



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 101910195 A

(43) 申请公布日 2010. 12. 08

(21) 申请号 200880124003. 9

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2008. 10. 29

C07K 5/06 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 31/22 (2006. 01)

11/931408 2007. 10. 31 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 06. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/081575 2008. 10. 29

(87) PCT申请的公布数据

W02009/058856 EN 2009. 05. 07

(71) 申请人 先灵公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 S·凡卡楚曼 F·G·杰洛治 W·吴

V·吉利贾娃雷伯汉 B·麦基崔克

苏菁 F·菲力斯克斯 P·A·皮图

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李进 李连涛

权利要求书 12 页 说明书 164 页

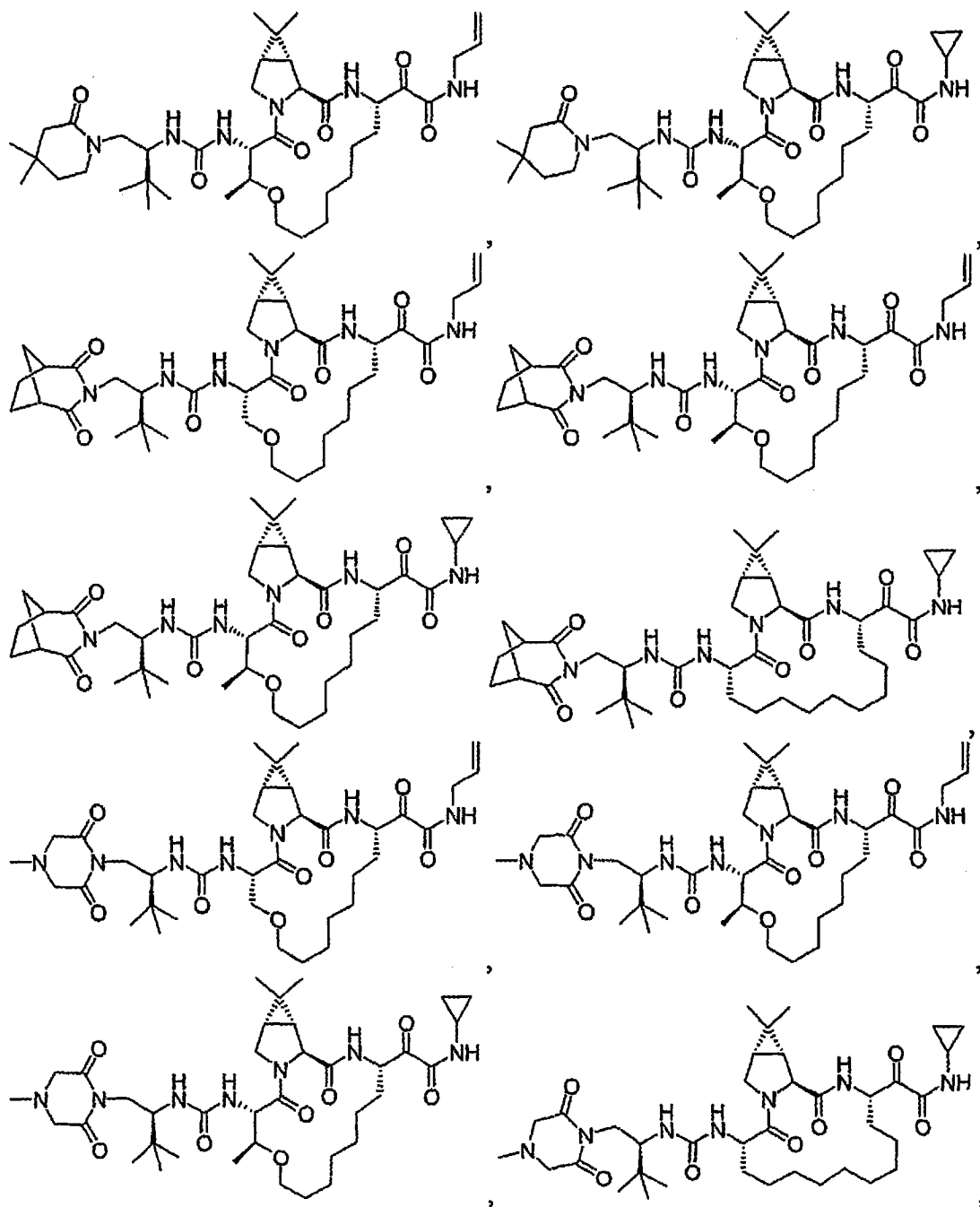
(54) 发明名称

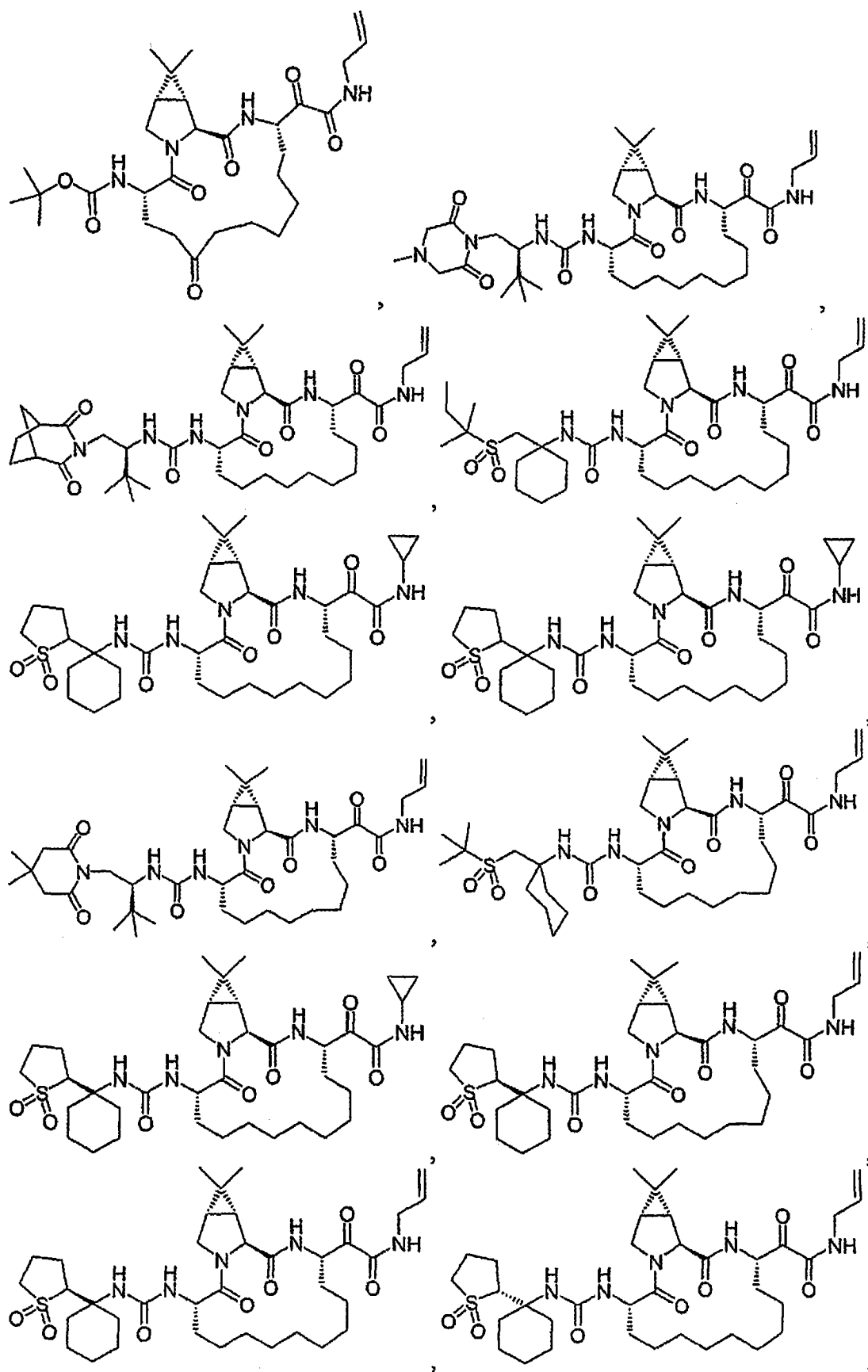
丙型肝炎病毒 NS3 丝氨酸蛋白酶的大环抑制剂

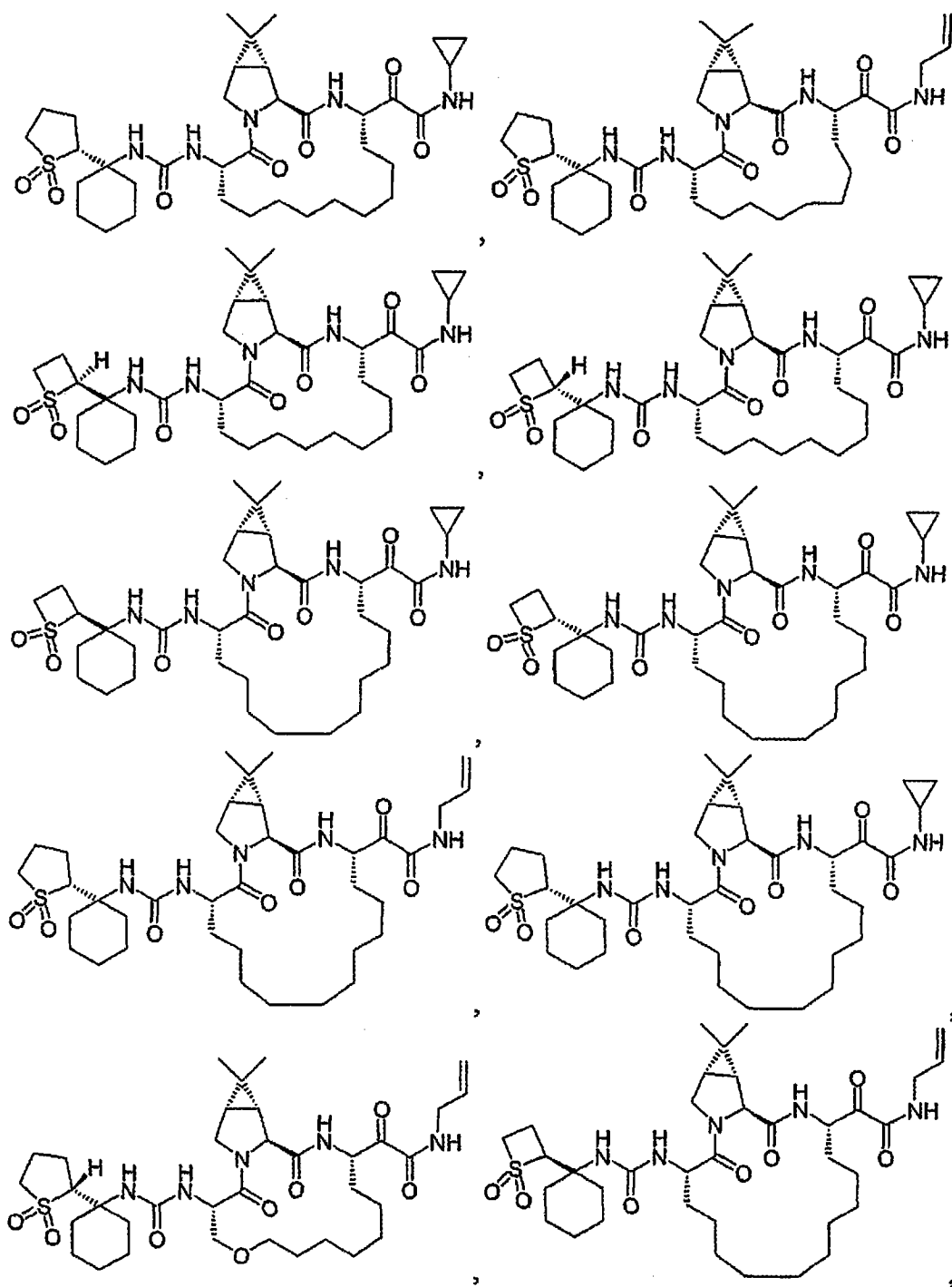
(57) 摘要

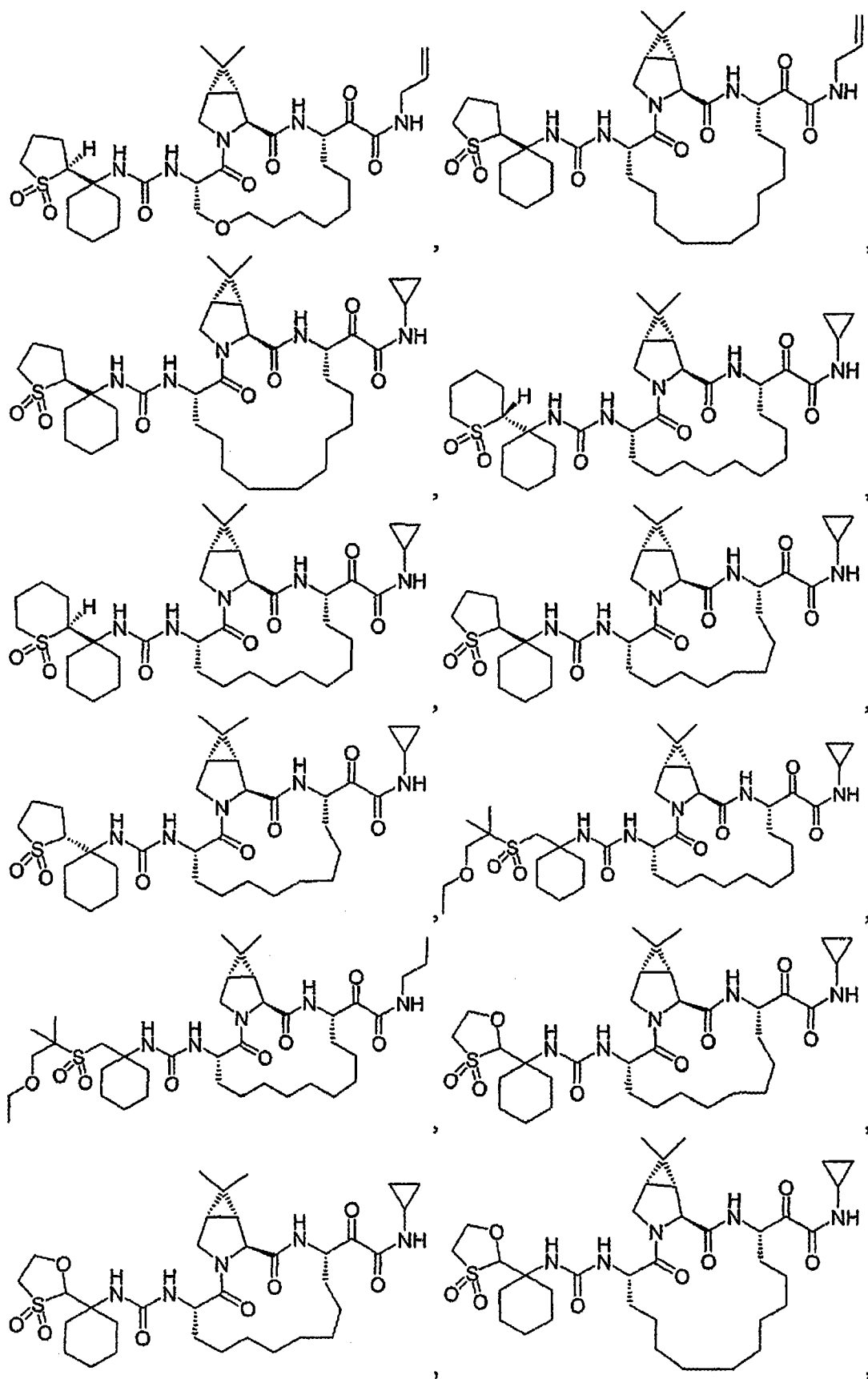
本发明公开具有 HCV 蛋白酶抑制活性的新化合物以及制备此类化合物的方法。在另一个实施方案中, 本发明公开含有此类化合物的药用组合物以及用它们治疗 HCV 蛋白酶相关疾病的方法。

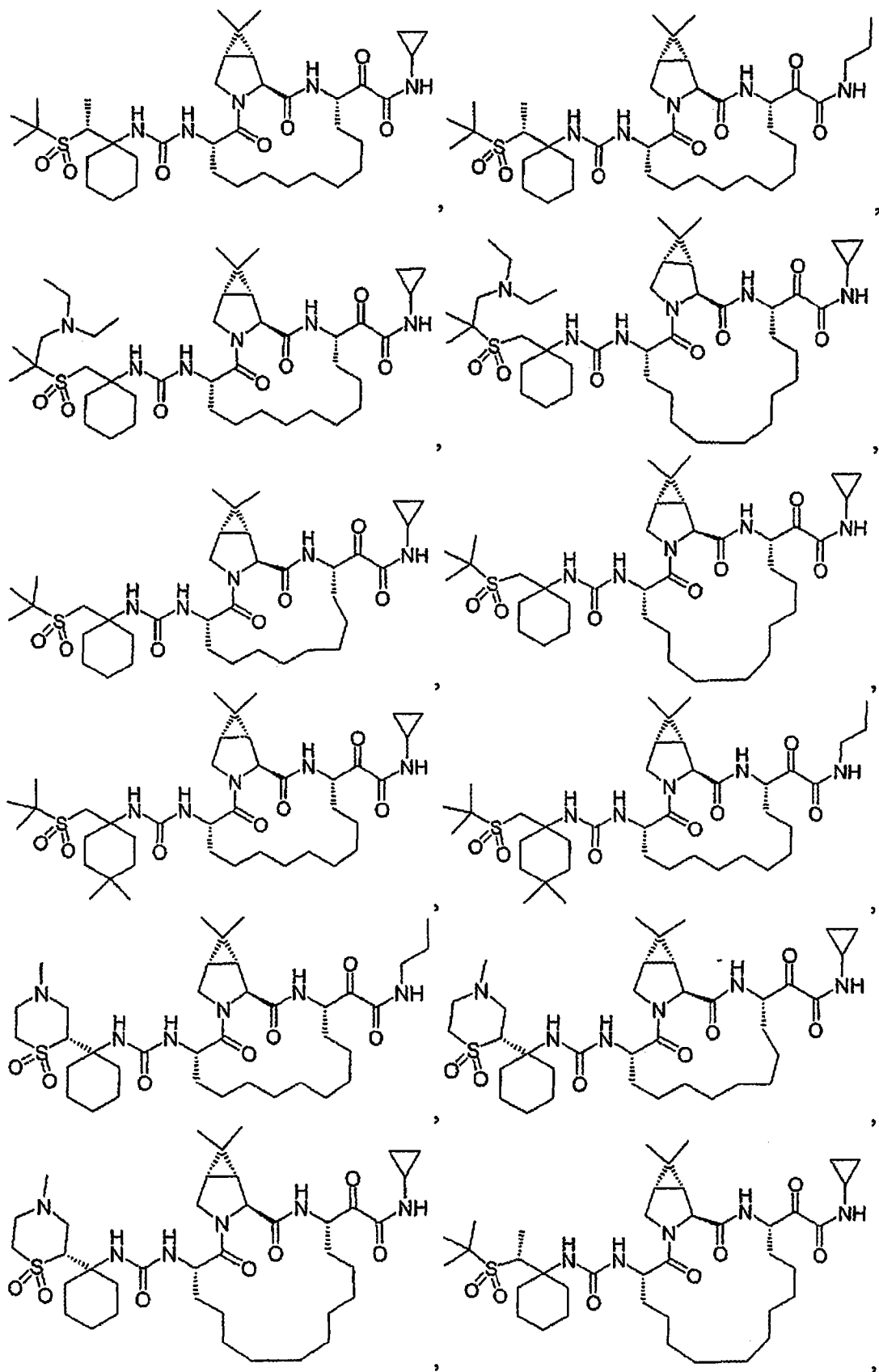
1. 具有 HCV 蛋白酶抑制活性的化合物,或者所述化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋体,或者所述化合物或所述对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体或外消旋体的药学上可接受的盐或溶剂合物或酯,所述化合物选自下列结构的化合物:

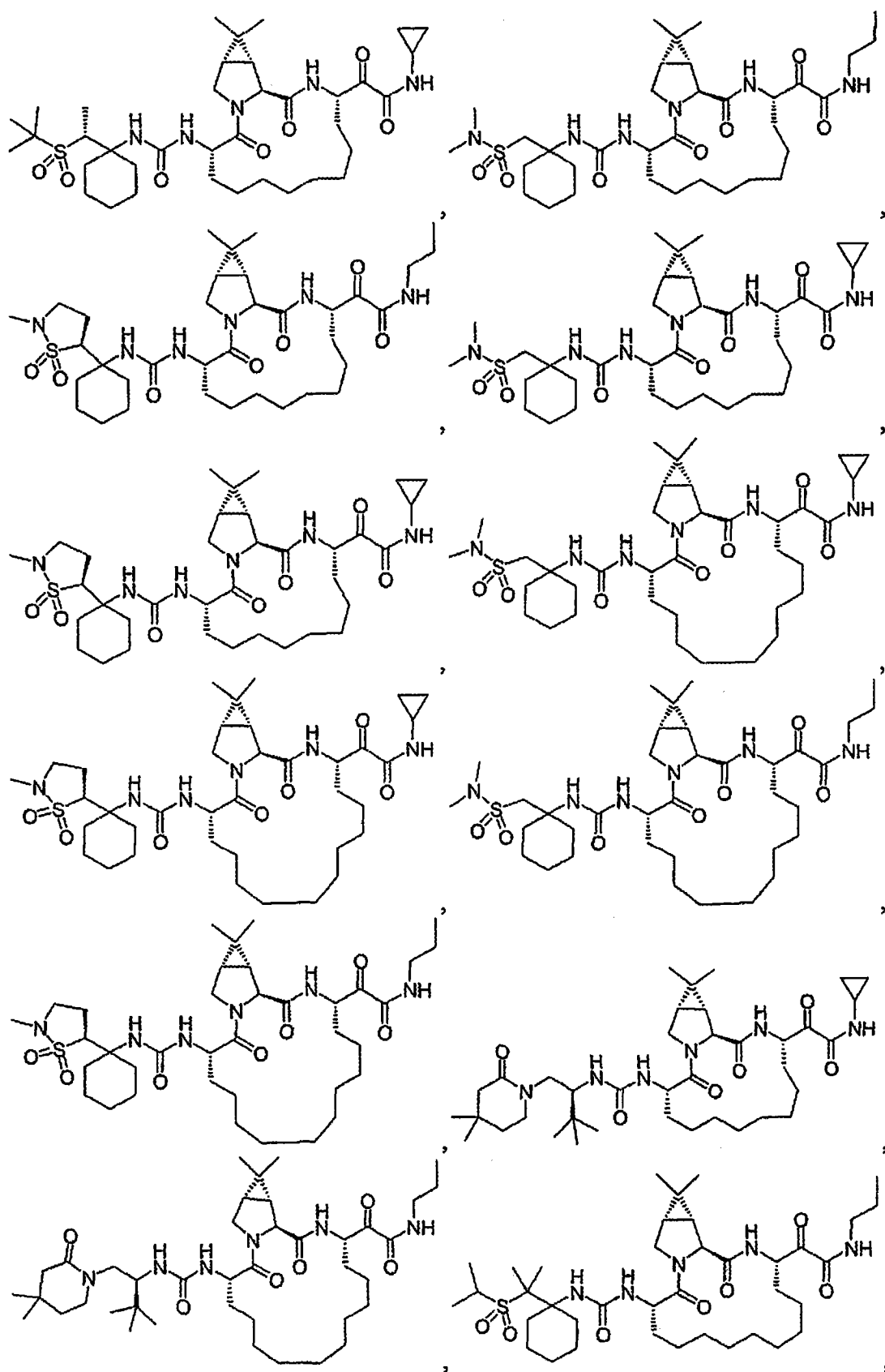


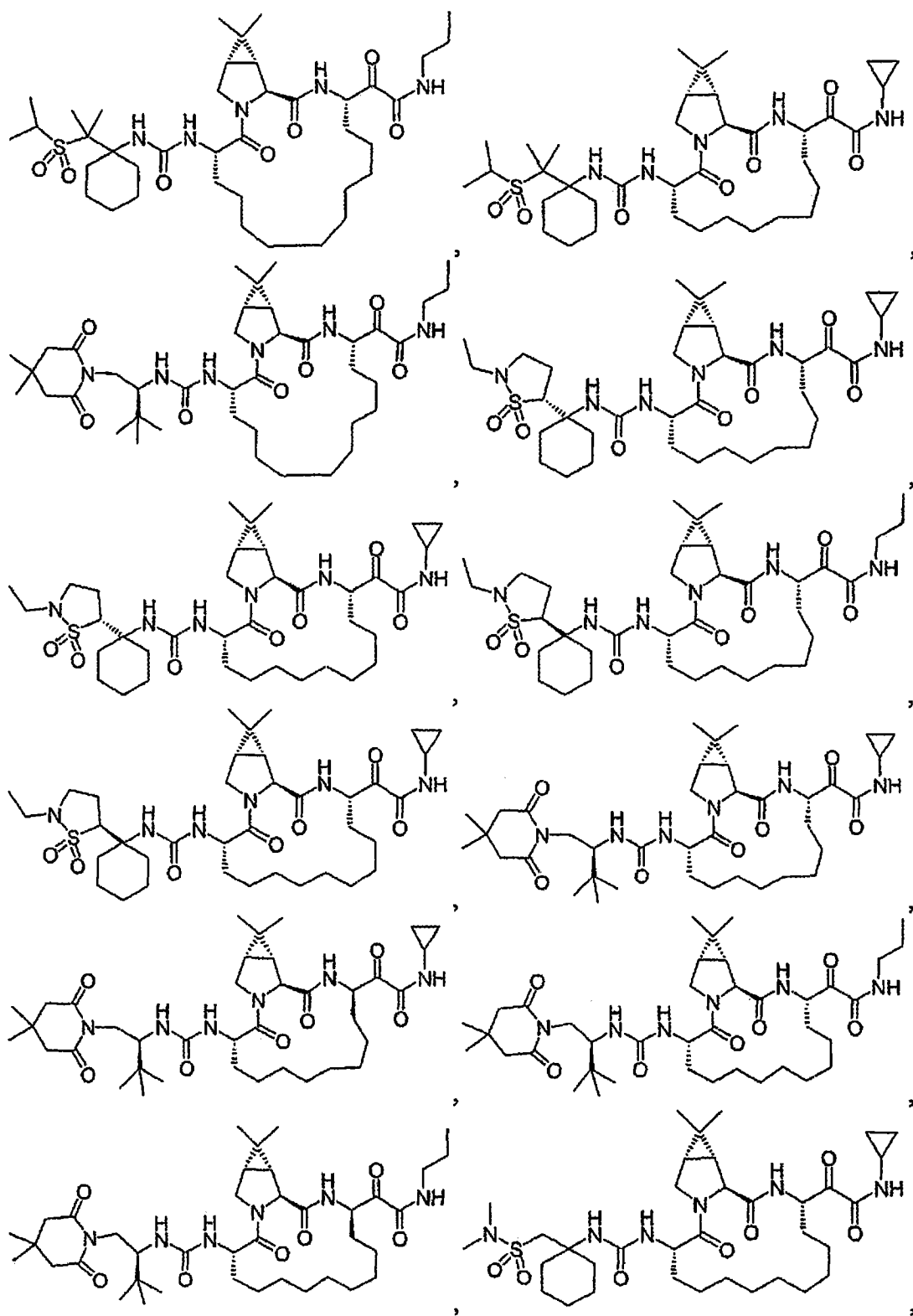


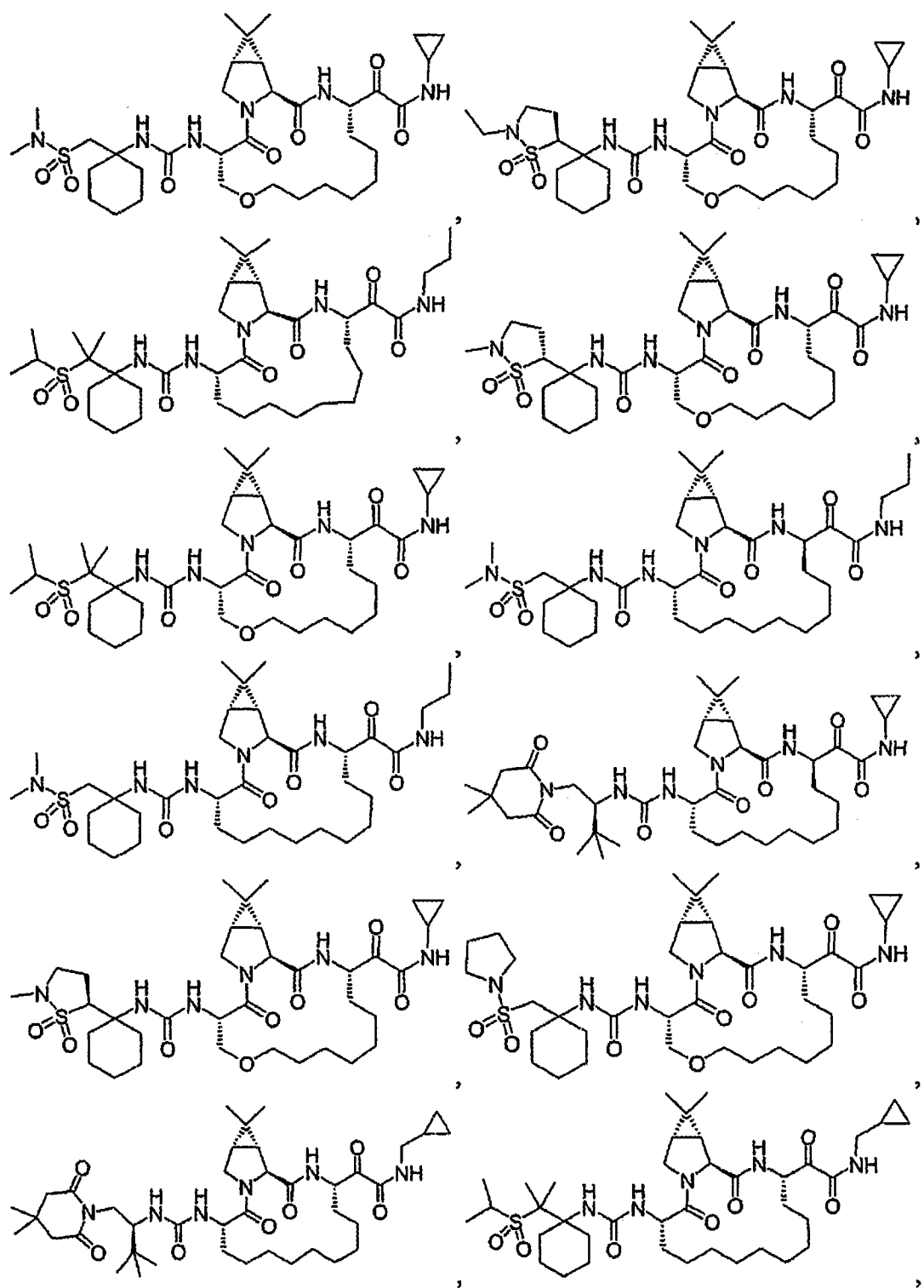


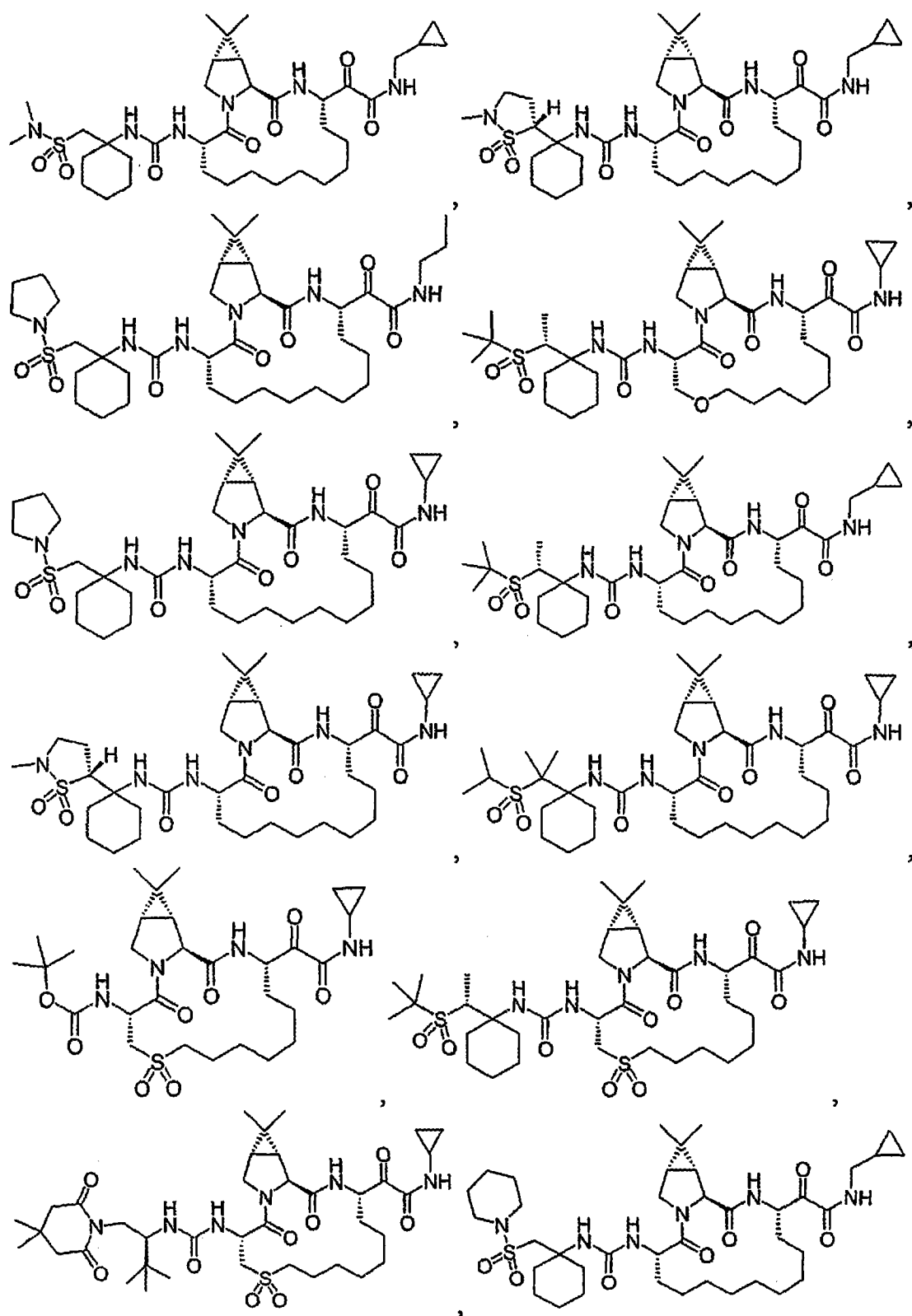


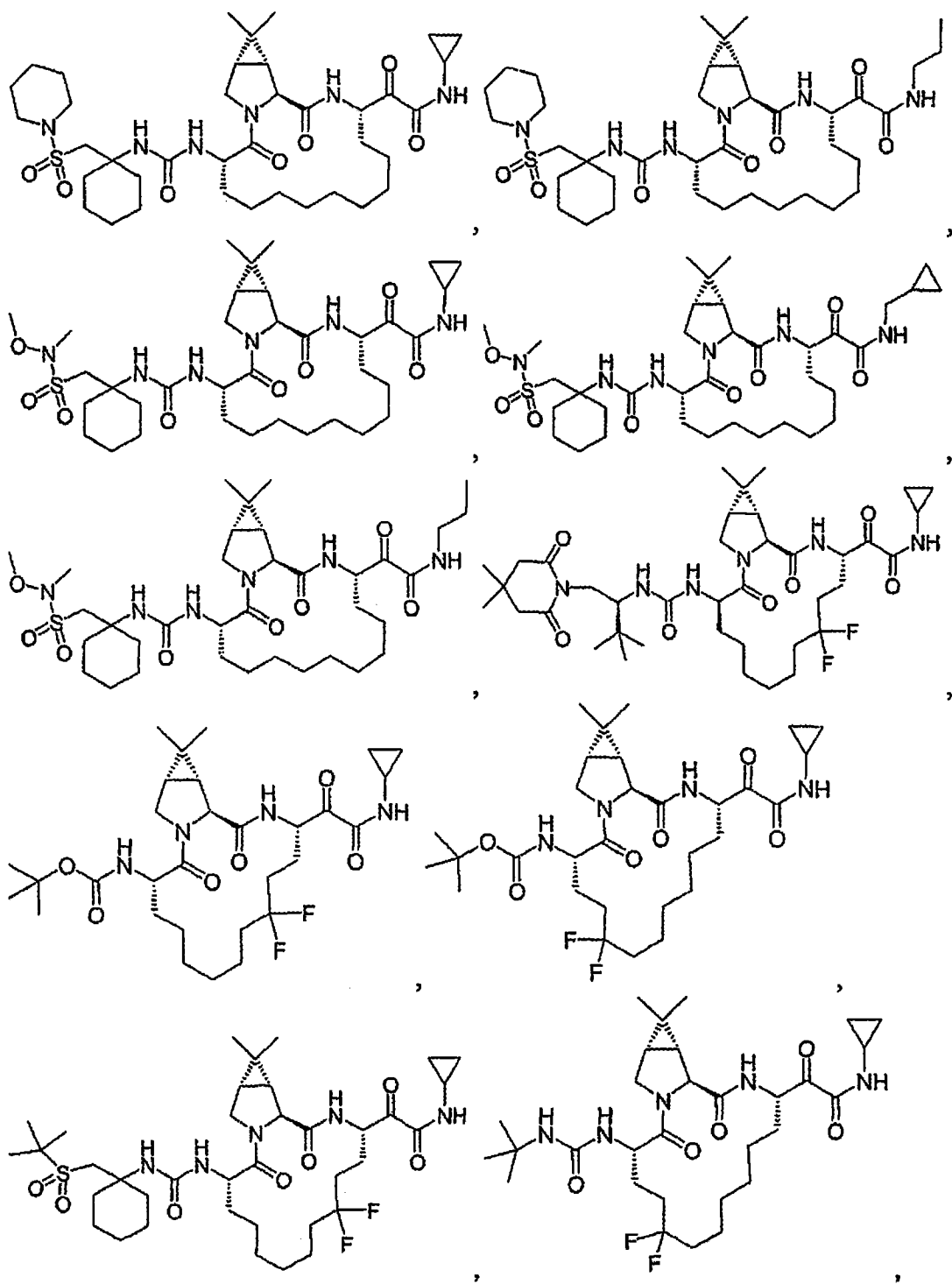


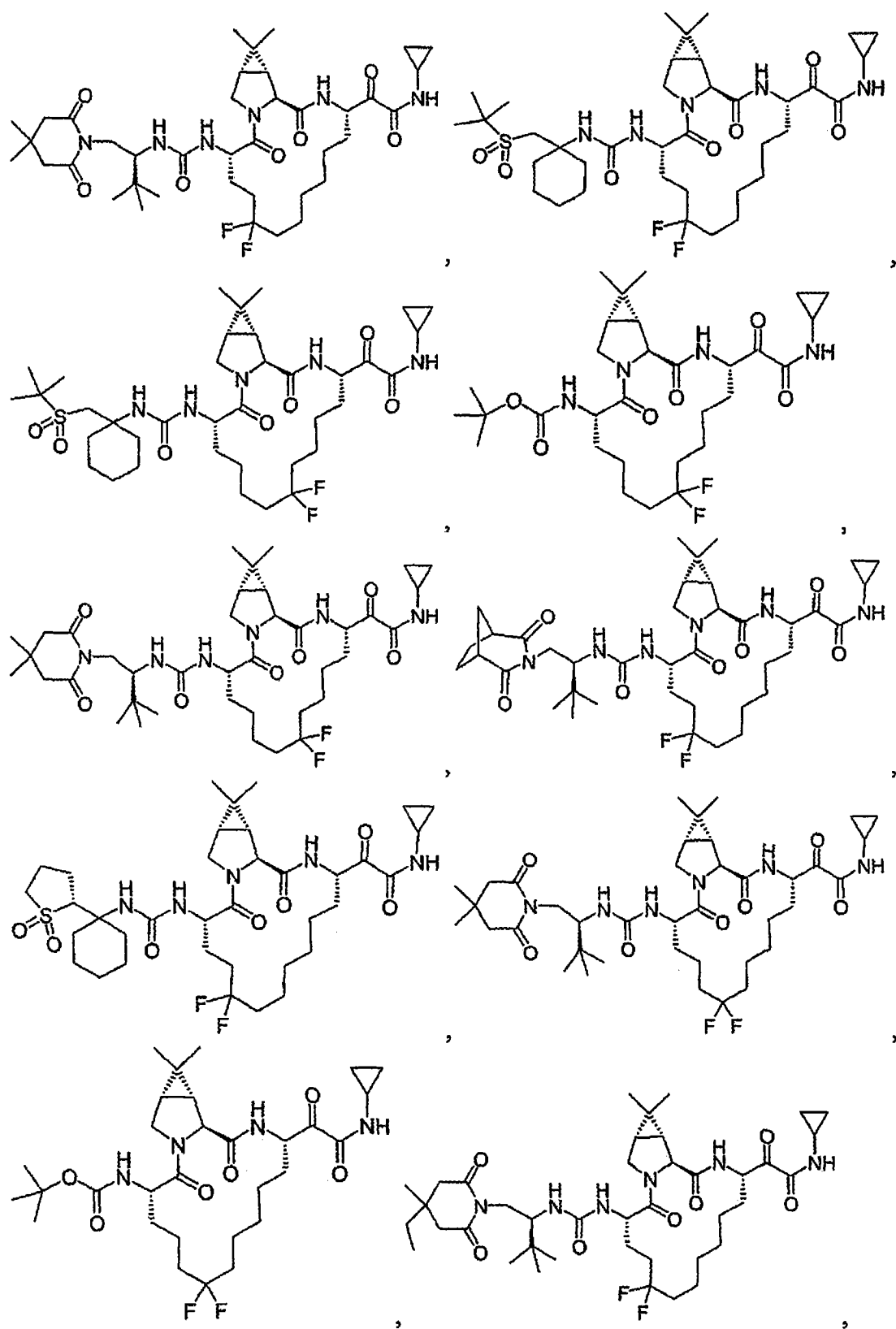


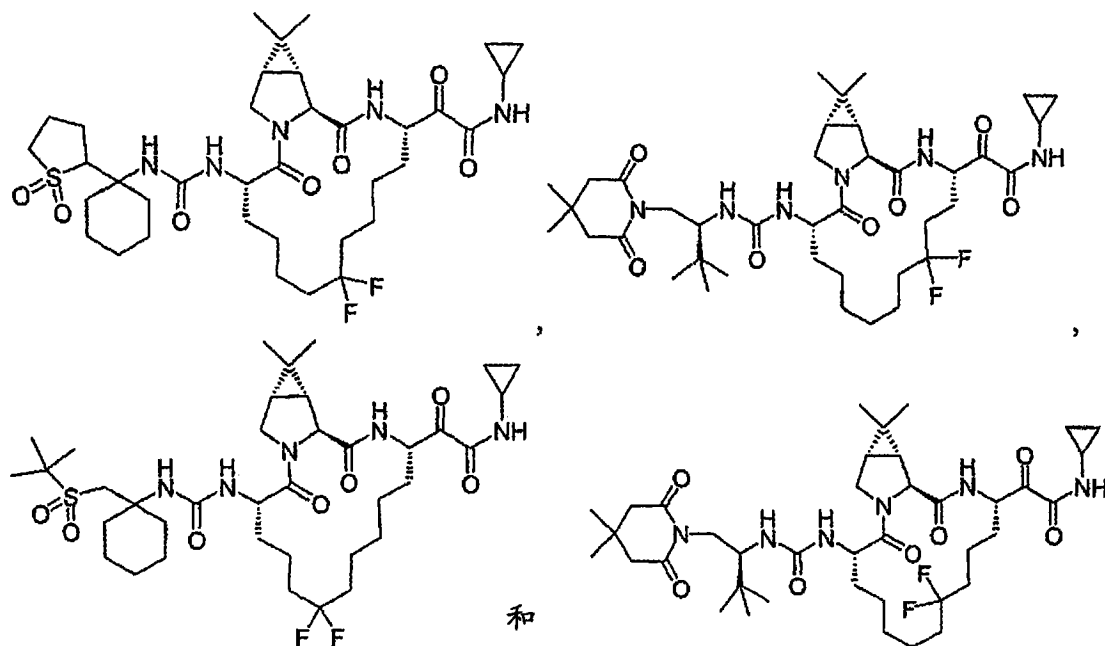












2. 一种药用组合物,所述药用组合物包含至少一种权利要求 1 的化合物作为活性成分。
3. 权利要求 2 的药用组合物,所述药用组合物用于治疗 HCV 相关疾病。
4. 权利要求 2 的药用组合物,所述药用组合物另外包含至少一种药学上可接受的载体。
5. 权利要求 4 的药用组合物,所述药用组合物另外包含至少一种抗病毒剂。
6. 权利要求 5 的药用组合物,所述药用组合物还另外包含至少一种干扰素。
7. 权利要求 6 的药用组合物,其中所述至少一种抗病毒剂是利巴韦林,所述至少一种干扰素是 α -干扰素或聚乙二醇干扰素。
8. 一种治疗 HCV 相关疾病的方法,所述方法包括给予需要这样治疗的患者含有治疗有效量的至少一种权利要求 1 的化合物的药用组合物。
9. 权利要求 8 的方法,其中所述给药是口服或皮下给药。
10. 权利要求 1 的化合物,所述化合物为纯形。

丙型肝炎病毒 NS3 丝氨酸蛋白酶的大环抑制剂

发明领域

[0001] 本发明涉及新的丙型肝炎病毒 (“HCV”) 蛋白酶抑制剂、包含一种或多种此类抑制剂的药用组合物、制备此类抑制剂的方法和用此类抑制剂治疗丙型肝炎及相关疾病的方法。本发明另外公开作为 HCV NS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶抑制剂的新的的大环化合物。

[0002] 发明背景

[0003] 丙型肝炎病毒 (HCV) 是 (+)- 义单链 RNA 病毒, 被认为是非甲型、非乙型肝炎 (NANBH)、特别是血液相关性 NANBH (BB-NANBH) 的主要致病因素 (参阅国际专利申请公开号 WO 89/04669, 等同于 US2003162167)。NANBH 将区别于其他类型病毒如甲型肝炎病毒 (HAV)、乙型肝炎病毒 (HBV)、丁型肝炎病毒 (HDV)、巨细胞病毒 (CMV) 和 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 诱导的肝病, 还区别于其他肝病形式如酒精中毒性肝病和原发性胆汁性肝硬化。

[0004] 最近, 已鉴定、克隆和表达多肽加工和病毒复制必需的 HCV 蛋白酶; (参阅如美国专利号 5, 712, 145)。这种约 3000 个氨基酸的多蛋白从氨基端至羧基端包含核壳体蛋白 (C)、包膜蛋白 (E1 和 E2) 和几种非结构蛋白 (NS1、2、3、4a、5a 和 5b)。NS3 是大约 68kda 的蛋白质, 由 HCV 基因组约 1893 个核苷酸编码, 具有两个分离的区域: (a) 由大约 200 个 N- 端氨基酸组成的丝氨酸蛋白酶域; 和 (b) 在蛋白质 C- 端的 RNA- 依赖性 ATPase 域。NS3 蛋白酶被视为糜蛋白酶家族的成员, 因为具有相似的蛋白序列、整体三维结构和催化机制。其他糜蛋白酶样酶是弹性酶、因子 Xa、凝血酶、胰蛋白酶、纤溶酶、尿激酶、tPA 和 PSA。HCV NS3 丝氨酸蛋白酶负责在 NS3/NS4a、NS4a/NS4b、NS4b/NS5a 和 NS5a/NS5b 接合处多肽 (多蛋白) 的蛋白水解, 因此负责在病毒复制过程中产生 4 种病毒蛋白。这使 HCV NS3 丝氨酸蛋白酶成为吸引人的抗病毒化疗目标。本发明化合物可抑制此类蛋白酶。它们还可调节丙型肝炎病毒 (HCV) 多肽的加工。

[0005] 已确定约 6kda 多肽的 NS4a 蛋白是 NS3 丝氨酸蛋白酶活性的辅助因子。由 NS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶引起 NS3/NS4a 接合处的自切割在分子内发生 (即顺式), 而其他切割位点在分子间加工 (即反式)。

[0006] 分析 HCV 蛋白酶的天然切割位点提示在 P1 存在半胱氨酸和在 P1' 存在丝氨酸, 这些残基在 NS4a/NS4b、NS4b/NS5a 和 NS5a/NS5b 接合处严格保守。NS3/NS4a 接合处在 P1 包含苏氨酸和在 P1' 包含丝氨酸。假定在 NS3/NS4a Cys → Thr 的取代使得在接合处要求顺式而不是反式加工。参阅如 Pizzi 等, (1994) Proc. Natl. Acad. Sci (USA) 91 :888-892, Failla 等, (1996) Folding&Design 1 :35-42。NS3/NS4a 切割位点也比其他位点更耐受诱变。参阅如 Kollykhalov 等, (1994) J. Virol. 68 :7525-7533。还已发现有效切割需要切割位点上游区域的酸性残基。参阅如 Komoda 等, (1994) J. Virol. 68 :7351-7357。

[0007] 已报道的 HCV 蛋白酶抑制剂包括抗氧化剂 (参阅国际专利申请公开号 WO 98/14181)、某些肽和肽类似物 (参阅国际专利申请公开号 W098/17679 (等同于 US2002032175), Landro 等, (1997) Biochem. 36 :9340-9348, Ingallinella 等, (1998) Biochem. 37 :8906-8914, Llinàs-Brunet 等, (1998) Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 :1713-1718)、基于 70 ~ 氨基酸多肽水蛭抑制剂 c 的抑制剂 (Martin 等, (1998) Biochem. 37 :

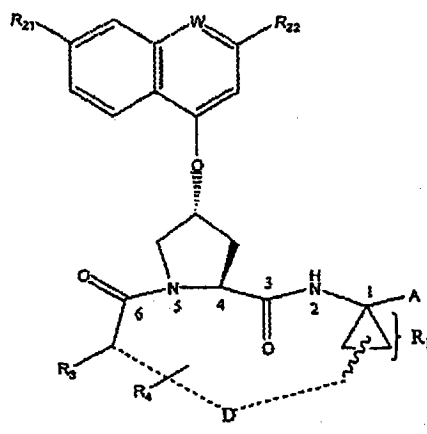
11459-11468.inhibitors affinity selected from human pancreatic secretory trypsin inhibitor(hPSTI-C3)and minibody repertoires(Mbip)(选自人胰分泌性胰蛋白酶抑制剂(hPSTI-C3)和微型抗体组分(MBip)的抑制剂亲和力)(Dimasi等,(1997) J.Virol. 71 :7461-7469),cV_HE2(一种“骆驼化”可变区抗体片段)(Martin等,(1997)Protein Eng. 10 :607-614),和 α 1-抗胰凝乳蛋白酶(ACT)(Elzouki等)(1997)J.Hepat. 27 :42-28)。最近已公开设计用于选择性破坏丙型肝炎病毒RNA的核酶(参阅BioWorld Today9(217):4(November 10,1998))。

[0008] 还参考1998年4月30日公开的PCT公开号WO 98/17679(Vertex Pharmaceuticals Incorporated);1998年5月28日公开的WO 98/22496(等同于U. S. 6,018,020和U. S. 5,866,684;F. Hoffmann-La Roche AG);和1999年2月18日公开的WO 99/07734(等同于U. S. 6,143,715;Boehringer Ingelheim Canada Ltd.)。

[0009] HCV参与肝脏的硬化和诱发肝细胞癌。目前患HCV感染的患者的预后很差。HCV感染比其他肝炎形式更难治疗,因为缺乏与HCV感染有关的免疫或缓解。现有数据表明诊断肝硬化后4年生存率小于50%。诊断局限性可切除肝细胞癌的患者5年生存率为10-30%,但局限性不可切除的肝细胞癌患者的5年生存率小于1%。

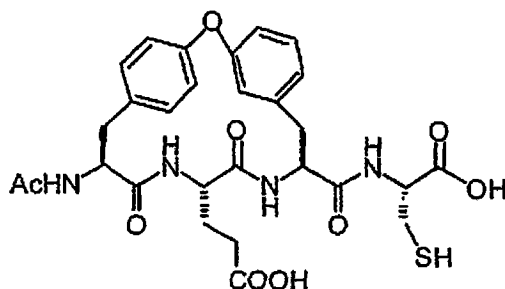
[0010] 参考WO 00/59929(等同于US2004002448和U. S. 6,608,027;专利权人:Boehringer Ingelheim(Canada)Ltd.;2000年10月12日公开),其公开下式肽衍生物:

[0011]



[0012] 参考A. Marchetti等,Synlett, S1,1000-1002(1999),描述HCV NS3蛋白酶抑制剂的双环类似物的合成。其中公开的化合物具有式:

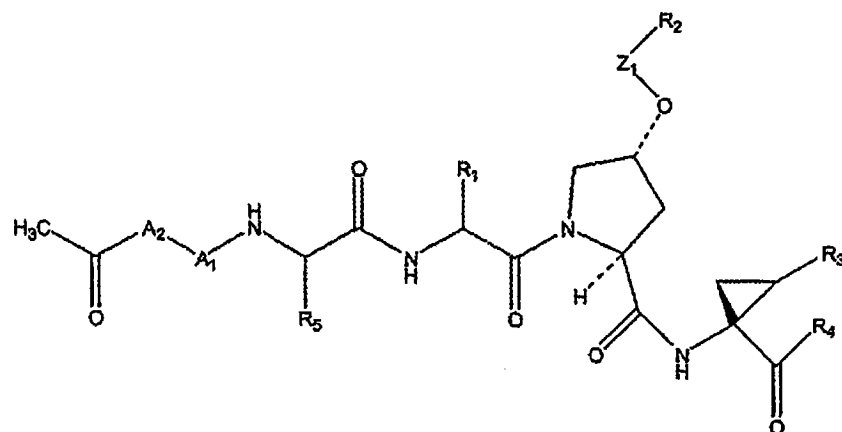
[0013]



[0014] 还参考W. Han等,Bioorganic&Medicinal Chem. Lett, (2000)10,711-713,其描述某些含有烯丙基和乙基官能团的 α -酮酰胺、 α -酮酯和 α -二酮的制备。

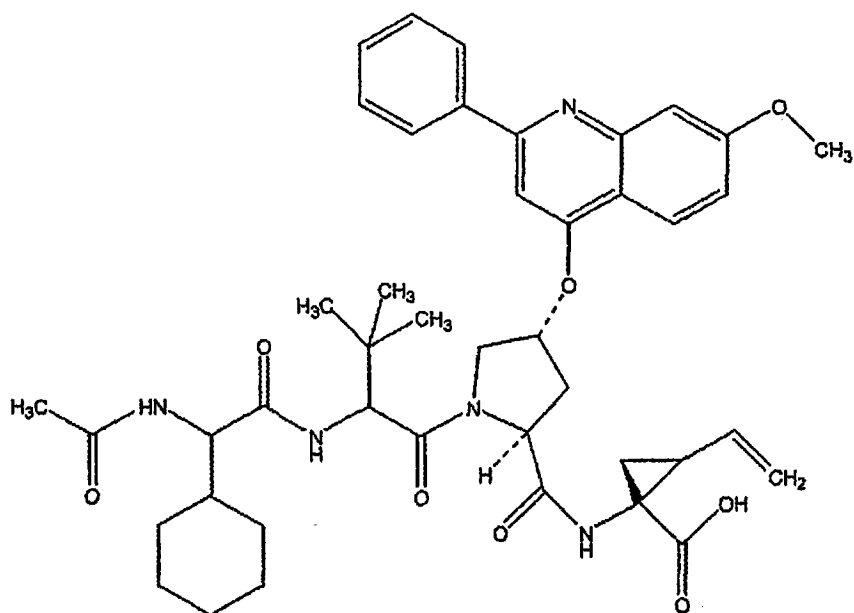
[0015] 还参考 WO 00/09558 (专利权人:Boehringer Ingelheim Limited;2000 年 2 月 24 日公开),其公开下式肽衍生物:

[0016]



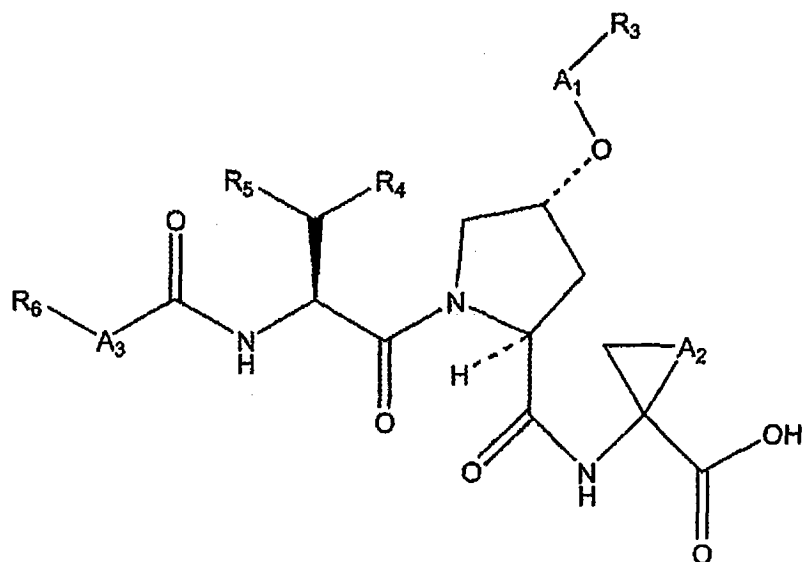
[0017] 其中限定各种元素。该系列的例示性化合物是:

[0018]



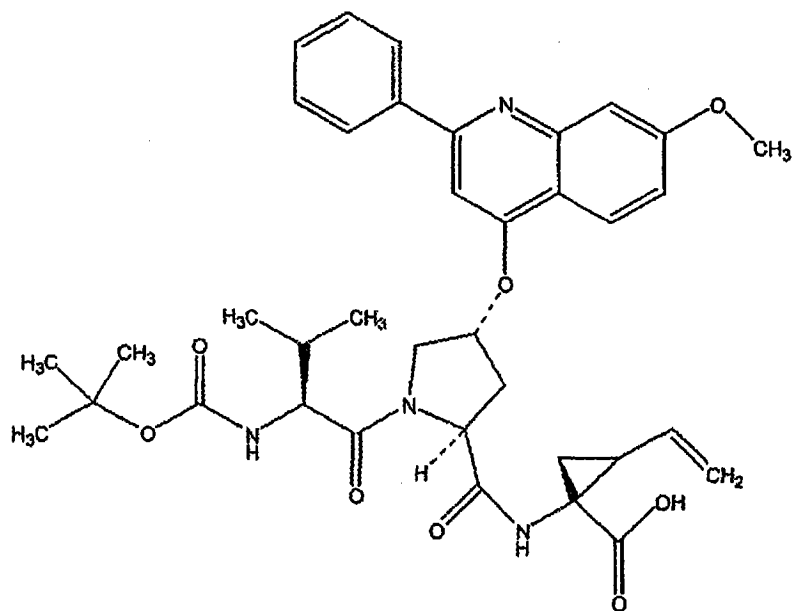
[0019] 还参考 WO 00/09543 (等同于 US2002016442 和 US 2002037998;专利权人:Boehringer Ingelheim Limited;2000 年 2 月 24 日公开),其公开下式肽衍生物:

[0020]



[0021] 其中限定各种元素。该系列的例示性化合物是：

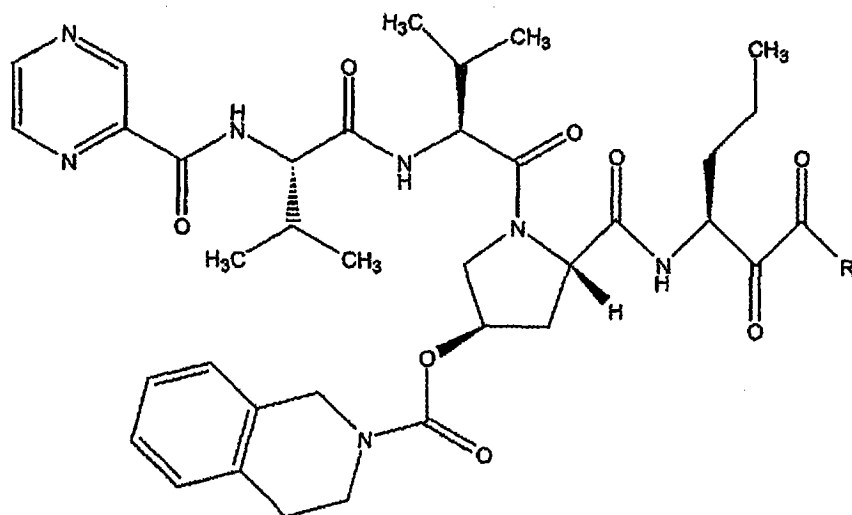
[0022]



[0023] 目前丙型肝炎的疗法包括干扰素- α (INF_{α}) 以及利巴韦林与干扰素的组合疗法。参阅如 Berenguer 等, (1998) Proc. Assoc. Am. Physicians 110 (2) :98-112。这些疗法的问题是持久应答率低和经常出现副作用。参阅如 Hoofnagle 等, (1997) N. Engl. J. Med. 336 :347。目前,对于 HCV 感染没有有效的疫苗。

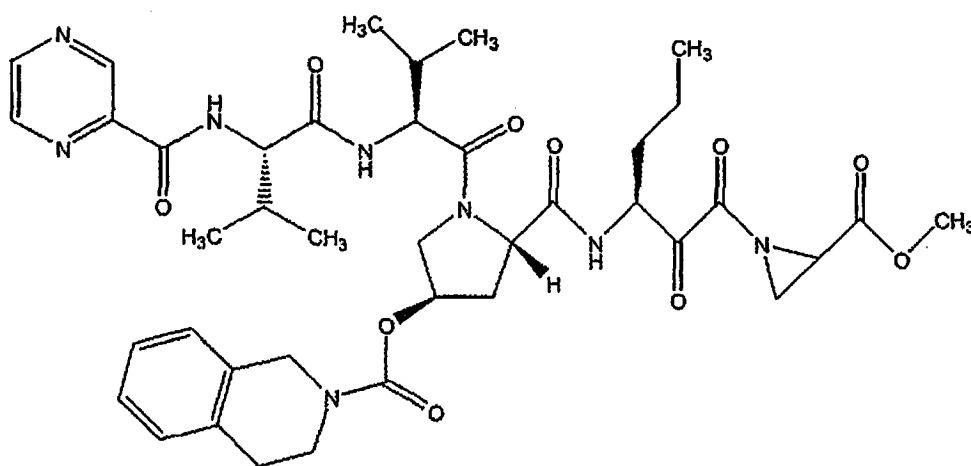
[0024] 还参考 2001 年 10 月 11 日公开的 WO 01/74768 (等同于 US2003236242 ;专利权人 : Vertex Pharmaceuticals Inc),其公开作为丙型肝炎病毒 NS3- 丝氨酸蛋白酶抑制剂的具有以下通式 (其中限定 R) 的某些化合物 :

[0025]



[0026] 公开于前面提到的 WO 01/74768 的具体化合物具有下式：

[0027]



[0028] PCT 公开 WO 01/77113、WO 01/081325、WO 02/08198、W002/08256、WO 02/08187、WO 02/08244、WO 02/48172、WO 02/08251 和 2002 年 1 月 18 日提交的未决的美国专利申请序列号 10/052,386, 公开各种类型的肽和/或其他化合物作为丙型肝炎病毒的 NS-3 丝氨酸蛋白酶抑制剂。那些申请的公开通过引用结合到本文中。

[0029] 对于 HCV 感染需要新的治疗和疗法。需要可用于治疗或预防或改善丙型肝炎的一种或多种症状的化合物。

[0030] 需要用于治疗或预防或改善丙型肝炎的一种或多种症状的方法。

[0031] 需要用本文提供的化合物调节丝氨酸蛋白酶、特别是 HCV NS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶活性的方法。

[0032] 需要用本文提供的化合物调节 HCV 多肽加工的方法。

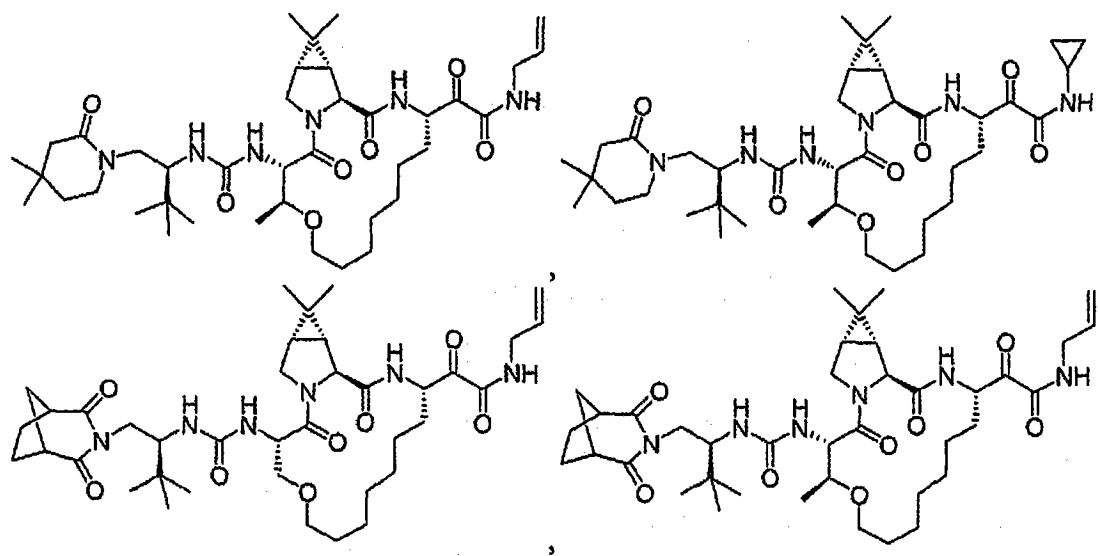
[0033] 发明概述

[0034] 2005 年 2 月 24 日提交的美国专利申请序列号 10/948367 (2005 年 6 月 2 日作为 2005/0119168 公开), 其全部公开内容通过引用结合到本文中。

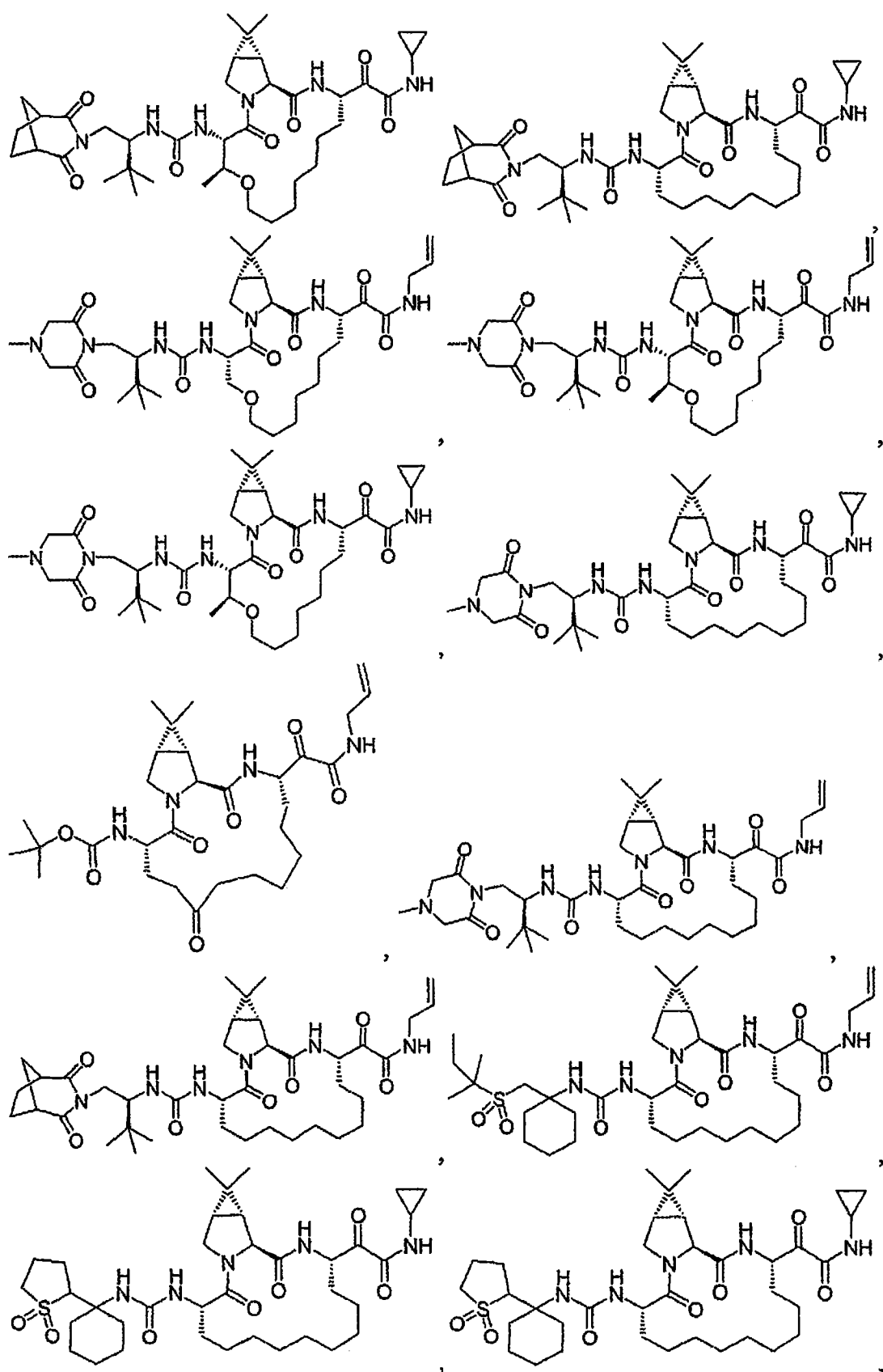
[0035] 在本发明的许多实施方案中, 提供作为 HCV 蛋白酶抑制剂的新化合物、包含一种或多种该化合物的药用组合物、制备含有一种或多种此类化合物的药用制剂的方法、用一种或多种此类化合物或一种或多种此类制剂治疗或预防 HCV 或改善一种或多种丙型肝炎

症状的方法,和用一种或多种此类化合物或一种或多种此类制剂调节 HCV 多肽与 HCV 蛋白酶相互作用的方法。本发明公开化合物以及所述化合物的药学上可接受的盐、溶剂合物或酯,所述化合物选自下列结构的化合物:

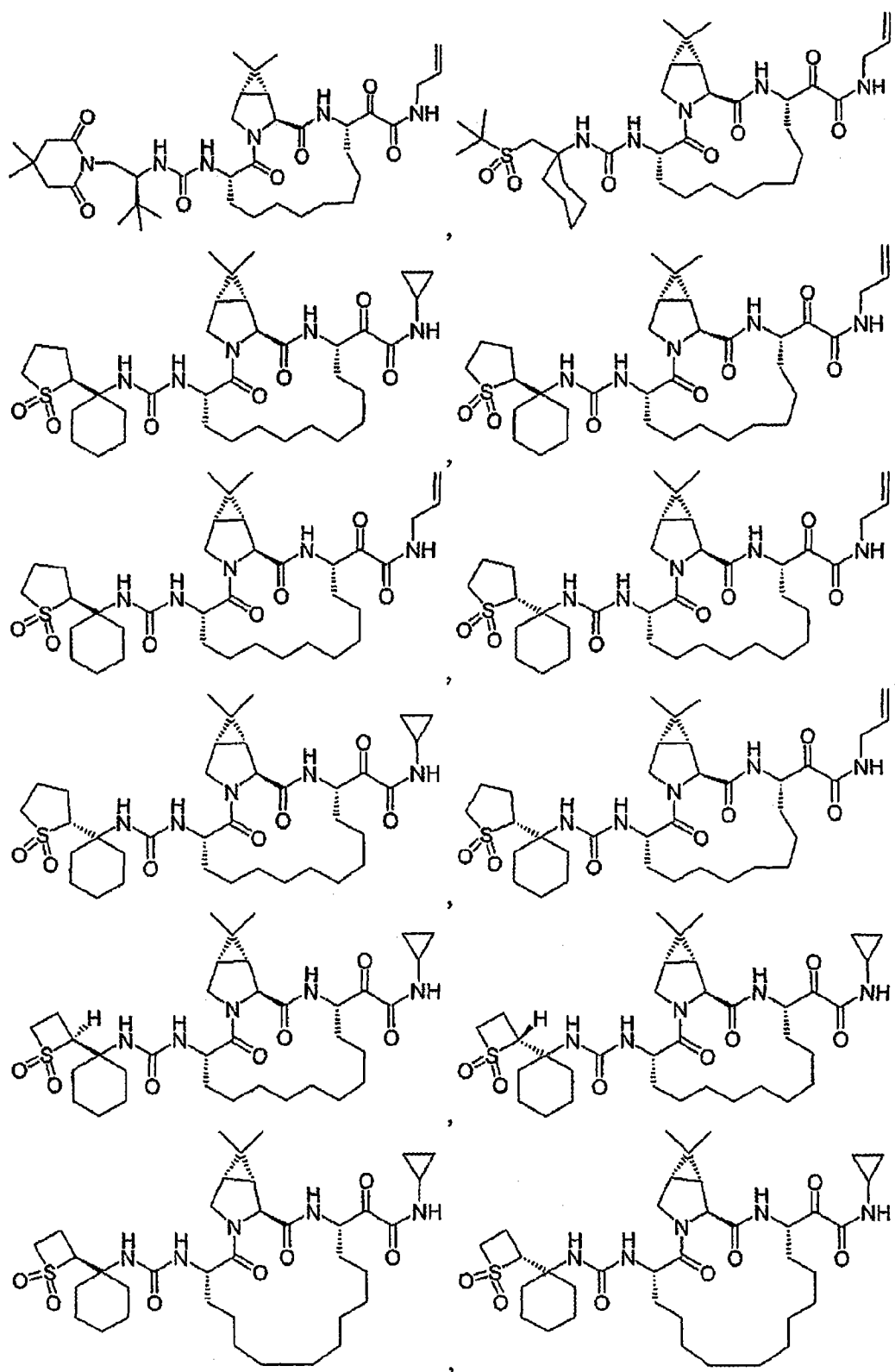
[0036]



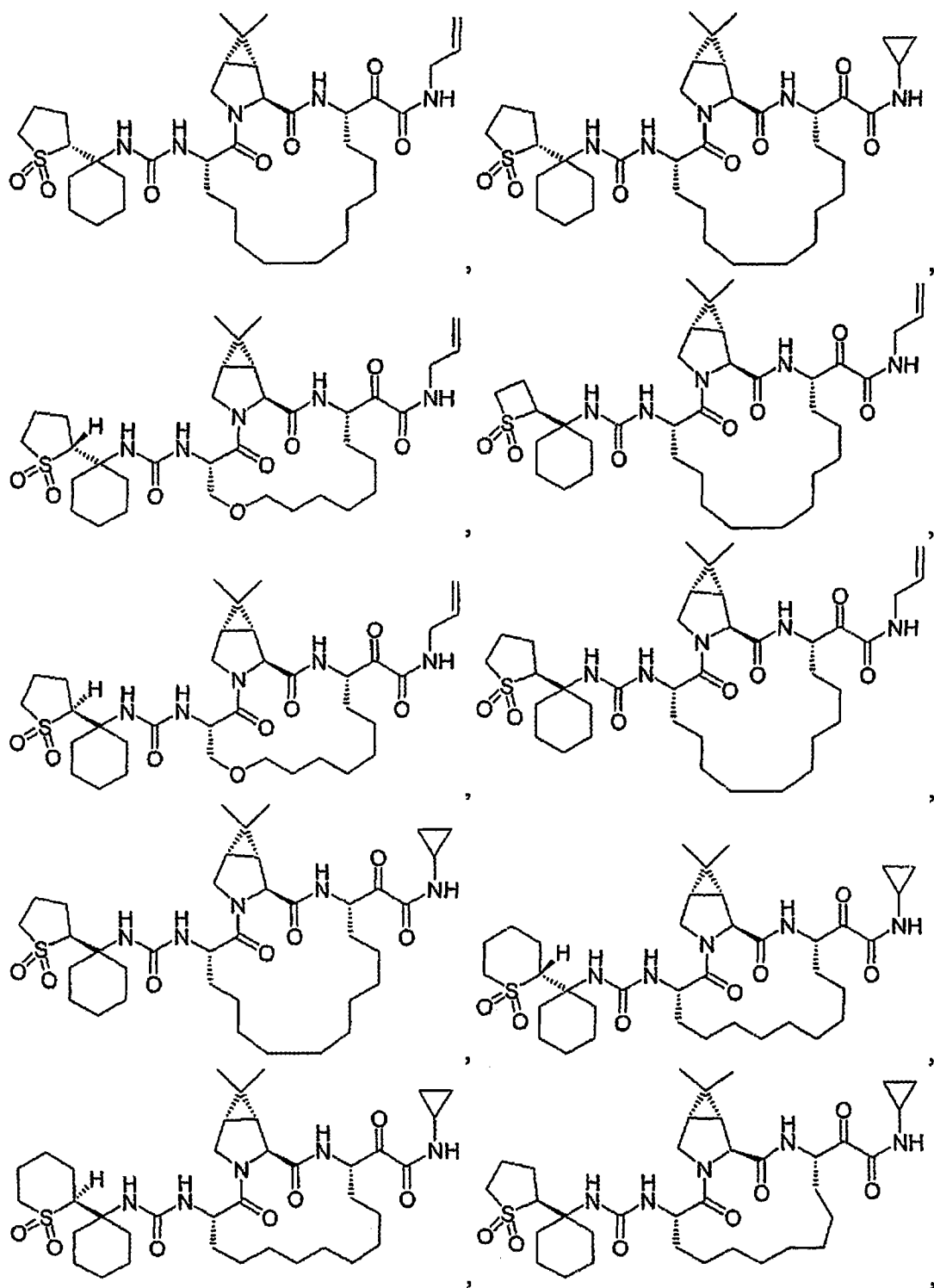
[0037]



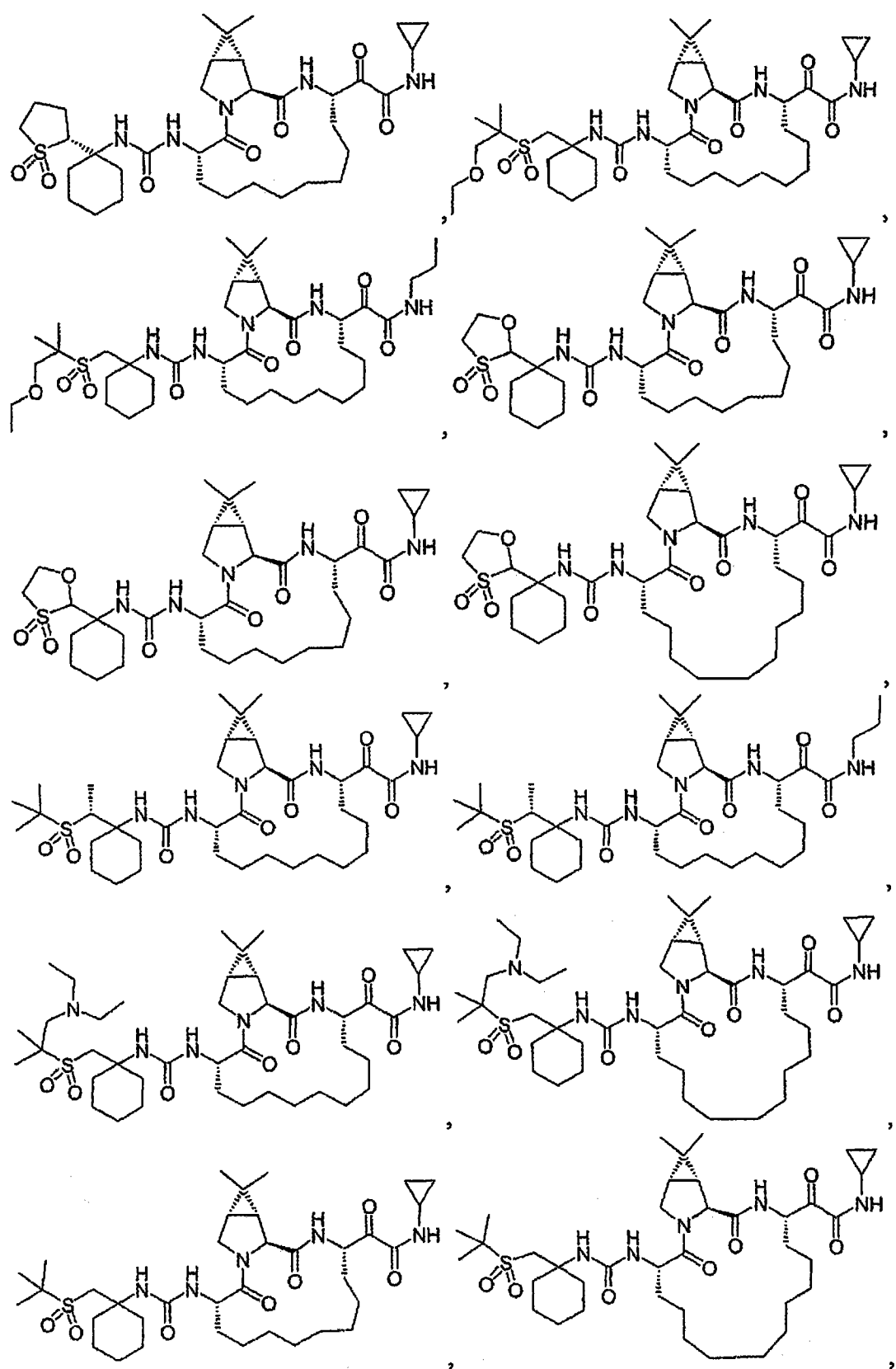
[0038]



