

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07K 11/00

C07K 11/02 C07C271/22

A61K 38/04



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01814701.1

[43] 公开日 2003 年 10 月 15 日

[11] 公开号 CN 1449408A

[22] 申请日 2001.7.2 [21] 申请号 01814701.1

[30] 优先权

[32] 2000. 6. 30 [33] GB [31] 0016148.9

[32] 2001. 2. 15 [33] GB [31] 0103750.6

[86] 国际申请 PCT/GB01/02901 2001.7.2

[87] 国际公布 WO02/02596 英 2002.1.10

[85] 进入国家阶段日期 2003.2.25

[71] 申请人 法马马有限公司

地址 西班牙马德里

[72] 发明人 I·罗德里古兹 C·珀兰科

F·丘瓦斯 P·曼德兹

C·丘瓦斯 P·加勒戈 S·蒙特

I·曼扎纳雷斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

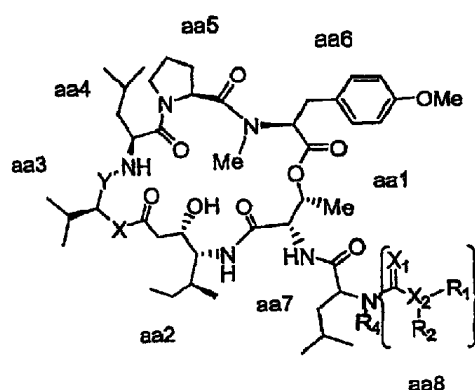
代理人 刘 玥

权利要求书 29 页 说明书 188 页

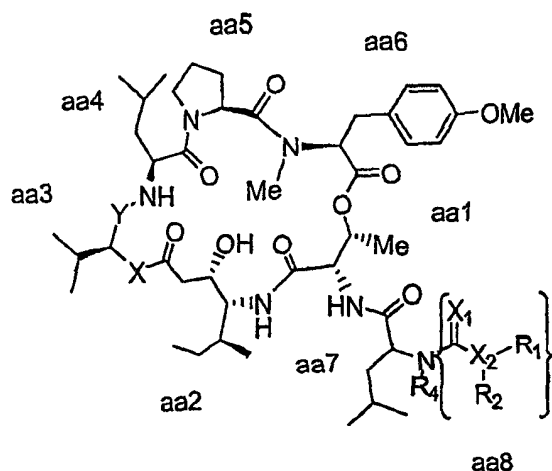
[54] 发明名称 Aplidine 及新抗肿瘤衍生物的合成方法、及其制备和使用方法

[57] 摘要

本发明提供 aplidine 衍生物及合成方法。所述化合物由右式表示,其中各种符号的含义在说明书中描述。



1. 一种下式的化合物, 及其药学上可接受的盐:



5

其中:

X 独立为 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}-$, 其中 R 独立为 H 或选自下列的有机基团: 烷基、链烯基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物: 杂环基、烷氧基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基;

10

X_2 独立为 CR、O(且 R_2 不存在)、S(且 R_2 不存在)或 N, 其中 R 独立为 H 或选自下列的有机基团: 烷基、链烯基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物: 杂环基、烷氧基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基;

15

Y 是 $-(\text{COR}')_n\text{CO}-$, 其中 n 是 0 或 1, R' 为选自下列的有机基团: 烷基、链烯基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物: 杂环基、烷氧基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基;

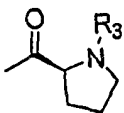
X_1 为 O 或 S;

20

R_1 、 R_2 或 R_4 各自独立为 H 或选自下列的有机基团: 酰氨基 $\text{RCONH}-$ 或酰基 $\text{RCO}-$, 其中 R 定义同上, 烷基, 链烯基, 芳基, 芳烷

基, 及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物: 杂环基、烷氧基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基; 并且当 X_2 为 N 时, R_1 或 R_2 及 R_4 还可以是 $-SO_2R$, 其中 R 定义同上;

- 或者 R_1 和 R_2 与 X_2 可形成任选 N-取代的脯氨酸、具有下式的 N-取代的脯氨酸 **aa8**



- 其中 R_3 独立为 H 或选自 RSO_2 -或酰基 RCO -的有机基团, 其中 R 定义同上, 或者 R_3 为烷基、链烯基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物: 羰基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基;

或者 R_1 和 R_2 与 X_2 可形成任选被一或多个 R_3 取代的环烷基、芳基或杂环基;

- 或者 R_1 、 R_2 、 X_2 、 R_4 和带有 R_4 的氮可形成被 R_5 进行 N-取代的哌二氮杂螺烷, 其中 R_5 独立为 H 或选自下列的有机基团: RSO_2 -或酰基 RCO -, 其中 R 定义同上, 烷基, 芳基, 芳烷基, 及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物: 羰基、烷氧基、羟基、巯基、氨基、胍基或卤基;

- 或者 **aa8** 被选自下列的有机基团置换: RSO_2 -或酰基 RCO -, 其中 R 定义同上, 烷基, 芳基, 芳烷基, 及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物: 羰基、烷氧基、羟基、巯基、氨基、胍基或卤基。

2. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 $-NR$ -, 其中 R 定义同上。
3. 权利要求 2 的化合物, 其中 X 是 $-NH$ -或 $-NMe$ -。
4. 权利要求 3 的化合物, 其中 X 是 $-NH$ -。
5. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 $-O$ -。
6. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 Y 是 $-COR'CO$ -, 其中 R' 为烷基。

7. 权利要求 6 的化合物, 其中 R' 是 -CHCH₃-。
8. 权利要求 1-5 中任一项的化合物, 其中 Y 是 -CO-。
9. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 -NH- 或 -O-, Y 是 -COCHCH₃CO- 或 -CO-。
- 5 10. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 R₄ 是甲基。
11. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 X₁ 是 =O。
12. 前述权利要求中任一项的化合物, 其中 X₂R₁ 是任选取代的芳烷氧基。
13. 权利要求 12 的化合物, 其中 X₂R₁ 是苄氧基。
- 10 14. 权利要求 1-11 中任一项的化合物, 其中 X₂R₁ 是任选取代的氨基。
15. 权利要求 12 的化合物, 其中 X₂R₁ 是 -NHR₁, 其中 R₁ 是任选取代的烷基、链烯基、芳基或芳烷基。
16. 权利要求 15 的化合物, 其中 R₁ 是烷基或芳基。
- 15 17. 权利要求 16 的化合物, 其中 R₁ 是苯基或丁基。
18. 权利要求 1-11 中任一项的化合物, 其中 X₂R₁ 是任选取代的烷基。
19. 权利要求 18 的化合物, 其中 X₂R₁ 是丙基、异丙基、戊基或生物素基。
- 20 20. 权利要求 1-11 中任一项的化合物, 其中 -C(=X₂)R₁R₂ 形成任选取代的氨基酸酰基。
21. 权利要求 20 的化合物, 其中所述任选取代的氨基酸酰基是任选取代的脯氨酸或任选取代的甘氨酸或任选取代的缬氨酸。
22. 权利要求 21 的化合物, 其中所述任选取代的脯氨酸是任选取代的正缬氨酸-脯氨酸、任选取代的丙氨酸-脯氨酸、Boc-脯氨酸、任选取代的烷基-脯氨酸, 或者所述任选取代的甘氨酸是杂环取代的甘氨酸, 或者所述任选取代的缬氨酸是缬氨酸、Boc-缬氨酸或烷基-缬氨酸。
- 25

23. 权利要求 22 的化合物, 其中所述任选取代的脯氨酸是正缬氨酸-脯氨酸、Z-正缬氨酸-脯氨酸、丙氨酸-脯氨酸、Z-丙氨酸-脯氨酸、Boc-丙氨酸-脯氨酸、异丁酰基脯氨酸或任选被保护的 D-乳酰基脯氨酸, 或者所述杂环取代的甘氨酸是羧苄基丙烯酰基-甘氨酸, 或者所述
5 任选取代的缬氨酸是缬氨酸、Boc-缬氨酸或异丁酰基缬氨酸。

24. 权利要求 1-10 中任一项的化合物, 其中 X_1 是 S, 并且 X_2R_1 是-NHR₁, 其中 R₁ 是任选取代的烷基、链烯基、芳基或芳烷基。

25. 权利要求 24 的化合物, 其中 R₁ 是烷基或芳基。

26. 权利要求 25 的化合物, 其中 R₁ 是苯基或丁基。

10 27. 权利要求 1-11 中任一项的化合物, 其中 R₁ 是 R₁ 与 X₂ 形成任选被一或多个 R₃ 取代的杂环基。

28. 权利要求 27 的化合物, 其中所述杂环基为香豆素。

29. 权利要求 1-10 中任一项的化合物, 其中 **aa8** 被有机基团 RSO₂- 置换, 其中 R 如上定义。

15 30. 权利要求 29 的化合物, 其中 R 是甲基。

31. 权利要求 1-10 中任一项的化合物, 其中 R₁、R₂、X₂、R₄ 和带有 R₄ 的氮形成被 R₅ 进行 N-取代的噁二氮杂螺烷, 其中 R₅ 为 H。

32. 权利要求 31 的化合物, 其中所述 N-取代的噁二氮杂螺烷为 6-氧杂-1,7-二氮杂螺[4,4]-壬烷。

20 33. 权利要求 1 的化合物, 其选自:

3-[Aip]-Z-didemnin A,

8-[苯基脲]-didemnin A,

8-[丁基脲]-didemnin A,

3-[val]-8-[异丁酰基]-aplidine,

9-[正缬氨酸]-aplidine,

3-[Hiv]-9-[异丁酰基]-aplidine,

3-[Val]-9-[异丁酰基]-aplidine,

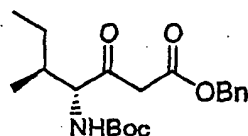
3-[Hiv]-8-[异丁酰基]-didemnin A,

3-[Hiv]-9-[Ala]-aplidine,
3-[Hiv]-9-[Nva]-aplidine,
8-[苯基硫脲]-didemnin A,
8-[香豆素]-didemnin A,
8-[丁基硫脲]-didemnin A,
3-[Hiv]-9-[D-Lac]-aplidine,
8-[甲基磺酰基]-didemnin A,
3-[val]-Z-didemnin A,
3-[Hiv]-8-[Val]-didemnin A,
3-[Hiv]-8-[丁酰基]-aplidine,
3-[Val]-didemnin A,
3-[Hiv]-didemnin A,
Z-Didemnin A,
9-[Z-Nva]-aplidine,
3-[Hiv]-9-[Z-ala]-aplidine,
8-[Gly]-9-[香豆素]-didemnin A,
8-[生物素]-didemnin A,
3-[Hiv]-7,8-[螺]-9-[Boc]-aplidine,
3-[Hiv]-Z-didemnin A,
3-[Hiv]-9-[Z-Nva]-aplidine,
7,8-[螺]-9-[pyr]-aplidine,
3-[Hiv]-9-[lac(OTBDMS)]-aplidine,
3-[Hiv]-9-[Boc-Ala]-aplidine,
7,8-[螺]-9-[Boc]-aplidine,
3-[Hiv]-8-[Boc-Val]-aplidine,
8-[Val]-9-[异丁酰基]-didemnin A,
3-[Hiv]-8-[己酰基]-didemnin A,
3-[Val]-9-[lac(OTBDMS)]-aplidine,

3-[Aip]-didemninn A,
 3-[Hiv]-9-[D-Lac(OTBDMS)]-aplidine,
 7,8-[螺]-9-[异丁酰基]-aplidine,
 3-[Hiv]-7,8-[螺]-9-[Pyr]-aplidine,
 3-[Hiv]-7,8-[螺]-9-[异丁酰基]-aplidine,
 3-[Hiv]-7,8-[螺]-9-[丙烯酰基]-aplidine, 或
 [Aip]³-aplidine.

34. 前述权利要求中任一项的化合物, 所述化合物为其药学上可接受的盐的形式。

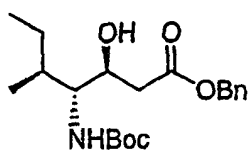
35. 一种制备具有以下结构的 didemninn 片段的方法:



5

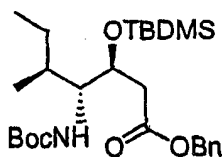
该方法包括使 Boc-D-allo-Ileu-OH 与乙酸苄酯的烯醇锂盐偶合。

36. 权利要求 35 的方法, 所述方法还包括将所述羰基还原, 制备具有以下结构的 didemninn 片段:

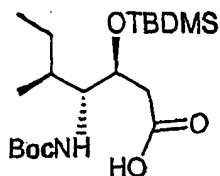


10

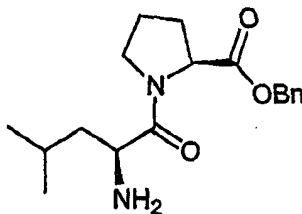
37. 权利要求 36 的方法, 所述方法还包括将所述羟基保护, 制备具有以下结构的 didemninn 片段:



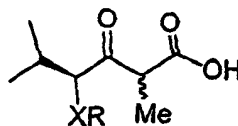
38. 权利要求 37 的方法, 所述方法还包括将所述苄基酯脱保护, 制备具有以下结构的 didemnins 片段:



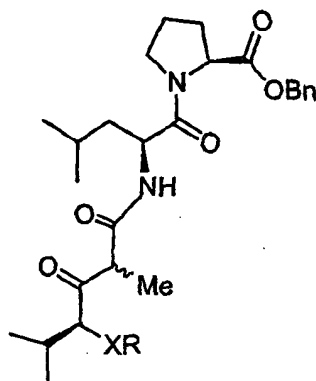
39. 一种制备 didemnins 片段的方法, 该方法包括将具有以下结构
5 的第一种反应物:



与以下结构的第二种反应物偶合:



得到具有以下结构的 didemnins 片段,

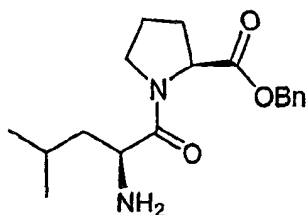


10 其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 R 是氨基保护基; 并且其中 R 是羟基保护基。

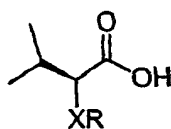
40. 权利要求 39 的方法, 其中 X 是 -O-, 且 R 是叔丁基二甲基甲硅烷基。

41. 权利要求 39 的方法, 其中 X 是 -NH-, 且 R 是 Boc。

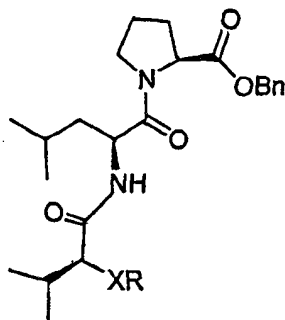
42. 一种制备 didemnins 片段的方法, 该方法包括将具有以下结构
5 的第一种反应物:



与以下结构的第二种反应物偶合:



得到具有以下结构的 didemnins 片段,



10

其中 X 选自 -O-、-NMe 和 -NH-; 其中 R 是氨基保护基; 以及其中 R 是 H。

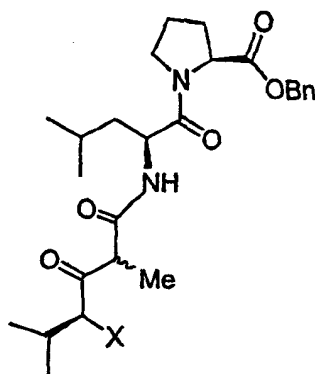
43. 权利要求 42 的方法, 其中 X 是 -O-, 且 R 是 H。

44. 权利要求 42 的方法, 其中 X 是 -NH-, 且 R 是 Boc。

15 45. 权利要求 42 的方法, 其中 X 是 -NMe-, 且 R 是 Boc。

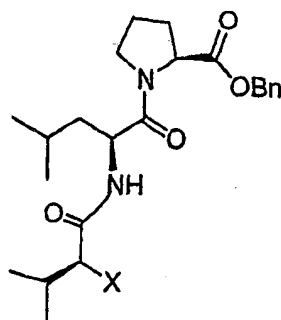
46. 权利要求 39-41 的方法, 所述方法还包括将所述 didemnin 片

段水解，生成具有下式结构的 didemninn 片段：



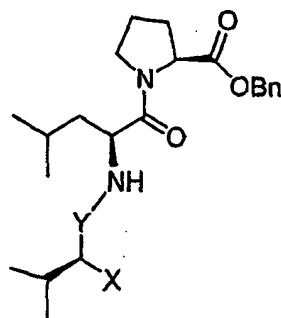
其中 X 选自 -OH 和 -NH₂。

47. 权利要求 42-45 的方法，所述方法还包括将所述 didemninn 片
5 段水解，生成具有下式结构的 didemninn 片段：

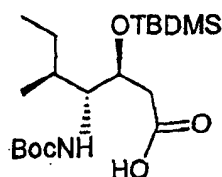


其中 X 选自 -NH₂ 和 -NHMe。

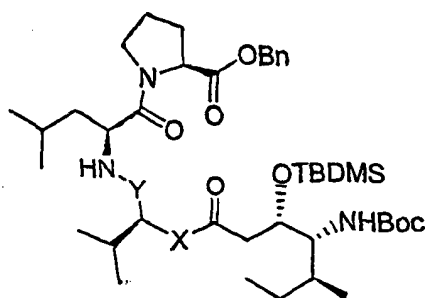
48. 一种制备 didemninn 片段的方法，该方法包括将具有以下结构
的第一种反应物：



与以下结构的第二种反应物偶合:

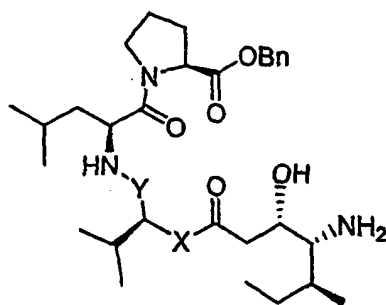


得到具有以下结构的 didemninn 片段:



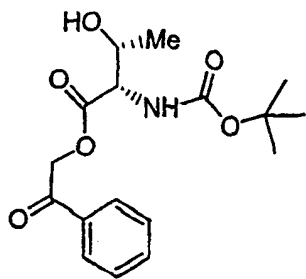
- 5 其中 X 选自 -O-、-NMe 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(COCHCH_3)_nCO-$; 其中 n 是 0 或 1。

49. 权利要求 48 的方法, 所述方法还包括将所述 didemninn 片段水解, 生成具有下式结构的 didemninn 片段:

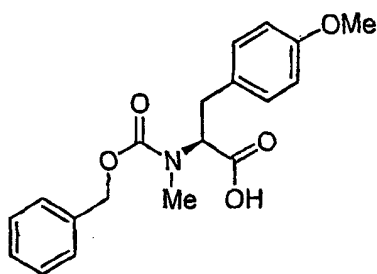


- 10 其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(COCHCH_3)_nCO-$; 其中 n 是 0 或 1。

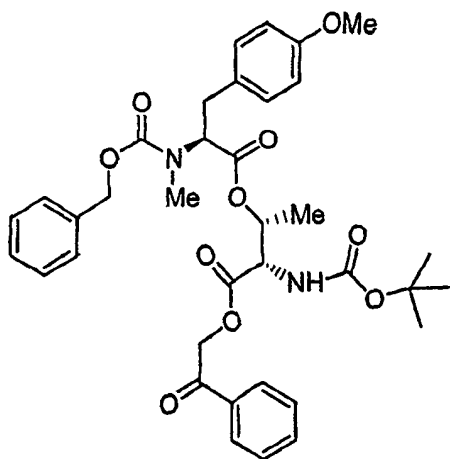
50. 一种制备 didemninn 片段的方法, 该方法包括将具有以下结构的第一种反应物:



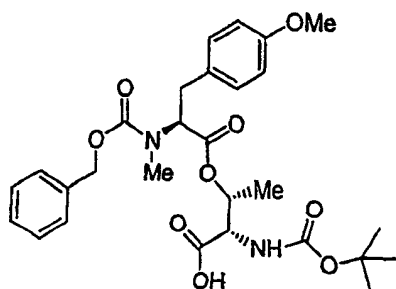
与以下结构的第二种反应物偶合:



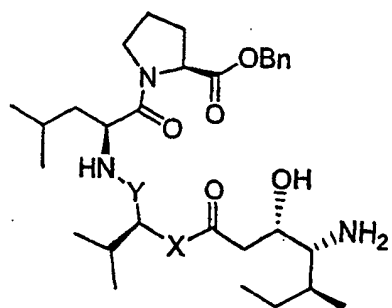
5 得到具有以下结构的 didemninn 片段,



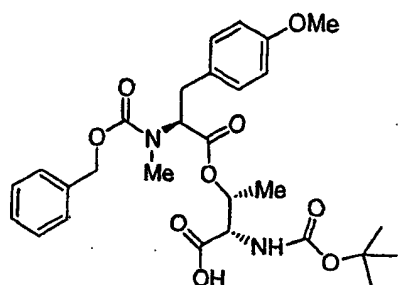
51. 权利要求 50 的方法,所述方法还包括将所述 didemninn 片段的
苄酯基脱保护,生成具有下式结构的 didemninn 片段:



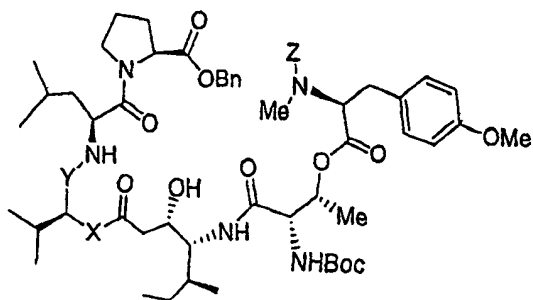
52. 一种制备 didemnin 片段的方法，该方法包括将具有以下结构的第一种反应物：



5 与以下结构的第二种反应物偶合：

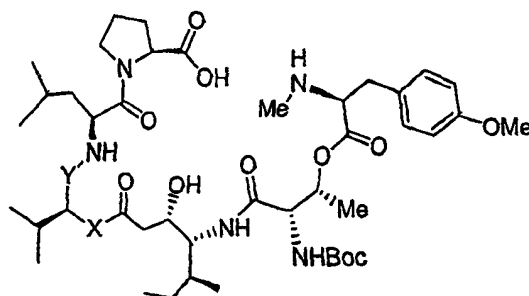


得到具有以下结构的 didemnin 片段，



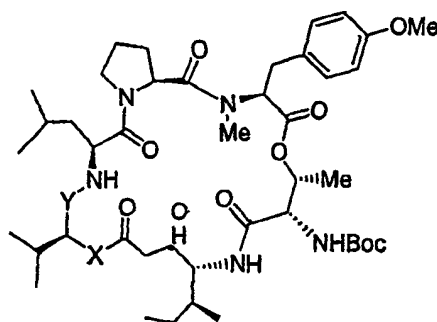
其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

53. 权利要求 52 的方法, 所述方法还包括将所述 didemnins 片段脱保护, 生成具有下式结构的 didemnins 片段:



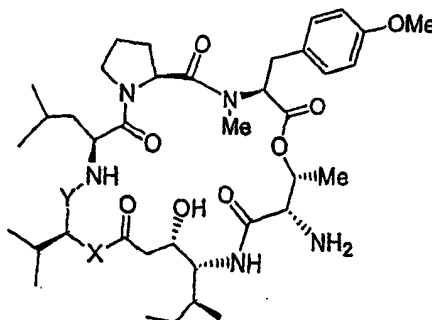
5 其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

54. 一种制备 didemnins 片段的方法, 所述方法包括将权利要求 53 的片段环化, 生成具有下式结构的 didemnin 类似物:



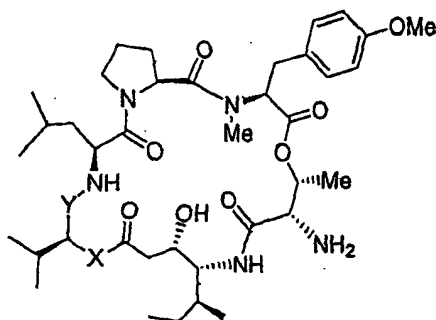
其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

10 55. 权利要求 54 的方法, 所述方法还包括将所述 didemnin 类似物水解, 生成具有下式结构的 didemnin 类似物:



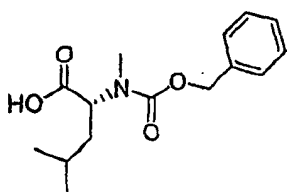
其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

56. 一种制备 didemnins 类似物的方法, 该方法包括将具有以下结构的第一种反应物:

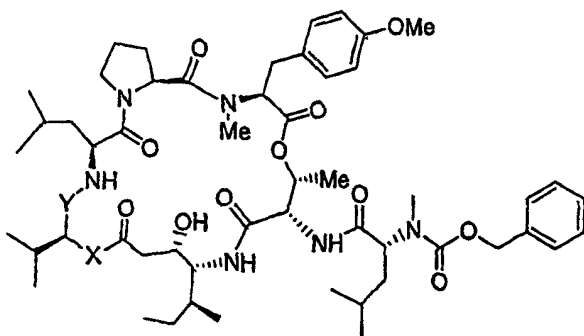


5

与以下结构的第二种反应物偶合:



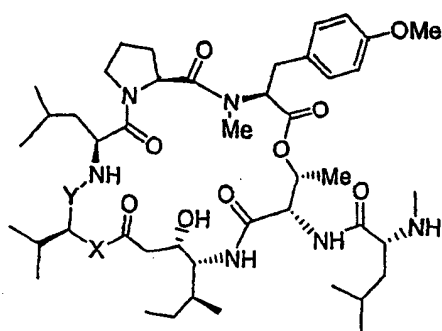
得到具有以下结构的 didemnin 类似物,



10

其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

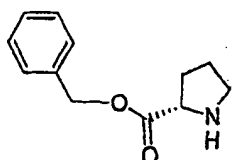
57. 权利要求 56 的方法, 所述方法还包括将所述 didemnin 片段脱保护, 生成具有下式结构的 didemnin 片段:



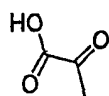
其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

58. 一种制备 didemnins 片段的方法, 该方法包括将具有以下结构的片段:

5

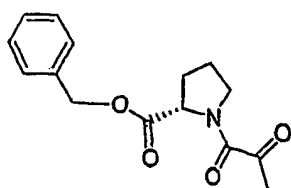


与以下结构的第二种反应物偶合:

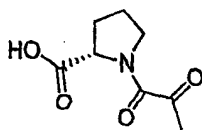


得到具有以下结构的 didemnins 片段

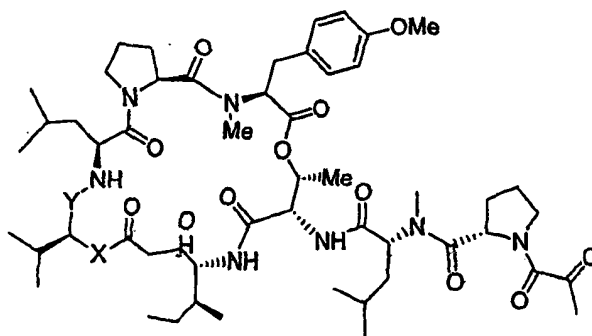
10



59. 权利要求 58 的方法, 所述方法还包括将所述 didemninn 片段脱保护, 生成具有下式结构的 didemninn 片段:

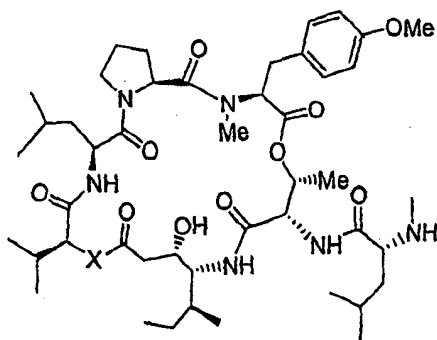


60. 一种制备 didemninn 类似物的方法, 该方法包括将权利要求 57 的 didemninn 类似物与权利要求 59 的片段偶合, 生成具有下式结构的 didemninn 类似物:



其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(COCHCH_3)_nCO-$; 其中 n 是 0 或 1。

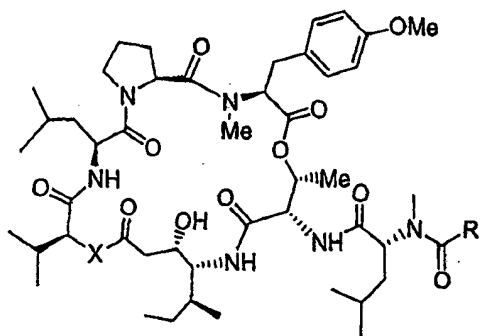
61. 一种制备 didemninn 类似物的方法, 该方法包括将具有下式结构的 didemninn 类似物:



与具有下式结构的片段偶合

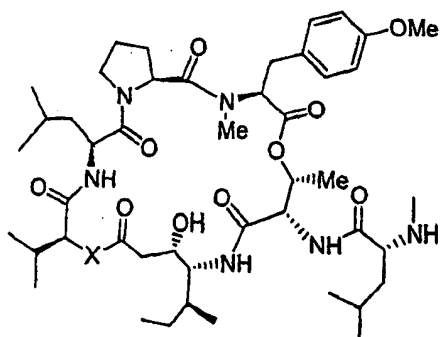


生成具有下式结构的 didemninn 类似物:

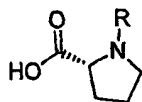


其中 X 选自 -O- 和 -NH-, R 是异丙基; 其中 X 是 -O-, R 是正丙基, 以及 R 是正戊基。

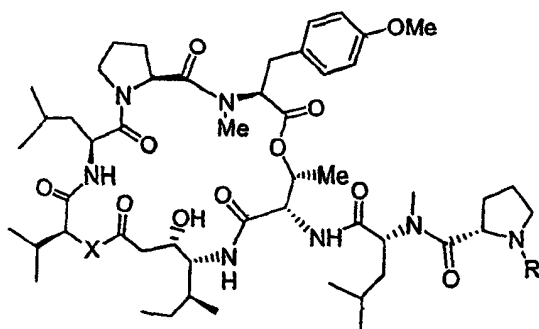
62. 一种制备 didemninn 类似物的方法, 该方法包括将具有下式结构的 didemninn 类似物:



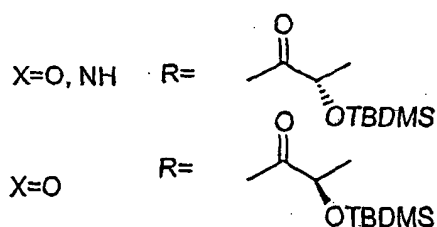
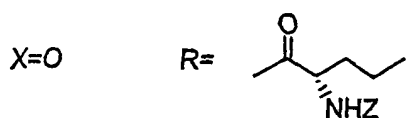
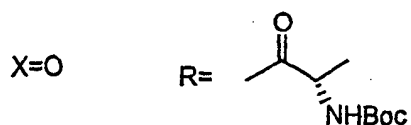
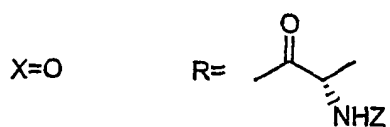
与具有下式结构的片段偶合



生成具有下式结构的 didemninn 类似物:

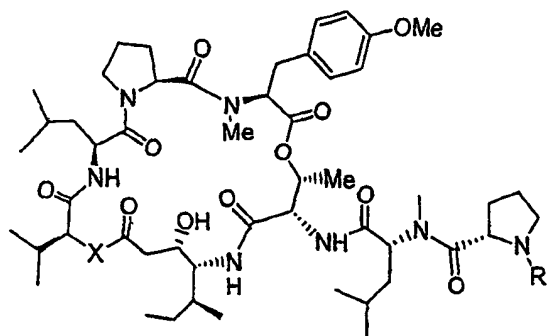


其中:

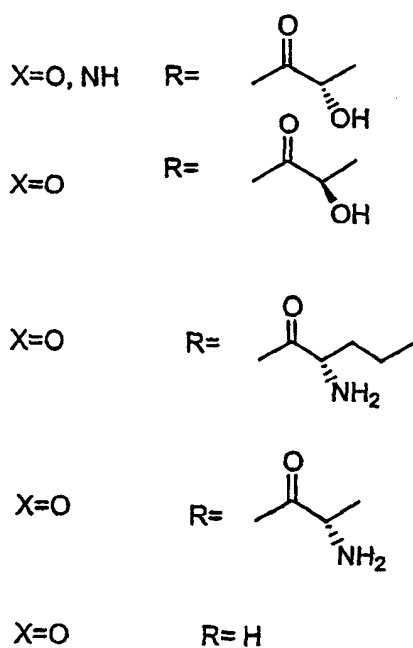


5

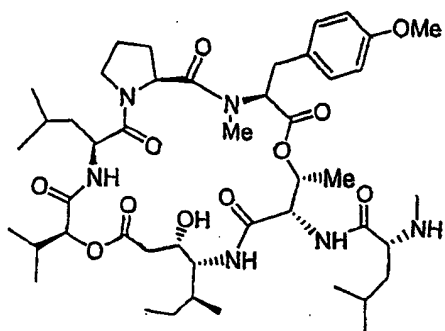
63. 权利要求 62 的方法, 所述方法还包括将所述 didemninn 类似物脱保护, 生成具有下式结构的 didemninn 片段:



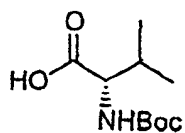
其中：



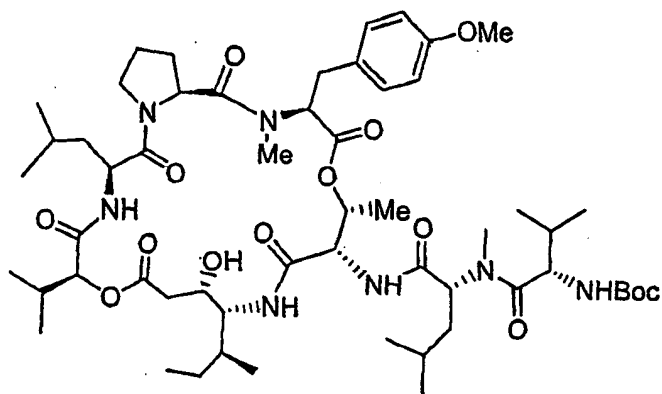
- 5 64. 一种制备 didemnins 类似物的方法, 该方法包括将具有下式结构的 didemnins 类似物:



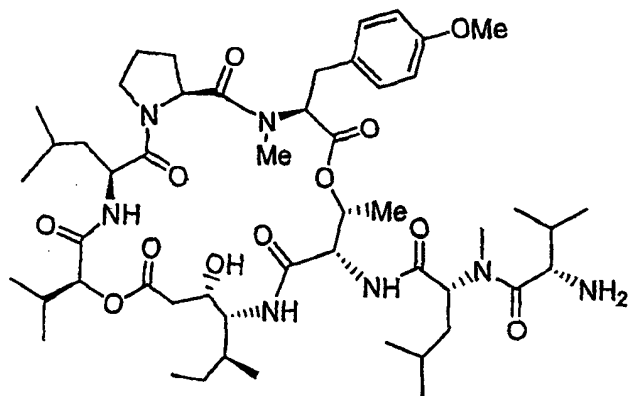
与具有下式结构的片段偶合



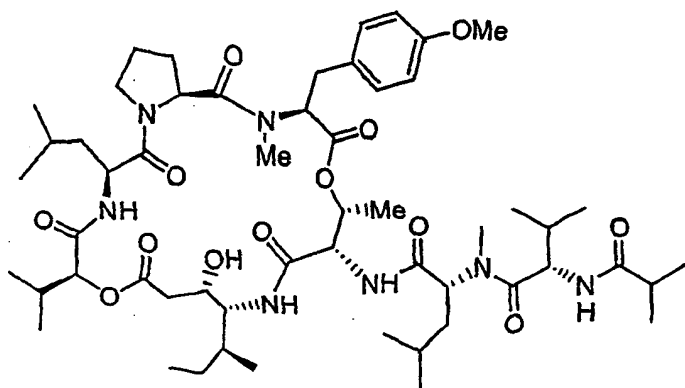
5 生成具有下式结构的 didemnins 类似物:



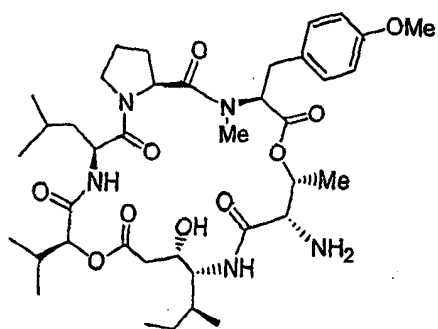
65. 权利要求 64 的方法，其还包括将所述 didemnins 类似物脱保护，生成具有下式结构的 didemnins 片段：



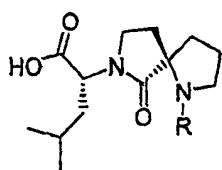
66. 一种制备 didemnin 类似物的方法，该方法包括将权利要求 65 的 didemnin 类似物与异丁酰氯偶合，生成具有下式结构的 didemnin 类似物：



67. 一种制备 didemnin 类似物的方法，该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物：

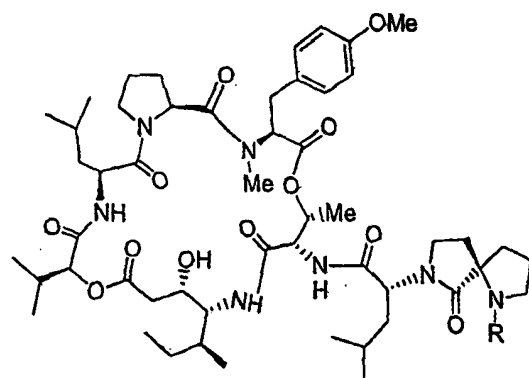


与具有下式结构的片段偶合，



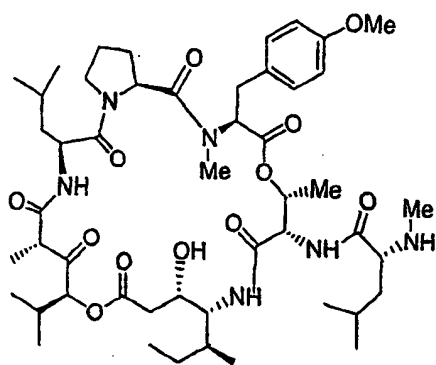
生成具有下式结构的 didemnins 类似物：

5

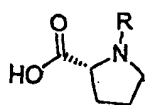


其中 R 是 Boc、异丁酰基、丙酮酰基或丙烯酰基。

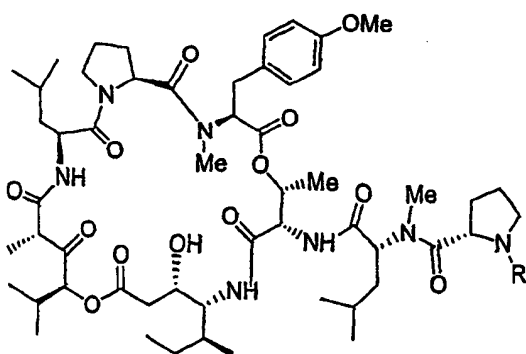
68. 一种制备 didemnins 类似物的方法，该方法包括将具有下式结构的 didemnins 类似物：



与具有下式结构的片段偶合

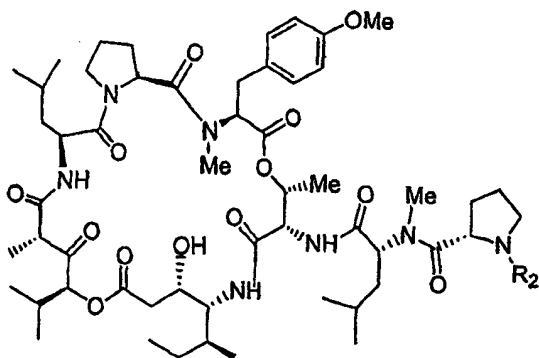


5 生成具有下式结构的 didemnins 类似物:



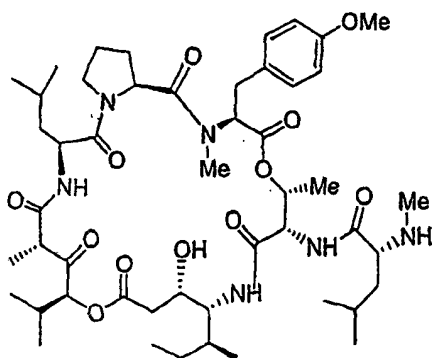
其中 R 是 SO_2Me 和 Z-Nva。

69. 权利要求 68 的方法,所述方法还包括将所述 didemnins 类似物脱保护,生成具有下式结构的 didemnins 片段:



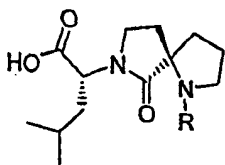
其中 R_2 是 Nva。

70. 一种制备 didemnin 类似物的方法，该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物：



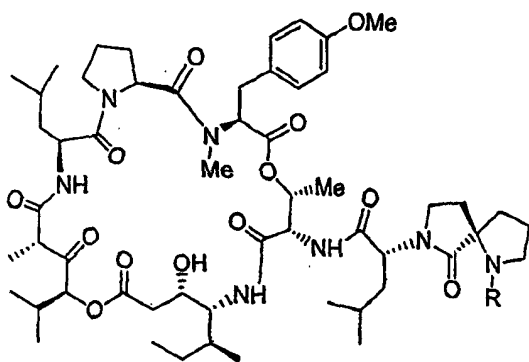
5

与具有下式结构的片段偶合



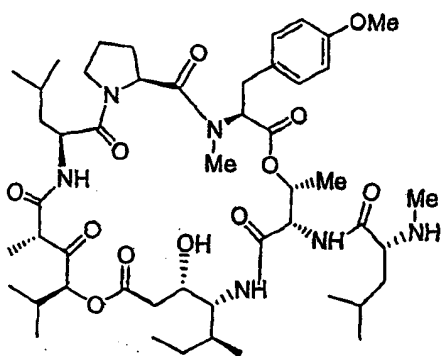
生成具有下式结构的 didemnin 类似物：

10



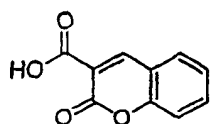
其中 R 是 Boc、异丁酰基或丙酮酰基。

71. 一种制备 didemnin 类似物的方法，该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物：

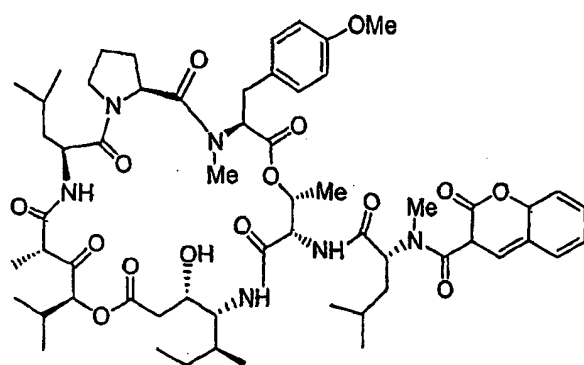


与具有下式结构的片段偶合:

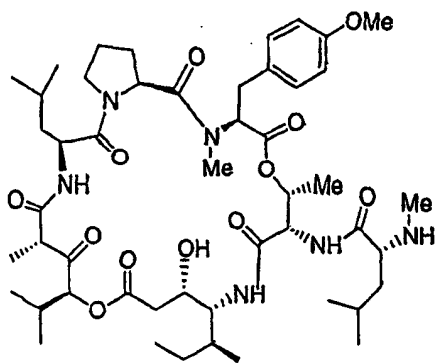
5



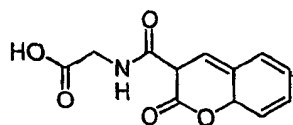
生成具有下式结构的 didemnins 类似物:



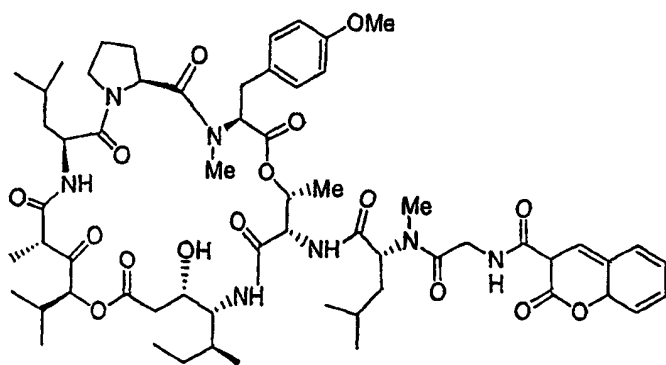
- 10 72. 一种制备 didemnin 类似物的方法，该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物:



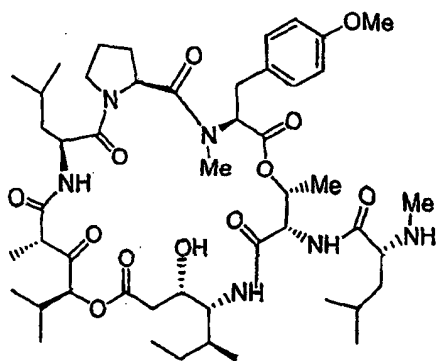
与具有下式结构的片段偶合



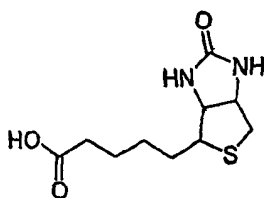
5 生成具有下式结构的 didemnins 类似物:



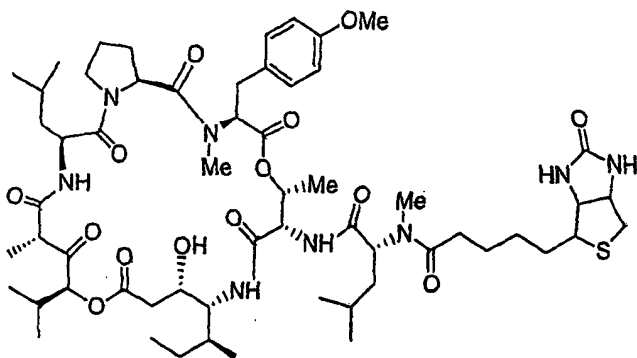
73. 一种制备 didemnin 类似物的方法, 该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物:



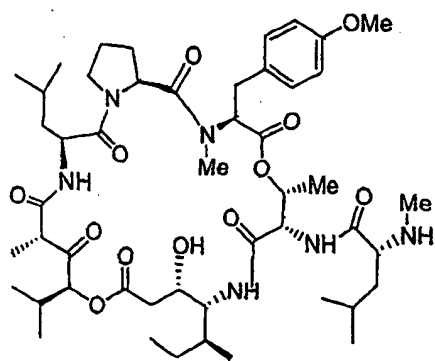
与具有下式结构的片段偶合



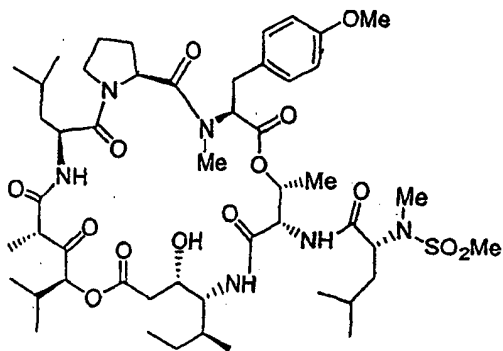
5 生成具有下式结构的 didemnins 类似物:



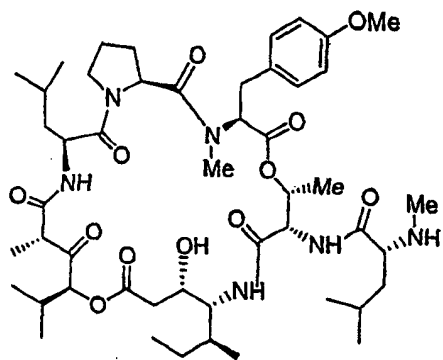
74. 一种制备 didemnin 类似物的方法, 该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物:



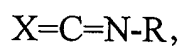
与甲磺酰氯偶合, 生成具有下式结构的 didemnin 类似物:



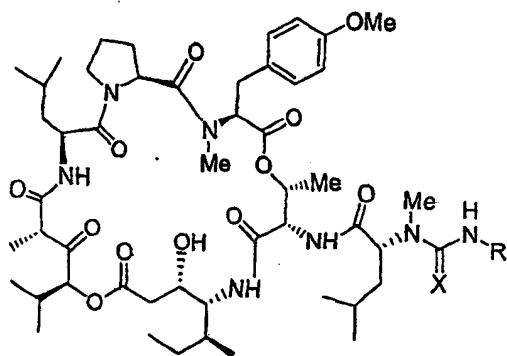
- 5 75. 一种制备 didemnin 类似物的方法, 该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物:



与具有下式结构的片段偶合



生成具有下式结构的 didemnins 类似物:



5 其中 X 是 O 和 S; 其中 R 是丁基和苯基。

Aplidine 及新抗肿瘤衍生物 的合成方法、及其制备和使用方法

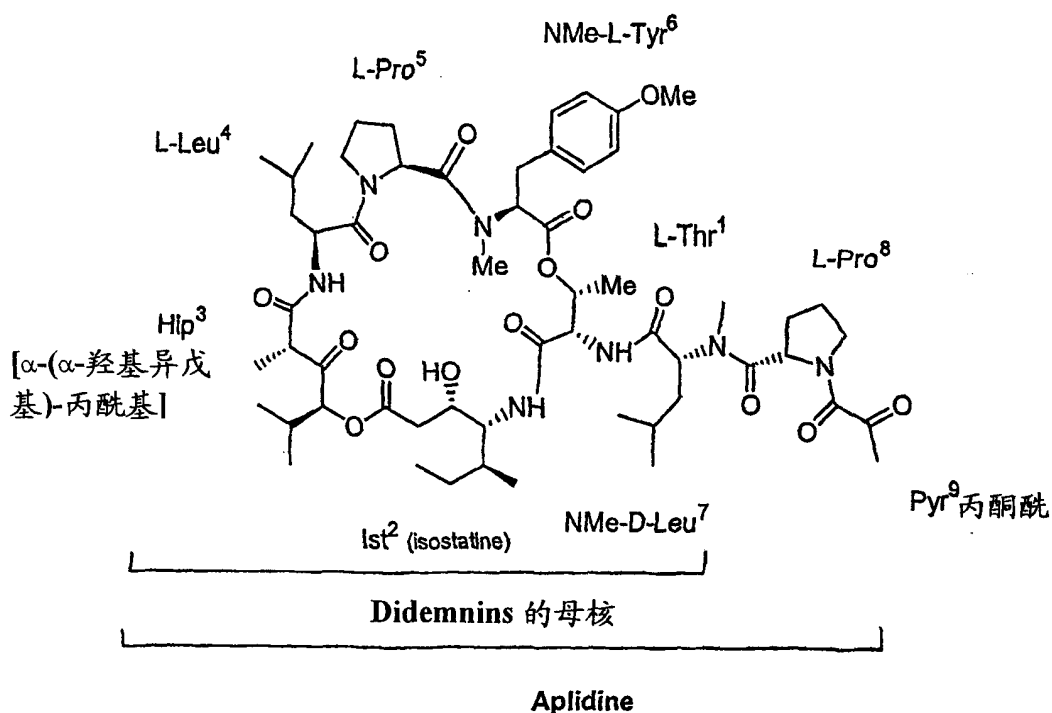
5

本发明提供 aplidine 及新抗肿瘤衍生物的合成方法、其制备和使用方法。

发明背景

10

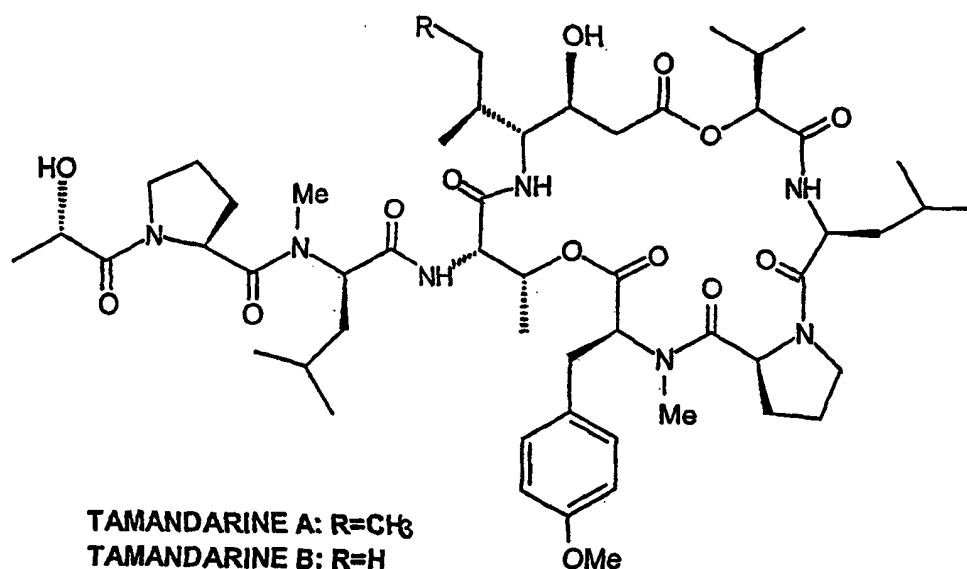
Aplidine 具有带侧链的环结构，如下所示：



该 didemnins 形成一类环状 depsipeptides，它已从各种 *Trididemnum* 类中分离出来(Rinehart, Jr.等, J.Am.Chem.Soc, 103, 1857-59(1981), Rinehart, Jr.等, Science, 212, 933-935(1981)),具有潜在的抗肿瘤和抗病毒活性。aplidine 是其中一种最具抗肿瘤活性的天然 didemnins。美国专利 5,834,586 中提供了 Aplidine 的分离和抗肿瘤活性的说明。

目前已公开许多 Aplidine 的合成或天然类似物(Rinehart, Jr.等, J.Med.Chem, 1996, 39, 2819-2834), 其包括侧链的不同修饰型, 但均保存有相同的大环结构。

5 近来公开一种称为 Tamandarins 的 didemnins 的相关结构 (Fenical, W.等, J.Org.Chem, 2000, 65, 782-792), 它是从 didemnidae 族的未鉴定的海鞘中分离出来的。发现这些分子间的区别仅在于存在的羟基异戊酸(Hiv³), 而不是羟基异戊基丙酸(Hip³)。现已公开它们可作为高活性的抗病毒、抗肿瘤和免疫抑制肽。



10 发明概述

本发明涉及用作药物, 尤其是用于抗肿瘤的称为 aplidine 衍生物的上述化合物。本发明还涉及用于治疗肿瘤(如实体瘤)的包含所述化合物的药用制剂, 以及这些化合物在制备用于治疗肿瘤药物中的用途。特别优选治疗实体瘤, 如膀胱瘤、乳腺癌、结肠瘤、胃癌、肝癌、nscl、子宫瘤、胰腺瘤、咽瘤、前列腺瘤、肾瘤、scl、成视网膜细胞瘤、黑素瘤、纤维肉瘤、软骨肉瘤、骨肉瘤, 或者治疗白血病/淋巴瘤, 如 ALL(早幼粒细胞白血病)、ALL(急性淋巴母细胞瘤)、CML(慢性骨髓细胞白血病)、ALL(B-细胞)、白血病(毛发 B-细胞)、白血病(浆细胞)、淋巴瘤(T-细胞)、淋巴瘤(表皮 T 细胞)、淋巴瘤(未

区分型)、淋巴瘤(Burketts 氏细胞)、淋巴瘤(巨噬细胞)、淋巴瘤(B-细胞)、淋巴瘤(Burketts 氏腹水)。

5 本发明药用组合物的实例包括含有适当组分的供口服、局部或非肠道给药的任何固体(如片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂)或液体(溶液剂、混悬剂或乳剂),且它们可包含所述纯的化合物或者与任何载体或其它药理活性的化合物相结合。当以非肠道方式给药时,这些组合物需经灭菌。

10 所述化合物适合与载体蛋白或其它适当的药剂结合以传输至动物或人体内。所述结合可直接在载体和该化合物之间发生,或者通过适当的连接物间接发生。

15 可通过任何适当的方法,如静脉输注、口服剂型给药、腹膜内或静脉内给药来给予本发明的化合物或组合物。优选采用的输注时间低于24小时,更优选2-12小时,最优选2-6小时。特别理想的是短时间的输注,这样不必留在医院进行过夜治疗。但是,如果需要,输注时间可为12-24小时或者更长。可在该2-4周的适当间隔内进行输注。含有本发明化合物的药用组合物可通过脂质体或微球囊体、缓释剂型或者通过其它标准传送方式进行传送。

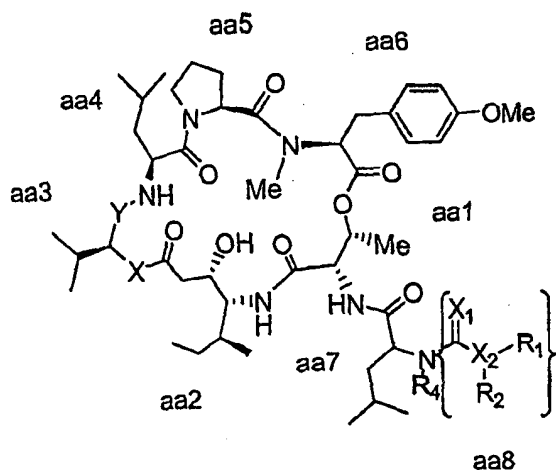
20 所述化合物的正确剂量将根据具体的剂型、应用的方式、具体的部位、宿主以及所治疗的癌症或肿瘤而变化。还应考虑到其它因素如年龄、体重、性别、饮食、给药时间、排出率、宿主的症状、联合使用的药物、反应敏感性以及疾病的严重程度。可在最大的忍受剂量内,连续性或周期性进行给药。

25 可将本发明化合物与其它药物一起使用以提供联合疗法。这些其它药物可作为同一组合物中的一部分,或者可作为独立的组合物同时或在不同时间进行给药。所述其它药物的类别不受特别限定,适当的代表药物包括:

a) 具有抗有丝分裂作用的药物,尤其是那些靶向作用于细胞骨架成分的药物,包括微管调节剂,如紫杉烷类药物(如紫杉醇、paclitaxel、

- taxotere、多西他赛(docetaxel))、鬼臼毒素或长春花碱类(长春新碱、长春碱);
- b) 抗代谢药物, 如 5-氟尿嘧啶、阿糖胞苷、吉西他滨、嘌呤类似物(如喷司他丁和甲氧蝶呤);
- 5 c) 烷化剂, 如氮芥类(如环磷酰胺或异环磷酰胺);
- d) 靶向 DNA 的药物, 如蒽环类(anthracycline)药物 adriamycin、阿霉素、pharmorubicin 或表柔比星;
- e) 靶向药物, 如依托泊苷; 激素和激素激动剂或拮抗剂, 如雌激素、抗雌激素(他莫昔芬及相关化合物)和雄激素、氟他胺、亮丙瑞林、戈舍瑞林、环丙孕酮(cyproterone)或奥曲肽;
- 10 g) 靶向肿瘤细胞信号传导的药物, 包括抗体衍生物, 如 herceptin;
- h) 烷化剂, 如铂类药物(顺铂、卡铂(carboplatin)、奥沙利铂、卡铂(paraplatin))或亚硝基脲;
- i) 有效影响肿瘤代谢的药物, 如基质金属蛋白酶抑制剂;
- 15 j) 基因疗法和抗感应剂;
- k) 抗体疗法; 以及
- l) 其它源于海洋的生物活性化合物, 可提及的有海鞘素, 如 ET-743。

一方面, 本发明涉及下式化合物及其药学上可接受的盐:



20 其中:

X 独立为 $-\text{CR}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{NR}-$, 其中 R 独立为 H 或选自下列

的有机基团：烷基、链烯基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物：杂环基、烷氧基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基；

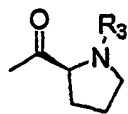
5 X_2 独立为 CR、O(且 R_2 不存在)、S(且 R_2 不存在)或 N，其中 R 独立为 H 或选自下列的有机基团：烷基、链烯基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物：杂环基、烷氧基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基；

10 Y 是 $-(COR')_nCO-$ ，其中 n 是 0 或 1， R' 为选自下列的有机基团：烷基、链烯基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物：杂环基、烷氧基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基；

X_1 为 O 或 S；

15 R_1 、 R_2 或 R_4 各自独立为 H 或选自下列的有机基团：酰氨基 $RCONH-$ 或酰基 $RCO-$ (其中 R 定义同上)、烷基、链烯基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物：杂环基、烷氧基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基，并且当 X_2 为 N 时， R_1 或 R_2 及 R_4 还可以是 $-SO_2R$ ，其中 R 定义同上；

或者 R_1 和 R_2 与 X_2 可形成任选 N-取代的脯氨酸、具有下式的 N-取代的脯氨酸 aa8



20

其中 R_3 独立为 H 或选自 RSO_2- 或酰基 $RCO-$ (其中 R 定义同上) 的有机基团，或者 R_3 为烷基、链烯基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物：羰基、羟基、巯基、任选被保护的氨基、胍基或卤基；

25 或者 R_1 和 R_2 与 X_2 可形成任选被一或多个 R_3 取代的环烷基、芳基或杂环基；

或者 R_1 、 R_2 、 X_2 、 R_4 和带有 R_4 的氮可形成被 R_5 进行 N-取代的噁二氮杂螺烷，其中 R_5 独立为 H 或选自下列的有机基团： RSO_2 -或酰基 RCO -(其中 R 定义同上)、烷基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物：羰基、烷氧基、羟基、巯基、氨基、胍基或卤基；

5 或者 **aa8** 被选自下列的有机基团置换： RSO_2 -或酰基 RCO -(其中 R 定义同上)、烷基、芳基、芳烷基及其被一或多个以下基团取代的取代衍生物：羰基、烷氧基、羟基、巯基、氨基、胍基或卤基。

优选的化合物包括那些其中 X 是 $-NR$ -(其中 R 定义同上)的化合物。更优选 X 是 $-NH$ -或 $-NMe$ -，最优选 X 是 $-NH$ -。

另类优选的化合物包括那些其中 X 是 $-O$ -的化合物。

基团 Y 优选是 $-COR'CO$ -，其中 R' 为烷基，尤其是 R' -为 $-CHCH_3$ -。

另类优选的化合物包括其中 Y 是 $-CO$ -的化合物。

15 鉴于这些优选项，一类优选的化合物为其中 X 是 $-NH$ -或 $-O$ -，且 Y 是 $-COCHCH_3CO$ -或 $-CO$ -的化合物。

R_4 优选为甲基。

X_1 优选为 $=O$ 。

X_2R_1 优选为任选取代的芳烷氧基，如苄氧基。

20 其它优选的化合物包括那些其中 X_2R_1 是任选取代的氨基的化合物，更优选那些其中 X_2R_1 是 $-NHR_1$ ，其中 R_1 是任选取代的烷基、链烯基、芳基或芳烷基，尤其是烷基或芳基，如苯基或丁基的化合物。

另类优选的化合物包括那些其中 X_2R_1 是任选取代的烷基，尤其是其中 X_2R_1 是丙基、异丙基、戊基或生物素基的化合物。

25 一组优选的化合物为那些其中 $-C(=X_2)R_1R_2$ 形成任选取代的氨基酸酰基的化合物。适当的所述任选取代的氨基酸酰基是任选取代的脯氨酸或任选取代的甘氨酸或任选取代的缬氨酸，更适合的所述任选取代的脯氨酸是任选取代的正缬氨酸-脯氨酸、任选取代的丙氨酸-脯氨酸、Boc-脯氨酸、任选取代的烷基-脯氨酸，或者所述任选取代

的甘氨酸是杂环取代的甘氨酸，或者所述任选取代的缬氨酸是缬氨酸、Boc-缬氨酸或烷基-缬氨酸。所述任选取代的脯氨酸优选是正缬氨酸-脯氨酸、Z-正缬氨酸-脯氨酸、丙氨酸-脯氨酸、Z-丙氨酸-脯氨酸、Boc-丙氨酸-脯氨酸、异丁酰基脯氨酸或任选被保护的D-乳酰基脯氨酸，或者所述杂环取代的甘氨酸是羧苄基丙烯酰基-甘氨酸，或者所述任选取代的缬氨酸是缬氨酸、Boc-缬氨酸或异丁酰基缬氨酸。

