



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118660878 A

(43) 申请公布日 2024. 09. 17

(21) 申请号 202380019392.3

U • G • 拉尔森 K • 普恩特纳

(22) 申请日 2023.02.13

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(30) 优先权数据

11247

22156480.0 2022.02.14 EP

专利代理师 沈晓书 黄革生

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2024.07.30

C07D 401/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07K 5/04 (2006.01)

PCT/EP2023/053409 2023.02.13

C07D 209/26 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/152347 EN 2023.08.17

(71) 申请人 豪夫迈 • 罗氏有限公司

地址 瑞士

(72) 发明人 J-M • 亚当 F • 布利斯

P • J • C • 多特

F • R • 霍夫曼-埃默里

权利要求书8页 说明书33页

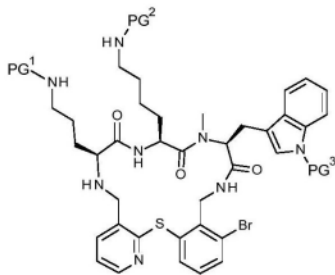
(54) 发明名称

用于制造大环肽的方法

(57) 摘要

本发明提供一种用于制造式(I)化合物或其

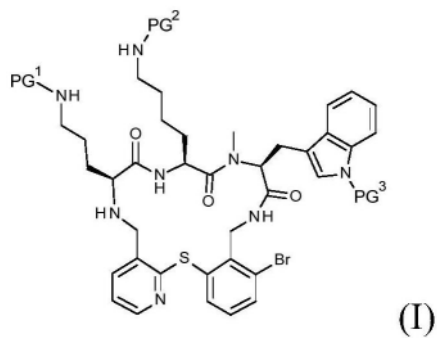
盐的新颖方法，



(I)

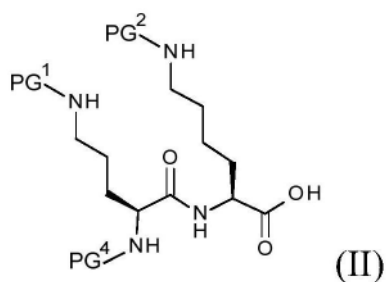
其中PG¹、PG²和PG³为氨基保护基团。根据本发明的方法特别适用于在GMP条件下的大规模制造。

1. 一种用于制造式 (I) 化合物或其盐的方法，

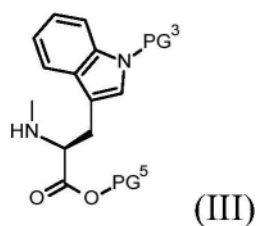


所述方法包括：

(a) 使用选自以下项的试剂，使式 (II) 的羧酸



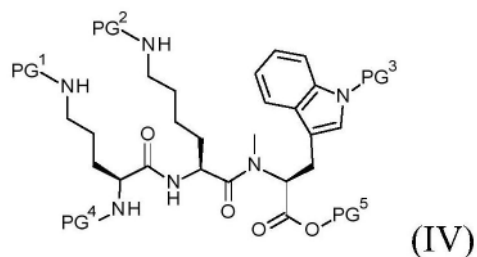
与式 (III) 的仲胺



进行反应：

- (i) HOAt 和 DIC；
- (ii) HODhat 和 DIC；
- (iii) HOP0 和 DIC；
- (iv) HOP0 和 DCC；以及
- (v) HOP0 和 EDC；

以形成式 (IV) 化合物，



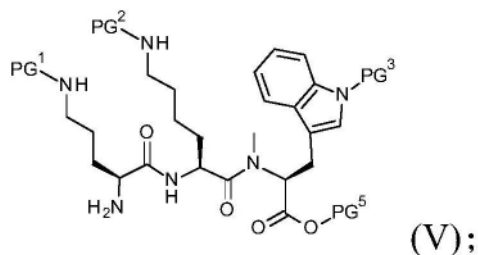
其中 PG¹、PG²、PG³ 和 PG⁴ 为独立地选自 BOC、Adoc、Moz 和 Fmoc 的氨基保护基团，且 PG⁵ 为选自烯丙基和 9-苄基甲基的羧酸保护基团。

2. 根据权利要求 1 所述的方法，其中所述方法在选自以下项的溶剂中进行：

- (i) 叔丁基甲基醚、正庚烷和二甲基乙酰胺的混合物；
- (ii) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的乙酸异丙酯；
- (iii) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的叔丁基甲基醚；
- (iv) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的二氯甲烷；
- (v) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的THF；
- (vi) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的2-甲基-THF；
- (vii) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的甲苯；以及
- (viii) 乙腈。

3. 根据权利要求1或2中任一项所述的方法,其进一步包括:

(b1) 使所述式 (IV) 化合物与N-乙酰半胱氨酸和 $t\text{AmNH}_2$ 或 $t\text{BuNH}_2$ 进行反应,其中 PG^4 为Fmoc,以形成式 (V) 化合物:

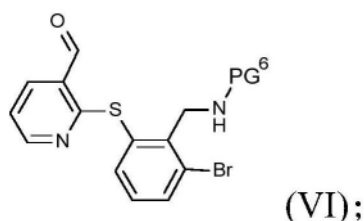


其中 PG^1 、 PG^2 和 PG^3 为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,且 PG^5 为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团;以及

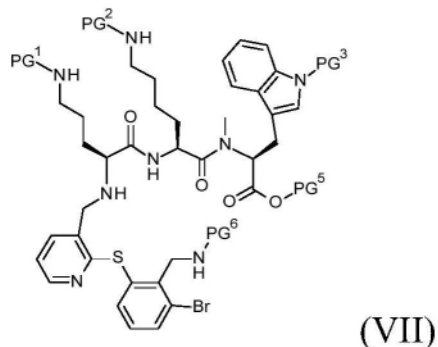
(b2) 用碱性水溶液洗涤在 (b1) 中获得的反应混合物。

4. 根据权利要求3所述的方法,其进一步包括:

(c) 使所述式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物:



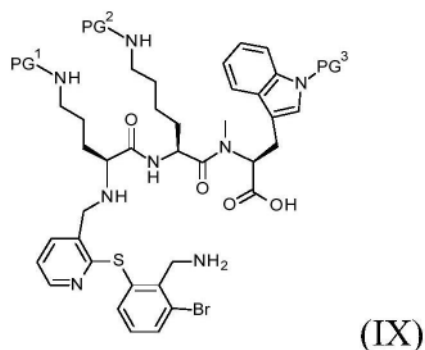
其中 PG^6 为选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团;在 (i) 选自 NaBH_3CN 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 的还原剂;以及 (ii) 选自乙酸和丙酸的羧酸的存在下进行反应,以形成式 (VII) 化合物:



其中 PG^1 、 PG^2 、 PG^3 和 PG^6 为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,且 PG^5 为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

5. 根据权利要求4所述的方法,其进一步包括:

(d) 使所述式 (VII) 化合物,其中PG⁵为烯丙基基团,与过渡金属催化剂在仲胺的存在下进行反应,以形成式 (IX) 化合物:



其中PG¹、PG²和PG³为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团。

6. 根据权利要求5所述的方法,其中所述仲胺为Et₂NH且所述过渡金属催化剂为(PPh₃)₄Pd。

7. 根据权利要求5或6所述的方法,其中步骤(d)在乙腈中进行且进一步包括通过以下来处理从步骤(d)获得的所述反应混合物:

(d2) 将N-乙酰半胱氨酸添加至从步骤(d)获得的所述反应混合物;

(d3) 将Cy₂NH添加至从步骤(d2)获得的反应混合物;

(d4) 蒸馏出来自步骤(d)的所述仲胺;以及

(d5) 过滤从步骤(d4)获得的反应混合物。

8. 根据权利要求5至7中任一项所述的方法,其进一步包括:

(e) 使所述式 (IX) 化合物与以下项进行反应:

(i) HOBt和EDCI的混合物;

(ii) DIC和oxyma的混合物;

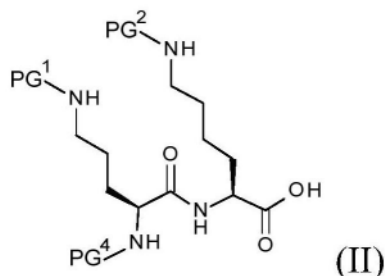
(iii) COMU;

(iv) 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(TCT);或

(v) 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基-吗啉鎓氯化物(DMTMM);

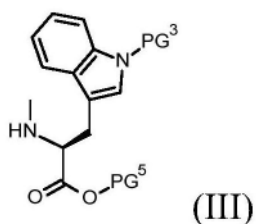
以形成式 (I) 化合物。

9. 一种式 (II) 化合物,



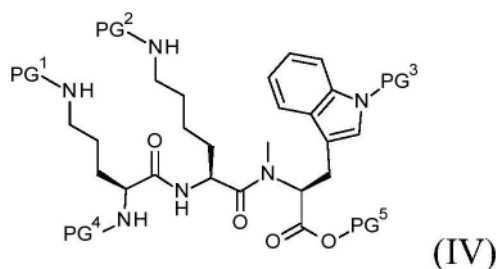
或其盐,其中PG¹、PG²和PG⁴为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团。

10. 一种式 (III) 化合物,



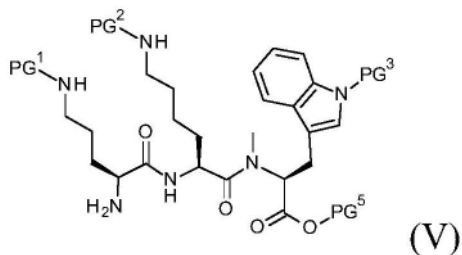
或其盐,其中PG³为选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

11.一种式(IV)化合物,



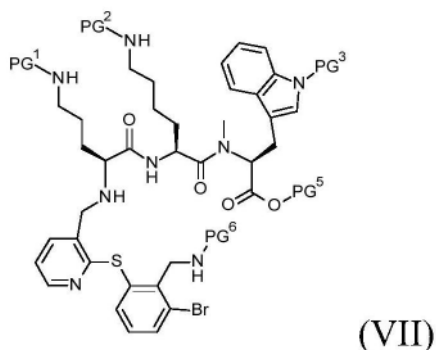
或其盐,其中PG¹、PG²、PG³和PG⁴为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

12.一种式(V)化合物,



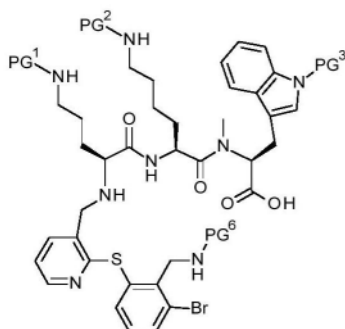
或其盐,其中PG¹、PG²和PG³为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

13.一种式(VII)化合物,



或其盐,其中PG¹、PG²、PG³和PG⁶为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

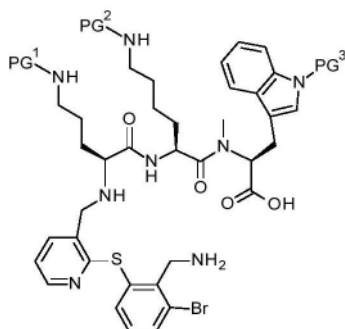
14.一种式(VIII)化合物,



(VIII)

或其盐,其中PG¹、PG²和PG³和PG⁶为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团。

15. 一种式 (IX) 化合物,



(IX)

或其盐,其中PG¹、PG²和PG³为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团。

16. 根据权利要求1所述的方法或根据权利要求11所述的式 (IV) 化合物,其中PG¹、PG²和PG³为BOC;PG⁴为Fmoc;且PG⁵为烯丙基。

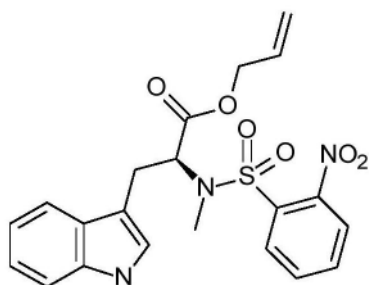
17. 根据权利要求3所述的方法或根据权利要求12所述的式 (V) 化合物,其中PG¹、PG²和PG³为BOC;且PG⁵为烯丙基。

18. 根据权利要求4所述的方法或根据权利要求13所述的式 (VII) 化合物,其中PG¹、PG²和PG³为BOC;PG⁵为烯丙基;且PG⁶为Fmoc。

19. 根据权利要求6所述的方法或根据权利要求14所述的式 (VIII) 化合物,其中PG¹、PG²和PG³为BOC;且PG⁶为Fmoc。

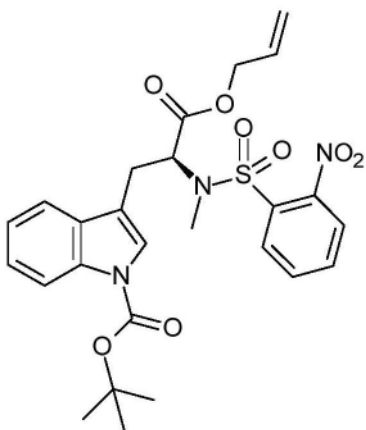
20. 根据权利要求7所述的方法或根据权利要求15所述的式 (IX) 化合物,其中PG¹、PG²和PG³为BOC。

