(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109071430 A
(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201680078545.1

(22)申请日 2016.11.14

(30)优先权数据
62/254,003 2015.11.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.07.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/CA2016/000275 2016.11.14

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/079821 EN 2017.05.18

(71)申请人 循环治疗学公司
地址 加拿大安大略省
申请人 蒙特利尔大学

(72)发明人 曼努埃尔·佩雷斯·巴斯克斯
M·曼苏尔·穆尔希德
珍妮弗·L·希基
马克-安德·普帕特 杨高强
詹姆斯·吉尔拉德
阿达姆·保罗·卡法尔
安德鲁·L·拉夫顿

(74)专利代理机构 北京康信知识产权代理有限责任公司 11240
代理人 张英 沈敬亭

(51)Int.Cl.
*C07D 207/16*(2006.01)
*C07C 223/02*(2006.01)
*C07C 237/06*(2006.01)
*C07C 259/06*(2006.01)
*C07C 271/18*(2006.01)
*C07C 271/22*(2006.01)
*C07D 487/04*(2006.01)
*C07K 1/04*(2006.01)
*C07K 1/06*(2006.01)
*C07K 7/06*(2006.01)

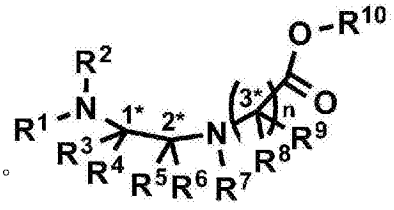
权利要求书5页 说明书39页

(54)发明名称

环肽的片段合成

(57)摘要

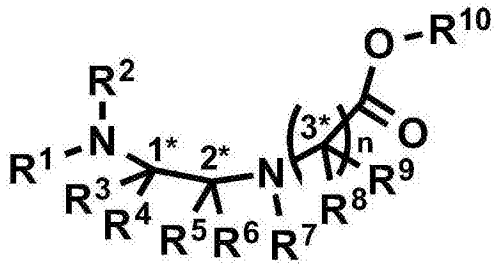
本文中描述了以下式(I)的化合物制备环肽的用途。



(I)

CN 109071430 A

1.一种式(I)的化合物：



(I)

其中，

$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：保护基团；H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H、烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH、低级烷基、芳基、-低级烷基-芳基、或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H、低级烷基、芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基、芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基团；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

条件是$R^3$或$R^4$能够共价连接于$R^1$或$R^2$以形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$以形成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接以形成环；并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价键连以形成环；

$R^7$为H，保护基团，低级烷基，苄基，烯基，低级烷氧基；芳基；杂芳基；杂环；-C(O)R****，其中R****独立地选自烷基、芳基、杂芳基、氨基、氨基烷基、氨基芳基、氨基杂芳基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基；$-CH_2C(O)R$；-C(O)Rc；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代，

或与$R^8$或$R^9$一起形成其N-端是N-$R^7$的蛋白源性或非蛋白源性氨基酸的环状侧链，其中所述蛋白源性或非蛋白源性氨基酸可以用合适的取代基取代；

$R^8$和$R^9$独立地选自其N-端为N-$R^7$的蛋白源性或非蛋白源性氨基酸的氨基酸侧链，或可以与$R^7$形成环状侧链；以及

$R^{10}$为H、保护基团、树脂、低级烷基、烯丙基、叔丁基、或苄基；

立体中心1*、2*和3*各自独立地选自R和S；以及

n为1、2、3或4，并且当为2～4时，每个$R^8$和每个$R^9$彼此独立。

2.根据权利要求1所述的化合物，其中$R^1$和$R^2$中的一个且仅一个是保护基团。

3.根据权利要求1所述的化合物，其中$R^1$和$R^2$都是H。

4.根据权利要求1～3中任一项所述的化合物，其中$R^3$和$R^4$各自独立地选自由以下基团组成的组中：蛋白源性或非蛋白源性α-氨基酸的氨基酸链，优选$CH_3$，H，异丁基，和$-CH_2-SR*****$，其中R*****选自低级烷基；低级氨基烷基；芳基；杂芳基；烯基；或杂环；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；优选R*****为苯基或被低级烷基、卤素或低级氨基烷基取代的苯基。

5.根据权利要求1～4中任一项所述的化合物，其中$R^5$和$R^6$分别是(i)H和甲酰胺，所述甲酰胺优选为-C(O)NH-叔丁基；或(ii)H和H。

6.根据权利要求1～5中任一项所述的化合物，其中选择$R^7$与$R^8$或$R^9$形成脯氨酸，其N-端为N-$R^7$。

7.根据权利要求1～6中任一项所述的化合物，其中蛋白源性或非蛋白源性α-氨基酸是伯氨基酸。

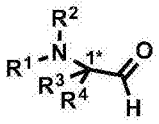
8.根据权利要求1～6中任一项所述的化合物，其中蛋白源性或非蛋白源性α-氨基酸是仲氨基酸，优选脯氨酸。

9.根据权利要求1～8中任一项所述的化合物，其中$R^{10}$选自由$CH_3$和H组成的组。

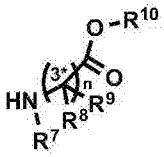
10.根据权利要求1～8中任一项所述的化合物，其中$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$均不是式-C(O)OH的酸。

11.根据权利要求1～9中任一项所述的化合物，其中$R^7$为H、保护基团、低级烷基、苄基、或烯基。

12.一种制备权利要求1～11中任一项所述的化合物的方法，包括使

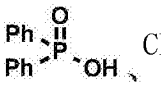


与

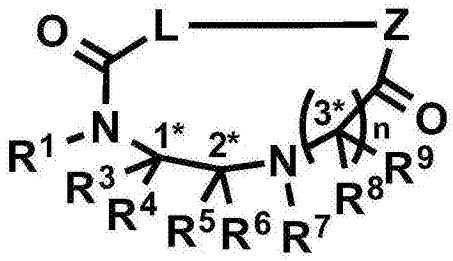


和异氰化物反应；

其中$R^5$或$R^6$是甲酰胺。

13.根据权利要求12所述的方法，在以下至少一种存在下进行实施：、$CH_2Cl_2$、MeOH或HCl。

14.一种制备式(II)的化合物的方法，



(II)

包括使用基于保护基团的肽合成并进行头至尾环化将至少一个氨基酸结合至权利要求1～11中任一项所述的化合物(式(I))；

其中Z是氨基酸的氨基端；毗邻L的-C=O-是氨基酸的羧基端；并且Z与L和-C=O-一起是蛋白源性或非蛋白源性氨基酸或肽或肽模拟物。

15.根据权利要求14所述的方法，其中所述基于保护基团的肽合成在固相上进行。

16.根据权利要求15所述的方法，其中将权利要求1～11中任一项所述的化合物结合至

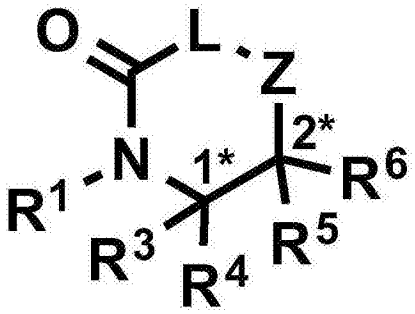
所述固相。

17.根据权利要求14～16中任一项所述的方法，其中将所述肽结合至式(I)的化合物。

18.根据权利要求14所述的方法，其中所述肽的长度为2～8个氨基酸。

19.根据权利要求14所述的方法，其中使用所述基于保护基团的肽合成将两种或更多种权利要求1～11中任一项所述的化合物彼此结合。

20.一种制备式(III)的化合物的方法，



(III)

包括对权利要求1～11中任一项所述的化合物进行头至尾环化；

其中$R^1$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H、烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH、低级烷基、芳基、-低级烷基-芳基、或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H、低级烷基、芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基、芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基团；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

条件是$R^3$或$R^4$能够共价连接于$R^1$以形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$以形成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接以形成环；以及$R^5$和$R^6$可以彼此共价结合以形成环；

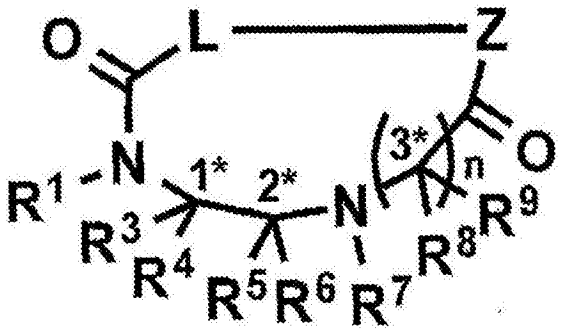
立体中心1*和2*和3*独立地选自R和S；以及

Z-L-C=O是氨基酸。

21.根据权利要求20所述的方法，其中基于保护基团的肽合成在固相上进行。

22.根据权利要求21所述的方法，其中将权利要求1～11中任一项所述的化合物结合至所述固相。

23.一种式(II)的化合物，



(II)

其中，

$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：保护基团；H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H、烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH，低级烷基，芳基，-低级烷基-芳基，或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H、低级烷基、芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基、芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基团；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

条件是$R^3$或$R^4$能够共价连接于$R^1$或$R^2$以形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$以形成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价结合以形成环；并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价结合以形成环；

$R^7$为H，保护基团，低级烷基，苄基，烯基，低级烷氧基；芳基；杂芳基；杂环；-C(O)R****，其中R****独立地选自烷基、芳基、杂芳基、氨基、氨基烷基、氨基芳基、氨基杂芳基、烷氧基、芳氧基、杂芳氧基；$-CH_2C(O)R$；-C(O)Rc；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代，

或与$R^8$或$R^9$一起形成其N-端是N-$R^7$的蛋白源性或非蛋白源性氨基酸的环状侧链；

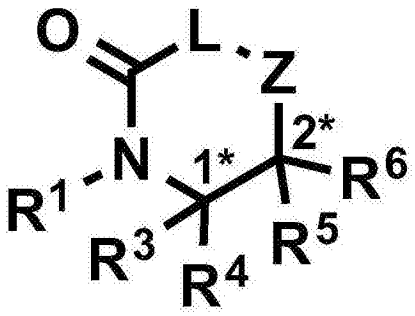
$R^8$和$R^9$独立地选自其N-端为N-$R^7$的蛋白源性或非蛋白源性α氨基酸的氨基酸侧链，或可以与$R^7$形成环状侧链；

立体中心1*、2*和3*各自独立地选自R和S；

其中Z是氨基酸的氨基端；毗邻L的-C=O-是氨基酸的羧基端；并且Z与L和-C=O-一起是蛋白源性或非蛋白源性氨基酸或肽或肽模拟物；以及

n为1、2、3或4，并且当n为2～4时，每个$R^8$和每个$R^9$彼此独立。

24.一种式(III)的化合物，




(III)

其中$R^1$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H、烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH、低级烷基、芳基、-低级烷基-芳基、或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H、低级烷基、芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基、芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基团；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

条件是$R^3$或$R^4$能够共价连接于$R^1$以形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$以形成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价结合以形成环；以及$R^5$和$R^6$可以彼此共价结合以形成环；

立体中心1*和2*和3*独立地选自R和S;以及

Z-L-C=O是氨基酸。

# 环肽的片段合成

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求享有2015年11月11日提交的美国临时申请号62/254003的优先权，以其全部内容结合于本文中作为参考。

## 技术领域

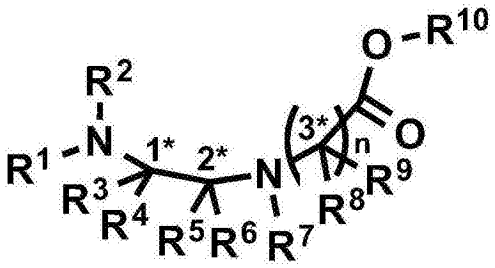
[0003] 本发明涉及环状氨基酸分子及其制备方法。

## 背景技术

[0004] 肽通过介导广泛的生物学过程，充当激素、抗生素和信号分子(signaling molecule)而发挥重要作用。由于与其生物学靶点的高度特异性相互作用，肽已被广泛用于医学中。然而，肽的巨大治疗潜力并不总是很容易实现，这是因为它们生物利用度很低。这个缺点是肽通过内-和外-肽酶的降解作用所致，这会导致肽在体内的稳定性差。与它们的线性对应物相比，环肽(cyclic peptide)更耐受降解作用。这种稳定性有两个主要原因。首先，外肽酶(exopeptididase)不能在其(不存在(non-existent))末端切割所述环肽。其次，环肽，尤其是中小环尺寸的环肽受到保护(对抗内肽酶(endopeptididase)，这是因为所述限制的(constrained)环肽主链阻止了蛋白水解期间对所需的延伸构象的适应作用。此外，环肽中电荷和分子内氢键的减少有利于被动的膜渗透性，这有助于提高其生物利用度。最显著的是，通过所述环状拓扑(cyclic topology)施加于所述氨基酸序列上的构象约束(conformational constraint)会最大化环肽和其生化目标之间的焓相互作用(conformational constraint)，同时确保有利的结合熵(entropy of binding)。

## 发明内容

[0005] 在一方面中，提供了式(I)的化合物：

[0006] 

(I)

[0007] 其中，$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：保护基团；H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H，烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH，低级烷基，芳基，-低级烷基-芳基，或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H，低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个

或多个合适的取代基可选取代；

[0008] 条件是$R^3$或$R^4$能够与$R^1$或$R^2$共价连接而形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$形成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接而形成环；并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价键连而形成环；

[0009] $R^7$为H，保护基团，低级烷基，苄基，烯基，低级烷氧基；芳基；杂芳基；杂环；-C(O)R****，其中R****独立地选自烷基，芳基，杂芳基，氨基，氨基烷基，氨基芳基，氨基杂芳基，烷氧基，芳氧基，杂芳氧基；$-CH_2C(O)R$；-C(O)RC；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代，

[0010] 或与$R^8$或$R^9$一起形成其N-端是N-$R^7$的蛋白源性氨基酸或非蛋白源性氨基酸的环状侧链，其中所述蛋白源性氨基酸或非蛋白源性氨基酸可以用合适的取代基取代；

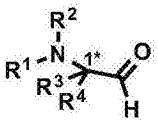
[0011] $R^8$和$R^9$独立地选自其N-端为N-$R^7$的蛋白源性或非蛋白源性氨基酸的氨基酸侧链，或可以与$R^7$形成环状侧链；和

[0012] $R^{10}$为H，保护基团，树脂，低级烷基，烯丙基，叔丁基或苄基；

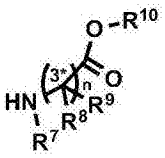
[0013] 立体中心1*、2*和3*各自独立地选自R和S；和

[0014] n为1、2、3或4，并且其中n为2～4，每个$R^8$和每个$R^9$彼此独立。

[0015] 在一方面中，提供了制备根据权利要求1～9中任一项所述的化合物的方法，包括使

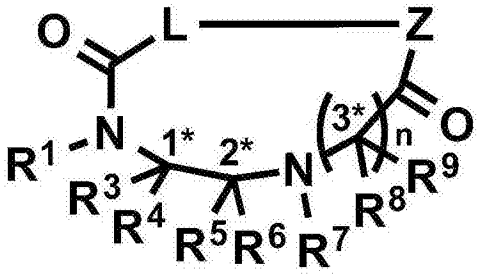
[0016] 

[0017] 与

[0018] 

[0019] 和异氰化物反应；其中$R^5$或$R^6$是甲酰胺。

[0020] 在一方面中，提供了制备式(II)化合物的方法，

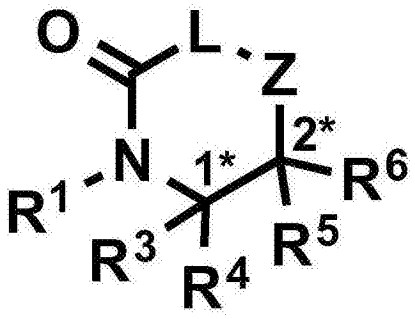
[0021] 

(II)

[0022] 包括使用基于保护基团的肽合成并实施头至尾环化而将至少一个氨基酸与根据权利要求1～9中任一项所述的化合物(式(I))键连；

[0023] 其中Z是氨基酸的氨基端；毗邻L的-C=O-是氨基酸的羧基端；并且Z与L和-C=O-一起是蛋白源性或非蛋白源性的氨基酸或肽或肽模拟物

[0024] 在一方面中，提供了制备式(III)化合物的方法，

[0025] 

(III)

[0026] 包括对根据权利要求1～9中任一项所述的化合物实施头至尾环化；

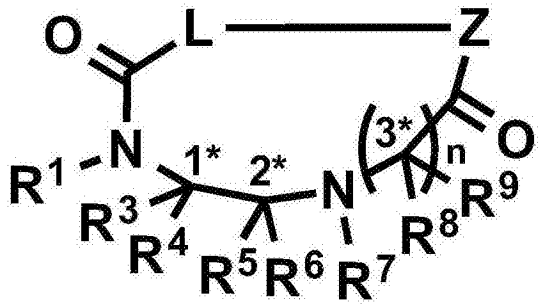
[0027] 其中$R^1$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H，烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH，低级烷基，芳基，-低级烷基-芳基，或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H，低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

[0028] 条件是$R^3$或$R^4$能够与$R^1$共价连接而形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$形成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接而形成环；并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价键连而形成环；

[0029] 立体中心1*和2*和3*独立地选自R和S；和

[0030] Z-L-C=O是氨基酸。

[0031] 在一方面中，提供了式(II)的化合物，

[0032] 

(II)

[0033] 其中，

[0034] $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：保护基团；H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H，烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH，低级烷基，芳基，-低级烷基-芳基，或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H，低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

[0035] 条件是$R^3$或$R^4$能够与$R^1$或$R^2$共价连接而形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$形

成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接而形成环；并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价键连而形成环；

[0036] $R^7$为H，保护基团，低级烷基，苄基，烯基，低级烷氧基；芳基；杂芳基；杂环；-C(O)R****，其中R****独立地选自烷基，芳基，杂芳基，氨基，氨基烷基，氨基芳基，氨基杂芳基，烷氧基，芳氧基，杂芳氧基；$-CH_2C(O)R$；-C(O)RC；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代，