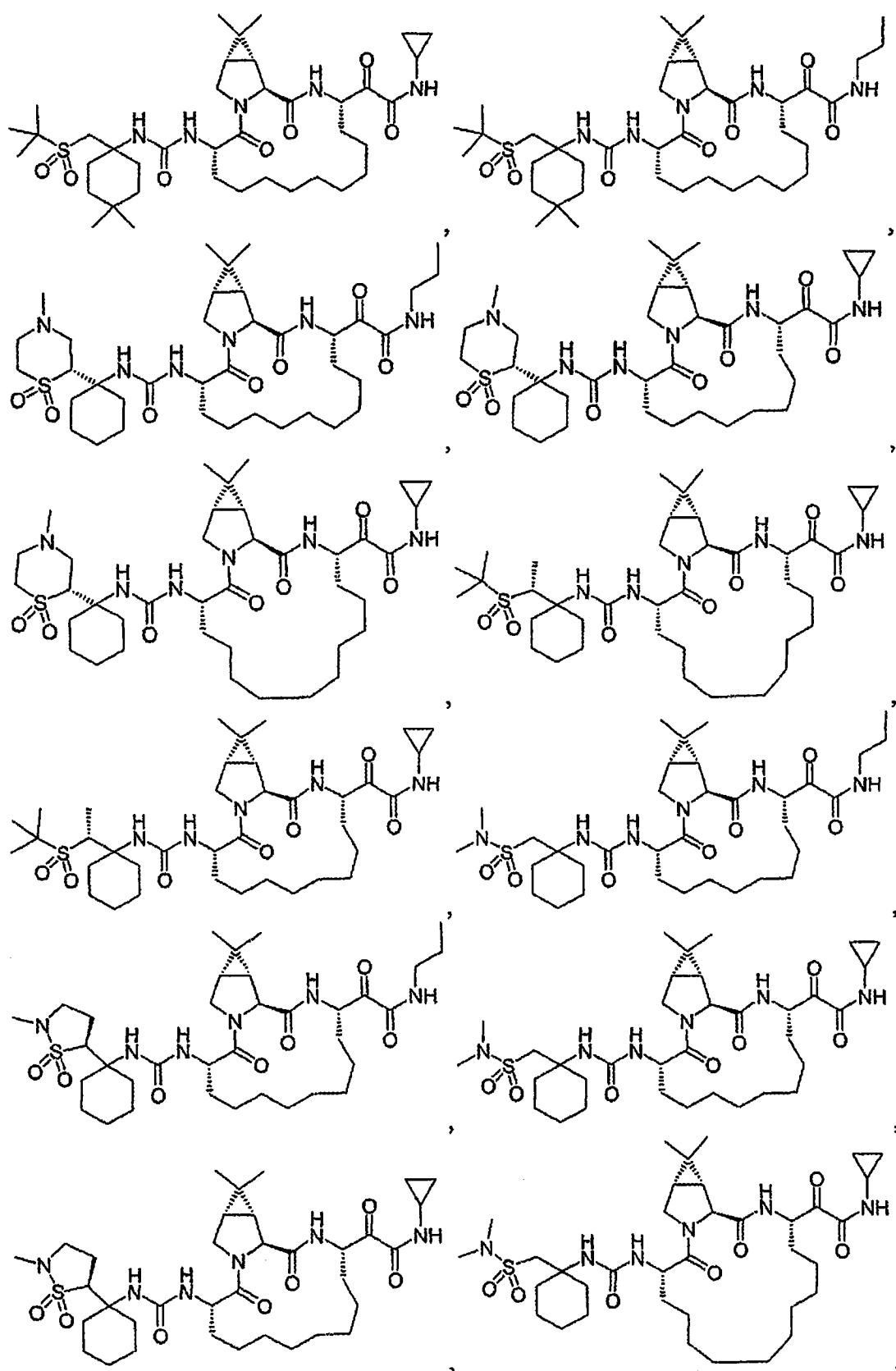
[0039]



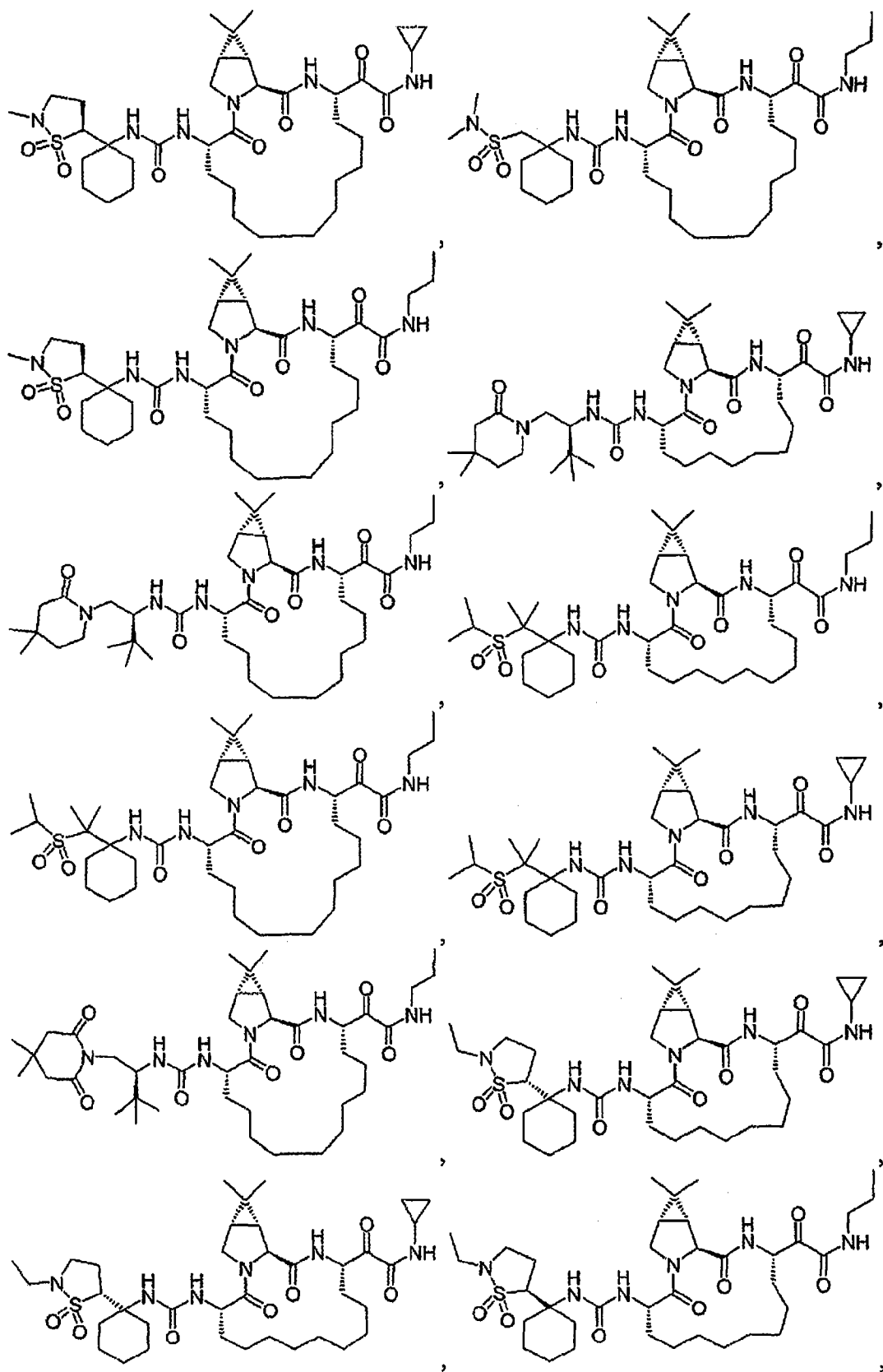
[0040]



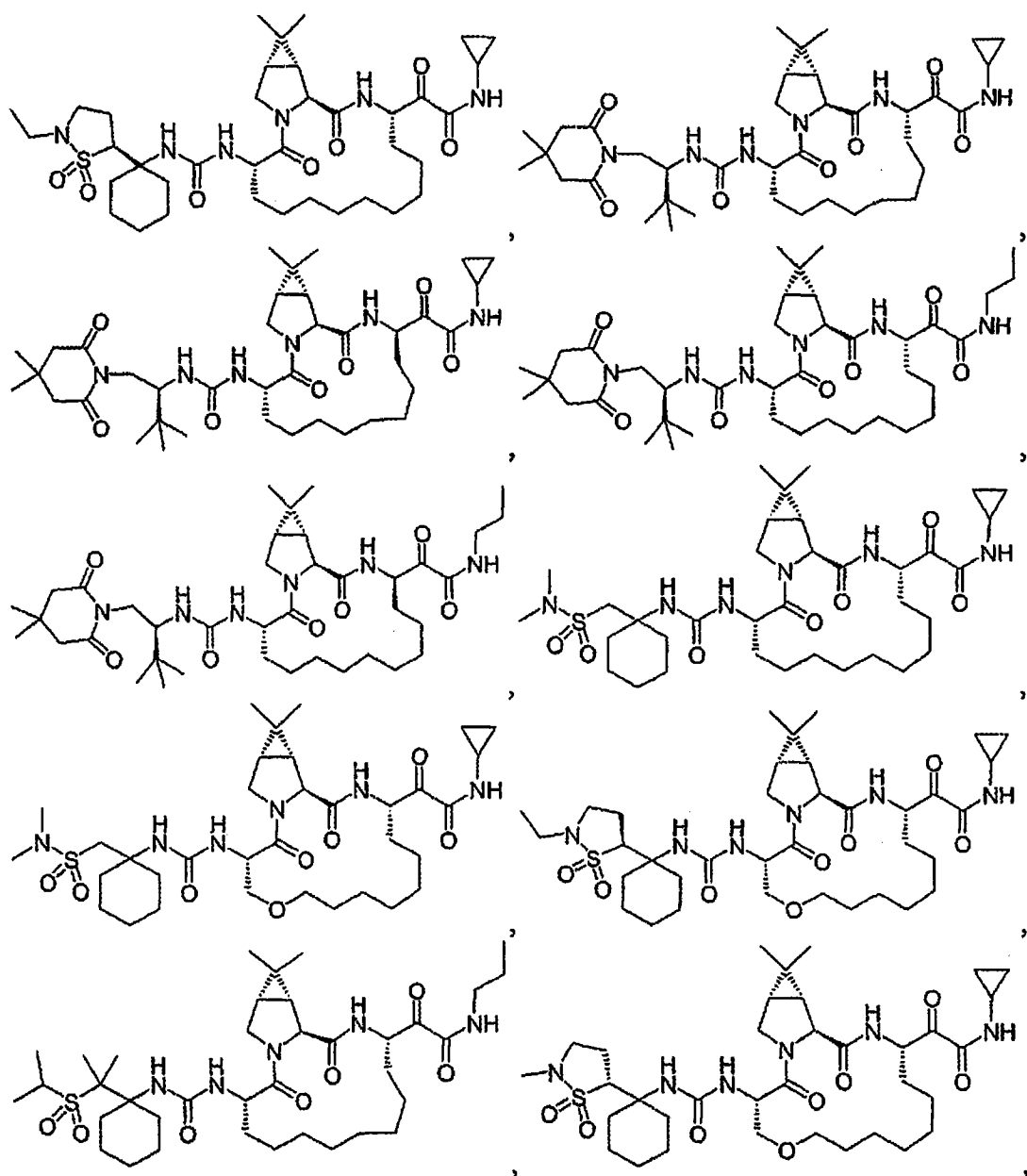
[0041]



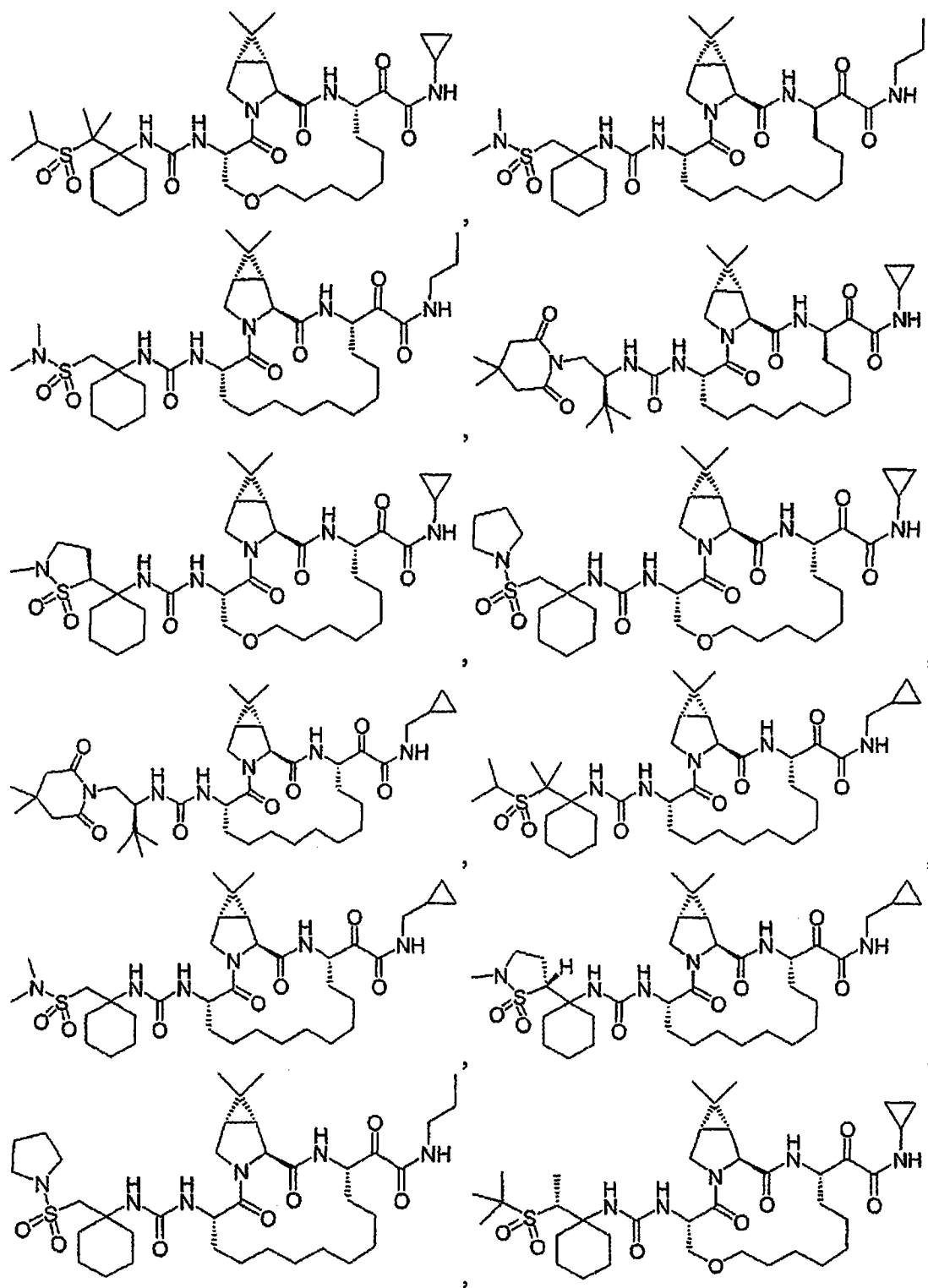
[0042]



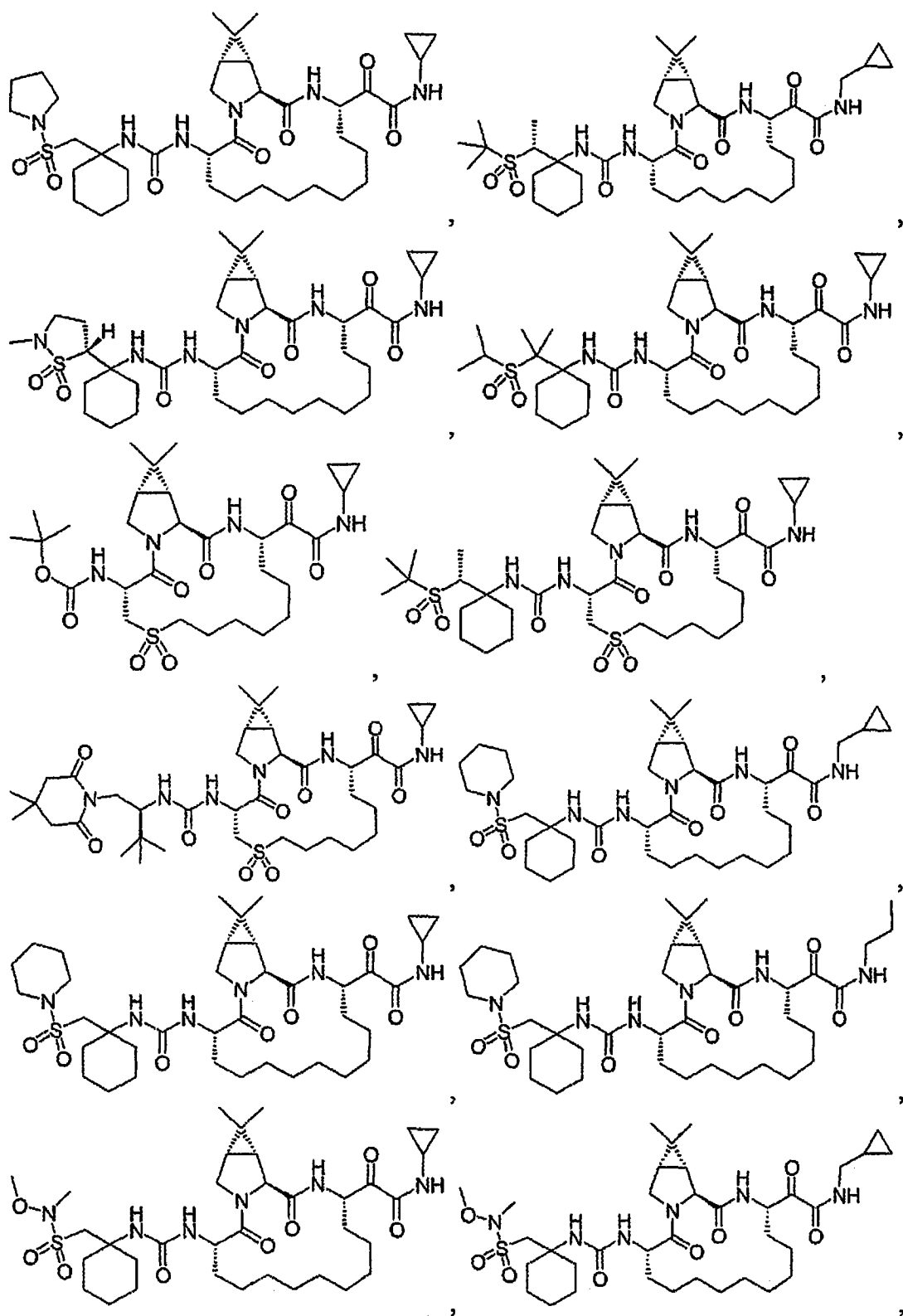
[0043]



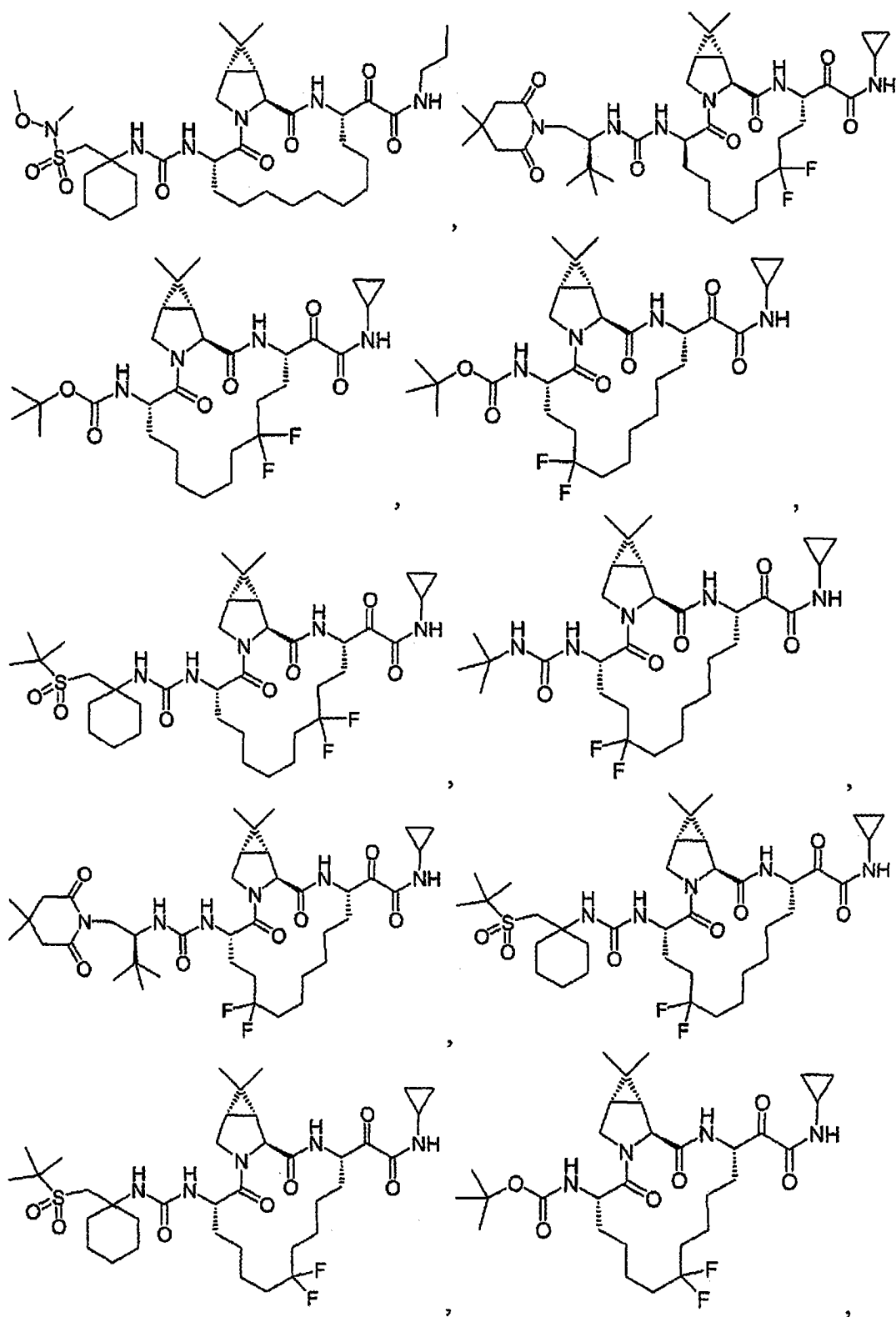
[0044]



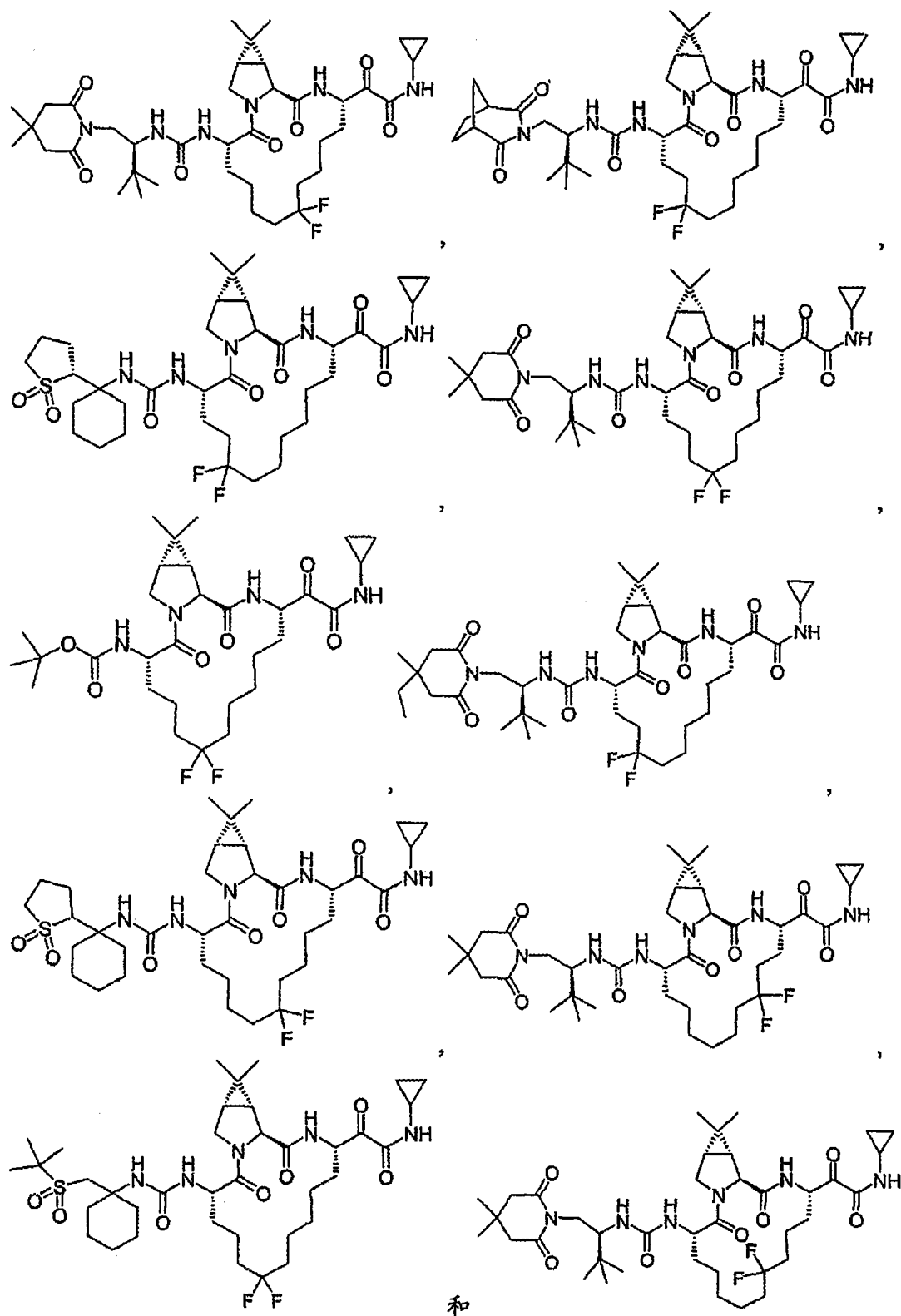
[0045]



[0046]



[0047]



[0048] 本发明又一特征是包含至少一种本发明化合物（或其盐、酯、溶剂合物或异构体）作为活性成分和药学上可接受的载体或赋形剂的药用组合物。

[0049] 本发明还提供制备本发明化合物的方法，和治疗疾病如 HCV、AIDS（获得性免疫缺陷综合征）和相关疾病的方法。此类治疗方法包括给予患上述一种或多种疾病或者一种或多种相关疾病的患者治疗有效量的至少一种本发明化合物或包含至少一种本发明化合物

的药用组合物。

[0050] 还公开至少一种本发明化合物用于制备治疗 HCV、AIDS 和相关疾病的药物的用途。

[0051] 还公开治疗丙型肝炎病毒相关疾病的方法,包括给予有效量的一种或多种本发明化合物。

[0052] 在还有其他实施方案中,提供调节丙型肝炎病毒 (HCV) 蛋白酶活性的方法,包括使 HCV 蛋白酶与一种或多种本发明化合物接触,以及治疗或预防 HCV 或者改善丙型肝炎的一种或多种症状的方法,包括给予有效量的一种或多种本发明化合物。此类调节、治疗、预防或改善还可使用本发明的药用组合物或制剂完成。不受理论限制,认为 HCV 蛋白酶可以是 NS3 或 NS4a 蛋白酶。本发明化合物可抑制此类蛋白酶。它们还可调节丙型肝炎病毒 (HCV) 多肽的加工。

[0053] 发明详述

[0054] 如用于上文和本公开全文,除非另外说明,否则应理解以下术语具有以下含义:

[0055] “患者”包括人和动物。

[0056] “哺乳动物”指人及其它哺乳类动物。

[0057] “烷基”指可以是直链或支链的脂族烃基,链内包含约 1- 约 20 个碳原子。优选烷基链内包含约 1- 约 12 个碳原子。更优选烷基链内包含约 1- 约 6 个碳原子。支链指一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基附着于直链烷基链。“低级烷基”指链内具有约 1- 约 6 个碳原子的基团,可以是直链或支链。烷基可被一个或多个取代基任选取代,所述取代基可以相同或不同,各取代基独立选自卤代基、烷基、芳基、环烷基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基和 -C(O) O- 烷基。合适烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基和叔丁基。

[0058] “炔基”指包含至少一个碳 - 碳三键的脂族烃基,可以是直链或支链,链内包含约 2- 约 15 个碳原子。优选炔基链内具有约 2- 约 12 个碳原子;更优选链内约 2- 约 4 个碳原子。支链指一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基附着于直链炔基链。“低级炔基”指链内约 2- 约 6 个碳原子,可以是直链或支链。合适炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、2- 丁炔基和 3- 甲基丁炔基。术语“取代的炔基”指炔基可被一个或多个取代基取代,所述取代基可以相同或不同,各取代基独立选自烷基、芳基和环烷基。

[0059] “脂族”指和包括石蜡族、烯族或炔族碳原子的直链或支链。脂族基团可被一个或多个可以相同或不同的取代基任选取代,各取代基独立选自 H、卤代基、卤素、烷基、芳基、环烷基、环烷基氨基、烯基、杂环、炔基、环烷基氨基羰基、羟基、巯基、氰基、羟基、烷氧基、烷硫基、氨基、-NH(烷基)、-NH(环烷基)、-N(烷基)₂、羧基、-C(O) O- 烷基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、芳烯基、杂芳烷基、烷基杂芳基、杂芳烯基、杂烷基、羰基、羟基烷基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、硝基、氨基、酰氨基、酯、羧酸芳氧羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷基亚磺酰基、芳基亚磺酰基、杂芳基亚磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烯基、杂环基、杂环烯基、氨基甲酸酯、脲、酮、醛、氰基、磺酰胺、亚砷、砷、磺酰脲、磺酰基、酰肼、氧肟酸酯、S(烷基) Y₁ Y₂ N- 烷基 -、Y₁ Y₂ N- 烷基 -、Y₁ Y₂ NC(O) - 和 Y₁ Y₂ NSO₂ -, 其中 Y₁ 和 Y₂ 可以相同或不同,独立选自氢、烷基、芳基和芳烷基。

[0060] “杂脂族”指包含至少一个杂原子 (如氧、氮或硫) 的另一种脂族基团。术语杂脂

族包括取代的杂脂族。

[0061] “芳基”指包含约 6- 约 14 个碳原子、优选约 6- 约 10 个碳原子的芳族单环或多环的环系统。芳基可被一个或多个“环系统取代基”任选取代,所述取代基可以相同或不同,如本文限定。合适芳基的非限制性实例包括苯基和萘基。

[0062] “杂烷基”指如上文限定的烷基,其中一个或多个氢原子被选自 N、S 或 O 的杂原子取代。

[0063] “杂芳基”指包含约 5- 约 14 个环原子、优选约 5- 约 10 个环原子的芳族单环或多环的环系统,其中一个或多个环原子是非碳元素,如氮、氧或硫,单独或组合存在。优选杂芳基包含约 5- 约 6 个环原子。“杂芳基”可被一个或多个“环系统取代基”任选取代,所述取代基可以相同或不同,如本文限定。杂芳基词根前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。可将杂芳基的氮原子任选氧化为相应的 N- 氧化物。合适杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、吡嗪基、呋喃基、噻吩基、嘧啶基、吡啶酮(包括 N- 取代的吡啶酮)、异噁唑基、异噻唑基、噁唑基、噻唑基、吡唑基、呋咱基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4- 噻二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、酞嗪基、羟吡啶基、咪唑并[1,2-a] 吡啶基、咪唑并[2,1-b] 噻唑基、苯并呋咱基、吡啶基、氮杂吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、苯并氮杂吡啶基、1,2,4- 三嗪基、苯并噻唑基等。术语“杂芳基”还指部份饱和的杂芳基部份如四氢异喹啉基、四氢喹啉基等。

[0064] “芳烷基”或“芳基烷基”指其中芳基和烷基如前文描述的芳基-烷基-基团。优选芳烷基包含低级烷基。合适芳烷基的非限制性实例包括苄基、2- 苯乙基和萘甲基。通过烷基与母体部份结合。

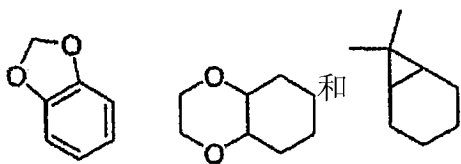
[0065] “烷基芳基”指其中烷基和芳基如前文描述的烷基-芳基-基团。优选烷基芳基包含低级烷基。合适烷基芳基的非限制性实例是甲苯基。通过芳基与母体部份结合。

[0066] “环烷基”指包含约 3- 约 10 个碳原子、优选约 5- 约 10 个碳原子的非芳族单环-或多环的环系统。优选环烷基环包含约 5- 约 7 个环原子。环烷基可被一个或多个“环系统取代基”任选取代,所述取代基可以相同或不同,如上文限定。合适单环环烷基的非限制性实例包括环丙基、环戊基、环己基、环庚基等。合适多环环烷基的非限制性实例包括 1- 十氢萘基、降冰片基、金刚烷基等,以及部份饱和基团如茚满基、四氢萘基等。

[0067] “卤素”指氟、氯、溴或碘。优选氟、氯和溴。

[0068] “环系统取代基”指连接芳族或非芳族环系统例如置换环系统上有效氢的取代基。环系统取代基可以相同或不同,各自独立选自烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、芳烷基、烷基芳基、杂芳烷基、杂芳基烯基、杂芳基炔基、烷基杂芳基、羟基、羟基烷基、烷氧基、芳氧基、芳烷氧基、酰基、芳酰基、卤代基、硝基、氰基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基、芳烷氧基羰基、烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、烷硫基、芳硫基、杂芳硫基、芳烷硫基、杂芳烷硫基、环烷基、杂环基、 $-C(=N-CN)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH_2$ 、 $-C(=NH)-NH(烷基)$ 、 Y_1Y_2N- 、 $Y_1Y_2N-烷基-$ 、 $Y_1Y_2NC(O)-$ 、 $Y_1Y_2NSO_2-$ 和 $-SO_2NY_1Y_2$, 其中 Y_1 和 Y_2 可以相同或不同,独立选自氢、烷基、芳基、环烷基和芳烷基。“环系统取代基”还可指同时置换环系统上两个相邻碳原子的两个有效氢(每个碳上各一个 H) 的单一部份。此类部份的实例是亚甲基二氧基、亚乙基二氧基、 $-C(CH_3)_2-$ 等,其形成部份例如:

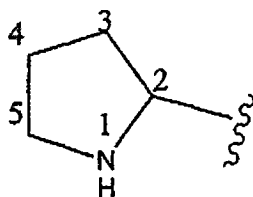
[0069]



[0070] “杂环基”或“杂环烷基”或“杂环的”指包含约 3- 约 10 个环原子、优选约 5- 约 10 个环原子的非芳族饱和单环或多环的环系统，其中环系统中的一个或多个原子是非碳元素，如氮、氧或硫，单独或组合存在。在环系统中不存在相邻的氧和 / 或硫原子。优选杂环基包含约 5- 约 6 个环原子。杂环基词根前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别指至少一个氮、氧或硫原子作为环原子存在。可将杂环基环中的任何 -NH 保护为例如 -N(Boc)、-N(Cbz)、-N(Tos) 基团等存在；此类保护也视为本发明的一部分。杂环基可被一个或多个“环系统取代基”任选取代，所述取代基可以相同或不同，如本文限定。可将杂环基的氮或硫原子任选氧化为相应的 N- 氧化物、S- 氧化物或 S, S- 二氧化物。合适单环杂环基环的非限制性实例包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,4- 二氧六环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、内酰胺、内酯等。

[0071] 应指出在本发明的含杂原子环系统中，在与 N、O 或 S 相邻的碳原子上没有羟基，在与另一个杂原子相邻的碳上没有 N 或 S 基团。因此，例如在环：

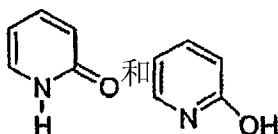
[0072]



[0073] 中，没有 -OH 直接连接标识 2 和 5 的碳。

[0074] 还应指出互变异构形式如部份：

[0075]



[0076] 在本发明的某些实施方案中视为等同。

[0077] “炔基烷基”指炔基 - 烷基 - 基团，其中炔基和烷基如前文描述。优选炔基烷基包含低级炔基和低级烷基。通过烷基与母体部份结合。合适炔基烷基的非限制性实例包括炔丙基甲基。

[0078] “杂芳烷基”指杂芳基 - 烷基 - 基团，其中杂芳基和烷基如前文描述。优选杂芳烷基含低级烷基。合适芳烷基的非限制性实例包括吡啶基甲基和喹啉 -3- 基甲基。通过烷基与母体部份结合。

[0079] “羟基烷基”指 HO- 烷基 - 基团，其中烷基如前文限定。优选羟基烷基包含低级烷基。合适羟基烷基的非限制性实例包括羟基甲基和 2- 羟基乙基。

[0080] “酰基”指 H-C(O)-、烷基 -C(O)- 或环烷基 -C(O)- 基团，其中各基团如前文描述。通过羰基与母体部份结合。优选酰基包含低级烷基。合适酰基的非限制性实例包括甲酰基、乙酰基和丙酰基。

[0081] “芳酰基”指芳基 -C(O)- 基团，其中芳基如前文描述。通过羰基与母体部份结合。

合适基团的非限制性实例包括苯甲酰基和 1- 萘甲酰基。

[0082] “烷氧基”指烷基 -O- 基团,其中烷基如前文描述。合适烷氧基的非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基和正丁氧基。通过醚氧与母体部份结合。

[0083] “芳氧基”指芳基 -O- 基团,其中芳基如前文描述。合适芳氧基的非限制性实例包括苯氧基和萘氧基。通过醚氧与母体部份结合。

[0084] “芳烷基氧基”指芳烷基 -O- 基团,其中芳烷基如前文描述。合适芳烷基氧基的非限制性实例包括苄氧基和 1- 或 2- 萘甲氧基。通过醚氧与母体部份结合。

[0085] “烷硫基”指烷基 -S- 基团,其中烷基如前文描述。合适烷硫基的非限制性实例包括甲硫基和乙硫基。通过硫与母体部份结合。

[0086] “芳硫基”指芳基 -S- 基团,其中芳基如前文描述。合适芳硫基的非限制性实例包括苯硫基和萘硫基。通过硫与母体部份结合。

[0087] “芳烷基硫基”指芳烷基 -S- 基团,其中芳烷基如前文描述。合适芳烷基硫基的非限制性实例是苄硫基。通过硫与母体部份结合。

[0088] “烷氧基羰基”指烷基 -O-CO- 基团。合适烷氧基羰基的非限制性实例包括甲氧基羰基和乙氧基羰基。通过羰基与母体部份结合。

[0089] “芳氧基羰基”指芳基 -O-C(=O)- 基团。合适芳氧基羰基的非限制性实例包括苯氧基羰基和萘氧基羰基。通过羰基与母体部份结合。

[0090] “芳烷基氧基羰基”指芳烷基 -O-C(=O)- 基团。合适芳烷基氧基羰基的非限制性实例是苄氧基羰基。通过羰基与母体部份结合。

[0091] “烷基磺酰基”指烷基 -S(O₂)- 基团。优选其中烷基是低级烷基的基团。通过磺酰基与母体部份结合。

[0092] “芳基磺酰基”指芳基 -S(O₂)- 基团。通过磺酰基与母体部份结合。

[0093] 术语“取代”指特定原子上的一個或多个氢被由指定群组中选择的基团置换,前提是不超过所存在的环境下特定原子的正常化学价,并且取代产生稳定的化合物。只有当组合产生稳定化合物时,才允许取代基和 / 或变量这样组合。“稳定化合物”或“稳定结构”指足够坚固以耐受从反应混合物分离至有利纯度并配制成有效治疗剂的化合物。

[0094] 术语“任选取代”指被特定基团、原子团或部份任选取代。

[0095] 术语化合物的“分离”或“分离形式”指从合成过程或天然来源或其组合中分离后所述化合物的物理状态。术语化合物的“纯化”或“纯化形式”指经过本文描述或技术人员熟知的一种或多种纯化过程后获得的所述化合物的物理状态,其纯度足以用本文描述或技术人员熟知的标准分析技术鉴定。

[0096] 还应指出这里在正文、流程、实施例和表中具有未满足化学价的任何碳和杂原子都假定具有足够数量氢原子以满足化学价。

[0097] 当化合物中的官能团称为“被保护”时,指该基团为改性形式以避免化合物进行反应时在被保护位点发生不良副反应。合适的保护基团将由本领域技术人员识别,参考标准教科书如 T.W. Greene 等, *Protective Groups in organic Synthesis* (有机合成中的保护基团) (1991), Wiley, New York。

[0098] 当任何变量 (如芳基、杂环、R² 等) 不止一次出现在任何组分或本发明中时,其每次出现的定义独立于每次在其他地方出现时的定义。

[0099] 用于本文时,术语“组合物”预计包括含有指定量的指定成分的产物,以及指定量的指定成分组合直接或间接产生的任何产物。

[0100] 本文还包括本发明化合物的前药和溶剂合物。术语“前药”用于本文指给予受试者后通过代谢或化学过程发生化学转化,得到本发明化合物或其盐和 / 或溶剂合物的药物前体化合物。关于前药的讨论提供于 T.Higuchi 和 V.Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems(作为新递药系统的前药)(1987)14 of the ACS.Symposium Series,和 Bioreversible Carriers in Drug Design(药物设计中的生物可逆性载体)(1987)Edward B.Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,两者通过引用都结合到本文中。

[0101] “溶剂合物”指本发明化合物与一个或多个溶剂分子的物理缔合。这种物理缔合包括各种程度的离子和共价键合,包括氢键。在某些情况下溶剂合物将能够分离,例如当一个或多个溶剂分子掺在结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液相和可分离的溶剂合物。合适溶剂合物的非限制性实例包括乙醇合物、甲醇合物等。“水合物”是其中溶剂分子是 H₂O 的溶剂合物。

[0102] “有效量”或“治疗有效量”用于描述有效抑制所述疾病从而产生所需治疗、改善、抑制或预防作用的本发明化合物或组合物的量。

[0103] 本发明化合物可形成盐,所述盐也在本发明范围内。应理解本文提到本发明化合物包括提到其盐,除非另外说明。术语“盐”用于本文指与无机和 / 或有机酸形成的酸式盐,和与无机和 / 或有机碱形成的碱式盐。此外,当本发明化合物既包含碱性部份(例如但不限于吡啶或咪唑)也包含酸性部份(例如但不限于羧酸)时,可形成两性离子(“内盐”),包括在用于本文的术语“盐”范围内。优选药学上可接受的(即非毒性、生理学上可接受的)盐,但也可用其它盐。可形成本发明化合物的盐,例如通过使本发明化合物与一定量(如当量)酸或碱在介质(如其中盐沉淀的介质)或含水介质中反应(然后冻干)。

[0104] 例示性酸加成盐包括乙酸盐、抗坏血酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、枸橼酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、硝酸盐、草酸盐、磷酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐(也称为甲苯磺酸盐)等。另外,通常视为适合用碱性药用化合物形成药学上有用的盐的酸讨论于例如 P.Stahl 等, Camille G, (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (药用盐手册. 特性、选择和用途)(2002) Zurich: Wiley-VCH; S.Berge 等, Journal of Pharmaceutical Sciences(1977)66(1)1-19; P.Gould, International J. of Pharmaceutics(1986)33201-217; Anderson 等, The Practice of Medicinal Chemistry(1996), Academic Press, New York; 和 The Orange Book(Food&Drug Administration, Washington, D.C. 在其网站上)。这些公开通过引用结合到本文中。

[0105] 例示性碱式盐包括铵盐、碱金属盐(如钠、锂和钾盐)、碱土金属盐(如钙和镁盐)、与有机碱(如有机胺)如二环己胺、叔丁胺的盐,和与氨基酸如精氨酸、赖氨酸等的盐等。可用试剂如低级烷基卤化物(如甲基、乙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物)、二烷基硫酸酯(如二甲基、二乙基和二丁基硫酸酯)、长链卤化物(如癸基、月桂基和硬脂酰基氯

化物、溴化物和碘化物)、芳烷基卤化物(如苄基和苯乙基溴化物)等将碱性含氮基团季铵化。

[0106] 所有此类酸式盐和碱式盐预计是在本发明范围内的药学上可接受的盐,所有酸式和碱式盐视为等同于用于本发明目的的游离形式的相应化合物。

[0107] 一种或多种本发明化合物还可作为溶剂合物存在,或任选转化为溶剂合物。众所周知溶剂合物的制备。因此,例如 M. Caira 等, *J. Pharmaceutical Sci.*, 93(3), 601-611(2004) 描述在乙酸乙酯中和用水制备抗真菌氟康唑的溶剂合物。溶剂合物、半溶剂合物、水合物等的类似制备描述于 E. C. van Tonder 等, *AAPS PharmSciTech.*, 50(1), article12(2004); 和 A. L. Bingham 等, *Chem. Commun.*, 603-604(2001)。常用的非限制性方法包括在高于环境温度的温度下使本发明化合物溶于所需量的所需溶剂(有机溶剂或水或其混合物)中,以足够形成晶体的速率冷却溶液,然后将其用标准方法分离。分析技术如 I. R. 波谱显示溶剂(或水)在晶体中作为溶剂合物(或水合物)存在。

[0108] 本发明化合物及其盐、溶剂合物、酯和前药可存在互变异构形式(如作为酰胺或亚氨醚)。所有此类互变异构形式在本文视为本发明的一部分。

[0109] 本发明化合物(包括化合物的盐、溶剂合物和前药以及前药的盐和溶剂合物)的所有立体异构体(如几何异构体、旋光异构体等),例如可能由于各种取代基上不对称碳而存在的立体异构体,包括对映体形式(即使缺乏不对称碳也可存在)、旋转异构体形式、阻转异构体和非对映体形式,视为在本发明范围内,如位置异构体(如 4-吡啶基和 3-吡啶基)。本发明化合物的单种立体异构体可以例如基本不含其他异构体,或者可以例如作为外消旋体或与所有其他或其他选择的立体异构体混合。本发明的手性中心可具有 S 或 R 构型,如 IUPAC 1974 Recommendations 限定。术语“盐”、“溶剂合物”、“前药”等的用途预计同样适用于本发明化合物的对映体、立体异构体、旋转异构体、互变异构体、位置异构体、外消旋体或前药的盐、溶剂合物和前药。

[0110] 本发明化合物和本发明化合物的盐、溶剂合物和前药的多晶形预计包括在本发明内。

[0111] 在一个实施方案中,本发明公开作为 HCV 蛋白酶特别是 HCVNS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶抑制剂的本发明化合物,或其药学上可接受的衍生物,其中各种定义在上文给定。

[0112] 在另一个实施方案中, R^1 是酮酰胺、酸、酮酸、酮酯、酮醛、二酮、硼酸或三氟酮。

[0113] 在本发明还有另一方面,提供含有本发明化合物作为活性成分的药用组合物,用于治疗与 HCV 有关的疾病。组合物将通常包含药学上可接受的载体。组合物可包含一种或多种附加药物如抗病毒剂、干扰素或聚乙二醇干扰素等。优选抗病毒剂是利巴韦林,优选干扰素是 α -干扰素。

[0114] 治疗 HCV 蛋白酶相关疾病的方法包括给予需要这样治疗的患者治疗有效量的本发明化合物,或包含治疗有效量的本发明化合物的药用组合物。可以口服或皮下给药。

[0115] 本发明化合物可用于制备用于治疗 HCV 蛋白酶相关疾病的药物,例如该方法包括使本发明化合物与药学上可接受的载体紧密接触。下文进一步详细描述本发明的这些及其它方面。

[0116] 在上述实施方案中,本发明公开作为 HCV 蛋白酶特别是 HCVNS3/NS4a 丝氨酸蛋白酶抑制剂的本发明化合物,或其药学上可接受的衍生物,其中各种定义在上文给定。

[0117] 在另一个实施方案中,本发明提供含有本发明的肽作为活性成分的药用组合物。药用组合物通常另外包含药学上可接受的载体稀释剂、赋形剂或载体(本文统称为载体材料)。因为此类药用组合物具有 HCV 抑制活性,所以具备治疗丙型肝炎和相关疾病的用途。HCV 抑制活性还可使本发明化合物和/或组合物用于治疗与 HCV 有关或相关的疾病(如 AIDS 等)。

[0118] 在还有另一个实施方案中,本发明公开制备含有本发明化合物作为活性成分的药用组合物的方法。在本发明的药用组合物和方法中,通常将活性成分与合适的载体材料混合给药,所述载体材料根据预期给药形式即口服片剂、胶囊剂(固体填充、半固体填充或液体填充)、构成粉剂(powders for constitution)、口服凝胶剂、酏剂、可分散粒剂、糖浆剂、混悬液等适当选择,遵循常规药学实践。例如,对于口服给药的片剂或胶囊剂形式,可将活性药物组分与任何口服非毒性、药学上可接受的惰性载体如乳糖、淀粉、蔗糖、纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、滑石粉、甘露醇、乙醇(液体形式)等组合。而且,当需要或必须时,还可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂加入混合物中。散剂和片剂可包含约 5- 约 95% 本发明组合物。

[0119] 合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖、玉米增甜剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇和蜡。用于这些剂型的润滑剂可包括硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、瓜尔胶等。

[0120] 在适当的情况下还可包含增甜剂和调味剂和防腐剂。下文更详细地讨论以上提到的一些术语即崩解剂、稀释剂、润滑剂、粘合剂等。

[0121] 另外,可将本发明的组合物配制为持续释放形式以便以控制的速率释放任何一种或多种组分或活性成分,优化治疗作用即 HCV 抑制活性等。持续释放的合适剂型包括含有多个不同崩解率的层的分层片剂或用活性组分浸渍的控制释放的聚合物基质,该基质被形成含有此类浸渍或包囊的多孔聚合物基质的片剂形式或胶囊剂。

[0122] 液体形式制剂包括溶液、混悬液和乳液。例如用于胃肠外注射的水或水-丙二醇溶液,或者加入增甜剂和遮光剂用于口服溶液、混悬液和乳液。液体形式制剂还可包括用于鼻内给药的溶液。

[0123] 适合吸入的气雾制剂可包括溶液和粉剂形式的固体,可将其与药学上可接受的载体如惰性压缩气体如氮气组合。

[0124] 为了制备栓剂,首先使低熔点蜡如脂肪酸甘油酯如可可豆脂的混合物熔化,通过搅拌或类似混合将活性成分均匀地分散在其中。然后将熔化的均匀混合物倒入合适大小的模具中,让其冷却,从而固化。

[0125] 还包括固体形式制剂,所述制剂预计在使用前即时转化为液体形式制剂用于口服或胃肠外给药。此类液体形式包括溶液、混悬液和乳液。

[0126] 本发明化合物还可透皮递药。透皮组合物可采用霜剂、洗剂、气雾剂和/或乳液形式,可包含在本领域常规用于该目的的基质或贮库型透皮贴剂中。

[0127] 本发明化合物还可口服、静脉内、鼻内或皮下给药。

[0128] 本发明化合物还可包含单位剂型的制剂。在此类形式中,将制剂再分为含有适量如有效量实现所需目的的活性组分的合适大小单位剂量。

[0129] 根据具体用途,本发明活性组合物在单位剂量制剂中的量通常可在约 1.0 毫

克-约 1,000 毫克、优选约 1.0-约 950 毫克、更优选约 1.0-约 500 毫克,通常在约 1-约 250 毫克范围改变或调节。实际使用剂量可根据患者年龄、性别、体重和待治疗疾病的严重程度而改变。本领域技术人员熟知此类技术。

[0130] 通常,可以每天 1 或 2 次给予含活性成分的人口服剂型。给药的量和频率将根据主治医生的判断调节。口服给药的常用推荐日剂量方案可为每天约 1.0 毫克-约 1,000 毫克,单次或分次给药。

[0131] 下文描述一些有用的术语:

[0132] 胶囊剂-指由甲基纤维素、聚乙烯醇或变性明胶或淀粉制备的特制容器或外壳,用于保存或容纳含活性成分的组合物。硬壳胶囊剂通常由相对高凝胶强度的骨和猪皮明胶的共混物制备。胶囊剂本身可包含小量染料、遮光剂、增塑剂和防腐剂。

[0133] 片剂-指含有活性成分和合适稀释剂的压缩或模制固体剂型。片剂可通过压缩混合物或颗粒(通过湿法制粒、干法制粒或通过紧压获得)制备。

[0134] 口服凝胶剂-指分散或溶解在亲水半固体基质中的活性成分。

[0135] 组织粉剂指含有活性成分和合适稀释剂的粉剂共混物,可悬浮于水或液体中。

[0136] 稀释剂-指通常构成组合物或剂型主要部份的物质。合适的稀释剂包括糖如乳糖、蔗糖、甘露醇和山梨醇;源自小麦、玉米、水稻和马铃薯的淀粉;和纤维素如微晶纤维素。稀释剂在组合物中的量可占总组合物重量约 10-约 90%,优选约 25-约 75%,更优选约 30-约 60%重量,甚至更优选约 12-约 60%。

[0137] 崩解剂-指加入组合物帮助其分开(崩解)和释放药物的材料。合适的崩解剂包括淀粉;“冷水溶性”改性淀粉如羧甲基淀粉钠;天然和合成树胶如槐豆胶、刺梧桐胶、瓜尔胶、西黄蓍胶和琼脂;纤维素衍生物如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠;微晶纤维素和交联微晶纤维素如交联羧甲基纤维素钠;藻酸盐如海藻酸和藻酸钠;黏土如皂土;和泡腾混合物。崩解剂在组合物中的量可占组合物重量约 2-约 15%,更优选约 4-约 10%重量。

[0138] 粘合剂-指使粉末粘合或“胶粘”一起并通过形成粒剂使它们凝聚,从而在制剂中充当“粘附剂”的物质。粘合剂增加稀释剂或填充剂已有的粘附强度。合适的粘合剂包括糖如蔗糖;源自小麦、玉米、水稻和马铃薯的淀粉;天然树胶如阿拉伯胶、明胶和西黄蓍胶;海藻衍生物如海藻酸、藻酸钠和藻酸钙铵;纤维素材料如甲基纤维素和羧甲基纤维素钠和羟丙基甲基纤维素;聚乙烯吡咯烷酮;和无机物如硅酸镁铝。粘合剂在组合物中的量可占组合物重量约 2-约 20%,更优选约 3-约 10%重量,甚至更优选约 3-约 6%重量。

[0139] 润滑剂-指加入剂型内,通过减少阻力或摩擦使片剂、粒剂等压缩后从模子或模具中释放的物质。合适的润滑剂包括金属硬脂酸盐如硬脂酸镁、硬脂酸钙或硬脂酸钾;硬脂酸;高熔点蜡;和水溶性润滑剂如氯化钠、苯甲酸钠、乙酸钠、油酸钠、聚乙二醇和 d'-1-亮氨酸。通常在压缩前最后一步加入润滑剂,因为它们必须存在于粒剂表面上和存在于各表面之间以及压片机部分。润滑剂在组合物中的量可占组合物重量约 0.2-约 5%,优选约 0.5-约 2%,更优选约 0.3-约 1.5%重量。

[0140] 助流剂-防止结块和改善颗粒流动性以便平稳和均匀地流动的材料。合适的助流剂包括二氧化硅和滑石粉。助流剂在组合物中的量可占总组合物重量约 0.1%-约 5%,优选约 0.5-约 2%重量

[0141] 着色剂-使组合物或剂型显色的赋形剂。此类赋形剂可包括食品级染料和吸附在

合适吸附剂如黏土或氧化铝上的食品级染料。着色剂的量可占组合物重量约 0.1- 约 5%，优选约 0.1- 约 1%。

[0142] 生物利用度 - 指与标准或对照相比，活性药物成分或治疗部份从给予的剂型中吸收收入全身循环内的速率和程度。

[0143] 已知制备片剂的常规方法。此类方法包括干法如直接压缩和压缩通过紧压产生的粒料，或者湿法或其他专业规程。制备其它给药形式如胶囊剂、栓剂等的常规方法也已众所周知。

[0144] 本发明的另一个实施方案公开上文公开的药用组合物治疗疾病如丙型肝炎等的用途。该方法包括将治疗有效量的本发明药用组合物给予患一种或多种此类疾病和需要这样治疗的患者。

[0145] 在还有另一个实施方案中，本发明化合物可以单药疗法模式或以组合疗法（如双重组合、三重组合等）模式（如与抗病毒和 / 或免疫调节剂组合）用于治疗人 HCV。此类抗病毒和 / 或免疫调节剂的实例包括利巴韦林（购自 Schering-Plough Corporation, Madison, New Jersey）和 Levovirin™（购自 ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, California）、VP50406™（购自 Viropharma, Incorporated, Exton, Pennsylvania）、ISIS14803™（购自 ISIS Pharmaceuticals, Carlsbad, California）、Heptazyme™（购自 Ribozyme Pharmaceuticals, Boulder, Colorado）、VX 497™（购自 Vertex Pharmaceuticals, Cambridge, Massachusetts）、Thymosin™（购自 SciClone Pharmaceuticals, San Mateo, California）、Maxamine™（Maxim Pharmaceuticals, San Diego, California）、麦考酚酸吗乙酯（购自 Hoffman-LaRoche, Nutley, New Jersey）、干扰素（如干扰素- α ，PEG- 干扰素 α 共轭物）等。“PEG- 干扰素 α 共轭物”是与 PEG 分子共价连接的干扰素 α 分子。例示性 PEG- 干扰素 α 共轭物包括采用聚乙二醇干扰素 α -2a 形式（如以商标 Pegasys™ 销售）的干扰素 α -2a（Roferon™，购自 Hoffman La-Roche, Nutley, New Jersey）、采用聚乙二醇干扰素 α -2b 形式（如以商标 PEG-Intron™ 销售）的干扰素 α -2b（Intron™，购自 Schering-Plough Corporation）、干扰素 α -2c（Berofer α ™，购自 Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany）或通过测定天然存在的干扰素 α 的共有序列而确定的共序干扰素（Infergen™，购自 Amgen, Thousand Oaks, California）。

[0146] 如前文说明，本发明还包括本发明化合物的互变异构体、旋转异构体、对映体及其它立体异构体。因此，如本领域技术人员理解，一些本发明化合物可存在合适的异构体形式。此类变化视为在本发明范围内。

[0147] 本发明的另一个实施方案公开制备本文公开的化合物的方法。所述化合物可用本领域已知的几种技术制备。代表性例示方法在以下反应流程中列出。接着用制备实施例和实例化合物进一步举例说明本文公开的发明，所述实施例和化合物不应视为限制本发明的范围，所述范围在附属权利要求中限定。本领域技术人员将清楚备选机理途径和类似结构。

[0148] 应理解虽然以下例示性流程描述一些代表性本发明化合物的制备，但任何天然和非天然氨基酸的适当取代将以此类取代为基础形成所需化合物。此类变化视为在本发明范围内。

[0149] 对于下文描述的方法，使用以下缩写：

[0150] AcOH：乙酸

- [0151] ADDP :1,1' -(偶氮二羰基)二哌啶 (1,1' -(Azodicarbonyl)dipiperidine)
- [0152] Boc 指叔丁氧基或叔丁氧基羰基
- [0153] ^tBu, Tbu 或 Bu^t :叔丁基
- [0154] Cbz :苄氧羰基
- [0155] Bop :苯并三唑-1-基-氧基-三(二甲氨基)六氟磷酸盐
- [0156] Bn 或 Bzl :苄基
- [0157] Bz :苯甲酰基
- [0158] Chg :环己基甘氨酸
- [0159] Cp :环戊基二烯基
- [0160] DCM 指二氯甲烷 ;
- [0161] DCC :1,3-二环己基碳二亚胺
- [0162] DEAD :偶氮二羧酸二乙酯
- [0163] DMAP :4-N,N-二甲氨基吡啶
- [0164] DMF 指 N,N-二甲基甲酰胺 ;
- [0165] DMSO 指二甲基亚砷 ;
- [0166] EDCI :1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 ;
- [0167] Et :乙基 ;
- [0168] EtOAc 指乙酸乙酯 ;
- [0169] Et₂O :乙醚 ;
- [0170] HATU 指 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲阳离子 ;
- [0171] HOObt :3-羟基-1,2,3-苯并三嗪-4(3H)-酮 ;
- [0172] HOBT :N-羟基苯并三唑 ;
- [0173] iBoc :异丁氧基羰基
- [0174] iPr :异丙基 ;
- [0175] KHMDS 指六甲基二甲硅烷基氨基钾 ;
- [0176] LiHMDS 指六甲基二硅基胺基锂 (hexamethyldisilazide) ;
- [0177] Me :甲基 ;
- [0178] MS 指质谱 ;
- [0179] nBuLi 指正丁锂 ;
- [0180] NMM 指 N-甲基吗啉 ;
- [0181] NMR 指核磁共振 ;
- [0182] Phg :苯基甘氨酸 ;
- [0183] Ph :苯基 ;
- [0184] Pd/C 指钯 / 碳催化剂 ;
- [0185] PyBrOP :溴代-三-吡咯烷-1-基磷六氟磷酸盐 ;
- [0186] TBuNCO 指异氰酸叔丁酯 ;
- [0187] TEMPO :2,2,6,6-四甲基-1-哌啶基氧基 ;
- [0188] THF 指四氢呋喃 ;
- [0189] THP 指四氢呋喃 ;

[0190] TMSI 指三甲基甲硅烷基碘；

[0191] T_3N 指三乙胺；

[0192] Ts：对甲苯磺酰基。

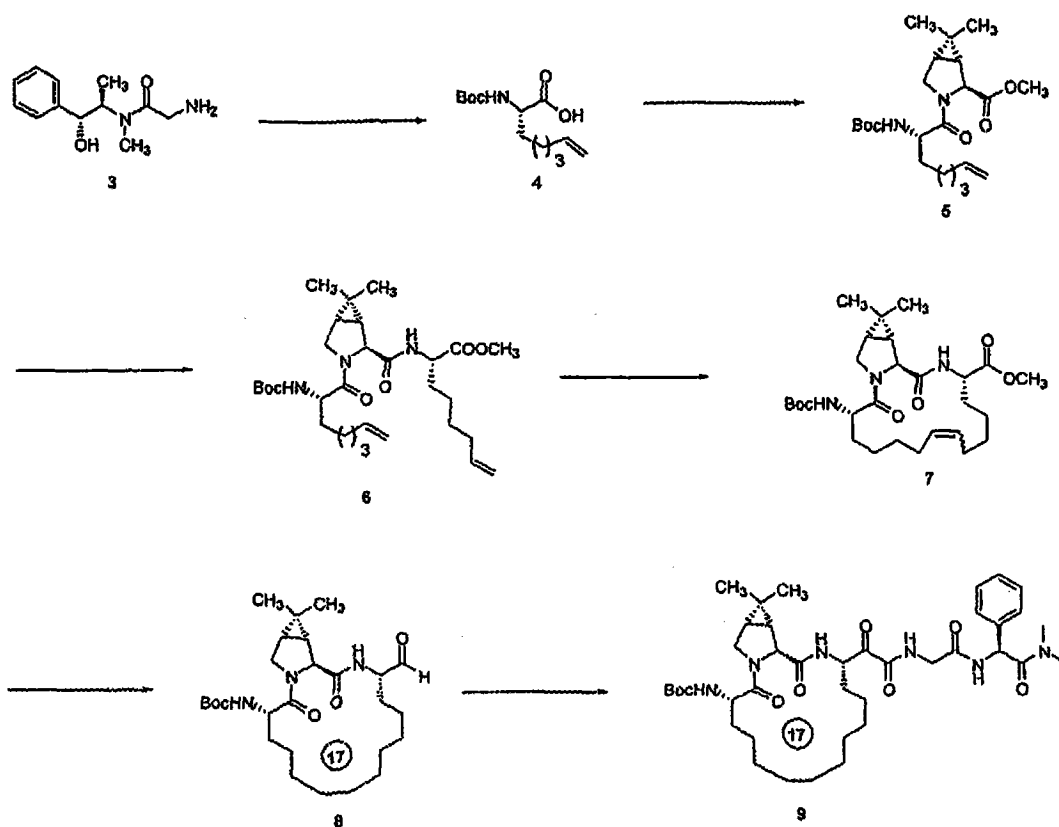
[0193] 用于以下合成方法的几种中间体和 / 或制备实施例已公开于 W001/77113、W001/081325、W002/08198、W002/08256、W002/08187、W002/08244、W002/48172、W002/08251；和 2002 年 1 月 18 日提交的未决的美国专利申请序列号 10/052,386。那些申请的公开通过引用结合到本文中。

[0194] 本发明化合物可用公开于 2005 年 2 月 24 日提交 (2005 年 6 月 2 日公开为 2005/0119168) 的美国专利申请序列号 10/948367 的制备实施例的流程和方法合成, 其公开的全部内容通过引用结合到本文中。

[0195] 制备实施例的通用制备流程和方法

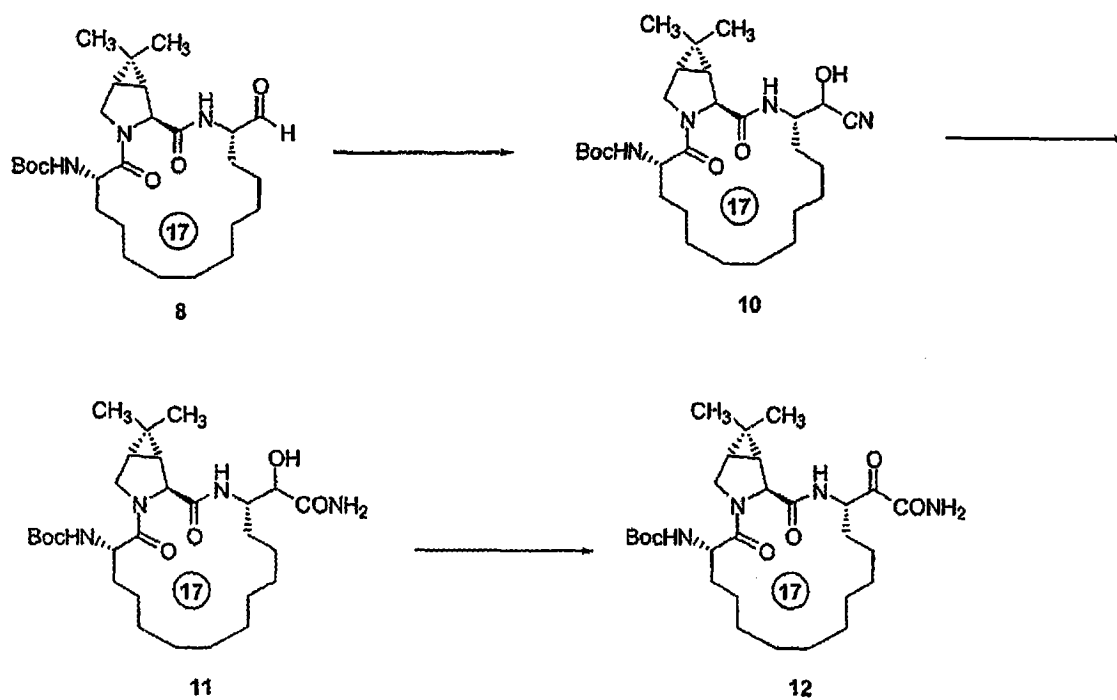
[0196] 流程 1

[0197]



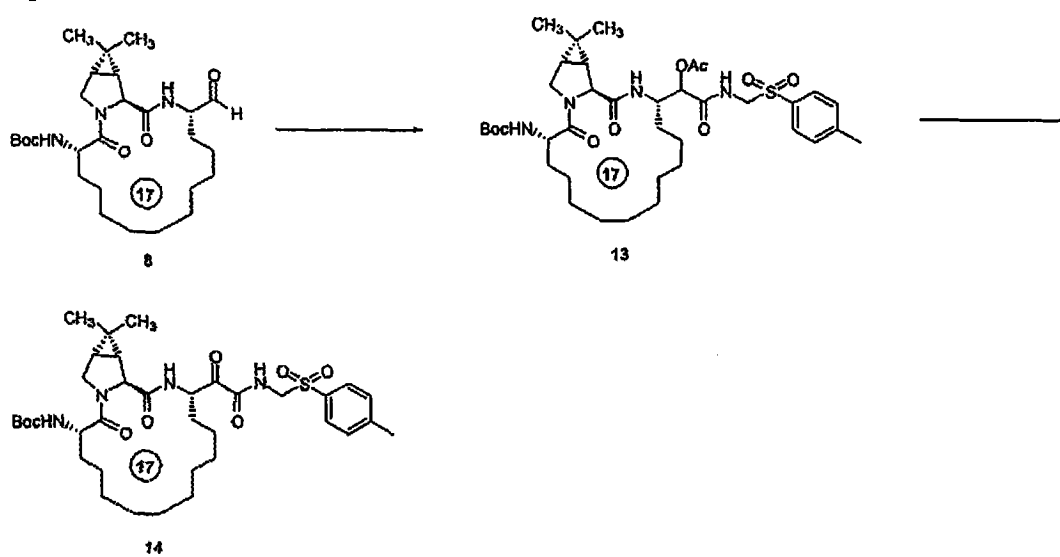
[0198] 流程 2

[0199]



[0200] 流程 3

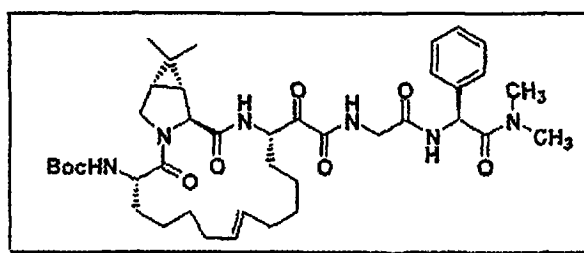
[0201]



[0202] 制备实施例的方法

[0203] 制备实施例 1

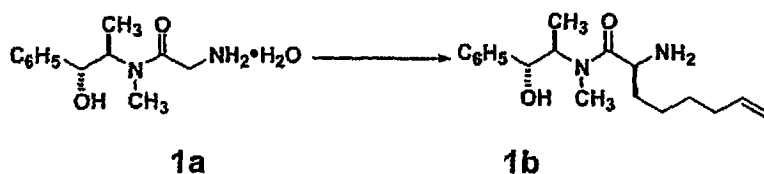
[0204]



1

[0205] 步骤 A

[0206]

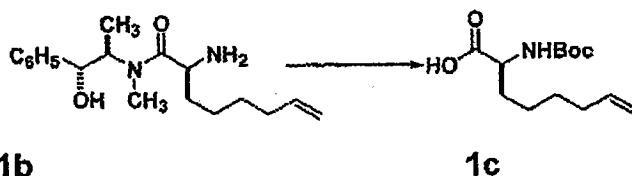


[0207] 可用 (1)Myers, A. G. ;Gleason, J. L. ;Yoon, T. ;Kung, D. W. ;J. Am, Chem. Soc 1997, 119, 656 ;(2)Myers, A. G. ;Schnider, P. ;Kwon, S. ;Kung, D. W. ;J. Org. Chem. ,1999, 64, 3322. ;或 (3)Myers, A. G. ;Gleason, J. L. ;Org. Synth. 1998, 76, 57. 的方法合成 1b。

[0208] 用 0.5 小时将胺 1a (24g, 120mmol) 在 THF (300mL) 中的溶液用无水 LiCl (16.80g, 400mmol) 处理, 并搅拌, 直至反应混合物变均匀。使反应混合物冷却至 0℃, 用 LiHMDS 的 THF 溶液 (66.80g, 400mmol 在 300ml THF 中) 处理 20 分钟。将反应混合物在 0℃ 搅拌 0.5 小时, 在室温下用 6-溴己烯 (19.44g, 120mmol) 处理和搅拌 24 小时。使反应混合物溶于 1M HCl 水溶液中, 真空浓缩以除去 THF。将大部分水层进一步用 3M HCl 水溶液 (300mL) 稀释, 用醚 (2×200mL) 提取。将水层用 NaOH 水溶液 (50%) 碱化至 pH 14, 用 CH₂Cl₂ (3×300mL) 提取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤、真空浓缩以得到不需纯化即用于下一步的粗产物 1b (15.1g)。

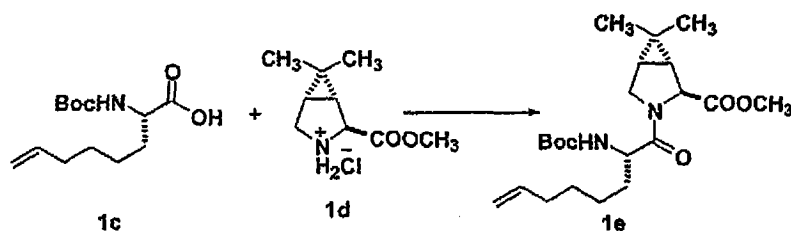
[0209] 步骤 B

[0210]



[0211] 使 1b (12.5g, 41.2mmol) 溶于 NaOH 水溶液 (1M, 88.0mL, 88mmol) 中, 将溶液回流加热 3 小时。使反应混合物冷却至室温, 用 CH₂Cl₂ (3×100mL) 提取。将水层用 100mL 二氧六环处理, 接着用 NaHCO₃ (8.00g, 95.2mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (8.95g, 41mmol) 处理, 在室温下搅拌 5 小时。用醚 (2×250mL) 提取反应混合物, 将水层用 HCl 水溶液酸化至 pH ~ 2, 用 CH₂Cl₂ (2×200mL) 提取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤、真空浓缩以得到酸 1c (10.8g), 为无色油状物。步骤 C

[0212]



[0213] 在 0℃ 将酸 1c (5g, 19.44mmol) 和胺 1d (3.98g, 19.44mmol) 在 CH₂Cl₂ (30mL)、DMF (30mL) 中的溶液用 HATU (8.87g, 23.31mmol) 和 NMM (4.91g, 5.33mL) 处理, 在 0℃ 搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 用 650mL CH₂Cl₂ 稀释。用 HCl 水溶液 (1M, 2×300mL)、NaHCO₃ 水溶液 (1M, 2×300mL) 洗涤水层。将有机层用 MgSO₄ 干燥, 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO₂, 丙酮/己烷 5:1) 纯化以得到 1e (5.5g), 为无色油状物。

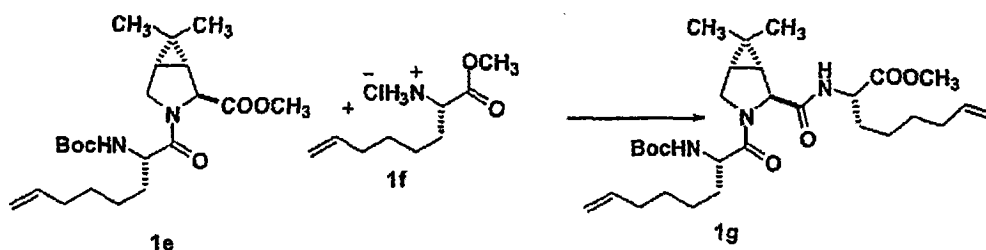
[0214] ¹H NMR : (CD₃OD, 300MHz) **δ** 5.87-5.76 (m, 1H), 4.97-4.92 (dd, 2H), 4.26 (bt, 1H, J = 7.8Hz), 3.98 (d, 1H, J = 10.2Hz), 3.61 (dd, 2H, J = 5.1, 5.1Hz), 3.73 (s, 3H), 2.14-2.07 (m,

2H), 1.74-1.42 (m, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.12 (s, 3H), 0.92 (s, 3H).

[0215] ^{13}C NMR: (CD_3OD , 75MHz), d 173.8, 173.2, 158.0, 139.8, 115.0, 80.4, 60.91, 53.42, 52.80, 34.7, 33.5, 32.3, 31.4, 29.8, 28.7, 26.4, 26.1, 20.6, 12.9.

[0216] 步骤 D

[0217]

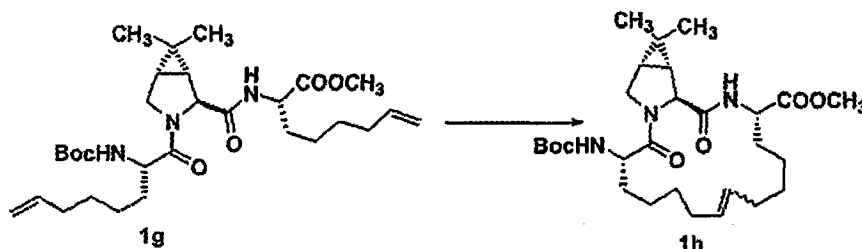


[0218] 将酯 1e (4g, 9.79mmol) 在 THF (20mL)、 H_2O (20mL) 和 MeOH (10mL) 中的溶液用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (575mg, 14mmol) 处理, 在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物真空浓缩以除去 THF 和 MeOH。将大部分水层用 HCl 水溶液酸化, 提取入 CH_2Cl_2 (3×100mL) 内。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤, 真空浓缩, 原样使用。

[0219] 在 0°C 将 1e 水解所得酸、胺部分 1f (2.02g, 9.79mmol) 在 DMF (40mL)、 CH_2Cl_2 (40mL) 中的溶液用 HATU (4.46g, 11.84mmol) 和 NMM (3.5g, 35mmol) 处理, 在 0°C 搅拌 24 小时。将反应混合物真空浓缩, 用 HCl 水溶液 (100mL) 稀释。用 CH_2Cl_2 (3×75mL) 提取水层。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (3×100mL)、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤、真空浓缩, 硅胶层析 (EtOAc/Hex 1 : 3) 纯化以得到 1g (4.5g), 为无色泡沫状物。

[0220] 步骤 E

[0221]

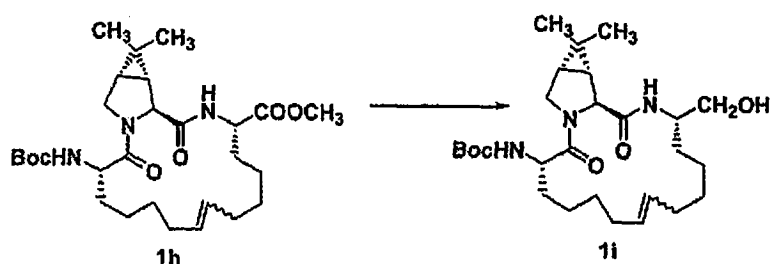


[0222] 将二烯 1g (1.1g, 2.0mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (20mL) 中的溶液用 Grubbs 催化剂 [$(\text{Cy})_3\text{RuCl}_2 = \text{CHC}_6\text{H}_5$, 83.8mg, 0.1mmol] 处理, 在室温下搅拌 24 小时。将反应混合物真空浓缩, 层析 (SiO_2 , EtOAc/Hex 1 : 3) 纯化以得到 1h (501mg), 为无色固体和 E/Z 异构体混合物。

[0223] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ , 7.38 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.30-5.18 (m, 2H), 4.55 (dt, 1H, $J = 2.4, 9.6\text{Hz}$), 3.92 (bs, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.79-3.77 (bm, 1H), 2.06-2.1 (bm, 3H), 1.95-1.81 (m, 2H), 1.79-1.77 (m, 13H), 1.31 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 0.85 (s, 3H). MS (ESI), m/z , 相对强度 542 [$(\text{M}+\text{Na})^+$ 45], 464 (20), 448 (25) 420 (100).

[0224] 步骤 F

[0225]



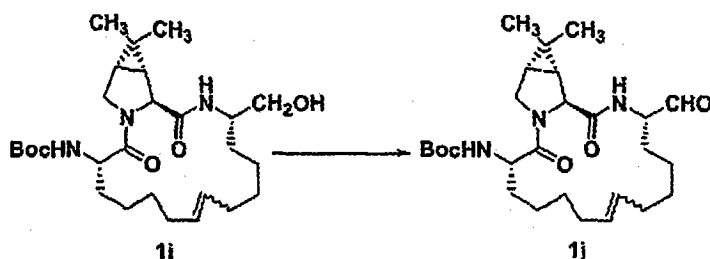
[0226] 将酯 1h (100mg, 0.19mmol) 在无水 THF (1mL) 中的溶液用 LiBH_4 (2M THF 溶液, 0.2mL) 处理, 在室温下搅拌 16 小时。将反应混合物用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 猝灭, 用 CH_2Cl_2 (3×30mL) 提取。将合并的有机层用 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤、真空浓缩, 层析纯化 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 3) 以得到 1i (70mg), 为无定形固体。

[0227] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 6.96 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.32–5.21 (m, 2H), 4.43–4.37 (m, 2H), 4.01–3.93 (m, 1H), 3.77 (dd, 1H, $J = 5.7, 4.8\text{Hz}$), 3.65 (dd, 1H, $J = 3.9, 6.6\text{Hz}$), 3.53 (dd, 1H, $J = 6.0, 10.8\text{Hz}$), 2.11–1.77 (m, 6H), 1.55–1.31 (m, 12H), 1.45 (s, 9H), 1.05 (s, 3H), 0.87 (s, 3H).

[0228] MS (ESI), m/z , 相对强度 530 [$(\text{M}+\text{K})^+$, 10], 514 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 70], 492 [$(\text{M}+1)^+$, 20], 392 (100).

[0229] 步骤 H

[0230]



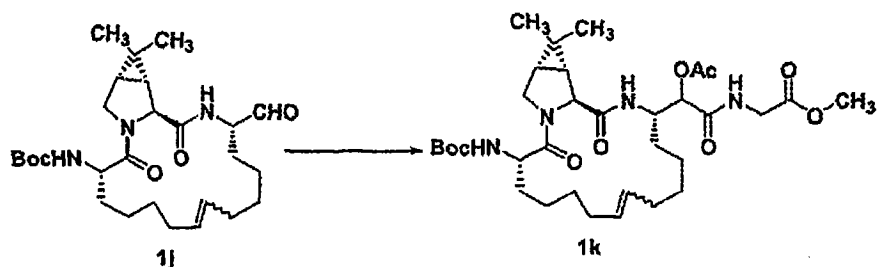
[0231] 将醇 1i (70mg, 0.15mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液用 DessMartin 试剂 (85mg, 0.2mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (10%, 10mL) 和饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL) 猝灭, 在室温下搅拌 0.5 小时。用 CH_2Cl_2 (50mL) 提取反应混合物。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤、真空浓缩, 层析纯化 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 4 : 1) 以得到 1j (50mg), 为无色松散固体。

[0232] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.54 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.30–5.19 (m, 2H), 4.55–4.40 (m, 2H), 3.93 (d, 1H, $J = 10.2\text{Hz}$), 3.77 (dd, 1H, $J = 5.4, 5.1\text{Hz}$), 2.04–1.78 (m, 4H), 1.55–1.27 (m, 14), 1.31 (s, 9H), 1.02 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

[0233] MS (ESI), m/z , 相对强度 512 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 80], 490 [$(\text{M}+1)^+$, 10], 434 (20), 390 (100).

[0234] 步骤 I

[0235]

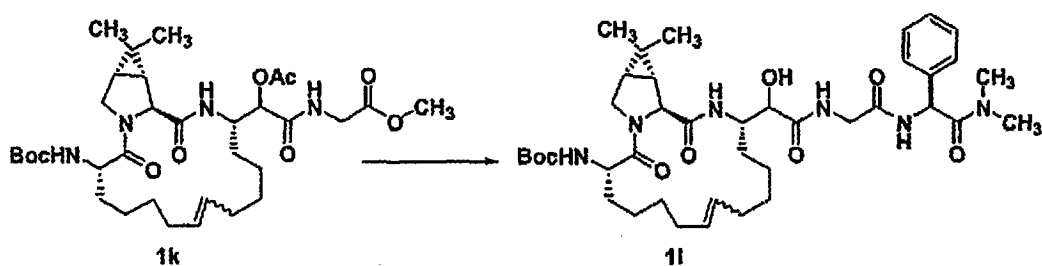


[0236] 用 CH_3COOH (19mg, 0.31mmol) 和 异氰基乙酸甲酯 (31mg, 0.31mmol) 处理 醛 1j (50mg, 0.11mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 48 小时, 真空浓缩。层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 2) 纯化残留物以得到 1k (50mg), 为非对映体混合物。

[0237] MS(ESI), m/z , 相对强度 671 $[(M+Na)^+, 45]$, 649 $[(M+1)^+, 30]$, 549(100).

