

一种取代的 2-(吡咯烷-3-基)乙酸的衍生物及其制备方法和用途

相关申请的引用

本发明要求2023年11月17日在中国提交的、申请号为202311536343.5的发明专利申请，2024年2月7日在中国提交的、申请号为202410174573.X的发明专利申请的优先权，2024年6月21日在中国提交的、申请号为202410811526.1的发明专利申请的优先权，和2024年9月6日在中国提交的、申请号为202411250214.4的发明专利申请的优先权，通过引用的方式将该专利申请的全部内容并入本文。

技术领域

本发明涉及医药技术领域，具体而言，涉及作为 Lp(a)抑制剂的化合物，特别是经取代的 2-(吡咯烷-3-基)乙酸衍生物及其制备方法和用途。

背景技术

脂蛋白(a) (Lp(a))是在肝脏中合成的脂蛋白颗粒，由附着在载脂蛋白(a)的富含胆固醇的低密度脂蛋白 (LDL-C)样颗粒组成。Lp(a)的水平主要是由基因决定，在不同的人群中有明显差异，几乎不受生活方式干预的影响。

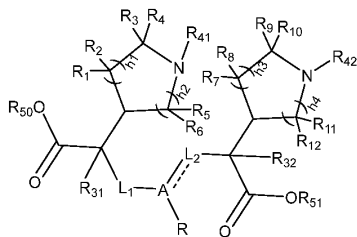
Lp(a)与冠状动脉疾病、缺血性卒中、主动脉瓣狭窄、心力衰竭、房颤和外周动脉疾病的风险升高相关。大约20%的人群血Lp(a)水平升高 (≥ 30 mg/dL)。与Lp(a)相关的心血管疾病 (CVD) 风险增加，主要归因于Apo(a)的双重促凝作用 (Apo(a)结构与纤溶酶原相似)，以及Apo B (载脂蛋白B) 的致动脉粥样硬化(AS)和含有氧化磷脂成分 (OxPL) 的促炎作用。Lp(a)不仅是动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD) 的致病因素，也是钙化性主动脉瓣疾病的致病因素。Lp(a)血浆水平升高是CVD的独立危险因素。

针对Lp(a)浓度升高的患者，批准的治疗选择很少。血浆分离置换法 (apheresis) 可用于过滤血液以除去LDL和Lp(a)；但是，效果是暂时的并通常需要每两周重复，患者的依从性也不是很好。截止目前，尚没有批准用于降低Lp(a)水平的药物疗法。因此为患有CVD的患者提供用于降低血浆Lp(a)水平的可药用化合物和治疗选择有很大必要。

发明内容

本发明的目的在于提供一种新型的降低血浆 Lp(a)水平的化合物、其化合物的制备方法及其治疗由 Lp(a)介导的疾病方面的用途。所述新型化合物是生物化学上有效的并且有生理活性。

本发明的第一方面，提供了一种如下式(I)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



(I)

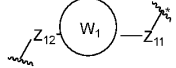
其中， --- 为单键或双键；

A 为 CR_x 、P、P(O)、N、C₆₋₁₂ 芳基、5-14 元杂芳基、C₃₋₈ 碳环基、5-18 元杂环基；所述的芳基、杂芳基、碳环基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；

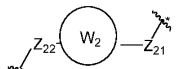
当 --- 为单键时；R_x为 H、-OH、C₁₋₃ 烷氧基；

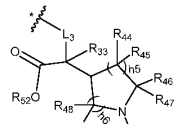
当 --- 为双键时；R_x 不存在；

L₁ 选自 -C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚

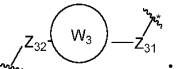
烷基-、-C₁₋₃亚烷基-5-12元杂芳基-5-12元杂芳基-C₁₋₃亚烷基-、; 所述的 C₁₋₃亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代; *为 L₁与 A 连接端;

L₂选自-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基-C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基-5-12元杂芳基-C₁₋₃亚

烷基-、-C₁₋₃亚烷基-5-12元杂芳基-5-12元杂芳基-C₁₋₃亚烷基-、; 所述的 C₁₋₃亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代; *为 L₂与 A 连接端;

R选自H、-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₃亚烷基-5-12元杂芳基、C₁₋₆烷基、; 所述的 C₁₋₃亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代; *为 R 与 A 连接端;

L₃选自-C₁₋₆亚烷基-、-C₂₋₆亚烯基-、-C₂₋₆亚炔基-、-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基-C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基-5-12元杂芳基-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋

₃亚烷基-5-12元杂芳基-5-12元杂芳基-C₁₋₃亚烷基-、; 所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代; *为 L₃与 A 连接端;

环 W₁、W₂、W₃分别独立地选自 C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、C₆₋₁₄环烷基、5-12元杂环基; 所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、-N(C₁₋₃烷基)₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-C(O)C₁₋₃烷基的取代基所取代;

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自键、-O-、-S-、-NH-、-Se-、-C₁₋₄亚烷基-、-C₁₋₈氧杂亚烷基-、-C₁₋₄硫杂亚烷基-、-C₁₋₄氮杂亚烷基-、-C₁₋₄硒杂亚烷基-; 所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基、硒杂亚烷基任选地被一个或多个选自 Z₄₁的取代基所取代; Z₄₁独立地选自氘、卤素、氧代基、硫代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基; 或者任意两个 Z₄₁与他们所连接的原子一起形成 C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基;

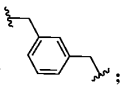
R₃₁、R₃₂、R₃₃分别独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氧代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆氧代烷氧基;

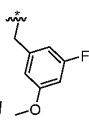
h1、h2、h3、h4、h5、h6 分别独立地为 0、1、2；

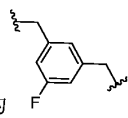
R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉ 分别独立地选自 H、氘、-CN、-OH、-NH₂、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)；

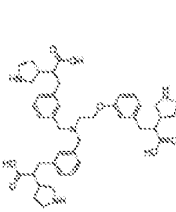
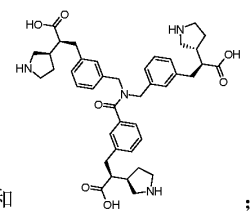
R₅₀、R₅₁、R₅₂ 分别独立地选自 H、氘、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 亚烷基 O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-C₁₋₆ 烷基，所述的烷基、烯基、烷氧基、亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；

条件是，当 A 为 N，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₄₁、R₄₂、R₄₃、R₄₄、

R₄₅、R₄₆、R₄₇、R₄₈、R₄₉ 同时为 H 时，L₁、L₂、L₃ 不同时为 ；

条件是，当 A 为 N，R 为 ，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₄₁、

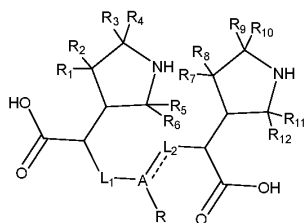
R₄₂ 同时为 H 时，L₁、L₂ 不同时为 ，* 为 R 与 A 连接端；

条件是，其不为  和 ；

所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个。

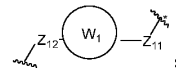
在一种上述式(I)所示的化合物的实施方案中，R 为包括 L₃ 的基团，L₁、L₂ 和 L₃ 分别是包含 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的基团，并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键，或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同，或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

在一些实施方案中，提供了一种如下式(I-1-P1)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：

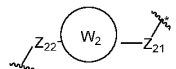


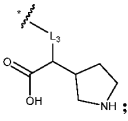
(I-1-P1)

其中, --- 为单键或双键;A 为 CR_x 、P、P(O) 或 N;当 --- 为单键时; R_x 为 H、-OH、 C_{1-3} 烷氧基;当 --- 为双键时; R_x 不存在; L_1 选自 - C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚

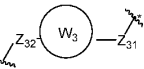
烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、; 所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; * 为 L_1 与 A 连接端;

 L_2 选自 - C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚

烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、; 所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; * 为 L_2 与 A 连接端;

R 选自 H、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-、 C_{1-6} 烷基-、; 所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; * 为 R 与 A 连接端;

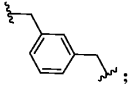
 L_3 选自 - C_{1-6} 亚烷基-、- C_{2-6} 亚烯基-、- C_{2-6} 亚炔基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3}

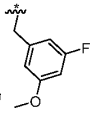
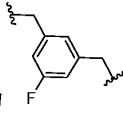
3 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、; 所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; * 为 L_3 与 A 连接端;

环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 C_{6-14} 环烷基、5-12 元杂环基; 所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代;

Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自键、- C_{1-4} 亚烷基-、- C_{1-4} 氧杂亚烷基-; 所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代;

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 分别独立地选自 H、氘；

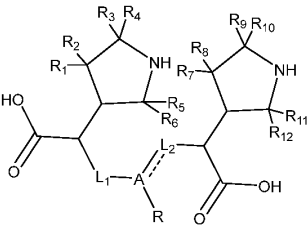
条件是，当 A 为 N 时，L₁、L₂、L₃ 不同时为 ；

条件是，当 A 为 N，R 为  时，L₁、L₂ 不同时为 ，* 为 R 与 A 连接端；

所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个。

在一种上述式(I-1-P1)所示的化合物的实施方案中，R 为包括 L₃ 的基团，L₁、L₂ 和 L₃ 分别是包含 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的基团，并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键，或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同，或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

在一些实施方案中，提供了一种如下式(I-1-P2)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



(I-1-P2)

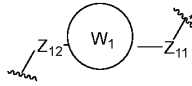
其中， 为单键或双键；

A 为 CR_x、P、P(O) 或 N；

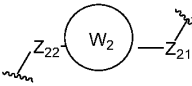
当  为单键时；R_x 为 H、-OH、C₁₋₃ 烷氧基；

当  为双键时；R_x 不存在；

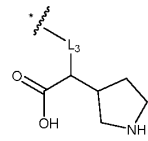
L₁ 选自 -C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚

烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；* 为 L₁ 与 A 连接端；

L₂ 选自 -C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚

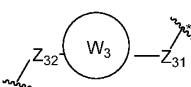
烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的

芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代；*为L₂与A连接端；



R选自H、-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₃亚烷基-5-12元杂芳基、C₁₋₆烷基、₃亚烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氨基烷基的取代基所取代；所述的C₁₋₆烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代；*为R与A连接端；

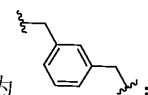
L₃选自-C₁₋₆亚烷基-、-C₂₋₆亚烯基-、-C₂₋₆亚炔基-、-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基-C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基-5-12元杂芳基-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₃亚烷基-5-12元杂芳基-C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋

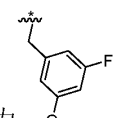
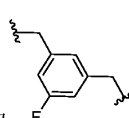
₃亚烷基-5-12元杂芳基-5-12元杂芳基-C₁₋₃亚烷基-、；所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代；*为L₃与A连接端；

环W₁、W₂、W₃分别独立地选自C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、C₆₋₁₄环烷基、5-12元杂环基；所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代；

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自键、-C₁₋₄亚烷基-、-C₁₋₄氧杂亚烷基-、-C₁₋₄硫杂亚烷基-、-C₁₋₄氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代；

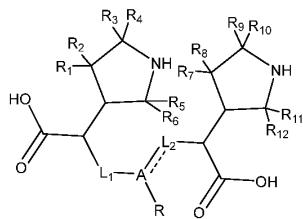
R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂分别独立地选自H、氘；

条件是，当A为N时，L₁、L₂、L₃不同时为；

条件是，当A为N，R为时，L₁、L₂不同时为，*为R与A连接端；
所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个或3个。

在一种上述式(I-1-P2)所示的化合物的实施方案中，R为包括L₃的基团，L₁、L₂和L₃分别是包含Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的基团，并且Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是-C(O)-中的C与O之间的双键，或-C(S)-中的C与S之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁两两之间彼此不同，或者Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的分子量彼此独立地为14.0-107.1，优选地14.0-60；优选地约14、约16、约28、约30、约42、约43、约44、约46、约58、或约60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

在一些实施方案中，提供了一种如下式(I-1-P3)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



(I-1-P3)

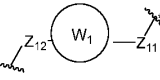
其中， --- 为单键或双键；

A 为 CR_x 、P、 $\text{P}(\text{O})$ 、N、 C_{6-12} 芳基、5-14 元杂芳基、5-18 元杂环基；所述的芳基、杂芳基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；

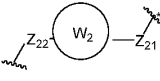
当 --- 为单键时； R_x 为 H、 $-\text{OH}$ 、 C_{1-3} 烷氧基；

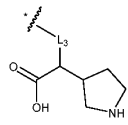
当 --- 为双键时； R_x 不存在；

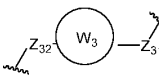
L_1 选自 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚

烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、 ---  --- ；所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；*为 L_1 与 A 连接端；

L_2 选自 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚

烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、 ---  --- ；所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；*为 L_2 与 A 连接端；

R 选自 H、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-5-12 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、；所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氨基烷基的取代基所取代；所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；*为 R 与 A 连接端；

L_3 选自 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-、 $-\text{C}_{2-6}$ 亚烯基-、 $-\text{C}_{2-6}$ 亚炔基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-5-12 元杂芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、 ---  --- ；所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述

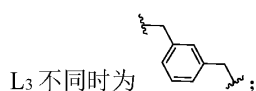
的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代；*为L₃与A连接端；

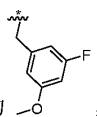
环W₁、W₂、W₃分别独立地选自C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、C₆₋₁₄环烷基、5-12元杂环基；所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代；

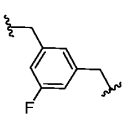
Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自键、-C₁₋₄亚烷基-、-C₁₋₄氧杂亚烷基-、-C₁₋₄硫杂亚烷基-、-C₁₋₄氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基的取代基所取代；

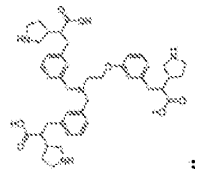
R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂分别独立地选自H、氘；

条件是，当A为N，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂同时为H时，L₁、L₂、



条件是，当A为N，R为 ，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂同时为H

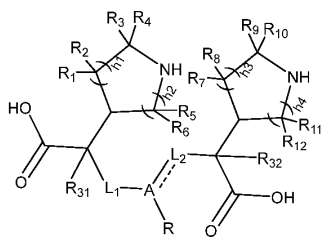
时，L₁、L₂不同时为 ，*为R与A连接端；

条件是，其不为 

所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个、3个或4个。

在一种上述式(I-1-P3)所示的化合物的实施方案中，R为包括L₃的基团，L₁、L₂和L₃分别是包含Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的基团，并且Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是-C(O)-中的C与O之间的双键，或-C(S)-中的C与S之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁两两之间彼此不同，或者Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的分子量彼此独立地为14.0-107.1，优选地14.0-60；优选地约14、约16、约28、约30、约42、约43、约44、约46、约58、或约60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

在一些实施方案中，提供了一种如下式(I-1-P4)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



(I-1-P4)

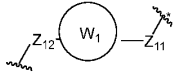
其中， --- 为单键或双键；

A 为 CR_x 、P、 $\text{P}(\text{O})$ 、N、C₆₋₁₂ 芳基、5-14 元杂芳基、5-18 元杂环基；所述的芳基、杂芳基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；

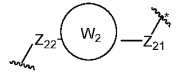
当 --- 为单键时； R_x 为 H、-OH、C₁₋₃ 烷氧基；

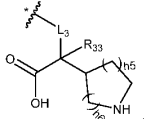
当 --- 为双键时； R_x 不存在；

L₁ 选自-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚

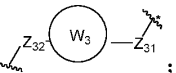
烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 L₁ 与 A 连接端；

L₂ 选自-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚

烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 L₂ 与 A 连接端；

R 选自 H、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基、；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代；所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 R 与 A 连接端；

L₃ 选自-C₁₋₆ 亚烷基-、-C₂₋₆ 亚烯基-、-C₂₋₆ 亚炔基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋

₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、；所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取

代；*为L₃与A连接端；

环W₁、W₂、W₃分别独立地选自C₆₋₁₂芳基、5-12元杂芳基、C₆₋₁₄环烷基、5-12元杂环基；所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃卤代烷氧基、-N(C₁₋₃烷基)₂、-NH(C₁₋₃烷基)、-C(O)C₁₋₃烷基的取代基所取代；

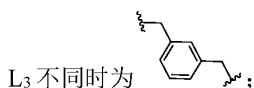
Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自键、-O-、-S-、-NH-、-Se-、-C₁₋₄亚烷基-、-C₁₋₈氧杂亚烷基-、-C₁₋₄硫杂亚烷基-、-C₁₋₄氮杂亚烷基-、-C₁₋₄硒杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基、硒杂亚烷基任选地被一个或多个选自Z₄₁的取代基所取代；Z₄₁独立地选自氘、卤素、氧代基、硫代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基；或者任意两个Z₄₁与他们所连接的原子一起形成C₃₋₆环烷基、3-6元杂环基、苯基、5-6元杂芳基；

R₃₁、R₃₂、R₃₃分别独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆氘代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₁₋₆氘代烷氧基；

h₁、h₂、h₃、h₄、h₅、h₆分别独立地为0、1、2；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂分别独立地选自H、氘；

条件是，当A为N，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂同时为H时，L₁、L₂、



条件是，当A为N，R为 ，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂同时为H

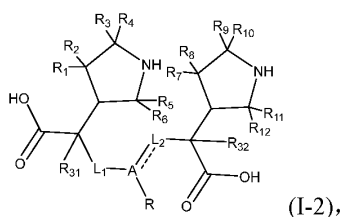
时，L₁、L₂不同时为 ，*为R与A连接端；

条件是，其不为 ；

所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个、3个或4个。

在一种上述式(I-1-P4)所示的化合物的实施方案中，R为包括L₃的基团，L₁、L₂和L₃分别是包含Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的基团，并且Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是-C(O)-中的C与O之间的双键，或-C(S)-中的C与S之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁两两之间彼此不同，或者Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的分子量彼此独立地为14.0-107.1，优选地14.0-60；优选地约14、约16、约28、约30、约42、约43、约44、约46、约58、或约60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

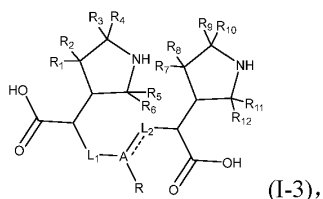
在一些实施方案中，提供了一种如下式(I-2)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



其中, A、 $\equiv$ 、L₁、L₂、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₃₁、R₃₂ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)化合物所述。

在一种上述式(I-2)所示的化合物的实施方案中, R 为包括 L₃ 的基团, L₁、L₂ 和 L₃ 分别是包含 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的基团, 并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键, 或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同, 或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的, 且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-, 优选地, -O-; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

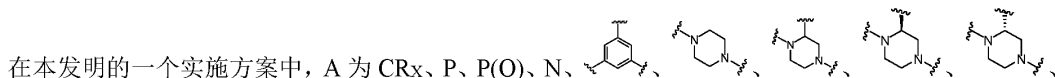
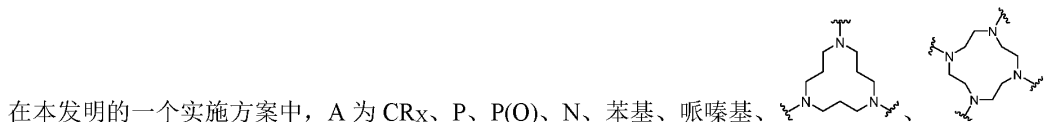
在一些实施方案中, 提供了一种如下式(I-3)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:

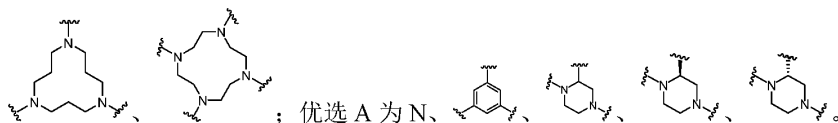


其中, A、 $\equiv$ 、L₁、L₂、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)化合物所述。

在一种上述式(I-3)所示的化合物的实施方案中, R 为包括 L₃ 的基团, L₁、L₂ 和 L₃ 分别是包含 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的基团, 并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键, 或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同, 或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的, 且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-, 优选地, -O-; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

在本发明的一个实施方案中, A 为 CR_x、P、P(O)、N、苯基、5-6 元杂环基、12 元杂环基; 所述杂环基中杂原子为 N, 杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个。





在本发明的一个实施方案中，A 为 CR_x、P、P(O)、N。

在本发明的一个实施方案中，A 为 N。

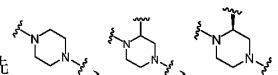
在本发明的一个实施方案中，A 为 P(O)；

在本发明的一个实施方案中，A 选自 CR_x；R_x 为 H、-OH、甲氧基。

在本发明的一个实施方案中，A 选自 C-OH、C-OCH₃。

在本发明的一个实施方案中，A 为 6-12 元杂环基。

在本发明的一个实施方案中，A 为 6 元杂环基；优选地，A 为哌嗪基；优选



在本发明的一个实施方案中，A 为 、。

在本发明的一个实施方案中，A 为苯基；优选 。

在本发明的一个实施方案中，R_x 为 H、-OH、甲氧基。

在本发明的一个实施方案中，L₁ 选自-亚甲基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-亚甲基-、-亚甲基-5-12 元杂芳基-

5-12 元杂芳基-亚甲基-、；所述的亚甲基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 L₁ 与 A 连接端。

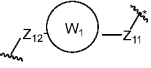
在本发明的一个实施方案中，L₁ 选自-C₁₋₃ 亚烷基-苯基-苯基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-5-6 元杂芳基-

-5-6 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 L₁ 与 N 连接端。

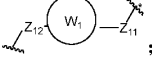
在本发明的一个实施方案中，L₁ 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚乙基-苯基-苯基-亚乙基-、-亚甲

基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基-亚甲基-、-亚乙基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基-亚乙基-、；所述的亚甲基、亚乙基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 L₁ 与 A 连接端。

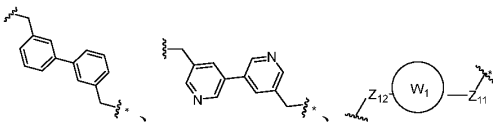
在本发明的一个实施方案中，L₁ 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-6 元杂芳基-6 元杂芳基-亚

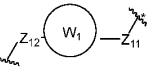
甲基-、; 所述的亚甲基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 L₁ 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中, L₁ 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-吡啶基-吡啶基-亚甲基-、

; *为 L₁ 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中, L₁ 选自

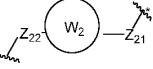
; *为 L₁ 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中, L₁ 为; *为 L₁ 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中, L₂ 选自-亚甲基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-亚甲基-、-亚甲基-5-12 元杂芳基-

5-12 元杂芳基-亚甲基-、; 所述的亚甲基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 L₂ 与 A 连接端。

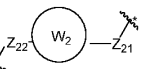
在本发明的一个实施方案中, L₂ 选自-C₁₋₃ 亚烷基-苯基-苯基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-5-6 元杂芳基

-5-6 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、; 所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 L₂ 与 N 连接端。

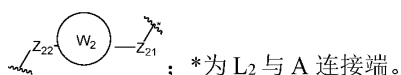
在本发明的一个实施方案中, L₂ 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚乙基-苯基-苯基-亚乙基-、-亚甲

基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基-亚甲基-、-亚乙基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基-亚乙基-、; 所述的亚甲基、亚乙基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 L₂ 与 A 连接端。

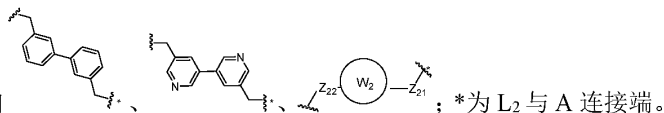
在本发明的一个实施方案中, L₂ 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-6 元杂芳基-6 元杂芳基-亚

甲基-、; 所述的亚甲基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 L₂ 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中, L₂ 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-吡啶基-吡啶基-亚甲基-、



在本发明的一个实施方案中，L₂ 选自



在本发明的一个实施方案中，L₂ 选自 ; *为 L₂ 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中，R 选自 H、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基、C₁₋₆ 烷

基、; 所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 R 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中，R 选自 H、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 烷

基、; 所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、甲氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 R 与 A 连接端。

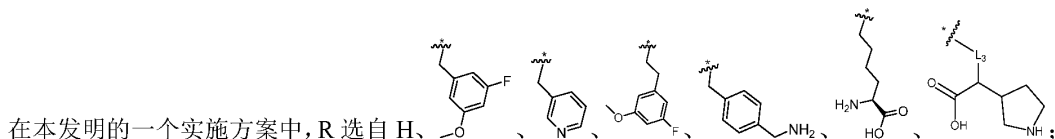
在本发明的一个实施方案中，R 选自 H、-亚甲基-苯基、-亚乙基-苯基、-亚甲基-5-6 元杂芳基、-亚乙

基-5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基、; 所述的亚甲基、亚乙基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、甲氧基、NH₂ 的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; *为 R 与 A 连接端。

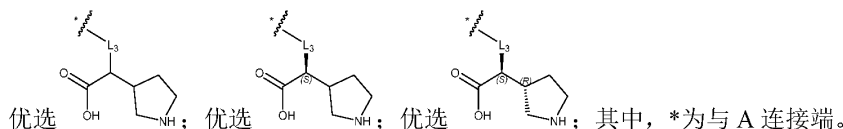
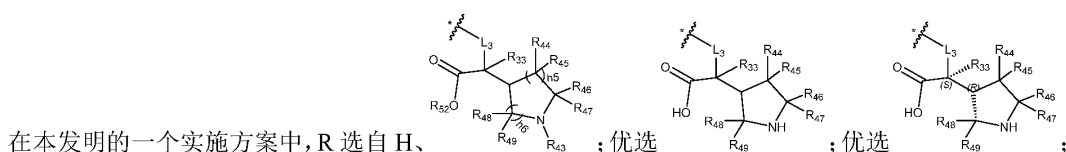
在本发明的一个实施方案中，R 选自 H、-亚甲基-苯基、-亚乙基-苯基、-亚甲基-吡啶基、-亚乙基-吡

啶基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基、正己基、; 所述的苯基、吡啶基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、甲氧基、NH₂ 的取代基所取代; 所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基、正己基任选地被一个或多个各自独立地选自羧基、-NH₂ 的取代基所取代; *为 R 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中, R 选自 H、-C₁₋₃ 亚烷基-苯基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基; 所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羧基、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代。



*为 R 与 A 连接端。



在本发明的一个实施方案中, L₃ 选自 -C₁₋₆ 亚烷基-、-C₂₋₆ 亚炔基-、-亚甲基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-亚甲

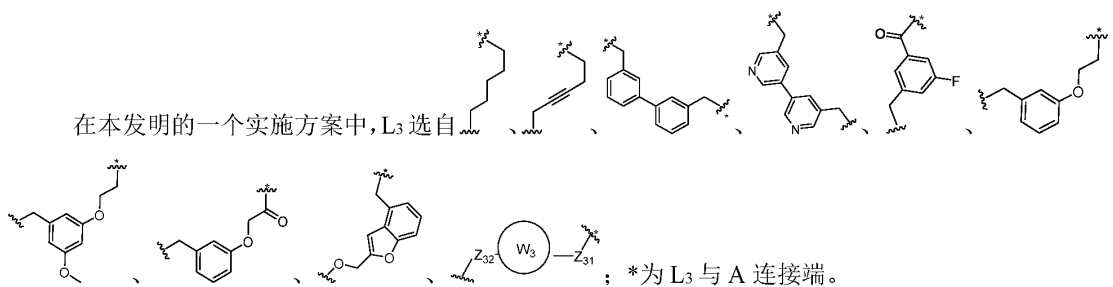
基-、-亚甲基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-亚甲基-、; 所述的亚烷基、亚甲基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 L₃ 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中, L₃ 选自 -C₁₋₆ 亚烷基-、-C₂₋₆ 亚炔基-、-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚乙基-苯基-苯基-亚乙基-、-亚甲基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基-亚甲基-、-亚乙基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基-

-亚乙基-、; 所述的亚烷基-、亚甲基、亚乙基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代; *为 L₃ 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中, L₃ 选自 -C₁₋₆ 亚烷基-、-C₂₋₆ 亚炔基-、-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-6 元杂芳基-6 元杂芳基-亚甲基-、; 所述的亚烷基、亚甲基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代; *为 L₃ 与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中, L₃ 选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚正戊基、亚正己基、亚正丙炔基、亚正丁炔基、亚正戊炔基、亚正己炔基、-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-吡啶基-吡啶基-亚甲基-、; *为 L₃ 与 A 连接端。



在本发明的一个实施方案中，L₃选自 ; *为L₃与A连接端。

在本发明的一个实施方案中, 环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自 C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、C₆₋₁₄ 环烷基; 所述的芳基、杂芳基、环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代。

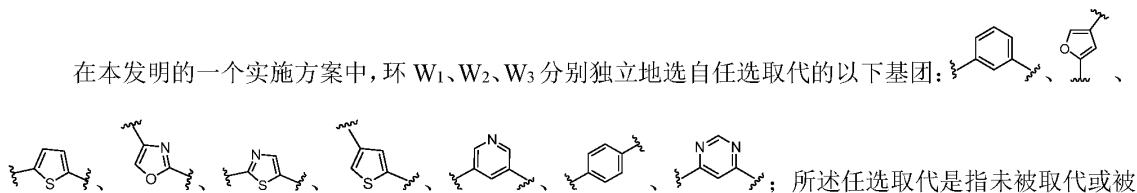
在本发明的一个实施方案中, 环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自 C₆₋₁₀ 芳基、5-10 元杂芳基、C₆₋₁₀ 环烷基; 所述的芳基、杂芳基、环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, 环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、萘基、8-10 元双环杂芳基、C₈₋₁₀ 双环烷基、5-6 元单环杂芳基; 所述的苯基、萘基、杂芳基、环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、萘基、5 元/5 元稠杂芳基、5 元/6 元稠杂芳基、6 元/5 元稠杂芳基、6 元/6 元稠杂芳基、4 元/6 元螺环烷基、6 元/4 元螺环烷基、5 元/5 元螺环烷基、5 元/6 元螺环烷基、6 元/5 元螺环烷基、6 元/6 元螺环烷基、5-6 元单环杂芳基；所述的苯基、萘基、稠杂芳基、螺环烷基、单环杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, 环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、萘基、5 元/5 元稠杂芳基、5 元/6 元稠杂芳基、6 元/5 元稠杂芳基、6 元/6 元稠杂芳基、4 元/6 元螺环烷基、6 元/4 元螺环烷基、5-6 元单环杂芳基; 所述的苯基、萘基、稠杂芳基、螺环烷基、单环杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、5-6 元单环杂芳基；所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述杂芳基中的杂原子为 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个或 2 个。

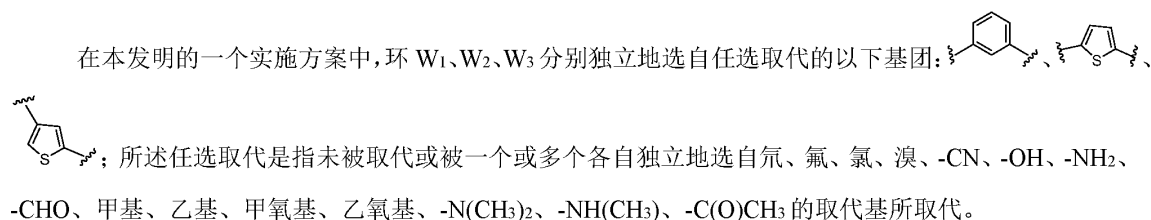


一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代。

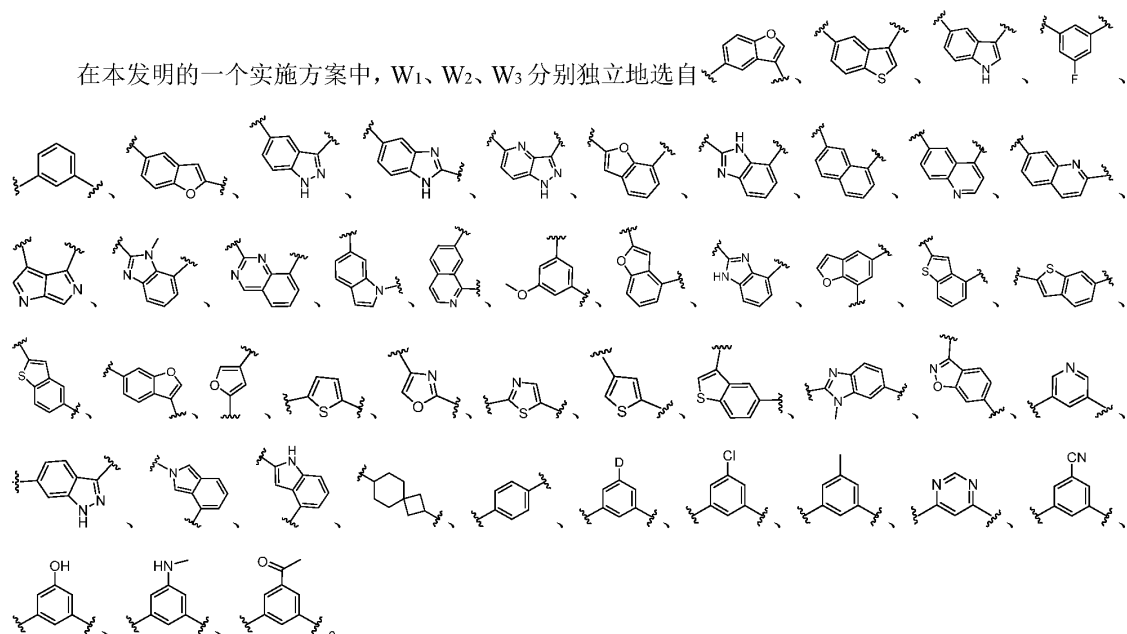
在本发明的一个实施方案中,环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自任选取代的以下基团:



在本发明的一个实施方案中,环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、噻吩基;所述的苯基、噻吩基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-C(O)CH₃ 的取代基所取代。



在本发明的一个实施方案中,环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基;所述的苯基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代。



在本发明的一个实施方案中,Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、-O-、-S-、-NH-、-Se-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-C₁₋₆ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₄ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₄ 氮杂亚烷基-、-C₁₋₄ 硒杂亚烷基-;所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基、硒杂亚烷基任选地被一个或多个选自 Z₄₁ 的取代基所取代;Z₄₁ 独立地选自氘、卤素(例如氟、氯)、氧代基、硫代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基;或者任意两个 Z₄₁ 与他们所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基(例如氧杂环丁烷);所述杂环基中的杂原子为 O、N 或 S,杂原子数量为 1 个或 2 个。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₃ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₃ 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代；优选地，所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氧代基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自-C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₂ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₂ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₂ 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氧代基的取代基所取代。

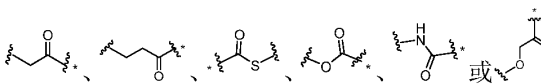
在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 氧杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代；优选地，所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氧代基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自-C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₃ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₃ 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氧代基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，至少包含 1 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自-O-、-S-、-Se-、-NH-、-CO-、-C(S)-。

在本发明的一个实施方案中，当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，至少包含 1 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自-CO-或-C(S)-。

在本发明的一个实施方案中，当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构

成的组合中，至少包含任选自  中的一个；优选 ；*表示与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中，当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，至少包含 1 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自-O-、-NH-、-CO-。

在本发明的一个实施方案中，当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，包含 1-4 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自-O-、-S-、-Se-、-NH-、-CO-、-C(S)-，具体为 1 个、2 个、3 个、4 个；优选 1-3 个杂原子或杂原子基团，具体为 1 个、2 个、3 个；更优选 2-4 个杂原子或杂原子基团，具体为 2 个、3 个、4 个；更优选 2 个或 3 个杂原子或杂原子基团；杂原子或杂原子基团优选-O-、-S-、-NH-、-CO-；杂原子或杂原子基团更优选-O-、-CO-；优选地，所述杂原子或杂原子基团至少含有-CO-或-C(S)-。

在本发明的一个实施方案中，Z₂₁ 含有选自-O-、-S-、-Se-、-NH-的杂原子或杂原子基团；且 Z₃₁ 含有选自-CO-、-C(S)-的杂原子或杂原子基团；且 Z₂₁ 和 Z₃₁ 构成的组合中，所述杂原子或杂原子基团的总数为 1-4 个。

在本发明的一个实施方案中，当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，包含 1-4 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自-O-、-NH-、-CO-；优选 1-3 个；更优选 2-3 个；优选地，所述杂原子或杂原子基团至少含有-CO-。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁总共含有1-4个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自-O-、-NH-、-CO-，具体为1个、2个、3个、4个。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁总共含有1-3个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自-O-、-NH-、-CO-，具体为1个、2个、3个。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁总共含有2-3个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自-O-、-NH-、-CO-，具体为2个、3个；优选地，所述杂原子或杂原子基团至少含有-CO-。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自-CD₂-、-C₁₋₄亚烷基-、-OC₁₋₃亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂亚烷基-C(O)-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₂烷基-O-C₁₋₃亚烷基-、-NH-C₁₋₃亚烷基-、-S-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₃亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃亚烷基-C(S)-、-Se-C₁₋₃亚烷基-、、；所述的亚烷基、亚甲基、亚乙基任选地被一个或多个独立地选自氘、氟、氯的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自-CD₂-、-C₁₋₃亚烷基-、-OC₁₋₃亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₃亚烷基-C(O)-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₃亚烷基-O-C₁₋₃亚烷基-、-NH-C₁₋₃亚烷基-、-S-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₃亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-。

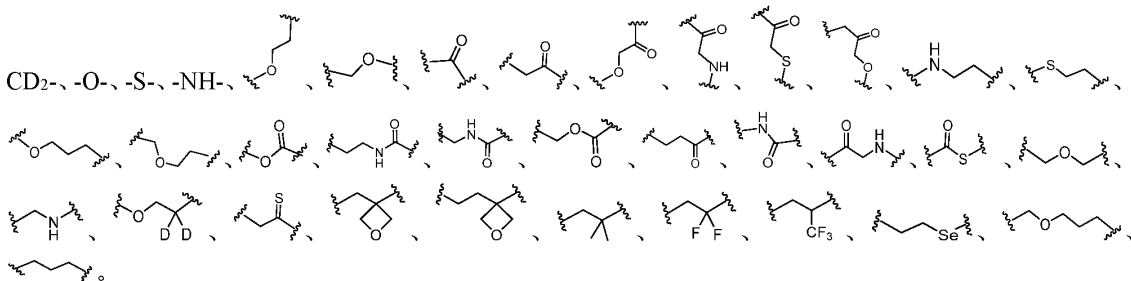
在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自键、-CD₂-、-C₁₋₃亚烷基-、-OC₁₋₃亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₃亚烷基-C(O)-C₁₋₃亚烷基-。

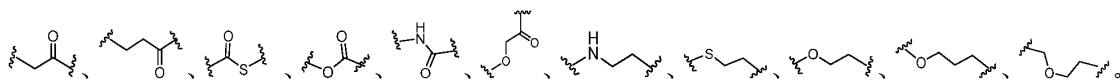
在本发明的一个优选实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自-C₁₋₃亚烷基-、-OC₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₃亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃亚烷基-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自-CD₂-、-C₁₋₂亚烷基-、-OC₁₋₃亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₂亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₂亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₂亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂亚烷基-C(O)-C₁₋₂亚烷基-、-C₁₋₂亚烷基-O-C₁₋₂亚烷基-、-NH-C₁₋₂亚烷基-、-S-C₁₋₂亚烷基-、-C₁₋₂亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₂亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-。

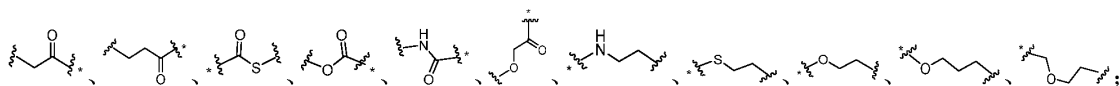
在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自键、-CD₂-、-C₁₋₂亚烷基-、-OC₁₋₂亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₂亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₂亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₂亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂亚烷基-C(O)-C₁₋₂亚烷基-。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂分别独立地选自键、亚甲基、亚乙基、-



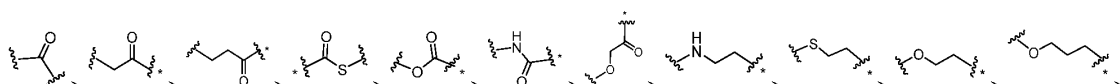


在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、亚乙基、 $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ 、



*表示与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、亚乙基、 -CD_2 、

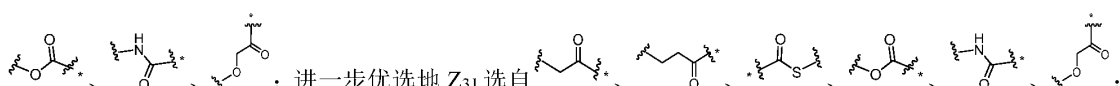


*表示与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、 -CD_2 ，且 Z₁₁ 选自亚甲基、亚乙

基、 -CD_2 、 $\text{-CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$ ；且 Z₂₁ 选自亚甲基、亚乙基、 -CD_2 、

$\text{-CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$ ；且 Z₃₁ 选自 $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OOCCH}_2\text{R}$ 、



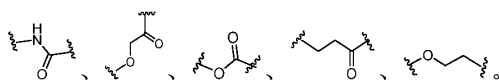
*表示与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、 -CD_2 ，且 Z₁₁ 选自亚甲基、亚乙

基、 -CD_2 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$ ；且 Z₂₁ 选自亚甲基、亚乙基、 -CD_2 、 $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}$ ；且 Z₃₁ 选自

$\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{SO}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{OOCCH}_2\text{R}$ 、 $\text{-CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{R}$ ；*表示与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、亚乙基、 $\text{-CH}_2\text{CO}_2\text{R}$ 、



在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂ 分别独立地选自 -CD_2 、亚甲基；优选亚甲基。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自 -CD_2 、亚甲基、亚乙基。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 均为 -CD_2 、亚甲基；优选亚甲基。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁ 选自 -CD_2 、 -C_{1-3} 亚烷基-、 -OC_{1-3} 亚烷基-；优选 -C_{1-3} 亚烷基-；优选为 -CD_2 、亚甲基、亚乙基、亚甲氧基、亚乙氧基；更优选亚甲基。

在本发明的一个实施方案中，Z₂₁ 选自 -OC_{1-3} 亚烷基-、 -NH-C_{1-3} 亚烷基-、 -S-C_{1-3} 亚烷基-、 -Se-C_{1-3} 亚烷基-、 -C_{1-2} 亚烷基-O- C_{1-3} 亚烷基-；优选为 -OC_{1-3} 亚烷基-、 -NH-C_{1-2} 亚烷基-、 -S-C_{1-2} 亚烷基-、 -C_{1-2} 亚烷基-O- C_{1-3} 亚烷基-。

在本发明的一个实施方案中，Z₃₁ 选自 -C(O)- 、 -C_{1-3} 亚烷基-C(O)-、 -OC_{1-3} 亚烷基-C(O)-、 -NH-C_{1-3} 亚

烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-；优选为-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-；优选为-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-；优选-CH₂C(O)-。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁ 独立地选自-OC₁₋₃ 烷基-、-NH-C₁₋₃ 烷基-、-S-C₁₋₃ 烷基-、-Se-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-；且 Z₂₁ 均独立地选自-OC₁₋₃ 烷基-、-NH-C₁₋₃ 烷基-、-S-C₁₋₃ 烷基-、-Se-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-。

在本发明的一个实施方案中，Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-；且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁ 为-CD₂、-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-；且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-；且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-。在本发明的一个实施方案中，Z₁₁ 选自-CD₂、-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-；且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-；且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-。

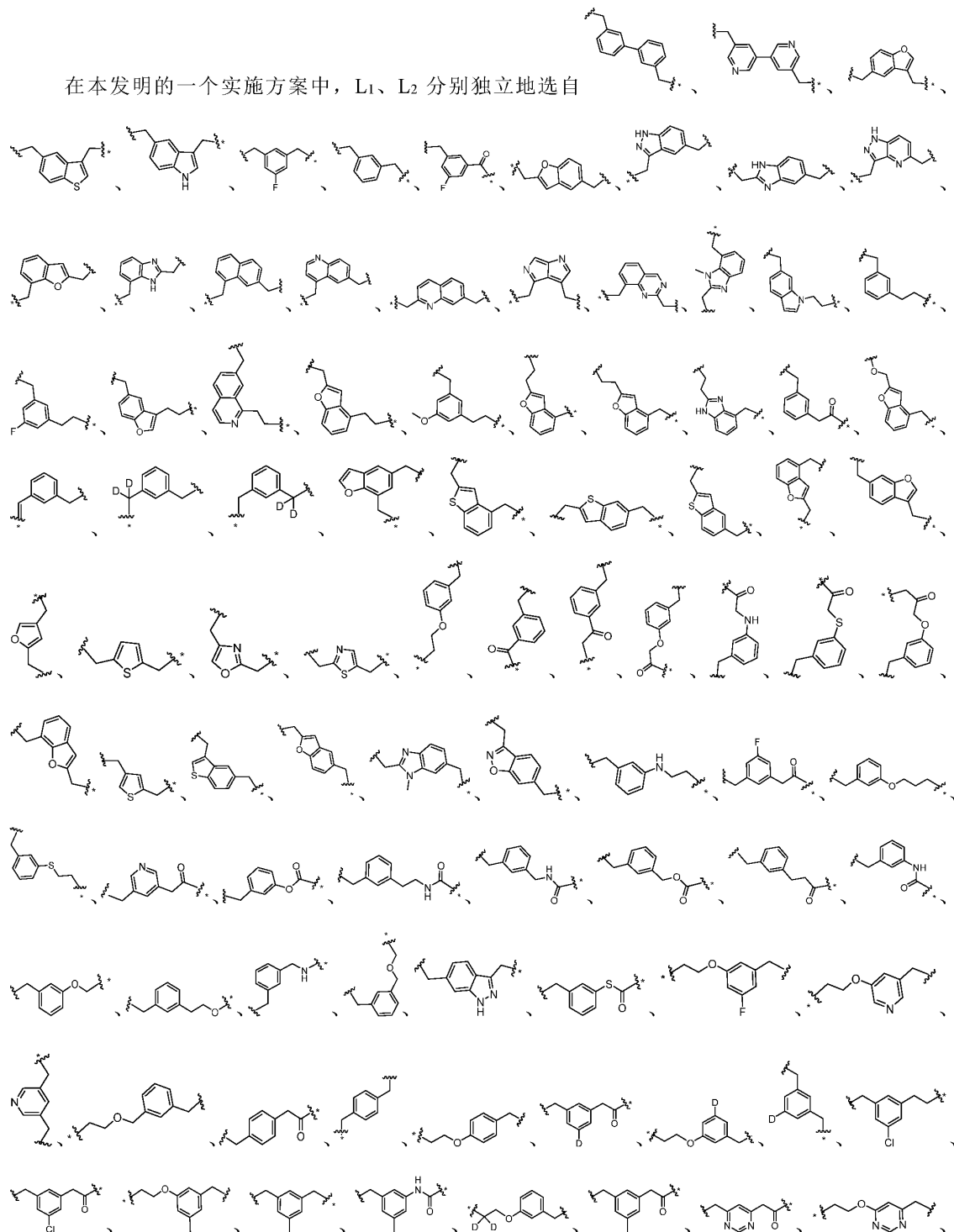
在本发明的一个实施方案中，Z₁₁ 为-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-；且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-；且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-。在本发明的一个实施方案中，Z₁₁ 为-CD₂、-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-*；且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-*、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-*、-S-C₁₋₃ 亚烷基-*、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-*、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-*；且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-*、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-*、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-*；*表示与 A 连接端。

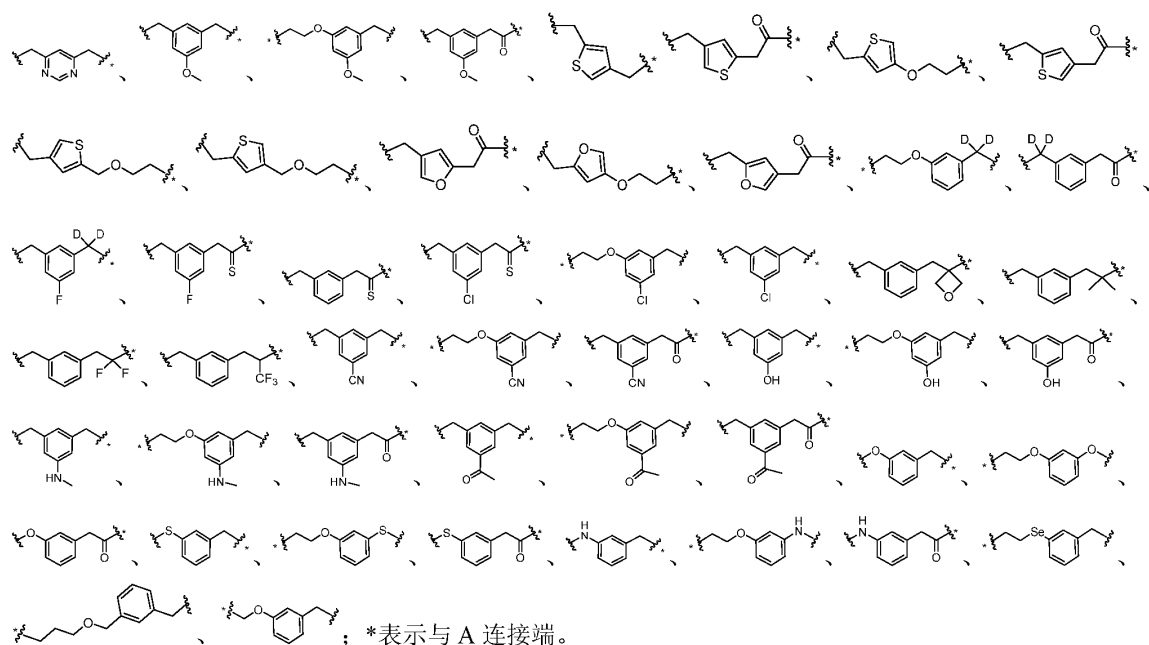
在本发明的一个实施方案中，Z₁₁ 为-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-*；且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-*、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-*、-S-C₁₋₃ 亚烷基-*、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-*、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-*；且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-*、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-*、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-*；*表示与 A 连接端。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁ 为-CD₂-、-C₁₋₂ 亚烷基-、-OC₁₋₂ 亚烷基-*；且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₂ 亚烷基-*、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-*、-S-C₁₋₂ 亚烷基-*、-Se-C₁₋₂ 亚烷基-*、-CH₂-O-C₁₋₂ 亚烷基-*；且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-S-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-NH-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-C(S)-*；进一步优选地，Z₃₁ 选自-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-S-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-C₁₋₂

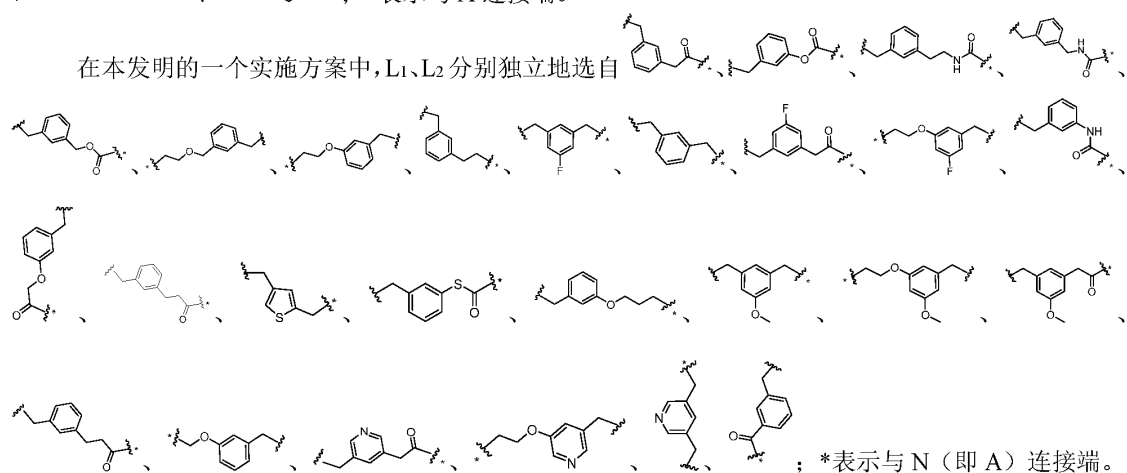
亚烷基-NH-C(O)-*、-C₁₋₂亚烷基-O-C(O)-*、-CH₂NH-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₂亚烷基-C(S)-*；进一步优选地，Z₃₁选自-C₁₋₂亚烷基-C(O)-*、-OCH₂-C(O)-*、-CH₂-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*；进一步优选地，Z₃₁选自-CH₂C(O)-*；*表示与A连接端。

在本发明的一个实施方案中，L₁、L₂分别独立地选自

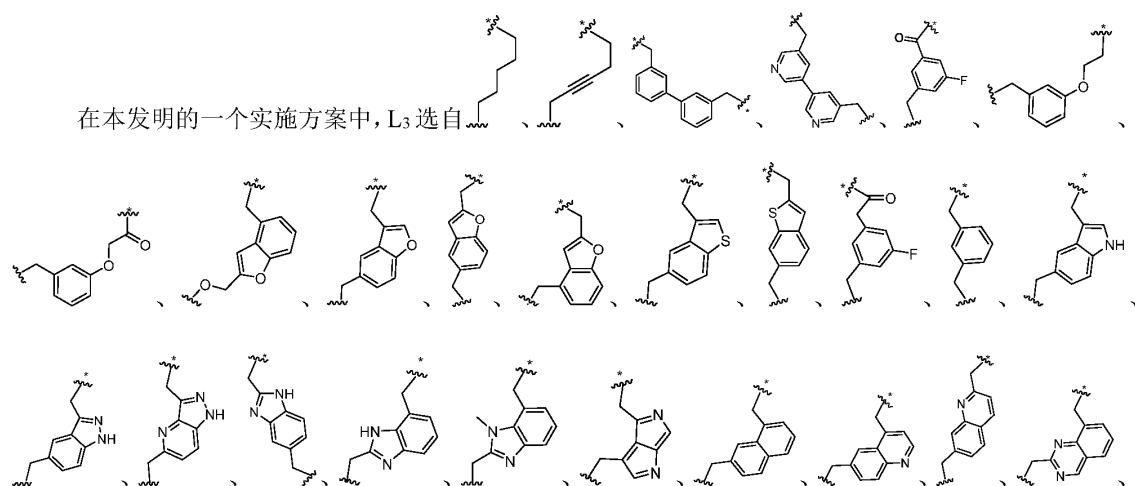


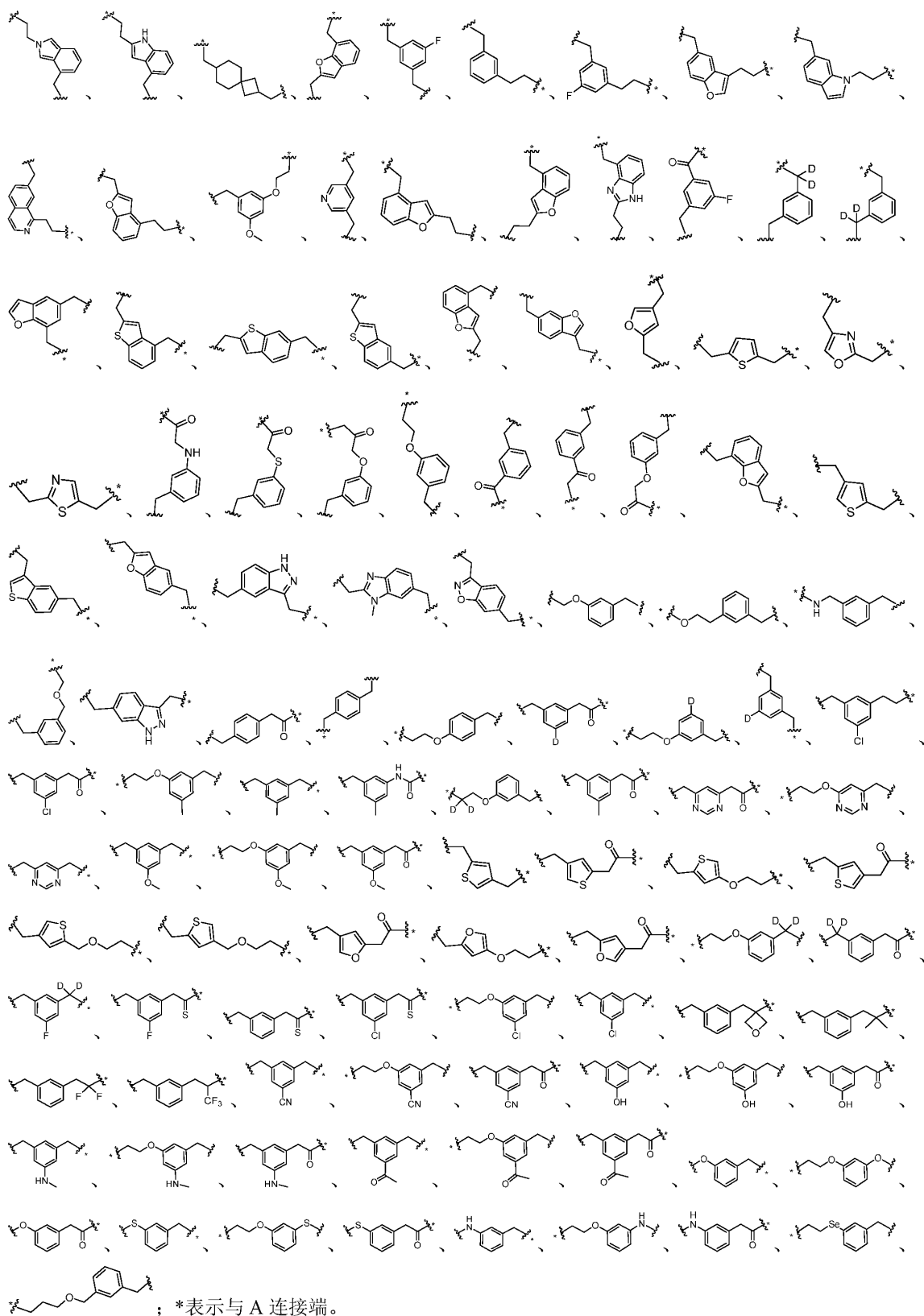


在本发明的一个实施方案中, L_1 、 L_2 分别独立地选自

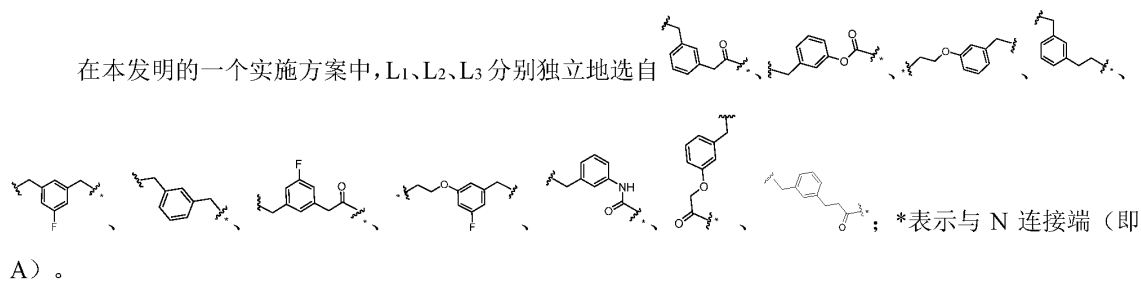


在本发明的一个实施方案中, L₃选自



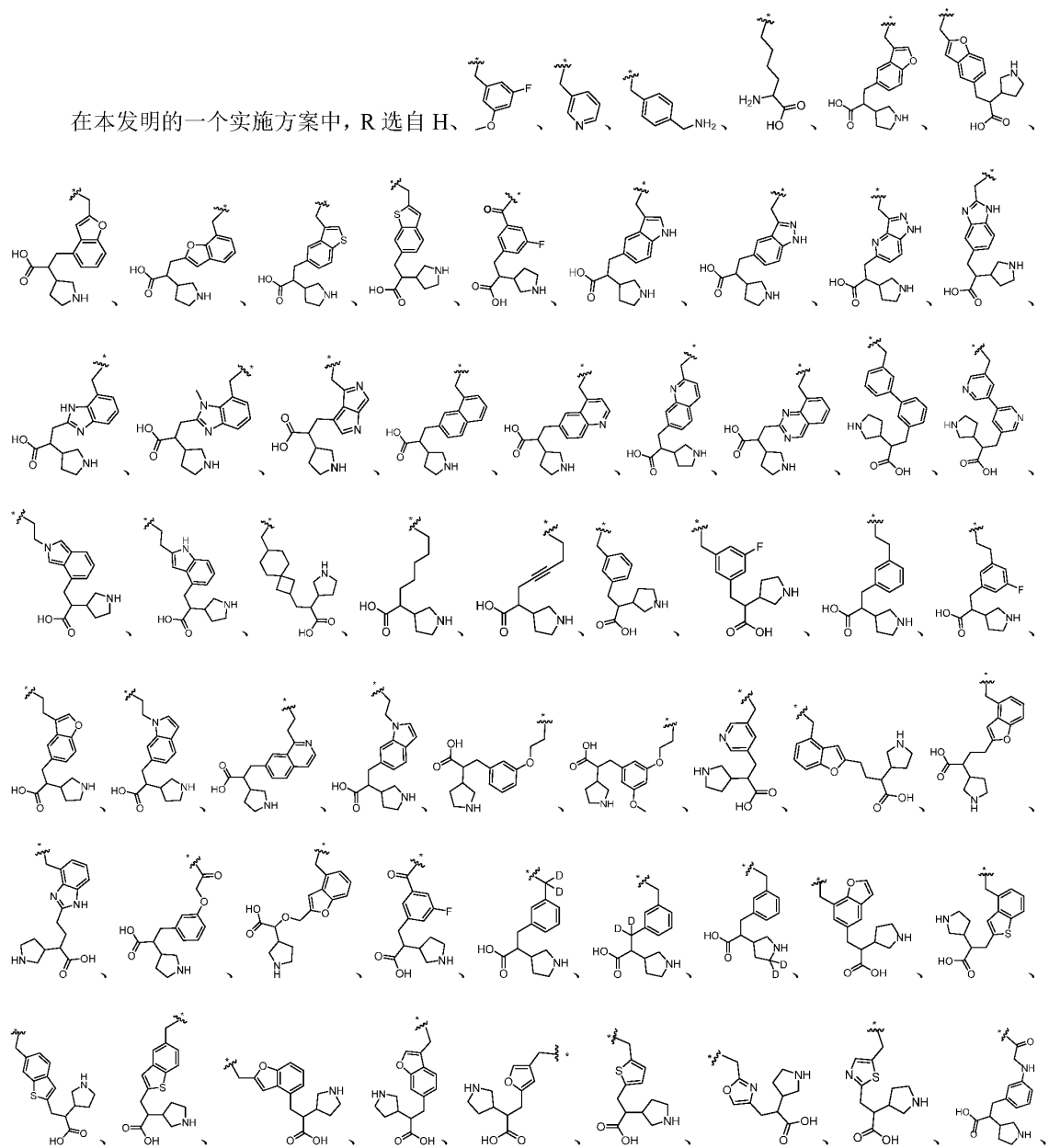


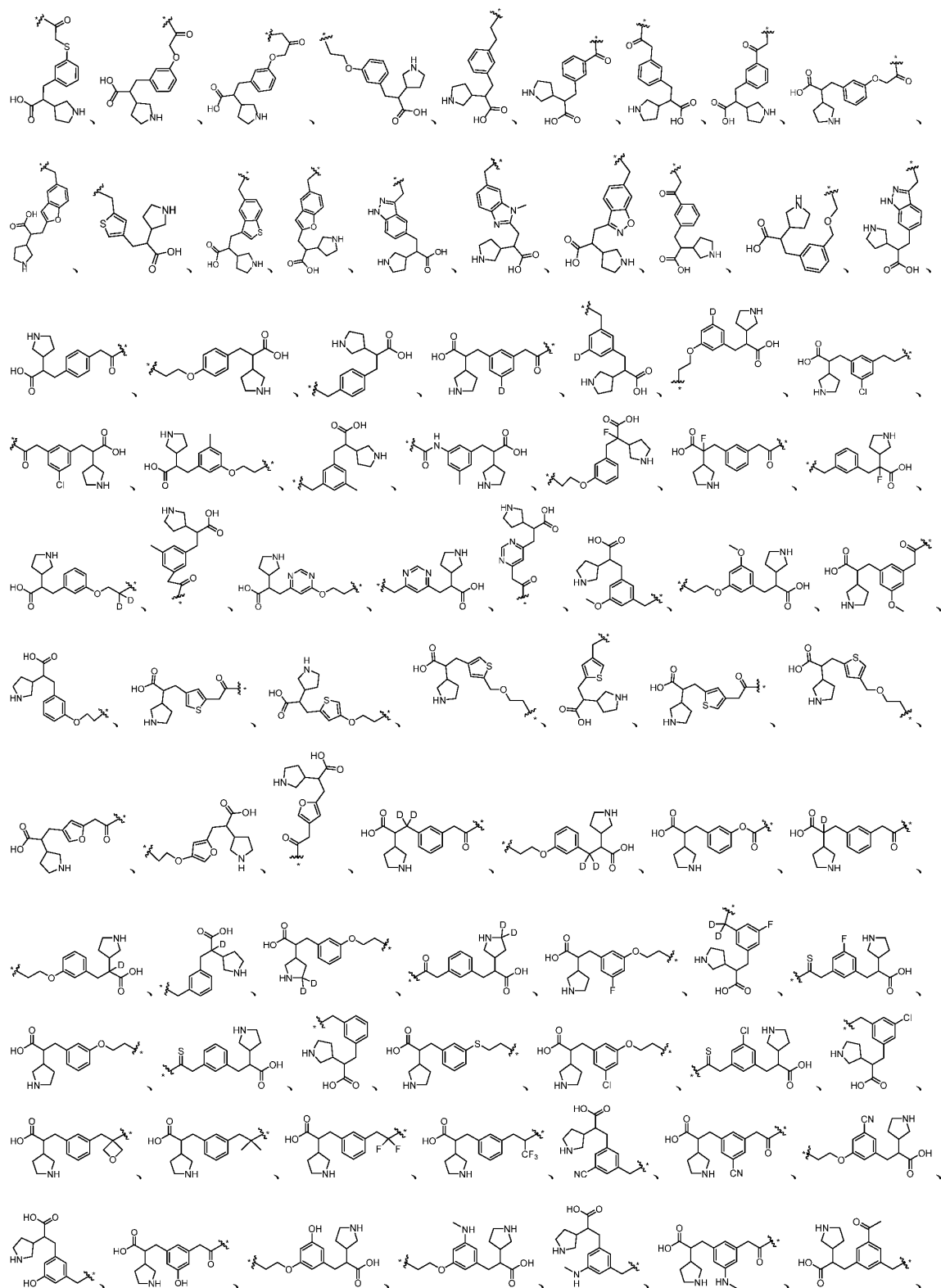
在本发明的一个实施方案中, L₁、L₂、L₃ 分别独立地选自

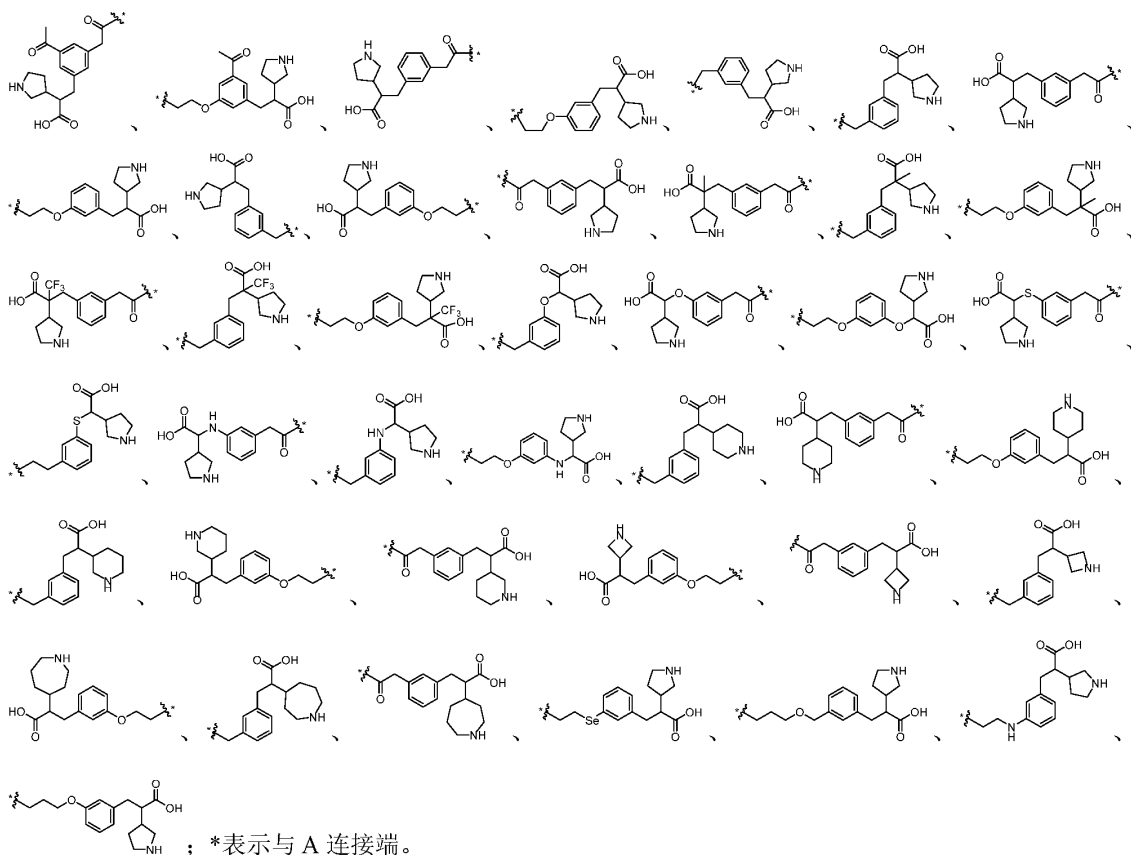


A)。

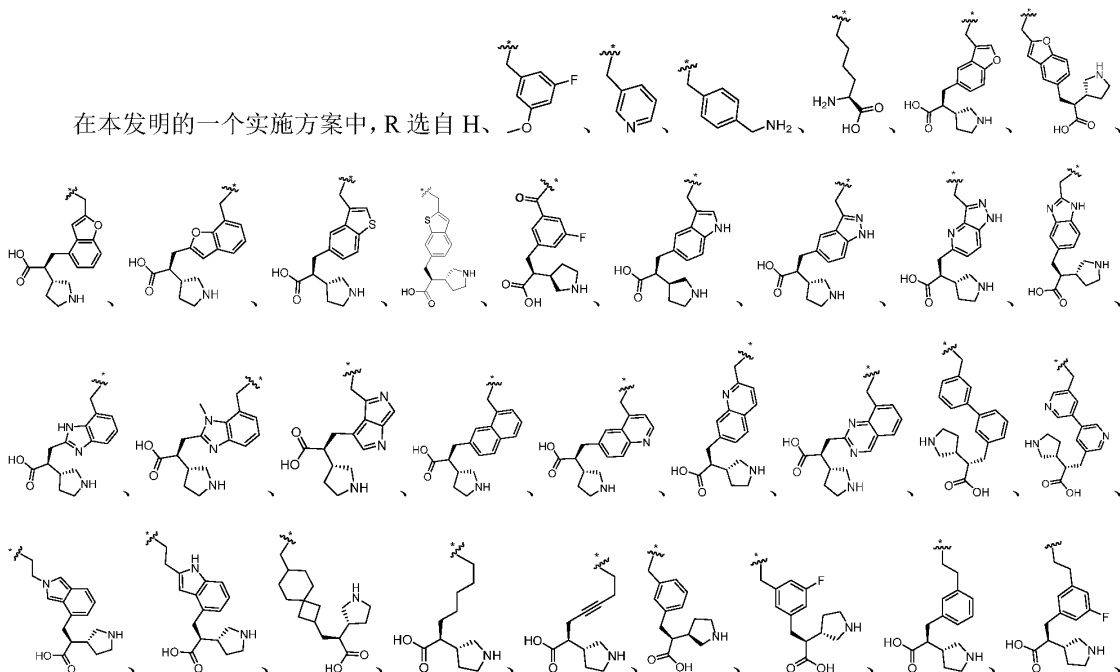
在本发明的一个实施方案中, R 选自 H、

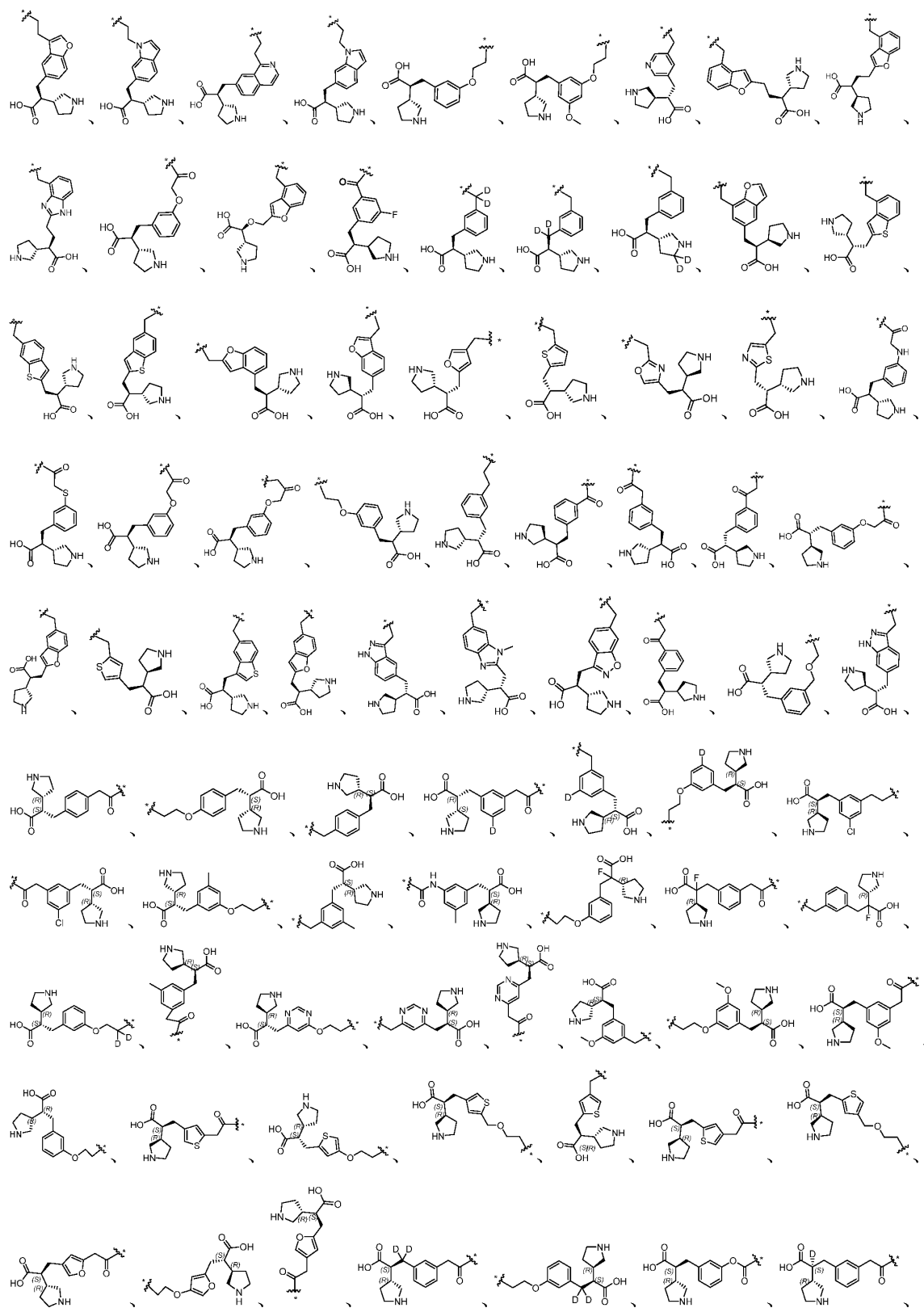


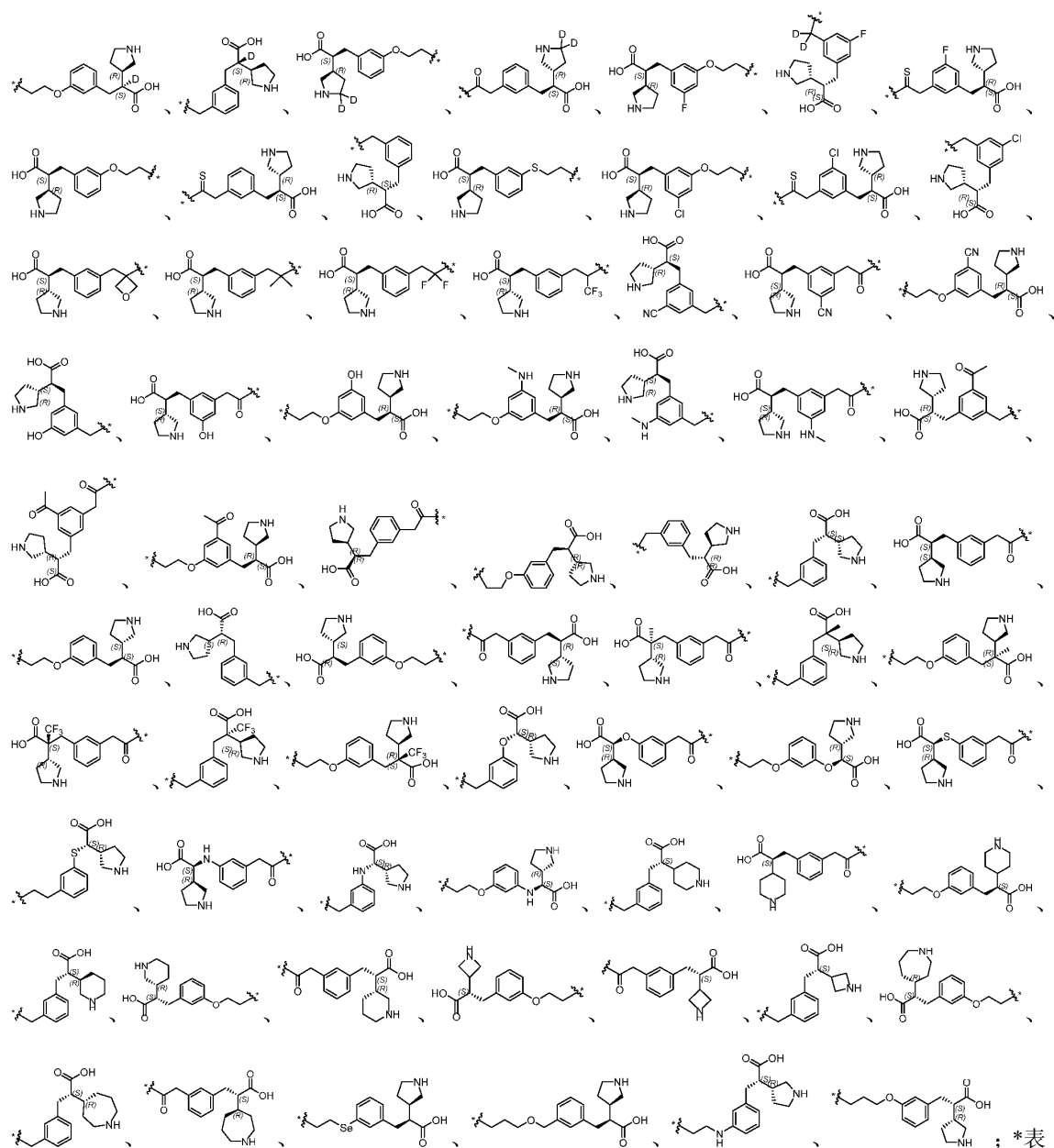




在本发明的一个实施方案中,R 选自 H、

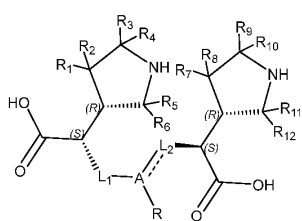




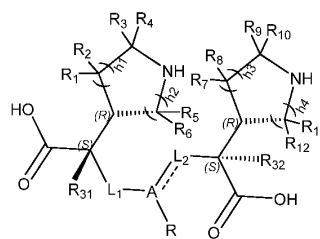


示与 A 连接端。

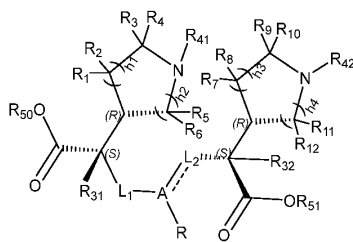
本发明的第一方面，提供了一种如下式(I'-1)、式(I'-2)、式(I'-3)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