[0037] 或与$R^8$或$R^9$一起形成其N-端是N-$R^7$的蛋白源性α氨基酸或非蛋白源性α氨基酸的环状侧链；

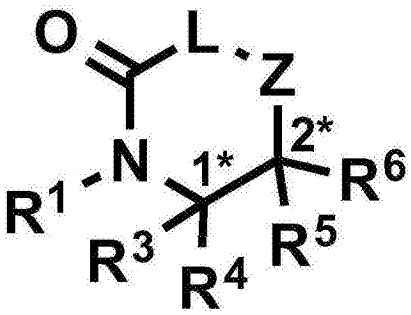
[0038] $R^8$和$R^9$独立地选自其N-端为N-$R^7$的蛋白源性或非蛋白源性α氨基酸的所述氨基酸侧链，或可以与$R^7$形成环状侧链；和

[0039] 立体中心1*、2*和3*各自独立地选自R和S；和

[0040] 其中Z是氨基酸的氨基端；毗邻L的-C=O-是氨基酸的羧基端；并且Z与L和-C=O-一起是蛋白源性或非蛋白源性的氨基酸或肽或肽模拟物；和

[0041] n为1、2、3或4，并且其中n为2～4，每个$R^8$和每个$R^9$彼此独立。

[0042] 在一方面中，提供了式(III)的化合物，

[0043] 


(III)

[0044] 其中$R^1$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H，烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH，低级烷基，芳基，-低级烷基-芳基，或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H，低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

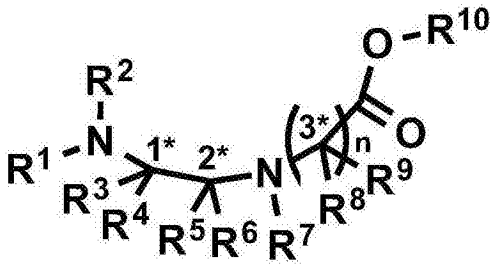
[0045] 条件是$R^3$或$R^4$能够与$R^1$共价连接而形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$形成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接而形成环；并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价键连而形成环；

[0046] 立体中心1*和2*和3*独立地选自R和S；和

[0047] Z-L-C=O是氨基酸。

## 具体实施方式

[0048] 在一方面中，提供了式(I)的化合物：

[0049] 

(I)

[0050] 其中

[0051] $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中:保护基团;H;低级烷基;芳基;杂芳基;烯基;杂环;式-C(O)OH的酸;式-C(O)OR*的酯,其中R*选自烷基和芳基;式-C(O)NR**R***的酰胺,其中R**和R***独立地选自H,烷基和芳基;-$CH_2$C(O)R,其中R选自-OH,低级烷基,芳基,-低级烷基-芳基,或-NRaRb,其中Ra和Rb独立地选自H,低级烷基,芳基或-低级烷基-芳基;-C(O)Rc,其中Rc选自低级烷基,芳基或-低级烷基-芳基;或-低级烷基-ORd,其中Rd是合适的保护基团或OH基;其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代;

[0052] 条件是$R^3$或$R^4$能够与$R^1$或$R^2$共价连接而形成环状仲胺,和/或共价连接于$R^5$或$R^6$形成环;$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接而形成环;并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价键连而形成环;

[0053] $R^7$为H,保护基团,低级烷基,苄基,烯基,低级烷氧基;芳基;杂芳基;杂环;-C(O)R****,其中R****独立地选自烷基,芳基,杂芳基,氨基,氨基烷基,氨基芳基,氨基杂芳基,烷氧基,芳氧基,杂芳氧基;-$CH_2$C(O)R;-C(O)RC;其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代,

[0054] 或与$R^8$或$R^9$一起形成其N-端是N-$R^7$的蛋白源性氨基酸或非蛋白源性氨基酸的环状侧链,其中所述蛋白源性氨基酸或非蛋白源性氨基酸可以用合适的取代基取代;

[0055] $R^8$和$R^9$独立地选自其N-端为N-$R^7$的蛋白源性或非蛋白源性氨基酸的氨基酸侧链,或可以与$R^7$形成环状侧链;和

[0056] $R^{10}$为H,保护基团,树脂,低级烷基,烯丙基,叔丁基或苄基;

[0057] 立体中心1*、2*和3*各自独立地选自R和S;和

[0058] n为1、2、3或4,并且其中n为2～4,每个$R^8$和每个$R^9$彼此独立。

[0059] 保护基团或保护性基团是引入分子中以在随后的化学反应中获得化学选择性的取代基。本领域中已知具有许多保护基团,而本领域技术人员将会理解将被引入并能够结合本文所述方法使用的这些类型的保护基团。在“基于保护基团的肽合成(protecting group based peptide synthesis)”中,通常是固相肽合成,通过逐步将氨基酸部分添加至建造肽链(building peptide chain)而制备成所需的肽。在固相合成中,两种最广泛使用的方案会使用叔丁氧基羰基(Boc)或9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)作为氨基保护基团。氨基保护基团通常在合成过程期间保护氨基免受非所需的反应,并且随后能被除去而显露出所述胺。常用的氨基保护基团公开于Greene,T.W.等人的《有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版,John Wiley&Sons(1999)中。氨基保护基团包括酰基如甲酰基,乙酰基,丙酰基,新戊酰基(pivaloyl),叔丁基乙酰基,2-氯乙酰基,2-溴乙酰基,三氟乙酰基,三氯乙酰基,邻硝基苯氧基乙酰基,α-氯丁酰基,苯甲酰基,4-氯苯甲酰

基,4-溴苯甲酰基,4-硝基苯甲酰基等;磺酰基如苯磺酰基,对甲苯磺酰基等;烷氧基-或芳氧基-羰基(其与所述受保护胺形成尿烷)如苄氧基羰基(Cbz),对氯苄氧基羰基,对甲氧基苄氧基羰基,对硝基苄氧基羰基,2-硝基苄氧基羰基,对溴苄氧基羰基,3,4-二甲氧基苄氧基羰基,3,5-二甲氧基苄氧基羰基,2,4-二甲氧基苄氧基羰基,4-甲氧基苄氧基羰基,2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基,3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基,1-(对联苯基)-1-甲基乙氧基羰基,α,α-二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基,二苯甲氧基羰基(benzhydryloxycarbonyl),叔丁氧基羰基(Boc),二异丙基甲氧基羰基,异丙氧基羰基,乙氧基羰基,甲氧基羰基,烯丙氧基羰基(Alloc),2,2,2-三氯乙氧羰基,2-三甲基甲硅烷基乙氧羰基(Teoc),苯氧基羰基,4-硝基苯氧基羰基,芴基-9-甲氧基羰基(Fmoc),环戊氧基羰基,金刚烷氧基羰基,环己氧基羰基,苯基硫代羰基等;芳烷基如苄基,三苯基甲基,苄氧基甲基等;和甲硅烷基如三甲基甲硅烷基等。胺保护基团还包括环状氨基保护基团如苯二甲酰基和二硫代琥珀酰亚胺基,其将氨基氮引入杂环中。通常而言,氨基保护基团包括甲酰基,乙酰基,苯甲酰基,新戊酰基,叔丁基乙酰基,苯磺酰基,Alloc,Teoc,苄基,Fmoc,Boc和Cbz。选择和使用合适的氨基保护基团用于手边的合成任务是在普通技术人员的技能范围内。

[0060] 正如本文所用,所述术语"氨基酸"是指含有胺基团,羧酸基团和可变侧链的分子。氨基酸意味着不仅包括蛋白质中常见的所述20种氨基酸,而且包括本领域技术人员已知的非标准氨基酸和非天然氨基酸衍生物,因此包括,但不限于,α,β和γ氨基酸。肽是至少两个氨基酸的聚合物,并且可以包括标准的、非标准的和非天然的氨基酸。

[0061] 在本发明的上下文中使用的所述术语"合适的取代基"是指独立地包括H;羟基;氰基;烷基,如低级烷基,如甲基,乙基,丙基,正丁基,叔丁基,己基等;烷氧基如低级烷氧基,如甲氧基,乙氧基等;芳氧基,如苯氧基等;乙烯基;烯基,如己烯基等;炔基;甲酰基;卤代烷基,如包括$CF_3$,$CCl_3$等的低级卤代烷基;卤化物;芳基,如苯基和萘基;杂芳基,如噻吩基和呋喃基等;酰胺如C(O)$NR_aR_b$,其中$R_a$和$R_b$独立地选自低级烷基,芳基或苄基等;酰基,如C(O)-$C_6H_5$等;酯如-C(O)$OCH_3$等;醚和硫醚,如O-Bn等;硫代烷氧基;膦基;和-$NR_aR_b$,其中$R_a$和$R_b$独立地选自低级烷基,芳基或苄基等。应该理解的是,在本发明的上下文中使用的合适取代基意味着是指不干扰通过本发明的所述方法形成所需产物的取代基。

[0062] 正如在本发明的上下文中所用,在本文中单独或与另一个取代基组合使用的所述术语"低级烷基"是指含有一至六个碳的非环状、直链或支链烷基取代基,并且包括,例如,甲基,乙基,1-甲基乙基,1-甲基丙基,2-甲基丙基等。该术语的类似用途应理解为针对关于碳原子数目的"低级烷氧基","低级烷硫基","低级烯基"等。例如,正如本文所用的"低级烷氧基"包括甲氧基,乙氧基,叔丁氧基。

[0063] 所述术语"烷基"涵盖低级烷基,并且还包括具有多于六个碳原子的烷基,如例如,具有七至十个碳原子的非环状、直链或支链烷基取代基。

[0064] 本文所用的所述术语"芳基",无论是单独使用还是与其他取代基组合使用,都是指芳族单环体系或芳族多环体系。例如,所述术语"芳基"包括苯基或萘基环,并还可以包括更大的芳族多环体系,如荧光(例如,蒽)或放射性标记及其衍生物。

[0065] 正如本文所用,所述术语"杂芳基",单独或与另一取代基组合,都是指含有1～4个选自氮、氧和硫的杂原子并形成芳族体系的5、6或7元不饱和杂环。所述术语"杂芳基"还包括包含含有1～4个选自氮、氧和硫的杂原子的5、6或7元不饱和杂环的多环芳族体系。

[0066] 正如本文所用，所述术语“环烷基”，单独或与另一取代基组合，是指包括，例如，但不限于，环丙基，环丁基，环戊基，环己基和环庚基的环烷基取代基。

[0067] 正如本文所用的所述术语“环烷基-烷基-”是指环烷基直接与其相连的烷基基团；并且包括，但不限于，环丙基甲基，环丁基甲基，环戊基甲基，1-环戊基乙基，2-环戊基乙基，环己基甲基，1-环己基乙基和2-环己基乙基。所述“烷基”或“低级烷基”术语的类似用法应该对于如本文所使用的芳基-烷基-，芳基-低级烷基-(例如，苄基)，-低级烷基-烯基(例如，烯丙基)，杂芳基-烷基-等进行理解。例如，所述术语“芳基-烷基-”是指芳基键链其上的烷基基团。芳基-烷基-的实例包括，但不限于，苄基(苯基甲基)，1-苯基乙基，2-苯基乙基和苯基丙基。

[0068] 正如本文所用，所述术语“杂环”，单独或与另一基团组合，是指通过从含有一至四个选自氮、氧和硫的杂原子的三至七元饱和或不饱和(包括芳族)环状化合物中除去氢而衍生的单价基团。这种杂环的实例包括，但不限于，氮丙啶(aziridine)，环氧化物，氮杂环丁烷(azetidine)，吡咯烷(pyrrolidine)，四氢呋喃，噻唑烷(thiazolidine)，吡咯，噻吩，乙内酰脲(hydantoin)，二氮杂卓(diazepine)，咪唑，异噁唑，噻唑，四唑，哌啶，哌嗪，高哌啶(homopiperidine)，高哌嗪(homopiperazine)，1,4-二噁烷，4-吗啉，4-硫代吗啉，吡啶，吡啶-N-氧化物或嘧啶等。

[0069] 正如本文所用，所述术语“烯基”，单独或与另一基团组合，意在是指包含两个或多个碳原子的不饱和非环状直链基团，其中至少两个碳原子彼此通过双键键连。这种基团的实例包括，但不限于，乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))，1-丙烯基，2-丙烯基和1-丁烯基。

[0070] 本文中使用的所述术语“炔基”意在是指含有两个或更多个碳原子的不饱和非环状直链基团，其中至少两个碳原子通过三键相互键连。这种基团的实例包括，但不限于，乙炔基，1-丙炔基，2-丙炔基和1-丁炔基。

[0071] 正如本文所用，所述术语“烷氧基”，单独或与另一基团组合，意在是指其中烷基如上所定义并含有1个或多个碳原子的基团-O-($C_{1-n}$)烷基，并且包括，例如，甲氧基，乙氧基，丙氧基，1-甲基乙氧基，丁氧基和1,1-二甲基乙氧基。当n为1～6时，如上所述，适用所述术语“低级烷氧基”，而所述术语“烷氧基”包括“低级烷氧基”以及其中n大于6(例如，n＝7～10)的烷氧基。本文使用的所述术语“芳氧基”，单独或与另一基团组合，是指-O-芳基，其中芳基如上所述定义。

[0072] 肽是两个或更多个氨基酸的聚合物。

[0073] 在一些实施方式中，$R^1$和$R^2$中的一个且仅一个是保护基团。

[0074] 在一些实施方式中，$R^1$和$R^2$都是H。

[0075] 在一些实施方式中，$R^3$和$R^4$各自独立地选自由以下基团组成的组中：蛋白源性或非蛋白源性α-氨基酸的氨基酸链，优选$CH_3$，H，异丁基和$-CH_2-SR*****$，其中R*****选自低级烷基；低级氨基烷基；芳基；杂芳基；烯基；或杂环；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；优选R*****为苯基或被低级烷基、卤素或低级氨基烷基取代的苯基。在一些实施方式中，蛋白源性或非蛋白源性α-氨基酸是伯氨基酸。在一些实施方式中，所述蛋白源性或非蛋白源性α-氨基酸是仲氨基酸，优选脯氨酸。

[0076] 在一些实施方式中，$R^5$和$R^6$分别是(i)H和甲酰胺，所述甲酰胺优选是-C(O)NH-叔丁基；或(ii)H和H。

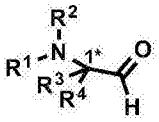
[0077] 在一些实施方式中，$R^7$和$R^8$或$R^9$选择而形成脯氨酸，其所述N端是N-$R^7$。

[0078] 在一些实施方式中，$R^{10}$选自由$CH_3$和H组成的组中。

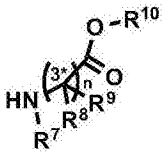
[0079] 在一些实施方式中，$R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$均不是式-C(O)OH的酸。

[0080] 在一些实施方式中，$R^7$是H，保护基团，低级烷基，苄基或烯基。

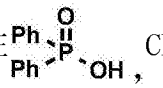
[0081] 在一方面中，提供了制备根据权利要求1～9中任一项的化合物的方法，包括使

[0082] 

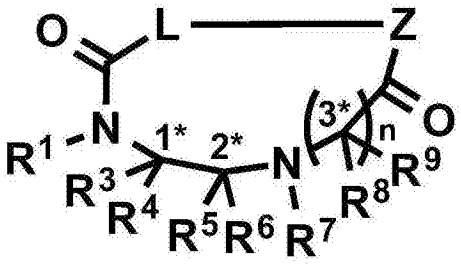
[0083] 与

[0084] 

[0085] 和异氰化物反应；其中$R^5$或$R^6$是甲酰胺。

[0086] 在一些实施方式中，所述方法在，$CH_2Cl_2$，MeOH或HCl中至少之一存在下进行实施。

[0087] 在一方面中，提供了制备式(II)的所述化合物的方法，

[0088] 

(II)

[0089] 包括使用基于保护基团的肽合成将至少一个氨基酸与根据权利要求1～9中任一项所述的化合物(式(I))结合并进行头至尾环化；

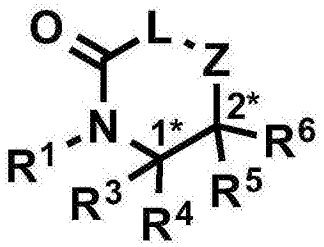
[0090] 其中Z是氨基酸的氨基端；毗邻L的-C=O-是氨基酸的羧基端；并且Z与L和-C=O-一起是蛋白源性或非蛋白源性的氨基酸或肽或肽模拟物。

[0091] 在一些实施方式中，所述肽与式(I)的所述化合物结合。

[0092] 在一些实施方式中，所述肽长度为2～8个氨基酸。

[0093] 在一些实施方式中，使用基于保护基团的肽合成将本文所述的两种或更多种片段化合物彼此结合。

[0094] 在一方面中，提供了制备式(III)化合物的方法，

[0095] 

（III）

[0096] 包括使根据权利要求1～9中任一项所述的化合物进行头至尾环化；

[0097] 其中$R^1$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H，烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH，低级烷基，芳基，-低级烷基-芳基，或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H，低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

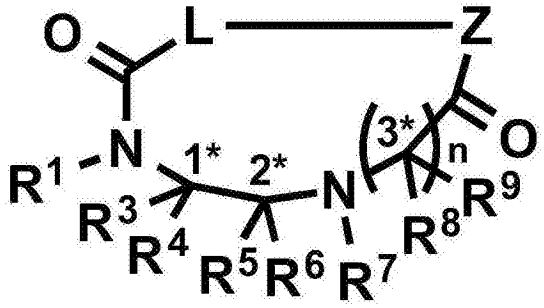
[0098] 条件是$R^3$或$R^4$能够与$R^1$共价连接而形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$形成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接而形成环；并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价键连而形成环；

[0099] 立体中心1*和2*和3*独立地选自R和S；和

[0100] Z-L-C=O是氨基酸。

[0101] 在制备式(II)和(III)化合物的所述方法的一些实施方式中，所述基于保护基团的肽合成在固相上进行。在一些实施方式中，本文所述的片段化合物与所述固相结合。

[0102] 在一方面中，提供了式(II)的化合物，

[0103] 

（II）

[0104] 其中，

[0105] $R^1$、$R^2$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：保护基团；H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H，烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH，低级烷基，芳基，-低级烷基-芳基，或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H，低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

[0106] 条件是$R^3$或$R^4$能够与$R^1$或$R^2$共价连接而形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$形

成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接而形成环；并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价键连而形成环；

[0107] $R^7$为H，保护基团，低级烷基，苄基，烯基，低级烷氧基；芳基；杂芳基；杂环；-C(O)R****，其中R****独立地选自烷基，芳基，杂芳基，氨基，氨基烷基，氨基芳基，氨基杂芳基，烷氧基，芳氧基，杂芳氧基；$-CH_2C(O)R$；-C(O)Rc；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代，

