



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119301105 A

(43) 申请公布日 2025.01.10

(21) 申请号 202380027720.4

B·黛珂特 J·W·G·梅斯纳

(22) 申请日 2023.02.15

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(30) 优先权数据

63/310,400 2022.02.15 US

63/341,238 2022.05.12 US

专利代理师 陈扬扬 杨昀

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.09.13

(51) Int.Cl.

C07D 277/34 (2006.01)

C07D 333/32 (2006.01)

A61K 38/08 (2019.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07C 15/02 (2006.01)

C07K 5/04 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/013118 2023.02.15

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/158679 EN 2023.08.24

(71) 申请人 RS肿瘤学有限责任公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 G·N·努莫夫 J·B·邓肯

P·R·维克霍芬 B·肯尼夫

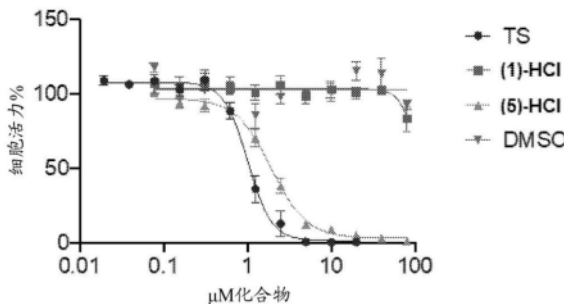
权利要求书18页 说明书110页 附图8页

(54) 发明名称

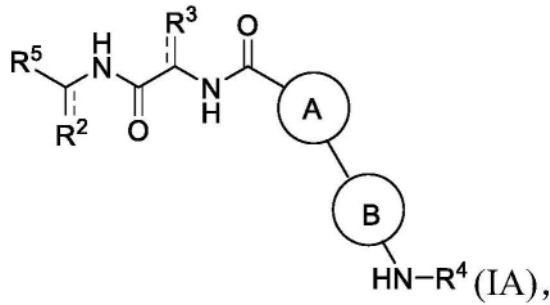
用于治疗癌症的基于硫链丝菌肽的化合物及其制备

(57) 摘要

本文公开了基于硫链丝菌肽的药学上相关的化合物的结构、组合物和合成,以及用此类化合物治疗癌症的方法。



1. 一种具有式 (IA) 结构的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中:

R¹是-NH₂、-NH(CH₃)、-O-CH₃或-NH-CH₂-C(O)-NH₂;

R²是-H、-CH₃、=CH₂或=CH(烷基);

R³是-H、-CH₃、=CH₂或=CH(烷基);

R⁵是-C(O)-R¹或-CN;

环A是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

环B不存在或存在,并且当存在时是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

R⁴是氢、保护基、-C(O)-CH₃、-L'或-L-Y;

L'当存在时是反应性接头部分;

L当存在时是接头部分;

Y当存在时是线粒体靶向部分;

每个==独立地是单键或双键;并且

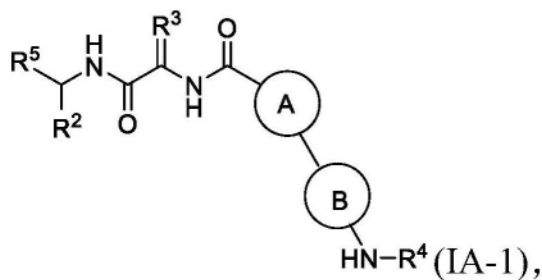
任何氢原子任选地被氘置换。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中R⁵是-C(O)-R¹;并且R¹是-OCH₃。

3. 如权利要求1所述的化合物,其中R⁵是-C(O)-R¹;并且R¹是-NH₂。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,其中当环A是多环时,则环B不存在。

5. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,所述化合物具有式 (IA-1) 结构:



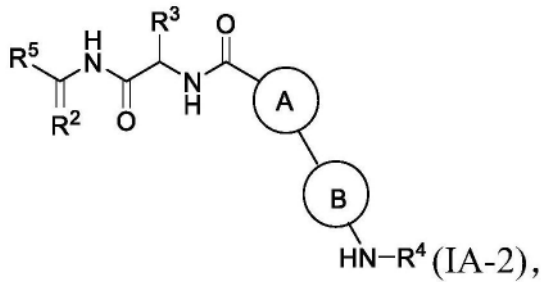
其中

R²是-H或-CH₃;并且

R³是=CH₂或=CH(烷基)。

6. 如权利要求5所述的化合物,其中R²是-H并且R³是=CH₂,或者R²是-CH₃并且R³是=CH₂。

7. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,所述化合物具有式 (IA-2) 结构:



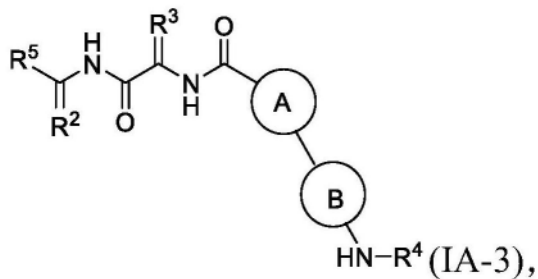
其中

R²是=CH₂或=CH(烷基);并且

R³是-H或-CH₃。

8. 如权利要求7所述的化合物,其中R²是=CH₂并且R³是-H,或者R²是=CH₂并且R³是-CH₃。

9. 如权利要求1-4中任一项所述的化合物,所述化合物具有式(IA-3)结构:



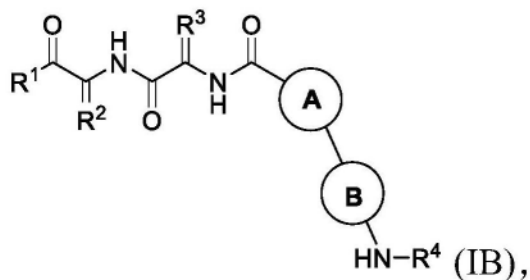
其中

R²是=CH₂或=CH(烷基);并且

R³是=CH₂或=CH(烷基)。

10. 如权利要求9所述的化合物,其中R²是=CH₂并且R³是=CH₂,R²是=CH₂并且R³是=CH(CH₃),或者R²是=CH(CH₃)并且R³是=CH₂。

11. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物具有式(IB)结构:



或其药学上可接受的盐,其中:

R¹是-NH₂或-O-CH₃;

R²是CH₂或CH(烷基);

R³是CH₂或CH(烷基);

环A是杂芳基、环烷基或杂环基;

环B是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

R⁴是氢、保护基、-C(O)-CH₃、-L'或-L-Y;

L'当存在时是反应性接头部分;

L当存在时是接头部分;

Y当存在时是线粒体靶向部分；并且任何氢原子任选地被氘置换。

12. 如权利要求11所述的化合物，其中R²和R³是不同的。

13. 如权利要求11所述的化合物，其中R²和R³是相同的。

14. 如权利要求11-13中任一项所述的化合物，其中R²是CH(Me)或-CH₂。

15. 如权利要求11-13中任一项所述的化合物，其中R³是CH(Me)或-CH₂。

16. 如权利要求13所述的化合物，其中R²和R³各自是CH₂。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其中环A是5元环或与第二个环稠合的5元环。

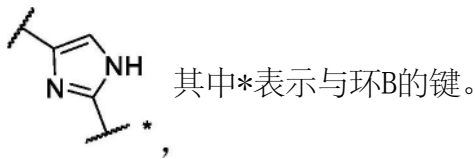
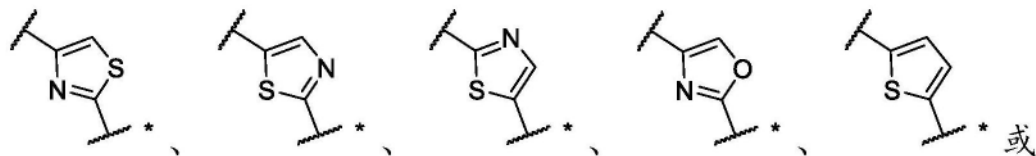
18. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其中环A是5元杂芳基。

19. 如权利要求18所述的化合物，其中环A是噻唑基、噻吩基、噁唑基或咪唑基。

20. 如权利要求19所述的化合物，其中环A是噻唑基、噻吩基或噁唑基。

21. 如权利要求20所述的化合物，其中环A是噻唑基。

22. 如权利要求18所述的化合物，其中环A是：

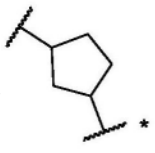


23. 如权利要求18所述的化合物，其中环A是：



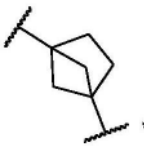
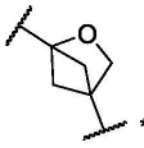
24. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其中环A是5元环烷基或杂环基。

25. 如权利要求24所述的化合物，其中环A是环戊基或四氢呋喃基。

26. 如权利要求25所述的化合物，其中环A是  其中*表示与环B的键。

27. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物，其中环A是桥联双环环烷基或杂环基。

28. 如权利要求27所述的化合物，其中环A是双环[2.1.1]己基或氧杂双环[2.1.1]己基。

29. 如权利要求28所述的化合物，其中环A是  或  其中*表示与环

B的键。

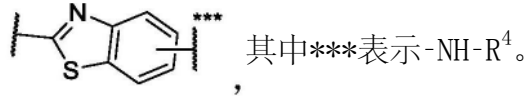
30. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中环A是苯基。

31. 如权利要求30所述的化合物,其中环A是  , 其中*表示与环B的键。

32. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中环A是多环芳基、杂芳基、环烷基或杂环基。

33. 如权利要求32所述的化合物,其中环A是双环杂芳基。

34. 如权利要求33所述的化合物,其中环A是:



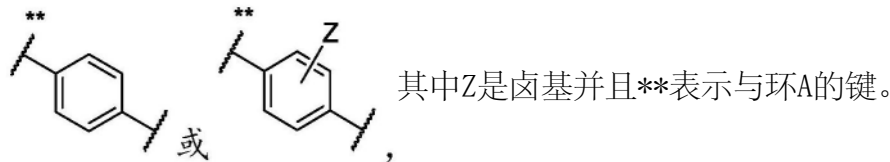
35. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中环B是6元环。

36. 如权利要求35所述的化合物,其中环B是苯基。

37. 如权利要求36所述的化合物,其中环B是未被取代的苯基。

38. 如权利要求36所述的化合物,其中环B是被卤素取代的苯基。

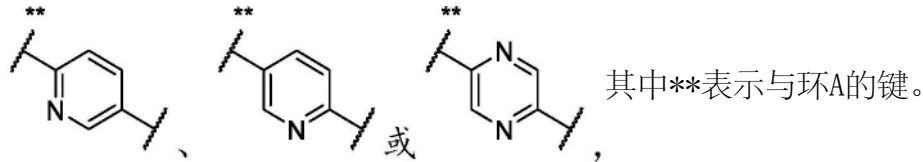
39. 如权利要求37或38所述的化合物,其中环B是:



40. 如权利要求35所述的化合物,其中环B是6元杂芳基。

41. 如权利要求40所述的化合物,其中环B是吡啶基或吡嗪基。

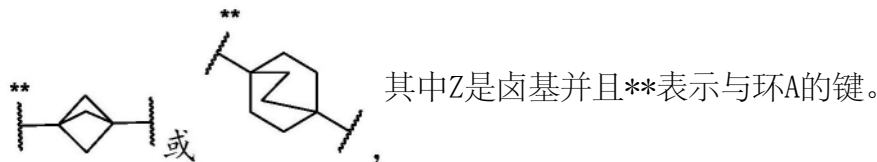
42. 如权利要求41所述的化合物,其中环B是:



43. 如权利要求1-31中任一项所述的化合物,其中环B是桥联双环环烷基。

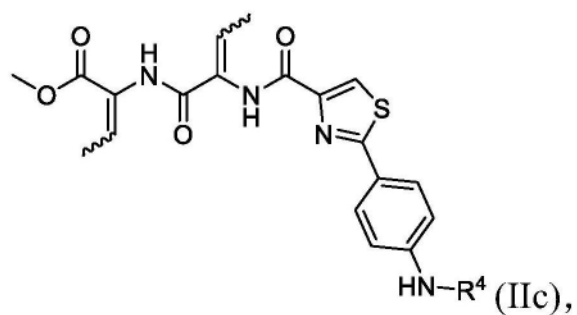
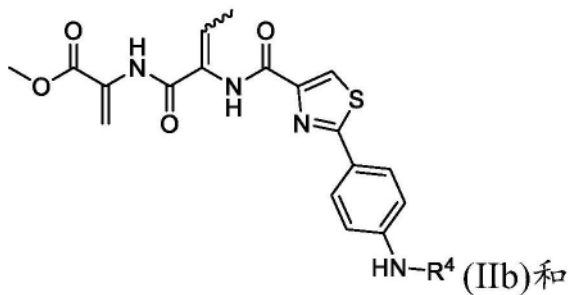
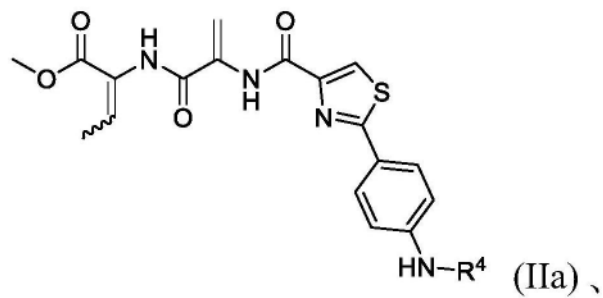
44. 如权利要求43所述的化合物,其中环A是双环[2.2.2]辛基或双环[1.1.1]戊基。

45. 如权利要求44所述的化合物,其中环B是:



46. 如权利要求1-45中任一项所述的化合物,其中R⁴是氢、保护基或-C(O)-CH₃。

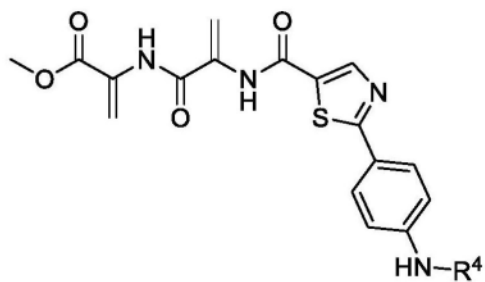
47. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



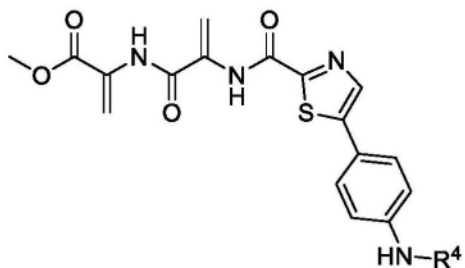
其中 R^4 是氢、保护基或 $-\text{C}(0)-\text{CH}_3$;并且

其中绘制为“ \sim ”的键表示所连接的烯烃的任一种可能的立体化学,E或Z。

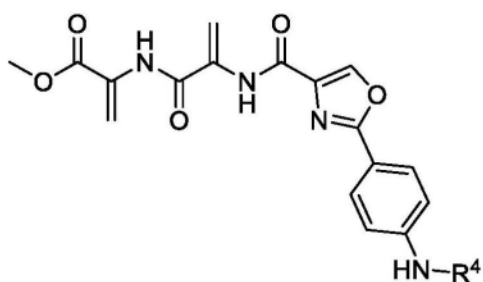
48. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



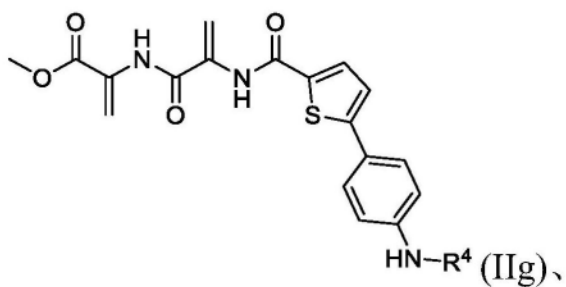
(IId) 、



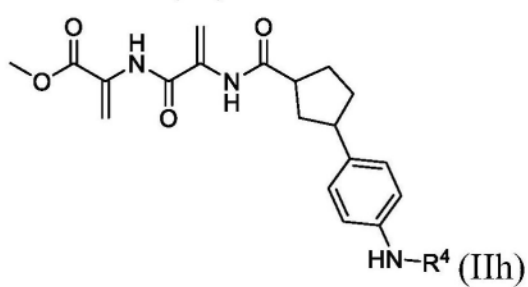
(IIe) 、



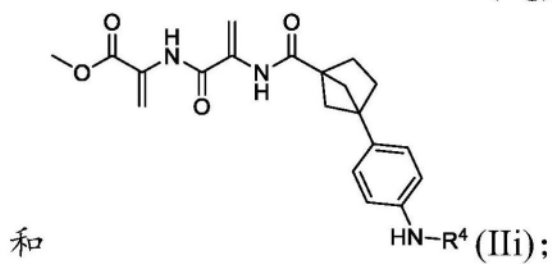
(IIf) 、



(IIg)、



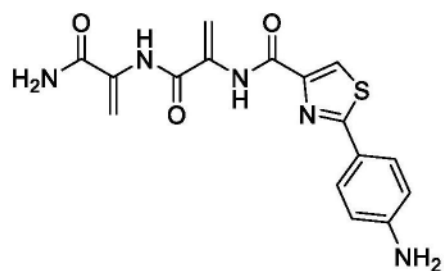
(IIh)



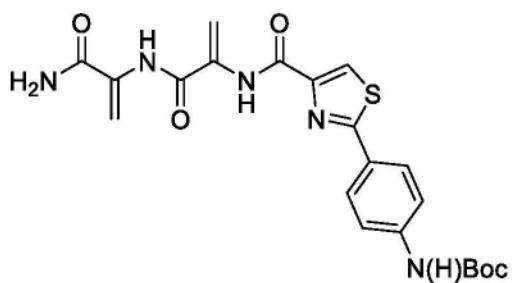
(Iii);

和
其中R⁴是氢、保护基或-C(O)-CH₃。

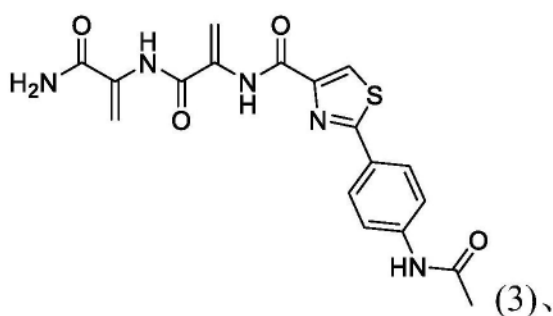
49. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



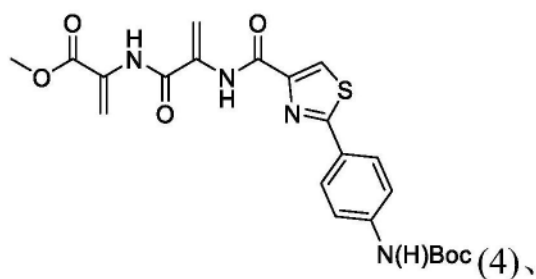
(1)



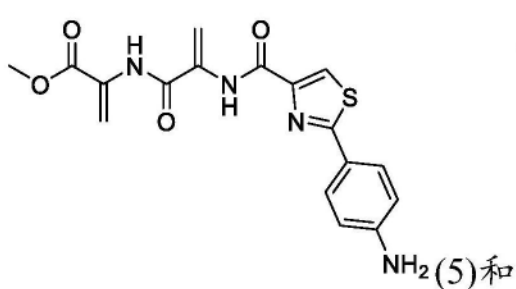
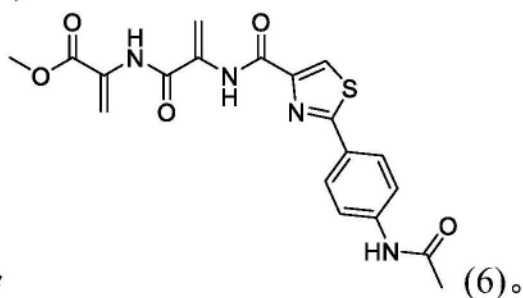
(2)



(3)、

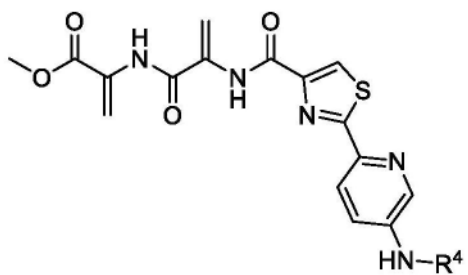


N(H)Boc (4)、

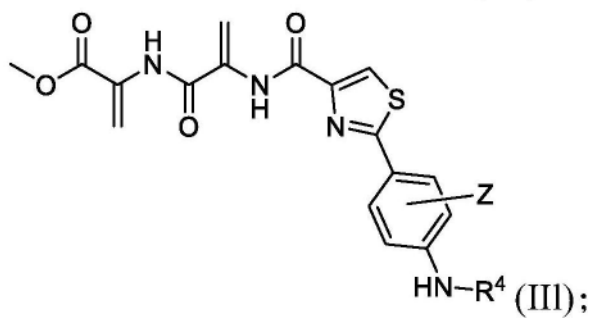
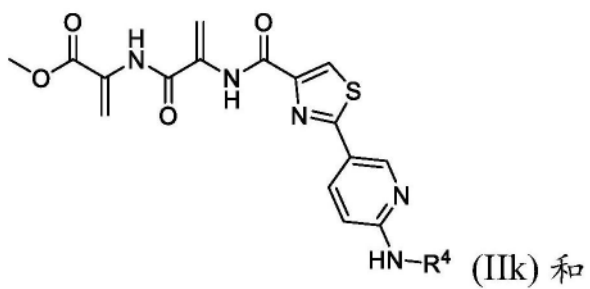
NH₂ (5) 和

(6)。

50. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



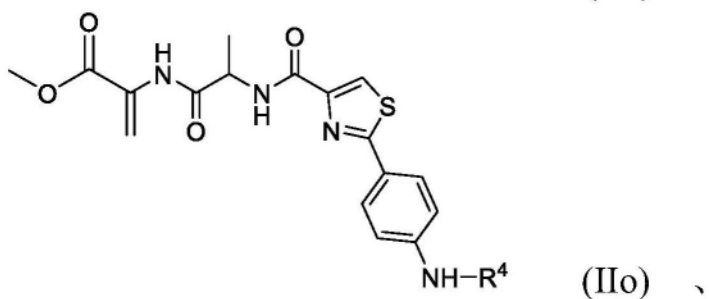
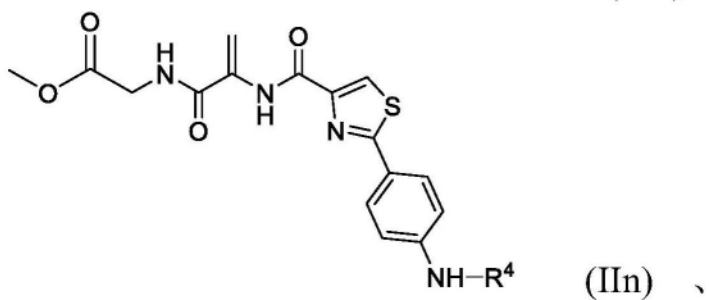
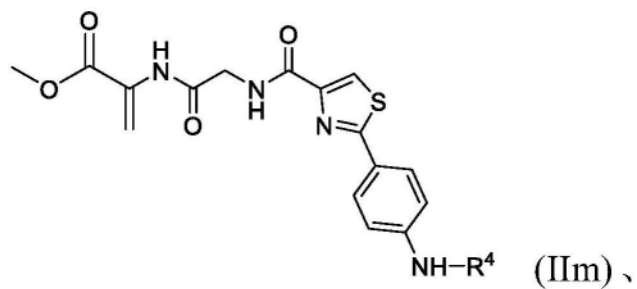
(IIj)

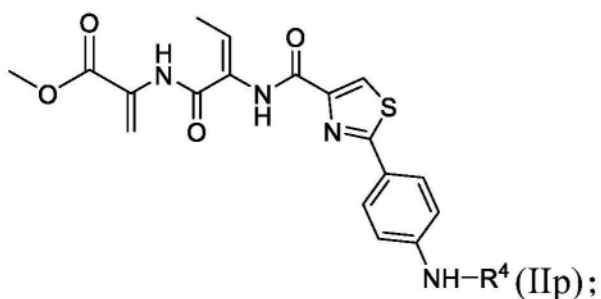
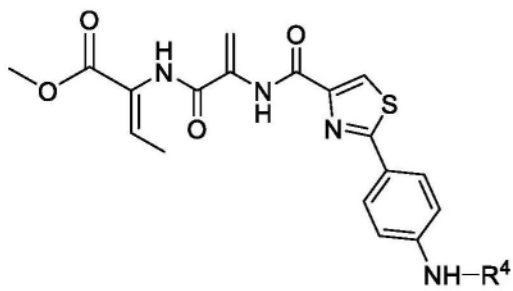
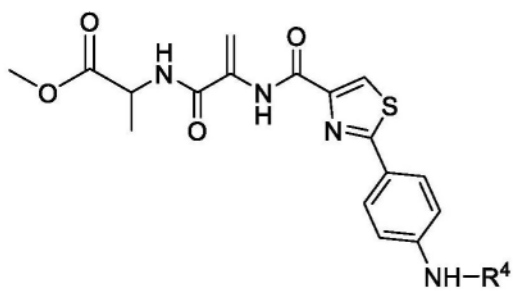


其中R⁴是氢、保护基或-C(O)-CH₃;

并且其中Z选自氟、氯、溴和碘。

51. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:





其中 R^4 是氢、保护基或 $-C(O)-CH_3$ 。

52. 如权利要求51所述的化合物,其中所述保护基是Boc。

53. 如权利要求1-45中任一项所述的化合物,其中 R^4 是 $-L'$ 。

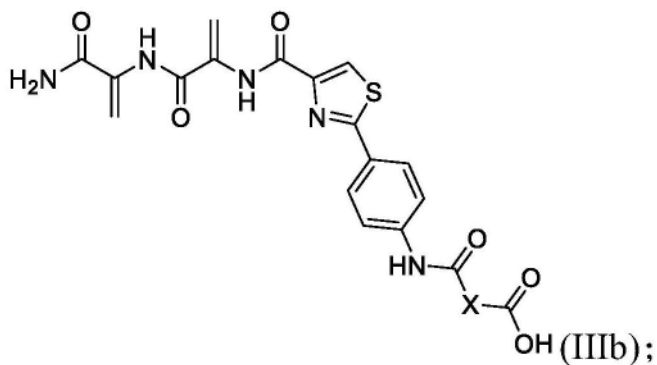
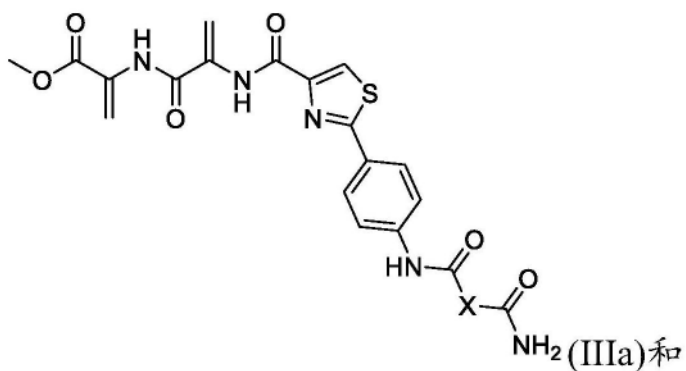
54. 如权利要求53所述的化合物,其中:

L' 是 $-C(O)-X-C(O)OH$ 或 $-C(O)-X-C(O)NH_2$;

X 是 $-(CH_2)_n-$;并且

n 是2、3、4或5。

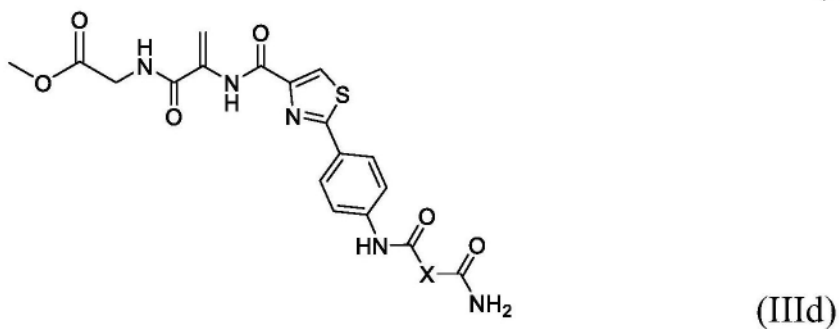
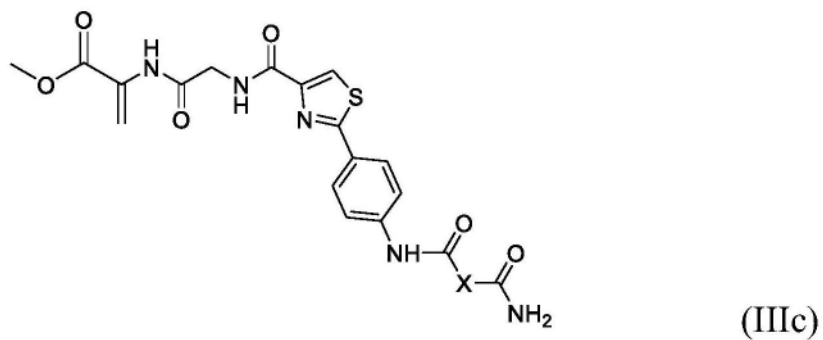
55. 如权利要求54所述的化合物,所述化合物选自:

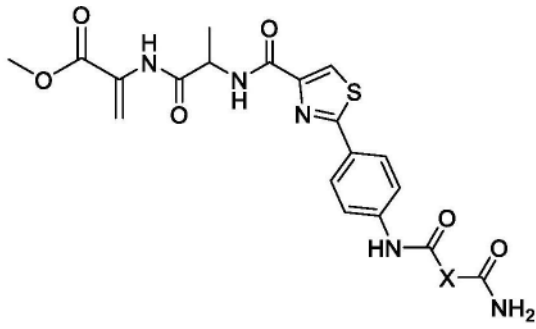


其中X是 $-(CH_2)_n-$;并且

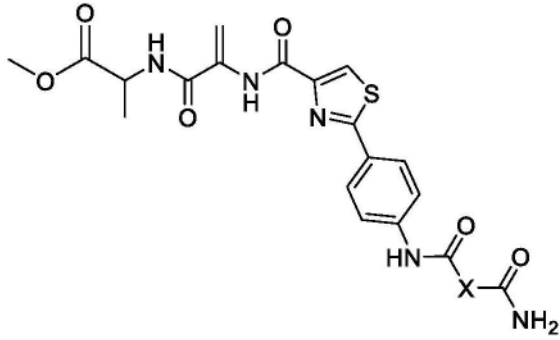
n是2、3、4或5。

56. 如权利要求54所述的化合物,所述化合物选自:

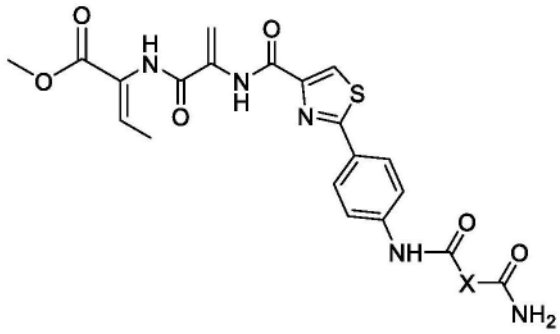




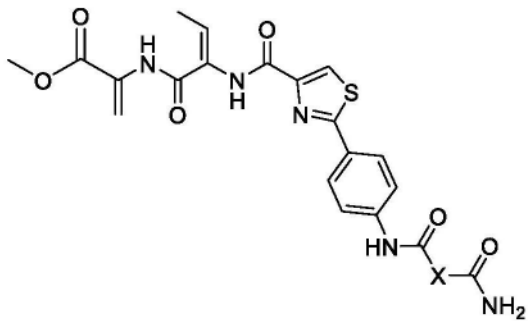
(IIIe)



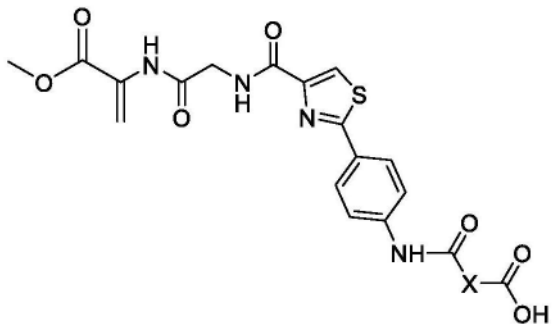
(IIIf)



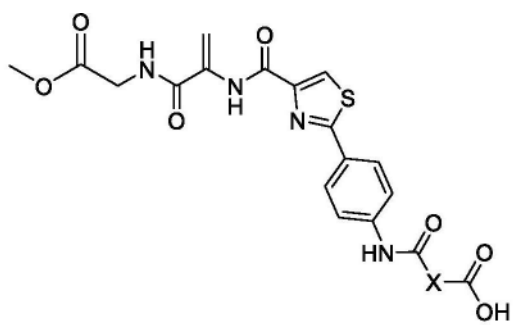
(IIIg)



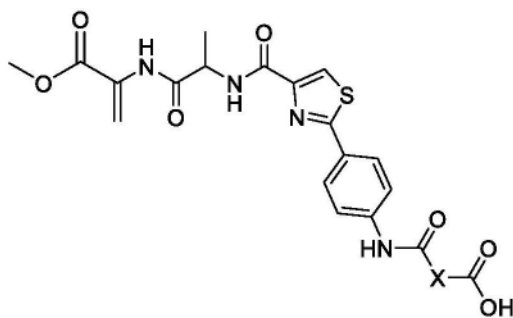
(IIIh)



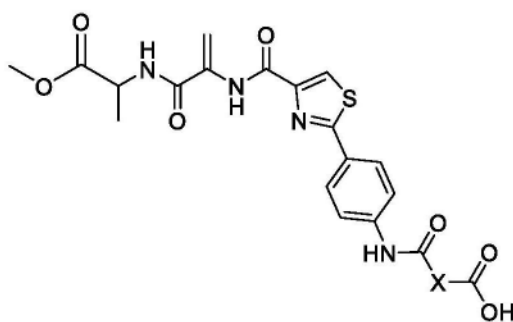
(IIIi)



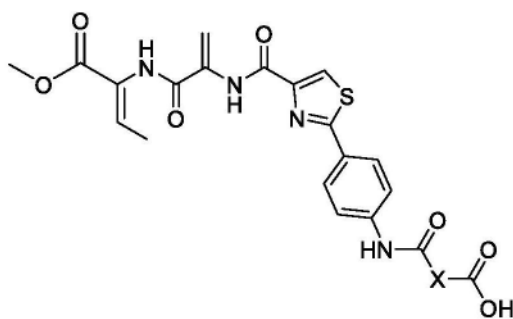
(IIIj)



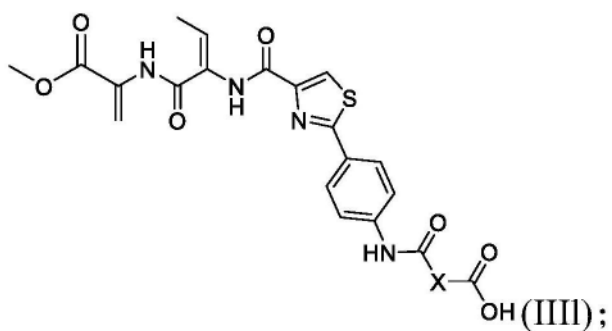
(IIIk)



(III)



(IIIk) 和



其中X是 $-(\text{CH}_2)_n-$; 并且
n是2、3、4或5。

57. 如权利要求1-45中任一项所述的化合物, 其中 R^4 是-L-Y。

58. 如权利要求57所述的化合物, 其中L是可裂解接头。

59. 如权利要求57所述的化合物,其中L是不可裂解接头。

60. 如权利要求57-59中任一项所述的化合物,其中L具有约2个至约30个原子的链长。

61. 如权利要求60所述的化合物,其中L具有约5个至约20个原子的链长。

62. 如权利要求57所述的化合物,其中:

L是 $-C(O)-X-C(O)-$;

X是 $-(CH_2)_n-$;并且

n是2、3、4或5。

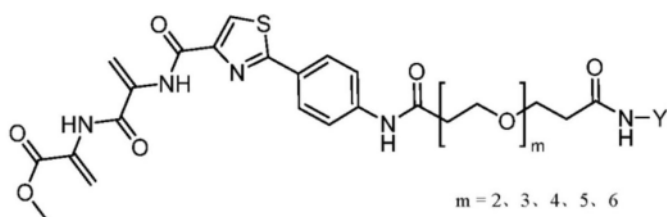
63. 如权利要求57所述的化合物,其中:

L是 $-C(O)-X-C(O)-$;

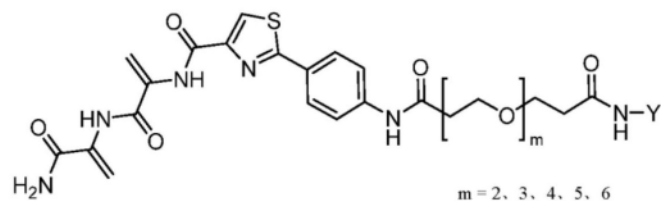
X是 $-(CH_2CH_2-O)_m-(CH_2CH_2)-$;并且

m是2、3、4、5或6。

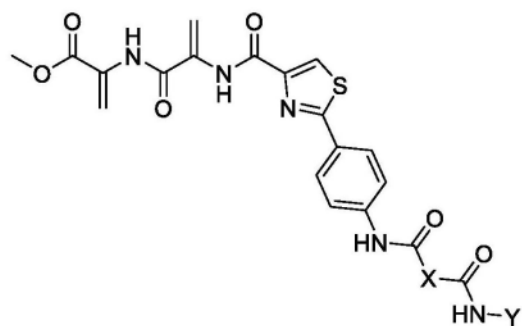
64. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



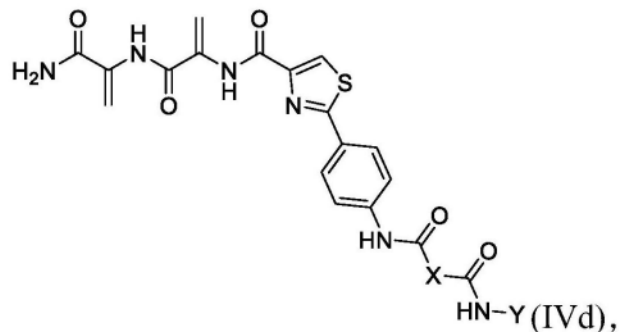
(IVa)



(IVb)



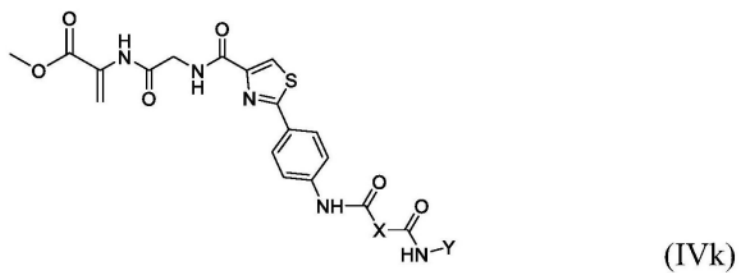
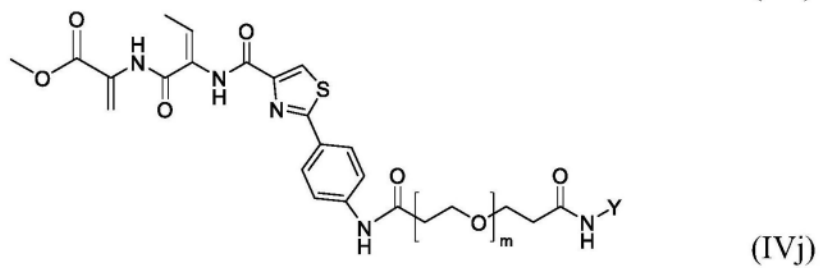
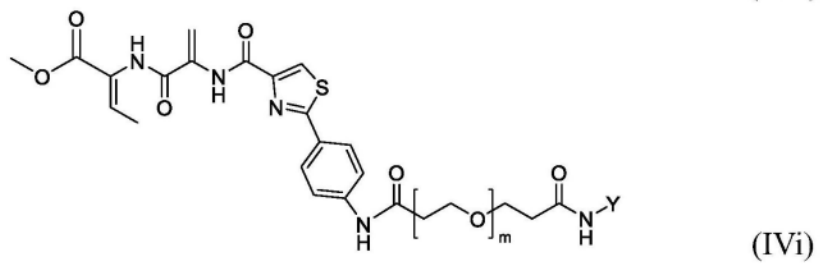
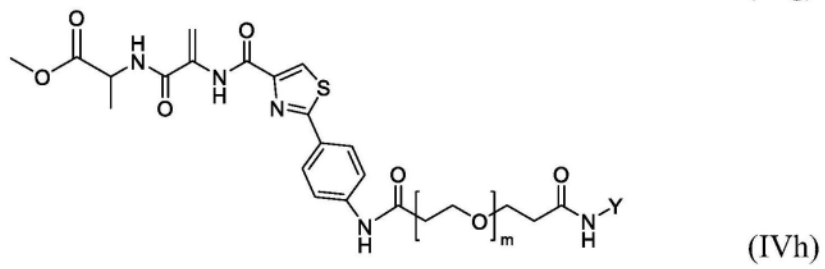
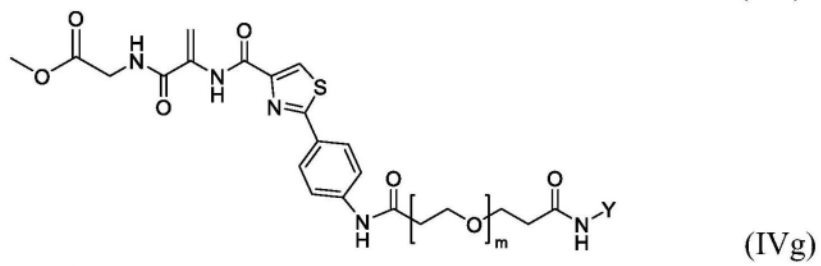
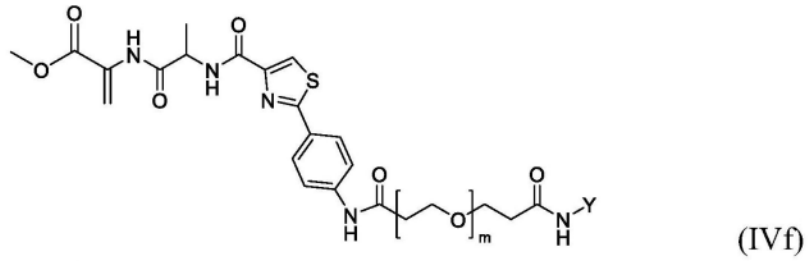
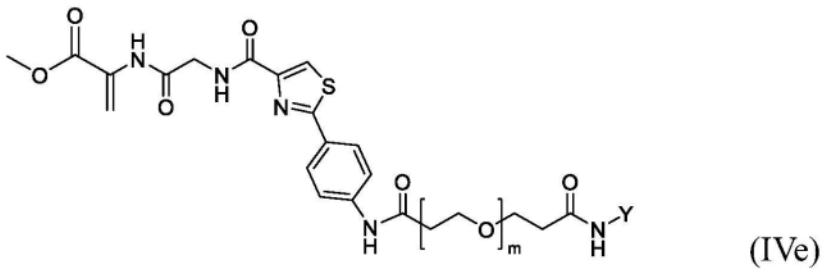
(IVc) 和

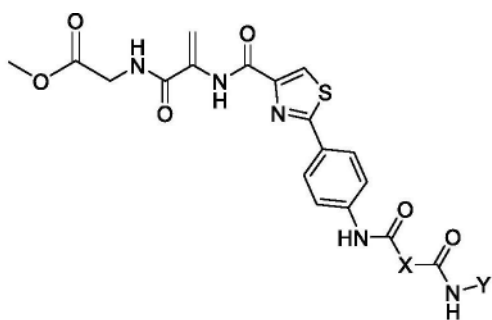


其中X是 $-(CH_2)_n-$;并且

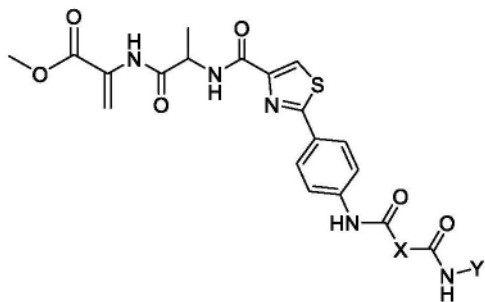
n是2、3、4或5。

65. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:

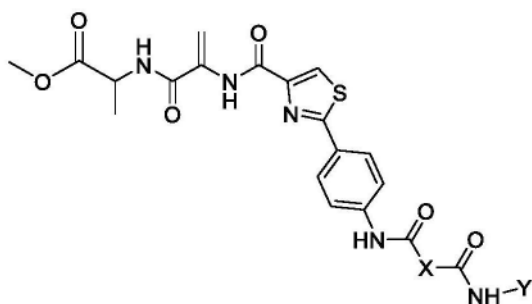




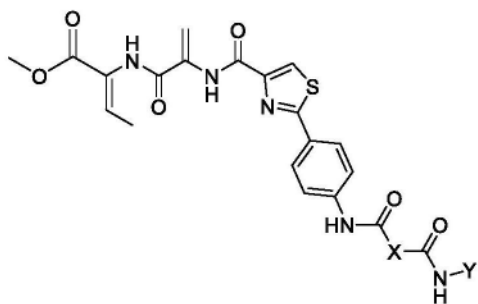
(IVl)



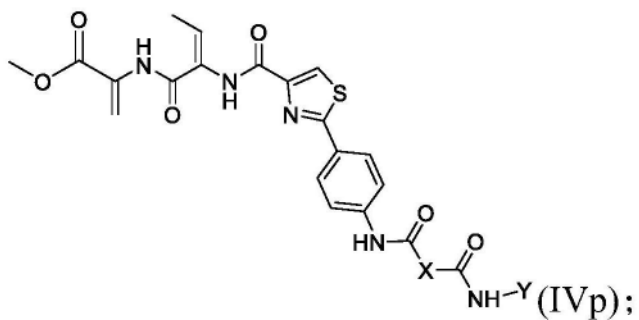
(IVm)



(IVn)



(IVo) 和



(IVp);

其中X是 $-(CH_2)_n-$;

m是2、3、4、5或6;并且

n是2、3、4或5。

66. 如权利要求53所述的化合物,其中L'包含炔基或叠氮基。

67. 如权利要求66所述的化合物,其中

R^4 是 $-C(O)-X'-C\equiv CH$ 或 $-C(O)-X'-N_3$;

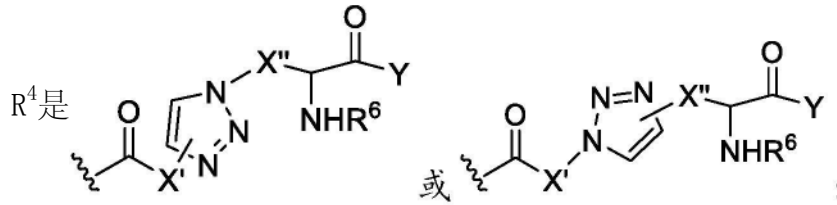
X' 是 $-(CH_2)_n-$;并且

n 是2、3、4或5。

68. 如权利要求57所述的化合物,其中L包含杂芳基。

69. 如权利要求68所述的化合物,其中L包含三唑基。

70. 如权利要求69所述的化合物,其中



R^6 是 $-H$ 或 $-C(O)CH_3$;

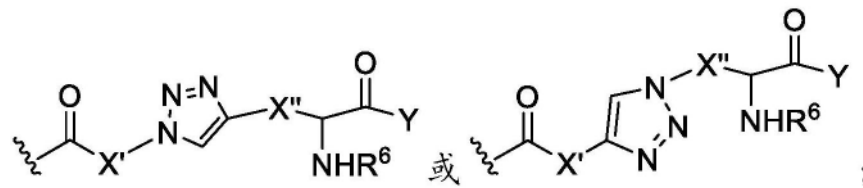
X' 是 $-(CH_2)_n-$;

X'' 是 $-(CH_2)_o-$;

n 是2、3、4或5;并且

o 是2、3、4或5。

71. 如权利要求70所述的化合物,其中 R^4 是



R^6 是 $-H$ 或 $-C(O)CH_3$;

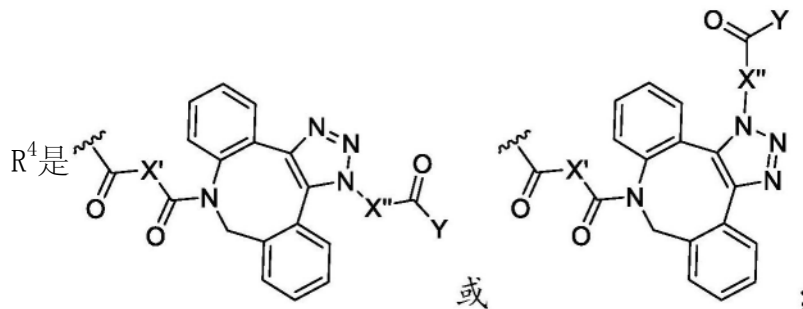
X' 是 $-(CH_2)_n-$;

X'' 是 $-(CH_2)_o-$;

n 是2、3、4或5;并且

o 是2、3、4或5。

72. 如权利要求69所述的化合物,其中



X' 是 $-(CH_2)_n-$;

X'' 是 $-(CH_2)_o-$;

n 是2、3、4或5;并且

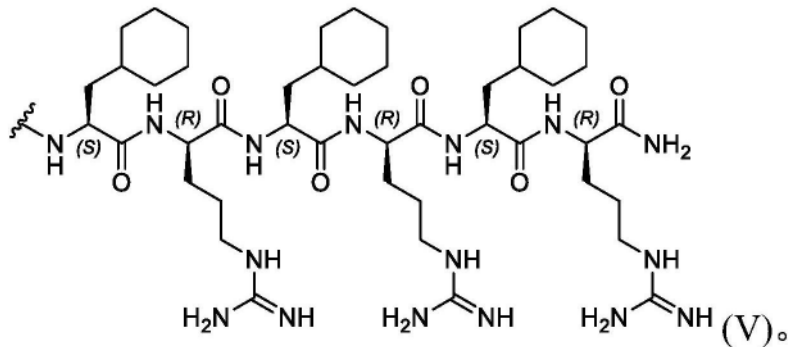
o 是2、3、4或5。

73. 如权利要求57-72中任一项所述的化合物,其中:

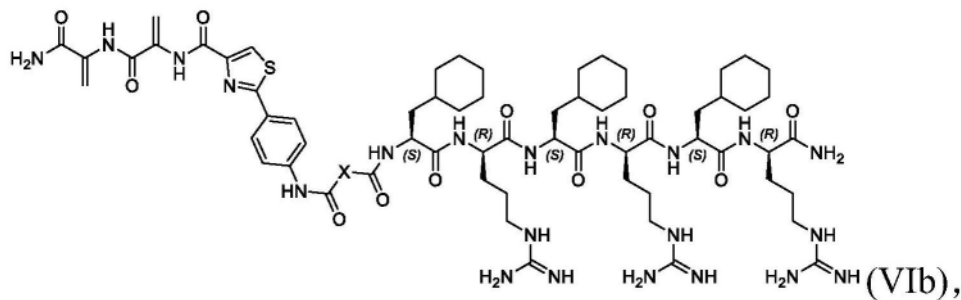
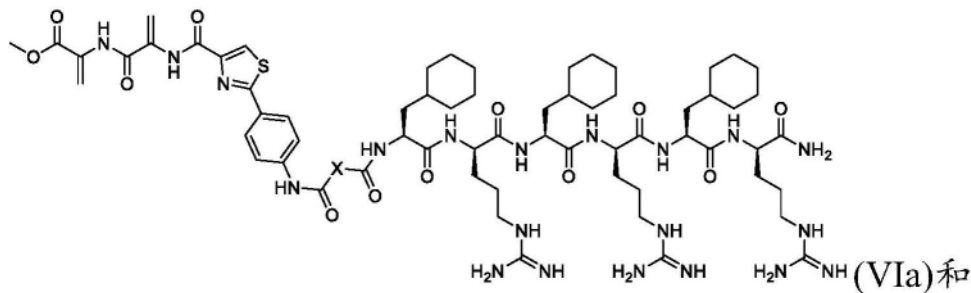
Y是小藜碱阳离子、罗丹明阳离子、吡啶鎓阳离子、吡啶鎓阳离子、四胍鎓阳离子、花青衍生物、胍鎓阳离子、双胍鎓阳离子、三苯基磷阳离子、三乙基铵阳离子、三苯胺、四苯基乙烯部分、芳基磷阳离子、SS肽、线粒体穿透肽(MPP)、线粒体靶向序列(MTS)肽、半短杆菌肽S-连接的硝基氧、地喹氯铵(DQA)阳离子、非定域亲脂性阳离子、F16((E)-4-(1H-吡啶-3-基乙烯基)-N-甲基碘化吡啶鎓)、(L-环己基丙氨酸-D-精氨酸)3、线粒体靶向纳米载体、DDDK肽、甘草次酸、 α -生育酚丁二酸酯(α -TOS)、氧化石墨烯纳米载体、PEG-促凋亡肽(KLAKLAK)2、Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH₂肽、丙酮醛、N-壬基吡啶橙、喹啉、苯乙烯基荧光团或15d-PGJ2。

74. 如权利要求73所述的化合物,其中Y是线粒体穿透肽(MPP)。

75. 如权利要求73所述的化合物,其中Y具有结构式(V):



76. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



或其药学上可接受的盐;

其中X是[-(CH₂)_n-]或[-(CH₂CH₂-O)_m-(CH₂CH₂)-];

n是3、4或5;并且

m是2、3、4、5或6。

77. 一种药学上可接受的组合物,所述组合物包含权利要求1-76中任一项所述的化合物;以及药学上可接受的载体。

78. 如权利要求77所述的组合物,所述组合物被配制用于口服或肠道外递送。

79. 一种包含权利要求1-76中任一项所述的化合物的组合物,

其中所述化合物包含于纳米粒子、脂质体或胶束内,其中所述纳米粒子、所述脂质体或所述胶束与线粒体靶向部分缀合。

80. 一种包含式 (IA) 化合物的组合物,其中 R^4 是氢、保护基或 $-C(O)-CH_3$,

其中所述化合物包含于纳米粒子、脂质体或胶束内,其中所述纳米粒子、所述脂质体或所述胶束与线粒体靶向部分缀合。

81. 一种包含式 (IB) 化合物的组合物,其中 R^4 是氢、保护基或 $-C(O)-CH_3$,

其中所述化合物包含于纳米粒子、脂质体或胶束内,其中所述纳米粒子、所述脂质体或所述胶束与线粒体靶向部分缀合。

82. 如权利要求79-81中任一项所述的组合物,其中所述纳米粒子、所述脂质体或所述胶束选自聚(乙二醇)、聚(ϵ -己内酯)、多糖、聚[(2-羟丙基)-甲基丙烯酸]、聚(乳酸-共-乙醇酸)和前述物质的任何组合。

83. 一种治疗癌症(例如,实体瘤或血液癌)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的权利要求1-76中任一项所述的化合物或权利要求77-82中任一项所述的组合物。

84. 如权利要求83所述的方法,其中所述癌症(实体瘤或血液癌)选自肺癌、乳癌、前列腺癌、黑色素瘤、食道癌、白血病、子宫颈癌、肝癌、结肠癌、胃癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤、头颈癌、胰腺癌、间皮瘤和卵巢癌。

85. 如权利要求84所述的方法,其中所述癌症选自间皮瘤、肺癌、卵巢癌和乳癌。

用于治疗癌症的基于硫链丝菌肽的化合物及其制备

[0001] 相关申请的交叉引用

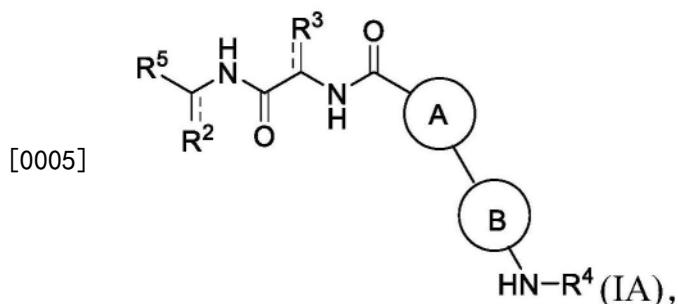
[0002] 本申请要求2022年2月15日提交的美国临时专利申请号63/310400和2022年5月12日提交的美国临时专利申请号63/341238的优先权益,所述临时专利申请各自特此通过引用整体并入。