另类优选的化合物是那些其中 X_1 是 S，并且 X_2R_1 是 $-NHR_1$ ，其中 R_1 是任选取代的烷基、链烯基、芳基或芳烷基的化合物。 R_1 优选是烷基或芳基，更优选是苯基或丁基。

R_1 和 R_2 与 X_2 可形成任选被一或多个 R_3 取代的杂环基。例如，该杂环基为香豆素。

优选的化合物包括那些其中 **aa8** 被有机基团 RSO_2 -(其中 R 定义同上，如甲基)置换的化合物。

R_1 、 R_2 、 X_2 、 R_4 和带有 R_4 的氮可形成被 R_5 进行 N-取代的噁二氮杂螺烷，其中 R_5 为 H。所述 N-取代的噁二氮杂螺烷优选为 6-氧杂-1,7-二氮杂螺[4,4]-壬烷。

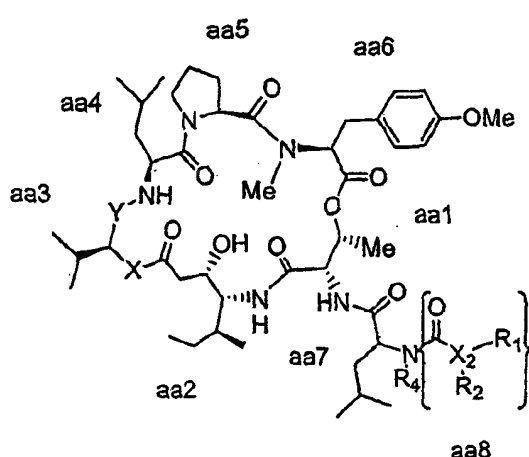
本发明化合物的实例包括：

3-[Aip]-Z-didemnin A,
 8-[苄基脲]-didemnin A,
 8-[丁基脲]-didemnin A,
 3-[val]-8-[异丁酰基]-aplidine,
 9-[正缬氨酸]-aplidine,
 3-[Hiv]-9-[异丁酰基]-aplidine,
 3-[Val]-9-[异丁酰基]-aplidine,
 3-[Hiv]-8-[异丁酰基]-didemnin A,
 3-[Hiv]-9-[Ala]-aplidine,
 3-[Hiv]-9-[Nva]-aplidine,
 8-[苄基硫脲]-didemnin A,

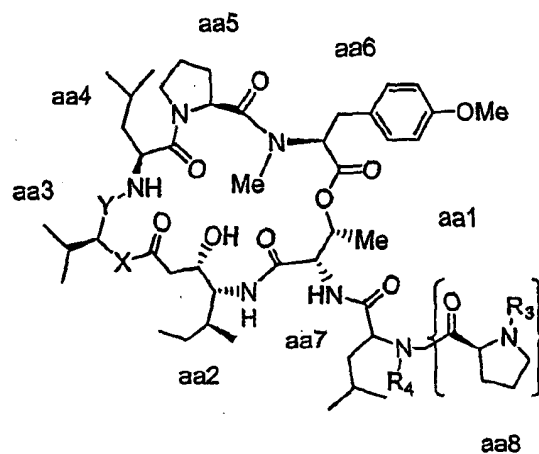
8-[香豆素]-didemnin A,
8-[丁基硫脲]-didemnin A,
3-[Hiv]-9-[D-Lac]-aplidine,
8-[甲基磺酰基]-didemnin A,
3-[val]-Z-didemnin A,
3-[Hiv]-8-[Val]-didemnin A,
3-[Hiv]-8-[丁酰基]-aplidine,
3-[Val]-didemnin A,
3-[Hiv]-didemnin A,
Z-Didemnin A,
9-[Z-Nva]-aplidine,
3-[Hiv]-9-[Z-ala]-aplidine,
8-[Gly]-9-[香豆素]-didemnin A,
8-[生物素]-didemnin A,
3-[Hiv]-7,8-[螺]-9-[Boc]-aplidine,
3-[Hiv]-Z-didemnin A,
3-[Hiv]-9-[Z-Nva]-aplidine,
7,8-[螺]-9-[pyr]-aplidine,
3-[Hiv]-9-[lac(OTBDMS)]-aplidine,
3-[Hiv]-9-[Boc-Ala]-aplidine,
7,8-[螺]-9-[Boc]-aplidine,
3-[Hiv]-8-[Boc-Val]-aplidine,
8-[Val]-9-[异丁酰基]-didemnin A,
3-[Hiv]-8-[己酰基]-didemnin A,
3-[Val]-9-[lac(OTBDMS)]-aplidine,
3-[Aip]-didemnin A,
3-[Hiv]-9-[D-Lac(OTBDMS)]-aplidine,
7,8-[螺]-9-[异丁酰基]-aplidine,

3-[Hiv]-7,8-[螺]-9-[Pyr]-aplidine,
 3-[Hiv]-7,8-[螺]-9-[异丁酰基]-aplidine,
 3-[Hiv]-7,8-[螺]-9-[丙烯酰基]-aplidine, 或
 [Aip]³-aplidine。

在相关方面, 本发明涉及具有下式及相关结构的化合物。



式 I



式 II

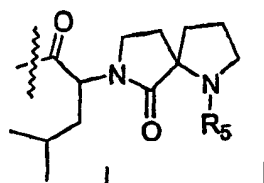
在一特别优选的实施方案中, 本发明提供一种制备其中
 aa3=[Hiv]³ 或 [Val]³ 或 [Aip]³ 的化合物, 及其最简单的异构体(其中氨
 5 基酸残基可替换)的合成路线, 这些化合物为潜在性极高且难得的抗
 肿瘤剂, 当可获得适当的量时, 即计划进行临床试验。

本发明的优选实施例由式 I 代表, 其中 aa3 独立是 L 或 D 构型
 的 α-氨基酸。如果存在 X, 其独立为 C、O、S 或 NR; 其中 R 独立
 10 为 H 或选自下列的有机基团: 烷基、芳基、芳基烷基及其被羟基、
 巯基、氨基、胍基、卤基取代的取代衍生物。其中 R 最优选含有 1
 至约 12 个碳原子, 更优选含 1 至约 8 个碳原子, 还更优选含 1 至约
 6 个碳原子, 最优选 1、2、3 或 4 个碳原子。甲基、乙基和丙基(包
 括异丙基)是本发明化合物中特别优选的烷基。其中 aa3 最优选是 α-
 15 者 α-(α'-羟基异戊基)丙酰基(Hip)(X=O, Y=-COCHCH₃CO-)系列 A、或
 者 α-(α'-氨基异戊基)丙酰基(Aip)(X=NH, Y=-COCHCH₃CO-)系列
 N、或者缬氨酸(X=NH, Y=-CO-)系列 V、或者 α-羟基异戊基(X=-O-,
 Y=-CO-)系列 H 或者 N-甲基缬氨酸(X=NMe, Y=-CO-)系列 M。其

中如果存在 aa8, 其独立为 L 或 D 构型的 α -氨基酸; 其中 X_2 独立为 C、O、S 或 N, 在 N 上连有选自下列的有机基团: 链烯基、烷基、芳基、芳烷基及其被羟基、巯基取代的衍生物, 或者 X_2 独立为氢, 或为选自下列的有机基团: 烷基、芳基、芳烷基及其被羟基、巯基、氨基、胍基、卤基取代的取代衍生物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 独立为 H 或选自下列的有机基团: 烷基、芳基、芳烷基及其被羟基、巯基、氨基、胍基、卤基取代的取代衍生物。Aa8 还可以是如式 II 中所示的脯氨酸残基。其中 R_3 独立为 H 或选自下列的有机基团: 烷基、芳基、芳烷基及其被羟基、巯基、氨基、胍基、卤基取代的取代衍生物。

其中 R_3 最优选是丙酮酸、芳烷氧基羰基或氨基酸或肽。烷基优选含有 1 至约 12 个碳原子, 更优选含 1 至约 8 个碳原子, 还更优选含 1 至约 6 个碳原子, 最优选 1、2、3 或 4 个碳原子。甲基、乙基和丙基(包括异丙基)是本发明化合物中特别优选的烷基。除另有修正, 否则此处所用术语烷基指环状和非环状基团, 而环状基团含有至少 3 个环碳原子。优选的氨基酸是保护或非保护的 D 或 L 型甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、组氨酸和羟基脯氨酸。优选的肽为可与以上所提氨基酸形成的肽。

另外, aa8 与 R_4 可通过 6-氧代-1,7-二氮杂螺[4,4]-壬烷结构的衍生物连接:



6-氧代-1,7-二氮杂螺[4,4]壬烷衍生物

其中 R₅ 最优选是丙酮酸、芳烷氧基羰基或氨基酸或肽。烷基优选含有 1 至约 12 个碳原子，更优选含 1 至约 8 个碳原子，还更优选含 1 至约 6 个碳原子，最优选 1、2、3 或 4 个碳原子。甲基、乙基和丙基(包括异丙基)是本发明化合物中特别优选的烷基。除另有修正，否
5 则此处所用术语烷基指环状和非环状基团，而环状基团含有至少 3 个环碳原子。优选的氨基酸是保护或非保护的 D 或 L 型甘氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸、蛋氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、天冬酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺、赖氨酸、精氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、组氨酸和羟基脯氨酸。优选的肽
10 为与以上所提氨基酸形成的肽。

此处所用术语“有机基团”指分类为脂族基团、环状基团或脂族基团和环状基团的结合基团(如芳烷基)的烃基。在本发明内容中，术语“脂族基团”指饱和或不饱和的链状或支链状烃。例如，使用该术语包含烷基、链烯基和炔基。术语“烷基”指饱和的链状或支
15 链状烃，其包括例如甲基、乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、庚基、十二烷基、十八烷基、戊基、2-乙基己基、2-甲基丁基、5-甲基己基等。术语“链烯基”指带有一或多个碳碳双键的不饱和的链状或支链状烃，如乙烯基。术语“炔基”指带有一或多个碳碳三键的不饱和的链状或支链状烃。术语“环状基团”指分类为脂环基团、芳族基团或杂环基团的闭环烃基。术语“脂环基团”指具有类似于脂族基团性质的环状烃基。术语“芳族基团”或“芳基”指单-或多环芳族烃基。术语“杂环基”指其中一或多个环中原子为非碳元素(如氮、
20 氧、硫等)的闭环烃基。

本发明化合物中的优选烷氧基包括具有一或多个氧键并含有 1
25 至约 12 个碳原子，更优选含 1 至约 8 个碳原子，还更优选含 1 至约 6 个碳原子，最优选 1、2、3 或 4 个碳原子。

本发明化合物中的适当的杂芳基包含 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的杂原子，包括例如香豆素基(包括 8-香豆素基)、喹啉基(包括

8-喹啉基)、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、吡啶基、苯并呋喃基和苯并噻唑基。本发明化合物中的适当的杂脂族环基包含 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 原子的杂原子，包括例如四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、吗啉-4-基和吡咯烷基。

本发明化合物中的适当的碳环芳基包括单和多环化合物，其包括含独立和/或稠合芳基的多环化合物。典型的碳环芳基包含 1-3 个独立或稠合的环并包含 6 至约 18 个碳环原子。特别优选的碳环芳基包括苯基，其包括取代的苯基，如 2-取代的苯基、3-取代的苯基、2,3-取代的苯基、2,5-取代的苯基、2,3,5-取代和 2,4,5-取代的苯基，并包括其中一或多个该苯基取代基是吸电子基团，如卤素、氰基、硝基、烷酰基、亚磺酰基、磺酰基等；萘基，包括 1-萘基和 2-萘基；联苯基；菲基和蒽基。

可采用该目的已知的基团来将任选被保护的氨基保护。胺的适当的保护基包括氨基甲酸酯、酰胺及其它保护基，如烷基、芳基烷基、磺酰基-或卤代-芳基烷基、卤代烷基、烷基甲硅烷基烷基、芳基烷基、环烷基烷基、烷基芳基烷基、杂环烷基、硝基芳基烷基、酰胺基烷基、硝基芳基二硫代芳基烷基、二环烷基碳酰胺基烷基、环烷基、链烯基、芳基链烯基、硝基芳基链烯基、杂环链烯基、杂环基、羟基杂环基、烷基二硫代、烷氧基-或卤代-或烷基亚磺酰基芳基烷基、杂环基酰基，和其它氨基甲酸酯以及烷酰基、卤代烷酰基、芳基烷酰基、链烯酰基、杂环基酰基、芳酰基、芳基芳酰基、杂芳酰基、硝基芳酰基和其它酰胺，以及烷基、链烯基、烷基甲硅烷基烷氧基烷基、烷氧基烷基、氰基烷基、杂环基、烷氧基芳基烷基、环烷基、硝基芳基、芳基烷基、烷氧基-或羟基芳基烷基以及多种其它基团。这些基团可任选被以上提到的取代基取代。

此处提及的本发明化合物中被取代的基团指可在一或多个可取代的位置上，被一或多个适当基团取代的特定的部分，所述适当基

团如卤素，如氟基、氯基、溴基和碘基；氰基；羧基；硝基；叠氮基；烷酰基，如 C1-6 烷酰基，如酰基等；酰胺基；烷基，包括那些具有 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个碳原子，并更优选 1 至约 3 个碳原子的烷基；链烯基和炔基，包括具有一或多个不饱和键并具有 2 至约 12 个碳或 2 至约 6 个碳原子的基团；烷氧基，包括具有一或多个氧键并具有 1 至约 12 个碳或 1 至约 6 个碳原子的基团；芳氧基，如苯氧基；烷硫基，包括那些具有一或多个硫醚键并具有 1 至约 12 个碳或 1 至约 6 个碳原子的基团；烷基亚磺酰基，包括那些具有一或多个亚磺酰基键并具有 1 至约 12 个碳或 1 至约 6 个碳原子的基团；

10 烷基亚磺酰基，包括那些具有一或多个亚磺酰基键并具有 1 至约 12 个碳或 1 至约 6 个碳原子的基团；氨基烷基，如那些具有一或多个 N 原子并具有 1 至约 12 个碳原子或 1 至约 6 个碳原子的基团；具有 6 个或 6 个以上碳原子的碳环芳基，尤其是苯基(如 R 是取代的或非取代的联苯基部分)；以及芳烷基，如苄基。

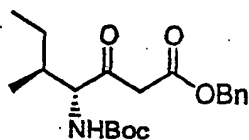
15 如本技术领域所熟知，很大程度的取代不仅是容许的，而且是可取的。优选在本发明化合物上进行取代。作为一种简化本申请中使用的某些术语的讨论和叙述的方法，采用术语“基团”和“部分”来区分允许取代或可被取代的化学体以及不允许取代或不可被如此取代的化学体。因此，当用术语“基团”表示化学取代基时，所述

20 化学物包括未取代的基团以及具有 O、N 或 S 原子(例如在链中以及羰基或其它常用取代基中)的基团。当用术语“部分”表示化合物或取代基时，仅包括未取代的化学物。例如，词组“烷基”不仅包括纯开链饱和烃烷基取代基，如甲基、乙基、丙基、异丙基等，还包括带有本领域已知的其它取代基的烷基取代基，其它取代基如羟基、

25 烷氧基、氨基、羧基、碳酰胺基、卤原子、氰基、硝基、烷基磺酰基等。因此，“烷基”包括醚基、卤代烷基、醇、硫醇、羧基、胺、羟基烷基、磺酰基烷基等。另一方面，词组“烷基部分”仅限于纯的开链饱和烃烷基取代基，如甲基、乙基、丙基、异丙基等。

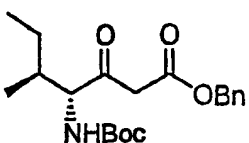
本发明另一方面提供合成方法。

提供一种制备具有以下结构的 didemnina 片段的方法：

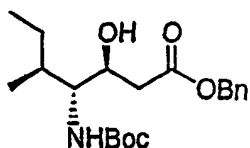


5 该方法包括使 Boc-D-allo-Ileu-OH 与乙酸苄酯的烯醇锂盐偶合。

可将下式的 didemnina 片段的羰基还原：

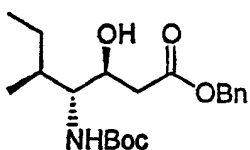


生成具有以下结构的 didemnina 片段：



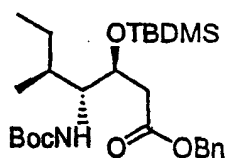
10

可将下式化合物的所述羟基保护：

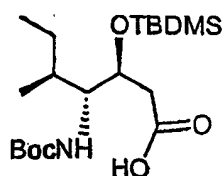


生成具有以下结构的 didemnina 片段：

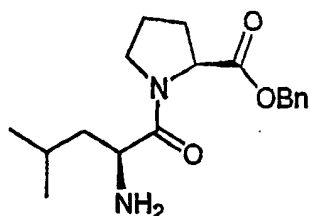
15



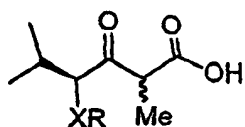
可将所述苄基酯脱保护，生成具有以下结构的 didemninn 片段：



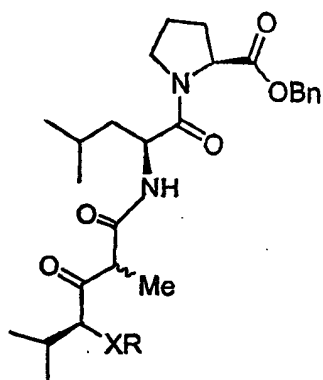
5 本发明制备 didemninn 片段的另一种方法包括将具有以下结构的
第一种反应物：



与以下结构的第二种反应物偶合：



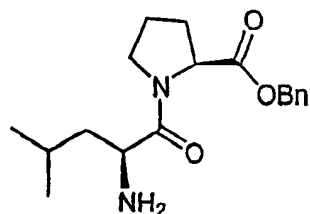
10 得到具有以下结构的 didemninn 片段，



其中 X 选自 -O- 和 -NH-；其中 R 是氨基保护基；并且其中 R 是羟基

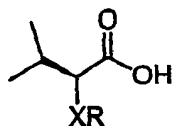
保护基。适当的 X 是 -O-, R 是叔丁基二甲基甲硅烷基; 或者 X 是 -NH-, R 是 Boc。

本发明制备 didemninn 片段的另一种方法包括将具有以下结构的第一种反应物:



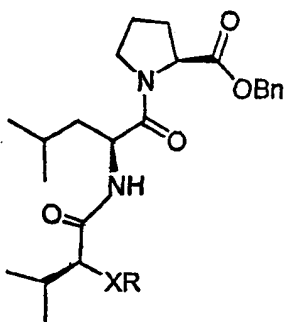
5

与以下结构的第二种反应物偶合:



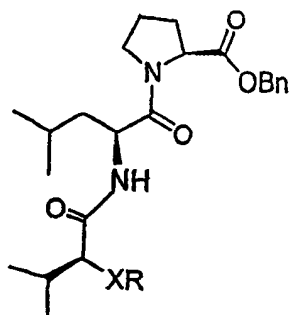
得到具有以下结构的 didemninn 片段,

10

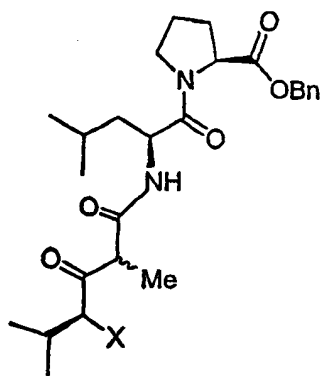


其中 X 选自 -O-, -NMe 和 -NH-; 其中 R 是氨基保护基; 以及其中 R 是 H。适当的 X 是 -O-, 且 R 是 H。或者 X 是 -NH-, 且 R 是 Boc。或者 X 是 -NMe-, 且 R 是 Boc。

本发明方法包括将下式的 didemnin 片段水解,



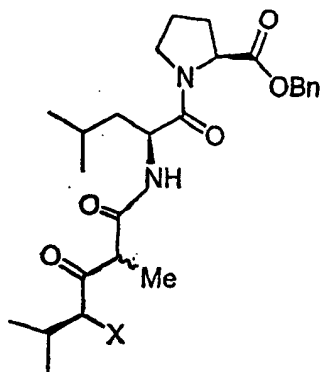
生成具有下式结构的 didemnin 片段:



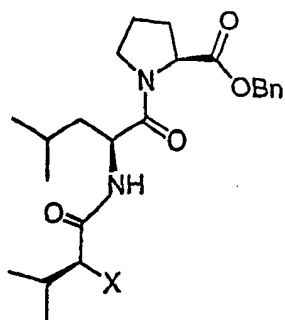
5

其中 X 选自 -OH 和 -NH₂。

另一方法包括将下式的 didemnin 片段水解,

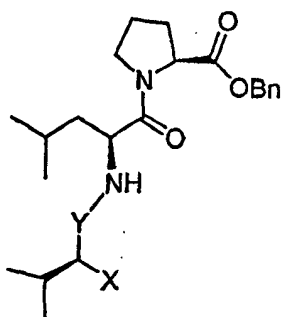


生成具有下式结构的 didemnin 片段:

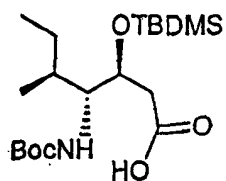


其中 X 选自 $-NH_2$ 和 $-NHMe$ 。

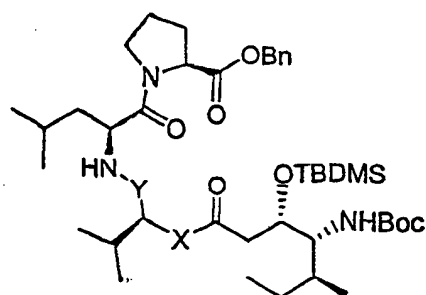
还提供另一种制备 didemnin 片段的方法，该方法包括将具有以下结构的第二种反应物:



与以下结构的第二种反应物偶合:

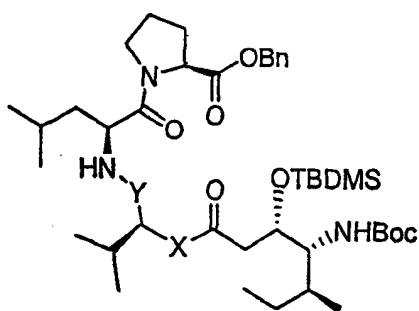


得到具有以下结构的 didemnins 片段,

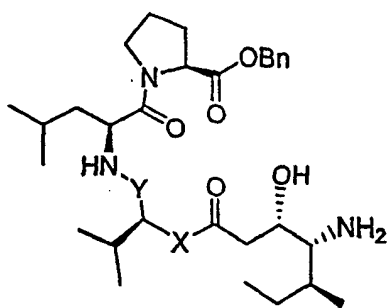


其中 X 选自 -O-、-NMe 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

5 还提供一种包括将下式的 didemnin 片段水解,

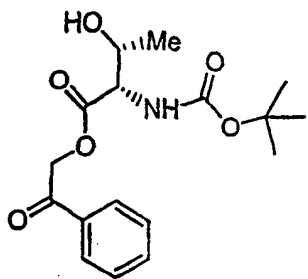


生成具有下式结构的 didemnin 片段的方法:

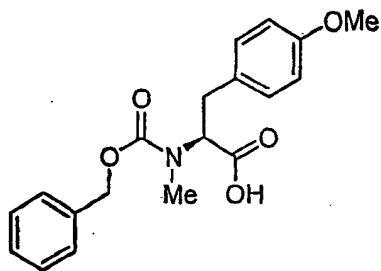


10 其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

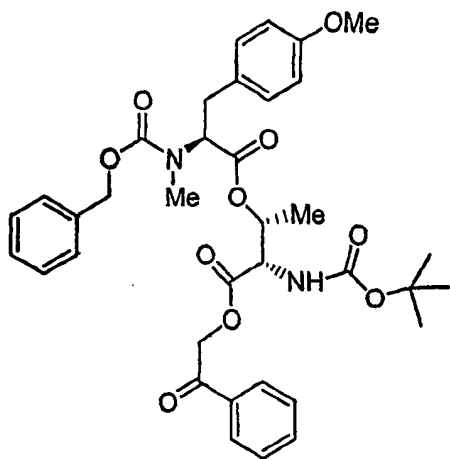
本发明提供另一种制备 didemnin 片段的方法，该方法包括将具有以下结构的第一种反应物：



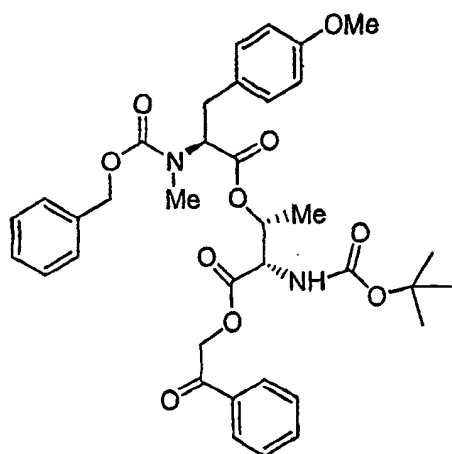
5 与以下结构的第二种反应物偶合：



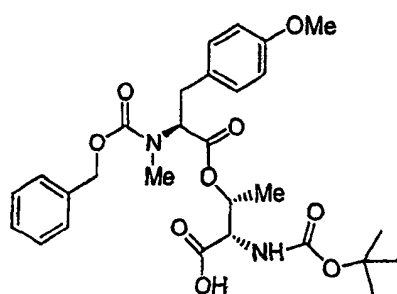
得到具有以下结构的 didemnin 片段，



本发明一种方法包括将下式的 didemnin 片段的苄基酯基脱保护，

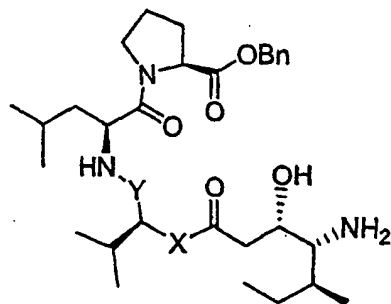


生成具有下式结构的 didemnin 片段:

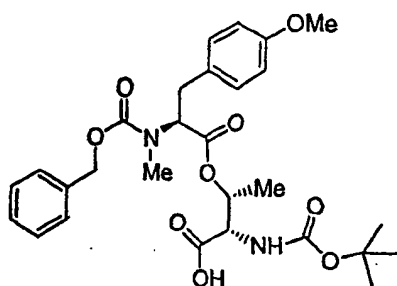


5

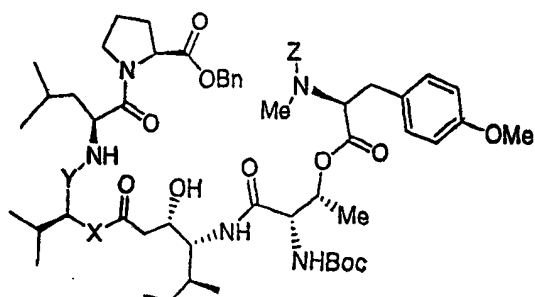
本发明一种制备 didemnin 片段的方法包括将具有以下结构的第
一种反应物:



与以下结构的第二种反应物偶合:



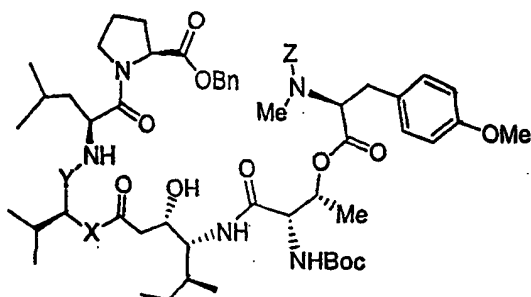
得到具有以下结构的 didemnins 片段,



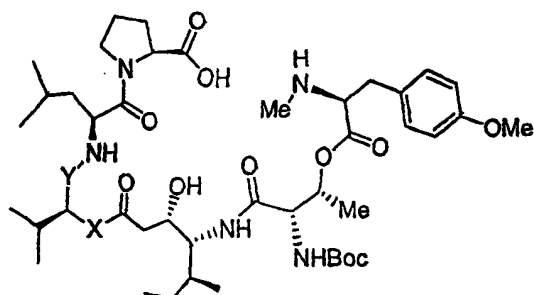
5

其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(COCHCH_3)_nCO-$; 其中 n 是 0 或 1。

还提供一种包括将下式的 didemnin 片段脱保护,

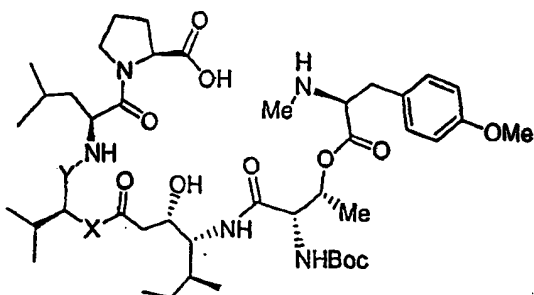


生成具有下式结构的 didemnins 片段的方法:

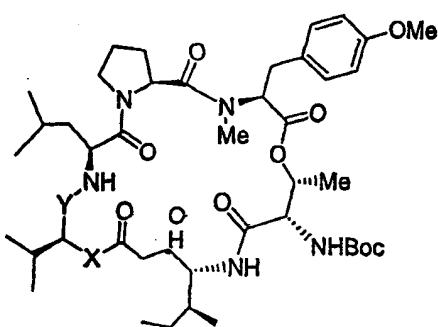


其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(COCHCH_3)_nCO-$; 其中 n 是 0 或 1。

5 本发明制备 didemnin 片段的另一种方法包括将下式片段环化,

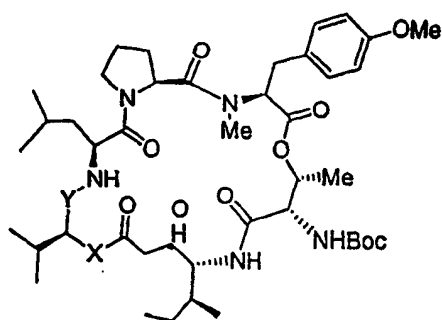


生成具有下式结构的 didemnin 类似物:

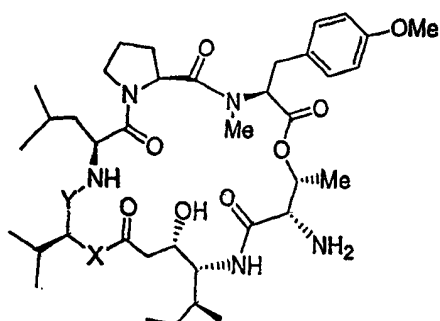


10 其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(COCHCH_3)_nCO-$; 其中 n 是 0 或 1。

本发明还提供一种包括将下式 didemnin 类似物水解,



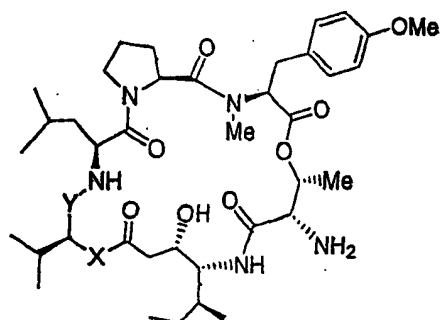
生成具有下式结构的 didemnin 类似物的方法:



5

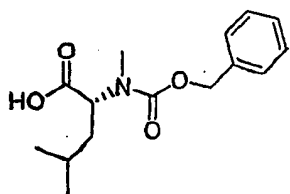
其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

还提供一种制备 didemnin 类似物的方法, 该方法包括将具有以下结构的第一种反应物:

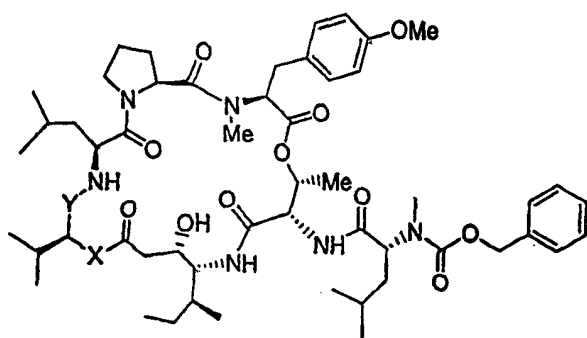


10

与以下结构的第二种反应物偶合:



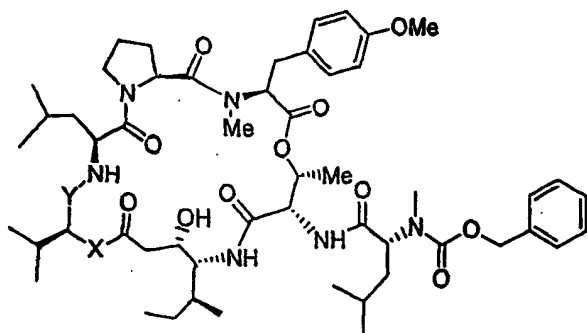
得到具有以下结构的 didemnin 类似物,



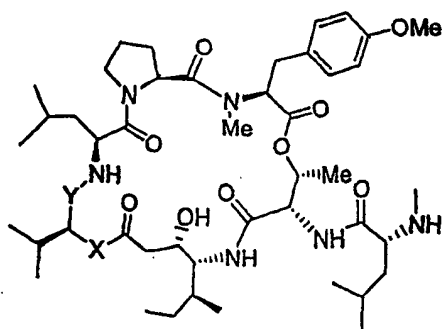
5

其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

另一种方法包括将下式的 didemnin 片段脱保护,

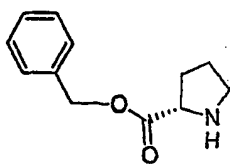


生成具有下式结构的 didemnins 片段:

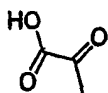


其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

- 5 一种制备 didemnins 片段的方法, 该方法包括将具有以下结构的片段:

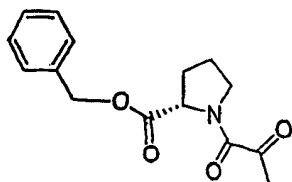


与以下结构的第二种反应物偶合:

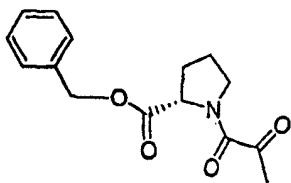


10

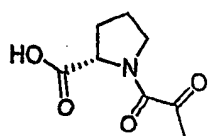
得到具有以下结构的 didemnins 片段



另一种方法包括将下式 didemnin 片段脱保护,

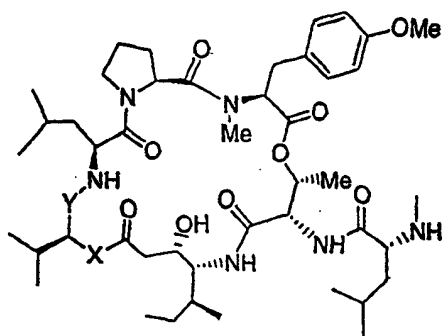


生成具有下式结构的 didemnin 片段:



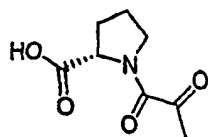
5

本发明一种制备 didemnin 类似物的方法包括将下式的 didemnin 类似物:

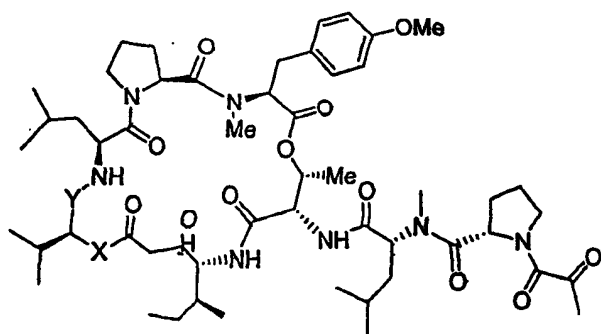


与下式片段偶合,

10

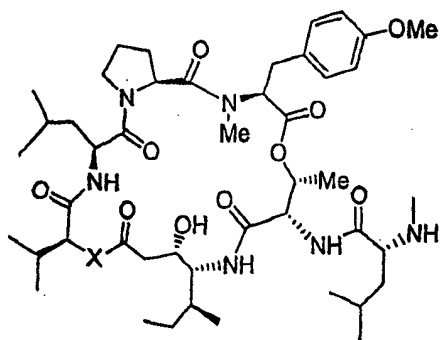


生成具有下式结构的 didemnins 类似物:



其中 X 选自 -O- 和 -NH-; 其中 Y 是 $-(\text{COCHCH}_3)_n\text{CO}-$; 其中 n 是 0 或 1。

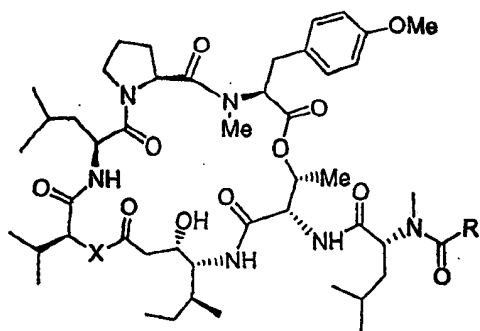
- 5 一种制备 didemnin 类似物的方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物:



与具有下式结构的片段偶合

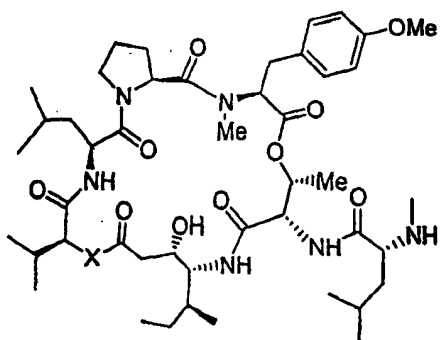


生成具有下式结构的 didemnins 类似物:

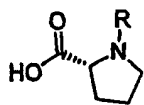


其中 X 选自 -O- 和 -NH-, R 是异丙基; 其中 X 是 -O-, R 是正丙基, 以及 R 是正戊基。

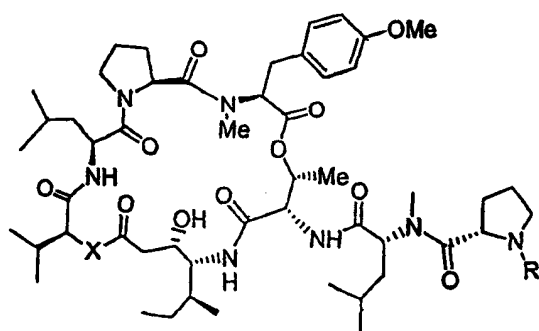
- 5 本发明一种制备 didemnins 类似物的方法包括将具有下式结构的 didemnins 类似物:



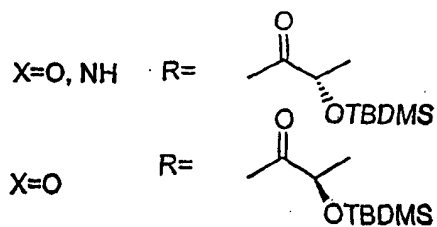
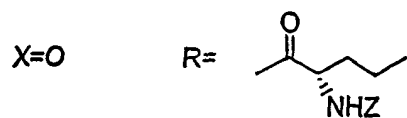
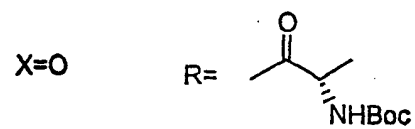
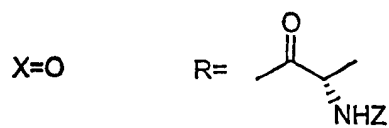
与具有下式结构的片段偶合



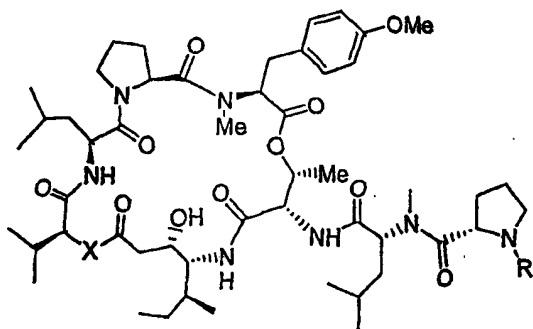
生成具有下式结构的 didemnin 类似物:



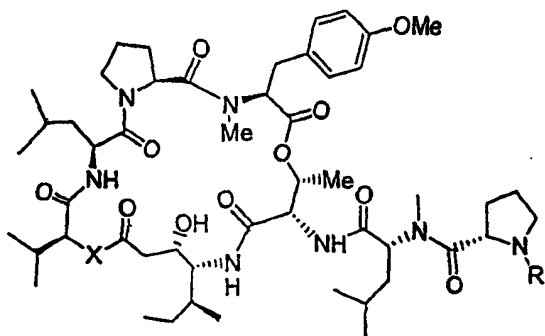
其中:



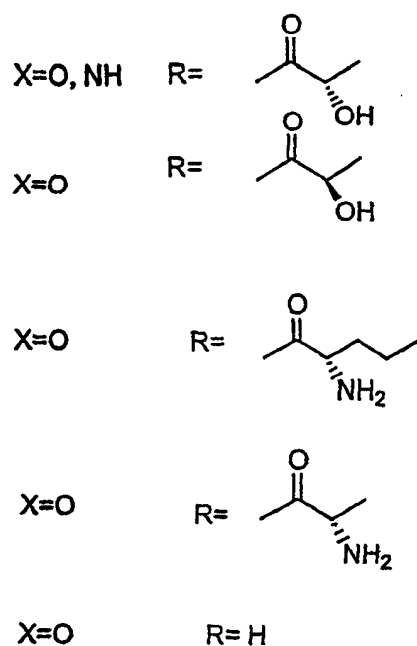
本发明方法包括将下式 didemnin 类似物脱保护,



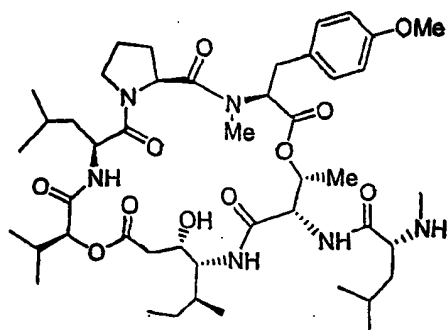
生成具有下式结构的 didemnin 片段:



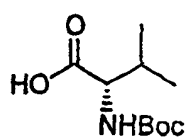
其中:



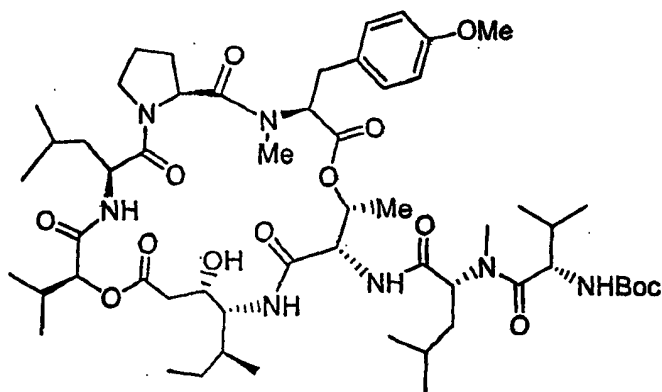
5 本发明提供一种制备 didemnins 类似物的方法, 该方法包括将具有下式结构的 didemnins 类似物:



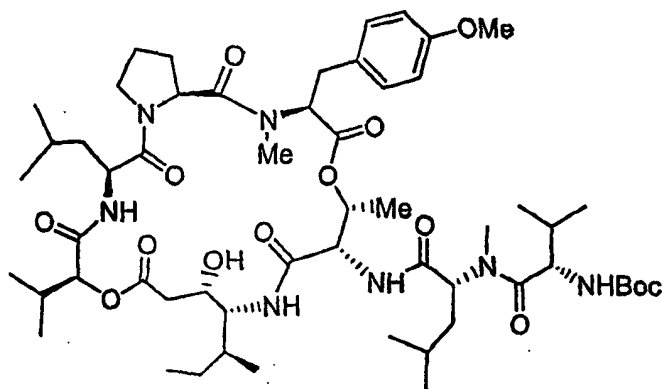
与具有下式结构的片段偶合



生成具有下式结构的 didemninn 类似物:

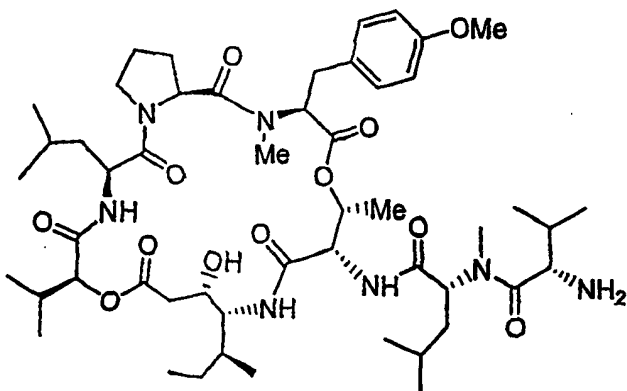


一种方法还包括将下式 didemninn 类似物脱保护,

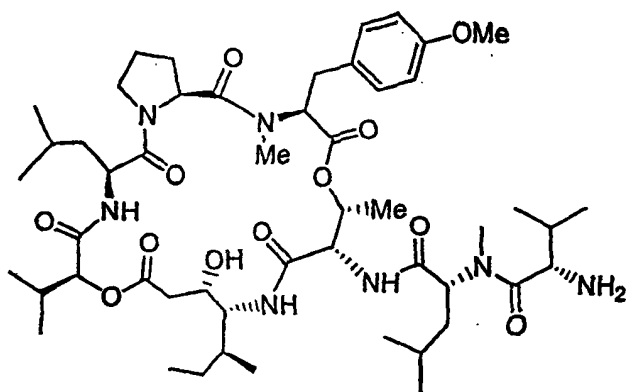


5

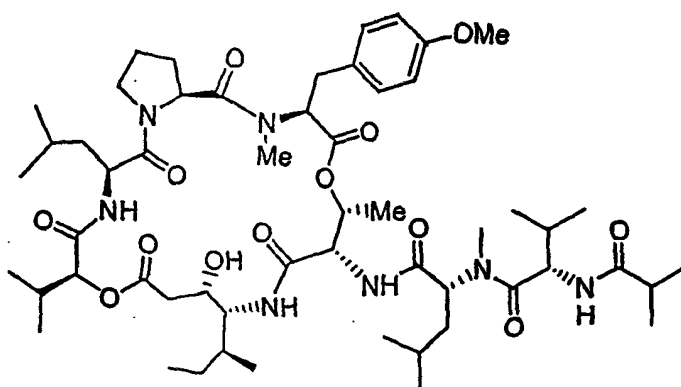
生成具有下式结构的 didemninn 片段:



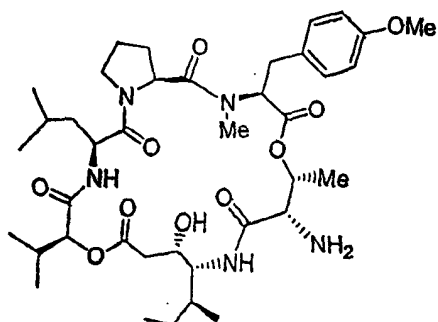
本发明提供一种制备 didemnins 类似物的方法，该方法包括将下式 didemnins 类似物：



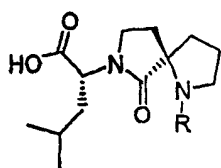
5 与异丁酰氯偶合，生成具有下式结构的 didemnin 类似物：



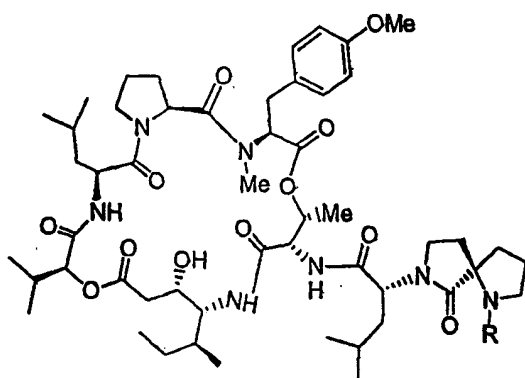
本发明提供一种制备 didemnin 类似物的方法，该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物：



与具有下式结构的片段偶合,



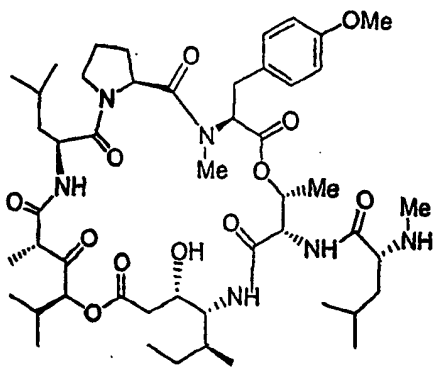
生成具有下式结构的 didemnins 类似物:



5

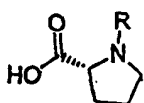
其中 R 是 Boc、异丁酰基、丙酮酰基或丙烯酰基。

一种制备 didemnins 类似物的方法包括将具有下式结构的 didemnins 类似物:

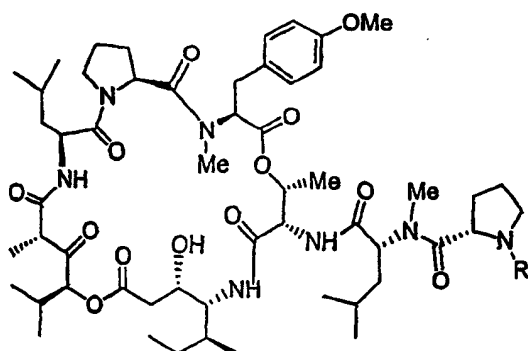


10

与具有下式结构的片段偶合

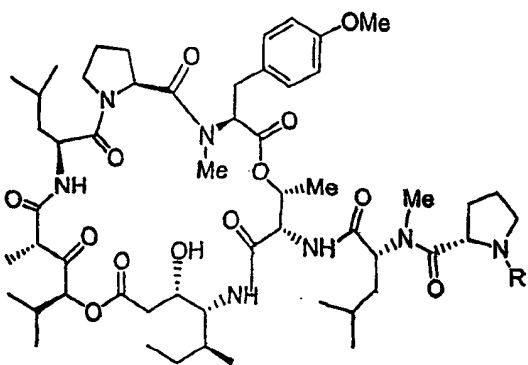


生成具有下式结构的 didemnins 类似物:

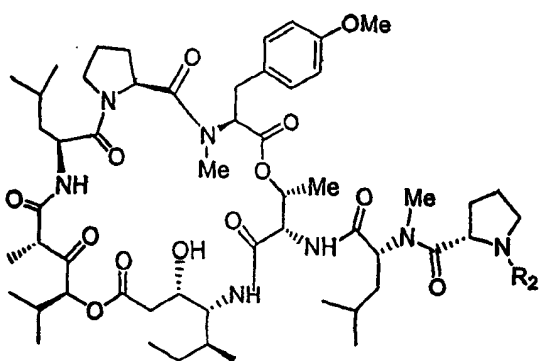


其中 R 是 SO_2Me 和 Z-Nva。

5 本发明提供一种方法, 该方法包括将下式 didemnin 类似物脱保护,

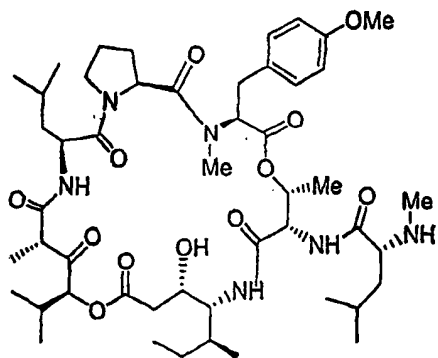


生成具有下式结构的 didemnin 片段:

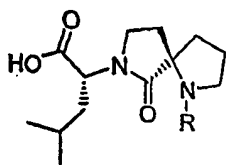


10 其中 R_2 是 Nva。

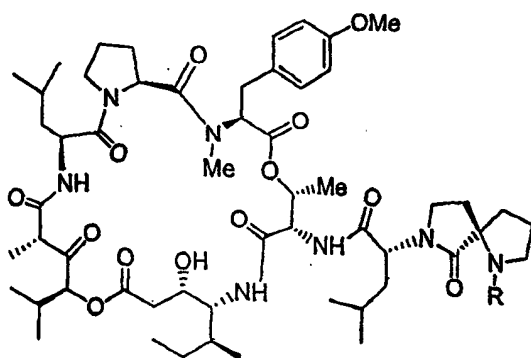
本发明一部分是一种制备 didemnin 类似物的方法，该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物：



5 与具有下式结构的片段偶合



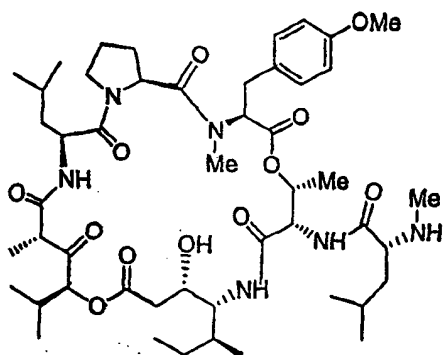
生成具有下式结构的 didemnin 类似物：



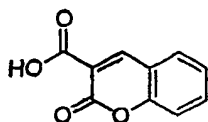
10

其中 R 是 Boc、异丁酰基或丙酮酰基。

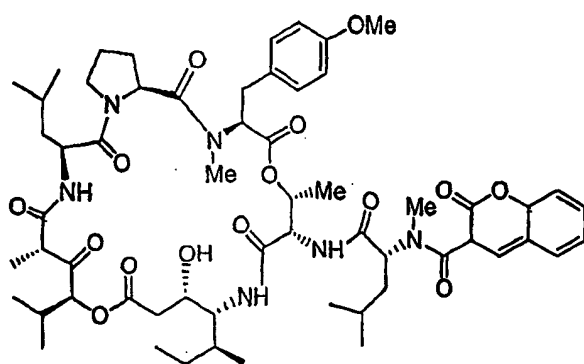
一种制备 didemnin 类似物的方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物:



5 与具有下式结构的片段偶合

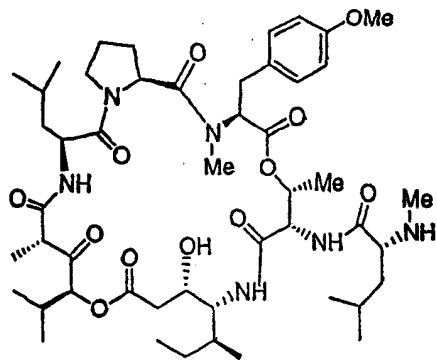


生成具有下式结构的 didemnin 类似物:

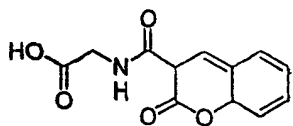


10

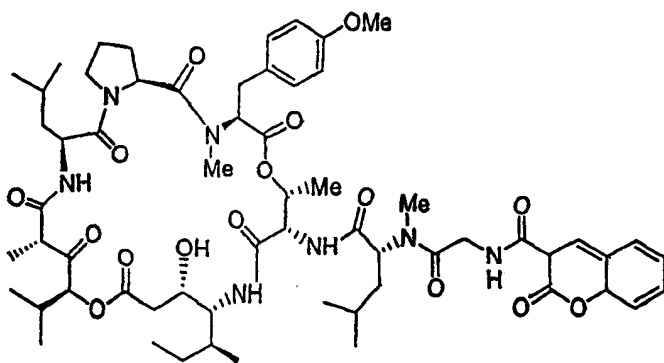
一种制备 didemnins 类似物的方法包括将具有下式结构的 didemnins 类似物:



5 与具有下式结构的片段偶合

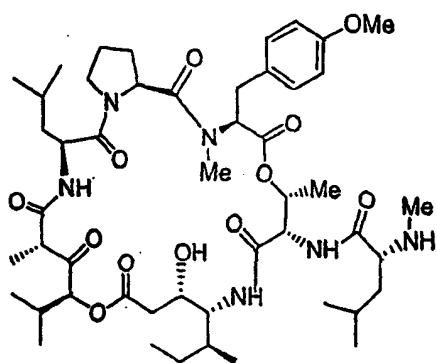


生成具有下式结构的 didemnin 类似物:

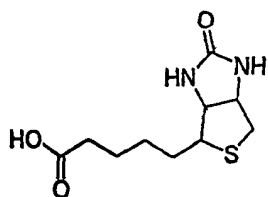


10

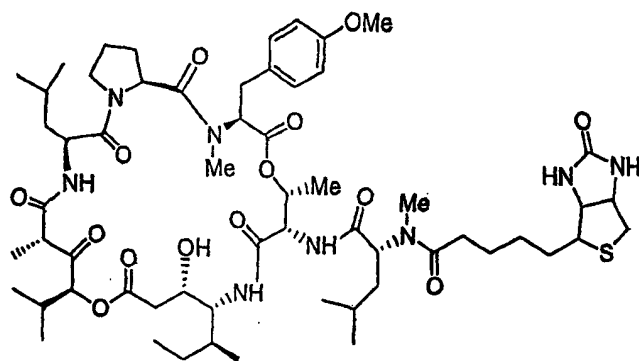
一种制备 didemnin 类似物的方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物:



5 与具有下式结构的片段偶合

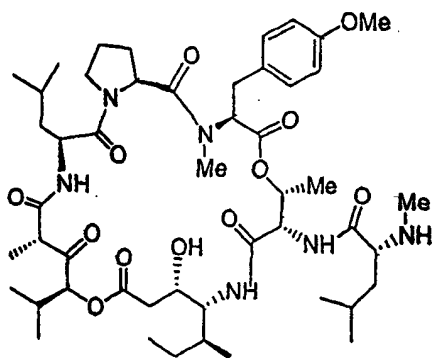


生成具有下式结构的 didemnin 类似物:

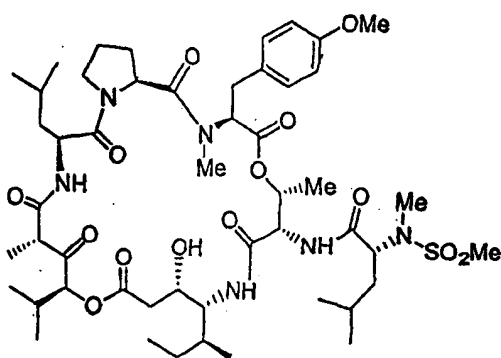


10

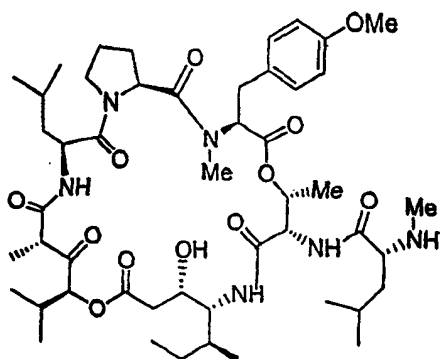
提供了一种制备 didemnin 类似物的方法, 该方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物:



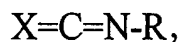
5 与甲磺酰氯偶合, 生成具有下式结构的 didemnin 类似物:



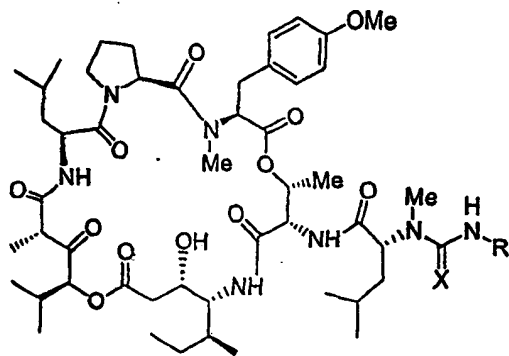
一种制备 didemnin 类似物的方法包括将具有下式结构的 didemnin 类似物:



与具有下式结构的片段偶合



生成具有下式结构的 didemnins 类似物:



- 5 其中 X 是 O 和 S; 其中 R 是丁基和苯基。

应清楚的是这些方法都是对本发明的举例说明, 可按要求进行改变。具体而言, 可采用不同的保护基保护氨基或羟基。可采用不同的试剂引入所要求的基团。可按要求改变这些取代基, 尤其是根据本发明的通式以及优选意义的实例进行改变。这些改变的方法也构成本发明的一部分。

10

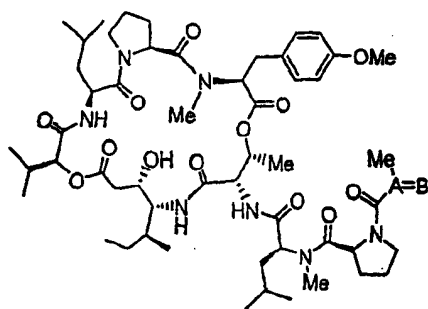
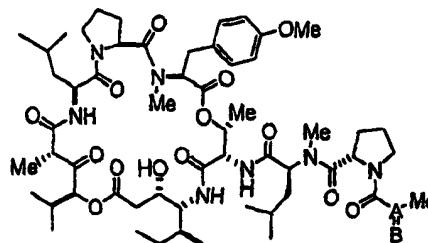
为确保本说明书包含我们在先申请的所有公开内容, 并确保获得优先权日的全部权益, 通过引用将我们的 GB 0016148.9 和 GB 0103750.6 的内容结合到本文中来是必须的。

15

优选实施方案详述

本发明化合物通过合成得到。此处描述的 aplidine 及其衍生物的合成方法还可用于大规模的 didemnins 的合成。

图 1 所示某些化合物的结构:

[Hiv]³-aplidine (I), A = C, B = O

Aplidine (II), A = C, B = O

Tamandarin A (IV), A = CH (构象 S), B = OH

Didemnin B (III), A = CH (构象 S), B = OH

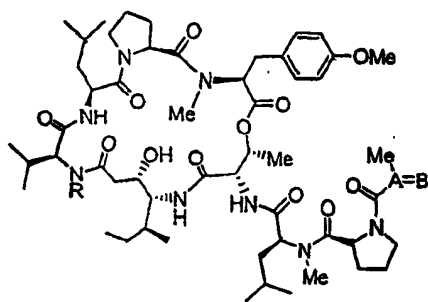
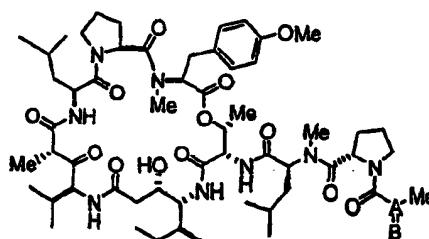
[Val]³-aplidine (V), A = C, B = O, R = H[Alp]³-aplidine (VII), A = C, B = O[MeVal]³-aplidine (VI), A = C, B = O, R = Me

图 1

5

10

15

Aa³-aplidine 衍生物是结构上类似于 aplidine(化合物 II)(aa³=Hip, 也称为脱氢 didemnin B)的合成的环状 depsipeptides, aplidine 是一种从海鞘 *aplidium albicans*(图 1)分离出来的天然 didemnin。所制备的分子的不同之处在于其存在的羟基异戊酸(Hiv)(化合物 I)或缬氨酸(化合物 V)或甲基缬氨酸(化合物 VI)或 α -(α' -氨基异戊基)丙酰基(Aip)(化合物 VIII)代替在所有其它天然存在的 didemnin 同类物中存在的羟基异戊基丙酸(Hip)单元。最近在 didemnin B(化合物 III)(即 depsipeptides 类中最熟知的成员)与从未鉴定的 didemnidae 族中新分离的环状 depsipeptide(即 Tamandarine A(化合物 IV))之间, 发现这两种结构之间的类似性。化合物 I、V、VI 和 VII 是非天然的 didemnin

衍生物。

III 和 IV 之间的结构类似性也反映在其各自的生理活性上。对比两种化合物, IV 保留了克隆试验中体外的抗肿瘤活性的类似水平以及蛋白质生物合成抑制性质, 并已显示在体外抗胰腺癌上具有比 III 更大的活性。但是, 化合物 IV 对 NCI 60 细胞系列未显示出任何肿瘤类型的特异性。Didemnin B 在接近治疗应用所需的剂量时证明呈现毒性, 这可能由于 IV 比选择性药物具有更宽的毒性谱有关。

