



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112457368 A

(43) 申请公布日 2021.03.09

(21) 申请号 202011243175.7

C07K 5/107 (2006.01)

(22) 申请日 2014.12.23

C07K 7/06 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07K 5/087 (2006.01)

61/921,376 2013.12.27 US

C07K 7/08 (2006.01)

61/947,261 2014.03.03 US

(62) 分案原申请数据

201480075290.4 2014.12.23

(71) 申请人 康德生物医疗技术公司

地址 摩纳哥摩纳哥城

(72) 发明人 D·特拉维斯·威尔逊

(74) 专利代理机构 北京同达信恒知识产权代理

有限公司 11291

代理人 黄志华 石磊

(51) Int.Cl.

C07K 5/11 (2006.01)

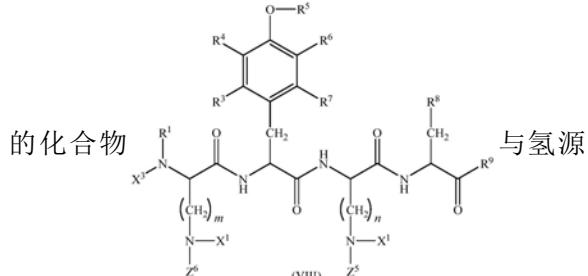
权利要求书13页 说明书61页

(54) 发明名称

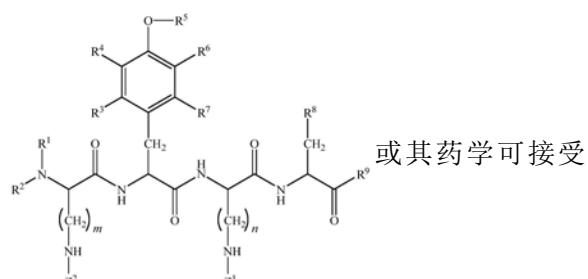
药学相关的芳香族阳离子肽

(57) 摘要

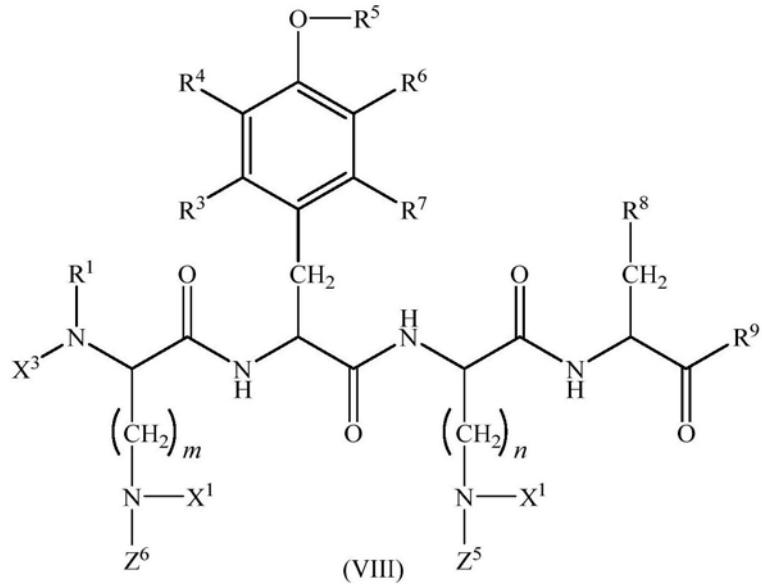
本发明涉及药学相关的芳香族阳离子肽。本发明公开了一种方法，所述方法包括组合式VIII



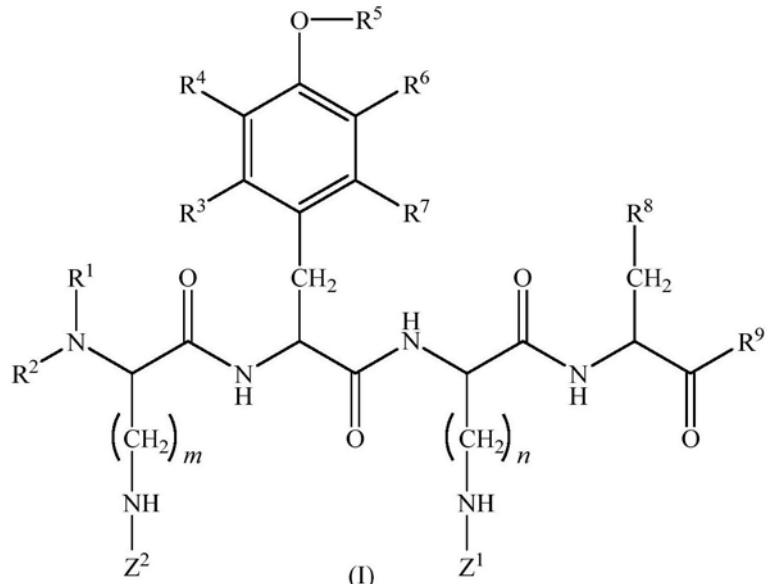
和过渡金属催化剂，以形成式I的化合物



1. 一种方法, 所述方法包括组合式VIII的化合物



与氢源和过渡金属催化剂, 以形成式I的化合物



或其药学可接受的盐, 其中

R¹和R²各自独立地是

- (i) 氢;
- (ii) 取代或未被取代的C₁-C₆烷基;
- (iii) 取代或未被取代的芳烷基;
- (iv) 取代或未被取代的环烷基烷基;
- (v) 取代或未被取代的C₂-C₆烯基;
- (vi) 氨基保护基团;

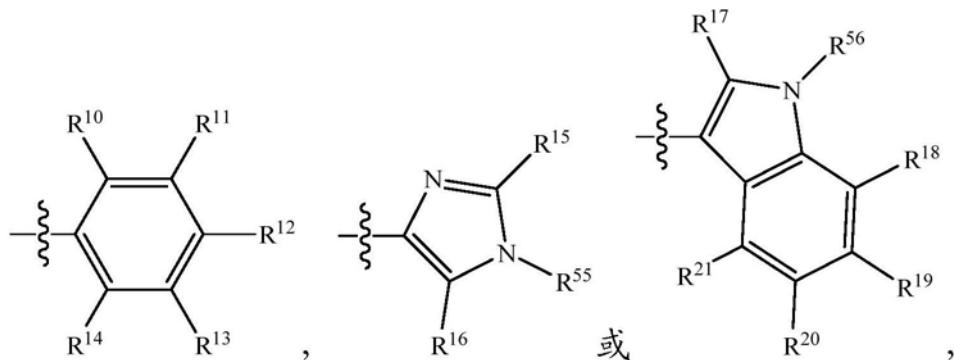
或R¹和R²一起形成3、4、5、6、7或8元取代或未被取代的杂环基环;

R³、R⁴、R⁶和R⁷各自独立地是氢, 或者C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、

卤素或全卤代烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的;

R⁵选自氢,或者C₁-C₆烷基、芳烷基、-C(0)-烷基、-C(0)-芳基或-C(0)-芳烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的;

R⁸是



其中R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和R²¹各自独立地选自H或C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(0)-烷基、-C(0)-芳基、-C(0)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的;R⁵⁵和R⁵⁶各自独立地选自H或C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(0)-烷基、-C(0)-芳基、-C(0)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的;

R⁹是OR'或NR'R";

R'在每种情况下独立地是氢或者取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基;

R"是氢或者取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基;

n是1、2、3、4或5;

m是1、2、3、4或5;

X¹在每种情况下独立地是氢或对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团;

X²在每种情况下独立地是氢或对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团;

X³是X¹或R²;

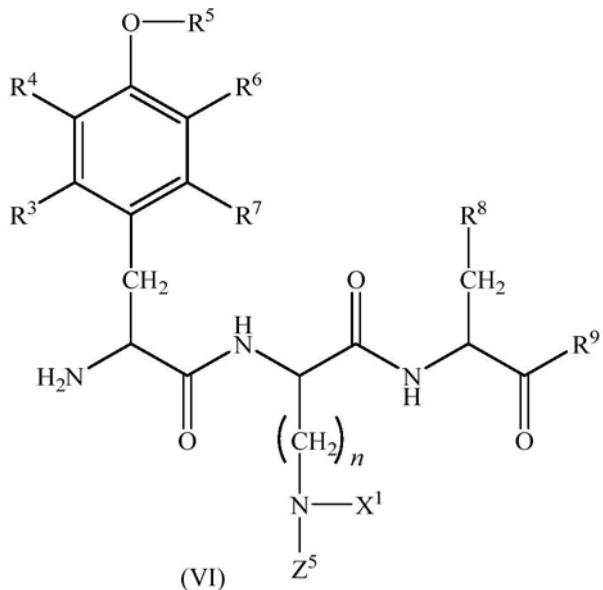
X⁴在每种情况下独立地是氢或对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团;

Z¹和Z²各自独立地是氢、-C(NH)-NH₂或者取代或未被取代的烷基、芳基或芳烷基;和

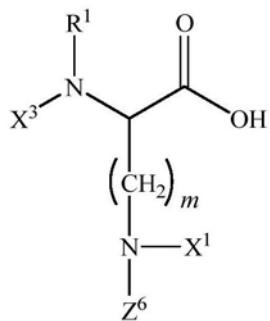
Z⁵和Z⁶各自独立地是氢、-C(N-X⁴)-NH-X²或者取代或未被取代的烷基、芳基或芳烷基;

其中X¹、X²、X³和X⁴中的至少一个是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中通过包括下述的方法形成所述式VIII的化合物:在形成式VIII的化合物的条件下,组合式VI的化合物

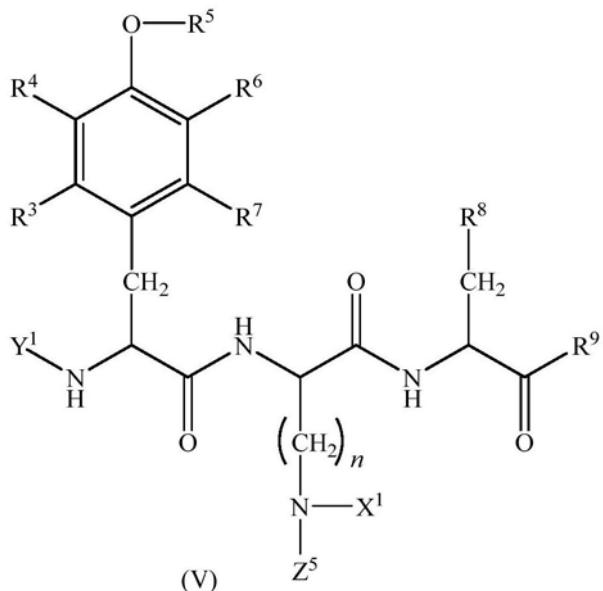


与式VII的化合物

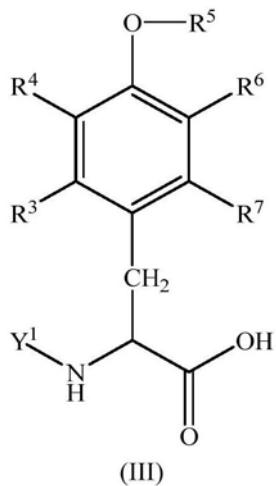


(VII)。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中形成式VI的化合物包括在形成式V的化合物的条件下,

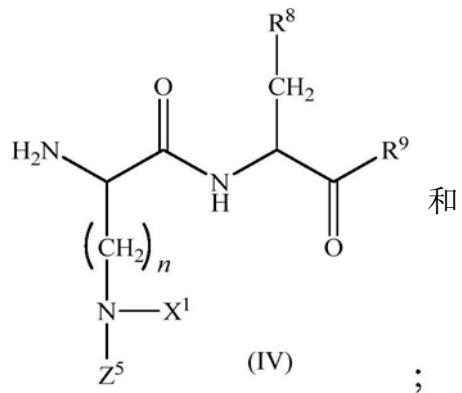


组合式III的化合物

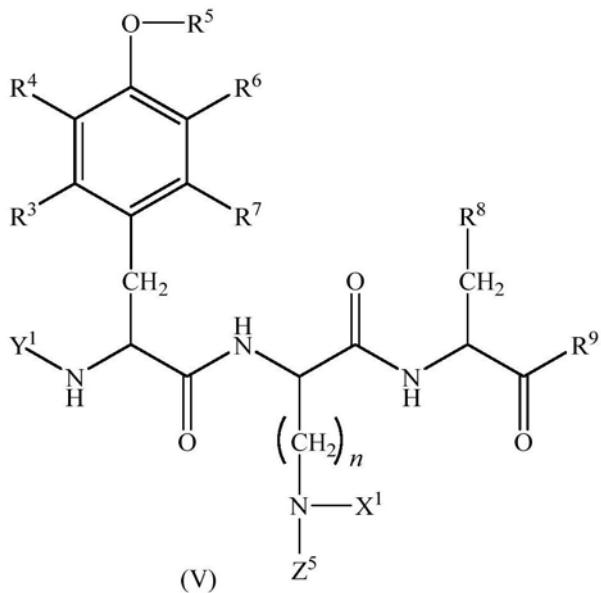


(III)

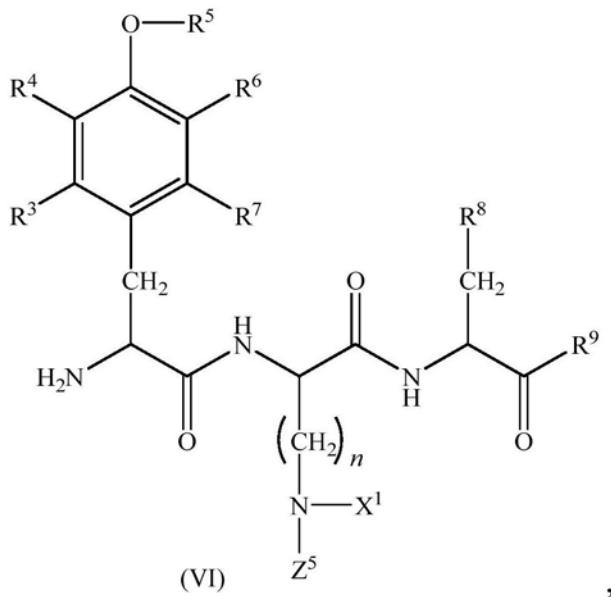
与式IV的化合物



组合式V的化合物



与切割酸,以产生式VI的化合物,



其中

Y^1 是对酸介导的去除敏感的氨基保护基团。

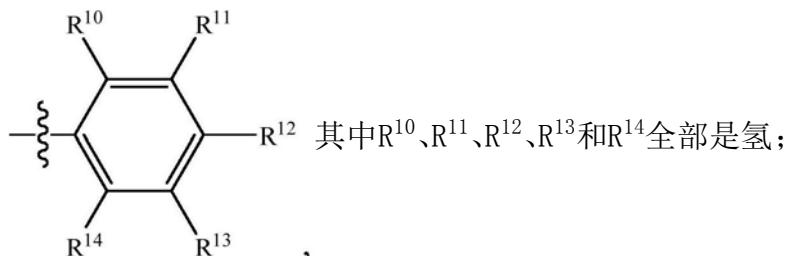
4. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中 Y^1 是叔丁氧羰基(Boc); X^1 在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基; X^2 在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基;并且 X^4 在每种情况下独立地是氢、硝基、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基。

5. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中

R^4 、 R^5 和 R^6 各自是氢;

R^3 和 R^7 是甲基;

R^8 是



Z^1 和 Z^5 是氢;

Z^2 是 $-C(NH)-NH_2$;

Z^6 是 $-C(N-X^4)-NH-X^2$,其中 X^2 和 X^4 中的至少一个不是H;

n 是4;和

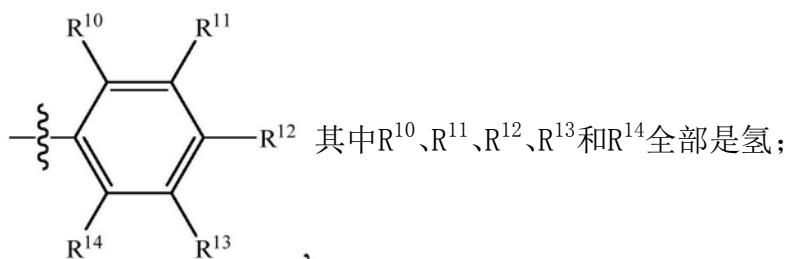
m 是3。

6. 根据权利要求1-3中任一项所述的方法,其中

R^4 、 R^5 和 R^6 各自是氢;

R^3 和 R^7 是甲基;

R^8 是



X²不是H；

X⁴不是H；

Z¹和Z⁵是氢；

Z²是-C(NH)-NH₂；

Z⁶是-C(N-X⁴)-NH-X²；

n是4；和

m是3。

7. 根据权利要求1所述的方法，其中

所述氢源包含氢气、甲酸、甲酸盐、二酰亚胺、环己烯、环己二烯或者其中任何两种或更多种的组合；和

所述过渡金属催化剂包含Co、Ir、Mo、Ni、Pt、Pd、Rh、Ru、W或者其中任何两种或更多种的组合。

8. 根据权利要求7所述的方法，其中所述过渡金属催化剂还包含载体材料。

9. 根据权利要求8所述的方法，其中所述载体材料包含碳、碳酸盐、二氧化硅、硅、硅酸盐、氧化铝、粘土或者其中任何两种或更多种的混合物。

10. 根据权利要求9所述的方法，其中所述过渡金属催化剂包含碳载Pd或硅载Pd。

11. 根据权利要求7-10中任一项所述的方法，所述方法还包含溶剂。

12. 根据权利要求11所述的方法，其中所述溶剂包含甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH)、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF；PhCF₃)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN)、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。

13. 根据权利要求12所述的方法，其中所述溶剂还包含HCl、HBr、HF、H₂SO₄、H₃PO₄、HC1O₄、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、月桂酸、硬脂酸、脱氧胆酸、谷氨酸、葡糖醛酸、硼酸、亚磺酸、氨基磺酸或者其中任何两种或更多种的混合物。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的方法，其中使式VIII的化合物、氢源和过渡金属催化剂的组合遭受约-20℃至约150℃的温度。

15. 根据权利要求2所述的方法，其中所述形成式VIII的化合物的条件包含偶联剂，其中所述偶联剂包含(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐(PyAOP)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-双(五亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)二哌啶碳鎓六氟磷酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐(PyBOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鎓六氟

磷酸盐(BOP)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、溴三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐、溴三(二甲基氨基)鎓六氟磷酸盐、0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TCTU)、0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HCTU)、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸盐、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓四氟硼酸盐、2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉鎓、氯二吡咯烷基碳鎓六氟磷酸盐、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐、氯三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐、(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(COMU)、二吡咯烷基(N-琥珀酰亚胺氨基)碳鎓六氟磷酸盐、0-[(乙氧羰基)氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基)甲脒六氟磷酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基)甲脒六氟磷酸盐、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、1-[(二甲基氨基)(吗啉代)亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HDMA)、0-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚氨基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、S-(1-氧桥-2-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基硫脲鎓六氟磷酸盐、0-(2-氧代-1(2H)吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、N,N,N',N'-四甲基-0-(N-琥珀酰亚胺基)脲鎓六氟磷酸盐、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-二异丙基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺甲碘化物(EDC-MeI)、丙烷膦酸酐(T3P)、N,N'-二叔丁基碳二亚胺、N-环己基-N'-(2-吗啉代乙基)碳二亚胺甲基-对甲苯磺酸盐、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉、1,1'-羰基二咪唑、1,1'-羰基二(1,2,4-三唑)、双(4-硝基苯基)碳酸盐、4-硝基苯基氯甲酸盐、二(N-琥珀酰亚胺基)碳酸盐、1-(2-均三甲苯磺酰基)-3-硝基-1H-1,2,4-三唑或者其中任何两种或更多种的组合。

16. 根据权利要求2所述的方法，其中所述形成式VIII的化合物的条件包含偶联剂，其中所述偶联剂包含DCC、EDC、HATU、HBTU、HCTU、T3P、HOBT、TBTU、TCTU、PyAOP、BOP、PyBOP或者其中任何两种或更多种的组合。

17. 根据权利要求2所述的方法，其中所述形成式VIII的化合物的条件包含EDC和HOBT、EDC-HCl和HOBT、BOP和HOBT、或HATU和HOAT。

18. 根据权利要求15-17中任一项所述的方法，其中所述形成式VIII的化合物的条件还包含溶剂。

19. 根据权利要求18所述的方法，其中所述溶剂包含甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH)、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF; PhCF₃)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN)、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。

20. 根据权利要求18所述的方法，其中所述溶剂包含二甲基甲酰胺、CH₂Cl₂、二甲基乙酰胺、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醇、水或者其中任何两种或更多种的混合物。

21. 根据权利要求15-17中任一项所述的方法，其中所述形成式VIII的化合物的条件还包含碱。

22. 根据权利要求15-17中任一项所述的方法,其中所述形成式VIII的化合物的条件在约-40℃至约150℃的温度下发生。

23. 根据权利要求3所述的方法,其中所述形成式V的化合物的条件包含偶联剂,其中所述偶联剂包含(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐(PyAOP)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-双(五亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)二哌啶碳鎓六氟磷酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐(PyBOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鎓六氟磷酸盐(BOP)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、溴三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐、溴三(二甲基氨基)鎓六氟磷酸盐、0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TCTU)、0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HCTU)、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸盐、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓四氟硼酸盐、2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉鎓、氯二吡咯烷基碳鎓六氟磷酸盐、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐、氯三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐、(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(COMU)、二吡咯烷基(N-琥珀酰亚胺氨基)碳鎓六氟磷酸盐、0-[(乙氧羰基) 氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基) 甲脒六氟磷酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基) 甲脒六氟磷酸盐、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)、1-[双(二甲基氨基) 亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、1-[(二甲基氨基) (吗啉代) 亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HDMA)、0-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚氨基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、S-(1-氧桥-2-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基硫脲鎓六氟磷酸盐、0-(2-氧代-1(2H) 吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、N,N,N',N'-四甲基-0-(N-琥珀酰亚胺基)脲鎓六氟磷酸盐、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-二异丙基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺甲碘化物(EDC-MeI)、丙烷膦酸酐(T3P)、N,N'-二叔丁基碳二亚胺、N-环己基-N'-(2-吗啉代乙基)碳二亚胺甲基-对甲苯磺酸盐、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉、1,1'-羧基二咪唑、1,1'-羧基二(1,2,4-三唑)、双(4-硝基苯基)碳酸盐、4-硝基苯基氯甲酸盐、二(N-琥珀酰亚胺基)碳酸盐、1-(2-均三甲苯磺酰基)-3-硝基-1H-1,2,4-三唑或者其中任何两种或更多种的组合。

24. 根据权利要求3所述的方法,其中所述形成式VIII的化合物的条件包含偶联剂,其中所述偶联剂包含DCC、EDC、HATU、HBTU、HCTU、T3P、HOBT、TBTU、TCTU、PyAOP、BOP、PyBOP或者其中任何两种或更多种的组合。

25. 根据权利要求3所述的方法,其中所述形成式VIII的化合物的条件包含EDC和HOBT、EDC-HCl和HOBT、BOP和HOBT、或HATU和HOAT。

26. 根据权利要求23-25中任一项所述的方法,其中所述形成式VIII的化合物的条件还包含溶剂。

27. 根据权利要求26所述的方法,其中所述溶剂包含甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH)、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF; PhCF₃)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、乙酸乙

酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN)、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。

28. 根据权利要求26所述的方法，其中所述溶剂包含二甲基甲酰胺、CH₂Cl₂、二甲基乙酰胺、四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醇、水或者其中任何两种或更多种的混合物。

29. 根据权利要求23-25中任一项所述的方法，其中所述形成式VIII的化合物的条件还包含碱。

30. 根据权利要求3所述的方法，其中用于产生式VI的化合物的所述切割酸包含卤酸、羧酸、膦酸、磷酸、亚磺酸、磺酸、硫酸、氨基磺酸、硼酸、硼酸、酸性树脂或者其中任何两种或更多种的组合。

31. 根据权利要求3所述的方法，其中用于产生式VI的化合物的所述切割酸包含氢氟酸、盐酸(HCl)、氢溴酸、氢碘酸、乙酸(AcOH)、氟乙酸、三氟乙酸(TFA)、氯乙酸、苯甲酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、硫酸或者其中任何两种或更多种的组合。

32. 根据权利要求3所述的方法，其中与所述切割酸组合在约-40℃至约150℃的温度下发生。

33. 根据权利要求3所述的方法，其中与所述切割酸组合还包括质子溶剂、极性非质子溶剂或两者的混合物。

34. 根据权利要求3所述的方法，其中与所述切割酸组合还包括甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH)、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF; PhCF₃)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN)、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。

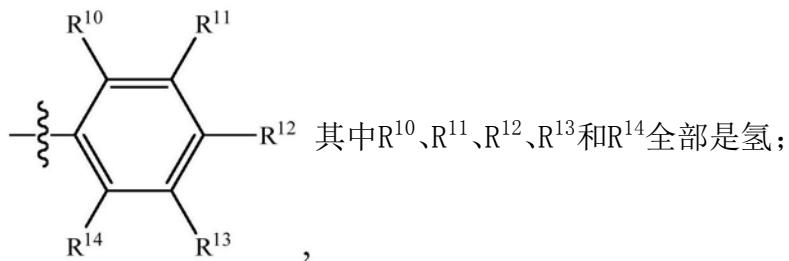
35. 根据权利要求5-34中任一项所述的方法，其中Y¹是叔丁氧羰基(Boc)；X¹在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基；X²在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基；并且X⁴在每种情况下独立地是氢、硝基、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基。

36. 根据权利要求7-35中任一项所述的方法，其中

R⁴、R⁵和R⁶各自是氢；

R³和R⁷是甲基；

R⁸是

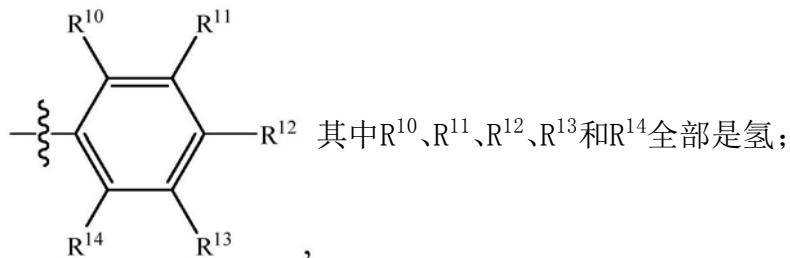


Z¹和Z⁵是氢；

Z²是-C(NH)-NH₂；

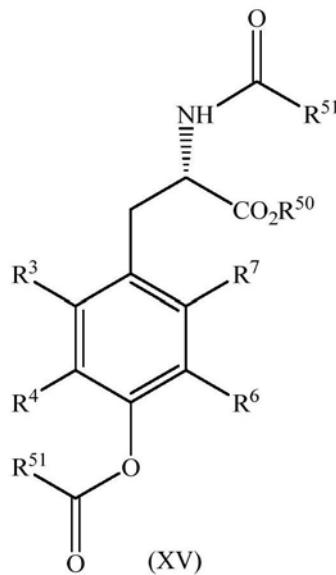
Z^6 是 $-C(N-X^4)-NH-X^2$, 其中 X^2 和 X^4 中的至少一个不是H;
 n是4; 和
 m是3。

37. 根据权利要求7-35中任一项所述的方法, 其中
 R^4 、 R^5 和 R^6 各自是氢;
 R^3 和 R^7 是甲基;
 R^8 是



X^2 不是H;
 X^4 不是H;
 Z^1 和 Z^5 是氢;
 Z^2 是 $-C(NH)-NH_2$;
 Z^6 是 $-C(N-X^4)-NH-X^2$;
 n是4; 和
 m是3。

38. 根据权利要求3-37中任一项所述的方法, 其中形成式III的化合物包括将式XV的化合物转换为



式III的化合物, 其中

R^{50} 和 R^{51} 各自独立地是氢或者取代或未被取代的C₁-C₆烷基、芳基或环烷基。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中 R^3 和 R^7 是甲基。

40. 根据权利要求38或39所述的方法, 其中 R^{50} 和 R^{51} 是甲基。

41. 根据权利要求38-40中任一项所述的方法, 其中 R^4 和 R^6 各自是氢。

42. 根据权利要求38-41中任一项所述的方法,其中将式XV的化合物转换为式III的化合物包括

组合式XV的化合物与Y¹-Lv、有机碱和适当溶剂,以产生产物;和
对所述产物实施酯水解条件;

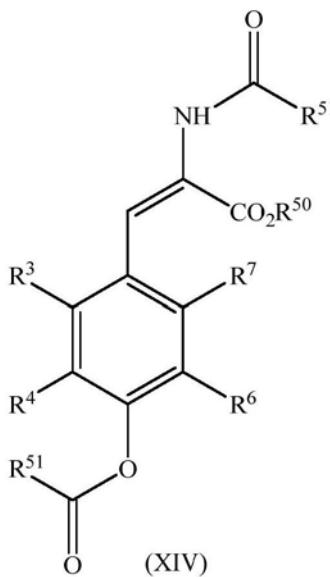
其中Lv是卤素、-O-Y¹或-O-C(0)Cl。

43. 根据权利要求42所述的方法,其中Y¹是Boc,并且Y¹-Lv是Boc₂O。

44. 根据权利要求42或43所述的方法,其中所述酯水解条件包括碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物的水溶液。

45. 根据权利要求42-44中任一项所述的方法,其中所述酯水解条件包括NaOH的水溶液。

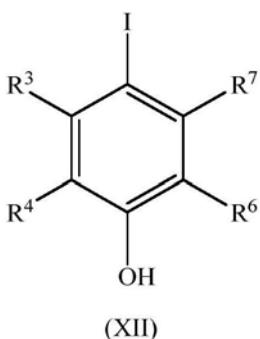
46. 根据权利要求42-45中任一项所述的方法,其中所述式XV的化合物通过在形成式XV的化合物的条件下,转换式XIV的化合物进行制备



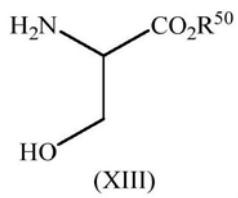
47. 根据权利要求46所述的方法,其中条件包括氢源、过渡金属源、手性配体和适当溶剂。

48. 根据权利要求46或47所述的方法,其中条件包括H₂、Rh(I)(COD)₂BF₄、(S)-MeBoPhos和THF。

49. 根据权利要求46-48中任一项所述的方法,其中形成式XIV的化合物包括在形成式XIV的化合物的条件下,组合式XII的化合物



与式XIII的化合物或其盐



50. 根据权利要求49所述的方法,其中形成式XIV的化合物的条件包括一罐合成。

51. 根据权利要求50所述的方法,其中所述一罐合成包括

(a) 在有机碱的存在下,组合式XII的化合物和式XIII的化合物与($R^{51}CO$)₂O,以形成混合物;和

(b) 将过渡金属源和PR⁵²₃加入(a)的混合物中;

其中每个R⁵²独立地是取代或未被取代的C₁-C₆烷基、未被取代的苯基、或者由1至5个取代或未被取代的C₁-C₆烷基取代的苯基。

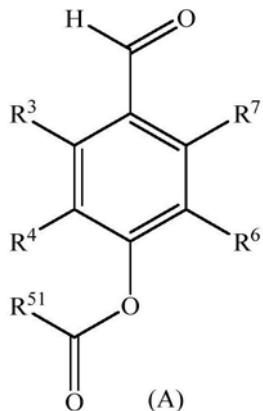
52. 根据权利要求51所述的方法,其中所述有机碱是Et₃N。

53. 根据权利要求51或52所述的方法,其中PR⁵²₃是P(甲苯基)₃。

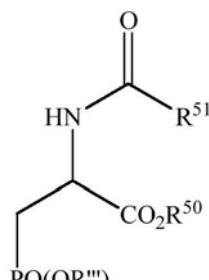
54. 根据权利要求51-53中任一项所述的方法,其中所述过渡金属源是Pd(OAc)₂。

55. 根据权利要求51-54中任一项所述的方法,其中R³、R⁷、R⁵⁰和R⁵¹各自是甲基,并且R⁴和R⁶各自是氢。

56. 根据权利要求46-48中任一项所述的方法,其中形成式XIV的化合物包括在形成式XIV的化合物的条件下,组合式A的化合物



与式B的化合物或其盐



其中R''在每种情况下独立地是取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基。

57. 根据权利要求56所述的方法,其中所述形成式XIV的化合物的条件包括一罐合成。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中所述一罐合成包括在组合式A的化合物与式B的化合物后,还组合碱。

59. 根据权利要求58所述的方法,其中所述碱是有机碱。

60. 根据权利要求58或59所述的方法,其中所述碱是有机碱,其包含三乙胺(Et₃N)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、二异丙基乙胺(DIPEA)、吡啶、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)、或者其中任何两种或更多种的混合物。