(I'-1)



(I'-2)

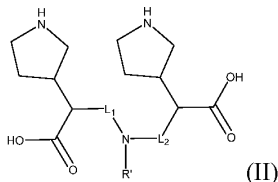


(I'-3)

其中, A、L₁、L₂、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₃₁、R₃₂、R₄₁、R₄₂、R₅₀、R₅₁、h₁、h₂、h₃、h₄ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)化合物所述。

在一种上述式(I'-1)、(I'-2)、(I'-3)所示的化合物的实施方案中, R 为包括 L₃ 的基团, 并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键, 或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同, 或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的, 且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-, 优选地, -O-; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

本发明还提供了一种如下式(II)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:

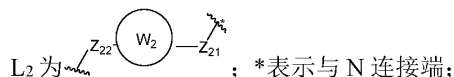
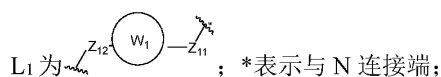


(II)

其中, L₁、L₂ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)化合物所述;

R' 选自 H、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基; 所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, R' 选自 H、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基; 所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、甲氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代;

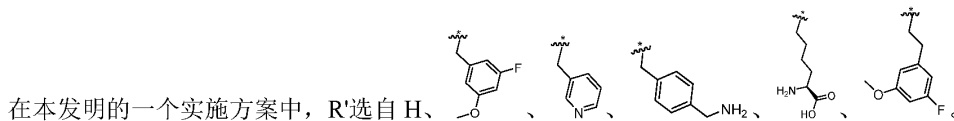


环 W_1 、 W_2 分别独立地选自 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代;

Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 分别独立地选自- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 氧杂亚烷基-; 所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代。

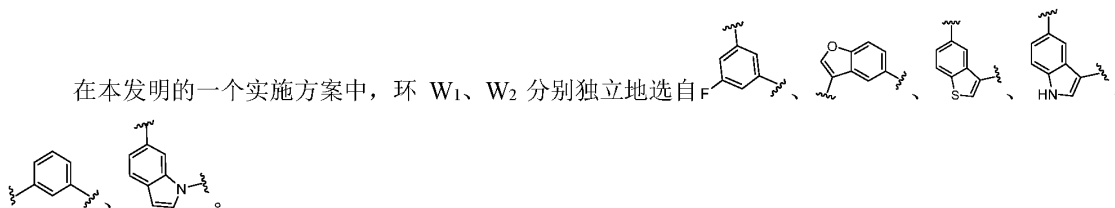
在本发明的一个实施方案中, R' 选自 H、- C_{1-3} 亚烷基-苯基、-亚甲基-5-6 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基; 所述的亚甲基、 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, R' 选自 H、-亚甲基-苯基、-亚乙基-苯基、-亚甲基-吡啶基、 C_{1-6} 烷基; 所述的苯基、吡啶基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、甲氧基、NH₂ 的取代基所取代; 所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自羧基、-NH₂ 的取代基所取代。

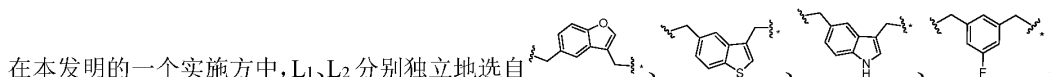
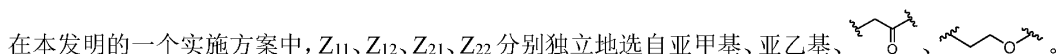


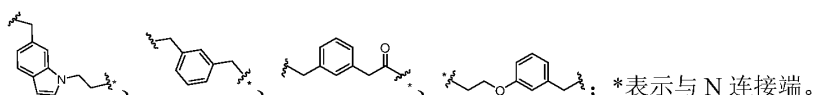
在本发明的一个实施方案中, 环 W_1 、 W_2 分别独立地选自苯基、5-12 元杂芳基; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN 的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, 环 W_1 、 W_2 分别独立地选自苯基、8-10 元双环杂芳基; 所述的苯基、双环杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN 的取代基所取代; 所述双环杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量为 1 个或 2 个。

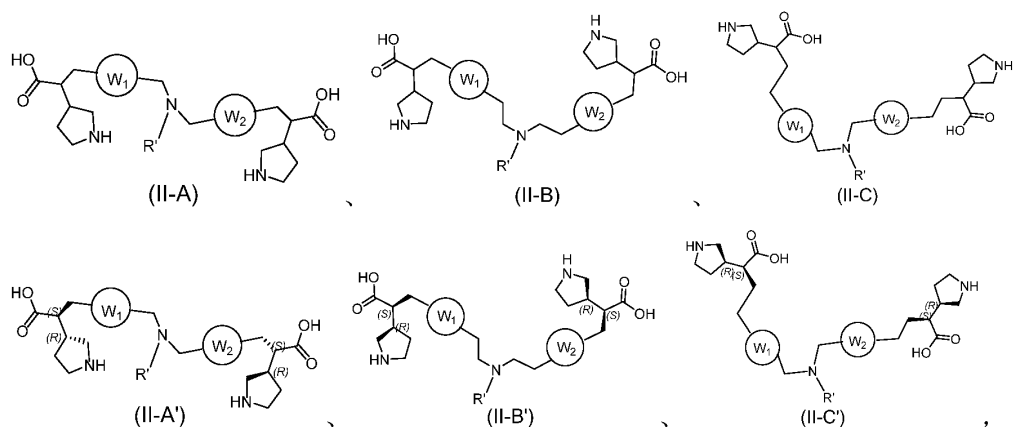


在本发明的一个实施方案中, Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 分别独立地选自- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 氧杂亚烷基-; 所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氧代基的取代基所取代。



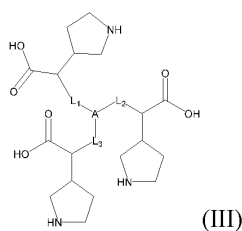


本发明还提供了一种如下式(II-A)、(II-B)、(II-C)、(II-A')、(II-B')、(II-C')所示的化合物,或所述化合物药学上可接受的盐:



其中, W₁、W₂、R'如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)或(II)化合物所述。

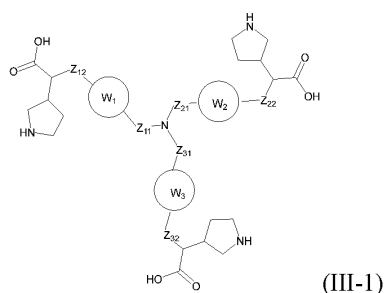
本发明还提供了一种如下式(III)所示的化合物,或所述化合物药学上可接受的盐:



其中, A、L₁、L₂、L₃如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)化合物所述。

在一种上述式(III)所示的化合物的实施方案中, L₁、L₂和L₃分别是包含Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的基团,并且Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中有且仅有一个是含有双键的基团;所述双键例如是-C(O)-中的C与O之间的双键,或-C(S)-中的C与S之间的双键;进一步优选地,Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁两两之间彼此不同,或者Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中不含双键的两个基团是相同的,且这两个相同的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Se-,优选地,-O-;仍然更进一步优选地,Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的分子量彼此独立地为14.0-107.1,优选地14.0-60;优选地约14、约16、约28、约30、约42、约43、约44、约46、约58、或约60;仍然更进一步优选地,Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

本发明还提供了一种如下式(III-1)所示的化合物,或所述化合物药学上可接受的盐:



其中, W_1 、 W_2 、 W_3 、 Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)或式(III)化合物所述。

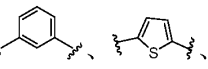
在本发明的一个实施方案中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、亚乙基;

Z_{11} 、 Z_{21} 、 Z_{31} 分别独立地选自键、-C₁₋₄ 亚烷基-、-C₁₋₆ 氧杂亚烷基- (例如-C₁₋₄ 氧杂亚烷基-)、-C₁₋₄ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₄ 氮杂亚烷基-、-C₁₋₄ 硒杂亚烷基-; 所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基、硒杂亚烷基任选地被一个或多个选自 Z_{41} 的取代基所取代; Z_{41} 独立地选自氘、卤素 (例如氟、氯)、氧代基、硫代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基; 或者任意两个 Z_{41} 与他们所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基 (例如氧杂环丁烷基); 所述杂环基中的杂原子为 O、N 或 S, 杂原子数量为 1 个;

环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自苯基、5-6 元单环杂芳基; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述杂芳基中的杂原子为 O、N 或 S, 杂原子数量为 1 个或 2 个。

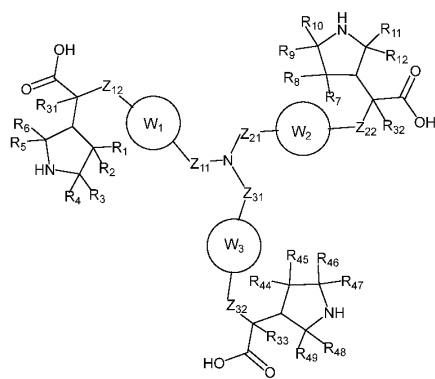
在本发明的一个实施方案中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 均为亚甲基。

在本发明的一个实施方案中, 当所述化合物中同时存在 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 时, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的定义构成的组合中, 包含 2 个或 3 个杂原子或杂原子基团, 所述杂原子或杂原子基团选自-O-、-S-、-NH-、-CO-。在本发明的一个实施方案中, 环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自苯基、噻吩基; 所述的苯基、噻吩基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, 环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自 ; 上述基团任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代。

在一种上述式(III-1)所示的化合物的实施方案中, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是-C(O)-中的 C 与 O 之间的双键, 或-C(S)-中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 两两之间彼此不同, 或者 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中不含有双键的两个基团是相同的, 且这两个相同的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Se-, 优选地, -O-; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

本发明还提供了一种如下式(III-2)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



(III-2)

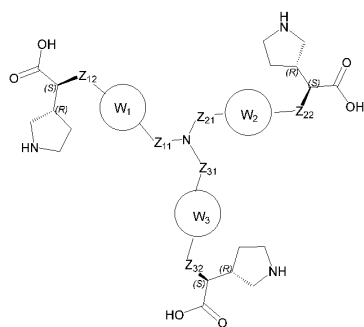
其中, W_1 、 W_2 、 W_3 、 Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)或式(III-1)化合物所述。

在本发明的一个实施方案中, Z_{31} 中的杂原子或杂原子基团包含 -CO- 或 -C(S)-。

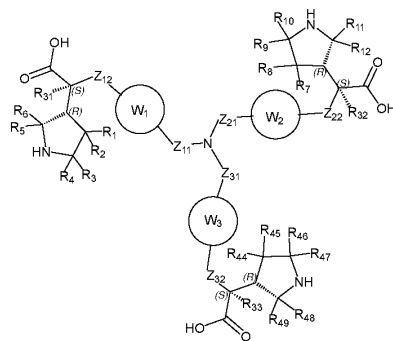
在本发明的一个实施方案中, R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 选自氢或氘。

在一种上述式(III-2)所示的化合物的实施方案中, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键, 或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 两两之间彼此不同, 或者 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中不含有双键的两个基团是相同的, 且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-, 优选地, -O-; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

本发明还提供了一种如下式(III-1-1)、式(III-2-1)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



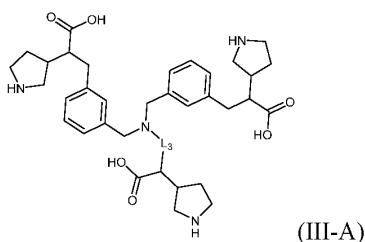
(III-1-1),



(III-2-1),

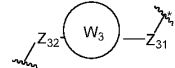
其中, W_1 、 W_2 、 W_3 、 Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)或式(III-2)化合物所述。

本发明还提供了一种如下式(III-A)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



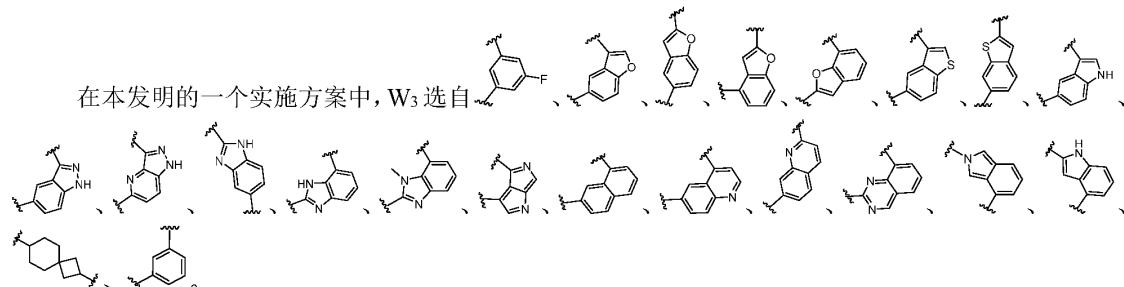
其中, L_3 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)或式(III-1)化合物所述。

在本发明的一个实施方案中, L_3 选自-C₁₋₆ 亚烷基-、-C₂₋₆ 亚炔基-、-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚

甲基-6 元杂芳基-6 元杂芳基-亚甲基- (例如-亚甲基-吡啶基-吡啶基-亚甲基-)、; 所述的亚烷基、亚甲基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *表示与 N 连接端。

在本发明的一个实施方案中, 环 W_3 选自苯基、萘基、8-10 元双环杂芳基、C₈₋₁₀ 双环环烷基; 所述的苯基、萘基、杂芳基、环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, 环 W_3 选自苯基、萘基、5 元/5 元稠杂芳基、5 元/6 元稠杂芳基、6 元/5 元稠杂芳基、6 元/6 元稠杂芳基、4 元/6 元螺环烷基、6 元/4 元螺环烷基; 所述的苯基、萘基、稠杂芳基、螺环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代。



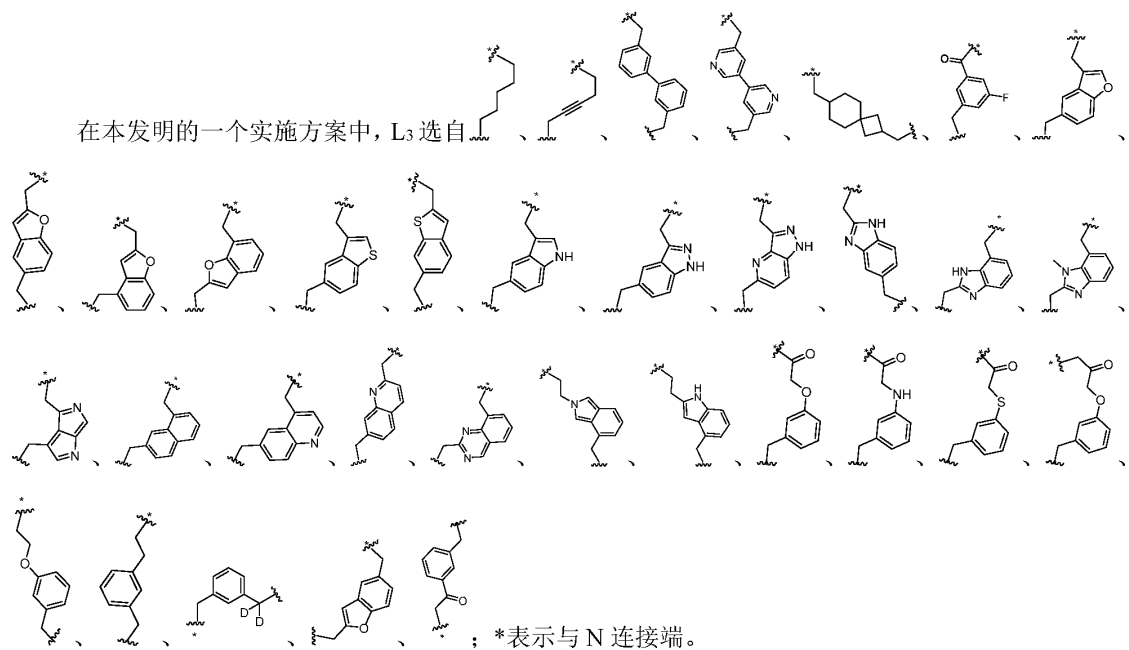
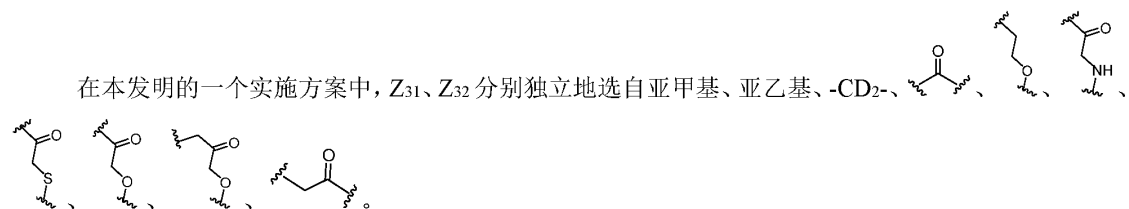
在本发明的一个实施方案中, Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₃ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₃ 氮杂亚烷基-; 优选地, Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自-C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₂ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₂ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₂ 氮杂亚烷基-; 其中, 所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氧、氧代基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自-CD₂-、-C₁₋₂ 亚烷基-、-OC₁₋₂ 亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₂ 亚烷基-。

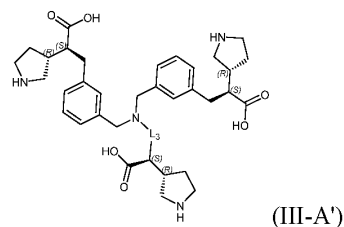
在本发明的一个实施方案中, Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 氧杂亚烷基-; 所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氧、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自-C₁₋₃ 亚烷基-; 所述的亚烷基任选地被一个或

多个各自独立地选自氘、氧代基的取代基所取代。

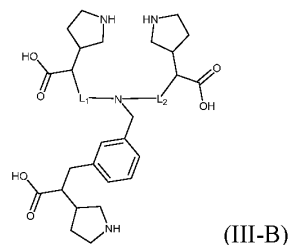


本发明还提供了一种如下式(III-A')所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



其中，L₃ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)或式(III-A)化合物所述。

本发明还提供了一种如下式(III-B)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



其中，L₁、L₂ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)或式(III-1)化合物所述。

在本发明的一个实施方案中， L_1 为 $\text{---}Z_{12}\text{---}\text{W}_1\text{---}Z_{11}\text{---}$ ，*表示与 N 连接端。

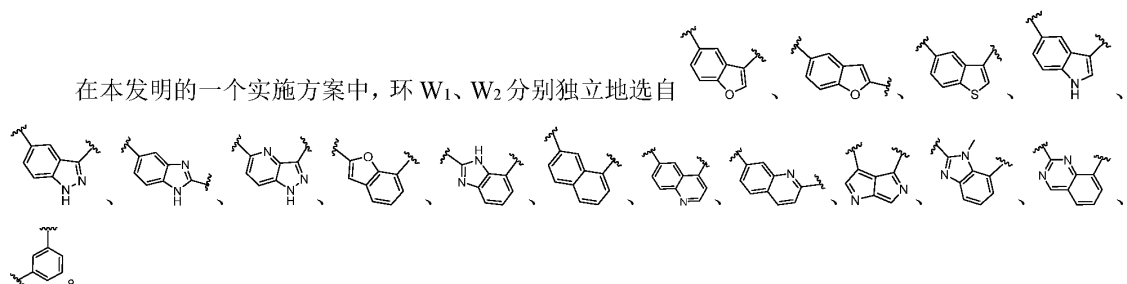
在本发明的一个实施方案中， L_2 为 $\text{---}Z_{22}\text{---}\text{W}_2\text{---}Z_{21}\text{---}$ ，*表示与 N 连接端。

在本发明的一个实施方案中，环 W_1 、 W_2 分别独立地选自 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，环 W_1 、 W_2 分别独立地选自苯基、 C_{8-12} 芳基、7-12 元杂芳基；所述的苯基、芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、甲基、甲氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，环 W_1 、 W_2 分别独立地选自苯基、萘基、8-10 元双环芳基；所述的苯基、萘基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，环 W_1 、 W_2 分别独立地选自苯基、萘基、5 元/5 元稠杂芳基、5 元/6 元稠杂芳基、6 元/5 元稠杂芳基、6 元/6 元稠杂芳基；所述的苯基、萘基、稠杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代。

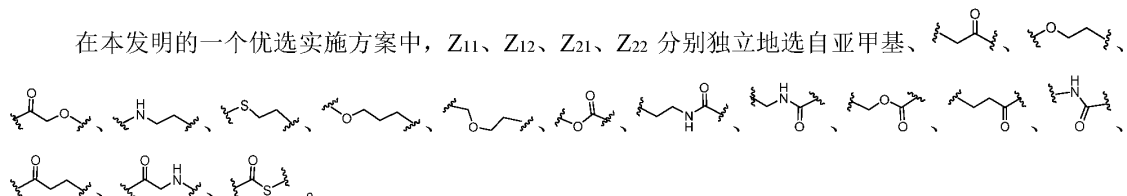


在本发明的一个实施方案中， Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 分别独立地选自 $-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 氧杂亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 硫杂亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中， Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 分别独立地选自 $-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 氧杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代。

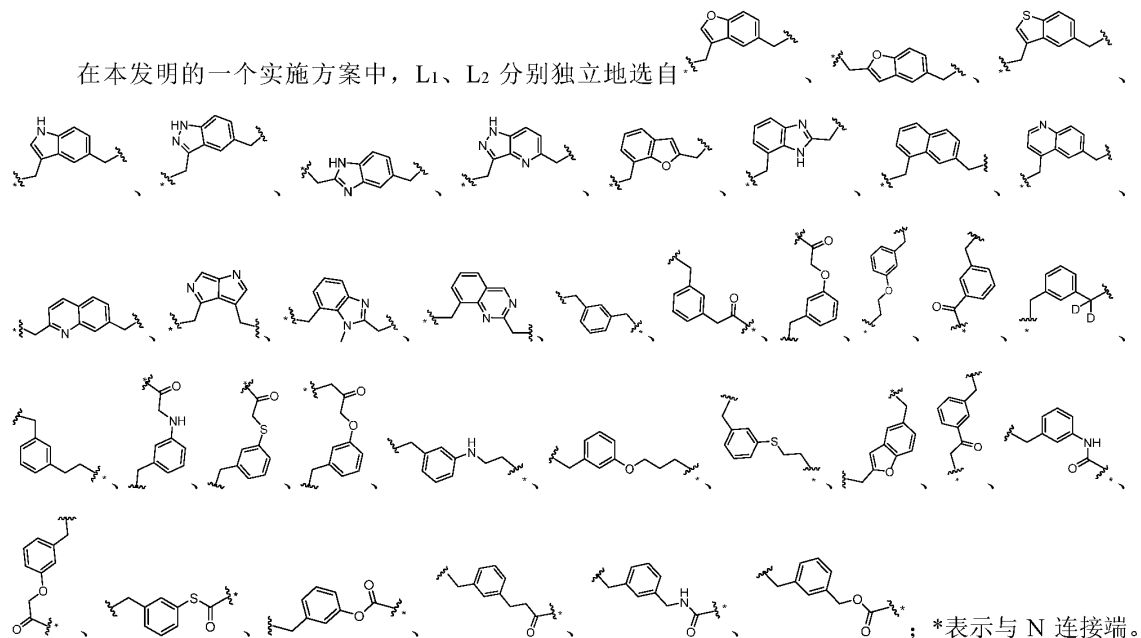
在本发明的一个实施方案中， Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 分别独立地选自 $-C_{1-2}$ 亚烷基-、 $-C_{1-2}$ 氧杂亚烷基-、 $-C_{1-2}$ 硫杂亚烷基-、 $-C_{1-2}$ 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中， Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 分别独立地选自亚甲基。

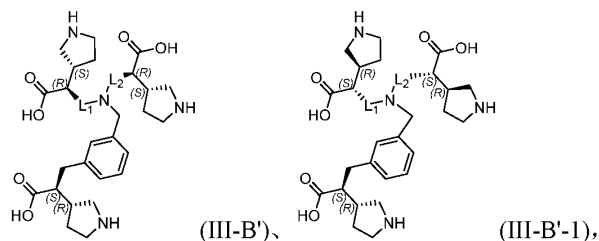


特别地， L_1 和 L_2 分别是包含 Z_{11} 和 Z_{21} 的基团，并且 Z_{11} 和 Z_{21} 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键，或 $-C(S)-$ 中的 C 与 S 之间的双键；优选地，所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键；进一步优选地， Z_{11} 和 Z_{21} 都不是亚甲基，或者 Z_{11} 和 Z_{21} 中不含有双键。

的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Sc-, 优选地, -O-; 仍然更进一步优选地, Z₁₁和Z₂₁的分子量彼此独立地为14.0-107.1, 优选地14.0-60; 优选地约14、约16、约28、约30、约42、约43、约44、约46、约58、或约60; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。



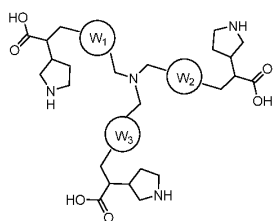
本发明还提供了一种如下式(III-B')、式(III-B'-1)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



其中, L₁、L₂如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)或式(III-B)化合物所述。

特别地, L₁和L₂分别是包含Z₁₁和Z₂₁的基团, 并且Z₁₁和Z₂₁中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是-C(O)-中的C与O之间的双键, 或-C(S)-中的C与S之间的双键; 进一步优选地, Z₁₁和Z₂₁都不是亚甲基, 或者Z₁₁和Z₂₁中不含有双键的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Sc-, 优选地, -O-; 仍然更进一步优选地, Z₁₁和Z₂₁的分子量彼此独立地为14.0-107.1, 优选地14.0-60; 优选地约14、约16、约28、约30、约42、约43、约44、约46、约58、或约60; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

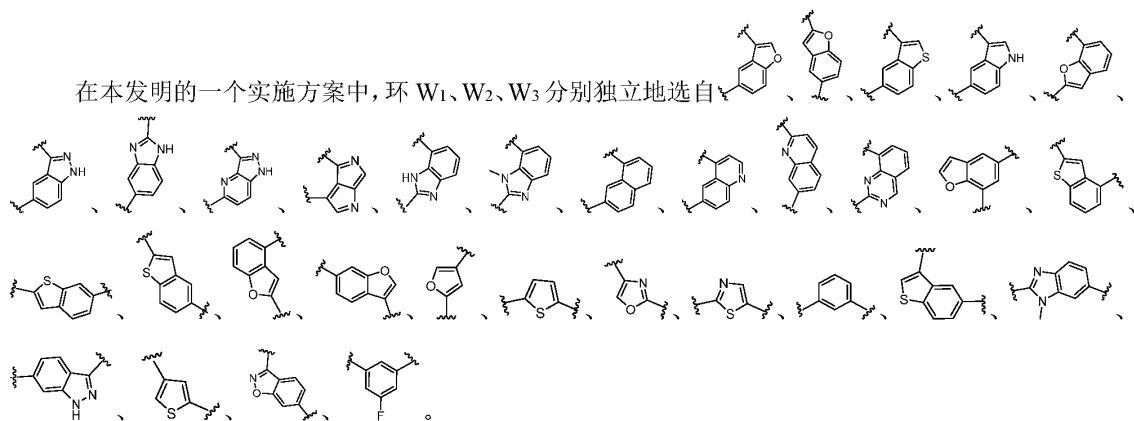
本发明还提供了一种如下式(III-C)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



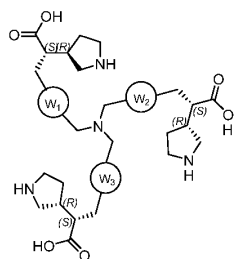
(III-C)

其中, W₁、W₂、W₃ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)或式(III-1)化合物所述。

在本发明的一个实施方案中, 环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、萘基、8-10 元双环杂芳基、5-6 元单环杂芳基; 所述的苯基、萘基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代。



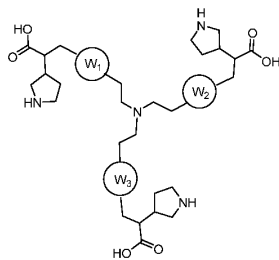
本发明还提供了一种如下式(III-C')所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



(III-C')

其中, W₁、W₂、W₃ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)或式(III-C)化合物所述。

本发明还提供了一种如下式(III-D)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:

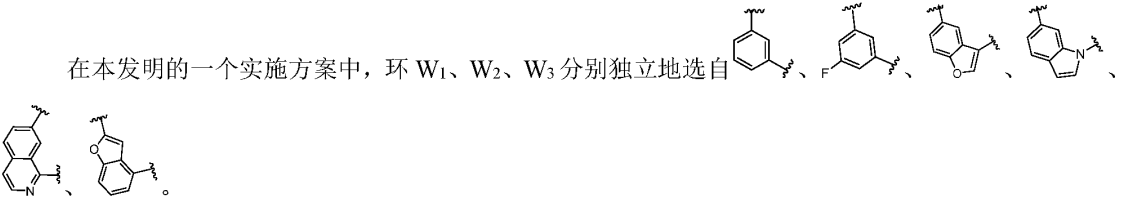


(III-D)

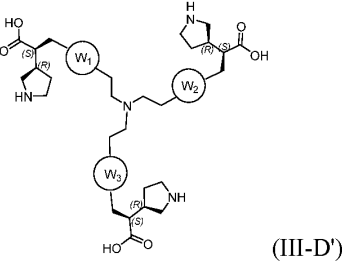
其中，W₁、W₂、W₃如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)或式(III-1)化合物所述。

在本发明的一个实施方案中，环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、萘基、8-10 元双环杂芳基；所述的苯基、萘基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、9-10 元双环杂芳基；所述杂芳基中杂原子独立地选自 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个；所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、甲基、甲氧基的取代基所取代。

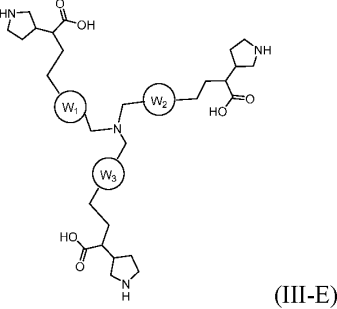


本发明还提供了一种如下式(III-D')所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



其中，W₁、W₂、W₃如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)或式(III-D)化合物所述。

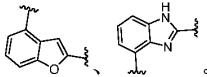
本发明还提供了一种如下式(III-E)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



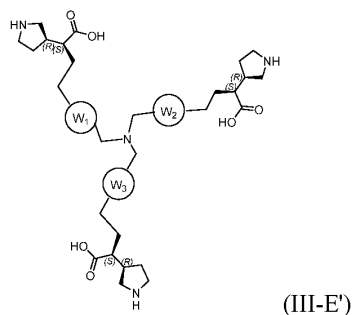
其中，W₁、W₂、W₃如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)或式(III-1)化合物所述。

在本发明的一个实施方案中，环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、萘基、8-10 元双环杂芳基；所述的苯基、萘基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自 9 元双环杂芳基；所述杂芳基中杂原子独立地选自 O 或 N，杂原子数量为 1 个或 2 个。

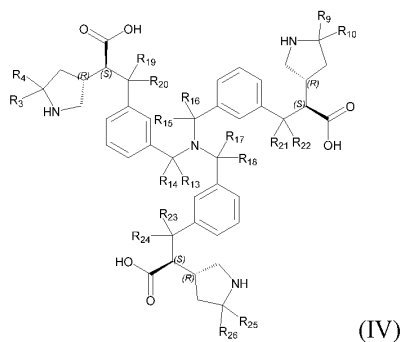
在本发明的一个实施方案中，环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自 。

本发明还提供了一种如下式(III-E')所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



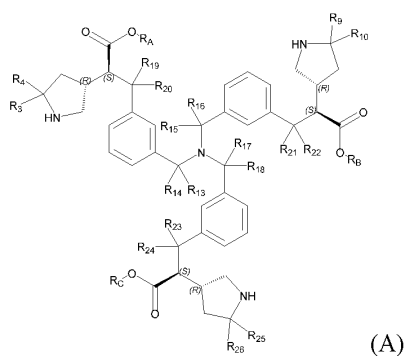
其中，W₁、W₂、W₃ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)或式(III-E)化合物所述。

本发明还提供了一种如下式(IV)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



其中，R₃、R₄、R₉、R₁₀、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆ 分别独立的选自 H、氘，且 R₃、R₄、R₉、R₁₀、R₁₃-R₂₆ 至少有一个为氘。

本发明还提供了一种如下式(A)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



其中，R₃、R₄、R₉、R₁₀、R₁₃、R₁₄、R₁₅、R₁₆、R₁₇、R₁₈、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄、R₂₅、R₂₆ 分别独立的选自 H、氘，且 R₃、R₄、R₉、R₁₀、R₁₃-R₂₆ 至少有一个为氘；

RA、RB、RC 分别独立的选自氢、C₁₋₆ 烷基、C₂₋₆ 烯基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₃ 亚烷基 O-C₁₋₆ 烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-C₁₋₆ 烷基，所述的烷基、烯基、烷氧基、亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、

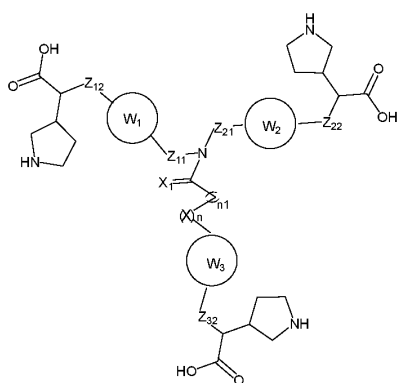
-OH、-NH₂、-CN、氧代基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，R_A、R_B、R_C 分别独立的选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、-C₁₋₂ 亚烷基 O-C₁₋₄ 烷基、-C₁₋₂ 亚烷基 O-C(O)-C₁₋₄ 烷基，所述的烷基、C₁₋₆ 烷氧基、亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基的取代基所取代。

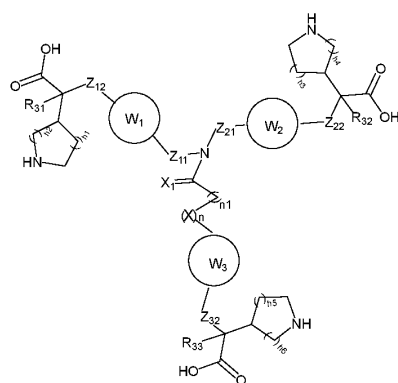
在本发明的一个实施方案中，R_A、R_B、R_C 分别独立的选自 C₁₋₃ 烷基、-亚甲基-O-C₁₋₄ 烷基、-亚甲基-O-C(O)-C₁₋₃ 烷基，所述的亚甲基、烷基任选地被一个或多个各自独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，R_A、R_B、R_C 分别独立的选自甲基、乙基、-CH₂-OC(O)-CH(CH₃)₂。

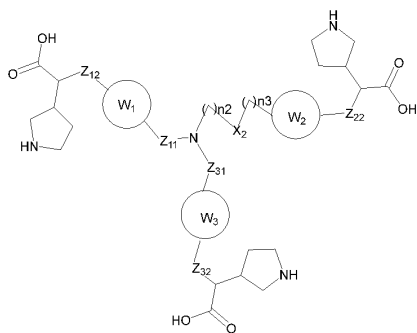
本发明还提供了一种如下式(B)、式(B-1)、式(C)、式(C-1)、式(D)、式(D-1)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



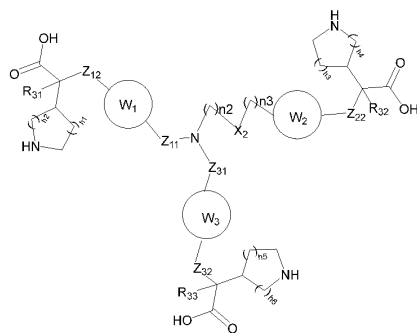
式 (B) 、



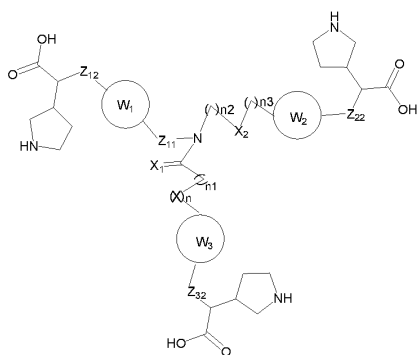
式 (B-1) 、



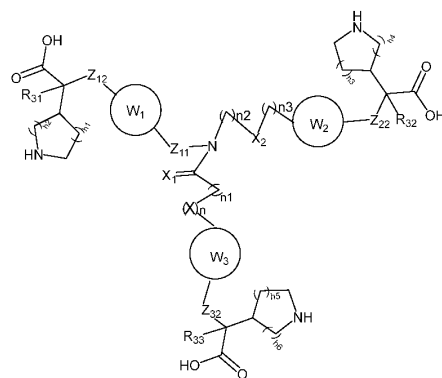
式 (C) 、



式 (C-1) 、



式(D)、



式(D-1),

其中, Z_{11} 、 Z_{21} 、 Z_{31} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 、 h_1 、 h_2 、 h_3 、 h_4 、 h_5 、 h_6 分别如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)或式(III-B)化合物所述; X 、 X_2 分别独立地选自 O、 CH_2 、NH、S、Se, X_1 独立地选自 O、S, n 、 n_1 、 n_3 分别独立地为 0 或 1, n_2 独立地为 0、1、2 或 3; Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、亚乙基、 $-CD_2-$ 或选自亚甲基、亚乙基;

环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自苯基、5-6 元单环杂芳基; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CHO$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代; 所述杂芳基中的杂原子为 O、N 或 S, 杂原子数量为 1 个或 2 个。

在本发明的一个实施方案中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-CD_2-$ 。

在本发明的一个实施方案中, Z_{11} 为 $-CD_2-$ 。

在本发明的一个实施方案中, Z_{11} 独立地选自 $-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基-、 $-NH-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-S-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-Se-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $O-C_{1-3}$ 亚烷基-; 优选地, Z_{11} 独立地选自 $-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基-; 优选地, Z_{11} 独立地选自亚甲基、亚乙基、亚甲氧基、亚乙氧基; 优选地, Z_{11} 立地选自亚甲基、 $-CD_2-$; 优选地, Z_{11} 独立地选自亚甲基。

在本发明的一个实施方案中, Z_{21} 为 $-CD_2-$ 。

在本发明的一个实施方案中, Z_{21} 独立地选自 $-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基-、 $-NH-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-S-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-Se-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $O-C_{1-3}$ 亚烷基-; 优选为 $-OC_{1-3}$ 亚烷基-、 $-NH-C_{1-2}$ 亚烷基-、 $-S-C_{1-2}$ 亚烷基-、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $O-C_{1-3}$ 亚烷基-。

在本发明的一个实施方案中, Z_{31} 独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-3}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-S-C_{1-3}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-O-C_{1-2}$ 亚烷基- $C(O)-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $NH-C(O)-$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $O-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-S-C(O)-$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $C(S)-$; 优选为 $-C(O)-$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-OC_{1-2}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-S-C(O)-$ 。

在本发明的一个实施方案中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 均为亚甲基。

在本发明的一个实施方案中, X_2 选自 O、NH、S; 优选 X_2 为 O。

在本发明的一个实施方案中, n_2 为 0 或 1, n_3 为 0, X_2 为 CH_2 。

在本发明的一个实施方案中, n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O、NH、S; 或 n_2 为 1 或 2, n_3 为 1, X_2 为 O、NH、S; 进一步优选地, n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O; 或 n_2 为 2, n_3 为 1, X_2 为 O。

在本发明的一个实施方案中, n_2 为 2, n_3 为 0, X_2 为 O、NH、S; 优选地, n_2 为 2, n_3 为 0, X_2 为 O。

在本发明的一个实施方案中, n_2 和 n_3 之和不大于 3 (具体为 0、1、2、3); 优选 n_2 和 n_3 之和不大于 2 (具体为 0、1、2); 优选 n_2 和 n_3 之和为 1 或 2 (即 n_2 为 2, n_3 为 0; 或 n_2 为 1, n_3 为 1; 或 n_2 为 0, n_3 为 2)。

在本发明的一个实施方案中, X_1 为 O。

在本发明的一个实施方案中, X 为 CH_2 。

在本发明的一个实施方案中, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1。

在本发明的一个实施方案中, X_1 为 O, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X_1 为 O, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1; 进一步优选地, X_1 为 O, X 选自 O、 CH_2 , n 为 1, n_1 为 0; 或 X_1 为 O, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1; 进一步优选地, X_1 为 O, X 选自 CH_2 , n 为 1, n_1 为 0。

在本发明的一个实施方案中, n 和 n_1 之和为 0、1、2; 优选 n 和 n_1 之和为 1 或 2 (即 n 为 1, n_1 为

0; 或 n 为 0, n_1 为 1; 或 n 为 1, n_1 为 1; 或 n 为 0, n_1 为 2; 或 n 为 2, n_1 为 0; 优选 n 和 n_1 之和为 1 (即 n 为 1, n_1 为 0; 或 n 为 0, n_1 为 1)。

特别地, 在如上所述的式(B)、式(B-1)中, Z_{11} 和 Z_{21} 都是不含有双键的基团; 所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键, 或 $-C(S)-$ 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 与 Z_{21} 相同或不同, 并且 Z_{11} 与 Z_{21} 中至少一个是含有 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、或 $-Se-$ 的基团, 优选地, 含有 $-O-$ 的基团, 例如 $^*-CH_2O-$ 、 $^*-CH_2CH_2O-$, * 为与 N 连接的末端; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 $^*-C(X_1)-(CH_2)_{n_1}(X)_{n_1}$ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$ 。

特别地, 在如上所述的式(B)、式(B-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-CD_2-$;

Z_{11} 、 Z_{21} 分别独立地选自 $-CD_2-$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- (优选 $-C_{1-2}$ 亚烷基-)、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基- * (优选 $-OC_{1-2}$ 亚烷基- *)、 $-SC_{1-3}$ 亚烷基- * 、 $-NHC_{1-3}$ 亚烷基- * 、 $-Se-C_{1-3}$ 亚烷基- * 、 $-CH_2-O-C_{1-2}$ 亚烷基- * , * 为与 N 连接端;

X_1 为 O 或 S, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X_1 为 O 或 S, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1; 或 X_1 为 O 或 S, n 为 0, n_1 为 0。

特别地, 在如上所述的式(B)、式(B-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-CD_2-$;

Z_{11} 独立地选自 $-CD_2-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2-$, * 为与 N 连接端;

Z_{21} 独立地选自 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$, * 为与 N 连接端;

X_1 为 O, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X_1 为 O, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1。

特别地, 在如上所述的式(B)、式(B-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-CD_2-$; Z_{11} 、 Z_{21} 分别独立地选自 $-CD_2-$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- (优选 $-C_{1-2}$ 亚烷基-)、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基- * (优选 $-OC_{1-2}$ 亚烷基- *)、 $-SC_{1-3}$ 亚烷基- * 、 $-NHC_{1-3}$ 亚烷基- * 、 $-Se-C_{1-3}$ 亚烷基- * 、 $-CH_2-O-C_{1-2}$ 亚烷基- * , * 为与 N 连接端, X_1 为 O 或 S, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 和 n_1 之和为 0、1、2; 进一步优选地, Z_{21} 独立地选自 $-OCH_2CH_2-$ 、 $-CH_2OCH_2CH_2-$ 、 $-OCH_2CH_2CH_2-$, * 为与 N 连接端; 进一步优选地, X_1 为 O, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 和 n_1 之和为 1、2。

特别地, 在如上所述的式(C)、式(C-1)中, Z_{11} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键, 或 $-C(S)-$ 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 和 Z_{31} 中不含有双键的基团与 $^*-(CH_2)_{n_2}-X_2-(CH_2)_{n_3}$ (* 为与 N 连接的末端) 相同或不同; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 $^*-(CH_2)_{n_2}-X_2-(CH_2)_{n_3}$ 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$ 。

特别地, 在如上所述的式(C)、式(C-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-CD_2-$;

Z_{11} 独立地选自 $-CD_2-$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- (优选 $-C_{1-2}$ 亚烷基-)、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基- * (优选 $-OC_{1-2}$ 亚烷基- *)、 $-SC_{1-2}$ 亚烷基- * 、 $-NHC_{1-2}$ 亚烷基- * 、 $-Se-C_{1-2}$ 亚烷基- * 、 $-CH_2-O-C_{1-2}$ 亚烷基- * , * 为与 N 连接端;

Z_{31} 独立地选自 $-C(O)-$ 、 $-C_{1-3}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-OC_{1-2}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-NHCH_2-C(O)-$ 、 $-SCH_2-C(O)-$ 、 $-CH_2-NHC(O)-$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $O-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-S-C(O)-$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $C(S)-$, * 为与 N 连接端;

n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O、NH、S; 或 n_2 为 1 或 2, n_3 为 1, X_2 为 O、NH、S; 或 n_2 为 0 或 1, n_3 为 0, X_2 为 CH_2 。

特别地, 在如上所述的式(C)、式(C-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$;

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、*为与 N 连接端;

Z_{31} 独立地选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、*为与 N 连接端;

n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O; 或 n_2 为 1 或 2, n_3 为 1, X_2 为 O; 或 n_2 为 0 或 1, n_3 为 0, X_2 为 CH_2 。

特别地, 在如上所述的式(C)、式(C-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$; Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-(优选 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-)、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基-(优选 $-\text{OC}_{1-2}$ 亚烷基-)、 $-\text{SC}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{NHC}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{Se}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、 Z_{31} 独立地选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}_{1-2}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHCH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{SCH}_2-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基- $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{S})-$ 、*为与 N 连接端; 进一步优选地, Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、*为与 N 连接端; 进一步优选地, Z_{31} 独立地选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ 、*为与 N 连接端; 进一步优选地, X_2 为 O、NH、S、Se, n_2 和 n_3 之和为 1、2、3; 进一步优选地, X_2 为 O, n_2 和 n_3 之和为 2、3。

特别地, 在如上所述的式(D)、式(D-1)中, Z_{11} 是不含有双键的基团; 所述双键例如是 $-\text{C}(\text{O})-$ 中的 C 与 O 之间的双键, 或 $-\text{C}(\text{S})-$ 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 与 $-(\text{CH}_2)_{n_2}-X_2-(\text{CH}_2)_{n_3}-$ (*为与 N 连接的末端)相同或不同; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 $-\text{C}(\text{X}_1)-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{X}$ 和 $-(\text{CH}_2)_{n_2}-X_2-(\text{CH}_2)_{n_3}-$ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ 。

特别地, 在如上所述的式(D)、式(D-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$;

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{OC}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{SC}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{NHC}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{Se}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、*为与 N 连接端;

n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O、NH、S; 或 n_2 为 1 或 2, n_3 为 1, X_2 为 O、NH、S; 或 n_2 为 0 或 1, n_3 为 0, X_2 为 CH_2 ;

X_1 为 O 或 S, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X_1 为 O 或 S, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1。

特别地, 在如上所述的式(D)、式(D-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$;

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、*为与 N 连接端;

n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O; 或 n_2 为 1 或 2, n_3 为 1, X_2 为 O; 或 n_2 为 0 或 1, n_3 为 0, X_2 为 CH_2 ;

X_1 为 O, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X_1 为 O, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1。

特别地, 在如上所述的式(D)、式(D-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$;

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ 、*为与 N 连接端;

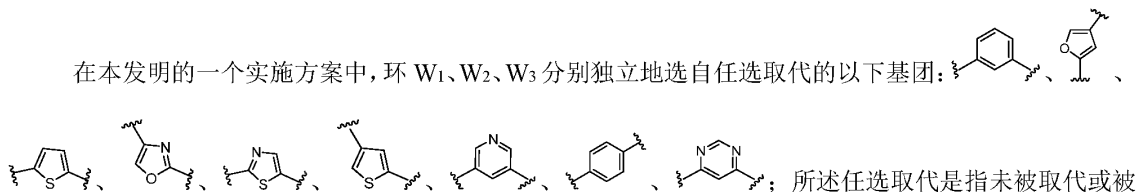
n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O; 或 n_2 为 2, n_3 为 1, X_2 为 O;

X_1 为 O, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0。

特别地, 在如上所述的式(D)、式(D-1)中, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$; Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{OC}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{SC}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{NHC}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{Se}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、*为与 N 连接端; X_2 为 O、NH、S、Se, n_2 和 n_3 之和为 1、2、3; X_1 为 O 或 S, X 选自

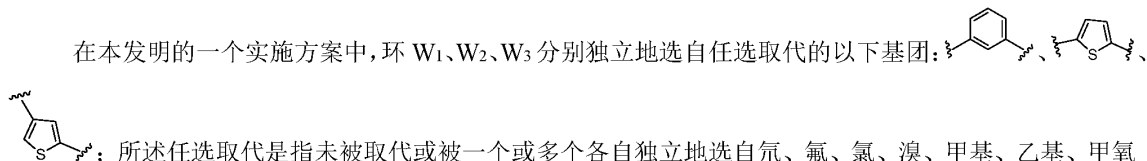
O、CH₂、NH、S, n 和 n₁ 之和为 0、1、2; 进一步优选地, Z₁₁ 独立地选自 -CD₂-, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -OCH₂CH₂-, * 为与 N 连接端; 进一步优选地, X₂ 为 O, n₂ 和 n₃ 之和为 2、3; X₁ 为 O, X 选自 O、CH₂、NH、S, n 和 n₁ 之和为 1、2。

在本发明的一个实施方案中, 环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自任选取代的以下基团:



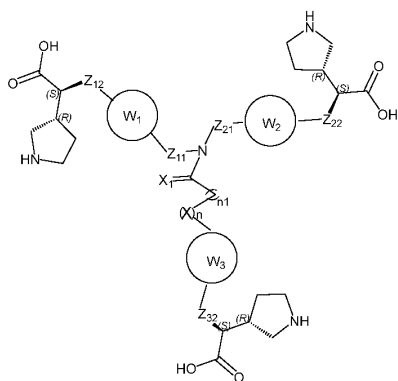
所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中, 环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自任选取代的以下基团:

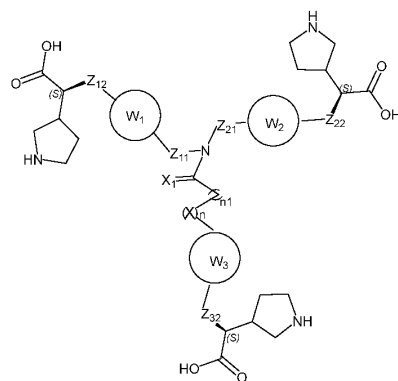


所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代。

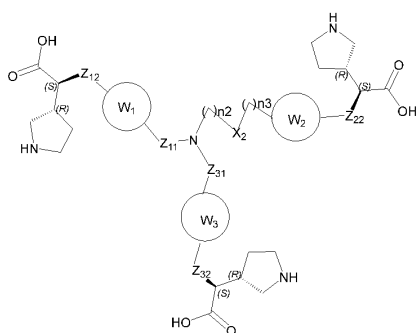
本发明还提供了一种如下式(B-2)、式(B-3)、式(C-2)、式(C-3)、式(D-2)、式(D-3)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



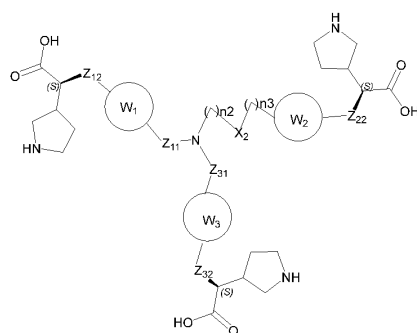
式 (B-2) 、



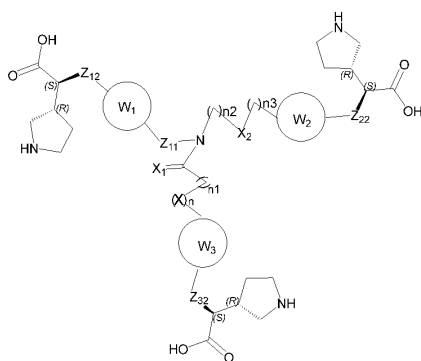
式 (B-3) 、



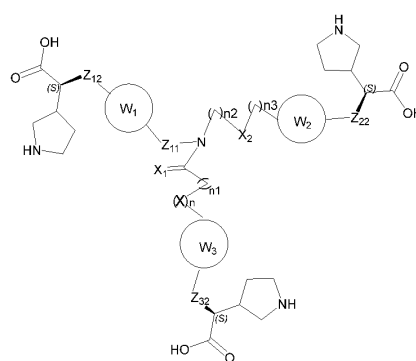
式 (C-2) 、



式 (C-3) 、



式(D-2)、



式(D-3),

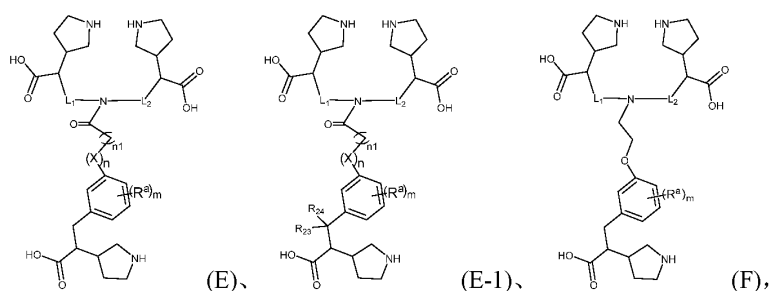
其中, 式(B-2)和式(B-3)中 Z_{11} 、 Z_{21} 、 Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 、 X 、 X_1 、 n 、 n_1 、环 W_1 、 W_2 、 W_3 如式(B)化合物所述; 式(C-2)和式(C-3)中 Z_{11} 、 Z_{31} 、 Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 、 X_2 、 n_2 、 n_3 、环 W_1 、 W_2 、 W_3 如式(C)化合物所述; 式(D-2)和式(D-3)中 Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 、 X 、 X_1 、 X_2 、 n 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、环 W_1 、 W_2 、 W_3 如式(D)化合物所述。

特别地, 在如上所述的式(B-2)、式(B-3)中, Z_{11} 和 Z_{21} 都是不含有双键的基团; 所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键, 或 $-C(S)-$ 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 与 Z_{21} 相同或不同, 并且 Z_{11} 与 Z_{21} 中至少一个是含有 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、或 $-Se-$ 的基团, 优选地, 含有 $-O-$ 的基团, 例如 $^*-CH_2O-$ 、 $^*-CH_2CH_2O-$, * 为与 N 连接的末端; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 $^*-C(X_1)-(CH_2)_{n1}-(X)_{n1}$ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$ 。

特别地, 在如上所述的式(C-2)、式(C-3)中, Z_{11} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键, 或 $-C(S)-$ 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 和 Z_{31} 中不含有双键的基团与 $^*-(CH_2)_{n2}-X_2-(CH_2)_{n3}-$ (* 为与 N 连接的末端) 相同或不同; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 $-(CH_2)_{n2}-X_2-(CH_2)_{n3}-$ 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$ 。

特别地, 在如上所述的式(D-2)、式(D-3)中, Z_{11} 是不含有双键的基团; 所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键, 或 $-C(S)-$ 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 与 $^*-(CH_2)_{n2}-X_2-(CH_2)_{n3}-$ (* 为与 N 连接的末端) 相同或不同; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 $-(CH_2)_{n2}-X_2-(CH_2)_{n3}-$ 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$ 。

本发明还提供了一种如下式(E)、式(E-1)、式(F)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



其中, L_1 、 L_2 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)、式(III-B)、式(B)、式(C)或式(D)化合物所述, X 为 O、 CH_2 、NH, R^a 为氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基, n_1 为 0 或 1, m 为 0 或 1, n 为 0 或 1; R_{23} 、 R_{24} 分别独立的选自 H、氘。

特别地, 在如上所述的式(E)、式(E-1)中,

L_1 和 L_2 分别是包含 Z_{11} 和 Z_{21} 的基团, 并且

Z_{11} 和 Z_{21} 都是不含有双键的基团; 所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键, 或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 与 Z_{21} 相同或不同, 并且 Z_{11} 与 Z_{21} 中至少一个与 *-C(O)-(CH₂) _{n_1} -(X) _{n} - (*为与 N 连接的末端) 基团; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 -C(O)-(CH₂) _{n_1} -(X) _{n} - 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

特别地, 在如上所述的式(F)中,

L_1 和 L_2 分别是包含 Z_{11} 和 Z_{21} 的基团, 并且

Z_{11} 和 Z_{21} 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键, 或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 与 Z_{21} 中不含有双键的那个与 *-CH₂)₂-O- (*为与 N 连接的末端) 相同或不同; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 和 Z_{21} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

在本发明的一个实施方案中, R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基; 优选 R^a 为氟。

在本发明的一个实施方案中, m 为 1。

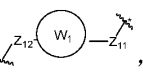
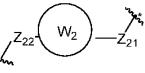
在本发明的一个实施方案中, X 为 CH_2 。

在本发明的一个实施方案中, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1。

在本发明的一个实施方案中, n 和 n_1 之和为 0、1、2; 优选 n 和 n_1 之和为 1 或 2 (即 n 为 1, n_1 为 0; 或 n 为 0, n_1 为 1; 或 n 为 1, n_1 为 1; 或 n 为 0, n_1 为 2; 或 n 为 2, n_1 为 0); 优选 n 和 n_1 之和为 1 (即 n 为 1, n_1 为 0; 或 n 为 0, n_1 为 1)。

特别地, 在如上所述的式(E)、式(E-1)、式(F)中, R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基, m 为 1, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 和 n_1 之和为 0、1、2。

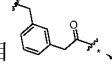
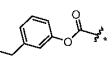
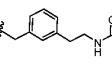
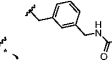
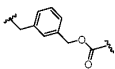
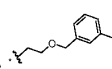
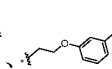
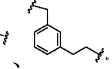
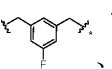
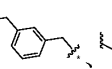
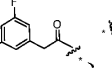
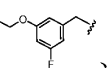
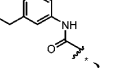
进一步优选地, R^a 为氟、甲氧基, m 为 1, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 和 n_1 之和为 1、2。

在本发明的一个实施方案中，L₁ 为 ，L₂ 为 ，*表示与 N 连接端；环 W₁、

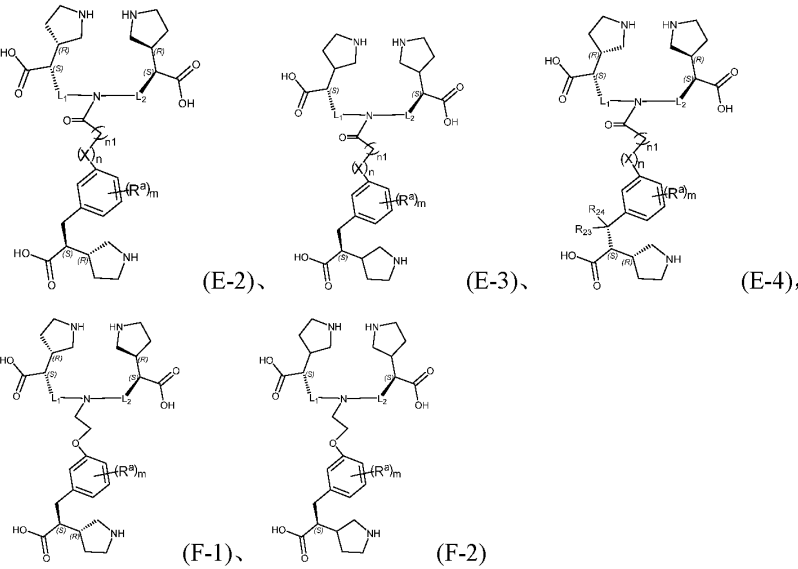
W₂ 分别独立地选自 ；所述的苯基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、C₁₋₃ 烷氧基（优选氟、甲氧基）的取代基所取代。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂ 分别独立地选自 -C₁₋₂ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-、-S-C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-。

在本发明的一个实施方案中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂ 分别独立地选自亚甲基、亚乙基、、、、、、、、、、、、。

在本发明的一个实施方案中，L₁、L₂ 分别独立地选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、；*表示与 N 连接端。

本发明还提供了一种如下式(E-2)、式(E-3)、式(E-4)、式(F-1)、式(F-2)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



其中，式(E-2)、式(E-3)和式(E-4)中 L₁、L₂、X、m、n、n₁、R^a 如式(E)、式(E-1)化合物所述；式(E-4)中 R₂₃、R₂₄ 如式(E-1)化合物所述；式(F-1)和式(F-2)中 L₁、L₂ 如式(F)化合物所述。

特别地，在如上所述的式(E-2)、式(E-3)和式(E-4)中，

L₁ 和 L₂ 分别是包含 Z₁₁ 和 Z₂₁ 的基团, 并且

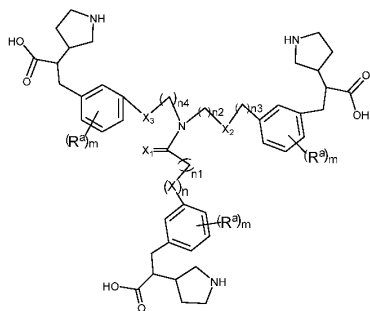
Z₁₁ 和 Z₂₁ 都是不含有双键的基团; 所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键, 或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z₁₁ 与 Z₂₁ 相同或不同, 并且 Z₁₁ 与 Z₂₁ 中至少一个与 *-C(O)-(CH₂)_{n1}-(X)_n- (*为与 N 连接的末端) 基团; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 -C(O)-(CH₂)_{n1}-(X)_n- 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

特别地, 在如上所述的式(F-1)和(F-2)中,

L₁ 和 L₂ 分别是包含 Z₁₁ 和 Z₂₁ 的基团, 并且

Z₁₁ 和 Z₂₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键, 或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z₁₁ 与 Z₂₁ 中不含有双键的那个与 *-C(O)-(CH₂)₂-O- (*为与 N 连接的末端) 相同或不同; 仍然更进一步优选地, Z₁₁ 和 Z₂₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

本发明还提供了一种如下式(G)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



(G),

其中, X、X₁、X₂、n、n₁、n₂、n₃ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)、式(III-B)、式(B)、式(C)或式(D)化合物所述, m 独立地为 0 或 1, n₄ 为 0、1、2 或 3, X₃ 为 O、S、CH₂、NH 或 X₃ 为 O、S、CH₂、NH、CD₂, R^a 为氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一个实施方案中, R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基; 优选氟、甲氧基。

在本发明的一个实施方案中, m 为 1。

在本发明的一个实施方案中, n₄ 为 0、1、2; 优选 0、1, 更优选 0。

在本发明的一个实施方案中, X₃ 为 O、CH₂ 或 X₃ 为 O、CH₂、CD₂。

在本发明的一个实施方案中, X₃ 为 O, n₄ 为 2; 或 X₃ 为 CH₂, n₄ 为 0 或 1; 或 X₃ 为 CH₂、CD₂, n₄ 为 0 或 1; 进一步优选地, X₃ 为 CH₂、CD₂, n₄ 为 0。

特别地, 在如上所述的式(G)中, R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基; m 为 1; X₂ 为 O、NH、S、Se, n₂ 和 n₃ 之和为 1、2、3; X₁ 为 O 或 S, X 选自 O、CH₂、NH、S, n 和 n₁ 之和为 0、1、2; X₃ 为 O, n₄ 为 2; 或 X₃ 为 CH₂、CD₂, n₄ 为 0 或 1。

进一步优选地, R^a 为氟、氯、甲氧基; m 为 1; X₂ 为 O, n₂ 和 n₃ 之和为 2、3; X₁ 为 O, X 选自 O、CH₂、NH、S, n 和 n₁ 之和为 1、2;

X_3 为 O, n_4 为 2; 或 X_3 为 CH_2 、 CD_2 , n_4 为 0 或 1。

特别地, 在如上所述的式(G)中, R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基; m 为 1;

X_3 为 O, n_4 为 2; 或 X_3 为 CH_2 、 CD_2 , n_4 为 0 或 1;

n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O、NH、S; 或 n_2 为 1 或 2, n_3 为 1, X_2 为 O、NH、S; 或 n_2 为 0 或 1, n_3 为 0, X_2 为 CH_2 ;

X_1 为 O 或 S, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X_1 为 O 或 S, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1。

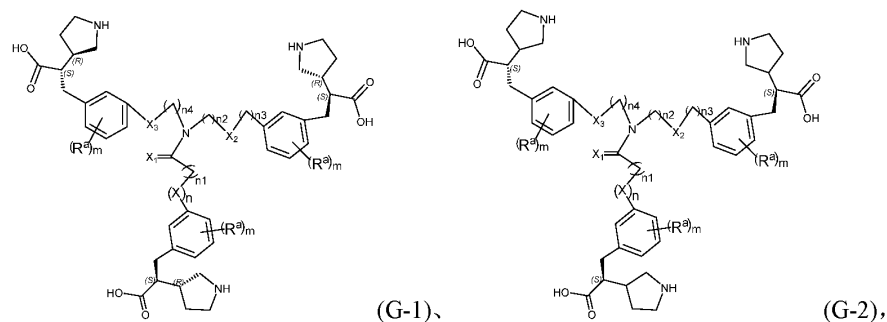
特别地, 在如上所述的式(G)中, R^a 为氟、氯、甲氧基; m 为 1;

X_3 为 O, n_4 为 2; 或 X_3 为 CH_2 、 CD_2 , n_4 为 0 或 1;

n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O; 或 n_2 为 1 或 2, n_3 为 1, X_2 为 O; 或 n_2 为 0 或 1, n_3 为 0, X_2 为 CH_2 ;

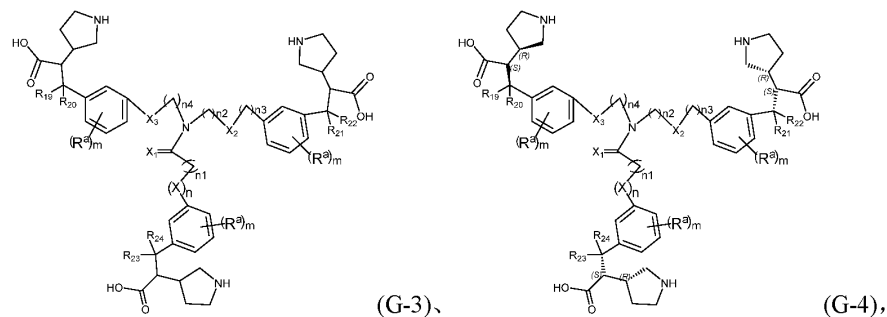
X_1 为 O, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X_1 为 O, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1。

本发明还提供了一种如下式(G-1)、式(G-2)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



其中, X 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 n 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 R^a 如式(G)化合物所述。

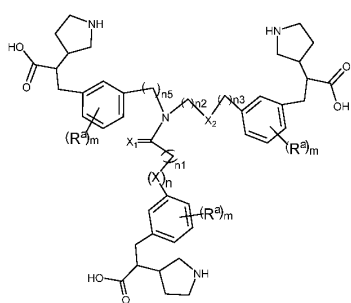
本发明还提供了一种如下式(G-3)、式(G-4)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



其中, X 、 X_1 、 X_2 、 X_3 、 n 、 n_1 、 n_2 、 n_3 、 n_4 、 m 、 R^a 如式(G)化合物所述, R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 分别独立的选自 H 或氘。

特别地, 在如上所述的式(G)、式(G-1)、式(G-2)、式(G-3)、式(G-4)中, $-(CH_2)_{n_4}-X_3-$ 、 $-(CH_2)_{n_2}-X_2-$ 、 $-(CH_2)_{n_3}-$ 、和 $-(X_1)-(CH_2)_{n_1}-(X)-$ ($*$ 为与 N 连接的末端) 彼此相同或不同, 并且它们的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$ 。

本发明还提供了一种如下式(H)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



(H),

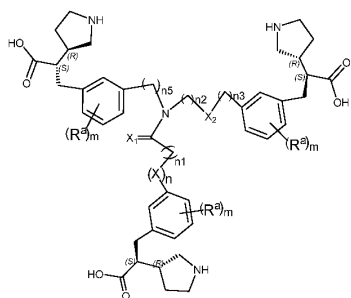
其中, X、X₁、X₂、n、n₁、n₂、n₃ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(III)、式(III-1)、式(III-B)、式(B)、式(C)、式(D)或式(G)化合物所述, m 独立地为 0 或 1, n₅ 为 1、2、3 或 4, R^a 选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基。

在本发明的一个实施方案中, R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基; 优选地, R^a 为氟、甲氧基。

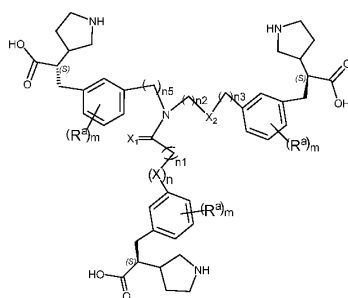
在本发明的一个实施方案中, m 为 1。

在本发明的一个实施方案中, n₅ 为 1、2、3; 优选 1、2, 更优选 1。

本发明还提供了一种如下式(H-1)、式(H-2)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



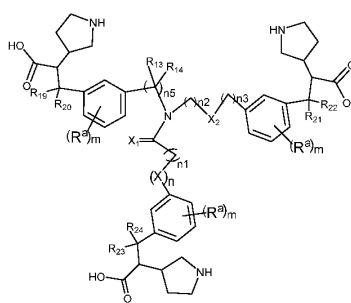
(H-1),



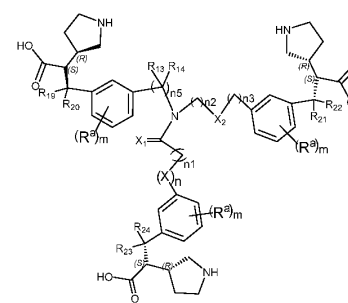
(H-2),

其中, X、X₁、X₂、n、n₁、n₂、n₃、n₅、m、R^a 如式(H)化合物所述。

本发明还提供了一种如下式(H-3)、式(H-4)所示的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



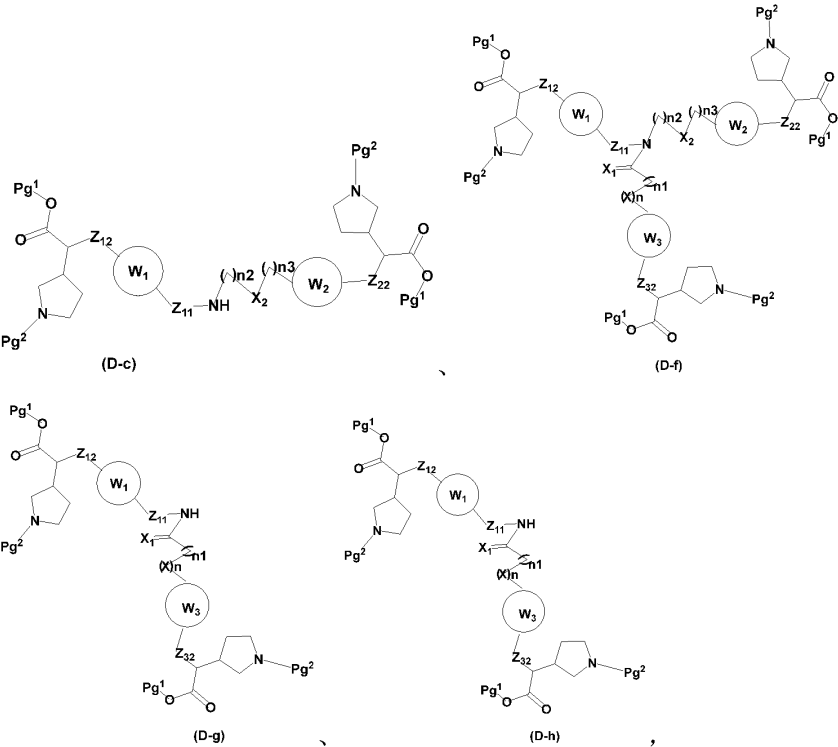
(H-3),



(H-4),

其中, X、X₁、X₂、n、n₁、n₂、n₃、n₅、m、R^a 如式(H)化合物所述, R₁₃、R₁₄、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄ 分别独立地选自 H 或氘。

本发明还提供一种具有如式(D-c)、式(D-f)式(D-g)、式(D-h)所示的结构化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:

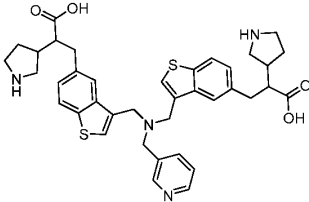
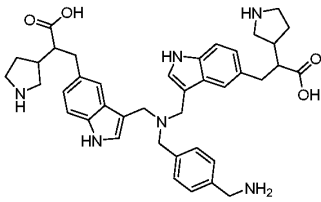
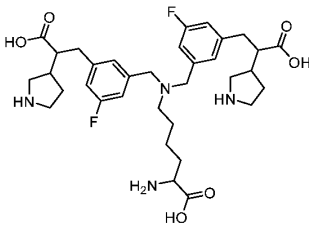
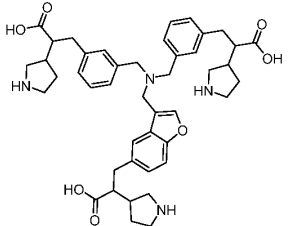
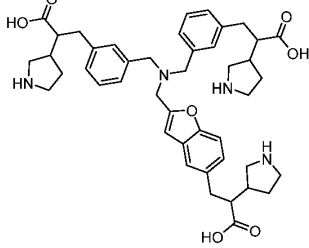
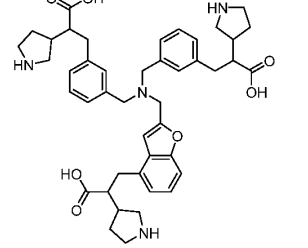
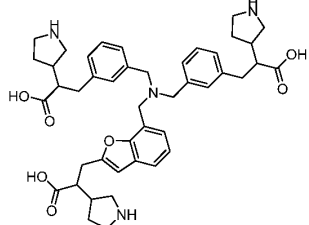
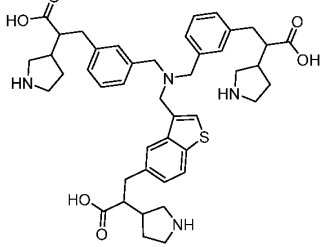


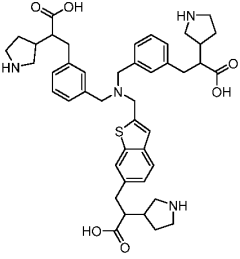
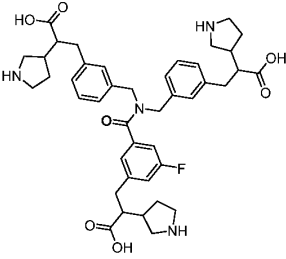
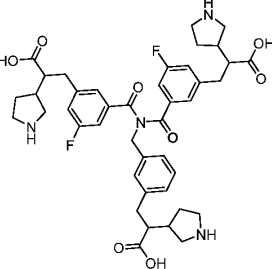
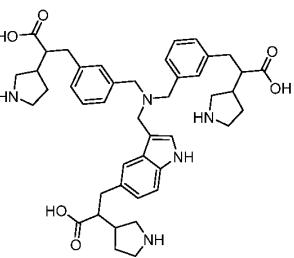
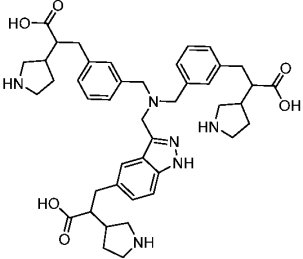
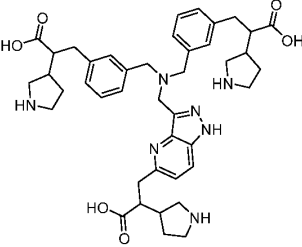
其中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂、X、X₁、X₂、n、n₁、n₂、n₃、环W₁、W₂、W₃如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(D)化合物所述，Pg¹、Pg²分别为保护基。优选地，Pg¹独立地选自叔丁基、甲基、苄基，Pg²独立地选自叔丁氧羰基（Boc）、9-苄基甲氧基羰基（FMOC）、苄氧羰基（Cbz）；优选 Boc。

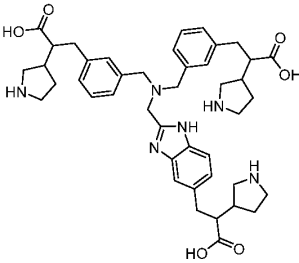
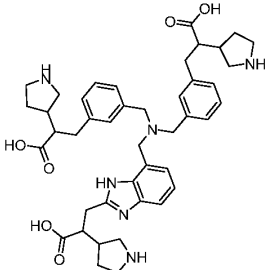
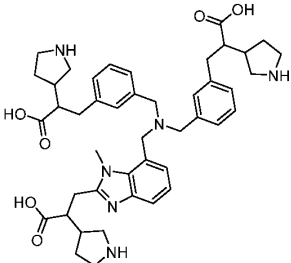
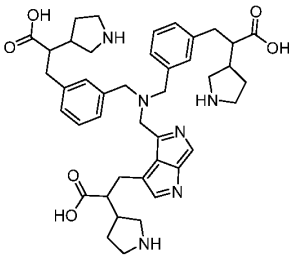
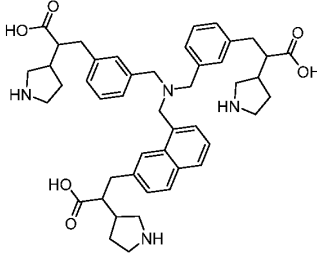
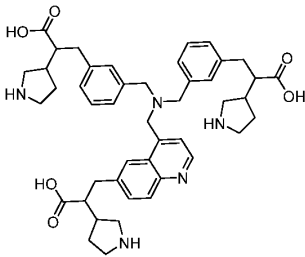
在符合本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

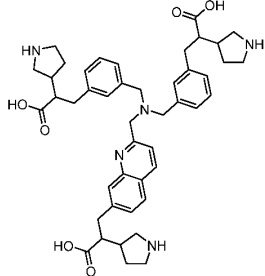
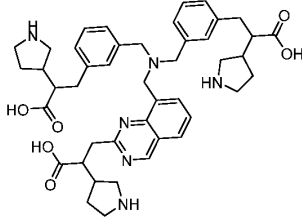
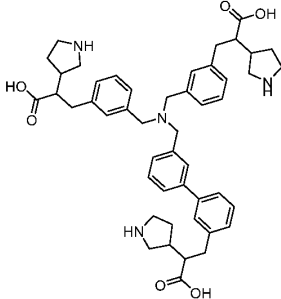
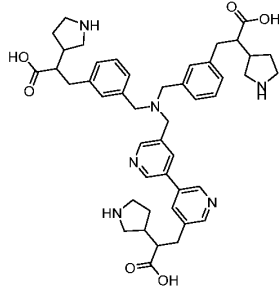
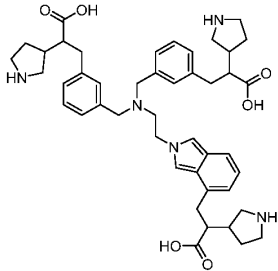
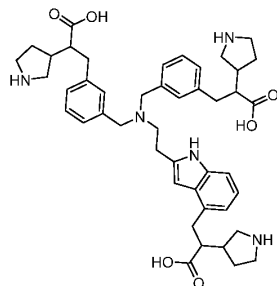
在本发明的一个实施方案中，本发明的化合物或所述化合物药学上可接受的盐选自：

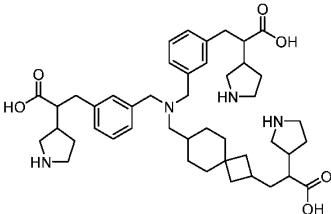
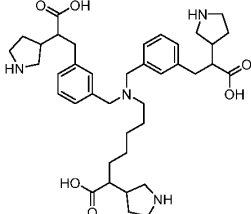
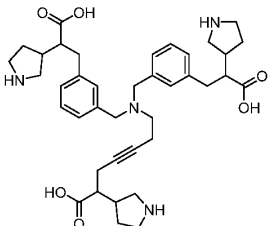
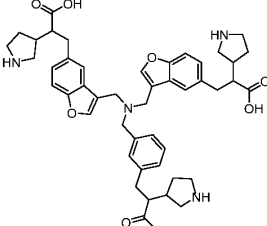
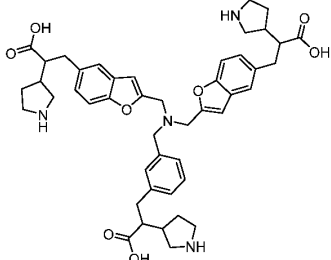
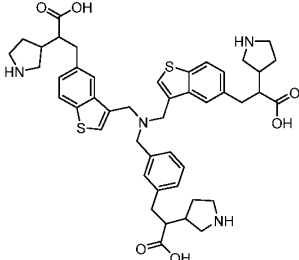
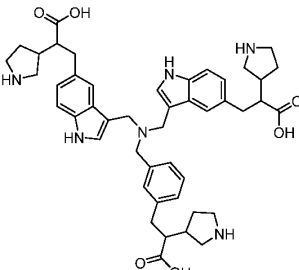
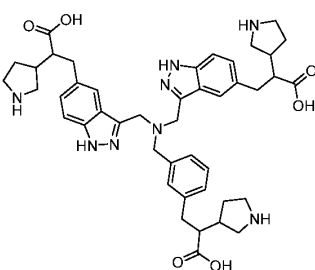
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
1-a	3,3'-(((氮烷二基双(亚甲基))双(苯并呋喃-3,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	2-a	3,3'-((((3-氟-5-甲氧基苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(苯并呋喃-3,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
3-a	 3,3'-((((吡啶-3-基甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(苯并[b]噻吩-3,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	4-a	 3,3'-((((4-(氨基甲基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(1H-吡咯-3,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
5-a	 3,3'-((((5-氨基-5-羧基戊基)氮烷二基)双(亚甲基))双(5-氟-3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	6-a	 3,3'-((((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
7-a	 3,3'-((((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	8-a	 3,3'-((((4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
9-a	 3,3'-((((2-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-7-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	10-a	 3,3'-((((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

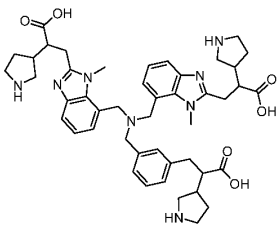
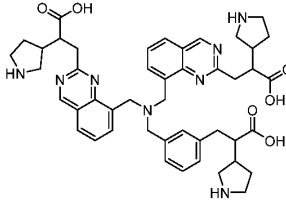
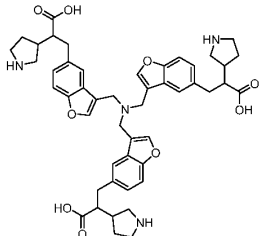
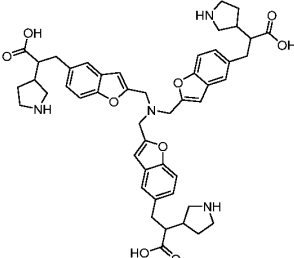
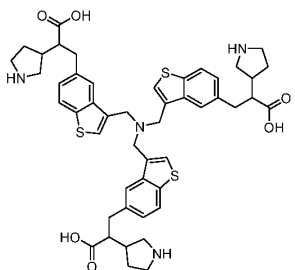
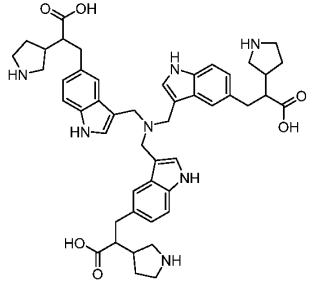
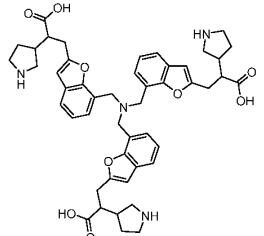
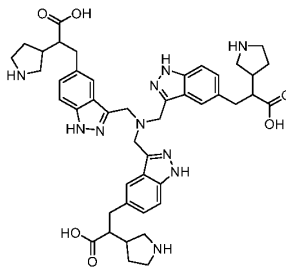
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
11-a	 3,3'-((((6-(2-(羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	12-a	 3,3'-((((3-(2-(羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯甲酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
13-a	 3,3'-((((3-(2-(羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)氮烷二基)双(羰基))双(5-氟-3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	14-a	 3,3'-((((5-(2-(羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
15-a	 3,3'-((((5-(2-(羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	16-a	 3,3'-((((5-(2-(羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
17-a	 3,3'-((((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	18-a	 3,3'-((((2-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
19-a	 3,3'-((((2-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	20-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)吡咯并[3,4-b]吡咯-4-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
21-a	 3,3'-((((7-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)蔡-1-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	22-a	 3,3'-((((6-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)喹啉-4-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

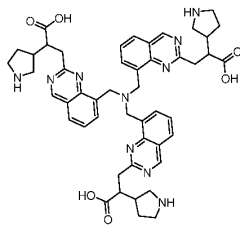
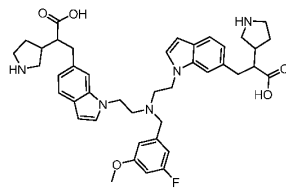
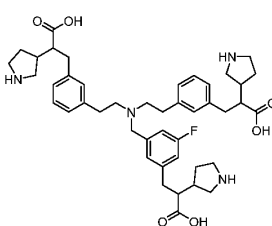
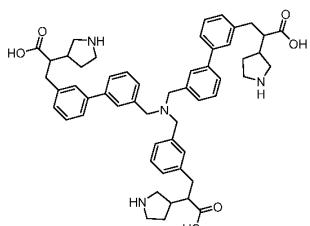
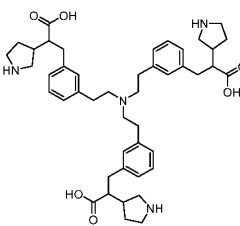
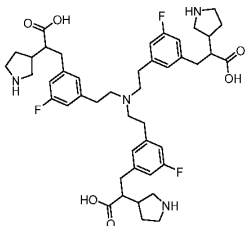
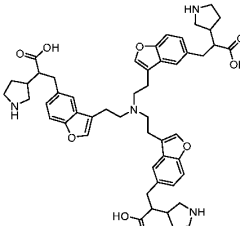
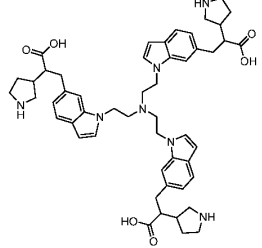
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
23-a	 3,3'-((((7-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)喹啉-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	24-a	 3,3'-((((2-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)喹啉-8-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
25-a	 3,3'-((((3'-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	26-a	 3,3'-((((5'-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-[3,3'-联吡啶]-5-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
27-a	 3,3'-((((2-(4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-2H-异吲哚-2-基)乙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	28-a	 3,3'-((((2-(4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1H-吲哚-2-基)乙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

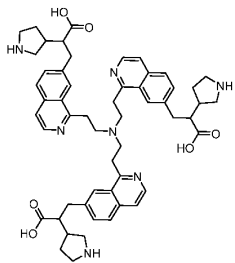
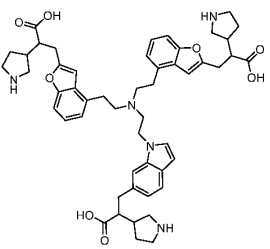
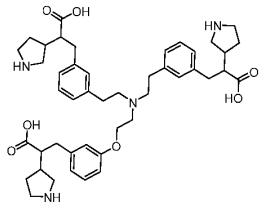
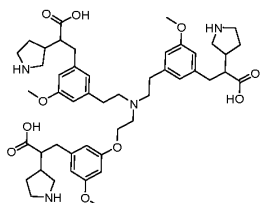
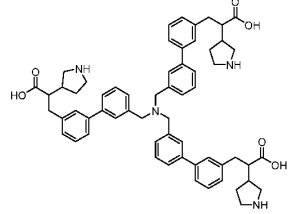
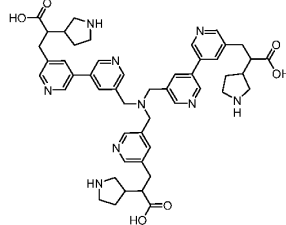
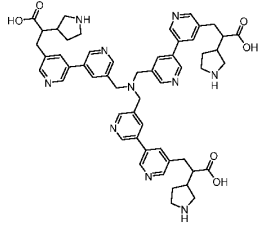
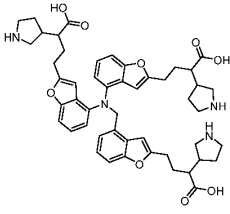
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
29-a	 3,3'-((((2-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)螺[3.5]壬-7-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	30-a	 3,3'-((((6-羧基-6-(吡咯烷-3-基)己基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
31-a	 3,3'-((((6-羧基-6-(吡咯烷-3-基)己-3-炔-1-基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	32-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(苯并呋喃-3,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
33-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(苯并呋喃-2,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	34-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(苯并[b]噻吩-3,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
35-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(1H-吡唑-3,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	36-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(1H-吡唑-3,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

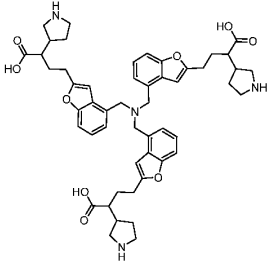
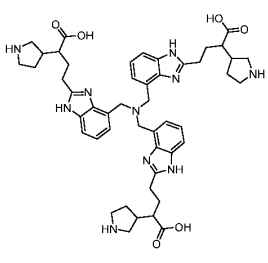
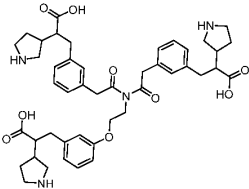
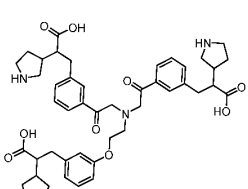
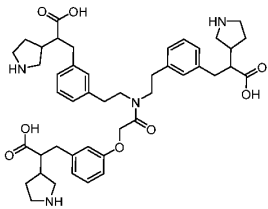
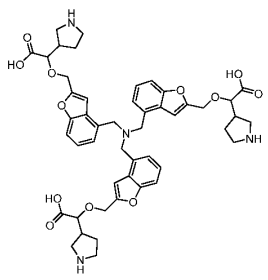
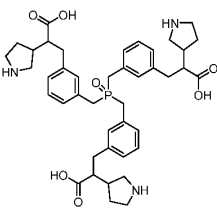
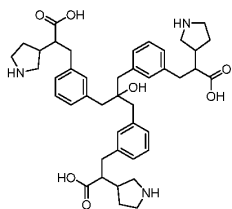
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
37-a	3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(1H-苯并[d]咪唑-2,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	38-a	3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3,5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
39-a	3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(苯并呋喃-7,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	40-a	3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(1H-苯并[d]咪唑-7,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
41-a	3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(蔡-8,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	42-a	3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(喹啉-4,6-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
43-a	3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(喹啉-2,7-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	44-a	3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(吡咯并[3,4-b]吡啶-4,3-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

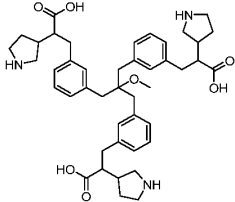
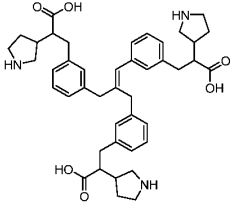
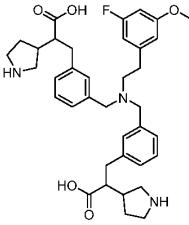
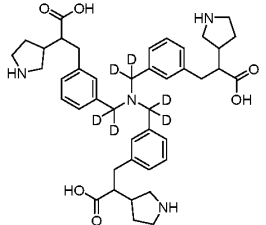
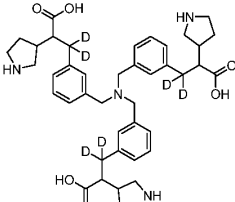
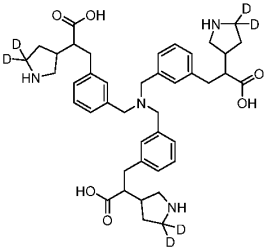
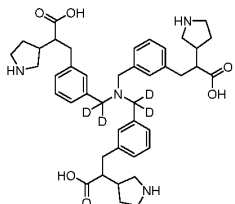
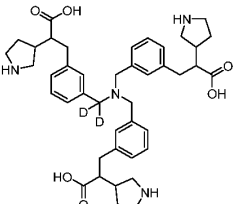
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
45-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	46-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(喹啉-8,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
47-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	48-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-2,5-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
49-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-3,5-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	50-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(1H-吡啶-3,5-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
51-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-7,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	52-a	 3-(3-((双((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-3-基)甲基)氨基)甲基)-1H-吡啶-5-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

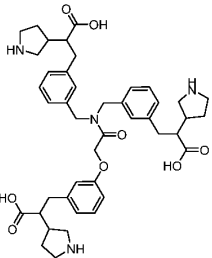
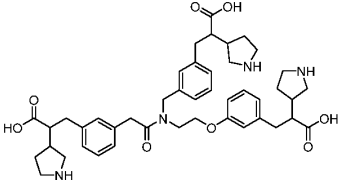
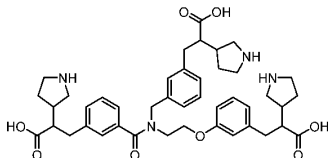
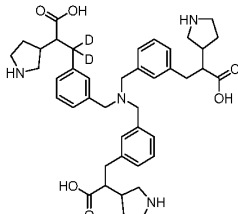
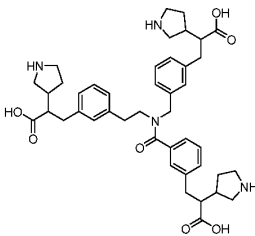
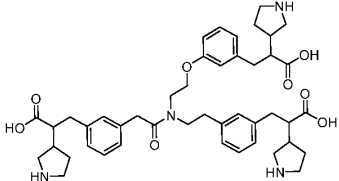
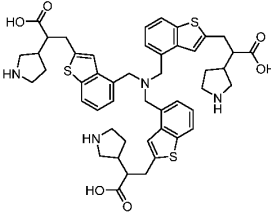
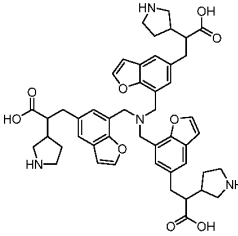
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
53-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(1H-苯并[d]咪唑-2,5-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	54-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3,5-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
55-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(吡咯并[3,4-b]吡咯-4,3-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	56-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(1H-苯并[d]咪唑-7,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
57-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	58-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(蔡-8,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
59-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(喹啉-4,6-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	60-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(喹啉-2,7-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
61-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(喹啉-8,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	62-a	 3,3'-(((3-氟-5-甲氧基苄基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(1H-吡啶-1,6-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
63-a	 3,3'-(((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苄基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	64-a	 3,3'-(((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双([1,1'-联苯]-3',3'-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
65-a	 3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	66-a	 3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(5-氟苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
67-a	 3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	68-a	 3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(1H-吡啶-1,6-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

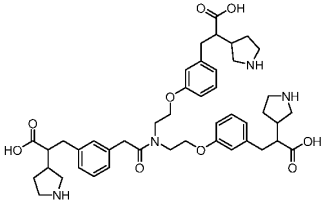
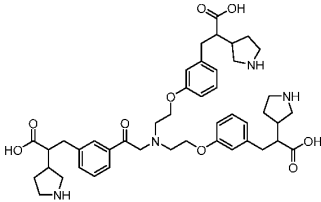
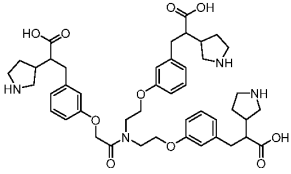
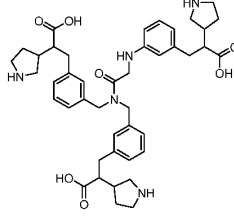
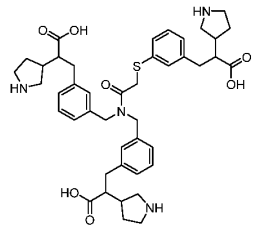
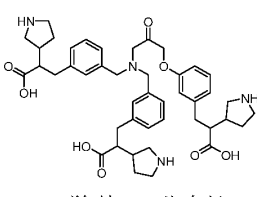
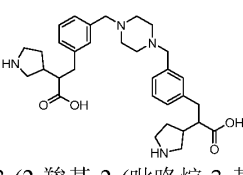
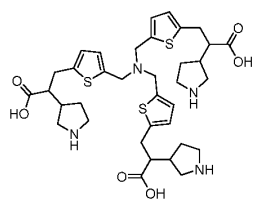
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
69-a	 3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(异喹啉-1,7-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	70-a	 3,3'-(((2-(6-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1H-吡唑-1-基)乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(苯并呋喃-4,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
71-a	 3,3'-(((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	72-a	 3,3'-(((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲氧基苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(5-甲氧基-3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
73-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三([1,1'-联苯]-3',3-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	74-a	 3,3'-((((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)吡啶-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双([3,3'-联吡啶 e]-5',5-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
75-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三([3,3'-联吡啶 e]-5',5-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	76-a	 4,4'-((((2-(3-羧基-3-(吡咯烷-3-基)丙基)苯并呋喃-4-基)甲基)氮烷二基)双(苯并呋喃-4,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丁酸)

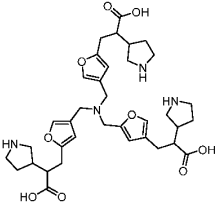
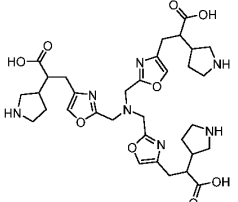
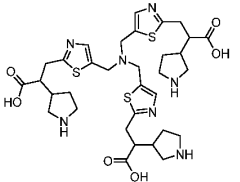
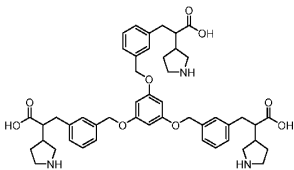
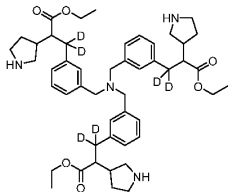
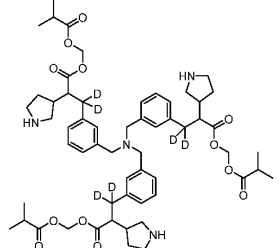
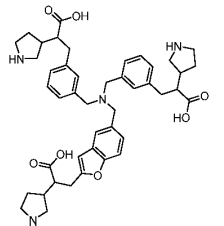
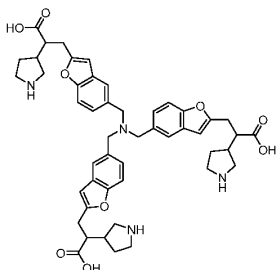
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
77-a	 4,4',4''-(((次氨基三(亚甲基))三(苯并咪唑-4,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丁酸)	78-a	 4,4',4''-(((次氨基三(亚甲基))三(1H-苯并[d]咪唑-4,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丁酸)
79-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(2-氧代乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	80-a	 3,3'-((2,2'-((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙酰基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
81-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	82-a	 2,2',2''-((((次氨基三(亚甲基))三(苯并咪唑-4,2-二基))三(亚甲基))三(氧基))三(2-(吡咯烷-3-基)乙酸)
85-a	 3,3',3''-(((氧代-15-磷烷三基)三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	86-a	 3-[3-(3-{3-[2-羧基-2-(四氢-1H-吡咯-3-基)乙基]苯基}-2-({3-[2-羧基-2-(四氢-1H-吡咯-3-基)乙基]苯基}甲基)-2-羟基丙基)苯基]-2-(四氢-1H-吡咯-3-基)丙酸

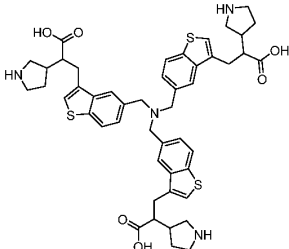
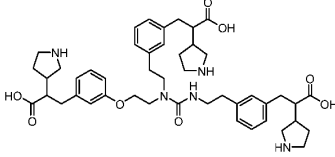
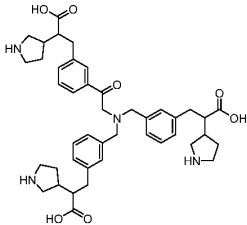
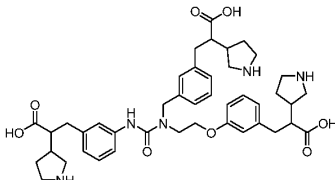
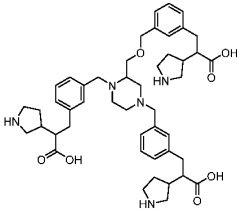
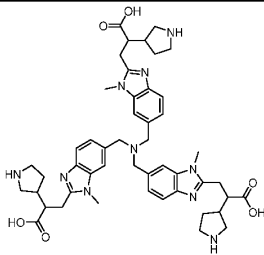
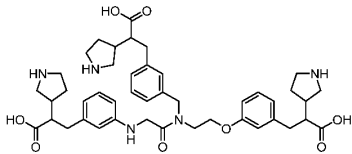
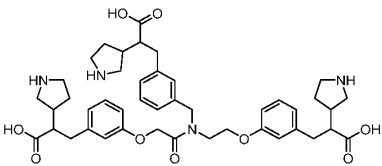
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
87-a	 3-[3-(3-{3-[2-羧基-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)乙基]苯基}-2-({3-[2-羧基-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)乙基]苯基}甲基)-2-甲氧基丙基)苯基]-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)丙酸	88-a	 3-[3-(3-{3-[2-羧基-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)乙基]苯基}-2-({3-[2-羧基-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)乙基]苯基}甲基)丙-2-烯基)苯基]-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)丙酸
89-a	 3,3'-(((3-氟-5-甲氧基苯乙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	90-a	 3,3',3''-((次氮基三(亚甲基-d₂))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
91-a	 3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙-3,3-d₂酸)	92-a	 3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基-5,5-d₂)丙酸)
93-a	 3,3'-(((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基-d₂))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	94-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)甲基-d₂)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
95-a	 3,3'-(((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	96-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
97-a	 3-(3-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)苯甲酰胺基)甲基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	98-a	 3,3'-(((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1,1-d2)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
99-a	 3-(3-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-N-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苯甲酰胺基)乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	100-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯乙基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
101-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-4,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	102-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-7,5-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
103-a		104-a	
105-a		106-a	
107-a		108-a	
109-a		110-a	

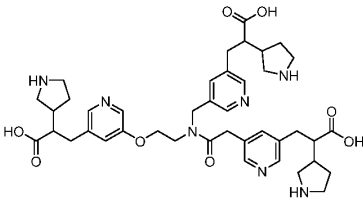
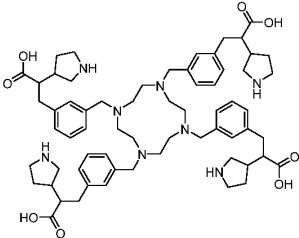
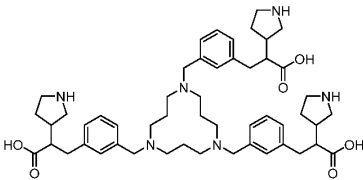
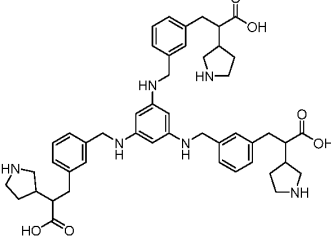
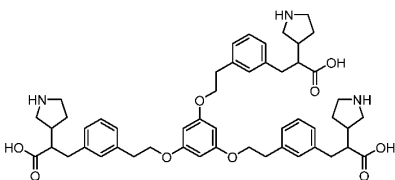
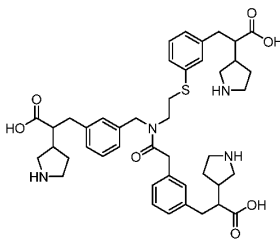
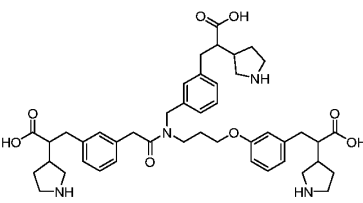
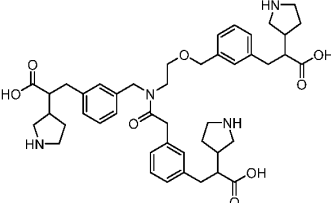
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
111-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	112-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-2-氧代乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
113-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	114-a	 3,3'-((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甘氨酸氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
115-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)硫基)乙酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	116-a	 3,3'-((((3-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)-2-氧代丙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
117-a	 3-(3-(((4-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	118-a	 3,3',3''-(次氨基三(亚甲基))三(噻吩-5,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)

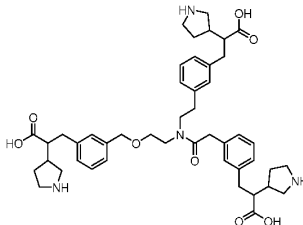
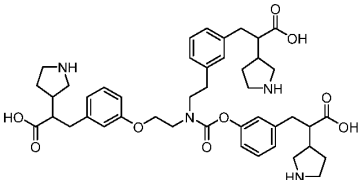
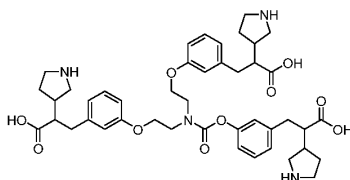
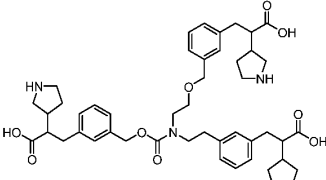
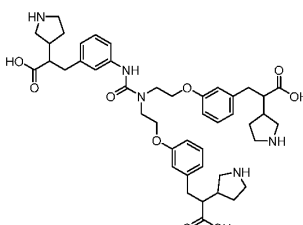
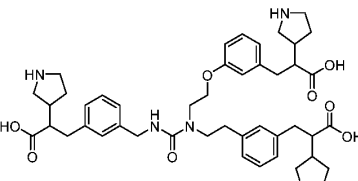
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
119-a	 3,3'-((((4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)呋喃-2-基)甲基)氨基二基)双(亚甲基))双(呋喃-4,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	120-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(噁唑-2,4-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
121-a	 3-(5-((双((2-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1,3-噁唑-5-基)甲基)氨基)甲基)-1,3-噁唑-2-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	122-a	 3,3',3''-(((苯-1,3,5-三(氧基))三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
123-a	 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸-3',3'-d2)三乙酯	124-a	 三((异丁酰基氧基)甲基) 3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸-3',3'-d2)酯
126-a	 3,3'-((((2-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲基)氨基二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	127-a	 3-(5-(双((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1-苯并呋喃-5-基)甲基)氨基)甲基)-1-苯并呋喃-3-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

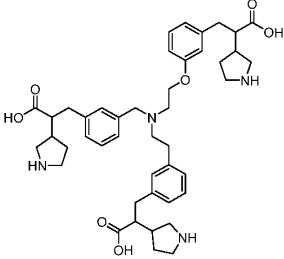
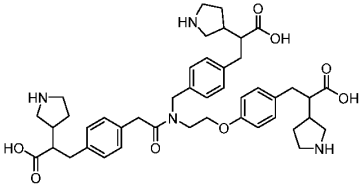
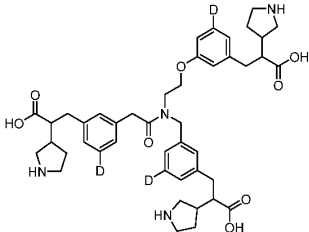
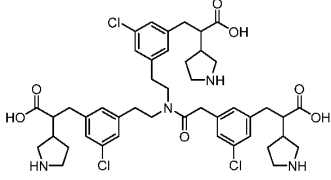
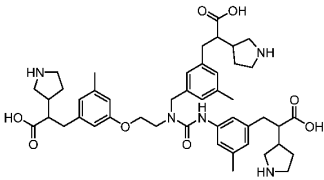
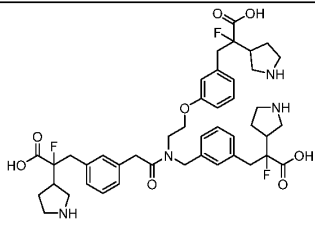
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
128-a	 3-(5-(双((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-1-苯并噻吩-5-基)甲基)氨基甲基)-1-苯并噻吩-3-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	129-a	 3-(3-(2-(1,3-双(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯乙基)脲基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
130-a	 3,3'-(((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-2-氧代乙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	131-a	 3-(3-(3-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)-3-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)脲基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
132-a	 3,3'-(((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氧基)甲基)哌嗪-1,4-二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-(四氢吡咯-3-基)丙酸)	133-a	 3,3',3''-((次氮三(亚甲基))三(1-甲基-1H-苯并(d)咪唑-6,2-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
134-a	 3-(3-((2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	135-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

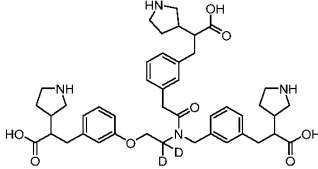
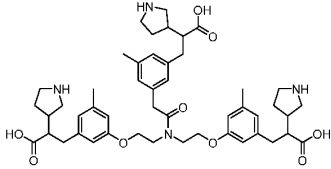
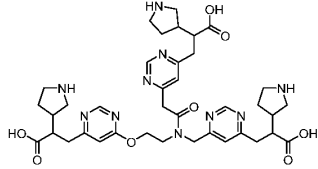
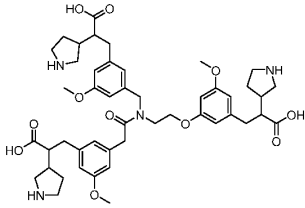
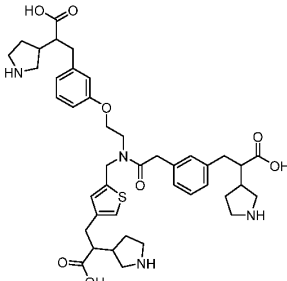
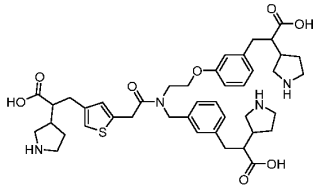
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
136-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(1H-吡啶-3,6-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	137-a	3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(噻吩-5,3-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
138-a	3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)硫基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	139-a	3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
140-a	3-(3-(3-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	141-a	3-(3-(2-(((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)甲基)((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甲基)氨基)甲酰基)氨基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
142-a	3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	143-a	3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

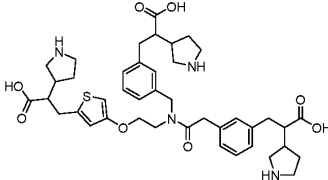
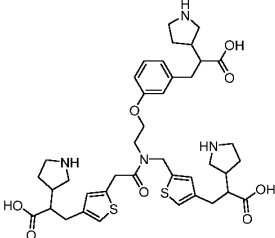
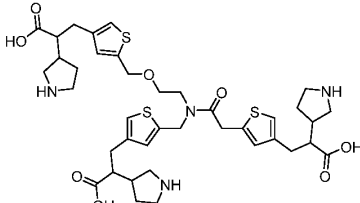
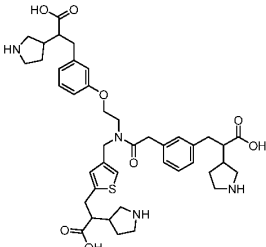
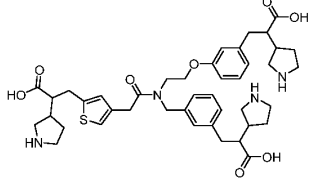
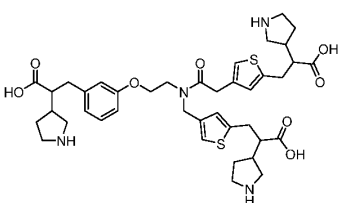
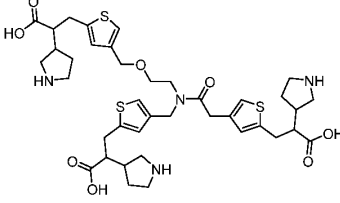
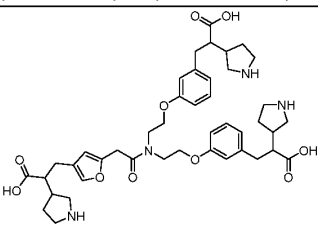
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
144-a		145	
146-a		147-a	
148-a		149-a	
150-a		152-a	

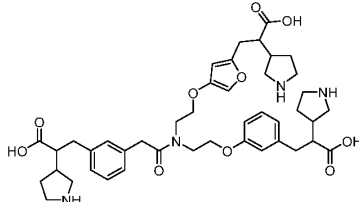
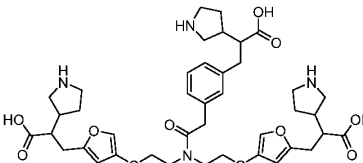
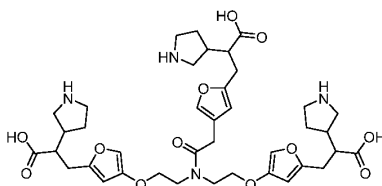
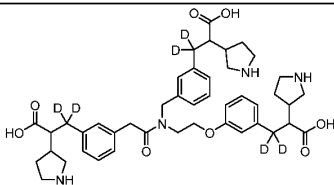
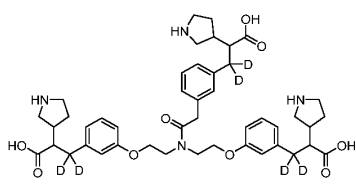
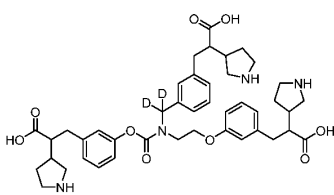
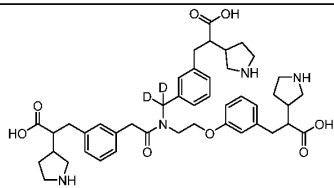
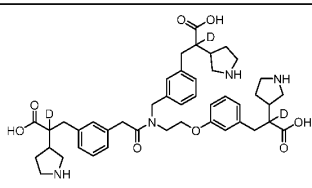
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
153-a	 3-(5-(2-(2-(5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)吡啶-3-基)-N-((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)吡啶-3-基)甲基)乙酰氨基)乙氧基)吡啶-3-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	154-a	 3,3',3'',3'''-(((1,4,7,10-四氮烷环十二烷-1,4,7,10-四基)四(亚甲基))四(苯-3,1-二基))四(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
155-a	 3,3',3''-(((1,5,9-三氮烷环十二烷-1,5,9-三基)三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	156-a	 3,3',3''-(((苯-1,3,5-三基三(氮烷二基))三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
157-a	 3,3',3''-(((苯-1,3,5-三基三(氧基))三(乙烷-2,1-二基))三(苯-3,1-二基))三(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	158-a	 3-(3-((2-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-N-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甲基)乙酰氨基)乙基)硫基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
159-a	 3-(3-(3-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-N-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甲基)乙酰氨基)丙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	160-a	 3-(3-((2-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-N-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甲基)乙酰氨基)乙氧基)甲基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

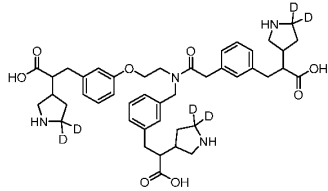
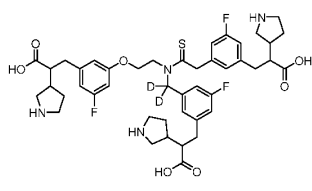
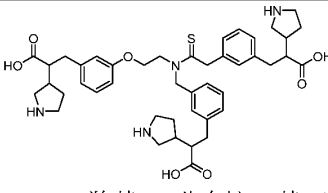
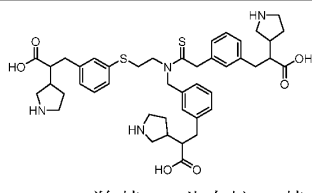
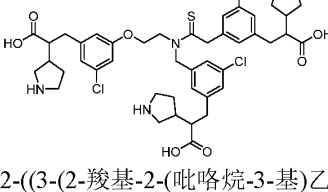
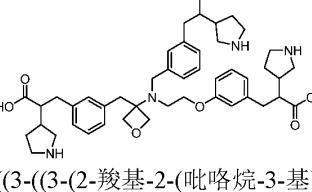
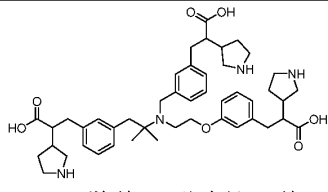
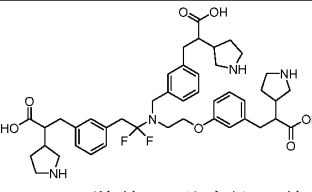
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
161-a	 3-(3-((2-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-N-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙基)乙氧基)甲基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	162-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯乙基)((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
163-a	 3,3'-((((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)羰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	164-a	 3-(3-(2-((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙基)((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甲氧基)羰基)氨基)乙氧基)甲基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
165-a	 3,3'-((((((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)氨基甲酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	166-a	 3-(3-(2-((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙基)((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甲基)氨基甲酰基)氨基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

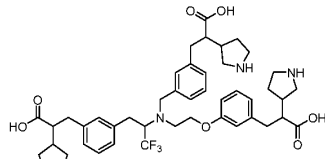
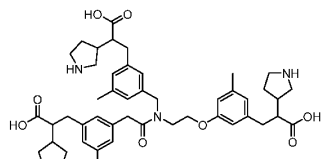
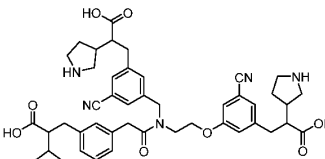
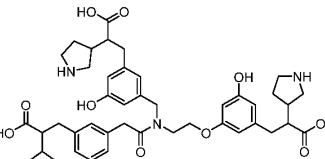
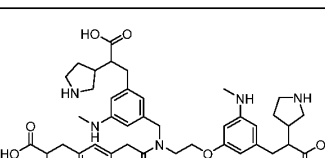
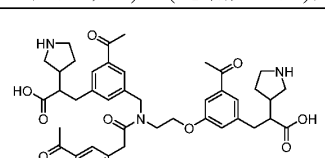
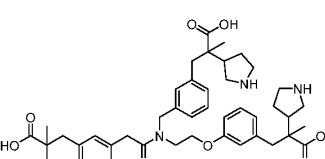
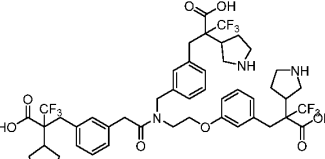
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
167-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	168-a	 3-(4-(2-(2-(4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)-N-((4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)甲基)乙酰氨基)乙氧基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
169-a	 3-(3-({[(2-{5-[2-羧基-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)乙基]-3-苄基}乙酰基)[2-({3-[2-羧基-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)乙基]-5-苄基}氧基)乙基]氨基]甲基}-5-苄基)-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)丙酸	170-a	 3,3'-(((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-氯苄基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(5-氯-3,1-亚苄基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
171-a	 3-(3-(3-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苄基)-3-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苯氧基)乙基)脲基)-5-甲基苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	172-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-氟-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-氟-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-氟-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

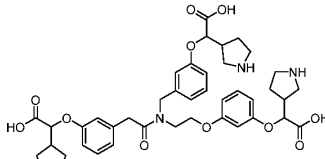
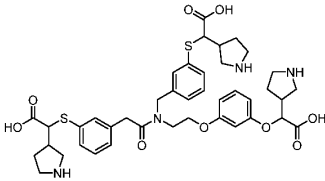
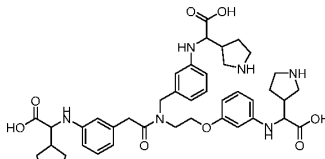
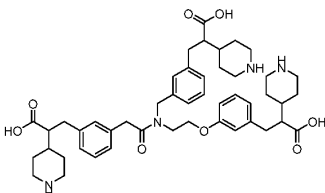
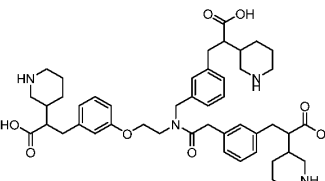
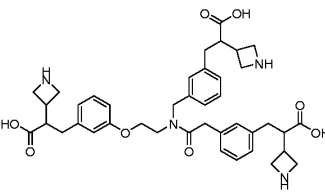
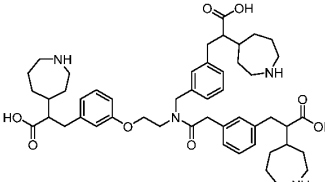
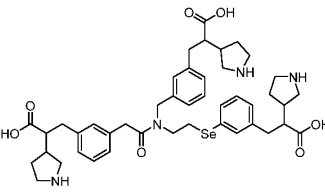
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
173-a	 3-[3-({2-[(2-{3-[2-羧基-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)乙基]苯基}乙酰基){3-[2-羧基-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基)乙基]苯基}甲基)氨基]-2,2-di 氧乙基}氧基)苯基]-2-(四氢-1<i>H</i>-吡咯-3-基) 丙酸	174-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苯基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(5-甲基-3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
175-a	 3-(6-(2-(2-(6-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)嘧啶-4-基)-N-((6-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)嘧啶-4-基)甲基)乙酰胺基)乙氧基)嘧啶-4-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	176-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲氧基苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲氧基苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-甲氧基苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙 酸
177-a	 3-(5-((N-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)-2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙酰胺基)甲基)噻吩-3-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	178-a	 3-(5-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)噻吩-3-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

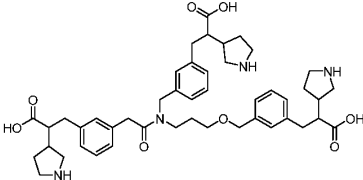
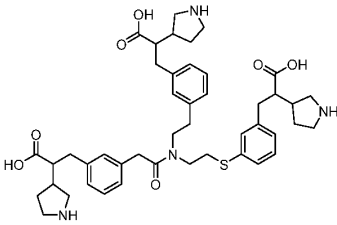
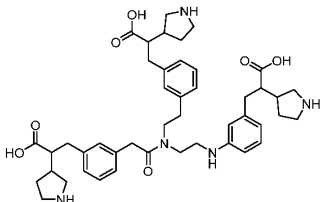
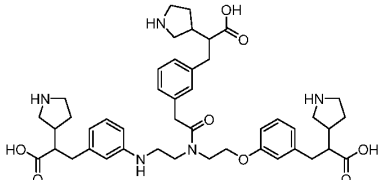
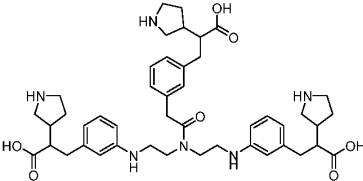
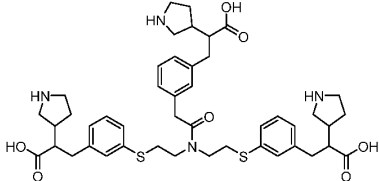
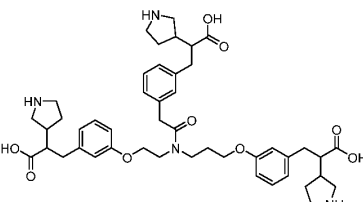
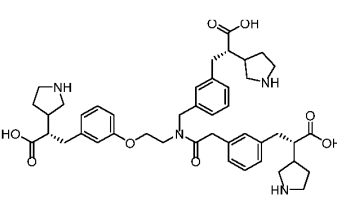
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
179-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-3-基)氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	180-a	 3-(5-(2-((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)((4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)噻吩-3-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
181-a	 3-(5-(2-(2-(4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-2-基)-N-((4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-2-基)甲基)乙酰胺基)乙氧基)甲基)噻吩-3-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	182-a	 3-(3-(2-((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-3-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
183-a	 3-(4-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)噻吩-2-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	184-a	 3-(4-(2-((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-3-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)噻吩-2-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
185-a	 3-(4-((2-(2-(5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-3-基)-N-((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-3-基)甲基)乙酰胺基)乙氧基)甲基)噻吩-2-基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	186-a	 3,3'-((((2-(4-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)呋喃-2-基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
187-a	 3-(3-(2-((2-((5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)呋喃-3-基)氧基)乙基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	188-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(呋喃-4,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
189-a	 3,3'-((((2-(5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)呋喃-3-基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(呋喃-4,2-二基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	190-a	 3-(3-(2-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)(1,1-²H₂)乙基)苯基)-N-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)(1,1-²H₂)乙基)苯基)甲基)乙酰氨基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)(3,3-²H₂)丙酸
191-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基-1,1-d₂)苯基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙-3,3-d₂ 酸)	192-a	 3-(3-(2-(((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)羰基)((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甲基-d₂)氨基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
193-a	 3-(3-(2-(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-N-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)(²H₂)甲基)乙酰氨基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	194-a	 3-(3-(2-(((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基-2-d)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基-2-d)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙-2-d 酸

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
195-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基-5,5-d2)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基-5,5-d2)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基-5,5-d2)丙酸	196-a	 3-(3-(2-((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯氧基)乙基)((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯基)甲基-d2)氨基)-2-硫代乙基)-5-氟苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
197-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-硫代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	198-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)硫基)乙基)氨基)-2-硫代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
199-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-氯苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-氯苯氧基)乙基)氨基)-2-硫代乙基)-5-氯苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	200-a	 3-(3-((3-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
201-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(1-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-2-甲基丙-2-基)氨基)乙氧基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	202-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2,2-二氟乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
203-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-3,3,3-三氟丙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	204-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-甲基苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
205-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-氰基苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-氰基苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氰基苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	206-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-羟基苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-羟基苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-羟基苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
207-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-(甲基氨基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)-5-(甲基氨基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-(甲基氨基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	208-a	 3-(3-乙酰基-5-((N-(2-(3-乙酰基-5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)-2-(3-乙酰基-5-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙酰胺基)甲基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
212-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)丙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)丙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-甲基-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	213-a	 2-(3-(2-((3-(2-羧基-3,3,3-三氟-2-(吡咯烷-3-基)丙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-3,3,3-三氟-2-(吡咯烷-3-基)丙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-3,3,3-三氟-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
214-a	 2-(3-(2-((3-(羧基(吡咯烷-3-基)甲氧基)苄基)(2-(3-(羧基(吡咯烷-3-基)甲氧基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯氧基)-2-(吡咯烷-3-基)乙酸	215-a	 2-((3-(2-((2-(3-(羧基(吡咯烷-3-基)甲氧基)苯氧基)乙基)(3-((羧基(吡咯烷-3-基)甲基)硫基)苄基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)硫基)-2-(吡咯烷-3-基)乙酸
216-a	 2-((3-(2-((3-((羧基(吡咯烷-3-基)甲基)氨基)苄基)(2-(3-((羧基(吡咯烷-3-基)甲基)氨基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)氨基)-2-(吡咯烷-3-基)乙酸	217-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(哌啶-4-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(哌啶-4-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(哌啶-4-基)丙酸
218-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(哌啶-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(哌啶-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(哌啶-3-基)丙酸	219-a	 2-(单杂环丁烷-3-基)-3-(3-(2-((3-(2-(单杂环丁烷-3-基)-2-羧基乙基)苄基)(2-(3-(2-(单杂环丁烷-3-基)-2-羧基乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)丙酸
220-a	 2-(氮杂卓-4-基)-3-(3-(2-((3-(2-(氮杂卓-4-基)-2-羧基乙基)苄基)(2-(3-(2-(氮杂卓-4-基)-2-羧基乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)丙酸	221-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯基)硒基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸

化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
222-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(3-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氧基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	223-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)硫基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
224-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	225-a	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氧基)乙基)(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸
226-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))双(3,1-亚苄基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)	227-a	 3,3'-((((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(硫烷二基))双(3,1-亚苄基))双(2-(吡咯烷-3-基)丙酸)
228-a	 3-(3-(2-((2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氧基)乙基)(3-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氧基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	96-b	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸。

在本发明的一个实施方案中，本发明的化合物或所述化合物药学上可接受的盐选自：

化合物编号	结构	化合物编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	
9		10	
11		12	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	
21		22	

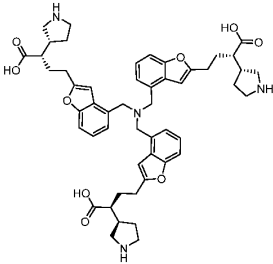
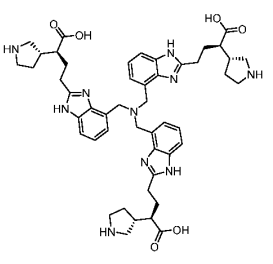
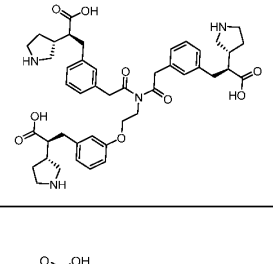
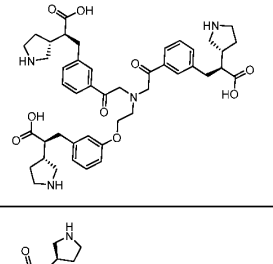
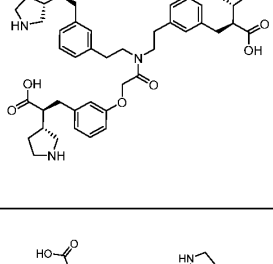
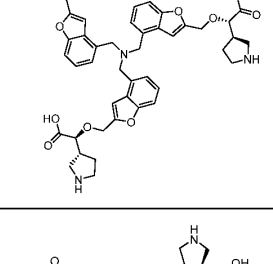
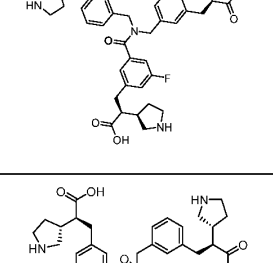
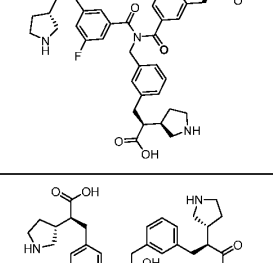
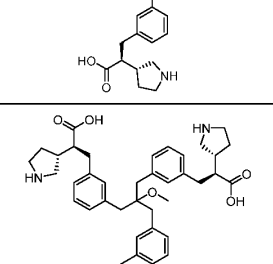
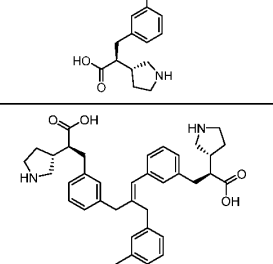
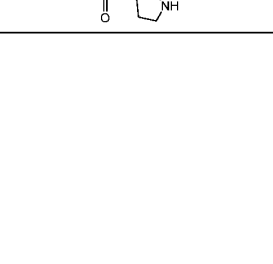
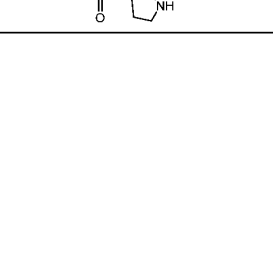
化合物编号	结构	化合物编号	结构
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

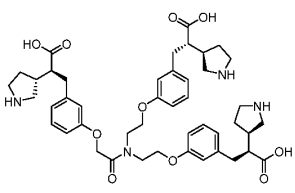
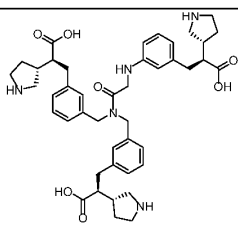
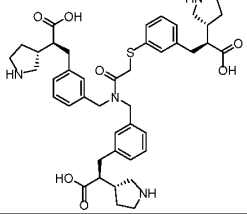
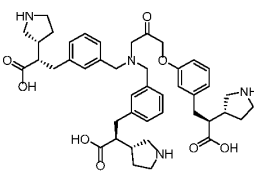
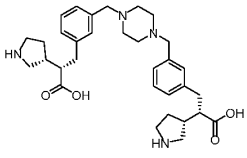
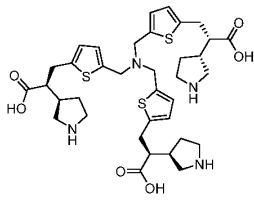
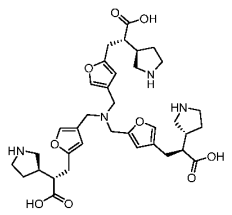
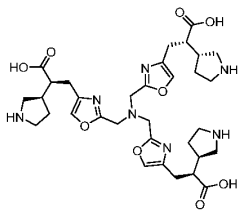
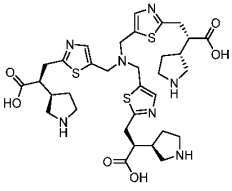
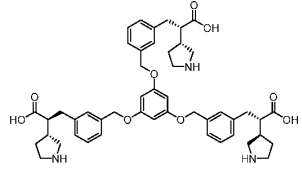
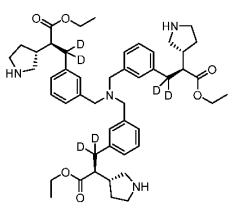
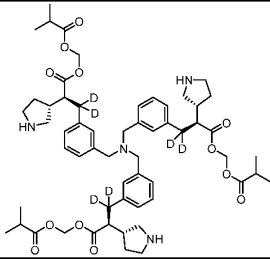
化合物编号	结构	化合物编号	结构
53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
65		66	
67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
77		78	
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	

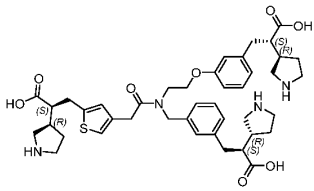
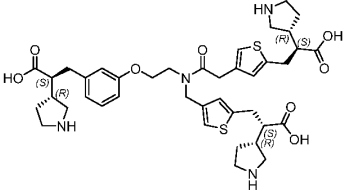
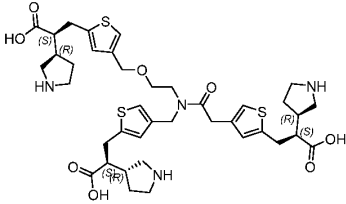
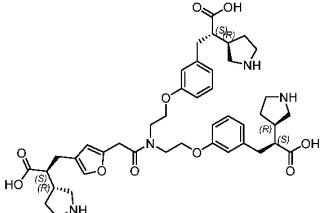
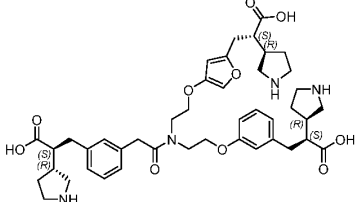
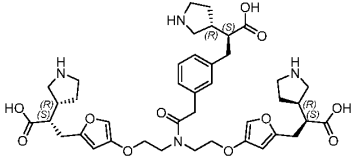
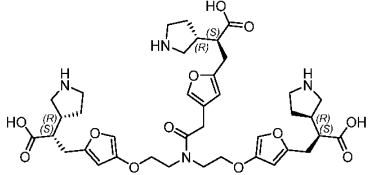
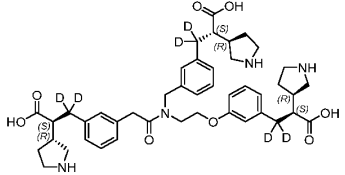
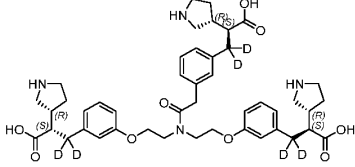
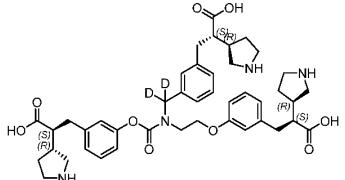
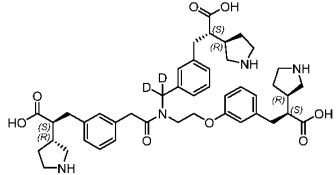
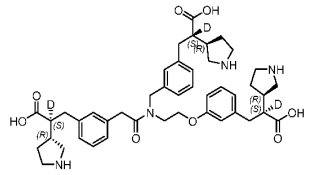
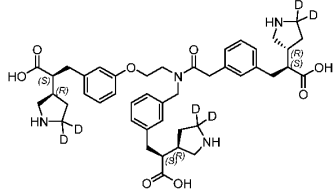
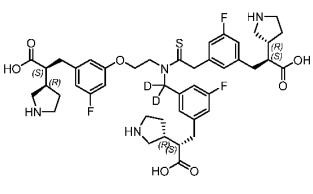
化合物编号	结构	化合物编号	结构
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	
133		134	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
159		160	
161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	

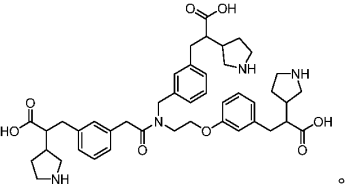
化合物编号	结构	化合物编号	结构
183		184	
185		186	
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	

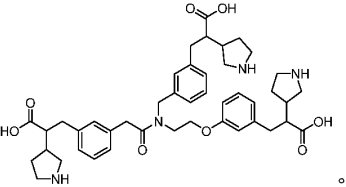
化合物编号	结构	化合物编号	结构
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	
223		224	

化合物编号	结构	化合物编号	结构
225		226	
227		228	

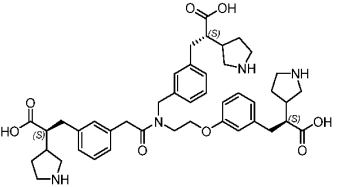
在本发明的一个实施方案中，所述化合物为 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸，或所述化合物药学上可接受的盐：



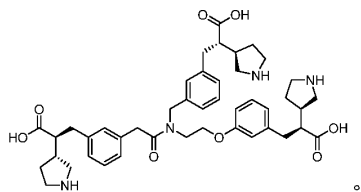
在本发明的一个实施方案中，所述化合物为 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸，或所述化合物药学上可接受的盐，其具有立体异构体形式：



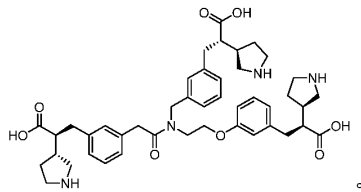
在本发明的一个实施方案中，所述化合物为 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(3-((S)-2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸，或所述化合物药学上可接受的盐：



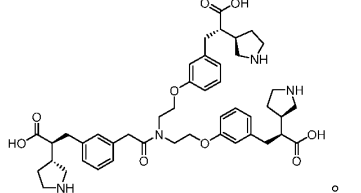
在本发明的一个实施方案中，所述化合物为(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸，或所述化合物药学上可接受的盐：



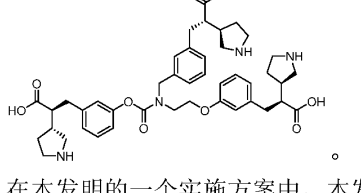
在本发明的一个实施方案中，所述化合物为(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸，或所述化合物的氘代衍生物，或所述化合物药学上可接受的盐：



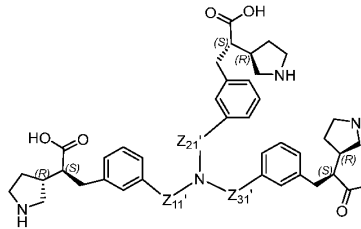
在本发明的一个实施方案中，所述化合物为(2*S*,2'*S*)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)，或所述化合物的氘代衍生物，或所述化合物药学上可接受的盐：



在本发明的一个实施方案中，所述化合物为(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)羰基)氨基)乙氧基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸，或所述化合物的氘代衍生物，或所述化合物药学上可接受的盐：



在本发明的一个实施方案中，本发明的化合物或所述化合物药学上可接受的盐选自：



，其中，*为与 N 连接端，

化合物编号	Z ₃₁ '	Z ₁₁ '	Z ₂₁ '
229	C(O)	CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
230	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S

231	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
232	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ O
233	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)
234	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(S)
235	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)O
236	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
237	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NCH ₂
238	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NHC(O)
239	C(O)	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
240	C(O)	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
241	C(O)	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ O
242	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O
243	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ S
244	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ NH
245	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)
246	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
247	*C(O)CH ₂	CH ₂	CH ₂
248	*C(O)CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₂
249	*C(O)CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
250	*C(O)CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	CH ₂ CH ₂ CH ₂
251	*C(O)CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ S
252	*C(O)CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ S
253	*C(O)CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)
254	*C(O)CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	CH ₂ CH ₂
255	*C(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ O
256	*C(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)
257	*C(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)O
258	*C(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
259	*CH ₂ C(O)	CH ₂	CH ₂ CH ₂
260	*CH ₂ C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O
261	*CH ₂ C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
262	*CH ₂ CH ₂ C(O)	CH ₂	CH ₂
263	*CH ₂ CH ₂ C(O)	CH ₂	CH ₂ CH ₂
264	*CH ₂ CH ₂ C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O
265	*CH ₂ CH ₂ C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
266	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O
267	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)
268	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH

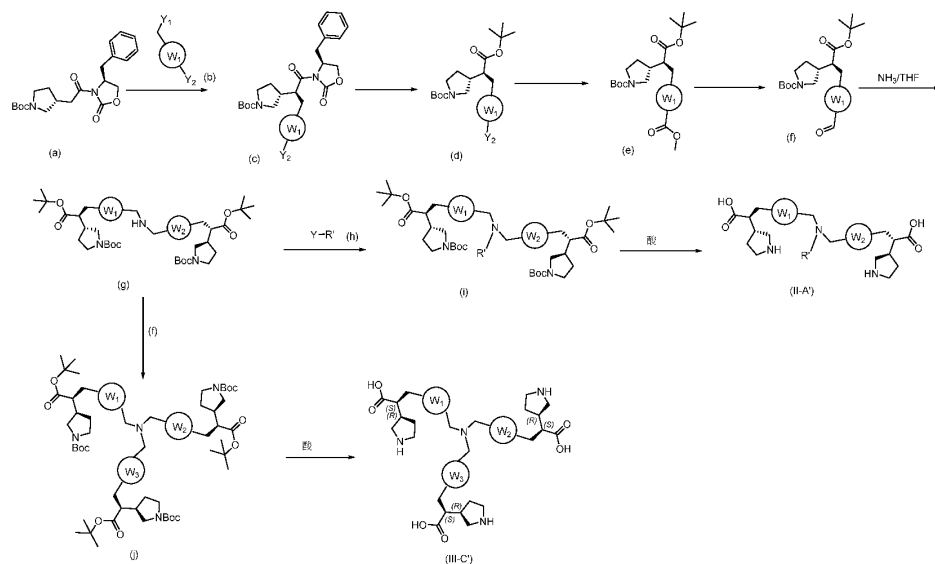
269	*CH ₂ CH ₂ NH	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NCH ₂
270	*CH ₂ CH ₂ NH	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NHC(O)
271	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O
272	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ NCH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)
273	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
274	*C(O)OCH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
275	*C(O)OCH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
276	*C(O)OCH ₂	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O
277	*C(O)OCH ₂	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
278	*C(O)OCH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O
279	*C(O)OCH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ O
280	*C(O)OCH ₂	CH ₂	CH ₂
281	*C(O)OCH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂
282	*C(O)NHCH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
283	*C(O)NHCH ₂	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
284	*C(O)NHCH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O
285	*C(O)NH	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
286	*C(O)NH	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
287	*C(O)NH	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O
288	*C(O)NH	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
289	*C(O)NH	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O
290	*C(O)O	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
291	*C(O)O	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
292	*C(O)CH ₂ O	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
293	*C(O)CH ₂ O	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
294	*C(O)CH ₂ O	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O
295	*C(O)CH ₂ O	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
296	*C(O)CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ S
297	*C(O)CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O
298	*C(O)CH ₂ NH	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
299	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O。

本发明还提供了制备式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(I-2)、式(I-3)、式(I'-1)、(I'-2)、(I'-3)、式(II)、式(II-A)、式(II-A')、式(II-B)、式(II-B')、式(II-C)、式(II-C')、式(III)、式(III-1)、式(III-2)、式(III-1-1)、式(III-2-1)、式(III-A)、式(III-A')、式(III-B)、式(III-B')、式(III-B'-1)、式(III-C)、式(III-C')、式(III-D)、式(III-D')、式(III-E)、式(III-E')、式(IV)、式(A)、式(B)、式(B-1)、式(C)、式(C-1)、式(D)、式(D-1)、式(B-2)、式(B-3)、式(C-2)、式(C-3)、式(D-2)、式(D-3)、式(E)、式(F)、式(E-1)、式(E-2)、式(E-3)、式(E-4)、式(F-1)、式(F-2)、式(G)、式(G-1)、式(G-2)、式(G-3)、式(G-4)、式(H)、式(H-1)、式(H-2)、式(H-3)、式(H-4)、式(D-c)、式(D-f)、式(D-g)、式(D-h)所示的化合物,或所述化合物药学上可接受的盐的

方法。

所述通式化合物可通过多种方法制备，包括但不限于以下方法：

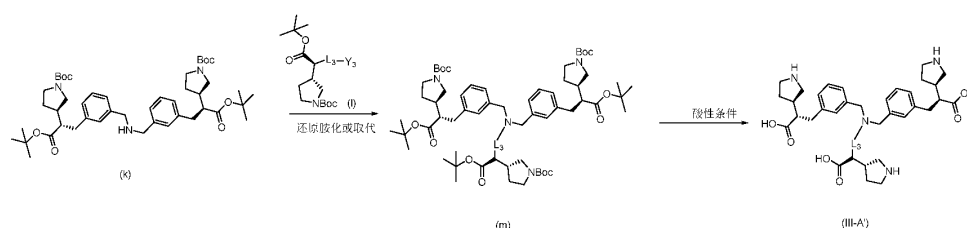
方案一：



其中， Y_1 、 Y_2 各自独立地为卤素（例如氟、氯、溴），优选为溴； Y 独立地为卤素（例如氟、氯、溴）或氧代基（氧代基是指-C(O)H 中的=O），优选为溴或氧代基（氧代基是指-C(O)H 中的=O）； R' 的定义如式(II)化合物所述； W_1 、 W_2 、 W_3 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)化合物所述；

在碱的作用下，化合物(a)和化合物(b)室温反应 16 小时得到化合物(c)，化合物(c)在双氧水的碱性条件下水解手性辅基，然后酯化得到中间体(d)，常压插羰得到中间体(e)，DIBAL-H 还原得到中间体(f)，中间体(f)在氨的四氢呋喃溶液中还原胺化得到中间体(g)，中间体继续还原胺化或者取代反应得到中间体(i)，酸性条件下脱保护得到式(II-A')化合物；中间体(g)和中间体(f)发生取代反应或者还原胺化，得到中间体(j)，酸性条件下脱保护得式(III-C')化合物。

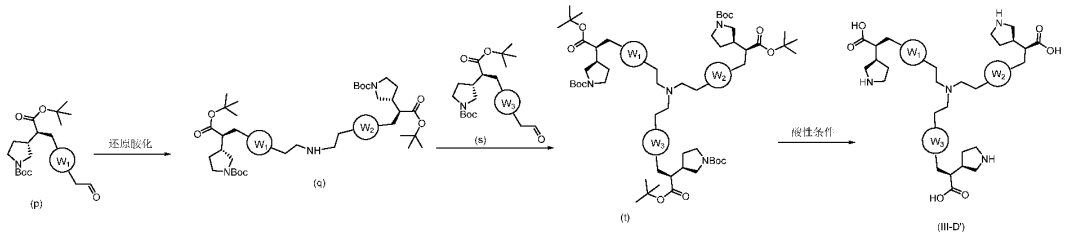
方案二：



Y_3 独立地为卤素（例如氟、氯、溴）或氧代基（氧代基是指-C(O)H 中的=O），优选为溴或氧代基（氧代基是指-C(O)H 中的=O）； L_3 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)化合物所述；

化合物(k)按照专利 CN114008021A 的条件合成，化合物(m)由化合物(k)和化合物(l)通过还原胺化或取代反应得到，然后在酸性条件下脱保护得到式(III-A')化合物。

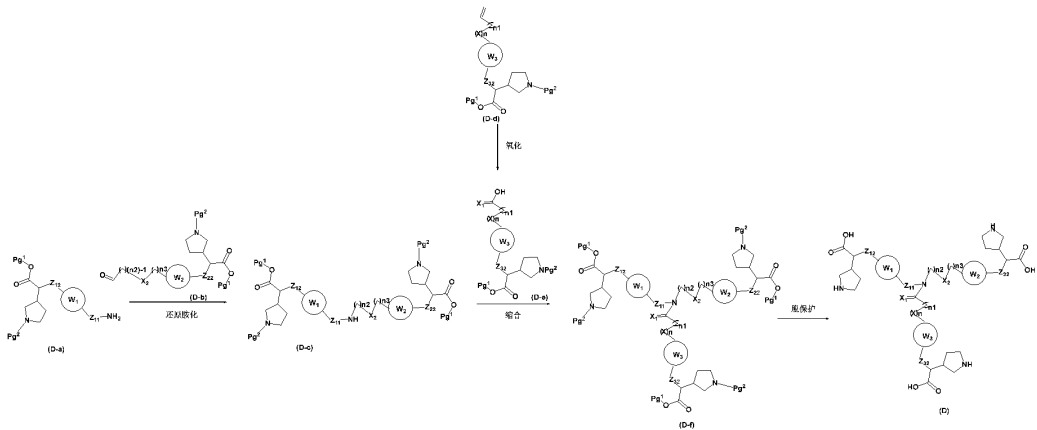
方案三：



其中，W₁、W₂、W₃ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)化合物所述；

在氨的四氢呋喃溶液下，化合物(p)通过还原胺化得到化合物(q)；化合物(q)和化合物(s)继续通过还原胺化得到中间体(t)；中间体(t)在酸性条件下脱保护得到式(III-D')化合物。

