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(10mL)和5％Pd/C(0.358g,50％水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌1.5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.3％(反应转换率的计算表达式2)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器以及滤纸和过滤器用2-MeTHF洗涤。将所得溶液减压浓缩并通过HPLC进行分析。将所得溶液减压浓缩,并且然后用2-MeTHF稀释以获得含有化合物E3的溶液。

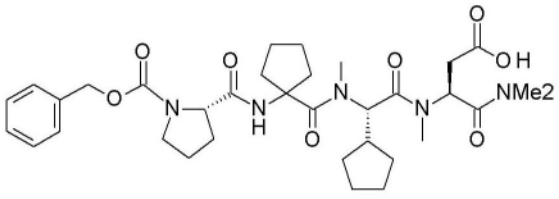
[1619] 化合物E3的LC保留时间:2.956分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1620] 化合物E3的LCMS(ESI):保留时间:2.841min,m/z＝340[M+H]$^+$(LCMS分析条件1)

[1621] 实例E-4

[1622] 化合物E4:(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-苄氧基羰基吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲氨基)-4-氧代-丁酸的合成

[1623] [式159]

[1624] A20 

E4

[1625] 将在实例A-13中获得的化合物A20的溶液(5.75g)减压浓缩,并将所得残余物添加到反应容器中,然后对该反应容器进行氮气置换。接下来,将乙酸异丙酯(7.0mL)和HMDS(0.983mL)添加到反应容器中。将反应容器的外部温度设定为0℃,并且在搅拌下添加TMSOTf(0.678mL),并且然后将混合物搅拌1.5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.6％(反应转换率的计算表

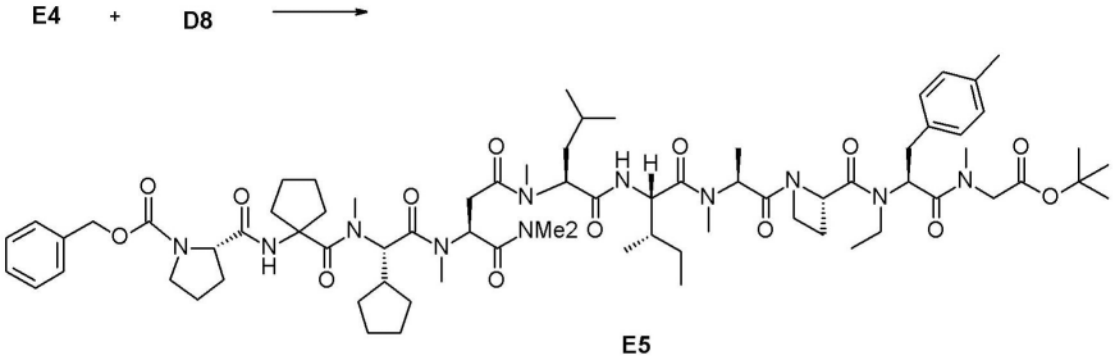
达式1)。仍然在0℃的外部温度下,依次添加2-MeTHF(7.0mL)、5%磷酸氢二钾水溶液(0.50mL)和5%磷酸二氢钠水溶液(4.2mL)。在分离有机层和水层后,将饱和NaCl水溶液(2.0mL)添加到水层中,并将混合物用2-MeTHF(10mL×2)提取。将所得的所有有机层混合并用饱和NaCl水溶液(5.0mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水,并过滤以去除硫酸钠,并且添加DIPEA(1.45mL)。然后,将所得溶液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物E4的残余物。

[1626] 化合物E4的LC保留时间:3.427分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1627] 实例E-5

[1628] 化合物E5:(2S)-2-[[1-[[(1S)-2-[[(1S)-3-[[(1S)-1-[[(1S,2S)-1-[[(1S)-2-[(2S)-2-[[(1S)-2-[(2-叔丁氧基-2-氧代-乙基)-甲基-氨基]-2-氧代-1-(对甲苯基甲基)乙基]-乙基-氨基甲酰基]氮杂环丁烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-甲基-氨基甲酰基]-2-甲基-丁基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-甲基-氨基]-1-(二甲基氨基甲酰基)-3-氧代-丙基]-甲基-氨基]-1-环戊基-2-氧代-乙基]-甲基-氨基甲酰基]环戊基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸苄基酯的合成

[1629] [式160]

[1630] 

[1631] 将在实例E-4中获得的化合物E4的浓缩溶液添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,添加2-MeTHF(7.0mL)、DMF(2.5mL)、DIPEA(1.8mL)和在实例D-16中获得的化合物D8的溶液(3.87g)。在室温下添加HATU(1.65g),并且将混合物搅拌40分钟。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法5)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.9%(反应转换率的计算表达式3)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并添加N-甲基咪唑(0.115mL)和5%碳酸钠水溶液(10mL),并将混合物搅拌。在弃去下层后,将所得有机层用5%碳酸钠水溶液(10mL)、2.5%氨水(10mL×2)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(20mL×2,10mL×2)、10%柠檬酸水溶液(10mL×5)和饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇98:2至82:18)纯化以获得1.24g的化合物E5。

[1632] 化合物E5的LC保留时间:5.361分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1633] 化合物E5的LCMS(ESI)保留时间:21.14分钟,m/z=1403$[M+Na]^+$(LCMS分析条件:方法3)

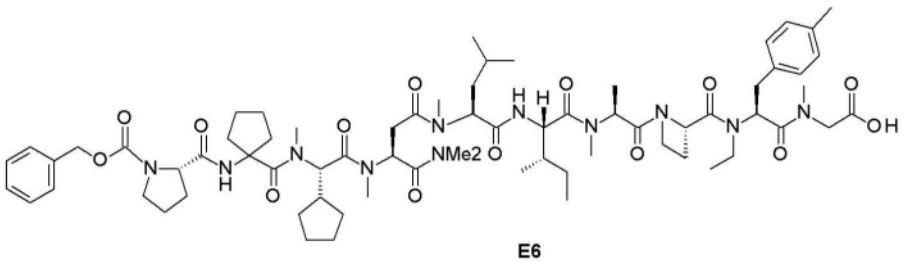
[1634] 实例E-6

[1635] 化合物E6:2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-

[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-苄氧基羰基吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酸的合成

[1636] [式161]

[1637] E5 ⟶



E6

[1638] 将实例E-5中获得的化合物E5(0.959g)添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,添加2-MeTHF(10mL)和HMDS(0.990mL)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并在搅拌下添加TMSOTf(0.715mL)。然后将外部温度设定至室温,并将混合物搅拌1小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为99.2%(反应转换率的计算表达式1)。将外部温度设定为0℃,依次添加5%磷酸氢二钾水溶液(0.50mL)、5%磷酸二氢钠水溶液(4.0mL)和饱和NaCl水溶液(2.0mL)。在分离有机层和水层后,将水层用2-MeTHF(10mL×2)提取。将所得的所有有机层混合并用饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩以获得含有化合物E6的残余物。

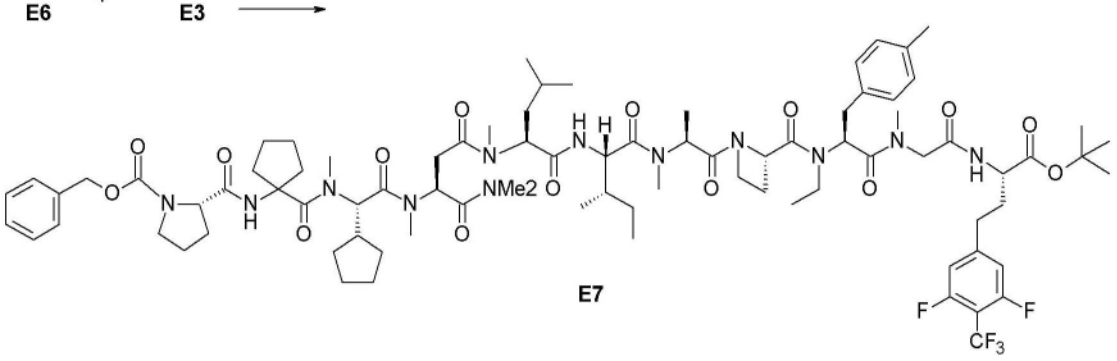
[1639] 化合物E6的LC保留时间:4.510分钟(HPLC分析条件:方法1)