[0238] 步骤 1

[0239]

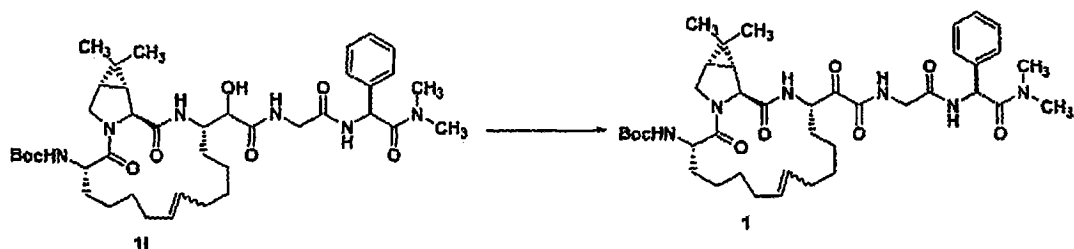


[0240] 将甲基酯 1k (50mg, 0.078mmol) 在 THF (2mL)、H₂O (2mL) 和 CH₃OH (2mL) 中的溶液用 LiOH · H₂O (20mg, 0.5mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时。反应完成后, 将其用 HCl 水溶液 (2mL) 酸化, 真空浓缩。将残留物真空干燥, 不再纯化即可使用。

[0241] 使酸溶于 CH_2Cl_2 (2mL)、DMF (2mL) 中, 用 $\text{H-Phg-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (26mg, 0.12mmol)、NMM (32mg, 0.32mmol) HATU (45mg, 0.12mmol) 处理, 在 0°C 搅拌 24 小时。将黄色溶液真空浓缩, 用 CH_2Cl_2 (70mL) 稀释。将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液、 HCl 水溶液和盐水洗涤。将反应混合物干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 原样用于下一步 (47mg)。

[0242] 步骤 K

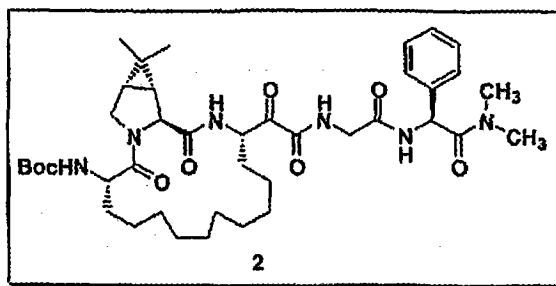
[0243]



[0244] 将醇 11 (50mg, 0.066mmol) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液用 Dess-Martin 试剂 (60mg, 0.14mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时。将反应物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液和 NaHCO_3 水溶液 (各 20mL) 稀释, 用 CH_2Cl_2 (50mL) 提取。将有机层用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤、真空浓缩, 层析纯化 (丙酮 / 己烷 2 : 3) 以得到 1 (22mg), 为无色固体。MS (ESI), m/z , 相对强度 773 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 80], 751 [$(\text{M}+1)^+$, 60], 651 (100).

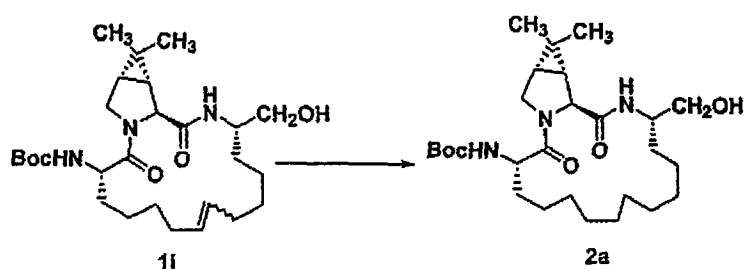
[0245] 制备实施例 2

[0246]



[0247] 步骤 A

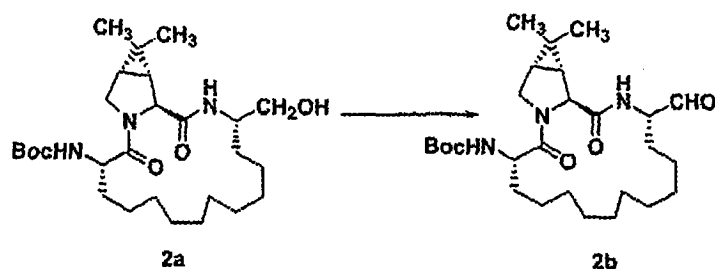
[0248]



[0249] 将醇 1i (1.1g, 2.25mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液用 Pd/C (10% w/w, 100mg) 处理, 以 60psi 氢化 3 小时。将反应混合物用硅藻土塞过滤, 真空浓缩以得到 2a, 不再纯化即用于下一步。

[0250] 步骤 B

[0251]

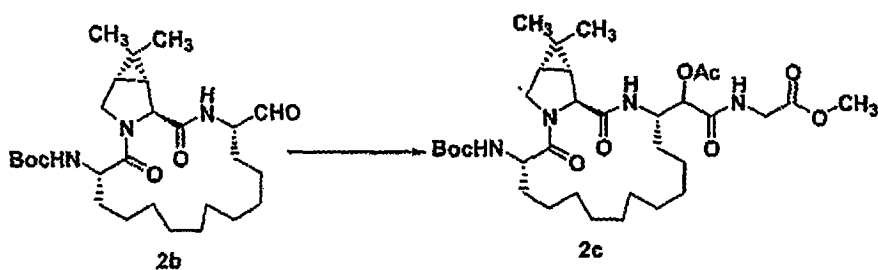


[0252] 按照类似于步骤 H (制备实施例 1) 的方法用 Dess-Martin 试剂 (1.14g, 2.68mmol) 氧化步骤 A 的粗产物 2a 以得到 2b (760mg), 为无色泡沫状物。

[0253] MS (ESI), m/z , 相对强度 1005 $[(2M+Na)^+, 10]$, 530 $[(M+K)^+, 20]$, 514 $[(M+Na)^+, 90]$, 492 $[(M+1)^+, 30]$, 436 (40), 392 (100).

[0254] 步骤 C

[0255]



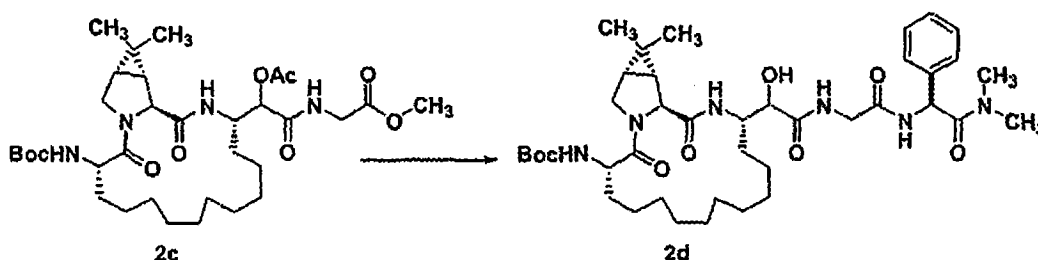
[0256] 按照类似于步骤 I (制备实施例 1) 的方法用 CH_3COOH (60mg) 和异氰基乙酸甲酯 (99mg, 1mmol) 将步骤 B 的化合物 2b (200mg, 0.41mmol) 转化为 2c (250mg), 为非对映体混合物。

[0257] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz, 非对映体混合物) 8.05, 7.93 (d, 1H), 6.60 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.20, 5.09 (d, 1H), 4.58-4.49 (bt, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.34-4.31 (bt, 1H), 4.11-4.06 (m, 1H), 3.95-3.86 (m, 3H), 3.73, 3.71 (s, 3H), 2.21, 2.19 (s, 3H), 1.99-1.06 (m, 31H), 0.99-0.94 (6H).

[0258] MS (ESI), m/z , 相对强度 689 $[(\text{M}+\text{K})^+, 5]$, 673 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 30]$, 651 $[(\text{M}+1)^+, 35]$, 551 (100).

[0259] 步骤 D

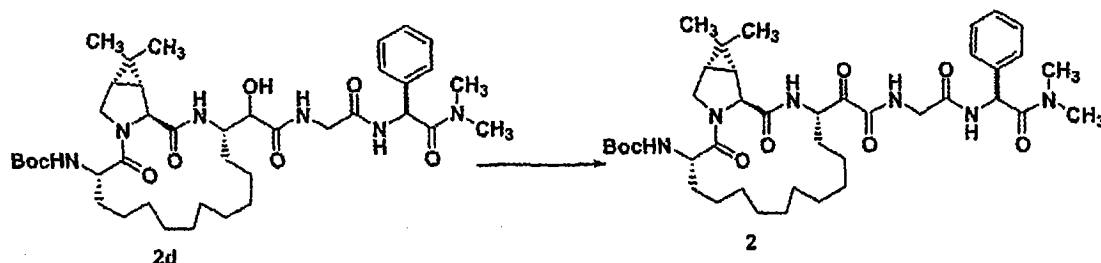
[0260]



[0261] 按照制备实施例 1 步骤 J 所示, 用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (42mg, 1mmol) 使甲基酯 2c (250mg, 0.39mmol) 水解成酸, 用 NMM (126mg, 1.26mmol) 和 HATU (160mg, 0.42mmol) 使其与 $\text{H-Phg-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (90mg, 0.42mmol) 偶合, 得到粗产物 2d, 直接用于氧化。

[0262] 步骤 E

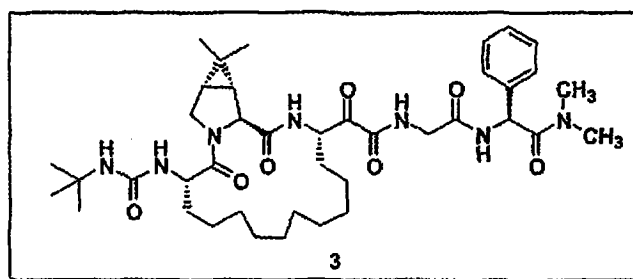
[0263]



[0264] 用 Dess-Martin 试剂 (200mg, 0.48mmol) 将羟基酰胺 2d 氧化, 将其层析 (SiO_2 , 丙酮/ CH_2Cl_2 1 : 4) 纯化以得到 2 (110mg), 为无色固体。MS (ESI), m/z , 相对强度 775 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 60]$, 753 $[(\text{M}+1)^+, 50]$, 653 (100), 277 (80), 232 (60), 162 (30), 162 (40), 148 (80), 217 (95).

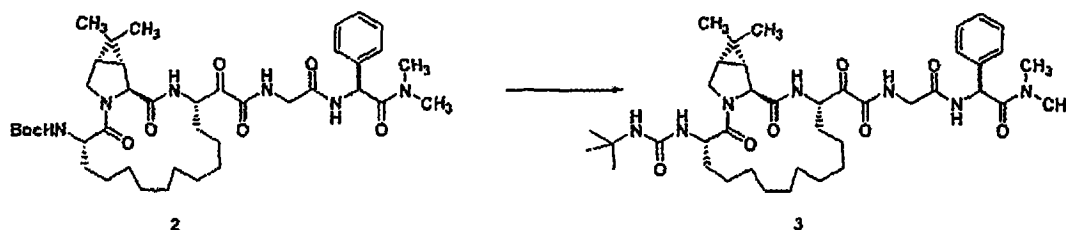
[0265] 制备实施例 3

[0266]



[0267] 步骤 A

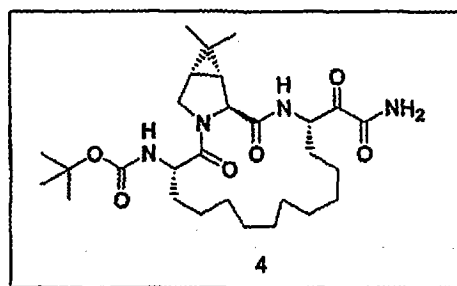
[0268]



[0269] 在室温下将 2 (40mg, 0.0053mmol) 在 HCOOH (2mL) 中的溶液搅拌 2 小时, 真空浓缩。使残留物反复溶于甲苯中, 真空干燥以除去残留的甲酸。使残留物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (各 1mL) 中, 在 0°C 用 $t\text{BuNCO}$ (10 μL) 和 NMM (15 μL) 处理, 在冰箱中放置 12 小时。将反应混合物真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮/己烷 1 : 2) 纯化以得到 3 (21mg), 为无色固体。MS (ESI), m/z , 相对强度 774 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 50], 752 [$(\text{M}+1)^+$, 70], 653 (90), 420 (30), 297 (30), 148 (100), 134 (40)。

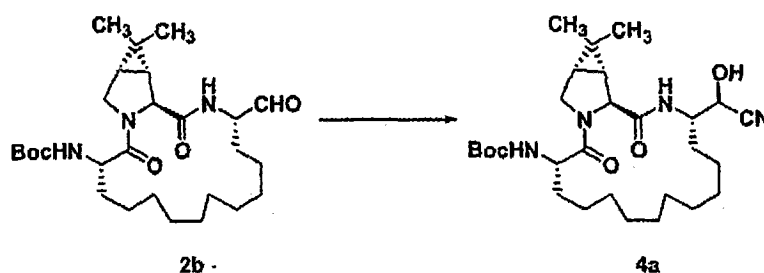
[0270] 制备实施例 4

[0271]



[0272] 步骤 A

[0273]



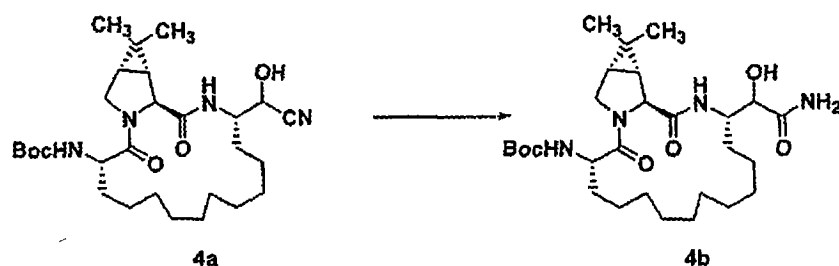
[0274] 将醛 2b (100mg, 0.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液用 Et_3N (50mg, 0.5mmol) 和丙酮氰醇 (43mg, 0.5mmol) 处理。在室温下将反应混合物搅拌 2 小时, 真空浓缩。层析 (SiO_2 , 丙

酮 / 己烷 1 : 4) 纯化残留物以得到 4a(100mg), 为无色固体。

[0275] MS(ESI), m/z , 相对强度 541 $[(M+Na)^+, 60]$, 519 $[(M+1)^+, 10]$, 463 (30), 419 (100).

[0276] 步骤 B

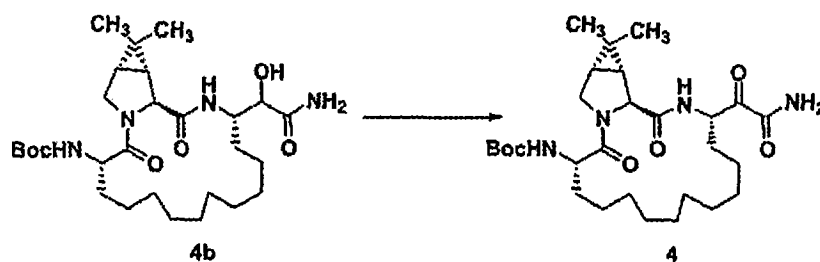
[0277]



[0278] 将氰醇 4a(100mg, 0.2mmol) 在 DMSO(3mL) 中的溶液用 H_2O_2 (35 %, 0.3mL) 和 K_2CO_3 (43mg, 0.3mL) 处理, 在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (150mL) 稀释, 用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (10 %, 30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。将反应混合物干燥 ($MgSO_4$), 过滤、真空浓缩, 不再纯化直接用于步骤 C。

[0279] 步骤 C

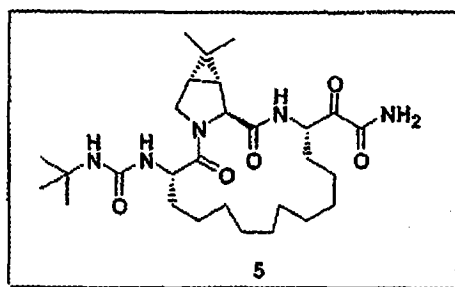
[0280]



[0281] 在 $0^\circ C$ 将羟基酰胺 4b(100mg, 0.18mmol) 在甲苯 / DMSO(1 : 1, 5mL) 中的溶液用 EDCI (356mg, 1.86mmol) 和 $Cl_2CHCOOH$ (120mg, 0.93mmol) 处理, 在 $0^\circ C$ 搅拌 3 小时。将反应混合物用 EtOAc(150mL) 稀释, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将乙酸乙酯层干燥 ($MgSO_4$)、浓缩和层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 2 : 3) 纯化以得到 4(20mg), 为无色固体。MS(ESI), m/z , 相对强度 435 $[(M+1)^+, 85]$, 390 (100).

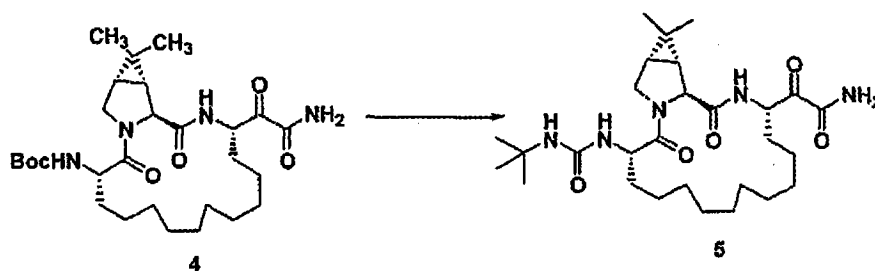
[0282] 制备实施例 5

[0283]



[0284] 步骤 A

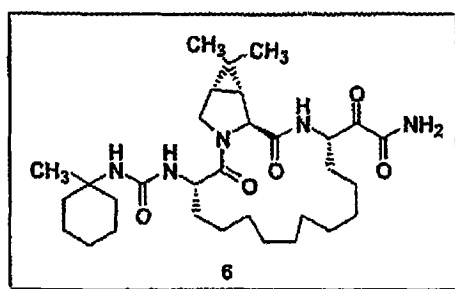
[0285]



[0286] 按照类似于制备实施例 3 步骤 A 的方法, 将氨基甲酸酯 4 (40mg, 0.1mmol) 转化为脲 5 (7.5mg)。

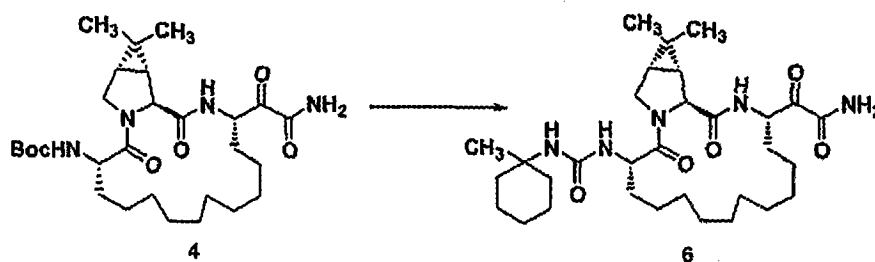
[0287] 制备实施例 6

[0288]



[0289] 步骤 A

[0290]

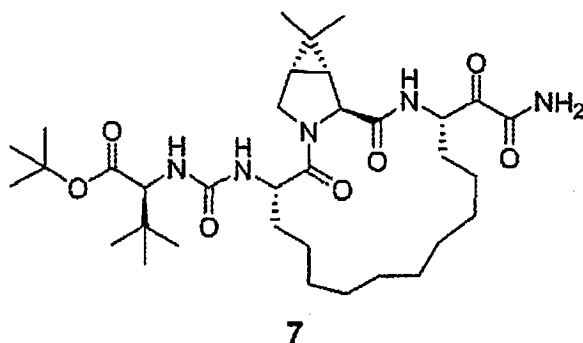


[0291] 用如此合成 5 的类似方法完成 6 的合成。在室温下将 4 (180mg, 0.34mmol) 在 HCOOH (3.0mL) 中的溶液搅拌 3 小时, 真空浓缩。将残留物真空干燥, 吸收在 CH₂Cl₂ (4mL) 中, 用甲基环己基异氰酸酯 (72mg, 0.52mmol) 和 Et₃N (52mg, 0.52mmol) 处理。将反应混合物在 0℃ 搅拌 16 小时, 真空浓缩。层析 (SiO₂, 丙酮 / 己烷 1 : 3) 纯化残留物以得到 6 (10mg), 为无色固体。

[0292] MS (ESI), m/z, 相对强度 574 [(M+1)⁺, 20], 435 (100), 390 (50)。

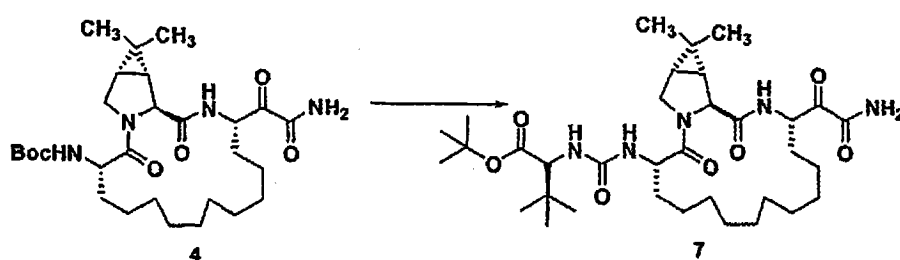
[0293] 制备实施例 7

[0294]



[0295] 步骤 A

[0296]

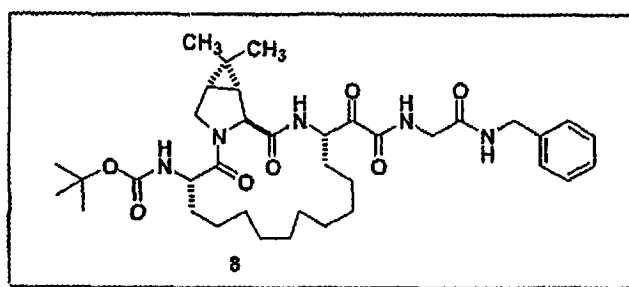


[0297] 用如此合成 5 的类似方法完成 7 的合成。在室温下将 4 (180mg, 0.34mmol) 在 HCOOH (3.0mL) 中的溶液搅拌 3 小时, 真空浓缩。将 50mg (0.12mmol) 残留物真空干燥, 吸收在 CH₂Cl₂ (4mL) 中, 用叔丁基甘氨酸叔丁酯的异氰酸酯 (74mg, 0.035mmol) 和 Et₃N (35mg, 0.035mmol) 处理。将反应混合物在 0℃ 搅拌 16 小时, 真空浓缩。将残留物用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 HCl 水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 层析 (SiO₂, 丙酮 / 己烷 1 : 3) 纯化以得到 7 (15mg), 为无色固体。

[0298] MS (ESI), m/z, 相对强度 648 [(M+1)⁺, 45], 592 (25), 435 (100).

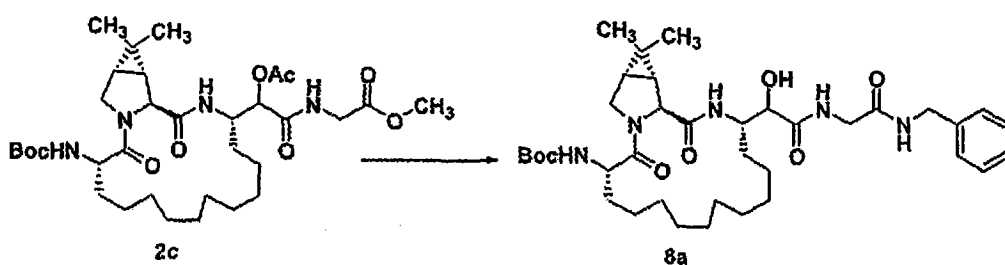
[0299] 制备实施例 8

[0300]



[0301] 步骤 A

[0302]

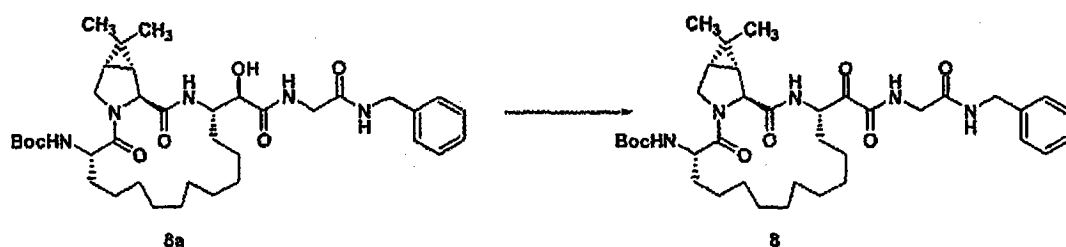


[0303] 将甲基酯 2c (100mg, 0.15mmol) 在 THF (2mL)、H₂O (2mL) 和 CH₃OH (2mL) 中的溶液用 LiOH · H₂O (41mg, 1.0mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时。反应完成后, 将其用 HCl 水溶液 (2mL) 酸化, 真空浓缩。将残留物真空干燥, 不再纯化原样使用。

[0304] 使酸溶于 CH₂Cl₂ (2mL)、DMF (2mL) 中, 用 苄胺 (107mg, 0.22mmol)、NMM (42mg, 0.42mmol) HATU (53mg, 0.14mmol) 处理, 在 0℃ 搅拌 24 小时。将黄色溶液真空浓缩, 用 CH₂Cl₂ (100mL) 稀释。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液、HCl 水溶液和盐水洗涤。将反应混合物干燥 (MgSO₄), 过滤、真空浓缩, 原样用于下一步 (63mg)。

[0305] 步骤 B

[0306]

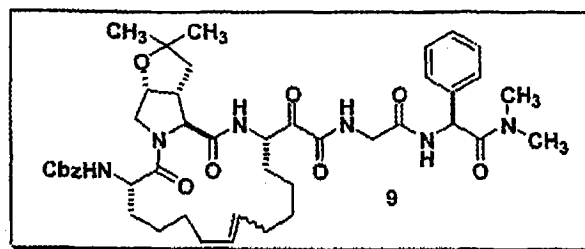


[0307] 将 CH_2Cl_2 (3mL) 中的羟基酰胺 8a (62mg) 用 Dess-Martin 试剂 (62mg, 0.15mmol) 处理, 在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (20mL) 稀释, 用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10%, 25mL) 水溶液和饱和 NaHCO_3 溶液 (25mL) 处理, 搅拌 20 分钟。将水层分离, 用 CH_2Cl_2 再提取 1 次。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 2) 纯化以得到 8 (21mg), 为无色固体。

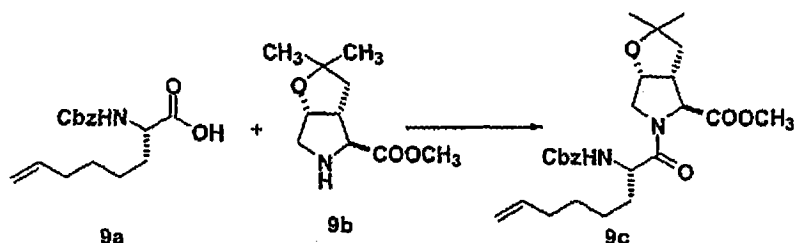
[0308] MS(ESI), m/z , 相对强度 704 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 40], 682 [$(\text{M}+1)^+$, 20], 582 (100), 150 (70), 117 (30).

[0309] 制备实施例 9

[0310]



[0311] 步骤 A

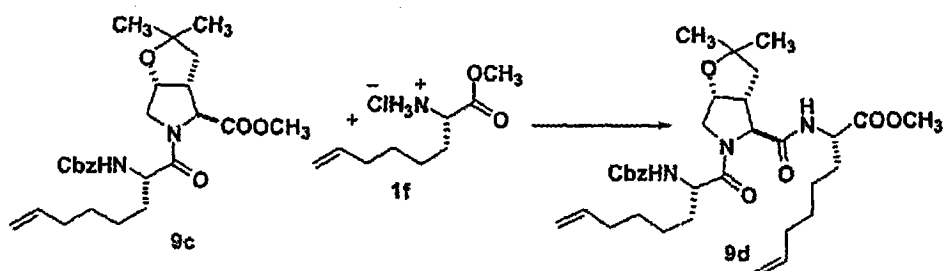


[0312] 在 0°C 将酸 9a (3.6g, 18.1mmol)、胺 9b (5.53g, 18.1mmol) HATU (8.59mmol, 22.62mmol) 和 NMM 在 CH_2Cl_2 (50mL)、DMF (50mL) 中的溶液搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 用 HCl 水溶液 (1M, 500mL) 稀释, 用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 250mL) 提取。将合并的有机层用 HCl 水溶液 (500mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (500mL)、盐水 (300mL) 洗涤, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 4) 纯化以得到 9c (6.7g), 为无色固体。

[0313] MS(ESI), m/z , 相对强度 495 ($(\text{M}+\text{Na})^+$, 90], 473 [$(\text{M}+1)^+$, 60], 429 (70), 391 (40), 200 (100), 140 (30).

[0314] 步骤 B

[0315]

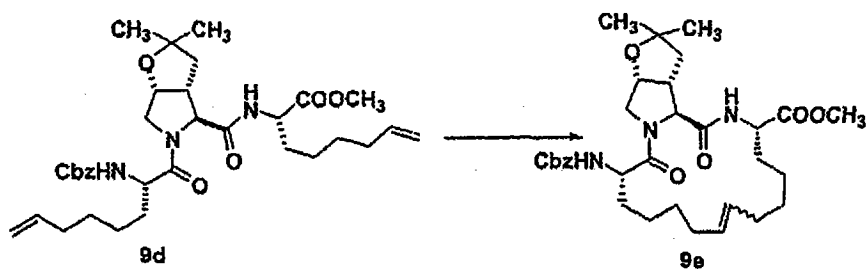


[0316] 将甲基酯 9c (5.5g, 11.59mmol) 在 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (300mL) 中的溶液用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (700mg, 16.7mmol) 处理, 在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用 HCl 水溶液稀释, 提取入 CH_2Cl_2 (700mL) 内。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤、真空浓缩, 原样用于下一步。

[0317] 将粗酸在 CH_2Cl_2 (50mL)、DMF (50mL) 中的溶液用 HATU (5.5g, 17.35mmol)、NMM (4.07g, 40.32mmol) 处理, 在 0°C 搅拌 24 小时。将反应混合物真空浓缩, 吸收在 HCl 水溶液 (300mL) 中。将酸层提取入 CH_2Cl_2 (2×200mL) 内, 将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 层析 (SiO_2 , 丙酮/己烷 4 : 1) 纯化以得到 9d (7.1g), 为无色固体。

[0318] 步骤 C

[0319]



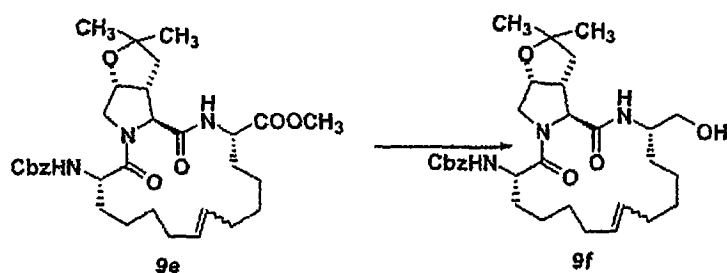
[0320] 将二烯 9d (2.0g, 3.2mmol) 在 CH_2Cl_2 (64mL) 中的溶液用 Grubbs 催化剂 ($[(\text{Cy})_3\text{RuCl}_2 = \text{CHC}_6\text{H}_5]$, 404mg, 0.48mmol) 处理, 在室温下搅拌 24 小时。将反应混合物真空浓缩, 层析 (SiO_2 , EtOAc/Hex 1 : 3) 纯化以得到 9e (1.1g), 为棕色固体, 为 E/Z 异构体的混合物。

[0321] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) $\square$, 7.36 (bm, 5H), 7.13 (d, 1H, 4.5Hz), 5.73 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 5.28 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 4.75 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 1H), 3.90 (bd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.61 (dd, 1H, $J = 15.6, 11.1\text{Hz}$), 3.44 (dd, 1H, $J = 6.9, 7.2\text{Hz}$), 2.12-2.01 (m, 5H), 1.79-1.67 (m, 3H), 1.49-1.43 (m, 3H), 1.36-1.34 (m, 4H), 1.26 (bs, 5H), 1.16 (bs, 3H).

[0322] MS (ESI), m/z , 相对强度 606 $[(\text{M}+\text{Na})^+70]$, 584 (100), 540 (30).

[0323] 步骤 D

[0324]



[0325] 将酯 9e (200mg, 0.32mmol) 在无水 THF (5mL) 中的溶液用 LiBH_4 (2M THF 溶液,

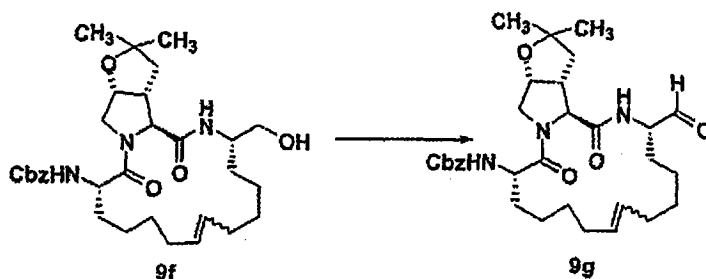
0.32mL) 处理,在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 HCl 水溶液 (1M,100mL) 猝灭,用 CH_2Cl_2 (3×50mL) 提取。将合并的有机层用 NaHCO_3 水溶液 (100mL)、盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤、真空浓缩,层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 3) 纯化以得到 9f (2.1g)。

[0326] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ .

[0327] MS (ESI), m/z , 相对强度 578 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 40]$, 556 $[(\text{M}+1)^+, 80]$, 512, (30), 295 (100).

[0328] 步骤 E

[0329]

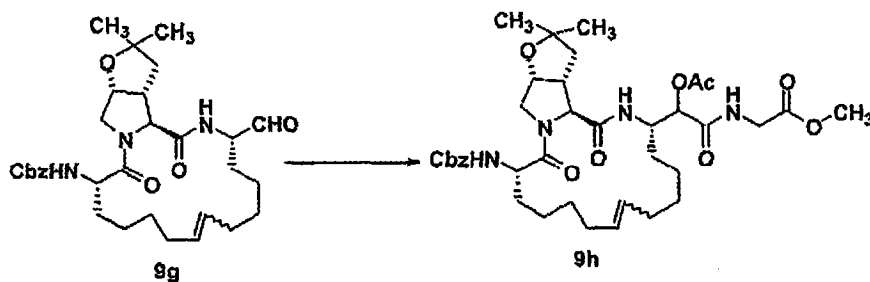


[0330] 将醇 9f (100mg, 0.19mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液用 DessMartin 试剂 (106mg, 0.25mmol) 处理,在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (10%, 10mL) 和饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL) 猝灭,在室温下搅拌 0.2 小时。用 CH_2Cl_2 提取反应混合物。将有机层用 MgSO_4 干燥,过滤、真空浓缩,层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 3 : 1) 纯化以得到 9g (80mg)。

[0331] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.52 (s, 1H), 7.36 (bs, 5H), 7.11 (d, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$), 5.67 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.24-5.11 (m, 2H), 5.11 (s, 2H), 4.77-4.45 (m, 5H), 3.92 (d, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 3.58 (dd, 1H, $J = 6.6, 5.5\text{Hz}$), 3.51-3.46 (m, 1H), 2.17-1.00 (m, 25H). MS (ESI), m/z , 相对强度 576 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 15]$, 554 $[(\text{M}+1)^+, 100]$, 510 (40).

[0332] 步骤 F

[0333]

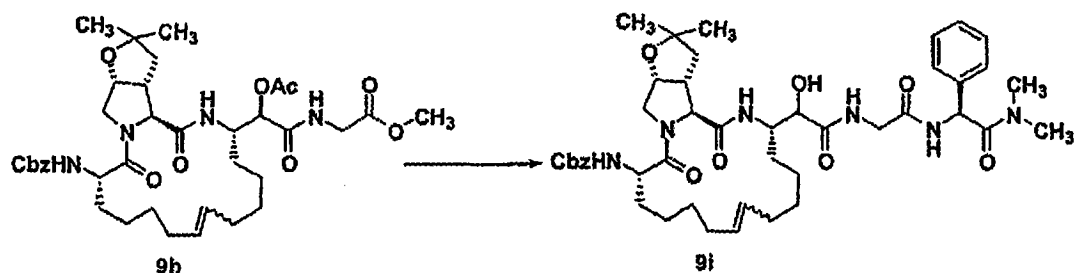


[0334] 将醛 9g (80mg, 0.15mmol) 在无水的 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液用 CH_3COOH (30mg, 0.50mmol) 和异氰基乙酸甲酯 (50mg, 0.50mmol) 处理。在室温下将反应混合物搅拌 24 小时,真空浓缩。将残留物层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 3) 纯化以得到 9h, 为非对映体混合物。

[0335] MS (ESI), m/z , 相对强度 735 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 70]$, 713 $[(\text{M}+1)^+, 100]$.

[0336] 步骤 F

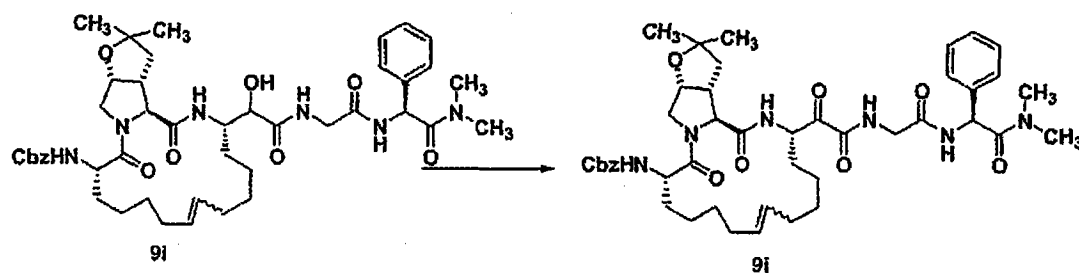
[0337]



[0338] 按照制备实施例 1 步骤 J 所示,用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ 使甲基酯 9h (600mg, 0.92mmol) 水解成酸,用 NMM (303mg, 3.0mmol) 和 HATU (437mg, 1.15mmol) 使其与 $\text{H-Phg-N(CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (235mg, 1.09mmol) 偶合,得到 9i,直接用于氧化。

[0339] 步骤 G

[0340]

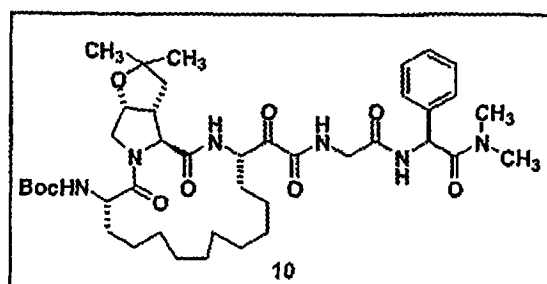


[0341] 按照类似于步骤 H (制备实施例 1) 的方法,用 Dess-Martin 试剂 (424mg, 1.00mmol) 氧化步骤 F 的粗产物 9j (470mg, 0.58mmol), 得到 9j (310mg), 为无色固体。

[0342] MS (ESI), m/z , 相对强度 869 [$(\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + \text{Na})^+$, 100], 815 [$(\text{M} + 1)^+$, 40], 770 (30).

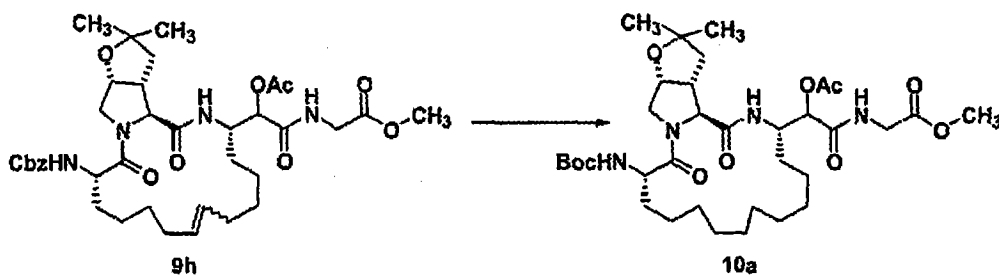
[0343] 制备实施例 10

[0344]



[0345] 步骤 A

[0346]

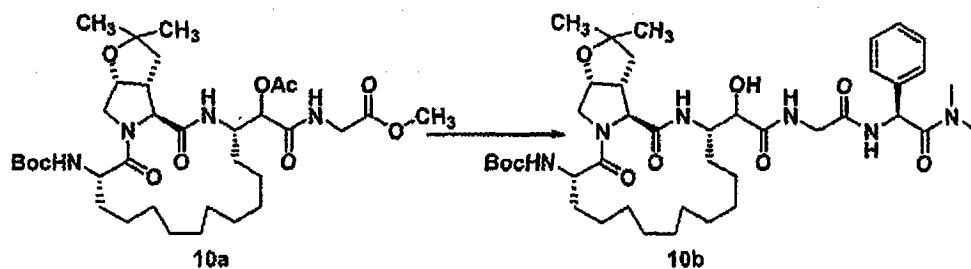


[0347] 将 9h (200mg, 0.3mmol) 在甲醇 (5ml) 中的溶液用 $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (湿, 10%) 处理和氢化 3 小时。将反应混合物用硅藻土塞过滤, 真空浓缩滤液。使残留物溶于二氯甲烷中, 用二碳酸二叔丁酯 (200mg, 0.92mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 24 小时, 层析 (SiO_2 ,

丙酮/己烷 1 : 2) 纯化以得到 10a(85mg), 为无色固体。

[0348] 步骤 B

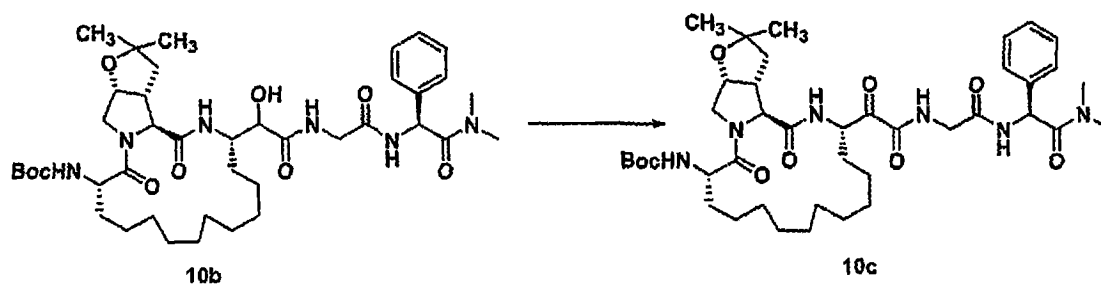
[0349]



[0350] 按照制备实施例 1 步骤 J 所示, 用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (41mg, 1mmol) 使甲基酯 10a(80mg, 0.15mmol) 水解成酸, 用 NMM(40mg, 0.40mmol) 和 HATU(64.6mg, 0.17mmol) 使其与 $\text{H-Phg-N}(\text{CH}_3)_2 \cdot \text{HCl}$ (32mg, 0.15mmol) 偶合, 得到 10b, 直接用于氧化。

[0351] 步骤 C

[0352]

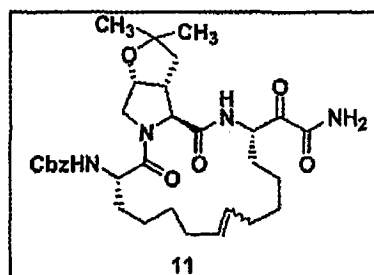


[0353] 用 Dess-Martin 试剂 (60mg, 0.14mmol) 氧化羟基酰胺 10b(60mg, 0.08mmol), 将其层析 (SiO_2 , 丙酮/ CH_2Cl_2 1 : 2) 纯化以得到 10c(21mg), 为无色固体。

[0354] MS(ESI), m/z , 相对强度 805 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 20], 783 [$(\text{M}+1)^+$, 20], 683 (30), 369 (40), 210 (70), 116 (100).

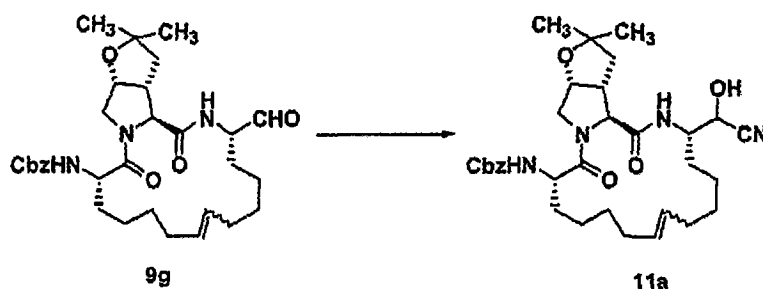
[0355] 制备实施例 11

[0356]



[0357] 步骤 A

[0358]

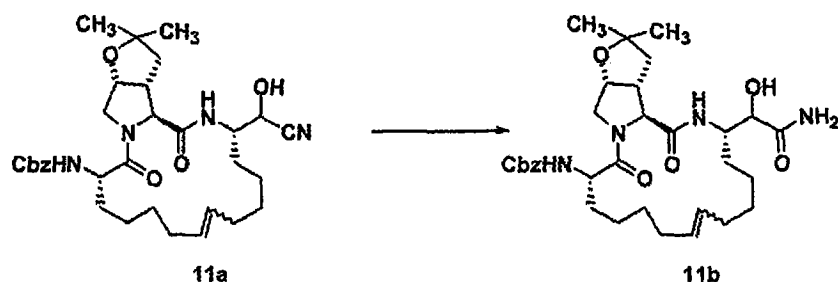


[0359] 将醛 9g (400mg, 0.73mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液用 Et_3N (150mg, 1.5mmol) 和丙酮氰醇 (170mg, 1.5mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 真空浓缩。将残留物层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 4) 纯化以得到 4a (286mg), 为无色固体。

[0360] MS (ESI), m/z , 相对强度 603 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 60], 581 [$(\text{M}+1)^+$, 70], 464 (50), 420 (100).

[0361] 步骤 B

[0362]

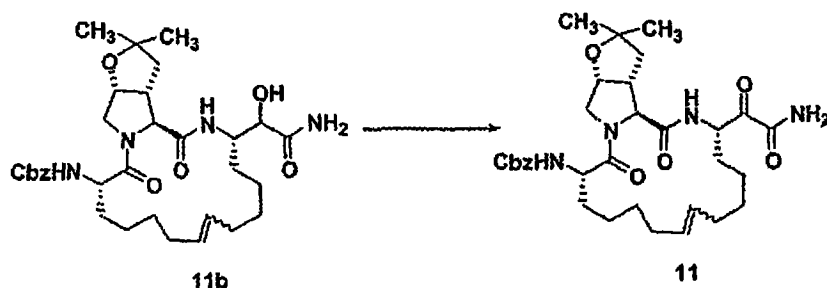


[0363] 将氰醇 11a (600mg, 1.1mmol) 在 DMSO (12mL) 中的溶液用 H_2O_2 (35%, 1.0mL) 和 K_2CO_3 (43mg, 0.3mL) 处理, 在室温下搅拌 8 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (150mL) 稀释, 用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10%) 和盐水 (30mL) 洗涤。将反应混合物干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 不再纯化直接用于步骤 C。

[0364] MS (ESI), m/z , 相对强度 621 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 70], 599 [$(\text{M}+1)^+$, 100], 554 (40).

[0365] 步骤 C

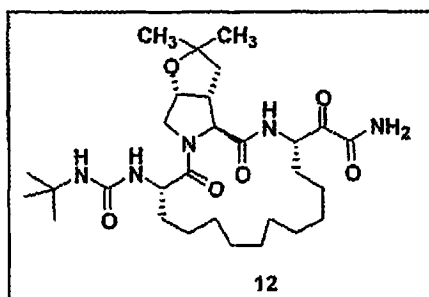
[0366]



[0367] 在 0°C 将羟基酰胺 11b (320mg, 0.54mmol) 在甲苯 / DMSO (1 : 1, 10mL) 中的溶液用 EDCI (1.1g, 5.40mmol) 和 Cl_2CHCOOH (350mg, 2.7mmol) 处理, 在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (150mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 2) 纯化以得到 11 (173mg), 为无色固体。MS (ESI), m/z , 相对强度 619 [$(\text{M}+1)^+$, 20], 597 (100).

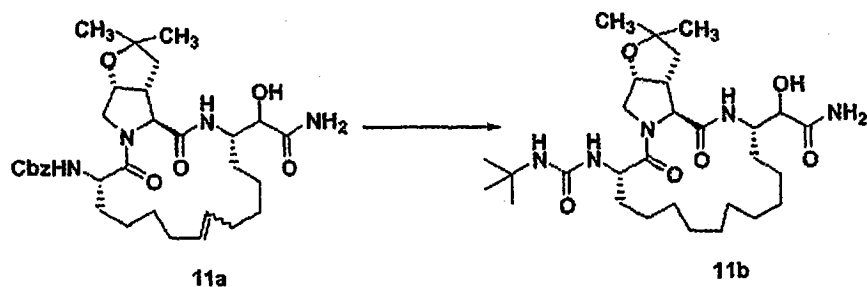
[0368] 制备实施例 12

[0369]



[0370] 步骤 A

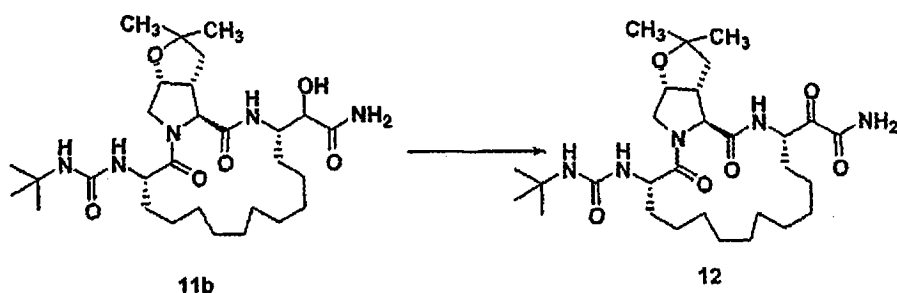
[0371]



[0372] 用 Pd/C 氢化 11a 的溶液,使所得胺溶于 CH_2Cl_2 中,在 0°C 用叔丁基异氰处理。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时,用水稀释。用 CH_2Cl_2 (30mL) 提取反应混合物,将合并的有机层干燥 (MgSO_4),过滤、真空浓缩以得到 11b,不再纯化即用于氧化。

[0373] 步骤 B

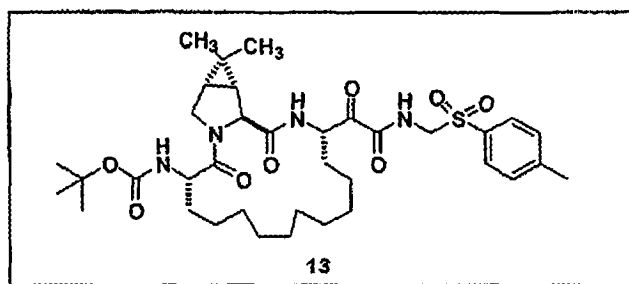
[0374]



[0375] 在 0°C 将羟基酰胺 11b (320mg, 0.54mmol) 在甲苯 /DMSO (1 : 1, 10mL) 中的溶液用 EDCI (1.1g, 5.40mmol) 和 Cl_2CHCOOH (350mg, 2.7mmol) 处理,在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (150mL) 稀释,用饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4),浓缩,层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 2) 纯化以得到 11 (173mg),为无色固体。MS (ESI), m/z , 相对强度 619 $[(M+1)^+]$, 20, 597 (100).

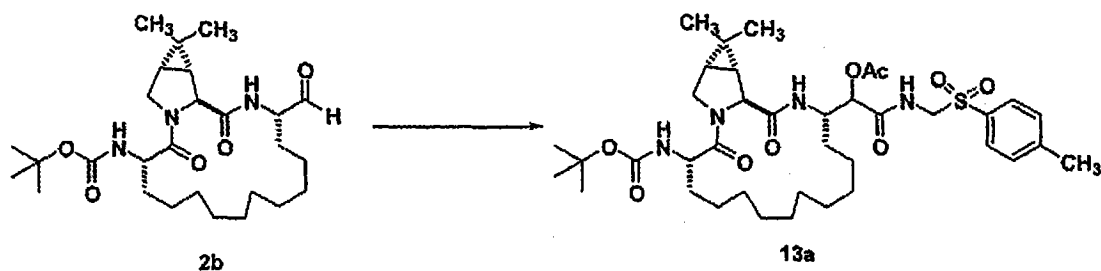
[0376] 制备实施例 13

[0377]



[0378] 步骤 A

[0379]

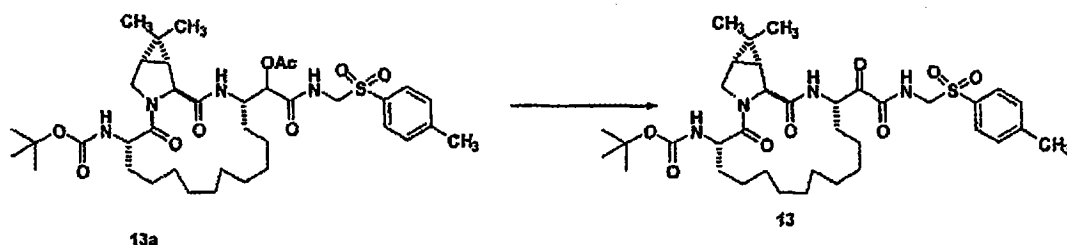


[0380] 将醛 2b (50mg, 0.1mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液用 CH_3COOH (21mg, 0.3mmol) 和 TOSMIC (59mg, 0.3mmol, 3.0eq.) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 40 小时, 真空浓缩。将残留物层析 (SiO_2 , EtOAc/ 己烷 2 : 3) 纯化以得到 1k (60mg), 为非对映体混合物。

[0381] MS (ESI), m/z , 相对强度 769 $[(\text{M}+\text{Na})^+]$, 30], 747 $[(\text{M}+1)^+]$, 20], 647 (100).

[0382] 步骤 B

[0383]



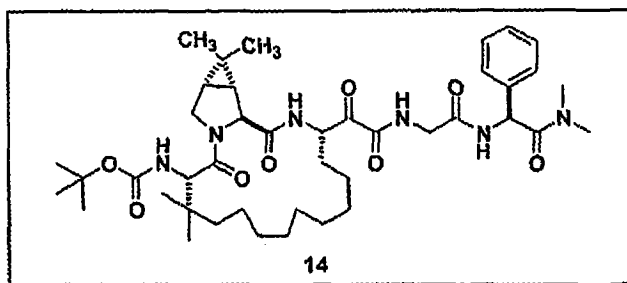
[0384] 将 13a (60mg, 0.08mmol) 在甲醇中的溶液用 8 滴浓 HCl 处理, 在室温下搅拌 12 小时。水解乙酸酯, 使 Boc 基团部份脱保护, 将其再用二碳酸二叔丁酯 (16mg, 0.073mmol) 保护。

[0385] 将 CH_2Cl_2 中的羟基酰胺 (46mg, 0.07mmol) 用 Dess-Martin 试剂 (55mg, 0.13mmol) 处理, 在室温下搅拌 10 分钟。加入饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液, 将反应混合物提取入 CH_2Cl_2 内。将反应混合物干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析纯化以得到 13 (61mg)。

[0386] MS (ESI), m/z , 相对强度 703 $[(\text{M}+1)^+]$, 11], 603 (100).

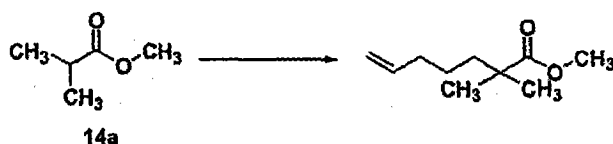
[0387] 制备实施例 14

[0388]



[0389] 步骤 A

[0390]

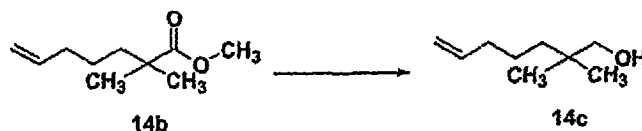


[0391] 在 -78°C 将异丁酸甲酯 (2.0g, 19.5mmol) 在 THF 中的溶液滴加入 KHMDS 在 THF (4.65g, 23.5mmol) 中的溶液内, 搅拌 0.5 小时。将反应混合物用 5-溴代-1-戊烯 (3.5g, 23.5mmol) 处理, 在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用 HCl 水溶液猝灭, 提取入醚 (150mL) 内。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (EtOAc/ 己烷 1 : 19) 纯化以得到 2.1g 14b, 为无色液体。

[0392] ^1H NMR : (CDCl_3 , 300MHz) δ , 5.83-5.70 (m, 1H) , 5.00-4.91 (dd, 2H) , 3.65 (s, 3H) , 2.01 (dt, 2H) , 1.53-1.48 (m, 2H) , 1.35-1.30 (m, 2H) , 1.1 (s, 9H) .

[0393] 步骤 B

[0394]



[0395] 在 -78°C 将酯 (2.6g, 16mmol) 在醚 (30mL) 中的溶液用 LiAlH_4 (1M 溶液在 THF 中, 20mL) 处理, 加温至室温。将反应混合物用 KHSO_4 溶液猝灭, 用硅藻土塞和 MgSO_4 过滤。真空浓缩滤液, 原样用于下一步。

[0396] 步骤 C

[0397]

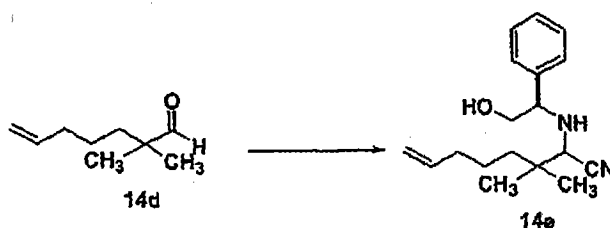


[0398] 在 -78°C 将草酰氯 (1.48g, 11.7mmol) 在无水 CH_2Cl_2 中的溶液用 DMSO (1.53g, 19.5mmol) 处理, 搅拌 15 分钟。向该混合物内加入醇 14c (1.1g, 7.8mmol), 在 -78°C 搅拌 15 分钟。加入三乙胺 (5.0mL, 35.5mmol), 使反应混合物加温至室温。将反应混合物酸化, 用 EtOAc (200mL) 提取。将合并的有机层用 HCl 水溶液洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 用于下一反应。

[0399] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 9.42 (s, 1H) , 5.82-5.68 (m, 1H) , 5.00-4.91 (m, 2H) , 2.03 (dt, 2H) , 1.48-1.23 (m, 4H) , 1.03 (s, 3H) .

[0400] 步骤 D

[0401]

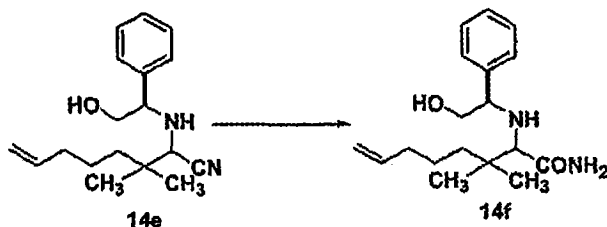


[0402] 将醛 14d (18g, 129mmol) 在 CH_2Cl_2 (150mL) 中的溶液用 (R)-苯甘氨酸 (20.33g,

148.3mmol) 处理,在 0℃ 搅拌 1 小时。将反应混合物用 TMS-CN(25.6g,258mmol) 处理,在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭,用 EtOAc ($3 \times 150\text{mL}$) 提取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4)、过滤、真空浓缩,使残留物溶于 THF(100mL) 中,用 HCl 水溶液(100mL) 处理。将水层用 NaOH 水溶液(1M) 碱化,提取(EtOAc,450mL)。将合并的有机层干燥,过滤、真空浓缩,层析(SiO_2 , EtOAc/ 己烷 6 : 1) 纯化以得到 14e 21g,为无色油状物。

[0403] 步骤 E

[0404]

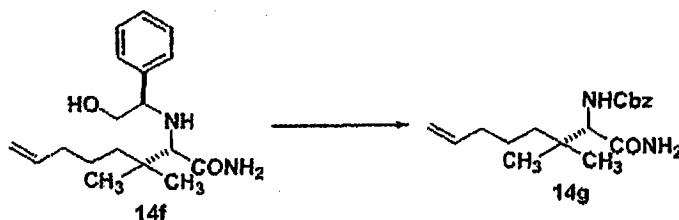


[0405] 在 0℃ 用 H_2O_2 (60mL) 和 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.88g,209.6mmol) 处理 14e(20g) 在 CH_3OH (200mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时,冷却至 0℃,小心地用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(10%) 猝灭。真空浓缩反应混合物,用 EtOAc(600mL) 提取水层。将合并的有机层用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液充分洗涤,干燥 (MgSO_4) 真空浓缩,结晶(EtOAc/ 己烷) 纯化以得到纯的非对映体,直接用于下一反应。

[0406] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) δ 7.30(bs,5H),6.25(s,1H),6.17(s,1H),5.79-5.66(m,2H),4.98-4.89(m,2H),3.71-3.60(m,3H),2.68(bs,1H),1.98-1.90(3H),1.03(s,3H),0.99(s,3H),1.03-0.99(m,1H)。

[0407] 步骤 F

[0408]



[0409] 在 0℃ 用 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ (13.45mmol,30.3mmol) 处理酰胺 14f(8.00g,26.3mmol) 在 CH_2Cl_2 (160mL)、 CH_3OH (80mL) 中的溶液 1 小时。将黄色溶液用 NaHCO_3 水溶液(250mL) 处理,搅拌 15 分钟。过滤和真空浓缩反应混合物。将大部分水层提取在 CH_2Cl_2 ($3 \times 300\text{mL}$) 中,真空浓缩,直接用于下一反应。

[0410] 将粗亚胺溶液吸收在 THF(200mL) 中,用 HCl 水溶液(1M,200mL) 处理,在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物真空浓缩,用醚($2 \times 250\text{mL}$) 提取。在 0℃ 将水层用 NaOH 水溶液(50%) 碱化,用 CH_2Cl_2 (600mL) 提取。将合并的有机层用盐水提取,干燥 (MgSO_4) ,过滤、真空浓缩,直接用于下一反应。

[0411] 使残留物溶于 CH_2Cl_2 (200mL) 中,冷却至 -78℃,用 NMM(4.2g,40mmol) 和 Cbz-Cl(5.4g,31.58mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 12 小时,用 HCl 水溶液洗涤。分离有机层,用 CH_2Cl_2 (200mL) 提取水层。将合并的有机层用盐水提取,干燥和层析(SiO_2 , EtOAc/ 己烷 2 : 3) 纯化以得到 14g(6.8g),为无色固体。

[0412] ^1H NMR(CDCl_3 ,300MHz) δ 7.37-7.30(m,5H),6.23(bs,1H),5.86(bs,1H),

5.82-5.64 (m, 1H), 5.63 (d, 1H, $J = 9.3\text{Hz}$), 5.12-4.93 (m, 4H), 4.07 (d, 1H, $J = 9\text{Hz}$), 2.0-1.9 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 4H), 0.96 (s, 6H).

[0413] MS(ESI), m/z , 相对强度 341 $[M+Na]^+$, 100], 319 $[(M+1)^+]$, 30], 274 (50), 230 (70), 213 (30), 140 (30).

[0414] 步骤 G

[0415]



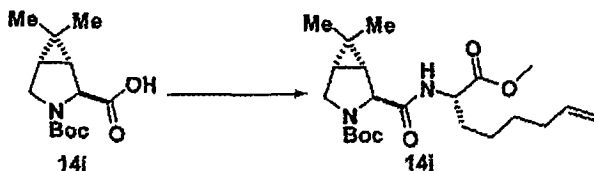
[0416] 将酰胺 14g (6.8g, 21.4mmol) 在 CH_2Cl_2 (200mL) 中的溶液用 Me_3OBF_4 (10.36g, 69.9mmol) 和 K_3PO_4 (12.11g, 69.52mmol) 处理, 在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物真空浓缩, 溶于 CH_3OH (280mL) 和 HCl 水溶液 (140mL, 1M) 中, 回流加热 1 小时。浓缩反应混合物, 将水层再用 CH_2Cl_2 ($3 \times 150\text{mL}$) 提取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , EtOAc /己烷 1 : 19) 纯化以得到 14h (5.6g), 为无色油状物。

[0417] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.36 (bs, 5H), 5.85-5.71 (m, 1H), 5.32 (d, 1H, $J = 9.9\text{Hz}$), 5.10 (dd, 2H, $J = 12, 3.9\text{Hz}$), 5.03-4.93 (m, 2H), 4.27 (d, 1H, $J = 9.9\text{Hz}$), 3.72 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 2H), 1.47-1.24 (m, 4H), 0.93 (s, 9H).

[0418] MS(ESI), m/z , 相对强度 356 $[M+Na]^+$, 95], 334 $[(M+1)^+]$, 10], 290 (100), 230 (60), 213 (20).

[0419] 步骤 H

[0420]

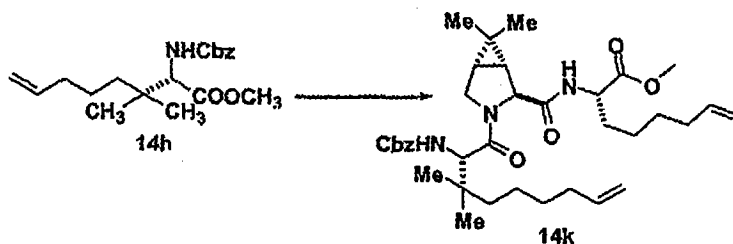


[0421] 在 0°C 将酸 14i (4.5g, 17.64mmol) 和胺 1f (3.66g, 17.64mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL)、DMF (50mL) 中的溶液用 HATU (8.39g, 22.05mmol) 和 NMM (5.35g, 52.92mmol) 处理, 在 0°C 搅拌过夜。将反应混合物真空浓缩, 用 450mL CH_2Cl_2 稀释。用 HCl 水溶液 (1M, $2 \times 300\text{mL}$)、 NaHCO_3 水溶液 (1M, $2 \times 300\text{mL}$) 洗涤水层。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮/己烷 5 : 1) 纯化以得到 14j (5.8g), 为无色油状物。

[0422] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 7.03, 6.39 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$), 5.8-5.7 (m, 1H), 4.99-4.90 (m, 2H), 4.66-4.54 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.62-3.42 (m, 2H), 2.01 (bs, 2H), 1.88-1.63 (m, 4H), 1.61, 1.43 (s, 9H), 1.6-1.3 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.90 (s, 3H). MS(ESI), m/z , 相对强度 431 $[M+Na]^+$, 60], 409 $[(M+1)^+]$, 40], 353 (40), 309 (100), 110 (80).

[0423] 步骤 I

[0424]



[0425] 将酯 14h (5.4g, 16.2mmol) 在 H_2O (30mL)、THF (30mL) 和 CH_3OH (30mL) 中的溶液与 $LiOH \cdot H_2O$ (1.36g, 32.42mmol) 搅拌 24 小时, 真空浓缩。将水层用 HCl 水溶液 (1M) 酸化, 提取入 CH_2Cl_2 (400mL) 内。将合并的有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤、真空浓缩, 原样用于下一反应。

[0426] 在 $0^\circ C$ 将酸 (4.0g, 12.5mmol) 和脱保护的胺* 在 CH_2Cl_2 (30mL)、DMF (30mL) 中的溶液用 HATU (7.15g, 18.79mmol) 和 NMM (4.5g, 45.0mmol) 处理, 在 $0^\circ C$ 搅拌 48 小时, 在 $25^\circ C$ 搅拌 24 小时。将反应混合物真空浓缩, 用 300mL CH_2Cl_2 稀释。用 HCl 水溶液 (1M, $3 \times 100mL$)、 $NaHCO_3$ 水溶液 (饱和, $3 \times 100mL$) 洗涤水层。将有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , EtOAc/己烷 3 : 1) 纯化以得到 14k (4g 纯的 14k 和 2g 部份不纯的 14k), 为无色油状物。

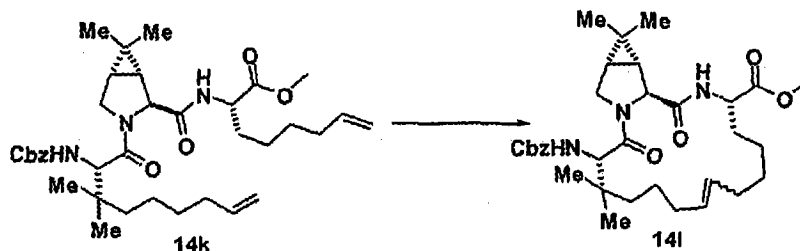
[0427] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.34–7.32 (bs, 5H), 6.92 (d, 1H, $J = 7.5Hz$), 5.48–5.69 (m, 2H), 5.37 (d, 1H, $J = 9.9Hz$), 5.08–4.92 (m, 6H), 4.56–4.33 (M, 1h), 3.97–3.93 (m, 2H), 3.84–3.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.03–1.97 (m, 4H), 1.86–1.87–1.39 (m, 12H), 1.12 (s, 3H), 0.98 (s, 6H), 0.84 (s, 3H)

[0428] MS (ESI), m/z , 相对强度 632 [$(M+Na)^+$, 20], 610 [$(M+1)^+$, 100], 309 (60).

[0429] * 用 4M HCl/二氧六环使 14j 脱保护获得的胺。

[0430] 步骤 J

[0431]



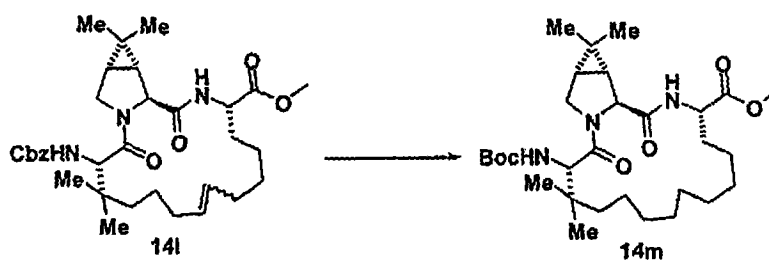
[0432] 在室温下将二烯 14k (4.00g, 6.57mmol) 在 CH_2Cl_2 (65.0mL) 中的溶液用 N_2 饱和, 用 Grubbs 催化剂 (551mg, 0.657mmol) 处理, 搅拌 24 小时。将反应混合物真空浓缩, 层析 (SiO_2 , EtOAc/己烷 1 : 3) 纯化以得到 14l (1.7g), 为黄褐色固体。

[0433] ^1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) δ 7.34–7.31 (bs, 5H), 7.08 (d, 1H, $J = 7.8Hz$), 5.43 (d, 1H, $J = 10.2Hz$), 5.28 (m, 2H), 5.13–5.02 (m, 2H), 4.56–4.32 (m, 1H), 4.49–4.28 (m, 2H), 3.96–3.79 (m, 2H), 3.74 (s, 9H), 2.05–1.29 (m, 16H), 1.0 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0434] MS (ESI), m/z , 相对强度 550 [$(M+1)^+$, 50], 450 (100).

[0435] 步骤 K

[0436]



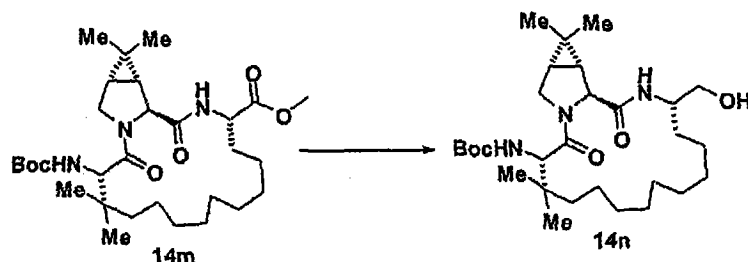
[0437] 将链烯 14l (200mg, 0.35mmol) 在 CH_3OH (20mL) 中的溶液用 Pd/C (5%, 200mg)、二碳酸二叔丁酯 (200mg, 0.92mmol) 处理, 在室温下氢化 12 小时。将反应混合物用硅藻土塞过滤, 真空浓缩。层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 5) 纯化反应混合物以得到 14m (81mg)。

[0438] ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ 6.84 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.14 (d, 1H), 4.61-4.55 (m, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.22 (d, 1H, $J = 10\text{Hz}$), 4.03 (d, 1H, $J = 10.5\text{Hz}$), 3.88-3.85 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.59-1.76 (m, 28H), 1.02 (s, 3H), 0.97 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.86 (s, 3H).

[0439] MS (ESI), m/z , 相对强度 610 [$(\text{M}+\text{AcOH}+1)^+$, 40], 550 [$(\text{M}+1)^+$, 50], 450 (100), 309 (20).

[0440] 步骤 L

[0441]

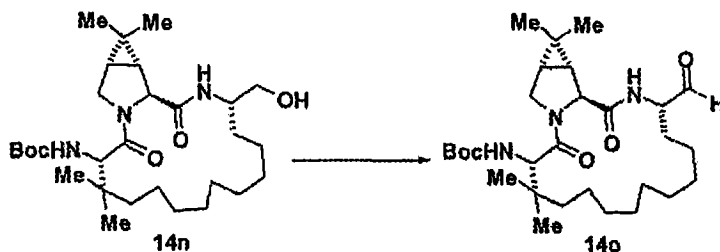


[0442] 将酯 14m (80mg, 0.15mmol) 在无水 THF (2mL) 中的溶液用 LiBH_4 (2M THF 溶液, 0.1mL) 处理, 在室温下搅拌 4 小时。将反应混合物用 HCl 水溶液 (1M, 几滴) 猝灭, 用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 30mL) 提取。将合并的有机层用 NaHCO_3 水溶液 (100mL) 盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 3) 纯化以得到 14n (70mg), 为无定形固体。

[0443] MS (ESI), m/z , 相对强度 544 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 30], 522 [$(\text{M}+1)^+$, 40], 422 (100).

[0444] 步骤 M

[0445]

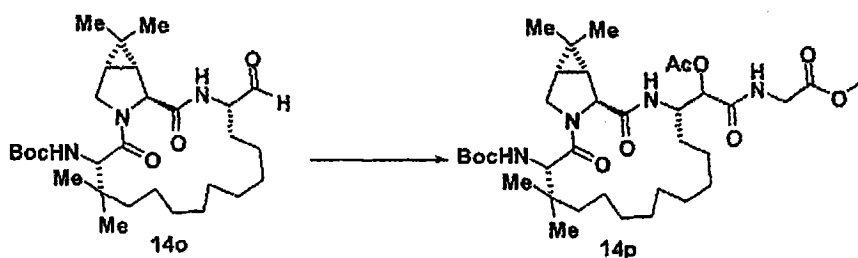


[0446] 将醇 14n (30mg, 0.05mmol) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液用 DessMartin 试剂 (30mg, 0.07mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (10%, 10mL) 和饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL) 猝灭, 在室温下搅拌 0.5 小时。用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 10mL) 提取反应混合物。将有机层用 MgSO_4 干燥, 过滤、真空浓缩, 原样用于下一反应。

[0447] MS (ESI), m/z , 相对强度 552 [$(\text{M}+1)^+$, 100], 248 (40).

[0448] 步骤 N

[0449]

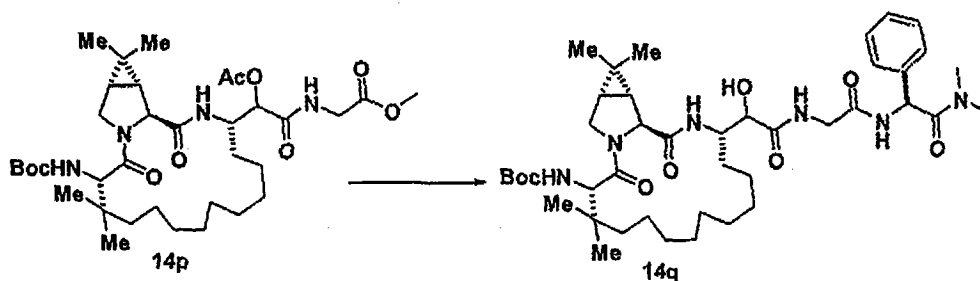


[0450] 按照类似于步骤 I (制备实施例 1) 的方法, 用 CH_3COOH (20 $\square$ L) 和异氰基乙酸甲酯 (20 $\square$ L) 将步骤 M 的化合物 14o 转化为 14p (40mg), 为非对映体混合物。

[0451] MS (ESI), m/z , 相对强度 711 $[(M+1)^+]$, 100, 240 (20).

[0452] 步骤 O

[0453]

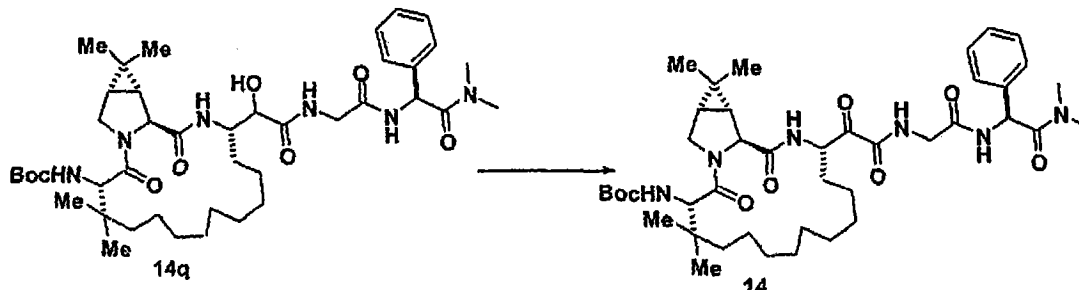


[0454] 将甲基酯 14p (80mg, 0.12mmol) 在 THF (3mL)、 H_2O (3mL) 和 CH_3OH (3mL) 中的溶液用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (41mg, 1mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时。反应完成后, 将其用 HCl 水溶液 (15mL) 酸化, 用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 30mL) 提取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤和真空浓缩。将残留物真空干燥, 不需纯化原样使用。

[0455] 使酸溶于 CH_2Cl_2 (2mL)、DMF (2mL) 中, 用 H-Phg-N(CH $_2$) $_2$ HCl (40mg, 0.2mmol)、NMM (40mg, 0.4mmol) HATU (68mg, 0.16mmol) 处理, 在 0 $^\circ\text{C}$ 搅拌 24 小时。将黄色溶液真空浓缩, 用 CH_2Cl_2 (75mL) 稀释。用饱和 NaHCO_3 水溶液、HCl 水溶液和盐水洗涤有机层。将反应混合物干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 原样用于下一步 (90mg)。

[0456] 步骤 P

[0457]

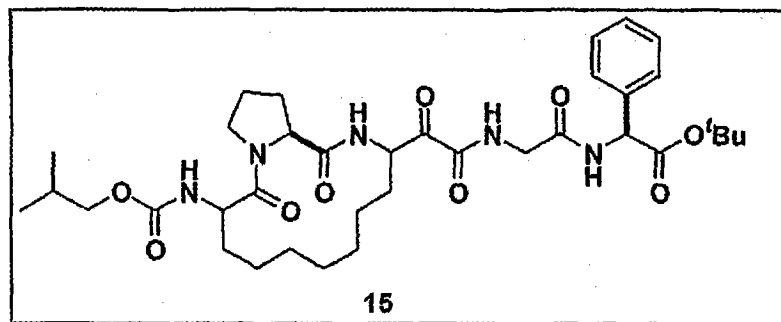


[0458] 将醇 14q (90mg, 0.11mmol) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的溶液用 Dess-Martin 试剂 (100mg, 0.24mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时。将反应物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (30mL) 和 NaHCO_3 水溶液 (各 30mL) 稀释, 用 CH_2Cl_2 (50mL) 提取。将有机层用饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤、真空浓缩, 层析 (丙酮 / 己烷 2 : 3) 纯化以得到 14 (22mg), 为无色固体。MS (ESI),

m/z, 相对强度 813 [(M+1)⁺, 100], 768 (20).

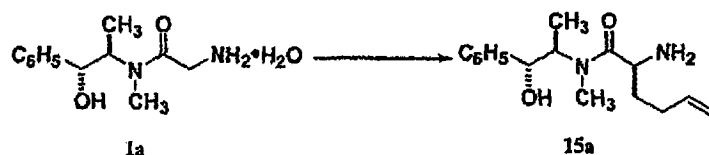
[0459] 制备实施例 15

[0460]



[0461] 步骤 A

[0462]



[0463] 在 -78℃ 和氮气气氛下向 45mL THF、二异丙胺 (4.70mL, 33.51mmol, 2eq.) 和 LiCl (4.26g, 6eq) 内加入 nBuLi (20.4mL, 1.95eq)。10 分钟后, 用 10 分钟将 1a/30mL THF 溶液转移至上述溶液内。20 分钟后, 使带棕色的黄色混合物升温至 0℃。再过 20 分钟后, 溶液变成不透明的亮黄色, 滴加 4-碘代-1-丁烯 (3.35g, 1.1eq)。溶液变得更鲜艳, 60 分钟后加入 115mL 1M HCl 以猝灭反应物。除去 THF, 加入 150mLEtOAc 进行提取。用 115mL 1M HCl 进一步洗涤有机层。将水层合并, 在 0℃ 用 6M NaOH 调节至 pH 14。用二氯甲烷 110mL×4 进行提取。用碳酸钠干燥有机层。用硅藻土过滤, 除去溶剂, 得到 4g 油状物, 该油状物静置后变成固体。用 5 : 5 : 90 Et₃N/MeOH/DCM 快速层析得到 2.63g 纯 15a, 收率 57%。(R_f = 0.64, 5 : 5 : 90 Et₃N/MeOH/DCM)

[0464] ¹H NMR (4 : 1 旋转异构体比率, * 表示较小的旋转异构体峰, CDCl₃) :

[0465] δ 0.96 * (d, 3H, J = 6.7Hz) 1.15 (d, 3H, J = 6.9Hz) 1.45-1.55 (m, 2H) 2.05-2.20 (m, 2H) 2.80 (s, 3H) 2.92 * (s, 3H) 3.55-3.60 (m, 2H) 4.00 * (m, 1H) 4.35-4.45 * (m, 1H) 4.60-4.65 (m, 2H) 4.92-5.02 (m, 2H) 5.68-5.80 (m, 1H) 7.20-7.40 (m, 5H).

[0466] ¹³C NMR (CDCl₃) : δ 11.26 15.68 31.11 35.67 47.17 52.22 76.92 116.46 127.50 128.67 129.34 138.60 143.19 178.08.

[0467] MS : C₁₆H₂₄N₂O₂ : 277 (M+H)⁺ ;

[0468] HRMS : 计算值 : 277.1916 ; 实测值 : 277.1917.