背景技术

[0003] 硫链丝菌肽是环状寡肽抗生素,也以其它名称已知,诸如硫链丝菌素(Bryamycin)、硫活素(Thiactin)、丙氨酰胺、HR4S203Y18等。新进研究已显示硫链丝菌肽还具有有前景的抗癌活性。仍然需要具有有益药理学特性的硫链丝菌肽衍生物。

发明内容

[0004] 在某些实施方案中,本发明提供了一系列具有式(IA)结构的化合物:



[0006] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0007] R¹是-NH₂、-NH(CH₃)、-O-CH₃或-NH-CH₂-C(O)-NH₂;

[0008] R²是-H、-CH₃、=CH₂或=CH(烷基);

[0009] R³是-H、-CH₃、=CH₂或=CH(烷基);

[0010] R⁵是-C(O)-R₁或-CN;

[0011] 环A是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0012] 环B不存在或存在,并且当存在时是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0013] R⁴是氢、保护基、-C(O)-CH₃、-L'或-L-Y;

[0014] L'当存在时是反应性接头部分;

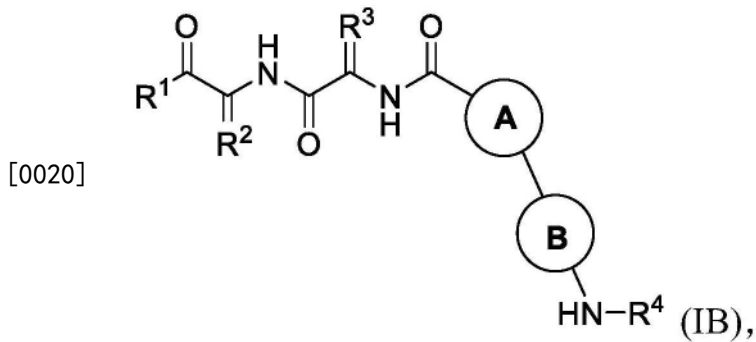
[0015] L当存在时是接头部分;

[0016] Y当存在时是线粒体靶向部分;

[0017] 每个==独立地是单键或双键;并且

[0018] 任何氢原子任选地被氘置换。

[0019] 在某些实施方案中,本发明还提供了一系列具有式(IB)结构的化合物:



[0021] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0022] R¹是-NH₂或-O-CH₃;

[0023] R²是CH₂或CH(烷基);

[0024] R³是CH₂或CH(烷基);

[0025] 环A是杂芳基、环烷基或杂环基;

[0026] 环B是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0027] R⁴是氢、保护基、-C(O)-CH₃、-L'或-L-Y;

[0028] L'当存在时是反应性接头部分;

[0029] L当存在时是接头部分;

[0030] Y当存在时是线粒体靶向部分;并且

[0031] 任何氢原子任选地被氘置换。

[0032] 本文还提供了治疗癌症的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用本文所描述的药物组合物中的任一者。

附图说明

[0033] 图1:用化合物(1)-HCl或(5)-HCl处理的恶性间皮瘤(MM)细胞(HMESO细胞系)中的细胞活力测定数据。N=由2名不同实验室技术人员进行的2次技术重复和2次生物重复。所有化合物溶解于100%DMSO中。(5)-HCl在添加至完全组织培养基中时在约20-80μM的浓度下沉淀。

[0034] 图2A:用(5)-HCl处理的HMESO间皮瘤细胞的视图(40倍放大)。

[0035] 图2B:用(5)-HCl处理的HMESO间皮瘤细胞的视图(20倍放大)。

[0036] 图3:来自用(1)或(5)处理的HMESO间皮瘤细胞的PRX3的免疫印迹。

[0037] 图4:PRX3(PRX3-X-PRX3)的条形图:用(1)或(5)处理的HMESO间皮瘤细胞的单体比率。

[0038] 图5是总结本文所描述的各种化合物的实施例42-44的结果的表格。NT指示“未测试”。对于EC₅₀值,“A”代表小于或等于5.0μM的EC₅₀,“B”代表5.1μM至10.0μM的EC₅₀,“C”代表10.1μM至50.0μM的EC₅₀,并且“D”代表大于50.0μM的EC₅₀。

具体实施方式

[0039] 药物组合物

[0040] 本文所描述的组合物和方法可以用于治疗有需要的个体。在某些实施方案中,个

体是哺乳动物,诸如人类或非人类哺乳动物。当向动物,诸如人类施用,组合物或化合物优选地作为药物组合物施用,所述药物组合物包含例如本文所描述的化合物和药学上可接受的载体。药学上可接受的载体在本领域中是众所周知的,并且作为非限制性实例包括水溶液,诸如水或生理缓冲盐水;或其它溶剂或媒剂,诸如二醇、甘油;油,诸如橄榄油;或可注射有机酯。在优选的实施方案中,当此类药物组合物用于向人类施用,尤其用于侵入性施用途径(即,避免经上皮屏障转运或扩散的途径,诸如注射或植入)时,水溶液是无热原的,或基本上无热原的。可以选择赋形剂,例如,以实现剂的延迟释放或选择性地靶向一种或多种细胞、组织或器官。药物组合物可以呈单位剂型,诸如片剂、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、颗粒、用于重构的冻干剂、粉末、溶液、糖浆、栓剂、注射剂或类似剂型。组合物还可以存在于经皮递送系统中,例如皮肤贴片。组合物还可以存在于适合局部施用的溶液中,诸如洗剂、乳膏或软膏。

[0041] 药学上可接受的载体可以含有生理学上可接受的剂,所述剂起到例如稳定化合物(诸如本文所描述的化合物)、增加所述化合物的溶解度或增加所述化合物的吸收的作用。此类生理学上可接受的剂包括例如碳水化合物,诸如葡萄糖、蔗糖或葡聚糖;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或谷胱甘肽;螯合剂;低分子量蛋白质;或其它稳定剂或赋形剂。药学上可接受的载体(包括生理学上可接受的剂)的选择取决于例如组合物的施用途径。制剂或药物组合物可以是自乳化药物递送系统或自微乳化药物递送系统。药物组合物(制剂)还可以是脂质体或其它聚合物基质,其中可以掺入例如本文所描述的化合物。举例来说,包含磷脂或其它脂质的脂质体是无毒、生理学上可接受和可代谢的载体,其制造和施用相对简单。

[0042] 短语“药学上可接受”在本文中用于指那些化合物、材料、组合物和/或剂型,其在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。

[0043] 如本文所用,短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒剂,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。在与制剂的其它成分相容并且对患者无害的意义上,每种载体必须是“可接受的”。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;(12)酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏液(Ringer's solution);(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;以及(21)药物制剂中所采用的其它无毒相容物质。

[0044] 药物组合物(制剂)可以通过许多施用途径中的任一者向受试者施用,包括例如口服(例如,水性或非水性溶液或悬浮液中的灌洗剂、片剂、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、大丸剂、粉末、颗粒、施用于舌头的糊剂);经口腔粘膜吸收(例如,舌下);皮下;经皮(例如,作为施用于皮肤的贴片);以及局部(例如,作为施用于皮肤的乳膏、软膏或喷雾)。化合物还可以被配制用于吸入。在某些实施方案中,化合物可以简单地溶解或悬浮于无菌水中。适当施用途径和适合于所述施用途径的组合物的细节可以见于例如美国专利号6,110,973、5,

763,493、5,731,000、5,541,231、5,427,798、5,358,970和4,172,896以及其中引用的专利中。

[0045] 制剂可以方便地以单位剂型呈现并且可以通过药剂学技术中众所周知的任何方法制备。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将取决于所治疗的宿主、特定施用模式而变化。可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量一般将是产生治疗作用的化合物的量。一般来说,以100%计,这种量将在约1%至约99%的活性成分、优选约5%至约70%、最优选约10%至约30%的范围内。

[0046] 制备这些制剂或组合物的方法包括使活性化合物(诸如本文所描述的化合物)与载体和任选的一种或多种辅助成分缔合的步骤。一般来说,通过使本文所描述的化合物与液体载体或精细分散的固体载体或两者均匀并紧密地缔合,然后必要时使产物成型来制备制剂。

[0047] 适合于口服施用的本文所描述的制剂可以呈胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、扁囊剂、丸剂、片剂、口含片(使用调味基料,通常是蔗糖和阿拉伯胶或黄耆胶)、冻干剂、粉末、颗粒的形式,或作为水性或非水性液体中的溶液或悬浮液,或作为水包油或油包水液体乳液,或作为酏剂或糖浆,或作为软锭(使用惰性碱,诸如明胶和甘油,或蔗糖和阿拉伯胶)和/或作为漱口剂等,各自含有预定量的本文所描述的化合物作为活性成分。组合物或化合物还可以作为大丸剂、舐剂或糊剂施用。

[0048] 为了制备用于口服施用的固体剂型(胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒等),将活性成分与一种或多种药学上可接受的载体混合,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或以下任一者:(1)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和/或硅酸;(2)粘合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物;(7)润湿剂,诸如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠和它们的混合物;(10)络合剂,诸如改性和未改性的环糊精;以及(11)着色剂。在胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、片剂和丸剂的情况下,药物组合物还可以包含缓冲剂。类似类型的固体组合物还可以用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂。

[0049] 片剂可以通过压制或模制而制成,任选地与一种或多种辅助成分一起。压制片剂可以使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,乙醇酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。模制片剂可以通过在适合的机器中模压用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制成。

[0050] 片剂以及药物组合物的其它固体剂型,诸如糖衣丸、胶囊(包括喷洒胶囊和明胶胶囊)、丸剂和颗粒,可以任选地被刻痕或用包衣和外壳制备,诸如肠溶包衣和药物配制技术中众所周知的其它包衣。所述剂型还可以被配制为提供其中活性成分的缓慢或受控释放,例如,使用不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供所需释放型态、其它聚合物基质、脂质体和/或微球。所述剂型可以通过例如经细菌截留过滤器过滤,或通过使用前立即掺入可溶解于无菌水或一些其它无菌可注射介质中的无菌固体组合物形式的灭菌剂来灭菌。这些组

合物还可以任选地含有遮光剂并且可以具有仅或优先在胃肠道的某个部分释放活性成分的组成,任选地以延迟方式释放。可以使用的包埋组合物的实例包括聚合物物质和蜡。适当时,活性成分还可以与上述赋形剂中的一者或多者一起呈微囊封形式。

[0051] 可用于口服施用的液体剂型包括药学上可接受的乳液、用于重构的冻干剂、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆和酞剂。除活性成分以外,液体剂型可以含有本领域中常用的惰性稀释剂,诸如水或其它溶剂、环糊精及其衍生物;增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯,以及它们的混合物。

[0052] 除惰性稀释剂以外,口服组合物还可以包括佐剂,诸如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂、着色剂、芳香剂和防腐剂。

[0053] 除活性化合物以外,悬浮液可以含有悬浮剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶,以及它们的混合物。

[0054] 用于局部或经皮施用的剂型包括粉末、喷雾、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴片和吸入剂。活性化合物可以在无菌条件下与药学上可接受的载体以及可能需要的任何防腐剂、缓冲剂或推进剂混合。

[0055] 除活性化合物以外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶可以含有赋形剂,诸如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、聚硅氧、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或它们的混合物。

[0056] 除活性化合物以外,粉末和喷雾可以含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。另外,喷雾可以含有常用推进剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代烃,诸如丁烷和丙烷。

[0057] 经皮贴片具有将本文所描述的化合物受控递送至身体的额外优点。此类剂型可以通过将活性化合物溶解或分散于适当介质中来制成。吸收增强剂还可以用于增加化合物穿过皮肤的通量。这种通量的速率可以通过提供速率控制膜或将化合物分散于聚合物基质或凝胶中来控制。

[0058] 如本文所用,短语“肠道外施药”和“肠道外施用”是指除经肠和局部施用以外的施用模式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、角质层下、关节内、囊下、蛛网膜下腔、脊柱内和胸骨内注射和输注。适合于肠道外施用的药物组合物包含一种或多种活性化合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液或无菌粉末的组合,所述无菌粉末可以在临用前重构为无菌可注射溶液或分散液,所述药物组合物可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或者悬浮剂或增稠剂。

[0059] 可以用于本文所描述的药物组合物中的适合水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)和它们的适合混合物、植物油(诸如橄榄油)以及可注射有机酯(诸如油酸乙酯)。举例来说,可以通过使用诸如卵磷脂的包衣材料,在分散液的情况下通过维持所需粒度,以及通过使用表面活性剂来维持适当流动性。

[0060] 这些组合物还可以含有佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。通过包含各

种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等,可以确保防止微生物作用。还可能需要在组合物中包含等渗剂,诸如糖、氯化钠等。另外,可以通过包含延迟吸收剂,诸如单硬脂酸铝和明胶来达成可注射医药形式的延迟吸收。

[0061] 在一些情况下,为了延长药物作用,需要减缓来自皮下或肌肉内注射的药物的吸收。这可以通过使用水溶性差的结晶或非晶材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决于其溶解速率,而溶解速率进而可能取决于晶体大小和结晶形式。或者,通过将药物溶解或悬浮于油媒剂中来实现肠道外施用的药物形式的延迟吸收。

[0062] 通过在生物可降解聚合物,诸如聚丙交酯-聚乙交酯中形成主题化合物的微囊封基质来制成可注射贮存形式。取决于药物与聚合物的比率以及所用特定聚合物的性质,可以控制药物释放速率。其它生物可降解聚合物的实例包括聚(原酸酯)和聚(酸酐)。还通过将药物包裹于与身体组织相容的脂质体或微乳液中来制备贮存可注射制剂。

[0063] 对于在本文所描述的方法中使用,活性化合物可以本身或作为药物组合物给予,所述药物组合物含有例如0.1%至99.5%(更优选0.5%至90%)的活性成分与药学上可接受的载体的组合。

[0064] 引入方法还可以由可充电或生物可降解装置提供。近年来已开发并在活体内测试各种缓慢释放聚合物装置以用于药物的受控递送,所述药物包括蛋白质生物药物。多种生物相容性聚合物(包括水凝胶),包括生物可降解聚合物和不可降解聚合物两者,可以用于形成植入物,用于在特定目标部位持续释放化合物。

[0065] 药物组合物中活性成分的实际剂量水平可能有变化以获得针对特定患者、组合物和施用模式有效达成所需治疗反应,而不会对患者产生毒性的活性成分的量。

[0066] 所选剂量水平将取决于多种因素,包括所用特定化合物或化合物组合或其酯、盐或酰胺的活性;施用途径;施用时间;所用特定化合物的排泄速率;治疗持续时间;与所用特定化合物组合使用的其它药物、化合物和/或材料;所治疗患者的年龄、性别、体重、疾患、一般健康状况和既往病史;以及医学技术中众所周知的类似因素。

[0067] 本领域的普通医师或兽医可以容易地确定所需药物组合物的治疗有效量并开具处方。举例来说,医师或兽医可能以低于为达成所需治疗作用而需要的水平的水平起始药物组合物或化合物的剂量,并且逐渐增加剂量直至达成所需作用。“治疗有效量”意指足以引发所需治疗作用的化合物浓度。一般应了解,化合物的有效量将根据受试者的体重、性别、年龄和病史而变化。影响有效量的其它因素可以包括但不限于患者疾患的严重程度、所治疗的病症、化合物的稳定性,以及必要时与本文所描述的化合物一起施用的另一种类型的治疗剂。可以通过剂的多次施用来递送较大的总剂量。确定功效和剂量的方法是本领域技术人员已知的(Isselbacher等人(1996)Harrison's Principles of Internal Medicine第13版,1814-1882,通过引用并入本文)。

[0068] 一般来说,本文所描述的组合物和方法中所用的活性化合物的适合日剂量将是作为所述化合物有效产生治疗作用的最低剂量的量。此种有效剂量一般将取决于上文所描述的因素。

[0069] 必要时,活性化合物的有效日剂量可以作为一个、两个、三个、四个、五个、六个或更多个亚剂量施用,所述亚剂量在一天中以适当时间间隔独立施用,任选地呈单位剂型。在某些实施方案中,活性化合物可以每天施用两次或三次。在优选的实施方案中,活性化合物

将每天施用一次。

[0070] 接受这种治疗的患者是有需要的任何动物,包括灵长类动物,特别是人类;以及其它哺乳动物,诸如马、牛、猪、绵羊、猫和犬;家禽;以及一般宠物。

[0071] 在某些实施方案中,本文所描述的化合物可以单独使用或与另一种类型的治疗剂联合施用。

[0072] 本公开包括本文所描述的化合物的药学上可接受的盐在本文所描述的组合物和方法中的用途。在某些实施方案中,预期的盐包括但不限于烷基、二烷基、三烷基或四烷基铵盐。在某些实施方案中,预期的盐包括但不限于L-精氨酸、苄乙苄胺 (benenthamine)、苄星青霉素 (benzathine)、甜菜碱、氢氧化钙、胆碱、地阿诺 (deanol)、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基葡萄糖胺、哈胺 (hydrabamine)、1H-咪唑、锂、L-赖氨酸、镁、4-(2-羟乙基)吗啉、哌嗪、钾、1-(2-羟乙基)吡咯烷、钠、三乙醇胺、缓血酸胺 (tromethamine) 和锌盐。在某些实施方案中,预期的盐包括但不限于Na、Ca、K、Mg、Zn或其它金属盐。在某些实施方案中,预期的盐包括但不限于1-羟基-2-萘甲酸、2,2-二氯乙酸、2-羟基乙磺酸、2-氧代戊二酸、4-乙酰氨基苯甲酸、4-氨基水杨酸、乙酸、己二酸、1-抗坏血酸、1-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、(+)-樟脑酸、(+)-樟脑-10-磺酸、羊蜡酸(癸酸)、羊油酸(己酸)、羊脂酸(辛酸)、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸(cyclamic acid)、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、d-葡萄糖庚酸、d-葡萄糖酸、d-葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、1-苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、烟酸、硝酸、油酸、草酸、棕榈酸、扑酸(pamoic acid)、磷酸、丙酸、1-焦谷氨酸、水杨酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、1-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸和十一碳烯酸盐。

[0073] 药学上可接受的酸加成盐还可以作为各种溶剂化物存在,诸如与水、甲醇、乙醇、二甲基甲酰胺等的溶剂化物。还可以制备此类溶剂化物的混合物。此种溶剂化物的来源可以来自结晶溶剂,制备或结晶溶剂中固有的,或此种溶剂的外来物。

[0074] 润湿剂、乳化剂和润滑剂,诸如月桂基硫酸钠和硬脂酸镁,以及着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂和抗氧化剂也可以存在于组合物中。

[0075] 药学上可接受的抗氧化剂的实例包括:(1)水溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、亚硫酸氢钠、偏亚硫酸氢钠、亚硫酸钠等;(2)油溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 α -生育酚等;以及(3)金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等。

[0076] 定义

[0077] 除非本文另有定义,否则本申请中所用的科学和技术术语应具有本领域普通技术人员通常理解的含义。一般来说,与本文所描述的化学、细胞和组织培养、分子生物学、细胞和癌症生物学、神经生物学、神经化学、病毒学、免疫学、微生物学、药理学、遗传学和蛋白质与核酸化学相关的命名法及其技术是本领域中众所周知和常用的那些。

[0078] 除非另有指示,否则本公开的方法和技术一般根据本领域中众所周知的常规方法以及如本说明书通篇引用和论述的各种一般和更具体的参考文献中所描述来进行。

[0079] 除非本文另有定义,否则本文所用的化学术语是根据本领域中的常规用法使用,如“The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms”,Parker S.编,McGraw-Hill,San

Francisco, C.A. (1985) 所例示。

[0080] 所有上述内容以及本申请中提及的任何其它公布、专利和公布的专利申请特定地通过引用并入本文。在冲突的情况下,将以本说明书(包括其具体定义)为准。

[0081] 术语“剂”在本文中用于表示化合物(诸如有机或无机化合物、化合物的混合物)、生物高分子(诸如核酸、抗体,包括其部分以及人源化抗体、嵌合抗体和人类抗体和单克隆抗体、蛋白质或其部分,例如肽、脂质、碳水化合物),或由生物材料,诸如细菌、植物、真菌或动物(特别是哺乳动物)细胞或组织制成的提取物。剂包括例如结构已知的剂和结构未知的那些。

[0082] “患者”、“受试者”或“个体”可互换使用并且是指人类或非人类动物。这些术语包括哺乳动物,诸如人类、灵长类动物、家畜动物(包括牛、猪等)、伴侣动物(例如,犬、猫等)和啮齿动物(例如,小鼠和大鼠)。

[0083] “治疗”疾患或患者是指采取步骤以获得有益或所需结果,包括临床结果。如本文所用并且如本领域中充分了解,“治疗”是用于获得有益或所需结果(包括临床结果)的方法。有益或所需临床结果可以包括但不限于减轻或改善一种或多种症状或疾患、减轻疾病程度、稳定(即,不恶化)疾病状态、防止疾病传播、延迟或减缓疾病进展、改善或缓和疾病状态,以及缓解(部分或完全),无论可检测还是不可检测。“治疗”还可以意指与不接受治疗的预期存活期相比延长存活期。

[0084] 术语“预防”是技术公认的,并且当与诸如局部复发(例如,疼痛)、诸如癌症的疾病、诸如心脏衰竭的综合征复合症或任何其它医学疾患的疾患相关联使用时是本领域中充分了解的,并且包括施用组合物,所述组合物相对于未接受组合物的受试者降低受试者的医学疾患的症状的频率或延迟症状发作。因此,癌症预防包括例如相对于未治疗的对照群体减少接受预防性治疗的患者群体中可检测的癌性生长的数目,和/或延迟对比未治疗的对照群体在治疗的群体中可检测的癌性生长的出现,例如,以统计上和/或临床上显著的量。

[0085] 可以使用本领域技术人员已知的多种方法之一向受试者进行物质、化合物或剂的“施用”或“施药”。举例来说,可以静脉内、经动脉、皮内、肌肉内、腹膜内、皮下、经眼、舌下、口服(通过摄取)、鼻内(通过吸入)、脊柱内、大脑内和经皮(通过吸收,例如经皮肤导管)施用化合物或剂。化合物或剂还可以适当地通过可充电或生物可降解聚合物装置或其它装置(例如贴片和泵)或制剂引入,所述装置或制剂提供化合物或剂的延长、缓慢或受控释放。还可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时段内进行施用。

[0086] 向受试者施用物质、化合物或剂的适当方法还将取决于例如受试者的年龄和/或身体状况以及化合物或剂的化学和生物学特性(例如,溶解度、消化率、生物利用度、稳定性和毒性)。在一些实施方案中,化合物或剂例如通过摄取向受试者口服施用。在一些实施方案中,口服施用的化合物或剂在延长释放或缓慢释放制剂中,或使用用于此种缓慢或延长释放的装置施用。

[0087] 如本文所用,短语“联合施用”是指两种或更多种不同治疗剂的任何施用形式,使得第二剂在先前施用的治疗剂在体内仍有效的同时施用(例如,当使用行业可接受的方法全身可检测到至少5%的药物产品时,或者当两种剂对患者同时有效时,这可以包括两种剂的协同作用)。举例来说,不同治疗化合物可以在同一制剂中或在单独制剂中相伴或依序施

用。在某些实施方案中,不同治疗化合物可以在彼此的一小时、12小时、24小时、36小时、48小时、72小时或一周内施用。因此,接受此种治疗的个体可以受益于不同治疗剂的组合作用。

[0088] 本文所描述的化合物或其它剂的“治疗有效量”或“治疗有效剂量”是当向受试者施用时将具有预期治疗作用的药物或剂的量。完全治疗作用不一定通过施用此种药物或剂的一个剂量而发生,并且可能仅在施用一系列剂量(多个连续剂量)后发生。因此,可以在一次或多次施用中施用治疗有效量。受试者所需的精确有效量将取决于例如受试者的体型、健康状况和年龄,以及所治疗的疾患(诸如癌症)的性质和程度。

[0089] 如本文所用,术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生,并且描述包括事件或情形发生的情况以及事件或情形不发生的情况。举例来说,“任选地被取代的烷基”是指烷基可以被取代以及烷基未被取代的情况。

[0090] 如本文所用,术语“调节”包括抑制或阻抑功能或活性(诸如细胞增殖)以及增强功能或活性。

[0091] 术语“药学上可接受”是技术公认的。在某些实施方案中,所述术语包括组合物、赋形剂、佐剂、聚合物以及其它材料和/或剂型,它们在合理医学判断的范围内,适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症,与合理的效益/风险比相称。

[0092] “药学上可接受的盐”或“盐”在本文中用于指适合于患者治疗或与患者治疗相容的酸加成盐或碱加成盐。

[0093] 如本文所用,术语“药学上可接受的酸加成盐”是指任何碱化合物的任何无毒有机或无机盐。形成适合盐的说明性无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及金属盐,诸如正磷酸一氢钠和硫酸氢钾。形成适合盐的说明性有机酸包括单羧酸、二羧酸和三羧酸,诸如乙醇酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、丁二酸、戊二酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、马来酸、苯甲酸、苯乙酸、肉桂酸和水杨酸,以及磺酸,诸如对甲苯磺酸和甲磺酸。可以形成单酸盐或二酸盐,并且此类盐可以呈水合、溶剂化和基本上无水形式存在。一般来说,化合物的酸加成盐更易溶于水和各种亲水性有机溶剂,并且与其游离碱形式相比一般展现出更高熔点。适当盐的选择将是本领域技术人员已知的。其它非药学上可接受的盐,例如草酸盐,可以用于例如分离化合物以供实验室使用,或用于随后转化为药学上可接受的酸加成盐。

[0094] 如本文所用,术语“药学上可接受的碱加成盐”意指任何酸化合物或其任何中间体的任何无毒有机或无机碱加成盐。形成适合盐的说明性无机碱包括氢氧化锂、氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化镁或氢氧化钡。形成适合盐的说明性有机碱包括脂肪族、脂环族或芳香族有机胺,诸如甲胺、甲基吡啶和甲吡啶或氨。适当盐的选择将是本领域技术人员已知的。

[0095] 许多可用于本公开的方法和组合物的化合物在其结构中具有至少一个立体异构源中心。这种立体异构源中心可以呈R或S构型存在,所述R和S符号用于与Pure Appl.Chem.(1976),45,11-30中所描述的规则相对应。本公开涵盖化合物、盐、前药或它们的混合物(包括所有可能的立体异构体混合物)的所有立体异构形式,诸如对映异构及非对映异构形式。参见例如W0 01/062726。

[0096] 一些化合物还可以呈互变异构形式存在。此类形式尽管未在本文所描述的式申明

确指示,但旨在包括于本公开的范围內。

[0097] “前药”或“药学上可接受的前药”是指在施用后在宿主中代谢,例如水解或氧化以形成本公开的化合物的化合物。前药的典型实例包括在活性化合物的官能部分上具有生物不稳定或可裂解(保护)基团的化合物。前药包括可以氧化、还原、氨基化、去氨基化、羟基化、去羟基化、水解、去水解、烷基化、去烷基化、酰化、去酰化、磷酸化或去磷酸化以产生活性化合物的化合物。使用酯或氨基磷酸酯作为生物不稳定或可裂解(保护)基团的前药的实例公开于美国专利6,875,751、7,585,851和7,964,580中,所述专利的公开内容通过引用并入本文。本公开的前药经代谢以产生IPA或其盐。本公开在其范畴内包括本文所描述的化合物的前药。用于选择和制备适合前药的常规程序描述于例如“Design of Prodrugs” H. Bundgaard编,Elsevier,1985中。

[0098] 如本文所用,短语“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介剂,诸如可用于配制用于医学或治疗用途的药物的液体或固体滤剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或囊封材料。

[0099] 如本文所用,术语“接头”意指“连接”或经化学键连接药学相关分子中的任何两个或更多个其它化学官能团的任何化学官能团。作为在医药背景中使用接头的非限制性实例,抗体-药物缀合物(ADC)包含由接头连接至大分子抗体的药学活性小分子、药物或毒素。

[0100] 常见接头类型的实例包括可裂解和不可裂解接头。可裂解接头包括可以对生理刺激,诸如化学梯度、pH变化或酶促活性作出反应而裂解的化学官能团。非限制性实例包括酸或碱不稳定官能团、焦磷酸二酯、二硫键、肽、 β -葡萄糖苷酸等。不可裂解接头包含对前述生理刺激一般不太稳定的化学官能团,并且非限制性实例包括某些烷基和有机聚合官能团。

[0101] 如本文所用,术语“反应性接头部分”是指具有末端部分的化学结构,所述末端部分可以与另一部分(诸如线粒体靶向部分)反应并形成共价键。

[0102] 如本文所用,术语“线粒体靶向肽”、“线粒体靶向序列”、“线粒体靶向部分”是技术公认的术语,是指“靶向”线粒体膜-即,容易转运至线粒体膜并由其吸收的化学官能团(肽、序列或部分)(J. Zielonka, B. Kalyanaraman等人,2017)。如本文所用,线粒体靶向部分可以包括但不限于以下种类:小藜碱阳离子、罗丹明阳离子、吡啶鎓阳离子、吡啶鎓阳离子、四胍鎓阳离子、花青衍生物、胍鎓阳离子、双胍鎓阳离子、三苯基磷阳离子、三乙基铵阳离子、三苯胺、四苯基乙烯部分、芳基磷阳离子、SS肽、线粒体穿透肽(MPP)、线粒体靶向序列(MTS)肽、半短杆菌肽S-连接的硝基氧、地喹氯铵(Dequalinium, DQA)阳离子、非定域亲脂性阳离子、F16((E)-4-(1H-吡啶-3-基乙烯基)-N-甲基碘化吡啶鎓)、(L-环己基丙氨酸-D-精氨酸)3、线粒体靶向纳米载体、DDDK肽、甘草次酸、 α -生育酚丁二酸酯(α -TOS)、氧化石墨烯纳米载体、PEG-促凋亡肽(KLAKLAK)2、Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH₂肽、丙酮醛、N-壬基吡啶橙、喹啉、苯乙烯基-吡啶鎓荧光团或15d-PGJ2。示例性线粒体靶向部分列于参考。J Zielonka等人, Chem Rev 2017, 117, 第10043-10120页; K L Horton等人, Chemistry & Biology 2008, 15, 第375-382页; G Battogtokh等人, Front Pharmacol 2018, 9:922; 美国专利号9,173,952和9,132,198,每篇文献的内容通过引用并入本文。

[0103] 应了解,本文所描述的化合物上的取代基和取代模式可以由本领域普通技术人员选择,以产生化学上稳定的化合物,所述化合物可以容易地通过本领域中已知的技术以及下文所阐述的那些方法从易于可用的起始材料合成。如果取代基本身被多于一个基团取

代,则应了解,这多个基团可以在同一碳上或不同碳上,只要产生稳定结构即可。

[0104] 如本文所用,术语“任选地被取代”是指给定结构中的一至六个氢基被指定取代基的基团置换,所述取代基包括但不限于:羟基、羟烷基、烷氧基、卤素、烷基、硝基、硅基、酰基、酰氧基、芳基、环烷基、杂环基、氨基、氨基烷基、氰基、卤烷基、卤烷氧基、-OCO-CH₂-O-烷基、-OP(O)(O-烷基)₂或-CH₂-OP(O)(O-烷基)₂。优选地,“任选地被取代”是指给定结构中的一至四个氢基被上文所提及的取代基置换。更优选地,一至三个氢基被如上文所提及的取代基置换。应了解,取代基可以进一步被取代。

[0105] 术语“酰基”是技术公认的并且是指由通式烃基C(O)-,优选烷基C(O)-表示的基团。

[0106] 术语“酰基氨基”是技术公认的并且是指被酰基取代的氨基并且可以例如由式烃基C(O)NH-表示。

[0107] 术语“酰氧基”是技术公认的并且是指由通式烃基C(O)O-,优选烷基C(O)O-表示的基团。

[0108] 术语“烷氧基”是指具有与其连接的氧的烷基。代表性烷氧基包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、叔丁氧基等。

[0109] 术语“烷氧基烷基”是指被烷氧基取代的烷基并且可以由通式烷基-O-烷基表示。

[0110] 如本文所用,术语“烷基”是指饱和脂肪族基团,包括但不限于C₁-C₁₀直链烷基或C₁-C₁₀支链烷基。优选地,“烷基”基团是指C₁-C₆直链烷基或C₁-C₆支链烷基。更优选地,“烷基”基团是指C₁-C₄直链烷基或C₁-C₄支链烷基。“烷基”的实例包括但不限于甲基、乙基、1-丙基、2-丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、1-戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、1-己基、2-己基、3-己基、1-庚基、2-庚基、3-庚基、4-庚基、1-辛基、2-辛基、3-辛基或4-辛基等。

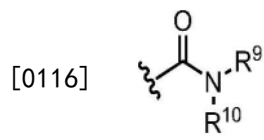
[0111] 此外,如说明书、实施例和权利要求书通篇所用的术语“烷基”旨在包括未被取代和被取代的烷基,后者是指具有置换烃主链的一个或多个碳上的氢的取代基的烷基部分,包括卤烷基,诸如三氟甲基和2,2,2-三氟乙基等。

[0112] 当与诸如酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基的化学部分联合使用时,术语“C_{x-y}”或“C_x-C_y”旨在包括在链中含有x至y个碳的基团。C₀烷基指示基团处于末端位置的氢,如果在内部则是一键。举例来说,C₁₋₆烷基在链中含有一至六个碳原子。

[0113] 如本文所用,术语“烷基氨基”是指被至少一个烷基取代的氨基。

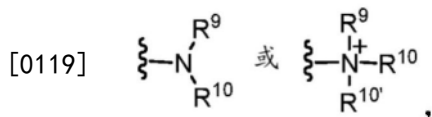
[0114] 如本文所用,术语“烷硫基”是指被烷基取代的硫醇基并且可以由通式烷基S-表示。

[0115] 如本文所用,术语“酰胺”是指以下基团



[0117] 其中R⁹和R¹⁰各自独立地表示氢或烃基,或者R⁹和R¹⁰与它们所连接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0118] 术语“胺”和“氨基”是技术公认的并且是指未被取代和被取代的胺和其盐,例如,可以由以下表示的部分



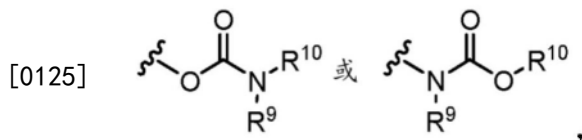
[0120] 其中R⁹、R¹⁰和R^{10'}各自独立地表示氢或烃基,或者R⁹和R¹⁰与它们所连接的N原子一起形成在环结构中具有4至8个原子的杂环。

[0121] 如本文所用,术语“氨基烷基”是指被氨基取代的烷基。

[0122] 如本文所用,术语“芳烷基”是指被芳基取代的烷基。

[0123] 单独使用或作为如“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”中的较大部分的一部分使用的术语“芳基”是指具有总共五至十四个环成员的单环和双环系统,其中每个环原子是碳,系统中的至少一个环是芳香族的并且其中系统中的每个环含有三至七个环成员。术语“芳基”与术语“芳基环”可互换使用。在本公开的某些实施方案中,“芳基”是指芳香族环系统,包括但不限于苯基、联苯基、萘基、蒽基等,其可以带有一个或多个取代基。在本文所用,在术语“芳基”的范围内还包括芳香族环与一个或多个非芳香族碳环稠合的基团。

[0124] 术语“氨基甲酸酯”是技术公认的并且是指以下基团



[0126] 其中R⁹和R¹⁰独立地表示氢或烃基。

[0127] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基取代的烷基。

[0128] 术语“碳环”包括5-7元单环和8-12元双环。双环碳环的每个环可以选自饱和、不饱和以及芳香族环。碳环包括双环分子,其中两个环之间共享一个、两个或三个或更多个原子。术语“稠合碳环”是指双环碳环,其中环中的每一者与另一个环共享两个相邻原子。稠合碳环的每个环可以选自饱和、不饱和以及芳香族环。在示例性实施方案中,芳香族环,例如苯基可以与饱和或不饱和环,例如环己烷、环戊烷或环己烯稠合。在价数允许的情况下,饱和、不饱和以及芳香族双环的任何组合包括在碳环的定义中。示例性“碳环”包括环戊烷、环己烷、双环[2.2.1]庚烷、1,5-环辛二烯、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛-3-烯、萘和金刚烷。示例性稠合碳环包括十氢萘、萘、1,2,3,4-四氢萘、双环[4.2.0]辛烷、4,5,6,7-四氢-1H-茚和双环[4.1.0]庚-3-烯。“碳环”可以在任何一个或多个能够带有氢原子的位置被取代。

[0129] 如本文所用,术语“碳环基烷基”是指被碳环基取代的烷基。

[0130] 术语“碳酸酯”是技术公认的并且是指基团-OCO₂-。

[0131] 如本文所用,术语“羧基”是指由式-CO₂H表示的基团。

[0132] 如本文所用,术语“酯”是指基团-C(O)OR⁹,其中R⁹表示烃基。

[0133] 如本文所用,术语“醚”是指经由氧与另一个烃基连接的烃基。因此,烃基的醚取代基可以是烃基-0-。醚可以是对称的或不对称的。醚的实例包括但不限于杂环-0-杂环和芳基-0-杂环。醚包括“烷氧基烷基”基团,其可以由通式烷基-0-烷基表示。

[0134] 如本文所用,术语“卤基”和“卤素”意指卤素并且包括氯、氟、溴和碘。

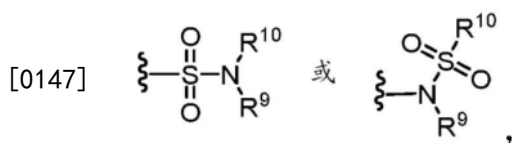
[0135] 如本文所用,术语“杂芳烷基(hetaralkyl/heteroaralkyl)”是指被杂芳基取代的烷基。

“低级”旨在包括其中取代基中有十个或更少原子,优选六个或更少原子的基团。举例来说,“低级烷基”是指含有十个或更少碳原子、优选六个或更少碳原子的烷基。在某些实施方案中,本文所定义的酰基、酰氧基、烷基、烯基、炔基或烷氧基取代基分别是低级酰基、低级酰氧基、低级烷基、低级烯基、低级炔基或低级烷氧基,无论其单独出现还是与其它取代基组合出现,诸如在羟烷基和芳烷基的叙述中(在这种情况下,例如,当计算烷基取代基中的碳原子时,不计算芳基内的原子)。

[0144] 术语“多环基”、“多环”和“多环状”是指两个或更多个环(例如,环烷基、环烯基、环炔基、芳基、杂芳基和/或杂环基),其中两个或更多个原子是两个相邻环所共有的,例如,环是“稠合环”。多环的每个环可以被取代或未被取代。在某些实施方案中,多环的每个环在环中含有3至10个原子,优选5至7个。

[0145] 术语“硫酸酯”是技术公认的并且是指基团 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 或其药理学上可接受的盐。

[0146] 术语“磺酰胺”是技术公认的并且是指由以下通式表示的基团



[0148] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基。

[0149] 术语“亚砷”是技术公认的并且是指基团 $-\text{S}(0)^-$ 。

[0150] 术语“磺酸酯”是技术公认的并且是指基团 SO_3H 或其药理学上可接受的盐。

[0151] 术语“砷”是技术公认的并且是指基团 $-\text{S}(0)_2^-$ 。

[0152] 术语“保护基”是技术公认的术语,是指可以修饰(通常共价修饰)靶分子上现有的不稳定官能团的化学官能团。这种修饰在后续反应步骤中“保护”不稳定官能团,并且可以视需要去除保护基,称为“去保护”。作为非限制性实例,叔丁氧羰基(Boc或boc)基团通常用于在合成化学中共价修饰和“保护”末端氨基。

[0153] 术语“被取代”是指具有置换主链的一个或多个碳上的氢的取代基的部分。应了解,“取代”或“被……取代”包括以下隐含条件:此种取代与被取代的原子和取代基的允许价数一致,并且取代产生稳定化合物,例如,不会自发经历诸如重排、环化、消除等转化。如本文所用,术语“被取代”预期包括有机化合物的所有可允许的取代基。在广义的方面,可允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支链和无支链、碳环和杂环、芳香族和非芳香族取代基。对于适当有机化合物,可允许的取代基可以是一个或多个并且是相同或不同的。出于本公开的目的,诸如氮的杂原子可以具有氢取代基和/或满足杂原子价数的本文所描述的有机化合物的任何可允许的取代基。取代基可以包括本文所描述的任何取代基,例如,卤素、羟基、羰基(诸如羧基、烷氧羰基、甲酰基或酰基)、硫羰基(诸如硫酯、硫代乙酸酯或硫代甲酸酯)、烷氧基、磷酸基、磷酸酯、膦酸酯、次膦酸酯、氨基、酰氨基、脒、亚胺、氰基、硝基、叠氮基、巯基、烷硫基、硫酸酯、磺酸酯、氨磺酰基、磺酰氨基、磺酰基、杂环基、芳烷基或芳香族或杂芳香族部分。本领域技术人员将了解,适当时,烃链上取代的部分本身可以被取代。

[0154] “任选地被取代的”基团的取代碳原子上的适合单价取代基独立地是卤素; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OR}^\circ$; $-0(\text{CH}_2)_{0-4}\text{R}^\circ$; $-0-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(0)\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{CH}(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{Ph}$, 其可以被 R° 取代; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$, 其可以被 R° 取代; $-\text{CH}=\text{CHPh}$, 其可以被 R° 取代; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -吡啶基, 其可以被 R° 取代; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}_3$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}$

$(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基)O-N $(R^\circ)_2$; 或 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基)C(O)O-N $(R^\circ)_2$, 其中每个 R° 可以如下文所定义被取代并且独立地是氢、 C_{1-6} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 、 $-CH_2-$ (5-6元杂芳基环)或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或者尽管有上述定义,但两个独立出现的 R° 与它们的间插原子一起形成具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环,所述杂原子可以如下文所定义被取代。

[0155] R° (或两个独立出现的 R° 与它们的间插原子一起形成的环)上的适合单价取代基独立地是卤素、 $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$ 、 $-(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$; $-O(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}SH$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NH_2$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$ 、 $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SiR^\bullet_3$ 、 $-OSiR^\bullet_3$ 、 $-C(O)SR^\bullet$ 、 $-(C_{1-4}$ 直链或支链亚烷基)C(O)OR $^\bullet$ 或 $-SSR^\bullet$, 其中每个 R^\bullet 未被取代或在前面有“卤基”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地选自 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳基环。 R° 的饱和碳原子上的适合二价取代基包括 $=O$ 和 $=S$ 。

[0156] “任选地被取代的”基团的饱和碳原子上的适合二价取代基包括以下: $=O$ 、 $=S$ 、 $=NNR^*$ 、 $=NNHC(O)R^*$ 、 $=NNHC(O)OR^*$ 、 $=NNHS(O)_2R^*$ 、 $=NR^*$ 、 $=NOR^*$ 、 $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$ 或 $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自氢、可以如下文所定义被取代的 C_{1-6} 脂肪族或未被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。与“任选地被取代的”基团的邻位可取代碳结合的适合二价取代基包括: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, 其中每个独立出现的 R^* 选自氢、可以如下文所定义被取代的 C_{1-6} 脂肪族或未被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0157] R^* 的脂肪族基团上的适合取代基包括卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-OH$ 、 $-OR^\bullet$ 、 $-O(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^\bullet$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^\bullet$ 、 $-NR^\bullet_2$ 或 $-NO_2$, 其中每个 R^\bullet 未被取代或在前面有“卤基”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是 C_{1-4} 脂肪族、 $-CH_2Ph$ 、 $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-7元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0158] “任选地被取代的”基团的可选氮上的适合取代基包括 $-R^\dagger$ 、 $-NR^\dagger_2$ 、 $-C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)OR^\dagger$ 、 $-C(O)C(O)R^\dagger$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ 、 $-S(O)_2R^\dagger$ 、 $-S(O)_2NR^\dagger_2$ 、 $-C(S)NR^\dagger_2$ 、 $-C(NH)NR^\dagger_2$ 或 $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; 其中每个 R^\dagger 独立地是氢、可以如下文所定义被取代的 C_{1-6} 脂肪族、未被取代的 $-OPh$ 或被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环,或者尽管有上述定义,但两个独立出现的 R^\dagger 与它们的间插原子一起形成未被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原

子的3-12元饱和、部分不饱和或芳基单环或双环。

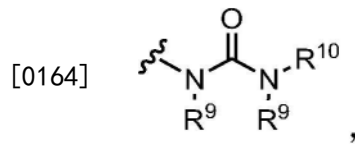
[0159] R^+ 的脂肪族基团和被取代的具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环上的适合取代基独立地是卤素、 $-R^\bullet$ 、 $-(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{O}(\text{卤基}R^\bullet)$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^\bullet$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^\bullet$ 、 $-\text{NR}_2^\bullet$ 或 $-\text{NO}_2$,其中每个 R^\bullet 未被取代或在前面有“卤基”的情况下仅被一个或多个卤素取代,并且独立地是 C_{1-4} 脂肪族、 $-\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}\text{Ph}$ 或具有0-4个独立地选自氮、氧或硫的杂原子的5-6元饱和、部分不饱和或芳基环。

[0160] 如本文所用,术语“硫烷基”是指被硫醇基取代的烷基。

[0161] 如本文所用,术语“硫酯”是指基团 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^9$ 或 $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^9$,其中 R^9 表示烃基。

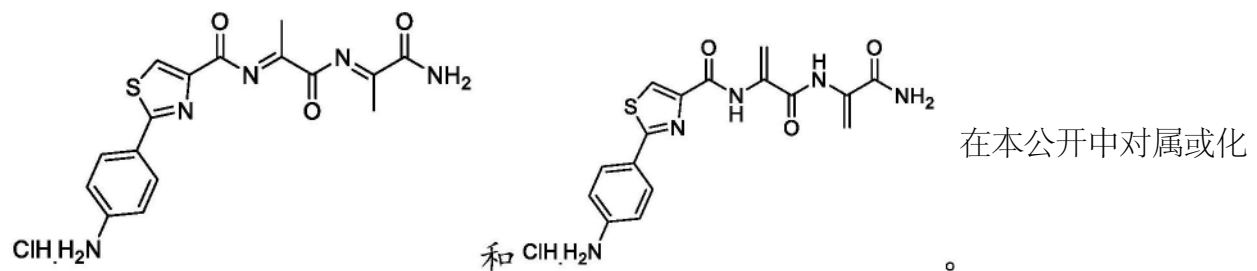
[0162] 如本文所用,术语“硫醚”等同于醚,其中氧经硫置换。

[0163] 术语“脲”是技术公认的并且可以由以下通式表示

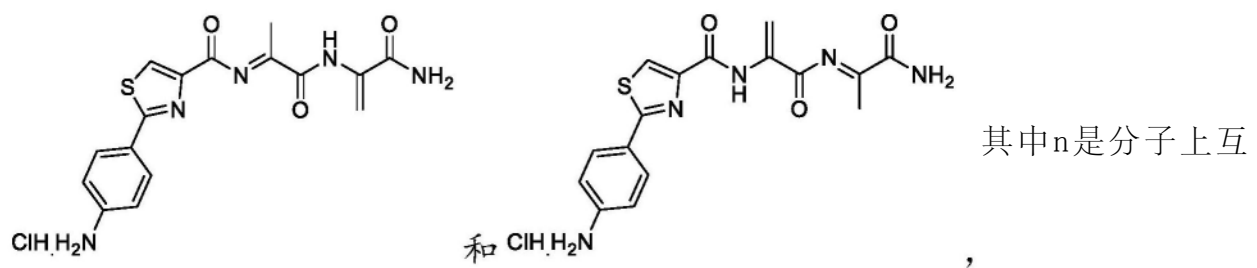


[0165] 其中 R^9 和 R^{10} 独立地表示氢或烃基。

[0166] 术语“互变异构体”是指化合物的两种或更多种异构体中的每一者,所述异构体一起以平衡状态存在,并且通过分子内的原子或基团(诸如氢原子)的迁移而互换。本公开的示例性互变异构体包括但不限于



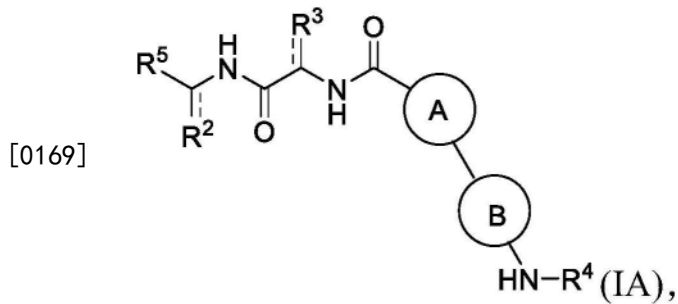
合物种类内的一种互变异构体的描绘旨在涵盖所绘制的化合物及其所有互变异构体。具体来说,对于上述实例,那些结构中的任一者对于一系列 $2n$ 个不同种类还公开了



变异构位点的数目。

[0167] 出于本公开的目的,本文所描述的实施方案中的任一者适用于本文所描述的通用结构式中的任一者,条件是适当地存在相互依赖性。

[0168] 在某些实施方案中,本发明提供了一系列具有式(IA)结构的化合物:



[0170] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0171] R^1 是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;

[0172] R^2 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{CH}$ (烷基);

[0173] R^3 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{CH}$ (烷基);

[0174] R^5 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$ 或 $-\text{CN}$;

[0175] 环A是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0176] 环B不存在或存在,并且当存在时是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0177] R^4 是氢、保护基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{L}'$ 或 $-\text{L}-\text{Y}$;

[0178] L' 当存在时是反应性接头部分;

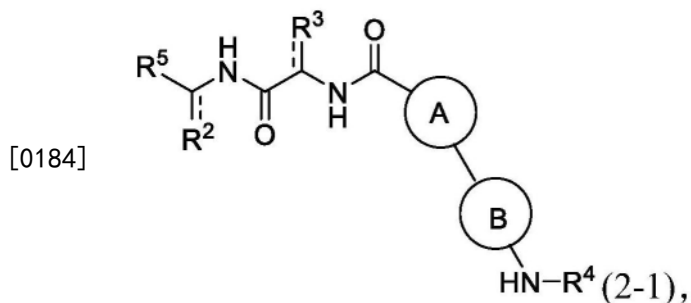
[0179] L 当存在时是接头部分;

[0180] Y 当存在时是线粒体靶向部分;

[0181] 每个 $=$ 独立地是单键或双键;并且

[0182] 任何氢原子任选地被氘置换。

[0183] 在某些实施方案中,本发明提供了一系列具有式(2-1)结构的化合物:



[0185] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0186] R^1 是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;

[0187] R^2 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{CH}$ (烷基);

[0188] R^3 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{CH}$ (烷基);

[0189] R^5 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_1$ 或 $-\text{CN}$;

[0190] 环A是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0191] 环B不存在或存在,并且当存在时是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0192] R^4 是氢、保护基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{L}'$ 或 $-\text{L}-\text{Y}$;

[0193] L' 当存在时是包含炔基的反应性接头部分;

[0194] L 当存在时是接头部分;

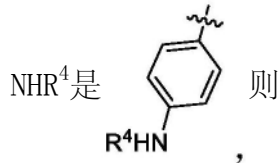
[0195] Y 当存在时是线粒体靶向部分;

[0196] 每个==独立地是单键或双键；

[0197] 任何氢原子任选地被氘置换；

[0198] 前提条件是

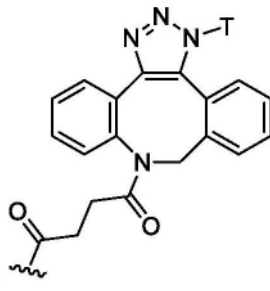
[0199] 如果环A选自未被取代的噻唑基、噁唑基、环戊基和双环[2.1.1]己烷并且环B-



[0200] a) R⁴是-L'-Y或L；或

[0201] b) R²和R³不同时为=CH₂或不同时为=CH(烷基)。

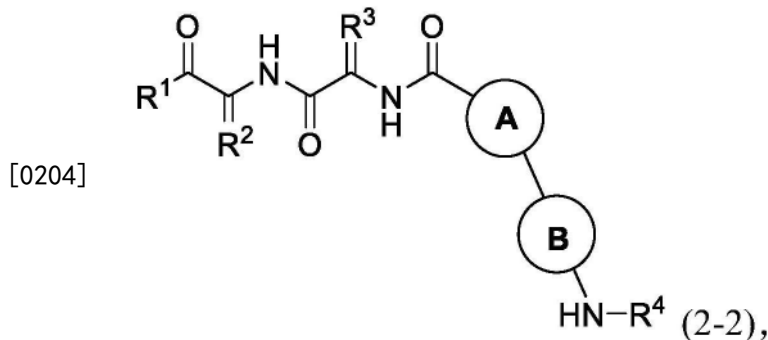
[0202] 在某些实施方案中,L是



T选自烷基和(-CH₂CH₂-O)_v-；v是选

自3-9的整数；并且T与Y键结。

[0203] 在某些实施方案中,本发明还提供了一系列具有式(2-2)结构的化合物:



[0205] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0206] R¹是-NH₂或-O-CH₃;

[0207] R²是=CH₂或CH(烷基);

[0208] R³是=CH₂或CH(烷基);

[0209] 环A是杂芳基、环烷基或杂环基;

[0210] 环B是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0211] R⁴是氢、保护基、-C(O)-CH₃、-L'或-L-Y;

[0212] L'当存在时是包含炔基的反应性接头部分;

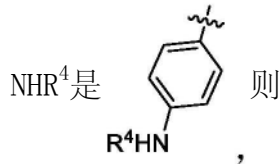
[0213] L当存在时是接头部分;

[0214] Y当存在时是线粒体靶向部分;并且

[0215] 任何氢原子任选地被氘置换;

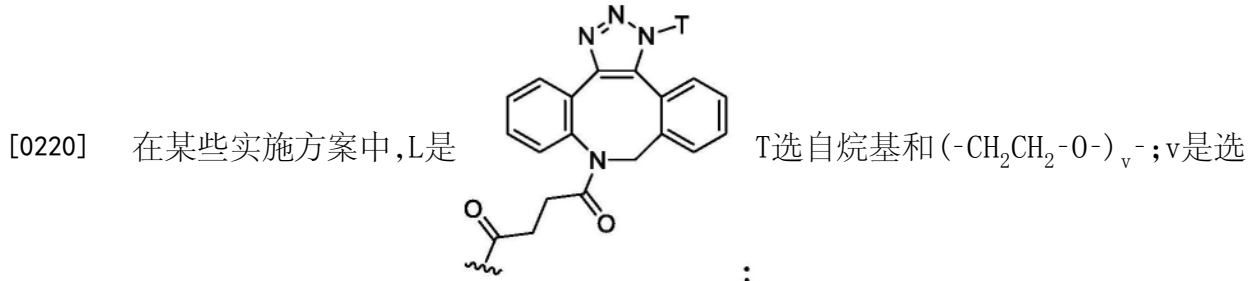
[0216] 前提条件是

[0217] 如果环A选自未被取代的噻唑基、噁唑基、环戊基和双环[2.1.1]己烷并且环B-



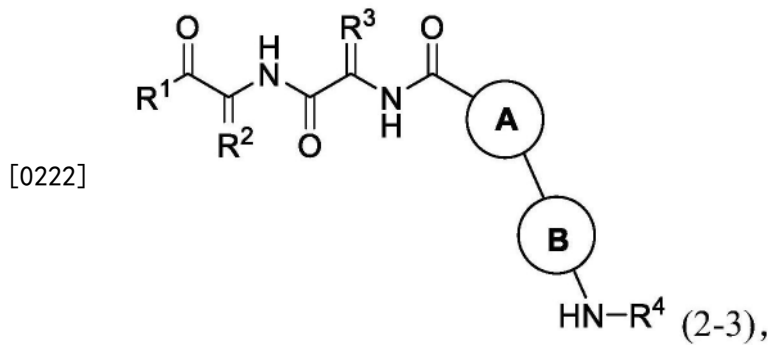
[0218] a) R⁴是-L'-Y或L;或

[0219] b) R²和R³不同时为=CH₂或不同时为=CH(烷基)。



自3-9的整数;并且T与Y键结。

[0221] 在某些实施方案中,本发明还提供了一系列具有式(2-3)结构的化合物:



[0223] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0224] R¹是-NH₂或-O-CH₃;

[0225] R²是=CH₂或=CH(烷基);

[0226] R³是=CH₂或=CH(烷基);

[0227] 环A是杂芳基、环烷基或杂环基;

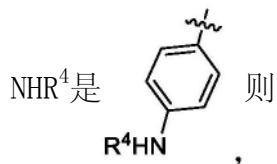
[0228] 环B是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0229] R⁴是氢、保护基或-C(O)-CH₃;并且

[0230] 任何氢原子任选地被氘置换;