[1640] 实例E-7

[1641] 化合物E7:(2S)-2-[[1-[[(1S)-2-[[(1S)-3-[[(1S)-1-[[(1S,2S)-1-[[(1S)-2-[(2S)-2-[[(1S)-2-[[2-[[(1S)-1-叔丁氧基羰基-3-[3.5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丙基]氨基]-2-氧代-乙基]-甲基-氨基]-2-氧代-1-(对甲苯基甲基)乙基]-乙基-氨基甲酰基]氮杂环丁烷-1-基]-1-甲基-2-氧代-乙基]-甲基-氨基甲酰基]-2-甲基-丁基]氨基甲酰基]-3-甲基-丁基]-甲基-氨基]-1-(二甲基氨基甲酰基)-3-氧代-丙基]-甲基-氨基]-1-环戊基-2-氧代-乙基]-甲基-氨基甲酰基]环戊基]氨基甲酰基]吡咯烷-1-羧酸苄基酯的合成

[1642] [式162]

[1643] E6 + E3 ⟶



E7

[1644] 将含有在实例E-6中获得的化合物E6的残余物添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,添加MeCN(10mL)、DIPEA(0.558mL)和在实例E-3中获得的化合物E3

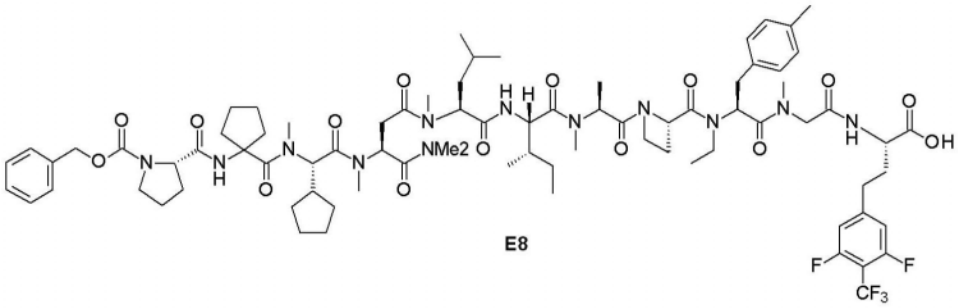
的溶液(8.06mL)。在室温下添加HATU (1.00g),并且将混合物搅拌0.5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法5)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为81.9%(反应转换率的计算表达式3)。添加DIPEA(0.558mL)和化合物E3(2.00mL),并且然后将混合物在室温下静置15.5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法5)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为81.7%(反应转换率的计算表达式3)。将外部温度设定为0℃,并添加N-甲基咪唑(0.0550mL)和5%碳酸钠水溶液(10mL),并将混合物搅拌。在弃去下层后,将所得有机层用5%碳酸钠水溶液(10mL)、2.5%氨水(20 mL×2)、5%硫酸氢钠一水合物水溶液(30 mL×2)、5%碳酸钠水溶液(20mL)和饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇98:2至82:18)纯化以获得E7(0.731g)。

[1645] 化合物E7的LC保留时间:21.328分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1646] 实例E-8

[1647] 化合物E8:(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S,3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-[[1-[[(2S)-1-苄氧基羰基吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]-甲基-氨基]-2-环戊基-乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酸的合成

[1648] [式163]

[1649] E7 ⟶ 

E8

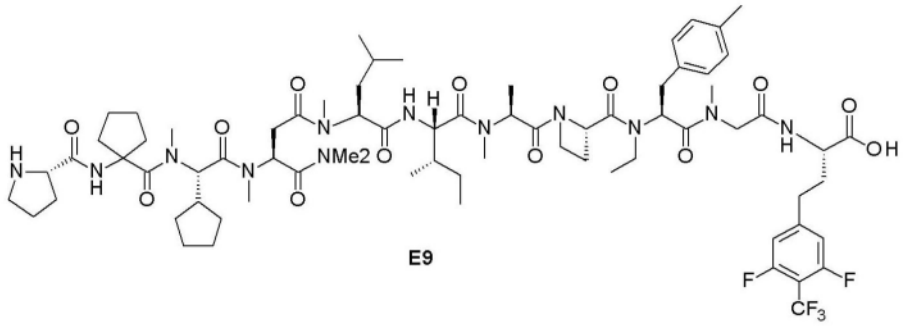
[1650] 将实例E-7中获得的化合物E7(0.711g)添加到反应容器中,并对反应容器进行氮气置换。接下来,添加2-MeTHF(7.0mL)和HMDS(1.36mL)。将反应容器的外部温度设定为0℃,并在搅拌下添加TMSOTf(0.780mL)。将外部温度设定至室温,并将混合物搅拌1.5小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为98.4%(反应转换率的计算表达式1)。然后将外部温度设定为0℃,依次添加5%磷酸氢二钾水溶液(0.50mL)、5%磷酸二氢钠水溶液(3.0mL)和饱和NaCl水溶液(2.0mL)。在分离有机层和水层后,将水层用2-MeTHF(10mL×3)提取。将所得的所有有机层混合并用饱和NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇96:4至76:24)纯化以获得0.899g的化合物E8。

[1651] 化合物E8的LC保留时间:19.054分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1652] 实例E-9

[1653] 化合物E9:(2S)-2-[[2-[[(2S)-2-[[(2S)-1-[(2S)-2-[[(2S.3S)-2-[[(2S)-2-[[(3S)-3-[[(2S)-2-环戊基-2-[甲基-[1-[[(2S)-吡咯烷-2-羰基]氨基]环戊烷羰基]氨基]乙酰基]-甲基-氨基]-4-(二甲基氨基)-4-氧代-丁酰基]-甲基-氨基]-4-甲基-戊酰基]氨基]-3-甲基-戊酰基]-甲基-氨基]丙酰基]氮杂环丁烷-2-羰基]-乙基-氨基]-3-(对甲苯基)丙酰基]-甲基-氨基]乙酰基]氨基]-4-[3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯基]丁酸的合成

[1654] [式164]

[1655] E8 ⟶ 

E9

[1656] 将在实例E-8中获得的化合物E8(0.687g)添加到反应容器中。接下来,在室温下依次添加2-MeTHF(10mL)和5%Pd/C(0.0954g,50%水含量)。将反应容器的内部用氢气置换,并将混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物取样并制备为样品(样品制备方法1)并进行HPLC分析,该HPLC分析确认反应转换率为95.2%(反应转换率的计算表达式1)。将反应容器的内部用氮气置换,然后将反应混合物使用滤纸和过滤器减压过滤。将反应容器、滤纸和过滤器用2-MeTHF洗涤,并将溶液合并并在40℃。的外部温度下减压浓缩。向所得浓缩溶液中添加乙酸乙酯(20 mL),并将混合物用水(10mL×3)和5%NaCl水溶液(10mL)洗涤。将所得有机层用硫酸钠脱水并过滤以去除硫酸钠,并且然后将所得滤液在40℃的外部温度下减压浓缩。将所得残余物通过硅胶柱色谱法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇96:4至66:34)纯化以获得0.387g的化合物E9。

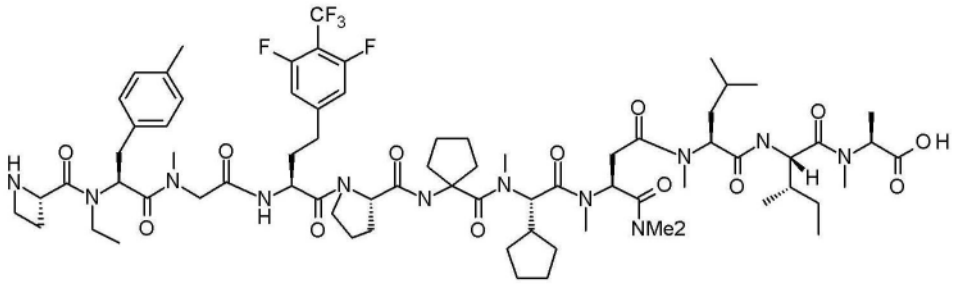
[1657] 化合物E9的LC保留时间:13.427分钟(HPLC分析条件:方法3)

[1658] 化合物E9的LCMS(ESI):保留时间:13.85min,m/z=1456$[M+H]^+$(LCMS分析条件3)

[1659] 化合物1的合成:化合物A36的环化反应

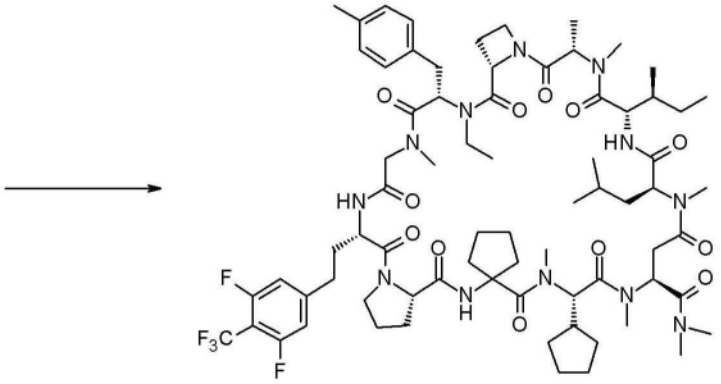
[1660] 使用化合物A36作为起始材料,研究形成化合物1的环化反应中的缩合试剂和溶剂。通过HPLC分析监测环化反应。使用苯甲酸甲酯作为内标物质,通过HPLC分析,根据面积%比率计算产率。