[0469] 步骤 B

[0470]



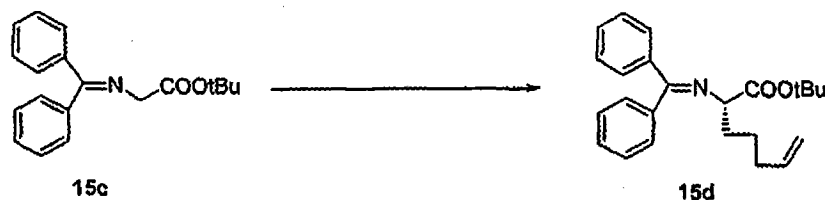
[0471] 将 1.9g 15a (6.88mmol, 1eq) 用 2N NaOH (7.0mL, 2eq)、7mL 水处理, 在 100℃ 回流 3 小时。使混合物冷却至室温。加入 20mL DCM、10mL 水, 分离有机层。用 20mL DCM 洗涤水层。将合并的有机层再用 10mL 水洗涤。用 1.3mL 12N HCl 处理合并的水层。加入 20mL 二氧六环, 加入饱和 NaHCO_3 将溶液调节至 pH 8-9。加入 1.48g Boc-OSU (1eq), 将混合物搅拌过夜。使溶剂体积减半后, 加入 10mL 水和 10mL DCM 提取。然后滴加 12N HCl 处理水层, 直至其沉淀 (pH 2)。用 EtOAc 40mL $\times 2$ 提取, 接着 MgSO_4 干燥, 硅藻土过滤得到 1.52g 无色油状物 15b, 收率 90%。

[0472] ^1H NMR (CDCl_3): δ 0.88 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}$) 1.78-2.00 (m, 3H) 2.10-2.20 (m, 2H) 3.80-3.82 (m, 2H) 4.40 (m, 1H) 5.00-5.06 (m, 2H) 5.10 (m, 1H) 5.80 (m, 1H)。

[0473] ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 20.0 26.2 29.0 32.8 54.2 72.8 117.0 138.0 157.8 177.6. MS = $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 230 (M+H) $^+$ 。

[0474] 步骤 C

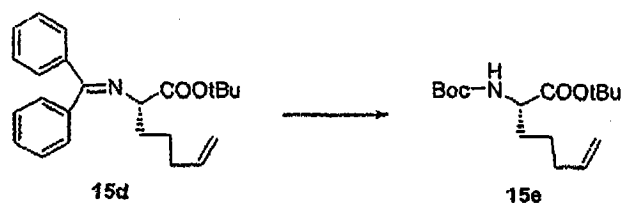
[0475]



[0476] 将亚胺 15c (9.42g, 31.88mmol, 1eq) 与 Corey's 催化剂 (J. Am. Chem. Soc, 1997, 119, 12414) (1.93g, 0.1eq)、氢氧化铯一水合物 (53.55g, 10eq) 混合在 150mL DCM 中。使溶液冷却至 -60°C , 接着在氮气下加入 5-碘代-1-戊烯 (25g, 4eq)。将粗料搅拌 60 小时, 此时加入 100mL 乙醚。用水 100mL $\times 2$ 和盐水 70mL $\times 1$ 洗涤后, 用 MgSO_4 干燥有机层。硅藻土过滤, 除去溶剂得到粗料 28.56g。将 5.1g 粗料先后用纯己烷和 1 : 40 至 1 : 20 EtOAc/己烷层析。得到 2.56g 15d、5-碘代-1-戊烯和苯甲酮的混合物 (1 : 2.5 : 0.8)。(15d : $R_f = 0.39$, 1 : 20 EtOAc/己烷.)

[0477] 步骤 D

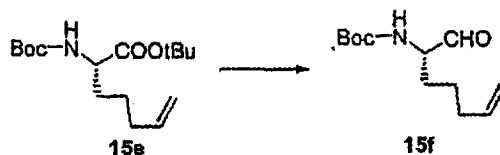
[0478]



[0479] 将 0.5g 上述粗料 15d (2.56g) 用 4mL HOAc/THF/水 1 : 1 : 1 处理 90 分钟, 此时 TLC 显示原料消失。加入 2 个移液管的饱和 NaHCO_3 。加入 10mL 水和 20mL 己烷提取。然后使水层进一步碱化至 pH 9-10。加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.15g) 和二氧六环 4mL, 2.5 小时后, 除去溶剂, 使溶液的 pH 调节至 3-4。用醚提取, 接着用 1 : 10 EtOAc/己烷层析得到 0.16g 15e, 从 15c 获得的总收率为 48%。($R_f = 0.44$, 1 : 10 EtOAc/己烷.)

[0480] 步骤 E

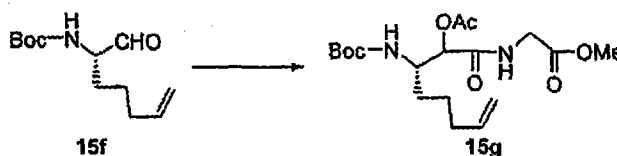
[0481]



[0482] 在 -78°C 使 4.88g 15e (13.87mmol) 溶于 20mL 甲苯中, 用 21mL LiAlH_4 (1M 在 Et_2O 中, 1.6eq) 处理 40 分钟。使混合物升温至 0°C , 用 EtOAc 和 20mL 5% NaHSO_4 猝灭。用醚提取, 通过硅藻土过滤, 除去溶剂, 将残留物用 1/5 EtOAc /己烷层析。得到 2.8g 所需醛 15f ($R_f = 0.4$) 和醇 (1.43g, $R_f = 0.04$)。通过 Dess-Martin 反应可将后者转化为醛。

[0483] 步骤 F

[0484]



[0485] 使 1.26g 15f (5.55mmol, 1eq)、异氰基乙酸甲酯 (0.50mL, 1eq)、乙酸 (0.32mL, 1eq) 混合在 20mL DCM 中, 搅拌 80 小时。除去溶剂, 快速层析得到 1.10g 15g, 收率为 51%。
($R_f = 0.29$, 1 : 1 EtOAc /己烷)。

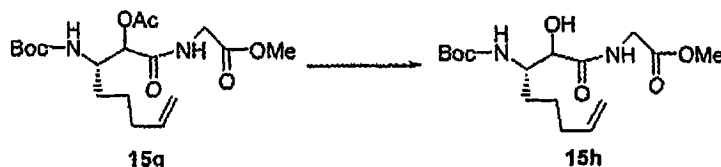
[0486] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.42 (s, 9H) 1.50–1.60 (m, 2H) 1.99–2.20 (m, 4H) 2.18 (s, 3H) 3.76 和 3.78 (两个单峰, 3H, 1 : 1 非对映体) 3.90–4.20 (m, 4H) 4.90–5.00 (m, 2H) 5.20 (br s, 1H) 5.70 (m, 1H) 6.62 (br s, 1H)。

[0487] ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 21.93 26.26 29.46 31.25 34.41 41.99 52.53 53.50 75.57 80.41 115.74 139.14 156.28 168.91 169.38 170.79。

[0488] $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7$ 的 HRMS : 计算值 : 387.2131 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ ; 实测值 387.2133。

[0489] 步骤 G

[0490]



[0491] 在室温下将化合物 15g (1.08g, 2.8mmol, 1eq)、60mg K_2CO_3 (0.15eq) 在 6mL MeOH 中搅拌 1 小时, 在 40°C 再搅拌 2 小时。除去固体, 接着快速层析得到所需产物 15h (0.65g, 68% 收率), 为白色固体。

[0492] ^1H NMR (CDCl_3) : δ 1.40 (s, 9H) 1.40–1.70 (m, 4H) 1.99–2.10 (m, 2H) 3.70 (s, 3H) 3.80 (br, 1H) 4.00–4.25 (m, 4H) 4.90–5.00 (m, 2H) 5.10 (br s, 1H) 5.30 (m, 1H) 5.78 (m, 1H) 7.40 (br s, 1H)。

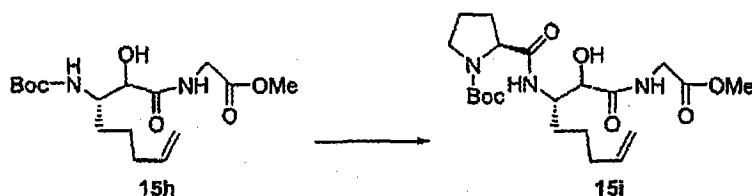
[0493] ^{13}C NMR (CDCl_3) : δ 26.83 29.48 30.76 34.53 42.03 53.51 54.95 75.05 81.07 115.76 139.30 157.92 170.84 174.16。

[0494] $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_6$: 345 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0495] HRMS : 计算值 : 345.2026 ; 实测值 : 345.2033。

[0496] 步骤 H

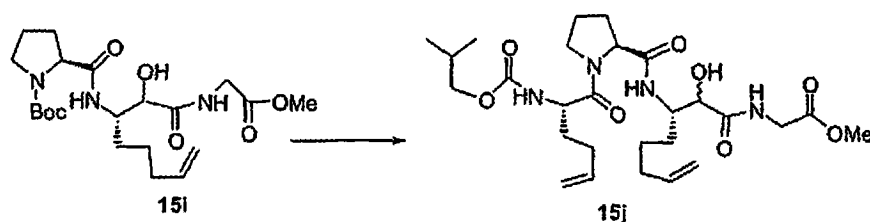
[0497]



[0498] 在室温下将化合物 15h (0.39g, 1.13mmol) 与 4M HCl/二氧六环 (4mL) 搅拌 2 小时, 此时形成固体沉淀物。除去溶剂, 加入 20mL DCM。用 Hunig' s 碱将 pH 调节至 7。然后除去溶剂, 用 10mL THF、Boc-Pro-OH (0.73g, 3eq)、HATU (1.29g, 3eq)、Hunig' s 碱 (1.18mL, 6eq) 和 1mL DMF 处理残留物。在室温下搅拌 7 小时后, 真空除去溶剂。使残留物溶于 20mL EtOAc 中, 用 10mL 饱和 NaHCO₃、2 次 10mL 0.5M HCl、水 20mL 和盐水 5mL 洗涤。层析得到 0.68g 15i ($R_f = 0.31$, 5% MeOH/DCM)。

[0499] 步骤 I

[0500]



[0501] 将 15i 用 2mL DCM、3mL 4M HCl/二氧六环处理 1 小时。加入 30mL DCM, 接着在 0°C 用 Hunig' s 碱中和。除去溶剂, 使粗料溶于 5mL DCM、10mL THF 中。加入 15b (0.26g, 1eq)、HATU (0.43g, 1eq) 和 Hunig' s 碱 (0.41mL, 2.1eq) 后, 搅拌 4 小时, 除去溶剂, 加入 30mL EtOAc。然后将溶液用 10mL 饱和 NaHCO₃、10mL 1M HCl、10mL 0.5M HCl、水 20mL、盐水 5mL 洗涤。层析得到所需产物 15j (0.3g, 从 15h 的收率为 48%)。

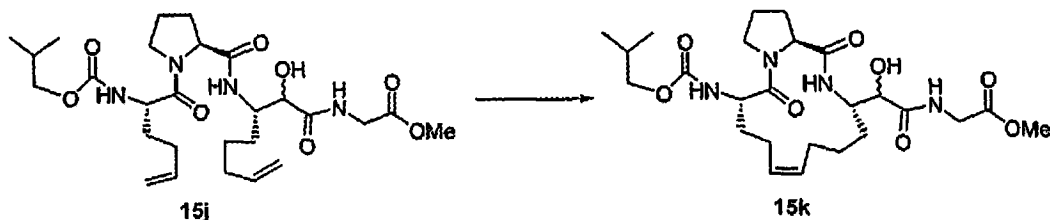
[0502] ¹³C NMR (CDCl₃): δ 20.20 26.26 26.72 29.18 29.55 30.58 33.25 34.60 41.95 48.57 52.90 53.00 53.40 54.68 61.56 72.34 75.68 115.64 116.73 138.07 139.33 157.47 171.04 171.15 173.06 174.23

[0503] C₂₇H₄₄N₄O₈: 553 (M+H)⁺.

[0504] HRMS: 计算值: 553.3237; 实测值: 553.3259.

[0505] 步骤 J

[0506]



[0507] 在氩气下用 0.138g Grubbs' 催化剂 (0.25eq) 在 223mL DCM 中处理化合物 15j (0.37g, 0.67mmol)。在室温下搅拌 65 小时后, NMR 显示含有原料 15j、所需产物 15k (约 20% 收率) 和 PO(C₆H₁₁)₃ 的混合物。这三者在 5% HOAc/EtOAc 中的 R_f 分别是 0.34、0.24、0.74。反复快速层析可提供纯的 15k 样品。

[0508] ¹H NMR (CDCl₃): δ 0.90 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz) 1.40–2.00 (m, 14H) 2.05–2.50 (m,

3H) 3.60 (m, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.75-4.00 (m, 3H) 4.00-4.20 (m, 2H) 4.50 (m, 1H) 4.70 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 非对映体) 4.81 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$, 另一种非对映体) 5.38 (m, 1H) 5.58 (m, 1H) 5.65 (br s, 1H) 7.20 (d, 1H $J = 7.0\text{Hz}$) 7.38 (d, 1H, $J = 7.1\text{Hz}$).

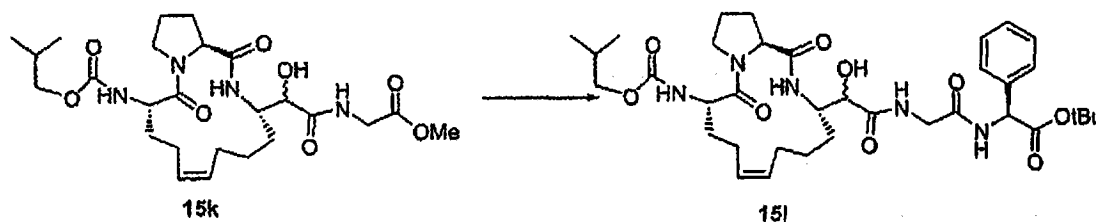
[0509] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 20.26 23.05 26.54 27.02 27.67 27.73 29.21 31.06 34.03 41.97 48.71 52.40 52.80 53.53 60.54 72.43 75.08 130.44 130.56 157.02 171.13 172.01 173.13 173.38.

[0510] LC/MS: Tr = 5.11min (梯度 A(乙腈)/B(含 0.1% TFA 的水): 10 分钟内从 5% A/B 至 95% A/B) $\text{C}_{25}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_8$: 525 ($\text{M}+1$) $^+$

[0511] HRMS: 计算值: 525.2924; 实测值: 525.2908.

[0512] 步骤 K

[0513]



[0514] 在 40℃ 将化合物 15k (92mg, 0.18mmol, 1eq)、60mg K_2CO_3 (2.5eq) 在 5mL MeOH 中搅拌 2 小时, 此时 TLC 显示原料完全消失。除去溶剂后, 加入 44mL 0.01M HCl/DCM (2.5eq) 以中和溶液。除去溶剂, 接着加入 10mL THF、1mL DMF、PhG-O-tBu (HCl 盐, 51mg, 1.2eq)、80mg HATU (1.2eq)、0.11mL Hunig' s 碱 (3.5eq)。将混合物搅拌 12 小时。除去溶剂后, 直接层析得到产物 15l (97mg, 从 15j 的收率为 79%。 $R_f = 0.32$, 5% MeOH/DCM)。

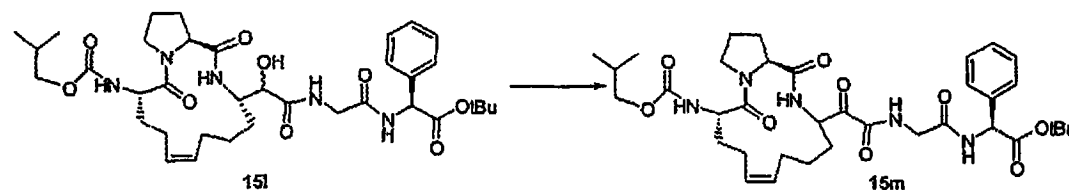
[0515] ^1H NMR(CDCl_3): δ 0.90 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}$) 1.30 (s, 9H) 1.40-2.00 (m, 14H) 2.15-2.20 (m, 1H) 3.60 (m, 1H) 3.75-3.90 (m, 3H) 4.00-4.09 (m, 1H) 4.10-4.35 (m, 2H) 4.50 (m, 1H) 4.62 (d, 1H, $J = 7.5\text{Hz}$, 非对映体) 4.72 (d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$, 另一种非对映体) 5.20-5.38 (m, 1H) 5.44 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$) 5.50 (m, 1H) 5.98 (m, 1H) 7.30 (m, 5H) 7.45 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$) 7.55 (d, 1H, $J = 7.1\text{Hz}$) 7.70 (br s, 1H).

[0516] ^{13}C NMR(CDCl_3): δ 20.30 23.35 26.38 26.78 27.29 28.02 29.18 31.42 34.89 43.97 48.70 51.90 52.93 58.22 60.40 72.44 74.96 75.93 83.80 120.88 128.10 128.12 129.63 129.70 130.33 137.74 157.20 169.32 170.69 173.70 174.47.

[0517] LC/MS: Tr = 6.61min (梯度 A(乙腈)/B(含 0.1% TFA 的水): 10 分钟内从 5% A/B 至 95% A/B) MS: $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_9$: 700 ($\text{M}+1$) $^+$.

[0518] 步骤 L

[0519]



[0520] 在室温下将化合物 15l (90mg, 0.13mmol) 用 109mg Dess-Martin 试剂 (2eq) 在 10mL DCM 中处理 12 小时。除去溶剂后, 用 7 : 3 EtOAc/己烷直接层析得到 15m (40%), 为白色

固体。

[0521] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 0.95 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}$) 1.40 (s, 9H) 1.50-2.10 (m, 14H) 2.20-2.30 (m, 1H) 3.60 (m, 1H) 3.75-3.90 (m, 3H) 3.93 (dd, 1H, $J = 5.9, 16.8\text{Hz}$) 4.10 (m, 1H) 4.50 (dd, 1H, $J = 8.0, 13.9\text{Hz}$) 4.80 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$) 5.20-5.40 (m, 3H) 5.41 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$) 5.60 (dd, 1H, $J = 7.3, 10\text{Hz}$) 6.82 (d, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$) 7.30 (m, 5H) 7.50 (m, 1H) 7.80 (d, 1H, $J = 6.7\text{Hz}$).

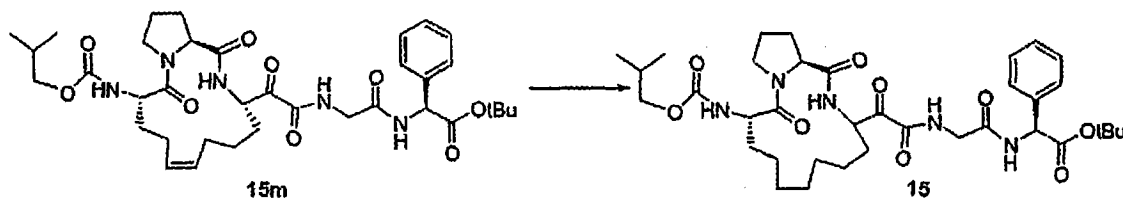
[0522] ^{13}C NMR(CDCl_3) : δ 20.29 23.65 26.34 26.75 29.02 29.20 30.37 30.95 31.56 35.07 43.71 48.83 52.95 54.20 58.14 60.23 72.54 84.15 128.03 129.41 129.68 129.87 130.62 137.60 156.99 160.33 167.41 171.37 173.84 187.26 196.36.

[0523] LC/MS : Tr = 6.81min (梯度 A (乙腈)/B (含 0.1% TFA 的水)) : 10 分钟内从 5% A/B 至 95% A/B) MS : $\text{C}_{36}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_9$: 698 (M+H) $^+$

[0524] HRMS : 计算值 698.3765 实测值 698.3762.

[0525] 步骤 M

[0526]



[0527] 在氢气囊下将化合物 15m (4mg) 用 5mL MeOH、2mg Pd-C 处理 1.5 小时。用硅藻土过滤溶液。真空干燥滤液, NMR 显示只形成 15。

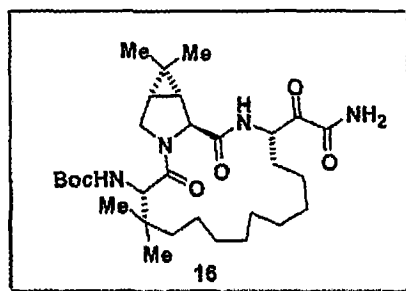
[0528] ^1H NMR(CDCl_3) : δ 0.95 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}$) 1.40 (s, 9H) 1.50-2.10 (m, 16H) 2.20-2.30 (m, 1H) 3.60 (m, 1H) 3.75-3.90 (m, 3H) 3.93 (dd, 1H, $J = 5.9, 16.8\text{Hz}$) 4.10 (m, 1H) 4.50 (dd, 1H, $J = 8.0, 13.9\text{Hz}$) 4.80 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$) 5.30 (m, 1H) 5.41 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$) 5.55 (d, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$) 6.82 (d, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$) 7.30 (m, 5H) 7.50 (m, 1H) 7.80 (d, 1H, $J = 6.7\text{Hz}$).

[0529] LC/MS : Tr = 5.26min (梯度 A (乙腈)/B (含 0.1% TFA 的水)) : 10 分钟内从 5% A/B 至 95% A/B) MS : $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_9$: 700 (M+H) $^+$.

[0530] HRMS : 计算值 : 700.3922 ; 实测值 : 700.3925.

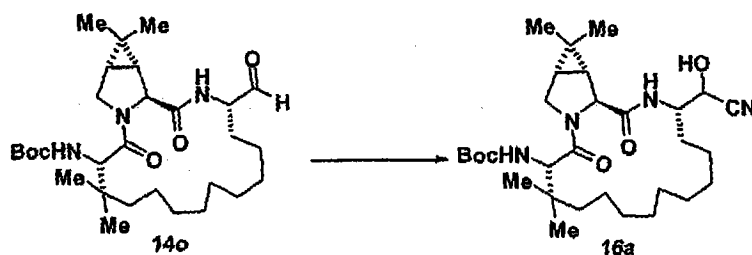
[0531] 制备实施例 16

[0532]



[0533] 步骤 A

[0534]

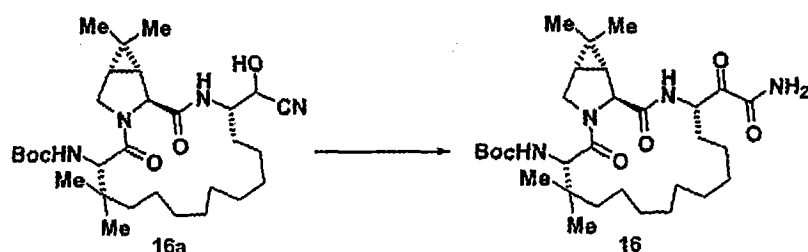


[0535] 将醛 14o (590mg, 1.15mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的溶液用 Et₃N (240mg, 2.4mmol) 和 丙酮氰醇 (240mg, 2.82mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时, 真空浓缩。将残留物层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 4) 纯化以得到 16a (600mg), 为无色固体。

[0536] MS (ESI), m/z , 相对强度 569 $[(M+\text{Na})^+, 20]$, 547 $[(M+1)^+, 40]$, 447 (100).

[0537] 步骤 B

[0538]



[0539] 将氰醇 16a (600mg, 1.1mmol) 在 DMSO (10mL) 中的溶液用 H_2O_2 (35%, 1.5mL) 和 K_2CO_3 (252mg, 1.83mmol) 处理, 在室温下搅拌 15 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (10%, 50mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。将反应混合物干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 不再纯化直接用于氧化。

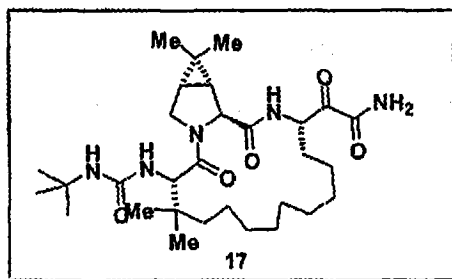
[0540] 将羟基酰胺在甲苯 / DMSO (2 : 1, 15mL) 中的溶液用 EDCI (1.9g, 10.00mmol) 和 Cl_2CHCOOH (317mg, 2.49mmol) 处理, 在 0°C 搅拌 3 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (300mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 ($2 \times 100\text{mL}$) 和盐水 (100mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 浓缩和层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 5) 纯化以得到 16, 为无色固体。

[0541] MS (ESI), m/z , 相对强度 617 $[(M+\text{CH}_3\text{OH}+\text{Na})^+, 20]$, 595

[0542] $[(M+\text{CH}_3\text{OH}+1)^+, 40]$, 507 $[(M+1)^+, 20]$, 463 (100).

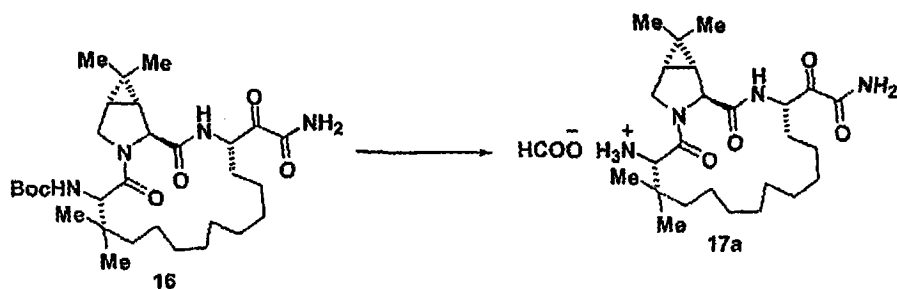
[0543] 制备实施例 17

[0544]



[0545] 步骤 A

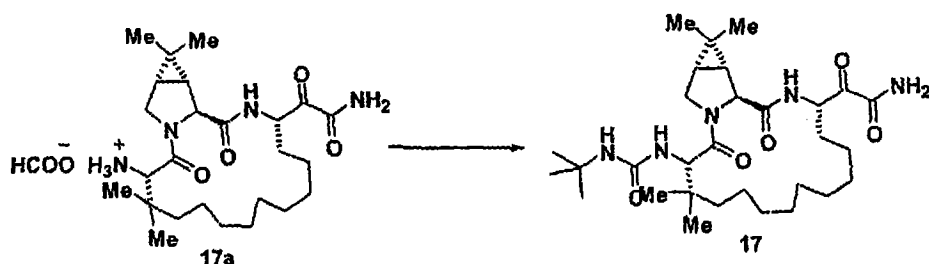
[0546]



[0547] 将 16 (300mg 0.54mmol) 在 HCOOH (10.0mL) 中的溶液在室温下搅拌 2 小时, 真空浓缩。将残留物真空干燥, 不再纯化即用于下一反应。

[0548] 步骤 B

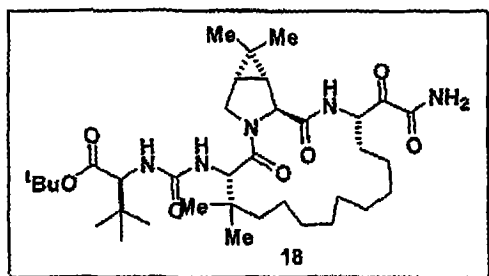
[0549]



[0550] 用 ^tBuNCO (50 μ L) 和 NMM (52mg, 0.52mmol) 处理 17a (100mg) 在 DMF/CH₂Cl₂ (1 : 1, 3mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 真空浓缩, 用 CH₂Cl₂ (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 2 $\times$ 30mL) 洗涤, 干燥, 真空浓缩。将残留物层析 (SiO₂, 丙酮 / 己烷 1 : 2) 纯化以得到 17 (34mg), 为无色固体。MS (ESI), m/z, 相对强度 584 [(M+1)⁺, 30], 463 (100)。

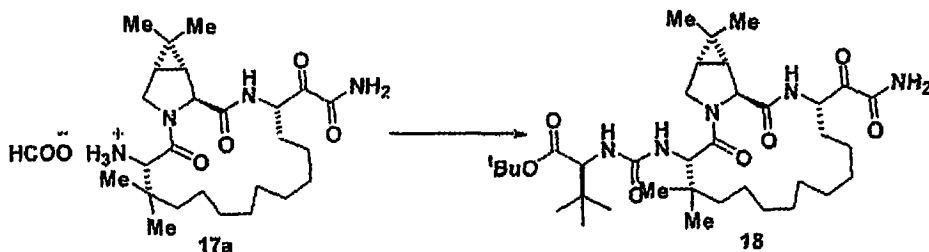
[0551] 制备实施例 18

[0552]



[0553] 步骤 A

[0554]

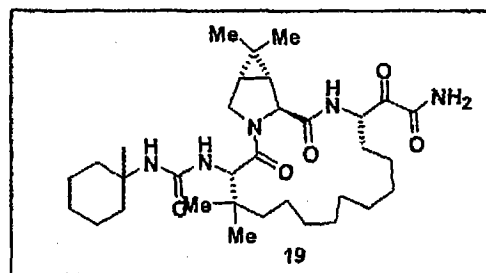


[0555] 用叔丁基甘氨酸叔丁酯的异氰酸酯 (100mg, 0.46mmol) 和 NMM (52mg, 0.52mmol) 处理 17a (100mg) 在 DMF/CH₂Cl₂ (1 : 1, 3mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 真空浓缩, 用 CH₂Cl₂ (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 2 $\times$ 30mL) 洗涤, 干燥, 真空浓缩。将残

留物层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 2) 纯化以得到 18 (42mg), 为无色固体。MS (ESI), m/z , 相对强度 698 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 40], 676 [$(\text{M}+1)^+$, 100], 463 (20).

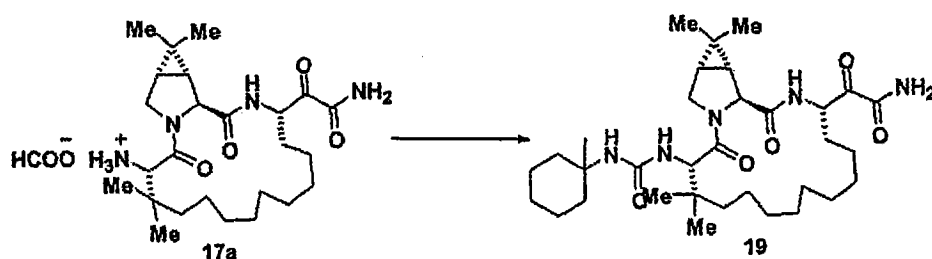
[0556] 制备实施例 19

[0557]



[0558] 步骤 A

[0559]

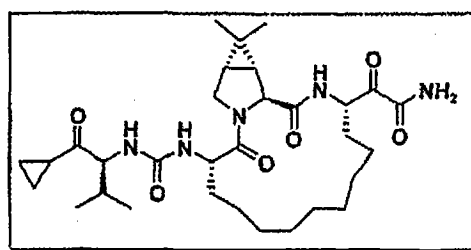


[0560] 用 α -甲基-环己胺的异氰酸酯 (100 μL) 和 NMM (52mg, 0.52mmol) 处理 17a (100mg) 在 DMF/ CH_2Cl_2 (1 : 1, 3mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 真空浓缩, 用 CH_2Cl_2 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, $2 \times 30\text{mL}$) 洗涤, 干燥, 真空浓缩。将残留物层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 2) 纯化以得到 20 (21mg), 为无色固体。

[0561] MS (ESI), m/z , 相对强度 624 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 30], 602 [$(\text{M}+1)^+$, 15], 463 (100), 449 (20), 129 (30).

[0562] 制备实施例 20

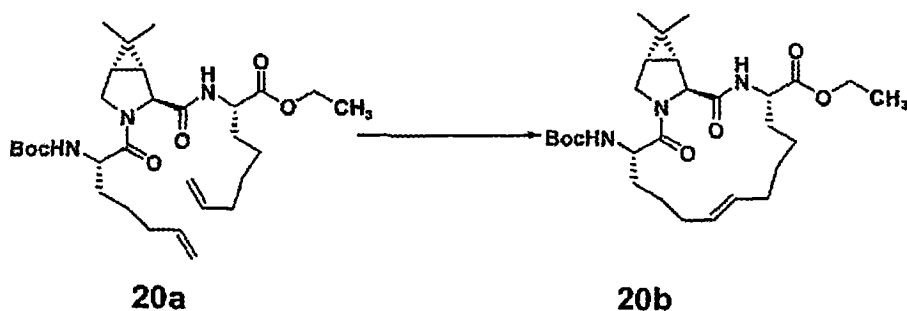
[0563]



20

[0564] 步骤 A

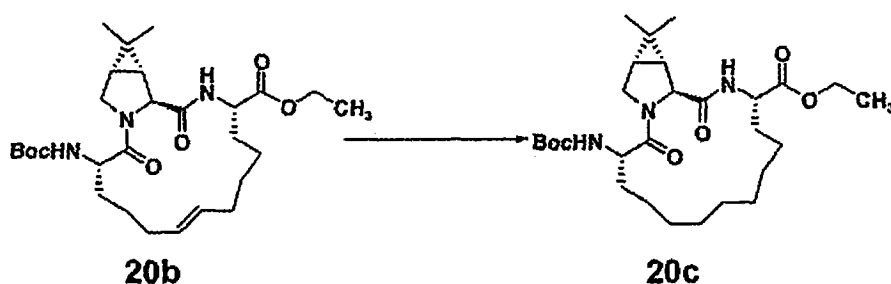
[0565]



[0566] 将非环状二烯 20a (6.00g, 10.954mmol) 在无水甲苯 (500mL) 中的溶液用氩气脱气 0.5 小时, 用 Grubbs 催化剂 (1.35g, 1.643mmol) 处理, 在 60℃ 加热 12 小时。将反应混合物真空浓缩, 层析 (SiO₂, EtOAc/ 己烷 1 : 3) 纯化以得到 20b, 为棕色泡沫状物。

[0567] 步骤 B

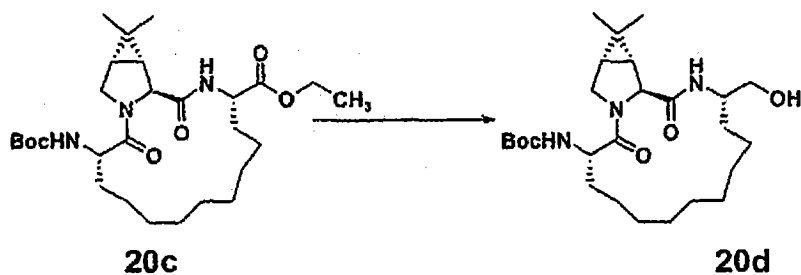
[0568]



[0569] 将链烯 20b (5.00g mg, 0.865mmol) 在甲醇 (100mL) 中的溶液用 Pd/C (1.2g, 5% w/w) 处理, 以 50psi 氢化 3 小时。将反应物用硅藻土塞过滤, 真空浓缩。将残留物层析纯化, 用 10-40% 的 THF/ 己烷梯度分离 20c (3.00g), 为无色固体。

[0570] 步骤 C

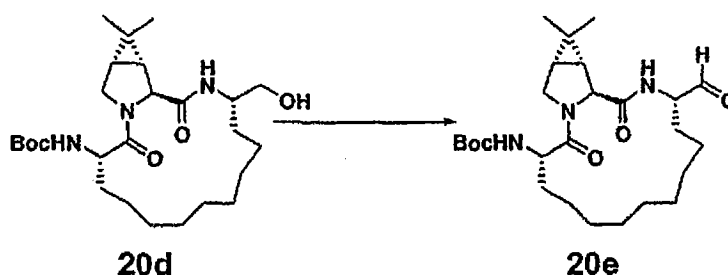
[0571]



[0572] 将酯 20c (3.00g, 5.75mmol) 在无水 THF (50mL) 中的溶液用 LiBH₄ (2M THF 溶液, 3.5mL, 6.90mmol) 处理, 在室温下搅拌 3 小时。反应用 TLC (EtOAc/ 己烷 1 : 2) 监测。将反应物用甲醇 (2mL) 猝灭, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 稀释, 提取入 CH₂Cl₂ (3×100mL) 内。将合并的有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (30mL)、盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO₂, 丙酮/ 己烷 1 : 2) 纯化以得到 20d (2.21g), 为无色固体。MS (m/z, 相对强度) 518 [(M+K)⁺, 15], 480 [(M+H)⁺, 75], 380 (100)。

[0573] 步骤 D

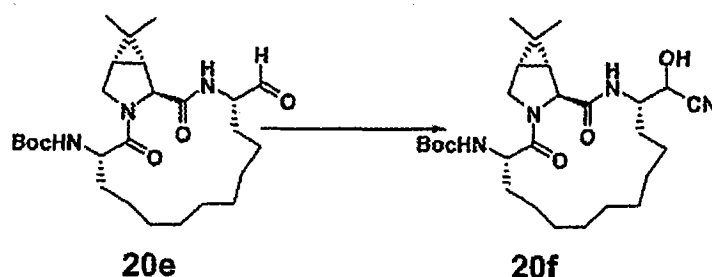
[0574]



[0575] 将醇 20d (2.2g, 4.58mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液用 Dess-Martin 试剂 (2.91g, 6.880mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5%, 50mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (50mL) 稀释, 在室温下搅拌 15 分钟。用 CH_2Cl_2 (500mL) 提取反应混合物, 将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 以得到粗产物 20e (1.9g), 不再纯化用于下一反应。

[0576] 步骤 E

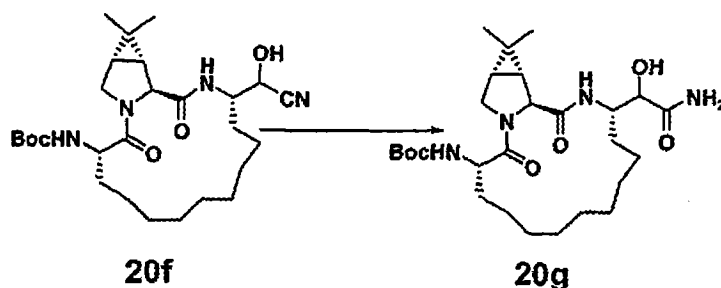
[0577]



[0578] 使粗产物 20e (1.00g, 2.094mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液冷却至 0°C , 用丙酮氰醇 (356mg, 4.187mmol) 和三乙胺 (424mg, 4.187mmol) 处理。将反应混合物在 0°C 搅拌 12 小时, 真空浓缩。将残留物层析 (SiO_2 , EtOAc/ 己烷 1 : 5 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化以得到 20f (500mg), 为无色油状物。

[0579] 步骤 F

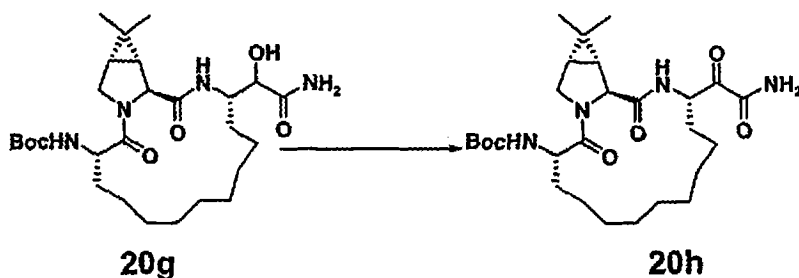
[0580]



[0581] 将氰醇 20f (500mg, $\sim 1.00\text{mmol}$) 在 DMSO (5mL) 中的溶液用 H_2O_2 (5mL)、 K_2CO_3 (276mg, 2.00mmol) 处理, 在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5%, 100mL) 稀释, 用 CH_2Cl_2 ($2 \times 100\text{mL}$) 提取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩以得到 20g, 不再纯化原样进一步氧化。

[0582] 步骤 G :

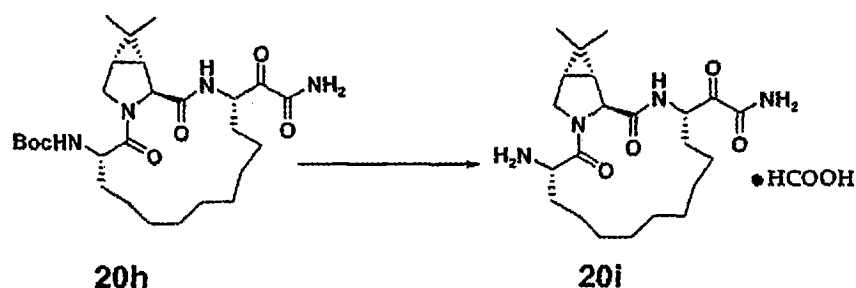
[0583]



[0584] 将羟胺 20g (850mg, 1.626mmol) 在甲苯 (5mL) 和 DMSO (5mL) 中的溶液用 EDCI (3.117g, 16.26mmol) 和二氯乙酸 (1.048g, 8.13mmol, 698 μ L) 处理, 在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (200mL) 稀释, 用饱和 NaHCO_3 水溶液 (200mL)、HCl 水溶液 (1M, 200mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮/己烷 1 : 2) 纯化以得到 20h (300mg), 为无色固体。

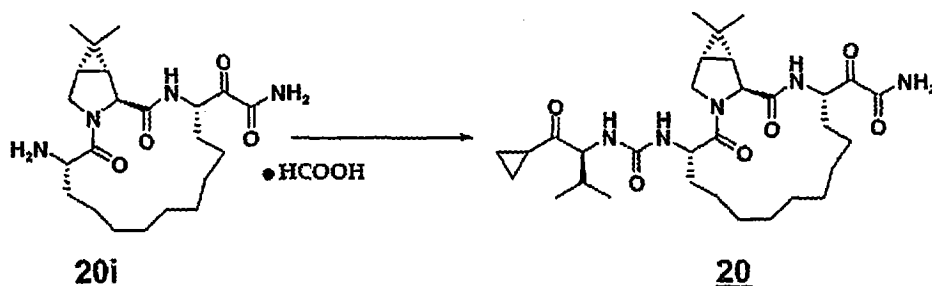
[0585] 步骤 H :

[0586]



[0587] 在室温下将 Boc 保护的酮酰胺 20h 在甲酸 (5mL) 中的溶液搅拌 3 小时, 真空浓缩, 不再纯化原样用于下一步。

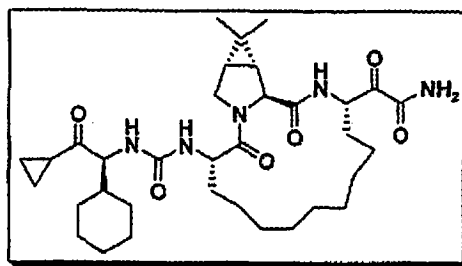
[0588]



[0589] 将胺 20i (40mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0°C 。加入异氰酸酯在 CH_2Cl_2 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮/己烷 20 $\rightarrow$ 50%) 纯化以得到 20, 为无色固体。MS (m/z , 相对强度) 588 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100], 421 (40). $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_6$ 的 HRMS (ESI) 计算值 : 588.3761 ($\text{M}+\text{H})^+$; 实测值 : 588.3751.

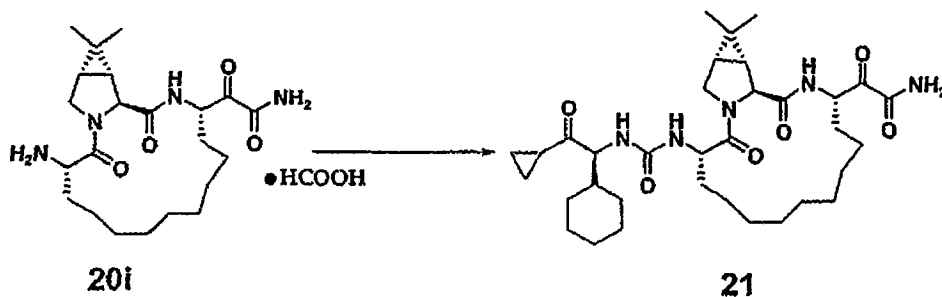
[0590] 制备实施例 21 :

[0591]



21

[0592]



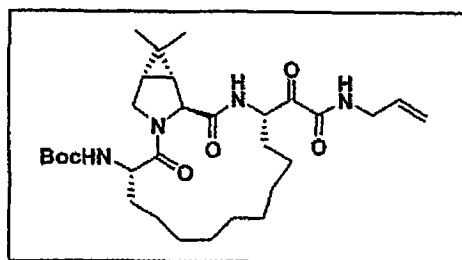
20i

21

[0593] 将胺 20i (40mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入 2-环己基-1-环丙基-2-异氰酸基乙酮 (0.15mmol) 在 CH₂Cl₂ 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO₂, 丙酮/己烷 20 → 50%) 纯化以得到 21, 为无色固体。

[0594] 制备实施例 22

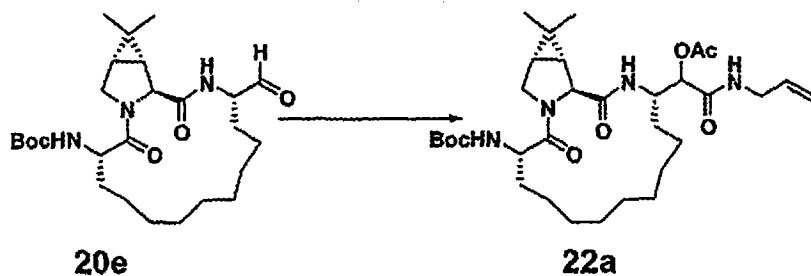
[0595]



22

[0596] 步骤 A:

[0597]



20e

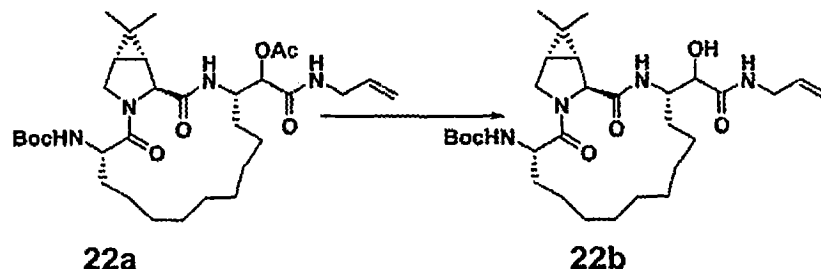
22a

[0598] 将醛 20e (100mg, 0.210mmol) 在二氯甲烷 (4mL) 中的溶液用烯丙基异氰 (28.01mg,

0.411mmol) 和乙酸处理,在室温下搅拌 12 小时。将反应物真空浓缩,层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 1 : 4 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化以获得 22a (75mg), 为无色固体。MS (m/z , 相对强度) 605 [$(M+H)^+$, 100], 505 (98)。

[0599] 步骤 B :

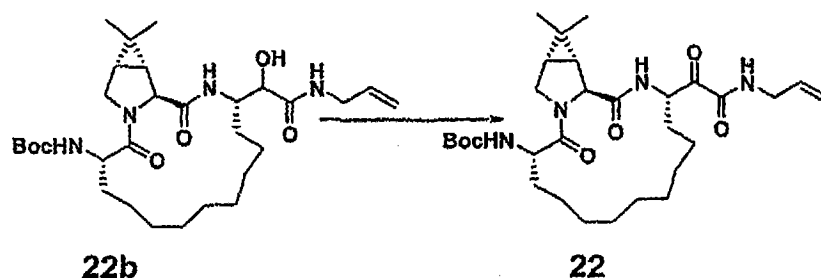
[0600]



[0601] 将 22b (275mg, 0.454mmol) 在甲醇 (4mL)、THF (4.0mL) 和水 (4.0mL) 中的溶液用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (22mg, 0.55mmol) 处理,在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 稀释,提取入 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 40mL) 内。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 不再纯化原样用于下一步。

[0602] 步骤 C :

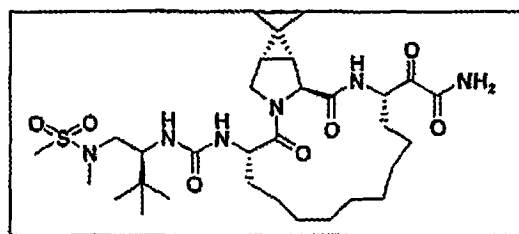
[0603]



[0604] 将醇 22b (300mg, 0.534mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液用 Dess-Martin 试剂 (453mg, 1.06mmol) 处理,在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液 (5%, 30mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (30mL) 稀释,在室温下搅拌 15 分钟。用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50mL) 提取反应混合物,将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 0 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化以得到 22, 为无色固体。MS (m/z , 相对强度) 561 [$(M+H)^+$, 100], 461 (99). $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_5\text{O}_6$ 的 HRMS (ESI) 计算值 : 588.3761 ($M+H)^+$; 实测值 : 588.3751。

[0605] 制备实施例 23

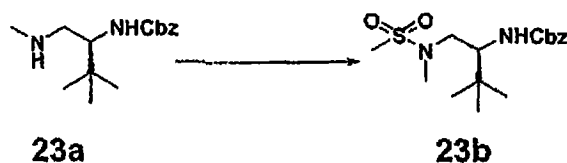
[0606]



23

[0607] 步骤 A :

[0608]



[0609] 在 0℃ 将胺 23a (900mg, 3.40mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液用 NMM (511mg, 5.10mmol) 和甲磺酰氯 (585mg, 5.10mmol) 处理, 在 0℃ 搅拌 12 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (300mL) 稀释, 用过量 HCl 水溶液 (1M, 500mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , Hex/EtOAc 1 : 9 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化以得到甲磺酰胺 23b (1.00g)。

[0610] 步骤 B :

[0611]

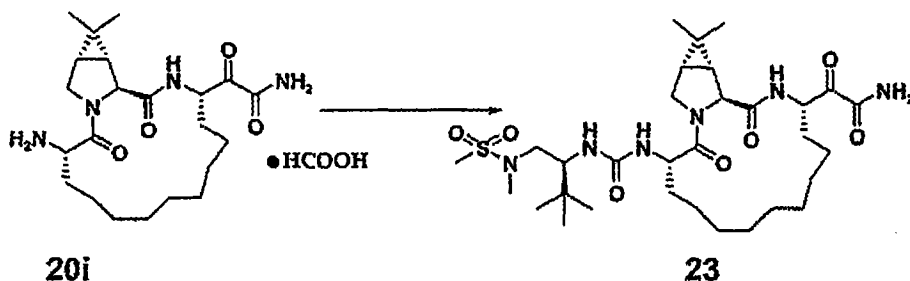


[0612] 将甲磺酰胺 23b (1.0g, 2.9mmol) 在甲醇 (30mL) 中的溶液用钨 (200mg, 10% wt/C) 处理, 以 60psi 氢化 3 小时。用硅藻土塞过滤反应混合物, 真空浓缩滤液。残留物不再纯化直接用于下一反应。

[0613] 在 0℃ 将脱保护的胺在 CH_2Cl_2 (10mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 中的溶液用光气 (5mL, 15% 甲苯溶液) 处理, 在 0℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释, 用冷 NaHCO_3 水溶液洗涤有机层。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 再用 10mL 甲苯稀释, 浓缩二氯甲烷层, 作为 23c 溶液使用。

[0614] 步骤 C :

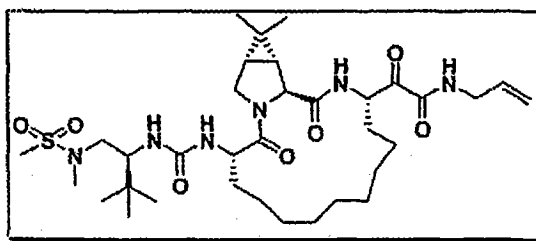
[0615]



[0616] 将胺 20i (40mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯 23 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮/己烷 20 $\rightarrow$ 50%) 纯化以得到 23。MS (m/z , 相对强度) 693 [$(\text{M}+\text{K})^+$, 10], 677 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 20], 655 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100], 449 (30), 421 (30); $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_7\text{SNa}$ 的 HRMS (ESI) 计算值 : 677.3672 ($\text{M}+\text{Na})^+$; 实测值 : 677.3685。

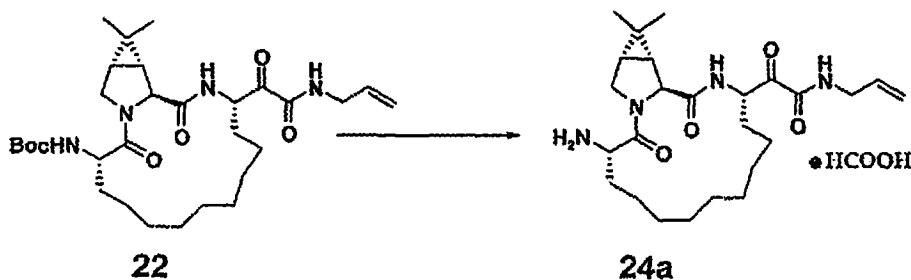
[0617] 制备实施例 24

[0618]

**24**

[0619] 步骤 A :

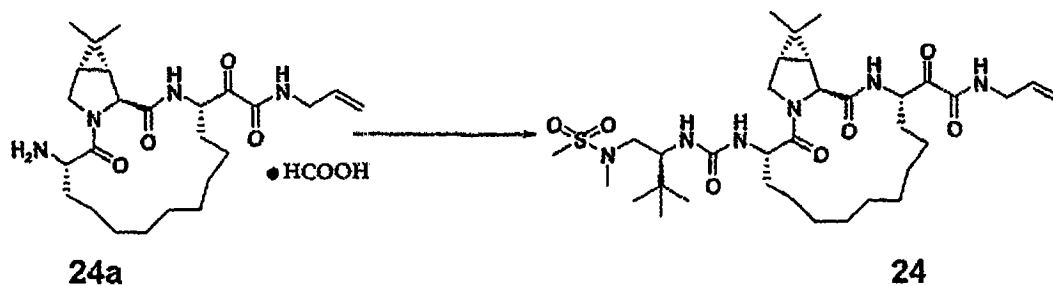
[0620]

**22****24a**

[0621] 将 Boc 保护的酮酰胺 22 (220mg, 0.39mmol) 在甲酸 (5mL) 中的溶液在室温下搅拌 3 小时, 真空浓缩, 不再纯化原样用于下一步。

[0622] 步骤 B :

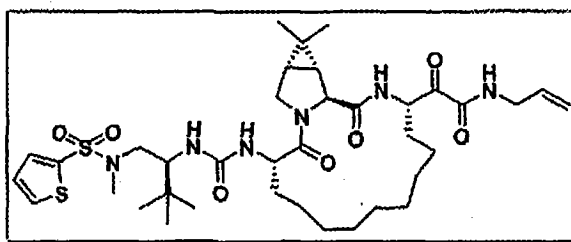
[0623]

**24a****24**

[0624] 将胺 24a (40mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0°C。加入异氰酸酯在 CH₂Cl₂ 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO₂, 丙酮 / 己烷 20 → 50%) 纯化以得到 24 (27mg) MS (m/z, 相对强度) 734 [(M+K)⁺, 10], 695 [(M+H)⁺, 100], 461 (20), 443 (20); C₃₄H₅₉N₆O₇S 的 HRMS (FAB) 计算值: 695.4166 (M+H)⁺; 实测值: 695.4161。

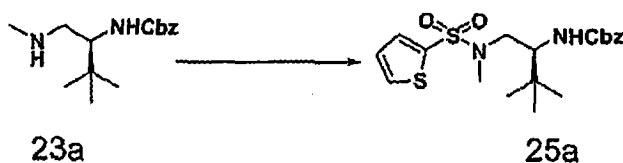
[0625] 制备实施例 25

[0626]

**25**

[0627] 步骤 A :

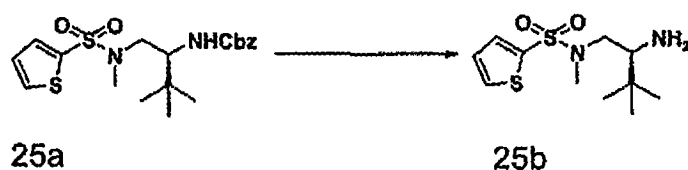
[0628]



[0629] 在 0℃ 将胺 23a (900mg, 3.40mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液用 NMM (511mg, 5.10mmol) 和噻吩磺酰氯 (928mg, 5.10mmol) 处理, 在 0℃ 搅拌 12 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (300mL) 稀释, 用过量 HCl 水溶液 (1M, 500mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , Hex/EtOAc 1 : 9 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化以得到磺酰胺 25a (1.00g), 为无色固体。

[0630] 步骤 B :

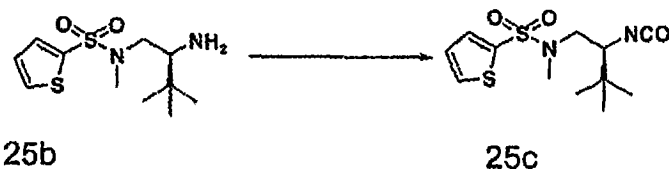
[0631]



[0632] 在 0℃ 将 Cbz-保护的化合物 25a (1.00g, 2.118mmol) 的溶液用 TFA (30mL) 和二甲基硫 (7.78mL) 处理, 在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物真空浓缩, 用 NaOH 水溶液 (100mL) 稀释。用二氯甲烷 (2×100mL) 提取胺, 将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩以得到 25b (800mg), 不再纯化即用于下一反应。MS (m/z, 相对强度) 277 [(M+H)⁺, 100], 190 (50).

[0633] 步骤 C :

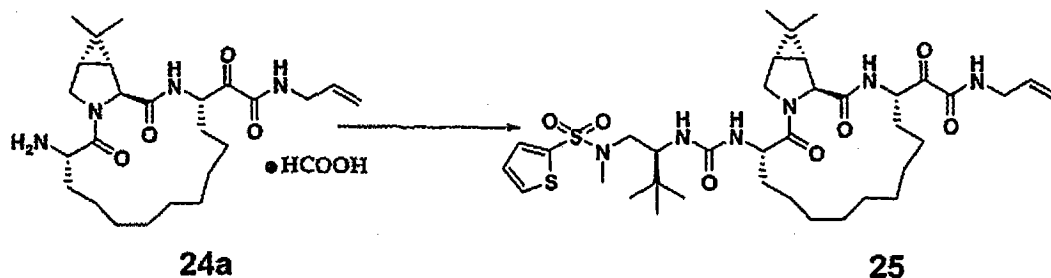
[0634]



[0635] 在 0℃ 将脱保护的胺 25b (800mg, 2.9mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 中的溶液用光气 (5mL, 15% 甲苯溶液) 处理, 在 0℃ 搅拌 2 小时。用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释反应混合物, 用冷的 NaHCO_3 水溶液洗涤有机层。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 再用 10mL 甲苯稀释, 浓缩二氯甲烷层, 作为 25c 的溶液使用。

[0636] 步骤 D :

[0637]

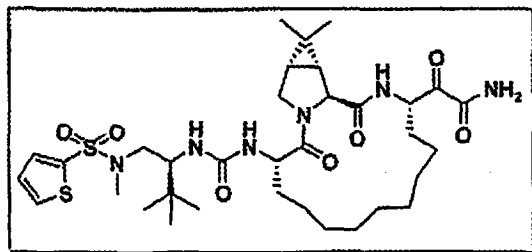


[0638] 将胺 24a (40mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯在 CH_2Cl_2 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4),

过滤、真空浓缩,层析(SiO_2 , 丙酮/己烷 20 → 50%)纯化以得到 25 (39mg), 为无色固体。MS(m/z , 相对强度) 801 [$(M+K)^+$, 10], 763 [$(M+H)^+$, 100], 461 (15), 277 (20); $\text{C}_{37}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$ 的 HRMS(ESI) 计算值: 785. 3706 ($M+\text{Na})^+$; 实测值: 785. 3706.

[0639] 制备实施例 26

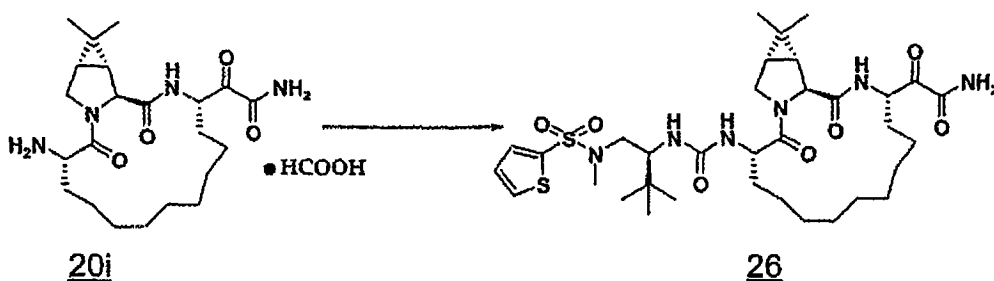
[0640]



26

[0641] 步骤 A:

[0642]



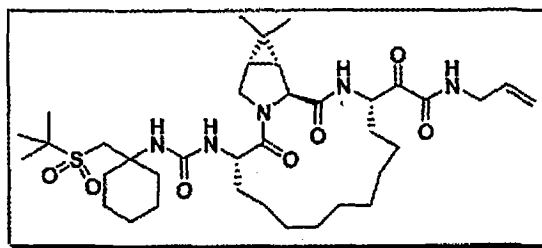
20i

26

[0643] 将胺 20i (40mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯在 CH_2Cl_2 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析(SiO_2 , 丙酮/己烷 20 → 50%)纯化以得到 26 (31mg), 为无色固体。MS(m/z , 相对强度) 761 [$(M+K)^+$, 10], 720 [$(M+H)^+$, 100], 421 (20); $\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{N}_6\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$ 的 HRMS(ESI) 计算值: 745. 3393 ($M+\text{Na})^+$; 实测值: 745. 3396.

[0644] 制备实施例 27

[0645]



27

[0646] 步骤 A:



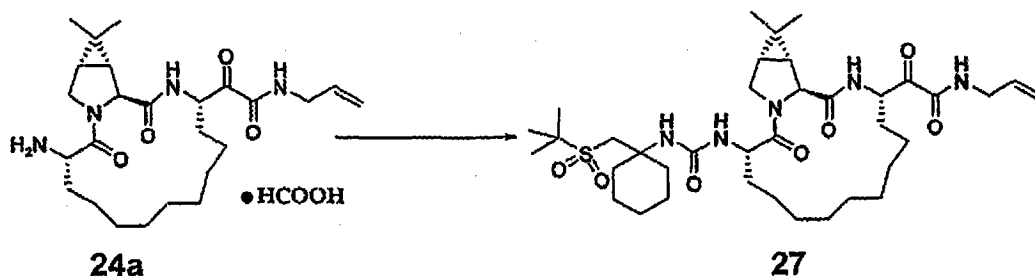
27a

27b

[0647] 将酸 27a(100mg, 0.385mmol) 在甲苯 (5mL) 中的溶液用 DPPA(116.5mg, 0.425mmol) 和 Et_3N (42.5mg, 0.425mmol) 处理, 回流搅拌 1.5 小时。将反应混合物用饱和 NaHCO_3 (30mL) 稀释, 提取入 CH_2Cl_2 (2×20mL) 内。将合并的有机层用 NaHCO_3 水溶液 (30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩, 作为异氰酸酯在甲苯中的溶液使用。

[0648] 步骤 B:

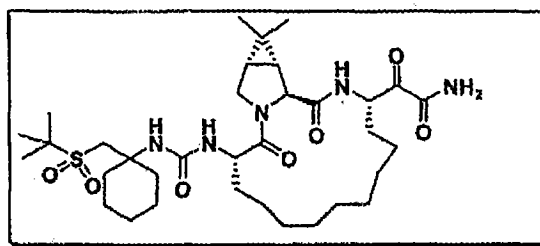
[0649]



[0650] 将胺 24a(40mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM(30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0°C 。加入异氰酸酯 27b(3equiv) 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 20 → 50%) 纯化以得到 27, 为无色固体。MS(m/z , 相对强度) 720 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 85], 461 (100); $\text{C}_{37}\text{H}_{61}\text{N}_5\text{O}_7\text{SNa}$ 的 HRMS(ESI) 计算值: 742.4189 ($\text{M}+\text{Na})^+$; 实测值: 742.4200。

[0651] 制备实施例 28

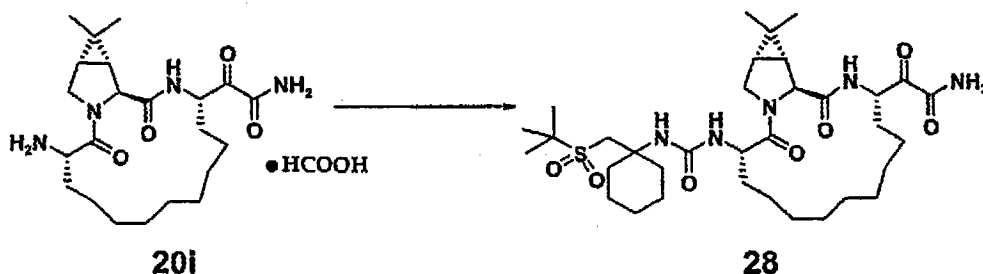
[0652]



28

[0653] 步骤 A:

[0654]

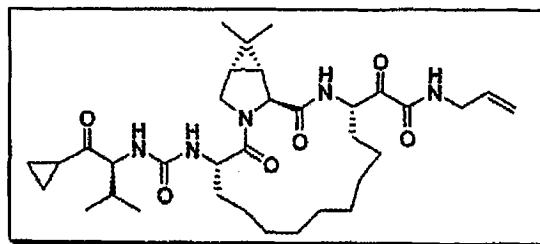


[0655] 将胺 20i(40mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM(30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0°C 。加入异氰酸酯 27b(3.00equiv) 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 在室温下将反应混合物搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 20 → 60%) 纯化以得到 28(29mg), 为无色固体。MS(m/z , 相对强度) 718 [$(\text{M}+\text{K})^+$, 10], 702 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 20], 680 [$(\text{M}+\text{H})^+$,

80], 421 (100); $C_{34}H_{57}N_5O_7SNa$ 的 HRMS (ESI) 计算值: 702.3876 ($M+Na$)⁺; 实测值: 702.3889.

[0656] 制备实施例 29

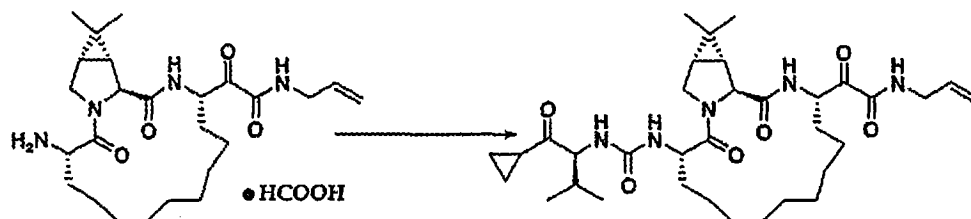
[0657]



29

[0658] 步骤 A:

[0659]



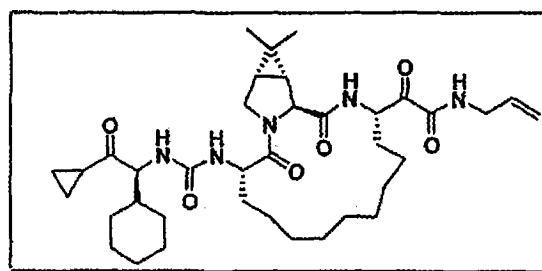
24a

29

[0660] 将胺 24a (50mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯在 CH_2Cl_2 中的溶液, 在室温下将反应混合物搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 20 → 50%) 纯化以得到 29 (41mg), 为无色固体。MS (m/z , 相对强度) 628 [$(M+H)^+$, 100], 129 (35).

[0661] 制备实施例 30

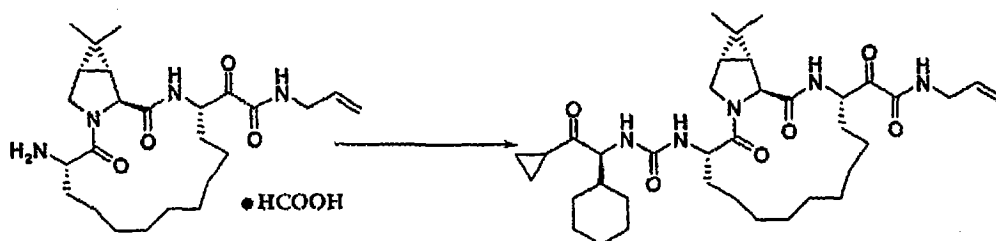
[0662]



30

[0663] 步骤 A:

[0664]



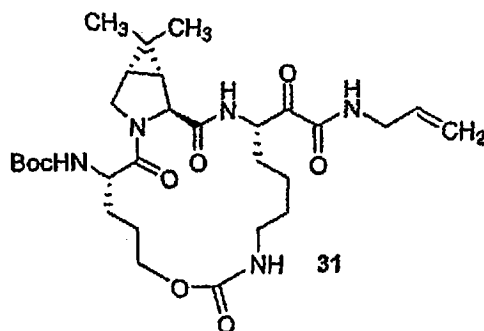
24a

30

[0665] 将胺 24a (50mg, 0.1mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (30mg, 0.3mmol) 处理, 冷却至 0°C。加入异氰酸酯 (3.0equiv) 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 在室温下将反应混合物搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 20 → 50%) 纯化以得到 30, 为无色固体。MS (m/z , 相对强度) 668 [$(\text{M}+\text{H})^+$, 100], 169 (50), 128 (80)。

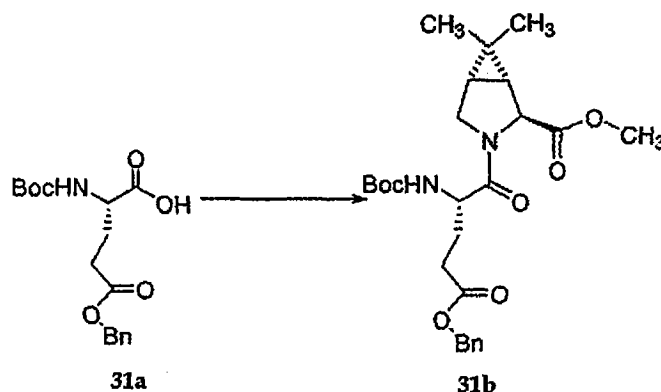
[0666] 制备实施例 31: 制备

[0667]



[0668] 步骤 A:

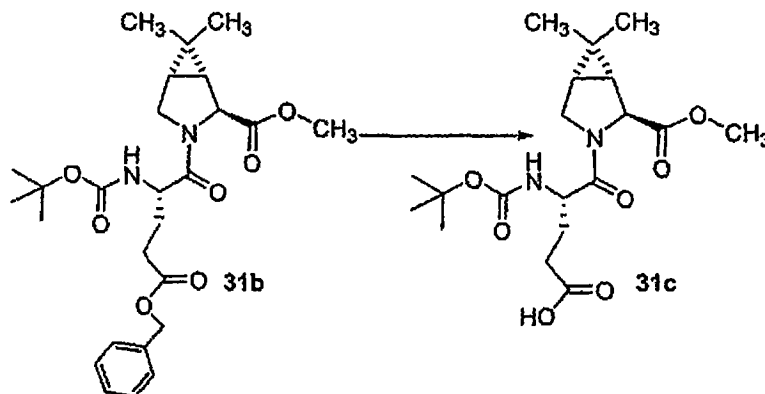
[0669]



[0670] 按照制备实施例 1 步骤 C 使 Boc-Glu-OBn 31a (1.8g, 5.36mmol) 和胺 1d (1g, 4.87mmol) 的溶液反应, 硅胶层析 (10% 至 25% EtOAc / 己烷) 纯化以得到 31b (1.28g)。

[0671] 步骤 B:

[0672]

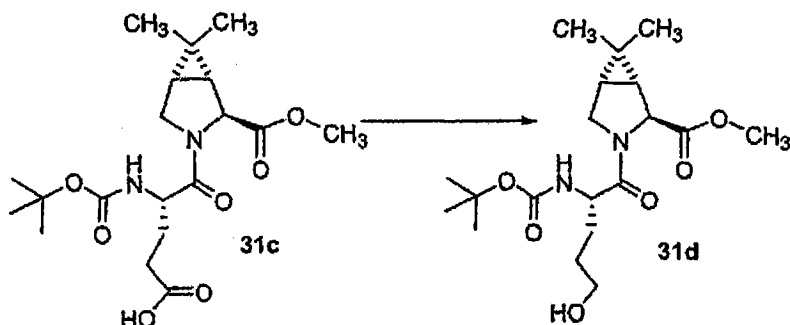


[0673] 将苯酯 31b (1.25g, 2.56mmol) 溶液用 10% Pd/C 在 EtOH 中处理, 和氢化 (1atm., 室温) 12 小时。将反应混合物用硅藻土塞过滤, 真空浓缩以得到 31c (997mg), 不再纯化即用

于下一反应。

[0674] 步骤 C

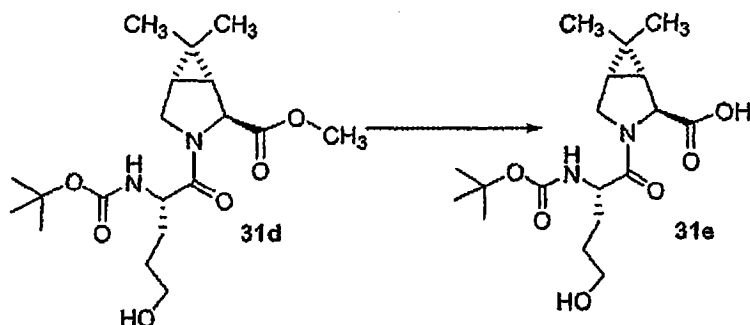
[0675]



[0676] 使酸 31c (20.4g, 48.7mmol) 在 THF (300ml) 中的溶液冷却至 0℃, 用 Et₃N (7.47ml, 53.6mmol) 和氯甲酸乙酯 (4.89ml, 51.2mmol) 处理, 搅拌 2 小时。将形成的白色沉淀物过滤, 用冷 THF 洗涤。使滤液冷却至 0℃, 加入 NaBH₄ (2.39g, 63.4mmol)。用 1 小时滴加 MeOH (20ml), 再搅拌 2.5 小时。真空除去溶剂, 加入 CH₂Cl₂, 用水、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。过滤 Na₂SO₄, 除去溶剂至干。将残留物用硅胶层析 (50% 至 90% EtOAc/ 己烷) 纯化以得到 31d (8.15g)。

[0677] 步骤 D:

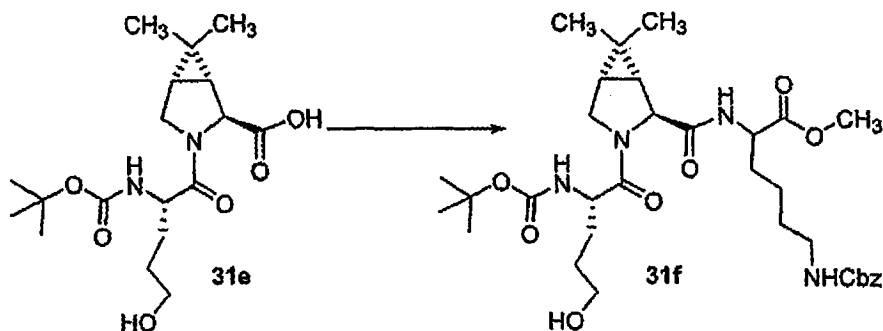
[0678]



[0679] 在室温下将酯 31d (8g, 20.8mmol) 在 MeOH (120ml) 和 H₂O (24ml) 中的溶液用 LiOH · H₂O (2.62g, 62.5mmol) 处理 12 小时。真空除去溶剂至干。加入 CH₂Cl₂, 与 1N. HCl (72.9mmol) 搅拌 5 分钟。将 CH₂Cl₂ 层分离, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。过滤 Na₂SO₄, 除去溶剂至干以得到白色固体 31e (7.65g)。

[0680] 步骤 E:

[0681]

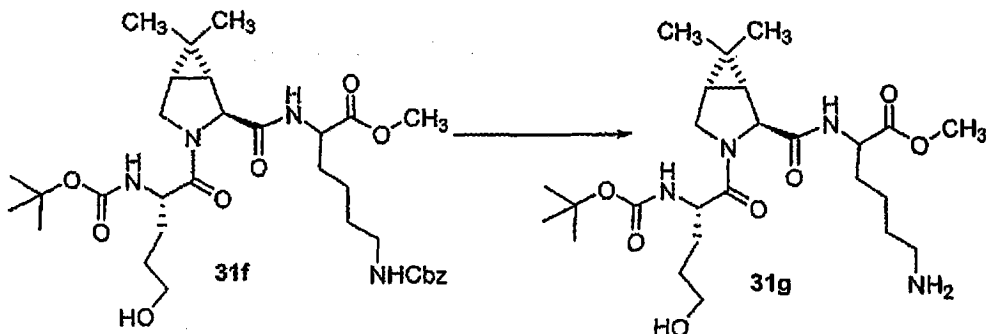


[0682] 使酸 31e 在无水 DMF (75ml) 和无水 CH₂Cl₂ (75ml) 中的溶液冷却至 0℃, 与 HOOBt (3.68g, 22.5mmol)、NMM (6.77ml, 61.6mmol) 和 EDCI (5.11g, 26.7mmol) 搅拌 5 分钟。

加入 H-Lys(Z)-OMe·HCl (7.13g, 21.5mmol), 在 0℃ 搅拌 3.5 小时。将反应物在 5℃ 放置 12 小时, 然后除去 CH_2Cl_2 , 加入 EtOAc, 用饱和 NaHCO_3 、5% H_3PO_4 、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 过滤。真空除去溶剂至干以得到 31f (12.7g)。

[0683] 步骤 F

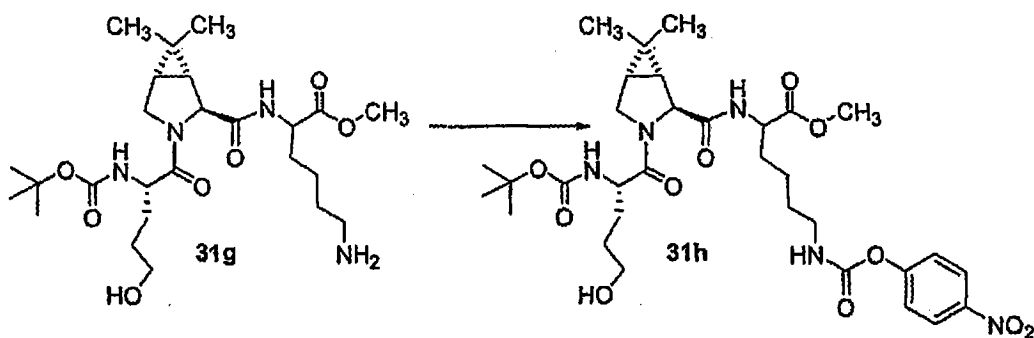
[0684]



[0685] 将 31f (5.5g, 8.51mmol) 溶液用 10% Pd/C 在 EtOH (100ml) 中处理, 并氢化 (1atm., 室温) 12 小时。将反应混合物用硅藻土塞过滤, 真空浓缩以得到 31g (4.25g)。

[0686] 步骤 G:

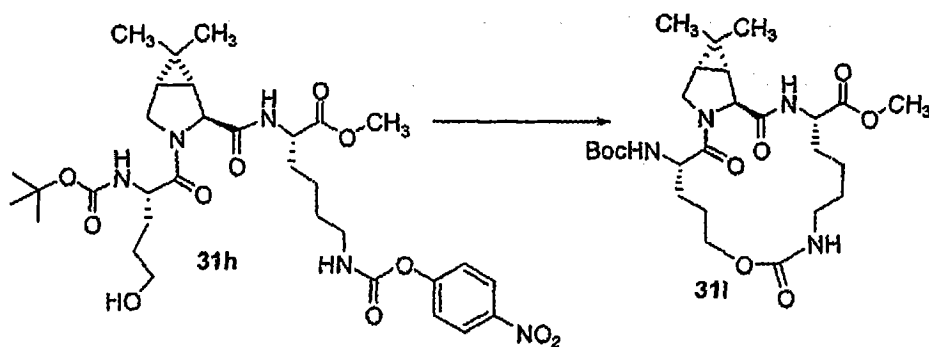
[0687]



[0688] 在室温下将胺 31g (4.25g, 8.3mmol) 在无水的 CH_2Cl_2 (750ml) 中的溶液与三乙胺 (1.5ml, 10.7mmol) 和 4-硝基苯基氯甲酸酯 (2.0g, 9.96mmol) 搅拌 5 小时。真空除去溶剂至 ~200ml, 然后用饱和 NaHCO_3 、水、5% H_3PO_4 、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 过滤。过滤 Na_2SO_4 , 除去溶剂以得到 31h (5.82g)。

[0689] 步骤 H:

[0690]

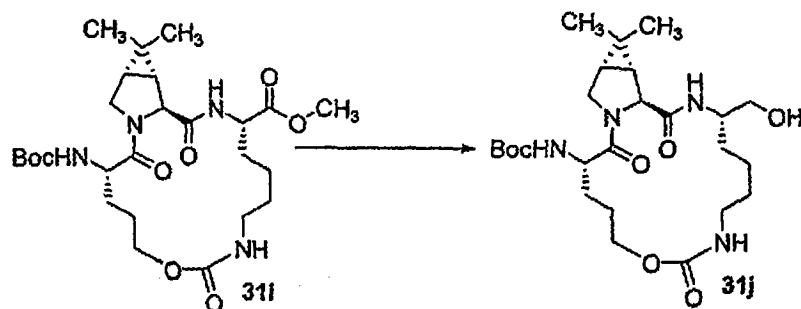


[0691] 将 31h (5.8g, 8.3mmol) 在无水的 THF (600ml) 中的溶液用 60% NaH (996mg, 24.9mmol) 在室温下处理 22 小时。用 3 分钟先后加入 H_2O (5ml) 和 1N. HCl (50ml) 猝灭反应物。真空除去溶剂, 加入 CH_2Cl_2 , 用 5% H_3PO_4 、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 过滤。过滤 Na_2SO_4 , 除去

溶剂,将残留物用 0.25%至 3% MeOH/CH₂Cl₂ 用硅胶柱层析以得到 31i (2.86g,64% 收率)。

[0692] 步骤 I :

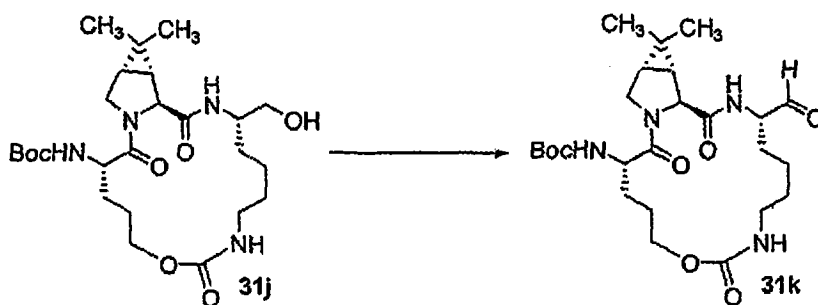
[0693]



[0694] 按照制备实施例 1 步骤 F 使 31i (613mg,1.13mmol) 的溶液反应,硅胶层析 (3%至 6% MeOH/CH₂Cl₂) 纯化以得到醇 31j (500mg)。

[0695] 步骤 J :

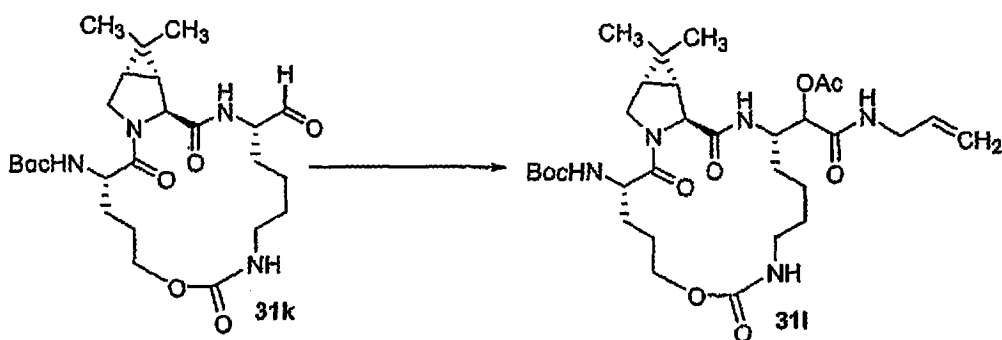
[0696]



[0697] 按照制备实施例 1 步骤 H 使醇 31j (480mg,0.94mmol) 的溶液反应,硅胶层析 (30%至 60% 丙酮 / 己烷) 纯化以得到醛 31k (383mg)。

[0698] 步骤 K :

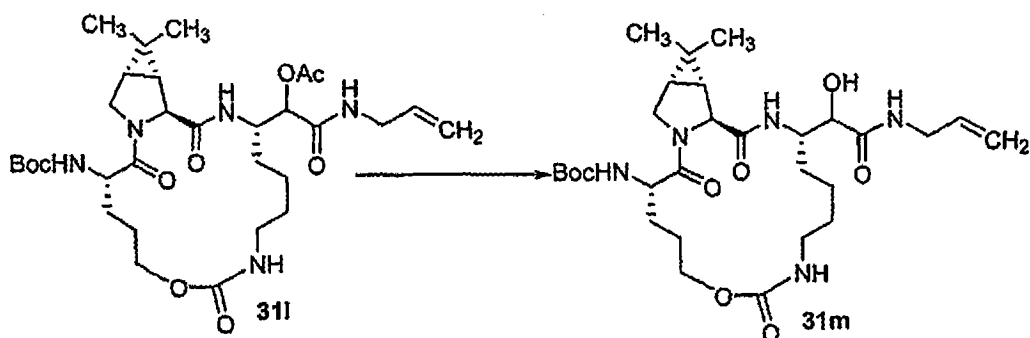
[0699]



[0700] 按照制备实施例 22 步骤 A 使醛 31j (365mg,0.71mmol) 的溶液反应,硅胶层析 (30%至 50% 丙酮 / 己烷) 纯化以得到 31k (426mg)。

[0701] 步骤 L :

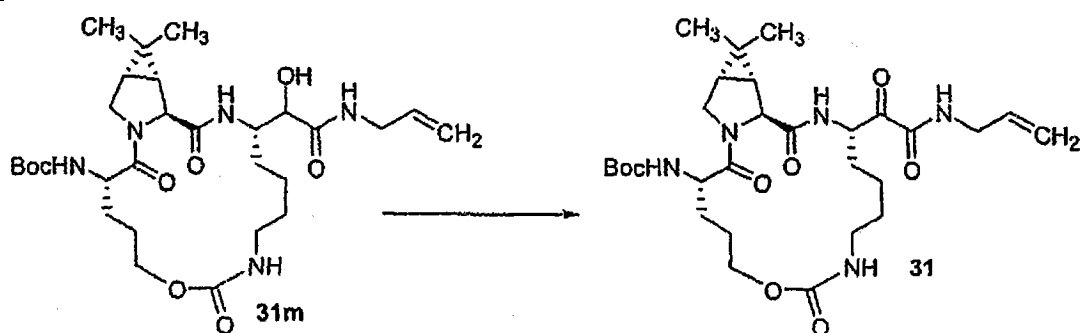
[0702]



[0703] 按照制备实施例 22 步骤 B 使 31l (357mg, 0.56mmol) 的溶液反应以得到 31m (426mg)。

[0704] 步骤 M:

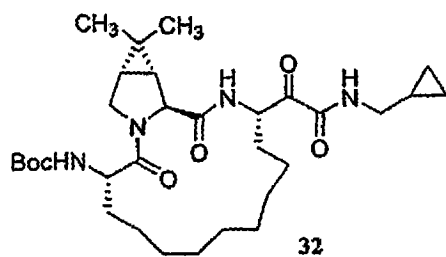
[0705]



[0706] 按照制备实施例 22 步骤 C 使 31m (350mg, 0.59mmol) 的溶液反应, 硅胶层析 (30% 至 50% 丙酮 / 己烷) 纯化以得到 31 (335mg)。MS (ES) m/z 相对强度 492 $[(M-\text{BOC}+1)^+, 80]$; 592 $[(M+1)^+, 100]$ 。C₂₉H₄₆N₅O₈ $[M+1]^+$ 的计算值: 592.3346; 实测值 592.3359。

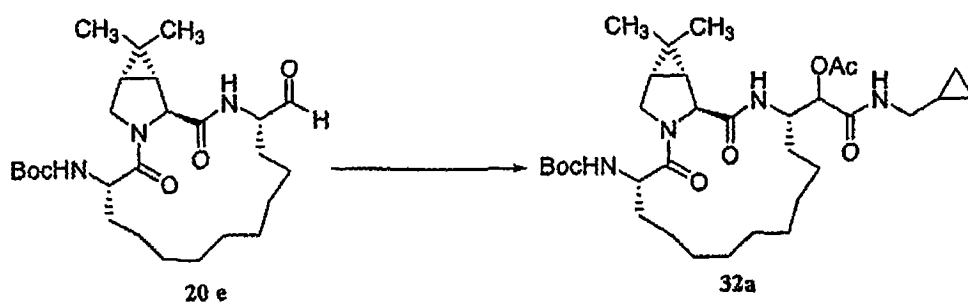
[0707] 制备实施例 32: 制备:

[0708]



[0709] 步骤 A:

[0710]



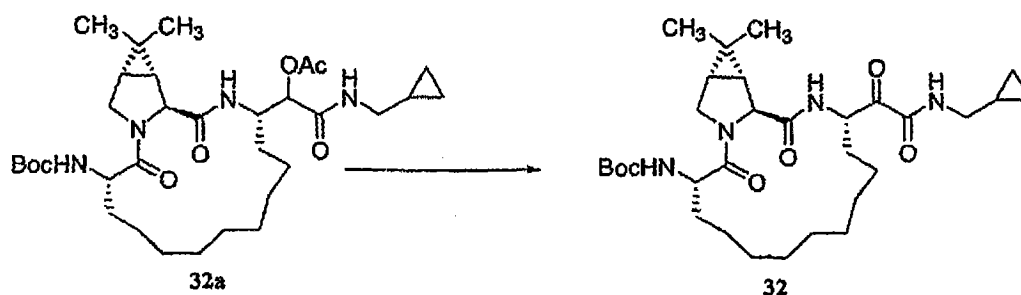
[0711] 将醛 20e (200mg, 0.42mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液用环丙基甲基异氰 (66.5mg, 4.11mmol) 和乙酸 (50mg, 0.82mmol) 处理, 在室温下搅拌 12 小时。真空浓缩反应

物,将残留物层析(SiO_2 , 丙酮/己烷 1 : 9 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化以得到 32a(230mg)。

[0712] MS(ES)m/z 相对强度 641 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 70]$; 619 $[(\text{M}-\text{M})^+, 100]$, 519(50)。

[0713] 步骤 B:

[0714]



[0715] 将乙酸酯 32a(230mg, 0.371mmol) 在甲醇(5.0mL)、THF(5.0mL) 和水(5.0mL) 中的溶液用 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25mg, 0.55mmol) 处理,在室温下搅拌 1 小时。将反应混合物用 HCl 水溶液(1M, 30mL) 稀释,提取入 CH_2Cl_2 (2 $\times$ 50mL) 内。将合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤,真空浓缩,不再纯化原样用于下一步。

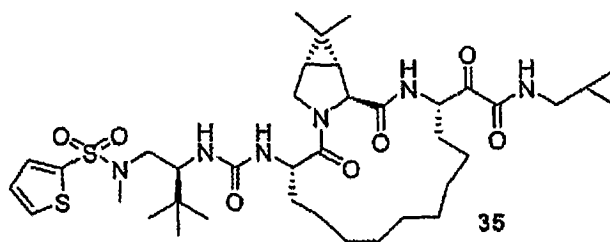
[0716] 将醇在无水 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液用 Dess-Martin 试剂(237mg, 0.558mmol) 处理,在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液(5%, 30mL) 和饱和 NaHCO_3 水溶液(30mL) 稀释,在室温下搅拌 15 分钟。用 CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50mL) 提取反应混合物,将合并的有机层干燥(MgSO_4),过滤,真空浓缩,层析(SiO_2 , 丙酮/己烷 0 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化以得到 32(275mg),为无色固体。

[0717] MS(ES)m/z 相对强度 629 $[(\text{M}+\text{异丁烯})^+, 40]$, 575 $[(\text{M}+1)^+, 100]$, 475(90)。

[0718] 用类似方法合成化合物 33 和 34,对于制备实施例 32 步骤 A,使用环丙基和乙基异氰。

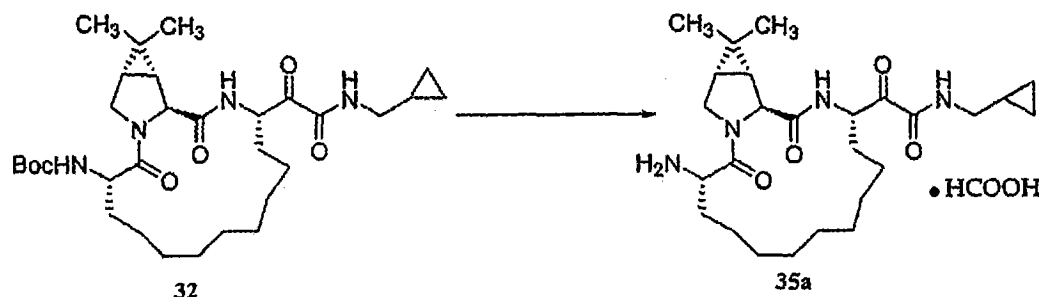
[0719] 制备实施例 35 :制备:

[0720]



[0721] 步骤 A

[0722]

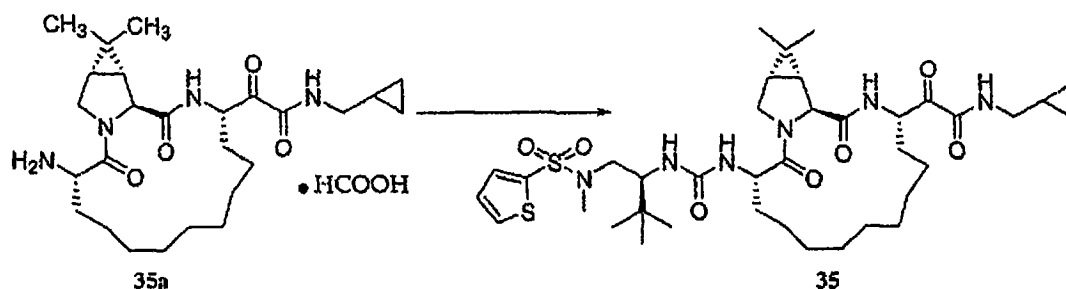


[0723] 使 32(200mg, 0.39mmol) 溶于甲酸 20mL 中并静置 2 小时将其脱保护。真空浓缩反

应混合物以得到 35a, 不再纯化即用于下一反应。

[0724] 步骤 B:

[0725]

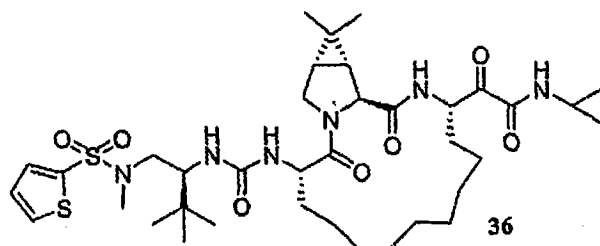


[0726] 将胺 35a (70mg, 0.13mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (50mg, 0.5mmol) 处理, 冷却至 0°C。加入异氰酸酯 25c (1ml, 0.25mmol) 在 CH₂Cl₂ 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (150mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO₂, EtOAc/CH₂Cl₂ 50 → 100%) 纯化以得到 35, 为无色固体。

[0727] MS (ES) m/z 相对强度 799 [(M+Na)⁺, 60]; 777 [(M+1)⁺, 100].