方案四：



其中，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂、X、X₁、X₂、n、n₁、n₂、n₃、环 W₁、W₂、W₃ 如式(I)、式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)、式(I-1-P4)、式(D)化合物所述，Pg¹、Pg² 分别为保护基。优选地，Pg¹ 分别独立地选自叔丁基、甲基、苄基，Pg² 分别独立地选自叔丁氧羰基 (Boc)、9-苄基甲氧基羰基 (Fmoc)、苄氧羰基 (Cbz)；优选 Boc。

本发明还提供一种药用组合物，其包含本发明所述化合物，或所述化合物药学上可接受的盐。

本发明还提供一种药用组合物，其包含本发明所述化合物，或所述化合物药学上可接受的盐以及药学上可接受的辅料。

在上述药用组合物中，本发明所述化合物，或所述化合物药学上可接受的盐占所述药用组合物的重量的 0.1-99.9 重量%，例如 0.5 重量%，1 重量%，2 重量%，3 重量%，4 重量%，5 重量%，6 重量%，7 重量%，8 重量%，9 重量%，10 重量%，20 重量%，30 重量%，40 重量%，50 重量%，60 重量%，70 重量%，80 重量%，90 重量%，91 重量%，92 重量%，93 重量%，94 重量%，95 重量%，96 重量%，97 重量%，98 重量%，99 重量%，99.5 重量%，或上述点值中的任何两个组合而形成的范围，余量为药学上可接受的辅料。

本发明的一些方案中，所述药用组合物作为 Lp(a) 组装的抑制剂。

本发明的一些方案中，所述药用组合物用于治疗心血管疾病 (CVD) 的药物。

本发明所示化合物，或所述化合物药学上可接受的盐的给药可以以纯的形式或适宜的药物组合物的形式通过提供类似用途的药物的任何可接受的给药方式来进行。本发明的药物组合物可通过将本发明的化合物与适宜的药学上可接受的辅料相组合而制备。本发明的药物组合物可配制成分固、半固、液或气

态制剂。一般地，上述药物组合物可以采用制剂领域中常规的赋形剂通过常规的制备方法制备。

本发明还提供了本发明所述化合物，或所述化合物药学上可接受的盐在制备预防和/或治疗心血管疾病（CVD）的药物中的用途。

在本发明的一个实施方案中，提供了本发明所示化合物，或所述化合物药学上可接受的盐在制备预防和/或治疗与 Lp(a) 血浆水平升高相关的疾病或病症的药物中的用途。

在本发明的一个实施方案中，与 Lp(a) 血浆水平升高相关的疾病或病症为心血管疾病（CVD）；所述心血管疾病（CVD）包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

术语“Lp(a) 血浆水平升高”是指血浆水平等于或高于正常水平，对于人，“Lp(a) 血浆水平升高”是指等于或高于大约 30 mg/dL 的血浆水平。

在本发明的一个实施方案中，对于人，“Lp(a) 血浆水平升高”为等于或高于大约 50 mg/dL 的血浆水平。本文提供的化合物可用于降低 Lp(a) 血浆水平的治疗。

本发明还提供了本发明所述化合物，或所述化合物药学上可接受的盐在制备预防和/或治疗由 Lp(a) 介导的疾病的药物中的用途。

进一步地，本发明提供的用途，其中，所述 Lp(a) 介导的疾病为心血管疾病（CVD）。

进一步地，本发明提供的用途，其中，所述心血管疾病（CVD）为动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

本发明还提供了一种预防和/或治疗心血管疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的本发明所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物。

在本发明的一个实施方案中，提供了一种预防和/或治疗与 Lp(a) 血浆水平升高相关的疾病或病症的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的本发明所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物。在本发明的一个实施方案中，与 Lp(a) 血浆水平升高相关的疾病或病症为心血管疾病（CVD）；所述心血管疾病（CVD）包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

本发明还提供了一种预防和/或治疗由 Lp(a) 介导的疾病的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的本发明所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物；优选地，所述 Lp(a) 介导的疾病为心血管疾病（CVD）；所述心血管疾病（CVD）包括动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

进一步地，本发明提供的用途或方法，其中，本发明所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐可与另外的用于治疗或预防由 Lp(a) 介导的疾病的化合物组合施用；所述 Lp(a) 介导的疾病如心血管疾病（CVD）。

本发明还提供了一种预防和/或治疗心血管疾病的本发明所述的化合物，或所述化合物药学上可接受

的盐或本发明所述药物组合物。

本发明还提供了一种所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物作为药物的用途。

本发明提供了一种所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物用于预防和/或治疗心血管疾病。本发明提供了一种所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物用于预防和/或治疗与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症。在本发明的一个实施方案中，与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症为心血管疾病（CVD）；所述心血管疾病（CVD）包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

本发明还提供了一种所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物用于预防和/或治疗由 Lp(a)介导的疾病；优选地，所述 Lp(a)介导的疾病为心血管疾病（CVD）；进一步优选地，所述心血管疾病（CVD）包括动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

在本发明的一个实施方案中，提供了一种预防和/或治疗与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症的本发明所述的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物。在本发明的一个实施方案中，与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症为心血管疾病（CVD）；所述心血管疾病（CVD）包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

还一方面，本申请提供了一种预防和/或治疗由 Lp(a)介导的疾病的本发明所述的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐或本发明所述药物组合物；优选地，所述 Lp(a)介导的疾病为心血管疾病（CVD）；进一步优选地，所述心血管疾病（CVD）为动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

本发明所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐在制备与另外的用于预防和/或治疗心血管疾病的化合物联合预防和/或治疗心血管疾病的药物中的用途。

在本发明的一个实施方案中，所述心血管疾病为与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症。

在本发明的一个实施方案中，所述与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症为心血管疾病（CVD）；所述心血管疾病（CVD）包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

本发明所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐与另外的化合物联合使用，预防和/或治疗心血管疾病。进一步地，所述另外的化合物用于预防和/或治疗心血管疾病。进一步地，所述心血管疾病为与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症。进一步地，所述与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、冠状动脉相关疾病、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣狭窄相关疾病、心力衰竭、心力衰竭相关疾病、房颤、房颤相关疾病；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、外周动脉相关疾病、冠心病、缺血性卒中、缺血性卒中相关疾病。

本发明所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐与治疗方法共同施用。在某些实施方案中，治疗方法可以是但不限于 Lp(a)血浆置换法。药物或疗法可共同施用或同时施用。药物或疗法可序贯或随后施用。

本发明还提供了一种药物组合物，或所述化合物药学上可接受的盐以及另外的用于治疗或预防由 Lp(a)介导的疾病的化合物；优选地，所述 Lp(a)介导的疾病如心血管疾病（CVD）。

当将本发明化合物，或所述化合物药学上可接受的盐与另外的用于治疗如心血管疾病（CVD）药物组合施用，本发明化合物，或其可药用盐可提供更有效的治疗心血管相关疾病的作用。

定义

术语“任选”、“任意”、“任选地”或“任意地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。

“任选地被一个或多个各自独立地选自……的取代基所取代”中的“多个”指 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个、6 个、7 个、8 个、9 个或 10 个；优选 1 个、2 个、3 个或 4 个；更优选 1 个或 2 个。

用“约”描述分子量时，“约”指四舍五入。

除另有规定外，术语“烷基”是指一价饱和脂肪族烃基团，包含 1-20 个碳原子的直链或支链基团，优选包含 1-10 个碳原子（即 C₁₋₁₀ 烷基），进一步优选包含 1-8 个碳原子（C₁₋₈ 烷基），更优选包含 1-6 个碳原子（即 C₁₋₆ 烷基），例如“C₁₋₆ 烷基”指的是该基团为烷基，且碳链上的碳原子数量在 1-6 之间（具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、新戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、正庚基、正辛基等。

除另有规定外，术语“亚烷基”是指一价饱和脂肪族烃基团，包含 1-20 个碳原子的直链或支链基团，优选包含 1-10 个碳原子（即 C₁₋₁₀ 亚烷基），进一步优选包含 1-8 个碳原子（C₁₋₈ 亚烷基），更优选包含 1-6 个碳原子（即 C₁₋₆ 亚烷基），例如“C₁₋₆ 亚烷基”指的是该基团为亚烷基，且碳链上的碳原子数量在 1-6 之间（具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。实例包括但不限于亚甲基、亚乙基、正亚丙基、正亚戊基、正亚己基、等。

除另有规定外，术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基可以包含 2-20 个碳原子，优选包含 2-10 个碳原子（即 C₂₋₁₀ 烯基），进一步优选包含 2-8 个碳原子（C₂₋₈ 烯基），更优选包含 2-6 个碳原子（即 C₂₋₆ 烯基）、2-5 个碳原子（即 C₂₋₅ 烯基）、2-4 个碳原子（即 C₂₋₄ 烯基）、2-3 个碳原子（即 C₂₋₃ 烯基）、2 个碳原子（即 C₂ 烯基），例如“C₂₋₆ 烯基”指的是该基团为烯基，且碳链上的碳原子数量在 2-6 之间（具体地为 2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基和 1,3-丁二烯基等。

除另有规定外，术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个叁键的不饱和脂肪族烃基。炔基可以包含 2-20 个碳原子，优选包含 2-10 个碳原子（即 C₂₋₁₀ 炔基），进一步优选包含 2-8 个碳原子（C₂₋₈ 炔基），更优选包含 2-6 个碳原子（即 C₂₋₆ 炔基）、2-5 个碳原子（即 C₂₋₅ 炔基）、2-4 个碳原子（即 C₂₋₄ 炔基）、2-3 个碳原子（即 C₂₋₃ 炔基）、2 个碳原子（即 C₂ 炔基），例如“C₂₋₆ 炔基”指的是该基团为炔基，且碳链上的碳原子数量在 2-6 之间（具体地为 2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个）。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基和 1-丁炔基等。

除另有规定外，术语“环烷基”是指具有特定碳原子数的单环、双环或多环环状饱和脂肪族基团，优选地包含 3-14 个碳原子（即 C₃₋₁₄ 环烷基），优选地包含 4-14 个碳原子（即 C₄₋₁₄ 环烷基），优选地包含 5-14 个碳原

子(即 C₅₋₁₄ 环烷基), 更优选包含 6-14 个碳原子(C₆₋₁₄ 环烷基), 进一步优选 6-12 个碳原子(C₆₋₁₂ 环烷基)。实例包括但不限于环己基、螺[3.5]壬烷基等。

除另有规定外, 术语“氧杂烷基”指其中一个或多个碳(及其相关的氢)被氧取代的烷基残基, 如“烷氧基”、“烷氧基烷基”。例如, C₃ 氧杂亚烷基包括 -OC₁₋₃ 烷氧基、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂CH₂OCH₃ 等。例子包括甲氧基, 乙氧基, 丙氧基, 甲氧基丙基等。术语氧杂烷基是本领域所理解的意思[参见化学物质的命名和索引用于化学提取, 由 American Chemical Society 出版, 196, 但不限于 127(a)], 即它是指其中氧通过单键与其相邻原子键合(形成醚键)的化合物; 它不是指在羰基中发现的双键氧。术语“硫杂烷基”、“硒杂烷基”与“氧杂烷基”类似。术语“氮杂烷基”是指包含有原子团“-NH”、“-N(C₁₋₃ 烷基)-”的烷基, 例如, C₃ 氮杂亚烷基包括 -NHCH₂CH₂CH₃、-CH₂NHCH₂CH₃、-CH₂CH₂NHCH₃、-CH₂CH₂N(CH₃)CH₃ 等情况。

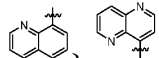
“烷氧基”是指 -O-烷基, 所述烷基的定义同上, 即包含 1-20 个碳原子, 优选地, 包含 1-10 个碳原子, 较佳地 1-8 个碳原子, 更佳地 1-6 个碳原子(具体地为 1 个、2 个、3 个、4 个、5 个或 6 个)。代表的例子包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、1-甲基丙氧基、2-甲基丙氧基、叔丁氧基、戊氧基、1-甲基丁氧基、2-甲基丁氧基、3-甲基丁氧基、1,1-二甲基丙氧基、1,2-二甲基丙氧基、2,2-二甲基丙氧基、1-乙基丙氧基等。

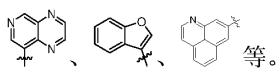
除另有规定外, 术语“卤素”或“卤代”是指 F、Cl、Br、I。

除另有规定外, 术语“杂环”或“杂环基”是指饱和或部分不饱和单环、双环或多环环状烃取代基, 为非芳香结构, 包含 3-20 个环原子, 其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子选自 N、O 或 S, 其余环原子为 C。优选包含 3-12 个环原子, 进一步优选包含 3-10 个环原子, 或 3-8 个环原子, 或 3-6 个环原子, 或 4-6 个环原子, 或 5-6 个环原子。杂原子优选 1-4 个, 更优选 1-3 个(即 1 个、2 个或 3 个)。单环杂环基的实例包括吡咯烷基、咪唑烷基、四氢呋喃基、二氢吡咯基、哌啶基、哌嗪基、吡喃基等。双环或多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

除另有规定外, 术语“芳基”是指含有 6-16 个碳原子, 或 6-14 个碳原子, 或 6-12 个碳原子, 或 6-10 个碳原子的单环、双环和三环的芳香碳环体系, 优选 6-10 个碳原子, 术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用。芳基基团的实例可以包括但不限于苯基、萘基、蒽基、菲基或芘基等。

除另有规定外, 术语“杂芳基”是指含有 5-16 元结构, 或 5-14 元结构、5-12 元结构、5-10 元结构、5-8 元结构, 或 5-6 元结构的芳香单环、双环或者多环环状系统, 其中 1 个、2 个、3 个或更多个环原子为杂原子且其余原子为碳, 杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量优选为 1 个、2 个或 3 个。多环杂芳基为稠杂芳基。杂芳基的实例可以包括但不限于呋喃基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、硫代二唑基、三嗪基、酞嗪基、喹啉基、异喹啉基、喋啶基、嘌呤基、吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡啶基、苯并嘧啶基、苯并吡嗪基、苯并咪唑基、苯并酞嗪基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]吡啶基、吡唑并[1,5-a]嘧啶基、咪唑并[1,2-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]哒嗪基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基等。

除另有规定外, 术语“稠杂芳基”是指由两个或两个以上环状结构彼此共用两个相邻的原子所形成的芳香性的环体系, 稠杂芳基中的每个环均为不饱和的芳香性环, 其可以包含 5-20 个环原子, 优选包含 6-14 个环原子, 更优选包含 7-10 个环原子, 其中包含 1-4 个环杂原子, 优选包含 1-3 个(即 1 个、2 个或 3 个)环杂原子, 且杂原子独立地选自 N、O 和 S。稠杂芳基包括双环、三环、四环或多环稠杂芳基, 优选双环、三环或四环稠杂芳基, 更优选双环或三环稠杂芳基。稠杂芳基的示例性实例包括(但不限于) 、、



除另有规定外，术语“药学上可接受的盐”或“可药用盐”是指在合理医学判断范围内适用于与哺乳动物特别是人的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应等并与合理的效益/风险比相称的盐，比如胺、羧酸和其他类型化合物的医学上可接受的盐在所属领域中是被熟知的。可以在本发明化合物的最终分离和纯化期间原位制备所述盐，或单独通过将游离碱或游离酸与合适的试剂反应制备所述盐。

除另有规定外，本发明化合物和和药学上可接受的盐还包括其“立体异构体”。术语“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体(旋转异构体)、几何异构体(顺/反)异构体、阻转异构体等。所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。本说明书中描述的化合物和药学上可接受的盐可能包括一个或多个手性(即不对称)中心。如果本说明书中的结构或化学名称不表示手性，则该结构或名称旨在包含对应于该结构或名称的任何单个立体异构体(即任何单个手性异构体)，以及立体异构体的任何混合物(例如，外消旋体)。在一些实施方案中，通过使用例如手性色谱分离，将单个立体异构体从异构体(例如，外消旋体)的混合物中分离出来，从而获得单个立体异构体。在其它实施方案中，通过例如从手性起始材料直接合成获得单个立体异构体。

本发明化合物的特定对映异构体可能比同一化合物的其他对映异构体更具活性。在一个实施方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐是单个对映异构体过量(%ee)为 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、 $\geq 96\%$ 、 $\geq 97\%$ 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 。在一个方面，单个对映异构体以 $\geq 99\%$ 的对映体过量(%ee)存在。

本发明化合物的特定非对映异构体可能比同一化合物的其他非对映异构体更活泼。在一个实施方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐是具有 $\geq 90\%$ 、 $\geq 95\%$ 、 $\geq 96\%$ 、 $\geq 97\%$ 、 $\geq 98\%$ 或 $\geq 99\%$ 的非对映异构体过量(%de)中的单个非对映异构体。一方面，单一非对映异构体的非对映异构体过量(%de) $\geq 99\%$ 。

除另有规定外，本发明化合物和和药学上可接受的盐还包括其“互变异构体”。术语“互变异构体”是指具有不同能量的可通过低能垒互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中)，则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。

除另有规定外，本发明化合物和和药学上可接受的盐还包括其“同位素衍生物”。术语“同位素衍生物”是指本发明的化合物可以以同位素示踪的或富集形式存在，含有一个或多个原子，这些原子的原子量或质量数不同于自然界中发现的最大的量的原子的原子量或质量数。同位素可以是放射性或非放射性的同位素。通常用作同位素标记的同位素是：氢同位素： ^2H 和 ^3H ；碳同位素： ^{13}C 和 ^{14}C ；氯同位素： ^{35}Cl 和 ^{37}Cl ；氟同位素： ^{18}F ；碘同位素： ^{123}I 和 ^{125}I ；氮同位素： ^{13}N 和 ^{15}N ；氧同位素： ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O 和硫同位素 ^{35}S 。这些同位素标记化合物可以用来研究药用分子在组织中的分布情况。尤其是 ^3H 和 ^{13}C ，由于它们容易标记且方便检测，运用更为广泛。某些重同位素，比如重氢(^2H)的取代能增强代谢的稳定性，延长半衰期从而达到减少剂量的目的而提供疗效优势。同位素标记的化合物一般从已被标记的起始物开始，用已知的合成技术像合成非同位素标记的化合物一样来完成其合成。本发明化合物中一个原子被其一个或多个同位素取代的所有化合物(例如，公式(I)的化合物中一个或多个碳原子是 ^{11}C 或 ^{13}C 碳同位素，或一个或多个氢原子是 ^2H 或 ^3H 同位素)都包含在本文中。

除另有规定外，本发明化合物和药学上可接受的盐还包括其“溶剂合物”或“溶剂化物”。术语“溶剂合

物”、“溶剂化物”意指本发明化合物与一个或多个溶剂分子(无论有机的还是无机的)的物理缔合。该物理缔合包括氢键。在某些情形中,例如当一个或多个溶剂分子纳入结晶固体的晶格中时,溶剂化物将能够被分离。溶剂化物中的溶剂分子可按规则排列和/或无序排列存在。溶剂合物可包含化学计量或非化学计量的溶剂分子。“溶剂合物”涵盖溶液相和可分离的溶剂合物。示例性溶剂合物包括但不限于水合物、乙醇合物、甲醇合物和异丙醇合物。溶剂化方法是本领域公知的。术语“水合物”是指水分子以配位键或共价键与化合物中的阳离子或阴离子结合,或指水离子不直接与阳离子或阴离子结合而是以一定比例存在于固体晶格的确定位置而形成的物质。

除另有规定外,本发明化合物和药学上可接受的盐还包括其“前药”。术语“前药”是指在体内转化为母体药物的药物。前药通常是有用的,其可以改善一些确定的、不合需要的物理或生物学性质。物理性能通常是相关的溶解度(过高或不足的脂质或水溶性)或稳定性,而有问题的生物学特性包括代谢太快或生物利用率差,这本身可能与物理化学性质相关。例如,它们可以通过口服而被生物利用,而母体则不能。与母体药物相比,前药在药物组合物中的溶解度也有所提高。前药的一个例子,但不限于此,可以是任何本发明的化合物,其作为酯(“前药”)给药,以促进穿过细胞膜的传递,其中水溶性对迁移性有害,但一旦进入细胞内水溶性是有益的,其随后被代谢水解成羧酸,即活性实体。前药的另一个例子可以是与酸基团结合的短肽(聚氨基酸),其中肽被代谢以显示活性部分。

术语“氧代基”是指相同取代位的两个H被同一个O替代形成双键。

术语“硫代基”是指相同取代位的两个H被同一个S替代形成双键。

术语“治疗有效剂量”是指在治疗的对象中提供预期的临床或治疗益处的化合物或化合物组合的量。治疗有效剂量将取决于接受治疗的对象的一般状况(例如,体重、年龄和性别)、疾病的严重程度、所施用的特定化合物、给药方案、伴随药物的使用等因素,并可由处方医师根据常规实践来确定。例如,药物组合物可以以适合于待治疗(或预防)的疾病的剂量给予,例如给予约 0.5 μ g 至约 50mg 的至少一种化合物/kg 受试者体重,优选约 10 μ g 至约 100mg/kg 体重/天。

术语“药学上可接受的辅料”是指不会对生物体造成明显刺激并且不会消除所施用的化合物的生物活性和性质的载体。可以使用任何常用的药学上可接受的载体,其选择取决于例如特定施用模式、载体对溶解度和稳定性的影响、以及剂型的性质等因素并且在本领域技术人员的普通技能之内。所述药学上可接受的辅料的实例包括但不限于药学领域常规的稀释剂、赋形剂、填充剂、粘合剂、润湿剂、崩解剂、润滑剂、着色剂、香料、吸收促进剂、表面活性剂、吸附载体等。

除另有规定外,术语“治疗”涵盖了对患者疾病、病症和病况的任何治疗,包括:(a)抑制疾病、病症和病况的症状,即阻止其发展;或(b)缓解疾病、病症和病况的症状,即,导致疾病或症状消退;或(c)改善或消除疾病、病症和病况或与所述疾病相关的一个或多个症状。

制备实施例、实施例及本文其他地方使用的缩写词是:

THF: 四氢呋喃; Dioxane: 1,4-二氧六环; FA: 甲酸; PE: 石油醚; EA: 乙酸乙酯; DCM: 二氯甲烷; TFA: 三氟乙酸; XPhos Pd G2: 氯(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)。

本发明的有益效果为以下一种或多种:

本发明设计了一类结构新颖的化合物,为降低血浆 Lp(a)水平的药物的发展提供了一个新的方向。体外活性研究显示,本发明化合物对 Lp(a)组装具有较强的抑制作用;本发明化合物具有良好的药代动力学性质;安全性评估试验表明本发明化合物具有优异的安全性;小鼠体内药效试验表明,本发明化合物能显著降低血清 Lp(a)水平,因此,可作为治疗 Lp(a)介导的疾病的前景化合物。此外,本发明研究了特定的合

成方法, 该合成方法工艺简单, 操作便捷, 利于规模化工业生产和应用。

具体实施方式

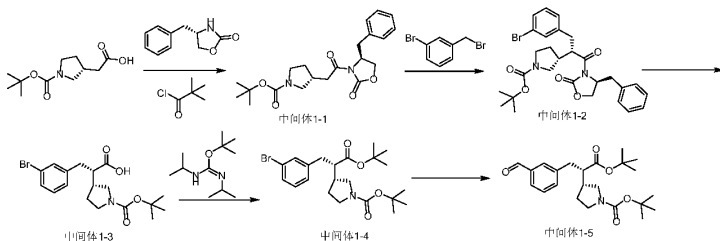
下面结合具体实施例, 进一步阐述本发明。应理解, 这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 通常按照常规条件或者按照制造厂商所建议的条件。除非另行定义, 文中所使用的所有专业与科学用语与本领域专业人员所熟悉的意义相同。此外, 任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法之中。文中所示的较佳实施方法与材料仅做示范之用。

本发明的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)或/和液相色谱(HPLC)来确定的。NMR 的测定使用的仪器是 Bruker 400 MHz 或/和 Varian 400 MHz; LC-MS 使用的仪器是 Agilent, 1260 Infinity II-6120/6125MSD; HPLC 使用的仪器是 Waters UPCC (CA-352)。

本发明实施例中的起始原料是已知的并且可以在市场上买到, 或者可以采用或按照本领域已知的方法来合成。

本发明提供了所述化合物的制备方法。所述化合物可通过下述步骤制备。

(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体1-5)的合成:



第一步: (R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体1-1)的合成:

将三乙胺(11.03g, 109.04mmol, 2.5eq)添加到保持在 10°C 下的 2-[(3R)-1-叔丁氧基羰基吡咯烷-3-基]乙酸(10g, 43.62mmol, 1eq)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中。5 分钟后, 加入特戊酰氯(6.57g, 54.52mmol, 1.25eq)。15 分钟后加入在四氢呋喃(50mL)中的氯化锂(2.31g, 54.52mmol, 1.25eq)和(4S)-4-苄基噁唑烷-2-酮(7.73g, 43.62mmol, 1eq), 将混合物升温到室温并搅拌 24 小时。24 小时后加入 1N HCl 水溶液(50mL)并将有机相与水相分离。用 1N 氢氧化钠水溶液(50mL)和饱和 NaCl 水溶液(50mL)洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩溶液, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1, 体积比)得到目标化合物(15g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=332.7$ 。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38-7.27 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 2H), 4.68 (ddd, $J=10.8, 7.2, 3.2$ Hz, 1H), 4.26-4.16 (m, 2H), 3.68 (dd, $J=10.8, 7.2$ Hz, 1H), 3.48 (ddd, $J=11.6, 8.4, 3.6$ Hz, 1H), 3.37-3.23 (m, 2H), 3.12-2.94 (m, 3H), 2.78 (dd, $J=13.2, 9.6$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J=14.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.17-2.06 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 1H), 1.46 (d, $J=4.4$ Hz, 9H)。

第二步: (R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(3-溴苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 1-2)的合成:

氮气保护下, 将双(三甲基甲硅基)氨基锂的溶液(1M 在 THF 中, 30.1mL, 30.1mmol, 1eq)滴加到(3R)-3-[2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-噁唑烷-3-基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(12g, 30.89mmol, 1eq)的四氢呋喃(100mL)的 0°C 溶液中。0°C 下搅拌混合物 30 分钟, 然后缓慢加入 1-溴-3-(溴甲基)苯(8.49g, 33.98mmol, 1.1eq)的四氢呋喃(20mL)溶液, 反应液缓慢升温至室温, 搅拌过夜。使用冰水浴冷却反应混合物, 加入氯化铵饱和水溶液, 将水添加到混合物中并用乙酸乙酯萃取, 然后用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层。有机物经无水

硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩得到目标化合物(17g)。LCMS (ESI) $[M-\text{叔丁基}+H]^+=501.1$ 。

第三步：(S)-3-(3-溴苯基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(中间体 1-3)的合成：

将过氧化氢的溶液(0.88M 在水中，3.4mL, 32.3mmol, 1.5eq)一次性添加到(3R)-3-[(1S)-2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-噁唑烷-3-基]-1-[(3-溴苯基)甲基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(12g, 21.53mmol, 1eq)的四氢呋喃(120mL)溶液中，用冰/水浴冷却，加入一水合氢氧化锂(0.77g, 32.3mmol, 1.5eq)的水(10mL)溶液，将反应温度升高到室温，搅拌 2.5 小时。反应液冷却到 0°C，加入亚硫酸氢钠(4.1g)的水溶液(20mL)，加入氢氧化钠的水溶液(5N)，调节反应混合物的 pH 至 >12，然后加入水和甲基叔丁基醚分离各层并用甲基叔丁基醚萃取水层，合并有机物，用水萃取，然后将这种水性萃取物添加到本体水溶液中，与甲基叔丁基醚(100mL)一起搅拌水溶液并将混合物冷却到 0°C，加入盐酸(5N)，调节溶液的 pH 到 3；分离各层并用水和饱和氯化钠水溶液的混合物洗涤有机层；有机物经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物(5.5g)。LCMS (ESI) $[M-\text{叔丁基}+H]^+=341.6$ 。

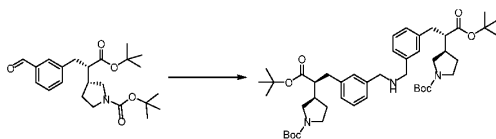
第四步：(R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 1-4)的合成：

将(S)-3-(3-溴苯基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(5.5g, 13.81mmol, 1eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(80mL)中，氮气保护下，加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(13.83g, 69.05mmol, 5eq)，升温至 65°C 搅拌 16 小时。过滤不溶物，甲基叔丁基醚洗涤滤饼，滤液浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(5g)。LCMS (ESI) $[M-2\times\text{叔丁基}+H]^+=343.6$ 。

第五步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 1-5)的合成：

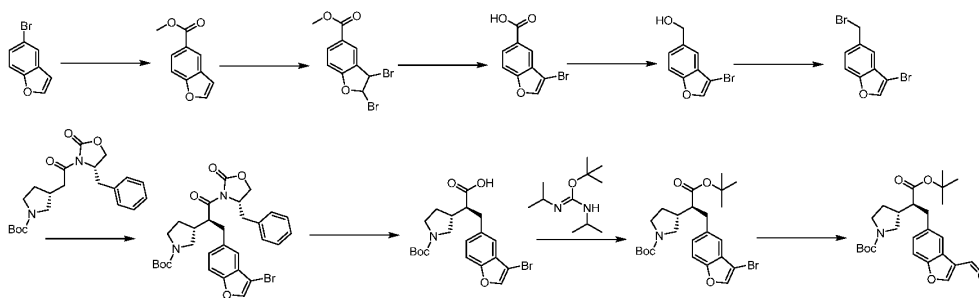
向加压釜中加入(R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3g, 6.6mmol, 1eq)的甲苯(25mL)溶液，接着加入乙酸钨(II)(148.22mg, 0.66mmol, 0.1eq)，丁基二-1-金刚烷基膦(355.07mg, 0.99mmol, 0.15eq)和 N,N,N',N'-四甲基乙二胺(1.15g, 9.9mmol, 1.5eq)；在 2MPa 合成气(CO/H₂=1:1)氛围下将混合物在 100°C 下搅拌 16 小时。硅藻土过滤不溶物，乙酸乙酯洗涤滤饼，滤液浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到目标化合物(3g)。LCMS (ESI) $[M-\text{Boc}]^+=303.8$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=8.6, 4.5$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J=8.5, 4.4$ Hz, 2H), 3.66 (dd, $J=10.3, 7.7$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 3.26 (td, $J=10.4, 6.9$ Hz, 1H), 3.06-2.83 (m, 3H), 2.56-2.48 (m, 1H), 2.40 (dd, $J=16.5, 7.1$ Hz, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.68 (dt, $J=22.3, 10.2$ Hz, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.26 (s, 5H)。

3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(中间体 1-6)的合成：



将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.6g, 3.97mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(10mL)中，加入氨甲醇溶液(0.62mL, 4.36mmol, 1.1eq, 7N)，室温下搅拌 0.5 小时，加入氰基硼氢化钠(0.49g, 7.93mmol, 2eq)室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 二氯甲烷:甲醇=30:1)得到目标化合物(400mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=793.3$ 。

中间体 2 制备



第一步：1-苯并呋喃-5-甲酸甲酯的合成：

在钢化釜中，将 5-溴-1-苯并咪唑(20.00g, 101.51mmol, 1eq)，乙酸钡(2.28g, 10.15mmol, 0.1eq)和三乙胺(2.05g, 203.02mmol, 2eq)加入到二甲基亚砜(100mL)和甲醇(100mL)的混合溶剂中，通入 CO 气体，压力达到 20 个大气压，油浴加热至 80℃，反应 18 小时。反应加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，正相分离柱进行分离(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(6.00g)。¹HNMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.35 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.00-6.89 (m, 1H), 3.94 (s, 3H)。

第二步：2,3-二溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-羧酸甲酯的合成：

将 1-苯并呋喃-5-甲酸甲酯(6.00g, 34.06mmol, 1eq)加入到无水二氯甲烷(60mL)溶液中, 然后缓慢滴加液溴(6.53g, 40.87mmol, 1.2eq), 在 0°C 氮气保护下反应 2 小时。将反应液缓慢滴加到亚硫酸钠溶液中, 用二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品目标化合物(11.44g, 粗品)。粗品不经纯化直接用于下一步反应。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (s, 1H), 8.00 (dd, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.82 (d, *J*=3.6 Hz, 3H)。

第三步：3-溴-1-苯并呋喃-5-羧酸的合成：

将 2,3-二溴-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-羧酸甲酯(11.00g, 32.74mmol, 1eq)溶解在乙醇中, 加入氢氧化钾的乙醇溶液(2.0eq, 15%), 80°C 反应 2 小时。用盐酸(2M)溶液调节反应液 pH 至 2-3。用乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到目标化合物(10.00g, 粗品)。粗品不经纯化直接用于下一步反应。

第四步：(3-溴-1-苯并呋喃-5-基)甲醇的合成：

将 3-溴-1-苯并咪唑-5-羧酸(10.00g, 41.49mmol, 1.0eq)溶解在四氢呋喃中, 在 0℃ 下加入硼烷的四氢呋喃溶液(860mg, 62.23mmol, 1.5eq), 在 0℃ 下反应 2 小时。在低温条件下缓慢滴加甲醇淬灭, 随后浓缩得到目标化合物(10.00g, 粗品)。粗品不经纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) [M-OH]⁺=209.2。

第五步：3-溴-5-(溴甲基)-1-苯并呋喃的合成：

将(3-溴-1-苯并呋喃-5-基)甲醇(10.00g, 37.44mmol, 1eq)溶解在二氯甲烷(100mL)中, 在 0°C 下缓慢滴加三溴磷烷(11.15g, 41.18mmol, 1.1eq), 在 0°C 下反应 2 小时。缓慢将反应液加入到水中, 用二氯甲烷萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到目标化合物粗品(10.10g)。粗品不经纯化直接用于下一步反应。

第六步：3-{1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(3-溴-1-苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将 3-{2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-氧代乙基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10.25g, 26.38mmol, 1eq)溶解在四氢呋喃(100mL)中, 在-78°C 下, 缓慢滴加双(三甲基硅基)氨基锂(5.30g, 31.65mmol, 1.2eq), 反应 1 小时, 将 3-溴-5-(溴甲基)-1-苯并呋喃(9.00g, 26.38mmol, 1eq)溶解在四氢呋喃(30mL)中, 缓慢滴加到反

应液中。反应缓慢升温到室温，搅拌 12 小时。将反应液加入到饱和的氯化铵中，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，饱和氯化钠洗涤，硫酸钠干燥，过滤浓缩得到目标化合物(12.00g)。粗品不经纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=619.0$ 。

第七步：3-(3-溴-1-苯并呋喃-5-基)-2-{1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基}丙酸的合成：

将 3-{1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(3-溴-1-苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(11.00g, 18.41mmol, 1eq)溶解在四氢呋喃(300mL)中，将氢氧化锂(440mg, 18.41mmol, 1eq)溶解在水(100mL)和双氧水(11mL)中，在 0℃ 下加入到反应液中，室温反应 2 小时。加入亚硫酸钠溶液淬灭，乙酸乙酯萃取，饱和氯化钠洗涤，硫酸钠干燥，过滤浓缩的得到目标化合物(5.50g)。粗品不经纯化直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M-Boc+H]^+=339.0$ 。

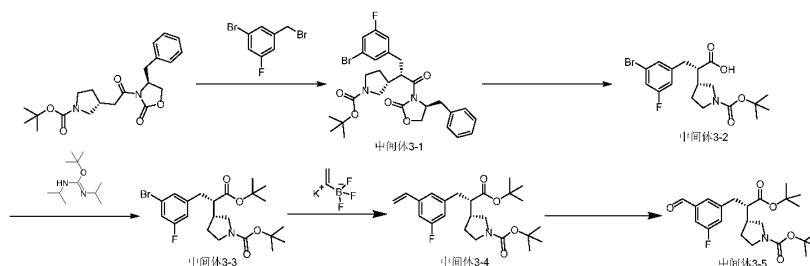
第八步：3-[3-(3-溴-1-苯并呋喃-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将 3-(3-溴-1-苯并呋喃-5-基)-2-{1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基}丙酸(5.50g, 12.55mmol, 1.0eq)和 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(7.54g, 37.64mmol, 3.0eq)溶解在 2-甲基四氢呋喃(50mL)中，加热到 80℃，反应 3 小时。加入乙酸乙酯和水萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，硫酸钠干燥，浓缩拌样过柱纯化得到目标化合物(2.50g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=516.2, 518.2$ 。

第九步：3-[1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基-1-苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

在高压反应釜中，将 3-[3-(3-溴-1-苯并呋喃-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.5g, 3.03mmol, 1.0eq)，醋酸钨(68mg, 0.30mmol, 0.1eq)，[2-(二甲氨基)乙基]二甲胺(704mg, 6.06mmol, 2.0eq)和双(金刚烷-1-基)(丁基)膦(217mg, 0.61mmol, 0.2eq)加入到甲苯(15mL)中，通入 H_2/CO (体积比：1/1)压力达到 1.3MPa，在 100℃ 下反应 18 小时。反应用乙酸乙酯和水萃取，饱和氯化钠溶液洗涤，硫酸钠干燥，正相分离(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=6:1, 体积比)得到目标化合物(700mg)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.09 (s, 1H), 8.18 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.71-3.34 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.02-2.77 (m, 3H), 2.45 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 2.39-2.28 (m, 1H), 1.92-1.84 (m, 1H), 1.57 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (s, 9H)。

(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氟-5-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 3-5)的合成



(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(3-溴-5-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 3-1)的合成：

参照中间体 1-2 的方法，以 1-溴-3-(溴甲基)-5-氟苯为原料合成得到目标产物(21.9g)。LCMS (ESI) $[M-叔丁基+H]^+=521.2$ 。

(S)-3-(3-溴-5-氟苯基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(中间体 3-2)的合成：

参照中间体 1-3 的方法，合成得到目标产物(8.8g)。LCMS (ESI) $[M-叔丁基+H]^+=359.9$ 。

(R)-3-((S)-3-(3-溴-5-氟苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 3-3)的合成：

参照中间体 1-4 的方法, 合成得到目标产物(6.1g)。LCMS (ESI) $[M-2\times\text{叔丁基}+H]^+=359.9$ 。

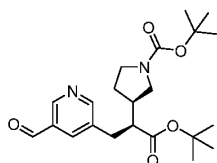
(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氟-5-乙烯基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 3-4)的合成:

取三口瓶, 将(R)-3-((S)-3-(3-溴-5-氟苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.6g)溶于 1,4-二氧六环(45mL), 依次加入乙烯基三氟硼酸钾(8g)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(922mg)、三乙胺(3.6g), 加入水(15mL), 氮气保护下升温至 75°C 搅拌 5 小时, 液质检测反应完全。硅藻土过滤不溶物, 适量乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液浓缩。用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=10:1, 体积比)得到目标化合物(4.4g)。LCMS (ESI) $[M-2\times\text{叔丁基}+H]^+=308.3$ 。

(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氟-5-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体 3-5)的合成:

取三口瓶, 将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氟-5-乙烯基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.4g, 10.53mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(44mL), 加入水(12mL), 氮气保护, 然后冰浴下依次加入钨酸钾(388mg, 1.05mmol, 0.1eq)、高碘酸钠(6.76g, 31.59mmol, 3eq), 升至室温搅拌 3 小时。过滤掉不溶物, 将滤液倒入水中, 然后加乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和 NaCl 水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=10:1, 体积比)得到目标化合物(2.7g)。LCMS (ESI) $[M-2\times\text{叔丁基}+H]^+=310.0$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.97 (d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (d, *J*=9.8 Hz, 1H), 3.52 (q, *J*=10.5 Hz, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.24-3.09 (m, 1H), 3.02 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.83 (q, *J*=13.9 Hz, 2H), 2.59 (d, *J*=8.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H), 1.68-1.49 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (s, 9H)。

(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(中间体 4-1)的合成:

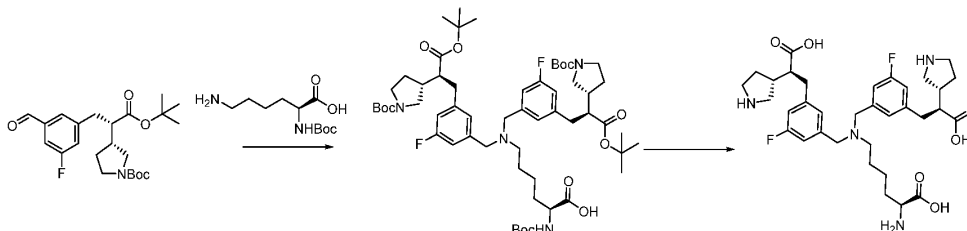


中间体4-1

参照中间体 1-5 的方法, 用 3-溴-5-溴甲基吡啶替换 1-溴-3-(溴甲基)苯, 合成得到目标化合物(320mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=405.2$; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.95 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.71 (d, *J*=1.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.05 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.64-1.54 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)。

实施例 1(化合物 5)

(2S,2'S)-3,3'-((((S)-5-氨基-5-羧基戊基)氮烷二基)双(亚甲基))双(5-氟-3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: N⁶,N^{6'}-双(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苄基)-

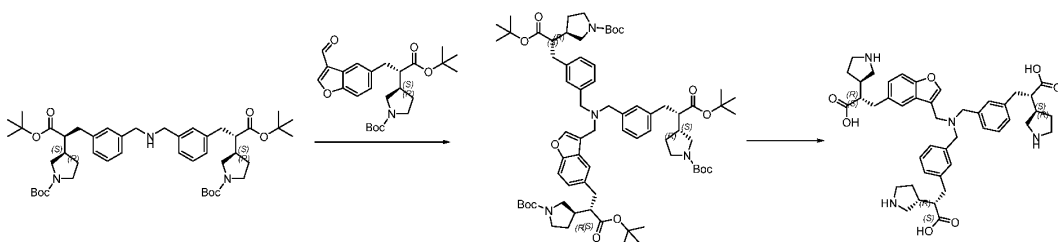
N2-(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氟-5-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(376mg, 0.893mmol, 2.2eq)和(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸(100mg, 0.406mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(2mL)中, 加入氰基硼氢化钠(64mg, 1.02mmol, 2.5eq)和一滴乙酸。反应液在室温下搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液和二氯甲烷。将有机相溶剂旋干, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=15:1, 体积比), 得到目标化合物(89mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1057.9$ 。

第二步: (2S,2'S)-3,3'-((((S)-5-氨基-5-羧基戊基)氮烷二基)双(亚甲基))双(5-氟-3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成: 将 N⁶,N^{6'}-双(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苄基)-N2-(叔丁氧基羰基)-L-赖氨酸(89mg, 0.084mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(0.2mL)中, 加入 4M HCl(1,4-二氧六环)溶液(0.2mL), 反应液在室温下搅拌过夜, LCMS 监测反应完全, 将溶剂旋干, 用制备-HPLC 分离纯化(C₁₈, 10mmol/L NH₄HCO₃ 的水/乙腈溶液), 得到目标化合物(9.8mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=645.4$; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 6.97-6.86 (m, 6H), 3.78 (s, 4H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.40-3.31 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 2H), 2.97-2.87 (m, 2H), 2.77-2.68 (m, 4H), 2.66-2.53 (m, 2H), 2.45-2.33 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.81-1.53 (m, 6H), 1.32-1.17 (m, 2H)。

实施例 2(化合物 6)

(2S,2'S)-3,3'-((((5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3,3'-((2S,2'S)-((((5-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并呋喃-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(50mg, 0.063mmol, 1.0eq), (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(33mg, 0.076mmol, 1.2eq)溶于四氢呋喃(0.2mL)中, 加入氰基硼氢化钠(6mg, 0.095mmol, 1.5eq)和一滴乙酸。反应液在室温下搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液和二氯甲烷。将有机相溶剂旋干, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=15:1, 体积比), 得到目标化合物(45mg)。

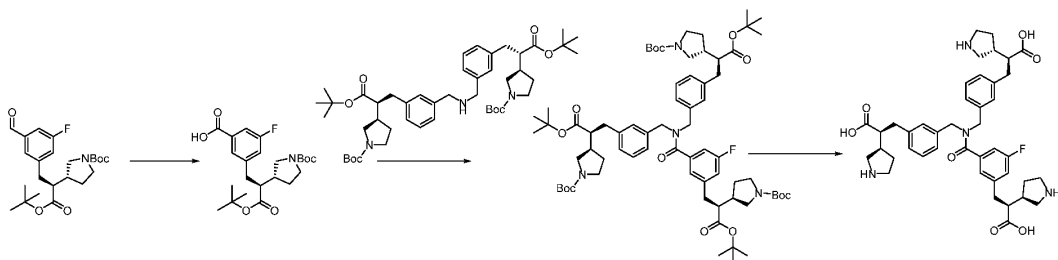
第二步: (2S,2'S)-3,3'-((((5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-((((5-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并呋喃-3-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(叔丁氧基羰基)(45mg, 0.037mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(0.2mL)中, 加入 4M HCl(1,4-二氧六环)溶液(0.2mL), 反应液在室温下搅拌过夜, 将溶剂旋干, 用制备-HPLC 分离纯化(C₁₈, 10mmol/L NH₄HCO₃ 的水/乙腈溶液), 得到目标化合物(13mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=751.5$; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.45 (s, 1H),

7.30 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=9.1$ Hz, 4H), 7.01 (d, $J=11.7$ Hz, 4H), 3.53-3.44 (m, 3H), 3.32-3.18 (m, 7H), 3.12-3.05 (m, 3H), 2.83-2.67 (m, 7H), 2.65-2.54 (m, 3H), 2.38-2.27 (m, 7H), 2.03-1.96 (m, 3H), 1.68-1.60 (m, 3H)。

实施例 3(化合物 12)

(2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯甲酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苯甲酸的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氟-5-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg)和氢氧化钠(8mg), 高锰酸钾(30mg)溶于乙腈(0.5mL)和水(0.5mL)中。反应液在 60°C下搅拌过夜。加入水和二氯甲烷。将有机相溶剂旋干, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=30:1, 体积比), 得到目标化合物(15mg)。LCMS (ESI) $[M-Boc+H]^+=338.49$ 。

第二步: 3,3'-((2S,2'S)-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苯甲酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸二叔丁酯)的合成:

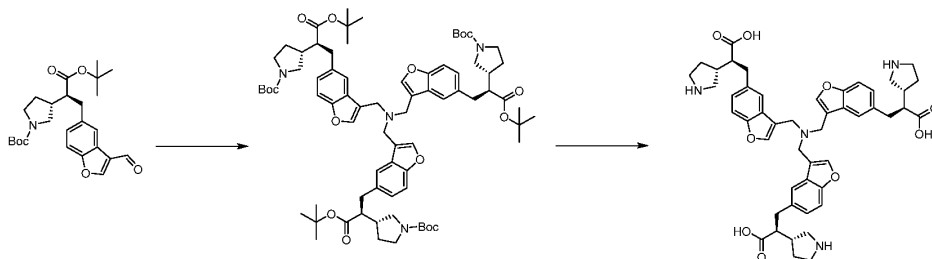
将 3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苯甲酸(15mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(0.3mL)中, 加入 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(27mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(15mg)和 N,N-二异丙基乙胺(14mg)。反应液在室温下搅拌过夜。加入水和乙酸乙酯。将有机相溶剂旋干, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, DCM:MeOH=30:1, 体积比), 得到目标化合物(20mg)。LCMS (ESI) $[M-Boc+H]^+=1111.92$ 。

第三步: (2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯甲酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成: 3,3'-((2S,2'S)-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苯甲酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)

将 3,3'-((2S,2'S)-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苯甲酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(115mg)溶于 1,4-二氧六环(0.2mL), 加入 4M HCl(1,4-二氧六环)溶液(0.2mL), 反应液在室温下搅拌过夜, 将溶剂旋干, 用制备-HPLC 分离纯化(C_{18} , 10mmol/L NH_4HCO_3 的水/乙腈溶液), 得到目标化合物(39.9mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=743.65$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.30-7.18 (m, 2H), 7.16-6.93 (m, 7H), 6.92-6.81 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.42-3.23 (m, 6H), 3.20-3.06 (m, 3H), 2.88-2.60 (m, 9H), 2.45-2.24 (m, 6H), 2.11-1.93 (m, 3H), 1.75-1.53 (m, 3H)。

实施例 4(化合物 47)

(2S,2'S,2"S)-3,3',3"-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3,3',3"-((2S,2'S,2"S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3"R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

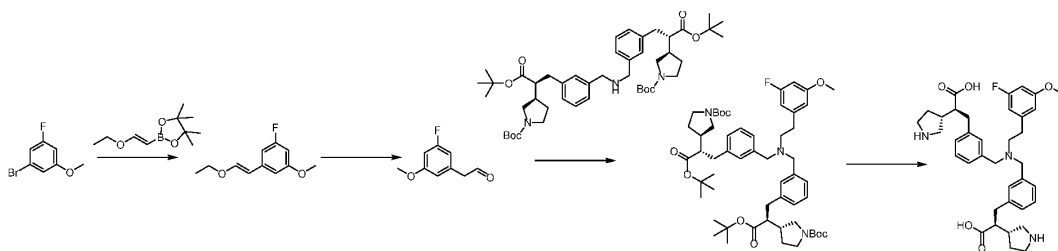
(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(600mg, 1.38mmol, 1eq)溶解在异丙醇(6mL)中, 加入氨甲醇溶液(1.0eq, 7.0M)和三乙酰基硼氢化钠(436mg, 2.10mmol, 1.5eq), 在 25°C 反应 16 小时。将反应液浓缩, 用硅胶柱层析(Silica gel, 石油醚/乙酸乙酯=1/1, 体积比)分离得到目标化合物(30mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1322.6$ 。

第二步: (2S,2'S,2"S)-3,3',3"-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3"-((2S,2'S,2"S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3"R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(35mg, 0.03mmol, 1eq)溶解到氯化氢二氧六环溶液(1mL, 4M)中, 室温搅拌 1 小时。反应液浓缩, 加入水后冻干得目标化合物(15.88mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=831.4$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.10 (s, 3H), 7.56-7.47 (m, 6H), 7.27 (d, $J=8.4$ Hz, 3H), 4.64 (s, 6H), 3.52-3.35 (m, 6H), 3.26-3.19 (m, 3H), 3.08-2.93 (m, 12H), 2.52 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 2.16 (d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.91-1.73 (m, 3H)。

实施例 5(化合物 89)

(2S,2'S)-3,3'-(((3-氟-5-甲氧基苯乙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (E)-1-(2-乙氧基乙烯基)-3-氟-5-甲氧基苯的合成:

氮气保护下, 在三颈烧瓶中加入[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钨二氯甲烷络合物(1.14g), 碳酸铯(29.32g), 1,4-二氧六环(180mL)和水(30mL)。依次加入 3-氟-5-溴苯甲醚(6.15g)和(E)-1-乙氧基乙烯基-2-硼酸频那醇酯(6.54g); 反应液加热至 100°C, 反应 3 小时。反应结束后, 将反应液用饱和食盐水淬灭, 加入乙酸乙酯萃取。合并有机相后, 饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=3:1, 体积比)分离后得到目标化合物(3.60g)。

第二步: 2-(3-氟-5-甲氧基苯基)乙醛的合成:

将(E)-1-(2-乙氧基乙烯基)-3-氟-5-甲氧基苯(500mg)溶于 HCl/Dioxane(5mL), 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1, 体积比)得

到目标化合物(150mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=169.07$ 。

第三步: 3,3'-((2S,2'S)-((((3-氟-5-甲氧基苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

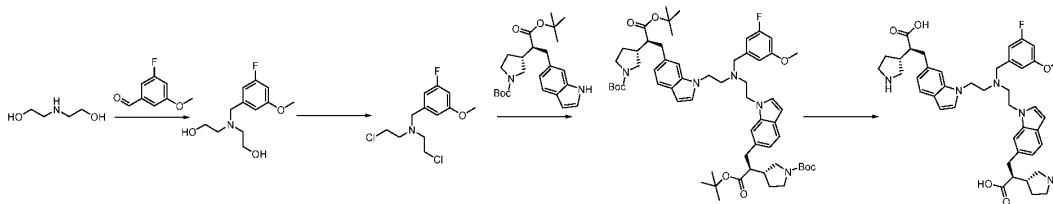
将 2-(3-氟-5-甲氧基苄基)乙醛(47mg)溶于甲醇(5mL), 室温下加入 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(200mg)和两滴醋酸。室温下搅拌 16 小时。反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1, 体积比)得到目标化合物(120mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=944.89$ 。

第四步: (2S,2'S)-3,3'-((((3-氟-5-甲氧基苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-((((3-氟-5-甲氧基苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(叔丁氧基羰基)(120mg)溶于 HCl/Dioxane(5mL), 室温下搅拌 16 小时。反应液直接浓缩, 用制备-HPLC 分离纯化(C₁₈, 0.1%FA 的水/乙腈溶液)得目标化合物(47.46mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=632.4$ 。

实施例 6(化合物 62)

(2S,2'S)-3,3'-((((3-氟-5-甲氧基苄基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(1H-吡啶-1,6-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 2-[[[(3-氟-5-甲氧基苄基)甲基](2-羟基乙基)氨基]乙-1-醇的合成:

将 2-[(2-羟基乙基)氨基]乙-1-醇(2.00g)加入到二氯甲烷(30mL)的溶液中, 在 25°C 下, 加入 3-氟-5-甲氧基苄-1-甲醛(4.00g)和三乙酰基硼氢化钠(12.00g), 于 25°C 反应 2 小时, 液质监控反应, 将反应液用二氯甲烷和水进行萃取, 有机相旋干后, 进行纯化(反向过柱: 乙腈/水=10%)得到目标化合物(4.00g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=244.2$ 。

第二步: [双(2-氯乙基)][(3-氟-5-甲氧基苄基)甲基]胺的合成:

将 2-[[[(3-氟-5-甲氧基苄基)甲基](2-羟基乙基)氨基]乙-1-醇(1.50g)加入到二氯亚砷(15mL), 70°C 反应过夜。LCMS 检测到化合物, 将二氯亚砷旋干, 用乙酸乙酯进行打浆, 加入氯化铵水溶液进行萃取, 未经进一步纯化, 得到目标化合物(1.8g, 粗品), 未经进一步纯化, 直接用于下一步反应。

第三步: 3,3'-((2S,2'S)-((((3-氟-5-甲氧基苄基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(1H-吡啶-1,6-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

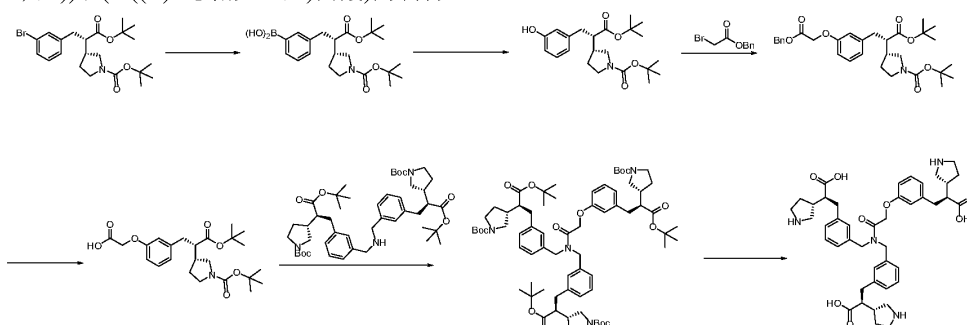
将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(1H-吡啶-6-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.5g)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 室温下, 加入[双(2-氯乙基)][(3-氟-5-甲氧基苄基)甲基]胺(338mg)和碳酸铯(1.2g), 反应液在 100°C 下氮气保护反应过夜, 通过 LCMS 检测, 加入饱和食盐水, 用乙酸乙酯萃取后, 无水硫酸钠干燥, 有机相旋干后, 通过正相过柱(纯乙酸乙酯)冲洗得到目标化合物(190mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1036.6$ 。

第四步: (2S,2'S)-3,3'-((((3-氟-5-甲氧基苄基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(1H-吡啶-1,6-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-(((3-氟-5-甲氧基苄基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(1H-吡咯-1,6-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(140mg)加入 TFA(2mL)中,在 25°C 下搅拌 0.5 小时, LCMS 检测到有产物信号,反应液旋干,加入乙腈溶解通过制备-HPLC(FA)分离纯化得到目标化合物(13.6mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=725.04$; 1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) δ 8.42 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=3.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.45-6.43 (m, 3H), 6.29 (t, $J=2.8$ Hz, 2H), 4.07 (d, $J=6.2$ Hz, 4H), 3.63 (d, $J=3.2$ Hz, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.21-3.18 (m, 4H), 3.13-3.03 (m, 6H), 2.99-2.92 (m, 2H), 2.87 (s, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.38-2.30 (m, 2H), 2.01 (d, $J=24.0$ Hz, 2H), 1.85-1.76 (m, 1H), 1.56 (s, 1H)。

实施例 7(化合物 95)

(2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-(叔丁氧基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)硼酸的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.9g, 4.18mmol, 1eq), (二羟基硼烷基)硼酸(562.29mg, 6.27mmol, 1.5eq), 乙酸钾(1230.7mg, 12.54mmol, 3eq), 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(199.27mg, 0.42mmol, 0.1eq)和 X-Phos Pd G2(164mg, 0.21mmol, 0.05eq)加入到 EtOH(20mL)中, 氮气置换三次, 90°C 反应 16 小时; LCMS 检测到有产物, 反应体系中加入乙酸乙酯(20mL), 硅藻土过滤, 滤液旋干得到目标化合物(2.0g), 粗品未进一步纯化, 直接用于下一步。LCMS $[M-2\times\text{叔丁基}+H]^+=308.2$ 。

第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)硼酸(2000mg, 4.77mmol, 1eq)溶于 THF(20mL), 加入双氧水(8mL, 235.2mmol, 49.31eq), 20°C 反应 16 小时; LCMS 检测到有产物, 加入亚硫酸氢钠饱和溶液(20mL)和乙酸乙酯(20mL), 分液萃取, 有机相用硫酸钠干燥, 旋干, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=4:1, 体积比)得到目标化合物(800mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=392.2$ 。

第三步: (R)-3-((S)-3-(2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 5.11mmol, 1eq), 2-溴乙酸苄酯(2.34g, 10.22mmol, 2eq)和碳酸二钾(2.12g, 15.33mmol, 3eq)加入到乙腈(50mL)中, 90°C 下反应 16 小时; LCMS 检测到有产物, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=5:1, 体积比)得到目标化合物(2.5g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=561.9$ 。

第四步: 2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酸的合成:

将(R)-3-((S)-3-(2-(苄氧基)-2-氧代乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.5g, 4.63mmol, 1eq)溶解于甲醇(50mL)中, 加入钯碳(300mg, 10%含量), 置换氢气三次; 室温搅拌 16 小

时, LCMS 检测反应完毕; 过滤, 滤液旋干得目标化合物(1.5g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=472.2$ 。

第五步:

3,3'-((2S,2'S)-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

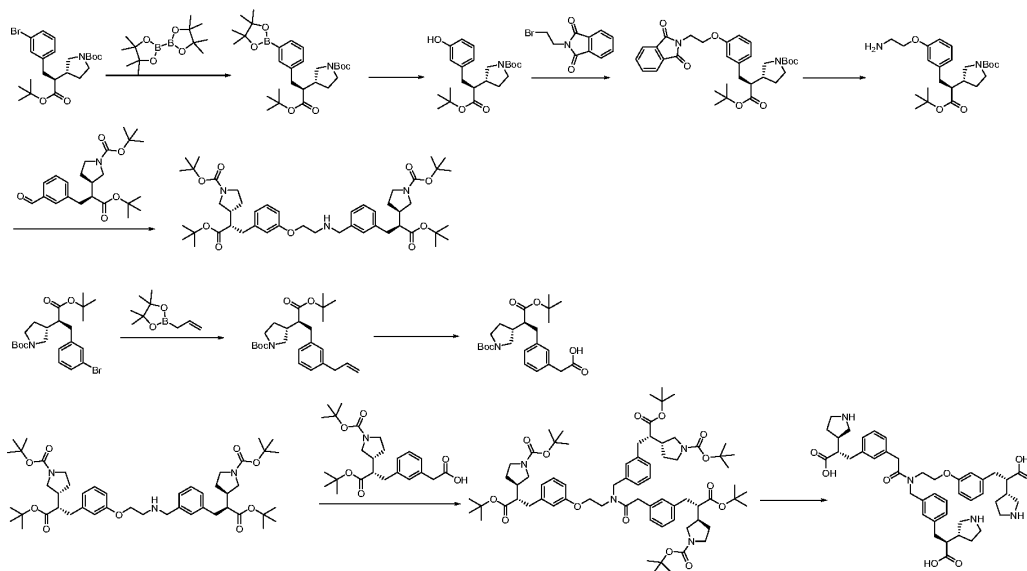
将 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(88.1mg, 0.11mmol, 1eq), 2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酸(50mg, 0.11mmol, 1eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(41.83mg, 0.11mmol, 1eq)和 N,N-二异丙基乙胺(43.12mg, 0.33mmol, 3eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3mL); 室温搅拌反应 16 小时, LCMS 检测反应完毕; 将反应溶剂旋干, 用薄层硅胶板纯化(DCM:MeOH=20:1, 体积比)得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=1245.8$ 。

第六步: (2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)(叔丁氧基羰基)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(100mg, 0.08mmol, 1eq)加入到盐酸-二氧六环(2mL, 4.0M), 室温反应 6 小时; 过滤, 滤饼用二氧六环洗涤得到目标化合物(46mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=755.2$ 。 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.34-7.20 (m, 5H), 7.18-7.10 (m, 4H), 6.92-6.85 (m, 2H), 6.7-6.75 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.61 (s, 4H), 3.57-3.40 (m, 6H), 3.34-3.21 (m, 3H), 2.99-2.81 (m, 11H), 2.78-2.72 (m, 3H), 2.56-2.49 (m, 3H), 2.29-2.15 (m, 3H), 1.87-1.81 (m, 3H)。

实施例 8(化合物 96)

(S)-3-(3-(2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备:

取单口瓶, 将(R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g,

3.30mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(20mL),随后加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(II)(270.0mg, 0.33mmol, 0.1eq), 联硼酸频那醇酯(1.26g, 4.95mmol, 1.5eq)和醋酸钾(972mg, 9.9mmol, 3eq); 氮气保护下, 90°C搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=2:1)得到目标化合物(1.2g)。LCMS (ESI) $[M-Boc+H]^+=402.2$ 。

第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备:

取单口瓶, 将第一步所得产物(1.2g, 2.39mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(20mL),随后加入双氧水(0.5mL), 室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=1:1)得到目标化合物(800.0mg)。LCMS (ESI) $[M-2\times tert-butyl+H]^+=280.0$ 。

第三步: 将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备:

取单口瓶, 将第二步所得产物(500.0mg, 1.28mmol, 1.0eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL),随后加入 2-(2-溴乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(647.7mg, 2.56mmol, 2eq)和碳酸钾(530.7mg, 3.83mmol, 3eq), 90°C下搅拌 2 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=1:1)得到目标化合物(280mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=565.3$ 。

第四步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备:

取单口瓶, 将第三步所得产物(280.0mg, 0.5mmol, 1.0eq)溶于乙醇(10mL),随后加入水合肼(124mg, 2.50mmol, 5.0eq), 90°C下反应 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=1:5)得到目标化合物(160mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=435.3$ 。

第五步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备:

取单口瓶, 将第四步所得产物(160mg, 0.37mmol, 1.0eq)溶于甲醇(10mL),随后添加(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(178.1mg, 0.44mmol, 1.2eq), 随后加入氨基硼氢化钠(23.2mg, 0.37mmol, 1.0eq), 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=1:5)得到目标化合物(233mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=822.6$ 。

第六步: (R)-3-((S)-3-(3-烯丙基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备:

取单口瓶, 将(R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.0g, 15.4mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(20mL)和水(4mL),随后加入 2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(5.2g, 30.8mmol, 2eq), 磷酸钾(9.8g, 46.2mmol, 3eq)和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钡二氯甲烷络合物(II)(1.25g, 1.54mmol, 0.1eq); 氮气保护, 90°C下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=2:1), 得到目标化合物(5.0g)。LCMS $[M-2\times 叔丁基+H]^+=304.1$ 。

第七步: 2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酸的制备:

取单口瓶, 将第六步所得产物(6.0g, 14.4mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(100mL),随后加入高碘酸钠(12.3g, 57.75mmol, 4eq)和钨酸钾二水合物(532.0mg, 1.44mmol, 0.1eq), 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=1:1)得到目标化合物(500mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=434.2$ 。

第八步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((N-(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)-2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酰胺基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备:

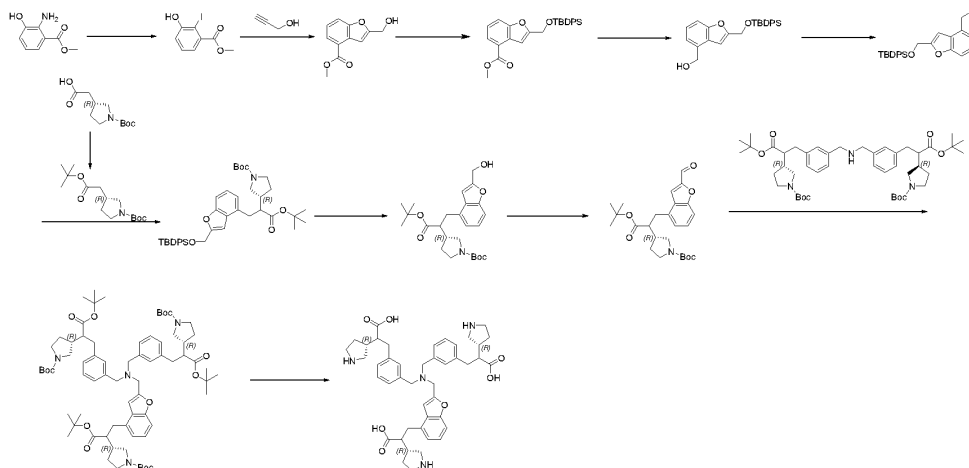
取单口瓶，将第五步所得产物(70mg, 0.0852mmol, 1.0eq)溶于 DMF(5mL),随后加入第七步所得产物(44.3mg, 0.102mmol, 1.2eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(64.7mg, 0.17mmol, 2.0eq)和 N,N-二异丙基乙胺(33.0mg, 0.25mmol, 3.0eq)。室温搅拌 16 小时，液质检测反应完全。反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EtOAc=1:8)得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1237.9$ 。

第九步：(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备：

取单口瓶，将第八步所得产物(70.0mg, 0.056mmol)溶于盐酸-二氧六环(2mL)，室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用制备色谱分离纯化得到目标化合物(27.2mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=769.4。 ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.20 (dq, *J*=30.0, 7.5 Hz, 3H), 7.11-6.86 (m, 6H), 6.81 (s, 1H), 6.69-6.59 (m, 2H), 4.59 (d, *J*=4.6 Hz, 2H), 4.10 (t, *J*=5.0 Hz, 1H), 4.00 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.79 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 3.69 (d, *J*=5.2 Hz, 2H), 3.29 (dt, *J*=13.1, 9.3, 4.6 Hz, 6H), 3.12 (dd, *J*=11.9, 7.9 Hz, 3H), 2.87-2.58 (m, 8H), 2.54-2.48 (m, 1H), 2.41-2.23 (m, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.63 (dt, *J*=22.4, 11.3 Hz, 3H).

实施例 9(化合物 8)

3,3'-((((4-(2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步：3-羟基-2-碘苯甲酸甲酯的合成：

将 2-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯(25g, 149.65mmol, 1eq)溶于硫酸水溶液(1000mL, 1.0M)中, 将其降温到 0℃, 加入亚硝酸钠(11.25g, 163.0mmol, 1.08eq)的水溶液(100mL); 25℃下搅拌 20 分钟, 加入碘化钾(111.7g, 672.9mmol, 4.5eq)的水溶液(100mL); 70℃下搅拌应 1.5 小时。液质检测反应完全, 向反应液中加水 and 乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(20.0g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=278.9。

第二步：2-羟甲基苯并呋喃-4-羧酸甲酯的合成：

将第一步所得产物(20.0g, 71.94mmol, 1.0eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中, 加入碘化亚铜(1.37g, 7.19mmol, 0.1eq), 双三苯基膦二氯化钯(5g, 7.19mmol, 0.1eq), 三乙胺(21.86g, 214.55mmol, 3.0eq)和丙炔醇(6.1g, 108.81mmol, 1.5eq); 在氮气保护下, 75°C下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 向反应液中加入水和乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到目标化合物(11g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=207.4。

第三步：2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-羧酸甲酯的合成：

将第二步所得产物(11.0g, 53.38mmol, 1.0eq)溶于二氯甲烷(80mL)中, 加入咪唑(4.5g, 66.09mmol, 1.5eq)和叔丁基二苯基氯硅烷(13.0g, 47.30mmol, 0.8eq); 25°C下搅拌 16 个小时。LCMS 检测反应完全, 过滤, 滤液直接旋干, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到目标化合物(12.2g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=467.4$ 。

第四步: (2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-基)甲醇的合成:

将第三步所得产物(12.2g, 27.47mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(100mL), 0°C下加入硼氢化锂(1.79g, 82.41mmol, 3.0eq), 25°C下搅拌 16 个小时。LCMS 检测反应完全, 加入水、乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩拌样, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到目标化合物(7.64g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=439.4$ 。

第五步: ((4-(溴甲基)苯并呋喃-2-基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷的合成:

将第四步所得产物(2.0g, 4.81mmol, 1.0eq)加入二氯甲烷(20mL)中, 0°C下加入三溴化磷(1.95g, 7.21mmol, 1.5eq), 搅拌 2 小时。TLC 检测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=100:1), 得到目标化合物(1.42g)。

第六步: (R)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(R)-2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)乙酸(25.0g, 109.11mmol, 1.0eq)溶于二氯甲烷(200mL)中, 25°C下加 N,N'-二环己基碳二亚胺(22.5g, 109.11mmol, 1.0eq), 叔丁醇(24.25mL, 327.33mmol, 3.0eq)和 4-二甲氨基吡啶(13.3g, 109.11mmol, 1.0eq), 加料完毕, 搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 加入水和乙酸乙酯, 分液萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到目标化合物(24.0g)。

第七步: (3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第六步所得产物(905mg)溶于四氢呋喃(10mL)中, 0°C下缓慢的滴加双三甲基硅基胺基锂(4.8mL), 0°C下搅拌 30 分钟; 将第五步产物(1.42geq)溶解在四氢呋喃(10mL), 缓慢的滴加到前面的反应液中; 25°C下搅拌 3 小时。液质检测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(1.67g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=684.2$ 。

第八步: (3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-(羟甲基)苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.67g, 2.44mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(10mL)中, 25°C下加入四丁基氟化铵(3.18g, 12.2mmol, 5.0eq), 室温搅拌 2 小时。液质检测反应完全, 过滤, 有机相旋干得到目标化合物(1.8g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=468.4$ 。

第九步: (3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-甲酰基苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第八步所得产物(1.8g, 4.04mmol, 1.0eq)溶于二氯甲烷(10mL)中, 25°C下加入二氧化锰(1.75g, 20.2mmol, 5.0eq); 反应液在 60°C搅拌 2 小时。液质检测反应完全, 过滤, 有机相浓缩, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(894mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=476.4$ 。

第十步: 3,3'-((((4-(3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并呋喃-2-基)甲

基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

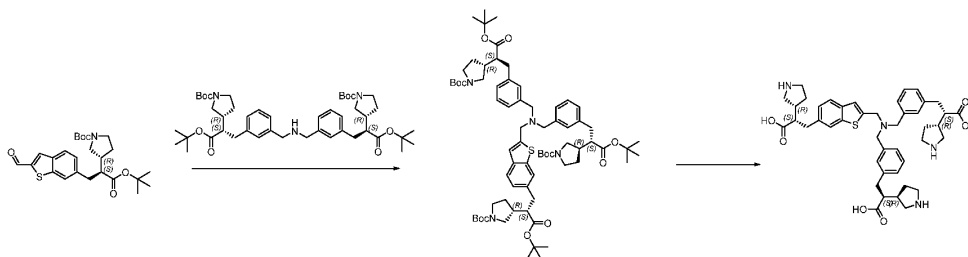
将第九步所得产物(100mg, 0.23mmol, 1.0eq)溶于甲醇(5mL)中, 25°C下加入 3,3'-(((氮烷二基双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(197.8mg, 0.25mmol, 1.1eq), 25°C下搅拌 30 分钟, 加入三乙酰基硼氢化钠(146.2mg, 0.69mmol, 3.0eq), 继续反应 2 小时。液质检测反应完全, 加入水和乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 硅胶板纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(65mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1220.1$ 。

第十一步: 3,3'-((((4-(2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将第十步所得产物(65mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环中(1mL)中, 25°C下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全, 浓缩得到粗品, Prep-HPLC 得到目标化合物(4mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=751.5$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD- d_4) δ 7.36-7.30 (m, 3H), 7.26-7.21 (m, 4H), 7.18-7.09 (m, 4H), 6.85(s, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.67-3.60 (m, 4H), 3.26-2.96 (m, 14H), 2.81-2.64 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 3H), 2.10-2.01 (m, 3H), 1.84-1.57 (m, 3H)。

实施例 10(化合物 11)

(2S,2'S)-3,3'-((((6-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:



第一步: 3,3'-((2S,2'S)-((((6-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-甲酰基苯并[b]噻吩-6-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(86.7mg, 0.189mmol, 1.5eq)溶于甲醇(5mL), 室温下加入 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(100mg, 0.126mmol, 1.0eq)和氨基硼氢化钠(15.84mg, 0.252mmol, 2.0eq)。室温下搅拌 36 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8), 得到目标化合物(90mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1235.8$ 。

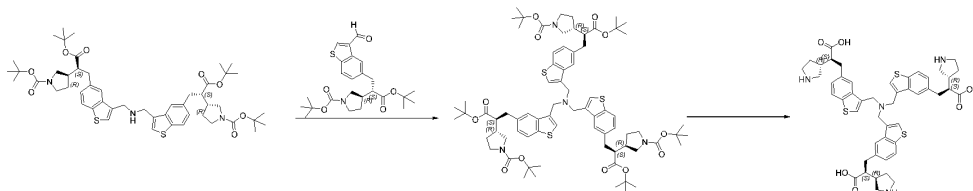
第二步: (2S,2'S)-3,3'-((((6-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-((((6-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并[b]噻吩-2-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(90mg, 0.07mmol)溶于盐酸/1,4-二氧六环(2mL), 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用制备色谱分离纯化得到目标化合物(32.96mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=767.4$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.78 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (dd, $J=18.7, 7.5$ Hz, 5H), 7.17 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.12 (s, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.35 (s, 4H), 3.56 (ddd, $J=16.4, 11.8, 7.9$ Hz, 3H), 3.43-3.34 (m, 3H),

3.27-3.16 (m, 3H), 3.08-2.90 (m, 5H), 2.86-2.69 (m, 5H), 2.64 (td, $J=9.6, 5.0$ Hz, 2H), 2.51 (dq, $J=17.4, 8.7$ Hz, 3H), 2.18-2.04 (m, 3H), 1.72 (ddd, $J=18.5, 13.0, 9.2$ Hz, 3H).