[1661] [式165]



A36

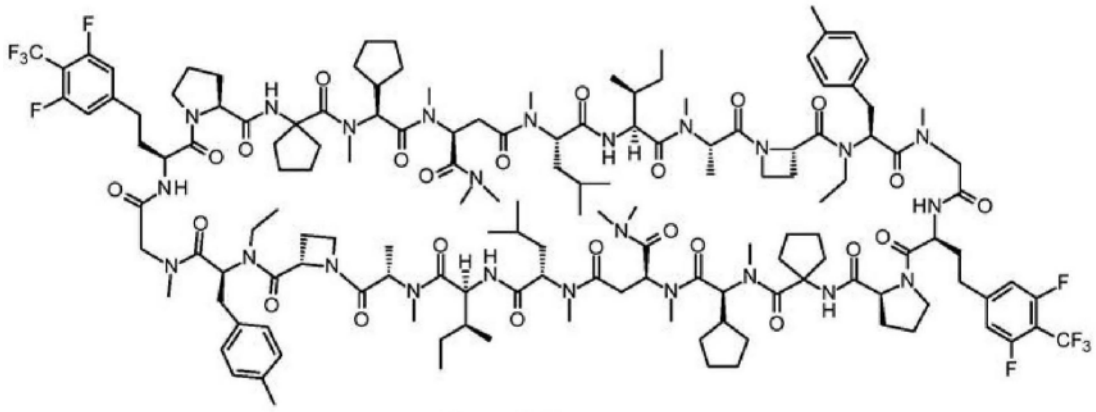
[1662]



1

[1663] [式166]

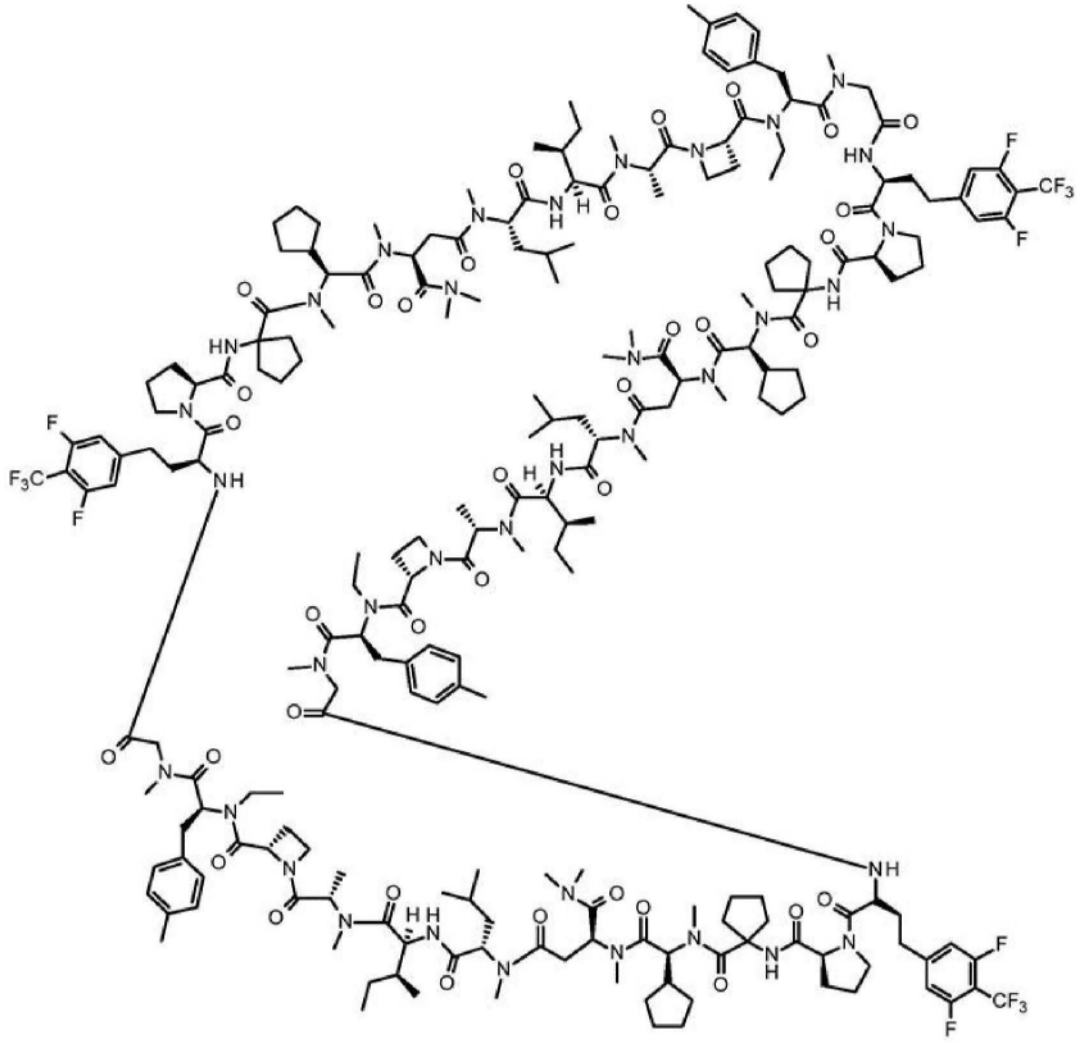
[1664]



环状二聚体

[1665] [式167]

[1666]



环状三聚体

[1667] 实例2.1.1

[1668] 化合物1的合成:((5S.8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H.4H-螺并[氮杂环丁烷并[2.1-u]吡咯并[2.1-i][1,4,7,10,13,16,19.22,25,28,31]十一氮杂环三十四-21.1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(使用COMU作为缩合试剂,并且使用乙腈作为溶剂)

[1669] 将化合物A36(12.8mg(6.84μmol))和内标物质(苯甲酸甲酯,3.87mg(26.4μmol))称量到反应容器中并溶于溶剂(乙腈,2mL(200v/w))中。在室温下在搅拌下添加DIPEA(5.49μL(31.5μmol))。将反应容器的外部温度设定为25℃,并添加缩合试剂(COMU,11.2mg(26.2μmol)),并且然后将混合物搅拌30分钟。将反应溶液(50μL)用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(100μL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。作为使用苯甲酸甲酯作为内标物质进行HPLC分析的结果,产率为84%。

[1670] 化合物1的LCMS(ESI):保留时间:18.81分钟,m/z=1439$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1671] 环状二聚体(c-二聚体)的LCMS(ESI):保留时间:22.86分钟,m/z＝2898[M+Na]$^{+}$(LCMS分析条件:方法3)

[1672] 环状三聚体(c-三聚体)的LCMS (ESI):保留时间:24.62分钟,m/z＝2157[M+2H]$^{2+}$(LCMS分析条件:方法3)

[1673] 使用下表所示的缩合试剂和溶剂,以与使用COMU作为缩合试剂并且使用乙腈作为溶剂的化合物1合成实验相同的方式执行操作,并且测量起始材料的消耗量(SM,化合物A36)、目标材料的生产量(TM,化合物1)以及副产物(环状二聚体(c-二聚体)和环状三聚体(c-三聚体))的形成量以研究优选的反应条件。该表总结了起始材料、目标材料、环状二聚体和环状三聚体的面积%比率(面积%比率)以及目标材料的产率(产率%)。

[1674] [表6]

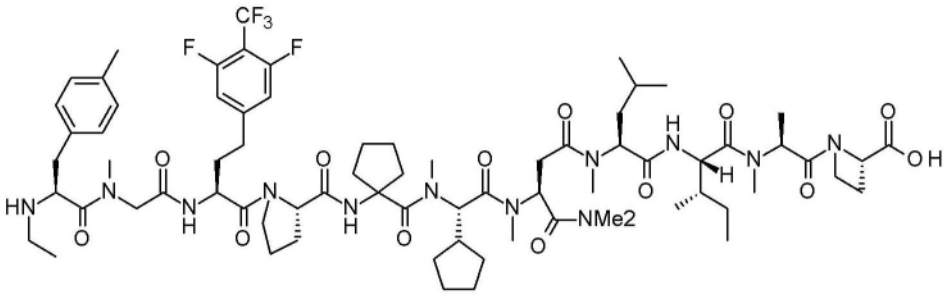
[1675]

