

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102584940 A

(43) 申请公布日 2012. 07. 18

(21) 申请号 201210027522. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2005. 09. 21

C07K 5/087(2006. 01)

C07K 5/107(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 38/06(2006. 01)

2005900134 2005. 01. 13 AU

A61K 38/07(2006. 01)

(62) 分案原申请数据

A61P 31/04(2006. 01)

200580049087. 0 2005. 09. 21

A61P 31/18(2006. 01)

(71) 申请人 卧龙岗大学

地址 澳大利亚新南威尔士

(72) 发明人 T·P·博伊尔 J·B·布雷姆纳

Z·布里基奇 J·A·V·科茨

N·K·多尔顿 J·戴德曼

P·A·凯勒 J·摩根 S·G·派恩

D·I·罗兹 M·J·罗伯逊

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

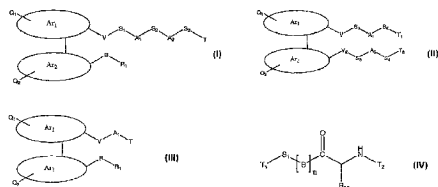
代理人 张晓威

权利要求书 2 页 说明书 219 页 附图 1 页

(54) 发明名称

肽化合物

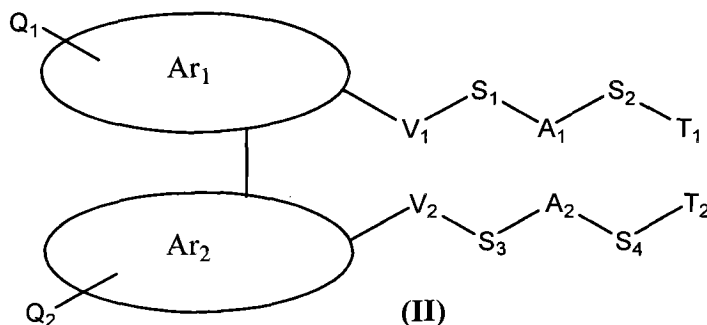
(57) 摘要



本发明

涉及肽化合物。具体而言,本发明提供如本文定义的式 (I)、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物及其药学可接受的衍生物。本发明还提供本发明的化合物在治疗细菌感染和治疗 HIV 感染中的用途。还提供了包含本发明的化合物的药物组合物。

1. 式 II 的化合物或其药学可接受的衍生物,



其中：

Ar₁ 和 Ar₂ 各自独立地选自芳环或杂环体系或其部分或完全还原的衍生物；

Q₁ 和 Q₂ 各自独立地选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₃-C₆ 环烷基、C₁-C₁₂ 烷氧基、硝基、卤素、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺，其中 C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₁₂ 烷氧基或 C₃-C₆ 环烷基各自任选被羟基、氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺取代；

V₁ 和 V₂ 各自为连接基，其独立地选自 -O-、-O-L-C(O)-、-O-L-NR₆-、-C(O)-、-NR₆-、-S(O)-、-S(O)₂-、-O-L-S(O)-、-S(O)₂-L-C(O)-、-S(O)₂-L-NR₆-、-P(O)₂O-；

其中 L 选自 C₁-C₁₂ 烷基、C₂-C₈ 烯基、C₃-C₆ 环烷基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯、C₆-C₁₀ 芳基和 C₁-C₁₆ 烷基 C₆-C₁₀ 芳基，且其中 R₆ 选自 H、C₁-C₁₂ 烷基；

A₁ 和 A₂ 相同或不同，且为碱性氨基酸残基；

S₁、S₂、S₃ 和 S₄ 各自存在或不存在，且独立地选自氨基酸残基；

T₁ 存在或不存在，且独立地选自 -C(O)OR₈、-OR₈、-NHR₈、-NHOR₈、-NH-C₆ 芳基 -COR₈、-NH-C₆ 芳基 -CONHR₈、-NH-C₆ 芳基 -CONHOR₈、-NH-C₆ 芳基 -CONHOH、-C(O)NHR₈、-(NH)-SO₂C₆ 芳基、-(NH)COR₈；

或者 T₁ 形成任选被 R₈ 取代的羧酸酯电子等排体，其代替 T₁ 所连接的氨基酸的羧酸基团；

其中 R₈ 选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₆ 烷基 C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 烷基 C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 烯基和 C₂-C₆ 炔基；且

其中当 T₁ 连接于氨基酸残基的 C 末端时，则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基；

T₂ 存在或不存在，且独立地选自 -C(O)OR₉、-OR₉、-NHR₉、NHOR₉、-NH-C₆ 芳基 -CO-R₉、-NH-C₆ 芳基 -CO-NHR₉、-NH-C₆ 芳基 -CONHOR₉、-NH-C₆ 芳基 -CONHOH、-C(O)NHR₉、-(NH)-SO₂C₆ 芳基、-(NH)COR₉；

或者 T₂ 形成任选被 R₉ 取代的羧酸酯电子等排体，其代替 T₂ 所连接的氨基酸的羧酸基团；

其中 R₉ 选自氢、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₆ 烷基 C₆-C₁₀ 芳基、C₁-C₆ 烷基 C₃-C₆ 环烷基、C₂-C₆ 烯基和 C₂-C₆ 炔基；且

其中当 T₂ 连接于氨基酸残基的 C 末端时，则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基。

2. 权利要求 1 的化合物,其中 A_1 和 A_2 各自独立地选自赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸。
3. 权利要求 1 或权利要求 2 的化合物,其中 A_1 和 A_2 是相同的。
4. 权利要求 1 至 3 之任一项的化合物,其中 S_1 、 S_2 、 S_3 和 S_4 不存在。
5. 一种组合物,其包含权利要求 1 至 4 之任一项的化合物、其盐或药学可接受的衍生物以及一种或多种药学可接受的载体或辅剂。
6. 权利要求 1 至 4 之任一项的化合物、其盐或药学可接受的衍生物在制备用于治疗或预防哺乳动物中细菌感染的药物中的用途。
7. 权利要求 1 至 4 之任一项的化合物、其盐或药学可接受的衍生物在制备用于治疗或预防个体中 HIV 的药物中的用途。

肽化合物

[0001] 本申请是 2005 年 9 月 21 日提交的,发明名称为“肽化合物”的中国专利申请 200580049087.0 的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及新的肽化合物 (peptidic compound)、用于制备它们的方法以及它们作为抗生素和用于 HIV 感染治疗中的用途。

[0003] 发明背景

[0004] 可用抗生素治疗的细菌和细菌感染包括但不限于以下:

[0005] 金黄色葡萄球菌 (*Staphylococcus aureus*) (或葡萄球菌),是通常在健康人的皮肤上和鼻内发现的细菌,(F) 是皮肤感染的最常见原因之一,并且还能引起严重的且有时是致命的感染(例如血流感染,包括中毒性休克综合征、脓疱病、手术伤口感染、塑料植入物的感染、骨髓炎和肺炎)。

[0006] 肠球菌,已知其是感染性心内膜炎的原因已近一个世纪,最近已认识到其是接受抗微生物剂的患者中医院内感染和“重叠感染”的原因。

[0007] 可用抗生素治疗的其它革兰氏阳性菌包括引起心内膜炎的表皮葡萄球菌 (*staphylococcus epidermitis*)、引起腹泻和假膜性结肠炎的难辨梭菌 (*clostridium difficile*)、炭疽的炭疽芽孢杆菌 (*bacillus anthracis*) 和引起肺炎、脑膜炎、败血症和儿童中耳炎(或耳痛)的肺炎链球菌 (*streptococcus pneumoniae*)。链球菌科还可分成 A 群或化脓链球菌 (*Pyrogenes*),它们与败血症、肾小球肾炎和热病如产褥热、猩红热和风湿热有关。B 群或无乳链球菌 (*streptococcus agalactiae*) 引起新生儿脑膜炎和肺炎。

[0008] 细菌对抗生素的耐药性

[0009] 细菌感染可在住院时发生(院内感染),但额外的问题是个体在社区内时获得的感染增加。近来都研究(C) 鉴定了从参与近期社区呼吸感染临床治疗试验的成年受试者获得的治疗前 MRSA 分离株的抗菌剂敏感性曲线和耐药性机理。在 465 个金黄色葡萄球菌分离株中,有 43 个被鉴定为 MRSA。抗菌剂敏感性测试表明敏感率为:万古霉素(100%)、庆大霉素(86%)、克林霉素(39%)、喹诺酮类(49%) 和红霉素(12%)。所有环丙沙星耐药性分离株均具有 GyrA 和 Gr1A 的氨基酸改变。该结果表明,来自具有社区呼吸感染的成年受试者的 MRSA 具有与院内 MRSA 类似的抗菌剂敏感性曲线和耐药性机理。

[0010] 金黄色葡萄球菌在院内和社区获得性感染中的致病可能性是公知的。当在 20 世纪 40 年代中期引入青霉素时,几乎 94% 的金黄色葡萄球菌对该药物敏感。在 20 世纪 50 年代产生了对青霉素的广泛耐药性,接着在 20 世纪 60 年代和 20 世纪 70 年代产生了对半合成青霉素的耐药性。从那以后,甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌和甲氧西林耐药性凝固酶阴性葡萄球菌的菌株在世界范围内传播。甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌的流行随地域而变化。在阿根廷,它达到近 50%。葡萄球菌中的甲氧西林耐药性因基因 *mecA* 编码的额外青霉素结合蛋白 PBP2a 而产生,并且对于微生物学家和医师两者都是严重的问题(A)。在许多情况下,甲氧西林耐药性葡萄球菌的高度流行使得不能将半合成青霉素用于临床治疗,因

此增加了万古霉素（糖肽）的使用。到 1996 年为止，糖肽几乎具有抗金黄色葡萄球菌的普遍活性，但是，然后在日本描述和分离了第一个糖肽类中敏金黄色葡萄球菌（GISA），也称为 VISA（万古霉素中度耐药金黄色葡萄球菌），接着是在法国和美国。对万古霉素敏感性下降的金黄色葡萄球菌感染不断被报道，包括由对万古霉素完全耐药的金黄色葡萄球菌分离株引起的 2 例。（A）还存在万古霉素耐药性金黄色葡萄球菌（VRSA）。对万古霉素和替考拉宁敏感性下降的金黄色葡萄球菌临床分离株的发生率在世界范围内的增加意味着金黄色葡萄球菌中的糖肽耐药性正成为重要的临床问题。

[0011] 所涉及的确切机理尚未得到阐明，但是 VISA 与细胞壁合成增加相关。许多 VISA 菌株的特征是细胞壁生物合成增加和肽侧链交联减少，导致在自由 D-丙氨酰基-D-丙氨酸末端在该肽聚糖内的积累，已经提出其能够充当万古霉素的假靶区。（B）

[0012] 肠球菌中的万古霉素耐药性机理是清楚的，并且似乎不同于 VISA 的耐药性机理。

[0013] 称为 VRE 或糖肽耐药性肠球菌（GRE）的肠球菌中的万古霉素耐药性或者作为固有耐药性存在，其中鹌鹑肠球菌（*Enterococcus gallinarum*）和铅黄肠球菌（*E. casseliflavus*）/黄色肠球菌（*E. flavescens*）的分离株显示对万古霉素的固有的低水平耐药性，或者是获得性耐药性，其中肠球菌由于自另一种微生物获得遗传信息而变得对万古霉素具有耐药性。最通常地，这种耐药性见于屎肠球菌（*E. faecium*）和粪肠球菌（*E. faecalis*）中，但在棉子糖肠球菌（*E. raffinosus*）、鸟肠球菌（*E. avium*）、耐久肠球菌（*E. durans*）和几种其它肠球菌种中也确认了这种耐药性。

[0014] 几种基因，包括 *vanA*、*vanB*、*vanC*、*vanD* 和 *vanE* 有助于肠球菌中对万古霉素的耐药性。

[0015] 屎肠球菌是医院中最常分离出的 VRE 种，并且通常产生高万古霉素（ $> 128 \mu\text{g/ml}$ ）和替考拉宁（ $> 16 \mu\text{g/ml}$ ）最小抑制浓度（MIC）。这些分离株通常含有 *vanA* 基因。在欧洲，万古霉素耐药性屎肠球菌（VREF）的流行病学特征是巨大的社区储藏所。相反，在美国，VREF 的特征是院内暴发和感染（没有社区储藏所）。（G）

[0016] 在万古霉素敏感性肠球菌中，D-丙氨酰基-D-丙氨酸（由内源 D-丙氨酸-D-丙氨酸连接酶形成）被加至三肽前体，形成五肽前体。D-Ala-D-Ala 末端是万古霉素的靶；一旦结合了万古霉素，则阻止将这种五肽前体进一步用于细胞壁合成。在 *VanA* 表型中，其合成由细菌细胞接触万古霉素诱导的蛋白质之一称为 *VanA*；*VanA* 是连接酶，并且类似于来自大肠杆菌（*E. coli*）和其它微生物（包括万古霉素敏感性肠球菌）的 D-丙氨酸-D-丙氨酸连接酶。*VanA* 产生 D-Ala-D-X，其中 X 通常为乳酸酯；形成 D-乳酸酯的原因是 *VanH* 的存在，其是由 *vanH* 编码的脱氢酶。然后酯肽部分 D-Ala-D-Lac 被加至三肽前体，生成酯五肽（depsipentapeptide）前体。万古霉素不与 D-Ala-D-Lac 末端结合，因此这种酯五肽能够用于细胞壁合成的保留步骤中。然而，当以 D-Ala-D-Ala 为末端的正常五肽前体也存在时，尽管存在包含 D-Ala-D-Lac 的前体，细胞不是完全万古霉素耐药性的。这一明显的问题的原因在很大程度上是编码二肽酶 *VanX* 的 *vanX*，该酶裂解 D-Ala-D-Ala，阻止其加至三肽前体。如果任何 D-Ala-D-Ala 逃脱裂解并生成正常的五肽前体，*vanY* 就编码辅助或后备功能。也就是说，它编码羧肽酶 *VanY*，该酶分别从 D-Ala-D-Ala 和 D-Ala-D-Lac 末端裂解 D-丙氨酸和 D-乳酸酯，生成万古霉素不与之结合的四肽前体。与 *VanA* 耐药性复合物有关的其它基因包括 *vanR* 和 *vanS*，它们所编码的蛋白质与感知细胞外万古霉素的存在或其效应以及细

胞内信号转导以激活 vanH、vanA 和 vanX 的转录有关。vanA 簇内的最后的基因是编码 VanZ 的 vanZ, 其作用未知。(J)

[0017] 由 vanB 基因簇中的 vanB 编码的 VanB 也是连接酶, 它刺激 D-Ala-D-Lac 的形成。VanB 表型通常与中度至高水平的万古霉素耐药性相关, 但没有替考拉宁耐药性。对此的解释是以下观察结果: 万古霉素而不是替考拉宁能够诱导 VanB 以及 VanHB 和 VanXB 的合成。然而, 由于能够容易地从包含替考拉宁的琼脂上的 VanB 菌株中选择耐替考拉宁的突变株, 所以如果广泛使用替考拉宁, 将可能在 VanB 菌株中发生临床耐药性。大多数由 vanA 基因簇编码的蛋白质具有由 vanB 基因簇编码的同源物, 除了 VanZ。vanB 基因簇具有额外的基因 vanW, 其功能未知。

[0018] 在不同的遗传环境中发现了与 vanA 和 vanB 相关的获得性基因簇。这些元件又已在转移性和非转移性质粒以及宿主菌株的染色体上都被发现。最初没有发现 VanB 型耐药性是可转移的, 但至少在一些情况下, 已在大的 (90kb 至 250kb) 染色体定位的可转移元件上发现了 vanB 基因簇。最近, 已发现 vanB 是质粒的一部分。(I)

[0019] 除了在不同遗传环境中被发现, vanA 和 vanB 基因簇还在许多不同的细菌种中被发现。已经在多种肠球菌种以及在乳球菌、Orskovia 和隐秘杆菌 (Arcanobacteria) 中发现了 vanA (H)。vanB 基因簇的分布似乎稍微更受限制, 其主要发现于屎肠球菌和粪肠球菌中, 但最近在牛链球菌 (Streptococcus bovis) 中也发现了它 (H)。

[0020] VanC 表型 (低水平万古霉素耐药性, 对替考拉宁敏感) 是鹌鸡肠球菌和铅黄肠球菌的固有 (天然存在但) 性质。这种性质是不可转移的, 并且分别与种特异性基因 vanC-1 和 vanC-2 的存在有关; 第三种可能的种黄色肠球菌及其基因 vanC-3 与铅黄肠球菌和 vanC-2 如此密切相关以至于可能还没有批准不同的名称。这些种似乎具有两种连接酶; 至少在鹌鸡肠球菌中, 细胞壁五肽以 D-Ala-D-Ala 和 D-Ala-D-Ser 的混合物为末端。基因 vanC-1 和 vanC-2 明显导致含有 D-Ala-D-Ser 的细胞壁前体形成, 而同样存在于这些微生物中的 D-Ala-D-Ala 连接酶生成 D-Ala-D-Ala。D-Ala-D-Ala 和 D-Ala-D-Ser 前体两者的存在可以解释为什么这些种的许多分离株测试对万古霉素是敏感的, 以及为什么即使那些敏感性降低的分离株也仅显示低水平的耐药性。(J)

[0021] 近来已经描述了来自美国的屎肠球菌分离株中的 VanD 型糖肽耐药性 (I)。该微生物结构性万古霉素耐药 (MIC > 64 μ g/ml) 和低水平 (4 μ g/ml) 替考拉宁。在用扩增许多 D-Ala-D-Ala 连接酶的引物聚合酶链反应扩增后, 鉴定了 605-bp 片段, 其推断的氨基酸序列显示与 VanA 和 VanB 的 69% 相同性, 和与 VanC 的 43% 相同性。

[0022] 细菌对不同种类抗生素的耐药性

[0023] 象对批准的 β -内酰胺、糖肽抗生素 (包括万古霉素, 商品名 vancocin) 和大环内酯-林可酰胺-链阳性菌素 (包括奎奴普丁-达福普丁, 商品名 synergid) 的耐药性一样 (D), 许多近来的发现也强调抗微生物剂耐药性作为临床相关现象的重要性。(D) 已经描述了抗微生物剂耐药性微生物在医院中的暴发, 并且现在已经阐明了金黄色葡萄球菌中的对季铵化合物 (QAC) 的耐药性对遗传机理。

[0024] 证实对糖肽具有中度耐药性的一些 MRSA 菌株对包括三氯生在内的一些抗微生物剂的敏感性降低, 三氯生的最小杀菌浓度 (MBC) 从 0.002 升至 3.12mg l⁻¹。还证实了肠球菌中的抗微生物剂耐药性, 但是在抗微生物剂和抗生素耐药性之间没有清楚的相关性。这

些菌株中的耐药性的确切机理仍在研究中,但显然抗微生物剂耐药性是重要的临床现象。

[0025] 万古霉素是环状化合物。WO 03/002545 教导由通过杂环或芳环体系以环状形式共价连接的肽链形成的“类肽化合物”具有抗菌活性,该专利的公开引入本文作为参考。WO 03/00254 教导了本领域技术人员不同地称为“闭环复分解”、“Grubbs 复分解”或“烯炔复分解”的反应,其连接分子末端,因此该分子需要以在所描述的化学过程中反应的烯丙基(-CH₂-CH=CH₂)结束。文献(J. Bremner 等人, New J. Chem, 2002, 26, 1549-1551) 教导基于在环内通过 3,3' - 位连接的 1,1- 联萘骨架如此制备的环状化合物可具有抗菌活性。而且,该文献还描述了从通过 2,2' - 位连接的 1,1- 联萘制备的环状分子。

[0026] 此外,现有技术(J. Bremner 等人, Tetrahedron, 2003, 59, 8741-8755) 教导相关的环状化合物(文中称为“咪唑连接的环状类肽”)可具有抗菌活性。

[0027] 存在对可用于治疗细菌感染,尤其是由万古霉素耐药性微生物引起的感染的新化合物对需求。

[0028] (A) *Staphylococcus aureus* with reduced susceptibility to vancomycin. Cosgrove, S. E. ;Carroll, K. C. ;Perl, T. M. *Clinical Infectious Diseases* (2004), 39(4), 539-545.

[0029] (B) Morphological and genetic differences in two isogenic *Staphylococcus aureus* strains with decreased susceptibilities to vancomycin. Reipert, A ;Ehlert, Kn ;Kast, T ;Bierbaum, G. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (2003), 47(2), 568-576.

[0030] (C) Antimicrobial susceptibility and molecular characterization of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Almer, L. S. ; Shortridge, V. D. ;Nilius, A. M. ;Beyer, Jill M. ;Soni, Niru B. ;Bui, Mai H. ;Stone, G. G. ;Flamm, R. K *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* (2002), 43(3), 225-232.

[0031] (D) Methicillin-resistant, quinupristin-dalfopristin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced sensitivity to glycopeptides. Werner, G. ; Cuny, C. ;Schmitz, F. -J. ;Witte, W. *Journal of Clinical Microbiology* (2001), 39(10), 3586-3590.

[0032] (E) Susceptibility of antibiotic-resistant cocci to biocides. Fraise, A. P. *Society for Applied Microbiology Symposium Series* (2002), 31 (Antibiotic and Biocide Resistance in Bacteria).

[0033] (F) [WWW. CDC. gov](http://www.cdc.gov) VISA/VRSA Vancomycin-Intermediate/Resistant *Staphylococcus aureus*

[0034] (G) Epidemic and nonepidemic multidrug-resistant *Enterococcus faecium*. Leavis HL, Willems RJL, Top J, Spalburg E, Mascini EM, Fluit AC 等人, *Emerg Infect Dis.* 2003 Sept. 可从 URL :<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no9/0-0383.htm> 获得

[0035] (H) Power EGM, Abdulla YH, Talsania HG, Spice W, Aathithan S, French GL. *vanA* genes in vancomycin-resistant clinical isolates of *Oerskovia turbata* and *Arcanobacterium* (*Corynebacterium*) *haemolyticum*. *J Antimicrob Chemother* 1995 ;36 :

595-606.

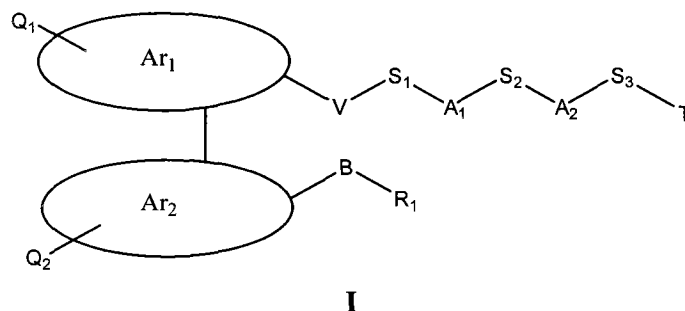
[0036] (I) Perichon B, Reynolds P, Courvalin P. VanD-type glycopeptide-resistant *Enterococcus faecium* BM4339. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 ;41 :2016-8.

[0037] (J) Diversity among Multidrug-Resistant Enterococci Barbara E. Murray, M. D. *Emerg Infect Dis.* 2003 Sept. 可从 URL :<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol14no1/murray.htm> 获得

[0038] 发明概述

[0039] 在第一方面,本发明提供了式 I 的化合物或其药学可接受的衍生物:

[0040]



[0041] 其中:

[0042] Ar_1 和 Ar_2 各自独立地选自芳环或杂环体系或其部分或完全还原的衍生物;

[0043] Q_1 和 Q_2 各自独立地选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、硝基、卤素、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺,其中每个 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基或 C_3-C_6 环烷基任选被羟基、氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺取代;

[0044] B 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 和 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$;

[0045] R_1 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯,并且当 B 为 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 时,则 R_1 可为羟基;

[0046] V 为连接基,其选自 $-O-$ 、 $-O-L-C(O)-$ 、 $-O-L-NR_6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-L-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-NR_6-$ 、 $P(O)_2O-$;

[0047] 其中 L 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_3-C_6 环烷基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯、 C_6-C_{10} 芳基和 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基,且其中 R_6 选自 H、 C_1-C_{12} 烷基;

[0048] A_1 和 A_2 相同或不同,且为碱性氨基酸残基;

[0049] S_1 、 S_2 和 S_3 各自存在或不存在,且独立地选自氨基酸残基;

[0050] T 存在或不存在,且选自 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-OR_8$ 、 $-NHR_8$ 、 $NHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CO-R_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CO-NHR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_8$;

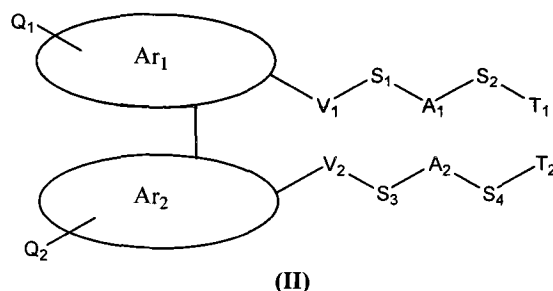
[0051] 或者 T 形成任选被 R_8 取代的羧酸酯电子等排体,其代替 T 所连接的氨基酸的羧酸基团;

[0052] 其中 R_8 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基;且

[0053] 其中当 T 连接于氨基酸残基的 C 末端时,则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基。

[0054] 在第二方面,提供了式 II 的化合物或其药学可接受的衍生物,

[0055]



[0056] 其中：

[0057] Ar_1 和 Ar_2 各自独立地选自芳环或杂环体系或其部分或完全还原的衍生物；

[0058] Q_1 和 Q_2 各自独立地选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、硝基、卤素、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺,其中每个 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基或 C_3-C_6 环烷基任选被羟基、氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺取代；

[0059] V_1 和 V_2 各自为连接基,其独立地选自 $-O-$ 、 $-O-L-C(O)-$ 、 $-O-L-NR_6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-L-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-NR_6-$ 、 $P(O)_2O-$ ；

[0060] 其中 L 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_3-C_6 环烷基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯、 C_6-C_{10} 芳基和 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基,且其中 R_6 选自 H、 C_1-C_{12} 烷基；

[0061] A_1 和 A_2 相同或不同,且为碱性氨基酸残基；

[0062] S_1 、 S_2 、 S_3 和 S_4 各自存在或不存在,且独立地选自氨基酸残基；

[0063] T_1 存在或不存在,且独立地选自 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-OR_8$ 、 $-NHR_8$ 、 $-NHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CO-R_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_8$ ；

[0064] 或者 T_1 形成任选被 R_8 取代的羧酸酯电子等排体,其代替 T_1 所连接的氨基酸的羧酸基团；

[0065] 其中 R_8 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基；且

[0066] 其中当 T_1 连接于氨基酸残基的 C 末端时,则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基；

[0067] T_2 存在或不存在,且独立地选自 $-C(O)OR_9$ 、 $-OR_9$ 、 $-NHR_9$ 、 $NHOR_9$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CO-R_9$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CO-NHR_9$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_9$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-C(O)NHR_9$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_9$ ；

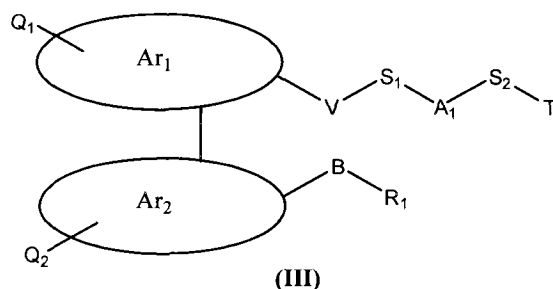
[0068] 或者 T_2 形成任选被 R_9 取代的羧酸酯电子等排体,其代替 T_2 所连接的氨基酸的羧酸基团；

[0069] 其中 R_9 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基；且

[0070] 其中当 T_2 连接于氨基酸残基的 C 末端时,则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基。

[0071] 在第三方面,提供了式 III 的化合物或其药学可接受的衍生物,

[0072]



[0073] 其中：

[0074] Ar_1 和 Ar_2 各自独立地选自芳环或杂环体系或其部分或完全还原的衍生物；

[0075] Q_1 和 Q_2 各自独立地选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、硝基、卤素、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺,其中每个 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基或 C_3-C_6 环烷基任选被羟基、氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺取代；

[0076] B 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 和 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0077] R_1 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯,并且当 B 为 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 时,则 R_1 可为羟基；

[0078] V_1 为连接基,其选自 $-O-$ 、 $-O-L-C(O)-$ 、 $-O-L-NR_6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-L-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-NR_6-$ 、 $P(O)_2O-$ ；

[0079] 其中 L 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_3-C_6 环烷基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯、 C_6-C_{10} 芳基和 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基,且其中 R_6 选自 H、 C_1-C_{12} 烷基；

[0080] A_1 为碱性氨基酸残基；

[0081] S_1 和 S_2 各自存在或不存在,且独立地选自氨基酸残基；

[0082] T 存在或不存在,且选自 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-OR_8$ 、 $-NHR_8$ 、 $-NHR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-COR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_8$ ；

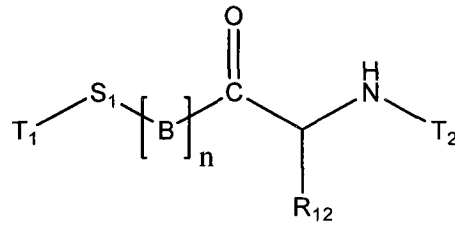
[0083] 或者 T 形成任选被 R_8 取代的羧酸酯电子等排体,其代替 T 所连接的氨基酸的羧酸基团；

[0084] 其中 R_8 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基；且

[0085] 其中当 T 连接于氨基酸残基的 C 末端时,则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基。

[0086] 在第四方面,提供了式 IV 的化合物或其药学可接受的衍生物,

[0087]



IV

[0088] 其中：

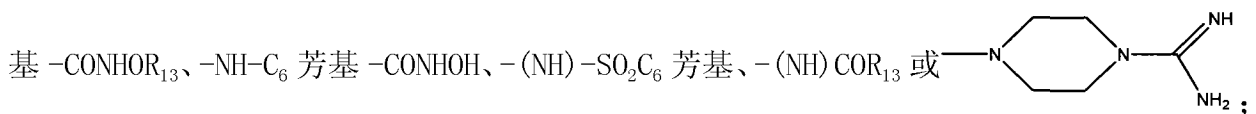
[0089] R_{12} 为烷基芳基或烷基聚芳基，其任选被 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{2-6}$ 烯基取代；

[0090] 每个 B 独立地为碱性氨基酸残基；

[0091] $n = 1$ 或 2 ；

[0092] S_1 存在或不存在，且独立地选自氨基酸残基；

[0093] T_1 选自 $-NHR_{13}$ 、 $-NHR_{13}$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-COR_{13}$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHR_{13}$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_{13}$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_{13}$ 或



[0094] 或者 T_1 形成任选被 R_{13} 取代的羧酸酯电子等排体，其代替 T_1 所连接的氨基酸的羧酸基团；

[0095] 其中 R_{13} 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基；且

[0096] 其中当 T_1 连接于氨基酸残基的 C 末端时，则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基；

[0097] T_2 选自 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ ；

[0098] 其中 R_{14} 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 CH_2 - 苄基；

[0099] 其中 R_{12} 的任选取代基和 S_1 的侧链可以一起形成 $-OC_{1-6}$ 亚烷基连接基。

[0100] 在第五方面，提供了实施例 2 的化合物。

[0101] 在第六方面，提供了一种组合物，其包含第一至第五方面之任一项的化合物、其盐或药学可接受的衍生物以及一种或多种药学可接受的载体或辅剂。

[0102] 在第七方面，提供了治疗哺乳动物中细菌感染的方法，其包括给药有效量的第一至第五方面之任一项的化合物、其盐或药学可接受的衍生物。

[0103] 在第八方面，提供了用于治疗或预防个体中 HIV 的方法，其包括向所述个体给药有效量的第一至第五方面之任一项的化合物、其盐或药学可接受的衍生物。

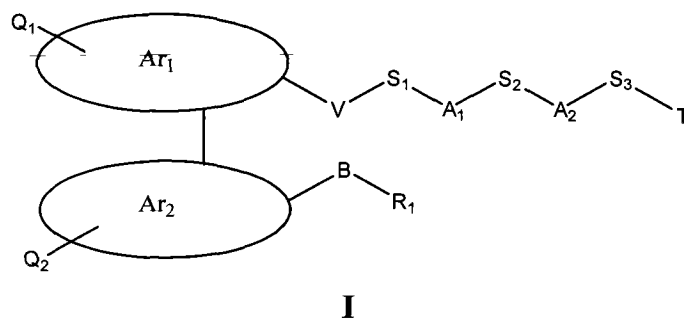
[0104] 附图简述

[0105] 图 1 显示使用 96 孔微量滴定板的抗菌筛选测定设计的图示。

[0106] 发明详述

[0107] 在第一方面，本发明提供了式 I 的化合物或其药学可接受的衍生物：

[0108]



[0109] 其中：

[0110] Ar_1 和 Ar_2 各自独立地选自芳环或杂环体系或其部分或完全还原的衍生物；

[0111] Q_1 和 Q_2 各自独立地选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、硝基、卤素、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺，其中每个 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基或 C_3-C_6 环烷基任选被羟基、氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺取代；

[0112] B 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 和 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ ；

[0113] R_1 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯，并且当 B 为 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 时，则 R_1 可为羟基；

[0114] V 为连接基，其选自 $-O-$ 、 $-O-L-C(O)-$ 、 $-O-L-NR_6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-L-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-NR_6-$ 、 $P(O)_2O-$ ；

[0115] 其中 L 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_3-C_6 环烷基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯、 C_6-C_{10} 芳基和 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基，且其中 R_6 选自 H、 C_1-C_{12} 烷基；

[0116] A_1 和 A_2 相同或不同，且为碱性氨基酸残基；

[0117] S_1 、 S_2 和 S_3 各自存在或不存在，且独立地选自氨基酸残基；

[0118] T 存在或不存在，且选自 $-C(O)R_8$ 、 $-OR_8$ 、 $-NHR_8$ 、 $NHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CO-R_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CO-NHR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_8$ ；

[0119] 或者 T 形成任选被 R_8 取代的羧酸酯电子等排体，其代替 T 所连接的氨基酸的羧酸基团；

[0120] 其中 R_8 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基；且

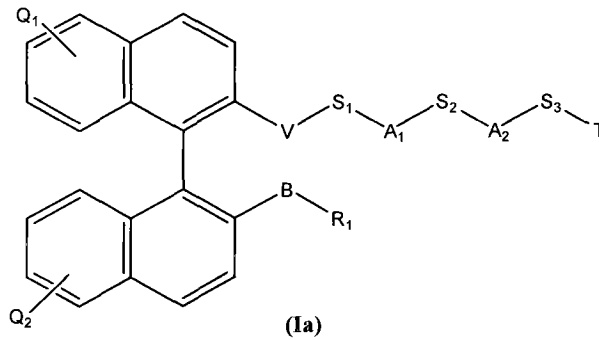
[0121] 其中当 T 连接于氨基酸残基的 C 末端时，则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基。

[0122] 优选地， A_1 和 A_2 各自独立地选自赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸。更优选地， A_1 选自赖氨酸和鸟氨酸，且 A_2 选自精氨酸。

[0123] 优选地， S_1 和 S_2 不存在。

[0124] 在优选实施方案中，式 I 的化合物为式 Ia 的化合物：

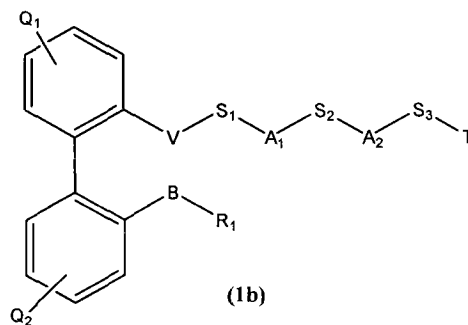
[0125]



[0126] 其中 Q_1 、 Q_2 、 V 、 S_1 、 A_1 、 S_2 、 A_2 、 S_3 、 T 、 B 和 R_1 如以上定义。

[0127] 在进一步优选的实施方案中，式 I 的化合物为式 Ib 的化合物：

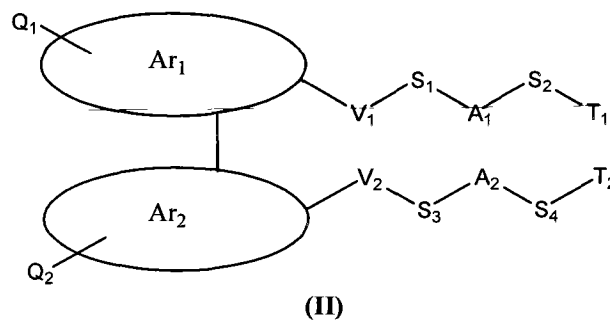
[0128]



[0129] 其中 Q_1 、 Q_2 、 V 、 S_1 、 A_1 、 S_2 、 A_2 、 S_3 、 T 、 B 和 R_1 如以上定义。

[0130] 在第二方面，提供了式 II 的化合物或其药学可接受的衍生物，

[0131]



[0132] 其中：

[0133] Ar_1 和 Ar_2 各自独立地选自芳环或杂环体系或其部分或完全还原的衍生物；

[0134] Q_1 和 Q_2 各自独立地选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基、硝基、卤素、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺，其中每个 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_{12} 烷氧基或 C_3 - C_6 环烷基任选被羟基、氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺取代；

[0135] V_1 和 V_2 各自为连接基，其独立地选自 $-O-$ 、 $-O-L-C(O)-$ 、 $-O-L-NR_6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-L-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-NR_6-$ 、 $P(O)_2O-$ ；

[0136] 其中 L 选自 C_1 - C_{12} 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_3 - C_6 环烷基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯、 C_6 - C_{10} 芳基和 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基，且其中 R_6 选自 H 、 C_1 - C_{12} 烷基；

[0137] A_1 和 A_2 相同或不同，且为碱性氨基酸残基；

[0138] S_1 、 S_2 、 S_3 和 S_4 各自存在或不存在,且独立地选自氨基酸残基;

[0139] T_1 存在或不存在,且独立地选自 $-C(O)R_8$ 、 $-OR_8$ 、 $-NHR_8$ 、 $-NHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-COR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_8$;

[0140] 或者 T_1 形成任选被 R_8 取代的羧酸酯电子等排体,其代替 T_1 所连接的氨基酸的羧酸基团;

[0141] 其中 R_8 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基;且

[0142] 其中当 T_1 连接于氨基酸残基的 C 末端时,则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基;

[0143] T_2 存在或不存在,且独立地选自 $-C(O)OR_9$ 、 $-OR_9$ 、 $-NHR_9$ 、 $NHOR_9$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CO-R_9$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CO-NHR_9$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_9$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-C(O)NHR_9$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_9$;

[0144] 或者 T_2 形成任选被 R_9 取代的羧酸酯电子等排体,其代替 T_2 所连接的氨基酸的羧酸基团;

[0145] 其中 R_9 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基;且

[0146] 其中当 T_2 连接于氨基酸残基的 C 末端时,则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基。

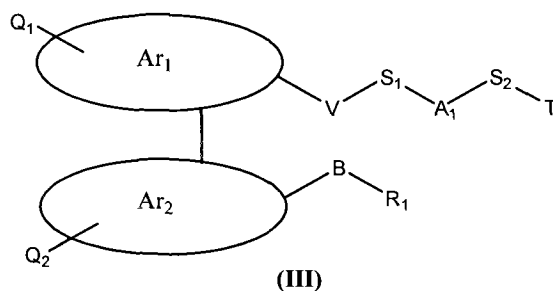
[0147] 优选地, A_1 和 A_2 各自独立地选自赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸。

[0148] 优选地, A_1 和 A_2 相同。

[0149] 优选地, S_1 、 S_2 、 S_3 和 S_4 不存在。

[0150] 在第三方面,提供了式 III 的化合物或其药学可接受的衍生物,

[0151]



[0152] 其中:

[0153] Ar_1 和 Ar_2 各自独立地选自芳环或杂环体系或其部分或完全还原的衍生物;

[0154] Q_1 和 Q_2 各自独立地选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基、硝基、卤素、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺,其中每个 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_{12} 烷氧基或 C_3-C_6 环烷基任选被羟基、氨基、羧酸或其盐或酯、磺酸或其盐或酯、磷酸或其盐或酯或者含氮基团如酰胺、磺酰胺或磷酰胺取代;

[0155] B 选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 和 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$;

[0156] R_1 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_2-C_6 烯基、

C_2-C_6 炔基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯, 并且当 B 为 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 或 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ 时, 则 R_1 可为羟基;

[0157] V_1 为连接基, 其选自 $-O-$ 、 $-O-L-C(O)-$ 、 $-O-L-NR_6-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NR_6-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-O-L-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-L-NR_6-$ 、 $P(O)_2O-$;

[0158] 其中 L 选自 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_3-C_6 环烷基、具有 2 至 6 个碳原子的聚氧化烯、 C_6-C_{10} 芳基和 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基, 且其中 R_6 选自 H、 C_1-C_{12} 烷基;

[0159] A_1 为碱性氨基酸残基;

[0160] S_1 和 S_2 各自存在或不存在, 且独立地选自氨基酸残基;

[0161] T 存在或不存在, 且选自 $-C(O)OR_8$ 、 $-OR_8$ 、 $-NHR_8$ 、 $-NHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-COR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_8$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-C(O)NHR_8$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_8$;

[0162] 或者 T 形成任选被 R_8 取代的羧酸酯电子等排体, 其代替 T 所连接的氨基酸的羧酸基团;

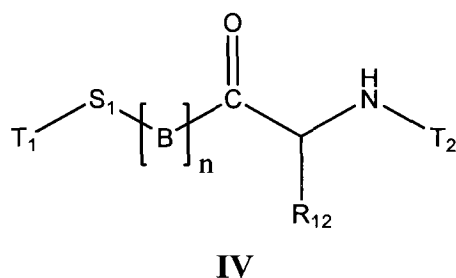
[0163] 其中 R_8 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基; 且

[0164] 其中当 T 连接于氨基酸残基的 C 末端时, 则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚甲基。

[0165] 优选地, A_1 选自赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸。

[0166] 在第四方面, 提供了式 IV 的化合物或其药学可接受的衍生物,

[0167]



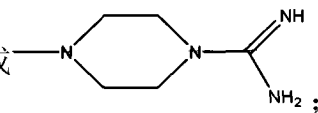
[0168] 其中:

[0169] R_{12} 为烷基芳基或烷基聚芳基, 其任选被 $-OC_{1-6}$ 烷基或 $-OC_{2-6}$ 烯基取代;

[0170] 每个 B 独立地选自碱性氨基酸残基;

[0171] $n = 1$ 或 2 ;

[0172] S_1 存在或不存在, 且独立地选自氨基酸残基;

[0173] T_1 选自 $-NHR_{13}$ 、 $-NHOR_{13}$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-COR_{13}$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHR_{13}$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOR_{13}$ 、 $-NH-C_6$ 芳基 $-CONHOH$ 、 $-(NH)-SO_2C_6$ 芳基、 $-(NH)COR_{13}$ 或 ;

[0174] 或者 T_1 形成任选被 R_{13} 取代的羧酸酯电子等排体, 其代替 T_1 所连接的氨基酸的羧酸基团;

[0175] 其中 R_{13} 选自氢、 C_1-C_{12} 烷基、 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_6 烷基 C_3-C_6 环烷基、 C_2-C_6 烯基和 C_2-C_6 炔基; 且

[0176] 其中当 T_1 连接于氨基酸残基的 C 末端时, 则所述氨基酸残基的羰基可被还原成亚

甲基；

[0177] T_2 选自 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{14}$ 、 $-OR_{14}$ 、 $-C(O)NHR_{14}$ ；

[0178] 其中 R_{14} 选自氢、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基、 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_6 环烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基和 CH_2 - 苄基；

[0179] 其中 R_{12} 的任选取代基和 S_1 的侧链可以一起形成 $-OC_{1-6}$ 亚烷基连接基。

[0180] 优选地， R_{12} 选自 $-CH_2$ - 苯基 $-OCH_2CH=CH_2$ 和 $-CH_2$ - 苯基苄基。优选地， S_1 选自烯丙基甘氨酸。优选地， T_2 为 $-C(O)CH_3$ 。优选地， T_1 为 CH_3O- 。优选地，B 为精氨酸或赖氨酸。

[0181] 在第五方面，本发明提供了实施例 2 的化合物。

[0182] 优选地，实施例 2 的化合物选自 69、70、71、72、73、74、75、76、83、32、37、65、56、118、119、120、121、132、90、134、135、136、137、139、140、141、159、160、163、164、78、81、88、87、89、165、166、167 和 168。

[0183] 本领域技术人员会理解，由本发明的化合物的氨基酸残基的组合形成的肽链可为肽或反转肽 (reverse peptide)，这取决于连接基 V 的性质：例如，当基团 V 的形式为 $-O-L-C(O)-$ 时，则所述肽将为肽链，其 N- 末端与 V 相连，而如果基团 V 的形式为 $-O-L-NH-$ 时，则所述肽将为反转肽链，其 C 末端与 V 相连。

[0184] 如本领域技术人员所公知，术语“羧酸酯电子等排体”包括能够代替氨基酸的羧酸酯基团的任何部分。合适的羧酸酯电子等排体包括四唑（参见例如 JOC 1992, 57, 202-209；JACS 1998, 110, 5875-5880 或 Tet. Lett, 1993, 34, 1757-1760.）、异噁唑、噁唑和噻唑。

[0185] 如本文中所示，术语“卤代”或“卤素”指氟（氟代）、氯（氯代）、溴（溴代）或碘（碘代）。

[0186] 如本文中所示，单独使用、具有 1 至 12 个、优选 1 至 8 个、更优选 1 至 6 个碳原子的术语“烷基”或者在复合术语如“NH(烷基)”或“N(烷基)₂”中的术语“烷基”指具有 1 至 12 碳原子的直链或支链一价烃基，如果适用则包括它们的立体异构形式。例如，合适的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、2- 甲基丁基、3- 甲基丁基、正己基、2-、3- 或 4- 甲基戊基、2- 乙基丁基、正己基和 2-、3-、4- 或 5- 甲基戊基。

[0187] 如本文中所示，术语“烯基”指碳原子之间具有一个或多个双键的直链或支链烃基。合适的烯基包括但不限于乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0188] 如本文中所示，术语“炔基”指含有一个或多个三键的直链或支链烃基。合适的炔基包括但不限于乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0189] 如本文中所示，术语“环烷基”指环状烃基。合适的环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0190] 如本文中所示，术语“芳基”指 C_6 - C_{10} 芳族烃基，例如苯基或萘基。

[0191] 在单独使用或者在复合词中使用，术语“杂环”包括单环、多环、稠合或缀合的烃残基，优选 C_{3-6} ，其中一个或多个碳原子（并且在合适时，与其连接的氢原子）被杂原子代替，从而提供非芳族或芳族残基。合适的杂原子包括 O、N 和 S。当两个或多个碳原子被代替时，其可以是两个或多个相同的杂原子或者被不同的杂原子代替。杂环基团的合适实例可包括吡咯烷基、吡咯啉基、哌啶基、哌嗪基、吗啉代、吡啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、咪唑烷基、吡唑烷基、硫代吗啉代、二噁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡咯基等。

[0192] 烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基或杂环基可以各自任选被 C_1 - C_6 烷基、OH、 OC_1 - C_6 烷

基、卤素、CN、NO₂、CO₂H、CO₂C₁-C₆ 烷基、CONH₂、CONH(C₁-C₆ 烷基)、CON(C₁-C₆ 烷基)₂、三氟甲基、C₆ 芳基、C₃-C₆ 环烷基、杂环基、NH₂、NH(C₁-C₆ 烷基) 或 N(C₁-C₆ 烷基)₂ 取代。例如,任选取代的芳基可为 4- 甲基苯基或 4- 羟基苯基,而任选取代的烷基可为 2- 羟基乙基、三氟甲基或二氟甲基。此外,甲基取代基(C₁ 烷基)可以被任选取代的芳基取代,形成苄基取代基。

[0193] 如本文中所示,术语“氨基酸残基”指如下氨基酸,它通过酰胺键或其合适的替代物结合至一个或多个连接基 V、其它氨基酸残基和端基 T。所述氨基酸可为 α- 氨基酸或 β- 氨基酸。酰胺键的合适替代物可为本领域已知的任何替代物,因为公知当两个氨基酸或天然和非天然氨基酸的组合连接在一起以在它们之间形成酰胺键时,该键可以被合适的连接代替,它可被称为类肽(对此的讨论可见于 PM Fischer ‘The design, synthesis and application of stereochemical and directional peptide isosteres a critical review’ Curr. Protein and Peptide Science, 2003, 4(5), 339-356 和其中的参考文献)。合适的替代物的实例包括但不限于:

[0194] 还原的酰胺:氨基亚甲基 CH₂NH;(Szelke, M., Leckie, B.; Hallet A., Jones, D. M., Sueiras, J.; Atrash, B.; Lever, A., Nature, 1982, 299, 555-557.; Ambo A, Adachi T, Sasaki Y. Synthesis and opioid activities of [D-Leu-8] Dynorphin(1-8) analogs containing a reduced peptide bond, psi(CH₂-NH). Chem Pharm Bull(Tokyo). 1995, 43(9), 1547-50)

[0195] 醚键:CH₂O;(Hedenstrom M, Yuan Z, Brickmann K, Carlsson J, Ekholm K, Johansson B, Kreutz E, Nilsson A, Sethson I, Kihlberg j. Conformations and receptor activity of desmopressin analogues, which contain gamma-turn mimetics or a psi[CH₂O] isostere. J Med Chem. 2002, 45(12), 2501-11)

[0196] 羟基亚乙基 CHOHCH₂- 和酮基亚甲基 COCH₂;(Harbeson SL, Rich DH. Inhibition of aminopeptidases by peptides containing ketomethylene and hydroxyethylene amide bond replacements. J Med Chem. 1989, 32(6), 1378-92)

[0197] 脲 NHCONH;(Dales NA, Bohacek RS, Satyshur KA, Rich DH. Design and synthesis of unsymmetrical peptidyl urea inhibitors of aspartic peptidases Org Lett. 2001, 3(15), 2313-6)。

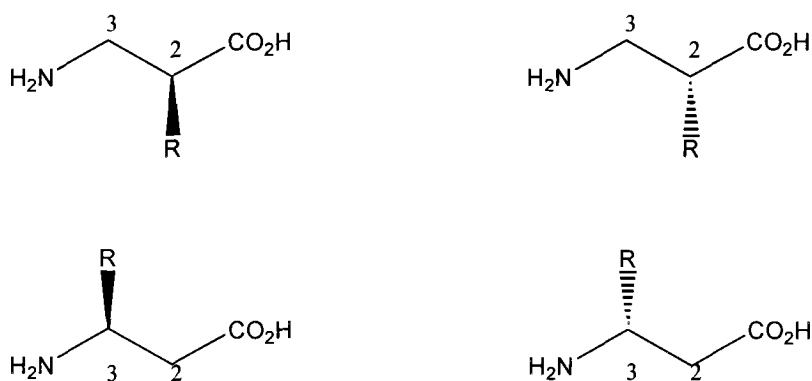
[0198] 氨基酸可为 L- 或 D- 异构体,并且可具有天然存在的侧链或非天然存在的侧链。所述氨基酸还可在 α- 位或 β- 位被选自下列的基团取代:-C₁-C₁₂ 烷基、-C₂-C₆ 烯基、-C₂-C₆ 炔基、-(CH₂)_nCOR_a、-(CH₂)_nR_b、-PO₃H、-(CH₂)_n 杂环基或 -(CH₂)_n 芳基,其中 R_a 为 -OH、-NH₂、-NHC₁-C₆ 烷基、-OC₁-C₁₂ 烷基或 -C₁-C₁₂ 烷基,且 R_b 为 -OH、-SH、-SC₁-C₆ 烷基、-OC₁-C₁₂ 烷基、-C₃-C₆ 环烷基、-C₃-C₆ 环烯基、-NH₂、-NHC₁-C₆ 烷基或 -NHC(C = NH)NH₂, n 为 0 或 1 至 6 的整数,其中烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基或杂环基可以各自被选自下列的一个或多个基团取代:-OH、-NH₂、-NHC₁-C₆ 烷基、-OC₁-C₁₂ 烷基、-SH、-SC₁-C₆ 烷基、-CO₂H、-CO₂C₁-C₆ 烷基、-CONH₂ 或 -CONHC₁-C₆ 烷基。

[0199] 如本文中所示,术语“α- 氨基酸”指具有氨基和羧基的化合物,其中氨基和羧基被一个碳原子(α- 碳原子)分隔。α- 氨基酸包括天然存在和非天然存在的 L- 氨基酸及它们的 D- 异构体及其衍生物,例如盐或者其中官能团被适当保护基保护的衍生物。α- 氨基酸还可以在 α- 位被选自下列的基团取代:-C₁-C₁₂ 烷基、-C₂-C₁₀ 烯基、-C₂-C₁₂ 炔基、-(CH₂)

$_n\text{COR}_1$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_2$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ 杂环基或 $-(\text{CH}_2)_n$ 芳基, 其中 R_1 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_1-\text{C}_{12}$ 烷基、 $-\text{OC}_1-\text{C}_{12}$ 烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基, 且 R_2 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OC}_1-\text{C}_{12}$ 烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $-\text{NHC}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, n 为 0 或 1 至 10 的整数, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基或杂环基可以各自被选自下列的一个或多个基团取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OC}_1-\text{C}_{12}$ 烷基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 或 $-\text{CONHC}_1-\text{C}_6$ 烷基。

[0200] 如本文中所示, 术语“ β -氨基酸”指如下氨基酸, 它与 α -氨基酸的不同之处在于有两 (2) 个碳原子分隔羧基末端和氨基末端。因此, 具有特定侧链的 β -氨基酸可以在 α (C2) 碳或 β (C3) 碳处作为 R 或 S 对映异构体存在, 导致对于任何给定的侧链, 总共有 4 种可能的异构体。侧链可以与天然存在的 α -氨基酸的侧链相同, 或者可为非天然存在的氨基酸的侧链。

[0201]



[0202] 此外, β -氨基酸可以在 C2 和 C3 碳原子上具有单取代、二取代、三取代或四取代。单取代可以位于 C2 或 C3 碳原子上。二取代包括在 C2 碳原子上有两个取代基、在 C3 碳原子上有两个取代基或者在 C2 和 C3 碳原子上各有一个取代基。三取代包括在 C2 碳原子上有两个取代基并且在 C3 碳原子上有一个取代基, 或者在 C3 碳原子上有两个取代基并且在 C2 碳原子上有一个取代基。四取代在 C2 碳原子上提供两个取代基, 并且在 C3 碳原子上提供两个取代基。合适的取代基包括 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_2-\text{C}_6$ 炔基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{COR}_a$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{R}_b$ 、 $-\text{PO}_3\text{H}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n$ 杂环基或 $-(\text{CH}_2)_n$ 芳基, 其中 R_a 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OC}_1-\text{C}_{12}$ 烷基或 $-\text{C}_1-\text{C}_{12}$ 烷基, 且 R_b 为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OC}_1-\text{C}_{12}$ 烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烷基、 $-\text{C}_3-\text{C}_6$ 环烯基、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_1-\text{C}_6$ 烷基或 $-\text{NHC}(\text{C}=\text{NH})\text{NH}_2$, n 为 0 或 1 至 6 的整数, 其中烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基或杂环基可以各自被选自下列的一个或多个基团取代: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{OC}_1-\text{C}_{12}$ 烷基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基、 $-\text{CONH}_2$ 或 $-\text{CONHC}_1-\text{C}_6$ 烷基。

[0203] 如本文中所示, 术语“非天然存在的氨基酸”指具有不存在于天然存在的 L- α -氨基酸中的侧链的氨基酸。非天然氨基酸及衍生物的实例包括但不限于使用正亮氨酸、4-氨基丁酸、4-氨基-3-羟基-5-苯基戊酸、6-氨基己酸、叔丁基甘氨酸、正缬氨酸、苯基甘氨酸、鸟氨酸、肌氨酸、4-氨基-3-羟基-6-甲基庚酸、2-噻吩基丙氨酸和 / 或氨基酸的 D-异构体。

[0204] 术语“碱性氨基酸”包括具有可作为碱的侧链的任何氨基酸, 并且通常包括具有携带一个或多个氮原子的侧链的氨基酸。该定义包括天然存在的碱性 L-氨基酸赖氨酸、

精氨酸和组氨酸及它们的 D- 异构体。还包括 L- 和 D- 形式的鸟氨酸 ;2-,3- 和 4- 脒基苯基甘氨酸 ;2-,3- 和 4- 脒基苯基丙氨酸 ;2-,3- 和 4- 胍基苯基甘氨酸 ;吡啶基丙氨酸 ;半胱氨酸 - 和高半胱氨酸 -S-(氨基亚氨基甲基) 酰胺 ;和脒基哌啶基丙氨酸。优选地,侧链包括氨基 (NH₂) 或在氮原子上被至多两个取代基取代的氨基。任选的取代基的实例包括 C₁-C₁₂ 烷基、C₃-C₇ 环烷基、C₆-C₁₀ 芳基、苄基和合适的氮保护基 (参见 “Protective Groups in Organic Synthesis” Theodora Greene 和 Peter Wuts, 第三版, Wiley Interscience, 1999)。优选地,氨基在生理 pH 下能够携带正电荷。在本发明的优选形式中,侧链包括选自下列的取代基 : -N(R₁₀)₂、-N(R₁₀)-COR₁₁、-NR₁₀C(= NR₁₀)N(R₁₀)₂、-C(= NR₁₀)N(R₁₀)₂、-NR₁₀C(= O)N(R₁₀)₂、-N = NC(= NR₁₀)N(R₁₀)₂、NR₁₀NR₁₀C(= O)NHN(R₁₀)₂、-NR₁₀CC = NHN(R₁₀)₂, 其中每个 R₁₀ 独立地选自氢和 C₁-C₆ 烷基,且 R₁₁ 选自氢、羟基、C₁-C₁₂ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基和 NR₁₀; 和 3-8 元含 N 杂环基团,例如哌啶基、吡咯烷基 (pyrrolodiny1)、咪唑烷基、吡唑烷基或哌嗪基,其中 3-8 元含 N 杂环基团可以通过氮或碳原子连接。优选的取代基包括任选取代的胍 [-NHC(= NH)NH₂]、脒基 [-C(= NH)NH₂]、脲基 [-NHC(= O)NH₂]、卡巴脲基 [-N = NC(=)NHNH₂]、卡巴脲基 [-NHNHC(= O)NHNH₂] 和脲氨基 [-NHC(= O)NHNH₂] 以及氨基 [NH₂]。

[0205] 本发明的化合物包括联萘衍生物。取代的联萘衍生物是手性化合物。本发明包括两种对映异构体形式。优选地,当本发明的化合物为 2,2' - 联萘衍生物时,则联萘基团为 S 构型。

[0206] 术语“药学可接受的衍生物”可以包括任何药学可接受的盐、水合物或前药或者在给药至个体时能够 (直接或间接) 提供本发明的化合物或其药用活性代谢物或残基的任何其它化合物。

[0207] 式 (I) 至 (IV) 的化合物的盐优选为药学可接受的,但是会理解,非药学可接受的盐也落入本发明的范围内,因为这些盐在制备药学可接受的盐中可用做中间体。

[0208] 合适的药学可接受的盐包括但不限于药学可接受的无机酸如盐酸、硫酸、磷酸、硝酸、碳酸、硼酸、氨基磺酸和氢溴酸的盐,或者药学可接受的有机酸如乙酸、丙酸、丁酸、酒石酸、马来酸、羟基马来酸、富马酸、苹果酸、柠檬酸、乳酸、粘酸、葡糖酸、苯甲酸、琥珀酸、草酸、苯乙酸、甲磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、水杨酸、对氨基苯磺酸、天冬氨酸、戊二酸、乙二胺四乙酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、月桂酸、泛酸、鞣酸、抗坏血酸和戊酸的盐。

[0209] 碱盐包括但不限于与药学可接受的阳离子如钠、钾、锂、钙、镁、锌形成的盐、铵盐、烷基铵盐如由三乙胺形成的盐、烷氧基铵盐如与乙醇胺形成的盐、和由乙二胺、胆碱或氨基酸如精氨酸、赖氨酸或组氨酸形成的盐。关于药学可接受的盐的类型及其形成的常规信息是本领域技术人员已知的,并且描述于常规课本如 “Handbook of Pharmaceutical salts” P. H. Stahl, C. G. Wermuth, 第一版, 2002, Wiley-VCH。

[0210] 碱性含氮基团可用诸如下列的试剂季铵化 : 低级烷基卤如甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物 ; 二烷基硫酸酯如硫酸二甲酯和硫酸二乙酯 ; 和其它试剂。

[0211] 术语“前药”以其最广泛的定义使用,并且包括在体内转化为本发明的化合物的那些衍生物。这样的衍生物是本领域技术人员容易想到的,并且包括例如如下化合物,其中游离羟基被转化为基团如酯、碳酸酯或氨基甲酸酯,其能够在体内转化回为羟基。前药可以包括式 (1) 的化合物的一个或多个官能团的修饰。具体地,可将具有游离氨基、酰胺基、

羟基或羧基的式 I 的化合物转化为前药。前药包括如下化合物,其中氨基酸残基或者两个或多个(例如两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过肽键共价结合至式 I 的化合物的游离氨基、羟基和羧基。氨基酸残基包括通常用三字母符号表示的 20 种天然存在的氨基酸,并且还包括 4- 羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、demosine、isodemosine、3- 甲基组氨酸、正缬氨酸、 β - 丙氨酸、 γ - 氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、鸟氨酸和甲硫氨酸砜(methioine sulfone)。前药还包括如下化合物,其中碳酸酯、氨基甲酸酯、酰胺和烷基酯通过羰基碳前药侧链共价结合至上述式 I 的取代基。前药还包括通过磷-氧结合至化合物 I 的游离羟基的本发明的化合物的磷酸(phosphate) 衍生物(例如酸、酸的盐、或酯)。

[0212] 还会意识到,第一至第五方面的化合物可具有不对称中心,因此能够以多于一种立体异构体形式存在。因此,本发明还涉及在一个或多个不对称中心上为基本上纯的异构体形式的化合物,例如大于约 90% ee,例如约 95% 或 97% ee 或大于 99% ee,及其混合物,包括外消旋混合物。可通过不对称合成例如使用手性中间体,或者通过手性拆分,来制备这样的异构体。

[0213] 在第六方面,提供了一种组合物,其包含第一至第五方面之任何一项的化合物、其盐或药学可接受的衍生物以及一种或多种药学可接受的载体或辅剂。

[0214] 本发明的组合物可以含有下述其它治疗剂,并且可以根据例如药物配制领域公知的技术,通过例如使用常规固体或液体载体或稀释剂以及适合期望的给药模式的药用添加剂类型(例如赋形剂、粘合剂、防腐剂、稳定剂、调味剂等)来配制。

[0215] 在第七方面,提供了治疗哺乳动物中细菌感染的方法,其包括给药有效量的第一至第五方面之任一项的化合物、其盐或药学可接受的衍生物。

[0216] 本发明的再一方面提供了第一至第五方面的化合物在制备用于治疗或预防细菌感染的药物中的用途。它们对于治疗由下列细菌引起的感染特别有用:革兰氏阳性菌如屎肠球菌、金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌、肺炎克氏杆菌(*Klebsiella pneumoniae*)、肺炎链球菌,包括多药耐药性菌株如万古霉素耐药性金黄色葡萄球菌和甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌。

[0217] 因此,本发明提供了第一至第五方面的化合物用于治疗或预防细菌感染的用途,还提供了包括给药合适量的第一至第五方面之一的化合物的方法。

[0218] 合适的剂量可以在约 0.1ng/kg 体重至 1g/kg 体重/剂量的范围内。所述剂量优选在 1 μ g 至 1g/kg 体重/剂量的范围内,例如在 1mg 至 1g/kg 体重/剂量的范围内。在一个实施方案中,所述剂量在 1mg 至 500mg/kg 体重/剂量的范围内。在另一个实施方案中,所述剂量在 1mg 至 250mg/kg 体重/剂量的范围内。在再一优选实施方案中,所述剂量在 1mg 至 100mg/kg 体重/剂量的范围内,例如高至 50mg/kg 体重/剂量。在再一实施方案中,所述剂量在 1 μ g 至 1mg/kg 体重/剂量的范围内。

[0219] 合适的剂量和给药方案可由主治医师确定,并且可取决于病症的严重性以及个体的年龄、健康和重量。

[0220] 活性成分可以在单剂量或一系列剂量中给药。尽管活性成分单独给药是可能的,但优选将它制成组合物,优选作为药物制剂。

[0221] 因此本发明还提供药物制剂,其包含本发明的化合物或其药学可接受的盐或衍生物、其一种或多种药学可接受的载体和任选的其它治疗和/或预防成分。在与所述制剂中

其它成分相容性的意义上,载体必须是“可接受的”,并且对受者无害。

[0222] 药物制剂包括用于口服、直肠、鼻内、局部(包括含服和舌下)、阴道或非肠道(包括肌内、皮下和静脉内)给药的制剂,或者为适合通过吸入或吹入给药的形式。因此,本发明的化合物连同常规辅剂、载体或稀释剂可为药物组合物及其单元剂型的形式,并且以这样的形式可作为固体如片剂或填充胶囊剂或者液体如溶液剂、混悬剂、乳剂、酞剂或用它们填充的胶囊剂(全部是供口服使用)使用,以供直肠给药的栓剂形式使用,或者以供非肠道(包括皮下)使用的无菌注射溶液的形式使用。

[0223] 除了灵长类如人,根据本发明的方法还可以治疗多种其它哺乳动物。例如,可以治疗哺乳动物,包括但不限于牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、豚鼠、大鼠或其它牛科、绵羊科、马科、犬科、啮齿类或鼠科物种。但是,该方法还可以用于其它物种如鸟类(例如鸡)。

[0224] 在上述方法中治疗的个体为哺乳动物,包括但不限于牛、绵羊、山羊、马、狗、猫、豚鼠、大鼠或其它牛科、绵羊科、马科、犬科、啮齿类或鼠科物种,并且优选为人,男性或女性。

[0225] 如本文中所示,术语“有效量”涉及这样的化合物量,当根据期望的给药方案给药时,其提供期望的细菌感染治疗或治疗活性或者疾病预防。给药间隔可为几分钟、几小时、几天、几周、几个月或几年,或者可以在任一所述期间内连续使用。“治疗有效量”是这样的化合物量,当根据期望的给药方案给药时,其足以至少部分地获得期望的治疗效果或者延迟细菌感染的发作或者抑制其发展或者中断或部分或完全逆转其发作或发展。“预防有效量”是这样的化合物量,当根据期望的给药方案给药时,其足以至少部分地防止或延迟特定疾病或病症的发作。

[0226] 如本文中所示,术语“组合物”意在包括包含所指明的量的所指明的成分的产品,以及直接或间接由所指明的量的所指明的成分组合形成的任何产品。“药学可接受的”指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容,并且对其受者无害。

[0227] 术语化合物的“给药”和/或“给药”化合物应被理解为指向需要治疗的个体提供本发明的化合物。

[0228] 用于本发明的化合物的给药的药物组合物可以方便地以单元剂型提供,并且可以通过药剂领域中公知的任何方法来制备。所有方法均包括将活性成分与构成一种或多种辅助成分的载体组合的掺混。通常,如下制备药物组合物:将活性成分与液体载体或细分的固体载体或两者均匀密切地掺混,然后如果必要,将产品成形为期望的制剂。在药物组合物中,活性目标化合物的含量足以对疾病的过程或状况产生期望的效果。如本文中所示,术语“组合物”意在包括包含所指明的量的所指明的成分的产品,以及直接或间接由所指明的量的所指明的成分的组合形成的任何产品。

[0229] 药物组合物可为无菌注射水性或油性混悬剂的形式。可以使用上文已提及的合适的分散剂或润湿剂和助悬剂,根据已知技术配制该混悬剂。无菌注射制剂也可以是在无毒非肠道可接受的稀释剂或溶剂内的无菌注射溶液剂或混悬剂,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。在可接受的载体和溶剂中,可以使用水、林格氏溶液和等张氯化钠溶液。此外,通常将无菌的固定油用作溶剂或悬浮介质。为了该目的,可以使用任何温和的固定油,包括合成的单酸甘油酯或甘油二酯。此外,脂肪酸如油酸可以用于制备注射剂。

[0230] 本发明的药物组合物和方法还包括通常用于治疗上述病症的其它治疗活性化合物。根据常规药学原理,本领域普通技术人员可以选择用于联合疗法的合适药剂。治疗剂

的联用可发挥协同作用,以实现治疗或预防上述的各种病症。使用这种方法,可以更低的各种药剂剂量实现治疗功效,从而减少可能的副作用。

[0231] 当将其它治疗剂与本发明的化合物联合使用时,它们的用量可为例如 Physician Desk Reference (PDR) 中所述,或者可以由本领域普通技术人员以其它方式确定。

[0232] 除了本发明的化合物的抗菌性质外,本发明人还发现本发明的化合物在治疗 HIV 中也有效。因此,在第八方面,本发明提供了用于治疗或预防个体中 HIV 的方法,其包括向所述个体给药有效量的第一至第四方面之任一项的化合物、其盐或药学可接受的衍生物。

[0233] 优选地,所述化合物选自以下实施例 2 的一种或多种:78、81、88、89、165、166、167、168、83、119、164、163、158。

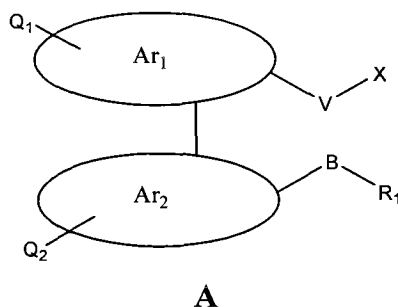
[0234] 为了更清楚地理解本发明的性质,现在将参考下列非限制性实施例描述其优选形式。

[0235] 实验

[0236] 可以使用所示方法或本文所述的方法或本领域中用于制备具有相似结构的化合物的已知方法来制备式 (I) 至 (III) 的化合物。会理解,可能需要稍微修改本文所述或本领域已知的方法,以合成式 (I) 的特定化合物。可用于合成化合物的通用合成程序可见于标准参考文献,例如 Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, 1989, VCH Publishers, Advanced Organic Chemistry, J. March, 4th edition, 1992, Wiley InterScience, Amino Acid and Peptide Synthesis, J. Jones, (Oxford Chemistry Primers) 2nd edition 2002, Oxford university press, The practice of peptide synthesis, 2003, 2nd edition, M. Bodansky 和 A. Bodansky, Springer-Verlag, New York 及其中的参考文献。还会认识到,在合成过程中,可能需要将某些活性基团保护和脱保护。用于活性官能团的合适的保护和脱保护方法在本领域中是已知的,例如在 Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene & P. Wutz, John Wiley & Son, 3rd Edition, 1999 中。

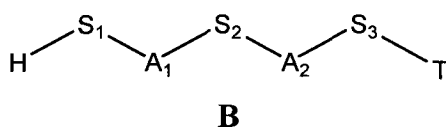
[0237] 通过在合适的条件下使式 (A) 的化合物与式 (B) 的化合物反应,可以制备上述式 (I) 的化合物:

[0238]



[0239] 其中 X 为 OH 或活化基团;

[0240]



[0241] 其中 B、R₁、Ar₁、Ar₂、V、Q₁、Q₂、S₁、A₁、S₂、A₂、S₃、T 如在式 (I) 中所定义。

[0242] 方便地,化合物式 (A) 与 (B) 之间的反应基于形成酰胺键,并且可以使用通常用于肽合成的方法来进行。例如,胺与羧酸 ($X = OH$) 或活化羰基碳如酰氯、酰基叠氮、酰基琥珀酰亚胺或酸酐 ($X = Cl, N_3, O-$ 琥珀酰亚胺、 $OC(O)R$) 的偶联反应。

[0243] 可以从携带有任何下列基团的芳环或杂芳环体系方便地制备式 (A) 的化合物:

[0244] 期望的取代基;

[0245] 可以使用本领域技术人员已知的常规方法转化为期望的取代基的官能团;或

[0246] 在环体系核上适当活化的位置,从而可以使用本领域技术人员已知的常规方法将期望的取代基放到环体系上。

[0247] 此外,环体系 Ar_1-Ar_2 还包括可以被转化为基团 BR1 的位置。该位置可以是官能团,或者可以是环上适当活化的位置,从而允许使用本领域技术人员已知的常规方法将其转化为官能团。例如,官能团包括羟基、氨基及它们的适当保护的衍生物。适当活化的位置的实例包括可以被烷基化或酰基化的位置,例如苯氧化物。

[0248] 可以使用本领域技术人员容易确定的任何合适的方法制备式 (B) 的化合物。优选地,可以通过以适当的顺序使适当保护的氨基酸反应来形成化合物 (B)。在一个优选的方法中,这基于形成酰胺键,并且可以使用通常用于肽合成中的方法进行,例如胺与适当活化的羰基的反应。优选地,化合物 (B) 可以在 S1 或 S2 的氨基末端上具有保护基,一旦已经形成基团 S1A1S2A2S3T,就将保护基除去,从而允许将 S1 或 A1 偶联至化合物 (A) 的 V。本领域技术人员能够容易地确定构建期望的基团 (B) 的合适方法。

[0249] 在适当时,可以使用保护基来掩护式 (A) 和 (B) 的化合物上的某些位置,从而避免或限制不需要的副反应。

[0250] 合适的芳环或杂芳环体系可以是可商购的,或者可以从可商购的环体系或环体系前体容易地制得。

[0251] 可以根据路线 1 的通用程序制备本发明的化合物。尽管使用具体试剂和化合物说明了该方法,但本领域技术人员会理解,可以使用合适的类似试剂来制备与例如路线 1 中所示类似的产物。

[0252] 本领域技术人员会理解,可以通过与用于制备式 I 的化合物的方法类似的方法(在适当修改后)制备式 II 和 III 的化合物。

[0253] 实施例 1:本发明的化合物的制备和生物学活性

[0254] 通用合成程序

[0255] 方案 1:肽偶联

[0256] 向酸(1 当量)和胺(1 当量)在无水乙腈或 DMF(5-10ml)中的搅拌溶液中添加 EDCI(1.2 当量)和 HOBT(1.2 当量)。如果胺为 HCl 盐,则还添加 1 当量 DIPEA。将反应混合物搅拌过夜,然后除去溶剂,并对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法(通常使用 2% MeOH/DCM 作为洗脱剂),获得期望的化合物。

[0257] 方案 2:N-Fmoc 脱保护

[0258] 向 Fmoc 保护的肽在无水乙腈(5-10ml)中的搅拌溶液中添加哌啶(0.1ml)。然后将所得溶液在室温下搅拌 3 小时。然后除去溶剂,并使用短柱对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法(使用 2% MeOH/DCM,然后在除去 Fmoc 副产物后使用 5% MeOH/DCM),获得期望的化合物。

[0259] 方案 3 :N-Boc & PMC/PBF 脱保护

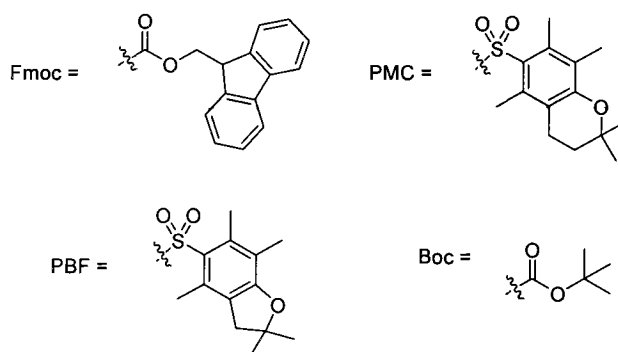
[0260] 向保护的肽在 DCM(2ml) 中的搅拌溶液中添加 TFA(2ml)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时,然后除去溶剂。在用 DCM(2ml) 再研磨两次后,将残余物溶于 DCM(2ml),并用 HCl/ 乙醚溶液 (2ml, 1M) 处理,搅拌一分钟,并蒸发至干。将这种 HCl 处理再重复两次。对于 Boc 脱保护,这是最终的步骤,对于 PMC/PBF 脱保护,完成下面的步骤。将残余物溶于 DCM(或者如果在 DCM 中不溶,则溶于无水 MeOH),通过添加乙醚沉淀,并通过离心收集固体。将该步骤再重复一次以除脱保护基副产物。然后将所得固体干燥,获得期望的化合物,为其盐酸盐。

[0261] 方案 4

[0262] 在 0°C 和氮气氛下,向酸、醇和三苯膦在 THF 中的搅拌溶液中滴加 DIAD。使溶液加热到室温,并搅拌过夜。然后真空除去溶剂,并通过闪蒸硅胶柱色谱法纯化所得残余物,获得期望产物。

[0263] 保护基

[0264]

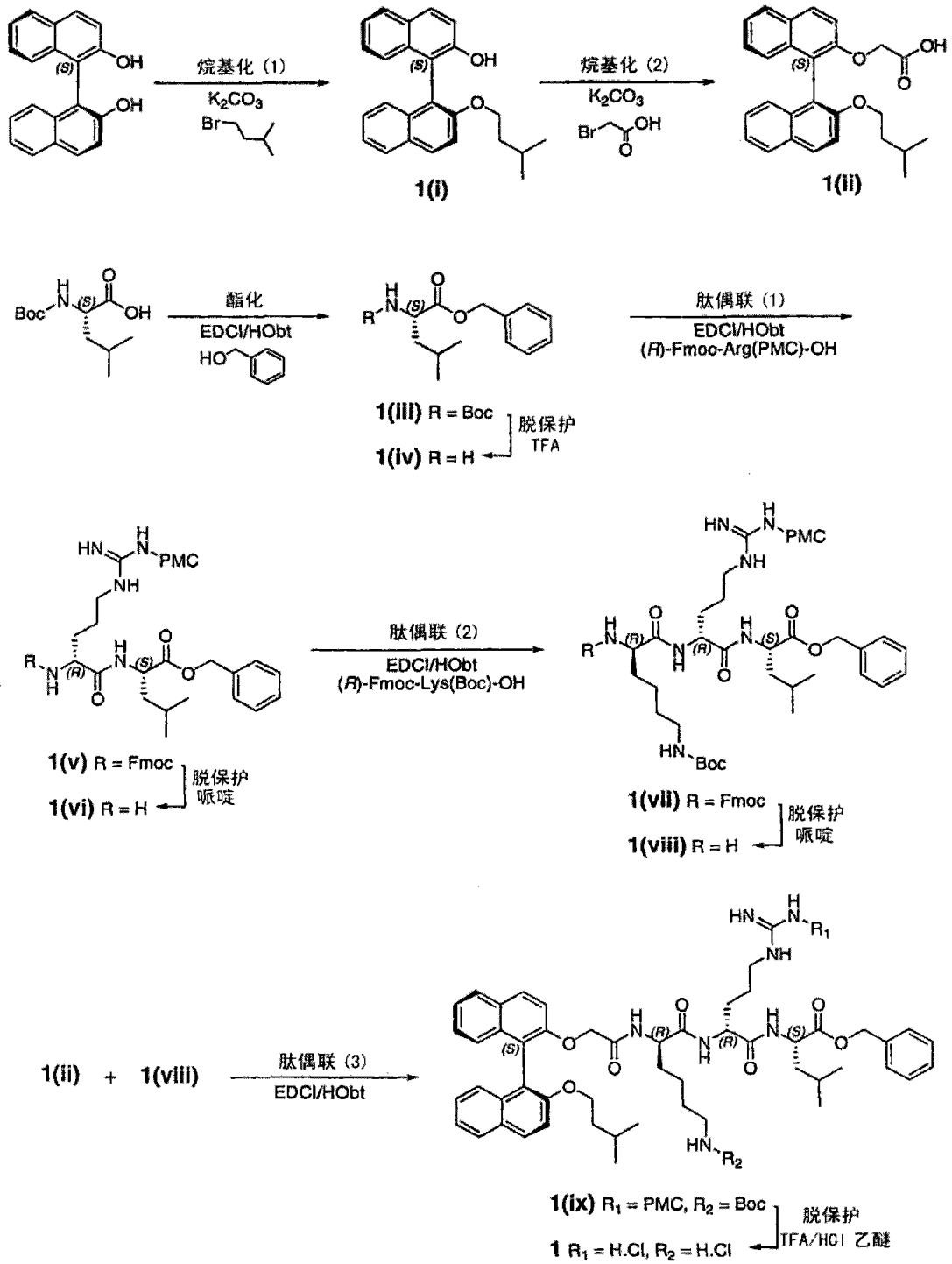


[0265] 一般说明

[0266] 在 Gallenkamp 熔点仪上进行熔点测定。在 Shimadzu QP-5000 质谱仪上,通过直接插入技术,用 70eV 的电子束能量获得化学电离 (CI) 和电子撞击 (EI) 质谱。在 VG Autospec 质谱仪上获得电喷雾 (ES)m/z 质谱。在微量 QToF2 质谱仪上,使用聚乙二醇或聚丙二醇作为内标,测定高分辨质谱 (HRMS)。示出了 m/z 值,并在括号中以百分比示出了它们的峰强度。按说明在 Varian Mercury 300MHz 或 Varian Inova 500MHz 波谱仪上获得质子和碳核磁共振 (NMR) 谱。在所指明的氘化溶剂中记录波谱,并参考残基非氘化溶剂信号。相对于内标测量化学位移 (δ),单位为 ppm。从峰的中心报告多重峰 (m) 信号。在厚度为 0.2mm 的 Merck 硅胶 60F₂₅₄ 预涂布的铝板上进行分析薄层色谱法 (TLC)。所有柱色谱法均在 Merck 硅胶 60 (230-400 目) 上,在“闪蒸”条件下进行。按体积测量色谱溶剂混合物。基于 ¹H NMR 和 TLC 分析,判断所有化合物的纯度均大于 95%。原料和试剂购自 Sigma-Aldrich Pty Ltd 或 Auspep Pty Ltd,并按接受时的状况使用。

[0267] 通用合成路线 (实施例 - 化合物 1)

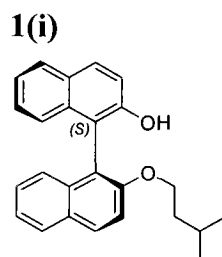
[0268]



[0269] 式 I 的化合物

[0270] 化合物 1 的合成

[0271]

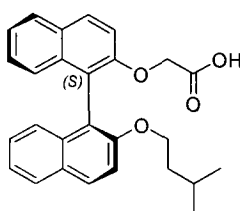


[0272] 向 1,1'-联萘-2,2'-二酚 (1g, 3.49mmol) 在无水的丙酮 (100ml) 中的溶液中添加无水碳酸钾 (5g)。在 90 分钟内, 滴加 1-溴-3-甲基丁烷 (0.52ml, 4.19mmol) 在丙酮 (30ml) 中的溶液。然后将混合物加热回流 3 小时并放置过夜, 然后冷却并过滤。然后再用丙酮 (10ml) 将固体残余物洗涤两次, 然后将合并的有机萃取液蒸发至干, 获得蜜色的油。然后进行闪蒸柱色谱法, 使用 1 : 1 DCM/ 己烷为洗脱剂, 获得期望产物 1(i), 为黄色的油 (705mg, 57%)。R_f = 0.64(1 : 1 己烷 /DCM)。还回收了起始二酚 (357mg, 36%), 这表明反应没有进行完全。

[0273] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.61, d, J = 6.5Hz, 3H; 0.65, d, J = 6.5Hz, 3H; 1.32, m, 3H; 3.98, m, 2H; 4.95, s, 0H; 7.04, dist d, J = 7.8Hz, 1H; 7.25, m, 7H; 7.42, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.84, d, J = 7.8Hz, 1H; 7.87, d, J = 8.7Hz, 1H; 7.99, d, J = 9.0, Hz, 1H.

[0274] 1(ii)

[0275]

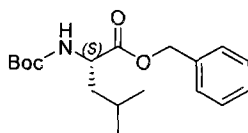


[0276] 向在无水的 MeOH(25ml) 中的 1(i) (532mg, 1.49mmol) 中添加碳酸钾 (2.06g, 14.9mmol) 和溴乙酸 (1.03g, 7.45mmol)。然后将所得溶液加热回流 8 小时, 在此期间有白色的沉淀 (ppt) 自溶液析出。然后将反应混合物蒸发至干, 并将残余物溶于水 (50ml)。然后用乙醚 (3x30ml) 洗涤该溶液, 然后用 3M HCl 酸化水层。然后用 DCM(3x30ml) 萃取该酸化的溶液, 获得黄色溶液。然后将该黄色溶液干燥 (MgSO₄) 并蒸发至干, 获得产物 1(ii), 为黄色的油 (325mg, 53%)。还回收了原料 (135mg, 25%), 这表明反应没有进行完全。

[0277] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.54, d, J = 6.5Hz, 3H; 0.64, d, J = 6.5Hz, 3H; 1.19, m, 1H; 1.30, m, 2H; 3.94, m, 1H; 4.13, m, 1H; 4.57, ABq, J = 16.8Hz, 1H; 4.69, ABq, J = 16.8Hz, 1H; 7.26, m, 4H; 7.37, m, 3H; 7.48, d, J = 8.8Hz, 1H; 7.90, d, J = 8.2Hz, 2H; 7.97, d, J = 8.8Hz, 1H; 8.00, d, J = 8.8Hz, 1H; 8.06, br s, COOH. MS(EI+ve) 414(100%) [M+H]⁺.

[0278] 1(iii)

[0279]

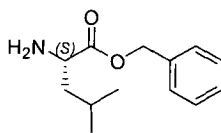


[0280] 通过方案 1, 使用 BOC-(L)-leu-OH(600mg, 2.59mmol) 和 BzOH(0.41ml, 4.0mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 1(iii), 为灰白色固体 (512mg, 62%)。R_f = 0.78(5% MeOH/DCM), 用 Mo 浸液 (Mo dip) 染色。

[0281] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.91, d, J = 6.5Hz, 6H; 1.44, m, 2H; 1.45, s, 9H; 1.66, m, 1H; 4.36, m, 1H; 5.08, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.17, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.27, d, J = 8.4Hz, NH; 7.31, m, 5H. MS(ES+ve) m/z 322(100%) [M+H]⁺.

[0282] 1(iv)

[0283]

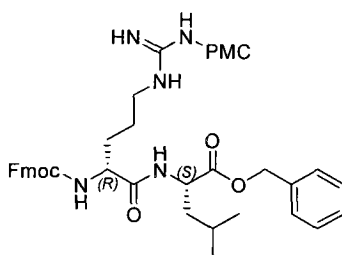


[0284] 向溶于 DCM(2ml) 的 1(iii) (510mg, 1.59mmol) 中添加 TFA(2ml), 并将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。然后添加乙酸乙酯 (15ml), 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤溶液, 直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥 (MgSO_4) 并蒸发至干, 获得期望产物 1(iv), 为无色的油 (172mg, 49%)。 $R_f = 0.37$ (5% MeOH/DCM), 用 Mo 浸液染色。

[0285] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.88, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.90, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 1.43, m, 2H; 1.54, m, 1H; 1.72, m, 1H; 1.74, m, NH_2 ; 3.48, m, 1H; 5.12, s, 2H; 7.32, m, 5H. MS (ES+ve) m/z 222 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0286] 1(v)

[0287]

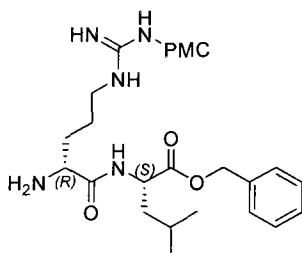


[0288] 通过方案 1, 使用 1(iv) (160mg, 0.723mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (662.8mg, 1.00mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 1(v), 为灰白色固体 (460mg, 73%)。

[0289] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.81, m, 6H; 1.21, s, 6H; 1.58, m, 5H; 1.67, m, 3H; 1.85, m, 1H; 2.04, s, 3H; 2.49, m, 2H; 2.54, s, 3H; 2.58, s, 3H; 3.21, m, 2H; 4.04, m, 1H; 4.23, m, 3H; 4.52, m, 1H; 5.02, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.08, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 6.22, br s, NH; 6.36, bs, NH; 7.25, m, 9H; 7.50, d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H; 7.69, d, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 888 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 866 (10) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0290]

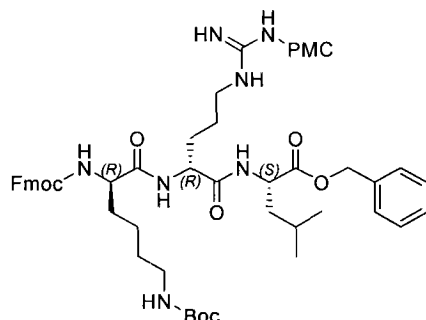
1(vi)



[0291] 通过方案 2, 使用 1(v) (450mg, 0.520mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 1(vi), 为灰白色固体 (244mg, 73%)。 $R_f = 0.07$ (5% MeOH/DCM)。

[0292] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.88, m, 6H; 1.28, s, 6H; 1.57, m, 5H; 1.77, m, 2H; 1.86, m, 2H; 2.08, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.58, s, 3H; 2.60, m, 2H; 3.14, m, 2H; 3.38, m, 1H; 4.51, m, 1H; 5.05, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.13, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 6.33, br s, NH; 6.38, br s, NH; 7.29, m, 5H; 7.78, d, $J = 7.6\text{Hz}$, NH. MS (ES+ve) m/z 644 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

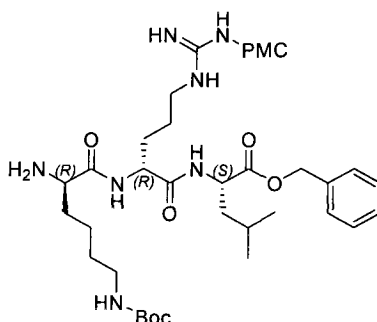
[0293]

1(vii)

[0294] 通过方案 1, 使用 1(vi) (240mg, 0.373mmol) 和 Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH(187mg, 0.4mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 1(vii), 为灰白色固体 (336mg, 82%)。R_f = 0.28 (5% MeOH/DCM)。

[0295] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.83, m, 6H; 1.17, m, 2H; 1.18, s, 6H; 1.40, s, 9H; 1.40, m, 2H; 1.60, m, 11H; 2.02, s, 3H; 2.51, m, 2H; 2.52, s, 3H; 2.55, s, 3H; 3.02, m, 2H; 3.18, m, 2H; 3.91, m, 1H; 4.18, m, 3H; 4.52, m, 1H; 5.00, m, 2H; 6.48, br s, NH; 7.25, m, 9H; 7.43, d, J = 7.6Hz, NH; 7.52, m, 2H; 7.69, d, J = 7.6Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 16 (80%) [M+Na]⁺; 1094 (100) [M+H]⁺。

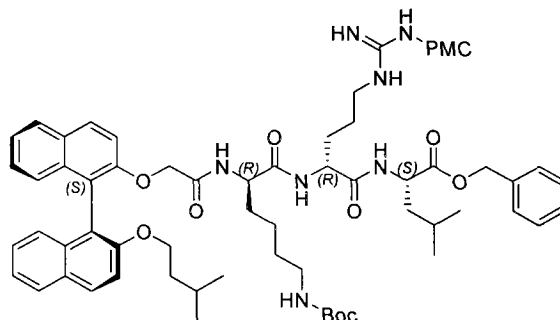
[0296]

1(viii)

[0297] 通过方案 2, 使用 1(vii) (330mg, 0.302mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 1(viii), 为灰白色固体 (239mg, 91%)。R_f = 基线 (5% MeOH/DCM)。

[0298] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.82, d, J = 5.8Hz, 3H; 0.84, d, J = 5.8Hz, 3H; 1.23, m, 2H; 1.27, s, 6H; 1.38, s, 9H; 1.40, m, 2H; 1.60, m, 11H; 2.07, s, 3H; 2.52, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.58, m, 2H; 3.01, m, 2H; 3.19, m, 2H; 3.29, m, 1H; 4.52, m, 2H; 4.92, m, NH; 5.03, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.09, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 6.39, br s, NH; 7.28, m, 5H; 7.58, d, J = 7.9Hz, NH; 7.95, d, J = 7.3Hz, NH. MS (ES+ve) m/z 872 (100%) [M+H]⁺。

[0299]

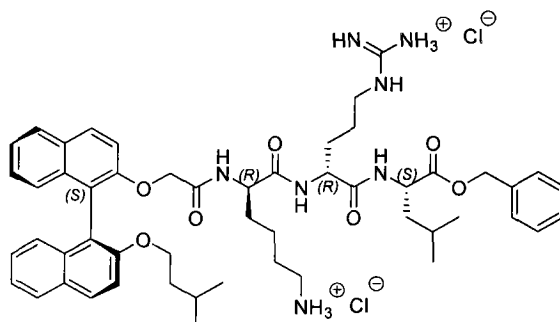
1(ix)

[0300] 通过方案 1, 使用 1(ii) (50mg, 0.121mmol) 和 1(viii) (110mg, 0.126mmol) 制备该化合物, 获得产物 1(ix), 为白色固体 (114mg, 74%)。R_f = 0.16 (5% MeOH/DCM)。

[0301] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.46, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.52, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.89, m, 9H; 1.20, m, 5H; 1.28, s, 6H; 1.39, m, 2H; 1.41, s, 9H; 1.70, m, 7H; 2.09, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.61, m, 2H; 2.89, m, 2H; 3.10, m, 2H; 3.86, m, 1H; 4.04, m, 2H; 4.48, m, 4H; 4.82, m, NH; 5.07, ABq, J = 12.6Hz, 1H; 5.16, ABq, J = 12.6Hz, 1H; 6.18, d, J = 7.0Hz, NH; 6.29, br s, NH; 6.48, br s, NH; 7.20, m, 4H; 7.31, m, 7H; 7.45, d, J = 9.1Hz, 2H; 7.85, m, 2H; 7.95, m, 2H; 8.06, d, J = 8.8Hz, NH. MS (ES+ve) m/z 1291 (70%) [M+Na]⁺; 1268 (100) [M+H]⁺。

[0302] 化合物 1

[0303]

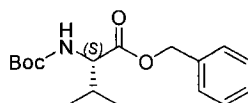


[0304] 通过方案 3, 使用 1(ix) (104mg, 0.082mmol) 制备该化合物, 获得期望的化合物 1, 为白色固体 (78mg, 98%)。

[0305] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.38, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.43, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.80, m, 9H; 1.07, m, 3H; 1.52, m, 10H; 2.69, m, 2H; 3.05, m, 2H; 3.82, m, 1H; 4.01, m, 2H; 4.35, m, 4H; 5.03, m, 2H; 6.94, m, 2H; 7.06, m, 2H; 7.21, m, 7H; 7.34, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.42, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.85, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 902 (10%) [M+H]⁺; 452 (100) [M+H]²⁺。

[0306] 化合物 2 的合成

[0307]

2(i)

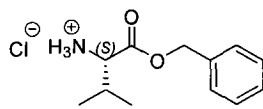
[0308] 向丙酮 (10ml) 中的 BOC-(L)-val-OH (100mg, 0.48mmol) 和碳酸钾 (160mg, 1.16mmol) 中添加苄基溴 (0.1ml, 0.84mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。然后对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 1 : 1 己烷 /DCM 洗脱以除

去苄基溴,然后使用DCM洗脱以获得产物2(i),为无色的油(110mg,75%)。R_f = 0.38(DCM),用Mo浸液染色。

[0309] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.84, d, J = 7.0Hz, 3H; 0.93, d, J = 7.0Hz, 3H; 1.43, s, 9H; 2.14, m, 1H; 4.27, dd, J₁ = 9.1Hz, J₂ = 4.7Hz, 1H; 5.05, obscured d, NH; 5.07, ABq, J = 12.3 Hz, 1H; 5.20, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 7.34, m, 5H. MS(ES+ve)m/z308(60%) [M+H]⁺; 208(100) [M+H-Boc]⁺.

[0310]

2(ii)

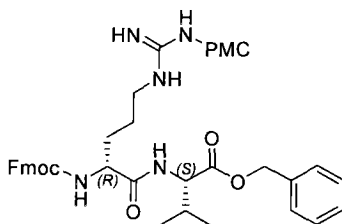


[0311] 通过方案3,使用2(i)(105mg,0.34mmol)制备该化合物,获得产物2(ii),为灰白色固体(65mg,92%)。

[0312] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.06, m, 6H; 2.44, m, 1H; 4.09, m, 1H; 5.13, ABq, J = 12.0Hz, 1H; 5.26, ABq, J = 12.0Hz, 1H; 7.32, m, 5H; 8.51, br s, NH₃⁺.

[0313]

2(iii)

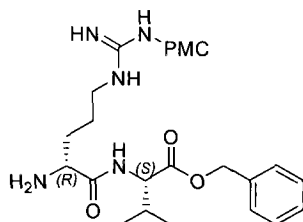


[0314] 通过方案1,使用2(ii)(136mg,0.800mmol)和Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH(530mg,0.800mmol)制备该化合物,获得期望产物2(iii),为灰白色固体(659mg,97%)。R_f = 0.40(5% MeOH/DCM)。

[0315] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.79, d, J = 7.0Hz, 3H; 0.83, d, J = 7.0Hz, 3H; 1.23, s, 6H; 1.60, m, 2H; 1.68, m, 3H; 1.87, m, 1H; 2.04, s, 3H; 2.11, m, 1H; 2.52, m, 2H; 2.53, s, 3H; 2.56, s, 3H; 3.20, m, 2H; 4.05, m, 1H; 4.25, m, 3H; 4.45, dd, J₁ = 8.5Hz, J₂ = 5.6Hz, 1H; 5.00, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.10, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 6.27, m, NH; 7.21, m, 2H; 7.26, m, 5H; 7.31, m, 2H; 7.50, d, J = 7.3Hz, 2H; 7.69, d, J = 7.6Hz, 2H. MS(ES+ve)m/z852(100%) [M+H]⁺.

[0316]

2(iv)

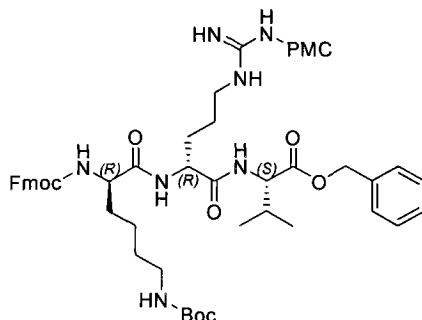


[0317] 通过方案2,使用2(iii)(604mg,0.709mmol)制备该化合物,获得期望产物2(iv),为无色的油(361mg,81%)。R_f = 基线(5% MeOH/DCM)。

[0318] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.85, d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H; 0.88, d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H; 1.28, s, 6H; 1.53, m, 3H; 1.77, m, 3H/ NH_2 ; 2.08, s, 3H; 2.17, m, 1H; 2.53, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.59, m, 2H; 3.13, m, 2H; 3.38, m, 1H; 4.40, dd, $J_1 = 8.5\text{Hz}$, $J_2 = 5.3\text{Hz}$, 1H; 5.15, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.15, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 6.38, br s, NH; 7.30, m, 5H; 7.87, d, $J = 8.5\text{Hz}$, NH. MS(ES+ve) m/z 630(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0319]

2(v)

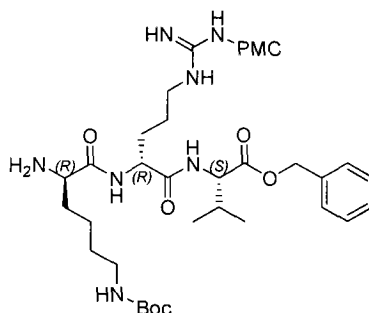


[0320] 通过方案 1, 使用 2(iv) (350mg, 0.556mmol) 和 Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH(260mg, 0.555mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 2(v), 为灰白色固体 (592mg, 99%)。 $R_f = 0.25$ (5% MeOH/DCM)。

[0321] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.87, m, 6H; 1.21, s, 3H; 1.22, s, 3H; 1.41, m, 13H; 1.67, m, 4H; 1.75, m, 3H; 1.88, m, 1H; 2.05, s, 3H; 2.18, m, 1H; 2.52, m, 2H; 2.54, s, 3H; 2.57, s, 3H; 3.03, m, 2H; 3.19, m, 2H; 4.01, m, 1H; 4.28, m, 3H; 4.52, m, 1H; 4.61, m, 1H; 4.98, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.04, m, NH; 5.12, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 6.48, br m, NH; 7.27, m, 7H; 7.33, m, 2H; 7.45, d, $J = 8.2\text{Hz}$, NH; 7.55, m, 2H; 7.70, d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H; 7.89, m, NH. MS(ES+ve) m/z 1080(20%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 559.8(100) $[\text{M}+\text{H}+\text{K}]^{2+}$.