但是相对于 didemnin B(III), [Hiv]³-aplidine(I)呈现出在 apolidine(II)中发现的相同的有益作用, 其对实体肿瘤如结肠癌、软骨肉瘤和骨瘤具有更高的特异性。然而, [Val]³-apolidine(V)和[MeVal]³-apolidine(VI)为新化合物, 其呈现出体外高水平的抗肿瘤活性。最后, 相对应于所述母体 apolidine, 化合物 V、VI 和 VII 很可能引起活性部位氢键的增加, 因此提供活性更高的化合物。另外, 用酰胺键代替酯键可改善该环状 depsipeptide 核的稳定性。

在此, 我们首次报道不同系列的 apolidine 衍生物的全部合成过程。图 2 中给出逆合成分析作为例子说明。

关键步骤包括线性前体 6 的有效性大环化以及 Ist-aa3-Leu-Pro 单元(A1)和右部片段 D1 的实用的立体选择合成。大环 4 与不同侧链的最后偶合生成 aa3-aa8-apolidine 及衍生物。该合成方法的稳定性已在研究 apolidine II (aa3=Hip)的可行性合成法中成功地证实。

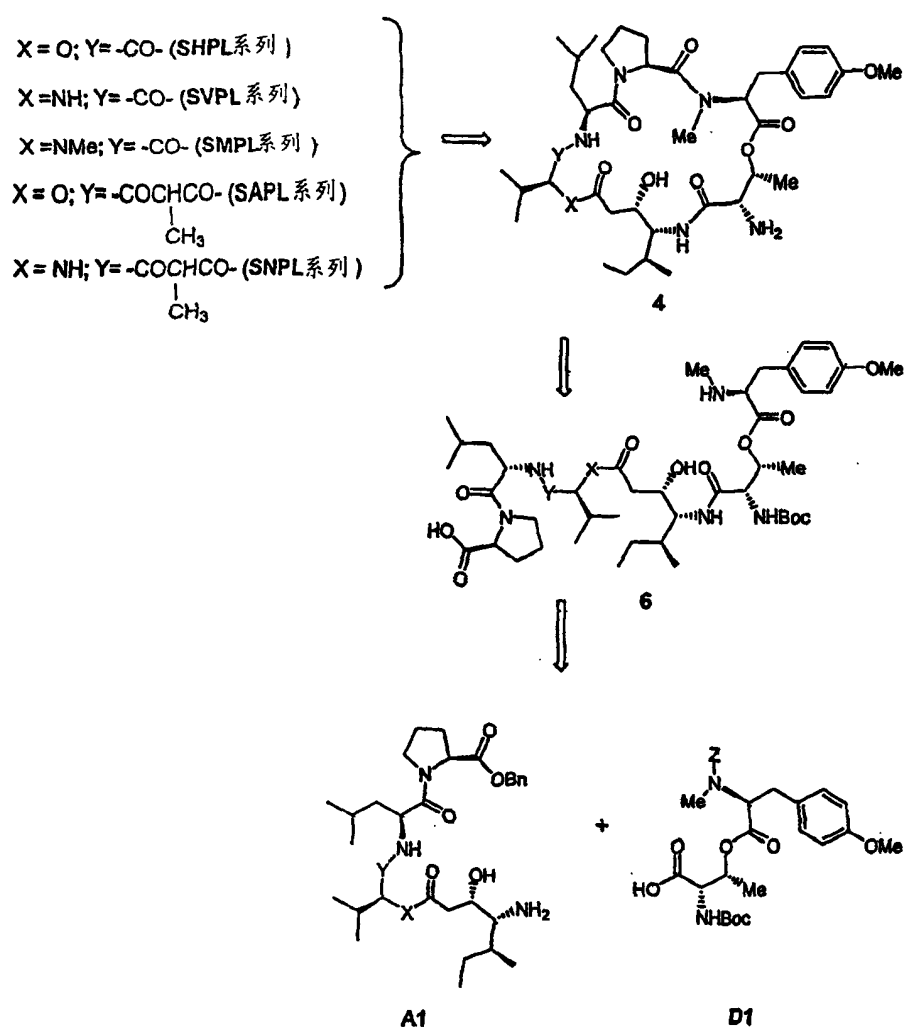
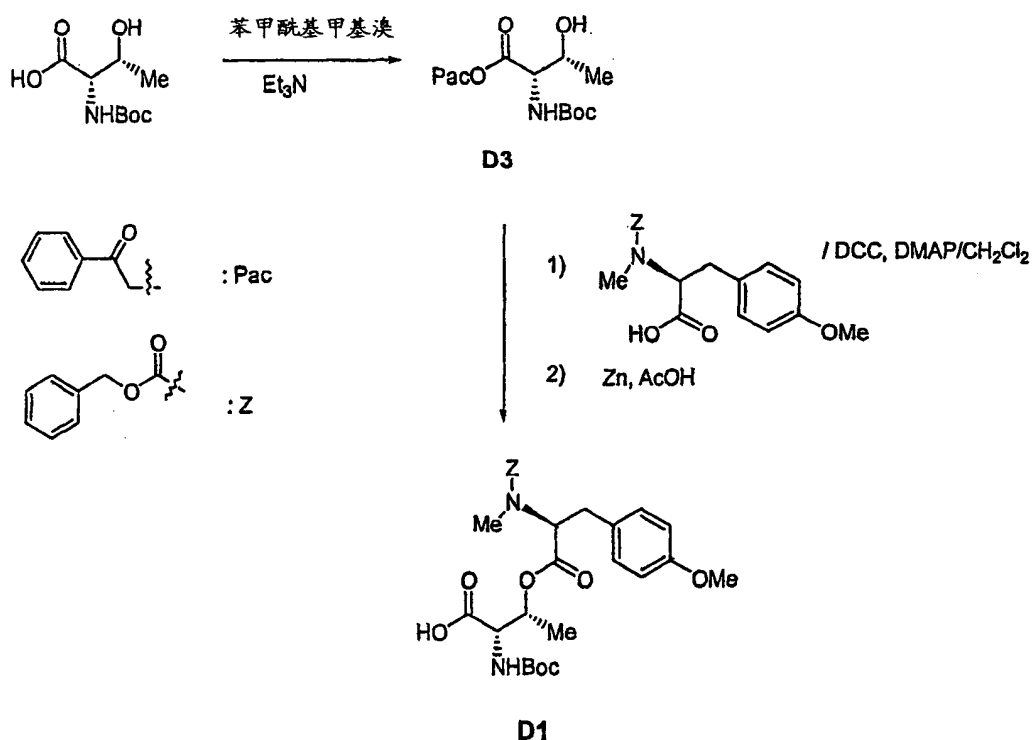


图 2

所述大环核的形成是所有系列中重要的关键步骤。在 didemnins
 5 的前期合成中, 已实现在所有四种可能酰胺键上的成功环合。但是,
 在本发明研究中, 以 aplidine II 全部合成过程中进行的前期研究为基
 础(G.Jou, I.Gonzalez, F.Albericio, P. LLoyd-Williams, E.Giralt.,
 J.Org.Chem. 1997, 62, 354-366 和专利 ES- 2102322), 选择连接
 N(Me)-O(Me)-Tyr 和 Pro 的键作为大环合的点。

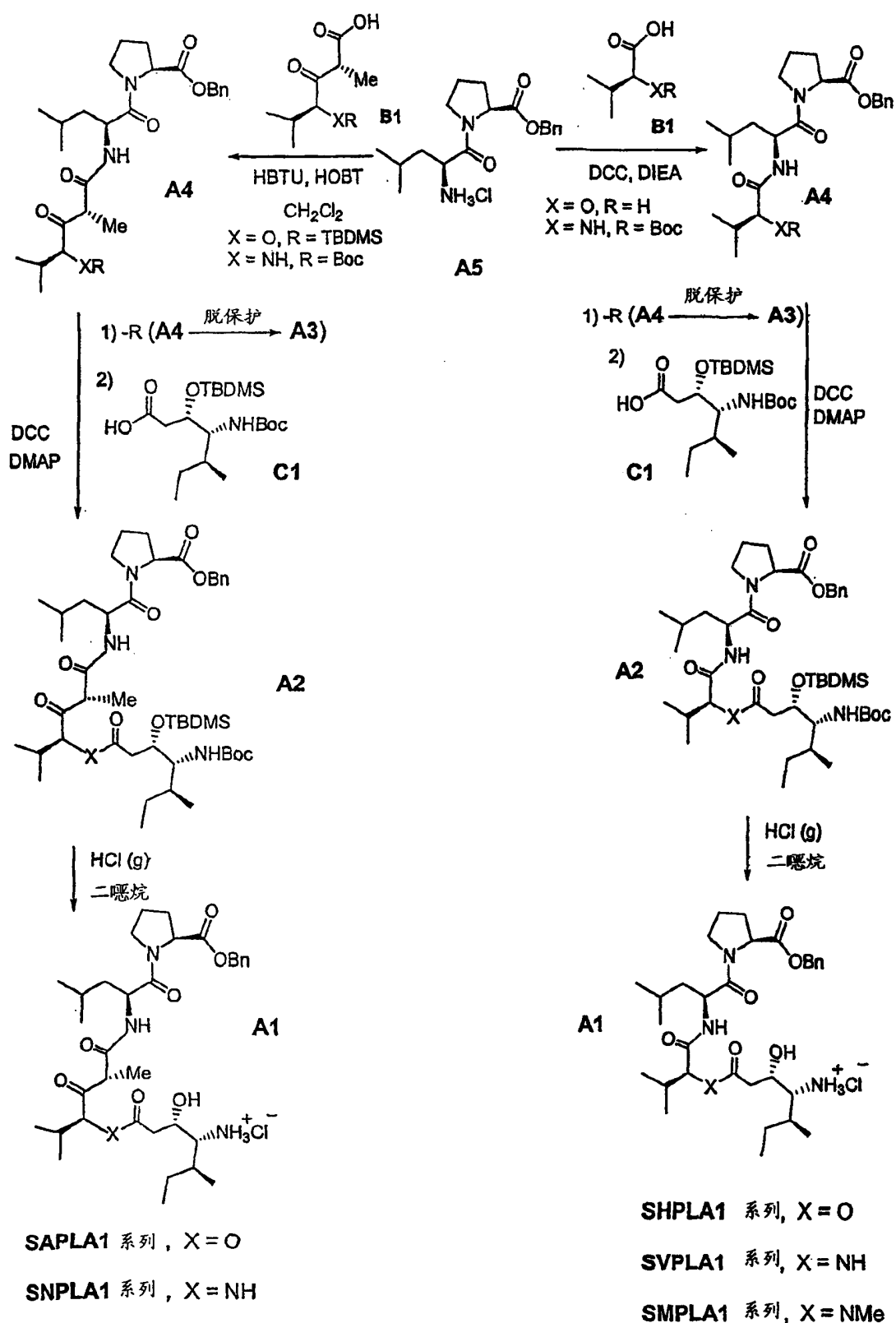


方案 1

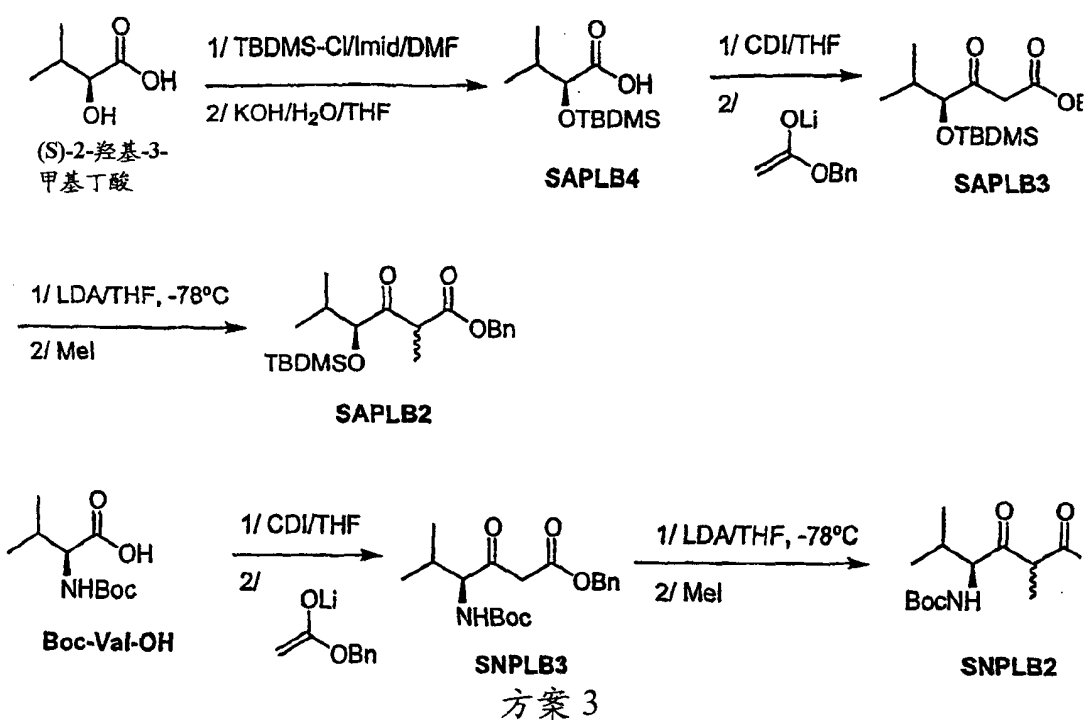
5 将所述靶分子的大环核断开得到左边的 Ist-aa3-Leu-Pro 四肽单元 **A1** 和二肽 Boc-Thr-(Z-NMe-OMe-Tyr)-OH **D1**。

10 右部的二肽片段 **D1** 的合成已有说明。但是，方案 1 中所列的合成法是该中间体的千克级的制备法。将 Boc-Thr(OH)-OH 的酸性部分用苯甲酰甲基溴保护，直接得到醇 **D3**，在 DMAP 存在下，用 DCC 将 **D3** 与 Z-N(Me)-O(Me)-Tyr-OH 酯化得到 **D2**。在乙酸中，用 Zn 除去该苯甲酰甲基得到纯的片段 **D1**。

15 方案 2 中列出不同系列前体 **A1** 的形成。对于 SHPL、SVPL 和 SMPL 系列，首先在 Leu-Pro-OBzl(**A5**)和商品酸(**B1**)之间进行偶合步骤，直接得到醇 **A3**，用于下步与 isostatine(**C1**)的合成。对于 SAPL 和 SNPL 系列的合成，该路线与前述的路线不同在于 **B1** 是 β -酮基酯，分别由 α -(α' -羟基异戊基)丙酸和 α -(α' -氨基异戊基)丙酸合成。方案 3 列出片段 **B2**(SAPL 和 SNPL 系列)的合成法。在与 **A5** 偶合反应前刻(一釜法)，由 **B2** 氢解为 **B1**。

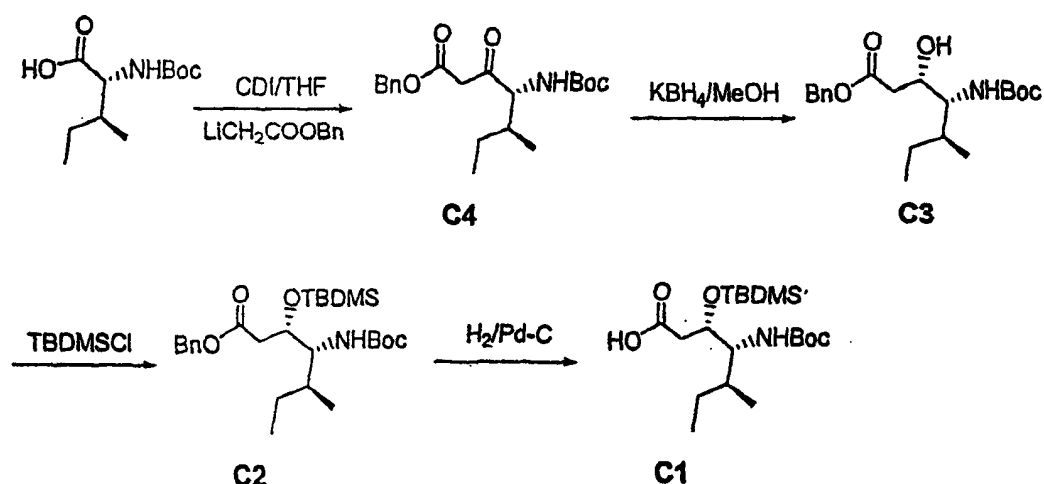


方案 2



全片段 A1 的制备依赖于 4-氨基-3-羟基-5-甲基庚酸部分的提供，
该部分由大量非蛋白原氨基保护的 Boc-D-别异亮氨酸(C5)制备。方
案 4 中列出 C1 制备的合成路线。

将 Boc-D-allo-Ile 的羧基官能团用羰基二咪唑活化，然后与乙酸
苄基酯的烯醇锂缩合，得到 α -酮基酯(C4)。在甲醇中用 KBH₄ 立体
选择性还原，得到 C3。将所述仲羟基保护为 TBDMS 醚(C2)并将得
到的苄基酯氢解，生成 4-氨基-3-羟基-5-甲基庚酸(C1)。

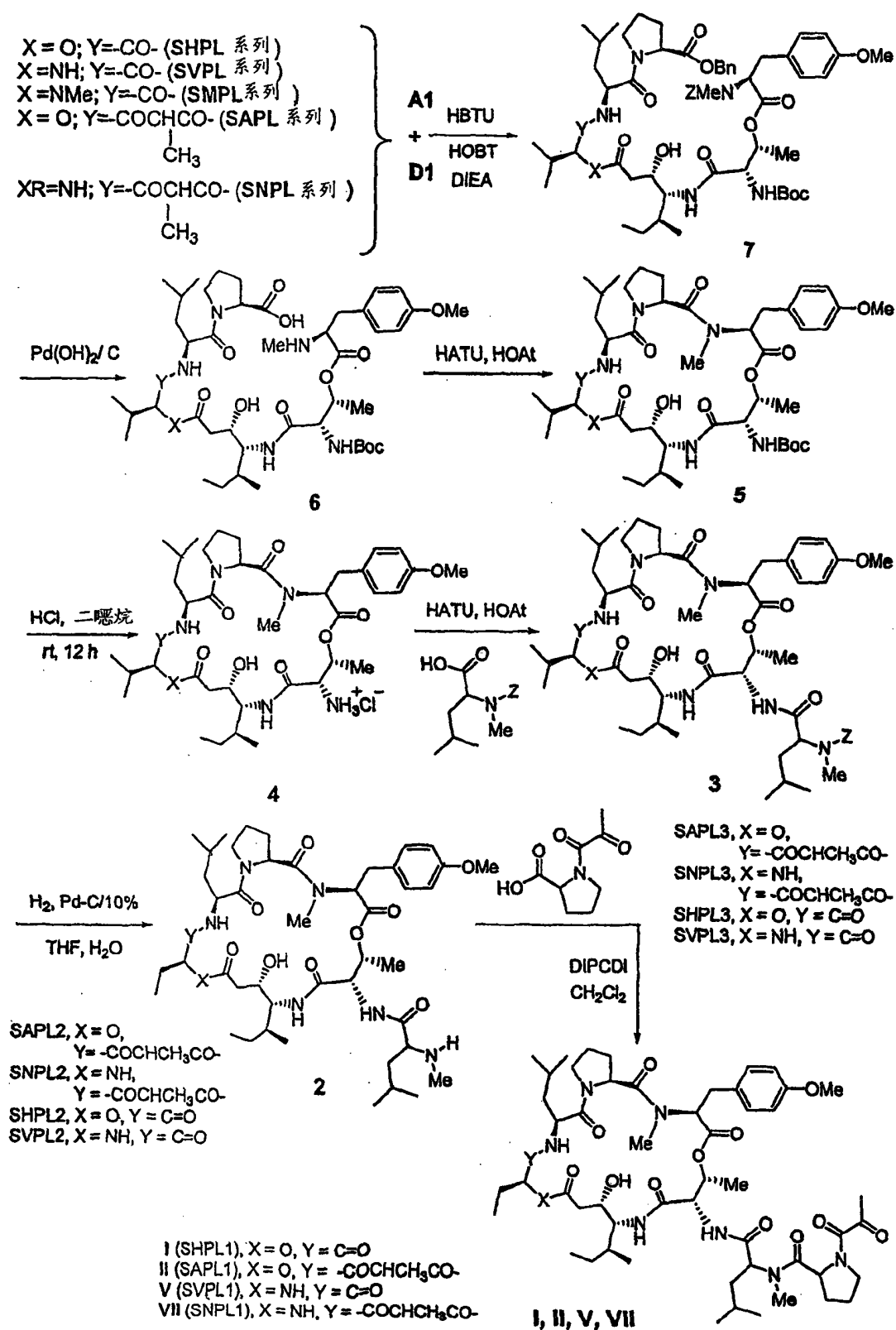


方案 4

方案 5 说明合成化合物 I、II、V 和 VII 的后面的步骤。

5 片段 A1 和 D1 与 HBTU/HOBt 偶合生成线性前体 7。用 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 使 Cbz 和苄基保护基清洁、温和地进行氢解得到 6。用 HATU/HOAt 进行大环化步骤，得到较高收率(75%)的中间体 5。采用氯化氢的二噁烷溶液断裂 Boc 保护基，得到胺 4。将该化合物与 Z-NMe-D-Leu-OH 偶合，生成 3，再用 Pd-C 氢解。用 DIPCDI，使得到的化合物 2 与 Pyr-Pro-OH 侧链偶合，得到对应的化合物。

10 使人感兴趣的是，与以上提到的 didemnin A 在所有方面均类似的 2 型前体可用作某些重点类似物合成的起始的结构单元，原因是 N-末端(一种游离的仲氨基)可为各种酰基与所述环状 depsipeptide 的连接提供位置。



方案 5

在早期研究(Rinehart 等, J.Med.Chem, 1996, 39, 2819-2834)中, 还发现 didemnins A(dA)酰基衍生物具有所述母体化合物 **2** 的活性。对于 aa3 系列, 我们也在化合物 **3** 中发现活性。

表 1 和 2 给出在化合物 **1** 的 IC_{50} 值。

5

表 1: [aa3]-aplidine 同类物 IC_{50} (摩尔)的细胞毒性

化合物/系列	P388	A549	HT29	MEL28	DU145
Aplidine (II)/ SAPL1	1,80E-10	1,80E-10	4,50E-10	4,50E-10	
[Hiv]³-aplidine (I)/ SHPL1	4,74E-10	4,74E-10	4,74E-10	4,74E-10	
[Val]³-aplidine (V)/ SVPL1	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10	1,13E-10	
[Aip]³-aplidine (VII)/ SNPL1		9,01E-10	9,01E-10		

方法学: 按照 Berjeron 等, Biochem and Bioph Res. Comm., 1984, 121, 3, 848-854 的方法

10

P388=鼠肿瘤 A549=人类肺癌 HT-29=人类结肠癌 MEL-28=人类黑色素瘤 DU145=人类前列腺癌

表 2: Aplidine 族的 IC₅₀(摩尔)值

实体瘤	系	Didemnin B 9LSAPL1 III	Aplidine SAPL1 II	[Hiv] ³ - Aplidine SHPL1 I
膀胱	5637	2.50E-08	3.59E-08	9.02E-08
乳腺	MX-1	1.54E-06	1.67E-07	N/A
结肠	HT-29	8.07E-08	6.87E-07	1.02E-08
胃	Hs746t	6.60E-09	2.52E-08	7.16E-08
肝	SK-HEP-1	9.21E-08	9.44E-08	2.65E-07
NSCL	A549	1.21E-04	2.40E-05	N/A
卵巢	SK-OV-3	1.63E-07	7.20E-08	-
胰	PANC-1	1.52E-10	1.7E-07	-
咽	FADU	9.79E-08	7.29E-08	3.71E-08
前列腺	PC-3	9.00E-08	5.13-07	-
前列腺	DU-145	-	-	N/A
前列腺	LNCAP	-	-	1.46E-08
肾	786-O	2.90E-07	8.31E-08	-
SCL	NCI-H187	-	-	N/A
成视网膜细胞瘤	Y-79	-	-	-
黑素瘤	Mel-28	-	-	4.86E-07
纤维肉瘤	SW 694	3.28E-06	1.49E-06	N/A
软骨肉瘤	CHSA	-	-	3.45E-09
骨瘤	OSA-FH	-	-	5.89E-09

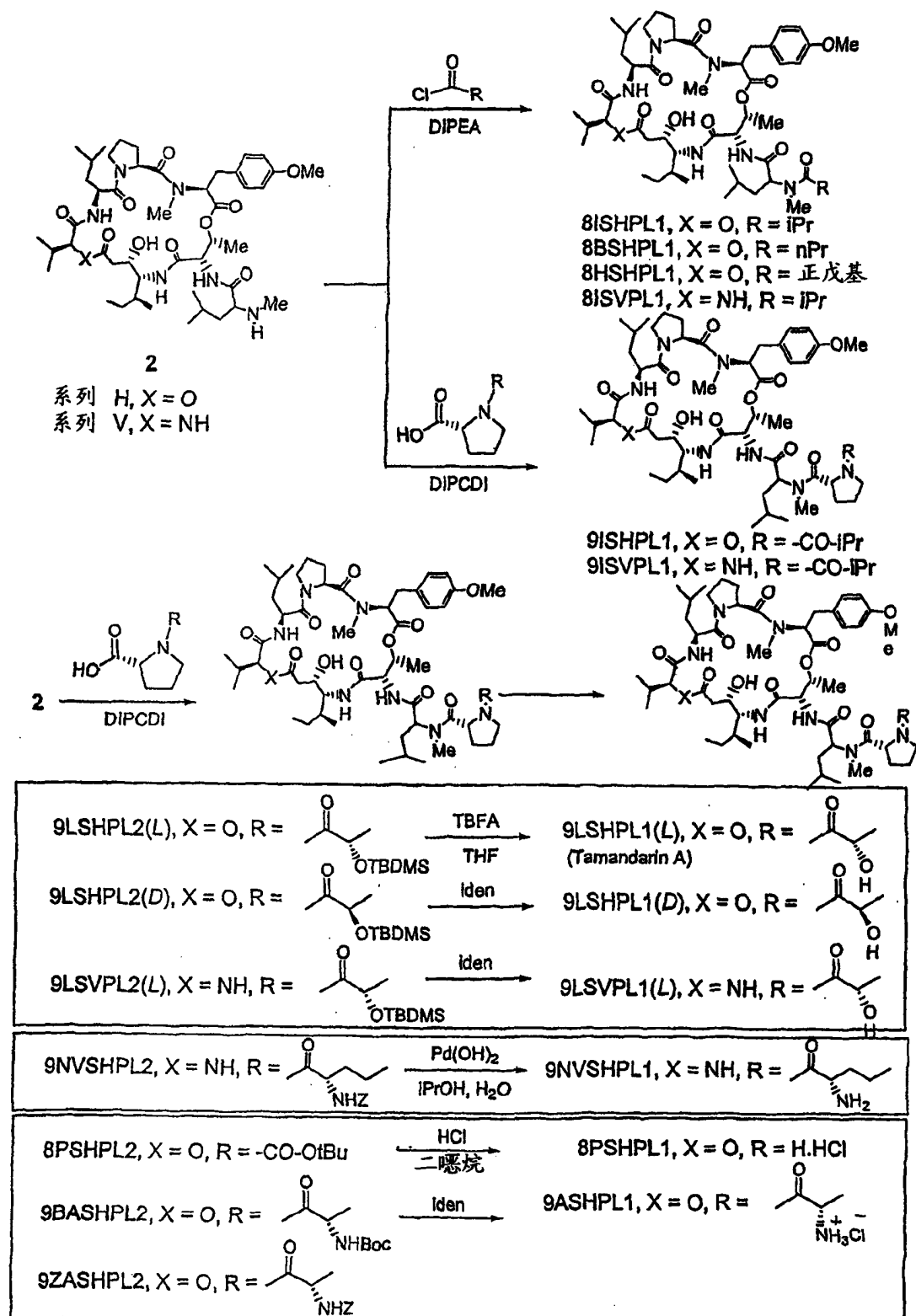
白血病/淋巴瘤	系	Didemnin B 9LSAPL1 III	Aplidine SAPL1 II	[Hiv] ³ - Aplidine SHPL1 I
ALL (早幼粒细胞白血病)	HL-60	1.44E-07	7.89E-08	N/A
ALL (急性淋巴母细胞)	Molt 3	5.45E-07	5.95E-07	1.77E-08
CML (慢性骨髓性发生的)	K562	3.31E-06	5.72E-07	5.21E-07
ALL (B-细胞)	CCRF-SB	6.55E-07	4.72E-07	-
白血病(多毛 B-细胞)	Mo-B	-	-	-
白血病(浆细胞)	ARH-77	-	1.78E-07	-
淋巴瘤(T 细胞)	H9	2.13E-07	5.25E-07	N/A
淋巴瘤(皮肤 T 细胞)	Hut 78	3.56E-08	4.47E-08	-
淋巴瘤(未分化)	MC116	8.84E-09	9.21E-07	3.82E-07
淋巴瘤(伯基特 B 细胞)	RAMOS	-	-	-
淋巴瘤(组织细胞)	U-937	1.87E-07	5.62E-07	-
淋巴瘤(B 细胞)	MoB	-	-	-
淋巴瘤(伯基特腹水)	P3HR1	5.58E-08	5.34E-08	-
方法学		MTT	MTT	MTS (新)

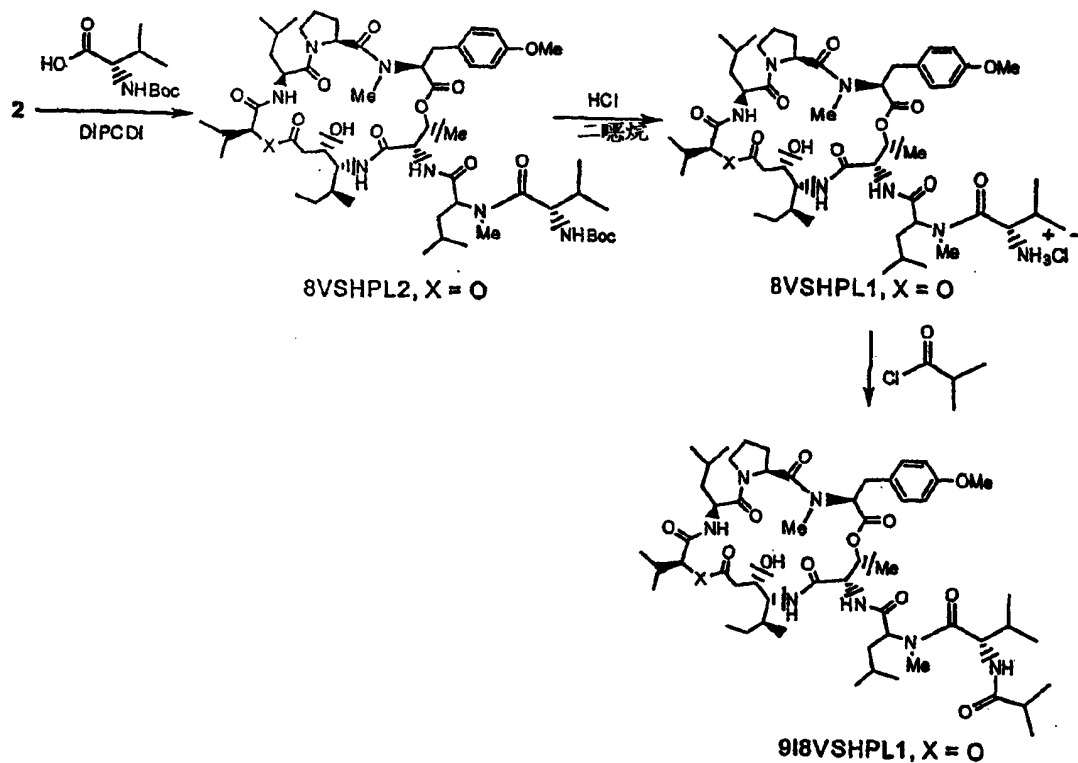
N/A=无活性

方案 5 和 6 中说明本发明所制备的化合物。这些化合物包括 N^{α} -丙酰基-[aa]³-dA、 N^{α} -丁酰基-[aa]³-dA、 N^{α} -异丁酰基-[aa]³-dA 和 N^{α} -戊酰基-[aa]³-dA。

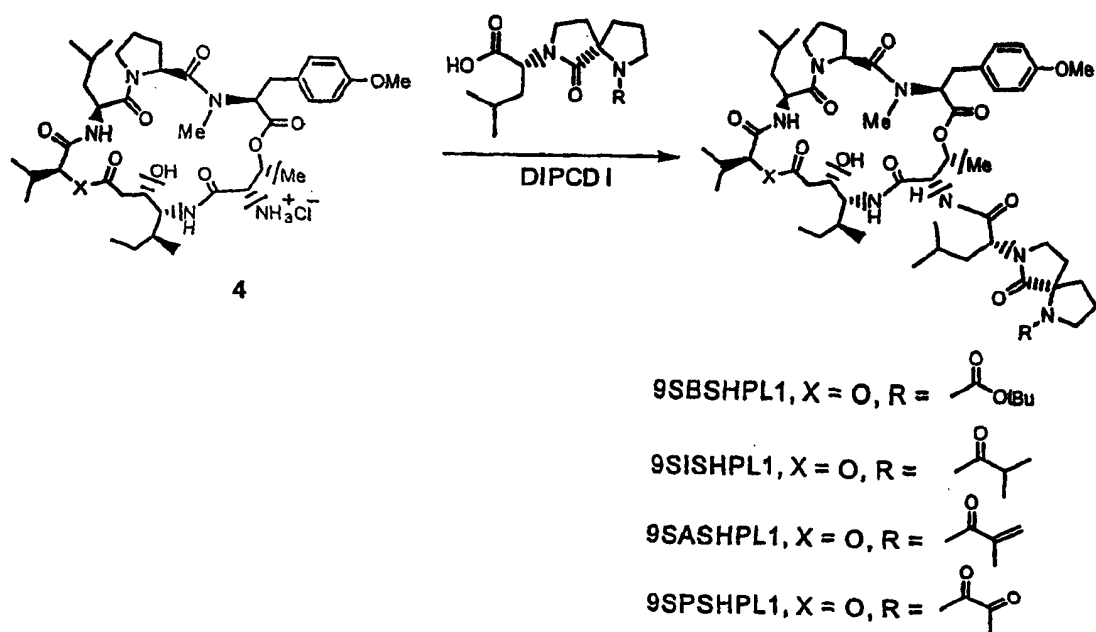
- 5 制备在所述 aa³-dA 核的 N-末端之后具有两个酰基亚单位的类似物，以考察其结构因素对某些肿瘤的特异性。制备这些二酰基化合物异丁酰基-Pro-OH、O-异丁酰基-Lac-Pro-OH、N-苳基-Ala-Pro-OH，然后通过 DIPCDI 方法与 2 型化合物缩合，在脱保护和纯化后分别得到 [aa]³-[异丁酰基]⁹-aplidine、[O-异丁酰基-Lac]⁹-aplidine、[Ala]³-aplidine。

优选的 Aplidine 衍生物：从系列 H、V 中制备的化合物



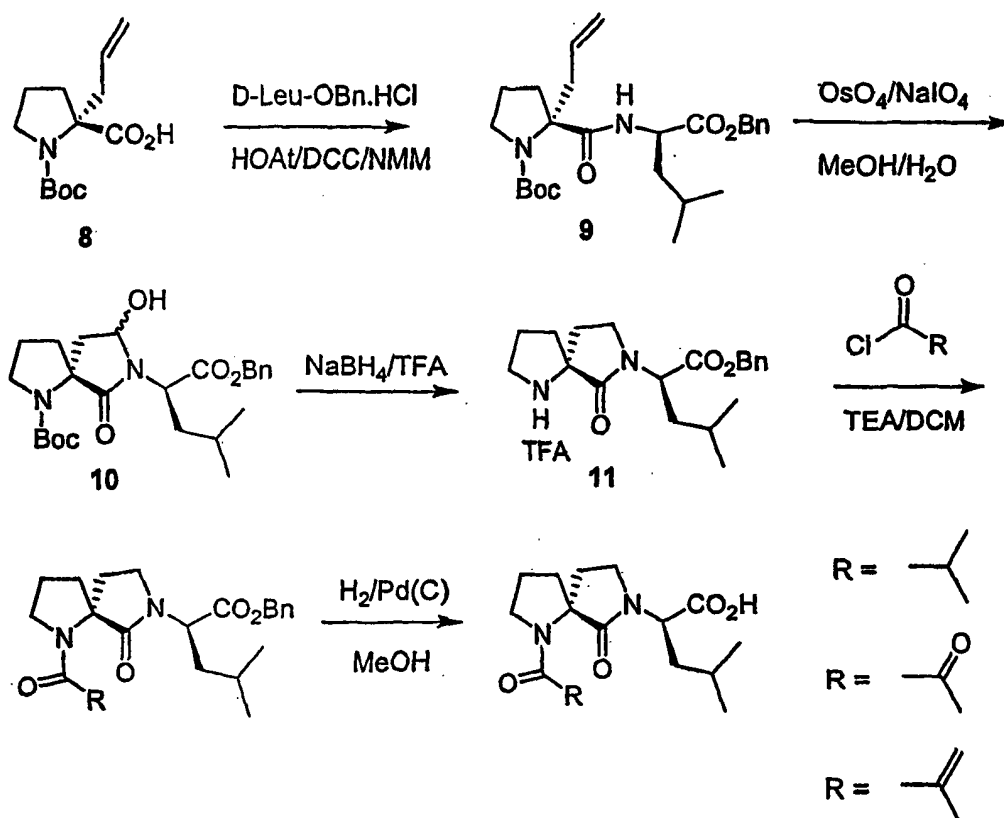


还可连接螺环化合物形成活性化合物:

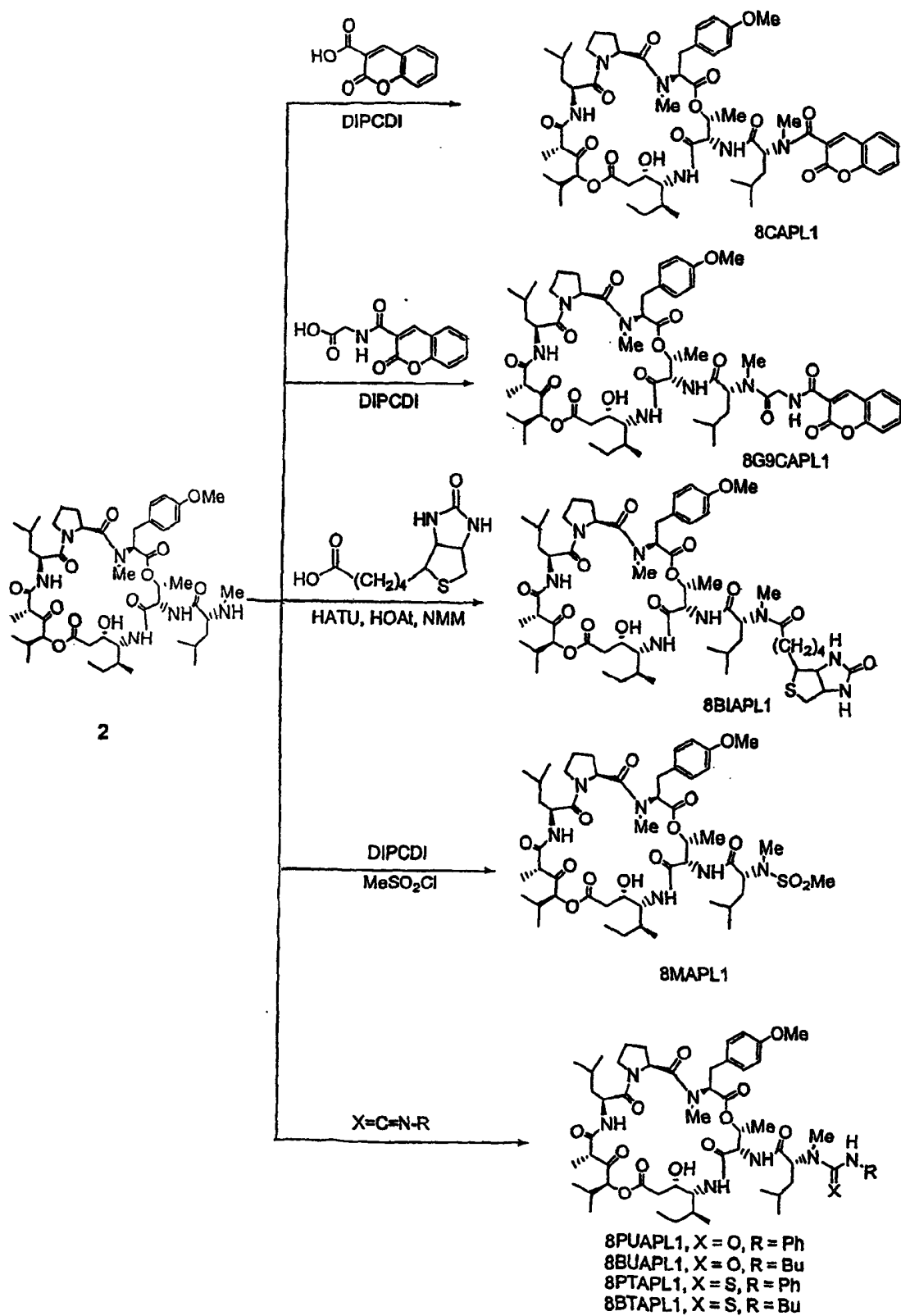


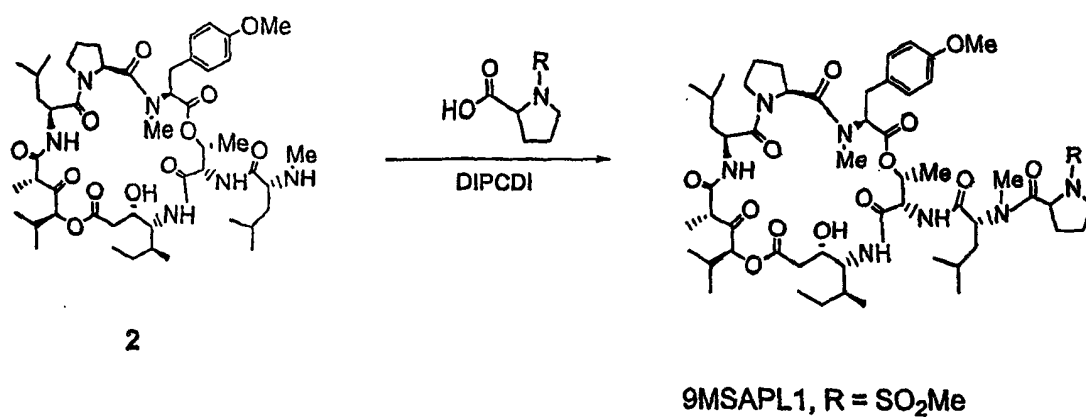
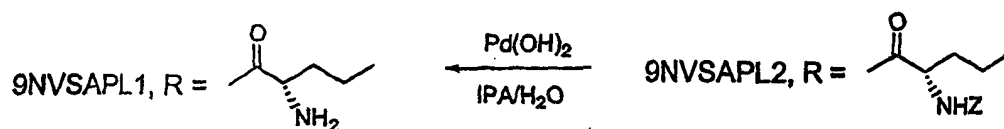
方案 6

方案7中列出螺环片段的合成法。该合成从以前报导的化合物8开始。参考 a) Seebach, D 等, J. Am. Chem. Soc. 1983, 105, 5390- 5398。 b) Genin, M.J.等, J. Org. Chem. 1993, 58, 2334-1337。

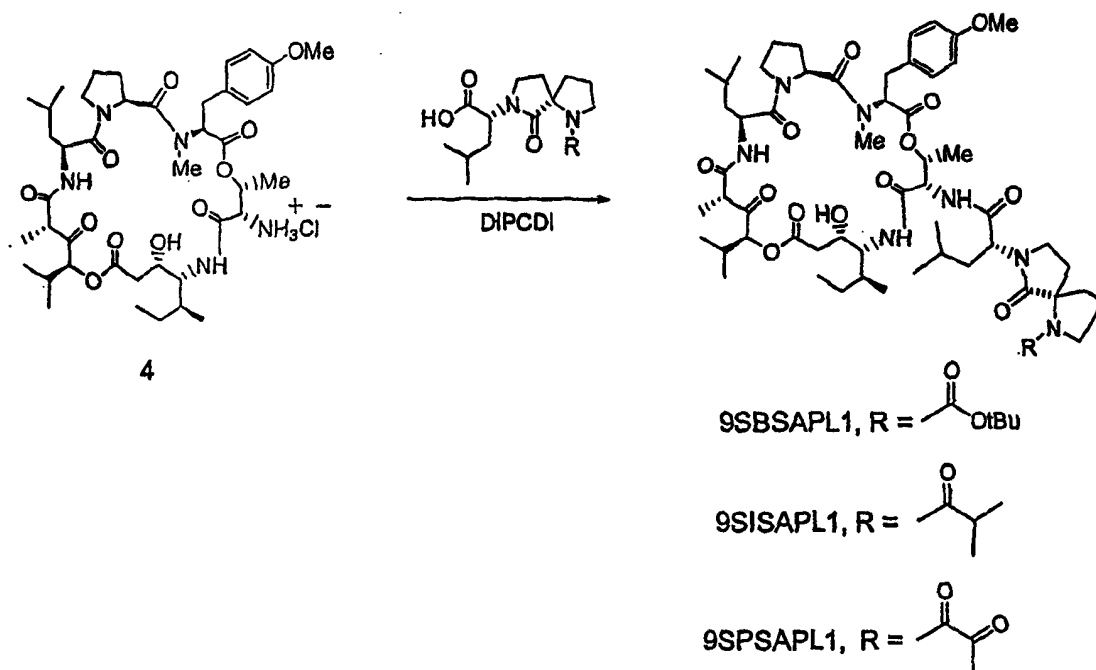


优选的 Aplidine 衍生物：从系列 A 中制备的化合物





还可按以上系列的方法，连接螺环化合物得到活性化合物：



方案 8

表 3: Aplidine 衍生物的 IC_{50} (摩尔)的细胞毒性

系列	说明	MolW	P388	A549
SNPL3	3-[Aip]-Z-didemnin A	1076		9,29E-11
8PUSAPL1	8-[苯基脲]-didemnin A	1062		9,42E-11
8BUSAPL1	8-[丁基脲]-didemnin A	1042		9,59E-11
8ISVPL1	3-[val]-8-[异丁酰基]- aplidine	956		1,05E-10
9NVSAPL1	9-[正缬氨酸]-aplidine	1139		4,39E-10
9ISHPL1	3-[Hiv]-9-[异丁酰基]- aplidine	1054		4,74E-10
9ISVPL1	3-[Val]-9-[异丁酰基]- aplidine	1053		4,75E-10
8ISHPL1	3-[hiv]-8-[异丁酰基]- didemnin A	957		5,22E-10
9ASHPL1	3-[Hiv]-9-[Ala]- aplidine	1091		9,16E-10
8PSHPL2	3-[Hiv]-8-[Boc-Pro]- didemnin A	1084		9,22E-10
9NVSHPL1	3-[Hiv]-9-[Nva]- aplidine	1083		9,23E-10
8PTSAPL1	8-[苯基硫脲]-didemnin A	1078		9,27E-10
8CSAPL1	8-[香豆素]-didemnin A	1062		9,41E-10
8BTSAPL1	8-[丁基硫脲]-didemnin A	1058		9,45E-10
	3-[Hiv]-9-[L-Lac]- aplidine (Tamandarine			
9LSHPL1(L)	A)	1056		9,47E-10
9LSHPL1(D)	3-[Hiv]-9-[D-Lac]- aplidine	1056		9,47E-10
9LSVPL1(L)	3-[Val]-9-[Lac]- aplidine	1055		9,48E-10
8MSAPL1	8-[甲磺酰基]-didemnin A	1021		9,79E-10
SVPL3	3-[val]-Z-didemnin A	1020	9,8E-10	9,8E-10
8PSHPL1	3-[Hiv]-8-[Pro]- didemnin A	984		1,01E-09
8VSHPL1	3-[Hiv]-8-[Val]- didemnin A	986		1,01E-09
8BSHPL1	3-[Hiv]-8-[丁酰基]- aplidine	957		1,04E-09
SVPL2	3-[val]-didemnin A	886	1,1E-09	1,13E-09
SHPL2	3-[Hiv]-didemnin A	886	1,1E-09	1,13E-09
SAPL3	Z-Didemnin A	1077	9,3E-09	2,32E-09
9NVSAPL2	9-[Z-Nva]-aplidine	1273	7,9E-09	3,93E-09
9ZASHPL2	3-[Hiv]-9-[Z-ala]- aplidine	1189		4,21E-09
SAPL2	Didemnin A	943	5,30E-09	4,24E-09
8G9CSAPL1	8-[Gly]-9-[香豆素]- didemnin A	1172		4,26E-09
8BISAPL1	8-[生物素]-didemnin A	1169		4,27E-09
9BSHPL1	3-[Hiv]-7,8-[Spiro]-9-[Boc]- aplidine	1096		4,56E-09
SHPL3	3-[Hiv]-Z-didemnin A	1021	4,9E-09	4,9E-09

9NVSHPL2	3-[Hiv]-9-[Z-Nva]- aplidine	1217	8,22E-09
9SPSAPL1	7,8-[Spiro]-9-[pyr]-aplidine	1122	8,55E-09
9LSHPL2(L)	3-[Hiv]-9-[lac(OTBDMS)]- aplidine	1170	8,55E-09
9BASHPL2	3-[Hiv]-9-[Boc-Ala]- aplidine	1155	8,65E-09
9SBSAPL1	7,8-[Spiro]-9-[Boc]-aplidine	1152	8,68E-09
8VSHPL2	3-[Hiv]-8-[Boc-Val]- aplidine	1086	9,21E-09
8V9ISHPL1	8-[Val]-9-[异丁酰基]- didemninn A	1056	9,46E-09
8HSHPL1	3-[Hiv]-8-[乙酰基]- didemninn A	985	1,01E-08
9LSVPL2(L)	3-[Val]-9-[Lac(OTBDMS)]- aplidine	1169	1,02E-08
SNPL2	3-[Aip]-didemninn A	942	1,06E-08
9LSHPL2(D)	3-[Hiv]-9-[D-Lac(OTBDMS)]- aplidine	1170	8,55E-08
9SISAPL1	7,8-[Spiro]-9-[异丁酰基]-aplidine	1122	8,91E-08
9SPSHPL1	3-[Hiv]-7,8-[Spiro]-9-[Pyr]- aplidine	1066	9,38E-08
9SISHPL1	3-[Hiv]-7,8-[Spiro]-9-[异丁酰基]- aplidine	1066	9,38E-08
9SASHPL1	3-[Hiv]-7,8-[Spiro]-9-[丙烯酰基]- aplidine	1064	9,39E-08

系列	说明	HT29	MEL28	DU145
		9,29E-		
SNPL3	3-[Aip]-Z-didemnnin A	11		
		9,42E-		
8PUSAPL1	8-[苯基脲]-didemninn A	11		
		9,59E-		
8BUSAPL1	8-[丁基脲]-didemninn A	11		
		1,05E-		
8ISVPL1	3-[val]-8-[异丁酰基]- aplidine	10		
		4,39E-		
9NVSAPL1	9-[正缬氨酸]-aplidine	10		
		4,74E-		
9SHPL1	3-[Hiv]-9-[异丁酰基]- aplidine	10		
		4,75E-		
9ISVPL1	3-[Val]-9-[异丁酰基]- aplidine	10		
		5,22E-		
8ISHPL1	3-[hiv]-8-[异丁酰基]- didemninn A	10		
		9,16E-		
9ASHPL1	3-[Hiv]-9-[Ala]- aplidine	10		

		9,22E-		
8PSHPL2	3-[Hiv]-8-[Boc-Pro]- didemnin A	10		
		9,23E-		
9NVSHPL1	3-[Hiv]-9-[Nva]- aplidine	10		
		9,27E-		
8PTSAPL1	8-[苯基硫脲]-didemnin A	10		
		9,41E-		
8CSAPL1	8-[香豆素]-didemnin A	10		
		9,45E-		
8BTSAPL1	8-[丁基硫脲]-didemnin A	10		
	3-[Hiv]-9-[L-Lac]- aplidine	9,47E-		
9LSHPL1(L)	(Tamandarine A)	10		
		9,47E-		
9LSHPL1(D)	3-[Hiv]-9-[D-Lac]- aplidine	10		
		9,48E-		
9LSVPL1(L)	3-[Val]-9-[Lac]- aplidine	10		
		9,79E-		
8MSAPL1	8-[甲磺酰基]-didemnin A	10		
SVPL3	3-[val]-Z-didemnin A	9,8E-10	9,8E-10	9,8E-10
		1,01E-		
8PSHPL1	3-[Hiv]-8-[Pro]- didemnin A	09		
		1,01E-		
8VSHPL1	3-[Hiv]-8-[Val]- didemnin A	09		
		1,04E-		
8BSHPL1	3-[Hiv]-8-[酰基]- aplidine	09		
		1,13E-		
SVPL2	3-[val]-didemnin A	09	1,13E-09	1,13E-09
		1,13E-		
SHPL2	3-[Hiv]-didemnin A	09	1,13E-09	
		4,64E-		
SAPL3	Z-Didemnin A	09	4,64E-09	
		3,93E-		
9NVSAPL2	9-[Z-Nva]-aplidine	09	3,93E-09	3,93E-09
		4,21E-		
9ZASHPL2	3-[Hiv]-9-[Z-ala]- aplidine	09		
		8,48E-		
SAPL2	Didemnin A	09	1,13E-09	

		4,26E-		
8G9CSAPL1	8-[Gly]-9-[香豆素]- didemnin A	09		
		4,27E-		
8BISAPL1	8-生物素-didemnin A	09		
		4,56E-		
9SBSHPL1	3-[Hiv]-7,8-[Spiro]-9-[Boc]- aplidine	09		
SHPL3	3-[Hiv]-Z-didemnin A	4,9E-09	4,9E-09	4,9E-09
		8,22E-		
9NVSHPL2	3-[Hiv]-9-[Z-Nva]- aplidine	09		
9SPSAPL1	7,8-[Spiro]-9-[pyr]-aplidine	8.9E-09		
		8,55E-		
9LSHPL2(L)	3-[Hiv]-9-[lac(OTBDMS)]- aplidine	09		
		8,65E-		
9BASHPL2	3-[Hiv]-9-[Boc-Ala]- aplidine	09		
		8,68E-		
9SBSAPL1	7,8-[Spiro]-9-[Boc]-aplidine	09		
		9,21E-		
8VSHPL2	3-[Hiv]-8-[Boc-Val]- aplidine	09		
		9,46E-		
8V9ISHPL1	8-[Val]-9-[异丁酰基]- didemnin A	09		
		1,01E-		
8HSHPL1	3-[Hiv]-8-[己酰基]- didemnin A	08		
		8,55E-		
9LSVPL2(L)	3-[Val]-9-[Lac(OTBDMS)]- aplidine	09		
		1,06E-		
SNPL2	3-[Aip]-didemnin A	08		
		8,55E-		
9LSHPL2(D)	3-[Hiv]-9-[D-Lac(OTBDMS)]- aplidine	08		
		8,91E-		
9SISAPL1	7,8-[Spiro]-9-[异丁酰基]-aplidine	08		
		9,38E-		
9SPSHPL1	3-[Hiv]-7,8-[Spiro]-9-[Pyr]- aplidine	08		
	3-[Hiv]-7,8-[Spiro]-9-[异丁酰基]-	9,38E-		
9SISHPL1	aplidine	08		
		9,39E-		
9SASHPL1	3-[Hiv]-7,8-[Spiro]-9-[丙烯酰基]- aplidine	08		

Spiro=[(5R)-1-(9 位取代)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷]⁷⁻⁹

(1)该化合物已在 *Joc Org. Chem.* 2000, 65, 782-792 中公开。其合成在其公开前公布于(i): *Org. Lett.*, 2000, vol 0, No. 0, A-D

5 方法学: 按照 Berjeron 等, *Biochem and Bioph Res. Comm.*, 1984, 121, 3, 848-854 的方法

388=鼠肿瘤 A549=人类肺癌 HT-29=人类结肠癌 MEL-28=人类黑素瘤 DU145=人类前列腺癌

10 缩写表

杂类

AA	氨基酸
Ist	Isostatine
Hip	羟基异戊基丙酸
Hiv	羟基异戊酸
Aip	氨基异戊基丙酸
Lac	乳酸
LC	液相色谱
HPLC	高效液相色谱
TLC	薄层色谱
M.p.	熔点
Rt	保留时间
Quant	定量收率
ESI-MS	电雾化电离质谱

保护基

Bn	苄基
Boc	叔丁氧基羰基
TBDMS	叔丁基二甲基甲硅烷基
Z	苄氧基羰基
Pac	苯基乙酰基

溶剂

THF	四氢呋喃
Hex	己烷
ACN	乙腈
DCM	二氯甲烷
EtOAc	乙酸乙酯
DMF	二甲基甲酰胺
MTBE	甲基叔丁基醚
Et ₂ O	乙醚
t-BuOH	叔丁醇
TFA	三氟乙酸
MeOH	甲醇
EtOH	乙醇
IPA	异丙醇

试剂

CDI	1,1'-羰基二咪唑
HOBt	1-羟基苯并三唑
HBTU	N-[(1H-苯并三唑-1-基)(二甲氨基)亚甲基]-N-甲铵六氟磷酸盐 N-氧化物
BOP-Cl	双(2-氧代-3-咪唑烷基)磷酰氯
HATU	N-[(二甲氨基)-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-1-基亚甲基(methylene)]-N-甲基-甲铵六氟磷酸盐 N-氧化物
HOAt	1-羟基-7-氮杂-苯并三唑
DCC	二环己基碳二亚胺
DIPCDI	N,N'-二异丙基碳二亚胺
TBAF	氟化四丁基铵
AcOH	乙酸
p-TsOH	对甲苯磺酸
DMAP	4-二甲氨基吡啶
NMM	N-甲基吗啉
DIPEA	二异丙基乙胺
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸

通法

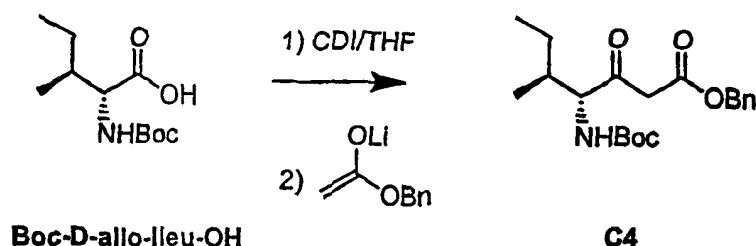
所有操作均在氩气惰性气氛下进行。所有试剂均为试剂级(处理
 5 中使用的)或 HPLC 级(用作反应试剂和或纯化溶剂)。无水溶剂由制造商提供，直接使用。在使用前，将四氢呋喃蒸馏除去稳定剂。所有试剂都是可能得到的最高纯度的商品化合物。分析薄层层析(TLC)在预涂覆荧光指示剂的 Merck 硅胶铝板(60, F254)上进行。显色采用紫外光(254nm)、磷钼酸(5% w/v)的 95%乙醇溶液或 vainilline 进行。
 10 质子和碳核磁共振光谱(^1H , ^{13}C -NMR)采用 Varian-300(300MHz)傅立

叶转换光度计进行,化学位移以相对于作为内标的 CHCl_3 (^1H : 7.26ppm, ^{13}C -NMR: 77.0) 的百万分之一(ppm)表示。峰裂数表示为单峰(s)、双重峰(d)、两个双重峰(dd)、两个三重峰(dt)、三重峰(t)、四重峰(q)、多重峰(m)和宽单峰(bs), 偶合常数(J)以 Hz 表示。旋光性(度)采用 Jasco P1020 旋光仪测定。电雾化电离质谱(ESI-MS)采用 Hewlett Packard 系列 1100 MSD 测定。元素分析。快速柱层析在 E. Merck 硅胶 60(240-400 目)或 RPC18(40-63 μm)进行, 采用的溶剂系统在具体试验项下列出。

下列方法说明制备 aplidine(SAPL)、 $[\text{Aiv}]^3$ -aplidine(SNPL)、 $[\text{Hiv}]^3$ -aplidine(SHPL)、 $[\text{Val}]^3$ -aplidine(SVPL)和 $[\text{MeVal}]^3$ -aplidine(SMPL)的中间体的合成方法。

实施例 1

(4R,5S)-4-(叔丁氧基羰基氨基)-5-甲基-3-氧代庚酸苄酯(C4)的合成



15

在 0°C 、氩气气氛下, 向 Boc-D-allo-Ileu-OH(15.26g, 65.9mmol)的无水 THF (200ml)溶液中, 加入 CDI(16.04g, 98.96mmol)。15 分钟后, 将混合液温热至室温, 搅拌 16h。将得到的溶液冷却至 -78°C , 通过插管加入到充分搅拌的冷却至 -78°C 的苄基锂烯醇化物溶液中(625ml, 0.37M)[通过在 -78°C 下, 将乙酸苄基酯(33.34ml)的 THF(165ml)溶液滴加至二异丙基氨基锂(0.36M)的 THF/己烷 3:1(642ml)溶液中制备]。温度保持在 -75°C 以下。在 -78°C 下, 将该反应混合液搅拌 60min。然后升温至 -10°C (30min), 再冷却至 -78°C , 用饱和 NH_4Cl 水溶液(200ml)猝灭。然后室温下, 用 DCM(3x500ml)萃取。将合并的萃取液顺次用

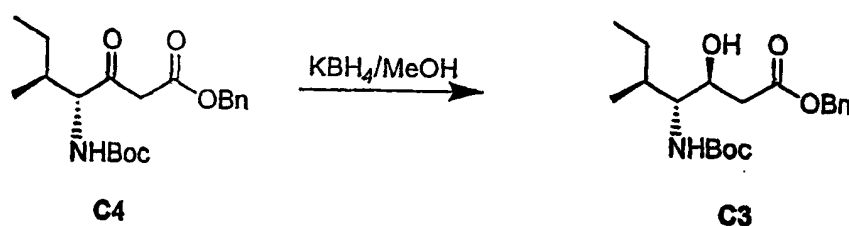
20

饱和 NaHCO_3 水溶液 (500ml) 和盐水 (200ml) 洗涤。干燥 (Na_2SO_4)，然后除去溶剂得到油状物，将所述油状物包附于硅胶 C18 上，并装载于 LC-RPC18 的顶部 [Lichroprep RPC-18 (40-60 微米) 柱，用梯度 $\text{ACN-H}_2\text{O}$ (60-100% ACN) 洗脱]，得到 **C4** 的无色油状物 (16.7g, 70%)。
 5 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -20.0$ (c 1, CHCl_3), TLC: $R_f=0.32$ (Merck, RP-C18, $\text{ACN-H}_2\text{O}$ 7:3)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, 3H), 0.94 (t, 3H), 1.25 (s, 9H), 1.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.47 (dd, 1H), 5.00 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.35 (bs, 5H)。

实施例 2

10 **(3S,4R,5S)-N-(叔丁氧基羰基)4-氨基-3-羟基-5-甲基庚酸苄酯(C3)的合成**

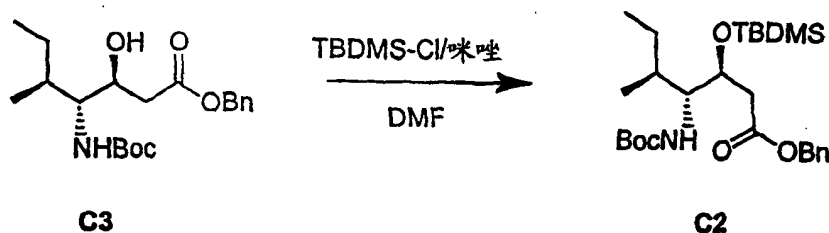


15 在 0°C 下，将 **C4** (16.7g, 45.9mmol) 溶解于甲醇 (690ml) 中。向该搅拌的溶液中加入硼氢化钾 (7.43g, 137.8mmol)，30 分钟后，将反应物用 HCl 水溶液 (0.1N) 猝灭至 pH 4，用 DCM (300ml) 萃取。将萃取物顺次用 NaHCO_3 水溶液 (100ml，饱和) 和盐水 (100ml) 洗涤。干燥 (Na_2SO_4)，除去溶剂得到 **C3** 的无色油状物 (15.7g, 93%)。 $R_f=0.45$ (己烷-EtOAc 2:1); $[\alpha]_{\text{D}} = -9.5$ (c 0.76, CHCl_3); $R_f=0.45$ (EtOAc-己烷 1:2)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.81 (d, 3H), 0.90 (t, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.90 (m, 1H), 2.55 (dd, 1H), 2.70 (dd, 1H), 3.20 (d, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.40 (bs, 5H)。

实施例 3

Boc-(3S,4R,5S)-Ist(TBDMS)-OBn(C2)的合成



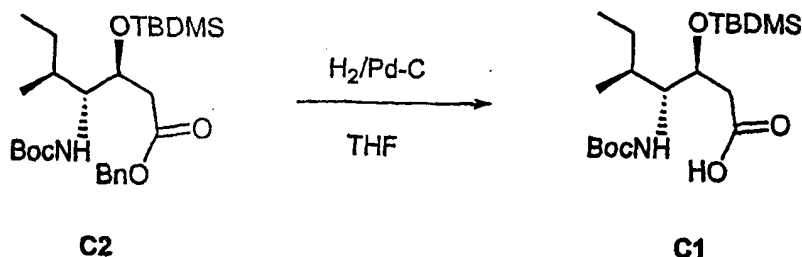
- 5 在 0℃ 下, 向 C3(15.7g, 42.9mmol)的无水 DMF(65ml)溶液中, 加入咪唑(8.77g, 128.8mmol)、DMAP(1.57g, 12.81mmol)和 TBDMS-Cl(19.42g, 128.8mmol)。将反应混合液温热至室温过夜, 然后在 Et₂O(200ml)及顺次的 HCl 水溶液(100ml, 0.1N)、NaHCO₃ 水溶液(100ml, 饱和)和盐水(50ml)之间分配。干燥(Na₂SO₄)后, 除去溶剂,
- 10 残留物经快速 LC(硅胶, 己烷)纯化, 得到 C2(19.96g, 97%)。

$[\alpha]_D = 10.6$ (c 1.01, CHCl₃); R_f = 0.73 (EtOAc-Hex 1:2).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.15 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.85 (d, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.77 (m, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 3.62 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.40 (d, 1H), 5.05 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 7.40 (bs, 5H).