缩合试剂	实例编号	溶剂	跌落法	SM、TM、差向异构体、c-二聚体和c-三聚体的比率(%)					产率(%)
				SM	TM	差向异构体	c-二聚体	c-三聚体	
COMU	实例2.1.1	MeCN	正常	ND	94.1	1.2	4.4	0.3	84
	实例2.1.2	碳酸二甲酯	正常	ND	92.8	1.8	5.1	0.3	68
HATU	实例2.1.3	MeCN	正常	0.1	92.0	1.8	5.7	0.4	57
	实例2.1.4	碳酸二甲酯	正常	ND	93.9	1.5	4.3	0.4	67
DMT-MM	实例2.1.5	MeCN	正常	0.1	90.9	1.0	7.4	0.6	74
	实例2.1.6	碳酸二甲酯	正常	0.1	92.1	0.6	6.7	0.6	69
PyOxim	实例2.1.7	MeCN	正常	1.6	89.8	0.6	6.8	1.3	61
	实例2.1.8	碳酸二甲酯	正常	0.9	94.1	1.2	3.8	ND	62
PyBOP	实例2.1.9	MeCN	正常	ND	88.4	3.9	7.0	0.8	84
PyClop	实例2.1.10	MeCN	正常	11.7	78.9	0.8	7.6	1.0	56

[1676] 实例2.2.1

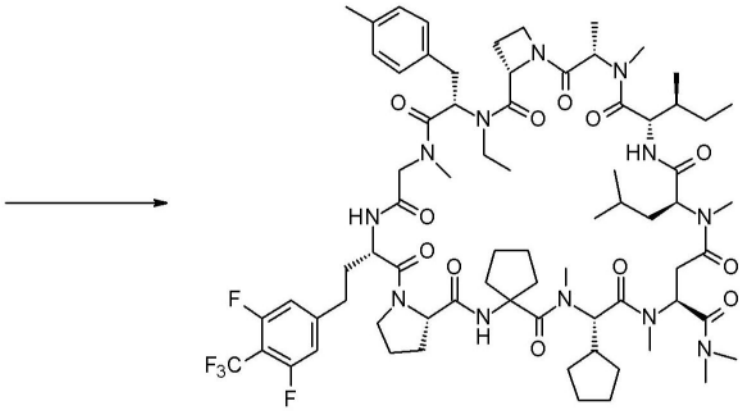
[1677] 化合物1的合成:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H.4H-螺并[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1.4,7,10,13,16,19.22,25,28,31]十一氮杂环三十四-21.1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(使用COMU作为缩合试剂,并且使用乙腈作为溶剂)

[1678] [式168]



B13

[1679]



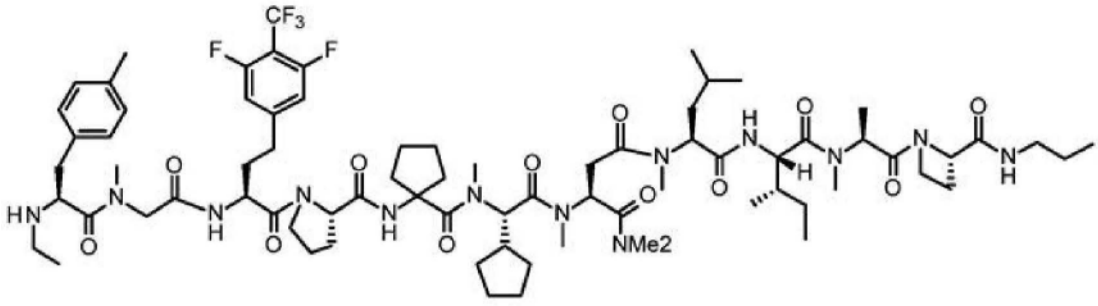
1

[1680] 将化合物B13(11.66mg,含量88.5%)和内标物质(苯甲酸甲酯,3.11mg)称量到反应容器中并溶于乙腈(2mL)中。在室温下在搅拌下添加DIPEA(5.69μL)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并添加COMU(11.61mg),并且然后将混合物搅拌2小时。将全部量的反应溶液用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(10mL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。作为使用苯甲酸甲酯作为内标物质进行HPLC分析的结果,产率为86%(HPLC分析条件:方法3)。

[1681] 化合物B13的丙酰胺衍生物的LCMS(ESI):保留时间:13.74分钟,m/z=1498$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1682] [式169]

[1683]



化合物 B13 的丙基酰胺衍生物

[1684] 在实例2.2.1的反应条件下执行假高稀释环化反应。向缩合试剂的溶液中长时间滴加起始材料和碱的溶液。

[1685] 实例2.2.2

[1686] 化合物1的合成:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-

18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺并[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,2225,28,31]十一氮杂环三十四-21,1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(使用COMU作为缩合试剂,并且使用乙腈作为溶剂,逆滴加)

[1687] 将化合物B13(11.71mg,含量88.5%)和内标物质(苯甲酸甲酯,3.04mg)称量到反应容器中并溶于乙腈(1mL)中。在室温下载搅拌下添加DIPEA(5.69μL)以获得含有化合物B13的溶液。向氮气置换后的另一个反应容器中添加COMU(11.64mg)和乙腈(1mL)。将容纳COMU溶液的反应容器的外部温度设定为25℃,并将含有化合物B13的溶液在3小时内滴加到反应混合物中。用乙腈(0.05mL)执行洗涤,添加冲洗溶液,并将混合物搅拌2小时。将全部量的反应溶液用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(10mL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。作为使用苯甲酸甲酯作为内标物质进行HPLC分析的结果,产率为83%(HPLC分析条件:方法3)。

[1688] 化合物B13的环化反应(实例2.2.1中反应条件的研究)

[1689] 使用各种缩合试剂和溶剂合成化合物1的结果在表7中显示。实验操作根据使用COMU作为缩合试剂并且使用乙腈作为溶剂的情况(实例2.2.1)。关于表格中的滴加方法,将缩合试剂添加到起始材料、碱和溶剂的溶液中的方法是“常规的”,并且长时间将起始材料和碱的溶液滴加到缩合试剂的溶液中的方法是“逆”的。表格中的SM表示化合物B13,并且SM-NHPr表示化合物B13的丙酰胺衍生物。表格中的TM是目标材料(化合物1),并且差向异构体是化合物1的差向异构体。C-二聚体和c-三聚体分别是环状二聚体和环状三聚体,它们是副产物。它们的生成量通过HPLC测量以面积%比率显示(HPLC分析条件:方法3)。使用苯甲酸甲酯作为内标物质,通过HPLC分析计算产率。

[1690] [表7]

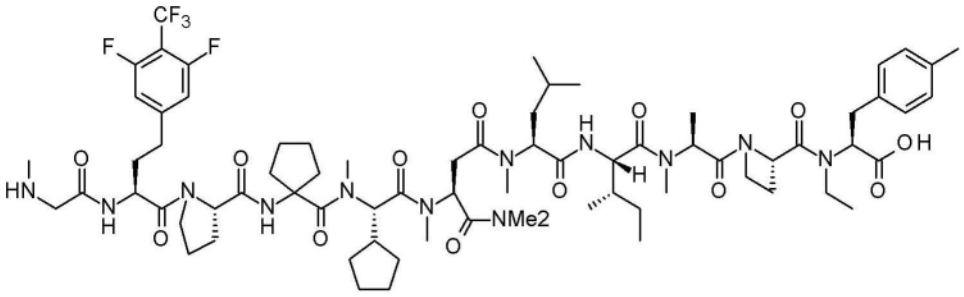
[1691]

溶剂	实例编号	缩合试剂	跌落法	SM、SM-NHPr、TM、差向异构体、c-二聚体和c-三聚体的比率(%)						产率(%)
				SM	SM-NHPr	TM	差向异构体	c-二聚体	c-三聚体	
MeCN	实例2.2.1	COMU	正常	0.01	0.08	97.9	0.5	1.5	ND	86
	实例2.2.2	COMU	逆	0.06	0.07	99.2	0.6	0.2	ND	83
	实例2.2.3	HATU	正常	0.5	1.1	94.8	0.8	2.8	ND	94
	实例2.2.4	PyBOP	正常	0.2	81.2	18.4	0.1	0.1	ND	15
	实例2.2.5	PyOxime	正常	39.7	0.6	58.5	0.3	0.9	ND	44
	实例2.2.6	PyClop	正常	0.2	47.4	51.9	ND	0.5	ND	49
	实例2.2.7	DMT-MM	正常	1.4	0.1	96.6	0.7	1.1	ND	62
	实例2.2.8	DEPBT	正常	27.9	19.5	51.3	0.3	1.0	ND	47
	实例2.2.9	FDPP	正常	4.2	45.0	50.6	0.1	0.03	ND	47
	实例2.2.10	T3P	正常	6.8	22.1	70.1	0.6	0.4	ND	63
	实例2.2.11	BEP-BF4	正常	45.9	0.3	52.9	ND	0.9	ND	48
碳酸二甲酯	实例2.2.12	HATU	正常	6.9	0.6	90.7	0.7	1.1	ND	96
	实例2.2.13	COMU	正常	ND	0.7	96.3	0.8	2.3	ND	85
2-MeTHF	实例2.2.14	HATU	正常	21.0	7.9	70.0	0.3	0.7	ND	52