[0322]

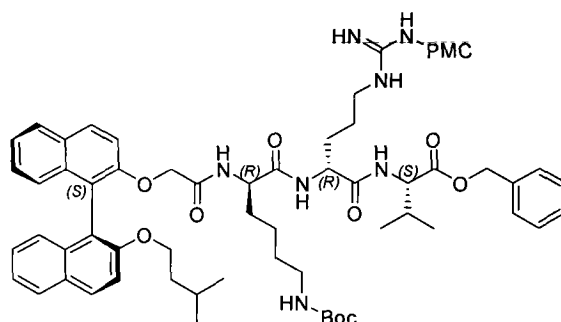
2(vi)



[0323] 通过方案 2, 使用 2(v) (350mg, 0.324mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 2(vi), 为灰白色固体 (204mg, 79%)。 $R_f =$ 基线 (5% MeOH/DCM)。

[0324] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.82, δ , $J = 6.7\text{Hz}$, 3H; 0.86, d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H; 1.27, s, 6H; 1.30, m, 4H; 1.38, s, 9H; 1.52, m, 2H; 1.69, m, 2H; 1.76, dist t, 2H; 1.85, m, 2H; 2.07, s, 3H; 2.12, m, 1H; 2.52, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.58, m, 2H; 3.01, m, 2H; 3.18, m, 2H; 3.30, m, 1H; 4.46, m, 1H; 4.61, m, NH; 5.02, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.12, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 6.40, br s, NH; 7.28, m, 5H; 7.52, d, $J = 8.5\text{Hz}$, NH; 7.99, d, $J = 7.0\text{Hz}$, NH. MS(ES+ve) m/z 858(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0325]

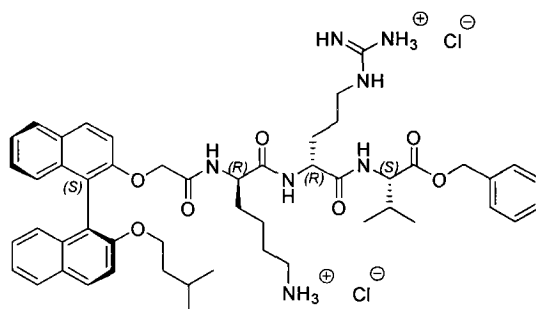
2(vii)

[0326] 通过方案 1, 使用 1(ii) (92mg, 0.222mmol) 和 2(vi) (190mg, 0.222mmol) 制备该化合物, 获得产物 2(vii), 为白色固体 (180mg, 65%)。R_f = 0.11 (5% MeOH/DCM)。

[0327] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.48, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.53, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.82, m, 2H; 0.87, t, J = 7.0Hz, 6H; 1.18, m, 6H; 1.28, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.60, m, 1H; 1.76, dist t, 2H; 1.85, m, 1H; 2.08, s, 3H; 2.20, m, 1H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.58, m, 2H; 2.89, m, 2H; 3.14, m, 2H; 3.87, m, 1H; 4.06, m, 2H; 4.45, m, 4H; 4.82, m, NH; 5.08, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.19, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 6.22, m, NH; 7.13, m, 2H; 7.25, m, 2H; 7.35, m, 8H; 7.46, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.83, d, J = 7.6Hz, 1H; 7.85, d, J = 7.9Hz, 1H; 7.93, d, J = 8.8Hz, 1H; 7.94, d, J = 9.1Hz, 1H. MS (ES+ve) m/z 1255 (100%) [M+H]⁺。

[0328] 化合物 2

[0329]

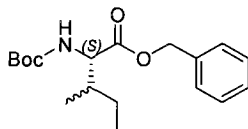


[0330] 通过方案 3, 使用 2(vii) (100mg, 0.080mmol) 制备该化合物, 获得产物 2, 为白色固体 (49mg, 64%)。

[0331] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.51, d, J = 6.5Hz, 3H; 0.56, d, J = 6.5Hz, 3H; 0.92, d, J = 6.7Hz, 6H; 0.94, m, 1H; 1.18, m, 3H; 1.61, m, 6H; 2.18, m, 1H; 2.79, m, 2H; 3.16, m, 2H; 3.94, m, 1H; 4.10, m, 2H; 4.48, m, 4H; 5.13, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.20, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 7.06, m, 2H; 7.20, dist t, 2H; 7.35, m, 7H; 7.46, d, J = 8.8Hz, 1H; 7.55, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.89, d, J = 7.9Hz, 1H; 7.91, d, J = 8.2Hz, 1H; 8.00, d, J = 9.1Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 888 (10%) [M+H]⁺; 445 (100) [M+2H]²⁺。

[0332] 化合物 3 的合成

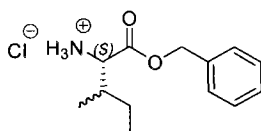
[0333]

3(i)

[0334] 向在丙酮 (20ml) 中的 BOC-(L)-Ile-OH(200mg, 0.86mmol) 和碳酸钾 (300mg, 2.16mmol) 中添加苄基溴 (0.2ml, 1.72mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 1 : 1 己烷 /DCM 洗脱以除去苄基溴, 然后使用 DCM 洗脱。分离的产物 3(i) 为无色的油 (253mg, 91%)。R_f = 0.28 (DCM), 用 Mo 染色。

[0335] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.88, m, 6H; 1.12, m, 1H; 1.38, m, 1H; 1.43, s, 9H; 1.86, m, 1H; 4.31, m, 1H; 5.05, m, NH; 5.10, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.20, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 7.33, m, 5H.

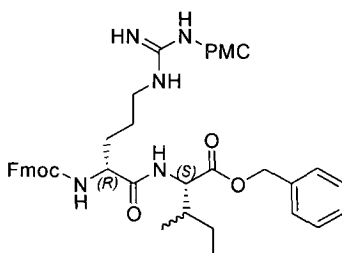
[0336]

3(ii)

[0337] 通过方案 3, 使用 3(i) (115mg, 0.358mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 3(ii), 为灰白色固体盐酸盐 (80mg, 87%)。

[0338] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.90, t, J = 7.1Hz, 3H; 1.03, d, J = 6.8Hz, 3H; 1.43, m, 2H; 2.16, m, 1H; 4.14, m, 1H; 5.13, ABq, J = 12.0Hz, 1H; 5.26, ABq, J = 12.0Hz, 1H; 7.33, m, 5H, 8.62, br s, NH₃⁺.

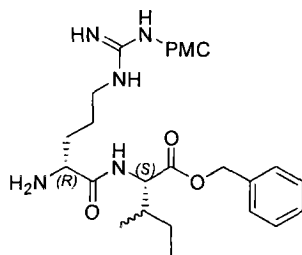
[0339]

3(iii)

[0340] 通过方案 1, 使用 3(ii) (173mg, 0.778mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH(520mg, 0.785mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 3(iii), 为灰白色固体 (452mg, 79%)。R_f = 0.40 (5% MeOH/DCM)。

[0341] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.75, m, 6H; 1.11, m, 1H; 1.23, s, 6H; 1.30, m, 1H; 1.60, m, 2H; 1.70, dist t, 2H; 1.86, m, 2H; 1.99, m, 1H; 2.05, s, 3H; 2.50, m, 2H; 2.53, s, 3H; 2.56, s, 3H; 3.20, m, 2H; 4.06, dist t, 1H; 4.25, m, 3H; 4.50, dd, J₁ = 8.3Hz, J₂ = 5.3Hz, 1H; 5.01, ABq, J = 12.0Hz, 1H; 5.12, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 6.13, br s, NH; 6.27, s, NH; 7.19, dist t, 2H; 7.26, m, 5H; 7.33, dist t, 2H; 7.51, d, J = 7.5Hz, 2H; 7.6, dist t, NH; 7.70, d, J = 7.8Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 866 (100%) [M+H]⁺.

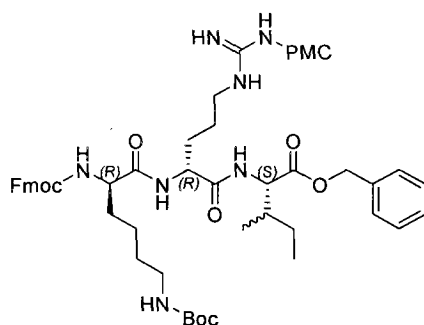
[0342]

3(iv)

[0343] 通过方案2,使用3(iii) (540mg, 0.623mmol) 制备该化合物,获得期望产物3(iv),为白色固体 (338mg, 84%)。R_f = 基线 (5% MeOH/DCM)。

[0344] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.85, m, 6H; 1.13, m, 1H; 1.28, s, 6H; 1.34, m, 1H; 1.54, m, 3H; 1.66, m, 1H; 1.77, dist t, 2H; 1.90, m, 1H; 2.08, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.60, dist t, 2H; 3.13, m, 2H; 3.37, m, 1H; 4.45, dd, J₁ = 8.5 Hz, J₂ = 5.3Hz, 1H; 5.04, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.16, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 6.31, br s, NH; 6.38, br s, NH; 7.30, m, 5H; 7.87, d, J = 8.5Hz, NH. MS (ES+ve) m/z 644 (100%) [M+H]⁺.

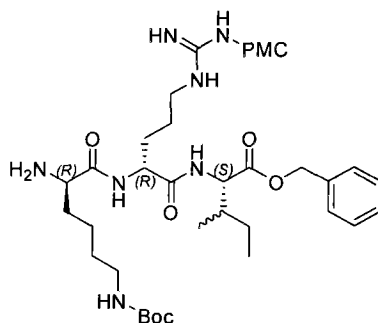
[0345]

3(v)

[0346] 通过方案1,使用3(iv) (300mg, 0.466mmol) 和 Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH (218mg, 0.465mmol) 制备该化合物,获得期望产物3(v),为灰白色固体 (388mg, 76%)。R_f = 0.25 (5% MeOH/DCM)。

[0347] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.83, m, 6H; 1.16, m, 1H; 1.21, s, 3H; 1.22, s, 3H; 1.38, m, 4H; 1.40, s, 9H; 1.67, m, 8H; 1.92, m, 2H; 2.04, s, 3H; 2.52, m, 2H; 2.53, s, 3H; 2.56, s, 3H; 3.03, m, 2H; 3.18, m, 2H; 4.01, dist t, 1H; 4.26, m, 3H; 4.54, m, 2H; 4.95, m, NH; 4.98, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.13, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 6.20, br s, NH; 6.41, br s, NH; 7.27, m, 9H; 7.54, m, 2H; 7.70, d, J = 7.3Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 1116 (80%) [M+Na]⁺; 1094 (100) [M+H]⁺.

[0348]

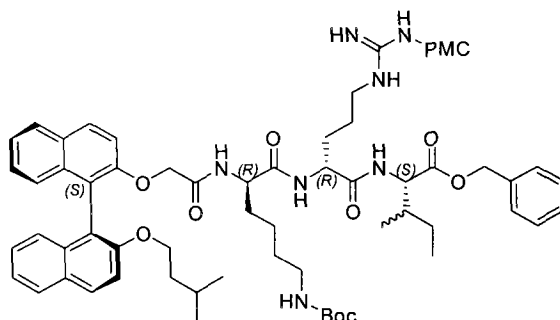
3(vi)

[0349] 通过方案2,使用3(v) (388mg, 0.355mmol) 制备该化合物,获得期望产物3(vi),为灰白色固体(268mg, 87%)。R_f = 基线(5% MeOH/DCM)。

[0350] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.82, m, 6H; 1.15, m, 1H; 1.26, s, 6H; 1.31, m, 2H; 1.37, m, 2H; 1.38, s, 9H; 1.51, m, 2H; 1.71, m, 6H; 1.86, m, 2H; 2.07, s, 3H; 2.52, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.59, m, 2H; 3.02, m, 2H; 3.18, m, 2H; 3.30, m, 1H; 4.51, m, 1H; 4.58, m, 1H; 4.93, m, NH; 5.01, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.13, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 6.39, br s, NH; 7.28, m, 5H; 7.49, d, J = 8.5Hz, NH; 7.98, d, J = 7.9Hz, NH. MS(ES+ve)m/z872(100%) [M+H]⁺。

[0351]

3(vii)

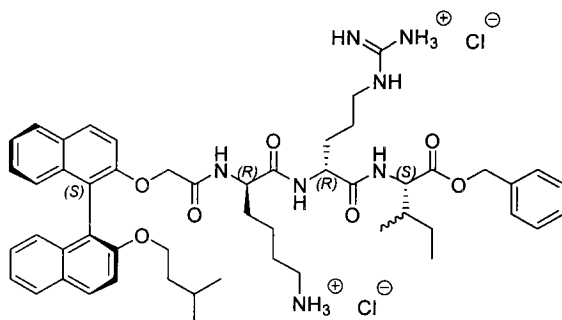


[0352] 通过方案1,使用1(ii) (119mg, 0.287mmol) 和3(vi) (250mg, 0.287mmol) 制备该化合物,获得产物3(vii),为白色固体(171mg, 47%)。R_f = 0.07(5% MeOH/DCM)。

[0353] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.48, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.53, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.87, m, 7H; 0.96, m, 1H; 1.20, m, 11H; 1.27, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.59, m, 1H; 1.75, m, 2H; 1.84, m, 1H; 1.92, m, 1H; 2.08, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.57, m, 2H; 2.88, m, 2H; 3.11, m, 2H; 3.87, m, 1H; 4.09, m, 2H; 4.49, m, 4H; 5.07, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.19, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 6.24, br s, NH; 7.31, m, 12H; 7.44, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.84, m, 2H; 7.92, m, 2H. MS(ES+ve)m/z1269(100%) [M+H]⁺。

[0354] 化合物3

[0355]

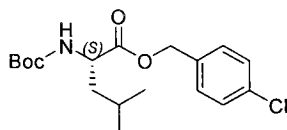


[0356] 通过方案3,使用3(vii) (170mg, 0.134mmol) 制备该化合物,获得产物3,为白色固体(127mg, 97%)。

[0357] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 0.48, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.53, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.87, m, 7H; 0.96, m, 1H; 1.17, m, 5H; 1.57, m, 8H; 1.79, m, 1H; 1.91, m, 1H; 2.81, m, 2H; 3.16, m, 2H; 3.92, m, 1H; 4.10, m, 1H; 4.19, m, 1H; 4.43, m, 4H; 5.10, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.19, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 7.05, m, 2H; 7.16, m, 2H; 7.33, m, 7H; 7.43, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.53, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.85, m, 2H; 7.99, m, 2H. MS(ES+ve)m/z902(10%) [M+H]⁺; 452.0(100) [M+2H]²⁺。

[0358] 化合物 4 的合成

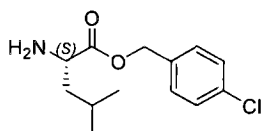
[0359]

4(i)

[0360] 向在丙酮 (50ml) 中的 BOC-(L)-Leu-OH(250mg, 1.08mmol) 和碳酸钾 (747mg, 5.40mmol) 中添加 4-氯苄基溴 (333mg, 1.62mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 1 : 4 己烷 /DCM 洗脱以除去 4-氯苄基溴, 然后使用 DCM 洗脱以获得产物 4(i), 为无色的油 (366mg, 95%)。R_f = 0.55(DCM), 用 Mo 浸液染色。

[0361] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.89, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.90, d, J = 6.4Hz, 3H; 1.41, s, 9H; 1.48, m, 2H; 1.64, m, 1H; 4.31, m, 1H; 4.95, d, J = 8.2Hz, NH; 5.06, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.13, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 7.25, ABq, J = 8.4Hz, 2H; 7.30, ABq, J = 8.2Hz, 2H. MS(ES+ve) m/z356(100%) [M+H]⁺.

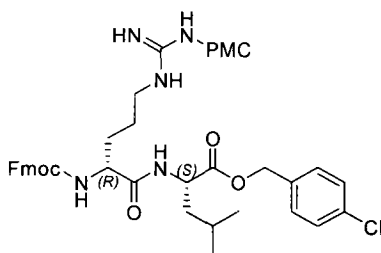
[0362]

4(ii)

[0363] 通过方案 4, 使用 4(i) (366mg, 1.03mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 4(ii), 为无色的油 (235mg, 89%)。

[0364] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.88, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.91, d, J = 6.4Hz, 3H; 1.43, m, 1H; 1.55, m, 1H; 1.56, m, NH₂; 1.74, m, 1H; 3.48, m, 1H; 5.09, s, 2H; 7.27, ABq, J = 8.5Hz, 2H; 7.32, ABq, J = 8.5Hz, 2H. MS(ES+ve) m/z256(100%) [M+H]⁺.

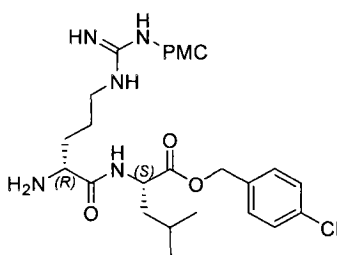
[0365]

4(iii)

[0366] 通过方案 1, 使用 4(ii) (235mg, 0.919mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH(609mg, 0.919mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 4(iii), 为灰白色固体 (806mg, 97%)。

[0367] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 0.79, dist d, 6H; 1.28, s, 6H; 1.65, m, 8H; 1.89, m, 1H; 2.03, s, 3H; 2.49, m, 2H; 2.53, s, 3H; 2.56, s, 3H; 3.23, m, 2H; 4.03, m, 1H; 4.28, m, 3H; 4.51, m, 1H; 4.96, ABq, J = 12.2Hz, 1H; 5.02, ABq, J = 12.2Hz, 1H; 6.42, br s, NH; 7.19, m, 6H; 7.31, dist t, 2H; 7.49, dist d, 2H; 7.54, d, J = 7.8Hz, NH; 7.68, ABq, J = 7.8Hz, 2H. MS(ES+ve) m/z900(100%) [M+H]⁺.

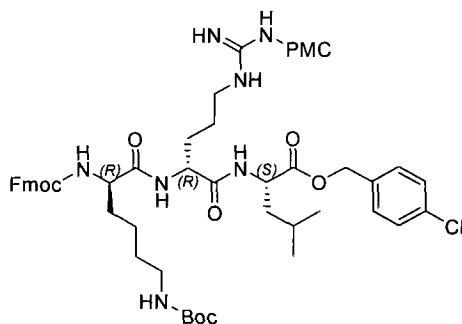
[0368]

4(iv)

[0369] 通过方案2,使用4(iii) (798mg, 0.887mmol) 制备该化合物,获得期望产物4(iv),为灰白色固体 (532mg, 88%)。

[0370] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.76, d, $J = 6.1\text{Hz}$, 3H; 0.88, d, $J = 6.1\text{Hz}$, 3H; 1.28, s, 6H; 1.57, m, 5H/ NH_2 ; 1.77, m, 3H; 2.02, m, 1H; 2.08, s, 3H; 2.53, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.59, m, 2H; 3.15, m, 2H; 3.41, m, 1H; 4.49, m, 1H; 5.01, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 5.07, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 6.45, br s, NH; 7.22, ABq, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H; 7.26, ABq, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H; 7.83, d, $J = 7.9\text{Hz}$, NH. MS (ES+ve) m/z 678 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

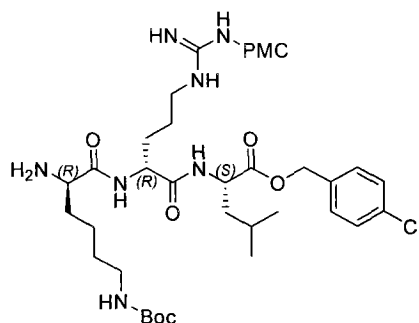
[0371]

4(v)

[0372] 通过方案1,使用4(iv) (519mg, 0.765mmol) 和 Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH (359mg, 0.766mmol) 制备该化合物,获得期望产物4(v),为灰白色固体 (785mg, 91%)。

[0373] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.82, d, $J = 5.5\text{Hz}$, 3H; 0.84, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 1.19, br s, 6H; 1.39, s, 9H; 1.63, m, 14H; 2.02, s, 3H; 2.05, m, 1H; 2.51, m, 2H; 2.52, s, 3H; 2.55, s, 3H; 3.02, m, 2H; 3.19, m, 2H; 3.94, m, 1H; 4.14, m, 3H; 4.53, m, 2H; 4.95, m, 2H/ NH ; 6.47, br m, NH; 7.19, m, 4H; 7.32, m, 2H; 7.54, m, 4H; 7.69, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 1128 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0374]

4(vi)

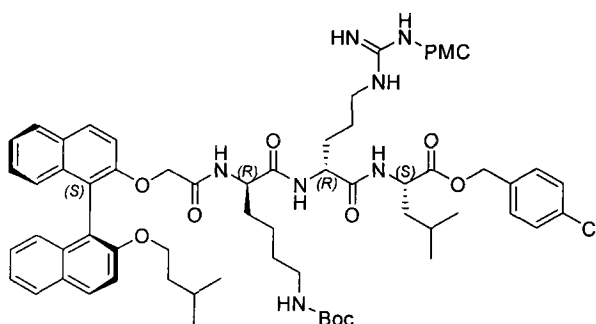
[0375] 通过方案2,使用4(v) (330mg, 0.292mmol) 制备该化合物,获得期望产物4(vi),为

灰白色固体 (236mg, 89%)。

[0376] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.85, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 0.87, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 1.29, s, 6H; 1.48, s, 9H; 1.57, m, 14H/ NH_2 ; 2.09, s, 3H; 2.13, m, 1H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.60, m, 2H; 3.04, m, 2H; 3.22, m, 2H; 3.35, m, 1H; 4.52, m, 1H; 4.59, m, 1H; 4.98, m, NH; 5.02, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 5.07, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 6.45, br s, NH; 7.23, ABq, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H; 7.28, ABq, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H; 7.71, m, NH; 8.00, m, NH. MS (ES+ve) m/z 906 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0377]

4(vii)

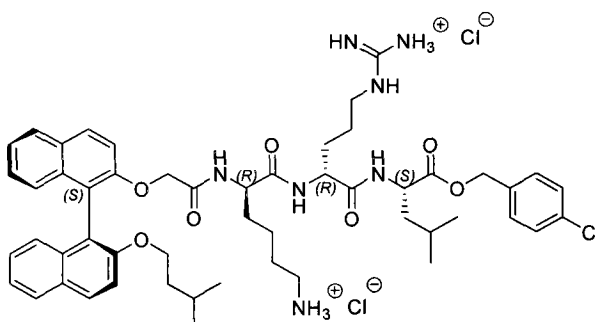


[0378] 通过方案1,使用1(ii) (105mg, 0.254mmol) 和4(vi) (230mg, 0.254mmol) 制备该化合物,获得产物4(vii),为白色固体 (144mg, 44%)。

[0379] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.46, d, $J = 5.3\text{Hz}$, 3H; 0.52, d, $J = 5.3\text{Hz}$, 3H; 0.79, m, 2H; 0.87, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 0.89, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 0.94, m, 1H; 1.19, m, 6H; 1.28, s, 6H; 1.29, m, 2H; 1.41, s, 9H; 1.64, m, 4H; 1.76, m, 2H; 1.84, m, 1H; 2.09, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.58, m, 2H; 2.90, m, 2H; 3.15, m, 2H; 3.87, m, 1H; 4.04, m, 2H; 4.41, m, 2H; 4.45, m, 3H; 4.82, m, NH; 5.04, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 5.11, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 6.19, d, $J = 6.8\text{Hz}$, NH; 6.29, br s, NH; 7.26, m, 11H; 7.44, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.83, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.85, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.93, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.94, d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 1302 (60%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 602 (100) [$\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}$] $^{2+}$.

[0380] 化合物4

[0381]



[0382] 通过方案3,使用4(vii) (140mg, 0.107mmol) 制备该化合物,获得期望产物4,为白色固体 (101mg, 93%)。

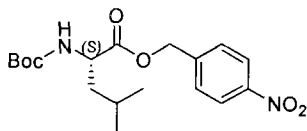
[0383] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 0.40, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.45, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.78, d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H; 0.83, d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H; 0.84, m, 2H; 1.05, m, 2H; 1.13, m, 2H; 1.53, m, 9H; 1.72, m, 1H; 2.70, m, 2H; 3.06, m, 2H; 3.84, m, 1H; 4.03, m, 2H; 4.36, m, 4H; 5.02, s, 2H; 7.06,

dist t, 2H; 7.18, m, 2H; 7.33, m, 6H; 7.45, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.54, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.88, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H; 7.91, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 8.00, dist t, 2H. MS (ES+ve) m/z 936 (15%) $[M+H]^+$; 469 (100) $[M+2H]^{2+}$.

[0384] 化合物 5 的合成

[0385]

5(i)

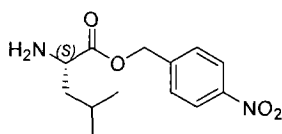


[0386] 向在丙酮 (50ml) 中的 BOC-(L)-Leu-OH (250mg, 1.08mmol) 和碳酸钾 (747mg, 5.40mmol) 中添加 4-硝基苄基溴 (350mg, 1.62mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 1 : 4 己烷 / DCM 洗脱以除去 4-硝基苄基溴, 然后使用 DCM 洗脱以获得产物 5(i), 为无色的油。

[0387] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.95, d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H; 1.44, s, 9H; 1.53, m, 1H; 1.63, m, 1H; 1.71, m, 1H; 4.38, m, 1H; 4.99, d, $J = 8.3\text{Hz}$, NH; 5.27, s, 2H; 7.53, ABq, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H; 8.22, ABq, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H. MS (EI) m/z 265 (100%) $[M-\text{BOC}]^+$.

[0388]

5(ii)

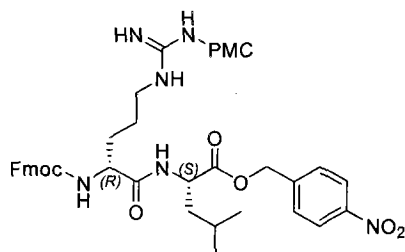


[0389] 向在 DCM (2ml) 中的 5(i) (215mg, 0.59mmol) 中添加 TFA (2ml), 并将所得溶液在室温下搅拌 3 小时。然后用 DCM (5ml) 稀释溶液, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发至干, 获得期望产物 5(ii), 为白色固体 (131mg, 84%)。

[0390] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.93, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 3H; 0.95, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 3H; 1.50, m, 1H; 1.62, m, 1H; 1.54, m, 1H; 1.79, m, 1H; 2.37, br s, NH_2 ; 3.61, m, 1H; 5.26, s, 2H; 7.54, ABq, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H; 8.22, ABq, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 267 (100%) $[M+H]^+$.

[0391]

5(iii)



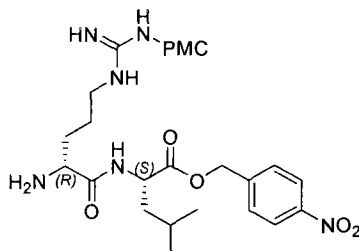
[0392] 通过方案 1, 使用 5(ii) (130mg, 0.488mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (323mg, 0.488mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 5(iii), 为白色固体 (414mg, 93%)。

[0393] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.83, br s, 6H; 1.21, s, 6H; 1.61, m, 4H; 1.66, m, 3H; 1.75, m, 2H; 2.03, s, 3H; 2.49, m, 2H; 2.53, s, 3H; 2.57, s, 3H; 3.23, m, 2H; 4.01, m, 1H; 4.23,

m, 2H ; 4. 36, m, 1H ; 4. 56, m, 1H ; 5. 09, s, 2H ; 6. 45, br s, NH ; 7. 17, m, 2H ; 7. 29, m, 5H (inc NH) ; 7. 48, ABq, J = 8. 8Hz, 2H ; 7. 66, m, 2H ; 7. 70, m, NH ; 8. 04, ABq, J = 8. 8Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 911 (100%) [M+H]⁺.

[0394]

5(iv)

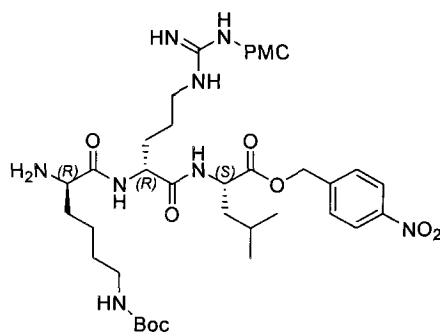


[0395] 通过方案 2, 使用 5(iii) (400mg, 0. 439mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 5(iv), 为灰白色固体 (210mg, 69%)。

[0396] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0. 90, dist d, 6H ; 1. 28, s, 6H ; 1. 57, m, 4H ; 1. 65, m, 2H ; 1. 78, m, 3H ; 2. 07, s, 3H ; 2. 52, s, 3H ; 2. 54, s, 3H ; 2. 59, m, 2H ; 3. 17, m, 2H ; 3. 49, m, 1H ; 4. 53, m, 1H ; 5. 20, s, 2H ; 6. 45, br s, NH ; 7. 47, ABq, J = 8. 3Hz, 2H ; 7. 90, d, J = 5. 4Hz, NH, 8. 22, ABq, J = 8. 3Hz, 2H. ¹³C NMR (125MHz, CDCl₃) δ 12. 0, 17. 3, 18. 4, 21. 2, 21. 5, 22. 6, 22. 9, 24. 8, 25. 2, 26. 6, 31. 6, 32. 6, 40. 2, 50. 7, 54. 0, 65. 2, 73. 5, 117. 9, 123. 6, 123. 9, 128. 2, 133. 1, 134. 6, 135. 2, 142. 7, 147. 5, 153. 5, 156. 3, 172. 4, 175. 3. MS (ES+ve) m/z 689 (100%) [M+H]⁺.

[0397]

5(vi)

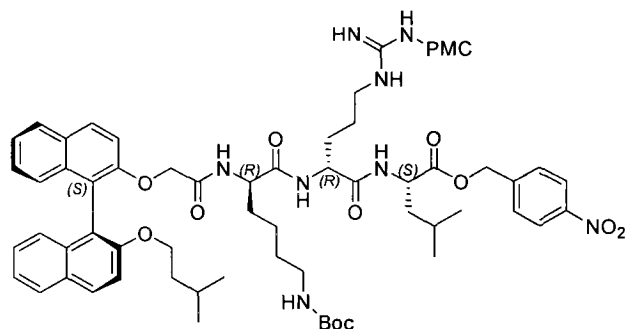


[0398] 通过方案 4, 使用 5(iv) (200mg, 0. 290mmol) 和 Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH (136mg, 0. 290mmol) 制备该化合物的 Fmoc 保护的前体, 获得 Fmoc 保护的衍生物 5(v), 为灰白色固体。通过方案 2 制备期望的脱保护化合物, 获得产物 5(vi), 为灰白色固体 (201mg, 76%)。

[0399] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0. 87, d, J = 5. 8Hz, 3H ; 0. 90, d, J = 5. 8Hz, 3H ; 1. 29, s, 6H ; 1. 40, s, 9H ; 1. 60, m, 15H ; 2. 08, s, 3H ; 2. 54, s, 3H ; 2. 56, s, 3H ; 2. 60, m, 2H ; 3. 04, m, 2H ; 3. 23, m, 2H ; 3. 51, m, 1H ; 4. 58, m, 2H ; 4. 93, m, NH ; 5. 19, s, 2H ; 6. 44, br s, NH ; 7. 48, ABq, J = 8. 8Hz, 2H ; 7. 77, m, NH ; 8. 01, m, NH ; 8. 16, ABq, J = 8. 8Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 917 (10%) [M+H]⁺ ; 431. 5 (100) [M+H-C₄H₈]⁺.

[0400]

5(vii)

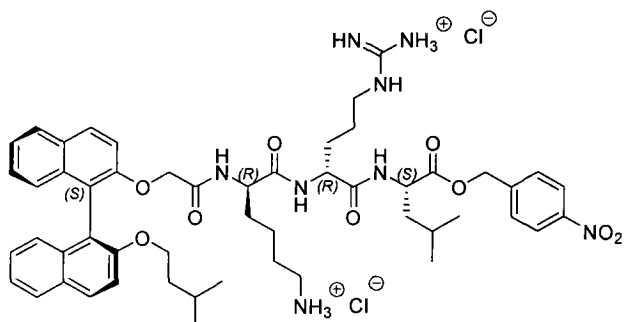


[0401] 通过方案1,使用1(ii)(91mg,0.022mmol)和5(vi)(190mg,0.021mmol)制备该化合物,获得产物5(vii),为白色固体(194mg,71%)。

[0402] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.46, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.51, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.89, d, $J = 5.8\text{Hz}$, 3H; 0.90, m, 2H; 0.92, d, $J = 5.8\text{Hz}$, 3H; 1.25, m, 4H; 1.26, s, 6H; 1.40, s, 9H; 1.56, m, 10H; 1.83, m, 1H; 2.07, s, 3H; 2.53, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.58, m, 2H; 2.90, m, 2H; 3.15, m, 2H; 3.93, m, 3H; 4.51, m, 4H; 5.22, s, 2H; 6.20, d, $J = 7.0\text{Hz}$, NH; 6.29, br s, NH; 7.04, d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H; 7.06, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.17, m, 2H; 7.31, t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H; 7.45, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.53, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.58, ABq, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H; 7.87, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.89, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.99, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 8.00, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 8.19, ABq, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H. MS(ES+ve) m/z 1313(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0403] 化合物5

[0404]

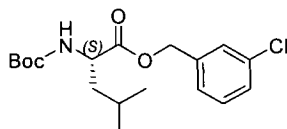


[0405] 通过方案3,使用5(vii)(194mg,0.015mmol)制备该化合物,获得不纯的产物。对130mg该产物重复方案3,获得期望产物5,为灰白色固体(110mg,84%)。

[0406] ^1H NMR(500MHz, CD_3OD) δ 0.38, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.44, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.80, d, $J = 5.5\text{Hz}$, 3H; 0.85, d, $J = 5.5\text{Hz}$, 3H; 0.90, m, 2H; 1.10, m, 4H; 1.56, m, 9H; 1.74, m, 1H; 2.70, m, 2H; 3.06, m, 2H; 3.83, m, 1H; 4.02, m, 2H; 4.27, m, 1H; 4.36, ABq, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H; 4.40, m, 1H; 4.46, ABq, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H; 5.26, s, 2H; 7.04, d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H; 7.06, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.17, m, 2H; 7.31, t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H; 7.45, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.53, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.58, ABq, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H; 7.87, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.89, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.99, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 8.00, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 8.19, ABq, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H. MS(ES+ve) m/z 947(10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 474.5(100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0407] 化合物6的合成

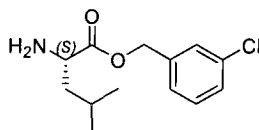
[0408]

6(i)

[0409] 向在丙酮 (25ml) 中的 BOC-(L)-Leu-OH(250mg, 1.08mmol) 和碳酸钾 (1.00g, 7.24mmol) 中添加 2-氯苄基溴 (0.16ml, 1.22mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 5% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱以除去 2-氯苄基溴, 然后使用 DCM 洗脱以获得产物 6(i), 为白色固体 (370mg, 96%)。

[0410] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.92, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.93, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 1.43, s, 9H; 1.54, m, 1H; 1.68, m, 2H; 4.36, m, 1H; 5.08, m, NH; 5.13, m, 2H; 7.22, m, 1H; 7.27, m, 2H; 7.34, s, 1H. MS (ES+ve) m/z 357 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 257 (70) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

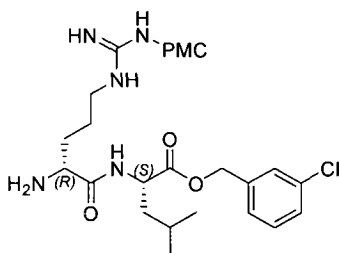
[0411]

6(ii)

[0412] 向在 DCM (2ml) 中的 6(i) (360mg, 1.01mmol) 中添加 TFA (2ml), 并将所得溶液在室温下搅拌 3 小时。然后用 DCM (5ml) 稀释溶液, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发至干, 获得期望产物 6(ii), 为淡黄色的油 (179mg, 69%)。

[0413] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.85, d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H; 0.87, d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H; 1.41, m, 1H; 1.52, m, 1H; 1.71, m, 1H; 2.41, br s NH_2 ; 3.50, m, 1H; 5.05, s, 2H; 7.18, m, 1H; 7.23, m, 2H; 7.28, s, 1H. MS (ES+ve) m/z 256.0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

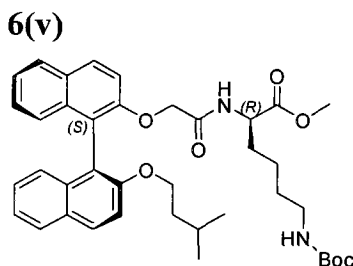
[0414]

6(iv)

[0415] 分两步制备该化合物。第一步通过方案 1, 使用 6(ii) (170mg, 0.67mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (398mg, 0.60mmol), 获得 Fmoc 保护的前体 6(iii), 为灰白色泡沫状固体 (529mg, MS (ES+ve) m/z 900.0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$)。然后通过方案 2, 使用前体 6(iii) (230mg, 0.26mmol) 制备期望产物, 获得产物 6(iv), 为无色的油 (150mg, 两步 85%)。

[0416] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.80, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.82, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 1.21, s, 6H; 1.51, m, 5H; 1.70, m, 3H; 2.01, s, 3H; 2.03, m, 1H; 2.46, s, 3H; 2.48, s, 3H; 2.52, m, 2H; 3.08, m, 2H; 3.36, m, 1H; 4.42, m, 1H; 4.95, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.01, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 6.32, br s, NH; 7.15, m, 4H; 7.76, d, $J = 6.8\text{Hz}$, NH. MS (ES+ve) m/z 678.0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{ClN}_5\text{O}_6\text{S}$ 的 HRMS, 计算值 678.3092, 实测值 678.3094。

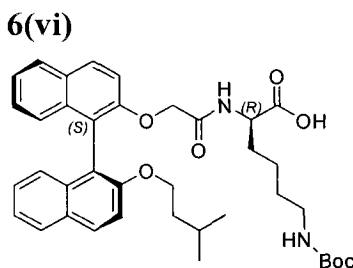
[0417]



[0418] 通过方案 1, 使用 1(ii) (642mg, 1.55mmol) 和 (D)-lys(BOC)-OMe (400mg, 1.54mmol) 制备该化合物, 获得期望的化合物 6(v), 为灰白色粘性固体 (898mg, 89%)。R_f = 0.53 (5% MeOH/DCM)。

[0419] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.54, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.58, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.78, m, 2H; 1.00, m, 1H; 1.22, m, 6H; 1.42, s, 9H; 2.91, m, 2H; 3.59, s, 3H; 3.95, m, 1H; 4.06, m, 1H; 4.29, m, 1H; 4.45, ABq, J = 14.3Hz, 1H; 4.51, ABq, J = 14.3Hz, 1H; 4.64, br s, NH; 6.15, d, J = 8.5Hz, NH; 7.17, m, 4H; 7.30, m, 3H; 7.46, d, J = 8.9Hz, 1H; 7.83, d, J = 7.5Hz, 1H; 7.84, d, J = 7.8Hz, 1H; 7.92, d, J = 10.2Hz, 1H; 7.94, d, J = 10.2Hz, 1H. MS (ES) m/z 657.1 (100%) [M+H]⁺; 557.1 (90) [M+H-BOC]⁺。

[0420]

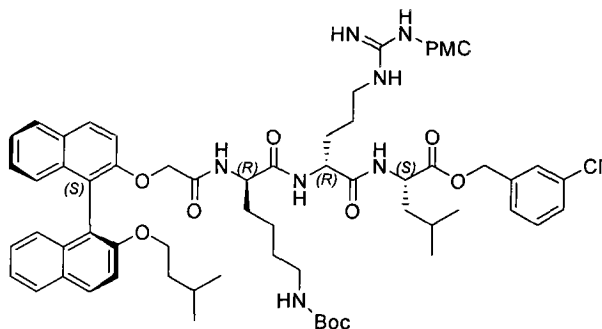


[0421] 向 6(v) (898mg, 1.37mmol) 在 THF (20ml) 中的溶液中添加 LiOH·H₂O (1260mg, 30.1mmol) 在水 (10ml) 中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌 1 小时, 然后添加乙醚 (20ml), 并分离各层。用饱和碳酸氢钠溶液萃取水层, 并将水萃取液合并, 然后使用 1M 硫酸氢钾酸化至 pH ~ 2-3。然后用 DCM (3x20ml) 萃取水层。完成最初和最终有机层的 TLC, 显示产物处于两个层中。结果是, 合并所有的有机部分、干燥 (MgSO₄) 并蒸发至干, 获得产物 6(vi), 为灰白色泡沫状固体 (854, 97%)。

[0422] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.53, d, J = 6.3Hz, 3H; 0.57, d, J = 6.3Hz, 3H; 0.82, m, 2H; 1.24, m, 5H; 1.40, m, 2H (obscured by BOC-CH₃); 1.44, s, 9H; 2.92, m, 2H; 3.95, m, 1H; 4.05, m, 1H; 4.31, m, 1H; 4.49, ABq, J = 14.6Hz, 1H; 4.57, ABq, J = 14.6Hz, 1H; 4.60, br s, NH (obscured by ABq); 6.15, m, NH; 7.19, m, 4H; 7.32, m, 3H; 7.44, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.85, d, J = 8.0Hz, 1H; 7.86, d, J = 8.1Hz, 1H; 7.94, d, J = 9.0Hz, 1H; 7.96, d, J = 9.1Hz, 1H. MS (ES+ve) 643.1 (100%) [M+H]⁺; 543.1 (30) [M+H-BOC]⁺。

[0423]

6(vii)

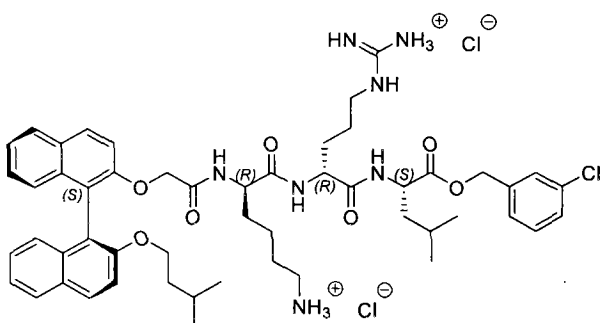


[0424] 通过方案1,使用6(vi)(122mg,0.186mmol)和6(iv)(145mg,0.199mmol)制备该化合物,获得6(vii),为白色固体(198mg,82%)。

[0425] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.39, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.44, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.70, m, 2H; 0.80, d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H; 0.82, d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H; 0.89, m, 1H; 1.12, m, 6H; 1.19, s, 6H; 1.29, m, 2H; 1.33, s, 9H; 1.55, m, 4H; 1.68, m, 2H; 1.71, m, 1H; 2.00, s, 3H; 2.48, s, 3H; 2.48, s, 3H; 2.50, m, 2H; 2.82, m, 2H; 3.07, m, 2H; 3.79, m, 1H; 3.96, m, 2H; 4.33, m, 2H; 4.44, m, 3H; 4.73, m, NH; 4.97, ABq, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H; 5.03, ABq, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H; 6.12, d, $J = 6.9\text{Hz}$, NH; 6.22, br s, NH; 7.26, m, 11H; 7.36, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.75, d, $J = 10.1\text{Hz}$, 1H; 7.77, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H; 7.84, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H; 7.86, d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H. MS(ES+ve) m/z 1301.9(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 602.6(30) $[\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}]^{2+}$.

[0426] 化合物6

[0427]



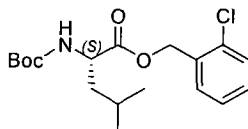
[0428] 通过方案3,使用6(vii)(180mg,0.138mmol)制备该化合物,获得6,为灰白色固体(130mg,93%)。

[0429] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 0.50, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.55, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.90, d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H; 0.94, d, $J = 4.8\text{Hz}$, 3H; 0.95, m, 2H; 1.14, m, 2H; 1.23, m, 2H; 1.67, m, 10H; 2.83, m, 2H; 3.18, m, 2H; 3.96, m, 1H; 4.14, m, 2H; 4.36, m, 1H; 4.48, m, 3H; 5.12, s, 2H; 7.05, d, $J = 3.7\text{Hz}$, 1H; 7.08, d, $J = 3.5\text{Hz}$, 1H; 7.17, dist t, 2H; 7.30, m, 5H; 7.38, s, 1H; 7.45, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.54, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.88, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.91, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.99, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H; 8.02, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H. MS(ES+ve) m/z 935.7(5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 468.7(100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0430] 化合物7的合成

[0431]

7(i)

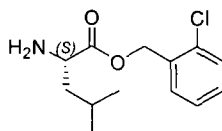


[0432] 向在丙酮 (25ml) 中的 BOC-(L)-Leu-OH(250mg, 1.08mmol) 和碳酸钾 (1.00g, 7.24mmol) 中添加 2-氯苄基溴 (0.16ml, 1.23mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 5% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱以除去 2-氯苄基溴, 然后使用 DCM 洗脱以获得产物 7(i), 为白色固体 (353mg, 92%)。

[0433] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.92, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.93, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 1.43, s, 9H; 1.56, m, 1H; 1.68, m, 2H; 4.40, m, 1H; 5.16, d, $J = 8.4\text{Hz}$, NH; 5.22, ABq, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H; 5.27, ABq, $J = 13.1\text{Hz}$, 1H; 7.25, m, 2H; 7.35, m, 1H; 7.42, m, 1H. MS (ES+ve) m/z 356.1 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 256.0 (70) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$ 。

[0434]

7(ii)

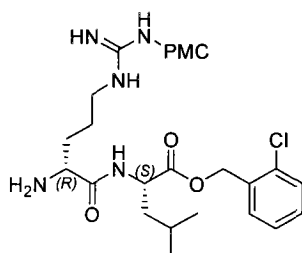


[0435] 向在 DCM (2ml) 中的 7(i) (350mg, 0.984mmol) 中添加 TFA (2ml), 并将所得溶液在室温下搅拌 3 小时。然后用 DCM (5ml) 稀释溶液, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发至干, 获得期望产物 7(ii), 为白色固体 (236mg, 94%)。

[0436] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.86, d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H; 0.88, d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H; 1.45, m, 1H; 1.57, m, 1H; 1.74, m, 1H; 2.64, s, NH_2 ; 3.54, m, 1H; 5.20, s, 2H; 7.22, m, 2H; 7.35, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 256.1 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0437]

7(iv)



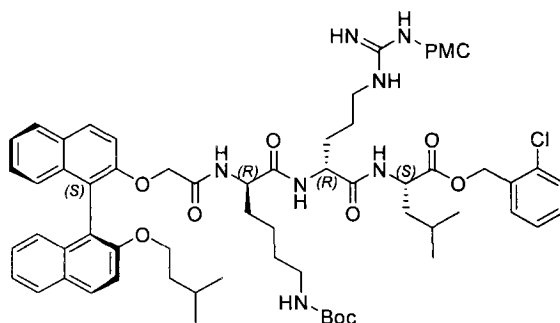
[0438] 分两步制备该化合物。第一步通过方案 1, 使用 7(ii) (230mg, 0.900mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (563mg, 0.850mmol) 以获得 Fmoc 保护的前体 7(iii), 为白色泡沫状固体 (662mg, MS (ES+ve) m/z 900 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$)。然后通过方案 2, 使用前体 7(iii) (200mg, 0.22mmol) 制备期望产物, 获得产物 7(iv), 为白色固体 (135mg, 两步 66%)。

[0439] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.81, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 0.83, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 1.21, s, 6H; 1.51, m, 5H; 1.71, m, 3H; 2.01, s, 3H; 2.01, m, 1H; 2.47, s, 3H; 2.49, s, 3H; 2.53, m, 2H; 3.08, m, 2H; 3.33, m, 1H; 4.46, m, 1H; 5.10, ABq, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H; 5.15, ABq, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H; 6.34, br s, NH; 7.16, m, 2H; 7.30, m, 2H; 7.75, d, $J = 7.8\text{Hz}$, NH. MS (ES+ve) m/z 678.0 (100%)

[M+H]⁺.

[0440]

7(v)

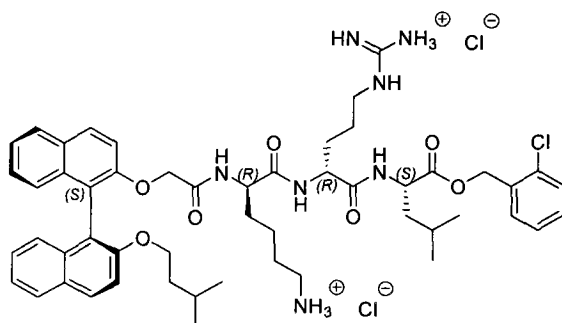


[0441] 通过方案1,使用6(vi) (111mg, 0.169mmol) 和7(iv) (130mg, 0.179mmol) 制备该化合物,获得7(v),为白色固体 (172mg, 78%)。

[0442] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.38, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.43, d, J = 6.6Hz, 3H; 0.70, m, 2H; 0.81, d, J = 5.5Hz, 3H; 0.82, d, J = 5.5Hz, 3H; 0.89, m, 1H; 1.12, m, 6H; 1.19, s, 6H; 1.29, m, 2H; 1.33, s, 9H; 1.58, m, 4H; 1.68, m, 2H; 1.71, m, 1H; 2.00, s, 3H; 2.46, s, 3H; 2.48, s, 3H; 2.50, m, 2H; 2.81, m, 2H; 3.07, m, 2H; 3.78, m, 1H; 3.96, m, 2H; 4.33, m, 2H; 4.46, m, 3H; 4.73, m, NH; 5.11, ABq, J = 12.7Hz, 1H; 5.19, ABq, J = 12.7Hz, 1H; 6.12, d, J = 7.3Hz, NH; 6.23, br s, NH; 7.26, m, 11H; 7.36, d, J = 10.0Hz, 1H; 7.75, d, J = 8.0Hz, 1H; 7.77, d, J = 8.3Hz, 1H; 7.84, d, J = 9.0Hz, 1H; 7.85, d, J = 9.0Hz, 1H. MS (ES+ve) m/z 1301.9 (100%) [M+H]⁺; 601.7 (60) [M+2H-BOC]²⁺.

[0443] 化合物7

[0444]



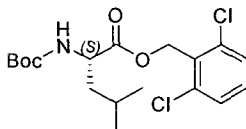
[0445] 通过方案3,使用7(v) (160mg, 0.123mmol) 制备该化合物,获得7,为灰白色固体 (109mg, 88%)。

[0446] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 0.51, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.56, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.90, d, J = 5.7Hz, 3H; 0.95, d, J = 5.7Hz, 3H; 1.15, m, 2H; 1.25, m, 3H; 1.67, m, 11H; 2.82, m, 2H; 3.16, m, 2H; 3.97, m, 1H; 4.15, m, 2H; 4.34, m, 1H; 4.48, m, 3H; 5.21, ABq, J = 12.8Hz, 1H; 5.28, ABq, J = 12.8Hz, 1H; 7.05, d, J = 4.5Hz, 1H; 7.08, d, J = 4.5Hz, 1H; 7.20, m, 2H; 7.32, m, 4H; 7.44, m, 3H; 7.54, d, J = 9.0Hz, 1H; 7.89, d, J = 8.1Hz, 1H; 7.91, d, J = 7.7Hz, 1H; 8.01, d, J = 9.0Hz, 1H; 8.02, d, J = 9.0Hz, 1H. MS (ES+ve) m/z 935.7 (5%) [M+H]⁺; 468.7 (100) [M+2H]²⁺.

[0447] 化合物8的合成

[0448]

8(i)

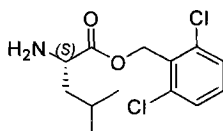


[0449] 向在丙酮 (25ml) 中的 BOC-(L)-Leu-OH(250mg, 1.08mmol) 和碳酸钾 (100mg, 7.24mmol) 中添加 2,6-二氯苄基溴 (266mg, 1.50mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 5% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱以除去 2,6-二氯苄基溴, 然后使用 DCM 洗脱以获得产物 8(i), 为白色固体 (383mg, 91%)。

[0450] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.85, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 6H; 1.37, s, 9H; 1.46, m, 1H; 1.58, m, 1H; 1.68, m, 1H; 4.40, m, 1H; 5.99, d, $J = 7.8\text{Hz}$, NH; 5.35, s, 2H; 7.18, dist t, 1H; 7.27, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 333.2 (100%) $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$; 289.9 (50) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

[0451]

8(ii)

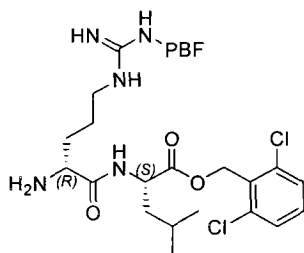


[0452] 向在 DCM (2ml) 中的 8(i) (380mg, 0.974mmol) 中添加 TFA (2ml), 并将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。然后用乙酸乙酯 (20ml) 稀释溶液, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 直到洗液呈碱性。然后分离有机层, 再用乙酸乙酯 (10ml) 将水层萃取一次。将合并的有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发至干, 获得期望产物 8(ii), 为白色固体 (275mg, 97%)。

[0453] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.84, d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H; 0.86, d, $J = 8.0\text{Hz}$, 3H; 1.48, m, 1H; 1.57, m, 1H; 1.73, m, 1H; 3.58, m, 1H; 3.76, s, NH_2 ; 5.35, ABq, $J = 11.8\text{Hz}$, 1H; 5.38, ABq, $J = 11.8\text{Hz}$, 1H; 7.19, dist t, 1H; 7.29, d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 290 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0454]

8(iv)



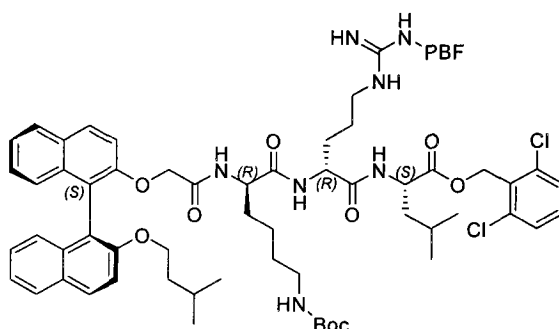
[0455] 分两步制备该化合物。第一步通过方案 1, 使用 8(ii) (120mg, 0.41mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pbf)-OH (260mg, 0.40mmol) 以获得 Fmoc 保护的前体 8(iii), 为白色泡沫状固体 (MS (ES+ve) m/z 900 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$)。然后通过方案 2 将其脱保护, 获得期望的化合物 8(iv), 为白色固体 (178mg, 两步 64%)。

[0456] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.81, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 0.83, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 1.21, s, 6H; 1.51, m, 5H; 1.71, m, 3H; 2.01, s, 3H; 2.02, m, 1H; 2.47, s, 3H; 2.49, s, 3H; 2.53, m, 2H; 3.08, m, 2H; 3.33, m, 1H; 4.46, m, 1H; 5.10, ABq, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H; 5.15, ABq, $J = 12.9\text{Hz}$, 1H;

6.34, br s, NH; 7.16, m, 2H; 7.30, m, 2H; 7.75, d, $J = 7.8\text{Hz}$, NH. MS (ES+ve) m/z 678 (100%) $[M+H]^+$.

[0457]

8(v)

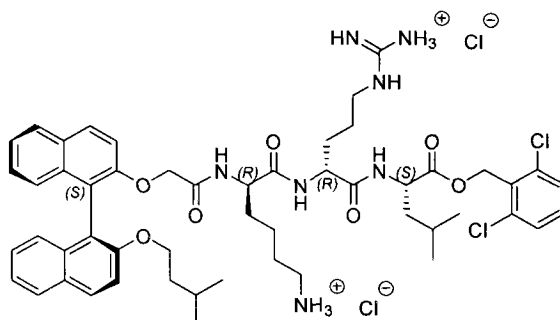


[0458] 通过方案1,使用6(vi) (160mg, 0.25mmol) 和8(iv) (175mg, 0.25mmol) 制备该化合物,获得8(v),为白色固体 (231mg, 69%)。

[0459] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.46, d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H; 0.52, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.79, m, 2H; 0.86, d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H; 0.88, d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H; 0.94, m, 1H; 1.19, m, 6H; 1.41, s, 6H; 1.43, s, 9H; 1.64, m, 5H; 1.83, m, 2H; 2.07, s, 3H; 2.51, s, 3H; 2.58, s, 3H; 2.92, s, 2H; 3.08, m, 2H; 3.16, m, 2H; 3.88, m, 1H; 4.05, m, 2H; 4.48, m, 5H; 4.86, m, NH; 5.37, ABq, $J = 11.9\text{Hz}$, 1H; 5.44, ABq, $J = 11.9\text{Hz}$, 1H; 6.20, d, $J = 7.0\text{Hz}$, NH; 6.32, br s, NH; 7.25, m, 10H; 7.47, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.85, d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H; 7.95, d, $J = 9.4\text{Hz}$, 1H; 7.98, d, $J = 9.7\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 1322.3 (60%) $[M+H]^+$; 612.8 (100) $[M+2H-\text{BOC}]^{2+}$.

[0460] 化合物8

[0461]



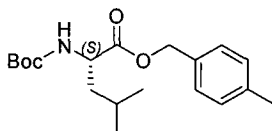
[0462] 通过方案3,使用8(v) (185mg, 0.138mmol) 制备该化合物,获得8,为白色固体 (78mg, 98%)。

[0463] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 0.50, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.56, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.87, d, $J = 5.2\text{Hz}$, 3H; 0.92, d, $J = 5.2\text{Hz}$, 3H; 0.99, m, 2H; 1.23, m, 4H; 1.66, m, 10H; 2.86, m, 2H; 3.19, m, 2H; 3.96, m, 1H; 4.16, m, 2H; 4.49, m, 4H; 5.38, ABq, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H; 5.44, ABq, $J = 11.7\text{Hz}$, 1H; 7.10, m, 2H; 7.17, m, 2H; 7.32, m, 3H; 7.39, m, 2H; 7.46, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.57, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.87, d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H; 7.93, d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H; 7.99, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 8.04, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 969.8 (10%) $[M+H]^+$; 485.7 (100) $[M+2H]^{2+}$.

[0464] 化合物9的合成

[0465]

9(i)

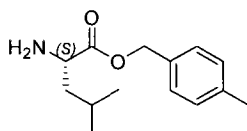


[0466] 向在丙酮 (50ml) 中的 BOC-(L)-Leu-OH(250mg, 1.08mmol) 和碳酸钾 (747mg, 5.40mmol) 中添加 4-甲基苄基溴 (300mg, 1.62mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 1 : 4 己烷 /DCM 洗脱以除去 4-氯苄基溴, 然后使用 DCM 洗脱以获得产物 9(i), 为无色的油 (340mg, 94%)。

[0467] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.91, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.92, d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H; 1.43, s, 9H; 1.49, m, 2H; 1.66, m, 1H; 2.35, s, 3H; 4.35, m, 1H; 4.95, d, $J = 9.2\text{Hz}$, NH; 5.08, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.14, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 7.16, ABq, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H; 7.24, ABq, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 353.3 (100%) $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$; 336.3 (90) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0468]

9(ii)

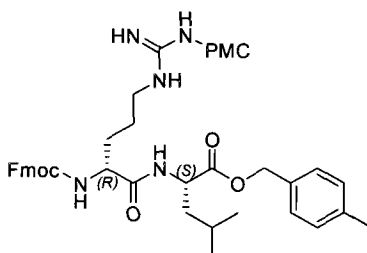


[0469] 向在 DCM (2ml) 中的 9(i) (340mg, 1.01mmol) 中添加 TFA (2ml), 并将所得溶液在室温下搅拌 3 小时。然后用 DCM (5ml) 稀释溶液, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发至干, 获得期望产物 9(ii), 为白色固体 (215mg, 90%)。

[0470] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.90, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.92, d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H; 1.43, m, 1H; 1.55, m, 1H/NH₂; 1.76, m, 1H; 2.35, s, 3H; 3.49, m, 1H; 5.10, s, 2H; 7.18, ABq, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H; 7.25, ABq, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 236.0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0471]

9(iii)

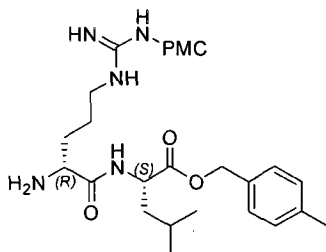


[0472] 通过方案 1, 使用 9(ii) (215mg, 0.914mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (606mg, 0.914mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 9(iii), 为灰白色固体 (780mg, 97%)。

[0473] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.78, m, 6H; 1.28, s, 6H; 1.61, m, 8H; 1.91, m, 1H; 2.01, s, 3H; 2.26, s, 3H; 2.50, m, 2H; 2.54, s, 3H; 2.57, s, 3H; 3.23, m, 2H; 4.03, m, 1H; 4.25, m, 3H; 4.52, m, 1H; 4.97, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 5.03, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 6.42, br s, NH; 7.06, ABq, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H; 7.13, ABq, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H; 7.17, m, 2H; 7.31, dd, $J_1 = 7.5\text{Hz}$, $J_2 = 7.5\text{Hz}$, 2H; 7.51, m, 2H; 7.68, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 658.1 (100%) $[\text{M}+\text{H}-\text{Fmoc}]^+$.

[0474]

9(iv)

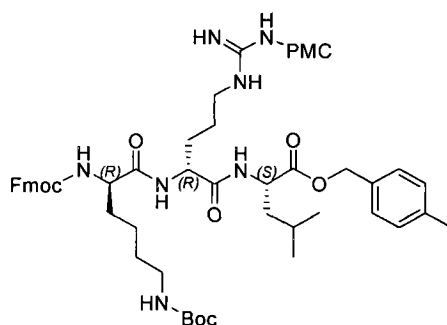


[0475] 通过方案2,使用9(iii) (650mg, 0.739mmol) 制备该化合物,获得期望产物9(iv), 为无色的油 (409mg, 84%)。

[0476] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.86, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 0.88, d, $J = 5.4\text{Hz}$, 3H; 1.28, s, 6H; 1.58, m, 5H/ NH_2 ; 1.77, m, 3H; 2.00, m, 1H; 2.09, s, 3H; 2.31, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.59, m, 2H; 3.15, m, 2H; 3.40, m, 1H; 4.49, m, 1H; 5.01, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 5.08, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 6.42, br s, NH; 7.11, ABq, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H; 7.18, ABq, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H; 7.81, d, $J = 7.8\text{Hz}$, NH. MS (ES+ve) m/z 658.1 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0477]

9(v)

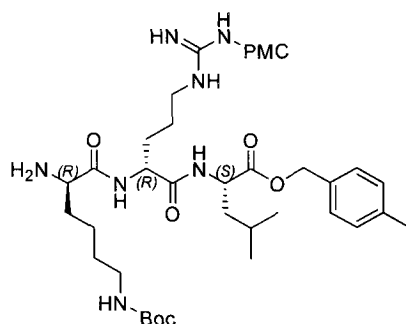


[0478] 通过方案1,使用9(iv) (377mg, 0.573mmol) 和 Fmoc-(D)-lys(BOC)-OH (268mg, 0.573mmol) 制备该化合物,获得期望产物9(v), 为灰白色固体 (575mg, 91%)。

[0479] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.82, m, 6H; 1.19, s, 6H; 1.39, s, 9H; 1.58, m, 13H; 2.02, s, 3H; 2.28, s, 3H; 2.49, m, 2H; 2.53, s, 3H; 2.55, s, 3H; 3.02, m, 2H; 3.19, m, 2H; 3.93, m, 1H; 4.19, m, 2H; 4.25, m, 1H; 4.53, m, 2H; 4.98, m, 2H; 6.23, m, NH; 6.50, br s, NH; 7.07, m, 2H; 7.11, m, 2H; 7.22, m, 2H; 7.33, m, 2H; 7.53, m, 2H; 7.68, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 1108.3 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0480]

9(vi)



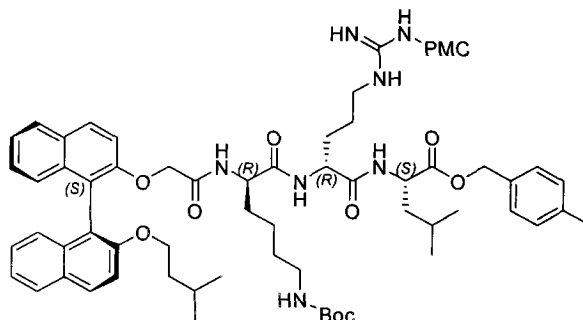
[0481] 通过方案2,使用9(v) (290mg, 0.262mmol) 制备该化合物,获得期望产物9(vi), 为

灰白色固体 (162mg, 70%)。

[0482] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.85, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.87, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 1.29, s, 6H; 1.40, s, 9H; 1.58, m, 10H/ NH_2 ; 1.78, dist t, 2H; 1.89, m, 1H; 2.09, s, 3H; 2.32, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.61, m, 2H; 3.05, m, 2H; 3.22, m, 2H; 3.36, m, 1H; 4.54, m, 2H; 4.95, m, NH; 5.01, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 5.07, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 6.42, br s, NH; 7.12, ABq, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H; 7.18, ABq, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H; 7.60, d, $J = 7.3\text{Hz}$, NH; 8.00, d, $J = 6.4\text{Hz}$, NH. MS (ES+ve) m/z 886.3 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0483]

9(vii)

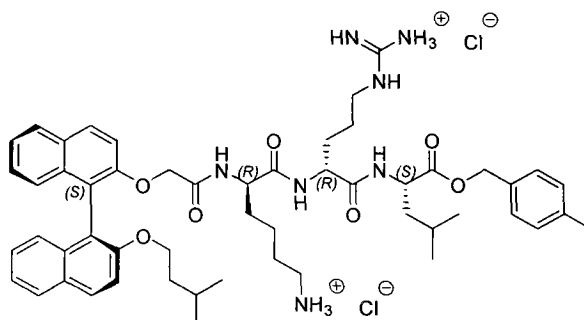


[0484] 通过方案 1, 使用 1(ii) (75mg, 0.181mmol) 和 9(vi) (160mg, 0.181mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 9(vii), 为白色固体 (193mg, 83%)。

[0485] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.47, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.53, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.78, m, 1H; 0.87, d, $J = 5.8\text{Hz}$, 3H; 0.89, d, $J = 5.8\text{Hz}$, 3H; 0.91, m, 1H; 1.22, m, 8H; 1.28, s, 6H; 1.42, s, 9H; 1.62, m, 3H; 1.76, dist t, 2H; 1.82, m, 1H; 2.09, s, 3H; 2.33, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.59, m, 2H; 2.91, m, 2H; 3.16, m, 2H; 3.88, m, 1H; 4.05, m, 2H; 4.49, m, 4H; 4.84, m, NH; 5.04, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 5.13, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 6.19, d, $J = 6.4\text{Hz}$, NH; 6.27, s, NH; 7.22, m, 11H; 7.46, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.85, dist t, 2H; 7.94, dist t, 2H. MS (ES+ve) m/z 1282 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0486] 化合物 9

[0487]



[0488] 通过方案 3, 使用 9(vii) (107mg, 0.083mmol) 制备该化合物, 获得产物 9, 为白色固体 (28mg, 34%)。

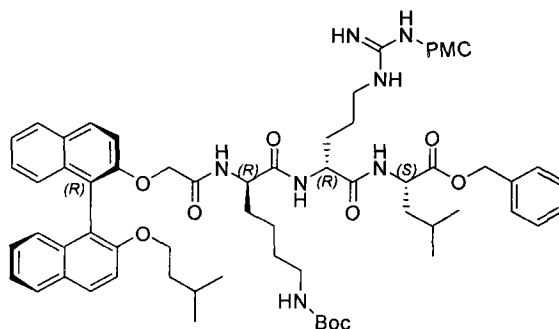
[0489] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 0.38, δ , $J = 6.2\text{Hz}$, 3H; 0.43, d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H; 0.85, m, 8H; 1.07, m, 2H; 1.18, m, 2H; 1.59, m, 9H; 2.25, s, 3H; 2.74, m, 2H; 3.09, m, 2H; 3.90, m, 1H; 4.06, m, 2H; 4.34, m, 3H; 4.40, ABq, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H; 4.51, ABq, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H; 4.99, ABq, $J = 12.1\text{Hz}$, 1H; 5.05, ABq, $J = 12.1\text{Hz}$, 1H; 6.99, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.01, d, $J = 8.5\text{Hz}$,

^1H ; 7.09, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H; 7.15, m, 4H; 7.27, m, 3H; 7.41, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.49, dd, $J_1 = 9.1\text{Hz}$, $J_2 = 11.6\text{Hz}$, 1H; 7.84, m, 2H; 7.95, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 916 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 812 (10) $[\text{M}+\text{H}-\text{pMeBz}]^+$; 459 (95) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$; 407 (100) $[\text{M}+2\text{H}-\text{pMeBz}]^{2+}$.

[0490] 化合物 10 的合成

[0491]

10(i)

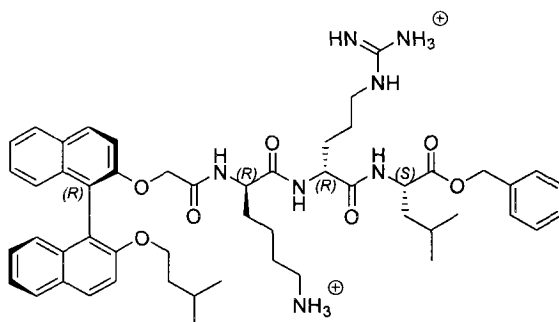


[0492] 通过方案 1, 使用 (R)-1(ii) (67mg, 0.162mmol) 和 1(viii) (140mg, 0.161mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 10(i), 为白色固体 (108mg, 53%)。

[0493] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.51, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.56, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.84, d, $J = 5.4\text{Hz}$, 3H; 0.86, m, 3H; 0.88, d, $J = 5.4\text{Hz}$, 3H; 1.21, m, 6H; 1.25, s, 6H; 1.29, m, 2H; 1.43, s, 9H; 1.64, m, 4H; 1.76, m, 2H; 1.84, m, 1H; 2.09, s, 3H; 2.52, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.58, m, 2H; 2.94, m, 2H; 3.11, m, 2H; 3.89, m, 1H; 3.99, m, 2H; 4.35, m, 1H; 4.37, ABq, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H; 4.90, m, 1H; 4.58, ABq, $J = 14.7\text{Hz}$, 1H; 4.90, m, NH; 5.04, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.13, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 6.10, br s, NH; 6.19, br s, NH; 7.45, m, 12H; 7.44, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.82, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.84, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.89, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.94, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 1268 (50%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 585 (100) $[\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}]^{2+}$.

[0494] 化合物 10

[0495]



[0496] 通过方案 3, 使用 10(i) (105mg, 0.083mmol) 制备该化合物, 获得不纯的产物。对 80mg 该产物重复方案 3, 获得 10, 为灰白色固体 (58mg, 82%)。

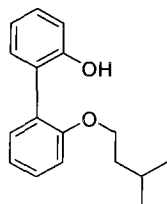
[0497] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 0.41, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.46, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.78, d, $J = 5.7\text{Hz}$, 3H; 0.83, d, $J = 5.7\text{Hz}$, 3H; 1.06, m, 6H; 1.38, m, 1H; 1.53, m, 8H; 1.72, m, 1H; 2.78, m, 2H; 3.05, m, 2H; 3.84, m, 1H; 3.97, m, 1H; 4.02, m, 1H; 4.25, m, 1H; 4.35, m, 2H; 4.51, ABq, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H; 5.00, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.05, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 6.96, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H; 7.05, d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H; 7.13, m, 2H; 7.24, m, 7H; 7.38, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.45,

d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.80, d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H; 7.84, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H; 7.91, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.96, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H. MS(ES+ve)m/z 902(10%) $[M+H]^+$; 452.0(100) $[M+H]^{2+}$.

[0498] 化合物 11 的合成

[0499]

11(i)

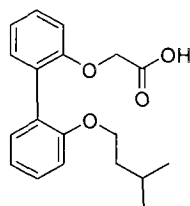


[0500] 向 1,1'-联苯-2,2'-二酚 (0.21g, 1.15mmol) 在无水丙酮 (25ml) 中的溶液中添加碳酸钾 (1.62g, 12.0mmol)。在 90 分钟内, 向所得悬浮液中滴加 1-溴-3-甲基丁烷 (0.18ml, 1.50mmol) 在无水丙酮 (10ml) 中的溶液。然后将反应混合物加热回流 18 小时。将冷却的混合物过滤, 并用丙酮 (2x 20ml) 洗涤固体残余物。将合并的滤液和洗液真空浓缩, 获得产物 11(i), 为无色的油 (292mg, 99%)。

[0501] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.95, d, $J = 6.2\text{Hz}$, 6H; 1.71, m, 3H; 4.13, t, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H; 7.25, m, 8H. MS(EI)m/z 256(30%) $[M]^+$; 186(100) $[M-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2)]^+$.

[0502]

11(ii)

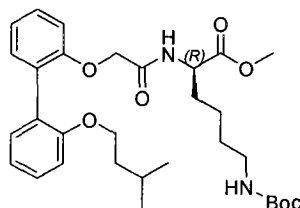


[0503] 向 11(i) (0.29g, 1.13mmol) 在 MeOH(20ml) 中的溶液中添加碳酸钾 (1.83g, 13.2mmol) 和溴乙酸 (0.56g, 4.03mmol), 并将所得悬浮液加热回流 16 小时。将冷却的反应混合物真空浓缩, 并将残余物溶于蒸馏水 (100ml), 然后用乙醚 (3x 20ml) 洗涤。将水溶液酸化 (10% HCl), 并用 DCM(3x 20ml) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 获得标题化合物 11(ii), 为浓厚的无色油 (111mg, 30%)。

[0504] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.77, d, $J = 4.4\text{Hz}$, 6H; 1.45, m, 3H; 3.99, t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H; 4.62, s, 2H; 6.87, dd, $J = 8.2, 0.9\text{Hz}$, 1H; 7.08, m, 3H; 7.31, m, 4H. MS(ES+ve)m/z 353(12%) $[M+K]^+$; 337(39) $[M+Na]^+$; 332(96) $[M+NH_4]^+$; 315(100) $[M+H]^+$; 245(38).

[0505]

11(iii)



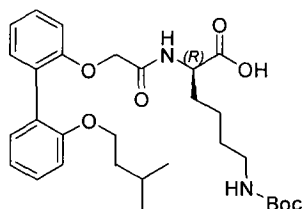
[0506] 通过方案 1, 使用在无水乙腈 (10ml) 中的 (R)-赖氨酸 (Boc)-甲酯 (0.10g, 0.38mmol) 和 11(ii) (0.11g, 0.34mmol) 与 EDCI(0.09g, 0.45mmol) 和 HOBT(0.08g,

0.58mmol) 制备该化合物。用 1-2% 甲醇 : DCM 纯化, 获得产物 11(iii), 为淡黄色的油 (179mg, 93%)。

[0507] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.76, dd, $J = 6.4\text{Hz}$, 6H; 1.08, m, 2H; 1.43, m, 12H; 1.67, m, 2H; 3.00, m, 3H; 3.66, s, 3H; 3.90, m, 3H; 4.44, m, 4H; 6.74, br d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 8.86, d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H; 7.03, m, 3H; 7.27, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 579 (11%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 557 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 457 (29) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$; 233 (88).

[0508]

11(iv)

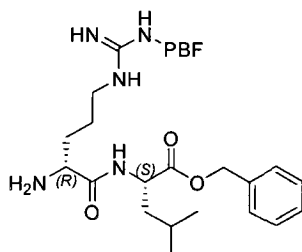


[0509] 向 11(iii) (0.18g, 0.32mmol) 在 THF : 水 (4 : 1) (15ml) 中的溶液中添加氢氧化锂 (0.11g, 2.60mmol), 并将所得溶液在 20°C 下搅拌 16 小时。用水 (5ml) 稀释反应混合物, 用 10% HCl 酸化, 并用 DCM (4x 10ml) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 获得产物 11(iv), 为淡黄色的油 (108mg, 62%)。

[0510] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.77, dd, $J = 6.3, 4.4\text{Hz}$, 6H; 1.13, m, 2H; 1.44, m, 14H; 1.75, br s, 1H; 3.12, m, 2H; 3.94, m, 2H; 4.49, ABq, $J = 14.6\text{Hz}$, 2H; 4.64, m, 1H; 6.87, m, 2H; 6.99, m, 2H; 7.05, t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H; 7.26, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 543 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 487 (46) $[\text{M}+\text{H}-56]^+$; 443 (46) $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$.

[0511]

11(vi)

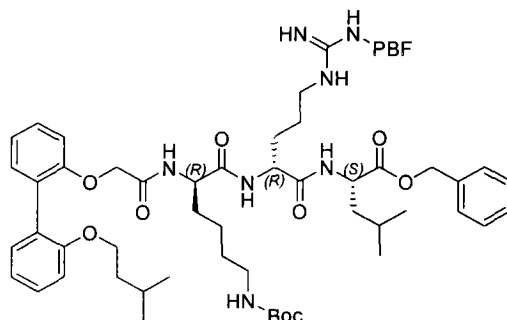


[0512] 分两步制备该化合物。第一步通过方案 1, 使用 1(iv) (1.12g, 5.06mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pbf)-OH (3.06mg, 4.72mmol) 以获得 Fmoc 保护的前体 11(v), 为白色泡沫状固体 (MS (ES+ve) m/z 852 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$)。然后通过方案 2 将其脱保护, 获得期望的化合物 11(vi), 为黄色的油 (1.54g, 两步 52%)。

[0513] MS (ES+ve) m/z 630 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0514]

11(vii)

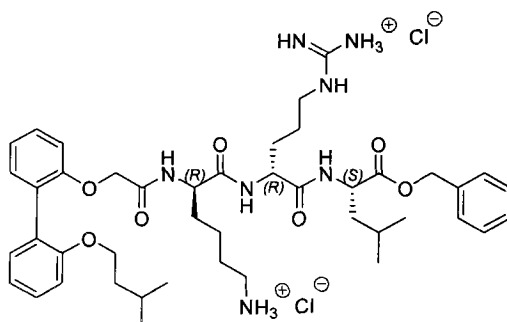


[0515] 通过方案 1, 使用在无水乙腈中的 11(iv) (70mg, 0.13mmol) 和 11(vi) (77mg, 0.12mmol) 与 EDCI (40mg, 0.21mmol) 和 HObt (39mg, 0.29mmol) 制备该化合物。用 1-2% 甲醇 : DCM 纯化, 获得产物 11(vii), 为清澈无色的油 (103mg, 71%)。

[0516] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.77, dd, $J = 6.4, 1.8\text{Hz}$, 6H; 0.88, dd, $J = 7.3, 7.3\text{Hz}$, 6H; 1.08, m, 2H; 1.43, m, 23H; 1.63, m, 5H; 1.83, m, 1H; 2.05, s, 3H; 2.47, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.91, s, 2H; 3.00, m, 2H; 3.17, m, 2H; 3.93, m, 2H; 4.46, m, 5H; 4.85, m, 1H; 5.14, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 2H; 6.15, br s, 2H; 6.79, m, 2H; 7.01, m, 3H; 7.28, m, 10H; 7.61, br d, 1H. MS (ES+ve) m/z 1153 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 527 (68); 288 (98).

[0517] 化合物 11

[0518]



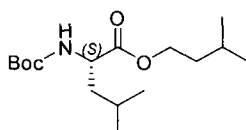
[0519] 通过方案 3, 使用 11(vii) (95mg, 82 μmol) 和 TFA : TIPS : H_2O (95 : 2.5 : 2.5) (2ml) 制备该化合物。用乙醚从甲醇中沉淀 (3 次), 获得产物 11, 为灰白色晶体 (67mg, 93%)。

[0520] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 0.78, dd, $J = 6.4, 1.2\text{Hz}$, 6H; 0.91, dd, $J = 14.4, 5.6\text{Hz}$, 6H; 1.25, m, 2H; 1.55, m, 14H; 2.89, m, 2H; 3.16, m, 2H; 3.96, m, 2H; 4.44, m, 5H; 5.14, ABq, $J = 10.7\text{Hz}$, 2H; 7.02, m, 4H; 7.23, m, 2H; 7.35, m, 7H. MS (ES+ve) m/z 802 (4%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 401 (100) $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$.

[0521] 化合物 12 的合成

[0522]

12(i)



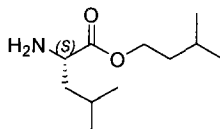
[0523] 向在丙酮 (25ml) 中的 BOC-(L)-Leu-OH (300mg, 1.30mmol) 和碳酸钾 (0.4g, 2.90mmol) 中添加 4-溴-1-甲基丁烷 (0.2ml, 1.60mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后

冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法,使用 DCM 洗脱以获得产物 12(i),为无色的油(172mg,44%)。

[0524] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.94, m, 12H; 1.44, s, 9H; 1.55, m, 4H; 1.70, m, 2H; 4.14, dt, $J_1 = 6.8\text{Hz}$, $J_2 = 2.0\text{Hz}$, 2H; 4.29, m, 1H; 5.04, d, $J = 8.3\text{Hz}$, NH. MS(ES+ve)m/z 302.1(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 246.1(70) $[\text{M}+\text{H}-\text{iBu}]^+$; 202.1(70) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

[0525]

12(ii)

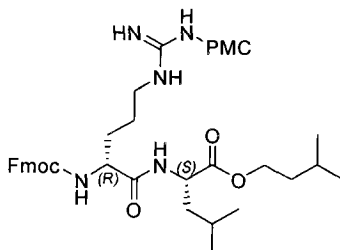


[0526] 向在 DCM(2ml) 中的 12(i) (170mg, 0.592mmol) 中添加 TFA(2ml),并将所得溶液在室温下搅拌 1 小时。然后用乙酸乙酯(10ml) 稀释溶液,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥(MgSO_4)、过滤并蒸发至干,获得期望产物 12(ii),为白色固体(93mg,78%)。

[0527] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.93, m, 12H; 1.43, m, 1H; 1.55, m, 3H/ NH_2 ; 1.73, m, 2H; 3.45, dd, $J_1 = 8.2\text{Hz}$, $J_2 = 5.9\text{Hz}$, 1H; 4.14, t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H. MS(ES+ve)m/z 202.0(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0528]

12(iii)

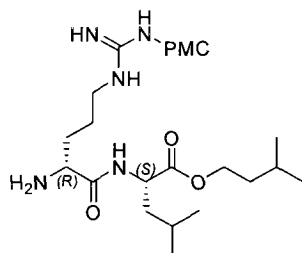


[0529] 通过方案 1,使用 12(ii) (90mg, 0.481mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH(160mg, 0.241mmol) 制备该化合物,获得期望产物 12(iii),为灰白色固体(198mg,97%)。

[0530] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 0.84, m, 12H; 1.21, s, 3H; 1.22, s, 3H; 1.47, m, 2H; 1.60, m, 9H; 1.90, m, 1H; 2.05, s, 3H; 2.51, m, 2H; 2.55, s, 3H; 2.58, s, 3H; 3.24, m, 2H; 4.05, m, 3H; 4.24, m, 3H; 4.47, m, 1H; 6.26, br s, NH; 6.35, d, $J = 8.0\text{Hz}$, NH; 6.40, br s, NH; 7.18, t, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H; 7.32, t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H; 7.37, d, $J = 7.7\text{Hz}$, NH; 7.51, d, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H; 7.69, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H. MS(ES+ve)m/z 846.0(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0531]

12(iv)

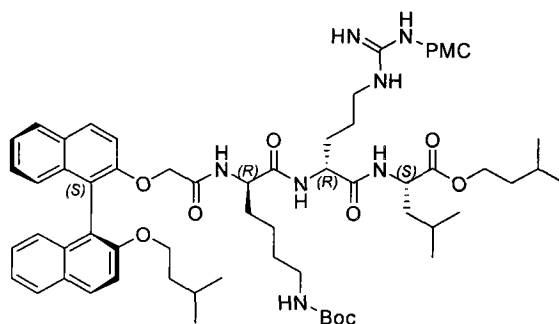


[0532] 通过方案 2, 使用 12(iii) (150mg, 0.177mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 12(iv), 为无色的油 (101mg, 91%)。

[0533] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.92, m, 12H; 1.30, s, 6H; 1.52, m, 3H; 1.62, m, 4H/ NH_2 ; 1.80, m, 5H; 2.10, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.62, t, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H; 3.19, m, 2H; 3.40, m, 1H; 4.11, m, 2H; 4.46, m, 1H; 6.31, br s, NH; 6.38, br s, NH; 7.76, d, $J = 8.0\text{Hz}$, NH. MS(ES+ve)m/z 624.0 (100%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

[0534]

12(v)

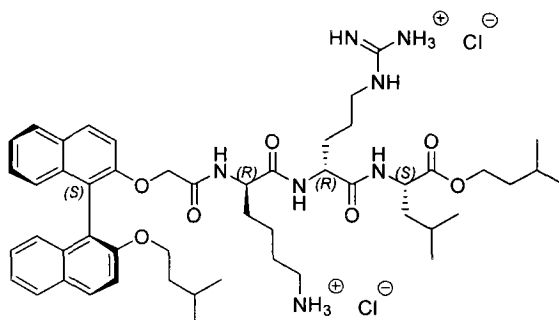


[0535] 通过方案 1, 使用 6(vi) (75mg, 0.117mmol) 和 12(iv) (86mg, 0.138mmol) 制备该化合物, 获得 12(v), 为浅棕色固体 (122mg, 84%)。

[0536] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.47, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.52, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.76, m, 2H; 0.91, m, 12H; 1.18, m, 6H; 1.27, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.53, m, 5H; 1.63, m, 5H; 1.77, m, 3H; 2.09, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.60, m, 2H; 2.92, m, 2H; 3.19, m, 2H; 3.89, m, 1H; 4.11, m, 4H; 4.43, m, 4H; 4.84, m, NH; 6.19, d, $J = 7.7\text{Hz}$, NH; 6.28, br s, NH; 7.26, m, 7H; 7.46, d, $J = 9.2\text{Hz}$, 1H; 7.84, d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H; 7.86, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.93, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.96, d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H. MS(ES+ve)m/z 1247.9 (40%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$; 574.7 (100) [$\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}$] $^{2+}$.

[0537] 化合物 12

[0538]



[0539] 通过方案 3, 使用 12(v) (120mg, 0.096mmol) 制备该化合物, 获得 12, 为灰白色固体 (84mg, 92%)。

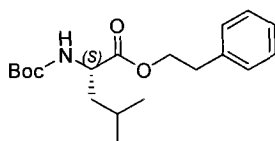
[0540] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 0.52, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.57, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.91, m, 14H; 1.14, m, 2H; 1.26, m, 2H; 1.54, m, 5H; 1.65, m, 7H; 1.84, m, 1H; 2.82, m, 2H; 3.18, m, 2H; 3.95, m, 1H; 4.14, m, 4H; 4.36, m, 2H; 4.46, ABq, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H; 4.58, ABq, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H; 7.07, dist t, 2H; 7.21, dist t, 2H; 7.34, dist t, 2H; 7.47, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.56, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.91, dist t, 2H; 8.03, dist t, 2H. MS(ES+ve)m/z 882.0 (5%) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$;

441.6 (100) $[M+2H]^{2+}$.

[0541] 化合物 13 的合成

[0542]

13(i)

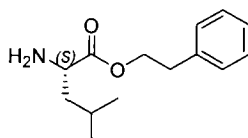


[0543] 向在丙酮 (40ml) 中的 BOC-(L)-Leu-OH (200mg, 0.865mmol) 和碳酸钾 (400mg, 2.89mmol) 中添加 (2-溴乙基) 苯 (0.14ml, 1mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 5% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱以除去 (2-溴乙基) 苯, 然后使用 DCM 洗脱以获得产物 13(i), 为无色的油 (235mg, 81%)。

[0544] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.86, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.88, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 1.42, s, 9H; 1.47, m, 2H; 1.54, m, 1H; 2.92, t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H; 4.31, m, 3H; 5.04, d, $J = 8.3\text{Hz}$, NH; 7.19, m, 3H; 7.26, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 374.2 (80%) $[M+K]^+$; 358.3 (100) $[M+Na]^+$; 336.3 (10) $[M+H]^+$; 236.2 (50) $[M+H-BOC]^+$.

[0545]

13(ii)

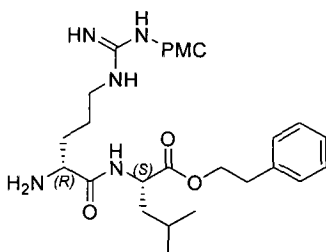


[0546] 向在 DCM (2ml) 中的 13(i) (230mg, 0.686mmol) 中添加 TFA (2ml), 并将所得溶液在室温下搅拌 2 小时。然后添加乙酸乙酯 (15ml), 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤溶液, 直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发至干, 获得期望产物 13(ii), 为黄色的油 (140mg, 87%)。

[0547] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.87, d, $J = 5.7\text{Hz}$, 3H; 0.89, d, $J = 5.7\text{Hz}$, 3H; 1.35, m, 1H; 1.48, m, 1H; 1.69, m, 1H; 1.89, m, NH_2 ; 2.94, t, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H; 3.42, dd, $J_1 = 8.3\text{Hz}$, $J_2 = 5.9\text{Hz}$, 1H; 4.33, m, 2H; 7.21, m, 3H; 7.28, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 236.2 (100%) $[M+H]^+$.

[0548]

13(iv)



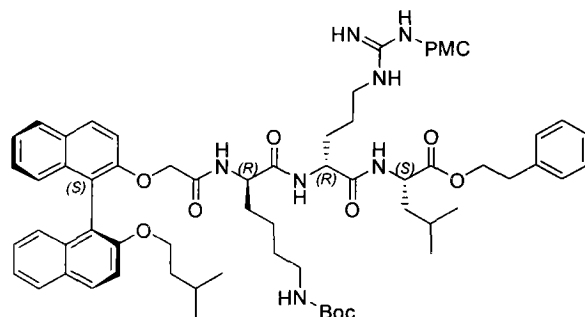
[0549] 分两步制备该化合物。第一步通过方案 1, 使用 13(ii) (92mg, 0.391mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH (265mg, 0.400mmol) 以获得 Fmoc 保护的前体 13(iii), 为无色的油 (308mg, 90% MS (ES+ve) m/z 880.2 (100%) $[M+H]^+$)。然后通过方案 2, 使用 13(iii) (280mg, 0.318mmol) 制备期望产物, 获得产物 13(iv), 为无色的油 (123mg, 59%)。

[0550] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.85, d, $J = 5.7\text{Hz}$, 3H; 0.86, d, $J = 5.9\text{Hz}$, 3H; 1.29, s,

6H; 1.53, m, 4H/NH₂; 1.78, m, 5H; 2.09, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.60, m, 2H; 2.91, t, J = 7.0Hz, 2H; 3.17, m, 2H; 3.37, m, 1H; 4.29, m, 2H; 4.43, m, 1H; 6.33, br s, NH; 6.38, br s, NH; 7.22, m, 5H; 7.73, d, J = 8.0Hz, NH. MS(ES+ve)m/z658.0(100%) [M+H]⁺; 554.1(60) [M+H-EtPh]⁺.

[0551]

13(v)

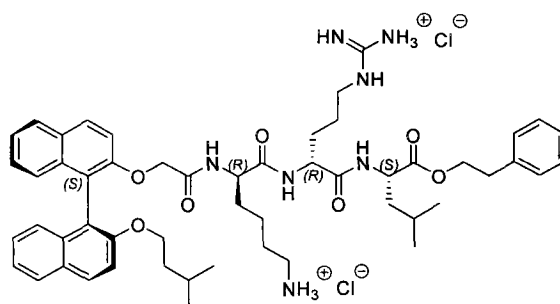


[0552] 通过方案 1, 使用 6(vi) (107mg, 0.166mmol) 和 13(iv) (107mg, 0.167mmol) 制备该化合物, 获得 13(v), 为白色固体 (118mg, 55%)。

[0553] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.46, d, J = 6.3Hz, 3H; 0.51, d, J = 6.3Hz, 3H; 0.77, m, 2H; 0.89, m, 6H; 1.19, m, 3H; 1.27, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.54, m, 5H; 1.76, m, 4H; 2.09, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.61, m, 2H; 2.91, m, 2H; 2.93, t, J = 7.1Hz; 3.15, m, 2H; 3.87, m, 1H; 4.04, m, 2H; 4.42, m, 4H; 4.82, m, NH; 6.18, d, J = 7.1Hz, NH; 6.28, br s, NH; 7.21, m, 12H; 7.43, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.83, d, J = 7.8Hz, 1H; 7.85, d, J = 7.8Hz, 1H; 7.92, d, J = 9.0Hz, 1H; 7.93, d, J = 8.9Hz, 1H. MS(ES+ve)m/z1282.0(80%) [M+H]⁺; 591.7(100) [M+2H-BOC]²⁺.

[0554] 化合物 13

[0555]



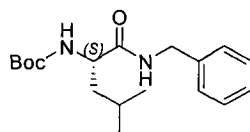
[0556] 通过方案 3, 使用 13(v) (110mg, 0.086mmol) 制备该化合物, 获得 13, 为白色固体 (80mg, 96%)。

[0557] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 0.50, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.55, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.85, d, J = 6.1Hz, 3H; 0.89, d, J = 6.1Hz, 3H; 0.96, m, 2H; 1.16, m, 5H; 1.57, m, 10H; 1.81, m, 1H; 2.80, m, 2H; 2.93, t, J = 6.7Hz, 2H; 3.16, m, 2H; 3.94, m, 1H; 4.14, m, 2H; 4.34, m, 2H; 5.45, ABq, J = 14.8Hz, 1H; 5.56, ABq, J = 14.8Hz, 1H; 7.04, d, J = 4.3Hz, 1H; 7.07, d, J = 4.3Hz, 1H; 7.22, m, 9H; 7.45, d, J = 9.0Hz, 1H; 7.53, d, J = 9.0Hz, 1H; 7.88, d, J = 7.6Hz, 1H; 7.91, d, J = 7.3Hz, 1H; 7.99, d, J = 9.0Hz, 1H; 8.00, d, J = 9.0Hz, 1H. MS(ES+ve)m/z915.9(5%) [M+H]⁺; 458.9(100) [M+2H]²⁺.

[0558] 化合物 14 的合成

[0559]

14(i)

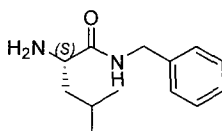


[0560] 通过方案 1, 使用 BOC-(L)-leu-OH(200mg, 0.865mmol) 和苄胺 (0.1ml, 0.916mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 14(i), 为灰白色固体 (239mg, 86%)。

[0561] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.86, d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H; 0.88, d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H; 1.34, s, 9H; 1.53, m, 2H; 1.64, m, 1H; 4.30, m, 3H; 5.57, d, $J = 7.7\text{Hz}$, NH; 7.17, m, 5H, 7.50, m, NH. MS(ES+ve)m/z359.2(100%) $[\text{M}+\text{K}]^+$; 343.3(20) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 321.3(20) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 222.3(40) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

[0562]

14(ii)

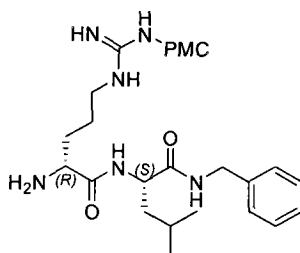


[0563] 向溶于 DCM(2ml) 的 14(i) (230mg, 0.719mmol) 中添加 TFA(2ml), 并将所得溶液在室温下搅拌 2 小时。然后添加乙酸乙酯 (15ml), 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤溶液, 直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发至干, 获得期望产物 14(ii), 为无色的油 (65mg, 41%)。

[0564] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.93, d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H; 0.96, d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H; 1.37, m, 1H; 1.68, br s, NH_2 ; 1.73, m, 2H; 3.43, m, 1H; 4.42, d, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H; 7.27, m, 2H; 7.32, m, 3H; 7.69, m, NH. MS(ES+ve)m/z221.2(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0565]

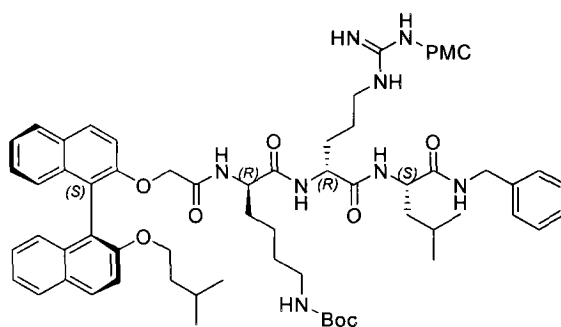
14(iv)



[0566] 分两步制备该化合物。第一步通过方案 1, 使用 14(ii) (60mg, 0.272mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH(176mg, 0.272mmol) 以获得 Fmoc 保护的前体 14(iii), 为白色泡沫状固体 (156mg, 67% . MS(ES+ve)m/z851.2(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$)。然后通过方案 2, 使用 14(iii) (156mg, 0.183mmol) 制备期望产物, 获得产物 14(iv), 为白色固体 (85mg, 74%)。

[0567] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.83, m, 6H; 1.44, s, 9H; 1.62, m, 6H/ NH_2 ; 1.80, m, 1H; 2.05, s, 3H; 2.43, s, 3H; 2.51, s, 3H; 2.90, s, 2H; 3.15, m, 2H; 3.62, m, 1H; 4.25, m, 2H; 4.45, m, 1H; 6.54, br s, NH; 7.14, m, 5H; 7.72, dd, $J_1 = 7.8\text{Hz}$, $J_2 = 16.0\text{Hz}$, NH; 8.25, m, NH. MS(ES+ve)m/z629.0(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0568]

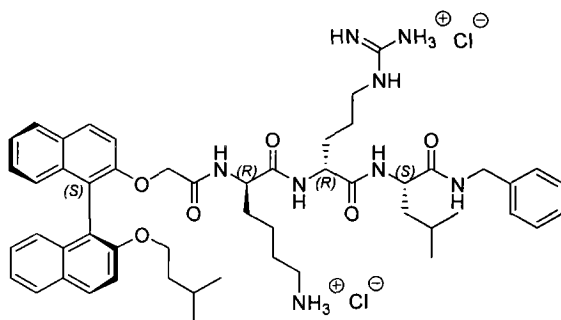
14(v)

[0569] 通过方案 1, 使用 6(vi) (82mg, 0.127mmol) 和 14(iv) (80mg, 0.127mmol) 制备该化合物, 获得 14(v), 为白色固体 (63mg, 41%)。

[0570] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.44, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.49, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.79, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.83, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.85, m, 2H; 1.11, m, 4H; 1.26, m, 4H; 1.40, s, 6H; 1.43, s, 9H; 1.69, m, 5H; 1.95, m, 1H; 2.04, s, 3H; 2.46, s, 3H; 2.52, s, 3H; 2.90, s, 2H; 2.93, m, 2H; 3.19, m, 2H; 3.80, m, 1H; 4.13, m, 2H; 4.30, m, 5H; 4.49, m, 1H; 5.05, m, NH; 5.04, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 5.11, ABq, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H; 6.19, d, $J = 6.8\text{Hz}$, NH; 6.15, br s, NH; 6.46, br s, NH; 7.10, m, 6H; 7.31, m, 5H; 7.71, m, 3H; 7.84, dist d, 1H; 7.90, d, $J = 9.2\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 1252.9 (80%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 577.4 (100) $[\text{M}+2\text{H}-\text{BOC}]^{2+}$.