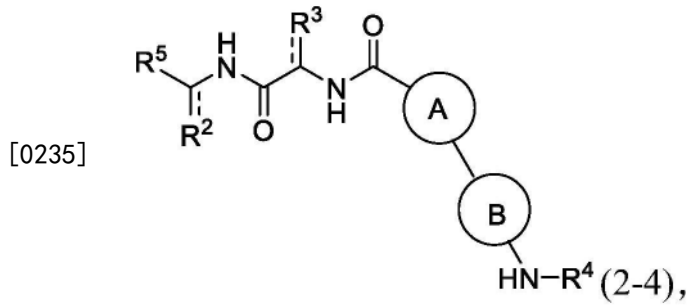
[0231] 前提条件是

[0232] 如果环A选自未被取代的噻唑基、噁唑基、环戊基和双环[2.1.1]己烷并且环B-



[0233] R²和R³不同时为=CH₂或不同时为=CH(烷基)。

[0234] 在某些实施方案中,本发明提供了一系列具有式(2-4)结构的化合物:



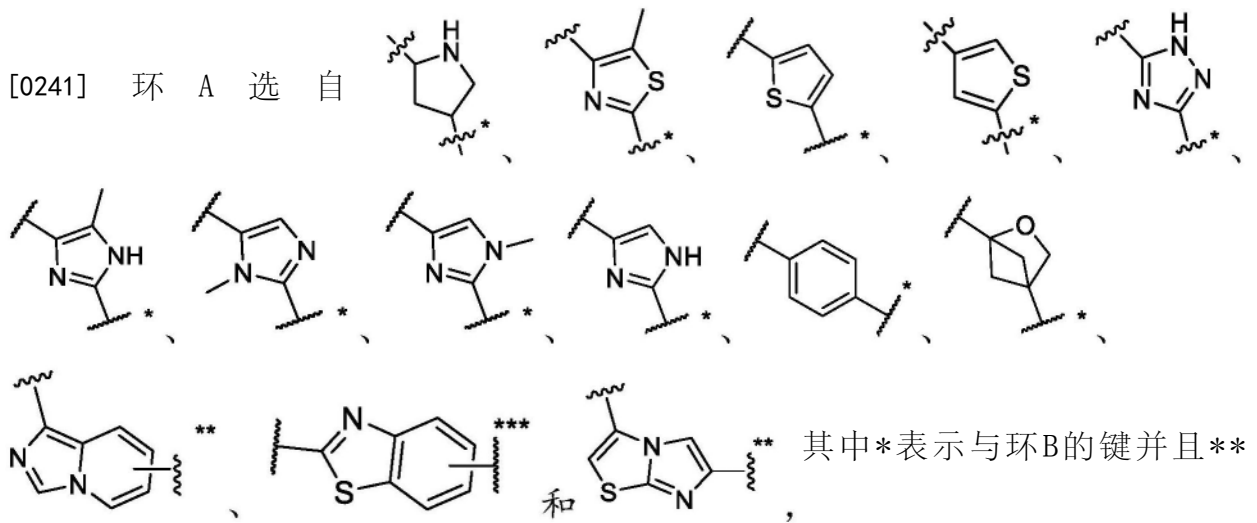
[0236] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0237] R^1 是 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 或 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$;

[0238] R^2 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{CH}$ (烷基);

[0239] R^3 是 $-\text{H}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{CH}$ (烷基);

[0240] R^5 是 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}_1$ 或 $-\text{CN}$;



和***表示 $-\text{NH}-\text{R}^4$;

[0242] 环B不存在或存在,并且当存在时是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

[0243] R^4 是氢、保护基、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{L}'$ 或 $-\text{L}-\text{Y}$;

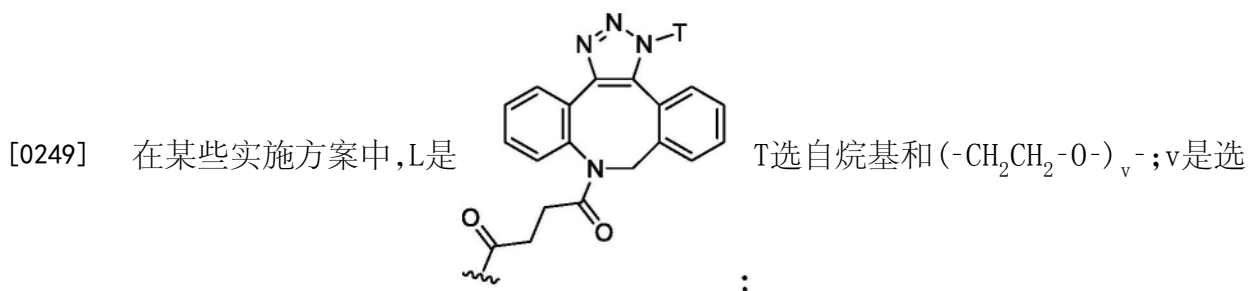
[0244] L' 当存在时是包含炔基的反应性接头部分;

[0245] L 当存在时是接头部分;

[0246] Y 当存在时是线粒体靶向部分;

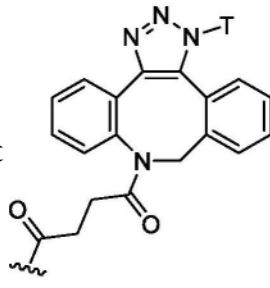
[0247] 每个 $==$ 独立地是单键或双键;并且

[0248] 任何氢原子任选地被氘置换。



自3-9的整数;并且 T 与 Y 键结。

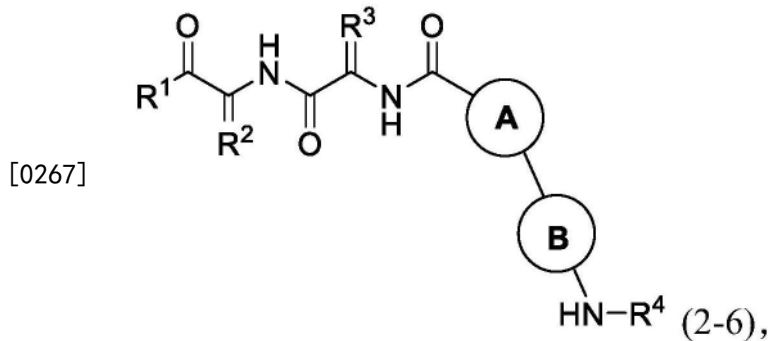
[0265] 在某些实施方案中,L是



T选自烷基和 $(-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-)_v-$; v是选

自3-9的整数;并且T与Y键结。

[0266] 在某些实施方案中,本发明提供了一系列具有式(2-6)结构的化合物:



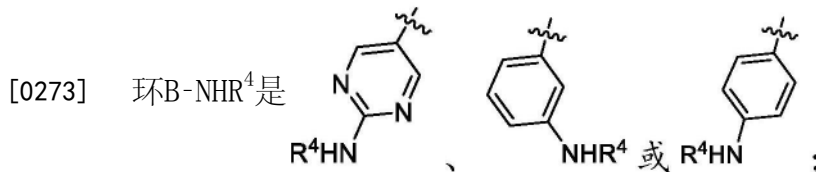
[0268] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0269] R^1 是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{O}-\text{CH}_3$;

[0270] R^2 是 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{CH}$ (烷基);

[0271] R^3 是 $=\text{CH}_2$ 或 $=\text{CH}$ (烷基);

[0272] 环A是被烷基或噻吩基取代的噻唑基;



[0274] R^4 是保护基或 $-\text{L}'$;

[0275] L' 当存在时是包含炔基的反应性接头部分;

[0276] 任何氢原子任选地被氘置换。

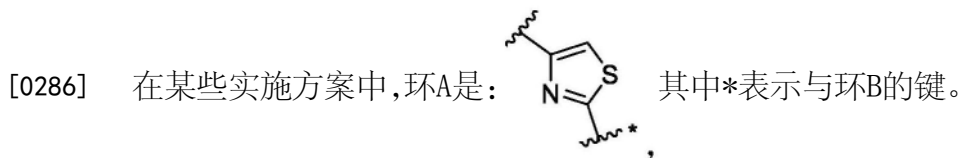
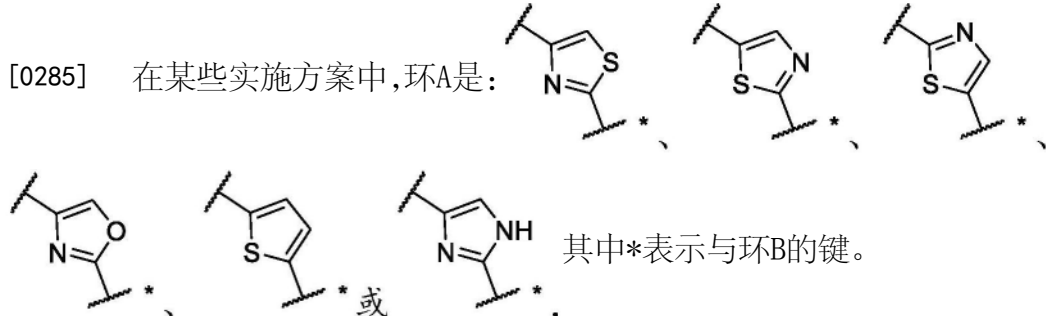
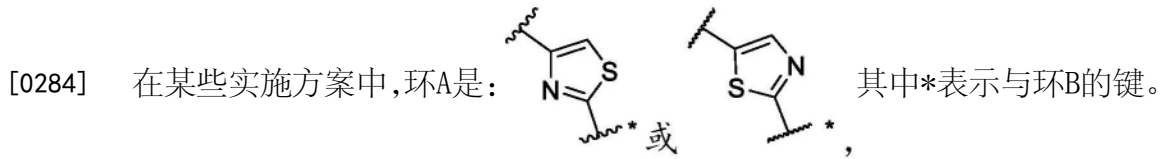
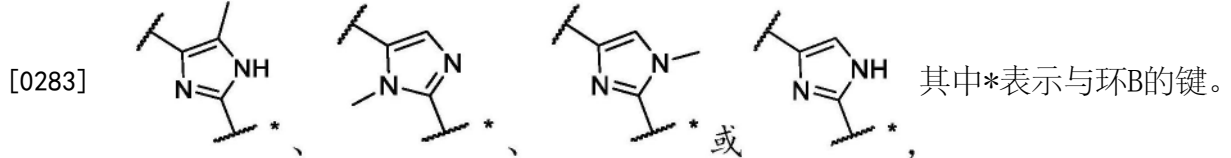
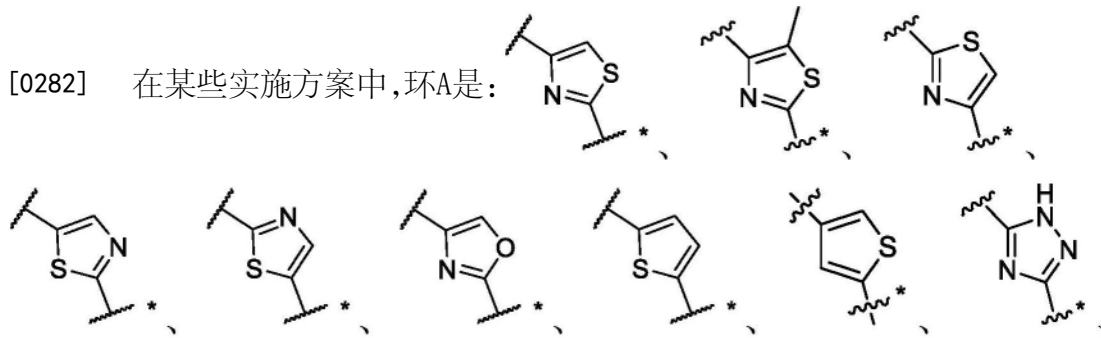
[0277] 在某些实施方案中, R^5 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^1$;并且 R^1 是 $-\text{OCH}_3$ 。在其它实施方案中, R^5 是 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^1$;并且 R^1 是 $-\text{NH}_2$ 。

[0278] 在某些实施方案中,当环A是多环时,则环B不存在。

[0279] 在某些实施方案中,环A是5元环或与第二个环稠合的5元环。

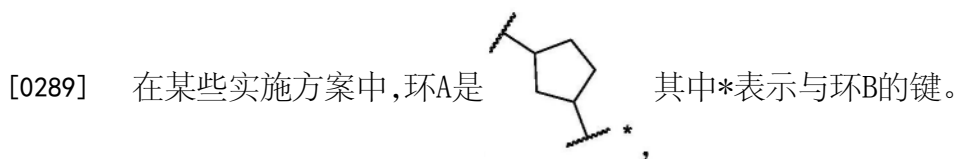
[0280] 在某些实施方案中,环A是5元杂芳基。在一些实施方案中,环A是双环杂芳基。

[0281] 在某些实施方案中,环A是噻唑基、噻吩基、噁唑基或咪唑基。在其它实施方案中,环A是噻唑基、噻吩基或噁唑基。在一些实施方案中,环A是吡咯烷基。在其它实施方案中,环A是噻唑基。



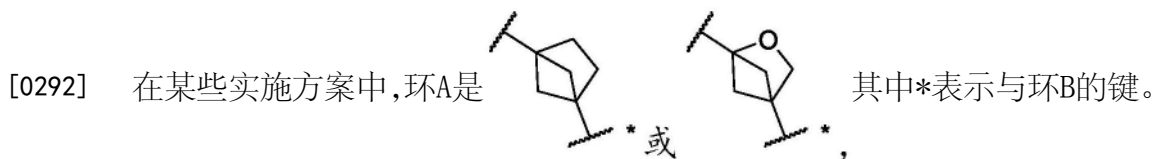
[0287] 在某些实施方案中,环A是5元环烷基或杂环基。

[0288] 在某些实施方案中,环A是环戊基或四氢呋喃基。

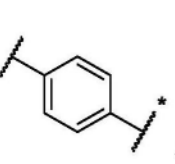
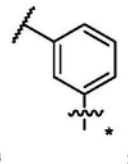


[0290] 在某些实施方案中,环A是桥联双环环烷基或杂环基。

[0291] 在某些实施方案中,环A是双环[2.1.1]己基或氧杂双环[2.1.1]己基。

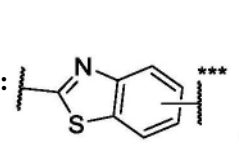
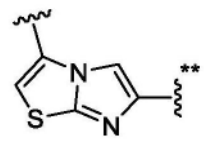
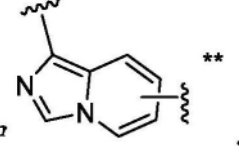


[0293] 在某些实施方案中,其中环A是苯基。

[0294] 在某些实施方案中,环A是  或 , 其中*表示与环B的键。

[0295] 在某些实施方案中,环A是多环芳基、杂芳基、环烷基或杂环基。

[0296] 在某些实施方案中,环A是双环杂芳基。

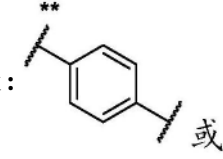
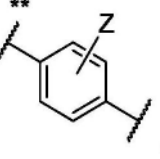
[0297] 在某些实施方案中,环A是: ,  和 ,

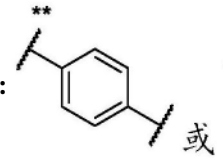
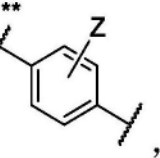
其中***和**表示环B或-NH-R⁴。

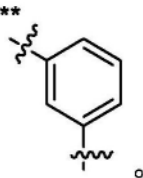
[0298] 在某些实施方案中,环B是6元环。

[0299] 在某些实施方案中,B是苯基。

[0300] 在某些实施方案中,环B是未被取代的苯基。在其它实施方案中,环B是被卤素取代的苯基。

[0301] 在某些实施方案中,环B是:  或 , 其中Z是卤基并且**表示与环A的键。在一些实施方案中,Z选自氟或氯。

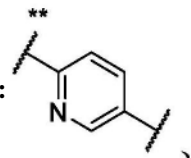
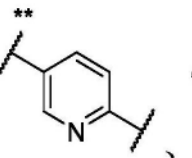
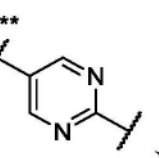
[0302] 在某些实施方案中,环B是:  或 , 其中Z是烷氧基,诸如甲氧基,或烷基,诸如甲基。

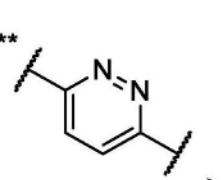
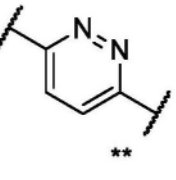
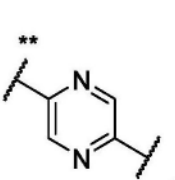
[0303] 在其它实施方案中,环B是 .

[0304] 在某些实施方案中,环B是6元杂芳基。

[0305] 在某些实施方案中,环B是吡啶基、嘧啶基、吡嗪基或哒嗪基。

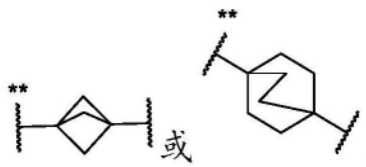
[0306] 在某些实施方案中,环B是吡啶基、嘧啶基或吡嗪基。

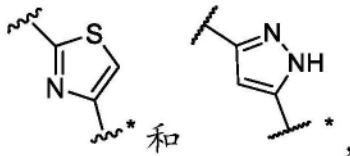
[0307] 在某些实施方案中,环B是: , , ,

,  或 , 其中*表示与环A的键。

[0308] 在某些实施方案中,环B是桥联双环环烷基。

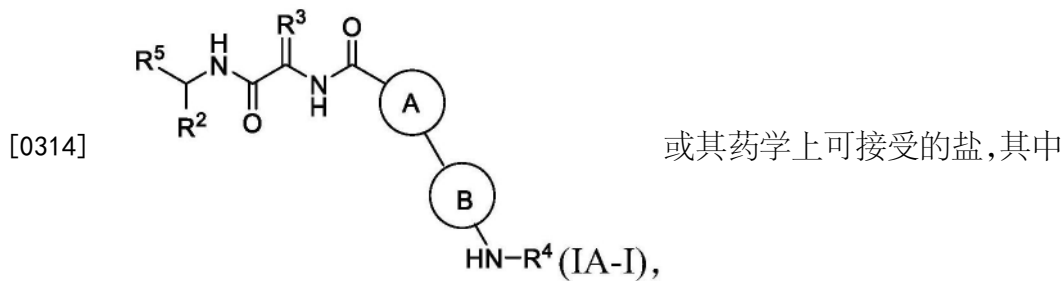
[0309] 在某些实施方案中,环A是双环[2.2.2]辛基或双环[1.1.1]戊基。

[0310] 在某些实施方案中,环B是:  其中Z是卤基并且**表示与环A的键。

[0311] 在某些实施方案中,环B选自  其中*表示与-NHR⁴的键。

[0312] 在某些实施方案中,R⁵是-CN。

[0313] 在某些实施方案中,式(IA)化合物具有式(IA-1)结构:



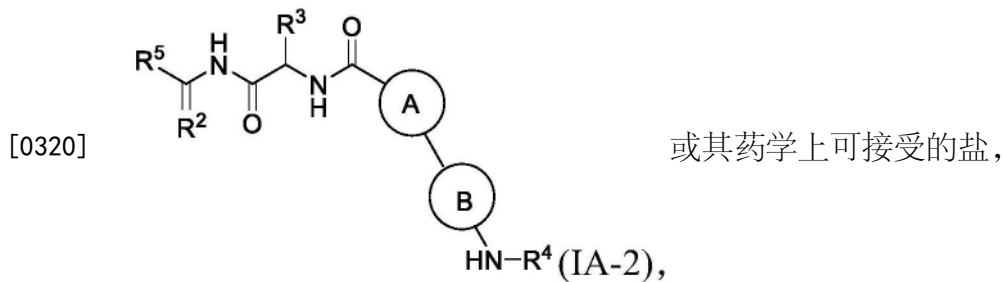
[0315] R²是-H或-CH₃;并且

[0316] R³是=CH₂或=CH(烷基);并且

[0317] 环A、环B、R¹、R⁴和R⁵中的每一者是上文针对式(IA)所阐述的实施方案中的任一者。

[0318] 在式(IA-1)的某些实施方案中,R²是-H并且R³是=CH₂,或者R²是-CH₃并且R³是=CH₂。

[0319] 在某些实施方案中,式(IA)化合物具有式(IA-2)结构:



[0321] 其中

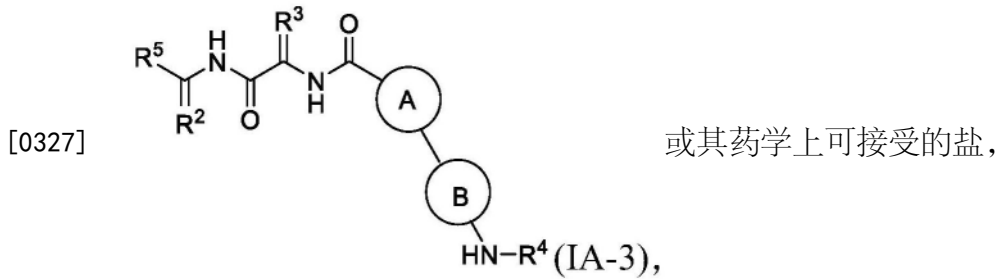
[0322] R²是=CH₂或=CH(烷基);并且

[0323] R³是-H或-CH₃;并且

[0324] 环A、环B、R¹、R⁴和R⁵中的每一者是上文针对式(IA)所阐述的实施方案中的任一者。

[0325] 在式(IA-2)的某些实施方案中,R²是=CH₂并且R³是-H,或者R²是=CH₂并且R³是-CH₃。

[0326] 在某些实施方案中,式(IA)化合物具有式(IA-3)结构:



[0328] 其中

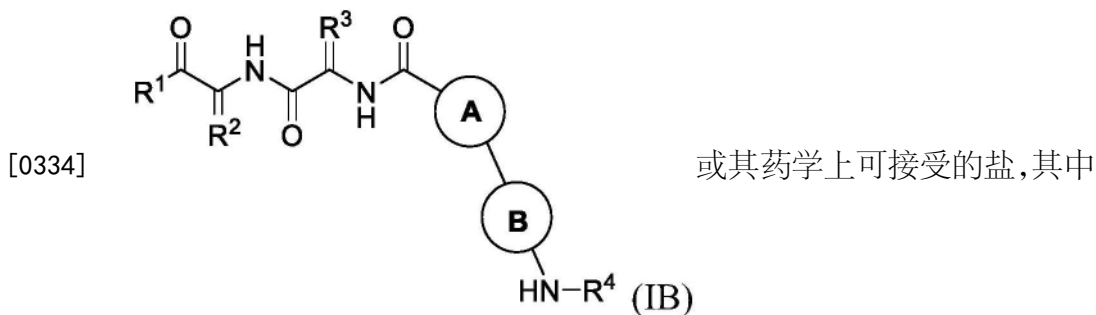
[0329] R²是=CH₂或=CH(烷基);并且

[0330] R³是=CH₂或=CH(烷基);并且

[0331] 环A、环B、R¹、R⁴和R⁵中的每一者是上文针对式(IA)所阐述的实施方案中的任一者。

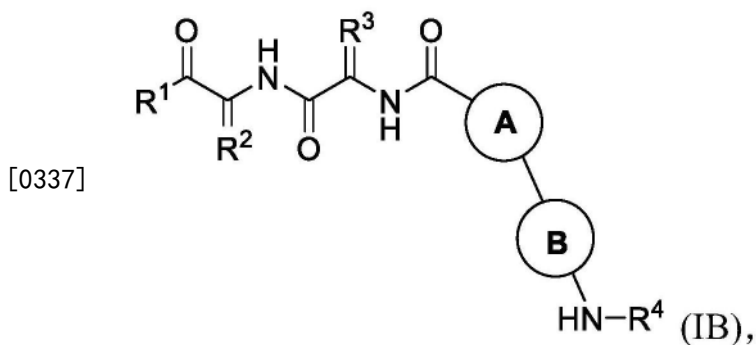
[0332] 在式(IA-3)的某些实施方案中,R²是=CH₂并且R³是=CH₂,R²是=CH₂并且R³是=CH(CH₃),或者R²是=CH(CH₃)并且R³是=CH₂。

[0333] 在某些实施方案中,式(IA)化合物具有式(IB)结构:



[0335] 环A、环B、R¹、R²、R³和R⁴中的每一者是上文针对式(IA)所阐述的实施方案中的任一者。

[0336] 在某些实施方案中,式(IA)化合物具有式(IB)结构:



[0338] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0339] R¹是-NH₂或-O-CH₃;

[0340] R²是CH₂或CH(烷基);

[0341] R³是CH₂或CH(烷基);

[0342] 环A是杂芳基、环烷基或杂环基;

[0343] 环B是芳基、杂芳基、环烷基或杂环基;

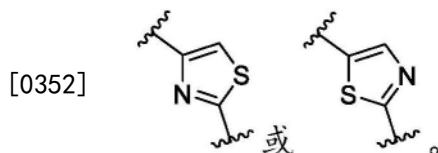
[0344] R⁴是氢、保护基、-C(O)-CH₃、-L'或-L-Y;

[0345] L'当存在时是反应性接头部分;

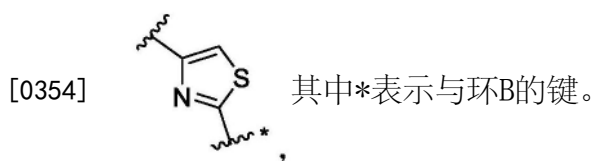
- [0346] L当存在时是接头部分；
 [0347] Y当存在时是线粒体靶向部分；并且
 [0348] 任何氢原子任选地被氘置换。
 [0349] 在式 (IB) 的某些实施方案中，环A是5元环或与第二个环稠合或桥联的5元环。在某些实施方案中，环A是噻唑基、噻吩基、噁唑基、环戊基或双环[2.1.1]己基。

[0350] 在式 (IB) 的某些实施方案中，环A是噻唑基。

[0351] 在式 (IB) 的某些实施方案中，环A是：



[0353] 在式 (IB) 的某些实施方案中，环A是：



[0355] 在式 (IB) 的某些实施方案中，环B是六元环。在某些实施方案中，环B是苯基或吡啶基。在某些实施方案中，环B是未被取代的苯基。

[0356] 在式 (IB) 的某些实施方案中，环B是被卤素取代的苯基。

[0357] 在式 (IB) 的某些实施方案中， R^2 和 R^3 是不同的。

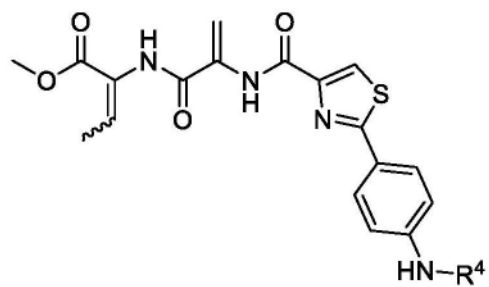
[0358] 在式 (IB) 的某些实施方案中， R^2 和 R^3 是相同的。在某些实施方案中， R^2 是CH(Me)或-CH₂。

[0359] 在式 (IB) 的某些实施方案中， R^3 是CH(Me)或-CH₂。

[0360] 在式 (IB) 的某些实施方案中， R^2 和 R^3 各自是CH₂。

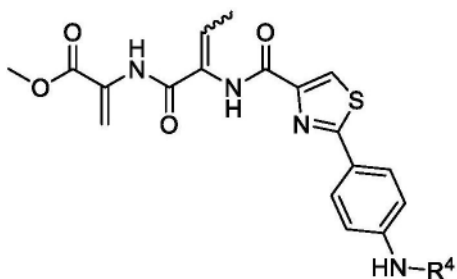
[0361] 在式 (IB) 的某些实施方案中， R^4 是氢、保护基或-C(O)-CH₃。

[0362] 在某些实施方案中，化合物选自：

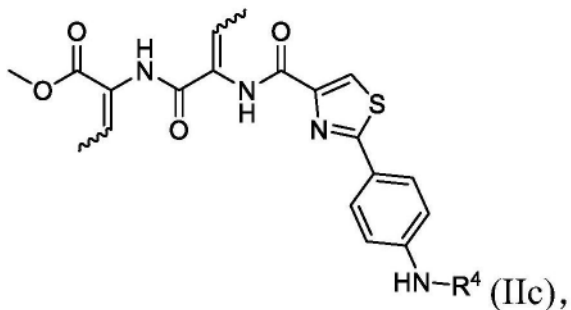



(IIa)、

[0363]

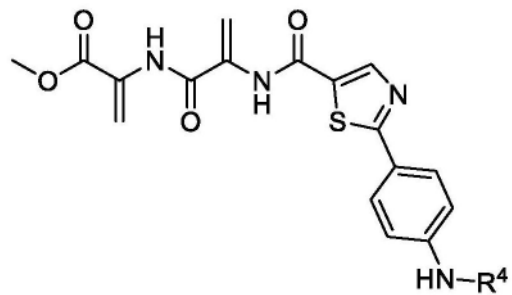


(IIb) 和

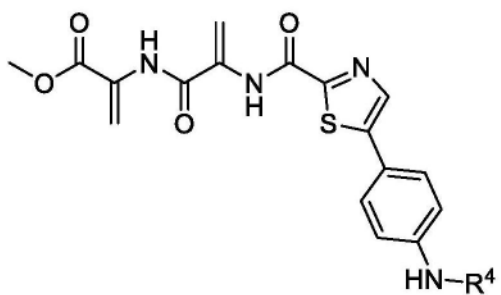
HN-R⁴ (IIc),[0364] 其中R⁴是氢、保护基或-C(O)-CH₃;并且[0365] 其中绘制为“”的键表示所连接的烯烃的任一种可能的立体化学,E或Z。

[0366] 在某些实施方案中,化合物选自:

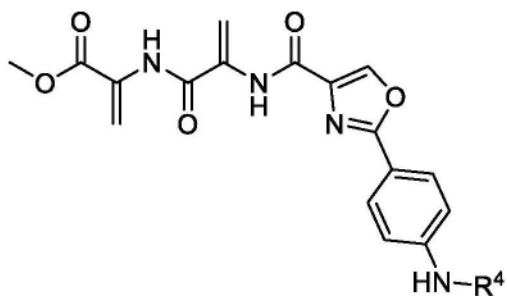
[0367]



(IIId)

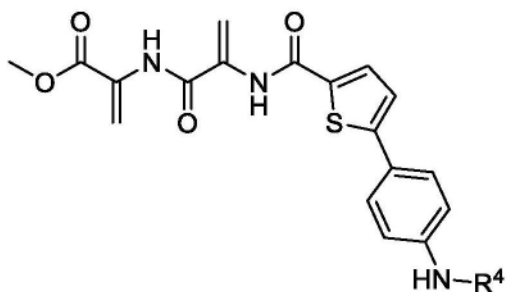


(IIe)

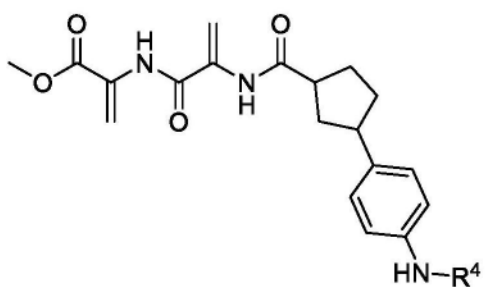


(IIf)

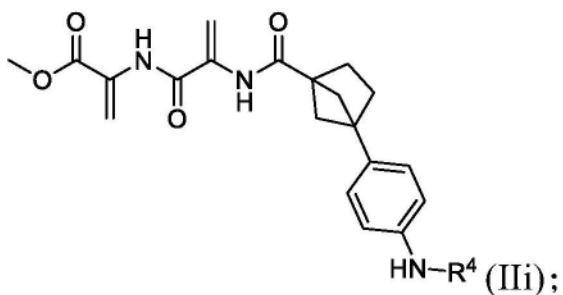
[0368]



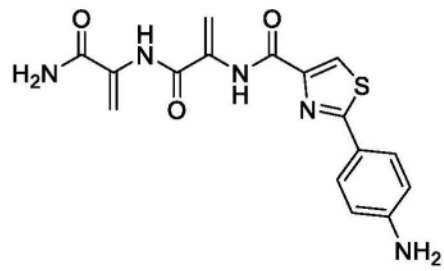
(IIg)



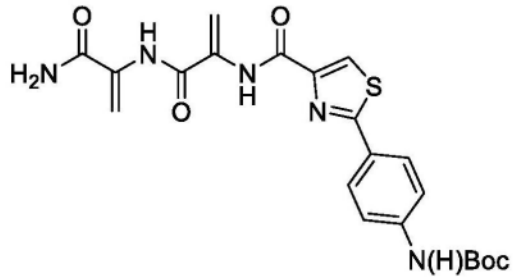
(IIh) 和

HN-R⁴ (IIi);

[0369] 其中R⁴是氢、保护基或-C(O)-CH₃。在某些实施方案中,化合物选自:

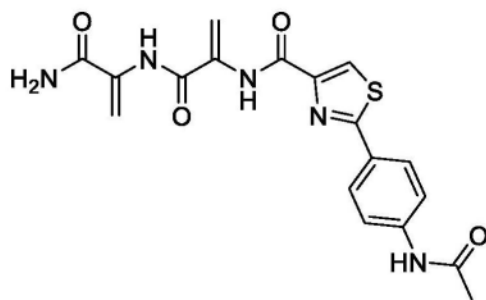


(1)

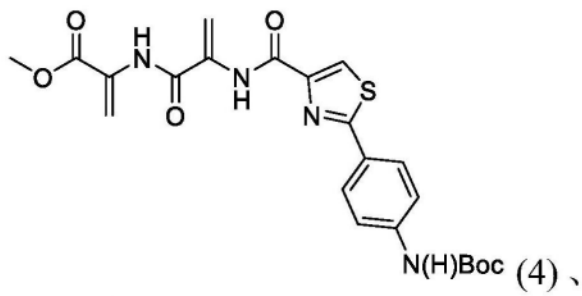


(2)

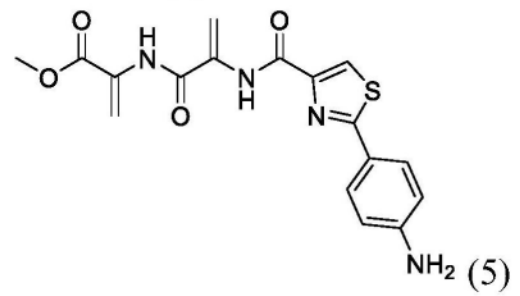
[0370]



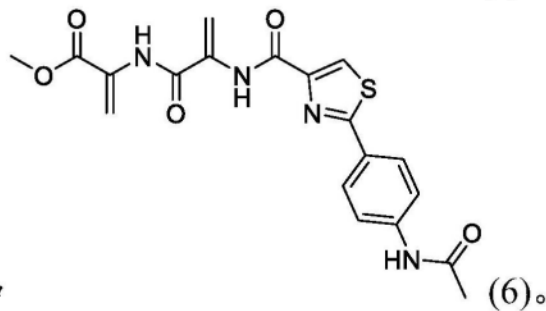
(3)



N(H)Boc (4)、

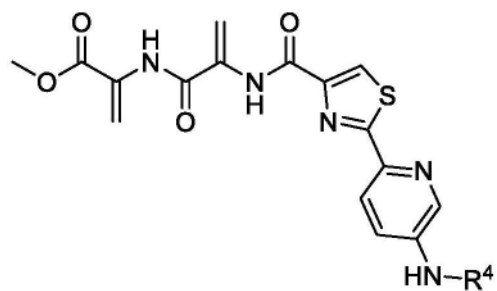
NH₂ (5)

和



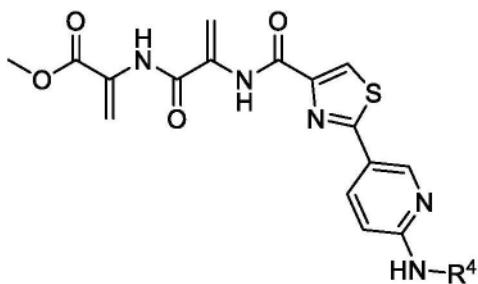
(6)。

[0371] 在某些实施方案中,化合物选自:

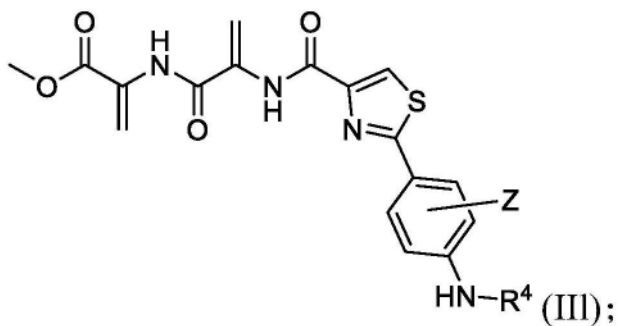


(IIj)

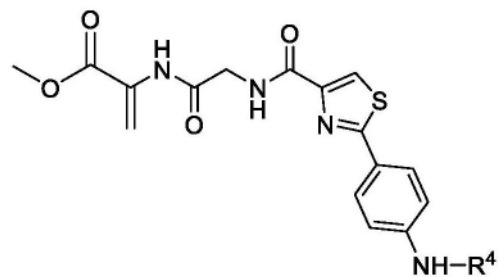
[0372]



(IIIk) 和

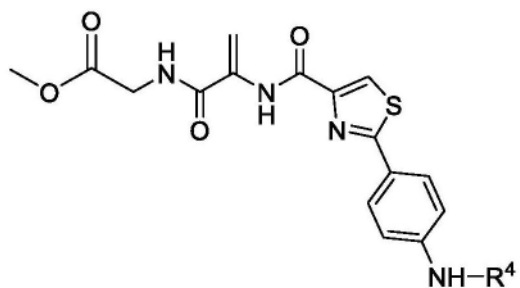


[0373] 其中R⁴是氢、保护基或-C(O)-CH₃;并且其中Z选自氟、氯、溴和碘。在某些实施方案中,化合物选自:

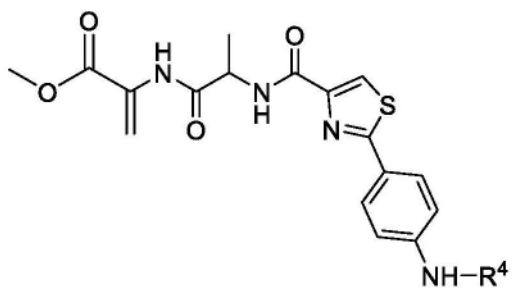


(IIm)

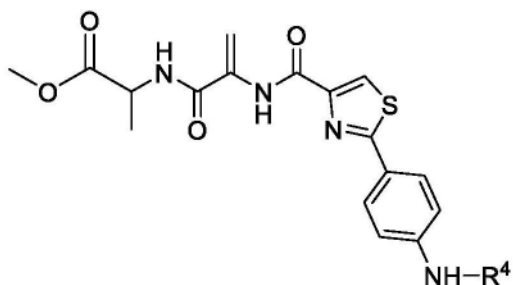
[0374]



(IIn)

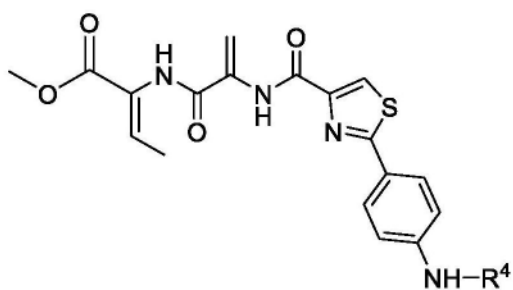


(IIo)

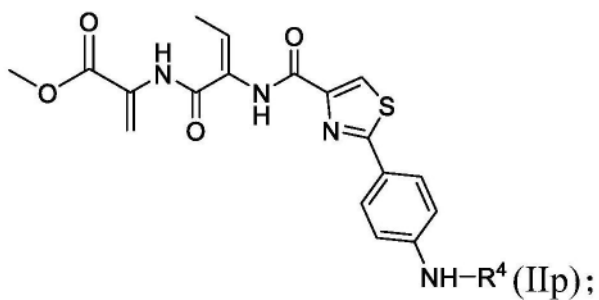


(IIp)

[0375]

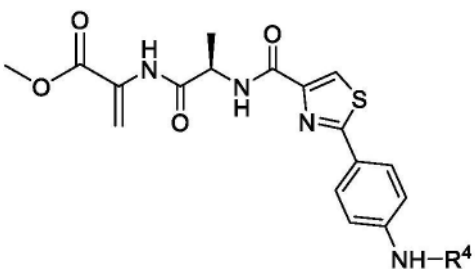


(IIo) 和

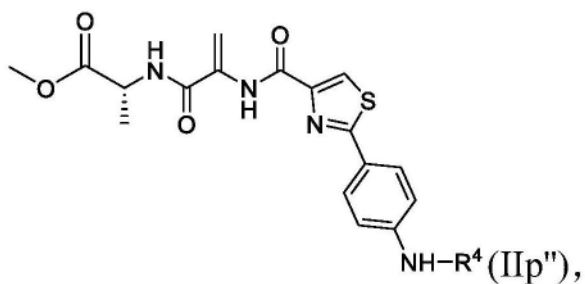
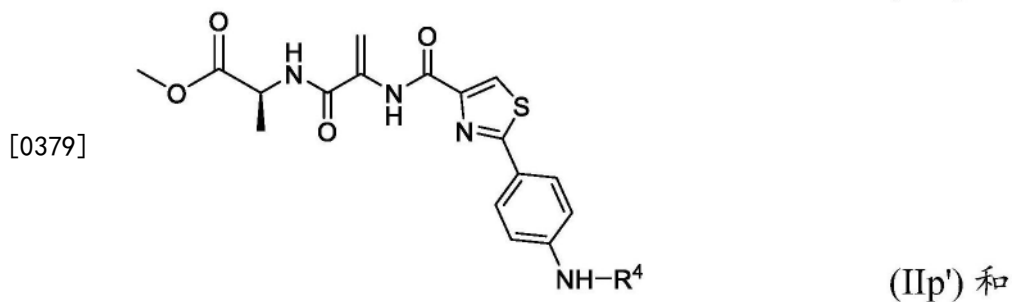
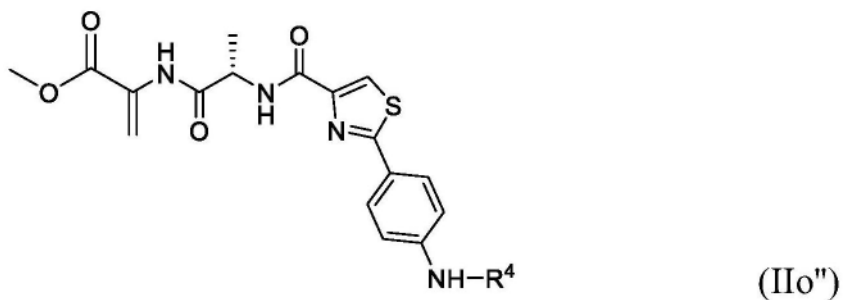
NH-R⁴ (IIp);[0376] 其中R⁴是氢、保护基或-C(O)-CH₃。

[0377] 在某些实施方案中,化合物选自:

[0378]



(IIo')

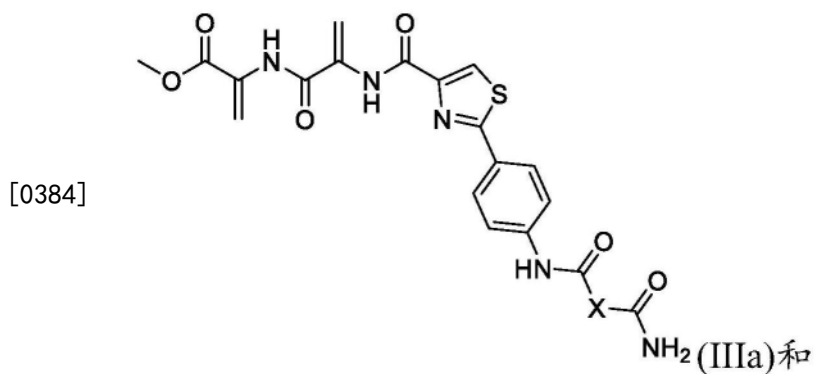


[0380] 其中R⁴是氢、保护基或-C(O)-CH₃。

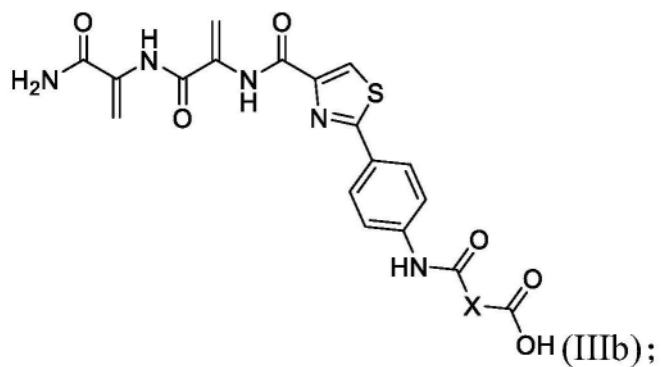
[0381] 在某些实施方案中,保护基是Boc。

[0382] 在某些实施方案中,R⁴是-L'。在某些实施方案中,L'是-C(O)-X-C(O)OH或-C(O)-X-C(O)NH₂;X是-(CH₂)_n-,并且n是2、3、4或5。

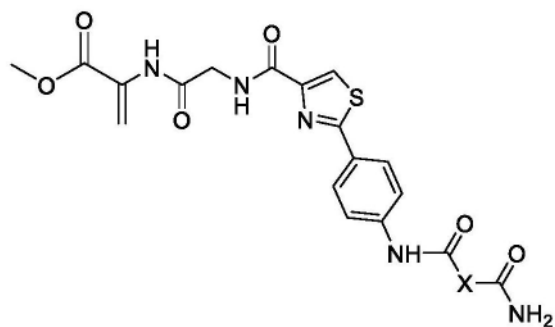
[0383] 在某些实施方案中,化合物选自:



[0385]

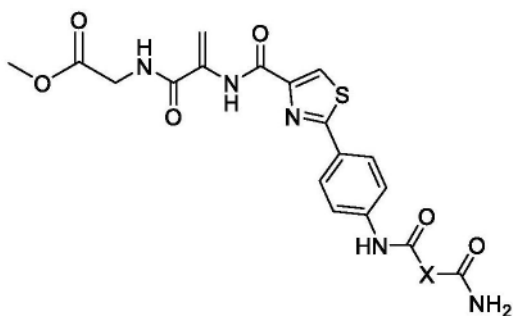
[0386] 其中X是 $-(\text{CH}_2)_n-$;并且n是2、3、4或5。

[0387] 在某些实施方案中,化合物选自:

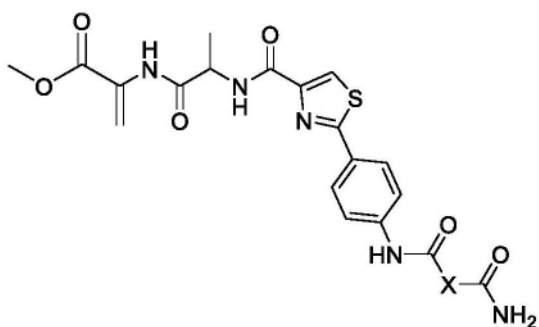


(IIIc)

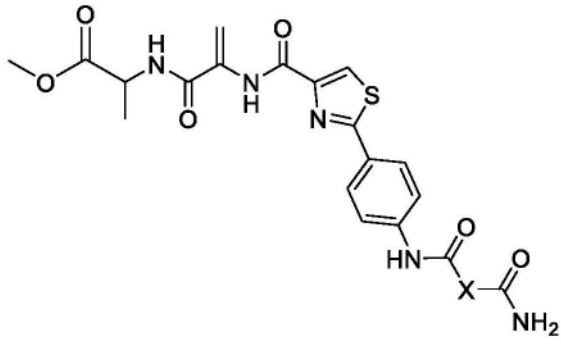
[0388]



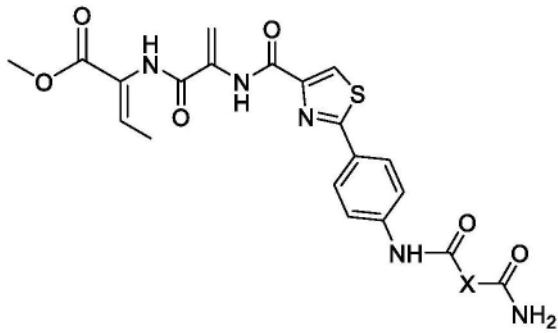
(IIIId)



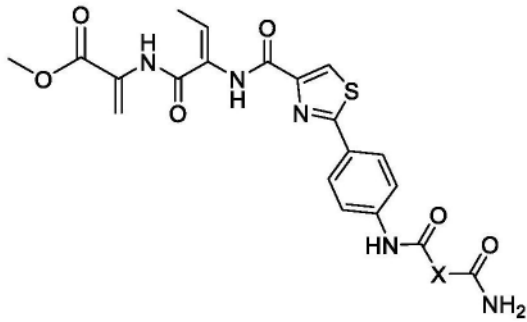
(IIIe)



(III f)

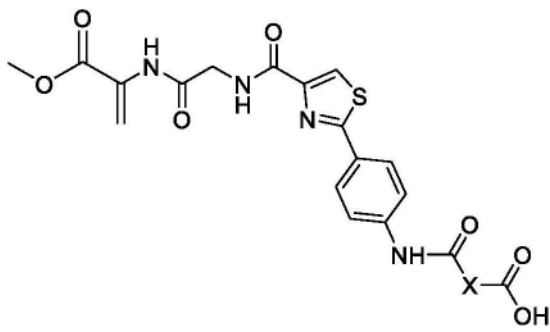


(III g)

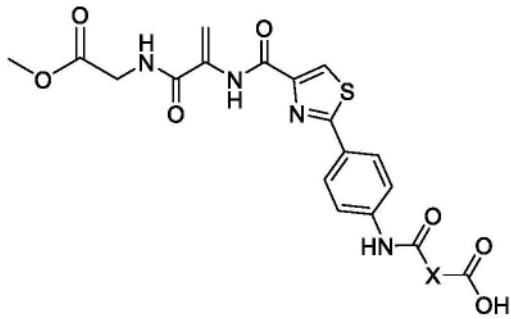


(III h)

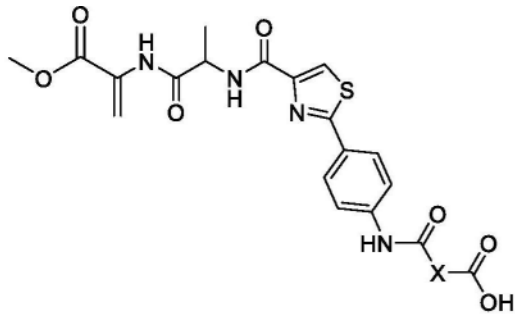
[0389]



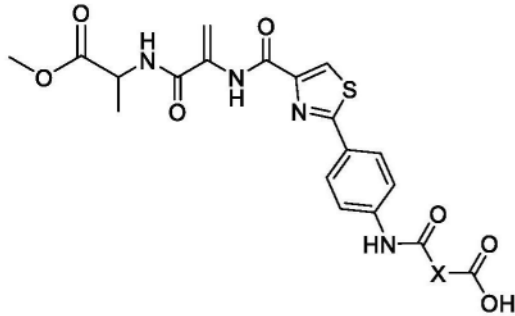
(III i)



(III j)

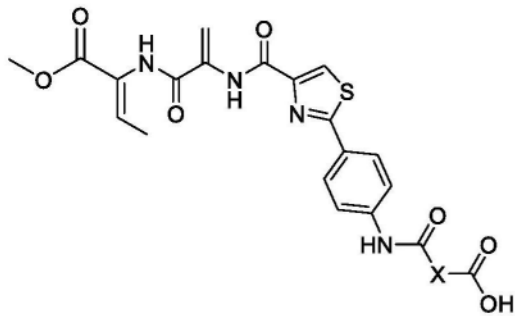


(IIIk)

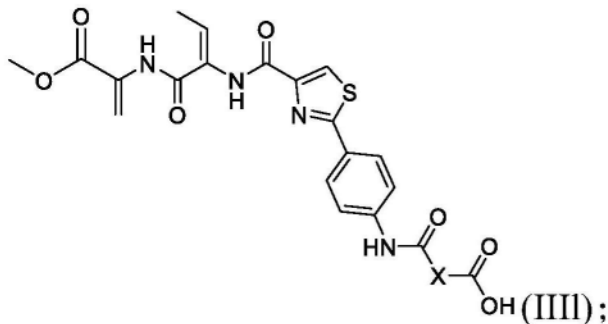


(III)

[0390]



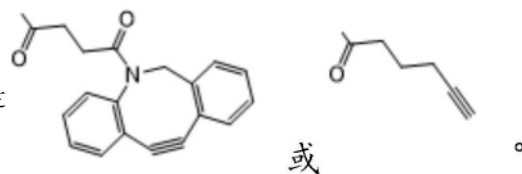
(IIIk) 和

[0391] 其中X是 $-(CH_2)_n-$;并且

[0392] n是2、3、4或5。在某些实施方案中, R^4 是 $-L-Y$ 。在某些实施方案中,L是可裂解接头。在某些实施方案中,L是不可裂解接头。在某些实施方案中,L具有约2个至约30个原子的链长。在某些实施方案中,L具有约5个至约20个原子的链长。

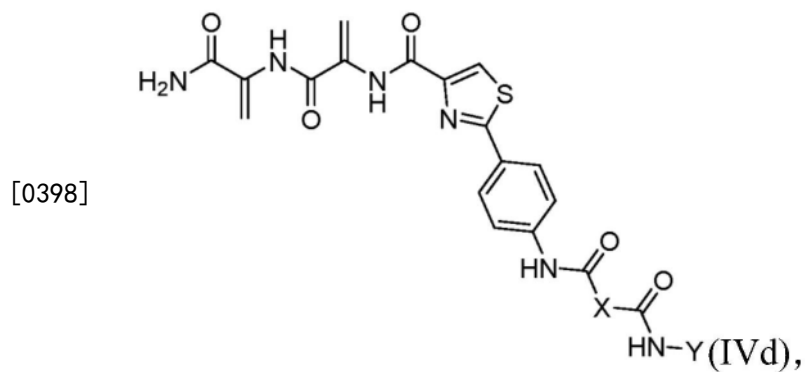
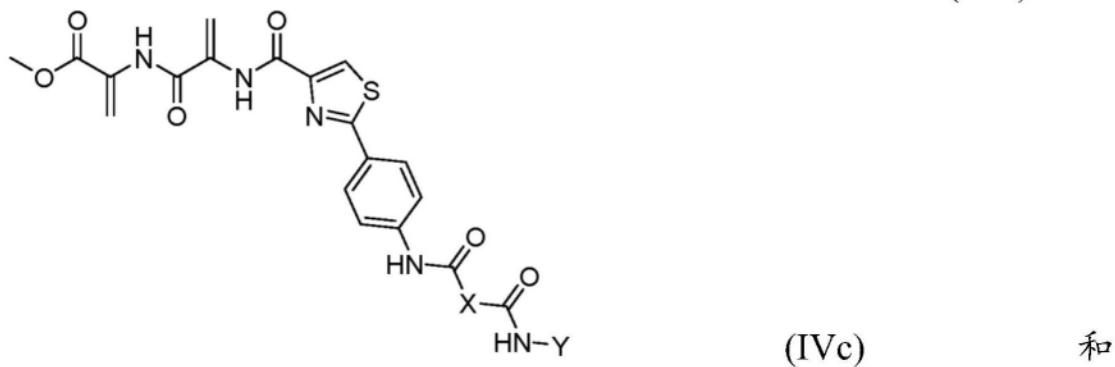
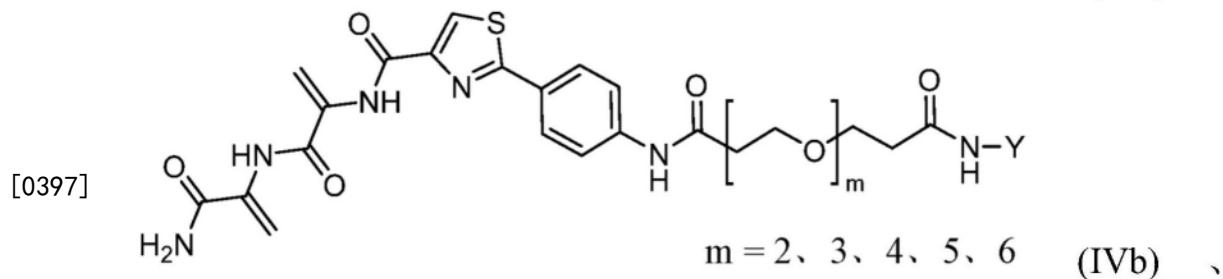
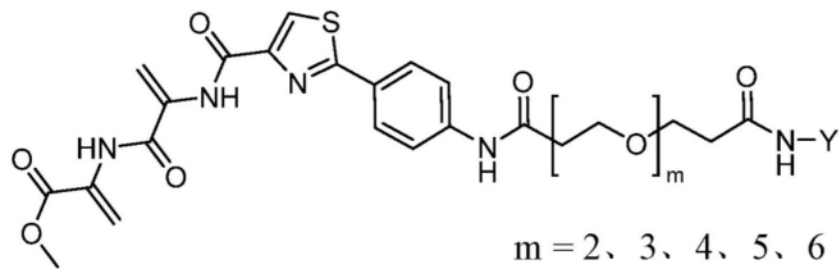
[0393] 在某些实施方案中,L是 $-C(O)-X-C(O)-$;X是 $-(CH_2)_n-$;并且n是2、3、4或5。