61. 根据权利要求58-60中任一项所述的方法,其中所述碱是有机碱,其包含DBU、DIPEA或两者的混合物。

62. 根据权利要求56-61中任一项所述的方法,其中R[”]是甲基。

63. 根据权利要求56-62中任一项所述的方法,其中R⁵⁰和R⁵¹各自是甲基。

64. 根据权利要求56-63中任一项所述的方法,其中R³和R⁷各自是甲基。

65. 根据权利要求56-64中任一项所述的方法,其中R⁴和R⁶各自是氢。

药学相关的芳香族阳离子肽

[0001] 本申请是申请日为2014年12月23日、申请号为201480075290.4、发明名称为“药学相关的芳香族阳离子肽”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 与相关申请的交叉参考

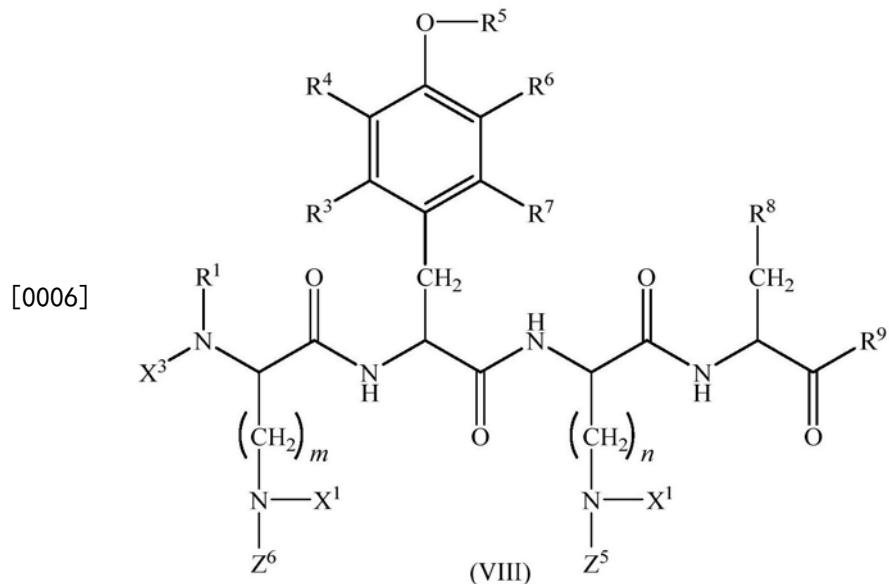
[0003] 本专利申请要求于2013年12月27日提交的美国临时申请号61,921,376以及于2014年3月3日提交的美国临时申请号61/947,261的优先权，所述美国临时申请各自全文以引用方式并入本文用于任何和所有目的。

技术领域

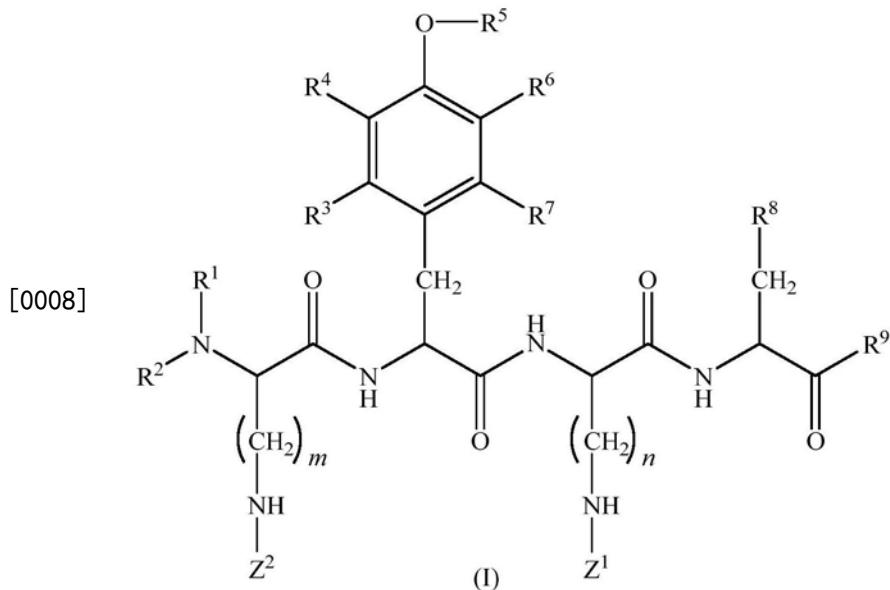
[0004] 本技术总体涉及肽、包括肽的药学可接受的盐和生成肽的方法。

发明内容

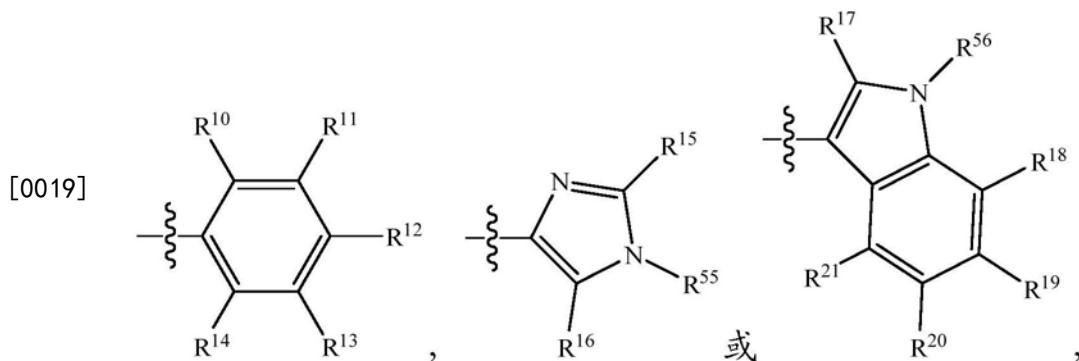
[0005] 在一个方面，本发明提供了涉及组合式VIII的化合物与氢源和过渡金属催化剂的过程，



[0007] 以形成式I的化合物，



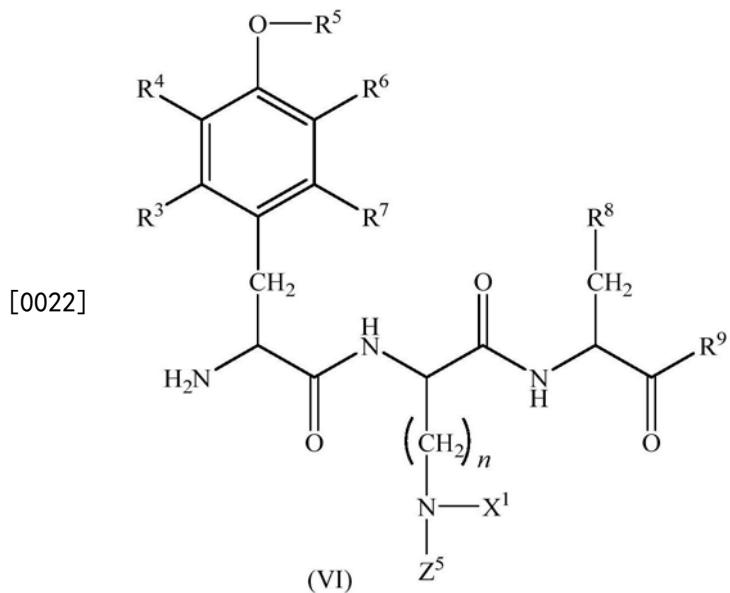
- [0009] 或其药学可接受的盐,其中
 [0010] R¹和R²各自独立地是
 [0011] (i) 氢;
 [0012] (ii) 取代或未被取代的C₁-C₆烷基;
 [0013] (iii) 取代或未被取代的芳烷基;
 [0014] (iv) 取代或未被取代的环烷基烷基;
 [0015] (v) 取代或未被取代的C₂-C₆烯基;
 [0016] (vi) 氨基保护基团;
 [0017] 或R¹和R²一起形成3、4、5、6、7或8元取代或未被取代的杂环基环;
 [0018] R³、R⁴、R⁶和R⁷各自独立地是氢,或者C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(0)-烷基、-C(0)-芳基、-C(0)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的;R⁵选自氢、C₁-C₆烷基、芳烷基、-C(0)-烷基、-C(0)-芳基或-C(0)-芳烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的;R⁸是



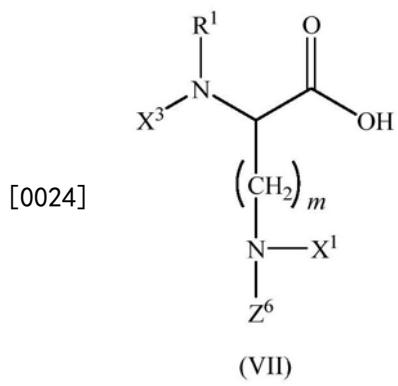
- [0020] 其中R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和R²¹各自独立地选自H或C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(0)-烷基、-C(0)-芳基、-C(0)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的;R⁵⁵和R⁵⁶各自独立地选自H或C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷

基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(0)-烷基、-C(0)-芳基、-C(0)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基，其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的；R⁹是OR'或NR'R''；R'在每种情况下独立地是氢或者取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基；R''是氢或者取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基；n是1、2、3、4或5；m是1、2、3、4或5；X¹在每种情况下独立地是氢或对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团；X²在每种情况下独立地是氢或对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团；X³是X¹或R²；Z¹和Z²各自独立地是氢、-C(NH)-NH₂或者取代或未被取代的烷基、芳基或芳烷基；和Z⁵和Z⁶各自独立地是氢、-C(N-X⁴)-NH-X²或者取代或未被取代的烷基、芳基或芳烷基；其中X⁴在每种情况下独立地是氢或对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团；其中X¹、X²、X³和X⁴中的至少一个是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团。在一些实施例中，X³以及X¹、X²和X⁴中的至少一个独立地是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团。在其他实施例中，X³以及X¹、X²和X⁴中的至少两个独立地是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团。

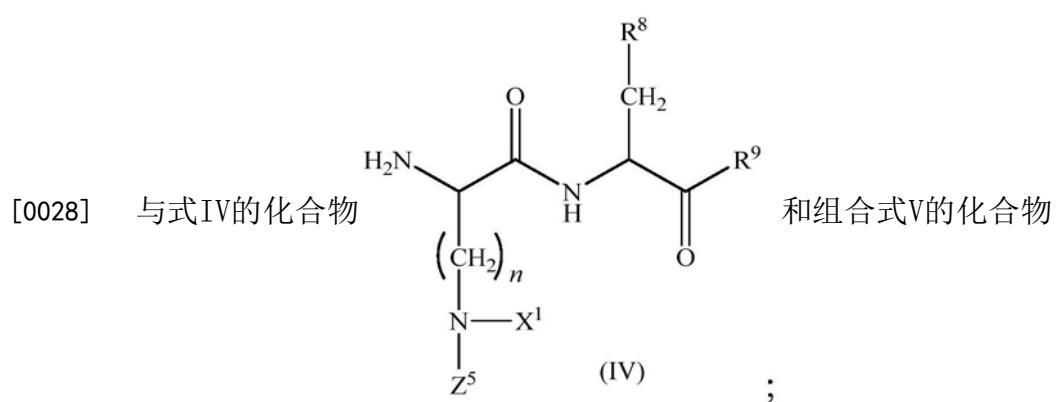
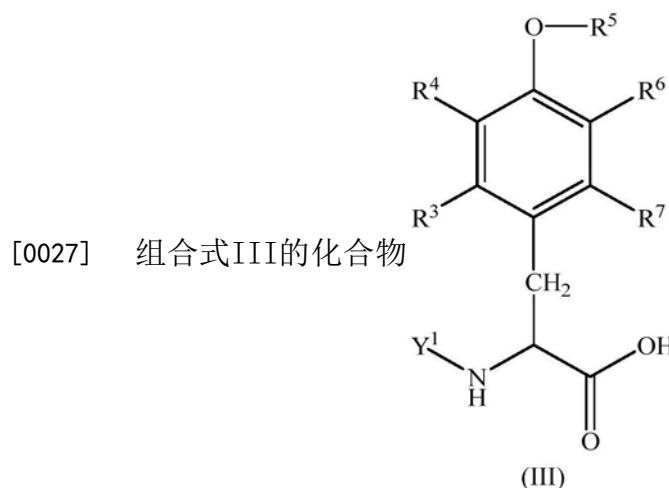
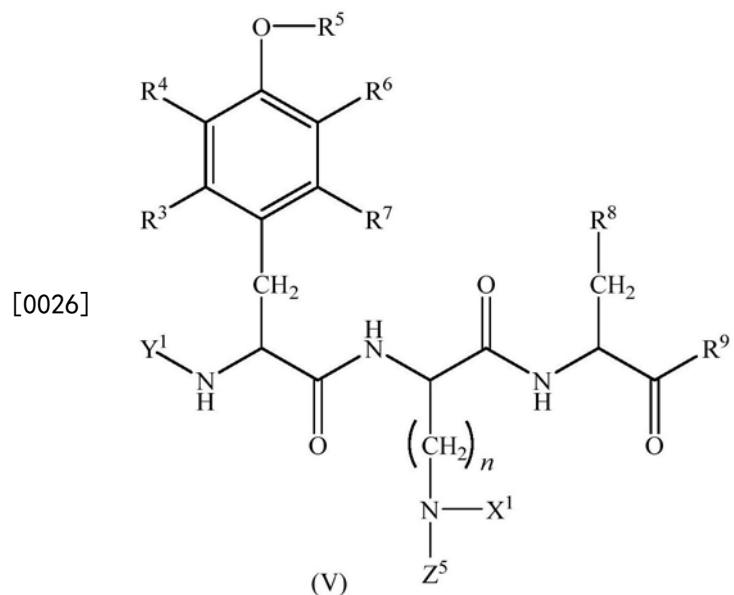
[0021] 在上文实施例的任一个中，可以通过涉及下述的过程形成式VIII的化合物：在形成式VIII的化合物的条件下，组合式VI的化合物

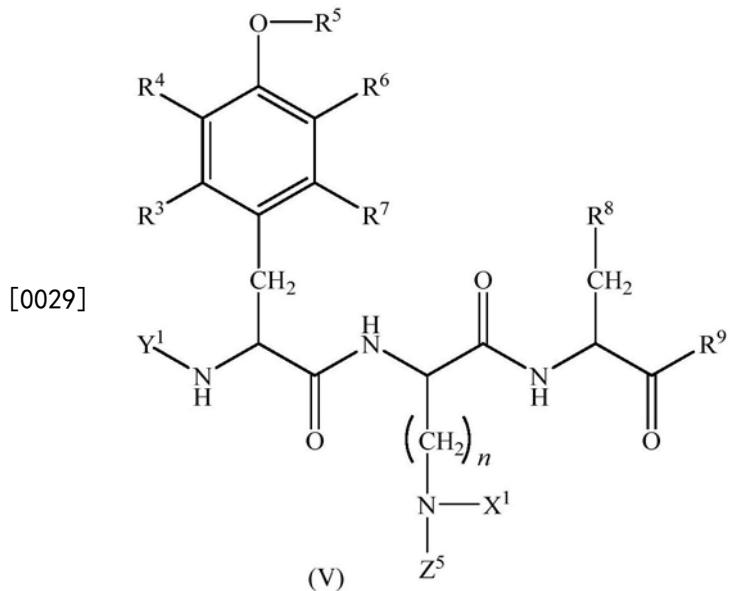


[0023] 与式VII的化合物

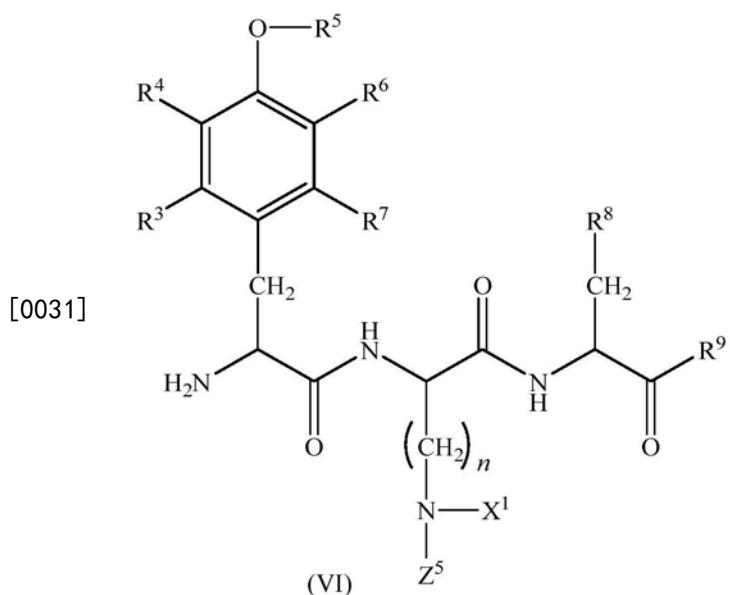


[0025] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式VI的化合物涉及在形成式V的化合物的条件下,





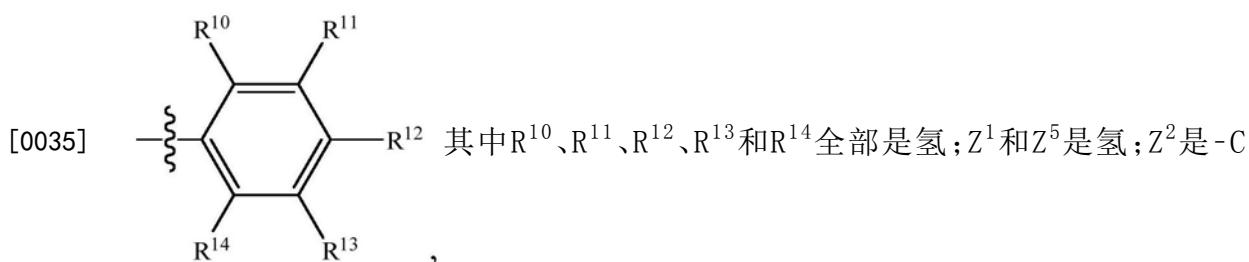
[0030] 与切割酸,以产生式VI的化合物



[0032] 其中Y¹是对酸介导的去除敏感的氨基保护基团。

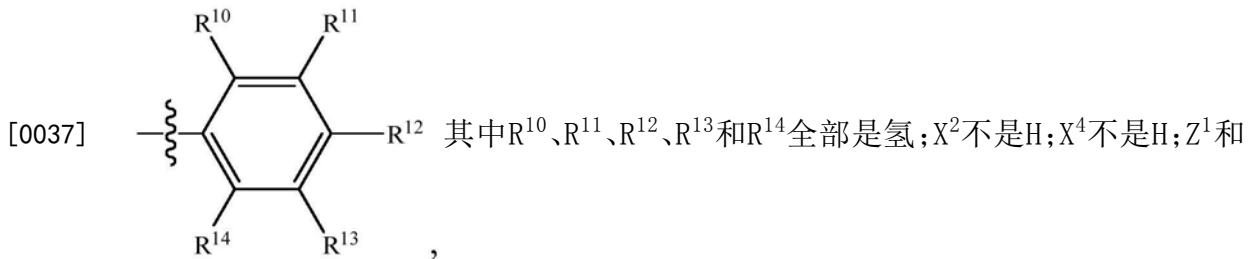
[0033] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:Y¹是叔丁氧羰基(Boc);X¹在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基;X²在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基;并且X⁴在每种情况下独立地是氢、硝基、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基。

[0034] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:R⁴、R⁵和R⁶各自是氢;R³和R⁷是甲基;R⁸是



(NH) -NH₂; Z⁶是-C(N-X⁴) -NH-X², 其中X²和X⁴中的至少一个不是H; n是4; 并且m是3。

[0036] 在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: R⁴、R⁵和R⁶各自是氢; R³和R⁷是甲基; R⁸是



Z⁵是氢; Z²是-C(NH) -NH₂; Z⁶是-C(N-X⁴) -NH-X²; n是4; 并且m是3。

[0038] 在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: 氢源包括氢气、二酰亚胺、环己烯、环己二烯、甲酸、甲酸盐或者其中任何两种或更多种的组合; 并且过渡金属催化剂包含Co、Ir、Mo、Ni、Pt、Pd、Rh、Ru、W或者其中任何两种或更多种的组合。在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: 过渡金属催化剂包括载体材料。在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: 载体材料包含碳、碳酸盐、二氧化硅、硅、硅酸盐、氧化铝、粘土或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: 过渡金属催化剂是碳载Pd或硅载Pd。在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: 溶剂进一步与过渡金属催化剂和氢源一起包括。此类溶剂包括但不限于醇(例如甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH))、卤化溶剂(例如二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF; PhCF₃))、醚(例如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮)、酰胺(例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA))、腈(例如乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN))、亚砜(例如二甲基亚砜)、砜(例如环丁砜)、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在此类实施例中, 可以是这样的: 溶剂包括甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH)、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF; PhCF₃)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN)、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: 溶剂还包括酸。酸可以合适量包括催化量存在。此类酸包括但不限于矿物酸(例如HCl、HBr、HF、H₂SO₄、H₃PO₄、HClO₄)、羧酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、月桂酸、硬脂酸、脱氧胆酸、谷氨酸、葡糖醛酸)、硼酸、亚磺酸、氨基磺酸或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: 溶剂还包括HCl、HBr、HF、H₂SO₄、H₃PO₄、HClO₄、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、月桂酸、硬脂酸、脱氧胆酸、谷氨酸、葡糖醛酸、硼酸、亚磺酸、氨基磺酸或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: 使式VIII的化合物、氢源和过渡金属催化剂的组合遭受约-20℃至约150℃的温度。

[0039] 在上文实施例的任一个中, 可以是这样的: 形成式VIII的化合物的条件包括偶联剂。如用于本文描述的方面和实施例的任一个中的此类偶联剂可包括水溶性碳二亚胺例如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)或EDC的盐酸盐(EDC-HCl)。偶联剂可为(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐(PyAOP)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',

N'-双(五亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)二哌啶碳鎓六氟磷酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐(PyBOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)鎓六氟磷酸盐(BOP)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、溴三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐、溴三(二甲基氨基)鎓六氟磷酸盐、0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TCTU)、0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HCTU)、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸盐、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓四氟硼酸盐、2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉鎓、氯二吡咯烷基碳鎓六氟磷酸盐、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐、氯三吡咯烷基鎓六氟磷酸盐、(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(COMU)、二吡咯烷基(N-琥珀酰亚胺氧基)碳鎓六氟磷酸盐、0-[(乙氧羰基) 氨基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基) 甲脒六氟磷酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基) 甲脒六氟磷酸盐、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)、1-[双(二甲基氨基) 亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基) 脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、1-[(二甲基氨基) (吗啉代) 亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HDMA)、0-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚氨基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、S-(1-氧桥-2-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基硫脲鎓六氟磷酸盐、0-(2-氧代-1(2H) 吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、N,N,N',N'-四甲基-0-(N-琥珀酰亚胺基) 脲鎓六氟磷酸盐、N,N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-二异丙基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基) 碳二亚胺(EDC)、1-[3-(二甲基氨基) 丙基]-3-乙基碳二亚胺甲碘化物(EDC-MeI)、丙烷膦酸酐(T3P)、N,N'-二叔丁基碳二亚胺、N-环己基-N'-(2-吗啉代乙基) 碳二亚胺甲基-对甲苯磺酸盐、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉、1,1'-羰基二咪唑、1,1'-羰基二(1,2,4-三唑)、双(4-硝基苯基) 碳酸盐、4-硝基苯基氯甲酸盐、二(N-琥珀酰亚胺基) 碳酸盐、1-(2-均三甲苯磺酰基)-3-硝基-1H-1,2,4-三唑或者其中任何两种或更多种的组合。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：形成式VIII的化合物的条件还包括溶剂。此类溶剂包括但不限于醇(例如甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH))、卤化溶剂(例如二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF; PhCF₃))、醚(例如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮)、酰胺(例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA))、腈(例如乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN))、亚砜(例如二甲基亚砜)、砜(例如环丁砜)、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在此类实施例中，溶剂可包括甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH)、二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF; PhCF₃)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN)、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：形成式VIII的化合物的条件还包括碱。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：形成式VIII的化合物的条件在约-40℃至约150℃的温度下发生。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：形成式V的化合物的条件包括偶联剂，其

中所述偶联剂可为先前描述的偶联剂中的任何一种或多种。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式VIII的化合物的条件包括EDC和HOBT、EDC-HCl和HOBT、BOP和HOBT、或HATU和HOAT。

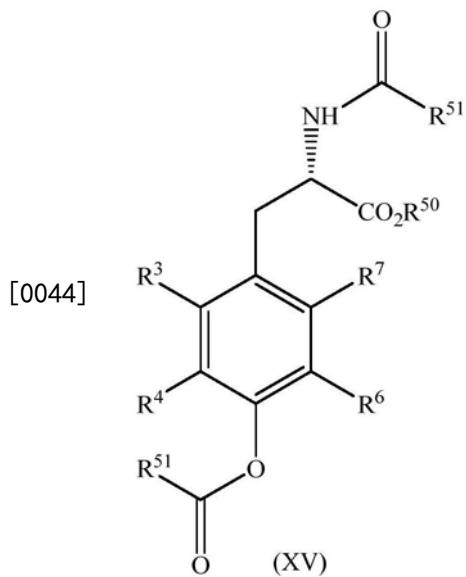
[0040] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式VIII的化合物的条件还包括溶剂。此类溶剂包括但不限于醇(例如甲醇(CH_3OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH))、卤化溶剂(例如二氯甲烷(CH_2Cl_2)、氯仿(CHCl_3)、三氟甲苯(BTF ; PhCF_3))、醚(例如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮)、酰胺(例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA))、腈(例如乙腈(CH_3CN)、丙腈($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$)、苯腈(PhCN))、亚砜(例如二甲基亚砜)、砜(例如环丁砜)、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在此类实施例中,溶剂可包括甲醇(CH_3OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH)、二氯甲烷(CH_2Cl_2)、氯仿(CHCl_3)、三氟甲苯(BTF ; PhCF_3)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、乙腈(CH_3CN)、丙腈($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$)、苯腈(PhCN)、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式VIII的化合物的条件还包括碱。

[0041] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:用于产生式VI的化合物的切割酸包含卤酸、羧酸、膦酸、磷酸、亚磺酸、磺酸、硫酸、氨基磺酸、硼酸(boric acid)、硼酸(boronic acid)、酸性树脂或者其中任何两种或更多种的组合。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:用于产生式VI的化合物的切割酸包括氢氟酸、盐酸(HCl)、氢溴酸、氢碘酸、乙酸(AcOH)、氟乙酸、三氟乙酸(TFA)、氯乙酸、苯甲酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸、硫酸或者其中任何两种或更多种的组合。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:与切割酸组合在约-40℃至约150℃的温度下发生。

[0042] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:与切割酸组合还包括质子溶剂、极性非质子溶剂或两者的混合物。如本文使用的质子溶剂包括但不限于醇(例如甲醇(CH_3OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH))、羧酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、月桂酸、硬脂酸、脱氧胆酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸)、水或者其中任何两种或更多种的混合物。如本文使用的极性非质子溶剂包括卤化溶剂(例如二氯甲烷(CH_2Cl_2)、氯仿(CHCl_3)、三氟甲苯(BTF ; PhCF_3))、醚(例如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮)、酰胺(例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA))、腈(例如乙腈(CH_3CN)、丙腈($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$)、苯腈(PhCN))、亚砜(例如二甲基亚砜)、砜(例如环丁砜)或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:与切割酸组合还包括甲醇(CH_3OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH)、二氯甲烷(CH_2Cl_2)、氯仿(CHCl_3)、三氟甲苯(BTF ; PhCF_3)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)、乙腈(CH_3CN)、丙腈($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CN}$)、苯腈(PhCN)、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。

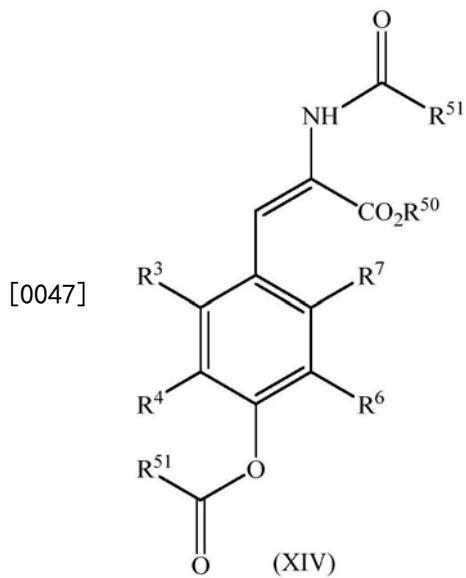
[0043] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式III的化合物涉及将式XV的化合

物转换为



[0045] 式III的化合物，其中R⁵⁰和R⁵¹各自独立地是氢或者取代或未被取代的C₁-C₆烷基、芳基或环烷基。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：R³和R⁷是甲基。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：R⁵⁰和R⁵¹是甲基。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：R⁴和R⁶各自是氢。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：将式XV的化合物转换为式III的化合物涉及组合式XV的化合物与Y¹-Lv、有机碱和适当溶剂，以产生产物；并且对产物实施酯水解条件；其中Lv是卤素、-0-Y¹或-0-C(O)Cl。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：Y¹是Boc并且Y¹-Lv是Boc₂O。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：酯水解条件包括碱金属氢氧化物或碱土金属氢氧化物的水溶液。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：酯水解条件包括NaOH的水溶液。

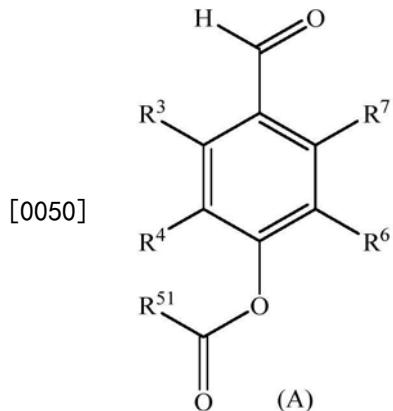
[0046] 在上文实施例的任一个中，可以是这样的：通过在形成式XV的化合物的条件下，转换式XIV的化合物



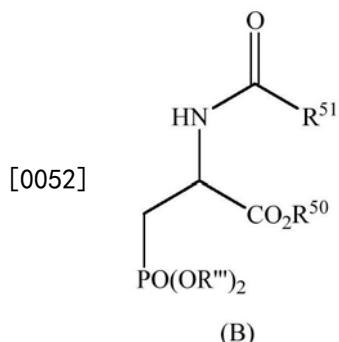
[0048] 来制备式XV的化合物。在此类实施例中，可以是这样的：条件包括氢源、过渡金属源、手性配体和适当溶剂。在此类实施例中，可以是这样的：条件包括H₂、Rh(I)(COD)₂BF₄、

(S)-MeBoPhos和THF。

[0049] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式XIV的化合物涉及在形成式XIV的化合物的条件下,组合式A的化合物



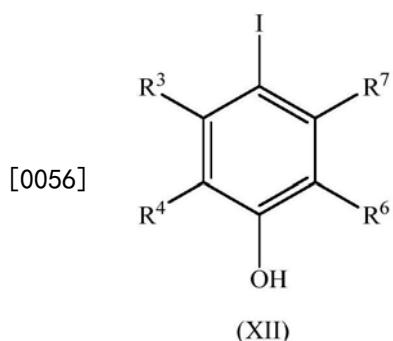
[0051] 与式B的化合物或其盐,



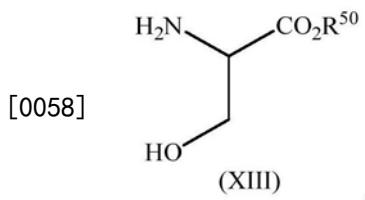
[0053] 其中 R'' 在每种情况下独立地是取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0054] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式XIV的化合物的条件涉及一罐合成。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:一罐合成涉及组合式A的化合物与式B的化合物,并且还组合有机碱。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:有机碱是DBU或DIPEA。在上文实施例的任一个中,可以是这样的: R'' 是甲基。在上文实施例的任一个中,可以是这样的: R^3 、 R^7 、 R^{50} 和 R^{51} 各自是甲基,并且 R^4 和 R^6 各自是氢。

[0055] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式XIV的化合物涉及在形成式XIV的化合物的条件下,组合式XII的化合物



[0057] 与式XIII的化合物或其盐



[0059] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式XIV的化合物的条件涉及一罐合成。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:一罐合成涉及(a)在有机碱的存在下,组合式XII的化合物和式XIII的化合物与(R⁵¹CO)₂O,以形成混合物;和(b)将过渡金属源和PR⁵²₃加入(a)的混合物中;其中每个R⁵²独立地是取代或未被取代的C₁-C₆烷基、未被取代的苯基、或者由1至5个取代或未被取代的C₁-C₆烷基取代的苯基。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:有机碱是Et₃N。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:PR⁵²₃是P(甲苯基)₃。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:过渡金属源是Pd(OAc)₂。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:R³、R⁷、R⁵⁰和R⁵¹各自是甲基,并且R⁴和R⁶各自是氢。