21. 一种化合物,其为N-NBS-N-Me-Trp-OA11



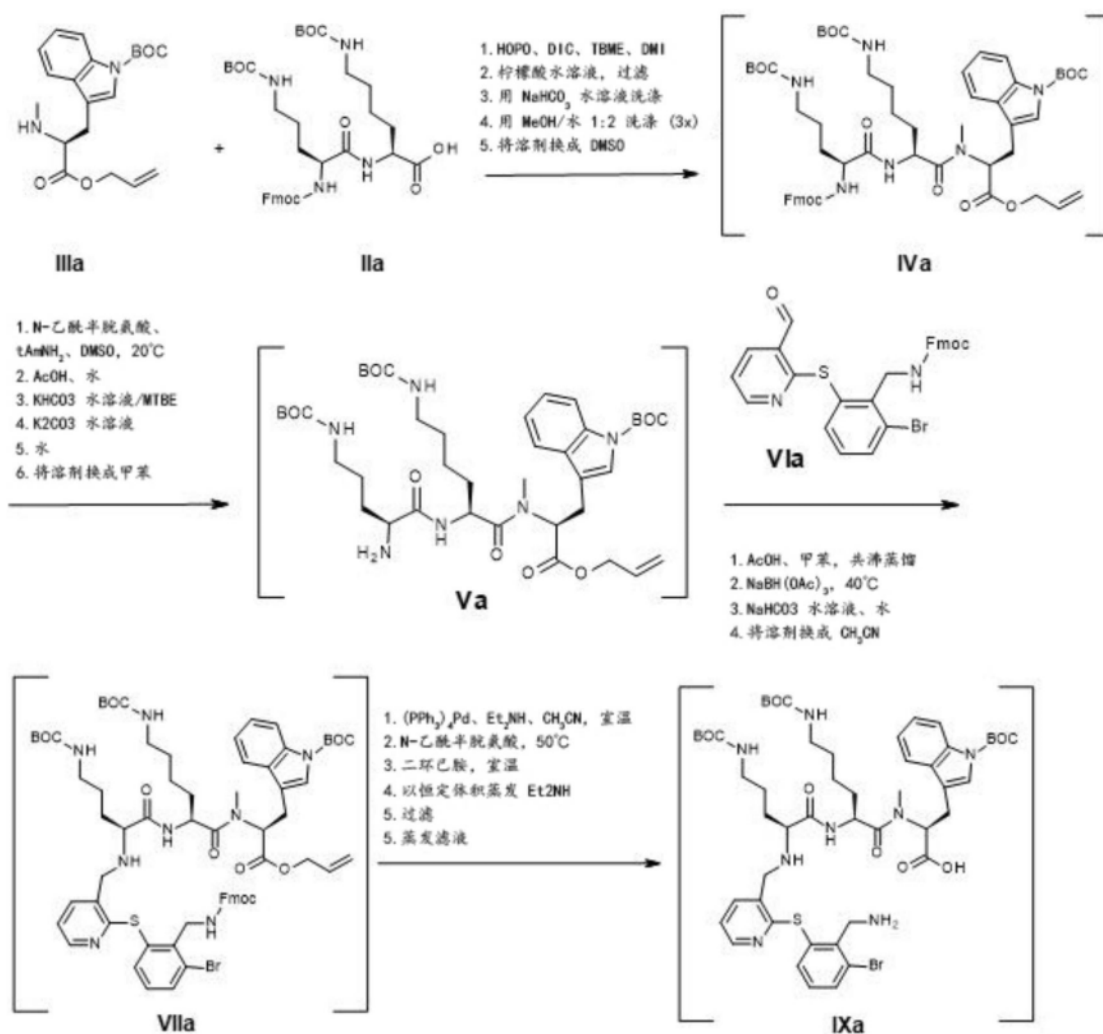
或其盐。

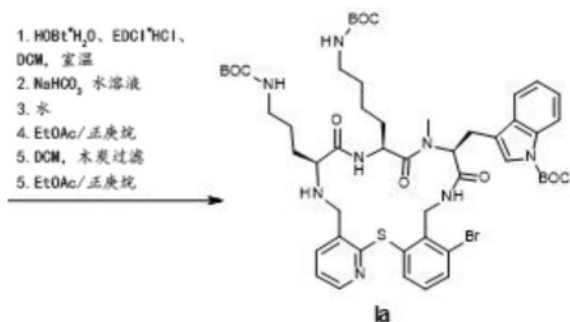
22. 一种化合物,其为N-NBS-N-Me-Trp (Boc) -OA11



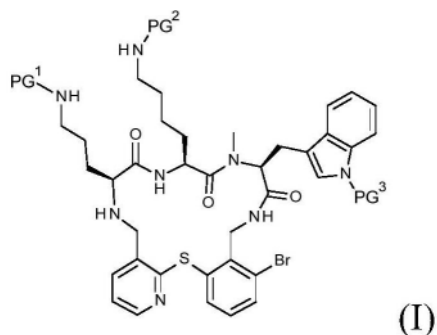
或其盐。

23. 根据权利要求1至8和16至20中任一项所述的方法, 其为:



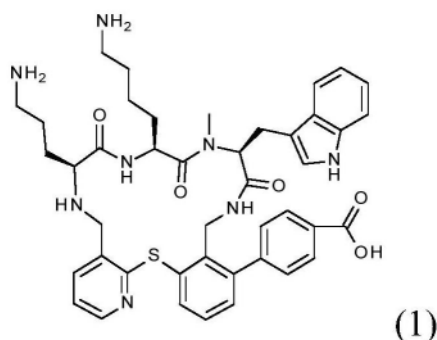


24. 式 (I) 化合物或其盐,



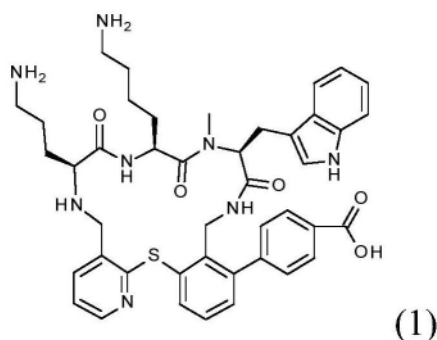
其根据权利要求1至8或16至21中任一项所述的方法所制造,其中 PG^1 、 PG^2 和 PG^3 为氨基保护基团。

25. 一种用于制造式 (I) 化合物或其盐的方法,



所述方法包括根据权利要求1至8或16至21中任一项所述的方法。

26. 根据权利要求1至8或16或21中任一项所述的方法在制造式 (1) 化合物



或其盐中的用途。

27. 一种用于从包含Fmoc保护的胺的化合物中去除Fmoc保护基团的方法,所述方法包括:

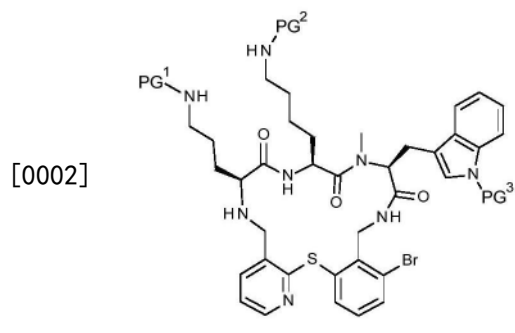
(a) 使所述包含Fmoc保护的胺的化合物与碱进行反应;

- (b) 将N-乙酰半胱氨酸添加至从步骤(a)获得的反应混合物;
 - (c) 条件是步骤(a)中的所述碱不为 Cy_2NH 或叔戊胺,则将选自 Cy_2NH 和叔戊胺的碱添加至从步骤(b)获得的反应混合物;
 - (d) 任选地蒸馏出来自步骤(a)的所述碱;以及
 - (e) 过滤从步骤(b)、(c)或(d)获得的反应混合物。
28. 根据权利要求27所述的方法,其中所述方法在作为溶剂的乙腈中进行。
29. 根据权利要求27或28中任一项所述的方法,其中用于步骤(a)中的所述碱为二乙胺。
30. 根据权利要求27至29中任一项所述的方法,其中在步骤(a)中相对于包含Fmoc保护的胺的化合物使用 ≥ 10 当量的碱。
31. 根据权利要求30所述的方法,其中步骤(a)至(c)在室温进行。
32. 根据权利要求27至31中任一项所述的方法,其中用于步骤(c)中的所述碱为 Cy_2NH 。
33. 根据权利要求27至32中任一项所述的方法,其包括步骤(d):蒸馏出来自步骤(a)的所述碱。
34. 根据权利要求27至29、32和33中任一项所述的方法,其中将在步骤(b)中获得的反应混合物加热至 30°C 至回流。
35. 根据权利要求34所述的方法,其中将在步骤(b)中获得的所述反应混合物加热至 30°C 至 70°C 。
36. 根据权利要求35所述的方法,其中将在步骤(b)中获得的所述反应混合物加热至 40°C 至 60°C 。
37. 根据权利要求36所述的方法,其中将在步骤(b)中获得的所述反应混合物加热至 50°C 。
38. 根据权利要求27至37中任一项所述的方法,其中所述包含Fmoc保护的胺的化合物进一步包含至少一个羧酸部分。
39. 如前所述的本发明。

用于制造大环肽的方法

技术领域

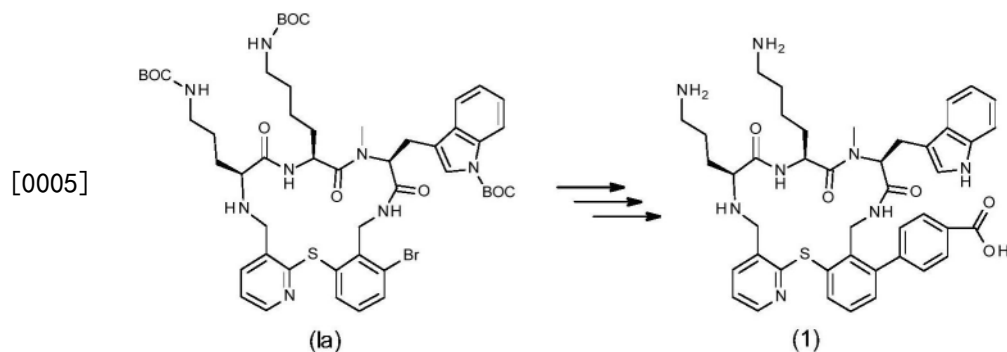
[0001] 本发明涉及一种制造式 (I) 化合物或其盐之新颖方法，



[0003] 其中PG¹、PG²和PG³为氨基保护基团。根据本发明的方法特别适用于在GMP条件下的大规模制造。

背景技术

[0004] 式 (Ia) 化合物为合成新颖抗生素1的关键前体：



[0006] 对于市场产品，需要大量且根据良好生产规范（“GMP”）生产药品。因此，高产率、廉价、安全和可再现的合成至关重要。

[0007] W02019206853公开了式 (Ia) 化合物的实验室规模合成，其依赖于特定三肽的固相合成。然而，已发现，由于诸如产率低、反应时间长和某些立体中心的差向异构化的各种问题，该固相合成不适用于式 (Ia) 化合物的工业规模制造。

[0008] 因此，对于用于制造式 (Ia) 化合物的新方法存在高度未满足的需求。

发明内容

[0009] 本发明提供了一种用于制造式 (I) 化合物的溶液相方法，其克服了上述问题。本发明还提供了可用于新方法中的某些中间体。最后，本发明提供了一种用于对Fmoc保护的胺进行Fmoc脱保护的新方法。

具体实施方式

[0010] 定义

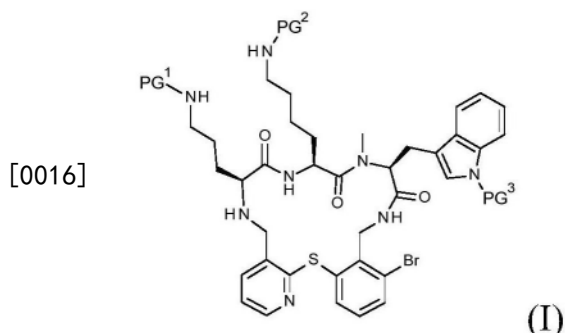
[0011] 结合本发明的特定方面、实施例或实例描述的特征、整数、特性、化合物、化学部分或基团应理解为适用于本文所描述的任何其他方面、实施例或实例,除非与其不相容。本说明书(包括任何所附权利要求和摘要)中所公开的所有特征和/或由此公开的任何方法或过程的所有步骤可以任何组合进行组合,除了这些特征和/或步骤中的至少一些互相排斥的组合之外。本发明不限于任何前述实施例的细节。本发明扩展到本说明书(包括任何所附权利要求和摘要)中所公开的特征的任何新颖特征或任何新颖组合,或者扩展到由此公开的任何方法或过程的步骤的任何新颖步骤或任何新颖组合。

[0012] 术语“保护基团”(PG)表示选择性封闭多功能化合物中的反应位点以便在合成化学中通常与之相关的另一未保护的反应位点选择性发生化学反应的基团。保护基团可在适当的点被去除。示例性氨基保护基团为Boc(叔丁氧基羰基)、苄基、4-甲氧基苄基、二苯甲基、Fmoc(芴基甲氧基羰基)、Cbz(苄基氧基羰基)、Moz(对甲氧基苄基氧基羰基)、Troc(2,2,2-三氯乙氧基羰基)、Teoc(2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基羰基)、Adoc(金刚烷氧基羰基)、甲酰基、乙酰基和环丁氧基羰基。进一步特定的氨基保护基团为叔丁氧基羰基(Boc)和芴基甲氧基羰基(Fmoc)。示例性羧酸保护基团为烯丙基和9-芴基甲基(Fm)。示例性氨基和羧酸保护基团以及其在有机合成中的应用描述于例如T.W.Greene和P.G.M.Wutts的“Protective Groups in Organic Chemistry”,第5版,2014,John Wiley&Sons,N.Y.中,其通过引用整体包括在本文中。

[0013] 如本文所用,术语“盐”是指通过使本文所公开的化合物与以下酸反应而形成的任何种类的盐:无机酸诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等(特别是盐酸)和有机酸诸如乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲基磺酸、乙基磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸、N-乙酰基半胱氨酸等。在本文所公开的化合物含有游离酸部分的情况下,也可通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠、钾、锂、铵、钙、镁盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐:伯胺、仲胺和叔胺;取代胺,包括天然存在的取代胺;环胺;和碱性离子交换树脂,诸如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、赖氨酸、精氨酸、N-乙基哌啶、哌啶、聚亚胺树脂等。

[0014] 制造方法

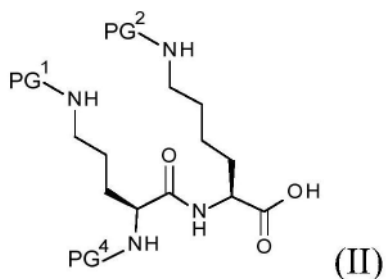
[0015] 在第一方面中,本发明提供一种用于制造式(I)化合物或其盐的方法,



[0017] 所述方法包括:

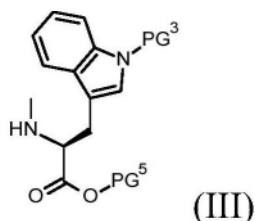
[0018] (a) 使用选自以下项的试剂,使式(II)的羧酸

[0019]



[0020] 与式 (III) 的仲胺

[0021]



[0022] 进行反应：

[0023] (i) HOAt 和 DIC；

[0024] (ii) HODhat 和 DIC；

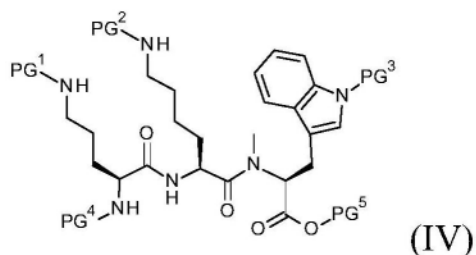
[0025] (iii) HOP0 和 DIC；

[0026] (iv) HOP0 和 DCC；以及

[0027] (v) HOP0 和 EDC；

[0028] 以形成式 (IV) 化合物，

[0029]