[1692] 实例2.3.1

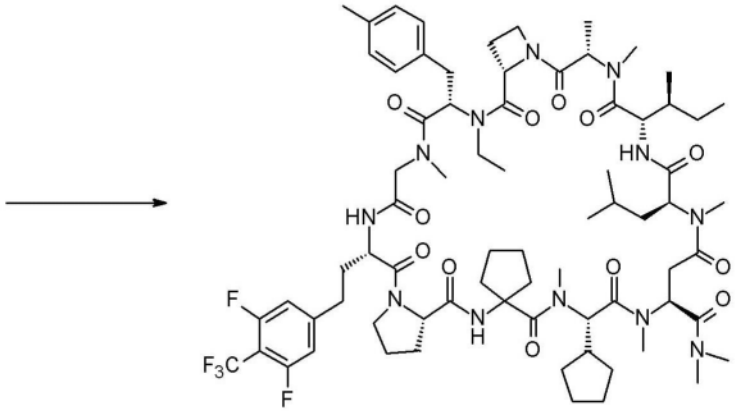
[1693] 化合物1的合成:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺并[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]十一氮杂环三十四-21,1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(使用HATU作为缩合试剂,并且使用碳酸二甲酯作为溶剂)

[1694] [式170]



C15

[1695]



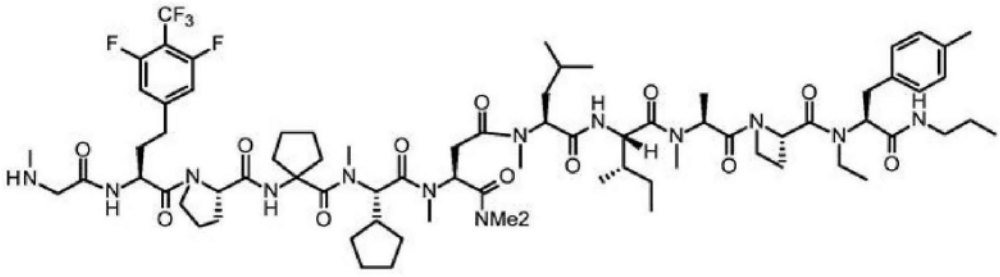
1

[1696] 将化合物C15(11.22mg,含量88.1%)和内标物质(苯甲酸甲酯,3.03mg)称量到反应容器中,并溶于碳酸二甲酯(2mL)中。在室温下在搅拌下添加DIPEA(5.69μL)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并添加HATU(10.82mg),并且然后将混合物搅拌2小时。将全部量的反应溶液用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(10mL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。作为使用苯甲酸甲酯作为内标物质进行HPLC分析的结果,产率为84%(HPLC分析条件:方法3)。

[1697] 化合物C15的丙酰胺衍生物的LCMS(ESI):保留时间:15.04分钟,m/z=1498$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1698] [式171]

[1699]



化合物 C15 的丙基酰胺衍生物

[1700] 在实例2.3.1的反应条件下执行假高稀释环化反应。向缩合试剂的溶液中长时间滴加起始材料和碱的溶液。

[1701] 实例2.3.2

[1702] 化合物1的合成:((5S.8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,

19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺并[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19.22,25,28,31]十一氨杂环三十四-21.1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(使用HATU作为缩合试剂,并且使用碳酸二甲酯作为溶剂,逆滴加)

[1703] 将化合物C15(11.52mg,含量88.1%)和内标物质(苯甲酸甲酯,3.04mg)称量到反应容器中,并溶于碳酸二甲酯(1mL)中。在室温下载搅拌下添加DIPEA(5.69μL)以获得含有化合物C15的溶液。向氮气置换后的另一个反应容器中添加HATU(10.52mg)和碳酸二甲酯(1mL)。将容纳HATU溶液的反应容器的外部温度设定为25℃C,并将含有化合物C15的溶液在3小时内滴加到反应混合物中。用碳酸二甲酯(0.05mL)执行洗涤,添加冲洗溶液,并将混合物搅拌2小时。将全部量的反应溶液用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(10mL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。作为使用苯甲酸甲酯作为内标物质进行HPLC分析的结果,产率为82%(HPLC分析条件:方法3)。

[1704] 化合物C15的环化反应(实例2.3.1中反应条件的研究)

[1705] 使用各种缩合试剂和溶剂合成化合物1的结果在表8中显示。实验操作根据使用HATU作为缩合试剂并且使用碳酸二甲酯作为溶剂的情况(实例2.3.1)。关于表格中的滴加方法,将缩合试剂添加到起始材料、碱和溶剂的溶液中的方法是“常规的”,并且长时间将起始材料和碱的溶液滴加到缩合试剂的溶液中的方法是“逆”的。表格中的SM表示化合物C15,并且SM-NHP(表示化合物C15的丙酰胺衍生物。表格中的TM是目标材料(化合物1),并且差向异构体是化合物1的差向异构体。C-二聚体和c-三聚体分别是环状二聚体和环状三聚体,它们是副产物。它们的生成量通过HPLC测量以面积%比率显示(HPLC分析条件:方法3)。使用苯甲酸甲酯作为内标物质,通过HPLC分析计算产率。

[1706] [表8]

[1707]

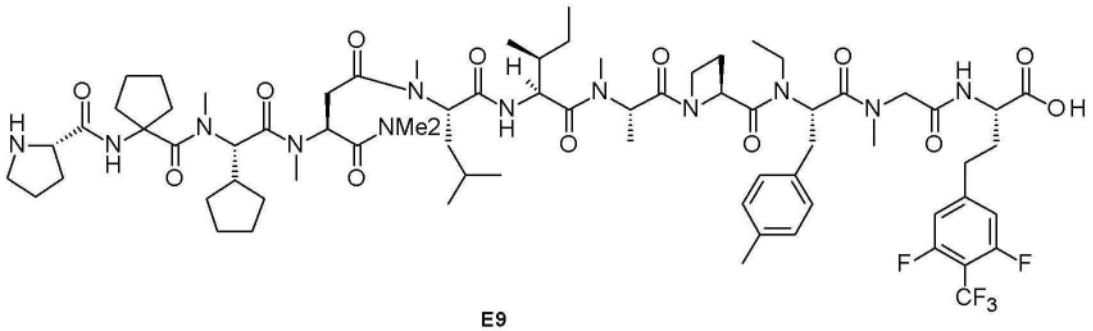
溶剂	实例编号	缩合试剂	跌落法	SM、SM-NHPr、TM、差向异构体、c-二聚体和c-三聚体的比率(%)						产率(%)
				SM	SM-NHPr	TM	差向异构体	c-二聚体	c-三聚体	
碳酸二甲酯	实例2.3.1	HATU	正常	0.5	0.1	95.5	2.3	1.3	0.3	84
	实例2.3.2	HATU	逆	0.2	ND	96.9	2.7	0.3	0.01	82
	实例2.3.3	COMU	正常	0.1	0.3	92.6	3.3	3.2	0.6	86
MeCN	实例2.3.4	HATU	正常	0.2	0.5	87.9	3.9	6.7	0.7	74
	实例2.3.5	COMU	正常	ND	ND	88.5	7.2	4.0	0.3	72
	实例2.3.6	PyBOP	正常	2.8	1.0	78.8	11.1	5.9	0.5	55
	实例2.3.7	PyOxime	正常	1.1	ND	84.5	8.0	5.8	0.7	54
	实例2.3.8	PyClop	正常	0.1	4.2	61.0	9.9	18.3	6.5	66
	实例2.3.9	DMT-MM	正常	0.5	0.8	86.1	10.8	1.3	0.5	63
	实例2.3.10	DEPBT	正常	4.0	0.1	71.8	21.1	2.8	0.2	59

[1708] 实例2.4.1

[1709] 化合物1的合成:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N.N,5.6,12.16,