[0108] 或与$R^8$或$R^9$一起形成其N-端是N-$R^7$的蛋白源性α氨基酸或非蛋白源性α氨基酸的环状侧链；

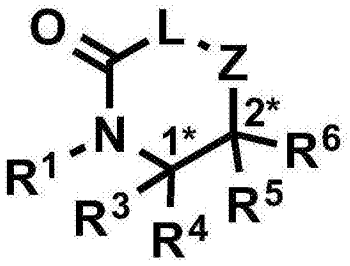
[0109] $R^8$和$R^9$独立地选自其N-端为N-$R^7$的蛋白源性或非蛋白源性α氨基酸的所述氨基酸侧链，或可以与$R^7$形成环状侧链；和

[0110] 立体中心1*、2*和3*各自独立地选自R和S；

[0111] 其中Z是氨基酸的氨基端；毗邻L的-C=O-是氨基酸的羧基端；并且Z与L和-C=O-一起是蛋白源性或非蛋白源性的氨基酸或肽或肽模拟物；和

[0112] n为1、2、3或4，并且其中n为2～4，每个$R^8$和每个$R^9$彼此独立。

[0113] 在一方面中，提供了式(III)的化合物，

[0114] 


(III)

[0115] 其中$R^1$、$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$各自独立地选自由以下基团组成的组中：H；低级烷基；芳基；杂芳基；烯基；杂环；式-C(O)OH的酸；式-C(O)OR*的酯，其中R*选自烷基和芳基；式-C(O)NR**R***的酰胺，其中R**和R***独立地选自H，烷基和芳基；$-CH_2C(O)R$，其中R选自-OH，低级烷基，芳基，-低级烷基-芳基，或-NRaRb，其中Ra和Rb独立地选自H，低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；-C(O)Rc，其中Rc选自低级烷基，芳基或-低级烷基-芳基；或-低级烷基-ORd，其中Rd是合适的保护基团或OH基；其全部在一个或多个可取代的位置上被一个或多个合适的取代基可选取代；

[0116] 条件是$R^3$或$R^4$能够与$R^1$共价连接而形成环状仲胺，和/或共价连接于$R^5$或$R^6$形成环；$R^3$和$R^4$可以彼此共价连接而形成环；并且$R^5$和$R^6$可以彼此共价键连而形成环；

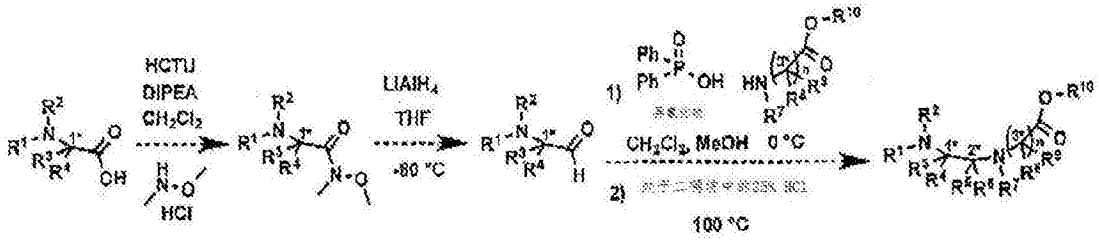
[0117] 立体中心1*和2*和3*独立地选自R和S；和

[0118] Z-L-C=O是氨基酸。

[0119] 以下实施例说明了本发明的各个方面，并且并非限制本文公开的本发明的所述广泛的方面。

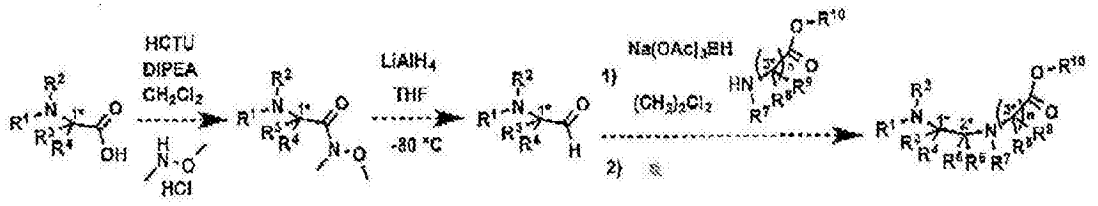
[0120] 实施例

[0121] 片段的制备—通用合成方案

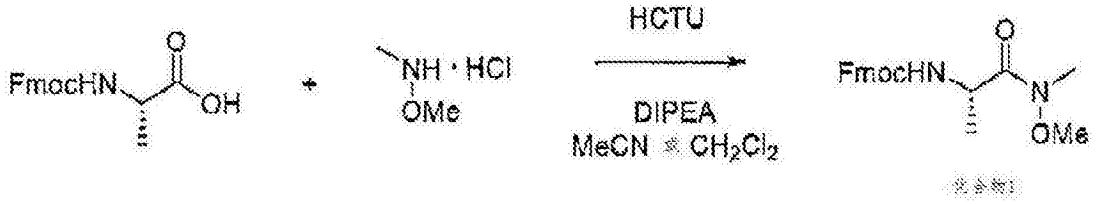
[0122] 


[0123] 对于其中$R^3$、$R^4$、$R^5$和$R^6$=H的情况

[0124] $R^5$和$R^6$=H但$R^3$或$R^4$之一≠H时，采用进一步的方案。

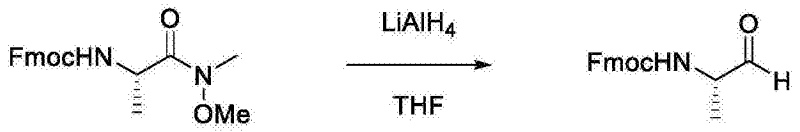
[0125] 


[0126] 片段的制备

[0127] 


[0128] 反应摩尔浓度(Reaction Molarity):0.15M

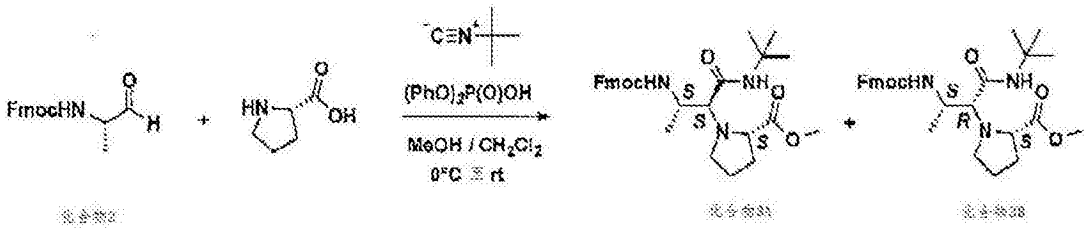
[0129] 将Fmoc-L-Ala-OH(9.6g,30.7mmol),N,O-二甲基羟胺·HCl(3.6g,36.8mmol)和HCTU(15.24g,36.8mmol)在$CH_2Cl_2$(200mL)中的混合物冷却至0℃。然后将DIPEA(16.04mL,92.1mmol)缓慢加入到所述搅拌的混合物中。去除冷却浴并将所述反应在室温(rt)下搅拌16小时。加入10％HCl(100mL)溶液，导致形成沉淀，通过过滤将其除去。所述滤液(filtrate)用10％HCl(3×100mL)和盐水(2×100mL)洗涤。然后将所述有机相用$Na_2SO_4$干燥。减压除去所述溶剂，而获得粗化合物1(10.5g,29.6mmol,97％收率)，其无需纯化用于下一步反应。

[0130] 


**化合物1** **化合物2**

[0131] 反应摩尔浓度:0.12M

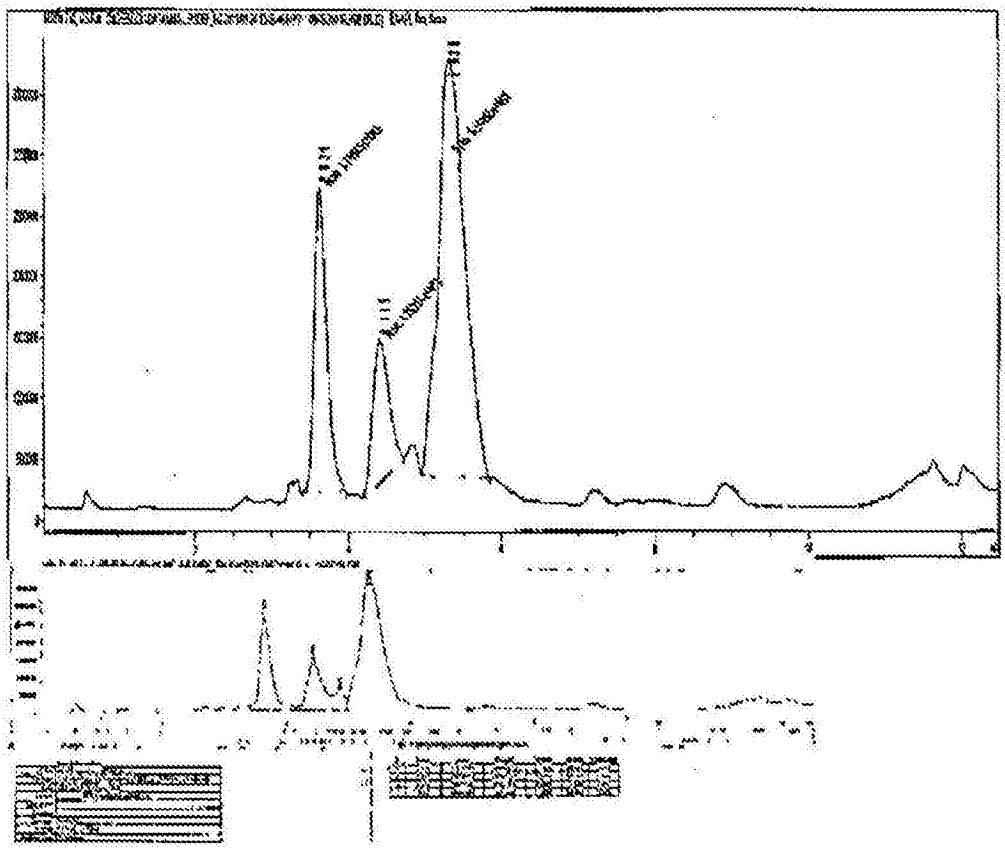
[0132] 将氢化铝锂粉末(3.5g,92.1mmol)置于干燥的1L烧瓶中。加入THF(Sigma-Aldrich,250ppm BHT,ACS试剂>99.0％,200mL)，并将所得浆液在搅拌下冷却至-78℃。向所述浆液中加入所述粗化合物1(30g;估计有效量为21.7g,61.4mmol)的THF(300mL)溶液。将所述反应容器转移到冰/水浴中，并保持于0℃下1小时。在0℃向所述反应中滴加丙酮(50mL)，然后加入$H_2O$(5mL)，并随后所述反应在室温下放置再搅拌1小时。通过硅藻土(Celite)过滤所述混合物，用EtOAc(300mL)和MeOH(300mL)洗涤，并浓缩所述滤液。将所述粗物质溶于$CHCl_3$(200mL)并用盐水(2×100mL)洗涤，然后将所述有机相用$Na_2SO_4$干燥，过滤并浓缩，而获得化合物2，为白色固体，13.0g(44mmol，两步72％收率)

[0133] 


[0134] 反应摩尔浓度:0.055M

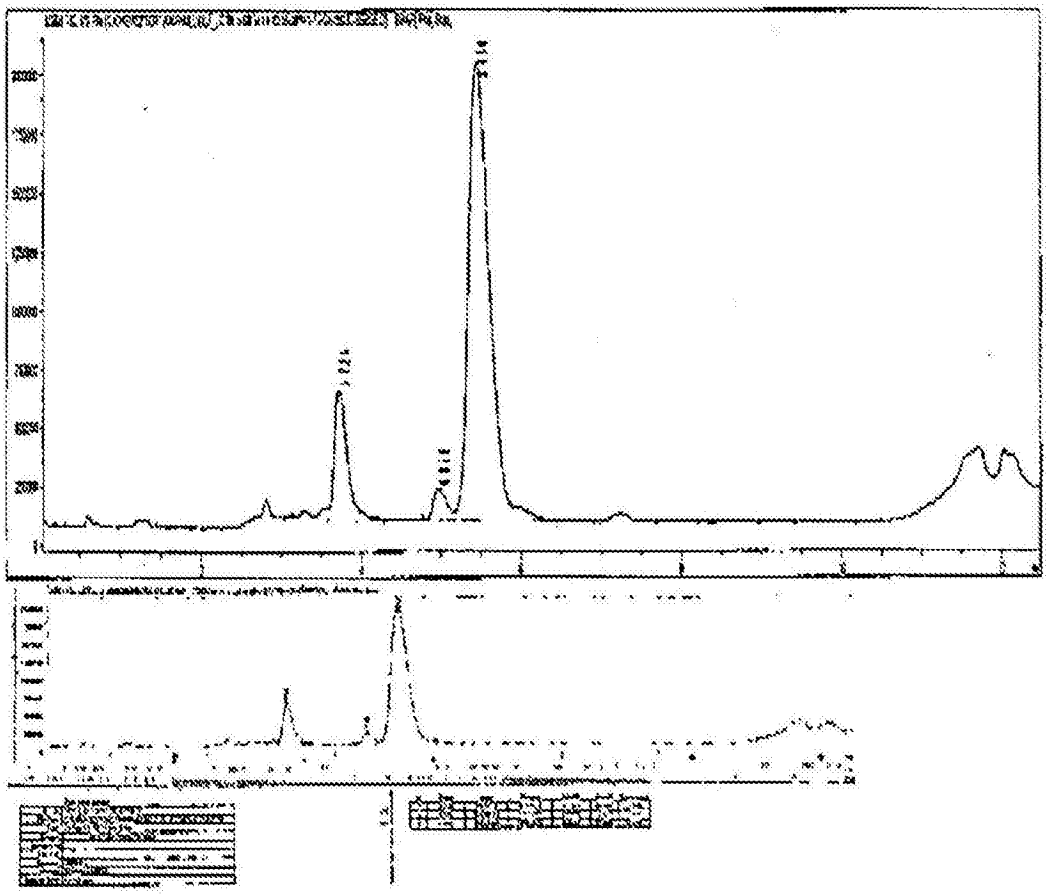
[0135] Ugi反应:向化合物2(13.0g,44.0mmol)在MeOH(400mL)和$CH_2Cl_2$(200mL)的溶液中加入叔丁基异氰化物(5mL,44.0mmol)和磷酸二苯酯(1.1g,4.4mmol)。然后将所述反应冷却至0℃,在5小时内滴加H-L-Pro-OH(5.06g,44.0mmol)的MeOH(200mL)溶液。然后将所述温度升温至室温,并将所述反应搅拌过夜。LC-MS分析证实反应完成,并形成非对映异构体的混合物。蒸掉所述溶剂,并使用50%EtOAc/己烷溶液作为洗脱液将所述粗物质经硅胶过滤。所述溶液经过浓缩,而获得在立体中心1*、2*和3*上具有S,S,S-立体化学的化合物3A[参见式(I)和式(II)]和在立体中心1*、2*和3*上具有S,R,S-立体化学的化合物3B[见式(I)和式(II)]的混合物。所述混合物是白-黄色固体(17.2g,78%)。

[0136] 化合物3A和3B以及相关类似物的合成的进一步考虑是就所需的化学实体(entity)和潜在副产物之间的平衡而言的实际结果。例如,当在不含布朗斯台德酸或路易斯酸的DCM和MeOH溶剂中于0℃下进行所述Ugi反应时,会获得以下HPLC痕量的所述粗反应混合物:

[0137] 

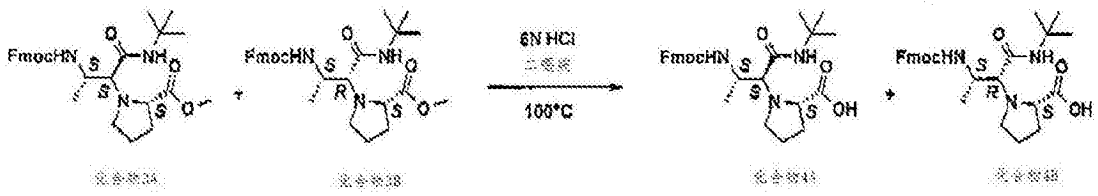
[0138] 相对而言,当在0℃下将10mol%的酸如磷酸二苯酯加入到这些溶剂中的所述反应中时,会获得以下LC迹线:

[0139]



[0140] 所述酸介导的Ugi反应会产生比不存在酸时进行的Ugi反应更清洁的粗曲线迹线(crude profile trace)。

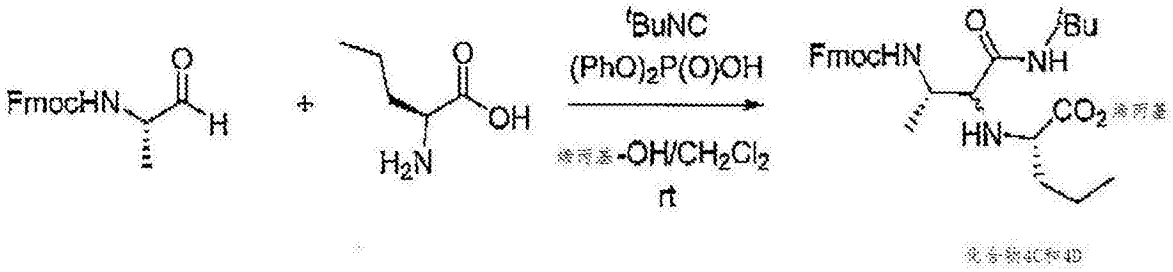
[0141]




[0142] 反应摩尔浓度:0.295M

[0143] 在环境温度下向化合物3A和化合物3B(17.2g,34mmol)在二噁烷(300mL)中的所述粗混合物中加入25%HCl(16mL)。所述混合物在100℃下搅拌36小时。LC-MS分析证实所述反应完成。减压浓缩所述溶剂并将所述固体-油溶于$CH_2Cl_2$(20mL)中并用50%EtOAc/己烷(200mL)溶液稀释,将所述形成的固体经硅藻土过滤,并随后用MeOH洗涤。蒸掉所述MeOH,并通过反相二氧化硅色谱法纯化所述固体残余物(14.8g,粗品收率88%)。使用28%～40%的MeCN(含有0.1%甲酸)在水(含有0.1%甲酸)中的CombiFlash条件分离所述非对映异构体并获得化合物4A,具有S,S,S-立体化学的片段(9.45g,56%收率)和化合物4B,具有S,R,S-立体化学的片段(1.0g,6%收率)。所述50%EtOAc/己烷滤液也随后在减压下浓缩而获得另外的3.75g的化合物4A和4B的粗混合物。