[0394] 在某些实施方案中,L是 $-C(O)-X-C(O)-$;X是 $-(CH_2CH_2-O)_m-(C H_2CH_2)-$;并且m是2、3、4、5或6。

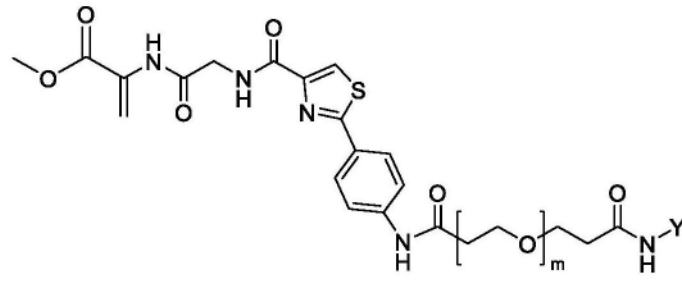
[0395] 在某些实施方案中, R^4 是 L' ,其中炔基是

或

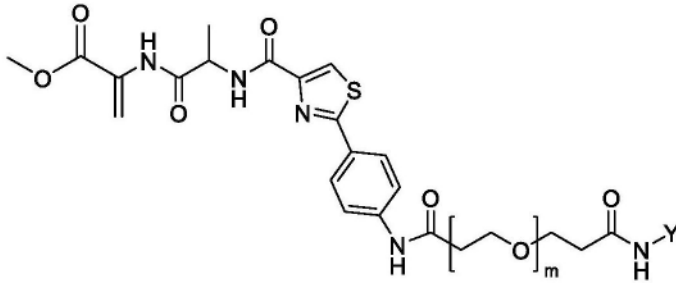
[0396] 在某些实施方案中,化合物选自:



[0399] 其中X是 $-(CH_2)_n-$;并且n是2、3、4或5。在某些实施方案中,化合物选自:

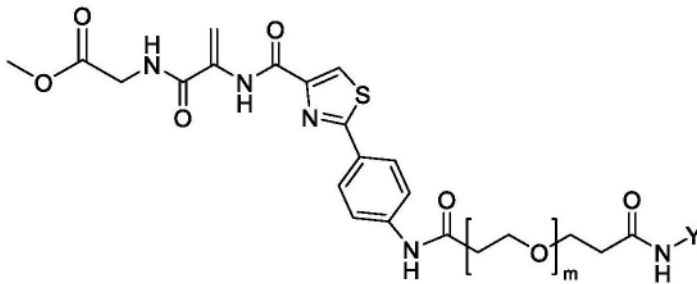


(IVe)

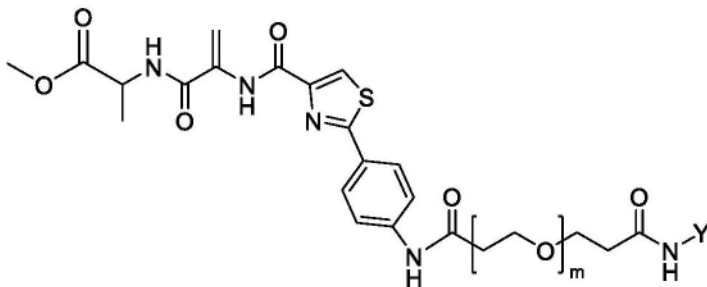


(IVf)

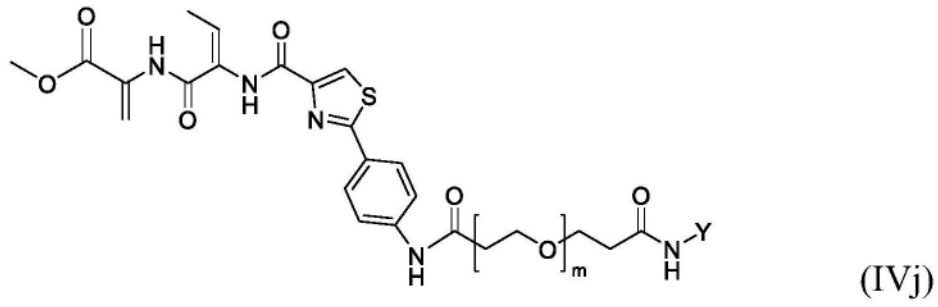
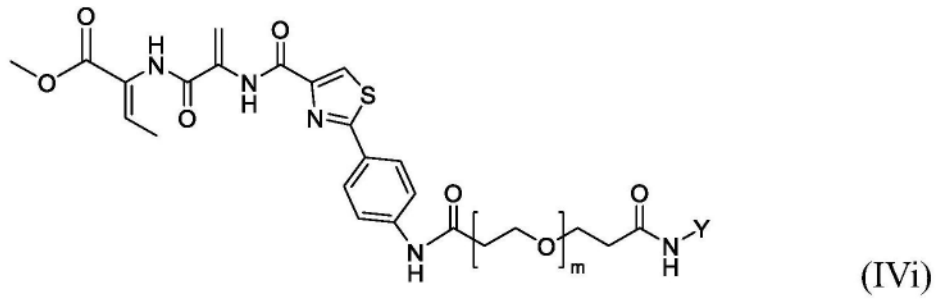
[0400]



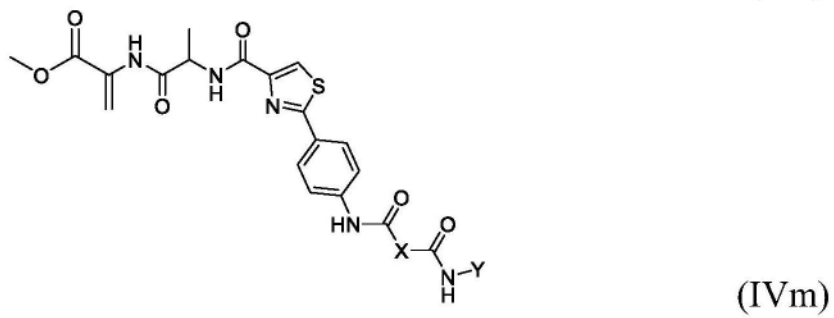
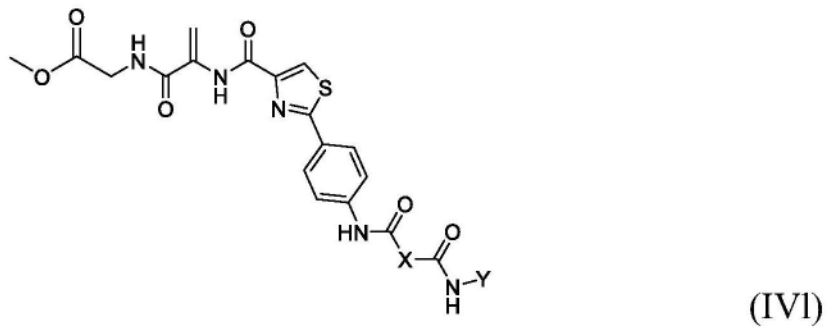
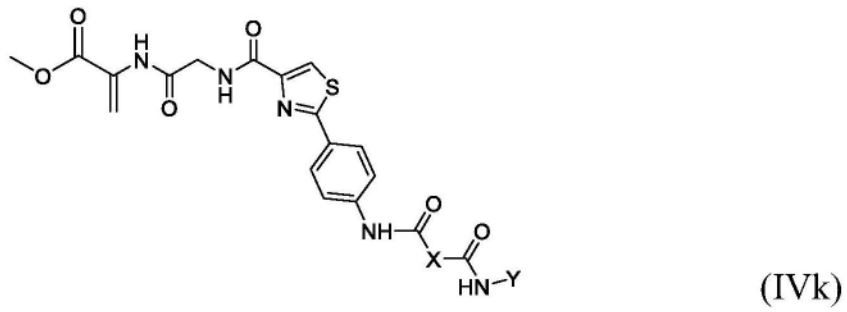
(IVg)

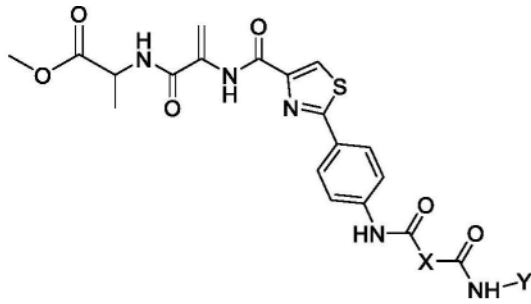


(IVh)



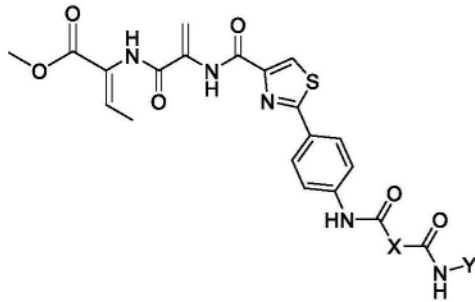
[0401]



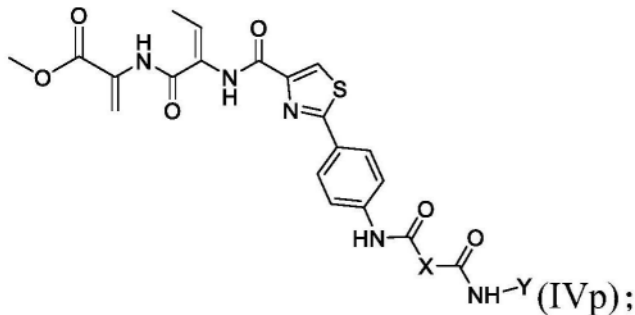


(IVn)

[0402]



(IVo) 和



(IVp);

[0403] 其中X是 $-(\text{CH}_2)_n-$;

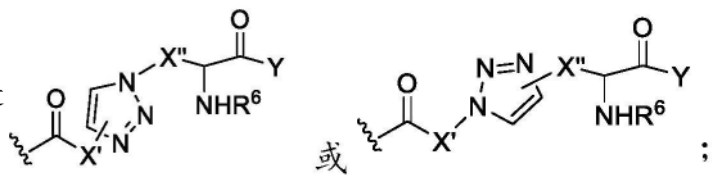
[0404] m是2、3、4、5或6;并且

[0405] n是2、3、4或5。

[0406] 在某些实施方案中,L'包含炔基或叠氮基。

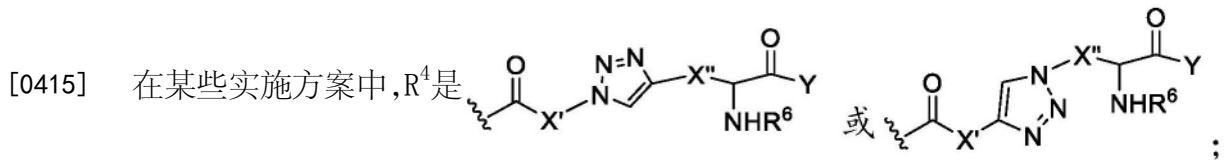
[0407] 在某些实施方案中,其中R⁴是 $-\text{C}(\text{O})-\text{X}'-\text{C}\equiv\text{CH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})-\text{X}'-\text{N}_3$;X'是 $-(\text{CH}_2)_n-$;并且n是2、3、4或5。

[0408] 在某些实施方案中,L包含杂芳基。在其它实施方案中,L包含三唑基。

[0409] 在某些实施方案中,R⁴是[0410] R⁶是-H或 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$;[0411] X'是 $-(\text{CH}_2)_n-$;[0412] X''是 $-(\text{CH}_2)_o-$;

[0413] n是2、3、4或5;并且

[0414] o是2、3、4或5。



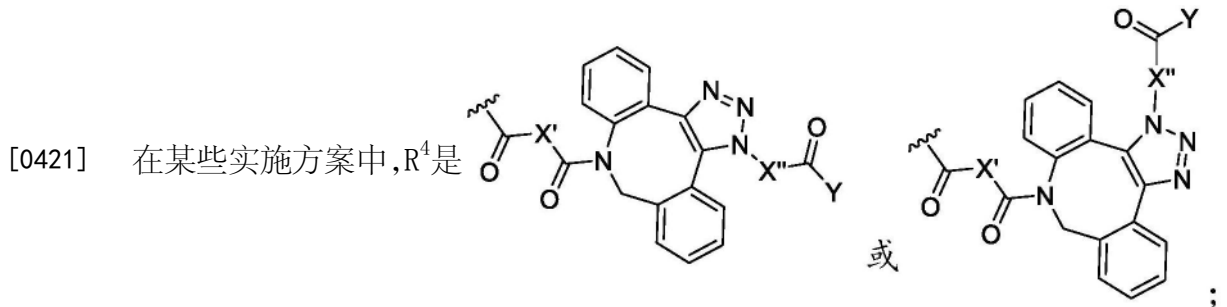
[0416] R^6 是 -H 或 $-C(O)CH_3$;

[0417] X' 是 $-(CH_2)_n-$;

[0418] X'' 是 $-(CH_2)_o-$;

[0419] n 是 2、3、4 或 5; 并且

[0420] o 是 2、3、4 或 5。



[0422] X' 是 $-(CH_2)_n-$;

[0423] X'' 是 $-(CH_2)_o-$;

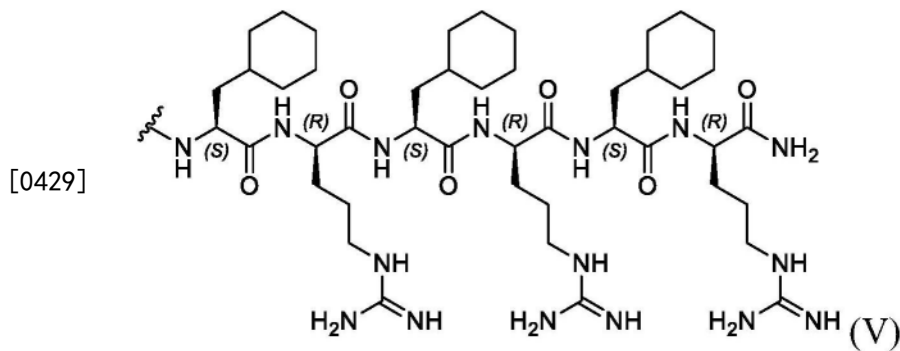
[0424] n 是 2、3、4 或 5; 并且

[0425] o 是 2、3、4 或 5。

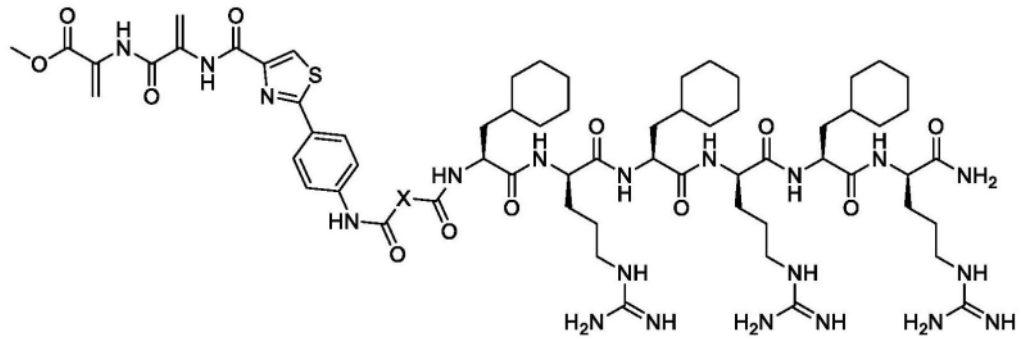
[0426] 在某些实施方案中, Y 是小藜碱阳离子、罗丹明阳离子、吲哚鎓阳离子、吡啶鎓阳离子、四胍鎓阳离子、花青衍生物、胍鎓阳离子、双胍鎓阳离子、三苯基磷阳离子、三乙基铵阳离子、三苯胺、四苯基乙烯部分、芳基磷阳离子、SS肽、线粒体穿透肽 (MPP)、线粒体靶向序列 (MTS) 肽、半短杆菌肽 S-连接的硝基氧、地喹氯铵 (DQA) 阳离子、非定域亲脂性阳离子、F16 ((E)-4-(1H-吲哚-3-基乙烯基)-N-甲基碘化吡啶鎓)、(L-环己基丙氨酸-D-精氨酸) 3、线粒体靶向纳米载体、DDDK肽、甘草次酸、 α -生育酚丁二酸酯 (α -TOS)、氧化石墨烯纳米载体、PEG-促凋亡肽 (KLAKLAK) 2、Dmt-D-Arg-Phe-Lys-NH₂ 肽、丙酮醛、N-壬基吡啶橙、喹啉、苯乙烯基荧光团或 15d-PGJ₂。

[0427] 在某些实施方案中, Y 是线粒体穿透肽。

[0428] 在某些实施方案中, Y 具有结构式 (V) :

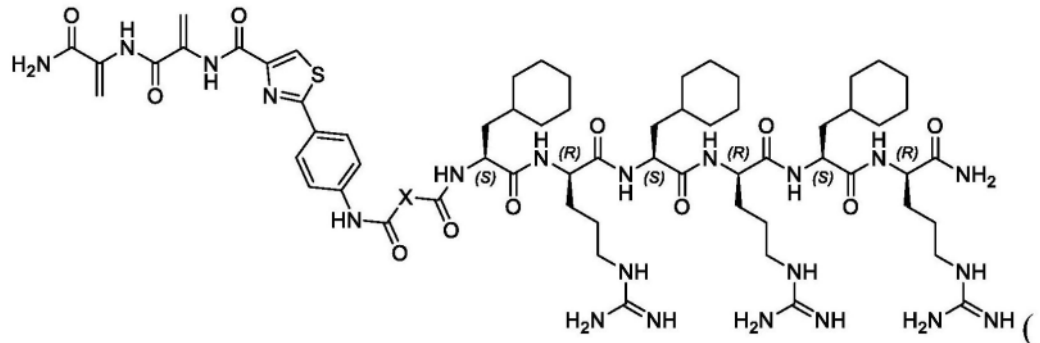


[0430] 在某些实施方案中, 化合物选自:



(VIa)和

[0431]



VIb),

[0432] 或其药学上可接受的盐;其中X是 $[-(\text{CH}_2)_n-]$ 或 $[-(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O})_m-(\text{C}_6\text{H}_4)_n-]$;n是3、4或5;并且m是2、3、4、5或6。

[0433] 在某些实施方案中,本发明提供了一种药学上可接受的组合物,所述组合物包含本文所描述的化合物中的任一者;以及药学上可接受的载体。

[0434] 在某些实施方案中,组合物被配制用于口服或肠道外递送。

[0435] 在某些实施方案中,化合物包含于纳米粒子、脂质体或胶束内,其中所述纳米粒子、所述脂质体或所述胶束与线粒体靶向部分缀合。

[0436] 在某些实施方案中,本发明公开了一种包含式(IA)或其任何子式的化合物的组合物,其中 R^4 是氢、保护基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 或本文所描述的其更具体实施方案中的任一者,所述化合物包含于纳米粒子、脂质体或胶束内,其中所述纳米粒子、所述脂质体或所述胶束与线粒体靶向部分缀合。

[0437] 在某些实施方案中,组合物被配制用于口服或肠道外递送。

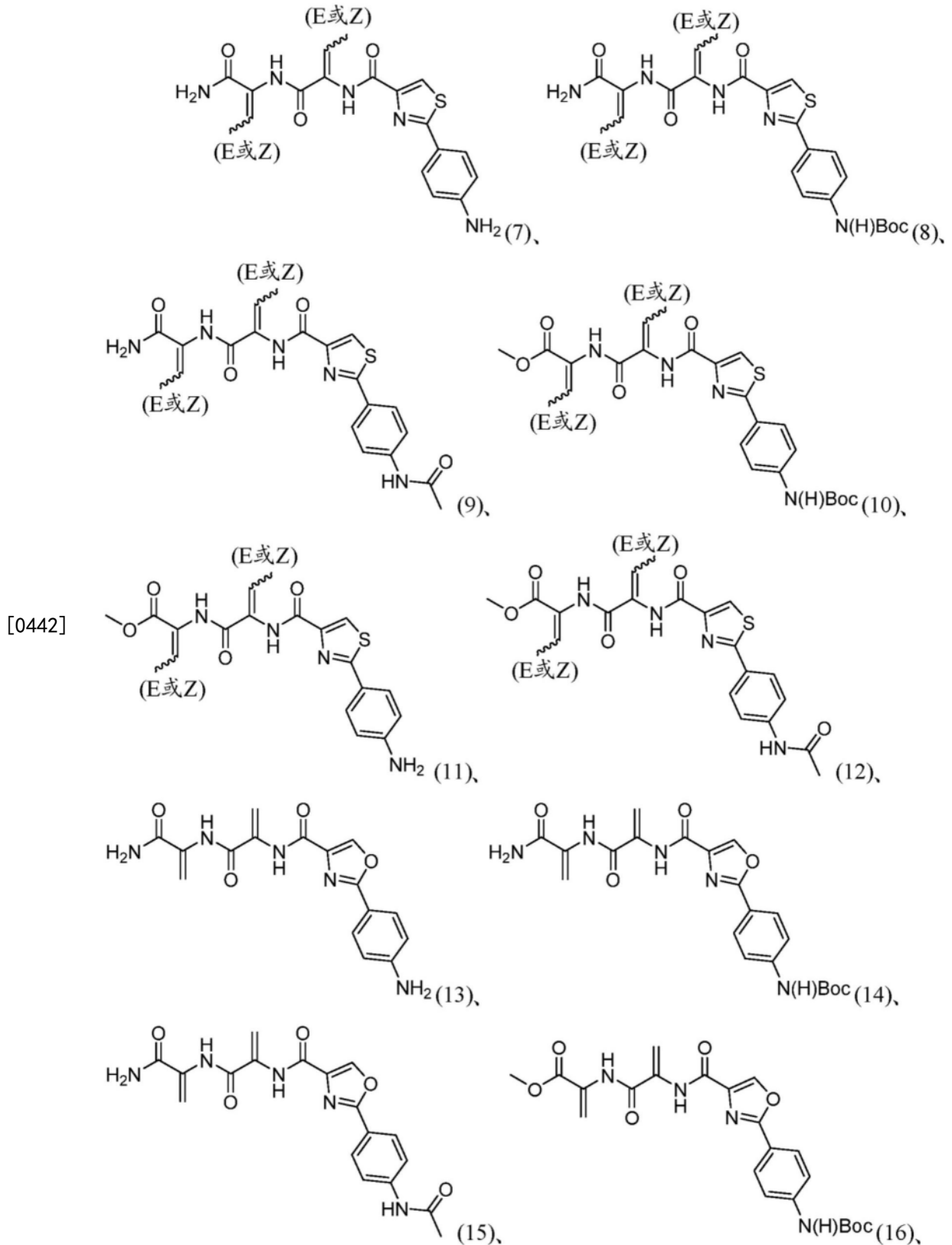
[0438] 在某些实施方案中,本发明公开了一种包含式(IB)化合物的组合物,其中 R^4 是氢、保护基或 $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$ 或本文所描述的其更具体实施方案中的任一者,所述化合物包含于纳米粒子、脂质体或胶束内,其中所述纳米粒子、所述脂质体或所述胶束与线粒体靶向部分缀合。

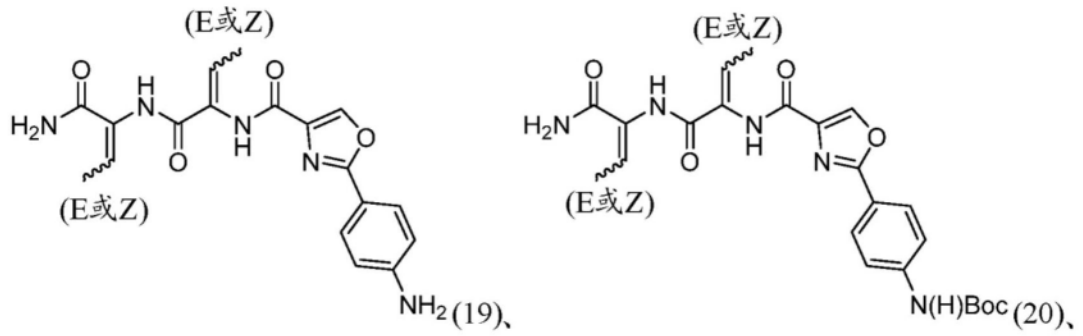
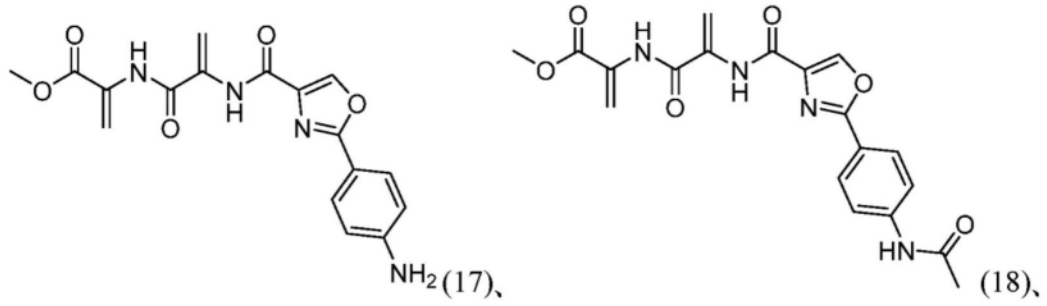
[0439] 在某些实施方案中,纳米粒子、脂质体或胶束选自聚(乙二醇)、聚(ϵ -己内酯)、多糖、聚[(2-羟丙基)-甲基丙烯酸]、聚(乳酸-共-乙醇酸)和前述物质的任何组合。

[0440] 在某些实施方案中,本发明公开了一种治疗癌症(例如,实体瘤或血液癌)的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文所描述的化合物中的任一者或所述化合物的组合物。在某些实施方案中,癌症(实体瘤或血液癌)选自肺癌、乳癌、前列腺癌、

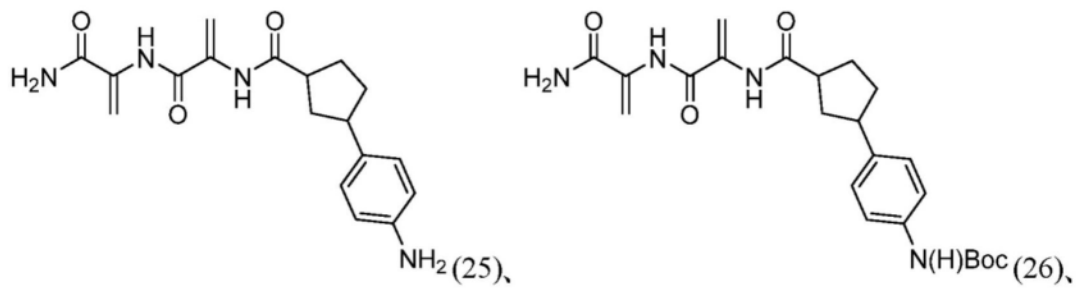
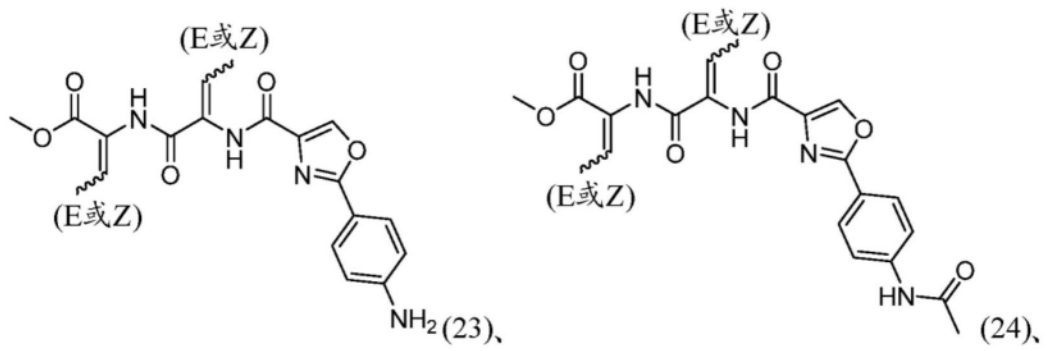
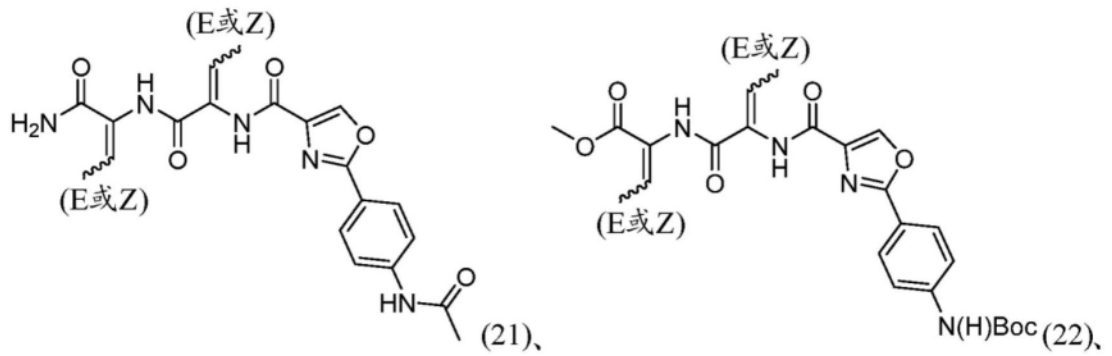
黑色素瘤、食道癌、白血病、子宫颈癌、肝癌、结肠癌、胃癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤、头颈癌、胰腺癌、间皮瘤和卵巢癌。在某些实施方案中，癌症选自间皮瘤、肺癌、卵巢癌和乳癌。

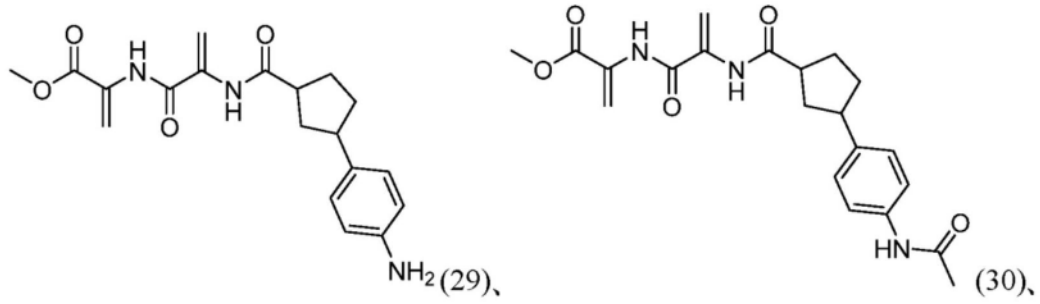
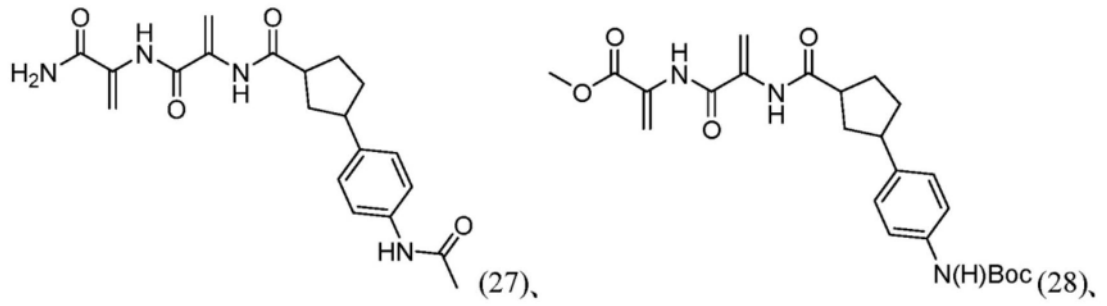
[0441] 在某些实施方案中，本发明公开了一种选自以下的化合物：



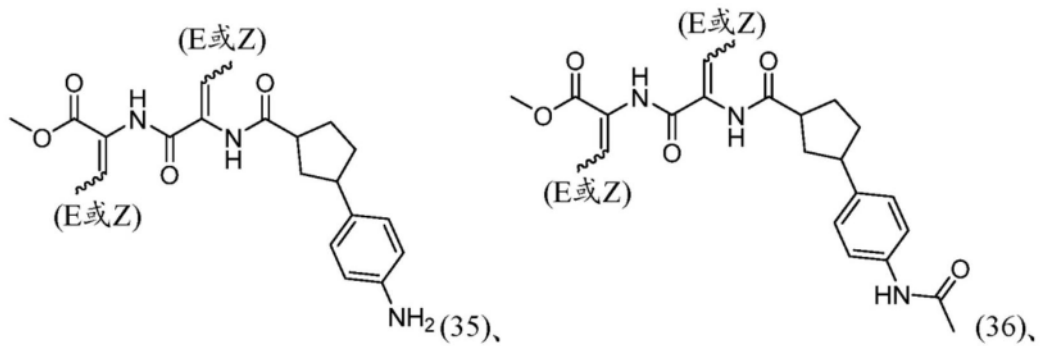
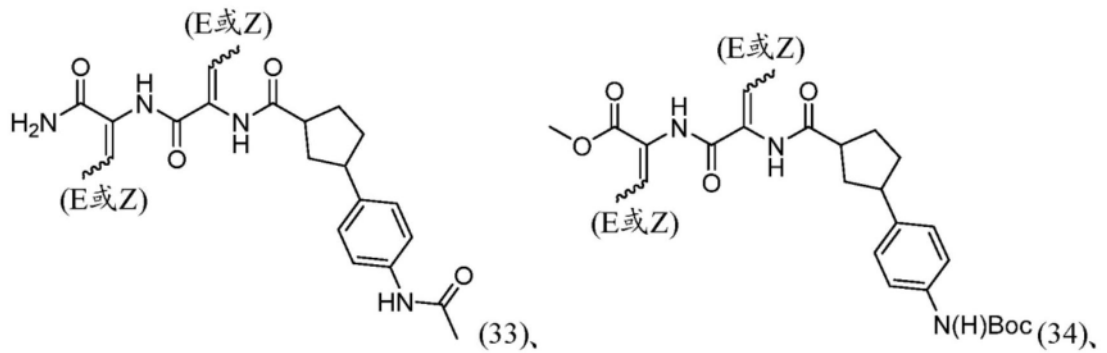
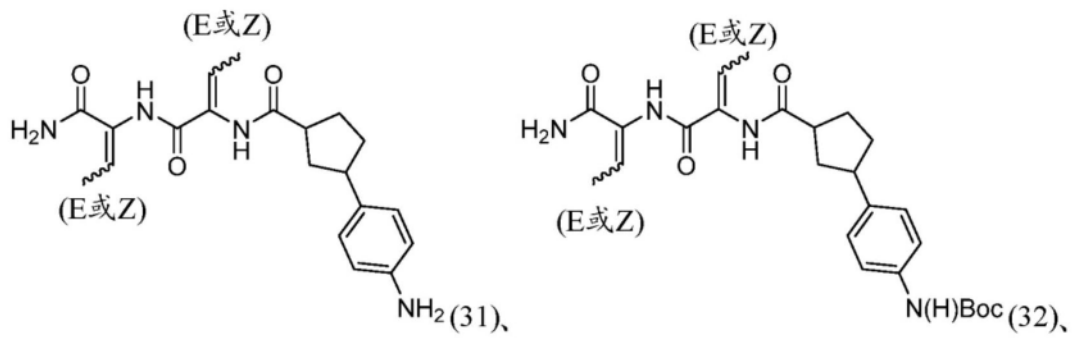


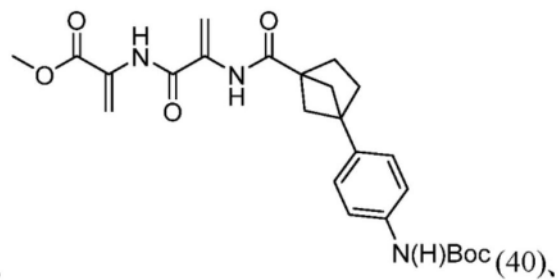
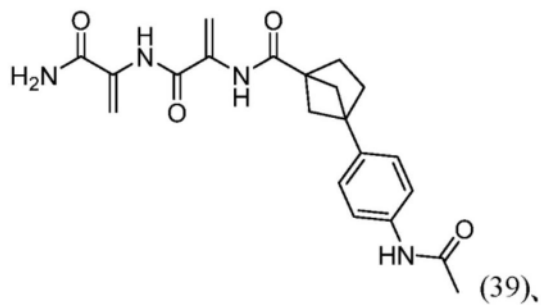
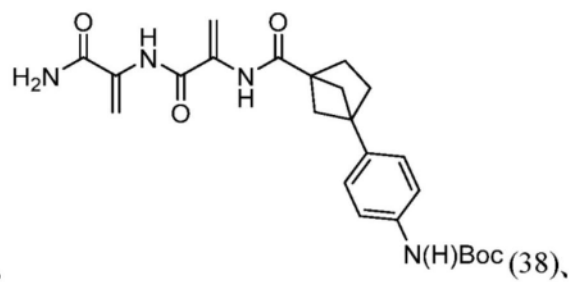
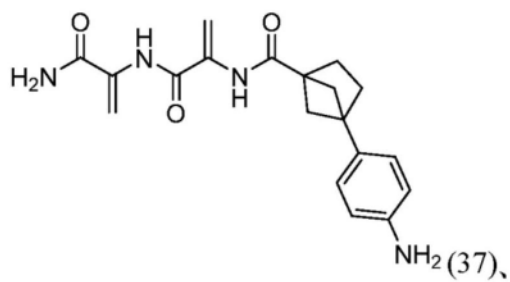
[0443]



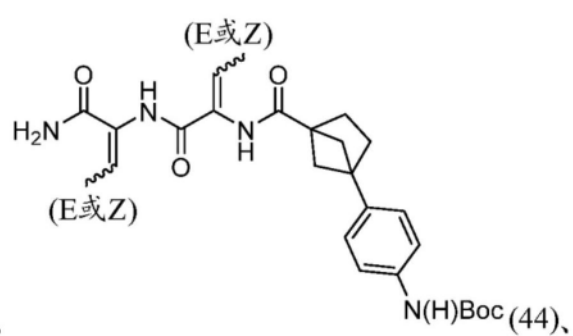
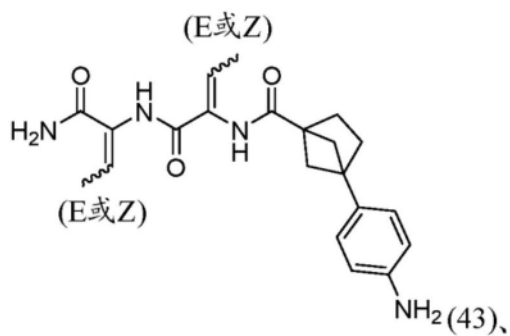
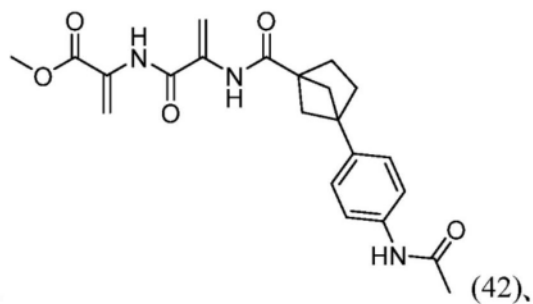
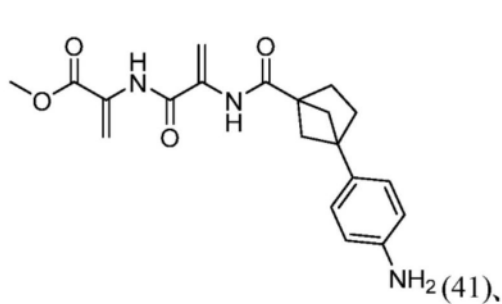


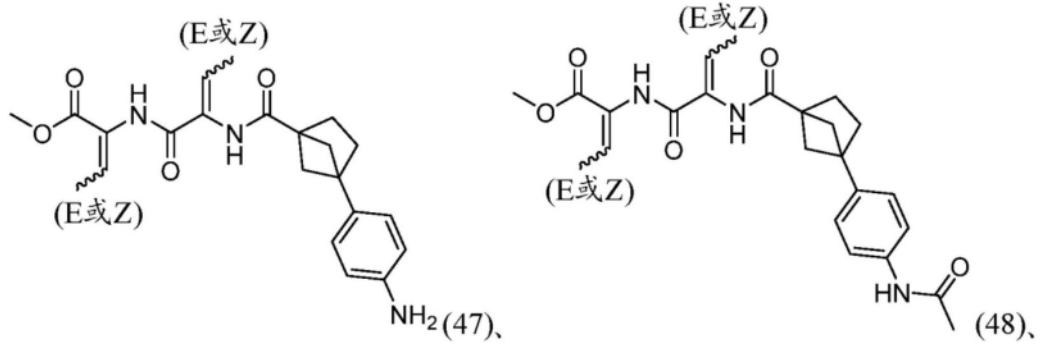
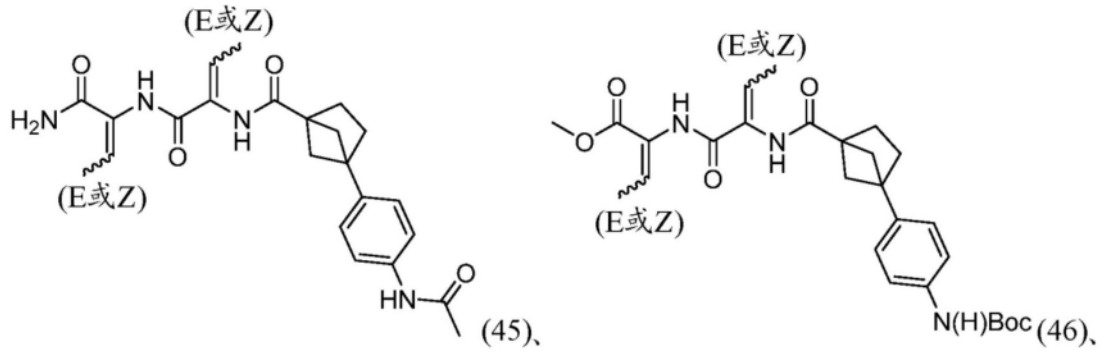
[0444]



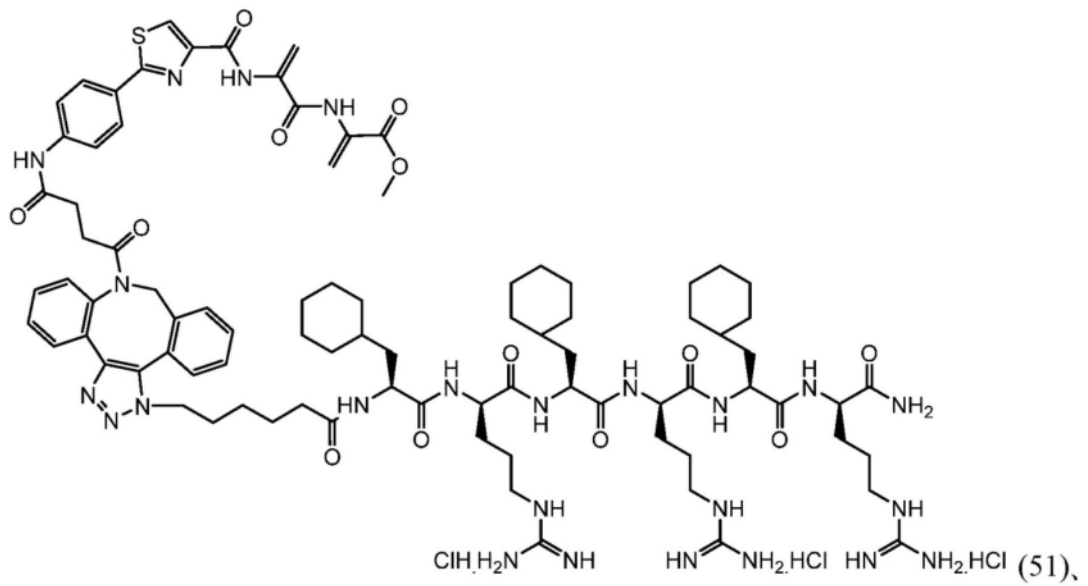
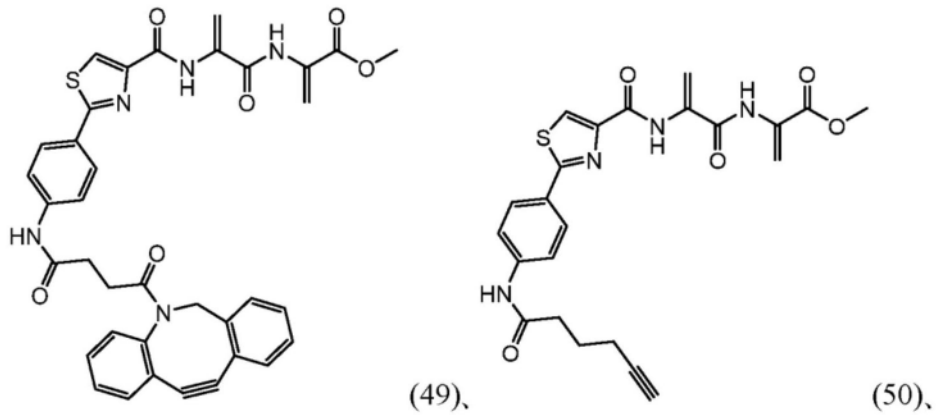


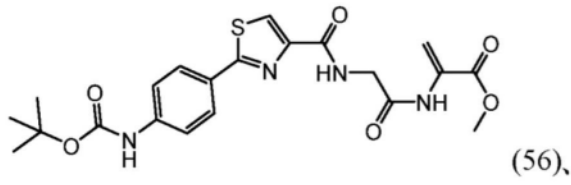
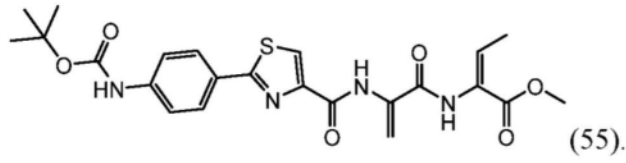
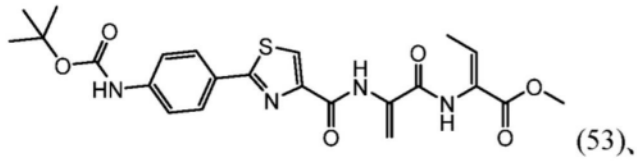
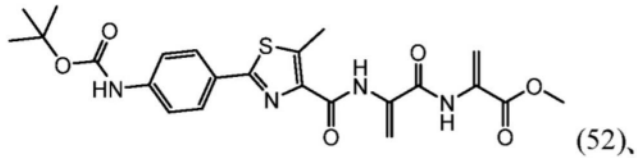
[0445]



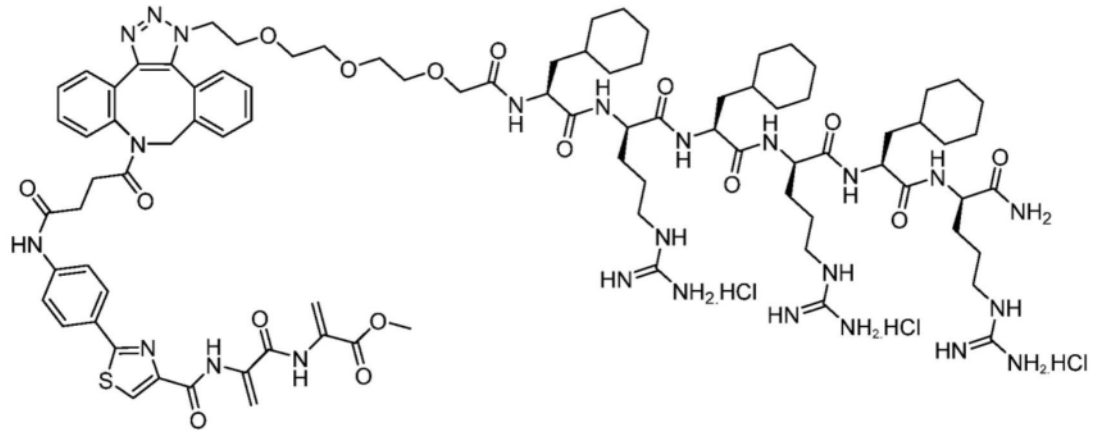
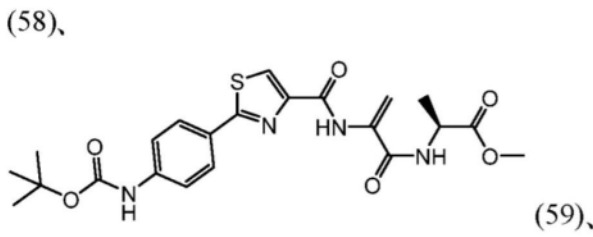
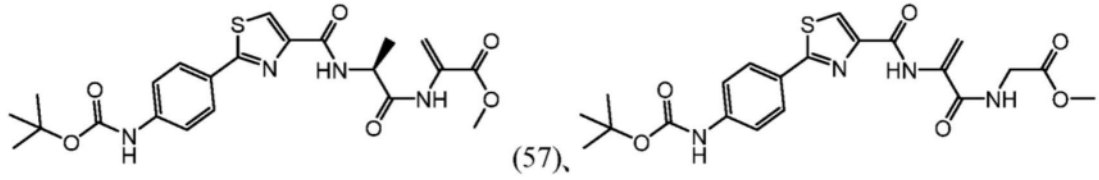


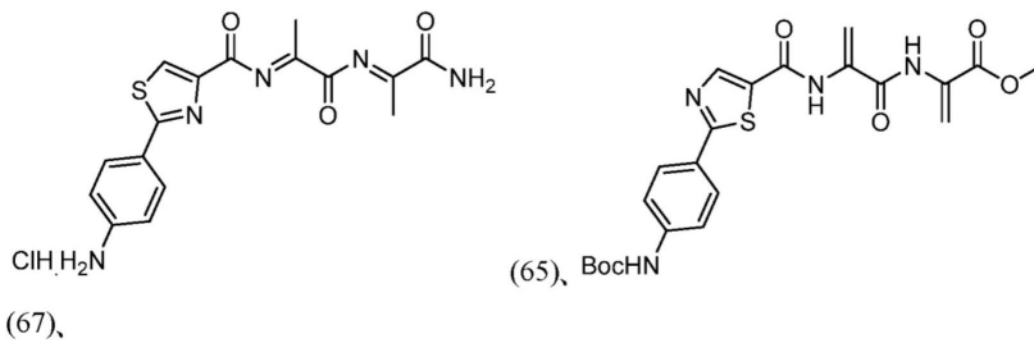
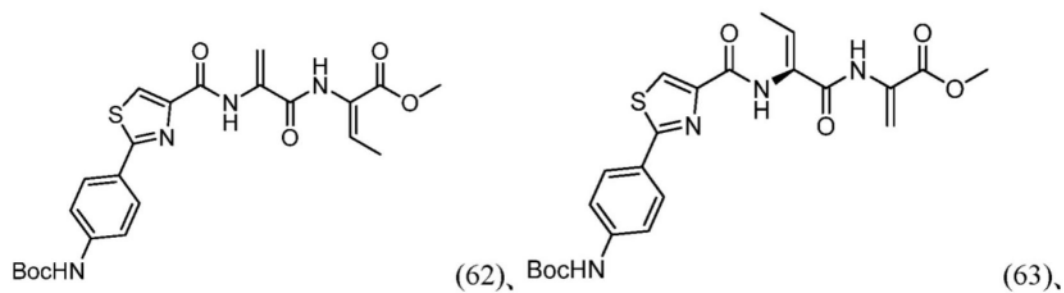
[0446]



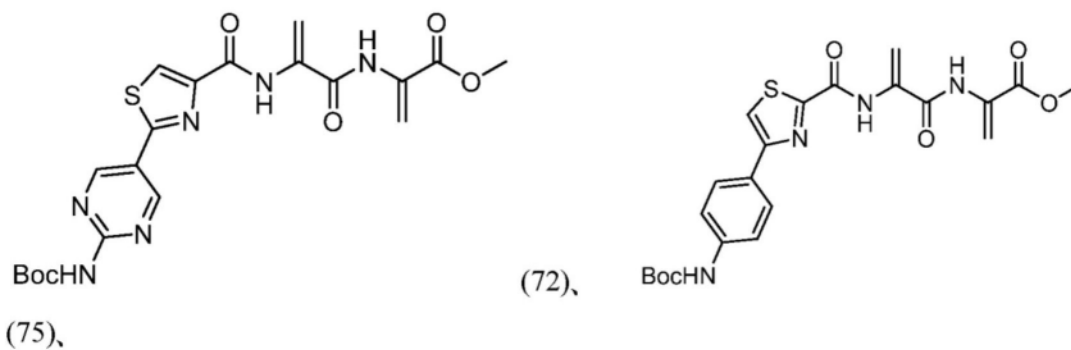
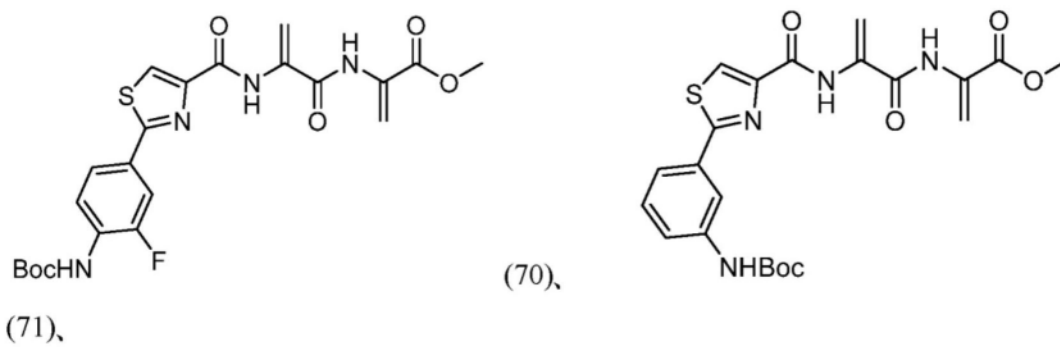
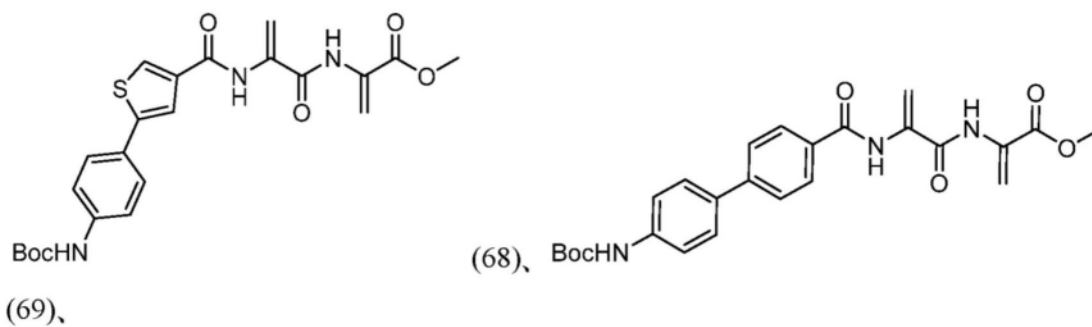


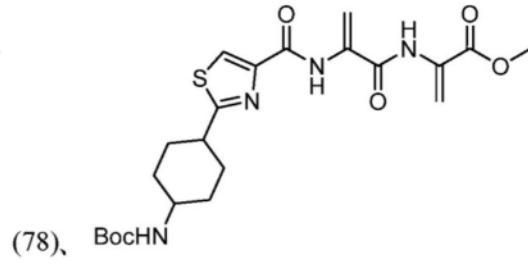
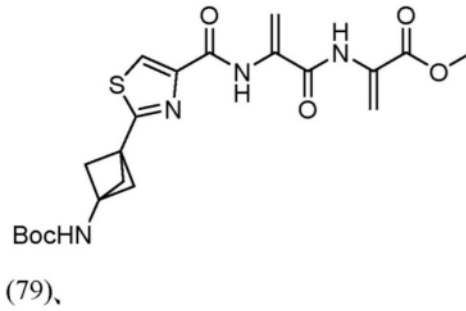
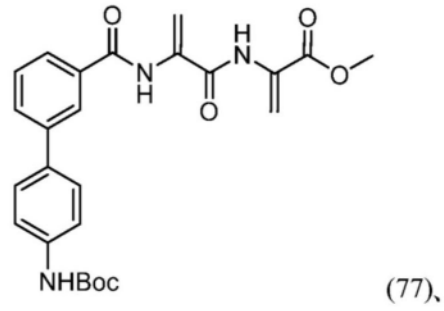
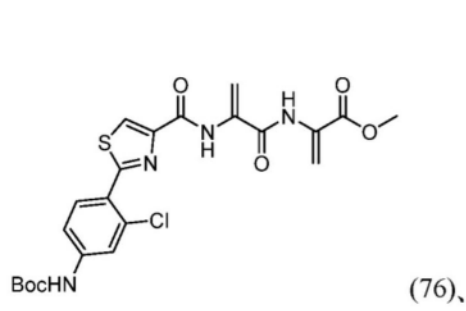
[0447]