[0571] 化合物 14

[0572]

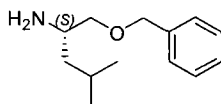


[0573] 通过方案 3, 使用 14(v) (63mg, 0.050mmol) 制备该化合物, 获得 14, 为白色固体 (40mg, 82%)。

[0574] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 0.48, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.53, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.90, m, 8H; 1.17, m, 5H; 1.36, m, 1H; 1.53, m, 3H; 1.68, m, 6H; 1.81, m, 1H; 2.77, m, 2H; 3.19, m, 2H; 3.87, m, 1H; 4.00, m, 1H; 4.10, m, 1H; 4.21, m, 1H; 4.37, m, 3H; 4.44, ABq, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H; 4.52, ABq, $J = 15.0\text{Hz}$, 1H; 7.06, dist t, 2H; 7.25, m, 7H; 7.34, m, 2H; 7.46, d, $J = 9.5\text{Hz}$, 2H; 7.90, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H; 7.99, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 8.02, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 901.0 (5%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 451.1 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0575] 化合物 15 的合成

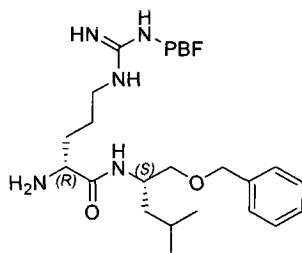
[0576]

15(i)

[0577] 向 NaH(60 % 分散体, 73mg, 1.86mmol) 在 THF(10ml) 中的搅拌悬浮液中滴加 (L)-亮氨酸 (0.2ml, 1.55mmol)。然后将溶液加热回流过夜, 然后冷却并添加水 (1ml)。在蒸发至接近干燥时, 将残余物溶于 DCM(20ml), 并用 1M HCl (3x 20ml) 萃取。然后用 2M KOH 将合并的酸萃取液碱化, 并用 DCM(5x 15ml) 反萃取。然后将合并的有机萃取液干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发至干, 获得期望产物 15(i), 为白色固体 (172mg, 54%), 其纯度足以用于下一步骤。

[0578] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.87, d, J = 5.4Hz, 3H; 0.89, d, J = 5.4Hz, 3H; 1.23, m, 1H; 1.41, m, 1H; 1.56, m, 1H; 2.42, br s, NH₂; 2.74, m, 1H; 3.31, dABq, J₁ = 10.7Hz, J₂ = 6.2Hz, 1H; 3.55, dABq, J₁ = 10.7Hz, J₂ = 3.9Hz, 1H; 3.76, ABq, J = 12.9, Hz, 1H; 3.82, ABq, J = 12.9, Hz, 1H; 7.32, m, 5H. MS(ES+ve) m/z 208(100%) [M+H]⁺,

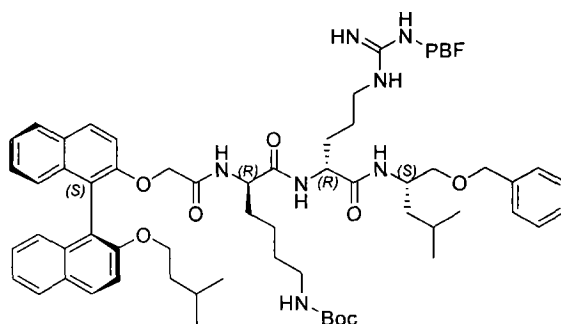
[0579]

15(iii)

[0580] 分两步制备该化合物。最初的偶联反应通过方案 1, 使用 15(i) (140mg, 0.675mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pbf)-OH(438mg, 0.675mmol) 以获得 Fmoc 保护的前体 15(ii), 为灰白色泡沫状固体 (MS(ES+ve) m/z 837.9(25% [M+H]⁺; 419.8(100) [M+2H]²⁺)。然后通过方案 2 将该化合物脱保护, 15(ii) (200mg, 0.238mmol) 获得无色的油 15(iii) (27mg, 两步 18%)。

[0581] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.88, d, J = 6.5Hz, 3H; 0.89, d, J = 6.5Hz, 3H; 1.25, m, 2H; 1.44, s, 6H; 1.56, m, 3H; 1.70, m, 2H; 2.02, br s, NH₂; 2.08, s, 3H; 2.50, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.93, s, 2H; 3.15, m, 2H; 3.40, m, 2H; 3.63, m, 1H; 4.13, m, 1H; 4.45, ABq, J = 12.1Hz, 1H; 4.50, ABq, J = 12.1Hz, 1H; 6.34, br s, NH; 7.29, m, 5H; 7.39, d, J = 9.0Hz, NH. MS(ES+ve) m/z 616.3(100%) [M+H]⁺.

[0582]

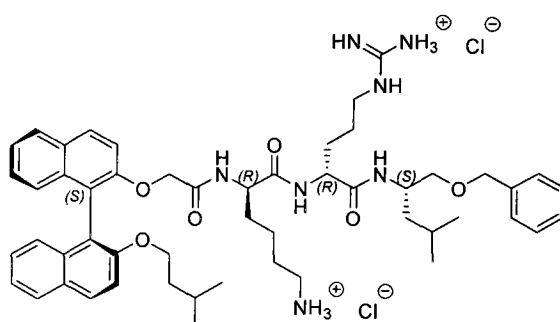
15(iv)

[0583] 通过方案 1, 使用 6(vi) (58mg, 0.090mmol) 和 15(iii) (53mg, 0.086mmol) 制备该化合物, 获得 15(iv), 为白色固体 (53mg, 50%)。

[0584] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.49, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.53, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.79, m, 2H; 0.88, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.90, d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H; 0.95, m, 2H; 1.21, m, 6H; 1.42, s, 6H; 1.44, s, 9H; 1.56, m, 5H; 1.83, m, 1H; 2.07, s, 3H; 2.49, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.91, s, 2H; 2.93, m, 2H; 3.17, m, 2H; 3.41, dABq, $J_1 = 9.6\text{Hz}$, $J_2 = 5.2\text{Hz}$, 1H; 3.45, dABq, $J_1 = 9.6\text{Hz}$, $J_2 = 4.6\text{Hz}$, 1H; 3.89, m, 1H; 4.01, m, 2H; 4.17, m, 1H; 4.46, m, 5H; 4.76, m, NH; 6.13, d, $J = 6.8\text{Hz}$, NH; 6.17, br s, NH; 6.66, d, $J = 8.4\text{Hz}$, NH; 7.14, m, 2H; 7.24, m, 4H; 7.30, m, 6H; 7.42, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.84, d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H; 7.86, d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H; 7.92, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.93, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 1240 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 832.4 (100) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}-\text{pbf}-\text{ibu}]^+$.

[0585] 化合物 15

[0586]



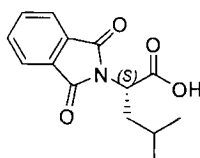
[0587] 通过方案 3, 使用 15(iv) (50mg, 0.040mmol) 制备该化合物, 获得 15, 为白色固体 (32mg, 83%)。

[0588] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.51, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.56, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.90, d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H; 0.92, m, 2H; 0.93, d, $J = 6.7\text{Hz}$, 3H; 1.24, m, 4H; 1.64, m, 9H; 1.84, m, 1H; 2.75, m, 2H; 3.17, m, 2H; 3.43, d, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H; 3.92, m, 1H; 4.12, m, 2H; 4.29, m, 1H; 4.49, m, 4H; 7.06, dist t, 2H; 7.21, m, 2H; 7.34, m, 7H; 7.47, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.54, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.91, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.92, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 8.02, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 888.3 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 444.9 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0589] 化合物 16 和化合物 17 的合成

[0590]

16(i)

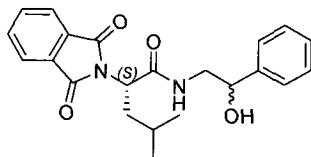


[0591] 向 L-亮氨酸 (1.17g, 8.92mmol) 和邻苯二甲酸酐 (1.26g, 8.51mmol) 在甲苯 (25ml) 中的悬浮液中添加三乙胺 (0.11ml, 0.79mmol)。烧瓶安装有 Dean-Stark 水分离器和冷凝器, 并在剧烈回流下加热 3 小时。将冷却的溶液真空浓缩, 悬浮在 2.5% HCl (50ml) 中, 并用乙酸乙酯 (3x 25ml) 萃取。用饱和碳酸氢钠水溶液 (3x 25ml) 萃取合并的有机层, 用 10% HCl 酸化, 并用乙酸乙酯 (3x 25ml) 反萃取。将有机层干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 获得产物 16(i), 为白色固体 (2.12g, 95%)。

[0592] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.87, dd, $J = 10.7, 6.6\text{Hz}$, 6H; 1.44, m, 1H; 1.89, m, 1H; 2.30, m, 1H; 4.93, dd, $J = 11.3, 4.4\text{Hz}$, 1H; 7.67, dd, $J = 5.3, 2.8\text{Hz}$, 2H; 7.79, dd, $J = 5.3, 2.8\text{Hz}$, 2H; 11.23, br s, 1H. MS (ES-ve) m/z 260 (100%) $[\text{M}-\text{H}]^+$; 216 (46) $[\text{M}-\text{COOH}]^+$.

[0593]

16(ii)

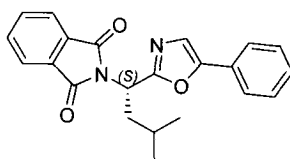


[0594] 在 N_2 气氛和 0°C 下, 向 16(i) (0.70, 2.69mmol) 在 THF (15ml) 中的溶液中添加二环己基碳二亚胺 (0.76g, 3.69mmol)。将所得溶液在 0°C 下搅拌 1 小时。向其中添加 2-氨基-1-苯基乙醇 (0.45g, 3.28mmol), 并将溶液在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后在室温 ($\sim 15^\circ\text{C}$) 下再搅拌 16 小时。将反应混合物过滤以除去副产物 DCU, 然后真空浓缩。对粗残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 用 50% 乙酸乙酯: 石油溶剂油洗脱, 获得标题化合物 16(ii), 为淡黄色的油 (783mg, 76%)。

[0595] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.90, d, $J = 6.8\text{Hz}$, 6H; 1.43, m, 1H; 1.83, m, 1H; 2.30, m, 1H; 3.28, m, 1H; 3.66, m, 1H; 4.82, m, 1H; 4.87, m, 1H; 6.73, br s, 1H; 7.26, m, 5H; 7.73, m, 2H; 7.83, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 381.0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 363.0 (39); 225 (45).

[0596]

16(iii)

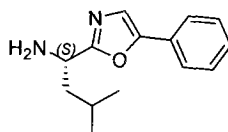


[0597] 向三氧化铬 (0.45g, 4.5mmol) 在水 (10ml) 中的溶液中缓慢添加浓 H_2SO_4 (10ml, 95%)。然后将冷却的溶液分批添加到 16(ii) (0.72g, 1.9mmol) 在丙酮 (7.5ml) 中的溶液中 (注意: 放热反应)。将所得溶液在室温下搅拌 16 小时。通过添加饱和碳酸钠水溶液使反应混合物呈碱性, 并用 DCM (3x 25ml) 萃取该碱性溶液, 添加盐水以促进完全分离。将有机层合并、干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩。对粗残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 用 20% 乙酸乙酯: 石油溶剂油洗脱, 获得标题化合物 16(iii), 为淡黄色的油 (231mg, 34%)。

[0598] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.02, dd, $J = 18.0, 6.6\text{Hz}$, 6H; 1.66, m, 1H; 2.25, m, 1H; 2.60, m, 1H; 5.64, dd, $J = 10.9, 5.0\text{Hz}$, 1H; 7.27, m, 1H; 7.28, t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H; 7.36, t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H; 7.56, d, $J = 7.4\text{Hz}$, 2H; 7.74, dd, $J = 5.3, 2.9\text{Hz}$, 2H; 7.87, dd, $J = 5.3, 2.9\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 361.0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0599]

16(iv)



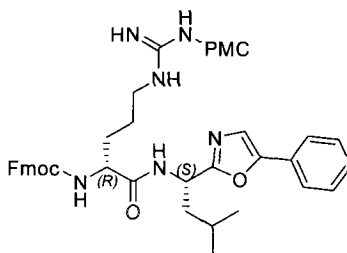
[0600] 向 16(iii) (0.19g, 0.53mmol) 在乙醇 (10ml) 中的溶液中添加乙二胺 (0.14ml, 2.25mmol), 并将所得溶液加热回流 5 小时。用乙酸乙酯 (50ml) 稀释冷却的反应混合物, 然

后用 1M HCl (3x25ml) 萃取。添加 1M NaOH 使合并的水萃取液呈碱性, 然后用 DCM (3x25ml) 萃取。将合并的有机萃取液干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩, 获得产物 16(iv), 为淡黄色晶体 (100mg, 82%)。

[0601] 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0.96, dd, $J = 6.2, 9.0$ Hz, 6H; 1.73, m, 5H; 4.13, t, $J = 7.2$ Hz, 1H; 7.24, s, 1H; 7.31, t, $J = 7.7$ Hz, 1H; 7.42, t, $J = 7.8$ Hz, 2H; 7.62, d, $J = 7.8$ Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 231 (100%) $[M+H]^+$.

[0602]

16(v)

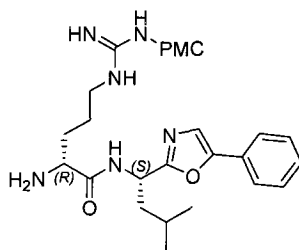


[0603] 通过方案 1, 使用在无水的乙腈 (5ml) 中的 16(iv) (0.10g, 0.43mmol) 和 (R)-Fmoc-精氨酸 (PMC)-OH (0.28g, 0.42mmol) 与 EDCI (0.11g, 0.57mmol) 和 HOBT (0.07g, 0.52mmol) 制备该化合物。使用 2% 甲醇 : DCM 纯化, 获得产物 16(v), 为浓厚的灰白色的油 (292mg, 79%)。

[0604] 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0.88, m, 6H; 1.23, d, $J = 3.2$ Hz, 6H; 1.66, m, 6H; 1.77, m, 2H; 2.03, m, 4H; 2.53, m, 8H; 3.23, m, 2H; 4.02, br s, 1H; 4.23, m, 4H; 5.24, m, 2H; 6.37, m, 4H; 7.10, s, 1H; 7.26, m, 6H; 7.69, m, 3H; 7.67, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 874.9 (48%) $[M+H]^+$; 438 (74); 143 (100).

[0605]

16(vi)

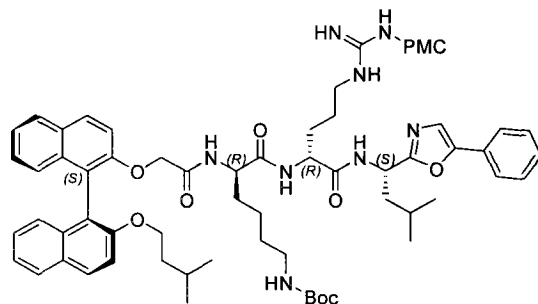


[0606] 通过方案 2, 使用在无水的乙腈 (8ml) 中的 16(v) (0.26g, 0.30mmol) 和哌啶 (0.1ml, 1.01mmol) 制备该化合物。使用 2-10% 甲醇 : DCM 纯化, 获得产物 16(vi), 为淡黄色固体 (189mg, 98%)。

[0607] 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 0.94, dd, $J = 12.3, 6.6$ Hz, 6H; 1.28, s, 6H; 1.61, m, 4H; 1.79, m, 5H; 2.07, s, 3H; 2.13, br s, 2H; 2.52, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.58, m, 2H; 3.17, m, 2H; 3.48, m, 1H; 5.23, AB quart, $J = 6.6$ Hz, 1H; 6.42, br s, 3H; 7.18, s, 1H; 7.27, m, 1H; 7.35, t, $J = 7.6$ Hz, 2H; 7.55, d, $J = 7.3$ Hz, 2H; 8.08, br d, 1H. MS (ES+ve) m/z 653 (100%) $[M+H]^+$; 327 (41) $[M+H]^{2+}$.

[0608]

16(vii)



[0609] 通过方案 1, 使用在无水乙腈 (7ml) 中的 16(vi) (0.19g, 0.29mmol) 和 6(vi) (0.19g, 0.29mmol) 与 EDCI (0.08g, 0.42mmol) 和 HOBT (0.06g, 0.41mmol) 制备该化合物。使用 2% 甲醇 : DCM 纯化, 获得产物 16(vii), 为灰白色固体 (343mg, 92%)。

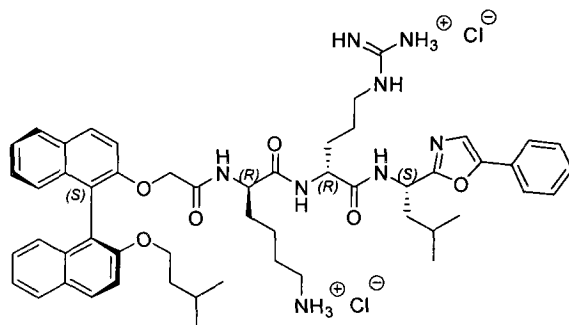
[0610] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.48, dd, $J = 16.1, 6.4\text{Hz}$, 6H; 0.88, m, 2H; 0.95, m, 7H; 1.17, m, 6H; 1.27, m, 7H; 1.41, s, 9H; 1.74, m, 8H; 2.06, s, 3H; 2.52, m, 8H; 2.81, m, 3H; 3.18, m, 1H; 3.85, m, 1H; 4.03, m, 2H; 4.41, m, 3H; 4.79, m, 1H; 5.25, m, 1H; 6.15, m, 1H; 6.29, br s, 2H; 7.32, m, 17H; 7.90, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 1278 (47%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 1277 (56) $[\text{M}]^+$; 639 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0611] 化合物 16 和化合物 17

[0612] 通过方案 3, 使用在 DCM (2ml) 中的 16(vii) (0.34g, 0.27mmol) 和 TFA (2ml, 27.0mmol) 制备这些化合物。使用乙醚从甲醇中沉淀 (3 次), 获得两种化合物的混合物, 通过制备反相 HPLC 分离它们, 获得白色固体 16 (73mg, 25%) 和灰白色固体 17 (62mg, 21%)。

[0613] 化合物 16

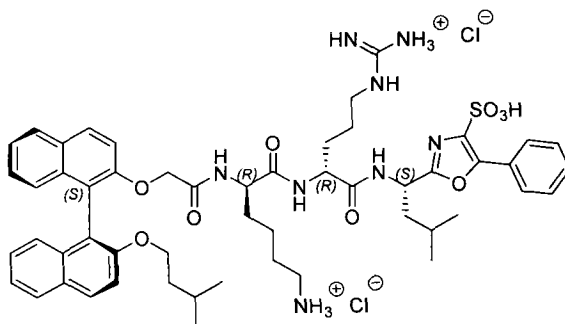
[0614]



[0615] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 0.50, dd, $J = 16.9, 6.6\text{Hz}$, 6H; 0.98, m, 9H; 1.21, m, 5H; 1.38, m, 4H; 1.69, m, 4H; 1.88, m, 2H; 2.73, m, 2H; 3.19, m, 1H; 3.96, m, 1H; 4.10, m, 2H; 4.45, ABquart, $J = 14.6\text{Hz}$, 2H; 5.22, m, 1H; 7.05, t, $J = 6.6\text{Hz}$, 2H; 7.21, m, 2H; 7.43, m, 8H; 7.71, m, 2H; 8.00, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 911 (16%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 456 (100) $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$.

[0616] 化合物 17

[0617]

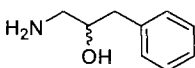


[0618] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 0.50, dd, $J = 12.4, 12.4\text{Hz}$, 6H; 0.96, m, 6H; 1.24, m, 20H; 2.10, m, 2H; 3.15, m, 1H; 3.98, m, 1H; 4.15, m, 2H; 4.46, m, 2H; 5.06, m, 1H; 7.09, m, 3H; 7.40, m, 4H; 7.66, m, 4H; 7.92, m, 4H; 8.33, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 992 (38%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 496 (100) $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$.

[0619] 化合物 18 的合成

[0620]

18(i)

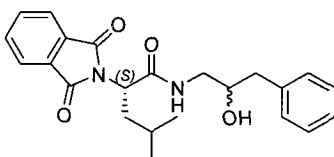


[0621] 将 (2,3-环氧丙基) 苯 (0.5ml, 3.80mmol) 在浓氨溶液 (10ml, 28%) 中的悬浮液放置在具有 100bar 压盖 (pressure cap) 的特氟隆管中, 然后在 110°C 的微波反应器中加热 30 分钟。在冷却后, 用 DCM (3x 15ml) 萃取混合物, 将有机层合并、干燥 (MgSO_4) 并真空浓缩, 获得产物 18(i), 为无色棱晶 (490mg, 86%)。

[0622] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 2.01, br s, 3H; 2.59, m, 1H, 2.73, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 2H; 2.78, m, 1H; 3.72, m, 1H; 7.22, m, 5H. MS (ES+ve) m/z 152 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 134 (21); 117 (12).

[0623]

18(ii)

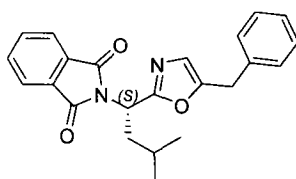


[0624] 通过方案 1, 使用在乙腈 (10ml) 中的 18(i) (0.84, 3.23mmol) 和 16(i) 与 EDCI (0.75g, 3.94mmol) 和 HOBT (0.53g, 3.97mmol) 制备该化合物。用 50% 乙酸乙酯: 石油溶剂油纯化, 获得产物 18(ii), 为无色的油 (1.02g, 80%)。

[0625] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.88, dd, $J = 6.4, 2.1\text{Hz}$, 6H; 1.43, m, 1H; 1.81, m, 1H; 2.30, m, 1H; 2.67, m, 2H; 3.01, br s, 1H; 3.07, m, 1H; 3.44, m, 1H; 3.86, m, 1H; 4.84, dd, $J = 11.4, 4.7\text{Hz}$, 1H; ; 6.74, br s, 1H; 7.20, m, 5H; 7.69, m, 2H; 7.80, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 433 (20%) $[\text{M}+\text{K}]^+$; 417 (51) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 395 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0626]

18(iii)

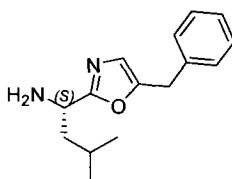


[0627] 向三氧化铬 (0.51g, 5.1mmol) 在水 (10ml) 中的溶液中缓慢添加浓 H_2SO_4 (10ml, 95%)。然后将冷却的溶液分批添加到 18(ii) (0.82g, 2.1mmol) 在丙酮 (7.5ml) 中的溶液中 (注意: 放热反应)。将所得溶液在室温下搅拌 16 小时。通过添加饱和碳酸钠水溶液使反应混合物呈碱性, 并用 DCM (3x25ml) 萃取该碱性溶液, 添加盐水以促进完全分离。将有机层合并、干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩。对粗残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 用 25% 乙酸乙酯: 石油溶剂油洗脱, 获得标题化合物 18(iii), 为暗黄色的油 (200mg, 25%)。

[0628] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 0.98, dd, $J = 9.1, 6.4$ Hz, 6H; 1.60, m, 1H; 2.14, m, 1H; 2.51, m, 1H; 3.92, s, 2H; 5.52, dd, $J = 5.0, 11.1$ Hz, 1H; 6.65, s, 1H; 7.22, m, 5H; 7.72, dd, $J = 5.3, 3.2$ Hz, 2H; 7.85, dd, $J = 5.6, 2.9$ Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 375 (100%) $[M+H]^+$.

[0629]

18(iv)

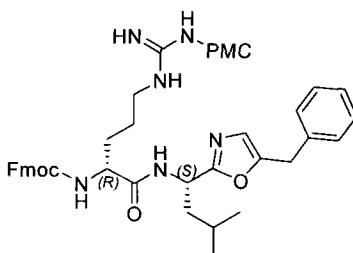


[0630] 将 18(iii) (0.20g, 0.53mmol) 和乙二胺 (0.20ml, mmol) 在乙醇 (10ml) 中的溶液放置在具有 100bar 压盖的特氟隆管中, 然后在 100°C 的微波反应器中加热 20 分钟。用乙酸乙酯 (50ml) 稀释冷却的反应混合物, 然后用 5% HCl (4x 25ml) 萃取。添加 1M NaOH 使合并的水萃取液呈碱性, 然后用 DCM (4x25ml) 萃取。将有机萃取液干燥 ($MgSO_4$) 并真空浓缩, 获得产物 18(iv), 为浓厚的无色的油 (111mg, 81%)。

[0631] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 0.89, m, 6H; 1.64, m, 5H; 3.95, s, 2H; 4.0, m, 1H; 6.62, s, 1H; 7.26, m, 5H. MS (ES+ve) m/z 245 (83%) $[M+H]^+$; 228 (100) $[M-NH_2]^+$.

[0632]

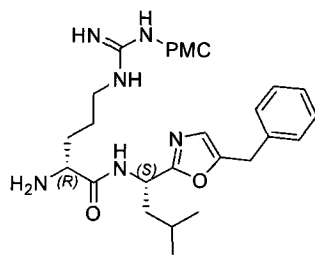
18(v)



[0633] 通过方案 1, 使用在无水乙腈 (6ml) 中的 18(iv) (88mg, 36 μ mol) 和 (R)-Fmoc-精氨酸 (PMC)-OH (240mg, 37 μ mol) 与 EDCI (95mg, 50 μ mol) 和 HObt (64mg, 47 μ mol) 制备该化合物。用 2% 甲醇: DCM 纯化, 获得产物 18(v), 为淡黄色的油 (302mg, 94%)。

[0634] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 0.82, d, $J = 6.4$ Hz, 6H; 1.24, s, 6H; 1.72, m, 9H; 2.01, s, 3H; 2.54, m, 8H; 3.23, m, 2H; 3.81, s, 2H; 4.03, m, 1H; 4.24, m, 3H; 5.14, q, $J = 7.3$ Hz, 1H; 6.47, m, 5H; 7.21, m, 8H; 7.37, m, 2H; 7.49, d, $J = 7.3$ Hz, 2H; 7.69, $J = 7.3$ Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 888.9 (78%) $[M+H]^+$; 445.3 (100) $[M+H]^{2+}$.

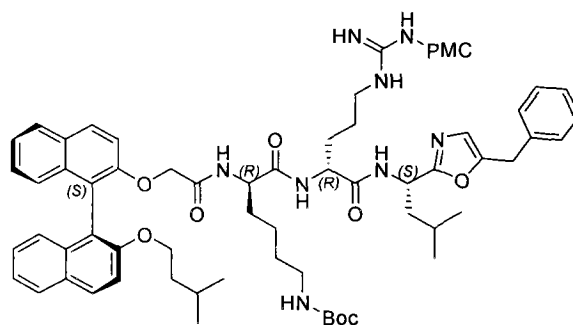
[0635]

18(vi)

[0636] 通过方案 2, 使用在无水乙腈 (7ml) 中的 18(v) (0.30g, 0.34mmol) 和哌啶 (0.15ml, 1.51mmol) 制备该化合物。用 2-10% 甲醇 : DCM 纯化, 获得产物 18(vi), 为浓厚的淡黄色的油 (222mg, 97%)。

[0637] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.88, dd, J = 6.4, 5.3Hz, 6H; 1.28, s, 6H; 1.62, m, 9H; 2.08, s, 3H; 2.19, m, 2H; 2.53, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.57, m, 2H; 3.14, m, 2H; 3.42, m, 1H; 3.90, s, 2H; 5.09, q, J = 7.0Hz, 1H; 6.38, m, 3H; 6.59, s, 1H; 7.23, m, 5H; 8.00, br d, J = 8.5Hz, 1H.

[0638]

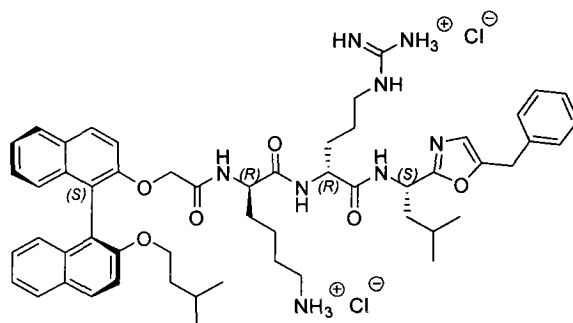
18(vii)

[0639] 通过方案 1, 使用在无水乙腈 (5ml) 中的 18(vi) (0.11g, 0.16mmol) 和 6(vi) (0.10g, 0.16mmol) 与 EDCI (0.04g, 0.21mmol) 和 HObt (0.03g, 0.24mmol) 制备该化合物。用 2-5% 甲醇 : DCM 纯化, 获得产物 18(vii), 为灰白色固体 (131mg, 64%)。

[0640] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.46, dd, J = 18.25, 6.4Hz, 6H; 0.78, m, 2H; 0.89, m, 8H; 1.18, m, 14H; 1.42, s, 9H; 1.64, m, 8H; 2.08, s, 3H; 2.58, m, 10H; 2.79, br s, 1H; 2.91, m, 2H; 3.19, m, 1H; 3.92, m, 5H; 4.43, m, 3H; 4.79, m, 1H; 5.10, m, 1H; 6.25, m, 3H; 7.27, m, 12H; 7.91, m, 5H. MS (ES+ve) m/z 1291 (28%) [M+H]⁺; 646 (67) [M+H]²⁺; 83 (100)。C₇₃H₉₅N₈O₁₁S 的 HRMS (ES+ve), 计算值 1291.6841, 实测值 1291.6835。

[0641] 化合物 18

[0642]



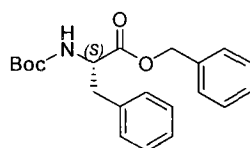
[0643] 通过方案 3, 使用 18(vii) (132mg, 0.10mmol) 和 TFA : TIPS : H₂O(95 : 2.5 : 2.5) (2ml) 制备该化合物。用乙醚从甲醇中沉淀 (3 次), 获得产物 18, 为灰白色粉末 (57mg, 62%)。

[0644] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 0.52, dd, J = 16.1, 6.4Hz, 6H; 0.91, m, 8H; 1.19, m, 5H; 1.57, m, 10H; 2.78, m, 2H; 3.17, m, 2H; 3.30, m, 2H; 3.49, q, J = 7.0Hz, 2H; 4.04, m, 4H; 4.53, ABquart, J = 14.1Hz, 1H; 5.17, m, 1H; 7.08, m, 2H; 7.25, m, 9H; 7.49, dd, J = 17.3, 9.0Hz, 2H; 7.89, m, 2H; 8.01, dd, J = 9.1, 2.6Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 925 (4%) [M+H]⁺; 463.5 (100) [M+H]²⁺.

[0645] 化合物 19 的合成

[0646]

19(i)

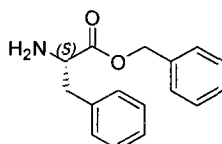


[0647] 向在丙酮 (30ml) 中的 Boc-(L)-Phe-OH(265mg, 1.00mmol) 和碳酸钾 (691mg, 5.0mmol) 中添加苄基溴 (0.24ml, 2.0mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 首先用 5% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱以除去苄基溴, 然后用 DCM 洗脱以获得产物 19(i), 为白色固体 (351mg, 99%)。

[0648] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 1.46, s, 9H; 3.12, m, 2H; 4.68, m, 1H; 5.15, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.16, m, NH; 5.19, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 7.09, m, 2H; 7.25, m, 3H; 7.32, m, 2H; 7.36, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 401.1 (40%) [M+HCOOH]⁺; 378.1 (20) [M+Na]⁺; 356.1 (25) [M+H]⁺; 300.0 (60) [M+H-C₄H₈]⁺; 256.0 (100) [M+H-BOC]⁺.

[0649]

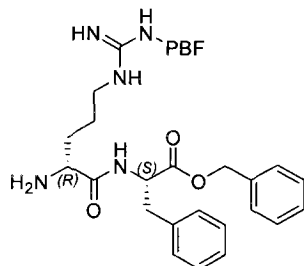
19(ii)



[0650] 向在 DCM(2ml) 中的 19(i) (346mg, 0.973mmol) 中添加 TFA(2ml), 并将所得溶液在室温下搅拌 3 小时。然后用 DCM(5ml) 稀释溶液, 并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发至干, 获得期望产物 19(ii), 为无色的油 (203mg, 82%)。

[0651] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 1.54, s, NH₂; 2.78, dABq, J₁ = 13.5Hz, J₂ = 5.5Hz, 1H; 2.96, dABq, J₁ = 13.5Hz, J₂ = 7.5Hz, 1H; 3.65, m, 1H; 5.00, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.56, m, NH; 5.03, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 7.02, d, J = 6.9Hz, 2H; 7.15, m, 8H. MS (ES+ve) m/z 256.1 (100%) [M+H]⁺.

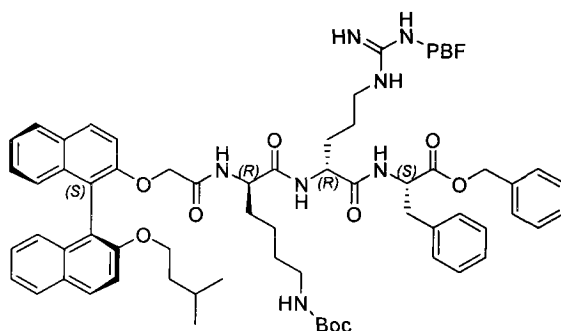
[0652]

19(iv)

[0653] 分两步制备该化合物。第一步通过方案 1, 使用 19(ii) (200mg, 0.78mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH(464mg, 0.70mmol) 以获得 Fmoc 保护的前体 19(iii), 为白色泡沫状固体 (573mg, MS(ES+ve)m/z 899.8(100%) [M+H]⁺)。然后通过方案 2 将该前体 (200mg) 脱保护, 获得期望的化合物 19(iv), 为白色固体 (148mg, 两步 89%)。

[0654] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 1.32, s, 6H; 1.44, m, 2H/NH₂; 1.66, m, 2H; 1.80, dist t, 2H; 2.12, s, 3H; 2.58, s, 3H; 2.60, s, 3H; 2.61, m, 2H; 3.12, m, 4H; 3.36, m, 1H; 4.81, m, 1H; 5.07, ABq, J = 12.2Hz, 1H; 5.15, ABq, J = 12.2Hz, 1H; 6.41, m, NH; 7.09, d, J = 6.6Hz, 2H; 7.25, m, 5H; 7.32, m, 3H; 7.88, d, J = 6.8Hz, NH. MS(ES+ve)m/z677.9(100%) [M+H]⁺.

[0655]

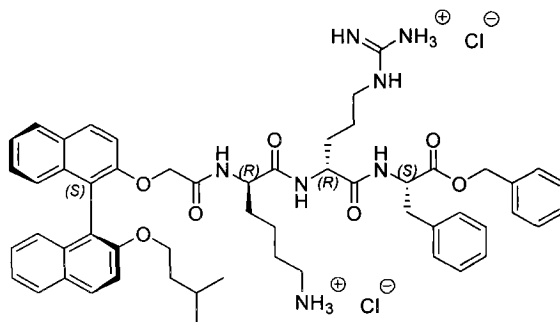
19(v)

[0656] 通过方案 1, 使用 6(vi) (122mg, 0.190mmol) 和 19(iv) (140mg, 0.207mmol) 制备该化合物, 获得 19(v), 为白色固体 (197mg, 71%)。

[0657] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 0.48, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.54, d, J = 6.2Hz, 3H; 0.78, m, 2H; 0.89, m, 2H; 1.20, m, 8H; 1.43, s, 9H; 1.58, m, 1H; 1.78, dist t, 2H; 2.12, s, 3H; 2.60, s, 3H; 2.61, s, 3H; 2.62, m, 2H; 2.90, m, 3H; 3.06, m, 2H; 3.19, m, 1H; 3.88, m, 1H; 4.06, m, 2H; 4.37, m, 1H; 4.39, ABq, J = 6.6Hz, 1H; 4.52, ABq, J = 6.6Hz, 1H; 4.86, m, 1H/NH; 5.10, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.18, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 6.19, d, J = 7.3Hz, NH; 6.35, br s, NH; 7.22, m, 8H; 7.33, m, 9H; 7.45, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.85, d, J = 8.2Hz, 1H; 7.88, d, J = 7.9Hz, 1H; 7.96, d, J = 8.7Hz, 2H. MS(ES+ve)m/z1301.8(100%) [M+H]⁺.

[0658] 化合物 19

[0659]



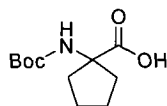
[0660] 通过方案 3, 使用 19(v) (195mg, 0.148mmol) 制备该化合物, 获得 19, 为灰白色固体 (128mg, 85%)。

[0661] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 0.46, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.52, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.92, m, 2H; 1.08, m, 2H; 1.20, m, 2H; 1.50, m, 5H; 2.76, m, 2H; 3.03, m, 3H; 3.15, m, 1H; 3.88, m, 1H; 4.06, m, 2H; 4.28, m, 1H; 4.46, m, 2H; 4.69, m, 1H; 5.11, s, 2H; 7.13, m, 8H; 7.27, m, 8H; 7.41, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.51, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.85, m, 2H; 7.98, dist t, 2H. MS (ES+ve) m/z 936 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 468.9 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0662] 化合物 20 的合成

[0663]

20(i)

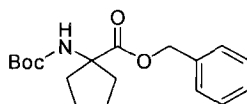


[0664] 向在无水乙腈 (10ml) 中的 1-氨基-1-环戊烷羧酸 (100mg, 0.774mmol) 中添加四甲基氢氧化铵五水合物 (190mg, 1.04mmol), 并将混合物在室温下搅拌直到酸溶解。然后添加 Boc 酸酐 (300mg, 1.37mmol), 并将所得溶液搅拌四天。然后除去溶剂, 并将所得残余物在水和乙醚之间分配。用另一份乙醚洗涤水层, 然后用固体柠檬酸酸化至 pH 3-4。然后用乙酸乙酯 (3x15ml) 反萃取水层, 然后合并、干燥 (MgSO_4) 并蒸发至干, 获得 20(i), 为淡黄色的油 (101mg, 57%)。

[0665] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.44, s, 9H; 1.78, m, 4H; 1.96, m, 2H; 2.29, m, 2H; 5.06, br s, NH; 10.19, br s, COOH.

[0666]

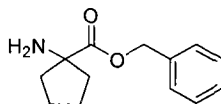
20(ii)



[0667] 向在丙酮 (25ml) 中的 20(i) (120mg, 0.523mmol) 和碳酸钾 (178mg, 1.29mmol) 中添加苄基溴 (0.1ml, 0.920mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 最初使用 5% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱以除去苄基溴, 然后使用 DCM 洗脱以获得产物 20(ii), 为无色的油, 放置后固化为白色固体 (173mg, 96%)。

[0668] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.37, s, 9H; 1.74, m, 4H; 1.91, m, 2H; 1.20, m, 2H; 5.08, br s, NH; 5.13, s, 2H; 7.30, m, 5H. MS (ES+ve) m/z 320 (50%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 220 (100) $[\text{M}+\text{H}-\text{BOC}]^+$.

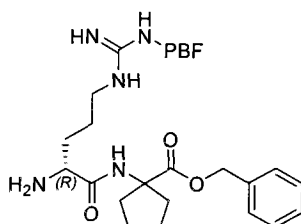
[0669]

20(iii)

[0670] 向在DCM(2ml)中的20(ii)(170mg,0.532mmol)中添加TFA(2ml),并将所得溶液在室温下搅拌90分钟。然后用乙酸乙酯(5ml)稀释溶液,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发至干,获得期望产物20(iii),为淡黄色的油(102mg,87%)。

[0671] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 1.58, m, 2H; 1.67, s, NH₂; 1.73, m, 2H; 1.84, m, 2H; 2.08, m, 2H; 5.12, s, 2H; 7.32, m, 5H. MS(ES+ve)m/z219.9(100%) [M+H]⁺.

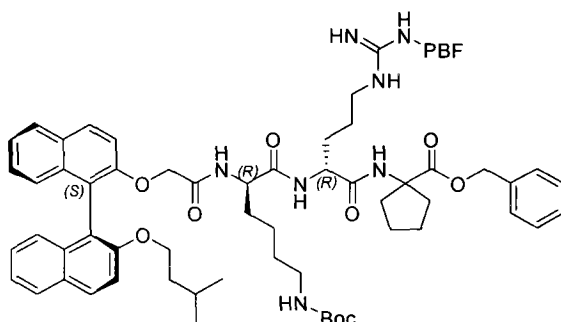
[0672]

20(v)

[0673] 分两步制备该化合物。最初通过方案1偶联,使用20(iii)(100mg,0.456mmol)和Fmoc-(D)-arg(Pbf)-OH(296mg,0.456mmol)以获得Fmoc保护的前体20(iv),为白色泡沫状固体(MS(ES+ve)m/z850(100%) [M+H]⁺)。然后通过方案2将该前体脱保护,获得期望的化合物20(v),为白色固体(152mg,两步53%)。

[0674] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 1.44, s, 6H; 1.46, m, 2H; 1.63, m, 2H; 1.76, 4H/NH₂; 1.93, m, 2H; 2.07, s, 3H; 2.24, m, 2H; 2.50, s, 3H; 2.58, s, 3H; 2.93, s, 2H; 3.20, m, 2H; 3.87, m, 1H; 5.08, s, 2H; 6.37, br s, NH; 6.42, br s, NH; 7.28, m, 5H; 7.52, s, NH; 7.75, m, NH. MS(ES+ve)m/z628(100%) [M+H]⁺.

[0675]

20(vi)

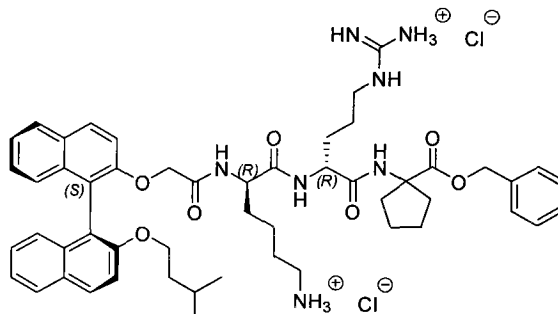
[0676] 通过方案1,使用6(vi)(100mg,0.155mmol)和20(v)(141mg,0.224mmol)制备该化合物,获得20(vi),为白色固体(123mg,63%)。

[0677] ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 0.47, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.52, d, J = 6.4Hz, 3H; 0.78, m, 2H; 0.94, m, 1H; 1.23, m, 7H; 1.42, s, 9H; 1.43, s, 3H; 1.44, s, 3H; 1.70, m, 4H; 1.96, m, 2H; 2.07, s, 3H; 2.11, m, 1H; 2.25, m, 1H; 2.50, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.91, s, 2H; 2.93, m, 2H; 3.07, m, 2H; 3.87, m, 1H; 4.00, m, 2H; 4.37, m, 2H; 4.59, m, 1H; 4.79, m, NH; 5.07, s, 2H; 6.15, d, J

= 6.9Hz, NH; 6.25, br s, NH; 7.11, d, J = 8.5Hz, 1H; 7.15, d, J = 8.5Hz, 1H; 7.26, m, 10H; 7.43, d, J = 9.1Hz, 1H; 7.84, d, J = 8.4Hz, 1H; 7.85, d, J = 8.4Hz, 1H; 7.93, d, J = 6.9Hz, 1H; 7.94, d, J = 9.0Hz, 1H. MS (ES+ve) m/z 1252 (100%) [M+H]⁺.

[0678] 化合物 20

[0679]



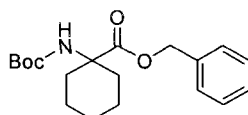
[0680] 通过方案 3, 使用 20 (vi) (110mg, 0.088mmol) 制备该化合物, 获得 20, 为灰白色固体 (83mg, 97%)。

[0681] ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 0.51, d, J = 6.5Hz, 3H; 0.57, d, J = 6.5Hz, 3H; 0.95, m, 2H; 1.14, m, 2H; 1.24, m, 2H; 1.42, m, 1H; 1.57, m, 5H; 1.77, m, 4H; 1.98, m, 2H; 2.12, m, 1H; 2.30, m, 1H; 2.79, m, 2H; 3.08, m, 2H; 3.95, m, 1H; 4.14, m, 2H; 4.27, m, 1H; 4.45, ABq, J = 14.7Hz, 1H; 4.55, ABq, J = 14.7Hz, 1H; 5.07, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 5.12, ABq, J = 12.3Hz, 1H; 7.06, t, J = 9.3Hz, 2H; 7.20, m, 2H; 7.34, m, 7H; 7.47, d, J = 8.9Hz, 1H; 7.55, d, J = 9.0Hz, 1H; 7.89, d, J = 8.3Hz, 1H; 7.92, d, J = 8.3Hz, 1H; 8.01, d, J = 8.9Hz, 1H; 8.02, d, J = 8.9Hz, 1H. MS (ES+ve) m/z 900 (5%) [M+H]⁺; 450.7 (100) [M+2H]²⁺.

[0682] 化合物 21 的合成

[0683]

21(i)

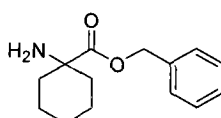


[0684] 向在丙酮 (30ml) 中的 Boc-1-氨基-1-环己烷羧酸 (168mg, 0.69mmol) 和碳酸钾 (691mg, 5.00mmol) 中添加苄基溴 (0.17ml, 1.40mmol)。将所得溶液加热回流过夜, 然后冷却、过滤并蒸发至干。对所得残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 首先用 5% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱以除去苄基溴, 然后用 DCM 洗脱以获得产物 21 (i), 为无色的油 (226mg, 98%)。

[0685] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.28, m, 1H; 1.38, s, 9H; 1.42, m, 2H; 1.58, m, 3H; 1.82, m, 2H; 1.98, m, 2H; 4.86, s, NH; 5.12, s, 2H; 7.32, m, 5H. MS (ES+ve) m/z 379 (70%) [M+HCOOH]⁺; 356.1 (20) [M+Na]⁺; 334.1 (40) [M+H]⁺; 278.1 (100) [M+H-C₄H₈]⁺; 234.0 (95) [M+H-BOC]⁺.

[0686]

21(ii)



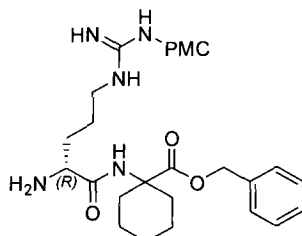
[0687] 向在 DCM (2ml) 中的 21 (i) (218mg, 0.654mmol) 中添加 TFA (2ml), 并将所得溶液在

室温下搅拌 3 小时。然后用 DCM(5ml) 稀释溶液,并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤,直到洗液呈碱性。然后将有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发至干,获得期望产物 21(ii),为淡黄色的油 (121mg, 79%)。

[0688] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.39, m, 6H; 1.56, m, 2H; 1.72, s, NH_2 ; 1.87, m, 2H; 5.06, s, 2H; 7.26, m, 5H. MS (ES+ve) m/z 234.0 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0689]

21(iv)

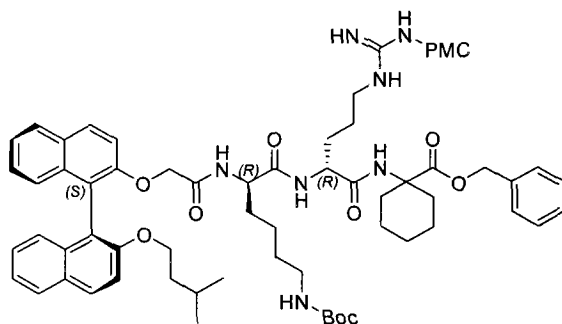


[0690] 分两步制备该化合物。第一步通过方案 1,使用 21(ii) (115mg, 0.49mmol) 和 Fmoc-(D)-arg(Pmc)-OH(318mg, 0.48mmol) 以获得 Fmoc 保护的前体 21(iii),为白色泡沫状固体 (402mg, MS (ES+ve) m/z 877.9 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$)。然后通过方案 2 将该前体 21(iii) (200mg) 脱保护,获得期望的化合物 21(iv),为白色固体 (141mg, 两步 87%)。

[0691] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 1.30, s, 6H; 1.58, m, 10H/ NH_2 ; 1.79, dist t, 2H; 1.90, m, 2H; 2.10, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.58, s, 3H; 2.62, m, 2H; 3.14, m, 4H; 3.44, m, 1H; 5.06, ABq, $J = 12.6\text{Hz}$, 1H; 5.09, ABq, $J = 12.6\text{Hz}$, 1H; 6.41, m, NH; 7.29, m, 5H; 7.80, s, NH. MS (ES+ve) m/z 656.3 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0692]

21(v)

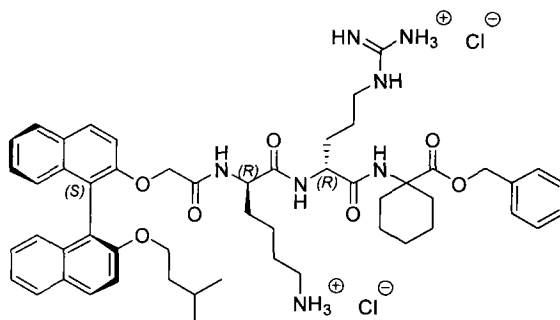


[0693] 通过方案 1,使用 6(vi) (122mg, 0.190mmol) 和 21(iv) (140mg, 0.213mmol) 制备该化合物,获得 21(v),为白色固体 (163mg, 67%)。

[0694] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.49, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.54, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.78, m, 2H; 0.92, m, 2H; 1.20, m, 6H; 1.29, s, 6H; 1.44, s, 9H; 1.53, m, 2H; 1.77, m, 3H; 1.89, m, 1H; 2.09, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.59, m, 2H; 2.89, m, 2H; 3.09, m, 2H; 3.89, m, 1H; 4.04, m, 2H; 4.36, ABq, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H; 4.42, m, 1H; 4.54, ABq, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H; 4.80, m, NH; 5.06, s, 2H; 6.14, br s, NH; 6.36, br s, NH; 7.26, m, 12H; 7.44, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.84, d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H; 7.86, d, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H; 7.92, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.95, d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 1280.3 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0695] 化合物 21

[0696]

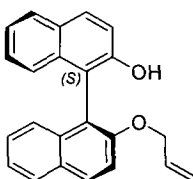


[0697] 通过方案 3, 使用 21 (v) (106mg, 0.083mmol) 制备该化合物, 获得 21, 为灰白色固体 (35mg, 43%)。

[0698] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 0.50, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.56, d, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H; 0.94, m, 2H; 1.18, m, 3H; 1.57, m, 13H; 1.94, m, 5H; 2.78, m, 2H; 3.08, m, 2H; 3.93, m, 1H; 4.12, m, 2H; 4.30, m, 1H; 4.42, ABq, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H; 4.54, ABq, $J = 14.6\text{Hz}$, 1H; 5.02, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.09, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 7.06, dist t, 2H; 7.20, dist t, 2H; 7.32, m, 7H; 7.44, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.53, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.90, dist t, 2H; 8.00, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 8.01, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 8.09, s, NH. MS (ES+ve) m/z 915.0 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 457.9 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0699] 化合物 22 的合成

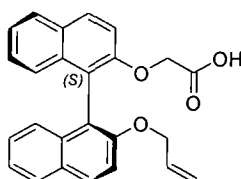
[0700]

22(i)

[0701] 在 N_2 气氛下, 向 1,1'-联萘-2,2'-二酚 (4.89g, 17.1mmol) 在无水的丙酮 (40ml) 中的溶液中添加无水碳酸钾 (3g)。在搅拌 1 小时后, 在 2 小时内滴加烯丙基溴 (1.55ml, 17.9mmol) 在丙酮 (20ml) 中的溶液。然后将混合物加热回流过夜, 然后冷却并过滤。然后用丙酮 (10ml) 将固体残余物再洗涤两次, 然后将合并的有机萃取液蒸发至干, 获得蜜色的油。然后进行闪蒸柱色谱法, 使用 1 : 3DCM/ 己烷作为洗脱剂, 获得期望的产物 22(i), 为黄色固体 (1.905g, 53%)。 $R_f = 0.06$ (1 : 1 己烷 /DCM)。还回收了二取代的产物 (4%) 和原料 (7%)。

[0702] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4.48, m, 2H; 5.00, m, 2H; 5.51, m, 1H; 7.13, dist d, $J = 4.3\text{Hz}$, 1H; 7.28, m, 7H; 7.83, m, 3H; 7.92, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H.

[0703]

22(ii)

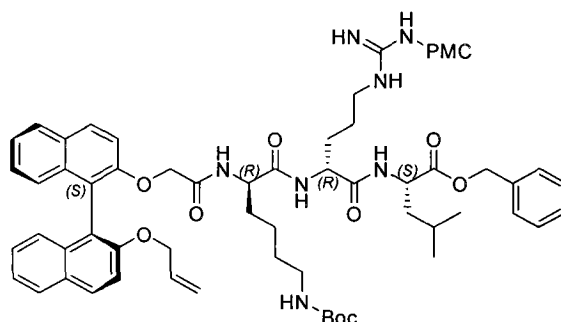
[0704] 向在无水的 MeOH (50ml) 中的 22(i) (1.91g, 5.84mmol) 中添加 (8.1g, 58.6mmol) 和溴乙酸 (4.05g, 29.3mmol)。在添加溴乙酸后, 溶液的颜色从黄色变为几乎清澈。然后将溶

液加热回流 3 小时,在此期间有白色的沉淀自溶液析出。然后将反应混合物蒸发至干,并将残余物溶于水 (50ml)。然后用乙醚 (3x30ml) 洗涤该溶液,然后用 3M HCl 酸化水层。然后用 DCM (3x30ml) 萃取该酸化的溶液,获得黄色溶液。然后将该黄色溶液干燥 (MgSO_4),然后蒸发至干,获得产物 22(ii),为黄色的泡沫状固体 (1.87g, 83%)。

[0705] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 4.48, m, 2H; 4.55, ABq, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H; 4.67, ABq, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H; 4.95, m, 2H; 5.65, m, 1H; 7.13, app t, 2H; 7.24, m, 2H; 7.34, m, 3H; 7.42, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H; 7.87, d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H; 7.87, d, $J = 8.2\text{Hz}$, 1H; 7.96, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.97, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 385.0 (90%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 402.0 (100) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0706]

22(iii)

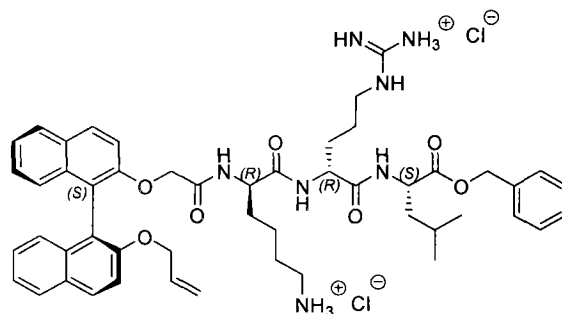


[0707] 通过方案 1,使用 22(ii) (46mg, 0.12mmol) 和 1(viii) (110mg, 0.12mmol) 制备该化合物,获得期望产物 22(iii),为白色固体 (124mg, 84%)。 $R_f = 0.16$ (5% MeOH/DCM)。

[0708] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.78, m, 2H; 0.87, d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H; 0.89, d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H; 0.97, m, 1H; 1.20, m, 4H; 1.27, s, 6H; 1.39, m, 2H; 1.41, s, 9H; 1.63, m, 3H; 1.75, m, 3H; 2.08, s, 3H; 2.53, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.57, m, 2H; 2.88, m, 2H; 3.13, m, 2H; 4.09, m, 1H; 4.47, m, 6H; 4.79, m, NH; 4.86, m, 2H; 5.08, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.16, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.63, m, 1H; 6.24, m, NH; 7.10, dist d, 1H; 7.16, dist d, 1H; 7.32, m, 10H; 7.42, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.85, dist t, 2H; 7.92, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 1260 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1238 (80) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0709] 化合物 22

[0710]



[0711] 通过方案 3,使用 22(iii) (94mg, 0.076mmol) 制备该化合物,获得期望产物 22,为白色固体 (62mg, 86%)。

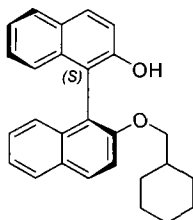
[0712] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 0.88, d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H; 0.93, d, $J = 5.6\text{Hz}$, 3H; 0.97, m, 2H; 1.15, m, 1H; 1.66, m, 10H; 2.79, m, 2H; 3.14, m, 2H; 4.14, m, 1H; 4.35, m, 1H; 4.46, m, 2H; 4.56, m, 3H; 4.93, m, 2H; 5.11, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.17, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.71, m, 1H;

7.05, m, 2H ; 7.20, dist t, 2H ; 7.33, m, 7H ; 7.46, d, J = 9.1Hz, 1H ; 7.53, d, J = 9.1Hz, 1H ; 7.90, dist t, 2H ; 8.01, d, J = 9.1Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 437 (100%) [M+2H]²⁺.

[0713] 化合物 23 的合成

[0714]

23(i)

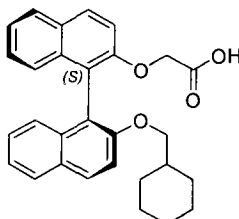


[0715] 将溴甲基环己烷 (240 μl, 1.75mmol) 添加到 1,1'-联萘-2,2'-二酚 (500mg, 1.75mmol)、碳酸钾 (1.00g, 7.27mmol) 和丙酮 (10ml) 的混合物中。将混合物搅拌回流 3 天, 然后冷却并真空浓缩。通过闪蒸色谱法纯化粗产物, 使用 1-10% 乙酸乙酯-汽油作为洗脱剂, 获得产物 23(i), 为粘性油 (400mg, 60%)。

[0716] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 1.51, m, 10H ; 2.44, m, 1H ; 3.92, m, 2H ; 7.06, d, J = 8.5Hz, 1H ; 7.26, m, 8H ; 7.44, d, J = 9.2Hz, 1H ; 7.84, d, J = 8.1Hz, 1H ; 7.89, dd, J = 6.2, 6.2Hz, 2H ; 8.02, d, J = 9.2Hz, 1H.

[0717]

23(ii)

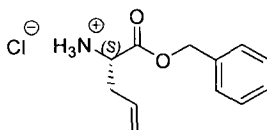


[0718] 向在甲醇 (10ml) 中的 23(i) (400mg, 1.05mmol) 中添加碳酸钾 (1.50g, 10.9mmol) 和溴乙酸 (900mg, 6.48mmol), 并将混合物搅拌回流 2 天。将反应混合物冷却, 真空除去甲醇, 将粗残余物再溶于水, 并用 1M HCl 酸化。用乙醚萃取、干燥 (Na₂SO₄) 并浓缩, 获得粗产物, 通过闪蒸色谱法纯化。用氯仿洗脱, 获得未反应的 23(i) (25%)。进一步用 2% 甲醇-氯仿洗脱, 获得 23(ii), 为粘性油 (240mg, 51.9%)。

[0719] ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 0.51, m, 2H ; 0.83, m, 3H ; 1.17, br t, 2H ; 1.36, m, 4H ; 3.71, m, 1H ; 3.79, m ; 4.49, ABq, J = 16.6, 1H ; 4.61, ABq, J = 16.6Hz, 1H ; 7.18, m, 4H ; 7.30, m, 3H ; 7.40, d, J = 9.3Hz, 1H ; 7.82, d, J = 7.8Hz, 1H ; 7.83, d, J = 7.8Hz, 1H ; 7.91, d, J = 9.3Hz, 1H ; 7.92, d, J = 9.3Hz, 1H, 9.25, br s, 1H.

[0720]

23(iii)



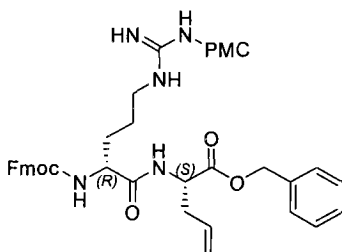
[0721] 向在苯甲醇 (5mL) 中的 (S)-烯丙基甘氨酸 (225mg, 1.96mmol) 中添加亚硫酸氯 (2mL), 将所得混合物搅拌 16 小时, 然后添加乙醚 (30mL), 并用水 (3x30mL) 萃取。将水层

浓缩,用 2M 碳酸氢钠 (20mL) 稀释,并用 DCM(3x30mL) 萃取。将合并的有机部分干燥,用 1M HCl/ 乙醚 (2mL) 酸化并蒸发。将粗产物溶于最少量的 MeOH 中,并用乙醚沉淀,获得标题化合物 23(iii),为白色固体 (322mg, 1.34mmol, 68%)。Mp 186-191°C。

[0722] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, D_2O) δ 2.55, m, 2H; 4.08, t, $J = 5.4\text{Hz}$, 1H; 5.11, m, 4H; 5.51, m, 1H; 7.28, m, 5H. MS (CI+ve) m/z 205 (25%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0723]

23(iv)

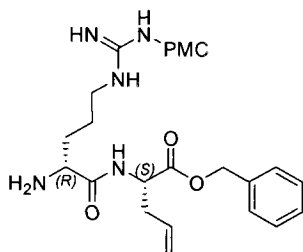


[0724] 通过方案 1, 使用 23(iii) (155mg, 0.65mmol) 和 (R)-Fmoc-Arg(PMC)-OH (431mg, 0.65mmol) 制备该化合物, 获得 23(iv) (280mg, 0.33mmol, 51%), 为白色固体。Mp 78-74°C。

[0725] $^1\text{H NMR}$ (300MHz CDCl_3) δ 1.22, s, 6H; 1.58, m, 2H; 1.69, t, $J = 6.3\text{Hz}$; 1.85, m, 2H; 2.05, s, 3H; 2.52, m, 4H; 2.54, s, 3H; 2.57, s, 3H; 3.20, m, 2H; 4.05, t, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H; 4.24, m, 3H; 4.58, m, 1H; 4.99, m, 4H; 5.61, m, 1H; 5.68, m, 1H; 6.33, m, 3H; 7.28, m, 9H; 7.51, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H; 7.69, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 850 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0726]

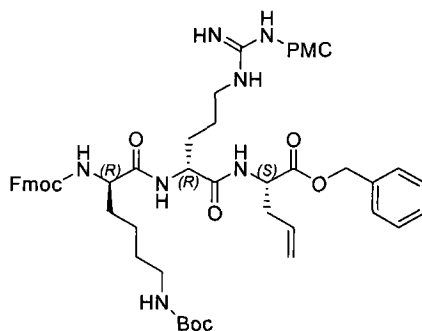
23(v)



[0727] 通过方案 2, 使用 23(iv) (278mg, 0.33mmol) 制备该化合物, 获得 23(v), 为乳白色半固体 (144mg, 0.23mmol, 70%)。Mp 66-68°C。

[0728] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.29, s, 6H; 1.54, m, 2H; 1.68, m, 4H; 1.78, t, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H; 2.09, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.61, t, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H; 3.09, m, 2H; 3.16, m, 2H; 3.40, m, 1H; 4.56, m, 1H; 5.14, m, 4H; 5.63, s, 1H; 6.33, m, 2H; 7.32, m, 5H; 7.60, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H; 7.85, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 628 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

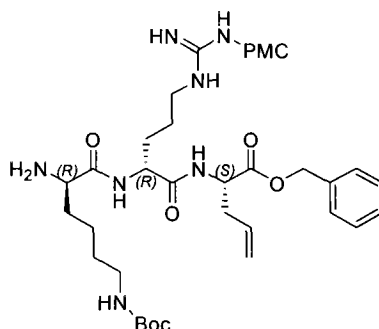
[0729]

23(vi)

[0730] 通过方案 1, 使用 23(v) (200mg, 0.32mmol) 和 (R)-Fmoc-Lys(Boc)-OH (151mg, 0.32mmol) 制备该化合物, 获得 23(vi), 为白色固体 (202mg, 0.19mmol, 59%)。Mp 116°C。

[0731] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.41, s, 6H; 1.59, m, 2H; 1.67, m, 4H; 1.74, m, 2H; 1.95, m, 4H; 2.03, s, 3H; 2.50, m, 4H; 2.52, s, 3H; 2.55, s, 3H; 3.05, m, 2H; 3.18, m, 2H; 3.98, m, 1H; 4.20, m, 2H; 4.29, m, 1H; 4.51, m, 1H; 4.59, m, 1H; 5.03, m, 4H; 5.64, m, 1H; 6.25, m, 3H; 7.29, m, 11H; 7.45, m, 1H; 7.55, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H; 7.72, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 1078 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 288 (100).

[0732]

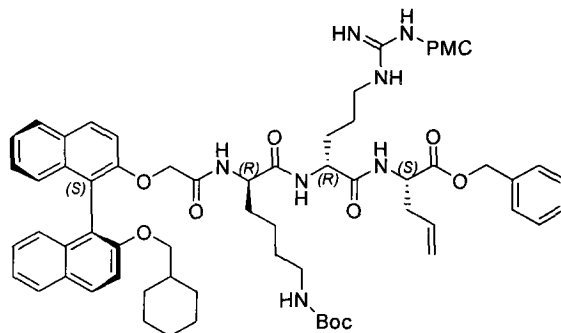
23(vii)

[0733] 通过方案 2, 使用 23(vi) (202mg, 0.19mmol) 制备该化合物, 获得 23(vii), 为乳酪色的油 (157mg, 0.18mmol, 93%)。

[0734] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.31, s, 6H; 1.42, s, 9H; 1.58, m, 4H; 1.72, m, 4H; 1.80, t, $J = 6.3\text{Hz}$; 1.89, m, 2H; 2.10, s, 3H; 2.15, m, 2H; 2.47, m, 2H; 2.56, s, 3H; 2.58, s, 3H; 2.62, m, 2H; 3.05, m, 2H; 3.22, m, 2H; 3.36, m, 1H; 4.61, m, 2H; 5.09, m, 4H; 5.63, m, 1H; 6.44, m, 3H; 7.32, m, 5H; 7.58, d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H; 8.00, d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 856 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0735]

23(viii)

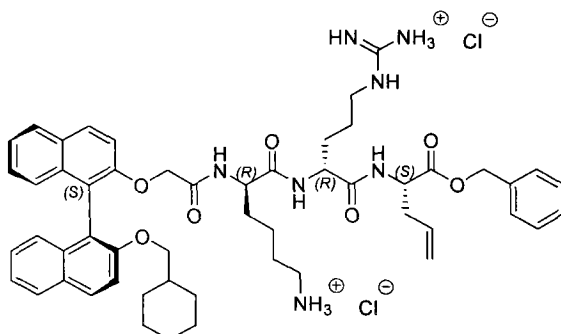


[0736] 通过方案 1, 从酸 23(ii) 与 23(vii) (80mg, 94 μ mol) 制备该化合物。通过径向色谱法 (1-2% 甲醇 - 氯仿) 纯化, 获得产物 23(viii) (94mg, 79%)。

[0737] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.48, m, 2H; 0.85, m, 6H; 1.28, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.32, m, 12H; 1.76, br t, 3H; 2.09, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.56, m, 4H; 2.91, br s, 2H; 3.09, m, 2H; 3.67, m, 1H; 3.81, m, 1H; 4.12, m, 1H; 4.43, ABq, $J = 14.4\text{Hz}$, 1H; 4.51, ABq, $J = 14.4\text{Hz}$, 1H; 4.41, m, 1H; 4.60, m, 1H; 4.84, bs, 1H; 5.06, m, 2H; 5.09, ABq, 1H, $J = 12.5$; 5.18, ABq, 1H, $J = 12.5$; 5.68, m, 1H; 6.19, br d, $J = 7.0\text{Hz}$, 1H; 6.26, br s, 2H; 7.25, m, 7H; 7.43, 1H, d, $J = 9.0\text{Hz}$; 7.85, m, 2H; 7.95, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 1278 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0738] 化合物 23

[0739]

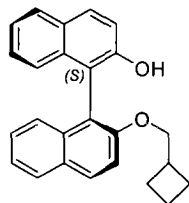


[0740] 通过方案 3, 使用 23(viii) (80mg, 62.6 μ mol) 制备该化合物。标准处理获得产物 23, 为乳白色结晶固体 (40mg, 65%)。

[0741] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 0.57, m, 2H; 0.90, m, 3H; 1.33, m, 11H; 2.39, br s, 3H; 2.49, br s, 3H; 2.65, m, 2H; 2.40, m, 4H; 3.76, m, 1H; 3.87, m, 1H; 4.20, m, 3H; 4.51, br s, 2H; 5.05, m, 4H; 5.70, m, 1H; 6.92, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.00, d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H; 7.27, m, 10H; 7.54, m, 1H; 7.91, m, 2H; 8.02, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 912 (45%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 457 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0742] 化合物 24 的合成

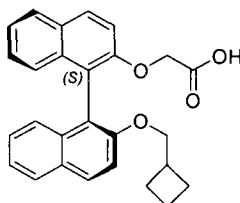
[0743]

24(i)

[0744] 将溴甲基环丁烷 (200 μ l, 1.75mmol) 添加到 1,1'-联萘-2,2'-二酚 (500mg, 1.75mmol)、碳酸钾 (1.00g, 7.27mmol) 和丙酮 (10ml) 的混合物中。将混合物搅拌回流 18 小时, 然后冷却并真空浓缩。通过闪蒸色谱法纯化粗产物, 用 1-4% 乙酸乙酯-汽油作为洗脱剂, 获得产物 24(i), 为粘性油 (300mg, 49%)。

[0745] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.52, m, 6H; 2.43, m, 1H; 3.92, m, 2H; 4.95, s, 1H; 7.06, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.28, m, 6H; 7.43, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.84, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H; 7.88, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.89, d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$; 8.00, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H.

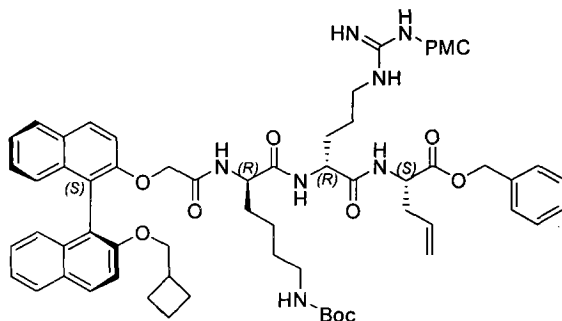
[0746]

24(ii)

[0747] 向在甲醇 (10ml) 中的 24(i) (300mg, 0.85mmol) 中添加碳酸钾 (1.00g, 7.27mmol) 和溴乙酸 (560mg, 4.03mmol), 并将混合物搅拌回流 2 天。将反应混合物冷却, 真空除去甲醇, 将粗残余物再溶于水, 并用 1M HCl 酸化。用乙醚萃取、干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 获得粗产物, 通过闪蒸色谱法纯化。用 10% 甲醇: DCM 洗脱, 获得产物 24(ii), 为粘性油 (200mg, 57%)。

[0748] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.43, m, 6H; 2.33, m, 1H; 3.80, m, 1H; 3.99, m, 1H; 4.52, ABq, 1H, $J = 16.5\text{Hz}$; 4.69, ABq, 1H, $J = 16.5\text{Hz}$; 7.15, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H; 7.29, m, 5H; 7.43, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H; 7.87, d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H; 7.94, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.96, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H.

[0749]

24(iii)

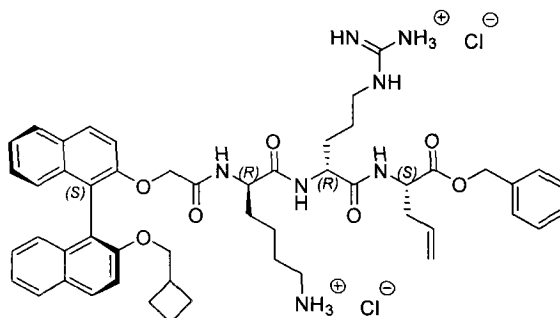
[0750] 通过方案 1, 使用 24(ii) 和 23(viii) (110mg, 117 μ mol) 制备该化合物。通过径向色谱法 (1-3% 甲醇-DCM) 纯化, 获得产物 24(iii) (80mg, 55%)。

[0751] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.79, m, 2H; 0.94, m, 1H; 1.28, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.38, m, 12H; 1.76, br t, 3H; 2.09, s, 3H; 2.29, m, 1H; 2.55, s, 3H; 2.57, s, 3H; 2.54, m, 4H; 2.90, m,

2H ;3.08, m, 2H ;3.80, m, 1H ;3.97, m, 1H ;4.09, br s, 1H ;4.41, ABq, J = 14.5Hz, 1H ;4.51, ABq, J = 14.5Hz, 1H ;4.42, m, 1H ;4.59, m, 1H ;4.84, br s, 1H ;5.06, m, 2H ;5.12, ABq, J = 12.5Hz, 1H ;5.18, ABq, J = 12.5Hz, 1H ;5.66, m, 1H ;6.22, m, 3H ;7.25, m, 7H ;7.43, d, J = 8.8Hz, 1H ;7.84, d, J = 8.3Hz, 1H ;7.86, d, J = 8.8Hz, 1H ;7.93, d, J = 9.3Hz, 1H ;7.94, d, J = 8.8Hz, 1H. MS (ES+ve)m/z1250 (100%) [M+H]⁺.

[0752] 化合物 24

[0753]



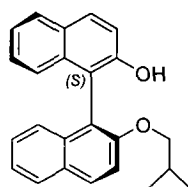
[0754] 通过方案 3,使用 24(iii) (70mg, 55.98 μmol) 制备该化合物。标准处理获得产物 24,为乳白色结晶固体 (35mg, 65%)。

[0755] ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 0.97, br s, 1H ;1.15, br s, 1H ;1.45, m, 10H ;2.10, s, 1H ;2.45, m, 5H ;2.66, br s, 1H ;3.07, br s, 3H ;3.99, m, 3H ;4.34, m, 4H ;5.09, m, 4H ;5.73, br s, 1H ;6.03, m, 3H ;7.29, m, 8H ;7.57, m, 2H ;8.01, m, 4H, 8.19, br s, 1H ;8.41, br s, 2H. MS (ES+ve)m/z884 (95%) [M+H]⁺ ;443 (100) [M+2H]²⁺.

[0756] 化合物 25 的合成

[0757]

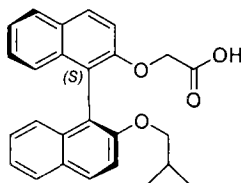
25(i)



[0758] 将 1-溴-2-甲基丙烷 (190 μl, 1.75mmol) 添加到 1,1'-联萘-2,2'-二酚 (500mg, 1.75mmol)、碳酸钾 (1.00g, 7.27mmol) 和丙酮 (10ml) 的混合物中。将混合物搅拌回流 42 小时,然后冷却并真空浓缩。通过闪蒸色谱法纯化粗产物,用 1-4% 乙酸乙酯-汽油作为洗脱剂,获得产物 25(i),为粘性油 (280mg, 47%)。进一步用 10% 乙酸乙酯-汽油洗脱,获得未反应的二酚 (200mg, 40%)。

[0759] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.63, d, J = 6.6Hz, 3H ;0.66, d, J = 6.6Hz, 3H ;1.77, m, 1H ;3.75, m, 2H ;4.98, br s, 1H ;7.09, d, J = 8.4Hz ;7.30, m, 6H ;7.44, d, J = 9.3Hz, 1H ;7.87, d, J = 8.1Hz, 1H ;7.91, d, J = 8.4Hz, 2H ;8.01, d, J = 9.0Hz, 1H

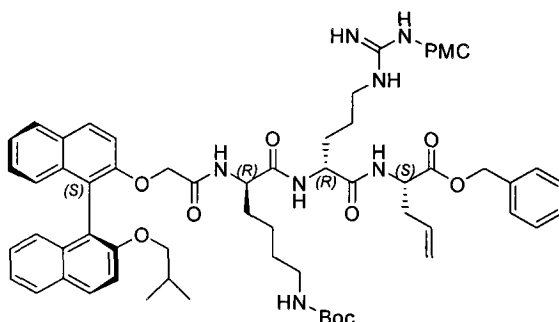
[0760]

25(ii)

[0761] 向在甲醇 (10ml) 中的 25(i) (280mg, 0.82mmol) 中添加碳酸钾 (500mg, 3.63mmol) 和溴乙酸 (454mg, 3.27mmol), 并将混合物搅拌回流 4 天。将反应混合物冷却, 真空除去甲醇, 将粗残余物再溶于水, 并用 1M HCl 酸化。用乙醚萃取、干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 获得粗产物, 通过闪蒸色谱法纯化。用 4% 乙酸乙酯: 汽油洗脱, 获得未反应的 25(i) (150mg, 54%)。进一步用 10% 甲醇: DCM 洗脱, 获得产物 25(ii) (100mg, 31%)。

[0762] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.44, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 0.51, d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H; 1.68, m, 1H; 3.63, ABq, $J = 7.0, 9.5\text{Hz}$, 1H; 3.83, ABq, $J = 6.5, 9.5\text{Hz}$, 1H; 4.56, ABq, $J = 17\text{Hz}$, 1H; 4.71, ABq, $J = 16\text{Hz}$, 1H; 7.14, d, $J = 8.0\text{Hz}$; 7.25, m, 2H, 7.35, m, 4H; 7.45, d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H; 7.89, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H; 7.99, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H。

[0763]

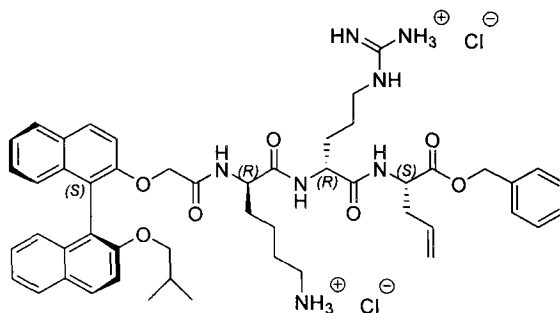
25(iii)

[0764] 通过方案 1, 使用 25(ii) 与 23(viii) 制备该化合物。通过径向色谱法 (1-4% 甲醇: DCM) 纯化, 获得产物 25(iii) (90mg, 70%)。

[0765] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 0.43, d, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H; 0.49, d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H, 0.77, m, 2H; 0.93, m, 1H; 1.28, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.45, m, 7H; 1.76, br t, 3H; 2.08, b s, 2H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.56, m, 4H; 2.95, m, 2H; 3.13, m, 1H; 3.60, m, 1H; 3.81, m, 1H; 4.07, br s, 1H; 4.40, ABq, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H; 4.50, ABq, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H; 4.40, m, 1H; 4.57, m, 1H; 4.83, b s, 1H; 5.03, m, 2H; 5.09, ABq, $J = 12.5\text{Hz}$; 5.18, ABq, $J = 12.5\text{Hz}$; 5.63, m, 1; 6.20, m, 3H; 7.26, m, 7H; 7.43, d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H; 7.85, m, 2H; 7.94, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) 1260 (35%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1238 (15) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0766] 化合物 25

[0767]



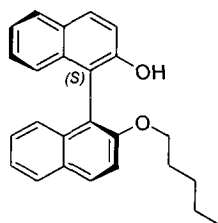
[0768] 通过方案 3, 使用 25(iii) (70mg, 56.5 μ mol) 制备该化合物, 获得产物 25, 为乳白色结晶固体 (30mg, 56%)。

[0769] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 0.52, d, $J = 6.2\text{Hz}$, 3H; 0.57, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.87, m, 2H; 0.96, br s, 1H; 1.13, m, 1H; 1.62, m, 4H; 1.28, m, 2H; 2.57, m, 2H; 2.79, br s, 2H; 3.15, br s, 2H; 3.70, m, 1H; 3.91, m, 1H; 4.14, br s, 1H; 4.48, m, 4H; 4.89, br s, 1H; 5.11, m, 2H; 5.15, ABq, 1H, $J = 12.5\text{Hz}$; 5.19, ABq, 1H, $J = 12.5\text{Hz}$; 5.74, m, 1H; 7.09, m, 2H; 7.22, m, 2H; 7.37, m, 7H; 7.47, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.54, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.91, d, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H; 8.03, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) 872 (25%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 437 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0770] 化合物 26 的合成

[0771]

26(i)

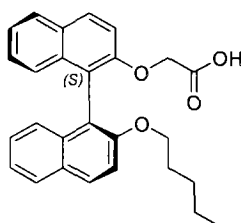


[0772] 将溴戊烷 (216 μ l, 1.75mmol) 添加到 1,1'-联萘-2,2'-二酚 (500mg, 1.75mmol)、碳酸钾 (1.00g, 7.27mmol) 和丙酮 (10ml) 的混合物中。将混合物搅拌回流 18 小时, 然后冷却并真空浓缩。通过闪蒸色谱法纯化粗产物, 用 1-4% 乙酸乙酯-汽油作为洗脱剂, 获得产物 26(i), 为粘性油 (380mg, 61%)。

[0773] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.66, t, $J = 7\text{Hz}$, 3H; 0.96, m, 2H; 1.03, m, 2H; 1.43, m, 2H; 3.95, m, 2H; 4.94, s, 1H; 7.05, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.28, m, 6H; 7.42, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.83, d, $J = 8.5\text{Hz}$; 7.87, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H; 7.98, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H.

[0774]

26(ii)



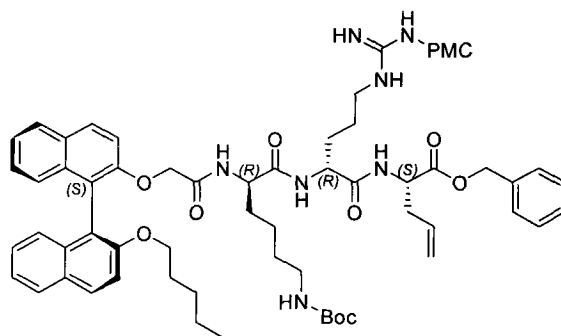
[0775] 向在甲醇 (10ml) 中的 26(i) (280mg, 0.82mmol) 中添加碳酸钾 (500mg, 3.63mmol) 和溴乙酸 (454mg, 3.27mmol), 并将混合物搅拌回流 4 天。将反应混合物冷却, 真空除去甲醇, 将粗残余物再溶于水, 并用 1M HCl 酸化。用乙醚萃取、干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 获得粗产

物,通过闪蒸色谱法纯化。用4%乙酸乙酯:汽油洗脱,获得未反应的26(i)(150mg,54%)。进一步用10%甲醇:DCM洗脱,获得期望的化合物26(ii),为粘性油(100mg,31%)。

[0776] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.53, t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H; 0.79, m, 4H; 1.35, m, 2H; 3.88, m, 1H; 4.05, m, 1H; 4.55, ABq, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H; 4.74, ABq, $J = 16.5\text{Hz}$, 1H; 7.14, dd, $J = 8.5, 2.5\text{Hz}$, 1H; 7.25, dd, $J = 5.5, 5.5\text{Hz}$, 1H; 7.33, d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H; 7.36, m, 3H; 7.46, d, $J = 7.46\text{Hz}$, 1H; 7.89, d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H; 7.98, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H.

[0777]

26(iii)

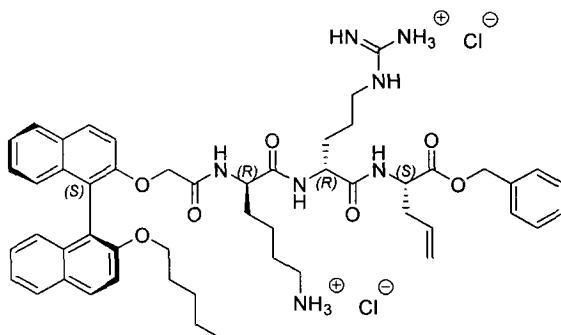


[0778] 通过方案1,使用26(ii)和23(viii)(80mg,94 μmol)制备该化合物。通过径向色谱法(1-4%甲醇:DCM)纯化,获得期望产物26(iii)(110mg,95%)。

[0779] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.54, d, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H; 0.83, m, 7H; 1.27, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.33, m, 8H; 1.76, br t, 3H; 2.08, br s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.53, m, 4H; 2.90, m, 2H; 3.06, m, 4H; 3.85, m, 1H; 4.00, m, 1H; 4.08, br s, 1H; 4.40, ABq, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H; 4.52, ABq, $J = 14.5\text{Hz}$, 1H; 4.54, m, 2H; 4.85, br s, 1H; 5.05, m, 2H; 5.15, ABq, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H; 5.17, ABq, $J = 12.0\text{Hz}$, 1H; 5.65, m, 1H; 6.23, m, 3H; 7.11, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.15, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 1H; 7.26, m, 10H; 7.44, d, $J = 9.05\text{Hz}$; 7.85, m, 2H; 7.93, m, 2H. MS(ES+ve) m/z 1252(100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0780] 化合物26

[0781]



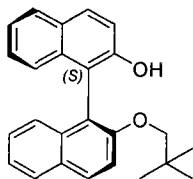
[0782] 通过方案3,使用26(iii)(90mg,71.9 μmol)制备该化合物。标准处理获得产物26,为白色结晶固体(45mg,65%)。

[0783] MS(ES+ve) m/z 886(70%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 444(100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0784] 化合物27的合成

[0785]

27(i)

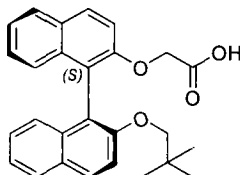


[0786] 将 1-溴-2,2-二甲基丙烷 (220 μ l, 1.75mmol) 添加到 1,1'-联萘-2,2'-二酚 (500mg, 1.75mmol)、碳酸钾 (1.00g, 7.27mmol) 和二甲基甲酰胺 (10ml) 的混合物中。将混合物在 80°C 下搅拌 7 天, 然后冷却并用稀盐酸酸化。用水稀释混合物并用乙醚萃取。通过闪蒸色谱法纯化粗产物, 用 1-4% 乙酸乙酯; 汽油作为洗脱剂, 获得产物 27(i), 为粘性油 (80mg, 13%)。

[0787] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.57, s, 9H; 3.57, m, 2H; 4.94, s, 1H; 7.05, d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$; 7.17, m, 1H; 7.26, m, 2H; 7.35, m, 4H; 7.81, d, $J = 8\text{Hz}$, 1H; 7.85, d, $J = 9\text{Hz}$, 2H; 7.95, d, $J = 9.5\text{Hz}$, 1H.

[0788]

27(ii)

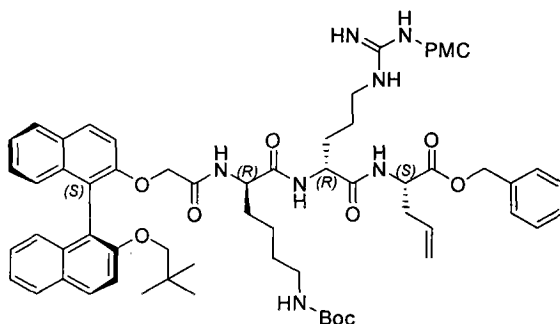


[0789] 向在甲醇 (10ml) 中的 27(i) (80mg, 0.22mmol) 中添加碳酸钾 (1.00g, 7.27mmol) 和溴乙酸 (560mg, 4.03mmol), 并将混合物搅拌回流 18 小时。将反应混合物冷却, 真空除去甲醇, 将粗残余物再溶于水, 并用 1M HCl 酸化。用乙醚萃取、干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 获得粗产物, 通过闪蒸色谱法纯化。用 10% 甲醇: DCM 洗脱, 获得酸 27(ii), 为粘性油 (85mg, 92%)。

[0790] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 0.50, s, 9H; 3.51, ABq, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H; 3.66, ABq, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H; 4.52, s, 2H; 7.20, m, 4H; 7.32, m, 3H; 7.38, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.85, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H; 7.93, m, 2H.

[0791]

27(iii)



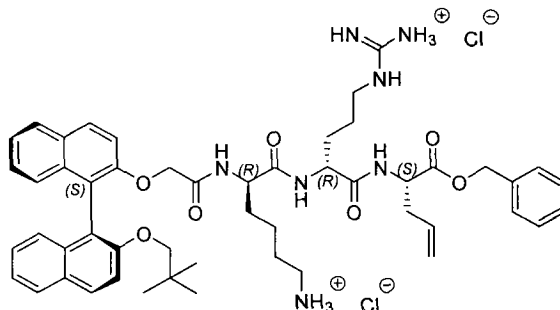
[0792] 通过方案 1, 使用 27(ii) 和 23(viii) (82mg, 96 μ mol) 制备该化合物。通过径向色谱法 (1-3% 甲醇; DCM) 纯化, 获得产物 27(iii) (73mg, 61%)。

[0793] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.47, s, 9H; 0.80, m, 2H; 0.91, m, 1H; 1.28, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.40, m, 6H; 1.77, br t, 3H; 2.08, s, 3H; 2.54, 4H; 3.11, m, 4H; 3.48, ABq, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H; 3.72, ABq, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H; 4.08, br s, 1H; 4.49, m, 4H; 4.84, br s, 1H; 5.03, m, 2H; 5.09,

ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.18, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 1H; 5.66, m, 1H; 6.13, d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H; 6.30, br s, 2H; 7.27, m, 7H; 7.42, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.85, m, 2H; 7.94, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H. MS(ES+ve) m/z 1252 (20%) $[M+H]^+$.

[0794] 化合物 27

[0795]



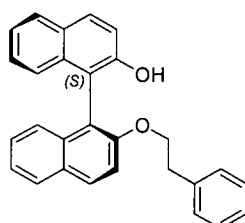
[0796] 通过方案 3, 使用 27 (iii) (60mg, 47.9 μmol) 制备该化合物。标准处理获得产物 27, 为乳白色结晶固体 (30mg, 65%)。

[0797] ^1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 0.52, br s, 9H; 1.05, m, 3H; 1.66, m, 6H; 2.52, m, 2H; 2.79, br s, 2H; 3.34, br s, 2H; 3.55, ABq, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H; 3.79, ABq, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H; 4.14, br s, 1H; 4.42, m, 4H; 4.86, br s, 1H; 5.11, m, 4H; 5.73, m, 1H; 7.31, 13H; 7.90, d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H; 8.02, d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H. MS(ES+ve) m/z 887 (20%) $[M+H]^+$; 444 (100) $[M+2H]^{2+}$.

[0798] 化合物 28 的合成

[0799]

28(i)

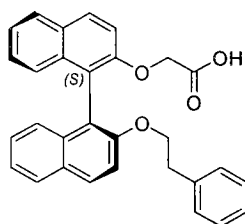


[0800] 将 2-溴乙基苯 (240 μl , 1.75mmol) 添加到 1,1'-联萘-2,2'-二酚 (500mg, 1.75mmol)、碳酸钾 (1.00g, 7.27mmol) 和丙酮 (10ml) 的混合物中。将混合物搅拌回流 18 小时, 然后冷却并过滤。通过闪蒸色谱法纯化粗产物, 用 1-4% 乙酸乙酯: 汽油作为洗脱剂, 获得产物 28(i), 为粘性油 (250mg, 37%)。

[0801] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2.69, m, 2H; 4.12, m, 2H; 4.90, s, 1H; 6.76, m, 2H; 7.02, m, 4H; 7.26, m, 7H; 7.89, m, 4H.

[0802]

28(ii)



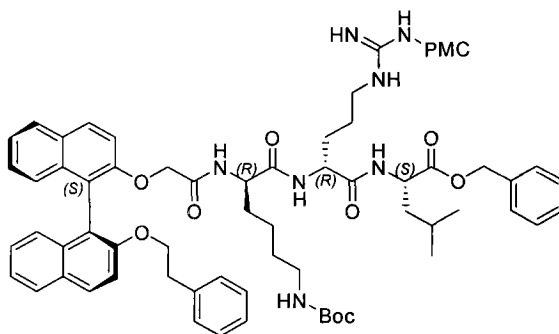
[0803] 向在甲醇 (10ml) 中的 28(i) (250mg, 0.64mmol) 中添加碳酸钾 (1.00g, 7.27mmol)

和溴乙酸 (560mg, 4.03mmol), 并将混合物搅拌回流 18 小时。将反应混合物冷却, 真空除去甲醇, 将粗残余物再溶于水, 并用 1M HCl 酸化。用乙醚萃取、干燥 (Na_2SO_4) 并浓缩, 获得粗产物, 通过闪蒸色谱法纯化。用 10% 甲醇: DCM 洗脱, 获得酸 28(ii), 为粘性油 (257mg, 89%)。

[0804] ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ 2.62, m, 2H; 4.06, m, 2H; 4.15, m, 2H; 6.67, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H; 6.98, m, 3H; 7.15, m, 3H; 7.27, m, 2H; 7.34, m, 3H; 7.80, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.89, m, 3H; 10.30, br s, 1H.

[0805]

28(iii)

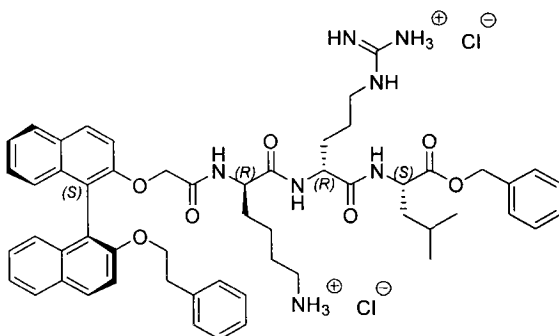


[0806] 通过方案 1, 使用 28(ii) 和 1(viii) (100mg, 115 μmol) 制备该化合物。通过径向色谱法 (1-3% 甲醇: DCM) 纯化, 获得产物 28(iii) (83mg, 56%)。

[0807] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.75, m, 2H; 0.89, m, 6H; 1.26, s, 6H; 1.40, s, 9H; 1.60, m, 6H; 1.76, br t, 3H; 2.08, s, 3H; 2.62, m, 4H; 3.00, m, 4H; 4.05, m, 2H; 4.31, m, 4H; 4.54, m, 1H; 4.80, m, 1H; 5.09, ABq, $J = 12.6\text{Hz}$, 1H; 5.17, ABq, $J = 12.6\text{Hz}$, 1H; 6.10, br d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H; 6.31, br s, 2H; 6.59, d, $J = 6.9\text{Hz}$, 2H; 6.99, m, 1H; 7.22, m, 9H; 7.82, d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H; 7.90, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 1302 (100%) $[\text{M}]^+$.

[0808] 化合物 28

[0809]



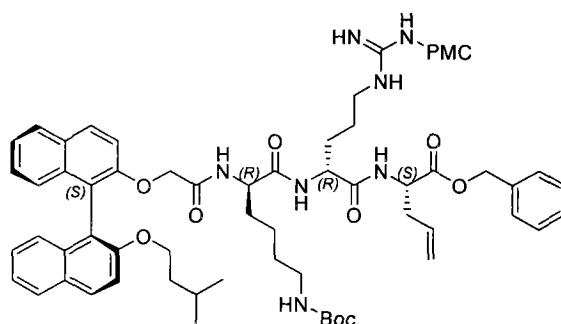
[0810] 通过方案 3, 使用 28(iii) (80mg, 61.4 μmol) 制备该化合物。标准处理获得产物 28, 为乳白色结晶固体 (40mg, 65%)。

[0811] ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 0.47, m, 6H; 1.12, m, 3H; 1.47, m, 4H; 2.07, s, 1H; 2.41, m, 1H; 2.49, br s, 3H; 2.66, m, 1H; 2.66, m, 1H; 3.04, m, 1H; 3.55, m, 8H; 4.26, m, 4H; 5.03, m, 2H; 5.74, m, 1H; 6.94, br d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H; 7.02, br d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H; 7.30, m, 15H; 7.51, m, 1H; 7.92, m, 2H; 8.02, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 936 (100%) $[\text{M}]^+$.

[0812] 化合物 29 的合成

[0813]

29(i)

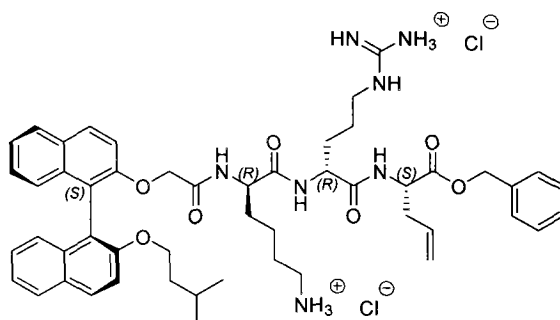


[0814] 通过方案 1, 使用 23(vii) (121mg, 0.14mmol) 和 1(ii) (58mg, 0.14mmol) 制备该化合物, 获得 29(i), 为白色固体 (114mg, 65%)。Mp 90–94°C。

[0815] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.46, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.52, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.79, m, 4H; 0.92, m, 2H; 1.12, m, 2H; 1.26, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.52, m, 4H; 1.76, t, $J = 5.7\text{Hz}$, 1H; 2.09, s, 3H; 2.49, m, 2H; 2.55, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.64, m, 2H; 2.92, m, 2H; 3.14, m, 2H; 3.95, m, 2H; 4.80, m, 5H; 5.05, m, 2H; 5.13, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 2H; 5.65, m, 1H; 6.18, d, $J = 6.9\text{Hz}$, 1H; 6.29, br s, 2H; 6.47, m, 1H; 7.30, m, 13H; 7.90, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 1274 (100%) $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

[0816] 化合物 29

[0817]

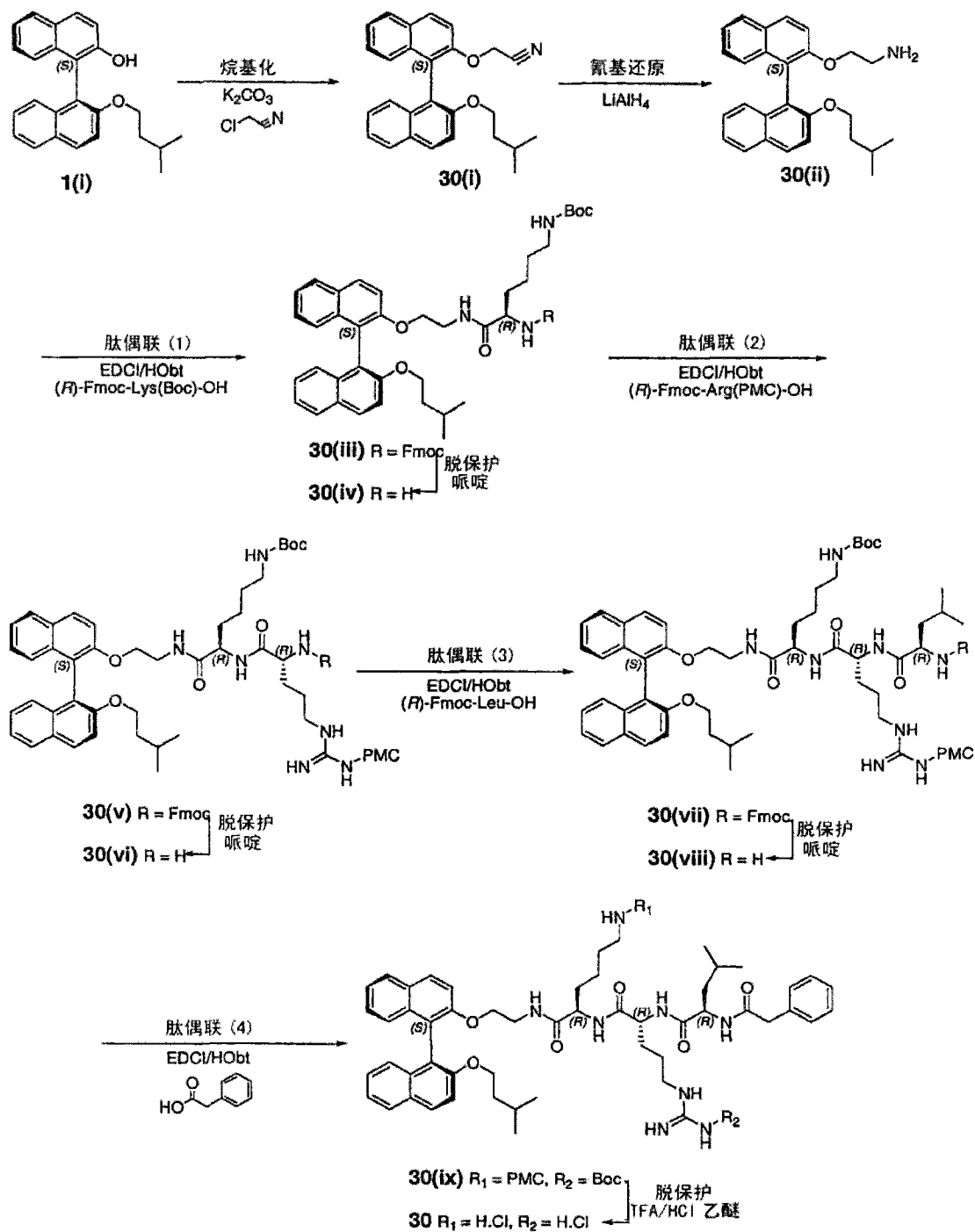


[0818] 通过方案 3, 使用 29(i) (114mg, 0.091mmol) 制备该化合物, 获得 29, 为高度吸湿的乳酪色固体 (48mg, 55%)。

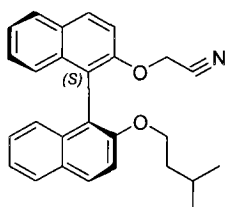
[0819] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 0.47, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.53, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.96, m, 2H; 1.17, m, 2H; 1.24, m, 2H; 1.55, m, 4H; 1.71, m, 2H; 1.79, m, 2H; 2.55, m, 2H; 2.79, m, 2H; 3.14, m, 2H; 3.95, m, 1H; 4.14, m, 2H; 4.35, m, 1H; 4.49, m, 3H; 5.11, m, 4H; 5.74, m, 1H; 5.32, m, 13H; 7.96, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 886 (5%) $[\text{M}]^{2+}$; 444 (100%)。

[0820] 用于反转肽化合物的通用合成路线 (实施例 - 化合物 30)

[0821]



[0822]

30(i)

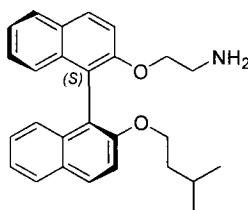
[0823] 向在无水丙酮 (200ml) 中的 1(i) (10.0g, 28mmol) 中添加碳酸钾 (20.0g, 145mmol)、氯乙腈 (3.0ml, 47mmol) 和碘化钾 (2.50g, 15mmol)。将所得溶液加热回流 18 小时, 然后冷却并过滤。除去丙酮, 将残余物再溶于乙酸乙酯和水, 并用 1M HCl 中和。分离

有机萃取液,并用更多的乙酸乙酯萃取水相。合并有机萃取液,干燥 (MgSO_4) 并浓缩。通过柱色谱法纯化,用 1-20% 乙酸乙酯 / 汽油洗脱,获得产物 30(i),为无色的粘性油 (10.0g, 90%)。

[0824] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.54, d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H; 0.60, d, $J = 5.7\text{Hz}$, 3H; 1.25, m, 2H; 3.89, m, 1H; 4.05, m, 1H; 7.22, m, 6H; 7.38, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.40, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H; 7.80, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 7.81, d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H, 7.90, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.91, d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H.