实施例 4

Boc-(3S,4R,5S)-Ist(TBDMS)-OH(C1)的合成



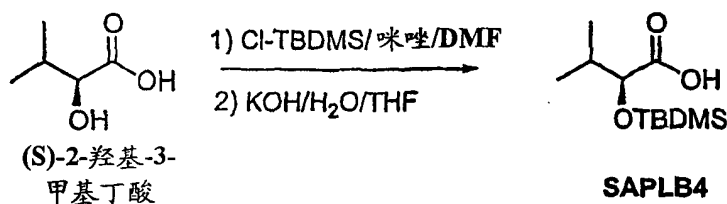
- 15 向经脱气并用氩气清洗的 C2(10.48g, 21.8mmol)的 THF(110ml)溶液中加入 Pd/C 10%(2.096g, 20%重量)。在 H₂(1atm)下, 将该混合

液搅拌 16h, 然后通过 0.45mm teflon 滤器过滤, 减压浓缩得到 7.8g 无色油状物。在 -20℃ 下, 在 ACN 中结晶得到无色晶体(6g, 70%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.18 (s, 6H), 0.82 (s, 9H), 0.85 (d, 3H), 0.89 (t, 3H), 1.10-1.20 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.80 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 4.11 (m, 1H).

5 实施例 5

(2S)-2-叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基-3-甲基丁酸(SAPLB4)的合成



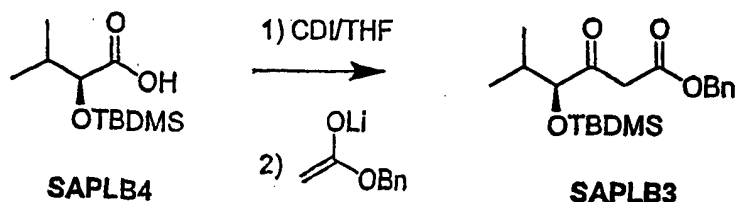
在 0℃、氩气气氛下, 向搅拌的(S)-2-羟基-3-甲基丁酸(21.12g, 181.9 mmol)的 DMF(91ml)溶液中加入咪唑(27.24g, 400.11mmol)和 DMAP (6.94g, 54.56mmol)。5 分钟后, 加入叔丁基二甲基氯代甲硅烷(60.31g, 400.11mmol)。将该混合液温热至 23℃, 搅拌过夜。将该粗反应混合物在 Et_2O (250ml)和 HCl 水溶液(250ml, 0.1N)之间分配。将有机相顺次用 NaHCO_3 水溶液(250ml, 饱和)和盐水(250ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 减压浓缩得到浅黄色油状的双硅烷基化的产物。

将该产物的 THF(100ml)溶液滴加(10min)到 KOH(30.47g, 543mmol)的 THF/ H_2O (543ml:181ml)的冷(0℃)溶液中。40 分钟后, 将该反应混合液在水(300ml)和乙醚(500ml)之间分配。将水相在冷(0℃)的 HCl 水溶液(200ml, 3N)和 EtOAc (5x250ml)之间分配。将合并的萃取液干燥(Na_2SO_4), 过滤, 减压浓缩得到浅黄色油状的 SAPLB4(38.38g, 91%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (m, 6H), 0.90 (m, 15H), 2.08 (m, 1H), 4.06 (d, 1H).

实施例 6

(4S)-4-叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基-5-甲基-3-氧代己酸苄基酯(SAPLB3)的合成



5 在 0℃、氩气气氛下，向(S)-2-(叔丁基二甲基甲硅烷氧基)-3-甲基丁酸(15.31g, 65.9 mmol)的无水 THF(200ml)溶液中，加入 CDI (16.04g, 98.96mmol)。15 分钟后，将该混合液温热至室温，搅拌 16 小时。将得到的溶液冷却至-78℃，通过插管加入到充分搅拌的冷却至-78℃的苄基锂烯醇化物溶液中(625ml, 0.37M)[通过在-78℃下，将

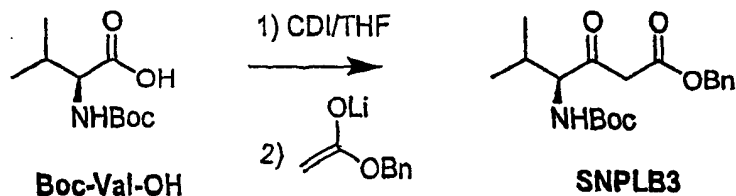
10 乙酸苄基酯(33.34ml)的 THF(165ml)溶液滴加至二异丙基氨基锂 (0.36M)的 THF/己烷 3:1(642ml)溶液中制备]。温度保持在-75℃以下。在-78℃下，将该反应混合液搅拌 60min。然后升温至-10℃(30min)，再冷却至-78℃，用 NH₄Cl 水溶液(200ml,饱和)猝灭。然后在室温下，用 DCM(3x500ml)萃取。将合并的萃取液顺次用 NaHCO₃ 水溶液

15 (500ml, 饱和)和盐水(200ml)洗涤。干燥(Na₂SO₄)，然后除去溶剂得到油状物，将该油状物包附于硅胶 C18 上，装载于 LC-RPC18 的顶部[Lichroprep, RPC18(40-60 微米)柱,用梯度 ACN-H₂O(60-100% ACN)洗脱]，得到无色油状的 SAPLB3(16.1g, 70%)。[α]_D²⁵(c 0.5, MeOH); R_f=0.32(Merck, RP-C18, ACN-H₂O 7:3)。

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.02 (m, 6H), 0.92 (m, 15H), 1.92 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.38 (d, 1H), 5.17 (d, 1H), 5.20 (d, 1H), 7.35 (bs, 5H).

实施例 7

(4S)-4-叔丁氧基羰基氨基-5-甲基-3-氧代己酸苄酯(SNPLB3)的合成



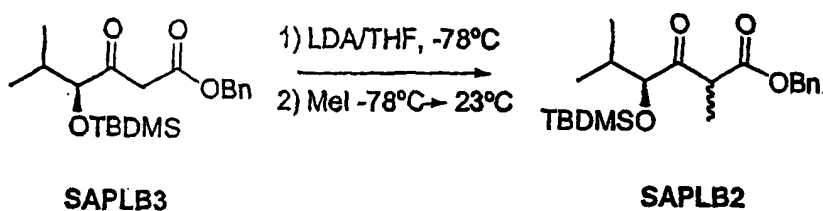
- 5 按照 SAPLB3 的合成方法，用 Boc-Val-OH(10g, 46.0mmol)为原料进行合成，粗产物经快速 LC(硅胶，梯度己烷-EtOAc 10:1-5:1)纯化，得到油状的标题化合物(6.9g, 43%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (d, $J=7$, 3H), 0.98 (d, $J=7$, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.22 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 4.31 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.34 (bs, 5H).

ESI-MS $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_5$ 计算值: 349.19。实测值(m/z): 372.1($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

10 实施例 8

(2RS,4S)-4-叔丁基(二甲基)甲硅烷氧基-2,5-二甲基-3-氧代己酸苄酯(SAPLB2)的合成



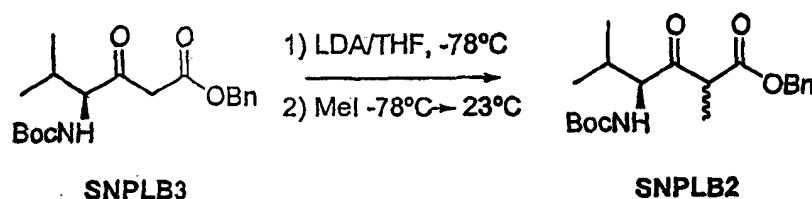
- 15 在 -78°C 下，将酯 SAPLB3 (15.12g, 41.49mmol)的无水 THF(43ml)溶液滴加至二异丙基氨基锂中[通过在 -78°C 、氩气下，用 30 分钟将丁基锂(1.6M 的己烷溶液; 31.12ml, 49.79mmol)滴加至二异丙基胺(7.26ml, 51.86mmol)的无水 THF(83ml)中制备]。将该混合液搅拌 0.5h，然后加入碘甲烷(52.11ml, 829.8mmol)。将该混合液温热至 23°C ，然后继续搅拌 24h。再加入碘甲烷(2.67ml, 42mmol)，再将该混

合液搅拌 24 小时或直至原料消失。然后将混合液在 NH_4Cl 水溶液 (50ml, 饱和) 和 EtOAc (2x200ml) 之间分配。将有机相顺次用 NaHCO_3 水溶液 (100ml, 饱和)、盐水 (100ml) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩得到黄色油状物 (12g)。经 LC-硅胶纯化, 以梯度己烷- Et_2O 100:1-100:2 洗脱, 得到纯产物 (SAPLB2), 为 C2 位的差向异构体的非对映体混合物 (10g, 63%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (s, 3H), 0.02 (s, 3H), 0.91 (m, 15H), 1.30 (d, 3H), 2.01 (m, H), 4.01 (m, 1H), 5.10 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 7.34 (bs, 5H).

实施例 9

(2RS,4S)-4-叔丁氧基羰基氨基-2,5-二甲基-3-氧代己酸苄酯 (SNPLB2) 的合成



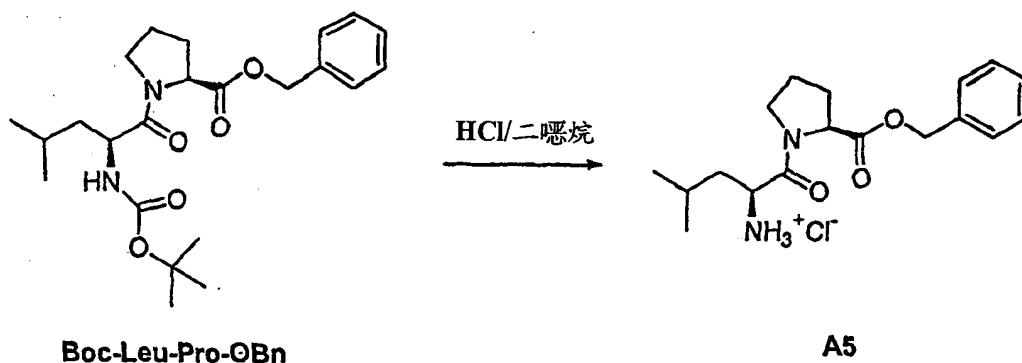
按照 SAPLB2 的合成方法, 以 SNPLB3 (10g, 46.0mmol) 为原料进行合成, 粗产物经快速 LC (硅胶, 梯度己烷- EtOAc 10:1-5:1) 洗脱, 得到标题化合物, 为 C2 位的差向异构体的非对映体混合物 (1:1) (4.4g, 62%)。Rf=0.4 和 0.37 (硅胶, 己烷/ EtOAc 3:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.72 (m, 3H), 0.86 (m, 3H), 1.37 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 2.22 (m, 1H), 3.79 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 5.16 (m, 2H), 7.34 (m, 5H).

ESI-MS $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_5$ 的计算值: 363.20。实测值 (m/z): 364.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 10

Leu-Pro-OBn 盐酸盐(A5)的合成



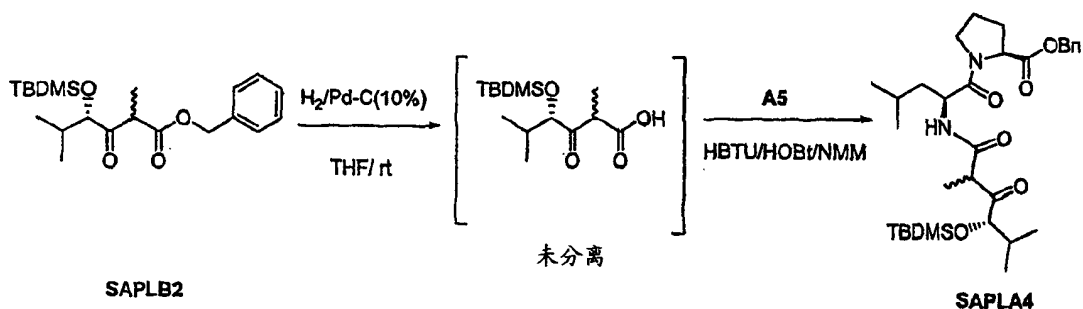
- 5 向装有 Boc-Leu-Pro-OBn(113.8g, 272mmol)的烧瓶中, 加入氯化氢的二噁烷溶液(209ml, 5.3N), 继续搅拌 5h 或经 TLC 检测完全转化(原料消失: $R_f=0.47$ (己烷-EtOAc 2:1, 硅胶)). 将该溶液减压浓缩, 得到的油状物用 CHCl_3 (3x50ml)、 CHCl_3 -MTBE(30ml-50ml)、MTBE(50ml)和己烷(50ml)处理。真空干燥残留物(16h)除去残留的 HCl, 得到标题
- 10 化合物的白色固体。A5(96.4g, 100%)不经进一步纯化直接用于下一步中。 $[\alpha]_D^{22}-85.21$ ($c=1$, CHCl_3)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.92 (d, $J=7.1$, 3H), 0.96 (d, $J=7.1$, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.82-2.14 (m, 5H), 2.26 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.64 (m, 1H), 5.01 (d, $J=11.5$, 1H), 5.16 (d, $J=11.5$, 1H), 7.34 (m, 5H), 8.40 (bs, 3H).

- 15 ESI-MS $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 计算值: 318.19。实测值(m/z): 319.2($M+H$) $^+$ 。

实施例 11

TBDMS-Hip-Leu-Pro-OBn(SAPLA4)的合成



在氩气气氛下，向装有 **SAPLB2**(20g, 52.88mmol)的无水 THF(158ml)的脱气溶液的烧瓶(该烧瓶装备有气体插管) 中加入 10% Pd/C (6.0g, 30%重量)。然后通入氢气流 8h 或直至通过 TLC 检测完全转化(原料消失)。向混合液中通入 Ar 取代氢气，在 Ar 下，在烧结玻璃漏斗中通过硅藻土层过滤至冷却(-5℃)的装有 **HOBt**(7.17g, 52.88mmol)和 **HBTU**(21.0g, 55.53mmol)烧瓶中。加入另外的 THF(158ml)洗涤该硅藻土层。向该混合液(-5℃)中加入 **NMM**(5.8ml, 52.88mmol)，5 分钟后，加入新制的含有 **A5**(31.96g, 89.81mmol)、**NMM**(16ml, 145mmol)和 **DMF** (120ml)的冷(-5℃)溶液。将反应混合液温热至室温，搅拌 14 小时。过滤所述粗反应物，减压除去溶剂。向该 **DMF** 的残留溶液中，加入 **EtOAc**(300ml)，顺次用 **HCl** 水溶液(200ml, 0.1N)、**NaHCO₃** 水溶液(200ml，饱和)洗涤，并用盐水(300ml)漂洗。将有机相干燥(**Na₂SO₄**)，过滤，浓缩。将得到的物质用硅胶(**EtOAc** 为溶剂)包附，经硅胶层析，用梯度 **EtOAc**:己烷 1:5-1:1 洗脱，得到稠厚无色油状的 **SAPLA4**(26.8g, 78%)。该产物为 1:1 非对映体混合物。R_f=0.5(硅胶，己烷/**EtOAc** 1:1，深蓝/vainillin)。

IR (薄膜法, DCM) 3295, 3060 和 3040, 2957, 2934, 2880, 2858, 1736, 1634, 1528, 1454, 1387, 1252, 1171, 1070 cm^{-1} .

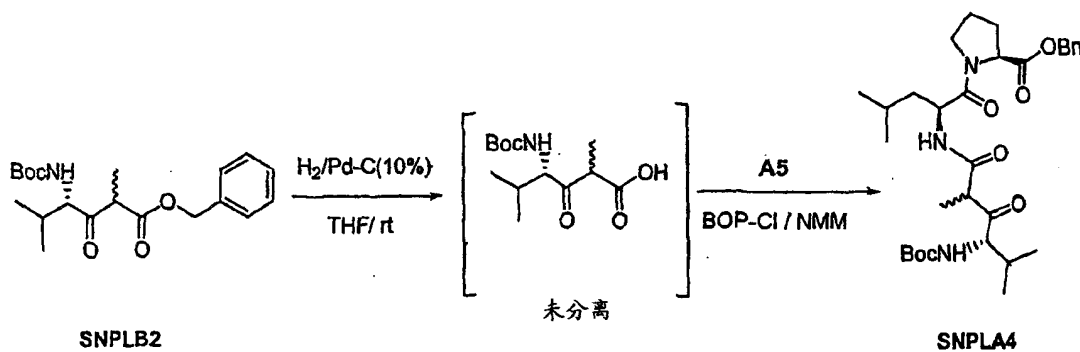
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.85-0.97 (m, 12H), 0.92 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 7.0$, 3H), 1.37 (d, $J = 7.0$, 3H), 2.40-2.65 (m, 3H), 1.92-2.28 (m, 4H), 3.64-3.76 m, 1H), 4.69-4.82 (m, 1H), 5.05 (d, $J = 11.8$, 1H), 5.20 (d, $J = 11.8$, 2H), 6.73 (d, $J = 8.9$, 1H), 6.98 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.34 (bs, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.24, -4.81, 15.70, 17.43, 17.57, 18.84, 21.48, 21.61, 18.05, 23.28, 24.43, 24.55, 24.76, 25.68, 28.87, 31.36, 31.77, 41.27, 41.67, 48.68, 48.55, 48.89, 58.71, 66.84, 83.84, 83.29, 128.09, 128.47, 135.40, 169.24, 170.67, 170.89, 171.16, 171.20, 209.11, 211.62.

m/z (FAB) 611.5 $[(M + \text{Na})^+, 15]$, 589.5 $[(M + \text{H})^+, 100]$; m/z (FABHRMS) 589.369 045, $\text{C}_{32}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$ 理论值 $(M+\text{H})^+$, 589.367 291

实施例 12

Boc-Aip-Leu-Pro-OBn(SNPLA4)的合成



5

10

向 SNPLB2(2.3g, 6.32mmol)的无水 THF(30ml)的脱气溶液中加入 10% Pd/C (0.74g, 16%重量), 然后在大气压力下氢化 5h 30min 或直至通过 TLC 检测完全转化(原料消失)。将得到的混合液通过硅藻土层过滤, 再加入另外的 THF(20ml)洗涤该硅藻土层。向该滤过的溶液(-5 $^{\circ}\text{C}$)中, 加入 BOP-Cl(1.77g, 6.96mmol)和 NMM(765 μl ,

6.91mmol), 30 分钟后, 加入 10 分钟前制备的含有 A5(3.15g, 8.85mmol)、NMM(1.88ml, 8.84mmol)和 DMF (14ml)的冷(-5℃)溶液。将反应混合液温热至室温, 搅拌 17 小时。过滤所述粗反应物, 将所得固体用 EtOAc(100ml)洗涤。将合并的有机溶液顺次用 KHSO₄ 水溶液(50ml, 10%)、NaHCO₃ 水溶液(50ml, 饱和)和盐水(50ml)洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到的物质经硅胶层析, 用梯度 EtOAc:己烷 1:4-1:1 洗脱, 得到 SNPLA4 的白色固体(750mg, 20%)。该产物为非对映体混合物。R_f=0.26 和 0.17(硅胶, 己烷/EtOAc 1:1)。

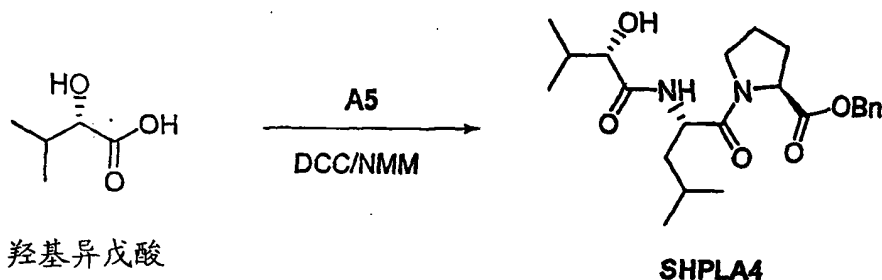
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.74-1.04 (m, 12H), 1.31-1.70 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 2.01 (m, 3H), 2.22 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.7, 1H), 7.04 (d, J = 7.8, 1H), 7.34 (bs, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 16.74, 16.91, 20.22, 21.94, 23.53, 24.80, 25.06, 28.48, 29.14, 41.29, 41.41, 46.98, 49.45, 49.64, 51.26, 59.06, 63.70, 64.27, 67.08, 79.86, 80.10, 128.32, 128.48, 128.74, 135.74, 156.28, 169.15, 169.32, 171.18, 171.91.

ESI-MS C₃₁H₄₇N₃O₇ 计算值: 573.34。实测值(m/z): 574.4[(M+H)]⁺。

实施例 13

Hiv-Leu-Pro-OBn(SHPLA4)的合成



在 0℃、搅拌下, 向装有 A5(2.06g, 4.78mmol)的 DCM(5ml)溶液

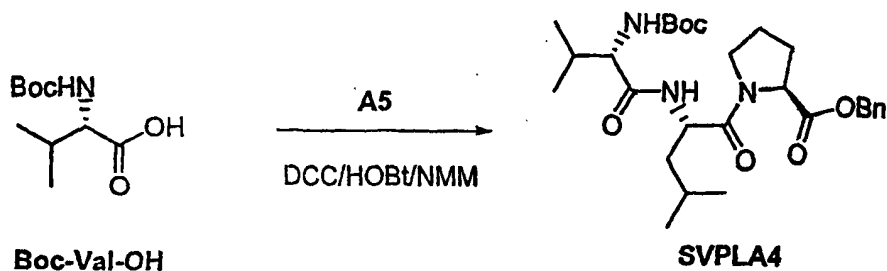
的烧瓶中加入 NMM(506mg, 5.01mmol)。15 分钟后, 分次加入 2(S)-2-羟基-3-甲基丁酸(羟基异戊酸)(487mg, 4.78mmol)和 DCC (986mg, 4.78mmol)。将该反应混合液温热至 23℃, 搅拌 14h。将该混悬液用 CHCl₃(25ml)稀释, 在 HCl 水溶液(10ml, 1N)、NaHCO₃ 水溶液(10ml, 饱和)和盐水(10ml)之间分配, 干燥(Na₂SO₄), 减压浓缩。残留物经快速 LC(硅胶, 梯度己烷-EtOAc 1:1-1:3)纯化, 得到 SHPLA4 的白色固体(1.13g, 80%)。Rf=0.46(己烷-EtOAc 1:2)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.81, (d, J = 7.0, 3H) 0.92 (m, 6H), 0.97 (d, J = 7.0, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.88 (d, J = 4.8, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 5.06 (d, J = 12.3, 1H), 5.14 (d, J = 12.3, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.41 (d, J = 8.4, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 15.32, 19.08, 21.38, 23.11, 24.41, 24.69, 28.77, 31.31, 40.54, 46.81, 48.20, 58.82, 66.69, 75.76, 127.93, 128.14, 128.37, 135.28, 171.39, 171.95, 173.94.

10 实施例 14

Boc-Val-Leu-Pro-OBn(SVPLA4)的合成



在 0℃下, 向装有 Boc-缬氨酸-OH(652mg, 3mmol)的 DCM(6ml)溶液的烧瓶中, 加入 NMM(0.35ml, 3.15mmol)。搅拌 15 分钟后, 分次加入 A5(1.065g, 3mmol)、HOBt(405mg, 3.0mmol)和 DCC(650mg, 3.15 mmol)。将该反应混合液温热至 23℃, 搅拌 14h。将所述混悬液用 DCM(25ml)稀释, 顺次用 KHSO₄ 水溶液(2x10ml, 10%)、NaHCO₃

水溶液(2x10ml, 饱和)和盐水(10ml)洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压浓缩。残留物快速 LC(硅胶, 梯度己烷-EtOAc 2:1-1:1)纯化, 得到 **SVPLA4** 的白色固体(1.48g, 93%)。Rf=0.57(己烷-EtOAc 1:2)。

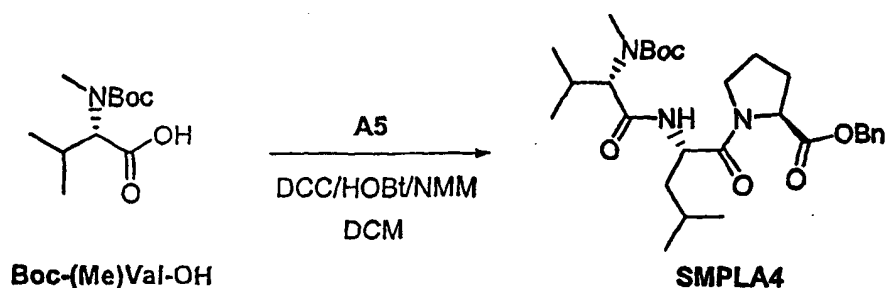
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.83-0.95 (m, 12H), 1.2-1.4 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.40-1.51 (m, 1H), 1.60-1.75 (m, 1H), 1.82-2.20 (m, 5H), 3.50-3.60 (m, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.91 3.96 (m, 1H), 4.52-4.57 (s, 1H), 4.75-4.77 (m, 1H), 5.04 (bs, 1H), 5.05 (d, $J=12.3$, 1H), 5.17 (d, $J=12.3$, 1H), 6.60 (d, $J=8.4$, 1H), 7.26-7.35 (m, 5H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 7.61, 19.19, 21.66, 23.23, 24.43, 24.78, 24.87, 25.55, 28.20, 28.87, 30.91, 33.86, 41.68, 46.73, 48.86, 58.77, 59.74, 66.82, 79.66, 128.08, 128.21, 128.46, 135.47, 155.66, 170.83, 171.33, 171.60。

5 ESI-MS $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_6$ 计算值: 517.32。实测值(m/z): 518.2 $[(\text{M}+\text{H})]^+$ 。

实施例 15

Boc-Me-Val-Leu-Pro-OBn(SMPLA2)的合成



10 按照 **SVPLA4** 的合成方法, 以 **A5**(1.07mg, 3.00mmol)和 **Boc-(Me)Val-OH**(694mg, 3.00mmol)为原料进行合成, 粗产物经快速 LC(硅胶, 梯度己烷-EtOAc 2:1-1:1)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(1.39g, 87%)。Rf=0.51(己烷-EtOAc 1:2)。

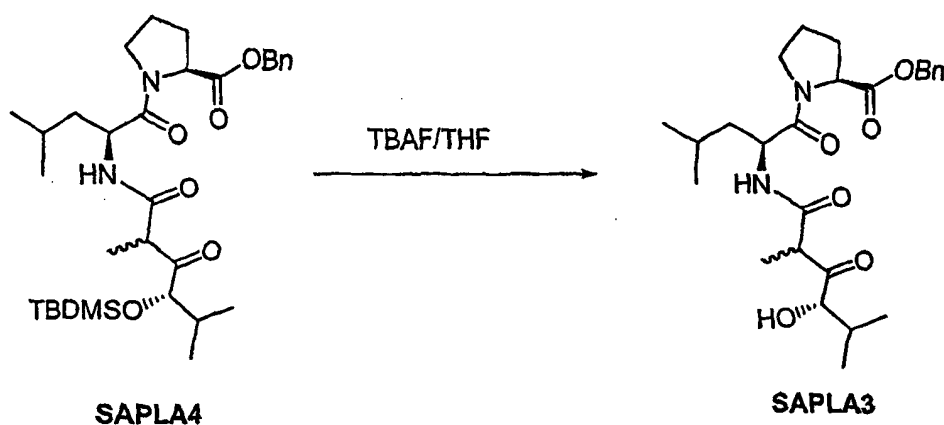
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.83-0.91 (m, 12H), 1.45 (s, 9H), 1.93-2.03 (m, 4H), 2.18-2.22 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 3.40-3.50 (m, 2H) 3.55-3.62 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.00-4.10 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H), 4.70-4.82 (m, 1H), 5.07 (d, J=11.2, 1H), 5.24 (d, J=11.2, 1H), 6.20 (m, 0.5H), 6.50 (m, 0.5 H), 7.26-7.35 (m, 5H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 18.43, 19.77, 21.53, 23.23, 24.47, 24.77, 25.89, 25.30, 28.85, 41.25, 46.67, 48.51, 58.75, 64.05, 66.79, 128.06, 128.18, 128.44, 135.49, 170.12, 170.80, 171.66□

ESI-MS $C_{29}H_{45}N_3O_6$ 计算值: 531.33。实测值: 532.3(M+H)⁺。

实施例 16

5 Hip-Leu-Pro-OBn(SAPLA3)的合成



向装有 **SAPLA4**(15.86g, 26.97mmol)的烧瓶中, 加入氟化四丁基铵的 1M THF(80.9ml, 80.9mmol)澄清无色溶液, 室温下, 将该混合液剧烈搅拌 15 分钟(或经 TLC 检测完全转化)。加入水(4ml)和硅胶(50g)猝灭反应物。将粗品浓缩, 经快速 LC(硅胶, 梯度己烷:EtOAc 2:1-1:1)纯化, 得到 **SAPLA3** 的白色固体(非对映体混合物)(13.2g, 95%)。R_f=0.36 和 0.29(硅胶, 己烷:CHCl₃:IPA 1:5:1)。

IR (薄膜法, DCM) ν 3450-3293, 3060 和 3040, 2961, 2946, 2883, 2852, 1746, 1632, 1533, 1454, 1357, 1387, 1265, 1173, 1095, 1045, 1018 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.71 (d, $J = 6.8$, 3H), 0.81 (d, $J = 6.6$, 3H), 0.88 (d, $J = 6.5$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.5$, 3H), 0.94 (d, $J = 6.5$, 3H), 0.99 (d, $J = 7.1$, 3H), 1.07 (d, $J = 6.5$, 3H), 1.36 (d, 6.5, 3H), 1.43-1.52 (m, 2H), 1.60-1.66 (m, 1H), 1.93-2.10 (m, 3H), 2.12-2.23 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 1H), 3.65 (q, $J = 7.1$, 1H), 3.67-3.73 (m, 1H), 3.89 (q, $J = 7.1$, 1H), 3.96 (d, $J = 4.2$, 1H), 4.22 (d, $J = 4.1$, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 1), 4.69-4.73 (m, 1H), 5.1 (d, $J = 12.1$, 1H), 5.18 (d, $J = 12.1$, 1H), 6.57 (d, $J = 8.5$, 1H), 6.63 (d, $J = 8.5$, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H).

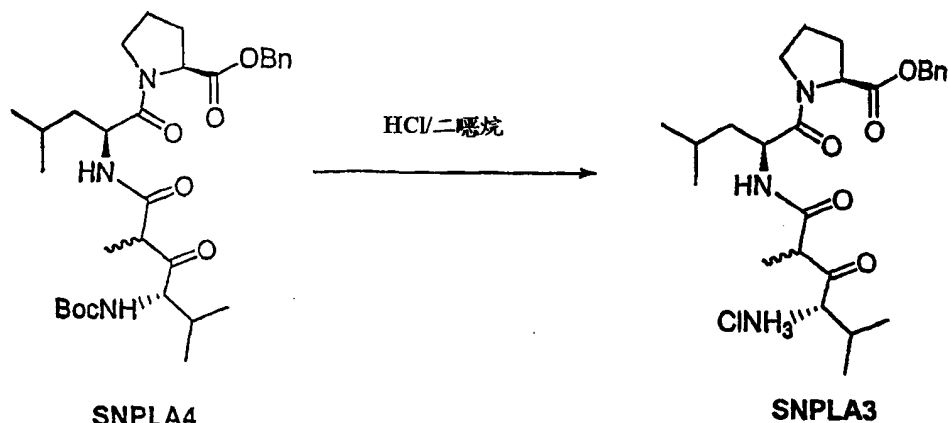
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 14.06, 14.26, 15.85, 16.48, 20.07, 20.53, 22.02, 22.25, 25.37, 25.46, 29.45, 29.53, 31.59, 32.09, 41.13, 42.29, 49.93, 50.91, 51.02, 59.52, 67.60, 81.02, 128.78, 129.2, 169.48, 171.58, 172.17, 209.76.

m/z (FAB) 497.4 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 12]$, 475.5 $[(\text{M}+\text{H})^+, 100]$. m/z (FABHRMS) 497.263 162, $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ 理论值 $(\text{M}+\text{Na})^+$ 497.262 757.

5 $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_6$ 分析计算值: C, 65.82; H, 8.02; N, 5.91。实测值: C, 65.97; H, 8.18; N, 5.76。

实施例 17

Aip-Leu-Pro-OBn(SNPLA3)的合成

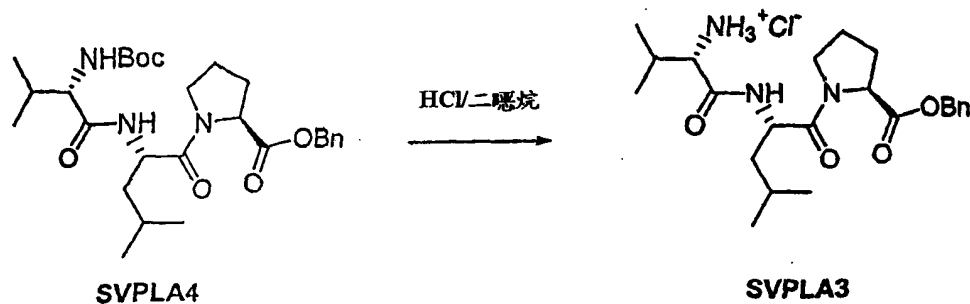


向 SNPLA4(750mg, 1.30mmol)的二噁烷(15ml, 无水)溶液中加入氯化氢的二噁烷溶液(39ml, 5.3N), 将该混合液搅拌 5 小时或经 TLC 检测完全转化(原料消失)。减压浓缩该溶液, 将得到的油状物用 CHCl_3 (15ml)、MTBE(15ml)和己烷(15ml)处理。真空干燥残留物除去残留的 HCl, 得到泡沫状固体。SNPLA3 (660mg, 定量)不经进一步纯化直接用于下一步。

ESI-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_5$ 计算值: 473.29。实测值: 474.2(M+H)⁺。

实施例 18

10 Val-Leu-Pro-OBn(SVPLA3)的合成



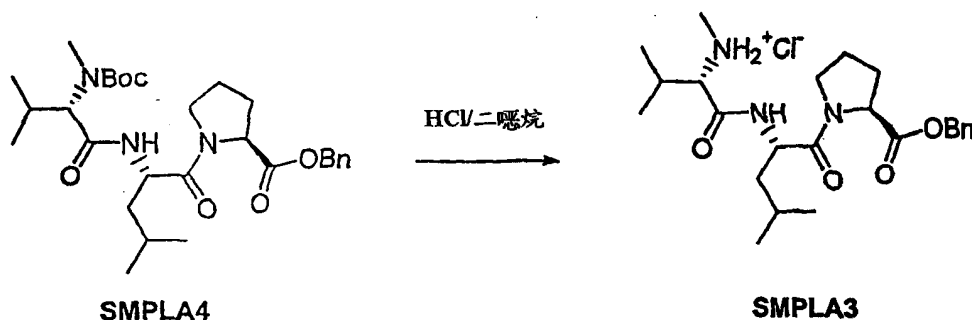
向装有 SVPLA4(215mg, 0.41mmol)的烧瓶中加入氯化氢的二噁烷溶液(1.5ml, 5.3N), 将该混合液搅拌 5 小时或经 TLC 检测完全转化。减压浓缩该溶液, 将得到的油状物用 CHCl_3 (5ml)、MTBE(5ml)和己烷(5ml)处理。真空干燥残留物除去残留的 HCl, 得到泡沫状固体的 SVPLA3 (185mg, 定量), 不经进一步纯化直接用于下一步。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86–0.90 (m, 6H), 1.04 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.12 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.45–1.55 (m, 1H), 1.60–1.80 (m, 2H), 1.82–2.11 (m, 2H), 2.11–2.25 (m, 1H), 2.25–2.40 (m, 1H), 3.50–3.70 (m, 1H), 3.80–3.95 (m, 2H), 4.52–4.57 (s, 1H), 4.70–4.85 (m, 1H), 5.05 (d, $J = 12$, 1H), 5.20 (d, $J = 12.3$, 1H), 7.27–7.37 (m, 5H), 7.91 (m, 1H), 8.62 (bs, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 18.57, 18.79, 21.83, 23.11, 24.50, 24.67, 24.90, 25.34, 28.92, 30.23, 33.25, 40.40, 47.04, 49.46, 49.94, 59.26, 60.02, 66.88, 128.16, 128.27, 128.51, 135.48, 167.54, 170.80, 171.94.

实施例 19

(Me)Val-Leu-Pro-OBn(SMPLA3)的合成



5

按照 SVPLA3 的合成方法，以 SMPLA4(940mg, 1.94mmol)为原料合成，得到标题化合物的白色固体(828mg, 定量)。该产物不经进一步纯化直接用于下一步。

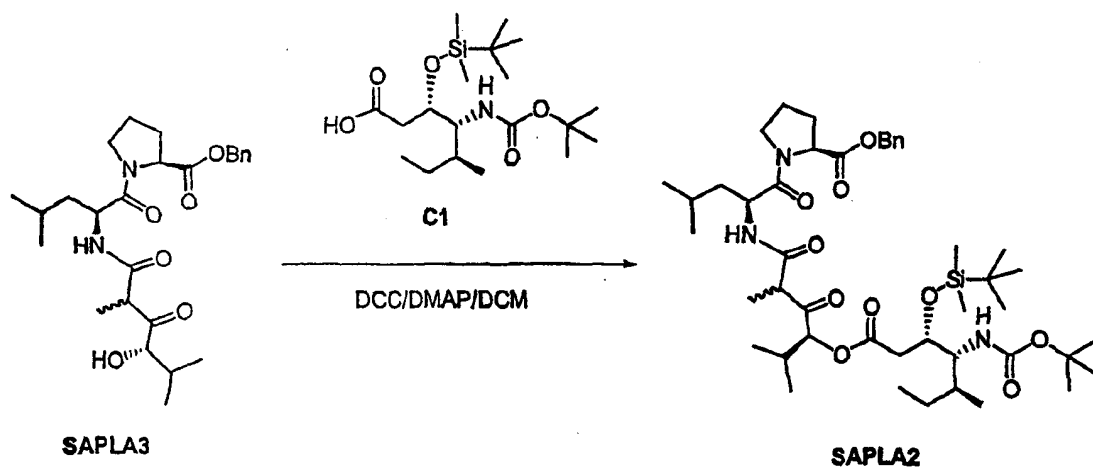
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (d, $J=6.3$, 6H), 1.07 (d, $J=6.3$, 3H), 1.21 (d, $J=6.3$, 3H), 1.47 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 2.00 (m, 3H), 2.23 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.83 (bs, 3H), 3.56-3.65 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 5.07 (d, $J=12.3$, 1H), 5.19 (d, $J=12.3$, 1H), 7.27-7.38 (m, 5H), 7.90 (m, 1H), 9.11 (m, 0.5H), 9.61 (m, 0.5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 13.98, 18.37, 19.57, 21.33, 22.52, 23.16, 24.74, 28.77, 29.78, 31.54, 32.54, 39.87, 46.75, 50.09, 58.91, 66.85, 122.12, 128.06, 128.24, 128.47, 135.43, 166.22, 170.73, 171.54.

□ESI-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{ClN}_3\text{O}_4$: 431.2。实测值(m/z): 432.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 20

5 Boc-Ist(TBDMS)-Hip-Leu-Pro-OBn(SAPLA2)的合成



在 -5°C 、氩气气氛下，向 SAPLA3(12.2g, 25.44mmol)的无水 DCM(75ml)溶液中，分次加入 DMAP(0.932g, 7.6mmol)、C1(11.89mg, 30.53mmol)和 DCC(6.613g, 32.05mmol)，期间保持温度低于 -5°C (冰盐浴)。在 -5°C 下，将该反应混合液搅拌 14 小时，然后过滤，浓缩。将粗产物用 ACN 处理，冷却(-10°C)，过滤，再浓缩。将得到的物质溶于 EtOAc (400ml)中，顺次用 KHSO_4 水溶液(2x200ml, 10%)、盐水

(200ml)和 NaHCO_3 水溶液(200ml, 饱和)洗涤, 用盐水(200ml)漂洗。将有机相干燥(Na_2SO_4), 过滤, 减压浓缩, 得到无色油状物, 产物经硅胶层析纯化, 用梯度己烷-EtOAc 3:1-2:1 洗脱, 得到 SAPLA2 的白色泡沫状物(非对映体混合物)(19.35g, 90%)。

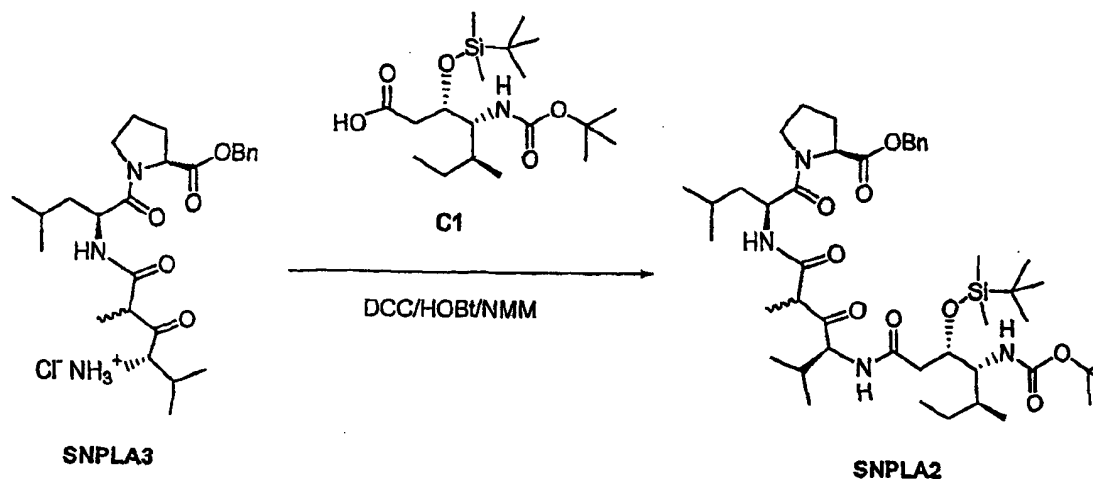
IR (薄膜法, DCM) ν 3365-3200, 3069, 3038, 2959, 2930, 2882, 2857, 1746, 1688, 1640, 1533, 1456, 1389, 1258, 1171, 1086 cm^{-1} .

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.01 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.77-1.03 (m, 18H), 0.84 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 7.4$, 3H), 1.32-1.36 (m, 2H), 1.49 (d, $J = 7.5$, 3H), 1.38-1.62 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.44 (s, 9H), 1.51-1.77 (m, 1H), 1.88-2.37 (m, 3H), 2.17-2.33 (m, 2H), 2.47-2.74 (m, 2H), 3.34-3.72 (m, 1H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.99-4.40 (m, 1H), 4.03-4.16 (m, 1H), 4.49 (d, $J = 10.3$, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 4.63-4.70 (m, 2H), 4.75 (d, $J = 4.5$, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 4.95-5.19 (m, 2H), 5.22 (d, $J = 5.2$, 1H), 5.32 (d, $J = 10.5$, 1H), 6.38 (d, $J = 10.9$, 1H), 6.71 (d, $J = 7.4$, 1H), 6.76 (d, $J = 8.4$, 1H), 8.60 (d, $J = 9.5$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.05, -4.49, 11.83, 12.03, 13.01, 13.51, 13.83, 14.08, 16.92, 17.10, 17.85, 19.14, 19.65, 21.57, 22.09, 22.96, 23.28, 24.36, 24.60, 24.85, 25.73, 26.97, 27.33, 28.35, 28.46, 28.93, 29.09, 29.65, 34.12, 34.16, 40.45, 40.85, 41.18, 42.20, 46.74, 46.16, 47.99, 48.34, 48.90, 49.42, 57.62, 58.81, 58.96, 60.46, 66.62, 66.88, 68.18, 69.69, 78.98, 79.24, 79.84, 82.95, 128.08-128.49, 135.48, 135.61, 155.85, 158.27, 157.44, 168.40, 169.07, 170.65, 170.86, 171.42, 171.79, 203.09, 205.97.

m/z (FAB) 846.6 $[(M+H)^+]$, 15], 746.6 (100); m/z (FABHRMS) 868.516 630, $\text{C}_{45}\text{H}_{75}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{Si}$ 理论值 $(M+\text{Na})^+$ 868.511 930.

实施例 21

Boc-Ist(TBDMS)-Aip-Leu-Pro-OBn(SNPLA2)的合成

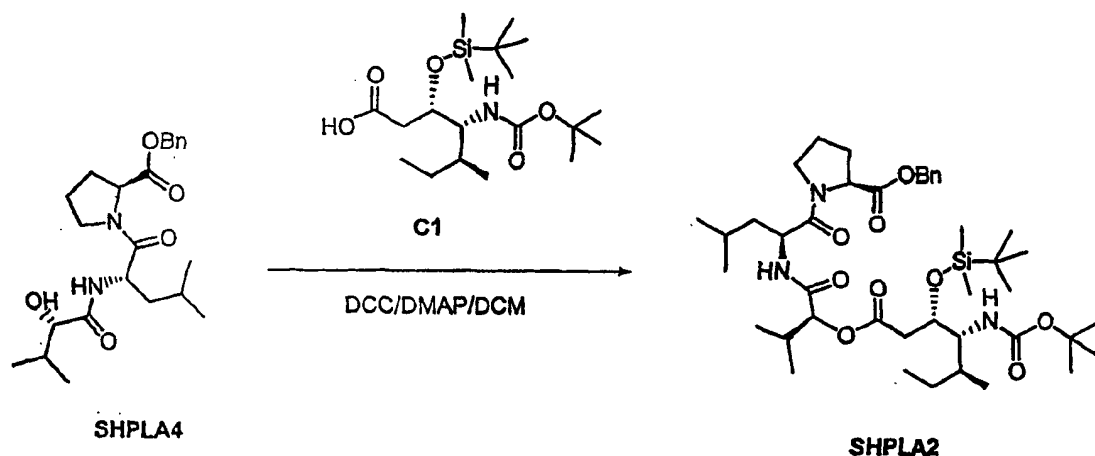
- 5 在 0℃下，向装有 SNPLA3(盐酸盐)(660mg, 1.12mmol)的 DCM (15ml, 无水)溶液的烧瓶中，加入 NMM(0.19ml)。15 分钟后，分次加入 C1(632mg, 1.62mmol)、HOBt(266mg, 1.73mmol)和 DCC(313mg, 1.60mmol)。将该烧瓶温热至室温，继续搅拌过夜。将粗反应混合液在 DCM(50ml)和 KHSO₄ 水溶液(2x20ml, 10%)之间分配。将有机相顺
- 10 次用 NaHCO₃ 水溶液(2x20ml, 饱和)和盐水(20ml)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，过滤并减压浓缩。得到的白色固体经快速 LC(硅胶，梯度己烷-EtOAc 4:1-1:1)纯化，得到标题化合物的白色固体(700mg, 73%，非对映体混合物)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.68-1.05 (18H, m), 0.87 (9H, s), 1.05-1.85 (12H, m), 1.42 (9H, s), 1.85-2.10 (3H, m), 2.11-2.31 (2H, m), 2.32-2.46 (2H, m), 2.47-2.60 (m, 2H), 3.34-3.90 (2H, m), 3.93-4.30 (2H, m), 4.50-4.89 (6H, m), 4.90-5.12 (2H, m), 5.07 (d, $J=12.2$, 2H), 5.18 (d, $J=12.2$, 2H), 5.60 (1H, d, $J = 9.7$), 5.67 (1H, d, $J = 10.2$), 5.89 (1H, d, $J = 11.2$), 6.56 (1H, d, $J = 7.3$), 6.70 (1H, d, $J = 8.3$), 6.76 (1H, d, $J = 6.8$), 6.94 (d, $J=6.8$, 1H), 7.01-7.19 (m, 1H), 7.32 (bs, 5H), 8.17 (1H, d, $J = 7.8$), 8.28 (d, $J=7.8$, 1H).

□ESI-MS $\text{C}_{45}\text{H}_{79}\text{N}_4\text{O}_9\text{Si}$: 844.54。实测值(m/z): 845.5($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 22

5 Boc-Ist(TBDMS)-Hiv-Leu-Pro-OBn(SHPLA2)的合成



按照 SNPLA2 的合成方法，以 SHPLA4(850mg, 2.0mmol)和 C1(935 mg, 2.4mmol)为原料进行合成，粗产物经快速 LC(硅胶，梯度己烷-EtOAc 3:1-2:1)纯化，得到标题化合物(1.53g, 97%)。Rf=0.63(己烷-EtOAc 2:1)。

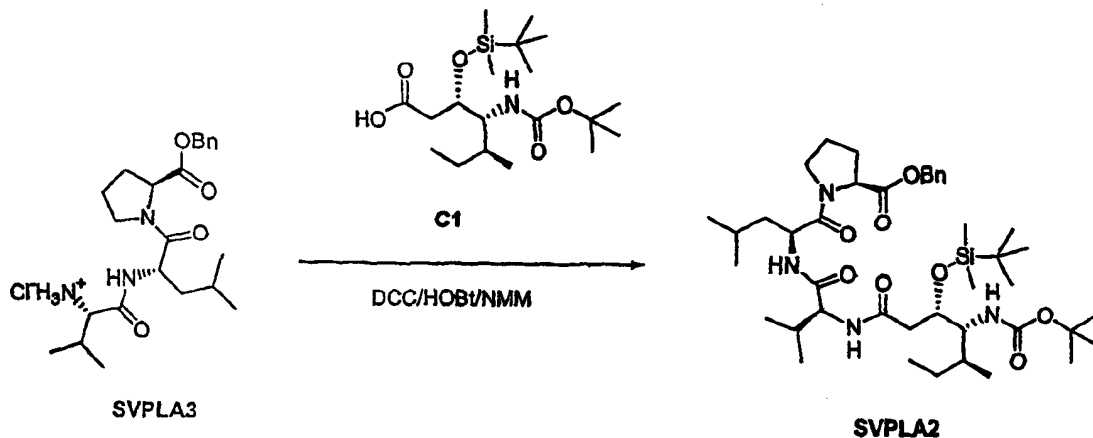
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) mixture of BocNH rotamers: δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.78-1.04 (m, 18H), 1.10-2.80 (m, 11H), 1.44 (s, 9H), 1.46 (s, 9H), 3.57 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.23 (d, $J=4.8$, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.90 (d, $J=10$, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.20 (d, $J=10$, 1H), 5.23 (d, $J=10$, 1H), 6.64 (d, $J=6.4$, 1H), 6.88 (d, $J=8.6$, 1H), 7.32 (m, 5H), 8.54 (d, $J=8.3$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -5.14, -4.58, 11.84, 12.97, 17.78, 17.92, 18.98, 21.05, 23.11, 23.49, 25.61, 26.92, 28.36, 28.70, 30.12, 33.68, 38.72, 42.86, 46.51, 48.18, 58.67, 60.24, 66.52, 71.14, 79.40, 82.66, 127.96, 128.01, 128.33, 135.36, 157.30, 169.92, 171.10, 171.69, 171.97.

5 ESI-MS $\text{C}_{42}\text{H}_{71}\text{N}_3\text{O}_9$ 计算值: 789.50。实测值: 790.5($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 23

Boc-Ist(TBDMS)-Val-Leu-Pro-OBn(SVPLA2)的合成



10 按照 SAPLA2 的合成方法, 以 SVPLA3(盐酸盐)(1.2g, 2.64 mmol)、C1(1.23g, 3.17mmol)、DCC(654mg, 3.17mmol)、HOBt(464mg, 3.43mmol)、NMM(0.35ml)和 DCM(6ml)为原料合成。粗产物经快速 LC(硅胶, 梯度己烷-EtOAc 3:1-2:1)纯化, 得到标题化合物的白色固体(1.87g, 89%)。

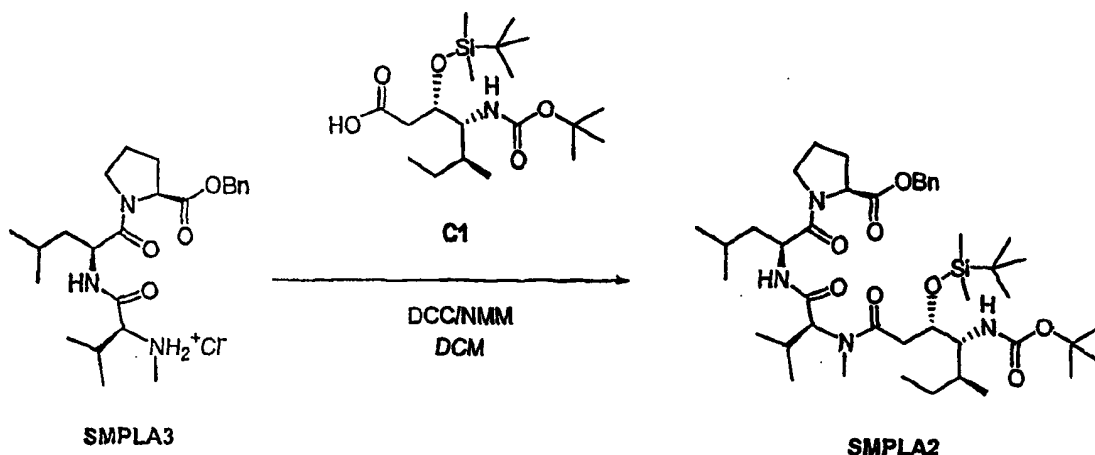
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.07 (bs, 6 H), 0.81-0.96 (m, 27H), 1.11-1.38 (m, 3H), 1.39-1.47 (bs, 7H), 1.51 (bs, 3H), 1.58-1.70 (m, 3H), 1.70-1.84 (m, 1H), 1.86-2.60 (m, 4H), 2.28-2.58 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.73-3.90 (m, 1H), 4.05-4.12 (m, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 4.19-4.23 (m, 1H), 4.49-4.54 (m, 1H), 4.77-5.06 (m, 2H), 5.18 (d, $J = 12.3$, 1H), 5.55 (bs, 1H), 6.44-6.61 (m, 2 H), 7.30-7.35 (m, 5 H), 7.94-7.98 (m, 1H).

5 ESI-MS $\text{C}_{42}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_8\text{Si}$ 计算值: 788.51。实测值(m/z): 789.5($M+H$) $^+$ 。

实施例 24

Boc-Ist(TBDMS)-(Me)Val-Leu-Pro-OBn(SMPLA2)的合成

10



15

在 0°C 下, 向装有 SMPLA3(盐酸盐)(176mg, 0.38mmol)的 DCM (2ml, 无水)溶液的烧瓶中加入 NMM(41 μ l, 0.38mmol)。15 分钟后, 分次加入 C1(176mg, 0.46mmol)和 DCC(93mg, 0.46mmol)。将该烧瓶温热至室温, 继续搅拌过夜。将粗反应混合液在 DCM(10ml)和 KHSO_4 水溶液(2x5ml, 10%)之间分配。将有机相顺次用 NaHCO_3 水溶液 (2x5ml, 饱和)和盐水(20ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并减压浓缩。得到的白色固体快速 LC(硅胶, 梯度己烷-EtOAc 3:1-2:1)纯化, 得到

SMPLA2 的白色固体(127mg, 42%)。Rf=0.51(硅胶, 己烷-EtOAc 1:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ -0.08 (s, 3 H), 0.05 (s, 3H), 0.75-0.86 (m, 27H), 1.00-1.43 (m, 11H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 1H), 1.83-2.01 (m, 3H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.40 (m, 2 H), 2.87 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 3H), 3.71-3.76 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.47-4.63 (m, 4H), 5.01 (d, J = 12.9, 1H), 5.11 (d, J = 12.9, 1H), 6.41 (d, J = 7.8, 0.5 H), 6.62 (d, J = 7.8, 1 H), 7.01 (d, J = 7.8, 0.5 H), 7.23-7.28 (m, 5 H)。

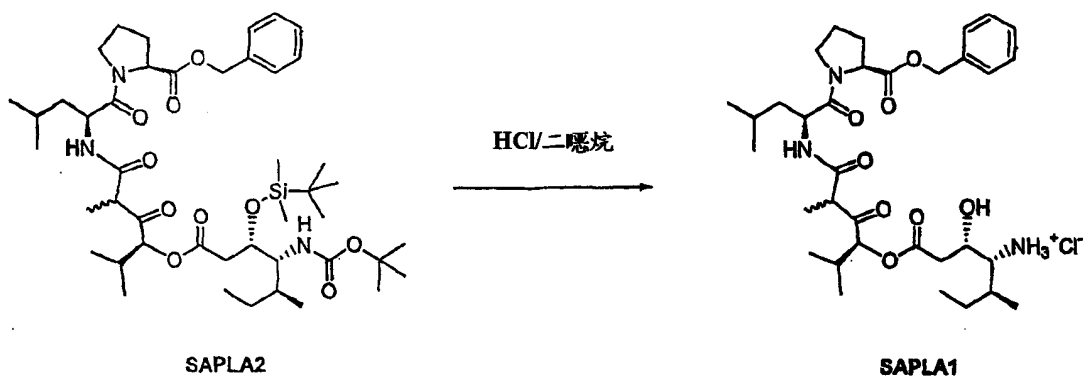
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.56, 13.57, 13.98, 17.83, 18.87, 19.46, 21.77, 22.94, 23.11, 24.50, 24.71, 24.80, 25.64, 25.76, 25.97, 27.29, 28.18, 28.75, 30.40, 34.18, 39.28, 40.85, 46.58, 48.61, 57.03, 58.65, 62.26, 66.63, 69.21, 78.72, 127.92, 128.05, 128.11, 128.33, 135.42, 155.91, 169.76, 170.48, 171.56, 172.01。

ESI-MS $\text{C}_{43}\text{H}_{74}\text{N}_4\text{O}_8\text{Si}$ 计算值: 802.53。实测值(m/z): 825.5 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

5

实施例 25

Ist-Hip-Leu-Pro-OBn(SAPLA1)的合成



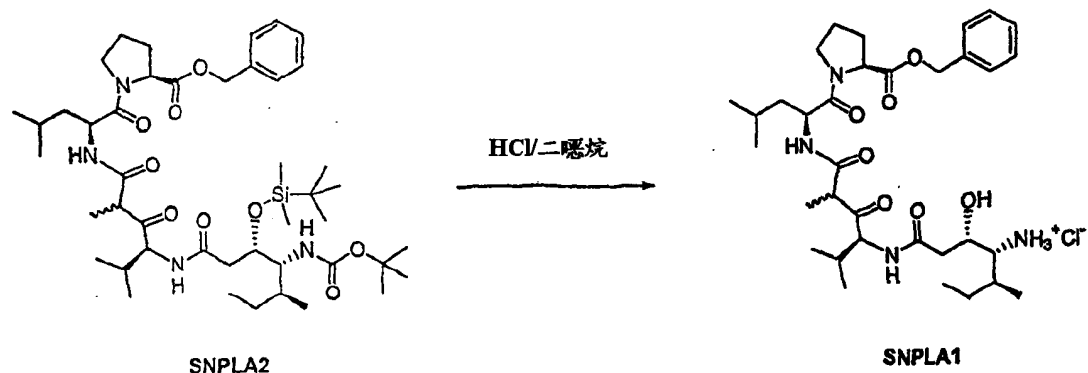
10

向 SAPLA2 (19.32g, 22.8mmol)的无水二噁烷(78ml)溶液中加入盐酸的无水二噁烷溶液(4.2N, 220ml, 924mmol)。在 21℃下, 将得到的溶液搅拌 4.30 小时或者直至原料消失(TLC)。然后减压浓缩该溶

液。将残留物溶于 DCM(25ml)中，浓缩除去残余的 HCl。将得到的残留物真空干燥直至完全消除游离的 HCl(3h)，得到 17.3g SAPLA1 (15.1g, 定量)的白色泡沫状物(非对映体混合物)。

5 实施例 26

Ist-Aip-Leu-Pro-OBn(SNPLA1)的合成



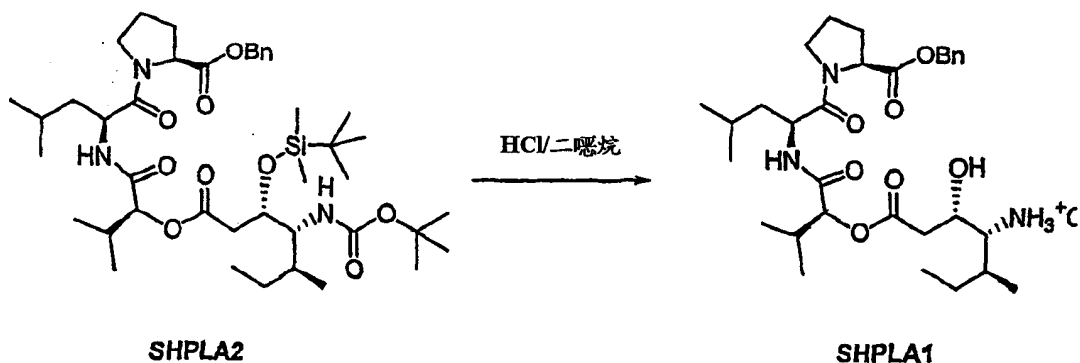
按照 SAPLA1 的合成方法, 以 SNPLA2(700mg, 0.72mmol)为
10 原料合成, 用 Et₂O 沉淀后, 得到标题化合物的白色固体(非对映体混
合物)(545mg, 定量)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86-1.04 (m, 18H), 1.02-1.22 (m, 3H), 1.23-1.33 (m, 5H), 1.60-1.80 (m, 2H), 1.82-2.01 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 2H), 3.24 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.70-4.05 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.47-4.75 (m, 2H), 5.10 (bs, 2H), 7.34 (bs, 5H), 7.98 (bs, 1H), 8.10 (bs, 1H).