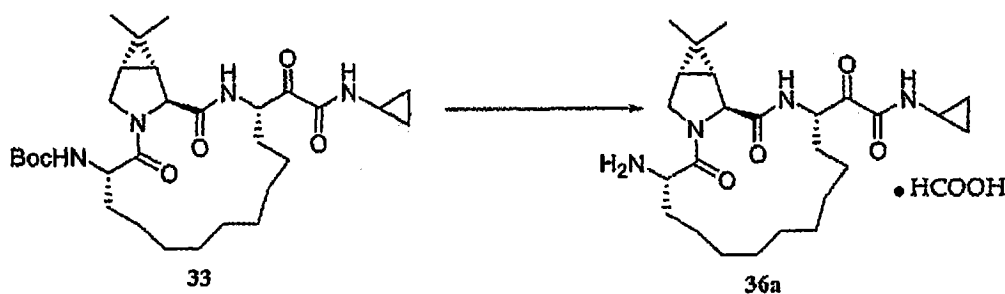
[0728] 制备实施例 36: 制备:

[0729]



[0730] 步骤 A:

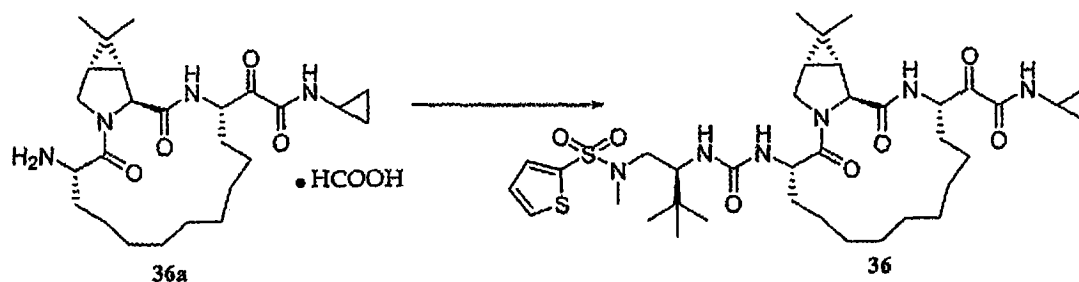
[0731]



[0732] 使 33 (200mg, 0.39mmol) 溶于甲酸 20mL 中并静置 2 小时将其脱保护。真空浓缩反应混合物以得到 36a, 不再纯化即用于下一反应。

[0733] 步骤 B:

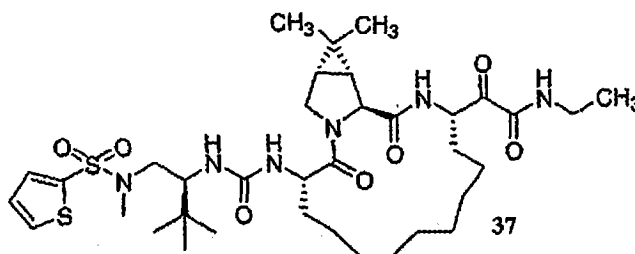
[0734]



[0735] 将胺 36a (70mg, 0.13mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (50mg, 0.5mmol) 处理, 冷却至 0°C。加入异氰酸酯 25c (1ml, 0.25mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (150mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , EtOAc/ CH_2Cl_2 0 → 100%) 纯化以得到 36, 为无色固体。MS (ES) m/z 相对强度 785 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 50] ; 763 [$(\text{M}+1)^+$, 100] ; 593 (60)。

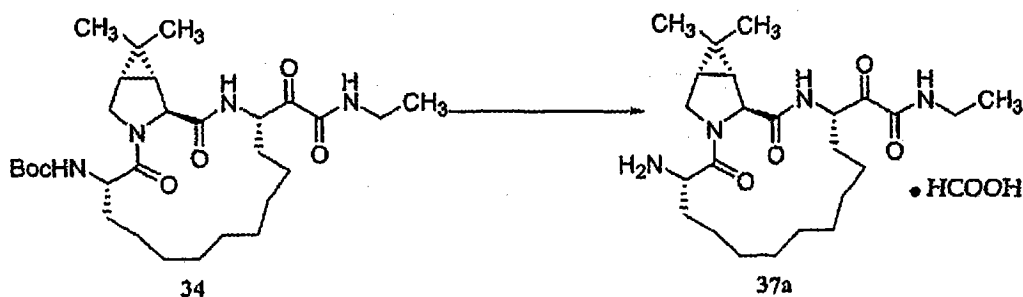
[0736] 制备实施例 37 : 制备 :

[0737]



[0738] 步骤 A :

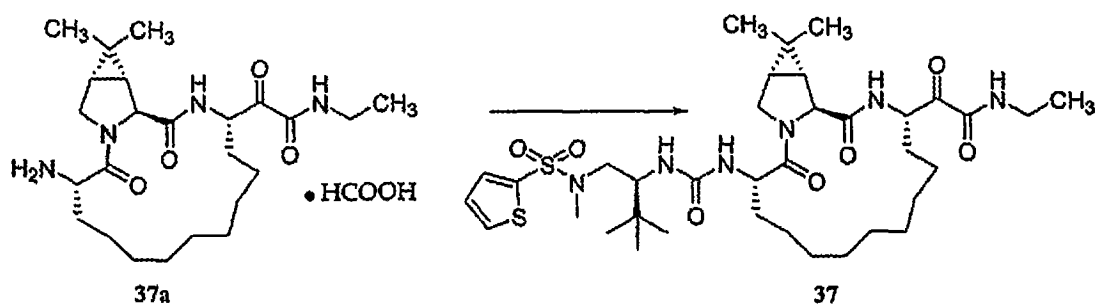
[0739]



[0740] 使 34 (200mg, 0.39mmol) 溶于甲酸 20mL 中并静置 2 小时将其脱保护。真空浓缩反应混合物以得到 37a, 不再纯化即用于下一反应。

[0741] 步骤 B :

[0742]



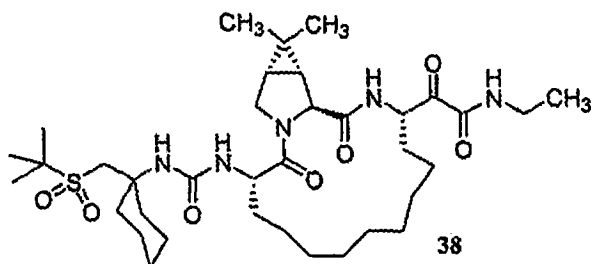
[0743] 将脱保护的胺 37a (70mg, 0.13mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (50mg,

0.5mmol) 处理,冷却至 0℃。加入异氰酸酯 25c (1ml, 0.25mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液,将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (150mL) 稀释,用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩,层析 (SiO_2 , EtOAc/ CH_2Cl_2 50 → 100%) 纯化以得到 37。

[0744] MS(ES) m/z 相对强度 773 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 100] ; 751 [$(\text{M}+1)^+$, 70].

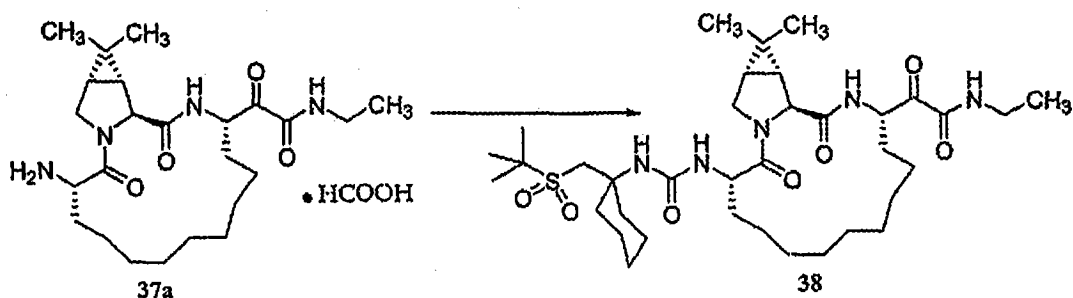
[0745] 制备实施例 38 :制备 :

[0746]



[0747] 步骤 A :

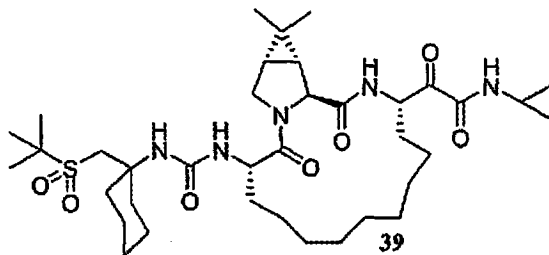
[0748]



[0749] 将脱保护的胺 37a (70mg, 0.13mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (50mg, 0.5mmol) 处理,冷却至 0℃。加入异氰酸酯 27b (1.5ml, 0.25mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液,将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (150mL) 稀释,用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩,层析 (SiO_2 , EtOAc/ CH_2Cl_2 50 → 100%) 纯化以得到 38,为无色固体。MS(ES) m/z 相对强度 730 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 30] ; 708 [$(\text{M}+1)^+$, 100] ; 409 (30).

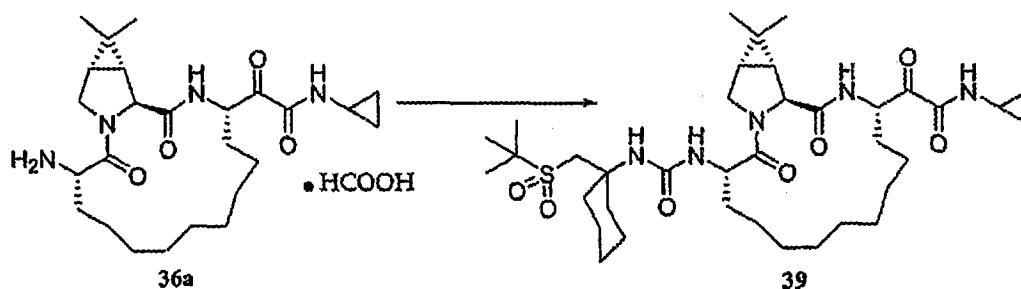
[0750] 制备实施例 39 :制备 :

[0751]



[0752] 步骤 A :

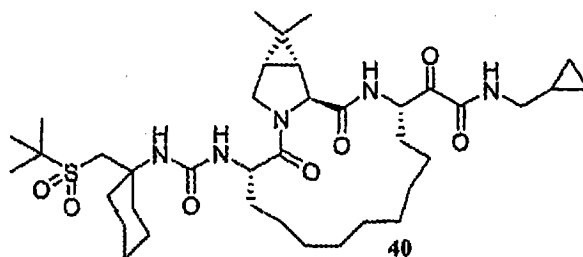
[0753]



[0754] 将胺 36a (70mg, 0.13mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (50mg, 0.5mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯 27b (1mL, 0.25mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (150mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 50 → 100%) 纯化以得到 39。MS (ES) m/z 相对强度 742 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 70]; 720 [$(\text{M}+1)^+$, 100]; 461 (40). $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}[\text{M}+1]^+$ 的 HRMS 计算值: 720.4370; 实测值 720.4350。

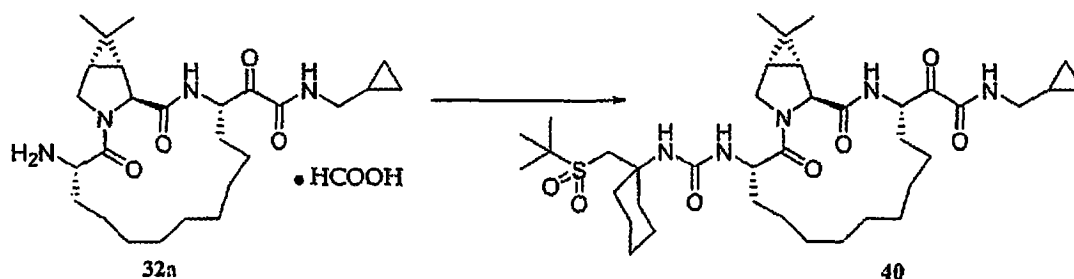
[0755] 制备实施例 40: 制备:

[0756]



[0757] 步骤 A:

[0758]



[0759] 将胺 32a (70mg, 0.13mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (50mg, 0.5mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯 27b (1mL, 0.25mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (150mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 30mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 50 → 100%) 纯化以得到 40。

[0760] ^1H NMR (dmsO, 500MHz), δ , 8.80 (t, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.37 (d, 1H, $J = 9.5\text{Hz}$), 6.22 (d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 5.88 (s, 1H), 5.31 (dt, 1H, $J = 2.8\&9.5\text{Hz}$), 4.35 (s, 1H), 4.28-4.22 (m, 1H), 3.85 (d, 1H, $J = 10\text{Hz}$), 3.76 (q, 1H, $J = 5.4\text{Hz}$), 3.59 (t, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 3.41 (d, 1H, $J = 13.9\text{Hz}$), 3.07-2.95 (m, 2H), 2.22-2.15 (m, 2H), 1.69-1.00 (b, 23H), 1.25 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 0.99-0.70 (m, 1H), 0.88 (s, 3H), 0.42-0.38 (m, 2H), 0.21-0.18 (m, 2H)。

[0761] ^{13}C NMR (dmsO, 125MHz) δ , 198.5, 172.1, 171.3, 162.0, 157.3, 60.5, 60.1, 54.4,

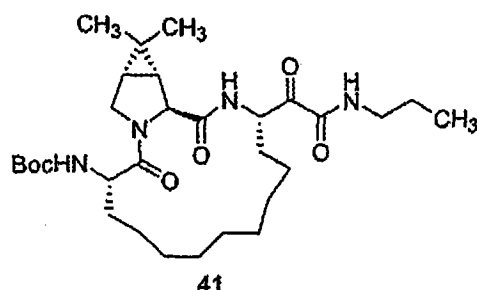
52.8, 51.5, 47.6, 43.8, 35.4, 35.1, 34.8, 32.3, 31.6, 31.4, 28.3, 28.0, 27.9, 27.3, 26.9, 26.6, 25.8, 25.6, 24.6, 23.4, 22.4, 21.5, 19.5, 13.7, 11.5.

[0762] MS(ES) m/z 相对强度 756 $[(M+Na)^+, 45]$; 734 $[(M+1)^+, 100]$; 475 (20).

[0763] $C_{38}H_{64}N_5O_7S[M+1]^+$ 的 HRMS 计算值: 734.4526; 实测值 734.4535.

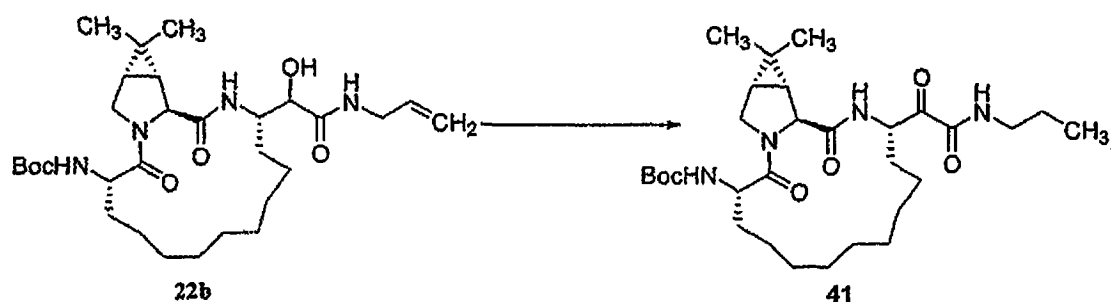
[0764] 制备实施例 41: 制备:

[0765]



[0766] 步骤 A:

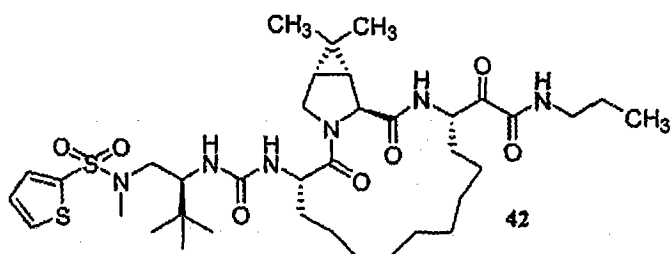
[0767]



[0768] 使中间体 22b (300mg, 0.54mmol) 溶液吸收在甲醇 (25mL) 中, 用 10% Pearlman's 催化剂处理, 以 50psi 氢化 4 小时。将反应混合物用 **celite**[®] 塞过滤, 真空浓缩以得到还原产物, 不再纯化即用于下一反应。将还原醇在无水 CH_2Cl_2 (5mL) 中的溶液用 Dess-Martin 试剂 (350mg, 0.82mmol) 处理, 在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用 $Na_2S_2O_3$ 水溶液 (5%, 30mL) 和饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (30mL) 稀释, 在室温下搅拌 15 分钟。用 CH_2Cl_2 (3×75mL) 提取反应混合物, 将合并的有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮/己烷 0:1 → 1:1) 纯化以得到 41 (270mg), 为无色固体。

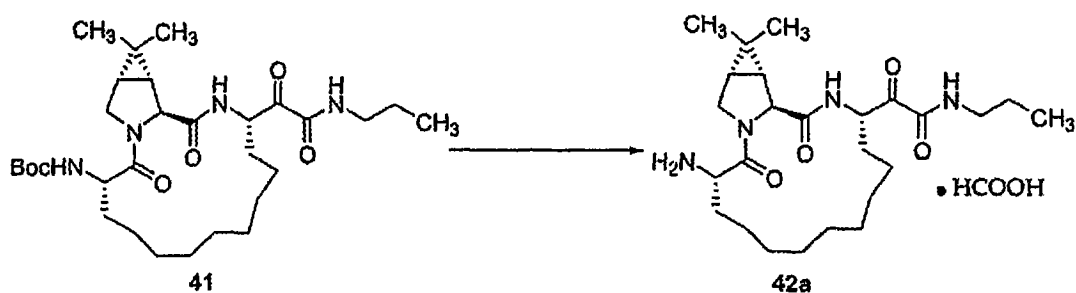
[0769] 制备实施例 42: 制备:

[0770]



[0771] 步骤 A:

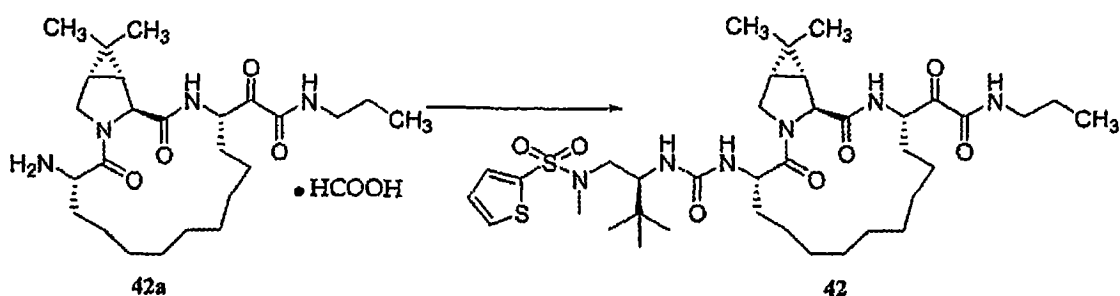
[0772]



[0773] 通过使 41 溶于甲酸 20mL 中并静置 2 小时将其脱保护。将反应混合物真空浓缩以得到 42a, 不再纯化即用于下一反应。

[0774] 步骤 B:

[0775]

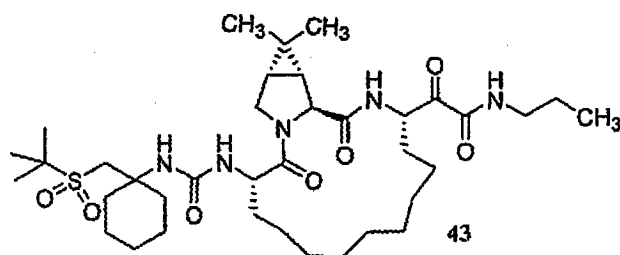


[0776] 将胺 42a (100mg, 0.196mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (60mg, 0.6mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯 25c (1.5mL, 0.25mmol, 0.38mmol) 在甲苯中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO₄), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO₂, 乙酸乙酯 / 己烷 1 : 1 → 1 : 0) 纯化以得到 42 (65mg), 为无色固体。

[0777] ¹H NMR (dmsO, 500MHz), δ, 8.71 (t, 1H, J = 6.3Hz), 8.36 (d, 1H, J = 9Hz), 8.00 (dd, 1H, J = 1.3&5.0Hz), 7.65 (dd, 1H, J = 1.3&2.5Hz), 7.25 (dd, 1H, J = 3.8&1.3Hz), 6.15 (d, 1H, J = 9.0Hz), 5.88 (d, 1H, J = 10Hz), 5.31 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.93 (d, 1H, J = 10.5Hz), 3.79-3.75 (q, 1H, J = 5.0Hz), 3.67-3.62 (dt, 1H, J = 4.1&5.6Hz), 3.12-3.05 (m, 2H), 2.95-2.91 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.70-1.61 (m, 2H), 1.40-1.00 (b, 20H), 0.99 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.83 (t, 3H). ¹³C NMR (dmsO, 125MHz) □, 198.5, 172.0, 171.7, 162.2, 158.3, 137.7, 133.9, 133.1, 129.0, 60.5, 55.8, 55.7, 52.7, 51.6, 51.5, 47.6, 36.0, 35.0, 32.2, 31.6, 31.3, 28.5, 27.9, 27.4, 27.1, 26.9, 26.7, 26.3, 24.4, 22.8, 22.3, 19.5, 13.7, 12.1. MS (ES) m/z 相对强度 788 [(M+Na)⁺, 50]; 765 [(M+1)⁺, 100].

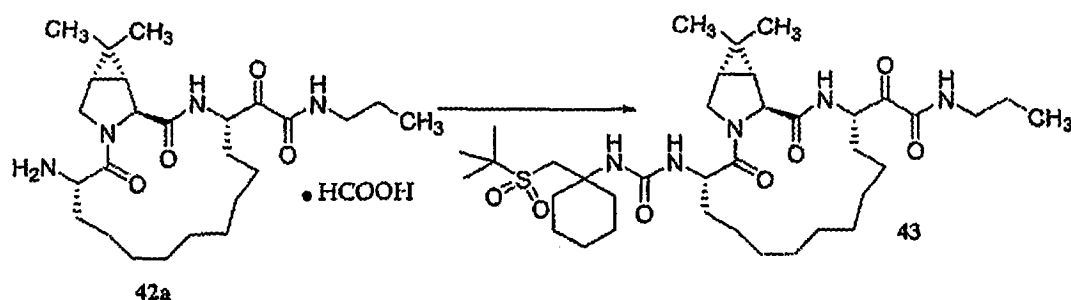
[0778] 制备实施例 43: 制备:

[0779]



[0780] 步骤 A:

[0781]

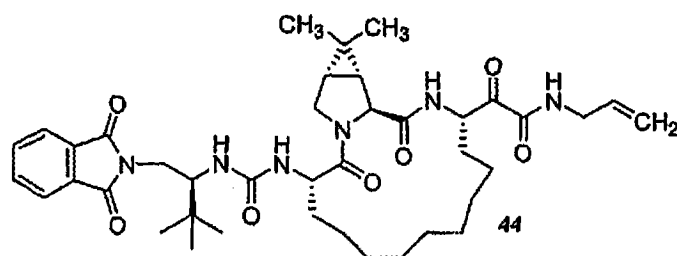


[0782] 将胺 42a (100mg, 0.196mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (60mg, 0.6mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯 27b (3mL, 0.1M 溶液, 0.3mmol) 在甲苯中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , EtOAc/己烷 1:1 → 1:0) 纯化以得到 43 (42mg), 为无色固体。

[0783] ^1H NMR (dmso, 500MHz) δ , 8.71 (t, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.36 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.22 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 5.88 (s, 1H), 5.29 (dt, 1H, $J = 9.5\&2.5\text{Hz}$), 4.34 (s, 1H), 4.23 (t, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 3.86 (d, 1H, $J = 10.5\text{Hz}$), 3.76 (dd, 1H, $J = 5.0\&5.5\text{Hz}$), 3.60 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 3.41 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 3.13-3.04 (m, 2H), 2.23-2.15 (m, 2H), 1.67-0.9 (bm, 30H), 1.25 (s, 9H), 0.99 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (t, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$). ^{13}C NMR (dmso, 125MHz) δ , 198.5, 172.1, 171.3, 162.1, 157.3, 60.5, 60.1, 55.8, 54.3, 52.8, 51.0, 47.6, 35.4, 35.1, 32.3, 31.7, 31.3, 28.3, 28.0, 27.9, 27.3, 26.9, 26.6, 26.2, 25.8, 24.6, 23.3, 22.8, 21.5, 19.5, 13.7, 12.2. MS (ES) m/z 相对强度 744 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 40]; 722 [$(\text{M}+1)^+$, 100].

[0784] 制备实施例 44: 制备:

[0785]



[0786] 步骤 A:

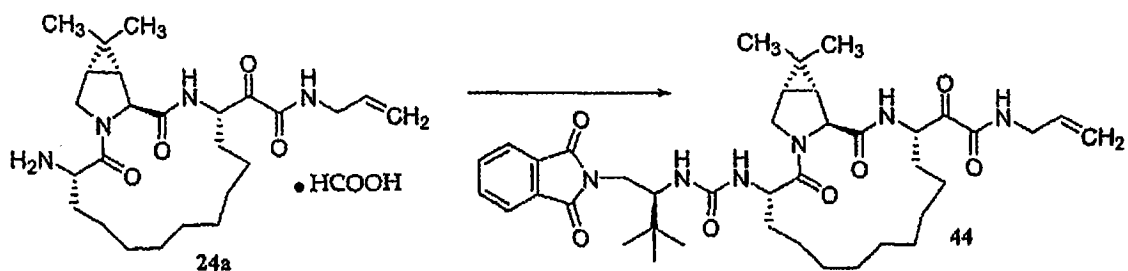
[0787]



[0788] 在 0℃ 将脱保护的胺 44a (Busacca, C. A.; Grossbach, D.; Spinelli, E. Tetrahedron: Asymmetry; 2000, 9, 1907) 在 CH_2Cl_2 (10mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 中的溶液用光气 (5mL, 15% 甲苯溶液) 处理, 在 0℃ 搅拌 2 小时。用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释反应混合物, 用冷 NaHCO_3 水溶液洗涤有机层。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 用 10mL 甲苯再稀释, 浓缩二氯甲烷层, 作为溶液使用。

[0789] 步骤 B:

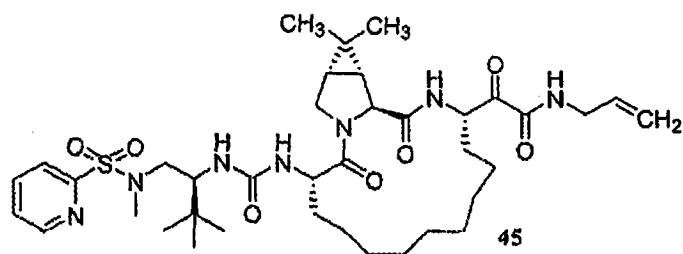
[0790]



[0791] 将胺 24a (100mg, 0.196mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (60mg, 0.6mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯 44b (2.5mL, 0.25mmol) 在甲苯中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 乙酸乙酯/己烷 1 : 1 $\rightarrow$ 1 : 0) 纯化得到 44 (31mg), 为无色固体。MS (ES) m/z 相对强度 755 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 40]; 733 [$(\text{M}+1)^+$, 100].

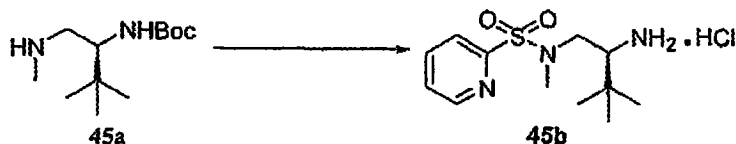
[0792] 制备实施例 45 : 制备 :

[0793]



[0794] 步骤 A :

[0795]



[0796] 在 0℃ 将胺 45a* (2.00g, 9.20mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液用 $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ (3.7g, 37mmol) 和 2-吡啶磺酰氯 (2.4g, 11.2) 处理, 在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (300mL) 稀释, 用过量 NaHCO_3 水溶液 (1M, 500mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮/己烷 0 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化以得到磺酰胺 (2.3g)。通过使 Boc- 保护的胺 (2.1g, 5.7mmol) 溶于 4M HCl/二氧六环溶液中并在室温下搅拌 2 小时将其脱保护。将反应混合物真空浓缩, 不再纯化原样用于下一步。

[0797] * 通过用二碳酸二叔丁酯保护叔-亮氨酸-N-甲基酰胺 (TCl-Jpn) 然后在 THF 中用 $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ 还原 (回流, 2 小时) 获得。

[0798] 步骤 B :

[0799]

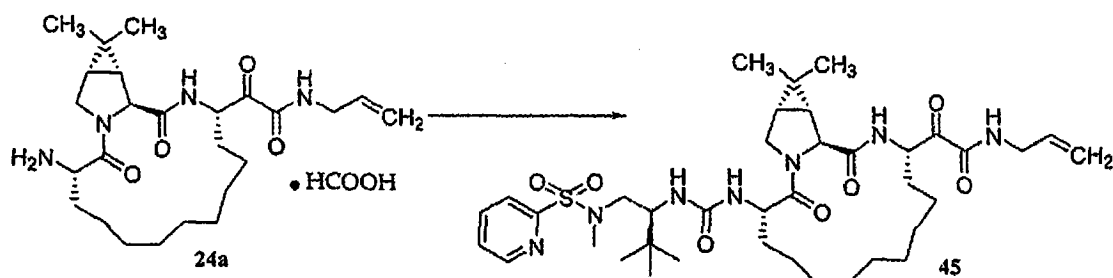


[0800] 在 0℃ 将胺 45b (300mg, 1mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (3mL) 中的溶液用光气 (2.5mL, 15% 甲苯溶液) 处理, 在 0℃ 搅拌 2 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL)

稀释,用冷 NaHCO_3 水溶液洗涤有机层。将有机层干燥 (MgSO_4),过滤,用 3mL 甲苯再稀释,浓缩二氯甲烷层,作为溶液使用。

[0801] 步骤 C.

[0802]

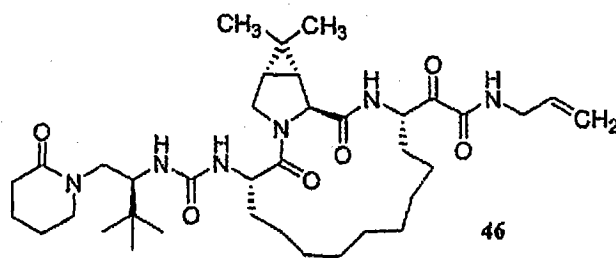


[0803] 将胺 24a (100mg, 0.197mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (60mg, 0.6mmol) 处理,冷却至 0°C 。加入异氰酸酯 45c (2.5mL, 0.25mmol) 在甲苯中的溶液,将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释,用 HCl 水溶液 (1M, 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4),过滤、真空浓缩,层析 (SiO_2 , 乙酸乙酯/己烷 1 : 1 $\rightarrow$ 1 : 0) 纯化得到产物 45,为无色固体。将粗混合物进一步用 HPLC 纯化以得到纯产物 45 (27mg)。

[0804] ^1H NMR (dmsO , 500MHz) δ 8.89 (t, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 8.72 (d, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$), 8.37 (d, 1H, $J = 10.5\text{Hz}$), 8.07 (t, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.88 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 7.66 (dd, 1H, $J = 6.5\&3.5\text{Hz}$), 6.12 (d, 1H, $J = 11\text{Hz}$), 5.84–5.75 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 4.22 (bt, 1H, $J = 11.5\text{Hz}$), 3.92 (d, 1H, $J = 13\text{Hz}$), 3.77–3.60 (m, 4H), 3.33 (bd, 1H), 3.06 (bt, 1H, $J = 12.5\text{Hz}$), 2.75 (s, 3H), 1.68–1.59 (m, 2H), 1.44–1.12 (m, 18H), 0.98 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.78 (s, 9H). ^{13}C NMR (dmsO , 125MHz) δ 198.3, 172.1, 171.7, 162.1, 158.3, 157.1, 151.0, 139.6, 135.0, 127.9, 123.3, 116.4, 60.5, 55.8, 52.8, 52.2, 51.5, 36.4, 35.0, 28.0, 27.1, 26.9, 26.3, 19.5, 13.7. MS (ES) m/z 相对强度 780 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 50]; 758 [$(\text{M}+1)^+$, 100].

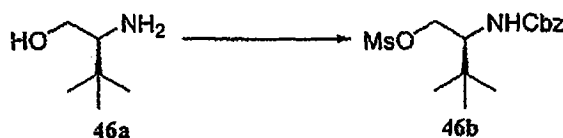
[0805] 制备实施例 46 :制备 :

[0806]



[0807] 步骤 A :

[0808]



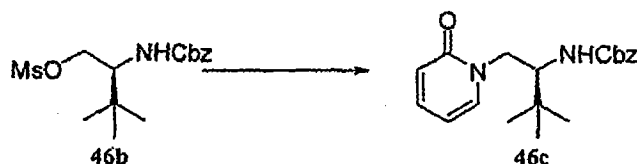
[0809] 在 0°C 将 (S)-叔亮氨酸 (5.0g, 42.7mmol, Aldrich) 46a 在 CH_2Cl_2 (100.0mL) 中的溶液先后用氯甲酸苄酯 (6.7mL, 47.0mmol) 和 Hunig's 碱 (9.3mL, 53.3mmol) 处理。让反应混合物升温至室温,搅拌过夜。将反应混合物用乙酸乙酯 (500mL) 稀释,先后用 10% KH_2PO_4 、

饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥, 浓缩以得到被保护的亮氨酸 (10.7g, 100%), 不需任何纯化即用于下一反应。

[0810] 在 0°C 向被保护的亮氨酸 (粗) (10.7g, 42.7mmol) 在 CH_2Cl_2 (100.0mL) 中的溶液内加入吡啶 (20.0mL) 和甲磺酰氯 (3.63mL, 47.0mmol)。让反应混合物升温至室温, 搅拌过夜, 浓缩, 再溶于乙酸乙酯 (500mL) 中, 用饱和 NaHCO_3 和盐水洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 浓缩, 用乙酸乙酯/己烷 (1 : 4) 用 SiO_2 快速层析纯化以得到 46b (14.0g, 100%)。

[0811] 步骤 B :

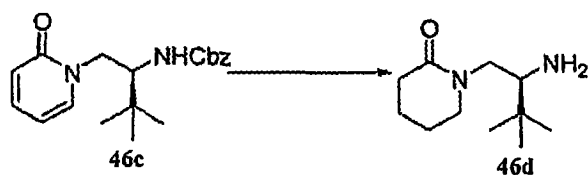
[0812]



[0813] 用 $(\text{C}_4\text{H}_9)_4\text{NBr}$ (582mg, 1.8mmol)、 K_2CO_3 (2.72g, 1.97mmol) 和 2-羟基吡啶 (937mg, 9.85mmol) 处理 46b (3.1g, 9.9mmol) 在含水 (400 μL) 的甲苯 (72mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌回流过夜, 过滤, 真空浓缩滤液。将残留物用乙酸乙酯/ CH_2Cl_2 (1 : 9 $\rightarrow$ 1 : 1) 用 SiO_2 快速层析纯化以得到 46c (1.15g, 35%), 为无色油状物。

[0814] 步骤 C :

[0815]



[0816] 将吡啶酮 46c (1.15g) 在 MeOH (50mL) 中的溶液用 Pd/C (10% w/w, 450mg) 处理, 置于 **Parr**[®] 振荡器中, 以 40psi 氢化 4 小时。将反应混合物用 **celite**[®] 塞过滤, 真空浓缩以得到 46d, 不再纯化即用于下一步。

[0817] 步骤 D :

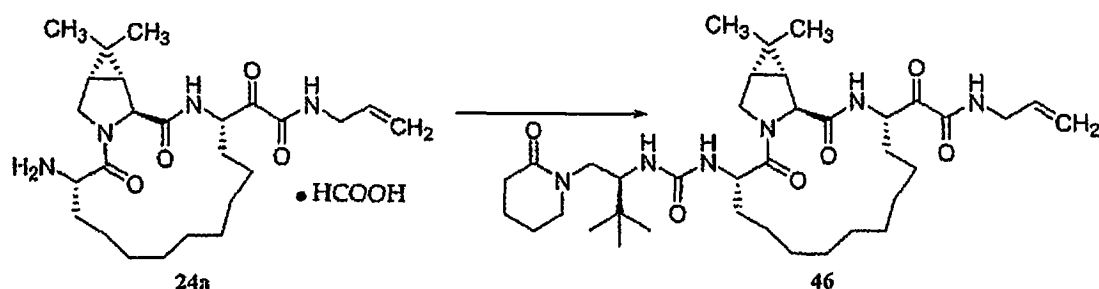
[0818]



[0819] 在 0°C 将胺 46d (600mg, 3.03mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 中的溶液用光气 (5mL, 15% 甲苯溶液) 处理, 在 0°C 搅拌 2 小时。用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释反应混合物, 用冷 NaHCO_3 水溶液洗涤有机层。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 用 3mL 甲苯再稀释, 浓缩二氯甲烷层, 作为甲苯溶液使用。

[0820] 步骤 E :

[0821]

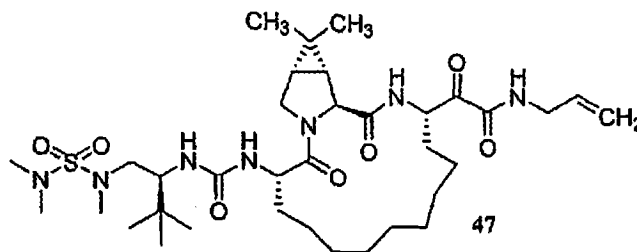


[0822] 将胺 24a (100mg, 0.197mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (60mg, 0.6mmol) 处理, 冷却至 0°C。加入异氰酸酯 46e (1.5mL, 0.25mmol) 在甲苯中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 乙酸乙酯 / 己烷 1 : 1 $\rightarrow$ 1 : 0) 和 100% 乙酸乙酯纯化得到 46 (30mg), 为无色固体。

[0823] ^1H NMR (dmsO, 500MHz) δ , 8.92 (t, 1H, $J = 6.5\text{Hz}$), 8.39 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.17 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.81 (m, 1H), 5.69 (d, 1H, $J = 10.5\text{Hz}$), 5.29 (bt, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 5.13–5.10 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.30–4.26 (m, 1H), 3.86–3.65 (m, 6H), 3.50 (bt, 1H, $J = 12\text{Hz}$), 3.15–3.08 (m, 2H), 2.21–2.05 (m, 2H), 1.74–1.54 (bm, 6H), 1.46–1.11 (bm, 18H), 0.99 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.82 (s, 9H). ^{13}C NMR (dmsO, 125MHz) δ , 198.2, 172.1, 171.3, 169.3, 162.1, 158.2, 135.0, 116.4, 60.5, 55.8, 55.1, 52.8, 51.5, 48.3, 47.6, 47.0, 41.7, 34.6, 33.0, 32.4, 31.5, 28.3, 28.0, 27.8, 27.2, 26.9, 26.2, 24.5, 23.7, 22.4, 21.9, 19.5, 13.7.

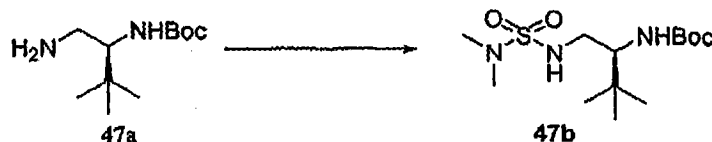
[0824] 制备实施例 47 : 制备 :

[0825]



[0826] 步骤 A :

[0827]

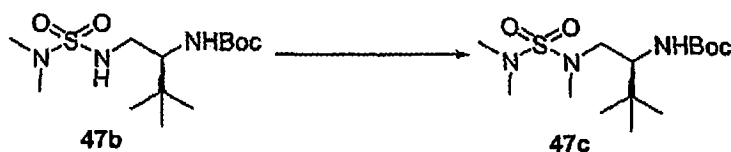


[0828] 使 胺 47a (C. A. Busacca 等, Tetrahedron : Asymmetry, (2000) 9 1907) (1.5g, 6.9mmol, 1equiv.) 溶于无水二氯甲烷 (20ml) 中, 冷却至 -78°C 。加入 3ml (3equiv.) Et_3N , 接着缓慢加入二甲基氨基磺酰氯 (1.5eq., Sigma-Aldrich) 溶于 DCM 中的溶液。将温度保持在 -78°C 直至完成添加, 然后搅拌过夜让其上升至室温。用二氯甲烷稀释, 用水、1N HCl 水溶液最后用盐水洗涤。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。将分离的粗产物用快速柱 (10 $\rightarrow$ 30% EtOAc-己烷) 纯化以得到 1.27g (58%) 47b. ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ , 4.6 (d, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.25 (d, 1H), 2.89 (s, 6H), 1.89 (bs, NH), 1.22 (s, 9H), 0.98 (s, 9H).

MS (ESI), m/z , 相对强度 324 [(M+1) 85], 268 (100), 224 (50).

[0829] 步骤 B:

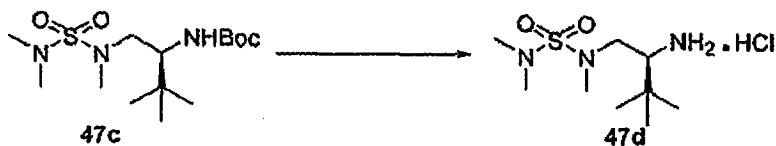
[0830]



[0831] 在 0℃ 和惰性气氛下向 DMF (10mL) 中 Boc 保护的磺酰脲 47b (440mg, 1.25mmol, 1equiv.) 内加入 Cs_2CO_3 (613mg, 1.5equiv, 1.88mmol) 和 MeI (6.36mmol, 5equiv., 0.601mL)。将反应混合物在室温下搅拌 90 分钟, 用水猝灭。将水层用 EtOAc 提取, 用水和盐水洗涤 4 次。将有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤和蒸发溶剂以得到 420mg (91%) 47c, 不再纯化即用于下一反应。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 4.59 (d, 1H), 3.62–3.58 (m, 1H), 3.29–3.22 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 1.89 (bs, NH), 1.22 (s, 9H), 0.98 (s, 9H). MS (ESI), m/z , 相对强度 338 [(M+1) 60], 282 (100), 238 (90).

[0832] 步骤 C:

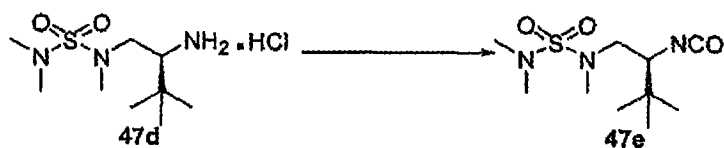
[0833]



[0834] 在室温下向 Boc-保护的磺酰脲 47c (890mg, 1equiv.) 内加入 4M HCl/二氧六环溶液 (25mL), 搅拌 1 小时。原料消失 (TLC) 后, 将反应混合物浓缩, 与己烷和醚共沸。用醚研磨残留物, 将分离出的固体过滤, 真空干燥以得到浅黄色固体 (720mg, ~100%)。不纯化即用于下一反应。

[0835] 步骤 D:

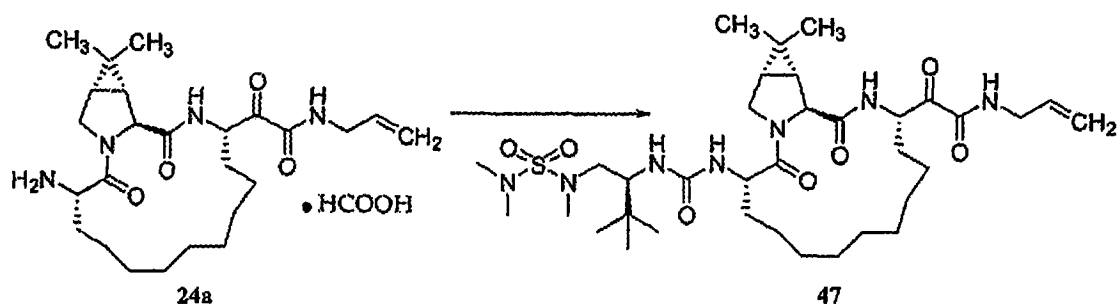
[0836]



[0837] 向二氯甲烷 (15mL) 中的胺盐酸盐 47d (720mg, 2.63mmol) 内加入 15mL 饱和 NaHCO_3 水溶液, 在 0℃ 剧烈搅拌 5 分钟。将光气 (2equiv, 20%, 在甲苯中) 溶液注入底层, 立即恢复剧烈搅拌。随时检测 TLC, 2 小时后, 显示原料完全耗尽。分离二氯甲烷层, 用二氯甲烷 (30mL) 提取水层。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥, 过滤, 在室温下用旋转蒸发器减压浓缩至体积减半, 然后冲洗 N_2 15 分钟。用二氯甲烷将溶液稀释至 130mL, 作为 0.02M 溶液用于进一步反应。

[0838] 步骤 E:

[0839]

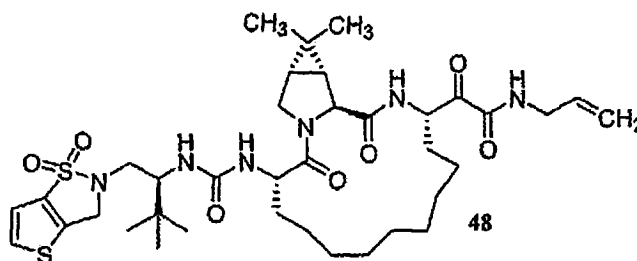


[0840] 将胺 24a (100mg, 0.197mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (60mg, 0.6mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯 47e (1.5mL, 0.25mmol) 在甲苯中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 乙酸乙酯 / 己烷 1 : 1 $\rightarrow$ 1 : 0) 和 100% 乙酸乙酯纯化得到 47 (49mg), 为无色固体。

[0841] ^1H NMR (dmsO, 500MHz) δ , 8.89 (t, 1H, $J = 6\text{Hz}$), 8.37 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 6.15 (d, 1H, $J = 9.0\text{Hz}$), 5.83–5.76 (m, 2H), 5.31–5.27 (m, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.30–4.28 (m, 1H), 3.91 (d, 1H, $J = 10.5\text{Hz}$), 3.80–3.70 (m, 4H), 3.63–3.59 (m, 1H), 2.93 (dd, 1H), 2.7 (s, 3H), 2.69 (s, 6H), 1.73–1.65 (m, 2H), 1.51–1.02 (m, 18H), 0.99 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.81 (m, 9H) ^{13}C NMR (dmsO, 125MHz) δ , 198.3, 172.1, 171.7, 162.1, 158.2, 135.0, 116.5, 60.5, 55.8, 52.8, 51.7, 1.3, 47.6, 41.1, 38.5, 36.0, 34.9, 32.3, 31.6, 31.3, 28.5, 28.4, 27.9, 27.4, 27.4, 27.1. MS (ES) m/z 相对强度 746 [$(\text{M}+\text{Na})^+$, 40]; 724 [$(\text{M}+1)^+$, 100].

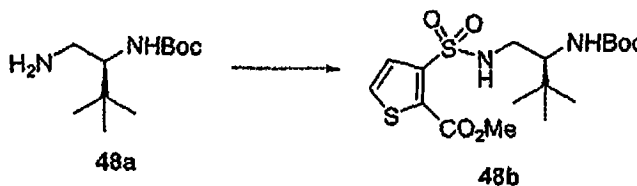
[0842] 制备实施例 48 : 制备 :

[0843]



[0844] 步骤 A :

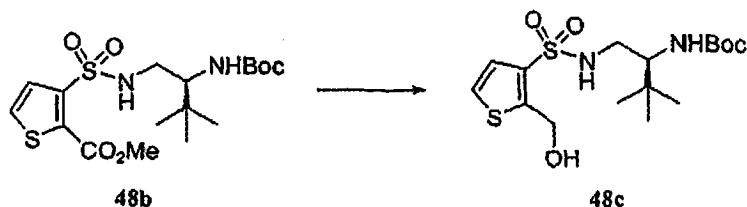
[0845]



[0846] 按照描述用于制备化合物 45b 的方法, 用 48a 和 2-甲酯基-3-噻吩磺酰氯制备化合物 48b。

[0847] 步骤 B :

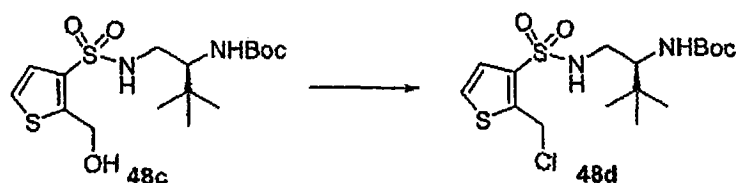
[0848]



[0849] 在 -78°C 向酯 48b (4.65g, 11.1mmol) 在无水甲苯 (40mL) 中的溶液内加入 DIBAL-H 在甲苯 (23.0mL, 34.5mmol) 中的溶液。将混合物在 -78°C 搅拌 20 分钟, 在室温下搅拌 2 小时。加入甲醇 (20mL), 接着加入 10% 枸橼酸水溶液 (100mL)。搅拌 5 分钟后, 加入 EtOAc (200mL), 分离各层。用 EtOAc ($2 \times 100\text{mL}$) 提取水溶液。将有机溶液合并, 干燥 (MgSO_4), 过滤和浓缩。将残留物用 10-50% 丙酮/己烷, 用快速柱层析纯化以得到 4.6g (quant.) 48c。

[0850] 步骤 C:

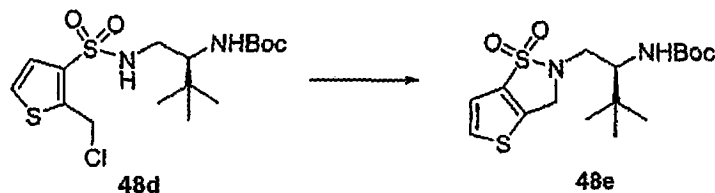
[0851]



[0852] 在 0°C 向 48c (1.04g, 2.65mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液内加入甲磺酰氯 (0.23mL, 2.97mmol) 和三乙胺 (0.80mL, 5.74mmol)。用冰浴使混合物升温至室温, 搅拌 18 小时。加入 EtOAc (200mL) 和 5% H_3PO_4 溶液 (100mL), 分离各层。将有机溶液用 1N 碳酸钠溶液 (100mL) 洗涤, 然后将其干燥 (MgSO_4), 过滤和浓缩。将残留物用 10-50% 丙酮/己烷快速柱层析纯化以得到 0.80g (73%) 48d。

[0853] 步骤 D:

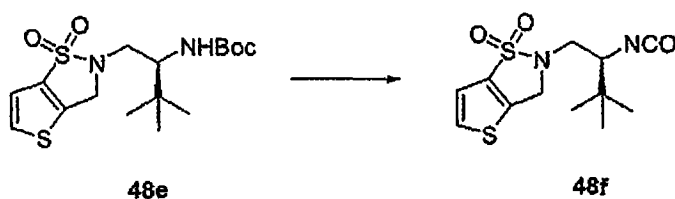
[0854]



[0855] 将 48d (1.17g, 2.85mmol) 和碳酸铯 (1.40g, 4.30mmol) 在无水 DMF (100mL) 中的混悬液在室温下搅拌 18 小时。加入水 (50mL)、盐水 (50mL) 和 EtOAc (300mL), 分离各层。将有机溶液用水 ($3 \times 150\text{mL}$) 洗涤, 然后将其干燥, 过滤和浓缩以得到 0.99g 所需产物 48e (93%)。

[0856] 步骤 E:

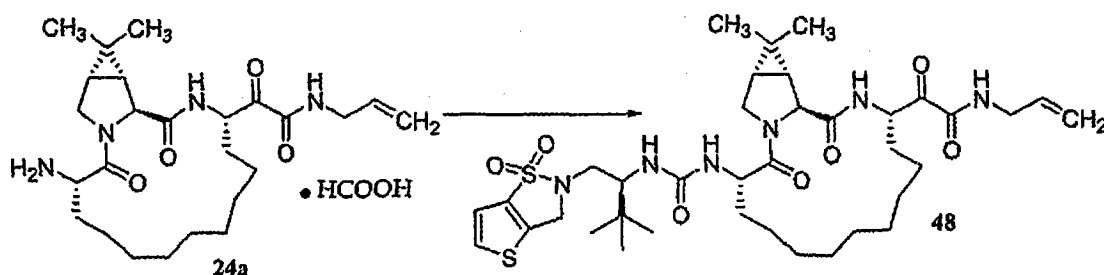
[0857]



[0858] 按照描述用于制备化合物 45b 和 45c 的方法, 用 48e 制备化合物 48f。

[0859] 步骤 F:

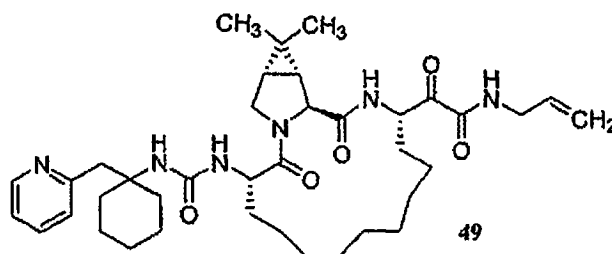
[0860]



[0861] 将胺 24a (100mg, 0.197mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (60mg, 0.6mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯 48f (2mL, 0.25mmol) 在甲苯中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 乙酸乙酯 / 己烷 1 : 1 $\rightarrow$ 1 : 0) 和 100% 乙酸乙酯纯化以得到 48, 为无色固体。

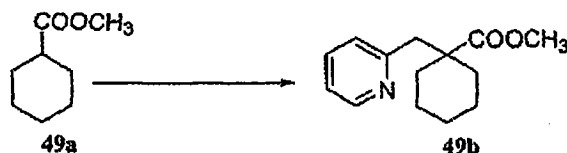
[0862] 制备实施例 49 : 制备 :

[0863]



[0864] 步骤 A :

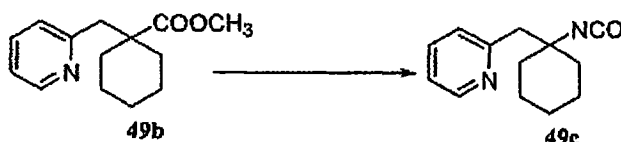
[0865]



[0866] 使 2M LDA/THF-庚烷 (Acros Chemical Co.) 在 50mL THF 中的溶液冷却至 -70℃, 在 $> -60^\circ\text{C}$ 滴加环己烷羧酸甲酯 49a。在 -70℃ 再搅拌 0.5 小时后, 在 $> -60^\circ\text{C}$ 滴加 40mL 醚中的 2-氯甲基吡啶。然后用 2 小时让温度缓慢上升至室温, 再搅拌 2 小时。在 200mL 20% KH_2PO_4 水溶液和 5mL 12N HCl 的冷混合物中猝灭反应物, 用 EtOAc 提取混合物, 将提取物用盐水洗涤, 然后用 MgSO_4 干燥。过滤混合物, 蒸发滤液, 使残留物从二甲苯中蒸发 2 次, 将终残留物用硅胶 (1 : 3Et₂O-CH₂Cl₂ $\rightarrow$ 1 : 1 丙酮-CH₂Cl₂) 层析以得到 49b。

[0867] 步骤 B :

[0868]

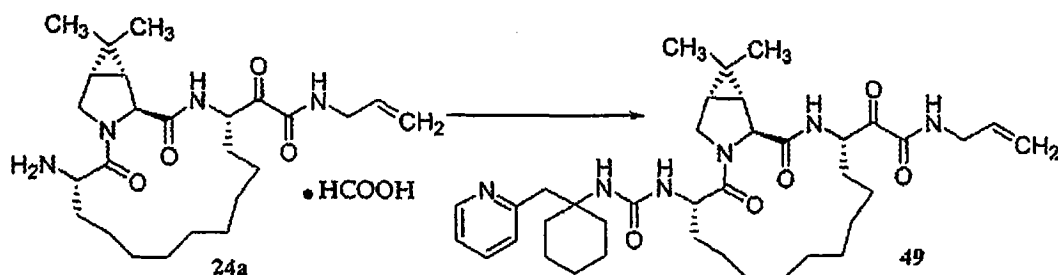


[0869] 用 30mL 1N LiOH 水溶液处理酯 49b 在 20mL 二氧六环中的溶液, 将混合物在 100℃ 搅拌 6 小时。将混合物用冰水猝灭, 用醚提取, 用 3N HCl 使冷的水层缓慢酸化至 pH $\sim$ 4。将沉淀物过滤, 用水洗涤, 干燥以得到产物酸, 不再纯化即用于下一步。使酸转化为异氰酸

酯 49c 的过程与制备实施例 27 中 27b 的合成相同。

[0870] 步骤 C :

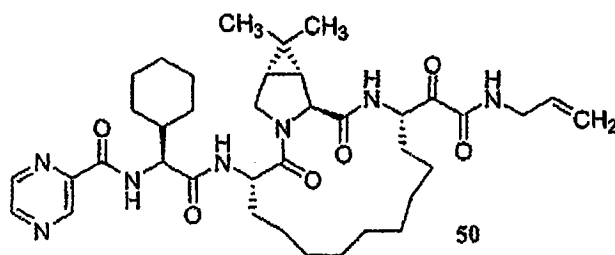
[0871]



[0872] 将胺 24a (100mg, 0.197mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (60mg, 0.6mmol) 处理, 冷却至 0℃。加入异氰酸酯 49c (2.9mL, 0.25mmol) 在甲苯中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 乙酸乙酯 / 己烷 1 : 1 $\rightarrow$ 1 : 0) 和 100% 乙酸乙酯纯化以得到 49, 为无色固体。

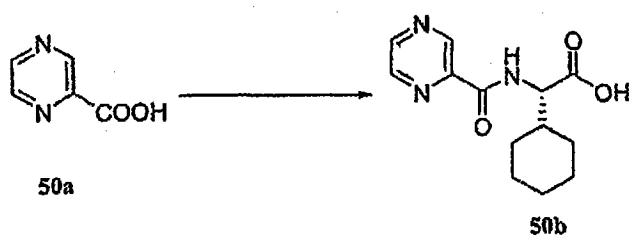
[0873] 制备实施例 50 : 制备 :

[0874]



[0875] 步骤 A :

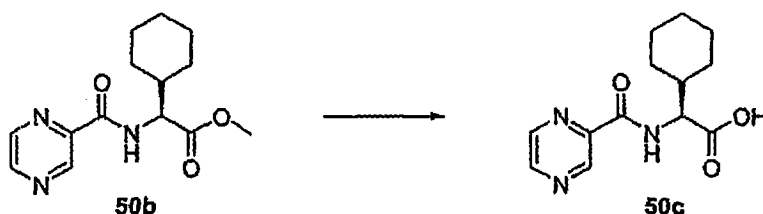
[0876]



[0877] 在 0℃ 将吡啶羧酸 50a (Aldrich, 3g) 在 150mL 无水二氯甲烷和 150mL 无水 DMF 中的溶液搅拌, 用 HATU (1.4eq, 6.03g) 处理。分成几小部分加入 L- 环己基甘氨酸 - 甲基酯盐酸盐 (1.2eq, 6.03g)。然后, 滴加 N- 甲基吗啉 (4eq, 10mL, d 0.920)。使反应混合物逐渐升温至室温, 搅拌 20 小时。真空除去所有挥发物, 使残留物溶于 500mL 乙酸乙酯中。用水 (100mL)、1N HCl 水溶液 (100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 5 : 95 $\rightarrow$ 3 : 7) 以得到产物 50b (6.5g, 95%), 为白色固体。

[0878] 步骤 B :

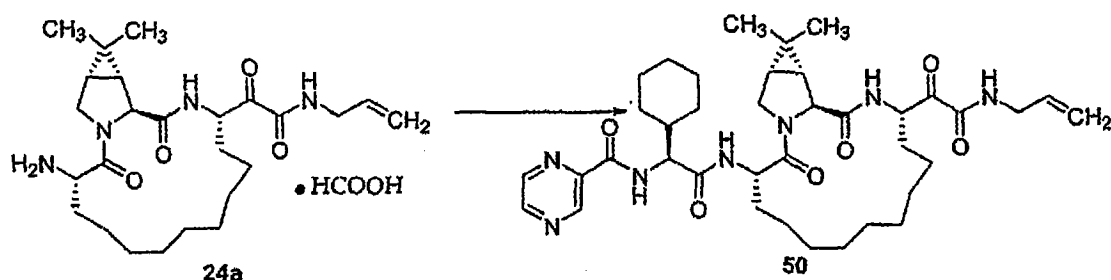
[0879]



[0880] 使甲基酯 50b (6.5g) 在 270mL THF/MeOH/H₂O 的 1 : 1 : 1 混合物中的溶液冷却至 0°C, 用氢氧化锂一水合物 (2.5eq, 2.45g) 处理。搅拌混合物, 用 TLC (丙酮 / 己烷; 2 : 8) 监测。当所有原料已耗尽时, 用 100mL 1N HCl 水溶液处理反应混合物, 真空浓缩混合物。加入二氯甲烷 (250mL), 分离各层。用二氯甲烷 (3×80mL) 提取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩以得到酸 50c。

[0881] 步骤 C :

[0882]

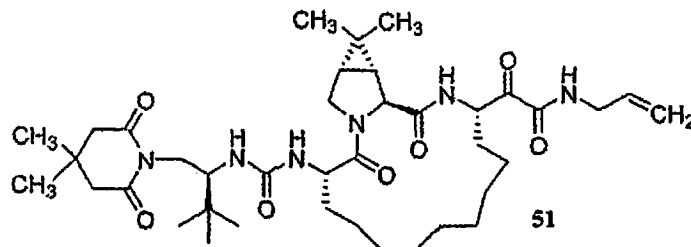


[0883] 使酸 24a (100mg, 0.197mmol) 在无水 CH₂Cl₂ (2mL) 和 DMF (2mL) 中的溶液冷却至 0°C, 用酸 50c (51.8mg, 0.197mmol)、HATU (94mg, 0.25mmol) 和 NMM (45mg, 0.45mmol) 处理。将反应物在 0°C 搅拌 12 小时, 真空浓缩。使残留物溶于 CH₂Cl₂ (100mL) 中, 用 HCl 水溶液 (1M, 2×30mL)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (2×30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 真空浓缩。将粗的二肽层析 (SiO₂, 丙酮 / 己烷 0 : 1 → 1 : 1) 纯化以得到 50。

[0884] ¹H NMR (dmsO, 400MHz) δ, 9.16 (δ, 1H, J = 12Hz), 8.89 (d, 1H, J = 2.4Hz), 8.74 (s, 1H), 8.59 (d, 1H, J = 7.4Hz), 8.43-8.38 (m, 2H), 5.81-5.75 (m, 1H), 5.28 (t, 1H, J = 10.8Hz), 5.11-5.03 (m, 2H), 4.45-4.31 (m, 3H), 3.88-3.70 (m, 5H), 1.65-1.22 (m, 31H), 0.97 (s, 3H), 0.83 (s, 3H). MS (ES) m/z 相对强度 728 [(M+Na)⁺, 4]; 706 [(M+1)⁺, 80].

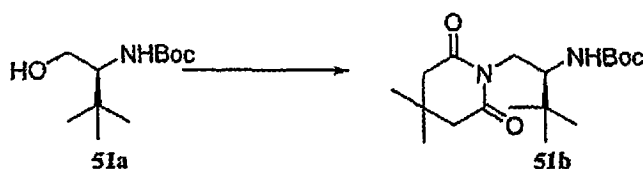
[0885] 制备实施例 51 : 制备 :

[0886]



[0887] 步骤 A :

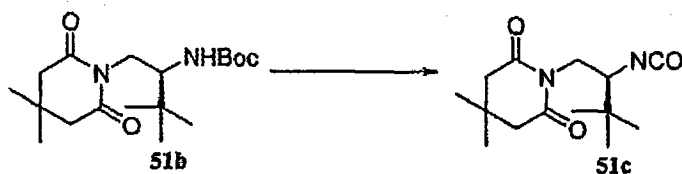
[0888]



[0889] 在惰性气氛下用三苯基膦 (1.52g, 5.75mmol) 和二甲基戊二酰亚胺 (780mg, 5.52mmol) 处理醇 51a (1.00g, 4.6mmol) 在无水 CH_2Cl_2 (30mL) 中的溶液。使反应混合物冷却至 0°C , 滴加 DIAD (930mg, 4.60mmol, 在 4mL CH_2Cl_2 中) 处理, 升温至室温。将其在室温下搅拌 5 小时, 真空浓缩。将残留物层析 (SiO_2 , 己烷 / 丙酮 1 : 0 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化以得到 51b (600mg), 为无色固体。

[0890] 步骤 B :

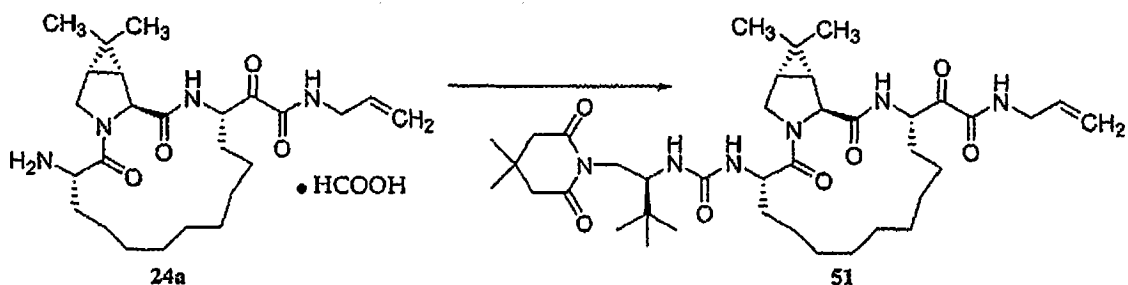
[0891]



[0892] 将 51b (500mg, 1.5mmol) 在 HCl (15mL, 4M 二氧六环溶液) 中的溶液在室温下搅拌 1 小时, 真空浓缩。残留物不纯化即用于下一反应。在 0°C 用光气 (5mL, 15% 甲苯溶液) 处理脱保护的胺在 CH_2Cl_2 (10mL)、饱和 NaHCO_3 水溶液 (10mL) 中的溶液, 在 0°C 搅拌 2 小时。用 CH_2Cl_2 (50mL) 稀释反应混合物, 用冷的 NaHCO_3 水溶液洗涤有机层。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 用 3mL 甲苯再稀释, 浓缩二氯甲烷层, 作为溶液使用。

[0893] 步骤 C :

[0894]



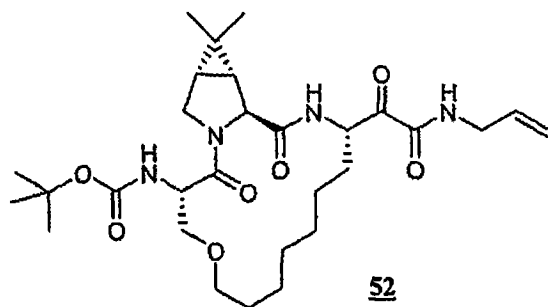
[0895] 将胺 24a (100mg, 0.196mmol) 在二氯甲烷 (3.0mL) 中的溶液用 NMM (60mg, 0.6mmol) 处理, 冷却至 0°C 。加入异氰酸酯 51c (2mL, 0.5mmol) 在甲苯中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (100mL) 稀释, 用 HCl 水溶液 (1M, 50mL) 洗涤。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤、真空浓缩, 层析 (SiO_2 , 丙酮 / 己烷 0 : 1 $\rightarrow$ 1 : 1) 纯化得到 51, 为无色固体。

[0896] ^1H NMR (dmsO, 500MHz) δ , 8.91 (d, 1H), 6.19 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 5.84-5.57 (m, 1H), 5.58 (d, 1H, $J = 10.5\text{Hz}$), 5.28 (t, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$), 5.10-5.05 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.18 (t, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 3.83-3.57 (m, 7H), 2.44-2.38 (AB, 4H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.44-1.03 (m, 18H), 0.98&0.96 (2s, 9H), 0.84&0.81 (2s, 12H). ^{13}C NMR (dmsO, 125MHz) δ , 198.2, 172.7, 172.1, 171.3, 162.1, 158.1, 135.0, 116.4, 60.5, 55.5, 52.9, 51.3, 47.5, 46.4, 41.7, 39.6, 35.0, 32.4, 31.5, 31.3, 29.3, 28.3, 27.9, 27.0, 26.9, 26.6, 26.1, 24.5, 22.4, 19.5,

13. 7. MS(ES)m/z 相对强度 749[(M+Na)⁺, 20]; 727[(M+1)⁺, 100].