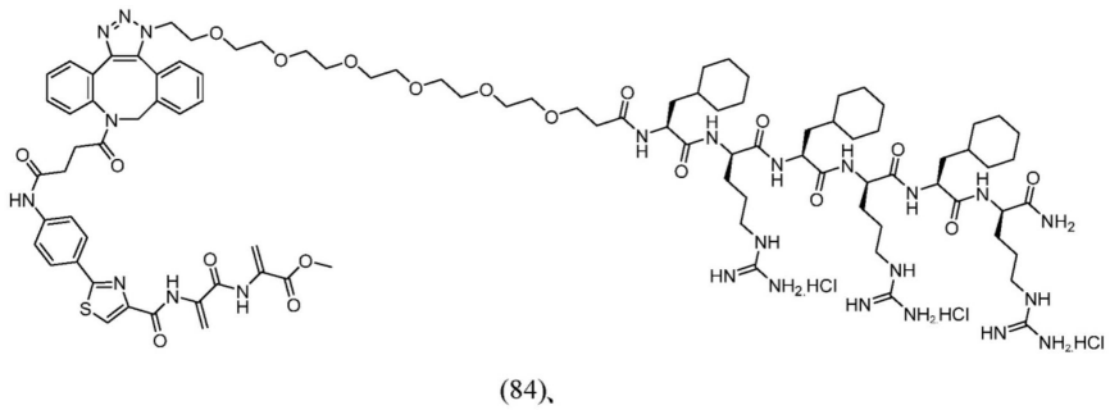
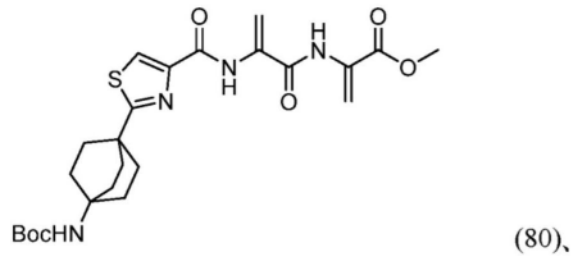


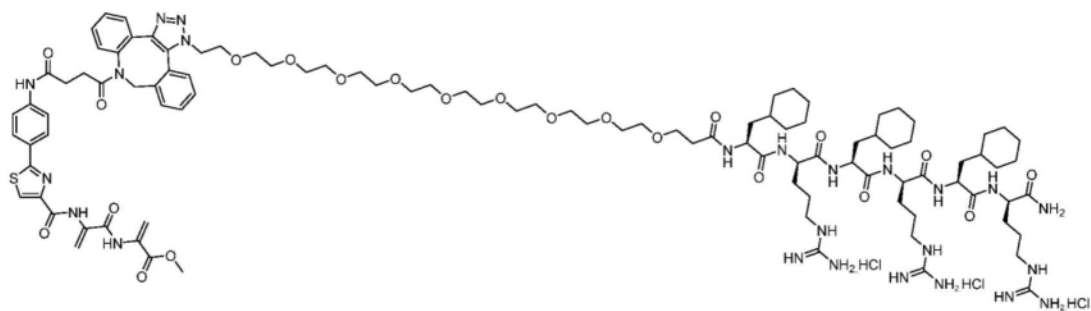
[0448]



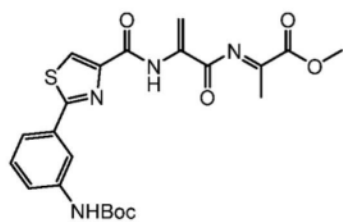


[0449]

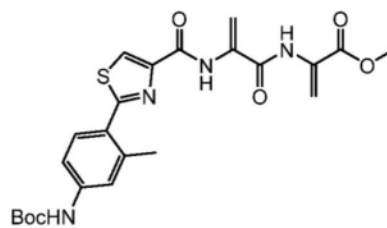




(85),

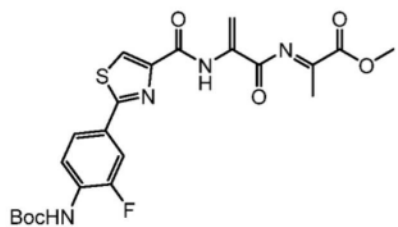


(86),

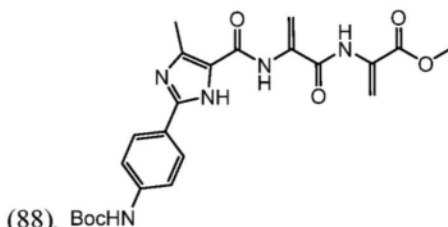


(87),

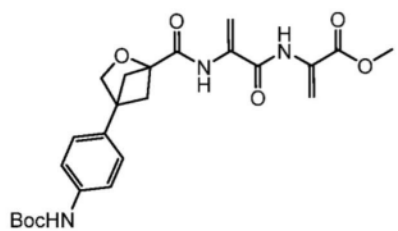
[0450]



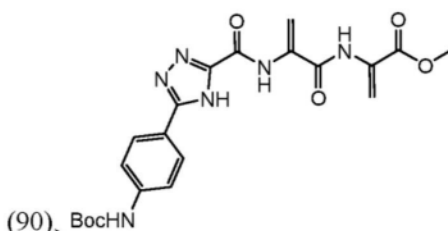
(88),



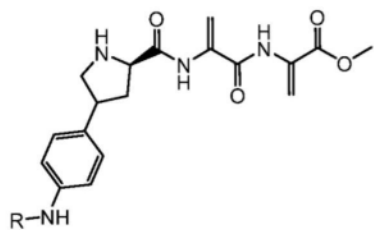
(89),



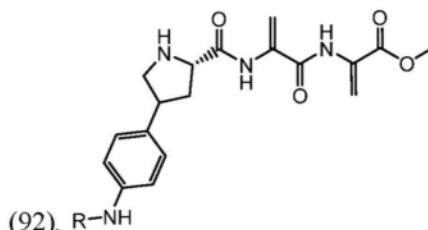
(90),



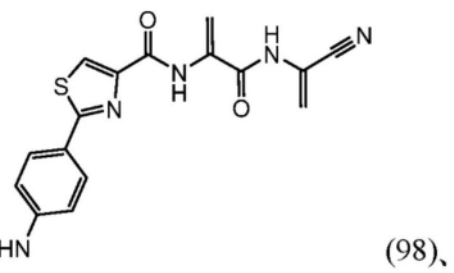
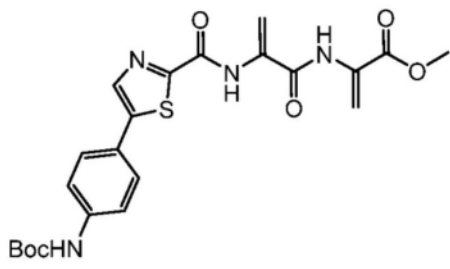
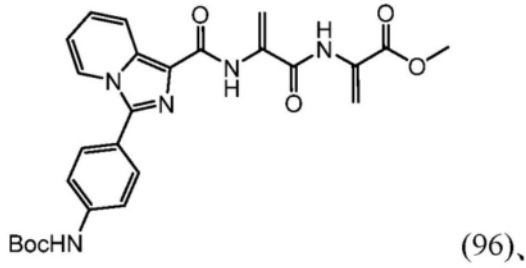
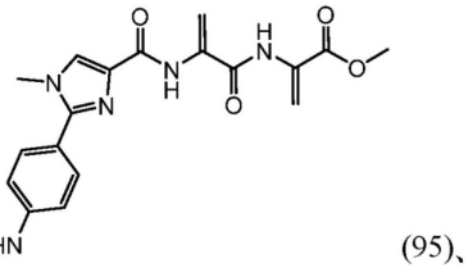
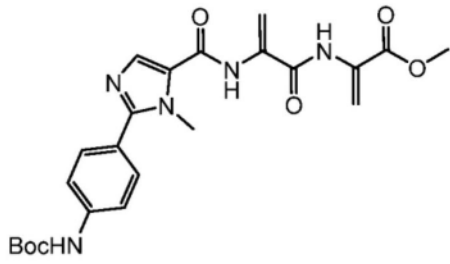
(91),



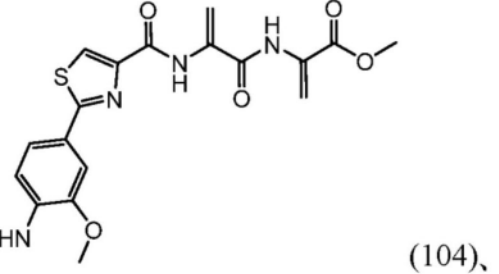
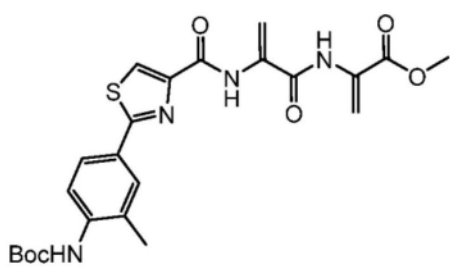
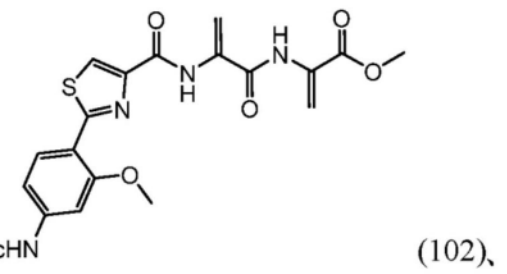
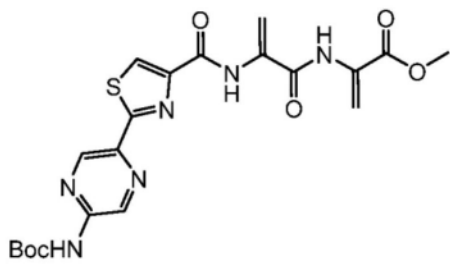
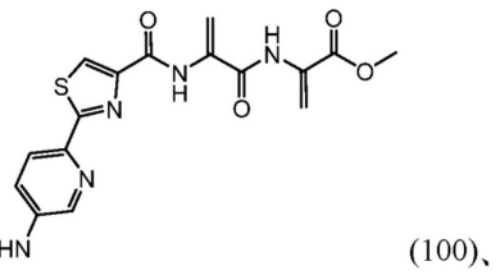
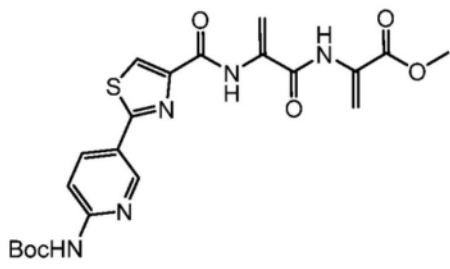
(92),

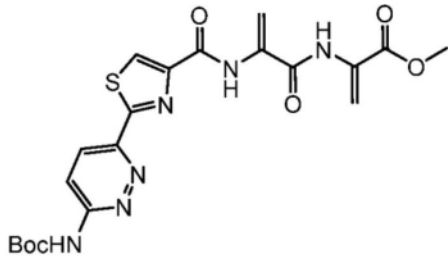


(93),

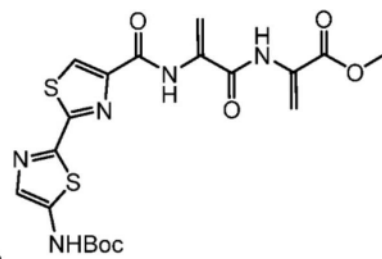


[0451]

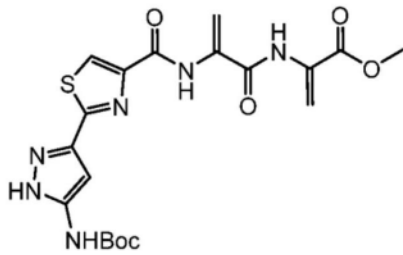




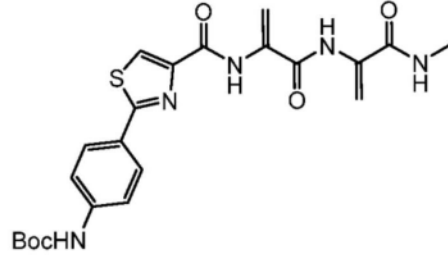
(105)、



(106)、

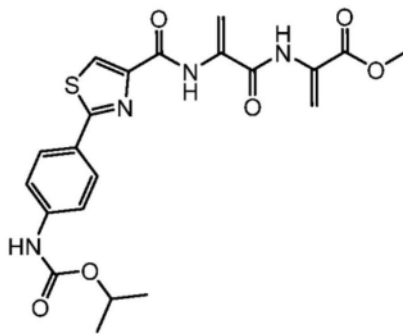


(107)、

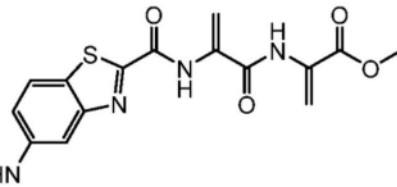


(108)、

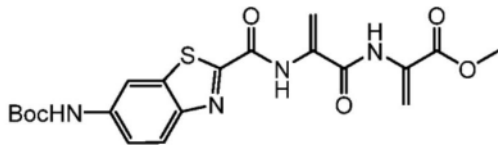
[0452]



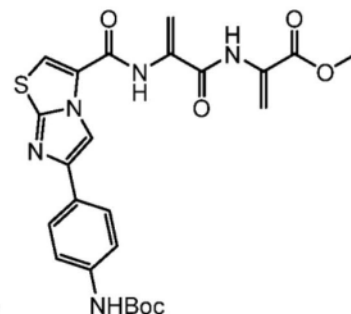
(109)、



(110)、



(111) 和



(112)

[0453] 实施例

[0454] 一般实验程序1

[0455] 铃木偶联(Suzuki coupling)

[0456] 在 N_2 下将起始硼酸或硼酸酯(1当量)引入烧瓶中。添加1,2-二甲氧基乙烷(0.1M)、溴化物(1.05当量)、2M碳酸钠水溶液(5当量)。然后将混合物用 N_2 脱气数分钟。然后添加四钯(0.05当量),并且在 $90^\circ C$ (外部)下搅拌混合物直至完全转化(过夜)。然后停止反应。添加水,并且用EtOAc萃取混合物。添加盐水以改善分离。经 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并浓缩。通过自动化FCC纯化粗物质。以40-70%的产率获得所需产物。注意:在一些反应中还观察到水解产物。通过酸化水相来分离此物并且用EtOAc萃取两次。用盐水洗涤合并的有机物,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到水解产物。

[0457] 一般实验程序2

[0458] 酯水解

[0459] 向酯(1当量)于THF(0.05M)中的溶液中添加单水合氢氧化锂(4当量)于水(2M)中的溶液,并且在室温下搅拌混合物2-16小时。用EtOAc稀释混合物并且用1M HCl和盐水(各30mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到所需产物。

[0460] 一般实验程序3

[0461] EDCI介导的酰胺偶联

[0462] 向酸(1当量)和胺(1当量)于DCM(0.05M)中的溶液中添加DiPEA(3当量)、氰基(E)-2-(羟基亚氨基)丁酸酐(1.3当量)和EDCI(1.3当量),并且在室温下搅拌所得混合物16小时。用1M HCl、水、NaHCO₃和盐水洗涤混合物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过自动化FCC纯化粗物质,得到所需产物。

[0463] 一般实验程序4

[0464] HATU介导的酰胺偶联

[0465] 向酸(1当量)和胺(1当量)于DCM(0.05M)中的溶液中添加DiPEA(3当量)和HATU(1.2当量),并且在室温下搅拌所得混合物2-16小时。用1M HCl、水、NaHCO₃和盐水洗涤混合物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过自动化FCC纯化粗物质,得到所需产物。

[0466] 一般实验程序5

[0467] 丝氨酸侧链的乙酰化

[0468] 向游离醇(1当量)于MeCN(0.05M)中的溶液中添加三乙胺(2当量/醇)、DMAP(0.2当量)和乙酸酐(1.1当量/醇),并且搅拌所得混合物2小时。用水稀释反应混合物并且在真空中去除MeCN。用EtOAc萃取混合物,并且用盐水洗涤有机相,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过自动化FCC纯化粗物质,得到所需产物。

[0469] 一般实验程序6

[0470] 单TBDPS保护的双丝氨酸的逐步消除

[0471] 向单TBDPS保护的双丝氨酸衍生物(1当量)于DCM(0.05M)中的溶液中添加三乙胺(10当量)和甲磺酰氯(1.2当量),并且在室温下搅拌所得混合物1小时。通过LCMS追踪反应。任选地再添加三乙胺。完成后,添加四丁基氟化铵于THF中的溶液(1M,2当量),并且搅拌混合物1小时。用1M HCl和盐水洗涤混合物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物溶于CH₂Cl₂中,并且添加三乙胺(10当量)和甲磺酰氯(1.2当量)。在室温下搅拌所得混合物1小时。通过LCMS追踪反应。任选地再添加三乙胺。用1M HCl和盐水洗涤混合物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过自动化反相FCC纯化粗物质。

[0472] 一般实验程序7

[0473] 单TBDPS、单乙酸酯的逐步消除

[0474] 向单TBDPS单乙酰基双丝氨酸衍生物(1当量)于CH₂Cl₂(0.05M)中的溶液中添加DBU(2当量),并且在室温下搅拌混合物1-16小时。然后添加TBAF于THF中的溶液(1M,2当量),并且搅拌混合物2小时。浓缩混合物并且通过自动化FCC纯化。向单消除的中间体于CH₂Cl₂(0.05M)中的溶液中添加三乙胺(6当量)和甲磺酰氯(1.5当量)。任选地再添加三乙胺。用1M HCl和盐水洗涤混合物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过自动化反相FCC纯化粗物质。

[0475] 一般实验程序8

[0476] 双乙酸酯的消除

[0477] 将双乙酸酯于THF/CH₂Cl₂(1/1,v/v,0.05M)中的溶液冷却至0°C,并且添加DBU(4当

量)。在0℃下搅拌混合物2小时。用CH₂Cl₂稀释混合物,并且添加水和HCl(1M水溶液)以将混合物酸化至pH=4。用CH₂Cl₂(3×)萃取混合物,并且用盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过自动化反相FCC纯化粗物质。

[0478] 一般实验程序9

[0479] 伯酰胺的制备

[0480] 向甲酸(1当量)于DMF(0.1M)或CH₂Cl₂(0.15M)中的溶液中添加NH₄Cl(3当量)、DiPEA(3.5当量)和HATU(1.1当量)。在室温下搅拌混合物过夜。用水淬灭反应物。在澄清溶液的情况下,然后用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过自动化FCC纯化粗物质。在沉淀物的情况下,然后过滤混合物,并且用水和反应中使用的溶剂洗涤。回收固体,浓缩以去除痕量溶剂,并且得到所需伯酰胺。

[0481] 一般实验程序10

[0482] 伯酰胺的硫杂化

[0483] 向伯酰胺(1当量)于THF(0.2M)中的溶液中添加劳氏试剂(Lawesson's reagent)(0.7当量),并且在80℃(外部)下搅拌混合物直至完全转化。然后用NaHCO₃饱和溶液淬灭反应物,并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过自动化FCC纯化粗物质。

[0484] 一般实验程序11

[0485] 由硫酰胺形成噻唑

[0486] 向伯硫酰胺(1当量)于EtOH(0.2M)中的溶液中添加溴丙酮酸乙酯(1.1当量),并且在室温或50℃(外部)下搅拌所得混合物直至完全转化。用NaHCO₃饱和溶液淬灭反应物,并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。通过自动化FCC纯化粗物质。

[0487] 分析方法

[0488] LCMS方法“21020335B TFA LCMS-5C3”

系统: 具有UV检测器和HP 6130 MSD质量检测仪的Agilent 1290系列

柱: Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 x 50 mm; 2.5 μm)

流动相 A: 含 0.05% TFA 的 Milli-Q

流动相 B: 乙腈

[0489] 泵流量: 0.6 ml/min

UV 检测: 215.8 nm

注射体积: 0.1 μL

过柱时间: 3.5 min

柱温度: 35℃

泵程序: 梯度

[0490]

时间 (min)	%A	%B
0.0	95	5

0.5	95	5
2.5	10	90
3.5	10	90

[0491] LCMS方法“21020335C TFA LCMS-5C4”

[0492] 系统:具有UV检测器和HP 6130MSD质

量侦检器的 Agilent 1290 系列
 柱: Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 x 50 mm; 2.5 μ m)
 流动相 A: 含 0.05% TFA 的 Milli-Q
 流动相 B: 乙腈
 [0493] 泵流量: 0.6 ml/min
 UV 检测: 215.8 nm
 注射体积: 0.1 μ L
 过柱时间: 3.0 min
 柱温度: 35°C
 泵程序: 梯度

[0494]

时间 (min)	%A	%B
0.0	80	20
1.5	10	90
3.0	10	90

[0495] LCMS方法“22010199LCMS-5C3”

系统: 具有 UV 检测器和 HP 6130 MSD 质量侦检器的 Agilent 1290 系列

柱: Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 \times 50 mm; 2.5 μ m)

流动相 A: 10 mM NH₄OAc (水/甲醇/乙腈 900/60/40)

[0496] 流动相 B: 10 mM NH₄OAc (水/甲醇/乙腈 100/540/360)

泵流量: 0.6 ml/min

UV 检测: 215.8 nm

注射体积: 0.3 μ L

过柱时间: 3.5 min

柱温度: 35°C

泵程序: 梯度

[0497]

时间 (min)	%A	%B
0.0	80	20
1.5	0	100
3.0	0	100

[0498] LCMS方法“22010199A TFA LCMS-5C1”

- [0499] 系统: 具有 UV 检测器和 HP 6130 MSD 质量
侦检器的 Agilent 1290 系列
- 柱: Waters Acquity HSS T3 (2.1 × 75 mm;
1.8 μm)
- 流动相 A: 含 0.05% TFA 的 Milli-Q
- 流动相 B: 乙腈
- [0500] 泵流量: 0.6 ml/min
- UV 检测: 215.8 nm
- 注射体积: 0.8 μL
- 过柱时间: 3.0 min
- 柱温度: 35°C
- 泵程序: 梯度

时间 (min)	%A	%B
0.0	50	50
1.5	10	90
3.0	10	90

- [0502] LCMS方法“22010199C TFA LCMS-5C3”

- 系统: 具有 UV 检测器和 HP 6130 MSD 质量
侦检器的 Agilent 1290 系列
- 柱: Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 × 50
mm; 2.5 μm)
- 流动相 A: 含 0.05% TFA 的 Milli-Q
- 流动相 B: 乙腈
- [0503] 泵流量: 0.6 ml/min
- UV 检测: 215.8 nm
- 注射体积: 0.8 μL
- 过柱时间: 3.0 min
- 柱温度: 35°C
- 泵程序: 梯度

时间 (min)	%A	%B
0.0	80	20
1.5	10	90
3.0	10	90

- [0505] LCMS方法“22010199D TFA LCMS-5C8”

- 系统: 具有 UV 检测器和 HP 6130 MSD 质量
侦检器的 Agilent 1290 系列
- [0506] 柱: Zorbax SB-C8 (2.1 × 50 mm; 1.8 μm)

[0507] 流动相 A: 含 0.05% TFA 的 Milli-Q
 流动相 B: 乙腈
 泵流量: 0.6 ml/min
 UV 检测: 215.8 nm
 注射体积: 0.1 μ L
 过柱时间: 3.0 min
 柱温度: 35°C
 泵程序: 梯度

[0508]

时间 (min)	%A	%B
0.0	80	20
1.5	10	90
3.0	10	90

[0509] LCMS方法“30833LCMS-6”

系统: 具有 UV 检测器、ELSD 1260 检测器和 Agilent 6120 质量检测器的 Agilent 1260 系列

柱: Waters XBridge BEH C18 XP (2.1 \times 50 mm, 2.5 μ m)

[0510] 流动相 A: 含 0.1% TFA 的 Milli-Q
 流动相 B: 含 0.1% TFA 的乙腈
 泵流量: 0.6 ml/min
 UV 检测: 215.8 nm
 注射体积: 0.6 μ L
 过柱时间: 6.0 min
 柱温度: 35°C
 泵程序: 梯度

[0511]

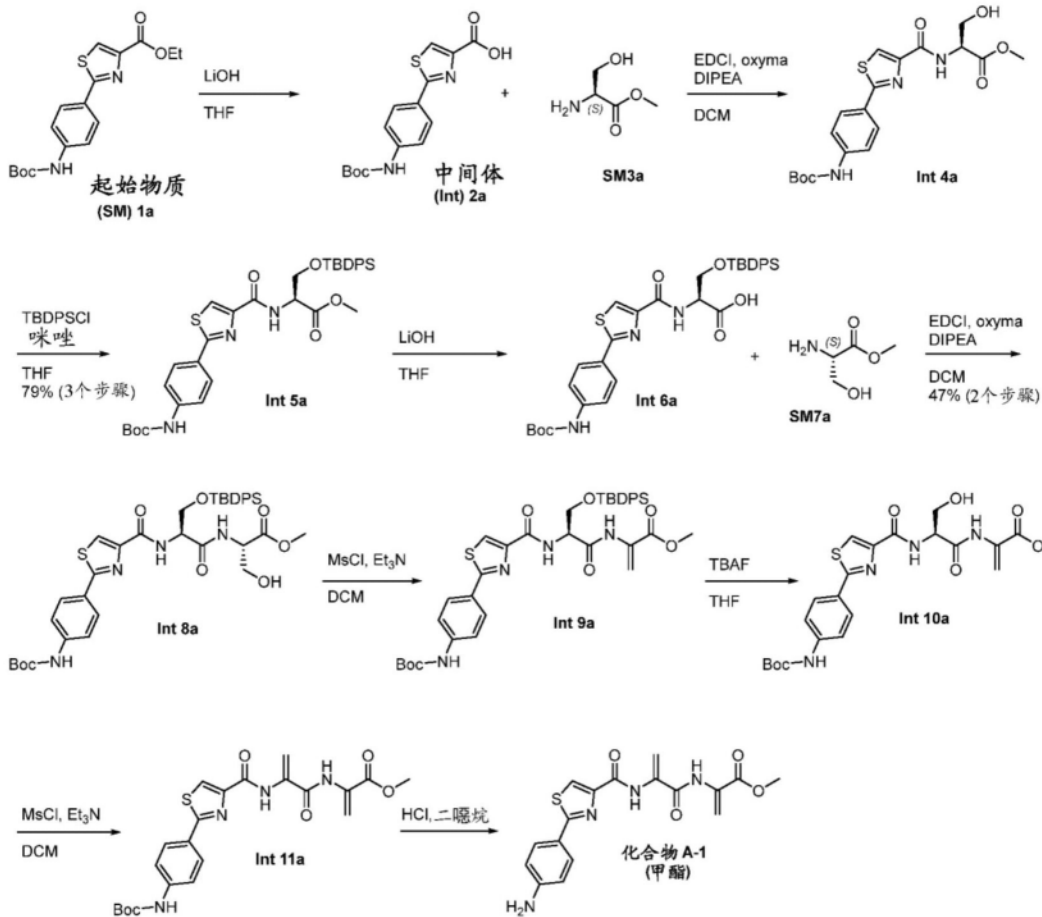
时间 (min)	%A	%B
0.0	80	20
0.5	80	20
3.5	10	90
6.0	10	90

[0512] LCMS方法“General 3basic”

系统: 具有 PDA 检测器和 QDA 质量检测器的 Waters Acquity UPLC

[0513] 柱: Waters XBridge BEH C18 (2.1 \times 50 mm;

- 2.5 μm)
 流动相 A: 含 10mM 碳酸氢铵的水(pH 9.5)
 流动相 B: 乙腈
 泵流量: 0.6 ml/min
- [0514] UV 检测: λ_{max}
 注射体积: 0.4 μl
 过柱时间: 2.5 min
 柱温度: 30°C
 泵程序: 梯度
- [0515]
- | 时间 (min) | %A | %B |
|----------|----|----|
| 0.0 | 80 | 20 |
| 1.5 | 5 | 95 |
| 2.5 | 5 | 95 |
| 2.6 | 85 | 15 |
- [0516] LCMS方法“General 3acidic”
 系统: 具有 PDA 检测器和 QDA 质量检测器的 Waters Acquity UPLC
 柱: Waters XBridge BEH C18 (2.1 \times 50 mm; 2.5 μm)
 流动相 A: 含 0.1% (v/v)三氟乙酸的水
 流动相 B: 乙腈
 泵流量: 0.6 ml/min
- [0517] UV 检测: λ_{max}
 注射体积: 0.4 μl
 过柱时间: 2.5 min
 柱温度: 30°C
 泵程序: 梯度
- [0518]
- | 时间 (min) | %A | %B |
|----------|----|----|
| 0.0 | 80 | 20 |
| 1.5 | 5 | 95 |
| 2.5 | 5 | 95 |
| 2.6 | 85 | 15 |
- [0519] 实施例1A:基于硫链丝菌肽的结构A1的示例性合成

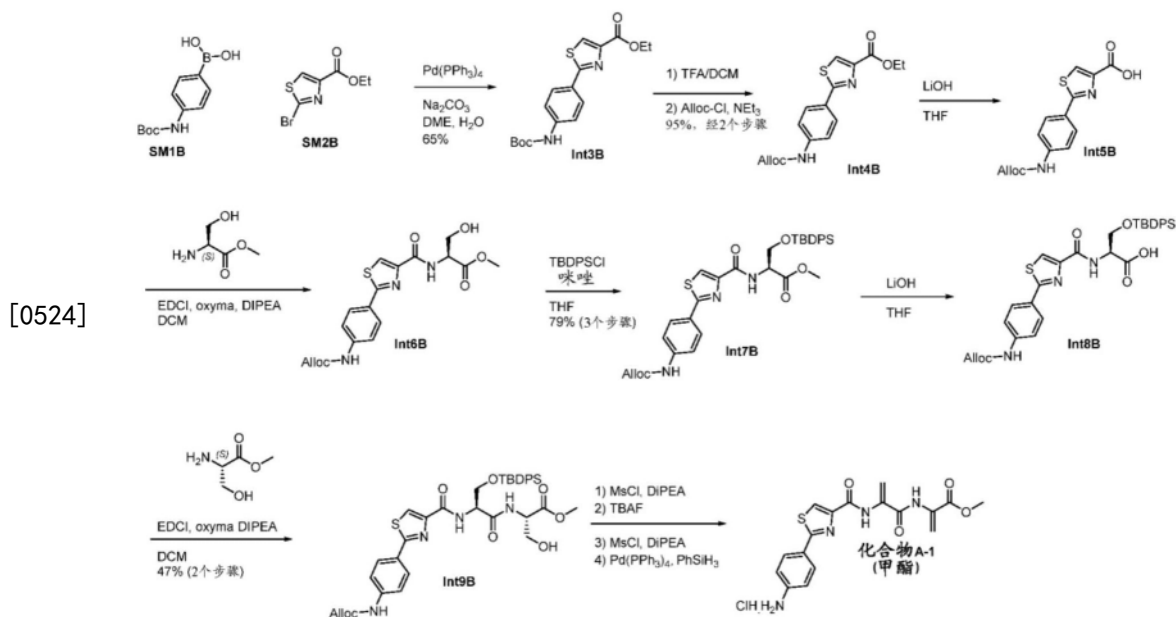


[0520]

[0521] 方案1A:合成化合物化合物A-1

[0522] 使用LiOH水解可商购的噻唑乙酯SM1a,得到甲酸Int2a。随后与丝氨酸甲酯(SM3)进行酰胺偶联,得到酰胺Int4a。通过用TBDPSCl处理来保护游离羟基,在柱色谱法之后得到化合物Int5a(79%,经3个步骤)。使用LiOH水解甲酯,得到甲酸衍生物Int6a,随后将其与丝氨酸甲酯SM7a偶联,得到二肽Int8a,通过柱色谱法进行纯化(47%,经2个步骤)。通过用甲磺酰氯和NEt₃处理来消除羟基部分,并且得到去氢丙氨酸衍生物Int9a。TBAF介导的TBDPSCl去除后进行第二次消除反应,得到双去氢丙氨酸衍生物Int11a。

[0523] 实施例1B:基于硫链丝菌肽的结构A1((5)-HCl)的示例性合成

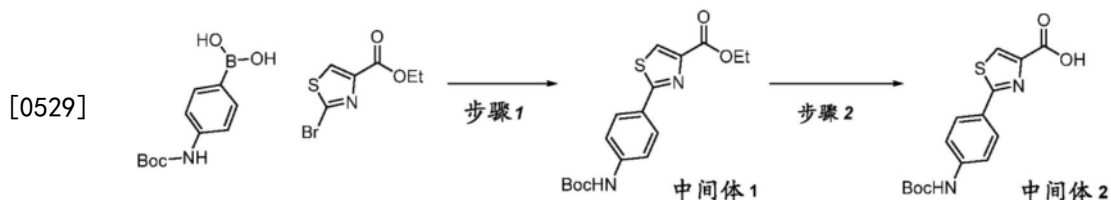


[0525] 方案1B:合成化合物A-1

[0526] 硼酸酯SM1B与溴化物SM2B之间的铃木偶联以中等产率(65%)得到化合物Int3B。Boc保护基以95%的产率交换为Alloc,得到Alloc保护的化合物Int4B。甲酯水解和随后EDCI介导的丝氨酸甲酯偶联得到化合物Int6B。用TBPDPS保护游离醇,并且在纯化后经3个步骤以79%分离化合物Int7B。甲酯水解和随后EDCI介导的与丝氨酸甲酯的偶联得到化合物Int9B(45%产率)。通过用甲磺酰氯和NEt₃处理来消除羟基。TBAF介导的TBPDPS去除后进行第二次消除反应,得到双去氢丙氨酸标的物。最后,通过在清除剂存在下用四钯处理来去除Alloc基团,得到化合物A-1。

[0527] 替代性合成:

[0528] 2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸中间体2

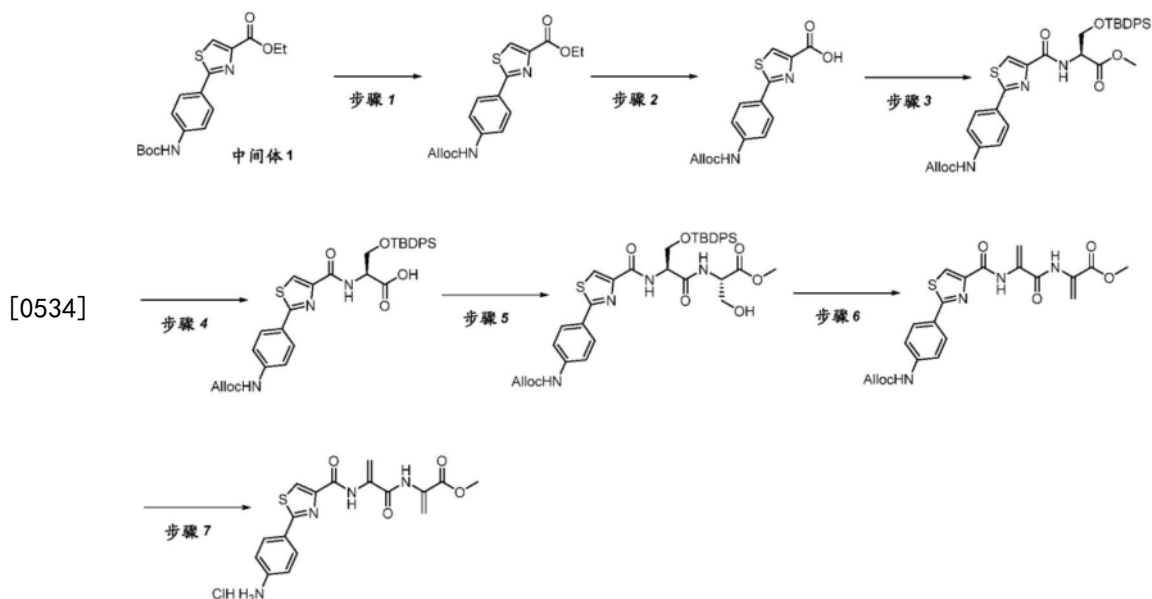


[0530] 步骤1.遵循一般实验程序1制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(中间体1)。4-(叔丁氧羰基氨基)苯基硼酸(2.5g,11mmol)和2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(2.5g,11mmol)得到呈灰白色固体状的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(中间体1)(2.4g,6.9mmol,65%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.08(s,1H),7.96-7.88(m,2H),7.47-7.40(m,2H),6.59(s,1H),4.42(q,J=7.1Hz,2H),1.51(s,9H),1.41(t,J=7.1Hz,3H)。

[0531] 步骤2.遵循一般实验程序2制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(中间体2)。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸酯(中间体1)(0.93g,2.7mmol)得到呈灰白色固体状的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(中间体2)(0.82g,2.6mmol,97%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.09(s,1H),7.89-7.82(m,2H),7.45-7.34(m,2H),1.47(s,9H),1.24-1.13(m,1H)。

[0532] 2-(2-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯盐酸盐

[0533] (化合物A1)



[0535] 步骤1.使用以下程序制备2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯。向2-(4-(((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(中间体1)(2.4g,1当量,6.9mmol)于 CH_2Cl_2 (10mL)中的溶液中添加TFA(10mL),并且在室温下搅拌所得混合物2小时。在真空中浓缩混合物,并且将残余物溶于THF(50mL)中。向混合物中添加吡啶(2.8mL,5当量,34mmol),继而添加氯甲酸烯丙酯(0.96mL,1.3当量,9.0mmol),并且搅拌所得混合物1小时。用EtOAc稀释混合物,用1M HCl和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到呈黄色固体状的粗物质2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯。粗物质按原样用于下一步骤中。

[0536] 步骤2.遵循一般实验程序2制备2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸。粗物质2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯得到呈橙色固体状的2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(2.0g,6.6mmol,95%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.20(s,1H),7.95-7.87(m,2H),7.50(d, $J=8.5\text{Hz}$,2H),6.83(s,1H),5.96(ddt, $J=17.2,10.4,5.8\text{Hz}$,1H),5.37(dq, $J=17.2,1.5\text{Hz}$,1H),5.32-5.24(m,1H),4.68(dt, $J=5.8,1.4\text{Hz}$,2H)

[0537] 步骤3.遵循一般实验程序3制备N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(1.1g,1当量,3.6mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(1.7g,1.2当量,4.3mmol)得到N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.9g,3.0mmol,82%)。

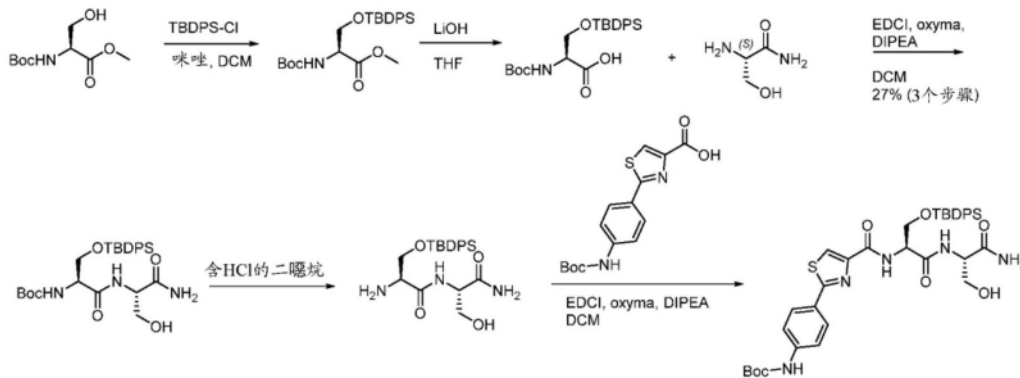
[0538] 步骤4.遵循一般实验程序2制备N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸。N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.9g,1当量,3.0mmol)得到呈透明油状的N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸(1.8g,2.8mmol,93%)。粗物质按原样用于下一步骤中。

[0539] 步骤5. 遵循一般实验程序3制备N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸(1.8g, 2.8mmol)得到呈黄色油状的N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.75g, 1.0mmol, 35%)。

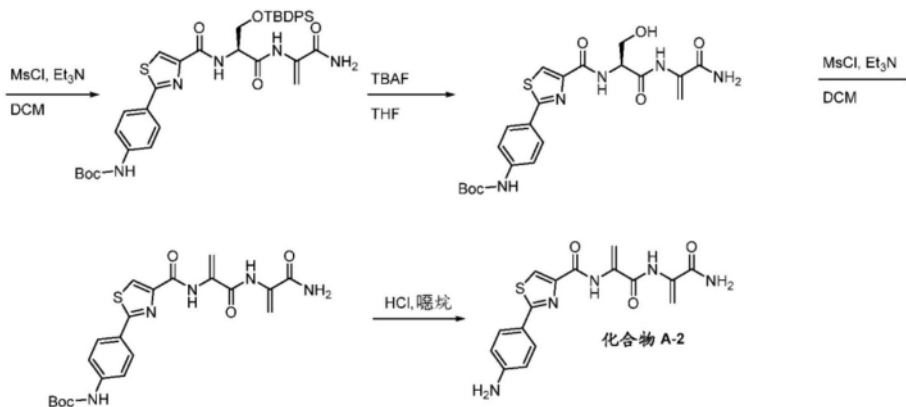
[0540] 步骤6. 遵循一般实验程序6制备2-(2-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.75g, 1当量, 1.0mmol)得到粗物质2-(2-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(0.9g), 其未经纯化即用于下一步骤中。

[0541] 步骤7. 使用以下程序制备2-(2-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。向粗物质2-(2-(2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(0.90g)于DCM(20mL)中的溶液中添加苯基硅烷(1.1g, 1.2mL, 5当量, 9.9mmol), 继而添加四(三苯基磷)-钨(0)(0.23g, 0.1当量, 0.20mmol), 并且搅拌所得混合物1小时。添加MeCN(4mL), 并且在真空中去除 CH_2Cl_2 。将混合物直接提交给自动化反相FCC, 得到呈灰白色固体状的2-(2-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(8.5mg, 23 μmol , 1.2%)。LCMS(21020335C TFA LCMS-5C4)RT:1.274min; 面积%(215nm): 79.1%; $m/z=373.2[M+H]^+$ 。 ^1H NMR(400MHz, MeOD) δ 8.38(s, 1H), 8.33-8.17(m, 2H), 7.57-7.52(m, 2H), 6.60(d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 6.29(s, 1H), 6.00(s, 1H), 5.76(d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 3.86(s, 3H)。

[0542] 实施例2A: 基于硫链丝菌肽的结构A2(1)的示例性合成



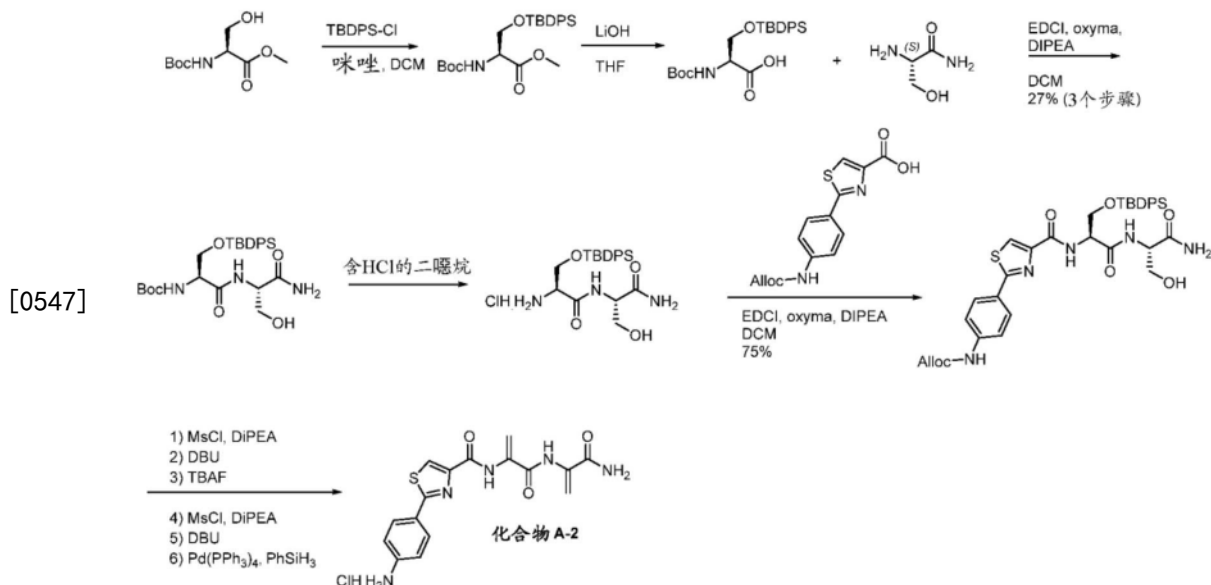
[0543]



[0544] 方案2A:经由二肽建构基块合成化合物A-2

[0545] 通过噻唑衍生物与二肽之间的偶联获得化合物A-2。以Boc-Ser-OMe起始来合成二肽。首先通过用TBDPS-Cl处理来保护羟基,得到丝氨酸衍生物。通过用LiOH处理来水解甲酯,得到甲酸,然后将其与丝氨酸酰胺偶联,在柱色谱法之后得到二肽(27%,经3个步骤)。通过用HCl处理来去除Boc保护基并且得到二肽。EDCI介导的二肽与甲酸偶联在柱色谱法之后得到噻唑偶联的二肽(51%)。由甲磺酰氯和NEt₃介导的羟基消除,继之以由TBAF去除TBDPS和第二次消除反应,在制备型HPLC纯化后得到Boc保护的化合物。用HCl处理来去除Boc保护基并且得到化合物A-2。

[0546] 实施例2B:基于硫链丝菌肽的结构A2的示例性合成

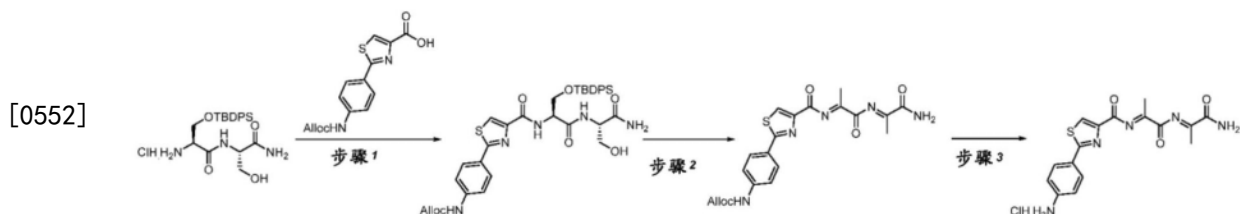


[0548] 方案2B:经由二肽建构基块合成化合物A-2

[0549] 用TBDPS保护Boc-Ser-OMe的羟基部分,得到Boc-Ser(TBDPS)-OMe。随后通过用LiOH处理来去除甲酯,得到酸。EDCI介导的肽与丝氨酸酰胺偶联经3个步骤以27%得到二肽。用HCl处理来去除Boc基团,得到胺。EDCI介导的胺与酸之间的偶联(其合成如上所示)经2个步骤以75%得到产物。通过用甲磺酰氯和NEt₃处理来消除羟基。TBAF介导的TBDPS去除后进行第二次消除反应,得到双去氢丙氨酸标的物。最后,通过在清除剂存在下用钯处理来去除Alloc基团,得到化合物A-2。

[0550] 化合物A-2/互变异构体((1)/互变异构体)的互变异构体的替代性合成:

[0551] 2-(2-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯盐酸盐



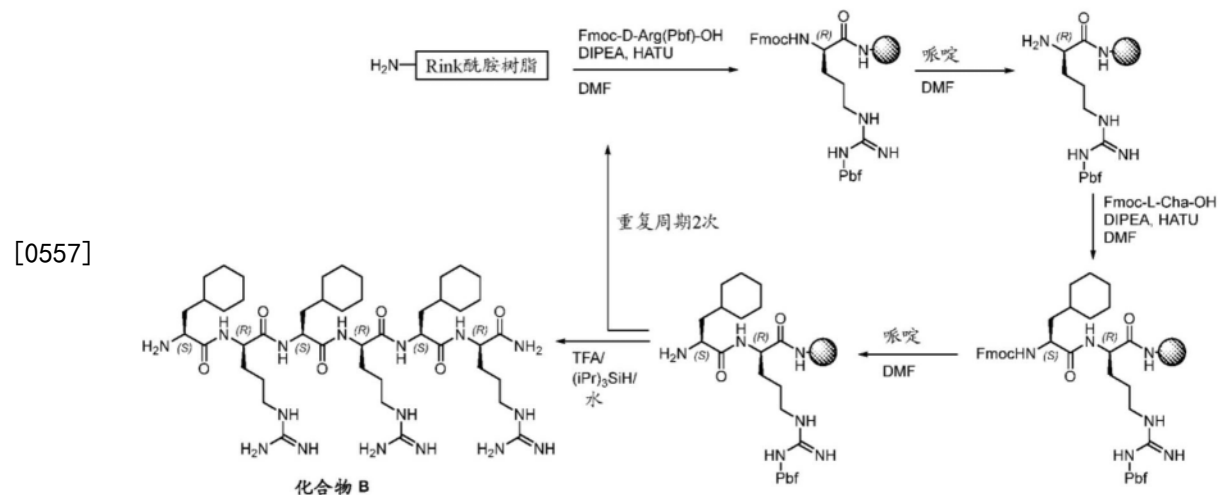
[0553] 步骤1. 遵循一般实验程序3制备(4-(4-(((S)-1-(((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸烯丙酯。2-(4-(((烯丙氧基)羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(1.2g, 1当量,

3.8mmol) (如步骤2中制备) 和(S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)丙酰胺盐酸盐(如7中制备)(2.2g, 1.2当量, 4.6mmol) 得到呈白色泡沫状的(4-(4-(((S)-1-((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸烯丙酯(1.5g, 2.1mmol, 55%)。LCMS(General 3acidic)RT:1.44min;面积%(254nm):92%; $m/z=716.2[M+H]^+$ 。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 8.35(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.89-7.81(m, 2H), 7.65(tt, $J=6.2, 1.5$ Hz, 4H), 7.38(dddd, $J=22.2, 20.7, 8.4, 6.7$ Hz, 8H), 6.85(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.03-5.89(m, 1H), 5.42-5.32(m, 2H), 5.31-5.23(m, 1H), 4.71-4.59(m, 3H), 4.56(dt, $J=7.7, 4.1$ Hz, 1H), 4.22(ddd, $J=17.4, 10.8, 3.3$ Hz, 2H), 3.95(dd, $J=10.2, 4.9$ Hz, 1H), 3.63(dd, $J=11.4, 4.5$ Hz, 1H), 3.47(s, 1H), 1.09(s, 9H)。

[0554] 步骤2. 遵循一般实验程序6制备(4-(4-((3-((3-氨基-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸烯丙酯。(4-(4-(((S)-1-((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸烯丙酯(0.35g, 0.49mmol) 得到粗物质(4-(4-((3-((3-氨基-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸烯丙酯(0.35g), 其按原样用于下一步骤中。

[0555] 步骤3. 使用以下程序制备N-(3-((3-氨基-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-2-基)-2-(4-氨基苯基)噻唑-4-甲酰胺盐酸盐。向粗物质(4-(4-((3-((3-氨基-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸烯丙酯(0.35g, 0.79mmol) 于DCM(10mL) 中的溶液中添加硅基苯(0.49mL, 5当量, 4.0mmol) 和四钨(92mg, 0.1当量, 79 μ mol), 并且搅拌所得混合物1小时。添加MeCN(4mL), 并且在真空中去除DCM。将混合物直接提交给自动化反相FCC, 得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-甲酰胺)氨基)丙烯酸甲酯盐酸盐。LCMS(21020335B TFA LCMS-5C3)RT: 1.138min;面积:63.7%(215nm); $m/z=458.2[M+H]^+$ 。

[0556] 实施例3: 基于硫链丝菌肽的结构B的示例性合成



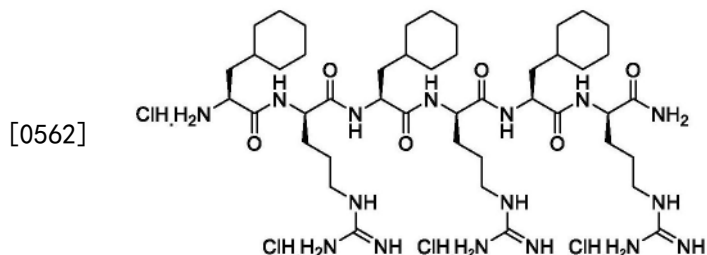
[0558] 方案3: 合成化合物六肽化合物B

[0559] 使用5公克Rink酰胺树脂(0.7mmol/g) 并使用标准SPPS方案开始六肽化合物B的顺序构建SPPS。使用TFA/TIPS/水(95/2.5/2.5) 从树脂完全去保护并同时裂解后, 通过从

MTBE:庚烷(1:1)中沉淀并冻干来获得粗肽。使用制备型HPLC纯化粗肽,得到>95%纯度的呈TFA盐形式的化合物B。为了转化为HCl盐,用NaOH碱化经纯化的肽并且用HCl再酸化,随后使用HCl缓冲液进行制备型HPLC,得到呈HCl盐形式的纯肽。

[0560] 替代性合成:

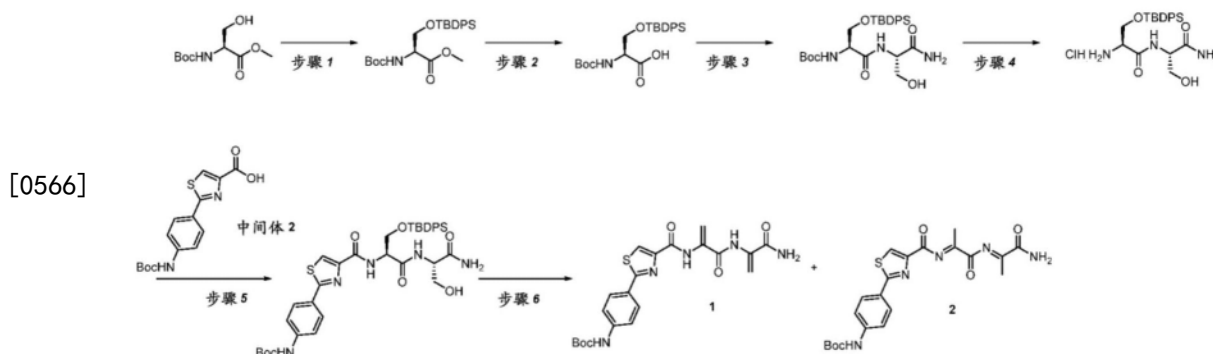
[0561] H-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH₂ HCl盐



[0563] 遵循固相肽合成的一般程序在2.8mmol规模上制备H-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH₂ HCl盐。使用HCl缓冲液进行纯化,得到所需HCl盐形式。分离呈白色固体状的H-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH₂ HCl盐(0.89g,0.82mmol,29%)。LCMS(30833LCMS-6):RT:1.819min;面积:92.5%(215nm),99.7%(ELSD);m/z=945.9[M+H]⁺

[0564] 实施例4:化合物1和2

[0565] (4-(4-((3-((3-氨基-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯和(4-(4-(((E)-1-((E)-1-氨基-1-氧代丙-2-亚基)氨基)-1-氧代丙-2-亚基)氨基甲酰基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯



[0567] 步骤1.使用以下程序制备N-(叔丁氧羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。向(叔丁氧羰基)-L-丝氨酸甲酯(12g,1当量,55mmol)于DCM(250mL)和咪唑(8.2g,2.2当量,0.12mol)中的溶液中添加TBBDPS-Cl(17g,15mL,1.1当量,60mmol),并且在室温下搅拌所得混合物过夜。用1M HCl(200mL)和盐水(200mL)洗涤混合物,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到呈浑浊油状的N-(叔丁氧羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(24g,52mmol,96%),将其静置固化。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.59(m,4H),7.46-7.32(m,6H),5.39(d,J=8.8Hz,1H),5.28(d,J=1.0Hz,1H),4.38(dt,J=9.2,3.1Hz,1H),4.05(dd,J=10.0,3.0Hz,1H),3.87(dd,J=10.1,3.1Hz,1H),3.72(s,3H),1.44(s,9H),1.01(s,9H)。