具体实施方式

[0060] 定义

[0061] 如本说明书中使用的某些术语的定义在下文提供。除非另有定义,本文使用的所有技术和科学术语一般具有与本技术所属领域普通技术人员通常理解相同的含义。

[0062] 如本说明书和所附权利要求中使用的,单数形式“一个”、“一种”和“该/所述”包括复数所指对象,除非内容另有明确说明。例如,提及“细胞”包括两个或更多个细胞的组合等等。

[0063] 如本文使用的,“约”应由本领域普通技术人员理解,并且取决于它在其中使用的上下文而改变至一定程度。如果存在对于本领域普通技术人员不明确的该术语的使用,则考虑到它在其中使用的上下文,“约”意指最多至加上或减去特定术语的10%。

[0064] 如本领域的技术人员应当理解的,为了任何和所有目的,特别是在提供书面说明书方面,本文公开的所有范围还涵盖任何和所有可能的子范围及其子范围的组合。任何列出的范围可容易地视为充分描述并使相同范围能够分解成至少相等的二分之一、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性例子,本文讨论的每个范围可容易地分解成下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员还应理解的,所有的语言例如“上至”、“至少”、“大于”、“小于”等等包括所述数目,并且指随后可分解成如上文讨论的子范围的范围。最后,如本领域的技术人员应当理解的,范围包括每一个别成员。因此,例如,具有1-3个原子的组指具有1、2或3个原子的组。类似地,具有1-5个原子的组指具有1、2、3、4或5个原子的组等等。

[0065] 如本文使用的,试剂、药物或肽对受试者的“施用”包括将化合物引入或递送至受试者以执行其预期功能的任何途径。施用可通过任何合适途径执行,包括经口、鼻内、肠胃外(静脉内、肌内、腹膜内或皮下)或局部。施用包括自施用和通过另一者的施用。

[0066] 一般地,提及某个元素例如氢或H意欲包括该元素的所有同位素。例如,如果R基团定义为包括氢或H,则它还包括氘和氚。包含放射性同位素例如氚、C¹⁴、P³²和S³⁵的化合物因此在本发明的范围内。基于本文公开内容,将此类标记插入本发明的化合物内的程序对于

本领域技术人员将是显而易见的。

[0067] 一般而言，“取代的”指如下文定义的有机基团（例如烷基），其中与其中含有的氢原子的一个或多个键替换为与非氢原子或非碳原子的键。取代的基团还包括其中与碳原子或氢原子的一个或多个键替换为与杂原子的一个或多个键，包括双键或三键的基团。因此，取代的基团由一个或多个取代基取代，除非另有说明。在一些实施例中，取代的基团由1、2、3、4、5或6个取代基取代。取代基团的例子包括：卤素（即F、Cl、Br和I）；羟基；烷氧基、烯氧基、芳氧基、芳烷氧基、杂环氧基和杂环基烷氧基；羰基（氧化）；羧基；酯；氨基甲酸酯；肟；羟基胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；硫醇；硫化物；亚砜；砜；磺酰基；磺胺；胺；N-氧化物；肼；酰肼；腙；叠氮化物；酰胺；脲；脒；烯胺；酰亚胺；异氰酸盐；异硫氰酸盐；氰酸盐；硫氰酸盐；亚胺；硝基；腈（即CN）；等等。

[0068] 取代的环基团例如取代的环烷基、芳基、杂环基和杂芳基还包括其中与氢原子的键替换为与碳原子的键的环和环系统。因此，取代的环烷基、芳基、杂环基和杂芳基还可由如下文定义的取代或未被取代的烷基、烯基和炔基取代。

[0069] 烷基包括具有1至12个碳原子，且通常为1至10个碳原子，或在一些实施例中，1至8、1至6、或1至4个碳原子的直链和支链烷基。直链烷基的例子包括基团例如甲基、乙基、正丙基、正丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。支链烷基的例子包括但不限于异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、新戊基、异戊基和2,2-二甲基丙基。烷基可为取代或未被取代的。代表性取代的烷基可由取代基例如上文列出的那些取代一次或多次，并且包括但不限于卤代烷基（例如三氟甲基）、羟烷基、烷硫基、氨基烷基、烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、烷氧基烷基、羧烷基等等。

[0070] 环烷基包括在环中具有3至12个碳原子，或在一些实施例中，3至10、3至8、或3至4、5、或6个碳原子的单环、二环或三环烷基。示例性单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在一些实施例中，环烷基具有3至8个环成员，而在其他实施例中，环碳原子的数目范围为3至5、3至6、或3至7。二环和三环环系统包括桥接环烷基和稠环，例如但不限于二环[2.1.1]己烷、金刚烷基、十氢萘等等。环烷基可为取代或未被取代的。取代的环烷基可用如上定义的非氢和非碳基团取代一次或多次。然而，取代的环烷基还可包括由如上定义的直链或支链烷基取代的环。代表性取代的环烷基可为单取代的或取代超过一次的，例如但不限于2,2-、2,3-、2,4-、2,5-或2,6-二取代的环己基，其可由取代基例如上文列出的那些取代。

[0071] 环烷基烷基是如上定义的烷基，其中烷基的氢或碳键替换为与如上定义的环烷基的键。在一些实施例中，环烷基烷基具有4至16个碳原子、4至12个碳原子、且通常为4至10个碳原子。环烷基烷基可为取代或未被取代的。取代的环烷基烷基可在基团的烷基、环烷基或烷基和环烷基部分两者处被取代。代表性取代的环烷基烷基可为单取代的或取代超过一次的，例如但不限于由取代基例如上文列出的那些单取代、二取代或三取代的。

[0072] 烯基包括如上定义的直链和支链烷基，除了在两个碳原子之间存在至少一个双键之外。烯基具有2至12个碳原子，且通常为2至10个碳原子，或在一些实施例中，2至8、2至6、或2至4个碳原子。在一些实施例中，烯基具有一个、两个或三个碳-碳双键。例子包括但不限于尤其是乙烯基、烯丙基、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 。烯基可为取代或未被取代的。代表性取代的烯基可为单取代的或取代超过

一次的，例如但不限于由取代基例如上文列出的那些单取代、二取代或三取代的。

[0073] 环烯基包括具有在两个碳原子之间的至少一个双键的如上定义的环烷基。在一些实施例中，环烯基可具有一个、两个或三个双键，但不包括芳香族化合物。环烯基具有4至14个碳原子，或在一些实施例中，5至14个碳原子，5至10个碳原子，或甚至5、6、7或8个碳原子。环烯基的例子包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基和己二烯基。环烯基可为取代或未被取代的。

[0074] 环烯基烷基是如上定义的烷基，其中烷基的氢或碳键替换为与如上定义的环烯基的键。环烯基烷基可为取代或未被取代的。取代的环烯基烷基可在基团的烷基、环烯基或烷基和环烯基部分两者处被取代。代表性取代的环烯基烷基可由取代基例如上文列出的那些取代一次或多次。

[0075] 炔基包括如上定义的直链和支链烷基，除了在两个碳原子之间存在至少一个三键之外。炔基具有2至12个碳原子，且通常为2至10个碳原子，或在一些实施例中，2至8、2至6、或2至4个碳原子。在一些实施例中，炔基具有一个、两个或三个碳-碳三键。例子包括但不限于尤其是 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-CH_2C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH(CH_2CH_3)_2$ 。炔基可为取代或未被取代的。代表性取代的炔基可为单取代的或取代超过一次的，例如但不限于由取代基例如上文列出的那些单取代、二取代或三取代的。

[0076] 芳基是不含杂原子的环状芳香烃。芳基在本文中包括单环、二环和三环环系统。因此，芳基包括但不限于苯基、薁基(azulenyl)、庚搭烯基、联苯基、芴基、菲基、蒽基、茚基、茚满基、并环戊二烯基(pentalenyl)和萘基。在一些实施例中，芳基在基团的环部分中含有6-14个碳原子，并且在其他实施例中，包含6至12或甚至6-10个碳原子。在一些实施例中，芳基是苯基或萘基。短语“芳基”包括含有稠环的基团，例如稠合的芳香族-脂肪族环系统(例如茚满基、四氢萘基等等)。短语“芳基”还包括取代的芳基。基团例如甲苯基被称为取代的芳基。代表性取代的芳基可为单取代的或取代超过一次的。例如，单取代的芳基包括但不限于2-、3-、4-、5-或6-取代的苯基或萘基，其可由取代基例如上文列出的那些取代。在一些实施例中，芳基是可为取代或未被取代的苯基。在一些实施例中，取代的苯基具有一个或两个取代基。在一些实施例中，取代的苯基具有一个取代基。

[0077] 芳烷基是如上定义的烷基，其中烷基的氢或碳键替换为与如上定义的芳基的键。在一些实施例中，芳烷基含有7至16个碳原子、7至14个碳原子、或7至10个碳原子。芳烷基可为取代或未被取代的。取代的芳烷基可在基团的烷基、芳基或烷基和芳基部分两者处被取代。代表性芳烷基包括但不限于苄基和苯乙基以及稠合的(环烷基芳基)烷基例如4-茚满基乙基。代表性取代的芳烷基可由取代基例如上文列出的那些取代一次或多次。

[0078] 杂环基是含有3个或更多个环成员的非芳环化合物，所述环成员中的一个或多个是杂原子例如但不限于N、O和S。在一些实施例中，杂环基含有1、2、3或4个杂原子。在一些实施例中，杂环基包括具有3至16个环成员的单环、二环和三环环，而其他此类基团具有3至6、3至10、3至12、或3至14个环成员。杂环基涵盖部分未饱和和饱和的环系统，例如咪唑啉基和咪唑烷基。该短语还包括含有杂原子的桥接多环环系统例如但不限于奎宁环基。该短语还包括具有与环成员之一键合的其他基团，例如烷基、氧化或卤素基团的杂环基，被称为“取代的杂环基”。杂环基包括但不限于吖丙啶基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢噻吩基、四氢呋喃基、二噁茂基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代

吗啉基、四氢吡喃基和四氢噻喃基。代表性取代的杂环基可为单取代的或取代超过一次的，例如但不限于吗啉基，其为由各种取代基例如上文列出的那些2-、3-、4-、5-或6-取代的、或者双取代的。杂原子也可采取氧化形式，如果化学上可能的话。

[0079] 杂芳基是含有5个或更多个环成员的芳环化合物，所述环成员中的一个或多个是杂原子例如但不限于N、O和S。杂芳基包括但不限于基团例如吡咯基、吡唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、苯并噻吩基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基)、吖唑基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基(氮杂苯并咪唑基)、吡唑并吡啶基、三唑吡啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、咪唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、硫杂萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、喹喔啉基和喹唑啉基。杂芳基包括其中所有环均为芳香族的稠环化合物例如吲哚基，并且包括其中环中仅一个是芳香族的稠环化合物，例如2,3-二氢吲哚基。短语“杂芳基”包括稠环化合物，并且还包括具有与环成员之一键合的其他基团例如烷基的杂芳基，被称为“取代的杂芳基”。代表性取代的杂芳基可由各种取代基例如上文列出的那些取代一次或多次。杂原子也可采取氧化形式，如果化学上可能的话。

[0080] 杂环基烷基是如上定义的烷基，其中烷基的氢或碳键替换为与如上定义的杂环基的键。杂环基烷基可为取代或未被取代的。取代的杂环基烷基可在基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基部分两者处被取代。代表性杂环基烷基包括但不限于吗啉-4-基-乙基和四氢呋喃-2-基-乙基。代表性取代的杂环基烷基可由取代基例如上文列出的那些取代一次或多次。杂原子也可采取氧化形式，如果化学上可能的话。

[0081] 杂芳烷基是如上定义的烷基，其中烷基的氢或碳键替换为与如上定义的杂芳基的键。杂芳烷基可为取代或未被取代的。取代的杂芳烷基可在基团的烷基、杂芳基或烷基和杂芳基部分两者处被取代。代表性取代的杂芳烷基可由取代基例如上文列出的那些取代一次或多次。杂原子也可采取氧化形式，如果化学上可能的话。

[0082] 在本发明的化合物内具有两个或更多个附着点(即二价、三价或多价)的本文所述基团通过使用后缀“亚(ene)”进行指名。例如，二价烷基是亚烷基，二价芳基是亚芳基，二价杂芳基是二价杂亚芳基等等。具有与本发明的化合物的单个附着点的取代基团不使用“亚”指名进行提及。因此，例如氯乙基在本文中不被称为氯亚乙基(chloroethylene)。

[0083] 烷氧基是其中与氢原子的键替换为与取代或未被取代的如上定义的烷基的碳原子的键的羟基(-OH)。如同烷基，烷氧基可为线性或分支的。线性烷氧基的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、戊氧基、己氧基等等。分支烷氧基的例子包括但不限于异丙氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、异戊氧基、异己氧基等等。环烷氧基的例子包括但不限于环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等等。代表性取代的烷氧基可由取代基例如上文列出的那些取代一次或多次。

[0084] 如本文使用的，术语“烷酰基”和“烷酰氧基”可分别指各自含有2-5个碳原子的-C(0)-烷基和-O-C(0)-烷基。

[0085] 术语“芳氧基”和“芳烷氧基”分别指与氧原子键合的取代或未被取代的芳基，以及与在烷基处的氧原子键合的取代或未被取代的芳烷基。例子包括但不限于苯氧基、萘氧基和苄氧基。代表性取代的芳氧基和芳烷氧基可由取代基例如上文列出的那些取代一次或多次。

[0086] 如本文使用的,术语“羧酸酯”指-C(0)OH基团,或其离子化形式-C(0)O⁻。

[0087] 如本文使用的,术语“酯”指-C(0)OR⁶⁰基团。R⁶⁰是如本文定义的取代或未被取代的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基烷基或杂环基。术语酯还指-OC(0)R⁶⁰基团。例如,酯可为-OC(0)-烷基、-OC(0)-芳基、或-OC(0)-芳烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的。

[0088] 术语“酰胺”(或“酰氨基”)包括C-和N-酰胺基团,即分别为-C(0)NR⁶¹R⁶²和-NR⁶¹(0)R⁶²基团。R⁶¹和R⁶²独立地是氢,或者如本文定义的取代或未被取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基烷基或杂环基。酰氨基因此包括但不限于氨基甲酰基(-C(0)NH₂)和甲酰胺基(-NHC(0)H)。在一些实施例中,酰胺是-NR⁶¹C(0)-(C₁₋₅烷基),并且基团被称为“羰基氨基”,并且在其他实施例中,酰胺是-NHC(0)-烷基,并且基团被称为“烷酰基氨基”。

[0089] 如本文使用的,术语“腈”或“氰基”指-CN基团。

[0090] 氨基甲酸酯基团包括N-和O-氨基甲酸酯基团,即分别为-NR⁶³C(0)OR⁶⁴和-OC(0)NR⁶³R⁶⁴基团。R⁶³和R⁶⁴独立地是如本文定义的取代或未被取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基烷基或杂环基。R⁶³还可为H。

[0091] 如本文使用的,术语“胺”(或“氨基”)指-NR⁶⁵R⁶⁶基团,其中R⁶⁵和R⁶⁶独立地是氢,或者如本文定义的取代或未被取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基烷基或杂环基。在一些实施例中,胺是烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基或烷基芳基氨基。在其他实施例中,胺是NH₂、甲基氨基、二甲基氨基、乙基氨基、二乙基氨基、丙基氨基、异丙基氨基、苯基氨基或苄基氨基。

[0092] 术语“磺酰氨基”包括S-和N-磺酰胺基团,即分别为-SO₂NR⁶⁸R⁶⁹和-NR⁶⁸SO₂R⁶⁹基团。R⁶⁸和R⁶⁹独立地是氢,或者如本文定义的取代或未被取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基烷基或杂环基。磺酰氨基因此包括但不限于氨磺酰基(-SO₂NH₂)。在本文的一些实施例中,磺酰氨基是-NHSO₂-烷基,并且被称为“烷基磺酰氨基”。

[0093] 术语“硫醇”指-SH基团,而硫化物包括-SR⁷⁰基团,亚砜包括-S(0)R⁷¹基团,砜包括-SO₂R⁷²基团,并且磺酰基包括-SO₂OR⁷³。R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²和R⁷³各自独立地是如本文定义的取代或未被取代的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基。在一些实施例中,硫化物是烷硫基,-S-烷基。

[0094] 术语“脲”指-NR⁷⁴-C(0)-NR⁷⁵R⁷⁶基团。R⁷⁴、R⁷⁵和R⁷⁶基团独立地是氢,或者如本文定义的取代或未被取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0095] 术语“脒”指-C(NR⁷⁷)NR⁷⁸R⁷⁹和-NR⁷⁷C(NR⁷⁸)R⁷⁹,其中R⁷⁷、R⁷⁸和R⁷⁹各自独立地是氢,或者如本文定义的取代或未被取代的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0096] 术语“胍”指-NR⁸⁰C(NR⁸¹)NR⁸²R⁸³,其中R⁸⁰、R⁸¹、R⁸²和R⁸³各自独立地是氢,或者如本文定义的取代或未被取代的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0097] 术语“烯胺”指-C(R⁸⁴)=C(R⁸⁵)NR⁸⁶R⁸⁷和-NR⁸⁴C(R⁸⁵)=C(R⁸⁶)R⁸⁷,其中R⁸⁴、R⁸⁵、R⁸⁶和R⁸⁷各自独立地是氢,如本文定义的取代或未被取代的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0098] 如本文使用的,术语“卤素”或“卤代”指溴、氯、氟或碘。在一些实施例中,卤素是

氟。在其他实施例中，卤素是氯或溴。

[0099] 如本文使用的，术语“羟基”可指-OH或其离子化形式-O⁻。

[0100] 术语“酰亚胺”指-C(=O)NR⁸⁸C(=O)R⁸⁹，其中R⁸⁸和R⁸⁹各自独立地是氢，或者如本文定义的取代或未被取代的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0101] 术语“亚胺”指-CR⁹⁰(NR⁷¹)和-N(CR⁹⁰R⁹¹)基团，其中R⁹⁰和R⁹¹各自独立地是氢，或者如本文定义的取代或未被取代的烷基、环烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基，条件是R⁹⁰和R⁹¹不同时为氢。

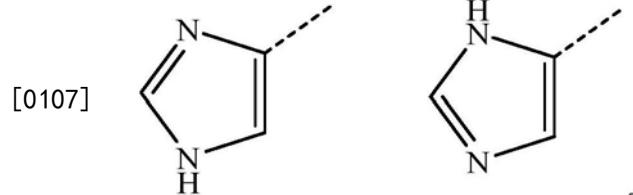
[0102] 如本文使用的，术语“硝基”指-NO₂基团。

[0103] 如本文使用的，术语“全卤代烷基”指如上文定义的烷基，其中与氢的每一个键替换为与卤素的键。全卤代烷基的例子是三氟甲基。如本文使用的，术语“三氟甲基”指-CF₃。

[0104] 如本文使用的，术语“三氟甲氧基”指-OCF₃。

[0105] 本领域技术人员应了解本发明的化合物可显示出互变异构现象、构象异构现象、几何异构现象和/或立体异构现象。因为在说明书和权利要求书内的分子式图可代表可能的互变异构体、构象异构体、立体化学或几何异构体形式中的仅一种，所以应理解本发明涵盖具有本文描述的效用中的一种或多种的化合物的任何互变异构体、构象异构体、立体化学和/或几何异构体形式，以及这些各种不同形式的混合物。

[0106] “互变异构体”指彼此平衡的化合物的异构体形式。异构体形式的存在和浓度取决于化合物在其中发现的环境，并且取决于例如化合物是固体还是在有机溶液或水溶液中，可为不同的。例如，在水溶液中，咪唑可显示出下述异构体形式，其被称为彼此的互变异构体：



[0108] 如本领域技术人员容易理解的，广泛多样的官能团及其他结构可显示出互变异构现象，并且如本文描述的化合物的所有互变异构体均在本发明的范围内。

[0109] 化合物的立体异构体（也称为光学异构体）包括结构的所有手性、非对映体和外消旋形式，除非明确指出了具体立体化学。因此，在本发明中使用的化合物包括如由描述显而易见的在任何或所有不对称原子处富集或分辨的光学异构体。外消旋和非对映体混合物两者以及各个光学异构体可这样分离或合成，以便基本上不含其对映体或非对映体配偶体，并且这些立体异构体全部在本发明的范围内。

[0110] 本发明的化合物可作为溶剂化物尤其是水合物存在。水合物可在化合物或包含化合物的组合物的制造期间形成，或水合物可由于化合物的吸湿性质随着时间过去而形成。本发明的化合物同样可作为有机溶剂化物存在，尤其包括酰胺（例如DMF）、醚、酯、酮、腈和醇溶剂化物。任何特定溶剂化物的鉴定和制备在合成有机化学或药物化学的普通技术人员的技术内。

[0111] 如本文使用的，术语“氨基酸”包括天然存在的氨基酸和合成氨基酸，以及氨基酸类似物和氨基酸模拟物，其以类似于天然存在的氨基酸的方式起作用。天然存在的氨基酸

是由遗传密码编码的那些氨基酸,以及以后修饰的那些氨基酸,例如羟脯氨酸、 γ -羧基谷氨酸盐和O-磷酸丝氨酸。氨基酸类似物指这样的化合物,其具有与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构,即与氢、羧基、氨基和R基结合的 α -碳,例如高丝氨酸、正亮氨酸、甲硫氨酸亚砜、甲硫氨酸甲基锍。此类类似物具有经修饰的R基(例如正亮氨酸)或经修饰的肽主链,但保留与天然存在的氨基酸相同的基本化学结构。氨基酸模拟物指这样的化学化合物,其具有不同于氨基酸的一般化学结构的结构,但以类似于天然存在的氨基酸的方式起作用。氨基酸在本文中可由其通常已知的三字母符号或由IUPAC-IUB生物化学命名委员会推荐的单字母符号提及。

[0112] 如本文使用的,术语“保护基团”指显示出下述特征的化学基团:1)以良好得率与所需官能性选择性反应,以获得对于其需要保护的计划反应稳定的受保护底物;2)可从受保护底物中选择性去除,以获得所需官能性;和3)通过与此类计划反应中存在或生成的其他官能团相容的试剂,可以良好得率去除。合适的保护基团的例子可在Greene等人(1991)Protective Groups in Organic Synthesis,第3版(John Wiley&Sons, Inc., New York)中找到。氨基保护基团包括但不限于均三甲苯磺酰基(Mts)、苄氧羰基(Cbz或Z)、2-氯苄氧羰基、叔丁氧基羰基(Boc)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBS或TBDMS)、9-芴基甲氧羰基(Fmoc)、甲苯磺酰基、苯磺酰基、2-吡啶基磺酰基、或合适的光不稳定的保护基团如6-硝基藜芦氧基羰基(Nvoc)、硝基胡椒基、芘基甲氧羰基、硝基苄基、 α -, α -二甲基二甲氧基苄氧羰基(DDZ)、5-溴-7-硝基二氢吲哚基等等。对酸介导的去除敏感的氨基保护基团包括但不限于Boc和TBDMS。对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团包括但不限于烯丙氧羰基、Cbz、硝基和2-氯苄氧羰基。羟基保护基团包括但不限于Fmoc、TBS、光不稳定的保护基团(例如硝基藜芦氧基甲基醚(Nvom))、Mom(甲氧基甲基醚)、和Mem(甲氧基乙氧基甲基醚)、NPEOC(4-硝基苯乙氧基羰基)和NPEOM(4-硝基苯乙氧基甲氧羰基)。合成上述磷酸盐取代和/或硫酸盐取代的RPBQ化合物的例子和方法公开于公开的美国专利申请号20070225261A1中。

[0113] 如本文使用的,“分离的”或“纯化的”多肽或肽基本上不含其他污染多肽,例如试剂源自其的那些肽或多肽,或当化学合成时,基本上不含化学前体或其他化学品。例如,分离的芳香族阳离子肽将不含将干扰试剂的诊断或治疗用途的材料。此类干扰材料可包括其他蛋白质性和非蛋白质性溶质。

[0114] 如本文使用的,术语“净电荷”指由肽中存在的氨基酸携带的正电荷数目和负电荷数目的平衡。在本说明书中,应当理解净电荷在生理pH下测量。在生理pH下带正电的天然存在的氨基酸包括L-赖氨酸、L-精氨酸和L-组氨酸。在生理pH下带负电的天然存在的氨基酸包括L-天冬氨酸和L-谷氨酸。

[0115] 如本文使用的,术语“多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用,以意指包含通过肽键或经修饰的肽键彼此连接的两个或更多个氨基酸的聚合物,即肽等排物。多肽指通常被称为肽、糖肽或寡聚物的短链,和一般被称为蛋白质的更长链两者。多肽可含有20种基因编码的氨基酸以外的氨基酸。多肽包括通过天然过程例如翻译后加工、或通过本领域众所周知的化学修饰技术进行修饰的氨基酸序列。

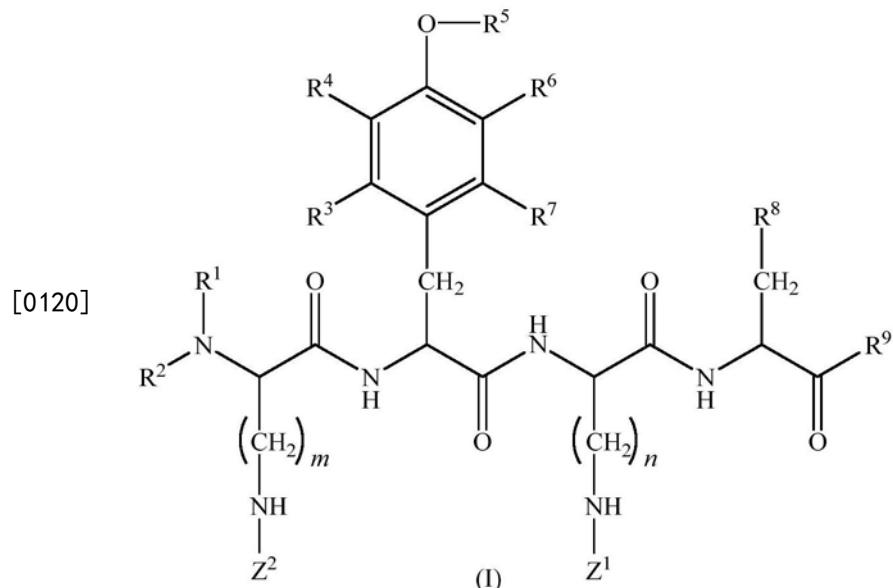
[0116] 如本文使用的,术语“小分子”包括有机化合物、有机金属化合物、有机和有机金属化合物的盐、单糖、氨基酸和核苷酸。小分子还可包括在其他方面视为生物分子的分子,除

了其分子量不大于1,000之外。因此,小分子可为具有1,000或更少的分子量的脂质、寡糖、寡肽和寡核苷酸及其衍生物。

[0117] 本技术的肽和方法

[0118] 在一个方面,肽(如本文公开的)还包括肽的所有立体异构体和几何异构体,包括非对映体、对映体和顺式/E/Z异构体。在一些实施例中,肽的氨基酸是D氨基酸。

[0119] 在一些实施例中,肽通过式I进行限定,



[0121] 其中R¹和R²各自独立地选自

[0122] (i) 氢;

[0123] (ii) 取代或未被取代的C₁-C₆烷基;

[0124] (iii) 取代或未被取代的芳烷基;

[0125] (iv) 取代或未被取代的环烷基烷基;

[0126] (v) 取代或未被取代的C₂-C₆烯基;

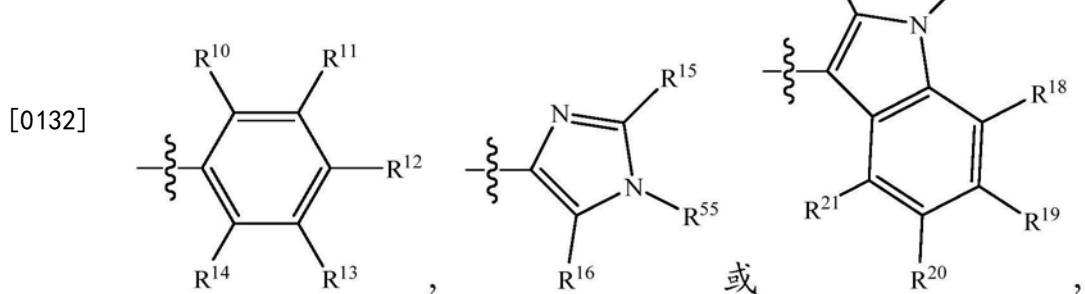
[0127] (vi) 氨基保护基团;

[0128] 或R¹和R²一起形成3、4、5、6、7或8元取代或未被取代的杂环基环;

[0129] R³、R⁴、R⁶和R⁷各自独立地选自氢,或者C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的;

[0130] R⁵选自氢,或者C₁-C₆烷基、芳烷基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基或-C(O)-芳烷基,其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的;

[0131] R⁸是



[0133] 其中R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰和R²¹各自独立地选自H或C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基，其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的；R⁵⁵和R⁵⁶各自独立地选自H或C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(O)-烷基、-C(O)-芳基、-C(O)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基，其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的；

[0134] R⁹是OR'或NR'R"；

[0135] R'在每种情况下独立地是氢或者取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基；

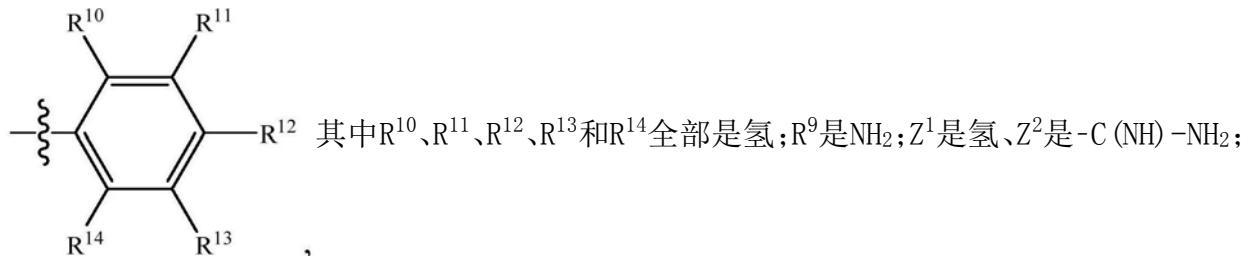
[0136] R"是氢或者取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基；

[0137] Z¹和Z²各自独立地是氢、-C(NH)-NH₂或者取代或未被取代的烷基、芳基或芳烷基；

[0138] n是1、2、3、4或5；和

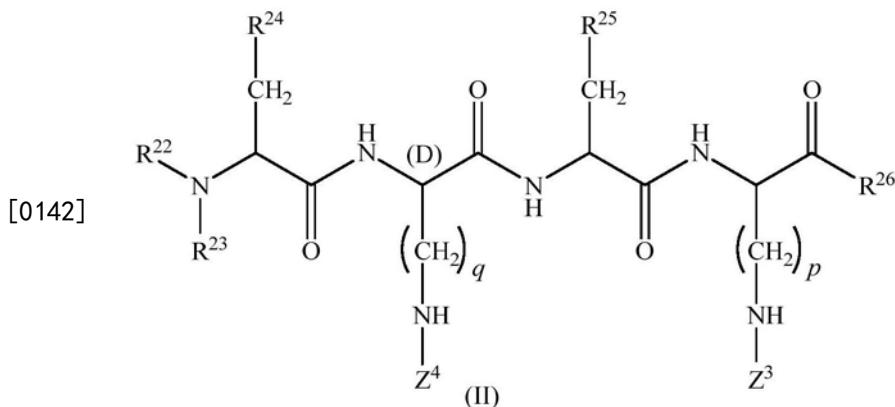
[0139] m是1、2、3、4或5。

[0140] 在一些实施例中，R¹、R²、R⁴、R⁵和R⁶各自是氢；R³和R⁷各自是甲基；R⁸是



n是4；并且m是3。

[0141] 在一些实施例中，肽通过式II进行限定：



[0143] 其中R²²和R²³各自独立地是

[0144] (i) 氢；

[0145] (ii) 取代或未被取代的C₁-C₆烷基；

[0146] (iii) 取代或未被取代的芳烷基；

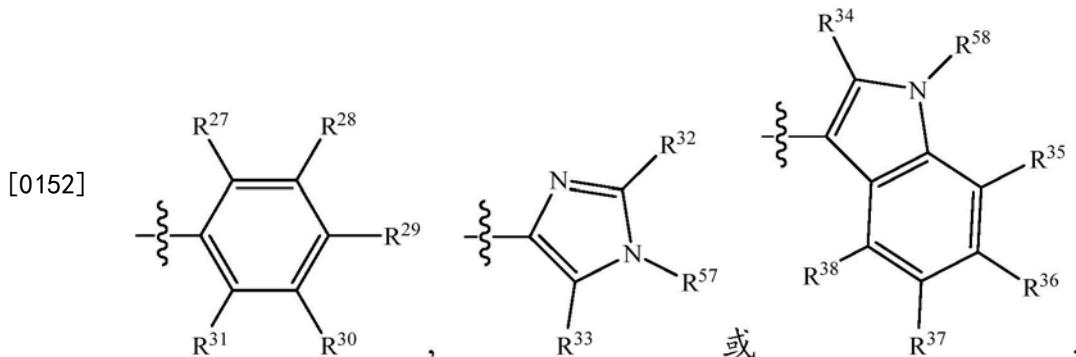
[0147] (iv) 取代或未被取代的环烷基烷基；

[0148] (v) 取代或未被取代的C₂-C₆烯基；

[0149] (vi) 氨基保护基团；

[0150] 或R²²和R²³一起形成3、4、5、6、7或8元取代或未被取代的杂环基环；

[0151] R²⁴和R²⁵各自独立地是



[0153] 其中R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷和R³⁸各自独立地是氢，或者C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(0)-烷基、-C(0)-芳基、-C(0)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基，其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的；并且R⁵⁷和R⁵⁸各自独立地是氢，或者C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、氨基、C₁-C₄烷基氨基、C₁-C₄二烷基氨基、氰基、-C(0)-烷基、-C(0)-芳基、-C(0)-芳烷基、羧酸酯、酯、酰胺、硝基、羟基、卤素或全卤代烷基，其中每个烷基、芳基或芳烷基是取代或未被取代的；