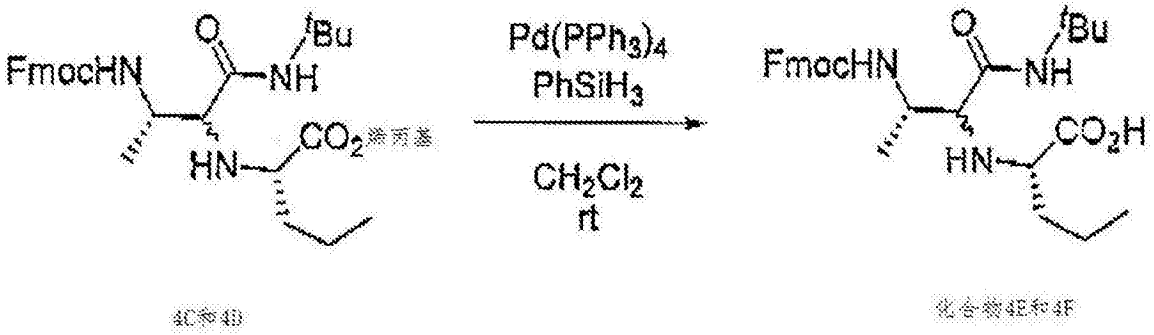
[0144]




[0145] 反应摩尔浓度:0.0385M

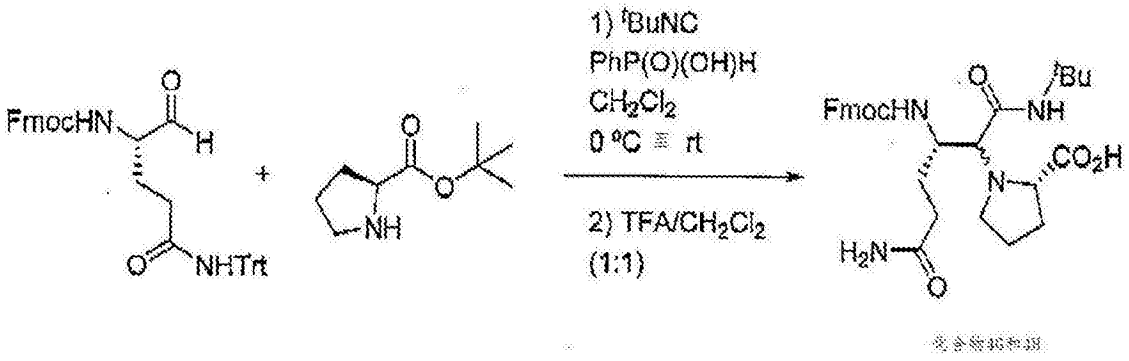
[0146] 向烯丙醇(80mL)和$CH_2Cl_2$(800mL)中的Fmoc-L-脯氨醛(prolinal)(10g,33.8mmol)的混合物中加入叔丁基异氰化物(3.82mL,33.8mmol)和磷酸二苯酯(845mg,3.38mmol)。然后加入H-L-Nva-OH(3.96g,33.8mmol)并将所述悬浮液搅拌2天直至所述固体消失。LC-MS分析证实反应完成,形成非对映体,化合物4C和4D的混合物。蒸掉所述溶剂,而所述粗品使用AcOEt作为洗脱液经硅胶过滤。浓缩所述溶液而获得白-黄色固体(18.6g,>99%)。

[0147]




[0148] 在$N_2$气氛下向干$CH_2Cl_2$(75mL)中的所述粗4C和4D非对映体混合物(3.22g,6.0mmol)中加入$Pd(PPh_3)_4$(347mg,0.3mmol)和$PhSiH_3$(2.21mL,18.0mmol)。30分钟后,所述反应变成红色/棕色。LC-MS分析证实1小时后反应完成。将MeOH(100mL)加入到所述烧瓶中并将所述混合物再搅拌30分钟。将所述溶剂蒸掉,并使用AcOEt作为洗脱剂,通过木炭(charcoal)过滤所述粗物质。除去所述溶剂并通过反相二氧化硅色谱法纯化所述粗物质。CombiFlash纯化条件:36%~40%MeCN(含有0.1%甲酸)的水(含有0.1%甲酸)溶液。将各级分浓缩,而获得非对映异构体4E(780mg,26%)和非对映异构体4F(350mg,12%)。

[0149]

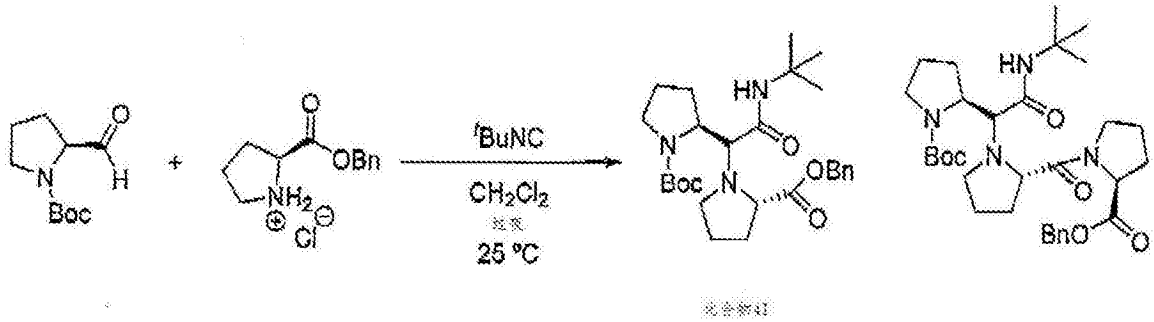



[0150] 反应摩尔浓度:0.046M

[0151] 向Fmoc-L-Gln(Trt)-H(34.25g,57.61mmol;通过$LiAlH_4$介导还原Fmoc-L-Gln

(Trt)-OH的所述相应Weinreb酰胺衍生物制备，类似于Fmoc-L-Ala-OH的所述两步转化成化合物1和2)在$CH_2Cl_2$(1250mL)中的混合物中加入叔丁基异氰化物(6.49mL，57.61mmol)和次膦酸苯酯(2.0g，14.32mmol)。然后加入H-L-Pro-O$^t$Bu(9.05mL，57.61mmol)并将所述反应搅拌过夜。LC-MS分析(用TFA处理后)证实所述反应完成。将所述溶剂蒸掉，所述粗物质用TFA/$CH_2Cl_2$(1:1，200mL)溶液稀释，并将所述混合物搅拌24小时。LC-MS分析证实反应完成，并形成非对映异构体的混合物。除去所述溶剂并通过反相二氧化硅色谱法纯化所述粗物质。CombiFlash纯化条件：25％～35％MeCN(含有0.1％甲酸)的水(含有0.1％甲酸)溶液。将所述级分浓缩，而获得非对映异构体4G(4.1g，9.5％)和非对映异构体4H(5.9g，13.5％)。

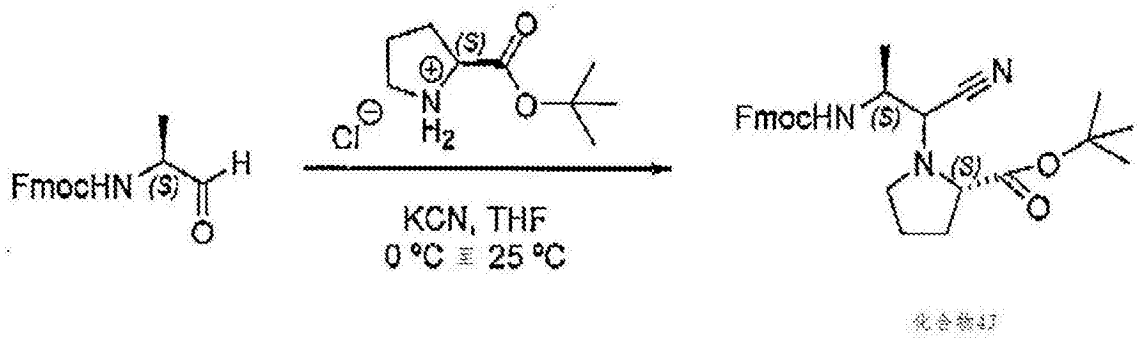
[0152]




[0153] 反应摩尔浓度：0.25M

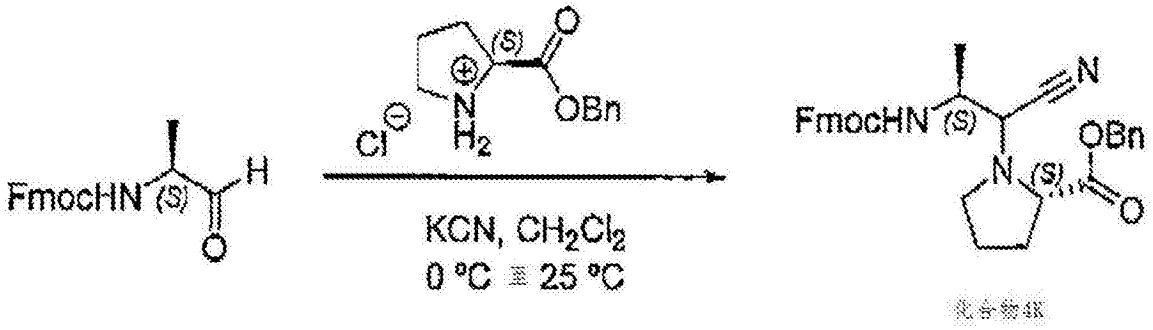
[0154] 向Boc-L-脯氨醛(100mg，0.5mmol)和H-L-Pro-OBn·HCl(121mg，0.5mmol)在$CH_2Cl_2$(2mL)中的混合物中加入叔丁基异氰化物(0.057mL，0.5mmol)并将所述反应搅拌过夜。LC-MS分析证实所述反应完成(比率83:17，所需产物:副产物)。除去所述溶剂并通过反相二氧化硅色谱法纯化所述粗物质。CombiFlash纯化条件：40％～55％MeCN(含有0.1％甲酸)的水(含有0.1％甲酸)的溶液。浓缩所述溶液，而获得化合物4I，为白色固体(86.1mg，35％)。

[0155]



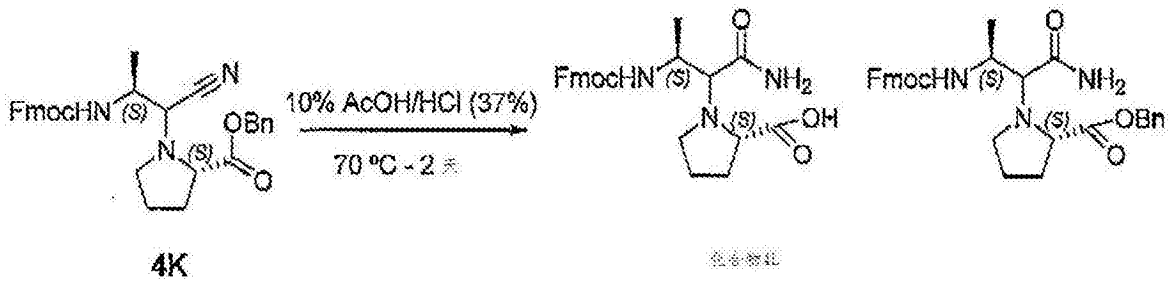

[0156] 在0℃下向Fmoc-L-脯氨醛(5.0g，16.95mmol)在THF(250mL)和$H_2O$(10mL)混合物中的溶液中加入KCN(1.1g，16.95mmol)和H-L-Pro-O$^t$Bu·HCl(3.5，16.95mmol)。所述反应在室温下搅拌过夜并通过LC-MS监测。然后，蒸掉所述溶剂并将所述粗物质溶于AcOEt(250mL)中。将所述有机相用盐水(3×100mL)洗涤，用$Na_2SO_4$干燥，过滤并蒸发。然后将所述粗品溶于$CH_2Cl_2$中并经硅胶过滤。浓缩所述溶液，而获得化合物4J，白-黄色油状物(5.5g，60％)。

[0157]




[0158] 在0℃下向Fmoc-L-脯氨醛(5.0g,16.95mmol)在$CH_2Cl_2$(250mL)和$H_2O$(10mL)混合物中的溶液中加入KCN(1.1g,16.95mmol)和H-L-Pro-OBn·HCl(4.09,16.95mmol)。所述反应室温下搅拌过夜并通过LC-MS监测。然后,用HCl(10%,100mL)淬灭所述溶剂,所述混合物用$CH_2Cl_2$(3×100mL)萃取。所述有机相用$Na_2SO_4$干燥,过滤并蒸发。浓缩所述溶液,而获得化合物4K,白-黄色油(6.5g,70%)。

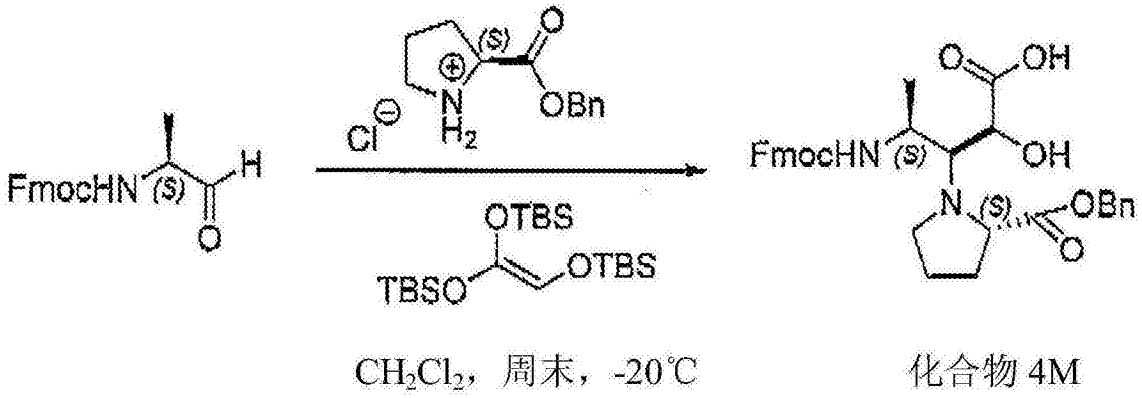
[0159]




4K

[0160] 将所述腈4K(1.0g,1.96mmol)在10%的AcOH处于浓HCl(15mL)和$H_2O$(10mL)中的溶液中的悬浮液置于密封管中并在70℃回流2天。通过LC-MS监测所述反应。然后过滤所述固体并用$CH_2Cl_2$洗涤。除去所述溶剂并通过反相二氧化硅色谱法纯化所述粗物质。CombiFlash纯化条件:35%～55%MeCN(含有0.1%甲酸)的水(含有0.1%甲酸)溶液。浓缩所述溶液,而获得化合物4L,为白色固体(368mg,43%)。

[0161]



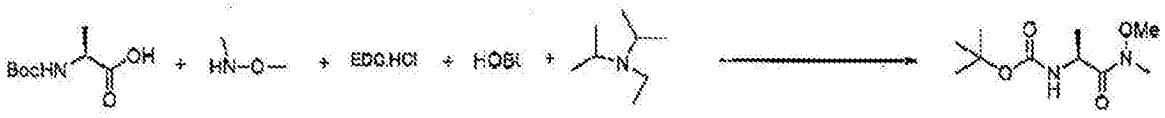

化合物 4M

[0162] 在惰性气氛下,在0℃下向Fmoc-1-丙氨醛(alaninal)(3.3g,11.1mmol;化合物2)在干$CH_2Cl_2$(50mL)中的溶液中加入H-L-Pro-OBn·HCl(2.7g,11.1mmol)和三(三甲基甲硅烷氧基)乙烯(4.3mL,13.3mmol)。将所述反应置于-20℃冰箱中过周末并用LC-MS监测。除去所述溶剂并通过反相二氧化硅色谱法纯化所述粗物质。CombiFlash纯化条件:35%～55%

MeCN(含有0.1%甲酸)的水(含有0.1%甲酸)溶液。浓缩所述溶液,而获得化合物4M,为白色固体(3.3g,52%)。

[0163] 可替代地,如下文所述,首先使用叔丁氧基羰基保护氨基酸的氨基端(N-Boc)而提供制备量的片段的补充途径。

[0164]

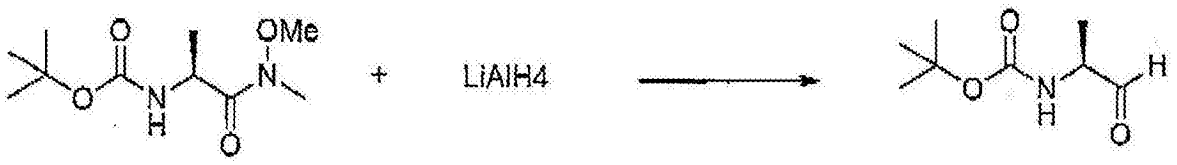



化合物 5

[0165] 反应摩尔浓度:0.255摩尔

[0166] 向Boc-L-Ala-OH(5.8g,30.7mmol),N,O-二甲基羟胺·HCl(3.59g,36.8mmol),EDC·HCl(7.05g,36.8mmol),1H-苯并[d][1,2,3]三唑-1-醇·$H_2O$(5.63g,36.8mmol)的DCM(120mL)溶液中在搅拌下缓慢加入DIPEA(8.54mL,49.0mmol)。将所述反应混合物室温放置16小时,然后用360mLEtOAc稀释。所述溶液用0.2N HCl(2×100mL),饱和$NaHCO_3$(2×100mL)和盐水(2×100mL)洗涤,然后用$MgSO_4$干燥。减压除去所述溶剂,而获得化合物5(6.85g,29.5mmol,收率96%),其纯度足以用于下一步而无需纯化。

[0167]




化合物 5 化合物 6

[0168] 反应摩尔浓度:0.210M

[0169] 将化合物5(6.84g,29.4mmol)溶于THF(140mL)中,冷却至-78℃,并滴加1M $LiAlH_4$的THF(32.4mL,32.4mmol)溶液。2小时后,将所述温度从-78℃升至-30℃,并将所述反应用0.5N HCl(80mL)和EtOAc(400mL)淬灭。进行相分离,并将所述有机相再次用0.1N HCl(80mL),饱和$NaHCO_3$(80mL),盐水(80mL)洗涤,并用$MgSO_4$干燥。NMR显示约20%酰胺未被还原。通过快速色谱纯化所述粗油并用20%~40%EtOAc的己烷溶液洗脱,而获得呈白色固体的化合物6(3.2g,18.47mmol,62.7%收率)(Rf=0.58;40%EtOAc的己烷溶液);并随后用60%~100%EtOAc洗脱所述起始Weinreb酰胺(回收1.78g,Rf=0.33)。