[0568] 步骤2.遵循一般实验程序2制备N-(叔丁氧羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸。N-(叔丁氧羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(12g,26mmol)得到N-(叔丁氧羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸(11.9g,26.8mmol,定量)。所述物质未经纯化即用于下一步骤中。

[0569] 步骤3. 遵循一般实验程序3制备((S)-1-(((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯。N-(叔丁氧羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸(10g, 1当量, 23mmol)和L-丝氨酸酰胺盐酸盐(6.5g, 2当量, 46mmol)得到呈微粉色固体状的((S)-1-(((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 4.7mmol, 20%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.59(m, 4H), 7.48-7.33(m, 6H), 7.21(m, 1H), 6.83(s, 1H), 5.33(s, 1H), 5.23(s, 1H), 4.50(s, 1H), 4.22(dd, J=11.3, 2.7Hz, 1H), 4.16(d, J=5.8Hz, 1H), 4.09(dd, J=10.3, 4.1Hz, 1H), 3.83(dd, J=10.4, 4.4Hz, 1H), 3.60(dd, J=11.4, 4.3Hz, 1H), 1.43(s, 9H), 1.04(s, 9H)。

[0570] 步骤4. 使用以下程序制备(S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)丙酰胺盐酸盐。将((S)-1-(((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基甲酸叔丁酯(2.5g, 1当量, 4.7mmol)溶解于15mL含4M HCl的二噁烷中, 并且在室温下搅拌所得混合物90分钟。浓缩混合物, 得到呈白色固体状的(S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)丙酰胺盐酸盐(2.2g, 4.6mmol, 98%)。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ7.73-7.62(m, 4H), 7.52-7.39(m, 6H), 4.54(t, J=5.4Hz, 1H), 4.11(t, J=4.5Hz, 1H), 4.03(d, J=4.5Hz, 2H), 3.86-3.74(m, 2H), 1.07(s, 9H)。

[0571] 步骤5. 遵循一般实验程序3制备(4-(4-(((S)-1-(((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(中间体2)(0.70g, 2.2mmol)和(S)-2-氨基-N-((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)丙酰胺盐酸盐(2.0g, 2当量, 4.4mmol)得到(4-(4-(((S)-1-(((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(1.3g, 1.8mmol, 81%)。LCMS(General 3acidic) RT: 1.59min; 面积%(214nm): 75%; m/z=732.2[M+H]⁺。

[0572] 步骤6. 使用以下程序制备(4-(4-((3-((3-氨基-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)-3-氧代丙-1-烯-2-基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯和(4-(4-((E)-1-(((E)-1-氨基-1-氧代丙-2-亚基)氨基)-1-氧代丙-2-亚基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯。向(4-(4-(((S)-1-(((S)-1-氨基-3-羟基-1-氧代丙-2-基)氨基)-3-((叔丁基二苯基硅基)氧基)-1-氧代丙-2-基)氨基)噻唑-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.13g, 0.18mmol)于CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中添加三乙胺(0.12mL, 5当量, 0.89mmol)和甲磺酰氯(21μL, 1.5当量, 0.27mmol), 并且在室温下搅拌所得混合物3小时。用CH₂Cl₂(25mL)稀释混合物并且用1M HCl和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并部分浓缩以达到约10mL的体积。然后, 添加DBU(54μL, 2当量, 0.36mmol), 并且搅拌混合物1小时。添加TBAF于THF中的溶液(0.36mL, 1.0莫尔浓度, 2当量, 0.36mmol), 并且搅拌混合物30分钟。用CH₂Cl₂(25mL)稀释混合物并且用1M HCl和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并部分浓缩以达到约10mL的体积。向所得混合物中添加三乙胺(0.12mL, 5当量, 0.89mmol)和甲磺酰氯(21μL, 1.5当量, 0.27mmol), 并且在室温下搅拌所得混合物1小时。用CH₂Cl₂(25mL)稀释混合物并且用1M HCl和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并部分浓缩以达到约10mL的体积。添加DBU(54μL, 2当量, 0.36mmol), 并且搅拌所得混

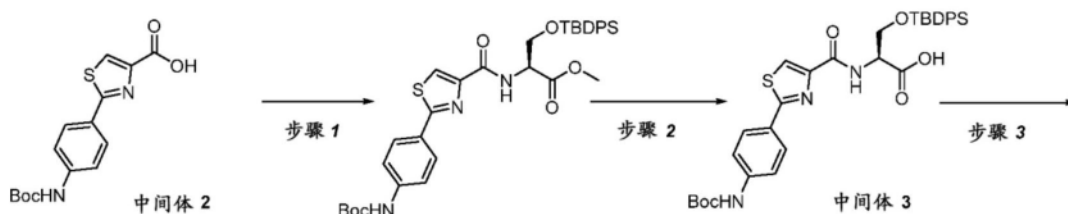
合物1小时。用 CH_2Cl_2 (25mL) 稀释混合物并且用1M HCl和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过自动化反相FCC纯化粗物质,得到1 (2.0mg, 4.4 μmol , 2.4%) 和2 (8.0mg, 17 μmol , 9.7%)。

[0573] 1:LCMS (22010199A TFA LCMS-5C1) RT:1.138min;面积:63.7% (215nm);m/z 458.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.99 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.2Hz, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 6.76 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.65 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.53 (t, J=1.9Hz, 1H), 5.43-5.36 (m, 1H), 1.65 (s, 13H), 1.52 (s, 9H)。

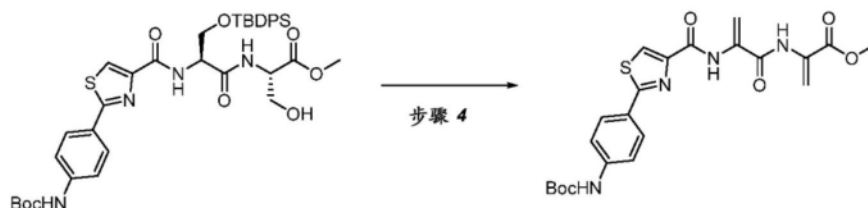
[0574] 2:LCMS (22010199LCMS-5C3) RT:1.138min;面积:63.7% (215nm);m/z 458.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.93-7.86 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.53 (s, 9H)。

[0575] 实施例5:化合物4

[0576] 2- (2- (2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



[0577]



[0578] 步骤1. 遵循一般实验程序3制备N- (2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-0- (叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基(中间体2) (2.0g, 6.2mmol) 和0- (叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐 (2.5g, 1当量, 6.2mmol) 得到N- (2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-0- (叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯 (3.5g, 5.3mmol, 85%)。

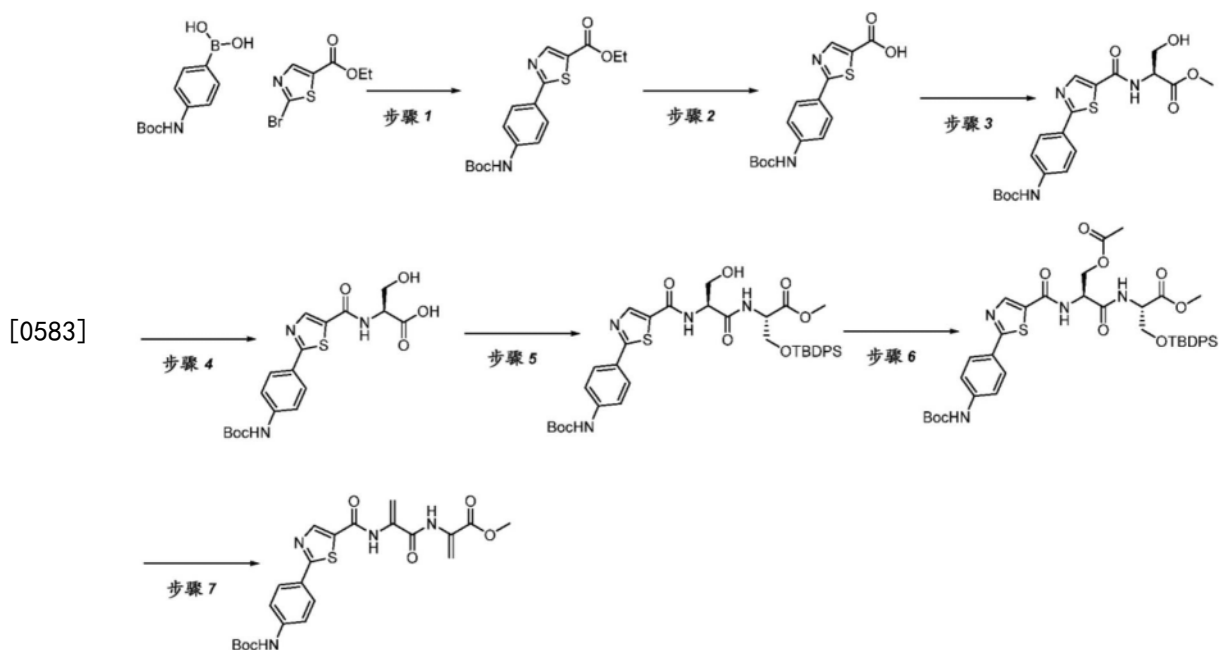
[0579] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备N- (2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-0- (叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸(中间体3)。N- (2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-0- (叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯 (3.5g, 5.3mmol) 得到呈透明油状的粗物质N- (2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-0- (叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸(中间体3), 其按原样用于下一步骤中。

[0580] 步骤3. 遵循一般实验程序3制备N- (2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-0- (叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯。粗物质N- (2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-0- (叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸(中间体3) (从步骤2获得) 和L-丝氨酸甲酯盐酸盐 (1.2g, 1.5当量, 8.0mmol) 得到呈黄色油状的N- (2- (4- ((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-0- (叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯 (1.0g,

1.3mmol, 25%)。LCMS (General 3acidic) RT: 1.74min; 面积% (254nm): 87%; $m/z = 747.2 [M+H]^+$ 。

[0581] 步骤4. 遵循一般实验程序6制备2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.10g, 1当量, 0.13mmol)得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(22mg, 47 μ mol, 35%)。LCMS (22010199A TFA LCMS-5C1) RT: 1.6884min; 面积% (215nm): 97.1%; $m/z = 473.2 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.75 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.01 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.48 (t, J=1.9Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

[0582] 替代性合成:



[0584] 步骤1. 遵循一般实验程序1制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸乙酯。(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)硼酸(2.0g, 8.4mmol)和2-溴噻唑-5-甲酸乙酯(2.0g, 8.4mmol)得到呈黄色固体状的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.26g, 3.62mmol, 43%)。¹H NMR (299MHz, CDCl₃) δ 8.39 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 4.40 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.55 (d, J=1.0Hz, 10H), 1.42 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0585] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.2g, 3.4mmol)得到呈白色固体状的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸(1.0g, 3.1mmol, 91%)。

[0586] 步骤3. 遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸(1.6g, 5.0mmol)和H-Ser-OMe.HCl(0.93g, 1.2当量, 6.0mmol)得到呈橙色油状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.4g, 3.3mmol, 67%)。LCMS (General 3acidic) RT: 0.99min; 面积% (254nm): 88%; $m/z = 422.3 [M+H]^+$ 。

[0587] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.4g, 3.3mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸(0.98g, 2.4mmol, 72%)。

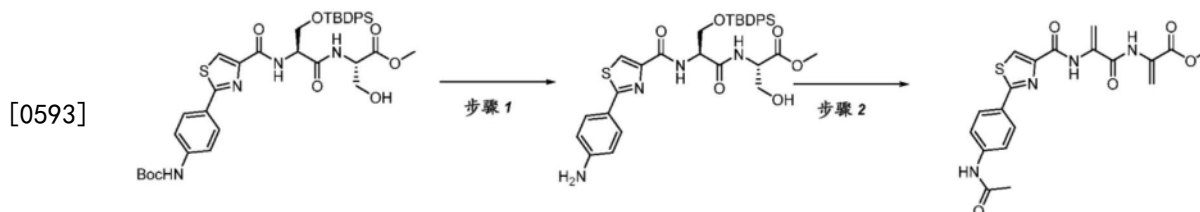
[0588] 步骤5. 遵循一般实验步骤4制备N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸(0.98g, 2.4mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(1.1g, 1.2当量, 2.9mmol)得到粗物质N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(2.25g), 其按原样用于下一步骤中。

[0589] 步骤6. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。粗物质N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(2.25g)和乙酸酐(0.34mL, 3.6mmol)得到N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.40g, 0.51mmol, 21%, 经2个步骤)。LCMS(General 3acidic)RT:1.78min; 面积%(214nm):100%; $m/z=789.6[M+H]^+$ 。

[0590] 步骤7. 遵循一般实验程序7制备2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.19g, 0.24mmol)得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(7.8mg, 16 μ mol, 27%)。LC-MS(22010199A TFA LCMS-5C1):RT:1.353min; 面积97.7%(215nm), 96.7%(304nm); $m/z=473.2[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.66(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 2H), 7.48(d, J=8.8Hz, 2H), 6.72(d, J=2.5Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.04(d, J=1.0Hz, 1H), 5.49(dd, J=2.3Hz, J=1.3Hz, 1H), 3.91(s, 1H), 1.54(s, 9H)。

[0591] 实施例6: 化合物6

[0592] 2-(2-(2-(4-乙酰氨基苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



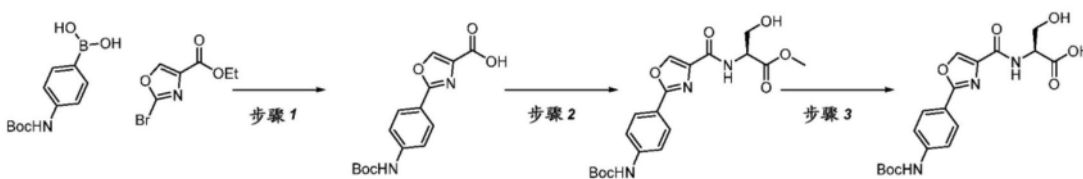
[0594] 步骤1. 使用以下程序制备N-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯。将N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯(如步骤3中制备)(0.80g, 1当量, 1.1mmol)溶解于CH₂Cl₂(5mL)中, 并且添加TFA(5mL)。在室温下搅拌所得混合物1小时。用CH₂Cl₂(50mL)稀释混合物并且倾倒入1M NaOH(150mL水溶液)中。分离各层, 并且用CH₂Cl₂(50mL)萃取水相。用盐水洗涤合并的有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩, 得到呈黄色油状的N-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯

(0.65g, 1.0mmol, 94%)。

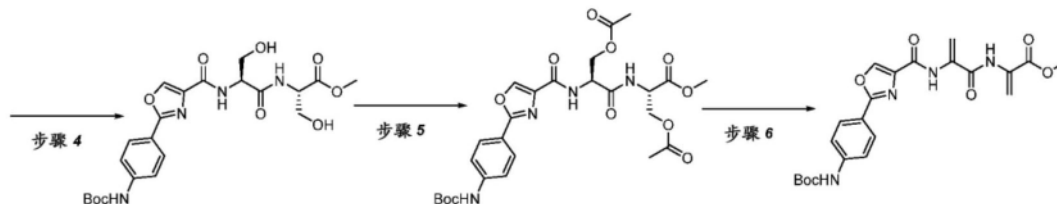
[0595] 步骤2. 使用以下程序制备(S)-2-(2-(2-(4-乙酰氨基苯基)噻唑-4-甲酰氨基)-3-((甲基磺酰基)氧基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯。将N-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸-L-丝氨酸甲酯(0.22g, 1当量, 0.34mmol)溶解于CH₂Cl₂(5mL)中, 并且添加DIPEA(0.18mL, 3当量, 1.0mmol)和乙酸(41mg, 39μL, 2当量, 0.68mmol)。然后, 添加COMU(0.17g, 1.2当量, 0.41mmol), 并且在室温下搅拌所得混合物16小时。LCMS监测显示部分转化为双乙酰化产物。再添加DiPEA(0.18mL, 3当量, 1.0mmol)、乙酸(39μL, 2当量, 0.68mmol)和COMU(0.17g, 1.2当量, 0.41mmol), 并且搅拌混合物24小时。用CH₂Cl₂(20mL)稀释混合物并且用HCl(1M, 20mL)、NaHCO₃(20mL饱和水溶液)和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂(5mL)中并且添加DBU(0.15mL, 3当量, 1.0mmol)。搅拌所得混合物1小时。添加四丁基氟化铵于THF中的溶液(0.51mL, 1.0M, 1.5当量, 0.51mmol), 并且搅拌所得混合物1小时。用CH₂Cl₂(20mL)稀释混合物并且用HCl(1M, 20mL)和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂(5mL)中, 并且添加甲磺酰氯(40μL, 1.5当量, 0.51mmol)和三乙胺(0.24mL, 5当量, 1.7mmol)。在室温下搅拌所得混合物90分钟, 此后通过LCMS监测观察到完全甲磺酸化和部分消除。用CH₂Cl₂(20mL)稀释混合物并且用HCl(1M, 20mL)和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂(5mL)中并且添加DBU(0.16g, 0.15mL, 3当量, 1.0mmol)。在室温下搅拌所得混合物90分钟。用CH₂Cl₂(20mL)稀释混合物并且用HCl(1M, 20mL)和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过自动化反相FCC纯化粗物质, 得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-乙酰氨基苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯(5.2mg, 0.34mmol, 3.7%)。LCMS(22010199C TFA LCMS-5C3)RT:1.062min; 面积%(215nm):91.0%; m/z=415.0[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.99(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.00-7.92(m, 2H), 7.61(d, J=8.3Hz, 2H), 7.29(s, 1H), 6.76(d, J=2.2Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.01(d, J=1.4Hz, 1H), 5.48(t, J=1.9Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.21(s, 3H)。

[0596] 实施例7: 化合物16

[0597] 2-(2-(2-(苯基噻唑-4-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯



[0598]



[0599] 步骤1. 使用以下程序制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸。向(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)硼酸(1.0g, 4.2mmol)和2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(0.93g, 4.2mmol)于1,2-二甲氧基乙烷(25mL)中的溶液中添加碳酸钠(水溶液, 2M, 21mL, 10当量, 42mmol)和四钡(0.24g, 0.05当量, 0.21mmol)。在80°C下搅拌所得混合物16小时。将混合物冷却至室温

并且用EtOAc稀释。用水洗涤混合物。通过添加1M HCl酸化水层。通过过滤分离形成的沉淀物并且在减压下干燥,得到呈白色固体状的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-甲酸(0.66g,2.2mmol,51%)。¹H NMR(299MHz,CD₃OD) δ8.52(s,1H),8.00(m,2H),7.60(m,2H),1.55(s,9H)。

[0600] 步骤2.遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-甲酸(0.66g,2.2mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.41g,1.2当量,2.6mmol)得到呈橙色油状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸甲酯(0.98g,2.4mmol,定量)。

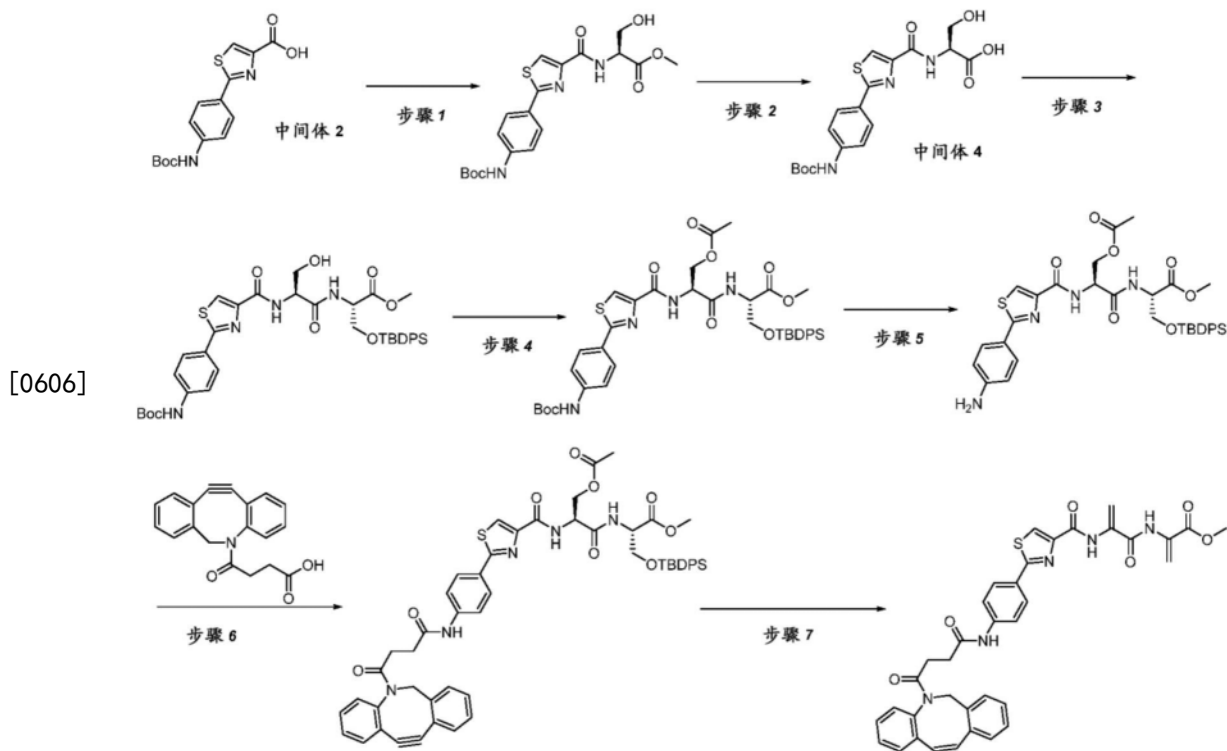
[0601] 步骤3.遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸甲酯(0.98g,2.4mmol)得到呈灰白色固体状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸(0.64g,1.6mmol,68%)。¹H NMR(299MHz,cd₃od) δ8.43(s,1H),8.05-7.96(m,2H),7.60(m,2H),4.71m,1H),4.14-3.94(m,2H),3.79-3.69(m,1H),1.55(s,9H)。

[0602] 步骤4.遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸(0.20g,0.51mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(95mg,1.2当量,0.61mmol)得到呈无色油状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯(0.18g,0.37mmol,72%)。

[0603] 步骤5.遵循一般实验程序5制备O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯(0.18g,0.37mmol)和乙酸酐(90μL,2.6当量,0.95mmol)得到O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯(0.12g,0.20mmol,56%)。¹H NMR(299MHz,CDCl₃) δ8.26(s,1H),7.98(d,J=8.6Hz,2H),7.79(d,J=8.0Hz,1H),7.51(d,J=8.6Hz,2H),7.32(d,J=7.8Hz,1H),6.88(s,1H),5.04(m,1H),4.87(m,1H),4.58-4.36(m,4H),3.80(m,3H),2.15-1.98(m,6H),1.54(s,9H)。

[0604] 步骤6.遵循一般实验程序8制备(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-甲酰氨基)丙烯酰基)-L-丝氨酸甲酯。O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-羧基)-L-丝氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯(0.12g,0.20mmol)得到呈白色固体状的(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噁唑-4-甲酰氨基)丙烯酰基)-L-丝氨酸甲酯(29mg,64μmol,32%)。LC-MS(22010199ATFA LCMS-5C1):rt 1.560min;面积99.7%(215nm),99.2%(304nm);m/z=[M+H]⁺=457.2 ¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ(ppm)9.57(s,1H),8.54(s,1H),8.25(s,1H),8.02(d,J=8.7Hz,2H),7.49(d,J=8.7Hz,2H),6.75(d,J=2.2Hz),6.71(s,1H),6.64(s,1H),6.03(d,J=1.0Hz,1H),5.49(t,J=1.9Hz,1H),3.90(s,3H),(s,9H)。

[0605] 实施例8:化合物49



[0607] 步骤1. 遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(中间体2)(0.68g, 2.1mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.40g, 1.2当量, 2.6mmol)得到呈灰白色固体状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甲酯(0.87g, 2.1mmol, 97%)。LCMS(General 3basic)RT:1.44min;面积%(254nm):98%;m/z=420.3[M-H]⁻。

[0608] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(中间体4)。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.88g, 2.1mmol)得到呈白色固体状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(中间体4)(0.84g, 2.1mmol, 定量)。

[0609] 步骤3. 遵循一般实验步骤4制备N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(中间体4)(0.87g, 2.1mmol)和L-Ser(OTBDPS)-OMe.HCl(1.0g, 1.2当量, 2.6mmol)得到N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.5g, 1.9mmol, 91%)LCMS(General 3acidic)RT:1.75min;面积%(254nm):98%;m/z=747.6[M+H]⁺。

[0610] 步骤4. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.5g, 1.9mmol)得到呈黄色泡沫状的N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.6g, 2.0mmol, 定量)。LCMS(General 3acidic)RT:1.84min;面积%(254nm):98%;m/z=789.6[M+H]⁺。

[0611] 步骤5. 使用以下程序制备N-(O-乙酰基-N-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。向N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)

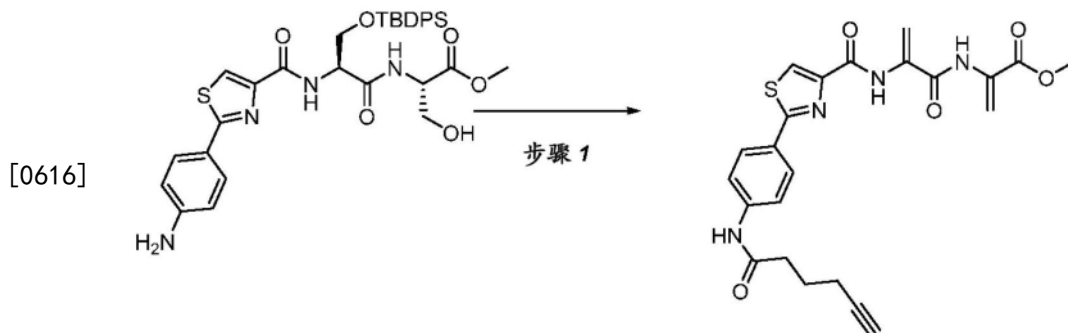
氨基) 苯基) 噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.6g, 2.0mmol) 于 CH_2Cl_2 (30mL) 中的溶液中添加TFA (4.6mL, 30当量, 60mmol), 并且搅拌所得混合物1小时。用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭反应混合物, 直至气体形成停止并且pH试纸显示混合物pH为约7-8。用 CH_2Cl_2 ($3 \times 100\text{mL}$) 萃取混合物, 并且经 Na_2SO_4 干燥合并的有机物, 过滤并浓缩, 得到N-(O-乙酰基-N-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.3g, 1.8mmol, 91%) LCMS (General 3basic) RT: 2.01min; 面积% (254nm): 72%; $m/z = 687.4 [\text{M}-\text{H}]^-$ 。

[0612] 步骤6. 使用以下程序制备DBC0偶联的中间体。在 0°C 下向DBC0酸(0.37g, 1.2mmol) 和三乙胺(0.19mL, 1.1当量, 1.3mmol) 于 CH_2Cl_2 (6mL) 中的溶液中添加氯甲酸丙酯(0.15mL, 1.1当量, 1.3mmol), 并且在 0°C 下搅拌所得混合物1小时。添加N-(O-乙酰基-N-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.61g, 0.73当量, 0.88mmol) 于 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液, 并且在室温下搅拌所得混合物2小时。用 NaHCO_3 (饱和, $3 \times 10\text{mL}$) 和 HCl (1M, $3 \times 10\text{mL}$) 洗涤混合物, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过自动化FCC纯化粗物质, 得到呈微黄色泡沫状的所需产物(0.52g, 0.54mmol, 45%)。LCMS (General 3acidic) RT: 1.86min; 面积% (254nm): 86%; $m/z = 976.5 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0613] 步骤7. 遵循一般实验程序5制备DBC0偶联的双去氢丙氨酸化合物。DBC0偶联的中间体(0.52g, 0.54mmol) 得到呈白色固体状的DBC0偶联的双去氢丙氨酸化合物(24mg, 37 μmol , 6.9%)。LCMS (22010199D TFA LCMS-5C8) RT: 1.642min; 面积% (215nm): 79.2%; $m/z = 660.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 10.05 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.28 (m, 8H), 7.19 (dd, $J = 7.4, 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.03 (d, $J = 1.3\text{Hz}$, 1H), 5.50 (t, $J = 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.19 (d, $J = 13.9\text{Hz}$, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.73 (d, $J = 13.8\text{Hz}$, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.45 (m, 2H), 2.07 (m, 1H)。

[0614] 实施例9: 化合物50

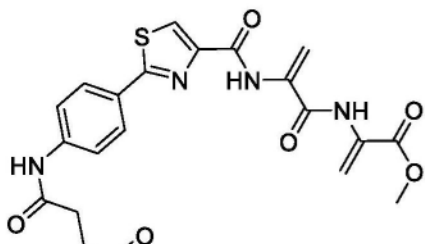
[0615] 2-(2-(2-(4-(己-5-炔酰氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



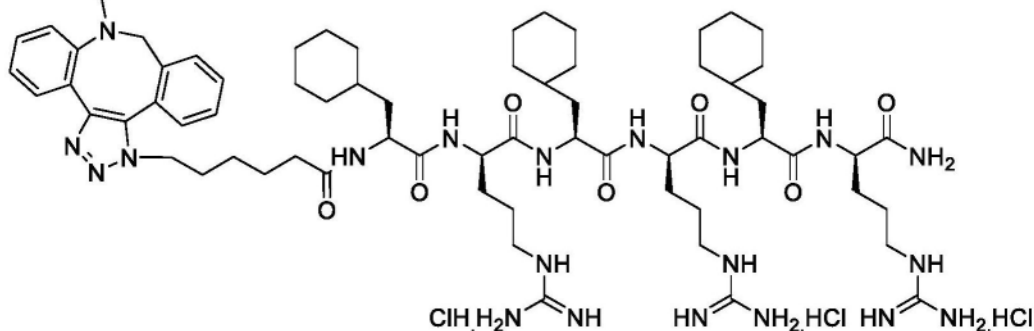
[0617] 步骤1. 使用以下程序制备2-(2-(2-(4-(己-5-炔酰氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。将N-(2-(4-氨基苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸酯)-L-丝氨酸甲酯(如步骤1中制备)(0.22g, 0.334mmol) 溶解于 CH_2Cl_2 (5mL) 中, 并且添加DiPEA (0.18mL, 3当量, 1.0mmol) 和己-5-炔酸(56 μL , 1.5当量, 0.51mmol)。然后添加COMU (0.18g, 1.2当量, 0.41mmol), 并且在室温下搅拌所得混合物16小时。LCMS监测显示部分转化为双酰化产物。再添加DiPEA (0.18mL, 3当量, 1.0mmol)、己-5-炔酸(57mg, 56 μL , 1.5当量, 0.510mmol) 和COMU (0.18mg, 1.2当量, 0.41mmol), 并且搅拌所得混合物24小时。用

CH₂Cl₂ (20mL) 稀释混合物并且用HCl (1M, 20mL)、NaHCO₃ (20mL饱和水溶液) 和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂ (5mL) 中并且添加DBU (0.15mL, 3当量, 1.0mmol)。搅拌所得混合物1小时。添加四丁基氟化铵于THF中的溶液 (0.51mL, 1.0M, 1.5当量, 0.51mmol), 并且搅拌所得混合物1小时。用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释混合物并且用HCl (1M, 20mL) 和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂ (5mL) 中, 并且添加甲磺酰氯 (40μL, 1.5当量, 0.51mmol) 和三乙胺 (0.17g, 0.24mL, 5当量, 1.7mmol)。在室温下搅拌所得混合物90分钟, 此后通过LCMS监测观察到完全甲磺酸化和部分消除。用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释混合物并且用HCl (1M, 20mL) 和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物溶解于CH₂Cl₂ (5mL) 中并且添加DBU (0.16g, 0.15mL, 3当量, 1.0mmol)。在室温下搅拌所得混合物90分钟。用CH₂Cl₂ (20mL) 稀释混合物并且用HCl (1M, 20mL) 和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过自动化反相FCC纯化粗物质, 得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-(己-5-炔酰氨基) 苯基) 噻唑-4-甲酰氨基) 丙烯酰氨基) 丙烯酸甲酯 (4.5mg, 9.6μmol, 2.8%)。LCMS (22010199C TFA LCMS-5C3) RT:1.287min; 面积% (215nm):93.0%; m/z=467.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ9.98 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.76 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01 (d, J=1.2Hz, 1H), 5.48 (t, J=1.9Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.55 (t, J=7.3Hz, 2H), 2.34 (td, J=6.7, 2.6Hz, 2H), 2.04-1.92 (m, 3H)。

[0618] 实施例10: 化合物51



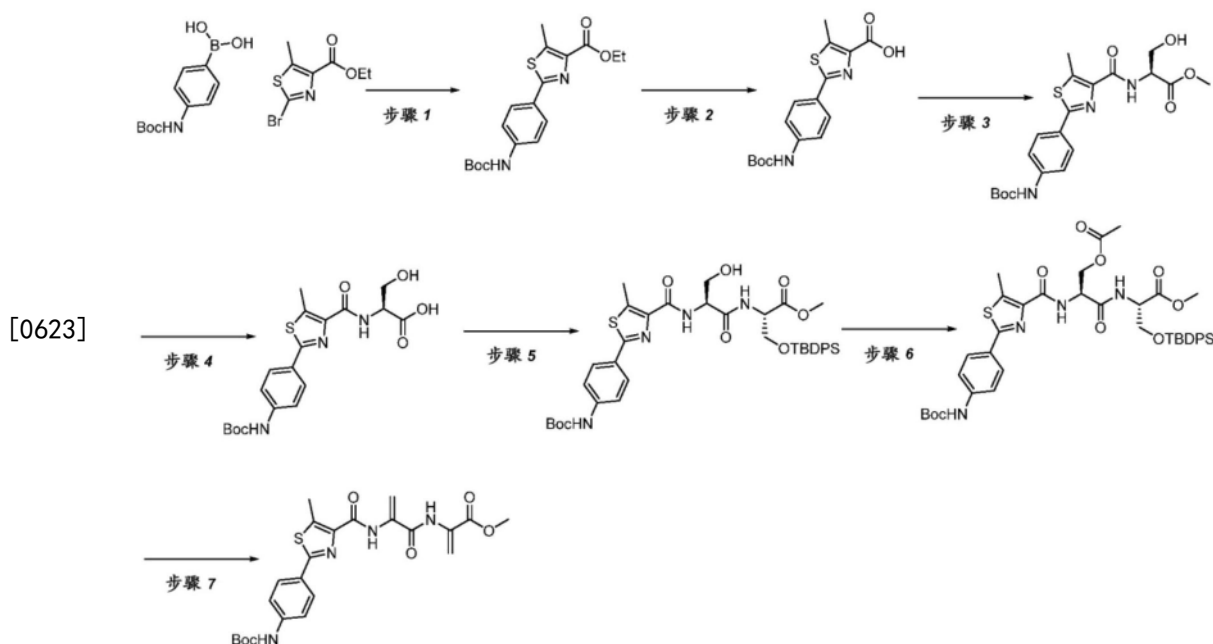
[0619]



[0620] 遵循叠氮基-肽之间的结合化学的一般程序制备化合物51。49 (3.0mg, 4.5μmol) 和 81 (5.4mg, 4.5μmol) 得到呈白色固体状的51 (3.5mg, 1.9μmol, 41%)。LCMS (30833LCMS-6): RT:2.788min及2.822min (区域异构体); 面积:95.3% (215nm), 99.6% (ELSD); m/z=1744.1 [M+H]⁺

[0621] 实施例11: 化合物52

[0622] 2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基) 氨基) 苯基) -5-甲基噻唑-4-甲酰氨基) 丙烯酰氨基) 丙烯酸甲酯



[0624] 步骤1. 遵循一般实验程序1制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯。2-溴-5-甲基-噻唑-4-甲酸甲酯(0.91g, 3.8mmol)和(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)硼酸(0.86g, 3.6mmol)得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯(1.1g, 3.1mmol, 88%)。LCMS(General 3basic)RT:1.80min;面积%(214nm):87%; $m/z=347.2[M-H]^-$ 。

[0625] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲酸。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯(1.1g, 3.1mmol)得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲酸甲酯(1.0g, 3.1mmol, 定量)。LCMS(General 3basic)RT:1.17min;面积%(214nm):81%; $m/z=335.4[M+H]^+$ 。

[0626] 步骤3. 遵循一般实验程序3制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲酸(1.1g, 3.2mmol)和L-Ser-OMe.HCl(0.60g, 1.2当量, 3.9mmol)得到粗物质(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸甲酯(2.6g), 其未经纯化即用于下一步骤中。LCMS(General3basic)RT:1.61min;面积%(214nm):69%; $m/z=436.2[M+H]^+$ 。

[0627] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸。粗物质(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸甲酯(2.6g粗物质)得到粗物质(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸(1.8g), 其未经纯化即用于下一步骤中。LCMS(General 3basic)RT:1.06min;面积%(214nm):69%; $m/z=422.4[M+H]^+$ 。

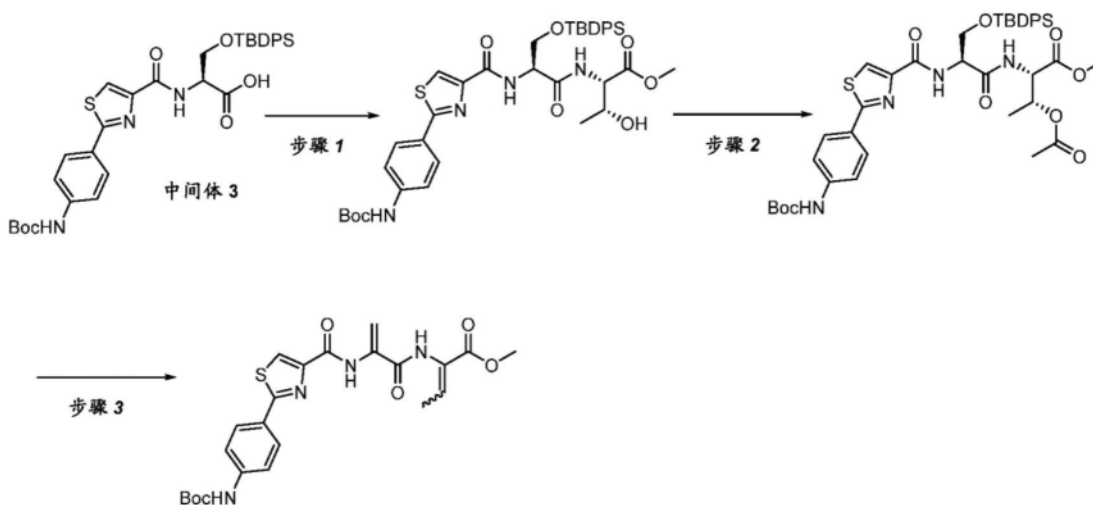
[0628] 步骤5. 遵循一般实验步骤4制备N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸(1.4g, 粗物质)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(1.6g, 4.0mmol)得到呈透明黄色油状的N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.2g, 1.5mmol)。LCMS(General 3acidic)RT:1.85min;面积%(214nm):73%; $m/z=761.6[M+H]^+$ 。

[0629] 步骤6. 遵循一般实验程序5制备N-(0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.2g, 1.5mmol)和乙酸酐(0.16mL, 1.1当量, 1.7mmol)得到呈黄色粘性油状的N-(0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.1g, 1.3mmol, 87%)。LCMS(General 3basic)RT:2.31min; 面积%(214nm):86%; $m/z=801.5[M+H]^+$ 。

[0630] 步骤7. 遵循一般实验程序7制备2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.21g, 0.26mmol)得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)-5-甲基噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(11mg, 23 μ mol, 13%)。LCMS(22010199C TFA LCMS-5C3)RT:1.702min; 面积:91.1%(215nm); $m/z=487.2[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.08(s, 1H), 8.51(s, 1H), 7.88-7.80(m, 2H), 7.42(d, J=8.6Hz, 2H), 6.72-6.66(m, 2H), 6.57(s, 1H), 6.00(d, J=1.2Hz, 1H), 5.42(t, J=1.8Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.85(s, 3H), 1.52(s, 9H)。

[0631] 实施例12: 化合物53

[0632] (Z)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丁-2-烯酸甲酯



[0633]

[0634] 步骤1. 遵循一般实验程序3制备N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)丝氨酸)-L-苏氨酸甲酯。N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)丝氨酸(中间体3)(0.90g, 1.4mmol)和H-Thr-OMe.HCl(0.29g, 1.2当量, 1.7mmol)得到呈浅黄色泡沫状的N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)丝氨酸)-L-苏氨酸甲酯(0.29g, 0.38mmol, 27%)。LCMS(General 3basic)RT:2.20min; 面积%(254nm):81%; $m/z=761.3[M+H]^+$ 。

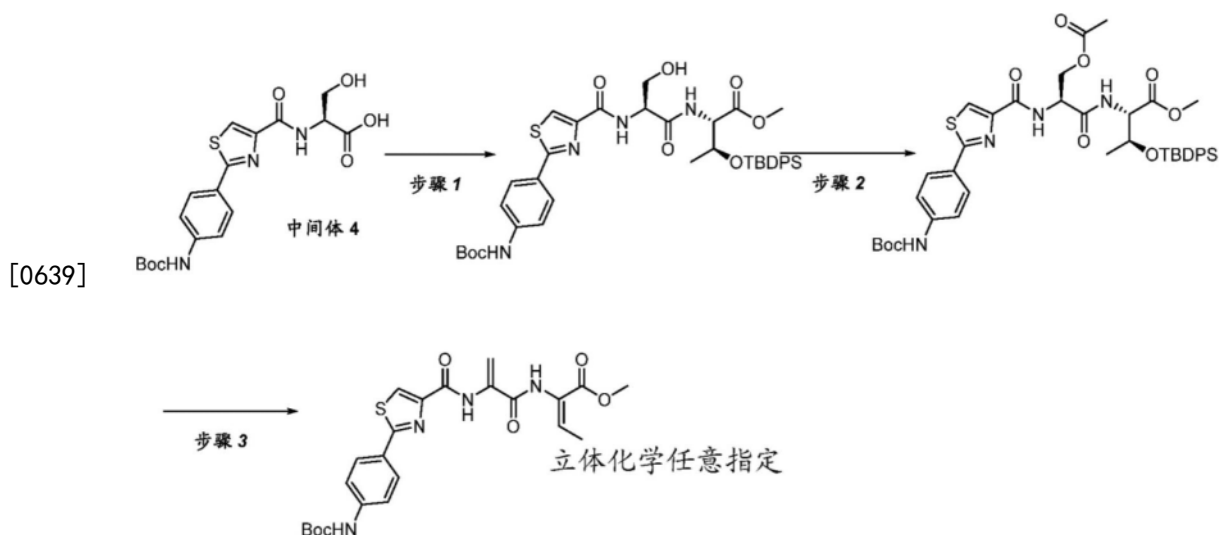
[0635] 步骤2. 遵循一般实验程序5制备0-乙酰基-N-(N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)丝氨酸)-L-苏氨酸甲酯。N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)丝氨酸)-L-苏氨酸甲酯(0.29g, 0.38mmol)和乙酸酐(37 μ L, 1.05当量, 0.39mmol)得到呈浅黄色泡沫状的0-乙酰基-N-(N-

(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)丝氨酸酯)-L-苏氨酸甲酯(0.30g,0.37mmol,98%)。

[0636] 步骤3.遵循一般实验程序7制备(Z)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丁-2-烯酸甲酯。O-乙酰基-N-(N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)丝氨酸酯)-L-苏氨酸甲酯(0.10g,0.13mmol)得到(Z)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丁-2-烯酸甲酯(22mg,45 μ mol,36%)。LCMS(22010199C TFA LCMS-5C3)RT:1.424min;面积%(215nm):92.9%;m/z=487.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 9.97(s,1H),8.07(s,1H),7.94-7.86(m,2H),7.48(s,1H),7.42(d,J=8.6Hz,2H),6.93(q,J=7.2Hz,1H),6.76(d,J=1.8Hz,1H),6.59(s,1H),5.53(t,J=1.7Hz,1H),3.79(s,3H),1.82(dd,J=7.2,0.7Hz,3H),1.51(s,9H)。

[0637] 实施例13:化合物55

[0638] (E)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丁-2-烯酸甲酯



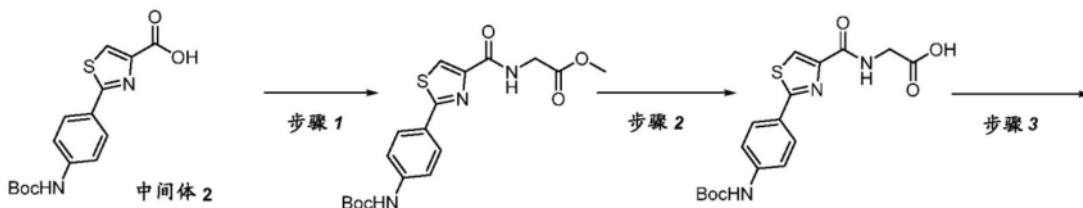
[0640] 步骤1.遵循一般实验程序4制备N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸(中间体4)(785mg,1.93mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(859mg,1.2当量,2.31mmol)得到呈粘性油状的N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(1.54g,2.02mmol,定量)。LCMS(General 3acidic)RT:1.81min;面积%(254nm):96%;m/z=761.3[M+H]⁺。

[0641] 步骤2.遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯。N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(1.6g,2.1mmol)和乙酸酐(0.22mL,1.1当量,2.3mmol)得到呈黄色固体状的N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(1.37g,1.71mmol,81%)。LCMS(General 3acidic)RT:1.88min;面积%(254nm):75%;m/z=803.5[M+H]⁺。

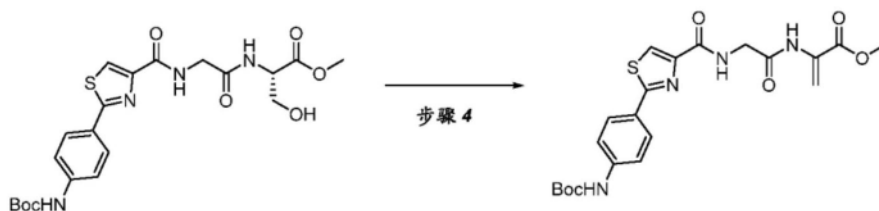
[0642] 步骤3. 遵循一般实验程序7制备(E)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丁-2-烯酸甲酯。N-(0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸酰基)-0-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(306mg, 0.38mmol)得到(E)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丁-2-烯酸甲酯(4.6mg, 9.5 μ mol, 2.5%)。LCMS (22010199C TFA LCMS-5C3) RT: 1.470min; 面积: 93.8% (215nm); m/z 487.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.98(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.95-7.88(m, 2H), 7.44(d, J=8.6Hz, 2H), 7.33(q, J=7.7Hz, 2H), 6.70(d, J=2.0Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 5.42(s, 1H), 3.88(s, 3H), 2.15(d, J=7.7Hz, 3H), 1.52(s, 9H)。

[0643] 实施例14: 化合物56

[0644] 2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)乙酰氨基)丙烯酸甲酯



[0645]



[0646] 步骤1. 遵循一般实验程序3制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)甘氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(中间体2)(0.41g, 1当量, 1.3mmol)和甘氨酸甲酯盐酸盐(0.17g, 1当量, 1.3mmol)得到呈白色泡沫状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)甘氨酸甲酯(0.37g, 0.94mmol, 74%)。LCMS (General 3basic) RT: 1.63min; 面积% (254nm): 92%; m/z=392.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.03(s, 1H), 7.91-7.82(m, 3H), 7.49-7.41(m, 2H), 6.71(s, 1H), 4.26(d, J=5.7Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 1.51(s, 9H)。

[0647] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)甘氨酸。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)甘氨酸甲酯(0.37mg, 1当量, 0.94mmol)得到呈白色固体状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)甘氨酸(0.32g, 0.85mmol, 90%)。LCMS (General 3basic) RT: 1.12min; 面积% (254nm): 96%; m/z=378.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 9.69(s, 1H), 8.71(t, J=6.1Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.98-7.90(m, 2H), 7.65-7.57(m, 2H), 3.96(d, J=6.1Hz, 2H), 1.49(s, 9H)。

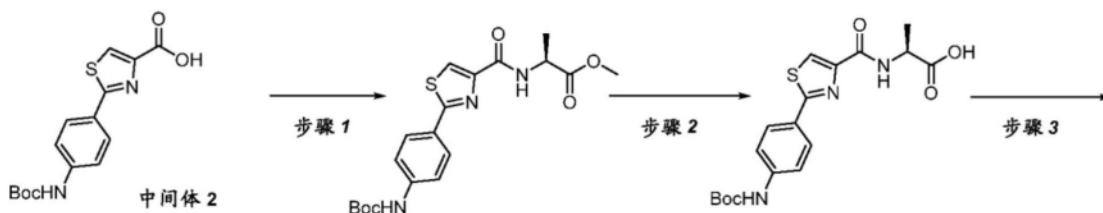
[0648] 步骤3. 遵循一般实验程序3制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)甘氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)甘氨酸(0.31g, 1当量, 0.83mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.16g, 1.2当量, 1.0mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)甘氨酸酰基丝氨酸甲酯(0.29mg, 0.60mmol, 72%)。LCMS

(General 3basic) RT:1.47min;面积%(254nm):93%;m/z=479.3[M+H]⁺.¹H NMR (400MHz, MeOD) δ8.07(s,1H),7.90-7.82(m,2H),7.52-7.44(m,2H),4.56(t,J=4.3Hz,1H),4.15(d,J=2.1Hz,2H),3.92-3.76(m,2H),3.71(s,3H),1.49(s,9H)。

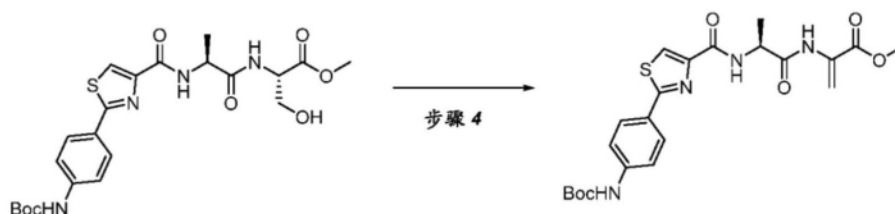
[0649] 步骤4.使用以下程序制备2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)乙酰氨基)丙烯酸甲酯。向(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)甘氨酸基丝氨酸甲酯(0.25g,1当量,0.51mmol)于MeCN(30mL)中的溶液中添加三乙胺(0.14mL,2当量,1.0mmol),并且在室温下搅拌所得混合物6天。浓缩混合物并且通过自动化FCC及自动化反相FCC进行纯化,得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)乙酰氨基)丙烯酸甲酯(28mg,61μmol,12%)。LCMS(22010199D TFA LCMS-5C8) RT:1.382min;面积%(215nm):98.0%;m/z=461.2[M+H]⁺.¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ8.36(s,1H),8.09(d,J=2.4Hz,1H),8.00(d,J=6.5Hz,1H),7.91-7.80(m,2H),7.45(d,J=8.3Hz,2H),6.61(d,J=2.5Hz,2H),5.92(d,J=1.5Hz,1H),4.24(d,J=5.9Hz,2H),3.82(s,3H),1.52(s,9H)。

[0650] 实施例15:化合物57

[0651] (S)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯



[0652]



[0653] 步骤1.遵循一般实验程序3制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丙氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(中间体2)(0.53g,1.7mmol)和H-Ala-OMe.HCl(0.27g,1.2当量,1.9mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丙氨酸甲酯(0.43mg,1.1mmol,63%)LCMS(General 3basic) RT:1.77min;面积%(254nm):86%;m/z=404.2[M+H]⁺。

[0654] 步骤2.遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-D-丙氨酸。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-D-丙氨酸甲酯(0.43g,1.1mmol)得到呈黄色泡沫状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-D-丙氨酸(0.41g,1.1mmol,定量)。LCMS(General 3basic) RT:1.16min;面积%(254nm):95%;m/z=392.2[M+H]⁺。

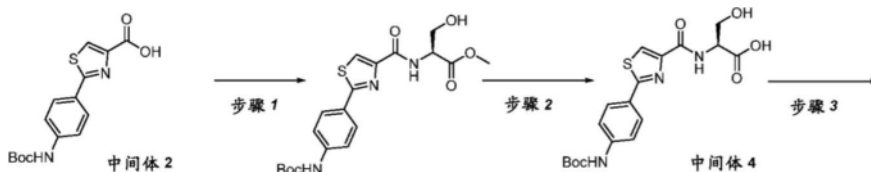
[0655] 步骤3.遵循一般实验程序3制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丙氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-D-丙氨酸

(0.41g, 1.1mmol) 和 H-Ser-OMe.HCl (0.25mg, 1.2 当量, 1.38mmol) 得到呈黄色泡沫状的 (2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)-L-丙氨酰基-L-丝氨酸甲酯 (0.24mg, 0.50mmol, 47%)。LCMS (General 3basic) RT: 1.54min; 面积% (254nm): 85%; $m/z = 493.2 [M+H]^+$ 。

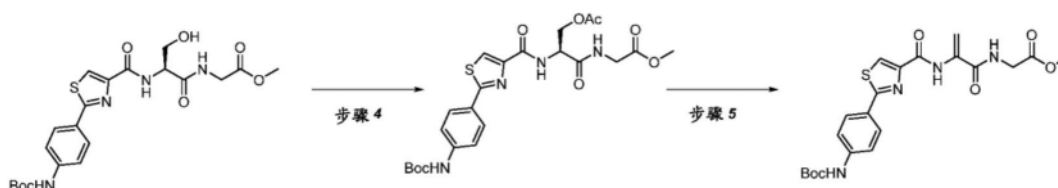
[0656] 步骤4. 使用以下程序制备 (S)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯。向 (2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)-L-丙氨酰基丝氨酸甲酯 (0.24mg, 1 当量, 0.50mmol) 于 MeCN (30mL) 中的溶液中添加三乙胺 (0.14mL, 2 当量, 1.0mmol), 并且在室温下搅拌所得混合物 6 天。浓缩混合物并且通过自动化 FCC 及自动化反相 FCC 进行纯化, 得到呈白色固体状的 (S)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯。LCMS (22010199D TFA LCMS-5C8) RT: 1.453min; 面积% (215nm): 94.9%; $m/z = 475.2 [M+H]^+$ 。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.49-7.42 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.91 (d, J=1.4Hz, 1H), 4.77 (p, J=7.1Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.56 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.52 (s, 9H)。

[0657] 实施例16: 化合物58

[0658] (2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙酰氨基)甘氨酸甲酯



[0659]



[0660] 步骤1. 遵循一般实验程序3制备 (2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸 (中间体2) (1.0g, 3.2mmol) 和 L-Ser-OMe.HCl (0.59g, 1.2 当量, 3.8mmol) 得到 (2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸甲酯 (0.88g, 2.1mmol, 66%)。LCMS (General 3basic) RT: 1.54min; 面积% (254nm): 64%; $m/z = 420.2 [M-H]^-$ 。

[0661] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备 (2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸 (中间体4)。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸甲酯 (0.88g, 2.1mmol) 得到呈白色固体状的 (2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸 (中间体4) (0.84mg, 2.1mmol, 99%)。

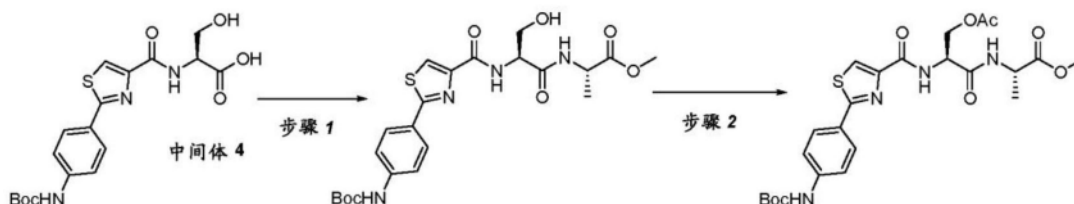
[0662] 步骤3. 遵循一般实验程序3制备 (2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酰基甘氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸 (中间体4) (0.42g, 1.0mmol) 和 H-Gly-OMe.HCl (0.18g, 1.4mmol) 得到呈黄色固体状的 (2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酰基甘氨酸甲酯 (0.35g, 0.72mmol, 70%)。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 4.71 (t, J=4.9Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 3H), 3.92 (dd, J=11.3, 4.8Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

[0663] 步骤4. 遵循一般实验程序5制备0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甘氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甘氨酸甲酯(0.13mg, 0.27mmol)和乙酸酐(26 μ L, 1当量, 0.27mmol)得到0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甘氨酸甲酯(153mg, 定量)。LCMS (General 3acidic) RT:1.14min; 面积% (254nm):92%; m/z=521.5[M+H]⁺。