[0825]

30(ii)

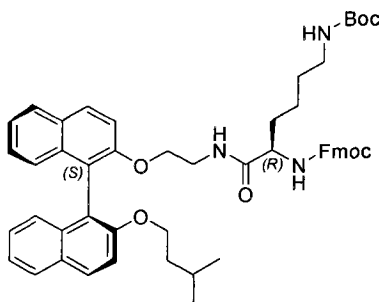


[0826] 在 2 小时内,在冰浴冷却下,将 30(i) (10.00g, 25mmol) 在无水乙醚 (50ml) 中的溶液滴加到氢化铝锂 (3.00g, 79mmol) 在乙醚 (30ml) 中的悬浮液中,然后在室温下搅拌 18 小时。将乙醚 (100ml) 添加到反应混合物中,然后添加氢氧化钾水溶液 (20%),直到烧瓶底部分离出白色沉淀。将乙醚溶液过滤,获得粗产物,通过柱色谱法纯化,获得产物 30(ii) (8.05g, 80%)。

[0827] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.55, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.60, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.87m, 1H; 1.22, m, 4H; 2.64, br s, 2H; 3.95, m, 4H; 7.20, m, 4H; 7.31, m, 2H; 7.38, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H; 7.41, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 1H; 7.84, d, $J = 8.1\text{Hz}$, 2H; 7.91, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H.

[0828]

30(iii)

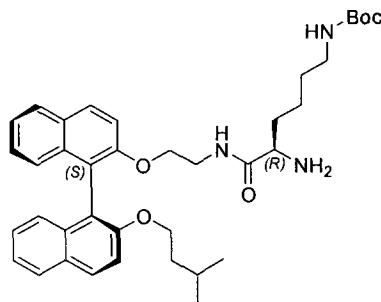


[0829] 通过方案 1,使用 30(ii) (260mg, 0.65mmol) 和 (R)-Fmoc-Lys(Boc)-OH (305mg, 0.65mmol) 制备该化合物,获得期望产物 30(iii),为灰白色固体 (310mg, 56%)。

[0830] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 0.41, d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H; 0.53, d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H; 1.27, m, 11H; 1.44, s, 9H; 2.85, m, 2H; 3.35, m, 2H; 3.81, m, 2H; 4.03, m, 2H; 4.12, m, 1H; 4.21, m, 1H; 4.38, m, 2H; 4.53, m, 1H; 5.38, br d, 1H; 5.78, br s, 1H; 7.09, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H; 7.25, m, 10H; 7.49, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.58, d, $J = 7.0\text{Hz}$, 2H; 7.73, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H; 7.85, d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H; 7.90, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H; 7.94, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 8.00, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H. MS (ES+ve) m/z 849 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0831]

30(iv)

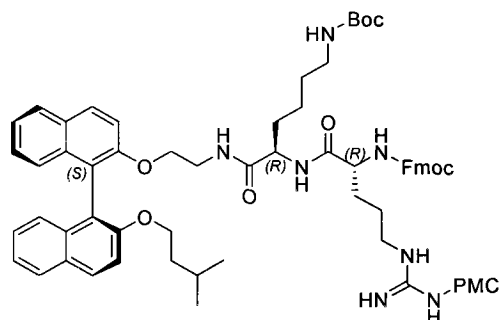


[0832] 通过方案 2, 使用 30(iii) (310mg, 0.365mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 30(iv), 为灰白色固体 (172mg, 75%)。

[0833] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.58, 3H, dd, J = 6.3, 1.5Hz; 0.65, 3H, dd, J = 6.6, 1.5Hz; 1.51, m, 11H; 1.51, s, 9H; 2.93, m, 1H; 3.17, m, 3H; 3.30, m, 1H, 3.45, m, 1H; 3.92, m, 1H; 4.12, m, 3H; 4.79, br s, 1H; 6.73, m, 1H; 7.15, m, 1H; 7.25, m, 3H; 7.36, m, 2H; 7.48, m, 2H; 7.91, m, 2H; 7.99, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 628 (100%)。

[0834]

30(v)

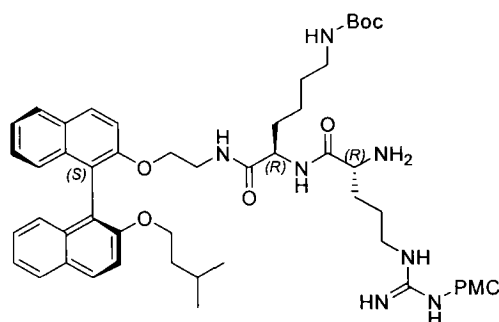


[0835] 通过方案 1, 使用 30(iv) (172mg, 0.274mmol) 和 (R)-Fmoc-Arg(Pmc)-OH (182mg, 0.274mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 30(v), 为灰白色固体 (165mg, 47%)。

[0836] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 0.41, d, J = 6.6Hz, 3H; 0.52, d, J = 6.3Hz, 3H; 1.25, s, 6H; 1.37, s, 9H; 1.30, m, 13H; 1.71, br t, 3H; 1.83, br s, 1H; 2.07, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.59, s, 3H; 2.84, m, 3H; 3.19, m, 4H; 3.81, m, 1H; 4.02, m, 3H; 4.12, m, 1H; 4.31, m, 3H; 4.84, br s, 1H, NH; 6.22, m, 5H, NH; 7.21, m, 10H; 7.48, m, 4H; 7.70, d, J = 7.5Hz, 2H; 7.89, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 1272 (5%) [M+H]⁺。

[0837]

30(vi)



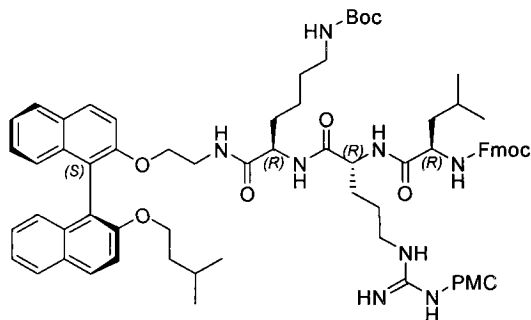
[0838] 通过方案 2, 使用 30(v) (165mg, 0.130mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 30(vi),

为灰白色固体 (100mg, 73%)。

[0839] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.41, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.53, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 1.28, s, 6H; 1.41, s, 9H; 1.36, m, 14H; 1.77, br t, 3H; 2.10, s, 3H; 2.56, s, 3H; 2.58, s, 3H; 2.92, m, 2H; 3.20, m, 3H; 3.37, m, 2H; 3.81, m, 1H; 4.08, m, 4H; 4.84, br s, 1H, NH; 6.22, m, 5H, NH; 7.23, m, 6H; 7.38, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.49, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.96, m, 4H.

[0840]

30(vii)

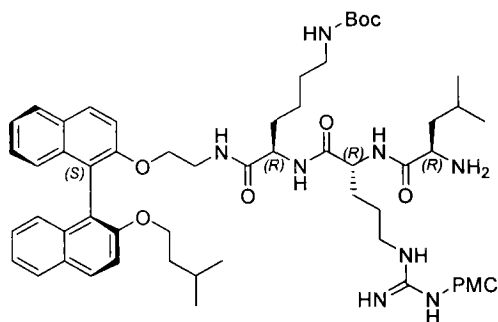


[0841] 通过方案1, 使用 30(vi) (100mg, 95 μmol) 和 (R)-Fmoc-Leu-OH (34mg, 95 μmol) 制备该化合物, 获得期望产物 30(vii), 为灰白色固体 (120mg, 91%)。

[0842] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.41, br d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H; 0.51, br d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.88, br d, $J = 5.7\text{Hz}$, 3H; 0.90, br d, $J = 5.7\text{Hz}$, 3H; 1.24, s, 6H; 1.39, s, 9H; 1.56, m, 23H; 2.06, s, 3H; 2.51, s, 3H; 2.54, s, 3H; 2.71, s, 1H; 2.88, m, 2H; 3.11, m, 3H; 3.31, m, 1H; 3.77, m, 1H; 3.98, m, 2H; 4.11, m, 1H; 4.27, m, 2H; 4.54, br s, 1H, NH; 4.92, br s, 1H, NH; 6.35, m, 5H, NH; 7.26, m, 10H; 7.55, m, 4H; 7.70, d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H; 7.89, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 1385 (15%) $[\text{M}]^+$.

[0843]

30(viii)

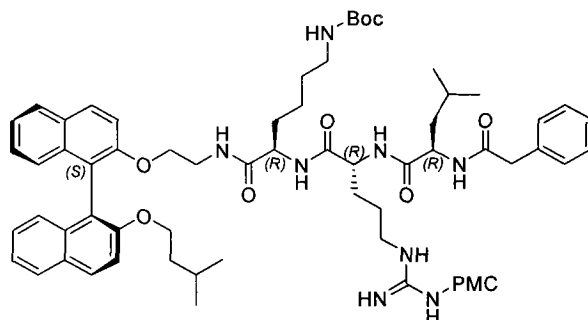


[0844] 通过方案2, 使用 30(vii) (120mg, 87 μmol) 制备该化合物, 获得期望产物 30(viii), 为灰白色固体 (80mg, 79%)。

[0845] MS (ES+ve) m/z 1163 (80%) $[\text{M}]^+$.

[0846]

30(ix)

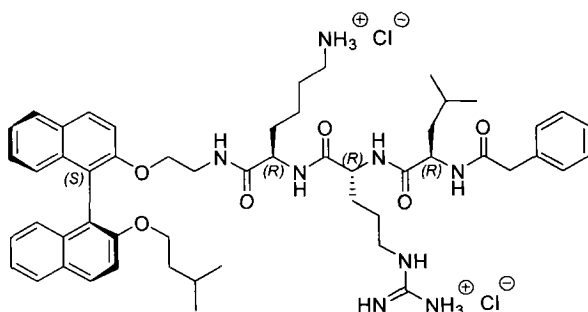


[0847] 通过方案 1, 使用 30(viii) (50mg, 43 μ mol) 和苯乙酸 (6mg, 43 μ mol) 制备该化合物, 获得期望产物 30(ix), 为乳酪色固体 (50mg, 91%)。

[0848] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.43, d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H; 0.53, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.80, br d, 3H; 0.83, br d, 3H; 1.28, s, 6H; 1.26, m, 14H; 1.41, s, 9H; 1.77, br t, 3H; 2.09, s, 3H; 2.53, s, 3H; 2.55, s, 3H; 2.90, m, 3H; 3.13, m, 2H; 3.29, m, 1H; 3.50, m, 2H; 3.62, s, 2H; 3.81, m, 1H; 3.99, m, 4H; 4.46, m, 2H; 4.86, br s, 1H, 6.25, m, 5H; 7.24, m, 11H, 7.89, m, 6H. MS (ES+ve) m/z 1303 (75%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

[0849] 化合物 30

[0850]



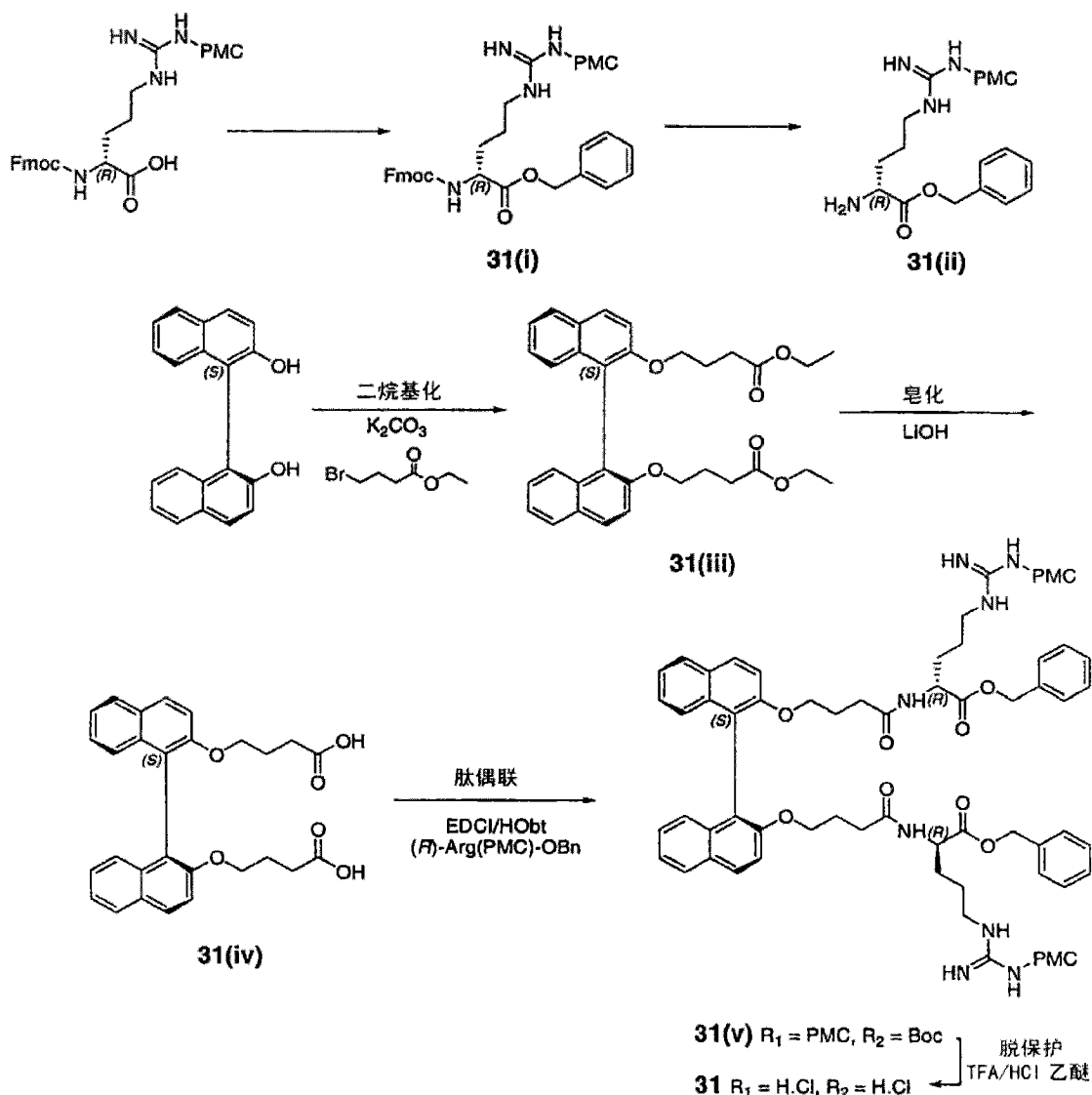
[0851] 通过方案 3, 使用 30(ix) (50mg, 39 μ mol) 制备该化合物, 获得期望产物 30, 为乳酪色固体 (20mg, 56%)。

[0852] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 0.48, d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H; 0.57, d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H; 0.88, br d, 3H; 0.95, br d, 3H; 1.19, m, 6H; 1.58, m, 7H; 2.82, br s, 2H; 3.27, m, 7H; 3.65, m, 2H; 3.87, m, 1H; 4.07, m, 4H; 4.27, m, 2H; 4.54, br s, 1H, NH; 4.92, br s, 1H, NH; 6.35, m, 5H, NH; 7.22, m, 10H; 7.55, m, 4H; 7.70, d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H; 7.89, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 915 (5%) $[\text{M}]^+$, 458 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0853] 式 II 的化合物

[0854] 通用合成路线 (实施例 - 化合物 31)

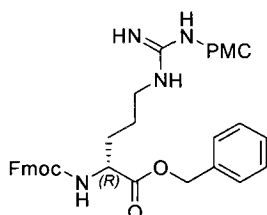
[0855]



[0856] 化合物 31 的合成

[0857]

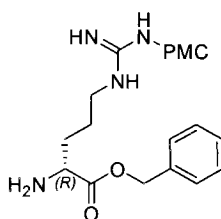
31(i)



[0858] 在 $0\text{ }^\circ\text{C}$ 下, 向悬浮在 DCM 中的 Fmoc-(D)-Arg(Pmc)-OH(400mg, 604mmol) 中添加 SOCl_2 (2ml)。在搅拌 1 小时后, 除去溶剂, 将所得残余物再悬浮在 DCM 中, 并添加 BzOH(0.1ml)。然后将溶液在 $40\text{ }^\circ\text{C}$ 下搅拌过夜, 然后蒸发至干。然后对粗残余物进行闪蒸硅胶柱色谱法, 使用 2% MeOH/DCM 作为洗脱剂, 获得期望产物 31(i), 为白色固体 (341mg, 75%)。

[0859] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.29, s, 6H; 1.51, m, 2H; 1.74, m, 4H; 2.11, s, 3H; 2.58, m, 8H; 3.13, m, 2H; 4.14, m, 1H, 4.34, m, 3H; 5.11, s, 2H; 5.98, d, $J = 9.2\text{Hz}$, NH; 6.16, br s, NH; 6.29, br s, NH; 7.30, m, 9H; 7.58, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H; 7.75, d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H。

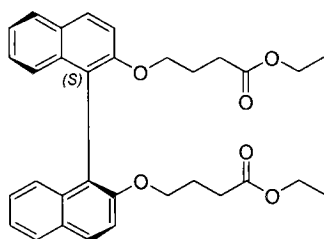
[0860]

31(ii)

[0861] 通过方案 2, 使用 31(i) (341mg, 0.463mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 31(ii), 为白色固体 (159mg, 65%)。

[0862] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.27, s, 6H; 1.51, m, 2H; 1.78, m, 4H; 2.07, s, 3H; 2.52, m, 8H; 3.11, m, 2H; 3.41, m, 1H; 5.07, s, 2H; 6.38, s, NH; 7.30, m, 5H.

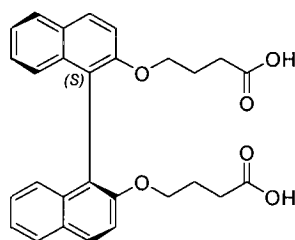
[0863]

31(iii)

[0864] 在 N_2 气氛下, 向 (S)-1,1'-联萘-2,2'-二酚 (1g, 3.5mmol) 和无水碳酸钾 (2.4g, 5 当量) 在溶于丙酮 (25ml) 中的悬浮液中添加溴丁酸乙酯 (1.15ml, 2.3 当量)。然后将混合物加热回流 24 小时, 然后蒸发至干, 并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。然后用水将有机层洗涤两次, 然后干燥并蒸发至干, 获得油 31(iii), 将其不经进一步纯化而用于下一步骤中。

[0865] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.17, t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H; 1.70, m, 4H, 1.85, m, 4H; 3.98, m, 8H; 7.17, m, 4H; 7.30, m, 2H; 7.39, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H; 7.84, d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H; 7.92, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H. MS(EI) m/z 514 (90%) $[\text{M}]^+$; 400 (80); 115 (100).

[0866]

31(iv)

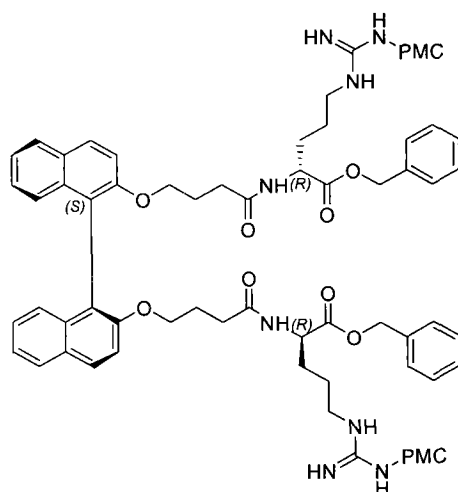
[0867] 向溶于 THF (30ml) 中的 31(iii) (598mg, 1.52mmol) 中添加 LiOH (250mg, 10.5mmol) 在水 (20ml) 中的溶液。在室温下搅拌 4 小时后, 添加乙醚, 并分离各层。然后用 1M HCl 酸化水层, 然后用乙醚 (3x20ml) 萃取。然后将合并的有机萃取液干燥 (MgSO_4) 并蒸发至干, 获得产物 31(iv), 为白色泡沫状固体 (342mg, 64%)。

[0868] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.65, m, 4H, 1.82, m, 4H; 3.93, m, 2H; 3.98, m, 2H; 7.15, m, 4H; 7.27, m, 2H; 7.35, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H; 7.81, d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H; 7.90, d, $J = 8.8\text{Hz}$,

2H; 11.84, br s, 1H. MS (EI) m/z 458 (50%) $[M]^+$; 372 (25) $[M-CH_2CH_2CH_2COOH]^+$; 286 (100) $[M-2xCH_2CH_2CH_2COOH]^+$.

[0869]

31(v)

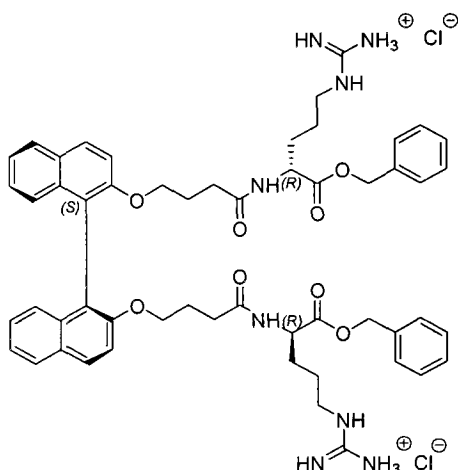


[0870] 通过方案 1, 使用 31(ii) (159mg, 0.30mmol) 和 31(iv) (68.7mg, 0.15mmol) 制备该化合物, 获得 31(v), 为白色固体 (124mg, 59%)。

[0871] 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ 1.25, s, 12H; 1.34, m, 8H; 1.70, m, 12H; 2.06, s, 6H; 2.51, m, 16H; 3.05, m, 4H; 3.75, m, 2H; 3.96, m, 2H; 4.34, m, 2H; 5.04, s, 4H; 6.11, br s, NH; 6.22, br s, NH; 6.42, d, $J = 7.2$ Hz; NH; 7.06, d, $J = 8.5$ Hz, 2H; 7.15, dist t, 2H; 7.25, m, 12H; 7.32, d, $J = 9.1$ Hz; 2H; 7.79, d, $J = 8.2$ Hz, 2H; 7.85, d, $J = 8.0$ Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 742.7 (100%) $[M+H]^{2+}$.

[0872] 化合物 31

[0873]



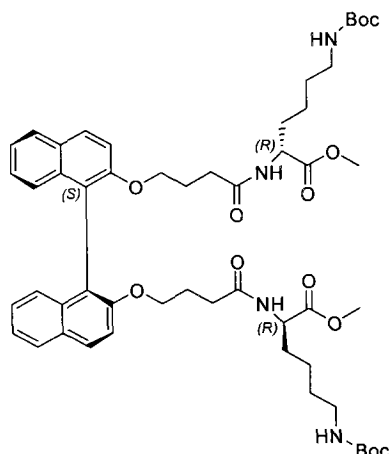
[0874] 通过方案 3, 使用 31(v) (124mg, 0.089mmol) 制备该化合物, 获得 31, 为白色固体 (65.9mg, 73%)。

[0875] 1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 1.58, m, 4H; 1.70, m, 6H; 1.85, m, 2H; 1.95, m, 4H; 3.12, m, 4H; 3.98, m, 4H; 4.38, m, 2H; 5.08, s, 4H; 7.06, m, 2H; 7.15, m, 2H; 7.25, m, 12H; 7.42, m, 2H; 7.83, m, 2H; 7.95, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 951.2 (10%) $[M+H]^+$; 476.8 (100) $[M+H]^{2+}$.

[0876] 化合物 32 的合成

[0877]

32(i)

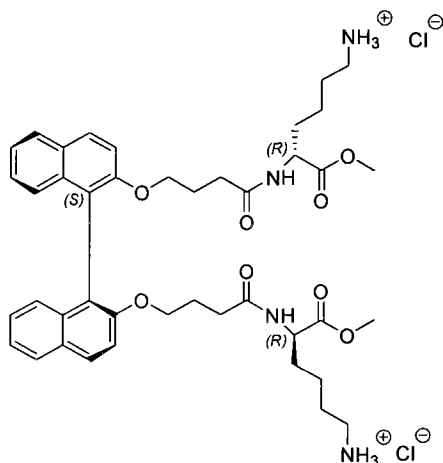


[0878] 通过方案 1, 使用 31 (iv) (50mg, 0.11mmol) 和 (D)-lys(BOC)-OMe (68mg, 0.23mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 32(i), 为灰白色固体 (90mg, 87%)。R_f = 0.44 (5% MeOH/DCM)。

[0879] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1.18, m, 4H; 1.40, m, 4H; 1.43, s, 18H; 1.69, m, 12H; 3.01, m, 4H; 3.73, s, 6H; 3.87, m, 2H; 4.15, m, 2H; 4.47, m, 2H; 4.53, m, NH; 5.62, d, J = 8.2Hz, NH; 7.19, m, 2H; 7.22, m, 2H; 7.35, m, 2H; 7.45, d, J = 9.1Hz, 2H; 7.91, d, J = 8.2Hz, 2H; 7.99, d, J = 8.8Hz, 2H. MS (ES+ve) m/z 981.5 (30%) [M+K]⁺; 968.6 (100) [M+Na]⁺; 943.6 (10) [M+H]⁺。

[0880] 化合物 32

[0881]



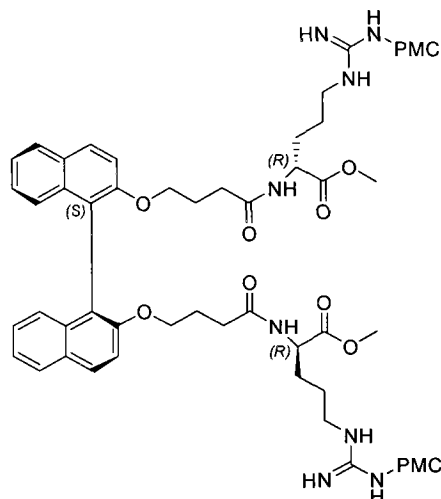
[0882] 通过方案 3, 使用 32(i) (88mg, 0.093mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 32, 为灰白色固体 (50mg, 76%)。

[0883] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.39, m, 4H; 1.67, m, 12H; 1.96, m, 4H; 2.89, m, 4H; 3.35, s, 6H; 4.02, m, 4H; 4.30, m, 2H; 7.02, dist d; J = 8.0Hz, 2H; 7.17, m, 2H; 7.29, m, 2H; 7.52, m, 2H; 7.87, m, 2H; 7.98, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 743.3 (10%) [M+H]⁺; 372.6 (100) [M+2H]²⁺。

[0884] 化合物 33 的合成

[0885]

33(i)

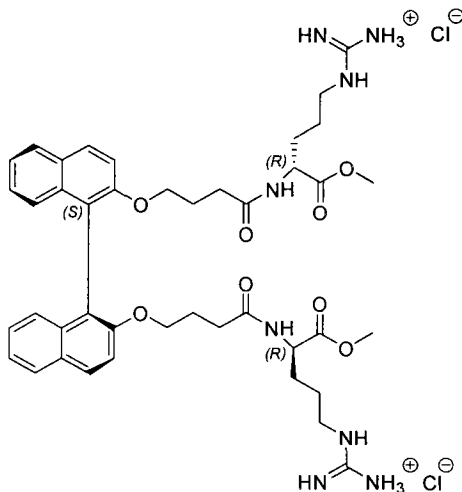


[0886] 通过方案 1, 使用 (D)-arg(Pmc)-OMe (40mg, 0.088mmol) 和 31(iv) (20mg, 0.044mmol) 制备该化合物, 获得 33(i), 为白色固体 (18mg, 31%)。

[0887] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.28, s, 12H; 1.43, m, 4H; 1.77, m, 12H; 1.86, m, 4H; 2.09, s, 6H; 2.52, s, 6H; 2.55, s, 6H; 2.59, m, 2H; 3.12, m, 4H; 3.65, s, 6H; 3.84, m, 2H; 4.01, m, 2H; 4.37, m, 2H; 6.20, br s, NH; 6.42, m, NH; 7.02, dist d, NH; 7.09, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H; 7.19, dist t, 2H; 7.30, dist t, 2H; 7.39, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H; 7.85, m, 2H; 7.92, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H; 7.97, d, NH; 7.99, d, NH.

[0888] 化合物 33

[0889]



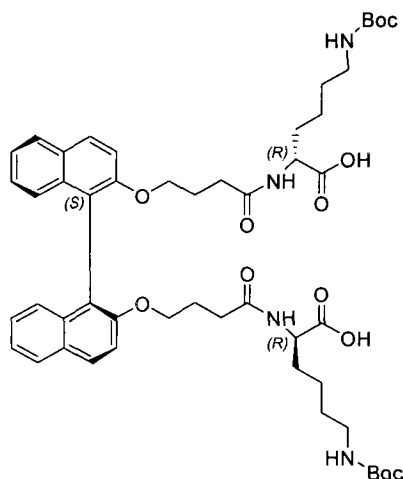
[0890] 通过方案 3, 使用 33(i) (20mg, 0.015mmol) 制备该化合物, 获得 33, 为白色固体 (9mg, 64%)。

[0891] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.34, m, 10H; 1.61, m, 6H; 2.93, m, 4H; 3.46, s, 6H; 3.62, m, 2H; 3.75, m, 2H; 4.05, m, 2H; 6.53, m, 2H; 6.74, m, 4H; 7.16, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H; 7.42, d, $J = 7.7\text{Hz}$, 2H; 7.57, d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z : 401 (100%) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0892] 化合物 34 的合成

[0893]

34(i)

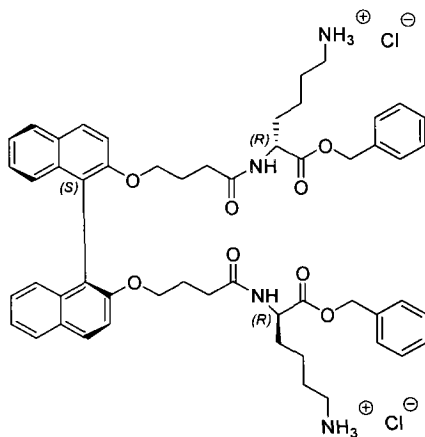


[0894] 向溶于 THF (20ml) 中的 32(i) (200mg, 0.212mmol) 中添加 LiOH (75mg, 3.14mmol) 在水 (10ml) 中的溶液。在室温下搅拌 90 分钟后, 添加乙酸乙酯, 并分离各层。然后用稀硫酸氢钾溶液酸化水层。然后用 DCM (3x20ml) 萃取该水层, 然后将合并的有机萃取液干燥并蒸发至干, 获得产物 34(i), 为白色泡沫状固体 (178mg, 92%)。

[0895] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.24, m, 4H; 1.40, s, 18H; 1.44, m, 4H; 1.76, m, 12H; 3.00, m, 4H; 3.77, m, 2H; 4.09, m, 2H; 4.46, m, 2H; 4.85, m, NH; 6.29, m, NH; 7.16, m, 2H; 7.21, m, 2H; 7.28, m, 2H; 7.30, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 2H; 7.84, d, $J = 7.8\text{Hz}$, 2H; 7.87, d, $J = 8.7\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 937.2 (15%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 915.2 (15) $[\text{M}+\text{H}]^+$. MS (ES-ve) m/z 913.1 (100%) $[\text{M}-\text{H}]^-$.

[0896] 化合物 34

[0897]



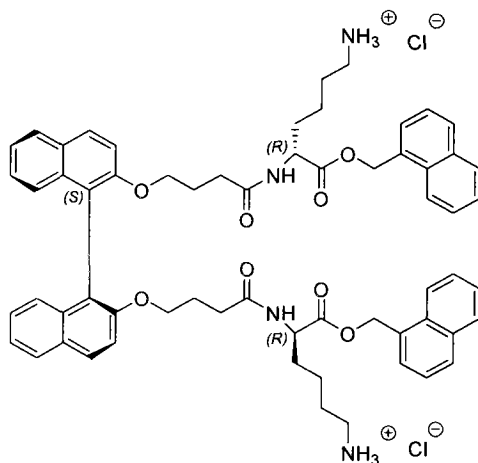
[0898] 通过方案 4, 使用 34(i) (120mg, 0.131mmol)、三苯膦 (73mg, 0.278mmol)、DIAD (0.055ml, 0.275mmol) 和 BzOH (0.05ml, 0.275mmol) 制备该化合物。同时洗脱 BOC 保护的中间体 34(ii), 为反应副产物, 然后通过方案 3 将该物质脱保护, 获得期望产物 34, 为淡黄色盐酸盐 (101mg, 80%)。

[0899] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.32, m, 4H; 1.68, m, 10H; 1.79, m, 2H; 1.93, m, 4H; 2.82, m, 4H; 3.97, m, 4H; 4.33, m, 2H; 5.11, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 4H; 7.01, dist d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H; 7.14, app t, 2H; 7.31, m, 14H; 7.48, m, 2H; 7.62, m, 2H; 7.85, d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H; 7.94, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 895.5 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 825.4 (40) $[\text{M}-\text{lys}]^+$; 448.7 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0900] 化合物 35 的合成

[0901] 化合物 35

[0902]



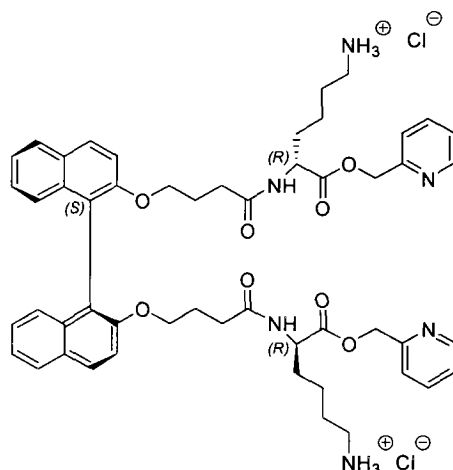
[0903] 通过方案 4, 使用 34(i) (60mg, 0.066mmol)、三苯膦 (73mg, 0.278mmol)、DIAD (0.055ml, 0.275mmol) 和 1-萘甲醇 (45mg, 0.028mmol) 制备该化合物。同时洗脱 BOC 保护的中间体 35(i), 为反应副产物, 然后通过方案 3 将该物质脱保护, 获得期望产物 35, 为淡黄色盐酸盐 (58mg, 83%)。

[0904] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 1.10, m, 4H; 1.40, m, 4H; 1.51, m, 4H; 1.63, m, 4H; 1.76, m, 4H; 2.58, m, 4H; 3.73, m, 2H; 3.80, m, 2H; 4.19, m, 2H; 6.90, dist t, 2H; 7.00, t, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H; 7.13, dist t, 2H; 7.30, m, 4H; 7.37, m, 6H; 7.38, m, 8H; 7.84, d, $J = 8.0\text{Hz}$; 2H. MS (ES+ve) m/z 995.5 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 825.4 (40) $[\text{M}-\text{lys}]^+$; 448.7 (100) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0905] 化合物 36 的合成

[0906] 化合物 36

[0907]



[0908] 通过方案 1, 使用 34(i) (120mg, 0.131mmol) 和 2-吡啶基甲醇 (0.026ml) 制备 PMC 保护的粗前体 36(i), 获得不纯的浅棕色固体。然后通过方案 3 将其脱保护, 获得 36, 为灰白色固体 (68mg, 54%)。

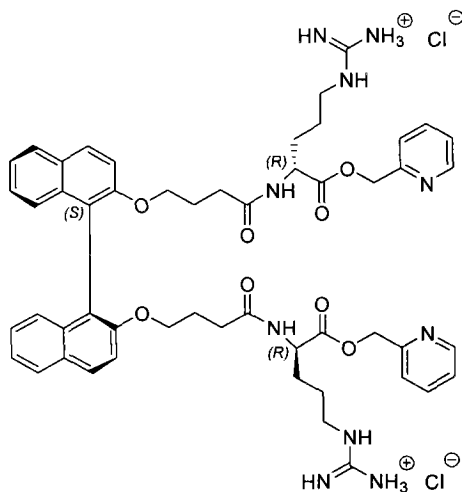
[0909] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.41, m, 4H; 1.65, m, 8H; 1.95, m, 4H; 2.87, m, 4H; 3.97, m, 4H; 4.31, m, 2H; 5.41, ABq, $J = 14.4\text{Hz}$, 2H; 5.52, ABq, $J = 14.4\text{Hz}$, 2H; 6.96, dist d, 2H;

7.14, dist t, 2H; 7.26, dist t, 2H; 7.46, dist d, 2H; 7.83, d, J = 7.9Hz, 2H; 7.92, m, 4H; 8.00, dist d, 2H; 8.47, dist t 2H, 8.76, br d, 2H. MS (ES+ve) m/z 449.4 (100%) [M+2H]²⁺.

[0910] 化合物 37 的合成

[0911] 化合物 37

[0912]



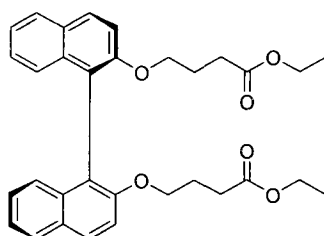
[0913] 向溶于 THF (20ml) 中的 33 (i) (200mg, 0.2mmol) 中添加 LiOH (75mg, 3.1mmol) 在水 (10ml) 中的溶液。在室温下搅拌 90 分钟后, 添加乙酸乙酯, 并分离各层。然后用稀硫酸氢钾溶液酸化水层。然后用 DCM (3x20ml) 萃取该水层, 然后将合并的有机萃取液干燥并蒸发至干, 获得产物 37 (i), 为白色泡沫状固体 (145mg, 88%)。通过方案 1, 使用 37 (i) (60mg, 0.046mmol) 和 2-吡啶基甲醇 (0.02ml) 制备保护的前体, 获得 37 (ii), 为不纯的浅棕色固体 (MS (ES+ve) m/z 1485.5 (10%) [M+H]⁺; 743.3 (20) [M+H]²⁺)。然后通过方案 3 将其脱保护, 获得 37, 为灰白色固体 (28mg, 64%)。

[0914] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 1.69, m, 10H; 2.00, m, 6H; 3.20, m, 4H; 4.00, m, 4H; 4.39, m, 2H; 5.44, ABq, J = 14.9Hz, 2H; 5.53, ABq, J = 14.9Hz, 2H; 6.99, m, 2H; 7.16, m, 2H; 7.28, m, 2H; 7.50, m, 2H; 7.94, m, 8H; 8.47, m, 2H; 8.78, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 477.5 (100%) [M+2H]²⁺.

[0915] 化合物 38 的合成

[0916]

38(i)

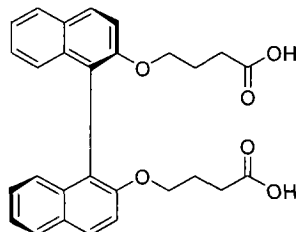


[0917] 在 N₂ 气氛下, 向 (R)-1,1'-联萘-2,2'-二酚 (1g, 3.5mmol) 和无水碳酸钾 (2.4g, 5 当量) 溶于丙酮 (25ml) 中的悬浮液中添加溴丁酸乙酯 (1.15ml, 2.3 当量)。然后将混合物加热回流 4 天, 然后蒸发至干, 并将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。然后用水将有机层洗涤两次, 然后干燥并蒸发至干。对粗残余物进行闪蒸柱色谱法, 获得期望的化合物 38 (i) (1.05g, 68%)。

[0918] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.15, t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H; 1.70, m, 4H, 1.86, m, 4H; 3.98, m, 8H; 7.16, m, 4H; 7.27, m, 2H; 7.38, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H; 7.82, d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H; 7.90, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H.

[0919]

38(ii)

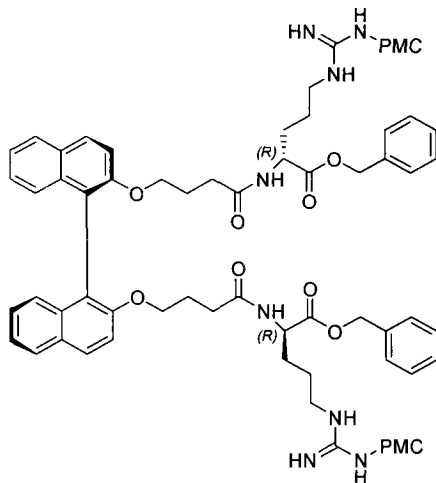


[0920] 向溶于 THF (30ml) 中的 38(i) (1.0g, 1.94mmol) 中添加 LiOH (300mg, 12.5mmol) 在水 (20ml) 中的溶液。在室温下搅拌过夜后, 添加乙醚, 并分离各层。然后用稀 HCl 溶液酸化水层。然后用乙醚 (3x 20ml) 萃取该水层, 然后将合并的有机萃取液干燥并蒸发至干, 获得 38(ii), 为白色泡沫状固体 (646mg, 89%)。

[0921] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.71, m, 4H, 1.90, m, 4H; 3.91, m, 2H; 3.99, m, 2H; 7.11, dist d, $J = 8.3\text{Hz}$, 2H; 7.18, m, 2H; 7.27, m, 2H; 7.37, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H; 7.83, d, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H; 7.90, d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H; 9.34, bs s, COOH.

[0922]

38(iii)

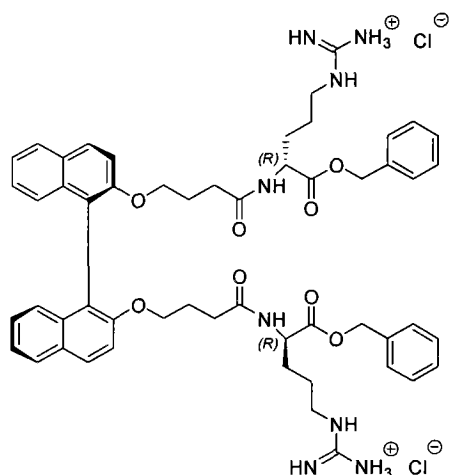


[0923] 通过方案 1, 使用 31(ii) (125mg, 0.236mmol) 和 38(ii) (45mg, 0.098mmol) 制备该化合物, 获得 38(iii), 为白色固体 (123mg, 86%)。

[0924] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.25, s, 12H; 1.34, m, 4H; 1.70, m, 16H; 2.06, s, 6H; 2.51, m, 16H; 3.04, m, 4H; 3.79, m, 2H; 3.96, m, 2H; 4.37, m, 2H; 5.04, s, 4H; 6.05, br s, NH; 6.21, br s, NH; 7.06, d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H; 7.15, dist t, 2H; 7.25, m, 12H; 7.32, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H; 7.79, d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H; 7.87, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H. MS (ES+ve) m/z 1483.4 (10%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 742.4 (20) $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$.

[0925] 化合物 38

[0926]



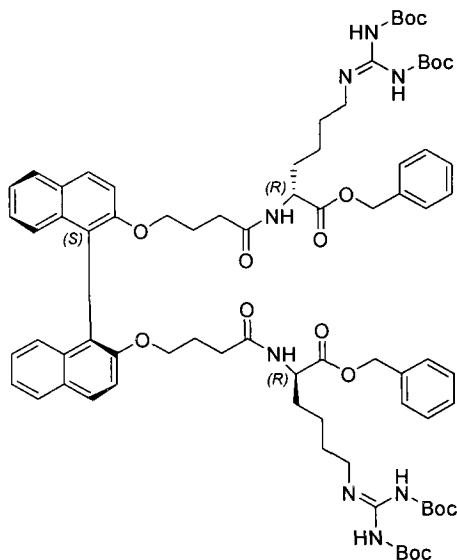
[0927] 通过方案3,使用38(iii)(120mg,0.081mmol)制备该化合物,获得38,为白色固体(71mg,86%)。

[0928] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.56, m, 4H; 1.67, m, 6H; 1.83, m, 2H; 1.93, m, 4H; 3.12, m, 4H; 3.93, m, 2H; 4.02, m, 2H; 4.34, m, 2H; 5.07, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 2H; 5.12, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 2H; 7.00, m, 2H; 7.12, m, 2H; 7.27, m, 12H; 7.46, m, 2H; 7.83, d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H; 7.93, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H. MS(ES+ve) m/z 476.5(100%) $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$.

[0929] 化合物39的合成

[0930]

39(i)



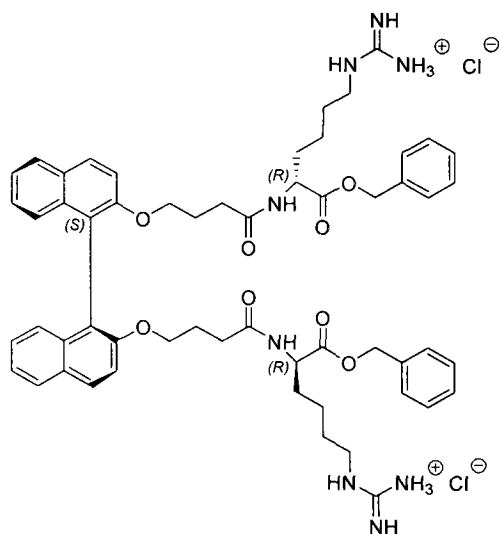
[0931] 在 N_2 下,向在DCM(2ml)中的34(20mg,0.021mmol)中添加三乙胺(0.09ml)和N,N'-二(叔丁氧羰基)-N''-三氟甲磺酰基胍啉(N,N'-bis(tert-butoxycarbonyl)-N''-triflyl guanadine)(25mg,0.062mmol)。将溶液搅拌过夜,然后蒸发至干。然后对所得残余物进行闪蒸柱色谱法(硅胶),使用2% MeOH/DCM作为洗脱剂,获得期望的化合物39(i),为淡黄色的油(23mg,79%)。

[0932] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.18, m, 4H; 1.48, m, 40H; 1.59, m, 4H; 1.70, m, 8H; 3.27, m, 4H; 3.82, m, 2H; 4.09, m, 2H; 4.45, m, 2H; 5.15, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 4H; 5.54, d, $J = 8.2\text{Hz}$, NH; 7.16, dist d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H; 7.24, m, 2H; 7.31, m, 11H; 7.49, m, 1H; 7.62, m, 2H; 7.87,

d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H; 7.94, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H; 8.28, m, NH. MS (ES+ve) m/z 1401.7 (40%) $[M+Na]^+$; 1379 (100) $[M+H]^+$.

[0933] 化合物 39

[0934]



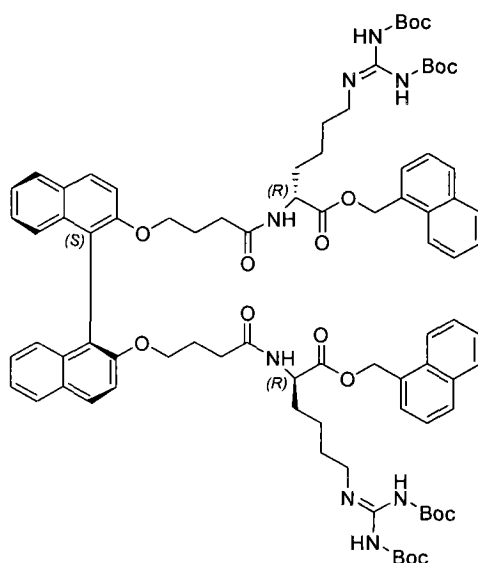
[0935] 通过方案 3, 使用 39(i) (20mg, 0.014mmol) 制备该化合物, 获得期望产物 39, 为浅棕色固体 (15mg, 86%)。

[0936] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.18, m, 4H; 1.48, m, 40H; 1.59, m, 4H; 1.70, m, 8H; 3.27, m, 4H; 3.82, m, 2H; 4.09, m, 2H; 4.45, m, 2H; 5.15, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 4H; 5.54, d, $J = 8.2\text{Hz}$, NH; 7.16, dist d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H; 7.24, m, 2H; 7.31, m, 11H; 7.49, m, 1H; 7.62, m, 2H; 7.87, d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H; 7.94, d, $J = 9.1\text{Hz}$, 2H; 8.28, m, NH. MS (ES+ve) m/z 490.5 (60%) $[M+2H]^{2+}$; 452.4 (100) $[M+H-\text{Ph}]^{2+}$; 414.5 (80) $[M+2H-2\text{Ph}]^{2+}$.

[0937] 化合物 40 的合成

[0938]

40(i)



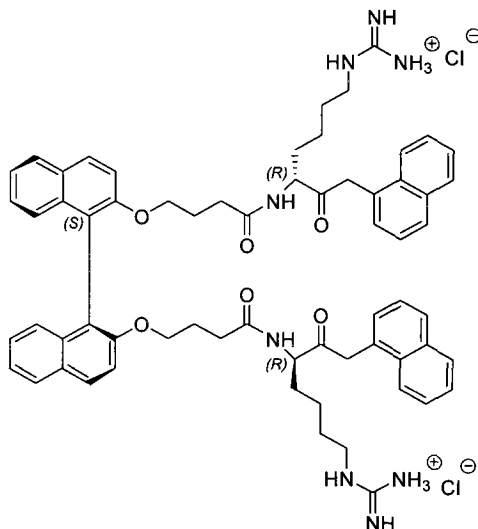
[0939] 在 N_2 下, 向在 DCM (2ml) 中的 35 (47mg, 0.044mmol) 中添加三乙胺 (0.09ml) 和 N, N'-二(叔丁氧羰基)-N''-三氟甲磺酰基胍啉 (53mg, 0.13mmol)。将溶液搅拌过夜, 然后

蒸发至干。然后对所得残余物进行闪蒸柱色谱法（硅胶），使用 2% MeOH/DCM 作为洗脱剂，获得期望的化合物 40(i)，为灰白色固体（40mg, 61%）。

[0940] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.01, m, 2H ; 1.32, m, 2H ; 1.48, m, 4H ; 1.54, m, 4H ; 1.70, m, 8H ; 3.14, m, 4H ; 3.73, m, 2H ; 4.00, m, 2H ; 4.42, m, 2H ; 5.51, d, $J = 7.9\text{Hz}$, NH ; 5.61, ABq, $J = 12.3\text{Hz}$, 4H ; 7.12, dist d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H ; 7.26, m, 6H ; 7.53, m, 8H ; 7.80, m, 4H ; 7.88, m, 4H ; 7.97, dist d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H ; 8.24, m, NH. MS (ES+ve) m/z 1501.8 (10%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 1479.7 (10) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 740.5 (20) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$.

[0941] 化合物 40

[0942]



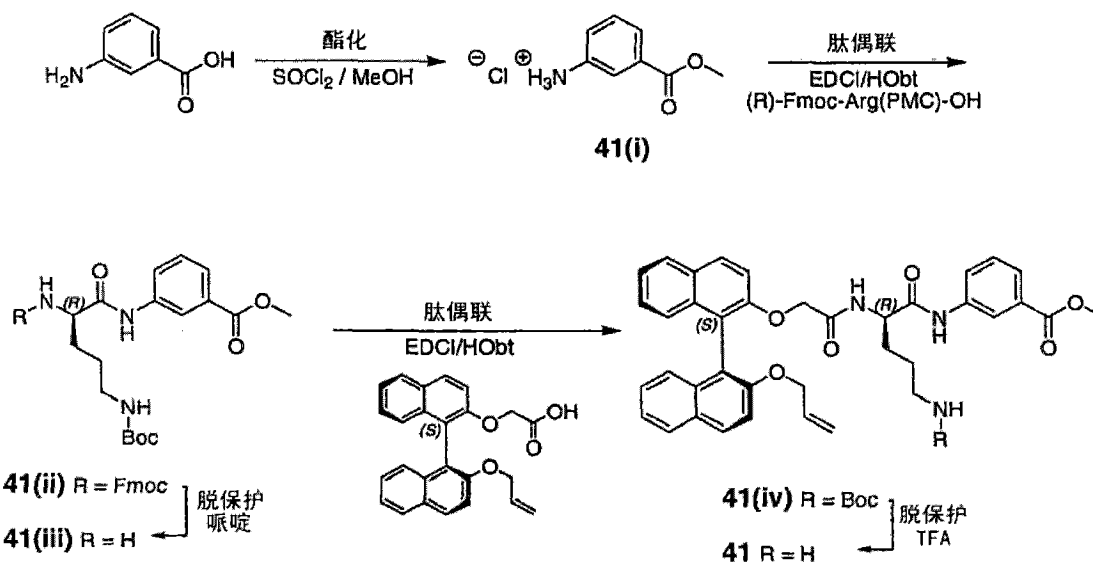
[0943] 通过方案 3，使用 40(i) (38mg, 0.026mmol) 制备该化合物，获得期望产物 40，为浅棕色固体（18mg, 61%）。

[0944] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.32, m, 6H ; 1.62, m, 10H ; 1.92, m, 4H ; 2.95, m, 2H ; 3.10, m, 2H ; 3.97, m, 4H ; 4.30, m, 2H ; 5.57, m, 4H ; 7.02, m, 2H ; 7.17, m, 2H ; 7.229, m, 2H ; 7.50, m, 10H ; 7.88, m, 10H. MS (ES+ve) m/z 540.4 (20%) $[\text{M}+2\text{H}]^{2+}$; 477.3 (95) $[\text{M}+\text{H}-\text{nap}]^{2+}$; 414.4 (100) $[\text{M}+\text{H}-2\text{nap}]^{2+}$.

[0945] 式 III 的化合物

[0946] 通用合成路线（实施例 - 化合物 41）

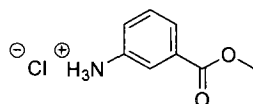
[0947]



[0948] 化合物 41 的合成

[0949]

41(i)

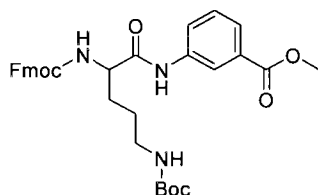


[0950] 在 0℃下,向 3-氨基苯甲酸 (1.03g mg, 7.52mmol) 在 MeOH(80ml) 中的悬浮液中滴加亚硫酸氯 (5mL)。将所得溶液搅拌 16 小时,然后蒸发除去溶剂,并用乙醚沉淀产物。蒸发除去乙醚,获得标题化合物 41(i),为白色固体 (1.38g, 98%)。Mp 176-178℃。

[0951] ¹H NMR(300MHz, D₂O) δ 3.66, s, 3H; 7.37, m, 1H; 7.42, m, 1H; 7.71, m, 1H; 7.75, dt, J = 1.8, 3.3, 7.2Hz, 1H. MS(CI)m/z 152(100%) [M]⁺。

[0952]

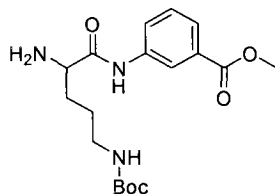
41(ii)



[0953] 通过方案 1, 从 41(i) (220mg, 2.27mmol) 和 (R)-Fmoc-Lys(Boc)-OH(578mg, 1.27mmol) 制备该化合物, 获得 41(ii), 为白色固体 (277mg, 36%)。Mp96-98℃。

[0954] ¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 1.42, s, 9H; 1.60, m, 2H; 1.78, m, 2H; 3.08, m, 2H; 3.86, s, 3H; 4.17, t, J = 6.9Hz, 1H; 4.36, d, J = 6.9Hz, 2H; 4.63, m, 1H; 6.03, d, J = 8.1Hz, 2H; 7.26, m, 2H; 7.36, m, 2H; 7.56, d, J = 7.2, Hz, 2H; 7.72, d, J = 7.8Hz, 2H; 7.77, m, 1H; 7.88, d, J = 8.1Hz, 1H; 8.17, s, 1H; 9.15, s, 1H. MS(ES+ve)m/z 610(100%) [M+Na]⁺; 588(70) [M+H]⁺。

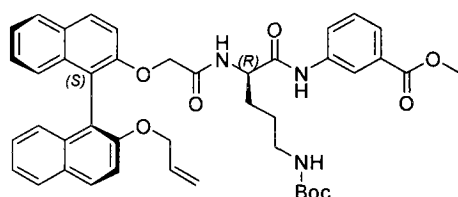
[0955]

41(iii)

[0956] 通过方案 2, 从 41(ii) (555mg, 0.95mmol) 制备该化合物, 获得 41(iii), 为无色的粘性油 (285mg, 82%)。

[0957] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.43, s, 9H; 1.65, m, 4H; 2.08, m, 2H; 3.19, m, 2H; 3.69, m, 1H; 3.91, s, 3H; 5.11, m, 1H; 7.36, m, 1H; 7.51, t, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H; 7.84, t, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H; 8.04, m, 1H. MS (ES+ve) m/z 264 (100%) $[\text{M}-\text{Boc}+\text{H}]^+$.

[0958]

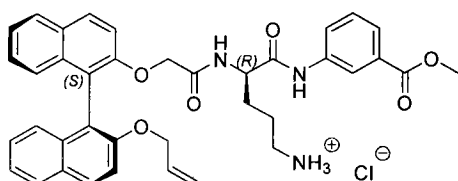
41(iv)

[0959] 通过方案 1, 从 22(ii) (288mg, 0.75mmol) 和 41(iii) (275mg, 0.75mmol) 制备该化合物, 获得 41(iv), 为白色泡沫 (434mg, 79%)。Mp 70°C。

[0960] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.04, m, 2H; 1.44, s, 9H; 1.62, m, 2H; 2.96, m, 2H; 3.87, s, 3H; 4.55, m, 5H; 4.94, m, 2H; 5.69, m, 1H; 6.45, d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H; 7.85, m, 8H; 7.91, m, 7H; 9.08, s, 1H. MS (ES+ve) m/z 732 (50%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 351 (100).

[0961] 化合物 41

[0962]

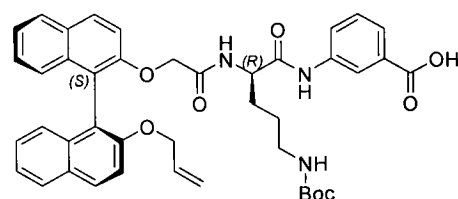


[0963] 通过方案 3, 从 41(iv) (56mg, 0.077mmol) 制备该化合物, 获得 41, 为高度吸湿的乳酪色固体 (38mg, 74%)。

[0964] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.30, m, 2H; 1.67, m, 2H; 2.76, m, 2H; 3.93, s, 3H; 4.59, m, 5H; 4.90, m, 2H; 5.71, m, 1H; 7.06, m, 2H; 7.34, m, 8H; 7.75, m, 2H; 7.92, m, 2H; 8.02, m, 2H. MS (ES+ve) m/z 632 (100%) $[\text{M}]^+$.

[0965] 化合物 42 的合成

[0966]

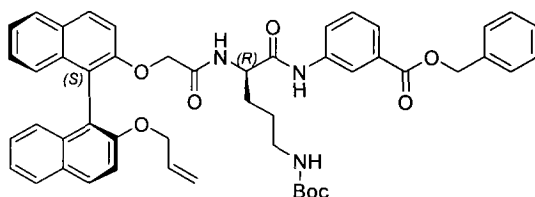
42(i)

[0967] 向 41(iv) (370mg, 0.51mmol) 在 THF/水 3:1(8ml) 中的溶液中添加氢氧化锂一水合物 (43mg, 0.51mmol), 并将所得悬浮液搅拌 16 小时。用水 (30ml) 稀释反应混合物, 蒸发除去 THF, 然后用乙醚 (40ml) 洗涤剩余的水层以除去未反应的原料。用稀硫酸氢钾酸化水相, 并用 DCM(3x40ml) 萃取所得沉淀。将合并的 DCM 部分干燥并蒸发, 获得标题化合物 42(i), 为白色固体 (350mg, 96%)。Mp 86-90°C。

[0968] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.15, m, 2H; 1.49, s, 9H; 1.65, m, 2H; 3.03, m, 2H; 4.59, m, 5H; 5.01, m, 2H; 5.71, m, 1H; 6.63, d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H; 7.34, m, 8H; 7.97, m, 7H; 9.26, s, 1H; 9.70, br s, 1H. MS (ES+ve) m/z 740 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 718 (20) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0969]

42(ii)

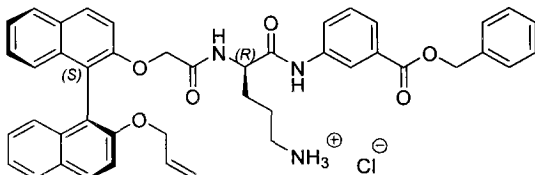


[0970] 向 42(i) (40mg, 0.056mmol) 在丙酮 (2ml) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (17mg, 0.12mmol) 和苄基溴 (21mg, 0.12mmol)。将所得悬浮液搅拌 16 小时, 然后浓缩并通过闪蒸柱色谱法 (5% MeOH/DCM) 纯化, 获得标题化合物 42(ii), 为白色固体 (36mg, 80%)。Mp 145-152°C。

[0971] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.05, m, 2H; 1.42, s, 9H; 1.52, m, 2H; 3.00, m, 2H; 4.50, m, 5H; 4.87, m, 2H; 5.30, s, 2H; 5.68, m, 1H; 6.27, d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H; 7.30, m, 11H; 7.90, m, 7H; 8.63, s, 1H. MS (ES+ve) m/z 808 (30%) $[\text{M}+\text{H}]^+$; 414 (100%)。

[0972] 化合物 42

[0973]



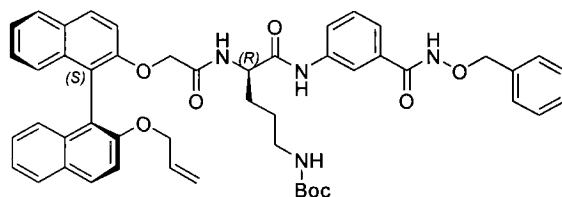
[0974] 通过方案 3, 从 42(ii) (35mg, 0.043mmol) 制备该化合物, 获得 42, 为高度吸湿的乳酪色固体 (30mg, 93%)。

[0975] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 1.22, m, 2H; 1.59, m, 2H; 2.68, m, 2H; 4.46, m, 5H; 4.79, m, 2H; 5.27, s, 2H; 5.58, m, 1H; 7.28, m, 11H; 7.80, m, 7H; 8.25, s, 1H. MS (ES+ve) m/z 750 (35%) $[\text{M}+\text{K}]^+$; 360 (100%)。

[0976] 化合物 43 的合成

[0977]

43(i)



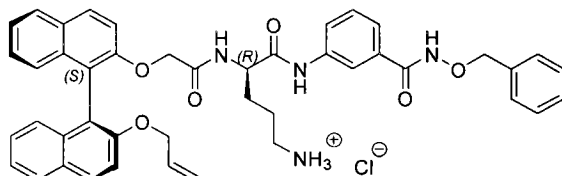
[0978] 通过方案 1, 从 42(i) (91mg, 0.127mmol) 和 *o*-苄基羟胺 (20mg, 1.27mmol) 制备该

化合物, 获得 43(i), 为白色固体 (82mg, 78%)。Mp 141-144°C。

[0979] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.06, m, 2H; 1.43, s, 9H; 1.54, m, 2H; 2.93, m, 2H; 4.30, m, 1H; 4.54, m, 4H; 4.66, t, $J = 5.1\text{Hz}$, 1H; 4.95, m, 4H; 5.66, m, 1H; 6.41, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H; 7.31, m, 10H; 7.88, m, 2H; 7.97, m, 2H; 9.14, s, 1H. MS (ES+ve) m/z 823 (100%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0980] 化合物 43

[0981]



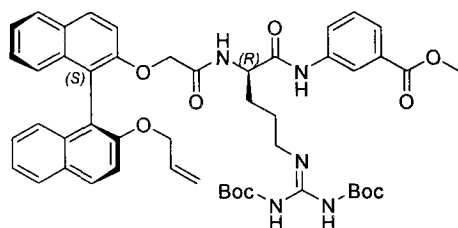
[0982] 通过方案 3, 从 43(i) (73mg, 0.089mmol) 制备该化合物, 获得 43, 为吸湿的白色固体 (67mg, 99%)。

[0983] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 1.15, m, 2H; 1.62, m, 2H; 3.23, m, 2H; 3.90, m, 1H; 4.46, m, 6H; 4.90, m, 2H; 5.63, m, 1H; 7.50, m, 20H. MS (ES+ve) m/z 723 (20%) $[\text{M}]^+$; 360 (100%)。

[0984] 化合物 44 的合成

[0985]

44(i)

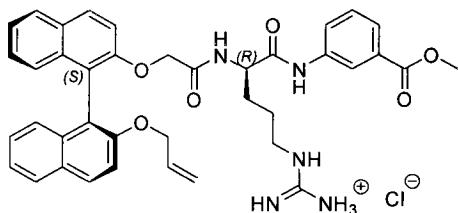


[0986] 向 41 (32mg, 0.048mmol) 在 DCM (3ml) 中的溶液中添加 N1-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (28mg, 0.072mmol)、三乙胺 (7.3mg, 0.072mmol)。将所得溶液在氮气氛下搅拌 16 小时。蒸发溶剂, 并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物 44(i), 为白色固体 (41mg, 98%)。Mp 74-76°C。

[0987] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.14, m, 2H; 1.46, s, 9H; 1.51, s, 9H; 1.65, m, 2H; 3.26, m, 2H; 3.91, s, 3H; 4.34, m, 1H; 4.48, m, 2H; 4.57, d, $J = 3.3\text{Hz}$, 2H; 4.67, m, 2H; 5.59, m, 1H; 6.34, d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H; 7.26, m, 8H; 7.77, m, 7H; 8.27, br s, 1H; 8.55, s, 1H. MS (ES+ve) m/z 896 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 875 (95%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0988] 化合物 44

[0989]



[0990] 通过方案 3, 从 44(i) (49mg, 0.056mmol) 制备该化合物, 获得 44, 为乳酪色固体 (32mg, 0.045mmol, 80%)。Mp 124-126°C。

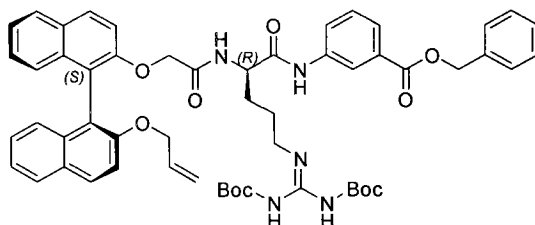
[0991] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.17, m, 2H; 1.63, m, 2H; 3.01, m, 2H; 3.92, s, 3H; 4.52, m,

5H ;4. 97, m, 2H ;5. 73, m, 1H ;7. 07, m, 2H ; ;7. 32, m, 9H ;7. 90, m, 4H ;8. 28, s, 1H. MS (ES+ve) m/z698 (25%) [M+Na]⁺ ;413 (100%) .

[0992] 化合物 45 的合成

[0993]

45(i)

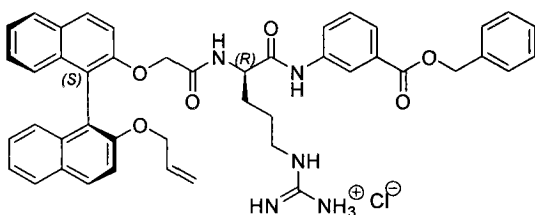


[0994] 向 42 (20mg, 0. 027mmol) 在 DCM (2ml) 中的溶液中添加 N1-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (16mg, 0. 041mmol) 和三乙胺 (4mg, 0. 041mmol)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂, 并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物 45 (i), 为白色固体 (15mg, 58%)。Mp 122-126°C。

[0995] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 1. 15, m, 2H ;1. 46, s, 9H ;1. 50, s, 9H ;1. 63, m, 2H ;3. 25, m, 2H ;4. 32, m, 1H ;4. 45, m, 2H ;4. 56, m, 2H ;4. 85, m, 2H ;5. 37, s, 2H ;5. 56, m, 1H ;6. 31, d, J = 8. 1Hz, 1H ;7. 32, m, 8H ;7. 85, m, 7H ;8. 26, br s, 1H ;8. 41, s, 1H. MS (ES+ve) m/z950 (100%) [M+H]⁺.

[0996] 化合物 45

[0997]



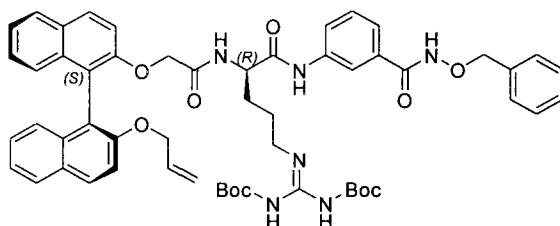
[0998] 通过方案 3, 从 45 (i) (15mg, 0. 016mmol) 制备该化合物, 获得 45, 为高度吸湿的乳酪色固体 (6mg, 48%)。

[0999] ¹H NMR (500MHz, CD₃OD) δ 1. 08, m, 2H ;1. 54, m, 2H ;2. 92, m, 2H ;4. 28, dd, J = 5. 0, 7. 0Hz, 1H ;4. 47, m, 4H ;4. 80, m, 2H ;5. 27, s, 2H ;5. 59, m, 1H ;7. 25, m, 13H ;7. 79, m, 7H ;8. 22, s, 1H. MS (ES+ve) m/z 750 (100%) [M]⁺.

[1000] 化合物 46 的合成

[1001]

46(i)



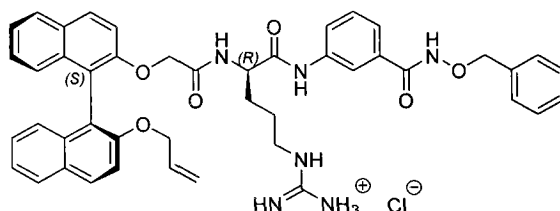
[1002] 向 43 (51mg, 0. 067mmol) 在 DCM (3ml) 中的溶液中添加 N1-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (39mg, 0. 10mmol) 和三乙胺 (0. 1ml)。将所得溶液在 N₂ 下搅

拌 16 小时。蒸发溶剂,并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物,获得标题化合物 46 (i), 为白色固体 (58mg, 90%)。Mp 112°C。

[1003] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 1.10, m, 2H ; 1.44, s, 9H ; 1.50, s, 9H ; 1.65, m, 2H ; 3.23, m, 2H ; 4.25, m, 1H ; 4.51, m, 4H ; 4.89, m, 2H ; 5.00, s, 2H ; 5.63, m, 1H ; 6.34, d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H ; 7.31, m, 16H ; 7.90, m, 4H ; 8.25, br s, 1H ; 9.05, s, 1H. MS (ES+ve) m/z 987 (100%) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; 965 (90%) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1004] 化合物 46

[1005]



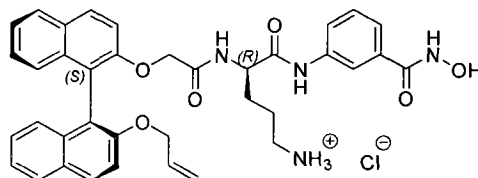
[1006] 通过方案 3, 从 46 (i) (16mg, 0.017mmol) 制备该化合物, 获得 46, 为乳酪色固体 (7mg, 51%)。Mp 142°C。

[1007] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 1.20, m, 2H ; 1.66, m, 2H ; 3.04, m, 2H ; 3.97, m, 1H ; 4.49, m, 6H ; 4.96, m, 2H ; 5.60, m, 1H ; 7.33, m, 16H ; 7.95, m, 4H. MS (ES+ve) m/z 765 (20%) $[\text{M}]^+$; 102 (100).

[1008] 化合物 47 的合成

[1009] 化合物 47

[1010]



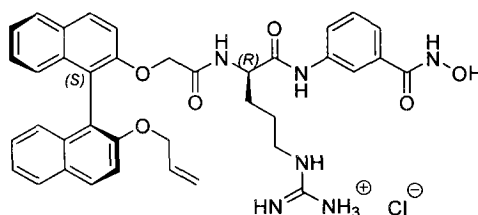
[1011] 向 43 (i) (28mg, 0.034mmol) 在 THF (3ml) 中的溶液中添加活性炭载钯 (15mg)。用氢气冲洗所得混合物,并搅拌 16 小时。通过硅藻土 (celite) 过滤混合物,并蒸发至干。然后对该中间产物进行方案 3, 获得标题化合物 47, 为白色固体 (16mg, 70%)。Mp 116°C。

[1012] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CD_3OD) δ 0.76, m, 3H ; 1.35, m, 4H ; 1.67, m, 2H ; 3.66, m, 2H ; 3.88, m, 2H ; 4.08, m, 1H ; 4.56, m, 2H ; 7.30, m, 9H ; 7.89, m, 5H. MS (ES+ve) m/z 636 (50%) $[\text{M}]^+$; 623 (100).

[1013] 化合物 48 的合成

[1014] 化合物 48

[1015]



[1016] 向 46 (i) (39mg, 0.040mmol) 在 THF (3ml) 中的溶液中添加活性炭载钯。用氢气冲

洗所得混合物,并搅拌 16 小时。通过硅藻土过滤混合物,并蒸发至干。然后对该中间产物进行方案 3,获得标题化合物 48,为白色固体 (24mg,84%)。Mp 158-160°C。

[1017] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 0.51, t, J = 7.2Hz, 3H; 1.17, m, 2H; 1.40, m, 2H; 1.62, m, 2H; 3.03, m, 2H; 3.92, m, 2H; 4.09, m, 1H; 4.45, ABq, J = 14.1Hz, 2H; 7.24, m, 9H; 7.95, m, 5H; 9.96, br s, 1H. MS(ES+ve)m/z 677(100%) [M]⁺.

[1018] 活性

[1019] 金黄色葡萄球菌 (ATCC 6538P) 和屎肠球菌的抗菌测定法

[1020] 菌株:

[1021] 金黄色葡萄球菌 (ATCC 6538P)

[1022] 屎肠球菌

[1023] VRE 菌株:#243 屎肠球菌 van B ST17 #449 屎肠球菌 van B ST17

[1024] #820 屎肠球菌 van A ST17 #987 屎肠球菌 van B ST39

[1025] 在 PC2 实验室中进行金黄色葡萄球菌测定,而在 PC3 实验室中进行屎肠球菌测定。

[1026] 化合物制备:

[1027] 精确称量化合物 (约 1-2mg),并溶于 10% 甲醇 / 水 (v/v) 或 100% DMSO 中,最终贮备液浓度为 5mg/ml。

[1028] 然后用 H_2O 将化合物 1/10 稀释成 500ug/ml 的测试浓度供立即使用或者在 -20°C 下贮存。

[1029] 起子培养物:

[1030] 通过将以前的培养物 (在 4°C 下贮存) 1/1000 稀释到 ~50ml Luria 培养基 (Luria Broth, LB) (对于金黄色葡萄球菌) 或 Enterococcosel 培养基 (Enterococcosel Broth, EB) (对于 VRE 菌株) 中来生长金黄色葡萄球菌和各 VRE 菌株的 o/n 起子培养物。

[1031] 在 37°C + 振摇下培养 o/n。

[1032] * 如果需要,将各菌株的甘油贮备液 (0.6ml 细菌培养物,0.3ml 甘油) 保持在 -80°C 下。

[1033] 测定设置:

[1034] 在 96 孔圆底平板中添加 50ul LB/ 孔 (对于金黄色葡萄球菌平板) 和添加 50ul EB/ 孔 (对于 VRE 平板)。

[1035] 向三个顶端行孔的每个 (即一式三份测试) 中添加 50ul 化合物稀释物 (500ug/ml 测定浓度),并从顶端行到底端行以 1 比 2 稀释。

[1036] 在化合物稀释后,向每孔中添加 50ul 适当的过夜细菌培养物 (金黄色葡萄球菌或者不同的 VRE 菌株) 的 1/1000 稀释物。

[1037] 在缓慢旋转的平板培育箱上,在 37°C 下培养平板。

[1038] • 测试浓度 (ug/ml) 为 125、62.5、31.25、15.6、7.8、3.9、1.9、0.98

[1039] • 第一行测定孔的最终 DMSO 浓度为 2.5%

[1040] • 在测定 (一式三份) 中包含万古霉素,其起始测定浓度对于金黄色葡萄球菌为 5ug/ml,而对于 VRE 菌株为 125ug/ml

[1041] 测定的读数结果:

[1042] 在培养 24 小时后,取出平板并读数。细菌生长的抑制由缺少细菌团或干净的孔指

示。在 VRE 平板中,细菌生长由黑色培养基 (EB) 以及细菌团指示。

[1043] 测定中包括未处理的对照孔,以检查它们全部含有细菌团。包括未接种的未处理对照孔以检查它们全部含有干净的培养基。

[1044] 分析平板的 MIC 并将结果列表。

[1045] 金黄色葡萄球菌 (ATCC 6538P) 和屎肠球菌的抗菌测定结果

[1046] 在所描述的测定中测定化合物的活性。如果三个值中的至少两个落入给定的范围内,则确定最小抑制浓度 ($\mu\text{g/ml}$) 在该范围内。

[1047] - 在小于 0,98 ($\mu\text{g/ml}$) 范围内的化合物的 MIC 在表中标示为 +++++

[1048] - 在大于或等于 0.99 ($\mu\text{g/ml}$) 并小于或等于 15.6 ($\mu\text{g/ml}$) 范围内的化合物的 MIC 在表中标示为 +++

[1049] - 在大于或等于 15.7 ($\mu\text{g/ml}$) 并小于或等于 62.5 ($\mu\text{g/ml}$) 范围内的化合物的 MIC 在表中标示为 ++

[1050] - 在大于或等于 62.6 ($\mu\text{g/ml}$) 范围内的化合物的 MIC 在表中标示为 +

[1051]

化合物	Sa	243	449	820	987
Van	+++	++++	++	+	++++
1	+++	++	++	+++	++
2	+++	++	++	++	++
3	+++	++	++	++	++
4	+++	++	++	++	++
5	+++	++	++	++	++
6	+++	++	++	++	++
7	+++	++	++	++	++
8	++	+	+	+	+
9	+++	+	++	++	++
10	+++	++	++	++	++

[1052]

11	+++	++	++	++	++
12	+++	++	+++	++	++
13	+++	++	++	++	++

14	+++	++	++	++	+
15	+++	++	++	++	++
16	+++	+	+	+	+
17	++++	++	++	++	++
18	+++	++	++	++	++
19	+++	++	++	++	++
20	+++	++	++	++	++
21	+++	++	++	++	++
22	+++	++	++	++	++
23	+++	++	++	++	++
24	+++	++	++	++	++
25	+++	++	++	++	++
26	+++	++	++	++	++
27	+++	++	++	++	+
28	+++	++	++	++	++
29	+++	++	+++	+++	++
30	+++	+	+	+	+
31	+++	++	++	++	++
32	+	+	+	+	+
33	+++		+	+	
34	+++	+	++	++	+
35	+++	+	+	++	+
36	+	+	+	+	+
37	+++	+	+	+	+

38	+++	++	++	++	++
39	+++	+	++	++	+
40	+++	+	+	++	+
41	+++	+	+	+	+
42	++	+	+	+	+
43	+++	+	+	++	+
44	+++	+	+	++	+
45	+++	++	++	++	++
46	+++	+	+	+	+
47	+++	+	+	+	+

[1053]

[1054] 金黄色葡萄球菌 Mu50 (ATCC 700699)、甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌 (ATCC 43300)、多药耐药性表皮葡萄球菌 (ATCC 700562) 的抗菌测定法化合物

[1055] 在使用前,将化合物在贮存室温下的暗处。将各化合物溶于 DMSO,达到最终浓度为 40mg/mL。在 Mueller Hinton II 培养基中,将贮备物质稀释成浓度相当于最终孔内高测试浓度 (对于所有实验化合物均为 100 μ g/mL) 的两倍。对于所有八种化合物,在 100 和 50 μ g/mL 下,均在孔内观察到了沉淀。万古霉素和苯唑西林得自 Sigma Aldrich Chemical Company,并在所报告的测定中,分别以 100、25 和 100 μ g/mL 的高测试浓度用作阳性和/或阴性对照化合物。

[1056] 菌株

[1057] 这些测定中使用的菌株得自美国典型培养物保藏中心 (ATCC)。所有菌株均按 ATCC 推荐繁殖。将各菌株在 -80°C 的冷冻甘油中贮存,并且对于这些测定,将 10 μ L 冷冻贮备物环用于接种各培养物。菌株及它们的分类和性质列于下表中。

[1058]

菌株	ATCC#	分类	性质
金黄色葡萄球菌	700699	革兰氏阳性	Mu50, 对万古霉素敏感性降低
金黄色葡萄球菌	43300	革兰氏阳性	甲氧西林耐药
表皮葡萄球菌	700562	革兰氏阳性	多药耐药性

[1059] MIC 测定

[1060] 通过根据 NCCLS 推荐的方法,使用微量培养基稀释分析测定各化合物的 MIC 来

评价上述微生物对测试化合物的敏感性。所有微生物菌株均得自美国典型培养物保藏中心 (ATCC), 并根据供应商的推荐培养。评价各微生物对测试化合物 (包括阳性对照抗生素万古霉素和苯唑西林) 的敏感性。对于每种微生物, 通过将新鲜铺板的菌落直接悬浮在 Mueller Hinton II 培养基中至 625nm 光密度 (OD_{625}) 为 0.1 (相当于 0.5McFarland 标准) 来制备标准接种物。将悬浮的接种物稀释至浓度为约 1×10^6 菌落形成单位 / 毫升 (CFU/mL), 并将 100 μ L 放置到一式三份的 96 孔平板的孔中, 孔内含有在 Mueller Hinton II 培养基中系列稀释 2 倍的 100 μ L 测试化合物。还向含有 100 μ L 阳性对照抗生素的 2 倍系列稀释物的一式三份的孔和仅含有 100 μ L 培养基的孔中添加 100 微升所述接种物。这种稀释流程获得估计为 5×10^5 CFU/mL 的各微生物的最终浓度 (由适当琼脂平板上的菌落定量证实, 数据未显示)。使用两倍稀释流程, 测试化合物的浓度范围为 1 : 2 的高测试 (100 μ g/mL) 至 1 : 2048 的低测试 (0.1 μ g/mL)。将平板在 37°C 下培养 24 小时, 并通过在 Molecular Devices SpectraMax Plus-384 平板读数器上测量 625nm 处的光密度来测定各化合物浓度下的微生物生长。将各化合物的 MIC 测定为完全抑制微生物生长的最低化合物稀释。

[1061] 金黄色葡萄球菌 Mu50 (ATCC 700699)、甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌 (ATCC 43300)、多药耐药性表皮葡萄球菌 (ATCC 700562) 的抗菌测定结果

[1062] 使用 Microsoft Excel 2003 分析数据并作图, 从所得数据确定 MIC (最小抑制浓度)。将 MIC 定义为完全抑制细菌的最低化合物浓度。

[1063] 在所描述的测定中测定化合物活性。如果三个值中的至少两个落入给定的范围内, 则确定最小抑制浓度 (μ g/ml) 在该范围内。

[1064] - 在小于 0.98 (μ g/ml) 范围内的化合物的 MIC 在表中标示为 ++++

[1065] - 在大于或等于 0.99 (μ g/ml) 并小于或等于 15.6 (μ g/ml) 范围内的化合物的 MIC 在表中标示为 +++

[1066] - 在大于或等于 15.7 (μ g/ml) 并小于或等于 62.5 (μ g/ml) 范围内的化合物的 MIC 在表中标示为 ++

[1067] - 在大于或等于 62.6 (μ g/ml) 范围内的化合物的 MIC 在表中标示为 +

[1068]

化合物	金黄色葡萄球菌 Mu50 700699)	甲氧西林耐药性金黄色葡萄球菌 (ATCC 43300)	多药耐药性表皮葡萄球菌 (ATCC 700562)
1	+++	+++	+++
12	+++	+++	+++
15	+++	+++	+++
16	+++	+++	+++
17	+++	+++	+++

[1069]

21	+++	+++	+++
30	+++	+++	+++
31	++	+++	+++

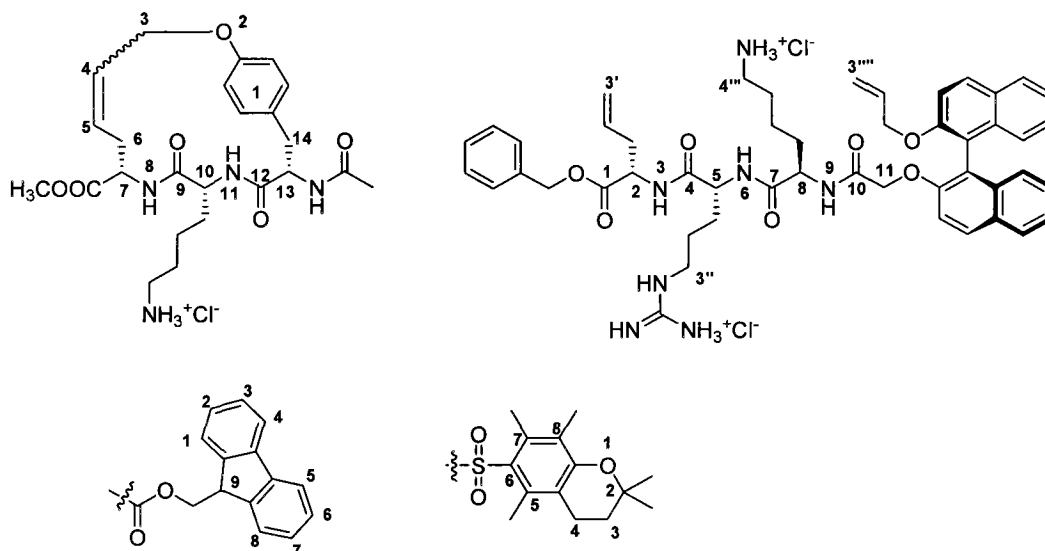
[1070] 实施例 2:本发明的其它化合物的制备和生物学活性

[1071] 一般说明

[1072] 在 Gallenkamp 熔点仪上进行熔点测定。在 Shimadzu QP-5000 质谱仪上,通过直接插入技术,用 70eV 的电子束能量获得化学电离 (CI) 和电子撞击 (EI) 质谱。在 VG Autospec 质谱仪上获得电喷雾 (ES) 质谱。在微量 QToF2 质谱仪上,使用聚乙二醇或聚丙二醇作为内标,测定高分辨质谱 (HRMS)。示出了 m/z 值,并在括号中以百分比示出了它们的峰强度。使用 Jasco 旋光计,以 10mm 的光路长度测量旋光度。按说明在 Varian Mercury 300MHz 或 Varian Inova 500MHz 波谱仪上获得质子和碳核磁共振 (NMR) 谱。在所指明的氘化溶剂中记录波谱,并参考残基非氘化溶剂信号。相对于内标测量化学位移 (δ),单位为 ppm。当样品呈现 (E) 和 (Z) 异构体时,用 (/) 分隔化学位移。通常,不能用闪蒸色谱法分离两种形式。从峰的中心报告多重峰 (m) 信号。通过解析二维波谱 (COSY、gHSQC 和 gHMBC) 确定质子和碳归属。在厚度为 0.2mm 的 Merck 硅胶 60F₂₅₄ 预涂布的铝板上进行分析薄层色谱法 (TLC)。所有柱色谱法均在 Merck 硅胶 60 (230-400 目) 上,在“闪蒸”条件下进行。按体积测量色谱溶剂混合物。用无水硫酸镁干燥有机溶剂萃取液,并用 Buchi 旋转蒸发器减压除去溶剂。基于标准技术纯化和干燥溶剂。¹²⁰ 基于 ¹H NMR 和 TLC 分析,判断所有化合物的纯度均大于 95%。原料和试剂购自 Sigma-Aldrich Pty Ltd 或 Auspep Pty Ltd,并按接受时的状况使用。所用的 Grubbs 第一代催化剂特定地为亚苄基二(三环己基磷杂环戊二烯)二氯化钨。

[1073] 使用下示编号体系归属所有化合物的质子和碳 NMR 谱。使用 IUPAC “超原子”规则命名环状类肽,其中认为芳环等同于大环中的所有其它原子,并与它们一样顺序编号。¹²¹

[1074]



[1075] 通用合成程序

[1076] N-Boc 和 Pmc 脱保护 (程序 A)

[1077] 在室温下,将 N-Boc 或 Pmc 保护的胺在 1 : 1DCM/TFA (10mL) 中搅拌 3 小时。减压

除去溶剂,并将残余物再悬浮于最少量的甲醇中。然后用过量 1M HCl/乙醚溶液处理该溶液,并蒸发溶剂。通过添加乙醚从 DCM 和 / 或 MeOH 中沉淀来纯化粗产物。

[1078] 肽偶联 (程序 B)

[1079] 在室温下,向酸 (1 当量) 在 DMF 或 CH₃CN (10mL) 中的溶液中添加 HOBt (1.1 当量)、EDCI (1 当量) 和胺 (1.2 当量)。如果所述胺为盐酸盐,则还添加 DIPEA (1 当量)。将混合物搅拌 16 小时,然后用 EtOAc (30mL) 稀释,并用水 (30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。将有机部分干燥,如果需要,进一步通过柱色谱法纯化。

[1080] N-Fmoc 脱保护 (程序 C)

[1081] 在室温下,将 Fmoc 保护的胺在 1% 哌啶 / 乙腈 (10mL) 中搅拌 3 小时。减压除去溶剂,并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物,获得游离胺。

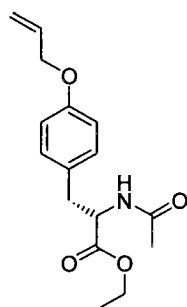
[1082] 通过烯炔复分解进行大环化 (程序 D)

[1083] 向前体三肽 (1 当量) 在 DCM (至 0.004M) 中的溶液中添加 Grubbs 第一代催化剂 (15mol%), 并将所得溶液加热回流 48 小时,然后蒸发除去溶剂,并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1, DCM/MeOH) 分离产物,获得相应的大环。

[1084] 实验

[1085] (2S)-2-乙酰氨基-3-(4-烯丙氧基苯基)丙酸乙酯 (15)

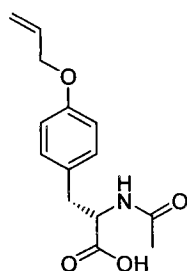
[1086]



[1087] 向 (2S)-2-乙酰氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸乙酯一水合物 13 (2.69g, 9.98mmol) 和无水 K₂CO₃ (2.75g, 20.0mmol) 在 DMF (15mL) 中的溶液中添加烯丙基溴 (2.42g, 19.96mmol)。在氮气下将所得混合物搅拌 16 小时,然后用水 (30mL) 终止反应,并用乙酸乙酯 (3x 50mL) 萃取。用水 (5x 50mL) 洗涤合并的有机部分、干燥并蒸发溶剂,获得标题化合物 (2.91g, 9.98mmol, 100%), 为白色固体,其波谱数据与报道的数据一致。¹²²[α]_D²⁵+23.1 (c. 0.1, EtOH)。Mp 69–70 °C (lit. 69.5 °C)¹²² ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.02 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.83 (d, J = 8.8Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.14 (d, J = 8.0Hz, 1H, NH) ; 6.06 (m, 1H, H2'') ; 5.31 (m, 2H, H3'') ; 4.81 (dd, J = 13.5, 6.0Hz, 1H, H2) ; 4.50 (d, J = 5.1Hz, 2H, H1'') ; 4.16 (dd, J = 13.9, 6.7Hz, 2H, OCH₂CH₃) ; 3.04 (m, 2H, H3) ; 1.98 (s, 3H, NCOCH₃) ; 1.25 (t, J = 7.2Hz, 3H, OCH₂CH₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 292 (100%) [MH⁺]。C₁₆H₂₂N₂O₄ 的 HRMS 计算值 292.1549, 实测值 292.1559。

[1088] (2S)-2-乙酰氨基-3-(4-烯丙氧基苯基)丙酸 (16)

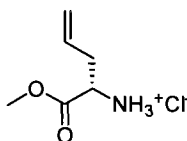
[1089]



[1090] 向 15 (2.90g, 9.98mmol) 在 THF/水 (3 : 1, 80mL) 中的溶液中添加氢氧化锂一水合物 (838mg, 20.0mmol), 并将所得悬浮液搅拌 16 小时。用水 (30mL) 稀释反应混合物, 并蒸发除去 THF。用 DCM (40mL) 萃取水层以除去未反应的原料。用 10% HCl 酸化水相, 并用 DCM (3x40mL) 萃取所得沉淀。将合并的有机部分干燥并蒸发, 获得标题化合物 (2.62g, 9.98mmol, 100%), 为白色针状物, 其波谱数据与报道的数据一致。¹²²Mp 170-172°C (lit. 200°C) ¹²²H NMR (D₆ 丙酮, 300MHz) : δ 7.09 (s, 1H, NH) ; 7.04 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.73 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 5.94 (m, 1H, H2'') ; 5.27 (dd J = 1.3Hz, 17.3Hz, 1H, H3_a'') ; 5.10 (dd J = 1.3, 10.5Hz, 1H, H3_b'') ; 4.52 (m, 1H, H2) ; 4.41 (d J = 5.5Hz, 2H, H1'') ; 2.98 (dd, J = 5.7, 14.1Hz, 2H, H3_a) ; 2.79 (dd, J = 8.1, 14.1Hz, 2H, H3_b) ; 1.75 (s, 3H, NCOCH₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 264 (100%) [MH⁺]。C₁₄H₁₈NO₄ 的 HRMS 计算值 264.1236, 实测值 264.1246。

[1091] (2S)-2-氨基-4-戊烯酸甲酯盐酸盐 (18)

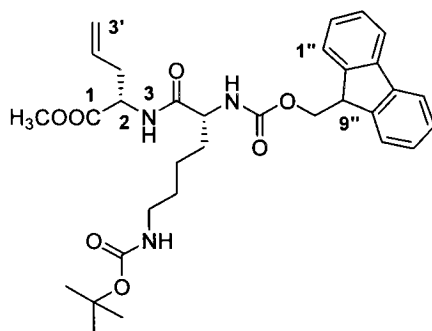
[1092]



[1093] 在 0°C 下, 向 (2S)-2-氨基-4-戊酸 17 (200mg, 1.74mmol) 在 MeOH (6mL) 中的悬浮液中滴加亚硫酸氯 (1mL)。将所得溶液搅拌 16 小时, 然后蒸发除去溶剂, 并用乙醚将产物结晶。蒸发除去乙醚, 获得标题化合物 (287mg, 1.74mmol, 100%), 为白色固体, 其波谱数据与报道的数据一致。⁸² Mp 172-174°C (lit. 174-176°C) ⁸² ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.74 (bs, 3H, NH₃⁺) ; 5.88 (m, 1H, H4) ; 5.32 (d, J = 16.8Hz, 1H, H5_a) ; 5.25 (d, J = 10.2Hz, 1H, H5_b) ; 4.29 (t, J = 5.1Hz, 1H, H2) ; 3.81 (s, 3H, OCH₃) ; 2.86 (t, J = 5.7Hz, 2H, H3)。质谱 (ES, +ve) m/z 130 (100%) [M⁺]。C₆H₁₂NO₂ 的 HRMS 计算值 130.0868, 实测值 130.0876。

[1094] (2S, 5R)-2-烯丙基-3-氮杂-9-(叔丁氧基酰氨基)-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯 (19)

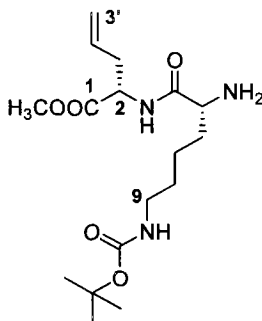
[1095]



[1096] 使用通用肽偶联程序(程序B),从18(186mg,1.62mmol)和(2R)-6-叔丁氧基酰氨基-2-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)己酸(633mg,1.35mmol)合成标题化合物,获得19(733mg,1.27mmol,94%),为乳酪色固体。Mp 117-120℃。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.76(d, J = 7.6Hz, 2H, ArH1"和ArH8") ; 7.59(d, J = 7.6Hz, 2H, ArH4"和ArH5") ; 7.39(t, J = 7.6Hz, 2H, ArH3"和ArH6") ; 7.31(dd, J = 9.0, 7.2, 1.2Hz, 2H, ArH2"和ArH7") ; 6.75(d, J = 7.2Hz, 1H, NH) ; 5.65(m, 1H, H2') ; 5.07(m, 2H, H3') ; 4.65(m, 2H, H2和NH) ; 4.38(d, J = 6.7Hz, 2H, OCH₂-H9") ; 4.21(m, 2H, H5和H9") ; 3.71(s, 3H, OCH₃) ; 3.10(d, J = 6.3Hz, 2H, H9) ; 2.52(m, 2H, H1) ; 1.85(m, 2H, H8) ; 1.66(m, 2H, H7) ; 1.39(m, 2H, H7) ; 1.43(s, 9H, C(CH₃)₃)。质谱(ES,+ve)m/z 579.9(80%) [MH⁺], 479.9(100%) [MH⁺(减去Boc)]。C₃₂H₄₂N₃O₇的HRMS计算值580.3023,实测值580.3041。

[1097] (2S,5R)-2-烯丙基-5-氨基-3-氮杂-9-(叔丁氧基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯(20)

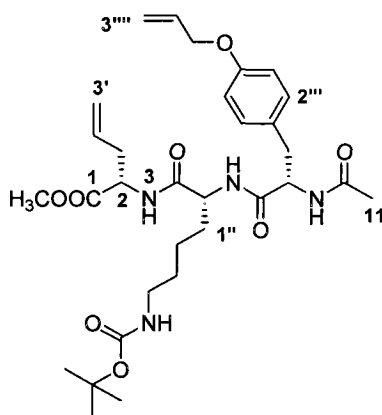
[1098]



[1099] 使用通用N-Fmoc脱保护程序(程序C),从19(715mg,1.23mmol)合成标题化合物,获得20(436mg,1.22mmol,99%),为乳酪色的油,并且与文献一致。⁷⁸ ¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.75(d, J = 8.0Hz, 1H, NH) ; 5.70(m, 1H, H2') ; 5.13(m, 2H, H3') ; 4.80(bs, 1H, NH) ; 4.64(m, 1H, H2) ; 3.74(s, 3H, OCH₃) ; 3.38(dd, J = 4.6, 7.6Hz, 1H, H5) ; 3.12(d, J = 6.3Hz, 2H, H9) ; 2.57(m, 2H, H1') ; 1.61(m, 8H, H6, H7, H8和NH₂) ; 1.44(s, 9H, C(CH₃)₃)。质谱(ES,+ve)m/z358.5(70%) [MH⁺], 258.4(100%) [MH⁺(减去Boc)]。C₁₇H₃₂N₃O₅的HRMS计算值358.2342,实测值358.2334。

[1100] (2S,5R,8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯(21)

[1101]

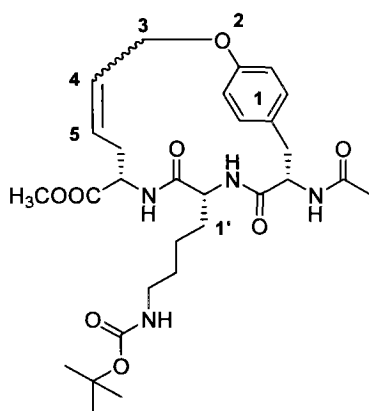


[1102] 使用通用肽偶联程序(程序B),从20(440mg,1.20mmol)和16(270mg,1.03mmol)