[0030] 其中 PG¹、PG²、PG³ 和 PG⁴ 为氨基保护基团，并且 PG⁵ 为羧酸保护基团。

[0031] 在一个实施例中，PG¹、PG²、PG³ 和 PG⁴ 为独立地选自 BOC、Adoc、Moz 和 Fmoc 的氨基保护基团，并且 PG⁵ 为选自烯丙基和 9-苄基甲基的羧酸保护基团。

[0032] 已经发现，羧酸 (II) 与仲胺 (III) 的偶联极倾向于差向异构化，如比较实例 6 中所说明的。根据本发明的特定反应条件提供高产率，其中差向异构化程度极低。

[0033] 在一个优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所公开的制造方法，其中在步骤 (a) 中使用的混合物为 HOAt 和 DIC 的混合物。

[0034] 在一个特别优选的实施例中，本发明提供了一种如本文所公开的制造方法，其中在步骤 (a) 中使用的试剂为 HOP0 和 DIC 的混合物。

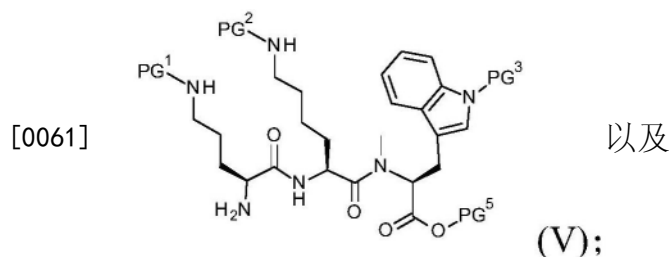
[0035] 在一个实施例中，本发明提供了一种如本文所公开的制造方法，其中步骤 (a) 在选自以下项的溶剂中进行：

[0036] (i) 叔丁基甲基醚、正庚烷和二甲基乙酰胺的混合物；

[0037] (ii) 含有或不含有 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的乙酸异丙酯；

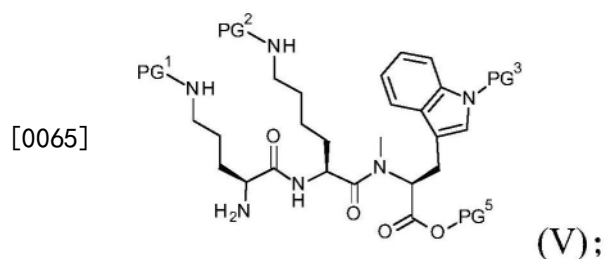
[0038] (iii) 含有或不含有 1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的叔丁基甲基醚；

- [0039] (iv) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的二氯甲烷;
- [0040] (v) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的THF;
- [0041] (vi) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的2-甲基-THF;
- [0042] (vii) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的甲苯;以及
- [0043] (viii) 乙腈。
- [0044] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其中,在步骤(a)中,所用试剂为H0At和DIC的混合物,并且溶剂为叔丁基甲基醚、正庚烷和二甲基乙酰胺的混合物。
- [0045] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其中,在步骤(a)中,所用试剂为HOP0和DIC的混合物;并且溶剂选自:
- [0046] (i) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的乙酸异丙酯;
- [0047] (ii) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的叔丁基甲基醚;
- [0048] (iii) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的二氯甲烷;
- [0049] (iv) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的THF;
- [0050] (v) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的2-甲基-THF;以及
- [0051] (vi) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的甲苯。
- [0052] 在一个优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其中,在步骤(a)中,所用试剂为HOP0和DIC的混合物;并且溶剂选自:
- [0053] (i) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的乙酸异丙酯;
- [0054] (ii) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的叔丁基甲基醚;
- [0055] (iii) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的2-甲基-THF;以及
- [0056] (iv) 含有或不含有1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的甲苯。
- [0057] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其中,在步骤(a)中,所用试剂为HOP0和DIC的混合物;并且溶剂为乙酸异丙酯和1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的混合物。
- [0058] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其中,在步骤(a)中,所用试剂为HOP0和DIC的混合物;并且溶剂为叔丁基甲基醚和1,3-二甲基-2-咪唑啉酮的混合物。
- [0059] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其进一步包括:
- [0060] (b1) 使所述式(IV)化合物与N-乙酰半胱氨酸和 $t\text{AmNH}_2$ 进行反应,其中 PG^4 为Fmoc,以形成式(V)化合物:



- [0062] (b2) 用碱性水溶液洗涤在(b1)中获得的反应混合物。
- [0063] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其进一步包括:

[0064] (b1) 使所述式 (IV) 化合物与N-乙酰半胱氨酸和tAmNH₂或tBuNH₂进行反应,其中PG⁴为Fmoc,以形成式 (V) 化合物:



[0066] 其中PG¹、PG²和PG³为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团;以及

[0067] (b2) 用碱性水溶液洗涤在 (b1) 中获得的反应混合物。

[0068] 在一个优选的实施例中,所述碱性水溶液为KHCO₃和/或K₂CO₃的水溶液。

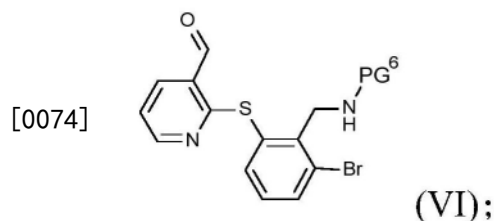
[0069] 在一个特别优选的实施例中,所述步骤 (b2) 由以下组成:

[0070] (b2a) 用KHCO₃的水溶液洗涤 (b1) 中获得的反应混合物;以及

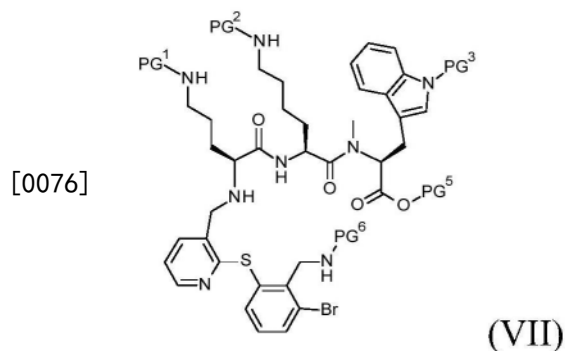
[0071] (b2b) 用K₂CO₃的水溶液洗涤 (b2a) 中获得的反应混合物。

[0072] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其进一步包括:

[0073] (c) 使所述式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物:



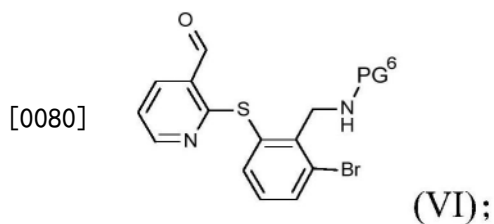
[0075] 在 (i) 选自NaBH₃CN和NaBH(OAc)₃的还原剂;以及 (ii) 选自乙酸和丙酸的羧酸的存在下进行反应,其中PG⁶为氨基保护基团,以形成式 (VII) 化合物:



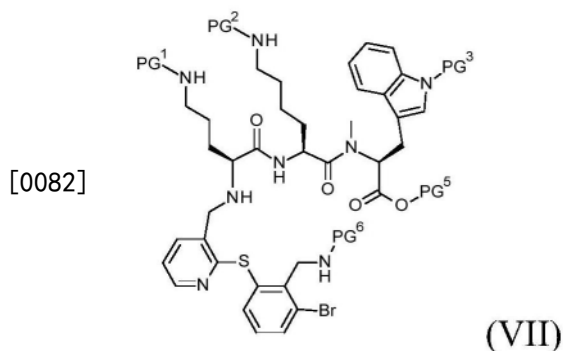
[0077] 其中PG¹、PG²、PG³和PG⁶为氨基保护基团,且PG⁵为羧酸保护基团。

[0078] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其进一步包括:

[0079] (c) 使所述式 (V) 化合物与式 (VI) 化合物:



[0081] 其中PG⁶为选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团;在(i)选自NaBH₃CN和NaBH(OAc)₃的还原剂;以及(ii)选自乙酸和丙酸的羧酸的存在下进行反应,以形成式(VII)化合物:

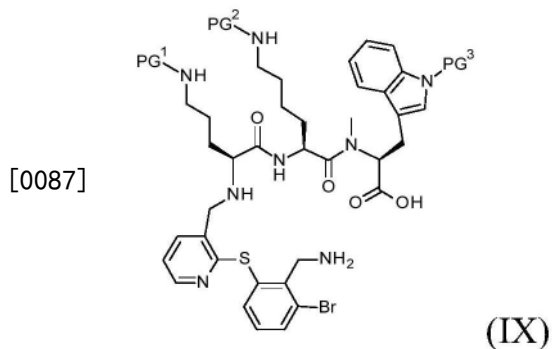


[0083] 其中PG¹、PG²、PG³和PG⁶为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

[0084] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其中,在步骤(c)中,所述还原剂为NaBH(OAc)₃且所述羧酸为乙酸。

[0085] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其进一步包括:

[0086] (d)使所述式(VII)化合物,其中PG⁵为烯丙基基团,与过渡金属催化剂在仲胺的存在下进行反应,以形成式(IX)化合物:

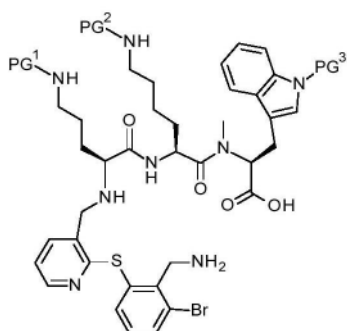


[0088] 其中PG¹、PG²、PG³和PG⁶为氨基保护基团。

[0089] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其进一步包括:

[0090] (d)使所述式(VII)化合物,其中PG⁵为烯丙基基团,与过渡金属催化剂在仲胺的存在下进行反应,以形成式(IX)化合物:

[0091]



(IX)

[0092] 其中PG¹、PG²和PG³为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团。

[0093] 在一个实施例中,步骤(d)中使用的所述过渡金属催化剂为钯催化剂。

[0094] 在一个优选的实施例中,步骤(d)中使用的所述过渡金属催化剂为钯⁽⁰⁾催化剂。

[0095] 在一个特别优选的实施例中,步骤(d)中使用的所述过渡金属催化剂为(PPh₃)₄Pd。

[0096] 在一个特别优选的实施例中,步骤(d)中使用的所述仲胺为Et₂NH。

[0097] 在一个特别优选的实施例中,步骤(d)中使用的所述仲胺为Et₂NH且所述过渡金属催化剂为(PPh₃)₄Pd。

[0098] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其中步骤(d)在乙腈中进行且进一步包括通过以下步骤处理(work up)从步骤(d)获得的反应混合物:

[0099] (d2) 将N-乙酰半胱氨酸添加至从步骤(d)获得的所述反应混合物;

[0100] (d3) 将Cy₂NH添加至从步骤(d2)获得的反应混合物;

[0101] (d4) 蒸馏来自步骤(d)的仲胺;以及

[0102] (d5) 过滤从(d4)获得的反应混合物。

[0103] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其进一步包括:

[0104] (e) 使所述式(IX)化合物与以下项进行反应:

[0105] (i) HOBt和EDCI的混合物;

[0106] (ii) DIC和oxyma的混合物;

[0107] (iii) COMU;

[0108] (iv) 2,4,6-三氯-1,3,5-三嗪(TCT);或

[0109] (v) 4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基-吗啉鎓氯化物(DMTMM);

[0110] 以形成式(I)化合物。

[0111] 在一个实施例中,本发明提供了一种如本文所公开的制造方法,其进一步包括:

[0112] (e) 使所述式(IX)化合物与以下项进行反应:

[0113] (i) HOBt和EDCI的混合物;或

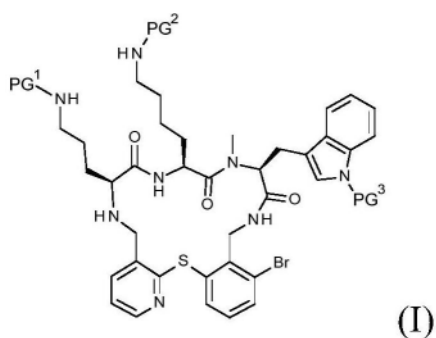
[0114] (ii) DIC和oxyma的混合物;或

[0115] (iii) COMU;

[0116] 以形成式(I)化合物。

[0117] 在一个方面中,本发明提供一种用于制造式(I)化合物或其盐的方法,

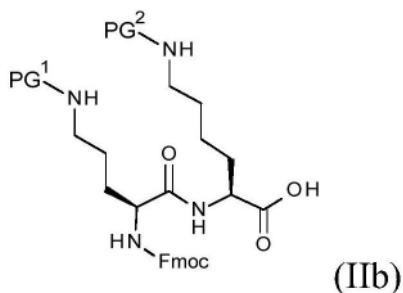
[0118]



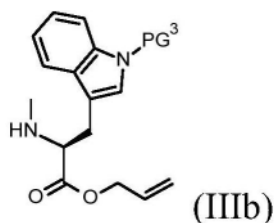
[0119] 所述方法包括：

[0120] (a) 使用选自以下项的试剂,使式 (IIb) 的羧酸

[0121]

[0122] 与式 (IIIb) 仲胺进行反应,其中PG¹和PG²为氨基保护基团,

[0123]

[0124] 其中PG³为氨基保护基团：

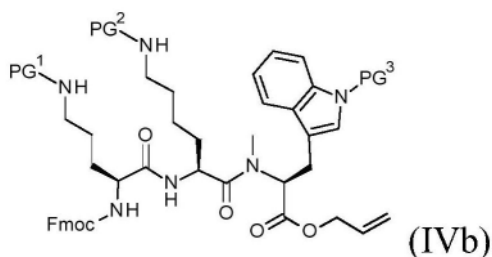
[0125] (i) HOAt和DIC;或

[0126] (ii) HODhat和DIC;或

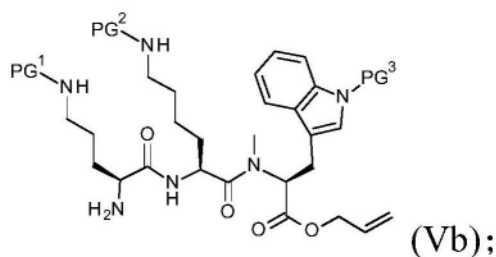
[0127] (iii) HOP0和DIC;或 (iv) HOP0和DCC;或 (v) HOP0和EDC;

[0128] 以形成式 (IVb) 化合物

[0129]

[0130] (b1) 使所述式 (IVb) 化合物与N-乙酰半胱氨酸和tAmNH₂进行反应,以形成式 (Vb) 化合物:

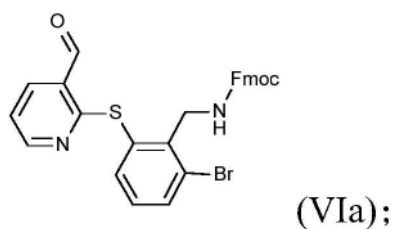
[0131]