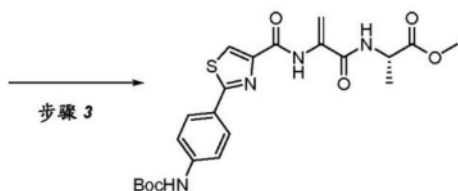
[0664] 步骤5. 使用以下程序制备(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰基)甘氨酸甲酯。向(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰基)甘氨酸甲酯(51mg, 99 μ mol)于CH₂Cl₂(1mL)中的溶液中添加DBU(30 μ L, 2当量, 197 μ mol), 并且在室温下搅拌混合物过夜。在真空中浓缩反应混合物, 通过自动化反相FCC纯化粗物质, 得到呈白色固体状的(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰基)甘氨酸甲酯(12.5mg, 27.1 μ mol, 28%)。LCMS (22010199D TFA LCMS-5C8) RT: 1.403min; 面积% (215nm):93.2%; m/z=461.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.94-7.82 (m, 2H), 7.48-7.39 (m, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.71-6.66 (m, 2H), 5.43 (t, J=1.7Hz, 1H), 4.18 (d, J=5.0Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)。

[0665] 实施例17: 化合物59

[0666] (2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰基)-L-丙氨酸甲酯



[0667]



[0668] 步骤1. 遵循一般实验程序3制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甘氨酸-L-丙氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甘氨酸(中间体4)(0.42g, 1.0mmol)和H-Ala-OMe.HCl(0.19g, 1.3当量, 1.3mmol)得到呈黄色泡沫状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甘氨酸-L-丙氨酸甲酯(0.24g, 0.49mmol, 48%)。LCMS (General 3basic) RT:1.60min; 面积% (254nm):81%; m/z=493.2[M+H]⁺。

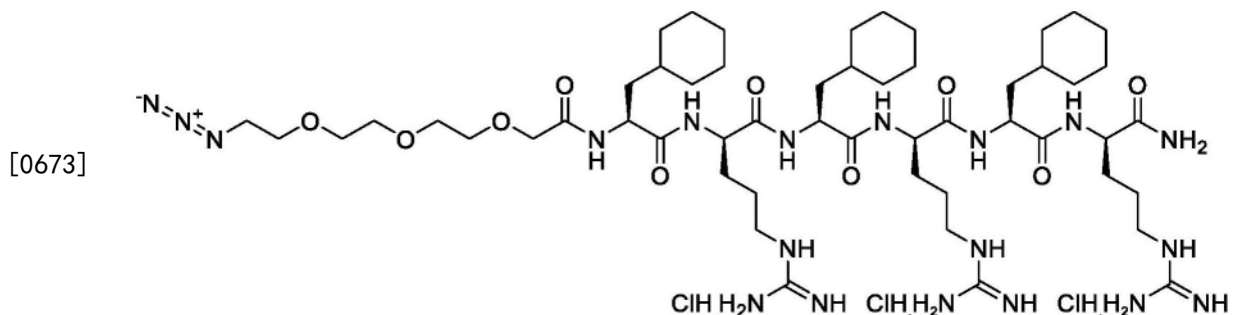
[0669] 步骤2. 遵循一般实验程序5制备0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甘氨酸-L-丙氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甘氨酸-L-丙氨酸甲酯(0.20g, 0.41mmol)和乙酸酐(42 μ L, 0.44mmol)得到呈浅黄色泡沫状的0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甘氨酸-L-丙氨酸甲酯(0.23g, 0.44mmol, 定量)。LCMS (General 3basic) RT:1.59min; 面积% (254nm):86%; m/z=535.2[M+H]⁺。

[0670] 步骤3. 使用以下程序制备(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)

基) 丙烯酰基) -L-丙氨酸甲酯。向0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基) 氨基) 苯基) 噻唑-4-羰基) -L-丝氨酸-L-丙氨酸甲酯(52mg, 98 μ mol) 于CH₂Cl₂(1mL) 中的溶液中添加DBU(30 μ L, 0.20mmol) 中, 并且在室温下搅拌所得混合物16小时。在真空中浓缩反应混合物, 并且通过自动化反相FCC纯化粗物质, 得到(2-(2-(4-((叔丁氧羰基) 氨基) 苯基) 噻唑-4-甲酰氨基) 丙烯酰基) -L-丙氨酸甲酯(10.8mg, 22.8 μ mol, 23%)。LCMS(22010199D TFA LCMS-5C8) RT: 1.472min; 面积% (215nm): 97.4%; m/z=475.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.99(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.90(d, J=8.4Hz, 2H), 7.43(d, J=8.3Hz, 2H), 6.80(d, J=7.2Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.67(d, J=1.8Hz, 1H), 5.44-5.39(m, 1H), 4.69(p, J=7.2Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 1.50(m, 12H)。

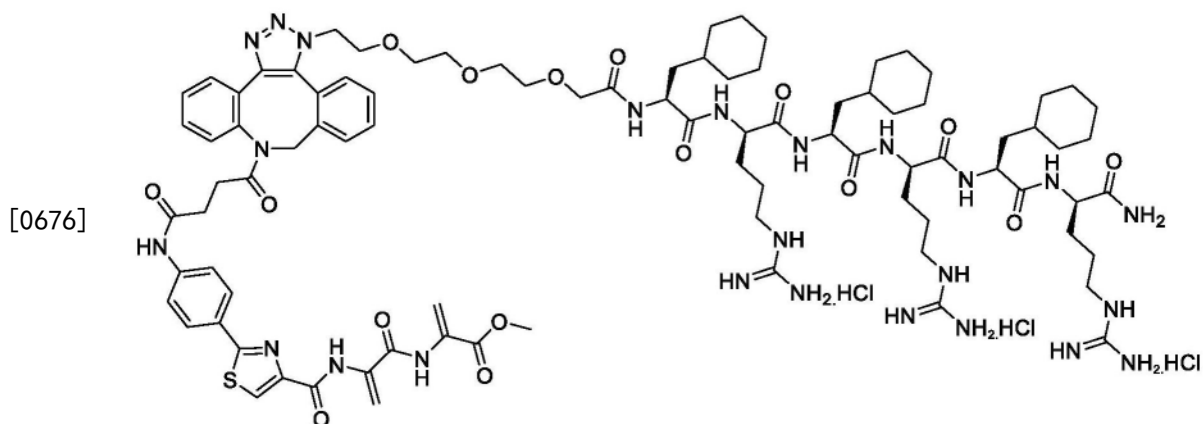
[0671] 实施例18: 化合物60

[0672] N₃(CH₂CH₂O)₃CH₂C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH₂ HCl盐



[0674] 遵循固相肽合成的一般程序在0.25mmol规模上制备N₃(CH₂CH₂O)₃CH₂C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH₂ HCl盐。使用HCl缓冲液进行纯化, 得到所需HCl盐形式。分离呈白色固体状的N₃(CH₂CH₂O)₃CH₂C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH₂ HCl盐(53mg, 42 μ mol, 17%)。LCMS(30833LCMS-6): RT: 2.365min; 面积: 83.7% (215nm), 99.8% (ELSD); m/z=1160.8[M+H]⁺

[0675] 实施例19: 化合物61

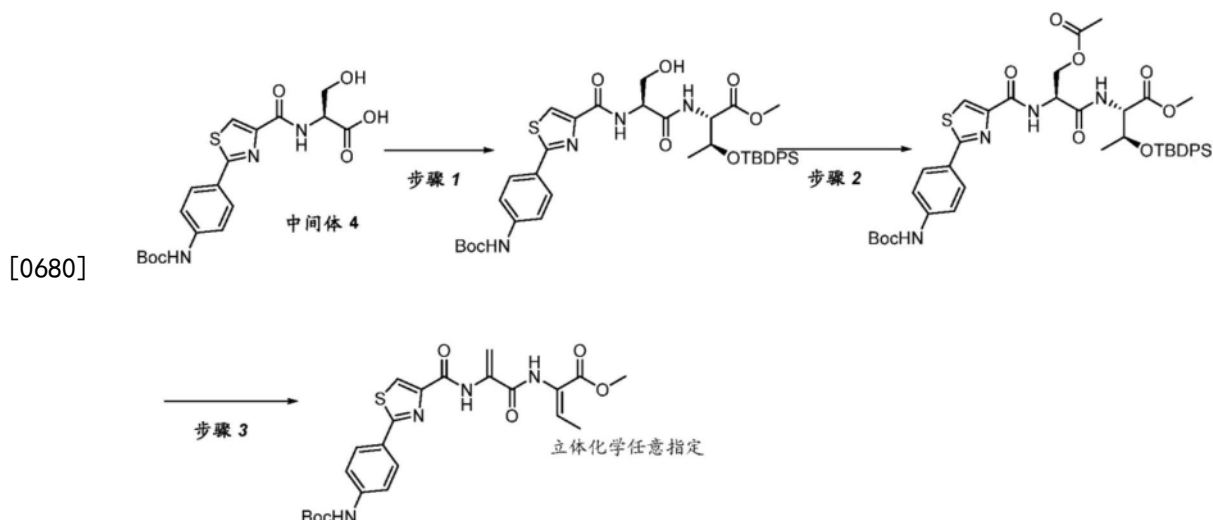


[0677] 遵循叠氨基-肽之间的结合化学的一般程序制备化合物61。化合物49(3.0mg, 4.5 μ mol) 和化合物60(5.8mg, 4.5 μ mol) 得到呈白色固体状的化合物61(4.5mg, 2.3 μ mol, 51%)。LCMS(30833LCMS-6): RT: 2.781min; 面积: 91.1% (215nm), 99.4% (ELSD); m/z=1820.1[M+H]⁺

[0678] 实施例20: 化合物62

[0679] (E)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基) 氨基) 苯基) 噻唑-4-甲酰氨基) 丙烯酰氨基) 丁-

2-烯酸甲酯



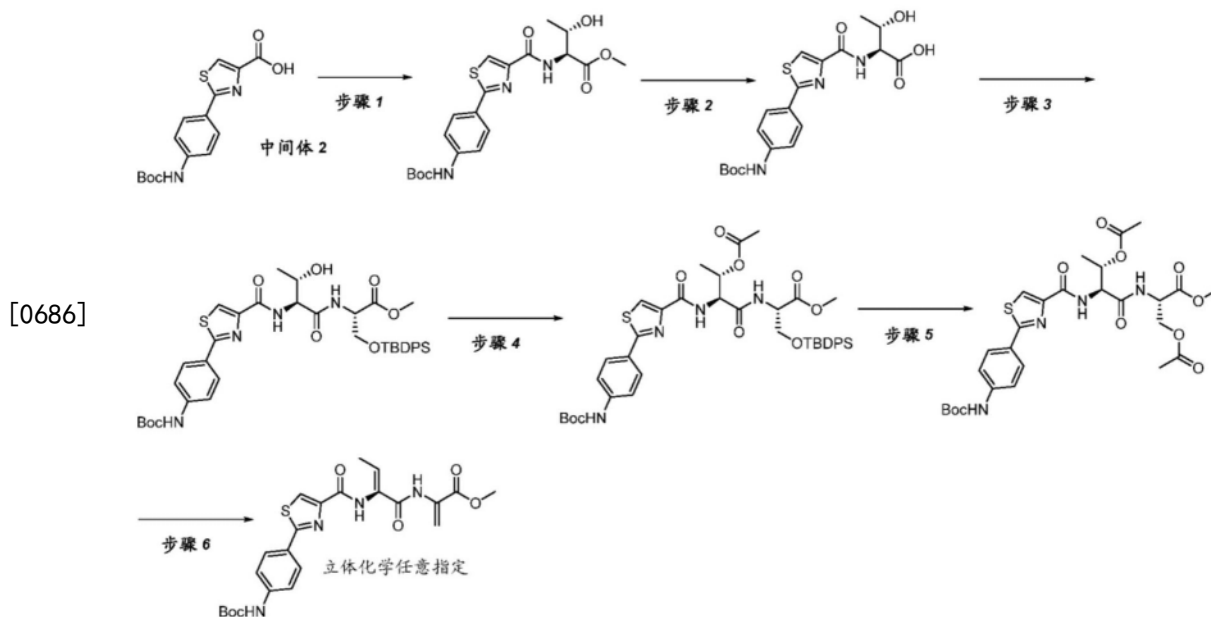
[0681] 步骤1. 遵循一般实验程序4制备N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸(中间体4)(785mg, 1.93mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(859mg, 1.2当量, 2.31mmol)得到呈粘性油状的N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(1.54g, 2.02mmol, 定量)。LCMS(General 3acidic)RT:1.81min;面积%(254nm):96%;m/z=761.3[M+H]⁺。

[0682] 步骤2. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯。N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(1.6g, 2.1mmol)和乙酸酐(0.22mL, 1.1当量, 2.3mmol)得到呈黄色固体状的N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(1.37g, 1.71mmol, 81%)。LCMS(General 3acidic)RT:1.88min;面积%(254nm):75%;m/z=803.5[M+H]⁺。

[0683] 步骤3. 遵循一般实验程序7制备(E)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丁-2-烯酸甲酯。N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-别苏氨酸甲酯(306mg, 0.38mmol)得到(E)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丁-2-烯酸甲酯(4.6mg, 9.5 μ mol, 2.5%)。LCMS(22010199C TFA LCMS-5C3)RT:1.470min;面积:93.8%(215nm);m/z 487.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.98(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.95-7.88(m, 2H), 7.44(d, J=8.6Hz, 2H), 7.33(q, J=7.7Hz, 2H), 6.70(d, J=2.0Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 5.42(s, 1H), 3.88(s, 3H), 2.15(d, J=7.7Hz, 3H), 1.52(s, 9H)。

[0684] 实施例21:化合物63

[0685] (E)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丁-2-烯酸甲酯



[0687] 步骤1. 遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(中间体2)(0.98g, 3.1mmol)和L-别苏氨酸甲酯盐酸盐(0.57g, 1.1当量, 3.4mmol)得到呈白色固体状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸甲酯(1.6g, 3.2mmol, 定量)。

[0688] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸甲酯(1.6g, 3.2mmol)得到呈白色固体状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸(1.4g, 3.2mmol, 定量)。

[0689] 步骤3. 遵循一般实验程序4制备N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸(1.4g, 3.2mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(1.4g, 1.1当量, 3.5mmol)得到N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(2.3g, 3.0mmol, 93%)。

[0690] 步骤4. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(2.3g, 3.0mmol)得到N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(2.2g, 2.7mmol, 90%)。

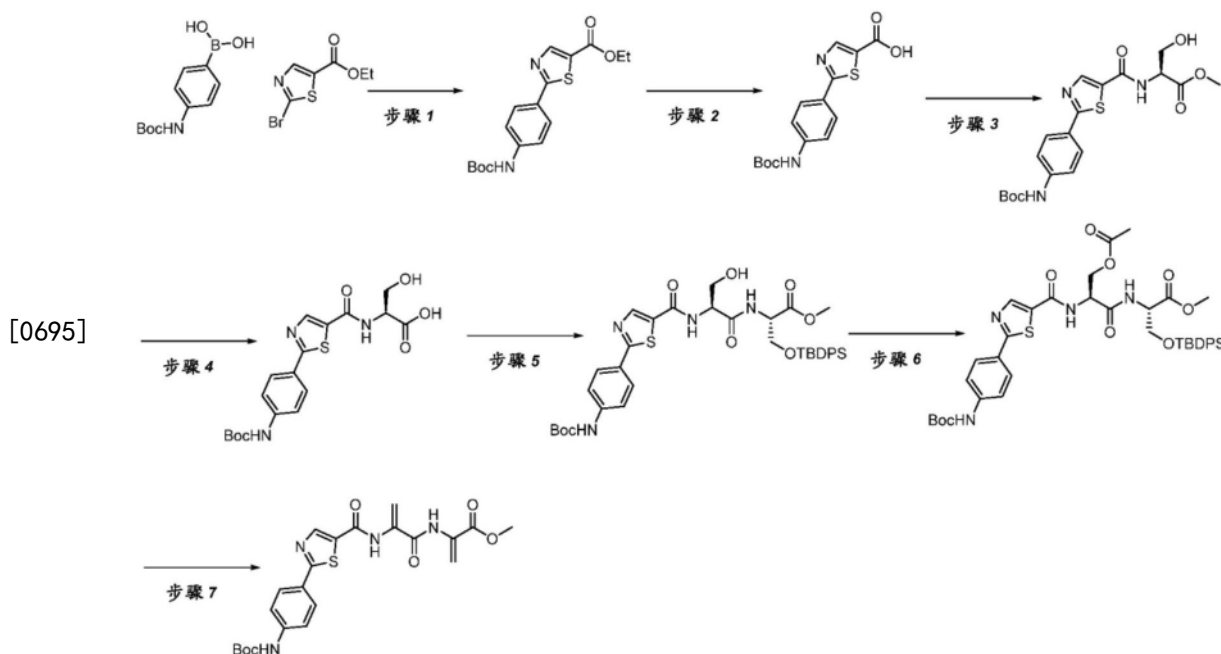
[0691] 步骤5. 使用以下程序制备O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯。向N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.30g, 0.37mmol)于THF(6mL)中的溶液中添加TBAF于THF中的溶液(0.56mL, 1M, 1.5当量, 0.56mmol), 并且搅拌所得混合物1小时。在真空中浓缩反应混合物, 并且将残余物溶解于MeCN(6mL)中。添加三乙胺(0.13mL, 2.5当量, 0.93mmol)和乙酸酐(48μL, 1.35当量, 0.50mmol), 并且在室温下搅拌所得混合物45分钟。添加水并且在真空中浓缩混合物以去除MeCN。然后用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过自动化

FCC纯化粗物质,得到呈白色固体状的O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸酯)-L-丝氨酸甲酯(0.16g,0.27mmol,72%)。

[0692] 步骤6.遵循一般实验程序8制备(Z)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丁-2-烯酰氨基)丙烯酸甲酯(E/Z立体化学任意指定)。O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羰基)-L-别苏氨酸酯)-L-丝氨酸甲酯(0.15g,0.25mmol)得到呈白色固体状的(Z)-2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丁-2-烯酰氨基)丙烯酸甲酯(30mg,62 μ mol,25%)。LCMS(22010199C TFA LCMS-5C3)RT:1.387min;面积:99.6%(215nm),99.3%(306nm);m/z 487.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 8.73(s,1H),8.48(s,1H),8.13(s,1H),7.95-7.88(m,2H),7.48(d,J=8.5Hz,2H),6.73(q,J=7.1Hz,1H),6.69(s,1H),6.63(s,1H),5.94(d,J=1.4Hz,1H),3.81(s,3H),1.89(d,J=7.1Hz,3H),1.54(s,9H)。

[0693] 实施例22:化合物67

[0694] 2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



[0696] 步骤1.遵循一般实验程序1制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸乙酯。(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)硼酸(2.0g,8.4mmol)和2-溴噻唑-5-甲酸乙酯(2.0g,8.4mmol)得到呈黄色固体状的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.26g,3.62mmol,43%)。¹H NMR(299MHz,CDC1₃) δ 8.39(s,1H),7.94(d,J=8.8Hz,2H),7.49(d,J=8.6Hz,2H),6.66(s,1H),4.40(q,J=7.1Hz,2H),1.55(d,J=1.0Hz,10H),1.42(t,J=7.1Hz,3H)。

[0697] 步骤2.遵循一般实验程序2制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸乙酯(1.2g,3.4mmol)得到呈白色固体状的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸(1.0g,3.1mmol,91%)。

[0698] 步骤3.遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酸(1.6g,5.0mmol)和H-Ser-

OMe.HCl (0.93g, 1.2当量, 6.0mmol) 得到呈橙色油状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.4g, 3.3mmol, 67%)。LCMS(General 3acidic)RT:0.99min;面积%(254nm):88%; $m/z=422.3[M+H]^+$ 。

[0699] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.4g, 3.3mmol) 得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸(0.98g, 2.4mmol, 72%)。

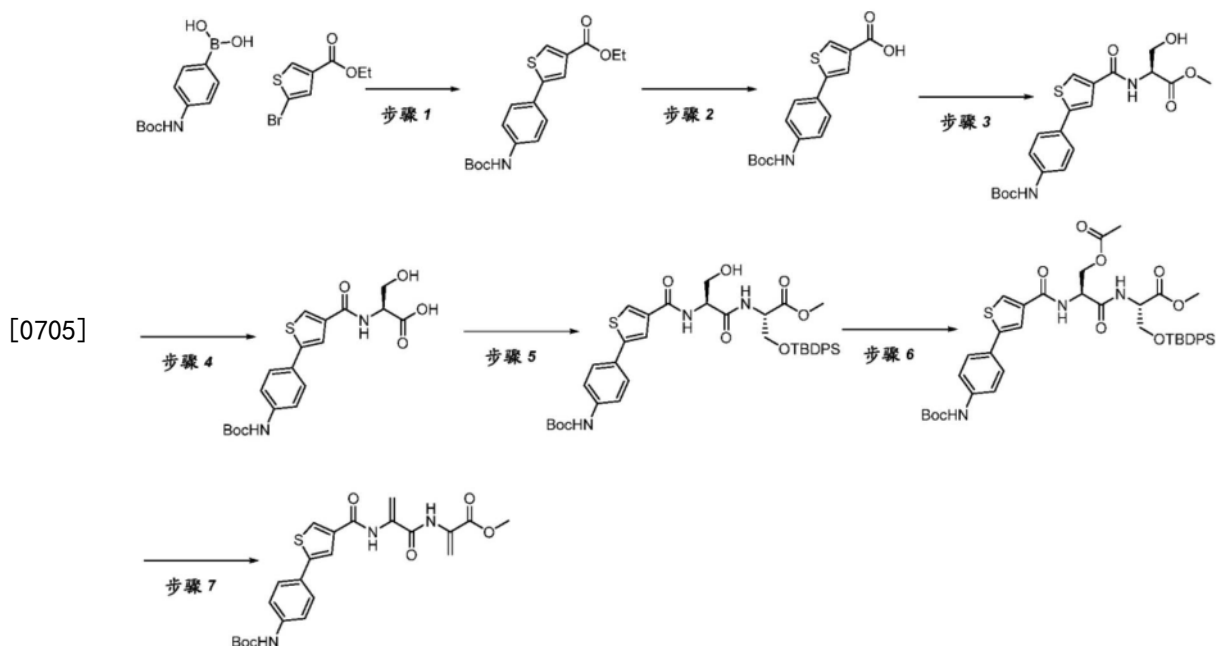
[0700] 步骤5. 遵循一般实验步骤4制备N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸(0.98g, 2.4mmol) 和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(1.1g, 1.2当量, 2.9mmol) 得到粗物质N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(2.25g), 其按原样用于下一步骤中。

[0701] 步骤6. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。粗物质N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(2.25g) 和乙酸酐(0.34mL, 3.6mmol) 得到N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.40g, 0.51mmol, 21%, 经2个步骤)。LCMS(General 3acidic)RT:1.78min;面积%(214nm):100%; $m/z=789.6[M+H]^+$ 。

[0702] 步骤7. 遵循一般实验程序7制备2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-羰基)-L-丝氨酸)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.19g, 0.24mmol) 得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-5-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯(7.8mg, 16 μ mol, 27%)。LC-MS(22010199A TFA LCMS-5C1):RT:1.353min;面积97.7%(215nm), 96.7%(304nm); $m/z=473.2[M+H]^+$ 。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.66(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.92(d, J=8.8Hz, 2H), 7.48(d, J=8.8Hz, 2H), 6.72(d, J=2.5Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 6.63(s, 1H), 6.04(d, J=1.0Hz, 1H), 5.49(dd, J=2.3Hz, J=1.3Hz, 1H), 3.91(s, 1H), 1.54(s, 9H)。

[0703] 实施例23: 化合物68

[0704] 2-(2-(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯



[0706] 步骤1. 遵循一般实验程序1制备5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-甲酸乙酯。5-溴噻吩-3-甲酸乙酯(1.0g, 4.2mmol)和4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基硼酸(1.0g, 4.2mmol)得到呈白色固体状的5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-甲酸乙酯(1.1g, 3.2mmol, 76%)。¹H NMR (299MHz, CDCl₃) δ8.00(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.55(d, J=8.7Hz, 2H), 7.41(d, J=8.5Hz, 2H), 7.28(s, 4H), 6.54(s, 1H), 4.37(q, J=7.1Hz, 2H), 1.55(s, 9H), 1.40(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0707] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-甲酸。呈白色固体状的5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-甲酸乙酯(1.1g, 3.2mmol)和5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-甲酸(0.90g, 2.8mmol, 89%)¹H NMR (299MHz, CD₃OD) δ8.08(m, 1H), 7.65(m, 1H), 7.62-7.52(m, 2H), 7.48(d, J=8.7Hz, 2H), 1.54(s, 8H)。

[0708] 步骤3. 遵循一般实验程序3制备(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸甲酯。5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-甲酸(0.90g, 2.8mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.44g, 2.8mmol)得到呈黄色油状的(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.0g, 2.4mmol, 84%)。¹H NMR (299MHz, CDCl₃) δ7.84(m, 1H), 7.56-7.46(m, 3H), 7.40(d, J=8.5Hz, 2H), 7.03(d, J=7.2Hz, 1H), 6.64(s, 1H), 4.87(dt, J=7.2, 3.6Hz, 1H), 4.39(q, J=7.1Hz, 1H), 4.09(t, J=4.0Hz, 2H), 3.85(s, 3H), 1.55(s, 9H)。

[0709] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸。(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.0g, 0.24mmol)得到呈黄色固体状的(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸(0.90g, 2.2mmol, 93%)。¹H NMR (299MHz, CD₃OD) δ9.05(s, 1H), 8.25(d, J=8.0Hz, 0H), 8.04(d, J=1.4Hz, 1H), 7.74(d, J=1.4Hz, 1H), 7.63-7.52(m, 2H), 7.48(d, J=8.6Hz, 2H), 4.76-4.67(m, 1H), 4.10-3.92(m, 2H), 1.55(s, 9H)。

[0710] 步骤5. 遵循一般实验程序4制备N-((5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸(0.20g, 0.49mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐

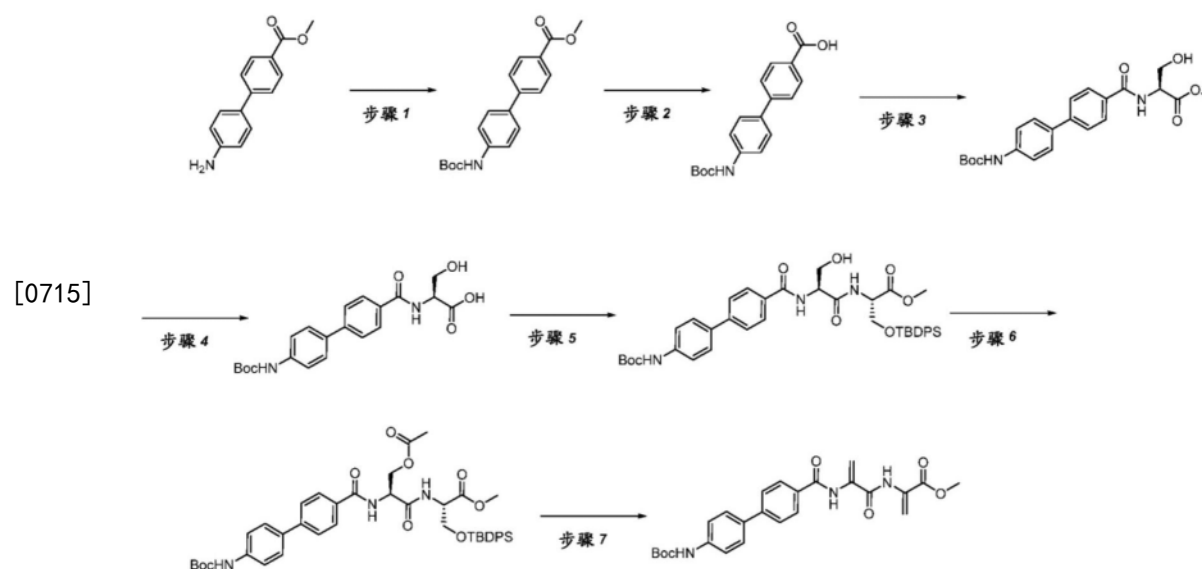
酸盐 (0.23g, 1.2当量, 0.59mmol) 得到粗物质N-((5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(233mg), 其未经纯化即用于下一步骤中

[0711] 步骤6. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。粗物质N-((5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(233mg) 得到N-(O-乙酰基-N-(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.10g, 0.13mmol, 26%, 经2个步骤)

[0712] 步骤7. 遵循一般实验程序7制备2-(2-(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙酰基-N-(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(50mg, 63 μ mol) 得到呈白色固体状的2-(2-(5-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻吩-3-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(3.9mg, 8.3 μ mol, 31%)。LC-MS(22010199A TFA LCMS-5C1): RT 1.483min; 面积84.0% (215nm), 88.7% (304nm); m/z=472.0[M+H]⁺

[0713] 实施例24: 化合物69

[0714] 2-(2-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



[0716] 步骤1. 使用以下程序制备4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯。向4'-氨基-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(0.50g, 2.2mmol)于CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中添加DMAP(0.54g, 2当量, 4.4mmol)和Boc₂O(0.48g, 1当量, 2.2mmol), 并且在室温下搅拌所得混合物16小时。过滤混合物并且添加HCl(1M, 50mL水溶液)。用EtOAc萃取混合物, 并且经Na₂SO₄干燥有机层, 过滤并浓缩。通过FCC纯化粗物质, 得到4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(0.30g, 0.92mmol, 42%)。¹H NMR(299MHz, CDCl₃) δ8.10(m, 2H), 7.62(m, 5H), 7.53-7.44(m, 2H), 6.70(s, 1H), 3.95(s, 3H), 1.55(s, 9H)。

[0717] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸。4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸甲酯(0.52g, 1.6mmol) 得到4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸(0.34g, 1.1mmol, 66%) ¹H NMR(299MHz, CD₃OD) δ8.13-8.00

(m, 2H), 7.77-7.58(m, 4H), 7.53(m, 2H), 1.55(s, 9H)。

[0718] 步骤3. 遵循一般实验程序4制备(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯。4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酸(90mg, 0.29mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(90mg, 2当量, 0.57mmol)得到(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(34mg, 82 μ mol, 29%)。LCMS(General 3acidic)RT:1.07min;面积%(254nm):100%;m/z=415.1[M+H]⁺。

[0719] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸。(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(34mg, 82 μ mol)得到粗物质(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸(77mg), 其按原样用于下一步骤中。LCMS(General 3acidic)RT:0.95min;面积%(254nm):82%;m/z=401.3[M+H]⁺。

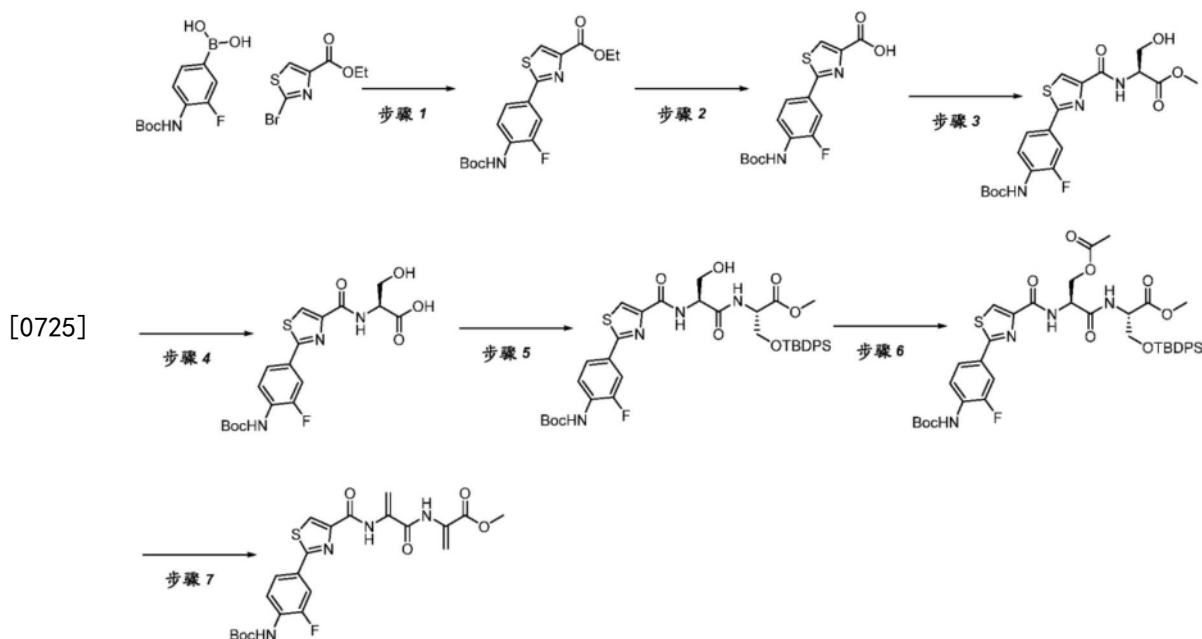
[0720] 步骤5. 遵循一般实验程序4制备N-((4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸(100mg, 0.25mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(118mg, 0.30mmol)得到N-((4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(66mg, 89 μ mol, 36%)。LCMS(General 3acidic)RT:1.72min;面积%(254nm):77%;m/z=740.6[M+H]⁺。

[0721] 步骤6. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。N-((4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(66mg, 89 μ mol)得到N-(O-乙酰基-N-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(44mg, 56 μ mol, 63%)。LCMS(General 3acidic)RT:1.81min;面积%(254nm):100%;m/z=740.6[M+H]⁺。

[0722] 步骤7. 遵循一般实验程序7制备2-(2-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙酰基-N-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(42mg, 54 μ mol)得到2-(2-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(5.0mg, 11 μ mol, 20%)。LC-MS(22010199A TFA LCMS-5C1):rt 1.483min;面积78.4%(215nm), 83.7%(304nm);m/z=[M+H]⁺=466.2。¹H NMR(CDCl₃) δ (ppm)8.92(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.92(d, J=8.3Hz, 2H), 7.67(d, J=8.1Hz, 2H), 7.57(d, J=8.4Hz, 2H), 7.47(d, J=8.4Hz, 2H), 6.82(m, 1H), 6.67(s, 1H), 6.56(s, 1H), 6.03(s, 1H), 5.49(s, 1H), 3.91(s, 3H), 1.54(s, 9H)。

[0723] 实施例25:化合物70

[0724] 2-(2-(2-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



[0726] 步骤1. 遵循一般实验程序1制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲酸乙酯。2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(0.20g, 0.85mmol)和4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基硼酸(0.20g, 0.78mmol)得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(0.15g, 0.42mmol, 53%) ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.20(t, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 8.10(s, 1H), 7.79(dd, $J=11.8, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.68(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.82(s, 1H), 4.43(q, $J=7.1\text{Hz}$, 2H), 1.52(s, 9H), 1.41(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)。

[0727] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲酸。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(0.71g, 1.9mmol)得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲酸(0.63g, 1.9mmol, 97%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.25(d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 8.21(s, 1H), 7.74(dd, $J=11.7, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.63(m, 1H), 6.86(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 1.53(s, 9H)。

[0728] 步骤3. 遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲酸(0.63g, 1.9mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.32g, 1.1当量, 2.1mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸甲酯(0.87g, 纯度90%, 1.8mmol, 96%)

[0729] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸甲酯(0.87g, 纯度90%, 1.8mmol)得到呈灰白色固体状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸(0.85g, 纯度:90%, 1.8mmol, 定量)。

[0730] 步骤5. 遵循一般实验程序4制备N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羧基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸(0.76g, 1.8mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.78g, 1.1当量, 2.0mmol)得到N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羧基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.2g, 1.5mmol, 84%)

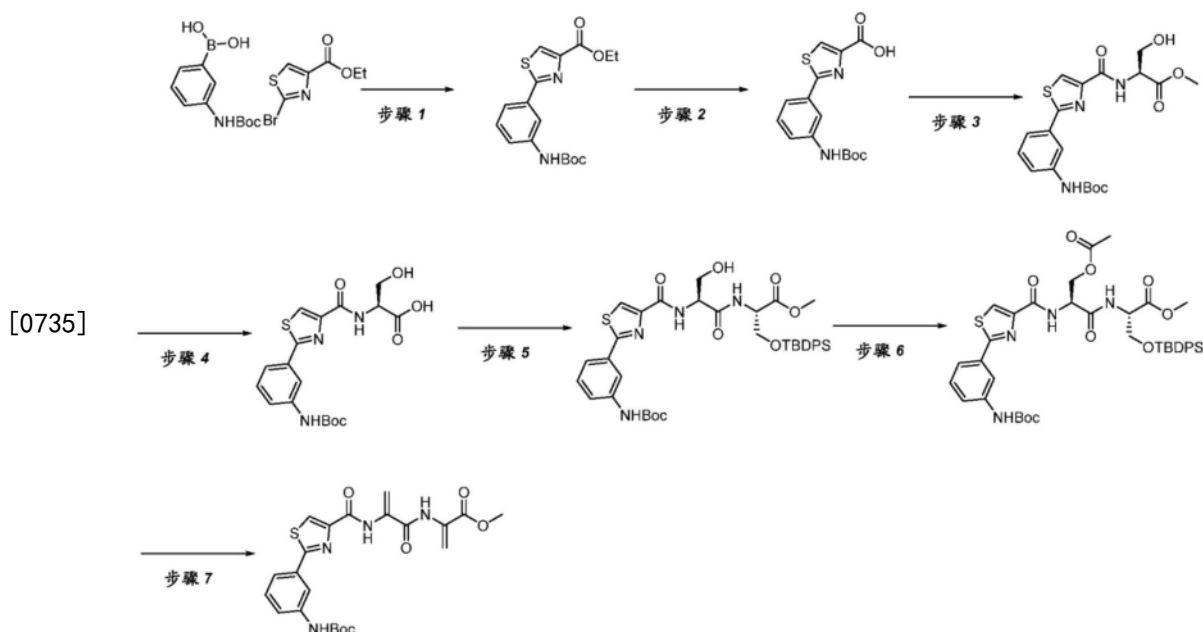
[0731] 步骤6. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-

氟苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.2g, 1.5mmol)得到N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.1g, 1.4mmol, 93%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.21(t, J=8.2Hz, 1H), 8.09(d, J=7.7Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.72(dd, J=11.7, 2.0Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61-7.50(m, 5H), 7.44-7.26(m, 7H), 7.12(d, J=8.1Hz, 1H), 6.83(d, J=3.5Hz, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 4.67(dt, J=8.2, 2.9Hz, 1H), 4.52(dd, J=11.3, 5.6Hz, 1H), 4.39(dd, J=11.3, 6.2Hz, 1H), 4.11(dd, J=10.3, 2.7Hz, 2H), 3.88(dd, J=10.3, 3.0Hz, 1H), 3.73(s, 3H), 2.08(s, 3H), 1.53(s, 9H), 0.96(s, 9H)。

[0732] 步骤7. 遵循一般实验程序7制备2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酯)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.30g, 0.37mmol)得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-3-氟苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(30mg, 59μmol, 16%)。LCMS(22010199A TFA LCMS-5C1): RT: 1.815min; 面积: 98.1% (215nm), 96.8% (306nm); m/z=491.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ9.97(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.23(t, J=8.3Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.81(dd, J=11.7, 2.0Hz, 1H), 7.68(dd, J=8.6, 1.3Hz, 1H), 6.86(m, 1H), 6.77(d, J=2.2Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 6.04(d, J=1.4Hz, 1H), 5.51(t, J=1.9Hz, 1H), f3.90(s, 3H), 1.57-1.49(m, 9H)。

[0733] 实施例26: 化合物71

[0734] 2-(2-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



[0736] 步骤1. 遵循一般实验程序1制备2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯。2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(2.3g, 1.05当量, 9.7mmol)和(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)硼酸(2.2g, 9.3mmol)得到呈白色固体状的2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯

(1.4g, 4.0mmol, 43%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.94 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=7.7, 1.7, 1.0Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.43 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.41 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0737] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸。2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.4g, 4.0mmol)得到呈白色固体状的2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(1.3g, 3.8mmol, 95%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.9Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)。

[0738] 步骤3. 遵循一般实验程序4制备(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸甲酯。2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酸(1.3g, 3.8mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.65g, 1.1当量, 4.2mmol)得到(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸甲酯(1.5g, 3.5mmol, 93%)。¹H NMR (299MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, J=7.6Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.98 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.41 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.28 (s, 5H), 6.66 (s, 1H), 5.00-4.84 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

[0739] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸。(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸甲酯(1.5g, 3.5mmol)得到粗物质(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸(1.5g, 3.8mmol, 定量), 其按原样用于下一步骤中。

[0740] 步骤5. 遵循一般实验程序4制备N-((2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)丝氨酸(0.80g, 2.0mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.75g, 1.9mmol)得到N-((2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.2g, 1.6mmol, 79%)。

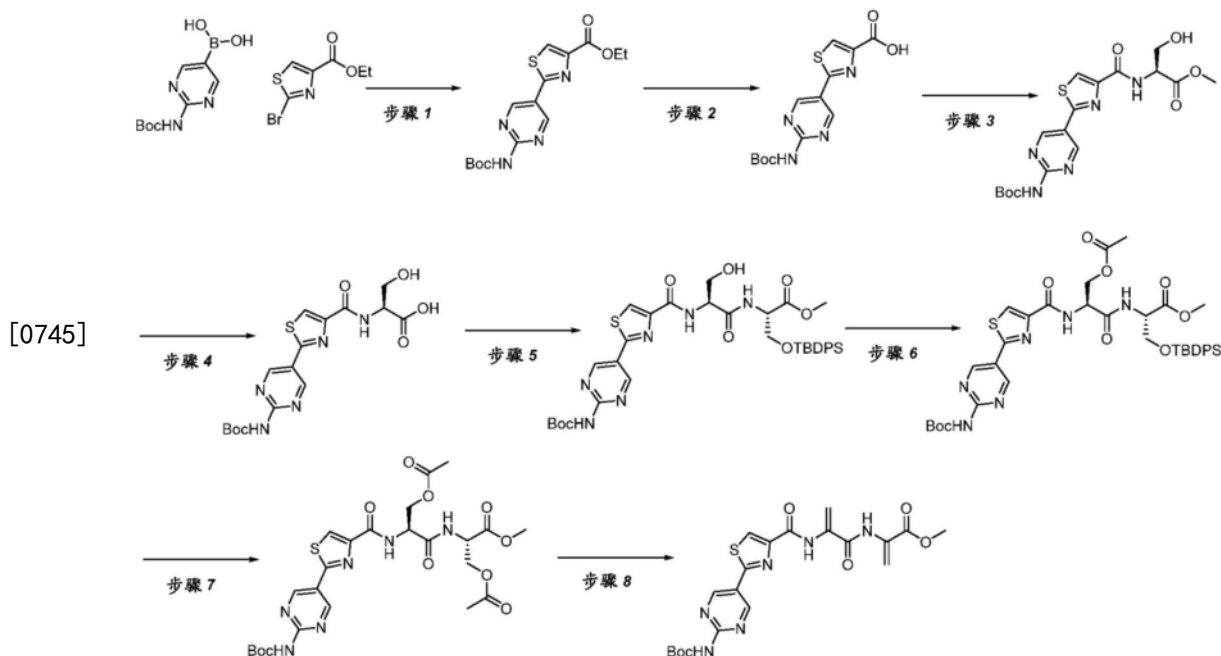
[0741] 步骤6. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。N-((2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.2g, 1.6mmol)得到N-(O-乙酰基-N-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(1.1g, 1.4mmol, 89%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.62-7.50 (m, 6H), 7.44-7.26 (m, 8H), 7.13 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.92 (dt, J=7.9, 5.9Hz, 1H), 4.67 (dt, J=8.1, 2.8Hz, 1H), 4.51 (dd, J=11.3, 5.7Hz, 1H), 4.39 (dd, J=11.3, 6.2Hz, 1H), 4.11 (dd, J=10.3, 2.7Hz, 1H), 3.87 (dd, J=10.3, 3.0Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 0.96 (s, 9H)。

[0742] 步骤7. 遵循一般实验程序7制备2-(2-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙酰基-N-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-羧基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.30g, 0.38mmol)得到呈白色固体状的2-(2-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(51mg, 0.11mmol, 57%)。LCMS (22010199ATFALCMS-5C1): RT: 1.704min; 面积: 98.9% (215nm), 98.6% (306nm); m/z 473.2[M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H),

8.55 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.67 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.62 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.40 (t, J=8.0Hz, 1H), 6.78 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.03 (d, J=1.3Hz, 1H), 5.51 (t, J=2.0Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.55 (s, 9H)。

[0743] 实施例27:化合物72

[0744] 2-(2-(2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯



[0746] 步骤1. 遵循一般实验程序1制备2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯。(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)硼酸(1.2g, 5.2mmol)和2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(1.4g, 1.1当量, 5.8mmol)得到2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.1g, 3.1mmol, 61%) $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.15 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 4.43 (q, J=7.1Hz, 2H), 1.63 (s, 1H), 1.56 (s, 9H), 1.41 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0747] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-甲酸。2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-甲酸乙酯(2.1g, 5.9mmol)得到粗物质2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-甲酸(2.0g), 其未经纯化即用于下一步骤中。

[0748] 步骤3. 遵循一般实验程序4制备(2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甲酯。2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-甲酸(0.64g, 2.0mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.34g, 1.1当量, 2.2mmol)得到(2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甲酯(0.93g, 2.0mmol, 定量)。

[0749] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备(2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-羰基)丝氨酸。(2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-羰基)丝氨酸甲酯(0.84g, 2.0mmol)得到(2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-羰基)丝氨酸(0.55g, 1.3mmol, 67%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) δ 10.48 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.49 (dt, J=8.3, 4.2Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 1.48 (s, 9H)。

[0750] 步骤5. 遵循一般实验程序4制备N-((2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-羰基)丝氨酸(0.55g, 1.3mmol)和N-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基噻唑-4-羰基-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.55g, 1.3mmol)得到N-((2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)噻唑-5-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.55g, 1.3mmol, 67%)。

基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-羰基) 丝氨酸 (0.54g, 1.3mmol) 和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐 (0.57g, 1.1当量, 1.4mmol) 得到呈灰白色固体状的N-((2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯 (0.42g, 0.56mmol, 43%)。LCMS (General 3acidic) RT: 1.53min; 面积% (254nm): 76%; m/z = 749.7 [M+H]⁺。

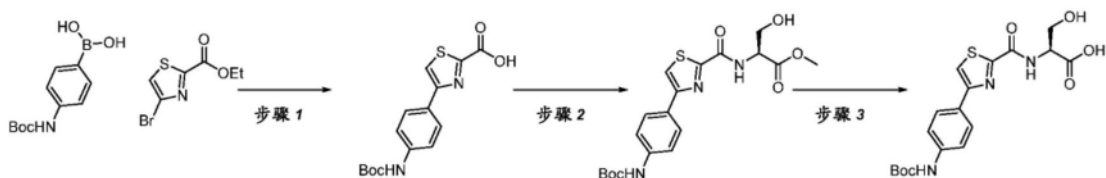
[0751] 步骤6. 遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。N-((2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯 (0.40g, 0.53mmol) 得到N-(O-乙酰基-N-(2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯 (0.24g, 0.30mmol, 57%)。LCMS (General 3acidic) RT: 1.63min; 面积% (254nm): 96%; m/z = 691.5 [M-Boc+H]⁺。

[0752] 步骤7. 使用以下程序制备O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-L-丝氨酸甲酯。向N-(O-乙酰基-N-(2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯 (0.24g, 0.30mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加TBAF于THF中的溶液 (1M, 0.45mL, 1.5当量, 0.45mmol), 并且搅拌所得混合物1小时。浓缩混合物并且将残余物溶于MeCN (5mL) 中。添加三乙胺 (0.10mL, 2.4当量, 0.72mmol) 和乙酸酐 (38μL, 1.3当量, 0.40mmol), 并且在室温下搅拌所得混合物45分钟。添加水并且用EtOAc萃取混合物。用盐水洗涤有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过自动化FCC纯化粗物质, 得到O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-L-丝氨酸甲酯 (87mg, 0.15mmol, 48%)。

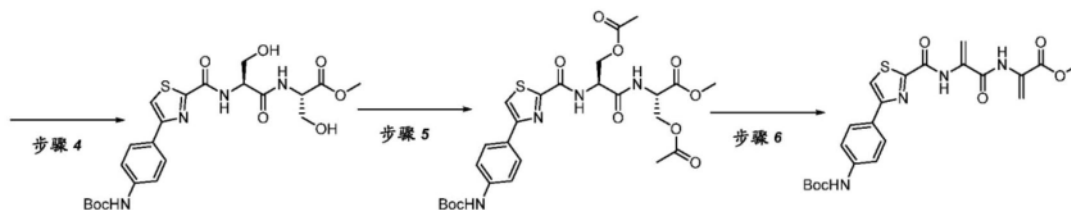
[0753] 步骤8. 使用以下程序制备2-(2-(2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-甲酰氨基) 丙烯酰氨基) 丙烯酸甲酯。在0°C下向O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-L-丝氨酸甲酯 (86mg, 0.14mmol) 于CH₂Cl₂ (1.5mL) 和THF (1.5mL) 中的溶液中添加DBU (87μL, 4当量, 0.58mmol), 并且在0°C下搅拌混合物2小时。添加水并且通过添加1M HCl将水相调节至pH 4。用CH₂Cl₂萃取混合物, 并且用盐水洗涤有机层, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过自动化反相FCC纯化粗物质, 得到2-(2-(2-(2-((叔丁氧羰基) 氨基) 嘧啶-5-基) 噻唑-4-甲酰氨基) 丙烯酰氨基) 丙烯酸甲酯 (27mg, 57μmol, 39%)。LCMS (22010199A TFA LCMS-5C1): RT: 1.460min; 面积: 96.8% (215nm), 96.2% (306nm); m/z 473.0 [M-H]⁻。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 10.01 (s, 1H), 9.17 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.77 (d, J = 2.3Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.03 (d, J = 1.3Hz, 1H), 5.51 (t, J = 1.9Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.57 (s, 9H)。

[0754] 实施例28: 化合物75

[0755] 2-(2-(4-(4-((叔丁氧羰基) 氨基) 苯基) 噻唑-2-甲酰氨基) 丙烯酰氨基) 丙烯酸甲酯



[0756]



[0757] 步骤1.使用以下程序制备4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-甲酸。向4-溴噻唑-2-甲酸乙酯(1.0g,4.2mmol)和4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基硼酸于1,2-二甲氧基乙烷(25mL)中的溶液中添加碳酸钠(2M水溶液,10当量,42mmol)和四钨(0.24g,0.05当量,0.21mmol),并且在80℃下搅拌所得混合物16小时。将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯稀释并且用水洗涤。用1M HCl溶液酸化水相并且用乙酸乙酯萃取。经Na₂SO₄干燥有机层,过滤并且在减压下浓缩,得到与去羧产物的混合物形式的4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-甲酸(1.1g,纯度43%,1.4mmol,35%)。所述混合物按原样用于下一步骤中。

[0758] 步骤2.遵循一般实验程序4制备4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸甲酯。粗物质4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-甲酸(1.1g,纯度43%,1.4mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.26g,1.2当量,1.7mmol)得到4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.61g,1.45mmol,定量)。

[0759] 步骤3.遵循一般实验程序2制备4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸。4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.60g,1.4mmol)得到4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸(0.59g,1.4mmol,定量)。

[0760] 步骤4.遵循一般实验程序4制备4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯。4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸(0.58g,1.4mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.27g,1.2当量,1.7mmol)得到4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯(0.52g,1.0mmol,72%)。LCMS (General 3acidic)RT:0.94min;面积%(254nm):91%;m/z=509.4[M+H]⁺。

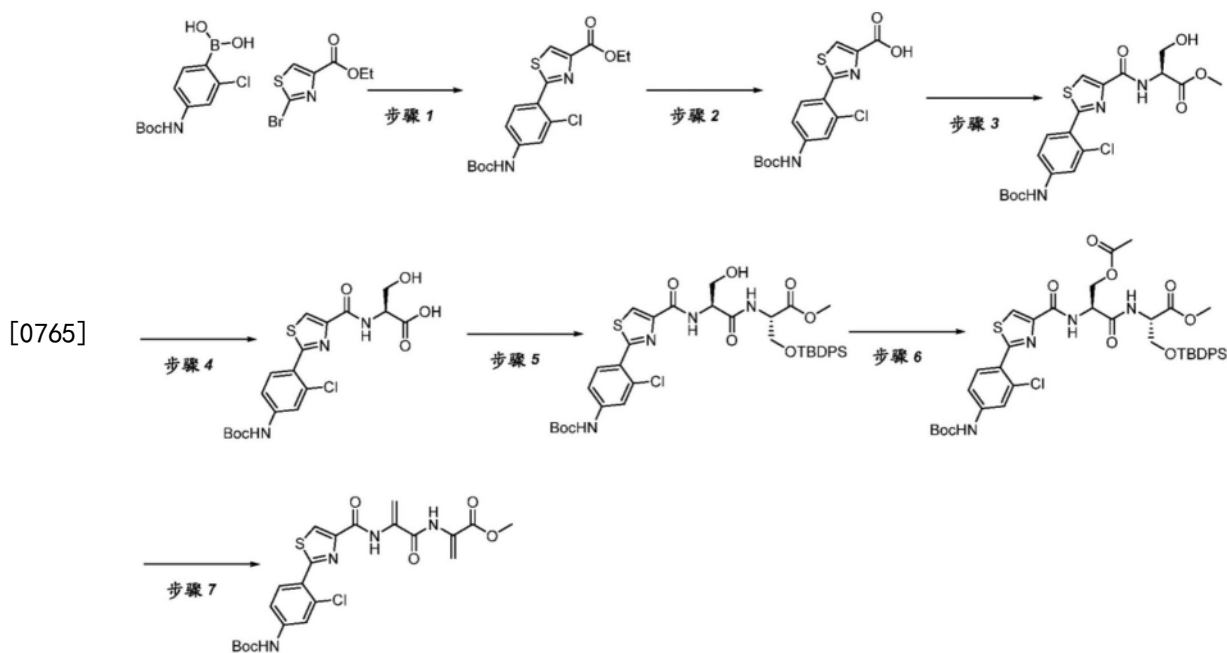
[0761] 步骤5.遵循一般实验程序5制备0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯。4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯(0.52g,1.0mmol)和乙酸酐(0.25mL,4当量,2.7mmol)得到0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯(0.33g,0.56mmol,55%)

[0762] 步骤6.遵循一般实验程序8制备2-(2-(4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-羰基)-L-丝氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯(0.35g,0.59mmol)得到呈白色固体状的2-(2-(4-(4-((叔丁氧羰基)氨基)苯基)噻唑-2-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(85mg,0.18mmol,30%)。LC-MS(22010199A TFA LCMS-5C1):RT:1.731min;面积98.6%

(215nm), 97.8% (304nm); $m/z=473.2[M+H]^+$. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 9.92 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.04 (d, $J=1.0$ Hz, 1H), 5.54 (dd, $J=2.3$ Hz, $J=1.6$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.54 (s, 9H)。

[0763] 实施例29: 化合物76

[0764] 2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯



[0766] 步骤1. 遵循一般实验程序1制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙酰氨基)丙烯酸甲酯。2-溴噻唑-4-甲酸乙酯(0.47g, 2.0mmol)和(3-氯-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基)氨基甲酸叔丁酯(0.70g, 2.0mmol)得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(0.38g, 1.0mmol, 51%)。LCMS (General 3acidic) RT: 1.58min; 面积% (254nm): 96%; $m/z=383.2[M+H]^+$ 。

[0767] 步骤2. 遵循一般实验程序2制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酸。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酸乙酯(0.38g, 0.99mmol)得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酸(0.30g, 0.84mmol, 85%) 1H NMR (299MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 1.56 (s, 9H)。

[0768] 步骤3. 遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酸(0.44g, 1.2mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.23g, 1.2当量, 1.5mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.42g, 0.92mmol, 75%)。LCMS (General 3acidic) RT: 1.23min; 面积% (254nm): 93%; $m/z=456.3[M+H]^+$ 。

[0769] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸。 (2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.42g, 0.92mmol)得到呈橙色固体状的(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸。