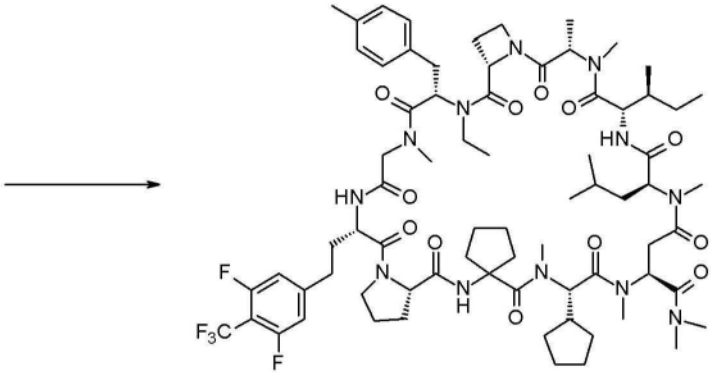
19.33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4.7,10.13.17.20.23.28.31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺并[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28.31]十一氮杂环三十四-21,1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(使用COMU作为缩合试剂,并且使用碳酸二甲酯作为溶剂)

[1710] [式172]



E9

[1711]



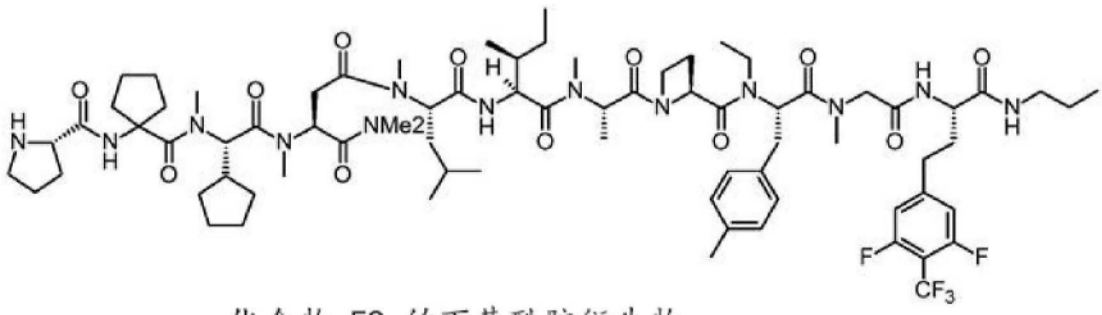
1

[1712] 将化合物E9(11.77mg,含量86.0%)和内标物质(苯甲酸甲酯,4.82mg)称量到反应容器中,并溶于碳酸二甲酯(2mL)中。在室温下在搅拌下添加DIPEA(5.60μL)。将反应容器的外部温度设定为25℃C,并添加COMU(11.96mg),并且然后将混合物搅拌2小时。将全部量的反应溶液用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(10mL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。作为使用苯甲酸甲酯作为内标物质进行HPLC分析的结果,产率为82%(HPLC分析条件:方法3)。

[1713] 化合物E9的丙酰胺衍生物的LCMS(ESI):保留时间:14.63分钟,m/z=1498$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1714] [式173]

[1715]



化合物 E9 的丙基酰胺衍生物

[1716] 在实例2.4.1的反应条件下执行假高稀释环化反应。向缩合试剂的溶液中长时间滴加起始材料和碱的溶液。

[1717] 实例2.4.2

[1718] 化合物1的合成:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺并[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]十一氮杂环三十四-21,1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(使用COMU作为缩合试剂,并且使用碳酸二甲酯作为溶剂,逆滴加)

[1719] 将化合物E9(12.34mg,含量86.0%)和内标物质(苯甲酸甲酯,4.89mg)称量到反应容器中,并溶于碳酸二甲酯(1mL)中。在室温下载搅拌下添加DIPEA(5.84μL)以获得含有化合物E9的溶液。向氮气置换后的另一个反应容器中添加COMU(13.77mg)和碳酸二甲酯(1mL)。将容纳COMU溶液的反应容器的外部温度设定为25℃,并将含有化合物E9的溶液在3小时内滴加到反应混合物中。用碳酸二甲酯(0.05mL)执行洗涤,添加冲洗溶液,并将混合物搅拌2小时。将全部量的反应溶液用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(10mL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。作为使用苯甲酸甲酯作为内标物质进行HPLC分析的结果,产率为88%(HPLC分析条件:方法3)。

[1720] 化合物E9的环化反应(实例2.4.1中反应条件的研究)

[1721] 使用各种缩合试剂和溶剂合成化合物1的结果在表9中显示。实验操作根据使用COMU作为缩合试剂并且使用碳酸二甲酯作为溶剂的情况(实例2.4.1)。关于表格中的滴加方法,将缩合试剂添加到起始材料、碱和溶剂的溶液中的方法是“常规的”,并且长时间将起始材料和碱的溶液滴加到缩合试剂的溶液中的方法是“逆”的。表格中的SM表示化合物E9,并且SM-NHPr表示化合物E9的丙酰胺衍生物。表格中的TM是目标材料(化合物1),并且差向异构体是化合物1的差向异构体。C-二聚体和c-三聚体分别是环状二聚体和环状三聚体,它们是副产物。它们的生成量通过HPLC测量以面积%比率显示(HPLC分析条件:方法3)。使用苯甲酸甲酯作为内标物质,通过HPLC分析计算产率。

[1722] [表9]

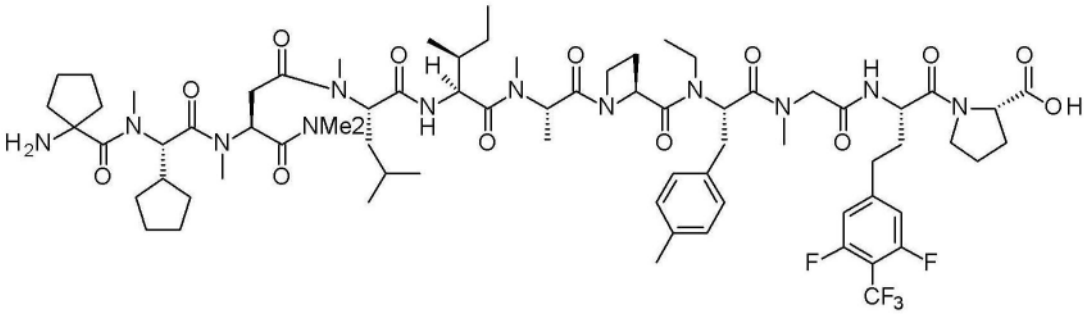
[1723]

溶剂	实例编号	缩合试剂	跌落法	SM、SM-NHPr、TM、差向异构体、c-二聚体和c-三聚体的比率(%)						产率(%)
				SM	SM-NHPr	TM	差向异构体	c-二聚体	c-三聚体	
碳酸二甲酯	实例2.4.1	COMU	正常	0.14	ND	95.02	0.19	3.98	0.66	82
	实例2.4.2	COMU	逆	0.2	ND	98.14	0.51	1.15	ND	88
MeCN	实例2.4.3	HATU	正常	0.16	0.15	73.18	1.11	20.5	4.91	54
	实例2.4.4	COMU	正常	ND	ND	91.93	0.24	6.89	0.94	72
	实例2.4.5	PyBOP	正常	ND	3.17	49.7	33.68	11.92	1.53	30
	实例2.4.6	PyOxim	正常	ND	0.21	87.58	0.22	10.13	1.85	66
	实例2.4.7	PyClop	正常	ND	30.7	49.3	7.68	10.77	1.55	25
	实例2.4.8	DMT-MM	正常	ND	ND	79.11	0.23	16.71	3.94	58
2-MeTHF	实例2.4.9	COMU	正常	0.31	ND	89.38	5.99	3.59	0.73	82
苯甲醚	实例2.4.10	COMU	正常	1.79	ND	86.88	0.35	9.46	1.52	64

[1724] 实例2.5.1

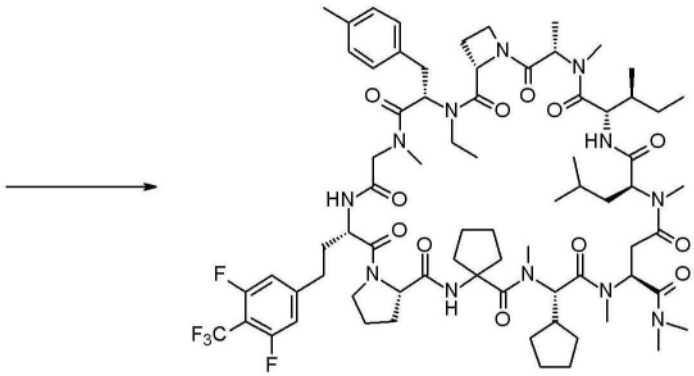
[1725] 化合物1的合成:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H.4H-螺并[氮杂环丁烷并[2.1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]十一氮杂环三十四-21,1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(使用COMU作为缩合试剂,并且使用碳酸二甲酯作为溶剂)