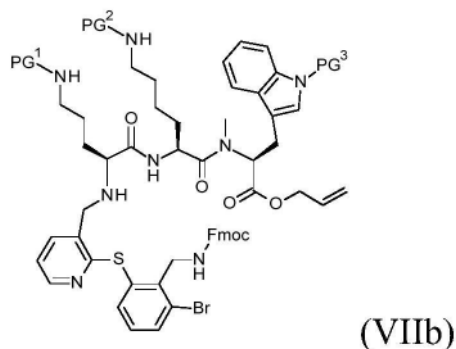
[0132] (b2) 用碱性水溶液洗涤在 (b1) 中获得的反应混合物

[0133] (c) 使所述式 (Vb) 化合物与式 (VIa) 化合物:

[0134]

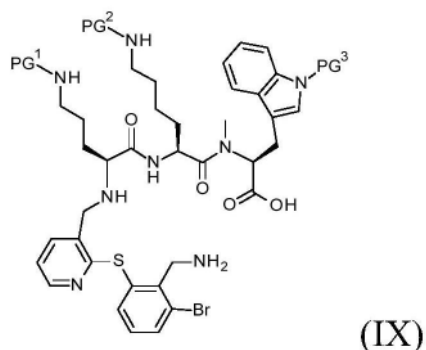
[0135] 在 (i) 选自 NaBH_3CN 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 的还原剂; 以及 (ii) 选自乙酸和丙酸的羧酸的存在下进行反应, 以形成式 (VIIb) 化合物:

[0136]



[0137] (d) 使所述式 (VIIb) 化合物与过渡金属催化剂在仲胺的存在下进行反应, 以形成式 (IX) 化合物:

[0138]



[0139] 随后通过以下步骤处理从 (d) 获得的反应混合物:

[0140] (d2) 将N-乙酰半胱氨酸添加至从步骤 (d) 获得的所述反应混合物;

[0141] (d3) 将 Cy_2NH 添加至从步骤 (d2) 获得的反应混合物;

[0142] (d4) 蒸馏出从步骤 (d) 的仲胺; 以及

[0143] (d5) 过滤从步骤 (d4) 获得的反应混合物; 以及

[0144] (e) 使所述式 (IX) 化合物与以下项进行反应:

[0145] (i) HOBT 和 EDCI 的混合物; 或

[0146] (ii) DIC和oxyma的混合物;或

[0147] (iii) COMU;

[0148] 以形成式(I)化合物。

[0149] 在一个方面中,本发明提供一种用于制造本文所述的式(IVb)化合物或其盐的方法,该方法包括:

[0150] (a) 使用选自以下项的试剂使本文所述的式(IIb)的羧酸与本文所述的式(IIIb)胺进行反应:

[0151] (i) HOAt和DIC;

[0152] (ii) HODhat和DIC;

[0153] (iii) HOP0和DIC;

[0154] (iv) HOP0和DCC;以及

[0155] (v) HOP0和EDC;

[0156] 以形成所述式(IVb)化合物。

[0157] 在一个方面中,本发明提供一种用于制造本文所述的式(Vb)化合物或其盐的方法,该方法包括:

[0158] (a) 使用选自以下项的试剂使本文所述的式(IIb)的羧酸与本文所述的式(IIIb)胺进行反应:

[0159] (i) HOAt和DIC;

[0160] (ii) HODhat和DIC;

[0161] (iii) HOP0和DIC;

[0162] (iv) HOP0和DCC;以及

[0163] (v) HOP0和EDC;

[0164] 以形成本文所述的式(IVb)化合物;

[0165] (b1) 使所述式(IVb)化合物与N-乙酰半胱氨酸和 $t\text{AmNH}_2$ 进行反应,以形成所述式(Vb)化合物;以及

[0166] (b2) 用碱性水溶液洗涤在(b1)中获得的反应混合物。

[0167] 在一个方面中,本发明提供一种用于制造本文所述的式(VIIb)化合物或其盐的方法,该方法包括:

[0168] (a) 使用选自以下项的试剂使本文所述的式(IIb)的羧酸与本文所述的式(IIIb)胺进行反应:

[0169] (i) HOAt和DIC;

[0170] (ii) HODhat和DIC;

[0171] (iii) HOP0和DIC;

[0172] (iv) HOP0和DCC;以及

[0173] (v) HOP0和EDC;

[0174] 以形成本文所述的式(IVb)化合物;

[0175] (b1) 使所述式(IVb)化合物与N-乙酰半胱氨酸和 $t\text{AmNH}_2$ 进行反应,以形成所述式(Vb)化合物;

[0176] (b2) 用碱性水溶液洗涤在(b1)中获得的反应混合物;以及

[0177] (c) 在 (i) 选自 NaBH_3CN 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 的还原剂;以及 (ii) 选自乙酸和丙酸的羧酸的存在下使所述式 (Vb) 化合物与式 (VIa) 化合物进行反应,以形成所述式 (VIIb) 化合物。

[0178] 在一个方面中,本发明提供一种用于制造本文所述的式 (IX) 化合物或其盐的方法,该方法包括:

[0179] (a) 使用选自以下项的试剂使本文所述的式 (IIb) 的羧酸与本文所述的式 (IIIb) 胺进行反应:

[0180] (i) HOAt 和 DIC ;

[0181] (ii) HODhat 和 DIC ;

[0182] (iii) HOPO 和 DIC ;

[0183] (iv) HOPO 和 DCC ;以及

[0184] (v) HOPO 和 EDC ;

[0185] 以形成本文所述的式 (IVb) 化合物;

[0186] (b1) 使所述式 (IVb) 化合物与 N -乙酰半胱氨酸和 tAmNH_2 进行反应,以形成所述式 (Vb) 化合物;

[0187] (b2) 用碱性水溶液洗涤在 (b1) 中获得的反应混合物;

[0188] (c) 在 (i) 选自 NaBH_3CN 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 的还原剂;以及 (ii) 选自乙酸和丙酸的羧酸的存在下使所述式 (Vb) 化合物与式 (VIa) 化合物进行反应,以形成所述式 (VIIb) 化合物;以及

[0189] (d) 使所述式 (VIIb) 化合物与过渡金属催化剂在仲胺的存在下进行反应,以形成所述式 (IX) 化合物。

[0190] 在一个方面中,本发明提供一种用于制造本文所述的式 (IX) 化合物或其盐的方法,该方法包括:

[0191] (a) 使用选自以下项的试剂使本文所述的式 (IIb) 的羧酸与本文所述的式 (IIIb) 胺进行反应:

[0192] (i) HOAt 和 DIC ;

[0193] (ii) HODhat 和 DIC ;

[0194] (iii) HOPO 和 DIC ;

[0195] (iv) HOPO 和 DCC ;以及

[0196] (v) HOPO 和 EDC ;

[0197] 以形成本文所述的式 (IVb) 化合物;

[0198] (b1) 使所述式 (IVb) 化合物与 N -乙酰半胱氨酸和 tAmNH_2 进行反应,以形成所述式 (Vb) 化合物;

[0199] (b2) 用碱性水溶液洗涤在 (b1) 中获得的反应混合物;

[0200] (c) 在 (i) 选自 NaBH_3CN 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 的还原剂;以及 (ii) 选自乙酸和丙酸的羧酸的存在下使所述式 (Vb) 化合物与式 (VIa) 化合物进行反应,以形成所述式 (VIIb) 化合物;以及

[0201] (d) 使所述式 (VIIb) 化合物与过渡金属催化剂在仲胺的存在下进行反应,以形成所述式 (IX) 化合物;然后通过以下步骤处理从步骤 (d) 获得的反应混合物:

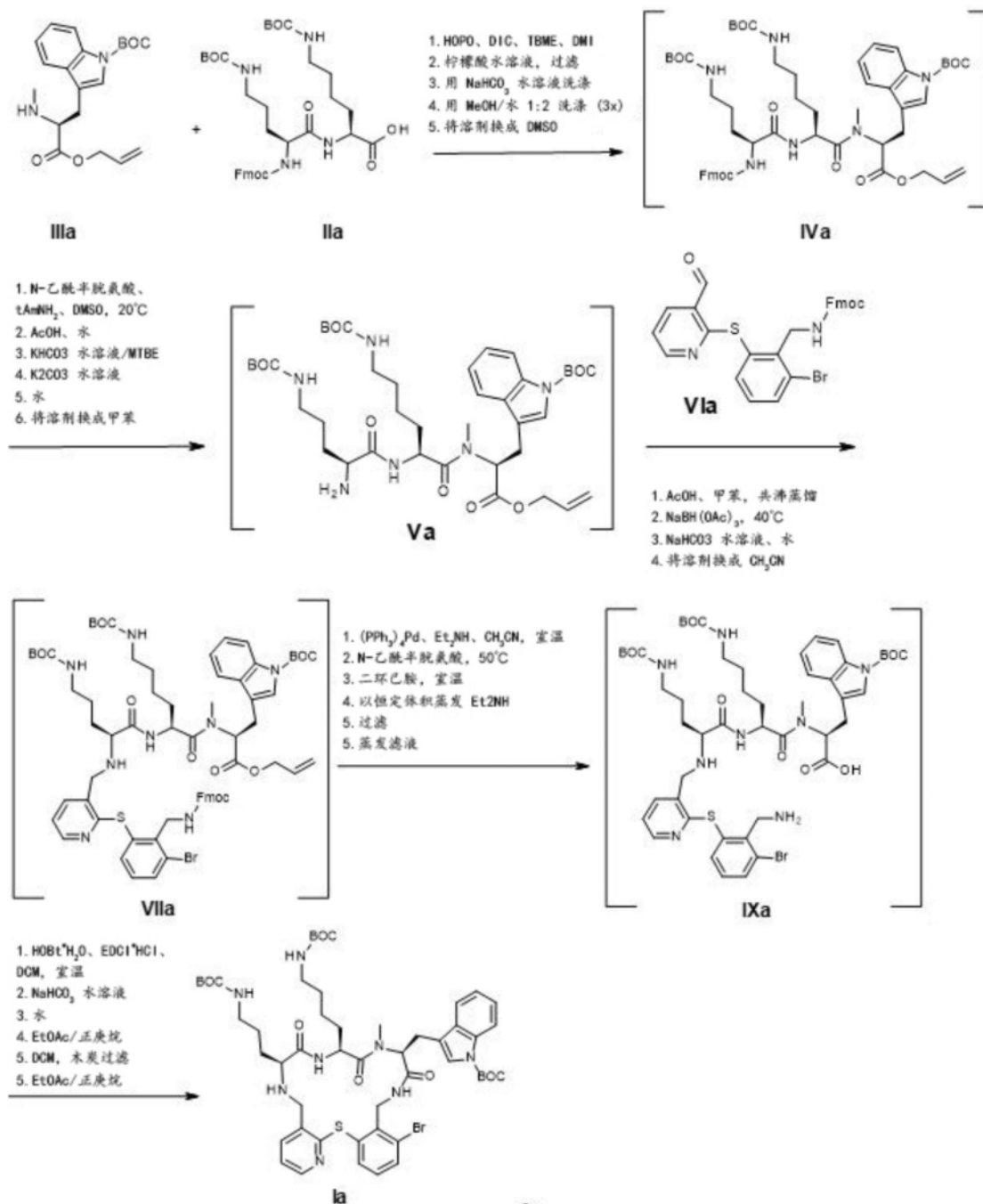
[0202] (d2) 将 N -乙酰半胱氨酸添加至从步骤 (d) 获得的所述反应混合物;

[0203] (d3) 将 Cy_2NH 添加至从步骤 (d2) 获得的反应混合物;

[0204] (d4) 蒸馏出从步骤 (d) 的仲胺;以及

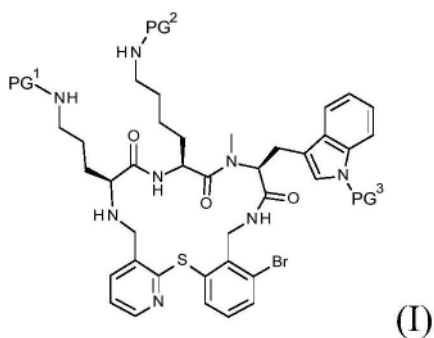
[0205] (d5) 过滤从步骤 (d4) 获得的反应混合物。

[0206] 在一个特别优选的实施例中,本发明提供一种用于制造式 (Ia) 化合物的方法,其为:



[0208] 在一个方面中,本发明提供一种如本文所述的式 (I) 化合物或其盐,

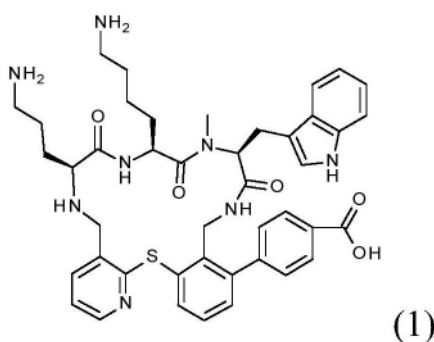
[0209]



[0210] 其根据本发明的方法所制造。

[0211] 在一个方面中,本发明提供一种用于制造式(1)化合物或其盐的方法,

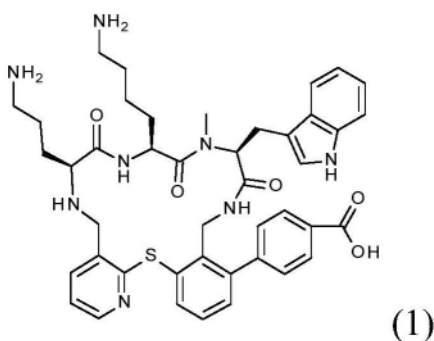
[0212]



[0213] 所述方法包括本文所述方法中的任一者。

[0214] 在一个方面中,本发明提供本文所述方法中的任一者在制造式(1)化合物

[0215]



[0216] 或其盐中的用途。

[0217] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中,PG¹为BOC。

[0218] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中,PG²为BOC。

[0219] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中,PG³为BOC。

[0220] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中,PG⁴为Fmoc。

[0221] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中,PG⁵为烯丙基。

[0222] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中,PG⁶为Fmoc。

[0223] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中:PG¹为BOC;