实施例 11(化合物 49)

(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-3,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-3,5-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

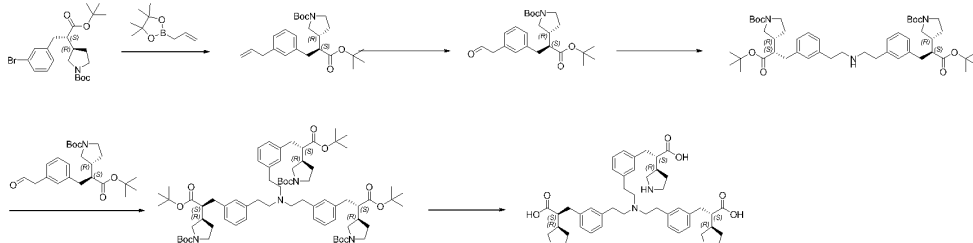
将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-3,5-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(40mg, 0.04mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(5mL),随后添加(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯并[b]噻吩-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(22.36mg, 0.05mmol, 1.1eq)和氰基硼氢化钠(2.74mg, 0.04mmol, 1.0eq)。室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全,反应液直接浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8),得到目标化合物(40mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1347.1$ 。

第二步: (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-3,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-3,5-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(40mg, 0.03mmol)溶于盐酸/1,4-二氧六环(2mL),室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全,反应液直接浓缩,用制备色谱法分离纯化得到目标化合物(22.36mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=879.0$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.08-8.00 (m, 3H), 7.92 (d, $J=8.3$ Hz, 3H), 7.23 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 3H), 6.47 (s, 3H), 4.86 (d, $J=13.7$ Hz, 3H), 4.75 (s, 3H), 3.37 (ddd, $J=12.0, 10.0, 5.6$ Hz, 6H), 3.21-3.13 (m, 3H), 2.91 (t, $J=11.0$ Hz, 3H), 2.53 (ddd, $J=44.9, 11.3, 5.5$ Hz, 6H), 2.42-2.24 (m, 6H), 2.05 (dtd, $J=13.6, 7.0, 3.3$ Hz, 3H), 1.65 (dq, $J=13.2, 9.7$ Hz, 3H)。

实施例 12(化合物 65)

(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (R)-3-((S)-3-(3-烯丙基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1500mg, 3.3mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(20mL),随后加入 2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.11g, 6.6mmol, 2eq)和磷酸钾(2.1g, 9.9mmol, 3eq),然后加入水(4mL);在氮气保护下,90°C搅拌 16 小时。液质检测反应完全,反应液直接浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(900mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=416.3$ 。

第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-烯丙基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(900mg, 2.17mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(20mL),加入高碘酸钠(1.85g, 8.66mmol, 4eq)和碘酸钾二水合物(80mg, 0.22mmol, 0.1eq), 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯 c=1:1)得到目标化合物(600mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=418.3$ 。

第三步: 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 0.96mmol, 1.0eq)溶于甲醇(10mL),加入氨/甲醇(16.31mg, 0.96mmol, 1.0eq), 两滴醋酸和氰基硼氢化钠(71mg, 1.15mmol, 1.2eq), 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=820.6$ 。

第四步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氮基三(乙烷-2,1-二基))三(苯-3,1-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

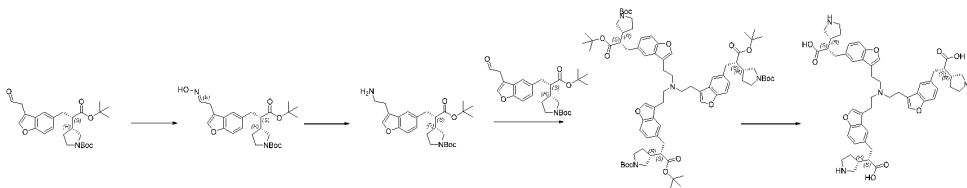
将 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(100mg, 0.12mmol, 1.0eq)溶于甲醇(5mL), 加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(51mg, 0.12mmol, 1.0eq), 两滴醋酸和氰基硼氢化钠(7.5mg, 0.12mmol, 1.0eq)。室温下搅拌 16 小时, 液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到(80mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1221.9$ 。

第五步: (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(乙烷-2,1-二基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氮基三(乙烷-2,1-二基))三(苯-3,1-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(80mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(2mL), 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用制备色谱分离纯化得到目标化合物(9.7mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=753.7$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 7.09-6.99 (m, 9H), 3.40-3.30 (m, 6H), 3.14 (ddd, $J=11.7, 9.9, 7.3$ Hz, 4H), 2.96 (d, $J=7.5$ Hz, 4H), 2.85 (dd, $J=11.7, 9.2$ Hz, 4H), 2.78 (d, $J=9.1$ Hz, 7H), 2.72-2.64 (m, 5H), 2.39 (dq, $J=14.9, 9.1, 6.8$ Hz, 6H), 2.04 (td, $J=6.5, 3.6$ Hz, 3H), 1.71-1.63 (m, 3H)。

实施例 13(化合物 67)

(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(乙烷-2,1-二基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((E)-2-(羟基亚氨基)乙基)苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯并呋喃-5-基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg, 0.26mmol, 1.0eq)溶于乙醇(10mL), 加入盐酸羟胺(37mg, 0.52mmol, 2.0eq); 室温下搅拌 16 小时; LCMS 检测反应完全, 反应液过滤, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得

到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=473.2$ 。

第二步：(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙基)苯并呋喃-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((E)-2-(羟基亚氨基)乙基)苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.21mmol, 1.0eq)溶于甲醇(10mL)，加入钯碳(10mg)；在氢气氛围下，室温搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全，反应液过滤旋干，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=459.2$ 。

第三步：将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成：

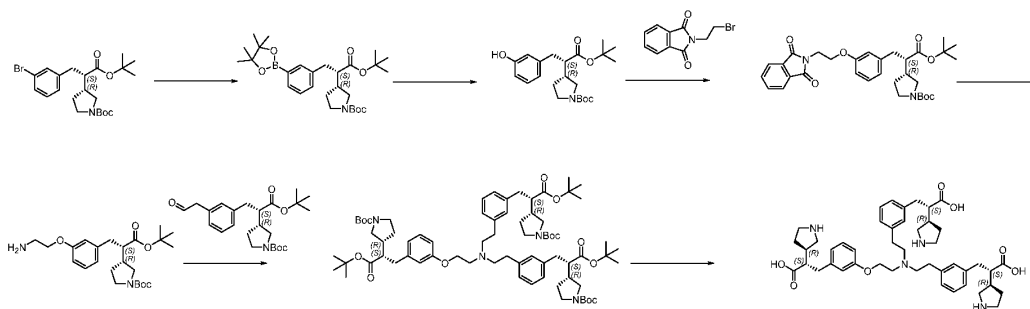
将(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙基)苯并呋喃-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.22mmol, 1.0eq)溶于甲醇(10mL)，加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯并呋喃-5-基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.44mmol, 2.0eq)和氰基硼氢化钠(27mg, 0.44mmol, 2.0eq)；室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液冷却后浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(100mg)。

第四步：(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成：

将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(苯并呋喃-3,5-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(100mg, 0.07mmol)溶于盐酸/1,4-二氧六环(4mL)，室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用制备色谱分离纯化得到(6.58mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=873.2$ ； ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.26-7.14 (m, 6H), 6.94 (s, 6H), 3.17 (d, $J=33.2$ Hz, 4H), 2.95 (d, $J=26.8$ Hz, 5H), 2.61 (d, $J=51.5$ Hz, 22H), 2.41-2.10 (m, 7H), 1.73 (dd, $J=101.8, 31.7$ Hz, 3H), 1.08 (s, 1H)。

实施例 14(化合物 71)

(2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备：



第一步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g)溶于 1,4-二氧六环(20mL)，加入联硼酸频那醇酯(1.75g)，1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(241.4mg)和醋酸钾(972mg)，加入水(4mL)；在氮气保护下，90°C搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)，得到目标化合物(1.2g)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=402.2$ 。

第二步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1200mg)溶于四氢呋喃(20mL)，加入双氧水(0.5mL)，室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(800mg)。LCMS (ESI) $[M-2\times\text{叔丁基}]^+=280$ 。

第三步：将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)，加入 2-(2-溴乙基)异吲哚啉-1,3-二酮(649mg)和碳酸钾(530mg)，90°C 下搅拌 2 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(280mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=565.3$ 。

第四步：(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-(1,3-二氧代异吲哚啉-2-基)乙氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(280mg)溶于乙醇(10mL)，加入水合肼(124mg)，90°C 加搅拌 16 小时，液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:5)，得到目标化合物(160mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=435.3$ 。

第五步：

3,3'-((2S,2'S)-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成：

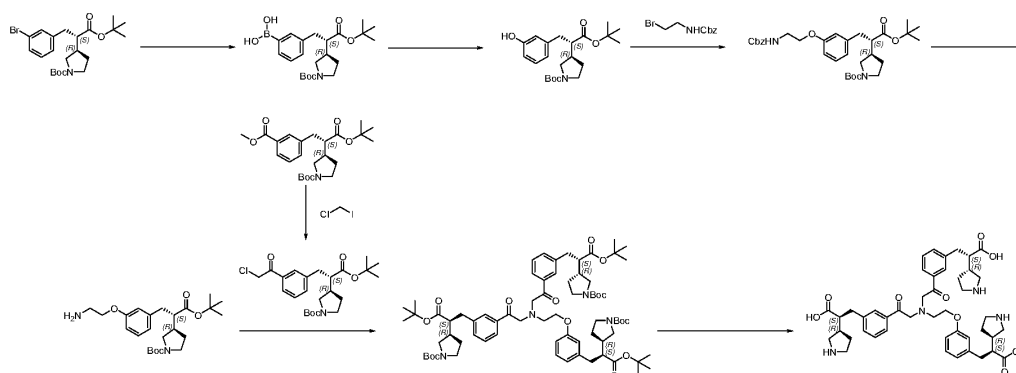
将(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(80mg)溶于甲醇(10mL)，加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(154mg)和氰基硼氢化钠(23mg)。室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1237.9$ 。

第六步：(2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成：

将 3,3'-((2S,2'S)-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(100mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(2mL)，室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用制备色谱分离纯化得到目标化合物(27.9mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=769.5$; ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.24-7.09 (m, 4H), 7.00 (q, $J=8.0$ Hz, 5H), 6.82 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 4.17-4.06 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 6H), 3.17-3.03 (m, 5H), 2.90 (d, $J=9.4$ Hz, 3H), 2.86-2.58 (m, 14H), 2.37 (td, $J=17.0$, 15.4, 6.6 Hz, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.66 (dd, $J=14.2$, 6.5 Hz, 3H)。

实施例 15(化合物 80)

(2S,2S)-3,3'-((2,2'-((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙酰基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备：



第一步：(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)硼酸的合成：

将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1900mg, 4.18mmol, 1eq)和(二羟基硼烷基)硼酸(562.29mg, 6.27mmol, 1.5eq)、乙酸钾(1230.7mg, 12.54mmol, 3eq)、二环己基[2',4',6'-三(丙-2-基)-[1,1'-联苯]-2-基]膦(199.27mg, 0.42mmol, 0.1eq)和 XPhosPdG2(164mg, 0.21mmol, 0.05eq)加入到乙醇(20mL)中, 反应液用氮气置换三次; 90℃搅拌 16 小时; 液质检测反应完全, 加入乙酸乙酯, 硅藻土过滤, 滤液旋干得到目标化合物(2000mg), 直接用于下一步。

第二步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}硼酸(2000mg, 4.77mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(30mL)中, 加入双氧水(8mL), 20℃搅拌 16 小时; 液质检测反应完全, 加入亚硫酸氢钠饱和溶液和乙酸乙酯, 分液萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=4:1), 得到目标化合物(800mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=392.2。

第三步：(R)-3-((S)-3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2g, 5.11mmol, 1eq), (2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(2.64g, 10.22mmol, 2eq)和碳酸钾(2.12g, 15.33mmol, 3eq)加入到乙腈(50mL)中, 90℃搅拌 16 小时; 液质检测反应完全, 反应液直接柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=7:1), 得到目标化合物(3g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=569.0

第四步：(R)-3-((S)-3-(2-(氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3g, 5.27mmol, 1eq)溶解在甲醇(50mL)中, 加入钯(300mg, 10%), 置换氢气三次; 25℃搅拌 16 小时, LCMS 检测反应完毕, 反应液过滤, 滤液浓缩得到目标化合物(2g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=435.4

第五步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-氯乙酰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(甲氧羰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(700mg, 1.614mmol, 1eq), 溶于无水四氢呋喃(10mL), 降温至-78℃, 加入二异丙基氨基锂(1.0M, 2.42mL, 2.42mmol, 1.5eq), 在-78℃条件下搅拌 1 小时, 加入氯碘甲烷(854.03mg, 4.84mmol, 3eq), 在-78℃继续搅拌 2 小时; LCMS 检测反应完全, 向反应液中加入饱和氯化铵水溶液和乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干

干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=4:1), 得到目标化合物(100 毫克)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=352.4$ 。

第六步: 3,3'-((2S,2'S)-((2,2'-((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙酰基))双(3,1-亚苯基))双(1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-3,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

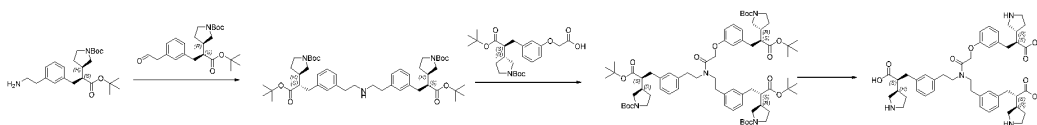
将(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(192.2mg, 0.44mmol, 2eq)和(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-氯乙酰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(100mg, 0.22mmol, 1eq)溶解在乙腈(3mL)中, 加入无水碳酸钾(91.1mg, 0.66mmol, 3eq), 60°C搅拌 2 小时; LCMS 检测反应完全, 反应液直接浓缩, 硅胶板纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到目标化合物(50mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1265.3$ 。

第七步: (2S,2S)-3,3'-((2,2'-((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙酰基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

在冰浴下, 将 3,3'-((2S,2'S)-((2,2'-((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氮烷二基)双(乙酰基))双(3,1-亚苯基))双(1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-3,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(50mg, 0.04mmol, 1eq)加入到盐酸/1,4-二氧六环(2mL, 4.0M)中, 25°C搅拌 6 小时; LCMS 检测反应完毕, 反应液直接浓缩得到粗品, Prep-HPLC 纯化得到目标化合物(6mg)。LCMS (ESI) $[M-H]^-=795.6$; 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (s, 2H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.63 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.10 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.53-6.45 (m, 2H), 5.34 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.34-2.69 (m, 25H), 2.41-2.32 (m, 3H), 2.03-1.95 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 3H)。

实施例 16(化合物 81)

(2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg)溶于甲醇(10mL), 加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg)和氨基硼氢化钠(15mg), 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液冷却后浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=820.6$

第二步: 3,3'-((2S,2'S)-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(100 mg), 加入 2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酸(82mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(93mg)和二异丙基乙胺(47mg); 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相

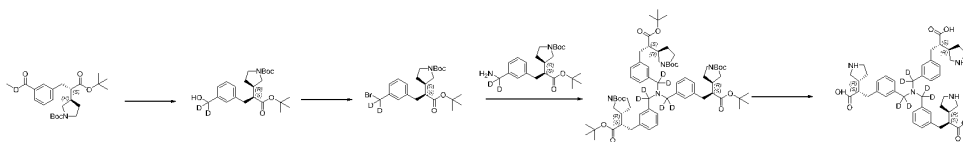
干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8), 得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1152.0$ 。

第三步: (2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-((叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(70mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(4mL)中, 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用制备色谱分离纯化得到目标化合物(13.41mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=783.1$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.21 (td, $J=7.7$, 2.0 Hz, 2H), 7.14-6.99 (m, 7H), 6.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.57 (t, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.08 (dd, $J=8.2$, 2.6 Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 7H), 3.14 (dddd, $J=25.2$, 23.0, 11.2, 4.0 Hz, 4H), 2.87-2.63 (m, 12H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.43-2.25 (m, 6H), 2.10-1.98 (m, 3H), 1.66 (td, $J=12.8$, 11.1, 7.5 Hz, 3H)。

实施例 17(化合物 90)

(2S,2'S,2"S)-3,3',3"-((次氨基三(亚甲基-d2))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(羟甲基-d2)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(甲氧羰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.2g, 2.77mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(14.4mL)和氘代甲醇(4.2mL)的混合溶剂中, 在氮气保护下, 分批次加入氘代硼氢化钠(695.19mg, 16.61mmol, 6eq); 在 70°C 条件下, 搅拌 3 小时; 液质检测反应完全, 冷却至室温, 向反应液中加入重水(5mL), 搅拌 10 分钟, 加入水和乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 硅胶板纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到目标化合物(600mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=430.2$ 。

第二步: (R)-3-((S)-3-(3-(溴甲基-d2)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将 (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(羟甲基-d2)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(600mg, 1.47mmol, 1eq)溶于二氯甲烷(5mL), 冷却至 0°C, 加入三苯基膦(1158.47mg, 4.42mmol, 3eq)和 N-溴代丁二酰亚胺(786.09mg, 4.42mmol, 3eq); 室温下, 继续搅拌 2 小时; 液质检测反应完全, 加入水和二氯甲烷, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 硅胶板纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(400mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=492.7$ 。

第三步: 3,3',3"-((2S,2'S,2"S)-((次氨基三(亚甲基-d2))三(苯-3,1-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3"R)-三(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

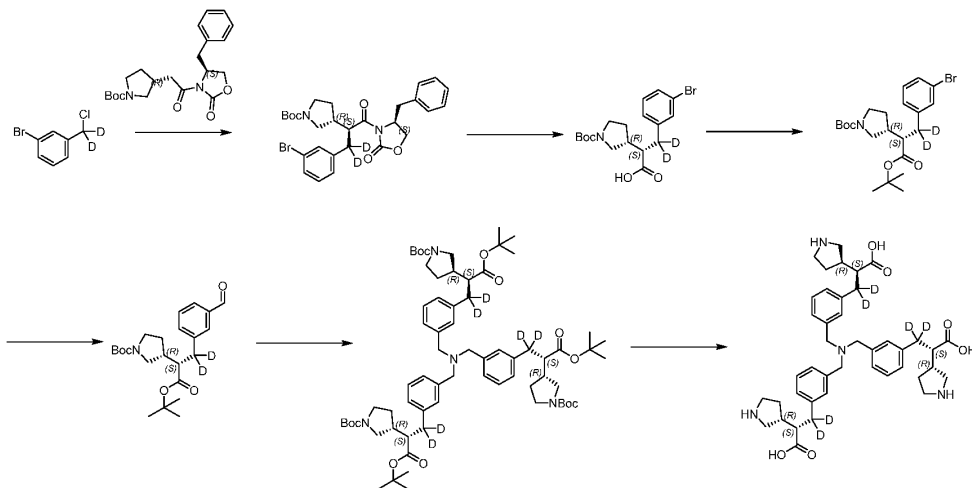
将 (R)-3-((S)-3-(3-(氨基甲基-d2)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(30mg, 0.07mmol, 1eq), (R)-3-((S)-3-(3-(溴甲基-d2)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(69.43mg, 0.15mmol, 2eq)和碳酸钾(30.6mg, 0.22mmol, 3eq)加入到乙腈(1mL)中, 将反应升温至 60°C 搅拌 4 小时; 液质检测反应完成, 反应液过滤, 滤液直接用硅胶板纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(55mg); LCMS (ESI) $[M+H]^+=1185.8$ 。

第四步: (2S,2'S,2"S)-3,3',3"-((次氨基三(亚甲基-d2))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基-d₂))三(苯-3,1-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯) (50mg, 0.04mmol, 1eq) 加入到盐酸/1,4-二氧六环(3.0mL, 4M)中, 在 25°C 条件下搅拌 2 小时; 液质检测反应完全, 将反应液过滤, 滤饼用乙腈和水冻干得到目标化合物 (25.84mg); LCMS (ESI) [M-H]⁻=715.5; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.38-7.27 (m, 6H), 7.1-7.11 (m, 6H), 3.61-3.51 (m, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.07-2.98 (m, 3H), 2.91-2.87 (m, 3H), 2.84-2.74 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 3H), 2.53-2.47 (m, 3H), 2.15-2.09 (m, 3H), 1.78-1.65 (m, 3H).

实施例 18(化合物 91)

(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸-3,3-d₂)的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(3-溴苯基)-1-氧代丙烷-2-基-3,3-d₂)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在冰浴和氮气保护下, 将双(三甲基甲硅基)氨基锂的溶液(7.08mL, 7.08mmol, 1.1eq, 1.0M)滴加到(3R)-3-[2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-噁唑烷-3-基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.5g, 6.44mmol, 1eq)的四氢呋喃(30mL)溶液中。0°C下搅拌 30 分钟; 缓慢滴加 1-溴-3-(氯甲基-d₂)苯(1.47g, 7.08mmol, 1.1eq)的四氢呋喃(2mL)的溶液, 滴加完毕, 将反应温度缓慢升至室温, 搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 使用冰水浴冷却反应混合物, 加入氯化铵饱和水溶液和水, 并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 柱层析纯化得到目标产物(3.1g)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基]⁺=503.2。

第二步: (S)-3-(3-溴苯基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸-3,3-d₂的合成:

将过氧化氢溶液(275mg, 8.1mmol, 1.5eq)加到(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(3-溴苯基)-1-氧代丙烷-2-基-3,3-d₂)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3g, 5.28mmol, 1eq)的四氢呋喃(120mL)溶液中, 用冰浴冷却, 加入氢氧化锂(192mg, 8.1mmol, 1.5eq)的水溶液(10mL), 25°C搅拌 2.5 小时。液质检测反应完全, 反应液冷却到0°C, 加入亚硫酸氢钠(1g)的水溶液(5mL)和氢氧化钠的水溶液(5N), 调节反应液的 pH 提高到>12; 加入水和甲基叔丁基醚, 分液萃取, 有机相丢弃; 水相中加入盐酸溶液(5N)使 pH 达到 3, 用甲基叔丁基醚萃取, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到目标化合物(1.8g)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=300.20。

第三步: (R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基-3,3-d₂)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(S)-3-(3-溴苯基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸-3,3-d₂(1.8g, 4.5mmol, 1eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(50mL), 加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(4.5g, 22.5mmol, 5eq), 在氮气保护下, 升温至 65°C 搅拌

16 小时, 液质检测反应完全, 过滤不溶物, 用甲基叔丁基醚洗涤滤饼, 滤液浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到目标化合物(0.6g)。LCMS (ESI) $[M+H-2\times\text{叔丁基}]^+=344.16$ 。

第四步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基-3,3- d_2)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基-3,3- d_2)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.6g, 1.31mmol, 1eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4mL), 加入醋酸钨(59mg, 0.26mmol, 0.2eq), 1,4-双(二苯基膦)丁烷(112mg, 0.26mmol, 0.2eq), *N*-甲酰基糖精(691mg, 3.296mmol, 2.5eq), 碳酸钠(418mg, 3.94mmol, 3eq)和三甲基硅烷(305mg, 2.63mmol, 2eq); 在氮气保护下, 加热至 75°C 搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 过滤不溶物, 甲基叔丁基醚洗涤滤饼, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到目标产物(165mg)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{Boc}]^+=306.35$ 。

第五步: 3,3',3''-((2*S*,2'*S*,2''*S*)-((次氨基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基-1,1- d_2))(3*R*,3'*R*,3''*R*)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

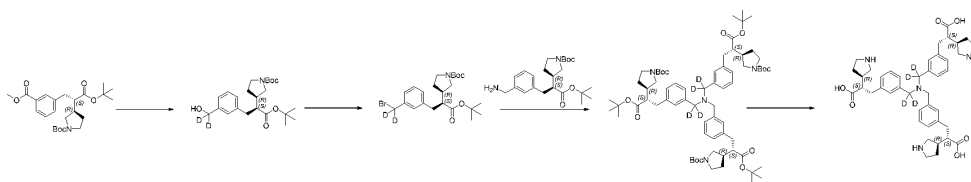
将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基-3,3- d_2)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(160mg, 0.39mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(5mL), 加入氨甲醇(0.018mL, 0.13mmol, 0.33eq, 7.0M), 氰基硼氢化钠(61mg, 0.97mmol, 2.5eq)和一滴乙酸。在室温下搅拌过夜, 液质检测反应完全, 加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 加入乙酸乙酯和水, 分液萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 柱层析纯化得到产物(40mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1186.02$ 。

第六步: (2*S*,2'*S*,2''*S*)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-((*R*)-吡咯烷-3-基)丙酸-3,3- d_2)的合成:

将 3,3',3''-((2*S*,2'*S*,2''*S*)-((次氨基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基-1,1- d_2))(3*R*,3'*R*,3''*R*)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(30mg, 0.03mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(1mL), 加入盐酸/1,4-二氧六环(1mL, 4.0M); 室温搅拌过夜, 液质监测反应完全。将溶剂旋干, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C_{18} , 10mmol/L NH_4HCO_3 in water, MeCN), 得到目标化合物(4.5mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=717.63$; ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.37 (s, 2H), 7.40-7.25 (m, 6H), 7.24-7.09 (m, 6H), 4.19 (s, 6H), 3.56-3.43 (m, 3H), 3.40-3.29 (m, 3H), 3.26-3.13 (m, 3H), 3.00-2.87 (m, 3H), 2.49-2.30 (m, 6H), 2.15-1.97 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 3H)。

实施例 19(化合物 93)

(2*S*,2'*S*)-3,3'-(((3-((*S*)-2-羧基-2-((*R*)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基- d_2))双(3,1-亚苄基))双(2-((*R*)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(羟甲基- d_2)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(甲氧羰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.2g, 2.77mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(14.4mL)和氘代甲醇(4.2mL)的混合溶剂中, 在氮气保护下, 分批加入氘代硼氢化钠(695.19mg, 16.61mmol, 6eq); 在 70°C 条件下, 搅拌 3 小时; 液质显示反应完全, 将反应液冷却至室温, 加入重水(5mL), 搅拌 10 分钟; 加入水和乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到目标化合物(600mg)。LCMS (ESI) $[M+\text{Na}]^+=430.2$ 。

第二步: (R)-3-((S)-3-(3-(溴甲基- d_2)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(羟甲基-d2)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(600mg, 1.47mmol, 1eq)溶于二氯甲烷(5mL), 冷却至 0°C, 冰浴下加入三苯基膦(1158.47mg, 4.42mmol, 3eq)和 N-溴代丁二酰亚胺(786.09mg, 4.42mmol, 3eq), 继续室温搅拌 2 小时; LCMS 检测反应完全, 加入水和二氯甲烷, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(400mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=491.7$ 。

第三步: 3,3'-((2S,2'S)-((((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基-d2))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

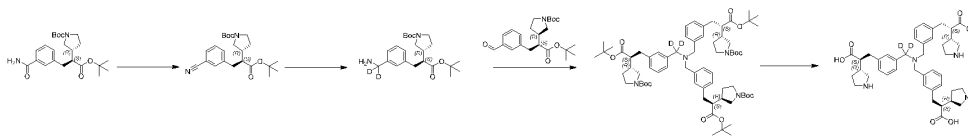
将(R)-3-((S)-3-(3-(氨基甲基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(40mg, 0.1mmol, 1eq), (R)-3-((S)-3-(3-(溴甲基-d2)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(93.03mg, 0.2mmol, 2eq)和碳酸钾(41mg, 0.3mmol, 3eq)加入到乙腈(1mL)中, 反应液在 60°C 搅拌 4 小时, LCMS 检测反应完全, 反应液过滤得到粗品, 硅胶板纯化(石油醚/乙酸乙酯=3:1), 得到(60mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=1205.6$ 。

第四步: (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基-d2))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-((((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基-d2))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(70mg, 0.06mmol, 1eq)加入到盐酸/1,4-二氧六环(3mL, 4.0M)中, 在 25°C 搅拌 2 小时; LCMS 检测反应完毕, 反应液过滤, 用乙腈和水冻干得到目标化合物(41.67mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=715.2$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D2O) δ 7.41-7.26(m, 6H), 7.15-7.11(m, 6H), 4.25-4.21(m, 2H), 3.59-3.53(m, 3H), 3.39-3.34(m, 3H), 3.27-3.17(m, 3H), 3.08-2.98(m, 3H), 2.92-2.87(m, 3H), 2.85-2.64(m, 6H), 2.53-2.48(m, 3H), 2.21-2.02(m, 3H), 1.78-1.63(m, 3H)。

实施例 20(化合物 94)

(2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)甲基-d2)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)盐酸盐的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氧基苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将草酰氯(365mg)加入乙腈(10mL)中, 在氮气保护下, 将反应液降到 0°C, 往反应液中加入 N,N-二甲基甲酰胺(262mg); 搅拌 40 分钟, 将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氨基甲酰基苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g)的 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液加入, 继续搅拌 3 小时, TLC 检测反应完全。加入三乙胺(1mL), 反应液旋干得到粗品, 柱层析纯(石油醚/乙酸乙酯=2:1), 得到目标化合物(500mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=423.2$ 。

第二步: (R)-3-((S)-3-(3-(氨基甲基-d2)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氧基苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(190mg)溶解在氘代甲醇(2mL)中, 冷却到 0°C, 加入无水氯化镍(30.74mg)和氘代硼氢化钠(107.68mg); 在氮气保护下, 升到 15°C, 搅拌 16 小时; LCMS 检测反应完全, 加入重水(1mL)淬灭, 搅拌十分钟, 加入乙酸乙酯和水, 萃取分液,

有机相旋干，柱层析(二氯甲烷/甲醇=10:1)，纯化得到(90mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=407.2$ 。

第三步：3,3'-((2S,2'S)-((((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)甲基-d2)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成：

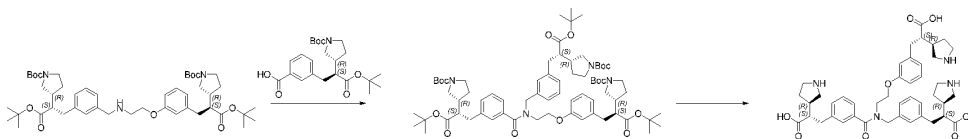
将(R)-3-((S)-3-(3-(氨基甲基-d2)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(90mg)和(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(223.31mg)溶解在异丙醇(3mL)中，加入三乙酰基硼氢化钠(232.03mg)，15℃搅拌 16 小时；LCMS 检测反应完全，加入水和乙酸乙酯，萃取分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，经柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=2:1)，得到目标化合物(150mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=1203.6$ 。

第四步：(2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甲基-d2)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)盐酸盐的合成：

将 3,3'-((2S,2'S)-((((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)甲基-d2)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(150mg)加入盐酸/1,4-二氧六环(5mL, 4.0M)中，在 25℃下，搅拌 3 小时；反应液过滤，用乙腈和水冻干得到目标化合物(74mg)。LCMS (ESI) $[M-H]^+=711.42$; 1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 3H), 7.45-7.34 (m, 9H), 4.37-4.25 (m, 4H), 3.61-3.53 (m, 3H), 3.50-3.42 (m, 3H), 3.32-3.26 (m, 3H), 3.22-3.13 (m, 3H), 3.10-2.98 (m, 6H), 2.95-2.84 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 3H), 2.26-2.17 (m, 3H), 1.94-1.79 (m, 3H)。

实施例 21(化合物 97)

(S)-3-(3-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)苯甲酰氨基)甲基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备：



第一步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)苯甲酰氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(70mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)，加入 3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯甲酸(43mg)，O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(32mg)和 N,N-二异丙氧基乙胺(17mg)。室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1223.9$ 。

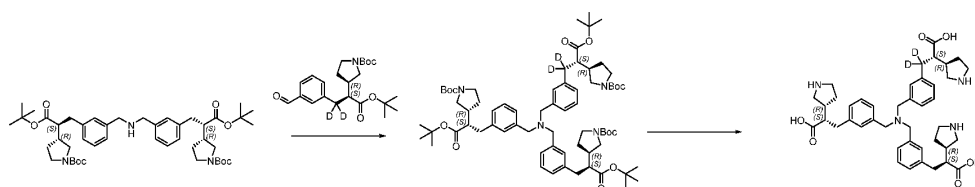
第二步：(S)-3-(3-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)苯甲酰氨基)甲基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)苯甲酰氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(70mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(2mL)，室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用制备色谱法分离纯化得到目标化合物(15.41mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=755.4$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.32-7.15 (m, 4H), 7.14-6.97 (m, 3H), 6.94-6.74 (m, 3H),

6.71-6.49 (m, 2H), 4.53 (d, $J=14.7$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=15.0$ Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.32 (dt, $J=23.6, 8.8$ Hz, 5H), 3.13 (dt, $J=18.8, 9.5$ Hz, 3H), 2.73 (dtd, $J=41.0, 21.0, 9.8$ Hz, 9H), 2.34 (t, $J=11.9$ Hz, 6H), 2.02 (d, $J=9.2$ Hz, 3H), 1.72-1.55 (m, 3H).

实施例 22(化合物 98)

(2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基-1,1-d₂)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苄基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3,3'-((2S,2'S)-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基-1,1-d₂)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苄基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

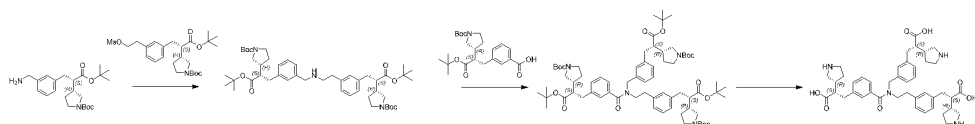
将 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(3,1-亚苄基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(117mg, 0.15mmol, 1eq), (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苄基)-1-氧代丙烷-2-基-3,3-d₂)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(60mg, 0.15mmol, 1eq)和一滴乙酸溶于四氢呋喃(2mL), 室温下搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠(18mg, 0.30mmol, 2eq); 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液浓缩, 加入乙酸乙酯, 依次用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 二氯甲烷:甲醇=40:1)得到目标化合物(120mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1181.99$ 。

第二步: (2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基-1,1-d₂)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苄基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基-1,1-d₂)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苄基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(110mg, 0.09mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(2mL), 加入盐酸/1,4-二氧六环(2mL, 4.0M), 在室温下搅拌过夜, 液质监测反应完全。将溶剂旋干, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C₁₈, 10mmol/L NH₄HCO₃ in water, MeCN), 得到目标化合物(33mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=713.62$; ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 7.23-6.89 (m, 9H), 3.59 (s, 6H), 3.40-3.28 (m, 6H), 3.17-3.09 (m, 3H), 2.88-2.69 (m, 7H), 2.47-2.32 (m, 6H), 2.10-1.97 (m, 3H), 1.72-1.58 (m, 3H)。

实施例 23(化合物 99)

(S)-3-(3-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苯甲酰氨基)乙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氮基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((甲磺酰)氧基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg)溶于乙腈(10mL), 加入(R)-3-((S)-3-(3-(氨基甲基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(122mg), 75°C搅拌过夜; 液质检测反应完全。将溶剂旋干, 柱层析纯化得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=806.79$ 。

第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯乙基)苯甲酰氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

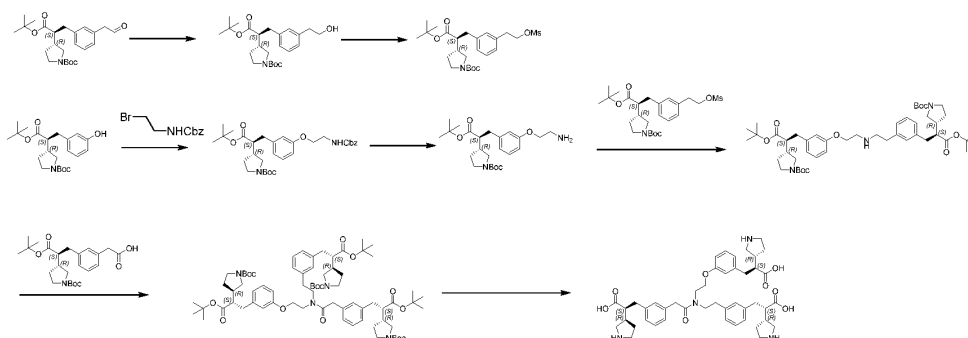
将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(70mg)和 3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯甲酸(44mg)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(0.5mL), 加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(50mg)和三乙胺(34mg), 反应液室温搅拌 16 小时。TLC 监测反应完全, 加入乙酸乙酯和水, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得目标化合物(75mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1107.97$ 。

第三步: (S)-3-(3-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苯甲酰氨基)乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-N-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯乙基)苯甲酰氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(75mg)溶于 1,4-二氧六环(2mL), 加入盐酸/1,4-二氧六环(4.0M, 2mL); 室温搅拌 16 小时; LCMS 检测反应完全。将溶剂旋干, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C_{18} , 10mmol/L NH_4HCO_3 in water, MeCN), 得到目标化合物(17mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=739.4$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.33-6.83 (m, 10H), 6.82-6.59 (m, 2H), 3.70-3.07 (m, 12H), 3.02-2.50 (m, 12H), 2.46-2.28 (m, 6H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.74-1.59 (m, 3H)。

实施例 24(化合物 100)

(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯乙基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-羟乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg)溶于乙醇(10mL), 加入硼氢化钠(55mg); 室温搅拌 16 小时。液质监测反应完全, 直接浓缩, 过柱纯化得到目标化合物(280mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=420.3$ 。

第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((甲磺酰)氧基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔

丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-羟乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(280mg)溶于二氯甲烷(6mL),加入甲磺酸酐(116mg)和三乙胺(135mg);室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=498.2$ 。

第三步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-羟基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2000mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20mL),加入(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(3956mg)和碳酸钾(3530mg);在氮气保护下,90°C下搅拌 16 小时。液质检测反应完全,向反应液中加水,用乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(1500mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=569.3$ 。

第四步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1500mg)溶于甲醇(10mL),加入钯碳(150mg);在氢气氛围(氢气球)下室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全,反应液直接浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(1100mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=435.3$ 。

第五步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(175mg)溶于乙腈(5mL),加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((甲磺酰)氧基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg)和碳酸钾(156mg);反应液在 80°C下搅拌 16 小时。液质检测反应完全,反应液冷却后浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(280mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=836.6$ 。

第六步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯乙基)(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(140mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入 2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酸(80mg),O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(64mg)和二异丙基乙胺(32mg);反应液在室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全,向反应液中加水和乙酸乙酯,分液萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1251.8$ 。

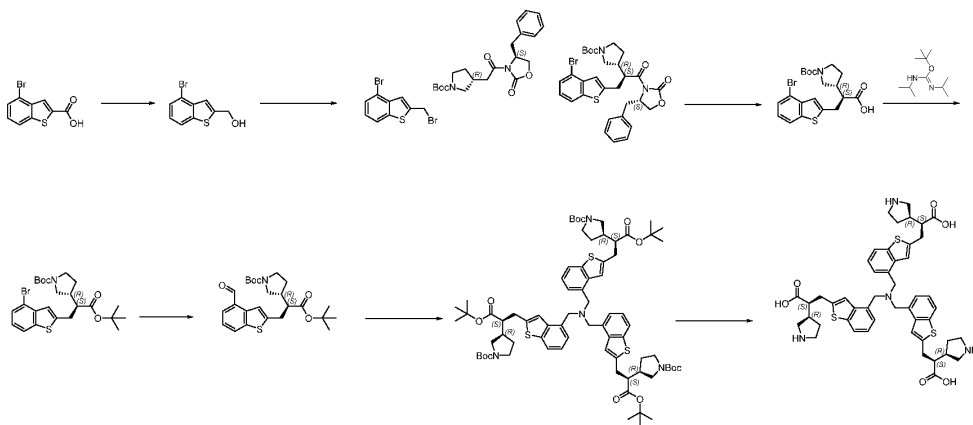
第七步: (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯乙基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯乙基)(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(70mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(4.0M, 4mL),室温下

搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用制备色谱分离纯化得到目标化合物(19.18mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=783.4$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.20-7.08 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 6.96-6.81 (m, 4H), 6.74 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.64 (dt, $J=6.7, 2.8$ Hz, 2H), 6.61-6.54 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.79 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.63-3.50 (m, 3H), 3.43 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 3.30-3.18 (m, 5H), 3.14-2.97 (m, 5H), 2.75-2.49 (m, 10H), 2.33-2.16 (m, 6H), 1.94 (qq, $J=6.6, 3.8$ Hz, 3H), 1.65-1.47 (m, 3H).

实施例 25(化合物 101)

(2S,2'S,2" S)-3,3',3"-((次氮基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-4,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (4-溴苯并[b]噻吩-2-基)甲醇的合成:

将 4-溴苯并噻吩-2-甲酸(10g, 38.9mmol, 1.0eq)溶于 THF(100mL), 在 0°C 下缓慢加入硼烷的四氢呋喃溶液(58.3mL, 110mmol, 1.5eq, 1.0M), 在氮气保护下加热至 60°C, 搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完全。用甲醇淬灭反应, 过滤, 滤液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到目标化合物(4.0g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=242.6$ 。

第二步: 4-溴-2-(溴甲基)苯并[b]噻吩的合成:

将(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)甲醇(4.0g, 16.45mmol, 1eq)和溴化氢(24mL, 40%)加入到二氯甲烷(32mL)中, 在氮气保护下, 加热至 46°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完全, 向反应液中加入水和二氯甲烷, 萃取分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用柱层析(石油醚=100%)得到目标化合物(3.7g)。

第三步: (R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(7.16g, 18.43mmol, 1.2eq)溶解在四氢呋喃(70mL)中, 0°C 下加入六甲基二硅基氨基锂(8.3mL, 23.04mmol, 1.5eq), 搅拌 0.5 个小时; 加入 4-溴-2-(溴甲基)苯并[b]噻吩(4.7g, 15.36mmol, 1.0eq), 搅拌 2 小时; LCMS 监测反应完全。将反应液倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 经过快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标产物(3.7g)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=513.4$ 。

第四步: (S)-3-(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8.5g, 13.85mmol, 1.0eq)加入四氢呋喃(90mL)中, 0°C 下加入过氧化氢(22.4mL, 30%)和氢氧化锂的水溶液(664mg, 27.7mmol, 2.0eq); 反应液升至室温, 继续反应 2 小时; LCMS 检测反应完全, 用十水硫酸钠进行淬灭, 用稀盐酸将 pH 调至 5-6, 用乙酸乙酯进行萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤,

浓缩得到粗品，快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)，得到目标化合物(6.0g)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{叔丁基}]^+=398.3$

第五步: (R)-3-((S)-3-(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯合成:

将(S)-3-(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(6g, 13.2mmol, 1.0eq)加入2-甲基-四氢呋喃(70mL)中，加入O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(10.58g, 52.82mmol, 4.0eq)，在70°C和氮气保护下，搅拌3小时；LCMS检测反应完全，向反应液中加水，用乙酸乙酯萃取，有机相依次用饱和碳酸钠溶液和饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=9:1)，得到目标化合物(5.3g)。LCMS (ESI) $[2M+Na]^+=1041.2$ 。

第六步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-甲酰基苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(4-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.2g, 4.31mmol, 1.0eq)溶于甲苯(25mL)中，加入醋酸钨(193.53mg, 0.862mmol, 0.2eq)，N,N,N',N'-四甲基乙二胺(901.52mg, 7.758mmol, 1.8eq)和双(金刚烷-1-基)(丁基)膦(309.06mg, 0.862mmol, 0.2eq)；向反应液中充入氢气和一氧化碳(1:1=1.6MPa: 1.6MPa)，加热至110°C搅拌48小时。LCMS检测反应完全。反应液直接浓缩，通过快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)分离纯化得到目标化合物(1.3g)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{Boc}]^+=360.2$

第七步: 3,3',3''-((2S,2'S,2"S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-4,2-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3"R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)合成:

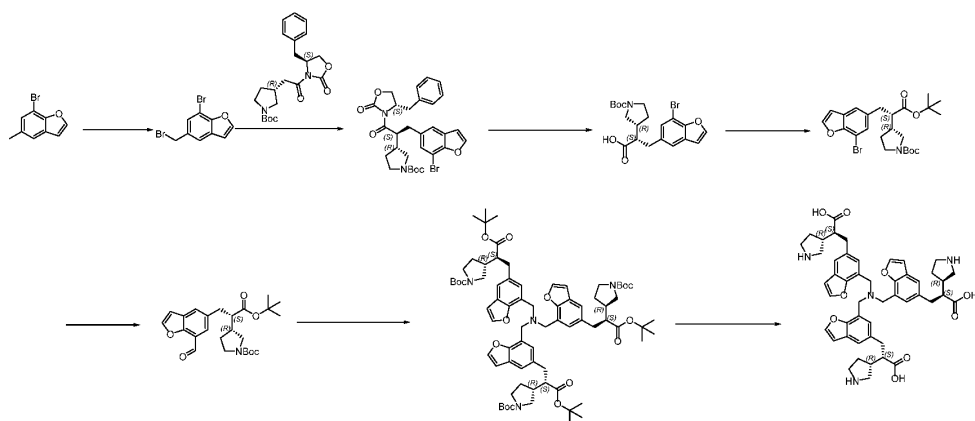
将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-甲酰基苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg)溶于甲醇(5mL)中，加入醋酸(3滴)，氨甲醇溶液(3.3mg)和氰基硼氢化钠(241mg)。液质监测反应完全，反应液直接浓缩，通过快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)分离纯化得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1347.9$ 。

第八步: (2S,2'S,2"S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-4,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)合成:

将 3,3',3''-((2S,2'S,2"S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-4,2-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3"R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(90mg)加入到盐酸/1,4-二氧六环(4mL, 4M)中，室温搅拌6小时，过滤后加入乙腈和水，冻干得到目标化合物(31mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=879.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D₂O) δ 8.06-8.04 (m, 3H), 7.59-7.57 (m, 3H), 7.47-7.43 (m, 3H), 7.39-7.21 (m, 3H), 5.29(s, 3H), 4.92-4.91(m, 3H), 4.75-4.72(m, 3H), 3.51-3.46 (m, 3H), 3.43-3.37 (m, 3H), 3.27-3.17 (m, 12H), 2.98-2.93 (m, 3H), 2.72-2.70 (m, 3H), 2.49-2.41(m, 6H), 2.12-2.07 (m, 3H), 1.76-1.70 (m, 3H)。

实施例 26(化合物 102)

(2S,2'S,2"S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-7,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步：7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃的合成：

将 7-溴-5-甲基苯并呋喃(10g, 47.3mmol, 1.0eq)溶于四氯化碳(100mL)中，加入过氧化苯甲酰(1.15g, 4.73mmol, 0.1eq)和 N-溴代丁二酰亚胺(16.8g, 94.6mmol, 2.0eq)。在 25℃条件下反应 16 小时，LCMS 检测反应完全。向反应液中加水，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩。用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=20:1)，得到目标化合物(11.5g)。

第二步：(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(7-溴苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(11.5g, 29.6mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(100mL)中，用干冰乙醇降温到-78℃加入双(三甲基甲硅基)氨基锂(40mL, 1.0M, 1.35eq)；反应液在-78℃条件下搅拌 30 分钟，将 7-溴-5-(溴甲基)苯并呋喃(8.6g, 29.6mmol, 1.0eq)用四氢呋喃(20mL)溶解，然后缓慢的将其滴加到前面的反应液中，反应液在 25℃条件下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(50mL)，用乙酸乙酯(100mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到目标化合物(7.5g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ =619.2。

第三步：(S)-3-(7-溴苯并呋喃-5-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成：

将(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(7-溴苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(7.5g, 12.6mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(80mL)中，用冰水浴降温到 0℃，加入双氧水(8mL)；将氢氧化锂(603mg, 25.2mmol, 2.0eq)用水(15mL)溶解，缓慢的滴加到上面的反应液中，加入完成后自然恢复至 25℃，搅拌 16 个小时。LCMS 检测反应完全，过滤，浓缩得到目标化合物(5.6g)。LCMS (ESI) $[M-叔丁基]^+$ =382.2。

第四步：(R)-3-((S)-3-(7-溴苯并呋喃-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(S)-3-(7-溴苯并呋喃-5-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(5.6g, 12.8mmol, 1.0eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(50mL)中，加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(7.7g, 38.4mmol, 3.0eq)。反应液在 65℃条件下，搅拌 16 个小时，LCMS 检测反应完全。过滤，浓缩得到粗品，快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(3.85g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ =516.3。

第五步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(7-甲酰基苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-3-(7-溴苯并呋喃-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.0g, 4.06mmol, 1.0eq)溶在甲苯(20mL)中，加入醋酸钨(91.6mg, 0.406mmol, 0.1eq)，N,N,N',N'-四甲基乙二胺(849.4mg, 7.31mmol, 1.8eq)和双(金刚烷-1-基)(丁基)膦(294.1mg, 0.81mmol, 0.2eq)。充入一氧化碳气体至

1.2MPa, 再充入氢气达到 2.4MPa, 升温至 110°C, 搅拌 48 小时。TLC 检测反应完全, 过滤, 浓缩, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(1.3g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=466.4$ 。

第六步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-7,5-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

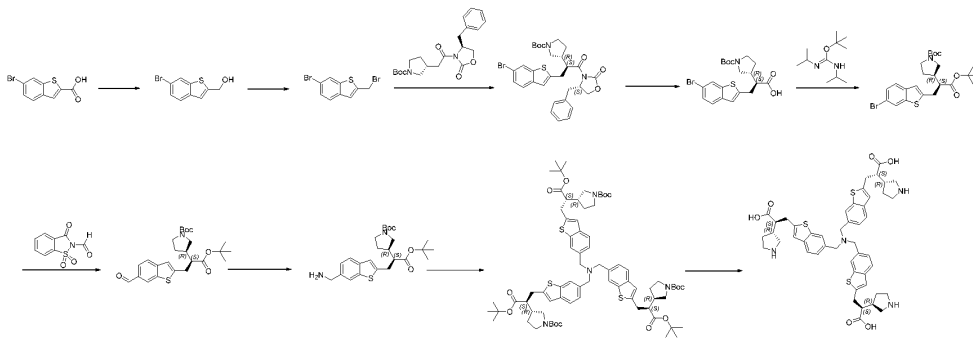
将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(7-甲酰基苯并呋喃-5-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.451mmol, 1.0eq)溶于甲醇(2mL)中, 25°C条件下加入氨甲醇溶液(0.1mL, 7.0M)和氰基硼氢化钠(84mg, 1.354mmol, 3.0eq)。在 25°C条件下搅拌 16 小时; LCMS 监测反应完全, 加入水和乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 粗品通过柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到目标化合物(110mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1299.2$ 。

第七步: (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-7,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-7,5-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(110mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(5mL)中, 25°C搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完全。反应液过滤, 得到目标化合物(35.98mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=853.3$; 1H NMR (EN1298-248-P): (400 MHz, D_2O) δ 7.48-7.52 (m, 6H), 7.0 (s, 3H), 6.79 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 4.77 (s, 6H), 3.56-3.50 (m, 3H), 3.36-3.25 (m, 3H), 3.15-3.22 (m, 3H), 2.97-3.03 (m, 3H), 2.79-2.92 (m, 6H), 2.67-2.54 (m, 3H), 2.50-2.38 (m, 3H), 2.11-2.05 (m, 3H), 1.68-1.63 (m, 3H)。

实施例 27(化合物 103)

(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-6,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (6-溴苯并[b]噻吩-2-基)甲醇的合成:

将 6-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸(5g, 19.45mmol)溶解在四氢呋喃(40mL)中, 室温下加入硼烷四氢呋喃溶液(58.34mL, 3.0eq, 3.0M), 室温搅拌 16 小时。TLC 显示原料反应完, 在冰水浴下, 向反应液缓慢加入饱和的碳酸氢钠溶液, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到目标化合物(4.0g)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ : 8.23-8.18(m, 1H), 7.72(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.48(dd, $J=8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.27(q, $J=1.1$ Hz, 1H), 5.70(s, 1H), 4.73(s, 2H)。

第二步: 6-溴-2-(溴甲基)苯并[b]噻吩的合成:

将(6-溴苯并[b]噻吩-2-基)甲醇(4g, 16.45mmol)溶解在二氯甲烷(20mL)中, 室温下加入三溴化磷(4454mg, 16.45mmol), 反应在室温下搅拌 16 小时。TLC 显示原料反应完, 在冰水浴下, 向反应液缓慢加入饱和的碳酸氢钠溶液, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(3.8g)。 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.28-8.23(m, 1H),

7.78(d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.57-7.50(m, 2H), 5.09(d, $J=0.7$ Hz, 2H).

第三步: (R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(6-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在冰浴和氮气保护下, 将双(三甲基甲硅烷基)氨基锂的溶液(7.45mL, 7.45mmol, 1.2eq, 1.0M in THF)滴加到(R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.653g, 6.83mmol, 1.1eq)的四氢呋喃(20mL)中, 在 0°C 下搅拌 30 分钟, 然后缓慢加入 6-溴-2-(溴甲基)苯并[b]噻吩(1.9g, 6.21mmol, 1.0eq)的四氢呋喃(10mL)的溶液; 将反应温度缓慢升高至室温, 搅拌 16 小时。使用冰水浴冷却反应混合物, 加入氯化铵饱和水溶液, 将水添加到混合物中并用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到目标化合物(2g)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{叔丁基}]^+=557.07$ 。

第四步: (S)-3-(6-溴苯并[b]噻吩-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将过氧化氢的溶液(333mg, 9.78mmol, 3.0eq)一次性添加到(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(6-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2g, 3.26mmol, 1.0eq)的四氢呋喃(20mL)中, 用冰/水浴冷却, 加入一水合氢氧化锂(274mg, 6.52mmol, 2.0eq)的水(5mL)溶液, 将反应温度升高到室温, 搅拌 16 小时; 液质检测反应完全, 反应液冷却到 0°C, 加入亚硫酸氢钠(300mg)的水(10mL)溶液和氢氧化钠的水溶液(5N), 调节反应液的 pH 到 >12; 加入水(20mL)和甲基叔丁基醚(50mL), 萃取分液, 丢弃有机相; 将混合物冷却到 0°C, 加入盐酸(5N)调节混合物的 pH 至 3, 用甲基叔丁基醚萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到目标化合物(1.2g)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{叔丁基}]^+=397.8$ 。

第五步: (R)-3-((S)-3-(6-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(S)-3-(6-溴苯并[b]噻吩-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(1.2g, 2.64mmol, 1eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(20mL), 加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(2.645g, 13.2mmol, 5eq), 在氮气保护下升温至 65°C, 搅拌 16 小时; 液质检测反应完全, 过滤不溶物, 甲基叔丁基醚洗涤滤饼, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(1g)。LCMS (ESI) $[M+H-2\times\text{叔丁基}]^+=397.8$ 。

第六步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(6-甲酰基苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在微波管中, 加入(R)-3-((S)-3-(6-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(900mg, 1.76mmol, 1.0eq)和 N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 接着加入 N-甲酰糖精(745mg, 3.53mmol, 2.0eq), 乙酸钨(II)(40mg, 0.18mmol, 0.1eq), 1,4-双二苯基膦丁烷(75mg, 0.18mmol, 0.1eq), 三乙基硅烷(410mg, 3.53mmol, 2.0eq)和碳酸钠(561mg, 5.29mmol, 3.0eq); 置换氮气 3 次, 在 70°C 下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 硅藻土过滤不溶物, 乙酸乙酯洗涤滤饼, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得目标化合物(400mg)。LCMS (ESI) $[M-\text{叔丁基}-\text{Boc}]^+=303.9$ 。

第七步: (R)-3-((S)-3-(6-(氨基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(6-甲酰基苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(170mg, 0.37mmol, 1.0eq)加入氨甲醇溶液(1.5mL, 7.0M), 室温下搅拌 0.5 小时, 随后加入氰基硼氢化钠(160mg, 2.59mmol, 7.0eq), 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 二氯甲烷:甲醇=30:1)得到目标化合物(50mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=461.0$ 。

第八步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-6,2-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

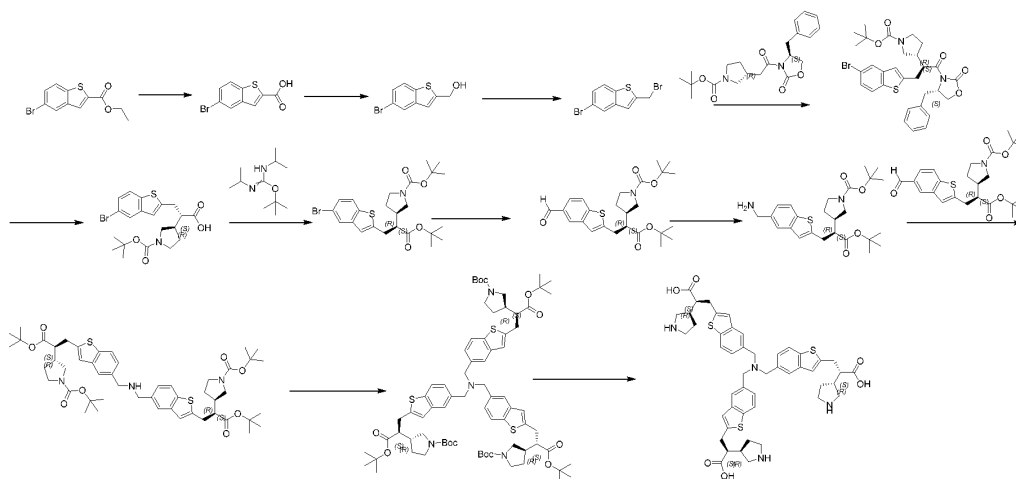
将(R)-3-((S)-3-(6-(氨基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg)和(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(6-甲酰基苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg)溶于甲醇(5mL),室温下搅拌 0.5 小时,随后加入氰基硼氢化钠(13mg),室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全,反应液浓缩,用乙酸乙酯稀释,依次饱和碳酸氢钠水溶液和饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,有机相浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 二氯甲烷:甲醇=40:1)得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1347.2$ 。

第九步: (2S,2'S,2"S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-6,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3''-((2S,2'S,2"S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-6,2-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3"R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(70mg)加入盐酸/1,4 二氧六环(3mL),室温搅拌 16 小时,液质检测完全,反应液直接浓缩,用 Prep-HPLC 分离纯化得目标化合物(31.90mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=879.0$; ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.56 (d, $J=8.3$ Hz, 3H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.13-7.03 (m, 6H), 4.29 (s, 6H), 3.56 (dd, $J=11.8, 7.9$ Hz, 3H), 3.39 (ddd, $J=11.9, 8.5, 3.4$ Hz, 3H), 3.23-3.02 (m, 12H), 2.83 (dt, $J=9.6, 4.6$ Hz, 3H), 2.56 (q, $J=8.5$ Hz, 3H), 2.14 (dtd, $J=13.7, 7.1, 3.4$ Hz, 3H), 1.80-1.70 (m, 3H)。

实施例 28(化合物 104)

(2S,2'S,2"S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-5,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 5-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸的合成:

将 5-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸乙酯(4.5g)溶解在 THF(10mL)和水(10mL)的混合溶液中,加入氢氧化锂(2.0g),室温搅拌 3 小时。用稀盐酸(1.0M)溶液调节反应液的 pH 至 3,过滤,得到目标化合物(3.5g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.27(d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 8.04(d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.65(dd, $J=8.7, 2.0$ Hz, 1H)。

第二步: (5-溴苯并[b]噻吩-2-基)甲醇的合成:

将 5-溴苯并[b]噻吩-2-羧酸(200mg)溶解在 THF(15.0mL)中,反应液降温到 0°C ,滴加 BH_3 的四氢呋喃溶液(1.0M, 2.33mL),滴完反应继续搅拌 2 小时。滴加甲醇淬灭反应,反应液浓缩得到粗品;往粗品中加入乙酸乙酯,过滤,滤液浓缩得到目标化合物(1.6g)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.90(d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.43(dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 5.72(t, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.75(d, $J=5.8$ Hz, 2H)。

第三步: 5-溴-2-(溴甲基)苯并[b]噻吩的合成:

将(5-溴苯并[b]噻吩-2-基)甲醇(2.5g)溶解在 DCM(20mL)中,室温下加入 HBr(15mL, 48%),反应液升

温到 45°C 搅拌 16 小时。TLC 显示原料反应完，在冰水浴下，向反应液缓慢加入饱和的碳酸氢钠溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(2.7g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08(d, J=1.9 Hz, 1H), 7.93(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.52(dd, J=8.6, 1.9 Hz, 2H), 5.10(s, 2H)。

第四步：(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(5-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(609mg)溶于无水 THF(10mL)中，反应液降温到 0°C，滴加双三甲基硅基胺基锂(1.83mL, 1.0M)，保持温度搅拌 30 分钟。滴加 5-溴-2-(溴甲基)苯并[b]噻吩(400mg)的四氢呋喃溶液(5mL)；反应液缓慢升温到室温，搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全，在冰水浴下，向反应液缓慢加入饱和的氯化铵溶液淬灭反应，用乙酸乙酯萃取，干燥，过滤，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标产物(900mg)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=513.13。

第五步：(S)-3-(5-溴苯并[b]噻吩-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成：

将(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(5-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg)溶解在 THF(10mL)中，反应液降温到 0°C，加入 H₂O₂/H₂O(47.5mg)，搅拌 15 分钟。继续搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完全，在冰水浴下，向反应液缓慢加入亚硫酸氢钠(75mg)水溶液淬灭，调节 pH 到 3，用乙酸乙酯萃取，干燥，过滤，浓缩溶液得到目标化合物(148mg, 粗品)，直接投下一步。LCMS (ESI) [M+Na]⁺=476.19

第六步：(R)-3-((S)-3-(5-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(S)-3-(5-溴苯并[b]噻吩-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(250mg)溶解在 2-甲基四氢呋喃(10mL)中，加入 N,N'-二异丙基亚胺化氨基甲酸叔丁酯(551mg)，室温搅拌 15 分钟，反应液在 65°C 下搅拌过夜。TLC 显示反应完全，反应液过滤，滤饼用甲基叔丁基醚洗涤，合并滤液，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(140mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=510.12。

第七步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-3-(5-溴苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(240mg)、醋酸钨(21.1mg)、1,4-双(三苯基膦)丁烷(40mg)、N-甲酰糖精(298mg)、碳酸钠(242mg)和三乙基硅烷(82mg)溶解在 DMF(5mL)中，在氮气保护下，将反应液升温到 75°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全，向反应液加入水淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到产物(100mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=460.2。

第八步：(R)-3-((S)-3-(5-(氨基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg)溶解在甲醇(2mL)，加入氨甲醇(0.19mL, 7M)，室温搅拌 30 分钟；加入氰基硼氢化钠(47.1mg)，微波 60°C 搅拌 1.5 小时。液质检测反应完全，将反应液过滤，滤液浓缩，用反相柱分离纯化(C₁₈, 水:乙腈=40%)得到目标化合物(30mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=461.36。

第九步：3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(苯并[b]噻吩-5,2-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成：

将(R)-3-((S)-3-(5-(氨基甲基)苯并[b]噻吩-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(20mg)和(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(20mg)溶解在 THF(3.0mL)中,在氮气保护下,室温搅拌 3 小时;然后,加入氰基硼氢化钠(5.65mg)到反应液中,继续搅拌 13 小时。液质显示反应完全,向反应液加入水淬灭,用乙酸乙酯萃取,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(20mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=904.26$ 。

第十步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-5,2-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

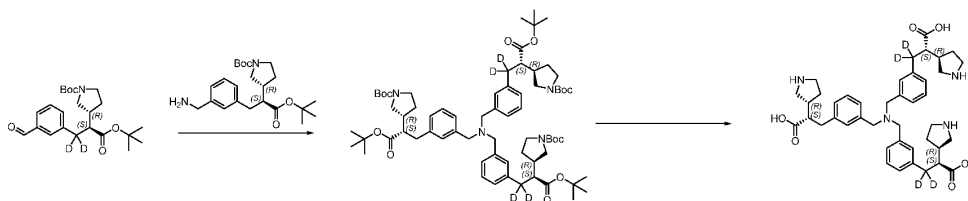
将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(苯并[b]噻吩-5,2-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(20mg)和(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基苯并[b]噻吩-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10mg)和一滴醋酸溶解在 THF(3.0mL)中,氮气保护下,室温搅拌 3 小时;加入氰基硼氢化钠(3.0mg),继续搅拌 13 小时。向反应液加入水淬灭,萃取,干燥,过滤,浓缩得到粗品,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(20mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1347.80$

第十一步: (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-5,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-5,2-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(20mg)溶于二氯甲烷(4mL),加入三氟乙酸(17.1mg),反应在室温下反应过夜。反应液浓缩,粗品用 Prep-HPLC 分离纯化得到目标化合物(5mg)。LCMS (ESI) $(M+H)^+=879.1$; 1H NMR(400 MHz, D_2O) δ 7.62(d, $J=8.3$ Hz, 3H), 7.40(s, 3H), 6.98(d, $J=8.2$ Hz, 3H), 6.92(s, 3H), 4.29(s, 6H), 3.54-3.41(m, 3H), 3.36-3.24(m, 3H), 3.20-2.90(m, 14H), 2.75-2.62(m, 3H), 2.51-2.38(m, 3H), 2.11-1.98(m, 3H), 1.73-1.59(m, 3H)。

实施例 29(化合物 105)

(2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸-3,3- d_2)的制备:



第一步: 3,3'-((2S,2'S)-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基-1,1- d_2))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

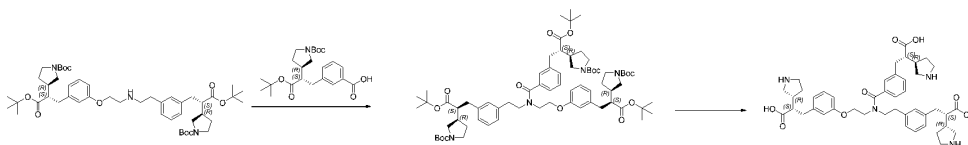
将(R)-3-((S)-3-(3-(氨基甲基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(48mg, 0.12mmol, 1eq)加入到(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基-3,3- d_2)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110mg, 0.27mmol, 2.2eq)的四氢呋喃(1mL)中,滴加一滴乙酸,室温下搅拌 0.5 小时,加入氰基硼氢化钠(18mg, 0.3mmol, 2.5eq)。室温下搅拌过夜。TLC 监测反应完全。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应,加入乙酸乙酯和水,萃取分液,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,柱层析纯化得到目标化合物。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1184.81$ 。

第二步：(2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸-3,3-*d*₂)的合成：

将 3,3'-((2S,2'S)-((((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基-1,1-*d*₂))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(60mg, 0.05mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(2mL)，加入盐酸/1,4-二氧六环(2mL)，室温下搅拌过夜，液质监测反应完全。将溶剂旋干，用 Prep-HPLC 分离纯化(C₁₈, 10mmol/L NH₄HCO₃ in water, MeCN)，得到目标化合物(11.4mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=715.68; ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.29-7.21 (m, 3H), 7.20-7.05 (m, 9H), 3.72-3.41 (m, 6H), 3.37-3.23 (m, 6H), 3.18-3.04 (m, 3H), 2.89-2.64 (m, 5H), 2.44-2.27 (m, 6H), 2.13-1.94 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 3H).

实施例 30(化合物 106)

(S)-3-(3-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)丙酸的制备：



第一步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

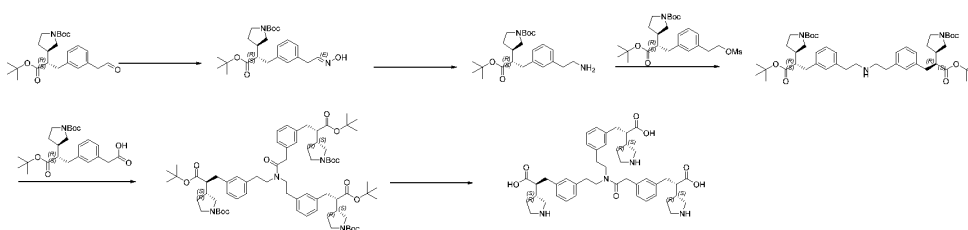
将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg, 0.14mmol, 1.0eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)，室温下加入 3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯甲酸(72mg, 0.17mmol, 1.2eq)，O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(109mg, 0.29mmol, 2.0eq)和二异丙基乙胺(56mg, 0.43mmol, 3.0eq)。室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取，有机相干燥，过滤，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=1237.9。

第二步：(S)-3-(3-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-N-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)丙酸的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲酰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(70mg, 0.06mmol)溶于盐酸/1,4-二氧六环(4mL)，室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用制备色谱分离纯化得到目标化合物(11.7mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=769.5; ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.31-6.91 (m, 7H), 6.89-6.65 (m, 4H), 6.49 (d, J=85.2 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.12 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.01 (t, J=5.3 Hz, 1H), 3.96-3.73 (m, 2H), 3.55 (dt, J=29.9, 6.6 Hz, 3H), 3.43-3.26 (m, 6H), 3.20-3.08 (m, 3H), 2.86-2.62 (m, 9H), 2.47-2.23 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 1.67 (d, J=12.1 Hz, 3H).