ESI-MS $C_{34}H_{54}N_4O_7$ 计算值: 630.40。实测值(m/z): 631.4(M+H)⁺。

实施例 27

Ist-Hiv-Leu-Pro-OBn(SHPLA1)的合成



- 5 按照 SAPLA1 的合成方法，以 SHPLA2(1.53g, 1.94mmol)为原料合成，用 Et₂O 沉淀后，得到标题化合物的白色固体(1.12g, 定量)。

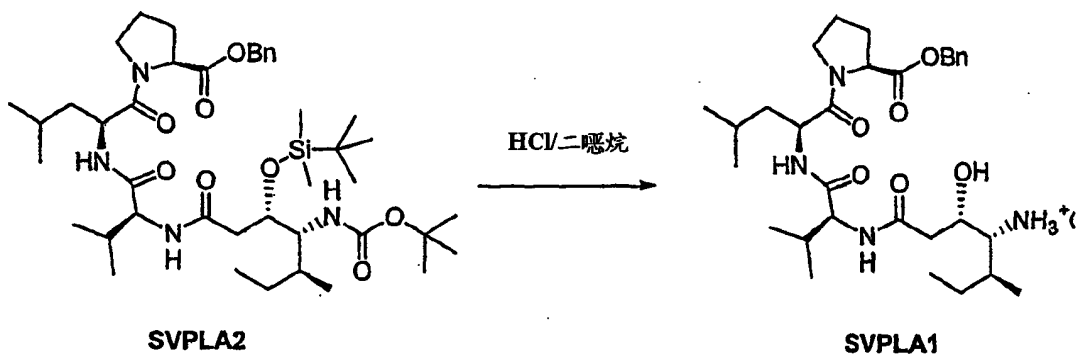
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.86-1.04 (m, 18H), 1.10-1.22 (m, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.97 (m, 3H), 2.24 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 5.04 (d, J=11, 1H), 5.18 (d, J=11, 1H), 7.34 (bs, 5H), 8.21 (bs, 3H).

ESI-MS C₃₁H₄₉N₃O₇ 计算值: 575.36。实测值(m/z): 576.3(M+H)⁺。

10

实施例 28

Ist-Val-Leu-Pro-OBn(SVPLA1)的合成



- 15 按照 SAPLA1 的合成方法，以 SVPLA2(1.87g, 2.36mmol)为原

料合成, 用 Et_2O 沉淀后, 得到标题化合物的白色固体(1.40g, 定量)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.01 (m, 15H), 1.01-1.10 (m, 3H), 1.20-1.79 (m, 5H), 1.81-2.05 (m, 4H), 2.05-2.15 (m, 2H), 2.50-2.68 (m, 2H), 2.82-3.1 (m, 1H), 3.20-3.35 (m, 1H), 3.50-3.70 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 1H), 4.18-4.30 (m, 1H), 4.35-4.45 (m, 1H), 4.45-4.55 (m, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 5.02 (d, $J = 12.3$, 1H), 5.15 (d, $J = 12.3$, 1H), 7.28-7.38 (m, 5H), 7.5 (bs, 1H), 7.9 (bs, 3H), 8.15 (bs, 1H).

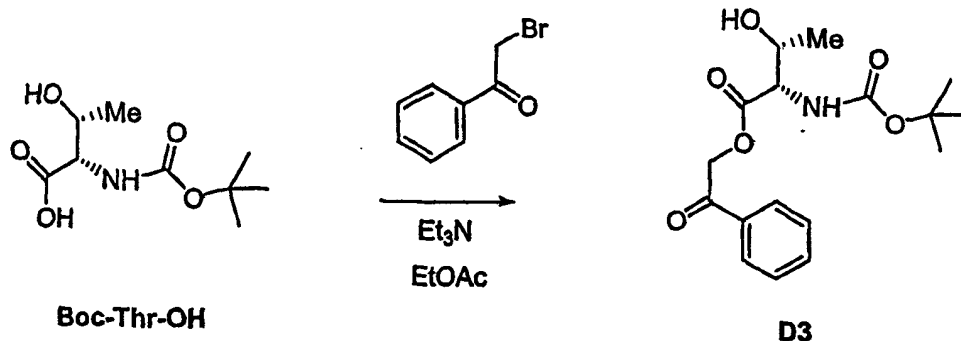
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 10.81, 14.67, 18.29, 19.32, 21.48, 23.14, 24.48, 24.76, 25.81, 30.29, 33.41, 40.31, 46.96, 49.35, 59.14, 59.94, 60.67, 66.94, 128.11, 128.32, 128.54, 135.32, 171.58, 171.74, 171.80, 172.57.

5

ESI-MS $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_6$ 计算值: 574.35。实测值(m/z): 575.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 29

N-叔丁氧基羰基苏氨酸苯甲酰甲基酯(D3)的合成



10

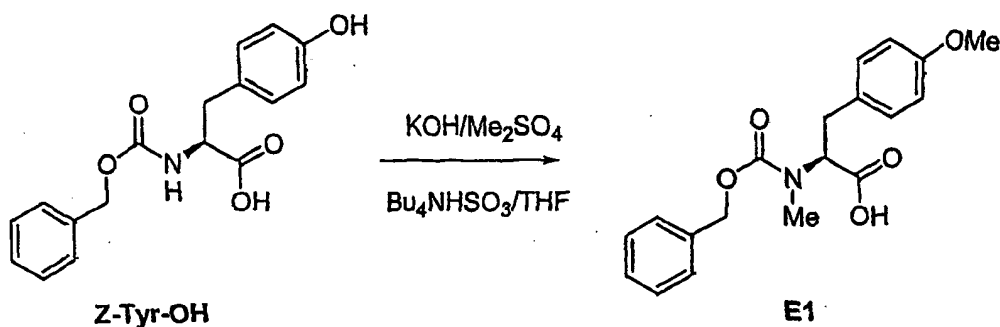
在 0°C 下, 向搅拌的 **Boc-Thr-OH**(21.91g, 0.1mol) 的 EtOAc (200ml) 混悬液中, 加入 TEA(14ml, 0.1mol) 和溴代苯乙酮(19.0g, 0.1mol)。将反应混合液温热至 20°C , 搅拌 2 日, 然后用 EtOAc (500ml) 稀释。顺次用 HCl 水溶液(200ml, 0.1N)、 H_2O (100ml)、 NaHCO_3 水溶液(200ml, 1N) 和盐水(200ml) 洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 真空浓缩, 将残留物与 Et_2O 研磨, 过滤。将得到的固体在暗处干燥, 得到 **D3**(2.86g, 85%)。 $R_f=0.55$ (己烷- EtOAc 1:1, 硅胶); $\text{M.p.}=114.2^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}-29.4$ (c 2, EtOAc)。

15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.31 (d, J = 6.6, 3H), 1.46 (s, 9H), 3.77 (br d, OH), 4.44 (dd, J = 9.6, 1H), 4.6 (q, 1H), 5.34 (d, J = 16.5, 1H), 5.37 (br d, OH), 5.68 (d, J = 16.8, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.65 (t, 1H), 7.92 (dd, 2H).

5 实施例 30

N-苄氧基羰基-N,O-二甲基-L-酪氨酸(E1)

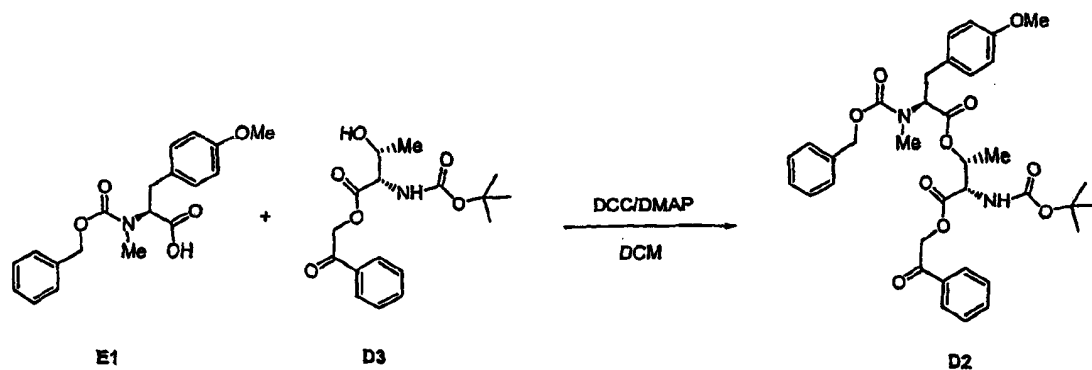


在 0°C 下, 向搅拌的 Z-Tyr-OH (63.24g, 200mmol) 的 THF (900ml) 溶液中, 分次加入 KOH 细粉末 (112.72g, 2mol), 接着加入四丁基铵硫酸氢盐 (6.36g, 10% 重量)。然后用 30 分钟滴加硫酸二甲酯 (127.2ml, 1.33mol), 期间保持反应温度低于 4°C 。将反应液再搅拌 30 分钟, 加入水 (950ml)。在 0°C 下搅拌 5h 后, 将反应物用乙醚 (1500ml) 稀释, 分离水层, 将有机层用 NaHCO_3 水溶液 (2x500ml, 饱和) 萃取。将合并的水层用 1M KHSO_4 水溶液酸化至 pH 1, 用 EtOAc (5x500ml) 萃取。合并有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩。将残留物用 Et_2O 沉淀, 过滤得到 E1 的白色固体 (53.85g, 78%)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ -57.16 (c 2.23 CHCl_3) (文献 $[\alpha]_{\text{D}}$ -48 (c = 2.23 CHCl_3). JACS, 112, 21, 1990).

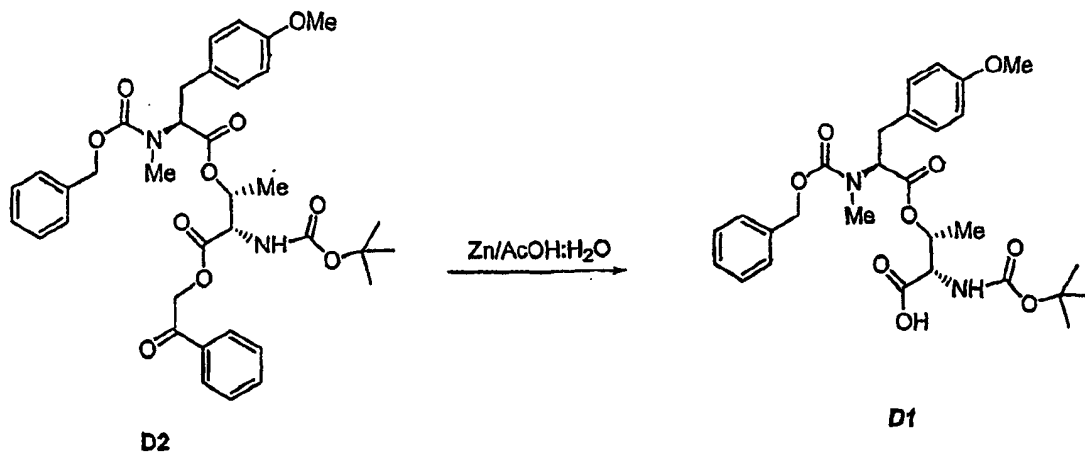
实施例 31

O-(苄氧基羰基-N,O-二甲基-L-酪氨酸)-N-叔丁氧基羰基-L-苏氨酸苯甲酰甲基酯(D2)



- 5 在 0℃ 下，向 **D3**(33.72g, 100mmol)的 DCM 溶液中，加入 DMAP (3.66g, 30mmol)和 **E1**(34.33g, 100mmol)。在 0℃ 下搅拌 10 分钟后，加入 DCC(22.7g, 110mmol)。将反应混合液温热至室温，搅拌过夜。然后将混合液过滤，将滤液浓缩至干。将残留物用 ACN(100ml)处理，再过滤，浓缩滤液。将残留物溶于 EtOAc(200ml)，顺次在 1M KHSO₄ 水溶液(100ml, 10%)、NaHCO₃ 水溶液(100ml, 饱和)和盐水(100ml)之间分配。将有机相干燥(Na₂SO₄)，过滤，浓缩。将残留物经快速 LC(硅胶，梯度 EtOAc-己烷 1:4-1:2)纯化，得到 **D2**(65.5g, 98%)。[α]_D²² - 39.56(c 1.06, CHCl₃); R_f=0.55(EtOAc:己烷 1:1)。
- 10

实施例 32

O-(苄氧基羰基-N,O-二甲基-L-酪氨酸)-N-叔丁氧基羰基-L-苏氨酸
(D1)

- 5 在 0℃ 下，向 **D2**(24.49g, 38.4mmol)的 AcOH 水溶液(211ml, 90%)均相溶液中，加入 Zn 粉(18.65g, 288.3mmol)。在 0℃ 下，将得到的混合液搅拌 3h 直至原料消失(TLC 监测)。将反应混合液通过硅藻土过滤，用 EtOAc(200ml)洗涤。减压浓缩滤液，将残留物用 Et₂O(200ml)处理，过滤。将滤液顺次在 KHSO₄ 水溶液(100ml, 10%)和盐水(100ml)
- 10 洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄)，浓缩得到油状物，产物经快速 LC(Lichroprep, RPC18, ACN:H₂O 1:1(800ml, 然后 7:3(600ml))纯化后，得到 **D1** 的白色固体(15.53g, 74%)。

$[\alpha]_{\text{D}}^{24} -27.6$ (c 2.187, DCM); 文献 $[\alpha]_{\text{D}} -20.5$ (c 2, DCM). *JOC*, 62, 2, 1997. $R_f = 0.58$ [ACN/H₂O (7:3)].

IR (薄膜法, DCM) ν 3400, 3050, 2900, 1715, 1613, 1514, 1456, 1402, 1368, 1248, 1165, 1061, 1036 cm^{-1} .

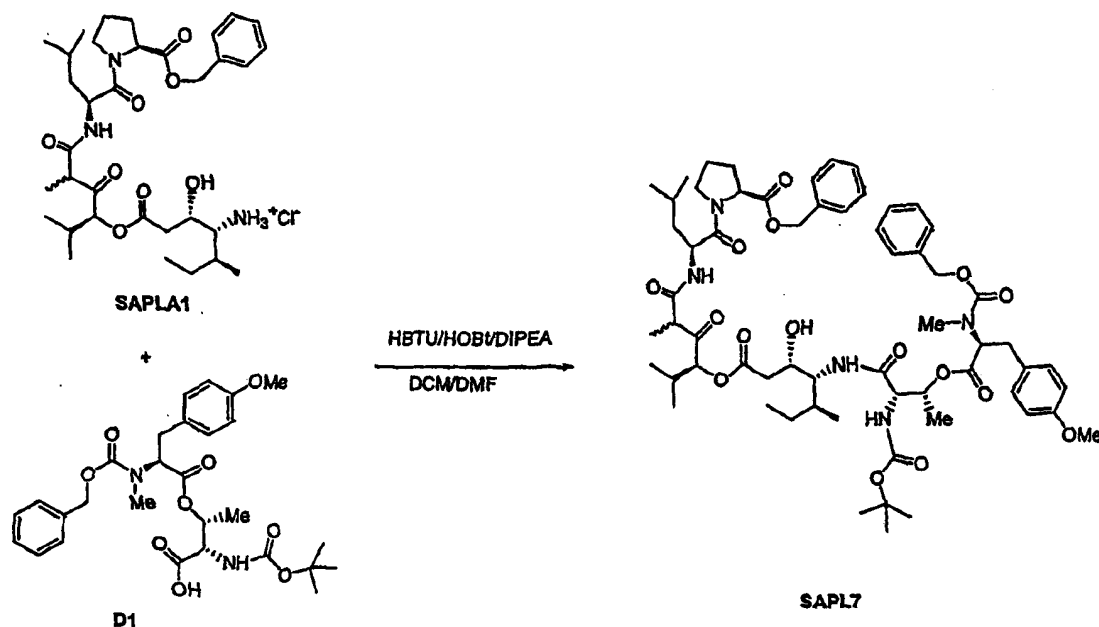
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.29 (d, $J = 6.5$, 3H), 1.45 (s, 9H), 2.74 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.76-3.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.42-4.52 (m, 1H), 4.66-4.83 (m, 1H), 5.01-5.16 (m, 2H), 5.30-5.53 (m, 2H), 6.72-6.81 (m, 2H), 6.95-7.09 (m, 2H), 7.35 (bs, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 16.44, 16.82, 28.23, 31.71, 31.97, 33.82, 33.68, 55.14, 56.87, 56.75, 60.39, 60.58, 67.51, 67.76, 71.83, 72.47, 80.40, 113.91, 127.59, 128.69, 129.77, 136.42, 156.00, 156.19, 156.71, 158.31, 159.47, 169.78.

m/z (FAB) 567.1 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 46]$, 545.1 $[(\text{M}+\text{H})^+, 7]$, 445.1 (100); m/z (FABHRMS) 567.233 280, $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_9$ 理论值 $(\text{M}+\text{Na})^+ 567.231$ 851.

实施例 33

Boc-Thr(Z-N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Hip-Leu-Pro-OBn(SAPL7)的合成



- 5 在-5℃、通氩气下，向装有 HBTU(9.079g, 23.9mmol)、HOBt (3.490 g, 22.8mmol)、SAPLA1(15.258g, 22.8mmol)和 D1(12.417g, 22.8mmol)的烧瓶中，加入无水 DCM (296mL)和无水 DMF(148mL)溶液。搅拌 5 分钟后，通过注射器滴加入 DIPEA(15.9ml, 91.2mmol)，期间保持温度低于-5℃。在-5℃下，将得到的反应混合液搅拌 21h。加入 MTBE
- 10 (300mL)和 KHSO₄(200mL,10%)，过滤得到的混合液，浓缩至 300mL。再加入 MTBE(200mL)，分层，将有机相顺次用 KHSO₄ 水溶液 (200mL,10%)、盐水(200ml)、NaHSO₄ 水溶液(200ml, 饱和)洗涤，并用盐水(200ml)漂洗。将有机层干燥(Na₂SO₄)，减压浓缩得到黄色油状物(30g)。将该油状物溶于 MTBE 中，搅拌下用己烷处理。加入固体
- 15 沉淀和更多的己烷。过滤固体，得到 SAPL7 的白色固体(18.33g, 69% 收率)。该产物为两种非对映体的混合物。R_f=0.80 和 0.59 (己烷:EtOAc 1:2)。

IR (薄膜法, DCM) ν 3350, 2961, 2927, 2893, 1744, 1688, 1638, 1514, 1454, 1368, 1304, 1248, 1171, 1067, 1036 cm^{-1} .

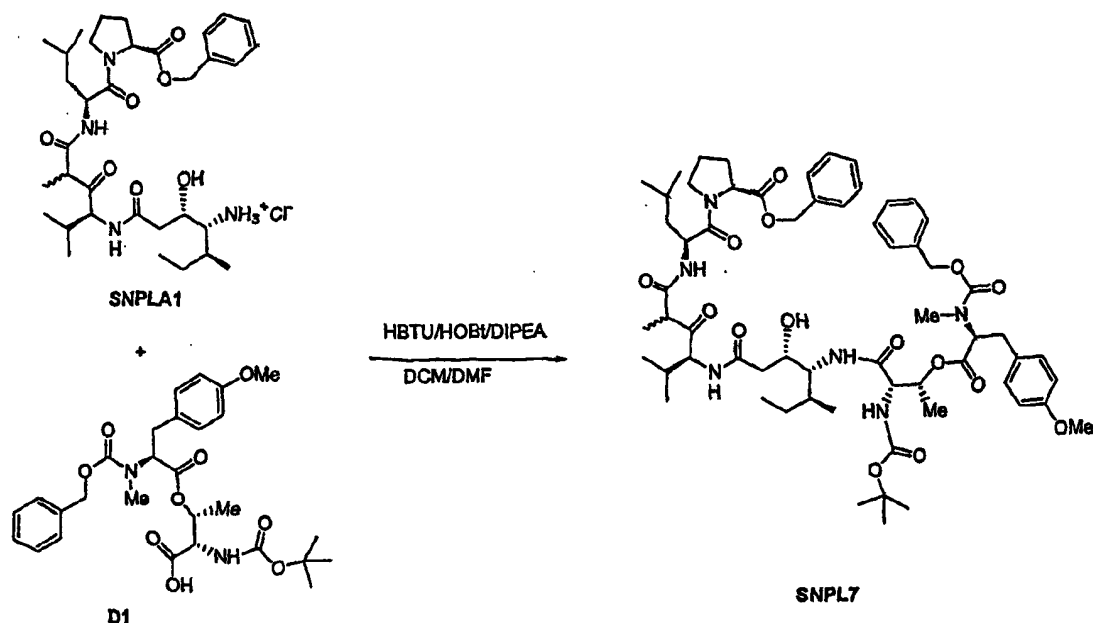
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.74-0.92 (m, 18H), 1.05-1.15 (m, 2H), 1.18-1.20 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.25 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.29 (d, $J = 6.9$, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.45 (s, 9H), 1.50-1.66 (m, 3H), 1.89-2.02 (m, 4H), 2.17-2.25 (m, 2H), 2.37-2.42 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.84-2.93 (m, 2H), 3.17-3.25 (m, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 4H), 4.49 (d, $J = 3.1$, 1H), 4.51 (d, $J = 3.1$, 1H), 4.53-4.57 (m, 1H), 4.68-4.72 (m, 1H), 4.96-4.99 (m, 1H), 5.02-5.33 (m, 4H), 5.02 (d, $J = 3.2$, 1H), 5.23 (d, $J = 3.1$, 1H), 5.26-5.33 (m, 1H), 5.47 (1d, $J = 9.5$, 1H), 6.74 (d, $J = 7.8$, 2H), 6.77 (d, $J = 7.7$, 2H), 7.08 (d, $J = 7.7$, 2H), 7.17 (d, $J = 7.5$, 1H), 7.21 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.23-7.36 (m, 10H), 7.75 (d, $J = 7.9$, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.95, 13.27, 15.16, 16.47, 17.33, 18.79, 21.28, 23.65, 24.65, 24.72, 27.09, 28.08, 28.93, 31.20, 31.32, 33.62, 33.98, 38.38, 41.01, 47.12, 49.38, 54.96, 55.17, 57.89, 58.83, 60.01, 60.16, 67.18, 71.05, 71.32, 80.34, 81.24, 113.89, 127.51, 128.59, 129.69, 129.77, 135.52, 136.77, 156.93, 158.27, 169.87, 170.62, 171.15, 171.85, 172.39, 204.88.

5 m/z (FAB) 1181.2 $[(\text{M}+\text{Na})^+, 20]$, 1159.2 $[(\text{M}+\text{H})^+, 80]$, 1059.2 (100). $\text{C}_{62}\text{H}_{87}\text{N}_5\text{O}_{16}$ 分析计算值: C, 64.30; H, 7.52; N, 6.05。实测值: C, 64.14; H, 7.66; N, 5.95。

实施例 34

Boc-Thr(Z-N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Aip-Leu-Pro-OBn(SNPL7)的合成



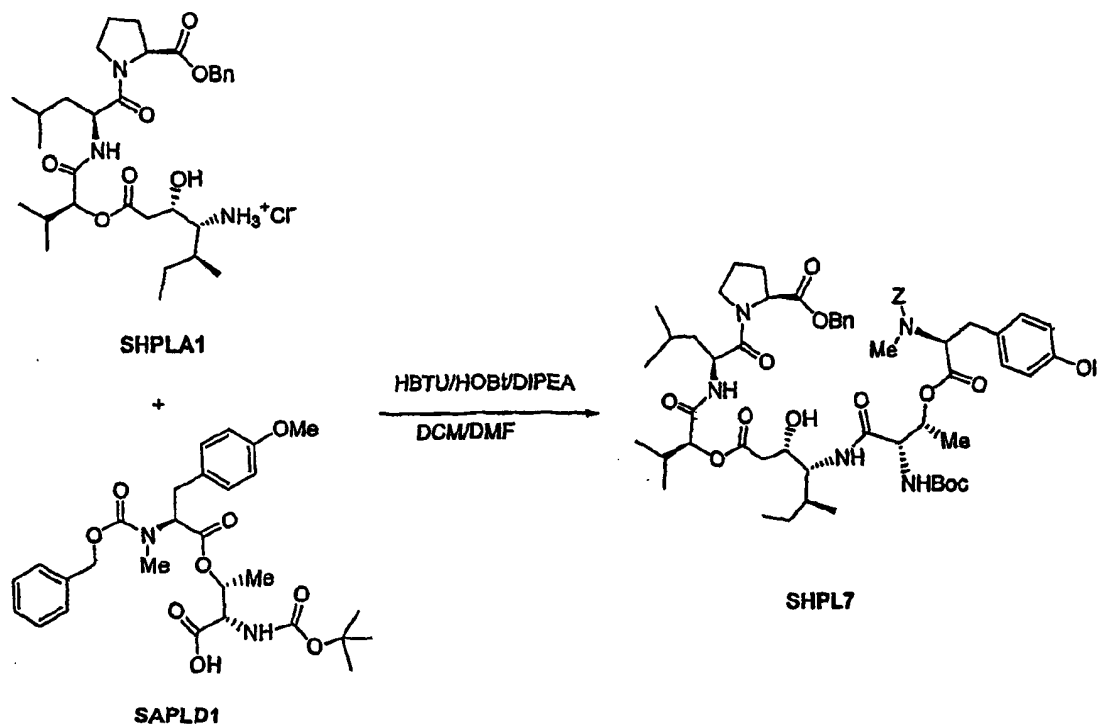
- 5 按照 SAPL7 的合成方法，以 SNPLA1(150mg, 0.22mmol)和 D1(122 mg, 0.22mmol)为原料合成，粗产物经快速 LC(硅胶，梯度己烷-EtOAc 2:1-1:3)纯化后，得到标题化合物的白色固体(130mg, 51%)(非对映体混合物)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.74-1.03 (m, 18H), 1.16-1.37 (m, 10H), 1.45 (s, 9H), 1.68 (m, 3H), 1.99 (m, 4H), 2.22 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.84-3.10 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.51-3.69 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.72-4.02 (m, 3H), 4.18 (m, 1H), 4.50-4.73 (m, 4H), 5.00-5.27 (m, 5H), 5.49 (m, 2H), 6.54 (d, $J=9.2$, 1H), 6.78 (d, $J=6.8$, 2H), 7.02 (d, $J=6.8$, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.23-7.36 (m, 10H), 7.52 (d, $J=6.8$, 1H).

- 10 ESI-MS $\text{C}_{62}\text{H}_{88}\text{N}_6\text{O}_{15}$ 计算值: 1156.63。实测值: 1158.3(M+H) $^+$ 。

实施例 35

Boc-Thr(Z-N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Hiv-Leu-Pro-OBn(SHPL7)的合成



- 5 按照 SAPL7 的合成方法，以 SHPLA1(1.12g, 1.94mmol)和 SAPLD1 (544.6mg, 1.94mmol)为原料合成，粗产物经快速 LC(硅胶，梯度己烷-EtOAc 1:1- 1:2)纯化，得到标题化合物的白色固体(1.045g, 61%)。Rf=0.46(己烷-EtOAc 1:2)。

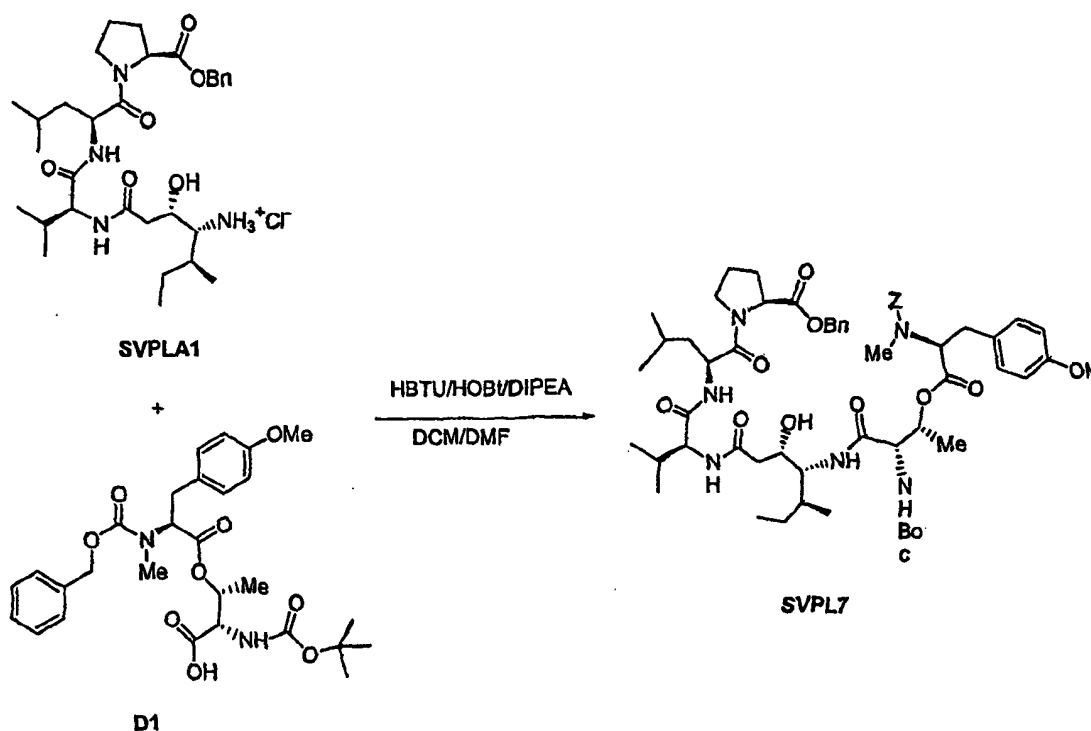
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.74-1.02 (m, 18H), 1.20 (m, 5H), 1.40 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.82-2.20 (m, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.90 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.82 (m, 2H), 4.94 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.28 (m, 3H), 5.56 (d, $J=6.2$, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 6.98 (d, $J=6.5$, 1H), 7.07 (d, $J=8.3$, 2H), 7.34 (m, 10H), 7.52 (d, $J=6.2$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.27, 13.77, 13.95, 16.75, 17.46, 18.31, 20.78, 20.96, 23.09, 24.35, 24.53, 26.74, 27.93, 28.63, 30.17, 33.76, 39.06, 40.01, 46.69, 48.17, 54.89, 57.04, 57.68, 58.65, 60.20, 60.60, 66.74, 67.08, 68.31, 70.30, 78.49, 79.90, 113.62, 127.36, 127.70, 128.14, 128.18, 128.31, 129.64, 135.19, 136.31, 155.86, 156.61, 158.09, 169.77, 170.70, 171.06, 171.17, 171.78.

ESI-MS $\text{C}_{59}\text{H}_{83}\text{N}_5\text{O}_{15}$ 计算值: 1101.59。实测值: 1102.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 36

5 Boc-Thr(Z-N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Val-Leu-Pro-Bn(SVPL7)的合成



按照 SAPL7 的合成方法,以 SVPLA1(1.44g, 2.37mmol)和 D1(1.29 mg, 2.37mmol)为原料合成,粗产物经快速 LC(硅胶,梯度己烷-EtOAc 2:1-1:3)纯化,得到标题化合物的白色固体(1.96g, 75%)。Rf=0.56(EtOAc)。

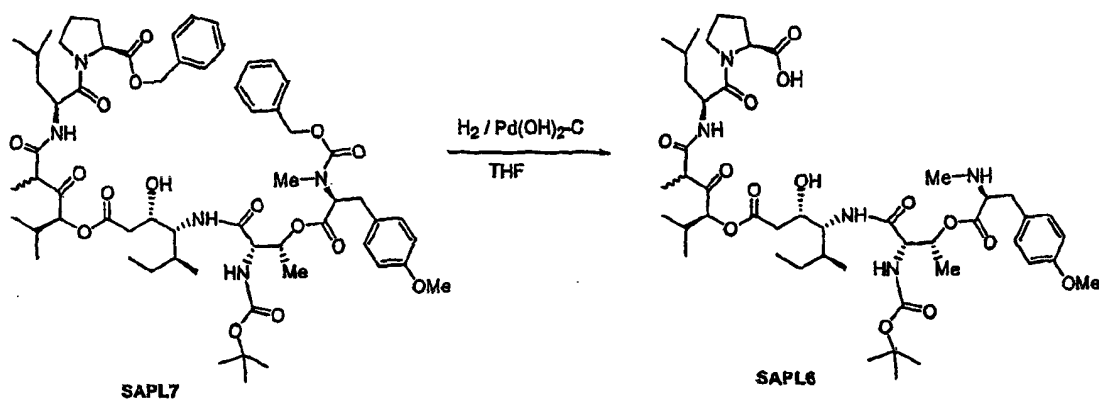
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.83-0.95 (m, 15H), 1.0-1.22 (m, 4H), 1.23-1.44 (m, 9H), 1.60-1.65 (m, 1H), 1.87-2.01 (m, 4H), 2.09-2.20 (m, 3H), 2.77 (bs, 8H), 2.84-3.01 (m, 1H), 3.17-3.24 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.03-4.15 (m, 1H), 4.25-4.40 (m, 2H), 4.40-4.52 (m, 1H), 4.70-4.80 (m, 2H), 5.00-5.26 (m, 4H), 5.34-5.36 (m, 1H), 5.58 (m, 1H), 6.75 (d, 2H, $J = 7.8$), 6.96-7.09 (m, 1H), 7.04 (d, 2H, $J = 8.1$), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.18-7.30 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.43, 13.63, 17.17, 18.35, 19.21, 21.40, 23.23, 24.49, 24.67, 26.87, 28.10, 28.79, 30.48, 32.11, 33.84, 38.47, 40.37, 41.22, 46.80, 48.61, 55.04, 56.88, 57.95, 58.75, 59.25, 60.82, 66.87, 67.33, 69.40, 70.50, 76.44, 80.45, 113.58, 127.51, 127.74, 127.88, 128.10, 128.25, 128.33, 128.46, 128.72, 129.64, 129.77, 135.35, 136.37, 156.77, 158.29, 169.83, 170.57, 171.3, 171.4, 172.81.

ESI-MS $\text{C}_{59}\text{H}_{84}\text{N}_6\text{O}_{14}$ 计算值: 1100.60。实测值(m/z): 1101.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 37

Boc-Thr(N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Hip-Leu-Pro-OH(SAPL6)的合成



向经脱气并氩气清洗的 SAPL7(18.33g, 15.8mmol)的 THF(无稳

定剂, 500mL)溶液中, 加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (20%Pd, 7.33g, 40%重量)。在 H_2 (1atm) 下, 将混合液搅拌 20 小时, 然后通过 0.45 μ m 的 teflon 过滤器过滤, 减压浓缩得到白色固体。加入甲苯 (30mL), 再将该混合液减压并高真空浓缩, 得到 **SNPL6** 的白色固体 (14.78g, 定量)。

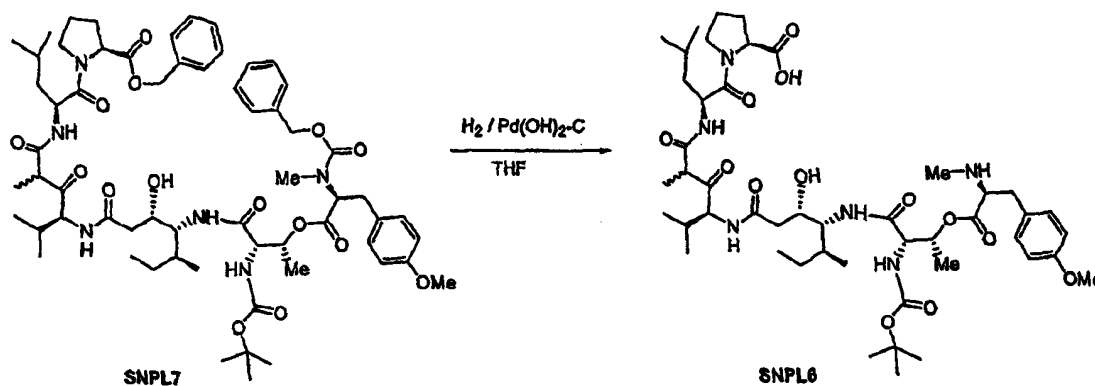
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.79-1.08 (m, 18H), 1.09-1.18 (m, 3H), 1.26 (bs, 3H), 1.29 (d, $J = 7.1$, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.50-1.66 (m, 3H), 1.84-1.94 (m, 1H), 1.90-2.28 (m, 4H), 2.35-2.50 (m, 4H), 2.30-2.35 (m, 1H), 2.44-3.18 (m, 4H), 2.60 (m, 3H), 3.53-3.61 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.88-4.07 (m, 4H), 4.12-4.72 (m, 4H), 5.18-5.24 (m, 1H), 5.24 (bs, 1H), 6.84 (d, $J = 7.9$, 2H), 7.08 (d, $J = 8.0$, 2H), 7.13 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.18 (d, $J = 8.2$, 1H), 7.62-7.68 (bs, 1H).

m/z (FAB) 972.7 $[(\text{M}+\text{K})^+]$, 33], 934.9 $(\text{M})^+$, 100].

5

实施例 38

Boc-Thr(N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Aip-Leu-Pro-OH(SNPL6)的合成



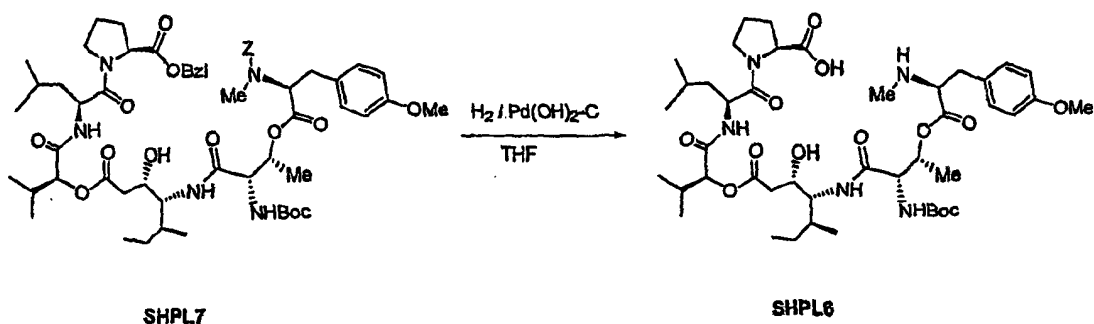
向经脱气并氩气清洗的 **SNPL7** (130mg, 0.11mmol) 的 IPA: H_2O (2:1, 4ml:2ml) 混合液的溶液中, 加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2\text{-C}$ (20%Pd, 45mg, 35%重量)。在 H_2 (1atm) 下, 将混合液搅拌 20 小时, 然后通过 0.45 μ m teflon 过滤器过滤, 减压浓缩得到白色固体。加入 IPA (10mL), 再将该混合液减压浓缩及高真空浓缩, 得到 **SNPL6** 的白色固体 (100mg, 定量)。

15

ESI-MS $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{N}_6\text{O}_{13}$ 计算值: 932.55。实测值: 934.0 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

实施例 39

Boc-Thr(N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Hiv-Leu-Pro-OH(SHPL6)的合成

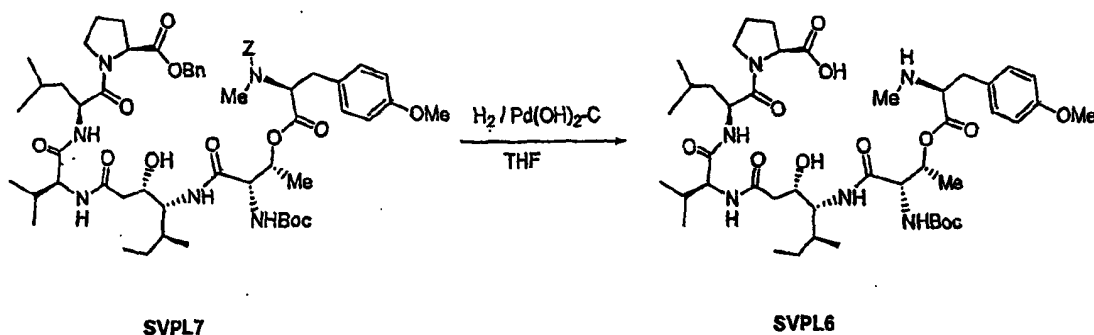


5 按照 SHPL6 的合成方法, 以 SHPL7(1.045g, 0.95mmol)为原料, 得到标题化合物的白色固体(825g, 99%)。

ESI-MS $C_{44}H_{71}N_5O_{13}$ 计算值: 877.50。实测值: 878.5(M+H)⁺。

实施例 40

10 Boc-Thr(N(Me)-O(Me)-Tyr)-Ist-Val-Leu-Pro-OH(SVPL6)的合成



按照 SHPL6 的合成方法, 以 SVPL7(250mg, 0.23mmol)为原料, 得到标题化合物的白色固体(195mg, 97%)。

15 ESI-MS $C_{44}H_{72}N_6O_{12}$ 计算值: 876.56。实测值: (m/z) 877.5(M+H)⁺。

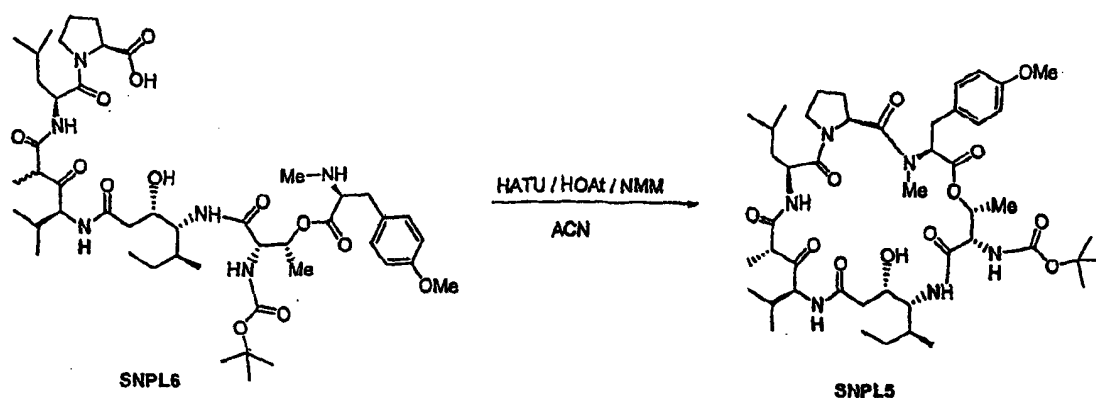
= 6.4, 3H), 1.30 (d, $J = 6.9$, 3H), 1.36 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.48-1.72 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 1H), 1.83-1.88 (m, 1H), 2.01-2.17 (m, 3H), 2.27-2.29 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.93 (bs, 1H), 3.14-3.19 (m, 2H), 3.34-3.37 (dd, $J_1 = 14.8$, $J_2 = 4.1$, 1H), 3.54-3.56 (dd, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 4.1$, 1H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 1H), 3.98 (q, $J = 7.5$, 1H), 4.07-4.11 (3d, $J = 3.8$, 1H), 4.57-4.61 (m, 2H), 4.77-4.81 (m, 1H), 4.97-4.98 (q, $J = 3.5$, 1H), 5.02 (d, $J = 10.5$, 1H), 5.18 (d, $J = 4.2$, 1H), 6.81 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.05 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.19 (d, $J = 10.2$, 1H), 7.64 (d, $J = 10.1$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.56, 14.68, 14.97, 15.27, 16.61, 18.45, 20.64, 23.50, 24.71, 24.78, 26.92, 27.73, 27.94, 31.55, 33.94, 33.94, 38.27, 38.52, 40.64, 46.86, 49.54, 49.65, 55.16, 55.19, 55.84, 57.12, 65.96, 67.30, 71.00, 80.27, 81.41, 114.02, 130.22, 158.53, 168.30, 169.31, 170.12, 170.29, 171.20, 172.38, 204.51.

m/z (FAB) 938.9 $[(M+\text{Na})^+]$, 55], 916.9 $[(M+\text{H})^+]$, 100]; m/z (FABHRMS) 916.532 120, $\text{C}_{47}\text{H}_{73}\text{N}_5\text{O}_{13}$, 理论值 $(M+\text{H})^+ = 916.528$ 300.

实施例 42

环-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Boc-Thr)-Ist-Aip-Leu-Pro(SNPL5)的合成



5

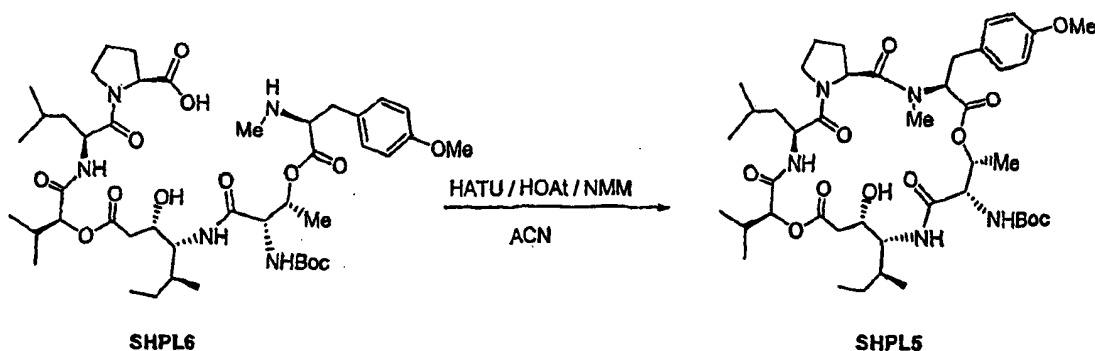
按照 SAPL5 的合成方法, 以 SNPL6(100mg, 0.11mmol)为原料合成, 粗产物经快速 LC(硅胶, EtOAc:己烷 4:1 纯 EtOAc)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(40mg, 57%)。Rf=0.4(EtOAc)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.76 (d, $J = 6.8$, 3H), 0.83-0.96 (m, 15H), 1.10-1.20 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.27 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.32 (d, $J = 6.8$, 3H), 1.41 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.99-2.31 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 2.91-3.04 (m, 1H), 3.11-3.37 (m, 2H), 3.48-3.64 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.18 (m, 2H), 4.46-4.67 (m, 3H), 4.81 (t, $J=10.7$, 1H), 5.01 (m, 1H), 6.85 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.33 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.65 (d, $J = 9.2$, 1H), 7.86 (d, $J = 10.7$, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{N}_6\text{O}_{12}$ 计算值: 914.54。实测值 m/z : 915.5($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 43

5 环-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Boc-Thr)-Ist-Hiv-Leu-Pro(SHPL5)的合成



按照 SAPL5 的合成方法, 以 SHPL6(2.45g, 2.78mmol)为原料, 经 DCM/正庚烷(1:3)结晶后, 得到标题化合物的白色固体(2.1g, 88%)。Rf=0.33(己烷:EtOAc 1:3)。

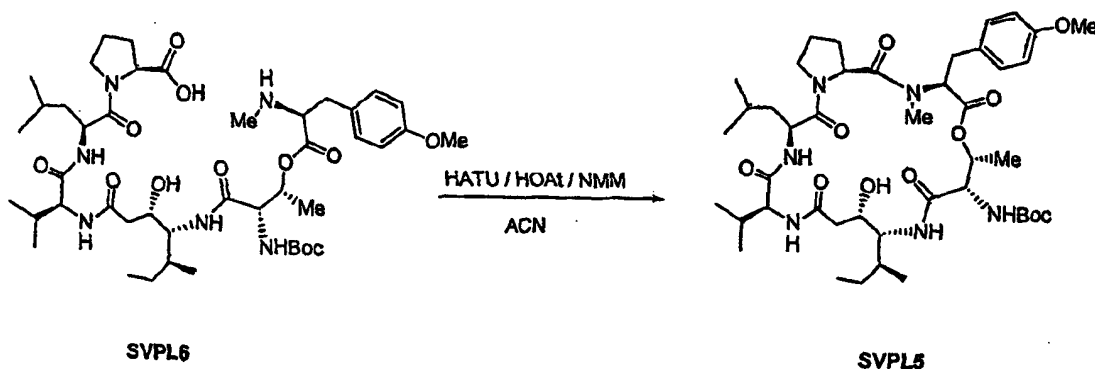
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.04 (m, 18H), 1.19 (m, 5H), 1.41 (s, 9H), 1.42 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.00-2.22 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.96 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.54 (d, $J = 7.3$, 1H), 7.69 (d, $J = 6.4$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.38, 14.57, 15.15, 18.11, 18.45, 20.67, 23.40, 24.70, 26.91, 27.89, 30.20, 33.57, 33.90, 38.51, 39.07, 46.62, 48.13, 55.16, 56.05, 56.23, 56.94, 65.67, 68.60, 71.13, 79.41, 80.01, 113.97, 129.69, 130.25, 155.75, 158.49, 168.51, 169.57, 170.24, 170.94, 171.06, 173.59.

ESI-MS $\text{C}_{44}\text{H}_{69}\text{N}_5\text{O}_{12}$ 计算值: 859.49。实测值 m/z : 860.4($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 44

5 环-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Boc-Thr)-Ist-Val-Leu-Pro(SVPL5)的合成



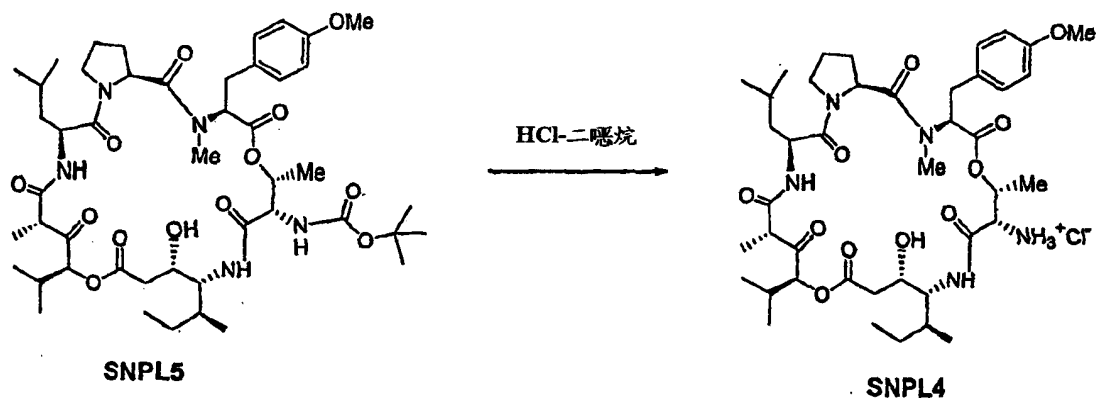
按照 SAPL5 的合成方法, 以 SVPL6(90mg, 0.1mmol)为原料合成, 粗产物经快速 LC(硅胶, 梯度己烷:EtOAc 1:4-1:10)纯化后, 得到标题化合物的白色固体 30mg(35%)。Rf=0.35(EtOAc)。

与 CHCl_3 /己烷共蒸发, 得到 SAPL4 的白色固体(8.17g, 100%收率)。

m/z (FAB) 838.3 $[(M+\text{Na})^+, 28]$, 816.3 $[(M+\text{H})^+, 100]$.

实施例 46

环-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Thr)-Ist-Aip-Leu-Pro(SNPL4)的合成



5

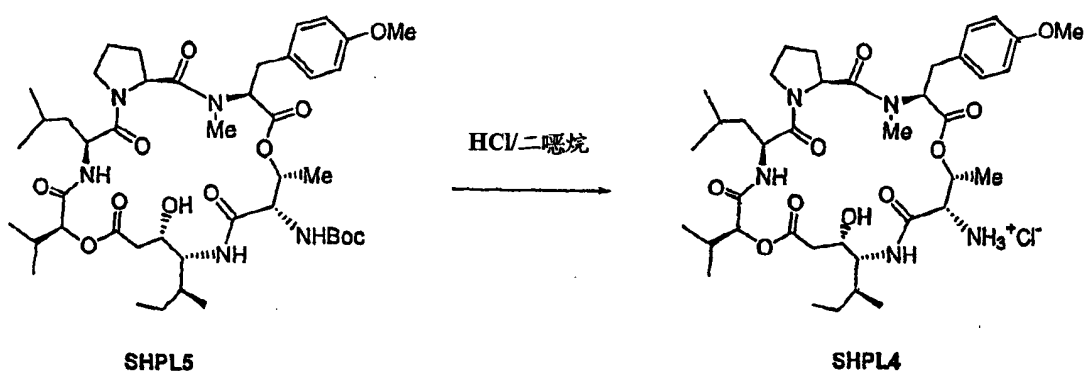
按照 SAPL4 的合成方法, 以 SNPL5(40mg, 43 μmol)为原料, 用 Et_2O 沉淀后, 得到标题化合物的白色固体(36mg, 定量)。

ESI-MS $\text{C}_{42}\text{H}_{65}\text{N}_5\text{O}_{11}$ 计算值: 815.47。实测值 m/z : 815.5(M)⁺。

10

实施例 47

环-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Thr)-Ist-Hiv-Leu-Pro(SHPL4)的合成



按照 SAPL4 的合成方法, 以 SHPL5(500mg, 0.58mmol)为原料, 用 Et_2O 沉淀后, 得到标题化合物的白色固体(440mg, 定量)。

15

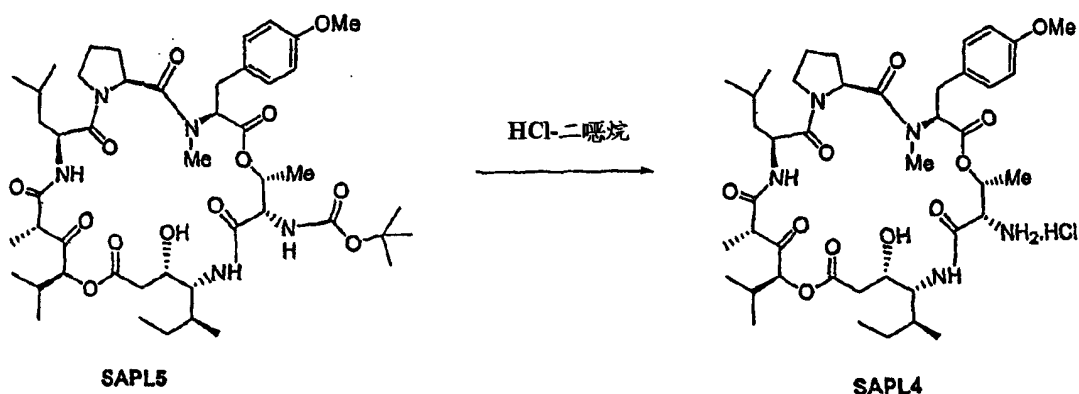
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ . 0.85-1.00 (m, 18H), 1.14-1.38 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 1.57 (m, 2H), 1.76-1.95 (m, 2H), 2.01-2.21 (m, 2H), 2.33 (dd, $J_1 = 7.3$, $J_2 = 14.7$, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 3.17 (dd, $J_1 = 10.7$, $J_2 = 14.7$, 1H), 3.35 (dd, $J_1 = 4.4$, $J_2 = 14.2$, 1H), 3.56 (dd, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 10.3$, 1H), 3.59-3.77 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 4.06 (dt, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 9.3$, 1H), 4.33 (dd, $J_1 = 2.9$, $J_2 = 9.3$, 1H), 4.38 (dd, $J_1 = 6.8$, $J_2 = 10.3$, 1H), 4.58 (dd, $J_1 = 5.4$, $J_2 = 7.3$, 1H), 4.79 (t, $J = 10.3$, 1H), 4.98 (d, $J = 9.3$, 1H), 5.03 (dd, $J_1 = 2.4$, $J_2 = 6.3$, 1H), 6.81 (bs, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.08 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.24 (d, $J = 9.8$, 1H), 7.54 (d, $J = 9.8$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.48, 14.50, 15.20, 18.86, 19.44, 21.03, 23.64, 24.83, 24.96, 26.97, 28.01, 28.135, 30.21, 33.53, 33.96, 38.56, 38.61, 41.05, 41.66, 46.84, 48.53, 55.24, 55.51, 56.31, 57.14, 59.75, 65.85, 70.60, 80.52, 114.11, 129.75, 130.33, 156.77, 158.67, 168.53, 170.21, 170.29, 170.73, 171.02, 174.34.

5 ESI-MS $\text{C}_{44}\text{H}_{70}\text{N}_6\text{O}_{11}$ 计算值: 858.51。实测值(m/z): 859.5($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 45

环-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Thr)-Ist-Hip-Leu-Pro(SAPL4)的合成



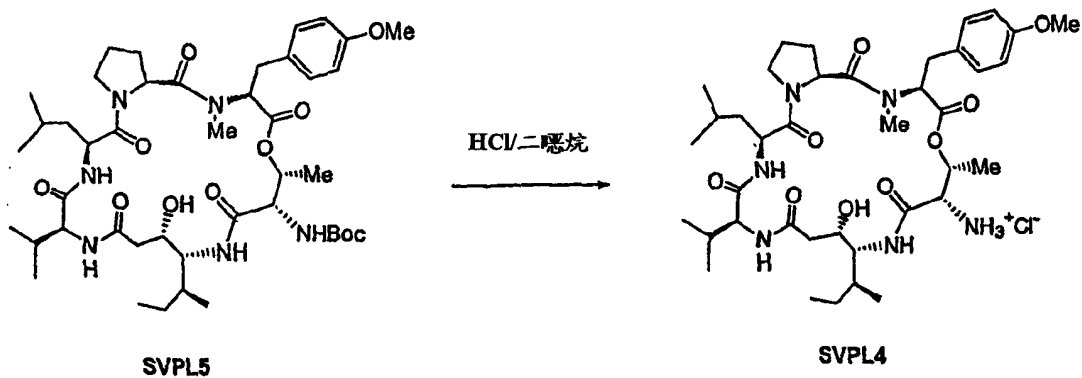
10

向装有 SAPL5(8.79g, 9.6mmol)的无水二噁烷(93mL)烧瓶中, 加入盐酸的无水二噁烷溶液(5.3N, 122mL, 647mmol)。室温下, 将得到的溶液搅拌 8 小时, 或者直至原料消失。当反应完成后, 减压浓缩溶液。将残留物用 CHCl_3 (100ml)稀释, 再浓缩。将该白色泡沫状物

ESI-MS $C_{39}H_{61}N_5O_{10}$ 计算值: 759.44。实测值 m/z : 760.4($M+H$)⁺。

实施例 48

环-N(Me)-O(Me)-Tyr-O-(Thr)-Ist-Val-Leu-Pro(SVPL4)的合成



5

按照 SAPL4 的合成方法, 以 SVPL5(25mg, 29 μ mol)为原料。
用 MTBE 共沉淀后, 得到标题化合物的白色固体(22mg, 定量)。

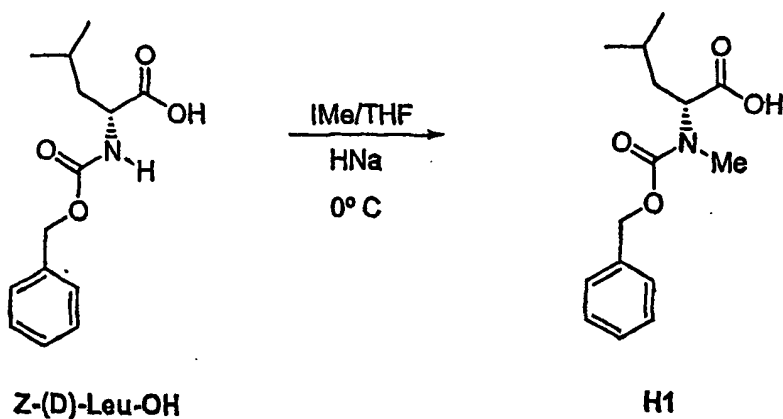
ESI-MS $C_{39}H_{62}N_6O_9$ 计算值: 758.5。实测值(m/z): 759.5[($M+H$)]⁺。

10

实施例 49

Z-N-甲基-D-亮氨酸(H1)

参考: Coggins, J.R.; Benoiton, N.L. Can. J. Chem 1971, 49, 1968。



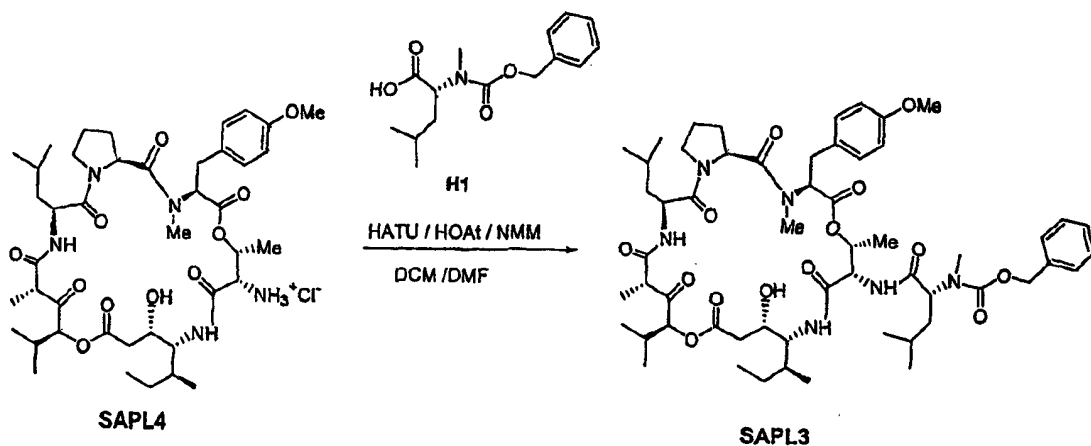
15

在 0℃、通氩气下, 向搅拌的 Z-D-Leu-OH(10.32g, 38.9mmol)

的无水 THF(120ml)溶液中, 通过注射器滴加碘甲烷(8.55ml, 136.1 mmol)。然后分次加入氢化钠(4.80g, 120.0mmol, 60%矿油分散液), 期间保持温度在 0℃。室温下, 将反应混合液搅拌 24 小时。减压除去溶剂, 将残留物溶于 EtOAc(120mL)中, 用 NaHCO₃ 水溶液(300ml, 饱和)萃取。将水层用 EtOAc(2x100ml)洗涤。将水层冷却, 加入固体 cytric 酸至 pH 1-2, 将该溶液用 EtOAc(4x250mL)萃取, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 浓缩。将产物在 EtOAc-庚烷(1:3)中结晶, 得到 H1 的白色晶体(7.84g, 72%)。Mp: 71-72℃。[α]_D²⁵ +23(c 1, EtOH)。

10 实施例 50

Z-Didemnin A (SAPL3)的合成



通氩气下, 向装有 HATU(8.76g, 23.0mmol)、HOAt(3.17g, 23.1 mmol)、SAPL4(7.09g, 15.8mmol)和 H1(3.486g, 12.5mmol)的烧瓶中, 加入无水 DCM(100mL)和无水 DMF(50mL), 并在-5℃(冰浴)下将该溶液搅拌。通过注射器滴加入 NMM(2.3ml, 21.0mmol), 期间保持温度在-5℃。在-5℃下, 将得到的混合液搅拌 2 小时, 然后再在室温下搅拌 14 小时。减压蒸发溶剂。将粗品用 EtOAc(100ml)处理, 过滤该溶液除去一些沉淀。将该溶液顺次用 KHSO₄ 水溶液(2x100ml, 10%)、盐水(100ml)、NaHCO₃ 水溶液(100ml, 饱和)洗涤, 并用盐水(100ml)

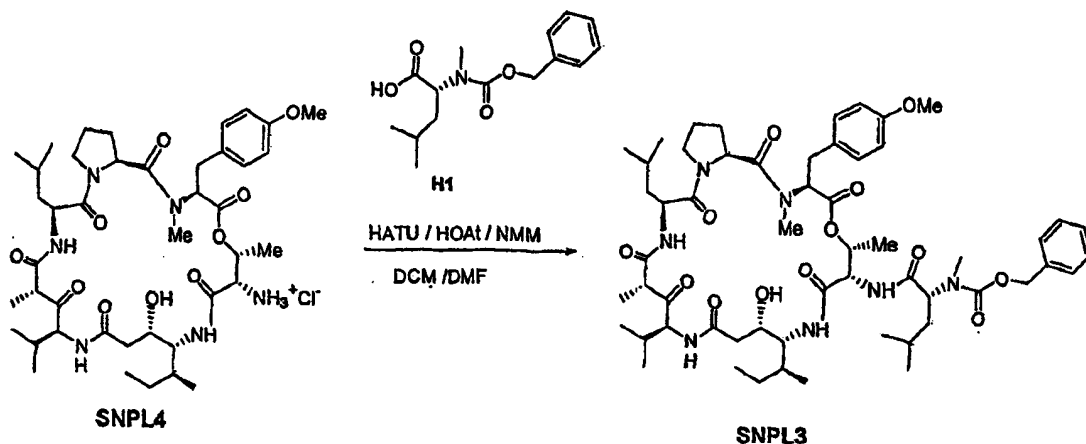
漂洗。将有机相干燥(Na_2SO_4), 减压浓缩得到黄色固体, 经快速 LC (硅胶, 梯度己烷:EtOAc 2:1-1:1) 纯化后, 得到 SAPL3 的白色固体(7.98g, 89%收率)。Rf=0.18(己烷/EtOAc 1:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.79-1.00 (m, 24H), 1.10-2.25 (m, 10H), 1.18 (d, $J = 6.3$, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.8$, 3H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.49 (dd, $J_1=10.7$, $J_2=17.0$, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.02-3.24 (m, 2H), 3.31-3.40 (dd, $J_1=3.9$, $J_2=14.1$, 1H), 3.53-3.64 (m, 2H), 3.65-3.75 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.92-4.20 (m, 3H), 4.58 (t, $J=4.8$, 1H), 4.75-4.85 (m, 3H), 5.00 (m, 1H), 5.12-5.26 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.3$, 2H), 6.86 (bs, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.21-7.44 (m, 6H), 7.92 (d, $J = 8.3$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.57, 14.05, 15.18, 16.73, 18.52, 20.83, 22.62, 22.96, 23.66, 24.55, 24.81, 25.03, 25.28, 26.90, 27.86, 28.95, 31.28, 31.81, 33.91, 34.02, 38.51, 38.61, 47.03, 49.61, 55.21, 55.38, 55.50, 57.28, 66.10, 67.65, 67.93, 70.47, 81.44, 114.09, 127.83, 128.46, 129.74, 130.29, 158.60, 168.36, 169.59, 170.28, 171.20, 172.22, 204.80.