[0170]



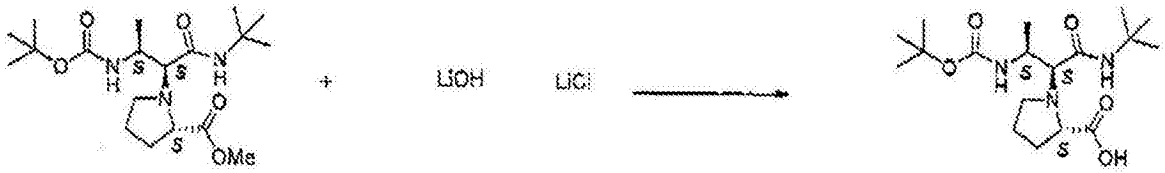

化合物 6 化合物 7A 化合物 7B

[0171] 反应摩尔浓度:0.090摩尔

[0172] 在室温下向化合物6(3.11g,17.96mmol)和H-L-Pro-OH(2.171g,18.85mmol)在MeOH(200mL)中的混合物中加入叔丁基异氰化物(2.028mL,17.96mmol)。将所述反应混合物

在室温下搅拌42小时。LC-MS分析证实所述反应完成。直接快速硅胶纯化获得两种非对映异构体，化合物7A，具有S,S,S-立体化学(3.7g,9.60mmol,53.5%收率;Rf＝0.41,40%EtOAc的己烷溶液)，和化合物7B，具有S,R,S-立体化学(0.7g,1.816mmol,10.11%收率;Rf＝0.46,40%EtOAc的己烷溶液)。

[0173]

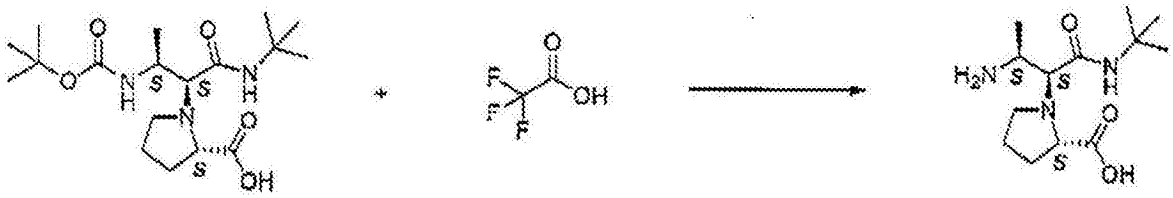



化合物 7A 化合物 8

[0174] 反应摩尔浓度:0.156M

[0175] 在0℃下向在THF(60mL)中的化合物7A(3.6g,9.34mmol)和1M氯化锂(14.01mL,14.01mmol)中加入1M氢氧化锂(14.01mL,14.01mmol)。将所述反应混合物在0℃至室温下搅拌4小时。LC-MS分析证实所述反应完成。用1N HCl将所述溶液酸化至pH 2，并用EtOAc(4×100mL)萃取。将所述合并的有机相用盐水(100mL)洗涤并用$MgSO_4$干燥。减压除去所述溶剂，而获得具有S,S,S-立体化学的化合物8(3.5g,9.42mmol,101%收率)，其无需纯化用于下一步反应。

[0176]

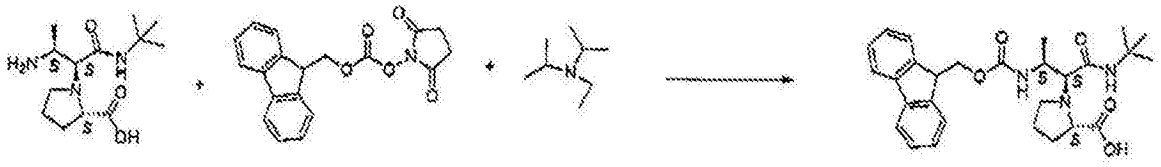


化合物 8 化合物 9

[0177] 反应摩尔浓度:0.174摩尔

[0178] 在0℃下向化合物8(3.5g,9.42mmol)的DCM(54mL)溶液中加入2,2,2-三氟乙酸(10.82mL,141mmol)。将所述反应混合物在0℃至室温下搅拌2小时。LC-MS分析证实所述反应完成。减压除去所述溶剂，而获得具有S,S,S-立体化学的粗化合物9(2.7g,9.95mmol,106%收率)，其无需纯化即用于下一步反应。

[0179]



化合物 9 化合物 4A

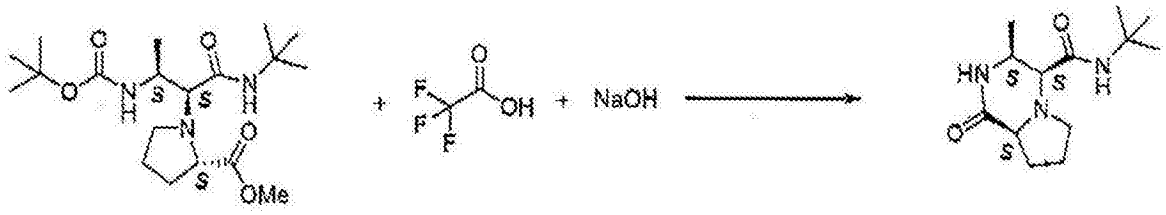
[0180] 反应摩尔浓度:0.142摩尔

[0181] 在0℃下向化合物9(2.7g,9.95mmol)和Fmoc-OSu(3.69g,10.95mmol)在DCM(70mL)中的混合物中加入DIPEA(3.64mL,20.90mmol)。将所述反应混合物在0℃至室温下搅拌2小时。LC-MS分析证实所述反应完成。将所述混合物用EtOAc(300mL)稀释，用0.2N HCl(2×

80mL)和盐水(80mL)洗涤,干燥并蒸发。快速硅胶纯化(20%EtOAc的己烷溶液至100%EtOAc,然后15%MeOH的EtOAc溶液,含0.05%HOAc),获得Fmoc-保护的化合物4A(2.4g,4.86mmol,48.9%收率;Rf=0.25,10%MeOH的DCM溶液)。

[0182] 注意到完全脱保护的片段能够首至尾环化,作为制备哌嗪酮类的策略的一部分,并有助于确定所述Ugi反应的立体化学结果。所得到的环状结构中的附加限制使其本身能够通过2D NMR技术进行全部结构测定(full structure determination)。例如,化合物7A,当用酸处理以去除N-Boc保护基团时,能够用碱处理而通过从所述游离胺直接酰胺化成所述C-端甲酯介导环化作用:

[0183]

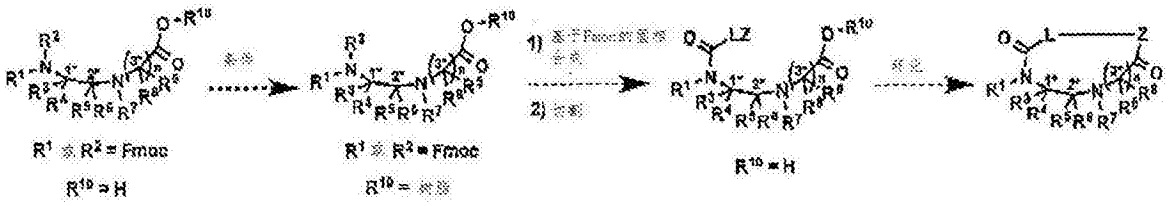



化合物 7 化合物 13

[0184] 在0℃下向化合物7(120mg,0.311mmol)在DCM(3mL)中的混合物中加入2,2,2-三氟乙酸(0.596ml,7.78mmol)。将所述反应混合物在0℃至室温下搅拌2小时。LC-MS证实所述反应完成。将所述反应混合物浓缩至干燥,并将所述残余物溶于DCM(5mL)中,冷却至0℃。加入1N氢氧化钠(1.556mL,1.556mmol)至pH 10。搅拌所述混合物1小时,然后用DCM(3×10mL)萃取。所述合并的DCM用$MgSO_4$干燥并浓缩。通过快速硅胶纯化(20%～100%AcOEt,然后10%MeOH的AcOEt溶液)纯化所述粗品,而获得化合物13(55mg,0.217mmol,收率69.7%)Rf=0.45(10%MeOH的DCM溶液)。

[0185] 由片段制备大环化合物(macrocycle)—通用合成方案

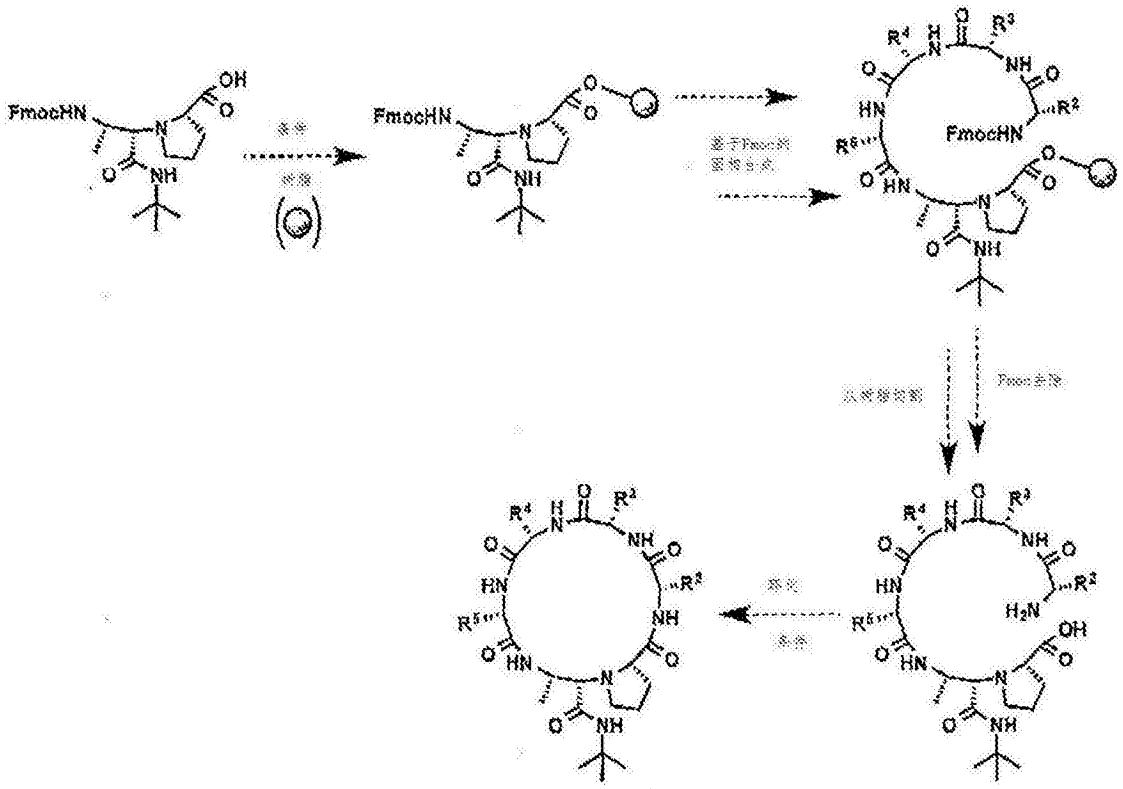
[0186]



[0187] 上述通用方案描述了从氨基酸(Z)的氨基端至所述片段的C-端羧酸的头至尾环化。

[0188] 由片段制备大环化合物—合成方案

[0189]



[0190] 由片段制备大环化合物—通用实验方案

[0191] Fmoc-片段氨基酸负载到2-Cl Trt树脂上

[0192] 将Fmoc保护的片段如化合物4A(1.1当量,相应于树脂)溶于DCM(10mL/g树脂)中。使所述2-氯三苯甲基树脂在DCM(5mL/g树脂)中溶胀15分钟。然后排干DCM,并将所述Fmoc-片段氨基酸溶液加入到含有2-Cl Trt树脂的容器中。加入2当量(相应于所述氨基酸)DIPEA,并将所述容器搅拌5分钟。然后另加入2当量DIPEA,并将所述容器保持再搅拌90分钟。然后用甲醇(1mL/g树脂)处理所述树脂而对任何剩余的反应活性2-Cl Trt基团封端。将所述溶液混合15分钟,排干,并随后用DCM(×3),DMF(×3),DCM(×2)和MeOH(×3)冲洗。然后真空干燥所述树脂并称重而测定所述Fmoc-保护片段在所述树脂上的负载量。

[0193] 肽合成

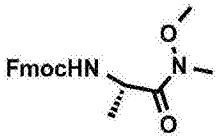
[0194] 通过手动或使用自动肽合成仪经由标准Fmoc固相肽化学而合成完全保护的树脂结合肽。所有N-Fmoc氨基酸都被使用。通过用20%在NMP中的哌啶处理两次,分别进行5分钟和10分钟实现Fmoc去除,每次加入后连续进行DMF和NMP洗涤。对于所有Fmoc氨基酸偶联,所述树脂用3当量的Fmoc氨基酸,3当量HATU和6当量DIPEA在NMP或DMF中处理60分钟。对于困难的偶联,使用3当量Fmoc氨基酸,3当量HATU和6当量DIPEA在NMP中第二处理40分钟。一旦合成所述肽,在除去Fmoc后,将所述树脂用1:3的HFIP:DCM处理两次,每次30分钟,提供从所述固体载体上切割。然后除去所述溶剂,接着用叔丁基甲基醚研磨,获得所述直链肽。然后通过反相HPLC-MS分析所述纯度。

[0195] 环化

[0196] 在2-dram小瓶(2-dram vial)中,将0.1mmol直链肽和DEPBT(1.5当量)溶于5mL新蒸馏THF(0.02M)中。然后加入DIPEA(3当量),并将所述反应混合物在室温下搅拌过夜(16小

时)。然后将碳酸四烷基铵树脂(6当量)加入到所述反应混合物中并继续搅拌另外24小时。然后通过固相萃取容器过滤所述反应并用DCM(2mL)冲洗。可替代地,在大环化之后,加入7M氨的甲醇(Sigma-Aldrich;10当量)溶液并继续搅拌另外24小时。然后将所述反应物通过固相萃取容器过滤并用DCM冲洗。将所述滤液和洗涤液(wash)合并,减压除去所述溶剂。通过将所述肽溶解于2mL由TFA:$H_2O$:三异丙基硅烷(95:2.5:2.5)构成的切割混合物中两小时而实现所述侧链保护基团的脱保护。随后,减压蒸发所述切割混合物,并将所述肽从乙醚/己烷中沉淀两次。然后通过反相快速色谱纯化肽大环化合物并冻干。

[0197] 支持数据

[0198] 

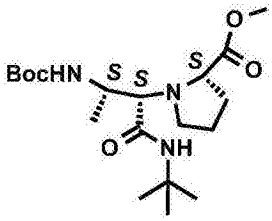
[0199] 化合物1:

[0200] $^1$H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.76(ddt,J=7.6,1.2,0.7Hz,2H),7.64-7.58(m,2H),7.39(ttd,J=7.5,1.1,0.6Hz,2H),7.31(tdd,J=7.4,2.1,1.2Hz,2H),5.67(d,J=8.4Hz,1H),4.76(t,J=7.4Hz,1H),4.43-4.30(m,2H),4.22(t,J=7.3Hz,1H),3.77(s,3H),3.22(s,3H),1.37(d,J=6.8Hz,3H);MW:354.41g/mol;LC-MS m/z:355.2

[0201] 

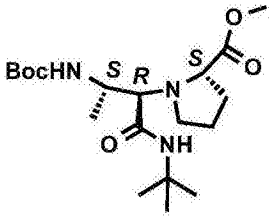
[0202] 化合物2:

[0203] $^1$H NMR(500MHz,氯仿-d)δ9.56(s,1H),7.77(d,J=7.5Hz,2H),7.60(d,J=8.0Hz,2H),7.45-7.39(m,2H),7.33-7.29(m,2H),5.41(d,J=4.2Hz,1H),4.50-4.39(m,2H),4.32(p,J=7.2Hz,1H),4.23(t,J=6.8Hz,1H),1.38(d,J=7.3Hz,3H);MW:295.3g/mol

[0204] 

[0205] 化合物7A:

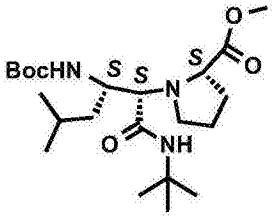
[0206] $^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ6.43(s,1H),5.59(br s,1H),4.05-3.90(m,1H),3.83(dd,J=9.0,2.7Hz,1H),3.67(s,3H),3.18(d,J=4.3Hz,1H),3.00-2.92(m,2H),2.23-2.03(m,1H),1.91-1.77(m,3H),1.41(s,9H),1.32(s,9H),1.22(d,J=6.8Hz,3H);MW:385.5g/mol;LC-MS m/z:386.3

[0207] 

[0208] 化合物7B:

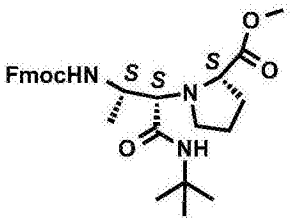
[0209] $^1$H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.13(s,1H),5.53(d,J=9.2Hz,1H),4.07-3.90(m,1H),

3.69(s,3H),3.60-3.52(m,1H),3.14(d,J=4.0Hz,1H),3.01(ddd,J=9.3,6.3,3.7Hz,1H),2.81(td,J=8.8,6.5Hz,1H),2.07(dtd,J=12.6,10.2,9.8,7.7Hz,1H),1.93-1.75(m,3H),1.40(s,9H),1.31(s,9H),1.15(d,J=6.6Hz,3H);MW:385.5g/mol;LC-MS m/z:386.3

[0210] 

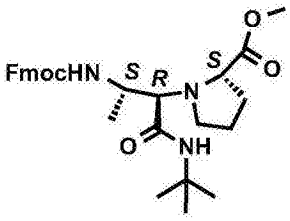

[0211] 化合物10:

[0212] MW:427.58g/mol;LC-MS m/z:428.3

[0213] 

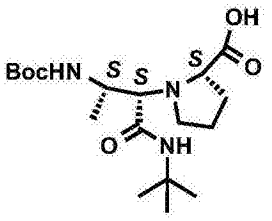

[0214] 化合物3A:

[0215] MW:507.6g/mol;LC-MS m/z:508.2

[0216] 

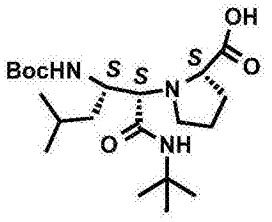

[0217] 化合物3B:

[0218] MW:507.6g/mol;LC-MS m/z:508.2

[0219] 

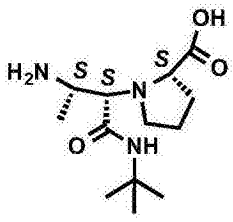

[0220] 化合物8:

[0221] MW:371.5g/mol;LC-MS m/z:372.3

[0222] 

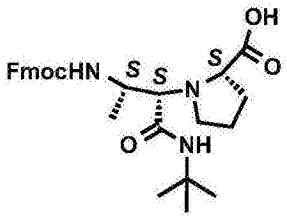

[0223] 化合物11:

[0224] MW:413.55g/mol;LC-MS m/z:414.3

[0225] 

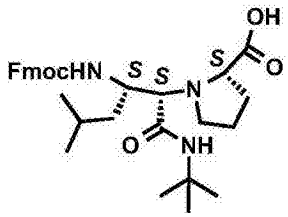
[0226] 化合物9：

[0227] MW:271.4g/mol;LC-MS m/z:272.3

[0228] 

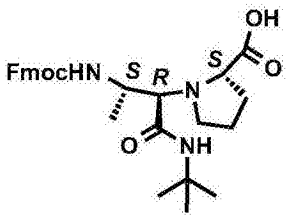
[0229] 化合物4A：

[0230] $^{1}$H NMR(700MHz,DMSO-d$_6$)δ12.23(s,1H),7.88(dt,J=7.6,0.8Hz,2H),7.68-7.63(m,2H),7.41(ddt,J=8.5,7.5,0.8Hz,2H),7.33-7.28(m,2H),7.20(s,1H),6.85(d,J=8.6Hz,1H),4.30-4.23(m,2H),4.19(t,J=6.9Hz,1H),3.81(ddt,J=15.2,8.5,6.4Hz,1H),3.44(dd,J=8.8,5.1Hz,1H),3.24(d,J=8.6Hz,1H),3.20-3.15(m,1H),2.86(td,J=7.9,4.0Hz,1H),1.95(dq,J=12.4,8.3Hz,1H),1.77(ddt,J=12.7,8.2,4.9Hz,1H),1.72-1.61(m,2H),1.20(s,9H),1.11(d,J=6.6Hz,3H)。$^{13}$C NMR(126MHz,DMSO-d$_6$)δ175.54,170.30,155.51,144.28,141.13,128.00,127.99,127.43,127.42,125.50,120.51,66.12,65.74,62.84,50.77,47.40,47.20,47.13,29.69,28.72,23.87,19.36;MW:493.6g/mol;LC-MS m/z:494.2

[0231] 

[0232] 化合物12：

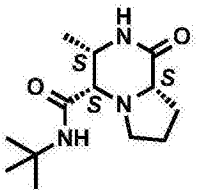
[0233] MW:535.67g/mol;LC-MS m/z:536.3

[0234] 

[0235] 化合物4B：

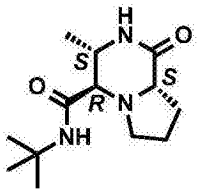
[0236] $^{1}$H NMR(700MHz,DMSO-d$_6$)δ12.14(s,1H),7.88(dt,J=7.5,0.9Hz,2H),7.70(s,1H),7.65(d,J=7.5Hz,2H),7.43-7.39(m,2H),7.32(td,J=7.4,1.1Hz,2H),6.85(d,J=8.2Hz,1H),4.33(dd,J=10.4,6.9Hz,1H),4.28-4.18(m,2H),3.87-3.78(m,2H),3.25(d,J=6.3Hz,1H),2.93(td,J=8.0,3.7Hz,1H),2.72(q,J=7.8Hz,1H),2.00-1.92(m,1H),1.79(ddt,J=12.5,7.5,2.7Hz,1H),1.75-1.65(m,2H),1.24(s,9H),1.06(d,J=6.6Hz,3H)。$^{13}$C

NMR(126MHz,DMSO-$d_6$)δ176.60,170.97,155.51,144.34,144.30,141.20,141.18,128.07,127.51,125.57,125.50,120.60,120.58,120.50,66.61,65.77,60.96,50.82,50.79,47.38,47.22,30.36,28.74,23.95,19.10;MW:493.6g/mol;LC-MS m/z:494.2

[0237] 

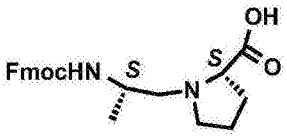
[0238] 化合物13:

[0239] $^1$H NMR(400MHz,苯-$d_6$)δ6.50(s,1H),6.03(s,1H),3.27(pd,J=6.9,1.9Hz,1H),2.90-2.77(m,2H),2.68(t,J=8.3Hz,1H),2.17(dddd,J=12.9,11.0,9.0,6.9Hz,1H),1.91(q,J=8.7Hz,1H),1.83-1.72(m,1H),1.50(ddtd,J=12.7,11.0,8.3,4.2Hz,1H),1.41-1.26(m,1H),1.24(s,9H),1.07(d,J=6.8Hz,3H);MW:253.4g/mol;LC-MS m/z:254.3

[0240] 

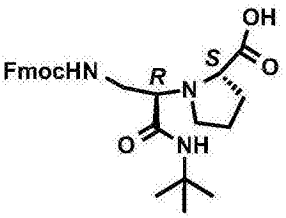
[0241] 化合物14:

[0242] $^1$H NMR(400MHz,苯-$d_6$)δ7.98(s,1H),6.78(s,1H),3.46(t,J=7.7Hz,1H),3.22(dqd,J=9.2,6.5,1.6Hz,1H),2.72-2.64(m,2H),2.31-2.16(m,2H),1.91(dtd,J=12.3,8.2,3.8Hz,1H),1.49-1.39(m,1H),1.37(d,J=6.5Hz,3H),1.34-1.27(m,1H),1.25(s,9H);MW:253.4g/mol;LC-MS m/z:254.3

[0243] 

[0244] 化合物15:

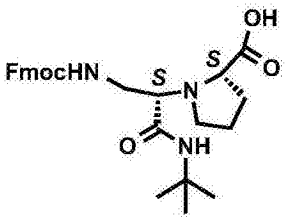
[0245] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ7.88(dt,J=7.7,1.0Hz,2H),7.69(dd,J=8.0,2.9Hz,2H),7.44-7.38(m,2H),7.33(tt,J=7.4,1.3Hz,2H),7.26(d,J=8.1Hz,1H),4.27(dtd,J=40.9,13.7,12.1,7.2Hz,3H),3.66(p,J=6.9Hz,1H),3.33(dd,J=14.1,5.5Hz,1H),3.25-3.19(m,1H),2.78(dd,J=12.3,7.4Hz,1H),2.64(dd,J=12.2,6.5Hz,1H),2.57(q,J=8.4Hz,1H),2.03(dq,J=12.7,8.5Hz,1H),1.87-1.65(m,3H),1.08(d,J=6.5Hz,3H);MW:394.5g/mol;LC-MS m/z:395.2

[0246] 

[0247] 化合物16:

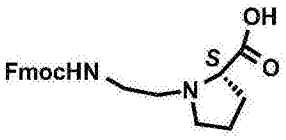
[0248] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ8.21(s,1H),7.91-7.86(m,2H),7.71-7.66(m,2H),7.41

(tt,J=7.5,1.5Hz,2H),7.32(ddt,J=7.4,5.9,1.2Hz,2H),7.17(t,J=5.7Hz,1H),4.32-4.18(m,3H),3.75-3.69(m,1H),3.42(dd,J=8.6,5.4Hz,1H),3.38-3.31(m,1H),3.24(dt,J=15.2,7.8Hz,1H),2.79-2.69(m,1H),1.98-1.89(m,1H),1.77(td,J=8.4,7.9,3.5Hz,1H),1.72-1.56(m,3H),1.24(d,J=4.1Hz,9H);MW:479.6g/mol;LC-MS m/z:480.2

[0249] 

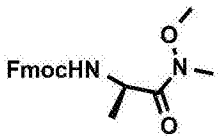

[0250] 化合物17:

[0251] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ7.89(ddt,J=7.5,1.2,0.6Hz,2H),7.72(s,1H),7.71-7.66(m,2H),7.41(tdd,J=6.9,1.2,0.6Hz,2H),7.36-7.29(m,3H),4.31-4.17(m,3H),3.55(dd,J=9.4,4.1Hz,1H),3.41(t,J=7.1Hz,1H),3.29-3.18(m,1H),3.01(t,J=8.7Hz,1H),2.90(q,J=8.3Hz,1H),2.03-1.91(m,1H),1.83(tt,J=7.6,3.8Hz,1H),1.75-1.55(m,2H),1.24(s,9H);MW:479.6g/mol;LC-MS m/z:480.2

[0252] 

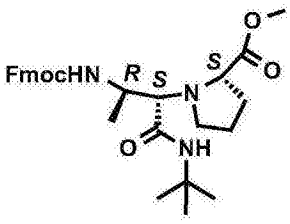

[0253] 化合物18:

[0254] $^1$H NMR(500MHz,氯仿-d)δ7.89(dt,J=7.5,0.9Hz,2H),7.68(d,J=7.5Hz,2H),7.41(tdt,J=7.4,1.1,0.5Hz,2H),7.33(ddt,J=8.4,7.4,1.1Hz,3H),4.33(d,J=6.7Hz,2H),4.26-4.19(m,1H),3.40(dd,J=9.2,5.0Hz,1H),3.37-3.31(m,1H),3.22-3.18(m,2H),2.96(dt,J=13.5,6.9Hz,1H),2.79(dt,J=12.3,6.1Hz,1H),2.68(q,J=9.2Hz,1H),2.09(dq,J=12.9,8.8Hz,1H),1.85(dtd,J=23.0,8.2,7.8,4.2Hz,2H),1.68(dt,J=12.6,8.3Hz,1H).

[0255] 

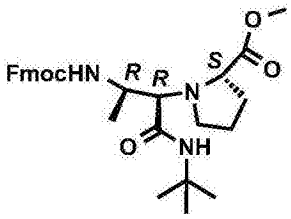

[0256] 化合物19:

[0257] MW:354.41g/mol;LC-MS m/z:355.2

[0258] 

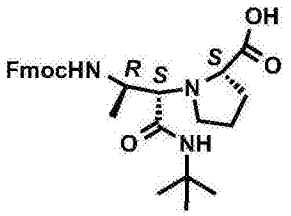

[0259] 化合物20:

[0260] MW:507.6g/mol;LC-MS m/z:508.2

[0261] 

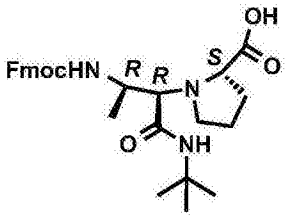
[0262] 化合物21：

[0263] MW:507.6g/mol;LC-MS m/z:508.2

[0264] 

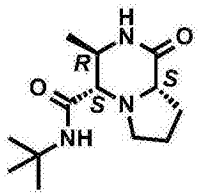
[0265] 化合物22：

[0266] MW:493.6g/mol;LC-MS m/z:494.2

[0267] 

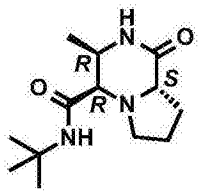
[0268] 化合物23：

[0269] $^1$H NMR(400MHz,DMSO-$d_6$)δ7.87(d,J=7.5Hz,2H),7.68(s,1H),7.63(d,J=7.5Hz,2H),7.43-7.36(m,2H),7.30(td,J=7.5,1.1Hz,2H),6.84(d,J=8.2Hz,1H),4.35-4.16(m,3H),3.81(td,J=10.8,9.9,4.7Hz,2H),3.22(d,J=6.3Hz,1H),2.90(d,J=9.3Hz,1H),2.70(q,J=7.7Hz,1H),2.01-1.87(m,1H),1.84-1.62(m,3H),1.22(s,9H),1.04(d,J=6.6Hz,3H);MW:493.6g/mol;LC-MS m/z:494.2

[0270] 

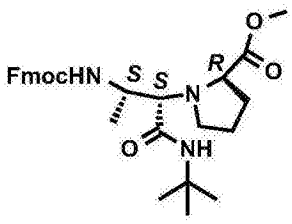
[0271] 化合物24：

[0272] $^1$H NMR(400MHz,苯-$d_6$)δ6.79(s,1H),6.23(s,1H),3.68-3.55(m,1H),3.54-3.46(m,1H),3.10-3.04(m,1H),2.75(ddd,J=9.4,6.5,2.7Hz,1H),2.24(ddt,J=13.1,10.5,7.7Hz,1H),2.04-1.88(m,2H),1.39-1.27(m,2H),1.26(s,9H),0.97(ddd,J=8.7,5.3,2.7Hz,3H).

[0273] 

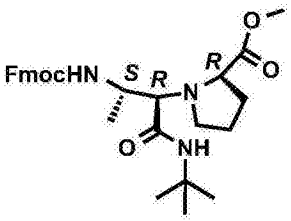
[0274] 化合物25：

[0275] $^1$H NMR(400MHz,苯-$d_6$)δ7.85(s,1H),6.12(s,1H),3.97-3.79(m,1H),3.19-3.08(m,1H),2.82(d,J=9.7Hz,1H),2.70(td,J=8.5,6.0Hz,1H),2.31(td,J=8.6,5.8Hz,1H),2.17(ddt,J=12.8,10.0,6.4Hz,1H),1.97(dddd,J=13.0,9.9,8.3,4.9Hz,1H),1.48(dddd,J=10.0,7.5,6.2,3.8Hz,1H),1.42-1.33(m,1H),1.30(d,J=6.3Hz,3H),1.22(s,9H).

[0276] 

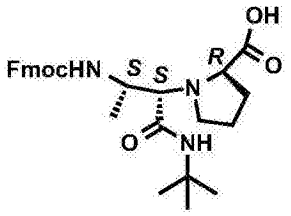

[0277] 化合物26:

[0278] MW:507.6g/mol;LC-MS m/z:508.2

[0279] 

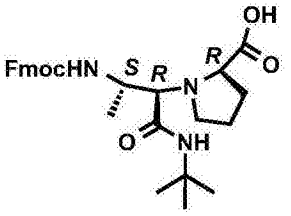

[0280] 化合物27:

[0281] MW:507.6g/mol;LC-MS m/z:508.2

[0282] 

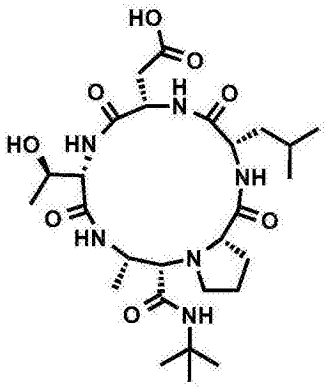

[0283] 化合物28:

[0284] MW:493.6g/mol;LC-MS m/z:494.2

[0285] 

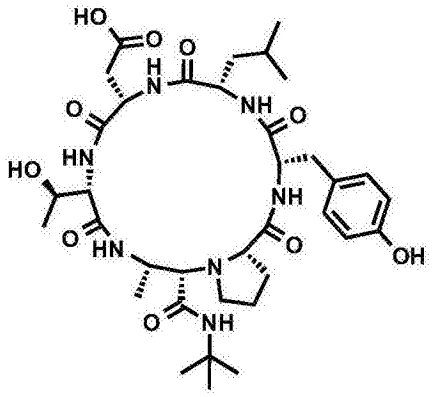

[0286] 化合物29:

[0287] MW:493.6g/mol;LC-MS m/z:494.2

[0288] 

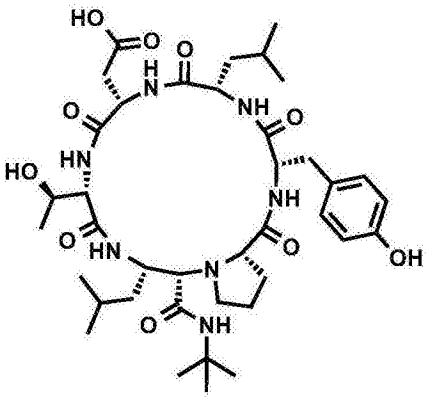
[0289] 化合物30：

[0290] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ8.69(br s,1H),8.44-8.21(m,2H),7.69(br s,1H),7.61(s,1H),4.38(q,J=6.6Hz,1H),4.33-4.24(m,1H),4.12(dd,J=10.0,6.1Hz,1H),4.08-3.99(m,1H),3.92(p,J=6.4Hz,1H),3.62(dd,J=17.0,5.6Hz,1H),3.20-3.12(m,1H),3.06-2.95(m,1H),2.54(q,J=1.9Hz,0H),2.46(p,J=1.9Hz,1H),1.99(dq,J=11.8,8.4Hz,1H),1.81(d,J=5.6Hz,1H),1.75-1.56(m,2H),1.48(td,J=13.8,12.5,6.5Hz,2H),1.23(s,9H),1.15(d,J=7.0Hz,3H),1.01(d,J=6.3Hz,3H),0.89(dd,J=14.2,6.2Hz,6H)；MW:582.7g/mol;LC-MS m/z:583.4

[0291] 

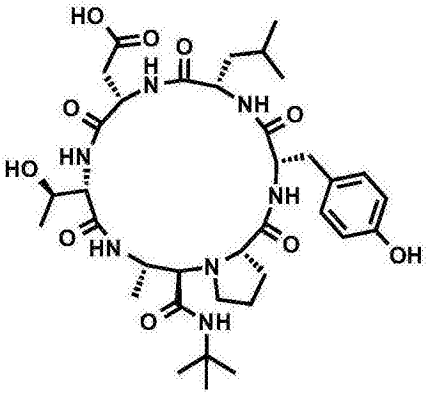
[0292] 化合物31：

[0293] $^1$H NMR(700MHz,DMSO-$d_6$)δ8.86(br s,2H),7.65-7.50(m,2H),7.04(d,J=8.7Hz,1H),6.99(dd,J=8.6,6.9Hz,2H),6.95(d,J=9.1Hz,1H),6.74(s,1H),6.66-6.62(m,2H),4.53-4.46(m,1H),4.31-4.24(m,2H),4.20(dq,J=8.7,4.5Hz,1H),4.10-4.02(m,1H),4.00(dd,J=9.1,1.6Hz,1H),3.31-3.21(m,2H),3.09-3.02(m,1H),3.01-2.91(m,2H),2.88(dt,J=9.1,4.7Hz,1H),2.80(dt,J=16.2,8.1Hz,1H),2.77-2.69(m,1H),1.90-1.83(m,1H),1.74-1.54(m,6H),1.45-1.35(m,1H),1.19(s,9H),1.07(d,J=6.6Hz,3H),1.00(dd,J=6.6,3.2Hz,3H),0.96-0.89(m,3H),0.87(d,J=6.3Hz,3H)；MW:745.9g/mol;LC-MS m/z:746.4