实施例 31(化合物 107)

(2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备：



第一步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((E)-2-(羟基亚氨基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(2-氧代乙基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1000mg)溶于乙醇(20mL)，加入羟胺盐酸盐(250mg)，氮气保护，室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液加水，用乙酸乙酯萃取，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(900mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=433.3$

第二步：(R)-3-((S)-3-(2-氨基乙基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将第一步产物(900mg)溶于甲醇(10mL)，加入钯碳(150mg)；在氢气氛围下，室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(600mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=419.3$

第三步：将 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成：

将第二步产物(219mg)溶于乙腈(10mL)，加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((甲磺酰)氧基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg)和碳酸钾(78mg)；反应液在 80℃下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(240mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=820.6$ 。

第四步：3,3'-((2S,2'S)-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成：

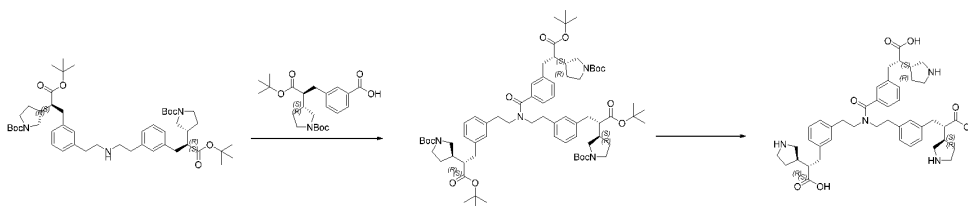
将第三步产物(120mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)，加入 2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酸(70mg)，O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟磷酸酯(56mg)和二异丙基乙胺(28mg)；反应液在室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液加水稀释，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1235.8$

第五步：(2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成：

将第四步产物(70mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(4mL)，室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用制备色谱分离纯化得到目标化合物(29.99mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=767.4$ ； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.27-7.14 (m, 3H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.99-6.91 (m, 4H), 6.75-6.68 (m, 2H), 3.49 (dt, $J=11.1$, 7.6 Hz, 4H), 3.43-3.31 (m, 4H), 3.25 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.21-3.05 (m, 5H), 3.00-2.92 (m, 3H), 2.86-2.73 (m, 8H), 2.65 (q, $J=7.2$, 6.7 Hz, 5H), 2.50-2.37 (m, 3H), 2.10 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.70 (dq, $J=12.9$, 3.5 Hz, 3H)。

实施例 32(化合物 108)

(2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯甲酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3,3'-((2S,2'S)-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯甲酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

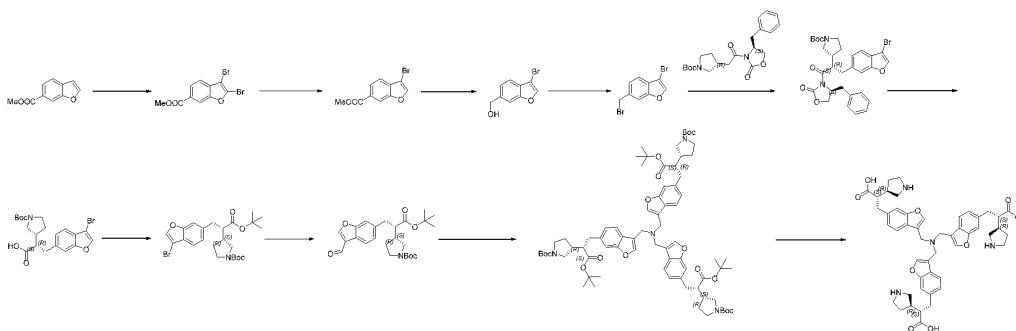
将 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(120mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 加入 3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯甲酸(74mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(111mg)和二异丙基乙胺(57mg)。室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1221.9$

第二步: (2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯甲酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯甲酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(70mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(4mL), 室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用制备色谱分离纯化得到目标化合物(8.41mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=753.5$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.26 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 4H), 7.09 (dd, $J=7.6, 4.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.72-6.61 (m, 2H), 6.48 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.76 (dq, $J=20.4, 6.8$ Hz, 2H), 3.39-3.26 (m, 8H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.95 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.86-2.77 (m, 4H), 2.68 (dd, $J=13.8, 7.0$ Hz, 3H), 2.58 (q, $J=5.0$ Hz, 3H), 2.48-2.22 (m, 7H), 2.04 (td, $J=6.3, 3.5$ Hz, 3H), 1.72-1.60 (m, 3H)。

实施例 33(化合物 109)

(R,R,2S,2'S,2"S)-3,3',3''-(7,7',7''-(次氮杂三(亚甲基))三(苯并呋喃-7,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 2,3-二溴苯并呋喃-6-羧酸甲酯的合成:

将苯并呋喃-6-羧酸甲酯(5.0g, 28.4mmol, 1eq)溶于二氯甲烷(50mL), 加入液溴(5.1g, 31.2mmol, 1.1eq),

在-10℃条件下搅拌 1 小时；TLC 检测反应完全。加入饱和的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液，用二氯甲烷萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物(8.0g)。CMS(ESI)[M+H]⁺=332.6。

第二步：3-溴-5-(溴甲基)苯并噻吩的合成：

将 2,3-二溴苯并呋喃-6-羧酸甲酯(8g, 23.95mmol, 1eq)溶于 THF(100mL)和 MeOH(20mL)的混合溶剂中，加入碳酸铯(15.61g, 47.91mmol, 2eq)，室温搅拌 2.5 小时，TLC 检测反应完全，过滤，滤液加水，用乙酸乙酯萃取，有机相使用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)打浆得到目标化合物(6.4g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=254.9。

第三步：(3-溴苯并呋喃-6-基)甲醇的合成：

将 3-溴苯并呋喃-6-羧酸甲酯(6.4g, 25.09mmol, 1eq)溶解于 THF(80mL)，在氮气保护下，加入硼氢化锂(2732.53mg, 125.46mmol, 5eq)，30℃搅拌 6 小时，液质检测反应完全。加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和氯化钠洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品。该粗品用混合溶剂(石油醚:乙酸乙酯=10:1, 20mL)打浆得到目标化合物(5.6g)。

第四步：3-溴-6-(溴甲基)苯并呋喃的合成：

将(3-溴苯并呋喃-6-基)甲醇(5.6g, 24.70mmol, 1eq)溶于二氯甲烷(100mL)，加入氢溴酸水溶液(20mL, 40%)；在 45℃条件下，封管搅拌 16 个小时；TLC(石油醚 100%)显示反应完全。加饱和碳酸钠溶液(150mL)调至中性，用二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到目标化合物(5.4g)。

第五步：(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑啉-3-基)-3-(3-溴苯并呋喃-6-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑啉-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.31g, 13.66mmol, 1.1eq)溶于四氢呋喃(50mL)中，用冰浴降温到 0℃，滴加双三甲基硅基胺基锂(16.14mL, 16.14mmol, 1.3eq, 1.0M)，滴加完成后，继续搅拌 30 分钟；缓慢滴加 3-溴-6-(溴甲基)苯并呋喃(3.6g, 12.42mmol, 1.0eq)的四氢呋喃溶液(20mL)。在 25℃和氮气保护的条件下继续搅拌 16 个小时。液质检测反应完全，将反应液加入到饱和的氯化铵水溶液中，用乙酸乙酯萃取，用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩，柱层析纯化(二氯甲烷:甲醇=98:2)得到目标化合物(5.4g)。LCMS (ESI) [M+Na]⁺=619.3

第六步：(S)-3-(3-溴苯并呋喃-6-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成：

将(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑啉-3-基)-3-(3-溴苯并呋喃-6-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.3g, 8.87mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(50mL)中，用冰水浴降温到 0℃，加入双氧水(20mL, 176.4mmol, 19.89eq, 30%含量)和氢氧化锂(320mg, 13.31mmol, 1.5eq)的水溶液(20mL)。在氮气保护下继续搅拌 16 个小时，液质检测反应完全。加入饱和的亚硫酸钠溶液，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物(5.0g)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基]⁺=382.10。

第七步：(R)-3-((S)-3-(3-溴苯并呋喃-6-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(S)-3-(3-溴苯并呋喃-6-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(4.9g, 11.18mmol, 1eq)，溶于 2-甲基四氢呋喃(50mL)中，加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(6.72g, 33.54mmol, 3eq)；在氮气保护下，将反应液的温度升至 70℃，搅拌 3 小时。液质显示反应完成，降至室温，硅藻土过滤，滤液旋干柱层析(石油醚:乙酸乙酯=90:10)，得到目标化合物(2.1g)。LCMS (ESI) [M+Na]⁺=516.0。

第八步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯并呋喃-6-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-3-(3-溴苯并呋喃-6-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.0g, 2.03mmol, 1.0eq)溶于甲苯(20mL)，加入醋酸钨(45.9mg, 0.203mmol, 0.1eq)，N,N,N',N'-四甲基乙二胺(424.6mg,

3.65mmol, 1.8eq)和双(金刚烷-1-基)(丁基)膦(145.6mg, 0.406mmol, 0.2eq)。向反应体系中充入一氧化碳气体至 1.2MPa, 再充入氢气达到 2.4MPa, 升温至 110°C, 搅拌 48 小时; TLC 检测反应完全, 过滤, 得到的滤液浓缩, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(570mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=466.4$ 。

第九步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-3,6-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

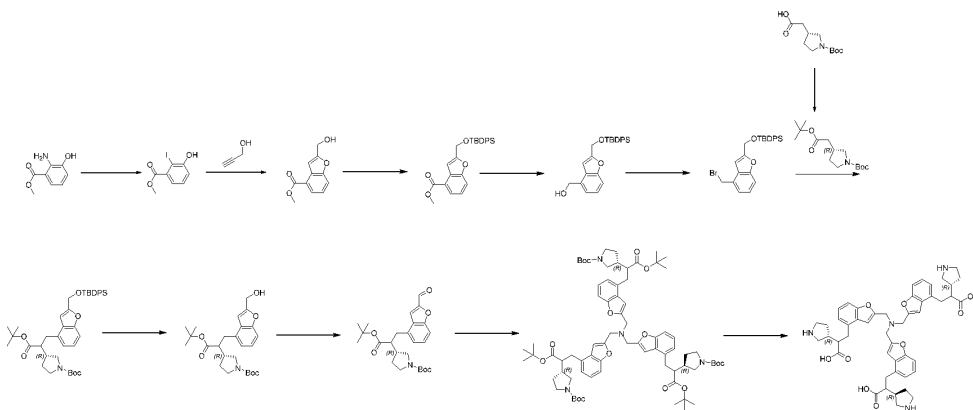
将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯并呋喃-6-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.34mmol, 1.0eq)溶于甲醇(2mL), 25°C下加入氨甲醇溶液(0.1mL, 7mol/L)和氰基硼氢化钠(62mg, 1.02mmol, 3.0eq), 加入 2 滴醋酸, 将温度升至 60°C, 搅拌 3 小时; 液质检测有产物生成。加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1), 得到目标化合物(42mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1300.1$ 。

第十步: (R,R,2S,2'S,2''S)-3,3',3''-(7,7',7''-(次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-7,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((3,3',3''-(次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-6,3-二基))三(1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-3,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(42mg, 0.03mmol, 1.0eq)溶于盐酸/1,4-二氧六环(3mL, 4.0M), 室温搅拌 3 小时。液质监测反应完全。反应液过滤, 得到目标化合物(2mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=831$; 1H NMR (EN1298-249-P): (400 MHz, D_2O) δ 7.21-7.27 (m, 6H), 7.03-6.98 (m, 3H), 6.85-6.88 (m, 3H), 4.73 (s, 6H), 3.38-3.21 (m, 6H), 3.17-3.27 (m, 4H), 2.89-2.81 (m, 9H), 2.62-2.58 (m, 3H), 2.48-2.52 (m, 3H), 2.26-2.21 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 3H)。

实施例 34(化合物 110)

3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-2,4-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3-羟基-2-碘苯甲酸甲酯的合成:

将 2-氨基-3-羟基苯甲酸甲酯(25g)溶于硫酸(90mL)和水(910mL)的混合溶液中, 将其降温到 0°C, 加入亚硝酸钠(11.25g, 配置成 25mL 的水溶液), 加入完成后, 反应液恢复至室温, 搅拌 20 分钟; 加入碘化钾(111.7g, 配置成 100mL 的水溶液), 温度升至 70°C, 搅拌 1.5 小时。液质监测反应完全。向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品。快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(20g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=279.2$ 。

第二步: 2-羟基苯并呋喃-4-羧酸甲酯的合成:

将 3-羟基-2-碘苯甲酸甲酯(20.0g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(200mL), 加入碘化亚铜(1.37g), 双三苯基

膦二氯化钯(5g), 三乙胺(21.86g)和丙炔醇(6.1g); 在氮气保护下, 将反应液的温度升至 75°C, 搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全, 向反应液中加入水和乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(11.0g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =207.4。

第三步: 2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-羧酸甲酯的合成:

将 2-羟甲基苯并呋喃-4-羧酸甲酯(11.0g)溶于二氯甲烷(80mL)中, 加入咪唑(4.5g)和叔丁基二苯基氯硅烷(13.0g)。反应液在室温下搅拌 16 个小时, 液质监测反应完全。过滤, 滤液浓缩得到粗产品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(12.2g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ =467.2。

第四步: (2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-基)甲醇的合成:

将 2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-羧酸甲酯(12.2g)溶于四氢呋喃(100mL)中, 在 0°C 下加入硼氢化锂(1.79g)。加入完成后, 反应液恢复至室温, 搅拌 16 个小时。液质监测反应完全, 向反应液加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(7.64g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ =439.4。

第五步: ((4-(溴甲基)苯并呋喃-2-基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷的合成:

将(2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-基)甲醇(2.0g)加入二氯甲烷(20mL)中, 在 0°C 下加入三溴化磷(1.95g), 搅拌 2 小时; TLC 监测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应。用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=100:1), 得到目标化合物(1.42g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =479.10。

第六步: (R)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(R)-2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)乙酸(25.0g)溶于二氯甲烷(200mL), 室温下, 加入 N,N'-二环己基碳二亚胺(22.5g), 叔丁醇(24.25mL)和 4-二甲氨基吡啶(13.3g); 室温搅拌 16 小时, 液质监测反应完全, 加入水和乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1), 得到目标化合物(24.0g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =286.5。

第七步: (3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(905mg)溶于四氢呋喃(10mL), 0°C 下缓慢的滴加双三甲基硅基胺基锂(4.8mL, 1.0M), 加入完成后, 在该温度下搅拌 30 分钟; 将((4-(溴甲基)苯并呋喃-2-基)甲氧基)(叔丁基)二苯基硅烷叔丁醇(1.42g)用四氢呋喃(10mL)溶解, 缓慢的滴加到反应体系中, 加入完成后, 反应液恢复至室温, 搅拌 3 小时。液质监测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(1.67g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ =684.2。

第八步: (3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-(羟甲基)苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-(((叔丁基二苯基硅基)氧基)甲基)苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.67g)溶于四氢呋喃(10mL), 室温下, 加入双四丁基氟化铵(3.19g), 室温搅拌 3 小时。液质监测反应完全, 加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 然后加入乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品(1.8g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ =468.4。

第九步: (3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-甲酰基苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-(羟甲基)苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.8g)溶于二氯甲烷(10mL)中, 室温下加入二氧化锰(1.76g), 反应液温度升至 60℃, 搅拌 3 小时。液质监测反应完全, 过滤反应液, 滤液浓缩, 快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(894mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=466.4$ 。

第十步: 3,3',3''-(((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-2,4-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

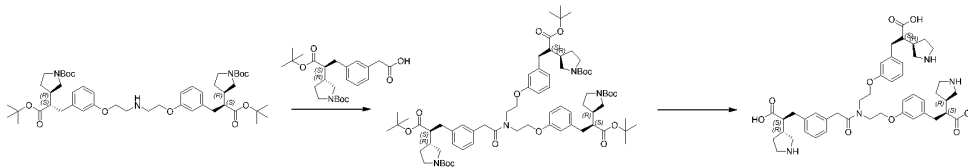
将(3R)-3-(1-(叔丁氧基)-3-(2-甲酰基苯并呋喃-4-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg)溶于甲醇(2mL), 室温下加入氨甲醇溶液(0.01mL, 7mol/L)和氰基硼氢化钠(84.8mg), 加入两滴醋酸, 将温度升至 60℃, 搅拌 3 小时。液质检测反应, 有产物生产。通过硅胶板分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到目标化合物(32mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1299.5$ 。

第十一步: 3,3',3''-(((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-2,4-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3''-(((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-2,4-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(32mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(5mL), 室温搅拌 3 小时。液质监测反应完全。反应液过滤, 得到目标化合物(4.41mg)。LC-MS: $[M+H]^+=831.5$; 1H NMR: (400 MHz, D_2O) δ 7.21-7.26(m, 6H), 7.03-6.98(m, 3H), 6.86-6.82(m, 3H), 4.73(s, 6H), 3.49-3.42(m, 1H), 3.38-3.24(m, 6H), 3.20-3.25(m, 3H), 2.89-2.81(m, 9H), 2.62-2.59(m, 3H), 2.51-2.47(m, 3H), 2.27-2.21(m, 3H), 1.72-1.68(m, 3H)。

实施例 35(化合物 111)

(2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3,3'-((2S,2'S)-((((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-(((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(100mg, 0.12mmol, 1eq)溶于乙酸乙酯(2mL)中, 加入 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸(52.74mg, 0.12mmol, 1eq), 1-丙基磷酸酐(116.11mg, 0.18mmol, 1.5eq, 50%的含量)和 N,N-二异丙氧基乙胺(47.16mg, 0.36mmol, 3eq); 在氮气保护下, 50℃下反应 16 小时。反应液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 四氢呋喃:石油醚=1:3), 得到目标化合物(75mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1167.5$ 。

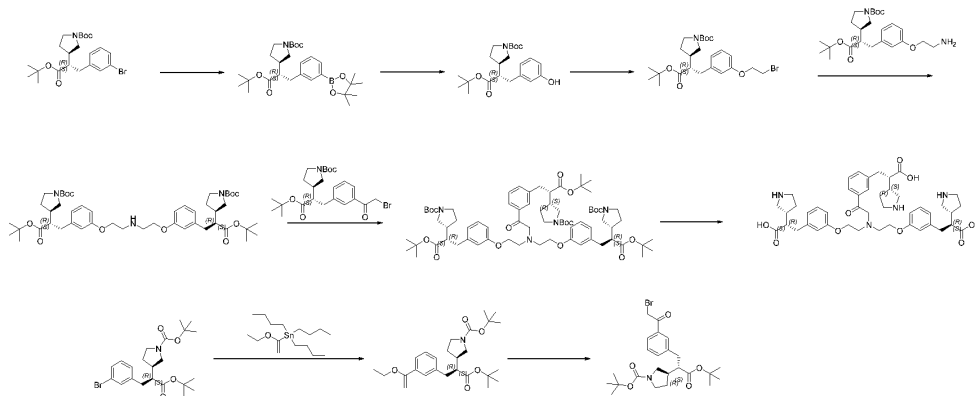
第二步: (2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将第一步产物(75mg, 0.06mmol, 1eq)溶于二氧六环(2mL)中, 加入盐酸/1,4-二氧六环(2mL), 在氮气保护下, 室温下反应 2 小时。反应液浓缩, 用 Prep-HPLC(0.1% NH_4HCO_3 in 水, 乙腈)分离纯化, 得到目标化合物(15.11mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=799.3$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.23-6.96 (m, 6H), 6.95-6.76 (m, 4H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.00 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.67-3.57 (m,

2H), 3.41-3.25 (m, 6H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.90-2.48 (m, 13H), 2.42-2.25 (m, 6H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 3H).

实施例 36(化合物 112)

(2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-2-氧代乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-((2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10g, 22.01mmol, 1.0eq)溶于1,4-二氧六环(100mL)中,加入联硼酸频那醇酯(11.18g, 44.02mmol, 2eq),乙酸钾(6.48g, 66.03mmol, 3eq)和1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钨(II)(1.61g, 2.2mmol, 0.1eq);在氮气保护下,加热至90°C,反应18小时。反应完毕后,过滤,浓缩得到粗品,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:四氢呋喃=10:1),得到目标化合物(10g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=524.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (s, 1H), 7.49 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 1H), 3.14-3.13 (m, 1H), 3.00 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.73 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 2.29 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 1.67-1.50 (m, 2H), 1.28 (s, 12H), 1.23 (s, 9H), 1.16 (s, 9H).

第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8g, 15.95mmol, 1eq)溶于甲醇(80mL)中,在冰浴下缓慢加入过氧化氢(18.09mL, 159.53mmol, 10eq, 30%含量),室温搅拌1小时。反应完毕后,反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩滤液得到粗品,用快速色谱分离纯化(Silica gel, 石油醚:四氢呋喃=5:1)得到目标化合物(4.8g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=414.0$ 。

第三步: (R)-3-((S)-3-(2-溴乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在闷罐中进行,将(R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.28mmol, 1eq)溶于乙腈(10mL)溶液中,加入1,2-二溴乙烷(1.2g, 6.39mmol, 5eq)和碳酸钾(529.54mg, 3.83mmol, 3eq),加热至70°C,搅拌18小时。反应完毕后,反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩滤液得到粗品,用快速色谱分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=5:1),得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=520.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.82-6.75 (m, 3H), 4.29-4.28 (m, 2H), 3.79 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.57-3.43 (m, 1H), 3.38-

3.36 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.99 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.70-2.68 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (s, 9H).

第四步: 3,3'-((2S,2'S)-(((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

在闷罐中进行, 将(R)-3-((S)-3-(2-溴乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.6mmol, 1eq)溶于乙腈(5mL)中, 加入(3R)-3-[(2S)-3-[3-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(261.55mg, 0.6mmol, 1eq)和碳酸钾(249.55mg, 1.81mmol, 3eq); 在氮气保护下, 加热至 90°C 反应 18 小时。向反应液中加入水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 用快速色谱分离纯化(乙酸乙酯:石油醚=2:1), 得到目标化合物(180mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=852.9$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.23-7.21 (m, 2H), 6.87-6.80 (m, 6H), 4.31-4.20 (m, 4H), 3.64-3.59 (m, 2H), 3.55-3.47 (m, 4H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.99 (d, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.72 (d, $J=8.2$ Hz, 4H), 2.34-2.17 (m, 3H), 2.01 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 3H), 1.40 (s, 18H), 1.25 (s, 18H).

第五步: ((3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-(1-乙氧基乙烯基)苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 0.88mmol, 1eq)溶于二氧六环(8mL)中, 加入三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(635.81mg, 1.76mmol, 2eq)和二(三苯基膦)二氯化钯(61.79mg, 0.09mmol, 0.1eq); 在氮气氛围下, 加热至 100°C 搅拌 1 小时。反应液降到室温, 加入氟化钾饱和溶液和二氯甲烷, 搅拌 0.5 小时。用二氯甲烷萃取, 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后得到粗产物(350mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=468.2$ 。

第六步: (3R)-3-[(2S)-3-[3-(2-溴乙酰基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-(1-乙氧基乙烯基)苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(350mg, 0.79mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(10mL)和水(0.4mL)中, 加入 N-溴代丁二酰亚胺(139.8mg, 0.79mmol, 1eq), 在氮气氛围下, 25°C 搅拌 30 分钟。反应液加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:二氯甲烷=5:1)得到目标化合物(220mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=396.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.88-7.82 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 2H), 4.94-4.86 (m, 2H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.02 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.87-2.79 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.34-2.26 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H), 1.61-1.60 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (s, 9H).

第七步: 3,3'-((2S,2'S)-((((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)-2-氧代乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

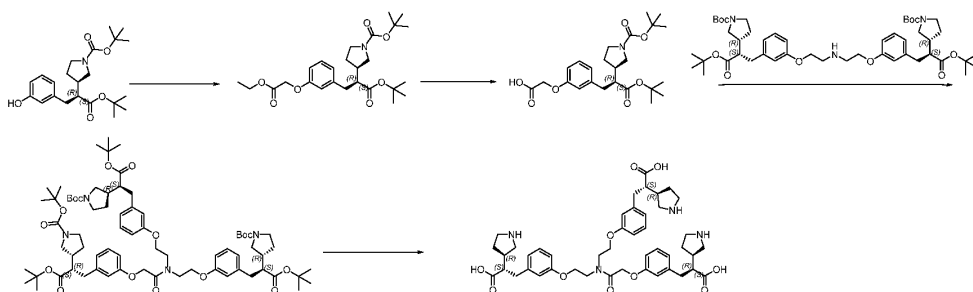
将 3,3'-((2S,2'S)-(((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(44mg)溶于乙腈(2mL)中, 加入(3R)-3-[(2S)-3-[3-(2-溴乙酰基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(25.63mg)和碳酸钾(42.82mg); 在氮气氛围下, 加热至 60°C, 搅拌 2 小时。反应液加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 用 TLC 硅胶板(乙酸乙酯:石油醚=1:5)纯化, 得到目标化合物(40mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1266.9$ 。

第八步: (2S)-3-(3-{2-[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基}苯氧基]乙基}(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基}苯基)-2-氧代乙基)氨基]乙氧基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-((((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)-2-氧代乙基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(27mg)溶于二氧六环(0.5mL)中,加入盐酸-1,4-二氧六环(0.5mL, 4M);在氮气氛围下, 20°C搅拌 2 小时。反应完毕后,反应液浓缩,经反相制备(0.1%氨水-乙腈体系)纯化得到目标化合物(16mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=799.3$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.65 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.12 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.59 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.34-4.27 (m, 4H), 3.76-3.60 (m, 4H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.43-3.31 (m, 5H), 3.21-3.12 (m, 3H), 2.93-2.80 (m, 3H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.68-2.53 (m, 4H), 2.43-2.32 (m, 6H), 2.08-2.00 (m, 3H), 1.70-1.60 (m, 3H)。

实施例 37(化合物 113)

(2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 1.02mmol, 1.0eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入溴乙酸乙酯(256mg, 1.54mmol, 1.5eq)和碳酸钾(432mg, 3.06mmol, 3.0eq);室温搅拌 24 小时,液质检测反应完全。反应液浓缩得到粗品,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=478.0$ 。

第二步: 2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酸的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(300mg, 0.63mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃/水(3:1, 12mL),加入氢氧化锂一水合物(27mg, 0.63mmol, 1.0eq),室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(200mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=394.0$ 。

第三步: 3,3'-((2S,2'S)-((((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-(((氮烷二基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(100mg, 0.12mmol, 1.0eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL),随后添加2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酸(58mg, 0.13mmol, 1.1eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(89mg, 0.23mmol, 2.0eq)和二异丙基乙胺(46mg, 0.35mmol, 3.0eq)。室温下搅拌 6 小时,液质检测反应完全,反应液加水稀释,乙酸乙酯萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到

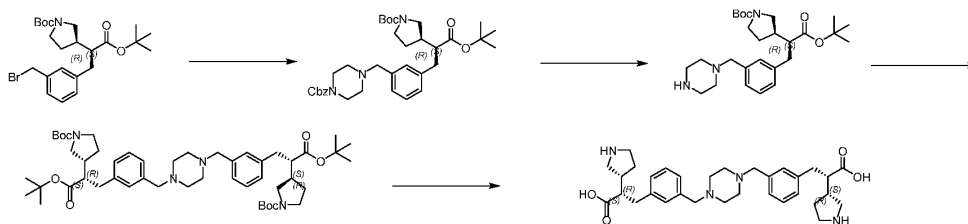
目标化合物(80mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1183.2$

第四步：(2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成：

将 3,3'-((2S,2'S)-((((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(80mg, 0.06mmol)溶于二氯甲烷(4mL)，加入三氟乙酸(1mL)，室温下搅拌 30 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用制备色谱分离纯化得到目标化合物(48.19mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=815.0$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.16 (dt, $J=22.4, 7.9$ Hz, 2H), 7.03 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.83-6.73 (m, 4H), 6.72-6.62 (m, 4H), 6.57 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.24 (t, $J=4.9$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.76 (q, $J=5.1, 4.2$ Hz, 4H), 3.45 (dt, $J=11.7, 8.4$ Hz, 2H), 3.32 (dddd, $J=23.3, 11.7, 8.6, 3.4$ Hz, 4H), 3.16 (dddd, $J=19.6, 7.4, 6.0, 4.1$ Hz, 3H), 2.93 (td, $J=12.4, 10.1$ Hz, 2H), 2.81-2.55 (m, 10H), 2.44 (p, $J=8.2$ Hz, 2H), 2.30 (q, $J=8.3$ Hz, 1H), 2.09 (dp, $J=12.5, 3.8$ Hz, 2H), 1.99 (ddt, $J=13.7, 7.1, 3.5$ Hz, 1H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.61-1.50 (m, 1H).

实施例 38(化合物 117)

(S)-3-(3-((4-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-((S)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备：



第一步：4-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)哌嗪-1-甲酸苄酯的合成：

将(R)-3-((S)-3-(3-(溴甲基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(30mg)和哌嗪-1-羧酸苄酯(15.6mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)，加入碳酸铯(42mg)；室温搅拌 3 小时，向反应液加入水淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标产物(30mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=608.1$ 。

第二步：(S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(哌嗪-1-基甲基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将 4-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)哌嗪-1-甲酸苄酯(30mg)和 Pd/C(69.5mg)溶解在甲醇(5.0mL)中，反应液被氢气球置换三次，室温搅拌过夜。过滤反应液，浓缩溶于得到目标产物(23mg)。LCMS (ESI) $[M+H-叔丁基]^+=418.3$

第三步：(S)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((4-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

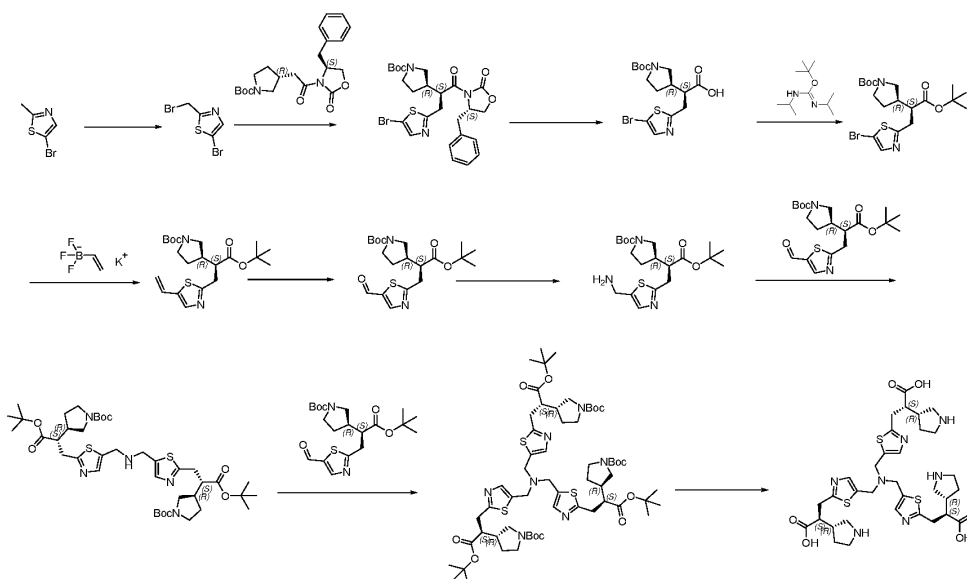
将(S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(哌嗪-1-基甲基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(23mg)，(R)-3-((S)-3-(3-(溴甲基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(26mg)和碳酸铯(32.8mg)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中。室温搅拌过夜，向反应液加入水淬灭，用乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩溶液得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标产物(36mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=861.1$ 。

第四步：(S)-3-(3-((4-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-2-((S)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备：

将(S)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((4-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)哌嗪-1-基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(36mg)溶于二氯甲烷(4mL)，加入三氟乙酸(47.9mg)。室温搅拌过夜，液质检测反应完全，浓缩反应液得到粗品，粗品用 Prep-HPLC 分离纯化得到目标产物(18mg)。LCMS (ESI)(M+H)⁺=549.0; ¹H NMR(400 MHz, D₂O)δ7.28-7.21(m, 2H), 7.15-7.09(m, 6H), 3.49(s, 4H), 3.46-3.41(m, 2H), 3.36-3.3(m, 3H), 3.2-3.13(m, 3H), 2.91-2.86(m, 3H), 2.78-2.68(m, 5H), 2.78-2.67(m, 6H), 2.44-2.35(m, 3H), 1.72-1.61(m, 3H)。

实施例 39(化合物 121)

(2S)-3-(5-{[双({2-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备：



第一步：5-溴-2-溴甲基-1,3-噻唑的合成：

将 5-溴-2-甲基-1,3-噻唑(4.5g, 25.27mmol, 1eq)溶于四氯化碳(90mL)中，在常温下加入过氧化二苯甲酰(0.31g, 1.26mmol, 0.05eq)和 N-溴代丁二酰亚胺(4.95g, 27.8mmol, 1.1eq)，将反应液在 80℃下搅拌 16 小时。液质检测反应完全。反应液过滤，滤液浓缩，进行柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(2.7g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=257.7; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (s, 1H), 4.67 (s, 2H)。

第二步：(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基]-3-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-{2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基]-2-氧代乙基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.42g, 6.22mmol, 0.8eq)溶于超干四氢呋喃(20mL)中，用冰水浴降到 0℃并加入双(三甲基硅基)胺基锂(11.67mL, 11.67mmol, 1.5eq, 1.0M)，0℃下搅拌 30 分钟，在该温度下缓慢加入 5-溴-2-溴甲基-1,3-噻唑(2g, 7.78mmol, 1eq)的四氢呋喃溶液(10mL)，加入完成后自然恢复至室温并搅拌 16 小时。液质显示反应完成，加入饱和的氯化铵溶液，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液旋干，粗品进行柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(1.0g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=564.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (s, 1H), 7.36-7.27 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.18-4.13 (m, 2H), 3.73-3.55 (m, 1H), 3.54-3.42

(m, 2H), 3.31-3.18 (m, 3H), 3.13-3.02 (m, 1H), 2.65-2.47 (m, 2H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

第三步: (2S)-3-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基]-3-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(6g, 10.63mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(60mL)中, 用冰水浴降到 0°C, 加入双氧水(7.2g, 212.58mmol, 20eq); 将氢氧化锂(509.13mg, 21.26mmol, 2eq)用水(20mL)溶解, 缓慢滴加入上述反应体系中, 滴加完毕, 让其自然恢复至室温并搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完全。加入饱和和无水亚硫酸钠溶液, 淬灭反应, 加入氢氧化钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取, 有机相丢弃; 水相用盐酸水溶液(1N)调节到 pH=5, 加入乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到目标化合物(4g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=405.1.

第四步: (3R)-3-[(2S)-3-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯:

将(2S)-3-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸(4g)溶于超干 2-甲基四氢呋喃(40mL)中, 在常温下加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(4.23g), 反应液在 70°C 下搅拌 3 小时。液质检测反应完全。将反应液过滤, 滤饼用甲基叔丁基醚淋洗, 合并滤液, 旋干得到粗品, 粗品进行柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(3.8g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=461.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 3.69-3.44 (m, 2H), 3.32-3.21 (m, 2H), 3.09-2.97 (m, 2H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.44-2.32 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.77-1.66 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.40 (s, 9H).

第五步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(5-溴-1,3-噻唑-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2g)溶于四氢呋喃(30mL)和水(6mL)中, 在常温下加入乙基三氟硼酸钾(2.76g), 磷酸钾(2.75g)和 Pd(dppf)Cl₂(317.7mg), 在氮气氛围下, 将混合液在 80°C 下搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成。将反应液用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取, 有机相干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品进行柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(1.4g)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=409.2.

第六步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-乙基-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.4g, 3.43mmol, 1eq)溶于二氯甲烷(30mL)和甲醇(3mL)中, 用干冰丙酮浴降至 -70°C, 向反应液中通足量氧气并用臭氧发生器将氧气转变成臭氧, 在该温度下搅拌 10 分钟, TLC 点板显示原料基本消耗完全。加入二甲硫醚淬灭反应, 将混合液旋干, 粗品进行柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(900mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=411.4; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 3.71-3.49 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.31-3.23 (m, 1H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.79-1.67 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

第七步: (3R)-3-[(2S)-3-[5-(氨基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg, 0.73mmol, 1eq)溶于氨甲醇溶液(6mL, 7M)中, 常温下加入冰乙酸(0.1mL), 反应液室温搅拌 0.5 小时, 加入氰基硼氢化钠(451.36mg, 7.3mmol, 10eq), 将反应液升温至 80°C 并搅拌 1 小时。LCMS 显示反应

完成。将反应液旋干，粗品进行柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/4)得到目标化合物(150mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=412.2$ 。

第八步：(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-{[(2-{[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-3-[5-(氨基甲基)-1,3-噻唑-2-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(150mg, 0.36mmol, 1eq)溶于异丙醇(2mL)中，在常温下加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(295.58mg, 0.72mmol, 2eq)和冰乙酸(0.05mL)，反应液室温搅拌 2 小时，然后加入氰基硼氢化钠(225.35mg, 3.64mmol, 10eq)，将反应液升温至 75°C 并搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液旋干，粗品进行柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/4)得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=806.4$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44 (s, 2H), 3.80 (s, 4H), 3.56-3.45 (m, 3H), 3.20-3.10 (m, 5H), 2.98-2.92 (m, 2H), 2.71-2.63 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 3H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.32 (s, 18H)。

第九步：(3R)-3-[(2S)-3-(5-{[双({2-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

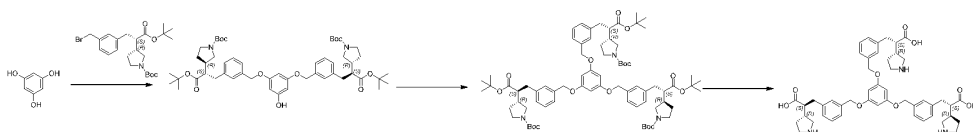
将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-{[(2-{[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(90mg, 0.11mmol, 1eq)溶于乙醇(3mL)，在常温下加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1,3-噻唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(91.67mg, 0.22mmol, 2eq)和冰乙酸(0.05mL)，应液室温搅拌 8 小时，之后加入氰基硼氢化钠(69.03mg, 1.12mmol, 10eq)，将反应液升温至 75°C，搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全。将反应液旋干，粗品进行反相柱层析(0.03% TFA in H₂O/ACN)得到目标化合物(45mg)。LCMS (ESI) $[M/2+H]^+=601.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 (s, 3H), 3.57 (s, 6H), 3.52-3.49 (m, 3H), 3.38-3.32 (m, 3H), 3.21-3.12 (m, 6H), 3.10-3.03 (m, 3H), 2.98-2.91 (m, 3H), 2.72-2.65 (m, 3H), 2.37-2.27 (m, 3H), 1.92-1.84 (m, 3H), 1.66-1.57 (m, 3H), 1.39 (s, 27H), 1.30 (s, 27H)。

第十步：(2S)-3-(5-{[双({2-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的合成：

将(3R)-3-[(2S)-3-(5-{[双({2-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)氨基]甲基}-1,3-噻唑-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(45mg, 0.04mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(2mL)中，常温下加入盐酸/1,4-二氧六环(2mL, 4M)溶液，室温搅 5 小时。LCMS 显示反应完成。将反应液旋干，粗品经过 prep-HPLC(30mmol NH₄HCO₃ in H₂O/ACN)得到目标化合物(18.02mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=732.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D₂O) δ 7.44 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 3.44-3.32 (m, 6H), 3.22-3.13 (m, 6H), 3.08-3.00 (m, 3H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 3H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 3H)。

实施例 40(化合物 122)

(2S,2'S,2"S)-3,3',3"-(((苯-1,3,5-三(氧基))三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备：



第一步: 3,3'-((2S,2'S)-(((5-羟基-1,3-亚苯基)双(氧基))双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

将间三苯酚(10mg)、(R)-3-((S)-3-(3-(溴甲基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(74.2 mg)、碳酸钾(33mg)溶解在 DMF(5.0mL)中, 反应液升温到 55°C, 搅拌 48 小时。滴加水淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物产物(20mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=901.1$ 。

第二步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-(((苯-1,3,5-三基三(氧基))三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

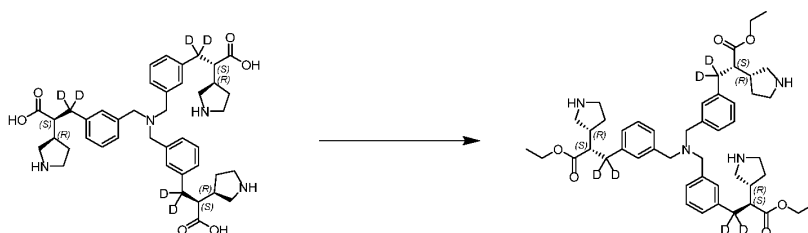
将 3,3'-((2S,2'S)-(((5-羟基-1,3-亚苯基)双(氧基))双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(20mg), (R)-3-((S)-3-(3-(溴甲基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(11mg)和碳酸钾(9.1mg)溶解在甲苯(3.0mL)中, 在氮气保护下, 升温至 120°C, 微波反应 3 小时。液质监测反应完全, 反应液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚: 乙酸乙酯=1:1)得到产物(18mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1188.3$ 。

第三步: (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-(((苯-1,3,5-三基三(氧基))三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-(((苯-1,3,5-三基三(氧基))三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(18mg)溶于二氯甲烷(4mL)中, 加入三氟乙酸(16.0mg), 在室温下搅拌过夜。液质监测反应完全, 反应液浓缩得到粗品, 粗品用 Prep-HPLC 分离纯化得到目标产物(2mg)。LCMS (ESI) $(M+H)^+=820.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D₂O) δ 7.31-6.98(m, 12H), 6.02(s, 3H), 4.62(s, 6H), 3.32-3.20(m, 3H), 3.19-2.97(m, 6H), 2.64(dd, J=22.0, 11.8 Hz, 6H), 2.46(dd, J=12.3, 4.0 Hz, 3H), 2.38-2.17(m, 6H), 2.02-1.85(m, 3H), 1.60(td, J=18.8, 10.7 Hz, 3H)。

实施例 41(化合物 123)

3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸-3,3'-d₂)三乙酯的制备:

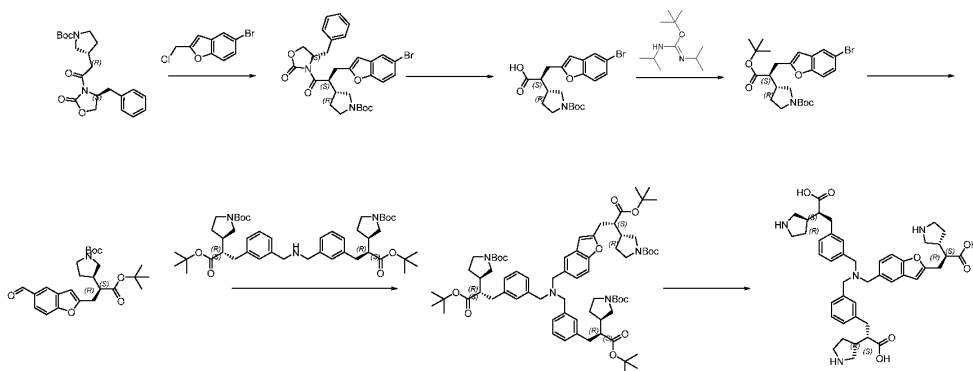


将(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸-3,3'-d₂)(92mg, 0.128mmol, 1eq)溶于乙醇(4mL), 加入浓硫酸(1mL), 在 75°C下搅拌过夜, 液质监测反应完全。将溶剂旋干, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C₁₈, 10mmol/L NH₄HCO₃ in water, MeCN), 得到目标化合物(61mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=801.71$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.40-7.25(m, 6H), 7.24-7.02(m, 6H), 4.14(s, 6H), 3.88-3.78(m, 6H), 3.62-3.55(m, 3H), 3.41-3.34(m, 3H), 3.25-3.17(m, 3H), 3.06-2.91(m, 6H), 2.83-2.72(m, 6H), 2.60-

2.51 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.72-1.61 (m, 3H), 0.88 (t, $J=7.1$ Hz, 9H).

实施例 42(化合物 126)

(2S,2'S)-3,3'-((((2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(5-溴苯并呋喃-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气保护和冰浴下,将双(三甲基甲硅基)氨基锂的溶液(0.57mL, 0.57mmol, 1.1eq, 1.0M in THF)滴加到(3R)-3-[2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-噁唑烷-3-基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.51mmol, 1eq)的四氢呋喃(5mL)中, 0°C下搅拌 30 分钟, 缓慢滴加 5-溴-2-(氯甲基)苯并呋喃(139mg, 0.57mmol, 1.1eq)的四氢呋喃(1mL)溶液, 将反应温度缓慢升高至室温, 搅拌 16 小时。使用冰浴冷却, 加入氯化铵饱和水溶液和水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 柱层析纯化得到目标化合物(240mg)。LCMS (ESI) $[M+H-叔丁基]^+=541.19$

第二步: (S)-3-(5-溴苯并呋喃-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将过氧化氢溶液(4mL, 3.51mmol, 1.5eq, 0.88M in H₂O)滴加到(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(5-溴苯并呋喃-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.4g, 2.34mmol, 1eq)的四氢呋喃溶液(30mL)中, 用冰浴冷却, 加入氢氧化锂(84mg, 3.51mmol, 1.5eq)的水(1mL)溶液, 将反应温度升到室温, 搅拌 3 小时; 液质检测反应完全, 反应液冷却到 0°C, 加入亚硫酸氢钠(1g)在水(5mL)中的溶液, 加入氢氧化钠的水溶液(5N)以反应混合物的 pH 提高到>12, 加入水和甲基叔丁基醚, 萃取分液, 有机相丢弃。向水相加入盐酸溶液(5N)调节 pH 至 3, 用甲基叔丁基醚萃取, 有机相依次用水, 饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到目标化合物(0.8g)。LCMS (ESI) $[M+H-叔丁基]^+=382.16$ 。

第三步: (R)-3-((S)-3-(5-溴苯并呋喃-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(S)-3-(5-溴苯并呋喃-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(870mg, 1.98mmol, 1eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(10mL), 加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(1983mg, 9.9mmol, 5eq), 在氮气保护下, 升温至 65°C 搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 过滤不溶物, 甲基叔丁基醚洗涤滤饼, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(0.8g)。LCMS (ESI) $[M+H-2\times叔丁基]^+=382.17$ 。

第四步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基苯并呋喃-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(5-溴苯并呋喃-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(598mg, 1.21mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中, 加入醋酸钨(54mg, 0.24mmol, 0.2eq), 1,4-双(二苯基膦)丁

烷(103mg, 0.24mmol, 0.2eq), N-乙酰基糖精(638mg, 3.02mmol, 2.5eq), 碳酸钠(320mg, 3.02mmol, 2.5eq)和三乙基硅烷(211mg, 1.81mmol, 1.5eq); 在氮气保护下, 加热至 75°C 搅拌 16 小时, 液质检测反应完全, 过滤不溶物, 甲基叔丁基醚洗涤滤饼, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, PE:EA=10:1)得到目标化合物(0.3g)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc-叔丁基]^+=288.24$ 。

第五步: 3,3'-((2S,2'S)-((((2-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并呋喃-5-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

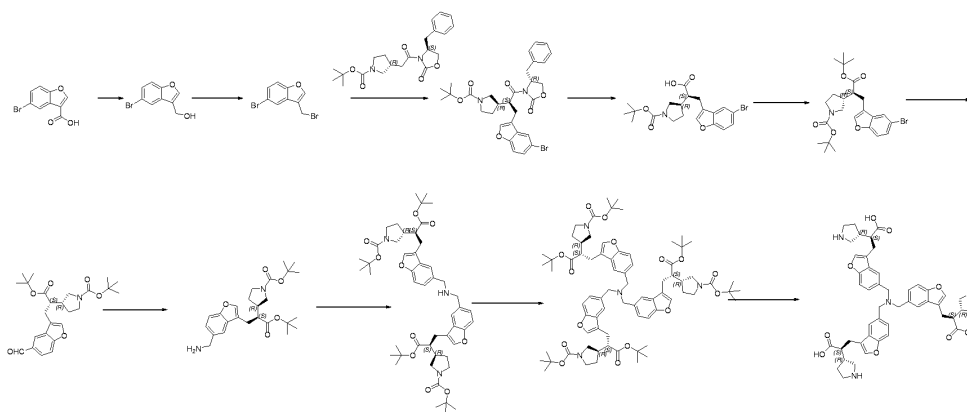
将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-乙酰基苯并呋喃-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(30mg, 0.07mmol, 1eq)和 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(55mg, 0.07mmol, 1eq)溶于四氢呋喃, 加入氰基硼氢化钠(8mg, 0.14mmol, 2eq)和一滴乙酸。在室温下搅拌过夜。液质监测反应完全。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 加入乙酸乙酯和水, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 柱层析纯化得到目标化合物(48mg)。LCMS (ESI) $[(M+H-Boc)/2]^+=560.66$ 。

第六步: (2S,2'S)-3,3'-((((2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-5-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-((((2-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并呋喃-5-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(35mg, 0.03mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(1mL)中, 加入盐酸/1,4-二氧六环(4M, 1mL), 在室温下搅拌过夜, 液质监测反应完全。将溶剂旋干, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C_{18} , 10mmol/L NH_4HCO_3 in water, MeCN), 得到目标化合物(12mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=751.60$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.44 (s, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 7H), 6.50 (s, 1H), 3.81-3.54 (m, 6H), 3.49-3.28 (m, 6H), 3.25-3.07 (m, 3H), 2.98-2.58 (m, 10H), 2.48-2.32 (m, 5H), 2.13-1.98 (m, 3H), 1.75-1.59 (m, 3H)。

实施例 43(化合物 127)

(2S)-3-(5-{双({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]-1-苯并呋喃-5-基}甲基)氨基甲基}-1-苯并呋喃-3-基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (5-溴-1-苯并呋喃-3-基)甲醇的合成:

将化合物 5-溴-1-苯并呋喃-3-羧酸(2g, 8.3mmol, 1eq)溶于四氢呋喃中(30mL)中, 冰浴条件下, 滴加硼烷四氢呋喃溶液(12.45mL, 12.45mmol, 1M, 1.5eq), 加完后缓慢升至室温, 搅拌 12 小时; TLC(石油醚/乙酸乙酯=3/1)检测发现原料反应完全, 反应液用甲醇淬灭, 浓缩旋蒸除掉溶剂, 柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚

=0-30%), 得到目标化合物(1.5g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.81(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.53(dt, *J*=8.7, 0.7 Hz, 1H), 7.41(dd, *J*=8.7, 2.1 Hz, 1H), 6.75(q, *J*=0.9 Hz, 1H), 5.53(t, *J*=5.9 Hz, 1H), 4.57(dd, *J*=5.9, 0.9 Hz, 2H).

第二步: 5-溴-3-(溴甲基)-1-苯并呋喃的制备:

将化合物(5-溴-1-苯并呋喃-3-基)甲醇(1g, 4.4mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)中, 冰浴条件下分批加入三溴化磷(1.19g, 4.4mmol, 1eq)。加完后升温至室温, 搅拌 2 小时; TLC(石油醚/乙酸乙酯)=6/1 检测, 发现原料反应完全, 反应液浓缩除掉溶剂, 柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=0-10%), 得到目标化合物(1.2g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.87(d, *J*=2.1 Hz, 1H), 7.59(d, *J*=8.8 Hz, 1H), 7.49(dd, *J*=9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 4.92(s, 2H).

第三步: (3R)-3-[(2S)-1-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(5-溴-1-苯并呋喃-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将化合物(3R)-3-{2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-氧代乙基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.41g, 6.21mmol, 1.2eq)溶于四氢呋喃(25mL)中, 冰浴条件下滴加双三甲基硅基胺基锂(7.24mL, 7.24mmol, 1.4eq, 1.0M)。滴加完比, 冰浴下搅拌 0.5 小时, 再将 5-溴-3-(溴甲基)-1-苯并呋喃

5-溴-3-(溴甲基)-1-苯并呋喃(1.5g, 5.17mmol, 1eq)的四氢呋喃(15mL)溶液滴入反应液中, 室温搅拌过夜。液质检测反应完全, 反应液用饱和氯化铵的冰水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=0-50%), 得到目标化合物(2.1g)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基]⁺=541.1。

第四步: (2S)-3-(5-溴-1-苯并呋喃-3-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸的合成:

将化合物(3R)-3-[(2S)-1-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(5-溴-1-苯并呋喃-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.1g, 3.51mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(30mL)中, 冰浴条件下加入过氧化氢溶液(239.07mg, 7.03mmol, 2eq, 30%含量), 加完后搅拌 5 分钟, 再滴加氢氧化锂(126.26mg, 5.27mmol, 1.5eq)的水溶液(3mL)。加完后缓慢升至室温, 搅拌 2 小时。液质显示反应完全, 向反应液中加入过硫酸氢钾溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到目标化合物(2g, 粗品)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基]⁺=382.0。

第五步: (3R)-3-[(2S)-3-(5-溴-1-苯并呋喃-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将化合物(2S)-3-(5-溴-1-苯并呋喃-3-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸(2g, 4.56mmol, 1eq)和 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(4.57g, 22.81mmol, 5eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(40mL)中, 升温至 65°C, 搅拌过夜。液质显示原料反应完全, 过滤, 用 2-甲基四氢呋喃洗涤, 滤液浓缩得到粗品, 柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=0-30%), 得到目标化合物(1.1g)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基 x2]⁺=382.0。

第六步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1-苯并呋喃-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将化合物(3R)-3-[(2S)-3-(5-溴-1-苯并呋喃-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.1g, 2.22mmol, 1eq), [4-(二苯基磷酰)丁基]二苯基磷(189.76mg, 0.44mmol, 0.2eq), 碳酸钠(589.52mg, 5.56mmol, 2.5eq), N-甲酰糖精(1.41g, 6.67mmol, 3eq), 三乙基硅烷(388.05mg, 3.34mmol, 1.5eq)和醋酸钼(99.9mg, 0.44mmol, 0.2eq)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中, 在氮气保护下, 升温至 75°C, 搅拌 12 小时。液质显示原料反应完全, 反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 经柱层析分离(乙酸乙酯/石油醚=0-60%), 得到目标化合物(700mg)。LCMS (ESI) [M+H-Boc-叔丁基]⁺=288.0。

第七步：(3R)-3-[(2S)-3-[5-(氨基甲基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

化合物(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1-苯并呋喃-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(150mg, 0.34mmol, 1eq)加入氨的甲醇溶液(7M, 3mL)中，加入适量 4A 分子筛。室温搅拌 40 分钟，向反应体系中加入氰基硼氢化钠(146.37mg, 2.37mmol, 7eq)。70℃微波加热 1 小时，液质显示原料反应完全，反应液旋蒸除溶剂，柱层析分离(甲醇/二氯甲烷=0-10%)，得到目标化合物(70mg)为。LCMS (ESI) $[M+H]^+=445.38$ 。

第八步：3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(苯并呋喃-5,3-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成：

化合物(3R)-3-[(2S)-3-[5-(氨基甲基)-1-苯并呋喃-3-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(70mg, 0.16mmol, 1eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁基)-3-(5-甲酰基-1-苯并呋喃-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(106.45mg, 0.24mmol, 1.5eq)溶于四氢呋喃(5mL)中，滴加一滴醋酸，室温搅拌 2 小时，加入氰基硼氢化钠(19.79mg, 0.32mmol, 2eq)，继续搅拌 12 小时，液质显示原料反应完全，反应液旋蒸除溶剂，柱层析分离(甲醇/二氯甲烷=0-10%)，得到目标化合物(150mg, 粗品)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=872.1$ 。

第九步：3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氮基三(亚甲基))三(苯并呋喃-5,3-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成：

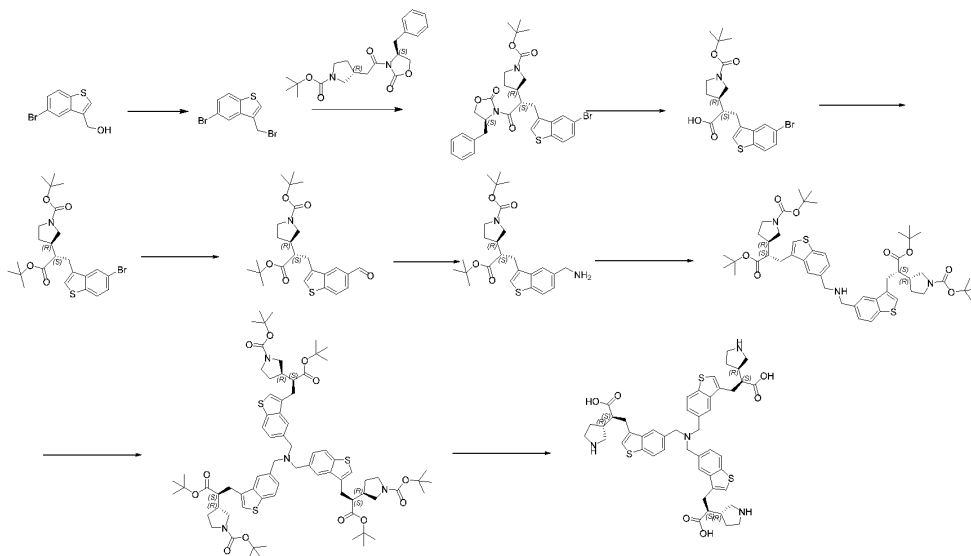
化合物 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(苯并呋喃-5,3-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(150mg, 0.17mmol, 1eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1-苯并呋喃-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(114.43mg, 0.26mmol, 1.5eq)溶于四氢呋喃(8mL)中，滴加一滴醋酸，室温搅拌 2 小时，加入氰基硼氢化钠(21.27mg, 0.34mmol, 2eq)。室温搅拌 12 小时，液质检测原料反应完全，反应液旋蒸除溶剂，柱层析分离(甲醇/二氯甲烷=0-10%)，得到目标化合物(150mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1299.2$ 。

第十步：(2S)-3-(5-{双({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]-1-苯并呋喃-5-基}甲基)氨基甲基}-1-苯并呋喃-3-基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的合成：

将化合物 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氮基三(亚甲基))三(苯并呋喃-5,3-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(100mg, 0.08mmol, 1eq)溶于二氯甲烷(5mL)中，滴加三氟乙酸(91.22mg, 0.8mmol, 10eq)，加完后，室温搅拌 12 小时，液质监测显示原料反应完全，反应液旋蒸除溶剂，残留物用乙腈溶解，过滤，滤液进行 Prep-HPLC 分离纯化(C₁₈, 0.1%FA in water, MeCN)，得到目标化合物(7.02mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=831.1$; ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 6.99 (s, 6H), 6.68 (s, 3H), 6.06 (s, 3H), 3.10 (s, 6H), 2.75 (d, J=71.9 Hz, 11H), 2.45 (s, 4H), 2.24 (s, 5H), 1.96 (s, 3H), 1.71 (s, 4H), 1.44 (s, 3H)。

实施例 44(化合物 128)

(2S)-3-(5-{双({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]-1-苯并噻吩-5-基}甲基)氨基甲基}-1-苯并噻吩-3-基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备：



第一步：5-溴-3-(溴甲基)-1-苯并噻吩的合成：

将化合物(5-溴-1-苯并噻吩-3-基)甲醇(900mg, 3.7mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(10mL)，冰浴条件下，分批加入三溴化磷(1.0g, 3.7mmol, 1eq)。加完后缓慢升至室温，搅拌反应 2 小时，TLC(石油醚/乙酸乙酯=8/1)检测，显示原料反应完全，浓缩反应液得到粗品，柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=0-10%)，得到目标化合物(1g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.15(d, *J*=2.0 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.02(d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.58(dd, *J*=8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.04(s, 2H)。

第二步：(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(5-溴-1-苯并噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

化合物(3R)-3-{2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-氧代乙基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.42g, 3.65mmol, 1.2eq)溶于四氢呋喃(25mL)中，冰浴条件下滴加双三甲基硅基胺基锂(711.93mg, 4.25mmol, 1 M, 1.4eq)。加完后冰浴下搅拌 30 分钟，将 5-溴-3-(溴乙基)-1-苯并噻吩(930mg, 3.04mmol, 1eq)的四氢呋喃(15mL)溶液慢慢滴加入反应液中，反应体系的温度缓慢升至室温，搅拌 2 小时；液质显示原料反应完全，反应液用饱和氯化铵的冰水溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到粗品，柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=0-30%)，得到目标化合物(1.3g)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基]⁺=557.1。

第三步：(2S)-3-(5-溴-1-苯并噻吩-3-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸的合成：

将化合物(3R)-3-[(2S)-1-[(4R)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(5-溴-1-苯并噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.2g, 1.96mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(40mL)中，冰浴条件下加入过氧化氢溶液(119.73mg, 3.52mmol, 1.8eq, 30%含量)，然后滴加氢氧化锂(70.26mg, 2.93mmol, 1.5eq)的水(10mL)溶液。加完后继续搅拌反应 2 小时，LCMS 显示原料反应完全，反应液用过硫酸氢钾溶液淬灭，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物(1.2g, 粗品)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基]⁺=398.0。

第四步：(3R)-3-[(2S)-3-(5-溴-1-苯并噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将化合物(2S)-3-(5-溴-1-苯并噻吩-3-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸(1.2g, 2.64mmol, 1eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(30mL)中，加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(2.12g, 10.56mmol, 4eq)；在氮气氛围下，反应液升温至 65℃，搅拌 12 小时。LCMS 显示原料反应完全，浓缩除去溶剂，柱层析纯化(乙酸乙

酯/石油醚=0-30%), 得到目标化合物(500mg)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基*2]⁺=398.0

第五步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1-苯并噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将化合物(3R)-3-[(2S)-3-(5-溴-1-苯并噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg, 0.98mmol, 1eq), [4-(二苯基磷酰)丁基]二苯基磷(83.54mg, 0.2mmol, 0.2eq), 碳酸钠(259.54mg, 2.45mmol, 2.5eq), N-甲酰糖精(827.42mg, 3.92mmol, 4eq), 三乙基硅烷(170.84mg, 1.47mmol, 1.5eq)和醋酸钨(43.98mg, 0.2mmol, 0.2eq)加入到N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中, 在氮气保护下, 升温至 75°C, 搅拌反应 12 小时; LCMS 显示原料反应完全, 反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 柱层析纯化(乙酸乙酯/石油醚=0-70%), 得到目标化合物(170mg)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=360.0。

第六步: (3R)-3-[(2S)-3-[5-(氨基甲基)-1-苯并噻吩-3-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的:

化合物(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1-苯并噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(60mg, 0.13mmol, 1eq)加入氨的甲醇溶液(2mL, 7M), 加入适量 4A 分子筛, 室温搅拌反应 40 分钟, 加入氰基硼氢化钠(56.5mg, 0.91mmol, 7eq)。70°C微波反应 1 小时, LCMS 显示原料反应完全, 反应液浓缩得到粗品, 柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷=0-10%), 得到目标化合物(35mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=461.0。

第七步: 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(苯并[b]噻吩-5,3-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

化合物(3R)-3-[(2S)-3-[5-(氨基甲基)-1-苯并噻吩-3-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(30mg, 0.07mmol, 1eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1-苯并噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(48.26mg, 0.11mmol, 1.5eq)溶于四氢呋喃(3mL)中, 滴加一滴醋酸, 室温搅拌反应 2 小时, 加入氰基硼氢化钠(8.66mg, 0.14mmol, 2eq), 继续搅拌 12 小时; 液质显示原料反应完全, 反应液浓缩得到粗品, 柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷=0-10%), 得到目标化合物(40mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=904.1。

第八步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氮基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-5,3-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸)三叔丁酯的合成:

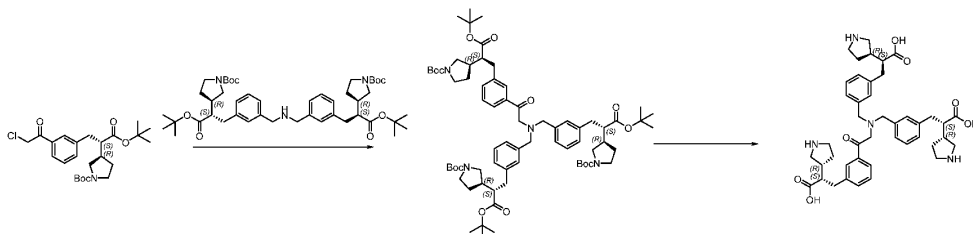
将化合物 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(苯并[b]噻吩-5,3-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(40mg, 0.04mmol, 1eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基-1-苯并噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(30.5mg, 0.07mmol, 1.5eq)溶于四氢呋喃(4mL)中, 滴加一滴醋酸, 室温搅拌反应 2 小时, 加入氰基硼氢化钠(4.1mg, 0.07mmol, 1.5eq), 继续搅拌 12 小时; LCMS 显示原料反应完全, 反应液浓缩除去溶剂得到粗品, 柱层析纯化(甲醇/二氯甲烷=0-10%), 得到目标化合物(20mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=1347.1。

第九步: (2S)-3-(5-{双({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]-1-苯并噻吩-5-基}甲基)氨基甲基)-1-苯并噻吩-3-基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸)的合成:

化合物 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氮基三(亚甲基))三(苯并[b]噻吩-5,3-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸)三叔丁酯(20mg, 0.01mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中, 滴加三氟乙酸(11.4mg, 0.1mmol, 10eq)。加完后室温搅拌反应 12 小时, LCMS 监测显示原料反应完全, 反应液浓缩除去溶剂, 残留物用乙腈溶解, 过滤, 进行 Prep-HPLC 分离纯化(C₁₈, 0.1%FA in water, MeCN)得到目标化合物(1.64mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=879.0; ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 8.16-7.57 (m, 3H), 7.53-6.56 (m, 9H), 3.41-2.70 (m, 15H), 2.56-1.95 (m, 12H), 1.93-1.33 (m, 9H)。

实施例 45(化合物 130)

(2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-2-氧代乙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3,3'-((2S,2'S)-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)-2-氧代乙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

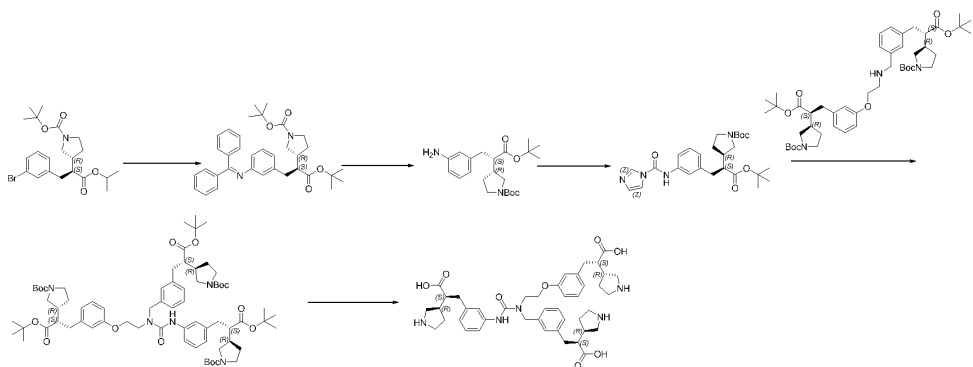
将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-氯乙酰基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg, 0.27mmol, 1.0eq)溶于 DMF(5mL),随后添加 3,3'-((2S,2'S)-((氮烷二基双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(252.35mg, 0.32mmol, 1.2eq)和碳酸钾(110mg, 0.8mmol, 3.0eq)。在 105°C下搅拌 24 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1207.2$

第二步: (2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-2-氧代乙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((2S,2'S)-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)-2-氧代乙基)氮烷二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(100mg, 0.08mmol)溶于盐酸/1,4-二氧六环(2mL), 室温下搅拌 36 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用制备色谱分离纯化得到目标化合物(45.78mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=739.1$; 1H NMR (400 MHz, 重水) δ 7.52-7.38 (m, 3H), 7.31 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.14-7.05 (m, 5H), 3.83 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J=5.0$ Hz, 3H), 3.55-3.02 (m, 10H), 3.01-2.62 (m, 8H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.45-2.27 (m, 6H), 2.03 (dt, $J=6.5, 3.6$ Hz, 3H), 1.71-1.58 (m, 3H)。

实施例 46(化合物 131)

(S)-3-(3-(3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-3-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)脲基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((二苯亚甲基)氨基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁

酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-异丙氧基-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(150mg, 0.34mmol, 1eq), 叔丁醇钠(50mg, 0.51mmol, 1.5eq), 1,1'-联萘-2,2'-双二苯膦(15mg, 0.02mmol, 0.07eq)和三(二亚苄基丙酮)钯(9mg, 0.01mmol, 0.03eq)加到1,4-二氧六环(2mL)中, 加入二苯甲酮亚胺(75mg, 0.41mmol, 1.2eq)。在氮气保护下, 90℃搅拌4小时。液质监测原料消耗完全, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯和水, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 柱层析纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(162mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=555.50。

第二步: (R)-3-((S)-3-(3-氨基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将第一步产物(400mg, 0.72mmol, 1eq)溶于THF(10mL), 加入柠檬酸(276mg, 1.44mmol, 2eq)。室温下搅拌过夜, 液质检测反应完全。反应液浓缩, 柱层析纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(250mg)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=291.0。

第三步: (R)-3-((S)-3-(1H-咪唑-1-甲酰胺基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将第二步产物(15mg, 0.04mmol, 1eq)和N,N'-羰基二咪唑(6.85mg, 0.044mmol, 1.1eq)溶于DCM(0.5mL), 加入三乙胺(7.77mg, 0.08mmol, 2eq)。在室温下搅拌2小时, TLC监测原料消耗完全。将溶剂旋干, 粗品直接用于下一步。

第四步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((1-(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)-3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)脲基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

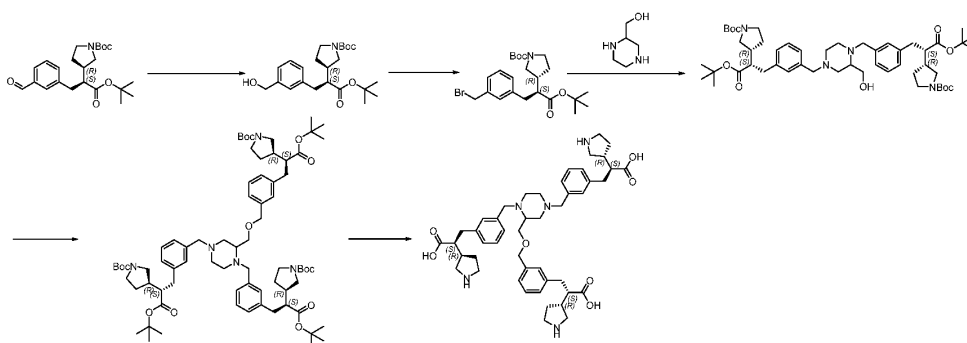
将第三步产物(45mg, 0.09mmol, 1eq), (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(75mg, 0.09mmol, 1eq)溶于THF(1mL), 加入三乙胺(18mg, 0.18mmol, 2eq)。在室温下搅拌过夜, 液质监测反应完全。加入乙酸乙酯和水, 分液萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标产物(60mg)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=1138.95。

第五步: (S)-3-(3-(3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)-3-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)脲基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将第四步产物(90mg, 0.07mmol, 1eq)溶于二氧六环(2mL), 在冰浴条件下加入盐酸/1,4-二氧六环(2mL, 4.0M); 室温下搅拌24小时。LCMS监测反应完全, 将溶剂旋干, 用Prep-HPLC分离纯化(C₁₈, 10mmol/L NH₄HCO₃ in water, MeCN), 得到目标化合物(10.7mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=770.64; ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.40-7.25 (m, 6H), 7.24-7.02 (m, 6H), 4.14 (s, 6H), 3.88-3.78 (m, 6H), 3.62-3.55 (m, 3H), 3.41-3.34 (m, 3H), 3.25-3.17 (m, 3H), 3.06-2.91 (m, 6H), 2.83-2.72 (m, 6H), 2.60-2.51 (m, 3H), 2.13-2.03 (m, 3H), 1.72-1.61 (m, 3H), 0.88 (t, J=7.1 Hz, 9H)。

实施例 47(化合物 132)

(2S,2'S)-3,3'-(((2-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氧基)甲基)哌嗪-1,4-二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苄基))双(2-((R)-四氢吡咯-3-基)丙酸)的制备:



第一步：(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-(羟甲基)苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2g, 4.96mmol, 1eq)溶于甲醇(20mL)中，在 0℃下加硼氢化钠(0.56g, 14.87mmol, 3eq)，反应液在 0℃下搅拌 1 小时。反应完毕后，向反应液中加水(40mL)淬灭和乙酸乙酯(30mL×3)，萃取分液，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，通过柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=3：1)，得到目标化合物(1.8g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=428.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.03 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.13 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.57-3.42 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 1H), 3.20-3.08 (m, 1H), 2.98 (t, $J=9.7$ Hz, 1H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (s, 9H).

第二步：(3R)-3-[(2S)-3-[3-(溴甲基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将第一步产物(2.2g, 5.42mmol, 1eq)溶于二氯甲烷(30mL)中，在 0℃下加三苯基膦(2.14g, 8.14mmol, 1.5eq)和四溴化碳(2.7g, 8.14mmol, 1.5eq)；反应在氮气保护下，0℃搅拌 1 小时。反应完毕后，向反应液中加水，用二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩的粗品，通过柱层析纯化(石油醚：乙酸乙酯=5：1)，得到目标化合物(1.7g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=490.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29-7.24 (m, 3H), 7.17-7.10 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.99 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H).

第三步：3,3'-((2S,2'S)-(((2-(羟甲基)哌嗪-1,4-二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成：

将哌嗪-2-基甲醇(40mg, 0.34mmol, 1eq)溶于乙腈(3mL)，加入第二步产物(477.79mg, 1.02mmol, 3eq)和 N,N-二异丙基乙胺(0.16mL, 1.02mmol, 3eq)；在氮气氛围下，70℃搅拌 18 小时。反应液浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 四氢呋喃：石油醚=1:1)，得到目标化合物(120mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=891.4$ 。

第四步：3,3'-((2S,2'S)-(((2-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)氧基)甲基)哌嗪-1,4-二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成：

将(3R)-3-[(2S)-3-[3-(溴甲基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(63.07mg, 0.13mmol, 1.5eq)溶于二氯甲烷(5mL)中，加入氧化银(16.64mg, 0.07mmol, 0.8eq)，四丁基碘化铵(16.58mg, 0.04mmol, 0.5eq)和第三步产物(80mg, 0.09mmol, 1eq)；在氮气保护下，25℃搅拌 18 小时。反应液过滤，浓缩，经 TLC 硅胶板(乙酸乙酯：石油醚=1:1)纯化得到目标产物(35mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1279.0$ 。

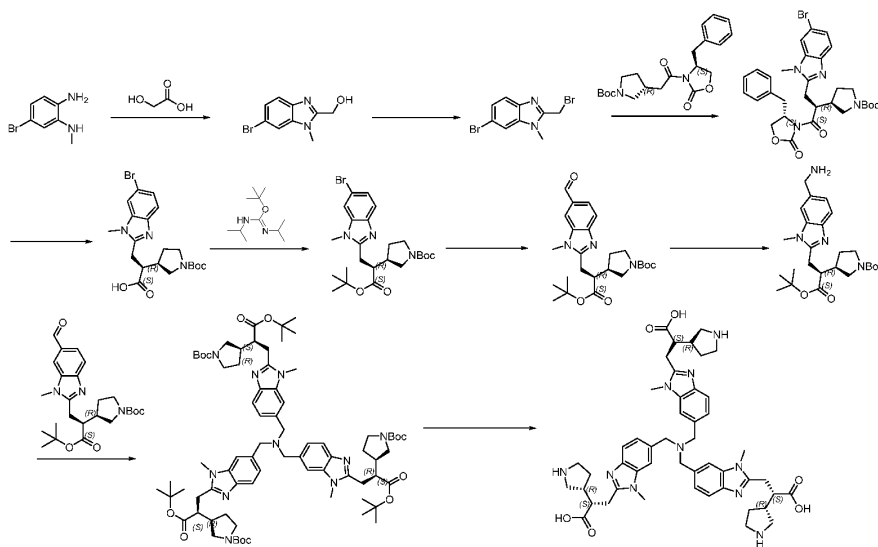
第五步：(2S,2'S)-3,3'-(((2-(((3-((S)-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氧基)甲基)哌嗪-1,4-二基)双

(亚甲基)双(3,1-亚苯基)双(2-((R)-四氢吡咯-3-基)丙酸)的合成:

将第四步产物(30mg, 0.02mmol, 1eq)溶于二氧六环(1mL), 加入盐酸/1,4-二氧六环(1mL, 4M); 在氮气氛围下, 25°C搅拌 3 小时。反应液浓缩, 经过反相制备(乙腈/碳酸氢铵体系)得到目标化合物(2.12mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=810.4$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.28-7.20 (m, 3H), 7.16-7.09 (m, 7H), 7.07-7.01 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.96 (t, $J=13.0$ Hz, 1H), 3.79-3.66 (m, 1H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.50-3.43 (m, 2H), 3.42-3.26 (m, 6H), 3.20-3.09 (m, 4H), 2.90-2.80 (m, 3H), 2.80-2.59 (m, 10H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.43-2.31 (m, 6H), 2.19-2.09 (m, 2H), 2.06-1.99 (m, 3H), 1.71-1.58 (m, 3H).

实施例 48(化合物 133)

(2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮三(亚甲基))三(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇的合成:

将 4-溴-2-甲基氨基苯胺(25g, 124.34mmol, 1.0eq)溶于水(160mL), 加入盐酸(110mL, 6M), 加入 2-羟基乙酸(47.28g, 621.7mmol, 5.0eq), 反应液在 100°C搅拌 2 小时。反应完毕后, 冷却至室温, 用氨水调节至 pH=9, 过滤, 滤饼用水冲洗, 干燥得到目标化合物(22g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=241.0$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J=8.5, 1.8$ Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.78 (s, 3H).

第二步: 6-溴-2-(溴甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑的合成:

将(6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲醇(22g, 91.26mmol, 1.0eq)溶于二氯甲烷(500mL)中, 冰浴下分批缓慢加入三溴化磷(247.02g, 912.56mmol, 10.0eq); 反应液在室温下反应 16 小时。反应体系倒入水中淬灭, 加碳酸钠水溶液调节 pH=9, 加入二氯甲烷(1L), 萃取分液, 有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品使用硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=2/1)得到目标化合物(22g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=302.9$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (dd, $J=8.6, 1.1$ Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).

第三步: (R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5.0g, 12.87mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(70mL), 在氮气保护下, 0°C滴加双三甲基硅基胺基锂(18.02mL, 18.02mmol, 1.4eq), 0°C搅拌 1

小时；6-溴-2-(溴甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑(5.87g, 19.31mmol, 1.5eq)溶于四氢呋喃中，冰浴下滴加入反应体系中，反应体系在室温下搅拌 2 小时。加入氯化铵水溶液(200mL)淬灭。用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干，粗产品采用快速色谱法分离纯化(二氧化硅，石油醚/四氢呋喃=3/1)纯化得到目标化合物(6.4g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=611.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.23-7.17 (m, 6H), 4.64 (s, 2H), 4.28 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.51-3.30 (m, 3H), 3.16-3.06 (m, 2H), 3.02 (t, $J=10.2$ Hz, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.77-2.67 (m, 1H), 2.56-2.47 (m, 1H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.82-1.65 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

第四步：(S)-3-(6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成：

将(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.5g, 10.63mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(80mL)，冰浴下加过氧化氢溶液(13mL)，将氢氧化锂(381.85mg, 15.94mmol, 1.5eq)溶于水后，冰浴条件下滴加至反应体系中；室温下搅拌 3 小时。液质监测反应完全，加入亚硫酸钠淬灭，加入碳酸钠水溶液调节 pH=10，使用乙酸乙酯萃取，保留水相，水相加入稀盐酸(1M)调节 pH=4，用二氯甲烷(100mL $\times$ 3)萃取，有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩至干得到目标产物(3.6g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=452.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 7.87 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J=8.5$, 1.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.51-3.35 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.08-2.95 (m, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.69 (dd, $J=21.2$, 10.7 Hz, 1H), 1.38 (d, $J=9.6$ Hz, 9H).

第五步：(R)-3-((S)-3-(6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(S)-3-(6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(3.2g, 7.07mmol, 1.0eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(20mL)，加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(4.25g, 21.22mmol, 3.0eq)，在氮气保护下，65°C 搅拌 16 小时。加四氢呋喃稀释，过滤，滤饼用乙腈冲洗，滤液浓缩后采用快速色谱法分离纯化(二氧化硅，石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到目标化合物(2.7g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=508.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=8.5$, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58-3.45 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.25-3.06 (m, 2H), 3.05-2.87 (m, 3H), 2.44-2.32 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.78-1.61 (m, 1H), 1.39 (d, $J=7.1$ Hz, 9H), 1.27 (s, 9H).

第六步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(6-甲酰基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-3-(6-溴-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 0.79mmol, 1.0eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中，依次加入碳酸钠(251.2mg, 2.37mmol, 3.0eq)，N-甲酰基糖精(417.1mg, 1.98mmol, 2.5eq)，1,4-双(二苯基膦)丁烷二氯化钯(95mg, 0.16mmol, 0.2eq)和三乙基硅烷(183.72mg, 1.58mmol, 2.0eq)；置换氮气后，反应液在 75°C 反应 16 小时。加水稀释，用乙酸乙酯萃取，有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩至干，粗产品采用快速色谱法分离纯化(二氧化硅，石油醚/四氢呋喃=1/1)纯化得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=458.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (s, 1H), 8.13 (d, $J=0.8$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J=8.3$, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.47 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.11-2.94 (m, 3H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.80-1.62 (m, 1H), 1.40 (d, $J=7.4$ Hz, 9H), 1.27 (s, 9H).