[0154] R²⁶是OR³⁹或NR³⁹R⁴⁰；

[0155] R³⁹在每种情况下独立地是氢，或者取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基；

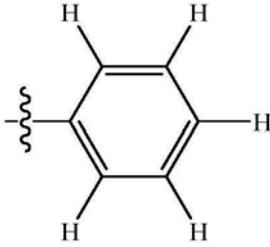
[0156] R⁴⁰是氢，或者取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基；

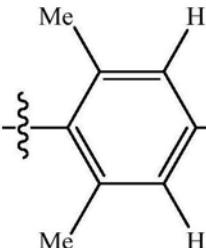
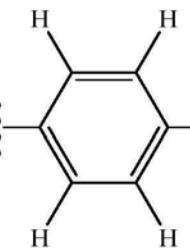
[0157] Z³和Z⁴各自独立地是氢，-C(NH)-NH₂，或者取代或未被取代的烷基、芳基或芳烷基；

[0158] p是1、2、3、4或5;和

[0159] q是1、2、3、4或5。

[0160] 在一个特定实施例中,R²²和R²³各自是氢,R²⁴和R²⁵各自是

[0161]  ; R²⁶是NH₂,Z³是氢,Z⁴是-C(NH)-NH₂,p是4,并且q是3。在另一个

实施例中,R²²和R²³各自是氢;R²⁴是 ; R²⁵是 ; R²⁶是

NH₂;Z³是氢;Z⁴是-C(NH)-NH₂;p是4;并且q是3。

[0162] 在一些实施例中,肽包括表A的肽中的一种或多种:

表 A

[0163] Phe-Arg-D-His-Asp

Met-Tyr-D-Lys-Phe-Arg

Phe-D-Arg-His
Tyr-D-Arg-Phe-Lys-NH ₂
2'6'-Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH ₂
2'6'-Dmt-D-Arg-Phe Orn-NH ₂
2'6'-Dmt-D-Cit-Phe Lys-NH ₂
Phe-D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-NH ₂
2'6'-Dmt-D-Arg-Phe-Ahp-NH ₂
H-Phe-D-Arg-Phe-Lys-Cys-NH ₂
2'6'-Dmp-D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-NH ₂
2'6'-Dmp-D-Arg-Phe-Lys-NH ₂
Tyr-Arg-Phe-Lys-Glu-His-Trp-D-Arg
Lys-Gln-Tyr-D-Arg-Phe-Trp
D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-Trp-NH ₂
D-Arg-Trp-Lys-Trp-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-Phe-Met-NH ₂
[0164] D-Arg-2'6'-Dmt-Lys(<i>N</i> ^α Me)-Phe-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-Phe(<i>N</i> Me)-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Lys(<i>N</i> ^α Me)-Phe(<i>N</i> Me)-NH ₂
D-Arg(<i>N</i> ^α Me)-2'6'-Dmt(<i>N</i> Me)-Lys(<i>N</i> ^α Me)-Phe(<i>N</i> Me)-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-Phe-Lys-Trp-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-2'6'-Dmt-Lys-Trp-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-Phe-Lys-Met-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-2'6'-Dmt-Lys-Met-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-Phe-Sar-Gly-Cys-NH ₂
D-Arg-Ψ[CH ₂ -NH]2'6'-Dmt-Lys-Phe-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Ψ[CH ₂ -NH]Lys-Phe-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-LysΨ[CH ₂ -NH]Phe-NH ₂
D-Arg-2'6'-Dmt-Ψ[CH ₂ -NH]Lys-Ψ[CH ₂ -NH]Phe-NH ₂
Lys-D-Arg-Tyr-NH ₂
D-Tyr-Trp-Lys-NH ₂
Trp-D-Lys-Tyr-Arg-NH ₂

Tyr-His-D-Gly-Met
Tyr-D-Arg-Phe-Lys-Glu-NH ₂
Met-Tyr-D-Arg-Phe-Arg-NH ₂
D-His-Glu-Lys-Tyr-D-Phe-Arg
Lys-D-Gln-Tyr-Arg-D-Phe-Trp-NH ₂
Phe-D-Arg-Lys-Trp-Tyr-D-Arg-His
Gly-D-Phe-Lys-His-D-Arg-Tyr-NH ₂
Val-D-Lys-His-Tyr-D-Phe-Ser-Tyr-Arg-NH ₂
Trp-Lys-Phe-D-Asp-Arg-Tyr-D-His-Lys
Lys-Trp-D-Tyr-Arg-Asn-Phe-Tyr-D-His-NH ₂
Thr-Gly-Tyr-Arg-D-His-Phe-Trp-D-His-Lys
Asp-D-Trp-Lys-Tyr-D-His-Phe-Arg-D-Gly-Lys-NH ₂
D-His-Lys-Tyr-D-Phe-Glu-D-Asp-D-Asp-D-His-D-Lys-Arg-Trp-NH ₂
Ala-D-Phe-D-Arg-Tyr-Lys-D-Trp-His-D-Tyr-Gly-Phe
[0165] Tyr-D-His-Phe-D-Arg-Asp-Lys-D-Arg-His-Trp-D-His-Phe
Phe-Phe-D-Tyr-Arg-Glu-Asp-D-Lys-Arg-D-Arg-His-Phe-NH ₂
Phe-Tyr-Lys-D-Arg-Trp-His-D-Lys-D-Lys-Glu-Arg-D-Tyr-Thr
Tyr-Asp-D-Lys-Tyr-Phe-D-Lys-D-Arg-Phe-Pro-D-Tyr-His-Lys
Glu-Arg-D-Lys-Tyr-D-Val-Phe-D-His-Trp-Arg-D-Gly-Tyr-Arg-D-Met-NH ₂
Arg-D-Leu-D-Tyr-Phe-Lys-Glu-D-Lys-Arg-D-Trp-Lys-D-Phe-Tyr-D-Arg-Gly
D-Glu-Asp-Lys-D-Arg-D-His-Phe-Phe-D-Val-Tyr-Arg-Tyr-D-Tyr-Arg-His-Phe-NH ₂
Asp-Arg-D-Phe-Cys-Phe-D-Arg-D-Lys-Tyr-Arg-D-Tyr-Trp-D-His-Tyr-D-Phe-Lys-Phe
His-Tyr-D-Arg-Trp-Lys-Phe-D-Asp-Ala-Arg-Cys-D-Tyr-His-Phe-D-Lys-Tyr-His-Ser-NH ₂
Gly-Ala-Lys-Phe-D-Lys-Glu-Arg-Tyr-His-D-Arg-D-Arg-Asp-Tyr-Trp-D-His-Trp-His-D-Lys-Asp
Thr-Tyr-Arg-D-Lys-Trp-Tyr-Glu-Asp-D-Lys-D-Arg-His-Phe-D-Tyr-Gly-Val-Ile-D-His-Arg-Tyr-Lys-NH ₂

[0166] 2',6'-二甲基酪氨酸(2'6'-Dmt或Dmt)

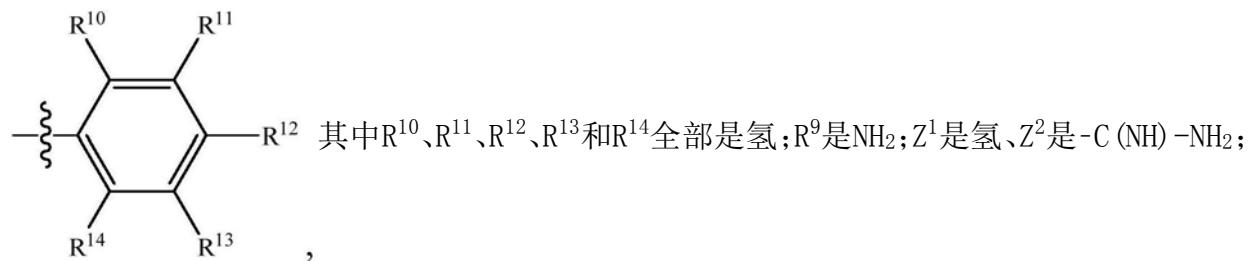
[0167] 2',6'-二甲基苯基丙氨酸(2'6'-Dmp或Dmp)

[0168] 在一些实施例中，肽包括氨基酸序列2'6'-Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH₂、Phe-D-Arg-Phe-Lys-NH₂、或D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-Phe-NH₂。在一些实施例中，肽包括氨基酸序列D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-Phe-NH₂。

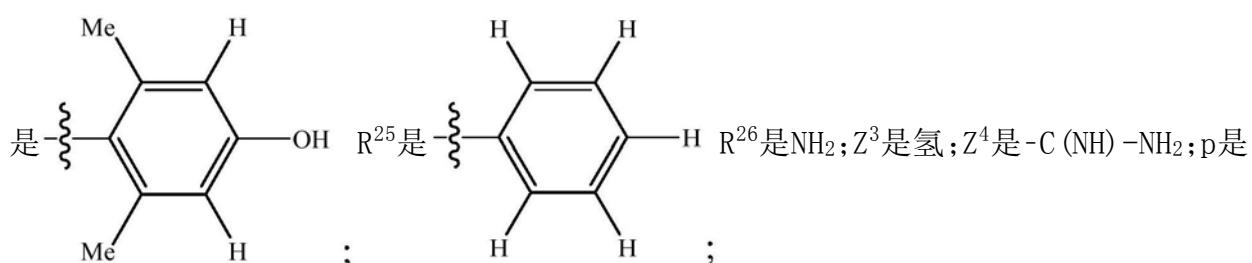
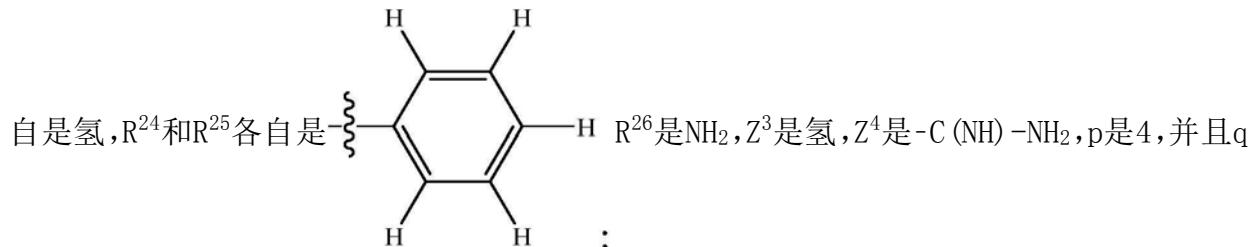
[0169] 本文公开的肽可配制成药学可接受的盐。术语“药学可接受的盐”意指由对于施用于患者例如哺乳动物可接受的碱或酸制备成的盐(例如对于给定的给药方案,具有可接受的哺乳动物安全性的盐)。然而,应当理解,所述盐无需是药学可接受的盐,例如不预期施用于患者的中间化合物的盐。药学可接受的盐可源自药学可接受的无机碱或有机碱以及药学可接受的无机酸或有机酸。另外,当肽包含碱性部分(例如胺、吡啶或咪唑)和酸性部分(例如羧酸或四唑)两者时,可形成两性离子,且包括在如本文使用的术语“盐”中。源自药学可接受的无机碱的盐包括铵盐、烷基铵盐、钙盐、铜盐、亚铜盐、镍盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、锰盐、亚锰盐、钾盐、钠盐和锌盐等等。源自药学可接受的有机碱的盐包括伯胺盐、仲胺盐和叔胺盐,包括取代胺盐、环胺盐、天然存在的胺盐等等,例如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苯乙烯二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、二异丙基乙胺、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明(hydramine)、咪唑、异丙胺、赖氨酸、葡甲胺、吗啉、N-甲基吗啉、哌嗪、哌啶、吡啶、二甲基吡啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨基丁三醇等等。源自药学可接受的无机酸的盐包括硼酸盐、碳酸盐、氢卤酸(氢溴酸、盐酸、氢氟酸或氢碘酸)盐、硝酸盐、磷酸盐、亚磷酸盐、氨基磺酸盐和硫酸盐。源自药学可接受的有机酸的盐包括脂肪族羟基酸(例如柠檬酸、葡萄糖酸、乙醇酸、乳酸、乳糖酸、苹果酸和酒石酸)盐、脂肪族单羧酸(例如乙酸、丁酸、甲酸、丙酸和三氟乙酸)盐、氨基酸(例如天冬氨酸和谷氨酸)盐、芳香族羧酸(例如苯甲酸、对氯苯甲酸、二苯乙酸、龙胆酸、马尿酸和三苯基乙酸)盐、芳香族羟基酸(例如邻羟基苯甲酸、对羟基苯甲酸、1-羟基萘-2-羧酸和3-羟基萘-2-羧酸)盐、抗坏血酸盐、二羧酸(例如富马酸、马来酸、草酸和琥珀酸)盐、脂肪酸(月桂酸、肉豆蔻酸、油酸、硬脂酸、棕榈酸)盐、葡萄糖醛酸盐、扁桃酸盐、粘酸盐、烟酸盐、乳清酸盐、扑酸盐、泛酸盐、磺酸(例如苯磺酸、樟脑磺酸、乙二磺酸(edisyllic)、乙磺酸、羟乙磺酸、甲磺酸、萘磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2,6-二磺酸和对甲苯磺酸)盐、辛那酸(xinafoic acid)盐等等。在一些实施例中,该盐是乙酸盐。另外或可替代地,在其他实施例中,该盐是三氟乙酸盐。在一些实施例中,盐是酒石酸盐。

[0170] 在一些实施例中,本发明提供了包含式I和/或II的肽和药学可接受的酸的药学盐。药学可接受的酸包括但不限于1-羟基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羟基乙磺酸、2-酮戊二酸、4-乙酰胺苯甲酸、4-氨基水杨酸、乙酸、己二酸、抗坏血酸(L)、天冬氨酸(L)、苯磺酸、苯甲酸、樟脑酸(+)、樟脑-10-磺酸(+)、癸酸(capric acid)(癸酸(decanoic acid))、己酸(caproic acid)(己酸(hexanoic acid))、辛酸(caprylic acid)(辛酸(octanoic acid))、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙-1,2-二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡萄糖酸(D)、葡萄糖酸(D)、葡萄糖醛酸(D)、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、乳酸(DL)、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸(-L)、丙二酸、扁桃酸(DL)、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、硝酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸、磷酸、丙酸、焦谷氨酸(-L)、水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、酒石酸(+L)、硫氰酸、甲苯磺酸(p)和十一碳烯酸。在一些实施例中,药学可接受的酸是酒石酸。

[0171] 在一些实施例中,肽具有式I, R¹、R²、R⁴、R⁵和R⁶是氢;R³和R⁷是甲基;R⁸是R⁹是

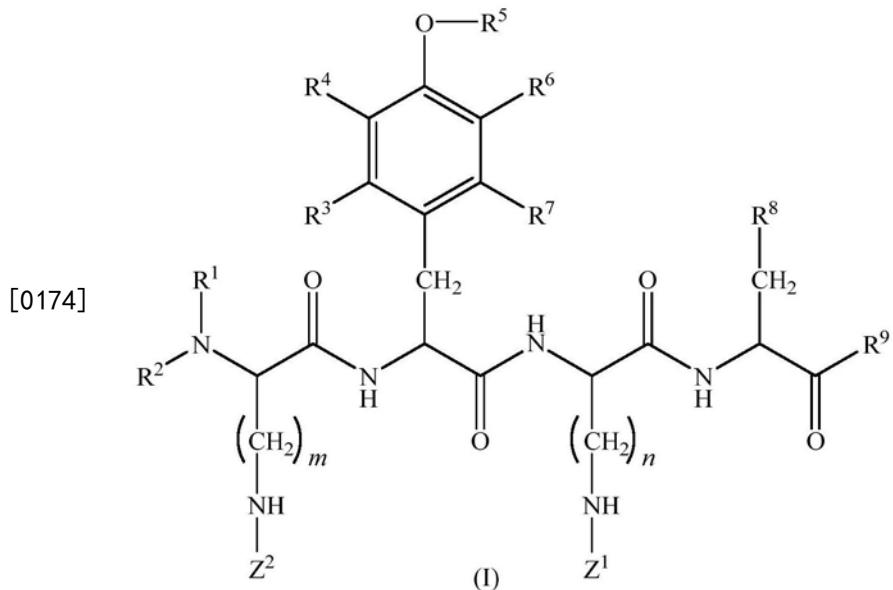


n是4；m是3，并且药学可接受的酸是酒石酸。在一个特定实施例中，肽具有式II，R²²和R²³各



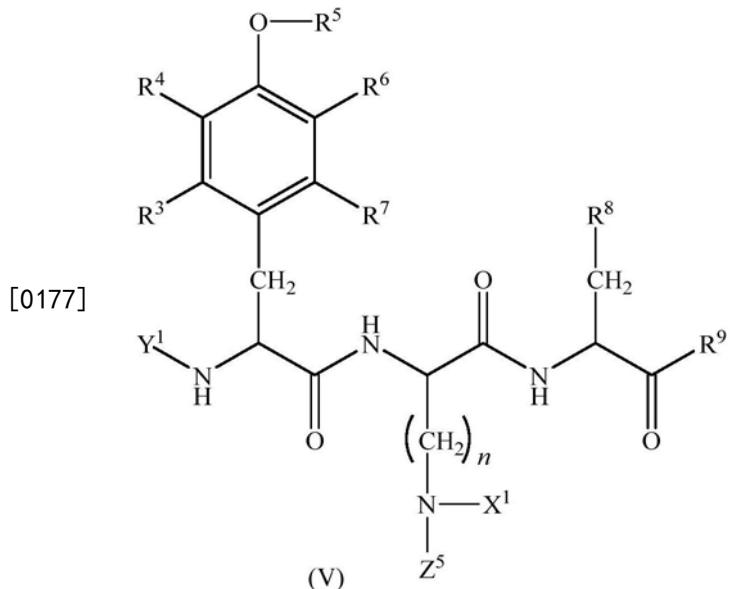
[0172] 在另一个方面，本发明提供了用于合成本技术的化合物的过程。在一些实施例中，该过程导向产生中间产物中的一种或多种作为最终产物；在一些实施例中，该过程导向产生本技术的化合物作为过程的最终产物。每个实施例可不依赖于任何其他实施例而执行，或与其他实施例组合执行。在实施例的任一个中，可以是这样的：该过程是溶液相过程而不是固相过程。在实施例的任一个中，可以是这样的：该过程产物的纯度为至少约95%，如通过高效液相层析(HPLC)测定的。纯度可为约98.2%、约98.4%、约98.6%、约98.8%、约99.0%、约99.2%、约99.4%、约99.6%、约99.8%、或者包括这些值中的任何两个且在这些值中的任何两个之间的任何范围或大于这些值中的任何一个。在实施例的任一个中，可以是这样的：过程的产物可为至少约98.0%纯的，如通过气相层析分析测定的。纯度可为约98.2%、约98.4%、约98.6%、约98.8%、约99.0%、约99.2%、约99.4%、约99.6%、约99.8%、或者包括这些值中的任何两个且在这些值中的任何两个之间的任何范围或大于这些值中的任何一个。在实施例的任一个中，产物可具有小于约50ppm重金属。重金属可为约45ppm、约40ppm、约35ppm、约30ppm、约25ppm、约20ppm、约15ppm、约10ppm、约5ppm、约1ppm、或者包括这些值中的任何两个且在这些值中的任何两个之间的任何范围或低于这些值中的任何一个。

[0173] 因此，本发明提供了制备式I的化合物

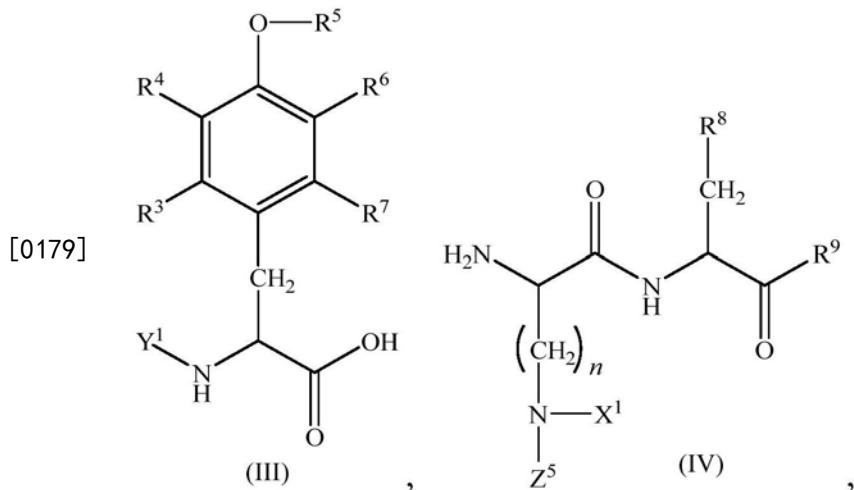


[0175] 或其药学可接受的盐的过程。制备式I的化合物的过程可包括本文描述的实施例和方面中的任何一个或多个。

[0176] 在一些实施例中，该过程包括在形成式V的化合物的条件下，

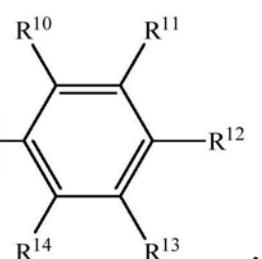


[0178] 组合式III的化合物与式IV的化合物：



[0180] 其中 X^1 在每种情况下独立地是氢或对酸介导的去除抗性且对氢介导(例如分子氢)的去除敏感的氨基保护基团; X^2 和 X^4 在每种情况下各自独立地是氢或对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团; Y^1 是对酸介导的去除敏感的氨基保护基团;并且 Z^5 是氢, $-C(N-X^4)-NH-X^2$,或者取代或未被取代的烷基、芳基或芳烷基;其中 X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团。在上文实施例的任一个中,可以是这样的: Y^1 是叔丁氧羰基(Boc); X^1 在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基; X^2 在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基;并且 X^4 在每种情况下独立地是氢、硝基、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基。在一些实施例中,当 Z^5 是 $-C(NH)-NH-X^2$ 时, X^1 是氢。在一些实施例中,当 Z^5 是 $-C(N-X^4)-NH-X^2$ 时, X^1 是氢,并且 X^2 和 X^4 中的至少一个不是H。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:当 X^2 是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团时, X^1 是氢。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:当 X^1 是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团时, X^2 是氢。在上文实施例的任一个中,可以是这样的: R^3 和 R^7 各

自是甲基。在上文实施例的任一个中,可以是这样的: R^8 是 其中 R^{10} 、



R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 全部是氢。在上文实施例的任一个中,可以是这样的: R^9 是 NH_2 。在上文实施例的任一个中,可以是这样的: Z^5 是氢,并且n是4。在上文实施例的任一个中,可以是这样

的: R^3 和 R^7 各自是甲基, R^8 是 其中 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 全部是氢; R^9 是 NH_2 ; Z^5 是氢;并且n是4。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:该过程还包括分离式V的化合物。

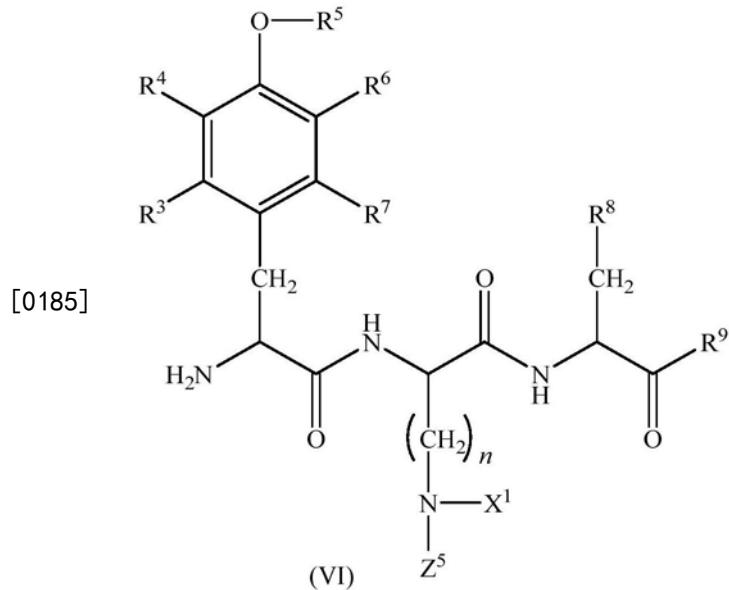
[0181] 在一些实施例中,形成式V的化合物的条件包括偶联剂。本技术的偶联剂可为用于由伯胺和羧酸形成酰胺键的任何合适的化学品。如用于本文描述的方面和实施例的任一个中的此类偶联剂可包括水溶性碳二亚胺例如1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)或EDC的盐酸盐(EDC-HCl)。代表性偶联剂包括但不限于(7-氮杂苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基𬭸六氟磷酸盐(PyAOP)、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-双(五亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-双(四亚甲基)脲鎓六氟磷酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)二哌啶碳鎓六氟磷酸盐、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基𬭸六氟磷酸盐(PyBOP)、(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)𬭸六氟磷酸盐(BOP)、0-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、溴三吡咯烷基𬭸六氟磷酸盐、溴三(二甲基氨基)𬭸六氟磷酸盐、0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TCTU)、0-(6-氯苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HCTU)、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓六氟磷酸盐、2-氯-1,3-二甲基咪唑啉鎓四氟硼酸盐、2-氯-1,3-二甲基氯化咪唑啉鎓、氯二吡咯烷基碳鎓六氟磷酸盐、氯-N,N,N',N'-四甲基甲脒六氟磷酸盐、氯三吡咯烷基𬭸六氟磷酸盐、(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(COMU)、二吡咯烷基(N-琥珀酰亚胺基)碳鎓六氟磷酸盐、0-[(乙氧羰基) 氰基亚甲基氨基]-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基)甲脒六氟磷酸盐、氟-N,N,N',N'-双(四亚甲基)甲脒六氟磷酸盐、1-羟基苯并三唑(HOBT)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(HOAT)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)、N,N,N',N'-四甲基-0-(1H-苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、1-[(二甲基氨基) (吗啉代) 亚甲基]-1H-[1,2,3]三唑[4,5-b]吡啶-1-鎓3-氧化物六氟磷酸盐(HDMA)、0-(5-降冰片烯-2,3-二甲酰亚氨基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、S-(1-氧桥-2-吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基硫脲鎓六氟磷酸盐、0-(2-氧代-1(2H) 吡啶基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐、N,N,N',N'-四甲基-0-(N-琥珀酰亚胺基)脲鎓六氟磷酸盐、N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N,N'-二异丙基碳二亚胺、1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺(EDC)、1-[3-(二甲基氨基)丙基]-3-乙基碳二亚胺甲碘化物(EDC-MeI)、丙烷膦酸酐(T3P)、N,N'-二叔丁基碳二亚胺、N-环己基-N'-(2-吗啉代乙基)碳二亚胺甲基-对甲苯磺酸盐、2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉、1,1'-羰基二咪唑、1,1'-羰基二(1,2,4-三唑)、双(4-硝基苯基)碳酸盐、4-硝基苯基氯甲酸盐、二(N-琥珀酰亚胺基)碳酸盐和1-(2-均三甲苯磺酰基)-3-硝基-1H-1,2,4-三唑。在一些实施例中,偶联剂包括DCC、EDC、HATU、HBTU、HCTU、T3P、TBTU、TCTU、PyAOP、BOP或PyBOP。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:偶联剂是EDC,并且条件任选包括HOBT。在上文实施例的任一个中,偶联剂可包括BOP,并且条件任选包括HOAT。在上文实施例的任一个中,偶联剂可包括HATU,并且条件任选包括HOAT。

[0182] 在上文实施例的任一个中,形成式V的化合物的条件还包括合适的溶剂。此类溶剂包括但不限于醇(例如甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH))、卤化溶剂(例如二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF;PhCF₃))、醚(例如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮)、酰胺(例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA))、腈(例如乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苄腈(PhCN))、亚砜(例如二甲基亚砜)、砜(例如环丁砜)、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例

的任一个中,可以是这样的:溶剂包括CH₃OH、EtOH、iPrOH、TFE、BuOH、CH₂Cl₂、CHCl₃、PhCF₃、THF、2Me-THF、DME、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、DMF、DMA、CH₃CN、CH₃CH₂CN、PhCN、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在一些实施例中,溶剂是二甲基甲酰胺(DMF)或CH₂Cl₂。在上文实施例的任一个中,条件还可包括碱。碱可为无机碱例如Na₂CO₃或NaHCO₃,或者有机碱例如1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)或三烷基胺。合适的三烷基胺包括但不限于三甲胺、三乙胺、二甲基乙胺和二异丙基乙胺。当碱包括无机碱时,合适的溶剂还可包括水。

[0183] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式V的化合物的条件在约-40℃至约150℃的温度下发生。此类实施例可在约-40℃、约-35℃、约-30℃、约-25℃、约-20℃、约-15℃、约-10℃、约-5℃、约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃、约60℃、约65℃、约70℃、约75℃、约80℃、约85℃、约90℃、约95℃、约100℃、约105℃、约110℃、约115℃、约120℃、约125℃、约130℃、约135℃、约140℃、约145℃、约150℃,以及包括这些值中的任何两个且在这些值中的任何两个之间的任何范围内执行。

[0184] 在一些实施例中,该过程包括组合式V的化合物与切割酸,以产生式VI的化合物:



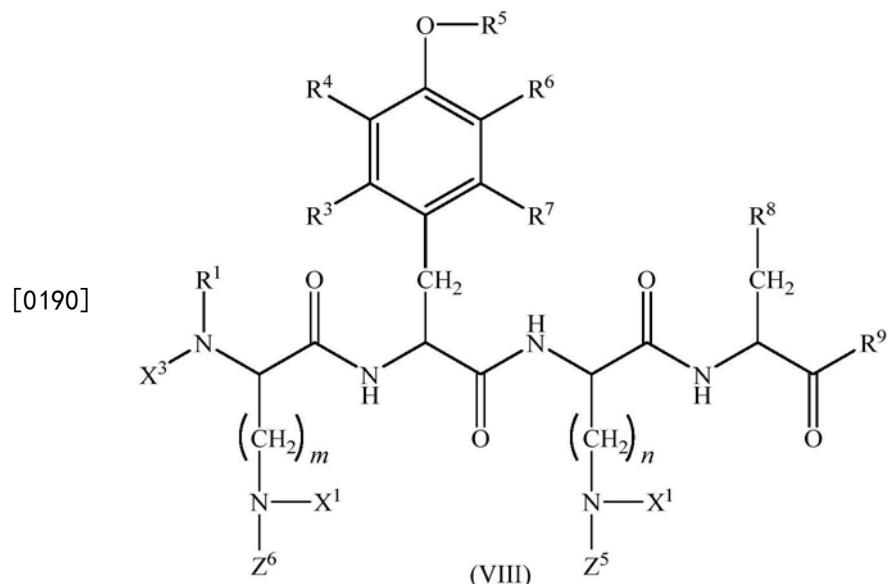
[0186] 在一些实施例中,该过程还包括分离式V的化合物。

[0187] 切割酸包括卤酸、羧酸、膦酸、磷酸、亚磺酸、磺酸、硫酸、氨基磺酸、硼酸(boric acid)、硼酸(boronic acid)、酸性树脂或者其中任何两种或更多种的组合。代表性例子包括但不限于氢氟酸、盐酸(HCl)、氢溴酸、氢碘酸、乙酸(AcOH)、氟乙酸、三氟乙酸(TFA)、氯乙酸、苯甲酸、磷酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、三氟甲磺酸和硫酸。在一些实施例中,该过程包括上述切割酸中的任何两种或更多种。与切割酸组合可在约-40℃至约150℃的温度下发生。此类实施例可在约-40℃、约-35℃、约-30℃、约-25℃、约-20℃、约-15℃、约-10℃、约-5℃、约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃、约60℃、约65℃、约70℃、约75℃、约80℃、约85℃、约90℃、约95℃、约100℃、约105℃、约110℃、约115℃、约120℃、约125℃、约130℃、约135℃、约140℃、约145℃、约150℃,以及包括这些值中的任何两个且在这些值中的任何两个之间的任何范围内执行。在上