[0294] 

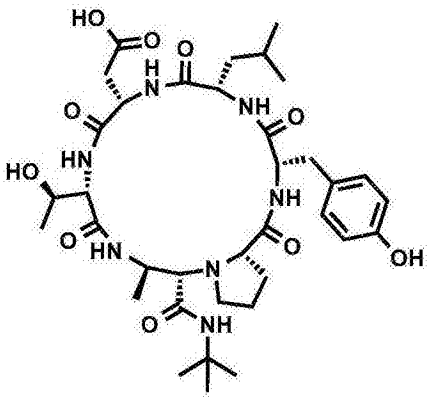
[0295] 化合物32：

[0296] MW:787.9g/mol;LC-MS m/z:788.5

[0297] 

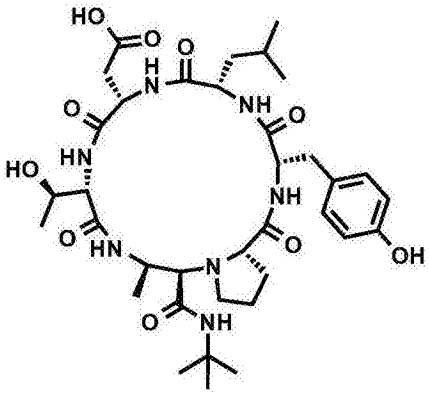
[0298] 化合物33：

[0299] $^1$H NMR(700MHz,DMSO-$d_6$)δ8.83(br s,1H),8.70(d,J=7.5Hz,1H),8.43(d,J=6.3Hz,1H),7.88(s,1H),7.68(d,J=10.2Hz,1H),7.40(d,J=10.0Hz,1H),7.05(d,J=8.5Hz,2H),6.63(d,J=8.5Hz,2H),4.65(td,J=11.1,10.5,3.8Hz,1H),4.35(td,J=8.1,4.3Hz,1H),4.17(dd,J=10.1,3.4Hz,1H),4.14-4.10(m,1H),4.08-4.03(m,1H),3.99(d,J=10.3Hz,1H),3.86(td,J=7.6,2.7Hz,1H),3.30-3.24(m,1H),3.00-2.94(m,2H),2.88-2.76(m,3H),2.73-2.65(m,1H),1.71-1.63(m,1H),1.58(dt,J=14.5,7.5Hz,1H),1.49(ddd,J=14.4,8.5,4.4Hz,2H),1.46-1.39(m,1H),1.23(s,9H),1.20(d,J=6.9Hz,3H),1.09(dd,J=11.2,5.2Hz,1H),1.05(d,J=6.4Hz,3H),0.93(d,J=6.5Hz,3H),0.88(d,J=6.6Hz,3H),0.86-0.79(m,1H);MW:745.9g/mol;LC-MS m/z:746.6

[0300] 

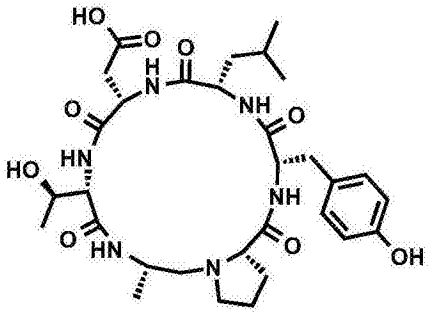
[0301] 化合物34：

[0302] $^{1}$H NMR(700MHz,DMSO-$d_6$)δ9.00(br s,1H),7.58(d,J=9.7Hz,1H),7.53(s,1H),7.05-6.96(m,3H),6.94(d,J=8.9Hz,1H),6.73(s,1H),6.68-6.58(m,2H),4.49(dt,J=9.7,7.3Hz,1H),4.29(tt,J=7.0,3.4Hz,1H),4.26-4.18(m,2H),4.10-4.02(m,1H),3.98(dd,J=9.0,1.6Hz,1H),3.28-3.21(m,2H),3.06(dd,J=8.6,7.3Hz,1H),2.96(d,J=7.3Hz,2H),2.91-2.85(m,1H),2.78-2.70(m,1H),2.66(dd,J=17.1,3.9Hz,1H),1.87(dq,J=12.3,8.1Hz,1H),1.72-1.61(m,3H),1.62-1.54(m,2H),1.41(dddd,J=12.5,8.6,7.0,5.5Hz,1H),1.20(s,9H),1.06(d,J=6.5Hz,3H),1.00(d,J=6.4Hz,3H),0.92(d,J=6.3Hz,3H),0.86(d,J=6.4Hz,3H)。$^{13}$C NMR(126MHz,DMSO-$d_6$)δ174.3,173.4,172.2,171.8,171.1,169.8,169.0,156.4,130.5,127.9,115.3,65.9,65.9,64.4,57.8,54.4,53.3,51.8,50.9,46.5,45.8,41.4,36.5,35.8,29.6,28.5,24.6,23.8,23.7,21.4,21.0,19.2;MW:745.9g/mol;LC-MS m/z:746.4

[0303] 

[0304] 化合物35:

[0305] MW:745.9g/mol;LC-MS m/z:746.5

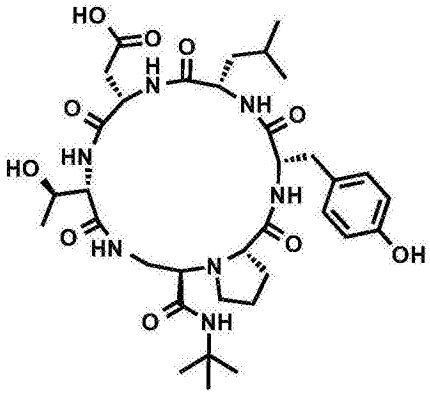
[0306] 

[0307] 化合物36:

[0308] 构象异构体(conformer)的混合物,1:1比率。

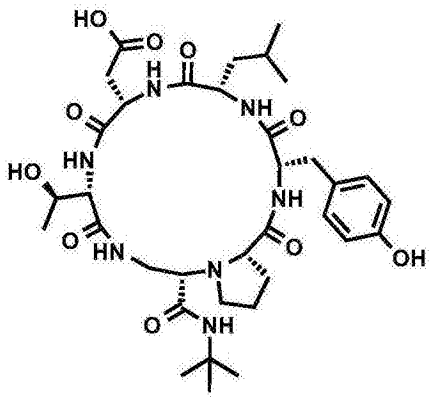
[0309] $^{1}$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ8.94(d,J=3.3Hz,1H),8.71(d,J=6.7Hz,1H),8.52(d,J=7.4Hz,1H),8.29(br s,1H),7.94(d,J=6.9Hz,1H),7.75(d,J=10.4Hz,1H),7.70(d,J=9.7Hz,1H),7.50(d,J=10.0Hz,1H),7.33-7.22(m,2H),7.05-6.98(m,4H),6.65-6.58(m,4H),4.94(br s,1H),4.85(d,J=5.5Hz,1H),4.63(td,J=10.4,5.0Hz,1H),4.54(td,J=10.3,4.3Hz,1H),4.37(ddd,J=8.9,7.2,4.3Hz,1H),4.30-4.23(m,2H),4.16-4.08(m,2H),4.09-4.01(m,2H),3.97(td,J=7.5,4.2Hz,1H),3.78(tt,J=6.8,3.2Hz,1H),3.20-3.15(m,3H),3.12-3.00(m,3H),2.92-2.71(m,6H),2.71-2.64(m,1H),2.44(t,J=11.9Hz,1H),2.39-2.32(m,1H),2.30-2.15(m,2H),2.12-2.03(m,1H),1.93-1.78(m,2H),1.70-1.48(m,7H),1.49-1.40(m,2H),1.39-1.31(m,1H),1.30-1.20(m,2H),1.13(d,J=6.8Hz,3H),1.08-

0.98(m,6H),0.96(d,J=6.6Hz,3H),0.92-0.87(m,9H),0.87-0.80(m,3H);MW:646.7g/mol;LC-MS m/z:647.3

[0310] 

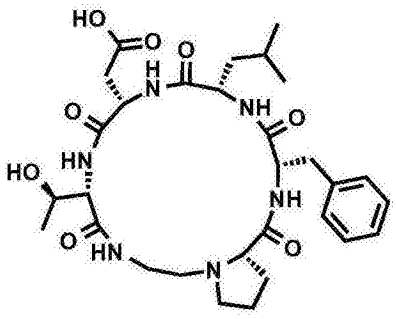
[0311] 化合物37:

[0312] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ8.85(br s,1H),8.78(d,J=7.4Hz,1H),8.55(t,J=5.7Hz,1H),7.74(s,1H),7.64(d,J=9.8Hz,1H),7.59(d,J=10.1Hz,1H),7.06-7.00(m,2H),6.67-6.62(m,2H),4.80(br s,1H),4.62-4.52(m,1H),4.23(ddd,J=10.2,4.3,2.4Hz,2H),4.03(dd,J=9.4,1.6Hz,1H),3.94-3.83(m,2H),3.56(dd,J=10.6,2.8Hz,1H),3.30-3.23(m,2H),2.87(dt,J=24.8,8.4Hz,2H),2.80-2.73(m,3H),2.69-2.59(m,1H),1.66(dt,J=13.3,6.6Hz,1H),1.61-1.47(m,4H),1.43(t,J=5.9Hz,1H),1.23(s,9H),1.06(d,J=6.3Hz,3H),1.01(t,J=3.2Hz,1H),0.94(d,J=6.5Hz,3H),0.88(d,J=6.5Hz,3H);MW:731.8g/mol;LC-MS m/z:732.4

[0313] 

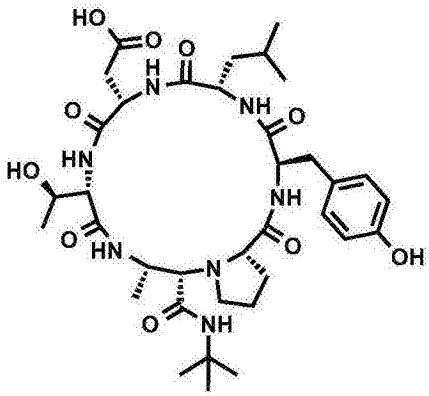
[0314] 化合物38:

[0315] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ8.92(br s,1H),8.76(br s,1H),7.88(d,J=10.5Hz,1H),7.68(d,J=7.7Hz,1H),7.54(s,1H),7.35(d,J=9.9Hz,1H),7.05(d,J=8.5Hz,2H),6.61(d,J=8.5Hz,2H),5.08(br s,1H),4.60(td,J=11.0,4.1Hz,1H),4.29(q,J=6.3Hz,1H),4.24(dd,J=10.0,3.1Hz,1H),4.07-4.00(m,1H),3.92(dd,J=12.0,8.5Hz,1H),3.87(ddd,J=9.0,5.9,3.1Hz,1H),3.41-3.36(m,1H),3.19-3.08(m,2H),3.05(dd,J=9.8,4.3Hz,1H),2.96(d,J=13.2Hz,1H),2.92-2.82(m,2H),2.70-2.61(m,1H),2.50-2.42(m,1H),1.87-1.76(m,1H),1.71(dq,J=13.1,6.6Hz,1H),1.66-1.57(m,2H),1.50(ddd,J=14.1,8.2,5.9Hz,2H),1.34-1.26(m,1H),1.21(s,9H),1.03(d,J=6.4Hz,3H),0.94(d,J=6.5Hz,3H),0.88(d,J=6.5Hz,3H);MW:731.8g/mol;LC-MS m/z:732.4

[0316] 

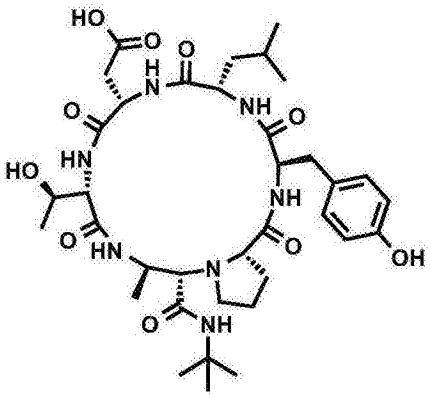
[0317] 化合物39：

[0318] $^{1}$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ8.78(d,J=3.2Hz,1H),8.58(d,J=7.1Hz,1H),7.81(d,J=10.3Hz,1H),7.72(dd,J=7.4,3.3Hz,1H),7.43(d,J=9.9Hz,1H),7.30-7.22(m,4H),7.22-7.12(m,1H),4.99(d,J=4.7Hz,1H),4.69(ddd,J=11.6,10.3,4.1Hz,1H),4.33(ddd,J=9.5,7.1,4.1Hz,1H),4.29-4.22(m,1H),4.13-4.04(m,1H),3.88(td,J=7.5,3.2Hz,1H),3.65(dtd,J=12.4,6.8,2.5Hz,1H),3.29(dd,J=13.9,4.1Hz,1H),3.11(ddd,J=8.6,6.9,1.8Hz,1H),2.94-2.77(m,4H),2.72(dd,J=9.8,5.4Hz,1H),2.67-2.59(m,1H),2.48-2.41(m,1H),2.16-2.08(m,1H),1.88-1.77(m,1H),1.68-1.42(m,5H),1.26-1.14(m,1H),1.03(d,J=6.4Hz,3H),0.92(d,J=6.3Hz,3H),0.88(d,J=6.4Hz,3H);MW:616.7g/mol;LC-MS m/z:617.3

[0319] 

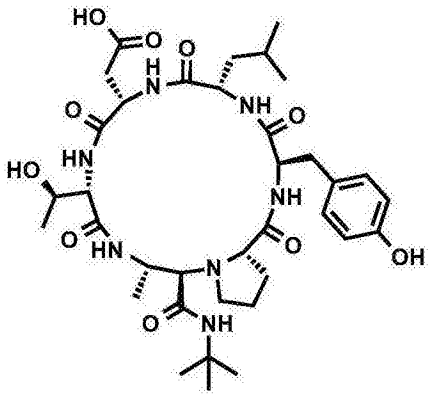
[0320] 化合物40：

[0321] $^{1}$H NMR(700MHz,DMSO-$d_6$)δ9.02(d,J=4.2Hz,1H),8.43(d,J=7.6Hz,1H),7.46(d,J=7.5Hz,1H),7.03-6.97(m,2H),6.82(d,J=8.7Hz,1H),6.75(s,1H),6.69(br s,1H),6.65-6.60(m,2H),5.02(s,1H),4.49(q,J=7.5Hz,1H),4.32-4.23(m,2H),4.18(td,J=6.4,4.2Hz,1H),4.04-3.94(m,1H),3.88(dd,J=8.7,1.9Hz,1H),3.34-3.28(m,1H),3.11(d,J=9.9Hz,1H),3.01(dd,J=14.4,6.4Hz,1H),2.89(q,J=8.2Hz,1H),2.80-2.68(m,4H),1.77-1.69(m,1H),1.69-1.58(m,4H),1.53(dtd,J=11.9,9.2,8.1,6.0Hz,1H),1.40(dd,J=11.6,9.5Hz,1H),1.25(s,9H),0.98(dd,J=17.0,6.5Hz,6H),0.85(dd,J=10.9,6.0Hz,6H)。$^{13}$C NMR(126MHz,DMSO-$d_6$)δ175.1,174.9,171.7,171.4,170.6,169.2,168.7,156.1,130.2,128.6,115.3,65.5,64.9,64.6,58.2,53.9,53.3,51.0,50.8,45.7,41.2,40.9,35.5,34.0,28.7,28.6,24.8,24.0,23.7,21.3,20.9,19.2;MW:745.9g/mol;LC-MS m/z:746.4

[0322] 

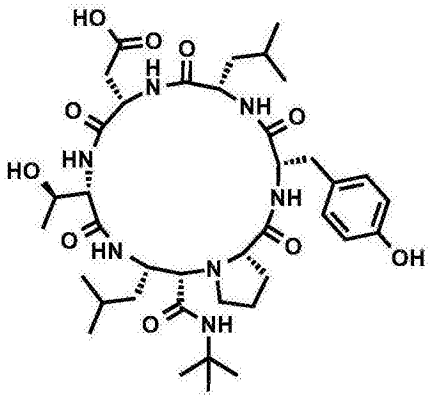
[0323] 化合物41：

[0324] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-d6)δ9.15(br s,1H),8.43(d,J=7.6Hz,1H),7.54-7.44(m,1H),7.08-6.97(m,2H),6.92(d,J=8.6Hz,1H),6.76(br s,2H),6.68-6.57(m,2H),4.49(q,J=7.6Hz,1H),4.28(tt,J=7.2,4.2Hz,2H),4.17(d,J=4.9Hz,1H),4.04-3.92(m,1H),3.86(dd,J=8.6,2.0Hz,1H),3.37-3.26(m,1H),3.10(d,J=9.9Hz,1H),3.01(dd,J=14.3,6.2Hz,1H),2.93(q,J=8.1Hz,1H),2.80-2.69(m,2H),2.60(d,J=7.2Hz,2H),1.78-1.67(m,1H),1.68-1.56(m,4H),1.55-1.46(m,1H),1.39(dd,J=12.5,9.9Hz,1H),1.25(s,9H),0.98(dd,J=15.1,6.4Hz,6H),0.85(dd,J=10.2,6.2Hz,6H);MW:745.9g/mol;LC-MS m/z:746.4

[0325] 