合成标题化合物, 获得 21 (424mg, 0.70mmol, 69%), 为白色固体。Mp 149-150 °C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 7.20(d, J = 8.0Hz, 1H, NH) ; 7.11(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.84(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.67(d, J = 8.0Hz, 1H, NH) ; 6.48(d, J = 7.2Hz, 1H, NH) ; 6.04(m, 1H, H2''') ; 5.67(m, 1H, H2') ; 5.41(dd, J = 1.3, 17.3Hz, 1H, H3_a''') ; 5.28(dd, J = 1.3, 10.5Hz, 1H, H3_b''') ; 5.10(m, 2H, H3') ; 4.75(t, J = 5.9Hz, 1H, H2) ; 4.60(m, 1H, H8) ; 4.50(d, J = 5.5Hz, 2H, H1''') ; 4.42(dd, J = 7.6, 13.1Hz, 1H, H5) ; 3.71(s, 3H, OCH₃) ; 2.97(m, 4H, H4'' 和 ArCH₂) ; 2.52(m, 2H, H1') ; 1.97(s, 3H, H11) ; 1.44(s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.34(m, 6H, H1'', H2'' 和 H3'')。质谱 (ES, +ve)m/z603.4(40%) [MH⁺], 503.4(100%) [MH⁺ (减去 Boc)]。C₃₁H₄₇N₄O₈ 的 HRMS 计算值 603.3394, 实测值 603.3389。

[1103] (7S, 10R, 13S, 4E/Z)-13-乙酰氨基-8, 11-二氮杂-10-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9, 12-二氧代-1(1, 4)亚苯杂环十四 phane-4-烯 (22)

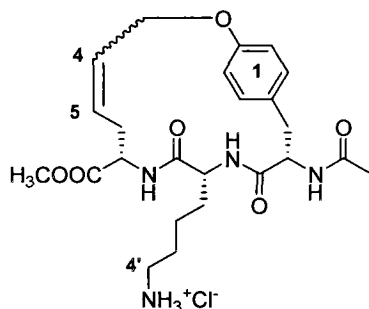
[1104]



[1105] 使用通用烯炔复分解程序 (程序 D), 从 21 (277mg, 0.46mmol) 制备标题化合物, 获得 22 (199mg, 0.35mmol, 75%), 为棕色固体。Mp 178-180 °C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 8.08(m, 2H, NH) ; 7.07(m, 2H, ArH) ; 6.71(m, 2H, ArH) ; 5.63(m, 2H, H4 和 H5) ; 4.48(m, 4H, H7, H13 和 H3) ; 4.13(m, 2H, NH 和 H10) ; 3.60(m, 3H, OCH₃) ; 2.79(bs, 4H, H4' 和 H14) ; 2.38(m, 2H, H6) ; 1.80(m, 3H, NCOCH₃) ; 1.10(m, 6H, H1', H2' 和 H3') ; 1.26(s, 9H, C(CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve)m/z575.3(20%) [MH⁺], 475.3(100%) [MH⁺ (减去 Boc)]。C₂₉H₄₃N₄O₈ 的 HRMS 计算值 575.3081, 实测值 575.3091。

[1106] (7R, 10R, 13S, 4E/Z)-13-乙酰氨基-10-(4-氨基丁基)-8, 11-二氮杂-7-甲氧羰基-2-氧杂-9, 12-二氧代-1(1, 4)亚苯杂环十四 phane-4-烯盐酸盐 (12)

[1107]

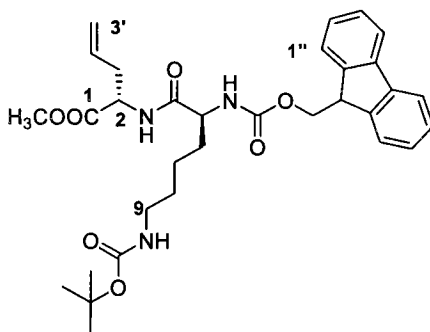


[1108] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 22 (49mg, 0.084mmol) 合成标题化合物, 获得 12 (17mg, 0.033mmol, 49%), 为高度吸湿的黄色固体。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) :

δ 7.10(m, 3H, ArH 和 NH) ;6.85(bs, 1H, NH) ;6.71(d, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H, ArH) ;5.75(m, 2H, H4 和 H5) ;4.39(m, 5H, H3, H7, H10 和 H13) ;3.68(s, 3H, OCH_3) ;2.85(m, 4H, H6 和 H4') ;2.52(m, 2H, H14) ;1.93(s, 3H, NCOCH_3) ;1.50(m, 6H, H1', H2' 和 H3')。 ^{13}C NMR(CD_3OD , 75MHz) : δ 173.5, C9 ;173.1, 7-CO ;173.0, 13-NCO ;172.6, C12 ;157.7, 1-ArC1 ;132.4, 1-ArCH2 和 1-ArCH6 ;131.1, C4 ;129.6, C5 ;129.3, 1-ArC4 ;116.8, 1-ArCH3 和 1-ArCH5 ;70.0, C3 ;57.9, C13 ;54.9, C10 ;53.5, C4' ;53.0, OCH_3 ;40.7, C7 ;38.2, C14 ;32.1, C1' ;31.7, C6 ;28.0, C3' ;23.5, NCOCH_3 ;22.6, C2'。 质谱 (ES, +ve) m/z 475.3(100%) [M^+]。 $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_6$ 的 HRMS 计算值 475.2557, 实测值 475.2534。

[1109] (2S,5S)-2-烯丙基-3-氮杂-9-(叔丁氧基酰氨基)-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯 (23)

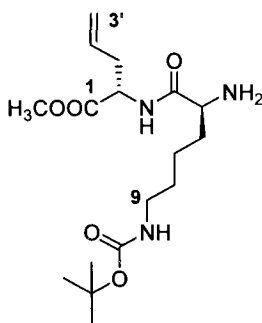
[1110]



[1111] 向 18(430mg, 2.61mmol) 和 (2S)-6-叔丁氧基酰氨基-2-(9H-9-芴基甲氧基)酰氨基己酸 (1.22g, 2.61mmol) 在 DCM(10mL) 中的溶液中添加 EDCI(500mg, 2.61mmol) 和催化量的 DMAP。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。用 DCM(25mL) 稀释反应物, 然后用盐水 (2x25mL) 和水 (2x25mL) 洗涤有机层并干燥, 然后浓缩。通过闪蒸柱色谱法 (25 : 1DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (1.31g, 2.27mmol, 87%), 为乳酪色固体。Mp 123-126°C。 ^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) : δ 7.76(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H, ArH1''和 ArH8'') ;7.59(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H, ArH4''和 ArH5'') ;7.40(t, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H, ArH3''和 ArH6'') ;7.31(ddd, $J = 9.0, 7.2, 1.2\text{Hz}$, 2H, ArH2''和 ArH7'') ;6.46(bs, 1H, NH) ;5.64(m, 1H, H2') ;5.44(s, 1H, NH) ;5.10(m, 2H, H3') ;4.65(m, 1H, H2) ;4.39(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H, $\text{OCH}_2\text{-H9''}$) ;4.22(m, 1H, H5) ;4.17(bs, 1H, H9'') ;3.74(s, 3H, OCH_3) ;3.11(m, 2H, H9) ;2.55(m, 2H, H1') ;1.85(m, 2H, H7) ;1.65(m, 2H, H6) ;1.50(m, 2H, H8) ;1.44(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。 质谱 (ES, +ve) m/z 580.5(10%) [MH^+], 130.5(100%) [MH^+ (减去烯丙基甘氨酸)]。 $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_7$ 的 HRMS 计算值 580.3023, 实测值 580.3025。

[1112] (2S,5S)-2-烯丙基-5-氨基-3-氮杂-9-(叔丁氧基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯 (24)

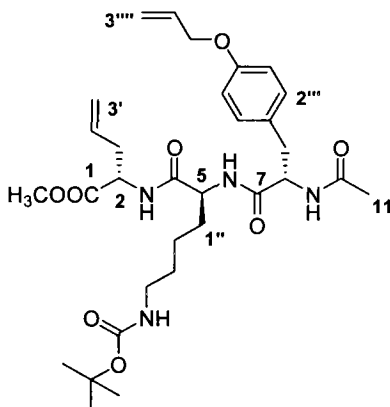
[1113]



[1114] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 23 (1.27g, 2.19mmol) 合成标题化合物, 获得 24 (778mg, 2.18mmol, 100%), 为乳酪色的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.81 (d, J = 8.0Hz, 1H, NH) ; 5.69 (m, 1H, H2') ; 5.11 (m, 2H, H3') ; 4.76 (bs, 1H, NH) ; 4.67 (m, 1H, H2) ; 3.75 (s, 3H, OCH₃) ; 3.39 (dd, J = 4.6, 7.6Hz, 1H, H5) ; 3.12 (d, J = 6.3Hz, 2H, H9) ; 2.54 (m, 2H, H1') ; 1.52 (m, 8H, H6, H7, H8 和 NH₂) ; 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 174.8, C4 ; 172.1, C1 ; 156.0, NCO₂ ; 132.2, C2' ; 118.9, C3' ; 78.9, C(CH₃)₃ ; 54.8, C5 ; 52.2, C2 ; 51.1, OCH₃ ; 40.0, C9 ; 36.4, C1' ; 34.4, C6 ; 29.7, C8 ; 28.3, C(CH₃)₃ ; 22.6, C7。 质谱 (ES, +ve)m/z 358.5 (85%) [MH⁺], 258.4 (100%) [MH⁺ (减去 Boc)]。 C₁₇H₃₂N₃O₅ 的 HRMS 计算值 358.2342, 实测值 358.2339。

[1115] (2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯 (25)

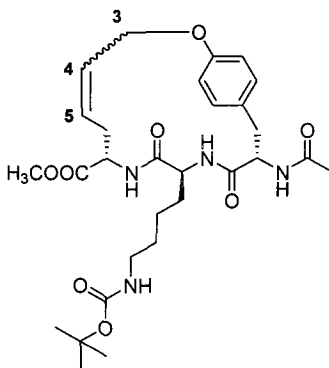
[1116]



[1117] 向 24 (782mg, 2.19mmol) 和 16 (576mg, 2.19mmol) 在 DCM (10mL) 中的溶液中添加 EDCI (420mg, 2.19mmol) 和催化量的 DMAP。将所得混合物在室温下搅拌 16 小时。用 DCM (25mL) 稀释反应物, 用盐水 (2x25mL) 和水 (2x25mL) 洗涤有机层并干燥, 然后蒸发浓缩。通过闪蒸柱色谱法 (25 : 1DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (664mg, 1.10mmol, 50%), 是两种差向异构体的 1 : 1 混合物, 为白色固体。Mp 112-114 °C。 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.09 (m, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.91 (d, J = 8Hz, 1H, NH) ; 6.82 (m, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.69 (d, J = 8.0Hz, 1H, NH) ; 6.55 (bs, 1H, NH) ; 6.03 (m, 1H, H1''') ; 5.68 (m, 1H, H2') ; 5.25 (m, 4H, H3' 和 H3''') ; 4.96 (bs, 1H, H2) ; 4.86 (bs, 1H, H8) ; 4.67 (m, 2H, H2''') ; 4.48 (dd, J = 3.0, 8.4Hz, 1H, H5) ; 3.74/3.71 (s, 3H, OCH₃) ; 3.04 (m, 4H, H4'' 和 ArCH₂) ; 2.51 (m, 2H, H1') ; 1.98/1.96 (s, 3H, H11) ; 1.79 (s, 2H, H2'') ; 1.60 (s, 2H, H1'') ; 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.28 (s, 2H, H3'')。 质谱 (ES, +ve)m/z 603.4 (35%) [MH⁺], 503.4 (100%) [MH⁺ (减去 Boc)]。 C₃₁H₄₇N₄O₈ 的 HRMS 计算值 603.3394, 实测值 603.3397。

[1118] (7S,10S,13S,4E/Z)-13-乙酰氨基-8,11-二氮杂-10-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9,12-二氧代-1(1,4)亚苯杂环十四 phane-4-烯 (26)

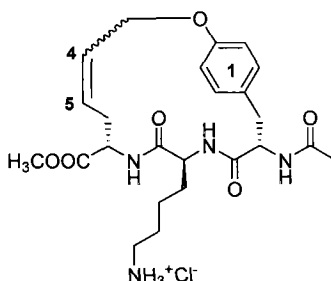
[1119]



[1120] 使用通用烯烃复分解程序 (程序 D), 使用 25 (311mg, 0.52mmol) 制备标题化合物, 获得 26, 为差向异构体和 E/Z 异构体的混合物 (228mg, 0.40mmol, 76%), 为棕色固体。Mp 196-201°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 7.54(m, 2H, NH); 7.34(bs, 1H, NH); 7.06(m, 2H, ArH); 6.81/6.73(d, J = 8.0Hz, 2H, ArH); 5.66(d, J = 16.4Hz, 1H, H4-反式); 5.55(m, 1H, H5); 4.90(m, 2H, H7 和 H13); 4.64(m, 3H, H2 和 H10); 3.80/3.77(s, 3H, OCH₃); 3.10(m, 4H, H6 和 H4'); 2.70(m, 2H, H14); 2.10(s, 3H, NCOCH₃); 1.51(m, 6H, H1', H2' 和 H3'); 1.44/1.40(s, 9H, C(CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve)m/z 575.3 (25%) [MH⁺], 475.3 (40%) [MH⁺ (减去 Boc)]。C₂₉H₄₃N₄O₈ 的 HRMS 计算值 575.3081, 实测值 575.3092。

[1121] (7S,10S,13S,4E/Z)-13-乙酰氨基-10-(4-氨基丁基)-8,11-二氮杂-7-甲氧羰基-2-氧杂-9,12-二氧代-1(1,4)亚苯杂环十四 phane-4-烯盐酸盐 (27)

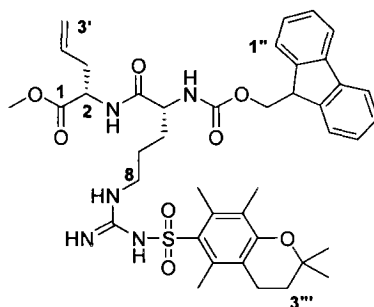
[1122]



[1123] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 使用 26 (220mg, 0.380mmol) 合成标题化合物, 获得 27, 为差向异构体和 E/Z 异构体的混合物 (152mg, 0.300mmol, 79%), 为高度吸湿的黄色固体。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 8.19(d, J = 8.4Hz, 1H, NH); 6.98/6.92(d, J = 8.0Hz, 2H, ArH); 6.74/6.64(d, J = 8.0Hz, 2H, ArH); 5.57(d, J = 16.0Hz, 2H, H4-反式); 5.39(m, 1H, H5); 4.53(m, 4H, H7, H13 和 H2); 4.21(m, 1H, H10); 3.93(bs, 1H, NH); 3.63/3.60(s, 3H, OCH₃); 2.76(m, 6H, H6, H4' 和 H14); 1.99/1.89(s, 3H, NCOCH₃); 1.64(m, 2H, H2'); 1.51(bs, 2H, H3'); 1.22(m, 2H, H1')。 ¹³C NMR(CD₃OD, 75MHz): δ 174.5, C9; 173.3, 7-CO; 173.1, 13-NCO; 172.5, C12; 157.7, 1-ArC1; 131.4, 1-ArCH2 和 1-ArCH6; 131.1, C4; 129.5, C5; 129.1, 1-ArC4; 116.4, 1-ArCH3 和 1-ArCH5; 66.9, C3; 57.7, C13; 53.9, C10; 53.1, C4'; 53.0, OCH₃; 40.5, C7; 38.1, C14; 32.0, C1'; 31.8, C6; 28.0, C3'; 23.5, NCOCH₃; 22.5, C2'。 质谱 (ES, +ve)m/z 475.4 (100%) [M⁺]。C₂₄H₃₅N₄O₆ 的 HRMS 计算值 475.2557, 实测值 475.2581。

[1124] (2S,5R)-2-烯丙基-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]-4-氧代辛酸甲酯 (28)

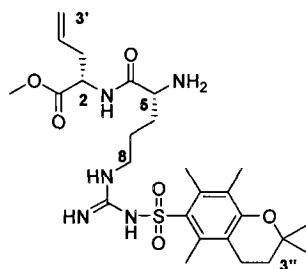
[1125]



[1126] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 18 (287mg, 1.74mmol) 和 (2R)-2-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]戊酸 (961mg, 1.45mmol) 合成标题化合物, 获得 28 (1.01g, 1.31mmol, 90%), 为棕色固体。Mp 96-100 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.70 (d, J = 7.5Hz, 2H, ArH1'' 和 ArH8''); 7.52 (d, J = 7.2Hz, 2H, ArH4'' 和 ArH5''); 7.35 (bs, 1H, NH); 7.33 (dd, J = 7.2, 7.2Hz, 2H, ArH3'' 和 ArH6''); 7.20 (t, J = 7.2Hz, 2H, ArH2'' 和 ArH7''); 6.35 (s, 2H, NH); 6.26 (bs, 2H, NH); 5.62 (m, 1H, H2'); 5.03 (d, J = 18.0Hz, 1H, H3_a'); 4.98 (d, J = 10.2Hz, 1H, H3_b'); 4.53 (dd, J = 7.2, 12.9Hz, 1H, H2); 4.27 (d, J = 6.6Hz, 2H, OCH₂-H9''); 4.10 (m, 2H, H5 和 H9''); 3.63 (s, 3H, OCH₃); 3.23 (m, 2H, H8); 2.57 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2.54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2.49 (m, 4H, H1' 和 H4'''); 2.06 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1.88 (m, 2H, H7); 1.71 (t, J = 6.6Hz, 2H, H3); 1.61 (m, 2H, H6); 1.24 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 774 (100%) [MH⁺]。C₄₁H₅₂N₅O₈S 的 HRMS 计算值 774.3537, 实测值 774.3559。

[1127] (2S,5R)-2-烯丙基-5-氨基-3-氮杂-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]-4-氧代辛酸甲酯 (29)

[1128]

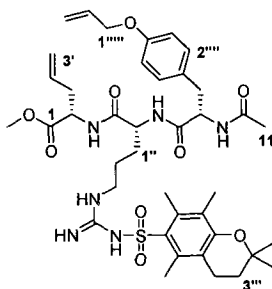


[1129] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 28 (717mg, 0.93mmol) 合成标题化合物, 获得 29 (407mg, 0.74mmol, 80%), 为乳酪色的油, 并且与文献一致。⁸⁰ ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.87 (d, J = 8.1Hz, 1H, NH); 6.36 (bs, 3H, NH); 5.68 (m, 1H, H2'); 5.10 (m, 2H, H3'); 4.52 (dd, J = 6.9, 12.9Hz, 1H, H2); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 3.42 (m, 1H, H5); 3.19 (dd, J = 6.9, 11.1Hz, 2H, H8); 2.62 (t, J = 6.9Hz, 2H, H4''); 2.56 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2.54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2.49 (m, 2H, H1'); 2.10 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1.80 (t, J = 6.9Hz, 2H, H2''); 1.74 (m, 2H, H7); 1.58 (m, 2H, H6); 1.30 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 552 (100%) [MH⁺]。C₂₆H₄₂N₅O₆S 的 HRMS 计算值 552.2856, 实测值 552.2839。

[1130] (2S,5R,8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-([2,2,5,7,

8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯
(30)

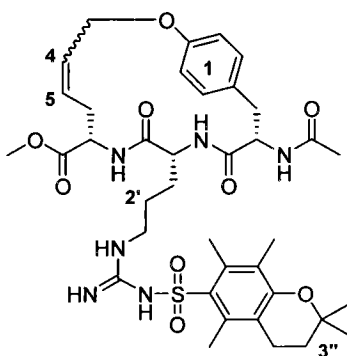
[1131]



[1132] 使用通用肽偶联程序(程序B),使用29(387mg,0.70mmol)和16(153mg,0.58mmol)合成标题化合物,获得30(336mg,0.42mmol,73%),为浅棕色固体。Mp 172-176°C。¹H NMR(CDCl₃,500MHz): δ 7.75(d,J=7.5Hz,1H,NH);7.11(d,J=8.7Hz,2H,ArH2'''和ArH6''');6.78(d,J=8.4Hz,2H,ArH3'''和ArH5''');6.36(bs,2H,NH);6.18(bs,1H,NH);5.98(m,1H,H2''');5.69(m,1H,H2');5.36(dd,J=1.5,17.4Hz,1H,H3_a''');5.24(dd,J=1.5,10.5Hz,1H,H3_b''');5.08(d,J=15.6Hz,1H,H3_a') ;5.04(d,J=8.4Hz,1H,H3_b') ;4.48(m,2H,H2和H5);4.42(d,J=4.8Hz,1H,H1''');4.29(m,1H,H8);3.69(s,3H,OCH₃);3.05(m,2H,H3'');2.99(m,2H,ArCH₂);2.63(t,J=6.9Hz,2H,H4''');2.59(s,3H,7''-CH₃);2.57(s,3H,5'''-CH₃);2.54(m,2H,H1');2.09(s,3H,8'''-CH₃);1.93(s,3H,H11);1.80(t,J6.6Hz,2H,H3''');1.51(m,4H,H1''和H2'');1.30(s,6H,2x2'''-CH₃)。质谱(ES,+ve)m/z797(100%)[MH⁺]。C₄₀H₅₇N₆O₉S的HRMS计算值797.3908,实测值797.3913。

[1133] (7S,10R,13S,4E/Z)-13-乙酰氨基-8,11-二氮杂-10-(3-[[2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9,12-二氧代-1(1,4)亚苯杂环十四 phane-4-烯(31)

[1134]

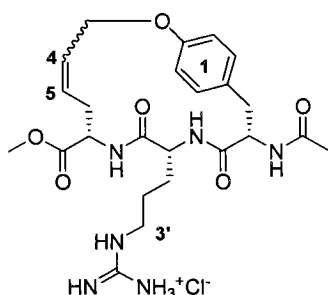


[1135] 使用通用烯烃复分解程序(程序D),从30(104mg,0.13mmol)制备标题化合物,获得31(103mg,0.13mmol,100%),为灰色固体。Mp 172-175°C。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.04(m,2H,ArH);6.72(m,2H,ArH);6.37(bs,1H,NH);5.45(m,H4和H5);4.79(m,2H,H3);4.57(m,3H,H7,H10和H13);3.63(s,3H,OCH₃);2.97(m,4H,H3'和H6);2.54(m,10H,H14,7''-CH₃,5''-CH₃和H4'');2.06(s,3H,8''-CH₃);1.90(s,3H,NCOCH₃);1.76(m,2H,H1');1.48(m,2H,H3'');1.27(s,6H,2x2''-CH₃)。质谱(ES,-ve)m/z767(100%)[MH⁺]。C₃₈H₅₃N₆O₉S的HRMS计算值769.3595,实测值769.3558。

[1136] (7S,10R,13S,4E/Z)-13-乙酰氨基-8,11-二氮杂-10-(3-[[胍基]丙基)-7-甲氧

羰基-2-氧杂-9,12-二氧代-1(1,4)亚苯杂环十四pane-4-烯 (32)

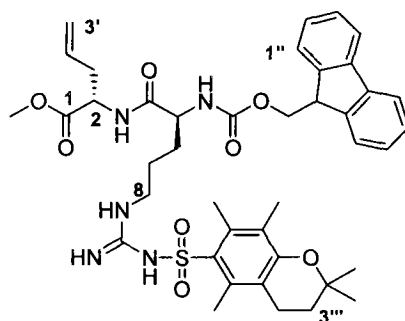
[1137]



[1138] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 31 (60mg, 0.078mmol) 合成标题化合物, 获得 32 (38mg, 0.071mmol, 91%), 为白色固体。Mp 218–224 °C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 7.10 (m, 2H, ArH); 6.79 (m, 2H, ArH); 5.70 (m, 1H, H₅); 5.51 (m, 1H, H₄); 4.44 (m, 5H, H₃, H₇, H₁₀ 和 H₁₃); 3.69 (m, 3H, OCH₃); 3.10 (m, 2H, H_{3'}); 2.94 (m, 2H, H₁₄); 2.49 (m, 2H, H₆); 1.94 (s, 3H, NCOCH₃); 1.71 (m, 2H, H_{1'}); 1.33 (m, 2H, H_{2'})。 ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 173.6, C=O; 173.5, C₁₁; 173.1, C₉; 172.4, NCOCH₃; 158.4, CN₃; 157.4, 1-ArC₄; 131.5, C₄; 129.5, C₅; 129.1, 1-ArCH₂ 和 1-ArCH₆; 129.0, 1-ArC₁; 116.5, 1-ArCH₃ 和 1-ArCH₅; 66.9, C₃; 57.5, C₇; 56.2, C₁₀; 54.3, C₁₀; 53.6, C_{3'}; 52.5, OCH₃; 42.1, C₆; 38.7, C₁₄; 35.3, NCOCH₃; 26.6, C_{1'}; 22.7, C_{2'}。 质谱 (ES, +ve) m/z 503 (100%) [M⁺]。 C₂₄H₃₅N₆O₆ 的 HRMS 计算值 503.2618, 实测值 503.2626。

[1139] (2S,5S)-2-烯丙基-3-氮杂-5-(9H-9-苄基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]-4-氧代辛酸甲酯 (33)

[1140]

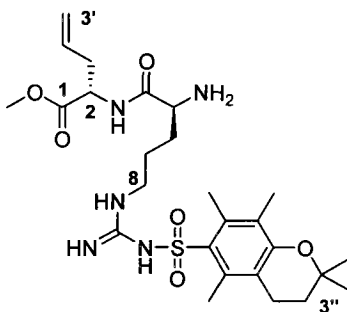


[1141] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 18 (287mg, 1.74mmol) 和 (2S)-2-(9H-9-苄基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]戊酸 (961mg, 1.45mmol) 合成标题化合物, 获得 33 (936mg, 1.21mmol, 83%), 为棕色固体。Mp 90–94 °C。 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.71 (d, J = 7.5Hz, 2H, ArH_{1''} 和 ArH_{8''}); 7.54 (d, J = 7.0Hz, 2H, ArH_{4''} 和 ArH_{5''}); 7.39 (bs, 1H, NH); 7.34 (t, J = 7.5Hz, 2H, ArH_{3''} 和 ArH_{6''}); 7.22 (t, J = 7.5Hz, 2H, ArH_{2''} 和 ArH_{7''}); 6.34 (bs, 1H, NH); 6.12 (d, J = 7.5Hz, 1H, NH); 5.65 (m, 1H, H_{2'}); 5.03 (d, J = 17.0Hz, 1H, H_{3_a'}); 4.98 (d, J = 10.0Hz, 1H, H_{3_b'}); 4.54 (m, 1H, H₂); 4.36 (m, 1H, H₅); 4.29 (d, J = 7.2Hz, 2H, OCH₂-H_{9''}); 4.11 (m, 1H, H_{9''}); 3.65 (s, 3H, OCH₃); 3.25 (m, 2H, H₈); 2.58 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2.55 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2.48 (m, 4H, H_{1'} 和 H_{4'''}); 2.07 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1.93 (m, 2H, H₆); 1.73 (t, J = 6.5Hz, 2H, H_{3'''}); 1.60 (m, 2H, H₇); 1.26 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃)。 质谱 (ES, +ve) m/z 774 (20%) [MH⁺], 130 (100%) [烯丙基

甘氨酸]。C₄₁H₅₂N₅O₈S 的 HRMS 计算值 774.3537, 实测值 774.3517。

[1142] (2S,5S)-2-烯丙基-5-氨基-3-氮杂-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]-4-氧代辛酸甲酯 (34)

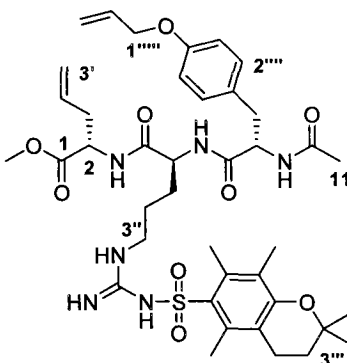
[1143]



[1144] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 33 (749mg, 0.97mmol) 合成标题化合物, 获得 34 (259mg, 0.47mmol, 48%), 为乳酪色的油, 其波谱数据与报道的数据一致。⁸⁰ ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.86 (d, J = 8.1Hz, 1H, NH) ; 6.33 (bs, 3H, NH) ; 5.66 (m, 1H, H2') ; 5.09 (m, 2H, H3') ; 4.54 (m, 1H, H2) ; 3.73 (s, 3H, OCH₃) ; 3.43 (m, 1H, H5) ; 3.20 (m, 2H, H8) ; 2.63 (t, J = 6.9Hz, 2H, H4'') ; 2.57 (s, 3H, 7''-CH₃) ; 2.55 (s, 3H, 5''-CH₃) ; 2.50 (m, 2H, H1') ; 2.10 (s, 3H, 8''-CH₃) ; 1.80 (m, 4H, H7 和 H3'') ; 1.60 (m, 2H, H6) ; 1.30 (s, 6H, 2 x 2''-CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 552 (100%) [MH⁺]。C₂₆H₄₂N₅O₆S 的 HRMS 计算值 552.2856, 实测值 552.2856。

[1145] (2S,5S,8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-([2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基]胍基)丙基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯 (35)

[1146]

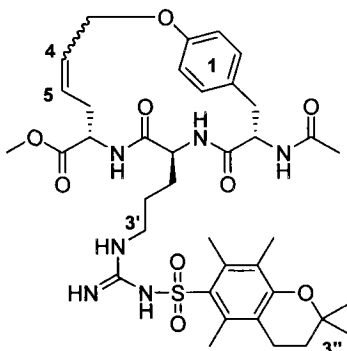


[1147] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 34 (236mg, 0.43mmol) 和 16 (95mg, 0.36mmol) 合成标题化合物, 获得 35 (207mg, 0.25mmol, 72%), 为浅棕色固体。Mp 99-104 °C。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) : δ 7.77 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH) ; 7.69 (bs, 1H, NH) ; 7.14 (d, J = 7.5Hz, 1H, NH) ; 7.04 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.74 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.41 (bs, 2H, NH) ; 6.01 (m, 1H, H2''') ; 5.70 (m, 1H, H2') ; 5.37 (dd, J = 1.5, 17.4Hz, 1H, H3_a''') ; 5.25 (dd, J = 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b''') ; 5.07 (d, J = 15.3Hz, 1H, H3_a') ; 5.03 (d, J = 9.3Hz, 1H, H3_b') ; 4.74 (m, 1H, H2) ; 4.64 (bs, 1H, H5) ; 4.56 (dd, J = 6.9, 13.5Hz, 2H, H8) ; 4.44 (d, J = 5.4Hz, 2H, H1''') ; 3.68 (s, 3H, OCH₃) ; 3.17 (d, J = 4.5Hz, 2H, H3'') ; 2.95 (m, 2H, ArCH₂) ; 2.59 (t, J = 6.3Hz, 2H, H4'') ; 2.55 (s, 3H, 7''-CH₃) ; 2.53 (s, 3H, 5''-CH₃) ; 2.50 (m, 2H, H1') ; 2.08 (s, 3H, 8''-CH₃) ; 1.88 (s, 3H, H11) ; 1.78 (t, J = 6.3Hz,

2H, H3''') ; 1.72 (m, 2H, H7) ; 1.55 (m, 2H, H6) ; 1.29 (s, 6H, 2x 2'' -CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 797 (100%) [MH⁺]。C₄₀H₅₇N₆O₉S 的 HRMS 计算值 797.3908, 实测值 797.3890。

[1148] (7S, 10S, 13S, 4E/Z)-13-乙酰氨基-8, 11-二氮杂-10-(3-[{2, 2, 5, 7, 8-五甲基-3, 4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9, 12-二氧代-1(1, 4)亚苯杂环十四 phane-4-烯 (36)

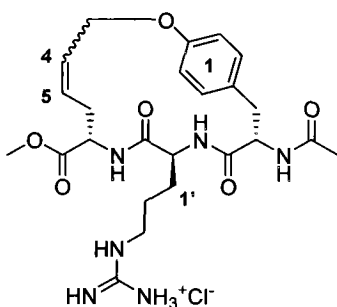
[1149]



[1150] 使用通用烯烃复分解程序 (程序 D), 从 35 (127mg, 0.16mmol) 制备标题化合物, 获得 36 (117mg, 0.15mmol, 95%), 为灰色固体。Mp 224-228°C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 6.97 (m, 2H, ArH) ; 6.71 (m, 2H, ArH) ; 6.41 (bs, 1H, NH) ; 5.50 (m, H4 和 H5) ; 4.57 (bs, 5H, H3, H7, H10 和 H13) ; 3.67 (s, 3H, OCH₃) ; 3.16 (m, 2H, H3') ; 2.56 (m, 10H, H14, 7''-CH₃, 5''-CH₃ 和 H4'') ; 2.08 (s, 3H, 8''-CH₃) ; 1.78 (s, 3H, NCOCH₃) ; 1.52 (m, 2H, H1') ; 1.35 (m, 2H, H3'') ; 1.30 (s, 6H, 2x 2''-CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 769 (100%) [MH⁺]。C₃₈H₅₃N₆O₉S 的 HRMS 计算值 769.3595, 实测值 769.3574。

[1151] (7S, 10S, 13S, 4E/Z)-13-乙酰氨基-8, 11-二氮杂-10-(3-[胍基]丙基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9, 12-二氧代-1(1, 4)亚苯杂环十四 phane-4-烯盐酸盐 (37)

[1152]

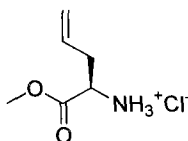


[1153] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 36 (91mg, 0.12mmol) 合成标题化合物, 获得 37, 为白色固体 (38mg, 0.071, 59%)。Mp 218-220°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 7.05 (m, 2H, ArH) ; 6.74 (m, 2H, ArH) ; 5.80 (m, 1H, H5) ; 5.55 (m, 1H, H4) ; 4.51 (m, 5H, H3, H7, H10 和 H13) ; 3.68 (m, 3H, OCH₃) ; 3.18 (m, 2H, H3') ; 2.84 (m, 2H, H14) ; 2.49 (m, 2H, H6) ; 1.99 (s, 3H, NCOCH₃) ; 1.76 (m, 2H, H1') ; 1.64 (m, 2H, H2')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz) : δ 173.5, C=OCH₃ ; 173.3, C11 ; 173.2, C9 ; 172.2, NCOCH₃ ; 158.9, CN₃ ; 157.8, 1-ArC4 ; 131.5, C4 ; 129.9, C5 ; 129.1, 1-ArCH2 和 1-ArCH6 ; 129.0, 1-ArC1 ; 116.2, 1-ArCH3 和 1-ArCH5 ; 66.8, C3 ; 57.6, C7 ; 56.0, C10 ; 54.1, C10 ; 53.6, C3' ; 52.9, OCH₃ ; 42.0, C6 ; 38.0, C14 ; 35.3, NCOCH₃ ; 26.2, C1' ; 22.6, C2'。质谱 (ES, +ve) m/z 503 (100%) [M⁺]。C₂₄H₃₅N₆O₆ 的 HRMS 计算值 503.2618, 实测

值 503.2603。

[1154] (2R)-2-氨基-4-戊烯酸甲酯盐酸盐 (38)

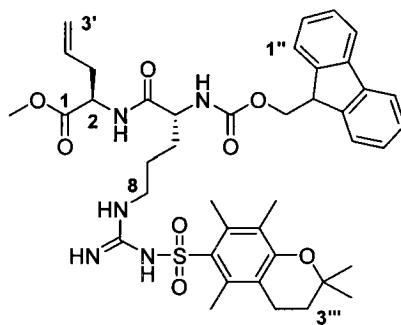
[1155]



[1156] 在 0℃下,向 (2R)-2-氨基-4-戊烯酸 (200mg, 1.74mmol) 在甲醇 (6mL) 中的悬浮液中滴加亚硫酸氯 (1mL)。将所得溶液搅拌 16 小时,然后蒸发除去溶剂,并用乙醚将产物结晶。蒸发除去乙醚,获得标题化合物 (287mg, 1.74mmol, 100%), 为白色固体,其波谱数据与报道的数据一致。¹²³ Mp 135-140℃。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 8.70(bs, 3H, NH₃⁺); 5.89(m, 1H, H₄); 5.32(d, J = 17.3Hz, 1H, H_{5_a}); 5.24(d, J = 10.1Hz, 1H, H_{5_b}); 4.31(m, 1H, H₂); 3.81(s, 3H, OCH₃); 2.87(t, J = 6.3Hz, 2H, H₃)。质谱 (ES, +ve)m/z130(100%) [M⁺]。C₆H₁₂NO₂ 的 HRMS 计算值 130.0868, 实测值 130.0870。

[1157] (2R,5R)-2-烯丙基-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]-4-氧代辛酸甲酯 (39)

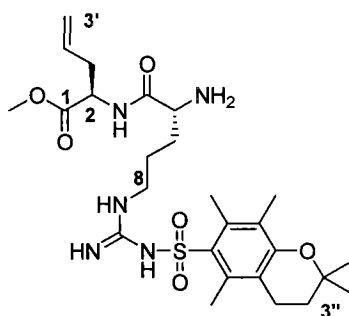
[1158]



[1159] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 38 (287mg, 1.74mmol) 和 (2R)-2-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]戊酸 (961mg, 1.45mmol) 合成标题化合物, 获得 39 (1.01g, 1.31mmol, 90%), 为棕色固体。Mp 96-98℃。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz): δ 7.70(d, J = 7.5Hz, 2H, ArH1'' 和 ArH8''); 7.53(d, J = 5.0Hz, 2H, ArH4'' 和 ArH5''); 7.40(d, J = 4.5Hz, 1H, NH); 7.34(t, J = 7.5Hz, 2H, ArH3'' 和 ArH6''); 7.22(t, J = 7.5Hz, 2H, ArH2'' 和 ArH7''); 6.34(s, 2H, NH); 6.12(bs, 2H, NH); 5.64(m, 1H, H₂''); 5.03(d, J = 17.0Hz, 1H, H_{3_a'}); 4.98(d, J = 10.0Hz, 1H, H_{3_b'}); 4.53(m, 1H, H₂); 4.36(dd, J = 8.5, 12.5Hz, 1H, H₅); 4.29(d, J = 7.0Hz, 2H, 9''-CH₂); 4.10(m, 1H, H₉''); 3.65(s, 3H, OCH₃); 3.28(m, 2H, H₈); 3.22(bs, 1H, NH); 2.58(s, 3H, 7'''-CH₃); 2.55(s, 3H, 5'''-CH₃); 2.47(m, 4H, H₁' 和 H₄'''); 2.07(s, 3H, 8'''-CH₃); 1.91(m, 2H, H₇); 1.73(t, J = 6.5Hz, 2H, H₃); 1.60(m, 2H, H₆); 1.25(s, 6H, 2x2'''-CH₃)。质谱 (ES, +ve)m/z774(100%) [MH⁺]。C₄₁H₅₂N₅O₈S 的 HRMS 计算值 774.3537, 实测值 774.3524。

[1160] (2R,5R)-2-烯丙基-5-氨基-3-氮杂-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]-4-氧代辛酸甲酯 (40)

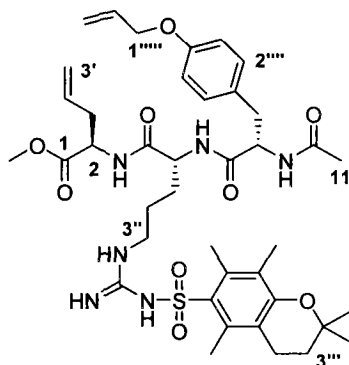
[1161]



[1162] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 39 (693mg, 0.900mmol) 合成标题化合物, 获得 40 (387mg, 0.0700mmol, 78%), 为乳酪色的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.87 (d, J = 7.5Hz, 1H, NH); 6.35 (bs, 3H, NH); 5.67 (m, 1H, H₂'); 5.09 (d, J = 16.2Hz, 1H, H_{3a}'); 5.09 (d, J = 12.0Hz, 1H, H_{3b}'); 4.54 (m, 1H, H₂); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.42 (m, 1H, H₅); 3.19 (d, J = 5.4Hz, 2H, H₈); 2.56 (s, 3H, 7''-CH₃); 2.54 (s, 3H, 5''-CH₃); 2.51 (m, 2H, H₁'); 2.10 (s, 3H, 8''-CH₃); 2.05 (bs, 2H, H₇); 1.80 (t, J = 6.3Hz, 2H, H₂''); 1.57 (m, 2H, H₆); 1.30 (s, 6H, 2 x 2''-CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 552.1 (40%) [MH⁺], 243.0 (100%) [MH⁺ 减去烯丙基甘氨酸]。C₂₆H₄₂N₅O₆S 的 HRMS 计算值 552.2856, 实测值 552.2829。

[1163] (2R, 5R, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-([{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯 (41)

[1164]

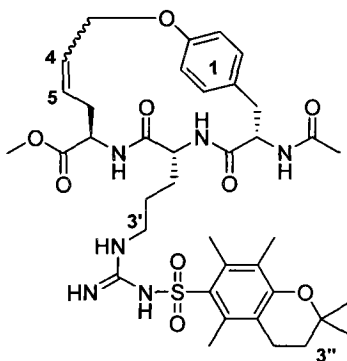


[1165] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 使用 40 (387mg, 0.700mmol) 和 16 (153mg, 0.580mmol) 合成标题化合物, 获得 41 (297mg, 0.37mmol, 64%), 为浅棕色固体。Mp 217-220°C。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz): δ 7.22 (bs, 1H, NH); 7.10 (d, J = 8.0Hz, 2H, ArH₂'') 和 ArH₆''); 6.88 (bs, 1H, NH); 6.82 (d, J = 8.5Hz, 2H, ArH₃'') 和 ArH₅''); 6.31 (d, J = 7.0Hz, 1H, NH); 6.17 (bs, 1H, NH); 6.01 (m, 1H, H₂''); 5.69 (m, 1H, H₂'); 5.38 (d, J = 17.0Hz, 1H, H_{3a}''); 5.26 (d, J = 10Hz, 1H, H_{3b}''); 5.11 (d, J = 17.0Hz, 1H, H_{3a}'); 5.08 (d, J = 10.5Hz, 1H, H_{3b}'); 4.56 (m, 1H, H₂); 4.99 (m, 3H, H₅ 和 H₁''); 4.43 (d, J = 7.5Hz, 1H, H₈); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 3.15 (bs, 2H, H₃''); 3.00 (m, 2H, ArCH₂); 2.63 (t, J = 6.5Hz, 2H, H₄''); 2.59 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2.57 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2.51 (m, 2H, H₁'); 2.11 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1.97 (s, 3H, H₁₁); 1.80 (t, J 6.5Hz, 2H, H₃''); 1.58 (s, 6H, 2 x 2'''-CH₃); 1.30 (s, 4H, H₁' 和 H₂'')。质谱 (ES, +ve) m/z 797.4 (100%) [MH⁺]。C₄₀H₅₇N₆O₉S 的 HRMS 计算值 797.3908, 实测值 797.3915。

[1166] (7R, 10R, 13S, 4E/Z)-13-乙酰氨基-8,11-二氮杂-10-(3-亚氨基[{2,2,5,7,

8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9,12-二氧代-1(1,4)亚苯杂环十四 phane-4-烯(42)

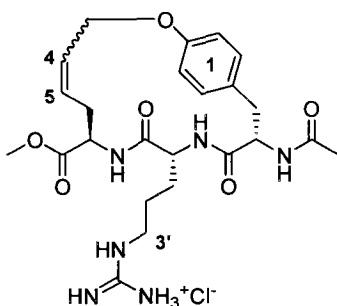
[1167]



[1168] 使用通用烯炔复分解程序(程序D),从41(170mg,0.210mmol)制备标题化合物,获得42(160mg,0.210mmol,99%),为灰色固体。Mp 205-207°C。¹H NMR(CD₃OD,300MHz): δ 8.05(m,2H,NH);7.02(m,2H,ArH);6.72(m,2H,ArH);6.48(bs,1H,NH);5.75(m,2H,NH);5.42(m,H4和H5);4.62(bs,2H,H3);4.30(m,3H,H7,H10和H13);3.66(s,3H,OCH₃);2.90(m,4H,H3'和H14);2.60(m,6H,5''-CH₃和7''-CH₃);2.55(m,2H,H4'');2.00(s,3H,8''-CH₃);1.75(s,3H,NCOCH₃);1.55(m,2H,H1');1.34(bs,2H,H3'');1.27(s,6H,2x2''-CH₃)。质谱(ES,-ve)m/z769.5(85%)[M⁻]。C₃₈H₅₃N₆O₉S的HRMS计算值769.3595,实测值769.3631。

[1169] (7R,10R,13S,4E/Z)-13-乙酰氨基-8,11-二氮杂-10-(3-[胍基]丙基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9,12-二氧代-1(1,4)亚苯杂环十四 phane-4-烯盐酸盐(43)

[1170]

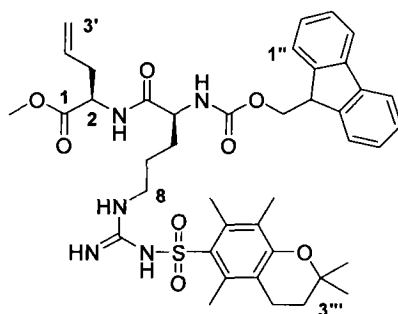


[1171] 使用通用N-Boc脱保护程序(程序A),从42(108mg,0.140mmol)合成标题化合物,获得43(25mg,0.049mmol,35%),为白色固体。Mp 170-176°C。¹H NMR(CD₃OD,300MHz): δ 7.08(m,2H,ArH);6.76(m,2H,ArH);5.90(m,1H,H5);5.54(m,1H,H4);4.45(m,5H,H3,H7,H10和H13);3.69(m,3H,OCH₃);3.07(m,2H,H3');2.92(m,2H,H14);2.49(m,2H,H6);1.94(s,3H,NCOCH₃);1.65(m,2H,H1');1.33(m,2H,H2')。¹³C NMR(CD₃OD,75MHz): δ 173.8,C=OCH₃;173.5,C11;173.2,C9;172.6,NCOCH₃;158.4,CN₃;157.2,1-ArC4;131.4,C4;130.6,C5;129.7,1-ArCH2和1-ArCH6;129.3,1-ArC1;115.9,1-ArCH3和1-ArCH5;67.3,C3;57.2,C7;54.0,C10;53.7,C13;53.2,C3';52.9,OCH₃;42.0,C6;37.9,C14;35.2,NCOCH₃;26.1,C1';22.6,C2'。质谱(ES,+ve)m/z503(35%)[M⁺]。C₂₄H₃₅N₆O₆的HRMS计算值503.2618,实测值503.2644。

[1172] (2R,5S)-2-烯丙基-3-氮杂-5-(9H-9-苄基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五

甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]-4-氧代辛酸甲酯(44)

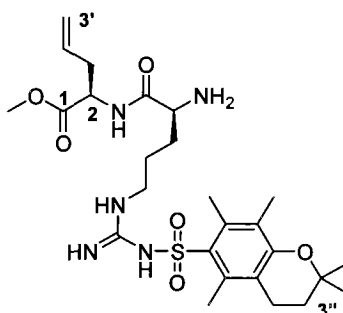
[1173]



[1174] 使用通用肽偶联程序(程序B),从38(287mg,1.74mmol)和(2S)-2-(9H-9-苄基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]戊酸(961mg,1.45mmol)合成标题化合物,获得44(1.00g,1.29mmol,89%),为棕色泡沫。Mp 90-92°C。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.70(d,J=7.6Hz,2H,ArH1''和ArH8'');7.51(d,J=7.6Hz,2H,ArH4''和ArH5'');7.33(t,J=7.2Hz,2H,ArH3''和ArH6'');7.20(t,J=7.2Hz,2H,ArH2''和ArH7'');6.42(d,J=7.6Hz,1H,NH);6.34(s,1H,NH);6.20(bs,1H,NH);5.61(m,1H,H2');5.02(d,J=18.1Hz,1H,H3_a') ;4.97(d,J=10.5Hz,1H,H3_b') ;4.53(dd,J=7.6,13.1Hz,1H,H2);4.26(d,J=7.2Hz,3H,H5和9''-CH₂);4.06(t,J=7.2Hz,1H,H9'');3.63(s,3H,OCH₃);3.23(bs,2H,H8);2.57(s,3H,7'''-CH₃);2.54(s,3H,5'''-CH₃);2.47(m,4H,H1'和H4''');2.07(s,3H,8'''-CH₃);1.88(m,2H,H6);1.70(t,J=6.7Hz,2H,H3''');1.60(m,2H,H7);1.23(s,6H,2x2'''-CH₃)。质谱(ES,+ve)m/z774(12%)[MH⁺],130(100%)[烯丙基甘氨酸]。C₄₁H₅₂N₅O₈S的HRMS计算值774.3537,实测值774.3536。

[1175] (2R,5S)-2-烯丙基-5-氨基-3-氮杂-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]-4-氧代辛酸甲酯(45)

[1176]

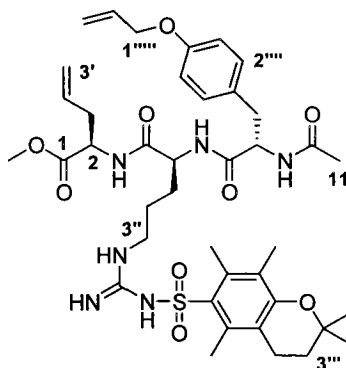


[1177] 使用通用N-Fmoc脱保护程序(程序C),从44(788mg,1.01mmol)合成标题化合物,获得45(552mg,1.00mmol,99%),为乳酪色的油。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.86(d,J=7.5Hz,1H,NH);6.33(bs,3H,NH);5.69(m,1H,H2);5.12(d,J=16.8Hz,1H,H3_a') ;5.11(d,J=10.8Hz,1H,H3_b') ;4.53(dd,J=7.2,12.9Hz,1H,H2);3.71(s,3H,OCH₃);3.41(d,J=7.2Hz,1H,H5);3.19(m,2H,H8);2.57(m,2H,H1');2.57(s,3H,7''-CH₃);2.55(s,3H,5''-CH₃);2.10(s,3H,8''-CH₃);1.80(m,4H,H7和H3'');1.58(m,2H,H6);1.30(s,6H,2x2''-CH₃)。质谱(ES,+ve)m/z552.1(50%)[MH⁺],162.7(100%)。C₂₆H₄₂N₅O₆S的HRMS计算值552.2856,实测值552.2834。

[1178] (2R,5S,8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-([{2,2,5,7,

8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯
(46)

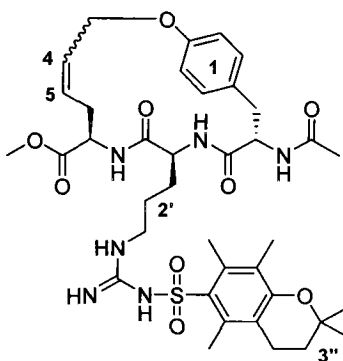
[1179]



[1180] 使用通用肽偶联程序(程序B),从45(513mg,0.930mmol)和16(204mg,0.78mmol)合成标题化合物,获得46(496mg,0.622mmol,80%),为浅棕色固体。Mp 98-102℃。¹H NMR(CDCl₃,500MHz): δ 7.71(d, J = 7.0Hz, 1H, NH); 7.40(d, J = 7.0Hz, 1H, NH); 7.06(d, J = 8.5Hz, 2H, ArH2'''和ArH6'''); 6.99(bs, 1H, NH); 6.76(d, J = 9.0Hz, 2H, ArH3'''和ArH5'''); 6.38(bs, 2H, NH); 6.20(bs, 1H, NH); 6.02(m, 1H, H2'''''); 5.69(m, 1H, H2'); 5.38(dd, J = 1.5, 17.0Hz, 1H, H3_a'''''); 5.25(dd, J = 1.0, 11.0Hz, 1H, H3_b'''''); 5.09(d, J = 17.5Hz, 1H, H3_a'); 5.06(d, J = 10.5Hz, 1H, H3_b'); 4.66(m, 1H, H2); 4.55(m, 2H, H5和H8); 4.45(d, J = 5.5Hz, 2H, H1'''''); 3.67(s, 3H, OCH₃); 3.20(d, J = 4.5Hz, 2H, H3''); 2.97(m, 2H, ArCH₂); 2.61(t, J = 6.0Hz, 2H, H4'''); 2.57(s, 3H, 7'''-CH₃); 2.55(s, 3H, 5'''-CH₃); 2.53(m, 2H, H1'); 2.09(s, 3H, 8'''-CH₃); 1.88(s, 3H, H11); 1.79(t, J = 7.0Hz, 2H, H3'''); 1.74(m, 2H, H7); 1.57(m, 2H, H6); 1.30(s, 6H, 2x 2'''-CH₃)。质谱(ES,+ve)m/z819(100%) [MNa⁺]。C₄₀H₅₇N₆O₉S的HRMS计算值797.3908,实测值797.3873。

[1181] (7R,10S,13S,4E/Z)-13-乙酰氨基-8,11-二氮杂-10-(3-亚氨基[2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9,12-二氧代-1(1,4)亚苯杂环十四 phane-4-烯(47)

[1182]

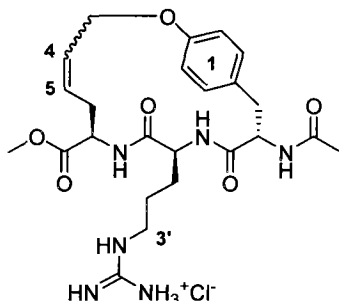


[1183] 使用通用烯烃复分解程序(程序D),从46(262mg,0.330mmol)制备标题化合物,获得47(217mg,0.280mmol,86%),为灰色固体。Mp 174-176℃。¹H NMR(DMSO,500MHz): δ 8.10(m, 2H, NH); 7.06(m, 2H, ArH); 6.73(m, 2H, ArH); 6.44(bs, 1H, NH); 5.70(m, 2H, NH); 5.40(m, H4和H5); 4.62(bs, 2H, H3); 4.28(m, 3H, H7, H10和H13); 3.55(s, 3H, OCH₃); 3.00(m, 2H, H3'); 2.80(m, 2H, H14); 2.44(m, 6H, 5'''-CH₃和7'''-CH₃); 2.55(m, 2H, H4'');

2.00 (s, 3H, 8"-CH₃) ; 1.73 (s, 3H, NCOCH₃) ; 1.51 (m, 2H, H1') ; 1.35 (bs, 2H, H3") ; 1.23 (s, 6H, 2x 2"-CH₃)。质谱 (ES, +ve)m/z767 (65%) [MH⁺]。C₃₈H₅₃N₆O₉S 的 HRMS 计算值 769.3595, 实测值 769.3630。

[1184] (7R, 10S, 13S, 4E/Z)-13-乙酰氨基-8, 11-二氮杂-10-(3-[胍基]丙基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9, 12-二氧代-1(1, 4)亚苯杂环十四pane-4-烯盐酸盐 (48)

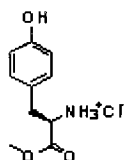
[1185]



[1186] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 47 (129mg, 0.16mmol) 合成标题化合物, 获得 48, 为白色固体 (71mg, 0.14mmol, 86%)。Mp 134-138 °C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 7.10 (m, 2H, ArH) ; 6.78 (m, 2H, ArH) ; 5.85 (m, 1H, H5) ; 5.46 (m, 1H, H4) ; 4.43 (m, 5H, H3, H7, H10 和 H13) ; 3.69 (m, 3H, OCH₃) ; 3.30 (m, 2H, H3') ; 2.95 (m, 2H, H14) ; 2.53 (m, 2H, H6) ; 1.94 (s, 3H, NCOCH₃) ; 1.80 (m, 2H, H1') ; 1.62 (m, 2H, H2')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz) : δ 174.0, COOCH₃ ; 173.6, C11 ; 173.3, C9 ; 173.0, NCOCH₃ ; 158.4, CN₃ ; 157.2, 1-ArC4 ; 131.3, C4 ; 130.6, C5 ; 129.7, 1-ArCH2 和 1-ArCH6 ; 129.5, 1-ArC1 ; 115.8, 1-ArCH3 和 1-ArCH5 ; 67.7, C3 ; 57.8, C7 ; 54.9, C10 ; 54.0, C10 ; 53.2, C3' ; 52.9, OCH₃ ; 42.0, C6 ; 37.7, C14 ; 33.2, NCOCH₃ ; 26.5, C1' ; 22.3, C2'。质谱 (ES, +ve)m/z503.4 (100%) [M⁺]。C₂₄H₃₅N₆O₆ 的 HRMS 计算值 503.2618, 实测值 503.2666。

[1187] (2R)-2-氨基-(4-羟基苯基)-2-丙酸甲酯盐酸盐 (50)

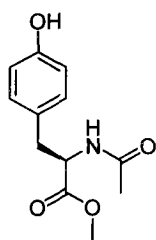
[1188]



[1189] 在 0 °C 下, 向 (2R)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸 49 (1.07g, 5.9mmol) 在无水 MeOH (10mL) 中的溶液中滴加亚硫酸氯 (2mL)。将所得混合物搅拌 16 小时, 然后蒸发除去溶剂, 获得标题化合物 (1.36g, 5.9mmol, 100%), 为白色固体, 其波谱数据与报道的数据一致。¹²⁴[α]_D²³-27.7 (c. 0.1, EtOH). (lit. [α]_D²⁴-27.1 (c. 2.0, MeOH) ¹²⁴Mp 176 °C (lit. 134-136 °C) ¹²⁴¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 7.05 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.82 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 4.13 (t, J = 6.9Hz, 1H, H2), 3.83 (s, 3H, OCH₃) ; 3.22 (dd, J = 6.0, 14.4Hz, 1H, 3H_a) ; 3.12 (dd, J = 6.9, 14.7Hz, 1H, 3H_b)。质谱 (CI, +ve)m/z 196 (100%) [M⁺]。C₁₀H₁₄NO₃ 的 HRMS 计算值 196.0974, 实测值 196.0985。

[1190] (2R)-2-乙酰氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯 (51)

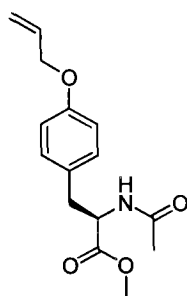
[1191]



[1192] 将盐酸盐 50 (1.09g, 6.02mmol) 在水 (3mL) 中的溶液冷却到 0 °C, 然后添加 5M 乙酸钠溶液 (35mL) 和少量冰。添加乙酸酐 (10mL), 通过真空过滤收集所得沉淀并干燥, 获得标题化合物 (1.09g, 4.58mmol, 76%), 为白色固体, 其波谱数据与报道的数据一致。 $^{124}[\alpha]_D^{25} -27.2$ (c. 0.1, EtOH) (lit. $[\alpha]_D^{25} -26.6$ (c. 0.1, MeOH)) ^{124}Mp 132-133 °C (lit. 134-135.5 °C) $^{124}^1H$ NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 6.94 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.75 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 4.77 (m, 1H, H2) ; 3.71 (s, 3H, OCH₃) ; 3.04 (dd, J = 5.7, 14.1Hz, 1H, 3H_a) ; 2.95 (dd, J = 6.6, 14.1Hz, 1H, 3H_b) ; 1.96 (s, 3H, NCOCH₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 238 (100%) [MH⁺]。C₁₂H₁₆N₁O₄ 的 HRMS 计算值 238.107933, 实测值 238.108226。

[1193] (2R)-2-乙酰氨基-3-(4-烯丙氧基苯基)丙酸甲酯 (52)

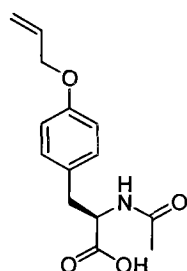
[1194]



[1195] 向 51 (989mg, 4.17mmol) 和无水 K₂CO₃ (1.15g, 8.34mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中添加烯丙基溴 (1.01g, 8.34mmol), 并将所得混合物在氮气氛围下搅拌 16 小时。用水 (30mL) 终止反应, 用乙酸乙酯 (3x30mL) 萃取, 并用水 (5x20mL) 洗涤合并的有机物, 然后干燥。蒸发除去溶剂, 获得标题化合物 (985mg, 3.56mmol, 85%), 为淡黄色固体。 $[\alpha]_D^{25} -24.2$ (c. 0.1, EtOH)。Mp 90 °C。 1H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 6.97 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.80 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.09 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH) ; 6.01 (m, 1H, H2'') ; 5.37 (dd, J = 1.8, 17.4Hz, 1H, H3_a'') ; 5.25 (dd, J = 1.8, 10.5Hz, 1H, H3_b'') ; 4.80 (m, 1H, H2) ; 4.47 (d, J = 5.5Hz, 2H, H1'') ; 3.68 (s, 3H, OCH₃) ; 3.04 (m, 2H, H3) ; 1.99 (s, 3H, NCOCH₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 278 (100%) [MH⁺]。C₁₅H₁₉NO₄ 的 HRMS (EI) 计算值 277.131408, 实测值 277.130309。

[1196] (2R)-2-乙酰氨基-3-(4-烯丙氧基苯基)丙酸 (53)

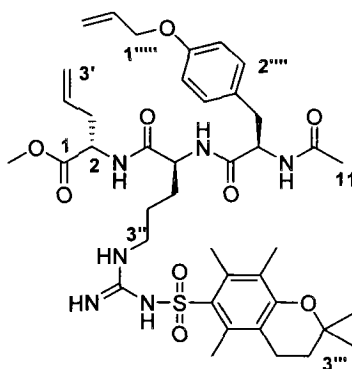
[1197]



[1198] 向 52 (900mg, 3.25mmol) 在 THF/水 3 : 1 (10mL) 中的溶液中添加氢氧化锂一水合物 (273mg, 6.5mmol), 并将所得悬浮液搅拌 16 小时。用水 (30mL) 稀释反应混合物, 并真空除去 THF。用乙醚 (40mL) 萃取水层以除去未反应的原料。用 10% HCl 酸化水相, 并用 DCM (3x40mL) 萃取所得沉淀。将合并的 DCM 部分干燥并蒸发, 获得标题化合物 (750mg, 2.85mmol, 88%), 为白色固体。[α]_D²³-23.2 (c. 0.1, EtOH)。Mp 75°C。¹H NMR (D₆ 丙酮, 300MHz): δ 7.27 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH); 7.17 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 6.86 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5'); 6.06 (m, 1H, H2''); 5.40 (dd, J = 1.5Hz, 17.5Hz, 1H, H3_a''); 5.23 (dd, J = 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b''); 4.67 (dd, J = 5.1, 8.1, 10.5Hz, 1H, H2); 4.53 (d, J = 5.1Hz, 2H, H1''); 3.11 (dd, J = 5.4, 14.1Hz, 1H, 3H_a); 2.93 (dd, J = 8.1, 14.1, 1H, 3H_b); 1.89 (s, 3H, NCOCH₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 264 (100%) [MH⁺]。C₁₄H₁₈NO₄ 的 HRMS 计算值 264.123583, 实测值 264.123770。

[1199] (2S, 5S, 8R)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-([{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯 (54)

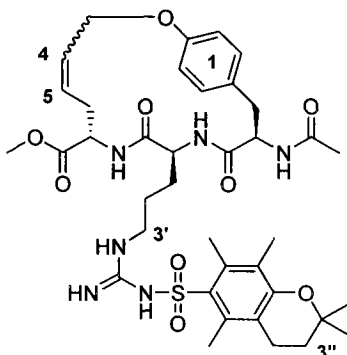
[1200]



[1201] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 34 (654mg, 1.19mmol) 和 53 (260mg, 0.99mmol) 合成标题化合物, 获得 54 (683mg, 0.86mmol, 87%), 为浅棕色固体。Mp 200-204°C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.10 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 6.90 (d, J = 4.8Hz, 1H, NH); 6.57 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3'''' 和 ArH5'''''); 6.34 (d, J = 7.5Hz, 1H, NH); 6.19 (bs, 2H, NH); 6.00 (m, 1H, H2'''''); 5.70 (m, 1H, H2'); 5.37 (dd, J = 1.8, 17.1Hz, 1H, H3_a'''''); 5.26 (dd, J = 1.8, 10.5Hz, 1H, H3_b'''''); 5.11 (d, J = 12.0Hz, 1H, H3_a'); 5.03 (d, J = 10.0Hz, 1H, H3_b'); 4.49 (m, 5H, H2, H5, H8 和 H1'''''); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 3.16 (m, 2H, H3''); 2.99 (m, 2H, ArCH₂); 2.63 (t, J = 6.3Hz, 2H, H4'''); 2.59 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2.57 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2.54 (m, 2H, H1'); 2.11 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1.96 (s, 3H, H11); 1.80 (t, J = 6.3Hz, 2H, H3'''); 1.72 (m, 2H, H7); 1.58 (m, 2H, H6); 1.30 (s, 6H, 2x 2'''-CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 797 (40%) [MH⁺], 106 (100%)。C₄₀H₅₇N₆O₉S 的 HRMS 计算值 797.3908, 实测值 797.3926。

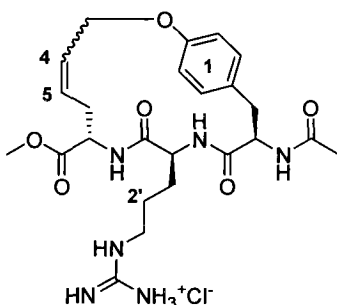
[1202] (7S, 10S, 13R, 4E/Z)-13-乙酰氨基-8,11-二氮杂-10-(3-[{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9,12-二氧代-1(1,4)亚苯杂环十四 phane-4-烯 (55)

[1203]



[1204] 使用通用烯烃复分解程序 (程序 D), 从 54 (366mg, 0.46mmol) 制备标题化合物, 获得 55 (307mg, 0.40mmol, 87%), 为灰色固体。Mp 186–190 °C。¹H NMR (DMSO, 500MHz): δ 8.17 (m, 3H, NH); 7.02 (m, 2H, ArH); 6.75 (m, 2H, ArH); 6.41 (bs, 1H, NH); 5.75 (m, 1H, H5); 5.45 (m, 1H, H4); 4.42 (m, 5H, H3, H7, H10 和 H13); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.06 (m, 2H, H3'); 2.62 (m, 2H, H4''); 2.56 (m, 8H, H14, 7''-CH₃, 和 5''-CH₃); 2.08 (s, 3H, 8''-CH₃); 1.85 (s, 3H, NCOCH₃); 1.60 (m, 2H, H1'); 1.40 (m, 2H, H3''); 1.26 (s, 6H, 2 x 2''-CH₃)。质谱 (ES, +ve)m/z 769 (40%) [MH⁺], 106 (100%)。C₃₈H₅₃N₆O₉S 的 HRMS 计算值 769.3595, 实测值 769.3600。

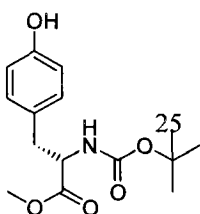
[1205] (7S, 10S, 13R, 4E/Z)-13-乙酰氨基-8, 11-二氮杂-10-(3-[氨基{亚氨基}甲基]丙基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9, 12-二氧化-1(1, 4)亚苯杂环十四 phane-4-烯 (56)
[1206]



[1207] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 55 (128mg, 0.17mmol) 合成标题化合物, 获得 56, 为高度吸湿的固体 (29mg, 0.058mmol, 34%)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 8.19 (m, 3H, NH); 7.63 (bs, 1H, NH); 7.05 (m, 2H, ArH); 6.67 (m, 2H, ArH); 5.78 (m, 1H, H5); 5.25 (m, 1H, H4); 4.43 (m, 5H, H3, H7, H10 和 H13); 3.58 (m, 3H, OCH₃); 3.06 (m, 2H, H3'); 2.85 (m, 2H, H14); 2.51 (m, 2H, H6); 1.77 (s, 3H, NCOCH₃); 1.65 (m, 2H, H1'); 1.37 (m, 2H, H2')。¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 171.3, C=OCH₃; 171.6, C11; 171.3, C9; 169.4, NCOCH₃; 156.8, CN₃; 155.8, 1-ArC4; 130.2, C4; 128.8, C5; 128.2, 1-ArCH2 和 1-ArCH6; 127.9, 1-ArC1; 114.9, 1-ArCH3 和 1-ArCH5; 67.1, C3; 55.2, C7; 54.7, C10; 52.9, C10; 51.8, C3'; 51.6, OCH₃; 42.0, C6; 36.9, C14; 33.9, NCOCH₃; 29.0, C1'; 22.4, C2'。质谱 (ES, +ve)m/z 503 (30%) [M⁺], 102 (100%)。C₂₄H₃₅N₆O₆ 的 HRMS 计算值 503.2618, 实测值 503.2638。

[1208] (2S)-(4-羟基苯基)-2-叔丁氧基酰氨基丙酸甲酯 (58)

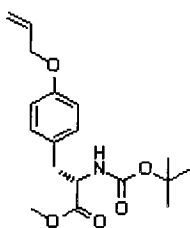
[1209]



[1210] 在 0℃ 下, 向 (2S)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸 57 (5.23g, 28.9mmol) 在无水 MeOH (20mL) 中的溶液中滴加亚硫酸氯 (2mL)。将所得混合物搅拌 40 小时, 然后蒸发除去溶剂, 并将所得盐酸盐溶于 DMF (15mL)。向该溶液中添加二碳酸二叔丁酯 (9.44g, 43.3mmol), 并在搅拌下使反应混合物到达室温。在 16 小时后, 用水 (30mL) 终止反应, 并用 EtOAc (3x30mL) 萃取。用水 (5x20mL) 洗涤合并的有机部分、干燥并蒸发。通过闪蒸柱色谱法 (25 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (1.32g, 4.48mmol, 16%), 为黄色的油, 其波谱数据与报道的数据一致。¹²⁵ ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 6.95 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.73 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.51 (bs, OH) ; 5.05 (d, J = 8.4Hz, 1H, NH) ; 4.53 (m, 1H, H2) , 3.71 (s, 3H, OCH₃) ; 2.99 (m, 2H, H3) ; 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 196 (100%) [MH⁺ (减去 Boc)]。C₁₆H₂₂N₂O₅ 的 HRMS 计算值 296.1498, 实测值 296.1503。

[1211] (2S)-3-(4-烯丙氧基苯基)-2-叔丁氧基酰氨基丙酸甲酯 (59)

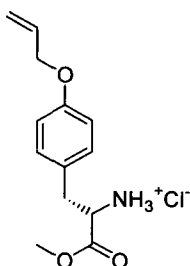
[1212]



[1213] 在 N₂ 气氛下, 向 58 (1.30g, 4.39mmol) 在 DMF (15mL) 中的溶液中添加 K₂CO₃ (1.21g, 8.79mmol), 并将所得悬浮液搅拌 20 分钟, 然后添加烯丙基溴 (0.76mL, 8.79mmol)。将反应混合物搅拌 16 小时, 然后用水 (40mL) 终止反应, 并用 EtOAc (3x 40mL) 萃取。用水 (4x 40mL) 洗涤合并的有机部分、干燥并蒸发, 获得标题化合物 (1.21g, 3.35mmol, 76%), 为清澈的固体, 其波谱数据与报道的数据一致。¹²⁶ Mp 142-144℃ (lit. 145℃) ¹²⁶ ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.03 (d, J = 8.8Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.84 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.04 (m, 1H, H2'') ; 5.34 (m, 2H, H3'') ; 4.97 (d, J = 8.0Hz, 1H, NH) ; 4.50 (m, 3H, H1'' 和 H2) ; 3.70 (s, 3H, OCH₃) ; 3.02 (m, 2H, H3) ; 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 320 (100%) [MH⁺]。C₁₇H₂₄N₂O₄ 的 HRMS 计算值 320.1736, 实测值 320.1714。

[1214] (2S)-2-(4-烯丙氧基苯基)-2-氨基丙酸甲酯盐酸盐 (60)

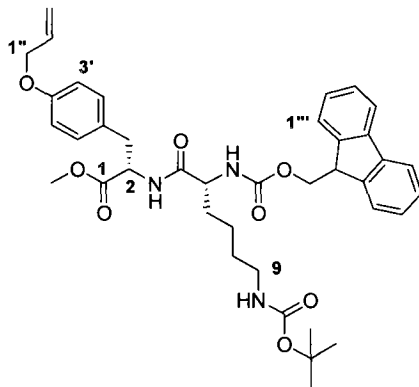
[1215]



[1216] 向 59 (1.10g, 3.28mmol) 在 DCM (5mL) 中的溶液中滴加 TFA (5mL)。在搅拌 16 小时后, 蒸发除去溶剂, 将所得三氟乙酸盐再悬浮在甲醇 (2mL) 中, 并用 1M HCl/乙醚 (2mL) 处理。将溶液搅拌 5 分钟, 然后蒸发溶剂, 获得粗盐酸盐。通过沉淀法 (DCM/乙醚) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (889mg, 3.28mmol, 100%, 为白色固体。Mp 216-220°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 7.16 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.93 (d, J = 8.8Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.05 (m, 1H, H2'') ; 5.38 (dd, J = 17.3, 1.7Hz, 1H, H3_a'') ; 5.24 (dd, J = 11.8, 1.3Hz, 1H, H3_b'') ; 4.54 (m, 2H, H1'') ; 4.26 (m, 1H, H2) ; 3.81 (s, 3H, OCH₃) ; 3.14 (m, 2H, H3)。¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 170.3, C1 ; 159.6, ArC4' ; 139.6, C2'' ; 131.4, ArCH2' 和 ArCH6' ; 127.0, ArC1 ; 117.4, C3'' ; 116.2, ArCH3' 和 ArCH5' ; 69.7, C1'' ; 55.3, C2 ; 53.6, OCH₃ ; 36.6, C3。质谱 (CI, +ve)m/z 236 (90%) [M⁺]。C₁₃H₁₆N₃O₃ 的 HRMS 计算值 236.1287, 实测值 236.1276。

[1217] (2S, 5R)-2-(4-烯丙氧基苄基)-3-氮杂-9-(叔丁氧基酰氨基)-5-(9H-9-芴基甲基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯 (61)

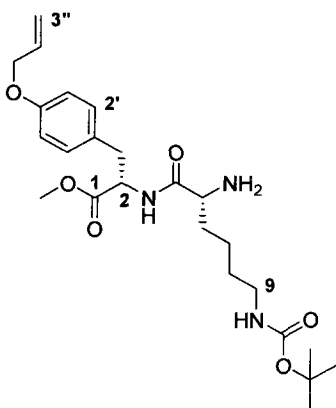
[1218]



[1219] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 60 (200mg, 0.74mmol) 和 (2R)-6-叔丁氧基酰氨基-2-[(9H-9-芴基甲氧基)酰氨基]己酸 (291mg, 0.62mmol) 合成标题化合物, 获得 61 (317mg, 0.47mmol, 75%), 为淡黄色固体。Mp 114-116°C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.74 (d, J = 7.6Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8''') ; 7.57 (d, J = 6.3Hz, 2H, ArH4''' 和 ArH5''') ; 7.38 (t, J = 7.2Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH6''') ; 7.28 (t, J = 7.6Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH7''') ; 6.99 (d, J = 7.6Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.82 (d, J = 7.2Hz, 1H, NH) ; 6.76 (d, J = 8.0Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 5.97 (m, 1H, H2'') ; 5.67 (d, J = 7.2Hz, 1H, NH) ; 5.34 (d, J = 16.8Hz, 1H, H3_a'') ; 5.23 (d, J = 10.5Hz, 1H, H3_b'') ; 4.81 (d, J = 5.8Hz, 1H, H2) ; 4.70 (t, J = 5.9Hz, 1H, H5) ; 4.36 (m, 3H, OCH₂ 和 OCH₂-H9''') ; 4.19 (m, 2H, H1'') ; 3.68 (s, 3H, OCH₃) ; 3.05 (m, 4H, H9 和 ArCH₂) ; 1.73 (m, 2H, H6) ; 1.56 (m, 2H, H7) ; 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.24 (m, 2H, H8)。质谱 (ES, +ve)m/z 708.4 (100%) [MNa⁺]。C₃₉H₄₈N₃O₈ 的 HRMS 计算值 686.3439, 实测值 686.3441。

[1220] (2S, 5R)-2-(4-烯丙氧基苄基)-5-氨基-3-氮杂-9-(叔丁氧基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯 (62)

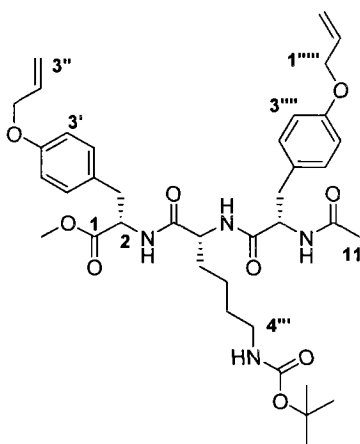
[1221]



[1222] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 61 (198mg, 0.290mmol) 合成标题化合物, 获得 62 (131mg, 0.280mmol, 97%), 为乳酪色的油。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.63 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H, NH); 7.04 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 6.83 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H, ArH3' 和 ArH5'); 6.05 (m, 1H, H2''); 5.40 (dd, $J = 1.7, 17.3\text{Hz}$, 1H, H3_a''); 5.28 (dd, $J = 1.7, 11.8\text{Hz}$, 1H, H3_b''); 4.78 (m, 1H, H2); 4.66 (bs, 1H, NH); 4.50 (m, 2H, H1''); 3.71 (s, 3H, OCH₃); 3.32 (dd, $J = 4.2, 7.6\text{Hz}$, 1H, H5); 2.61 (m, 4H, ArCH₂ 和 H8); 1.52 (m, 6H, H6, H7 和 H8); 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 464.3 (100%) [MH^+]。C₂₄H₃₈N₃O₆ 的 HRMS 计算值 464.2761, 实测值 464.2749。

[1223] (2S, 5R, 8S)-2, 8-二(4-烯丙氧基苄基)-3, 6, 9-三氮杂-5-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-4, 7, 10-三氧代十一酸甲酯 (63)

[1224]

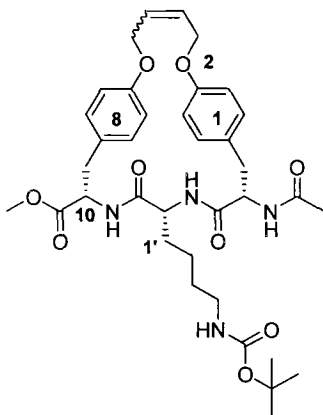


[1225] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 62 (220mg, 0.600mmol) 和 16 (132mg, 0.500mmol) 合成标题化合物, 获得 63 (130mg, 0.180mmol, 37%), 为白色固体。Mp 185-186°C。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.36 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 2H, NH); 7.08 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 7.02 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 6.82 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 4H, ArH3', ArH5', ArH3''' 和 ArH5'''); 6.63 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H, NH); 6.02 (m, 2H, H2'' 和 H2'''); 5.34 (m, 4H, H3'' 和 H3'''); 4.78 (m, 2H, H2 和 H8); 4.60 (m, 1H, H5); 4.47 (m, 4H, H1'' 和 H1'''); 3.67 (s, 3H, OCH₃); 2.97 (m, 6H, Ar'-CH₂, Ar'''-CH₂ 和 H4'''); 1.93 (s, 3H, H11); 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.19 (m, 6H, H'', H2'' 和 H3'''). 质谱 (ES, +ve) m/z 709.3 (100%) [MH^+]。C₃₈H₅₂N₄O₉ 的 HRMS 计算值 709.3813, 实测值 709.3793。

[1226] (10S, 13R, 16S, 4E/Z)-16-乙酰氨基-11, 14-二氮杂-13-([叔丁氧基酰氨基])

丁基)-10-甲氧羰基-2,7-二氧杂-12,15-二氧代-1(1,4),8(4,1)-二亚苯基环十七
phane-4-烯(64)

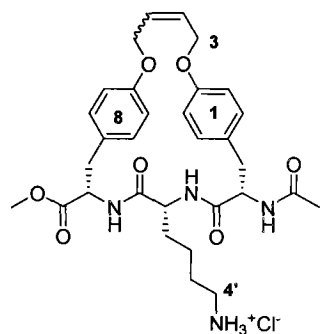
[1227]



[1228] 使用通用烯炔复分解程序(程序D),从63(56mg,0.079mmol)制备标题化合物,获得64(22mg,0.032mmol,41%),为棕色固体。Mp 190-194℃。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 6.96(m,8H,ArH);5.93(m,2H,H4和H5);4.18(m,1H,H10);4.83(m,1H,H16);4.56(m,4H,H3和H6);4.13(m,1H,H13);3.74(s,3H,OCCH₃);3.28(m,2H,H4');2.84(m,4H,H9和H17);1.97(s,3H,NCOCH₃);1.25(s,9H,C(CH₃)₃);1.40(m,6H,H1',H2'和H3')。质谱(ES,-ve)m/z 725.4(100%)[MH⁺+甲酸根],681(85%)[MH⁺]。C₃₆H₄₉N₄O₉的HRMS计算值681.3500,实测值681.3521。

[1229] (10S,13R,16S,4E/Z)-16-乙酰氨基-13-(4-氨基丁基)-11,14-二氮杂-10-甲氧羰基-2,7-二氧杂-12,15-二氧代-1(1,4),8(4,1)-二亚苯基环十七 phane-4-烯(65)

[1230]

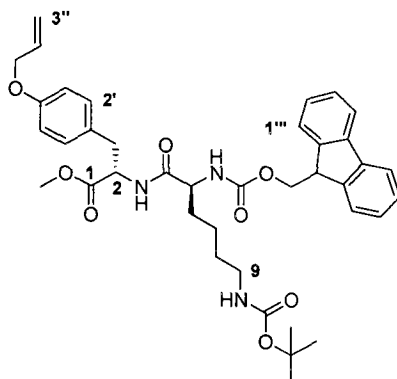


[1231] 使用通用N-Boc脱保护程序(程序A),从64(22mg,0.038mmol)合成标题化合物,获得65(20mg,0.034mg,89%),为黄色固体。Mp > 260℃。¹H NMR(CD₃OD,300MHz): δ 8.06(m,3H,NH);7.07(m,4H,ArH);6.78(m,4H,ArH);5.95(m,2H,H4和H5);4.66(bs,4H,H3和H6);4.56(m,1H,H10);4.40(m,1H,H16);4.11(m,1H,H13);3.75(m,3H,OCCH₃);2.90(m,6H,H9,H17和H4');1.92(s,3H,NCOCH₃);1.45(m,4H,H1'和H2');0.90(m,2H,H3')。¹³C NMR(CD₃OD,75MHz): δ 171.1,C12;170.3,NCOCH₃;169.9,10-CO;169.4,C15;157.3,1-ArC1;157.13,8-ArC1;130.9,8-ArC4;130.5,8-ArCH2和8-ArCH6;130.1,1-ArCH2和1-ArCH6;128.8,C4;128.4,C5;126.3,1-ArCH4;115.5,8-ArCH3和8-ArCH5;114.4,1-ArCH3和1-ArCH5;68.6,C3;67.9,C6;54.8,C16;52.6,C13;52.4,OCCH₃;52.2,C10;39.5,C4';38.0,C9';35.8,C17;34.9,C1';32.0,C3';26.5,16-NCOCH₃;23.3,C2'。质谱(ES,-ve)m/z 581.6(100%)[M⁺]。

$C_{31}H_{41}N_3O_7$ 的 HRMS 计算值 581.2975, 实测值 581.2980。

[1232] (2S,5S)-2-(4-烯丙氧基苄基)-3-氮杂-9-(叔丁氧基酰氨基)-5-(9H-9-芴基甲基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯 (66)

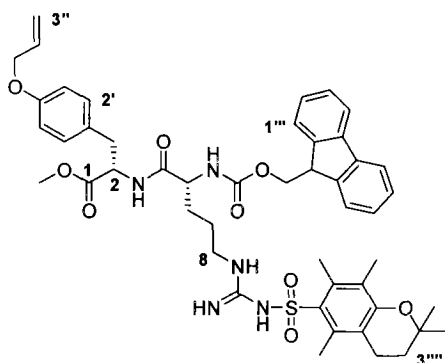
[1233]



[1234] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 60 (200mg, 0.74mmol) 和 (2S)-6-叔丁氧基酰氨基-2-[(9H-9-芴基甲氧基)酰氨基]己酸 (291mg, 0.62mmol) 合成标题化合物, 获得 66 (328mg, 0.48mmol, 77%), 为淡黄色固体。Mp 52-54°C。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.75 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8'''); 7.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, ArH4''' 和 ArH5'''); 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH6'''); 7.30 (dd, $J = 1.2, 7.5$ Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH7'''); 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5'); 6.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH); 5.98 (m, 1H, H2''); 5.56 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, NH); 5.35 (dd, $J = 1.5, 17.1$ Hz, 1H, H3_{a}'''); 5.24 (dd, $J = 1.5, 10.8$ Hz, 1H, H3_{b}'''); 4.81 (dd, $J = 6.0, 13.8$ Hz, 1H, H2); 4.70 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H, H5); 4.40 (m, 4H, H1'' 和 OCH_2-H9''); 4.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H1''); 3.70 (s, 3H, OCH_3); 3.04 (m, 4H, H9 和 $ArCH_2$); 1.80 (m, 2H, H6); 1.64 (m, 2H, H7); 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.35 (m, 2H, H8)。质谱 (ES, +ve) m/z 686.4 (10%), 708.4 (100%) [MNa^+]。 $C_{39}H_{48}N_3O_8$ 的 HRMS 计算值 686.3441, 实测值 686.3454。}}

[1235] (2S,5R)-2-(4-烯丙氧基苄基)-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲基酰氨基)-4-氧代-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]壬酸甲酯 (67)

[1236]

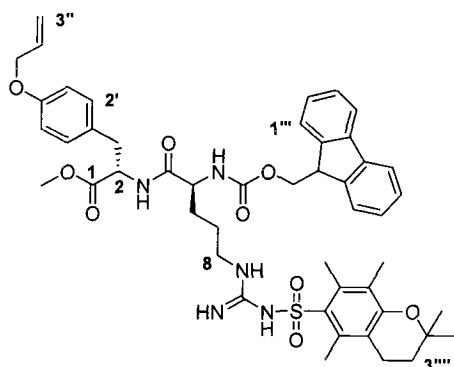


[1237] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 60 (200mg, 0.74mmol) 和 (2R)-2-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]戊酸 (411mg, 0.62mmol) 合成标题化合物, 获得 67 (386mg, 0.44mmol, 71%), 为淡黄色固体。Mp 86°C。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8'''); 7.52 (d, $J =$

8.7Hz, 2H, ArH4''' 和 ArH5''') ; 7.33(dd, J = 7.8, 7.8Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH6''') ; 7.19(m, 2H, ArH2''' 和 ArH7''') ; 6.90(d, J = 8.1Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.68(d, J = 8.1Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.32(bs, 2H, NH) ; 6.15(d, J = 8.1Hz, 1H, NH) ; 5.91(m, 1H, H2'') ; 5.29(d, J = 17.4, 1H, H3_a'') ; 5.18(d, J = 10.5Hz, 1H, H3_b'') ; 4.71(dd, J = 7.8, 13.5Hz, 1H, H2) ; 4.26(m, 5H, H1'', OCH₂-H9''' 和 H5) ; 4.06(m, 1H, H9''') ; 3.62(s, 3H, OCH₃) ; 3.17(m, 2H, H8) ; 2.98(m, 2H, ArCH₂) ; 2.58(s, 3H, 7'''-CH₃) ; 2.56(m, 2H, H4''') ; 2.55(s, 3H, 5'''-CH₃) ; 2.06(s, 3H, 8'''-CH₃) ; 1.71(t, J = 6.6Hz, 2H, H3''') ; 1.60(m, 2H, H6) ; 1.48(m, 2H, H7) ; 1.24(s, 6H, 2 x 2'''-CH₃)。质谱(ES, +ve)m/z880(100%), [MH⁺]。C₄₈H₅₈N₅O₉S 的 HRMS 计算值 880.3955, 实测值 880.3944。

[1238] (2S,5S)-2-(4-烯丙氧基苄基)-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲基酰氨基)-4-氧代-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]壬酸甲酯(67)

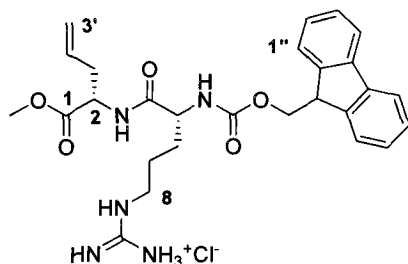
[1239]



[1240] 使用通用肽偶联程序(程序B),从60(200mg,0.74mmol)和(2S)-2-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]戊酸(411mg,0.62mmol)合成标题化合物,获得67(460mg,0.52mmol,84%),为淡黄色固体。Mp 88-90°C。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.70(d, J = 7.8Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8''') ; 7.53(d, J = 6.6Hz, 2H, ArH4''' 和 ArH5''') ; 7.33(m, 2H, ArH3''' 和 ArH6''') ; 7.18(m, 2H, ArH2''' 和 ArH7''') ; 6.98(d, J = 8.1Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.70(d, J = 8.1Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.34(bs, 2H, NH) ; 6.13(bs, 1H, NH) ; 5.93(m, 1H, H2'') ; 5.30(dd, J = 1.5, 17.1, 1H, H3_a'') ; 5.19(d, J = 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b'') ; 4.68(m, 1H, H2) ; 4.30(m, 5H, H1'', OCH₂-H9''' 和 H5) ; 4.08(m, 1H, H9''') ; 3.60(s, 3H, OCH₃) ; 3.21(m, 2H, H8) ; 2.97(m, 2H, ArCH₂) ; 2.58(s, 3H, 7'''-CH₃) ; 2.56(m, 2H, H4''') ; 2.54(s, 3H, 5'''-CH₃) ; 2.07(s, 3H, 8'''-CH₃) ; 1.84(m, 2H, H6) ; 1.72(t, J = 6.9Hz, 2H, H3''') ; 1.55(m, 2H, H7) ; 1.25(s, 6H, 2 x 2'''-CH₃)。质谱(ES, +ve)m/z880(30%), 902(100%) [MNa⁺]。C₄₈H₅₈N₅O₉S 的 HRMS 计算值 880.3955, 实测值 880.3943。

[1241] (2S,5R)-2-烯丙基-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-(胍基)-4-氧代辛酸甲酯盐酸盐(69)

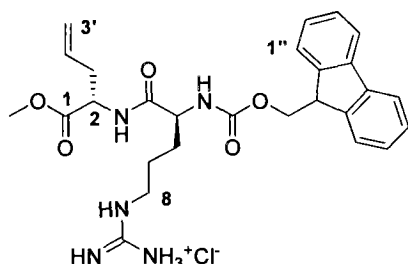
[1242]



[1243] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 28 (81mg, 0.105mmol) 合成标题化合物, 获得 69, 为高度吸湿的固体 (43mg, 0.079mmol, 75%)。Mp 203–208°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 7.88 (m, 2H, ArH1'' 和 ArH8''); 7.62 (m, 2H, ArH4'' 和 ArH5''); 7.36 (m, 4H, ArH3'' 和 ArH6'' 和 ArH2'' 和 ArH7''); 5.72 (m, 1H, H2'); 5.06 (m, 2H, H3); 4.46 (dd, J = 5.4, 8.4Hz, 1H, H2); 4.39 (d, J = 6.3Hz, 2H, OCH₂-H9''); 4.31 (m, 1H, H5); 4.19 (m, 1H, H9''); 3.68 (s, 3H, OCH₃); 3.17 (bs, 2H, H8); 2.51 (m, Hz, 2H, H1'); 1.79 (m, 2H, H7); 1.64 (m, 2H, H6)。¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 174.1, C4; 172.9, C1; 158.4, 5-NCO₂; 146.3, ArC8a'' 和 ArC9a''; 142.4, ArC4a 和 ArC4b; 134.1, C2'; 129.1, ArCH3'' 和 ArCH6''; 128.0, ArCH2'' 和 ArCH7''; 126.6, ArCH4'' 和 ArCH5''; 120.8, ArCH1'' 和 ArCH8''; 118.9, C3'; 67.9, CH₂-C9''; 55.8, C9''; 53.4, C2; 52.8, OCH₃; 51.1, C5; 42.0, C8; 36.8, C1'; 30.5, H7; 26.3, H6。质谱 (ES, +ve)m/z508 (100%) [M⁺]。C₂₇H₃₄N₅O₅ 的 HRMS 计算值 508.2526, 实测值 508.2570。

[1244] (2S, 5S)-2-烯丙基-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-(胍基)-4-氧代辛酸甲酯盐酸盐 (70)

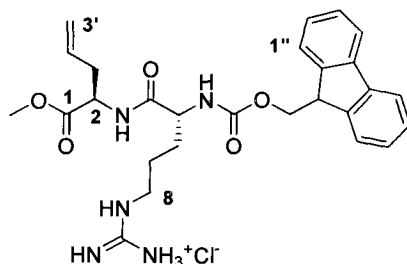
[1245]



[1246] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 使用 33 (81mg, 0.105mmol) 合成标题化合物, 获得 70 (27mg, 0.05mmol, 47%), 为高度吸湿的固体。Mp 176–182°C。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz): δ 7.79 (d, J = 7.5Hz, 2H, ArH1'' 和 ArH8''); 7.62 (m, 2H, ArH4'' 和 ArH5''); 7.34 (m, 4H, ArH3'' 和 ArH6'' 和 ArH2'' 和 ArH7''); 5.77 (m, 1H, H2'); 5.10 (m, 2H, H3'); 4.46 (dd, J = 6.0, 8.1Hz, 1H, H2); 4.34 (d, J = 7.2Hz, 2H, OCH₂-H9''); 4.32 (m, 1H, H5); 4.19 (m, 1H, H9''); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.20 (m, 2H, H8); 2.52 (m, 2H, H1'); 1.83 (m, 2H, H7); 1.68 (m, 2H, H6)。¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 174.4, C4; 173.2, C1; 158.4, CN₃; 158.3, 5-NCO₂; 144.2, ArC8a'' 和 ArC9a''; 142.4, ArC4a'' 和 ArC4b''; 134.1, C2'; 129.1, ArCH3'' 和 ArCH6''; 128.7, ArCH2'' 和 ArCH7''; 126.7, ArCH4'' 和 ArCH5''; 120.9, ArCH1'' 和 ArCH8''; 119.0, C3'; 67.9, CH₂-C9''; 55.6, C9''; 53.5, C2; 52.8, OCH₃; 48.1, C5; 42.0, C8; 36.6, C1'; 30.3, H7; 26.2, H6。质谱 (ES, +ve)m/z508 (100%) [M⁺]。C₃₇H₃₄N₅O₅ 的 HRMS 计算值 508.2560, 实测值 508.2574。

[1247] (2R, 5R)-2-烯丙基-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-(胍基)-4-氧代辛酸甲酯盐酸盐 (71)

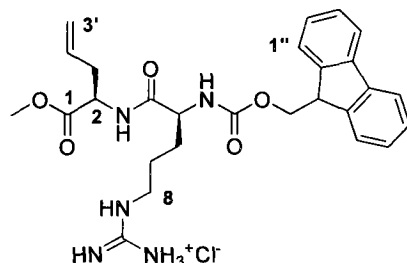
[1248]



[1249] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 39 (80mg, 0.10mmol) 合成标题化合物, 获得 71, 为高度吸湿的白色固体 (45mg, 0.083mmol, 80%)。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) : δ 7.61 (d, J = 7.5Hz, 2H, ArH1'' 和 ArH8'') ; 7.47 (d, J = 8.5Hz, 2H, ArH4'' 和 ArH5'') ; 7.20 (t, J = 7.5Hz, 2H, ArH3'' 和 ArH6'') ; 7.12 (t, J = 7.5Hz, 2H, ArH2'' 和 ArH7'') ; 5.58 (m, 1H, H2') ; 4.93 (d, J = 17.0Hz, 1H, H3_a') ; 4.87 (d, J = 10.0Hz, 1H, H3_b') ; 4.28 (dd, J = 6.0, 8.0Hz, 1H, H2) ; 4.20 (d, J = 7.0Hz, 2H, OCH₂-H9'') ; 4.03 (t, J = 7.0Hz, 1H, H5) ; 3.99 (t, J = 7.0Hz, 1H, H9'') ; 3.51 (s, 3H, OCH₃) ; 3.01 (bs, 2H, H8) ; 2.34 (m, 2H, H1') ; 1.64 (bs, 2H, H7) ; 1.47 (bs, 2H, H6)。¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz) : δ 174.1, C4 ; 173.1, C1 ; 158.4, CN₃ ; 158.2, 5-NCO₂ ; 145.1, ArC8a'' 和 ArC9a'' ; 142.4, ArC4a 和 ArC4b ; 133.9, C2' ; 128.6, ArCH3'' 和 ArCH6'' ; 128.0, ArCH2'' 和 ArCH7'' ; 126.0, ArCH4'' 和 ArCH5'' ; 120.8, ArCH1'' 和 ArCH8'' ; 118.8, C3' ; 67.9, CH₂-C9'' ; 55.6, C9'' ; 53.6, C2 ; 52.7, OCH₃ ; 49.3, C5 ; 42.1, C8 ; 36.7, C1' ; 30.4, C7 ; 26.2, C6。质谱 (ES, +ve) m/z 508 (45%) [M⁺]。C₂₇H₃₄N₅O₅ 的 HRMS 计算值 508.2560, 实测值 508.2592。

[1250] (2R, 5S)-2-烯丙基-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲氧基酰胺基)-8-(胍基)-4-氧代辛酸甲酯盐酸盐 (72)

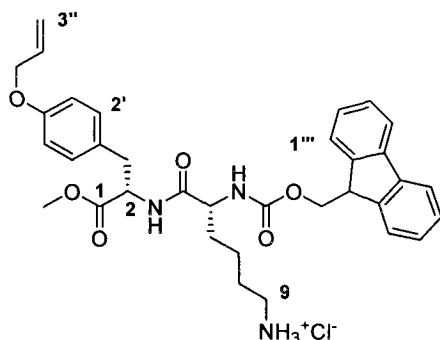
[1251]



[1252] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 使用 44 (94mg, 0.12mmol) 合成标题化合物, 获得 72, 为高度吸湿的白色固体 (33mg, 0.061mmol, 51%)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 7.79 (d, J = 7.5Hz, 2H, ArH1'' 和 ArH8'') ; 7.65 (m, 2H, ArH4'' 和 ArH5'') ; 7.39 (t, J = 7.2Hz, 2H, ArH3'' 和 ArH6'') ; 7.30 (t, J = 7.2Hz, 2H, ArH2'' 和 ArH7'') ; 5.72 (m, 1H, H2') ; 5.09 (d, J = 16.5Hz, 1H, H3_a') ; 5.04 (d, J = 9.6Hz, 1H, H3_b') ; 4.46 (dd, J = 5.7, 8.4Hz, 1H, H2) ; 4.40 (d, J = 6.3Hz, 2H, OCH₂-H9'') ; 4.22 (t, J = 6.6Hz, 1H, H5) ; 4.16 (m, 1H, H9'') ; 3.69 (s, 3H, OCH₃) ; 3.17 (t, J = 6.6Hz, 2H, H8) ; 2.51 (m, 2H, H1') ; 1.80 (m, 2H, H7) ; 1.62 (m, 2H, H6)。¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz) : δ 174.0, C4 ; 172.9, C1 ; 158.4, CN₃ ; 158.2, 5-NCO₂ ; 145.1, ArC8a'' 和 ArC9a'' ; 142.4, ArC4a'' 和 ArC4b'' ; 134.1, C2' ; 128.7, ArCH3'' 和 ArCH6'' ; 128.0, ArCH2'' 和 ArCH7'' ; 126.0, ArCH4'' 和 ArCH5'' ; 120.8, ArCH1'' 和 ArCH8'' ; 118.9, C3' ; 67.9, CH₂-C9'' ; 55.8, C9'' ; 53.4, C2 ; 52.8, OCH₃ ; 49.3, C5 ; 42.0, C8 ; 36.8, C1' ; 30.5, C7 ; 26.3, C6。质谱 (ES, +ve) m/z 508 (25%) [M⁺], 179 (100%) [烯丙基甘氨酸钠]。C₂₇H₃₄N₅O₅ 的 HRMS 计算值 508.2560, 实测值 508.2555。

[1253] (2S,5R)-2-(4-烯丙氧基苄基)-9-氨基-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯盐酸盐 (73)