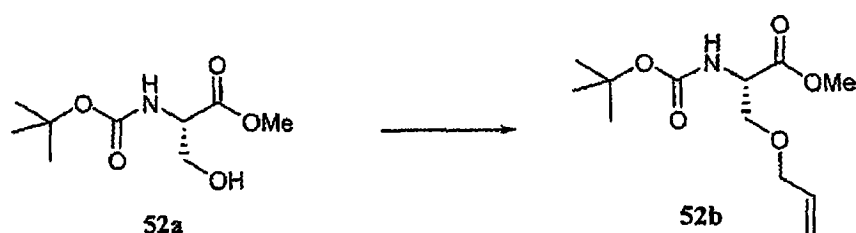
[0897] 制备实施例 52: 制备:

[0898]



[0899] 步骤 A:

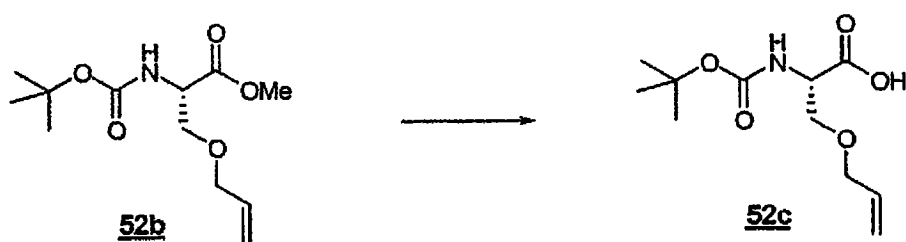
[0900]



[0901] 将 N-Boc-L-Ser-OMe (3.6g, Aldrich) 在 150mL 无水 THF 中的溶液脱气 (真空 / N₂ - 冲洗), 用烯丙基甲基碳酸酯 (1.4eq, 2.6mL, d 1.022) 处理。加入催化量的四 (三苯基膦) 钯 (0.02mol%, 379mg)。将淡黄色混合物再脱气, 在 60℃ 加热约 3 小时, 直至 TLC 分析 (丙酮 / 己烷; 2 : 8) 显示没有原料剩余 (反应混合物变成棕色)。减压除去 THF, 将残留物用 300mL 乙酸乙酯稀释, 用 80mL 饱和碳酸氢钠水溶液和 80mL 盐水洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 5 : 95 → 2 : 8) 以得到产物 52b (2.7g, 64%), 为透明油状物。

[0902] 步骤 B:

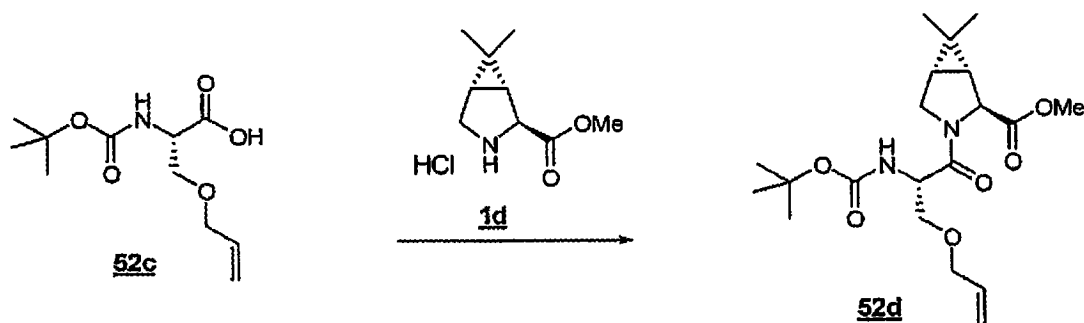
[0903]



[0904] 用氢氧化锂一水合物 (2.5eq, 630mg) 处理甲基酯 52b (1.5g) 在 90mL THF/MeOH/H₂O 混合物 (1 : 1 : 1) 中的溶液。在室温下搅拌反应物, 用 TLC (丙酮 / 己烷; 1 : 9) 监测。45 分钟后, 减压除去所有挥发物。使残留物分配在 80mL 1N HCl 水溶液和 200mL 二氯甲烷之间。用二氯甲烷 (2×80mL) 反提取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩以得到产物 52c (1.4g, 95%), 为透明油状物。

[0905] 步骤 C:

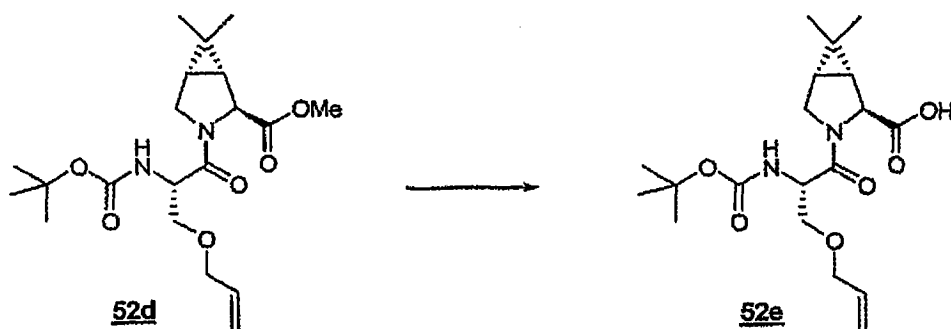
[0906]



[0907] 在 0℃ 搅拌酸 52c (6mmol) 在 40mL 无水二氯甲烷和 40mL 无水 DMF 中的溶液, 用 HATU (1.4eq, 3.2g) 处理。按顺序加入盐酸胺 1d (1.3eq, 1.6g) 和 N- 甲基吗啉 (4eq, 2.6mL, d 0.920)。使反应混合物逐渐升温至室温, 搅拌过夜。真空除去所有挥发物, 将残留物吸收在 300mL 乙酸乙酯中。用 1N HCl 水溶液 (50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 5 : 95 → 2 : 8) 以得到所需产物 52d (2.23g, 93%), 为透明油状物。

[0908] 步骤 D :

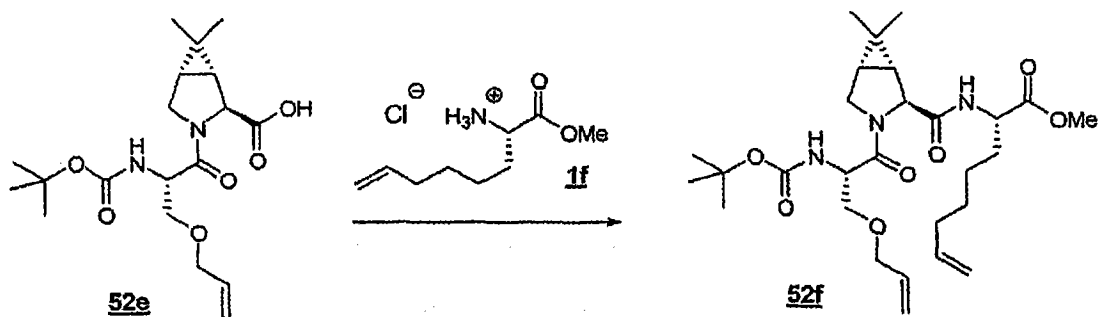
[0909]



[0910] 在 0℃ 用氢氧化锂一水合物 (2.5eq, 300mg) 处理甲基酯 52d (2.23g) 在 45mL THF / MeOH/H₂O 混合物 (1 : 1 : 1) 中的溶液。撤除冷却浴, 在室温下搅拌反应混合物, 用 TLC (丙酮 / 己烷; 2 : 8) 监测。1 小时后, 加入 10mL 1N HCl 水溶液, 减压除去所有挥发物。使残留物分配在 30mL 1N HCl 水溶液和 100mL 二氯甲烷之间。用二氯甲烷 (2×50mL) 反提取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩以得到产物 52e (1.88g, 88%), 为透明油状物。

[0911] 步骤 E :

[0912]

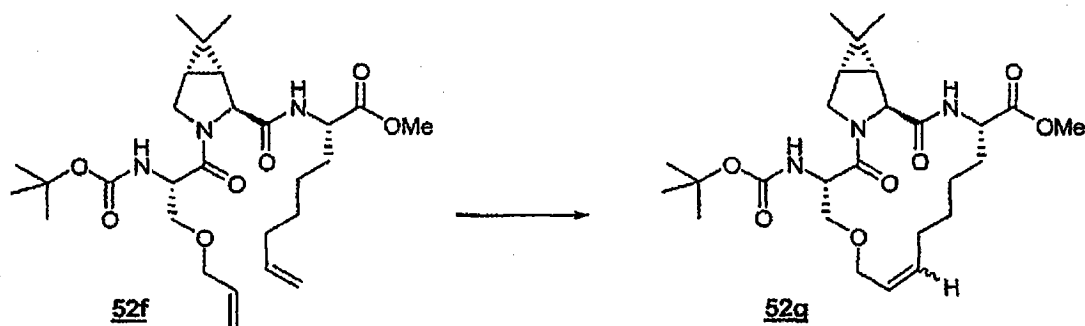


[0913] 在 0℃ 搅拌酸 52e (830mg) 在 20mL 无水二氯甲烷和 20mL 无水 DMF 中的溶液, 用

HATU(1.4eq, 1.15g) 处理。加入 10mL 二氯甲烷中的盐酸胺 1f(1.1eq, 227mg), 接着加入 N- 甲基吗啉 (4eq, 0.95mL, d0.920)。将反应混合物在冰箱 (-20℃) 中放置 48 小时。真空除去所有挥发物, 使残留物溶于 200mL 乙酸乙酯中。用水 (50mL)、1N HCl 水溶液 (50mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 和盐水 (50mL) 洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 5 : 95 → 3 : 7) 以得到产物 52f(680mg), 为白色固体, 以及少量非对映体产物 (130mg), 总收率为 70%。

[0914] 步骤 F:

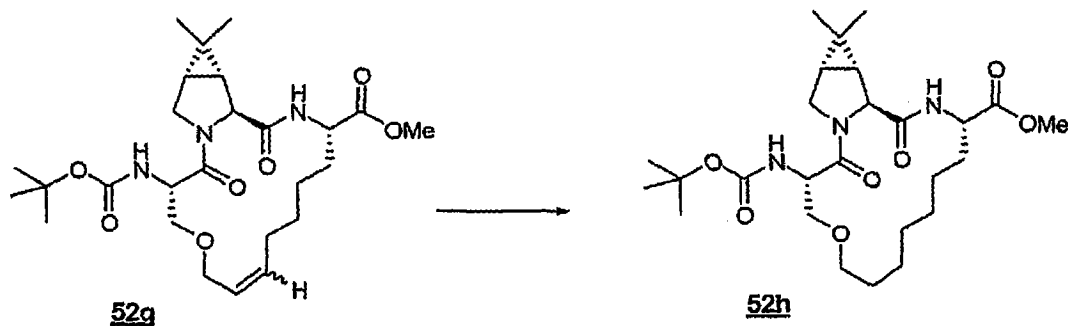
[0915]



[0916] 将二烯 52f(670mg) 在甲苯中的 0.01M 溶液脱气 30 分钟 (氩气鼓泡), 用 Grubb' s 催化剂 (0.2eq, 205mg) 处理。将粉红色溶液加热至 60℃ 16 小时 (加热 10 分钟后溶液变黑)。减压除去溶剂, 将残留物硅胶层析 (梯度: 乙酸乙酯 / 己烷; 2 : 8 → 1 : 1) 以得到链烯产物 52g(570mg, 90%), 为 E- 和 Z- 异构体 (约 4 : 1) 的混合物。

[0917] 步骤 G:

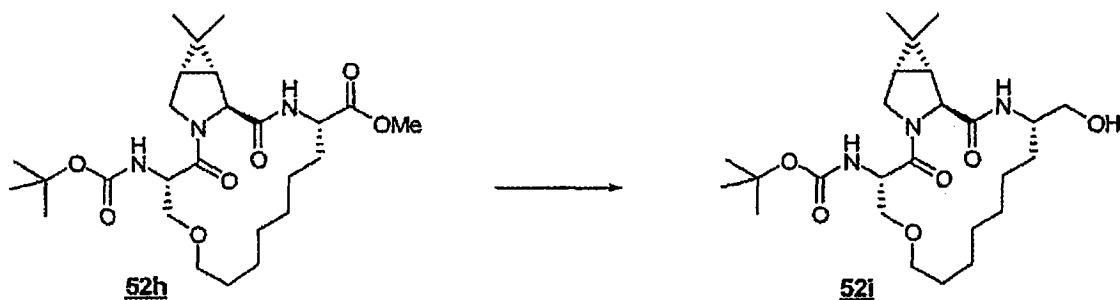
[0918]



[0919] 用二氢氧化钯 / 碳 (0.1mol%, 78mg 20% Pd(OH)₂/C) 处理链烯 52g(570mg) 在 20mL 甲醇中的溶液。以 50psi 使混合物氢化直至所有原料已耗尽。将反应混合物用 100mL 二氯甲烷稀释, 用硅藻土短垫过滤。浓缩滤液, 将残留物硅胶层析以得到产物 52h(590mg, 70%), 为透明油状物。

[0920] 步骤 H:

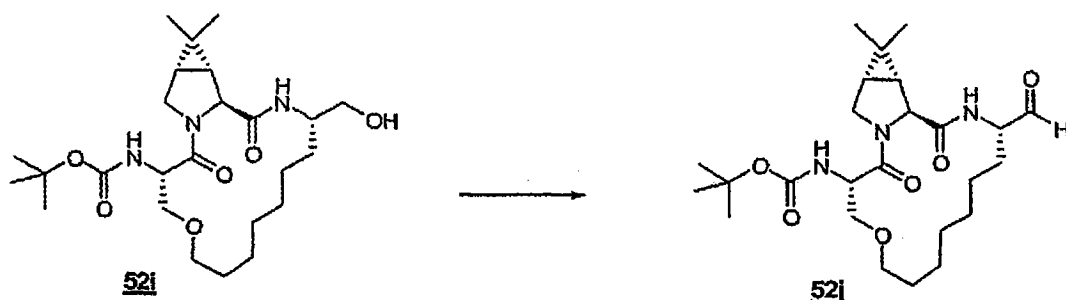
[0921]



[0922] 用硼氢化锂 (2.1eq, 1.2mL 在 THF 中的 2M 溶液) 处理甲基酯 52h (580mg) 在 20mL 无水 THF 中的溶液。在室温下搅拌反应混合物, 用 TLC (丙酮 / 己烷 ; 3 : 7) 监测原料的消失。5 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液 (3mL) 猝灭过量硼氢化锂。使混合物分配在乙酸乙酯 (100mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 之间。用乙酸乙酯 (2×30mL) 和二氯甲烷 (2×30mL) 反提取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷 ; 1 : 9 → 5 : 5) 以得到产物 52i (360mg, 68%), 为白色固体。

[0923] 步骤 I :

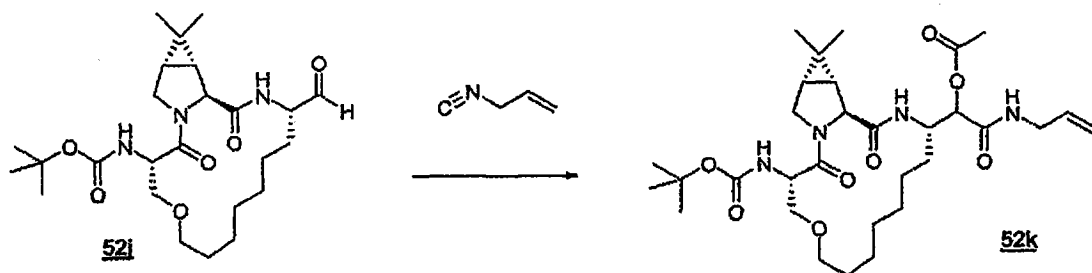
[0924]



[0925] 用戴斯 - 马丁氧化剂 (3eq, 925mg) 处理醇 52i (350mg) 在 20mL 无水二氯甲烷中的溶液。在室温下将反应混合物搅拌 45 分钟。将混合物用 1M 硫代硫酸钠水溶液 (15mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (15mL) 处理, 搅拌 15 分钟。用二氯甲烷 (3×50mL) 提取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷 ; 1 : 9 → 4 : 6) 以得到产物 52j (285mg, 83%), 为无色固体。

[0926] 步骤 J :

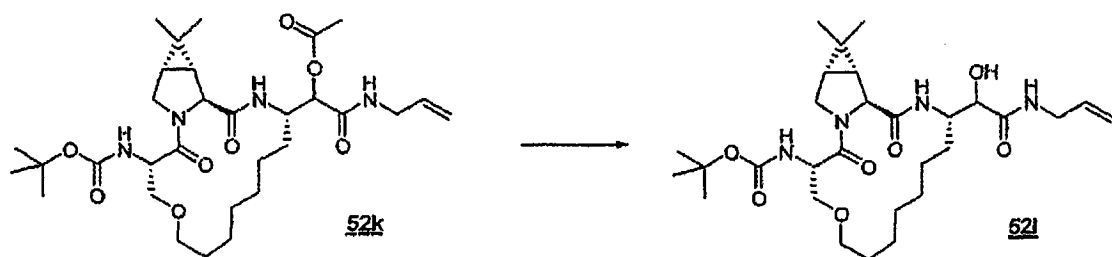
[0927]



[0928] 用烯丙基异氰 (2eq, 77mg) 和乙酸 (2eq, 0.064mL, d 1.049) 处理醛 52j (270mg) 在 10mL 无水二氯甲烷中的溶液。将混合物搅拌约 5 小时。真空除去所有挥发物, 将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷 ; 1 : 9 → 1 : 1) 以得到产物 52k (303mg, 90%), 为白色固体。

[0929] 步骤 K :

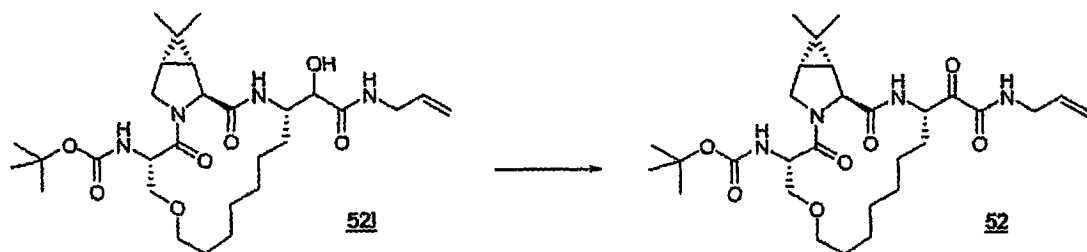
[0930]



[0931] 使乙酸酯 52k (300mg) 溶于 15ml THF/MeOH/H₂O 的 1 : 1 : 1 混合物中,用氢氧化锂一水合物 (2.5eq, 51mg) 处理。用 TLC (丙酮 / 己烷 ; 4 : 6) 监测反应物流。15 分钟后将反应混合物旋转蒸发浓缩,使残留物分配在二氯甲烷 (80mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 之间。用二氯甲烷 (3×50mL) 反提取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤和浓缩。粗产物 52l (276mg, 98%) 不再纯化即使用。

[0932] 步骤 L :

[0933]



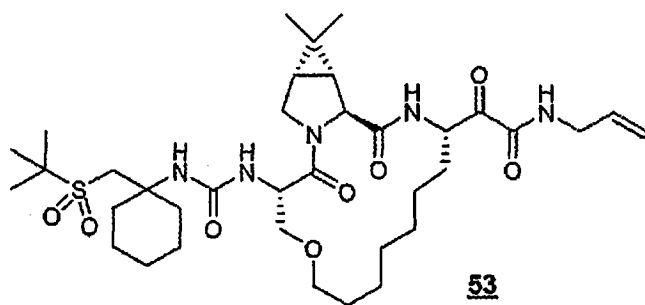
[0934] 用戴斯-马丁氧化剂 (3eq, 424mg) 处理羟基酰胺 52l (276mg) 在 20mL 无水二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物用 1M 硫代硫酸钠水溶液 (20mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 处理,搅拌 10 分钟。用二氯甲烷 (3×20mL) 提取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤和浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷 ; 1 : 9 → 4 : 6) 以得到产物 52 (236mg, 86%), 为白色固体。

[0935] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) : δ, 7.47 (d, 1H, J = 7.56Hz), 7.03 (dd, 1H, J = 5.68, 5.99Hz), 5.88 (ddt, 1H, J = 5.6, 10.0, 17.0Hz), 5.50 (d, 1H, J = 8.83Hz), 5.46 (m, 1H), 5.28 (dd, 1H, J = 0.9, 17.0Hz), 5.25 (dd, 1H, J = 0.9, 10.0Hz), 4.61 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.99 (dt, 2H, J = 1.2, 5.6Hz), 3.88 (dd, 1H, J = 5.0, 10.8Hz), 3.83 (d, 1H, J = 11.0Hz), 3.66 (m, 2H), 3.48 (dd, 2H, J = 4.7, 5.6Hz), 1.95 (m, 1H), 1.81 (d, 1H, J = 7.56Hz), 1.47 (s, 9H), 1.27-1.63 (m, 12H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz) : δ 196.7, 170.9, 170.7, 159.3, 155.6, 133.2, 117.9, 80.4, 71.0, 70.8, 61.2, 54.5, 52.9, 48.2, 42.1, 31.4, 29.3, 28.7, 27.8, 26.8, 26.6, 26.4, 23.6, 23.4, 19.2, 13.2ppm;

[0936] C₂₉H₄₇N₄O₇ [M+H]⁺ 的 HRMS 计算值 : 563.3445, 实测值 563.3457.

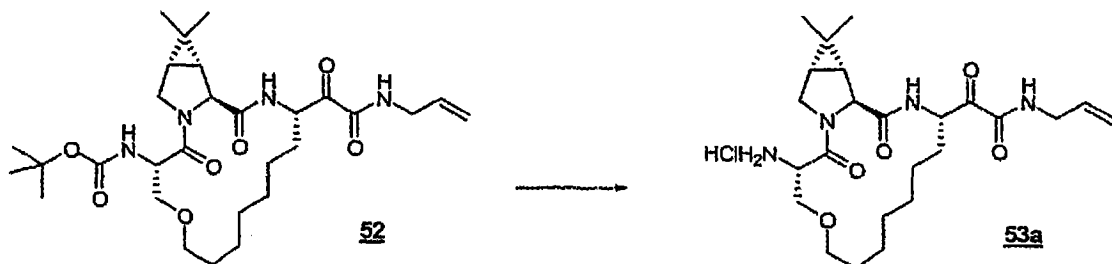
[0937] 制备实施例 53 : 制备 :

[0938]



[0939] 步骤 A :

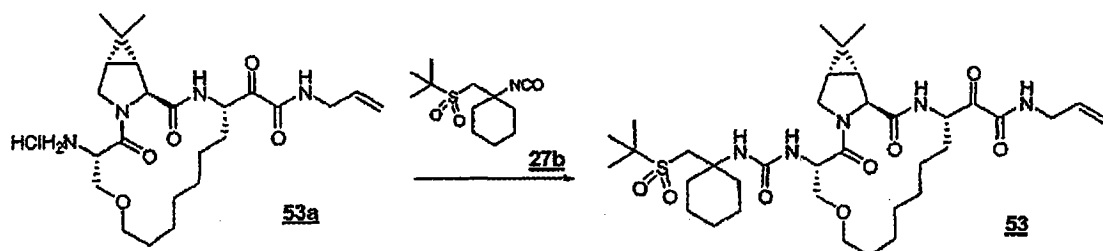
[0940]



[0941] 使 N-Boc 保护的胺 52 (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中, 在室温下搅拌 1 小时。减压除去所有挥发物, 将产物在高真空下放置 3 小时。不再纯化产物 53a (99%)。

[0942] 步骤 B :

[0943]



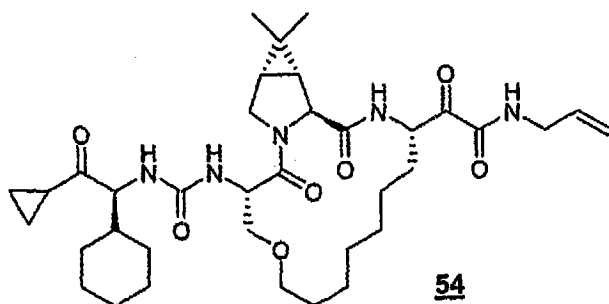
[0944] 使胺盐 53a (31mg) 溶于 5mL 无水二氯甲烷中, 冷却至 0℃。然后, 加入 10 滴饱和碳酸氢钠水溶液。10 分钟后, 加入异氰酸酯 27b (2.5eq, 0.8mL 0.2M 甲苯溶液) 溶液, 继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴, 将混合物在室温下搅拌 3 小时。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷, 1 : 9 → 4 : 6) 以得到产物 53 (25mg, 58%), 为白色固体。

[0945] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 7.90 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.38 (br s, 1H), 5.9 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.4, 17.0\text{Hz}$), 5.61 (ddd, 1H, $J = 1.6, 8.8, 10.4\text{Hz}$), 5.27 (dd, 1H, $J = 1.26, 17.3\text{Hz}$), 5.24 (dd, 1H, $J = 1.26, 10.0\text{Hz}$), 4.9 (dd, 1H, $J = 3.4, 8.8\text{Hz}$), 4.53 (s, 1H), 3.94-4.08 (m, 4H), 3.62 (dd, 1H, $J = 8.5, 8.8\text{Hz}$), 3.56 (m, 1H), 3.47 (dd, 1H, $J = 4.0, 7.9\text{Hz}$), 3.37 (ddd, 1H, $J = 2.2, 7.2, 9.4$), 3.15 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 2.4 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.27-1.70 (m, 20H), 1.4 (s, 9H), 1.2 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (m, 1H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) : δ 198.0, 172.1, 171.0, 159.5, 157.0, 133.3, 117.7, 70.8, 70.5, 61.0, 60.8, 54.9, 53.8, 51.0, 48.4, 42.2, 36.2, 32.0, 30.5, 28.7, 27.9, 27.2, 27.0, 26.8, 25.9, 24.1, 23.9, 23.5, 21.9, 21.8, 19.3, 13.4ppm;

[0946] $\text{C}_{36}\text{H}_{60}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值 : 722.4163, 实测值 722.4193.

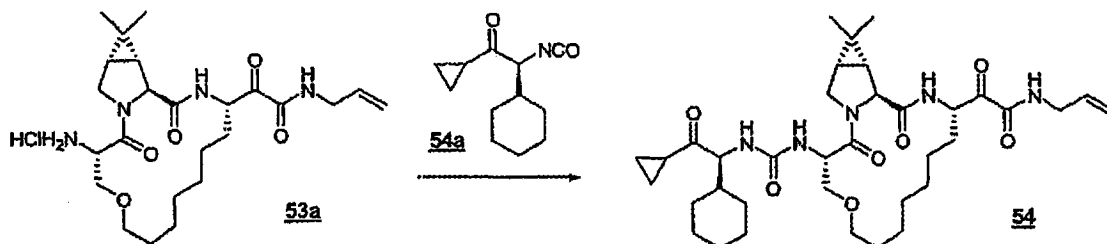
[0947] 制备实施例 54 : 制备 :

[0948]



[0949] 步骤 A :

[0950]



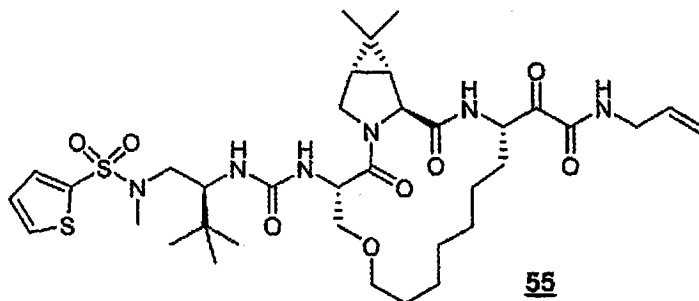
[0951] 用固体碳酸氢钠 (3eq, 8mg) 处理胺盐 53a (17mg) 在 2mL 无水二氯甲烷中的溶液, 接着加入异氰酸酯 54a (2.5eq, 0.26mL 0.307M 甲苯溶液)。将所得不均匀混合物在室温下搅拌约 3 小时。将混合物用 50mL 乙酸乙酯稀释, 用 1M HCl 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 2 : 8 $\rightarrow$ 1 : 1) 以得到产物 54 (8mg, 34%), 为白色固体。

[0952] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ , 7.91 (br s, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.37 (brs, 1H), 5.91 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.4, 17.3\text{Hz}$), 5.88 (br s, 1H), 5.62 (dt, 1H, $J = 1.26, 9.45\text{Hz}$), 5.28 (dd, 1H, $J = 1.26, 17.3\text{Hz}$), 5.23 (dd, 1H, $J = 1.26, 10.4\text{Hz}$), 4.92 (ddd, 1H, $J = 3.46, 8.5, 8.5\text{Hz}$), 4.77 (dd, 1H, $J = 4.7, 8.8\text{Hz}$), 4.55 (s, 1H), 3.94-4.06 (m, 4H), 3.63 (t, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 3.54 (ddd, 1H, $J = 3.4, 6.6, 9.7\text{Hz}$), 3.47 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 2.09 (ddd, 1H, $J = 4.4, 7.8, 12.3\text{Hz}$), 1.91 (m, 2H), 0.91-1.83 (m, 27H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H);

[0953] $\text{C}_{36}\text{H}_{56}\text{N}_5\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值 : 670.4180, 实测值 670.4177.

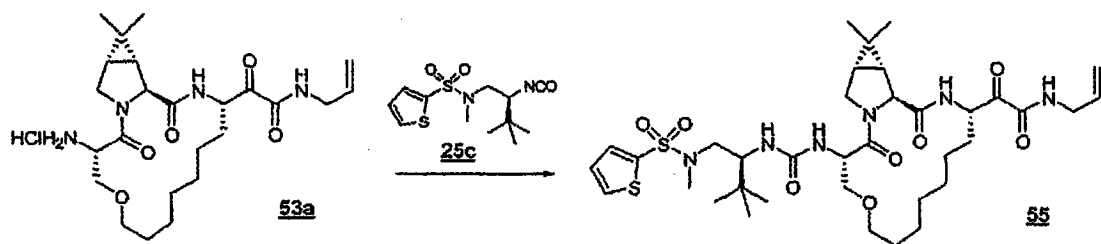
[0954] 制备实施例 55 : 制备 :

[0955]



[0956] 步骤 A :

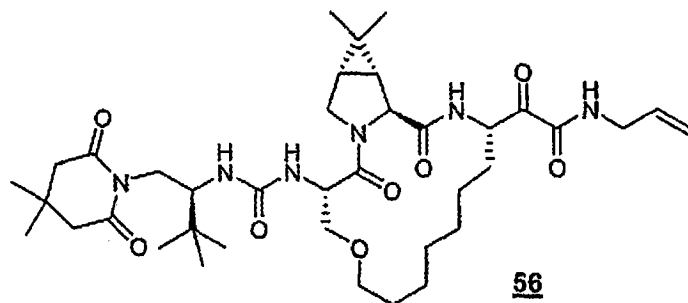
[0957]



[0958] 用固体碳酸氢钠 (3eq, 8mg) 处理胺盐 53a (17mg) 在 2mL 无水二氯甲烷中的溶液, 接着加入异氰酸酯 25c (2.5eq, 0.45mL 0.18M 甲苯溶液)。将所得不均匀混合物在室温下搅拌约 3 小时。将混合物用 50mL 乙酸乙酯稀释, 用 1M HCl 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 2 : 8 $\rightarrow$ 1 : 1) 以得到产物 55 (8mg, 30%), 为白色固体。C₃₆H₅₇N₆O₈S₂ [M+H]⁺ 的 HRMS 计算值: 765.3679, 实测值 765.3687。

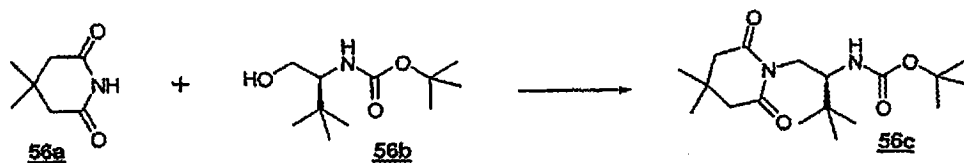
[0959] 制备实施例 56: 制备:

[0960]



[0961] 步骤 A:

[0962]



[0963] 使 4,4-二甲基戊二酰亚胺 56a (Aldrich, 1.5eq, 4.86g) 在 200mL 无水 THF 中的溶液冷却至 0°C, 用三苯基膦 (3eq, 18.07g) 和 S-Boc-叔丁基甘氨酸 56b (Aldrich, 5g) 处理。

[0964] 滴加偶氮二羧酸二异丙酯 (2.5eq, 11.3mL, d 1.027), 在 0°C 搅拌所得溶液。10 分钟后, 混合物变成浆状, 继续搅拌过夜 (0 至 25°C)。减压浓缩混合物, 使残留物溶于 80mL 醚中。加入己烷 (100mL), 滤除沉淀的固体。将滤液浓缩至体积减半, 再加入己烷 (100mL)。滤除固体。减压浓缩滤液。将残留物硅胶层析 (乙酸乙酯 / 己烷; 2 : 8) 以得到产物 56c (4.0g, 51%), 为白色固体。

[0965] 步骤 B:

[0966]



[0967] 使 N-Boc 保护的胺 56c (4.0g) 溶于 200mL 4M HCl / 二氧六环溶液中。在室温下搅

拌混合物,10 分钟后白色固体沉淀。将混合物再搅拌 2 小时。减压除去所有挥发物以得到产物 56d(3.24g,98%),为白色固体。

[0968] 步骤 C:

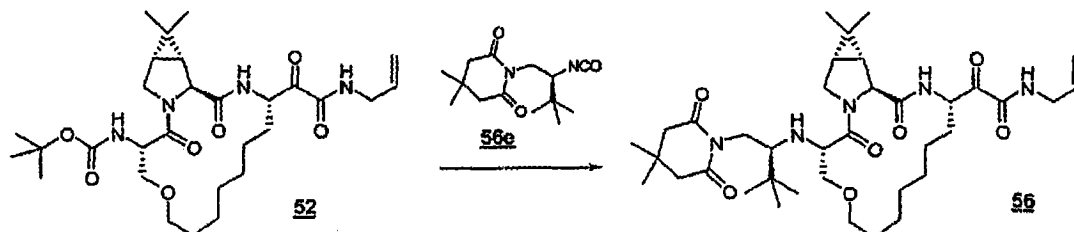
[0969]



[0970] 将盐酸胺 56d(1.5g) 在 60mL 二氯甲烷中的溶液用 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液处理,在 0℃ 剧烈搅拌 10 分钟。停止搅拌,分离各层。通过针头将光气 (15mL 20% 甲苯溶液) 一次性加入有机层 (底层) 内。添加后立即在 0℃ 将混合物剧烈搅拌 10 分钟,在室温下再搅拌 2.5 小时。用 100mL 二氯甲烷稀释混合物,分离各层。将有机层用 40mL 冷的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥。将有机层过滤,用 50mL 甲苯稀释。将产物 56e(1.44g,98%) 作为 0.216M 甲苯溶液保存。

[0971] 步骤 C:

[0972]



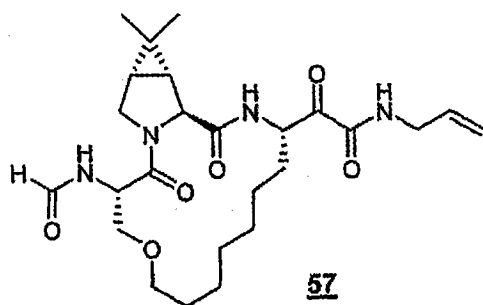
[0973] 使 N-Boc 胺 52(200mg) 溶于 20mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空中放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 10 滴饱和碳酸氢钠水溶液。10 分钟后,滴加异氰酸酯 56e 溶液 (1.2eq,1.97mL 0.216M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (70mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/ 己烷;15 : 85 → 55 : 45) 以得到产物 56(172mg,66%),为白色固体。

[0974] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ , 7.95(d, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.59(br s, 1H), 5.91(brs, 1H), 5.84(ddt, 1H, $J = 5.8, 10.2, 16.8\text{Hz}$), 5.61(ddd, 1H, $J = 1.5, 8.7, 10.2\text{Hz}$), 5.21(dd, 1H, $J = 1.4, 17.5\text{Hz}$), 5.17(dd, 1H, $J = 1.4, 10.2\text{Hz}$), 5.13(brs, 1H), 4.86(br s, 1H), 4.52(s, 1H), 4.05(d, 1H, $J = 10.2\text{Hz}$), 3.80-3.99(m, 6H), 3.50(m, 2H), 3.27(m, 2H), 2.51(d, 2H, $J = 16.8\text{Hz}$), 2.43(d, 2H, $J = 16.8\text{Hz}$), 1.88(m, 1H), 1.77(m, 1H), 0.84-1.58(m, 12H), 1.05(s, 6H), 0.97(s, 3H), 0.92(s, 9H), 0.81(s, 3H); ^{13}C NMR(CDCl_3 , 125MHz): δ 198.6, 172.8, 172.0, 171.2, 159.3, 157.8, 133.4, 117.7, 71.4, 70.8, 60.7, 57.0, 53.5, 48.5, 46.8, 42.2, 40.0, 34.9, 32.1, 30.9, 29.4, 28.7, 28.1, 27.7, 27.4, 26.9, 24.3, 19.3, 13.5ppm;

[0975] $\text{C}_{38}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值:729.4551,实测值 729.4529.

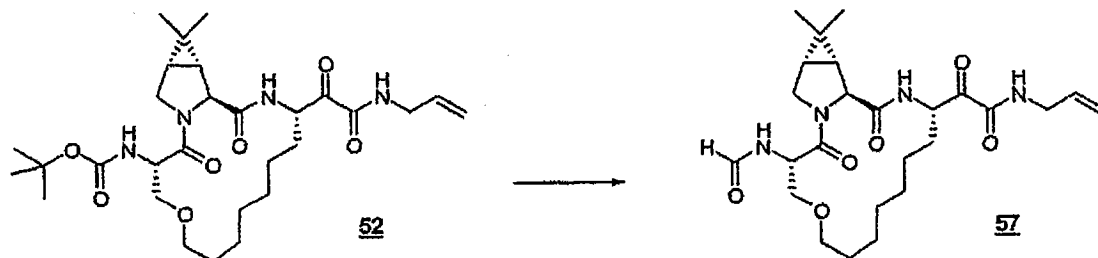
[0976] 制备实施例 57:制备:

[0977]



[0978] 步骤 A :

[0979]



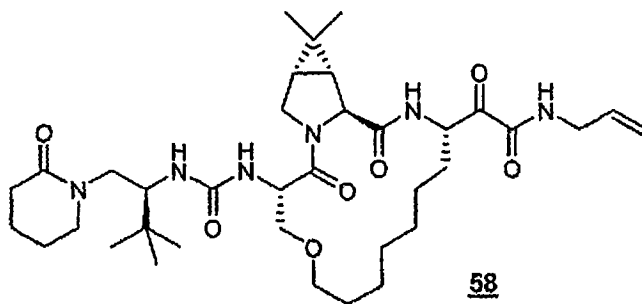
[0980] 使 N-Boc 保护的胺 52 (101mg) 溶于 10mL 甲酸中, 在室温下搅拌 1 小时。旋转蒸发除去所有挥发物, 将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 2 : 8 → 6 : 4) 以得到甲酰化产物 57 (35mg, 40%), 为白色固体。

[0981] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ , 8.24 (s, 1H), 7.35 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 7.07 (br s, 1H), 6.83 (d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 5.89 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.0, 17.0\text{Hz}$), 5.47 (m, 1H), 5.28 (dd, 1H, $J = 1.2, 17.3\text{Hz}$), 5.25 (dd, 1H, $J = 1.2, 10.4\text{Hz}$), 4.95 (ddd, 1H, $J = 3.1, 5.9, 8.5\text{Hz}$), 4.51 (s, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.92 (dd, 1H, $J = 5.3, 11.0\text{Hz}$), 3.75 (d, 1H, $J = 11.0\text{Hz}$), 3.74 (m, 1H), 3.70 (dd, 1H, $J = 5.6, 9.1\text{Hz}$), 3.48 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.77 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 1.76 (m, 1H), 1.27-1.63 (m, 11H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 196.8, 170.5, 169.4, 160.8, 159.3, 133.1, 117.9, 71.3, 70.0, 61.5, 54.4, 50.8, 48.2, 42.1, 32.0, 31.5, 29.4, 28.6, 27.8, 26.7, 26.6, 23.6, 23.5, 19.3, 14.5, 13.2ppm;

[0982] $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值: 491.2870, 实测值 491.2882.

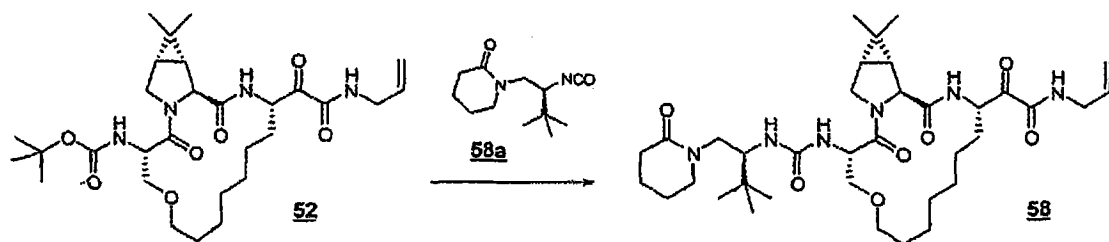
[0983] 制备实施例 58: 制备:

[0984]



[0985] 步骤 A :

[0986]



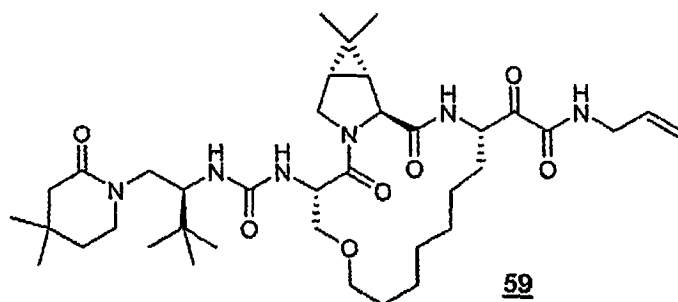
[0987] 使 N-Boc 保护的胺 52 (80mg) 溶于 5mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中, 在室温下搅拌 45 分钟。减压除去所有挥发物, 将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 3mL 无水二氯甲烷中, 用 N- 甲基吗啉 (3eq, 0.05mL, d 0.920) 处理。加入异氰酸酯 58a 溶液 (2eq, 3.8mL 0.075M 甲苯溶液)。将反应混合物在室温下搅拌约 3 小时。将混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用 1M HCl 水溶液 (10mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/ 己烷; 3 : 7 $\rightarrow$ 7 : 3) 以得到产物 58 (16mg, 16%), 为白色固体。

[0988] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ , 8.19–8.39 (br s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 6.22 (br s, 1H), 5.91 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.0, 17.0\text{Hz}$), 5.71 (dd, 1H, $J = 9.4, 10.0\text{Hz}$), 5.33 (d, 1H, $J = 9.4\text{Hz}$), 5.28 (m, 1H), 5.26 (dd, 1H, $J = 1.2, 17.0\text{Hz}$), 5.20 (dd, 1H, $J = 1.2, 10.4\text{Hz}$), 4.96 (ddd, 1H, $J = 4.0, 9.4, 9.4\text{Hz}$), 4.60 (s, 1H), 4.32 (t, 1H, $J = 12.6\text{Hz}$), 4.12 (d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$), 3.86–4.07 (m, 4H), 3.49–3.63 (m, 3H), 3.38 (dd, 1H, $J = 4.1, 7.9\text{Hz}$), 3.31 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.66 (dd, 1H, $J = 2.8, 13.8\text{Hz}$), 2.39 (dt, 1H, $J = 5.6, 17.3\text{Hz}$), 2.27 (dt, 1H, $J = 6.6, 17.3\text{Hz}$), 1.89–2.04 (m, 2H), 1.71–1.87 (m, 4H), 0.88–1.64 (m, 11H), 1.03 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 196.2, 171.8, 171.3, 159.5, 158.2, 133.7, 117.3, 71.4, 70.8, 60.6, 55.7, 53.5, 51.0, 48.3, 48.1, 46.5, 42.2, 34.3, 32.7, 31.8, 31.0, 28.7, 27.8, 27.6, 27.0, 26.9, 24.6, 24.4, 23.5, 21.7, 19.2, 13.5ppm;

[0989] $\text{C}_{36}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值: 687.4445, 实测值 687.4434.

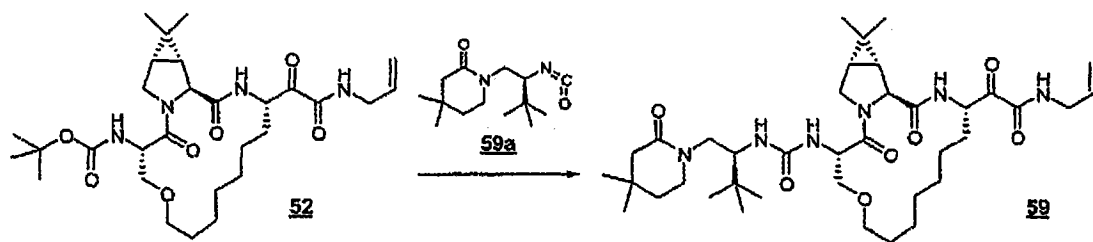
[0990] 制备实施例 59: 制备:

[0991]



[0992] 步骤 A:

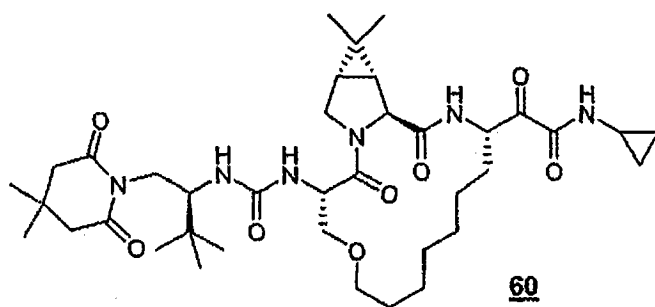
[0993]



[0994] 使 N-Boc 胺 52 (56mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 15 滴饱和碳酸氢钠水溶液。10 分钟后,滴加异氰酸酯 59a 溶液 (1.0eq),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释,用 1M HCl 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;2 : 8 → 6 : 4) 以得到产物 59 (35mg, 50%), 为白色固体。C₃₈H₆₃N₆O₇ [M+H]⁺ 的 HRMS 计算值:715. 4758, 实测值 715. 4739。

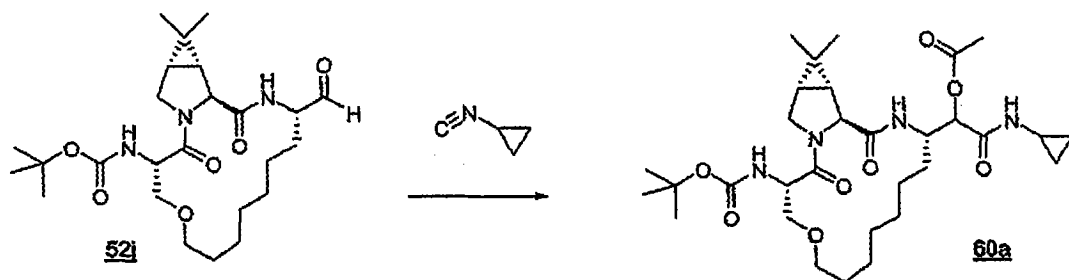
[0995] 制备实施例 60 :制备:

[0996]



[0997] 步骤 A :

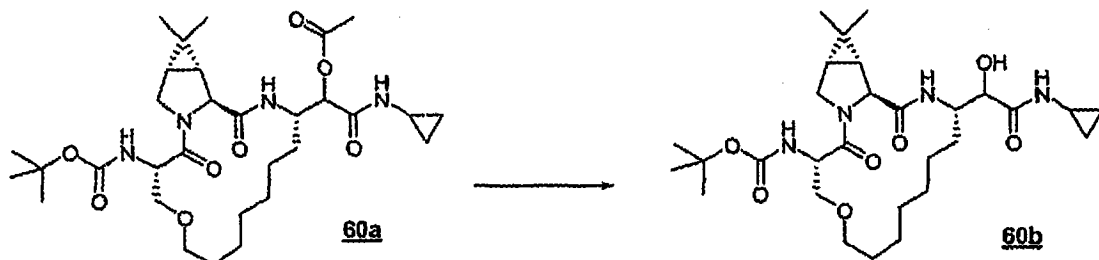
[0998]



[0999] 用环丙基异氰 (Oakwood Prod., 2eq, 117mg) 和乙酸 (2eq, 0.1mL, d 1.049) 处理醛 52j (405mg) 在 15mL 无水二氯甲烷中的溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。减压除去所有挥发物,将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;1 : 9 → 1 : 1) 以得到产物 60a (500mg, 98%), 为白色固体。

[1000] 步骤 B :

[1001]

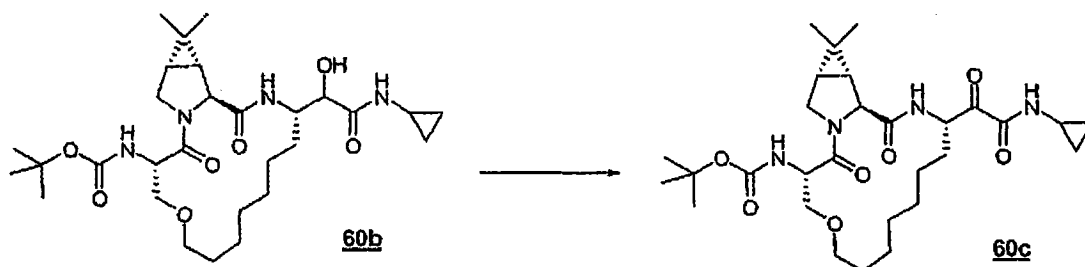


[1002] 用氢氧化锂一水合物 (2.5eq, 86mg) 处理乙酸酯 60a (500mg) 在 15mL THF/MeOH/水 1 : 1 : 1 混合物中的溶液,搅拌约 30 分钟,直至 TLC 分析 (乙酸乙酯/己烷;6 : 4) 确定所有原料已耗尽。将反应混合物用 30mL 饱和碳酸氢钠水溶液稀释,用二氯甲烷 (3×50mL)

提取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤和浓缩以得到粗产物 60b (464mg, 98%), 为无色半固体, 不再纯化即使用。

[1003] 步骤 C:

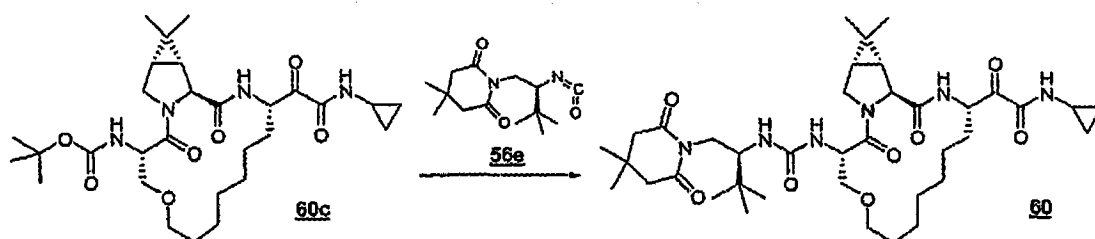
[1004]



[1005] 用戴斯-马丁氧化剂 (2.0eq, 698mg) 处理羟基酰胺 60b (0.824mmol) 在 20mL 无水二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物用 1M 硫代硫酸钠水溶液 (15mL) 处理, 搅拌 5 分钟。还加入饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL), 继续再搅拌 10 分钟。用二氯甲烷 (3×50mL) 提取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/己烷; 5 : 95 → 35 : 65) 以得到产物 60c (333mg, 72%), 为白色固体。

[1006] 步骤 D:

[1007]



[1008] 使 N-Boc 胺 60c (70mg) 溶于 10mL 4M HCl/二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物, 将残留物在高真空下放置过夜。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中, 冷却至 0℃。然后, 加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液, 接着加入异氰酸酯 56e 溶液 (1.3eq, 0.7mL 0.241M 甲苯溶液), 继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (50mL) 稀释, 用饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/己烷; 2 : 8 → 55 : 45) 以得到产物 60 (70mg, 77%), 为白色固体。

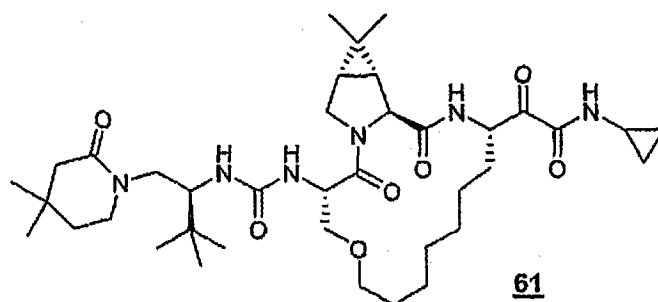
[1009] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 7.95 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.65 (t, 1H, $J = 8.8\text{Hz}$), 5.09 (br s, 1H), 4.91 (br s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.07 (d, 1H, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.98 (dd, 1H, $J = 5.0, 10.7\text{Hz}$), 3.91 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.88 (ddd, 1H, $J = 3.7, 7.5, 15.1\text{Hz}$), 2.56 (d, 2H, $J = 16.7\text{Hz}$), 2.50 (d, 2H, $J = 16.7\text{Hz}$), 1.94 (m, 1H), 0.87–1.76 (m, 15H), 1.11 (s, 6H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.86 (s, 3H), 0.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 198.0, 172.9, 172.0, 171.2, 160.8, 157.7, 71.5, 70.8, 60.7, 56.9, 53.4, 51.1, 48.4, 46.8, 39.9, 34.9, 32.1, 30.8, 29.4, 28.7, 28.1, 27.7, 27.5, 26.9, 26.8,

24. 4, 23. 0, 19. 2, 13. 5, 6. 8, 6. 7ppm.

[1010] $C_{38}H_{61}N_6O_8$ $[M+H]^+$ 的 HRMS 计算值 :729. 4551, 实测值 729. 4558.

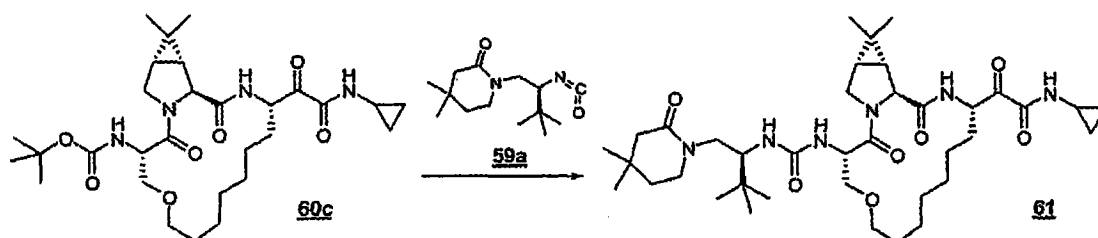
[1011] 制备实施例 61 :制备 :

[1012]



[1013] 步骤 A :

[1014]



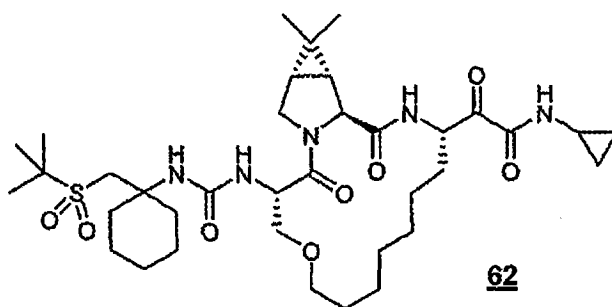
[1015] 使 N-Boc 胺 60c (56mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空中放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液,接着加入异氰酸酯 59a 甲苯溶液 (1. 3eq),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度 :丙酮 / 己烷 ;2 : 8 → 6 : 4) 以得到产物 61 (52mg, 73%), 为白色固体。

[1016] ^1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) : δ 8. 30-8. 53 (br s, 1H) , 8. 15 (d, 1H, $J = 8. 8Hz$) , 6. 13 (br s, 1H) , 5. 74 (dd, 1H, $J = 8. 8, 9. 7Hz$) , 5. 38 (d, 1H, $J = 9. 1Hz$) , 4. 96 (br s, 1H) , 4. 59 (s, 1H) , 4. 35 (dd, 1H, $J = 12. 9, 12. 9Hz$) , 4. 10 (d, 1H, $J = 10. 4Hz$) , 4. 01 (dd, 1H, $J = 5. 0, 10. 4Hz$) , 3. 94 (m, 1H) , 3. 56 (m, 2H) , 3. 50 (dd, 1H, $J = 8. 5, 8. 8Hz$) , 3. 31 (m, 2H) , 3. 17 (ddd, 1H, $J = 5. 6, 6. 0, 12. 3Hz$) , 2. 91 (ddd, 1H, $J = 4. 0, 7. 8, 15. 4Hz$) , 2. 67 (dd, 1H, $J = 3. 4, 13. 5Hz$) , 2. 17 (d, 1H, $J = 17. 0Hz$) , 2. 10 (d, 1H, $J = 17. 0Hz$) , 1. 94 (m, 3H) , 1. 24-1. 70 (m, 12H) , 1. 14 (m, 1H) , 1. 04 (s, 3H) , 1. 02 (s, 3H) , 1. 00 (s, 3H) , 0. 91 (s, 9H) , 0. 89 (s, 3H) , 0. 84 (m, 2H) , 0. 73 (m, 2H) ; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125MHz) δ 199. 9, 171. 9, 171. 3, 171. 0, 160. 9, 158. 0, 71. 4, 70. 9, 60. 4, 55. 4, 53. 2, 48. 2, 46. 3, 45. 0, 35. 8, 34. 6, 31. 7, 30. 3, 28. 8, 28. 7, 27. 8, 27. 7, 27. 6, 27. 1, 26. 9, 26. 8, 24. 8, 24. 7, 23. 2, 19. 1, 13. 4, 6. 4ppm.

[1017] $C_{38}H_{63}N_6O_7$ $[M+H]^+$ 的 HRMS 计算值 :715. 4758, 实测值 715. 4768.

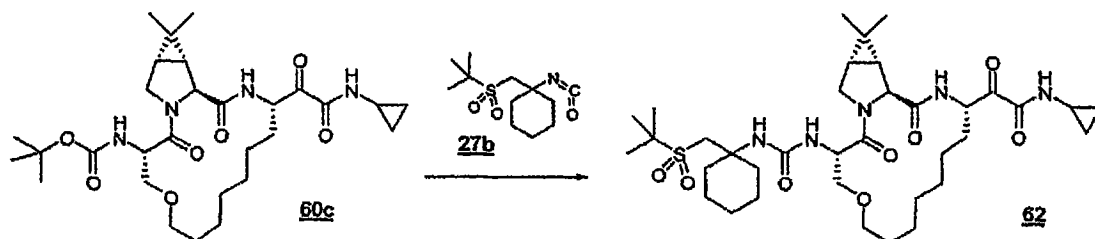
[1018] 制备实施例 62 :制备 :

[1019]



[1020] 步骤 A :

[1021]

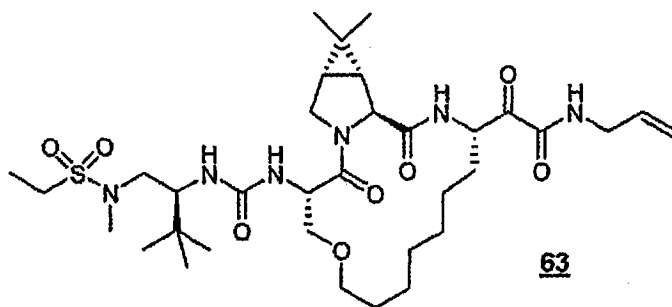


[1022] 使 N-Boc 胺 60c (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空中放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液,接着加入异氰酸酯 27b 甲苯溶液 (1.2eq),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;2 : 8 → 6 : 4) 以得到产物 62 (65mg,85%),为白色固体。

[1023] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 7.84 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.28 (br s, 1H), 5.73-6.02 (br s, 1H), 5.57 (ddd, 1H, $J = 1.9, 8.2, 8.5\text{Hz}$), 5.22 (br s, 1H), 4.88 (dd, 1H, $J = 3.4, 8.5\text{Hz}$), 4.51 (s, 1H), 4.01 (m, 3H), 3.62 (dd, 1H, $J = 8.5, 8.5\text{Hz}$), 3.55 (ddd, 1H, $J = 3.7, 6.3, 9.7\text{Hz}$), 3.48 (dd, 1H, $J = 4.0, 8.1\text{Hz}$), 3.38 (m, 1H), 3.18 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 2.86 (ddd, 1H, $J = 3.8, 7.2, 14.8\text{Hz}$), 2.41 (d, 1H, $J = 11.6\text{Hz}$), 2.24 (d, 1H, $J = 11.6\text{Hz}$), 1.93 (m, 1H), 1.72-1.89 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.28-1.70 (m, 16H), 1.21 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (m, 2H), 0.70 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 197.9, 172.0, 171.0, 160.9, 157.0, 70.8, 70.6, 61.0, 60.8, 54.9, 53.7, 51.1, 48.4, 36.2, 32.0, 30.5, 28.7, 27.9, 27.2, 26.9, 26.8, 25.9, 24.1, 23.8, 23.5, 23.0, 21.9, 21.8, 19.3, 13.4, 6.9, 6.8ppm.

[1024] 制备实施例 63 :制备 :

[1025]



[1026] 步骤 A :

[1027]



[1028] 使胺 63a (2.0g) 在 100mL 无水二氯甲烷中的溶液冷却至 0℃, 用吡啶 (3.0eq, 2.24mL, d 0.978) 和乙磺酰氯 (1.2eq, 1.05mL, d 1.357) 处理。将所得黄色均匀溶液搅拌过夜 (温度 0 至 25℃)。将混合物用 200mL 醚稀释, 用 1M HCl 水溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 二氯甲烷→乙酸乙酯 / 二氯甲烷 3 : 7) 以得到产物 63b (850mg, 30%), 为白色固体。

[1029] 步骤 B:

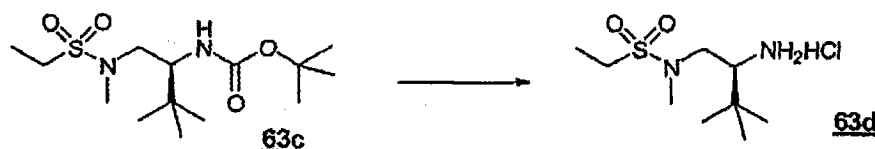
[1030]



[1031] 用碳酸铯 (3.0eq, 2.74g) 和碘甲烷 (3.0eq, 0.51mL, d 2.280) 处理乙磺酰胺 63b (850mg) 在无水 DMF (30mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌约 4 小时。TLC 分析 (丙酮 / 己烷; 2 : 8) 显示所有原料已耗尽。将混合物用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 用水 (3×50mL) 和盐水 (1×50mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩以得到产物 63c (860mg, 97%), 为白色固体。对产物不再进行纯化。

[1032] 步骤 C:

[1033]



[1034] 使 N-Boc 保护的胺 63c (850mg) 溶于 100mL 4M HCl / 二氧六环溶液中。在室温下搅拌所得溶液直至 TLC (丙酮 / 己烷; 2 : 8) 确定所有原料都已耗尽。减压除去所有挥发物, 将残留物放置在高真空下以得到产物 63d (680mg, 98%)。

[1035] 步骤 D:

[1036]

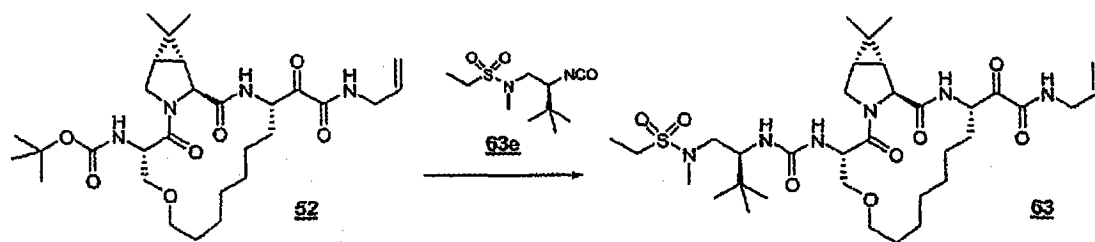


[1037] 将盐酸胺 63d (2.636mmol) 在 40mL 二氯甲烷中的溶液用 40mL 饱和碳酸氢钠水溶液处理, 在 0℃ 剧烈搅拌 10 分钟。停止搅拌, 让各层分离。通过针头将光气 (10mL 20% 甲苯溶液) 一次性加入有机层 (底层) 内。添加后立即将混合物在 0℃ 剧烈搅拌 10 分钟, 在室温下再搅拌 2.5 小时。用 100mL 二氯甲烷稀释混合物, 分离各层。将有机层用 30mL 冷

的饱和碳酸氢钠水溶液洗涤,用硫酸镁干燥。过滤有机层,用 50mL 甲苯稀释滤液。将产物 63e (654mg, 98%) 浓缩,作为 0.131M 甲苯溶液 (该溶液包含约 2mL 二氯甲烷) 保存。

[1038] 步骤 E:

[1039]



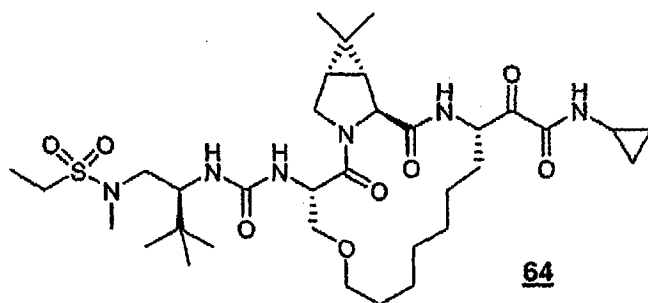
[1040] 使 N-Boc 胺 52 (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 10 滴饱和碳酸氢钠水溶液。10 分钟后,滴加异氰酸酯 63e 溶液 (1.2eq, 0.97mL 0.131M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (70mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;2:8 → 6:4) 以得到产物 63 (49mg, 65%),为白色固体。

[1041] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.04 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 7.52 (br s, 1H), 6.04 (br s, 1H), 5.89 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.4, 17.0\text{Hz}$), 5.65 (dd, 1H, $J = 8.8, 10.4\text{Hz}$), 5.26 (dd, 1H, $J = 1.2, 17.0\text{Hz}$), 5.22 (dd, 1H, $J = 1.2, 10.0\text{Hz}$), 5.17 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.99 (brs, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.19 (d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$), 4.02 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.60 (dd, 1H, $J = 8.1, 9.1\text{Hz}$), 3.54 (m, 1H), 3.49 (d, 1H, 1.9Hz), 3.44 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.35 (t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.27-1.62 (m, 15H), 1.16 (m, 1H), 1.03 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ , 198.6, 172.3, 171.3, 159.4, 158.0, 133.4, 117.6, 71.1, 70.6, 60.7, 54.7, 53.5, 51.0, 50.6, 48.4, 45.8, 42.2, 34.8, 34.5, 32.0, 30.9, 28.7, 27.8, 27.3, 27.0, 26.9, 24.3, 24.2, 19.2, 13.5, 8.6ppm;

[1042] $\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值: 711.4115, 实测值 711.4133.

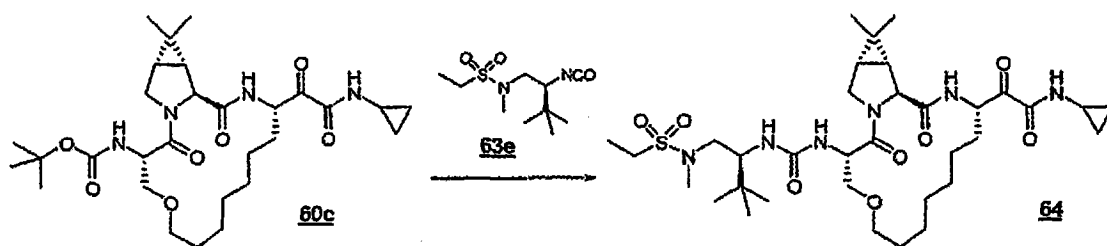
[1043] 制备实施例 64: 制备:

[1044]



[1045] 步骤 A:

[1046]



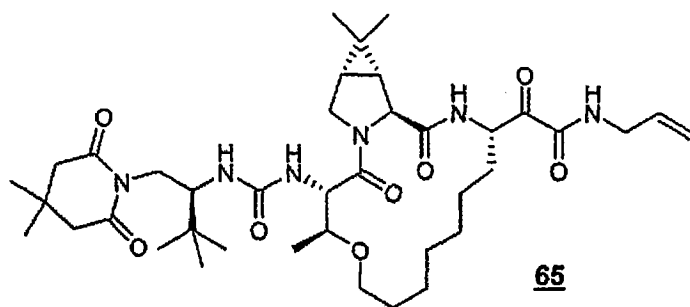
[1047] 使 N-Boc 胺 60c (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 10 滴饱和碳酸氢钠水溶液。10 分钟后,滴加异氰酸酯 63e 溶液 (1.2eq, 0.97mL 0.131M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (70mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 2 : 8 → 6 : 4) 以得到产物 64 (62mg, 82%), 为白色固体。

[1048] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.10 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 5.94–6.19 (br s, 1H), 5.65 (dd, 1H, $J = 8.8, 10.7\text{Hz}$), 5.21 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 5.00 (dd, 1H, $J = 3.7, 9.4\text{Hz}$), 4.59 (s, 1H), 4.21 (d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$), 4.02 (dd, 1H, $J = 5.0, 10.7\text{Hz}$), 3.93 (dd, 1H, $J = 9.1, 9.7\text{Hz}$), 3.55 (m, 2H), 3.48 (d, 1H, $J = 12.6\text{Hz}$), 3.40 (m, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.07 (q, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.06 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.85 (dddd, 1H, $J = 1.8, 4.0, 7.5, 15.1\text{Hz}$), 1.91 (m, 1H), 1.34 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.25–1.61 (m, 12H), 1.13 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.69 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 198.9, 172.3, 171.4, 160.9, 158.0, 71.0, 70.6, 60.6, 53.2, 50.9, 50.6, 48.4, 45.9, 34.8, 34.5, 32.1, 31.1, 28.7, 27.8, 27.5, 27.0, 26.9, 24.4, 23.0, 19.2, 13.6, 8.6, 6.7ppm;

[1049] $\text{C}_{34}\text{H}_{59}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}[\text{M}+1]^+$ 的 HRMS 计算值: 711.4115, 实测值 711.4133.

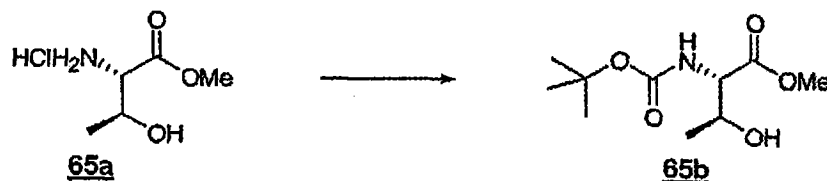
[1050] 制备实施例 65: 制备:

[1051]



[1052] 步骤 A:

[1053]

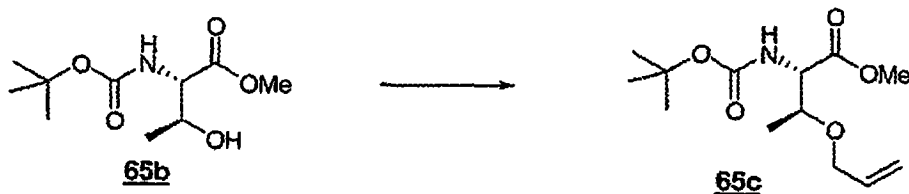


[1054] 使 (S)-别-苏氨酸 -OMe 盐酸盐 65a (Chem-Impex, 5g) 在无水二氯甲烷 (150mL) 中的溶液冷却至 0℃, 用 50mL 无水二氯甲烷中的二碳酸二叔丁酯 (1.1eq, 7.0g) 处理。滴加

N-甲基吗啉 (2.5eq, 8.1mL, d0.920), 将混合物搅拌 30 分钟。撤除冷却浴, 将混合物再搅拌 3 小时。将混合物浓缩至其体积的三分之一, 然后用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 用 1M HCl 水溶液 (100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (80mL) 和盐水 (80mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩以得到产物 65b (6.78g, 98%), 为无色油状物。

[1055] 步骤 B:

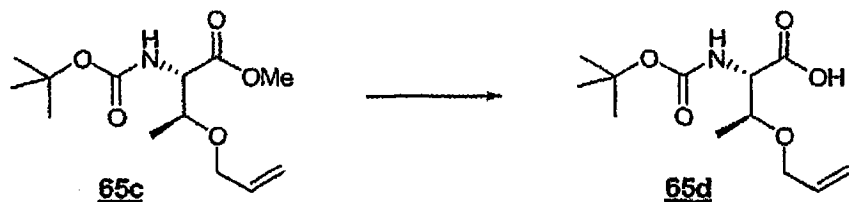
[1056]



[1057] 将 Boc-L-别-Thr-OMe 65b (6.8g) 在 250mL 无水 THF 中的溶液脱气 (真空/N₂-冲洗), 用烯丙基甲基碳酸酯 (1.3eq, 4.3mL, d 1.022) 处理。加入催化量的四 (三苯基膦) 钯 (0.02mol%, 673mg)。将浅黄色混合物再脱气, 在 60℃再加热约 3 小时, 直至 TLC 分析 (丙酮/己烷; 2 : 8) 显示没有原料剩余 (反应混合物变棕色)。减压浓缩混合物, 将残留物硅胶层析 (乙酸乙酯/己烷; 1 : 9) 以得到产物 65c (5.72g, 72%), 为无色油状物。

[1058] 步骤 C:

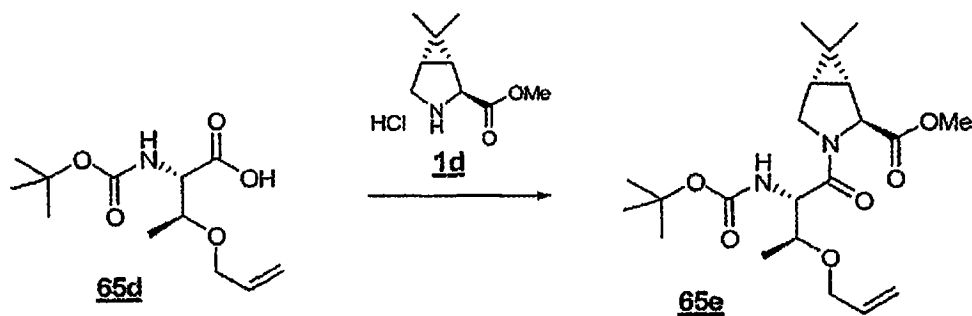
[1059]



[1060] 使甲基酯 65c (1.45g) 在 250mL THF/水/MeOH 的 4 : 2 : 1 混合物中的溶液冷却至 0℃, 用氢氧化锂一水合物 (2.5eq, 2.19mg) 处理。30 分钟后撤除冷却浴, 将混合物在室温下再搅拌 4 小时, 直至 TLC 分析 (丙酮/己烷; 15 : 85) 确定所有原料已耗尽。用 200mL 1M HCl 水溶液处理反应混合物 (混合物的 pH = 1), 使产物吸收在二氯甲烷 (4×100mL) 中。将合并的有机提取物用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩以得到产物。对产物 65d (5.42g, 98%) 不再进行纯化。

[1061] 步骤 D:

[1062]

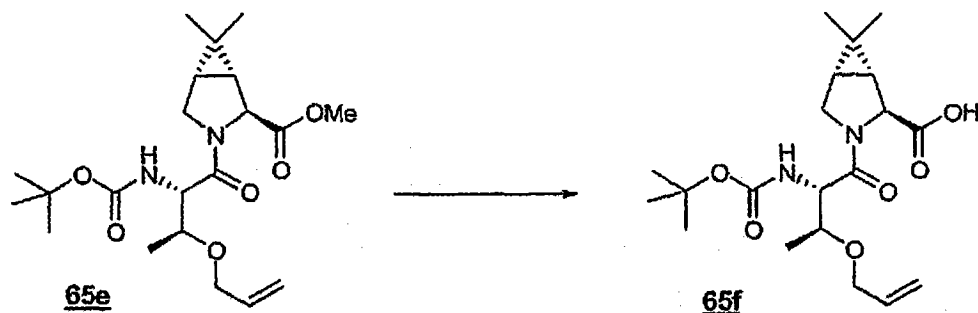


[1063] 在 0℃搅拌酸 65d (20.92mmol) 在 200mL 无水二氯甲烷和 100mL 无水 DMF 中的溶液, 用 HATU (1.4eq, 11.16g) 处理。加入胺盐 1d (1.2eq, 5.16g), 接着加入 N-甲基吗啉 (4eq, 9.19mL, d 0.920)。将反应混合物搅拌过夜。真空除去所有挥发物, 使残留物溶于 500mL

乙酸乙酯中。用水 (200mL)、1M HCl 水溶液 (100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (乙酸乙酯 / 己烷; 2 : 8) 以得到产物 65e (7.6g, 88%), 为无色油状物, 以及小量其相应的非对映体产物。

[1064] 步骤 E:

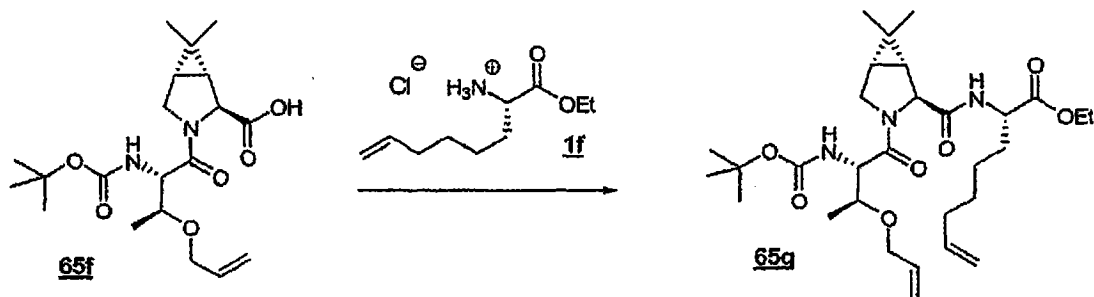
[1065]



[1066] 使甲基酯 65e (7.6g) 在 300mL THF/ 水的 2 : 1 混合物中的溶液冷却至 0℃, 用氢氧化锂一水合物 (2.5eq, 1.93mg) 处理。30 分钟后撤除冷却浴, 将混合物在室温下再搅拌 4 小时, 直至 TLC 分析 (乙酸乙酯 / 己烷; 25 : 75) 确定所有原料已耗尽。用 200mL 1M HCl 水溶液处理反应混合物 (混合物的 pH = 1), 将产物吸收入二氯甲烷 (4×100mL) 内。将合并的有机提取物用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩以得到产物 65f (6.86g, 93%), 为无色固体。

[1067] 步骤 F:

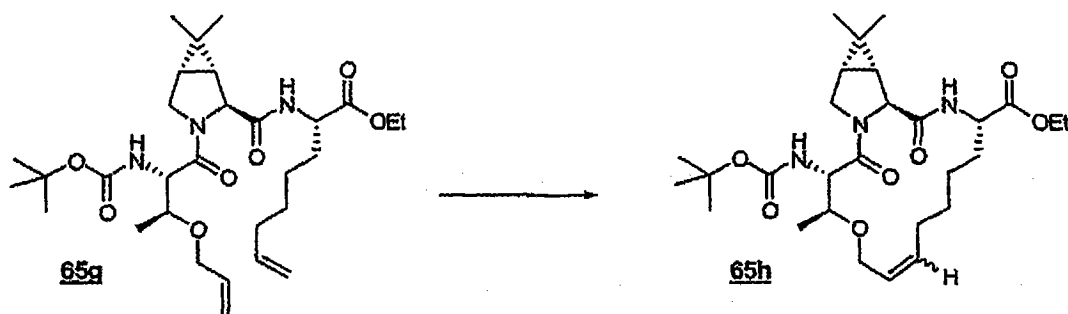
[1068]



[1069] 在 0℃ 搅拌酸 65f (6.86g) 在 100mL 无水二氯甲烷和 100mL 无水 DMF 中的溶液, 用 HATU (1.4eq, 9.23g) 处理。加入 100mL 二氯甲烷中的胺盐 1f (1.1eq, 4.21g), 接着加入 N-甲基吗啉 (4eq, 7.6mL, d0.920)。在 0℃ 将反应混合物搅拌过夜。真空除去所有挥发物, 使残留物溶于 500mL 乙酸乙酯中。用水 (2×100mL)、1M HCl 水溶液 (100mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (乙酸乙酯 / 己烷; 3 : 7) 以得到产物 65g (8.17g, 84%), 为无色油状物。

[1070] 步骤 G:

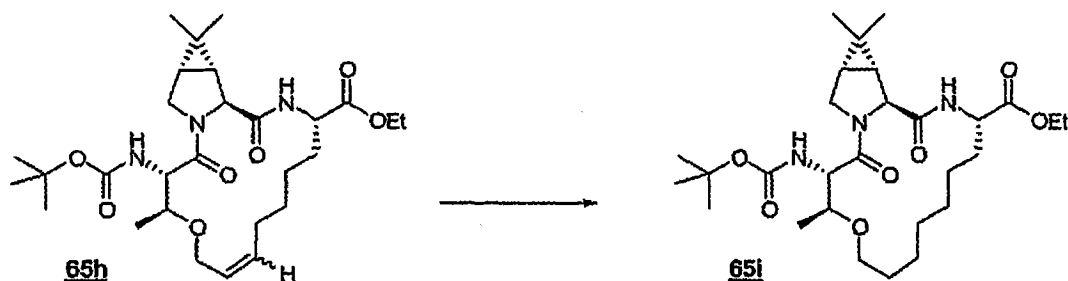
[1071]



[1072] 将二烯 65g (8.17g) 在 1.5L 甲苯中的溶液脱气 30 分钟 (氩气鼓泡), 用 Grubb's 催化剂 (0.2eq, 2.38g) 处理。将粉红色溶液加热至 60℃ 18 小时 (加热 10 分钟后溶液变黑)。减压除去溶剂, 将残留物硅胶层析 (乙酸乙酯 / 己烷; 3 : 7) 以得到链烯产物 65h (7.0g, 90%), 为 E- 和 Z- 异构体 (约 4 : 1) 混合物。

[1073] 步骤 H:

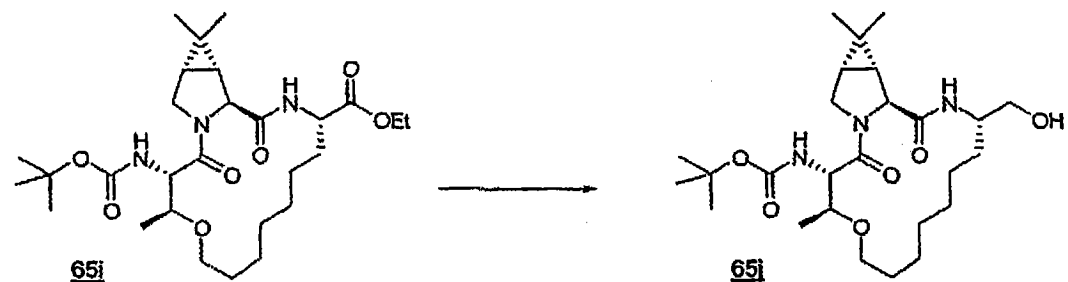
[1074]



[1075] 用钯 / 碳 (0.1mol%, 1.37g 10% Pd/C) 处理链烯 65h (7.0g) 在 300mL 甲醇中的溶液。以 35psi 使混合物氢化, 直至所有原料已耗尽 (约 3 小时)。将反应混合物用 300mL 二氯甲烷稀释, 用硅藻土短垫过滤。浓缩滤液, 将残留物硅胶层析 (乙酸乙酯 / 己烷; 3 : 7) 以得到产物 65i (5.33g, 76%), 为白色固体。

[1076] 步骤 I:

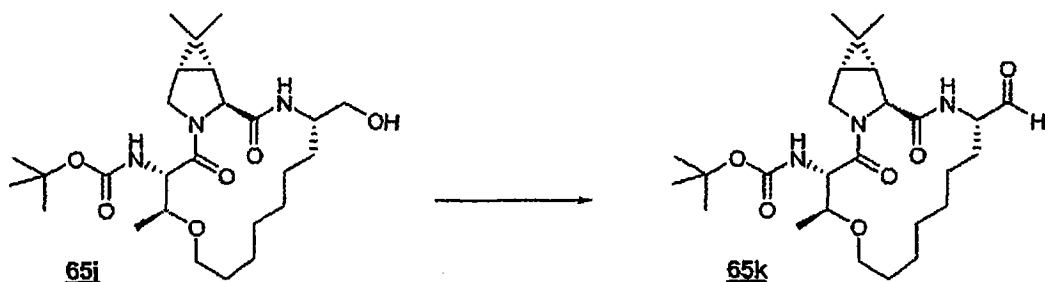
[1077]



[1078] 用硼氢化锂 (2.1eq, 10.4mL 2M THF 溶液) 处理乙基酯 65i (5.33g) 在 100mL 无水 THF 中的溶液。在室温下搅拌反应混合物, 用 TLC (丙酮 / 己烷; 3 : 7) 监测原料的消失。2 小时后, 加入更多硼氢化锂溶液 (1eq), 继续搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵水溶液猝灭过量硼氢化锂。使混合物分配在乙酸乙酯 (300mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 之间。用乙酸乙酯 (2×100mL) 反提取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (丙酮 / 己烷; 3 : 7) 以得到产物 65j (3.93g, 80%), 为白色固体。

[1079] 步骤 J:

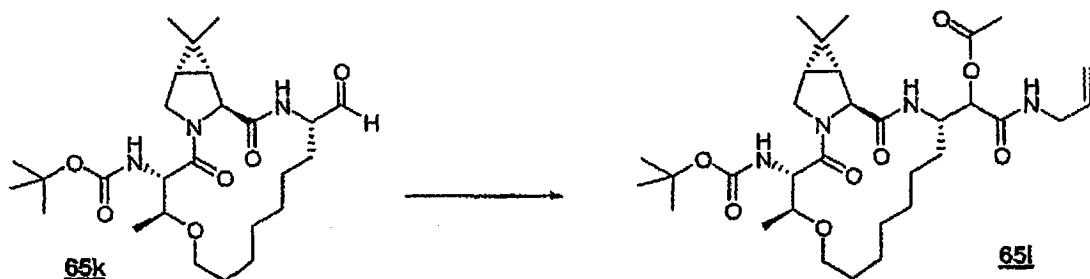
[1080]



[1081] 用戴斯-马丁氧化剂 (1.5eq, 1.28g) 处理醇 65j (1.0g) 在 40mL 无水二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将混合物用 1M 硫代硫酸钠水溶液 (10mL) 处理, 搅拌 5 分钟。还加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL), 再继续搅拌 10 分钟。用二氯甲烷 (3×80mL) 提取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 乙酸乙酯 / 己烷; 4 : 6 → 8 : 2) 以得到产物 65k (750mg, 75%), 为无色固体。

[1082] 步骤 K :

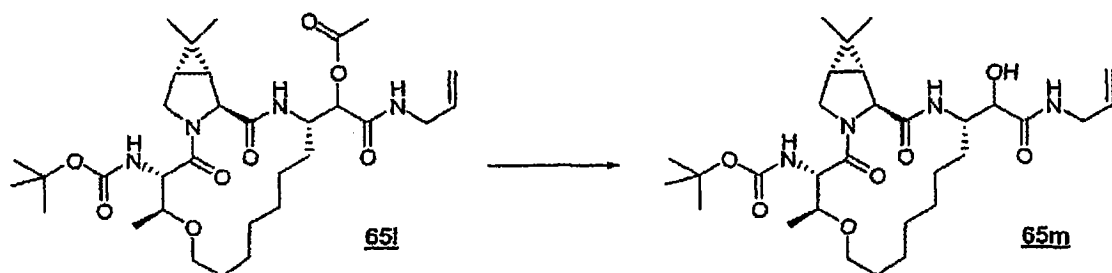
[1083]



[1084] 用烯丙基异氰 (2eq, 0.26mL, d 0.8) 和乙酸 (2eq, 0.17mL, d 1.049) 处理醛 65k (750mg) 在 20mL 无水二氯甲烷中的溶液。将混合物在室温下搅拌约 5 小时。真空除去所有挥发物, 将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 1 : 9 → 45 : 55) 以得到产物 65l (700mg, 74%), 为白色固体。

[1085] 步骤 L :

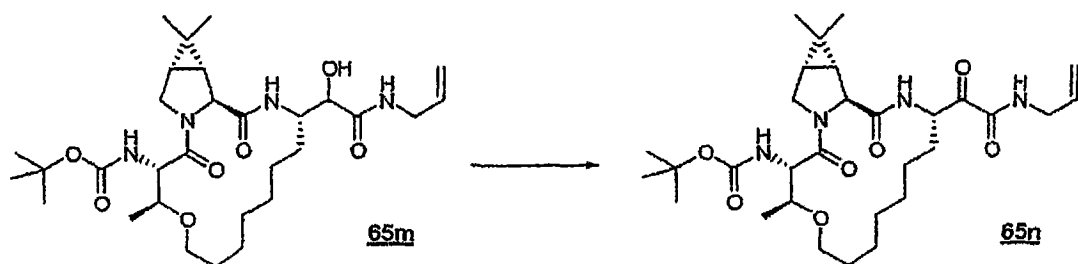
[1086]



[1087] 将乙酸酯 65l (700mg) 在 20mL THF / 水 2 : 1 混合物中的溶液用氢氧化锂一水合物 (2.5eq, 118mg) 处理, 搅拌约 30 分钟直至 TLC 分析 (乙酸乙酯 / 己烷; 8 : 2) 确定所有原料已耗尽。将反应混合物用 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷 (3×80mL) 提取。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩以得到产物 65m (651mg, 98%), 为无色半固体, 不再纯化即使用。

[1088] 步骤 M :

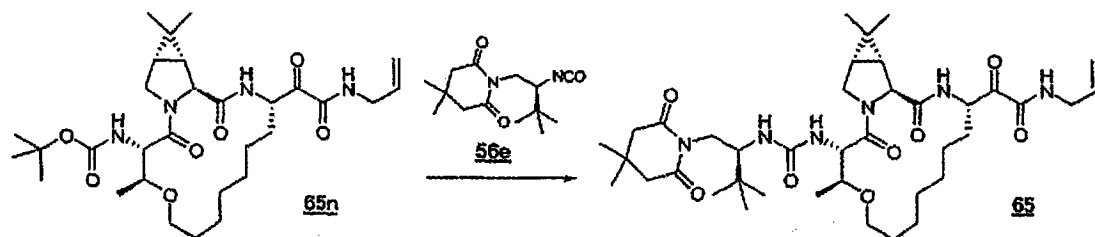
[1089]



[1090] 用戴斯-马丁氧化剂 (2.0eq, 956mg) 处理羟基酰胺 65m (1.127mmol) 在 25mL 无水二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物用 1M 硫代硫酸钠水溶液 (20mL) 处理, 搅拌 5 分钟。还加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL), 再继续搅拌 10 分钟。用二氯甲烷 (3×80mL) 提取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/己烷; 1 : 9 → 45 : 55) 以得到产物 65n (585mg, 90%), 为白色固体。

[1091] 步骤 N:

[1092]



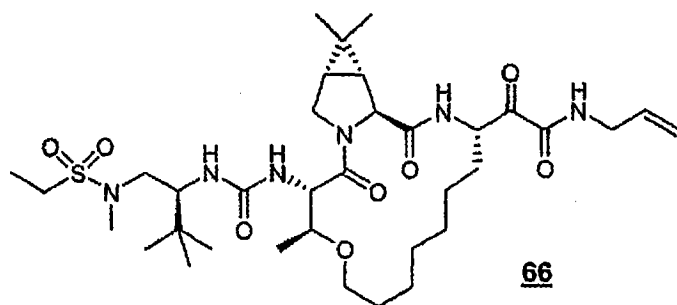
[1093] 使 N-Boc 胺 65n (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物, 将残留物在高真空中放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中, 冷却至 0°C。然后, 加入 10 滴饱和碳酸氢钠水溶液。10 分钟后, 滴加异氰酸酯 56e 溶液 (1.2eq, 0.57mL 0.216M 甲苯溶液), 继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (70mL) 稀释, 用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/己烷; 15 : 85 → 5 : 5) 以得到产物 65 (50mg, 65%), 为白色固体。

[1094] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.13 (br s, 1H), 7.42–7.82 (br s, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.90 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.4, 17.0\text{Hz}$), 5.71 (br s, 1H), 5.38 (br s, 1H), 5.27 (dd, 1H, $J = 1.2, 17.0\text{Hz}$), 5.23 (dd, 1H, $J = 1.2, 10.4\text{Hz}$), 4.63 (dd, 1H, $J = 7.8, 8.1\text{Hz}$), 4.50 (brs, 1H), 4.23 (d, 1H, $J = 10.4\text{Hz}$), 4.05 (m, 2H), 3.98 (dd, 1H, $J = 5.6, 5.9\text{Hz}$), 3.95 (d, 1H, $J = 11.0\text{Hz}$), 3.88 (dd, 1H, $J = 10.7, 10.8\text{Hz}$), 3.82 (q, 1H, $J = 11.6\text{Hz}$), 3.71 (m, 1H), 3.62 (ddd, 1H, $J = 5.0, 5.3, 9.4\text{Hz}$), 3.20 (m, 1H), 2.55 (d, 2H, $J = 16.7\text{Hz}$), 2.47 (d, 2H, $J = 16.7\text{Hz}$), 1.73–1.97 (m, 4H), 1.14 (d, 3H, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.10 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 198.0, 172.8, 171.5, 159.4, 157.8, 117.7, 75.5, 68.1, 60.8, 57.2, 55.9, 48.7, 46.8, 42.3, 35.2, 29.3, 28.7, 28.3, 27.8, 27.6, 26.9, 26.8, 24.7, 24.4, 19.4, 16.3, 13.6ppm;

[1095] $\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值: 743.4707, 实测值 743.4717.