第七步：(R)-3-((S)-3-(6-(氨基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(6-甲酰基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg, 0.22mmol, 1.0eq)溶于甲醇(2mL)和氨甲醇(2mL, 7M)中, 加入一滴醋酸; 反应液在室温下搅拌 2 小时, 加入氰基硼氢化钠(68.01mg, 1.1mmol, 5eq), 80°C搅拌 2 小时。液质监测反应完全, 加水淬灭, 浓缩后采用反相色谱柱纯化(0.1%甲酸水)纯化得到目标化合物(60mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=459.2$ 。

第八步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

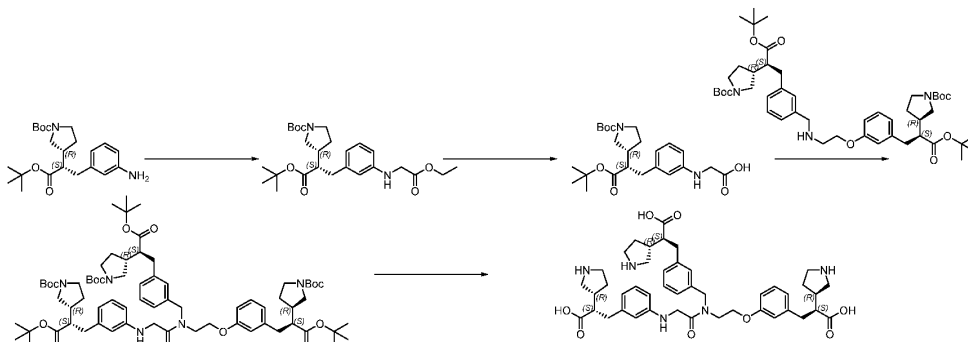
将(3R)-3-[(2S)-3-[6-(氨基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(50mg, 0.11mmol, 1.0eq)溶于乙醇(3mL)中, 加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(6-甲酰基-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(99.78mg, 0.22mmol, 2.0eq), 滴入一滴醋酸; 反应液在室温下搅拌 2 小时, 加入氰基硼氢化钠(67.41mg, 1.09mmol, 10eq), 70°C搅拌 5 小时后, 转至室温搅拌 13 小时。加水淬灭, 浓缩后采用反相色谱柱纯化(0.1%碳酸氢铵水)纯化得到目标化合物(40mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1341.7$ 。

第九步: (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-[6-({双[2-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-N-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基]甲基)氨基]甲基]-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(40mg, 0.029mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(2mL)中, 加入盐酸/1,4-二氧六环(2mL, 4M); 反应液在室温下搅拌 2 小时。反应完毕后, 浓缩至干, 加水溶解, 用氢氧化钠水溶液(1M)调节 pH=7, 浓缩后通过高压液相色谱(0.1% $\text{NH}_4\text{HCO}_3/\text{CH}_3\text{CN}$)纯化得到目标化合物(23mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=873.4$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.31 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 6.77 (d, $J=11.5$ Hz, 6H), 3.36 (s, 9H), 3.30-3.10 (m, 12H), 3.08-3.00 (m, 3H), 2.91 (dd, $J=16.5, 10.4$ Hz, 3H), 2.75-2.67 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 6H), 2.37-2.25 (m, 3H), 2.04-1.94 (m, 3H), 1.63 (dq, $J=12.7, 9.7$ Hz, 3H)。

实施例 49(化合物 134)

(S)-3-(3-((2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((2-乙氧基-2-氧代乙基)氨基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-(3-氨基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg)溶于 DMF(0.2mL), 加入溴乙酸乙酯(51mg)和碳酸钾(70mg); 反应液在 50°C 搅拌过夜, LCMS 监测反应完全。

加入乙酸乙酯和水, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 柱层析纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(60mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=377.3$ 。

第二步: (3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)甘氨酸的合成:

将第一步产物(85mg)溶于四氢呋喃(0.3mL)和 H_2O (0.3mL), 加入氢氧化锂(13mg)。反应液室温搅拌过夜, LCMS 监测反应完全, 将溶剂旋干, 柱层析纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(60mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=349.3$ 。

第三步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-3-(((2-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)(2-3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

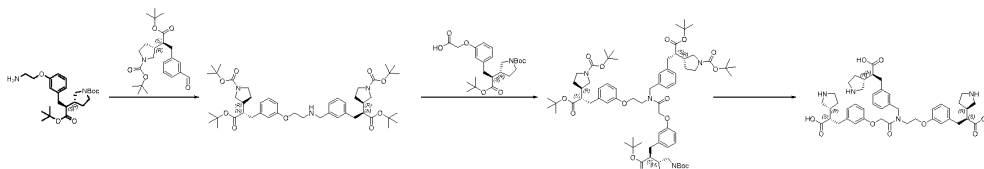
将第二步产物(60mg)和(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-3-(((2-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄氧基)乙基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(110mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL), 加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(76mg)和三乙胺(41mg); 反应液室温搅拌过夜, LCMS 监测反应完全。加入乙酸乙酯和水, 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 粗品经过柱层析纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到目标产物(105mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1152.97$ 。

第四步: (S)-3-3-(((2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将第三步产物(105mg)溶于 1,4-二氧六环(3mL), 加入盐酸/1,4-二氧六环(4.0M, 3mL); 室温下搅拌过夜, LCMS 监测反应完全。将溶剂旋干, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C_{18} , 10mmol/L NH_4HCO_3 in water, MeCN), 得到目标化合物(6mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=784.62$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.32-6.93 (m, 6H), 6.87-6.36 (m, 6H), 4.68-4.53 (m, 4H), 4.18-4.04 (m, 2H), 3.91-3.74 (m, 2H), 3.41-3.08 (m, 9H), 2.88-2.46 (m, 9H), 2.43-2.25 (m, 6H), 2.13-1.93 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 3H)。

实施例 50(化合物 135)

(S)-3-3-(((2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-3-(((2-3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄氧基)乙基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-3-3-(2-氨基乙氧基)苄基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(100mg)溶于甲醇(3mL), 室温下, 加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-3-甲酰基苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(93mg)和氧基硼氢化钠(7mg); 室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:5)得到目标化合物(90mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=822.77$ 。

第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-3-(((2-3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄氧基)-N-(2-3-(((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄氧基)乙基)乙酰氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第一步产物(100mg)溶于 DMF(5mL), 加入 2-3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-

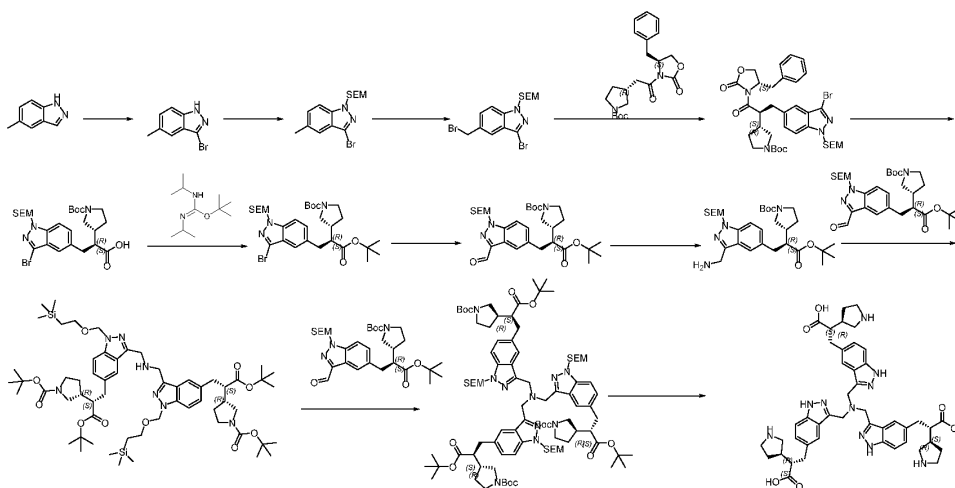
3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙酸(66mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(93mg)和 N,N-二异丙氧基乙胺(47mg)。室温下搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(120mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1253.75$ 。

第三步: (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将第二步产物(120mg)溶于二氯甲烷(5mL), 加入三氟乙酸(2mL); 室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用制备色谱分离纯化得到目标化合物(52.91mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=785.2$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.28-6.93 (m, 6H), 6.85-6.48 (m, 6H), 5.02 (s, 1H), 4.65 (d, $J=16.5$ Hz, 2H), 4.51 (d, $J=15.7$ Hz, 1H), 4.13-3.96 (m, 2H), 3.71 (q, $J=9.9, 7.7$ Hz, 2H), 3.45-3.19 (m, 6H), 3.18-3.05 (m, 3H), 2.83-2.53 (m, 8H), 2.52-2.19 (m, 7H), 2.01 (dtd, $J=12.1, 6.4, 5.7, 3.0$ Hz, 3H), 1.72-1.53 (m, 3H)。

实施例 51(化合物 52)

(2S)-3-(3-{[双({5-[(2S)-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]-1H-吡唑-3-基}甲基)氨基]甲基}-1H-吡唑-5-基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: 3-溴-5-甲基-1H-吡唑的合成:

将 5-甲基-1H-吡唑(24g, 181.6mmol, 1.0eq)溶于乙腈(240mL)中, 在常温下加入 4,5,6,7-四氯-2',4',5',7'-四碘-3-氧代-3H-螺[2-苯并呋喃-1,9'-氧杂蒽]-3',6'-双(醇酸)二钠(1.76g, 1.82mmol, 0.01eq)和 N-溴代丁二酰亚胺(35.55g, 199.76mmol, 1.1eq); 反应液在室温下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全, 反应液浓缩, 粗品经柱层析分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(37g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=211.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.36 (s, 1H), 7.54 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 2.50 (s, 3H)。

第二步: 3-溴-5-甲基-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑的合成:

将 3-溴-5-甲基-1H-吡唑(19g, 90.02mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(200mL)中, 在 $0^\circ C$ 下加入氢化钠(4.14g, 180.04mmol, 2.0eq), 搅拌 30 分钟; 在 $0^\circ C$ 下加入[2-(氯甲基)乙基]三甲基硅烷(22.51g, 135.03mmol, 1.5eq), 反应液在 $0^\circ C$ 下搅拌 1.5 小时。LCMS 显示反应完全, 加入饱和氯化铵溶液, 并用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经柱层析分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(25g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=340.9$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ -d) δ 7.51 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.64-3.59 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 0.94-0.93 (m, 2H), 0.10-0.08 (m, 9H)。

第三步: 3-溴-5-溴甲基-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡唑的合成:

向 3-溴-5-甲基-1-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1*H*-吡啶(44g, 128.91mmol, 1.0eq)的四氯化碳(200mL)溶液中依次加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(25.24g, 141.8mmol, 1.1eq)和 2-[2-(1-氧基-1-甲基乙基)二氮烯-1-基]-2-甲基丙腈(2.12g, 12.89mmol, 0.1eq), 反应液在氮气保护下升至 80°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全。待反应液冷却至室温, 过滤除掉滤渣, 滤液浓缩, 粗品经硅胶柱层析分离纯化(石油醚/乙酸乙酯=200:1-100:1)得到目标化合物(14g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=418.9$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.57 (dd, *J*=8.8, 1.5 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.86 (s, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 0.77-0.72 (m, 2H), -0.15--0.17 (m, 9H)。

第四步: (3*R*)-3-[(2*S*)-1-[(4*S*)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(3-溴-1-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1*H*-吡啶-5-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3*R*)-3-{2-[(4*S*)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-氧代乙基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5g, 12.87mmol, 1.0eq)溶于超干四氢呋喃(70mL)中, 反应液用氮气置换, 在氮气保护下, 用冰盐浴降温至-5°C, 将双三甲基硅基胺基锂(19.31mL, 19.31mmol, 1.5eq)缓慢加入到上述溶液中; 加入完成后将其继续在-5°C下搅拌 1 小时。将 3-溴-5-溴甲基-1-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1*H*-吡啶(6.49g, 15.45mmol, 1.2eq)的四氢呋喃溶液(10mL)缓慢滴加到反应液中, 滴加完成后反应液升至室温后继续搅拌 15 小时。LCMS 显示反应完成。反应液用饱和氯化铵溶液淬灭, 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离纯化(四氢呋喃/石油醚=0%~25%)得到目标化合物(6.2g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=749.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.77 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.11 (t, *J*=7.4 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 2H), 6.67-6.59 (m, 2H), 5.74-5.67 (m, 2H), 4.69-4.60 (m, 1H), 4.42-4.29 (m, 1H), 4.28-4.18 (m, 1H), 4.03-3.94 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 3H), 3.17-2.91 (m, 5H), 2.74-2.66 (m, 1H), 2.45-2.30 (m, 2H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.41-1.36 (m, 9H), 0.78-0.70 (m, 2H), -0.14 (s, 9H)。

第五步: (2*S*)-3-(3-溴-1-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1*H*-吡啶-5-基)-2-[(3*R*)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸的合成:

将(3*R*)-3-[(2*S*)-1-[(4*S*)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(3-溴-1-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1*H*-吡啶-5-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3g, 4.12mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(50mL), 加入双氧水(9.34g, 82.4mmol, 20eq, 30%含量), 将一水合氢氧化锂(0.35g, 8.24mmol, 2.0eq)的水(5mL)溶液滴加到反应中, 加入完成后反应液在 25°C 下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完成。反应液用饱和亚硫酸钠溶液(20mL)淬灭, 加氢氧化钠溶液调节 pH 到 12 左右, 用乙酸乙酯洗涤, 水相用盐酸(3M)调节 pH 至 4 左右, 再用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥、过滤、浓缩得到目标化合物(3.3g)。该中间体未经进一步纯化而直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=590.1$ 。

第六步: (3*R*)-3-[(2*S*)-3-(3-溴-1-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1*H*-吡啶-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(2*S*)-3-(3-溴-1-([2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1*H*-吡啶-5-基)-2-[(3*R*)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸(3.2g, 5.63mmol, 1.0eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(30mL), 加入 *O*-叔丁基-*N,N'*-二异丙基异脲(5.64g, 28.14mmol, 5eq), 反应液在氮气保护下升至 70°C 搅拌 3 小时。待反应液冷却至室温, 过滤除掉滤渣, 滤饼用甲基叔丁基醚充分洗涤后, 滤液减压浓缩, 粗品经柱层析分离纯化(四氢呋喃/石油醚=0%~20%)得到目标化合物(2g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=646.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.70 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 5.69 (s, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.47 (t, *J*=7.9 Hz, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.36-2.24 (m, 1H), 1.89-1.78 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.16 (s, 9H), 0.79-0.71 (m, 2H), -0.14 (s, 9H)。

第七步：(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-5-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 1.6mmol, 1.0eq)和碳酸钠(339.34mg, 3.2mmol, 2.0eq)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(15mL)，依次加入三乙基硅烷(279.21mg, 2.4mmol, 1.5eq)和 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)(117.46mg, 0.16mmol, 0.1eq)；反应液在一氧化碳气体氛围下升至 80℃搅拌 16 小时。液质检测反应完全，待反应液冷却至室温，加水稀释，用乙酸乙酯萃取，有机相分别用水和饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤、浓缩，粗品经柱层析分离纯化(四氢呋喃/石油醚 = 0%~25%)得到目标化合物(0.8g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+ = 596.2$ 。

第八步：(3R)-3-[(2S)-3-[3-(氨基甲基)-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-5-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-5-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.35mmol, 1.0eq)溶于氨甲醇(7M, 5mL)溶液中，滴加一滴冰乙酸，反应液在 25℃下搅拌 15 分钟，将氰基硼氢化钠(215.51mg, 3.49mmol, 10eq)加入到反应液中，反应液在密封管中升至 80℃搅拌 16 小时。液质显示反应完成。待反应液冷却至室温，减压浓缩，所得残留物经反相柱分离纯化(0.1%甲酸水溶液/乙腈=62%)得到目标化合物(130mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 575.2$ ；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.48 (s, 2H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.45 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 5.86-5.78 (m, 2H), 4.55-4.39 (m, 2H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.10 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.33-1.25 (m, 9H), 0.94-0.85 (m, 2H), 0.03--0.04 (m, 9H)。

第九步：(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{[(5-{(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基)-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-3-基]甲基)氨基]甲基}-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-5-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-3-[3-(氨基甲基)-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-5-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(80mg, 0.14mmol, 1.0eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-5-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(119.78mg, 0.21mmol, 1.5eq)溶于乙醇(4mL)中，加入一滴冰乙酸，反应液在 25℃下搅拌 30 分钟，将氰基硼氢化钠(86.05mg, 1.39mmol, 10eq)加入到反应液中，反应液升至 60℃搅拌 3.5 小时。液质检测反应弯曲，待反应液冷却至室温，减压浓缩，所得残留物经反相柱分离纯化(0.1%三氟乙酸的水溶液/乙腈=72%)得到目标化合物(80mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 1132.4$ ；¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.97 (s, 1H), 7.84 (d, *J*=8.7 Hz, 1H), 7.78 (d, *J*=16.9 Hz, 2H), 7.69 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, *J*=8.5 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 4.79-4.67 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 6H), 3.47 (t, *J*=9.3 Hz, 2H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.16-3.08 (m, 2H), 3.01-2.89 (m, 4H), 2.72-2.64 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.51 (s, 18H), 1.29 (d, *J*=10.3 Hz, 18H), 0.93-0.86 (m, 4H), 0.02--0.04 (m, 18H)。

第十步：(3R)-3-[(2S)-3-(3-{[双({5-{(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基)-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-3-基]甲基)氨基]甲基}-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{[(5-{(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基)-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1H-吡啶-3-基]甲基)氨基]甲基}-1-{[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲

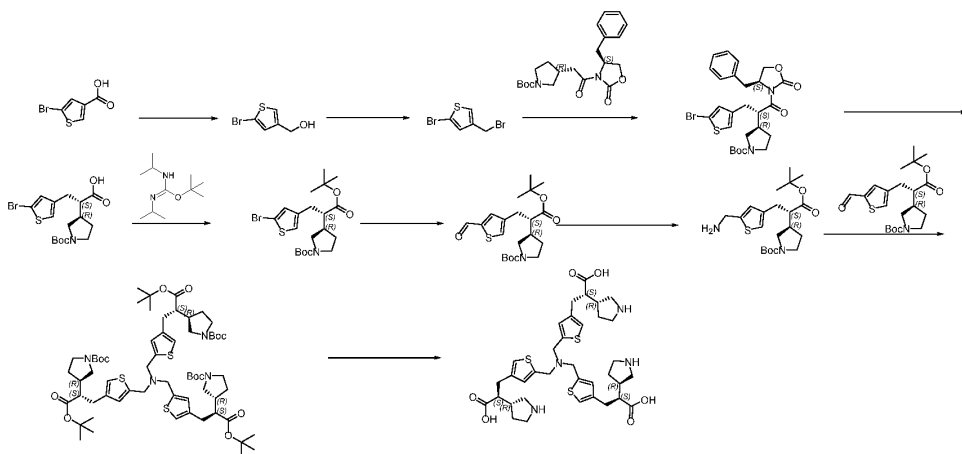
基}-1*H*-吡唑-5-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(50mg)和(3*R*)-3-[(2*S*)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基-1-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(50.66mg)溶于乙醇(2mL)中,加入一小滴冰乙酸,反应液在 35°C下搅拌 6 小时,将氰基硼氢化钠(27.3mg)加入到反应液,升至 70°C继续搅拌 10 小时。待反应液冷却至室温,减压浓缩,所得残留物经反相柱分离纯化(0.1%甲酸的水溶液/乙腈=0~100%)除掉杂质,更换体系(0.1%甲酸的水溶液/甲醇=100%)得到目标化合物(30mg)。LCMS (ESI) $[M/2+H]^+=846.0$ 。

第十一步: (2*S*)-3-(3-{[双({5-[2-[(叔丁氧基)-2-[(3*R*)-吡咯烷-3-基]乙基]-1*H*-吡唑-3-基]氨基]甲基}-1*H*-吡唑-5-基)-2-[(3*R*)-吡咯烷-3-基]丙酸}的合成:

将(3*R*)-3-[(2*S*)-3-(3-{[双({5-[2-[(叔丁氧基)-2-[(3*R*)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-1-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基}-1*H*-吡唑-3-基]氨基]甲基}-1-[2-(三甲基硅基)乙氧基]甲基)-1*H*-吡唑-5-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(70mg)溶于盐酸/1,4-二氧六环(4M, 3mL),反应液在室温下搅拌 4 小时。LCMS 显示反应完全,将反应液减压浓缩,所得残留物经制备分离纯化(0.1%碳酸氢铵的水溶液/乙腈)得到目标化合物(3.7mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=831.1$ 。

实施例 52(化合物 137)

(2*S*,2'*S*,2''*S*)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基)三(噻吩-5,3-二基))三(2-((*R*)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: (5-溴噻吩-3-基)甲醇的合成:

将 5-溴噻吩-3-羧酸(12g)溶于四氢呋喃(150mL),在 0°C下滴加硼烷四氢呋喃(173.87mL),反应液在室温下搅拌 3 小时。反应完成后,向反应液中加甲醇(30mL)淬灭反应,加水(300mL)稀释,用乙酸乙酯(300mL×3)萃取,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,通过柱层析纯化(石油醚/乙酸乙酯=5/1)得到目标化合物(10.5g)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.32-7.28(m, 1H), 7.12(d, *J*=1.6 Hz, 1H), 5.18(t, *J*=5.8 Hz, 1H), 4.41-4.38(m, 2H)。

第二步: 2-溴-4-(溴甲基)噻吩的合成:

将(5-溴噻吩-3-基)甲醇(21g)溶于二氯甲烷(200mL),冰浴下加入三溴化磷(47.91g),反应液在室温下反应 2 小时。LCMS 监测无原料剩余。反应体系倒入水中淬灭,加入二氯甲烷(300mL×3)萃取,有机相合并后使用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用硅胶柱纯化(石油醚 100%)得到目标产物(22g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16(d, *J*=1.5 Hz, 1H), 7.07(d, *J*=1.7 Hz, 1H), 4.40(s, 2H)。

第三步: (*R*)-3-((*S*)-1-((*S*)-4-苄基-2-氧代噻唑烷-3-基)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-{2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-氧代乙基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5g)溶于四氢呋喃(60mL),在氮气保护和冰浴下,滴加双三甲基硅基胺基锂(16.73mL),搅拌1小时;2-溴-4-(溴甲基)噻吩(4.94g)溶于四氢呋喃中,冰浴下滴加入反应体系中,反应体系在室温下搅拌6小时。加入氯化铵水溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取,有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干,粗产品采用快速色谱法分离纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到目标产物(3.8g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=585.0/587.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28-7.21 (m, 4H), 7.11 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J=6.7$ Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.29 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 1H), 4.14-4.07 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.33-3.27 (m, 1H), 3.18-3.02 (m, 1H), 3.00-2.89 (m, 2H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.65 (td, $J=13.3, 7.6$ Hz, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 1.94-1.84 (m, 1H), 1.69-1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

第四步: (S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3.8g)溶于四氢呋喃(40mL),冰浴下加过氧化氢溶液(7.6mL),将氢氧化锂(242.26mg)溶于水后冰浴滴加,室温下搅拌16小时。LCMS监测反应完全。加入亚硫酸钠淬灭,使用二氯甲烷萃取。有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干得到目标产物(3.8g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=426.0$ 。

第五步: (R)-3-((S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(2S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸(3.8g, 70%纯度)溶于2-甲基四氢呋喃(40mL)中,加入O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(6.59g),反应液在氮气保护下,70℃搅拌16小时。LCMS监测时无原料剩余。加乙腈(50mL)稀释,过滤,滤饼用乙腈冲洗,滤液浓缩得到粗品,采用快速色谱法分离纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化得到目标产物(2.5g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=460.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24 (s, 1H), 7.13 (d, $J=3.3$ Hz, 1H), 3.57-3.48 (m, 1H), 3.43-3.39 (m, 1H), 3.20 (dt, $J=10.6, 8.3$ Hz, 1H), 3.00 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.83-2.69 (m, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 1.93-1.85 (m, 1H), 1.69-1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (s, 9H)。

第六步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.4g)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30mL),依次加入碳酸钠(1.1g),1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(382.45mg)和三乙基硅烷(1.21g);置换一氧化碳气体后,反应液在一氧化碳气体氛围下,80℃搅拌16小时。LCMS监测反应完全。加入水溶液淬灭,用乙酸乙酯萃取,有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩至干,粗产品采用快速色谱法分离纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到目标产物(1.5g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=432.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.56-3.44 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.98 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.87-2.74 (m, 2H), 2.61-2.54 (m, 1H), 2.34-2.22 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 9H)。

第七步: (R)-3-((S)-3-(5-(氨基甲基)噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(600mg)溶于氨甲醇(10mL, 7M)中,加入一滴醋酸,在室温下搅拌2小时,加入氰基硼氢化钠(452.92mg),反应液在70℃搅拌4小时。LCMS监测时无原料剩余。加水淬灭,浓缩后采用反相色谱柱纯化(0.1%氨水)纯化得到目标产物(240mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=411.2$ 。

第八步: 3,3',3''-((2S,2'S,2''S)-((次氨基三(亚甲基))三(噻吩-5,3-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-

二基)) (3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

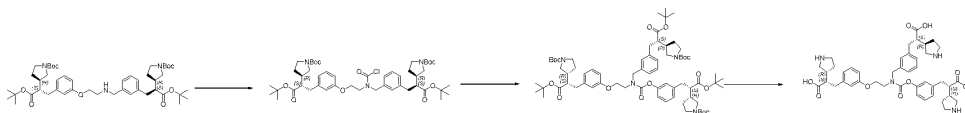
将(3R)-3-[(2S)-3-[5-(氨基甲基)噻吩-3-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(290mg)溶于乙醇(8mL)中,加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(723.18mg),滴入一滴醋酸,在室温下搅拌4小时。加入氰基硼氢化钠(436.73mg),在70°C搅拌16小时。LCMS监测时无原料剩余。加水淬灭,浓缩后采用反相色谱柱纯化(0.1%三氟乙酸)纯化得到目标产物(400mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1196.9$ 。

第九步: (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(噻吩-5,3-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(5-{[双({4-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]噻吩-2-基}甲基)氨基]甲基}噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(400mg)溶于1,4-二氧六环(5mL)中,加入盐酸/1,4-二氧六环(5mL,4M),反应液在室温下搅拌16小时。反应完毕后,浓缩至干,加水溶解,用碳酸钠水溶液(1M)调节pH=7,浓缩后通过高压液相色谱(0.1% NH_4HCO_3)纯化得到目标化合物(178.81mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=729.3$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 6.95 (s, 3H), 6.80 (s, 3H), 3.67 (s, 6H), 3.30 (ddd, $J=11.2, 7.2, 2.8$ Hz, 6H), 3.12 (ddd, $J=11.6, 10.2, 7.3$ Hz, 3H), 2.79-2.71 (m, 6H), 2.61 (dd, $J=14.3, 5.1$ Hz, 3H), 2.42-2.25 (m, 6H), 2.03 (tdd, $J=10.1, 6.9, 3.4$ Hz, 3H), 1.65 (dq, $J=12.9, 9.5$ Hz, 3H)。

实施例 53(化合物 139)

(S)-3-(3-(2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)羰基)氨基)乙氧基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄氧基)乙基)(氯羰基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄氧基)乙基)(氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(98.65mg, 0.12mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(2mL)中,0°C下加入三光气(35.61mg, 0.12mmol, 1eq)和N,N-二异丙基乙胺(155.09mg, 1.2mmol, 10eq);在氮气保护下,反应液在0°C搅拌0.5小时。LCMS显示有产物生成,反应液直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+H-\text{Boc}]^+=784.4$ 。

第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄氧基)羰基)(2-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄氧基)乙基)(氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第一步产物(100mg, 0.11mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(3mL)中,加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(44.26mg, 0.11mmol, 1eq)和4-二甲氨基吡啶(1.38mg, 0.01mmol, 0.1eq);在氮气保护下,50°C搅拌3小时。反应液浓缩后,柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=4:1),得到目标产物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{Boc}]^+=1139.0$ 。

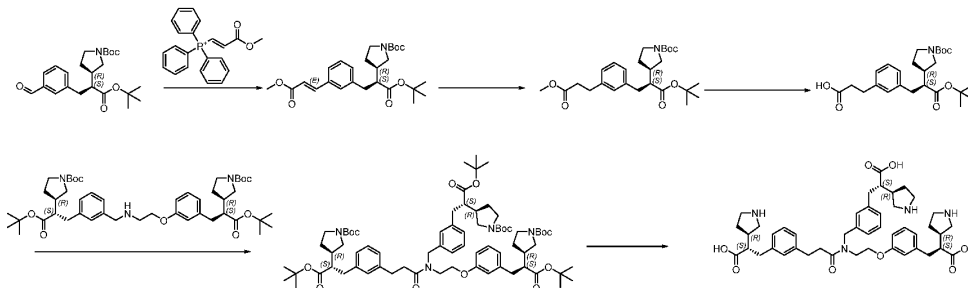
第三步: (S)-3-(3-(2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)羰基)氨基)乙氧基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将第二步产物(100mg, 0.08mmol, 1eq)溶于二氧六环(2mL)中,加入盐酸/1,4-二氧六环(4.0M, 2mL),在氮气保护下,室温搅拌2小时。反应液浓缩后,用Prep-HPLC分离纯化(0.1% NH_4HCO_3 in water, MeCN),得到目标化合物(35.08mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=771.2$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ 7.33-7.06 (m, 7H), 6.92-

6.86 (m, 1H), 6.85-6.76 (m, 2H), 6.72 (d, $J=12.9$ Hz, 2H), 4.69-4.66 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.17 (d, $J=4.7$ Hz, 2H), 3.77 (d, $J=40.3$ Hz, 2H), 3.40-3.24 (m, 6H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.85-2.56 (m, 9H), 2.43-2.27 (m, 6H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.72-1.58 (m, 3H).

实施例 54(化合物 140)

(S)-3-(3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苄基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(600mg)溶于二氯甲烷(15mL), 0°C下加入(3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-基)三苯基磷鎓(994.32mg); 在氮气气氛下, 温度升至室温, 搅拌 16 小时。反应液浓缩后, 通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标产物(650mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=460.3$ 。

第二步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-(3-甲氧基-3-氧代丙基)苄基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将第一步产物(650mg)溶于甲醇(10mL)中, 加入钯碳(75.03mg); 反应液在氢气(气球压力)气氛和室温下搅拌 2 小时。反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩后得到目标产物(600mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=462.3$; 1H NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ 7.21-7.15 (m, 1H), 7.05-6.97 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.59-3.41 (m, 1H), 3.30-3.19 (m, 1H), 3.08-2.94 (m, 1H), 2.90 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.60 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.71-1.57 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.27 (s, 9H)。

第三步: 3-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苄基}丙酸的合成:

将第二步产物(600mg)溶于四氢呋喃(3mL), 水(1.5mL)和甲醇(1.5mL)的混合溶剂中, 加入氢氧化锂(46.7mg); 反应液在室温搅拌 2 小时。用盐酸水溶液(1.0M)调节溶液的 pH=5, 加入水和乙酸乙酯, 萃取分液, 有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到目标产物(500mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=448.2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.09-7.01 (m, 3H), 3.50-3.36 (m, 2H), 3.19 (dd, $J=17.6, 10.7$ Hz, 1H), 2.96-2.87 (m, 3H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.52-2.43 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.37 (s, 9H)。

第四步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((N-(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)-3-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)丙酰胺基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将第三步产物(70mg)溶于乙酸乙酯(4mL)中, 加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯

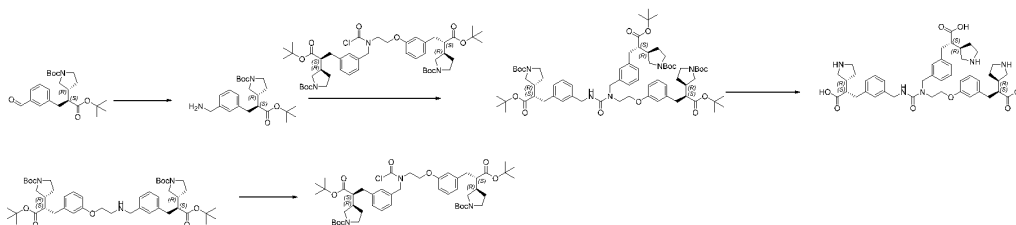
烷-1-甲酸叔丁酯(128.58mg), 1-丙基磷酸酐(76.3mg)和 N,N-二异丙氧基乙胺(60.64mg); 反应液在氮气保护下, 50°C搅拌 3 小时。液质检测反应完全, 反应液浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 四氢呋喃:石油醚=1:3), 得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1151.0$ 。

第五步: (S)-3-(3-(3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将第四步产物(100mg)溶于二氧六环(2mL)中, 加入盐酸-1,4-二氧六环(4.0M, 2mL); 在氮气气氛下, 室温搅拌 2 小时。液质检测反应完全, 反应液浓缩, 用 Prep-HPLC 分离纯化(0.1% NH_4HCO_3 的乙腈溶液), 得到目标化合物(23.8mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=783.3$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.23-6.96 (m, 6H), 6.95-6.76 (m, 4H), 6.70-6.64 (m, 1H), 6.60-6.56 (m, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.00 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 2H), 3.41-3.25 (m, 6H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.90-2.48 (m, 13H), 2.42-2.25 (m, 6H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 3H)。

实施例 55(化合物 141)

(2S)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苄基}甲基)][(3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苄基}甲基)氨基甲酰基]氨基]乙氧基}苄基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-3-[3-(氨基甲基)苄基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苄基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g)溶于氨甲醇溶液(7M, 10mL)中, 常温下加入冰乙酸(0.1mL), 反应液在 40°C搅拌 5 小时; 加入氰基硼氢化钠(153mg), 将反应液升温至 70°C并搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成。将反应液旋干, 粗品进行柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1/4)得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=405.3$ 。

第二步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苄基}甲基)(氯羰基)氨基]乙氧基}苄基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苄基}甲基)氨基]乙氧基}苄基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg)溶于四氢呋喃(10mL)中, 0°C下加入三乙胺(364.28mg)和三光气(106.83mg); 混合液在 0°C下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完成, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到目标化合物(250mg)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{Boc}]^+=784.4$ 。

第三步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-(1,3-双(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)脲基)乙氧基)苄基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

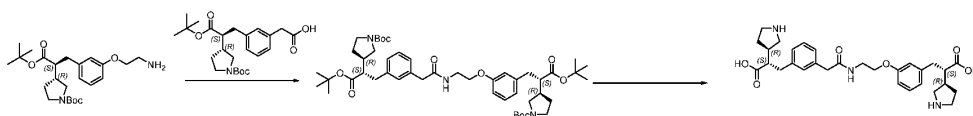
将第二步产物(200mg)溶于四氢呋喃(5mL)中, 常温下加入三乙胺(68.64mg), 4-二甲氨基吡啶(13.81mg)和(3R)-3-[(2S)-3-[3-(氨基甲基)苄基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(109.76mg); 反应液在 50°C下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完成, 将反应液旋干得到粗品, 粗品经过柱层析(PE/EA=3/1)得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{Boc}]^+=1152.5$ 。

第四步：(2S)-3-(3-{2-[(3-{[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基][(3-{[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基甲酰基]氨基]乙氧基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的合成：

将(R)-3-((S)-3-(3-(2-(1,3-双(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)脲基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(100mg)溶于1,4-二氧六环(2mL)中，常温下加入盐酸/1,4-二氧六环(4M, 2mL)；反应液在30℃搅拌3小时。LCMS显示反应完成，将反应液旋干，粗品经过Pre-HPLC(30mmol NH₄HCO₃ in H₂O/ACN)得到目标化合物(41mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=784.3; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.21-7.12 (m, 3H), 7.07-6.99 (m, 5H), 6.97 (s, 1H), 6.79 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.61-6.55 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.70-3.62 (m, 2H), 3.39-3.24 (m, 6H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.86-2.77 (m, 1H), 2.74-2.56 (m, 7H), 2.54-2.47 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 6H), 2.07-1.95 (m, 3H), 1.70-1.55 (m, 3H).

实施例 56(化合物 142)

(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备：



第一步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

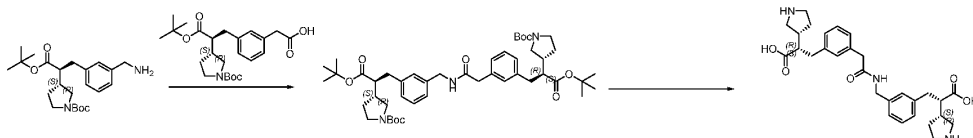
将(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(220mg)溶于乙酸乙酯(3mL)，室温下加入2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酸(263mg)，1-丙基磷酸酐(644mg, 50% in 乙酸乙酯)和N,N-二异丙氧基乙胺(196mg)。室温下搅拌16小时，液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 石油醚:EtOAc=1:8)得到目标化合物(280mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=850.2。

第二步：(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成：

将第一步产物(280mg)溶于乙酸乙酯(5mL)，加入氯化氢-乙酸乙酯(4.0M, 10mL)，室温下搅拌24小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用制备色谱分离纯化得到目标化合物(129.85mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=538.1; ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.19 (t, J=8.1 Hz, 2H), 7.07 (dd, J=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=4.5, 2.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.75-6.69 (m, 2H), 4.05 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.49 (d, J=7.8 Hz, 4H), 3.41 (dd, J=11.7, 7.1 Hz, 1H), 3.37-3.28 (m, 3H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.87 (dd, J=11.7, 9.3 Hz, 1H), 2.79-2.57 (m, 5H), 2.43-2.27 (m, 4H), 2.04 (ddt, J=17.9, 13.1, 5.7 Hz, 2H), 1.65 (ddq, J=18.1, 13.0, 9.3 Hz, 2H).

实施例 57(化合物 143)

(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备：



第一步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-

氧代丙基)苯基)乙酰胺基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

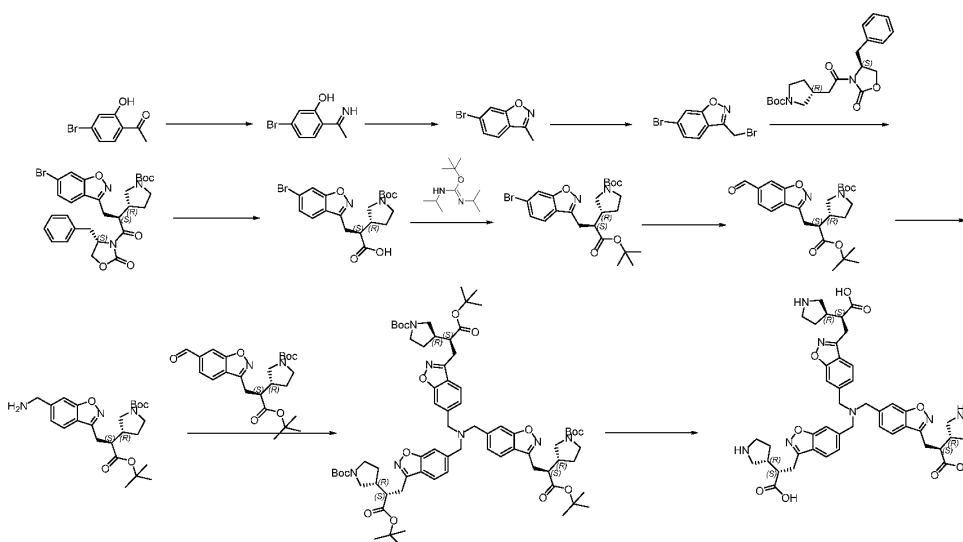
将(R)-3-((S)-3-(3-(氨基甲基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(260mg)溶于DMF(5mL),加入2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酰胺(307mg),N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲(489mg)和N,N-二异丙基乙胺(249mg)。室温下搅拌16小时,液质检测反应完全,反应液直接浓缩,用快速色谱法分离纯化(Silica gel,石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=820.2$ 。

第二步:(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将第一步产物(300mg)溶于乙酸乙酯(10mL),加入氯化氢-乙酸乙酯(4.0M, 10mL),室温下搅拌24小时。液质检测反应完全,反应液直接浓缩,用制备色谱分离纯化得到目标化合物(208.1mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=508.1$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.23 (dt, $J=14.8, 7.6$ Hz, 2H), 7.09 (dt, $J=12.7, 4.7$ Hz, 4H), 7.04-6.93 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.41-3.26 (m, 4H), 3.14 (dddd, $J=11.7, 9.2, 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 2.87-2.63 (m, 6H), 2.44-2.30 (m, 4H), 2.04 (dq, $J=10.0, 3.4$ Hz, 2H), 1.72-1.59 (m, 2H)。

实施例 58(化合物 144)

(2S,2'S,2" S)-3,3',3"-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[d]异噻唑-6,3-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 5-溴-2-(1-亚氨基乙基)苯酚的合成:

将4-溴-2-羟基苯乙酮(20g, 93.01mmol, 1.0eq)溶于甲醇(100mL),室温下加入氨甲醇溶液(26.57mL, 186.01mmol, 2.0eq, 7.0M),室温下反应4小时。LCMS监测反应完全,反应体系直接浓缩得到目标产物(19g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=214.0/216.0$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.14 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J=8.8, 2.1$ Hz, 1H), 2.48 (s, 3H)。

第二步: 6-溴-3-甲基苯并[d]异噻唑的合成:

将5-溴-2-(1-亚氨基乙基)苯酚(19g, 88.76mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(200mL),依次加入碳酸钾(24.54g, 177.52mmol, 2.0eq)和N-氯代丁二酰亚胺(17.78g, 133.14mmol, 1.5eq);室温下反应16小时,LCMS监测反应完全。加水(300mL)稀释,用乙酸乙酯(200mL×3)萃取,有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,滤液浓缩得到粗品,用快速色谱法分离纯化(二氧化硅,石油醚/乙酸乙酯=15/1)纯化得到

目标化合物(16g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=211.9/213.9$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H).

第三步: 6-溴-3-(溴甲基)苯并[d]异噻唑的合成:

将 6-溴-3-甲基苯并[d]异噻唑(15.6g, 73.57mmol, 1.0eq)溶于四氯化碳(200mL)中, 室温下加入 N-溴代丁二酰亚胺(14.4g, 80.93mmol, 1.1eq)和过氧化二苯甲酰(1.78g, 7.36mmol, 0.1eq), 反应液在 80°C 搅拌 16 小时。加水(300mL)稀释, 用二氯甲烷(200mL $\times$ 3)萃取, 有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干。粗产品采用快速色谱法分离纯化(二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=15/1)纯化得到目标产物(16g)。 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.70(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.51(dd, $J=8.4, 1.4$ Hz, 1H), 4.71(s, 2H).

第四步: (R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噻唑烷-3-基)-3-(6-溴苯并[d]异噻唑-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噻唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6g, 15.45mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(70mL), 在氮气保护和冰浴下滴加双三甲基硅基胺基锂(20.08mL, 20.08mmol, 1.3eq, 1.0M); 冰浴下搅拌 1 小时, 将 6-溴-3-(溴甲基)苯并[d]异噻唑(8g, 19.25mmol, 1.25eq)溶于四氢呋喃的溶液在冰浴条件下滴加入反应体系中, 反应液在室温下继续搅拌 16 小时。液质监测反应完全, 加入氯化铵水溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(二氧化硅, 石油醚/四氢呋喃=3/1)纯化得到目标产物(6.0g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=620.1/622.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.3, 4.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 5H), 4.68-4.63 (m, 1H), 4.61-4.52 (m, 1H), 4.12 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.54-3.44 (m, 2H), 3.38 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 3.22-3.09 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.06-1.88 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.39 (s, 9H).

第五步: (S)-3-(6-溴苯并[d]异噻唑-3-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噻唑烷-3-基]-3-(6-溴苯并[d]异噻唑-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(8.7g, 14.54mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(100mL), 冰浴下加过氧化氢溶液(18mL); 将氢氧化锂(522.24mg, 21.81mmol, 1.5eq)的水溶液(10mL)在冰浴条件下滴加入上述溶液, 室温下搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全, 加入亚硫酸钠淬灭, 加入碳酸钠水溶液调节 pH=10, 使用乙酸乙酯萃取后保留水相, 水相加入稀盐酸(1M)调节 pH=4, 使用二氯甲烷萃取, 有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到目标产物(5.5g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=461.1/463.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.09 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=8.1, 5.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.4, 1.3$ Hz, 1H), 3.63-3.48 (m, 1H), 3.44-3.38 (m, 1H), 3.29-3.23 (m, 1H), 3.17 (dd, $J=12.7, 7.4$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.67 (dq, $J=21.7, 10.7$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

第六步: (R)-3-((S)-3-(6-溴苯并[d]异噻唑-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(2S)-3-(6-溴苯并[d]异噻唑-3-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸(5.5g, 12.52mmol, 1.0eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(60mL)中, 加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(7.52g, 37.56mmol, 3.0eq), 反应液在氮气保护下, 70°C 搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全, 加四氢呋喃(50mL)稀释, 过滤, 滤饼用乙腈冲洗, 滤液浓缩, 采用快速色谱法分离纯化(二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=3/1)纯化得到目标化合物(3.5g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=517.1/519.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J=8.2, 4.1$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J=8.4, 1.5$ Hz, 1H), 3.57 (dt, $J=14.2, 10.1$ Hz, 1H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.25-3.12 (m, 3H), 3.08

(t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.91-2.81 (m, 1H), 2.46-2.31 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 9H).

第七步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(6-甲酰基苯并[d]异噁唑-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(6-溴苯并[d]异噁唑-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 4.04mmol, 1.0eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(30mL), 依次加入碳酸钠(855.78mg, 8.07mmol, 2.0eq), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(296.21mg, 0.4mmol, 0.1eq), 三乙基硅烷(938.86mg, 8.07mmol, 2.0eq); 反应液用一氧化碳气体置换, 在一氧化碳气体氛围下, 80°C反应2小时。LCMS监测反应完全。加入水淬灭。用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗产品, 用快速色谱法分离纯化(二氧化硅, 石油醚/乙酸乙酯=5/1)纯化得到目标化合物(900mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=467.1$ 。

第八步: (R)-3-((S)-3-(6-(氨基甲基)苯并[d]异噁唑-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-3-(6-甲酰基-苯并[d]异噁唑-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(400mg, 0.9mmol, 1.0eq)溶于氨甲醇(10mL, 7M), 加入一滴醋酸, 在室温下搅拌4小时; 加入氰基硼氢化钠(278.19mg, 4.5mmol, 5eq), 反应液在70°C搅拌2小时。LCMS监测反应完全。加水淬灭, 浓缩后采用反相色谱柱纯化(0.1%氨水)纯化得到目标化合物(200mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=446.2$ 。

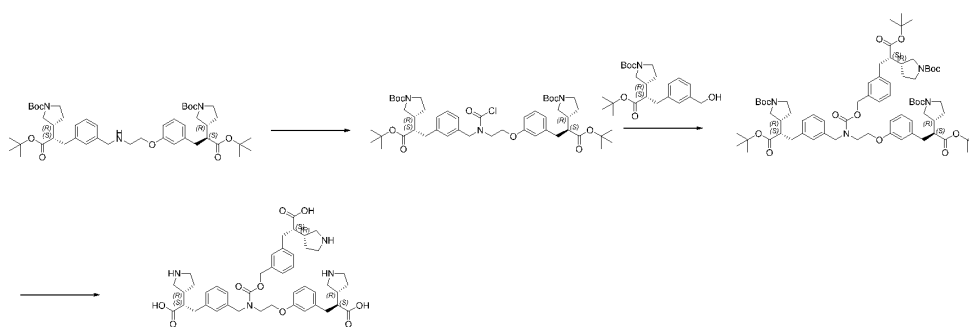
第九步: 3,3'-((((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(苯并[d]异噁唑-6,3-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代-(2S,2'S)-丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(6-(氨基甲基)-苯并[d]异噁唑-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.45mmol, 1.0eq)溶于乙醇(10mL), 加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(6-甲酰基-苯并[d]异噁唑-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(399.08mg, 0.9mmol, 2.0eq), 滴入一滴醋酸, 在室温下搅拌4小时, 加入氰基硼氢化钠(138.77mg, 2.24mmol, 5eq), 反应液在室温搅拌16小时。LCMS监测无原料剩余。加水淬灭, 浓缩后通过反相色谱柱(C18, 0.1%三氟乙酸水)纯化得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=1324.4$ 。

第十步: (2S,2'S,2"S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三(苯并[d]异噁唑-6,3-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成: 将 3,3'-((((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯并[d]异噁唑-6-基)甲基)氮烷二基)双(亚甲基))双(苯并[d]异噁唑-6,3-二基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代-(2S,2'S)-丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)(100mg, 0.08mmol, 1eq)溶于1,4-二氧六环(2mL)中, 加入盐酸/1,4-二氧六环(2mL, 4M), 反应液在室温下搅拌16小时。反应完毕后, 浓缩至干, 加水溶解, 用碳酸钠水溶液(1M)调节 pH=7, 浓缩后通过高压液相色谱(0.1% NH_4HCO_3)纯化得到目标化合物(17.64g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=834.5$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.38 (d, $J=7.7$ Hz, 3H), 7.11 (d, $J=24.3$ Hz, 3H), 6.99 (t, $J=8.3$ Hz, 3H), 3.31 (s, 6H), 3.25-2.98 (m, 12H), 2.84 (t, $J=10.6$ Hz, 3H), 2.76 (d, $J=10.4$ Hz, 3H), 2.61 (dd, $J=13.6, 7.9$ Hz, 3H), 2.44-2.31 (m, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.74-1.62 (m, 3H)。

实施例 59(化合物 145)

(2S)-3-[3-(2-[[[3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基]甲氧基]羰基)](3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基]甲基)氨基]乙氧基]苯基]-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步：(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)(氯羰基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg, 0.36mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(10mL)，0℃下加入三乙胺(364.28mg, 3.6mmol, 10eq)和三光气(106.83mg, 0.36mmol, 1eq)；反应液在 0℃下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完成，加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液浓缩得到目标化合物(250mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=906.3$ 。

第二步：(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-(2-{[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲氧基)羰基]{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

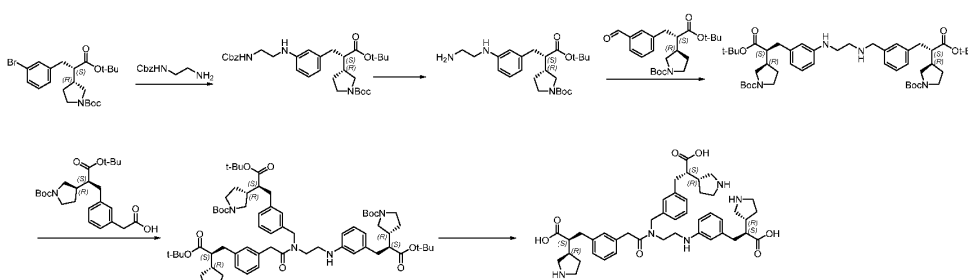
将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-(2-羟甲基)苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(111.93mg, 0.28mmol, 1.2eq)溶于四氢呋喃(5mL)，0℃下加入氢化钠(6.35mg, 0.28mmol, 1.2eq)，将混合液在 0℃下搅拌 0.5 小时。加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)(氯羰基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.23mmol, 1eq)，将混合液在 0℃下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完全，加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，旋干得到粗品，粗品进行柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1153.6$ 。

第三步：(2S)-3-[3-(2-{[(3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲氧基)羰基]{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)氨基]乙氧基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的合成：

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-(2-{[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲氧基)羰基]{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(100mg, 0.08mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(2mL)，常温下加入盐酸/1,4-二氧六环(4M, 2mL)溶液，室温搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成，将反应液旋干，粗品经过 Pre-HPLC(30mmol NH_4HCO_3 in H_2O/ACN)得到目标化合物(33mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=785.6$ ； 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.30-7.21 (m, 1H), 7.20-7.11 (m, 4H), 7.06-6.90 (m, 4H), 6.84-6.75 (m, 1H), 6.66-6.60 (m, 1H), 6.58-6.51 (m, 1H), 5.11-5.02 (m, 2H), 4.58-4.39 (m, 2H), 4.14-3.94 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.42-3.24 (m, 6H), 3.20-3.07 (m, 3H), 2.84-2.47 (m, 9H), 2.42-2.24 (m, 6H), 2.10-1.95 (m, 3H), 1.74-1.56 (m, 3H)。

实施例 60(化合物 146)

(2S)-3-(3-{2-(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}-N-(3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)乙酰氨基)乙基}氨基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备：



第一步: (3R)-3-[(2S)-3-{3-[(2-{[(苄氧基)羰基]氨基}乙基)氨基]苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg)溶于 1,4-二氧六环(10mL), 在常温下加入 N-(2-氨基乙基)氨基甲酸苄酯(427.44mg), 碳酸钾(456.24mg)和甲烷磺酸(2-二环己基膦)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(99.86mg); 将混合液在 100°C 下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完成, 将反应液旋干, 粗品进行柱层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1)得到目标化合物(200mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=568.2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37-7.31 (m, 5H), 7.08-7.02 (m, 1H), 6.55-6.49 (m, 1H), 6.45 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.42-6.37 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.60-3.37 (m, 4H), 3.32-3.20 (m, 3H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.82-2.63 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.70-1.64 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)。

第二步: (3R)-3-[(2S)-3-{3-[(2-氨基乙基)氨基]苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第一步产物(150mg)溶于甲醇(5mL), 在常温下加入 Pd/C(30mg), 用氢气置换三次并使其在氢气氛围下, 常温搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液过滤, 滤液旋干得到目标化合物(110mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=434.3$ 。

第三步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[(2-{[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基}-3-氧代丙基]苯基}甲基)氨基]乙基}氨基]苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第二步产物(110mg)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(122.85mg)溶于乙醇(5mL), 常温下加入钛酸四异丙酯(144.21mg); 反应液室温搅拌 1 小时。加入硼氢化钠(14.4mg), 反应液在室温下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完成, 加入饱和氯化铵溶液, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品, 进行柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(75mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=822.0$ 。

第四步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((2-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)-N-(2-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)氨基)乙基)乙酰胺基)甲基)苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

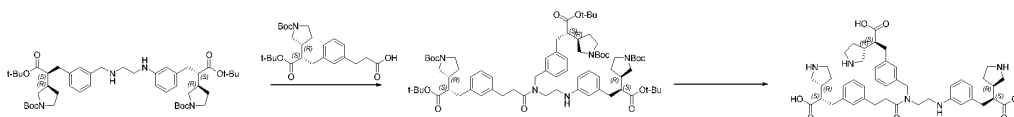
将第三步产物(25mg)和 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸(14.52mg)溶于乙酸乙酯(3mL), 在常温下加入 1-正丙基膦酸酐(14.53mg)和 N,N-二异丙基乙胺(7.87mg); 反应液 50°C 下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完成, 将反应液旋干得到粗品, 粗品进行柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(20mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1136.6$ 。

第五步: 将第四步产物(20mg)溶于 1,4-二氧六环(1mL), 常温下加入盐酸/1,4-二氧六环(4M, 1mL), 室温搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液旋干, 粗品经过 Pre-HPLC(30mmol NH_4HCO_3 in H_2O/ACN)得到目标化合物(2.07mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=768.8$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.25-7.18 (m, 2H), 7.15-

7.05 (m, 3H), 7.01-6.74 (m, 4H), 6.64-6.59 (m, 1H), 6.49 (dd, $J=20.0$, 7.4 Hz, 2H), 4.62-4.51 (m, 2H), 3.70-3.58 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.37-3.19 (m, 8H), 3.18-3.05 (m, 3H), 2.83-2.65 (m, 6H), 2.64-2.52 (m, 3H), 2.45-2.25 (m, 6H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 3H).

实施例 61(化合物 147)

(2S)-3-(3-{[2-(3-{[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}-N-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)丙酰胺基)乙基]氨基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



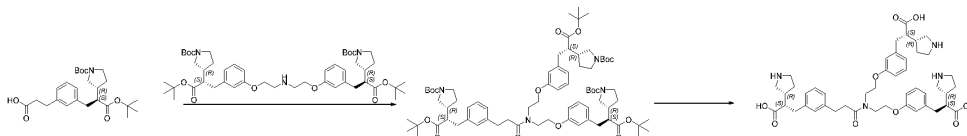
第一步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{[2-(3-{[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羧基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}-N-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羧基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)丙酰胺基)乙基]氨基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{[2-(3-{[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羧基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)氨基]乙基]氨基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(50mg, 0.06mmol, 1eq)和 3-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羧基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}丙酸(29.98mg, 0.07mmol, 1.1eq)溶于乙酸乙酯(3mL), 在常温下加入 1-正丙基膦酸酐(29.06mg, 0.09mmol, 1.5eq)和 N,N -二异丙基乙胺(23.61mg, 0.18mmol, 3eq); 将反应液在 50°C 下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完成, 将反应液旋干得到粗品, 粗品进行柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(50mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1150.6$ 。

第二步: 将第一步产物(50mg, 0.04mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(1mL), 常温下加入盐酸/1,4-二氧六环(4M, 1mL)溶液, 室温搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液旋干, 粗品经过 Pre-HPLC(30mmol NH_4HCO_3 in H_2O/ACN)得到目标化合物(8.8mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=782.6$ 。 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.22-6.99 (m, 5H), 6.98-6.69 (m, 4H), 6.63-6.58 (m, 1H), 6.52-6.43 (m, 2H), 4.50-4.44 (m, 1H), 4.40-4.31 (m, 1H), 3.44-3.22 (m, 8H), 3.18-3.05 (m, 5H), 2.83-2.65 (m, 8H), 2.66-2.49 (m, 5H), 2.42-2.25 (m, 6H), 2.11-1.95 (m, 3H), 1.73-1.57 (m, 3H)。

实施例 62(化合物 148)

(2S,2'S)-3,3'-((((3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)丙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步: 3,3'-((((3-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基)羧基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)丙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双((2S,2'S)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{[2-(3-{[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羧基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}氧基)乙基]氨基}乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(100mg, 0.12mmol, 1eq)溶于乙酸乙酯(4mL), 加入 3-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羧基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}丙酸(53.71mg, 0.12mmol, 1eq), 1-丙基膦酸酐(57.27mg, 0.18mmol, 1.5eq)和 N,N -二异丙基乙胺

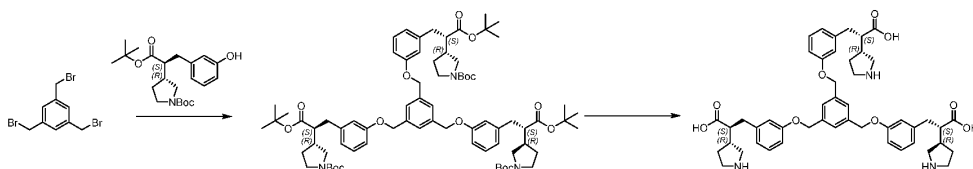
(46.53mg, 0.36mmol, 3eq); 反应液在氮气保护下 50°C 反应 18 小时。液质监测反应完全, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(Silica gel, 四氢呋喃:石油醚=1:3), 得到目标化合物(70mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1181.6$ 。

第二步: (2S,2'S)-3,3'-((((3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)丙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的合成:

将 3,3'-((((3-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)丙酰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双((2S,2'S)-3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)(70mg, 0.05mmol, 1eq)溶于二氧六环(2mL), 加入盐酸/1,4-二氧六环(4M, 2mL); 反应液在氮气氛围下, 室温搅拌 2 小时。浓缩反应液得到粗品, 用 Prep-HPLC 分离纯化(0.1% NH_4HCO_3 in water, MeCN), 得到目标化合物(12mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=813.5$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.17 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.88 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 6.71-6.56 (m, 4H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.71-3.58 (m, 4H), 3.38-3.09 (m, 9H), 2.94-2.47 (m, 13H), 2.41-2.27 (m, 6H), 2.07-1.94 (m, 3H), 1.71-1.54 (m, 3H)。

实施例 63(化合物 149)

(2S,2'S,2''S)-3,3',3'-(((2S,2'S,2''S)-3,3',3'-(((苯-1,3,5-三基三(亚甲基))三(氧基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



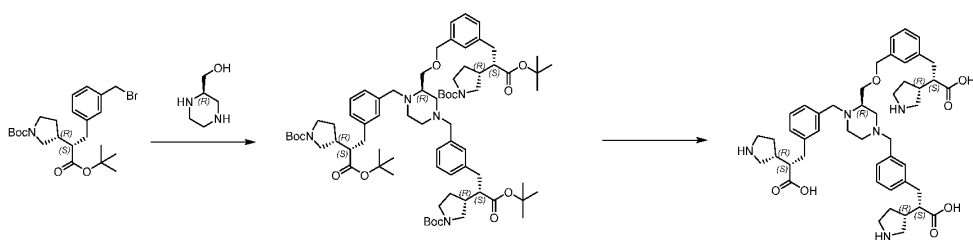
第一步: 3,3',3'-((2S,2'S,2''S)-(((苯-1,3,5-三基三(亚甲基))三(氧基))三(苯-3,1-二基))三(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R,3''R)-三(吡咯烷-1-甲酸叔丁酯)的合成:

在氮气保护下, 将 1,3,5-三(溴甲基)苯(60mg, 0.17mmol, 1eq)溶于乙腈(5mL)中, 加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(329mg, 0.84mmol, 5eq)和碳酸钾(139.42mg, 1.01mmol, 6eq), 反应液在 70°C 搅拌 18 小时。反应液减压浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 四氢呋喃:石油醚=1:5), 得到目标化合物(160mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1188.7$ 。

第二步: 第一步产物(170mg, 0.13mmol, 1eq)溶于二氧六环(3mL)中, 加入盐酸/二氧六环(3mL, 4.0M), 反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液浓缩后, 用氢氧化钠(1.0M)调节 pH 到 7, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C_{18} , 0.1% NH_4HCO_3 in water, MeCN), 得到目标化合物(42.21mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=820.5$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.00 (t, $J=7.7$ Hz, 3H), 6.90 (s, 3H), 6.73 (d, $J=7.6$ Hz, 3H), 6.61 (s, 3H), 6.42 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 4.39 (s, 6H), 3.27-3.17 (m, 3H), 3.06-2.95 (m, 6H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.52 (t, $J=10.3$ Hz, 3H), 2.40-2.15 (m, 9H), 1.96-1.87 (m, 3H), 1.64-1.51 (m, 3H)。

实施例 64(化合物 150)

(2S)-3-(3-[(2R)-2-[(3-(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲氧基)甲基]-4-[(3-(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)哌嗪-1-基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



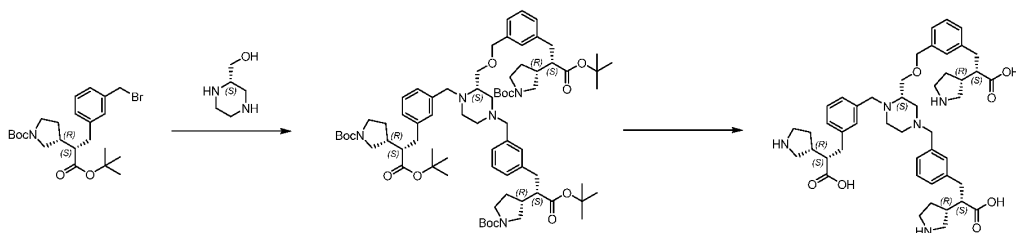
第一步：(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-[(2R)-2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲氧基)甲基]-4-({3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)哌嗪-1-基]甲基]苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

在氮气保护下，将[(2R)-哌嗪-2-基]甲醇(80mg, 0.69mmol, 1eq)溶于乙腈(6mL)中，加入(3R)-3-[(2S)-3-[3-(溴甲基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(967.81mg, 2.07mmol, 3eq)和 N,N'-二异丙基乙胺(0.36mL, 2.07mmol, 3eq)，在 70℃下，搅拌 18 小时。浓缩反应液得到粗品，用反相柱色谱分离纯化(C₁₈, 0.1%三氟乙酸，乙腈)，得到目标化合物(500mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=1278.6; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.50-7.34 (m, 6H), 7.31-7.23 (m, 3H), 7.18-7.07 (m, 3H), 5.10-4.79 (m, 3H), 4.44-4.31 (m, 6H), 3.88-3.61 (m, 6H), 3.52-3.30 (m, 9H), 3.23-3.00 (m, 6H), 2.98-2.88 (m, 3H), 2.81-2.65 (m, 6H), 2.34-2.21 (m, 3H), 1.88-1.78 (m, 3H), 1.62-1.53 (m, 3H), 1.38 (s, 27H), 1.19 (d, J=8.0 Hz, 27H)。

第二步：将第一步产物(300mg, 0.23mmol, 1eq)溶于二氧六环(5mL)中，加入盐酸/二氧六环(5mL, 4.0M)，反应液在室温搅拌 3 小时。反应完毕后，浓缩反应液，用氢氧化钠(1.0M)的水溶液调节 pH 至 7。经 prep-HPLC 分离纯化(C₁₈, 0.1%NH₄HCO₃ in H₂O/ACN)得到目标化合物(57.44mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=810.5; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.41-7.25 (m, 7H), 7.16-7.09 (m, 5H), 4.74-4.72 (m, 2H), 4.30 (q, J=13.1 Hz, 2H), 4.05 (d, J=12.9 Hz, 1H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.53-3.41 (m, 4H), 3.38-3.29 (m, 5H), 3.24-3.07 (m, 6H), 3.00-2.89 (m, 4H), 2.83-2.67 (m, 7H), 2.44-2.31 (m, 6H), 2.08-1.97 (m, 3H), 1.74-1.58 (m, 3H)。

实施例 65(化合物 151)

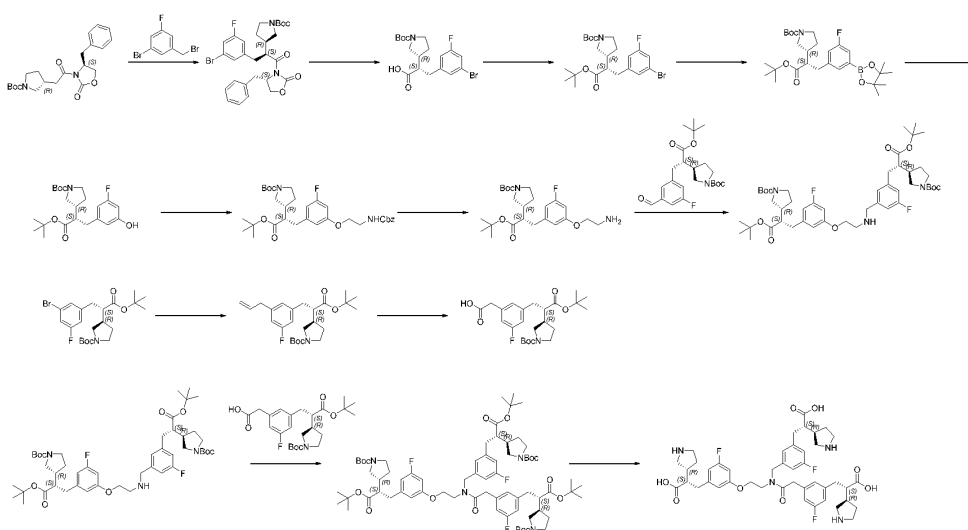
(2S)-3-(3-[(2S)-2-[(3-[(2S)-2-羰基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲氧基)甲基]-4-({3-[(2S)-2-羰基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)哌嗪-1-基]甲基]苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备：



参考实施例 64 的制备方法，使用[(2S)-哌嗪-2-基]甲醇二盐酸盐(30mg, 0.16mmol, 1eq)作为原料，制备得到化合物 151(43.77mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=810.6; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.42-7.22 (m, 7H), 7.19-7.09 (m, 5H), 4.78-4.72 (m, 2H), 4.37-4.24 (m, 2H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.55-3.40 (m, 4H), 3.39-3.28 (m, 5H), 3.28-3.08 (m, 6H), 3.02-2.69 (m, 11H), 2.48-2.31 (m, 6H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 3H)。

实施例 66(化合物 152)

(S)-3-(3-(2-((S)-2-羰基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苄基)(2-(3-((S)-2-羰基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苄氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氟苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备：



第一步：(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(3-溴-5-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

在氮气保护下，将双(三甲基甲硅基)氨基锂的溶液(30.89mL, 1.0M in THF)滴加到(3R)-3-[2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-噁唑烷-3-基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10g)的四氢呋喃溶液中。反应液在 0℃下搅拌 30 分钟，加入 1-溴-3-(溴甲基)-5-氟苯(7.59g)的四氢呋喃溶液，将反应温度缓慢升高到室温，搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全，加入氯化铵饱和溶液，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物(15g)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=475.22$ 。

第二步：(S)-3-(3-溴-5-氟苯基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成：

将第一步产物(15g)溶于四氢呋喃(300mL)，加入氢氧化锂(0.94g)和过氧化氢(1.33g)。反应液在室温下搅拌 16 小时，LCMS 监测显示原料消耗完全，将溶剂旋干，加水和乙酸乙酯，萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到产物(9g)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=316.10$ 。

第三步：(R)-3-((S)-3-(3-溴-5-氟苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

在氮气保护下，将第二步产物(17.8g)溶于 2-甲基四氢呋喃(150mL)，加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(44g)，反应液升温至 65℃，搅拌 16 小时，LCMS 检测反应完全，过滤不溶物，用甲基叔丁基醚洗涤滤饼，滤液浓缩，用快速色谱法分离纯化(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到产物(11g)。LCMS (ESI) $[M+H-2 \text{ 叔丁基}]^+=360.13$ 。

第四步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将第三步产物(8g)，联硼酸频那醇酯(6.48g)，1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钼(II)(1.28g)和乙酸钾(3.36g)加入二氧六环(40mL)和 H₂O(10mL)。在 90℃和氮气下搅拌 4 小时。LCMS 监测反应完全，冷却至室温，加入水和乙酸乙酯，萃取，有机相浓缩，得到粗品(8g)直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=420.43$ 。

第五步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氟-5-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将第四步产物(8g)溶于四氢呋喃(20mL)，加入过氧化氢(2.62g)。在室温下搅拌 16 小时，LCMS 监测反应完全。加入适量的硫代硫酸钠饱和溶液，用乙酸乙酯萃取，将溶剂旋干，用柱层析纯化(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到产物(6.1g)。LCMS (ESI) $[M+H-2 \times \text{叔丁基}]^+=298.18$ 。

第六步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)-5-氟苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将第五步产物(6.1g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(50mL), 加入碳酸钾(6.1g)和(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(7.6g)。反应液在 90°C 搅拌过夜; LCMS 监测反应完全, 冷却至室温, 加入乙酸乙酯和水, 萃取, 有机相旋干, 柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=4:1)得到目标化合物(6.8g)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=487.37$ 。

第七步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)-5-氟苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将第六步产物(6.8g)溶于四氢呋喃(100mL), 加入 Pd/C(340mg, 10%), 在室温和氢气氛围下搅拌 16 小时。LCMS 监测显示反应完全, 过滤, 滤液旋干得到粗品(4.25g)直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+H]^+=453.41$ 。

第八步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苯氧基)乙基)氨基)甲基)-5-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将第七步产物(2.2g)溶于四氢呋喃(25mL), 加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氟-5-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.05g), 室温搅拌 1 小时, 加入氧基硼氢化钠(0.6g), 室温下搅拌 36 小时。LCMS 检测反应完全, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:5)得到目标化合物(1.2g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=858.78$ 。

第九步: (R)-3-((S)-3-(3-烯丙基-5-氟苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(R)-3-((S)-3-(3-溴-5-氟苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(3g), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)(0.47g)和磷酸钾(4.04g)溶于二氧六环(7mL)和水(30mL), 加入 2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(2.13g)。反应液在 90°C 下搅拌过夜, LCMS 监测反应完全。冷却至室温, 加入乙酸乙酯和水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用柱层析纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到目标化合物(1.5g)。LCMS (ESI) $[M+H-2\times叔丁基]^+=322.22$ 。

第十步: 2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苯基)乙酸的合成:

将第九步产物(1.5g)溶于乙腈(15mL)和水(15mL), 加入高碘酸钠(2.96g)和三氯化钨(60mg); 反应液在室温下搅拌 16 小时, LCMS 监测反应完全。向反应液加入乙酸乙酯和水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品, 用柱层析纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到产物(800mg)。LCMS (ESI) $[M+H-2\times叔丁基]^+=340.18$ 。

第十一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((N-(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苯氧基)乙基)-2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-氟苯基)乙酰胺基)甲基)-5-氟苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

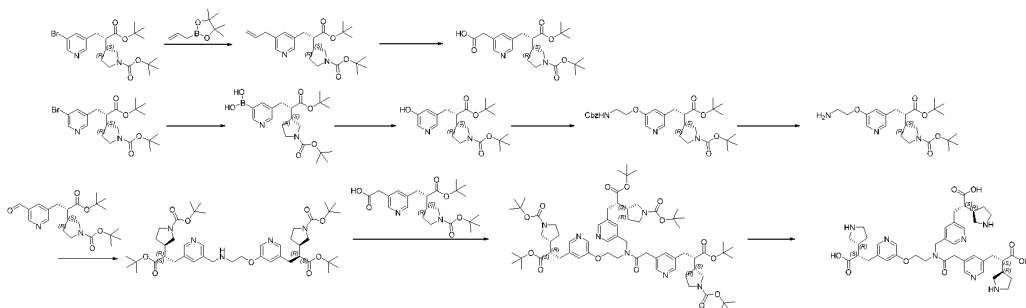
将第八步产物(700mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3mL), 加入第十步产物(368mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(465mg)和 N,N-二异丙基乙胺(316mg)。室温搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全, 加入乙酸乙酯和水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(800mg)。

第十二步: 将第十一步产物(1.3g)溶于 1,4-二氧六环(10mL), 加入氯化氢/1,4-二氧六环(10mL, 4.0M), 在室温下搅拌 16 小时, LCMS 监测反应完全, 将溶剂旋干, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C₁₈, 10mmol/L NH₄HCO₃ in water, MeCN)得到产物(240mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=823.62$; ¹H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 6.97-6.60 (m, 6H), 6.59-6.36 (m, 2H), 6.35-6.25 (m, 1H), 4.65-4.48 (m, 2H), 4.10-3.64 (m, 6H), 3.46-3.26 (m, 6H), 3.21-

3.08 (m, 3H), 2.89-2.21 (m, 15H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.74-1.55 (m, 3H)。

实施例 67(化合物 153)

(2S)-3-{5-[2-(2-{5-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]吡啶-3-基}-N-(5-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]吡啶-3-基)甲基)乙酰氨基)乙氧基]吡啶-3-基}-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[5-(丙-2-烯-1-基)吡啶-3-基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 向(3R)-3-[(2S)-3-(5-溴吡啶-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.08g)和 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-2-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(797.05mg)的二氧六环(15mL)和水(3mL)的混合溶液中分别加入磷酸钾(1006.84mg)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(154.57mg), 反应液升至 90°C 搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完毕, 待反应液冷却至室温, 加入(30mL)稀释, 然后用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析分离纯化(硅胶, 四氢呋喃: 石油醚=1:3)得到目标化合物(900mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 417.3$ 。

第二步: 2-{5-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羧基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]吡啶-3-基}乙酸的合成:

冰浴下, 向第一步产物(1.05g)的乙腈(15mL)和水(15mL)的混合溶液中分别加入高碘酸钠(2.16g)和三氯化钨水合物(56.81mg)。反应液在 0°C 下继续搅拌 2 小时。反应完毕后, 反应液用乙腈稀释, 用硅藻土过滤除掉滤渣, 滤液减压浓缩, 所得残留物用水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取, 合并有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 所得残留物经制备分离纯化(C₁₈, 0.03%的三氟乙酸的水溶液, 乙腈)得到目标化合物(140mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 435.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.28 (d, *J*=11.4 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 3.59-3.52 (m, 3H), 3.18-3.10 (m, 2H), 3.02 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.21 (s, 9H)。

第三步: {5-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羧基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]吡啶-3-基}硼酸的合成:

在氮气保护下, 向(3R)-3-[(2S)-3-(5-溴吡啶-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.8g)和乙酸钾(1.81g)的 1,4-二氧六环(50mL)溶液中依次加入联硼酸频那醇酯(2.34g)和二氯化钯(2+)双((环戊二烯-1-基)二苯基膦)铁(902.27mg)。反应液升至 90°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完成, 待反应液冷却至室温, 经硅藻土过滤除掉滤渣, 滤液减压浓缩得到目标化合物(5g, 粗品)。该中间体未经进一步纯化而直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 421.2$ 。

第四步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-羟基吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在冰浴下, 向第三步产物(5g)的甲醇(40mL)溶液中慢慢加入双氧水(6.74g)。反应液升至室温继续搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完成。反应液用饱和亚硫酸钠(8mL)溶液淬灭, 减压浓缩, 所得残留物加水稀

释,然后用乙酸乙酯萃取,合并有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,所得残留物经柱层析分离纯化(硅胶,四氢呋喃/石油醚=1:1)得到目标化合物(1.6g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=393.2$ 。

第五步: (3R)-3-[(2S)-3-[5-(2-{[(苄氧基)羰基]氨基}乙氧基)吡啶-3-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向第四步产物(1.4g)和 *N*-(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(1.84g)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(15mL)溶液中加入碳酸钾(1.48g)。反应液升至 80°C,继续搅拌 4 小时。LCMS 显示反应完成。待反应液冷却至室温,加水稀释,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,所得残留物经柱层析分离纯化(硅胶,四氢呋喃/石油醚=1:3)得到目标化合物(1.3g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=570.4$ 。

第六步: (3R)-3-[(2S)-3-[5-(2-氨基乙氧基)吡啶-3-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向第五步产物(1.3g)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入钨碳(650.82mg, 10% w/t)。反应液用氢气置换,在室温下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完成。反应液经硅藻土过滤,滤液减压浓缩,所得残留物用反相分离纯化(C_{18} , 0.1%氨水的水溶液/乙腈)得到目标化合物(590mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=436.3$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.12 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=1.2$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.40-3.37 (m, 1H), 3.17-3.09 (m, 1H), 3.02 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.87 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H)。

第七步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-{2-[(5-{[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]吡啶-3-基}甲基)氨基]乙氧基}吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg)和第六步产物(355.34mg)的乙醇(12mL)溶液中加入钛酸四异丙酯(421.59mg)。反应液在室温下搅拌 14 小时,将硼氢化钠(84.17mg)加入到反应体系中,反应液继续在室温搅拌 2 小时。反应液加饱和氯化铵淬灭,然后经硅藻土过滤,滤液用无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,所得残留物经柱层析分离纯化(硅胶,石油醚:四氢呋喃=1:1)得到目标化合物(550mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=824.6$ 。

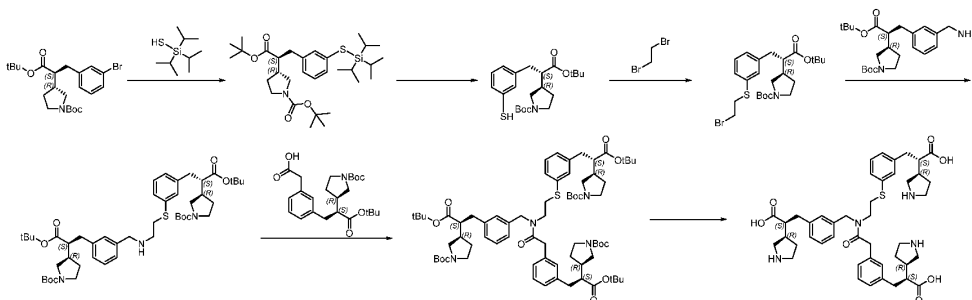
第八步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{5-[2-(2-{5-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]吡啶-3-基}-*N*-{5-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]吡啶-3-基}甲基)乙酰氨基)乙氧基]吡啶-3-基}-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向第七步产物(42.67mg)和 2-{5-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]吡啶-3-基}乙酸(15mg)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(2mL)溶液中分别加入 *N,N*-二异丙基己胺(13.38mg)和 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(26.25mg)。反应混合液在室温下继续搅拌 16 小时。反应液加水稀释,用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品经反相分离纯化(C_{18} , 0.1%三氟乙酸的水溶液/乙腈)得到目标化合物(20mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1140.3$ 。

第九步: 将第八步产物(20mg)溶于氯化氢/1,4-二氧六环(3mL, 4.0M)溶液中,反应液在室温下搅拌 6 小时。反应完毕,反应液减压浓缩,所得残留物用氢氧化钠溶液(1.0M)调节 pH 至 7~8,混合液经反相制备分离纯化(C_{18} , 0.03%的碳酸氢铵的水溶液/乙腈)得到目标化合物(2.86mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=772.5$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 8.24 (d, $J=9.8$ Hz, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 8.01-7.80 (m, 2H), 7.70-7.26 (m, 3H), 7.09-6.86 (m, 1H), 4.63-4.52 (m, 4H), 4.22-4.15 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 3H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 3H), 3.37-3.30 (m, 3H), 3.22-3.12 (m, 3H), 2.96-2.81 (m, 3H), 2.75-2.66 (m, 3H), 2.63-2.49 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 6H), 2.09-1.98 (m, 3H), 1.74-1.60 (m, 3H)。

实施例 68(化合物 158)

(2S)-3-(3-{[2-(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}-N-({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)乙酰氨基)乙基)硫基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-((三异丙基硅基)硫基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4g, 8.8mmol, 1eq)溶于甲苯(40mL)中, 加入三(丙-2-基)硅烷硫醇(1.9mL, 8.8mmol, 1eq), 碳酸铯(5.74g, 17.61mmol, 2eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.65g, 0.88mmol, 0.1eq); 反应液在 120°C 搅拌 5 小时。反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=15:1), 得到目标化合物(3.9g)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+$ = 464.4; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38-7.03 (m, 4H), 3.55-3.43 (m, 1H), 3.37-3.33 (m, 1H), 3.18-3.07 (m, 1H), 2.97 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.61-1.52 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.24-1.18 (m, 9H), 1.01-0.96 (m, 21H)。

第二步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-巯基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将第一步产物(3.9g, 6.92mmol, 1eq)溶于二氧六环(20mL)中, 加入盐酸(40mL, 1.0M), 反应液在 30°C 搅拌 1 小时。反应液加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。有机相合并, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:3), 得到目标化合物(420mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ = 430.3。

第三步: (3R)-3-[(2S)-3-{3-[(2-溴乙基)硫基]苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将第二步产物(420mg, 1.03mmol, 1eq)溶于乙腈(4mL)中, 加入 1,2-二溴乙烷(967.95mg, 5.15mmol, 5eq)和碳酸钾(427.28mg, 3.09mmol, 3eq), 反应液加热至 70°C, 搅拌 16 小时。向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 514.2; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28-7.21 (m, 3H), 7.09-7.04 (m, 1H), 3.60-3.47 (m, 3H), 3.41-3.33 (m, 4H), 3.20-3.09 (m, 1H), 2.99 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.76-2.64 (m, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H)。

第四步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羧基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}氨基)乙基]硫基}苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将第三步产物(300mg, 0.58mmol, 1eq)溶于乙腈(3mL)中, 加入(3R)-3-[(2S)-3-{3-(氨基甲基)苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(235.87mg, 0.58mmol, 1eq)和碳酸钾(241.76mg, 1.75mmol, 3eq), 反应液加热至 90°C, 搅拌 18 小时。反应完毕后, 反应液经硅藻土过滤, 浓缩, 粗品用柱层析(硅胶:石油醚:乙酸乙酯=1:1), 得到目标化合物(80mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 838.8; 1H NMR

(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.23-7.10 (m, 6H), 7.05-6.96 (m, 2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 3.58-3.40 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 4H), 3.21-3.09 (m, 2H), 3.07-2.87 (m, 4H), 2.75-2.65 (m, 6H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.22 (s, 18H).