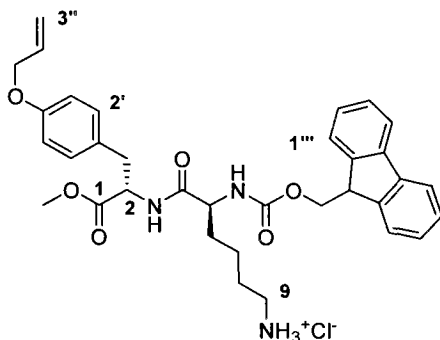
[1254]



[1255] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 61 (132mg, 0.19mmol) 合成标题化合物, 获得 73 (92mg, 0.15mmol, 79%), 为白色固体。Mp 162-170°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 8.02 (d, J = 8.0Hz, 1H, NH); 7.79 (d, J = 7.6Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8'''); 7.64 (t, J = 8.4Hz, 2H, ArH4''' 和 ArH5'''); 7.38 (t, J = 7.2Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH6'''); 7.29 (m, 2H, ArH2''' 和 ArH7'''); 7.04 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 6.73 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5'); 5.94 (m, 1H, H2''); 5.28 (d, J = 17.3Hz, 1H, H3_a''); 5.16 (d, J = 10.5Hz, 1H, H3_b''); 4.62 (dt, J = 5.0, 8.8Hz, 1H, H5); 4.33 (m, 4H, H1' 和 OCH₂-H9'''); 4.19 (t, J = 6.7Hz, 1H, H9'''); 4.07 (dd, J = 5.1, 8.0Hz, 1H, H2); 3.70 (s, 3H, OCH₃); 3.11 (m, 2H, H9); 2.90 (m, 2H, ArCH₂); 1.60 (m, 4H, H6 和 H7); 1.33 (m, 2H, H8)。¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 174.2, C4; 173.2, C1; 158.1, NCO₂; 145.1, ArC4'; 145.0, ArC8a''' 和 ArC9a'''; 142.4, ArC4a''' 和 ArC4b'''; 134.7, C2''; 131.1, ArCH2' 和 ArCH6'; 129.8, ArCH3''' 和 ArCH6'''; 128.7, ArCH2''' 和 ArCH7'''; 128.7, ArCH1''' 和 ArCH8'''; 128.1, ArCH4''' 和 ArCH5'''; 120.8, ArC1'; 117.3, C3'; 115.6, ArCH3' 和 ArCH5'; 69.6, CH₂-C9'''; 68.0, C1''; 56.1, C5; 55.2, C2; 55.1, OCH₃; 52.8, C9'''; 40.5, C9; 37.3, ArCH₂; 32.6, C6; 28.1, C8; 23.6, C7。质谱 (ES, +ve) m/z 586.3 (100%) [M⁺]₀。C₃₄H₄₀N₃O₆ 的 HRMS 计算值 586.2917, 实测值 586.2935。

[1256] (2S,5S)-2-(4-烯丙氧基苄基)-9-氨基-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯盐酸盐 (74)

[1257]

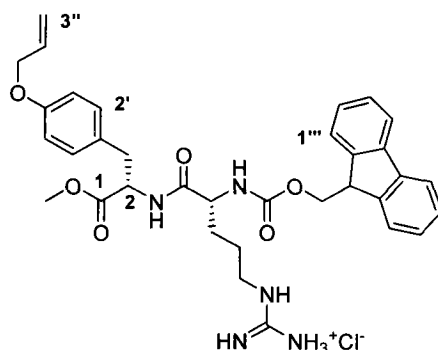


[1258] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 66 (73mg, 0.106mmol) 合成标题化合物, 获得 74 (48mg, 0.07mmol, 68%), 为白色固体。Mp 160-168°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 7.79 (d, J = 7.2Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8'''); 7.65 (d, J = 7.2Hz, 2H, ArH4''' 和 ArH5'''); 7.39 (t, J = 7.2Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH6'''); 7.29 (t, J = 7.2Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH7''');

7.07(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ;6.77(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ;5.96(m, 1H, H2'') ;5.29(dd, J = 1.2, 18.3Hz, 1H, H3_a'') ;5.16(dd, J = 1.2, 10.5Hz, 1H, H3_b'') ;4.63(m, 1H, H5) ;4.37(m, 4H, H1' 和 OCH₂-H9''') ;4.20(m, 1H, H9''') ;4.09(m, 1H, H2) ;3.67(s, 3H, OCH₃) ;3.00(m, 2H, H9) ;2.90(m, 2H, ArCH₂) ;1.65(m, 4H, H6 和 H7) ;1.39(m, 2H, H8)。¹³C NMR(CD₃OD, 125MHz) : δ 174.4, C4 ;173.3, C1 ;158.1, NCO₂ ;145.2, ArC4' ;145.0, ArC8a''' 和 ArC9a''' ;142.4, ArC4a''' 和 ArC4b''' ;134.7, C2'' ;131.2, ArCH2' 和 ArCH6' ;129.8, ArCH3''' 和 ArCH6''' ;128.8, ArCH2''' 和 ArCH7''' ;128.1, ArCH1''' 和 ArCH8''' ;126.2, ArCH4''' 和 ArCH5''' ;120.9, ArC1' ;117.4, C3' ;115.6, ArCH3' 和 ArCH5' ;69.6, CH₂-C9''' ;68.0, C1'' ;55.9, C5 ;55.2, C2 ;55.1, OCH₃ ;52.8, C9''' ;40.4, C9 ;37.3, ArCH₂ ;32.4, C6 ;27.9, C8 ;23.6, C7。质谱 (ES, +ve)m/z586.7(100%) [M⁺]。C₃₄H₄₀N₃O₆ 的 HRMS 计算值 586.2917, 实测值 586.2925。

[1259] (2S,5R)-2-(4-烯丙氧基苄基)-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲基酰氨基)-8-胍基-4-氧代壬酸甲酯盐酸盐 (75)

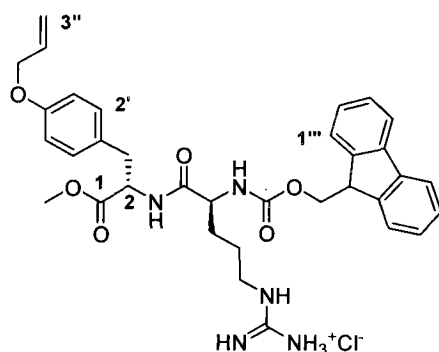
[1260]



[1261] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 67 (62mg, 0.068mmol) 合成标题化合物, 获得 75 (35mg, 0.054mmol, 79%), 为白色固体。Mp 158-162 °C。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) : δ 7.78(d, J = 7.5Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8''') ;7.64(d, J = 8.1Hz, 2H, ArH4''' 和 ArH5''') ;7.38(t, J = 6.9Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH6''') ;7.37(m, 2H, ArH2''' 和 ArH7''') ;7.04(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ;6.72(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ;5.92(m, 1H, H2'') ;5.28(d, J = 17.1, 1H, H3_a'') ;5.16(d, J = 10.8Hz, 1H, H3_b'') ;4.61(dd, J = 5.1, 9.0Hz, 1H, H2) ;4.32(m, 4H, H1'' 和 OCH₂-H9''') ;4.18(m, 1H, H5) ;4.09(m, 1H, H9''') ;3.69(s, 3H, OCH₃) ;3.09(m, 2H, H8) ;2.91(m, 2H, ArCH₂) ;1.62(m, 2H, H6) ;1.51(m, 2H, H7)。¹³C NMR(CD₃OD, 75MHz) : δ 172.0, C4 ;171.8, C1 ;156.8, CN₃ ;156.6, ArC4' ;155.9, NCO₂ ;143.8, ArC8a''' 和 ArC9a''' ;140.8, ArC4a''' 和 ArC4b''' ;135.5, C2'' ;130.1, ArC1' ;129.6, ArCH4''' 和 ArCH5''' ;127.7, ArCH2''' 和 ArCH7''' ;127.2, ArCH1''' 和 ArCH8''' ;125.4, ArCH3''' 和 ArCH6''' ;120.2, ArCH2' 和 ArCH6' ;117.3, C3'' ;114.3, ArCH3' 和 ArCH5' ;68.0, C1'' ;65.8, CH₂-C9''' ;59.3, C9''' ;54.0, C5 ;52.0, OCH₃ ;46.7, C2 ;40.3, C8 ;36.1, ArCH₂ ;29.1, C6 ;24.9, C7。质谱 (ES, +ve)m/z614.6(100%) [M⁺]。C₃₄H₄₀N₅O₆ 的 HRMS 计算值 614.2979, 实测值 614.3007。

[1262] (2S,5S)-2-(4-烯丙氧基苄基)-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲基酰氨基)-8-胍基-4-氧代壬酸甲酯盐酸盐 (76)

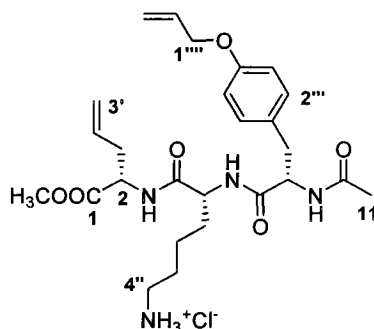
[1263]



[1264] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 68 (93mg, 0.10mmol) 合成标题化合物, 获得 76 (54mg, 0.083mmol, 83%), 为白色固体。Mp 170-175 °C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 7.90 (d, J = 7.2Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8''') ; 7.75 (m, 2H, ArH4''' 和 ArH5''') ; 7.38 (m, 4H, ArH3''', ArH6''', ArH2''' 和 ArH7''') ; 7.14 (d, J = 8.1Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.82 (d, J = 8.1Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 5.98 (m, 1H, H2'') ; 5.34 (d, J = 17.1, 1H, H3_a'') ; 5.21 (d, J = 10.8Hz, 1H, H3_b'') ; 4.46 (m, 2H, H2 和 H5) ; 4.26 (m, 4H, H1'' 和 OCH₂-H9''') ; 4.08 (m, 1H, H9''') ; 3.59 (s, 3H, OCH₃) ; 3.12 (m, 2H, H8) ; 2.94 (m, 2H, ArCH₂) ; 1.69 (m, 2H, H6) ; 1.52 (m, 2H, H7)。¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 171.9, C4 ; 171.8, C1157.0, CN₃ ; 156.6, ArC4' ; 155.9, NCO₂ ; 143.9, ArC8a''' 和 ArC9a''' ; 140.7, ArC4a''' 和 ArC4b''' ; 133.8, C2'' ; 130.1, ArC1' ; 129.0, ArCH4''' 和 ArCH5''' ; 127.7, ArCH2''' 和 ArCH7''' ; 127.1, ArCH1''' 和 ArCH8''' ; 125.4, ArCH3''' 和 ArCH6''' ; 120.1, ArCH2' 和 ArCH6' ; 117.3, C3'' ; 114.4, ArCH3' 和 ArCH5' ; 68.1, C1'' ; 65.7, CH₂-C9'''' ; 59.3, C9'''' ; 53.9, C5 ; 51.8, OCH₃ ; 46.7, C2 ; 40.3, C8 ; 35.7, ArCH₂ ; 29.0, C6 ; 25.1, C7。质谱 (ES, +ve)m/z614.8 (100%) [M⁺]。C₃₄H₄₀N₅O₆ 的 HRMS 计算值 614.2979, 实测值 614.2972。

[1265] (2S,5R,8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苯基)-5-(4-氨基丁基)-3,6,9-三氮杂-4,7,10-三氧代十一酸甲酯盐酸盐 (77)

[1266]

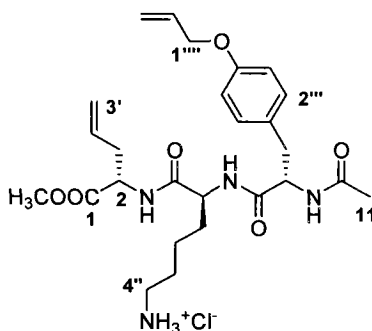


[1267] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 21 (64mg, 0.11mmol) 合成标题化合物, 获得 77 (22mg, 0.041mmol, 37%), 为高度吸湿的乳酪色固体。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz): δ 7.15 (d, J = 8.0Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.87 (d, J = 8.0Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.05 (m, 1H, H2''''') ; 5.73 (m, 1H, H2') ; 5.39 (d, J = 17.0Hz, 1H, H3''''') ; 5.24 (d, J = 10.5Hz, 1H, H3''''') ; 5.08 (d, J = 17.0Hz, 1H, H3') ; 5.04 (d, J = 10.0Hz, 1H, H3') ; 4.52 (d, J = 5.5Hz, 2H, H1''''') ; 4.44 (m, 2H, H2 和 H5) ; 4.15 (d, J = 6.5Hz, 1H, H8) ; 3.69 (s, 3H, OCH₃) ; 2.92 (m, 2H, H1') ; 2.83 (bs, 2H, H4'') ; 2.54 (m, 2H, ArCH₂) ; 1.93 (s, 3H, H11) ; 1.74 (bs, 2H, H1'') ; 1.50 (bs, 2H, H2'') ; 1.00 (bs, 2H, H3'')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 174.3, C7 ; 173.7,

C1 ;173. 2, C4 ;173. 1, C10 ;158. 8, ArC4'' ;134. 8, C2' ;134. 5, C2''' ;131. 3, ArCH2'' 和 ArCH6'' ;129. 9, ArC1'' ;118. 4, C3' ;117. 5, C3''' ;115. 8, ArCH3'' 和 ArCH5'' ;69. 8, C1'' ;57. 6, C5 ;54. 2, OCH₃ ;53. 8, C8 ;52. 7, C2 ;40. 3, C4' ;37. 4, ArCH₂ ;36. 4, C1' ;31. 7, C1'' ;28. 0, C3'' ;23. 5, C11 ;22. 4, C2''。质谱 (ES, +ve)m/z503. 7(100%) [M⁺]。C₂₆H₃₉N₄O₆ 的 HRMS 计算值 503. 2870, 实测值 503. 2881。

[1268] (2S, 5S, 8S)-8-乙酰氨基-2-烯丙基-9-(4-烯丙氧基苄基)-5-(4-氨基丁基)-3, 6-二氮杂-4, 7-二氧代壬酸甲酯盐酸盐 (78)

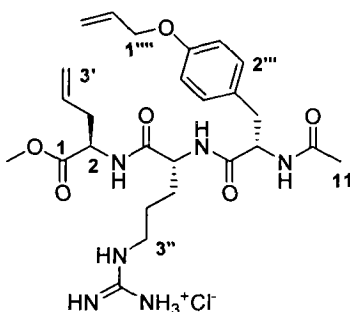
[1269]



[1270] 使用通用 (程序 A), 通过 25 (104mg, 0. 170mmol) 的脱保护合成标题化合物, 获得 78, 为差向异构体的 1 : 1 混合物 (55mg, 0. 10mmol, 60%), 为高度吸湿的黄色固体。Mp 150-154°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 7. 14 (d, J = 8. 0Hz, 2H, ArH2'' 和 ArH6'') ; 6. 84 (t, J = 8. 0Hz, 2H, ArH3'' 和 ArH5'') ; 6. 03 (m, 1H, H2''') ; 5. 76 (m, 1H, H2') ; 5. 37 (d, J = 17. 3Hz, 1H, H3_a''') ; 5. 22 (d, J = 9. 7Hz, 1H, H3_b''') ; 5. 10 (m, 2H, H3') ; 4. 53 (m, 5H, H2, H5, H8 和 H1'') ; 3. 69/3. 67 (s, 3H, OCH₃) ; 2. 87 (m, 4H, H 1' 和 H4'') ; 2. 54 (m, 2H, ArCH₂) ; 1. 93/1. 91 (s, 3H, H11) ; 1. 50 (s, 6H, H1'', H2'' 和 H3)。¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz) : δ 173. 7/173. 6, C7 ;173. 4, C1 ;173. 1, C4 ;173. 0/172. 9, C10 ;158. 7, ArCH4'' ;134. 8, C2' ;134. 3/134. 0, C2''' ;131. 2/131. 1, ArCH2'' 和 ArCH6'' ;130. 2/130. 1, ArC1'' ;118. 8/118. 5, C3' ;117. 4/117. 3, C3''' ;115. 7/115. 6, ArCH3'' 和 ArCH5'' ;69. 8/69. 7, C1'' ;57. 2, C5 ;54. 0, OCH₃ ;53. 8/53. 7, C8 ;52. 8/52. 7, C2 ;40. 6/40. 5, C4' ;37. 8/37. 7, ArCH₂ ;36. 6/36. 5, C1' ;31. 9, C1'' ;28. 0, C3'' ;23. 4, C11 ;22. 5, C2''。质谱 (ES, +ve)m/z503. 3(100%) [M⁺]。C₂₆H₃₉N₄O₆ 的 HRMS 计算值 503. 2870, 实测值 503. 2894。

[1271] (2R, 5R, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3, 6, 9-三氮杂-5-(3-胍基)-4, 7, 10-氧代十一酸甲酯盐酸盐 (79)

[1272]

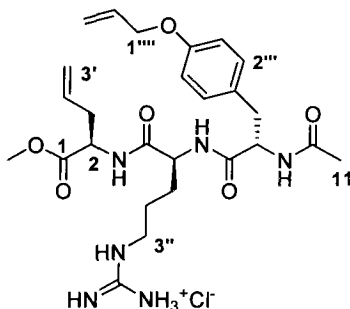


[1273] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 41 (48mg, 0. 60mmol) 合成标题化合物, 获得 79, 为高度吸湿的固体 (32mg, 0. 060mmol, 100%)。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 7. 15 (d,

$J = 8.4\text{Hz}$, 2H , ArH2''' 和 ArH6''') ; $6.86(\text{d}, J = 8.7\text{Hz}, 2\text{H}, \text{ArH3}'''$ 和 ArC5''') ; $6.04(\text{m}, 1\text{H}, \text{H2}''')$; $5.77(\text{m}, 1\text{H}, \text{H2}')$; $5.38(\text{dd}, J = 1.5, 17.4\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H3}_a''')$; $5.23(\text{dd}, J = 1.2, 10.5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H3}_b''')$; $5.09(\text{dd}, J = 1.2, 16.8\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H3}_a')$; $5.06(\text{d}, J = 10.6\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H3}_b')$; $4.50(\text{m}, 4\text{H}, \text{H2}'''$ 和 H2) ; $4.39(\text{dd}, J = 5.7, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H5})$; $4.26(\text{dd}, J = 4.5, 8.7\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H8})$; $3.68(\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3)$; $3.07(\text{t}, J = 7.2\text{Hz}, 2\text{H}, \text{H3}''')$; $2.94(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArCH}_2)$; $2.54(\text{m}, 2\text{H}, \text{H1}')$; $1.95(\text{s}, 3\text{H}, \text{H11})$; $1.62(\text{m}, 2\text{H}, \text{H1}''')$; $1.32(\text{m}, 2\text{H}, \text{H2}''')$ 。 ^{13}C NMR(CD₃OD, 75MHz) : δ 173.7, C4 ; 173.6, C11 ; 173.4, C1 ; 172.9, C7 ; 158.8, ArC4''') ; 158.4, CN₃ ; 134.8, C2''') ; 134.3, C2' ; 131.2, ArC1''') ; 130.0, ArCH2''') 和 ArCH6''') ; 118.6, C3' ; 117.4, C3''') ; 115.7, ArCH3''') 和 ArCH5''') ; 69.8, C1''') ; 57.2, C2 ; 53.8, C5 ; 53.8, C8 ; 52.8, OCH₃ ; 50.1, C3''') ; 37.7, ArCH₂ ; 36.5, C1' ; 29.7, C2''') ; 22.9, C11 ; 22.3, C1''') 。 质谱 (ES, +ve) m/z 531.5 (80%) [M⁺]。 C₂₆H₃₉N₆O₆ 的 HRMS 计算值 531.2931, 实测值 531.2936。

[1274] (2R,5S,8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(3-[胍基]-4,7,10-氧代十一酸甲酯盐酸盐 (80)

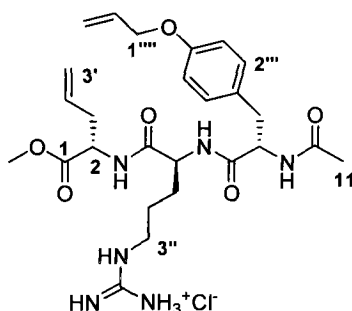
[1275]



[1276] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 46 (87mg, 0.11mmol) 合成标题化合物, 获得 80, 为高度吸湿的固体 (35mg, 0.062mmol, 56%)。 ^1H NMR(CD₃OD, 300MHz) : δ 7.16 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 2H , ArH2''' 和 ArH6''') ; $6.83(\text{d}, J = 8.0\text{Hz}, 2\text{H}, \text{ArH3}'''$ 和 ArH5''') ; $6.04(\text{m}, 1\text{H}, \text{H2}''')$; $5.74(\text{m}, 1\text{H}, \text{H2}')$; $5.38(\text{dd}, J = 1.5, 17.5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H3}_a''')$; $5.23(\text{dd}, J = 1.0, 10.5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H3}_b''')$; $5.12(\text{d}, J = 17.0\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H3}_a')$; $5.08(\text{d}, J = 10.5\text{Hz}, 1\text{H}, \text{H3}_b')$; $4.50(\text{d}, J = 5.0\text{Hz}, 2\text{H}, \text{H1}''')$; $4.43(\text{m}, \text{H2}, \text{H5}$ 和 H8) ; $3.71(\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3)$; $2.97(\text{t}, J = 7.5\text{Hz}, 2\text{H}, \text{H3}''')$; $2.94(\text{m}, 2\text{H}, \text{ArCH}_2)$; $2.52(\text{m}, 2\text{H}, \text{H1}')$; $1.93(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3, \text{H11})$; $1.78(\text{m}, 2\text{H}, \text{H1}''')$; $1.61(\text{m}, 2\text{H}, \text{H2}''')$ 。 ^{13}C NMR(CD₃OD, 75MHz) : δ 173.9, C4 ; 173.4, C11 ; 173.1, C1 ; 172.9, C7 ; 158.8, ArC4''') ; 158.4, CN₃ ; 134.8, C2''') ; 134.1, C2' ; 131.1, ArC1''') ; 130.2, ArCH2''') 和 ArCH6''') ; 118.9, C3' ; 117.2, C3''') ; 115.6, ArCH3''') 和 ArCH5''') ; 69.7, C1''') ; 56.9, C2 ; 53.8, C5 ; 53.6, C8 ; 52.8, OCH₃ ; 50.1, C3''') ; 37.7, ArCH₂ ; 36.9, C1' ; 26.1, C2''') ; 22.5, C11 ; 20.7, C1''') 。 质谱 (ES, +ve) m/z 531.1 (85%) [M⁺]。 C₂₆H₃₉N₆O₆ 的 HRMS 计算值 531.2931, 实测值 531.2952。

[1277] (2S,5S,8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(3-[胍基]丙基)-4,7,10-氧代十一酸甲酯盐酸盐 (81)

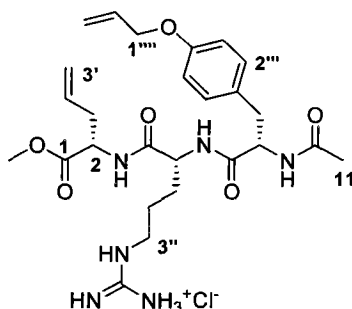
[1278]



[1279] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 36 (63mg, 0.079mmol) 合成标题化合物, 获得 81, 为高度吸湿的固体 (38mg, 0.036mmol, 85%)。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 7.13(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.82(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.03(m, 1H, H2''') ; 5.77(m, 1H, H2') ; 5.36(dd, J = 1.5, 17.4Hz, 1H, H3_a''') ; 5.22(dd, J = 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b''') ; 5.13(d, J = 18.3Hz, 1H, H3_a') ; 5.08(d, J = 9.6Hz, 1H, H3_b') ; 4.49(m, 3H, H1''' 和 H5) ; 4.40(m, 2H, H2 和 H8) ; 3.69(s, 3H, OCH₃) ; 3.18(m, 2H, H3'') ; 3.02(dd, J = 5.7, 13.8Hz, 1H, ArCHH) ; 2.82(dd, J = 9.0, 14.1Hz, 1H, ArCHH) ; 2.51(m, 2H, H1') ; 1.92(s, 3H, H11) ; 1.83(m, 2H, H1'') ; 1.64(m, 2H, H2'')。 ¹³C NMR(CD₃OD, 75MHz): δ 173.9, C4 ; 173.5, C11 ; 173.4, C1 ; 173.2, C7 ; 158.8, ArC4''' ; 158.4, CN₃ ; 134.9, C2''' ; 134.2, C2' ; 131.2, ArC1''' ; 130.3, ArCH2''' 和 ArCH6''' ; 117.4, C3' ; 116.2, C3'''' ; 115.6, ArCH3''' 和 ArCH5''' ; 69.7, C1''' ; 56.6, C2 ; 53.8, C5 ; 53.6, C8 ; 52.8, OCH₃ ; 50.1, C3'' ; 36.6, ArCH₂ ; 36.5, C1' ; 30.3, C2'' ; 23.0, C11 ; 22.5, C1''。 质谱 (ES, +ve)m/z 531.1 (100%) [M⁺]。 C₂₆H₃₉N₆O₆ 的 HRMS 计算值 531.2931, 实测值 531.2916。

[1280] (2S, 5R, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(3-[胍基]丙基)-4,7,10-氧代十一酸甲酯盐酸盐 (82)

[1281]

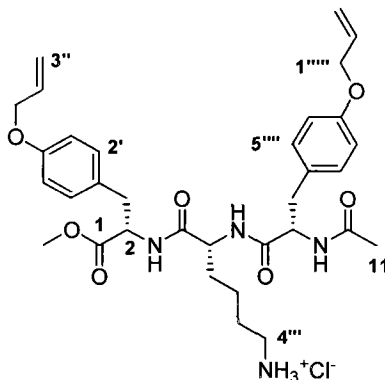


[1282] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 30 (70mg, 0.088mmol) 合成标题化合物, 获得 82, 为高度吸湿的固体 (37mg, 0.065mmol, 74%)。 ¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 7.12(d, J = 7.5Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.83(d, J = 7.5Hz, 2H, ArH3''' 和 ArC5''') ; 6.01(m, 1H, H2''') ; 5.69(m, 1H, H2') ; 5.35(d, J = 17.4Hz, 1H, H3_a''') ; 5.19(d, J = 9.9Hz, 1H, H3_b''') ; 5.09(m, 2H, H3') ; 4.47(m, 2H, H2''') ; 4.40(m, 2H, H2 和 H5) ; 4.16(m, 1H, H8) ; 3.65(s, 3H, OCH₃) ; 3.31(m, 2H, H3'') ; 2.95(m, 2H, ArCH₂) ; 2.50(m, 2H, H1') ; 1.92(s, 3H, H11) ; 1.74(m, 2H, H1'') ; 1.23(m, 2H, H2'')。 ¹³C NMR(CD₃OD, 75MHz): δ 174.0, C4 ; 173.4, C11 ; 172.9, C1 ; 169.0, C7 ; 158.8, ArC4''' ; 158.2, CN₃ ; 134.7, C2''' ; 134.3, C2' ; 131.2, ArC1''' ; 129.8, ArCH2''' 和 ArCH6''' ; 118.4, C3' ; 117.4, C3'''' ; 115.7, ArCH3''' 和 ArCH5''' ; 69.8, C1''' ; 57.7, C2 ; 54.0, C5 ; 53.7, C8 ; 52.8, OCH₃ ; 50.1, C3'' ; 37.5, ArCH₂ ; 36.4, C1' ; 29.5, C2'' ; 24.0, C11 ;

22. 3, C1”。质谱 (ES, +ve)m/z531 (100%) [M⁺]。C₂₆H₃₉N₆O₆ 的 HRMS 计算值 531. 2931, 实测值 531. 2939。

[1283] (2S, 5R, 8S)-2, 8-二(4-烯丙氧基苄基)-5-(4-氨基丁基)-3, 6, 9-三氮杂-4, 7, 10-三氧代十一酸甲酯盐酸盐 (83)

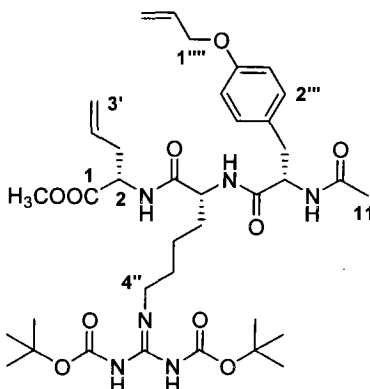
[1284]



[1285] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 63 (33mg, 0. 051mmol) 合成标题化合物, 获得 83 (18mg, 0. 028mmol, 55%), 为黄色固体。Mp 186-190 °C。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) : δ 7. 50 (bs, 1H, NH) ; 7. 41 (m, 4H, ArH) ; 7. 17 (m, 4H, ArH) ; 6. 38 (m, 2H, H2''和 H2''') ; 5. 64 (m, 4H, H3''和 H3''') ; 4. 83 (m, 6H, H2, H8, H1''和 H1''') ; 4. 51 (m, 1H, H5) ; 3. 70 (s, 3H, OCH₃) ; 3. 28 (m, 6H, H4''', Ar'-CH₂ 和 Ar'''-CH₂) ; 2. 27 (s, 3H, H11) ; 1. 87 (m, 4H, H1''和 H3'') ; 1. 33 (m, 2H, H2'')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 125MHz) : δ 173. 9, C7 ; 173. 7, C4 ; 173. 1, C1 ; 172. 0, C10 ; 158. 5, ArC4''' 和 ArC4' ; 134. 7, C2'' 和 C2''' ; 131. 3, ArCH2' 和 ArCH6'' ; 131. 1, ArCH2''' 和 ArCH6''' ; 130. 0, ArC1''' ; 129. 8, ArC1' ; 117. 8, C3'' ; 117. 5, C3''' ; 115. 8, ArCH3' 和 ArCH5' ; 115. 6, ArCH3''' 和 ArCH5''' ; 70. 0, C1'' ; 69. 8, C1''' ; 57. 2, C2 ; 55. 2, C5 ; 53. 8, OCH₃ ; 52. 4, C8 ; 40. 7, C4'' ; 37. 4, Ar'-CH₂ ; 37. 1, Ar'''-CH₂ ; 31. 7, C1'' ; 27. 9, C3'' ; 23. 2, C11 ; 22. 2, C2''。 质谱 (ES, +ve)m/z 609. 7 (100%) [M⁺]。C₃₃H₄₅N₄O₇ 的 HRMS 计算值 609. 3288, 实测值 609. 3301。

[1286] (2S, 5R, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3, 6, 9-三氮杂-5-(4-[N, N-二叔丁氧羰基]胍基)丁基)-4, 7, 10-三氧代十一酸甲酯 (84)

[1287]

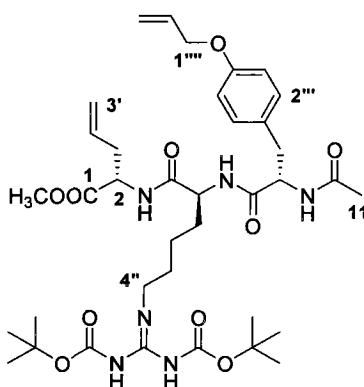


[1288] 向 21 (56mg, 0. 093mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中添加 TFA (2mL), 并将所得混合物搅拌 3 小时。浓缩溶剂, 通过添加乙醚沉淀中间体三氟乙酸盐, 并通过真空过滤收集固体。向该固体中添加 N-叔丁氧基羰基(三氟甲基磺酰亚氨基)甲基丙酰胺 (65mg, 0. 17mmol)、三乙胺 (0. 2mL) 和 DCM (2mL)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂,

并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物, 为差向异构体的 1 : 1 混合物 (70mg, 0.093mmol, 100%), 为橙色 / 黄色固体。Mp 112-114°C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.31 (bs, 1H, NH) ; 7.20 (d, J = 8.0Hz, 1H, NH) ; 7.08 (m, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.94 (d, J = 7.6Hz, 1H, NH) ; 6.84 (m, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.72 (d, J = 7.2Hz, 1H, NH) ; 6.60 (d, J = 7.6Hz, 1H, NH) ; 6.02 (m, 1H, H2''') ; 5.65 (m, 1H, H2') ; 5.38 (d, J = 17.3Hz, 1H, H3_a''') ; 5.26 (d, J = 10.5Hz, 1H, H3_b''') ; 5.11 (m, 2H, H3') ; 4.52 (m, 5H, H2, H5, H8 和 H2''') ; 3.74/3.70 (s, 3H, OCH₃) ; 3.32 (d, J = 6.7Hz, 2H, H4''') ; 2.95 (m, 2H, ArCH₂) ; 2.50 (m, 2H, H1') ; 1.97. /1.96 (s, 3H, H11) ; 1.37 (m, 6H, H1'', H2'' 和 H3'') ; 1.49 (s, 18H, 2 x C(CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 745.4 (100%) [MH⁺]。C₃₇H₅₇N₆O₁₀ 的 HRMS 计算值 745.4136, 实测值 745.4138。

[1289] (2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3, 6, 9-三氮杂-5-(4-[N, N-二叔丁氧羰基}胍基]丁基)-4, 7, 10-三氧代十一酸甲酯 (85)

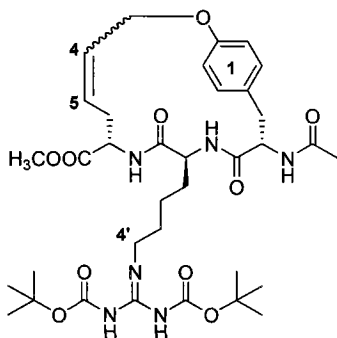
[1290]



[1291] 向 25 (41mg, 0.081mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中添加 N-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (35mg, 0.089mmol)、三乙胺 (0.1mL)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂, 并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物, 为差向异构体的 1 : 1 混合物 (45mg, 0.060mmol, 74%), 为橙色 / 黄色固体。Mp 114-118°C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.26 (bs, 1H, NH) ; 7.08 (t, J = 8.4Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.97 (m, 1H, NH) ; 6.83 (t, J = 8.4Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.73 (d, J = 8.0Hz, 1H, NH) ; 6.57 (t, J = 9.3Hz, 1H, NH) ; 6.03 (m, 1H, H2''') ; 5.66 (m, 1H, H2') ; 5.39 (d, J = 17.3Hz, 1H, H3_a''') ; 5.26 (d, J = 10.1Hz, 1H, H3_b''') ; 5.10 (m, 2H, H3') ; 4.51 (m, 5H, H2, H5, H8 和 H1''') ; 3.74/3.71 (s, 3H, OCH₃) ; 3.33 (bs, 2H, H4''') ; 2.96 (m, 2H, H1') ; 2.52 (m, 2H, ArCH₂) ; 1.97 (s, 3H, H11) ; 1.47 (m, 6H, H1'', H2'' 和 H3'') ; 1.49 (s, 18H, C(CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 745.2 (100%) [MH⁺]。C₃₇H₅₇N₆O₁₀ 的 HRMS 计算值 745.4136, 实测值 745.4105。

[1292] (7S, 10S, 13S, 4E/Z)-13-乙酰氨基-8, 11-二氮杂-10-(4-[N, N-二叔丁氧羰基}胍基]丁基)-7-甲氧羰基-2-氧杂-9, 12-二氧代-1(1, 4)亚苯杂环十四 phane-4-烯 (86)

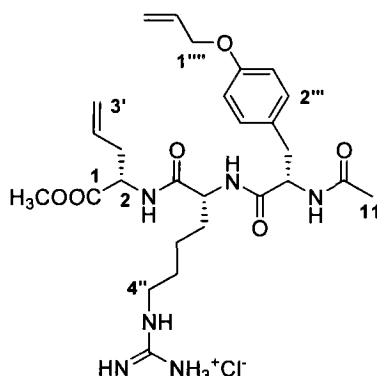
[1293]



[1294] 向 26 (75mg, 0.15mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中添加 N-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (115mg, 0.29mmol)、三乙胺 (0.1mL) 和 DCM (2mL)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂, 并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得 86, 为差向异构体的 1 : 1 混合物 (96mg, 0.13mmol, 87%), 为橙色 / 黄色固体。Mp 104–102°C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.26 (m, 1H, NH) ; 6.89 (m, 4H, ArH) ; 5.63 (m, 2H, H4 和 H5) ; 4.65 (m, 5H, H2, H7, H10 和 H13) ; 3.79/3.78 (s, 3H, OCH₃) ; 3.30 (m, 2H, H4') ; 2.92 (m, 2H, H6) ; 2.67 (m, 2H, H14) ; 2.09/2.07 (s, 3H, NCOCH₃) ; 1.55 (m, 6H, H1', H2' 和 H3') ; 1.49/1.48 (s, 18H, C(CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 717.4 (100%) [MH⁺]。C₃₅H₅₃N₆O₁₀ 的 HRMS 计算值 717.3823, 实测值 717.3806。

[1295] (2S, 5R, 8S)-2-烯丙基-9-(4-烯丙氧基苄基)-5-(4-[胍基]丁基)-3,6,9-三氮杂-4,7,10-三氧代十一酸甲酯盐酸盐 (87)

[1296]

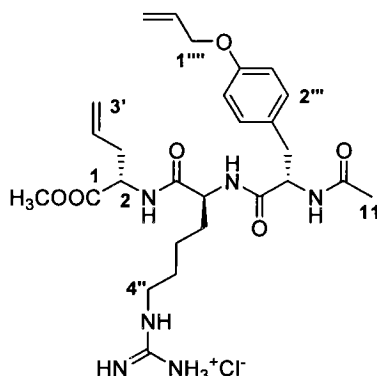


[1297] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 84 (71mg, 0.095mmol) 合成标题化合物, 获得 87 (43mg, 0.074mmol, 78%), 为吸湿的黄色固体。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 8.20 (m, 2H, NH x 2) ; 7.15 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.87 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.03 (m, 1H, H2''') ; 5.73 (m, 1H, H2') ; 5.39 (d, J = 17.3Hz, 1H, H3_a''') ; 5.24 (d, J = 10.5Hz, 1H, H3_b''') ; 5.12 (d, J = 6.0Hz, 1H, H3_a') ; 5.05 (d, J = 9.9Hz, 1H, H3_b') ; 4.45 (m, 4H, H2, H5 和 H1''') ; 4.17 (dd, J = 4.0, 8.7Hz, 1H, H8) ; 3.72 (s, 3H, OCH₃) ; 2.99 (m, 4H, H1' 和 H4'') ; 2.53 (m, 2H, ArCH₂) ; 1.94 (s, 3H, H11) ; 1.59 (m, 4H, H2'' 和 H3'') ; 1.00 (m, 2H, H1'')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz) : δ 174.3, C4 ; 174.0, C11 ; 173.3, C1 ; 173.2, C7 ; 159.0, ArC4''' ; 158.5, CN₃ ; 134.9, C2''' ; 134.5, C2' ; 131.4, ArC1''' ; 130.4, ArCH2''' 和 ArCH6''' ; 118.6, C3' ; 117.5, C3''' ; 115.9, ArCH3''' 和 ArCH5''' ; 69.8, C1''' ; 57.5, C2 ; 54.3, C5 ; 53.8, C8 ; 52.7, OCH₃ ; 42.1, C4'' ; 37.5, ArCH₂ ; 36.4, C1' ; 31.9, C2'' ; 29.2, C3'' ; 23.6, C11 ; 22.4, C1''。质谱 (ES, +ve) m/z 545.4 (100%) [M⁺]。C₂₇H₄₁N₆O₆ 的 HRMS 计算值 545.3088, 实测值

545. 3073。

[1298] (2S,5S,8S)-2-烯丙基-9-(4-烯丙氧基苯基)-5-(4-[胍基]丁基)-3,6,9-三氮杂-4,7,10-三氧代十一酸甲酯盐酸盐 (88)

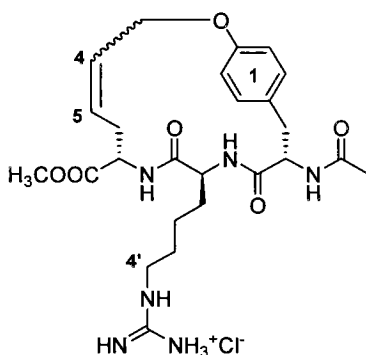
[1299]



[1300] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 85 (40mg, 0.054mmol) 合成标题化合物, 获得 88 (11mg, 0.019mmol, 35%), 为高度吸湿的黄色固体。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 7.10 (bs, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 6.79 (bs, 2H, ArH3''' 和 ArH5'''); 6.00 (m, 1H, H2'''); 5.72 (m, 1H, H2'); 5.16 (m, 4H, H3''' 和 H3'); 4.40 (m, 5H, H2, H5, H8 和 H1'''); 3.65 (s, 3H, OCH₃); 3.00 (m, 4H, H1' 和 H4''); 2.49 (bs, 2H, ArCH₂); 1.87 (s, 3H, H11); 1.36 (m, 6H, H1'', H2'' 和 H3''). ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 174.2, C4; 174.1, C11; 173.6, C1; 173.2, C7; 159.4, ArC4'''; 158.4, CN₃; 134.6, C2'''; 134.2, C2'; 131.2, ArC1'''; 130.3, ArCH2''' 和 ArCH6'''; 119.6, C3'; 118.2, C3'''; 116.3, ArCH3''' 和 ArCH5'''; 70.0, C1'''; 57.4, C2; 54.4, C5; 53.9, C8; 52.4, OCH₃; 42.2, C4''; 37.6, ArCH₂; 36.6, C1'; 32.5, C2''; 29.5, C3''; 23.6, C11; 22.8, C1''. 质谱 (ES, +ve) m/z 545.3 (100%) [M⁺]. C₂₇H₄₁N₆O₆ 的 HRMS 计算值 545.3088, 实测值 545.3066。

[1301] (7S,10S,13S,4E/Z)-13-乙酰氨基-10-(4-[胍基]丁基)-8,11-二氮杂-7-甲氧羰基-2-氧杂-9,12-二氧化-1(1,4)亚苯杂环十四 phane-4-烯盐酸盐 (89)

[1302]

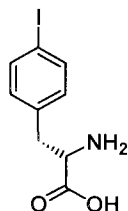


[1303] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 86 (86mg, 0.12mmol) 合成标题化合物, 获得 89 (50mg, 0.097mmol, 81%), 为高度吸湿的黄色固体。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz): δ 10.34 (bs, 1H, NH); 7.42 (m, 2H, ArH); 7.08 (m, 2H, ArH); 5.97 (m, 2H, H4 和 H5); 4.80 (m, 5H, H2, H7, H10 和 H13); 3.65 (s, 3H, OCH₃); 3.32 (m, 2H, H4'); 3.09 (m, 2H, H6); 2.42 (m, 2H, H14); 2.10 (s, 3H, NCOCH₃); 2.04 (m, 2H, H3'); 1.86 (m, 2H, H1'); 1.50 (m, 2H, H2'). ¹³C NMR (CD₃OD, 125MHz): δ 173.3/173.2, C9; 172.7/173.6, 7-CO; 172.5, 13-NCO; 169.4, C12;

158.5/158.4, 1-ArC1 ;131.4/131.3, 1-ArCH2 和 1-ArCH6 ;131.0, C4 ;129.3, C5 ;129.0, 1-ArC4 ;116.5, 1-ArCH3 和 1-ArCH5 ;67.0, C3 ;58.2, C7 ;57.5, C13 ;57.4, C10 ;53.9, OCH₃ ;42.1, C4' ;33.9, C14 ;29.0, C6 ;23.5, C3' ;22.7, C1' ;22.5, NCOCH₃ ;22.5, C2'。质谱 (ES, +ve)m/z517.4(100%) [M⁺]。C₂₅H₃₇N₆O₆ 的 HRMS 计算值 517.2775, 实测值 517.2765。

[1304] (S)-2-氨基-3-(4-碘苯基)丙酸 (92)

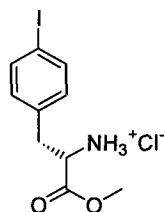
[1305]



[1306] 向 (S)-2-氨基-3-苯基丙酸 91 (4.01g, 24.3mmol) 在乙酸 (22mL) 中的溶液中添加硫酸 (2.9mL, 5.14mmol)、碘 (2.47g, 4.7mmol) 和碘酸钠 (1.02g, 5.14mmol)。将混合物加热到 70°C, 在该温度下搅拌 16 小时, 然后添加额外部分的碘酸钠 (1.02g, 5.14mmol)。将反应物再放置 2 小时, 然后浓缩, 溶于甲醇 (20mL), 并用 NaOH (60mL) 处理。将混合物放置过夜以从碱性溶液沉淀出, 真空过滤所得固体, 获得标题化合物 (7.07g, 24.3mmol, 100%), 为粉红色固体, 其波谱数据与报道的数据一致。⁹³[α]_D²¹-10.6 (c. 0.3, HCl)。Mp 258-260 °C (lit. 261-262 °C) ⁹³ ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 7.71 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ;7.10 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ;4.26 (dd, J = 6.3, 7.2Hz, H2) ;3.26 (dd, J = 5.4, 14.1Hz, 1H, H3_a) ;3.04 (dd, J = 7.2, 14.4Hz, 1H, H3_b)。质谱 (CI, +ve)m/z279 (100%), 292 (70%) [MH⁺]。C₉H₁₁INO₂ 的 HRMS 计算值 291.9834, 实测值 291.9568。

[1307] (2S)-2-氨基-3-(4-碘苯基)丙酸甲酯盐酸盐 (93)

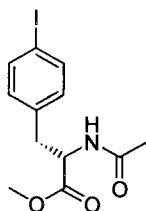
[1308]



[1309] 在 0 °C 下, 向 92 (2.00g, 6.87mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液中添加亚硫酸氯 (2mL), 将所得溶液搅拌 16 小时, 同时平衡至室温。将反应物真空蒸发至干, 获得标题化合物 (2.25g, 6.80mmol, 99%), 为白色固体, 其波谱数据与报道的数据一致。⁹³[α]_D²¹-9.3 (c. 0.15, HCl)。Mp 195-198 °C (lit. 199.5-200.5 °C) ⁹³ ¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 7.72 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ;7.06 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ;4.33 (dd, J = 6.3, 6.9Hz, 1H, H2) ;3.80 (s, 3H, OCH₃) ;3.23 (dd, J = 6.6, 14.4Hz, 1H, H3_a) ;3.15 (dd, J = 7.2, 14.4Hz, 1H, H3_b)。质谱 (ES, +ve)m/z 306 (100%) [M⁺]。C₁₀H₁₃INO₂ 的 HRMS 计算值 305.9986, 实测值 305.9980。

[1310] (2S)-2-乙酰氨基-3-(4-碘苯基)丙酸甲酯 (94)

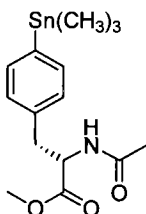
[1311]



[1312] 在 0℃下,向 93 (2.25g, 6.80mmol) 在 10% HCl (10mL) 中的溶液中添加 4M 乙酸钠 (115mL), 搅拌所得反应物, 同时平衡至 0℃。添加乙酸酐 (50mL), 并在剧烈搅拌下进行反应。在 1 小时后, 通过真空过滤收集产物, 溶于乙酸乙酯 (30mL), 并用 2M 碳酸氢钠 (2x30mL) 洗涤。将有机层干燥并蒸发, 获得标题化合物 (1.31g, 3.79mmol, 56%), 为白色固体。Mp 118-120℃。[α]_D²⁷+93.8 (c. 0.1, CHCl₃)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.61 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.84 (d, J = 8.1Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 5.92 (d, J = 7.2Hz, 1H, NH) ; 4.87 (m, 1H, H₂) ; 3.73 (s, 3H, OCH₃) ; 3.11 (dd, J = 6.0, 13.8, Hz, 1H, H_{3a}) ; 3.03 (dd, J = 5.4, 13.8Hz, 1H, H_{3b}) ; 1.99 (s, 3H, NCOCH₃)。质谱 (CI, +ve)m/z348 (100%) [MH⁺]。C₁₂H₁₅NO₃I 的 HRMS 计算值 348.0097, 实测值 348.0104。

[1313] (2S)-2-乙酰氨基-3-(4-三甲基甲锡烷基苯基)丙酸甲酯 (95)

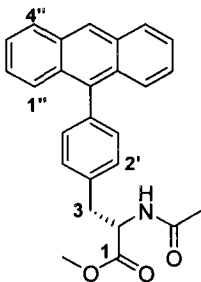
[1314]



[1315] 用氮气将 94 (590mg, 1.7mmol)、六甲基二锡烷 (781mg, 2.38mmol)、乙酸钡 (20mg, 0.085mmol) 和三苯膦 (45mg, 0.17mmol) 在甲苯 (7mL) 中的溶液冲洗 15 分钟, 然后在 N₂ 和 100℃下加热 30 分钟。将棕色混合物过滤通过硅胶短垫, 用乙醚 (40mL) 稀释, 并用水洗涤两次。将有机层干燥并蒸发, 获得标题化合物 (497mg, 1.29mmol, 76%), 为清澈的油。[α]_D²⁷+13.7 (c. 0.3, CHCl₃)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.41 (d, J = 7.5Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 7.07 (d, J = 7.8Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.25 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH) ; 4.87 (m, 1H, H₂) ; 3.72 (s, 3H, OCH₃) ; 3.12 (dd, J = 5.7, 14.1Hz, 1H, H_{3a}) ; 3.04 (dd, J = 6.0, 13.9Hz, 1H, H_{3b}) ; 1.98 (s, 3H, NCOCH₃) ; 0.27 (t, J = 27.6Hz, 9H, Sn(CH₃)₃)。质谱 (CI, +ve)m/z 386 (50%) [MH⁺], 382 (10%) [MH⁺] (Sn 112), 85 (100%)。C₁₅H₂₄NO₃Sn (Sn 112) 的 HRMS 计算值 382.075357, 实测值 382.075603。

[1316] (2S)-2-乙酰氨基-3-(4-[9-萜基]苯基)丙酸甲酯 (96)

[1317]

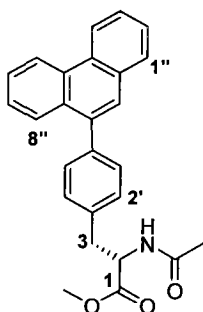


[1318] 用 N₂ 将 95 (192mg, 0.50mmol)、9-溴萜 (141mg, 0.55mmol)、乙酸钡 (6mg,

0.025mmol) 和三邻甲苯基膦 (15mg, 0.05mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液冲洗 15 分钟, 然后加热至 70°C 并搅拌 16 小时。用乙醚 (20mL) 稀释反应物, 用水 (5x 20mL) 洗涤, 干燥并蒸发。通过闪蒸柱色谱法 (15% EtOAc/ 己烷, 然后 5% MeOH/DCM) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (133mg, 0.33mmol, 67%), 为橙色的油。[α]_D²⁷+66.9 (c. 0.1, CHCl₃)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.48 (s, 1H, ArH10''); 8.03 (dd, J = 0.9, 8.7Hz, 2H, ArH3'' 和 ArH6''); 7.63 (dd, J = 0.6, 9.0Hz, 2H, ArH8'' 和 ArH1''); 7.45 (m, 2H, ArH4'' 和 ArH5''); 7.36 (m, 6H, ArH2'' 和 ArH7'', 4 x ArH'); 5.40 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH); 5.04 (m, 1H, H₂); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 3.32 (dd, J = 5.7, 13.8Hz, 1H, H_{3a}); 3.25 (dd, J = 6.3, 13.8Hz, 1H, H_{3b}); 2.08 (s, 3H, COCH₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 398 (100%) [MH⁺]。C₂₆H₂₃NO₃ 的 HRMS 计算值 397.1678, 实测值 397.1675。

[1319] (2S)-2-乙酰氨基-3-(4-[9-菲基]苯基)丙酸甲酯 (98)

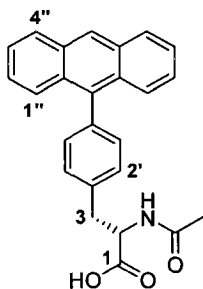
[1320]



[1321] 用 N₂ 将 95 (259mg, 0.67mmol)、9-溴菲 (190mg, 0.74mmol)、乙酸钡 (8mg, 0.034mmol) 和三邻甲苯基膦 (20mg, 0.067mmol) 在 DMF (2mL) 中的溶液冲洗 15 分钟, 然后加热至 70°C, 并搅拌 16 小时。用乙醚 (20mL) 稀释反应物, 用水 (5x 20mL) 洗涤, 干燥并蒸发。通过闪蒸柱色谱法 (15% EtOAc/ 己烷, 然后 5% MeOH/DCM) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (157mg, 0.40mmol, 59%), 为清澈的油。[α]_D²⁷+94.6 (c. 0.1, CHCl₃)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.77 (d, J = 9.0Hz, 1H, ArH4''); 8.71 (d, J = 8.1Hz, 1H, ArH3''); 7.89 (m, 2H, ArH1'' 和 ArH10''); 7.61 (m, 5H, ArH7'', ArH6'', ArH5'', ArH2'' 和 ArH1''); 7.48 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 7.26 (d, J = 8.1Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5'); 6.25 (d, J = 7.5Hz, 1H, NH); 5.00 (m, 1H, H₂); 3.79 (s, 3H, OCH₃); 3.30 (dd, J = 5.7, 13.8Hz, 1H, H_{3a}); 3.20 (dd, J = 6.0, 13.8Hz, 1H, H_{3b}); 2.05 (s, 3H, COCH₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 398 (100%) [MH⁺]。C₂₆H₂₃NO₃ 的 HRMS (EI) 计算值 397.1678, 实测值 397.1680。

[1322] (2S)-2-乙酰氨基-3-(4-[9-萘基]苯基)丙酸 (97)

[1323]

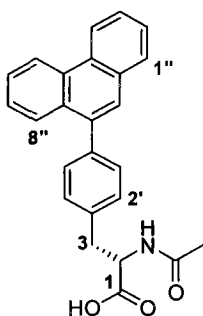


[1324] 向 96 (80mg, 0.20mmol) 在 THF/ 水 2 : 1 (3mL) 中的溶液中添加氢氧化锂一水合物 (17mg, 0.40mmol), 并将所得悬浮液搅拌 16 小时。用水 (30mL) 稀释反应混合物, 并蒸发除去

THF。用 DCM(40mL) 洗涤水层以除去未反应的原料。用 10% HCl 酸化水相,并用 DCM(3x40mL) 萃取所得沉淀。将合并的有机物干燥并蒸发,获得标题化合物 (69mg, 0.18mmol, 90%), 为白色固体。Mp 76°C。[α]_D²⁰+29.7(c. 0.1, EtOH)。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 8.47(s, 1H, ArH10"); 8.02(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3"和 ArH6"); 7.59(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH8"和 ArH1"); 7.45(m, 2H, ArH4"和 ArH5"); 7.35(m, 6H, ArH2"和 ArH7", 4 x ArH'); 6.27(d, J = 6.6Hz, 1H, NH); 5.00(m, 1H, H2); 3.39(dd, J = 4.8, 12.9Hz, 1H, H3_a); 3.26(dd, J = 6.3, 14.4Hz, 1H, H3_b); 2.07(s, 3H, COCH₃)。质谱 (ES, +ve)m/z 383(70%) [MH⁺]。C₂₅H₂₂NO₃ 的 HRMS 计算值 384.1600, 实测值 384.1610。

[1325] (2S)-2-乙酰氨基-3-(4-[9-菲基]苯基)丙酸 (99)

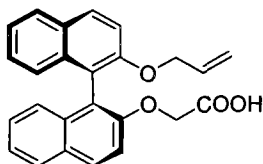
[1326]



[1327] 向 98(124mg, 0.31mmol) 在 THF/水 2:1(9mL) 中的溶液中添加氢氧化锂一水合物 (26mg, 0.62mmol), 并将所得悬浮液搅拌 16 小时。用水 (30mL) 稀释反应混合物, 并蒸发除去 THF。用 DCM(40mL) 洗涤水层以除去未反应的原料。用 10% HCl 酸化水相, 并用 DCM(3x40mL) 萃取所得沉淀。将合并的有机物干燥并蒸发, 获得标题化合物 (65mg, 0.17mmol, 55%), 为白色固体。Mp 128-132°C。[α]_D²⁰+36.8(c. 0.1, EtOH)。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 8.71(d, J = 8.1Hz, 1H, ArH4"); 8.66(d, J = 8.4Hz, 1H, ArH3"); 7.79(s, 1H, ArH1"); 7.76(s, 1H, ArH10"); 7.51(m, 5H, ArH7", ArH6", ArH5", ArH2" 和 ArH1"); 7.32(m, 2H, Ar' H); 4.76(dd, J = 5.1, 9.0Hz, 1H, H2); 3.29(dd, J = 4.8, 13.5Hz, 1H, H3_a); 3.03(dd, J = 8.7, 13.5Hz, 1H, H3_b); 1.95(s, 3H, COCH₃)。质谱 (ES, +ve)m/z 384(50%) [MH⁺]。C₂₅H₂₂NO₃ 的 HRMS 计算值 384.1600, 实测值 384.1628。

[1328] (2'-烯丙氧基-[1,1']-(S)-联二萘-2-基氧基)乙酸 (101)

[1329]

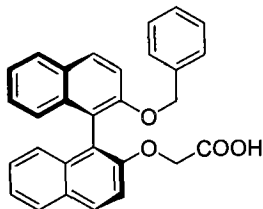


[1330] 向 1,1'-(S)-联萘酚 (1.00g, 3.50mmol) 和 K₂CO₃(600mg, 4.35mmol) 在丙酮 (12mL) 中的溶液中滴加烯丙基溴 (0.26mL, 3.68mmol)。在搅拌下, 将所得混合物加热回流 16 小时, 然后过滤、浓缩并溶于无水 MeOH(40mL)。向该溶液中添加 K₂CO₃(2.4g, 17.4mmol) 和溴乙酸 (1.21g, 8.75mmol)。将该混合物再加热回流 3 小时, 然后蒸发至干并溶于水 (50mL)。然后用乙醚 (3x 30mL) 洗涤水层, 然后用 3M HCl 酸化。用 DCM 萃取酸化的溶液, 干燥并蒸发至干, 获得标题化合物 (825mg, 2.15mmol, 61%), 为黄色的粘性油。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 7.96(m, 2H, ArH); 7.86(m, 2H, ArH); 7.26(m, 8H, ArH); 5.66(m, 1H, H2");

4.94(m, 2H, H₃"); 4.61(AB_q, J = 16.8Hz, 2H, CH₂-COOH); 4.48(m, 2H, H₁")。质谱 (CI, +ve) m/z 339(40%) [-COOH], 385(100%) [MH⁺]。C₂₅H₂₁O₄ 的 HRMS 计算值 385.143984, 实测值 385.142526。

[1331] (2'-苄氧基-[1,1']-(S)-联萘-2-基氧基)乙酸(102)

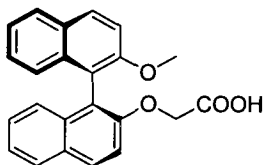
[1332]



[1333] 向 1,1'-(S)-联萘酚(500mg, 1.75mmol) 和 K₂CO₃(300mg, 2.18mmol) 在丙酮(6mL) 中的溶液中滴加苄基溴(0.21ml, 1.75mmol)。在搅拌下, 将所得混合物加热回流 16 小时, 然后过滤、浓缩并溶于无水 MeOH(5mL)。向该溶液中添加 K₂CO₃(2.4g, 17.4mmol) 和溴乙酸(740g, 5.25mmol)。将该混合物再加热回流 3 小时, 然后蒸发至干并溶于水(50mL)。然后用乙醚(3x 30mL) 洗涤水层, 然后用 3M HCl 酸化。用 DCM 萃取酸化的溶液, 干燥, 然后蒸发至干, 获得标题化合物(218mg, 0.50mmol, 29%), 为黄色的粘性油。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 10.30(bs, 1H, COOH); 7.85(m, 4H, ArH); 7.16(m, 13H, ArH); 4.99(AB_q, J = 12.6Hz, 2H, CH₂-COOH); 4.48(AB_q, J = 17.1Hz, 2H, H₁")。质谱 (CI, +ve) m/z 435(100%) [MH⁺]。C₂₉H₂₃O₄ 的 HRMS 计算值 435.159634, 实测值 435.158151。

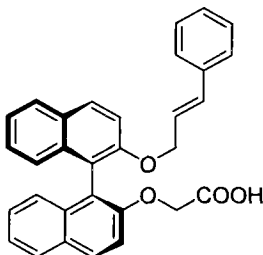
[1334] (2'-甲氧基-[1,1']-(S)-联萘-2-基氧基)乙酸(103)

[1335]



[1336] 向 1,1'-(S)-联萘酚(500mg, 1.75mmol) 和 K₂CO₃(300mg, 2.18mmol) 在丙酮(6mL) 中的溶液中滴加碘甲烷(0.11ml, 1.75mmol)。在搅拌下, 将所得混合物加热回流 16 小时, 然后过滤、浓缩并溶于无水 MeOH(5mL)。向该溶液中添加 K₂CO₃(2.4g, 17.4mmol) 溴乙酸(740g, 5.25mmol)。将该混合物再加热回流 3 小时, 然后蒸发至干并溶于水(50mL)。然后用乙醚(3x30mL) 洗涤水层, 然后用 3M HCl 酸化。用 DCM 萃取酸化的溶液, 干燥, 然后蒸发至干, 获得标题化合物(236mg, 0.66mmol, 38%), 为黄色的粘性油。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 10.22, COOH; 7.84(m, 4H, ArH); 7.22(m, 8H, ArH); 4.49(AB_q, J = 16.8Hz, 2H, CH₂-COOH); 3.65(s, 3H, OCH₃)。质谱 (CI, +ve) m/z 359(100%) [MH⁺]。C₂₃H₁₈O₄ 的 HRMS(EI) 计算值 358.120509, 实测值 358.120418。(2'-(3-苯基烯丙氧基)-[1,1']-(S)-联萘-2-基氧基)乙酸(104)

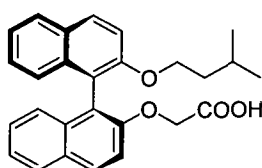
[1337]



[1338] 向 1,1'-(S)-联萘酚 (500mg, 1.75mmol) 和 K_2CO_3 (300mg, 2.18mmol) 在丙酮 (6mL) 中的溶液中滴加肉桂酰溴 (362mg, 1.84mmol)。在搅拌下, 将所得混合物加热回流 16 小时, 然后过滤、浓缩并溶于无水 MeOH (5mL)。向该溶液中添加 K_2CO_3 (2.4g, 17.4mmol) 和溴乙酸 (740g, 5.25mmol)。将该混合物再加热回流 3 小时, 然后蒸发至干并溶于水 (50mL)。然后用乙醚 (3x30mL) 洗涤水层, 然后用 3M HCl 酸化。用 DCM 萃取酸化的溶液, 干燥并蒸发至干, 获得标题化合物 (544mg, 1.18mmol, 67%), 为黄色的粘性油。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 10.20, COOH; 7.84 (m, 4H, ArH); 7.29 (m, 4H, ArH); 7.09 (m, 8H, ArH); 6.12 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, H3"); 5.90 (dt, $J = 5.7, 15.9$ Hz, 1H, H2"); 5.58 (m, 2H, H1"); 4.49 (AB_q, $J = 16.8$ Hz, 2H, CH₂-COOH)。质谱 (CI, +ve) m/z 117 (100%), 461 (50%) [MH^+]。C₃₁H₂₄O₄ 的 HRMS 计算值 460.167460, 实测值 460.167568。

[1339] [2'-(3-甲基丁氧基)-[1,1']-(S)-联二萘-2-基氧基]乙酸 (105)

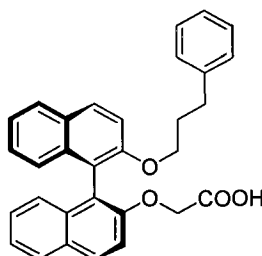
[1340]



[1341] 向 1,1'-(S)-联萘酚 (500mg, 1.75mmol) 和 K_2CO_3 (300mg, 2.18mmol) 在丙酮 (6mL) 中的溶液中滴加 1-溴-3-甲基丁烷 (0.22ml, 1.75mmol)。在搅拌下, 将所得混合物加热回流 16 小时, 然后过滤、浓缩并溶于无水 MeOH (5mL)。向该溶液中添加 K_2CO_3 (2.4g, 17.4mmol) 和溴乙酸 (740g, 5.25mmol)。将该混合物再加热回流 3 小时, 然后蒸发至干并溶于水 (50mL)。然后用乙醚 (3x 30mL) 洗涤水层, 然后用 3M HCl 酸化。用 DCM 萃取酸化的溶液, 干燥并蒸发至干, 获得标题化合物 (604mg, 1.46mmol, 83%), 为黄色的粘性油。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 9.93, COOH; 7.95 (m, 4H, ArH); 7.40 (m, 8H, ArH); 4.65 (m, 2H, CH₂-COOH); 4.09 (m, 2H, H1"); 1.38 (m, 2H, H2"); 1.26 (m, 1H, H3"); 0.71 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H4a"); 0.61 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H4b")。质谱 (CI, +ve) m/z 415 (100%) [MH^+]。C₂₇H₂₇O₄ 的 HRMS 计算值 415.1090, 实测值 415.1913。

[1342] (2'-(3-苯基丙氧基)-[1,1']-(S)-联二萘-2-基氧基)乙酸 (107)

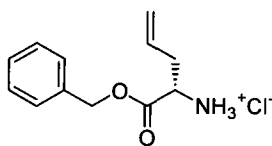
[1343]



[1344] 向 104 (213mg, 0.46mmol) 在 THF (15mL) 中的溶液中添加活性炭载钯 (5mol%)。在氢气氛 (气球) 下, 将所得混合物搅拌 16 小时, 然后过滤并蒸发至干, 获得标题化合物 (188mg, 0.4mmol, 87%), 为黄色的粘性油。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.97 (m, 4H, ArH); 7.24 (m, 11H, ArH); 6.68 (m, 2H, ArH); 4.65 (AB_q, $J = 16.8$ Hz, 2H, CH₂-COOH); 3.96 (m, 2H, H1"); 2.09 (m, 2H, H3"); 1.69 (m, 2H, H2")。质谱 (CI, +ve) m/z 463 (100%) [MH^+]。C₃₁H₂₇O₄ 的 HRMS 计算值 463.1909, 实测值 463.1915。

[1345] (2S)-2-氨基-4-戊烯酸苄酯盐酸盐 (108)

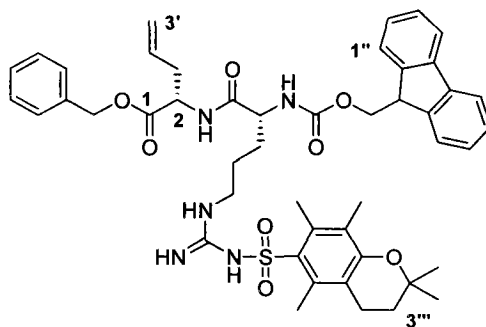
[1346]



[1347] 向 (2S)-2-氨基-4-戊烯酸 17 (225mg, 1.96mmol) 在苯甲醇 (5mL) 中的溶液中添加亚硫酸氯 (2mL), 将所得混合物搅拌 16 小时, 然后添加乙醚 (30mL), 并用水 (3x30mL) 萃取。将水层浓缩, 用 2M 碳酸氢钠 (20mL) 稀释, 并用 DCM (3x30mL) 萃取。将合并的有机部分干燥, 用 1M HCl/乙醚 (2mL) 酸化并蒸发。将粗产物溶于最少量的 MeOH 中, 并用乙醚沉淀, 获得标题化合物 (322mg, 1.34mmol, 68%), 为白色固体。 $[\alpha]_D^{20} -40.6$ (c. 0.1, H₂O)。Mp 186-191 °C。¹H NMR (D₂O, 300MHz): δ 7.28 (m, 5H, ArH); 5.51 (m, 1H, H4); 5.11 (m, 4H, H5 和 ArCH₂); 4.08 (t, J = 5.4Hz, 1H, H2); 2.55 (m, 2H, H3)。质谱 (CI, +ve) m/z 205 (25%) [MH⁺]₂。C₁₂H₁₆NO₂ 的 HRMS 计算值 206.1181, 实测值 206.1169。

[1348] (2S,5R)-2-烯丙基-3-氮杂-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-4-氧代-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]辛酸苄酯 (109)

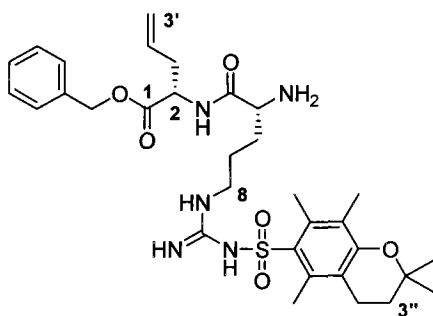
[1349]



[1350] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 108 (155mg, 0.65mmol) 和 (2R)-2-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍]戊酸 (431mg, 0.65mmol) 合成标题化合物, 获得 109 (280mg, 0.33mmol, 51%), 为白色固体。Mp 78-74 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.69 (d, J = 7.5Hz, 2H, ArH1'' 和 ArH8''); 7.51 (d, J = 7.5Hz, 2H, ArH4'' 和 ArH5''); 7.28 (m, 9H, ArH); 6.33 (m, 3H, NH); 5.68 (m, 1H, H2'); 5.61 (m, 1H, NH); 4.99 (m, 4H, ArCH₂ 和 H3'); 4.58 (m, 1H, H2); 4.24 (m, 3H, OCH₂-H9'' 和 H5); 4.05 (t, J = 7.2Hz, 1H, H9''); 3.20 (m, 2H, H8); 2.57 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2.54 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2.52 (m, 4H, H3''' 和 H1'); 2.05 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1.85 (m, 2H, H6); 1.69 (t, J = 6.3Hz, H4'''); 1.58 (m, 2H, H7); 1.22 (s, 6H, 2x2'''-CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 850 (100%) [MH⁺]₂。C₄₇H₅₆N₅O₈S 的 HRMS 计算值 850.3850, 实测值 850.3855。

[1351] (2S,5R)-2-烯丙基-5-氨基-3-氮杂-8-[(2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰氨基)胍基]-4-氧代辛酸苄酯 (110)

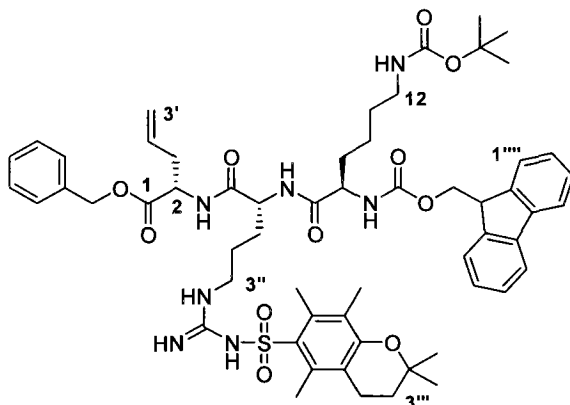
[1352]



[1353] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 109 (278mg, 0.33mmol) 合成标题化合物, 获得 110 (144mg, 0.23mmol, 70%), 为乳酪色半固体。Mp 66–68 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.85 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH); 7.60 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH); 7.32 (m, 5H, ArH); 6.33 (m, 2H, NH₂); 5.63 (s, 1H, H2'); 5.14 (m, 4H, ArCH₂ 和 H3'); 4.56 (m, 1H, H2); 3.40 (m, 1H, H5); 3.16 (m, 2H, H8); 3.09 (m, 2H, H1'); 2.61 (t, J = 6.9Hz, 2H, H4''); 2.56 (s, 3H, 7''-CH₃); 2.55 (s, 3H, 5''-CH₃); 2.09 (s, 3H, 8''-CH₃); 1.78 (t, J = 7.2Hz, 2H, H3''); 1.68 (m, 4H, H6 和 NH₂); 1.54 (m, 2H, H7); 1.29 (s, 6H, 2x 2''-CH₃)。质谱 (ES, +ve)m/z628 (100%) [MH⁺]₀。C₃₂H₄₆N₅O₆S 的 HRMS 计算值 628.3169, 实测值 628.3157。

[1354] (2S, 5R, 8R)-2-烯丙基-3,6-二氮杂-12-(叔丁氧基酰氨基)-8-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-5-([{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰氨基}胍基]丙基)-4,7-二氧化代十二酸苄酯 (111)

[1355]

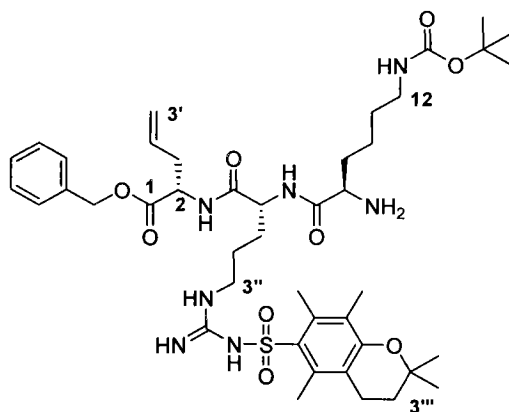


[1356] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 110 (200mg, 0.32mmol) 和 (2R)-6-叔丁氧基酰氨基-2-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)己酸 (151mg, 0.32mmol) 合成标题化合物, 获得 111 (202mg, 0.19mmol, 59%), 为白色固体。Mp 116 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.72 (d, J = 7.8Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8'''); 7.55 (d, J = 7.8Hz, 2H, ArH4''' 和 ArH5'''); 7.45 (m, 1H, NH); 7.29 (m, 11H, ArH); 6.25 (m, 3H, NH); 5.64 (m, 1H, H2'); 5.03 (m, 4H, ArCH₂, H3'); 4.59 (m, 1H, H2); 4.51 (m, 1H, H5); 4.29 (m, 1H, H8); 4.20 (m, 2H, OCH₂-H9'''); 3.98 (m, 1H, H9'''); 3.18 (m, 2H, H3''); 3.05 (m, 2H, H12); 2.55 (s, 3H, 7'''-CH₃); 2.52 (s, 3H, 5'''-CH₃); 2.50 (m, 4H, H4''' 和 H1'); 2.03 (s, 3H, 8'''-CH₃); 1.95 (m, 4H, H1'' 和 H9); 1.74 (m, 2H, H3'''); 1.67 (m, 4H, H2'' 和 H10); 1.59 (m, 2H, H11); 1.41 (s, 6H, 2x 2'''-CH₃)。质谱 (ES, +ve)m/z1078 (10%) [MH⁺]₀; 288 (100%)。C₅₈H₇₆N₇O₁₁S 的 HRMS 计算值 1078.5324, 实测值 1078.5333。

[1357] (2S, 5R, 8R)-2-烯丙基-8-氨基-3,6-二氮杂-12-(叔丁氧基酰氨基)-5-([{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰氨基}胍基]丙基)-4,7-二氧化代十二酸苄

酯 (112)

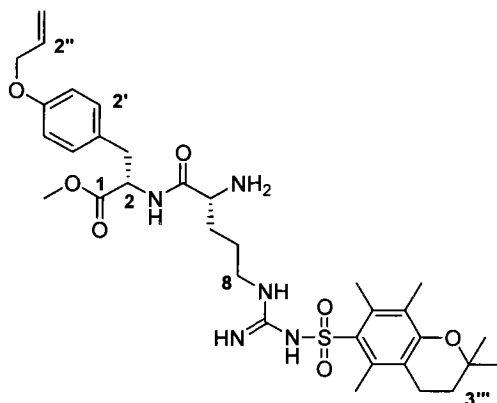
[1358]



[1359] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 111 (202mg, 0.19mmol) 合成标题化合物, 获得 112 (157mg, 0.18mmol, 93%), 为乳酪色的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.00 (d, J = 7.2Hz, 1H, NH) ; 7.58 (d, J = 7.2Hz, 1H, NH) ; 7.32 (m, 5H, ArH) ; 6.44 (m, 3H, NH) ; 5.63 (m, 1H, H2') ; 5.09 (m, 4H, ArCH₂ 和 H3') ; 4.61 (m, 2H, H2 和 H5) ; 3.36 (m, 1H, H8) ; 3.22 (m, 2H, H3'') ; 3.05 (m, 2H, H12) ; 2.62 (m, 2H, H4''') ; 2.58 (s, 3H, 7''' -CH₃) ; 2.56 (s, 3H, 5''' -CH₃) ; 2.47 (m, 2H, H1') ; 2.15 (m, 2H, H1'') ; 2.10 (s, 3H, 8''' -CH₃) ; 1.89 (m, 2H, H9) ; 1.80 (t, J = 6.3Hz, H3''') ; 1.72 (m, 4H, H2'' 和 H10) ; 1.58 (m, 4H, H11 和 NH₂) ; 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.31 (s, 6H, 2x 2''' -CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 856 (100%) [MH⁺]。C₄₃H₆₆N₇O₉S 的 HRMS 计算值 856.4643, 实测值 856.4655。

[1360] (2S, 5R)-2-(4-烯丙氧基苄基)-5-氨基-3-氮杂-8-[(2, 2, 5, 7, 8-五甲基-3, 4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基)胍基]-4-氧代壬酸甲酯 (113)

[1361]

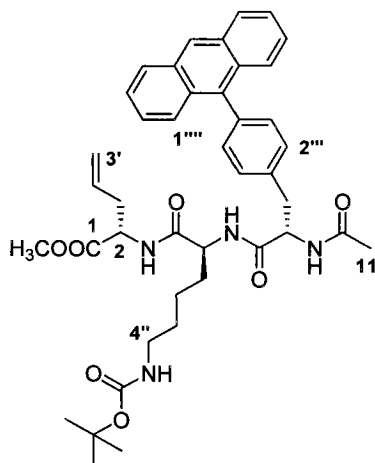


[1362] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 67 (295mg, 0.32mmol) 合成标题化合物, 获得 113 (145mg, 0.21mmol, 66%), 为乳酪色的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.83 (d, J = 7.5Hz, 1H, NH) ; 7.04 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.81 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.37 (bs, 2H, NH) ; 6.01 (m, 1H, H2'') ; 5.30 (m, 2H, H3'') ; 4.68 (dd, J = 7.5, 13.2Hz, 1H, H2) ; 4.47 (m, 2H, H1'') ; 4.22 (m, 1H, H5) ; 3.67 (s, 3H, OCH₃) ; 3.07 (m, 4H, H8 和 ArCH₂) ; 2.61 (t, J = 6.6Hz, 2H, H4''') ; 2.56 (s, 3H, 7''' -CH₃) ; 2.54 (s, 3H, 5''' -CH₃) ; 2.10 (s, 3H, 8''' -CH₃) ; 1.87 (m, 2H, NH₂) ; 1.79 (m, 2H, H3''') ; 1.68 (m, 2H, H6) ; 1.50 (m, 2H, H7) ; 1.29 (s, 6H, 2x 2''' -CH₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 658 (100%) [MH⁺]。C₃₃H₄₈N₅O₂S 的 HRMS 计算值 658.3274,

实测值 658.3282。

[1363] (2S,5S,8S)-2-烯丙基-8-(4-[9-蒽基]苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯(114)

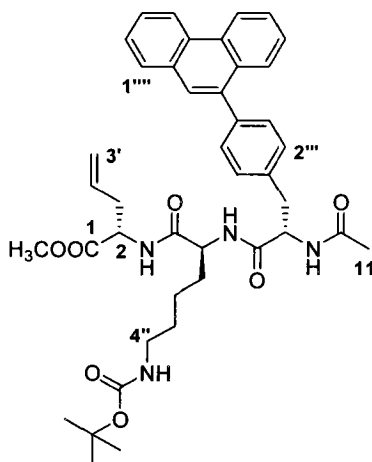
[1364]



[1365] 使用通用肽偶联程序(程序B),从24(35mg,0.098mmol)和97(20mg,0.052mmol)合成标题化合物,获得标题化合物(22mg,0.030mmol,59%),为乳酪色固体。Mp 128°C。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 8.49(s,1H,ArH10''') ;8.04(d,J = 8.7Hz,2H,ArH2'''和ArH6''') ;7.64(d,J = 8.4Hz,2H,ArH3'''和ArH5''') ;7.38(m,8H,ArH''') ;6.72(d,J = 7.2Hz,1H,NH) ;6.48(d,J = 7.2Hz,1H,NH) ;6.37(bs,1H,NH) ;5.59(m,1H,H2') ;5.06(m,2H,H3') ;4.82(m,1H,H8) ;4.60(dd,J = 6.9,14.1Hz,1H,H2) ;4.45(m,1H,H5) ;3.73(s,3H,OCH₃) ;3.24(m,2H,ArCH₂) ;3.08(m,2H,H4'') ;2.47(m,2H,H1') ;2.07(s,3H,H11) ;1.93(m,2H,H1'') ;1.68(m,2H,H3'') ;1.50(m,2H,H2'') ;1.44(s,9H,C(CH₃)₃)。质谱(ES,+ve)m/z745(50%) [MNa⁺], 723(20%) [MH⁺],623(100%) [M减去Boc]。C₄₄H₄₉N₄O₇的HRMS计算值745.3601,实测值745.3590。

[1366] (2S,5S,8S)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-5-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-4,7,10-三氧代-8-(4-[9-菲基]苄基)十一酸甲酯(115)

[1367]

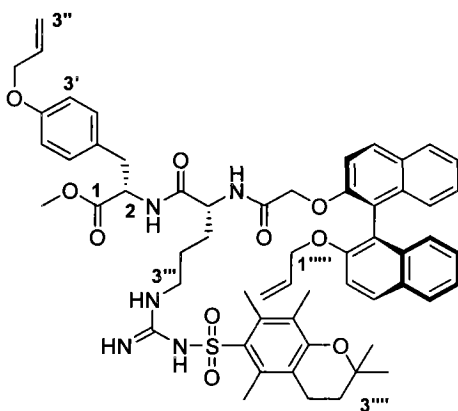


[1368] 使用通用肽偶联程序(程序B),从24(28mg,0.078mmol)和99(15mg,0.039mmol)合成标题化合物,获得115(14mg,0.019mmol,50%),为乳酪色固体。Mp 132-134°C。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 8.76(d,J = 8.1Hz,1H,ArH4''') ;8.71(d,J = 8.4Hz,1H,ArH3''') ;

7.88(m, 2H, ArH1^{'''}和 ArH10^{'''}) ;7.60(m, 5H, ArH7^{'''}, ArH6^{'''}, ArH5^{'''}, ArH2^{'''}和 ArH1^{'''}) ;
7.45(d, J = 7.8Hz, 2H, ArH2^{'''}和 ArH6^{'''}) ;7.33(d, J = 7.8Hz, 2H, ArH3^{'''}和 ArH5^{'''}) ;
7.10(d, J = 8.4Hz, 1H, NH) ;6.94(d, J = 8.7Hz, 1H, NH) ;6.74(d, J = 8.1Hz, 1H, NH) ;
5.61(m, 1H, H2[']) ;5.06(m, 2H, H3[']) ;4.90(m, 1H, H8) ;4.57(m, 2H, H2和 H5) ;3.72(s, 3H,
OCH₃) ;3.20(m, 2H, ArCH₂) ;3.08(m, 2H, H4^{''}) ;2.47(m, 2H, H1[']) ;2.04(s, 3H, H11) ;1.92(m,
2H, H1^{''}) ;1.68(m, 2H, H3^{''}) ;1.48(m, 2H, H2^{''}) ;1.42(s, 9H, C(CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve)m/
z745(60%) [MNa⁺], 723(20%) [MH⁺], 623(100%) [M减去 Boc]。C₄₂H₅₁N₄O₇的 HRMS 计算值
723.3758, 实测值 723.3767。

[1369] (2S,5R)-2-烯丙氧基苄基-8-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基]-3,6-二氮杂-5-([{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7-二氧代辛酸甲酯 (116)

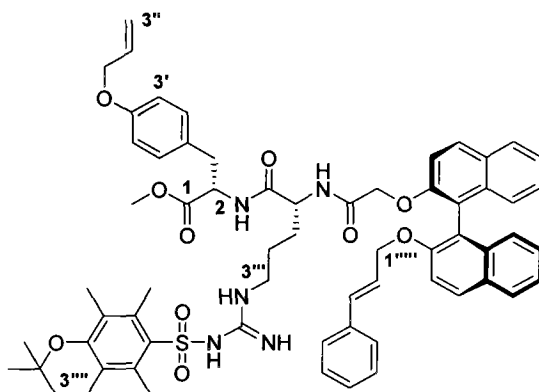
[1370]



[1371] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 113(81mg, 0.11mmol) 和 101(49mg, 0.13mmol) 合成标题化合物, 获得 116(70mg, 0.065mmol, 59%), 为白色固体。Mp 110°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 7.88(m, 4H, ArH) ;7.75(d, J = 8.4Hz, 1H, NH) ;7.22, (m, 8H, ArH) ;6.99(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2[']和 ArH6[']) ;6.79(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3[']和 ArH5[']) ;6.31(d, J = 8.1Hz, 1H, NH) ;6.15(bs, 2H, NH) ;5.98(m, 1H, H2^{''}) ;5.77(bs, 1H, NH) ;5.63(m, 1H, H2^{'''}) ;5.35(dd, J = 1.5, 18.9Hz, 1H, H3_a^{''}) ;5.23(dd, J = 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b^{''}) ;4.88(m, 2H, H3^{'''}) ;4.64(m, 1H, H2) ;4.40(m, 6H, H1^{''}, H1^{'''}和 H8) ;4.13(m, 1H, H5) ;3.61(s, 3H, OCH₃) ;2.91(m, 4H, ArCH₂和 H3^{''}) ;2.60(s, 3H, 7^{'''}-CH₃) ;2.78(s, 3H, 5^{'''}-CH₃) ;2.54(m, 2H, H4^{'''}) ;2.10(s, 3H, 8^{'''}-CH₃) ;1.75(t, J = 6.6Hz, 2H, H3^{'''}) ;1.36(m, 2H, H2^{'''}) ;1.26(s, 6H, 2x 2^{'''}-CH₃) ;0.84(m, 2H, H1^{''})。质谱 (ES, +ve)m/z1024(100%) [MH⁺]。C₅₈H₆₆N₅O₁₀S的 HRMS 计算值 1024.4530, 实测值 1024.4513。

[1372] (2S,5R)-2-烯丙氧基苄基-3,6-二氮杂-5-([{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7-二氧代-8-(2-[2'-{3-苯基-烯丙氧基}-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])辛酸甲酯 (117)

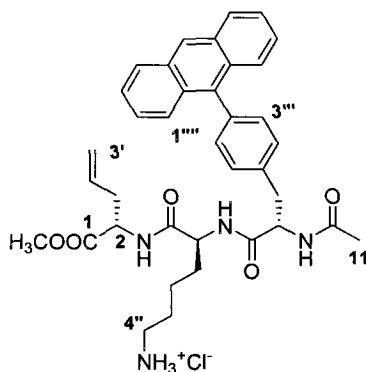
[1373]



[1374] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 113 (64mg, 0.09mmol) 和 104 (42mg, 0.09mmol) 合成标题化合物, 获得 117 (61mg, 0.055mmol, 62%), 为乳酪色固体。Mp 100 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.90 (m, 4H, ArH); 7.76 (d, J = 8.1Hz, 1H, NH); 7.46 (d, J = 9.0Hz, 1H, NH); 7.17, (m, 13H, ArH); 6.99 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 6.79 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5'); 6.39 (d, J = 8.1Hz, 1H, NH); 6.13 (m, 2H, H2'''' 和 H3'''''); 5.98 (m, 1H, H2''); 5.30 (m, 2H, H3''); 4.64 (m, 1H, H2); 4.39 (m, 6H, H1'', H1'''' 和 H8); 4.15 (m, 1H, H5); 3.60 (s, 3H, OCH₃); 2.95 (m, 4H, ArCH₂ 和 H3'''); 2.60 (s, 3H, 7''''-CH₃); 2.58 (s, 3H, 5''''-CH₃); 2.52 (m, 2H, H4'''); 2.10 (s, 3H, 8''''-CH₃); 1.74 (t, J = 6.7Hz, 2H, H3'''''); 1.36 (m, 2H, H2'''); 1.25 (s, 6H, 2x 2''''-CH₃); 0.85 (m, 2H, H1'''). 质谱 (ES, +ve) m/z 1100 (100%) [MH⁺]. C₆₄H₇₀N₅O₁₀S 的 HRMS 计算值 1100.4843, 实测值 1100.4833。

[1375] (2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-5-(4-氨基丁基)-8-(4-[9-萘基]苄基)-3,6,9-三氮杂-5-丁基氨基-4,7,10-三氧代十一酸甲酯盐酸盐 (118)

[1376]

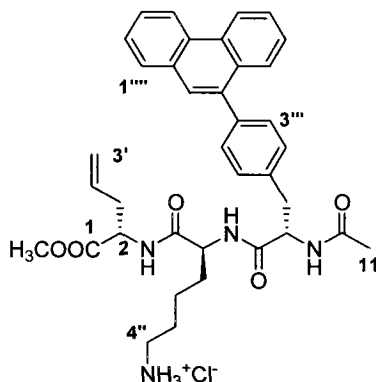


[1377] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 114 (20mg, 0.028mmol) 合成标题化合物, 获得 118 (13mg, 0.017mmol, 61%), 为浅黄色固体。Mp 194-202 °C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 8.53 (s, 1H, ArH10'''); 8.26 (m, 3H, 交换 NH's); 8.06 (d, J = 8.1Hz, 2H, ArH2'' 和 ArH6'''); 7.64 (d, J = 9.0Hz, 2H, ArH3'' 和 ArH5'''); 7.38 (m, 8H, ArH'''); 5.68 (m, 1H, H2'); 5.02 (m, 2H, H3'); 4.67 (m, 1H, H8); 4.45 (m, 2H, H2 和 H5); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 2.93 (m, 4H, H4'' 和 ArCH₂); 2.44 (m, 2H, H1'); 2.00 (s, 3H, H11); 1.69 (m, 4H, H1'' 和 H3''); 1.50 (m, 2H, H2'')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 174.4, C7; 173.7, C1; 173.6, C4; 173.5, C10; 138.7, ArC4'''; 137.8, ArC1'''; 137.7, ArC9'''; 134.1, C2'; 132.9, ArCH2'' 和 ArCH6'''; 132.4, ArC4a'' 和 ArC10a'''; 131.5, ArC8a'' 和 ArC9a'''; 130.4, ArCH4'' 和 ArCH5'''; 130.1, ArCH3'' 和 ArCH5'''; 129.5, ArCH10'''; 127.7, ArCH8'' 和 ArCH1'''; 126.5, ArCH2'' 和 ArCH7'''; 126.2,

ArCH3''' 和 ArCH6''' ;118. 8, C3' ;56. 7, C5 ;53. 8, OCH₃ ;53. 6, C8 ;52. 7, C2 ;40. 5, C4'' ;38. 6, ArCH₂ ;36. 6, C1' ;32. 8, C1'' ;28. 1, C3'' ;23. 4, C11 ;22. 4, C2''。质谱 (ES, +ve)m/z623 (100%) [M⁺]。C₃₇H₄₃N₄O₅ 的 HRMS 计算值 623. 3233, 实测值 623. 3215。

[1378] (2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-5-(4-氨基丁基)-3,6,9-三氮杂-5-丁基氨基-4,7,10-三氧代-8-(4-[9-菲基]苄基)十一酸甲酯盐酸盐 (119)

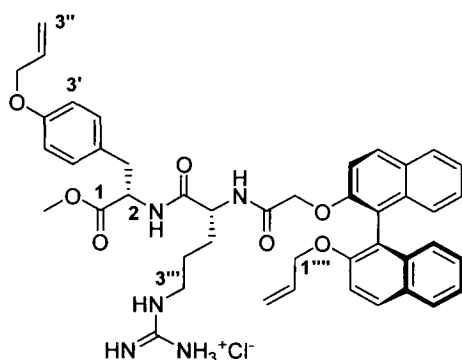
[1379]



[1380] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 115 (24mg, 0. 033mmol) 合成标题化合物, 获得 119 (15mg, 0. 023mmol, 69%), 为浅黄色固体。Mp 198°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 8. 84 (d, J = 7. 8Hz, 1H, ArH4''') ;8. 78 (d, J = 8. 1Hz, 1H, ArH5''') ;8. 30 (d, J = 7. 2Hz, 1H, 交换 NH) ;8. 15 (d, J = 8. 1Hz, 1H, 交换 NH) ;7. 90 (m, 2H, ArH1''' 和 ArH10''') ;7. 60 (m, 5H, ArH7''', ArH6''', ArH5''', ArH2''' 和 ArH1''') ;7. 45 (d, J = 8. 4Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ;7. 40 (d, J = 8. 7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ;5. 68 (m, 1H, H2') ;4. 98 (m, 2H, H3') ;4. 61 (m, 1H, H8) ;4. 40 (m, 2H, H2 和 H5) ;3. 67 (s, 3H, OCH₃) ;2. 93 (t, J = 7. 5Hz, 2H, H4'') ;2. 40 (m, 2H, H1') ;1. 99 (s, 3H, H11) ;1. 83 (m, 4H, H1'' 和 ArCH₂) ;1. 69 (m, 2H, H3'') ;1. 49 (m, 2H, H2'')。)
¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz) : δ 173. 7, C7 ;173. 6, C1 ;173. 5, C4 ;173. 4, C10 ;140. 7, ArC4''' ;139. 8, ArC1''' ;137. 5, ArC9''' ;134. 0, C2' ;133. 0, ArC8a''' ;132. 3, ArC4b''' ;132. 0, ArC4a''' ;131. 3, ArCH2''' 和 ArCH6''' ;131. 2, ArC10a''' ;130. 3, ArCH3''' 和 ArCH5''' ;129. 7, ArCH1''' ;128. 5, ArCH7''' ;128. 0, ArCH6''' ;127. 9, ArCH1''' ;127. 8, ArCH5''' ;127. 7, ArCH10''' ;127. 6, ArCH2''' ;124. 2, ArC4''' ;124. 1, ArCH3''' ;118. 8, C3' ;56. 7, C5 ;53. 7, OCH₃ ;53. 6, C8 ;52. 7, C2 ;40. 5, C4'' ;38. 5, ArCH₂ ;36. 5, C1' ;32. 8, C1'' ;28. 0, C3'' ;23. 3, C11 ;22. 4, C2''。质谱 (ES, +ve)m/z623 (100%) [M⁺]。C₃₇H₄₃N₄O₅ 的 HRMS 计算值 623. 3233, 实测值 623. 3262。

[1381] (2S, 5R)-2-烯丙氧基苄基-8-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-3,6-二氮杂-5-(3-胍基)-4,7-二氧代辛酸甲酯盐酸盐 (120)

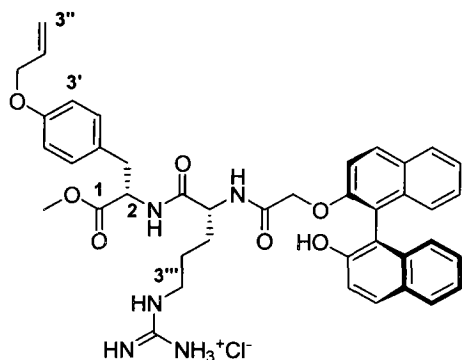
[1382]



[1383] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 使用 116 (70mg, 0.068mmol) 合成标题化合物, 获得 120 (31mg, 0.039mmol, 58%), 为乳酪色固体。Mp 104-110°C。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) : δ 7.62 (m, 4H, ArH) ; 6.95, (m, 8H, ArH) ; 6.82 (d, J = 7.0Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.58 (d, J = 7.0Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 5.74 (m, 1H, H2'') ; 5.40 (m, 1H, H2''') ; 5.09 (d, J = 17.0Hz, 1H, H3_a'') ; 4.93 (d, J = 10.0Hz, 1H, H3_b'') ; 4.62 (m, 2H, H3''') ; 4.37 (m, 1H, H2) ; 4.18 (m, 6H, H1'', H1''' 和 H8) ; 3.98 (m, 1H, H5) ; 3.36 (s, 3H, OCH₃) ; 2.75 (m, 4H, ArCH₂ 和 H3''') ; 1.40 (m, 2H, H1''') ; 0.68 (m, 2H, H2''') 。 ¹³C NMR (CD₃OD, 125MHz) : δ 173.1, C1 ; 172.3, C7 ; 170.5, C4 ; 158.8, CN₃ ; 158.2, ArC ; 155.1, ArC ; 153.8, ArC ; 134.9, ArC4' ; 134.8, ArC ; 134.7, C2'' ; 134.7, C2'''' ; 131.3, ArCH ; 131.2, ArCH ; 130.8, ArCH ; 130.7, ArCH ; 130.5, ArCH2' 和 ArCH6' ; 130.0, ArCH ; 129.1, ArCH ; 129.1, ArC ; 129.1, ArC ; 127.5, ArCH ; 127.4, ArCH ; 126.4, ArC1' ; 125.7, ArCH ; 125.2, ArCH ; 124.8, ArC ; 121.6, ArCH ; 120.1, ArCH ; 117.5, C3'' ; 117.0, C3'''' ; 116.1, ArC ; 115.6, ArCH3' 和 ArCH5' ; 70.7, C8 ; 69.6, C1'' ; 69.2, C1'''' ; 55.0, C2 ; 52.8, OCH₃ ; 52.6, C5 ; 41.6, C3'' ; 37.4, ArCH₂ ; 30.4, C1'' ; 25.6, C2'' 。 质谱 (ES, +ve) m/z 758 (100%) [M⁺]。C₄₄H₄₉N₅O₇ 的 HRMS 计算值 759.3632, 实测值 759.3555。

[1384] (2S,5R)-2-烯丙氧基苄基-3,6-二氮杂-8-(2-[2'-羟基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-5-(3-[胍基]丙基)-4,7-二氧代辛酸甲酯 (121)

[1385]

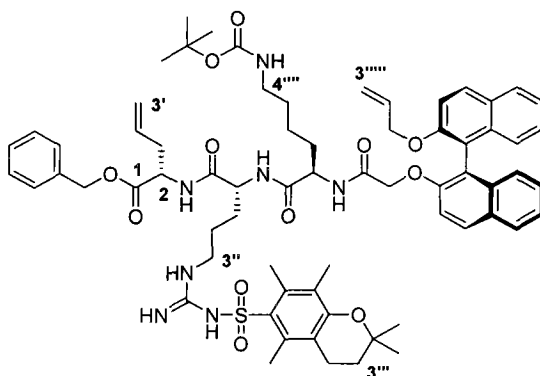


[1386] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 使用 117 (58mg, 0.053mmol) 合成标题化合物, 获得 121 (28mg, 0.037mmol, 70%), 为乳酪色固体。Mp 132°C。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) : δ 7.91 (m, 4H, ArH) ; 7.20, (m, 8H, ArH) ; 7.06 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6') ; 6.83 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5') ; 6.01 (m, 1H, H2'') ; 5.29 (m, 2H, H3'') ; 4.62 (m, 2H, H8) ; 4.55 (dd, J = 4.5, 9.6Hz, 1H, H2) ; 4.46 (m, 2H, H1'') ; 4.22 (dd, J = 5.4, 8.7Hz, 1H, H5) ; 3.67 (s, 3H, OCH₃) ; 3.00 (m, 4H, ArCH₂ 和 H3''') ; 1.58 (m, 2H, H1''') ; 1.06 (m, 2H, H2''') 。 ¹³C NMR (CD₃OD, 125MHz) : δ 173.2, C1 ; 172.7, C7 ; 171.0, C4 ; 159.5, CN₃ ; 159.1, ArC ; 158.4,

ArC ;153. 7, ArC4' ;135. 4, ArC ;135. 3, ArC ;134. 9, C2'' ;132. 5, ArCH ;131. 5, ArCH ;131. 4, ArCH ;131. 2, ArCH ;130. 6, ArCH2' 和 ArCH6' ;130. 3, ArCH ;130. 1, ArCH ;129. 2, ArCH ;128. 2, ArCH ;127. 7, ArCH ;127. 4, ArCH ;126. 4, ArC1' ;125. 3, ArC ;124. 1, ArC ;121. 1, ArC ;119. 6, ArC ;117. 5, C3'' ;116. 7, ArCH ;115. 9, ArCH ;115. 8, ArCH3' 和 ArCH5' ;69. 7, C8 ;69. 0, C1'' ;55. 2, C2 ;53. 1, OCH₃ ;52. 8, C5 ;42. 0, C3''' ;37. 4, ArCH₂ ;30. 1, C1''' ;25. 5, C2'''。质谱 (ES, +ve)m/z718(100%) [M⁺]。C₄₁H₄₄N₅O₇ 的 HRMS 计算值 718. 3241, 实测值 718. 3209。