[0224] PG²为BOC;且

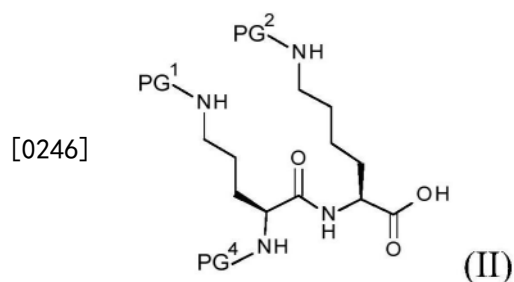
[0225] PG⁴为Fmoc。

[0226] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中:PG³为BOC;且

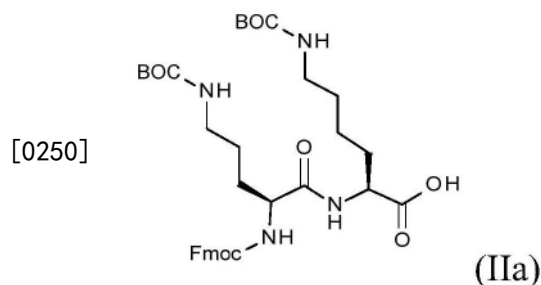
[0227] PG⁵为烯丙基。

[0228] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中:PG¹为BOC;

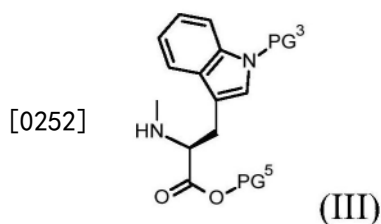
- [0229] PG²为BOC;
 [0230] PG³为BOC;
 [0231] PG⁴为Fmoc;且
 [0232] PG⁵为烯丙基。
 [0233] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中:PG¹为BOC;
 [0234] PG²为BOC;
 [0235] PG³为BOC;且
 [0236] PG⁵为烯丙基。
 [0237] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中:PG¹为BOC;
 [0238] PG²为BOC;
 [0239] PG³为BOC;
 [0240] PG⁵为烯丙基;且
 [0241] PG⁶为Fmoc。
 [0242] 在一个实施例中,在本文所公开的方法和化合物中:PG¹为BOC;
 [0243] PG²为BOC;且
 [0244] PG³为BOC。
 [0245] 在一个方面中,本发明提供一种式(II)化合物



- [0247] 或其盐,其中PG¹、PG²和PG⁴为氨基保护基团。
 [0248] 在一个实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(II)化合物或其盐,其中PG¹、PG²和PG⁴为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团。
 [0249] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(II)化合物或其盐,其中所述式(II)化合物为式(IIa)化合物



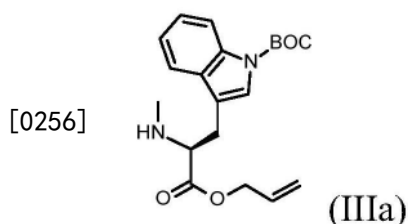
- [0251] 在一个方面中,本发明提供一种式(III)化合物



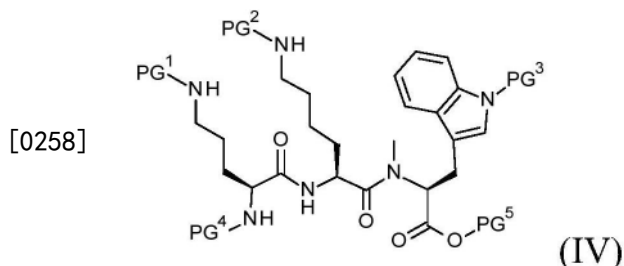
[0253] 或其盐,其中PG³为氨基保护基且PG⁵为羧酸保护基团。

[0254] 在一个实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(III)化合物或其盐,其中PG³为选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,并且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

[0255] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(III)化合物或其盐,其中所述式(III)化合物为式(IIIa)化合物



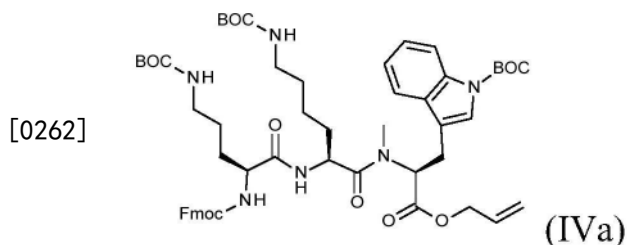
[0257] 在一个方面中,本发明提供一种式(IV)化合物



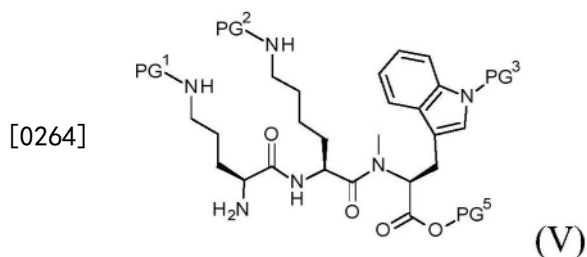
[0259] 或其盐,其中PG¹、PG²、PG³和PG⁴为氨基保护基团,且PG⁵为羧酸保护基团。

[0260] 在一个实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(IV)化合物或其盐,其中PG¹、PG²、PG³和PG⁴为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,并且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

[0261] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(IV)化合物或其盐,其中所述式(IV)化合物为式(IVa)化合物



[0263] 在一个方面中,本发明提供一种式(V)化合物

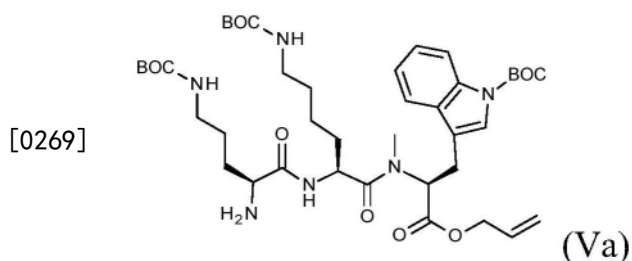


[0265] 或其盐,其中PG¹、PG²和PG³为氨基保护基团,且PG⁵为羧酸保护基团。

[0266] 在一个实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(V)化合物或其盐,其中PG¹、PG²和PG³为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,并且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

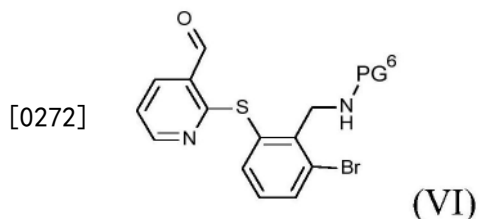
[0267] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(V)化合物的半磷酸盐(hemiphosphate salt)。

[0268] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(V)化合物或其盐,其中所述式(V)化合物为式(Va)化合物



[0270] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(Va)化合物的半磷酸盐。

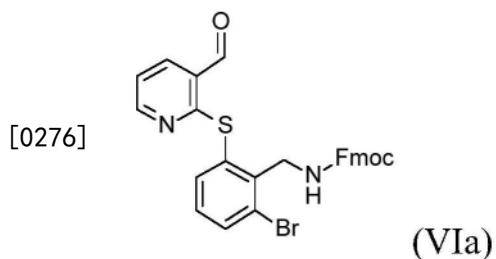
[0271] 在一个方面中,本发明提供一种如本文所述的式(VI)化合物



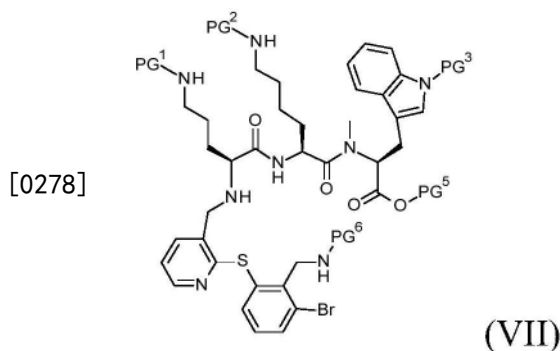
[0273] 或其盐。

[0274] 在一个实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(VI)化合物或其盐,其中PG⁶为选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团。

[0275] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式(VI)化合物或其盐,其中所述式(VI)化合物为式(VIa)化合物



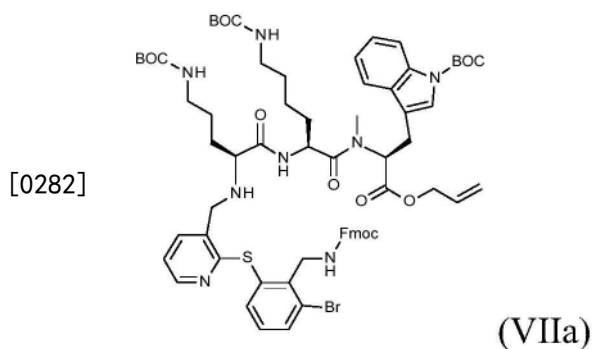
[0277] 在一个方面中,本发明提供一种式(VII)化合物



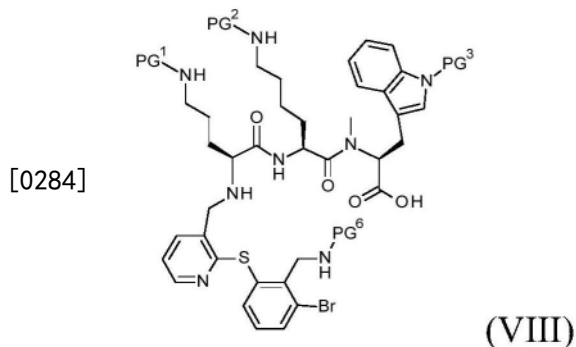
[0279] 或其盐,其中PG¹、PG²、PG³和PG⁶为氨基保护基团,且PG⁵为羧酸保护基团。

[0280] 在一个实施例中,本发明提供一种如本文所述的式 (VII) 化合物或其盐,其中PG¹、PG²、PG³和PG⁶为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团,并且PG⁵为选自烯丙基和9-苄基甲基的羧酸保护基团。

[0281] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式 (VII) 化合物或其盐,其中所述式 (VII) 化合物为式 (VIIa) 化合物



[0283] 在一个方面中,本发明提供一种式 (VIII) 化合物

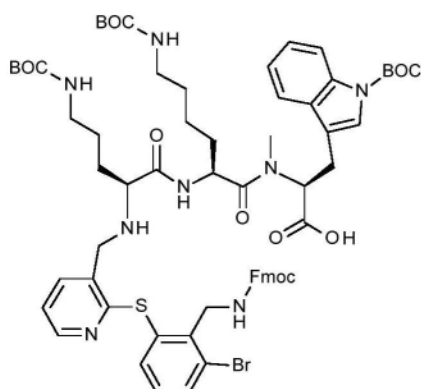


[0285] 或其盐,PG¹、PG²和PG³以及PG⁶为氨基保护基团。

[0286] 在一个实施例中,本发明提供一种如本文所述的式 (VIII) 化合物或其盐,其中PG¹、PG²和PG³和PG⁶为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团。

[0287] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式 (VIII) 化合物或其盐,其中所述式 (VIII) 化合物为式 (VIIIa) 化合物

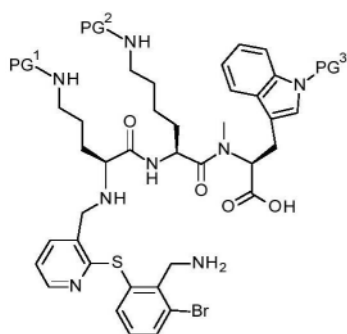
[0288]



(VIIIa)

[0289] 在一个方面中,本发明提供一种式 (IX) 化合物

[0290]

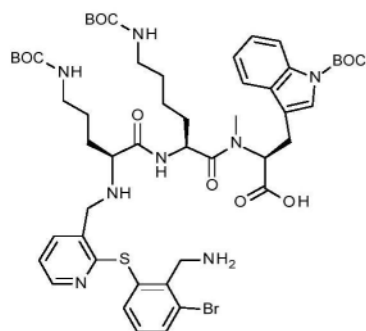


(IX)

[0291] 或其盐,其中PG¹、PG²和PG³为氨基保护基团。[0292] 在一个实施例中,本发明提供一种如本文所述的式 (IX) 化合物或其盐,其中PG¹、PG²和PG³为独立地选自BOC、Adoc、Moz和Fmoc的氨基保护基团。

[0293] 在一个优选的实施例中,本发明提供一种如本文所述的式 (IX) 化合物或其盐,其中所述式 (IX) 化合物为式 (IXa) 化合物

[0294]

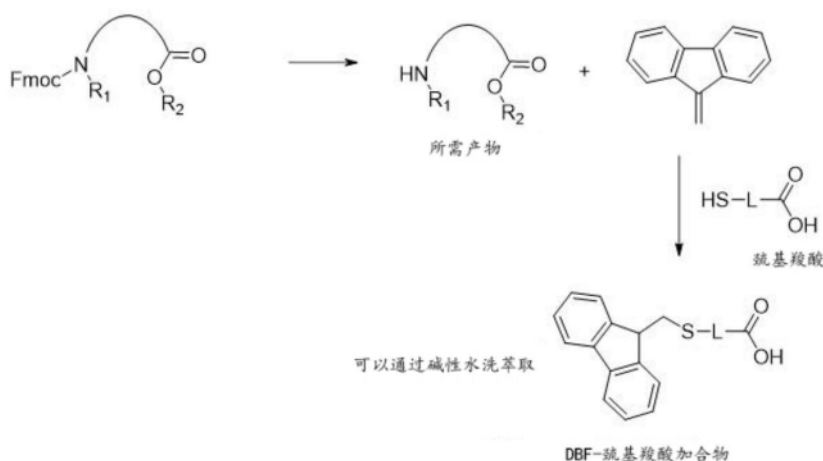


(IXa)

[0295] 用于Fmoc脱保护的新颖方法

[0296] US9334302公开了一种从胺中去除Fmoc保护基团的方法,该方法包括将巯基羧酸添加到二苯并富烯 (DBF) Fmoc脱保护副产物中,随后通过碱性水洗去除加合物:

[0297]