5 ESI-MS $\text{C}_{57}\text{H}_{84}\text{N}_6\text{O}_{14}$ 计算值: 1076.60。实测值 m/z : 1077.6($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 51

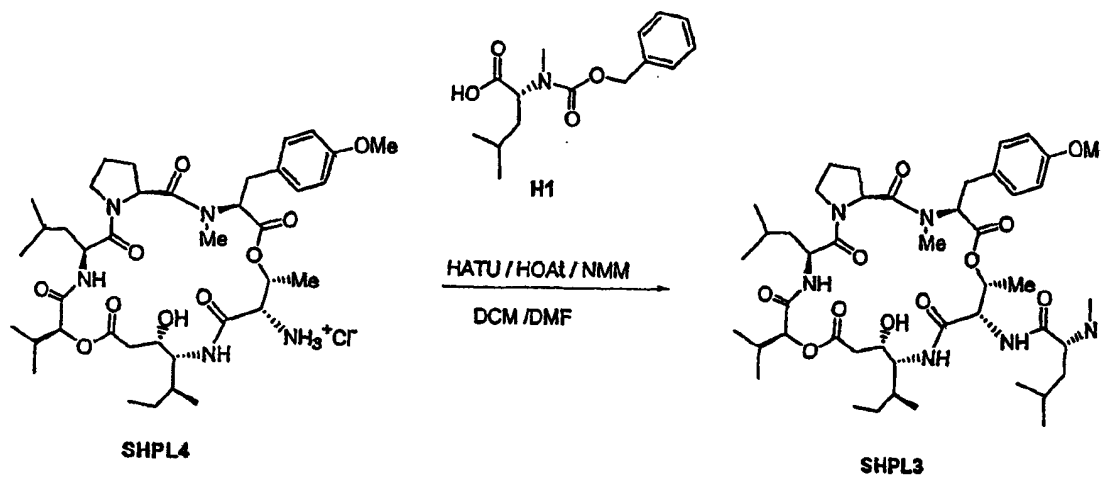
[Aip]³Z-Didemnin A (SNPL3)的合成

- 5 按照 **SAPL3** 的合成方法，以 **SNPL4**(35mg, 41 μ mol)和 **H1**(17mg, 61 μ mol)为原料，经快速 LC(硅胶，梯度己烷-EtOAc 从 1:4 至纯 EtOAc)纯化后，得到标题化合物的白色固体(36mg, 81%)。R_f=0.30(EtOAc)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.74 (d, J = 6.3, 3H), 0.80-1.00 (m, 21H), 1.10-2.25 (m, 10H), 1.21 (d, J = 5.8, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.34 (d, J = 6.3, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.12-3.25 (dd, J₁=11.2, J₂=14.1, 1H), 3.27-3.36 (dd, J₁=4.3, J₂=14.1, 1H), 3.52-3.63 (m, 3H), 3.69-3.81 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.09 (m, 3H), 4.47-4.63 (m, 3H), 4.76-4.92 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.85 (d, J = 8.3, 2H), 6.97 (d, J=6.97, 1H), 7.07 (d, J = 8.3, 2H), 7.35 (bs, 5H), 7.48 (d, J = 8.3, 1H), 7.67 (d, J = 8.3, 1H), 7.87 (d, J = 10.2, 1H).

- 10 ESI-MS C₅₇H₈₅N₇O₁₃S 计算值: 1075.62。实测值 m/z: 1076.6(M+H)⁺。

实施例 52

[Hiv]³Z-Didemnin A (SHPL3)的合成

- 5 按照 SHPL3 的合成方法，以 SHPL4(116mg, 0.15mmol)和 H1(63mg, 0.23mmol)为原料，经快速 LC(硅胶，梯度己烷-EtOAc 从 1:1 至 1:2)纯化后，得到标题化合物的白色固体(86mg, 52%)。R_f=0.27(己烷-EtOAc 1:2)。

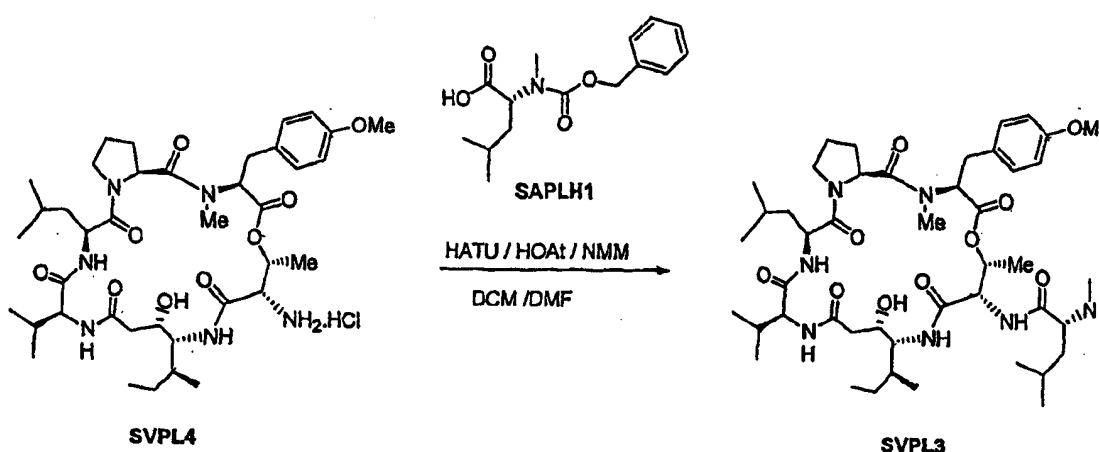
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.80-1.08 (m, 24H), 1.18 (m, 3H), 1.21 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.80-2.42 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.60 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 4.92 (d, $J = 3.8$, 1H), 5.00 (m, 1H), 5.20 (m, 2H), 6.65 (d, $J = 6.3$, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.34 (m, 5H), 7.50 (d, $J = 6.7$, 1H), 7.75 (d, $J = 7.2$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.58, 14.21, 15.39, 17.64, 18.63, 20.74, 21.88, 22.84, 23.48, 24.22, 24.75, 27.05, 27.84, 29.34, 29.99, 33.42, 33.86, 35.81, 38.52, 39.37, 46.63, 48.14, 55.13, 55.47, 55.53, 55.87, 56.92, 65.68, 67.72, 68.60, 70.61, 79.09, 113.95, 127.71, 127.86, 128.35, 129.63, 130.22, 158.48, 168.46, 169.36, 169.84, 170.29, 170.93, 171.00, 173.73.

ESI-MS $\text{C}_{54}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}_{13}$ 计算值: 1020.58。实测值: m/z 1021.5($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 53

[Val] ^{3} Z-Didemnin A (SVPL3)的合成



按照 SAPL3 的合成方法, 以 SVPL4(20mg, 25 μmol)和 SAPLH1

向经脱气及氩气清洗的 SAPL3(6.59g, 6.1mmol)的 THF(无稳定剂, 262mL)的溶液中, 加入 Pd(OH)₂-C(20%, 3.29g, 50%重量)。在 H₂(1atm)下, 将混合液搅拌 20 小时, 然后通过 0.45 μ m teflon 过滤器过滤, 减压浓缩得到白色固体。加入 CHCl₃(2x25mL), 再将该混合液减压浓缩, 得到 SAPL2 的白色固体(5.51g, 96%)。Rf=0.22(CHCl₃:tBuOH 90:10)。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.82-0.92 (m, 24H), 1.11-1.19 (m, 1H), 1.22 (d, J = 6.9, 3H), 1.32 (d, J = 6.8, 3H), 1.30-1.35 (m, 1H), 1.35-1.63 (m, 6H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 1H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.49-2.52 (dd, J₁ = 11, J₂ = 10.5, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.72 (bs, 3H), 2.79 (bs, 3H), 2.86-2.94 (bs, 1H), 2.72-2.79 (bd, J = 10.5, 1H), 3.15-3.18 (dd, J₁ = 14.5, J₂ = 10.5, 1H), 3.33-3.36 (dd, J₁ = 14.5, J₂ = 4.5, 1H), 3.54-3.57 (dd, J₁ = 10.5, J₂ = 4.5, 1H), 3.56-3.61 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.96-4.00 (m, 1H), 4.03-4.08 (m, 1H), 4.11-4.80 (bs, 1H), 4.56-4.62 (m, 1H), 4.68-4.81 (m, 3H), 4.99-5.01 (q, J = 3.5, 1H), 5.16 (bs, 1H), 6.83 (d, J = 8.5, 2H), 6.95 (bs, 1H), 7.07 (d, J = 8.5, 2H), 7.21-7.25 (bs, 1H), 7.95 (bs, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.55, 14.95, 15.26, 16.82, 18.56, 20.89, 22.00, 23.08, 23.76, 24.58, 24.85, 25.10, 27.12, 29.35, 29.35, 29.65, 29.69, 31.36, 33.96, 34.14, 38.51, 38.64, 40.14, 55.38, 55.56, 57.31, 66.17, 67.85, 70.58, 80.96, 80.98, 81.57, 114.12, 130.33, 158.63, 168.41, 169.33, 169.70, 170.38, 171.24, 172.28, 172.28, 172.93, 204.83.

m/z (FAB) 944.2 [(M + H)⁺, 100].

(11mg, 37.5 μ mol)为原料, 经快速 LC(硅胶, 梯度己烷-EtOAc 从 1:1 至 1:5)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(19mg, 72%).

Rf=0.44(EtOAc).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85-1.06 (m, 21 H), 1.10-1.4 (m, 5H), 1.16 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.50-1.63 (m, 6 H), 1.72-1.87 (m, 2 H), 1.88-2.40 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 3.17 (dd, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 14.2$, 1H), 3.36 (dd, $J_1 = 3.9$, $J_2 = 14.2$, 1H), 3.43 (bs, 1H), 3.51-3.72 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.98-4.16 (m, 1H), 4.40-4.47 (m, 2H), 4.58 (dd, $J_1 = 5.7$, $J_2 = 7.8$, 1H), 4.67-4.85 (m, 2H), 4.80-5.09 (m, 1H), 5.16 (d, $J = 12.4$, 1H), 5.24 (d, $J = 12.4$, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$, 1H), 6.90-6.94 (bs, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.28-7.50 (m, 6H).

5

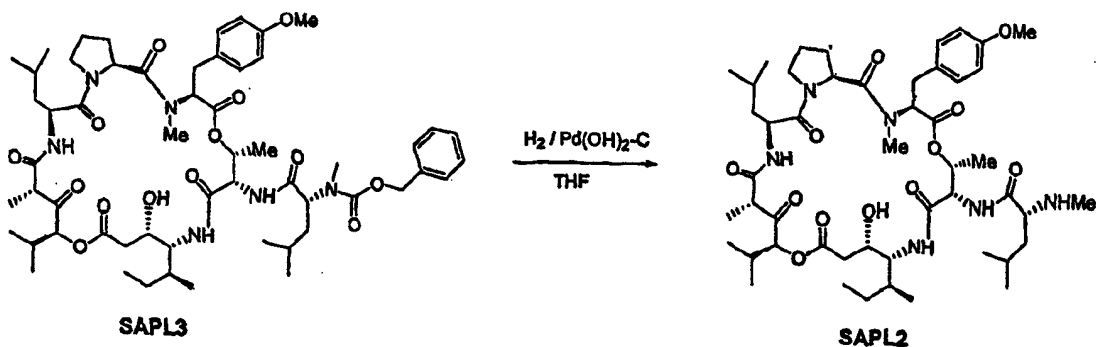
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.99, 14.37, 15.70, 18.55, 19.82, 21.40, 21.99, 22.81, 23.17, 23.98, 24.62, 25.00, 25.24, 27.28, 28.26, 29.93, 30.23, 33.58, 34.10, 36.16, 38.78, 41.98, 47.10, 48.79, 54.73, 55.45, 56.62, 57.40, 59.51, 66.02, 68.18, 70.37, 71.03, 114.30, 128.00, 128.27, 128.72, 129.86, 130.56, 136.49, 158.28, 158.85, 168.75, 169.27, 170.40, 170.75, 171.04, 173.91, 175.03.

ESI-MS $\text{C}_{54}\text{H}_{81}\text{N}_7\text{O}_{12}$ 计算值: 1019.59. 实测值(m/z): 1020.5($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

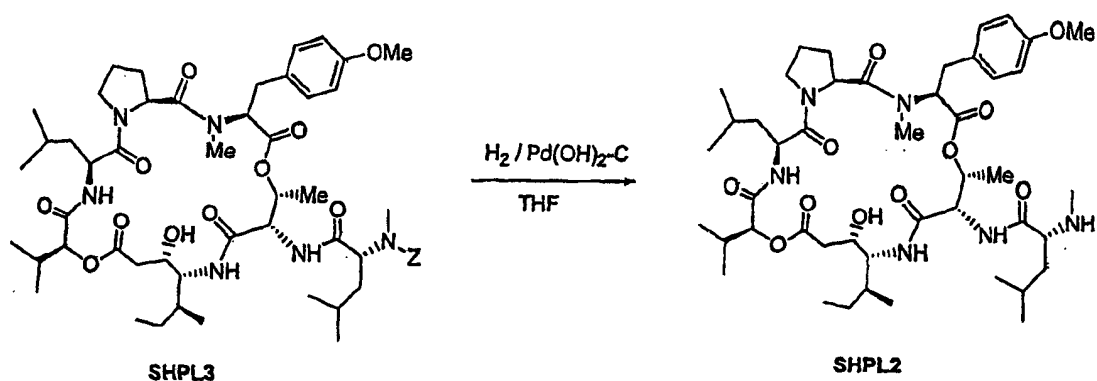
10

实施例 54

Didemninn A (SAPL2)的合成



实施例 56

[Hiv]³-Didemnin A (SHPL2)的合成

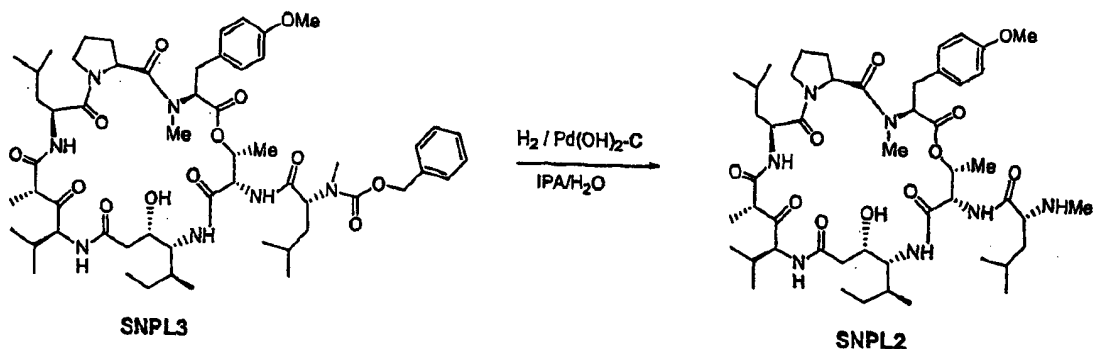
- 5 按照 SHPL2 的合成方法, 以 SHPL3(86mg, 0.08mmol)为原料, 得到标题化合物的白色固体(73mg, 97%)。Rf=0.36(CHCl₃/MeOH 95:5)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82-1.02 (m, 24H), 1.12-2.42 (m, 16H), 2.54 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.52-3.90 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 4.04 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.91 (d, J=5.3, 1H), 5.22 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.3, 2H), 7.07 (d, J=8.3, 2H), 7.54 (d, J=9.2, 1H), 7.60 (d, J=9.4, 1H), 8.68 (d, J=6.2, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.78, 14.07, 16.13, 17.90, 18.56, 20.98, 21.74, 22.94, 23.60, 24.44, 24.78, 25.06, 27.17, 27.92, 30.09, 33.34, 33.89, 38.71, 40.30, 46.86, 48.22, 54.99, 55.23, 56.97, 57.21, 65.81, 68.53, 70.37, 79.47, 114.03, 129.76, 130.29, 158.57, 168.18, 169.40, 169.86, 170.20, 170.92, 174.16.

ESI-MS C₄₆H₇₄N₆O₁₁ 计算值: 886.54。实测值 m/z 887.2(M+H)⁺。

实施例 55

[Aip]³-Didemnin A (SNPL2)的合成

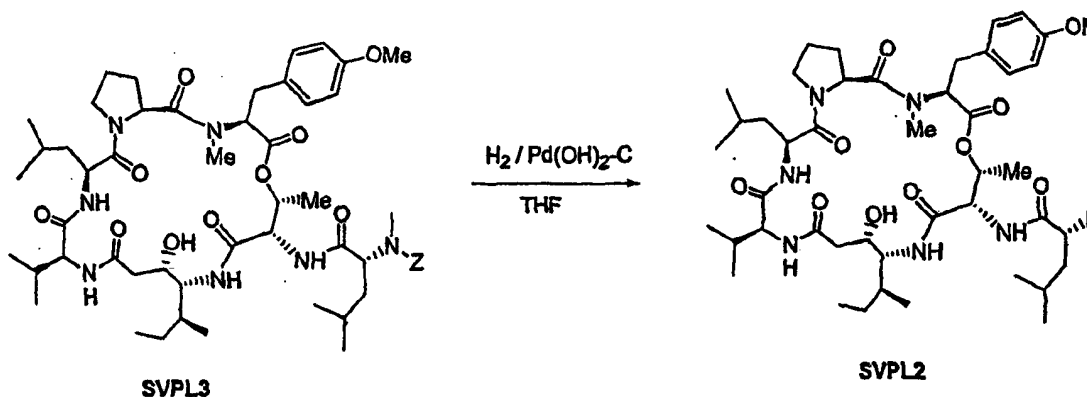
- 5 向经脱气及氩气清洗的 SNPL3(33mg, 35 μ mol)的 IPA/H₂O(2ml:1ml)混合液的溶液中加入 Pd(OH)₂-C(20%, 20 mg, 60% 重量)。在 H₂(1atm)下将混合液搅拌 20 小时, 然后通过 0.45 μ m teflon 滤器过滤, 减压浓缩得到白色固体。加入 IPA(2x5mL), 再将该混合液减压浓缩, 得到 SNPL2 的白色固体(32mg, 97%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.78 (d, J=6.8, 3H), 0.82-0.92 (m, 21H), 1.11-2.58 (m, 21H), 2.41 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75-3.00 (m, 4H), 3.15-3.18 (dd, J₁ = 10.7, J₂ = 14.7, 1H), 3.33-3.36 (dd, J₁ = 14.5, J₂ = 4.2, 1H), 3.51-3.78 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 4.01-4.20 (m, 2H), 4.50 (t, J=4.8, 1H), 4.59 (t, J=6.3, 1H), 4.75-4.91 (m, 2H), 5.05 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.3, 2H), 7.07 (d, J = 8.3, 2H), 7.70 (d, J=5.8, 1H), 7.78 (d, J=9.7, 1H), 7.89 (d, J=6.3, 1H), 8.14 (d, J=7.8, 1H).

10

ESI-MS C₄₉H₇₉N₇O₁₁ 计算值: 941.58。实测值 m/z: 942.7(M+H)⁺。

实施例 57

[Val]³-Didemnin A (SVPL2)的合成

5 按照 SAPL2 的合成方法，以 SVPL3(19mg, 18 μ mol)为原料，得到标题化合物的白色固体(16mg, 97%)。Rf=0.36(CHCl₃/MeOH 95:5)。

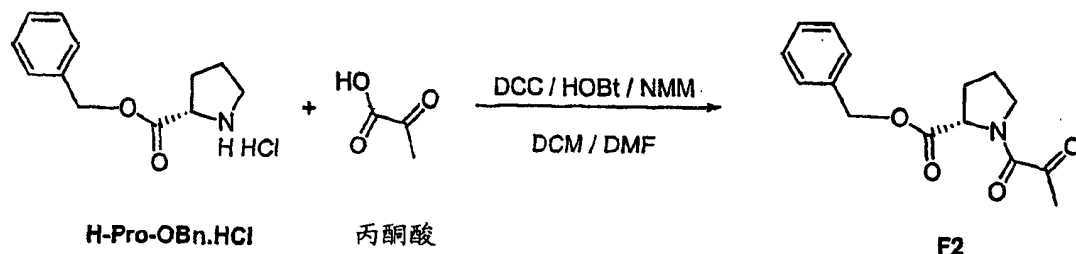
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ -0.82-1.02 (m, 21H), 1.85-1.32 (m, 9H), 1.42-1.83 (m, 7H), 1.87-2.23 (m, 8H), 2.34 (bs, 3H), 2.60 (b s, 1H), 2.85 (dd, $J_1 = 5.7$, $J_2 = 7.8$, 1H), 3.16 (dd, $J_1 = 10.8$, $J_2 = 14.2$, 1H), 3.37 (dd, $J_1 = 4.2$, $J_2 = 14.2$, 1H), 3.48 (bs, 1H), 3.57-3.68 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 3.95-4.15 (m, 2H), 4.45-4.52 (m, 2H), 4.61 (dd, $J_1 = 4.8$, $J_2 = 7.8$, 1H), 4.77 (t, $J = 9.9$, 1H), 5.02-5.15 (m, 1H), 6.84 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.09 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.59-7.62 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.98, 14.46, 16.14, 18.50, 19.83, 21.50, 22.55, 22.81, 22.95, 23.46, 23.98, 27.33, 28.27, 28.33, 29.94, 33.71, 34.16, 38.94, 41.93, 42.11, 45.72, 47.18, 48.94, 53.64, 55.03, 55.50, 56.72, 57.55, 59.22, 59.56, 66.16, 70.71, 114.36, 118.53, 120.85, 130.02, 130.58, 168.71, 169.74, 170.23, 171.18, 175.10.

ESI-MS C₄₆H₇₅N₇O₁₀ 计算值: 885.56。实测值 m/z : 856.5(M+H)⁺。

实施例 58

Pyr-Pro-OBn(F2)的合成



5

在 0℃、通氩气下，向 H-Pro-OBn · HCl(10.0g, 41.3mmol)的无水 DMF (50ml)溶液中，通过注射器滴加入 NMM(4.55mL, 43.8mmol)，期间保持温度在 0℃。然后分次加入 HOBT(18.98g, 124mmol)。15 分钟后，通过注射器滴加入溶于无水 DCM(10mL)中的丙酮酸(8.61g, 97.79mmol)，期间保持温度低于 3℃。最后，用滴液漏斗(compensated funnel)滴加溶于无水 DCM(80mL)中的 DCC(22.17g, 107.46mmol)。将该混合液温热至室温(2h)，再搅拌 12h。将混合液过滤除去沉淀，将该溶液减压浓缩。将残留物溶于 EtOAc(500mL)中，顺次用 KHSO₄ 水溶液(100ml, 10%)、NaHCO₃ 水溶液(400ml, 饱和)和盐水(400ml)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，过滤。减压除去溶剂，将残留物用 ACN(100mL)处理，冷却至-30℃下 2 小时，过滤除去过量的 N,N-二环己基脲。将得到的棕色油状物通过快速 LC (硅胶，梯度己烷至己烷:EtOAc 2:1)纯化，得到 **F2** 的白色固体(9.06g, 66%收率)。R_f=0.25(己烷:EtOAc 2:1)。

15

IR (薄膜法, DCM) ν 3035, 2956, 2884, 1744, 1717, 1645, 1499, 1443, 1383, 1352, 1273, 1175, 1092 cm^{-1} .

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.75-2.40 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 3.45-3.82 (m, 2H), 4.52-4.61 (m, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 5.14-5.15 (m, 2H), 5.17-5.20 (m, 2H), 7.34 (bs, 5H).

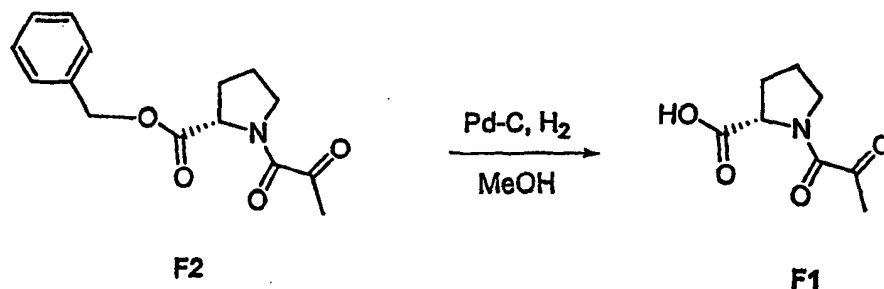
^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3) δ 22.11, 25.22, 26.5, 27.10, 28.53, 31.48, 47.53, 44.81, 59.76, 67.02, 67.31, 128.11, 128.64, 135.24, 170.1, 170.2, 198.0.

m/z (CI) 293 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+]$, 100]. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ 计算值: C, 65.44; H, 6.22; N, 5.08。实测值: C, 65.04; H, 6.01; N, 5.11。

5

实施例 59

Pyr-Pro-OH(F1)的合成



10 将 F2(8.63g, 31.34mmol)和装载于活性炭上的钯(10%, 86mg, 10%重量)在经脱气 MeOH (125mL)中的溶液置于高压 Parr 反应器中, 用氮气(2x30psi)吹扫。将该反应混合液在氢气(30psi)下密封, 在 23℃下搅拌 4.5 小时。将反应混合液通过 0.45 μm 的 Teflon 滤器过滤, 减压浓缩。将该残留物(6.29g)在 SiO_2 中包覆, 然后装载于柱(LC 5.5x10.0cm)的顶端, 用己烷:EtOAc 1:2 洗脱, 得到 F1 的白色固体(4.64g, 80%收率)。 $R_f=0.22$ (己烷:EtOAc 1:1)。 $[\alpha]_D^{20} -92.4$ (c 0.12, CHCl_3)。M.p.67-69

15 ℃。

IR { 薄膜法, DCM} ν 3450-3000, 2961-2870, 1719, 1643, 1615, 1452, 1354, 1205, 1175, 1094, 1018 cm^{-1} .

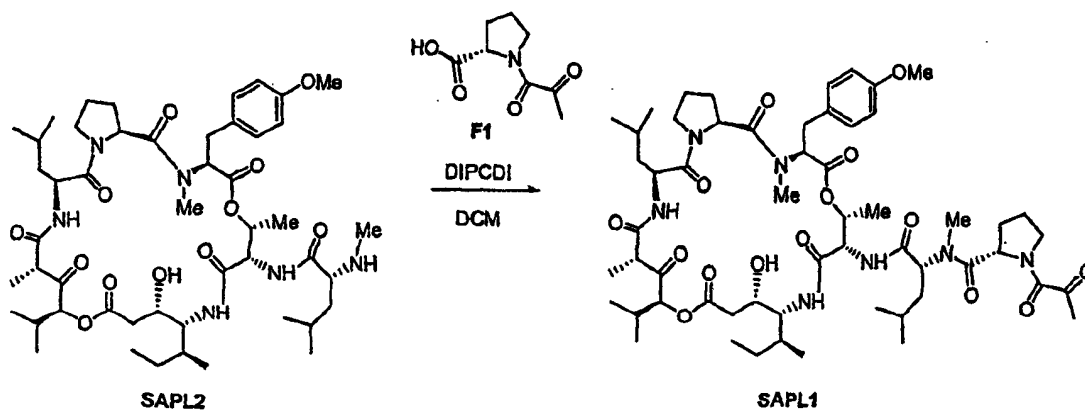
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ 1.85-2.45 (m, 4H), 2.43 and 2.47 (s, 3H), 3.42-3.85 (m, 2H), 4.52-4.61 (m, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 7.21-7.40 (bs, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 22.03, 25.23, 26.48, 27.00, 28.23, 31.44, 47.57, 48.37, 59.61, 59.39, 162.47, 162.52, 175.04, 176.29, 197.18.

m/z (CI) 220 $[(\text{M}+\text{N}_2\text{H}_7)^+, 15]$, 203 $[(\text{M}+\text{NH}_4)^+, 100]$, 186 $[(\text{M}+\text{H})^+, 16]$. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_4$ 计算值: C, 51.88; H, 5.99; N, 7.56. 实测值: C, 52.13; H, 5.85; N, 7.65.

实施例 60

Aplidine(SAPL1)的合成



10

通氮气下, 向 F1(4.908g, 26.5mmol)的无水 DCM (40ml)冷(3℃)溶液中, 加入 DIPCPI(1.806g, 14.3mmol)的 DCM (10ml)溶液, 在 3℃下, 将该溶液搅拌 60 分钟。然后在氮气下, 向以上溶液中通过插管加入 SAPL2(5.0g, 5.3mmol)的 DCM (50ml)溶液。在该温度下 90h(4 日)后, 加入 HCl 水溶液(50ml, 0.1N), 将反应混合液搅拌 15

15

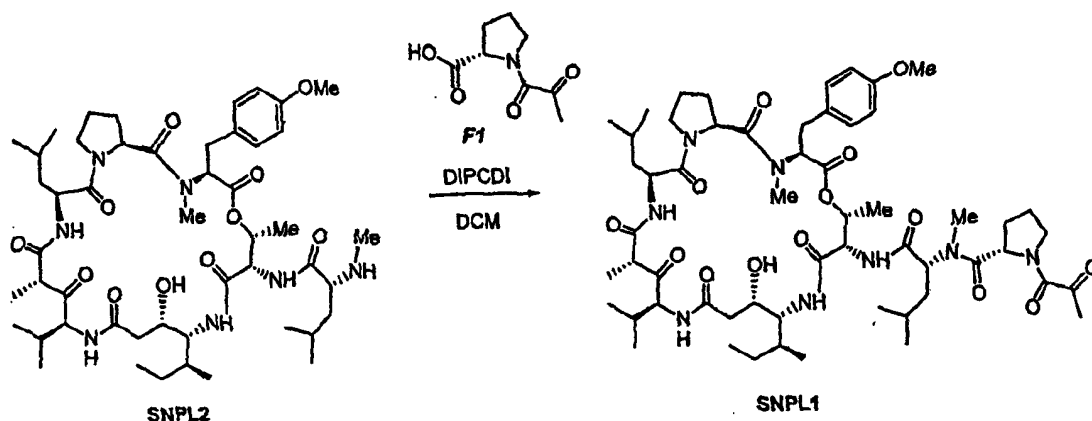
- 分钟。然后倾出有机层，在 KHSO_4 水溶液(50ml, 5%)、 NaHCO_3 水溶液(50ml, 5%)和盐水(25ml)之间分配。将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤，减压浓缩。得到的浅黄色固体经快速 LC(LichroPrep RP-18, 40-63 μm ，梯度 $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}:\text{TFA}$ 从 70:30:0.1-90:10:0.1)纯化，得到
- 5 **SAPL1**(5.4g, 93%) (外消旋混合物)。 $R_f=0.40$ 和 0.28 ($\text{DCM}:\text{AcOEt}$ 2:3), 0.52 和 0.45 ($\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ 9.5:0.5)。 $[\alpha]_D -95.9$ (c 1.8, CHCl_3)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.93 (m, 24H), 1.16-1.70 (m, 9H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.90-2.24 (m, 6H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.49 (s, 3H) 2.51 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.52-2.64 (m, 1H), 2.85 (bs, 1H), 2.94 (bs, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 3.15-3.18 (m, 1H), 3.21-3.26 (dd, $J_1 = 15.8$, $J_2=6.1$, 1H), 3.32-3.36 (dd, $J_1 = 14.5$, $J_2 = 4.1$, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.66-3.72 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 1H), 4.03-4.11 (m, 2H), 4.15-4.23 (2q, $J = 7.5$, 1H), 4.55-4.57 (2d, $J_1 = 5.5$, $J_2=2.2$, 1H), 4.59-4.62 (t, 1H), 4.56-4.64 (dd, $J_1 = 6.5$, $J_2 = 2.5$, 1H), 4.68-4.71 (t, 1H), 4.76-4.81 (t, 1H), 5.10-5.18 (m, 1H), 5.17 (d, $J = 3.5$, 1H), 5.18 (d, $J = 3.5$, 1H), 5.27-5.31 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.5$, 2H), 6.83 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.05 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.06 (d, $J = 8.5$, 2H), 7.02 (d, $J = 7.1$, 1H), 7.16 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.17 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.59 (d, $J = 5.5$, 1H), 7.77 (d, $J = 9.5$, 1H), 7.83 (d, $J = 9.4$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.63, 11.68, 14.11, 14.70, 15.26, 15.30, 16.00, 16.20, 16.88, 16.93, 18.62, 18.85, 20.89, 20.94, 21.62, 21.36, 23.44, 23.57, 23.84, 23.93, 24.66, 24.77, 24.85, 25.02, 26.22, 26.34, 27.09, 27.6, 27.06, 27.30, 27.95, 27.99, 29.33, 29.69, 31.31-31.37, 33.97, 34.06, 36.02, 36.45, 38.68, 38.76, 41.01, 41.15, 47.00, 48.42, 48.48, 48.86, 49.20, 49.51, 54.65, 54.75, 55.26, 55.58, 55.61, 57.14, 57.27, 57.47, 57.79, 66.24, 67.80, 67.99, 70.34, 70.67, 81.0, 81.52, 114.10, 130.31, 156.0, 158.65, 161.1, 161.60, 168.20, 169.53, 169.59, 170.45, 171.25, 171.80, 171.95, 172.26, 172.33, 197.5, 204.80, 204.85.

m/z (FAB) 1132.6 $[(M+\text{Na})^+, 42]$, 1110.8 $[(M+\text{H})^+, 100]$.

实施例 61

[Aip]³-Aplidine(SNPL1)的合成

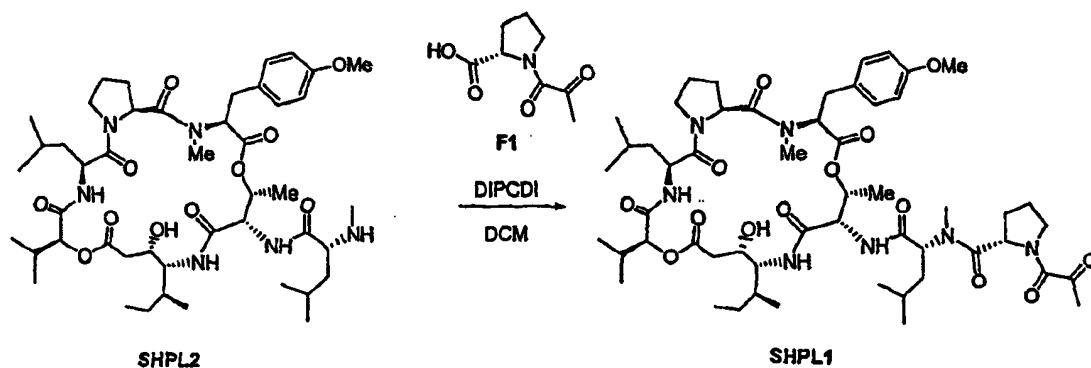
5 按照 SAPL1 的合成方法，以 SNPL2(10mg, 10.6 μ mol)和 F1(10mg, 54 μ mol)为原料合成。经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =10.5 和 12.0min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(8mg, 68%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.80-1.03 (m, 24H), 1.11-1.70 (m, 9H), 1.72-1.81 (m, 1H), 1.81-1.90 (m, 1H), 1.90-2.24 (m, 6H), 2.30-2.39 (m, 1H), 2.53 (s, 3H) 2.55 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.52-2.66 (m, 2H), 2.94 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.15-3.18 (m, 1H), 3.22-3.31 (dd, $J_1 = 4.3$, $J_2 = 15.1$, 1H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.67-3.92 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.98 (m, 1H), 4.13-4.29 (m, 3H), 4.45-4.75 (m, 4H), 4.81 (t, $J = 9.7$, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 5.26-5.44 (m, 3H), 6.84 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.30 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$, 1H), 7.68 (d, $J = 9.7$, 1H), 7.87 (d, $J = 4.3$, 1H), 8.09 (d, $J = 9.7$, 1H), 8.28 (d, $J = 10.2$, 1H).

10

ESI-MS C₅₇H₈₈N₈O₁₄ 计算值: 1108.64。实测值(m/z): 1110.3(M+H)⁺。

实施例 62

[Hiv]³-Aplidine(SHPL1)的合成

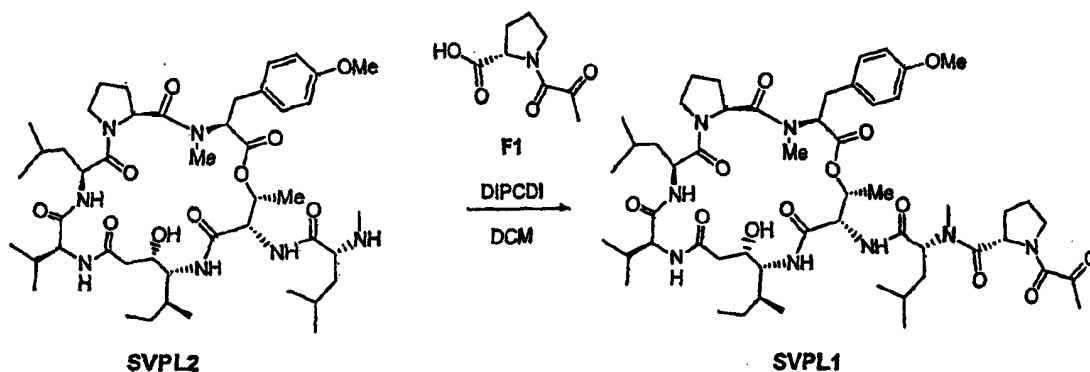
- 5 按照 SHPL1 的合成方法, 以 SHPL2(72mg, 0.081mmol)和 F1(75mg, 0.405mmol)为原料合成。经快速 LC(Lichroprep RPC 18, 梯度 ACN/H₂O/TFA 从 70:30:0.5-90:10:0.5)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(68mg, 79%)。R_f=0.49 (ACN/H₂O/TFA 90:10:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.80-1.10 (m, 24H), 1.12-1.50 (m, 18H), 1.50-2.30 (m, 6H), 2.42 (m, 1H), 2.53 (s, 3H) 2.55 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.96-3.40 (m, 3H), 3.05 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.63 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.01 (m, 1H) 4.30 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 5.02 (d, $J = 4.8$, 1H), 5.09 (m 1H), 5.20 (m, 1H), 5.30 (m, 1H), 6.83 (d, $J = 8.3$, 2H), 6.89 (d, $J = 6.3$, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.29 (d, $J = 9.7$, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 5.3$, 1H), 7.74 (d, $J = 9.7$, 1H), 7.80 (d, $J = 10.2$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.06, 14.22, 14.30, 16.49, 16.76, 17.84, 19.17, 21.08, 21.41, 21.54, 22.54, 23.79, 23.94, 24.05, 24.16, 24.82, 24.96, 25.05, 25.98, 26.45, 27.37, 27.57, 28.21, 28.59, 30.31, 30.83, 31.56, 31.62, 33.74, 34.24, 36.02, 36.25, 38.91, 38.96, 39.46, 39.86, 46.92, 48.44, 48.71, 49.06, 54.95, 55.49, 57.16, 57.68, 58.23, 59.13, 66.16, 66.28, 69.10, 70.83, 71.14, 79.12, 114.31, 129.96, 130.12, 130.59, 158.86, 168.69, 168.81, 169.75, 169.82, 170.18, 170.45, 170.52, 170.69, 170.84, 171.21, 171.28, 172.47, 173.17, 174.66, 174.82, 197.63, 201.38.

ESI-MS $\text{C}_{54}\text{H}_{83}\text{N}_7\text{O}_{14}$ 计算值: 1053.60。实测值(m/z): 1054.9($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 63

[Val]³-Aplidine(SVPL1)的合成

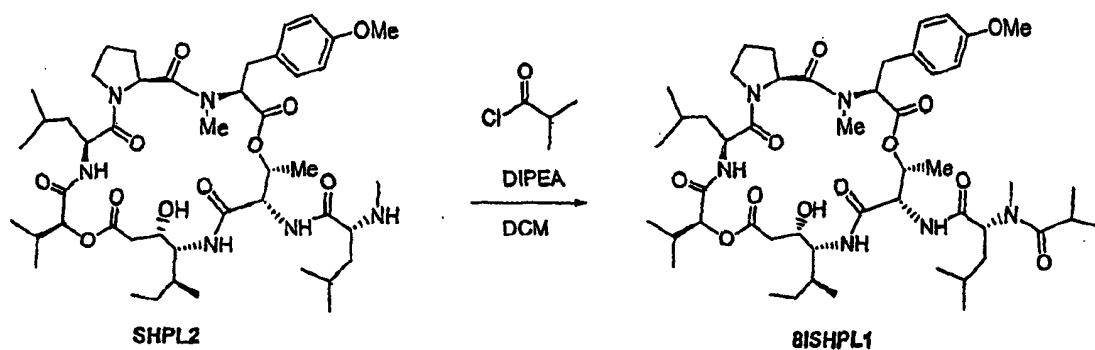
5 按照 SAPL1 的合成方法，以 SVPL2(10mg, 11 μ mol)和 F1(10.5mg, 57 μ mol)为原料合成。经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =10.9 和 12.3min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(8mg, 69%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82-1.02 (m, 24H), 1.13-1.38 (m, 9H), 1.55 (m, 2H), 1.67-1.81 (m, 4H), 1.95-2.02 (m, 3H), 2.10-2.17 (m, 2H), 2.26-2.39 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.74-2.92 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.15 (s, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.36 (dd, J_1 = 4.4, J_2 = 14.2, 1H), 3.49-3.72 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.97-4.13 (m, 2H), 4.38 (dd, J_1 = 4.6, J_2 = 14.2, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.68-4.81 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 6.84 (d, J = 7.8, 2H), 7.08 (d, J = 8.3, 2H), 7.36-7.52 (m, 2H), 7.48 (d, J =9.6, 1H), 7.61 (d, J =6.8, 1H).

10

ESI-MS C₅₄H₈₄N₈O₁₃ 计算值: 1052.62。实测值(m/z): 1053.6(M+H)⁺。

实施例 64

[Hiv]³-[异丁酰基]⁸-didemnin A(8ISHPL1)的合成

- 5 在 0℃、通氩气下，向 SHPL2(10mg, 11.2 μ mol)的 DCM (200 μ l)溶液中，加入 DIPEA(3 μ l, 16.8 μ mol)和异丁酰氯(1.4 μ l, 13.4 μ mol)。在 22℃下 3 小时后，加入 DCM(3ml)，然后将该混合液顺次
- 10 用 HCl 水溶液(2ml, 0.1N)、NaHCO₃ 水溶液 (2ml, 饱和)和盐水(2ml)洗涤，干燥(Na₂SO₄)，过滤，真空浓缩。残留物经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18，恒流 ACN/H₂O 85:15 (流速：7ml/min)，250x21mm，检测
- 波长：270nm, t_R=19min)纯化，得到标题化合物的白色固体(10mg, 94%)。

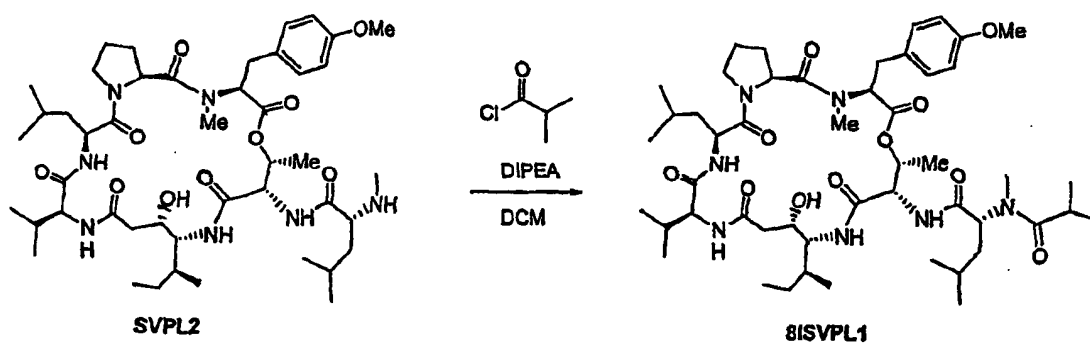
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.10 (24H, m), 1.13-1.65 (18H, m), 1.72-2.58 (6H, m), 2.56 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.36 (dd, $J_1 = 4.6$, $J_2 = 15.6$, 1H), 3.54-3.73 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.99 (d, $J = 5.3$, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 6.73 (d, $J = 9.3$, 1H), 6.84 (d, $J = 9.6$, 2H), 7.08 (d, $J = 9.6$, 2H), 7.55 (d, $J = 8.6$, 1H), 7.82 (d, $J = 11$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.78, 14.63, 15.69, 17.92, 19.03, 19.31, 19.66, 21.03, 22.29, 23.19, 23.85, 24.71, 25.14, 27.27, 28.22, 30.39, 30.51, 31.15, 33.80, 34.25, 35.61, 38.85, 39.63, 46.98, 48.51, 53.29, 53.65, 55.49, 56.01, 56.35, 57.26, 66.07, 69.07, 70.94, 79.33, 114.31, 130.08, 130.60, 158.84, 168.79, 169.75, 170.34, 170.68, 171.36, 171.73, 174.02, 179.84.

ESI-MS $\text{C}_{50}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}_{12}$ 计算值: 956.58。实测值(m/z): 957.5($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 65

5 [Val] ^{3} -[异丁酰基] ^{8} -didemnin A(8ISVPL1)的合成



按照 8ISHPL1 的合成方法, 以 SVPL2(20mg, 12.6 μ mol)为原料合成。经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/ H_2O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, $t_R=19\text{min}$)纯化后, 得到标题化合物(19mg, 88%)。

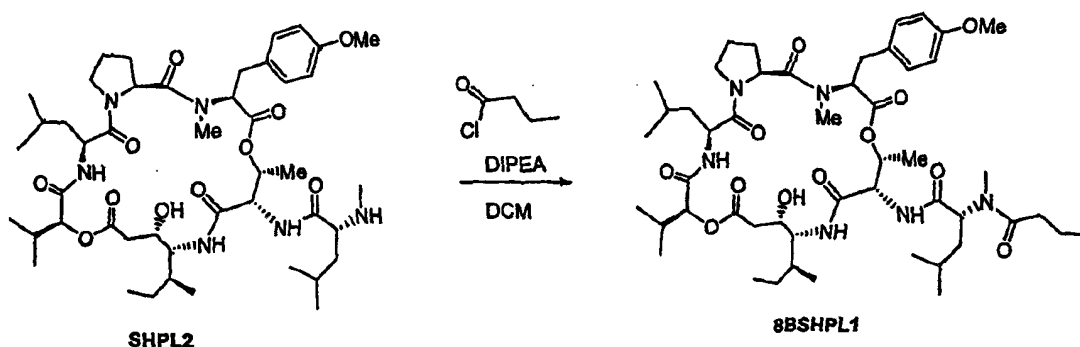
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.81-1.02 (m, 24 H), 1.14-1.38 (m, 5H), 1.15 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.19 (d, $J = 6.6$, 3H), 1.38-1.80 (m, 7H), 1.80-2.40 (m, 6 H), 2.57 (s, 3H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.85-2.92 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.16 (dd, $J_1 = 10.5$, $J_2 = 14.4$, 1H), 3.36 (dd, $J_1 = 4.5$, $J_2 = 14.4$, 1H), 3.39 (bs, 1H), 3.56 (dd, 1H, $J = 4.5$, 10.8), 3.59-3.72 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (td, $J_1 = 3.3$, $J_2 = 10.2$, 1H), 4.39-4.47 (m, 2H), 4.58 (dd, $J_1 = 5.7$, $J_2 = 7.5$, 1H), 4.79 (t, $J = 9.9$, 1H), 5.03-5.14 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.04 (d, $J = 7.8$, 1H), 7.08 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.36 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.45 (d, $J = 10.2$, 1H), 7.51 (d, $J = 10.2$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 180.24, 175.10, 173.18, 171.14, 170.72, 170.42, 169.38, 168.73, 158.87, 130.60, 130.02, 114.33, 71.31, 70.50, 66.11, 59.47, 57.42, 56.56, 55.51, 54.93, 53.84, 48.83, 47.13, 41.94, 38.94, 35.67, 34.17, 33.63, 31.32, 31.10, 29.96, 28.32, 27.25, 25.30, 25.05, 24.82, 24.01, 23.22, 21.42, 19.88, 19.72, 11.25, 18.51, 15.60, 14.32, 11.96.

5 ESI-MS $\text{C}_{50}\text{H}_{81}\text{N}_7\text{O}_{11}$ 计算值: 955.60。实测值: 956.8(M+H) $^+$ 。

实施例 66

[Hiv] ^{3} -[丁酰基] ^{8} -didemnin A(8BSHPL1)的合成



10 按照 8ISHPL1 的合成方法, 以 SHPL2(10mg, 11.2 μ mol)为原料合成。经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/ H_2O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =18.6min)纯化

后, 得到标题化合物的白色固体(9mg, 84%)。

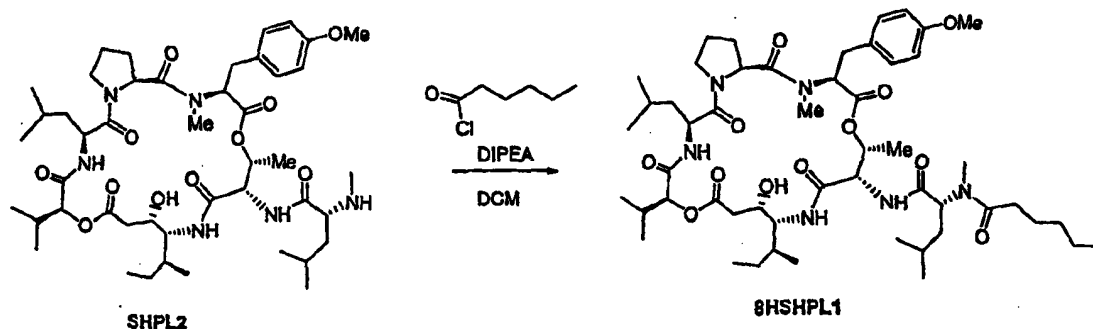
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.10 (m, 24H), 1.11-1.72 (m, 18H), 1.75-2.51 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.35 (dd, $J_1 = 5.0$, $J_2 = 15.6$, 1H), 3.54-3.77 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.98 (d, $J_1 = 6.0$, 1H), 5.04 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 6.78 (d, $J_1 = 9.6$, 1H), 6.84 (d, $J_1 = 9.6$, 2H), 7.08 (d, $J_1 = 9.6$, 2H), 7.54 (d, $J_1 = 9.6$, 1H), 7.82 (d, $J_1 = 10.6$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.82, 14.15, 14.55, 15.72, 17.96, 18.67, 19.01, 21.05, 22.37, 23.13, 23.84, 24.71, 25.14, 27.30, 28.21, 29.92, 30.38, 30.63, 33.78, 34.25, 35.69, 35.97, 38.85, 39.61, 46.98, 48.52, 53.27, 55.49, 55.99, 56.25, 57.27, 66.07, 69.07, 70.96, 79.40, 114.31, 130.08, 130.59, 158.85, 168.78, 169.73, 170.42, 170.64, 171.36, 171.65, 174.07, 175.79.

ESI-MS $\text{C}_{50}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}_{12}$ 计算值: 956.60。实测值(m/z): 957.8($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 67

[Hiv] ^{3} -[己酰基] ^{8} -didemnin A(8HSHPL1)的合成



按照 8ISHPL1 的合成方法, 以 SHPL2(10mg, 11.2 μ mol)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/ H_2O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, $t_R=27.8\text{min}$)纯化后,

得到标题化合物的白色固体(9mg, 82%)。

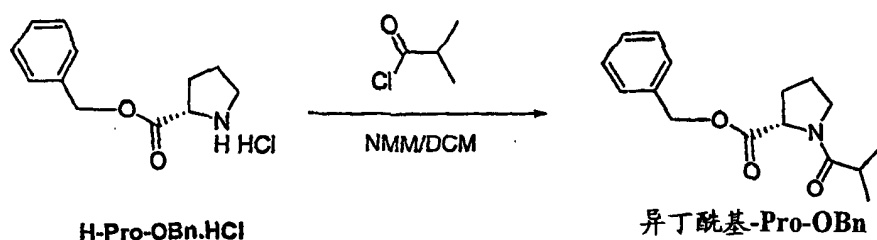
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.10 (m, 24H), 1.11-1.72 (m, 22H), 1.80-2.51 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.93 (m, 2H), 3.14 (m, 2H), 3.35 (dd, $J_1=4.4$, $J_2=14.1$, 1H), 3.54-3.76 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.98 (d, $J_1=5.3$, 1H), 5.03 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 6.76 (d, $J_1=8.7$, 1H), 6.84 (d, $J_1=8.7$, 2H), 7.08 (d, $J_1=8.7$, 2H), 7.51 (d, $J_1=8.8$, 1H), 7.81 (d, $J_1=9.7$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.59, 13.94, 14.34, 15.49, 17.73, 18.77, 20.81, 22.14, 22.46, 22.90, 23.60, 24.47, 24.69, 24.90, 27.08, 27.97, 30.14, 30.40, 31.54, 33.53, 33.76, 34.02, 35.47, 38.62, 39.40, 46.76, 48.28, 53.04, 55.26, 55.78, 55.90, 57.04, 65.84, 68.82, 70.72, 79.17, 114.07, 129.84, 130.36, 158.61, 168.54, 169.51, 170.15, 170.41, 171.12, 171.42, 173.86, 175.75.

ESI-MS $\text{C}_{52}\text{H}_{84}\text{N}_6\text{O}_{12}$ 计算值: 984.61。实测值(m/z): 985.8($M+H$) $^+$ 。

5 实施例 68

异丁酰基-Pro-OBn 的合成

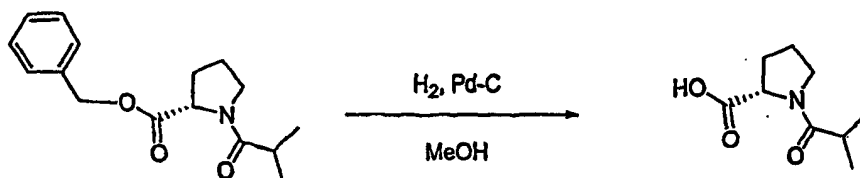


在 0°C 、通氩气下，向 H-Pro-OBn · HCl(500mg, 2.07mmol)的 DCM(10ml)溶液中，加入 NMM(680 μl , 6.21mmol)。10 分钟后，加入异丁酰氯(240 μl , 2.27mmol)，将反应混合液温热至 20°C ，搅拌 5 小时。将混合液过滤，滤液顺次用 HCl 水溶液(15ml, 1N)、 NaHCO_3 水溶液(10ml, 饱和)和盐水(10ml)洗涤，干燥(Na_2SO_4)，过滤，减压浓缩，得到 560mg (98%)的标题化合物。Rf=0.42(己烷:EtOAc 1:1)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20-1.40 (2d, 6H), 1.90-2.35 (m, 4H), 2.35 (q, 1H), 3.40-3.80 (m, 2H), 4.30 [m, 1H], 5.20 (m, 2H), 7.40 (m, 5H).

实施例 69

异丁酰基-Pro-OH 的合成



5 异丁酰基-Pro-OBn

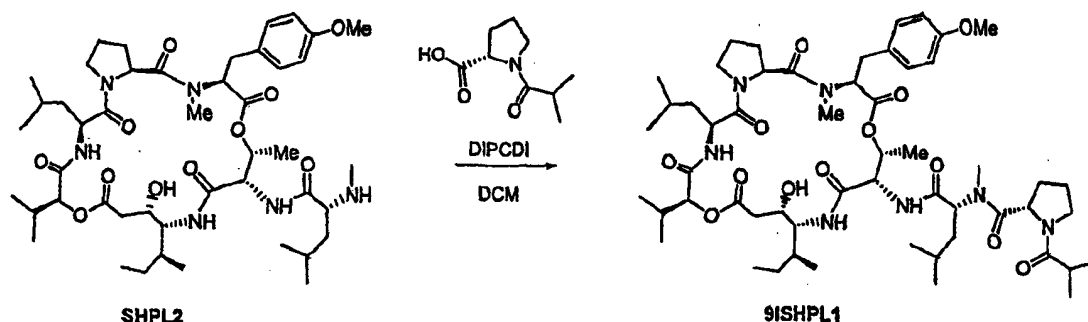
异丁酰基-Pro-OH

往经脱气的异丁酰基-Pro-OBn(430mg, 1.56mmol)的 MeOH 溶液中加入 Pd/C(10%)(43mg, 10%重量), 然后连续用 Ar 吹洗, 通入氢气鼓泡。在 H_2 下, 将混合液搅拌 14 小时, 然后脱气, 过滤。将该溶液浓缩, 残留物用 MTBE/己烷结晶, 得到 140mg(48%)的标题化合物的白色固体。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (m, 6H), 1.90-2.10 (m, 3H), 2.50 (m, 1H), 2.70 (q, 1H), 3.40-3.70 (m, 2H), 4.60 (dd, 1H).

ESI-MS $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 计算值: 185.11。实测值(m/z): 186.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 70

[Hiv]³-[异丁酰基]⁹-aplidine(9ISHPL1)的合成

- 5 在 0℃下, 向异丁酰基-Pro-OH(10mg, 54□mol)的 DCM (150□l) 溶液中, 加入 DIPCPI(5□l, 32□mol)。继续搅拌 60 分钟, 然后将混合液转移至装有 SHPL2(10mg, 11.2□mol)的 DCM (150□l)溶液中。在 2-4℃下 4 日后, 将该混合液用 DCM (2ml)稀释, 顺次用 HCl 水溶液(1ml, 0.1N)、NaHCO₃ 水溶液 (1ml, 饱和)和盐水(1ml)洗涤,
- 10 将有机相干燥(Na₂SO₄), 过滤, 浓缩。残留物经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R=13 和 14min)纯化后, 得到 9ISHPL1 的白色固体 (9mg, 72%)。

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82-1.10 (m, 24H), 1.12-1.50 (m, 18H), 1.52-2.70 (m, 10H), 2.56 (s, 3H), 3.00-3.44 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.55-3.72 (m, 5H) 3.78 (s, 3H), 4.00 (m, 3H), 4.26 (m, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 5.02 (d, J= 5.3, 1H), 5.30 (m, 2H), 6.84 (d, J= 9.0, 2H), 7.07

(d, $J = 9.0$, 2H), 7.29 (d, $J = 11.0$, 1H), 7.80 (d, $J = 9.0$, 1H); 7.88 (d, $J = 11$, 1H).

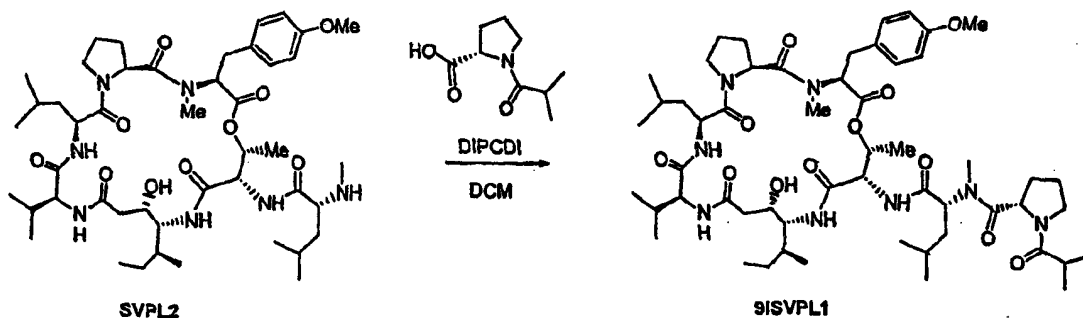
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.04, 14.44, 16.91, 17.94, 18.96, 19.03, 19.15, 21.07, 21.59, 23.87, 24.10, 24.89, 25.08, 26.04, 27.54, 28.21, 28.87, 30.33, 31.61, 32.64, 33.77, 34.24, 36.19, 39.07, 39.33, 39.81, 46.87, 47.52, 48.45, 54.74, 55.49, 56.20, 57.08, 58.50, 66.41, 69.13, 71.48, 79.16, 114.27, 130.30, 130.59, 158.80, 168.55, 169.88, 170.86, 171.06, 171.22, 173.63, 174.92, 176.19.

ESI-MS $\text{C}_{55}\text{H}_{87}\text{N}_7\text{O}_{13}$ 计算值: 1053.64。实测值(m/z): 1054.6($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5

实施例 71

[Val] ^{3} -[异丁酰基] ^{9} -aplidine(9ISVPL1)的合成



按照 9ISHPL1 的合成方法, 以 SVPL2(10mg, 11.2 μ mol)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/ H_2O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, $t_R=15.3\text{min}$)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(9mg, 77%)。

10

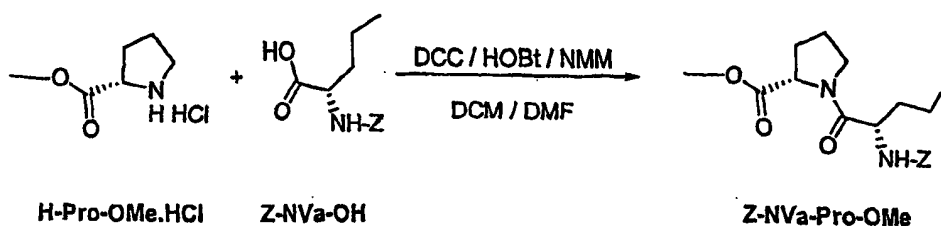
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.82-1.01 (m, 24H), 1.14-1.37 (m, 12H), 1.148-2.35 (m 8H), 2.55 (s, 3H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.19-3.23 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 2H), 3.52-3.56 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.03-4.13 (m, 1H), 4.33-4.35 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 4.55-4.66 (m, 2H), 4.70-4.83 (m, 1H), 5.35-5.39 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.06 (d, $J = 8.4$, 2H), 7.25 (bs, 2H), 7.37 (d, 10.5, 1H), 7.46 (d, $J = 8.7$, 1H), 7.60 (d, $J = 9.3$, 1H), 8.07 (bs, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.10, 14.44, 16.84, 18.63, 18.95, 19.92, 21.31, 21.61, 23.91, 24.05, 24.86, 25.00, 25.30, 26.06, 27.41, 28.33, 28.93, 30.00, 31.76, 32.65, 33.59, 31.16, 36.21, 39.17, 41.71, 42.19, 47.08, 47.57, 48.88, 54.37, 54.65, 55.50, 56.15, 57.33, 58.70, 59.33, 66.45, 70.92, 71.54, 114.29, 130.28, 130.59, 158.82, 168.41, 170.08, 170.52, 170.69, 171.03, 172.65, 173.80, 175.68, 176.42.