[1387] (2S,5R,8R)-2-烯丙基-11-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-3,6,9-三氮杂-8-(叔丁氧基酰氨基丁基)-5-(3-[{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10-三氧代十一酸苄酯 (122)

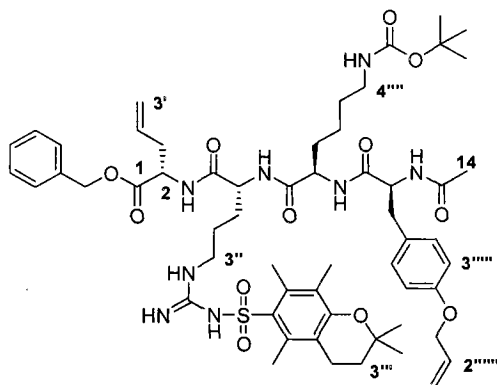
[1388]



[1389] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 112 (63mg, 0. 073mmol) 和 101 (28mg, 0. 073mmol) 合成标题化合物, 获得 122 (71mg, 0. 058mmol, 79%), 为白色固体。Mp 72-74°C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7. 93 (m, 2H, ArH) ; 7. 85 (m, 2H, ArH) ; 7. 27 (m, 13H, ArH) ; 6. 20 (m, 2H, NH) ; 5. 63 (m, 2H, H2' 和 H2'''') ; 5. 13 (AB_q, J = 12. 3Hz, 2H, PhCH₂O) ; 4. 94 (m, 6H, H11, H3' 和 H3'''') ; 4. 50 (m, 4H, H1'''' , H2 和 H5) ; 4. 06 (m, 1H, H8) ; 3. 08 (m, 2H, H3'') ; 2. 89 (m, 2H, H4'''') ; 2. 57 (m, 2H, H4'') ; 2. 55 (s, 3H, 7''' -CH₃) ; 2. 53 (s, 3H, 5''' -CH₃) ; 2. 49 (m, 2H, H1') ; 2. 08 (s, 3H, 8''' -CH₃) ; 1. 75 (t, J = 6. 3Hz, H3'''') ; 1. 52 (m, 2H, H1'') ; 1. 40 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1. 34 (m, 2H, H1'''') ; 1. 27 (s, 6H, 2 x 2''' -CH₃) ; 1. 21 (m, 2H, H3'''') ; 0. 95 (m, 2H, H2'') ; 0. 77 (m, 2H, H2'''')。质谱 (ES, +ve)m/z1222(10%) [MH⁺], 1172(100%)。C₆₈H₈₄N₇O₁₂S 的 HRMS 计算值 1222. 5899, 实测值 1222. 5889。

[1390] (2S,5R,8R,11S)-2-烯丙基-11-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9,12-四氮杂-8-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-5-([{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10,13-四氧代十四酸苄酯 (123)

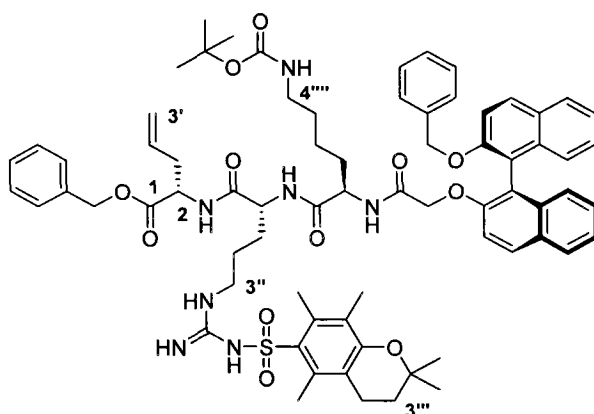
[1391]



[1392] 使用通用肽偶联程序(程序B),从112(60mg,0.069mmol)和16(18mg,0.068mmol)合成标题化合物,获得123(65mg,0.058mmol,85%),为白色固体。Mp 94-102℃。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.76(bs,1H,NH);7.54(bs,1H,NH);7.41(bs,1H,NH);7.31(m,5H,ArH);7.09(d,J=8.7Hz,2H,ArH2''''和ArH6''''');6.77(d,J=8.4Hz,2H,ArH3''''和ArH5''''');6.39(bs,3H,3xNH's);6.02(m,1H,H2''''');5.70(m,1H,H2');5.39(dd,J=1.5,17.1Hz,1H,H3_a''''');5.26(dd,J=1.2,10.5Hz,1H,H3_b''''');5.06(m,2H,H3');5.05(m,2H,PhCH₂O);4.65(dd,J=6.9,13.5Hz,1H,H11);4.57(dd,J=8.1,13.5Hz,1H,H2);4.50(m,1H,H5);4.45(d,J=5.4Hz,2H,H1''''');4.41(m,1H,H8);4.14(bs,1H,NH);3.15(m,2H,H3'');2.92(m,4H,H4''和11-CH₂);2.58(m,4H,H1'和H4'');2.53(s,3H,7''-CH₃);2.52(s,3H,5''-CH₃);2.08(s,3H,H14);1.94(m,4H,H1''和H1''');1.84(s,3H,8''-CH₃);1.78(m,2H,H3''');1.69(m,4H,H2''和H2''');1.55(m,2H,H3''');1.40(s,9H,C(CH₃)₃);1.30(s,6H,2x2''-CH₃)。质谱(ES,+ve)m/z1101(30%)[MH⁺];288(100%)。C₅₇H₈₁N₈O₁₂S的HRMS计算值1101.5695,实测值1101.5731。

[1393] (2S,5R,8R)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-11-(2-[2'-苄氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-8-(叔丁氧基酰氨基丁基)-5-(3-[{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10-三氧代十一酸苄酯(124)

[1394]

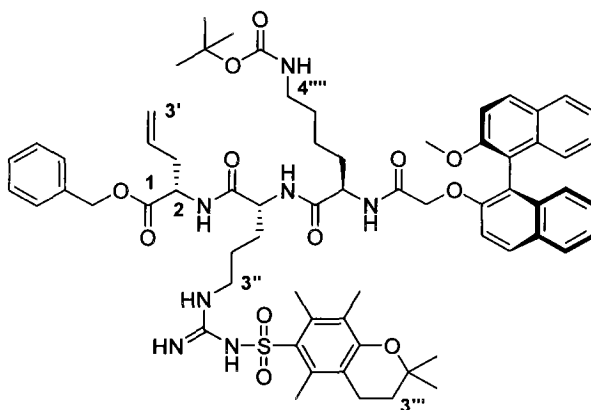


[1395] 使用通用肽偶联程序(程序B),从112(58mg,0.067mmol)和102(29mg,0.067mmol)合成标题化合物,获得124(61mg,0.048mmol,71%),为白色固体。Mp 114-119℃。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.90(m,4H,ArH);7.26(m,18H,ArH);6.80(d,J=6.9Hz,1H,NH);6.23(m,3H,NH);5.65(m,1H,H2');5.07(m,6H,H11,PhCH₂O-酯和H3');4.81(m,1H,H2);4.60(m,1H,H5);4.40(m,2H,H11);4.08(m,1H,H8);3.01(m,2H,H3'');2.89(m,2H,H4''');

2.59(m, 2H, H4''') ; 2.57(s, 3H, 7''' -CH₃) ; 2.54(s, 3H, 5''' -CH₃) ; 2.50(m, 2H, H1') ; 2.08(s, 3H, 8''' -CH₃) ; 1.75(t, J = 6.6Hz, H3''') ; 1.52(m, 2H, H1'') ; 1.41(s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.35(m, 2H, H1''' 和 H3''') ; 1.27(s, 6H, 2 x 2''' -CH₃) ; 1.15(m, 4H, H2'' 和 H2''')。质谱 (ES, +ve) m/z 1272(100%) [MH⁺]。C₇₂H₈₆N₇O₁₂S 的 HRMS 计算值 1272.6055, 实测值 1272.6061。

[1396] (2S, 5R, 8R)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-8-(叔丁氧基酰氨基丁基)-5-(3-[{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10-三氧代十一酸苄酯 (125)

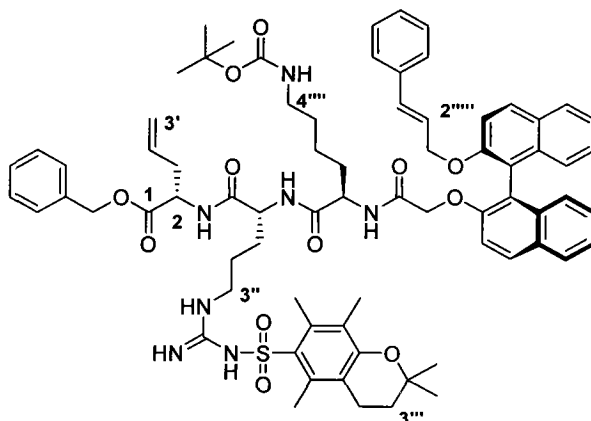
[1397]



[1398] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 112(55mg, 0.064mmol) 和 103(23mg, 0.064mmol) 合成标题化合物, 获得 125(51mg, 0.042mmol, 66%), 为白色固体。Mp 104°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 7.91(m, 4H, ArH) ; 7.30(m, 13H, ArH) ; 6.23(m, 3H, NH) ; 5.63(m, 1H, H2') ; 5.10(m, 4H, PhCH₂O 和 H3') ; 4.80(m, 1H, H2) ; 4.58(m, 2H, H11) ; 4.41(m, 1H, H5) ; 4.11(m, 1H, H8) ; 3.71(s, 3H, OCH₃) ; 3.09(m, 2H, H3'') ; 2.89(m, 2H, H4''') ; 2.56(m, 2H, H4''') ; 2.54(s, 3H, 7''' -CH₃) ; 2.51(s, 3H, 5''' -CH₃) ; 2.48(m, 2H, H1') ; 2.07(s, 3H, 8''' -CH₃) ; 1.86(m, 2H, H1'') ; 1.75(t, J = 5.7Hz, H3''') ; 1.56(m, 2H, H1''') ; 1.41(s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.34(m, 4H, H1''' 和 H3''') ; 1.27(s, 6H, 2 x 2''' -CH₃) ; 1.54(m, 4H, H2'' 和 H2''')。质谱 (ES, +ve) m/z 1196(30%) [MH⁺], 346(100%)。C₆₆H₈₂N₇O₁₂S 的 HRMS 计算值 1196.5742, 实测值 1196.5757。

[1399] (2S, 5R, 8R)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-8-(叔丁氧基酰氨基丁基)-5-(3-[{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-11-(2-[2'-(3-苯基烯丙氧基)-[1,1']-(S)-联二萘-2-基氧基])-4,7,10-三氧代十一酸苄酯 (126)

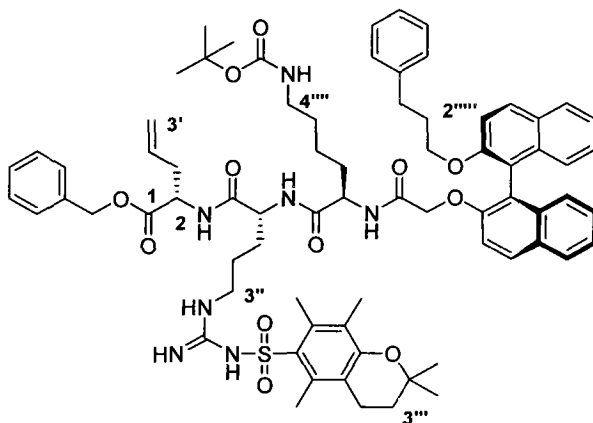
[1400]



[1401] 使用通用肽偶联程序(程序B),从112(63mg,0.073mmol)和104(34mg,0.073mmol)合成标题化合物,获得126(64mg,0.049mmol,67%),为白色固体。Mp 110-112 °C。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.91(m,4H, ArH);7.28(m,18H, ArH);6.22(m,3H, NH);6.11(d, J = 16.2Hz, 1H, H3'''');5.91(dt, J = 5.1, 16.2Hz, 1H, H2'''');5.64(m, 1H, H2');5.10(m, 6H, PhCH₂O, H1'''' 和 H3');4.81(m, 1H, H2);4.67(m, 2H, H11);4.59(dd, J = 7.5, 12.9Hz, 1H, H5);4.09(m, 1H, H8);3.05(m, 2H, H3'');2.88(m, 2H, H4'''');2.56(m, 2H, H4'');2.56(s, 3H, 7''' -CH₃);2.53(s, 3H, 5''' -CH₃);2.49(m, 2H, H1');2.08(s, 3H, 8''' -CH₃);1.74(m, 2H, H3'');1.55(m, 4H, H1'' 和 H1'''');1.41(s, 9H, C(CH₃)₃);1.32(m, 2H, H3'''');1.26(s, 6H, 2x 2''' -CH₃);1.15(m, 4H, H2'' 和 H2'''')。质谱(ES,+ve)m/z1298(5%)[MH⁺],1172(100%)。C₇₄H₈₈N₇O₁₂S的HRMS计算值1298.6212,实测值1298.6185。

[1402] (2S,5R,8R)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-8-(叔丁氧基酰氨基丁基)-5-(3-[{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-11-(2-[2'-(3-苯基丙氧基)]-[1,1']-(S)-联二萘-2-基氧基)]-4,7,10-三氧代十一酸苄酯(127)

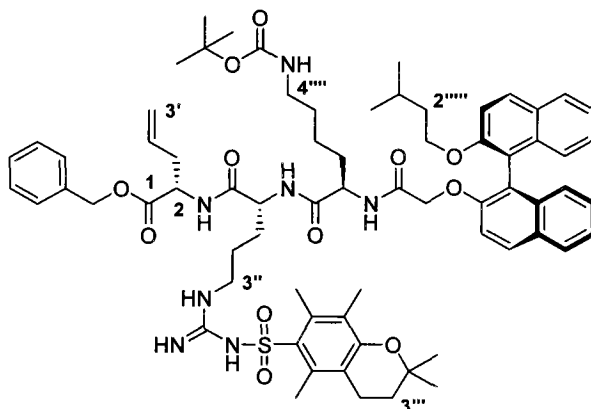
[1403]



[1404] 使用通用肽偶联程序(程序B),从112(124mg,0.14mmol)和107(68mg,0.14mmol)合成标题化合物,获得127(146mg,0.11mmol,80%),为白色固体。Mp 92-98 °C。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.90(m,4H, ArH);7.23(m,18H, ArH);6.68(d, J = 9.0Hz, 1H, NH);6.27(bs, 1H, NH);6.21(d, J = 7.2Hz, 1H, NH);5.65(m, 1H, H2');5.12(AB_q, J = 12.3Hz, 2H, PhCH₂O);5.03(m, 2H, H3');4.55(m, 2H, H5 和 H2);4.40(AB_q, J = 14.4Hz, 2H, H11);4.07(m, 1H, H8);3.85(m, 2H, H1'''');3.08(m, 2H, H3'');2.90(m, 4H, H4'''' 和 H3'''');2.58(m, 2H, H4'');2.55(s, 3H, 7''' -CH₃);2.53(s, 3H, 5''' -CH₃);2.47(m, 2H, H1');2.08(s, 3H, 8''' -CH₃);1.99(m, 2H, H1');1.74(t, J = 6.6Hz, 2H, H3'');1.62(m, 2H, H2'''');1.40(s, 9H, C(CH₃)₃);1.23(s, 6H, 2x 2''' -CH₃);1.14(m, 2H, H3'''');0.95(m, 2H, H2');0.77(m, 2H, H2'''')。质谱(ES,+ve)m/z1321(100%)[MNH₄⁺]。C₇₄H₉₀N₇O₁₂S的HRMS计算值1300.6368,实测值1300.6356。

[1405] (2S,5R,8R)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-8-(叔丁氧基酰氨基丁基)-11-(2-[2'-(3-甲基丁氧基)]-[1,1']-(S)-联二萘-2-基氧基)]-5-(3-[{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10-三氧代十一酸苄酯(128)

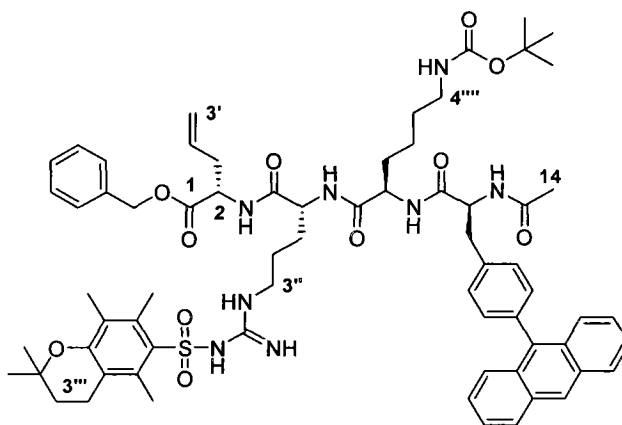
[1406]



[1407] 使用通用肽偶联程序(程序B),从112(121mg,0.14mmol)和105(58mg,0.14mmol)合成标题化合物,获得128(114mg,0.091mmol,65%),为白色固体。Mp 90–94℃。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.90(m,4H,ArH);7.30(m,13H,ArH);6.47(m,1H,NH);6.29(bs,2H,NH);6.18(d,J=6.9Hz,1H,NH);5.65(m,1H,H2');5.13(AB_q,J=12.3Hz,2H,PhCH₂O);5.05(m,2H,H3');4.80(m,5H,H2,H5,H8和H11);3.95(m,2H,H1''''');3.14(m,2H,H3'');2.92(m,2H,H4''''');2.64(m,2H,H4''''');2.56(s,3H,7'''-CH₃);2.55(s,3H,5'''-CH₃);2.49(m,2H,H1');2.09(s,3H,8'''-CH₃);1.76(t,J=5.7Hz,H3''');1.52(m,4H,H1''和H1''');1.41(s,9H,C(CH₃)₃);1.26(s,6H,2x2'''-CH₃);1.12(m,2H,H3''''');0.92(m,2H,H2''''');0.79(m,4H,H3''''和H2'');0.52(d,J=6.3Hz,3H,H4_a''''');0.46(d,J=6.3Hz,3H,H4_b''''')。质谱(ES,+ve)m/z1274(100%)[MNH₄⁺]。C₇₀H₉₀N₇O₁₂S的HRMS计算值1252.6368,实测值1252.6388。

[1408] (2S,5R,8R,11S)-2-烯丙基-11-(4-[9-蒎基]苄基)-3,6,9,12-四氮杂-8-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-5-([{2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10,13-四氧代十四酸苄酯(129)

[1409]

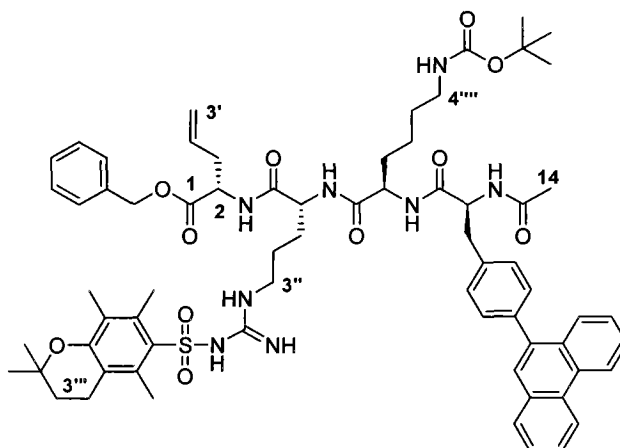


[1410] 使用通用肽偶联程序(程序B),从112(40mg,0.045mmol)和97(17mg,0.045mmol)合成标题化合物,获得129(20mg,0.016mmol,36%),为白色固体。Mp 108–110℃。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 8.48(s,1H,ArH10''''');8.03(m,2H,ArH);7.58(m,2H,ArH);7.44(m,2H,ArH);7.30(m,11H,ArH);6.82(bs,1H,NH);6.36(bs,2H,n2xNH's);5.77(m,1H,H2');5.12(m,4H,H3'和PhCH₂O);4.85(m,1H,H11);4.59(m,1H,H2);4.44(m,1H,H5);4.31(m,1H,H8);3.19(m,2H,11-CH₂);2.95(m,4H,H4''''和H3'');2.56(s,3H,7'''-CH₃);

2.54 (s, 3H, 5''' -CH₃) ; 2.52 (m, 4H, H4''' 和 H1') ; 2.06 (s, 3H, 8''' -CH₃) ; 1.97 (m, 2H, H3''') ; 1.94 (s, 3H, H14) ; 1.74 (m, 4H, H1'' 和 H1''') ; 1.71 (m, 2H, H3''') ; 1.62 (m, 2H, H2'') ; 1.38 (m, 2H, H2''') ; 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.23 (s, 6H, 2x2''' -CH₃)。质谱 (ES, +ve)m/z1221 (10%) [MH⁺] ; 282 (100%)。C₆₈H₈₅N₈O₁₁S 的 HRMS 计算值 1221.6059, 实测值 1221.6089。

[1411] (2S,5R,8R,11S)-2-烯丙基-3,6,9,12-四氮杂-8-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-5-([2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10,13-四氧代-11-(4-[9-菲基]苄基)十四酸苄酯 (130)

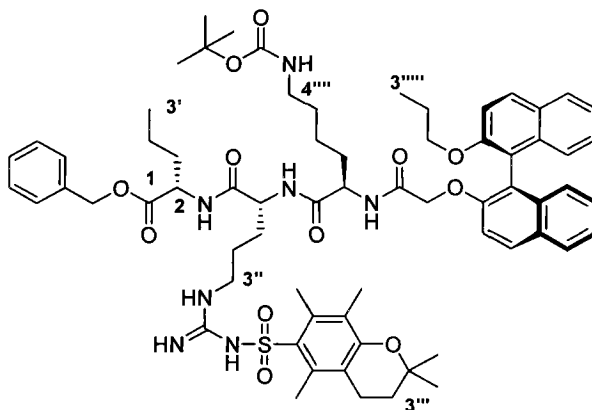
[1412]



[1413] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 112 (38mg, 0.044mmol) 和 99 (16mg, 0.042mmol) 合成标题化合物, 获得 130 (41mg, 0.034mmol, 80%), 为白色固体。Mp 108°C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.72 (m, 2H, ArH) ; 7.58 (m, 16H, ArH) ; 6.40 (bs, 2H, NH) ; 5.71 (m, 1H, H2') ; 5.13 (m, 2H, PhCH₂O) ; 5.03 (m, 2H, H3') ; 4.83 (m, 1H, H11) ; 4.60 (m, 1H, H2) ; 4.59 (m, 1H, H5) ; 4.29 (m, 1H, H8) ; 3.12 (m, 2H, 11-CH₂) ; 2.94 (m, 4H, H4''' 和 H3'') ; 2.56 (s, 3H, 7''' -CH₃) ; 2.54 (s, 3H, 5''' -CH₃) ; 2.53 (m, 4H, H4''' 和 H1') ; 2.07 (s, 3H, 8''' -CH₃) ; 1.91 (s, 3H, H14) ; 1.82 (m, 4H, H1'' 和 H1''') ; 1.72 (t, J = 6.6Hz, 2H, H3''') ; 1.62 (m, 4H, H2'' 和 H3''') ; 1.39 (m, 2H, H2''') ; 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.23 (s, 6H, 2 x 2''' -CH₃)。质谱 (ES, +ve)m/z1221 (100%) [MH⁺]。C₆₈H₈₅N₈O₁₁S 的 HRMS 计算值 1221.6059, 实测值 1221.6045。

[1414] (2S,5R,8R)-3,6,9-三氮杂-8-(叔丁氧基酰氨基丁基)-5-(3-[2,2,5,7,8-五甲基-3,4-二氢-2H-6-色烯基磺酰基}胍基]丙基)-4,7,10-三氧代-2-丙基-11-(2-[2'-3-(丙氧基)-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])十一酸苄酯 (131)

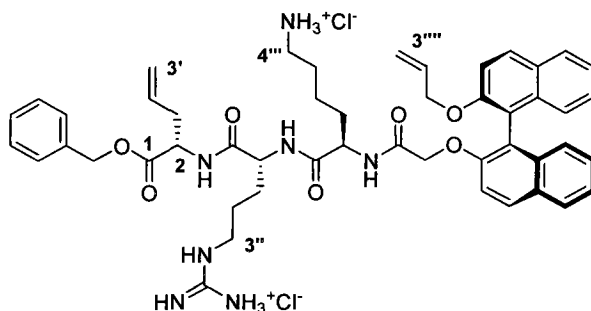
[1415]



[1416] 向 122(170mg, 0.145mmol) 在 THF(5mL) 中的溶液中添加活性炭载钯。在真空下将反应容器脱气, 再充氢气, 然后搅拌 13 小时。将溶液过滤, 蒸发至干, 并溶于丙酮(5mL)。向该溶液中添加 K_2CO_3 (39mg, 0.28mmol) 和苄基溴(24mg, 0.14mmol)。在另外 13 小时后, 真空浓缩反应物, 并通过闪蒸柱色谱法(5% MeOH/DCM) 分离产物, 获得 131(127mg, 0.10mmol, 71%), 为白色固体。Mp 118–123°C。 1H NMR($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.90(m, 4H, ArH); 7.30(m, 13H, ArH); 6.26(bs, 2H, NH); 6.20(d, $J = 7.2$ Hz, 1H, NH); 5.13(AB_q , $J = 12.6$ Hz, 2H, $PhCH_2O$); 4.50(m, 2H, H2 和 H5); 4.43(m, 2H, H11); 3.99(m, 1H, H8); 3.69(m, 2H, H1'''''); 3.13(m, 2H, H3''); 2.91(m, 2H, H4'''''); 2.60(m, 2H, H4'''''); 2.56(s, 3H, 7'''- CH_3); 2.54(s, 3H, 5'''- CH_3); 2.08(s, 3H, 8'''- CH_3); 1.90(m, 2H, H1'); 1.88(m, 2H, H2'''''); 1.76(m, 2H, H3'''''); 1.58(m, 2H, H2'''''); 1.41(s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.38(m, 4H, H1'' 和 H1'''''); 1.34(m, 2H, H2'); 1.27(s, 6H, 2 x 2'''- CH_3); 1.20(m, 2H, H2''); 0.87(t, $J = 6.9$ Hz, 3H, H3'''''); 0.43(t, $J = 7.2$ Hz, 3H, H3')。质谱(ES, +ve)m/z 1226(100%) [MH^+]。 $C_{68}H_{88}N_7O_{12}S$ 的 HRMS 计算值 1226.6212, 实测值 1226.6240。

[1417] (2S, 5R, 8R)-2-烯丙基-11-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-3,6,9-三氮杂-8-(丁基氨基)-5-(3-胍基丙基)-4,7,10-三氧代十一酸苄酯二盐酸盐(132)

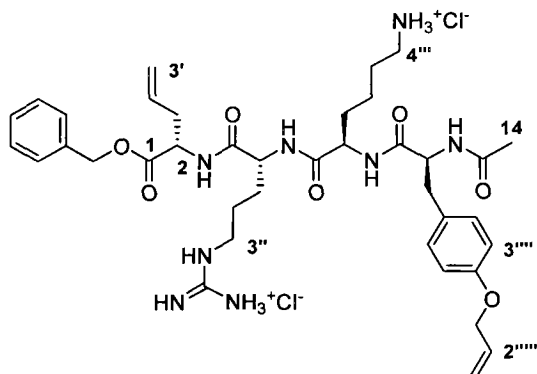
[1418]



[1419] 使用通用 N-Boc 脱保护程序(程序 A), 从 122(65mg, 0.055mmol) 合成标题化合物, 获得 132(29mg, 0.034mmol, 62%), 为高度吸湿的乳酪色固体。 1H NMR(CD_3OD , 300MHz): δ 8.04(d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH); 8.01(d, $J = 6.0$ Hz, 1H, ArH); 7.93(s, 1H, ArH); 7.90(s, 1H, ArH); 7.55(d, $J = 9.3$ Hz, 1H, ArH); 7.48(d, $J = 9.3$ Hz, 1H, ArH); 7.35(m, 7H, ArH); 7.23(m, 2H, ArH); 7.07(m, 1H, ArH); 7.05(m, 1H, ArH); 5.73(m, 2H, H2' 和 H2'''''); 5.16(AB_q , $J = 3.6$ Hz, 2H, $PhCH_2O$); 5.01(m, 4H, H3' 和 H3'''''); 4.55(m, 6H, H2, H5, H11 和 H1'''''); 4.13(m, 1H, H8); 3.13(m, 2H, H3''); 2.77(m, 2H, H4'''''); 2.54(ddd, $J = 5.4, 14.4, 24.3$ Hz, 2H, H1')); 1.77(m, 2H, H1''); 1.62(m, 2H, H1'''''); 1.52(m, 2H, H3'''''); 1.44(m, 2H, H2''); 0.95(m, 2H, H2''''')。 ^{13}C NMR(CD_3OD , 75MHz): δ 173.8, C4; 173.2, C2; 172.5, C7; 170.9, C10; 158.5, CN_3 ; 155.4, ArC; 154.1, ArC; 137.1, ArC; 135.1, C2'; 135.1, C2'''''; 135.0, ArC; 134.2, ArC; 131.4, ArCH; 131.0, ArCH; 130.8, ArCH; 130.8, ArCH; 129.6, ArC; 129.4, ArC; 129.3, ArCH; 129.3, ArCH; 129.2, ArCH; 127.6, ArCH; 127.6, ArCH; 126.4, ArCH; 126.0, ArCH; 125.3, ArCH; 124.9, ArCH; 21.6, ArCH; 20.5, ArC; 119.1, ArC; 117.0, C3'; 116.9, C3'''''; 116.0, ArCH; 70.9, C11; 69.2, C1'''''; 68.1, $ArCH_2$; 53.9, C5; 53.7, C2; 53.6, C8; 41.9, C3''; 40.4, C4'''''; 36.7, C1'; 32.2, C1''; 30.3, C1'''''; 27.8, C2''; 26.2, C2'''''; 23.2, C3''''')。质谱(ES, +ve)m/z 856(100%) [M^{2+}]。 $C_{49}H_{58}N_7O_7$ 的 HRMS 计算值 856.4398, 实测值 856.4367。

[1420] (2S,5R,8R,11S)-2-烯丙基-11-(4-烯丙氧基苄基)-8-(4-氨基丁基)-3,6,9,12-四氮杂-5-(3-胍基)丙基)-4,7,10,13-四氧代十四酸苄酯盐酸盐 (133)

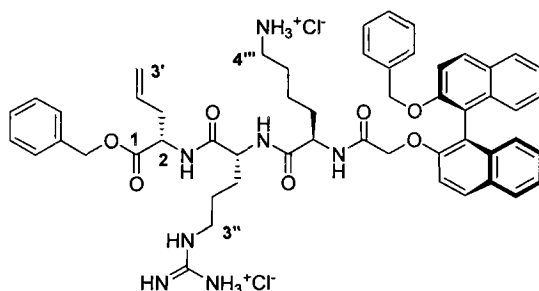
[1421]



[1422] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 123 (65mg, 0.059mmol) 合成标题化合物, 获得 133 (39mg, 0.048mmol, 82%), 为乳酪色固体。Mp 108°C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.35 (m, 5H, ArH); 7.16 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 6.87 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5'''); 6.02 (m, 1H, H2'''); 5.78 (m, 1H, H2'); 5.39 (dd, J = 1.8, 17.1Hz, 1H, H3_a'''); 5.24 (dd, J = 1.8, 10.5Hz, 1H, H3_b'''); 5.10 (m, 4H, H3' 和 PhCH₂O); 4.52 (m, 2H, H1'''); 4.39 (m, 2H, H13 和 H2); 4.24 (dd, J = 4.8, 9.0Hz, 1H, H5); 3.98 (dd, J = 3.9, 9.9Hz, 1H, H8); 3.16 (m, 2H, H3''); 2.94 (m, 2H, 11-CH₂); 2.84 (m, 2H, H4'''); 2.55 (m, 2H, H1'); 1.94 (s, 3H, H14); 1.87 (m, 2H, H1''); 1.73 (m, 2H, H1'''); 1.54 (m, 4H, H2'' 和 H2'''); 1.03 (m, 2H, H3'''). ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ 175.4, C1; 174.4, C4; 174.2, C7; 172.5, C10; 159.0, C13; 158.5, NCO; 137.2, ArC4'''; 134.9, C2'''; 134.3, C2'; 131.5, ArC; 130.0, ArCH2'''; 129.6, ArCH; 129.4, ArCH; 129.4, ArCH; 128.5, ArC1''; 119.0, C3'; 117.6, C3'''; 115.9, ArCH3''' 和 ArCH5'''; 69.8, C1''''; 67.9, CH₂-酯; 57.8, C11; 55.3, C5; 54.8, C8; 54.0, C2; 41.9, C3''; 40.3, C4''; 37.4, 11-CH₂; 36.5, C1'; 31.2, C1''; 29.5, C2''; 28.0, C2'''; 26.5, C14; 23.8, C3'''; 22.5, C1''。质谱 (ES, +ve) m/z 7352 [M²⁺] (70%), 368 (100%)。C₃₈H₅₅N₈O₇ 的 HRMS 计算值 735.4194, 实测值 735.4200。

[1423] (2S,5R,8R)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-11-(2-[2'-苄氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-8-(丁基氨基)-5-(3-胍基丙基)-4,7,10-三氧代十一酸苄酯二盐酸盐 (134)

[1424]

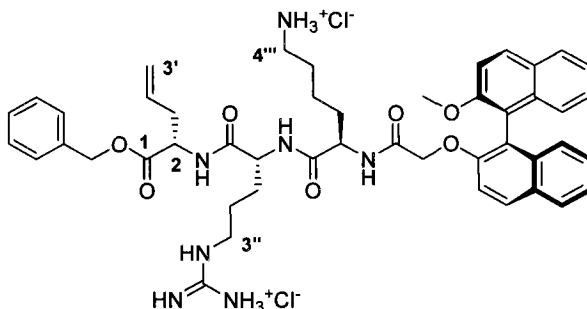


[1425] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 124 (50mg, 0.039mmol) 合成标题化合物, 获得 134 (29mg, 0.030mmol, 76%), 为乳酪色固体。Mp 116-118°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 7.70 (m, 4H, ArH); 6.91 (m, 18H, ArH); 5.54 (m, 1H, H2'); 4.89 (m, 6H, PhCH₂O, H1'''' 和 H3'); ;

4.49(m, 1H, H2); 4.30(m, 1H, H5); 4.23(m, 2H, H11); 4.05(m, 1H, H8); 3.21(m, 2H, H3''); 2.95(m, 2H, H4'''); 2.50(m, 2H, H1'); 1.62(m, 2H, H1''); 1.43(m, 4H, H1'''和 H3'''); 1.15(m, 2H, H2''); 0.89(m, 2H, H2'''). ^{13}C NMR(CD_3OD , 75MHz): δ 173.6, C4; 173.4, C2; 172.4, C7; 171.1, C10; 158.2, CN_3 ; 154.3, ArC; 154.1, ArC; 153.4, ArC; 142.1, ArC; 141.8, ArC; 140.8, ArC; 136.8, ArCH; 135.9, ArCH; 135.2, C2'; 132.6, ArC; 131.1, ArCH; 130.6, ArCH; 130.1, ArCH; 129.7, ArC; 129.6, ArC; 129.5, ArCH; 129.3, ArCH; 129.2, ArCH; 129.1, ArCH; 128.8, ArCH; 127.4, ArCH; 126.9, ArCH; 126.7, ArCH; 126.3, ArCH; 125.5, ArCH; 125.1, ArCH; 120.6, ArCH; 120.2, ArCH; 119.2, ArC; 116.6, C3'; 68.7, C11; 68.7, C1'''; 68.0, ArCH_2 ; 54.0, C5; 53.9, C2; 53.6, C8; 41.8, C3''; 40.4, C4'''; 36.5, C1'; 31.9, C1''; 30.0, C1'''; 27.6, C2''; 26.1, C2'''; 23.2, C3'''. 质谱(ES, +ve) m/z 906(100%) [M^{2+}]. $\text{C}_{53}\text{H}_{60}\text{N}_7\text{O}_7$ 的 HRMS 计算值 906.4554, 实测值 906.4544.

[1426] (2S,5R,8R)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-8-(丁基氨基)-5-(3-胍基丙基)-11-(2-[2'-甲氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-4,7,10-三氧代十一酸苄酯二盐酸盐 (135)

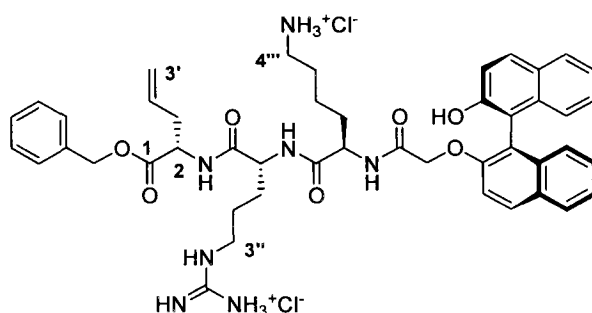
[1427]



[1428] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 125 (45mg, 0.037mmol) 合成标题化合物, 获得 135 (24mg, 0.027mmol, 72%), 为高度吸湿的乳酪色固体。 ^1H NMR(CD_3OD , 300MHz): δ 7.76(m, 4H, ArH); 7.03(m, 13H, ArH); 5.56(m, 1H, H2'); 4.94(m, 4H, PhCH_2O 和 H3'); 4.31(m, 4H, H2, H5 和 H11); 4.03(m, 1H, H8); 3.56(s, 3H, OCH_3); 2.98(m, 2H, H3''); 2.64(m, 2H, H4'''); 2.36(m, 2H, H1'); 1.42(m, 4H, H1''和 H1'''); 0.99(m, 2H, H2''); 0.78(m, 2H, H2'''). ^{13}C NMR(CD_3OD , 75MHz): δ 173.7, C4; 173.1, C2; 172.4, C7; 170.8, C10; 158.4, CN_3 ; 156.2, ArC; 153.8, ArC; 136.9, ArC; 135.0, ArC; 134.8, C2'; 134.1, ArCH; 131.2, ArC; 131.0, ArCH; 130.9, ArCH; 130.5, ArC; 129.5, ArCH; 129.3, ArCH; 129.2, ArCH; 129.2, ArC; 129.1, ArCH; 127.6, ArC; 127.5, ArCH; 126.1, ArCH; 125.7, ArCH; 125.2, ArCH; 124.7, ArCH; 121.4, ArC; 119.5, ArCH; 119.2, C3'; 116.0, ArCH; 115.3, ArCH; 69.1, C11; 68.0, ArCH_2 ; 57.2, OCH_3 ; 54.0, C5; 53.6, C2; 53.6, C8; 41.9, C3''; 40.5, C4'''; 36.6, C1'; 32.2, C1''; 30.1, C1'''; 27.7, C2''; 26.2, C2'''; 23.1, C3'''. 质谱(ES, +ve) m/z 830(100%) [M^{2+}]. $\text{C}_{47}\text{H}_{56}\text{N}_7\text{O}_7$ 的 HRMS 计算值 830.4241, 实测值 830.4219.

[1429] (2S,5R,8R)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-8-(丁基氨基)-5-(3-胍基丙基)-11-(2-[2'-羟基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-4,7,10-三氧代十一酸苄酯二盐酸盐 (136)

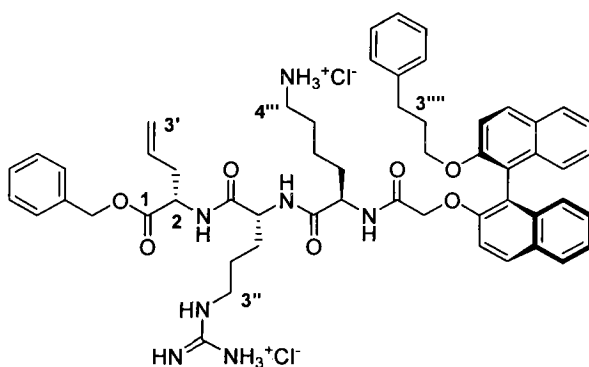
[1430]



[1431] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 126 (50mg, 0.038mmol) 合成标题化合物, 获得 136 (35mg, 0.036mmol, 96%), 为高度吸湿的乳酪色固体。 ^1H NMR (CD_3OD , 300MHz): δ 7.62 (m, 4H, ArH); 6.90 (m, 13H, ArH); 5.44 (m, 1H, H_2'); 4.82 (m, 4H, PhCH_2O 和 H_3'); 4.40 (m, 1H, H_5); 4.31 (m, 2H, H_{11}); 4.21 (m, 1H, H_2); 3.96 (m, 1H, H_8); 2.86 (m, 2H, H_3''); 2.54 (m, 2H, H_4'''); 2.26 (m, 2H, H_1'); 1.54 (m, 2H, H_1''); 1.34 (m, 4H, H_3''' 和 H_1'''); 1.05 (m, 2H, H_2''); 0.79 (m, 2H, H_2''')。 ^{13}C NMR (CD_3OD , 75MHz): δ 173.6, C4; 173.4, C2; 172.4, C7; 171.1, C10; 158.2, CN_3 ; 154.0, ArC; 153.3, ArC; 136.7, ArC; 135.2, ArC; 135.0, C2'; 133.9, ArCH; 131.0, ArCH; 130.8, ArC; 130.6, ArCH; 130.0, ArCH; 129.4, ArCH; 129.2, ArCH; 129.1, ArCH; 128.1, ArC; 127.8, ArCH; 127.5, ArC; 127.3, ArC; 126.2, ArCH; 125.5, ArCH; 125.1, ArCH; 124.1, ArCH; 120.5, ArC; 119.5, ArCH; 119.2, C3'; 116.5, ArCH; 115.5, ArCH; 68.6, C11; 67.9, ArCH_2 ; 54.0, C5; 53.9, C2; 53.5, C8; 41.7, C3''; 40.3, C4'''; 36.4, C1'; 32.0, C1''; 30.0, C1'''; 27.6, C2''; 26.0, C2'''; 23.2, C3'''。 质谱 (ES, +ve) m/z 888 (5%) [M^{2+}], 831 (100%)。 $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_7\text{O}_7$ 的 HRMS 计算值 816.4085, 实测值 816.4086。

[1432] (2S, 5R, 8R)-2-烯丙基-3,6,9-三氮杂-8-(丁基氨基)-5-(3-胍基丙基)-4,7,10-三氧代-11-(2-[2'-(3-苯基丙氧基)-{1,1'}]-(S)-联二萘-2-基氧基])-十一酸苄酯二盐酸盐 (137)

[1433]

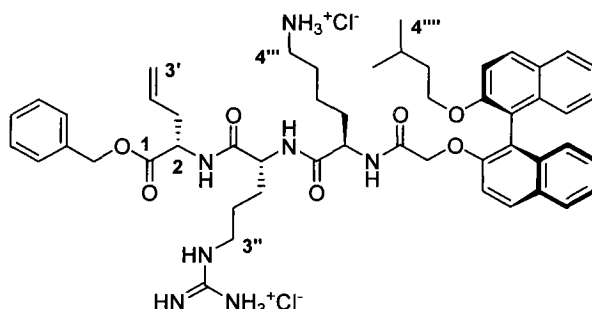


[1434] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 127 (146mg, 0.11mmol) 合成标题化合物, 获得 137 (91mg, 0.090mmol, 82%), 为高度吸湿的乳酪色固体。 ^1H NMR (CD_3OD , 500MHz): δ 7.95 (m, 4H, ArH); 7.15 (m, 18H, ArH); 5.73 (m, 1H, H_2'); 5.10 (m, 4H, H_3' 和 PhCH_2O); 4.47 (m, 1H, H_5); 4.35 (m, 2H, H_{11}); 4.17 (m, 1H, H_2); 4.08 (m, 1H, H_8); 3.86 (m, 2H, H_1'''); 3.13 (m, 2H, H_3''); 2.80 (m, 2H, H_2'''); 2.52 (m, 2H, H_4'''); 2.10 (m, 2H, H_1'); 1.61 (m, 4H, H_3''' 和 H_1''); 1.49 (m, 4H, H_3' 和 H_1'''); 1.12 (m, 2H, H_2''); 0.96 (m, 2H, H_2''')。 ^{13}C NMR (CD_3OD , 125MHz): δ 173.8, C4; 173.1, C2; 172.4, C7; 170.7, C10; 158.5, CN_3 ; 155.6, ArC; 154.0, ArC; 142.7, ArC; 137.0, C2'; 135.2, ArCH; 135.0, ArCH; 134.4, ArC; 134.1, ArCH; 131.3,

ArC ;130. 9, ArC ;130. 6, ArCH ;129. 6, ArCH ;129. 3, ArCH ;129. 3, ArCH ;129. 2, ArCH ;129. 2, ArCH ;129. 0, ArCH ;127. 9, ArC ;127. 6, ArCH ;126. 5, ArCH ;126. 4, ArC ;125. 9, ArC ;125. 3, ArCH ;124. 8, ArCH ;121. 7, ArCH ;120. 9, ArCH ;120. 3, ArC ;119. 1, C3' ;116. 7, ArCH ;116. 0, ArCH ;69. 3, C11 ;69. 2, ArCH₂ ;68. 0, C1''' ;54. 1, C5 ;53. 6, C2 ;53. 5, C8 ;41. 9, C3'' ;40. 3, C4'' ;36. 6, C1' ;32. 5, C1'' ;32. 2, C1''' ;32. 1, C3'''' ;30. 1, C2'''' ;27. 7, C2'' ;26. 2, C2''' ;23. 1, C3''''。质谱 (ES, +ve)m/z934 (5%) [M²⁺], 468 (100%)。C₅₅H₆₄N₇O₇ 的 HRMS 计算值 934. 4867, 实测值 934. 4844。

[1435] (2S, 5R, 8R)-2-烯丙基-3, 6, 9-三氮杂-8-(丁基氨基)-5-(3-胍基丙基)-11-(2-[2'-(3-甲基丁氧基)-{1, 1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-4, 7, 10-三氧代十一酸苄酯二盐酸盐 (138)

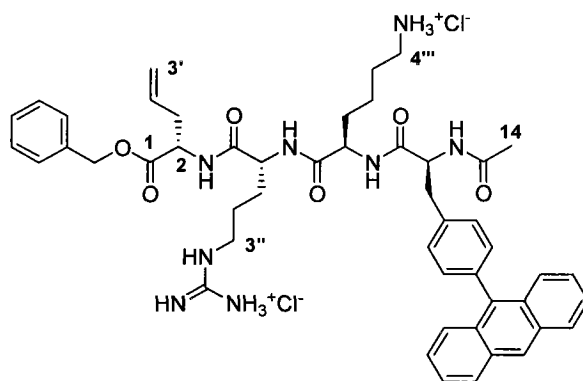
[1436]



[1437] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 128 (114mg, 0. 091mmol) 合成标题化合物, 获得 138 (48mg, 0. 050mmol, 55%), 为高度吸湿的乳酪色固体。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz) : δ 7. 968 (m, 4H, ArH) ;5. 32 (m, 13H, ArH) ;5. 74 (m, 1H, H2') ;5. 11 (m, 4H, PhCH₂O 和 H3') ;4. 49 (m, 3H, H5 和 H11) ;4. 35 (m, 1H, H2) ;4. 14 (m, 2H, H1''') ;3. 95 (m, 1H, H8) ;3. 14 (m, 2H, H3'') ;2. 79 (m, 2H, H4'') ;2. 55 (m, 2H, H1') ;1. 79 (m, 2H, H1'') ;1. 71 (m, 2H, H3''') ;1. 55 (m, 4H, H2'''' 和 H1''') ;1. 24 (m, 2H, H3''''') ;1. 17 (m, 2H, H2'') ;0. 96 (m, 2H, H2''''') ;0. 53 (d, J = 6. 3Hz, 3H, H4_a'''') ;0. 47 (d, J = 6. 3Hz, 3H, H4_b'''')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 125MHz) : δ 173. 9, C4 ;173. 2, C2 ;172. 5, C7 ;170. 9, C10 ;158. 5, CN₃ ;155. 9, ArC ;154. 0, ArC ;137. 1, C2' ;135. 2, ArC ;135. 0, ArC ;134. 3, ArCH ;134. 2, ArCH ;131. 4, ArC ;129. 6, ArCH ;129. 6, ArCH ;129. 4, ArCH ;129. 3, ArC ;129. 1, ArCH ;128. 2, ArC ;128. 0, ArC ;127. 6, ArCH ;127. 5, ArCH ;126. 4, ArCH ;126. 0, ArCH ;125. 2, ArC ;124. 8, ArCH ;121. 8, ArCH ;120. 5, ArCH ;119. 1, C3' ;117. 0, ArCH ;116. 0, ArCH ;69. 0, ArCH₂ ;68. 0, C11 ;65. 2, C1'''' ;54. 2, C5 ;53. 7, C2 ;53. 6, C8 ;41. 9, C3'' ;40. 4, C4'' ;39. 3, C2'''' ;36. 7, C1' ;32. 2, C1'' ;30. 1, C2'' ;27. 7, C2'''' ;26. 2, C3'''' ;25. 6, C3'''' ;22. 8, C4_a''''' ;22. 6, C4_b'''''。质谱 (ES, +ve)m/z886 (5%) [M²⁺], 444 (100%)。C₅₁H₆₄N₇O₇ 的 HRMS 计算值 886. 4867, 实测值 886. 4869。

[1438] (2S, 5R, 8R, 11S)-2-烯丙基-8-(4-氨基丁基)-11-(4-[9-蒎基]苄基)-3, 6, 9, 12-四氮杂-5-(3-胍基丙基)-4, 7, 10, 13-四氧代十四酸苄酯 (139)

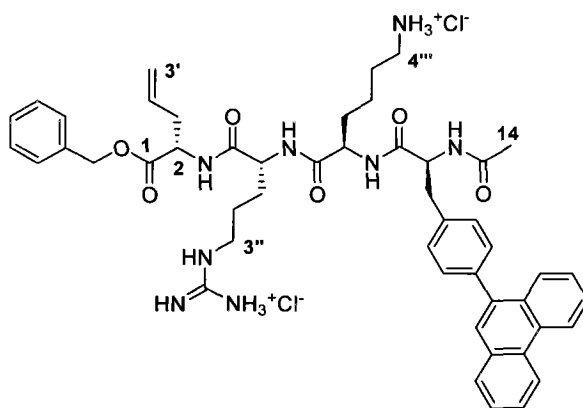
[1439]



[1440] 使用通用N-Boc脱保护程序(程序A),从129(20mg,0.016mmol)合成标题化合物,获得139(13mg,0.014mmol,88%),为白色固体。Mp 218-220℃。¹H NMR(CD₃OD,300MHz): δ 7.68(m,17H, ArH);5.77(m,1H, H2');5.15(m,4H, H3' 和 PhCH₂O);4.82(m,1H, H11);4.42(m,1H, H2);4.25(m,1H, H5);4.07(m,1H, H8);3.18(m,2H, 11-CH₂);2.88(m,4H, H4'''和H3'');2.55(m,2H, H1');1.95(s,3H, H14);1.85(m,2H, H1'');1.65(m,2H, H1''');1.53(m,2H, H2'');0.94(m,2H, H2''')。 ¹³C NMR(CD₃OD,75MHz): δ 175.2, C13;174.4, C1;174.2, C4;174.1, C10;172.5, C7;158.6, CN₃;140.0, ArC;139.9, ArC;138.1, ArC;137.4, ArC;133.2, ArC;134.3, C2';131.5, ArC;131.3, ArCH;130.1, ArCH;129.2, ArC;128.1, ArC;127.9, ArCH;127.6, ArCH;127.5, ArCH;126.6, ArCH;125.9, ArCH;125.8, ArCH;125.6, ArCH;124.2, ArCH;119.1, C3';68.1, CH₂-酯;57.9, C11;55.3, C8;54.7, C5;54.2, C2;42.1, C3'';40.3, C4''';38.1, 11-CH₂;36.7, C1';31.4, C1'';29.4, C1''';27.3, C14;26.5, C2'';23.6, C3''';22.5, C2'''. (。质谱(ES, +ve)m/z855(50%)[M²⁺];428(100%)。C₄₉H₅₉N₈O₆的HRMS计算值855.4558,实测值855.4539。

[1441] (2S,5R,8R,11S)-2-烯丙基-8-(4-氨基丁基)-3,6,9,12-四氮杂-5-(3-胍基丙基)-4,7,10,13-四氧代-11-(4-[9-菲基]苄基)十四酸苄酯(140)

[1442]

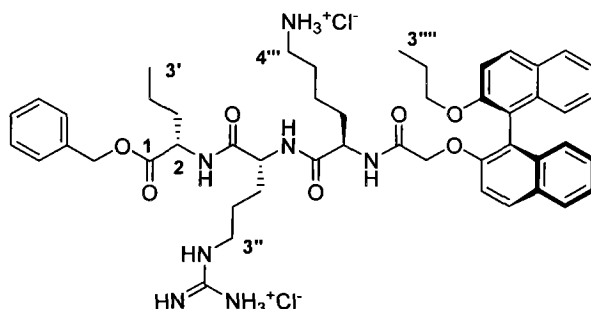


[1443] 使用通用N-Boc脱保护程序(程序A),从130(42mg,0.034mmol)合成标题化合物,获得140(25mg,0.027mmol,79%),为白色固体。Mp 215-220℃。¹H NMR(CD₃OD,300MHz): δ 8.82(m,2H, ArH);7.60(m,16H, ArH);5.81(m,1H, H2');5.15(m,4H, PhCH₂O和H3');4.58(m,1H, H11);4.43(m,1H, H2);4.35(dd, J = 4.8,9.0Hz,1H, H5);4.17(dd, J = 4.8,9.6Hz,1H, H8);3.17(m,4H, H4'''和H3'');2.72(m,2H, 11-ArCH₂);2.59(m,1H, H1');1.96(s,3H, H14);1.80(m,4H, H1''和H1''');1.65(m,2H, H3''');1.51(m,2H, H2'');1.22(m,2H,

H2''')。 ^{13}C NMR(CD_3OD , 75MHz) : δ 175. 2, C13 ;174. 4, C1 ;174. 2, C4 ;174. 1, C10 ;172. 5, C7 ;158. 6, CN_3 ;140. 7, ArC ;139. 6, ArC ;137. 4, ArC ;137. 2, ArC ;134. 3, C2' ;132. 9, ArC ;132. 1, ArC ;131. 3, ArCH ;130. 5, ArCH ;129. 7, ArC ;129. 6, ArC ;129. 4, ArCH ;129. 4, ArCH ;128. 5, ArCH ;128. 1, ArCH ;127. 9, ArCH ;127. 8, ArCH ;127. 6, ArCH ;124. 2, ArCH ;123. 7, ArCH ;12. 4, ArCH ;122. 1, ArCH ;121. 8, ArCH ;119. 0, C3' ;68. 0, CH_2 -酯 ;57. 7, C11 ;55. 2, C8 ;54. 7, C5 ;54. 0, C2 ;42. 0, C3'' ;40. 1, C4''' ;38. 1, 11- CH_2 ;36. 6, C1' ;31. 3, C1'' ;29. 6, C1''' ;27. 8, C14 ;26. 4, C2'' ;23. 8, C3''' ;22. 6, C2'''。 质谱 (ES, +ve)m/z855(30%) [M^{2+}], 428(100%)。 $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_8\text{O}_6$ 的 HRMS 计算值 855. 4558, 实测值 855. 4528。

[1444] (2S, 5R, 8R)-3, 6, 9-三氮杂-8-(4-氨基丁基)-5-(3-胍基丙基)-4, 7, 10-三氧代-2-丙基-11-(2-[2'-3-(丙氧基)-{1, 1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])十一酸苄酯 (141)

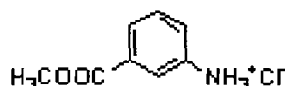
[1445]



[1446] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 131 (115mg, 0. 094mmol) 合成标题化合物, 获得 141 (75mg, 0. 080mmol, 85%), 为高度吸湿的白色固体。 ^1H NMR(CD_3OD , 500MHz) : δ 7. 95 (m, 4H, ArH) ;7. 30 (m, 13H, ArH) ;5. 11 (m, 2H, PhCH_2O) ;4. 58 (m, 2H, H11) ;4. 39 (m, 1H, H5) ;4. 15 (m, 1H, H2) ;4. 89 (m, 1H, H8) ;3. 68 (m, 2H, H1''') ;3. 17 (m, 2H, H3'') ;2. 55 (m, 2H, H4''') ;2. 07 (m, 4H, H1' 和 H2''') ;1. 38 (m, 6H, H1'', H3''' 和 H1''') ;1. 34 (m, 2H, H2') ;1. 13 (m, 2H, H2''') ;1. 08 (m, 2H, H2'') ;0. 89 (m, 3H, H3''') ;0. 50 (m, 3H, H3')。 ^{13}C NMR(CD_3OD , 125MHz) : δ 173. 9, C4 ;173. 3, C2 ;173. 1, C7 ;170. 8, C10 ;158. 4, CN_3 ;155. 8, ArC ;153. 9, ArC ;142. 6, ArC ;137. 1, ArC ;135. 1, ArCH ;135. 1, ArCH ;131. 3, ArC ;130. 9, ArC ;130. 6, ArC ;129. 6, ArCH ;129. 3, ArCH ;129. 3, ArCH ;129. 1, ArC ;128. 2, ArC ;127. 6, ArCH ;127. 4, ArCH ;126. 3, ArCH ;125. 9, ArCH ;125. 2, ArCH ;124. 8, ArCH ;11. 7, ArCH ;120. 4, ArCH ;116. 8, ArCH ;116. 0, ArCH ;72. 1, C1'''' ;69. 2, C11 ;67. 9, ArCH_2 ;54. 1, C5 ;53. 7, C2 ;53. 6, C8 ;41. 9, C3'' ;40. 4, C4'''' ;34. 3, C1' ;32. 2, C1'' ;30. 1, C1''' ;27. 7, C2'' ;26. 2, C2''' ;23. 7, C2'''' ;23. 1, C3'''' ;20. 0, C2' ;13. 9, C3' ;10. 8, C3''''。 质谱 (ES, +ve)m/z860(30%) [M^{2+}], 431(100%)。 $\text{C}_{49}\text{H}_{62}\text{N}_7\text{O}_7$ 的 HRMS 计算值 860. 4711, 实测值 860. 4730。

[1447] 3-氨基-苯甲酸甲酯盐酸盐 (143)

[1448]

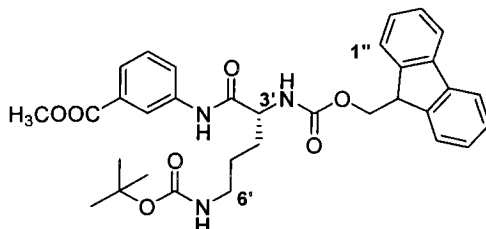


[1449] 在 0°C 下, 向 3-氨基苯甲酸 (1. 03g mg, 7. 52mmol) 在 MeOH(80ml) 中的悬浮液中滴加亚硫酸氯 (5mL)。 将所得溶液搅拌 16 小时, 然后蒸发除去溶剂, 并用乙醚沉淀产物。 蒸发除去乙醚, 获得标题化合物 (1. 38g, 7. 38mmol, 98%), 为白色固体。 Mp 176-178 $^\circ\text{C}$ 。 ^1H NMR(D_2O , 300MHz) : δ 7. 75 (dt, J = 1. 8, 3. 3, 7. 2Hz, 1H, ArH) ;7. 71 (m, 1H, ArH) ;7. 42 (m, 1H,

ArH) ;7.37(m, 1H, ArH) ;3.66(s, 3H, OCH₃)。质谱 (CI)m/z152(100%) [M⁺]。C₈H₁₀NO₂ 的 HRMS 计算值 152.0712, 实测值 152.0698。

[1450] (3'R)-3-(1-氮杂-6-叔丁氧基酰氨基-3'-[9H-9-芴基甲氧基酰氨基]-2-氧代己基) 苯甲酸甲酯 (144)

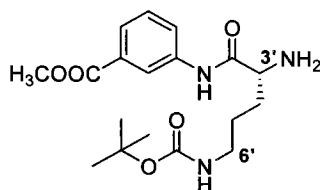
[1451]



[1452] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 143(220mg, 2.27mmol) 和 (R)-5-(叔丁氧基酰氨基)-2-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基) 戊酸 (578mg, 1.27mmol) 合成标题化合物, 获得 144(277mg, mmol, 36%), 为白色固体。Mp 96-98°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 9.15(s, 1H, ArH) ;8.17(s, 1H, NH) ;7.88(d, J = 8.1Hz, 1H, ArH) ;7.77(m, 1H, ArH) ;7.72(d, J = 7.8Hz, 2H, ArH1''和 ArH8'') ;7.56(d, J = 7.2, Hz, 2H, ArH4''和 ArH5'') ;7.36(m, 2H, ArH3''和 ArH6'') ;7.26(m, 2H, ArH2''和 ArH7'') ;6.03(d, J = 8.1Hz, 2H, NH) ;4.63(m, 1H, H3') ;4.36(d, J = 6.9Hz, 2H, OCH₂-H9'') ;4.17(t, J = 6.9Hz, 1H, H9'') ;3.86(s, 3H, OCH₃) ;3.08(m, 2H, H6') ;1.78(m, 2H, H4') ;1.60(m, 2H, H5') ;1.42(s, 9H, (CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve)m/z610(100%) [MNa⁺], 588(70%) [MH⁺]。C₃₃H₃₈N₃O₇ 的 HRMS 计算值 588.2710, 实测值 588.2726。

[1453] (3R)-3-(3'-氨基-1-氮杂-6-叔丁氧基酰氨基-2-氧代己基) 苯甲酸甲酯 (145)

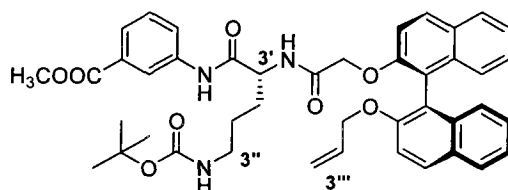
[1454]



[1455] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 144(555mg, 0.95mmol) 合成标题化合物, 获得 145(285mg, 0.78mmol, 82%), 为无色的粘性油。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 8.04(m, 1H, ArH) ;7.84(t, J = 1.8Hz, 1H, ArH) ;7.51(t, J = 7.8Hz, 1H, ArH) ;7.36(m, 1H, ArH) ;5.11(m, 1H, NH) ;3.91(s, 3H, OCH₃) ;3.69(m, 1H, H3') ;3.19(m, 2H, H6') ;2.08(m, 2H, H4') ;1.65(m, 4H, H5' 和 NH₂) ;1.43(s, 9H, (CH₃)₃)。C₁₈H₂₈N₃O₅ 的 HRMS 计算值 366.2029, 实测值 366.2051。

[1456] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基]))-1,4-二氮杂-3-[(3-叔丁氧基酰氨基)丙基]-2,5-二氧代己基) 苯甲酸甲酯 (146)

[1457]

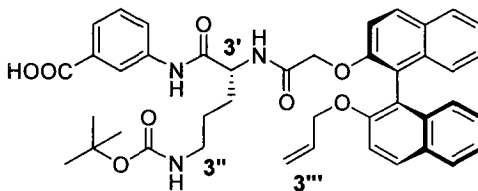


[1458] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 101(288mg, 0.75mmol) 和 145(275mg,

0.75mmol) 合成标题化合物, 获得 146 (434mg, 0.59mmol, 79%), 为白色泡沫。Mp 70°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 9.08(s, 1H, ArH); 7.91(m, 7H, ArH); 7.85(m, 8H, ArH); 6.45(d, J = 8.1Hz, 1H, NH); 5.69(m, 1H, H2'''); 4.94(m, 2H, H3'''); 4.55(m, 5H, H6', H1''' 和 H3'); 3.87(s, 3H, OCH₃); 2.96(m, 2H, H3''); 1.62(m, 2H, H1''); 1.44(s, 9H, (CH₃)₃); 1.04(m, 2H, H2'')。质谱(ES, +ve)m/z 732(50%) [MH⁺], 351(100%)。C₄₃H₄₆N₃O₈的HRMS计算值732.3285, 实测值732.3316。

[1459] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-[(3-叔丁氧基酰氨基)丙基]-2,5-二氧代己基)苯甲酸(147)

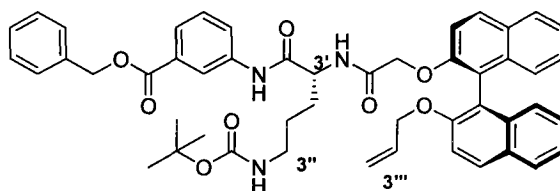
[1460]



[1461] 向 146 (370mg, 0.51mmol) 在 THF/水 3:1 (8mL) 中的溶液中添加氢氧化锂-水合物 (43mg, 0.51mmol), 并将所得悬浮液搅拌 16 小时。用水 (30mL) 稀释反应混合物, 蒸发除去 THF, 并用乙醚 (40mL) 洗涤水层以除去未反应的原料。用稀硫酸氢钾酸化水相, 并用 DCM (3x40mL) 萃取所得沉淀。将合并的 DCM 部分干燥并蒸发, 获得标题化合物 (350mg, 0.49mmol, 96%), 为白色固体。Mp 86-90°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 9.70(bs, 1H, COOH); 9.26(s, 1H, ArH); 7.97(m, 7H, ArH); 7.34(m, 8H, ArH); 6.63(d, J = 9.0Hz, 1H, NH); 5.71(m, 1H, H2'''); 5.01(m, 2H, H3'''); 4.59(m, 5H, H6', H1''' 和 H3'); 3.03(m, 2H, H3''); 1.65(m, 2H, H1''); 1.49(s, 9H, (CH₃)₃); 1.15(m, 2H, H2'')。质谱(ES, +ve)m/z 740(100%) [MNa⁺], 718(20%) [MH⁺]。C₄₂H₄₄N₃O₈的HRMS计算值718.3128, 实测值718.3152。

[1462] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-[(3-叔丁氧基酰氨基)丙基]-2,5-二氧代己基)苯甲酸苄酯(148)

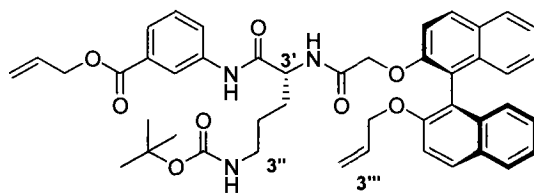
[1463]



[1464] 向 147 (40mg, 0.056mmol) 在丙酮 (2mL) 中的溶液中添加 K₂CO₃ (17mg, 0.12mmol) 和苄基溴 (21mg, 0.12mmol)。将所得悬浮液搅拌 16 小时, 然后浓缩并通过闪蒸柱色谱法 (5% MeOH/DCM) 纯化, 获得标题化合物 (36mg, 0.045mmol, 80%), 为白色固体。Mp 145-152°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 8.63(s, 1H, ArH); 7.90(m, 7H, ArH); 7.30(m, 11H, ArH); 6.27(d, J = 8.4Hz, 1H, NH); 5.68(m, 1H, H2'''); 5.30(s, 2H, ArCH₂); 4.87(m, 2H, H3'''); 4.50(m, 5H, H6', H1''' 和 H3'); 3.00(m, 2H, H3''); 1.52(m, 2H, H1''); 1.42(s, 9H, (CH₃)₃); 1.05(m, 2H, H2'')。质谱(ES, +ve)m/z 808(30%) [MH⁺]; 414(100%)。C₄₉H₅₀N₃O₈的HRMS计算值808.3598, 实测值808.3634。

[1465] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-[(3-叔丁氧基酰氨基)丙基]-2,5-二氧代己基)苯甲酸烯丙酯(149)

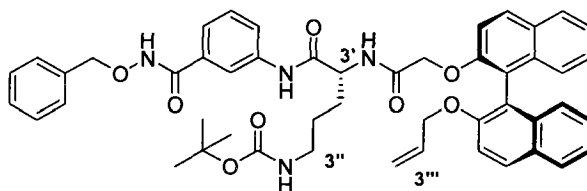
[1466]



[1467] 向 147 (43mg, 0.060mmol) 在丙酮 (2mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (18mg, 0.12mmol) 和烯丙基溴 (0.1ml, 0.12mmol)。将所得悬浮液搅拌 16 小时, 然后浓缩并通过闪蒸柱色谱法 (5% MeOH/DCM) 纯化, 获得标题化合物 (36mg, 0.047mmol, 79%), 为白色固体。Mp 142-150 °C。 1H NMR($CDCl_3$, 300MHz): δ 8.75(s, 1H, ArH); 7.90(m, 7H, ArH); 7.29(m, 8H, ArH); 6.32(d, $J = 8.4$ Hz, 1H, NH); 6.02(m, 1H, CH-酯); 5.65(m, 1H, H2'''); 5.39(dd, $J = 1.5, 17.4$ Hz, 1H, H3_a-酯); 5.27(dd, $J = 1.5, 10.5$ Hz, 1H, H3_b-酯); 4.89(m, 2H, H3'''); 4.81(m, 2H, H1-酯); 4.55(AB_q, $J = 14.7$ Hz, 2H, H6'); 4.52(m, 2H, H1'''); 4.23(m, 1H, H3'); 3.00(m, 2H, H3''); 1.91(m, 2H, H1''); 1.44(s, 9H, (CH₃)₃); 1.01(m, 2H, H2'')。质谱 (ES, +ve) m/z 758(10%) [MH^+]; 444(100%)。C₄₅H₄₇N₃O₈Na 的 HRMS 计算值 780.3261, 实测值 780.3290。

[1468] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-[(3-叔丁氧基酰氨基)丙基]-2,5-二氧代己基)-N-苄氧基苯甲酰胺 (150)

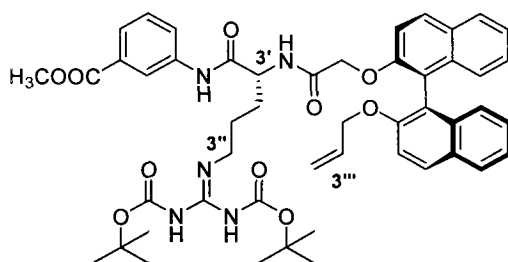
[1469]



[1470] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 147 (91mg, 0.127mmol) 和 O-苄基羟胺 (20mg, 1.27mmol) 合成标题化合物, 获得 150 (82mg, 0.100mmol, 78%), 为白色固体。Mp 141-144 °C。 1H NMR($CDCl_3$, 300MHz): δ 9.14(s, 1H, ArH); 7.97(m, 2H, ArH); 7.88(m, 2H, ArH); 7.31(m, 10H, ArH); 6.41(d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH); 5.66(m, 1H, H2'''); 4.95(m, 4H, H3''') 和 ArCH₂); 4.66(t, $J = 5.1$ Hz, 1H, NH); 4.54(m, 4H, H6', H1'''); 4.30(m, 1H, H3'); 2.93(m, 2H, H3''); 1.54(m, 2H, H1''); 1.43(s, 9H, (CH₃)₃); 1.06(m, 2H, H2'')。质谱 (ES, +ve) m/z 823(100%) [MH^+]。C₄₉H₅₁N₄O₈ 的 HRMS 计算值 823.3707, 实测值 823.3726。

[1471] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-(3-[[二叔丁氧羰基]胍基]丙基)-2,5-二氧代己基)苯甲酸甲酯 (151)

[1472]

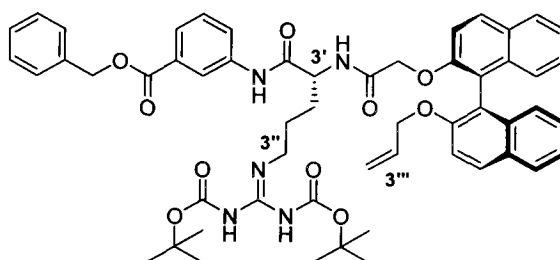


[1473] 向 155 (32mg, 0.048mmol) 在 DCM (3mL) 中的溶液中添加 N1-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (28mg, 0.072mmol)、三乙胺 (7.3mg, 0.072mmol)。将所得

溶液在氮气氛下搅拌 16 小时。蒸发溶剂,并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1,DCM/MeOH) 纯化粗产物,获得标题化合物 (41mg,0.047mmol,98%),为白色固体。Mp 74-76°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 8.55(s, 1H, ArH) ;8.27(bs, 1H, NH) ;7.77(m, 7H, ArH) ;7.26(m, 8H, ArH) ;6.34(d, J = 8.4Hz, 1H, NH) ;5.59(m, 1H, H2''') ;4.67(m, 2H, H3''') ;4.57(d, J = 3.3Hz, 2H, H1''') ;4.48(m, 2H, C6') ;4.34(m, 1H, H3') ;3.91(s, 3H, OCH₃) ;3.26(m, 2H, H3'') ;1.65(m, 2H, H1'') ;1.51(s, 9H, (CH₃)₃) ;1.46(s, 9H, (CH₃)₃) ;1.14(m, 2H, H2'')。质谱 (ES, +ve)m/z896(100%) [MNa⁺],875(95%) [MH⁺]。C₄₉H₅₆N₅O₁₀ 的 HRMS 计算值 874.4027,实测值 874.4043。

[1474] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-(3-[[二叔丁氧羰基]胍基]丙基)-2,5-二氧代己基)苯甲酸苄酯 (152)

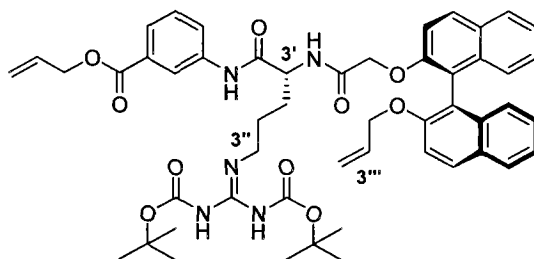
[1475]



[1476] 向 157 (20mg,0.027mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液中添加 N1-叔丁氧基酰氨基(三氟甲基磺酰亚氨基)甲基丙酰胺 (16mg,0.041mmol) 和三乙胺 (4mg,0.041mmol)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂,并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1,DCM/MeOH) 纯化粗产物,获得标题化合物 (15mg,0.016mmol,58%),为白色固体。Mp 122-126°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 8.41(s, 1H, ArH) ;8.26(bs, 1H, NH) ;7.85(m, 7H, ArH) ;7.32(m, 8H, ArH) ;6.31(d, J = 8.1Hz, 1H, NH) ;5.56(m, 1H, H2''') ;5.37(s, 2H, ArCH₂) ;4.85(m, 2H, H3''') ;4.56(m, 2H, H1''') ;4.45(m, 2H, H6') ;4.32(m, 1H, H3') ;3.25(m, 2H, H3'') ;1.63(m, 2H, H1'') ;1.50(s, 9H, (CH₃)₃) ;1.46(s, 9H, (CH₃)₃) ;1.15(m, 2H, H2'')。质谱 (ES, +ve)m/z950(100%) [MH⁺]。C₅₅H₆₀N₅O₁₀ 的 HRMS 计算值 950.4340,实测值 950.4339。

[1477] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-(3-[[二叔丁氧羰基]胍基]丙基)-2,5-二氧代己基)苯甲酸烯丙酯 (153)

[1478]

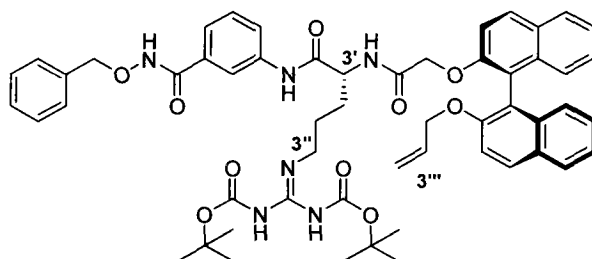


[1479] 向 159 (25mg,0.036mmol) 在 DCM(2mL) 中的溶液中添加 N1-叔丁氧基酰氨基(三氟甲基磺酰亚氨基)甲基丙酰胺 (21mg,0.054mmol) 和三乙胺 (0.1mL)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。蒸发溶剂,并通过闪蒸柱色谱法 (15 : 1,DCM/MeOH) 纯化粗产物,获得标题化合物 (31mg,0.034mmol,97%),为白色固体。Mp 70°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 8.57(s, 1H, ArH) ;8.26(bs, 1H, NH) ;7.88(m, 7H, ArH) ;7.28(m, 8H, ArH) ;6.34(d, J = 8.1Hz, 1H, NH) ;

6.03(m, 1H, CH-酯); 5.58(m, 1H, H2'''); 5.40(dd, $J = 1.5, 17.1$ Hz, 1H, H3_a-酯); 5.28(dd, $J = 1.5, 10.5$ Hz, 1H, H3_b-酯); 4.85(m, 4H, H1-酯和 H3'''); 4.50(m, 4H, H6'和 H1'''); 4.34(m, 1H, H3'); 3.26(m, 2H, H3''); 1.62(m, 2H, H1''); 1.50(s, 9H, (CH₃)₃); 1.46(s, 9H, (CH₃)₃); 1.10(m, 2H, H2''). 质谱(ES, +ve)m/z 900(10%) [MH⁺], 700(100%)。C₅₁H₅₈N₅O₁₀的HRMS计算值900.4184, 实测值900.4179。

[1480] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-(3-[[二叔丁氧羰基]胍基]丙基)-2,5-二氧代己基)-N-苄氧基苯甲酰胺(154)

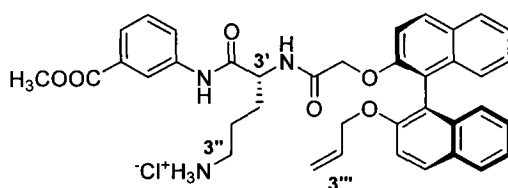
[1481]



[1482] 向161(51mg, 0.067mmol)在DCM(3mL)中的溶液中添加N1-叔丁氧基酰氨基(三氟甲基磺酰亚氨基)甲基丙酰胺(39mg, 0.10mmol)和三乙胺(0.1mL)。将所得溶液在N₂下搅拌16小时。蒸发溶剂,并通过闪蒸柱色谱法(15:1, DCM/MeOH)纯化粗产物,获得标题化合物(58mg, 0.060mmol, 90%),为白色固体。Mp 112°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 9.05(s, 1H, ArH); 8.25(bs, 1H, NH); 7.90(m, 4H, ArH); 7.31(m, 16H, ArH); 6.34(d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH); 5.63(m, 1H, H2'''); 5.00(s, 2H, ArCH₂); 4.89(m, 2H, H3'''); 4.51(m, 4H, H6'和 H1'''); 4.25(m, 1H, H3'); 3.23(m, 2H, H3''); 1.65(m, 2H, H1''); 1.50(s, 9H, (CH₃)₃); 1.44(s, 9H, (CH₃)₃); 1.10(m, 2H, H2''). 质谱(ES, +ve)m/z 987(100%) [MNa⁺], 965(90%) [MH⁺]。C₅₅H₆₁N₆O₁₀的HRMS计算值965.4449, 实测值965.4422。

[1483] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-3-(3-氨基丙基)-1,4-二氮杂-2,5-二氧代己基)苯甲酸甲酯盐酸盐(155)

[1484]

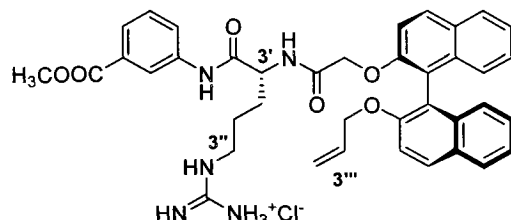


[1485] 使用通用N-Boc脱保护程序(程序A),从146(56mg, 0.077mmol)合成标题化合物,获得155(38mg, 0.057mmol, 74%),为高度吸湿的乳酪色固体。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 8.02(m, 2H, ArH); 7.92(m, 2H, ArH); 7.75(m, 2H, ArH); 7.34(m, 8H, ArH); 7.06(m, 2H, ArH); 5.71(m, 1H, H2'''); 4.90(m, 2H, H3'''); 4.59(m, 5H, H6', H1'''和 H3'); 3.93(s, 3H, OCH₃); 2.76(m, 2H, H3''); 1.67(m, 2H, H1''); 1.30(m, 2H, H2''). ¹³C NMR(CD₃OD, 75MHz): δ 170.9, 1-CO; 170.6, C5'; 168.1, C2'; 155.4, ArC; 154.1, ArC; 139.8, C2'''; 138.0, ArC; 135.1, ArC; 134.9, ArC; 132.1, ArCH; 131.5, ArC; 131.3, ArC; 131.0, ArCH; 130.8, ArCH; 130.2, ArCH; 129.3, ArC; 129.2, ArCH; 127.6, ArCH; 127.3, ArCH; 127.1, ArCH; 126.4, ArCH; 126.3, ArCH; 126.0, ArCH; 125.5, ArCH; 125.3, ArCH; 124.8, ArCH; 122.1, ArC; 121.8, ArC; 117.0, C3'''; 117.0, ArCH; 116.2, ArCH; 70.9, C1'''; 67.4, C6'; 53.1, H3'; 52.6,

OCH₃; 40.1, C3''; 30.3, C2''; 24.5, C1''。质谱 (ES, +ve) m/z 632 (100%) [M⁺]。C₃₈H₃₈N₃O₆ 的 HRMS 计算值 632.2761, 实测值 632.2777。

[1486] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-(3-胍基丙基)-2,5-二氧代己基)苯甲酸甲酯盐酸盐 (156)

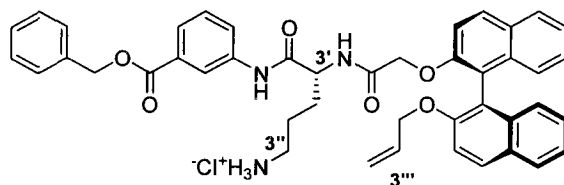
[1487]



[1488] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 151 (49mg, 0.056mmol) 合成标题化合物, 获得 156 (32mg, 0.045mmol, 80%), 为乳酪色固体。Mp 124-126°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 8.28 (s, 1H, ArH); 7.90 (m, 4H, ArH); 7.32 (m, 9H, ArH); 7.07 (m, 2H, ArH); 5.73 (m, 1H, H2'''); 4.97 (m, 2H, H3'''); 4.52 (m, 5H, H6', H1''' 和 H3'); 3.92 (s, 3H, OCH₃); 3.01 (m, 2H, H3''); 1.63 (m, 2H, H1''); 1.17 (m, 2H, H2'')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz): δ 171.0, 1-CO; 170.4, C5'; 168.0, C2'; 158.4, CN₃; 155.4, ArC; 154.2, ArC; 140.0, C2'''; 138.8, ArC; 135.1, ArC; 135.0, ArC; 132.0, ArCH; 131.3, ArC; 131.1, ArC; 131.0, ArCH; 130.7, ArCH; 130.2, ArCH; 129.4, ArC; 129.3, ArCH; 127.7, ArCH; 127.6, ArCH; 126.4, ArCH; 126.3, ArCH; 126.1, ArCH; 126.0, ArCH; 125.9, ArCH; 125.4, ArCH; 125.4, ArCH; 122.0, ArC; 121.9, ArC; 117.2, C3'''; 117.0, ArCH; 116.4, ArCH; 70.8, C1'''; 69.4, C6'; 53.5, H3'; 52.9, OCH₃; 41.8, C3''; 30.6, C2''; 25.8, C1''。质谱 (ES, +ve) m/z 698 (25%) [MNa⁺], 413 (100%)。C₃₉H₄₀N₅O₆ 的 HRMS 计算值 674.2979, 实测值 674.2979。

[1489] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-3-(3-氨基丙基)-1,4-二氮杂-2,5-二氧代己基)苯甲酸苄酯盐酸盐 (157)

[1490]

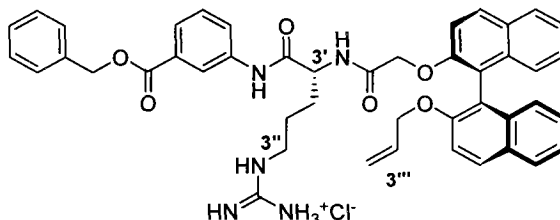


[1491] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 148 (35mg, 0.043mmol) 合成标题化合物, 获得 157 (30mg, 0.040mmol, 93%), 为高度吸湿的乳酪色固体。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz): δ 8.25 (s, 1H, ArH); 7.80 (m, 7H, ArH); 7.28 (m, 11H, ArH); 5.58 (m, 1H, H2'''); 5.27 (s, 2H, ArCH₂); 4.79 (m, 2H, H3'''); 4.46 (m, 5H, H6', H1''' 和 H3'); 2.68 (m, 2H, H3''); 1.59 (m, 2H, H1''); 1.22 (m, 2H, H2'')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 125MHz): δ 171.2, 1-CO; 169.8, C5'; 167.2, C2'; 153.9, ArC; 152.8, ArC; 137.2, C2'''; 136.4, ArC; 133.7, ArC; 133.6, ArC; 133.1, ArCH; 131.0, ArCH; 129.2, ArC; 129.0, ArC; 128.4, ArCH; 128.2, ArCH; 128.0, ArCH; 127.0, ArCH; 126.8, ArCH; 126.6, ArCJH; 126.4, ArCH; 125.2, ArCH; 126.0, ArCH; 125.6, ArCH; 125.2, ArCH; 124.4, ArCH; 123.9, ArCH; 123.0, ArC; 122.8, ArC; 121.0, ArCH; 120.8, ArCH; 119.5, ArC; 117.2, ArC; 116.2, C3'''; 115.0, ArCH; 112.3, ArCH; 70.2, C1'''; 67.7, C6'; 51.2, C3';

40.4, C3''; 32.8, C2''; 23.0, C1''。质谱 (ES, +ve) m/z 750 (35%) $[MK^+]$, 360 (100%)。C₄₄H₄₂N₃O₆ 的 HRMS 计算值 708.3074, 实测值 708.3062。

[1492] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-(3-胍基丙基)-2,5-二氧代己基)苯甲酸苄酯盐酸盐 (158)

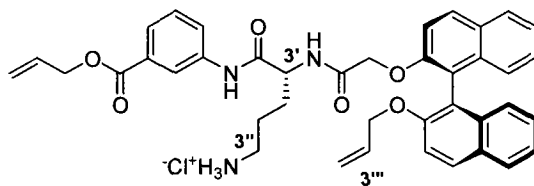
[1493]



[1494] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 152 (15mg, 0.016mmol) 合成标题化合物, 获得 158 (6mg, 0.0076mmol, 48%), 为高度吸湿的乳酪色固体。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz): δ 8.22 (s, 1H, ArH); 7.79 (m, 7H, ArH); 7.25 (m, 13H, ArH); 5.59 (m, 1H, H2'''); 5.27 (s, 2H, ArCH₂); 4.80 (m, 2H, H3'''); 4.47 (m, 4H, H1''' 和 H6'); 4.28 (dd, $J = 5.0, 7.0$ Hz, 1H, H3'); 2.92 (m, 2H, H3''); 1.54 (m, 2H, H1''); 1.08 (m, 2H, H2'')。 ¹³C NMR (CDCl₃, 125MHz): δ 169.8, 1-CO; 168.9, C5'; 166.4, C2'; 153.4, ArC; 152.7, ArC; 137.5, C2'''; 136.2, ArC; 133.4, ArC; 133.3, ArC; 133.2, ArCH; 131.4, ArC; 131.2, ArC; 130.5, ArCH; 130.4, ArCH; 129.7, ArCH; 129.4, ArC; 128.8, ArCH; 128.5, ArCH; 128.7, ArCH; 128.4, ArCH; 126.9, ArCH; 126.8, ArCH; 126.2, ArCH; 125.9, ArCH; 125.6, ArCH; 124.8, ArCH; 124.6, ArCH; 124.5, ArCH; 121.7, ArCH; 121.2, ArC; 120.9, ArC; 119.6, ArC; 116.9, C3'''; 116.5, ArCH; 114.7, ArCH; 70.2, C1'''; 68.5, C6'; 66.9, ArCH₂; 52.8, C3'; 40.3, C3''; 29.8, C2''; 25.3, C1''。质谱 (ES, +ve) m/z 750 (100%) $[M^+]$ 。C₄₅H₄₄N₅O₆ 的 HRMS 计算值 750.3292, 实测值 750.3273。

[1495] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-3-(3-氨基丙基)-1,4-二氮杂-2,5-二氧代己基)苯甲酸烯丙酯盐酸盐 (159)

[1496]

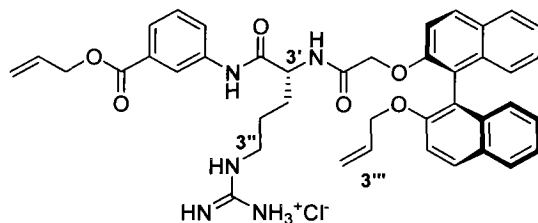


[1497] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 149 (8mg, 0.011mmol) 合成标题化合物, 获得 159 (7mg, 0.010mmol, 92%), 为高度吸湿的乳酪色固体。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.20 (s, 1H, ArH); 7.89 (m, 7H, ArH); 7.26 (m, 8H, ArH); 6.02 (m, 1H, CH-酯); 5.62 (m, 1H, H2'''); 5.34 (dd, $J = 1.5, 15.5$ Hz, 1H, H3_a-酯); 5.20 (dd, $J = 1.5, 10.5$ Hz, 1H, H3_b-酯); 4.83 (m, 2H, H3'''); 4.81 (m, 2H, H1-酯); 4.50 (m, 5H, H6', H3' 和 H1'''); 2.68 (m, 2H, H3''); 1.59 (m, 2H, H1''); 1.12 (m, 2H, H2'')。 ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ 169.5, 1-CO; 169.2, C5'; 166.0, C2'; 154.2, ArC; 152.6, ArC; 138.4, ArC; 133.9, C2-酯; 133.8, C2'''; 133.7, ArC; 132.5, ArC; 131.2, ArC; 130.9, ArCH; 130.4, ArCH; 129.9, ArC; 129.7, ArC; 129.6, ArCH; 128.9, ArCH; 128.4, ArCH; 128.2, ArCH; 126.9, ArCH; 126.0, ArCH; 125.8, ArCH; 125.4, ArCH; 125.3, ArCH; 124.6, ArCH; 124.5, ArCH; 124.0, ArCH; 120.8, ArC; 119.8, ArC; 118.5,

C3-酯;116.8, C3''';116.1, ArCH;114.9, ArCH;70.7, C1-酯;68.7, C1''';66.4, C6';52.2, C3';39.3, C3'';28.6, C2'';26.2, C1''。质谱(ES, +ve)m/z 698(30%)[MK⁺], 123(100%)。C₄₀H₄₀N₃O₆的HRMS计算值658.2917, 实测值658.2918。

[1498] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-(3-胍基丙基)-2,5-二氧代己基)苯甲酸烯丙酯盐酸盐(160)

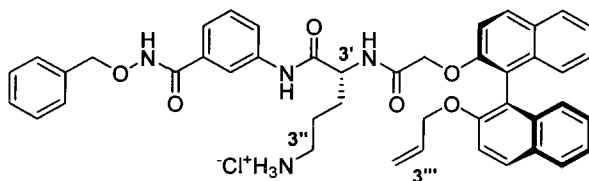
[1499]



[1500] 使用通用N-Boc脱保护程序(程序A),从153(40mg,0.044mmol)合成标题化合物,获得160(11mg,0.015mmol,34%),为高度吸湿的乳酪色固体。¹H NMR(CD₃OD,500MHz): δ 8.38(s,1H,ArH);7.99(t,J=7.5Hz,2H,ArH);7.88(t,J=7.5,2H,ArH);7.76(t,J=8.0Hz,2H,ArH);7.52(d,J=9.0Hz,1H,ArH);7.45(d,J=9.0,1H,ArH);7.40(t,J=8.0Hz,1H,ArH);7.31(dd,J=7.0,14.5Hz,2H,ArH);7.19(t,J=7.0Hz,2H,ArH);7.07(m,2H,ArH);6.82(d,J=8.0Hz,1H,NH);6.04(m,1H,CH-酯);5.70(m,1H,H2''');5.30(m,2H,H3-酯);4.92(m,2H,H3''');4.53(m,6H,H6',H1-酯和H1''');4.43(m,1H,H3');3.04(m,2H,H3'');1.68(m,2H,H1'');1.20(m,2H,H2'')。 ¹³C NMR(CD₃OD,125MHz): δ 171.0,1-CO;167.3, C2';158.4, CN₃;155.3, ArC;154.0, ArC;139.9, ArC;135.1, C2-酯;135.0, C2''';134.8, ArC;131.9, ArC;130.9, ArCH;130.9, ArC;130.8, ArC;130.1, ArCH;129.2, ArCH;129.1, ArCH;127.6, ArCH;127.5, ArCH;126.3, ArCH;126.2, ArC;125.8, ArCH;125.7, ArCH;125.7, ArCH;125.3, ArCH;124.9, ArCH;122.2, ArC;122.1, ArCH;121.8, ArCH;120.4, ArC;118.6, C3-酯;117.1, C3''';117.0, ArCH;116.1, ArCH;72.4, C1-酯;70.9, C1''';69.4, C6';66.7, ArCH₂;53.5, C3';41.8, C3'';30.4, C2'';25.6, C1''。质谱(ES, +ve)m/z700(100%)[M⁺]。C₄₁H₄₂N₅O₆的HRMS计算值700.3135, 实测值700.3129。

[1501] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-3-[(3-氨基丙基)-1,4-二氮杂-2,5-二氧代己基]-N-苄氧基苯甲酰胺盐酸盐(161)

[1502]

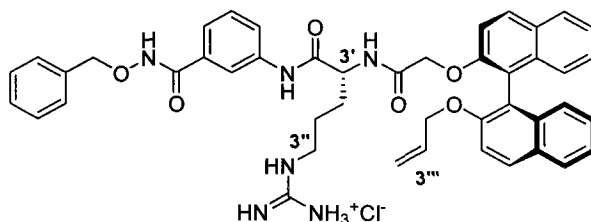


[1503] 使用通用N-Boc脱保护程序(程序A),从150(73mg,0.089mmol)合成标题化合物,获得161(67mg,0.088mmol,99%),为吸湿的白色固体。¹H NMR(CD₃OD,500MHz): δ 7.50(m,20H,ArH);5.63(m,1H,H2''');4.90(m,2H,H3''');4.46(m,6H,H6',H1''''和ArCH₂);3.90(m,1H,H3');3.23(m,2H,H3'');1.62(m,2H,H1'');1.15(m,2H,H2'')。 ¹³C NMR(CD₃OD,75MHz): δ 170.7,1-CO;170.5, C5';167.7, C2';155.4, ArC;154.0, ArC;139.9, C2''';137.3, ArC;135.1, ArC;134.9, ArC;134.8, ArCH;134.1, ArC;131.6, ArC;131.0, ArCH;130.9, ArCH;

130.8, ArCH; 130.6, ArCH; 130.4, ArCH; 130.2, ArCH; 129.6, ArCH; 129.5, ArCH; 129.3, ArCH; 129.2, ArCH; 127.8, ArCH; 127.6, ArCH; 126.8, ArCH; 125.6, ArCH; 125.2, ArCH; 123.8, ArC; 121.9, ArC; 120.6, ArCH; 120.2, ArCH; 118.8, ArCH; 118.4, ArCH; 117.4, C3'''; 116.6, ArC; 79.2, C1'''; 71.0, ArCH₂; 69.5, C6'; 53.2, C3''; 40.0, C3''; 30.3, C2''; 24.5, C1''。质谱 (ES, +ve) m/z 723 (20%) [M⁺], 360 (100%)。C₄₄H₄₃N₄O₆ 的 HRMS 计算值 723.3183, 实测值 723.3137。

[1504] (3R)-3-(6-(2-[2'-烯丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-1,4-二氮杂-3-[(3-胍基丙基)-2,5-(二氧化己基)-N-苄氧基苯甲酰胺盐酸盐 (162)

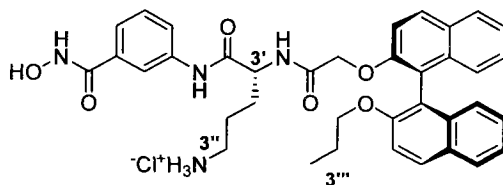
[1505]



[1506] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 154 (16mg, 0.017mmol) 合成标题化合物, 获得 162 (7mg, 0.0087mmol, 51%), 为乳酪色固体。Mp 142°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 7.95 (m, 4H, ArH); 7.33 (m, 16H, ArH); 5.60 (m, 1H, H2'''); 4.96 (m, 2H, H3'''); 4.49 (m, 6H, H6', H1''') 和 ArCH₂); 3.97 (m, 1H, H3') ; 3.04 (m, 2H, H3'') ; 1.66 (m, 2H, H1'') ; 1.20 (m, 2H, H2'')。 ¹³CNMR (CD₃OD, 75MHz): δ 172.6, 1-CO; 171.1, C5'; 167.7, C2'; 158.4, CN₃; 155.4, ArC; 154.0, ArC; 139.8, C2'''; 136.8, ArC; 135.1, ArC; 135.0, ArC; 134.9, ArCH; 134.0, ArC; 131.4, ArC; 130.9, ArCH; 130.9, ArCH; 130.8, ArCH; 130.4, ArCH; 130.2, ArCH; 130.0, ArCH; 129.7, ArCH; 129.5, ArCH; 129.3, ArCH; 129.2, ArCH; 127.6, ArCH; 127.5, ArCH; 126.4, ArCH; 125.9, ArCH; 124.6, ArC; 123.8, ArC; 121.9, ArC; 120.4, ArCH; 120.3, ArCH; 118.8, ArCH; 118.0, ArCH; 117.0, C3'''; 116.2, ArC; 79.2, C1'''; 71.0, ArCH₂; 69.4, C6'; 53.6, C3'; 41.8, C3''; 30.5, C2''; 25.7, C1''。质谱 (ES, +ve) m/z 765 (20%) [M⁺], 102 (100%)。C₄₅H₄₅N₆O₆ 的 HRMS 计算值 765.3401, 实测值 765.3375。

[1507] (3R)-(3-(3-氨基丙基)-1,4-二氮杂-7-氧杂-2,5-二氧化己基-3-(6-(2-[2'-丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-N-羟基苯甲酰胺盐酸盐 (163)

[1508]

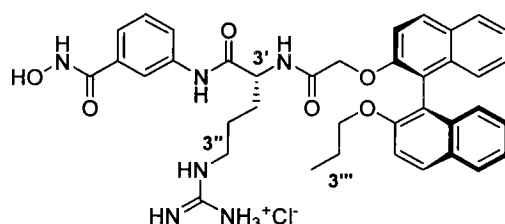


[1509] 向 150 (28mg, 0.034mmol) 在 THF (3ml) 中的溶液中添加活性炭载钯 (15mg)。用氢气冲洗所得混合物, 并搅拌 16 小时。通过硅藻土过滤混合物, 并蒸发至干。然后对该中间产物进行常规酸脱保护程序 (程序 A), 获得标题化合物 (16mg, 0.024mmol, 70%), 为白色固体。Mp 116°C。¹H NMR (CD₃OD, 500MHz): δ 7.89 (m, 5H, ArH); 7.30 (m, 9H, ArH); 4.56 (m, 2H, H6') ; 4.08 (m, 1H, H3') ; 3.88 (m, 2H, H1''') ; 3.66 (m, 2H, H3'') ; 1.67 (m, 2H, H1'') ; 1.35 (m,

4H, H2'' 和 H2''') ; 0.76 (m, 3H, H3''') 。¹³C NMR (CD₃OD, 125MHz) : δ 170.9, 1-CO ; 170.7, C5' ; 166.3, C2' ; 155.9, ArC ; 154.1, ArC ; 139.7, ArC ; 135.3, ArCH ; 135.1, ArCH ; 131.0, ArC ; 130.9, ArCH ; 130.7, ArCH ; 130.5, ArCH ; 130.4, ArC ; 130.2, ArC ; 130.1, ArCH ; 129.5, ArCH ; 129.3, ArCH ; 129.1, ArCH ; 127.5, ArCH ; 126.9, ArCH ; 126.4, ArCH ; 125.9, ArCH ; 125.6, ArCH ; 125.3, ArC ; 124.7 ; ArC ; 124.5, ArC ; 117.0, ArCH ; 116.9, ArCH ; 116.2, ArC ; 72.1, C6' ; 69.5, C1''' ; 53.1, C3' ; 40.0, C3'' ; 30.4, C2'' ; 24.8, C2''' ; 23.7, C1'' ; 10.5, C3''' 。质谱 (ES, +ve) m/z 636 (50%) [M⁺], 623 (100%) 。C₃₇H₃₉N₄O₆ 的 HRMS 计算值 635.2870, 实测值 635.2863。