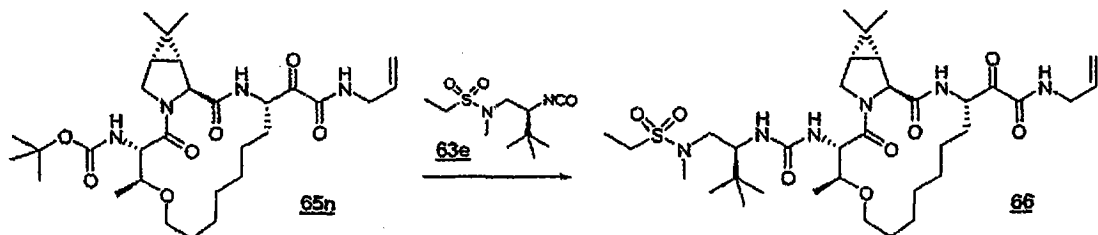
[1096] 制备实施例 66: 制备:

[1097]



[1098] 步骤 A :

[1099]



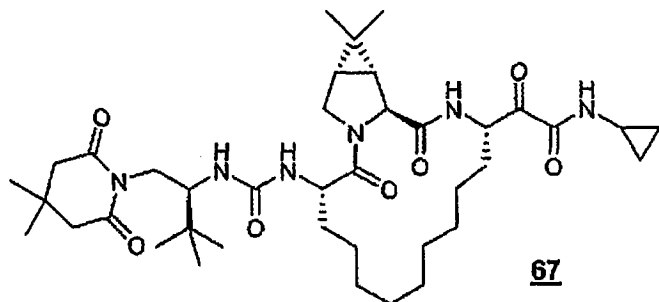
[1100] 使N-Boc 胺 65n (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空中放置过夜。使所得胺盐溶于 5mL 二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 10 滴饱和碳酸氢钠水溶液。10 分钟后,滴加异氰酸酯 63e 溶液 (1.2eq, 0.95mL 0.131M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (70mL) 稀释,用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;2:8 → 6:4) 以得到产物 66 (55mg, 73%), 为白色固体。

[1101] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 8.20 (d, 1H, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.58–7.77 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.90 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.0, 17.0\text{Hz}$), 5.76 (br s, 1H), 5.27 (dd, 1H, $J = 1.2, 17.0\text{Hz}$), 5.22 (dd, 1H, $J = 1.2, 10.0\text{Hz}$), 5.15 (d, 1H, $J = 9.1\text{Hz}$), 4.69 (dd, 1H, $J = 8.8, 8.8\text{Hz}$), 4.57 (s, 1H), 4.29 (d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$), 3.91–4.09 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H, $J = 11.9, 13.5\text{Hz}$), 3.19 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.35 (t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.27–1.69 (m, 12H), 1.22 (d, 3H, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.14 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 9H), 0.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 199.0, 172.8, 171.5, 159.3, 158.1, 133.5, 117.5, 75.8, 68.4, 60.7, 56.2, 50.4, 48.6, 45.6, 42.2, 34.7, 34.5, 32.0, 31.6, 28.6, 27.7, 27.0, 26.9, 26.7, 24.8, 24.6, 19.3, 16.2, 14.5, 13.5, 8.5ppm;

[1102] $\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值: 725.4272, 实测值 725.4285.

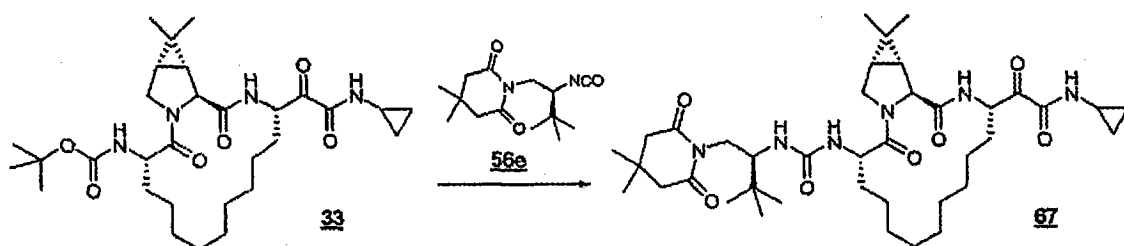
[1103] 制备实施例 67: 制备:

[1104]



[1105] 步骤 A:

[1106]

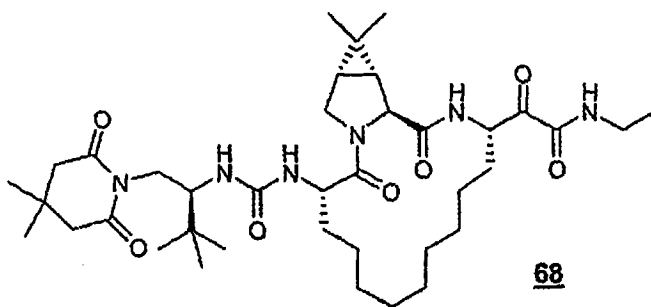


[1107] 使 N-Boc 胺 33 (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空中放置过夜。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 N- 甲基吗啉 (2eq, 0.03mL, d 0.920)。10 分钟后,滴加异氰酸酯 56e 溶液 (1.5eq, 0.8mL 0.2M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释,用 1M HCl 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;2:8 → 1:1) 以得到产物 67 (50mg, 64%), 为白色固体。

[1108] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, 1H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.66–7.82 (br s, 1H), 6.11 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.32 (brs, 1H), 4.63 (br s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.19 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.96 (dd, 1H, $J = 5.0, 10.0\text{Hz}$), 3.91 (m, 3H), 2.91 (ddd, 1H, $J = 3.7, 7.8, 15.1\text{Hz}$), 2.57 (d, 2H, $J = 16.7\text{Hz}$), 2.50 (d, 2H, $J = 16.7\text{Hz}$), 1.86 (m, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.18–1.61 (m, 16H), 1.10 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.89 (m, 2H), 0.87 (s, 3H), 0.71 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 199.2, 173.5, 172.9, 171.9, 160.7, 158.0, 60.5, 56.6, 51.5, 48.5, 46.8, 39.9, 35.0, 34.2, 31.4, 29.4, 28.1, 27.8, 27.6, 27.4, 27.3, 27.0, 26.9, 26.5, 26.1, 23.4, 23.1, 19.4, 13.6, 6.8, 6.7ppm.

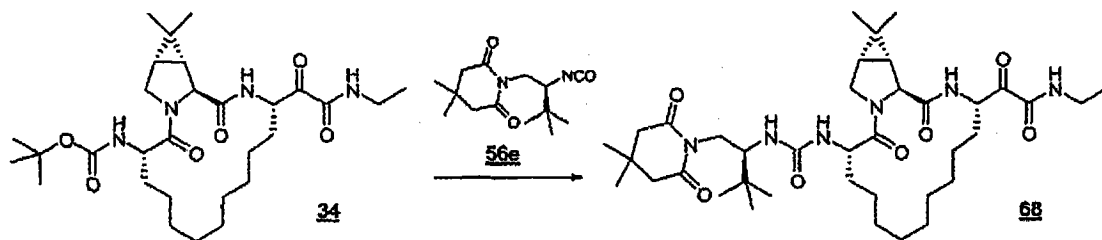
[1109] 制备实施例 68:制备:

[1110]



[1111] 步骤 A:

[1112]



[1113] 使 N-Boc 胺 34 (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下

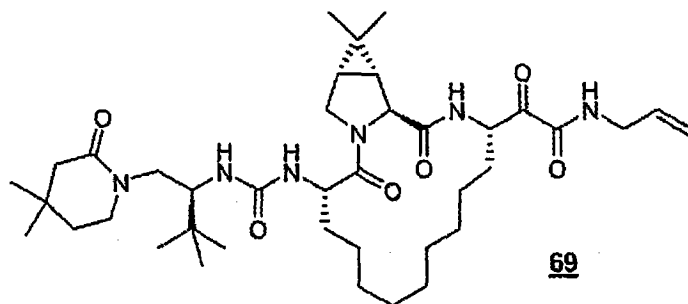
搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空中放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 N-甲基吗啉 (2eq, 0.02mL, d 0.920)。10 分钟后,滴加异氰酸酯 56e 溶液 (1.4eq, 0.6mL 0.241M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释,用 1M HCl 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;1 : 9 → 45 : 55) 以得到产物 68 (44mg, 56%),为白色固体。

[1114] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.08 (br s, 1H), 7.52–7.77 (br s, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.70 (br s, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.20 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 3.97 (dd, 1H, $J = 5.0, 10.0\text{Hz}$), 3.92 (m, 3H), 3.43 (m, 2H), 2.57 (d, 2H, $J = 16.7\text{Hz}$), 2.50 (d, 2H, $J = 16.7\text{Hz}$), 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.27 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.20–1.62 (m, 17H), 1.11 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 199.1, 173.5, 172.9, 171.8, 159.3, 157.9, 60.6, 56.6, 51.5, 48.5, 46.8, 40.0, 34.9, 34.8, 34.1, 32.8, 29.4, 28.1, 27.8, 27.5, 27.4, 27.3, 27.0, 26.9, 26.5, 26.0, 25.1, 23.4, 19.4, 14.8, 13.6ppm;

[1115] $\text{C}_{38}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_7$ [M+H] $^+$ 的 HRMS 计算值: 715.4758, 实测值 715.4751.

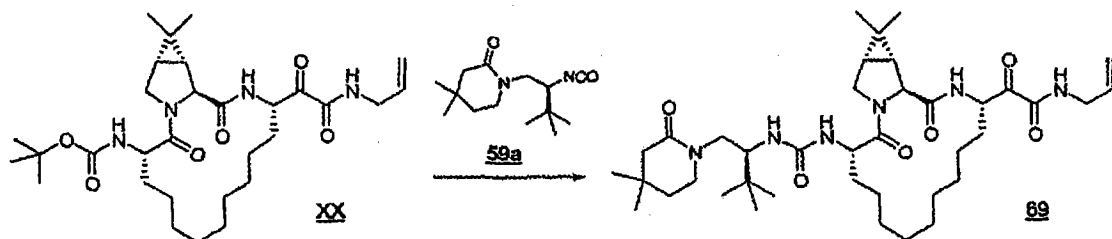
[1116] 制备实施例 69: 制备:

[1117]



[1118] 步骤 A:

[1119]



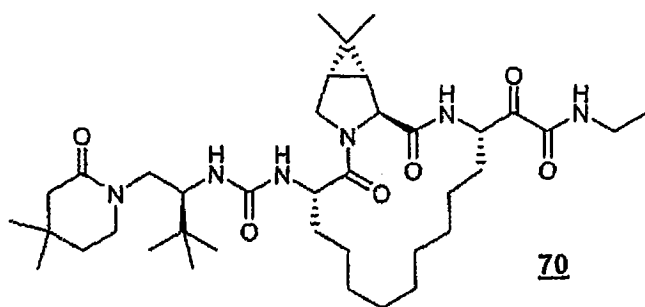
[1120] 使 N-Boc 胺 XX (93mg) 溶于 10mL 4M HCl/二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空中放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 N-甲基吗啉 (2eq, 0.04mL, d 0.920)。10 分钟后,滴加异氰酸酯 59a 甲苯溶液 (1.2eq),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释,用 1M HCl 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;1 : 9 → 45 : 55) 以得到产物 69 (45mg, 38%),为白色固体。

[1121] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.26–8.67 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 5.92 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.4, 17.3\text{Hz}$), 5.74 (dd, 1H, $J = 8.8, 9.1\text{Hz}$), 5.41 (br s, 1H),

5.26 (dd, 1H, $J = 1.2, 17.3\text{Hz}$), 5.20 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.67 (br s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.35 (dd, 1H, $J = 1.9, 12.9\text{Hz}$), 4.20 (d, 1H, $J = 9.8\text{Hz}$), 3.99 (m, 4H), 3.58 (ddd, 1H, $J = 5.9, 6.9, 12.6\text{Hz}$), 3.18 (ddd, 1H, $J = 5.9, 5.9, 11.9\text{Hz}$), 2.69 (d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$), 2.18 (d, 1H, $J = 17.0\text{Hz}$), 2.12 (d, 1H, $J = 17.0\text{Hz}$), 1.96 (m, 1H), 1.18–1.89 (m, 20H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 199.3, 173.3, 171.8, 171.1, 159.4, 158.2, 133.7, 117.3, 60.4, 55.3, 51.5, 48.3, 46.3, 45.0, 42.3, 35.8, 34.6, 34.0, 31.2, 30.3, 28.6, 27.8, 27.7, 27.6, 27.3, 27.2, 27.0, 26.3, 25.9, 25.4, 23.2, 19.3, 13.5ppm.

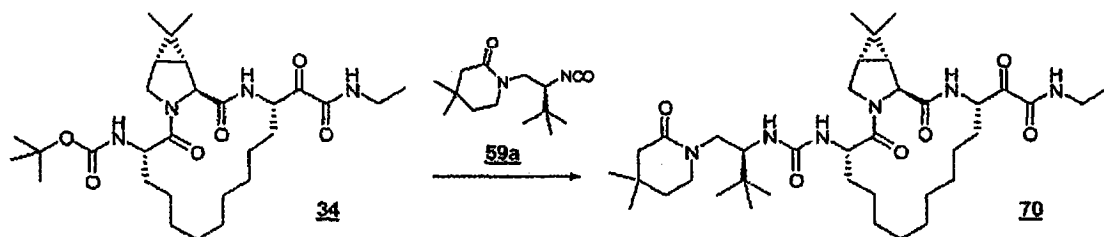
[1122] 制备实施例 70 : 制备 :

[1123]



[1124] 步骤 A :

[1125]



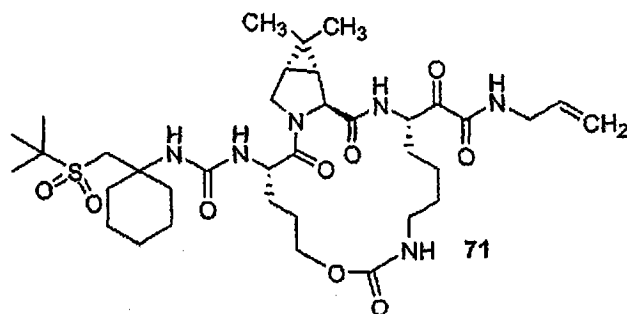
[1126] 使 N-Boc 胺 34 (73mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物, 将残留物在高真空中放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中, 冷却至 0℃。然后, 加入 N- 甲基吗啉 (2eq, 0.03mL, d 0.920)。10 分钟后, 滴加异氰酸酯 59a 甲苯溶液 (1.2eq), 继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (50mL) 稀释, 用 1M HCl 水溶液 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/ 己烷; 1 : 9 → 45 : 55) 以得到产物 70 (63mg, 69%), 为白色固体。

[1127] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.20–8.43 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 6.20 (brs, 1H), 5.75 (dd, 1H, $J = 8.2, 9.4\text{Hz}$), 5.41 (br s, 1H), 4.66 (d, 1H, $J = 9.1\text{Hz}$), 4.63 (s, 1H), 4.36 (dd, 1H, $J = 12.6, 13.2\text{Hz}$), 4.18 (d, 1H, $J = 10.4\text{Hz}$), 3.96 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.41 (m, 2H), 3.18 (ddd, 1H, $J = 5.9, 11.9\text{Hz}$), 2.69 (d, 1H, $J = 13.2\text{Hz}$), 2.19 (d, 1H, $J = 17.0\text{Hz}$), 2.14 (d, 1H, 17.0Hz), 1.76–1.99 (m, 4H), 1.25 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.18–1.75 (m, 17H), 1.12 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 199.9, 173.3, 171.8, 171.1, 159.4, 158.2, 60.4, 55.2, 53.5, 51.5, 48.3, 46.3, 35.8, 34.8, 34.6, 31.3, 30.3, 28.7, 27.8, 27.7, 27.6, 27.3, 27.0, 26.4, 26.0, 23.2, 19.3, 14.8, 13.5ppm;

[1128] $C_{38}H_{65}N_6O_6 [M+H]^+$ 的 HRMS 计算值 :701. 4966, 实测值 701. 4960.

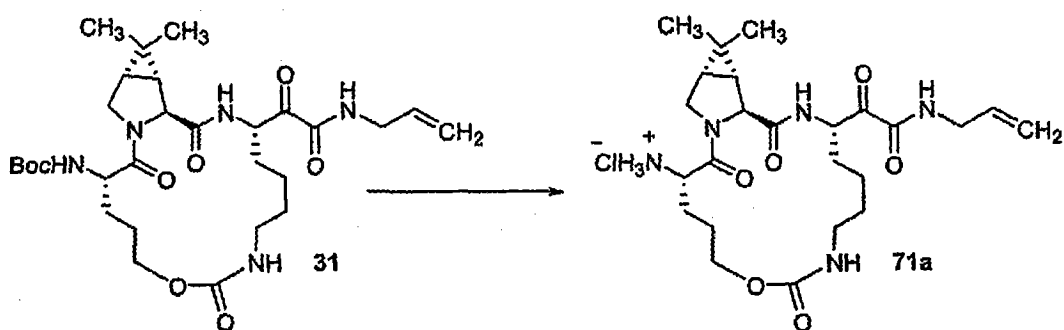
[1129] 制备实施例 71 :制备 :

[1130]



[1131] 步骤 A :

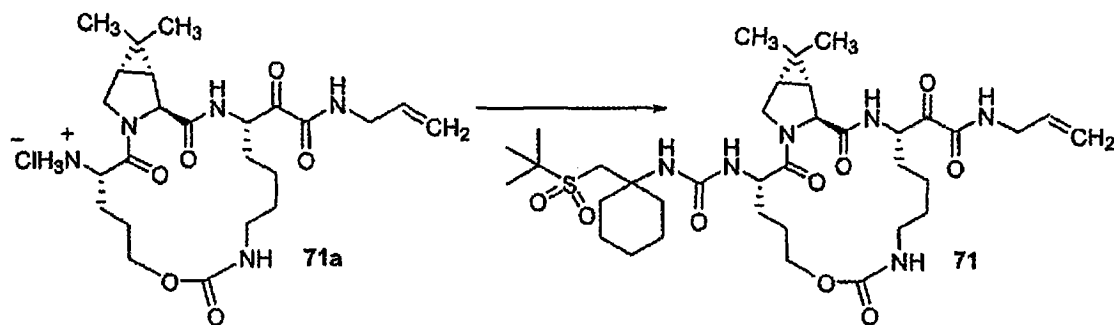
[1132]



[1133] 将 31 (100mg, 0. 169mmol) 在 4N. HCl/ 二氧六环 (5ml) 中的溶液在室温下搅拌 1 小时。将溶剂除去至干以得到 71a (120mg), 不再纯化即使用。

[1134] 步骤 B :

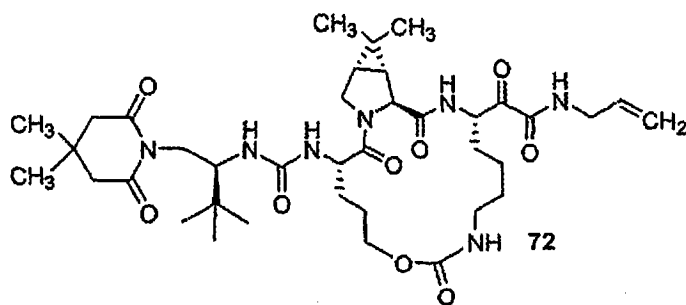
[1135]



[1136] 将 71a (89mg, 0. 169mmol) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 中的溶液用异氰酸酯 27b (3equiv)、饱和 $NaHCO_3$ (3ml) 处理, 剧烈搅拌 2 小时。让溶液在 $5^\circ C$ 静置 12 小时。分离 CH_2Cl_2 层, 用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 过滤。将溶剂除去至干, 将残留物用硅胶柱 (40% $\rightarrow$ 60% 丙酮/ 己烷) 纯化以得到 71 (73mg)。MS (ES) m/z 相对强度 773 [$(M+Na)^+$, 20] ; 751 [$(M+1)^+$, 100]. $C_{36}H_{59}N_6O_9S [M+1]^+$ 的计算值 :751. 4064 ; 实测值 751. 4075.

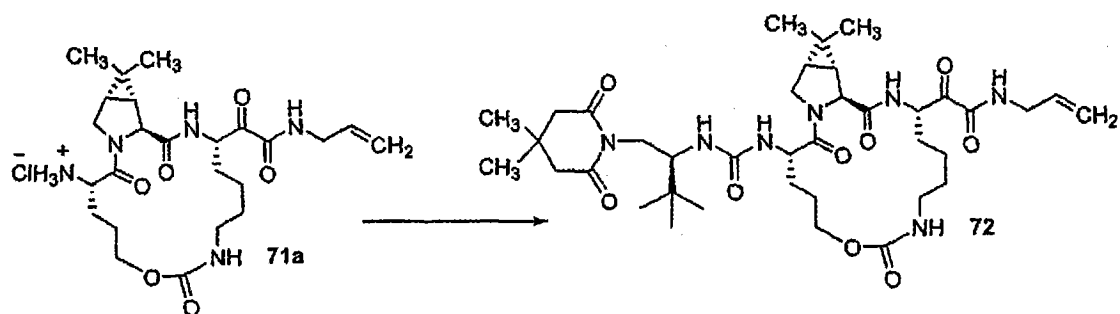
[1137] 制备实施例 72 :制备 :

[1138]



[1139] 步骤 A :

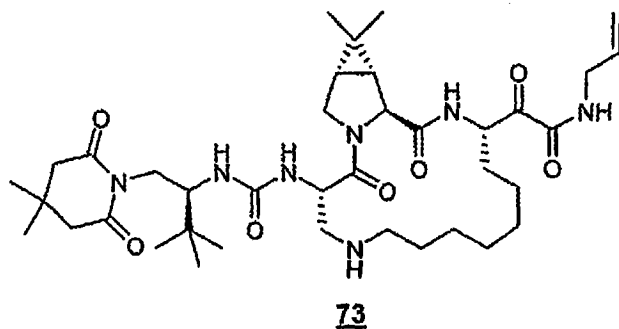
[1140]



[1141] 将 71a (89mg, 0.169mmol) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 中的溶液用异氰酸酯 51c (1.5equiv)、饱和 NaHCO_3 (4ml) 处理, 剧烈搅拌 30 分钟。让溶液在 5°C 静置 12 小时。分离 CH_2Cl_2 层, 用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 过滤。将溶剂除去至干, 将残留物用硅胶柱 (40% → 50% 丙酮 / 己烷) 纯化以得到 72 (95mg)。MS (ES) m/z 相对强度 790 [$(\text{M} + \text{CH}_3\text{OH} + 1)^+$, 40]; 758 [$(\text{M} + 1)^+$, 100]. $\text{C}_{38}\text{H}_{59}\text{N}_7\text{O}_9$ [$\text{M} + 1$] $^+$ 的计算值: 758.4453; 实测值 758.4449.

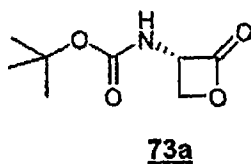
[1142] 制备实施例 73: 制备:

[1143]



[1144] 步骤 A :

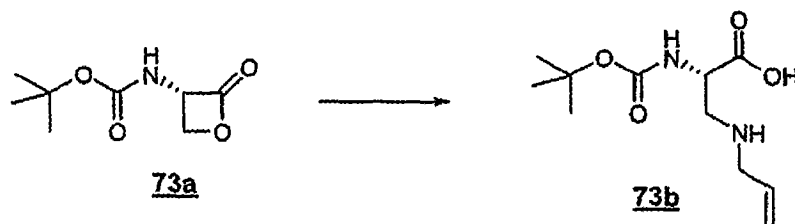
[1145]



[1146] 用市售获得的 N-Boc-L-Ser-OH 为原料, 将按照 Vederas 及其合作者描述的方法 (Arnold, L. D. ; Kalantar, T. H. ; Vederas, J. C. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105-7109) 制备 N-(叔丁氧基羰基)-L-丝氨酸-β-内酯 73a。

[1147] 步骤 B :

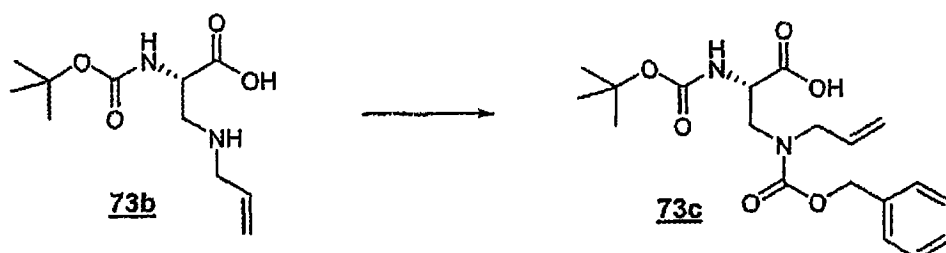
[1148]



[1149] 在环境温度下,用 1 小时将 N-(叔丁氧基羰基)-L-丝氨酸- β -内酯 73a(1mmol) 在 20mL 无水乙腈中的溶液滴加入烯丙胺 (25mmol) 在 30mL 无水乙腈中的搅拌溶液内。2 小时后,减压浓缩溶液。用乙腈使残留物浆化,过滤回收酸产物 73b。

[1150] 步骤 C:

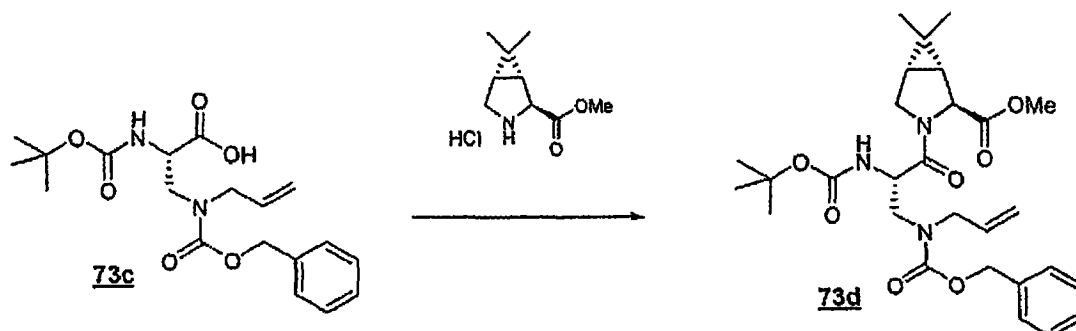
[1151]



[1152] 在室温下用丙酮 (1mL) 中的氯甲酸苄酯 (1.12mmol) 处理酸 2(1mmol) 在饱和碳酸氢钠水溶液 (4mL) 和水 (1mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌 2 小时。使混合物分配在醚 (20mL) 和水 (20mL) 之间。将水层用冰水浴冷却,用 5% HCl 水溶液使 pH 为 2,用二氯甲烷 (3 $\times$ 30mL) 提取。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤和浓缩以得到酸产物 73c。

[1153] 步骤 D:

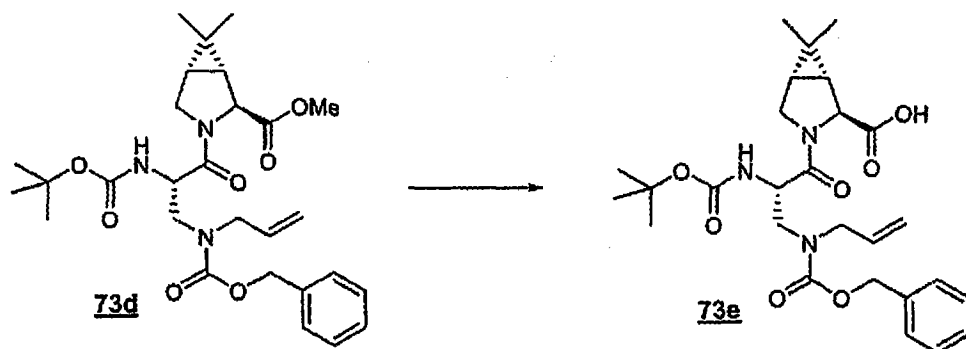
[1154]



[1155] 在 0 $^{\circ}$ C 搅拌酸 73c(1mmol) 在 10mL 无水二氯甲烷和 10mL 无水 DMF 中的溶液,用 HATU(1.4mmol) 处理。按顺序加入盐酸胺 (1.3mmol) 和 N-甲基吗啉 (4mmol)。反应混合物将逐渐升温至室温,搅拌过夜。真空除去所有挥发物,将残留物吸收在 100mL 乙酸乙酯中。用水 (20mL)、1N HCl 水溶液 (20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 和盐水 (20mL) 洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。用硅胶柱层析纯化产物 73d。

[1156] 步骤 E:

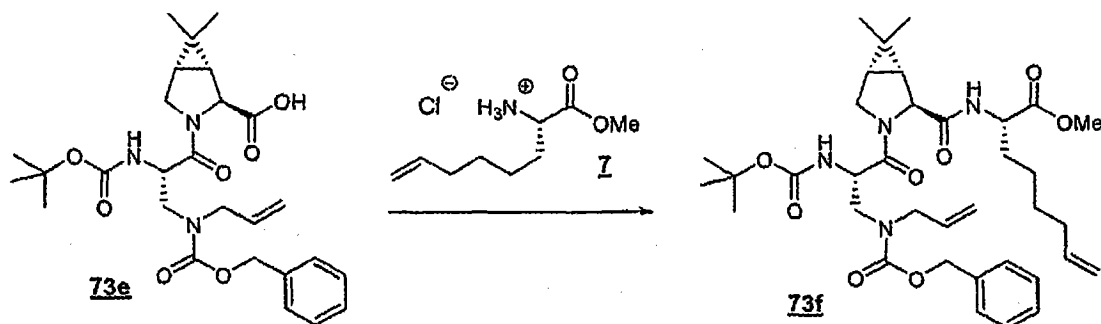
[1157]



[1158] 在0℃用氢氧化锂一水合物(2.5mmol)处理甲基酯73d(1mmol)在15mL THF/MeOH/H₂O(1 : 1 : 1)混合物中的溶液。撤除冷却浴,在室温下搅拌反应混合物,用TLC(丙酮/己烷;2 : 8)监测。1小时后,加入10mL 1N HCl水溶液,减压除去所有挥发物。使残留物分配在30mL 1N HCl水溶液和100mL 二氯甲烷之间。用二氯甲烷(2×50mL)反提取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩以得到酸产物73e。

[1159] 步骤F :

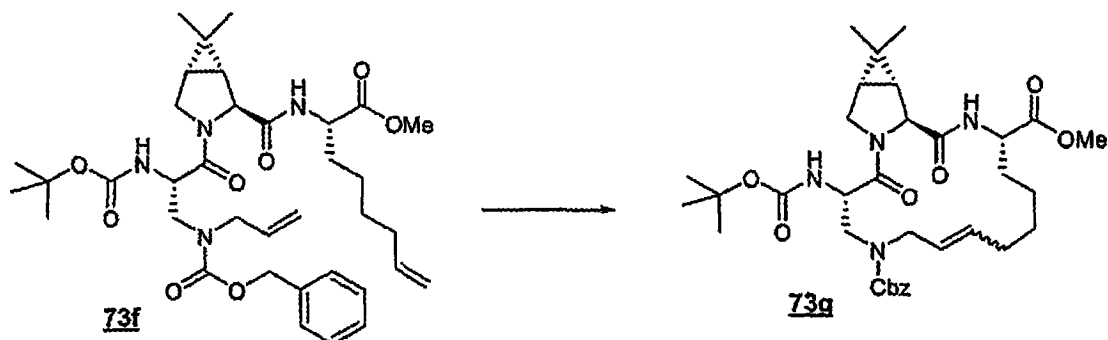
[1160]



[1161] 在0℃搅拌酸73e(1mmol)在10mL 无水二氯甲烷和10mL 无水DMF中的溶液,用HATU(1.4eq, 1.15g)处理。先后加入10mL 二氯甲烷中的盐酸胺7(1.2mmol)和N-甲基吗啉(4mmol)。将反应混合物搅拌过夜(温度从0至25℃)。真空除去所有挥发物,使残留物溶于100mL 乙酸乙酯中。用水(20mL)、1N HCl水溶液(20mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤有机层。将有机层用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。用硅胶柱层析纯化产物73f。

[1162] 步骤G :

[1163]

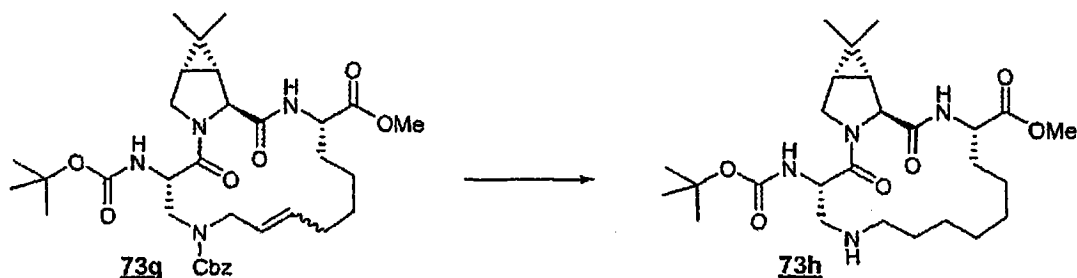


[1164] 将二烯73f(1mmol)在甲苯中的0.01M溶液脱气30分钟(氩气鼓泡),用Grubb's催化剂(0.2mmol)处理。将粉红色溶液加热至60℃16小时。减压除去溶剂,硅胶层析残留

物以得到链烯产物 73g, 为 E- 和 Z- 异构体混合物。

[1165] 步骤 H:

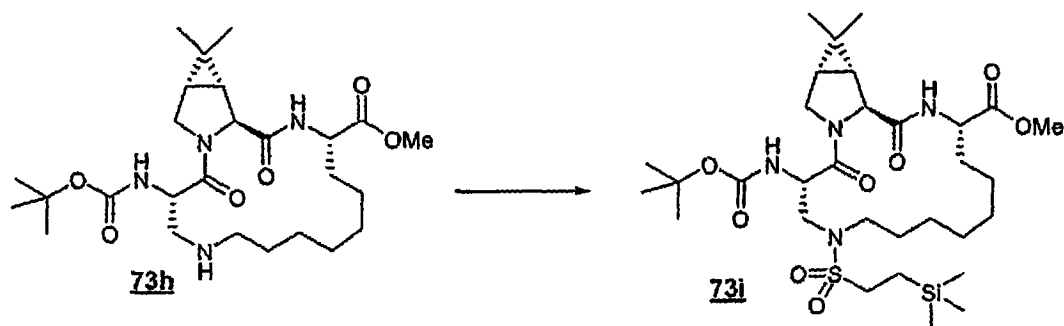
[1166]



[1167] 用 5% 钯 / 碳 (0.1mol%) 处理链烯 73g (1mmol) 在 20mL 甲醇中的溶液。以 50psi 使混合物氢化, 直至耗尽所有原料。将反应混合物用 100mL 二氯甲烷稀释, 用硅藻土短垫过滤。浓缩滤液, 用硅胶柱层析纯化产物 73h。

[1168] 步骤 I:

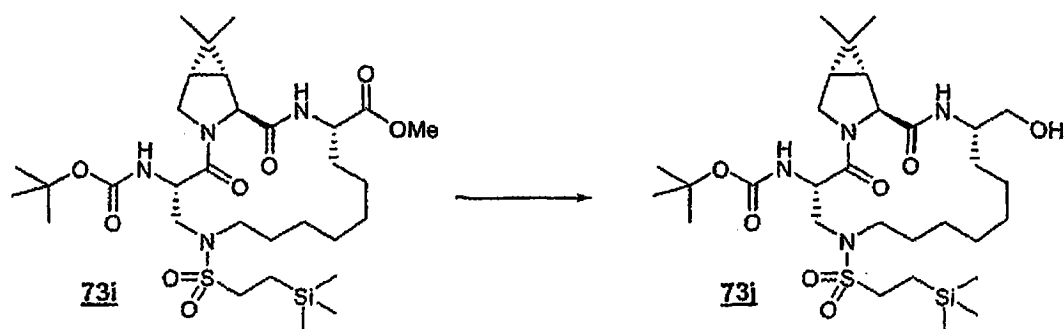
[1169]



[1170] 用碳酸钾 (2mmol) 和 (三甲基甲硅烷基) 乙磺酰氯 (1mmol) 处理大环胺 73h (1mmol) 在 10mL 二氯甲烷中的溶液。将混合物搅拌 1 天, 蒸发溶剂。用硅胶柱层析纯化产物 73i。

[1171] 步骤 J:

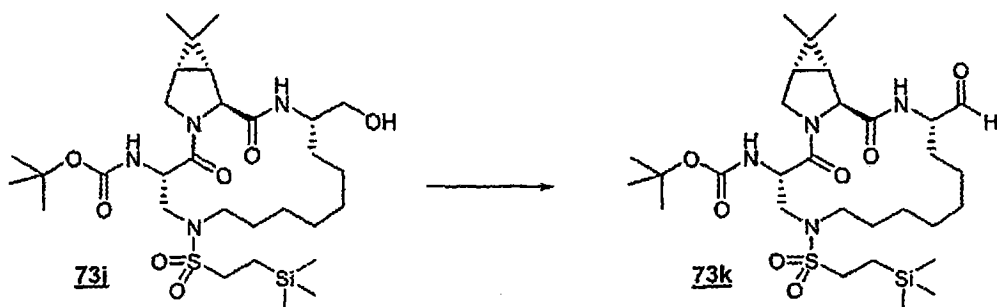
[1172]



[1173] 用硼氢化锂 (2.1mmol) 处理甲基酯 73i (1mmol) 在 10mL 无水 THF 中的溶液。在室温下搅拌反应混合物。5 小时后, 加入饱和氯化铵水溶液 (3mL) 猝灭过量硼氢化锂。使混合物分配在乙酸乙酯 (50mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL) 之间。用乙酸乙酯 (2×30mL) 和二氯甲烷 (2×30mL) 反提取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析以得到产物 73j。

[1174] 步骤 K:

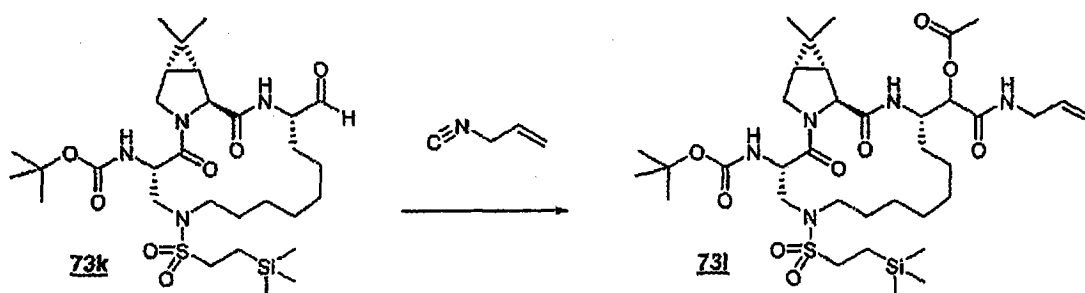
[1175]



[1176] 用戴斯-马丁氧化剂 (1.5mmol) 处理醇 73j (1mmol) 在 20mL 无水二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 45 分钟。用 1M 硫代硫酸钠水溶液 (10mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 处理混合物, 搅拌 15 分钟。用二氯甲烷 (3×40mL) 提取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。将残留物硅胶层析以得到醛产物 73k。

[1177] 步骤 L:

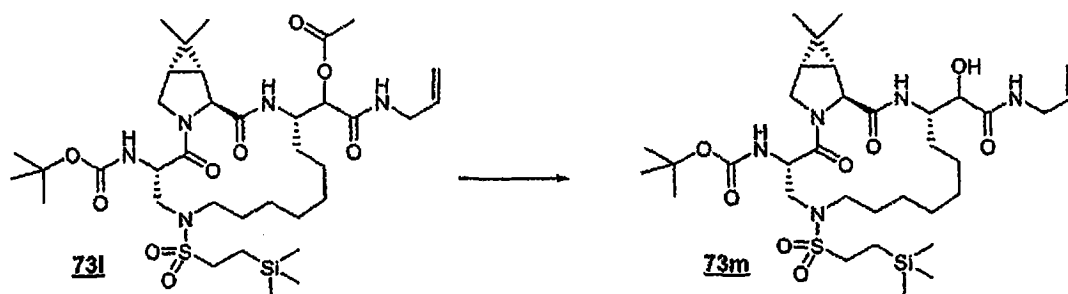
[1178]



[1179] 用烯丙基异氰 (2mmol) 和乙酸 (2mmol) 处理醛 73k (1mmol) 在 10mL 无水二氯甲烷中的溶液。将混合物搅拌约 5 小时。真空除去所有挥发物, 硅胶层析残留物以得到乙酸酯产物 73l。

[1180] 步骤 M:

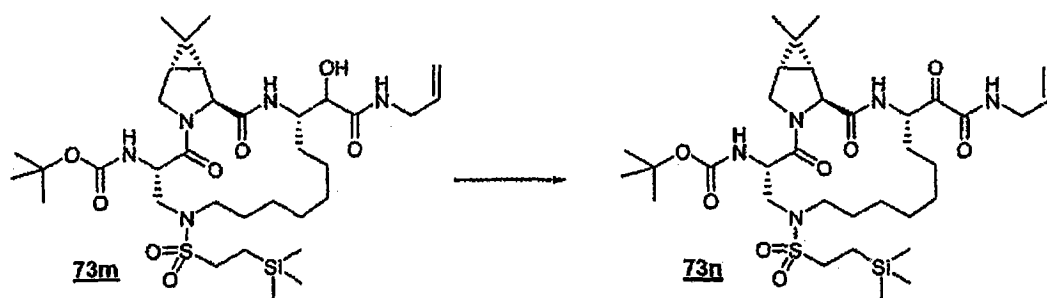
[1181]



[1182] 使乙酸酯 73l (1mmol) 溶于 16mL THF/水 1:1 混合物中, 用氢氧化锂一水合物 (2.5mmol) 处理。30 分钟后, 使混合物分配在二氯甲烷 (50mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (20mL) 之间。用二氯甲烷 (3×30mL) 反提取水层。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。羟基酰胺产物 73m 不再纯化即使用。

[1183] 步骤 N:

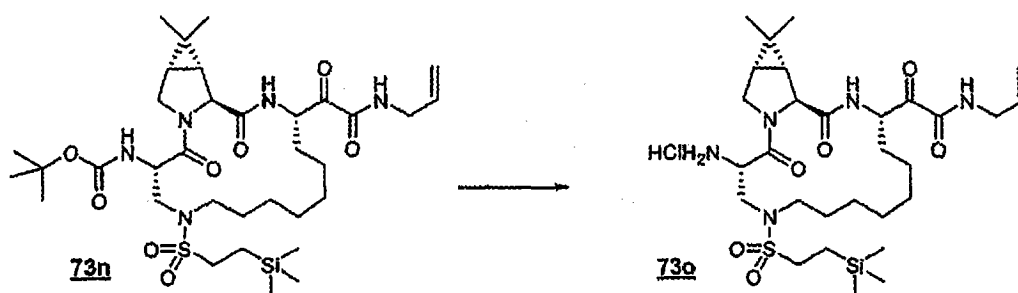
[1184]



[1185] 用戴斯-马丁氧化剂 (2.5mmol) 处理羟基酰胺 **73m** (1mmol) 在 20mL 无水二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。用 1M 硫代硫酸钠水溶液 (20mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL) 处理混合物, 搅拌 15 分钟。用二氯甲烷 (3×30mL) 提取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。柱层析纯化酮酰胺产物 **73n**。

[1186] 步骤 O :

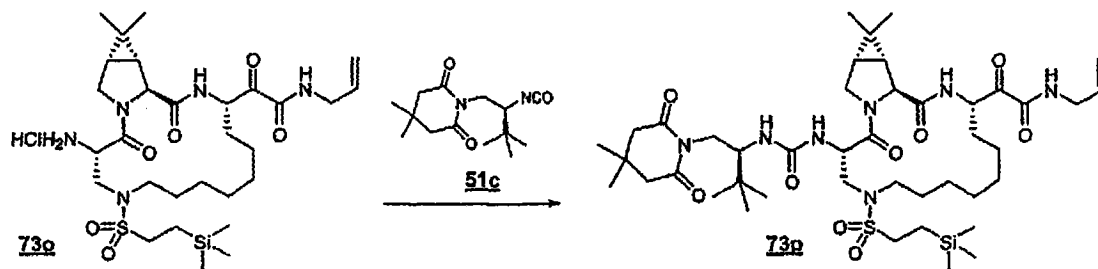
[1187]



[1188] 使 N-Boc 保护的胺 **73n** (0.1mmol) 溶于 5mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液搅拌 30 分钟, 然后减压蒸发以得到盐酸胺产物 **73o**。

[1189] 步骤 P :

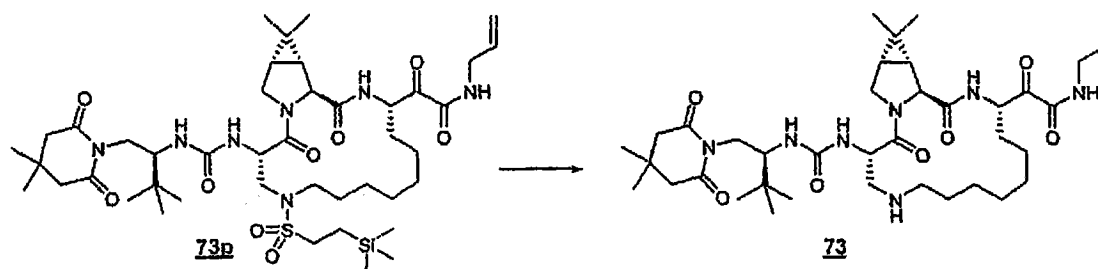
[1190]



[1191] 使盐酸胺 **73o** (0.1mmol) 溶于 5mL 二氯甲烷中, 先后用 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液和异氰酸酯 **51c** (0.12mmol) 甲苯溶液处理。将混合物搅拌 5 小时, 然后用 50mL 二氯甲烷稀释, 用硫酸镁干燥。将混合物过滤和减压浓缩。硅胶柱层析纯化产物 **73p**。

[1192] 步骤 Q :

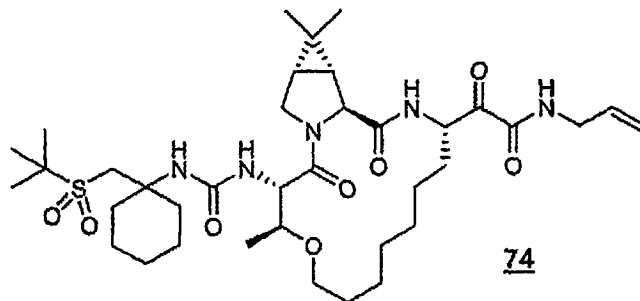
[1193]



[1194] 使 SES-保护的胺 73p (0.1mmol) 溶于 2mL DMF 中, 用氟化铯 (0.4mmol) 处理。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时, 倒在水 (10mL) 上。用乙酸乙酯 (3×20mL) 提取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。硅胶柱层析纯化大环胺 73。

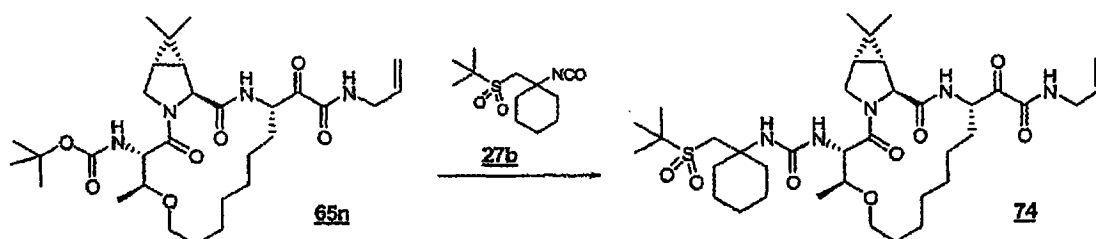
[1195] 制备实施例 74 : 制备 :

[1196]



[1197] 步骤 A :

[1198]



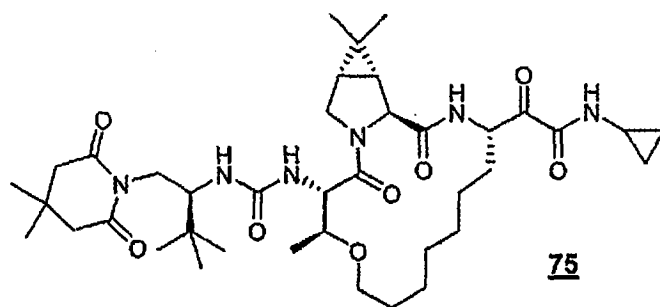
[1199] 使 N-Boc 胺 65n (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物, 将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中, 冷却至 0°C。然后, 加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液, 接着加入异氰酸酯 27b 甲苯溶液 (1.2eq, 0.6mL 0.2M 甲苯溶液), 继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/ 己烷; 1 : 9 → 1 : 1) 以得到产物 74 (45mg, 59%), 为白色固体。

[1200] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 8.11 (br s, 1H), 7.40–7.69 (br s, 1H), 6.08–6.43 (br s, 1H), 5.91 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.4, 17.3\text{Hz}$), 5.70 (br s, 1H), 5.29 (dd, 1H, $J = 1.2, 17.3\text{Hz}$), 5.24 (dd, 1H, $J = 1.2, 10.4\text{Hz}$), 4.66 (d, 1H, $J = 9.4\text{Hz}$), 4.46 (br s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.25 (d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$), 4.06 (m, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.71 (dq, 5.6, 11.6Hz), 3.64 (ddd, 1H, $J = 5.0, 5.3, 9.7\text{Hz}$), 3.25 (m, 1H), 2.88 (d, 1H, $J = 13.5\text{Hz}$), 2.47 (br s, 1H), 2.19 (d, 1H, $J = 11.6\text{Hz}$), 1.39 (s, 9H), 1.28–1.99 (m, 22H), 1.21 (d, 3H, $J = 5.6\text{Hz}$), 1.13 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 198.7, 173.0, 171.3, 159.4, 157.0, 133.4, 117.7, 75.2, 67.7, 61.2, 60.8, 55.6, 54.6, 48.7, 42.2, 36.3, 31.6, 28.9, 27.9, 27.8, 27.1, 26.8, 25.9, 24.8, 24.0, 23.6, 21.9, 21.5, 19.4, 15.8, 13.4ppm;

[1201] $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值: 736.4319, 实测值 736.4325.

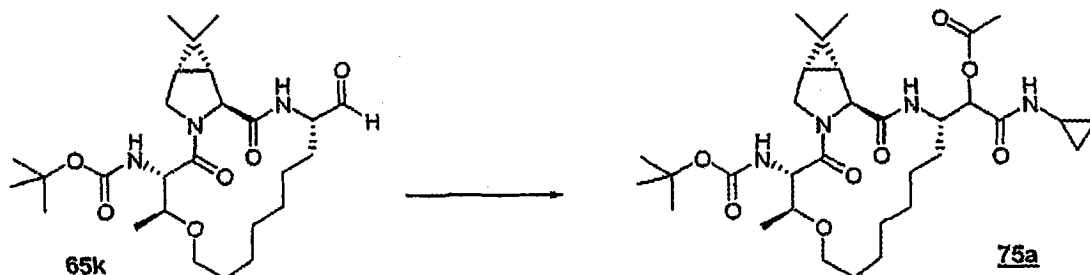
[1202] 制备实施例 75 : 制备 :

[1203]



[1204] 步骤 A :

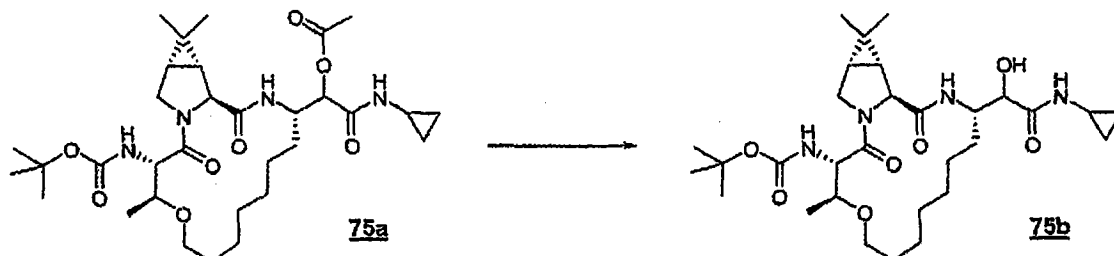
[1205]



[1206] 用环丙基异氰 (Oakwood Prod., 2.0eq, 0.25mL, d 0.8) 和乙酸 (2eq, 0.16mL, d 1.049) 处理醛 65k (710mg) 在 30mL 无水二氯甲烷中的溶液。将混合物在室温下搅拌 5 小时。减压除去所有挥发物, 将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮 / 己烷; 15 : 85 → 55 : 45) 以得到产物 75a (740mg, 83%), 为白色固体。

[1207] 步骤 B :

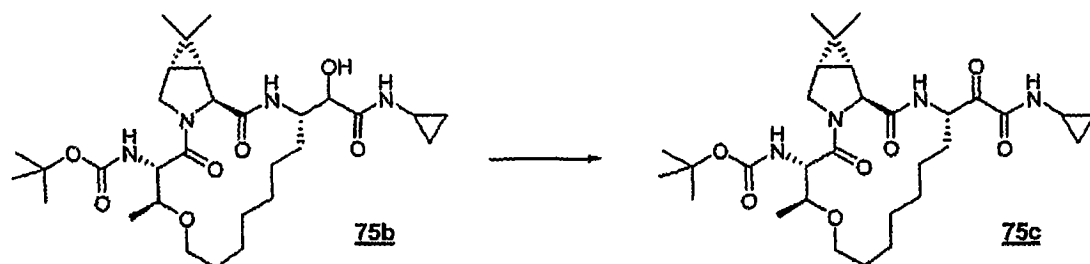
[1208]



[1209] 将乙酸酯 75a (740mg) 在 20mL THF / 水 2 : 1 混合物中的溶液用氢氧化锂一水合物 (2.5eq, 125mg) 处理, 搅拌约 30 分钟, 直至 TLC 分析 (乙酸乙酯 / 己烷; 8 : 2) 确定所有原料都已耗尽。将反应混合物用 50mL 饱和碳酸氢钠水溶液稀释, 用二氯甲烷 (3 × 80mL) 提取。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩以得到产物 75b (688mg, 98%), 为无色半固体, 不再纯化即使用。

[1210] 步骤 C :

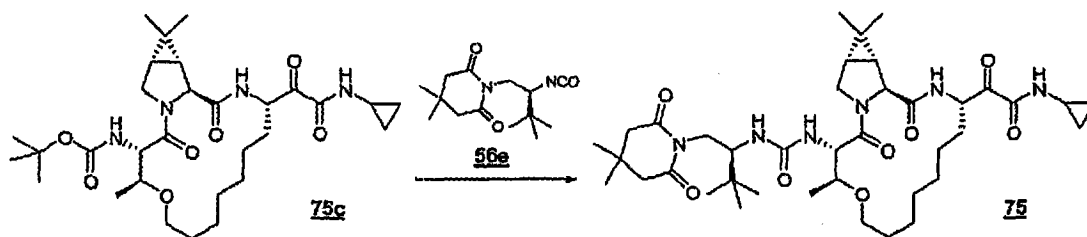
[1211]



[1212] 用戴斯-马丁氧化剂 (2.0eq, 1.01g) 处理羟基酰胺 75b (1.192mmol) 在 25mL 无水二氯甲烷中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。将混合物用 1M 硫代硫酸钠水溶液 (30mL) 处理, 搅拌 5 分钟。还加入饱和碳酸氢钠水溶液 (30mL), 继续再搅拌 10 分钟。用二氯甲烷 (3×80mL) 提取混合物。将合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤和浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/己烷; 5 : 95 → 4 : 6) 以得到产物 75c (476mg, 69%), 为白色固体。

[1213] 步骤 D:

[1214]



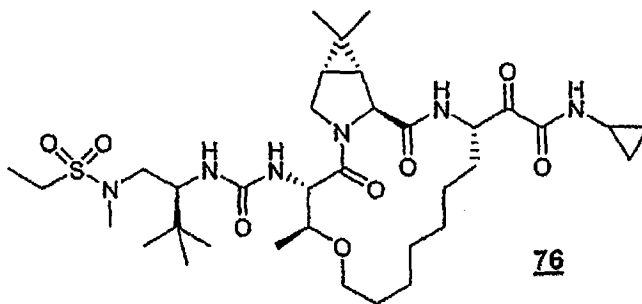
[1215] 使 N-Boc 胺 75c (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物, 将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中, 冷却至 0℃。然后, 加入 10 滴饱和碳酸氢钠水溶液。10 分钟后, 滴加异氰酸酯 56e 溶液 (1.2eq, 0.59mL 0.216M 甲苯溶液), 继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴, 将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (70mL) 稀释, 用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/己烷; 1 : 9 → 1 : 1) 以得到产物 75 (41mg, 53%), 为白色固体。

[1216] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ 8.12 (br s, 1H), 7.40–7.70 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.37 (brs, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.49 (brs, 1H), 4.22 (d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$), 4.05 (dd, 1H, $J = 5.0, 10.4\text{Hz}$), 3.94 (d, 1H, $J = 1.6\text{Hz}$), 3.88 (dd, 1H, $J = 10.4, 10.7\text{Hz}$), 3.82 (q, 1H, $J = 11.0\text{Hz}$), 3.69 (m, 1H), 3.62 (ddd, 1H, $J = 5.0, 5.6, 9.4\text{Hz}$), 3.20 (m, 1H), 2.89 (ddd, 1H, $J = 3.4, 7.2, 14.8\text{Hz}$), 2.55 (d, 2H, $J = 17.0\text{Hz}$), 2.48 (d, 2H, $J = 17.0\text{Hz}$), 1.79–1.99 (m, 4H), 1.28–1.69 (m, 10H), 1.14 (d, 3H, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.10 (s, 6H), 1.00 (s, 3H), 0.99 (s, 9H), 0.90 (m, 2H), 0.83 (s, 3H), 0.71 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 198.8, 172.8, 171.5, 160.9, 157.8, 75.5, 68.1, 60.8, 57.2, 55.9, 48.7, 46.8, 35.2, 29.3, 28.6, 28.3, 27.7, 26.9, 26.8, 24.8, 24.4, 23.1, 19.3, 16.3, 13.6, 6.8ppm;

[1217] $\text{C}_{39}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_8$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值: 743.4707, 实测值 743.4686。

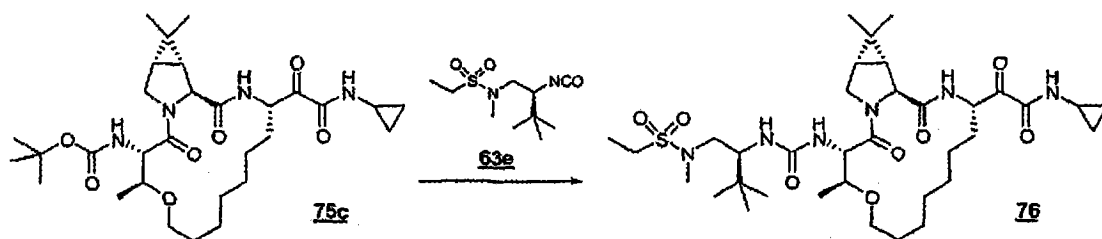
[1218] 制备实施例 76: 制备:

[1219]



[1220] 步骤 A :

[1221]



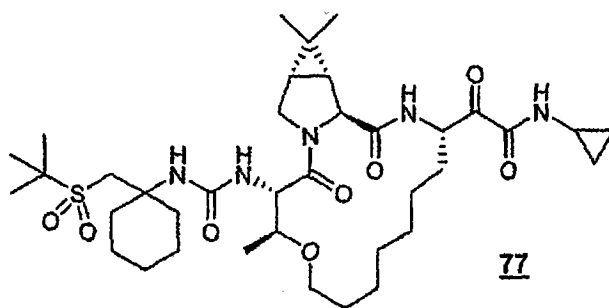
[1222] 使N-Boc 胺 75c (60mg) 溶于10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空下放置过夜。使所得胺盐溶于 5mL 二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 10 滴饱和碳酸氢钠水溶液。10 分钟后,滴加异氰酸酯 63e 溶液 (1.2eq, 0.95mL 0.131M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (70mL) 稀释,用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/ 己烷;2 : 8 → 6 : 4) 以得到产物 76 (54mg, 72%), 为白色固体。

[1223] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 8.22 (br s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 6.13 (br s, 1H), 5.75 (br s, 1H), 5.15 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 4.68 (br s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.28 (d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$), 4.06 (dd, 1H, $J = 4.7, 10.4\text{Hz}$), 3.99 (dd, 1H, $J = 9.1, 9.7\text{Hz}$), 3.60 (m, 2H), 3.47 (dd, 1H, $J = 12.2, 13.2\text{Hz}$), 3.19 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (ddd, 1H, $J = 4.0, 7.8, 15.1\text{Hz}$), 1.72–1.99 (m, 4H), 1.37 (t, 3H, $J = 7.5\text{Hz}$), 1.27–1.68 (m, 9H), 1.21 (d, 3H, $J = 6.0\text{Hz}$), 1.13 (m, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.89 (s, 3H), 0.87 (m, 2H), 0.71 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 199.5, 172.8, 171.6, 160.8, 158.1, 75.8, 68.4, 60.6, 56.2, 54.4, 50.4, 48.5, 45.7, 34.7, 34.5, 32.1, 31.6, 28.6, 27.8, 27.7, 27.0, 26.9, 26.7, 24.9, 24.6, 23.0, 19.2, 16.2, 13.5, 8.5, 6.7ppm;

[1224] $\text{C}_{35}\text{H}_{61}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}[\text{M}+\text{H}]^+$ 的 HRMS 计算值: 725.4272, 实测值 725.4292.

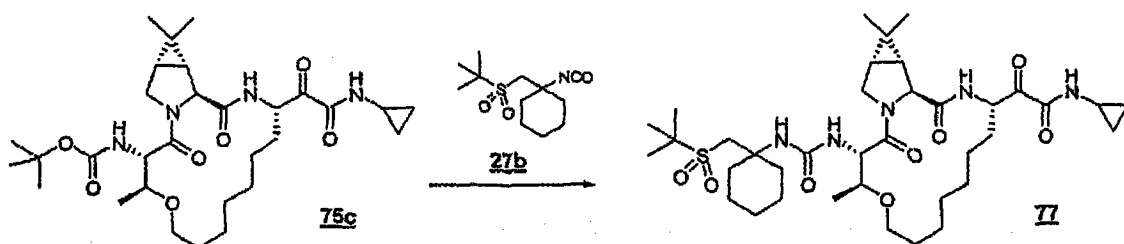
[1225] 制备实施例 77 :制备 :

[1226]



[1227] 步骤 A :

[1228]



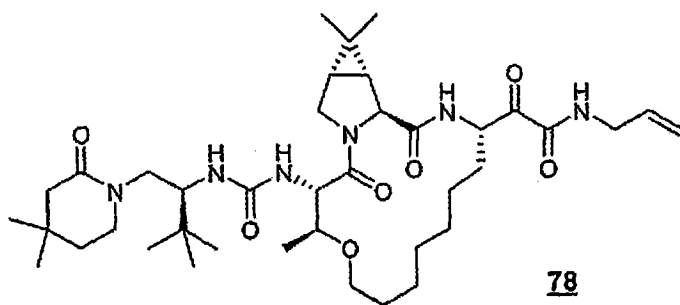
[1229] 使N-Boc 胺 75c (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液,接着加入异氰酸酯 27b 的甲苯溶液 (1.2eq, 0.6mL 0.2M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 2 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释,用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;2 : 8 → 6 : 4) 以得到产物 77 (50mg, 65%),为白色固体。

[1230] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) : δ 8.12 (br s, 1H), 7.33-7.63 (br s, 1H), 6.07-6.47 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 4.65 (d, 1H, $J = 9.7\text{Hz}$), 4.45 (brs, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.24 (d, 1H, $J = 10.7\text{Hz}$), 4.07 (dd, 1H, $J = 5.0, 10.7\text{Hz}$), 3.70 (dq, 1H, 5.9, 9.7Hz), 3.64 (ddd, 1H, $J = 5.0, 5.6, 9.7\text{Hz}$), 3.24 (m, 1H), 2.89 (ddd, 1H, $J = 3.7, 7.5, 14.5\text{Hz}$), 2.88 (m, 1H), 2.47 (br s, 1H), 2.18 (d, 1H, $J = 12.6\text{Hz}$), 1.74-1.97 (m, 5H), 1.39 (s, 9H), 1.27-1.73 (m, 17H), 1.20 (d, 3H, $J = 6.3\text{Hz}$), 1.11 (m, 1H), 1.04 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (m, 2H), 0.73 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 198.7, 173.0, 171.3, 161.0, 157.0, 75.2, 67.8, 61.1, 60.8, 55.5, 54.6, 50.1, 48.6, 36.3, 31.6, 28.8, 27.9, 27.0, 26.9, 25.9, 24.8, 24.0, 23.6, 23.1, 21.9, 21.5, 19.4, 15.8, 13.4, 6.9, 6.8ppm.

[1231] $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}[\text{M}+1]^+$ 的 HRMS 计算值 :736.4319, 实测值 736.4329.

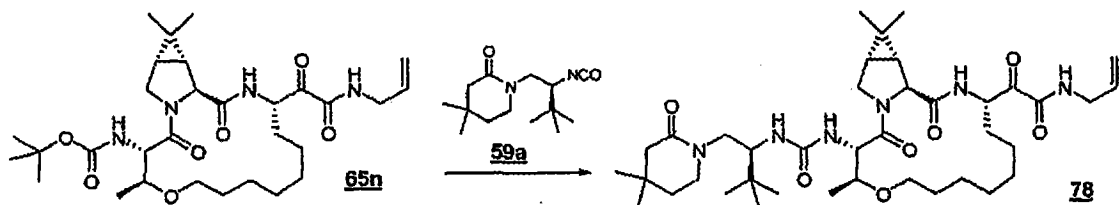
[1232] 制备实施例 78

[1233]



[1234] 步骤 A :

[1235]



[1236] 使N-Boc 胺 65n (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于

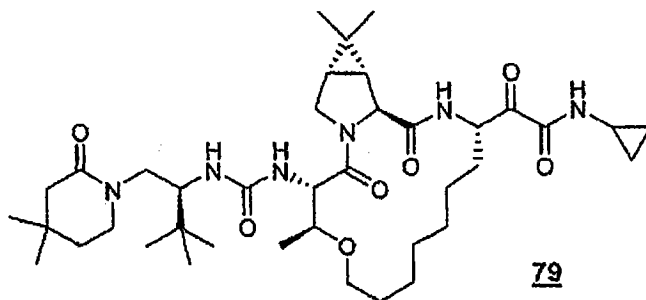
5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液,接着加入异氰酸酯 59a 的甲苯溶液 (1.2eq, 0.6mL 0.2M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释,用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/(己烷-二氯甲烷;1:1);1:9 → 1:1) 以得到产物 78 (51mg, 67%), 为白色固体。

[1237] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.17 (br s, 1H), 6.42-6.79 (br s, 1H), 5.90 (ddt, 1H, $J = 5.6, 10.7, 17.0\text{Hz}$), 5.73 (br s, 1H), 5.57 (br s, 1H), 5.27 (d, 1H, $J = 17.0\text{Hz}$), 5.22 (d, 1H, $J = 10.0\text{Hz}$), 4.62 (dd, 1H, $J = 9.1, 9.7\text{Hz}$), 4.52 (br s, 1H), 4.29 (m, 2H), 3.86-4.11 (m, 4H), 3.64 (m, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.74 (d, 1H, $J = 11.9\text{Hz}$), 2.24 (d, 1H, $J = 17.3\text{Hz}$), 2.10 (d, 1H, $J = 17.0\text{Hz}$), 1.95 (m, 4H), 1.24-1.68 (m, 11H), 1.16 (d, 3H, $J = 5.9\text{Hz}$), 1.11 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 196.8, 172.9, 171.6, 170.7, 159.4, 158.2, 133.6, 117.5, 75.7, 68.2, 60.8, 56.0, 55.3, 48.5, 46.8, 46.2, 44.9, 42.3, 35.7, 34.8, 32.3, 31.6, 30.2, 28.6, 28.4, 27.8, 27.7, 27.1, 27.0, 26.8, 24.8, 24.5, 19.3, 16.5, 13.6ppm.

[1238] $\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_7$ $[\text{M}+1]^+$ 的 HRMS 计算值: 729.4915, 实测值 729.4917.

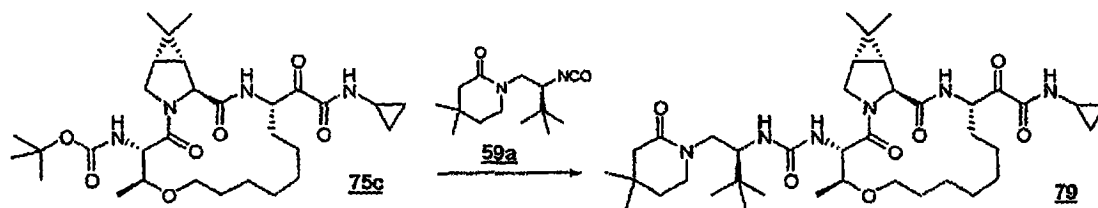
[1239] 制备实施例 79

[1240]



[1241] 步骤 A:

[1242]



[1243] 使 N-Boc 胺 75c (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液,接着加入异氰酸酯 59a 的甲苯溶液 (1.2eq, 0.6mL 0.2M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释,用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/(己烷-二氯甲烷;1:1);1:9 → 1:1) 以得到产物 79 (36mg, 48%), 为白色固体。

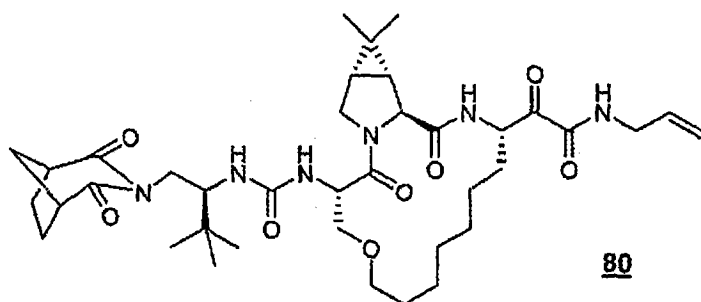
[1244] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.19 (br s, 1H), 6.38-6.70 (br s, 1H), 5.73 (br s, 1H), 5.55 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 4.61 (t, 1H, $J = 9.7\text{Hz}$), 4.51 (brs, 1H), 4.27 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H,

$J = 5.0, 10.4\text{Hz}$), $3.95(\text{dd}, 1\text{H}, J = 9.4, 9.7\text{Hz})$; $3.62(\text{m}, 3\text{H})$, $3.18(\text{m}, 2\text{H})$, $2.90(\text{ddd}, 1\text{H}, J = 3.7, 7.2, 14.8\text{Hz})$, $2.73(\text{d}, 1\text{H}, J = 12.6\text{Hz})$, $2.21(\text{d}, 1\text{H}, J = 17.0\text{Hz})$, $2.09(\text{d}, 1\text{H}, J = 17.3\text{Hz})$, $1.93(\text{br s}, 4\text{H})$, $1.27-1.68(\text{m}, 11\text{H})$, $1.15(\text{d}, 3\text{H}, J = 5.9\text{Hz})$, $1.11(\text{m}, 1\text{H})$, $1.02(\text{s}, 3\text{H})$, $1.00(\text{s}, 6\text{H})$, $0.94(\text{s}, 9\text{H})$, $0.87(\text{m}, 2\text{H})$, $0.86(\text{s}, 3\text{H})$, $0.73(\text{m}, 2\text{H})$; $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz}) \delta 197.1, 172.9, 171.6, 170.6, 160.9, 158.2, 75.6, 68.3, 60.7, 56.0, 55.3, 48.5, 46.7, 46.3, 44.9, 35.7, 34.8, 32.4, 31.6, 30.2, 29.7, 28.6, 28.5, 27.8, 27.7, 27.0, 26.7, 24.8, 24.7, 23.1, 19.3, 16.5, 13.6, 6.7, 6.6\text{ppm}$.

[1245] $\text{C}_{39}\text{H}_{65}\text{N}_6\text{O}_7[\text{M}+1]^+$ 的 HRMS 计算值: 729.4915, 实测值 729.4926.

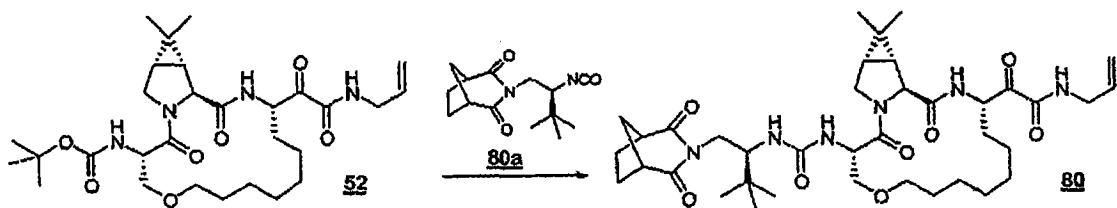
[1246] 制备实施例 80

[1247]



[1248] 步骤 A:

[1249]



[1250] 使 N-Boc 胺 52 (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物, 将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中, 冷却至 0°C 。然后, 加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液, 接着加入异氰酸酯 80a 的甲苯溶液 (1.2eq, 0.8mL 0.155M 甲苯溶液), 继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴, 将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释, 用硫酸镁干燥, 过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度: 丙酮/ 己烷; 2 : 8 $\rightarrow$ 6 : 4) 以得到产物 80 (41mg, 61%), 为白色固体。

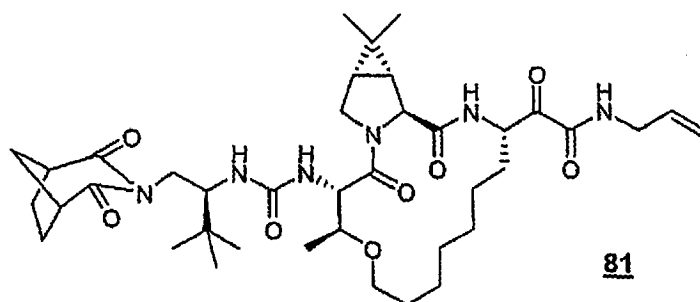
[1251] $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 500\text{MHz}) \delta, 8.01(\text{d}, 1\text{H}, J = 8.2\text{Hz})$, $7.65(\text{br s}, 1\text{H})$, $6.01(\text{br s}, 1\text{H})$, $5.91(\text{ddt}, 1\text{H}, J = 5.6, 10.0, 17.0\text{Hz})$, $5.68(\text{dd}, 1\text{H}, J = 9.1, 9.4\text{Hz})$, $5.27(\text{dd}, 1\text{H}, J = 1.2, 17.0\text{Hz})$, $5.23(\text{dd}, 1\text{H}, J = 1.2, 10.0\text{Hz})$, $5.20(\text{m}, 1\text{H})$, $4.98(\text{br s}, 1\text{H})$; $4.59(\text{s}, 1\text{H})$, $4.13(\text{d}, 1\text{H}, J = 10.7\text{Hz})$, $4.01(\text{m}, 3\text{H})$, $3.89(\text{ddd}, 1\text{H}, J = 2.2, 10.4, 10.7\text{Hz})$, $3.79(\text{dd}, 1\text{H}, J = 3.4, 12.9\text{Hz})$, $3.76(\text{m}, 1\text{H})$, $3.56(\text{m}, 2\text{H})$, $3.36(\text{dd}, 1\text{H}, J = 4.1, 7.5\text{Hz})$, $3.31(\text{m}, 1\text{H})$, $3.18(\text{brs}, 1\text{H})$, $3.14(\text{br s}, 1\text{H})$, $2.22(\text{d}, 1\text{H}, J = 10.7\text{Hz})$, $2.07(\text{br s}, 2\text{H})$, $1.73-2.00(\text{m}, 5\text{H})$, $1.25-1.70(\text{m}, 11\text{H})$, $1.16(\text{m}, 1\text{H})$, $1.02(\text{s}, 3\text{H})$, $0.96(\text{s}, 9\text{H})$, $0.86(\text{s}, 3\text{H})$; $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3, 125\text{MHz}) \delta 198.8, 177.4, 172.1, 171.3, 159.3, 157.9, 133.4, 117.7, 71.4, 70.7, 60.7, 56.7, 53.4, 50.8, 48.6, 45.4, 45.2, 42.2, 39.4, 34.7, 33.1, 32.2, 31.0, 28.7,$

27. 7, 27. 5, 27. 3, 26. 9, 24. 3, 19. 3, 13. 5ppm.

[1252] $C_{38}H_{59}N_6O_8[M+1]^+$ 的 HRMS 计算值 :727. 4394, 实测值 727. 4387.