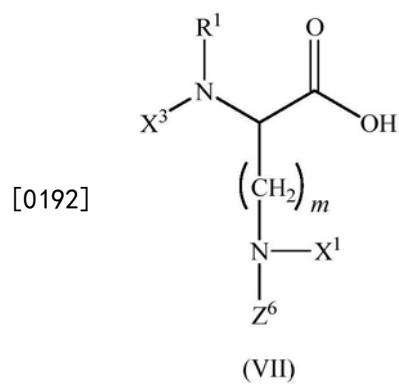
文实施例的任一个中，可以是这样的：在与切割酸组合后，温度上升至约10°C、15°C、20°C、25°C、30°C、35°C、40°C、45°C、50°C、或包括这些值中的任何两个且在这些值中的任何两个之间的任何范围的温度。

[0188] 在一些实施例中，与切割酸组合包括质子溶剂、极性非质子溶剂或两者的混合物。如本文使用的质子溶剂包括但不限于醇（例如甲醇（CH₃OH）、乙醇（EtOH）、异丙醇（iPrOH）、三氟乙醇（TFE）、丁醇（BuOH））、羧酸（例如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、月桂酸、硬脂酸、脱氧胆酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸）、水或者其中任何两种或更多种的混合物。如本文使用的极性非质子溶剂包括卤化溶剂（例如二氯甲烷（CH₂Cl₂）、氯仿（CHCl₃）、三氟甲苯（BT；PhCF₃））、醚（例如四氢呋喃（THF）、2-甲基四氢呋喃（2Me-THF）、二甲氧基乙烷（DME）、二噁烷）、酯（例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯）、酮（例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮）、酰胺（例如二甲基甲酰胺（DMF）、二甲基乙酰胺（DMA））、腈（例如乙腈（CH₃CN）、丙腈（CH₃CH₂CN）、苯腈（PhCN））、亚砜（例如二甲基亚砜）或砜（例如环丁砜）或者其中任何两种或更多种的混合物。

[0189] 在一些实施例中，该过程包括在形成式VIII的化合物的条件下，



[0191] 组合式VI的化合物与式VII的化合物：



[0193] 其中X³是X¹或R²，并且Z⁶是氢，-C(N-X⁴)-NH-X²，或者取代或未被取代的烷基、芳基或芳烷基；其中X¹、X²、X³和X⁴中的至少一个是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团。在一些实施例中，该过程还包括分离式VIII的化合物。在一些实施例中，如果X³是R²，则R¹不是氢。在一些实施例中，如果X³是R²，则R¹和R²均不是氢。在一些实施例

中,当Z⁵和/或Z⁶是-C(NH)-NH-X²时,X¹是氢。在一些实施例中,当Z⁵和/或Z⁶是-C(N-X⁴)-NH-X²时,X¹是氢,并且X²和X⁴中的至少一个不是H。在一些实施例中,当X²是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团时,X¹是氢。在一些实施例中,当X¹是对酸介导的去除抗性且对氢介导的去除敏感的氨基保护基团时,X²是氢。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:Y¹是叔丁氧羰基(Boc);X¹在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基;X²在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基;并且X⁴在每种情况下独立地是氢、硝基、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式VIII的化合物的条件还包括合适的溶剂。此类溶剂包括但不限于醇(例如甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH))、卤化溶剂(例如二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF;PhCF₃))、醚(例如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮)、酰胺(例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA))、腈(例如乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苄腈(PhCN))、亚砜(例如二甲基亚砜)、砜(例如环丁砜)、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:溶剂包括CH₃OH、EtOH、iPrOH、TFE、BuOH、CH₂Cl₂、CHCl₃、PhCF₃、THF、2Me-THF、DME、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、DMF、DMA、CH₃CN、CH₃CH₂CN、PhCN、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在一些实施例中,合适的溶剂包括二甲基甲酰胺(DMF)。在一些实施例中,合适的溶剂包括二甲基乙酰胺(DMA)。在一些实施例中,合适的溶剂包括CH₂Cl₂。

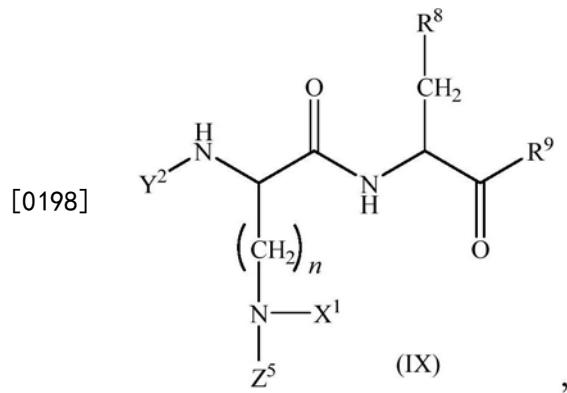
[0194] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式VIII的化合物的条件包括如先前描述的偶联剂。在此类实施例中,在形成式VIII的化合物的条件中包括的偶联剂可与在形成式V的化合物的条件中包括的偶联剂相同或不同。在一些实施例中,偶联剂选自DCC、EDC、HATU、HBTU、HCTU、T3P、TBTU、TCTU、PyAOP和PyBOP。在一些实施例中,偶联剂是EDC,并且条件任选包括HOBT。在一些实施例中,偶联剂是HATU,并且条件任选包括HOAT。

[0195] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:该过程包括组合式VIII的化合物与氢源和过渡金属催化剂,以形成式I的化合物。术语“氢源”意指用于提供两个氢原子的源。在本文描述的实施例和方面的任一个中,可以是这样的:氢源包括分子氢、甲酸、甲酸盐、二酰亚胺、环己烯或环己二烯。甲酸盐包括但不限于NH₄OOC(O)H,并且还可由(M)_x(OCHO)_y表示,其中M是碱金属或碱土金属,x是1、2或3,并且其中y是1、2或3。在一些实施例中,氢源是氢气。在本文描述的实施例和方面的任一个中,过渡金属催化剂包括钴(Co)、铱(Ir)、钼(Mo)、镍(Ni)、铂(Pt)、钯(Pd)、铑(Rh)、钌(Ru)、钨(W)或者其中任何两种或更多种的组合。在一些实施例中,过渡金属催化剂包括Pd。在本文描述的实施例和方面的任一个中,过渡金属催化剂包括载体材料。载体材料包括但不限于碳、碳酸盐、二氧化硅、硅、硅酸盐、氧化铝、粘土或者其中任何两种或更多种的混合物。例如,在一些实施例中,过渡金属催化剂是碳载Pd(Pd/C)。在一些实施例中,过渡金属催化剂是硅载Pd(Pd/Si)。在包括载体材料的过渡金属催化剂的实施例中,组合的过渡金属/载体材料团块中的过渡金属的量可为约0.01重量%至约80重量%。过渡金属的量可为约0.01重量%、0.05重量%、0.1重量%、约0.5重量%、约1重量%、约5重量%、约10重量%、约15重量%、约20重量%、约25重量%、约30重量%、约35重量%、约40重量%、约45重量%、约50重量%、约55重量%、约60重量%、约65重量%、约70重

量%、约75重量%、约80重量%、或者包括这些值中的任何两个且在这些值中的任何两个之间的任何范围。在一些实施例中,过渡金属催化剂是碳载Pd,并且过渡金属的量是5重量%,即5%Pd/C。在一些实施例中,过渡金属催化剂是碳载Pd,并且过渡金属的量是10重量%,即10%Pd/C。在一些实施例中,过渡金属催化剂是硅载Pd,并且过渡金属的量是5重量%,即5%Pd/Si。在一些实施例中,过渡金属催化剂是硅载Pd,并且过渡金属的量是10重量%,即10%Pd/Si。在本文描述的实施例和方面的任一个中,可以是这样的:除氢源和过渡金属催化剂外还包括溶剂。代表性溶剂包括但不限于醇、卤化溶剂、醚、酯、酮、酰胺、腈、亚砜、砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:溶剂包括CH₃OH、EtOH、iPrOH、TFE、BuOH、CH₂Cl₂、CHCl₃、PhCF₃、THF、2Me-THF、DME、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、DMF、DMA、CH₃CN、CH₃CH₂CN、PhCN、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在本文描述的实施例和方面的任一个中,溶剂还可包括酸。酸可以合适量包括催化量存在。此类酸包括但不限于矿物酸(例如HCl、HBr、HF、H₂SO₄、H₃PO₄、HClO₄)、羧酸(例如甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、月桂酸、硬脂酸、脱氧胆酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸)、硼酸、亚磺酸、氨基磺酸或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:溶剂还包括HCl、HBr、HF、H₂SO₄、H₃PO₄、HClO₄、甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、月桂酸、硬脂酸、脱氧胆酸、谷氨酸、葡萄糖醛酸、硼酸、亚磺酸、氨基磺酸或者其中任何两种或更多种的混合物。应指出当甲酸作为酸包括时,甲酸也可为氢源。在一些实施例中,该过程还包括分离式I的化合物。在一些实施例中,该过程包括制备式I的化合物的药学可接受的盐。

[0196] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:使式VIII的化合物、氢源和过渡金属催化剂的组合遭受约-20℃至约150℃的温度。此类实施例可在约-20℃、约-15℃、约-10℃、约-5℃、约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃、约60℃、约65℃、约70℃、约75℃、约80℃、约85℃、约90℃、约95℃、约100℃、约105℃、约110℃、约115℃、约120℃、约125℃、约130℃、约135℃、约140℃、约145℃、约150℃、以及包括这些值中的任何两个且在这些值中的任何两个之间的任何范围内执行。

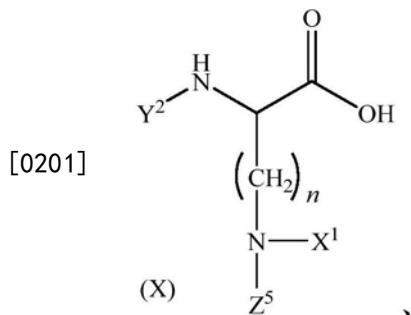
[0197] 在一些实施例中,通过包括下述的过程制备式IV的化合物:组合式IX的化合物



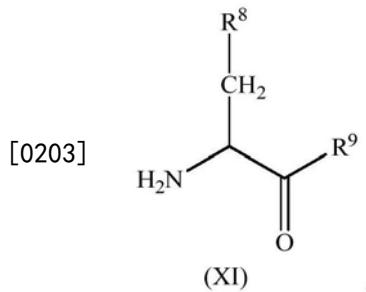
[0199] 和本文描述的切割酸,以产生式IV的化合物,其中Y²是对酸介导的去除敏感的氨基保护基团。虽然切割酸先前已在本文中得到描述,但用于制备式IV的化合物的切割酸可包括或不包括在本文描述的其他过程中利用的切割酸。在一些实施例中,Y²是叔丁氧羰基(Boc)。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:R⁹是NH₂。在上文实施例的任一个中,可以

是这样的：该过程还包括分离式IV的化合物。

[0200] 在上文实施例的任一个中，可以是这样的：通过包括下述的过程制备式IX的化合物：组合式X的化合物

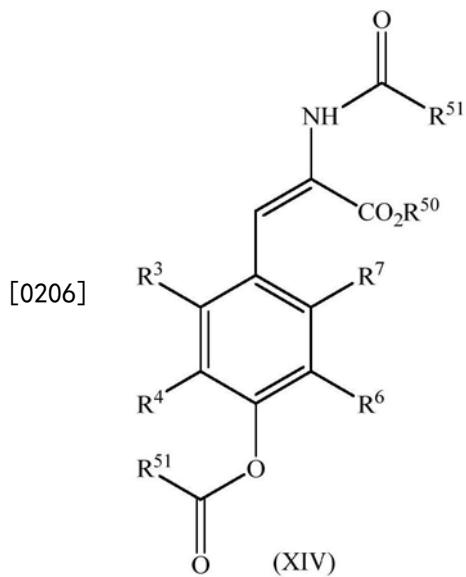


[0202] 式XI的化合物

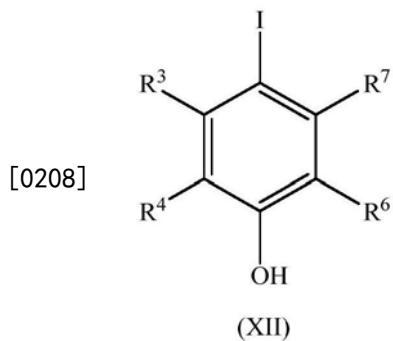


[0204] 和偶联剂，以产生式IX的化合物。虽然偶联剂先前已在本文中得到描述，但用于产生式IX的化合物的偶联剂可包括或不包括在本文描述的其他过程中利用的偶联剂和组合。在一些实施例中，Y²是叔丁氧羰基(Boc)。在一些实施例中，R⁹是NH₂。在一些实施例中，该过程还包括分离式IX的化合物。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：X¹在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基；X²在每种情况下独立地是氢、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基；并且X⁴在每种情况下独立地是氢、硝基、烯丙氧羰基、苄氧羰基(Cbz)或2-氯苄氧羰基。

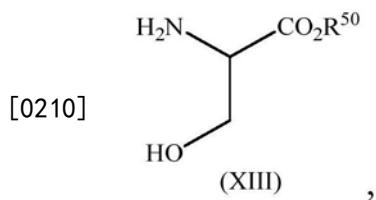
[0205] 在另一个方面，本发明提供了用于制备式III的化合物的过程。用于制备式III的化合物的过程包括在形成式XIV的化合物的条件下，



[0207] 组合式XII的化合物



[0209] 与式XIII的化合物或其盐(例如HCl盐)



[0211] 其中R⁵⁰和R⁵¹各自独立地是氢或者取代或未被取代的C₁-C₆烷基、芳基或环烷基。在一些实施例中,R⁴和R⁶各自是氢。在一些实施例中,R³、R⁷、R⁵⁰和R⁵¹各自是甲基。在一些实施例中,该过程还包括分离式XIV的化合物。

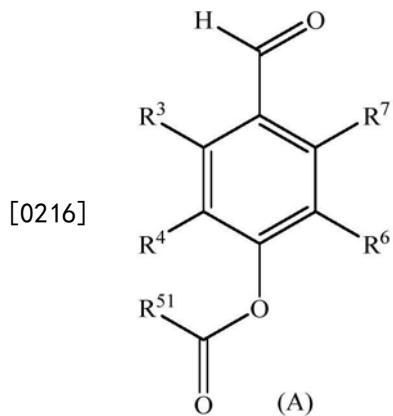
[0212] 在一些实施例中,形成式XIV的化合物的条件包括一罐合成。一罐合成指其中在一个反应容器中执行一系列相继的化学反应的过程,而无需在最后一个反应前分离在一系列反应中形成的中间产物。在一些实施例中,形成式XIV的化合物的条件包括一罐合成,其包括(1)组合式XII的化合物和式XIII的化合物与(R⁵¹CO)₂O(例如乙酸酐)和有机碱(例如三乙胺(Et₃N)、二异丙基乙胺(DIPEA)、吡啶和4-二甲基氨基吡啶(DMAP)),以形成混合物,和(2)将过渡金属源和PR⁵²₃加入(1)的混合物中,其中每个R⁵²独立地是C₁-C₆烷基、未被取代的苯基、或由1至5个C₁-C₆烷基取代的苯基。在一些实施例中,一罐合成包括适当溶剂。本文的适当溶剂包括溶解或悬浮一种或多种反应物,从而允许反应发生的溶剂。此类溶剂包括但不限于二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷或者其中任何两种或更多种的混合物。在一些实施例中,PR⁵²₃是三甲苯基膦(P(甲苯基)₃)。过渡金属源包括过渡金属,并且可包括或不包括其他元素或化合物。在一些实施例中,过渡金属源是Pd化合物例如Pd(OAc)₂。

[0213] 在一些实施例中,形成式XIV的化合物的条件包括不超过约60℃的温度。在一些实施例中,温度为约0℃至约60℃。温度可为约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃、约60℃、或者包括任何两个这些值且在任何两个这些值之间的任何范围或在这些值中的任何一个以下。在一些实施例中,温度为约50℃至约60℃。在一些实施例中,温度为约55℃。

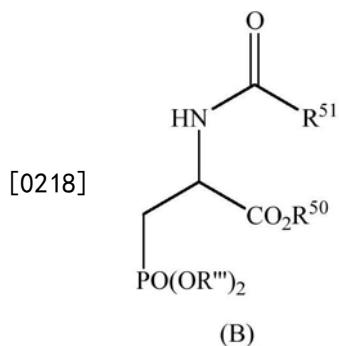
[0214] 令人惊讶的是式XIV的化合物可在一罐中由式XII的化合物和式XIII的化合物进行制备,像这样此类制备包括三个转换步骤。还令人惊讶的是三个转换步骤可在一罐反应中完成,以高得率提供式XIV的化合物。在一些实施例中,得率为至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约75%、或至少约80%。在一些实施例中,式XIV的化合物以至少约90%、或至少约95%、或至少约98%、或至少约99%的纯度分离。在一些实施例中,式

XIV的化合物(a)以至少约90%、或至少约95%、或至少约98%、或至少约99%的纯度,和(b)以至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约75%、或至少约80%的得率分离。

[0215] 在一个可替代方面,可以是这样的:形成式XIV的化合物涉及在形成式XIV的化合物的条件下,组合式A的化合物



[0217] 与式B的化合物或其盐



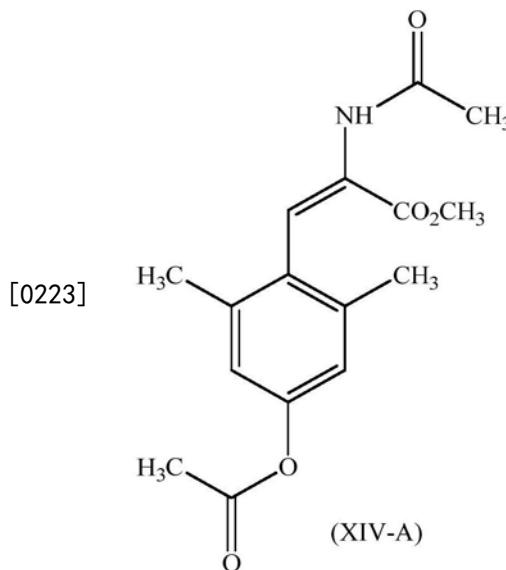
[0219] 其中R'''在每种情况下独立地是取代或未被取代的烷基、烯基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0220] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:形成式XIV的化合物的条件涉及一罐合成。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:一罐合成涉及组合式A的化合物与式B的化合物或其盐,并且还组合碱。碱可包括先前描述的有机碱或无机碱中的任何一种或多种。在上文实施例的任一个中,碱可包括有机碱。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:有机碱是三乙胺(Et₃N)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、二异丙基乙胺(DIPEA)、吡啶、4-二甲氨基吡啶(DMAP)、或者其中任何两种或更多种的组合。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:有机碱是DBU或DIPEA。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:R'''是甲基。在式B的上文实施例的任一个中,可以是这样的:R⁵¹是甲基。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:R³、R⁷、R⁵⁰和R⁵¹各自是甲基,并且R⁴和R⁶各自是氢。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:组合式A的化合物与式B的化合物或其盐还涉及合适的溶剂。此类溶剂包括但不限于醇(例如甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH))、卤化溶剂(例如二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF; PhCF₃))、醚(例如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮)、酰胺(例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA))、腈(例如乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN))、亚砜(例

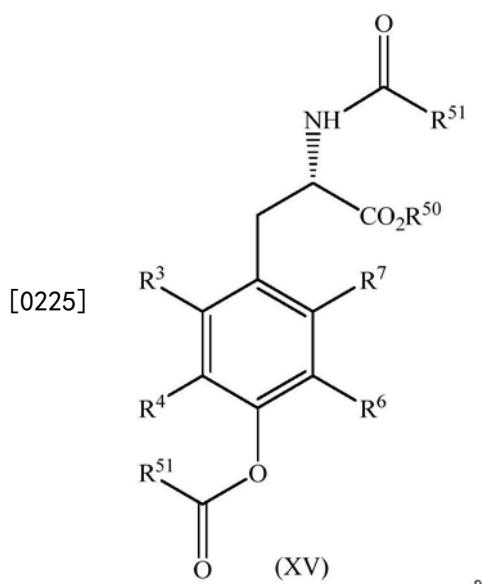
如二甲基亚砜)、砜(例如环丁砜)、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中,可以是这样的:溶剂包括CH₃OH、EtOH、iPrOH、TFE、BuOH、CH₂Cl₂、CHCl₃、PhCF₃、THF、2Me-THF、DME、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、DMF、DMA、CH₃CN、CH₃CH₂CN、PhCN、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。

[0221] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:组合式A的化合物与式B的化合物或其盐涉及约-40℃至约150℃的温度。此类实施例可在约-40℃、约-35℃、约-30℃、约-25℃、约-20℃、约-15℃、约-10℃、约-5℃、约0℃、约5℃、约10℃、约15℃、约20℃、约25℃、约30℃、约35℃、约40℃、约45℃、约50℃、约55℃、约60℃、约65℃、约70℃、约75℃、约80℃、约85℃、约90℃、约95℃、约100℃、约105℃、约110℃、约115℃、约120℃、约125℃、约130℃、约135℃、约140℃、约145℃、约150℃、以及包括这些值中的任何两个且在这些值中的任何两个之间的任何范围内执行。

[0222] 在上文实施例的任一个中,可以是这样的:式XIV的化合物是式XIV-A的化合物:



[0224] 在一些实施例中,制备式III的化合物的过程还包括将式XIV的化合物转换为式XV的化合物:

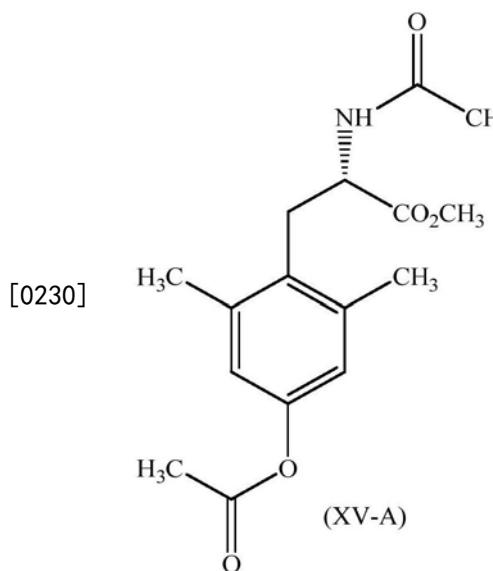


[0226] 在一些实施例中，在包括氢源(例如氢气(H₂)、二酰亚胺、甲酸、甲酸盐、环己烯或环己二烯)、过渡金属源、手性配体和适当溶剂的条件下，将式XIV的化合物转换为式XV的化合物。此类溶剂包括但不限于醇(例如甲醇(CH₃OH)、乙醇(EtOH)、异丙醇(iPrOH)、三氟乙醇(TFE)、丁醇(BuOH))、卤化溶剂(例如二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、三氟甲苯(BTF；PhCF₃))、醚(例如四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃(2Me-THF)、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷)、酯(例如乙酸乙酯、乙酸异丙酯)、酮(例如丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮)、酰胺(例如二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA))、腈(例如乙腈(CH₃CN)、丙腈(CH₃CH₂CN)、苯腈(PhCN))、亚砜(例如二甲基亚砜)、砜(例如环丁砜)、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：溶剂包括CH₃OH、EtOH、iPrOH、TFE、BuOH、CH₂Cl₂、CHCl₃、PhCF₃、THF、2Me-THF、DME、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、DMF、DMA、CH₃CN、CH₃CH₂CN、PhCN、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。过渡金属源包括过渡金属，并且可包括或不包括其他元素或化合物。过渡金属包括但不限于钴(Co)、铱(Ir)、钼(Mo)、镍(Ni)、铂(Pt)、钯(Pd)、铑(Rh)、钌(Ru)、钨(W)或者其中任何两种或更多种的组合。在一些实施例中，过渡金属是Rh。在一些实施例中，过渡金属源是Rh(I)(COD)₂BF₄。在一些实施例中，手性配体是手性有机二茂铁基化合物例如(S)-MeBoPhos。在一些实施例中，在包括H₂、Rh(I)(COD)₂BF₄、(S)-MeBoPhos和THF的条件下，将式XIV的化合物转换为式XV的化合物。

[0227] 在一些实施例中，将式XIV的化合物转换为式XV的化合物的得率为至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或至少约95%。在一些实施例中，式XV的化合物以至少约90%、或至少约95%、或至少约98%、或至少约99%的纯度，以至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或至少约95%的得率分离。在一些实施例中，该过程还包括分离式XV的化合物。

[0228] 该过程提供了在所示的立体中心处具有超过其对应异构体的高对映选择性的式XV的化合物。在一些实施例中，式XV的化合物以至少50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或至少约95%、或至少99%的对映体过量%(%ee)提供。在一些实施例中，式XV的化合物以至少约90%、或至少约95%、或至少约98%、或至少约99%的纯度，以至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或至少约95%的得率分离。

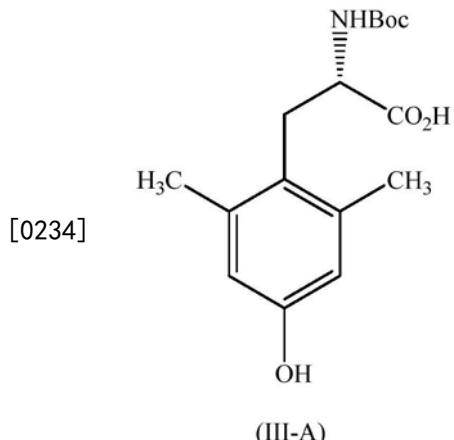
[0229] 在一些实施例中，式XV的化合物是式XV-A的化合物：



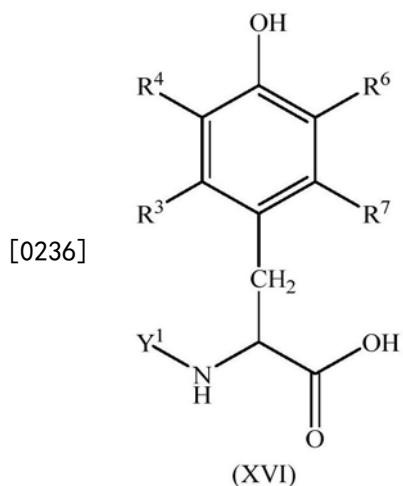
[0231] 在一些实施例中，制备式III的化合物的过程还包括将式XV的化合物转换为式III的化合物。在一些实施例中，在包括下述的条件下将式XV的化合物转换为式III的化合物：(1) 组合式XV的化合物与Y¹-Lv、有机碱和适当溶剂，其中Lv是离去基团例如卤素、-O-Y¹或-O-C(O)Cl，和(2) 酯水解条件。在一些实施例中，Y¹是Boc并且Y¹-Lv是Boc₂O。在一些实施例中，碱是三乙胺(Et₃N)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯(DBU)、二异丙基乙胺(DIPEA)、吡啶或4-二甲氨基吡啶(DMAP)、或者其中任何两种或更多种的组合。在一些实施例中，碱是DMAP。溶剂可包括醇、卤化溶剂、醚、酯、酮、酰胺、腈、亚砜、砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在上文实施例的任一个中，可以是这样的：溶剂包括CH₃OH、EtOH、iPrOH、TFE、BuOH、CH₂Cl₂、CHCl₃、PhCF₃、THF、2Me-THF、DME、二噁烷、乙酸乙酯、乙酸异丙酯、丙酮、甲基乙基酮、甲基异丁基酮、DMF、DMA、CH₃CN、CH₃CH₂CN、PhCN、二甲基亚砜、环丁砜、水或者其中任何两种或更多种的混合物。在一些实施例中，溶剂是二氯甲烷(CH₂Cl₂)、氯仿(CHCl₃)、四氢呋喃(THF)、2-甲基四氢呋喃、二甲氧基乙烷(DME)、二噁烷、或者其中任何两种或更多种的混合物。在一些实施例中，溶剂是二氯甲烷。酯水解条件是在其下酯水解为羧酸和醇的条件。此类条件是本领域一般已知的。在一些实施例中，酯水解条件包括碱金属氢氧化物(例如LiOH、NaOH或KOH)或碱土金属氢氧化物(例如Ca(OH)₂或Mg(OH)₂)的水溶液。在一些实施例中，酯水解条件包括NaOH的水溶液。在一些实施例中，该过程还包括分离式III的化合物。

[0232] 在一些实施例中，将式XV的化合物转换为式III的化合物的得率为至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或至少约95%。在一些实施例中，式III的化合物以至少约90%、或至少约95%、或至少约97%、或至少约99%的纯度，以至少约50%、或至少约60%、或至少约70%、或至少约80%、或至少约90%、或至少约95%的得率分离。

[0233] 在一些实施例中，式III的化合物是式III-A的化合物



[0235] 在可存在于本文描述的方面和实施例的任一个中的另一个方面,本发明提供了通过使用其中R⁵是氢的式III的化合物的肽制备。其中R⁵是氢的式III的化合物在下文显示为式XVI。



[0237] 令人惊讶的是此类化合物可掺入肽中,而无需保护苯酚上的羟基。在一些实施例中,式XVI的化合物的使用包括使式XVI的化合物与氨基化合物偶联,以形成具有酰胺键的偶联产物。在一些实施例中,氨基化合物是氨基酸衍生物,其中酸基团由适当的保护基团进行保护。此类酸保护基团是本领域一般已知的,例如T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protecting Groups in Organic Synthesis,Third Edition,Wiley,New York,1999中描述的那些。酸保护基团的非限制性例子包括烷基酯例如甲酯、乙酯或叔丁基酯、或苄酯。在一些实施例中,氨基酸是具有游离氨基末端的肽。在一些实施例中,式XVI的化合物用于制备式I的化合物,或者如本文描述的式IV、V、VI或VIII的化合物中的任何一种。

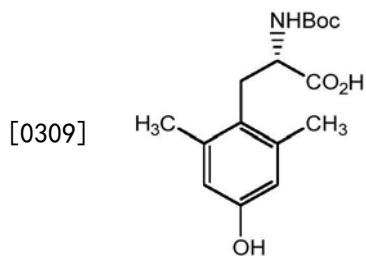
[0238] 实例

[0239] 本技术还通过下述实例示出,所述实例不应以任何方式解释为限制性的。对于下文实例中的每个,可使用本文描述的任何芳香族阳离子肽。例如但非限制性,在下文实例中使用的芳香族阳离子肽可为2'6'-Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH₂、Phe-D-Arg-Phe-Lys-NH₂或D-Arg-2'6'-Dmt-Lys-Phe-NH₂。在一个实施例中,芳香族阳离子肽是药学盐例如但不限于例如酒石酸盐、乙酸盐或三氟乙酸盐。

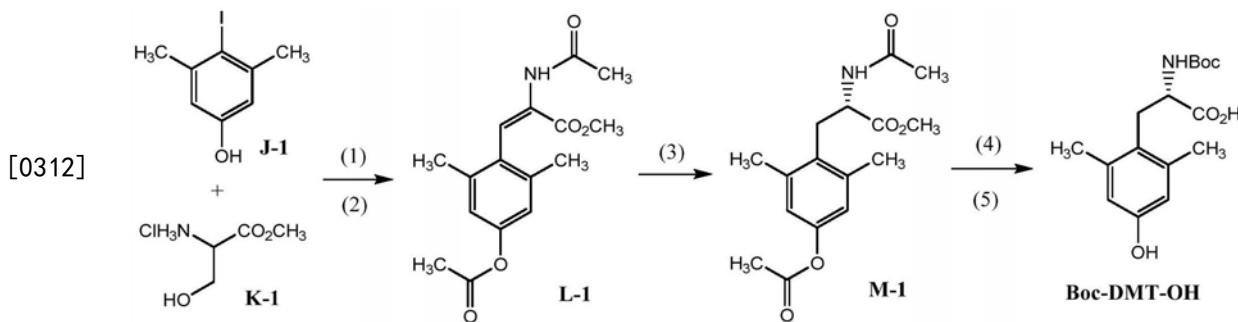
[0240] 术语和缩写:

- [0241] ACN=乙腈，
[0242] Atm=大气，
[0243] BOC=Boc=叔丁氧羰基，
[0244] BOP试剂=苯并三唑-1-基氨基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐，
[0245] Bn=苄基，
[0246] br=宽，
[0247] t-BuOH=叔丁醇，
[0248] Cat.=催化的，
[0249] Conc.=conc=浓缩的，
[0250] d=双重峰，
[0251] dd=双二重峰，
[0252] ddd=双组双重峰，
[0253] dt=双三重峰，
[0254] DCM=二氯甲烷(CH_2Cl_2)，
[0255] Dess-Martin periodinane=1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮
[0256] DIAD=偶氮二甲酸二异丙酯，
[0257] DIPEA=N,N-二异丙基乙胺，
[0258] DMF=N,N-二甲基甲酰胺，
[0259] DMSO=二甲基亚砜，
[0260] EDC=N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
[0261] Et₂O=二乙醚，
[0262] Et₃N=三乙胺，
[0263] EtOAc=乙酸乙酯，
[0264] EtOH=乙醇，
[0265] equiv.=当量，
[0266] h=小时，
[0267] HATU=N,N,N',N'-四甲基-0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)脲鎓六氟磷酸盐
[0268] H₂O=水，
[0269] HCl=盐酸
[0270] HPLC=高效液相层析，
[0271] HOAc=乙酸，
[0272] HOt=1-羟基苯并三唑
[0273] IPA=异丙醇，
[0274] ISCO=由Teledyne ISCO供应的正相硅胶筒，
[0275] K₂CO₃=碳酸钾，
[0276] LiBH₄=四氢硼酸锂，
[0277] LiBr=溴化锂，
[0278] LiCl=氯化锂，

- [0279] LAH=四氢铝酸锂，
 [0280] m=多重峰，
 [0281] min.=min=分钟
 [0282] MgCl₂=氯化镁
 [0283] MeOH=甲醇，
 [0284] 2-MeTHF=2-甲基四氢呋喃，
 [0285] MsCl=甲磺酰氯，
 [0286] MTBE=甲基叔丁醚，
 [0287] NaHCO₃=碳酸氢钠，
 [0288] Na₂SO₄=硫酸钠，
 [0289] NH₄OH=氢氧化铵，
 [0290] NH₄OAc=乙酸铵，
 [0291] NH₄Cl=氯化铵，
 [0292] NMR=核磁共振，
 [0293] NMP=N-甲基吡咯烷酮，
 [0294] Pd-C=活性炭载钯
 [0295] p=五重峰，
 [0296] PMB=对甲氧基苄基，
 [0297] PMBCl=对甲氧基苄基氯，
 [0298] ret=保留
 [0299] rt=室温，
 [0300] s=单重峰，
 [0301] sat=饱和的，
 [0302] t=三重峰，
 [0303] TFA=三氟乙酸，
 [0304] TBDPS=叔丁基二苯基甲硅烷基，
 [0305] TBS=叔丁基二甲基甲硅烷基，
 [0306] THF=四氢呋喃，
 [0307] TLC=薄层层析
 [0308] 实例1:以100g规模的Boc-DMT-OH的制备



- [0310] Boc-DMT-OH根据方案I进行制备：
 [0311] 方案I



[0313] 下述试剂用于方案I的步骤中：

[0314] 步骤(1)：乙酸酐(Ac_2O)、三乙胺(NEt_3)和乙腈(ACN)；

[0315] 步骤(2)：乙酸钯($\text{Pd}(\text{OAc})_2$)、三(邻甲苯基)膦($\text{P}(\text{Ph}_3)_3$)和三乙胺(NEt_3)；

[0316] 步骤(3)：双(环辛-1,5-二烯)四氟硼酸铑(I)($\text{Rh}(\text{I})(\text{COD})_2\text{BF}_4$)、1-(S)-N-甲基-N-(二苯基膦)-1-[R-(二苯基膦)-二茂铁基]乙胺(S-MeBoPhos)、 H_2 和四氢呋喃(THF)；

[0317] 步骤(4)：Boc酐(Boc_2O)、4-二甲基氨基吡啶(DMAP)和二氯甲烷(CH_2Cl_2)；和

[0318] 步骤(5)：氢氧化钠(NaOH)水溶液。

[0319] 方案I中所述的过程提供了几个优点。

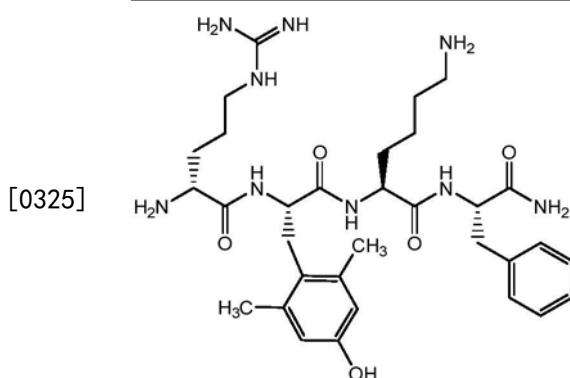
[0320] 步骤(1)和(2)在包括三个转换步骤的一罐合成中完成，并且提供了具有99.2%的高HPLC纯度和74%的分离得率(在沉淀后)的化合物L-1。通过在超过60°C下的延长加热，经由稳定性实验检测到的一种副产物(在12小时后大约4%，未鉴定)可通过使反应温度保持在55°C下得到阻止。

[0321] 步骤(3)提供了以99.2%的高HPLC纯度、通过分析型手性HPLC的99.6%的高%ee和95%的分离纯度的化合物M-1。通过包括经由中性Alox的过滤步骤，化合物M-1可不含颜色而提供。

[0322] 步骤(4)伴随在小规模应激实验中的手性纯度保留而完成。在沉淀前的纯度为97.6%.Ca。由于不完全的boc酰化(bocylation)，其为相应的N-乙酰基产物的杂质已以0.8%检测到。

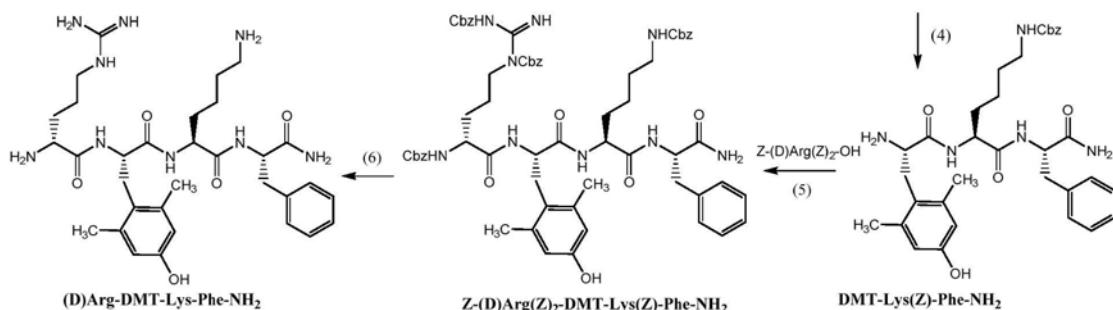
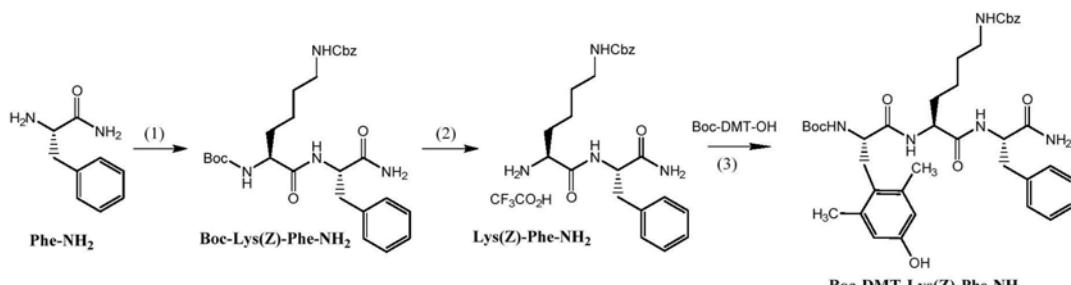
[0323] 在用于偶联反应的苯酚OH上无需保护基团。

[0324] 实例2：在1g规模上的液相肽合成



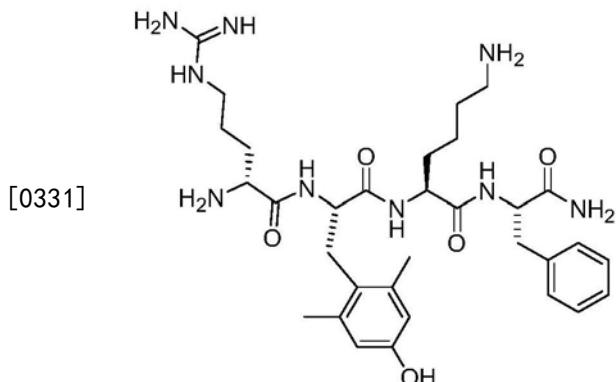
[0326] 四肽(D)Arg-DMT-Lys-Phe-NH₂可根据方案II进行制备：

[0327] 方案II



[0329] 在上文方案中：(1) EDC、HOBT、DMF，(2) TFA、CH₂Cl₂，(3) EDC、HOBT、DMF，(4) TFA、CH₂Cl₂，(5) EDC、HOBT、DMF，(6) H₂、5% Pd/C、HOAc、CH₃OH。不需要在DMT构件块的苯酚OH基团上的苄基保护基团。在脱保护前的四聚体作为固体以76%分离得率以90%HPLC纯度形成，具有以7%存在的一种杂质。

[0330] 实例3：对D-精氨酸-2,6-二甲基-L-酪氨酸-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酸胺的进一步途径



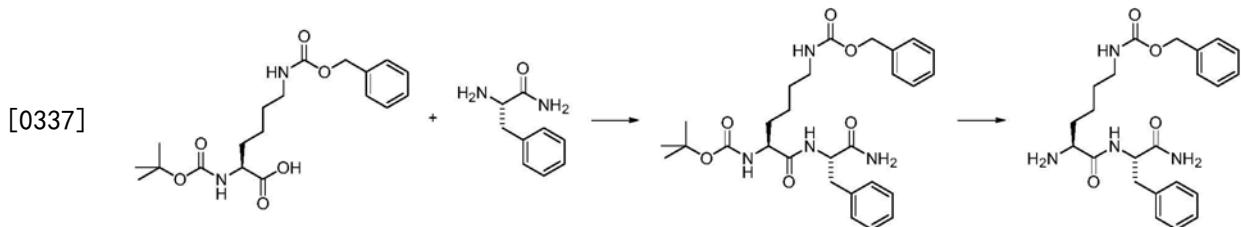
[0332] 对于下文描述的途径，温度以摄氏度(℃)给出。除非另有说明，操作在室温或环境温度下，即在18–25℃范围内的温度下，在惰性大气下，排除湿气进行。层析意指在硅胶上的快速层析，如Still, W. C., Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923中所述；薄层层析(TLC)在硅胶板上进行。NMR数据以相对于利用的氘代溶剂的氘锁定信号的每百万份(ppm)给出。使用用于信号形状的常规缩写。未区别起于单一质子的复杂图案的多重峰或起于多个质子或自旋系统重叠的多重峰。对于质谱(MS)，对于其中同位素分裂导致多重质谱峰的分子报告了最低质量的主要离子。溶剂混合物组合物作为体积百分比或体积比给出。

[0333] 分析型HPLC:Agilent 1100HPLC, Zorbax Eclipse XDB-C18 50x 4.6mm柱, 30℃的柱温, 1.5mL/分钟, 溶剂A-水(0.1%TFA), 溶剂B-乙腈(0.07%TFA), 梯度: 6分钟95%A至90%B; 1分钟保留; 随后再循环(经过1分钟至95%A), UC检测在210和254nm处。

[0334] 所有分离的产物通过HPLC均为≥95%纯度，除非另有说明。

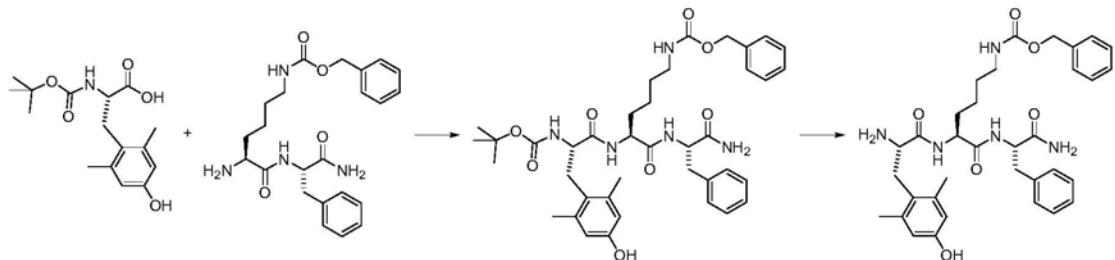
[0335] 途径1A

[0336] 步骤1.N⁶-{[(苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备

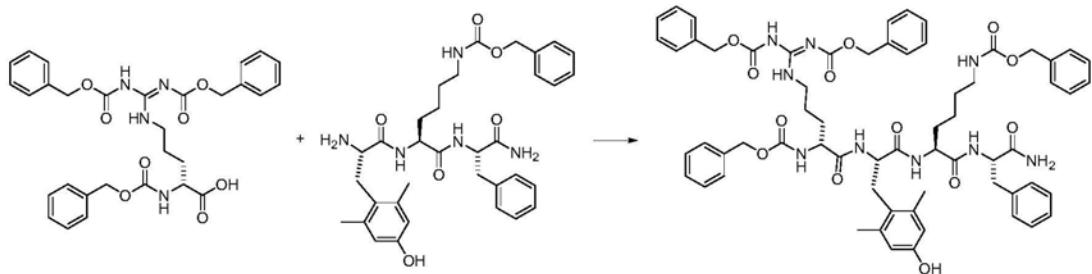


[0338] 向L-苯基丙氨酰胺(0.640g, 3.90mmol)、N⁶-[(苄基)氨基]羰基]-N²-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸(1.810g, 4.76mmol)和HOBr一水合物(0.913g, 5.96mmol)在DCM(20mL)中的混合物中,加入EDC(1.130g, 5.88mmol)。在90分钟后,加入Na₂CO₃水溶液(10%w/w, 2.5ml),并且将混合物在37℃下搅拌10分钟。使层分开,并且用水(9.75mL)洗涤有机层。使有机层分开,并且加入甲磺酸(1.00mL, 15.5mmol)。在4小时后,加入Na₂CO₃水溶液(10%w/w, 17.55mL),并且将混合物搅拌10分钟。在减压下浓缩提供了固体,所述固体通过过滤分离,用水(2x 10mL)洗涤,并且在真空中干燥,以提供作为白色无定形固体的标题化合物(1.43g, 86%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.07–1.43(m, 6H), 1.56–1.90(v br m, 2H), 2.82(dd, J=13, 9Hz, 1H), 2.92(q, J=7Hz, 2H), 2.97–3.10(m, 2H), 4.43–4.50(m, 1H), 5.00(s, 2H), 7.08–7.28(m, 7H), 7.28–7.41(m, 5H), 7.46(br s, 1H), 7.96(br d, J=8Hz, 1H);关于C₂₃H₃₀N₄O₄的MS(ESI+)m/z 427.1(M+H)⁺;HPLC保留时间=2.92分钟。

[0339] 步骤2.N²-[(苄基)氨基]-N⁵-{[(苄基)氨基]羰基}{[(苄基)氨基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备



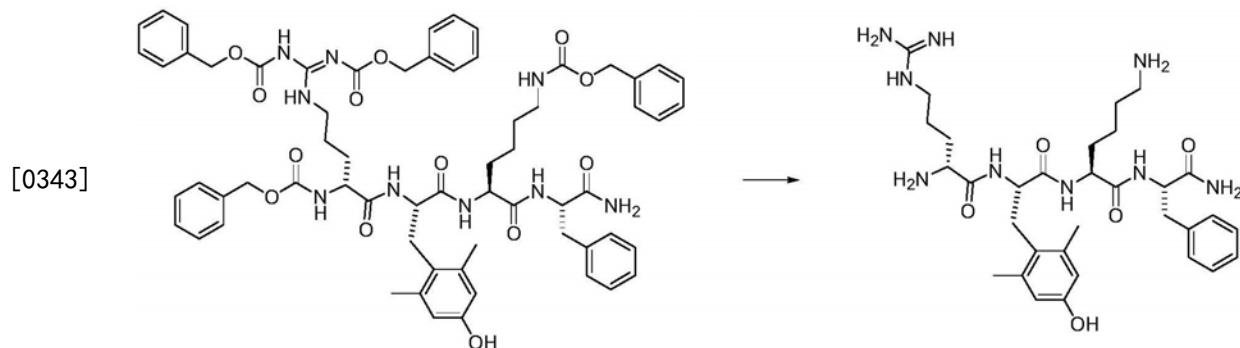
[0340]



[0341] 向N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸(0.400g, 1.29mmol)、N⁶-[(苄基)氨基]羰基]-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(0.552g, 1.29mmol)和HOBr一水合物(0.238g, 1.55mmol)在THF/2-MeTHF(1:1, 13mL)中的混合物中,加入EDC(0.297g, 1.55mmol)。在4小时后,加入KHSO₄水溶液(5%w/w, 1.6mL),并且将所得到的混合物搅拌3小时。使层分开,并且用Na₂CO₃水溶液(1.6mL)和水(1.6mL)洗涤有机层,随后浓缩。使残渣溶解于THF(6.5mL)中,并且加入

甲磺酸(0.671mL,10.34mmol)。在16小时后,加入三乙胺(1.530mL,10.99mmol),随后为HOt一水合物(0.240g,1.56mmol)、N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基}{[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酸(0.746g,1.29mmol)和EDC(0.300g,1.56mmol)。在2.5小时后加入Na₂C0₃水溶液(5%w/w,12.9ml),并且将混合物搅拌20分钟。固体通过过滤分离,用水(2x 10mL)洗涤且干燥(在真空中50℃),以提供1.420g固体(在210nm处66面积%的HPLC纯度)。通过快速层析(在DCM中的1-3%甲醇)纯化0.900g固体提供了作为白色无定形固体的标题化合物(0.560g,58%的调整得率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ1.11-1.62(m,10H),2.12(s,6H),2.62-2.71(m,1H),2.76-3.06(m,5H),3.75-3.85(m,2H),3.92-4.00(m,1H),4.09-4.18(m,1H),4.33-4.43(m,1H),4.46-4.55(m,1H),4.89-5.08(m,6H),5.21(s,2H),6.30(s,2H),7.05-7.43(m,29H),7.75(br d,J=8Hz,1H),7.89(br d,J=7Hz,1H),8.10(br d,J=8Hz,1H),8.85(s,1H),9.17(v br m,2H);关于C₆₄H₇₃N₉O₁₃的MS(ESI+)m/z 1176.6(M+H)⁺;HPLC保留时间=4.90分钟。

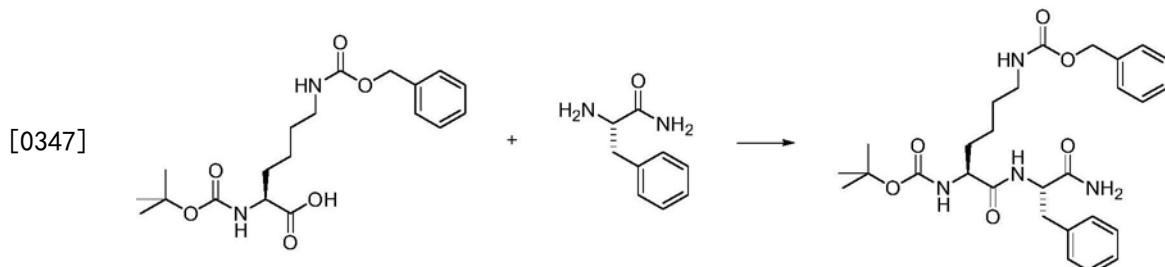
[0342] 步骤3.D-精氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酰-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺的制备。



[0344] 向含有钯(在碳粉上10重量%,干燥(Aldrich 520888),0.020g)和N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基}{[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酸-2,6-二甲基-L-酪氨酰-N⁶-[(苄基)氨基]-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺(0.200g,0.17mmol)的烧瓶中,加入甲醇(9mL)和乙酸(0.039mL,0.68mmol)。对烧瓶实施2个抽真空-氢气回填循环,并且将混合物在1atm H₂下在50℃下搅拌4小时。使混合物冷却,通过Solka-Floc过滤,并且用另外的甲醇(25mL)洗涤。合并的洗涤物在减压下浓缩,并且残渣由水(20mL)冻干,以提供作为白色无定形粉末的标题化合物(0.132g,95%)。发现该化合物含有22%w/w乙酸盐,如通过¹H NMR光谱的整合测定的。¹H NMR(400MHz,D₂O)δ1.05-1.28(m,4H),1.43-1.63(m,6H),1.79(s,8.8H,乙酸盐),2.09(s,6H),2.71-3.08(m,8H),3.81(t,J=6Hz,1H),4.16(t,J=7Hz,1H),4.43(t,J=7Hz,1H),4.59(t,J=8Hz,1H),6.43(s,2H),7.13-7.29(m,5H);关于C₃₂H₄₉N₉O₅的MS(ESI+)m/z 640.5(M+H)⁺;HPLC保留时间=2.26分钟。

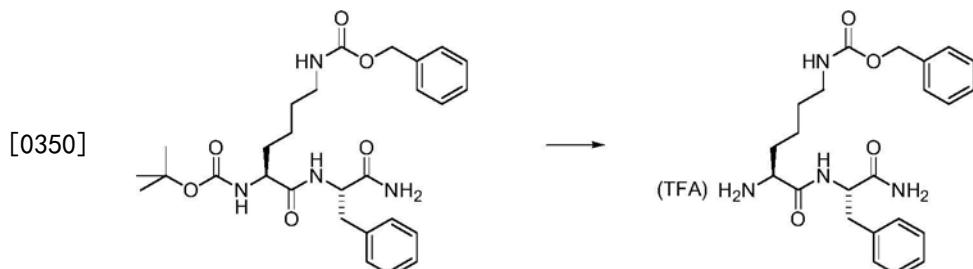
[0345] 途径1B

[0346] 步骤1.N⁶-[(苄氧基)羰基]-N²-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺的制备



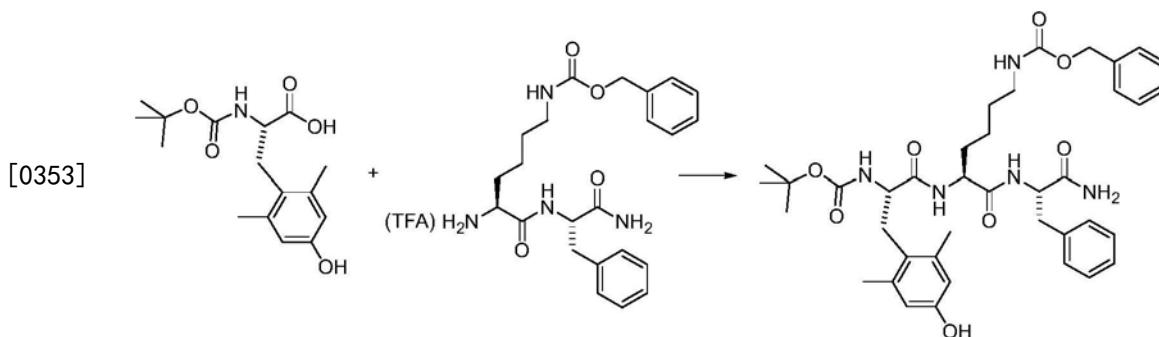
[0348] 向L-苯基丙氨酰胺盐酸盐(10.273g, 51.19mmol)、N⁶-[(苄氧基)羰基]-N²-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸(20.450g, 53.75mmol)和HOBT(22.8%H₂O, 9.731g, 56.31mmol)在DCM(200mL)中的混合物中,加入EDC(10.300 53.72mmol),随后为三乙胺(7.488mL, 53.72mmol)。在16小时后,使溶液在减压下浓缩。将残渣溶解于乙酸乙酯(800mL)中,并且用饱和NaHCO₃水溶液(200mL)、盐水(200mL)、0.1N HCl水溶液(200mL)、盐水(200mL)相继洗涤,干燥(无水Na₂SO₄),过滤且浓缩。伴随加热(60℃)将固体溶解于乙酸乙酯(500mL)中,并且允许伴随搅拌冷却至环境温度。固体通过过滤分离,并且在真空中干燥,以提供25.5g白色固体(在210nm处93面积%的HPLC纯度)。通过快速层析(在DCM中的1-3%甲醇)纯化10.00g固体提供作为白色无定形固体的标题化合物(9.42g, 调整得率89%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.00-1.37(m, 6H), 1.37(s, 9H), 2.73-3.09(m, 4H), 3.67-3.80(m, 1H), 4.38-4.53(m, 1H), 5.01(s, 2H), 6.95(d, J=8Hz, 1H), 7.08-7.45(m, 13H), 7.72(d, J=8Hz, 1H); 关于C₂₈H₃₈N₄O₆的MS (ESI+) m/z 527.3 (M+H)⁺; HPLC保留时间=3.95分钟。

[0349] 步骤2.N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺三氟乙酸盐的制备



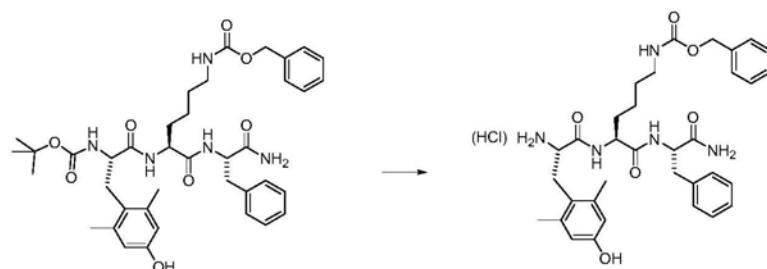
[0351] 向N⁶-[(苄氧基)羰基]-N²-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺(1.000g, 1.90mmol)在DCM(10mL)中的冷却(0-5℃)悬浮液中,加入三氟乙酸(5.0mL),提供完全溶解。在5分钟后,去除冰浴,并且将溶液在环境温度下搅拌90分钟。在减压下去除挥发物,并且由乙醚(2x 25mL)浓缩残渣。在真空中干燥提供了含有过量TFA的作为蜡质固体的标题化合物(1.06g),所述标题化合物无需进一步纯化而使用。关于C₂₃H₃₀N₄O₄的MS (ESI+) m/z 427.2 (M+H)⁺; HPLC保留时间=2.92分钟。

[0352] 步骤3.N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酰-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺的制备

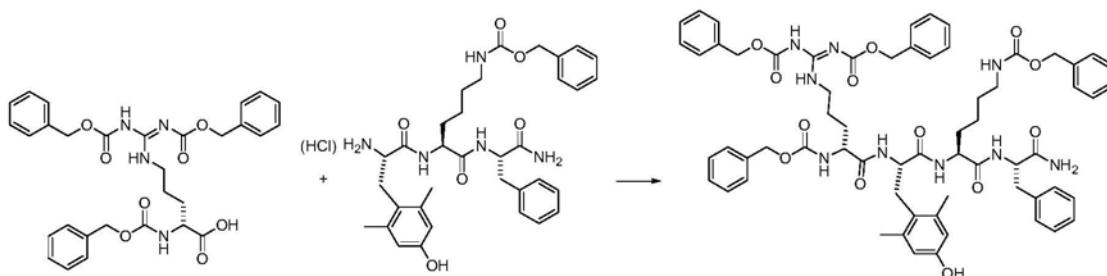


[0354] 向N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺三氟乙酸盐(0.439g, 0.95mmol)、HOEt(22.8%H₂O, 0.197g, 1.14mmol)、N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸(0.308g, 1.00mmol)和三乙胺(0.146mL, 1.04mmol)的THF(10mL)溶液中,加入EDC(0.218g, 1.14mmol)。在16小时后,反应混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释,并且用饱和NaHCO₃水溶液(2x 50mL)、盐水(50mL)、0.1N HCl水溶液(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤,干燥(无水Na₂SO₄),过滤且在减压下浓缩。残渣通过快速层析(在DCM中的1-3%甲醇)纯化,以提供作为白色无定形固体的标题化合物(0.260g, 38%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.01-1.66(m, 6H), 1.27(s, 9H), 2.16(s, 6H), 2.59-3.10(m, 6H), 3.98-4.10(m, 1H), 4.16-4.28(m, 1H), 4.35-4.47(m, 1H), 4.98(s, 2H), 6.34(s, 2H), 6.94(br d, J=9Hz, 1H), 7.06(br s, 1H), 7.12-7.45(m, 12H), 7.69(br d, J=8Hz, 1H), 7.98(br d, J=8Hz, 1H), 8.88(s, 1H);关于C₃₉H₅₁N₅O₈的MS(ESI+) MS m/z 718.38(M+H)⁺;HPLC保留时间=4.08分钟。

[0355] 步骤4.N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基} {[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0356]

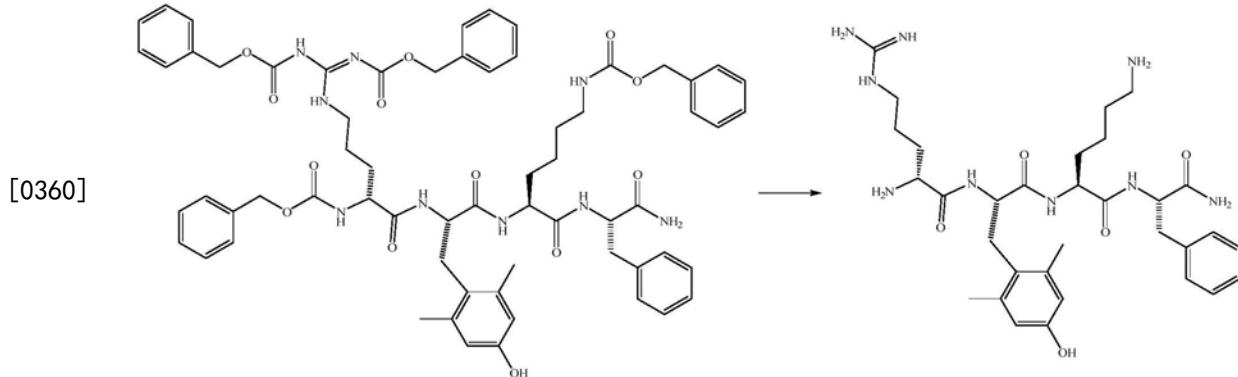


[0357] 向N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(0.260g, 0.36mmol)在DCM(2mL)中的冷却(0-5℃)溶液中,加入氯化氢(在1,4-二噁烷中的4M溶液, 0.906mL, 3.62mmol)。在5分钟后,去除冰浴,并且将溶液在环境温度下

搅拌16小时。在减压下去除挥发物，并且残渣由乙酸乙酯(2x 50mL)和醚(2x 50mL)浓缩。在真空中干燥提供了作为白色无定形固体的2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺盐酸盐(224mg)，其无需进一步纯化而使用。关于C₃₄H₄₃N₅O₆的MS (ESI+) m/z 618.3 (M+H)⁺; HPLC保留时间=3.23分钟。

[0358] 向2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺盐酸盐(224mg)、N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基}{[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酸(0.219g, 0.38mmol)、HOBT(22.8%H₂O, 0.069g, 0.40mmol)和三乙胺(0.056mL, 0.40mmol)在THF(5mL)中的混合物中，加入EDC(0.083g, 0.43mmol)。在16小时后，混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释，并且用饱和NaHCO₃水溶液(2x 50mL)、盐水(50mL)、0.1N HCl水溶液(2x 50mL)、盐水(50mL)洗涤，干燥(无水Na₂SO₄)，过滤且在减压下浓缩。残渣通过快速层析(在DCM中的1-3%甲醇)纯化，以提供作为白色无定形固体的标题化合物(0.224g, 53%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.04–1.66 (m, 10H), 2.12 (s, 6H), 2.59–2.75 (m, 1H), 2.76–3.08 (m, 5H), 3.70–3.88 (m, 2H), 3.89–4.02 (m, 1H), 4.08–4.21 (m, 1H), 4.33–4.44 (m, 1H), 4.44–4.57 (m, 1H), 4.82–5.10 (m, 6H), 5.20 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.02–7.48 (m, 29H), 7.76 (br d, J=8Hz, 1H), 7.89 (br d, J=7Hz, 1H), 8.10 (br d, J=8Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.17 (v br m, 2H)；关于C₆₄H₇₃N₉O₁₃的MS (ESI+) m/z 1176.7 (M+H)⁺; HPLC保留时间=4.90分钟。