基)-L-丝氨酸(0.33g,0.75mmol,81%)。

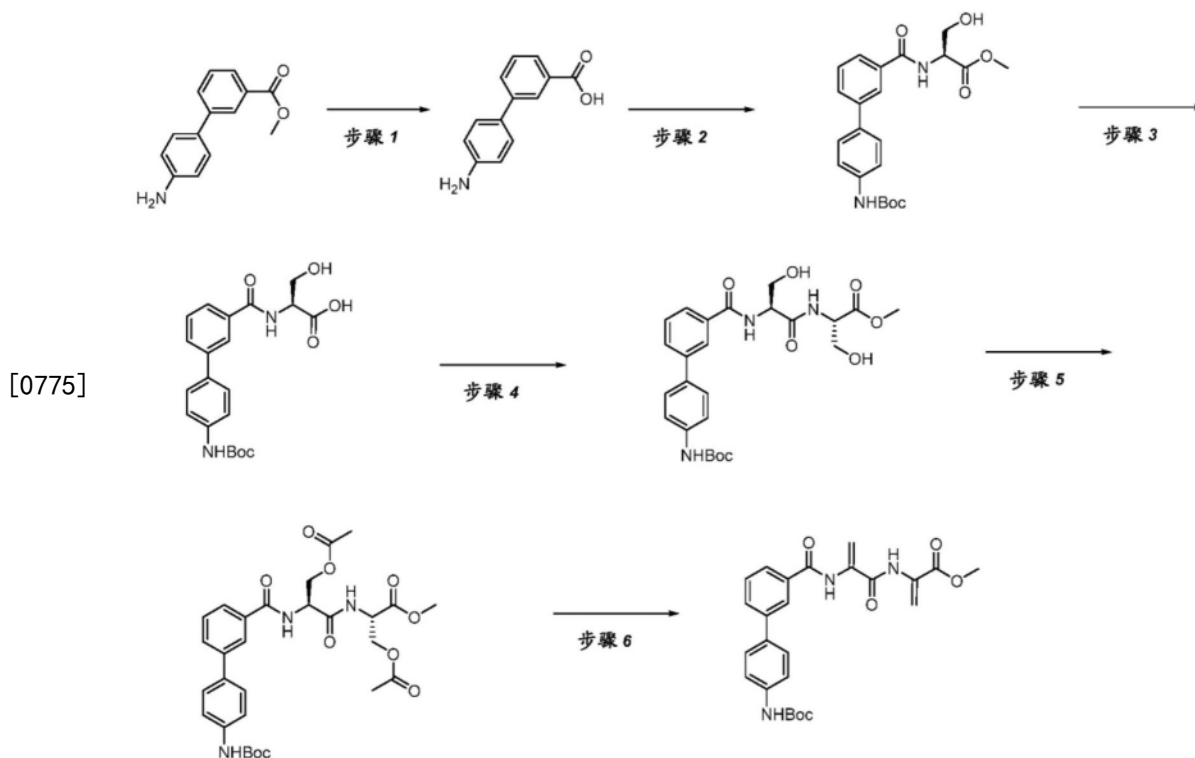
[0770] 步骤5.遵循一般实验程序4制备N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(0.33g,0.75mmol)和O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.35g,1.2当量,0.90mmol)得到N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.37g,0.48mmol,64%)。

[0771] 步骤6.遵循一般实验程序5制备N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯。N-((2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.37g,0.48mmol)和乙酸酐(68 μ L,1.5当量,0.72mmol)得到N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.22g,0.27mmol,57%)。¹H NMR(299MHz,CDCl₃) δ 8.28-8.12(m,3H),7.85(s,1H),7.57(m,4H),7.46-7.30(m,6H),7.19(m,2H),6.66(s,1H),4.95(q,J=6.3Hz,1H),4.70(d,J=8.1Hz,1H),4.56(dd,J=11.3,5.7Hz,1H),4.43(dd,J=11.3,6.2Hz,1H),4.14(d,J=8.1Hz,1H),3.96-3.86(m,1H),3.77(d,J=1.2Hz,3H),2.11(s,3H),1.56(s,9H),1.00(s,9H)。

[0772] 步骤7.遵循一般实验程序7制备2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酰基)-O-(叔丁基二苯基硅基)-L-丝氨酸甲酯(0.22g,0.27mmol)得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)-2-氯苯基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(15mg,30 μ mol,29%)。LCMS(22010199A TFA LCMS-5C1):rt 1.880min;面积96.5%(215nm),95.6%(304nm);m/z=507.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ (ppm)10.02(s,1H),8.55(s,1H),8.31(d,J=8.7Hz,1H),8.23(s,1H),7.84(d,J=1.8Hz,1H),7.21(dd,J=8.7Hz,J=2.3Hz,1H),6.78(d,J=2.2Hz,1H),6.70(s,1H),6.66(s,1H),6.02(d,J=1.1Hz,1H),5.48(t,J=1.8Hz,1H),3.90(s,3H),1.54(s,9H)。

[0773] 实施例30:化合物77

[0774] 2-(2-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



[0776] 步骤1. 使用以下程序制备4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸。向4'-氨基-[1,1'-联苯]-3-甲酸甲酯(0.50g, 2.2mmol)于 CH_2Cl_2 (20mL)中的溶液中添加DMAP(0.54g, 2当量, 4.4mmol)。然后逐份添加 Boc_2O (0.72g, 1.5当量, 3.3mmol), 并且在室温下搅拌混合物16小时。用水和盐水洗涤混合物, 经 Na_2SO_4 干燥并且在真空中浓缩。将粗物质溶解于THF(20mL)中, 并且添加NaOH溶液(1M水溶液, 7当量, 15.4mL, 15mmol), 并且搅拌所得混合物64小时。用1M HCl淬灭混合物, 用EtOAc萃取。经 Na_2SO_4 干燥有机相, 过滤并且在真空中浓缩, 得到呈黄色固体状的4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸(0.47g, 1.5mmol, 68%)。

[0777] 步骤2. 遵循一般实验程序4制备(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸甲酯。4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酸(0.45g, 1.4mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.27g, 1.2当量, 1.7mmol)得到粗物质(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.60g), 其按原样用于下一步骤中。

[0778] 步骤3. 遵循一般实验程序2制备(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸。 (4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.58g, 1.4mmol)得到呈黄色油状的(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸(0.37g, 0.92mmol, 66%, 经2个步骤)。LCMS(General 3acidic)RT:0.97min; 面积%(254nm):90%; $m/z=401.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

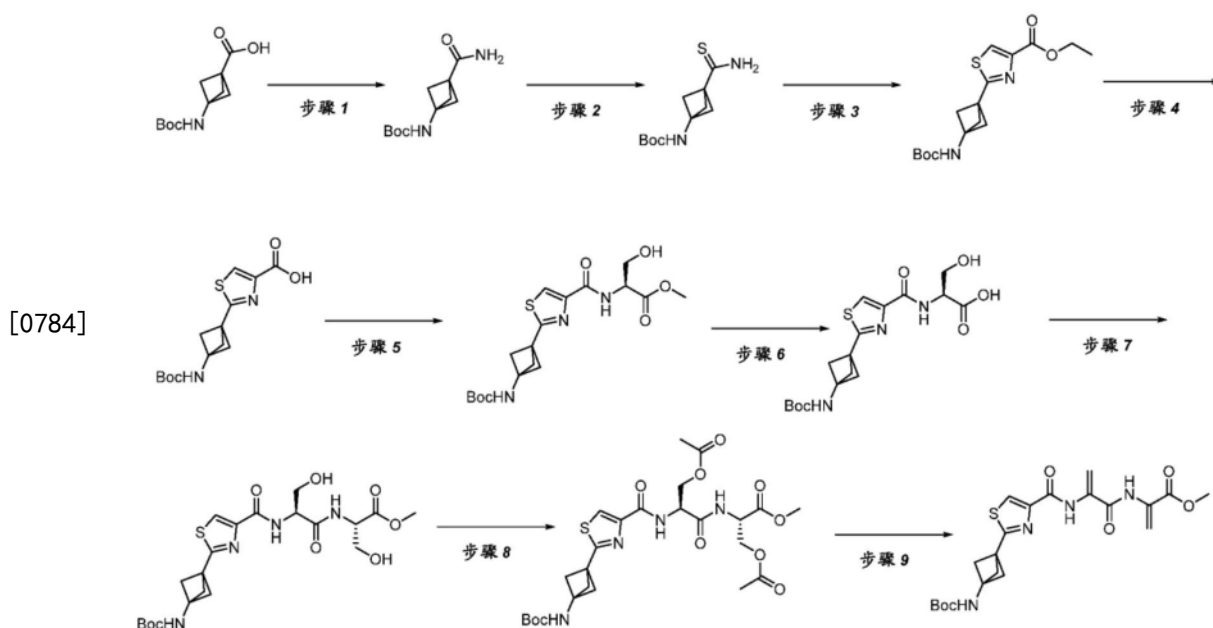
[0779] 步骤4. 遵循一般实验程序4制备(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯。(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸(0.20g, 0.50mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.93mg, 1.2当量, 0.60mmol)得到粗物质(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯(0.16g), 其按原样用于下一步骤中。LCMS(General 3acidic)RT:0.95min; 面积%(254nm):84%; $m/z=502.4[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0780] 步骤5. 遵循一般实验程序5制备0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸)-L-丝氨酸甲酯。粗物质(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸)-L-丝氨酸甲酯(0.16g)和乙酸酐(0.12mL, 2.6当量, 1.3mmol)得到0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸)-L-丝氨酸甲酯(130mg, 0.22mmol, 44%) 和单消除产物0-乙酰基-N-(2-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰氨基)丙烯酰基)-L-丝氨酸甲酯(0.10g, 0.19mmol, 38%)

[0781] 步骤6. 遵循一般实验程序8制备2-(2-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-羰基)-L-丝氨酸)-L-丝氨酸甲酯(130mg, 0.22mmol) 和0-乙酰基-N-(2-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰氨基)丙烯酰基)-L-丝氨酸甲酯(0.10g, 0.19mmol) (如步骤5中制备) 得到呈白色固体状的2-(2-(4'-((叔丁氧羰基)氨基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(6.6mg, 14 μ mol)。LCMS(22010199A TFA LCMS-5C1): RT: 1.468min; 面积98.0% (215nm), 97.2% (304nm); m/z = 466.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.08 (t, J=1.9Hz, 1H), 7.78 (ddt, J=15.4, 7.9, 1.3Hz, 2H), 7.62-7.45 (m, 6H), 6.85 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.05 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.53 (t, J=1.8Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.56 (s, 9H)。

[0782] 实施例31: 化合物78

[0783] 2-(2-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



[0785] 步骤1. 遵循一般实验程序9制备(3-氨甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯。3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊烷-1-甲酸(2.0g, 8.8mmol) 得到呈白色固体状的(3-氨甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 8.1mmol, 92%)。

[0786] 步骤2. 遵循一般实验程序10制备(3-硫代氨甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯。(3-氨甲酰基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.8g, 8.1mmol) 得到(3-硫

代氨基酰基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,6.4mmol,78%)LCMS (General 3acidic)RT:0.79min;面积%(254nm):100%

[0787] 步骤3.遵循一般实验程序11制备2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酸乙酯。(3-硫代氨基酰基双环[1.1.1]戊-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.5g,6.1mmol)得到2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.8g,5.4mmol,88%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.06(s,1H),5.00(s,1H),4.41(q,J=7.1Hz,2H),2.49(s,6H),1.46(s,9H),1.39(t,J=7.1Hz,3H)。

[0788] 步骤4.遵循一般实验程序2制备2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酸。2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.8g,5.4mmol)得到2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酸(1.7g,5.4mmol,定量)

[0789] 步骤5.遵循一般实验程序4制备(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯。2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酸(1.7g,5.4mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.92g,1.1当量,5.9mmol)得到呈白色固体状的(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.6g,90%纯度,3.6mmol,67%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.07(d,J=7.7Hz,1H),8.00(s,1H),4.83(m,1H),4.13-3.98(m,2H),3.81(s,3H),2.44(s,6H),1.45(s,9H)。

[0790] 步骤6.遵循一般实验程序2制备(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸。(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.6g,90%纯度,3.6mmol)得到(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(1.5g,85%纯度,3.2mmol,89%)

[0791] 步骤7.遵循一般实验程序4制备(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯。(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(1.5g,3.2mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.70g,1.4当量,4.5mmol)得到(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯(1.6g,3.2mmol,98%)

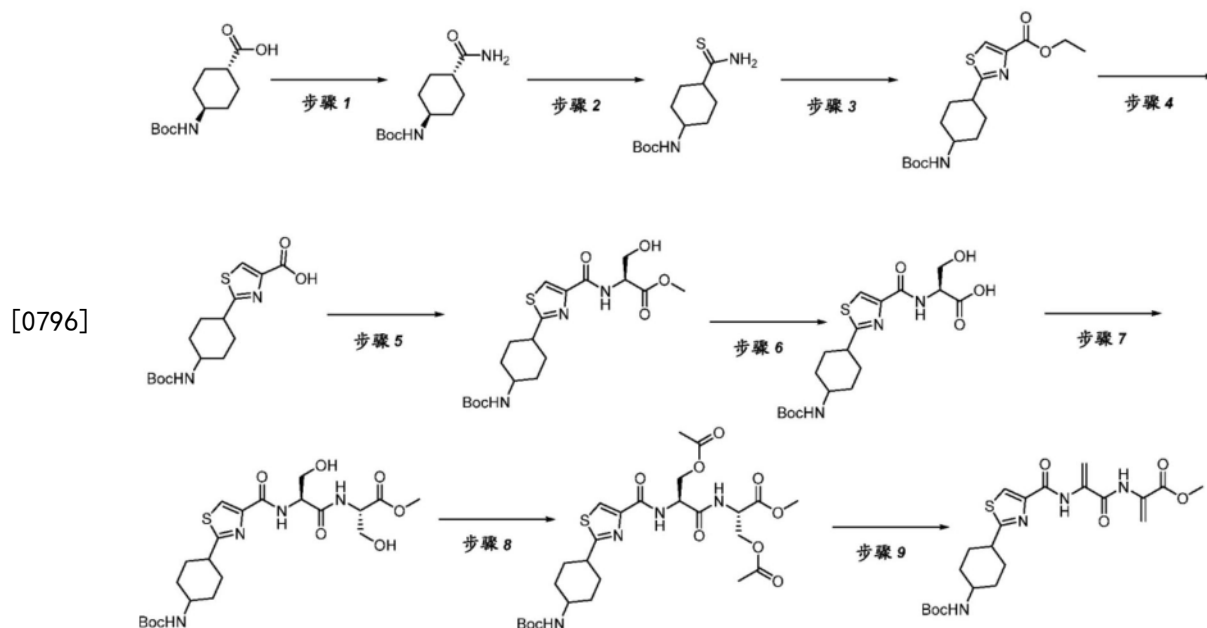
[0792] 步骤8.遵循一般实验程序5制备0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酰基-L-丝氨酸甲酯(1.6g,3.2mmol)得到呈白色固体状的0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯(1.2g,2.1mmol,68%)。

[0793] 步骤9.遵循一般实验程序8制备2-(2-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸酰基)-L-丝氨酸甲酯(0.17g,0.32mmol)得到呈白色固体状的2-(2-(2-(3-((叔丁氧羰基)氨基)双环[1.1.1]戊-1-基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(85mg,0.18mmol,58%)。LCMS(22010199A TFA LCMS-5C1):rt 1.319min;面积99.0%(215nm),98.7%(304nm);m/z=463.2[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 9.81(s,1H),8.51(s,1H),8.05(s,1H),6.73(d,J=2.1Hz,1H),6.69(s,1H),6.01(d,J=1.3Hz,1H),5.47(t,J=1.9Hz,1H),5.02(s,1H),3.90(s,3H),2.48(s,

6H), 1.47 (s, 9H)。

[0794] 实施例32: 化合物79

[0795] 2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



[0797] 步骤1. 遵循一般实验程序9制备(反-4-氨甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯。(反-4-((叔丁氧羰基)氨基)环己烷-1-甲酸(2.0g, 8.2mmol)得到呈白色固体状的(反-4-氨甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.9g, 7.7mmol, 94%)。

[0798] 步骤2. 遵循一般实验程序10制备(4-硫代氨甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯。(反-4-氨甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.9g, 7.7mmol)得到呈灰白色固体状的(4-硫代氨甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 4.7mmol, 61%, 反式/顺式97:3)。

[0799] 步骤3. 遵循一般实验程序11制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-甲酸乙酯。(4-硫代氨甲酰基环己基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 4.7mmol)得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.1g, 3.0mmol, 64%, 反式/顺式9:1)。

[0800] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-甲酸。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-甲酸乙酯(1.1g, 3.0mmol)得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-甲酸(0.97g, 3.0mmol, 99%, 反式/顺式9:1)。

[0801] 步骤5. 遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.1g, 89%纯度, 2.2mmol, 75%)。

[0802] 步骤6. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(1.1g, 89%纯度, 2.2mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(1.0g, 88%纯度, 2.1mmol, 97%)。

[0803] 步骤7. 遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯。

基)-L-丝氨酸基-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(1.0g,88%纯度,2.1mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.36g,1.1当量,2.3mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基-L-丝氨酸甲酯(0.55g,90%纯度,0.96mmol,45%)。

[0804] 步骤8.遵循一般实验程序5制备0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基-L-丝氨酸甲酯(0.55g,90%纯度,0.96mmol)得到0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-L-丝氨酸甲酯(0.46g,0.77mmol,80%,反式/顺式87:13)

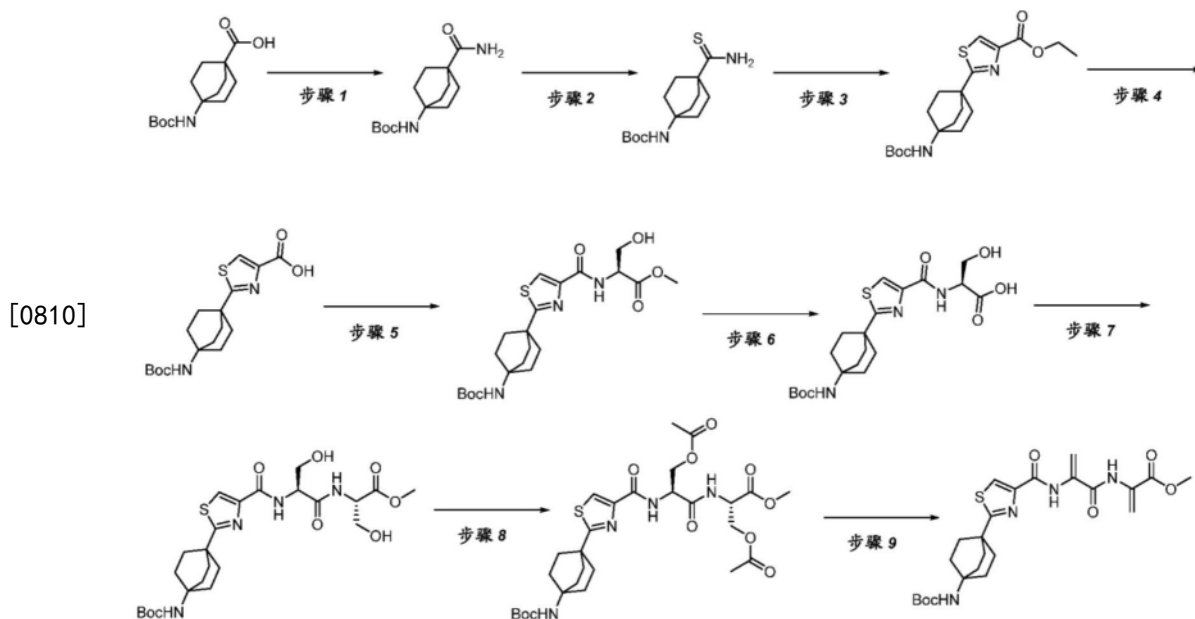
[0805] 步骤9.遵循一般实验程序8制备2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。0-乙酰基-N-(0-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸基)-L-丝氨酸甲酯(0.20g,0.33mmol)得到两批2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)环己基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯79-1和79-2

[0806] 79-1(81mg,0.17mmol,51%,反式/顺式89:11)LCMS(22010199A TFA LCMS-5C1): RT:1.492min;面积:86.2%(215nm),88.4%(306nm);m/z 479.2(M-H⁺);RT:1.520min;面积10.80%(215nm),11.61%(306nm);m/z=479.2[M+H]⁺¹H-NMR(主要异构体)(400MHz,CDC13) δ 9.90(s,1H),8.53(s,1H),8.03(s,1H),6.74(d,J=2.2Hz,1H),6.70(s,1H),6.01(d,J=1.3Hz,1H),5.46(t,J=1.9Hz,1H),4.43(s,1H),3.90(s,3H),3.51(s,1H),2.97(tt,J=12.1,3.6Hz,1H),2.25(d,J=13.4Hz,2H),2.17(d,J=12.7Hz,2H),1.66(qd,J=13.1,3.2Hz,2H),1.46(s,9H),1.27(qd,J=12.7,3.4Hz,2H)。

[0807] 79-2 14mg,29 μ mol,8.7%,反式/顺式63:37。LCMS-5(22010199A TFA LCMS-5C1): RT:1.493min;面积:55.3%(215nm),54.5%(306nm);m/z 479.2(M-H⁺);RT:1.526min;面积:42.9%(215nm),43.6%(306nm);m/z=379.2[M-Boc+H]⁺。¹H NMR(400MHz,CDC1₃) δ 9.99(s,0H),9.90(s,1H),8.54(m,1H),8.03(m,1H),6.74(d,J=2.0Hz,1H),6.70(d,J=3.7Hz,1H),6.01(s,1H),5.47(m,1H),4.79(s,0H),4.43(s,0H),3.90(s,3H),3.78(s,0H),3.50(s,0H),3.16(s,0H),3.02-2.91(m,1H),2.25(m,1H),2.17(m,1H),2.01(s,1H),1.97-1.74(m,2H),1.74-1.59(m,2H),1.45(m,9H),1.37-1.20(m,2H)。

[0808] 实施例33:化合物80

[0809] 2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯



[0811] 步骤1. 遵循一般实验程序9制备(4-氨甲酰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛烷-1-甲酸(1.0g, 3.7mmol)得到(4-氨甲酰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 82%纯度, 3.5mmol, 95%)

[0812] 步骤2. 遵循一般实验程序10制备(4-硫代氨甲酰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯。(4-氨甲酰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(1.2g, 82%纯度, 3.5mmol)得到呈白色固体状的(4-硫代氨甲酰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.48g, 1.7mmol, 47%)。

[0813] 步骤3. 遵循一般实验程序11制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸乙酯。(4-硫代氨甲酰基双环[2.2.2]辛-1-基)氨基甲酸叔丁酯(0.48g, 1.7mmol)得到呈白色固体状的2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸乙酯(0.31g, 0.82mmol, 49%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.00(s, 1H), 4.37(q, J=7.1Hz, 2H), 2.12-1.99(m, 6H), 1.99-1.91(m, 6H), 1.41(s, 9H), 1.36(t, J=7.1Hz, 3H)。

[0814] 步骤4. 遵循一般实验程序2制备2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸乙酯(0.31g, 0.82mmol)得到2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酸(0.32g, 90%纯度, 0.82mmol, 定量)

[0815] 步骤5. 遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯。2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.32g, 90%纯度, 0.82mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.14g, 1.1当量, 0.90mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.33g, 88%纯度, 0.64mmol, 78%)

[0816] 步骤6. 遵循一般实验程序2制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸甲酯(0.33g, 0.64mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(0.30g, 0.66mmol, 定量)。

[0817] 步骤7. 遵循一般实验程序4制备(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-

基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸-D-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸(0.30g,0.66mmol)和L-丝氨酸甲酯盐酸盐(0.11g,1.1当量,0.73mmol)得到(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸-D-丝氨酸甲酯(0.30g,0.55mmol,83%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ8.25(d,J=7.4Hz,1H),7.96(s,1H),7.67(d,J=7.9Hz,1H),4.69(m,2H),4.36(s,1H),4.17-4.08(m,1H),4.08-3.92(m,2H),3.88-3.81(m,1H),3.79(s,3H),3.77-3.70(m,1H),3.61(m,1H),2.07-1.92(m,12H),1.42(s,9H)。

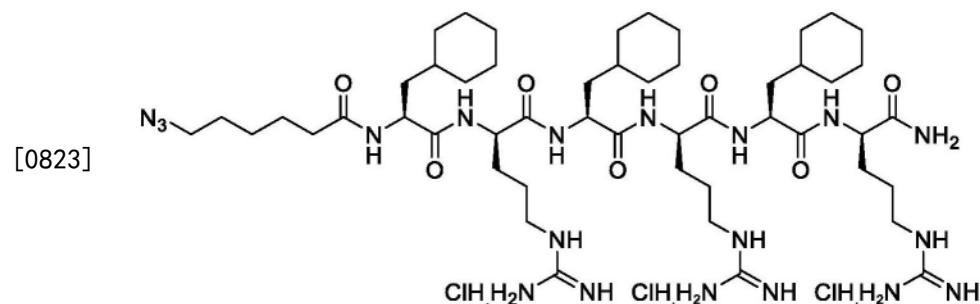
[0818] 步骤8.遵循一般实验程序5制备O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸)-L-丝氨酸甲酯。(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸-D-丝氨酸甲酯(0.30g,0.55mmol)和乙酸酐(0.13mL,2.5当量,1.4mmol)得到O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸)-L-丝氨酸甲酯(0.26g,0.41mmol,76%)。

[0819] 步骤9.遵循一般实验程序8制备2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯。O-乙酰基-N-(O-乙酰基-N-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-羰基)-L-丝氨酸)-L-丝氨酸甲酯(0.15g,0.23mmol)得到呈白色固体状的2-(2-(2-(4-((叔丁氧羰基)氨基)双环[2.2.2]辛-1-基)噻唑-4-甲酰氨基)丙烯酰氨基)丙烯酸甲酯(65mg,0.13mmol,55%)。LCMS(22010199A TFA LCMS-5C1):RT:1.783min;面积:99.9%(215nm),99.6%(306nm);m/z=505.2[M+H]⁺

[0820] 固相肽合成的一般程序

[0821] 通过用CH₂Cl₂(2×1分钟,10mL/g树脂)洗涤使Fmoc Rink酰胺AM树脂(0.70mmol/g)溶胀。用DMF(3×1分钟,10mL/g树脂)洗涤树脂并且用含20%哌啶的DMF(10mL/g树脂)处理30分钟。用DMF(3×1分钟,10mL/g树脂)洗涤树脂。用Fmoc-AA(PG)-OH(3当量)、HATU(3当量)和DiPEA(3当量)的溶液处理树脂2-3小时或16小时。用DMF(3×1分钟,10mL/g树脂)洗涤树脂。对每个氨基酸偶联重复洗涤-去保护-洗涤-偶联周期。偶联周期完成后,用TFA:TIPS:水(95:2.5:2.5,10mL/g树脂)处理树脂2小时。通过过滤去除树脂并且用MTBE:庚烷(1:1v/v)使滤液沉淀。离心(5分钟,3000rpm)后,弃去上清液,并且将残留物再悬浮于MTBE:庚烷(1:1v/v)中并再次离心(5分钟,3000rpm)。弃去上清液,并且将团块溶于1:1水/MeCN中。将溶液部分浓缩并冻干。通过自动化反相FCC纯化粗肽。

[0822] 实施例34:化合物81



[0824] 遵循固相肽合成的一般程序在2.5mmol规模上制备N₃(CH₂)₅C(O)-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH₂。使用HCl缓冲液进行纯化,得到所需HCl盐形式。分离呈白色固体状

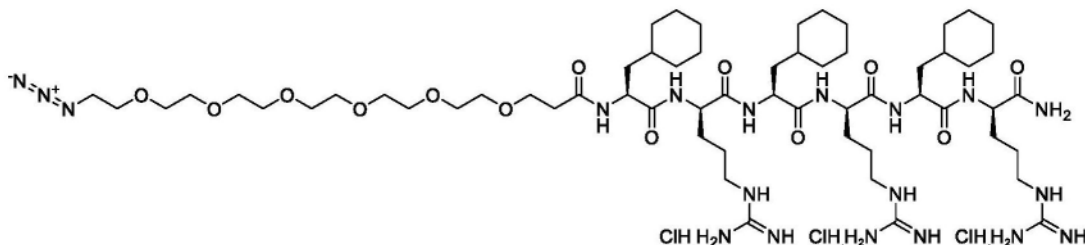
的 $N_3(CH_2)_5C(O)-\text{Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH}_2$ HCl盐(0.58g, 0.50mmol, 20%)。LCMS(30833LCMS-6):RT:2.403min;面积:78.0%(215nm), 99.6%(ELSD); $m/z=1084.7[M+H]^+$

[0825] 实施例35:化合物82

[0826] $N_3(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2C(O)-\text{Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH}_2$

[0827] HCl盐

[0828]



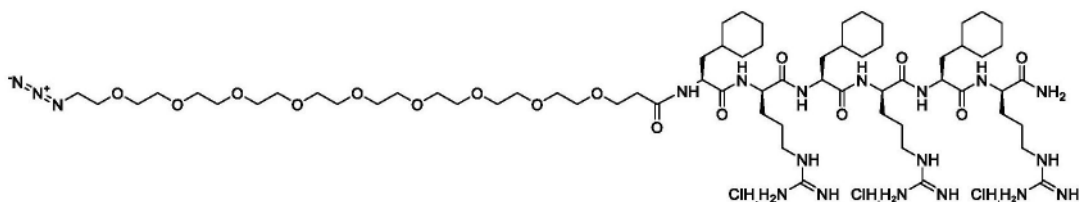
[0829] 遵循固相肽合成的一般程序在0.25mmol规模上制备 $N_3(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2C(O)-\text{Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH}_2$ HCl盐。使用HCl缓冲液进行纯化,得到所需HCl盐形式。分离呈白色固体状的 $N_3(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2C(O)-\text{Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH}_2$ HCl盐(39mg, 28 μ mol, 11%)。LCMS(30833LCMS-6):RT:2.365min;面积:97.8%(215nm), 99.6%(ELSD); $m/z=1306.8[M+H]^+$

[0830] 实施例36:化合物83

[0831] $N_3(CH_2CH_2O)_9CH_2CH_2C(O)-\text{Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH}_2$

[0832] HCl盐

[0833]



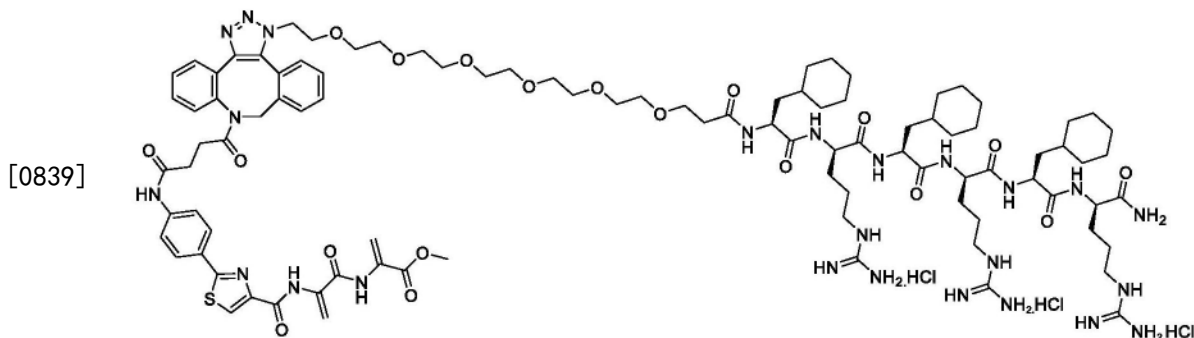
[0834] 遵循固相肽合成的一般程序在0.25mmol规模上制备 $N_3(CH_2CH_2O)_9CH_2CH_2C(O)-\text{Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH}_2$ HCl盐。使用HCl缓冲液进行纯化,得到所需HCl盐形式。分离呈白色固体状的 $N_3(CH_2CH_2O)_9CH_2CH_2C(O)-\text{Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-Cha-D-Arg-NH}_2$ HCl盐(34mg, 22 μ mol, 8.8%)。LCMS(30833LCMS-6):RT:2.415min;面积:98.4%(215nm), 99.8%(ELSD); $m/z=1438.9[M+H]^+$

[0835] 叠氮基-肽与化合物49之间的结合化学的一般程序

[0836] 向化合物49于DMF/水(1:1, 2mL)中的溶液中添加叠氮基-肽,并且搅拌所得混合物3小时。使用自动化反相FCC直接纯化混合物。

[0837] 实施例37:化合物84

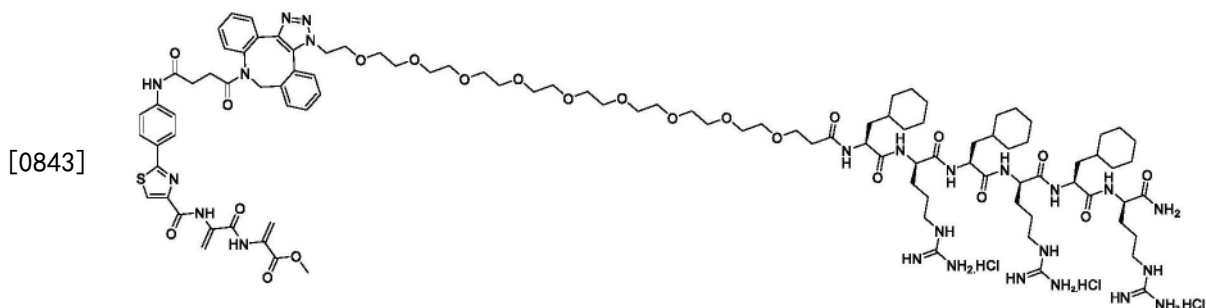
[0838] 化合物49与化合物82偶联



[0840] 遵循叠氮基-肽与49之间的结合化学的一般程序制备化合物84。化合物49 (3.0mg, 4.5 μ mol) 和化合物82 (6.4mg, 4.5 μ mol) 得到呈白色固体状的化合物84 (4.3mg, 2.1 μ mol, 46%)。LCMS (30833LCMS-6) :RT:2.791min; 面积:81.9% (215nm), 98.1% (ELSD); m/z = 1966.2 [M+H]⁺

[0841] 实施例38: 化合物85

[0842] 化合物49与化合物83偶联



[0844] 遵循叠氮基-肽之间的结合化学的一般程序制备化合物85。化合物49 (3.0mg, 4.5 μ mol) 和化合物83 (7.0mg, 4.5 μ mol) 得到呈白色固体状的化合物85 (4.3mg, 2.0 μ mol, 43%)。LCMS (30833LCMS-6) :RT:2.802min; 面积:59.7% (215nm), 85.5% (ELSD); m/z = 1049.7 [M+2H]²⁺

[0845] 实施例39: 预示性测定

[0846] 为了测试结合机制并探索结合靶标, 如Cunniff等人2015将进行细胞处理和免疫印迹法。通过使用特异性抗体进行蛋白质免疫印迹法可检测酶的共价交联。

[0847] 简单来说, 将在适当培养基中培养人类肿瘤细胞系 (来源于患有恶性间皮瘤的患者的HMESO细胞系) 并且用不同浓度的测试化合物 (0.1 μ M-100 μ M) 处理24小时。暴露于测试化合物24小时后, 将在标准溶解缓冲液 (RIPA缓冲液) 中产生细胞溶解产物。将定量蛋白质丰度, 并且将通过SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳 (SDS-PAGE) 分离同等蛋白质浓度。将使用对蛋白质具有特异性的抗体, 诸如PRX1、PRX2、PRX3及PRX4进行蛋白质免疫印迹法。通过蛋白质免疫印迹上约46kD抗体反应性种类的存在可检测共价交联修饰。

[0848] 如Nelson等人2021将进行细胞死亡测定。简单来说, 将在96孔板中培养人类肿瘤细胞系 (来源于患有恶性间皮瘤的患者的HMESO细胞系) 并且与测试化合物一起孵育48小时。将用结晶紫对残余量的细胞物质进行染色并且将进行总细胞技术以确定细胞活力%。

[0849] 实施例40: 细胞活力研究

[0850] 将细胞系以每孔2500个细胞的密度接种于96孔板 (Corning, Kennebunk, ME, USA) 中。次日, 用完全培养基中稀释的测试化合物处理细胞, 继而孵育48小时。孵育后, 用PBS

(Corning Cellgro, Manassas, VA, USA) 洗涤细胞, 用含3.0%甲醛 (Fisher BioReagents, Fair Lawn, NJ, USA) 的PBS固定, 并且用含0.1%结晶紫 (Acros Organics, Fair Lawn, NJ, USA) 的水染色30分钟。去除结晶紫染色剂, 并且将板用H₂O洗涤并使其干燥。为了定量细胞活力, 使用Lionheart板读取器 (BioTek Instruments, Winooski, VT, USA) 使板成像和/或使用Synergy HTX板读取器 (BioTek Instruments, Winooski, VT, USA) 由540nm下的吸光度 (溶解于100%甲醇中的结晶紫染料) 进行分析。为了确定测试化合物的有效细胞毒性浓度 (IC₅₀), 使用4参数非线性回归模型使用GraphPad Prism7软件 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 将数据绘图。

[0851] 用化合物 (1) -HCl或 (5) HCl处理的HMESO间皮瘤细胞中的细胞活力测定数据汇总于下表2中。IC₅₀ (杀死50%细胞所需的药物浓度) 以 μM 浓度示出

[0852] 表2.

[0853]	TS	(1) -HCl	(5) -HCl	DMSO
IC ₅₀	1.013	747.8	1.930*	不稳定

[0854] *1.699-2.187的95%置信区间 (CI)

[0855] 实施例41: 交联研究

[0856] 将恶性间皮瘤 (MM) 细胞 (H-MESO细胞系) 于完全组织培养基中接种至6孔板中。使细胞粘附24小时, 随后用指定浓度的硫链丝菌肽 (TS)、(1) 或 (5) (DMSO储备液) 处理24小时。使用标准RIPA缓冲液产生细胞溶解产物, 使用Bradford测定来确定蛋白质浓度, 并且通过还原型SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离每个样品20 μg 的总蛋白质。将蛋白质转移至PVDF膜, 用5%牛血清白蛋白 (BSA) 封闭1小时, 并且在4°C下于1X Tris缓冲盐水与Tween (TBST) 中与PRX3初级抗体一起孵育过夜。将膜用1X TBST洗涤3次, 并且在室温下与辣根过氧化物酶偶联的 (HRP) 二级抗体一起孵育1小时。将膜在1X TBST中洗涤3次, 并且使用增强化学发光使HRP信号显影, 并在GE数字成像仪上可视化。

[0857] 用2.5或5 μM TS处理细胞促成共价PRX3交联 (PRX3-X-PRX3)。对于 (5) 处理的细胞观察到类似但不太稳固的结果 (图3)。在用 (1) 处理的细胞中未观察到PRX3-X-PRX3交联 (也参见图3)。

[0858] 实施例42: 测试化合物在恶性间皮瘤细胞系中的细胞毒性活性

[0859] 将恶性间皮瘤 (HMESO细胞系) 细胞以每孔2500个细胞的密度接种于96孔板 (Corning, Kennebunk, ME, USA) 中。次日, 用完全培养基中稀释的测试化合物处理细胞, 继而孵育48小时 (以技术重复)。孵育后, 用PBS (Corning Cellgro, Manassas, VA, USA) 洗涤细胞, 用含3.0%甲醛 (Fisher BioReagents, Fair Lawn, NJ, USA) 的PBS固定, 并且用含0.1%结晶紫 (Acros Organics, Fair Lawn, NJ, USA) 的水染色30分钟。去除结晶紫染色剂, 并且将板用H₂O洗涤并使其干燥。为了定量细胞活力, 使用Lionheart板读取器 (BioTek Instruments, Winooski, VT, USA) 使板成像和/或使用Synergy HTX板读取器 (BioTek Instruments, Winooski, VT, USA) 由540nm下的吸光度 (溶解于100%甲醇中的结晶紫染料) 进行分析。为了确定测试化合物的有效细胞毒性浓度 (EC₅₀), 使用4参数非线性回归模型使用GraphPad Prism7软件 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) 将数据绘图。结果列于图5中。

[0860] 实施例43: 测试化合物对重组过氧化物还原酶3 (recombinant Peroxiredoxin 3, rPRX3) 的共价交联

[0861] 将表3中的主混合试剂组合以在冰上于艾本德管 (Eppendorf tube) 中进行1X反应。以所测试的测试化合物的数目来按比例调整反应。将16 μ L主混液添加至含有1 μ L测试化合物 (于DMSO中稀释的10mM储备液) 的新艾本德管中, 并且通过轻弹并以1,000RPM快速离心进行混合。在37 $^{\circ}$ C下孵育反应物18小时。从孵育中去除反应物, 并且通过添加2 μ L含有0.2M二硫苏糖醇 (DTT) 和10% 十二烷基硫酸钠的拉姆利缓冲液 (Laemmli buffer) 进行淬灭。在98 $^{\circ}$ C下煮沸样品持续5分钟。通过聚丙烯酰胺凝胶电泳分离样品, 转移至PVDF膜, 并且使用抗PRX3抗体 (AbFrontier, LF-PA0255) 进行蛋白质免疫印迹法。将膜与ECL试剂 (ThermoScientific, Rockford, IL, USA) 一起孵育, 并且使用GE Amersham Imager化学发光检测系统可视化。未修饰的rPRX3在约23kDa处以单个条带可视化, 并且由测试化合物共价修饰的rPRX3以约45kDa条带显示。这是评估约45kDa条带存在与否的定性测定。定性结果列于图5中。

[0862] 表3: 主混液

试剂	μ L
20mM Tris pH 8	11
rPRX3 (1mg/ml)	2
0.5M TCEP	3

[0864] 实施例44: 测试化合物对恶性间皮瘤细胞中过氧化物还原酶3 (PRX3) 的共价交联

[0865] 将人类恶性间皮瘤 (HMESO细胞系) 细胞以每孔200,000个细胞的密度接种于6孔板中。24小时后, 用DMSO和细胞培养基中稀释的测试化合物处理细胞。使用RIPA缓冲液 (50mM Tris-HCl, 150mM NaCl, 1mM EDTA, 1% NP-40, 0.25% 脱氧胆酸钠, 0.1% 十二烷基硫酸钠, 于去离子 (DI) 水中) 处理后24小时收集细胞溶解产物, 用于还原有待通过还原型SDS-PAGE分析的样品。通过Bradford测定 (ThermoScientific, Rockford, IL, USA) 确定蛋白质浓度。通过在还原条件下于4-12%梯度的Bis-Tris Midi凝胶 (Invitrogen, Carlsbad, CA, USA) 上以恒定200V持续50分钟进行SDS-PAGE来解析溶解产物 (15 μ g蛋白质/孔)。将凝胶在恒定1A下转移至PVDF膜持续50分钟, 用1 \times Tris缓冲盐水与1% Tween-20 (TBS-T) 中稀释的5% BSA封闭最少1小时, 并且在4 $^{\circ}$ C下于5% BSA TBS-T中与抗PRX3抗体一起孵育过夜。用1 \times TBS-T将膜洗涤1小时, 与适当二级抗体一起孵育1小时, 并且用1 \times TBS-T再次洗涤1小时。将膜与ECL试剂 (ThermoScientific, Rockford, IL, USA) 一起孵育, 并且使用GE Amersham Imager化学发光检测系统可视化。定性结果列于图5中。

[0866] 援引并入

[0867] 本文提及的所有公布和专利特此通过引用整体并入, 如同每个个别的公布或专利特定地和个别地指示通过引用并入一样。在冲突的情况下, 将以本申请 (包括本文中的任何定义) 为准。

[0868] 等效物

[0869] 此外, 本发明涵盖将所列权利要求中的一项或多项的一个或多个限制、要素、子句和描述性术语引入另一权利要求中的所有变型、组合和排列。举例来说, 依赖于另一权利要求的任何权利要求可以被修改为包括在依赖于同一基本权利要求的任何其他权利要求中发现的一个或多个限制。在要素以清单形式, 例如以马库什组 (Markush group) 格式呈现的情况下, 还公开了要素的每个子组, 并且任何一个或多个要素都可以从组中删除。应理解,

一般来说,在本发明或本发明方面被称为包含特定要素和/或特征的情况下,本发明或本发明方面的某些实施方案由此类元素和/或特征组成或基本上由此类元素和/或特征组成。为简单起见,那些实施方案未在本文的逐字表述中具体列出。还应指出,术语“包含”和“含有”旨在是开放式的,并且允许包括额外的要素或步骤。在给出范围的情况下,包括端点。此外,除非从上下文和本领域普通技术人员的理解中另有指示或另外显而易见,否则表示为范围的值可以在本发明的不同实施方案中假定在所叙述的范围内的任何特定值或子范围,直至范围下限的十分之一单位,除非上下文另有明确规定。

[0870] 前述书面说明应视为足以使本领域技术人员能够实施本发明。本发明的范围不限于所提供的实例,这是因为所述实例旨在作为本发明的一个方面的单一说明并且其它功能等效的实施方案在本发明的范围内。除本文所示和描述的那些以外,本发明的各种修改对于本领域技术人员来说将从前述描述显而易见并且处于所附权利要求书的范围内。本发明的优点何目的不一定由本发明的每个实施方案所涵盖。

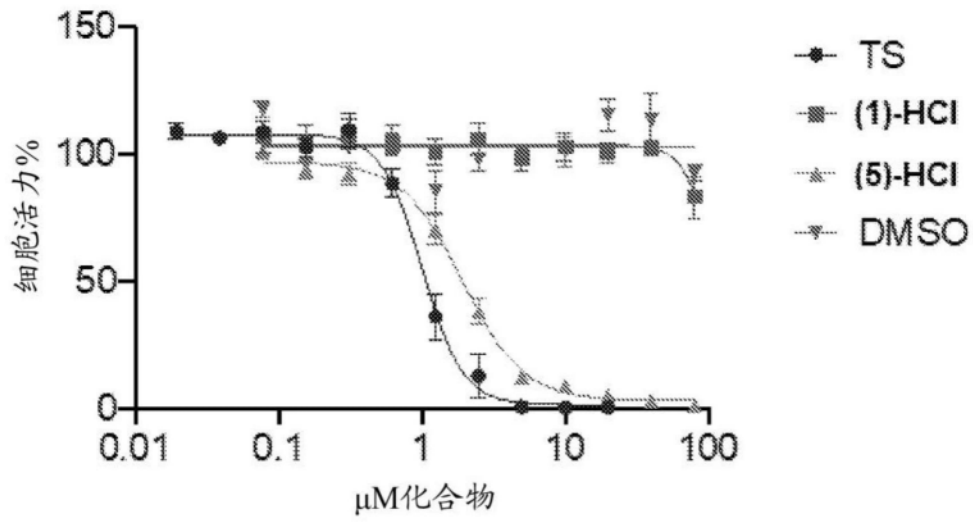


图1

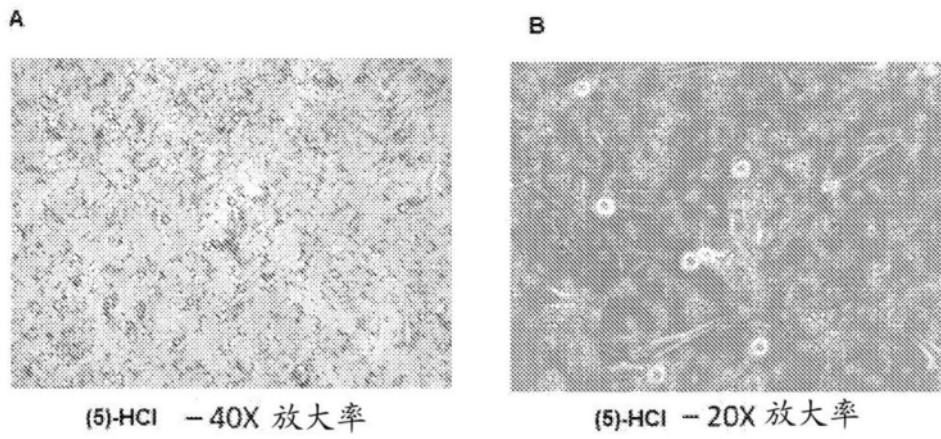


图2A-2B

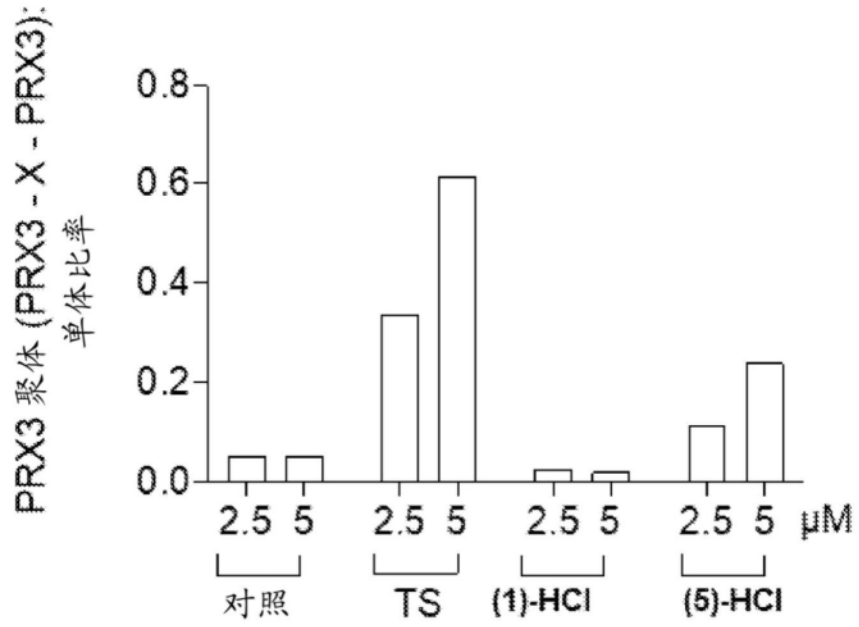


图3

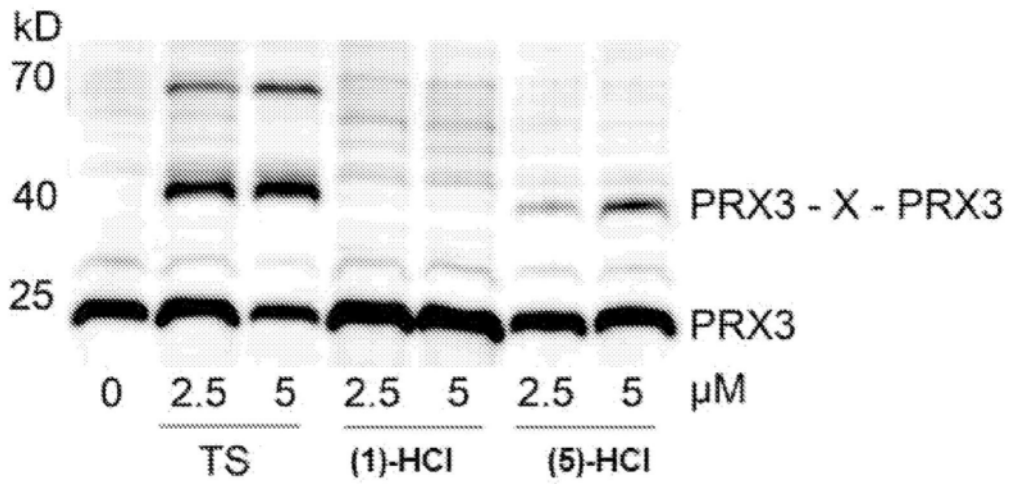


图4

化合物	EC ₅₀ (μ M)	交联细胞 中的PRX3 (y/n)	rPRX3 条带 (y/n)	细胞活力注释	在80 μ M下添加至 细胞培养基时会 沉淀吗? (y/n)	何时从粉末变成 溶液?
1/互变异构体	D	n	y	在80 μ M下对细胞 几乎无影响	是	立即
5	A	y	y	在80和40 μ M下沉淀, 在24小时内杀死	是	立即
4	A	y	y	在80和40 μ M下沉淀, 在24小时内杀死	是	立即
1	B	n	y	无沉淀, 在24小时内杀死	是	立即
2	C	n	y	在80 μ M下无细胞死亡, 无沉淀	是	立即
6	A	y	y	沉淀, 在80 μ M下 细胞死亡, 约5小时	是	立即
50	A	y	y	在80 μ M下在5小时 处细胞应激 在80和40 μ M下沉淀	是	立即
49	A	y	y	在5小时处细胞不受干扰 截至24小时死亡	极少	立即

图5

化合物	EC ₅₀ (μ M)	交联细胞 中的PRX3 (y/n)	rPRX3 条带 (y/n)	细胞活力注释	在80 μ M下添加至 细胞培养基时会 沉淀吗? (y/n)	何时从粉末变成 溶液?
81	C	NT	n	无沉淀 在3小时内死亡, 然后无变化	否	约5分钟
51	C	NT	n	在3小时内死亡, 然后无变化 沉淀	是	立即
49/重复	A	y	y	在7小时处细胞不受干扰 截至24小时死亡 无沉淀	极少	立即
51/重复	C	n	n	在7小时内死亡 在80和40 μ M下沉淀	是	1-2分钟
60	D	NT	n	在80 μ M下无细胞死亡 无沉淀	否	立即
82	D	NT	y	在80 μ M下无细胞死亡 无沉淀	否	立即
83	C	NT	n	在80 μ M下无细胞死亡 无沉淀	否	立即
56	C	NT	n	达到20 μ M细胞死亡	否	1-2分钟

图5 (续)

化合物	EC ₅₀ (μ M)	交联细胞 中的PRX3 (y/n)	rPRX3 条带 (y/n)	细胞活力注释	在80 μ M下添加至 细胞培养基时会 沉淀吗? (y/n)	何时从粉末变成 溶液?
57	A	n	y	晶体样沉淀 在7小时内细胞死亡 无沉淀	否	立即
58	C	NT	y	沉淀 难以见到细胞死亡	极少	立即
59	C	NT	n	在7小时内细胞死亡 无沉淀	否	立即
B	----- -	NT	n	无细胞死亡	是	1-2 分钟
61	B	N	y	细胞死亡 沉淀	是	1-2 分钟
84	B	N	y	细胞死亡 沉淀	是	1-2 分钟
85	C	N	y	细胞死亡 沉淀	是	1-2 分钟
53	B	Y	y	在80 μ M下在 24小时处一些细胞死亡, 约一半细胞仍存活	是	立即

图5 (续)

化合物	EC ₅₀ (μ M)	交联细胞 中的PRX3 (y/n)	rPRX3 条带 (y/n)	细胞活力注释	在80 μ M下添加至 细胞培养基时会 沉淀吗? (y/n)	何时从粉末变成 溶液?
53/重复	B	Y	y	在80 μ M下在24小时处一 些细胞死亡, 约一半细胞 仍存活	是	立即
55	C	Y	y	在80 μ M下在24小时处一 些细胞死亡, 约一半细胞仍 存活	是	立即
52	A	Y	y	达到2.5至5 μ M在24小时 内细胞死亡 在80 μ M下无沉淀	是	立即
68	A	Y	y	达到10 μ M在24小时内细 胞死亡, 在80 μ M下无沉淀	否	
69	C	NT	y	达到20 μ M在24小时内细 胞死亡, 在80 μ M下无沉淀	否	1-2分钟
70	B	Y	y	达到10 μ M在24小时内细 胞死亡, 在80 μ M下无沉淀	否	
70/重复	B	N	y	达到10至5 μ M在24小时 内细胞死亡, 在80 μ M下无 沉淀	否	1-2分钟
70/互变异 构体	C	NT	y	在80 μ M下死亡, 添加药物 后4小时可见	否	

图5 (续)

化合物	EC ₅₀ (μ M)	交联细 胞中的 PRX3 (y/n)	rPRX3 条带 (y/n)	细胞活力注释	在80 μ M下添加至 细胞培养基时会沉淀 吗? (y/n)	何时从粉末 变成溶液?
71	A	Y	y	在80 μ M下在4小时内处 细胞死亡, 达到5 μ M 在24小时内细胞死亡, 直至10 μ M沉淀, 小晶体	否	
71/重复	A	Y	y	在80 μ M下在4小时内处 细胞死亡, 达到5 μ M 在24小时内细胞死亡, 直至10 μ M沉淀, 小晶体	否	
71/互变异构体	C	NT	y	在80 μ M下死亡	否	
72	A	N	y	达到10 μ M在24小时内 细胞死亡, 在80 μ M下沉淀	是	立即
16	A	N	Y	达到2.5 μ M在24小时内 细胞死亡, 在80 μ M 下沉淀, 在40 μ M下极少	是	立即
63	B	NT	y	达到20 μ M在24小时内细胞死亡	是	1-2分钟
63/重复	B	N	y	达到10 μ M在24小时内细胞死亡	是	1-2分钟
75	A	y	y	达到5 μ M在24小时内 细胞死亡, 在80 μ M下无沉淀	是	立即

图5 (续)

化合物	EC ₅₀ (μ M)	交联细胞 中的PRX3 (y/n)	rPRX3 条带 (y/n)	细胞活力注释	在80 μ M下添加至 细胞培养基时会 沉淀吗? (y/n)	何时从粉末变成 溶液?
76	A	y	y	达到40 μ M在24小时内细胞死亡, 大多数死亡发生在 24至48小时内	是	立即
78	B	y	y	无细胞死亡	是	立即
77	A	y	y	达到10 μ M在24小时内细胞死亡, 在80 μ M下沉淀	是	立即
79	B	y	y	达到40 μ M在24小时内细胞死亡, 一些沉淀	是	立即
79/重复	B	y	y	达到40 μ M在24小时内细胞死亡	是	立即
80	B	y	y	达到20 μ M在24小时内细胞死亡, 无沉淀	是	在37C下6-10分钟
87	A	y	y	达到10 μ M在24小时内细胞死亡, 在80 μ M下无沉淀	是	立即
97	B	NT	NT	仅在80 μ M下在24小时内细胞死亡 大多数死亡时间是24-48小时 在80、40 μ M下沉淀	是	立即

图5(续)