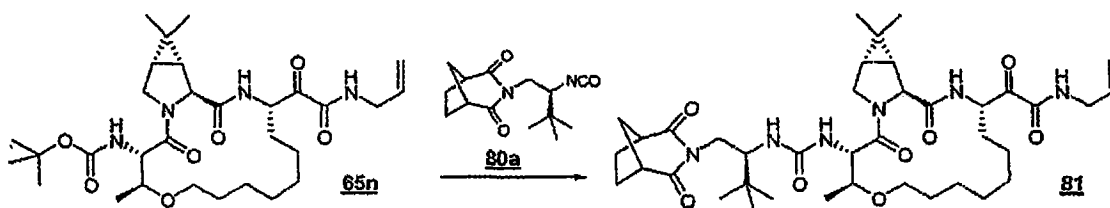
[1253] 制备实施例 81

[1254]



[1255] 步骤 A :

[1256]



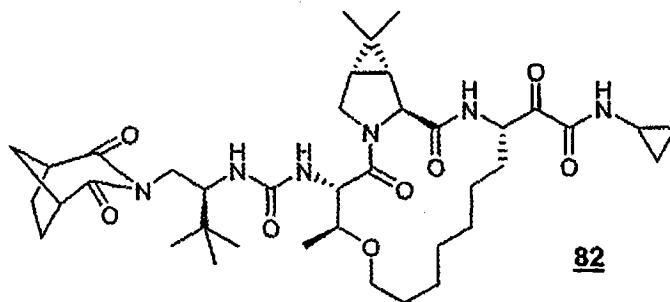
[1257] 使 N-Boc 胺 65n (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空中放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液,接着加入异氰酸酯 80a 的甲苯溶液 (1. 2eq, 0. 8mL 0. 155M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释,用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮 / 己烷;2 : 8 → 6 : 4) 以得到产物 81 (54mg, 70%),为白色固体。

[1258] ^1H NMR ($CDCl_3$, 500MHz) δ , 8. 12 (br s, 1H), 7. 39–7. 79 (br s, 1H), 6. 29 (brs, 1H), 5. 91 (ddt, 1H, $J = 5. 9, 10. 4, 17. 0$ Hz), 5. 71 (brs, 1H), 5. 40 (brs, 1H), 5. 27 (dd, 1H, $J = 1. 2, 17. 0$ Hz), 5. 23 (dd, 1H, $J = 1. 2, 10. 4$ Hz), 4. 67 (dd, 1H, $J = 7. 8, 8. 1$ Hz); 4. 50 (br s, 1H), 4. 24 (d, 1H, $J = 10. 7$ Hz), 4. 07 (dd, 1H, $J = 5. 3, 10. 4$ Hz), 4. 03 (m, 1H), 3. 97 (ddd, 1H, $J = 5. 6, 5. 9, 15. 7$ Hz), 3. 81 (m, 2H), 3. 73 (m, 1H), 3. 67 (d, 1H, $J = 12. 2$ Hz), 3. 62 (m, 1H), 3. 20 (s, 2H), 3. 07 (s, 1H), 2. 29 (d, 1H, $J = 11. 0$ Hz), 2. 07 (br s, 3H), 1. 93 (br s, 2H), 1. 83 (br s, 3H), 1. 28–1. 68 (m, 10H), 1. 17 (d, 3H, $J = 5. 9$ Hz), 1. 11 (m, 1H), 1. 01 (s, 3H), 0. 99 (s, 9H), 0. 83 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 125MHz) δ 198. 5, 177. 1, 172. 8, 171. 5, 159. 4, 158. 0, 133. 4, 117. 7, 75. 5, 68. 1, 60. 8, 57. 4, 55. 9, 48. 7, 45. 4, 42. 3, 40. 4, 34. 8, 32. 8, 31. 7, 28. 6, 27. 8, 27. 6, 27. 4, 26. 9, 26. 8, 24. 7, 24. 4, 19. 4, 16. 2, 13. 5ppm.

[1259] $C_{39}H_{61}N_6O_8[M+1]^+$ 的 HRMS 计算值 :741. 4551, 实测值 741. 4543.

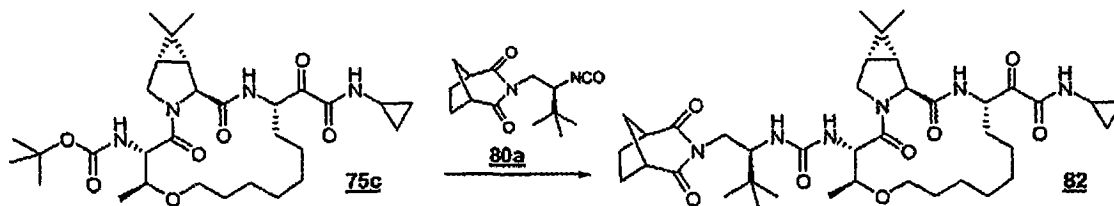
[1260] 制备实施例 82

[1261]



[1262] 步骤 A :

[1263]

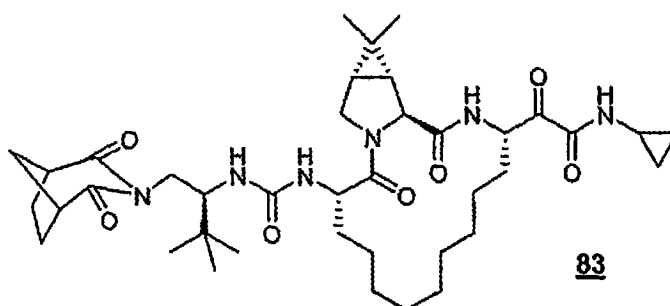


[1264] 使 N-Boc 胺 75c (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液,接着加入异氰酸酯 80a 的甲苯溶液 (1.2eq, 0.8mL 0.155M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释,用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮 / 己烷; 2 : 8 $\rightarrow$ 6 : 4) 以得到产物 82 (50mg, 65%), 为白色固体。

[1265] ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 8.12 (br s, 1H), 7.38–7.68 (br s, 1H), 6.28 (br s, 1H), 5.68 (br s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 4.66 (dd, 1H, $J = 7.5, 7.5\text{Hz}$), 4.49 (br s, 1H), 4.23 (d, 1H, $J = 10.4\text{Hz}$), 4.06 (dd, 1H, $J = 5.0, 10.4\text{Hz}$); 3.81 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.67 (d, 1H, $J = 12.2\text{Hz}$), 3.61 (m, 1H), 3.19 (br s, 2H), 3.07 (s, 1H), 2.89 (ddd, 1H, $J = 3.7, 7.5, 14.8\text{Hz}$), 2.29 (d, 1H, $J = 11.0\text{Hz}$), 1.98–2.13 (m, 3H), 1.75–1.96 (m, 6H), 1.26–1.67 (m, 9H), 1.17 (d, 3H, $J = 5.9\text{Hz}$), 1.10 (m, 1H), 1.00 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.90 (m, 2H), 0.83 (s, 3H), 0.72 (m, 2H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125MHz) δ 198.9, 178.8, 172.8, 171.5, 160.9, 158.0, 75.5, 68.1, 60.8, 57.4, 55.9, 48.7, 45.4, 40.2, 34.8, 32.8, 31.7, 28.6, 27.8, 27.7, 27.4, 26.9, 26.8, 24.8, 24.4, 23.1, 19.3, 16.2, 13.5, 6.9, 6.8ppm.

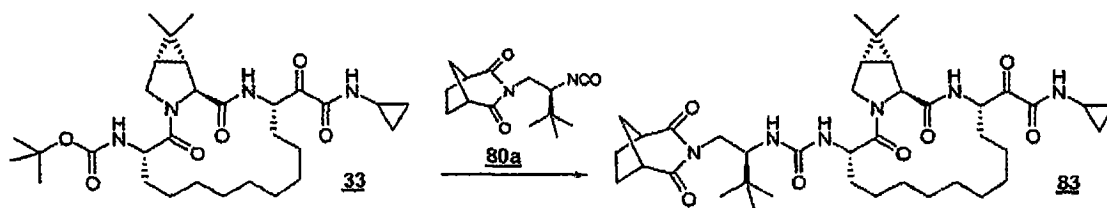
[1266] 制备实施例 83

[1267]



[1268] 步骤 A :

[1269]



[1270] 使 N-Boc 胺 33 (60mg) 溶于 10mL 4M HCl/ 二氧六环溶液中。将所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。减压除去所有挥发物,将残留物在高真空下放置 3 小时。使所得胺盐溶于 5mL 无水二氯甲烷中,冷却至 0℃。然后,加入 20 滴饱和碳酸氢钠水溶液,接着加入异氰酸酯 80a 的甲苯溶液 (1.2eq, 0.8mL 0.155M 甲苯溶液),继续搅拌 10 分钟。撤除冷却浴,将混合物在室温下搅拌 3 小时。将反应混合物用二氯甲烷 (60mL) 稀释,用硫酸镁干燥,过滤和减压浓缩。将残留物硅胶层析 (梯度:丙酮/己烷;1 : 9 → 1 : 1) 以得到产物 83 (63mg, 81%),为白色固体。

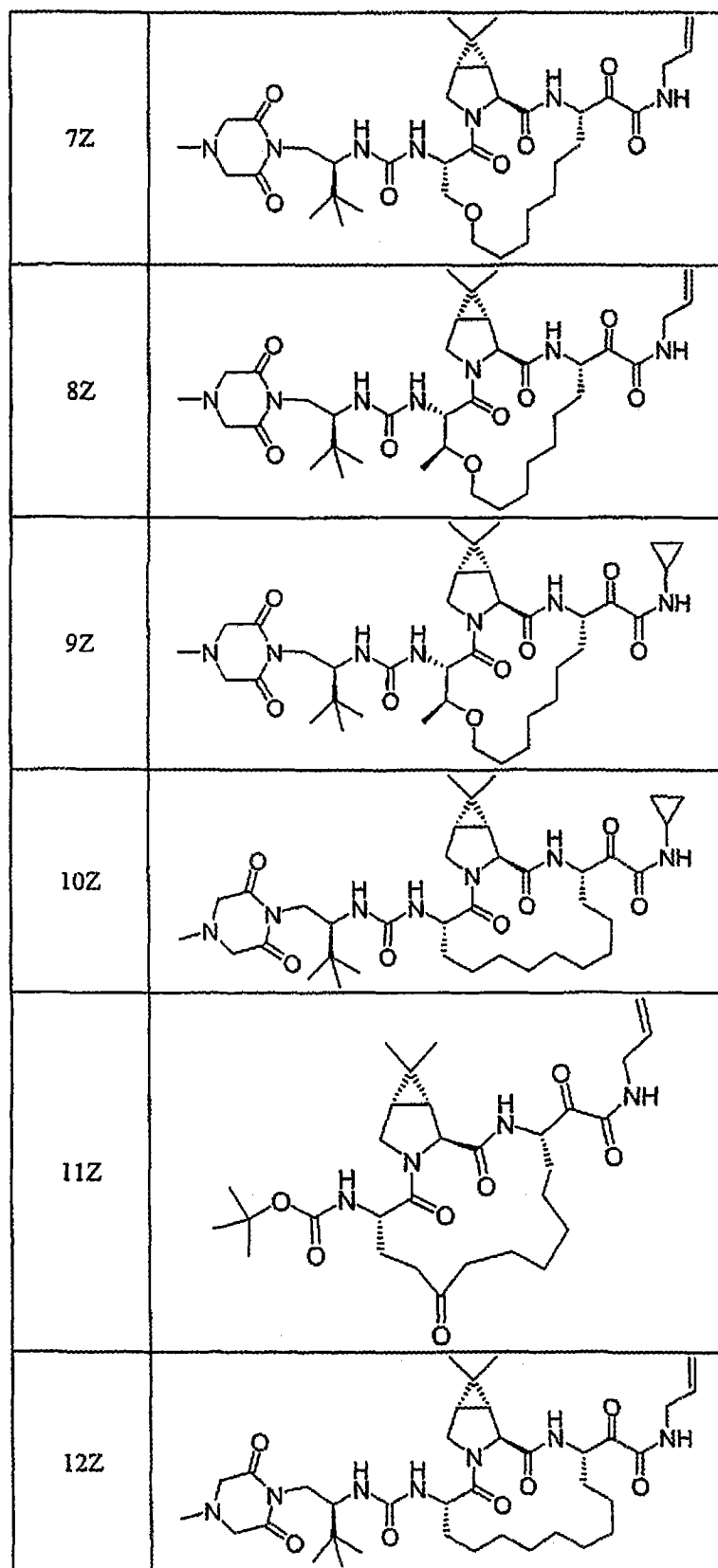
[1271] 实施例化合物显示于表 1。化合物的 Ki 值如下分级:“A”类 Ki 值小于 100nM,“B”类 Ki 值大于或等于 100nM 但小于 1 μM,“C”类 Ki 值大于或等于 1 μM。

[1272] 表 1

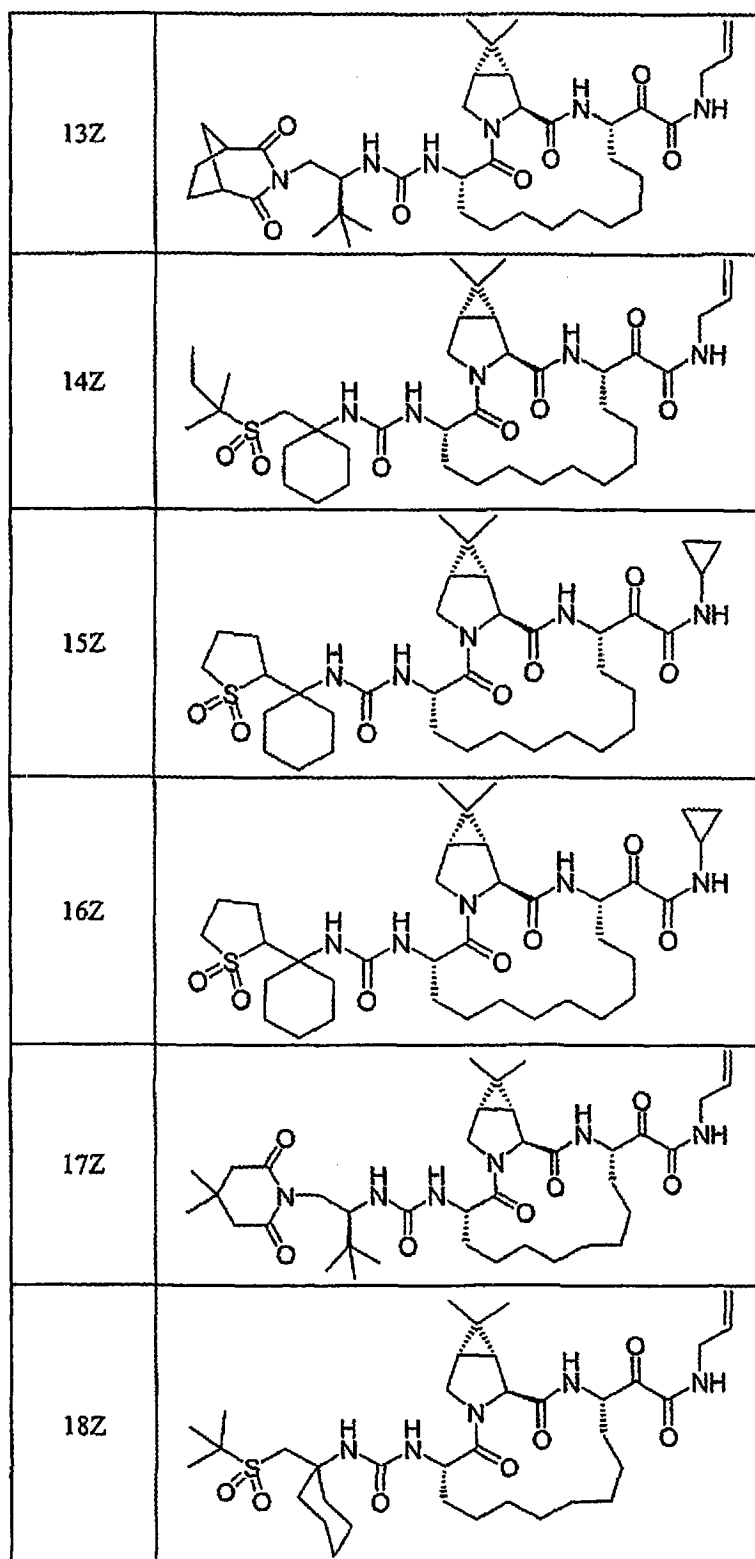
[1273]

实施例	结构
1Z	
2Z	
3Z	
4Z	
5Z	
6Z	

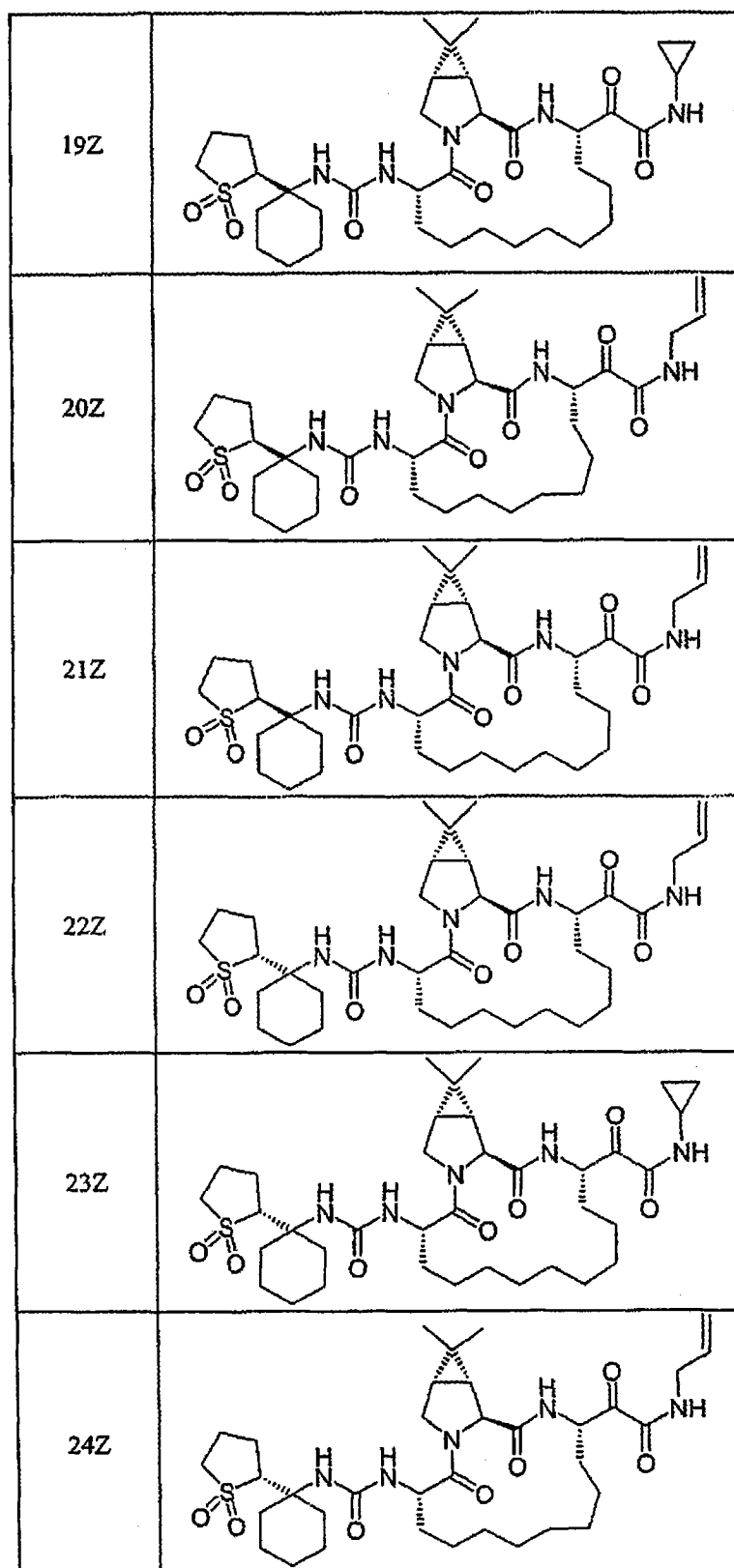
[1274]



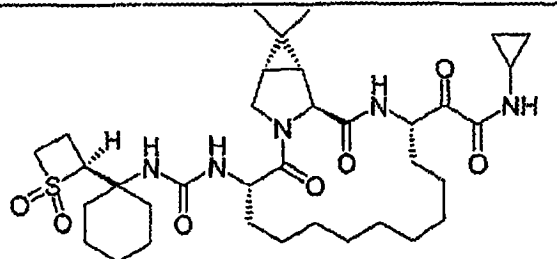
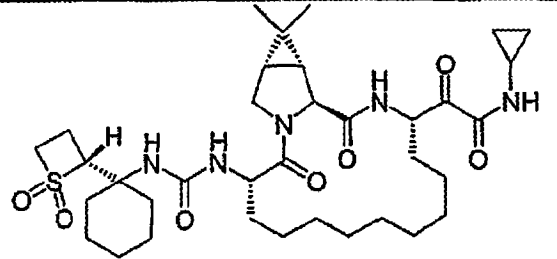
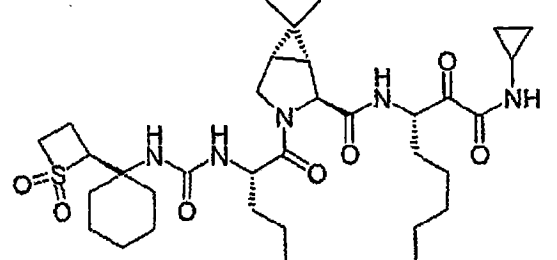
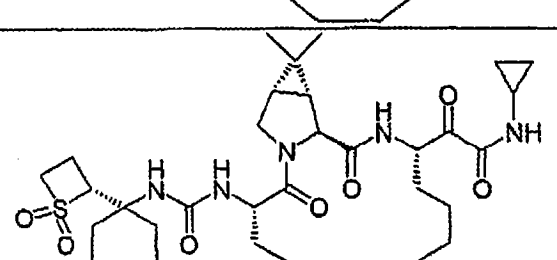
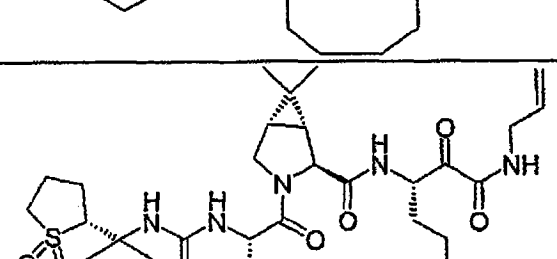
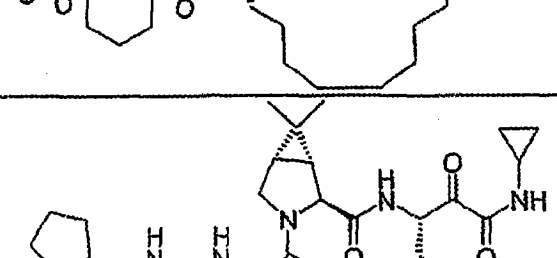
[1275]



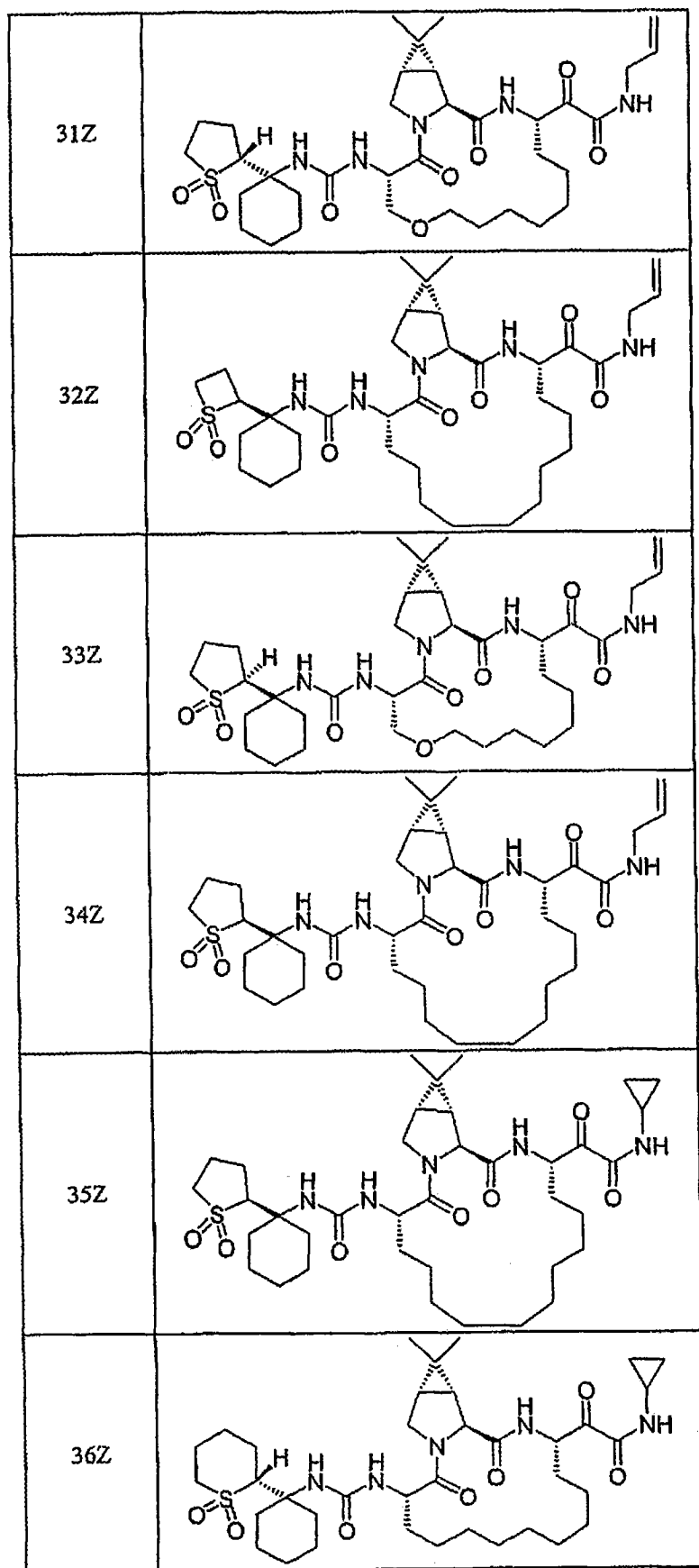
[1276]



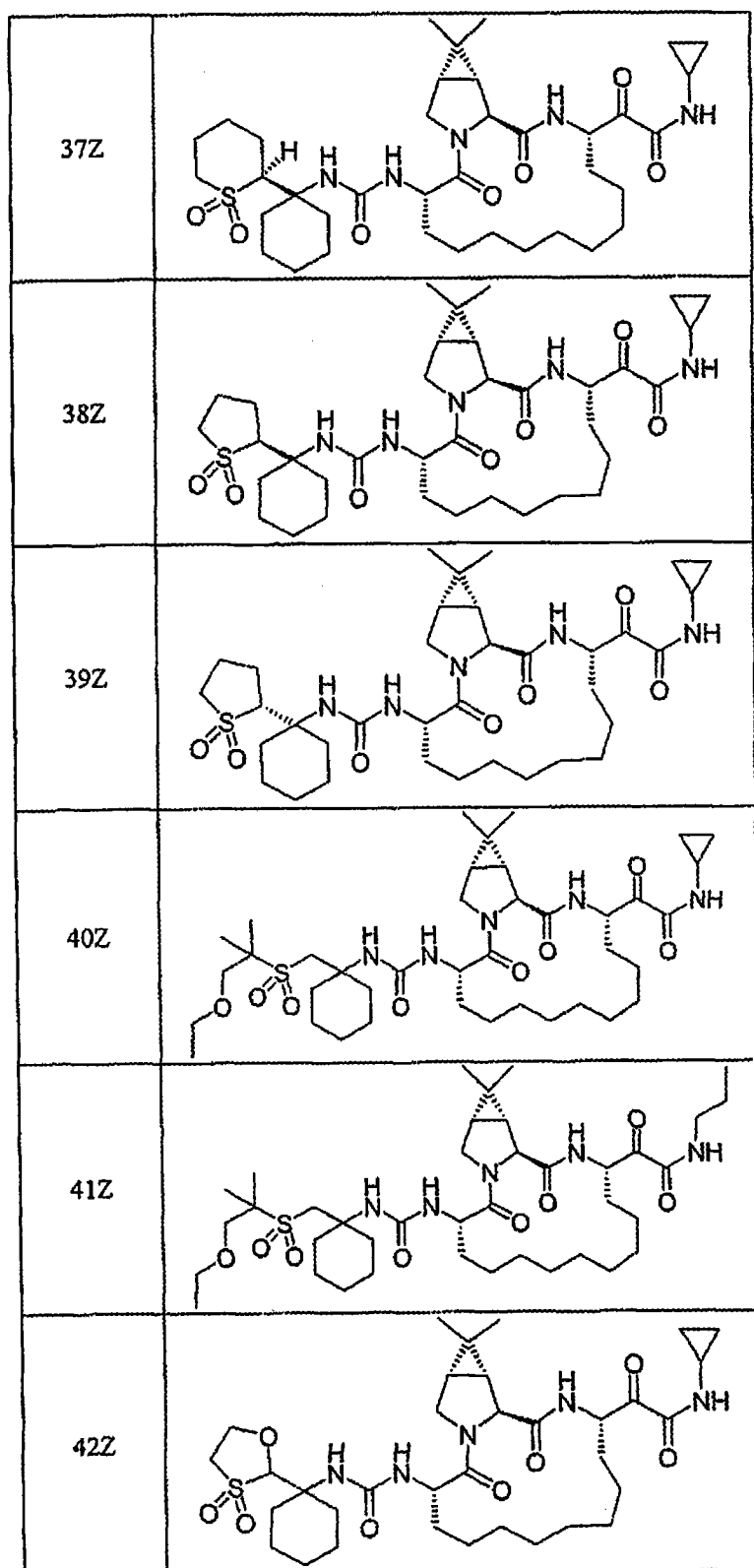
[1277]

25Z	
26Z	
27Z	
28Z	
29Z	
30Z	

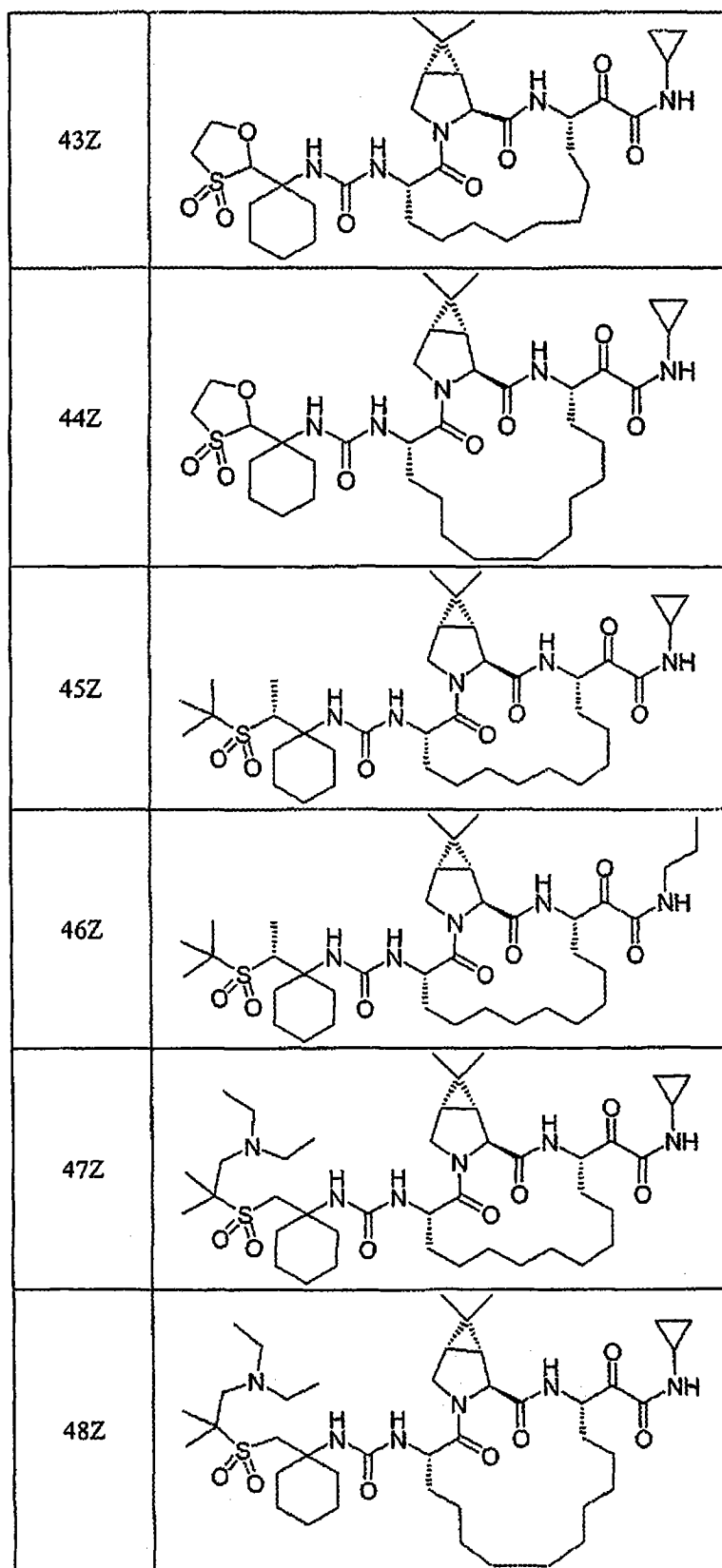
[1278]



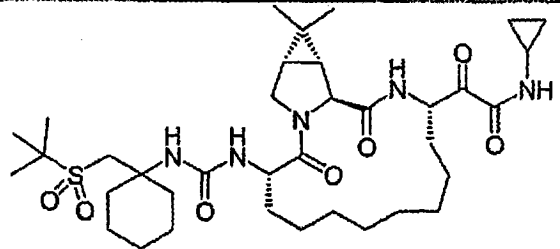
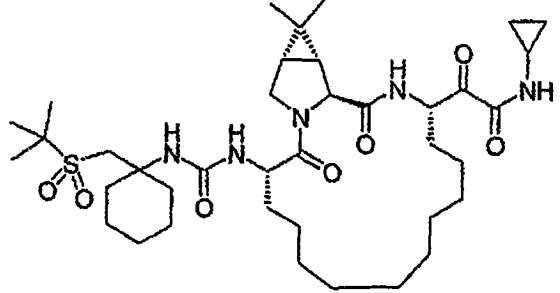
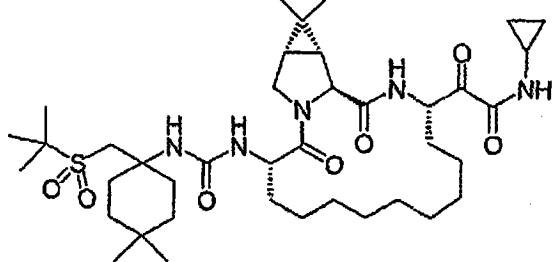
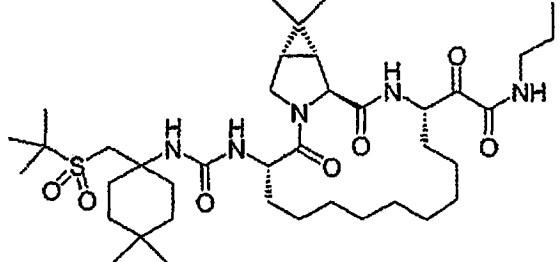
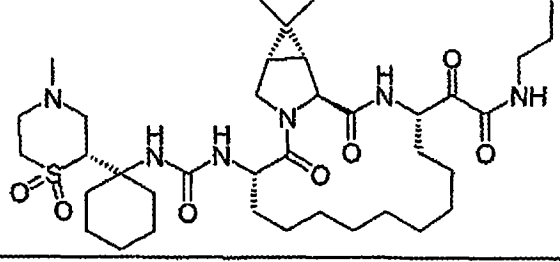
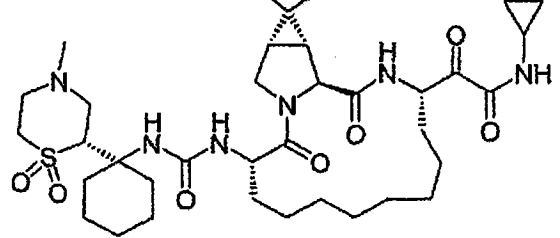
[1279]



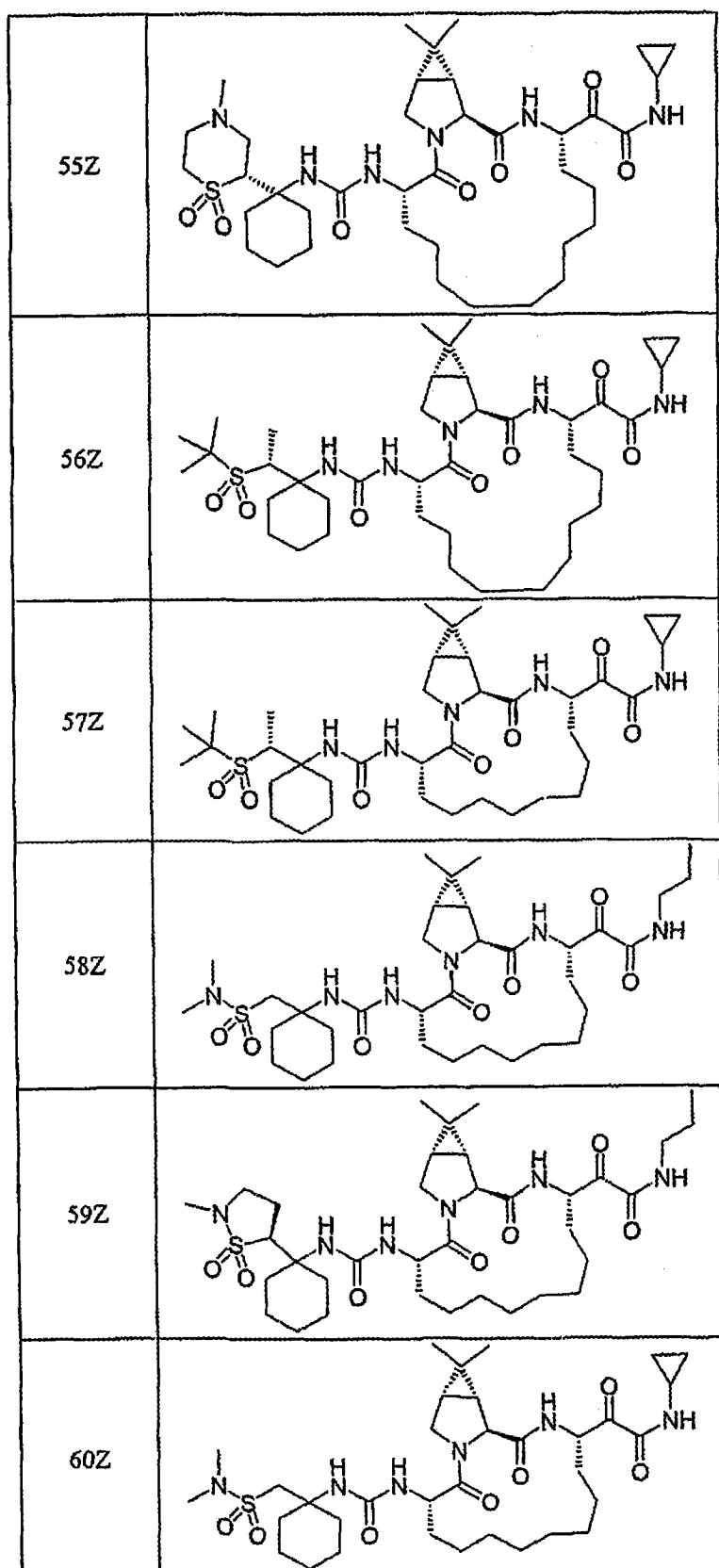
[1280]



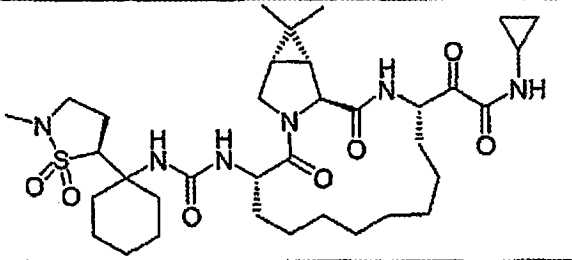
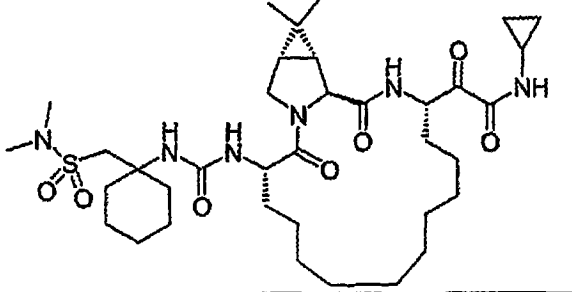
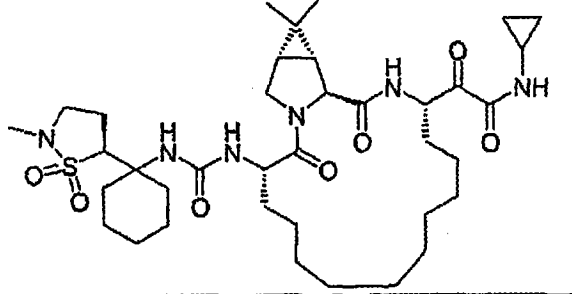
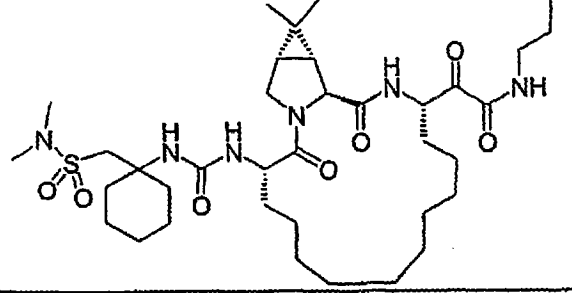
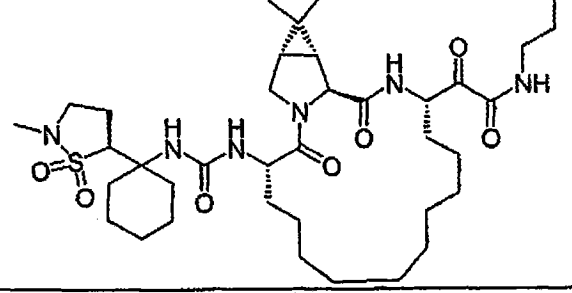
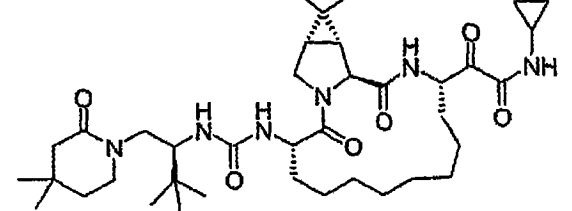
[1281]

49Z	
50Z	
51Z	
52Z	
53Z	
54Z	

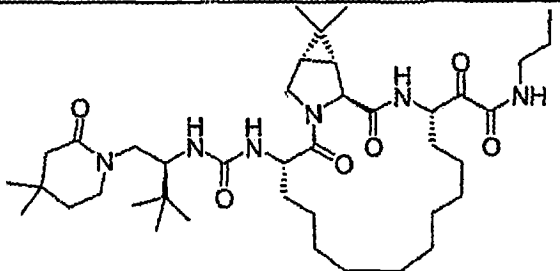
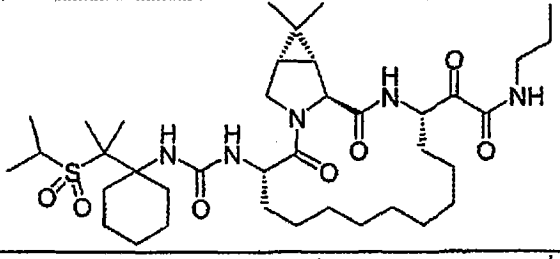
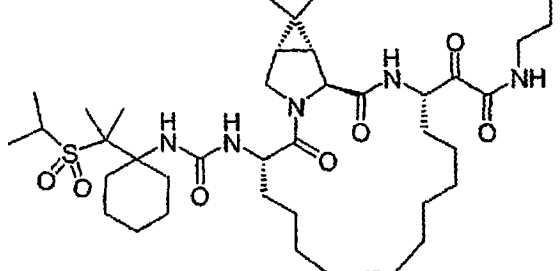
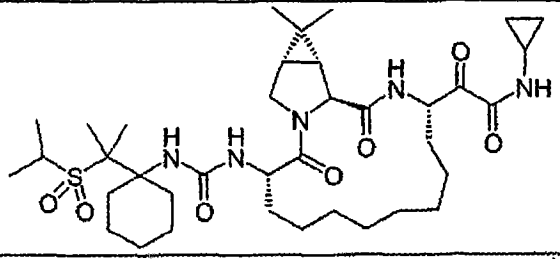
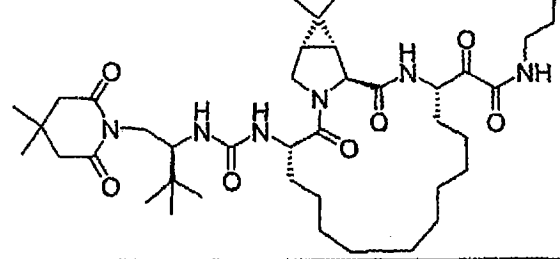
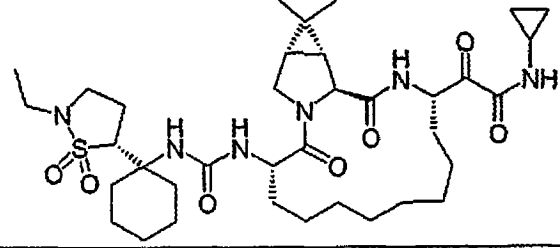
[1282]



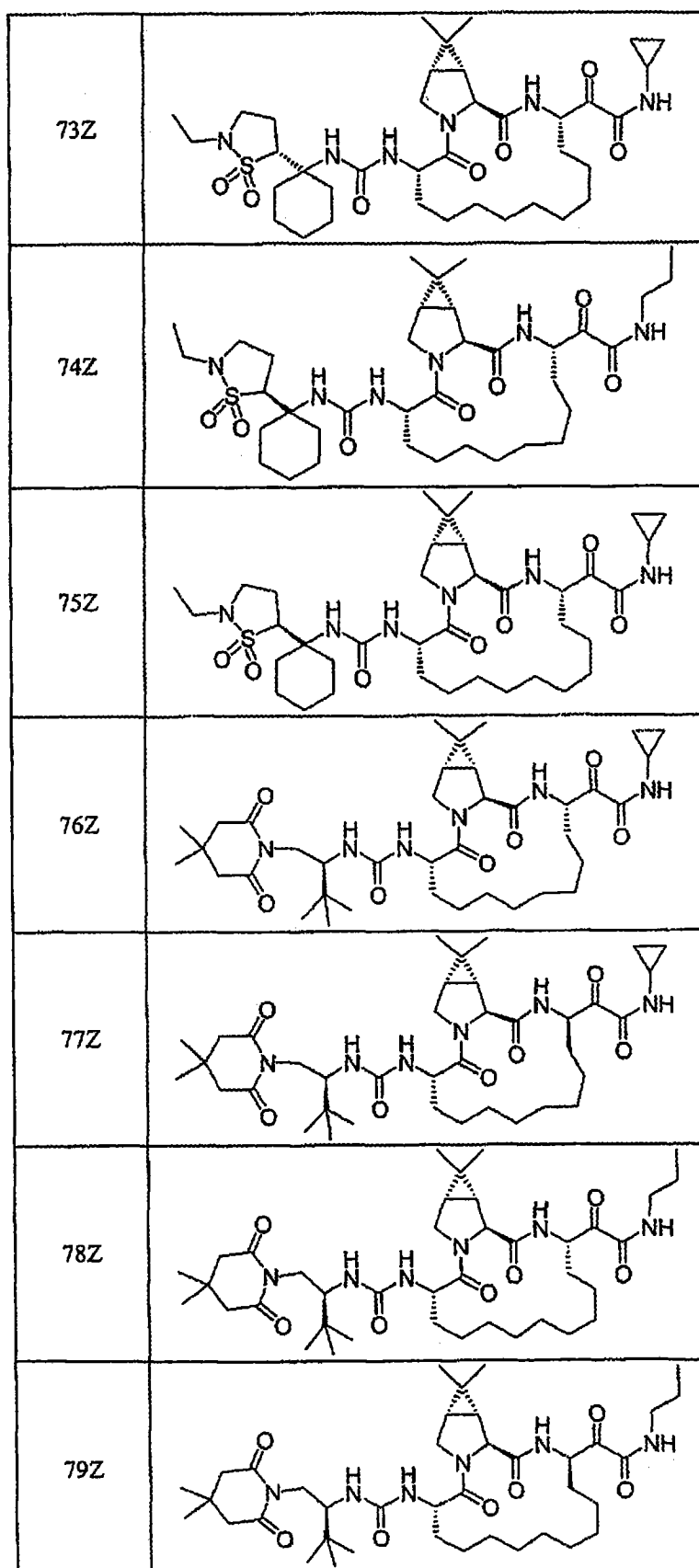
[1283]

61Z	
62Z	
63Z	
64Z	
65Z	
66Z	

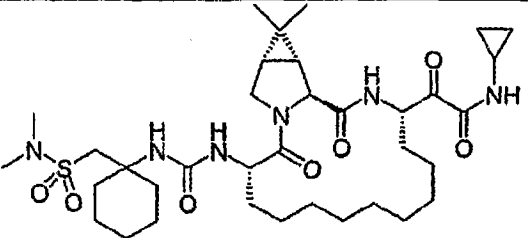
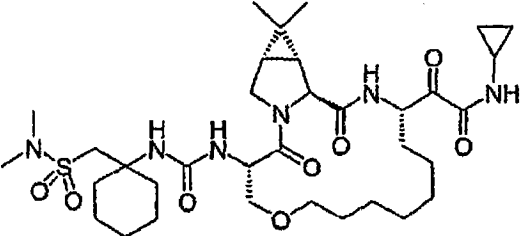
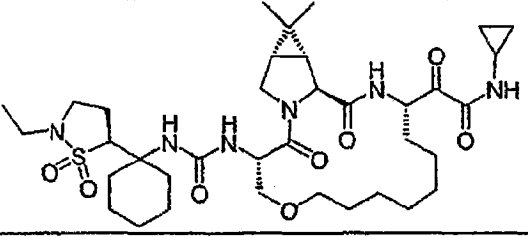
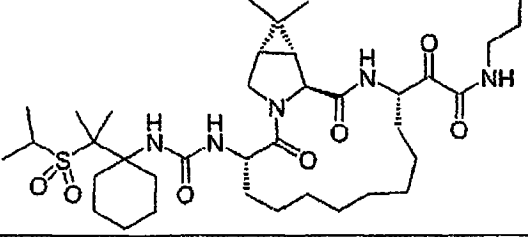
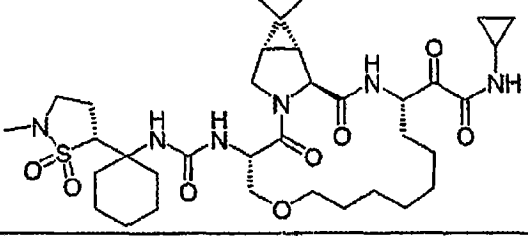
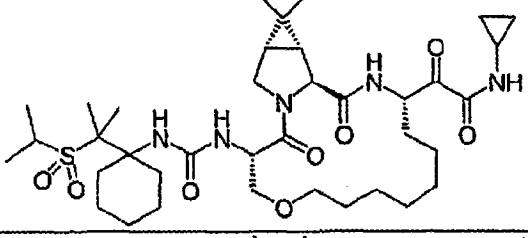
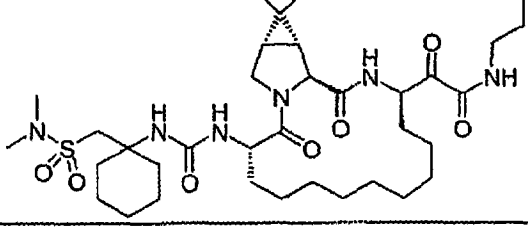
[1284]

67Z	
68Z	
69Z	
70Z	
71Z	
72Z	

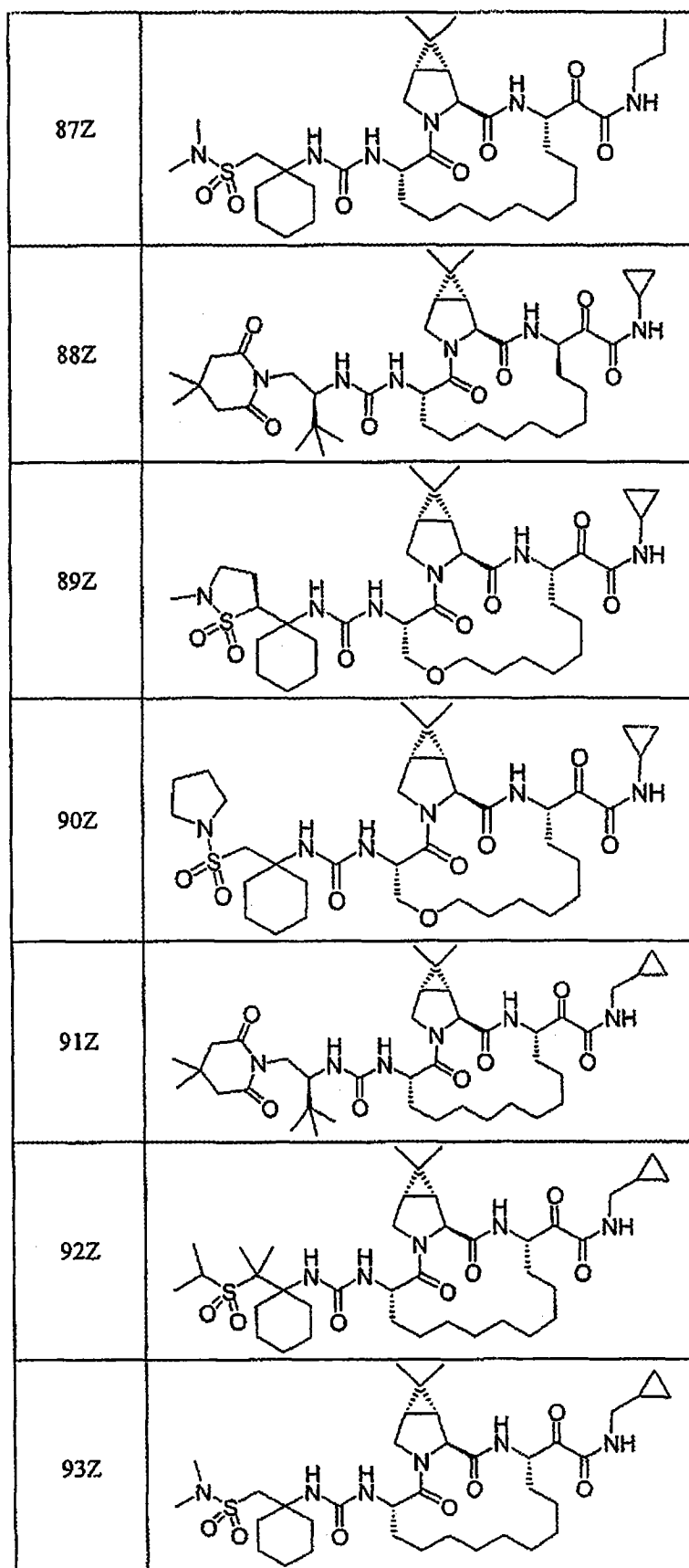
[1285]



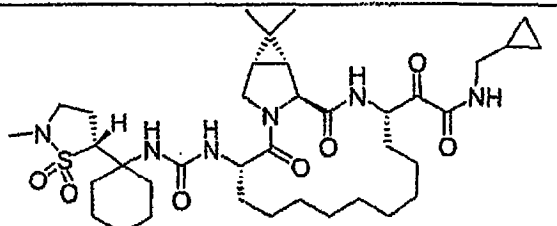
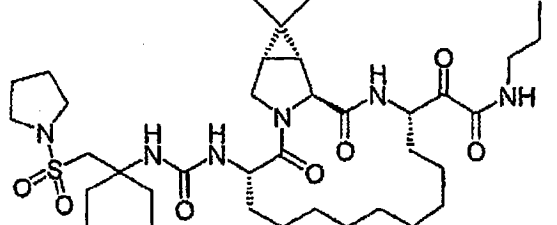
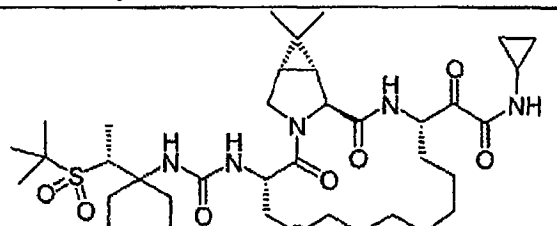
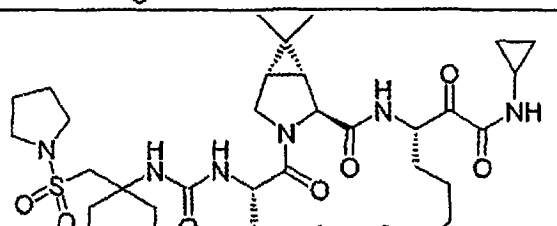
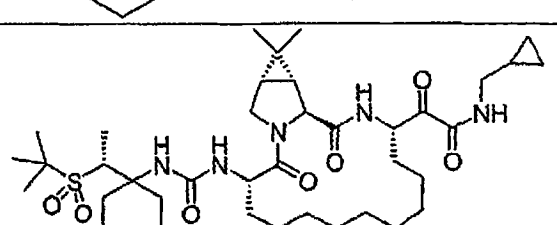
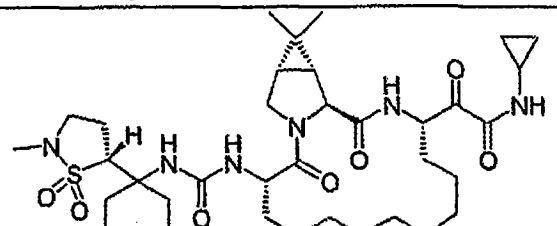
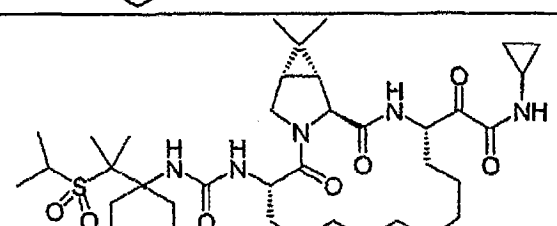
[1286]

80Z	
81Z	
82Z	
83Z	
84Z	
85Z	
86Z	

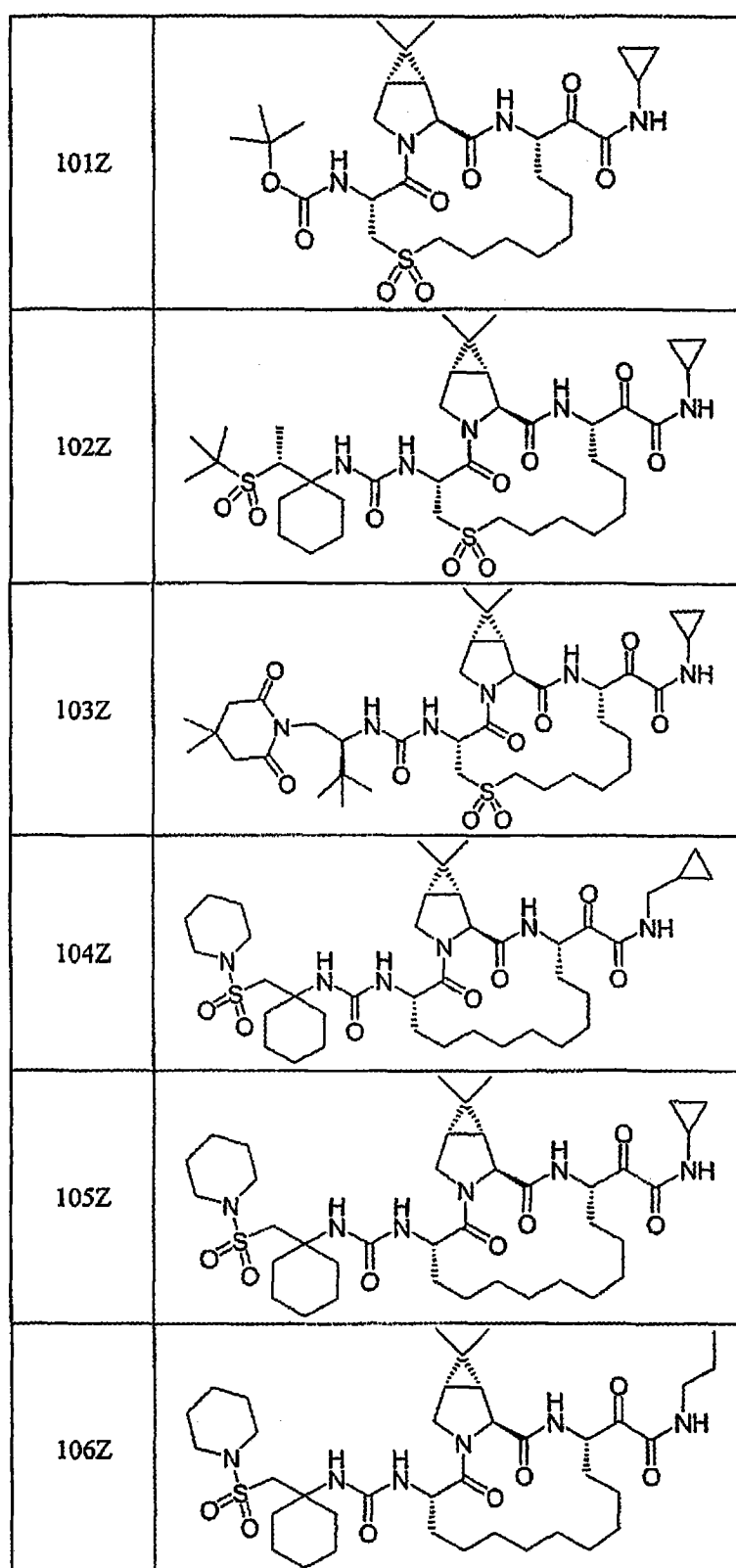
[1287]



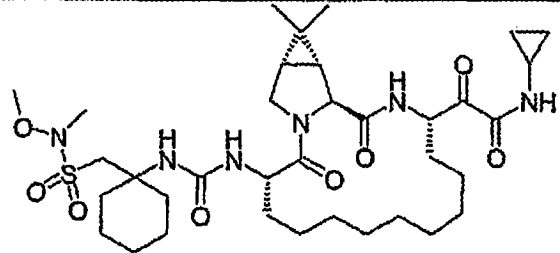
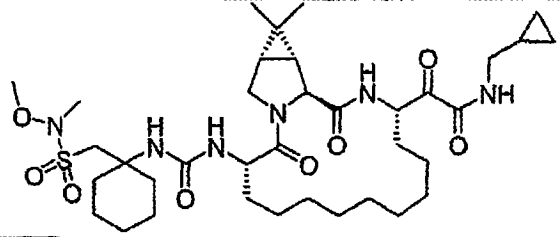
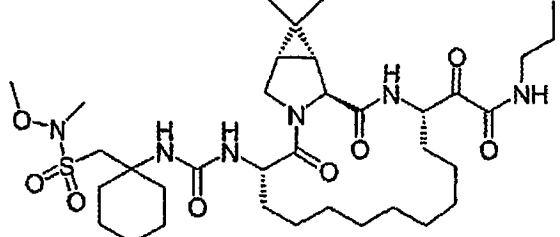
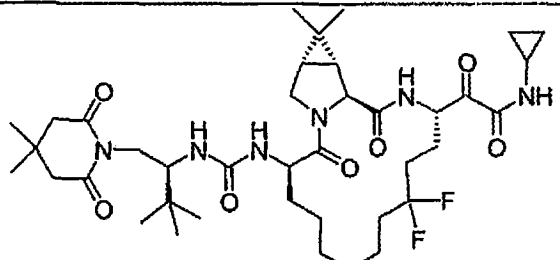
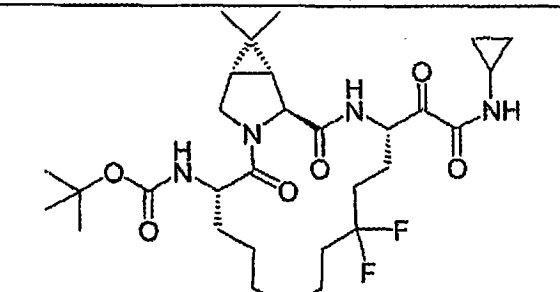
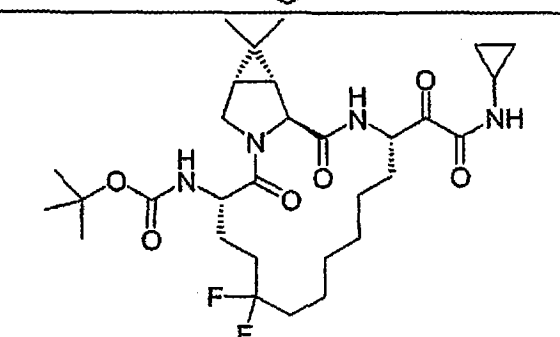
[1288]

94Z	
95Z	
96Z	
97Z	
98Z	
99Z	
100Z	

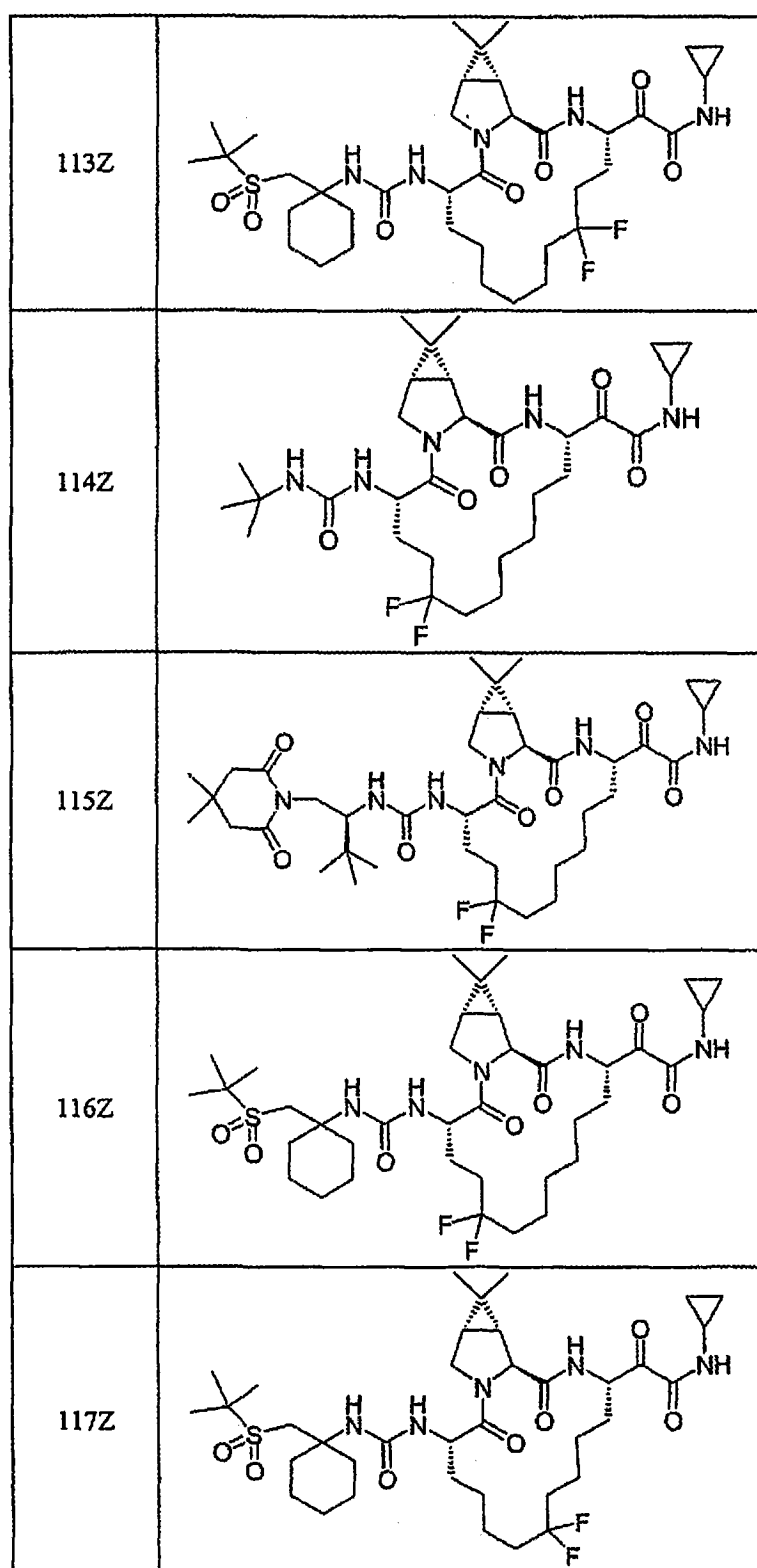
[1289]



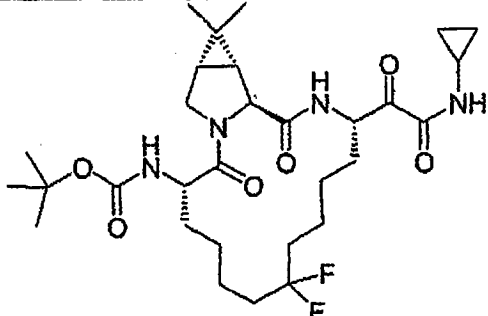
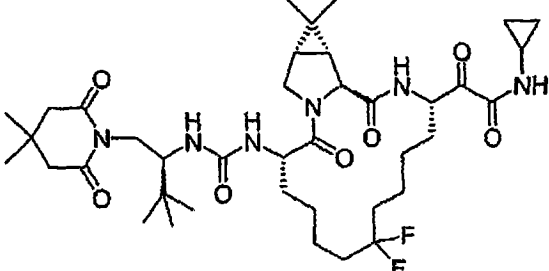
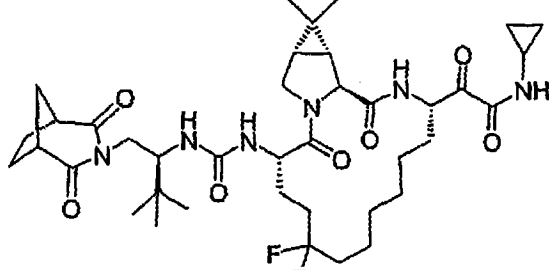
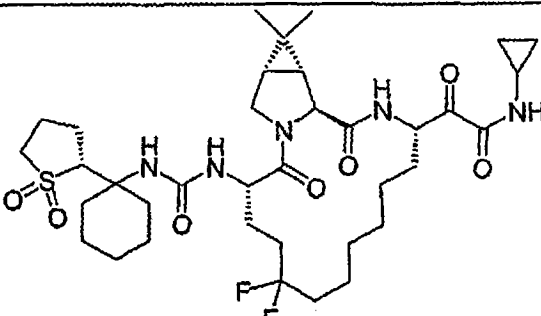
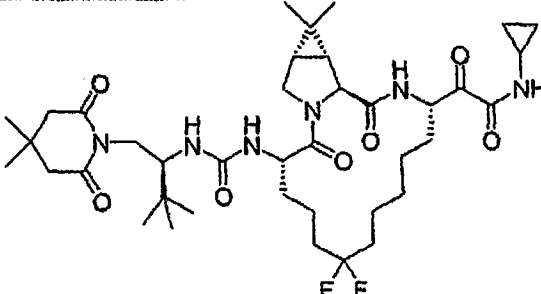
[1290]

107Z	
108Z	
109Z	
110Z	
111Z	
112Z	

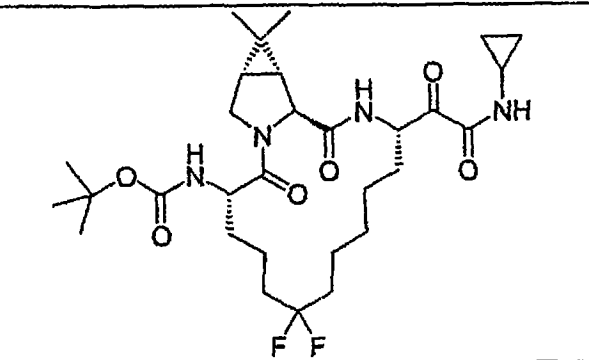
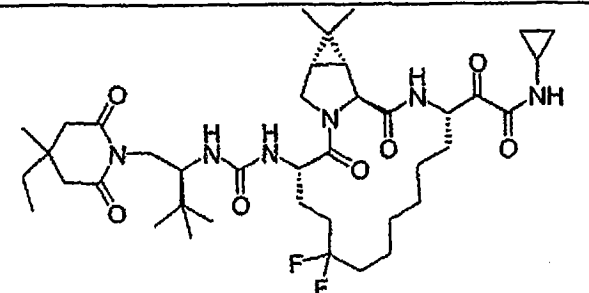
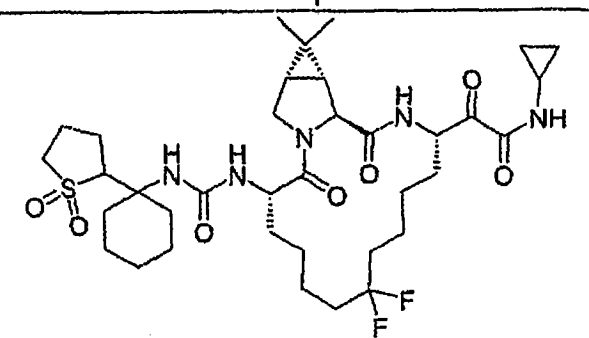
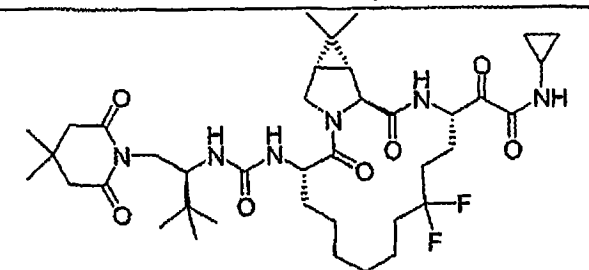
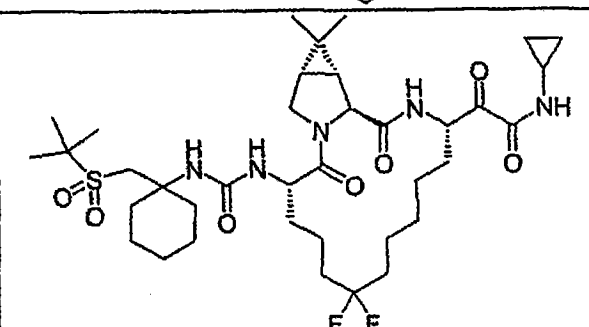
[1291]



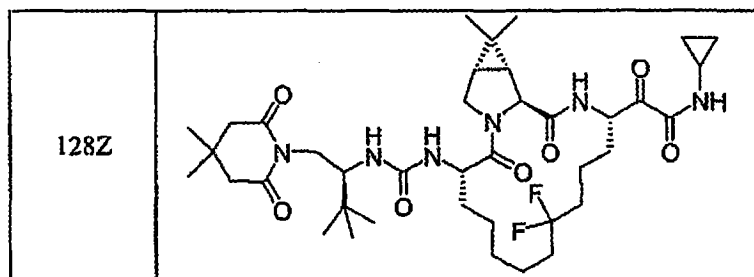
[1292]

118Z	
119Z	
120Z	
121Z	
122Z	

[1293]

123Z	
124Z	
125Z	
126Z	
127Z	

[1294]



[1295] 表 1 的化合物具有以下结合活性。化合物 1Z-10Z、12Z-51Z、53Z-57Z、59Z-100Z、103Z-110Z、112Z、115Z-117Z、119Z-122Z、124Z、125Z、127Z 和 128Z 具有 A 类结合活性。化合物 52Z、58Z、102Z、111Z、114Z、118Z 和 123Z 具有 B 类结合活性。化合物 113Z 具有 C 类结合活性。

[1296] 本发明涉及新的 HCV 蛋白酶抑制剂。这种作用在其抑制 HCVNS2/NS4a 丝氨酸蛋白酶的能力中得到证明,如以下体外测定所示。

[1297] HCV 蛋白酶抑制活性的测定：

[1298] 分光光度测定法：按照描述于 R. Zhang 等, *Analytical Biochemistry*, 270 (1999) 268-275 的方法对本发明化合物进行 HCV 丝氨酸蛋白酶的分光光度测定,其公开内容通过引用结合到本文中。以生色酯底物的蛋白水解为基础的测定适合于连续监测 HCV NS3 蛋白酶活性。底物来自 NS5A-NS5B 交接序列的 P 侧 (Ac-DTEDVVX(Nva), 其中 X = A 或 P), 其中 C- 端羧基被 4 种不同的生色醇 (3- 或 4- 硝基酚、7- 羟基 -4- 甲基 - 香豆素或 4- 苯基偶氮苯酚) 其中一种酯化。以下是这些新的分光光度酯底物的合成、表征以及用于 HCV NS3 蛋白酶抑制剂的高通量筛选和详细动力学评估的用途。

[1299] 材料和方法：

[1300] 材料：用于测定相关缓冲液的化学试剂购自 Sigma Chemical Company (St. Louis, Missouri)。用于肽合成的试剂购自 Aldrich Chemicals, Novabiochem (San Diego, California)、Applied Biosystems (Foster City, California) 和 Perseptive Biosystems (Framingham, Massachusetts)。人工或在自动化 ABI 型 431A 合成器 (购自 Applied Biosystems) 上合成肽。UV/VIS 分光计 LAMBDA 12 型购自 Perkin Elmer (Norwalk, Connecticut), 96- 孔 UV 板购自 Corning (Corning, New York)。预热块 (prewarming block) 购自 USA Scientific (Ocala, Florida), 96- 孔板涡旋器购自 Labline Instruments (Melrose Park, Illinois)。具有单色仪的 Spectramax Plus 微量滴定读板器购自 Molecular Devices (Sunnyvale, California)。

[1301] 酶制备：用已公开的方法 (D. L. Sali 等, *Biochemistry*, 37 (1998) 3392-3401) 制备重组异二聚体 HCV NS3/NS4A 蛋白酶 (1a 株)。用事先通过氨基酸分析定量的重组 HCV 蛋白酶标准品用 Biorad 染色法确定蛋白质浓度。在测定开始之前,用 Biorad Bio-Spin P-6 预填充柱将酶贮备缓冲液 (50mM 磷酸钠 pH 8.0, 300mM NaCl, 10% 甘油, 0.05% 月桂基麦芽糖苷和 10mM DTT) 换成测定缓冲液 (25mM MOPS pH 6.5, 300mM NaCl, 10% 甘油, 0.05% 月桂基麦芽糖苷, 5 μ M EDTA 和 5 μ M DTT)。

[1302] 底物合成和纯化：按照 R. Zhang 等, (ibid.) 的报道进行底物的合成,通过用标准方案 (K. Barlos 等, *Int. J. Pept Protein Res.*, 37 (1991), 513-520) 将 Fmoc-Nva-OH 锚定在 2- 氯三苯甲基氯树脂上启动合成。接着用 Fmoc 化学作用组装肽,人工或在自动化 ABI 型

431 肽合成器上组装。通过用 10% 乙酸 (HOAc) 和 10% 三氟乙醇 (TFE)/二氯甲烷 (DCM) 30 分钟,或者通过 2% 三氟乙酸 (TFA)/DCM 10 分钟,使 N-乙酰化和完全保护的肽片段与树脂分开。将合并的滤液和 DCM 洗涤液共沸蒸发(或用 Na_2CO_3 水溶液反复提取)以除去用于裂解的酸。将 DCM 相用 Na_2SO_4 干燥和蒸发。

[1303] 用标准酸-醇偶合方法(K. Holmber 等, Acta Chem, Scand., B33(1979) 410-412) 组装酯底物。使肽片段溶于无水吡啶(30-60mg/ml)中,向其内加入 10 摩尔当量生色团和催化量(0.1eq.)对-甲苯磺酸(pTSA)。加入二环己基碳二亚胺(DCC, 3eq.)以启动偶合反应。用 HPLC 监测产物形成,发现在室温下 12-72 小时后反应完成。真空蒸发吡啶溶剂,与甲苯共沸蒸发进一步去除。将肽酯用 95% TFA/DCM 脱保护 2 小时,用无水乙醚提取 3 次以除去过量生色团。用 30% → 60% 乙腈梯度(用 6 柱体积), C3 或 C8 柱,通过反相 HPLC 纯化脱保护的底物。HPLC 纯化后总收率为约 20-30%。通过电喷雾离子化质谱确认分子质量。底物以无水粉剂形式干燥贮存。

[1304] 底物和产物的波谱:在 pH 6.5 测定缓冲液中获得底物和相应生色产物的波谱。用多倍稀释在 1-cm 比色皿中,在最佳非高峰波长(对 3-Np 和 HMC 而言为 340nm,对 PAP 而言为 370nm,对 4-Np 而言为 400nm)确定消光系数。最佳非高峰波长的定义是底物与产物吸光度之间达到最大分数差异(产物 OD-底物 OD)/底物 OD 时的波长。

[1305] 蛋白酶测定:在 30°C 用 200 μl 反应混合物在 96 孔微量滴定板中进行 HCV 蛋白酶测定。优化用于 NS3/NS4A 异二聚体(D. L. Sali 等, ibid.)的测定缓冲液条件(25mM MOPS pH 6.5, 300mM NaCl, 10% 甘油, 0.05% 月桂基麦芽糖苷, 5 μM EDTA 和 5 μM DTT)。通常,将 150 μl 缓冲液、底物和抑制剂的混合物置于各孔内(DMSO 终浓度 $\leq 4\%$ v/v),让其在 30°C 预培养约 3 分钟。然后用 50 μl 预加温的蛋白酶(12nM, 30°C)/测定缓冲液启动反应(终体积 200 μl)。用配备单色仪的 Spectromax Plus 微量滴定读板器(用利用截止滤片的读板器可获得可接受的结果),在合适波长(对 3-Np 和 HMC 而言为 340nm,对 PAP 而言为 370nm,对 4-Np 而言为 400nm),在测定全程(60 分钟)监测板吸光度的改变。以无酶空白为非酶水解的对照,在合适波长监测 Nva 与生色团之间酯键的蛋白水解裂解。在 30 倍底物浓度范围(~ 6 -200 μM)内评估底物动力学参数。用线性回归确定初速度,用非线性回归分析(Mac Curve Fit 1.1, K. Raner)通过将数据与 Michaelis-Menten 方程式拟合获得动力学常数。假定酶完全活化,计算转换数(k_{cat})。

[1306] 抑制剂和灭活剂的评估:根据重新整理的竞争性抑制动力学 Michaelis-Menten 方程式: $V_o/V_i = 1 + [I]_o/(K_i(1 + [S]_o/K_m))$,其中 V_o 是未抑制的初速度, V_i 是在任何指定抑制剂浓度($[I]_o$)的抑制剂的存在下的初速度, $[S]_o$ 是所用底物浓度,通过将 V_o/V_i 相对抑制剂浓度($[I]_o$)作图,以固定浓度的酶和底物用实验确定竞争性抑制剂 Ac-D-(D-Gla)-L-I-(Cha)-C-OH(27)、Ac-DTEDVVA(Nva)-OH 和 Ac-DTEDVVP(Nva)-OH 的抑制常数(K_i^*)。用线性回归拟合所得数据,用所得斜率 $1/(K_i(1 + [S]_o/K_m))$ 计算 K_i^* 值。

[1307] 获得的本发明各种大环的 K_i 值显示于表 1。从这些测试结果中,技术人员将清楚本发明化合物具有作为 NS3-丝氨酸蛋白酶抑制剂的优良功效。