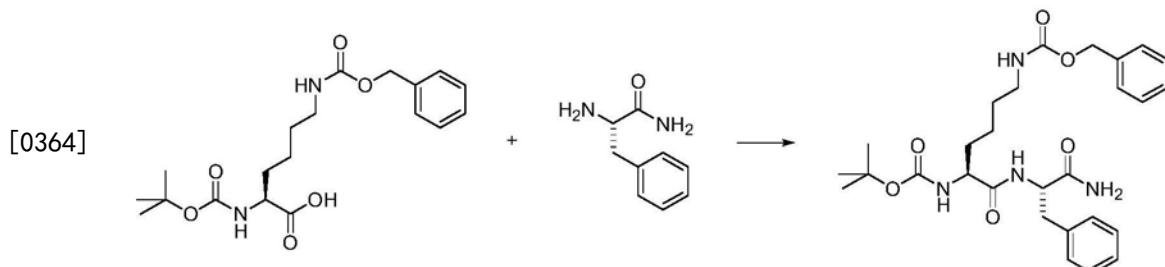
[0359] 步骤5.D-精氨酸-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备。



[0361] 向含有钯(在碳粉上10重量%，干燥(Aldrich 520888), 0.022g)和N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基}{[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酸-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(0.224g, 0.19mmol)的烧瓶中，加入甲醇(8mL)和乙酸(0.043mL, 0.76mmol)。对烧瓶实施2个抽真空-氢气回填循环，并且将混合物在1atm H₂下在50℃下搅拌4小时。使混合物冷却，通过Solka-Floc过滤，并且用另外的甲醇(25mL)洗涤。合并的洗涤物在减压下浓缩，并且残渣由水(20mL)冻干，以提供作为白色无定形粉末的标题化合物(0.146g, 94%)。发现该化合物含有21%w/w乙酸盐，如通过¹H NMR光谱的整合测定的。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ 1.05–1.28 (m, 4H), 1.43–1.63 (m, 6H), 1.79 (s, 8.3H, 乙酸盐), 2.09 (s, 6H), 2.72–3.11 (m, 8H), 3.74 (t, J=6Hz, 1H), 4.16 (t, J=7Hz, 1H), 4.43 (t, J=7Hz, 1H), 4.58 (t, J=8Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 7.12–7.32 (m, 5H)；关于C₃₂H₄₉N₉O₅的MS (ESI+) m/z 640.3 (M+H)⁺; HPLC保留时间=2.24分钟。

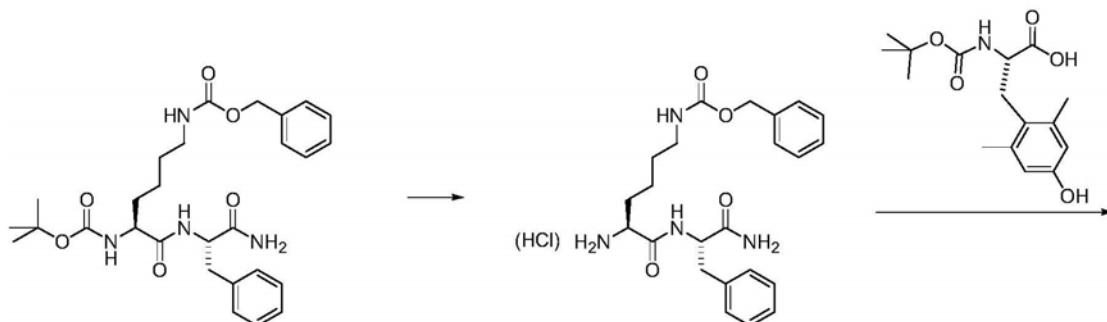
[0362] 途径1C

[0363] 步骤1.N⁶-[(苄氧基)羰基]-N²-[(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备

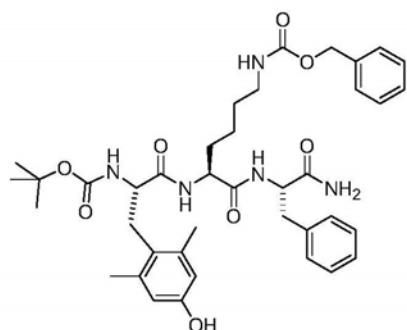


[0365] 向L-苯基丙氨酰胺盐酸盐(1.000g, 4.98mmol)、N⁶-[(苄氧基)羰基]-N²-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸(1.953g, 5.13mmol)和HOBT(22.8%H₂O, 0.172g, 1.00mmol)在乙醇(7mL)中的冷却(0-5℃)溶液中,加入EDC(1.146g, 5.98mmol),随后为4-甲基吗啉(1.096mL, 9.97mmol)。在5分钟后,去除冰浴,并且将混合物在环境温度下搅拌16小时。伴随剧烈搅拌,向混合物中加入水(21mL)。在10分钟后,通过过滤收集固体,用水(2x 10mL)洗涤且在真空中干燥。伴随搅拌将固体溶解于热(50℃)乙醇(60mL)和水(30mL)中,并且冷却至环境温度。通过过滤收集固体,用水(2x 30mL)洗涤且在真空中干燥,以提供作为白色无定形固体的标题化合物(2.260g, 86%)。¹H NMR(DMSO-d₆)δ1.00-1.33(m, 6H), 1.37(s, 9H), 2.70-3.10(m, 4H), 3.66-3.79(m, 1H), 4.36-4.53(m, 1H), 5.00(s, 2H), 6.95(br d, J=7Hz, 1H), 7.08-7.46(m, 13H), 7.72(br d, J=8Hz, 1H);关于C₂₈H₃₈N₄O₆的MS(ESI+) m/z 527.3(M+H)⁺;HPLC保留时间=3.95分钟。

[0366] 步骤2.N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0367]

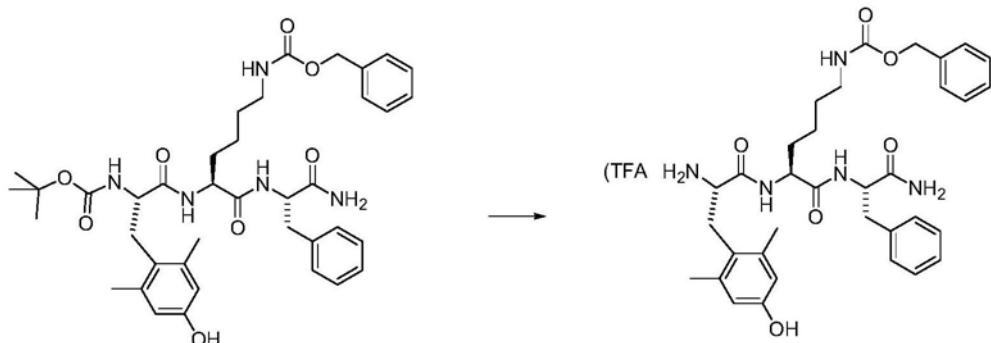


[0368] 向N⁶-[(苄氧基)羰基]-N²-(叔丁氧羰基)-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(2.200g, 4.18mmol)在DCM(40mL)中的冷却(0-5℃)悬浮液中,加入氯化氢(在1,4-二噁烷中的4M溶液, 10.444mL, 41.78mmol)。在5分钟后,去除冰浴,并且将溶液在环境温度下搅拌90分钟。在

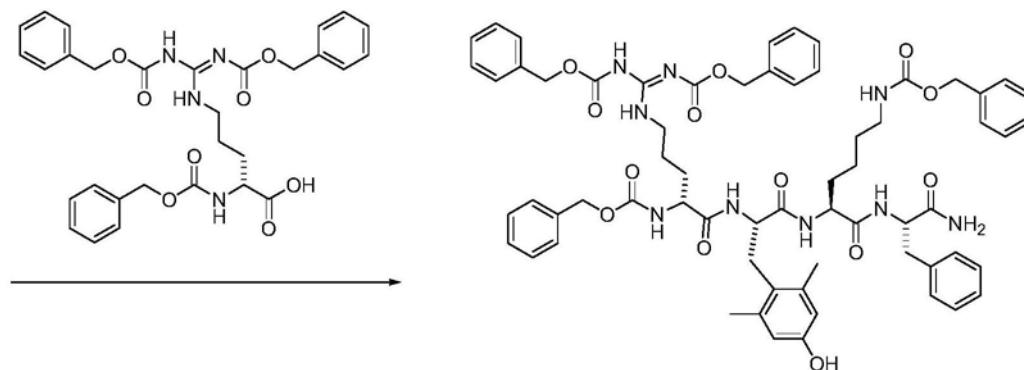
减压下去除挥发物，并且残渣由DCM(2x 25ml)和乙酸乙酯(25mL)浓缩，并且在真空中干燥，以提供作为白色无定形固体的N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺盐酸盐(1.330g)，其无需进一步纯化而使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.22–1.46 (m, 4H), 1.62–1.82 (m, 2H), 2.79–3.09 (m, 4H), 3.63–3.81 (m, 1H), 4.34–4.56 (m, 1H), 5.01 (s, 2H), 7.13 (br s, 1H), 7.15–7.42 (m, 11H), 7.60 (br s, 1H), 8.12 (v br m, 3H), 8.66 (d, J=8Hz, 1H)；关于C₂₃H₃₀N₄O₄的MS (ESI+) MS m/z 427.2 (M+H)⁺；HPLC保留时间=2.91。

[0369] 向N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺盐酸盐(1.330g, 4.18mmol)、4-甲基吗啉(0.919mL, 8.36mmol)、HOBT(22.8%H₂O, 0.144g, 0.84mmol)和N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸(1.331g, 4.30mmol)在乙醇(50mL)中的混合物中，加入EDC(0.961g, 5.01mmol)。在16小时后，伴随剧烈搅拌加入水(150mL)。在10分钟后，通过过滤收集固体，用水(2x 15mL)洗涤并且在真空中干燥。伴随搅拌将固体溶解于热(50℃)乙醇(80mL)和水(50mL)中，并且冷却至环境温度。通过过滤收集固体，用水(2x 25mL)洗涤且在真空中干燥，以提供作为白色无定形固体的标题化合物(2.680g, 89%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.01–1.66 (m, 6H), 1.27 (s, 9H), 2.16 (s, 6H), 2.61–3.090 (m, 6H), 3.97–4.11 (m, 1H), 4.17–4.30 (m, 1H), 4.35–4.44 (m, 1H), 4.98 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 6.94 (br d, J=9Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.13–7.44 (m, 12H), 7.70 (br d, J=8Hz, 1H), 7.98 (br d, J=8Hz, 1H), 8.88 (s, 1H)；关于C₃₉H₅₁N₅O₈的MS (ESI+) MS m/z 718.4 (M+H)⁺；HPLC保留时间=4.08分钟。

[0370] 步骤3.N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基} {[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0371]

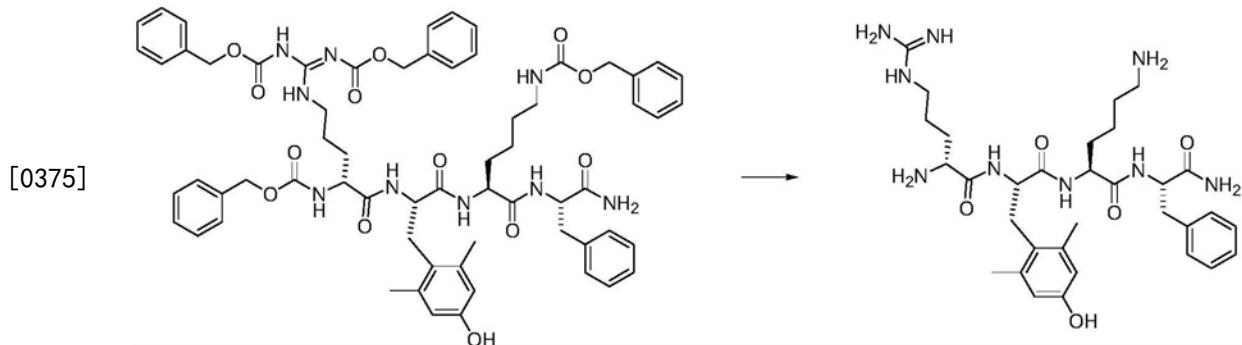


[0372] 向N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酰-L-苯

基丙氨酰胺(0.350g, 0.49mmol)在DCM(5mL)中的冷却(0–5°C)混合物中,加入TFA(2.5mL)。在5分钟后,去除冰浴,并且将溶液在环境温度下搅拌45分钟。在减压下去除挥发物,并且残渣由DCM(2x 25mL)和甲苯(2x 20mL)浓缩,并且在真空中干燥,以提供作为白色固体的2,6-二甲基-L-酪氨酰-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺盐酸盐三氟乙酸盐(0.355g),其无需进一步纯化而使用。关于C₃₄H₄₃N₅O₆的MS (ESI+) m/z 618.3 (M+H)⁺;HPLC保留时间=3.22分钟。

[0373] 向N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基}{[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酸(0.290g, 0.50mmol)在温(30°C)2-丙醇(5mL)中的溶液中,加入2,6-二甲基-L-酪氨酰-N⁶-[(苄氧基)羰基]-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺盐酸盐三氟乙酸盐(0.355g, 0.49mmol)在2-丙醇(5mL)中的混合物,随后为4-甲基吗啉(0.107mL, 0.98mmol)和HOEt(22.8% H₂O, 0.017g, 0.10mmol)。允许溶液冷却至环境温度,并且加入EDC(0.112g, 0.59mmol)。在16小时后,伴随剧烈搅拌加入水(30mL)。在20分钟后,通过过滤收集固体,用水(2x 20mL)洗涤且在真空中干燥。固体通过快速层析(在DCM中的0–3%甲醇)纯化,以提供作为白色无定形固体的标题化合物(0.445g, 78%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.06–1.64 (m, 10H), 2.12 (s, 6H), 2.60–2.72 (m, 1H), 2.76–3.06 (m, 5H), 3.68–3.85 (m, 2H), 3.88–4.02 (m, 1H), 4.04–4.21 (m, 1H), 4.33–4.44 (m, 1H), 4.45–4.60 (m, 1H), 4.86–5.08 (m, 6H), 5.20 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 7.01–7.48 (m, 29H), 7.75 (br d, J=8Hz, 1H), 7.89 (br d, J=8Hz, 1H), 8.10 (br d, J=8Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.162 (v br m, 2H); 关于C₆₄H₇₃N₉O₁₃的MS (ESI+) m/z 1176.6 (M+H)⁺;HPLC保留时间=4.89分钟。

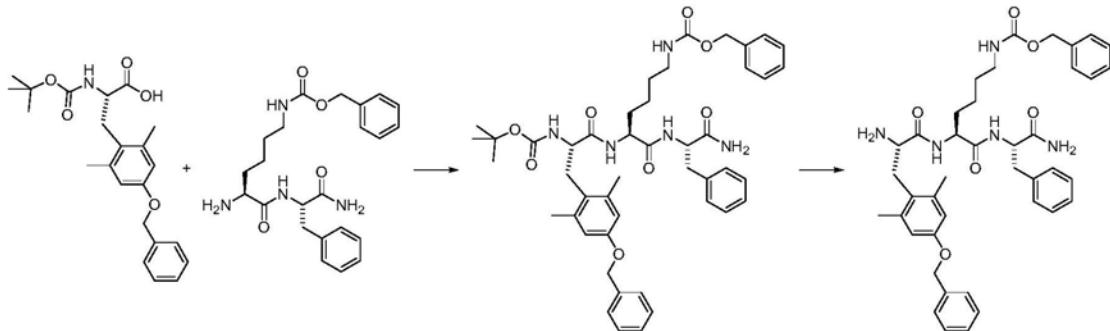
[0374] 步骤4.D-精氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酰-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺的制备。



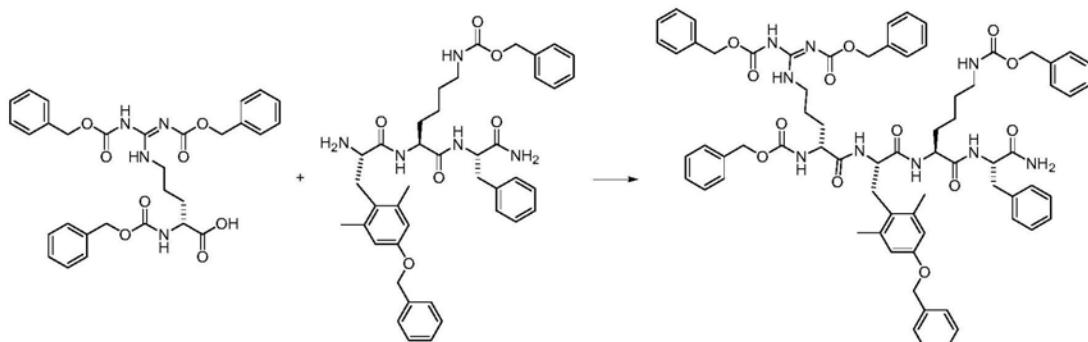
[0376] 向含有钯(在碳粉上10重量%, 干燥(Aldrich 520888), 0.020g)和N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基}{[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酸-2,6-二甲基-L-酪氨酰-N⁶-[(苄基)氧基]羰基]-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺(0.194g, 0.17mmol)的烧瓶中,加入甲醇(7mL)和乙酸(0.038mL, 0.66mmol)。对烧瓶实施2个抽真空-氢气回填循环,并且将混合物在1atm H₂下在50°C下搅拌4小时。使混合物冷却,通过Solka-Floc过滤,并且用另外的甲醇(25mL)洗涤。合并的洗涤物在减压下浓缩,并且残渣由水(20mL)冻干,以提供作为白色无定形粉末的标题化合物(0.146g, 92%)。发现该化合物含有21%w/w乙酸盐,如通过¹H NMR光谱的整合测定的。¹H NMR (D₂O) δ 1.06–1.26 (m, 4H), 1.44–1.64 (m, 6H), 1.79 (s, 8.4H, 乙酸盐), 2.09 (s, 6H), 2.70–3.06 (m, 8H), 3.79 (t, J=6Hz, 1H), 4.16 (t, J=7Hz, 1H), 4.43 (t, J=7Hz, 1H), 4.58 (t, J=8Hz, 1H), 6.42 (s, 2H), 7.14–7.30 (m, 5H); 关于C₃₂H₄₉N₉O₅的MS (ESI+) m/z 640.4 (M+H)⁺;HPLC保留时间=2.24分钟。

[0377] 途径2A

[0378] 步骤1.N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基} {[[(苄氧基)羰基]亚氨基]甲基}-D-鸟氨酸-0-苄基-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备。



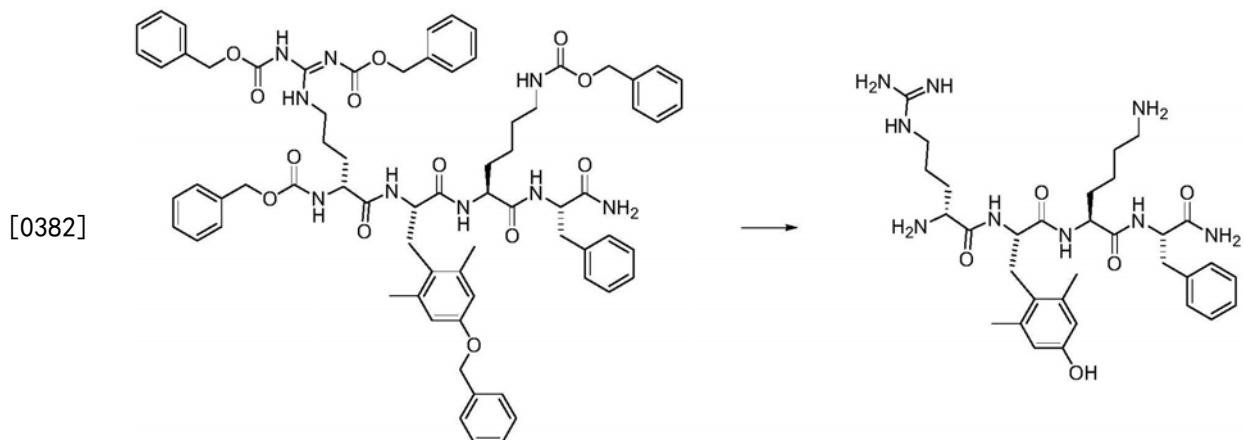
[0379]



[0380] 向0-苄基-N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸(0.206g, 0.52mmol)、N⁶-[(苄基)氨基]羰基]-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(方案1A, 0.200g, 0.47mmol)和HOBt一水合物(0.086g, 0.56mmol)在THF/2-MeTHF(1:1, 4.8mL)中的混合物中,加入EDC(0.108g, 0.56mmol)。在1小时后,加入另外的THF/2-MeTHF(1:1, 4.8mL),并且将反应在环境温度下搅拌16小时。加入KHSO₄水溶液(5%w/w, 1.6mL),并且搅拌继续45分钟。用乙酸乙酯(40mL)和KHSO₄水溶液(5%w/w, 5mL)稀释混合物,使层分开,并且用水(10mL)、Na₂CO₃水溶液(5%w/w, 5mL)、水(10mL)洗涤有机层且浓缩。使残渣干燥(在真空中50℃),悬浮于THF(5mL)中并且加入甲磺酸(0.091mL, 1.41mmol)。在30分钟后,使混合物加温至50℃共1小时,并且加入另外的THF(5mL)。将混合物在50℃下搅拌3小时,允许冷却至环境温度,并且搅拌另外48小时。加入另外的甲磺酸(0.091mL, 1.41mmol),并且使混合物加温至50℃共4小时。使混合物冷却至环境温度,并且加入三乙胺(0.556mL, 3.99mmol),随后为HOBt一水合物(0.086g, 0.56mmol)、N²-[(苄基)羰基]-N⁵-{[(苄基)氨基] {[[(苄基)羰基]亚氨基]甲基}-D-鸟氨酸(0.270g, 0.47mmol)和EDC(0.108g, 0.56mmol)。在16小时后,加入KHSO₄水溶液(5%w/w, 2.5mL),并且将混合物搅拌30分钟。加入Na₂CO₃水溶液(5%w/w, 2.5mL),并且将混合物搅拌90分钟。用乙酸乙酯(50mL)稀释混合物并且使层分开。用饱和NaHCO₃水溶液(20mL)洗涤有机层,并且通过过滤收集在有机相中存在的沉淀物,并且用水(10mL)、乙醚(10mL)洗涤。干燥(在真空中50℃)提供作为白色无定形固体的标题化合物(363mg)(在210nm处91面积%的HPLC纯度)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 1.06–1.64(m, 10H), 2.18(s, 6H), 2.64–3.05(m, 6H), 3.70–3.83(m, 2H), 3.92–4.00(m, 1H), 4.10–4.20(m, 1H), 4.35–4.47(m,

1H) , 4.53–4.65 (m, 1H) , 4.88–5.06 (m, 8H) , 5.19 (s, 2H) , 6.53 (s, 2H) , 7.05–7.48 (m, 34H) , 7.78 (br d, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 7.92 (br d, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 8.14 (br d, $J=9\text{Hz}$, 1H) , 9.17 (v br m, 2H) ; 关于 $\text{C}_{71}\text{H}_{79}\text{N}_9\text{O}_{13}$ 的 MS (ESI+) m/z 1266.7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC 保留时间 = 5.54 分钟。

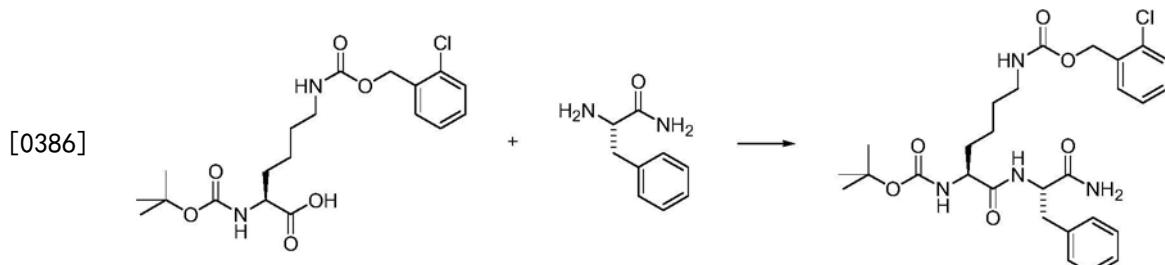
[0381] 步骤2.D-精氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酰-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0383] 向含有钯(在碳粉上10重量%, 干燥(Aldrich 520888), 0.020g) 和 N^2- -[(苄氧基) 羰基]- N^5- -{[(苄氧基) 羰基]氨基} {[(苄氧基) 羰基]亚氨基} 甲基-D-鸟氨酰-0-苄基-2,6-二甲基-L-酪氨酰-N⁶-{[(苄基) 氧基] 羰基}-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺(0.100g, 0.08mmol) 的烧瓶中, 加入甲醇(4mL) 和乙酸(0.018mL, 0.32mmol)。对烧瓶实施2个抽真空-氢气回填循环, 并且将混合物在1atm H_2 下在50°C下搅拌4小时。使混合物冷却, 通过Solka-Floc过滤, 并且用另外的甲醇(15mL)洗涤。合并的洗涤物在减压下浓缩, 并且残渣由水(12mL)冻干, 以提供59mg固体(在210nm处的84面积%的HPLC纯度), 所述固体通过CombiFlash层析[15.5g RediSep C-18Aq 黄金硅胶筒, 溶剂梯度: 100%水(0.1%TFA)至100%乙腈(0.07%TFA)]进一步纯化且冻干, 以提供作为白色无定形固体的标题化合物[26mg, 34% (三三氟乙酸盐)]。¹H NMR (400MHz, D_2O) δ 1.05–1.28 (m, 4H) , 1.43–1.69 (m, 6H) , 2.10 (s, 6H) , 2.71–3.08 (m, 8H) , 3.89 (t, $J=6\text{Hz}$, 1H) , 4.16 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H) , 4.40–4.46 (m, 1H) , 4.61 (t, $J=8\text{Hz}$, 1H) , 6.43 (s, 2H) , 7.13–7.20 (m, 5H); 关于 $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_9\text{O}_5$ 的 MS (ESI+) m/z 640.5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC 保留时间 = 2.26 分钟。

[0384] 途径3A

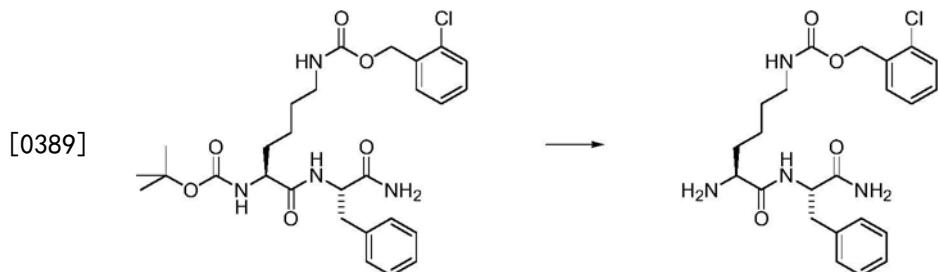
[0385] 步骤1. N^2- - (叔丁氧羰基)- N^6- -{[(2-氯苄基) 氧基] 羰基}-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0387] 向L-苯基丙氨酰胺盐酸盐(1.20g, 6.00mmol)、 N^2- - (叔丁氧羰基)- N^6- -{[(2-氯苄基) 氧基] 羰基}-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺(3.04g, 7.32mmol) 和HOBT一水合物(1.01g, 6.60mmol) 在DCM(30mL)中的混合物中, 加入BOP试剂(2.79g, 6.30mmol), 随后为DIPEA(2.09mL, 12.0mmol)。在30分

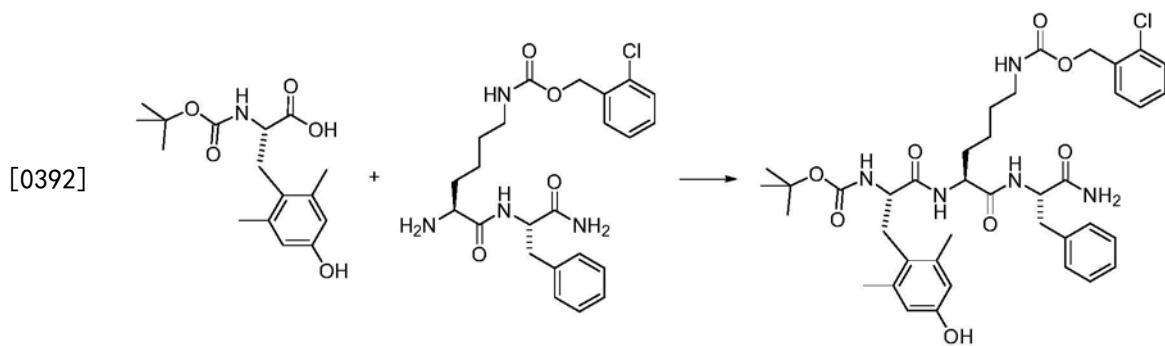
钟后,加入另外的DCM(10mL),以提供改善的溶解。在16小时后,溶液在减压下浓缩。将残渣溶解于乙酸乙酯(200mL)中,并且用饱和NaHCO₃水溶液(2x 100mL)、盐水(100mL)、0.1N HCl水溶液(2x 100mL)、盐水(100mL)相继洗涤,干燥(无水Na₂SO₄),过滤且浓缩。伴随加热(60℃)使固体溶解于乙酸乙酯(150mL)和己烷(100mL)中,并且允许伴随搅拌冷却至环境温度。通过过滤收集固体,用己烷(2x 25mL)洗涤且干燥(在真空中50℃),以提供作为白色无定形固体的标题产物(2.69g,80%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆)δ1.00–1.48(m,6H),1.36(s,9H),2.70–3.06(m,4H),3.68–3.80(m,1H),4.38–4.51(m,1H),5.08(s,2H),6.91(br d,J=7Hz,1H),7.09(br s,1H),7.12–7.26(m,5H),7.27–7.42(m,4H),7.42–7.50(m,2H),7.69(br d,J=8Hz,1H);关于C₂₈H₃₇C₁N₄O₆的MS(ESI+)m/z 561.3(M+H)⁺,HPLC保留时间=4.16分钟。

[0388] 步骤2.N⁶-{[(2-氯苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0390] 向N²-(叔丁氧羰基)-N⁶-{[(2-氯苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(1.500g,2.67mmol)在DCM(10mL)中的冷却(0–5℃)悬浮液中,加入三氟乙酸(5.0mL),提供完全溶解。在5分钟后,去除冰浴,并且将溶液在环境温度下搅拌45分钟。在减压下去除挥发物,并且由乙醚(2x 25mL)浓缩残渣。残渣在乙酸乙酯(100mL)和饱和NaHCO₃水溶液(100mL)之间分配,使层分开并且用乙酸乙酯(2x 100mL)提取含水层。将有机提取物合并,用盐水(100mL)洗涤,干燥(无水Na₂SO₄),过滤且浓缩,以提供作为白色无定形粉末的标题化合物(1.03g,84%)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃)δ1.09–1.55(m,6H),2.79–3.05(m,4H),3.17–3.25(m,1H),3.42(非常br s,2H),4.43–4.52(m,1H),5.02(s,2H),7.09(br s,1H),7.13–7.41(m,8H),7.43–7.50(m,3H),8.08(br d,J=8Hz,1H);关于C₂₃H₂₉C₁N₄O₄的MS(ESI+)m/z 461.3(M+H)⁺;HPLC保留时间=3.16分钟。

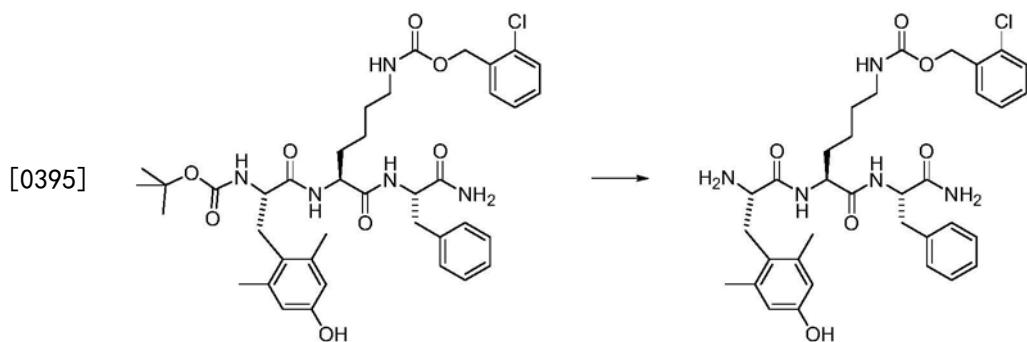
[0391] 步骤3.N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(2-氯苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0393] 向N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸(0.282g,0.91mmol)、HOBT一水合物(0.159g,1.04mmol)和N⁶-{[(2-氯苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(0.400g,0.87mmol)在THF(9mL)中的溶液中,加入EDC(0.200g,1.04mmol)。在16小时后,用乙酸乙酯