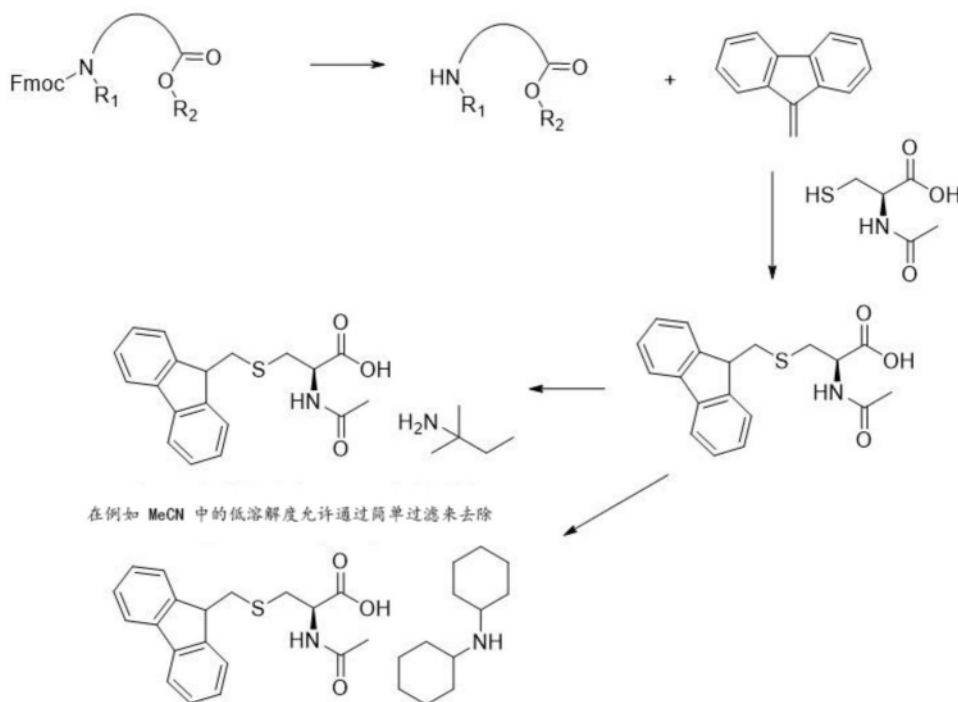


[0298] 例如,如果所需产物含有酸性官能团($R_2=H$),则该方法可能不适用,因为该产物会与DBF-巯基羧酸加合物一起被带入水相。此外,进行碱性水溶液萃取当以工业规模进行时可能不方便。

[0299] 因此,本发明提供了一种用于Fmoc脱保护的新方法,其中通过简单过滤而非用碱性水溶液洗涤来去除该副产物。

[0300] 令人惊讶地发现,叔戊胺和二环己胺可以与DBF-N-乙酰半胱氨酸加合物形成盐,并且那些盐在所选有机溶剂如MeCN中表现出的溶解度差:

[0301]

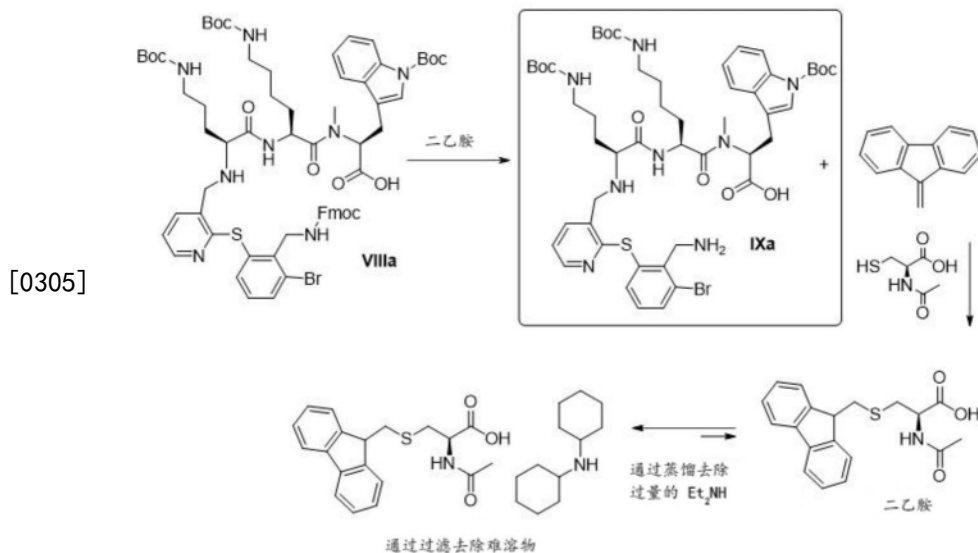


[0302] 更详细地,Fmoc保护基团通过使Fmoc保护的胺与诸如二乙胺、二环己胺或叔戊胺的碱进行反应而去除。接着通过与N-乙酰半胱氨酸形成加合物来捕获在该反应中形成的二苯并富烯副产物。如果用于去除Fmoc保护基团的碱为除二环己胺或叔戊胺以外的碱,则加合物随后与二环己胺或叔戊胺反应。这导致形成不溶性盐,其会从反应混合物中沉淀出来并可以方便地滤出。

[0303] 如果用于实现Fmoc脱保护的碱为除二环己胺或叔戊胺以外的胺,例如二乙胺,其也可以与N-乙酰半胱氨酸DBF加合物形成盐,该盐不会从反应混合物中沉淀出来。因此,此

类碱的存在可能会妨碍通过过滤对加合物盐进行所需去除。因此可能需要通过蒸馏出过量的该胺试剂,推动平衡朝向加合物二环己胺或叔戊胺盐,从而使相应的二环己胺或叔戊胺盐的沉淀最大化。

[0304] 实例10、11和13证明了根据本发明的用于Fmoc脱保护的新方法的适用性和效率。该方法通过以下反应方案进一步说明:



[0306] 事实上,在这种特定情况下,产物IXa包含羧酸官能团,其会阻碍简单的碱性水洗来去除任何DBF-巯基羧酸加合物副产物。

[0307] 在一个方面中,本发明提供了一种用于从包含Fmoc保护的胺的化合物中去除Fmoc保护基团的方法,该方法包括:

[0308] (a) 使所述包含Fmoc保护的胺的化合物与碱进行反应;

[0309] (b) 将N-乙酰半胱氨酸添加至从步骤(a)获得的反应混合物;

[0310] (c) 条件是步骤(a)中的碱不为Cy₂NH或叔戊胺,则将选自Cy₂NH和叔戊胺的碱添加至从步骤(b)获得的反应混合物;

[0311] (d) 任选地蒸馏来自步骤(a)的碱;以及

[0312] (e) 过滤从步骤(b)、(c)或(d)获得的反应混合物。

[0313] 应当理解,步骤(a)和步骤(b)不需要顺序进行,而是可以同时进行,即以“一锅”方式进行。因此,在一个实施例中,本发明提供了一种用于去除Fmoc保护基团的方法,该方法包括:

[0314] (a) 使包含Fmoc保护的胺的化合物与包含碱和N-乙酰半胱氨酸的试剂混合物进行反应;

[0315] (b) 条件是步骤(a)中的碱不为Cy₂NH或叔戊胺,则将选自Cy₂NH和叔戊胺的碱添加至从步骤(a)获得的反应混合物;

[0316] (c) 任选地蒸馏来自步骤(a)的碱;以及

[0317] (d) 过滤从步骤(a)、(b)或(c)获得的反应混合物。

[0318] 在一个优选的实施例中,该方法在作为溶剂的乙腈中进行。

[0319] 在一个优选的实施例中,用于步骤(a)中的碱为二乙胺。

[0320] 在一个优选的实施例中,用于步骤(c)中的碱为Cy₂NH。

[0321] 在一个优选的实施例中,根据本发明的用于去除Fmoc保护基团的方法包括步骤(d),即蒸馏来自步骤(a)的碱。

[0322] 在一个实施例中,将在步骤(b)中获得的反应混合物加热至30°C至回流。

[0323] 在一个实施例中,将在步骤(b)中获得的反应混合物加热至30°C至70°C。

[0324] 在一个优选的实施例中,将在步骤(b)中获得的反应混合物加热至40°C至60°C。

[0325] 在一个特别优选的实施例中,将在步骤(b)中获得的反应混合物加热至50°C。

[0326] 令人惊讶地发现,如果在根据本发明的方法的步骤(a)中使用 ≥ 10 当量的碱,则Fmoc脱保护在室温下顺利进行。因此,在一个优选的实施例中,在根据本发明的方法的步骤(a)中,相对于包含Fmoc保护的胺的化合物,使用 ≥ 10 当量的碱。在进一步优选的实施例中,根据本发明的方法的步骤(a)至(c)在室温下进行。在进一步优选的实施例中,在根据本发明的方法的步骤(a)中,相对于包含Fmoc保护的胺的化合物,使用 ≥ 10 当量的碱,并且根据本发明的方法的步骤(a)至(c)在室温下进行。

[0327] 在一个优选的实施例中,根据本发明的用于去除Fmoc保护基团的方法包括:

[0328] (a) 使包含Fmoc保护的胺的化合物与 Et_2NH 在乙腈中进行反应;

[0329] (b) 将N-乙酰半胱氨酸添加至从(a)获得的反应混合物;

[0330] (c) 将 Cy_2NH 添加至从(b)获得的反应混合物;

[0331] (d) 蒸馏出 Et_2NH ;以及

[0332] (e) 过滤从(d)获得的反应混合物。

[0333] 在一个优选的实施例中,根据本发明的用于去除Fmoc保护基团的方法包括:

[0334] (a) 使包含Fmoc保护的胺的化合物与选自 Cy_2NH 和叔戊胺的碱在乙腈中进行反应;

[0335] (b) 将N-乙酰半胱氨酸添加至从(a)获得的反应混合物;以及

[0336] (c) 过滤从(b)获得的反应混合物。

[0337] 在一个优选的实施例中,根据本发明的用于去除Fmoc保护基团的方法包括:

[0338] (a) 使包含Fmoc保护的胺的化合物与包含N-乙酰半胱氨酸和选自 Cy_2NH 和叔戊胺的碱的试剂混合物在乙腈中进行反应;以及

[0339] (b) 过滤从(a)获得的反应混合物。

[0340] 在一个实施例中,用于步骤(a)中的试剂混合物进一步包含DBF-N-乙酰半胱氨酸加合物 Cy_2NH 或叔戊胺盐的晶种。

[0341] 如上文所提及,例如,如果所需产物含有酸性官能团,则US9334302中描述的碱性水洗可能不适用,因为该产物会与DBF-巯基羧酸加合物副产物一起被洗入水相中。因此,在一个优选的实施例中,用于根据本发明的方法中的包含Fmoc保护的胺的化合物进一步包含至少一个羧酸部分,优选一至三个羧酸部分,最优选一个羧酸部分。

[0342] 实例

[0343] 通过参考以下实例将更全面地理解本发明。然而,权利要求不应被解释为限于实例的范围。

[0344] 以下缩写用于本文本:

[0345] All = 烯丙基; Boc = 叔丁氧基羰基; BOP-Cl = 双(2-氧代-3-噁唑烷基)次磷酰氯; 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-碳鎓六氟磷酸盐; Cy_2NH : 二环己胺; DBF = 二苯并富烯; DCM = 二氯甲烷; DIPEA = 二异丙基乙胺; DIC = N,N'-二

异丙基碳二亚胺; DMAP=4-二甲基氨基吡啶; DMF=N,N-二甲基甲酰胺; DMSO=二甲基亚砜; DMTMM=4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三嗪-2-基)-4-甲基吗啉鎓氯化物; EDCI=1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐; Fmoc=苄基甲氧基羰基; HATU=2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐; HOAt=1-羟基-7-氮杂苯并三唑; HOBt=1-羟基苯并三唑; HODhat=3-羟基吡啶并[3,2-d][1,2,3]三嗪-4(3H)-酮; HOP0=2-羟基吡啶-N-氧化物; IPC=过程中对照; KFT=卡尔·费歇尔滴定; NMM=N-甲基吗啉; Oxyma=氰基羧基亚氨基乙酸乙酯; PyBrop=溴-三-吡咯烷子基-磷六氟磷酸盐; Su=琥珀酰亚胺; T=温度; T3P=丙基膦酸酐; TBTU=N,N,N',N'-四甲基-0-(苯并三唑-1-基)铷四氟硼酸盐; THF=四氢呋喃; TOTt=S-(1-氧负离子基-2-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基硫脲鎓四氟硼酸盐。

[0346] 分析方法

[0347] 用于分离 (IVa) 及其差向异构体的HPLC方法A

[0348]	固定相	具有手性选择剂的二氧化硅, 3 μm (例如 Chiral Technologies CHIRALPAK® IE-3)
	流动相	5.0% v/v 水, 于 MeOH 中
	梯度	等度
	检测	UV, 205 nm

[0349] 用于分离 (Va) 及其差向异构体的HPLC方法B

[0350]	固定相	具有手性选择剂的二氧化硅, 3 μm (例如 Chiral Technologies CHIRALPAK® IE-3)
	流动相 A	庚烷
	流动相 B	乙醇 + 0.2% v/v 二乙胺
[0351]	梯度	80% 流动相 A, 20% 流动相 B, 等度
	检测	UV, 230 nm

[0352] 用于分离 (Ia) 及其差向异构体的HPLC方法C

[0353]	固定相	具有手性选择剂的二氧化硅, 3 μm (例如 Chiral Technologies CHIRALPAK® IC-3)
	流动相 A	庚烷
	流动相 B	乙醇
	梯度	85% 流动相 A, 15% 流动相 B, 等度
	检测	UV, 230 nm

[0354] 比较实例6的IPC方法

[0355]	固定相	Symmetry Shield RP8 4.6x50mm
	流动相 A	水/MeCN 95:5, 0.1% vol/vol 甲酸
	流动相 B	MeCN/水 95:5
	梯度	0-100% B, 在 8.6 min 内
	检测	UV, 265 nm

[0356] 比较实例6的差向异构体检测方法

[0357]	固定相	Zorbax RX-Sil, 250 x 4.6mm
	流动相 A	正庚烷
	流动相 B	2-丙醇
	梯度	95-93% A, 在 3min 内, 保持 7min, 93-40% A, 在 0.5min 内, 保持 4.5min
	检测	UV, 264 nm

[0358] 实例1

[0359] Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH(IIa)的制备

[0360] 步骤1:Fmoc-Orn(Boc)-OSu

[0361] 将Fmoc-Orn(Boc)-OH(50.0g, 0.11mol)、N-羟基琥珀酰亚胺(13.9g, 0.12mol)和THF(200mL)装入至反应容器中。在20℃在2小时内添加二环己基碳二亚胺(26.1g, 0.13mol)于THF(50mL)中的溶液。将反应混合物再搅拌21小时。滤出沉淀物并用THF(30mL)洗涤两次。将滤液在40℃至45℃浓缩至125mL。添加EtOAc(150mL)并将混合物在40℃至45℃浓缩至165mL。在室温在1小时内添加异丙醇(500mL)。将悬浮液在室温搅拌10小时。滤出固体,用异丙醇(50mL)洗涤两次并在40℃干燥8小时,以得到呈白色固体的Fmoc-Orn(Boc)-OSu。通常,获得85%的产率。

[0362] 步骤2:Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH(IIa)