ESI-MS $\text{C}_{55}\text{H}_{88}\text{N}_8\text{O}_{12}$ 计算值: 1052.65。实测值(m/z): 1053.8($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 72

Z-NVa-Pro-OMe 的合成

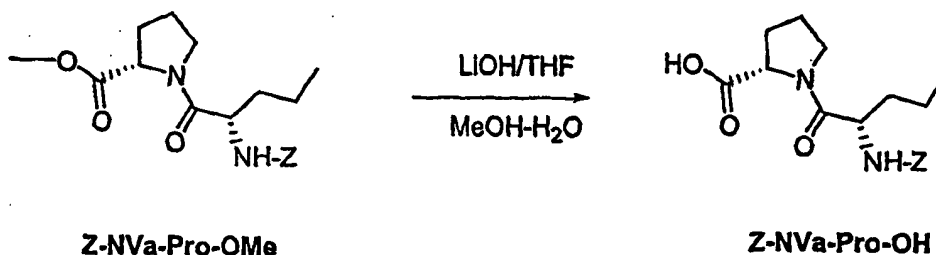


按照 F2 的合成方法, 用 Z-NVa-OH(261mg, 1.04mmol)、H-Pro-OMe.HCl(156.6mg, 0.94mmol)为原料, 经 LC-硅胶(己烷-EtOAc, 梯度 3:1-1:1)纯化, 得到无色油状的标题化合物(315mg, 87%)。Rf=0.42(己烷-EtOAc 1:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (t, $J = 6.9$, 2H), 1.44 (six, $J = 7.5$, 2H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.82-2.09 (m, 3H), 2.17-2.24 (m, 1H), 3.43-3.80 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 4.45-4.55 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.51 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.32-7.35 (m, 5H).

实施例 73

NVa-Pro-OH 的合成



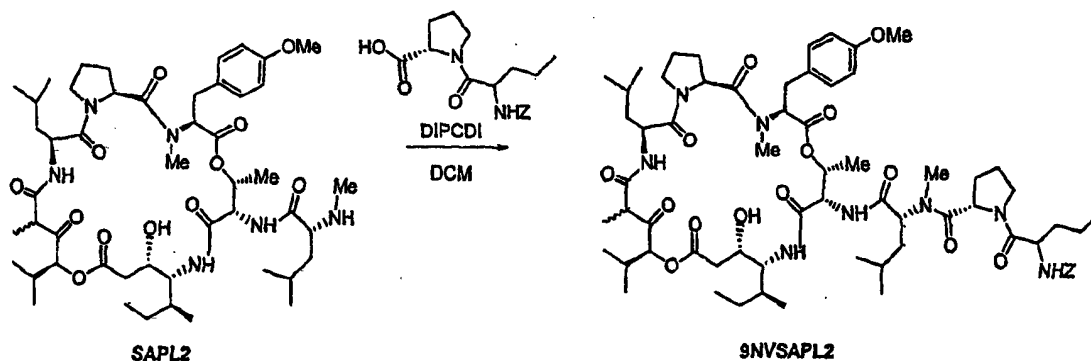
5 向 0°C 下的 Z-NVa-Pro-OMe (36mg, 99 μmol) 在 THF 和 MeOH (130 μl :130 μl) 混合液的溶液中, 加入 LiOH 水溶液 (130 μl , 15% 重量)。搅拌 6 小时后, 将反应混合液在水 (3ml) 和乙醚 (3x2ml) 之间分配。然后将有机相用 NaHCO_3 (3x2ml) 萃取。将合并的水相用 HCl 水溶液 (0.1N) 中和 (pH=5), 用乙醚 (3x3ml) 分配。将有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓

10 缩得到无色油状的标题化合物 (36mg, 定量)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.96 (t, $J = 6.9$, 2H), 1.41 (six, $J = 7.4$, 2H), 1.53-1.65-1.77 (m, 2H), 1.82-2.10 (m, 3H), 2.17-2.24 (m, 1H), 3.52-3.81 (m, 2H), 4.45-4.58 (m, 2H), 5.07 (bs, 2H), 5.81 (d, $J = 8.4$, 1H), 7.30-7.35 (m, 5H), 7.41 (bs, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ 计算值: 348.17。实测值 (m/z): 349.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 74

[ZNVa-Pro]⁹-aplidine(9NVSAPL2)的合成

5 按照 SAPL1 的合成方法，以 SAPL2(18mg, 19 μ mol)和 Z-NVa-Pro-OH(34mg, 97 μ mol)为原料，经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =29min)纯化后，得到标题化合物的白色固体(16mg, 66%)。

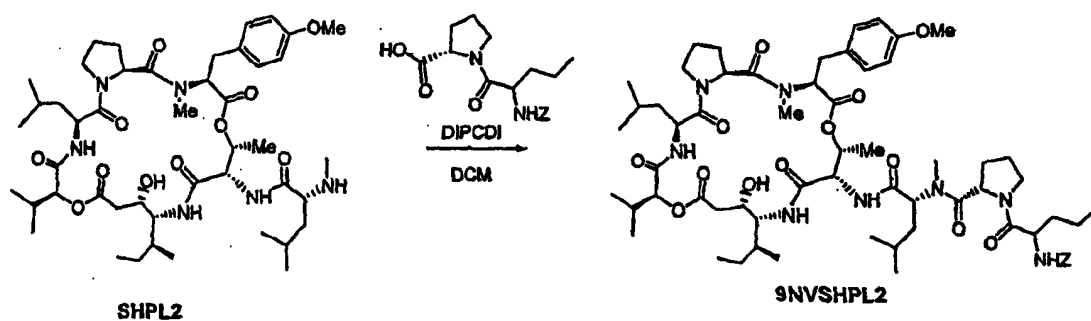
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.84-0.96 (m, 27H), 1.12-1.85 (m, 19H), 2.00-2.25 (m, 7H), 2.30-2.40 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.62 (dd, J_1 = 10.5, J_2 =17.7, 1H), 2.93 (d, 4.2, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 1H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.50-3.67 (m, 4H), 3.77-3.80 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.82-3.91 (m, 1H), 4.00-4.17 (m, 2H), 4.27 (dd, J_1 = 6.3, J_2 =13.2, 1H), 4.43-4.51 (m, 2H), 4.58-4.63 (m, 1H), 4.69-4.75 (m, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 5.07 (d, 1H, J = 12.9, 2H), 5.13 (d, J = 12.9, 1H), 5.32-5.41 (m, 2H), 6.07 (d, J = 8.7, 1H), 6.83 (d, J = 8.4, 2H), 7.06 (d, J = 8.4, 2H), 7.17 (d, J = 9.9, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.83 (d, J = 9.0, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.68, 13.74, 14.56, 15.24, 16.39, 16.85, 18.61, 20.94, 21.26, 23.34, 23.70, 24.76, 24.90, 25.02, 26.00, 27.17, 27.81, 28.54, 31.29, 31.40, 33.30, 33.85, 33.86, 36.19, 38.62, 38.84, 41.31, 46.91, 47.21, 49.38, 49.49, 52.50, 54.96, 55.24, 55.25, 56.50, 57.17, 57.96, 62.53, 66.40, 67.93, 70.64, 81.37, 114.04, 127.89, 127.77, 128.32, 129.97, 130.29, 136.84, 156.72, 158.55, 168.48, 169.36, 169.58, 170.52, 171.27, 171.71, 172.54, 173.22, 205.08.

ESI-MS $\text{C}_{67}\text{H}_{100}\text{N}_8\text{O}_{16}$ 计算值: 127.73。实测值(m/z): 1273.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 75

[Hiv] ^{3} -[Z-NVa-Pro] ^{9} -aplidine(9NVSHPL2)的合成



按照 SAPL1 的合成方法, 以 SHPL2(10mg, 11.2 μ mol)和 Z-NVa-Pro-OH(20mg, 56 μ mol)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/ H_2O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =26.7min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(8mg, 60%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.10 (m, 24H), 1.12-1.80 (m, 22H), 1.82-2.35 (m, 6H), 2.42 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.96-3.38 (m, 4H),

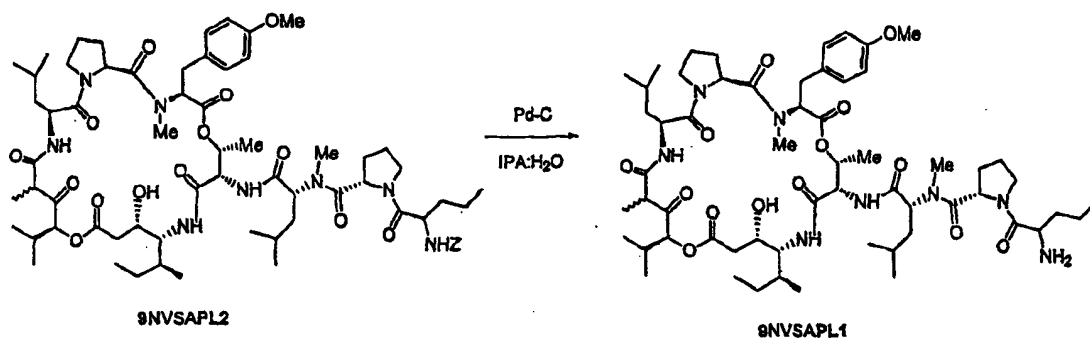
3.10 (s, 3H), 3.48-3.72 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.02 (d, $J_1 = 5.3$, 1H), 5.08 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.10 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.31 (m, 6H), 7.72 (d, $J = 4.3$, 1H), 7.78 (d, $J = 8.7$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.06, 13.88, 14.22, 16.85, 17.76, 18.89, 19.18, 21.12, 21.47, 23.72, 23.98, 25.08, 26.25, 27.57, 28.15, 28.79, 30.32, 31.61, 33.45, 33.72, 34.07, 35.95, 38.92, 39.59, 39.90, 46.87, 47.44, 48.46, 52.76, 55.21, 55.49, 56.77, 57.17, 58.37, 66.41, 66.65, 69.22, 71.14, 79.07, 114.24, 127.87, 128.00, 128.56, 130.25, 130.55, 157.00, 158.79, 168.82, 169.86, 170.36, 170.58, 170.77, 171.30, 171.86, 173.28, 174.94.

ESI-MS $\text{C}_{64}\text{H}_{96}\text{N}_8\text{O}_{15}$ 计算值: 1216.7。实测值(m/z): 1217.5($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 76

[NVa-Pro] ^{9} -aplidine(9NVSAPL1)的合成



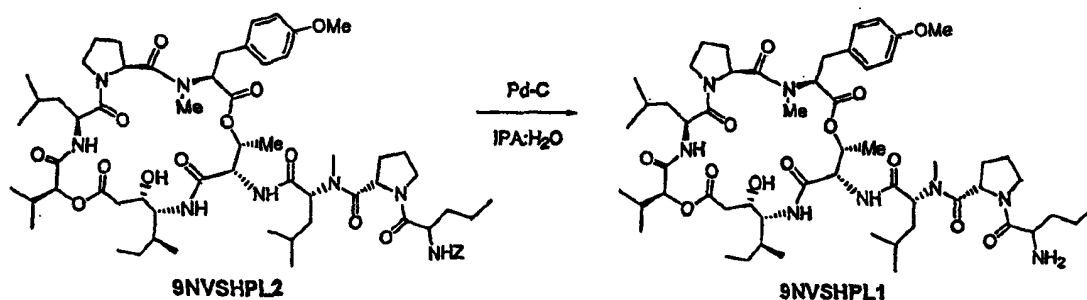
搅拌下, 将经脱气的 9NVSAPL2(10mg, 7.8 μmol)和 Pd/C(10%, 5mg)的 IPA:H₂O (0.2ml:0.1ml)的脱气混合液用氢气饱和(并保持在 1atm 下)1 小时。然后将该混合液过滤(Teflon 0.45 μm), 真空浓缩, 得到标题化合物的白色固体(8.8mg, 定量)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85-0.95 (m, 27H), 1.18-1.51 (m, 18H), 1.50-2.45 (m, 7H), 2.59-2.83 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.57-2.80 (m, 3H), 2.81-2.95 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.15-3.40 (m, 3H), 3.52-3.79 (m, 4H), 3.79 (s, 3H), 4.45-4.52 (m, 1H), 4.61-4.65 (m, 1H), 4.70-4.85 (m, 2H), 5.17 (d, $J = 3.3$, 1H), 5.36-5.39 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.1$, 2H), 7.86 (d, $J = 8.7$, 2H), 7.19 (d, $J = 10.2$, 1H), 7.82 (d, $J = 9.0$, 1H), 7.80-7.85 (m, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{59}\text{H}_{94}\text{N}_8\text{O}_{14}$ 计算值: 1138.69。实测值(m/z): 1139.7 $[(M+H)]^+$ 。

5 实施例 77

$[\text{Hiv}]^3$ -[NVa-Pro] ^{9} -aplidine(9NVSHPL1)的合成



按照 9NVSAPL1 的合成方法, 以 9NVSHPL2 (10mg, 8.2 μ mol) 为原料, 得到标题化合物的白色固体(8mg, 定量)。

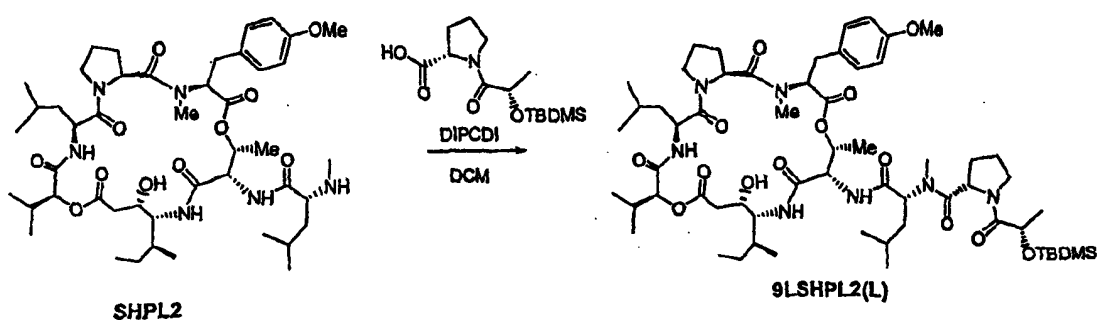
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.10 (m, 30H), 1.12-1.85 (m, 22H), 1.92-2.35 (m, 6H), 2.42 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.10-3.45 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.50-3.70 (m, 5H), 3.78 (s, 3H), 3.82 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.02 (d, $J=5.3$, 1H), 5.32 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 7.07 (d, $J=8.3$, 2H), 7.38 (d, $J=8.7$, 1H), 7.60 (d, $J=4.3$, 1H), 7.80 (d, $J=9.3$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.03, 14.13, 14.30, 16.80, 17.81, 18.72, 19.15, 21.09, 21.55, 23.73, 23.96, 25.07, 26.16, 27.55, 28.17, 28.72, 29.91, 30.33, 31.52, 33.80, 34.17, 36.00, 38.94, 39.51, 39.84, 46.88, 47.51, 48.45, 55.01, 55.49, 56.91, 57.15, 58.10, 66.37, 69.17, 71.10, 79.12, 114.29, 130.21, 130.57, 158.82, 163.66, 168.91, 169.86, 170.38, 170.75, 170.82, 171.30, 173.22, 174.79.

ESI-MS $\text{C}_{56}\text{H}_{90}\text{N}_8\text{O}_{13}$ 计算值: 1082.66。实测值(m/z): 1083.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 78

[Hiv] ^{3} -[L-Lac(OTBDMS)] ^{9} -aplidine [9LSHPL2(L)]的合成



按照 SAPL1 的合成方法, 以 SHPL2(10mg, 11.2 μ mol)和(L)-Lac(OTBDMS)-Pro-OH(17mg, 56 μ mol)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 以 10min 梯度 ACN/ H_2O 85:15-100:0(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, $t_R=30.1\text{min}$)纯化后, 得到标

题化合物的白色固体(9mg, 68%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.82-1.10 (m, 24H), 1.11-1.72 (m, 18H), 1.75-2.51 (m, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 3.53-3.82 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.91 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 4.63 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.01 (d, $J=4.8$, 1H), 5.27 (m, 2H), 6.84 (d, $J=8.7$, 2H), 7.07 (d, $J=8.7$, 2H), 7.29 (d, $J=9.7$, 1H), 7.63 (d, $J=5.8$, 1H), 7.88 (d, $J=9.7$, 1H).

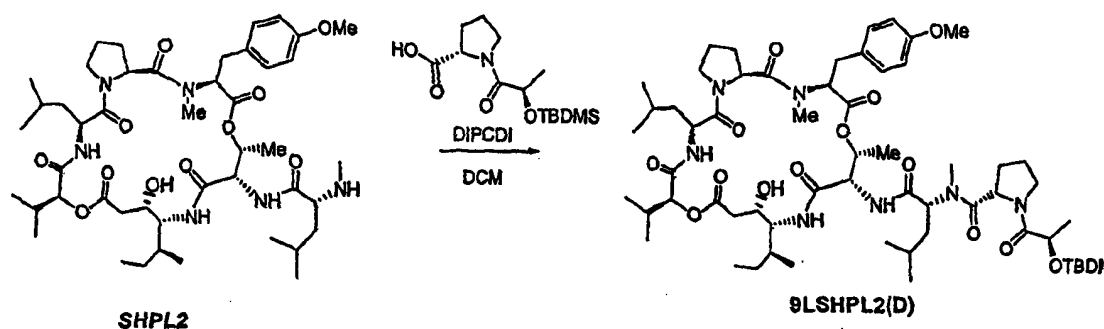
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ -4.26, -4.12, 12.04, 14.40, 16.91, 17.97, 19.14, 20.60, 21.11, 21.66, 23.82, 24.11, 24.96, 25.08, 26.11, 26.37, 27.53, 28.18, 28.37, 30.33, 31.69, 33.75, 34.19, 36.23, 39.00, 39.36, 39.81, 46.87, 47.64, 48.45, 54.91, 55.37, 55.48, 56.81, 57.08, 58.37, 66.38, 69.14, 69.89, 71.42, 79.19, 82.66, 114.23, 130.36, 130.59, 158.77, 168.43, 469.86, 170.72, 171.01, 171.21, 172.03, 173.62, 174.91.

ESI-MS $\text{C}_{60}\text{H}_{99}\text{N}_7\text{O}_{14}\text{Si}$ 计算值: 1169.7。实测值(m/z): 1170.9($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5

实施例 79

[Hiv] ^{3} -[D-Lac(OTBDMS)] ^{9} -aplidine [9LSHPL2(D)]的合成



10

按照 SAPL1 的合成方法, 以 SHPL2(10mg, 11.2 μ mol)和(D)-

Lac(OTBDMS)-Pro-OH(17mg, 56 μ mol)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 以 10min 梯度 ACN/H₂O 85:15-100:0(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =30.4min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(9mg, 68%)。

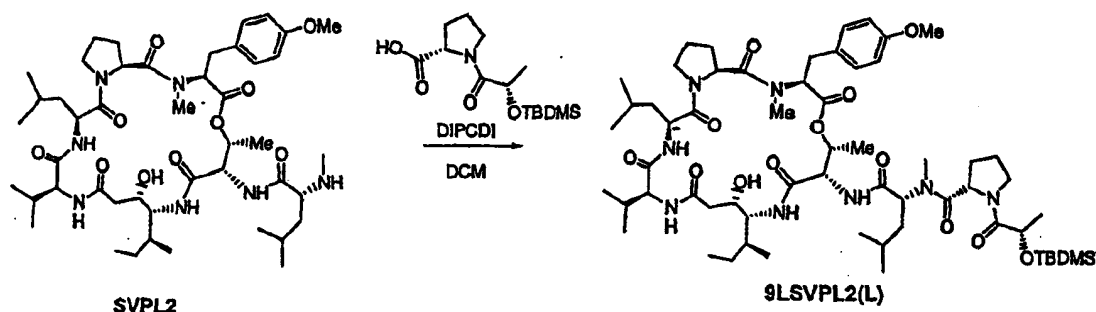
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.03 (m, 3H), 0.06 (m, 3H) 0.87 (s, 9H), 0.82-1.10 (m, 24H), 1.11-1.72 (m, 18H), 1.75-2.30 (m, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.00-3.40 (m, 5H), 3.06 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.17 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 4.61 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 5.00 (d, J= 4.8, 1H), 5.25 (m, 2H), 6.84 (d, J= 8.3, 2H), 7.07 (d, J= 8.3, 2H), 7.29 (d, J= 9.7, 1H), 7.74 (d, J= 5.3, 1H), 7.87 (d, J= 9.7, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -4.87, -4.84, 12.04, 14.38, 16.89, 17.94, 19.14, 20.24, 21.08, 21.60, 23.85, 24.12, 24.90, 25.06, 25.13, 26.01, 26.53, 27.53, 27.83, 28.20, 30.33, 31.51, 33.76, 34.20, 36.16, 38.99, 39.35, 39.82, 46.87, 47.02, 48.46, 54.79, 55.42, 55.48, 57.08, 57.18, 58.28, 66.39, 69.11, 71.43, 72.61, 79.18, 114.25, 130.29, 130.59, 158.79, 168.45, 169.86, 170.77, 170.81, 170.97, 171.20, 172.53, 173.67, 174.84.

5

ESI-MS C₆₀H₉₉N₇O₁₄Si 计算值: 1169.7。实测值(m/z): 1170.8(M+H)⁺。

实施例 80

[Val]³-[L-Lac(OTBDMS)]⁹-aplidine [9LSVPL2(L)]的合成

- 5 按照 SAPL1 的合成方法，以 SVPL2(10mg, 11.2 μ mol)和(L)-Lac(OTBDMS)-Pro-OH(17mg, 56 μ mol)为原料，经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18，以恒流 ACN/H₂O 85:15(流速：7ml/min)洗脱，250x21mm，检测波长：270nm， t_R =17.8min)纯化后，得到标题化合物的白色固体(9mg, 68%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.14 (s, 6H), 0.71-1.06 (m, 27H), 1.10-1.42 (m, 10H), 1.43-1.84 (m, 8H), 1.85-2.40 (m, 11H), 2.57 (s, 3H), 2.80 (d, J = 14.7, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 2H), 3.54 (dd, J_1 = 4.2, J_2 = 10.8, 1H), 3.58-3.69 (m, 3 H), 3.79 (s, 3H), 3.88-3.90 (m, 1H), 4.05-4.12 (bt, 1H), 4.32 (bs, 1h), 4.43-4.68 (m, 4H), 4.77 (t, J = 10.5, 1H), 5.31-5.35 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.4, 2H), 7.08 (d, J = 8.7, 2H), 7.39 (d, J = 9.9, 1H), 7.45 (d, J = 9.0, 1H), 7.60 (d, J = 10.5, 1H), 7.83 (d, J = 4.5, 1H).

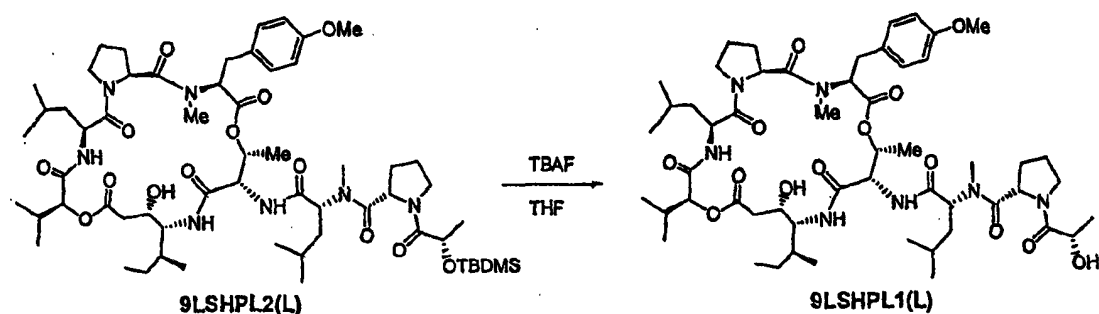
10

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ -4.67, -4.49, 11.84, 14.13, 16.67, 18.19, 18.41, 19.68, 20.48, 21.15, 21.40, 23.61, 23.92, 24.72, 24.80, 25.06, 25.88, 26.24, 27.17, 28.04, 28.13, 29.78, 31.57, 33.33, 33.81, 35.99, 38.84, 41.56, 41.95, 46.83, 47.52, 48.68, 54.09, 54.64, 55.26, 56.63, 57.13, 58.36, 59.12, 66.20, 70.10, 70.57, 71.27, 77.20, 114.01, 130.13, 130.36, 158.55, 168.09, 169.76, 170.07, 170.48, 170.77, 172.21, 172.33, 173.58, 175.45.

ESI-MS $C_{59}H_{94}N_8O_{14}$ 计算值: 1168.72。实测值(m/z): 1169.8(M+H)⁺。

实施例 81

5 [Hiv]³-[L-Lac]⁹-aplidine [9LSHPL1(L)]: Tamandarine A 的合成



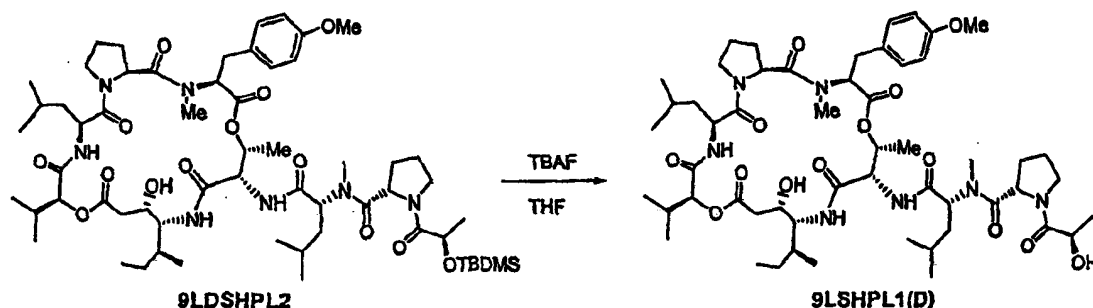
在 0℃、通氩气下，向 9LSHPL2(L)(16mg, 14 μ mol)的 THF(500 μ ml, 无水)溶液中加入 TBAF(50 μ l, 1M 的 THF 液)。在 22℃下 1 小时后，将混合液真空浓缩，粗品经快速 LC (硅胶，梯度 DCM:MeOH 1%-5%)纯化，得到标题化合物的白色固体(813mg, 88%)。

试验数据公布于: Fenical, W.等, J. Org. Chem, 2000, 65, 782-792。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.82-0.96 (m, 18H), 1.02 (d, J=3.4, 3H), 1.04 (d, J=3.4, 3H), 1.14-2.28 (m, 14H), 1.24 (s, 3H), 1.34 (d, J=6.8, 3H), 1.43 (d, J=6.8, 3H), 2.44 (dd, J₁=7.8, J₂=17.1, 1H), 2.58 (s, 3H), 3.00 (bs, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.14-3.31 (m, 2H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.56-3.72 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (t, J=7.8, 1H), 4.02 (dt, J₁=3.4, J₂=9.8, 1H), 4.25 (d, J= 3.9, 1H), 4.30 (t, J= 6.8, 1H), 4.37 (dd, J₁=7.3, J₂=8.3, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.71 (t, J= 7.4, 1H), 4.87 (t, J=11.2, 1H), 5.03 (d, J=4.9, 1H), 5.29 (dd, J₁=3.4, J₂=11.7, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.83 (d, J=8.3, 2H), 7.07 (d, J=8.3, 2H), 7.34 (d, J= 9.8, 1H), 7.48 (d, J= 5.4, 1H), 7.76 (d, J=9.8, 1H).

ESI-MS $C_{54}H_{85}N_7O_{14}$ 计算值: 1055.6。实测值: 1056.7(M+H)⁺。

实施例 82

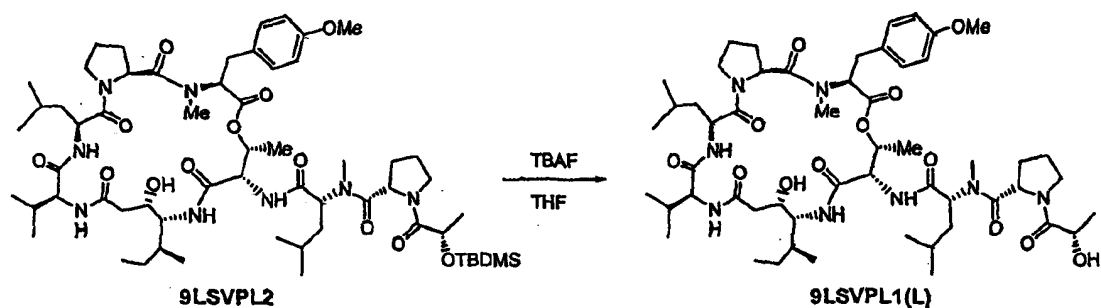
[Hiv]³-[D-Lac]⁹-aplidine [9LSHPL1(D)]的合成

- 5 按照 9LSHPL1(L)的合成方法, 用 9LSHPL2(D)(20mg, 17 μ mol)和 TBAF(50 μ l, 1M 的 THF 溶液)为原料, 经快速 LC (硅胶, 梯度 DCM:MeOH 1%-5%)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(14mg, 78%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.78-1.08 (m, 18H), 1.02 (d, J=3.9, 3H), 1.04 (d, J=3.4, 3H), 1.10-2.36 (m, 14H), 1.20 (d, J=6.3, 3H), 1.34 (d, J=6.3, 3H), 1.37 (d, J=6.3, 3H), 2.38-2.50 (dd, J₁=7.8, J₂=17.5, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 1H), 3.37-3.42 (dd, J₁=3.9, J₂=4.3, 1H), 4.61-4.68 (m, 3H), 3.69-3.76 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.90 (t, J=7.8, 1H), 3.97-4.07 (m, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.41 (q, J=6.3, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.86 (t, J=10.7, 1H), 5.01 (d, J=4.8, 1H), 5.21-5.37 (m, 2H), 6.83 (d, J=8.3, 2H), 7.06 (d, J=8.3, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.77 (d, J=9.2, 1H).

- 10 ESI-MS C₅₄H₈₅N₇O₁₄ 计算值: 1055.62。实测值: 1056.6(M+H)⁺。

实施例 83

[Val]³-[L-Lac]⁹-aplidine [9LSVPL1(L)]的合成

- 5 按照 9LSHPL1 的合成方法，用 9LSVPL2(5mg, 4.3 μ mol)为原料，经快速 LC (硅胶，梯度 DCM:MeOH 1%-5%)纯化后，得到标题化合物的白色固体(4mg, 88%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.82-1.02 (m, 18H), 1.16-1.42 (m, 4H), 1.32 (d, J = 3.0, 3H), 1.40 (d, J = 6.6, 3H), 1.56-1.83 (m, 8H), 1.95-2.34 (m, 11H), 2.58 (s, 3H), 2.84 (d, J = 14.7, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.15-3.23 (m, 1H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.55 (dd, J₁ = 9.0, J₂ = 10.5, 2H), 3.64-3.66 (m, 3H), 3.95 (dd, J₁ = 3.3, J₂ = 9.9, 1H), 4.08 (td, J₁ = 7.5, J₂ = 17.1, 1H), 4.32 (bs, 1H), 4.41 (dd, J₁ = 6.6, J₂ = 9.9, 1H), 4.48 (dd, J₁ = 5.1, J₂ = 10.5, 1H), 4.61 (dd, J₁ = 6.0, J₂ = 6.6, 1H), 4.69-4.80 (m, 2H), 5.29-5.35 (m, 1H), 5.57 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.1, 2H), 7.08 (d, J = 8.7, 2H), 7.37 (d, J = 3.9, 1H), 7.40 (d, J = 5.4, 1H), 7.60 (d, J = 10.8, 1H), 7.72 (d, J = 3.9, 1H).

10

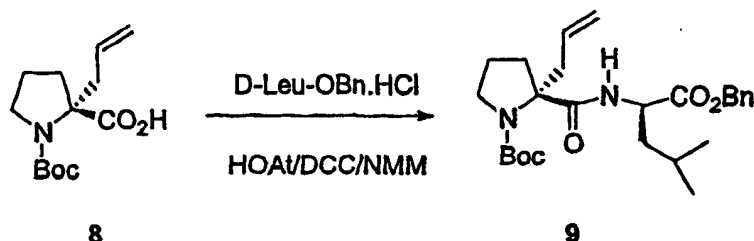
ESI-MS C₅₄H₈₆N₈O₁₃ 计算值: 1054.63。实测值: 1055.8(M+H)⁺。

螺[4,4]壬烷单元的合成

15

实施例 84

N-[(2R)-2-烯丙基-N-(叔丁氧基羰基)丙基]D-亮氨酸(9)的合成



5 通氩气下, 向 8(1.53g, 6mmol)的无水 DCM (33ml)的冷(0℃)溶
液中加入: HOAt(980mg, 7.2mmol)、D-Leu-OBn · pTsOH(2.65g, 12
mmol)、NMM(1.21g, 12mmol)和 DCC(1.48g, 7.2mmol)。在 0℃下,
将混合液搅拌 2h, 然后在室温下搅拌 12 小时; 再加入 D-Leu-
OBn · pTsOH (0.66g, 3 mmol)和 NMM(0.30g, 3mmol), 将混合液再
10 搅拌 3 小时。将混合液过滤, 真空浓缩溶剂。将残留物溶于 EtOAc(30mL)
中。顺次用 NaHCO₃ (2x25ml, 饱和)、柠檬酸(2x25ml, 10%)和盐水(25ml)
洗涤。将该有机溶液干燥(Na₂SO₄), 减压浓缩。残留物经 LC-硅胶(己
烷:EtOAc 6:1)纯化, 得到无色油状的 9(2.63g, 96%收率)。[α]_D²⁰ 12.4
° (c 1, MeOH)。HPLC[柱□Bondapack C₁₈ (Waters), 10m,
15 3.9x300mm, 流速: 1ml/min , 检测波长: 214nm, 洗脱液 CAN/0.05%TFA
(40:60)], t_R=9.08min]。

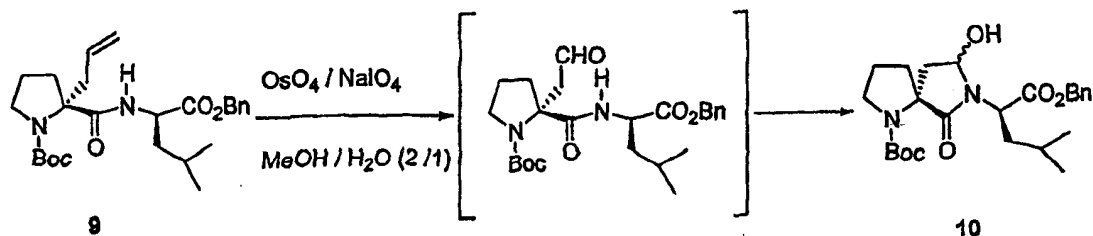
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.86 (m, 6H), 1.37 (s, 9H), 1.55-
1.72 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.55
(m, 1H), 4.41 (m, 1H), 5.05-5.11 (m, 4H), 5.63-5.72 (m, 1H), 7.28-7.35
(m, 5H)。

¹³C-MNR (75 MHz, 丙酮-d₆) δ 21.6, 22.8, 24.6, 28.3, 34.7, 38.2,
41.3, 49.38, 51.0, 66.9, 69.7, 80.1, 119.1, 128.3, 132.7, 153.9, 172.8。

8 合成的参考文献: a) Seebach, D 等, J.Am.Chem.Soc.1983, 105,
20 5390-5398。b) Genin, M 等, J.Org.Chem. 1993, 58, 2334-2337。

实施例 85

(5R,8RS)-1-(叔丁氧基羰基)-7-[(1R)-1-苄氧基羰基-3-甲基丁基]-8-羟基-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷(10)的合成



5 通氩气下, 向 9(1.56g, 3.42mmol)的 MeOH/H₂O(2:1, 108ml)的溶液中加入 OsO₄(2.5%重量, 2.9ml)的叔丁醇溶液。继续搅拌 10min, 加入 NaIO₄(2.195g, 10.3mmol)。搅拌 24 小时后, 将反应混合液用 H₂O (100ml)稀释, 用 EtOAc(3x50ml)萃取。将合并的有机萃取液用盐水 (50ml)洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 减压浓缩。残留物经 LC-硅胶(己烷-
10 EtOAc, 梯度 80:20-0:100%)纯化, 得到非对映体 10a 和 10b 的白色固体(共 1.17g, 76%)。

10a: HPLC[柱 Novapack C₁₈ (Waters), 3.9x150mm, □□ =1ml/min, □=214nm, 洗脱剂: CH₃CN/0.05% TFA, (40/60)]
t_R=14.45min. m.p.: 140-141℃. [α]_D²⁰ -4° (c 1, MeOH)。

¹H-NMR (300 MHz, 丙酮-d₆) δ 0.90 (m, 6H), 1.29 (s, 9H), 1.64-2.30 (m, 9H); 2.68 (dd, 1H, J₁=6, J₂=13, 1H), 3.37 (m, 2H), 4.51 (dd, 1H), 5.13 (d, J=15, 2H), 5.79 (t, J=5, 2H), 7.40 (m, 5H)。

¹³C-MNR (75 MHz, 丙酮-d₆) δ 21.8, 23.8, 24.1, 24.9, 28.5, 39.6, 40.8, 41.5, 48.5, 66.8, 79.4, 79.8, 81.2, 129.1, 129.3, 128.6, 171.7, 172.0。
15

ESI-MS C₂₅H₃₆N₂O₆ 计算值: 460.26。实测值 m/z: 483.4(M+Na)⁺。

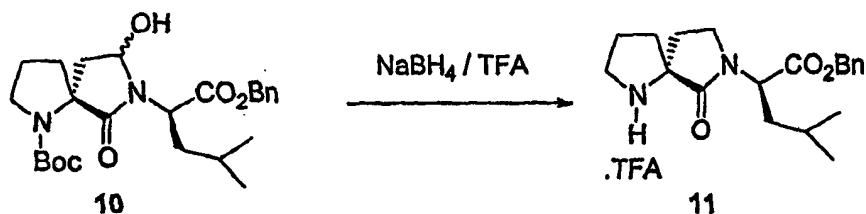
10b: HPLC[柱 Novapack C₁₈ (Waters), 3.9x150mm, □□ =1ml/min, □=214nm, 洗脱剂: CH₃CN/0.05% TFA, (40/60)]
20 t_R=18.75min. m.p.: 134-135℃. [α]_D²⁰ +26(c 1.2, MeOH)。

$$^1\text{H-NMR (300 MHz, CDCl}_3\text{)} \delta 0.90 (6\text{H, m}), 1.40 (9\text{H, s}), 1.50\text{-}2.60 (9\text{H, m}), 3.40 (2\text{H, m}), 4.20\text{-}5.40 (5\text{H, m}), 7.40 (5\text{H, m}).$$
$$^{13}\text{C-MNR (75 MHz, 丙酮-d}_6\text{)} \delta \text{ } \square 21.3, 23.2, 24.1, 24.9, 28.3, 38.9, 40.2, 42.5, 47.9, 53.2, 66.8, 77.5, 79.4, 80.6, 129.1, 171.2, 174.1.$$

ESI-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6$ 计算值: 460.26。实测值 m/z : 483.5($\text{M}+\text{Na}$)⁺。

5 实施例 86

(5R)-7-[(1R)-1-苄氧基羰基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷三氟乙酸盐(11)的合成



10 向 10(430mg, 0.93mmol)的 TFA(10ml)溶液中加入 NaBH_4 (106 mg, 2.8mmol)。将混合液搅拌 2 小时, 然后减压浓缩反应液。将残留物在 H_2O (5ml)和 DCM(20ml)之间分配。将有机相干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩得到橙色油状的 11(318mg, 定量)。 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15(\text{c } 1, \text{MeOH})$ 。

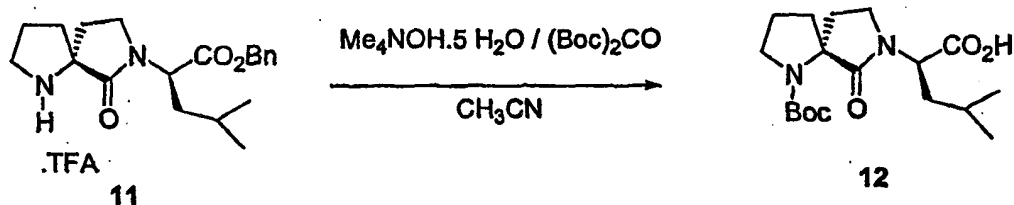
¹H-NMR (300 MHz, 丙酮-d₆) 0.91 (m, 6H), 1.50 (m, 1H), 1.66-1.94 (m, 2H), 2.11-2.72 (m, 6H), 3.48-3.72 (m, 4H), 4.74 (dd, J₁= 6, J₂=15, 1H), 5.18 (s, 2H), 7.37 (m, 5H).

15 ¹³C-MNR (75 MHz, 丙酮-d₆) δ 21.2, 23.2, 23.9, 25.5, 30.2, 34.6, 38.0, 42.2, 46.6, 53.9, 67.6, 69.6, 129.3, 161.1, 161.6, 170.9, 172.6.

ESI-MS $C_{20}H_{28}N_2O_3$ 计算值: 344.21。实测值 m/z : 345.3(M+H)⁺。

实施例 87

(5R)-1-(叔丁氧基羰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷(12)的合成

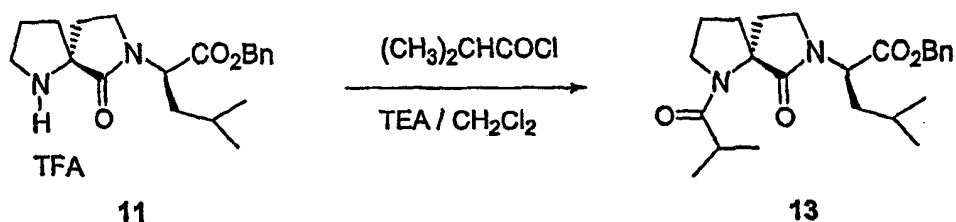


5 搅拌下, 向 11(150mg, 0.44mmol)的 ACN(5ml)中, 加入氢氧化四甲基铵五水合物(158mg, 0.87mmol)和 Boc_2O (144mg, 0.66mmol)。6 小时后, 再加入 TMAH·5H₂O(158mg)和 Boc_2O (192mg)。将反应物搅拌 2 日, 然后在水(10ml)和 DCM(25ml)之间分配。将水层冷冻干燥, 经 LC-硅胶(DCM-MeOH, 梯度 92:8-60:40)纯化, 得到 12 的白色固体(100mg, 64%)。

10

实施例 88

(5R)-1-(异丁酰基)-7-[(1R)-1-苄氧基羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷(13)的合成



15 在 0℃、通氩气下, 向 11(169mg, 0.49mmol)的无水 DCM(10ml)溶液中, 加入 TEA(199mg, 1.96mmol)、DMAP(6mg, 0.049mmol), 并滴加异丁酰氯(104mg, 0.98mmol)。将反应混合物温热至室温, 搅拌 24 小时。将粗品在水(10ml)和 DCM(10ml)之间分配。将有机层用盐水(10ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 真空浓缩。经 LC-硅胶(己烷-EtOAc, 梯

20

度 60:40-0:100)纯化后, 得到纯化合物 13 的白色固体(150mg, 74%)。

HPLC[柱 Novapack C18(Waters), 3.9x150mm, □□=1ml/min, □=214nm, 洗脱剂: CH₃CN/0.05% TFA, (50/50)] t_R=4.50min。M.p.: 87℃。[α]_D²⁰+9.6(c 1.4, MeOH)。

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (2d, J= 7, 6H), 1.09-1.12 (2d, 6H), 1.37 (septuplet, J = 6, 1H), 1.61-2.10 (m, 7H), 2.64 (m, 2H), 3.14 (dd, J₁=9, J₂=17, 1H), 3.64 (m, 3H), 4.85 (dd, J₁ = 5, J₂ = 10, 1H), 5.14 (d, J = 6, 2H), 7.32 (m, 5H)。

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 18.6, 18.7, □21.2, 23.1, 24.0, 24.8, 29.5, 32.5, 35.7, 37.6, 40.5, 47.8, 52.7, 66.7, 76.3, 170.8, 174.3, 174.9。

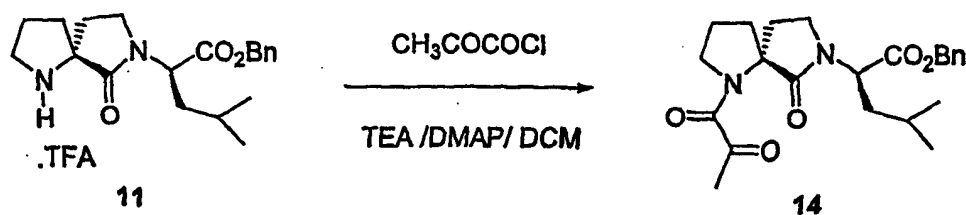
5

ESI-MS C₂₄H₃₄N₂O₄ 计算值: 414.25。实测值 m/z: 415.4(M+H)⁺。

实施例 89

(5R)-1-(丙酮酰基)-7-[(1R)-1-苄氧基羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷(14)的合成

10



根据 Pansare, S.V.; Gnana R.R. "Asymmetric Allylation and reduction on an Ephedrine-Derived Template: Stereoselective Synthesis of α-Hydroxy Acids and Derivatives" J. Org. Chem. 1998, 63, 4120-4124 文献中的方法制备丙酮酰氯。将 α, α-二氯甲基甲醚(188mg, 1.57mmol) 加入到丙酮酸(115mg, 1.31mmol)中。将反应混合液搅拌 20 分钟, 将得到的溶液温热至 50-55℃, 然后再搅拌 30 分钟。将反应混合液冷

15

却至室温, 加入 DCM(3ml)。

在 0℃、通氩气下, 向 **11**(150mg, 0.33mmol)的无水 DCM(4ml) 溶液中加入 TEA(200mg, 1.98mmol)和 DMAP(4mg, 0.033mmol), 并加入
5 到 0℃新制的丙酮酰氯溶液中。将反应混合物温热至室温, 搅拌 6 小时。将粗品顺次用柠檬酸(5ml, 10%)、饱和 NaHCO₃ 水溶液(5ml) 和盐水(5ml)洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄), 浓缩。经 LC-硅胶(己烷-EtOAc, 1:3)纯化后, 得到油状的纯化合物 **14**(77mg, 56%)。

HPLC[柱 Novapack C18(Waters), 3.9x150mm, □□=1ml/min, □=214nm, 洗脱剂: ACN/0.05% TFA, (50/50)] t_R=5.87 和 6.72min。

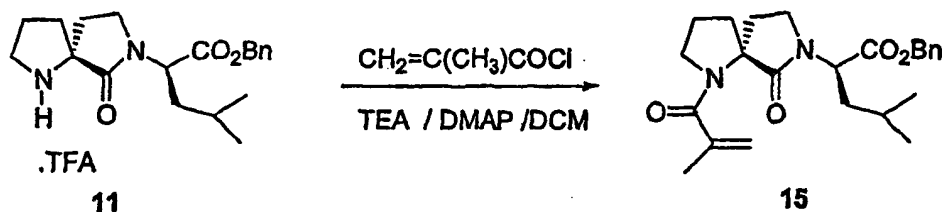
¹H-MNR (200 MHz, CDCl₃) δ 0.92 和 0.95 (2d, J = 6, 6H); 1.42 (m, 1H); 1.61-2.39 (m, 7H), 2.44 (s, 3H), 2.77 [m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.56-3.78 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.67 and 4.85 (dd, J₁ = 6, J₂ = 10, 1H), 5.21 (s, 2H), 7.34 (m, 5H)。

¹³C-MNR (75 MHz, CDCl₃) δ 21.2, 23.0, 24.4, 24.8, 26.4, 29.3, 35.6,
10 37.3, 40.7, 48.9, 53.0, 66.8, 68.6, 135.0, 166.0, 170.8, 173.0, 198.0。

ESI-MS C₂₃H₃₀N₂O₅ 计算值: 414.22。实测值 m/z: 415.4(M+H)⁺。

实施例 90

15 (5R)-1-(2-甲基丙烯酰基)-7-[(1R)-1-苄氧基羰基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷(**15**)的合成



按照 **13** 的合成方法, 以 **11**(200mg, 0.43mmol)和甲基丙烯酰氯 (89mg, 0.86mmol)为原料, 经 LC(硅胶, 己烷-EtOAc, 2:1)纯化后,
20 得到无色油状的标题化合物(70mg, 50%)。HPLC[柱 Novapack C₁₈

(Waters), 3.9x150mm, □□=1ml/min, □=214nm, 洗脱剂: ACN/0.05% TFA, (25/75)] Rt=6.38min。

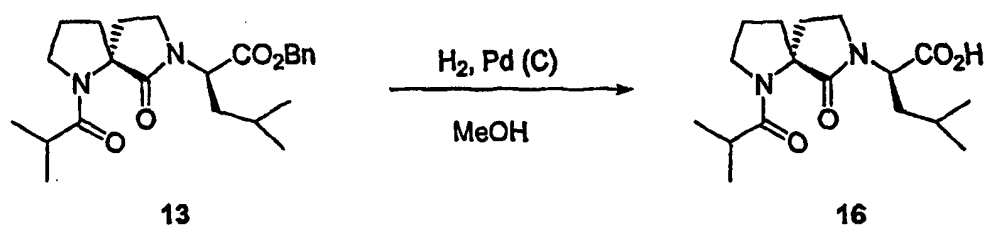
$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, $J = 6$, 6H), 1.44 (m, 1H), 1.64-1.93 (m, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.96-2.12 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 3H), 4.80 and 4.77 (2d, $J = 10$, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.19 (d, $J = 9$, 2H), 7.32 (m, 5H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 19.8, 21.4, 23.0, 24.2, 24.9, 29.9, 37.1, 37.7, 41.1, 50.2, 53.2, 66.6, 67.4, 116.9, 128.1, 128.3, 128.4, 135.0, 141.7, 170.7, 174.1。

ESI-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ 计算值: 412.24。实测值: 413.3(M+H)⁺。

实施例 91

(5R)-1-(异丁酰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷(16)的合成



在 16psi 下, 将 13(134mg, 0.32mmol)的含 10% Pd/C(27mg)的脱气溶液氢化 24 小时。将该混合液通过硅藻土层过滤, 减压浓缩滤液, 得到无色油状的 16(100mg, 95%)。M.p.: 68-69°C。[α]_D²⁰ -2° (c 1.1, MeOH)。

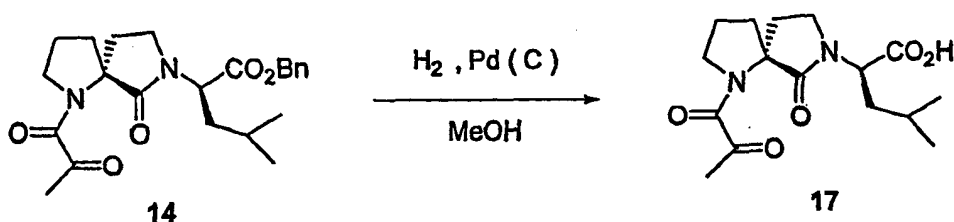
$^1\text{H-NMR}$ [300 MHz, 丙酮- d_6] δ 0.87-0.91 (2d, $J = 7$, 6H), 1.09-1.12 (2d, 6H), 1.46 (m, 1H), 1.70 (m, 2H), 1.90-2.10 (m, 5H), 2.49 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.49 (dt, $J_1 = 8$, $J_2 = 10$, 1H), 3.61-3.75 (m, 2H), 4.71 (dd, $J_1 = 5$, $J_2 = 11$, 1H)。

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 16.4, 16.6, 21.1, 23.0, 24.3, 25.0, 30.8, 32.6, 36.6, 36.9, 40.6, 48.0, 53.4, 67.5, 171.8, 174.2, 176.2.

ESI-MS $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ 计算值: 324.20。实测值: 323.3($\text{M}-1$) $^+$ 。

5 实施例 92

(5R)-1-(丙酮酰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷(17)的合成



在大气压力下, 将 **14**(79mg, 0.26mmol)的含 Pd/C(10%, 22mg)的甲醇(20ml)脱气溶液氢化 45 分钟。将该过滤的溶液减压浓缩, 得到 **17** 的白色固体(79mg, 95%)。HPLC[柱 Novapack C18(Waters), 3.9x150mm, 流速=1ml/min, 波长=214nm, 洗脱剂: ACN/0.05% TFA, (20/80)] R_t =13.14min。

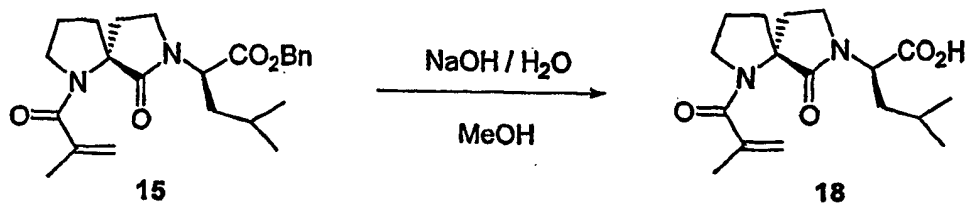
^1H -MNR (200 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (m, 6H), 1.43 (m, 1H), 1.71-2.22 (m, 7H), 2.34 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.80 (dd, $J_1 = 6$, $J_2 = 10$, 1H), 7.07 (bs, 1H).

^{13}C -MNR (200 MHz, CDCl_3) δ 21.3, 23.2, 24.7, 25.1, 27.1, 29.9, 36.0, 37.0, 41.0, 49.3, 53.6, 69.1, 162.1, 172.7, 173.7, 197.5.

ESI-MS $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ 计算值: 324.17。实测值: 325.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 93

(5R)-1-(2-甲基丙烯酰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷(18)的合成



5 向 **15**(65mg, 0.16mmol)的甲醇(2.5ml)溶液中加入 NaOH 水溶液(1.6ml, 1N)和水(1.6ml), 室温下将该混合液搅拌 1 小时。将得到的混合液减压浓缩, 将残留物在水(20ml)和 DCM(20ml)之间分配。将水相用 HCl 水溶液(10ml, 0.1N)酸化至 pH=2, 然后用 DCM(3x20ml)萃取。将合并的有机相用盐水(25ml)洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 减压浓缩,

10 得到 **18** 的白色固体(44mg, 85%)。HPLC[柱 Novapack C18(Waters), 3.9x150mm, □□=1ml/min, □=214nm, 洗脱剂: ACN/0.05% TFA, (25/75)] $R_t=6.38\text{min}$ 。

$^1\text{H-MNR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86 (d, $J = 5$, 3H), 0.89 (d, $J = 5$, 3H), 1.42 (m, 1H), 1.55-2.25 (m, 8H), 2.56 (m, 1H), 3.19-3.44 (m, 2H), 3.57-3.67 (m, 2H), 4.78 (d, $J = 11$, 1H), 4.82 (d, $J = 11$, 1H), 5.18 (d, $J = 6$, 2H)。

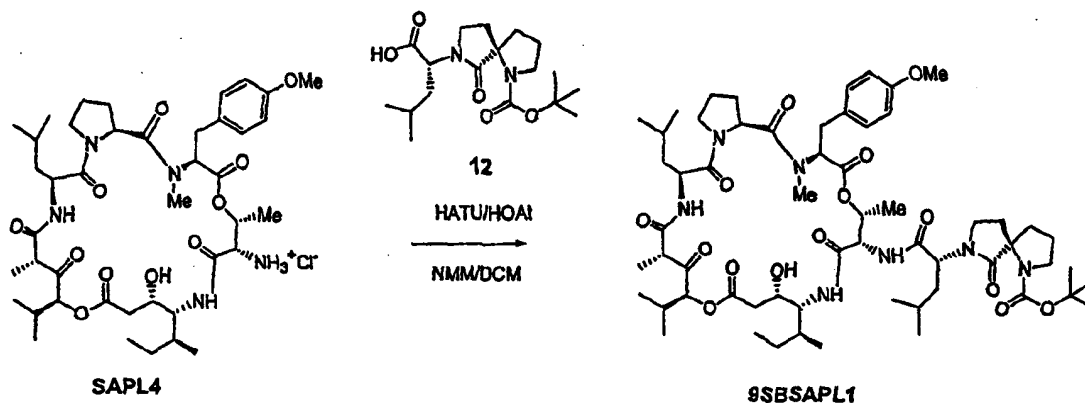
$^{13}\text{C-MNR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 19.5, 21.2, 23.1, 24.2, 25.1, 30.9, 36.5, 37.6, 40.9, 50.5, 53.7, 67.5, 117.5, 140.6, 170.8, 174.2。

15

ESI-MS $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$ 计算值: 322.19。实测值: 323.2($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 94

[(5R)-1-(叔丁氧基羰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷]⁷⁻⁹-aplidine(9SBSAPL1)的合成



5 按照 SAPL3 的合成方法, 以 SAPL4(10mg, 13 μ mol)、12(5mg, 14 μ mol)、HATU(12.4mg)、HOAt(4.5mg)、NMM(3.3 μ l)、DCM(140 μ l)和 DMF(70 μ l)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15 (流速: 7ml/min), 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =30min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(11mg, 73%)。

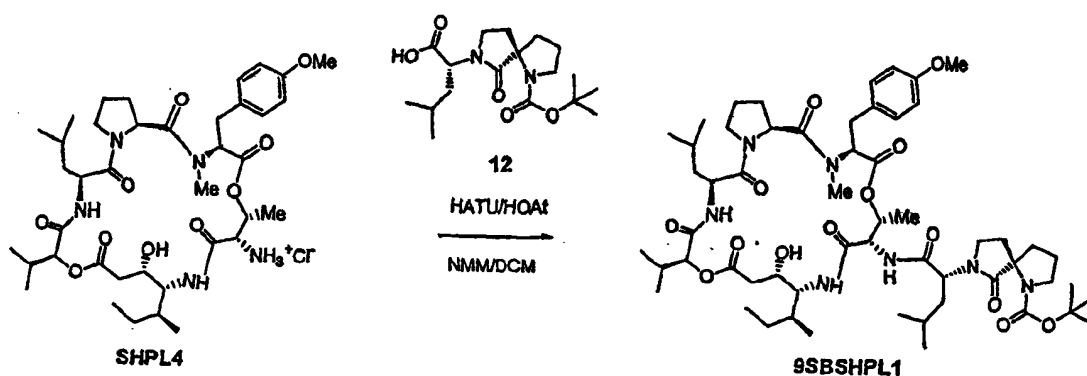
10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85-0.97 (m, 24 H), 1.19-1.34 (m, 18 H), 1.48 (s, 9H), 1.50-2.20 (m, 6 H), 2.32-2.36 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.58-2.72 (m, 2H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.10-3.22 (m, 3H), 3.34 (dd, 1H, J = 3.9, 13.8), 3.46-3.79 (m, 6H), 3.79 (s, 3 H), 4.03-4.12 (m, 2H), 4.28 (dd, 1H, J = 6.6, 13.2), 4.57-4.63 (m, 2H), 4.79-4.88 (m, 2H), 5.15 (d, 1H, J = 3.3), 5.21-5.23 (m, 1H), 6.84 (d, 2 H, J = 8.4), 7.07 (d, 2H, J = 8.7), 7.28 (d, 1H, J = 10.8), 7.79 (d, 1H, J = 6.6), 7.82 (d, 1H, J = 9.9)。

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.66, 15.21, 15.43, 16.79, 17.23, 18.69, 18.77, 21.24, 23.67, 23.95, 24.10, 24.90, 25.10, 25.38, 27.04, 28.23, 28.75, 29.93, 31.61, 34.50, 33.88, 34.16, 36.20, 36.57, 38.76, 39.09, 39.78, 41.29, 47.27, 47.76, 49.60, 49.96, 52.66, 55.50, 56.26, 57.38, 58.18, 66.74, 66.86, 68.34, 70.53, 80.75, 81.93, 114.33, 130.23, 130.54, 168.08, 169.83, , 170.18, 170.80, 171.43, 172.55, 175.04, 205.04。

ESI-MS $C_{60}H_{93}N_7O_{15}$ 计算值: 1151.7。实测值 m/z : 1152.4($M+H$)⁺。

实施例 95

5 [Hiv]³-[(5R)-1-(叔丁氧基羰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷]⁷⁻⁹-aplidine(9BSHPL1)的合成



按照 SAPL3 的合成方法, 以 SHPL4(10mg, 13 μ mol)、12(5mg, 14 μ mol)、HATU(14mg)、HOAt(5mg)、NMM(6 μ l)、DCM(150 μ l)和 DMF(50 μ l)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15 (流速: 7ml/min), 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =28.1min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(10mg, 70%)。

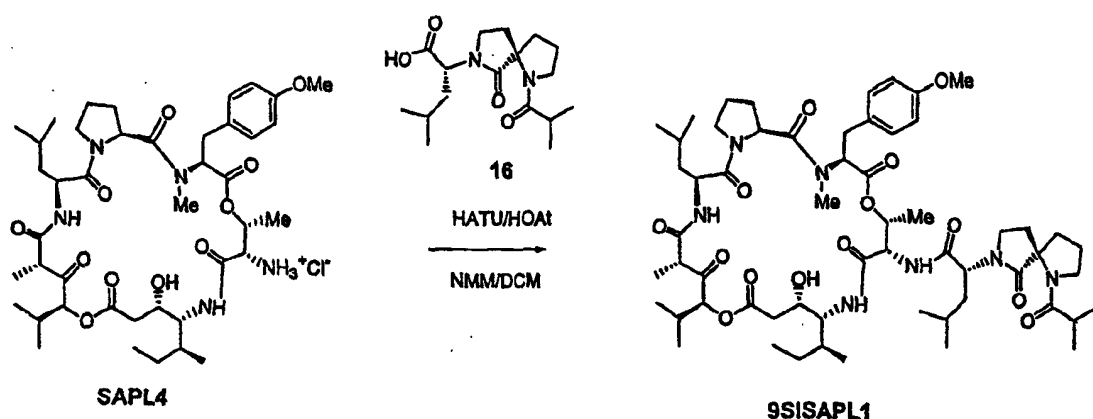
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.80-1.07 (m, 24H), 1.08-1.67 (m, 12H), 1.48 (s, 9H), 1.68-2.30 (m, 10H), 2.41 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 3.07-3.40 (m, 4H), 3.42-3.72 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.02 (d, $J=4.8$, 1H), 5.25 (m, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 7.07 (d, $J=8.3$, 2H), 7.31 (d, $J=9.7$, 1H), 7.50 (d, $J=5.8$, 1H), 7.85 (d, $J=9.7$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.07, 14.25, 17.12, 17.92, 19.15, 21.11, 21.18, 23.80, 24.00, 24.06, 24.86, 25.08, 25.15, 27.58, 28.21, 28.82, 30.33, 31.18, 33.78, 34.28, 35.77, 36.65, 39.07, 39.45, 39.86, 46.91, 48.14, 48.47, 52.62, 55.49, 57.13, 58.42, 66.36, 66.80, 69.14, 70.84, 79.19, 80.55, 114.27, 130.29, 130.59, 154.12, 158.81, 168.25, 169.84, 170.72, 170.80, 170.90, 171.25, 174.89.