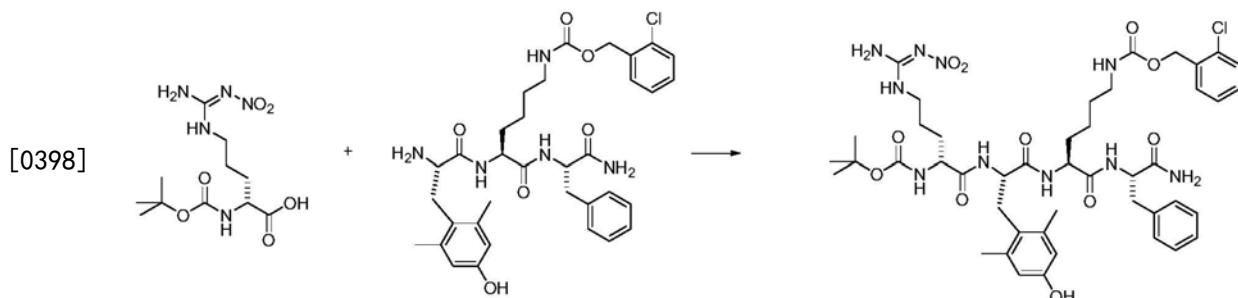
(200mL) 稀释反应混合物，并且用饱和NaHCO₃水溶液(2x 100mL)、盐水(100mL)、0.1N HCl水溶液(2x 100mL)、盐水(100mL)洗涤，干燥(无水Na₂SO₄)，过滤且在减压下浓缩。残渣通过快速层析(在DCM中的1-4%甲醇)纯化，以提供作为白色无定形固体的标题化合物(0.521g, 80%)。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 1.01-1.66 (m, 6H), 1.27 (s, 9H), 2.16 (s, 6H), 2.60-3.05 (m, 6H), 3.98-4.10 (m, 1H), 4.17-4.28 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 6.34 (s, 2H), 6.90 (br d, J=9Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 7.13-7.39 (m, 9H), 7.41-7.50 (m, 2H), 7.68 (br d, J=7Hz, 1H), 7.94 (br d, J=8Hz, 1H), 8.45 (s, 1H)；关于C₃₉H₅₀C1N₅O₈的MS (ESI+) m/z 752.6 (M+H)⁺；HPLC保留时间=4.25分钟。

[0394] 步骤4. 2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(2-氯苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0396] 向N-(叔丁氧羰基)-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(2-氯苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(0.521g, 0.69mmol)在DCM(10mL)中的冷却(0-5℃)悬浮液中，加入三氟乙酸(5mL)，提供溶解。在5分钟后，去除冰浴，并且将溶液在环境温度下搅拌45分钟。在减压下去除挥发物，并且由乙醚(2x 50mL)蒸发固体。固体在DCM/2,2,2-三氟乙醇(7:3, 200mL)和饱和NaHCO₃水溶液(100mL)之间分配。使层分开并且用另外的DCM/2,2,2-三氟乙醇(7:3, 2x 100mL)提取含水层。将有机层合并，并且用盐水(100mL)洗涤，干燥(无水Na₂SO₄)，过滤且浓缩，以提供作为白色无定形固体的标题化合物(0.410g, 91%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 1.23-1.31 (m, 2H), 1.44-1.55 (m, 2H), 1.56-1.81 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.92-3.00 (m, 2H), 3.11 (t, J=7Hz, 2H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.55 (dd, J=8, 6Hz, 1H), 4.25 (dd, J=8, 6Hz, 1H), 4.59 (dd, J=9, 6Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 6.47 (s, 2H), 7.17-7.48 (m, 10H)；关于C₃₄H₄₂C1N₅O₆的MS (ESI+) m/z 652.5 (M+H)⁺；HPLC保留时间3.40分钟。

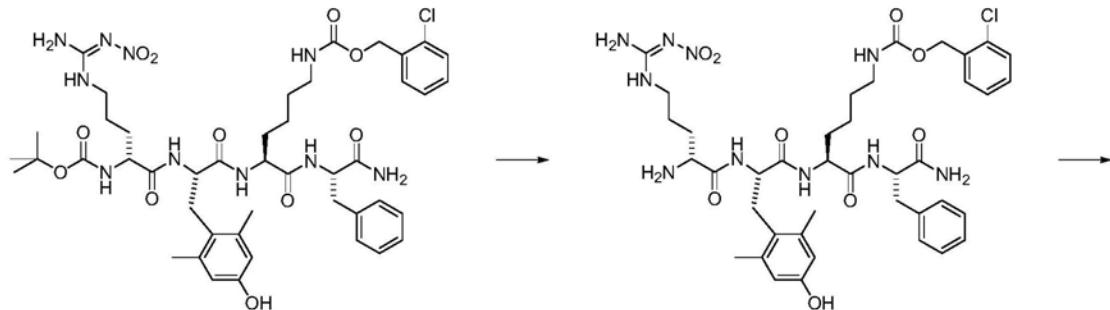
[0397] 步骤5.N⁵-[氨基(硝基亚氨基)甲基]-N²-{(叔丁氧羰基)-D-鸟氨酸-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(2-氯苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备



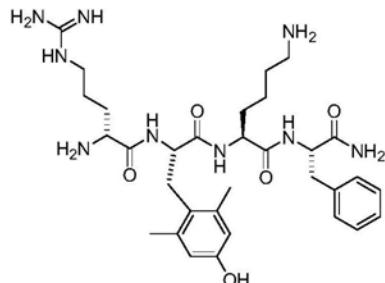
[0399] 向2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(2-氯苄基)氨基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(0.210g, 0.32mmol)和N⁵-[氨基(硝基亚氨基)甲基]-N²-{(叔丁氧羰基)-D-鸟氨酸

(0.113g, 0.35mmol) 在DMF (3mL) 中的搅拌溶液中, 加入HATU (0.135g, 0.35mmol), 随后为 DIPEA (0.112mL, 0.64mmol)。在16小时后, 在真空中去除挥发物, 并且残渣通过快速层析(在 DCM 中的 1-4% MeOH) 纯化, 以提供作为褐色固体的标题化合物 (277mg, 90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 1.16–1.29 (m, 8H), 1.35 (s, 9H), 1.45–1.61 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.65–3.17 (m, 8H), 3.83–3.94 (m, 1H), 4.08–4.21 (m, 1H), 4.33–4.45 (m, 1H), 4.48–4.60 (m, 1H), 5.07 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 8.85 (br d, J=8Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.13–7.54 (m, 11H), 7.78 (br d, J=8Hz, 1H), 7.86–8.00 (m, 2H), 8.44 (br m, 1H), 8.87 (s, 1H); 关于C₄₅H₆₁C1N₁₀O₁₁的MS (ESI+) m/z 953.5 (M+H)⁺; HPLC保留时间=3.97分钟。

[0400] 步骤6.D-精氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酰-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0401]



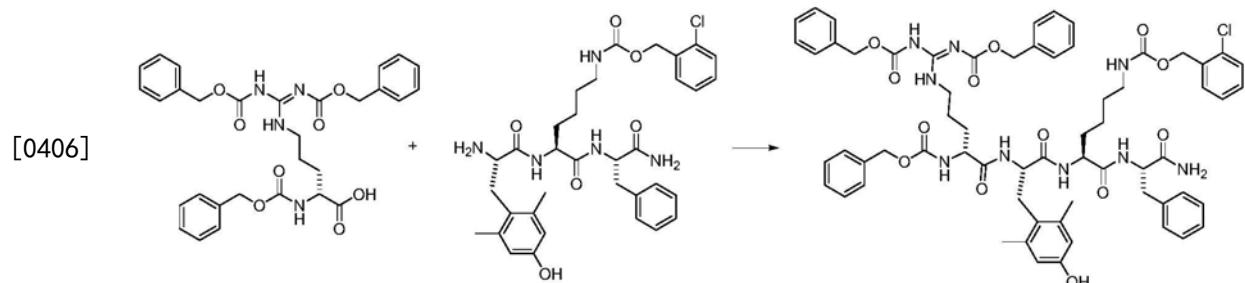
[0402] 向N⁵-[氨基(硝基亚氨基)甲基]-N²-(叔丁氧羰基)-D-鸟氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酰-N⁶-{[(2-氯苄基) 氧基] 羰基}-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺 (0.180g, 0.19mmol) 在DCM (1mL) 中的冷却 (0–5 °C) 溶液中, 加入TFA (0.5mL)。在5分钟后, 去除冰浴, 并且将溶液在环境温度下搅拌45分钟。在减压下去除挥发物, 并且由乙酸乙酯 (2x 20ml) 和醚 (2x 10mL) 浓缩残渣。在真空中干燥提供保留过量TFA的作为胶状固体的N⁵-氨基(硝基亚氨基)甲基-D-鸟氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酰-N⁶-{[(2-氯苄基) 氧基] 羰基}-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺三氟乙酸盐 (195mg), 其无需进一步纯化而使用。关于C₄₀H₅₃C1N₁₀O₉的MS (ESI+) m/z 853.5 (M+H)⁺; HPLC保留时间=3.45分钟。

[0403] 向含有N⁵-氨基(硝基亚氨基)甲基-D-鸟氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酰-N⁶-{[(2-氯苄基) 氧基] 羰基}-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺三氟乙酸盐 (195mg) 和钯(在碳粉上10重量%, 干燥 (Aldrich 520888), 0.018g) 的烧瓶中, 加入甲醇 (5mL) 和乙酸 (0.032mL, 0.57mmol)。对烧瓶实施2个抽真空-氢气回填循环, 并且将混合物在1atm H₂下在50 °C下搅拌7小时, 并且在环境温度下搅拌12小时。使混合物冷却, 通过Solka-Floc过滤, 并且用另外的甲醇 (15mL) 洗涤。合并的洗涤物在减压下浓缩, 并且残渣由水 (20mL) 冻干, 以提供0.175g 胶状固体(在210nm处的95面积%的HPLC纯度)。76mg 固体通过CombiFlash层析 [15.5g

RediSep C-18Aq黄金硅胶筒,溶剂梯度:100%水(0.1%TFA)至100%乙腈(0.07%TFA)]纯化和冻干提供作为白色无定形固体的标题化合物[56mg,67%的调整得率(三三氟乙酸盐)]。¹H NMR(400MHz,D₂O)δ1.05–1.28(m,4H),1.43–1.69(m,6H),2.10(s,6H),2.72–3.12(m,8H),3.87(t,J=6Hz,1H),4.16(t,J=7Hz,1H),4.40–4.46(m,1H),4.60(t,J=8Hz,1H),6.43(s,2H),7.13–7.20(m,5H);关于C₃₂H₄₉N₉O₅的MS(ESI+)m/z 640.5(M+H)⁺;HPLC保留时间=2.26分钟。

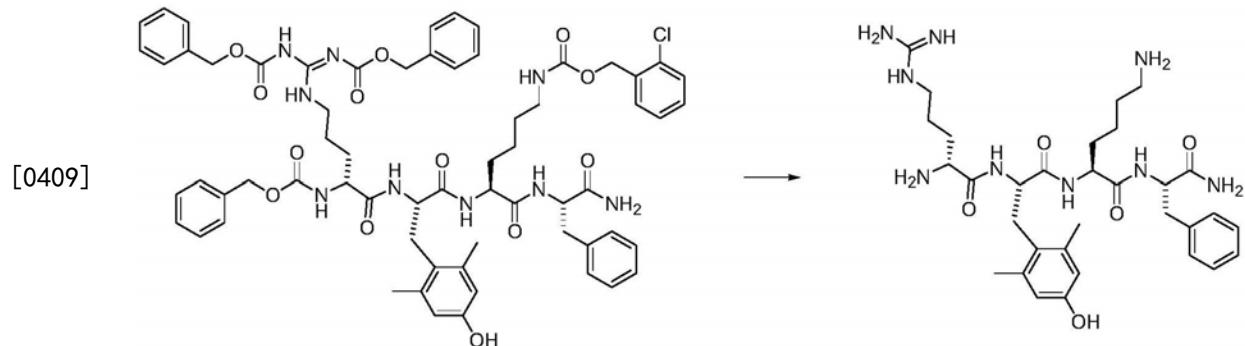
[0404] 途径4A

[0405] 步骤1.N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基}{[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酸-2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(2-氯苄基)氧基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0407] 向2,6-二甲基-L-酪氨酸-N⁶-{[(2-氯苄基)氧基]羰基}-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺(方案3A,0.200g,0.31mmol)和N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基}{[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酸(0.194g,0.34mmol)在DMF(3mL)中的溶液中,加入HATU(0.128g,0.34mmol)和DIPEA(0.107mL,0.61mmol)。在16小时后,用乙酸乙酯(200mL)稀释反应混合物,并且用饱和NaHCO₃水溶液(2x 100mL)、盐水(100mL)、0.1N HCl水溶液(2x 100mL)、盐水(100mL)洗涤,干燥(无水Na₂SO₄),过滤且在减压下浓缩。残渣通过快速层析(在DCM中的1-2%甲醇)纯化,以提供作为无定形白色固体的标题化合物(0.278g,73%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ1.09–1.60(m,10H),2.12(s,6H),2.60–3.05(m,6H),3.72–3.84(m,2H),3.91–3.99(m,1H),4.11–4.17(m,1H),4.35–4.43(m,1H),4.45–4.57(m,1H),4.89–5.09(m,6H),5.20(s,2H),6.30(s,2H),7.06–7.49(m,28H),7.75(br d,J=8Hz,1H),7.89(br d,J=8Hz,1H),8.10(br d,J=8Hz,1H),8.85(s,1H),9.16(br s,2H);关于C₆₄H₇₂C₁N₉O₁₃的MS(ESI+)m/z 1210.7(M+H)⁺;HPLC保留时间5.03分钟。

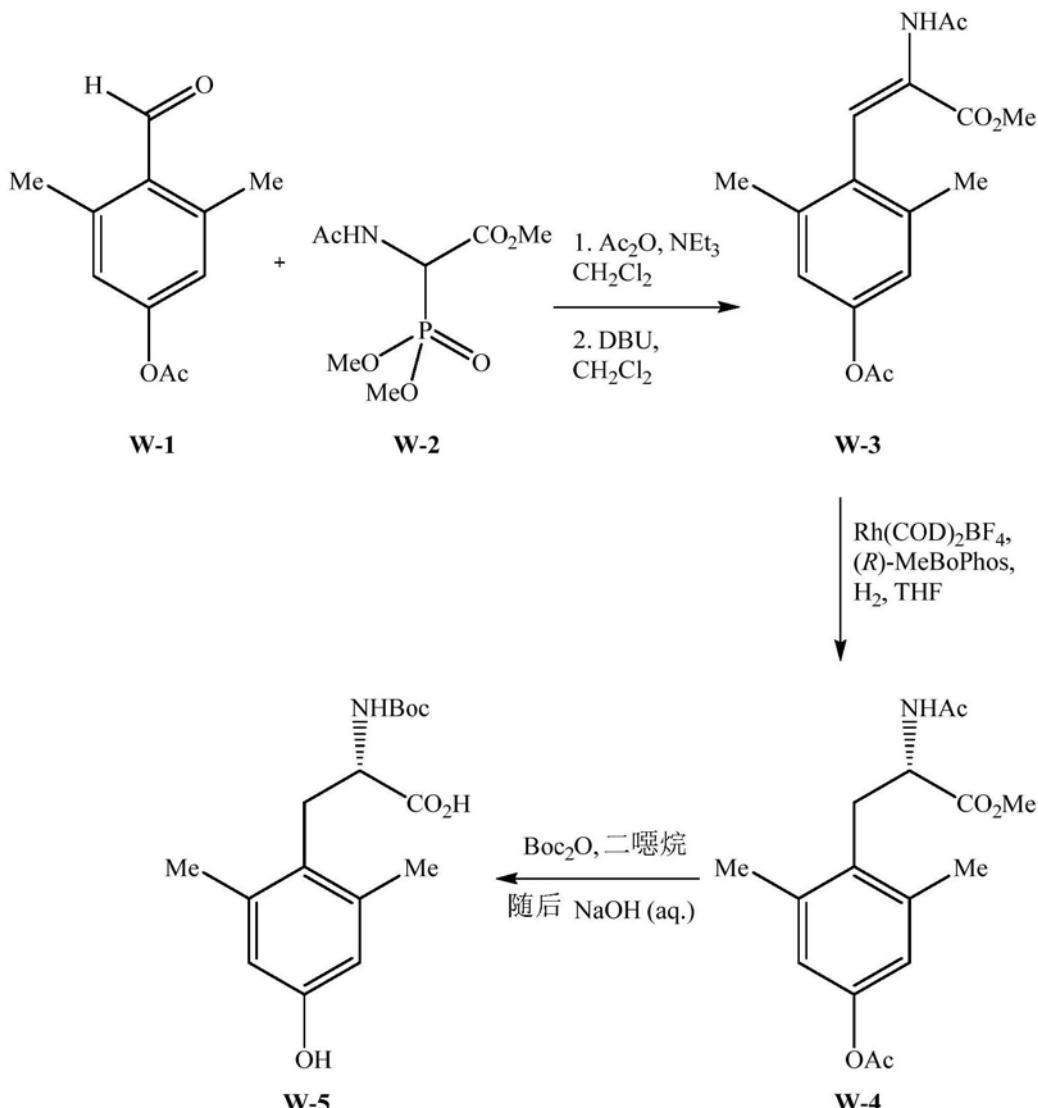
[0408] 步骤2.D-精氨酰-2,6-二甲基-L-酪氨酸-L-赖氨酸-L-苯基丙氨酰胺的制备



[0410] 向含有钯(在碳粉上10重量%,干燥(Aldrich 520888),0.015g)和N²-[(苄氧基)羰基]-N⁵-{[(苄氧基)羰基]氨基}{[(苄氧基)羰基]亚氨基}甲基]-D-鸟氨酸-2,6-二甲

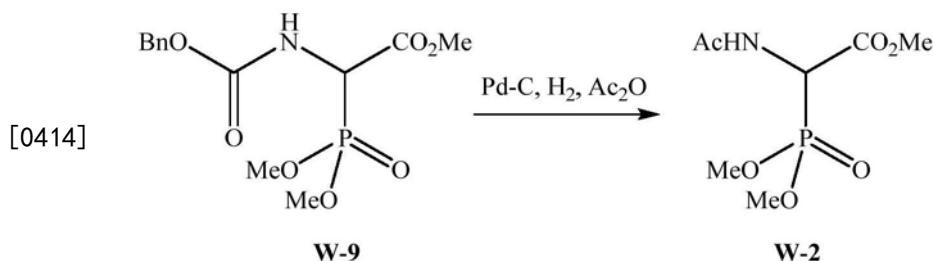
基-L-酪氨酰-N⁶-{[(2-氯苄基)氧基]羰基}-L-赖氨酰-L-苯基丙氨酰胺(0.150g, 0.124mmol)的烧瓶中,加入甲醇(5mL)和乙酸(0.028mL, 0.50mmol)。对烧瓶实施2个抽真空-气回填循环,并且将混合物在1atm H₂下在50℃下搅拌4小时。使混合物冷却,通过Solka-Floc过滤,并且用另外的甲醇(50mL)洗涤。合并的洗涤物在减压下浓缩,并且残渣由水(20mL)冻干,以提供作为白色无定形粉末的标题化合物(0.093g, 99%)。发现该化合物含有16%w/w乙酸盐,如通过¹H NMR(400MHz, D₂O) δ 1.05–1.30(m, 4H), 1.43–1.67(m, 6H), 1.80(s, 6H, 乙酸盐), 2.10(s, 6H), 2.71–3.08(m, 8H), 3.82(t, J=6Hz, 1H), 4.16(t, J=7Hz, 1H), 4.43(t, J=7Hz, 1H), 4.59(t, J=8Hz, 1H), 6.43(s, 2H), 7.13–7.29(m, 5H);关于C₃₂H₄₉N₉O₅的MS(ESI+) m/z 640.4(M+H)⁺;HPLC保留时间=2.25分钟。

[0411] 实例4:至Boc-DMT-OH的Wittig途径



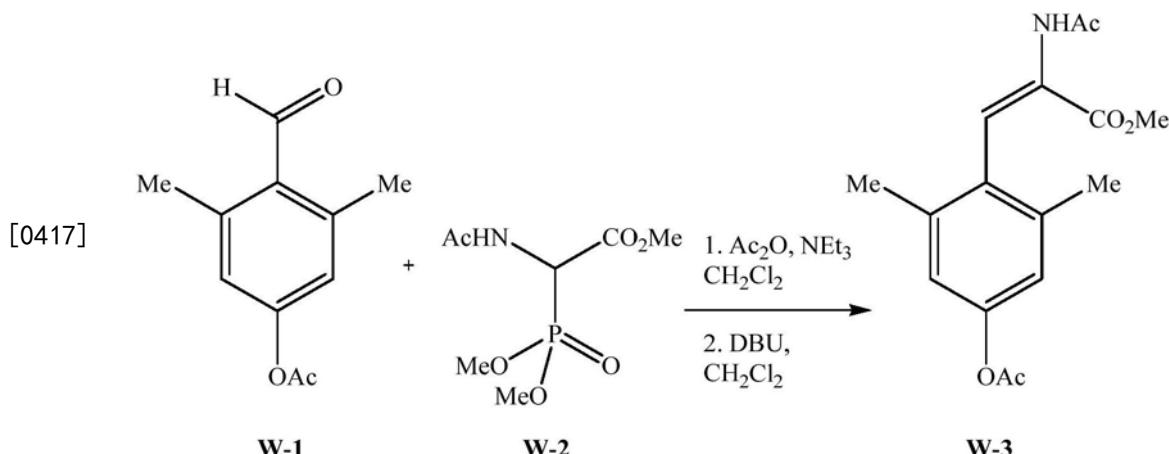
[0412]

[0413] 乙酰化Wittig试剂(W-2)的制备



[0415] 在双重玻璃夹套氢化高压釜中, 7.5g 钯/C 10% (干燥) 用682g N-苄氧基羰基-二甲氧基磷酸甘氨酸甲酯 (2.06mol) 在2.1kg THF中的溶液进行处理。加入252g乙酸酐 (2.47mol)。在剧烈搅拌下, 在22°C的套温度下, 对混合物实施3巴的H₂大气, 导致在氢化期间22–25°C的内部温度。在21小时后, 通过过滤 (2GF6玻璃纤维滤器) 去除催化剂, 并且用280g THF洗涤。滤液在减压下 (50°C浴温度) 通过与三倍2.7L DIPE共同蒸发浓缩至1.3L的残余体积, 导致产物结晶。加入2.5L DIPE, 并且将悬浮液在50°C下搅拌30分钟。使悬浮液冷却至23°C。通过过滤收集产物, 并且用DIPE (0.8L) 洗涤两次, 并且在真空中干燥, 以提供作为无色固体的460g (93%) 所需产物。产物纯度通过薄层层析 (TLC) 进行分析, 并且未观察到副产物。执行NMR和MS分析, 并且预期显示与所示结构一致的峰数据和离子 (分别地)。

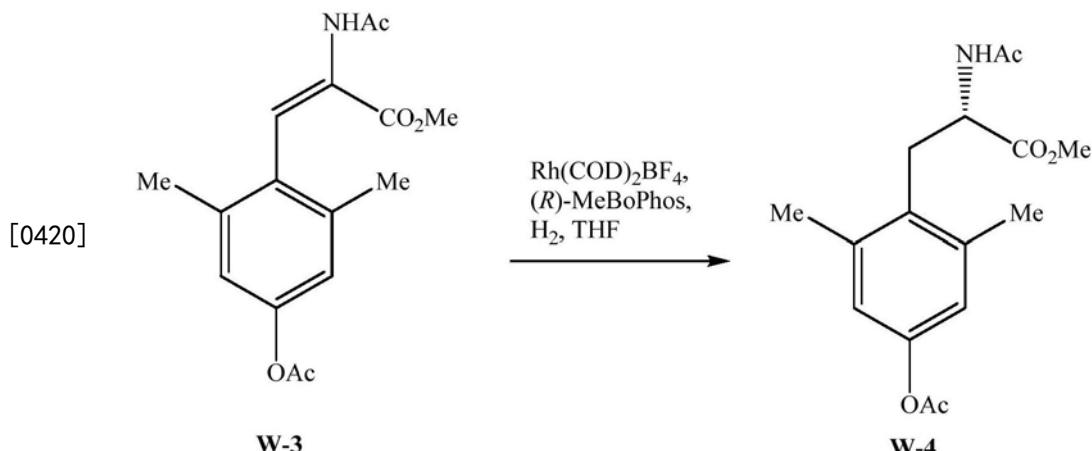
[0416] N-乙酰基-α-脱氢-DMT (Ac)-OMe (W-3) 的制备:



[0418] 使双重玻璃夹套玻璃容器装有2,6-二甲基-4-羟基苯甲醛 (262g, 1.75mol) 和CH₂C₁₂ (1.0kg)。加入三乙胺 (229g, 2.26mol), 随后为在MT=10°C下Ac20 (231.0g, 2.263mol) 的缓慢添加, 以便使内部温度 (IT) 不上升到30°C以上。当HPLC显示酚醛完全转换为其乙酸盐时, 所得到的溶液在IT=22°C下搅拌1小时。将DBU (996.0g, 6.54mol) 加入反应混合物中, 随后为经过5小时过程, 在CH₂C₁₂ (1.0kg) 中的N-Ac-Gly (PO(OMe)₂)-OMe (W-2; 500g) 的缓慢添加。在添加完成后, 搅拌在IT=22°C下继续另外18小时。将AcOH (392.8g, 6.54mol) 加入反应混合物中, 使IT维持在30°C以下。反应混合物用5% 柠檬酸水溶液洗涤两次 (各2升 (“L”)), 随后为用水的四次洗涤 (各1L)。在减压下从溶剂中剥离有机层下至大约11的体积。加入EtOAc (1.2L), 并且将溶剂再次剥离至1L的体积。EtOAc (6.2kg) 和溶液通过硅胶垫 (500g) 进行过滤。硅胶用另外的EtOAc (3.0kg) 进行洗涤, 并且合并的EtOAc洗涤物在减压下蒸发至大约2L的体积。在22°C下加入异丙醚 (IPE; 2L), 并且将所得到的悬浮液搅拌1.5小时。过滤、用IPE (1.5L) 洗涤和沉淀物在MT=30°C下干燥18小时获得作为无色固体的产物 (274.4g, 52%)。在这些条件下不形成脱乙酰化产物, 并且以>98%的纯度分离脱氢氨

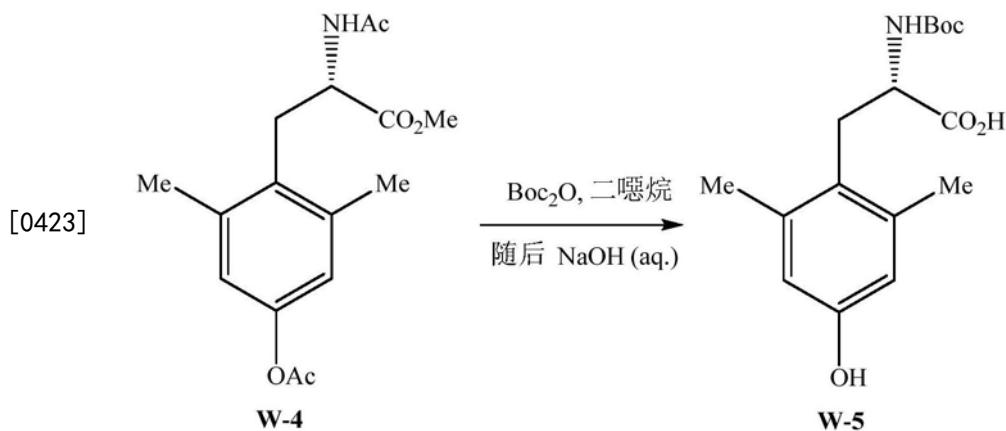
基酸W-3。执行NMR和MS分析，并且预期显示与所示结构一致的峰数据和离子(分别地)。

[0419] 不对称氢化至N-乙酰基-L-DMT (Ac)-OMe (W-4)



[0421] 在双重玻璃夹套氢化高压釜中，使N-乙酰基-a-脱氢-DMT (Ac)-OMe (250g, 0.82mol) 在N₂大气下溶解于THF (2.18kg) 中。在分开的容器中，使Rh (COD) BF₄和(R)-MeBoPhos在THF (0.74kg) 中在N₂大气下在22℃下搅拌1小时。将所得到的微红溶液转移至高压釜容器。在IT=22℃下在2.5巴H₂大气下搅拌反应溶液。在30小时后，当反应混合物的HPLC分析显示剩下小于0.1%的原材料时，使大气变成氮，并且使反应混合物在减压下蒸发直至留下大约1L反应混合物。加入EtOAc (1L)，并且使溶剂再次在减压下蒸发，直至在反应容器中保留大约1L的体积。再次加入EtOAc (1.5L)，并且溶液通过中性Alox垫 (820g) 进行过滤。Alox用另外的EtOAc (1.3L) 进行洗涤，并且合并的EtOAc溶液在减压下蒸发，直至留下1L体积的反应混合物。在IT=22℃下加入IPE (3.3L)。将所得到的悬浮液搅拌2小时，过滤且用IPE (1.6L) 洗涤沉淀物。沉淀物在减压下在MT=30℃下干燥18小时，以获得作为无色固体的产物 (212.1g, 84%未校正的)。产物由EtOAc/IPE结晶，并且以约84%的得率和>99.0%的HPLC纯度分离。执行NMR和MS分析，并且预期显示与所示结构一致的峰数据和离子(分别地)。

[0422] boc酰化(bocylation)以提供Boc-DMT-OH (W-5)



[0424] 使双重玻璃夹套玻璃容器装有N-Ac-L-DMT (Ac)-OMe (W-4; 158.08g, 0.514mol)，随后为DMAP (11.94g, 97.7mmol) 和THF (925g)。使所得到的溶液冷却至IT=5℃。以使得不超过IT=10℃的速率加入Boc₂O (287.4g, 1.32mol) 在THF (337g) 中的溶液。将所得到的溶液在22℃下搅拌16小时。5M NaOH水溶液 (660ml) 以使得IT保持在22℃以下的速率缓慢加入。将双

相乳状液搅拌另外7小时。随后使含产物的含水层分开，并且用6N HCl水溶液(0.5L)处理。加入EtOAc(0.7L)，随后为20%NaHSO₄水溶液(1.3L)，使得所得到的水溶液的pH为2-3。在蒸发后，使有机层与含水层分开，并且用H₂O(0.4L)洗涤四次。使有机层在减压下浓缩至大约0.351的体积。加入己烷(0.7L)，并且将所得到的悬浮液在22℃下搅拌1.5小时。过滤、用IPE(3x0.1 L)洗涤沉淀物和产物在减压下在MT=30℃下干燥18小时获得作为米白色固体的产物(117.04g, 74%)。执行NMR和MS分析，并且预期显示与所示结构一致的峰数据和离子(分别地)。

[0425] 本文提及或引用的所有专利、专利申请、临时申请和出版物包括所有附图和表格全文以引用的方式并入，到它们不与本说明书的明确教导相矛盾的程度。

[0426] 等价方案

[0427] 本技术并不限于在本申请中描述的特定实施例，所述特定实施例预期作为本技术的单个方面单独举例说明。如对于本领域技术人员显而易见的，可作出本技术的多种修改和变化而不背离其精神和范围。根据上述说明书，除本文中列举的之外，在本技术范围内的功能上等价的方法和仪器对于本领域的技术人员将是显而易见的。此类修改和变化预期落入所附权利要求的范围内。本技术仅受所附权利要求书连同此类权利要求书赋予权力的等价物的全部范围限制。应当理解，本技术并不限于特定的方法、试剂、化合物、组合物或生物系统，当然，所述方法、试剂、化合物、组合物或生物系统可变化。还应理解，本文中使用的术语仅用于描述特定实施例，并不预期是限制性的。

[0428] 另外，当本公开内容的特征或方面按照Markush组进行描述时，本领域技术人员将认识到本公开内容由此也按照Markush组的任何个别成员或成员亚组进行描述。

[0429] 如本领域的技术人员应当理解的，为了任何和所有目的，特别是在提供书面说明书方面，本文公开的所有范围还涵盖任何和所有可能的子范围及其子范围的组合。任何列出的范围可容易地视为充分描述并使相同范围能够分解成至少相等的二分之一、三分之一、四分之一、五分之一、十分之一等。作为非限制性例子，本文讨论的每个范围可容易地分解成下三分之一、中三分之一和上三分之一等。如本领域技术人员还应理解的，所有的语言例如“上至”、“至少”、“大于”、“小于”等等包括所述数目，并且指随后可分解成如上文讨论的子范围的范围。最后，如本领域的技术人员应当理解的，范围包括每一个别成员。因此，例如，具有1-3个单元的组指具有1、2或3个单元的组。类似地，具有1-5个单元的组指具有1、2、3、4或5个单元的组等等。

[0430] 在下述权利要求中阐述了其他实施例。