[0363] 将H-Lys(Boc)-OH(66.0g, 0.27mol)和THF(960mL)装入至反应容器中。在20℃经1小时添加双(三甲基甲硅烷基)乙酰胺(79.3g, 0.39mol)。将混合物在40℃至45℃搅拌2小时(固体应完全溶解)并冷却至20℃至25℃(=溶液A)。在另一反应容器中,将Fmoc-Orn(Boc)-OSu(120g, 0.22mol)溶解于THF(480mL)中(约30分钟)并将溶液冷却至14℃至16℃。在1至2小时内添加溶液A,保持内部温度处于最高15℃。将反应混合物进一步搅拌5小时。经2小时将反应混合物添加到冷却至5℃至10℃的水(1200mL)中,并将混合物在5℃至10℃进一步搅拌30分钟。添加乙酸乙酯(600mL)。通过添加15% HCl水溶液(10-11g)将pH调节至2至3,保持温度处于5℃至10℃。分离各相。将有机层用1.6% NaCl水溶液(600g)洗涤五次。添加乙酸乙酯(600mL)并将混合物浓缩至780至820g。在添加乙酸乙酯(480mL)的情况下重复该操作四次。在最后一次添加后,将混合物浓缩至960至1000g。将悬浮液加热至40℃。经1小时添

加正庚烷(1500mL)。将悬浮液进一步搅拌1小时,冷却至25℃并在该温度搅拌3小时。滤出沉淀物,用正庚烷(300mL)洗涤三次并在45℃干燥,以得到呈白色固体的IIa。通常,产率约为90%。

[0364] LCMS:705.35 (M+Na⁺) 实例2N-Me-Trp(Boc)-OAl1草酸盐(IIIa)的制备

[0365] 步骤1:N-NBS-Trp-OAl1

[0366] 将H-N-Trp-OAl1盐酸盐(105.0g, 374.0mmol)、2-硝基苯磺酰氯(83.7g, 377.8mmol)和乙酸乙酯(1050mL)装入至反应容器中,并将混合物冷却至0℃至5℃。经30分钟装入水(315mL)。接着经4小时装入KOH 15%水溶液(338.0g),保持温度低于5℃且pH=8-9。将反应混合物在0℃至5℃再搅拌5小时,并用15% HCl水溶液将pH调节至5至6。使混合物达到室温并分离各相。将有机层用水(260mL)洗涤。将双相混合物经硅藻土抛光过滤。分离各相并将有机相在减压下浓缩至约300g。添加乙酸乙酯(540mL)并将溶液在减压下浓缩至约300g。进行卡尔·费歇尔滴定且水含量应0.05%w/w。通常产率为约98%。

[0367] 步骤2:N-NBS-N-Me-Trp-OAl1

[0368] 将N-NBS-Trp-OAl1(600g, 279.4mmol)、碳酸钾(57.9g, 418.9mmol)和四丁基溴化铵(9.01g, 27.1mmol)的20%溶液装入至反应容器中。在室温在30分钟内添加碘甲烷(47.6g, 335.4mmol)。将反应混合物在30℃至35℃搅拌15小时,接着冷却至0℃至5℃。经1小时添加水(480mL),并将双相混合物搅拌30分钟。分离各相并将有机层用5% NaCl水溶液(240mL)洗涤两次。将有机层在减压下浓缩至200至230g。添加乙酸乙酯(300mL)并将溶液浓缩至200至230g。再次重复该操作。进行卡尔·费歇尔滴定且水含量应0.05%w/w。进行微滤以去除盐。通常产率为约97-98%,并且测定为22.5至23.0%w/w。

[0369] 步骤3:N-NBS-N-Me-Trp(Boc)-OAl1

[0370] 将22.8%w/w于乙酸乙酯中的N-NBS-N-Me-Trp-OAl1(529g, 272.0mmol)、乙酸乙酯(200mL)和DMAP(6.65g, 54.4mmol)装入至反应容器中。将反应混合物加热至27℃并经1.5小时添加溶解于乙酸乙酯(64.5mL)中的二碳酸二叔丁酯(71.2g, 326.2mmol)。将反应混合物在27℃再搅拌2小时,接着加热至70℃并经2小时冷却至30℃。将反应混合物在40℃至45℃在减压下浓缩至约305g并冷却至室温。在1小时内装入甲醇(845mL)并将混合物搅拌3小时。滤出沉淀物,用甲醇(100mL)洗涤三次,并在45℃在减压下干燥6小时,以得到133g(90%)的呈淡黄色油状物的N-NBS-N-Me-Trp(Boc)-OAl1。纯化:将所获得的黄色油状物在70℃溶解于乙酸乙酯(789mL)中并在2小时内冷却至30℃。将混合物在减压下在40℃浓缩至约277g并将所获得的悬浮液冷却至20℃至25℃。在1小时内添加甲醇(931mL)并将悬浮液再搅拌3小时。滤出沉淀物,用甲醇(67mL)洗涤三次并在45℃在减压下干燥6小时,以得到127.7g(96%)的呈淡黄色固体的N-NBS-N-Me-Trp(Boc)-OAl1。

[0371] 步骤4:N-Me-Trp(Boc)-OAl1草酸盐(IIIa)

[0372] 将N-NBS-N-Me-Trp(Boc)-OAl1(171g, 314.6mmol)和DMF(684mL)装入至反应容器中且将系统惰性化并冷却至-5℃。经30分钟在-5℃至0℃添加苯磺酸盐(65.0g, 491.8mmol)。将反应混合物于-5℃搅拌4小时。添加叔丁基甲基醚(1.03L),随后在-5℃至0℃添加水(1.28L)(通常30至60分钟)。接着使反应混合物达到20℃并搅拌2小时。分离各层。将有机层用水(513mL)洗涤三次,并在<35℃在减压下浓缩至264g。添加丙酮(850mL)。将溶液抛光过滤。将溶液冷却至7℃并添加草酸二水合物(39.2g, 310.9mmol)于丙酮(342mL)中

的溶液。将混合物在7°C搅拌2小时。滤出沉淀物,用丙酮(375mL)洗涤三次并在35°C在减压下干燥3小时,以得到130g(92%)的呈淡黄色固体的N-Me-Trp(Boc)-0A11。

[0373] LCMS: 359.19 (M+H⁺)

[0374] 实例3

[0375] 3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-6-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[[[(2S)-5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(IVa)的制备

[0376] 将H-N-Me-Trp(Boc)-0A11草酸盐(IIIa草酸盐,150g,334.5mmol)和叔丁基甲基醚(1.1kg)装入至反应器中并在5分钟内添加水(1.95kg)随后添加28% NaOH水溶液(119.5kg)(轻微的气体逸出)。将双相系统在室温搅拌60分钟并分离各相。将有机相用水(750g)洗涤,在减压下蒸发并在高真空下干燥。将残余物溶解于正庚烷(513g)中并将溶液完全蒸发。将残余物溶解于正庚烷(257g)中并将所获得的溶液放在一边(溶液A)。将Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH(IIa,228.5g,334.6mmol)和叔丁基甲基醚(1.1kg)装入至反应器中。添加H0At(22.75g,167.2mmol)并用叔丁基甲基醚(50g)冲洗漏斗。添加二甲基乙酰胺(155g)并用叔丁基甲基醚(100g)冲洗加料漏斗。将混合物冷却至0°C至5°C,并在10分钟内添加二异丙基碳二亚胺(44.5g,352.6mmol)。用叔丁基甲基醚(200g)冲洗加料漏斗。在-2°C至2°C搅拌反应混合物120分钟。经30分钟添加溶液A,并用正庚烷(68g)冲洗加料管线。继续进行搅拌40分钟。将反应混合物在180至240分钟内升温至室温,并再搅拌15小时。在T=<25°C时,在30分钟内添加柠檬酸(103g)和水(1.95kg)的溶液。用水(200g)冲洗滴液漏斗。将萃取混合物搅拌90分钟,经由玻璃过滤器过滤,并将反应器用正庚烷(298g)冲洗,并且将滤饼用叔丁基甲基醚(340g)和正庚烷(157g)的混合物洗涤。将双相滤液再搅拌10分钟,并且接着分离各相。将有机层用NaHCO₃(56.5g)和水(1.25kg)的溶液洗涤,并用甲醇(871g)和水(1.1kg)的混合物洗涤三次。将有机层在减压下浓缩至约900mL的体积(溶液变得更粘稠)。添加DMSO(2.43kg)并将溶液在<40°C在高真空下干燥60至120分钟。产率被认为100%,并且溶液按原样用于下一步骤(约12.3%w/w溶液)。手性纯度(方法A;a/a%):LLL:97.2%;LLD:n.d.;LDL:2.80%;DLL:n.d.

[0377] 实例4

[0378] 3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-6-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[[[(2S)-5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(IVa)的制备

[0379] 将H-N-Me-Trp(Boc)-0A11草酸盐(IIIa草酸盐,80g,178.4mmol)和叔丁基甲基醚(587g)装入至反应器中并在5分钟内添加水(1.04kg)随后添加30% NaOH水溶液(59.5g)(轻微的气体逸出)。将双相系统在室温搅拌60分钟并分离各相。将有机相用水(400g)洗涤,在减压下蒸发并在高真空下干燥。将残余物溶解于庚烷(275g)中并在减压下完全蒸发,以得到呈黄色油状物的H-N-MeTrp(Boc)0A11(IIIa,64.6g,100%)。

[0380] 向反应容器中装入Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH(IIa,20.5g,30.0mmol)、2-羟基吡啶-N-氧化物("HOP0",1.67g,15mmol)和1,3-二甲基-2-咪唑啉酮("DMI",64.9g)。在溶解完成后,添加H-N-Me-Trp(Boc)-0A11(IIIa,11.1g,30.9mmol)于叔丁基甲基醚(40g)中的溶液。将反应混合物用叔丁基甲基醚(91g)稀释。经20分钟添加二异丙基碳二亚胺("DIC",

4.17g, 33mmol) 于叔丁基甲基醚 (11.0g) 中的溶液。用叔丁基甲基醚 (10.0g) 冲洗滴液漏斗并在室温继续进行搅拌22小时。向反应混合物中添加正庚烷 (47.0g), 随后在10分钟内添加柠檬酸 (11.53g, 60mmol) 于水 (220g) 中的溶液。将混合物搅拌1小时。滤出沉淀物。将滤饼用叔丁基甲基醚 (57g) 和正庚烷 (18g) 的混合物洗涤。分离滤液的各相。将有机层用柠檬酸 (11.5g, 60mmol) 于水 (220g) 中的溶液、碳酸氢钠 (2.5g) 于水 (47.5g) 中的溶液洗涤, 并用甲醇 (79g) 与水 (100g) 的混合物洗涤三次。将有机相在减压下浓缩并在高真空下干燥, 以得到呈油状物的IVa (29.3g, 95.6%)。手性纯度 (方法A; a/a%) : LLL: 98.8%; LLD: n.d.; LDL: 1.2%; DLL: n.d.

[0381] 实例5

[0382] 3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[(2S)-6-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[[(2S)-5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基) 戊酰基] 氨基] 己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基] 吡啶-1-甲酸叔丁酯 (IVa) 的可替代制备

[0383] 将H-N-Me-Trp(Boc)-OAl1草酸盐 (IIIa草酸盐, 150g, 334.5mmol) 和叔丁基甲基醚 (1.1kg) 装入至反应器中并在5分钟内添加水 (1.95kg) 随后添加28% NaOH水溶液 (119.5g) (轻微的气体逸出)。将双相系统在室温搅拌60分钟并分离各相。将有机相用水 (750g) 洗涤, 在减压下蒸发并在高真空下干燥。将残余物溶解于庚烷 (513g) 中并在减压下完全蒸发。将残余物溶解于庚烷 (356g) 中 (=溶液A)。

[0384] 向反应容器中装入Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-OH (IIa, 228.0g, 334.5mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (22.8g, 167.1mmol)、二甲基乙酰胺 (155g) 和叔丁基甲基醚 (1.25kg)。向冷却至0°C的所获得悬浮液中添加二异丙基碳二亚胺 (44.5g, 352.6mmol) 和叔丁基甲基醚 (200g)。将反应混合物于0°C搅拌2小时。在30分钟内添加溶液A。将加料漏斗用正庚烷 (68g) 冲洗。将反应混合物搅拌40分钟, 接着在3.5小时内升温至22°C, 并在该温度搅拌16小时。在30分钟内添加柠檬酸 (103g, 536mmol) 于水 (2.15kg) 中的溶液。将反应混合物搅拌90分钟, 用庚烷 (297g) 稀释并过滤。用叔丁基甲基醚 (340g) 和庚烷 (157g) 的混合物洗涤沉淀物。分离滤液的各相。将有机层用碳酸氢钠 (56.5g) 于水 (1.25kg) 中的溶液洗涤, 接着用甲醇 (871g) 与水 (1.1kg) 的混合物洗涤3次。将有机相在减压下浓缩至约900mL的体积, 用DMSO (2.43kg) 稀释并在高真空下干燥, 以得到呈12.3%wt的于DMSO中的溶液形式的IVa。手性纯度 (方法A; a/a%) : LLL: 97.2%; LLD: n.d.; LDL: 2.8%; DLL: n.d.