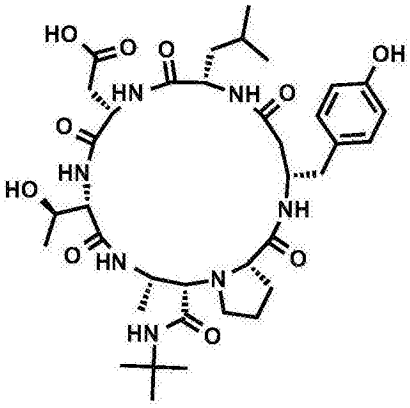
[0326] 化合物42：

[0327] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ8.69-8.60(m,1H),8.50-8.39(m,1H),8.13-8.06(m,1H),7.79(s,1H),7.45(d,J=8.4Hz,1H),7.35-7.26(m,1H),7.01-6.89(m,2H),6.62(d,J=8.5Hz,2H),4.80(s,1H),4.40(dt,J=8.2,6.9Hz,1H),4.27(q,J=7.4Hz,1H),4.17(dd,J=9.0,2.7Hz,1H),3.95(s,1H),3.90-3.79(m,2H),3.67-3.56(m,1H),3.50(d,J=10.1Hz,1H),2.97(q,J=7.2,4.9Hz,1H),2.92-2.84(m,2H),2.80(t,J=6.6Hz,3H),1.70(dt,J=11.7,8.8Hz,1H),1.65-1.51(m,2H),1.39(td,J=15.2,14.0,7.4Hz,4H),1.25(s,10H),1.11(d,J=6.4Hz,3H),0.98(d,J=6.3Hz,3H),0.83(d,J=5.8Hz,3H),0.72(d,J=5.4Hz,3H);MW:745.9g/mol;LC-MS m/z:746.4

[0328] 

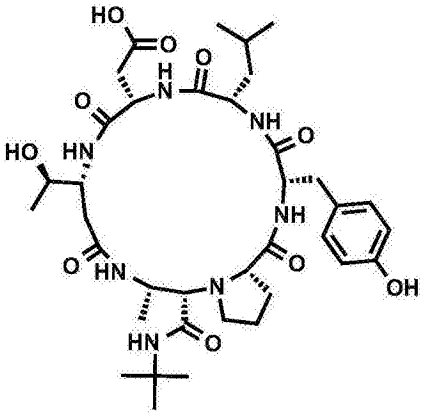
[0329] 化合物43：

[0330] MW:787.9g/mol;LC-MS m/z:788.5

[0331] 

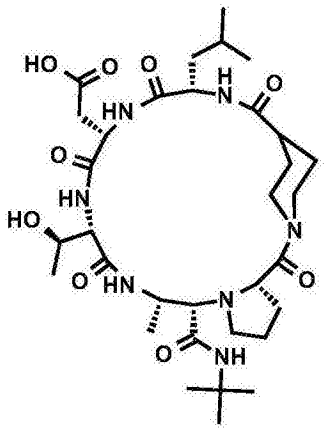
[0332] 化合物44：

[0333] $^1$H NMR(700MHz,DMSO-$d_6$)δ9.20(s,1H),8.65(d,J=4.5Hz,1H),7.65(d,J=6.6Hz,1H),6.95-6.91(m,2H),6.88(d,J=9.0Hz,1H),6.84(dd,J=9.0,7.5Hz,2H),6.69-6.65(m,2H),6.28(s,1H),5.01(s,1H),4.33-4.26(m,2H),4.24(dt,J=8.6,4.3Hz,1H),4.18-4.13(m,1H),4.07-3.99(m,1H),3.90(dd,J=9.1,1.6Hz,1H),3.39(q,J=8.0Hz,1H),3.22(d,J=10.7Hz,1H),3.11(dd,J=9.2,5.8Hz,1H),2.82(ddd,J=10.4,6.9,2.3Hz,1H),2.79-2.68(m,2H),2.67-2.56(m,1H),2.33-2.22(m,1H),2.02-1.92(m,1H),1.76-1.60(m,3H),1.59-1.50(m,2H),1.20(s,9H),1.08(d,J=6.5Hz,3H),1.00(d,J=6.5Hz,3H),0.89(d,J=6.6Hz,3H),0.85(d,J=6.5Hz,3H);MW:759.9g/mol;LC-MS m/z:760.4

[0334] 

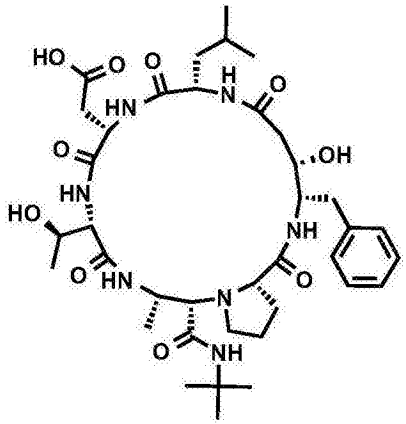
[0335] 化合物45：

[0336] MW:759.9g/mol;LC-MS m/z:760.4

[0337] 

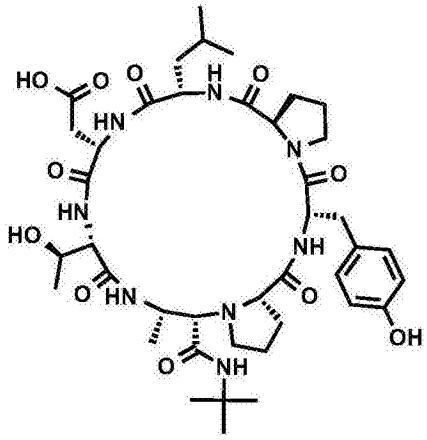
[0338] 化合物46：

[0339] MW:693.8g/mol;LC-MS m/z:694.4

[0340] 

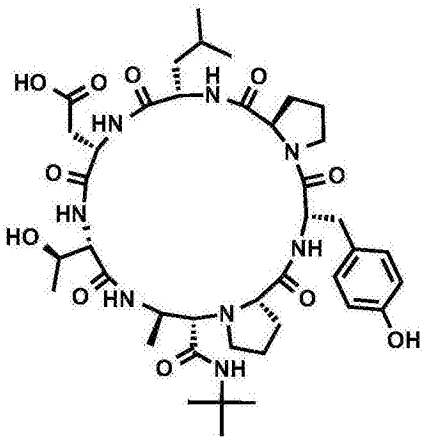
[0341] 化合物47：

[0342] MW:773.9g/mol;LC-MS m/z:774.4

[0343] 

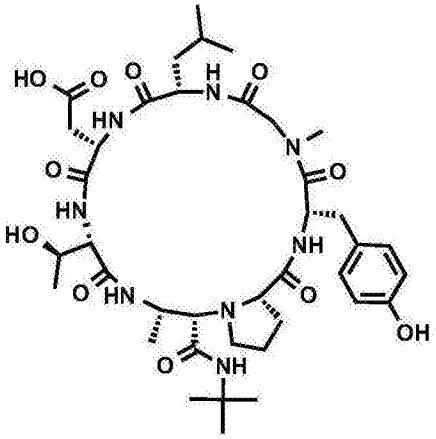
[0344] 化合物48：

[0345] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ9.21(br s,1H),7.95-7.82(m,2H),6.99-6.91(m,2H),6.88(d,J=9.6Hz,1H),6.80(s,1H),6.71-6.59(m,3H),5.18-5.07(m,1H),4.80(q,J=7.8Hz,1H),4.73-4.63(m,1H),4.56-4.50(m,1H),4.38-4.28(m,2H),4.28-4.20(m,1H),3.82(dd,J=9.0,1.3Hz,1H),3.35-3.32(m,2H),3.03-2.58(m,7H),2.25(d,J=11.3Hz,1H),1.91-1.79(m,1H),1.72-1.44(m,10H),1.28(td,J=7.0,0.8Hz,3H),1.20(s,9H),1.01(d,J=6.4Hz,3H),0.88(dd,J=14.2,6.5Hz,6H);MW:843.0g/mol;LC-MS m/z:843.6

[0346] 

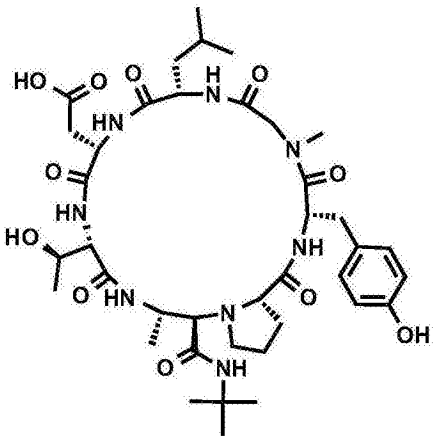
[0347] 化合物49：

[0348] MW:843.0g/mol;LC-MS m/z:843.4

[0349] 

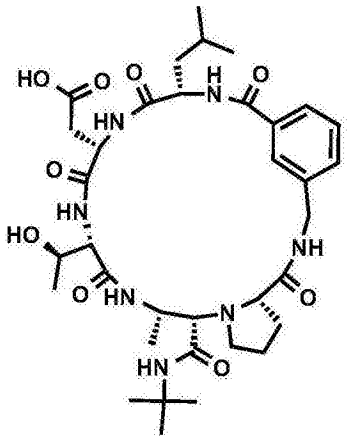
[0350] 化合物50：

[0351] MW:816.9g/mol;LC-MS m/z:817.4

[0352] 

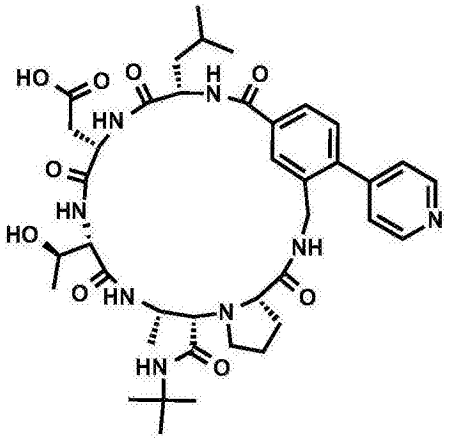
[0353] 化合物51：

[0354] MW:816.9g/mol;LC-MS m/z:817.4

[0355] 

[0356] 化合物52：

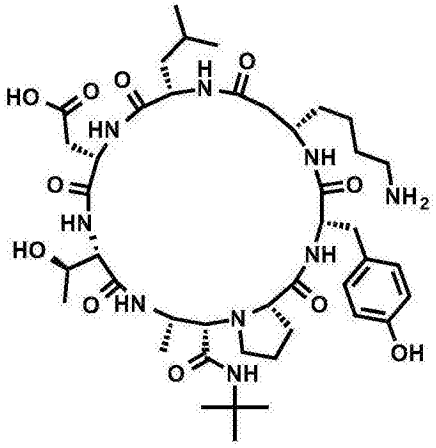
[0357] $^1$H NMR(700MHz,DMSO-$d_6$)δ8.95(d,J=5.2Hz,1H),8.21-8.15(m,1H),8.02(d,J=7.5Hz,1H),7.65(dd,J=7.4,1.4Hz,2H),7.46-7.43(m,1H),7.40(td,J=7.5,0.9Hz,1H),7.04(s,1H),7.01(d,J=9.3Hz,1H),6.90(d,J=9.1Hz,1H),5.01(s,1H),4.69-4.56(m,2H),4.35(dt,J=6.8,5.6Hz,1H),4.32-4.28(m,1H),4.26-4.18(m,1H),4.15(dd,J=15.8,5.2Hz,1H),3.95(dd,J=9.2,1.8Hz,1H),3.58-3.49(m,2H),3.35-3.28(m,1H),3.22(d,J=10.6Hz,1H),2.92(ddd,J=8.9,6.7,2.6Hz,1H),2.76(d,J=6.3Hz,2H),1.87(tdd,J=12.6,9.9,7.0Hz,1H),1.75-1.66(m,4H),1.61(qt,J=12.2,10.7,4.1Hz,2H),1.26(d,J=6.5Hz,3H),1.20(s,9H),0.99(d,J=6.4Hz,3H),0.94(d,J=6.4Hz,3H),0.86(d,J=6.4Hz,3H);MW:715.8g/mol;LC-MS m/z:716.3

[0358] 

[0359] 化合物53：

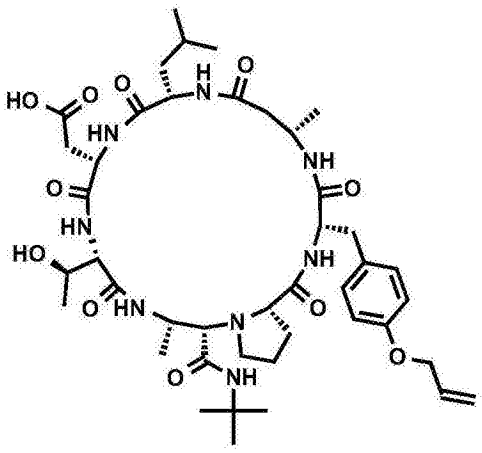
[0360] $^1$H NMR(700MHz,DMSO-$d_6$)δ12.54(s,1H),8.95(d,J=5.2Hz,1H),8.73-8.65(m,2H),8.18(t,J=6.5Hz,1H),8.17-8.11(m,1H),7.84-7.74(m,2H),7.50-7.43(m,2H),7.37(d,J=7.8Hz,1H),7.01(s,1H),6.98(d,J=9.3Hz,1H),6.92(d,J=9.1Hz,1H),5.03(d,J=4.5Hz,1H),4.62(ddd,J=11.3,7.2,3.7Hz,1H),4.51(dd,J=15.8,7.3Hz,1H),4.42-4.35(m,1H),4.30(ddd,J=6.5,4.5,1.7Hz,1H),4.22(ddd,J=10.7,9.4,6.5Hz,1H),4.11(dd,J=15.9,5.5Hz,1H),3.96(dd,J=9.2,1.7Hz,1H),3.57-3.50(m,2H),3.25(d,J=10.6Hz,1H),2.91(ddd,J=8.9,6.7,2.5Hz,1H),2.78(d,J=6.3Hz,2H),1.83(ddt,J=9.8,5.4,2.3Hz,1H),1.78-1.70(m,2H),1.70-1.60(m,3H),1.54(dddd,J=15.8,11.4,6.0,4.0Hz,1H),1.29(d,J=6.5Hz,3H),1.21(s,9H),0.98(d,J=6.4Hz,3H),0.95(d,J=6.5Hz,3H),

0.88(d,J＝6.5Hz,3H)。$^{13}$C NMR(126MHz,DMSO-$d_6$)δ175.01,174.93,171.83,170.18,169.86,169.03,167.29,150.18,147.53,140.74,137.41,134.85,129.82,126.64,126.35,124.45,67.57,65.63,64.91,57.77,52.59,51.95,50.87,46.53,45.44,41.67,35.66,31.20,28.65,24.82,24.69,23.76,21.40,20.86,20.47;MW:792.9g/mol;LC-MS m/z:793.4

[0361] 

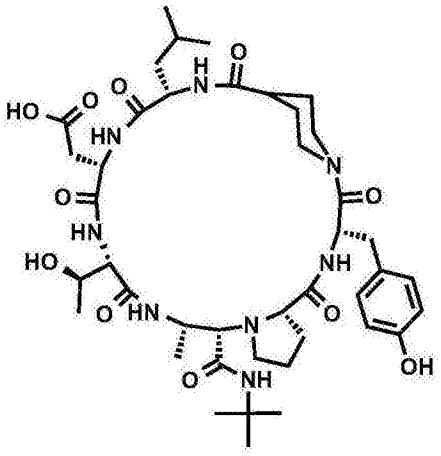
[0362] 化合物54:

[0363] MW:888.1g/mol;LC-MS m/z:888.4

[0364] 

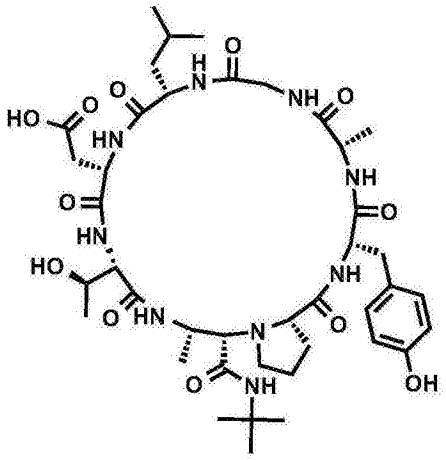
[0365] 化合物55:

[0366] MW:871.0g/mol;LC-MS m/z:871.5

[0367] 

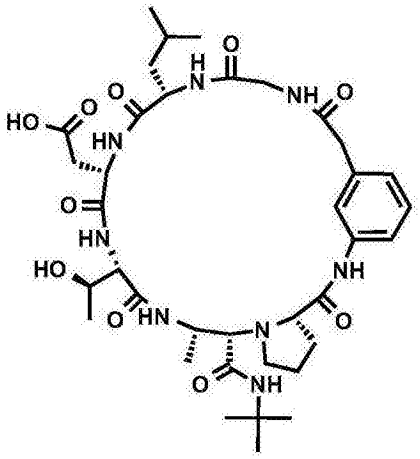
[0368] 化合物56:

[0369] MW:857.0g/mol;LC-MS m/z:857.4

[0370] 

[0371] 化合物57：

[0372] $^1$H NMR(500MHz,DMSO-$d_6$)δ9.36(br s,1H),8.84-8.66(m,1H),8.44(d,J＝6.5Hz,1H),7.59-7.35(m,2H),7.02-6.87(m,2H),6.89-6.83(m,1H),6.68-6.60(m,2H),6.62-6.54(m,2H),5.16(br s,1H),4.56-4.48(m,1H),4.44(q,J＝7.1Hz,1H),4.35-4.24(m,2H),4.11-4.02(m,1H),3.92-3.77(m,2H),3.48(d,J＝7.8Hz,1H),3.39(d,J＝5.4Hz,1H),3.25(dd,J＝9.6,3.0Hz,1H),3.02(d,J＝10.8Hz,1H),2.90(dd,J＝13.9,5.3Hz,1H),2.72(t,J＝7.6Hz,1H),2.69-2.59(m,3H),1.79(dq,J＝16.3,11.0,10.5Hz,2H),1.74-1.62(m,1H),1.63-1.47(m,3H),1.39-1.29(m,1H),1.26(d,J＝7.0Hz,3H),1.21(s,9H),1.12(d,J＝6.4Hz,3H),1.03(d,J＝6.4Hz,3H),0.84(dd,J＝6.6,2.1Hz,6H);MW:874.0g/mol;LC-MS m/z:874.4

[0373] 

[0374] 化合物58：

[0375] MW:772.9g/mol;LC-MS m/z:773.5

[0376] 虽然本文已经描述了本发明的优选实施方式，但本领域技术人员应该理解的是，在不脱离本发明的精神或所附权利要求的范围的情况下可以做出各种变体。本文所公开的所有文件，包括以下参考文献中的文件，均结合于本文中作为参考。