[1726] [式174]



D13

[1727]

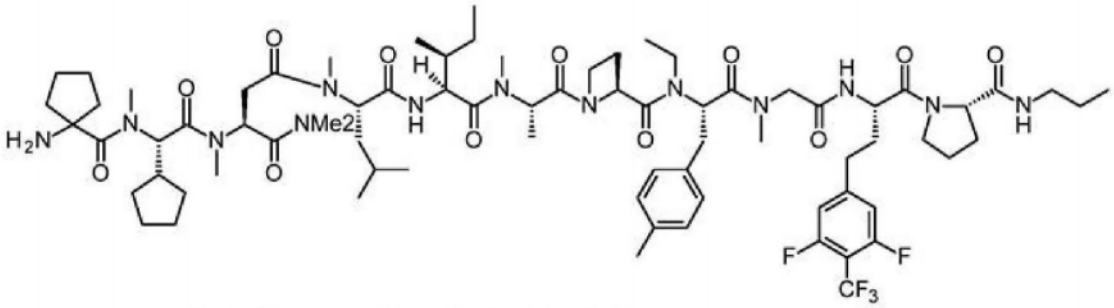


1

[1728] 将化合物D13(10.90mg,含量95.15%)和内标物质(苯甲酸甲酯,4.74mg)称量到反应容器中,并溶于碳酸二甲酯(2mL)中。在室温下在搅拌下添加DIPEA(5.70μL)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并添加COMU(12.45mg),并且然后将混合物搅拌2小时。将全部量的反应溶液用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(10mL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。作为使用苯甲酸甲酯作为内标物质进行HPLC分析的结果,产率为71%(HPLC分析条件:方法3)。

[1729] 化合物D13的丙酰胺衍生物的LCMS(ESI):保留时间:13.26分钟,m/z=1498$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1730] [式175]

[1731] 

化合物 D13 的丙基酰胺衍生物

[1732] 在实例2.5.1的反应条件下执行假高稀释环化反应。向缩合试剂的溶液中长时间滴加起始材料和碱的溶液。

[1733] 实例2.5.2

[1734] 化合物1的合成:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4二甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺并[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1.4.7.10,13,16.19.22.25,28,31]十一氮杂环三十四-21.1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(使用COMU作为缩合试剂,并且使用碳酸二甲酯作为溶剂,逆滴加)

[1735] 将化合物D13(13.62mg,含量95.15%)和内标物质(苯甲酸甲酯,4.44mg)称量到反应容器中,并溶于碳酸二甲酯(1.3mL)中。在室温下载搅拌下添加DIPEA(7.13μL)以获得含有化合物D13的溶液。向氮气置换后的另一个反应容器中添加COMU(16.30mg)和碳酸二甲酯(1.3mL)。将容纳COMU溶液的反应容器的外部温度设定为25℃,并将含有化合物D13的溶液在3小时内滴加到反应混合物中。用碳酸二甲酯(0.05mL)执行洗涤,添加冲洗溶液,并将混合物搅拌2小时。将全部量的反应溶液用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(10mL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。作为使用苯甲酸甲酯作为内标物质进行HPLC分析的结果,产率为83%(HPLC分析条件:方法3)。

[1736] 化合物D13的环化反应(实例2.5.1中反应条件的研究)

[1737] 使用各种缩合试剂和溶剂合成化合物1的结果在表10中显示。实验操作根据使用COMU作为缩合试剂并且使用碳酸二甲酯作为溶剂的情况(实例2.5.1)。关于表格中的滴加方法,将缩合试剂添加到起始材料、碱和溶剂的溶液中的方法是“常规的”,并且长时间将起始材料和碱的溶液滴加到缩合试剂的溶液中的方法是“逆”的。表格中的SM表示化合物D13,并且SM-NHPr表示化合物D13的丙酰胺衍生物。表格中的TM是目标材料(化合物1),并且差向异构体是化合物1的差向异构体。C-二聚体和c-三聚体分别是环状二聚体和环状三聚体,它们是副产物。它们的生成量通过HPLC测量以面积%比率显示(HPLC分析条件:方法3)。使用苯甲酸甲酯作为内标物质,通过HPLC分析计算产率。

[1738] [表10]

[1739]

溶剂	实例编号	缩合试剂	跌落法	SM、SM-NHPr、差向异构体、TM、c-二聚体和c-三聚体的比率(%)						产率(%)
				SM	SM-NHPr	差向异构体	TM	c-二聚体	c-三聚体	
碳酸二甲酯	实例2.5.1	COMU	正常	0.31	0.18	0.03	82.91	13.33	3.24	71
	实例2.5.2	COMU	逆	0.67	0.37	0.07	96.73	2.06	0.09	83
MeCN	实例2.5.3	HATU	正常	0.26	0.25	0.03	77.15	18.57	3.73	58
	实例2.5.4	COMU	正常	0.60	0.28	0.03	84.52	12.49	2.08	71
	实例2.5.5	PyBOP	正常	ND	1.63	1.74	75.55	17.35	3.74	57
	实例2.5.6	PyOxim	正常	0.19	0.52	0.38	81.50	14.37	3.04	68
	实例2.5.7	PyClop	正常	ND	0.87	0.75	66.63	23.03	8.69	30
	实例2.5.8	DMT-MM	正常	0.25	4.90	0.15	84.06	9.30	1.33	66
2-MeTHF	实例2.5.9	COMU	正常	0.25	0.47	0.02	78.28	16.91	4.06	64
苯甲醚	实例2.5.10	COMU	正常	0.38	0.11	0.08	82.62	12.01	2.64	70

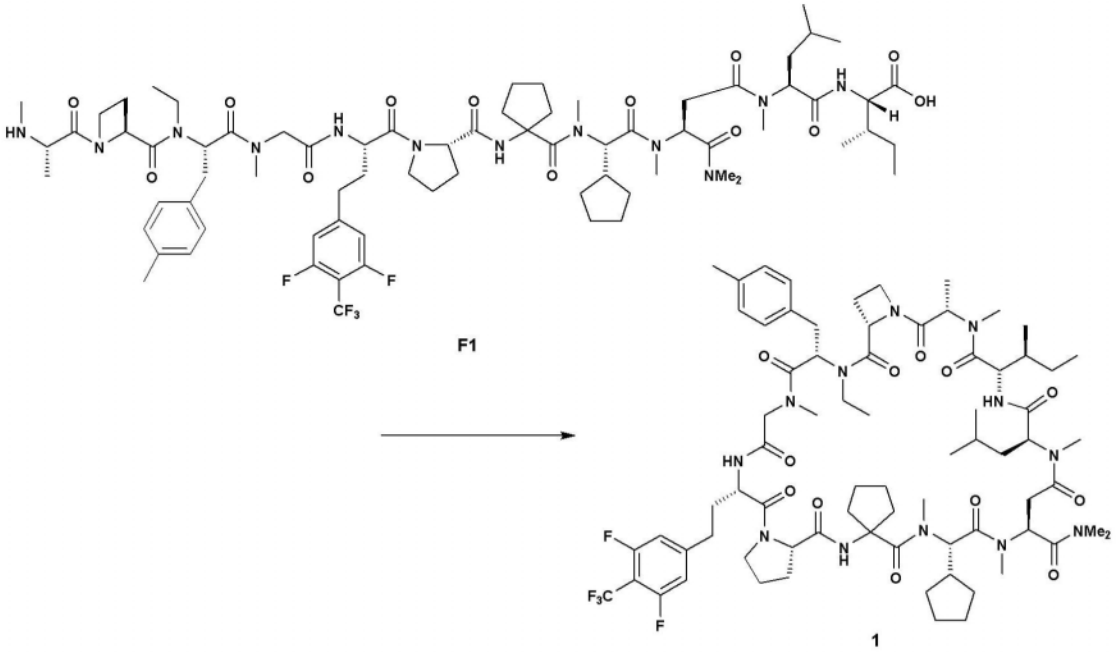
[1740] 实例3(环化位置的比较)

[1741] 比较实例31

[1742] 化合物1的合成:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3,5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5.6,12-16,19.33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7-10,13.17.20,23.28,31,34-37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺并[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]十一氮杂环三十四-21,1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(化合物F1的环化反应)

[1743] [式176]

[1744]