ESI-MS $\text{C}_{57}\text{H}_{89}\text{N}_7\text{O}_{14}$ 计算值: 1095.6. 实测值 m/z : 1096.9($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

实施例 96

5 [(5R)-1-(异丁酰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷] $^{7-9}$ -Aplidine(9SISAPL1)的合成



按照 SAPL3 的合成方法, 以 SAPL4(11mg, 12.9 μmol)、16(5mg,

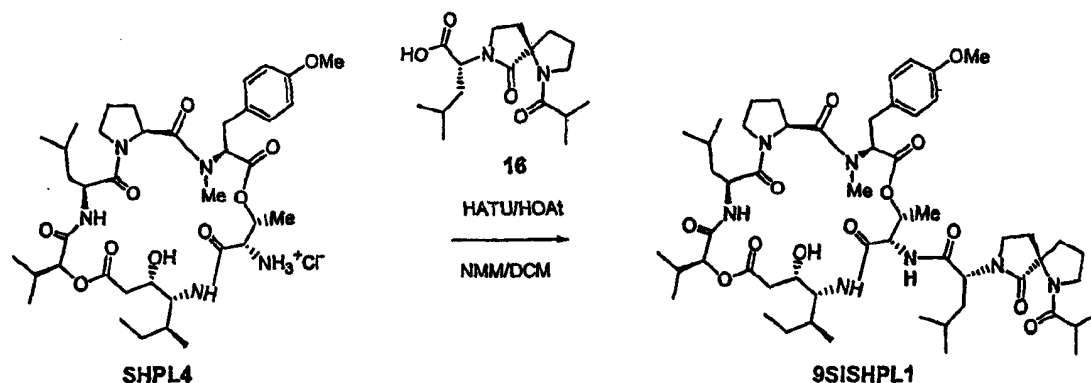
15.4□mol)、HATU(14mg)、HOAt(5mg)、NMM(3.6□l)、DCM(155□l)和DMF(78□l)为原料,经HPLC(HyperPrep PEP 100 C18,恒流ACN/H₂O 85:15(流速:7ml/min),250x21mm,检测波长:270nm,t_R=19min)纯化后,得到标题化合物的白色固体(10mg,69%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86-1.00 (m, 24H), 1.12 (d, J = 6.9, 3H), 1.18 (d, J = 6.6, 3H), 1.34 (t, J = 6.6, 2H), 0.90-1.30 (m, 7H), 1.56-2.25 (m, 16 H), 2.30-2.80 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.95-3.06 (m, 1H), 3.15-3.25 (m, 3 H), 3.65 (dd, 1H) 3.52-3.79 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.98-4.15 (m, 1H), 4.28 (dd, J₁ = 6.6, J₂=10.3, 1H), 4.59 (m, 2H), 4.79-4.85 (m, 2H), 5.17 (d, J = 3.6, 1H), 5.40-5.44 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.4, 2H), 7.06 (d, J = 8.7, 2H), 7.24 (d, J = 11.1, 1H), 7.90 (d, J = 9.3, 1H), 8.56 (d, J = 5.1, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 11.50, 14.92, 15.22, 16.68, 16.95, 18.50, 18.59, 18.81, 20.94, 23.42, 23.80, 24.49, 24.68, 24.90, 25.11, 26.91, 27.98, 30.93, 31.30, 35.58, 33.88, 34.16, 35.85, 36.24, 38.64, 38.84, 39.71, 41.29, 47.01, 47.76, 49.42, 49.62, 52.66, 55.26, 55.73, 57.12, 58.21, 66.57, 67.40, 68.10, 70.79, 81.57, 114.07, 130.05, 130.31, 158.57, 168.12, 169.66, 170.08, 170.56, 171.13, 171.96, 172.37, 174.04, 175.41, 205.04.

ESI-MS C₅₉H₉₁N₇O₁₄ 计算值: 1121.66。实测值: 1122.8(M+H)⁺。

实施例 97

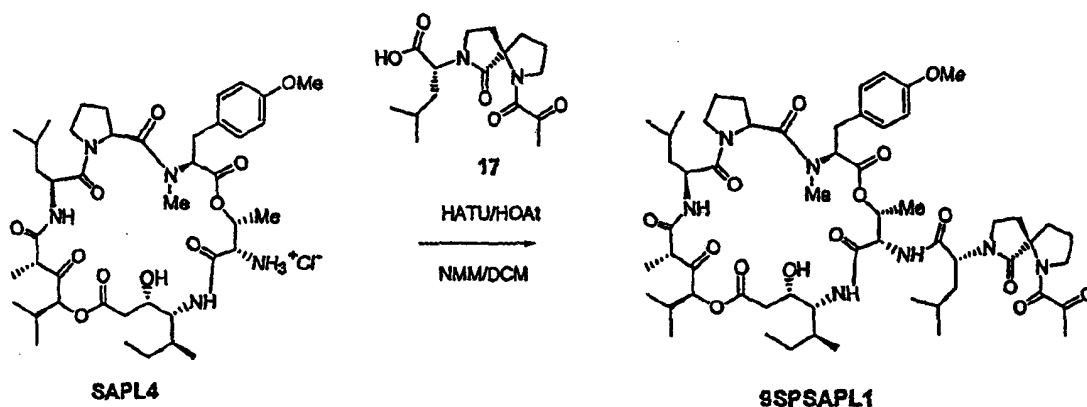
[Hiv]³-[(5R)-1-(叔丁氧基羰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷]⁷⁻⁹-aplidine(9SISHPL1)的合成

5 按照 SAPL3 的合成方法, 以 SHPL4(10mg, 13 μ mol)、16(4.5mg, 14 μ mol)、HATU(14mg)、HOAt(5mg)、NMM(6 μ l)、DCM(150 μ l)和 DMF(50 μ l)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15 (流速: 7ml/min), 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R=16.9min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(10mg, 72%)。

10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.80-1.07 (m, 24H), 1.08-1.47 (m, 12H), 1.48-2.30 (m, 16H), 2.36 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 3.18 (m, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.65 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.02 (d, J= 4.8, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.84 (d, J= 8.7, 2H), 7.07 (d, J= 8.7, 2H), 7.27 (d, J= 4.8, 1H), 7.88 (d, J= 9.7, 1H), 8.32 (d, J= 4.8, 1H).

ESI-MS C₅₆H₈₇N₇O₁₃ 计算值: 1065.6。实测值: 1066.7(M+H)⁺。

实施例 98

[(5R)-1-(丙酮酰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷]⁷⁻⁹-aplidine(9SPSAPL1)的合成

5 按照 SAPL3 的合成方法, 以 SAPL4(10mg, 11.7 μ mol)、17(5mg, 15.4 μ mol)、HATU(12mg)、HOAt(5mg)、NMM(5 μ l)、DCM(140 μ l)和 DMF(70 μ l)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15 (流速: 7ml/min), 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =14.4min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(9mg, 63%)。

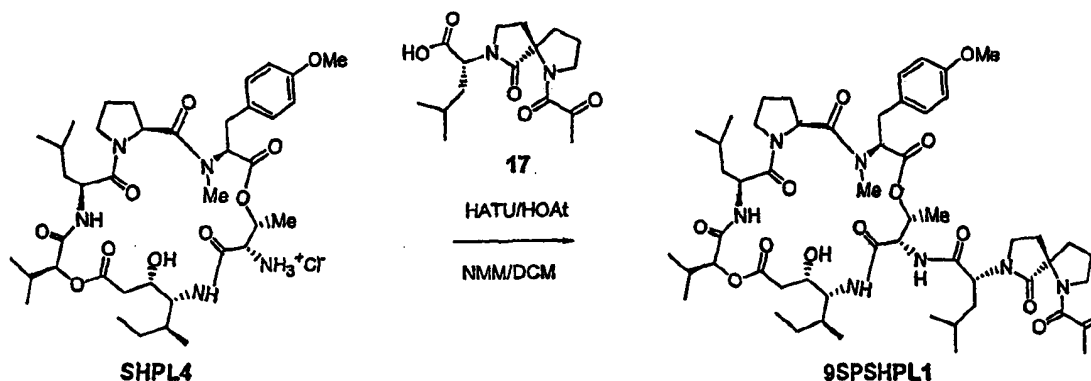
10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.90-1.00 (m, 24 H), 1.05-1.40 (m, 12 H), 1.40-2.25 (m, 16H), 2.27-2.41 (m, 1H), 2.42-2.70 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.92-2.98 (m, 1H), 3.12-3.38 (m, 4 H), 3.54-3.78 (m, 4 H), 3.79 (s, 3H), 4.01-4.12 (m, 2H), 4.20-4.26 (m, 2H), 4.57-4.62 (m, 2H), 4.77-4.82 (m, 2H), 5.35.18 (d, J = 3.0, 2H), 5.37-5.42 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.7, 2H), 7.07 (d, J = 8.7, 2H), 7.20 (d, J = 9.6, 1H), 7.85 (d, J = 9.6, 1H), 98.04 (d, J = 5.4, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 11.86, 14.97, 15.47, 16.78, 17.12, 18.84, 21.20, 21.27, 23.62, 24.14, 15.03, 25.15, 25.30, 27.35, 27.51, 28.19, 30.46, 31.52, 34.27, 35.95, 39.01, 40.07, 41.59, 47.25, 49.72, 53.08, 55.51, 55.81, 57.38, 58.21, 66.66, 68.19, 69.23, 70.74, 81.69, 85.15, 114.33, 130.13, 130.56, 158.85, 161.12, 168.49, 169.81, 169.91, 170.81, 171.38, 171.69, 172.60, 173.34, 197.64, 205.19.

ESI-MS $C_{58}H_{87}N_7O_{15}$ 计算值: 1121.63。实测值: 1122.3(M+H)⁺。

实施例 99

5 [Hiv]³-[(5R)-1-(丙酮酰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷]⁷⁻⁹-aplidine(9SPSHPL1)的合成



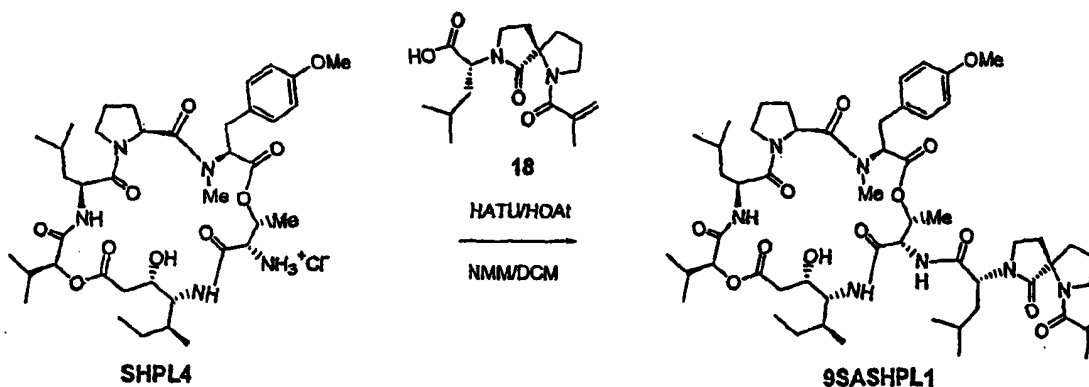
10 按照 SAPL3 的合成方法, 以 SHPL4(10mg, 13 μ mol)、17(4.5mg, 14 μ mol)、HATU(14mg)、HOAt(5mg)、NMM(6 μ l)、DCM(150 μ l)和 DMF(50 μ l)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15 (流速: 7ml/min), 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R=13.6min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(10mg, 72%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.80-1.10 (24H, m), 1.11-1.80 (12H, m), 1.81-2.30 (10H, m), 2.45 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 3.07-3.43 (m, 6H), 3.52-3.77 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.03 (d, J= 4.3, 1H), 5.45 (m, 1H), 6.84 (d, J= 8.3, 2H), 7.07 (d, J= 8.3, 2H), 7.29 (d, J= 8.7, 1H), 7.81 (d, J₁= 9.2, 1H), 7.87 (d, J= 4.8, 1H).

15 ESI-MS $C_{55}H_{83}N_7O_{14}$ 计算值: 1065.6。实测值: 1066.4(M+H)⁺。

实施例 100

[Hiv]³-[(5R)-1-(丙烯酰基)-7-[(1R)-1-羧基-3-甲基丁基]-6-氧代-1,7-二氮杂螺[4.4]壬烷]⁷⁻⁹-aplidine(9SASHPL1)的合成



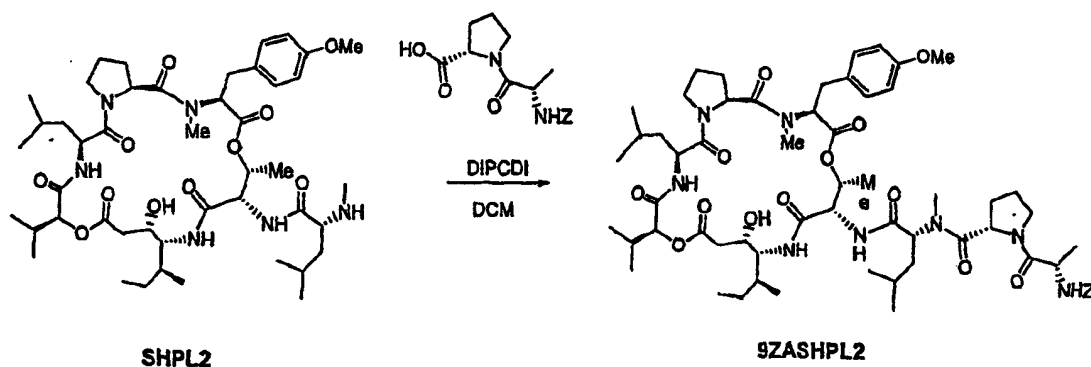
- 5 按照 SACL3 的合成方法, 以 SHPL4(10mg, 13 μ mol)、18(5.8mg, 14 μ mol)、HATU(14mg)、HOAt(5mg)、NMM(6 μ l)、DCM(150 μ l)和 DMF(50 μ l)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15 (流速: 7ml/min), 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R=16.4min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(10mg, 72%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.96 (m, 18H), 1.02-1.05 (m, 6H), 1.14-1.45 (m, 12H), 1.49-1.64 (m, 4H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.89-2.05 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 2.10-2.28 (m, 4H), 2.43 (dd, J₁=7.8, J₂=17.1, 1H), 2.57 (s, 3H), 2.60-2.68 (m, 1H), 2.97 (bs, 1H), 3.13-3.40 (m, 4H), 3.54-3.77 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.89-4.07 (m, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 5.03 (d, J=4.4, 1H), 5.30 (d, J=20, 1H), 5.30-5.39 (m, 1H), 6.84 (d, J=8.3, 2H), 7.08 (d, J=8.3, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.88 (d, J=9.8, 1H), 8.23 (d, J=7.4, 1H).

10

ESI-MS C₅₆H₈₅N₇O₁₃ 计算值: 1063.6。实测值: 1064.6(M+H)⁺。

实施例 101

[Hiv]³-[Z-Ala]⁹-aplidine(9ZASHPL2)的合成

- 5 在 0℃、通氩气下，向装有 Z-Ala-Pro-OH(36mg, 112□mol)的 DCM (0.4ml)溶液的烧瓶中加入 DIPCPI(10□l, 64□mol)，将该混合液搅拌 60 分钟。然后加入 SHPL2(20mg, 22.5□mol)的 DCM (0.2ml)溶液，3 日后，加入 HCl 水溶液(3ml, 0.1N)猝灭反应物。将混合液搅拌 5 分钟，然后用 DCM(4ml)稀释，顺次用 KHSO₄ 水溶液(4ml, 10%)、NaHCO₃ 水溶液(4ml, 饱和)和盐水(4ml)洗涤。将有机相干燥
- 10 (Na₂SO₄)，过滤，浓缩。残留物经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/H₂O 85:15 (流速：7ml/min)，250x21mm，检测波长：270nm, t_R=18.2min)纯化，得到 9ZASHPL2 的白色固体(30mg, 67%)。

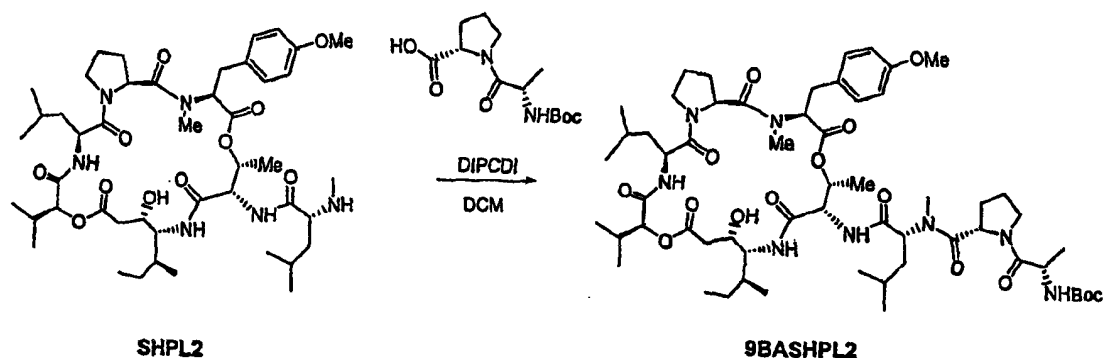
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.10 (m, 24H), 1.12-1.50 (m, 18H), 1.52-2.70 (m, 6H), 2.45 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.96-3.38 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.52-3.72 (m, 5H), 3.85 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.01 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.71 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.02 (d, $J_1 = 5.3$, 1H), 5.06 (m, 2H), 5.25 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 6.10 (d, $J = 8.3$, 1H), 6.84 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.07 (d, $J = 8.3$, 2H), 7.31 (m, 6H), 7.70 (d, $J = 4.3$, 1H), 7.77 (d, $J = 9.7$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.80, 13.97, 16.63, 17.02, 17.48, 18.93, 20.86, 21.15, 23.45, 23.76, 24.78, 25.96, 27.31, 27.92, 28.50, 30.06, 31.36, 33.44, 33.82, 35.66, 38.70, 39.38, 39.63, 46.54, 46.62, 46.98, 47.10, 48.19, 48.59, 54.89, 54.97, 55.22, 56.44, 56.90, 58.14, 66.16, 66.36, 68.95, 70.94, 78.78, 114.00, 127.75, 128.30, 129.90, 130.26, 156.31, 158.53, 168.67, 169.57, 170.06, 170.25, 170.65, 171.97, 173.08, 174.67.

ESI-MS $\text{C}_{62}\text{H}_{92}\text{N}_8\text{O}_{15}$ 计算值: 1188.67。实测值: m/z 1189.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 102

[Hiv] ^{3} -[Boc-Ala] ^{9} -aplidine(9BASHPL2)的合成



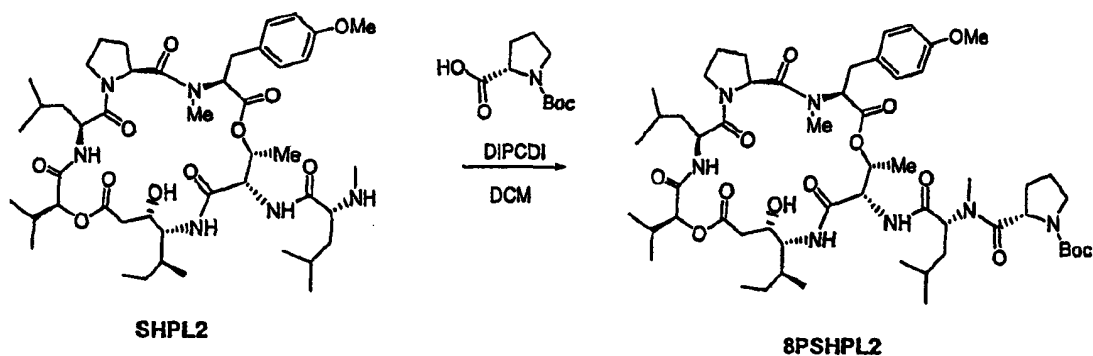
按照 9ZASHPL2 的合成方法, 以 SHPL2(10mg, 11.2 μ mol)、

向装有 **9BASHPL2**(8mg, 6.92 μ mol)的烧瓶中, 加入氢氯酸的无水二噁烷溶液(1.5ml, 5.3N, 7.9mmol)。室温下, 将得到的溶液搅拌 5 小时或者直至原料完全消失(TLC)。然后, 将该溶液减压浓缩, 将残留物溶于 DCM 中, 再浓缩。从 DCM/己烷(2ml/4ml)中沉淀出白色泡沫状粗品, 得到 **9ASHPL1** 的白色固体(7.2mg, 定量)。

ESI-MS $C_{54}H_{86}N_8O_{13}$ 计算值: 1054.6。实测值: m/z 1055.6(M+H)⁺。

实施例 104

[Hiv]³-[Boc-Pro]⁸-didemnin A (**8PSHPL2**)的合成



10

按照 **9ZASHPL2** 的合成方法, 以 **SHPL2**(10mg, 11.2 μ mol)、Boc-Pro-OH(13mg, 57 μ mol)、DIPCPI(5 μ l)和 DCM (300 μ l)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 以 10 分钟梯度 ACN/H₂O 85:15-100:0(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =18.7min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(9mg, 74%)。

15

Boc-Ala-Pro-OH(17mg, 57 μ mol)、DIPCDI(5 μ l)和 DCM (300 μ l)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 以 10 分钟梯度 ACN/H₂O 85:15- 100:0(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_r=14.5min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(9mg, 70%)。

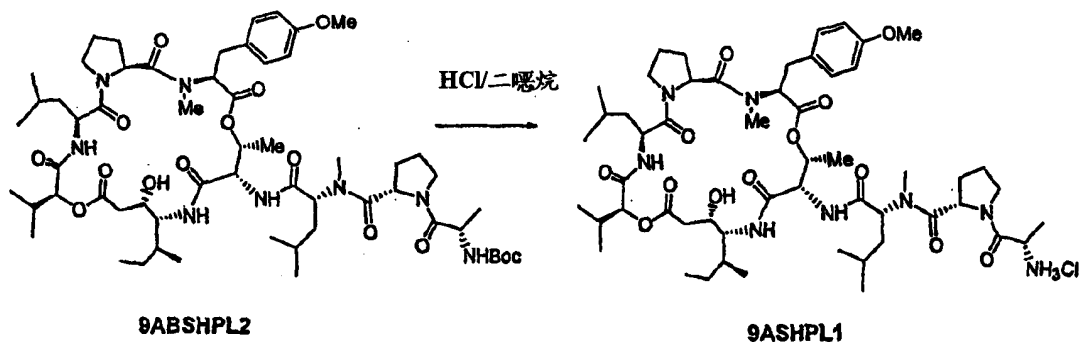
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82-1.10 (m, 24H), 1.12-1.50 (m, 15H), 1.40 (s, 9H), 1.52-2.70 (m, 9H), 2.45 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 3.00-3.43 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 3.62 (m, 5H), 3.79 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 4.20 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 5.02 (d, J₁= 4.3, 1H), 5.26 (m, 1H), 5.40 (m, 1H), 5.76 (d, J=7.8, 1H), 6.84 (d, J= 8.3, 2H), 7.07 (d, J= 8.3, 2H), 7.32 (d, J= 9.7, 1H), 7.73 (d, J= 4.8, 1H), 7.80 (d, J= 9.7, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 12.06, 14.34, 16.88, 17.20, 17.77, 19.17, 21.10, 21.41, 23.72, 24.03, 25.06, 26.17, 27.60, 28.19, 28.60, 30.31, 31.63, 33.74, 35.96, 38.96, 38.93, 39.59, 39.86, 46.86, 47.27, 48.29, 48.45, 55.18, 55.42, 55.49, 56.59, 57.16, 58.44, 66.43, 69.14, 71.30, 79.05, 79.40, 114.29, 130.21, 130.54, 156.06, 158.83, 168.80, 169.87, 170.51, 170.64, 170.94, 171.31, 172.59, 173.45, 174.92.

5

ESI-MS $C_{59}H_{94}N_8O_{15}$ 计算值: 1154.68。实测值: m/z 1155.6(M+H)⁺。

实施例 103

10 [Hiv]³-[Ala]⁹-aplidine(9ASHPL1)的合成

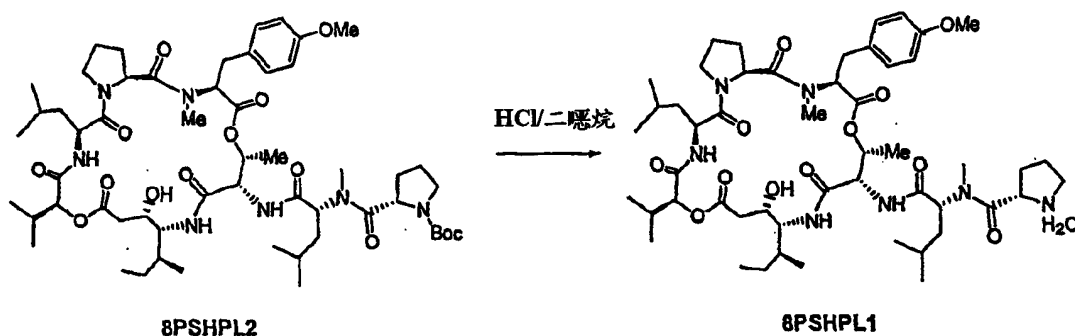
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.10 (m, 24H), 1.12-2.30 (m, 22H), 1.47 (s, 9H), 2.41 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.10-3.74 (m, 7H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 5.02 (d, $J=4.8$, 1H), 5.16 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 7.07 (d, $J=8.3$, 2H), 7.17 (d, $J=6.3$, 1H), 7.35 (d, $J=9.7$, 1H), 7.85 (d, $J=9.7$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 12.04, 14.41, 16.76, 17.97, 19.12, 21.03, 21.66, 23.92, 24.00, 24.77, 25.09, 25.20, 27.53, 28.21, 28.72, 29.67, 30.35, 31.23, 33.80, 34.30, 36.24, 39.05, 39.37, 39.80, 46.90, 47.33, 48.42, 54.48, 55.49, 55.58, 55.84, 57.12, 58.08, 66.31, 69.11, 71.05, 79.23, 80.28, 114.29, 130.23, 130.59, 154.91, 158.82, 168.37, 169.88, 170.66, 170.86, 171.28, 171.40, 174.10, 174.79.

ESI-MS $\text{C}_{56}\text{H}_{91}\text{N}_7\text{O}_{14}$ 计算值: 1085.6。实测值 m/z : 1086.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 105

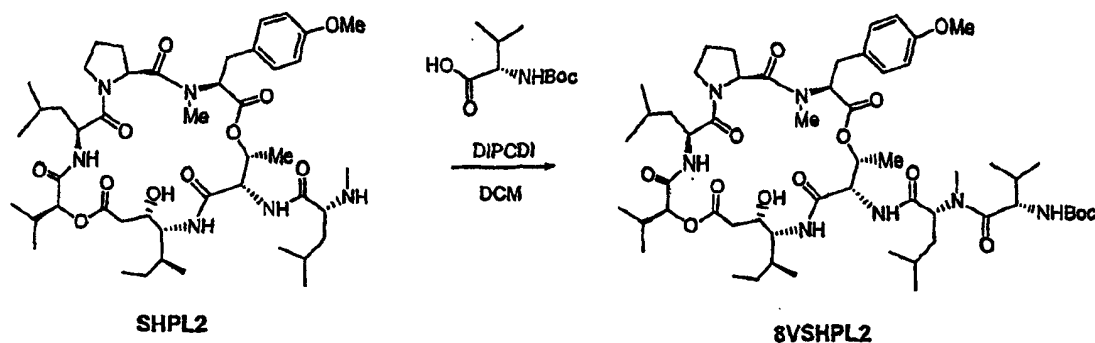
5 [Hiv] ^{3} -[Pro] ^{8} -didemnin A (8PSHPL1)的合成



按照 9ASHPL1 的合成方法, 以 8PSHPL2(7mg, 6.4 μ mol)为原料, 得到标题化合物的白色固体(6mg, 定量)。

10 ESI-MS $\text{C}_{51}\text{H}_{81}\text{N}_7\text{O}_{12}$ 计算值: 983.59。实测值: m/z 984.6($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 106

[Hiv]³-[Boc-Val]⁸-didemnin A (8VSHPL2)的合成

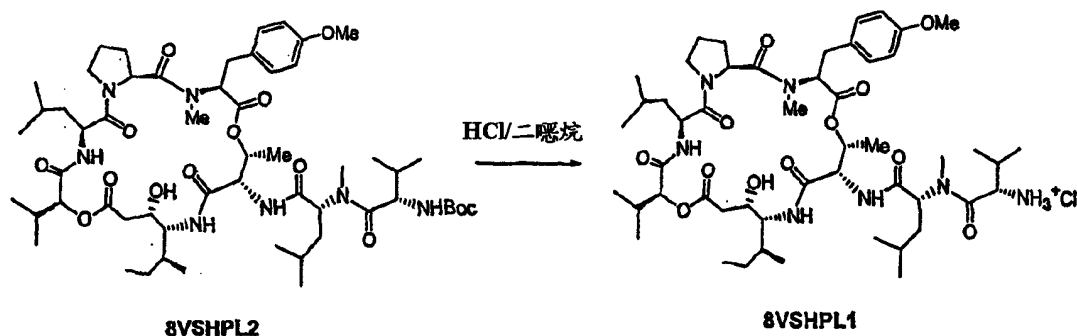
- 5 按照 9ZASHPL2 的合成方法, 以 SHPL2(10mg, 11.2 μ mol)、Boc-Val-OH(12mg, 56 μ mol)、DIPCPI(5 μ l)和 DCM (300 μ l)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 以 10 分钟梯度 ACN/H₂O 85:15-100:0(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, t_R =22.1min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(9mg, 82%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.82-1.10 (m, 30H), 1.12-1.82 (m, 12H), 1.45 (s, 9H), 1.84-2.40 (m, 6H), 2.56 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.97 (m, 3H), 3.13 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.85 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.99 (d, J_1 = 5.3, 1H), 5.07 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.60 (d, , J = 8.3, 1H), 6.84 (d, J = 8.3, 2H), 7.03 (d, J = 8.7, 2H), 7.07 (d, J = 8.3, 2H), 7.46 (d, J = 10.2, 1H), 7.84 (d, J = 9.2, 1H).

10

ESI-MS C₅₆H₉₁N₇O₁₄ 计算值: 1085.6。实测值 m/z : 1086.7(M+H)⁺。

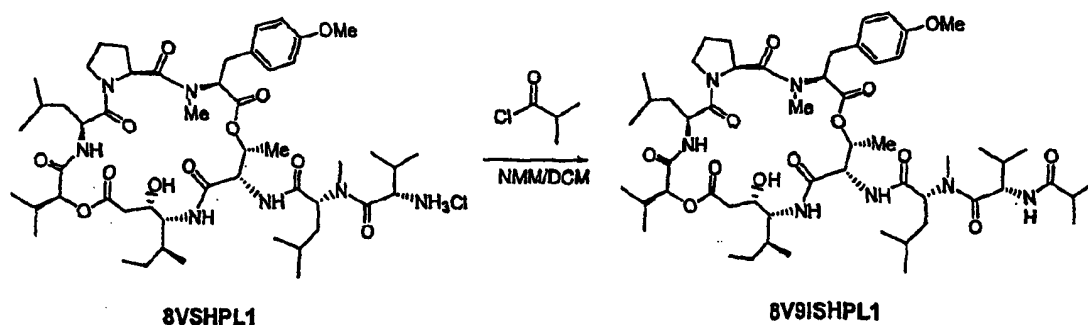
实施例 107

[Hiv]³-[Val]⁸-didemnin A (8VSHPL1)的合成

- 5 按照 9ASHPL1 的合成方法，以 8VSHPL2(8mg, 7.4 μ mol)为原料，得到标题化合物的白色固体(7mg, 定量)。

ESI-MS C₅₁H₈₃N₇O₁₂ 计算值: 985.61。实测值: m/z 986.6(M+H)⁺。

实施例 108

10 [Hiv]³-[Val]⁸-[异丁酰基]⁹- didemnin A (8V9ISHPL1)的合成

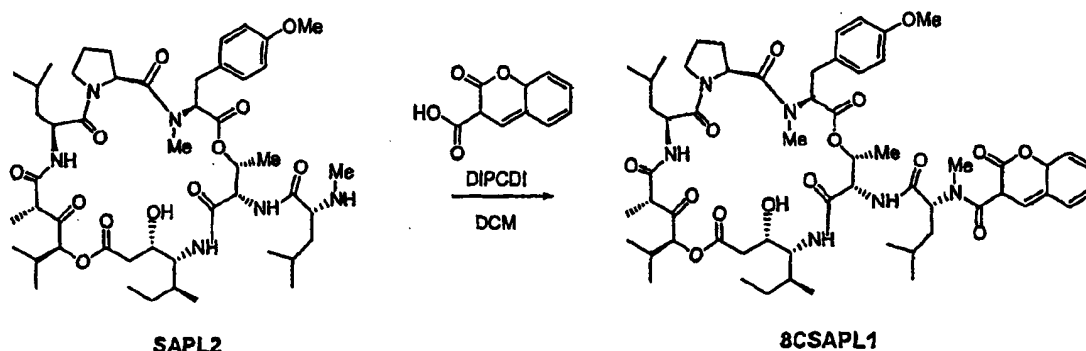
- 15 在 0℃、通氩气下，向 8VSHPL1 (6mg, 5.8 μ mol)的 DCM(200 μ ml)溶液中，加入 NMM(3.3 μ l, 30 μ mol)和异丁酰氯(2 μ l, 19 μ mol)。室温下搅拌 5 小时后，将反应混合液用 DCM(5ml)稀释，顺次用 KHSO₄ 水溶液(5ml, 10%)、HCO₃Na 水溶液(5ml, 饱和)和盐水(5ml)洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄)，过滤，减压浓缩，得到 8V9ISHPL1 的白色固体(6mg, 97%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.82-1.10 (m, 36H), 1.12-1.85 (m, 10H), 1.90-2.45 (m, 6H), 2.56 (s, 3H) 2.90 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.13 (m, 2H), 3.36 (dd, $J_1=4.3$, $J_2=14.1$, 1H), 3.64 (m, 6H), 3.78 (s, 3H), 3.87 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 4.61 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.98 (d, $J=4.8$, 1H), 5.17 (m, 2H), 6.24 (d, $J=6.3$, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 7.07 (d, $J=8.3$, 2H), 7.32 (d, $J=6.3$, 1H), 7.35 (d, $J=4.3$, 1H), 7.81 (d, $J=9.7$, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{55}\text{H}_{89}\text{N}_7\text{O}_{13}$ 计算值: 1055.6。实测值: m/z 1056.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 109

5 [香豆素]⁸-didemnins A (8CSAPL1)的合成



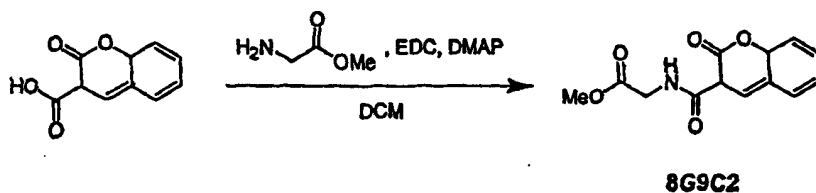
按照 9ZASHPL2 的合成方法, 以 SAPL2(20mg, 21 μmol)和香豆素-3-甲酸(20mg, 107 μmol)为原料, 经 HPLC(HyperPrep PEP 100 C18, 恒流 ACN/ H_2O 85:15(流速: 7ml/min)洗脱, 250x21mm, 检测波长: 270nm, $t_R=16.5\text{min}$)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(18mg, 76%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.78-1.00 (m, 24H), 1.20-2.50 (m, 22H), 2.56 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 3.08-3.25 (m, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.92-4.25 (m, 3H), 4.60 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 5.15 (m, 1H), 5.18 (d, $J=3.4$, 1H), 5.28 (m, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 7.08 (d, $J=8.3$, 2H), 7.20 (d, $J=6.3$, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.45 (d, $J=9.7$, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.96 (m, 1H), 8.23 (m, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{59}\text{H}_{82}\text{N}_6\text{O}_{15}$ 计算值: 1114.58。实测值: m/z 1116.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 110

香豆素-3-羧基氨基-乙酸甲酯(8G9C2)的合成



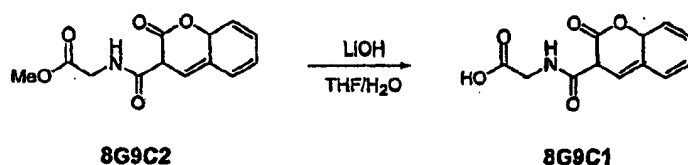
在室温、通氩气下，向装有甘氨酸甲酯(89mg, 1.00mmol)、3-羧基香豆素、无水 DCM(25ml)的圆底烧瓶中加入 N' -(3 二甲氨基丙基)- N -乙基-碳二亚胺盐酸盐(EDC) (479mg, 2.50mmol)和 DMAP(489mg, 4.00 mmol)。将得到的混合液搅拌 1 小时 30 分钟(通过 TLC 监测整个转化过程)。然后加入 DCM(20ml)，将该溶液顺次用 NaHCO_3 水溶液 (10ml, 饱和)和盐水(10ml)洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4)，过滤，浓缩。得到的橙色固体经快速 LC(硅胶，梯度己烷:EtOAc 1:1-2:1)纯化，得到标题化合物的无色油状物(445mg，定量)。 $\text{R}_f=0.08$ (己烷/EtOAc 1:1)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.79 (s, 3H), 4.25 (d, J = 5.4, 2H), 7.40 (m, 2H), , 7.74 (d, J = 7.3, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 9.25 (s, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{NO}_5$ 计算值: 261.06。实测值: 283.1($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

实施例 111

5 香豆素-3-羧基氨基-乙酸(8G9C1)的合成

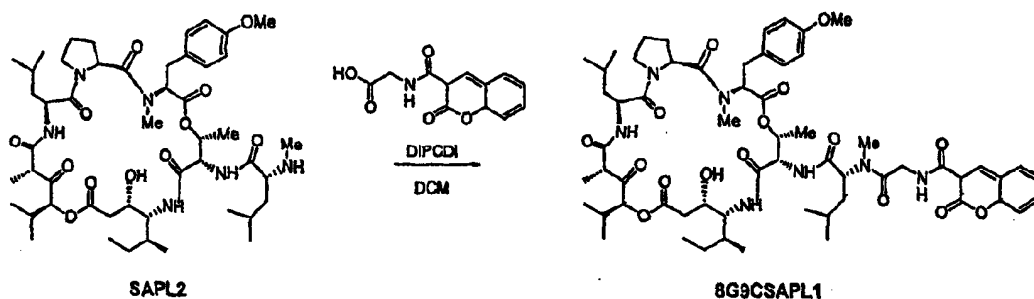


在 0℃(冰浴)、通氩气下, 向香豆素-3-羧基氨基-乙酸甲酯(312 mg, 1.19 mmol)的 THF (12ml)溶液中滴加入 LiOH 的 H_2O 溶液(0.2M)。室温下, 将反应混合液剧烈搅拌直至通过 TLC 监测完全转化(2 小时)。将该溶液部分浓缩, 加入 Et_2O (10ml)。将有机层用 NaHCO_3 (10ml, 饱和)洗涤, 合并的水层用 10% KHSO_4 (pH=3-4)酸化, 用乙醚(3x20ml)萃取。减压浓缩有机层, 得到 8G9C1 的白色固体(280mg, 95%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.18 (d, J = 5.3, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.45 (d, J = 7.8, 1H), 7.74 (d, J = 7.3, 1H), 7.78 (t, J = 8.3, 1H), 7.85 (d, J = 7.8, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.41 (m, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_5$ 计算值: 247.05。实测值: 248.0($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 112

[Gly]⁸-[香豆素]⁹-didemnin A (8G9CSAPL1)的合成

- 5 按照 9ZASHPL2 的合成方法，以 SAPL2(20mg, 21 μ mol)和香豆素-3-羧基氨基乙酸(26mg, 105 μ mol)为原料，经 HPLC(Symetry PrepTM C18, 恒流 ACN/H₂O 60:40(流速: 3ml/min)洗脱, 150x7.8mm, 检测波长: 270nm, t_R =17.5min)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(18mg, 72%)。

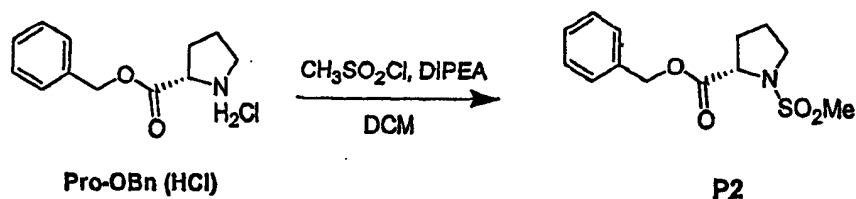
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.85-0.94 (m, 24H), 1.23-2.17 (m, 21H), 2.30-2.44 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 3.10-3.24 (m, 2H), 3.40 (dd, J_1 =5.4, J_2 =14.2, 1H), 3.59-3.74 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.99-4.21 (m, 4H), 4.37-4.44 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.81 (t, J =9.8, 1H), 5.18 (d, J = 3.4, 1H), 5.25 (dd, J_1 =2.9, J_2 =5.9, 1H), 5.20-5.45 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.3, 2H), 7.08 (d, J = 8.3, 2H), 7.19-7.28 (m, 1H), 7.34-7.42 (m, 2H), 7.63-7.72 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.3, 2H), 9.00 (s, 1H), 9.57 (m, 1H).

10

ESI-MS C₆₁H₈₅N₇O₁₆ 计算值: 1171.61。实测值: m/z 1172.5(M+H)⁺。

实施例 113

N-甲基磺酰基-Pro-OBz(P2)的合成



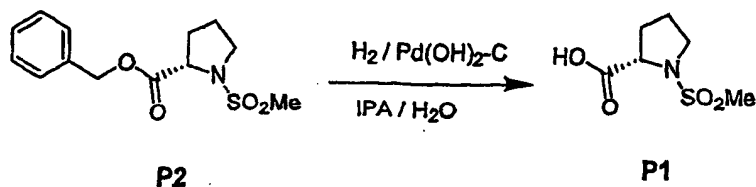
- 5 在 0℃、通氨气下，向 Pro-OBn(300mg, 1.24mmol)的 DCM (25ml, 无水)溶液中，通过注射器滴加入甲磺酰氯(116μl)。室温下，将反应混合液搅拌过夜。加入 DCM (10ml)，将该溶液顺次用 KHSO₄ 水溶液 (15ml, 10%)、NaHCO₃ 水溶液 (15ml, 饱和)和盐水(15ml)洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄)，过滤，减压浓缩，得到纯 P2 的白色固体(350mg, 1.24mmol, 定量)。R_f=0.55 (己烷/AcOEt 1:1)
- 10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.91-2.08 (m, 3H), 2.19-2.31 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 3.38-3.54 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 4.51 (dd, J₁= 3.4, J₂= 8.3, 1H), 5.11 (d, J= 12.2, 1H),), 5.18 (d, J= 12.2, 1H), 7.31 (m, 5H).

ESI-MS C₁₃H₁₇NO₄S 计算值: 283.09。实测值: 284.1(M+H)⁺。

15 实施例 114

N-甲基磺酰基-Pro-OH(P1)的合成



将 N-甲基磺酰基-Pro-OBz(P2) (250mg, 0.88mmol)和 Pd(OH)₂/C

(20% Pd, 100mg, 40% w/w)的 IPA:H₂O (26ml:13ml)脱气混合液用 H₂ 饱和,保持在 1atm 氢气下同时搅拌 3 小时。然后通过 Teflon 滤器(0.45 μ m)过滤该混合液,真空浓缩,得到标题化合物的白色固体(128mg, 75%收率),产物不需进一步纯化。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.94-2.03 (m, 2H), 2.07-2.14 (m, 1H), 2.22-2.35 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.44 (dd, J₁= 3.9, J₂= 8.8, 2H), 9.10 (m, 1H).

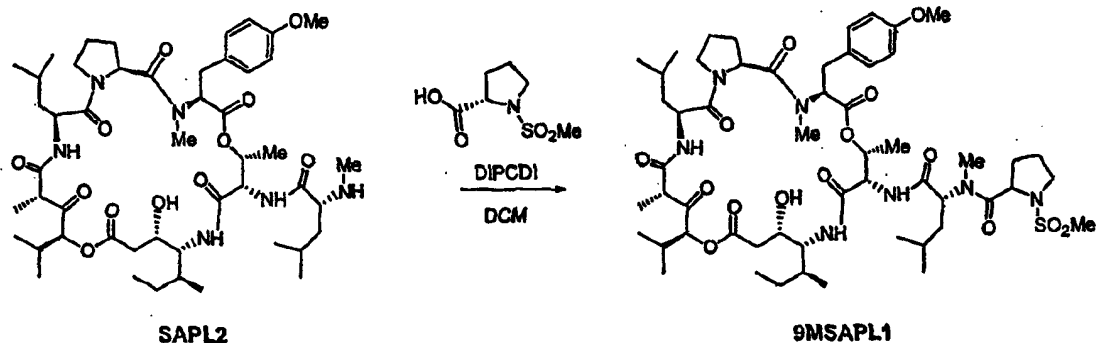
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 24.96, 31.08, 38.46, 48.06, 60.66, 174.75.

5

ESI-MS C₆H₁₁NO₄S 计算值: 193.22。实测值: 194.0(M+H)⁺。

实施例 115

[甲磺酰基]⁹-aplidine(9MSAPL1)的合成



10

按照 9ZASHPL2 的合成方法,以 SAPL2(10mg, 10.7 μ mol)和 N-甲磺酰基-Pro-OH(10mg, 53 μ mol)为原料,经 HPLC(Symetry Prep C18, 恒流 ACN/H₂O 60:40(流速: 3ml/min)洗脱, 150x7.8mm, 检测波长: 270nm, t_R=9min)纯化后,得到标题化合物的白色固体(9mg, 74%)。

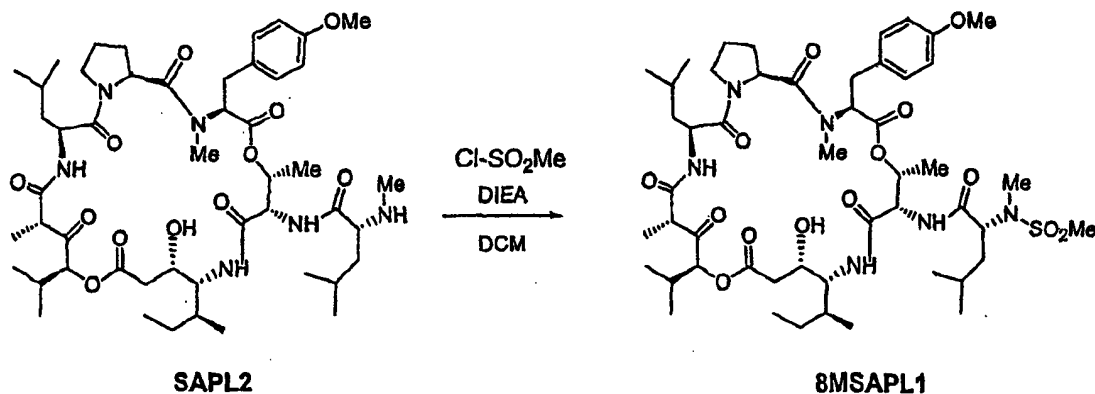
15

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.78-1.00 (m, 24H), 1.20-2.50 (m, 26H), 2.56 (s, 3H), 2.93 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.08-3.25 (m, 2H), 3.28-3.50 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.05 (m, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.60 (m, 2H), 4.81 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 5.19 (d, $J=3.4$, 1H), 5.33 (m, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 6.86 (m, 1H), 7.07 (d, $J=8.3$, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.82 (d, $J=9.2$, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{55}\text{H}_{87}\text{N}_7\text{O}_{15}\text{S}$ 计算值: 1117.60。实测值: m/z 1118.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 116

[甲磺酰基] ^{8} -didemnin A (8MSAPL1)的合成



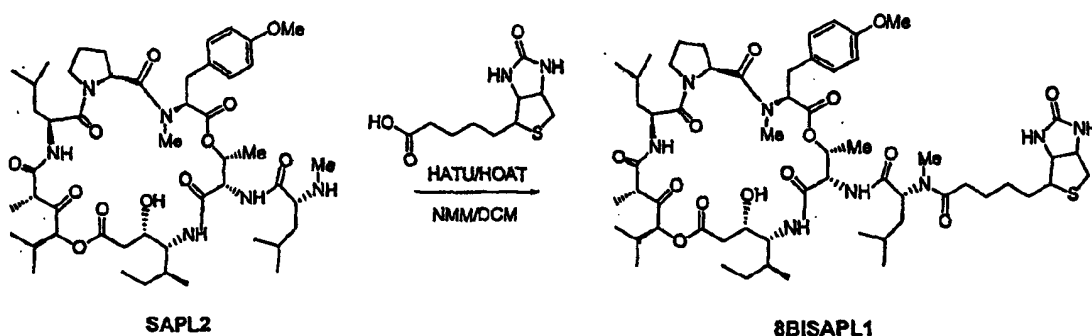
在 0°C 、通氩气下，向 SAPL2 (10mg, 10.7 μmol) 的 DCM (200 μml , 无水) 溶液中，加入 DIPEA (3 μl) 和甲磺酰氯 (0.85 μl)。在 5°C 下，将反应混合液搅拌过夜。加入 DCM (10ml)，将该溶液顺次用 KHSO_4 水溶液 (5ml, 10%)、 NaHCO_3 水溶液 (5ml, 饱和) 和盐水 (5ml) 洗涤。将有机相干燥 (Na_2SO_4)，过滤，减压浓缩，得到 8MSAPL1 的白色固体 (11mg, 定量)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.83-0.97 (m, 24H), 1.10-1.45 (m, 10H), 1.50-1.65 (m, 5H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.00-2.20 (m, 3H), 2.27-2.36 (m, 1H), 2.45-2.55 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.08 (d, $J=16.6$, 1H), 3.17 (dd, $J_1=10.7$, $J_2=14.1$, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.99-4.11 (m, 3H), 4.49 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.78 (m, 2H), 5.06 (m, 1H), 5.19 (d, $J=3.9$, 1H), 6.68 (d, $J=8.8$, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 7.07 (d, $J=8.3$, 2H), 7.33 (d, $J=9.8$, 1H), 7.61 (d, $J=8.8$, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{50}\text{H}_{80}\text{N}_6\text{O}_{14}\text{S}$ 计算值: 1020.55。实测值: m/z 1022.1($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5 实施例 117

[生物素] ^{8} -didemnin A (8BISAPL1)的合成



在 0°C 、通氩气下，向 HATU(24mg, 61 μmol)、HOAt(8mg, 63 μmol)、SAPL2(20mg, 21.4 μmol)和 d-生物素(7.8mg, 32 μmol)的无水 DCM(400 μl)溶液中，通过注射器加入 NMM。在 0°C 下，将得到的混合液搅拌 2 小时，然后再在室温下搅拌 14 小时。加入 DCM (10ml)，将该溶液顺次用 KHSO_4 水溶液(5ml, 10%)、 NaHCO_3 水溶液(5ml, 饱和)和盐水(5ml)洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4)，过滤，减压浓缩。经 HPLC (Symetry Prep C18, 以 10 分钟梯度 ACN/ H_2O 60:40-100:0 洗脱(流速: 3ml/min), 150x7.8mm, 检测波长: 270nm,

$t_R=6\text{min}$)纯化后, 得到标题化合物的白色固体(18mg, 72%)。

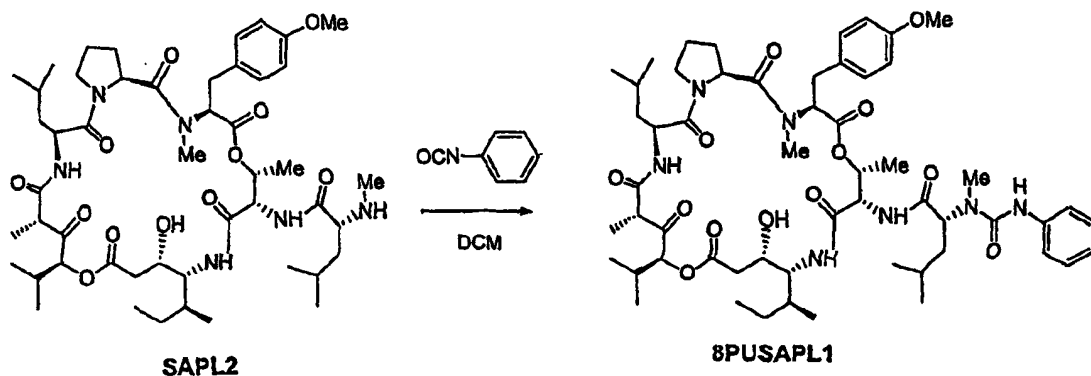
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.78-1.00 (m, 24H), 1.20-1.98 (m, 23H), 2.00-2.62 (m, 7H), 2.53 (s, 3H), 2.80-3.00 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 4.01 (m, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 4.82 (m, 2H), 5.00 (m, 1H), 5.14 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 7.07 (d, $J=8.3$, 2H), 7.28 (d, $J=8.5$, 1H), 7.35 (d, $J=7.8$, 1H), 8.01 (d, $J=8.7$, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{59}\text{H}_{92}\text{N}_8\text{O}_{14}\text{S}$ 计算值: 1168.65。实测值: m/z 1169.6($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

5

实施例 118

[苯基脲] ^{8} -didemnin A (8PUSAPL1)的合成



10 在 0°C 、通氩气下, 向 SAPL2 (10mg, 10.7 μmol) 的 DCM (200 μml , 无水) 溶液中, 加入异氰酸苯酯 (1.3 μl , 12 μmol), 室温下, 将反应混合液搅拌 4 小时。加入 DCM (10ml), 将该溶液顺次用 KHSO_4 水溶液 (5ml, 10%)、 NaHCO_3 水溶液 (5ml, 饱和) 和盐水 (5ml) 洗涤。

15 将有机相干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 减压浓缩, 得到纯 8PUSAPL1 的白色固体 (11mg, 94%)。

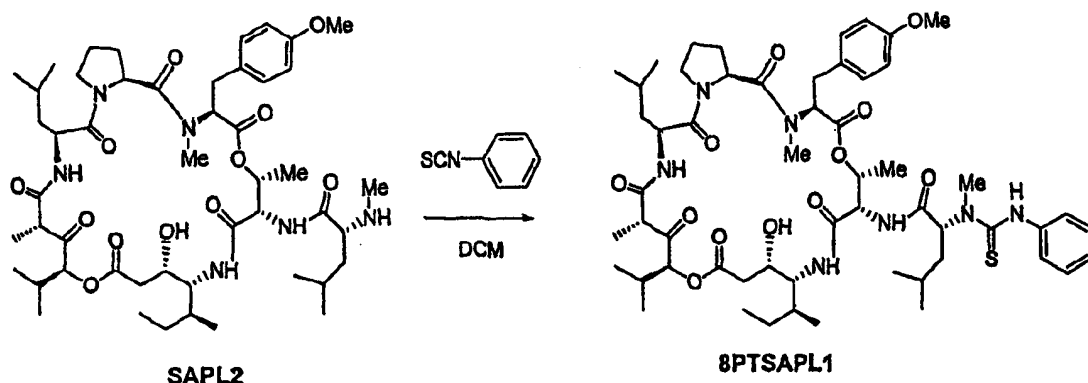
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.94 (m, 24H), 1.11-1.43 (m, 4H), 1.22 (d, $J=6.8$, 3H), 1.35 (d, $J=6.8$, 3H), 1.49-1.83 (m, 5H), 1.73 (s, 3H), 2.02 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 2.34 (dt, $J_1=3.4$, $J_2=6.8$, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 3.04 (d, $J=16.6$, 1H), 3.17 (dd, $J_1=11.2$, $J_2=14.6$, 1H), 3.36 (dd, $J_1=3.9$, $J_2=14.2$, 1H), 3.57 (dd, $J_1=4.4$, $J_2=10.7$, 1H), 3.59-3.63 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.96-4.10 (m, 2H), 4.19 (q, $J=6.8$, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.74 (dd, $J_1=3.9$, $J_2=8.8$, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 5.05 (m, 2H), 5.17 (d, $J=3.4$, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 7.03-7.09 (m, 3H), 7.22-7.32 (m, 4H), 7.39 (d, $J=8.3$, 2H), 7.93 (d, $J=8.8$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.70, 15.51, 17.16, 18.74, 21.11, 22.41, 23.29, 23.98, 24.94, 25.10, 25.32, 26.97, 28.18, 30.36, 31.57, 34.44, 36.51, 38.86, 41.64, 45.23, 47.30, 49.80, 50.08, 54.60, 55.50, 56.06, 57.51, 62.77, 66.45, 68.17, 70.72, 81.93, 114.36, 120.76, 123.86, 129.12, 130.04, 130.57, 138.78, 141.00, 157.78, 158.87, 169.92, 170.68, 171.49, 172.43, 173.44, 181.47, 192.38, 204.93, 206.66.

ESI-MS $\text{C}_{56}\text{H}_{83}\text{N}_7\text{O}_{13}$ 计算值: 1161.60。实测值: 1062.6($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 119

5 [苯基硫脲] ^{8} -didemnin A (8PTSAPL1)的合成



按照 8PUSAPL1 的合成方法, 用 SAPL2 (10mg, 10.7 μ mol)和

硫代异氰酸苯酯(1.3□l, 12□mol)为原料, 搅拌 15 小时后, 得到标题化合物的白色固体(11mg, 93%), 产物不需进一步纯化。

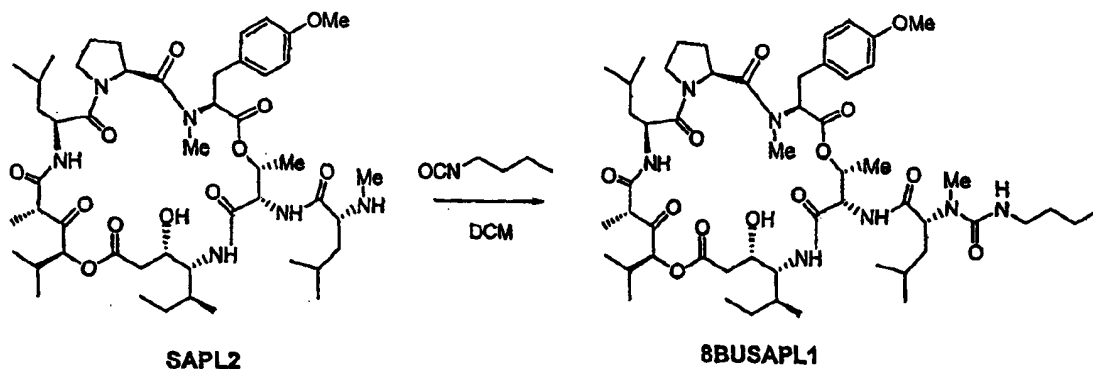
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.84-0.99 (m, 24H), 1.14-1.46 (m, 9H), 1.46-1.78 (m, 9H), 1.98-2.19 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 3.08-3.21 (m, 1H), 3.36 (dd, $J_1=4.4$, $J_2=14.1$, 1H), 3.55-3.64 (m, 2H), 3.66-3.74 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.96-4.12 (m, 2H), 4.21 (q, $J=6.8$, 1H), 4.59 (t, $J=5.3$, 1H), 4.75 (dd, $J_1=3.4$, $J_2=8.3$, 1H), 4.83 (t, $J=10.3$, 1H), 5.05-5.12 (m, 2H), 5.16 (d, $J=3.4$, 1H), 6.30 (t, $J=7.3$, 1H), 6.84 (d, $J=8.3$, 2H), 7.07 (d, $J=8.3$, 2H), 7.21-7.37 (m, 6H), 7.93 (d, $J=8.8$, 1H), 8.08 (d, $J=8.8$, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 11.68, 15.28, 15.85, 17.15, 18.73, 21.12, 22.73, 23.66, 24.01, 25.13, 25.33, 26.62, 28.16, 29.92, 31.53, 32.42, 32.90, 34.41, 36.77, 38.86, 41.69, 47.28, 50.12, 55.50, 56.48, 57.51, 59.87, 66.47, 70.75, 81.91, 114.37, 125.25, 125.95, 126.57, 127.54, 129.12, 129.77, 130.06, 130.57, 135.43, 158.88, 168.54, 169.90, 170.70, 171.49, 172.38, 190.41.

5 ESI-MS $\text{C}_{56}\text{H}_{83}\text{N}_7\text{O}_{12}\text{S}$ 计算值: 1077.58。实测值: 1078.5($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 120

[丁基脲] ^{8} -didemnin A (8BUSAPL1)的合成



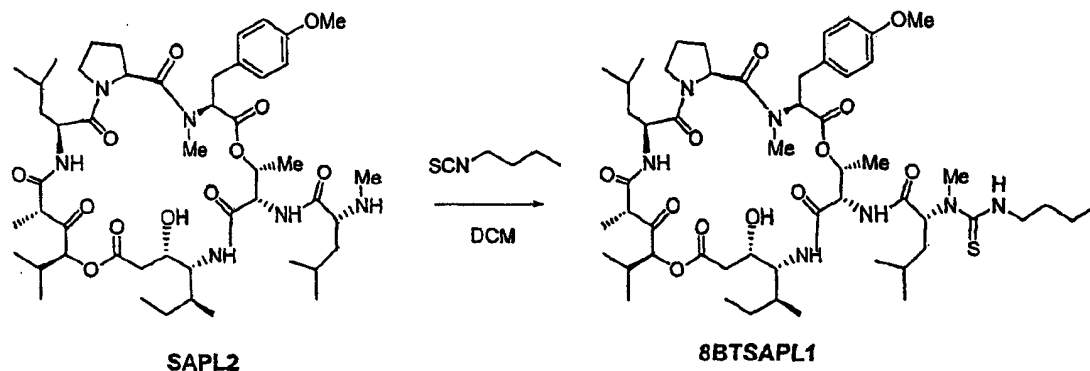
按照 **8PUSAPL1** 的合成方法, 用 **SAPL2** (10mg, 10.7 μ mol) 和 硫代异氰酸丁酯(1.4 μ l, 12 μ mol)为原料, 搅拌 4 小时后, 得到标题化合物的白色固体(9mg, 78%), 产物不需进一步纯化。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.85-0.94 (m, 24H), 1.10-1.80 (m, 24H), 2.03 (m, 1 H), 2.13 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.02 (d, $J=16.1$, 1H), 3.17 (dd, $J_1=11.2$, $J_2=14.2$, 1H), 3.23-3.40 (m, 3H), 3.62-3.78 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.03 (m, 2H), 4.19 (q, $J=6.8$, 1H), 4.58 (m, 2H), 4.71 (dd, $J_1=3.4$, $J_2=8.3$, 1H), 4.82 (m, 1H), 5.00 (m, 2H), 5.16 (d, $J=3.4$, 1H), 5.22-5.28 (m, 2 H), 6.85 (d, $J=8.8$, 2H), 7.08 (d, $J=8.3$, 2H), 7.21-7.29 (m, 1H), 7.96 (d, $J=9.2$, 1H).

5 ESI-MS $\text{C}_{54}\text{H}_{87}\text{N}_7\text{O}_{13}$ 计算值: 1041.64。实测值: 1042.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

实施例 121

[丁基硫脲] ^{8} -didemnin A (**8BTSAPL1**)的合成



10

按照 **8PUSAPL1** 的合成方法, 用 **SAPL2** (10mg, 10.7 μ mol) 和 硫代异氰酸丁酯(1.5 μ l, 12 μ mol)为原料, 搅拌 15 小时后, 得到标题化合物的白色固体(10mg, 86%), 产物不需进一步纯化。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.86-0.97 (m, 24H), 1.14-1.78 (m, 27H), 1.99-2.14 (m, 3H), 2.34 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 3.01 (d, $J=16.6$, 1H), 3.16 (dd, $J_1=11.2$, $J_2=14.6$, 1H), 3.36 (dd, $J_1=4.4$, $J_2=14.2$, 1H), 3.49-3.74 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.02 (d, $J=6.8$, 2H), 4.21 (q, $J=6.8$, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.70 (dd, $J_1=2.9$, $J_2=8.3$, 1H), 4.82 (t, $J=10.3$, 1H), 5.07-5.12 (m, 2H), 5.09 (d, $J=3.9$, 1H), 5.60 (m, 1H), 6.36 (dd, $J_1=5.4$, $J_2=8.3$, 1H), 6.84 (d, $J=8.8$, 2H), 7.08 (d, $J=8.8$, 2H), 7.84 (d, $J=8.3$, 1H), 7.91 (d, $J=9.3$, 1H).

ESI-MS $\text{C}_{54}\text{H}_{87}\text{N}_7\text{O}_{12}\text{S}$ 计算值: 1057.61。实测值: 1080.7($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。