[1510] (3R)-(1,4-二氮杂-3-(3-胍基丙基)-7-氧杂-2,5-二氧代己基-3-(6-(2-[2'-丙氧基-{1,1'}-(S)-联二萘-2-基氧基])-N-羟基苯甲酰胺盐酸盐 (164)

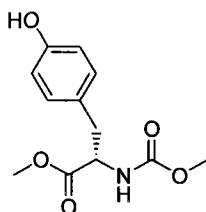
[1511]



[1512] 向 154 (39mg, 0.040mmol) 在 THF (3ml) 中的溶液中添加活性炭载钯。用氢气冲洗所得混合物, 并搅拌 16 小时。通过硅藻土过滤混合物, 并蒸发至干。然后对该中间产物进行常规酸脱保护程序 (程序 A), 获得标题化合物 (24mg, 0.034mmol, 84%), 为白色固体。Mp 158-160°C。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) : δ 9.96 (bs, 1H, OH) ; 7.95 (m, 5H, ArH) ; 7.24 (m, 9H, ArH) ; 4.45 (AB_q, J = 14.1Hz, 2H, H6') ; 4.09 (m, 1H, H3') ; 3.92 (m, 2H, H1''') ; 3.03 (m, 2H, H3'') ; 1.62 (m, 2H, H1'') ; 1.40 (m, 2H, H2''') ; 1.17 (m, 2H, H2'') ; 0.51 (t, J = 7.2Hz, 3H, H3''') 。¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz) : δ 170.9, 1-CO ; 170.8, C5' ; 170.8, C2' ; 158.5, CN₃ ; 155.9, ArC ; 154.0, ArC ; 139.9, ArC ; 135.2, ArCH ; 135.1, ArCH ; 131.5, ArC ; 131.0, ArC ; 130.9, ArCH ; 130.7, ArCH ; 130.2, ArC ; 130.1, ArC ; 129.3, ArCH ; 129.1, ArCH ; 127.6, ArCH ; 127.5, ArCH ; 126.4, ArCH ; 125.9, ArCH ; 125.3, ArCH ; 124.7, ArCH ; 124.4, ArCH ; 124.2, ArCH ; 123.6, ArC ; 122.0, ArC ; 120.3, ArC ; 116.9, ArCH ; 116.2, ArCH ; 72.1, C6' ; 69.4, C1''' ; 52.5, C3' ; 41.9, C3'' ; 30.5, C2'' ; 25.7, C2''' ; 23.7, C1'' ; 10.5, C3''' 。质谱 (ES, +ve) m/z 677 (100%) [M⁺]。C₃₈H₄₁N₆O₆ 的 HRMS 计算值 677.3088, 实测值 677.3130。

[1513] (2S)-3-(4-羟基苯基)-2-甲氧基酰氨基丙酸甲酯 (170)

[1514]

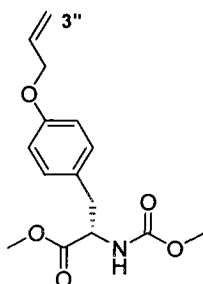


[1515] 在 0°C 下, 向 (2S)-2-氨基-3-(4-羟基苯基)丙酸甲酯盐酸盐 (189mg, 0.82mmol) 和碳酸氢钠 (210mg, 2.5mmol) 在 THF (3mL) 和水 (3mL) 中的溶液中添加氯甲酸甲酯 (86mg, 0.9mmol), 并将所得混合物搅拌 3 小时。用水 (30mL) 终止反应, 用 EtOAc (30mL)

和 DCM(2x30mL) 萃取。将合并的有机部分干燥并蒸发至干, 获得标题化合物 (195mg, 0.77mmol, 94%), 为清澈的油, 其波谱数据与报道的数据一致。¹²⁷ ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 6.95(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 6.73(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3' 和 ArH5'); 5.31(d, J = 8.4Hz, 1H, NH); 4.59(m, 1H, H₂); 3.71(s, 3H, CH₃, NCOOCH₃); 3.65(s, 3H, OCH₃); 3.01(m, 2H, C₃)。质谱 (ES, +ve)m/z 254(100%) [MH⁺]。C₁₂H₁₆NO₅ 的 HRMS 计算值 254.1029, 实测值 254.1036。

[1516] (2S)-3-(4-烯丙氧基苯基)-2-甲氧基酰氨基丙酸甲酯 (171)

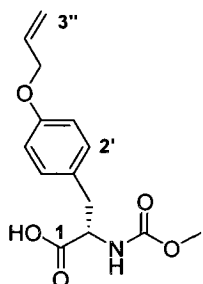
[1517]



[1518] 向 170(195mg, 0.77mmol) 在 DMF(6mL) 中的溶液中添加 K₂CO₃(213mg, 1.54mmol), 在 N₂ 下, 将所得混合物在室温下搅拌 20 分钟, 然后添加烯丙基溴 (0.14mL, 1.54mmol)。在 16 小时后, 用水 (30mL) 终止反应, 并用 EtOAc(3x 30mL) 萃取。用水 (5x30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤合并的有机部分。将剩余的有机部分干燥并蒸发至干, 获得标题化合物 (220mg, 0.75mmol, 98%), 为白色固体。Mp 145-146°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 7.02(d, J = 8.7Hz, ArH2' 和 ArH6'); 6.83(d, J = 8.4Hz, ArH3' 和 ArH5'); 6.04(m, 1H, H₂''); 5.40(dd, J = 1.5, 17.1Hz, 1H, H_{3a}''); 5.27(dd, J = 1.2, 10.5Hz, 1H, H_{3b}''); 5.18(d, J = 7.5Hz, NH); 4.60(m, 1H, H₂); 4.50(d, J = 5.1Hz, 2H, H₁''); 3.71(s, 3H, NCOOCH₃); 3.66(s, 3H, OCH₃); 3.03(m, 2H, C₃)。质谱 (ES, +ve)m/z [MH⁺]。C₁₅H₂₀NO₅ 的 HRMS 计算值 294.1342, 实测值 294.1346。

[1519] (2S)-3-(4-烯丙氧基苯基)-2-甲氧基酰氨基丙酸 (172)

[1520]

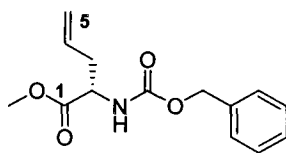


[1521] 向 171(220mg, 0.75mmol) 在 THF/水 (3 : 1, 10mL) 中的溶液中添加氢氧化锂 (63mg, 1.50mmol), 并将所得悬浮液搅拌 16 小时。用水 (30mL) 稀释反应混合物, 并真空蒸发除去 THF。用 DCM(30mL) 萃取水层以除去未反应的原料。用 10% HCl 将水相的 pH 调整到 pH 3, 并用 DCM(3x40mL) 萃取所得沉淀。将合并的有机部分干燥并蒸发至干, 获得标题化合物 (186mg, 0.67mmol, 89%), 为白色固体。Mp 170-172°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz): δ 9.39(bs, 1H, COOH); 7.07(d, J = 8.7Hz, ArH2' 和 ArH6'); 6.84(d, J = 8.4Hz, ArH3' 和 ArH5'); 6.03(m, 1H, H₂''); 5.39(dd, J = 1.2, 17.1Hz, 1H, H_{3a}''); 5.27(dd, J = 1.2, 10.5Hz, 1H, H_{3b}''); 4.62(dd, J = 6.0, 13.2Hz 1H, H₂); 4.50(d, J = 5.4Hz, C 1''); 3.65(s,

3H, NCOOCH₃) ;3.08(m, 2H, H3)。质谱 (CI, +ve)m/z 280(50%) [MH⁺], 220(100%) [MH⁺ 减去甲氧基碳酸根]。C₁₄H₁₇NO₅ 的 HRMS 计算值 279.1107, 实测值 279.1114。

[1522] (2S)-2-苄氧基酰氨基-4-戊烯酸甲酯 (173)

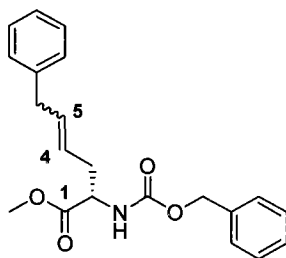
[1523]



[1524] 向 (2S)-2-氨基-4-丙酸甲酯盐酸盐 (422mg, 2.56mmol) 和 NaHCO₃ (645mg, 7.68mmol) 在 THF/水 (3mL/3mL, 1:1) 中的溶液中添加氯甲酸苄酯 (482mg, 2.82mmol), 并将所得混合物搅拌 16 小时。用 3% HCl (20mL) 终止反应, 用 DCM (3x20mL) 萃取, 干燥并浓缩, 获得标题化合物 (676mg, 2.56mmol, 100%), 为清澈的油, 其波谱数据与报道的数据一致。¹²⁸[α]_D²⁰+9.1(c. 0.15 在 CHCl₃ 中) (lit. [α]_D²⁰+6.4(c. 1.05 在 MeOH 中))¹²⁸ ¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 7.33(m, 5H, ArH) ;5.69(m, 1H, H4) ;5.56(d, J = 7.8Hz, 1H, NH) ;5.12(m, 4H, ArCH₂, C5) ;4.47(m, 1H, H2) ;3.72(s, 3H, OCH₃) ;2.54(m, 2H, H3)。质谱 (CI, +ve) m/z 264(20%) [MH⁺], 113(100%)。C₁₄H₁₈NO₄ 的 HRMS 计算值 264.12358, 实测值 264.12421。

[1525] (2S, 4E/Z)-2-苄氧基酰氨基-6-苯基-4-己酸甲酯 (174)

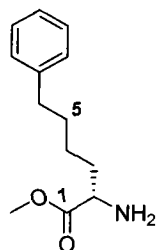
[1526]



[1527] 向 173(181mg, 0.69mmol) 在 DCM(13.8mL) 中的溶液中添加烯丙基苯 (163mg, 1.38mmol) 和 Grubbs 第一代催化剂 (28mg, 0.0345mmol)。将混合物加热回流 16 小时。除去溶剂, 并通过闪蒸柱色谱法 (4:1, 己烷/EtOAc) 纯化粗产物, 获得标题化合物, 为 E 和 Z 异构体的 1:1 混合物 (103mg, 0.29mmol, 42%), 为棕色的油。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 7.26(m, 10H, ArH) ;5.72(m, 1H, H4) ;5.42(m, 2H, NH 和 H5) ;5.13(s, 2H, ArCH₂O) ;5.50(m, 1H, H2) ;3.74/3.71(s, 3H, OCH₃[E & Z]) ;3.39/3.34(d, J = 7.5, 6.6Hz, 2H, H6) ;2.54(m, 2H, H3)。质谱 (CI, +ve)m/z 354(20%) [MH⁺], 263(100%)。C₂₁H₂₄NO₄ 的 HRMS 计算值 354.17053, 实测值 354.17077。

[1528] (2S)-2-氨基-6-苯基己酸甲酯 (175)

[1529]

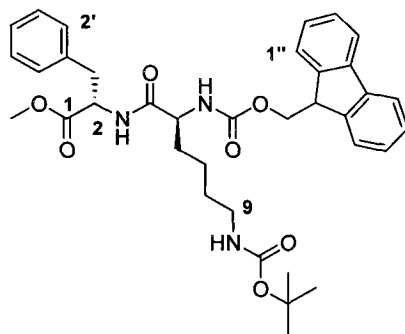


[1530] 向 174(118mg, 0.33mmol) 在 THF(30mL) 中的溶液中添加活性炭载钯 (62mg,

0.029mmol)。将烧瓶抽气,用H₂气充气两次,然后在室温下搅拌16小时。将反应混合物过滤通过硅藻土并蒸发至干,获得标题化合物(73mg,0.33mmol,100%),为浅棕色的油。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.21(m,5H,ArH);3.71(m,6H,OCH₃,NH₂和H₂);2.60(m,2H,H₆);1.62(m,6H,H₃,H₄和H₅)。质谱(CI,+ve)m/z 222(30%)[MH⁺],113(100%)。C₁₃H₂₀NO₂的HRMS计算值222.14940,实测值222.14934。

[1531] (2S,5S)-3-氮杂-2-苄基-9-(叔丁氧基酰氨基)-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯(176)

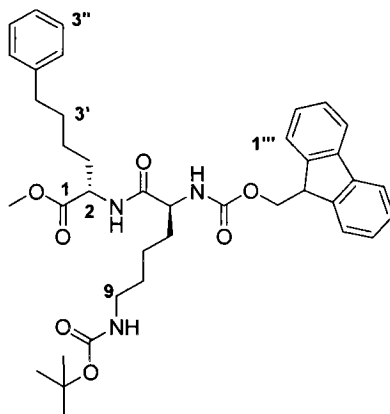
[1532]



[1533] 使用通用偶联程序(程序B),从(1S)-2-苄基-1-甲氧羰基乙基氯化铵(300mg,1.39mmol)和(2S)-6-叔丁氧基酰氨基-2-(9H-9-芴基甲氧基)酰氨基己酸(769mg,1.64mmol)合成标题化合物,获得176(848mg,1.35mmol,97%),为白色固体。Mp 87-90°C。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 7.75(d,J=7.2Hz,2H,ArH1''和ArH8);7.58(d,J=7.2Hz,2H,ArH4''和ArH5'');7.39(t,J=7.2Hz,2H,ArH3''和ArH6);7.30(t,J=6.9Hz,2H,ArH2''和ArH7'');7.21(m,2H,ArH3'和ArH5');7.07(m,1H,ArH4');6.61(d,J=7.2Hz,1H,NH);5.56(d,J=8.4Hz,1H,NH);4.85(dd,J=6.3,14.1Hz,1H,H₂);5.69(bs,1H,NH);4.36(m,2H,OCH₂-H_{9''});4.19(m,2H,H₅和H_{9''});3.69(s,3H,OCH₃);3.09(m,2H,H₂-CH₂);3.04(m,2H,H₉);1.77(m,2H,H₇);1.63(m,2H,H₆);1.42(s,9H,C(CH₃)₃);1.33(m,2H,H₈)。质谱(ES,+ve)m/z630(10%)[MH⁺],104(100%)。C₃₆H₄₄N₃O₇的HRMS计算值630.3179,实测值630.3189。

[1534] (2S,5S)-3-氮杂-9-(叔丁氧基酰氨基)-5-(9H-9-芴基甲氧基酰氨基)-4-氧代-3-(4'-苯基丁基)壬酸甲酯(177)

[1535]

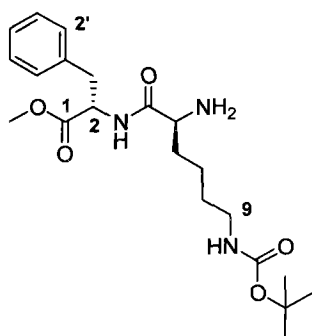


[1536] 使用通用偶联程序(程序B),从175(63mg,0.29mmol)和(2S)-6-叔丁氧基酰氨基-2-(9H-9-芴基甲氧基)酰氨基己酸(113mg,0.24mmol)合成标题化合物,获得

177 (138mg, 0.21mmol, 86%), 为清澈的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.73 (d, J = 7.2Hz, 2H, ArH1''' 和 ArH8'''); 7.57 (d, J = 5.4Hz, 2H, ArH4''' 和 ArH5'''); 7.37 (t, J = 7.8Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH6'''); 7.19 (m, 7H, ArH2''', ArH7''', ArH1'', ArH2'', ArH3'', ArH4'', ArH5'' 和 ArH6); 6.80 (d, J = 7.2Hz, 1H, NH); 5.71 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH); 4.78 (bs, 1H, NH); 4.55 (m, 1H, H2); 4.37 (d, J = 6.9Hz, 2H, OCH₂-H9'''); 4.20 (m, 2H, H5 和 H9'''); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.07 (m, 2H, H9); 2.53 (t, J = 7.8Hz, 2H, H4'); 1.84 (m, 2H, H7); 1.62 (m, 2H, H6); 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.36 (m, 2H, H8); 1.26 (m, 4H, H2' 和 H3')。质谱 (ES, +ve)m/z 673 (100%) [MH⁺]。C₃₉H₅₀N₃O₇ 的 HRMS 计算值 672.3649, 实测值 672.3624。

[1537] (2S,5S)-5-氨基-3-氮杂-2-苄基-9-(叔丁氧基酰氨基)-4-氧代壬酸甲酯 (178)

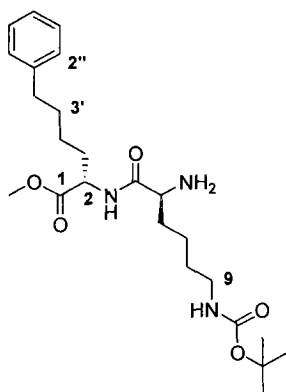
[1538]



[1539] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 176 (836mg, 1.33mmol) 合成标题化合物, 获得 178 (142mg, 0.35mmol, 26%), 为清澈的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.66 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH); 7.22 (m, 3H, ArH3', ArH4' 和 ArH5'); 7.10 (m, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 4.83 (m, 1H, H2); 4.60 (bs, 1H, NH); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.29 (dd, J = 4.5, 7.5Hz, 1H, H5); 3.08 (m, 2H, H2-CH₂); 3.06 (m, 2H, H9); 1.67 (m, 2H, H7); 1.46 (m, 2H, H6); 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.24 (m, 2H, H8)。质谱 (ES, +ve)m/z 409 (100%) [MH⁺]。

[1540] (2S,5S)-2-氨基-3-氮杂-9-(叔丁氧基酰氨基)-4-氧代-2-(4-苯基丁基)壬酸甲酯 (179)

[1541]

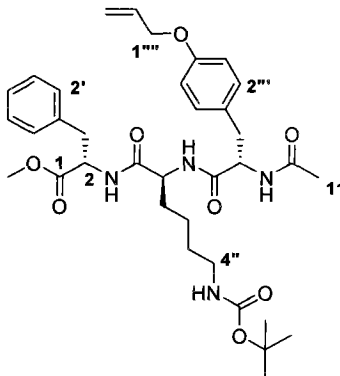


[1542] 使用通用 N-Fmoc 脱保护程序 (程序 C), 从 177 (138mg, 0.21mmol) 合成标题化合物, 获得 179 (78mg, 0.17mmol, 81%), 为浅棕色的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.67 (d, J = 8.1Hz, 1H, NH); 7.22 (m, 5H, ArH); 4.56 (m, 2H, H2 和 H5); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.11 (m, 2H, H9); 2.60 (t, J = 7.5Hz, 2H, H4'); 1.83 (m, 2H, H7); 1.66 (m, 6H, H1', H2' 和 H3'); 1.44 (s, 9H,

$C(CH_3)_3$); 1.29 (m, 2H, H8); 0.86 (m, 2H, H6)。质谱 (ES, +ve) m/z 450 (100%) $[MH^+]$ 。 $C_{24}H_{40}N_3O_5$ 的 HRMS 计算值 450.2968, 实测值 450.2950。

[1543] (2S, 5S, 8S)-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-2-苄基-5-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯 (180)

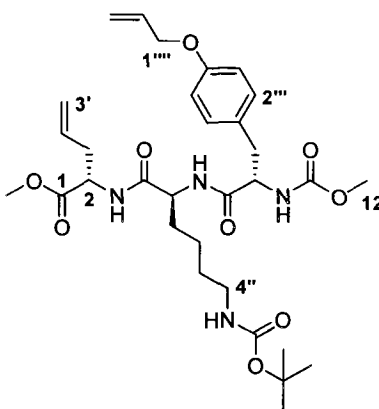
[1544]



[1545] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 16 (76mg, 0.29mmol) 和 178 (142mg, 0.35mmol) 合成标题化合物, 获得 180 (135mg, 0.21mmol, 72%), 为灰白色固体。Mp 122-126 °C。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.24 (m, 3H, ArH3', ArH4' 和 ArH5'); 7.12 (m, 2H, ArH2' 和 ArH6'); 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH3''' 和 ArH5'''); 6.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, NH); 6.01 (m, 1H, H2'''); 5.37 (dd, $J = 1.5, 17.1$ Hz, 1H, H3_a'''); 5.25, $J = 1.2, 10.5$ Hz, 1H, H3_b'''); 4.87 (bs, 1H, NH); 4.79 (m, 1H, H2); 4.68 (m, 1H, H5); 4.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H, H1'''); 4.43 (m, 1H, H8); 3.69 (s, 3H, OCH₃); 3.06 (m, 4H, 2-CH₂ 和 8-CH₂); 2.93 (m, 2H, H4''); 1.95 (s, 3H, H11); 1.75 (m, 2H, H2''); 1.55 (m, 2H, H1''); 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.26 (m, 2H, H3'')。质谱 (ES, +ve) m/z 653 (10%) $[MH^+]$; 104 (100%)。 $C_{35}H_{48}N_4O_8Na$ 的 HRMS 计算值 675.3370, 实测值 675.3358。

[1546] (2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-11-氧杂-4,7,10-三氧代十二酸甲酯 (181)

[1547]

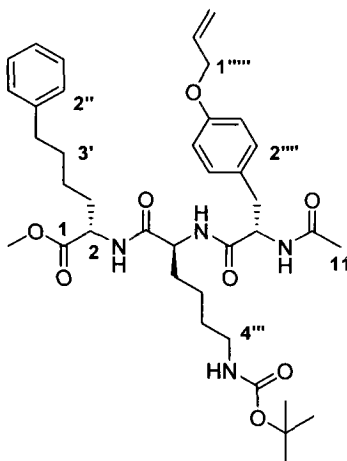


[1548] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 24 (340mg, 0.95mmol) 和 172 (148mg, 0.53mmol) 合成标题化合物, 获得 181 (264mg, 0.43mmol, 81%), 为灰白色固体。Mp 90-91 °C。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz): δ 7.08 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 7.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH); 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5'''); 6.03 (m, 1H, H2'''); 5.63 (m, 1H, H2'); 5.39 (dd, $J = 1.5, 17.1$ Hz, 1H, H3_a'''); 5.27 (dd, $J = 1.5, 10.8$ Hz, 1H, H3_b'''); 5.12 (m, 2H,

H3') ; 4.93(bs, 1H, NH) ; 4.61(m, 1H, H2) ; 4.51(m, 2H, H5 和 H8) ; 4.49(d, J = 5.1Hz, 2H, H1''') ; 3.74(s, 3H, NCOOCH₃) ; 3.62(s, 3H, OCH₃) ; 3.00(m, 4H, H4'' 和 ArCH₂) ; 2.51(m, 2H, H1') ; 1.80(m, 2H, H2'') ; 1.60(m, 2H, H1'') ; 1.43(s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.28(m, 2H, H3'')。质谱 (ES, +ve)m/z619(60%) [MH⁺] ; 641(100%) [M⁺+Na]。C₃₁H₄₆N₄O₉Na 的 HRMS 计算值 641.3162, 实测值 641.3184。

[1549] (2S, 5S, 8S)-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(4-[叔丁氧基酰氨基]丁基)-4,7,10-三氧代-2-(4-苯基丁基)十一酸甲酯 (182)

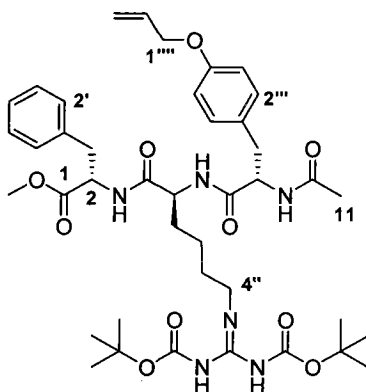
[1550]



[1551] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 16 (37mg, 0.14mmol) 和 179 (78mg, 0.17mmol) 合成标题化合物, 获得 182 (72mg, 0.10mmol, 74%), 为灰白色固体。Mp 112-117 °C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 7.20(m, 5H, ArH) ; 7.09(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.82(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.45(m, 2H, NH) ; 6.09(m, 1H, NH) ; 6.02(m, 1H, H2'''') ; 5.39(dd, J = 1.5, 17.1Hz, 1H, H3_a'''') ; 5.27(dd, J 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b'''') ; 4.79(bs, 1H, NH) ; 4.60(m, 1H, H2) ; 4.48(m, 3H, H5 和 H1'''') ; 4.35(m, 1H, H8) ; 3.72(s, 3H, OCH₃) ; 3.02(m, 4H, H4''', 8-CH₂) ; 2.60(t, J = 8.1Hz, 2H, H4') ; 1.97(s, 3H, H11) ; 1.84(m, 2H, H2''') ; 1.66(m, 6H, H1', H2' 和 H3') ; 1.43(s, 9H, C(CH₃)₃) ; 1.32(m, 4H, H1'' 和 H3')'。质谱 (ES, +ve)m/z695(100%) [MH⁺]。C₃₈H₅₅N₄O₈ 的 HRMS 计算值 695.4020, 实测值 695.4008。

[1552] (2S, 5S, 8S)-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-2-苄基-5-(4-[{二叔丁氧羰基}胍基]丁基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯 (183)

[1553]

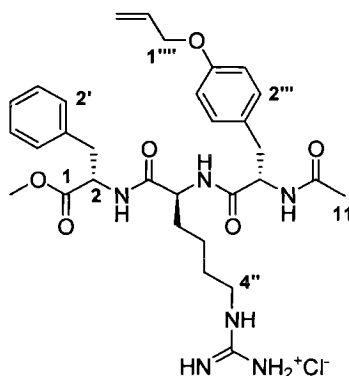


[1554] 向 180 (125mg, 1.19mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中添加 TFA (2mL), 并将所得混合物

搅拌 3 小时。蒸发除去溶剂,通过添加乙醚 (5mL) 沉淀油性中间体,将乙醚倾析掉,并将固体产物真空干燥。向该盐中添加 N1-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (82mg, 0.21mmol)、三乙胺 (0.1mL) 和 DCM(3mL)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。真空蒸发除去溶剂,并通过闪蒸色谱法 (20 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物,获得标题化合物 (177mg, 0.21mmol, 100%), 为灰白色固体。Mp 228°C。¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) : δ 7.26(m, 3H, ArH3', ArH4' 和 ArH5') ; 7.08(m, 4H, ArH2', ArH6', ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.81(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.46(t, J = 8.4Hz, 2H, NH) ; 6.21(d, J = 7.8Hz, 1H, NH) ; 6.00(m, 1H, H2''') ; 5.37(dd, J = 1.2, 16.8Hz, 1H, H3_a''') ; 5.26(dd, J = 1.5, 10.8Hz, 1H, H3_b''') ; 4.78(m, 1H, H2) ; 4.61(m, 1H, H5) ; 4.47(d, J = 5.4Hz, 2H, H1''') ; 4.32(m, 1H, H8) ; 3.71(s, 3H, OCH₃) ; 3.31(m, 2H, 2-CH₂) ; 3.08(m, 2H, 8-CH₂) ; 2.97(d, J = 6.9Hz, 2H, H4'') ; 1.98(s, 3H, H11) ; 1.76(m, 2H, H2'') ; 1.52(m, 2H, H1'') ; 1.48(s, 18H, C(CH₃)₃) ; 1.25(m, 2H, H3'')。质谱 (ES, +ve)m/z 795(20%) [MH⁺] ; 104(100%)。C₄₁H₅₉N₆O₁₀ 的 HRMS 计算值 795.4293, 实测值 795.4310。

[1555] (2S, 5S, 8S)-8-(4-烯丙氧基苄基)-3, 6, 9-三氮杂-2-苄基-5-(4-胍基丁基)-4, 7, 10-三氧代十一酸甲酯盐酸盐 (165)

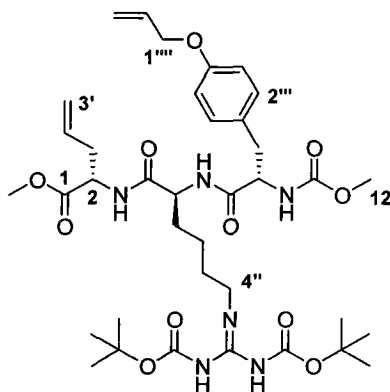
[1556]



[1557] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 183 (157mg, 0.20mmol) 合成标题化合物, 获得 165 (93mg, 0.15mmol, 74%), 为白色固体。Mp 175-179°C。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz) : δ 7.20(m, 5H, ArH') ; 7.11(d, J = 8.1Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.78(d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.01(m, 1H, H2''') ; 5.35(dd, J = 1.2, 16.8Hz, 1H, H3_a''') ; 5.20, J = 1.5, 10.8Hz, 1H, H3_b''') ; 4.60(dd, J = 5.7, 8.1Hz, 1H, H2) ; 4.45(m, 1H, H5) ; 4.47(d, J = 5.4Hz, 2H, H1''') ; 4.34(dd, J = 4.8, 8.4Hz, 1H, H8) ; 3.65(s, 3H, OCH₃) ; 3.05(m, 4H, 2-CH₂ 和 8-CH₂) ; 2.77(m, 2H, H4'') ; 1.90(s, 3H, H11) ; 1.73(m, 2H, H2'') ; 1.56(m, 2H, H1'') ; 1.37(m, 2H, H3'')。¹³C NMR(CD₃OD, 75MHz) : δ 173.6, C7 ; 173.4, C4 ; 173.3, C2 ; 173.0, C10 ; 158.7, CN₃ ; 158.4, ArC4''' ; 137.8, ArCH2' 和 ArCH6' ; 134.8, C2'''' ; 131.0, ArCH2''' 和 ArC6''' ; 130.3, ArC1''' ; 130.1, ArCH4' ; 129.4, ArC1' ; 127.8, ArCH3' 和 ArCH5' ; 117.2, C3'''' ; 115.6, ArCH3''' 和 ArCH5''' ; 69.7, C1'''' ; 56.6, C2 ; 55.2, C5 ; 54.0, OCH₃ ; 52.7, C8 ; 42.2, C4'' ; 38.3, 2-CH₂ ; 37.8, 8-CH₂ ; 32.6, C1'' ; 28.2, C3'' ; 23.6, C11 ; 22.5, C2''。质谱 (ES, +ve)m/z 596(100%) [MH⁺]。C₃₁H₄₃N₆O₆ 的 HRMS 计算值 595.3244, 实测值 595.3225。

[1558] (2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3, 6, 9-三氮杂-5-(4-[[二叔丁氧羰基]胍基]丁基)-11-氧杂-4, 7, 10-三氧代十二酸甲酯 (184)

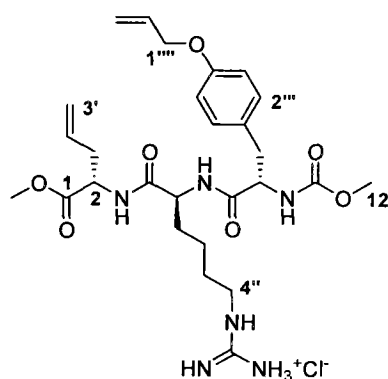
[1559]



[1560] 向 181 (250mg, 0.40mmol) 在 DCM (3mL) 中的溶液中添加 TFA (3mL), 并将所得混合物搅拌 3 小时。真空蒸发除去溶剂, 通过添加乙醚 (5mL) 沉淀油性中间体, 将乙醚倾析掉, 并将固体产物真空干燥。向剩余的盐中添加 N1-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (172mg, 0.44mmol)、三乙胺 (0.5mL) 和 DCM (3mL)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。除去溶剂, 并通过闪蒸色谱法 (20 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (309mg, 0.40mmol, 100%), 为灰白色的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 8.33 (bs, 1H, NH); 7.08 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 6.83 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5'''); 6.69 (t, J = 6Hz, 2H, NH); 6.03 (m, 1H, H2'''); 5.67 (m, 1H, H2'); 5.40 (dd, J = 1.2, 17.1Hz, 1H, H3_a'''); 5.33 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH); 5.27 (m, J = 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b'''); 5.12 (m, 2H, H3'); 4.57 (m, 1H, H2); 4.50 (d, J = 5.1Hz, 2H, H1'''); 4.40 (m, 2H, H5 和 H8); 3.74 (s, 3H, H12); 3.62 (s, 3H, OCH₃); 3.35 (t, J = 6.0Hz, 2H, H4''); 2.99 (m, 2H, ArCH₂); 2.52 (m, 2H, H1'); 1.83 (m, 2H, H2''); 1.57 (m, 2H, H1''); 1.48 (s, 18H, C(CH₃)₃); 1.32 (m, 2H, H3'')。质谱 (ES, +ve) m/z 761 (100%) [MH⁺]₊。C₃₇H₅₇N₆O₁₁ 的 HRMS 计算值 761.4085, 实测值 761.4067。

[1561] (2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3, 6, 9-三氮杂-5-(4-{胍基}丁基)-11-氧代-4, 7, 10-三氧代十二酸甲酯盐酸盐 (166)

[1562]

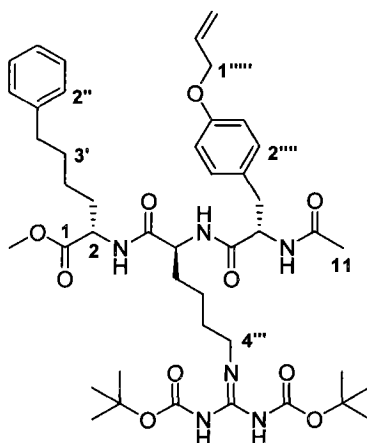


[1563] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 184 (290mg, 0.38mmol) 合成标题化合物, 获得 166 (171mg, 0.29mmol, 76%), 为高度吸湿的白色固体。¹H NMR (CD₃OD, 300MHz): δ 8.24 (d, J = 7.2Hz, 1H, NH); 8.09 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH); 7.13 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 6.82 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5'''); 6.03 (m, 1H, H2'''); 5.77 (m, 1H, H2'); 5.37 (dd, J = 1.8, 17.4Hz, 1H, H3_a'''); 5.22 (dd, J = 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b'''); 5.11 (m, 2H, H3'); 4.50 (d, J = 5.1Hz, 2H, H1'''); 4.42 (m, 2H, H5 和 H8); 4.31 (dd, J = 5.4, 9.0Hz, 1H,

H2) ;3.70 (s, 3H, H12) ;3.58 (s, 3H, OCH₃) ;3.17 (t, J = 6.9Hz, 2H, H4'') ;2.91 (m, 2H, ArCH₂) ;2.52 (m, 2H, H1') ;1.82 (m, 2H, H2'') ;1.62 (m, 2H, H1'') ;1.43 (m, 2H, H3'')。 ¹³C NMR (CD₃OD, 75MHz) : δ 174.0, C7 ;173.6, C1 ;172.9, C4 ;158.5, CN3 ;158.2, ArC4''' ;158.2, C12 ;134.7, C2' ;133.9, C2''' ;131.1, ArCH2''' 和 ArCH6''' ;130.3, ArC1''' ;118.9, C3' ;117.3, C3''' ;114.5, ArCH3''' 和 ArCH5''' ;69.6, C1''' ;57.9, C8 ;54.2, C5 ;53.6, C2 ;52.8, OCH₃ ;42.3, C12 ;38.2, C4'' ;36.6, ArCH₂ ;32.7, C1' ;29.2, C1'' ;23.6, C3'' ;15.5, C2''。 质谱 (ES, +ve) m/z 658 (100%) [MH⁺ 减去 Cl⁻]。 C₂₇H₄₁N₆O₇ 的 HRMS 计算值 561.3037, 实测值 561.3016。

[1564] (2S, 5S, 8S)-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(4-[[二叔丁氧羰基]胍基]丁基)-4,7,10-三氧代-2-(4-苯基丁基)十一酸甲酯 (185)

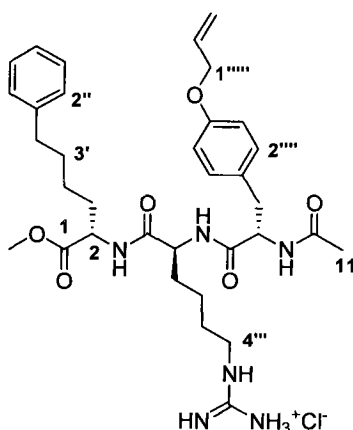
[1565]



[1566] 向 182 (40mg, 0.058mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中添加 TFA (2mL), 并将所得混合物搅拌 3 小时。除去溶剂, 油性中间体在添加乙醚 (5mL) 后固化, 将乙醚倾析掉, 并将固体产物真空干燥。向剩余的盐中添加 N1-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (34mg, 0.086mmol)、三乙胺 (0.1mL) 和 DCM (2mL)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。除去溶剂, 并通过闪蒸色谱法 (20 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (46mg, 0.054mmol, 95%), 为灰白色固体。Mp 198°C。 ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.20 (m, 5H, ArH) ;7.08 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ;6.81 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ;6.71 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH) ;6.45 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH) ;6.02 (m, 1H, H2'''') ;5.38 (dd, J = 1.5, 17.4Hz, 1H, H3_a'''') ;5.26 (dd, J 1.2, 10.5Hz, 1H, H3_b'''') ;4.65 (m, 1H, H2) ;4.47 (d, J = 5.1Hz, 2H, H'''') ;4.40 (m, 2H, H5 和 H8) ;3.97 (s, 1H, NH) ;3.71 (s, 3H, OCH₃) ;3.37 (bs, 2H, H4'') ;2.98 (m, 2H, 8-CH₂) ;2.59 (t, J = 7.8Hz, 2H, H4') ;1.96 (s, 3H, C11) ;1.84 (m, 2H, H2'') ;1.63 (m, 6H, H1', H2' 和 H3') ;1.49 (s, 18H, C(CH₃)₃) ;1.36 (m, 4H, H1''' 和 H3)。 质谱 (ES, +ve) m/z 837 (100%) [MH⁺]。 C₄₄H₆₅N₆O₁₀ 的 HRMS 计算值 837.4762, 实测值 837.4744。

[1567] (2S, 5S, 8S)-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(4-胍基丁基)-4,7,10-三氧代-2-(4-苯基丁基)十一酸甲酯盐酸盐 (167)

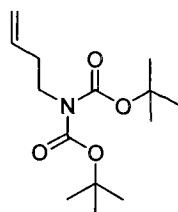
[1568]



[1569] 使用通用N-Boc脱保护程序(程序A),从185(40mg,0.048mmol)合成标题化合物,获得167(18mg,0.026mmol,56%),为白色固体。Mp 180-188°C。¹H NMR(CD₃OD,300MHz): δ 8.23(d, J = 7.2Hz, 1H, NH); 8.08(d, J = 7.2Hz, 1H, NH); 7.15(m, 7H, ArH); 6.81(d, J = 8.7Hz, 2H, ArH^{3''''}和ArH^{5''''}); 6.02(m, 1H, H^{2''''}); 5.36(dd, J = 1.5, 17.1Hz, 1H, H^{3_a''''}); 5.21(dd, J = 1.5, 10.5Hz, 1H, H^{3_b''''}); 4.49(m, 3H, H²和H^{1''''}); 4.36(m, 2H, H⁵和H⁸); 3.68(s, 3H, OCH₃); 3.16(m, 2H, H^{4''''}); 2.92(m, 2H, 8-CH₂); 2.60(t, J = 7.2Hz, 2H, H^{4'}); 1.91(s, 3H, H¹¹); 1.82(m, 2H, H^{2''''}); 1.61(m, 8H, H^{1'}, H^{2'}, H^{3'}和H^{1''''}); 1.42(m, 2H, H³)。 ¹³C NMR(CD₃OD, 75MHz): δ 174.1, C⁷; 173.9, C⁴; 174.4, C¹; 159.0, C¹⁰; 158.6, CN₃; 143.5, ArC^{4''''}; 135.0, ArC^{1''}; 131.2, C^{2''''}; 130.4, ArC^{1''''}; 129.4, ArCH^{2''''}和ArCH^{6''''}; 129.3, ArCH^{3''}和ArCH^{5''}; 126.8, ArCH^{4''}; 117.4, C^{3''''}; 115.7, ArCH^{3''''}和ArCH^{5''''}; 69.7, C^{1''''}; 56.6, C⁵; 53.9, C²; 53.7, OCH₃; 52.7, C⁸; 42.3, C^{4''}; 37.9, 8-CH₂; 36.6, C^{4'}; 32.7, C^{1'}; 32.2, C^{3'}; 32.1, C^{1''}; 29.2, C^{3''}; 26.4, C¹¹; 23.6, C^{2'}; 22.4, C^{2''}。质谱(ES, +ve) m/z 638(100%) [M⁺]。C₃₄H₄₉N₆O₆的HRMS计算值637.3714,实测值637.3745。

[1570] N-3-丁烯基亚氨基二羧酸二叔丁酯(186)

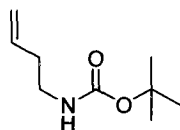
[1571]



[1572] 向亚氨二甲酸二叔丁酯(868mg,4mmol)、碳酸铯(2.61g,8mmol)和碘化锂(28mg,0.2mmol)的2-丁酮(20mL)中的溶液中添加4-溴丁烯(812mg,6mmol),并将混合物加热回流48小时。将反应物冷却,用盐水(40mL)终止反应,用乙醚(3x 20mL)萃取。用盐水(30mL)洗涤合并的有机部分、干燥并蒸发,获得标题化合物(1.01g,3.7mmol,93%),为浅棕色的油。¹H NMR(CDCl₃,300MHz): δ 5.77(m, 1H, H³); 5.04(m, 2H, H⁴); 3.62(dd, J = 6.0, 8.7Hz, 2H, H¹); 2.30(m, 2H, H²); 1.51(s, 18H, 2x(CH₃)₃)。质谱(ES, +ve) m/z 310(55%) [MK⁺], 294(30%) [MNa⁺], 272(40%) [MH⁺]。C₁₄H₂₆NO₄的HRMS计算值272.1862,实测值272.1848。

[1573] N-3-丁烯基氨基甲酸叔丁酯(187)

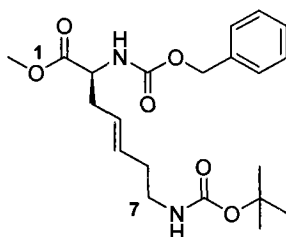
[1574]



[1575] 向 186 (708mg, 2.60mmol) 在 DCM (20mL) 中的溶液中添加三氟乙酸 (593mg, 5.20mmol), 将混合物搅拌 5 分钟, 然后用 2M NaOH (25mL) 终止反应, 并用 DCM (3x20mL) 萃取。将合并的有机部分干燥并浓缩, 获得标题化合物 (429mg, 2.50mmol, 96%), 为浅棕色的油, 其波谱数据与报道的数据一致。¹⁰⁴ ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 5.75 (m, 1H, H3); 5.08 (m, 2H, H4); 4.59 (bs, 1H, NH); 3.20 (dd, J = 6.3, 12.6Hz, 2H, H1); 2.24 (dd, J = 6.9, 12.6Hz, 2H, H2); 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 116 (100%) [MH⁺ 减去 56 (Boc 重排)]。

[1576] (2S, 4E/Z)-2-(苄氧基酰氨基)-7-(叔丁氧基酰氨基)-4-庚酸甲酯 (188)

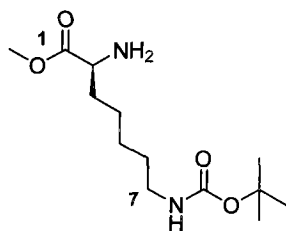
[1577]



[1578] 向 187 (220mg, 1.29mmol) 在 DCM (13mL) 中的溶液中添加 173 (169mg, 0.64mmol) 和 Grubbs 第一代催化剂 (53mg, 0.064mmol)。将混合物在 N₂ 下加热回流 16 小时。除去溶剂, 并通过闪蒸柱色谱法 (6 : 1, 己烷 / EtOAc) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (180mg, 0.44mmol, 69%), 为棕色的油, 是 E 和 Z 异构体的 1 : 1 混合物。[α]_D²⁴ -34.6 (c. 0.3 在 EtOH 中)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.35 (m, 5H, ArH); 5.43 (m, 3H, H4, H5, NH); 5.11/5.10 (s, 2H, OCH₂Ph [E 和 Z]); 4.61 (bs, 1H, NH); 4.43 (m, 1H, H2); 3.75/3.72 (s, 3H, OCH₃ [E 和 Z]); 3.11 (m, 2H, H7); 2.47 (m, 2H, H3); 2.17 (m, 2H, H6); 1.43 (s, 9H, (CH₃)₃)。质谱 (ES, +ve) m/z 429 (100%) [MNa⁺], 407 (20%) [MH⁺]。C₂₁H₃₁N₂O₆ 的 HRMS 计算值 407.2182, 实测值 407.2171。

[1579] (2S)-2-氨基-7-(叔丁氧基酰氨基)-4-庚酸甲酯 (189)

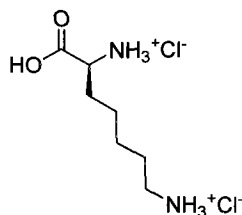
[1580]



[1581] 向 188 (25mg, 0.061mmol) 在 THF (4mL) 中的溶液中添加活性炭载钯 (13mg, 0.0061mmol)。将反应容器抽气, 用 H₂ 冲洗, 并搅拌 16 小时。将所得粗产物过滤通过硅藻土并蒸发, 获得标题化合物 (15mg, 0.055mmol, 90%), 为清澈的油。[α]_D²⁴ +9.6 (c. 0.1 在 EtOH 中)。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 4.55 (bs, 1H, NH); 3.72 (s, 3H, OCH₃); 3.44 (t, J = 6.0Hz, 1H, H2); 3.10 (m, 2H, H7); 1.86 (m, 4H, H3, H4); 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃); 1.37 (m, 4H, H5, H6)。质谱 (ES, +ve) m/z 275 (90%) [MH⁺]; 219 (100%)。C₁₃H₂₇N₂O₄ 的 HRMS 计算值 275.1971, 实测值 275.1967。

[1582] (2S)-2,7-二氨基庚酸二盐酸盐 (193)

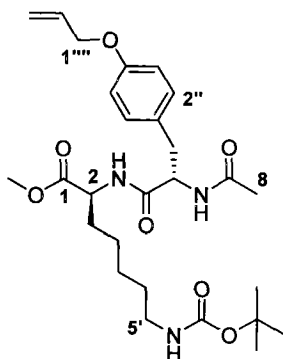
[1583]



[1584] 将 189 (16mg, 0.058mmol) 在 10M HCl (3mL) 中的溶液搅拌 48 小时。通过蒸发分离产物,并用 P_2O_5 干燥,获得标题化合物 (14mg, 0.058mmol, 100%), 为吸湿的白色固体,其波谱数据与报道的数据一致。 $^{106}[\alpha]_D^{22}+10.9$ (c. 0.1 在 HCl 中) (Lit. $[\alpha]_D^{23}+14.4$) 106 1H NMR (D_2O , 300MHz) : δ 3.90 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, H2) ; 2.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H7) ; 1.81 (m, 2H, H3) ; 1.64 (m, 2H, H5) ; 1.52 (m, 2H, H6) ; 1.30 (m, 2H, H4)。质谱 (ES, +ve) m/z 161 (100%) $[M^{2+}]$ 。 $C_7H_{17}N_2O_2$ 的 HRMS 计算值 161.1290, 实测值 161.1294。

[1585] (2S, 5S)-5-(4-烯丙氧基苄基)-3,6-二氮杂-2-(5-[叔丁氧基酰氨基]戊基)-4,7-二氧代辛酸甲酯 (190)

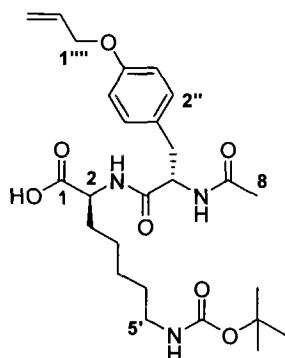
[1586]



[1587] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 16 (53mg, 0.20mmol) 和 189 (65mg, 0.24mmol) 合成标题化合物, 获得 190 (103mg, 0.20mmol, 100%), 为灰白色固体。Mp 96-103°C。 1H NMR ($CDCl_3$, 300MHz) : δ 7.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH2'' 和 ArH6'') ; 6.82 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH3'' 和 ArH5'') ; 6.50 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, NH) ; 6.03 (m, 1H, H2''') ; 5.39 (dd, $J = 1.8, 17.4$ Hz, 1H, H3_a''') ; 5.26 (dd, $J = 1.8, 9.3$ Hz, 1H, H3_b''') ; 4.66 (m, 2H, H2 和 H5) ; 4.48 (m, 2H, H1''') ; 3.69 (s, 3H, OCH_3) ; 2.98 (m, 4H, H5' 和 ArCH₂) ; 1.96 (s, 3H, H8) ; 1.75 (m, 2H, H1') ; 1.64 (m, 2H, H3') ; 1.43 (s, 9H, $C(CH_3)_3$) ; 1.26 (m, 4H, H2' 和 H4')。质谱 (ES, +ve) m/z 520 (100%) $[MH^+]$ 。 $C_{27}H_{41}N_3O_7$ 的 HRMS 计算值 542.2842, 实测值 542.2855。

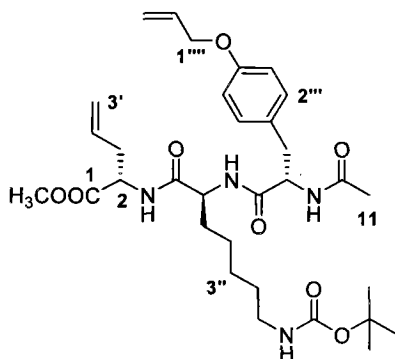
[1588] (2S, 5S)-5-(4-烯丙氧基苄基)-3,6-二氮杂-2-(5-[叔丁氧基酰氨基]戊基)-4,7-二氧代辛酸 (191)

[1589]



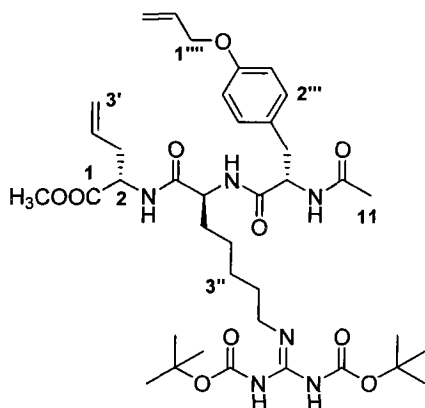
[1590] 向 190 (70mg, 0.13mmol) 在 THF/水 3 : 1 (8mL) 中的溶液中添加氢氧化锂一水合物 (11mg, 0.26mmol), 并将所得悬浮液搅拌 16 小时。用水 (30mL) 稀释反应混合物, 并蒸发除去 THF。用 DCM (40mL) 萃取水层以除去未反应的原料。用 10% HCl 酸化水相, 并用 DCM (3x40mL) 萃取所得沉淀。将合并的有机部分干燥并蒸发, 获得标题化合物 (39mg, 0.08mmol, 62%), 为清澈的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.09 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 6.82 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5'''); 6.05 (m, 1H, H2'''); 5.39 (dd, J = 1.8, 17.4Hz, 1H, H3_a'''); 5.25 (dd, J = 1.8, 9.3Hz, 1H, H3_b'''); 4.63 (t, J = 6.9Hz, 1H, H2); 4.47 (m, 3H, H1''' 和 H5); 3.05 (m, 4H, H5' 和 ArCH₂); 1.95 (s, 3H, H8); 1.84 (m, 2H, H1'); 1.69 (m, 2H, H3'); 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.28 (m, 4H, H2' 和 H4')。 (2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3, 6, 9-三氮杂-5-(4-[叔丁氧基酰氨基]戊基)-4, 7, 10-三氧代十一酸甲酯 (192)

[1591]



[1592] 使用通用肽偶联程序 (程序 B), 从 18 (14mg, 0.084mmol) 和 191 (35mg, 0.07mmol) 合成标题化合物, 获得 192 (31mg, 0.048mmol, 69%), 为灰白色固体。Mp 130-136 °C。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.07 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6'''); 6.80 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5'''); 6.59 (d, J = 8.1Hz, 1H, NH); 6.49 (d, J = 7.2Hz, 1H, NH); 6.43 (d, J = 7.5Hz, 1H, NH); 6.02 (m, 1H, H2'''); 5.67 (m, 1H, H2'); 5.39 (dd, J = 1.5, 17.4Hz, 1H, H3_a'''); 5.26 (dd, 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b'''); 5.10 (m, 2H, H3'); 4.70 (m, 1H, H2); 4.58 (m, 1H, H5); 4.48 (m, 2H, H1'''); 4.41 (m, 1H, H8); 3.73 (s, 3H, OCH₃); 3.04 (m, 2H, H5''); 2.98 (t, J = 6.0Hz, 2H, ArCH₂); 2.53 (m, 2H, H1'); 1.96 (s, 3H, H11); 1.76 (m, 2H, H1''); 1.58 (m, 2H, H3''); 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.28 (m, 4H, H2'' 和 H4'')。质谱 (ES, +ve) m/z 639 (100%) [MNa⁺], 617 (10%) [MH⁺], 517 (95%) [MH⁺ 减去 Boc]。C₃₂H₄₈N₄O₈Na 的 HRMS 计算值 639.3370, 实测值 639.3371。(2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3, 6, 9-三氮杂-5-(4-[二叔丁氧羰基]胍基)戊基)-4, 7, 10-三氧代十一酸甲酯 (195)

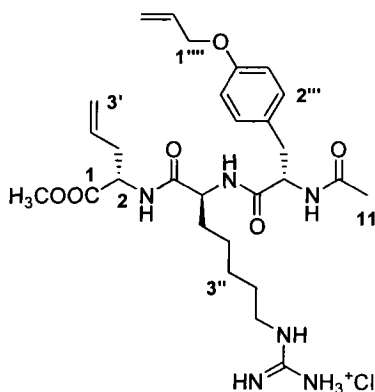
[1593]



[1594] 向 192 (20mg, 0.032mmol) 在 DCM (2mL) 中的溶液中添加 TFA (2mL), 并将所得混合物搅拌 3 小时。除去溶剂, 油性中间体在添加乙醚 (5mL) 后固化, 将乙醚倾析掉, 并将固体产物真空干燥。向剩余的盐中添加 N1-叔丁氧基酰氨基 (三氟甲基磺酰亚氨基) 甲基丙酰胺 (34mg, 0.086mmol)、三乙胺 (0.1mL) 和 DCM (2mL)。将所得溶液在 N₂ 下搅拌 16 小时。除去溶剂, 并通过闪蒸色谱法 (20 : 1, DCM/MeOH) 纯化粗产物, 获得标题化合物 (23mg, 0.030mmol, 95%), 为清澈的油。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 8.31 (bs, 1H, NH) ; 7.08 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.82 (d, J = 8.7Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.72 (d, J = 8.1Hz, 1H, NH) ; 6.60 (d, J = 7.5Hz, 1H, NH) ; 6.41 (d, J = 7.8Hz, 1H, NH) ; 6.03 (m, 1H, H2''') ; 5.65 (m, 1H, H2') ; 5.40 (dd, J = 1.5, 17.1Hz, 1H, H3_a''') ; 5.27 (dd, 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b''') ; 5.11 (m, 2H, H3') ; 4.66 (m, 1H, H2) ; 4.57 (m, 1H, H5) ; 4.49 (m, 2H, H1''') ; 4.38 (m, 1H, H8) ; 3.74 (s, 3H, OCH₃) ; 3.34 (m, 2H, H5'') ; 2.98 (m, 2H, ArCH₂) ; 2.52 (m, 2H, H1') ; 1.97 (s, 3H, H11) ; 1.80 (m, 2H, H1'') ; 1.70 (m, 2H, H3'') ; 1.49 (s, 18H, C(CH₃)₃) ; 1.32 (m, 4H, H2'' 和 H4'')。质谱 (ES, +ve)m/z759 (100%) [MH⁺]。C₃₈H₅₉N₆O₁₀ 的 HRMS 计算值 759.4293, 实测值 759.4272。

[1595] (2S, 5S, 8S)-2-烯丙基-8-(4-烯丙氧基苄基)-3,6,9-三氮杂-5-(4-胍基戊基)-4,7,10-三氧代十一酸甲酯盐酸盐 (168)

[1596]



[1597] 使用通用 N-Boc 脱保护程序 (程序 A), 从 195 (20mg, 0.026mmol) 合成标题化合物, 获得 168 (10mg, 0.017mmol, 65%), 为吸湿的白色固体。¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.13 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH2''' 和 ArH6''') ; 6.82 (d, J = 8.4Hz, 2H, ArH3''' 和 ArH5''') ; 6.03 (m, 1H, H2''') ; 5.76 (m, 1H, H2') ; 5.37 (dd, J = 1.5, 17.1Hz, 1H, H3_a''') ; 5.22 (dd, 1.5, 10.5Hz, 1H, H3_b''') ; 5.10 (m, 2H, H3') ; 4.50 (m, 2H, H1''') ; 4.38 (m, 3H, H2, H5 和 H8) ; 3.69 (s, 3H, OCH₃) ; 3.15 (m, 2H, H5'') ; 2.92 (m, 2H, ArCH₂) ; 2.51 (m, 2H, H1') ; 1.90 (s, 3H, H11) ; 1.78 (m,

2H, H1”) ;1.58(m, 2H, H3”) ;1.38(m, 4H, H2” 和 H4”)。¹³C NMR(CDCl₃, 75MHz) : δ 174.1, C7 ;173.8, C1 ;173.3, C4 ;168.9, C10 ;159.0, CN₃ ;158.6, ArC4” ;134.4, C2’ ;131.4, C2”” ;131.2, ArCH2”” 和 ArCH6”” ;130.4, ArC1”” ;118.9, C3’ ;117.4, C3”” ;115.7, ArCH3”” 和 ArCH5”” ;69.8, C1”” ;56.5, C5 ;54.1, OCH₃ ;53.6, C8 ;52.7, C2 ;42.2, C5” ;37.9, ArCH₂ ;36.7, C1’ ;33.1, C1” ;29.6, C4” ;27.1, C3” ;26.0, C11 ;22.3, C2”。

质谱 (ES, +ve)m/z559 (100%) [M⁺]。C₂₈H₄₃N₆O₆ 的 HRMS 计算值 559.3244, 实测值 559.3226。

[1598] 实施例 2 的化合物的抗菌筛选方法

[1599] 菌株

[1600] ■所有测定均使用金黄色葡萄球菌菌株 ATCC 6538P。

[1601] ■第 5 章中所述的测定还使用万古霉素耐药性肠球菌和万古霉素敏感性肠球菌菌株 Ef43、Ef49、Ef20 和 Ef87。

[1602] 培养基

[1603] ■Mueller-Hinton 液体培养基 (MHB) :制备 MHB (Oxoid CM405), 最终浓度为 1 μg/mL MgCl₂ 和 2 μg/mL CaCl₂。在使用前, 将培养基在 37°C 下预热约 2-3 小时。

[1604] ■Mueller-Hinton 琼脂培养基 (MHA) :MHB 含有 1.5 % 琼脂 (Merck Agar1.01614)。

[1605] 细菌的保持

[1606] ■将细菌从解冻的冷冻管中划线到 MHA 上, 并在 37°C 下将平板培养过夜。

[1607] ■通过将几个菌落圈入 0.5mL 20% 的甘油溶液中而从该平板制备 10 个冷冻管。将冷冻管立即贮存在 -140°C 下。

[1608] 制备种子培养物

[1609] ■将冷冻管从 -140°C 的贮器中取出, 并在室温下解冻。

[1610] ■用一圈细菌悬浮液划线 MHA 平板, 并在 37°C 下培养过夜以产生母板 (P1)。

[1611] ■从所述母板划线子板 (D1), 并在 37°C 下培养过夜。将母板在 4°C 下贮存。

[1612] ■使用来自子板的一圈菌落接种含有 20mL MHB 的 125mL 烧瓶, 所述 MHB 含有 25 μg/mL CaCl₂·2H₂O 和 12.5 μg/mL MgCl₂·6H₂O。

[1613] ■在定轨培养箱摇床上, 将所述烧瓶在 37°C 和 260rpm 下摇动 18 小时。

[1614] ■在 9 天内, 再使用母板 (P1) 产生另一个子板 (D2), 将它用于接种肉汤培养物。

[1615] ■将母板使用两次 (以产生 D1 和 D2 平板), 然后从前面解冻的冷冻管制备新的母板。使用上述程序, 用第二个母板 (P2) 产生另外两个子板, 然后弃去。

[1616] ■将冷冻管使用两次以制备母板 (P1 和 P2), 然后弃取。

[1617] 用于测定的标准接种物的制备

[1618] ■通过将 250 μL 培养物添加到一次性试管内的 2250 μL MHB 中而制备种子培养物的 1/10 稀释物。

[1619] ■读取 OD₆₅₀ 并乘以因子 10, 以计算未稀释培养物的光密度。

[1620] ■通过将观察到的 OD₆₅₀ 除以标准 OD₆₅₀ (以前从优化研究中确定 OD₆₅₀ 为 4.75) 而计算制备标准接种物所需的稀释因子。

[1621] ■按下面的实例所示制备 10mL 标准接种物样品 :

[1622] 样品计算 :

[1623] $OD_{650} = 0.492$ (1/10 稀释)

[1624] $10 \times 0.492 = 4.92$

[1625] 即 $4.75/4.92 = 0.97$

[1626] ■将 0.97mL 金黄色葡萄球菌种子培养物添加到 9.03mL MHB 中,作为第一次稀释。

[1627] ■通过将标准培养物稀释到所需的最终浓度(金黄色葡萄球菌需要 10^8 稀释)而在预热的 MHB (37°C) 中制备足够体积的最终接种物培养物。

[1628] 测定程序(对于 96 孔微量滴定板)

[1629] ■向 96 孔微量滴定板的各孔中添加 50 μ L 液体培养基。

[1630] ■将待测试的类肽化合物溶于 50% MeOH/H₂O 溶液中,获得 1mg/mL 的浓度。

[1631] ■将一式三份 50 μ L 测试溶液添加到所述微量滴定板的顶排(每板测试 2 个类肽样品)。各板还包括万古霉素对照(一式三份)和化合物阴性对照(一式三份)(图 1)。

[1632] ■将接种的培养基在 37°C 下培养 30 分钟,同时以 130rpm 摇动。

[1633] ■使用多通道移液管混合第一排的内容物,然后将 50 μ L 转移到第二排。更换移液管尖,并重复该过程,将 50 μ L 第二排混合培养基溶液转移到第三排。重复该过程,直到最后一排含有稀释的测试化合物或对照(万古霉素或化合物阴性对照)。从该最后一排弃去 50 μ L,从而使每孔含有 50 μ L 液体培养基。

[1634] ■使用多档移液管,将 50 μ L 接种物添加到平板的除最后一排化合物阴性对照以外的各孔中,最后一排接受 50 μ L 液体培养基。

[1635] ■将平板在 37°C 和约 90% 的环境湿度下培养 18 小时,同时以 100rpm 摇动。

[1636] ■将结果记录为阻止细菌生长的测试化合物最高稀释度(MIC)。

[1637] 实施例 2 的化合物的抗菌测试

[1638] 介绍

[1639] 具体测试程序和方案列于“实施例 2 的化合物的抗菌筛选方法”部分。对金黄色葡萄球菌的万古霉素敏感性菌株进行抗菌测试,随后对于显示有希望的活性的化合物,进行抗各种万古霉素耐药性和万古霉素敏感性肠球菌菌株(屎肠球菌)的测试(参见第 5 章)。

[1640] 抗菌测试结果

[1641] 通过最小抑制浓度(MIC)测量抗菌活性结果,MIC 是阻止细菌生长必需的最低化合物浓度。活性范围为从化合物 75 的 MIC 7.8 μ g/mL 到多个化合物的 MIC > 125 μ g/mL(无活性)。一些测试是在项目早期以至多 500 μ g/mL 的较高浓度范围进行的,而晚些的测试以 125 μ g/mL 的上限进行。为了一致,将大于 125 μ g/mL 的活性值指定为无活性,而认为 125 μ g/mL 的活性是微弱活性。使用万古霉素作为标准/对照,其 MIC 范围通常为 1.25-2.5 μ g/mL。金黄色葡萄球菌的抗菌测试结果列于表 1 中。

[1642] 表 1:金黄色葡萄球菌的列表抗菌测试结果

[1643]

化合物	抗菌活性 (MIC g/mL)
69	125
70	125

71	125
72	125
73	31.3
74	15.6
75	7.8
76	15.6
77	125
83	125
12	62.5
43	125
48	125
32	62.5
37	125
65	15.6
56	125

[1644] 实施例 2 的直链阳离子肽的抗菌测试

[1645] 介绍

[1646] 使用与前面在“实施例 2 的化合物的抗菌测试”部分中所述相同的方案进行抗菌测试,使用金黄色葡萄球菌的万古霉素敏感性菌株、另外三种万古霉素敏感性或部分敏感性肠球菌菌株 (E. f243、E. f449 和 E. f987 ;万古霉素 MIC 分别为 1.95、62.5 和 $< 0.98 \mu\text{g}/\text{mL}$) 和一种完全万古霉素耐药性的屎肠球菌菌株 (E. f820 ;万古霉素 MIC $> 125 \mu\text{g}/\text{mL}$)。

[1647] 抗菌测试结果

[1648] 通过最小抑制浓度 (MIC),以 $0.98 \mu\text{g}/\text{mL}$ 至 $125 \mu\text{g}/\text{mL}$ 的范围,再次测量测试结果。使用万古霉素作为标准 / 对照。直链阳离子肽的抗菌测试结果描述于表 2 和 3 中。

[1649] 表 2

[1650]

化合物	抗菌活性 $\mu\text{g/mL}$				
	<i>S.a</i>	<i>E.f243</i>	<i>E.f449</i>	<i>E.f820</i>	<i>E.f987</i>
万古霉素	1.95	1.95	62.5	>125	<0.98
118	31.3	>125	>125	>125	>125
119	15.6	>125	>125	>125	>125
120	3.9	62.5	62.5	62.5	62.5
121	7.8	125	125	125	>125
132	3.9	31.3	31.3	31.3	62.5
90	1.95	31.3	31.3	31.3	31.3
134	3.9	62.5	62.5	62.5	125
135	7.8	125	62.5	62.5	125
136	7.8	125	62.5	62.5	125
137	3.9	62.5	31.3	31.3	62.5
138	3.9	31.3	15.6	15.6	31.3
139	15.6	>125	>125	>125	>125
140	7.8	>125	>125	>125	>125
141	3.9	31.3	31.3	31.25	62.5

[1651] 表 3

[1652]

化合物	抗菌活性 $\mu\text{g/mL}$				
	<i>S.a</i>	<i>E.f243</i>	<i>E.f449</i>	<i>E.f820</i>	<i>E.f987</i>
155	7.8	>125	125	125	>125
156	3.9	125	125	62.5	62.5
157	15.6	>125	125	125	>125
158	7.8	62.5	62.5	31.3	62.5
159	62.5	125	125	62.5	>125
160	7.8	62.5	62.5	62.5	125
161	15.6	-	-	62.5	-
162	3.9	>125	>125	>125	>125
163	15.6	>125	>125	>125	>125
164	7.8	>125	>125	>125	>125

[1653] 实施例 2 的化合物对抗 HIV 整合酶的测试

[1654] HIV 整合酶初始筛选结果

[1655] 实施例 2 中合成的化合物也包括在对抗 HIV 整合酶的随机数据库筛选策略中。

[1656] 选择进行测定对抗 HIV 整合酶的化合物为 78、81、88 和 89，结果示于表 4 中。

[1657] 表 4

[1658]

化合物	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	抑制%
78	50	15%
81	50	70%
88	50	95%
89	50	4%

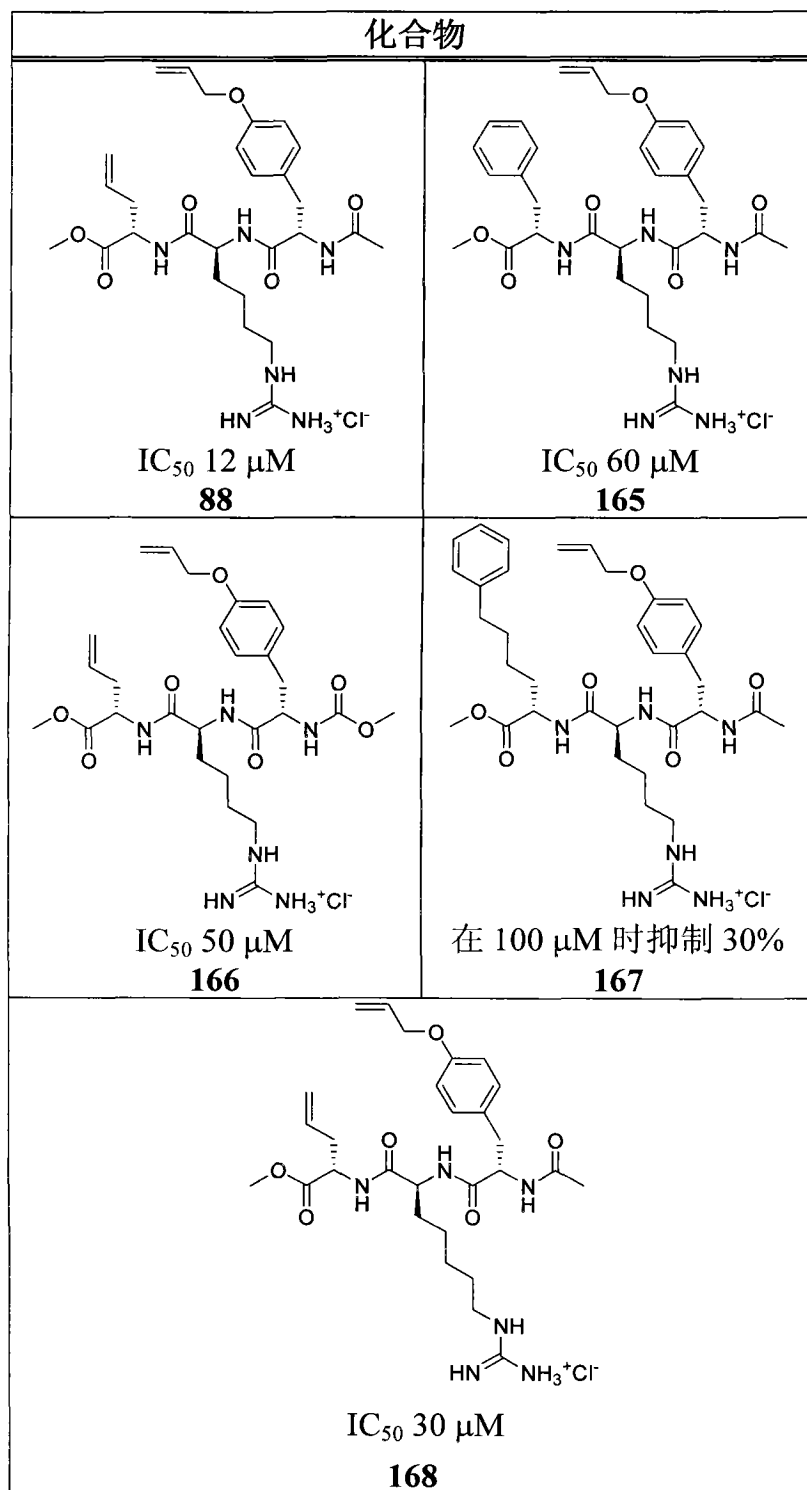
[1659] 这些结果表明有希望的成功，因为化合物的结构明显不同于以前已知的 HIV 整合酶抑制剂。对于氨基酸残基的立体化学和碱性侧链的长度和官能度，这些结果形成了一套初步的结构活性关系 (SAR's)。

[1660] 对抗 HIV 整合酶的测试

[1661] 四种靶分子 165-168 对抗 HIV 整合酶的筛选结果获得了一些令人鼓舞的结果, 该结果支持结合 HIV 整合酶的活性结合沟的假设机理。用于四种靶化合物的测试程序不同于最初使用的筛选方案。最初的筛选以 50 μ g/mL 的固定浓度测量对酶的 3' 加工功能的抑制, 而四种靶分子则在改编自文献程序¹⁰⁷ 的测定中进行测试, 其测量对酶的 3' 股转移功能的抑制。这样获得的结果可为抑制常数 (IC_{50}) 浓度, 它是文献中的标准抑制量度。和四种靶分子一起, 还在 3' 股转移测定中再次测试了 88, 以确定 IC_{50} , 用于与文献直接比较。对抗 HIV 整合酶的四种靶分子的测试和 88 的再测试的结果总结于表 5 中。

[1662] 表 5

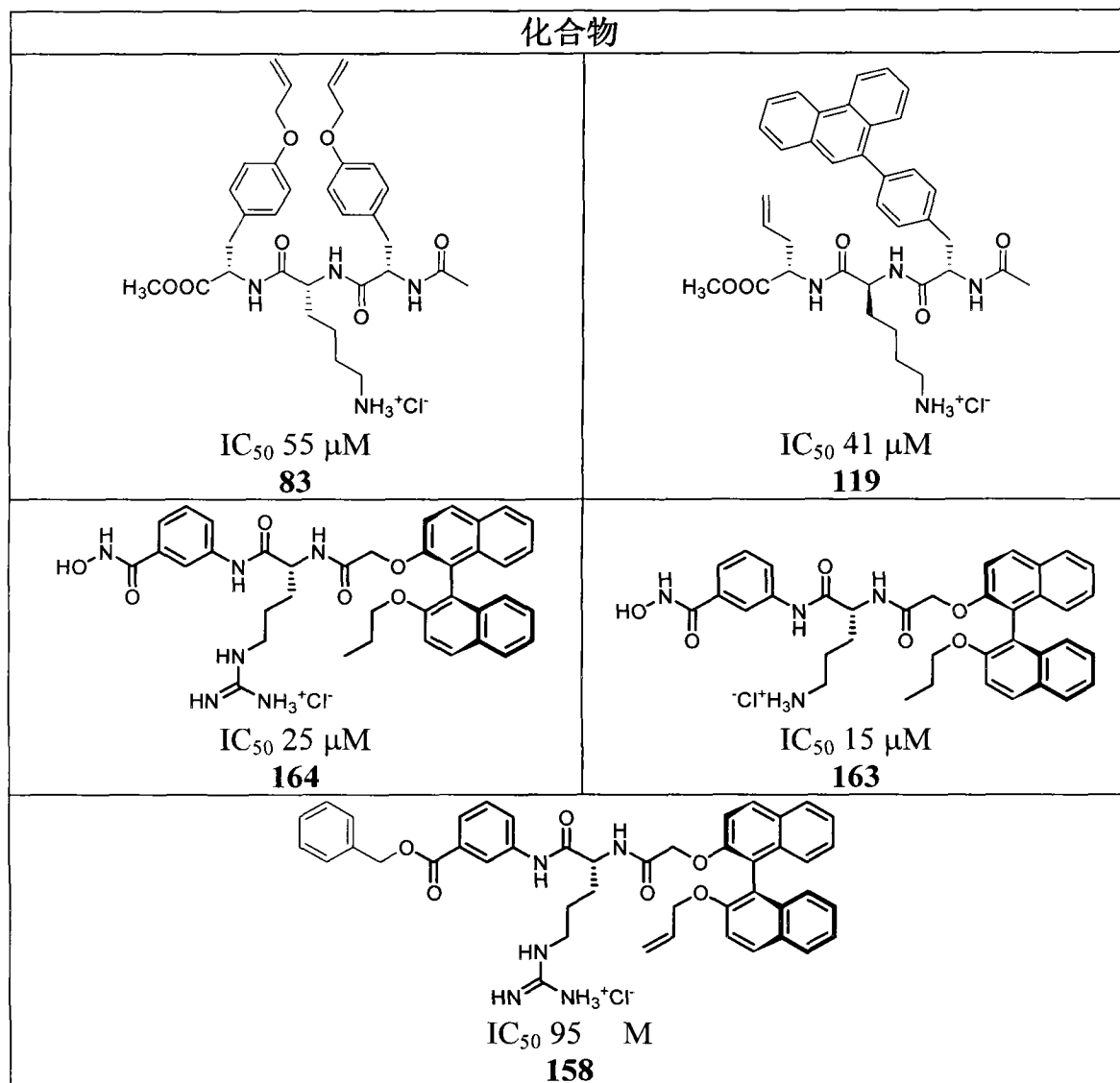
[1663]



[1664] 在建立起这些化合物和计算机模型研究后, 然后还交叉测试了用于在抗菌测定中筛选的所有化合物的抑制 HIV 整合酶的能力。几种化合物具有中等水平的抑制活性, 而化合物 163 (一种异羟肟酸联萘基衍生物) 看来几乎与原始的先导物 88 一样有活性, 并且同样是在结构上独特的, 具有巨大的疏水性联萘基部分。这些化合物的结果总结于表 6 中。

[1665] 表 6

[1666]



[1667] 在整个本说明书中,词语“包括”或变体如“包含”或“含有”将理解为暗示包括所提到的元素、整数或步骤或者元素、整数或步骤的组,但不排除任何其它元素、整数或步骤或者元素、整数或步骤的组。

[1668] 本说明书中提到的所有出版物均引入本文作为参考。本说明书中已经包括的对文件、作用、材料、装置、制品等的任何讨论都只是用于为本发明提供语境。其不应被看作是承认由于它存在于本申请各权利要求的优选日期之前因而任何或全部这些内容形成现有领域基础的一部分,或者是本发明相关领域的一般常识。

[1669] 本领域技术人员会理解,在不背离广泛描述的发明精神或范围的情况下,可对具体实施方案所示的发明进行许多改变和/或修改。因此,在所有方面,都认为本实施方案是说明性而非限制性的。

[1670] 参考文献

[1671] (1)Dineen, P. ;Homan, W. P. ;Grafe, W. R. Annals of Surgery 1976, 184, 717-22.

[1672] (2)Neu, H. C. Science 1992, 257, 1064-72.

[1673] (3)Nicolaou, K. C. ;Boddy, C. N. C. Sci. Am. 2001, 284, 54-61.

[1674] (4)Noble, W. C. ;Virani, Z. ;Cree, R. G. A. FEMS Microbiol. Lett. 1992, 93, 195-8.

- [1675] (5) Guiot, H. F. ;Peetermans, W. E. ;Sebens, F. W. Eur, J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 1991,10,32-4.
- [1676] (6) Handwerger, S. ;Raucher, B. ;Altarac, D. ;Monka, J. ;Marchione, S. ;Singh, K. V. ;Murray, B. E. ;Wolff, J. ;Walters, B. Clin. Infect. Dis. 1993,16,750-5.
- [1677] (7) Sievert, D. M. Morbid. Mortal. Wkly Rep. 2002,51,565-7.
- [1678] (8) Daly, J. S. ;Eliopoulos, G. M. ;Willey, S. ;Moellering, R. C. , Jr. Antimicrob. Agents Chemother. 1988,32,1341-6.
- [1679] (9) Tsiodras, S. ;Gold, H. S. ;Sakoulas, G. ;Eliopoulos, G. M. ;Wennersten, C. ; Venkataraman, L. ;Moellering, R. C. ;Ferraro, M. J. Lancet 2001,358,207-8.
- [1680] (10) Gonzales, R. D. ;Schreckenberger, P. C. ;Graham, M. B. ;Kelkar, S. ; DenBesten, K. ;Quinn, J. P. Lancet 2001,357,1179.
- [1681] (11) Halls, G. The Complete Guide to Anti-infectives ;PJB Publications : Richmond Surrey UK,1999.
- [1682] (12) Stover, C. K. ;Pham, X. Q. ;Erwin, A. L. ;Mizoguchi, S. D. ;Warrener, P. ; Hickey, M. J. ;B rinkman, F. S. ;Hufnagle, W. O. ;Kowalik, D. J. ;Lagrou, M. ;Garber, R. L. ; Goltry, L. ;Tolentino, E. ;Westbrock-Wadman, S. ;Yuan, Y. ;Brody, L. L. ;Coulter, S. N. ; Folger, K. R. ;Kas, A. ;Larbig, K. ;Lim, R. ;Smith, K. ;Spence r, D. ;Wong, G. K. ;Wu, Z. ; Paulsen, I. T. ;Reizer, J. ;Saier, M. H. ;Hancock, R. E. ;Lory, S. ;Olson, M. V. Nature 2000,406,959-64.
- [1683] (13) Perna, N. T. ;Plunkett, G. ,3rd ;Burland, V. ;Mau, B. ;Glasner, J. D. ;Rose, D. J. ;Mayhew, G. F. ;Evans, P. S. ;Gregor, J. ;Kirkpatrick, H. A. ;Posfai, G. ;Hackett, J. ;Klink, S. ;Boutin, A. ;Shao, Y. ;Miller, L. ;Grotbeck, E. J. ;Davis, N. W. ;Lim, A. ; Dimalanta, E. T. ;Potamouisis, K. D. ;Apodaca, J. ;Anantharaman, T. S. ;Lin, J. ;Yen, G. ; Schwartz, D. C. ;Welch, R. A. ;Blattner, F. R. Nature2001,409,529-33.
- [1684] (14) Kuroda, M. ;Ohta, T. ;Uchiyama, I. ;Baba, T. ;Yuzawa, H. ;Kobayashi, I. ; Cui, L. ;Oguchi, A. ;Aoki, K. ;Nagai, Y. ;Lian, J. ;Ito, T. ;Kanamori, M. ;Matsumaru, H. ; Maruyama, A. ;Murakami, H. ;Hosoyama, A. ;Mizutani-Ui, Y. ;Takahashi, N. K. ;Sawano, T. ; Inoue, R. ;Kaito, C. ;Se kimizu, K. ;Hirakawa, H. ;Kuhara, S. ;Goto, S. ;Yabuzaki, J. ; Kanehisa, M. ;Yamashita, A. ;Oshima, K. ;Furuya, K. ;Yoshino, C. ;Shiba, T. ;Hattori, M. ;Ogasawara, N. ;Hayashi, H. ;Hiramatsu, K. Lancet2001,357,1225-40.
- [1685] (15) Payne, D. J. ;Wallis, N. G. ;Gentry, D. R. ;Rosenberg, M. Curr. Opin. Drug Discovery &Development 2000,3,177-90.
- [1686] (16) Searls, D. B. Drug Discovery Today 2000,5,135-143.
- [1687] (17) Moir, D. T. ;Shaw, K. J. ;Hare, R. S. ;Vovis, G. F. Antimicrob. Agents Chemother. 1999,43,439-46.
- [1688] (18) Loferer, H. Mol. Med. Today 2000,6,470-4.
- [1689] (19) Dessen, A. ;Mouz, N. ;Gordon, E. ;Hopkins, J. ;Dideberg, O. J. Biol. Chem. 2001,276,45106-12.
- [1690] (20) Dowson, C. G. ;Hutchison, A. ;Brannigan, J. A. ;George, R. C. ;Hansman, D. ;

- Linares, J. ;Tomasz, A. ;Smith, J. M. ;Spratt, B. G. Proc Natl. Acad. Sci. USA 1989, 86, 8842-6.
- [1691] (21) Severin, A. ;Figueiredo, A. M. S. ;Tomasz, A. J. Bacteriol. 1996, 178, 1788-92.
- [1692] (22) Bush, K. ;Jacoby, G. A. ;Medeiros, A. A. Antimicrob. Agents Chemother. 1995, 39, 1211-33.
- [1693] (23) Swaren, P. ;Golemi, D. ;Cabantous, S. ;Bulychev, A. ;Maveyraud, L. ;Mobashery, S. ;Samama, J. P. Biochemistry 1999, 38, 9570-6.
- [1694] (24) Blanpain, P. C. ;Nagy, J. B. ;Laurent, G. H. ;Durant, F. V. J. Med. Chem. 1980, 23, 1283-92.
- [1695] (25) Lee, W. ;McDonough, M. A. ;Kotra, L. P. ;Li, Z. -H. ;Silvaggi, N. R. ;Takeda, Y. ;Kelly, J. A. ;Mobashery, S. Proc Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98, 1427-31.
- [1696] (26) McCormick, M. , Stark, W. M. , Pittenger, G. E. , Pittenger, R. C. and McGuire, J. M. ;Welch, H. a. M. -I. , F. , Ed. ;Medical Encyclopedia :New York, 1956, p606-11.
- [1697] (27) Griffith, R. S. a. P. , F. GB. ;Welsh, H. a. M. -I. , F. , Ed. ;Medical Encyclopedia :New York, 1956, p619-22.
- [1698] (28) Anderson, R. C. , Worth, H. M. , Harris, P. N. , and Chen, K. K. ;Welch, H. a. M. -I. , F. , Ed. ;Medical Encyclopedia :New York, 1957, p75-81.
- [1699] (29) Harris, C. M. ;Harris, T. M. J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 4293-5.
- [1700] (30) Marshall, F. J. J. Med. Chem 1965, 8, 18-22.
- [1701] (31) Williams, D. H. ;Kalman, J. J. Am. Chem. Soc. 1977, 99, 2768-74.
- [1702] (32) Sheldrick, G. M. ;Jones, P. G. ;Kennard, O. ;Williams, D. H. ;Smith, G. A. Nature 1978, 271, 223-5.
- [1703] (33) Kaplan, J. ;Korty, B. D. ;Axelsen, P. H. ;Loll, P. J. J. Med. Chem. 2001, 44, 1837-40.
- [1704] (34) Ge, M. ;Chen, Z. ;Onishi, H. R. ;Kohler, J. ;Silver, L. L. ;Kerns, R. ;Fukuzawa, S. ;Thompson, C. ;Kahne, D. Science 1999, 284, 507-11.
- [1705] (35) Williams, D. H. , Westwell, M. S. , Beauregard, D. A. , Sharman, G. J. , Dancer, R. J. , Try, A. C. , and Bardsley, B. in Anti-infectives. Recent Advances in Chemistry and Structure Activity Relationships (Bently, P. H. ;O' HAnlon, P. J.) Royal Society of Chem. , Cambridge. , 1997, p3-14.
- [1706] (36) Williams, D. H. ;Williamson, M. P. ;Butcher, D. W. ;Hammond, S. J. J. Am. Chem. Soc 1983, 105, 1332-9.
- [1707] (37) Gale, T. F. ;Gorlitzer, J. ;O' Brien, S. W. ;Williams, D. H. J Chem Soc. , Perkin Trans. 1 1999, 2267-70.
- [1708] (38) Wright, G. D. ;Walsh, C. T. Acc. Chem. Res. 1992, 25, 468-73.
- [1709] (39) Gold, H. S. ;Moellering, R. C. , Jr. New Engl. J. Med. 1996, 335, 1445-53.
- [1710] (40) Sussmuth, R. D. ChemBioChem 2002, 3, 295-8.

- [1711] (41)Beauregard, D. A. ;Williams, D. H. ;Gwynn, M. N. ;Knowles, D. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1995, 39, 781-5.
- [1712] (42)Westwell, M. S. ;Gerhard, U. ;Williams, D. H. *J. Antibiot.* 1995, 48, 1292-8.
- [1713] (43)Slee, A. M. ;Wuonola, M. A. ;McRipley, R. J. ;Zajac, I. ;Zawada, M. J. ;Bartholomew, P. T. ;Gregory, W. A. ;Forbes, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1987, 31, 1791-7.
- [1714] (44)Nicas, T. I. ;Zeckel, M. L. ;Braun, D. K. *Trends Microbiol.* 1997, 5, 240-9.
- [1715] (45)Eliopoulos, G. M. ;Wennersten, C. B. ;Gold, H. S. ;Moellering, R. C. , Jr. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 40, 1745-7.
- [1716] (46)Ford, C. W. ;Hamel, J. C. ;Stapert, D. ;Moerman, J. K. ;Hutchinson, D. K. ;Barbachyn, M. R. ;Zurenko, G. E. *Trends Microbiol.* 1997, 5, 196-200.
- [1717] (47)Ford, C. W. ;Hamel, J. C. ;Wilson, D. M. ;Moerman, J. K. ;Stapert, D. ;Yancey, R. J. , Jr ;Hutchinson, D. K. ;Barbachyn, M. R. ;Brickner, S. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 40, 1508-13.
- [1718] 2416-9.
- [1719] (51)Jones, R. N. ;Barrett, M. S. ;Erwin, M. E. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 488-93.
- [1720] (52)Zelenitsky, S. A. ;Karlowsky, J. A. ;Zhanel, G. G. ;Hoban, D. J. ;Nicas, T. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997, 41, 1407-8.
- [1721] (53)Baltch, A. L. ;Smith, R. P. ;Ritz, W. J. ;Bopp, L. H. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 2564-8.
- [1722] (54)Kerns, R. ;Dong, S. D. ;Fukuzawa, S. ;Carbeck, J. ;Kohler, J. ;Silver, L. ;Kahne, D. J. *Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 12608-9.
- [1723] (55)Ge, M. ;Chen, Z. ;Onishi, H. R. ;Kohler, J. ;Silver, L. L. ;Kerns, R. ;Fukuzawa, S. ;Thompson, C. ;Kahne, D. *Science* 1999, 284, 507-11.
- [1724] (56)Van Heijenoort, J. *Glycobiol.* 2001, 11, 25R-36R.
- [1725] (57)Wang, Q. M. ;Peery, R. B. ;Johnson, R. B. ;Alborn, W. E. ;Yeh, W. K. ;Skatrud, P. L. *J. Bacteriol.* 2001, 183, 4779-85.
- [1726] (58)Sundram, U. N. ;Griffin, J. H. ;Nicas, T. I. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 13107-8.
- [1727] (59)Hinzen, B. ;Seiler, P. ;Diederich, F. *Helv. Chim. Acta.* 1996, 79, 942-60.
- [1728] (60)Xu, R. ;Greiveldinger, G. ;Marenius, L. E. ;Cooper, A. ;Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 4898-9.
- [1729] (61)Miller, C. T. ;Weragoda, R. ;Izbicka, E. ;Iverson, B. L. *Bioorg. Med. Chem.* 2001, 9, 2015-24.
- [1730] (62)Monnee, M. C. F. ;Brouwer, A. J. ;Verbeek, L. M. ;van Wageningen, A. M. A. ;Liskamp, R. M. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2001, 11, 1521-5.
- [1731] (63)Chiosis, G. ;Boneca, I. G. *Science* 2001, 293, 1484-7.
- [1732] (64)Hoffmann, J. A. ;Kafatos, F. C. ;Janeway, C. A. ;Ezekowitz, R. A. *Science*

1999, 284, 1313-8.

[1733] (65) Thennarasu, S. ;Nagaraj, R. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999, 254, 281-283.

[1734] (66) Saido-Sakanaka, H. ;Ishibashi, J. ;Sagisaka, A. ;Momotani, E. ;Yamakawa, M. *Biochem. J.* 1999, 338, 29-33.

[1735] (67) Tossi, A. ;Tarantino, C. ;Romeo, D. *Eur. J. Biochem.* 1997, 250, 549-58.

[1736] (68) Strom, M. B. ;Rekdal, O. ;Svendsen, J. S. *J. Pept. Res.* 2000, 56, 265-74.

[1737] (69) Haug, B. E. ;Svendsen, J. S. *J. Pept. Sci.* 2001, 7, 190-6.

[1738] (70) Haug, B. E. ;Skar, M. L. ;Svendsen, J. S. *J. Pept. Sci.* 2001, 7, 425-32.

[1739] (71) Strom, M. B. ;Rekdal, O. ;Svendsen, J. S. *J. Pept. Sci.* 2002, 8, 431-7.

[1740] (72) Strom, M. B. ;Haug, B. E. ;Skar, M. L. ;Stensen, W. ;Stiberg, T. ;Svendsen, J. S. *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1567-70.

[1741] (73) Mosca, D. A. ;Hurst, M. A. ;So, W. ;Viajar, B. S. ;Fujii, C. A. ;Falla, T. J. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2000, 44, 1803-8.

[1742] (74) Toney, J. H. *Cur. Opin. Invest. Drugs* 2002, 3, 225-8.

[1743] (75) Oh, H. -S. ;Kim, S. ;Cho, H. ;Lee, K. -H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 1109-13.

[1744] (76) Houghten, R. A. ;Pinilla, C. ;Blondelle, S. E. ;Appel, J. R. ;Dooley, C. T. ;Cuervo, J. H. *Nature* 1991, 354, 84-6.

[1745] (77) Abiraj, K. ;Prakasha Gowda, A. S. ;Channe Gowda, D. *Lett. Pept. Sci.* 2003, 9, 283-90.

[1746] (78) Bremner, J. B. ;Coates, J. A. ;Coghlan, D. R. ;David, D. M. ;Keller, P. A. ;Pyne, S. G. *N. J. Chem.* 2002, 26, 1549-51.

[1747] (79) Bremner, J. B. ;Coates, J. A. ;Keller, P. A. ;Pyne, S. G. ;Witchard, H. M. *Synlett* 2002, 219-22.

[1748] (80) Bremner, J. B. ;Coates, J. A. ;Keller, P. A. ;Pyne, S. G. ;Witchard, H. M. *Tetrahedron* 2003, 59, 8741-55.

[1749] (81) Bremner, J. B. ;Pyne, S. G. ;Keller, P. A. ;Coghlan, D. R. , Personal Communication.

[1750] (82) McGrady, K. A. W. ;Overberger, C. G. *Polymer J.* 1987, 19, 539-55.

[1751] (83) Gamet, J. P. ;Jacquier, R. ;Verducci, J. *Tetrahedron* 1984, 40, 1995-2001.

[1752] (84) Luening, B. ;Norberg, T. ;Tejbrant, J. *Chem. Commun.* 1989, 1267-8.

[1753] (85) Schuster, M. ;Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1997, 36, 2037-56.

[1754] (86) Trnka, T. M. ;Grubbs, R. H. *Acc. Chem. Res.* 2001, 34, 18-29.

[1755] (87) Brummer, O. ;Ruckert, A. ;Blechert, S. *Chem. Europ. J.* 1997, 3, 441-6.

[1756] (88) Grubbs, R. H. ;Miller, S. J. ;Blackwell, H. E. ;(California Institute of Technology, USA). Application :US, 1998, 21pp.

[1757] (89) Miller, S. J. ;Blackwell, H. E. ;Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 9606-14.

- [1758] (90) Miller, S. J. ; Grubbs, R. H. J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 5855-6.
- [1759] (91) Feichtinger, K. ; Zapf, C. ; Sings, H. L. ; Goodman, M. J. Org. Chem. 1998, 63, 3804-5.
- [1760] (92) Weerapana, E. ; Imperiali, B. Org. Biomol. Chem. 2003, 1, 93-9.
- [1761] (93) Lei, H. ; Stoakes, M. S. ; Schwabacher, A. W. ; Herath, K. P. B. ; Lee, J. J. Org. Chem. 1994, 59, 4206-10.
- [1762] (94) Morera, E. ; Ortar, G. Synlett 1997, 1403-5.
- [1763] (95) Wilbur, D. S. ; Hamlin, D. K. ; Srivastava, R. R. ; Burns, H. D. Biocon. Chem. 1993, 4, 574-80.
- [1764] (96) Stille, J. K. Angew. Chem. 1986, 98, 504-19.
- [1765] (97) Burke, T. R. , Jr. ; Fesen, M. R. ; Mazumder, A. ; Wang, J. ; Carothers, A. M. ; Grunberger, D. ; Driscoll, J. ; Kohn, K. ; Pommier, Y. J. Med. Chem. 1995, 38, 4171-8.
- [1766] (98) Yi, J. ; Arthur, J. W. ; Dunbrack, R. L. , Jr. ; Skalka, A. M. J. Biol. Chem. 2000, 275, 38739-48.
- [1767] (99) Andrade, M. D. ; Skalka, A. M. J. Biol. Chem. 1996, 271, 19633-6.
- [1768] (100) O'Brien, C. Science 1994, 266, 1946.
- [1769] (101) Hickman, A. B. ; Palmer, I. ; Engelman, A. ; Craigie, R. ; Wingfield, P. J. Biol. Chem. 1994, 269, 29279-87.
- [1770] (102) Goldgur, Y. ; Craigie, R. ; Cohen, G. H. ; Fujiwara, T. ; Yoshinaga, T. ; Fujishita, T. ; Sugimoto, H. ; Endo, T. ; Murai, H. ; Davies, D. R. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96, 13040-3.
- [1771] (103) Modelling studies were performed by AMRAD in collaboration with the Victorian College of Pharmacy. For experimental details and docking procedures see : Wielens, J. PhD Thesis, Victorian College of Pharmacy (Monash University), 2004.
- [1772] (104) van Benthem, R. A. T. M. ; Michels, J. J. ; Hiemstra, H. ; Speckamp, W. N. Synlett 1994, 368-70.
- [1773] (105) Beaulieu, P. L. ; Schiller, P. W. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2019-22.
- [1774] (106) Dong, Z. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 7725-6.
- [1775] (107) Hwang, Y. ; Rhodes, D. ; Bushman, F. Nucl. Acids Res. 2000, 28, 4884-92.
- [1776] (108) Nieto, M. ; Perkins, H. R. Biochem. J. 1971, 123, 789-803.
- [1777] (109) Mackay, J. P. ; Gerhard, U. ; Beauregard, D. A. ; Williams, D. H. ; Westwell, M. S. ; Searle, M. S. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 4581-90.
- [1778] (110) Linsdell, H. ; Toiron, C. ; Bruix, M. ; Rivas, G. ; Menendez, M. J. Antibiot. 1996, 49, 181-93.
- [1779] (111) Searle, M. S. ; Sharman, G. J. ; Groves, P. ; Benhamu, B. ; Beauregard, D. A. ; Westwell, M. S. ; Dancer, R. J. ; Maguire, A. J. ; Try, A. C. ; Williams, D. H. J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 1 1996, 2781-6.
- [1780] (112) Dancer, R. J. ; Try, A. C. ; Sharman, G. J. ; Williams, D. H. Chem.

Commun. 1996, 1445-6.

[1781] (113) Allen, N. E. ; LeTourneau, D. L. ; Hobbs, J. N. , Jr. Antimicrob. Agents Chemother. 1997, 41, 66-71.

[1782] (114) Barna, J. C. J. ; Williams, D. H. ; Williamson, M. P. Chem. Commun. 1985, 254-6.

[1783] (115) Williamson, M. P. ; Williams, D. H. ; Hammond, S. J. Tetrahedron 1984, 40, 569-77.

[1784] (116) Rodriguez-Tebar, A. ; Vazquez, D. ; Perez Velazquez, J. L. ; Laynez, J. ; Wadso, I. J. Antibiot. 1986, 39, 1578-83.

[1785] (117) Jorgensen, T. J. D. ; Staroske, T. ; Roepstorff, P. ; Williams, D. H. ; Heck, A. J. R. J. Chem. Soc. , Perkin Trans. 2 1999, 1859-63.

[1786] (118) Jorgensen, T. J. D. ; Roepstorff, P. ; Heck, A. J. R. Anal. Chem. 1998, 70, 4427-32.

[1787] (119) Van de Kerk-Van Hoof, A. ; Heck, A. J. R. J. Antimicrob. Chemother. 1999, 44, 593-9.

[1788] (120) Perrin, D. D. A. , W. L. F. Purification of Laboratory Chemicals ; 3rd ed. ; Pergamon Press Ltd. ; Oxford, 1988.

[1789] (121) Hellwinkel, D. Systematic Nomenclature of Organic Chemistry ; 1st ed. ; Springer ; Berlin, 2001.

[1790] (122) Tous, G. ; Bush, A. ; Tous, A. ; Jordan, F. J. Med. Chem. 1990, 33, 1620-34.

[1791] (123) Meyer, L. ; Poirier, J. -M. ; Duhamel, P. ; Duhamel, L. J. Org. Chem. 1998, 63, 8094-5.

[1792] (124) Pearson, A. J. ; Bruhn, P. R. J. Org. Chem. 1991, 56, 7092-7.

[1793] (125) Pirrung, M. C. ; Shuey, S. W. J. Org. Chem. 1994, 59, 3890-7.

[1794] (126) Erickson, S. D. ; Simon, J. A. ; Still, W. C. J. Org. Chem. 1993, 58, 1305-8.

[1795] (127) Ma, D. ; Tang, W. ; Kozikowski, A. P. ; Lewin, N. E. ; Blumberg, P. M. J. Org. Chem. 1999, 64, 6366-73.

[1796] (128) Abbott, S. D. ; Lane-Bell, P. ; Sidhu, K. P. S. ; Vederas, J. C. J. Am. Chem. Soc. 1994, 116, 6513-20.

孔浓度 μg/mL	测试类肽 化合物 1			测试类肽 化合物 2			万古霉素 对照			化合物 阴性对照		
125	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
62.5	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
31.3	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
15.6	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
7.8	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
3.9	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
1.9	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC
1	T1	T1	T1	T2	T2	T2	VC	VC	VC	NC	NC	NC

图 1