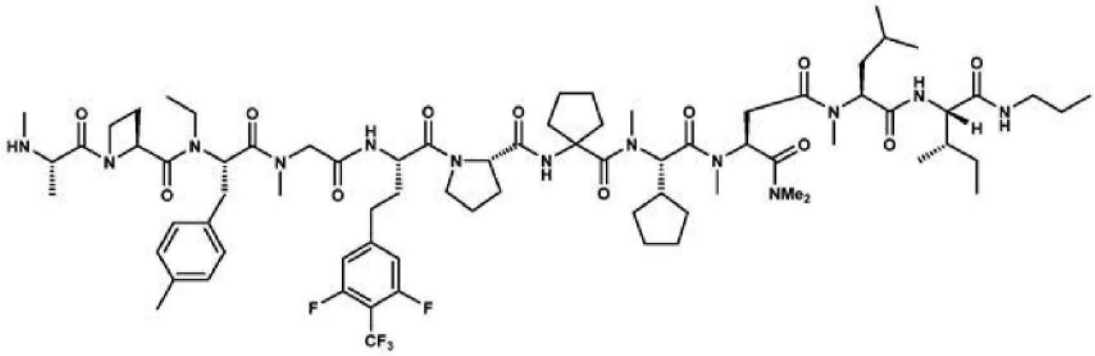


[1745] 将化合物F1(15.03mg,含量92.83%)称量到反应容器中并溶于MeCN(3.0mL)中。在

室温下在搅拌下添加DIPEA(8.28μL)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并添加HATU(15.01mg),并且然后将混合物搅拌8小时。将反应溶液(30μL)用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(60μL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。HPLC分析的结果显示于下表11中。表中的SM表示起始材料(化合物F1),TM表示目标材料(化合物1),差向异构体表示化合物1的差向异构体,c-二聚体表示环状二聚体,并且c-三聚体表示环状三聚体。显示了通过HPLC测量得到的它们的面积%比率。结果,在反应8小时后SM几乎消失,并且主要形成了TM和差向异构体,其中它们的面积比率为38.4%并且差向异构体的面积比率为60.8%。需注意,化合物F1是使用化合物D4、化合物A23、化合物A4和化合物A6,通过现有方法合成的。

[1746] 化合物F1的丙酰胺衍生物的LCMS(ESI):保留时间:13.98分钟,m/z＝1498[M+H]$^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1747] [式177]

[1748] 

化合物 F1 的丙基酰胺衍生物

[1749] [表11]

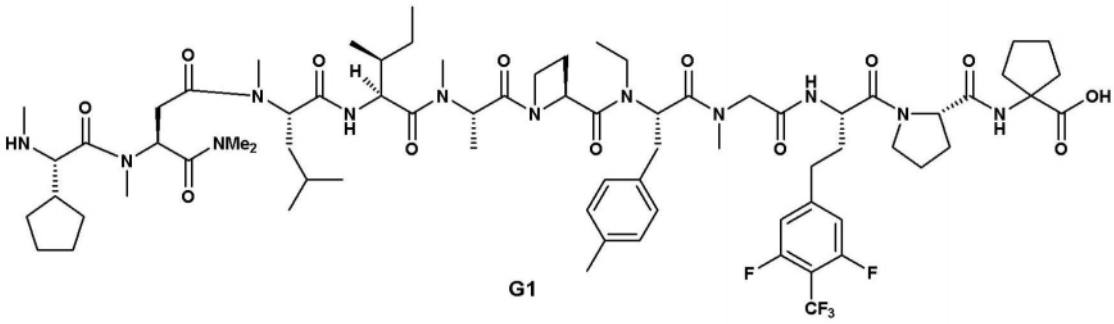
[1750]

SM、SM-NHPr、TM、差向异构体、c-二聚体和 c-三聚体比例 (%)					
SM	SM-NHPr	TM	差向异构体	c-二聚体	c-三聚体
0.6	NA	38.4	60.8	0.2	NA

[1751] 实例3.2

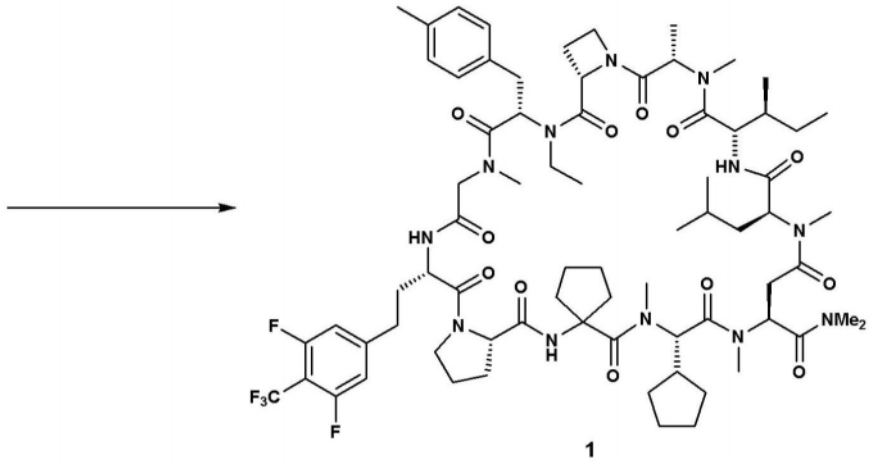
[1752] 化合物1的合成:((5S,8S,11S,15S,18S,23aS,29S,35S,37aS)-8-((S)-仲丁基)-18-环戊基-29-(3.5-二氟-4-(三氟甲基)苯乙基)-36-乙基-11-异丁基-N,N,5,6,12,16,19,33-八甲基-35-(4-甲基苄基)-4,7,10,13,17,20,23,28,31,34,37-十一氧代三十四氢-2H,4H-螺并[氮杂环丁烷并[2,1-u]吡咯并[2,1-i][1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31]十一氮杂环三十四-21.1′-环戊烷]-15-甲酰胺)(化合物G1的环化反应)

[1753] [式178]



G1

[1754]



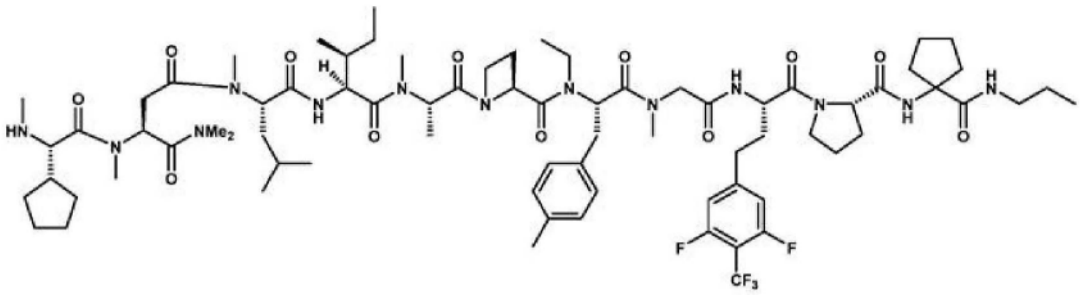
1

[1755] 将化合物G1(10.01mg,含量90.79%)称量到反应容器中并溶于MeCN(1.56mL)中。在室温下在搅拌下添加DIPEA(5.52μL)。将反应容器的外部温度设定为25℃,并添加HATU的MeCN溶液(0.059M,441μL),并且然后将混合物搅拌2小时。将反应溶液(25μL)用MeCN/丙胺(9:1)的混合溶液(125μL)稀释以制备用于HPLC分析的溶液。HPLC分析的结果显示于下表12中。表中的SM表示起始材料(化合物G1),TM表示目标材料(化合物1),SM-NHPr表示化合物G1的丙酰胺衍生物,c-二聚体表示环状二聚体,并且c-三聚体表示环状三聚体。显示了通过HPLC测量得到的它们的面积%比率。结果,环化反应几乎不进行,并且SM-NHPr为99.8%。需注意,化合物G1是使用化合物A14、化合物D7、化合物A16(或化合物B24)、化合物A19和化合物A22,通过现有方法合成的。

[1756] 化合物G1的丙酰胺衍生物的LCMS(ESI):保留时间:13.70分钟,m/z＝1498$[M+H]^+$(LCMS分析条件:方法3)

[1757] [式179]

[1758]



化合物 G1 的丙基酰胺衍生物

[1759] [表12]

[1760]

SM、SM-NHPr、TM、c-二聚体和 c-三聚体比例 (%)				
SM	SM-NHPr	TM	c-二聚体	c-三聚体
0.5	96.3	3.2	NA	NA

[1761] [工业实用性]

[1762] 根据本发明,提供了用于生产药学上有用的环肽化合物或其盐、或其溶剂化物的方法,以及用于生产在该环肽化合物或其盐、或其溶剂化物的生产中所使用的肽化合物的方法。