[0385] 比较实例6

[0386] 表1显示了用于胺IIIa与羧酸IIa的偶联的反应条件的筛选 (也参见上述实例4和实例5)。

[0387] 表1

[0388]

实例 编号	试 剂 (1.5 eq)	碱 (3 eq)	溶剂 (20 相对体 积)	反应条件	最终 IPC, 产物面积%	差向异构体的 LLL/LDL 比 率
1	HATU	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0°C, 20 相 对体积	65.2	56.9/43.1
2	TBTU	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0°C, 20 相 对体积	45.3	52.7/47.3
3	T3P	NMM	EtOAc/DCM	室 温, 10 相对体积	93.0	56.3/43.7
4	T3P	NMM	EtOAc/DCM	0°C, 20 相 对体积	75.9	59.5/40.5
5	T3P	吡啶	EtOAc/DCM	0°C, 20 相 对体积	69.9	61.0/39.0
6	HATU	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	64.8	57.1/42.9
7	TBTU	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	41.8	52.3/43.7
8	EDCI/HOBt	-	DCM	0°C 1 小时 至室温, 20	59.2	57.1/42.9

[0389]

				相对体积		
9	EDCI/HOAt	-	DCM	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	90.3	87.0/13.0
10	DIC/HOBt	-	DCM	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	72.5	83.6/16.4
11	DIC/HOAt	-	DCM	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	88.2	97.7/2.3
12	EDCI/Oxyma		DCM	0°C 10 分 钟至室温, 20 相对体 积	40.4	71.3/28.7
13	PyBroP	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	形成的产物 极少	
14	TOTT	DIPEA	DCM/DMF 3/1	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	76.9	69.9/30.1
15	DMTMM	NMM	DCM/DMF 3/1	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	54.9	63.4/36.6
16	BOP-Cl	NMM	DCM/DMF 3/1	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	29.5	54.3/45.7
17	DIC/HODhat		DCM	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	77.7	98.9/1.1
18	DIC/HOSu	-	DCM	0°C 1 小时	形成的产物	

[0390]

				至室温, 20 相对体积	极少	
19	DIC/Oxyma	-	DCM	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	77.1	78.2/21.8
20	DIC/2- 羟基 吡啶	-	DCM/DMF	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	51.9	57/43
21	DIC/HOBt	吡啶	DCM	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	65.6	87.3/16.6
22	DIC/HOBt	吡啶	DMF	0°C 10 分 钟至室温, 20 相对体 积	29.7	48.5/51.5 (千 涉峰)
23	COMU	DIPEA	DMF	0°C 10 分 钟至室温, 20 相对体 积	80.0	58.3/41.7
24	DIC/6-Cl-HO Bt	-	DCM	0°C 1 小时 至室温, 20 相对体积	72.9	91.2/8.8

[0391] 实例7

[0392] 3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(Va)

[0393] 将来自实例5的3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-6-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[[[(2S)-5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(9H-苕-9-基甲氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯于DMSO中的溶液(IVa, 2.43kg, 334.2mmol)装入至反应器中。添加N-乙酰基-半胱氨酸(71.0g, 435.1mmol, 1.3eq.)并用DMSO(100g)冲洗加料漏斗。添加叔戊胺(75.8g, 869.0mmol, 2.6eq.) (轻微放热)并用DMSO(85g)冲洗加料漏斗。将反应混合物在19°C至21°C搅拌90分钟并逐滴添加乙酸(52.18g, 869.0mmol, 2.6eq.)于水(680g)中的溶液, 保持T=<22°C(放热)。将淬灭的反应混合物添加到KHCO₃(87.0g, 869.0mmol, 2.6eq.)于水(2.91kg)和叔丁基甲基醚(2.0kg)中的溶液中, 保持温度=<25°C。在搅拌30分钟后, 分离各相。将有机层用K₂CO₃(92.4g, 668.5mmol, 2.0eq.)于水

(2.84kg) 中的溶液洗涤并用水 (1.7kg) 洗涤。将有机相在减压下浓缩至 870mL 的体积。添加甲苯 (865g) 并将溶液浓缩至 870mL 并用甲苯 (216.2g) 稀释。基于测定溶液 (31.86% w/w) 的产率为 93.6%。手性纯度 (方法 B; a/a%) : LLL: 97.42%; LLD: n.d.; LDL: 2.58%; DLL: n.d.

[0394] 实例 8

[0395] 3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (Va) 的可替代制备

[0396] 在室温向反应容器中装入 Fmoc-Orn(Boc)-Lys(Boc)-N(Me)-Trp(Boc)-OA11 (IVa, 177.2g, 173.2mmol) 和 1093mL DMSO 的溶液。添加 N-乙酰基-半胱氨酸 (36.7g, 1.3eq.) 并用 DMSO (100mL) 冲洗漏斗。搅拌反应混合物直至固体完全溶解。经 30 至 60 分钟添加叔丁胺 (32.9g, 2.6eq.) 于 DMSO (47mL) 中的溶液, 保持温度在 18°C 至 22°C。将反应混合物在 18°C 至 22°C 搅拌 90 分钟。添加叔丁基甲基醚 (1400mL)。将混合物冷却至 10°C 至 15°C。逐滴添加乙酸 (27.1g, 2.6eq.) 于水 (354mL) 中的溶液, 保持温度低于 20°C。将淬灭的反应混合物搅拌 30 分钟并添加碳酸氢钾 (38.0g, 2.2eq.) 于水 (1220mL) 中的溶液, 保持温度低于 20°C。在搅拌 30 分钟后, 分离各相。将有机层用碳酸钾 (47.6g, 2.0eq.) 于水 (1452mL) 中的溶液洗涤, 接着用水 (708mL) 洗涤。将有机层经 MgSO₄ (104g) 干燥。滤出固体并用叔丁基甲基醚 (138mL) 洗涤。将滤液浓缩至约 2.0 体积。将残余物用叔丁基甲基醚 (416mL) 稀释并添加正庚烷 (416mL) (= 溶液 A)。将溶液冷却至 0°C 至 5°C。在 5°C 至 10°C 制备磷酸 (85%, 8.45g, 0.43eq.) 于叔丁基甲基醚 (138.5mL) 中的溶液并冷却至 0°C 至 5°C。将磷酸溶液添加到溶液 A 中, 保持温度在 0°C 至 5°C (约 1 至 1.5 小时)。将悬浮液在 0°C 至 5°C 再搅拌两小时。缓慢添加冷的正庚烷 (3050mL) 并在 0°C 至 5°C 继续进行搅拌 1 小时。滤出沉淀物, 用冷的正庚烷 (277mL) 洗涤并在 25°C 在减压下干燥, 以得到呈淡黄色固体的 Orn(Boc)-Lys(Boc)-N(Me)-Trp(Boc)-OA11 半磷酸盐 (Va) (112.0g, 76.2%, 经两步)。

[0397] 实例 9

[0398] 3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[3-溴-2-[(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)甲基]苯基]硫基-3-吡啶基]甲基氨基]-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (VIIa)

[0399] 将溶解于甲苯 (447.3g, 656.3g 溶液) 中的 3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-酮基-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯 (Va, 209g, 260.9mmol, 1.0eq.) 装入至反应容器中并将溶液用甲苯 (1.11kg, 1.28L) 稀释, 以得到黄色澄清溶液。在室温添加 N-[2-溴-6-[(3-甲酰基-2-吡啶基)硫基]苄基]氨基甲酸 9H-芴-9-基甲酯 (142.32g, 260.9mmol, 1eq.) 并用甲苯 (144.52mL) 冲洗加料漏斗。这提供浅黄色悬浮液。在室温添加乙酸 (34.47g, 574.05mmol, 2.2eq.) 并用甲苯 (24.12mL) 冲洗漏斗。在 Ti = 45°C 至 50°C 和 100 至 150 毫巴下, 经约 2 小时蒸馏出 836mL 甲苯 (共沸除水)。在 45°C 左右, 悬浮液变成溶液。在室温添加乙酸 (15.67g, 260.9mmol, 1.0eq.), 随后添加三乙酰氧基硼氢化钠 (110.6g, 521.86mmol, 2.0eq.)。用甲苯 (836mL) 冲洗加料漏斗。将反应混合物于 40°C 搅拌 3 小时。随后, 经 15 分钟将反应混合物添加到碳酸氢钠 (131.52g, 1565.58mmol, 6eq) 和水 (1.92L) 的溶液中。在添加期

间,观察到气体逸出和起泡。将萃取混合物加热至50℃并搅拌40分钟(气体逸出和起泡;pH=7),接着在不搅拌的情况下在室温放置过夜。分离各层。将有机层用水(1.28L)洗涤。将有机相在减压下浓缩并在高真空下在40℃干燥4小时,以得到呈黄色泡沫的标题化合物VIIa(371g)。产率视为100%,用于下一步。

[0400] 实例10

[0401] (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(氨基甲基)-3-溴-苯基]硫基-3-吡啶基]甲基氨基]-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-(1-叔丁氧基羰基吡啶-3-基)丙酸(IXa)

[0402] 将于乙腈(1.1L)中的3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[3-溴-2-[(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)甲基]苯基]硫基]-3-吡啶基]甲基氨基]-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-酮基-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(VIIa, 347.15g, 0.261mol)装入至反应容器中。在室温添加二乙胺(95.42g, 1.3mol, 5.0eq.)并用乙腈(28mL)冲洗加料漏斗。在室温添加四(三苯基膦)钯(1.51g, 0.001mol, 0.005eq.) (轻微放热)并用乙腈(68mL)冲洗加料漏斗。将反应混合物于室温搅拌45分钟。添加N-乙酰基-半胱氨酸(51.1g, 0.313mol, 1.2eq.), 用乙腈(435.1mL)冲洗加料漏斗, 并将反应混合物在50℃搅拌2.5小时。将反应混合物在室温进一步搅拌过夜。添加二环己胺(61.51g, 0.339mol, 1.3eq.)并用乙腈(28mL)冲洗加料漏斗。将反应混合物在室温搅拌1小时(约10分钟后, 溶液变成悬浮液)。在Ti最大35℃/180至160毫巴和恒定体积乙腈(2.26L)下, 通过共沸蒸馏出二乙胺。滤出反应混合物, 用乙腈(1.1L)洗涤反应器和滤饼。在40℃在减压下蒸发滤液并在高真空下干燥残余物2小时。

[0403] 实例11

[0404] (2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[2-(氨基甲基)-3-溴-苯基]硫基-3-吡啶基]甲基氨基]-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-(1-叔丁氧基羰基吡啶-3-基)丙酸(IXa)的可替代制备

[0405] 将粗3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[3-溴-2-[(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)甲基]苯基]硫基]-3-吡啶基]甲基氨基]-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(VIIa, 43.6g, 31.2mmol)溶解于乙腈(211.6g)中。将溶液在减压下浓缩至100至110mL的体积并用乙腈(218.0g)稀释。添加二乙胺(22.8g, 10.0eq.)并用乙腈(4.2g)冲洗加料漏斗。添加四(三苯基膦)钯(180.4mg, 0.005eq.)并用乙腈(2.1g)冲洗漏斗。将反应混合物于室温搅拌1.5小时。添加N-乙酰基-半胱氨酸(6.1g, 1.2eq.)。将漏斗用乙腈(4.2g)冲洗并将反应混合物在室温搅拌3小时。添加二环己胺(7.4g, 1.3eq.)并用乙腈(4.2g)冲洗转移管线。在添加乙腈(218.0g)的情况下, 在45℃在减压下以恒定体积蒸馏反应混合物。将所形成的悬浮液冷却至室温并在室温搅拌1小时, 经3小时冷却至0℃并在0℃搅拌10小时。滤出沉淀物, 用冷乙腈(54.5g)洗涤, 并在减压下蒸发滤液并在高真空下干燥。残余物按原样使用, 并假定下一步的产率为100%。

[0406] 实例12

[0407] 3-[[[(11S, 14S, 17S)-22-溴-14-[4-(叔丁氧基羰基氨基)丁基]-11-[3-(叔丁氧基羰基氨基)丙基]-16-甲基-12, 15, 18-三氧代-2-硫杂-4, 10, 13, 16, 19-五氮杂三环

[19.4.0.03,8]二十五碳-1(25),3,5,7,21,23-六烯-17-基]甲基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(Ia)

[0408] 在室温将1-羟基苯并三唑水合物(79.92g,0.522mol,4.0eq.)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(100.05g,0.522mol,4.0eq.)和二氯甲烷(1.07L)装入至反应器中(吸热Ti 13°C)。悬浮液慢慢形成溶液。在4小时内室温添加(2S)-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-[[2-[[2-(氨基甲基)-3-溴-苯基]硫基]-3-吡啶基]甲基氨基]-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-(1-叔丁氧基羰基吡啶-3-基)丙酸(IXa,139.36g,0.130mol)于二氯甲烷(695mL)中的溶液。用二氯甲烷(92.8mL)冲洗加料漏斗。将反应混合物在室温再搅拌30分钟。在30分钟内添加碳酸氢钠(48.95g,0.583mol,4.47eq.)于水(670.0mL)中的溶液(气体逸出),并继续进行搅拌30至40分钟。分离各相。将有机层用碳酸氢钠(48.95g,0.583mol,4.47eq.)于水(670.0mL)中的溶液洗涤两次,接着用水(670.0mL)洗涤两次。在25°C至35°C/700至600毫巴将有机相浓缩至479mL的体积。在蒸馏期间,晶体开始沉淀。在恒定体积和48°C至52°C/600至300毫巴下,将溶剂换成乙酸乙酯(1.1L)。将所获得的细悬浮液在30分钟内冷却至室温并在室温再搅拌一小时。在60分钟内添加正庚烷(349.15mL),并将悬浮液在室温搅拌过夜。滤出沉淀物并用乙酸乙酯(157.3mL)和正庚烷(157.3mL)的混合物洗涤滤饼。将粉末在50°C在高真空下干燥,得到呈米色粉末的标题化合物Ia(92.8g,67.7%)。手性纯度(方法C;a/a%):0.02% DLL;99.18% LLL;0.52% LDL;0.29% LLD。

[0409] 将该产物进一步纯化:将所获得的化合物Ia(90.63g)在室温溶解于二氯甲烷(406mL)中并在木炭垫上过滤。用二氯甲烷(362mL)洗涤过滤器。将滤液在减压下浓缩至447mL的体积。添加乙酸乙酯(555mL),并在减压和32°C至65°C的内部温度下以恒定体积(1002mL)将溶剂与乙酸乙酯(1590mL)交换。在60°C至65°C在减压下蒸馏出乙酸乙酯(394mL)。将橙棕色悬浮液缓慢冷却至室温(0.15K/min)并老化16小时。在45分钟内添加正庚烷(203mL),并将悬浮液搅拌两小时。滤出沉淀物,用乙酸乙酯(270mL)和正庚烷(89mL)的混合物洗涤(分两份,缓慢过滤),并在60°C在高真空下干燥,以得到呈白色粉末的Ia(62.26g,61%)。手性纯度(方法C;a/a%):100%

[0410] 实例13

[0411] 3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-2-[[[(2S)-2-氨基-5-(叔丁氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]-6-(叔丁氧基羰基氨基)己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(Va)

[0412] 将3-[(2S)-3-烯丙基氧基-2-[[[(2S)-6-(叔丁氧基羰基氨基)-2-[[[(2S)-5-(叔丁氧基羰基氨基)-2-(9H-芴-9-基甲氧基羰基氨基)戊酰基]氨基]己酰基]-甲基-氨基]-3-氧代-丙基]吡啶-1-甲酸叔丁酯(IVa,19.5g,19.1mmol,1eq.)于MeCN(210mL)中的溶液装入至反应器中。装入叔戊胺(5.32g,61mmol,3.2eq.)和N-乙酰基-半胱氨酸(4.04g,24.8mmol,1.3eq.)与(DBF-N-乙酰半胱氨酸加合物叔戊胺盐)的晶种于MeCN(15mL)中的悬浮液。用MeCN(15mL)将加料漏斗洗涤入反应器中。将反应混合物在室温搅拌20小时(IPC:大部分被脱保护),接着在50°C搅拌7小时(完全脱保护并且主要为N-乙酰基-半胱氨酸-DBF加合物)。将反应混合物冷却至室温并过滤以去除大部分N-乙酰基-半胱氨酸-DBF加合物。将滤饼用MeCN(100mL)洗涤。将滤液在减压(50°C300至60毫巴)下浓缩。将残余物再次溶解于Me-THF(250mL)中并顺序地用K₂CO₃(25g)于水(225g)中的溶液和NaCl(28g)于水(200mL)中的溶液

洗涤两次。将溶液在减压(50℃,350至15毫巴)下浓缩至干燥,以得到产物(14.8g,呈油状物),粗产率为97%(通过LC在230nm下测得为85a%)。