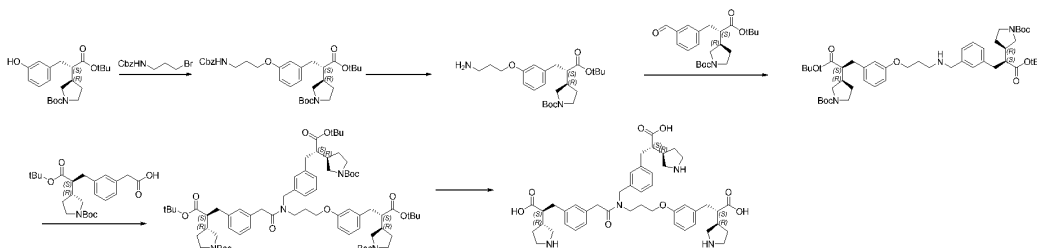
第五步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基)-N-(2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基)硫基]乙基)乙酰胺基]甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第四步产物(140mg, 0.17mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中, 加入 2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸(79.66mg, 0.18mmol, 1.1eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(127.02mg, 0.33mmol, 2eq)和 N,N-二异丙基乙胺(64.76mg, 0.5mmol, 3eq), 反应液在室温下搅拌 3 小时。反应完毕后, 向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(40mg)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=1153.7.

第六步: 将第五步产物(35mg, 0.03mmol, 1eq)溶于二氧六环(1mL)中, 加入氯化氢/1,4-二氧六环(1mL, 4.0M), 反应液在室温搅拌 3 小时。反应完毕后, 旋干反应液溶剂, 用氢氧化钠(1.0M)调节 pH 至 7, 用 prep-HPLC 分离纯化(C-18, 0.1%NH₄HCO₃ in H₂O/ACN)得到目标化合物(6.48mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=785.5; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.30-7.00 (m, 8H), 7.00-6.71 (m, 4H), 4.48-4.38 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.51-3.41 (m, 2H), 3.36-3.25 (m, 6H), 3.16-2.99 (m, 5H), 2.84-2.55 (m, 9H), 2.42-2.26 (m, 6H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.72-1.54 (m, 3H).

实施例 69(化合物 159)

(2S)-3-{3-[2-[(3R)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基]-N-[(3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基)甲基]乙酰胺基]丙氧基]苯基}-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-3-[3-(3-[(苯氧基)羰基]氨基)丙氧基]苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.28mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入 N-(3-溴丙基)氨基甲酸苄酯(695.12mg, 2.55mmol, 2eq)和碳酸钾(529.54mg, 3.83mmol, 3eq), 反应在 80°C 下搅拌 18 小时。反应完毕后, 向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(690mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=583.5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.39-7.28 (m, 6H), 7.15 (t, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 3.94 (t, *J*=6.3 Hz, 2H), 3.54-3.44 (m, 1H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.19-3.09 (m, 3H), 2.97 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.74-2.65 (m, 2H), 2.32-2.13 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 3H), 1.62-1.53 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).

第二步: (3R)-3-[(2S)-3-[3-(3-氨基丙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第一步产物(690mg, 1.18mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)中, 加入钨碳(126.01mg, 1.18mmol, 1eq), 反应在氢气氛围下, 室温搅拌 18 小时。反应完毕后, 过滤浓缩得到目标化合物(450mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=449.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.18-7.11 (m, 1H), 6.76-6.70 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 2H), 3.56-3.41 (m, 2H), 3.19-3.07 (m, 2H), 2.97 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.72-2.64 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.85-1.73 (m, 3H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (s, 9H)。

第三步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((3-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)丙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(350mg, 0.87mmol, 1eq)溶于乙醇(3mL)中, 加钛酸四异丙酯(493.06mg, 1.73mmol, 2eq)、第二步产物(428.02mg, 0.95mmol, 1.1eq), 反应液在室温下搅拌 18 小时; 向反应液中加入硼氢化钠(49.22mg, 1.3mmol, 1.5eq), 在室温下搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(0.2mL), 过滤, 滤液浓缩, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=1:1)分离纯化, 得到目标化合物(240mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=836.6$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.20-7.12 (m, 4H), 7.03-6.99 (m, 1H), 6.75-6.69 (m, 3H), 3.98 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.54-3.44 (m, 3H), 3.21-3.05 (m, 3H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.72-2.66 (m, 4H), 2.59 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 5H), 1.61-1.53 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.22 (d, $J=4.8$ Hz, 18H)。

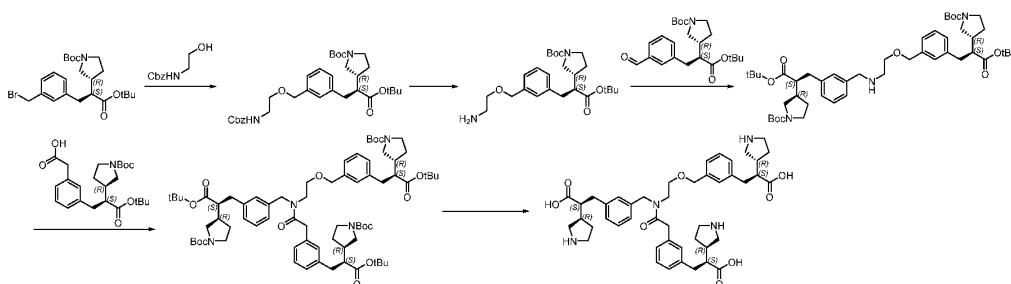
第四步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[3-(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}-N-({3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)乙酰氨基)丙氧基]苯基}-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第三步产物(230mg, 0.28mmol, 1eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中, 加入 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸(133.53mg, 0.31mmol, 1.1eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(209.19mg, 0.55mmol, 2eq)和 N,N-二异丙基乙胺(108.56mg, 0.84mmol, 3eq); 反应液在室温下搅拌 16 小时。反应完毕后, 向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩后, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(180mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1151.7$ 。

第五步: 将第四步产物(170mg, 0.14mmol, 1eq)溶于二氧六环(3mL)中, 加入氯化氢/1,4-二氧六环(3mL, 4.0M), 在室温下搅拌 3 小时。反应完毕后, 旋干反应液溶剂, 用氢氧化钠(1.0M)调节 pH 至 7, 经 prep-HPLC 分离纯化(C-18, 0.1% NH_4HCO_3 in H_2O/ACN)得到目标化合物(37.59mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=783.5$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.24-7.14 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 2H), 6.99-6.79 (m, 5H), 6.74-6.63 (m, 2H), 4.57-4.48 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.76-3.65 (m, 2H), 3.52-3.39 (m, 2H), 3.37-3.22 (m, 6H), 3.18-3.07 (m, 3H), 2.83-2.54 (m, 9H), 2.42-2.25 (m, 6H), 2.06-1.82 (m, 5H), 1.71-1.51 (m, 3H)。

实施例 70(化合物 160)

(2S)-3-{3-[2-(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}-N-({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲基)乙酰氨基)乙氧基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-3-{3-[(2-{[(苄氧基)羰基]氨基}乙氧基)甲基]苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-{3-(溴甲基)苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 2.13mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)中, 加入(2-羟乙基)氨基甲酸苄酯(833.53mg, 4.27mmol, 2eq), 苄基三乙基氯化铵(48.63mg, 0.21mmol, 0.1eq)和氢氧化钠的水溶液(10mL, 50%), 反应液在室温下搅拌 18 小时。反应完毕后, 向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=3:1), 得到目标化合物(720mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=483.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41-7.27 (m, 6H), 7.23 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.09 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.53-3.46 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 4H), 3.21-3.12 (m, 3H), 2.97 (t, $J=9.9$ Hz, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.31-2.19 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.21 (s, 9H)。

第二步: (3R)-3-[(2S)-3-{3-[(2-氨基乙氧基)甲基]苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第一步产物(720mg, 1.24mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(2mL)中, 加入钯碳(131.49mg, 1.24mmol, 1eq), 反应在氢气氛围下, 室温反应 15 分钟。反应完毕后, 过滤浓缩得到目标化合物(550mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=449.7$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 7.09 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 4.46-4.39 (m, 2H), 3.63-3.42 (m, 3H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.98 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 2.77-2.63 (m, 4H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.88-1.71 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (s, 9H)。

第三步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[(2-{[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)氨基]乙氧基}甲基]苯基}-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(370mg, 0.92mmol, 1eq)溶于乙醇(5mL)中, 加钛酸四异丙酯(521.23mg, 1.83mmol, 2eq)、第二步产物(452.48mg, 1.01mmol, 1.1eq), 反应液在室温下反应 18 小时。向反应液中加硼氢化钠(52.03mg, 1.38mmol, 1.5eq), 在室温下反应 1 小时。反应完成后, 向反应液中加饱和氯化铵水溶液(0.2mL), 过滤, 滤液浓缩, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=1:1)分离纯化, 得到目标化合物(580mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=836.7$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27-7.06 (m, 7H), 7.02 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.62-3.58 (m, 1H), 3.56-3.43 (m, 4H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 2H), 2.77-2.62 (m, 6H), 2.31-2.19 (m, 2H), 1.85-1.74 (m, 3H), 1.62-1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.21 (s, 18H)。

第四步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}-N-({3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)乙酰氨基)乙氧基]甲基]苯基}-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

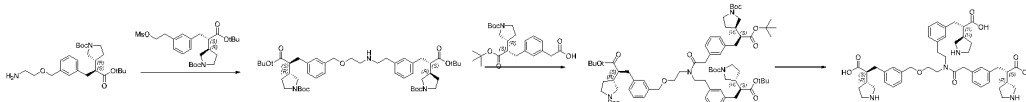
将第三步产物(300mg, 0.36mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中, 加入 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸(171.11mg, 0.39mmol, 1.1eq), O-(7-氮杂苯并

三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(272.86mg, 0.72mmol, 2eq)和 N,N-二异丙基乙胺(139.12mg, 1.08mmol, 3eq), 在室温下反应 3 小时。反应完毕, 向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=3: 1), 得到目标化合物(310mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=1183.7$ 。

第五步: 将第四步产物(310mg, 0.25mmol, 1eq)溶于二氧六环(3mL)中, 加入氯化氢/1,4-二氧六环(3mL, 4.0M), 在室温反应 3 小时。反应完毕后, 浓缩, 用氢氧化钠(1.0M)调节反应液的 pH 至 7, 经 prep-HPLC 分离纯化(C_{18} , 0.1% NH_4HCO_3 in H_2O/ACN)得到目标化合物(63.6mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=783.5$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.30-7.05 (m, 8H), 6.99-6.83 (m, 4H), 4.57-4.36 (m, 4H), 3.81 (s, 1H), 3.68 (s, 1H), 3.63-3.48 (m, 4H), 3.38-3.25 (m, 6H), 3.18-3.08 (m, 3H), 2.82-2.55 (m, 9H), 2.43-2.25 (m, 6H), 2.09-1.94 (m, 3H), 1.73-1.53 (m, 3H)。

实施例 71(化合物 161)

(2S)-3-(3-{[2-(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}-N-(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}乙基)乙酰胺基)乙氧基]甲基}苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)氨基]乙氧基]甲基]苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-{3-[(2-氨基乙氧基)甲基]苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(720mg, 1.6mmol, 1eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[2-(甲磺酰氧基)乙基]苯基}-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(796.22mg, 1.6mmol, 1eq)溶于乙腈(10mL)中, 加入碳酸钾(663.41mg, 4.8mmol, 3eq), 在 $80^\circ C$ 搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完成, 将反应液过滤, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=2: 1), 得到目标化合物(680mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=850.9$; 1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.20 (m, 1H), 7.20-7.13 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 3H), 4.47 (s, 2H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.61-3.49 (m, 4H), 3.48-3.41 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.05-2.92 (m, 2H), 2.89-2.81 (m, 5H), 2.80-2.72 (m, 4H), 2.53-2.43 (m, 2H), 2.42-2.30 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.47 (s, 18H), 1.28 (s, 9H), 1.27 (s, 9H)。

第二步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[(2-(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}-N-(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)乙酰胺基)乙氧基]甲基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

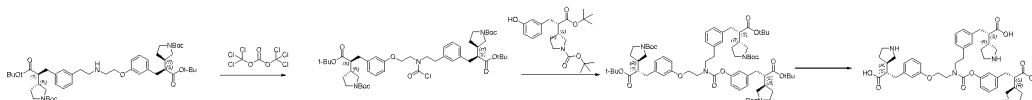
将 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸(51mg, 0.12mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中, 加入三乙胺(35.71mg, 0.35mmol, 3eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(67.09mg, 0.18mmol, 1.5eq)和第一步产物(100mg, 0.12mmol, 1eq), 反应液在室温下, 搅拌 3 小时。LCMS 监测反应完成后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相合并, 用饱和氯化钠洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=2:1), 得到目标化合物(130mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1266.0$; 1HNMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.26-7.15 (m, 3H), 7.14-6.97 (m, 8H), 6.95-6.86 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.79-3.72 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 3.62-3.36 (m, 11H), 3.31-3.21 (m, 3H), 3.04-2.91 (m, 3H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.79-2.69 (m, 5H), 2.52-2.42 (m, 3H), 2.41-2.30 (m, 3H), 1.98-1.89 (m, 3H), 1.64-1.57 (m, 2H), 1.47 (s, 27H), 1.26 (s, 27H)。

第三步: 将第二步产物(100mg, 0.08mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(2mL)中, 加入盐酸/1,4-二氧六环溶

液(2mL, 4.0M), 在室温下搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完成, 将反应液浓缩后, 用水溶解, 用氢氧化钠(1.0M)水溶液调节 pH 至中性, 用反相制备(C₁₈, 0.1%碳酸氢铵水溶液, 乙腈)纯化后得到目标产物(41.91mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=797.5; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.27-7.17 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 5H), 7.05-7.00 (m, 1H), 7.00-6.78 (m, 3H), 6.75-6.70 (m, 1H), 4.41 (d, J=10.9 Hz, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.59-3.41 (m, 4H), 3.39-3.21 (m, 7H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.17-3.04 (m, 3H), 2.83-2.65 (m, 8H), 2.64-2.52 (m, 3H), 2.42-2.25 (m, 6H), 2.08-1.95 (m, 3H), 1.71-1.55 (m, 3H)。

实施例 72(化合物 162)

(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)(羰基)氨基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.24mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(5mL)中, 在 0°C下加入三光气(70.98mg, 0.24mmol, 1eq)和三乙胺(242.05mg, 2.39mmol, 10eq), 搅拌 0.5 小时。LCMS 检测反应完毕, 反应成功。反应液直接用于下一步。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=798.6。

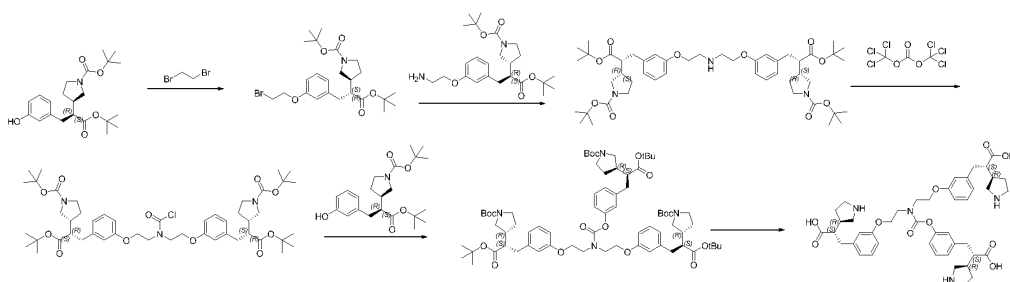
第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)(2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)羰基)氨基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将第一步产物(200mg, 0.22mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(3mL), 加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(87.14mg, 0.22mmol, 1eq)和 N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.27mg, 0.02mmol, 0.1eq), 在 50°C下搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完毕, 反应液浓缩, 用快速色谱分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=5:1), 得到目标化合物(220mg)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=1153.7。

第三步: 向第二步产物(300mg, 0.24mmol, 1eq)的 1,4-二氧六环(4mL)溶液中加入盐酸/1,4-二氧六环(4mL, 4.0M), 在室温下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完毕后, 将反应液浓缩, 用氢氧化钠(1.0M)溶液将反应体系调成中性。经 Prep-HPLC 分离纯化(C₁₈, 0.1% NH₄HCO₃ in water, ACN), 得到目标化合物(86mg)。LCMS (ESI) [M+H]=785.5; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.27 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.07 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.83-6.72 (m, 8H), 4.26 (d, J=23.6 Hz, 4H), 3.79 (d, J=50.9 Hz, 4H), 3.39-3.25 (m, 6H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.86-2.67 (m, 7H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.36 (d, J=5.6 Hz, 6H), 2.02 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 3H)。

实施例 73(化合物 163)

(2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)羰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)的制备:



第一步：(S)-3-((R)-3-(3-(2-溴乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

在氮气保护下，将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 2.55mmol, 1eq)溶于乙腈溶液(10mL)中，加入 1,2-二溴乙烷(2.4g, 12.77mmol, 5eq)和碳酸钾(1.06g, 7.66mmol, 3eq)，反应也在 70℃下搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完全，向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，有机相干燥，浓缩，用快速色谱分离纯化(硅胶，石油醚:四氢呋喃=5:1)，得到目标化合物(520mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=520.2$ 。

第二步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)乙氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

在氮气保护下，将第一步产物(520mg, 1.04mmol, 1eq)溶于乙腈(5mL)中，加入(3R)-3-[(2S)-3-[3-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(453.36mg, 1.04mmol, 1eq)和碳酸钾(432.56mg, 3.13mmol, 3eq)。在 90℃下搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完毕，向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用快速色谱分离纯化(硅胶，乙酸乙酯:石油醚=2:1)，得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=853.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.70-11.68 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.77-6.75 (m, 2H), 6.74-6.72 (m, 2H), 5.37 (d, $J=3.9$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J=5.3$ Hz, 4H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.49 (d, $J=11.1$ Hz, 2H), 3.17-3.11 (m, 2H), 2.97-2.91 (m, 4H), 2.71-2.66 (m, 4H), 2.26 (s, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 4H), 1.39 (s, 18H), 1.23 (s, 18H)。

第三步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-((3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)(氯羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯：

在氮气保护下，将第二步产物(200mg, 0.24mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(5mL)中，在 0℃下加入三光气(70.98mg, 0.24mmol, 1eq)和三乙胺(242.05mg, 2.39mmol, 10eq)，在 0℃下搅拌 0.5 小时。LCMS 检测反应完毕，白色浑浊反应液直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+H]^+=914.3$ 。

第四步：3,3'-((2S,2'S)-((((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)羰基)氮烷二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(3,1-亚苯基))双(3-(叔丁氧基)-3-氧代丙烷-1,2-二基))(3R,3'R)-双(吡咯烷-1-羧酸叔丁酯)的合成：

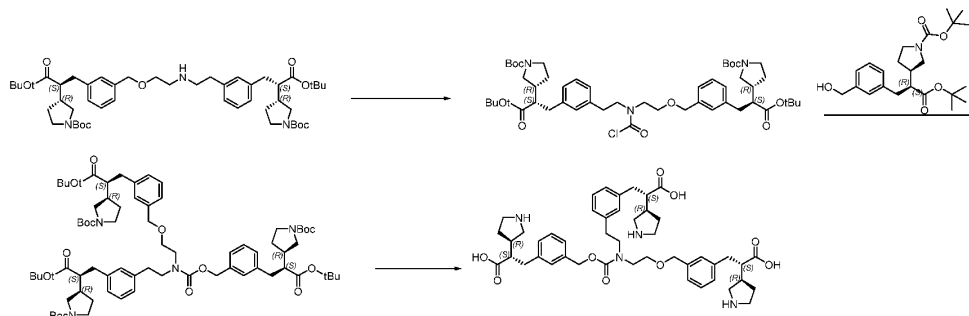
在氮气保护下，向第三步产物(200mg, 0.22mmol, 1eq)的四氢呋喃(4mL)溶液中，加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(87.14mg, 0.22mmol, 1eq)和 N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.27mg, 0.02mmol, 0.1eq)，在 50℃下搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完毕，反应液浓缩后，用快速色谱分离纯化(硅胶，石油醚:四氢呋喃=1:4)，得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1169.7$ 。

第五步：向第四步产物(300mg, 0.24mmol, 1eq)的 1,4-二氧六环(4mL)溶液中加入盐酸/二氧六环(4mL, 4.0M)，在室温下搅拌 2 小时。反应液浓缩，用氢氧化钠溶液(1.0M)将反应体系调成中性。经 Prep-HPLC 分离纯化(C_{18} , 0.1% NH_4HCO_3 in water, ACN)，得到目标化合物(13mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=801.5$; 1H NMR

(400 MHz, D₂O) δ 7.27 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.07 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.83-6.72 (m, 8H), 4.26 (d, $J=23.6$ Hz, 4H), 3.79 (d, $J=50.9$ Hz, 4H), 3.39-3.25 (m, 6H), 3.19-3.08 (m, 3H), 2.86-2.67 (m, 7H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.36 (d, $J=5.6$ Hz, 6H), 2.02 (m, 3H), 1.73-1.58 (m, 3H).

实施例 74(化合物 164)

(2S)-3-[3-({2-[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}乙基)](3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}甲氧基)羰基)氨基]乙氧基]甲基]苯基]-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-({2-[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)氨基]乙氧基]甲基]苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-({2-[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)氨基]乙氧基]甲基]苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.24mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(5mL)中, 0°C下加入三乙胺(242.86mg, 2.4mmol, 10eq)和三光气(71.22mg, 0.24mmol, 1eq), 将混合液在 0°C下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完成, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到目标化合物(200mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=812.5$ 。

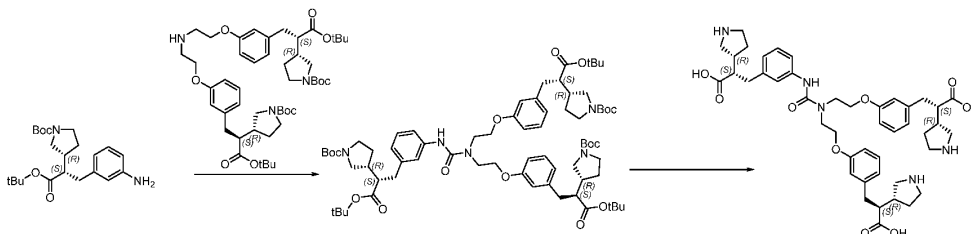
第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-(((2-((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)氧基)乙基)(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯乙基)氨基)甲酰基)氧基)甲基]苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-(羟甲基)苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(80mg, 0.2mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(5mL)中, 在 0°C下加入氢化钠(9.07mg, 0.39mmol, 2eq), 将混合液在 0°C下搅拌 0.5 小时。加入第一步产物(216.03mg, 0.24mmol, 1.2eq), 将混合液在 0°C下搅拌 2.5 小时。LCMS 检测反应完成, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 将有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干得到粗品, 粗品进行柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=3:1)得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1181.8$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.19 (m, 3H), 7.17-7.06 (m, 6H), 7.03-6.96 (m, 2H), 6.95-6.87 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.75-3.35 (m, 12H), 3.30-3.18 (m, 3H), 3.09-2.92 (m, 3H), 2.88-2.63 (m, 8H), 2.52-2.30 (m, 6H), 1.99-1.87 (m, 3H), 1.69-1.62 (m, 3H), 1.47 (s, 27H), 1.25 (s, 27H)。

第三步: 将第二步产物(100mg, 0.08mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(2mL)中, 室温下加入盐酸/1,4-二氧六环(2mL, 4.0M), 搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液旋干, 粗品用氢氧化钠溶液(1.0M)调节 pH 为 7~8, 经过 pre-HPLC(C₁₈, 10mmol NH₄HCO₃ in H₂O/ACN)得到目标化合物(50.65mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=813.6$; 1H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.30-7.18 (m, 2H), 7.18-6.91 (m, 9H), 6.89-6.80 (m, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 3.41-3.18 (m, 10H), 3.17-3.06 (m, 3H), 2.82-2.46 (m, 11H), 2.42-2.23 (m, 6H), 2.09-1.92 (m, 3H), 1.72-1.54 (m, 3H)。

实施例 75(化合物 165)

(2S)-3-(3-{2-[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)(3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}氨基甲酰基)氨基]乙氧基;苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



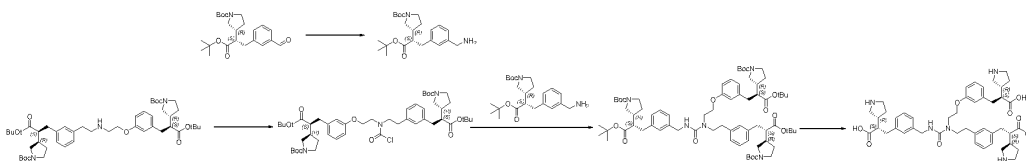
第一步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}氨基甲酰基)(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}氨基]乙氧基;苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(3R)-3-[(2S)-3-(3-氨基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(100mg, 0.26mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(3mL)中, 在 0°C下加入三乙胺(259.12mg, 2.56mmol, 10eq)和三光气(37.99mg, 0.13mmol, 0.5eq), 将混合液在 0°C下搅拌 1 小时。加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}氨基]乙氧基;苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(261.84mg, 0.31mmol, 1.2eq), 在常温下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完成, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩滤液得到粗品, 粗品经过柱层析(C₁₈, 0.03%TFA in H₂O/ACN)得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=1168.7.

第二步: 将第一步产物(100mg, 0.08mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(2mL)中, 常温下加入盐酸/二氧六环(2mL, 4.0M)溶液, 室温下搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液旋干得到粗品, 加入水, 用 NaOH 溶液(1.0M)将粗品调节 pH 为 7~8, 粗品用 Pre-HPLC(C₁₈, 10mmol NH₄HCO₃ in H₂O/ACN)得到目标化合物(20.57mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=800.5; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.26-7.19 (m, 1H), 7.13 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.05-6.98 (m, 2H), 6.93 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.81-6.63 (m, 6H), 4.23-4.13 (m, 4H), 3.77-3.62 (m, 4H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.36-3.23 (m, 5H), 3.20-3.07 (m, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 6H), 2.57-2.48 (m, 2H), 2.45-2.24 (m, 6H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.75-1.54 (m, 3H).

实施例 76(化合物 166)

(2S)-3-(3-{2-[(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}乙基)(3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}氨基甲酰基)氨基]乙氧基;苯基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-3-[3-(氨基甲基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 2.48mmol, 1.0eq)溶于甲甲醇(10mL, 7.0M)溶液中, 加入冰乙酸(14.88mg, 0.25mmol, 0.1eq), 室温下搅拌 30 分钟, 将氰基硼氢化钠(1.23g, 19.83mmol, 8.0eq)加入到反应液中, 反应液在密封管中升至 70°C搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完成。待反应液冷却至室温, 减压浓缩, 粗品经反相柱分离纯化(C₁₈, 0.1%甲酸的水溶液/乙腈)得到

目标化合物(310mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 405.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.35 (s, 1H, HCOOH), 7.29-7.17 (m, 3H), 7.13-7.08 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.57-3.47 (m, 1H), 3.39-3.31 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.64-1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.28-1.20 (m, 9H).

第二步: (3*R*)-3-[(2*S*)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(2-{3-[(2*S*)-3-(叔丁氧基)-2-[(3*R*)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)(氯羰基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 向(3*R*)-3-[(2*S*)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(2-{3-[(2*S*)-3-(叔丁氧基)-2-[(3*R*)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg, 0.36mmol, 1.0eq)的四氢呋喃(12mL)溶液中, 依次加入三乙胺(363.07mg, 3.59mmol, 10.0eq)和三光气(106.48mg, 0.36mmol, 1.0eq)。反应混合液在 0°C 下搅拌 30 分钟, LCMS 显示反应完成。粗品未做进一步纯化而直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+ = 798.6$.

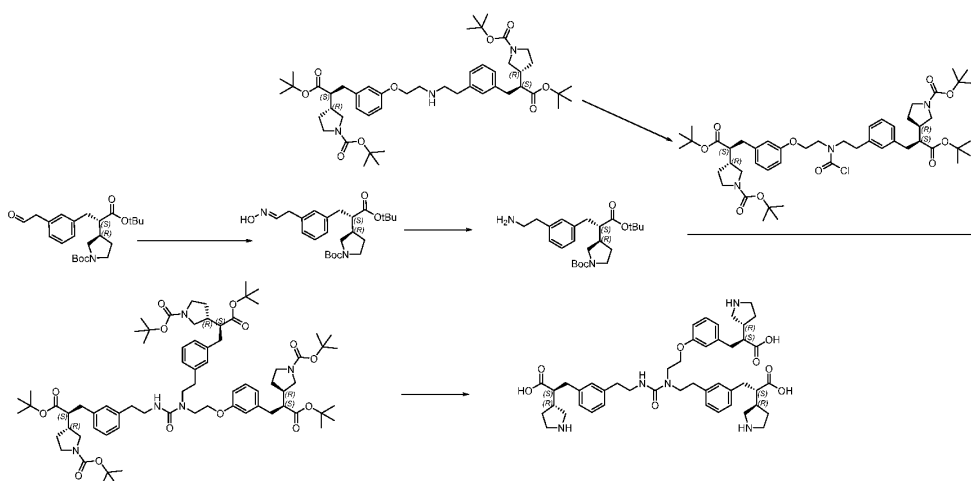
第三步: (3*R*)-3-[(2*S*)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[N-(2-{3-[(2*S*)-3-(叔丁氧基)-2-[(3*R*)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)-((3-{3-[(2*S*)-3-(叔丁氧基)-2-[(3*R*)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)氨基)羰基-氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向上一步的反应液中分别加入(3*R*)-3-[(2*S*)-3-[3-(氨基甲基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(160.2mg, 0.4mmol, 1.1eq)和 *N,N*-二甲基吡啶-4-胺(4.4mg, 0.04mmol, 0.1eq)。反应液升至 50°C 继续搅拌 16 小时。待反应液冷却至室温, 减压浓缩, 所得残留物经反相分离纯化(C_{18} , 0.03%三氟乙酸的水溶液/乙腈)得到目标化合物(95mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+ = 1166.7$.

第四步: 将第三步产物(85mg, 0.07mmol, 1.0eq)溶于盐酸/1,4-二氧六环(4mL, 4.0M)溶液中, 反应液在室温下搅拌 3 小时。反应完毕, 反应液减压浓缩, 所得残留物用氢氧化钠溶液(1.0M)调节 pH 至 7~8, 然后混合液经制备分离纯化(C_{18} , 0.03%的碳酸氢铵的水溶液/乙腈)得到目标化合物(33.5mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 798.5$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.21 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J=13.2, 7.3$ Hz, 2H), 7.08-7.02 (m, 2H), 7.00-6.91 (m, 4H), 6.79 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 6.60-6.49 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.56-3.46 (m, 2H), 3.39-3.25 (m, 8H), 3.16-3.06 (m, 3H), 2.82-2.68 (m, 7H), 2.64-2.56 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 6H), 2.06-1.95 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 3H).

实施例 77(化合物 129)

(*S*)-3-(3-(2-(1,3-双(3-((*S*)-2-羧基-2-((*R*)-吡咯烷-3-基)乙基)苯乙基)脲基)乙氧基)苯基)-2-((*R*)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-(羟基亚氨基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(2-氧代乙基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.4g, 3.35mmol, 1.0eq)溶于乙醇(15mL)中, 室温加入盐酸羟胺(349.5mg, 5.03mmol, 1.5eq), 反应液在室温搅拌 4 小时。LCMS 监测反应完毕, 浓缩, 粗产品采用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=6:1), 得到目标化合物(500mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=455.3$ 。

第二步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

室温下, 将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(2-(羟基亚氨基)乙基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.18mmol)溶于乙醇(5mL)中, 加入钯碳(20mg, 10%), 反应液在室温反应 16 小时。LCMS 监测反应完全, 反应液过滤, 浓缩, 采用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=1:1)得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=419.4$ 。

第三步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)(氯羰基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.24mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(20mL)中, 冰浴下加入三乙胺(242.05mg, 2.39mmol, 10eq)和三光气(70.98mg, 0.24mmol, 1eq), 反应液在室温搅拌 1 小时, LCMS 监测反应完全。反应液直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=920.5$ 。

第四步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-(1,3-双((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯乙基)脲基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

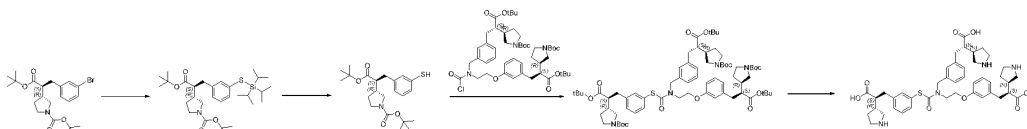
室温下, 将(3R)-3-[(2S)-3-[3-(2-氨基乙基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(120mg, 0.29mmol, 1.29eq)加入到(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙基)(氯羰基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的四氢呋喃溶液(200mg, 0.22mmol, 1.0eq, 20mL)中, 反应液在 50°C 搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完毕, 浓缩得到粗品, 用硅胶柱纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=2:1)得到目标产物(200mg)。LCMS (ESI) $[M-Boc]^+=1180.7$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.21-7.13 (m, 3H), 7.08-6.97 (m, 6H), 6.73 (t, $J=8.7$ Hz, 3H), 6.40 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.54-3.39 (m, 7H), 3.37-3.34 (m, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 3.20-3.07 (m,

3H), 2.97 (t, $J=10.0$ Hz, 3H), 2.77-2.63 (m, 10H), 2.49-2.42 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.89-1.76 (m, 3H), 1.63-1.51 (m, 3H), 1.39 (s, 27H), 1.22 (d, $J=2.9$ Hz, 27H).

第五步: 将(R)-3-((S)-3-(3-(2-(1,3-双(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯乙基)脲基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.16mmol, 1.0eq)溶于盐酸/1,4-二氧六环(5mL, 4.0M), 反应液在室温下搅拌 2 小时。反应完毕后, 浓缩至干, 加水溶解, 用氢氧化钠水溶液(1.0M)调节 pH=7, 浓缩后粗产品采用制备色谱分离纯化(C_{18} , 0.1%的 NH_4HCO_3 in H_2O /乙腈)得到目标化合物(50mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=812.6$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.21-7.10 (m, 3H), 7.05-6.77 (m, 7H), 6.65-6.53 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.41-3.04 (m, 15H), 2.84-2.46 (m, 13H), 2.44-2.20 (m, 6H), 2.09-1.91 (m, 3H), 1.74-1.53 (m, 3H).

实施例 78(化合物 138)

(S)-3-(3-(2-(((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)硫基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-{[三(丙-2-基)甲硅烷基]硫烷基}苄基)丙-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苄基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.44mmol, 1eq)溶于甲苯(2mL)中, 加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(32.29mg, 0.04mmol, 0.1eq), 三(丙-2-基)硅烷硫醇(0.08mL, 0.44mmol, 1eq)和碳酸铯(286.81mg, 0.88mmol, 2eq); 反应液在 120°C 搅拌 5 小时。反应液经硅藻土过滤, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=15:1), 得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=464.4$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.28 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.03-6.98 (m, 1H), 3.73-3.41 (m, 2H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.85-2.66 (m, 2H), 2.46-2.30 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 1H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (d, $J=7.2$ Hz, 9H), 1.26-1.19 (m, 3H), 1.11-1.05 (m, 18H).

第二步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-巯基苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将第一步产物(800mg, 1.42mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(6mL), 加入盐酸水溶液(3mL, 1.0M), 反应液在室温下, 搅拌 2.5 小时。反应液加水淬灭, 用乙酸乙酯萃取。合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩后, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 乙酸乙酯:石油醚=1:3), 得到目标化合物(200mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=430.2$.

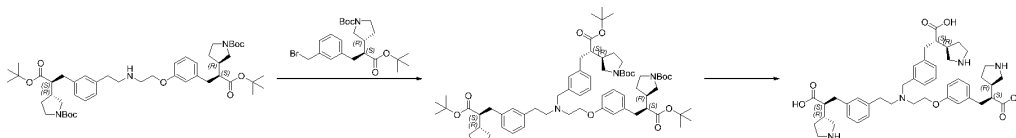
第三步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)硫基)羰基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气气氛下, 将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)(氯羰基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(200mg, 0.22mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(5mL)中, 加入(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-巯基苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(88.52mg, 0.22mmol, 1eq)和 N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.76mg, 0.022mmol, 0.1eq); 反应液在室温下搅拌 18 小时。反应液浓缩后, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=4:1), 得到目标产物(80mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1155.6$.

第四步：将第三步产物(70mg, 0.06mmol, 1eq)溶于二氧六环(2mL)中，加入盐酸/1,4-二氧六环(2mL, 4.0M)，反应液在室温下搅拌 2 小时。反应液浓缩后，用氢氧化钠(1.0M)水溶液调 pH 至 7，用 Prep-HPLC 分离纯化(0.1% NH_4HCO_3 in water, $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$)，得到目标化合物(8.3mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=787.4$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.33-6.98 (m, 9H), 6.84-6.67 (m, 3H), 4.16 (d, $J=39.3$ Hz, 2H), 3.78 (d, $J=44.3$ Hz, 2H), 3.39-3.25 (m, 6H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.92-2.23 (m, 17H), 2.07-1.97 (m, 3H), 1.70-1.58 (m, 3H)。

实施例 79(化合物 167)

(S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)乙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备：



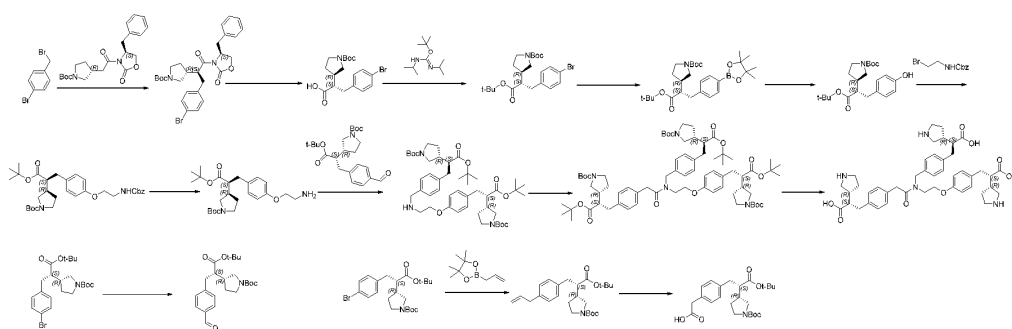
第一步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苄基)(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苄基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基}苄基}乙基)氨基]乙氧基}苄基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg, 0.36mmol, 1.0eq)溶于乙腈(6mL)中，室温下加入碳酸钾(247.95mg, 1.79mmol, 5eq)和(3R)-3-[(2S)-3-[3-(溴甲基)苄基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(268.91mg, 0.57mmol, 1.6eq)，反应液在 70°C 搅拌 16 小时。浓缩得到粗品，用反相色谱柱分离纯化(C_{18} , 水:乙腈=1:10)纯化得到目标化合物(260mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=1223.6$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.21-7.11 (m, 5H), 7.07-6.95 (m, 4H), 6.72 (t, $J=6.0$ Hz, 3H), 3.98 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.38-3.33 (m, 3H), 3.19-3.06 (m, 3H), 3.02-2.91 (m, 3H), 2.85 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.76-2.63 (m, 10H), 2.49-2.40 (m, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.64-1.49 (m, 3H), 1.39 (s, 27H), 1.21 (d, $J=9.8$ Hz, 27H)。

第二步：将第一步产物(260mg, 0.21mmol, 1.0eq)溶于盐酸/1,4-二氧六环(6mL, 4.0M)，反应液在室温下搅拌 4 小时。反应完毕后，浓缩至干，加水溶解，用氢氧化钠水溶液(1.0M)调节 pH 至 7，浓缩后得粗品，用反相色谱柱分离纯化(C_{18} , 10mmol/L NH_4HCO_3 in water, MeCN)得到目标化合物(90mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=755.5$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.22-7.04 (m, 6H), 6.98 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.66 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.34-3.20 (m, 6H), 3.17-3.04 (m, 3H), 2.87-2.63 (m, 12H), 2.62-2.47 (m, 3H), 2.44-2.24 (m, 6H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.70-1.56 (m, 3H)。

实施例 80(化合物 168)

(2S)-3-{4-[2-(2-{4-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苄基}-N-({4-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苄基}甲基)乙酰胺)乙氧基]苄基}-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备：



第一步: (3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(4-溴苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-{2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-氧代乙基}吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(24.87g)溶于超干四氢呋喃(200mL)中,用冰水浴降到 0°C 并加入双(三甲基硅基)胺基锂(120.03mL, 1.0M),在 0°C 下搅拌 30 分钟,然后在该温度下缓慢加入 1-溴-4-溴甲基苯(20g)的四氢呋喃溶液(100mL),加入完成后,反应液缓慢恢复至室温,室温搅拌 15.5 小时。LCMS 显示反应完全,加入饱和的氯化铵溶液,并用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品(40g)。该粗品直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+H]^+=459.2$ 。

第二步: (2S)-3-(4-溴苯基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸的合成:

将第一步产物(40g)溶于四氢呋喃(300mL)中,用冰水浴降到 0°C,加入双氧水(122mL);将氢氧化锂(2.58g)的水溶液(100mL)缓慢滴加至上述溶液中,加入完成后,缓慢升温至室温,继续搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成,加入饱和亚硫酸氢钠溶液(100mL)和氢氧化钠的水溶液(200mL, 1.0M),用甲基叔丁基醚萃取;水相用盐酸(1.0M)调节 pH 至 4~5,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到目标化合物(18g)。LCMS (ESI) $[M+H-叔丁基]^+=342.1$ 。

第三步: (3R)-3-[(2S)-3-(4-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(2S)-3-(4-溴苯基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸(17g)溶于超干 2-甲基四氢呋喃(200mL)中,在室温下加入(Z)-O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(25.65g),反应液在 70°C 搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成,将反应液过滤,浓缩得到粗品,用柱层析(硅胶,石油醚:四氢呋喃=10:1)纯化得到目标化合物(7.9g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=456.2$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.09-6.98 (m, 2H), 3.62-3.40 (m, 2H), 3.32-3.20 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 1H), 2.86-2.68 (m, 2H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.72-1.64 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)。

第四步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下,将(3R)-3-[(2S)-3-(4-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3g)溶于 1,4-二氧六环(50mL)中,在室温下加入联硼酸频那醇酯(3.35g),[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(484.26mg)和醋酸钾(1.94g);反应液在 90°C 搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完成,加入水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品(3g)。该粗品直接用于下一步。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=524.4$ 。

第五步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3g)溶于甲醇(30mL)中,在常温下加入双氧水(3mL),将混合液在常温下搅拌 1 小时。

LCMS 显示反应完成, 浓缩溶剂, 加水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=10:1)得到目标化合物(1.5g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=392.5$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.99 (dd, $J=20.4, 8.0$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.69-3.40 (m, 2H), 3.30-3.16 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.82-2.53 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.28 (s, 9H)。

第六步: (3R)-3-[(2S)-3-[4-(2-{[(苄氧基)羰基]氨基}乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中, 在室温下加入碳酸钾(2.12g)和 N-(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(2.64g), 将混合液在 80°C 下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全。加入水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品, 用反相柱层析(C_{18} , 0.03% TFA in H_2O in ACN)得到目标化合物(1.6g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=569.4$ 。

第七步: (3R)-3-[(2S)-3-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-[4-(2-{[(苄氧基)羰基]氨基}乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.6g)溶于四氢呋喃(20mL)中, 在室温下加入 Pd/C(320mg, 10%含量), 用氢气置换三次并使其在氢气氛围下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全, 将反应液过滤, 滤液浓缩得到目标化合物(1.1g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=435.3$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11-7.02 (m, 2H), 6.81 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 3.96 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.78-3.65 (m, 2H), 3.59-3.50 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.07 (t, $J=5.1$ Hz, 2H), 3.03-2.91 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 2H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.30 (s, 9H)。

第八步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(4-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.2g)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中, 依次加入三乙基硅烷(460.47mg), 碳酸钠(559.63mg)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(193.7mg), 用一氧化碳置换三次并在一氧化碳的氛围下, 升温至 80°C 搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全。冷却至室温, 加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品, 用柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=3:1)得到目标化合物(610mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc-叔丁基]^+=248.5$ 。

第九步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-{2-[(4-(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)氨基]乙氧基]苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-[4-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(600mg)溶于乙醇(10mL)中, 加入(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(4-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(557.12mg)和钛酸四异丙酯(784.83mg), 室温搅拌 5 小时, 加入硼氢化钠(78.35mg), 继续搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完成, 加入饱和氯化铵(0.1mL)溶液, 将混合液过滤, 滤液旋干, 粗品进行柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=3:1)得到目标化合物(700mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=822.4$ 。

第十步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[4-(丙-2-烯-1-基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(3R)-3-[(2S)-3-(4-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.5g)溶于 1,4-二氧六环(25mL)和水(5mL)中, 加入 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-2-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(831.8mg), 磷酸钾(2.1g)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(215.08mg), 反应液升温至 90°C, 搅拌 5 小时。LCMS 检测反应完成, 冷却至室温加入水, 并用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗,

用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干得到粗品, 进行柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=5:1)得到目标化合物(1.2g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=416.4$ 。

第十一步: 2-{4-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[4-(丙-2-烯-1-基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.2g)溶于乙腈(10mL)和水(10mL)中, 加入三氯化钨(49.66mg)和高碘酸钠(2.47g), 室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完成, 加入少量亚硫酸钠, 将反应液过滤, 滤液加入水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品用反相柱层析(C_{18} , H_2O/ACN)纯化, 得到目标化合物(400mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=456.4$ 。

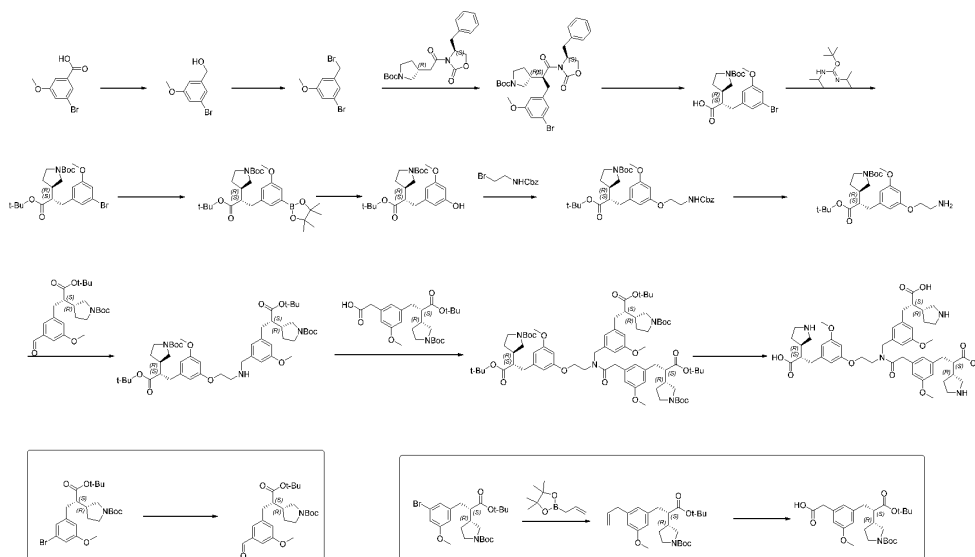
第十二步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{4-[2-(2-{4-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}-N-(4-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}甲基)乙酰氨基)乙氧基]苯基}-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第九步产物(150mg)和第十一步产物(79.11mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(83.25mg)和 N,N-二异丙基乙胺(70.74mg), 室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完成, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液旋干, 粗品进行柱层析(C_{18} , 水/乙腈)得到目标化合物(120mg)。LCMS (ESI) $[M+H-100]^+=1137.6$ 。

第十三步: 将第十二步产物(120mg)溶于 1,4-二氧六环(2mL)中, 室温下加入盐酸/二氧六环(2mL, 4.0M)溶液, 搅拌 3 小时。LCMS 显示反应完成, 将反应液旋干得到粗品, 用氢氧化钠溶液(1.0M)调节 pH 至 7, 用反相制备色谱纯化(C_{18} , 10mmol NH_4HCO_3 in H_2O/ACN)得到目标化合物(47.25mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=769.5$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.17-6.96 (m, 10H), 6.79-6.71 (m, 2H), 4.60-4.51 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.70-3.56 (m, 3H), 3.42-3.27 (m, 6H), 3.22-3.08 (m, 3H), 2.87-2.59 (m, 9H), 2.45-2.28 (m, 6H), 2.11-1.98 (m, 3H), 1.74-1.56 (m, 3H)。

实施例 81(化合物 176)

(S)-3-(3-(2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲氧基苄基)(2-(3-(S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲氧基苄氧基乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-甲氧基苄基)-2-((R)-吡咯烷基-3-基)丙酸的制备:



第一步：(3-溴-5-甲氧基苯基)甲醇的合成：

将 3-溴-5-甲氧基苯甲酸(20g, 86.57mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(200mL)中，在氮气保护和冰浴下加入硼烷四氢呋喃络合物(216.41mL, 1.0M, 2.5eq)；反应液缓慢升至室温，在室温下搅拌 18 小时。反应液用冰水浴冷却，加入甲醇(20mL)，反应液直接浓缩，用柱层析(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=4: 1)纯化，得到目标化合物(16g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09(s, 1H), 6.97(t, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 4.64(d, *J*=3.9 Hz, 2H), 3.80(s, 3H)。

第二步：1-溴-3-(溴甲基)-5-甲氧基苯的合成：

将(3-溴-5-甲氧基苯基)甲醇(16g, 73.71mmol, 1eq)溶于二氯甲烷(160mL)中，在氮气保护和冰浴下加入三溴化磷(3.46mL, 36.86mmol, 0.5eq)，反应液缓慢升至室温，在室温下搅拌 2 小时。反应液冷用冰浴冷却，加入饱和碳酸氢钠(100mL)，用二氯甲烷萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，用柱层析(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=4: 1)，得到目标化合物(13g)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.12(d, *J*=1.4 Hz, 1H), 6.98(t, *J*=2.0 Hz, 1H), 6.87-6.84(m, 1H), 4.38(s, 2H), 3.80(s, 3H)。

第三步：(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(3-溴-5-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

在冰浴和氮气保护下，将双(三甲基甲硅基)氨基锂的溶液(49.43mL, 49.43mmol, 1.0M in THF, 1.2eq)滴加到(3R)-3-{2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-氧代乙基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(16g, 41.19mmol, 1eq)的四氢呋喃(160mL)溶液中。反应液在 0°C 下搅拌 30 分钟，缓慢加入 1-溴-3-(溴甲基)-5-甲氧基苯(13.83g, 49.43mmol, 1.2eq)的四氢呋喃(50mL)溶液，将反应温度缓慢升高至室温，室温下继续搅拌 18 小时。使用冰水浴冷却反应混合物，向反应液中加入氯化铵饱和水溶液和水，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩到目标化合物(24g, 粗品)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=487.1

第四步：(2S)-3-(3-溴-5-甲氧基苯基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸的合成：

将过氧化氢的溶液(69.63mL, 61.28mmol, 1.5eq)一次性加到(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(3-溴-5-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(24g, 40.85mmol, 1eq)的四氢呋喃(200mL)溶液中，反应液用冰水浴冷却，加入一水合氢氧化锂(2.57mg, 61.28mmol, 1.5eq)的水(30mL)溶液，将反应温度升至室温，反应液继续搅拌 2.5 小时。LCMS 检测反应完全。反应液冷却到 0°C，加入亚硫酸氢钠的水溶液，萃取分液，有机相用氢氧化钠的水溶液(1.0M)调节 pH>12；加入水，用甲基叔丁基醚萃取；水相用盐酸(1.0M)调节 pH=3，用甲基叔丁基醚萃取，有机相用饱和氯化钠洗涤，有机物经无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物(15g)。LCMS (ESI) [M-H]⁻=426.1。

第五步：(R)-3-((S)-3-(3-溴-5-甲氧基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

在氮气保护下，将 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(131.91mL, 140.08mmol, 4eq)滴加到(2S)-3-(3-溴-5-甲氧基苯基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸(15g, 35.02mmol, 1eq)的 2-甲基四氢呋喃(100mL)溶液中，在 70°C 下搅拌 4 小时。将反应液过滤，用甲基叔丁基醚洗涤，浓缩滤液，用快速色谱分离纯化(硅胶：石油醚:四氢呋喃=5:1)，得到目标化合物(8.0g)。LCMS (ESI) [M+Na]⁺=506.2

第六步：(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((S)-3-(3-溴-5-甲氧基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.9g, 6.0mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环溶液(30mL)中，加入联硼酸频那醇酯(3.04g, 11.97mmol, 2eq)，乙酸钾(1.76g, 17.96mmol, 3eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(439.24mg, 0.6mmol, 0.1eq)；在氮气保护下，反应液升温至 90°C，在该温度下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全。向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并

有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，过滤，有机相用无水硫酸钠干燥，浓缩，用快速色谱法分离纯化(硅胶，石油醚:四氢呋喃=10:1)，得到目标化合物(2.9g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=554.1$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.11 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.00 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.31-2.23 (m, 1H), 1.87-1.78 (m, 1H), 1.63-1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (d, $J=3.6$ Hz, 12H), 1.25 (s, 9H)。

第七步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基-5-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3.5g, 6.59mmol, 1eq)溶于甲醇(30mL)溶液中，加入过氧化氢(7.47g, 65.85mmol, 10eq, 30%的含量)，在25°C下搅拌1小时。LCMS检测反应完毕，向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(硅胶，石油醚:四氢呋喃=5:1)，得到目标化合物(2.0g)。LCMS (ESI) $[M+23]^+=444.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 1H), 6.27-6.08 (m, 3H), 3.67 (d, $J=9.9$ Hz, 3H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.60 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 2.46-2.39 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.28 (s, 9H)。

第八步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基-5-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 2.37mmol, 1eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中，加入N-(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(1.22g, 4.74mmol, 2eq)和碳酸钾(983.63mg, 7.12mmol, 3eq)。在氮气保护下，反应液在80°C下搅拌18小时。LCMS检测反应完毕，向反应液中加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和氯化钠溶液洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用反相柱分离纯化(C₁₈, 0.1%甲酸，乙腈:水=3:1)，得到目标化合物(380mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=621.5$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.35 (d, $J=2.9$ Hz, 5H), 6.38-6.31 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 3.94 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 3H), 3.16 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 2.98 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.66 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.61-1.54 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 9H)。

第九步: (R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向(R)-3-((S)-3-(3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)-5-甲氧基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(760mg, 1.27mmol, 1eq)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入钯碳(13.52mg, 0.127mmol, 0.1eq, 10%)，在氢气氛围下，室温搅拌18小时。LCMS检测反应完毕，过滤，滤液浓缩，得到目标化合物(560mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=465.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.40-6.30 (m, 3H), 3.92 (t, $J=5.4$ Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.59 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 3.16 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.00-2.89 (m, 3H), 2.66 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.28-2.19 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.27 (s, 9H)。

第十步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基-5-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴-5-甲氧基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1000mg, 2.1mmol, 1eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中，加入碳酸钠(437.6mg, 4.1mmol, 2eq)，三乙基硅烷(0.49mL, 3.1mmol, 1.5eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(151.5mg, 0.2mmol, 0.1eq); 反应液在一氧化碳气氛和80°C下搅拌18小时。向反应液中加水，乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和食盐水洗涤，有机相用无水硫酸

钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用柱层析(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=5:1)，得到目标化合物(700mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=334.3$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.93 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.75-3.44 (m, 2H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.10-2.79 (m, 3H), 2.54-2.35 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.29 (s, 9H)。

第十一步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)-5-甲氧基苯氧基)乙基)氨基)甲基)-5-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基-5-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(420mg, 0.97mmol, 1eq)溶于乙醇(5mL)溶液中，加(R)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)-5-甲氧基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(495.09mg, 1.07mmol, 1.1eq)和钛酸四异丙酯(0.55mL, 1.94mmol, 2eq)，反应液在室温下搅拌 17 小时。反应液用冰浴冷却，加入硼氢化钠(54.85mg, 1.45mmol, 1.5eq)，室温下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完毕。向反应液中加入氯化铵淬灭反应，用硅藻土过滤，浓缩，用快速色谱分离纯化(硅胶，石油醚:四氢呋喃=3:2)，得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=882.5$; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 6.74 (d, $J=14.8$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.37-6.29 (m, 3H), 4.02-3.92 (m, 2H), 3.75-3.66 (m, 8H), 3.62-3.58 (m, 6H), 3.52-3.44 (m, 2H), 3.17-3.08 (m, 2H), 2.96 (t, $J=10.0$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.68-2.65 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.25 (d, $J=5.2$ Hz, 18H)。

第十二步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-甲氧基-5-(丙-2-烯-1-基)苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下，将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴-5-甲氧基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g, 3.1mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)和水(5mL)中，依次加入 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-2-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1040.67mg, 6.19mmol, 2eq)，磷酸钾(1971.87mg, 9.3mmol, 3eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(227.2mg, 0.31mmol, 0.1eq)；反应液在 80°C 下搅拌 2 小时。加水稀释，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(硅胶，石油醚:四氢呋喃=10:1)纯化得到目标化合物(1.2g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=468.4$ 。

第十三步: 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基]-5-甲氧基苯基}乙酸的合成:

室温下，将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-[3-甲氧基-5-(丙-2-烯-1-基)苯基]-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g)溶于乙腈(10mL)和水(10mL)中，加入高碘酸钠(3.36g)和三氯化钨(46.55mg)；室温下搅拌 3 小时。加入乙腈稀释，过滤，滤饼用乙腈冲洗，滤液浓缩后加入水稀释，用乙酸乙酯萃取，有机相合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用反相快速色谱法分离纯化(C_{18} , 0.1% TFA, 乙腈:水=1:1)，得到目标化合物(350mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=464.3$ 。

第十四步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[2-(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-5-甲氧基苯基}-N-({3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-5-甲氧基苯基}甲基)乙酰氨基)乙氧基]-5-甲氧基苯基}-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

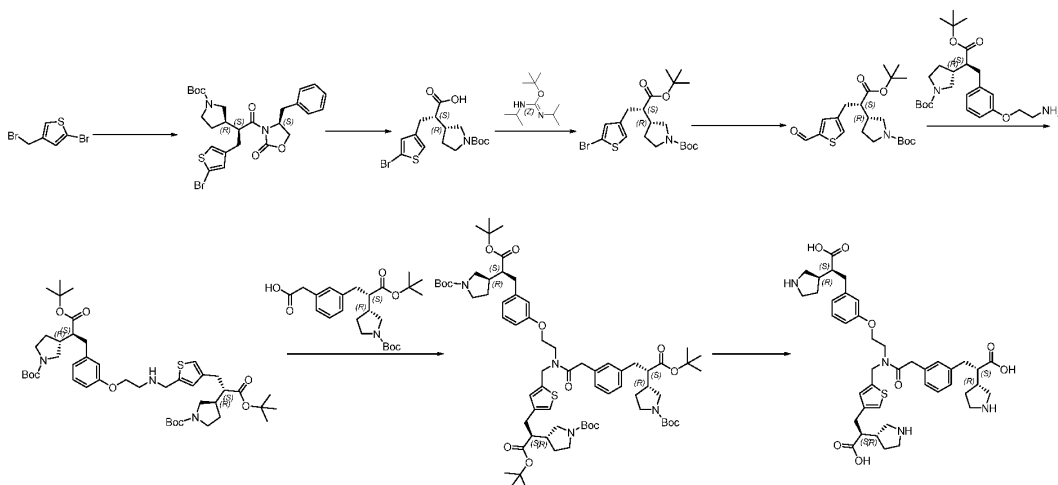
将 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-5-甲氧基苯基}乙酸(173.42mg, 0.37mmol, 1.1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中，加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(193.97mg, 0.51mmol, 1.5eq)，三乙胺(103.24mg, 1.02mmol, 3eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]-5-甲氧基苯基}甲基)

氨基]乙氧基]-5-甲氧基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg, 0.34mmol, 1eq); 反应液在室温下搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=2:1), 得到目标化合物(230mg)。¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.71-6.45(m, 6H), 6.37-6.22(m, 3H), 4.67-4.56(m, 2H), 3.97-3.85(m, 2H), 3.80-3.71(m, 9H), 3.69-3.64(m, 4H), 3.62-3.43(m, 6H), 3.31-3.20(m, 3H), 3.06-2.89(m, 3H), 2.87-2.67(m, 6H), 2.52-2.41(m, 3H), 2.39-2.28(m, 3H), 1.97-1.89(m, 3H), 1.71-1.63(m, 3H), 1.46(s, 27H), 1.31-1.26(m, 27H)。

第十五步: 将第十四步产物(200mg, 0.15mmol, 1eq)溶于二氧六环(2mL)中, 加入盐酸/二氧六环(2mL, 4.0M), 反应液在室温下搅拌 2 小时。LCMS 监测反应完全, 将反应液浓缩, 用水溶解, 用氢氧化钠(1.0M)水溶液调节 pH 至中性, 用反相制备(C₁₈, 0.1%碳酸氢铵水溶液, 乙腈)纯化得到目标化合物(61.33mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺= 858.8; ¹HNMR(400 MHz, D₂O) δ 6.72-6.67 (m, 1H), 6.65-6.53 (m, 3H), 6.52-6.39 (m, 2H), 6.39-5.93 (m, 3H), 4.64-4.48 (m, 2H), 4.13-3.94 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.72-3.59 (m, 8H), 3.57-3.50 (m, 3H), 3.39-3.20 (m, 6H), 3.19-3.04 (m, 3H), 2.87-2.44 (m, 9H), 2.41-2.23 (m, 6H), 2.09-1.93 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 3H)。

实施例 82(化合物 177)

(2S)-3-(5-{[N-(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯氧基}乙基)-2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}乙酰胺]甲基}噻吩-3-基)-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(R)-3-(2-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10g, 25.74mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(150mL)中, 在冰浴下滴加双三甲基硅基胺基锂(33.47mL, 33.47mmol, 1.3eq), 搅拌 1 小时; 将 2-溴-4-(溴甲基)噻吩(9.88g, 38.61mmol, 1.5eq)溶于四氢呋喃中, 滴加入上述到反应液中, 反应液升至室温, 继续搅拌 15 小时。反应液用饱和氯化铵水溶液淬灭, 加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到目标化合物(20.3g, 粗品)。未经进一步纯化直接用于下一步。LCMS (ESI) [M+Na]⁺=585.1。

第二步: (2S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸的合成:

在冰浴下, 将(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(19.8g, 35.14mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(150mL), 向反应液中依次加入双氧水(39.83g,

351.38mmol, 10eq, 30%的含量)和一水合氢氧化锂(2.21g, 52.71mmol, 1.5eq)的水(15mL)溶液;上述反应液在室温下搅拌 2 小时。LCMS 显示反应完全。反应液用饱和亚硫酸钠溶液淬灭,加水稀释,用甲基叔丁基醚洗涤,水相用盐酸(1.0M)调节 pH 至 4 左右,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到目标化合物(7.2g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=426.0$ 。

第三步: (3R)-3-[(2S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向(2S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]丙酸(7.4g, 18.3mmol, 1.0eq)的 2-甲基四氢呋喃(100mL)溶液中加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(18.33g, 91.51mmol, 5.0eq);反应液在氮气保护下升至 65°C,搅拌 16 小时。反应液冷却至室温,过滤,滤饼用甲基叔丁基醚洗涤,滤液减压浓缩得到粗品,用柱层析分离纯化(四氢呋喃/石油醚=1:5)得到目标化合物(4.3g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=460.1$; $[M+H]^+=460.1$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, *J*=3.5 Hz, 1H), 3.52-3.41 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.94 (t, *J*=10.0 Hz, 1H), 2.76-2.62 (m, 2H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.40-1.38 (m, 9H), 1.28 (s, 9H)。

第四步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1g, 2.17mmol, 1.0eq)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(12mL)中,依次加入碳酸钠(460.4mg, 4.34mmol, 2.0eq), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(159.36mg, 0.22mmol, 0.1eq)和三乙基硅烷(505.09mg, 4.34mmol, 2.0eq);置换一氧化碳气体后,反应液在 80°C下搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全,加入水溶液,用乙酸乙酯萃取,有机相合并后用饱和食盐水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用柱层析分离纯化(四氢呋喃/石油醚=1:5)得到目标化合物(800mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=432.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (d, *J*=1.2 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.55-3.44 (m, 1H), 3.39-3.33 (m, 1H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.98 (t, *J*=9.9 Hz, 1H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.65-1.52 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 9H)。

第五步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(4-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]噻吩-2-基}甲基)氨基)乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(5-甲酰基吡啶-3-基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(400mg, 0.98mmol, 1.0eq)和(3R)-3-[(2S)-3-[5-(2-氨基乙氧基)吡啶-3-基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(466.89mg, 1.07mmol, 1.1eq)的乙醇(20mL)溶液中加入钛酸四异丙酯(555.2mg, 1.95mmol, 2.0eq);反应液在室温下搅拌 14 小时,将硼氢化钠(110.85mg, 2.93mmol, 3.0eq)加入到反应体系中,反应液在室温下继续搅拌 2 小时。反应液加饱和氯化铵(0.5mL),经硅藻土过滤,滤液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用柱层析纯化(石油醚:四氢呋喃=1:3)得到目标化合物(800mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=828.6$ 。

第六步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[2-(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}-*N*-({4-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]噻吩-2-基}甲基)乙氧基)乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

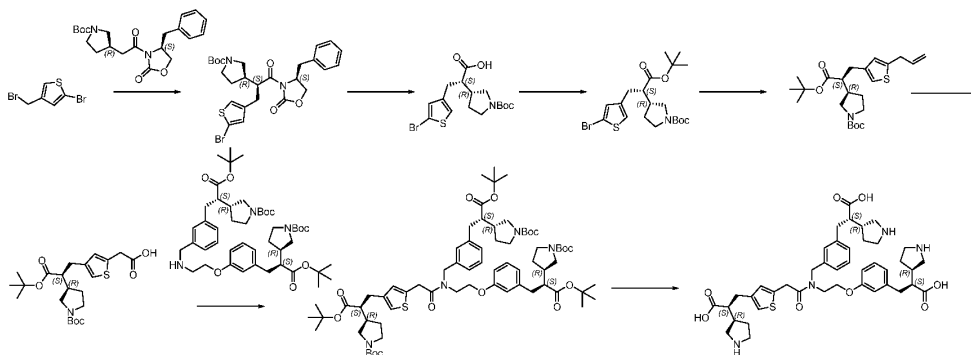
在室温下,向 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸(190mg, 0.44mmol, 1.0eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(4-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]噻吩-2-基}甲基)氨基)乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(399.21mg, 0.48mmol, 1.1eq)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(15mL)溶液中依次加入 *N,N*-二异丙基己胺(169.92mg, 1.31mmol, 3.0eq)和 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯(249.96mg, 0.66mmol, 1.5eq);反

应混合液在室温下搅拌 16 小时。向反应液加水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，有机相分别用水和饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用反相柱分离纯化(C₁₈, 0.1%三氟乙酸，水/乙腈=3:1)得到目标化合物(400mg)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=1143.7。

第七步：第六步产物(400mg, 0.32mmol, 1.0eq)溶于盐酸/1,4-二氧六环(15mL, 4.0M)溶液中，反应液在室温下搅拌 4 小时。LCMS 监测反应完毕，反应液减压浓缩，所得粗品用氢氧化钠(1.0M)溶液调节 pH 至 7~8；混合液用反相制备色谱分离纯化(C₁₈, 0.03%的碳酸氢铵，水/乙腈=8:1)得到目标化合物(151.43mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=775.4; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.24-7.14 (m, 2H), 7.09-7.04 (m, 1H), 7.01-6.86 (m, 3H), 6.81 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.76-6.62 (m, 3H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.82-3.69 (m, 4H), 3.41-3.07 (m, 10H), 2.88-2.45 (m, 10H), 2.42-2.26 (m, 6H), 2.07-1.97 (m, 3H), 1.71-1.57 (m, 3H)。

实施例 83(化合物 178)

(S)-3-(5-(2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)噻吩-3-基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备：



第一步：(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯：

在氮气保护和冰浴下，将双(三甲基甲硅基)氨基锂的溶液(11.72mL, 1.0M in THF)滴加到(3R)-3-[2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-噁唑烷-3-基]-2-氧代-乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.56g)的四氢呋喃溶液中。反应液在 0°C 下搅拌 30 分钟，加入 2-溴-4-(溴甲基)噻吩(3g)的四氢呋喃溶液，将反应液的温度缓慢升高到室温，搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全，加入氯化铵饱和溶液，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物(5.0g)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基]⁺=507.17。

第二步：(S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸的合成：

将(R)-3-((S)-1-((S)-4-苄基-2-氧代噁唑烷-3-基)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(5g)溶于四氢呋喃(50mL)，加入氢氧化锂(0.318g)和过氧化氢(0.452g)。在室温下搅拌 16 小时，LCMS 监测显示原料消耗完全，将溶剂旋干，加入水，用乙酸乙酯萃取，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用柱层析纯化(石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(3.5g)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=304.04。

第三步：(R)-3-((S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)丙酸(3.5g)溶于四氢呋喃(25mL)，加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(8.66g)，在氮气保护下升温至 65°C，搅拌 16 小时，LCMS 检测反应完全，过滤不溶物，甲基叔丁基醚洗涤滤饼，滤液浓缩得到粗品，用快速色谱法分离纯化(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=10:1)得到目标化合物(2.50g)。LCMS (ESI) [M+H-2×叔丁基]⁺=348.03。

第四步：(R)-3-((S)-3-(5-烯丙基噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

在氮气保护下, 将(R)-3-((S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2g), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)(310mg)和磷酸钾(2690mg)溶于水(2mL)和二氧六环(10mL), 加入2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(1420mg)。在 90°C 和氮气下搅拌 16 小时, LCMS 监测反应完全。反应液冷却至室温, 加入乙酸乙酯和水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用柱层析纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到目标化合物(750mg)。LCMS (ESI) $[M+H-2\times\text{叔丁基}]^+=310.19$ 。

第五步: 2-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)噻吩-2-基)乙酸的合成:

将(R)-3-((S)-3-(5-烯丙基噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg)溶于乙腈(2mL)和水(2mL), 加入高碘酸钠(1016mg)和三氯化钨(16mg), 室温搅拌过夜; LCMS 监测反应完全。加入乙酸乙酯和水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用柱层析纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=5:1)得到目标化合物(250mg)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{Boc}]^+=440.25$ 。

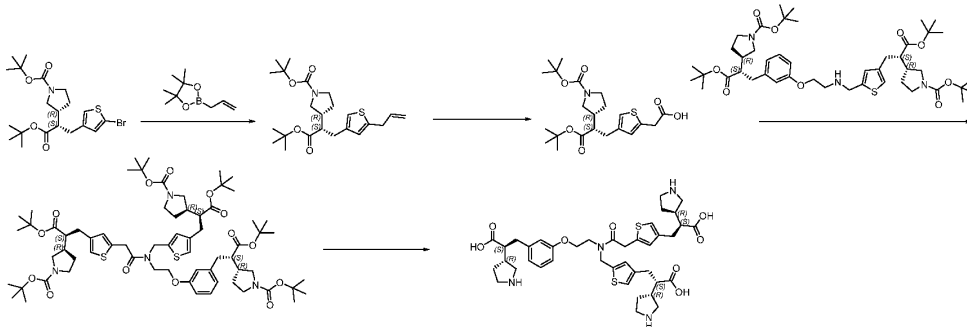
第六步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((N-(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)-2-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)噻吩-2-基)乙酰胺基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(460mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL), 加入 2-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)噻吩-2-基)乙酸(250mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(320mg)和 N,N-二异丙基乙胺(215mg)。室温搅拌 16 小时, 液质检测反应完全。加入乙酸乙酯和水, 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(150mg)。LCMS (ESI) $[M+H-\text{Boc}]^+=1143.91$ 。

第七步: 将第六步产物(150mg)溶于 1,4-二氧六环(2mL), 加入盐酸/1,4-二氧六环(1mL, 4.0M), 在室温下搅拌过夜, LCMS 监测反应完全, 将溶剂旋干, 用 Prep-HPLC 分离纯化(C_{18} , 10mmol/L NH_4HCO_3 in water, MeCN)得到目标化合物(23mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=775.56$; ^1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.32-6.51 (m, 10H), 4.12-3.99 (m, 3H), 3.87-3.66 (m, 3H), 3.52-3.03 (m, 10H), 2.92-2.22 (m, 16H), 2.10-1.94 (m, 3H), 1.72-1.56 (m, 3H)。

实施例 84(化合物 180)

(S)-3-(5-(2-((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)((4-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-2-基)甲基)氨基)-2-氧代乙基)噻吩-3-基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (R)-3-((S)-3-(5-烯丙基噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成: 在氮气保护下, 将(R)-3-[(2S)-3-(5-溴噻吩-3-基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

(2.0g, 4.34mmol, 1.0eq)溶于1,4-二氧六环(30mL)和水(6mL)中,依次加入磷酸钾(2.77g, 13.03mmol, 3.0eq), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)(318.71mg, 0.43mmol, 0.1eq)和2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(1.46g, 8.69mmol, 2.0eq),反应在90°C搅拌16小时。加水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得粗产品,用快速色谱法分离纯化(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=9:1)得到目标化合物(1.6g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=444.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.01-5.85 (m, 1H), 5.09 (dd, $J=23.0, 13.5$ Hz, 2H), 3.55-3.42 (m, 3H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.94 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.76-2.58 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.27-2.15 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 1H), 1.39 (t, $J=2.8$ Hz, 9H), 1.28 (s, 9H)。

第二步: 2-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)噻吩-2-基)乙酸的合成:

在室温下,将第一步产物(1.6g, 3.8mmol, 1.0eq)溶于乙腈(20mL)和水(20mL)中,加入三氯化钨(39.36mg, 0.19mmol, 0.05eq)和高碘酸钠(4.06g, 18.98mmol, 5.0eq);室温搅拌2小时。LCMS无原料剩余,加入水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,依次用硫代硫酸钠溶液和饱和氯化钠水溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用反向柱色谱(C_{18} , 10mmol NH_4HCO_3 , 水/乙腈=1:3)分离纯化,得到目标化合物(100mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=462.3$ 。

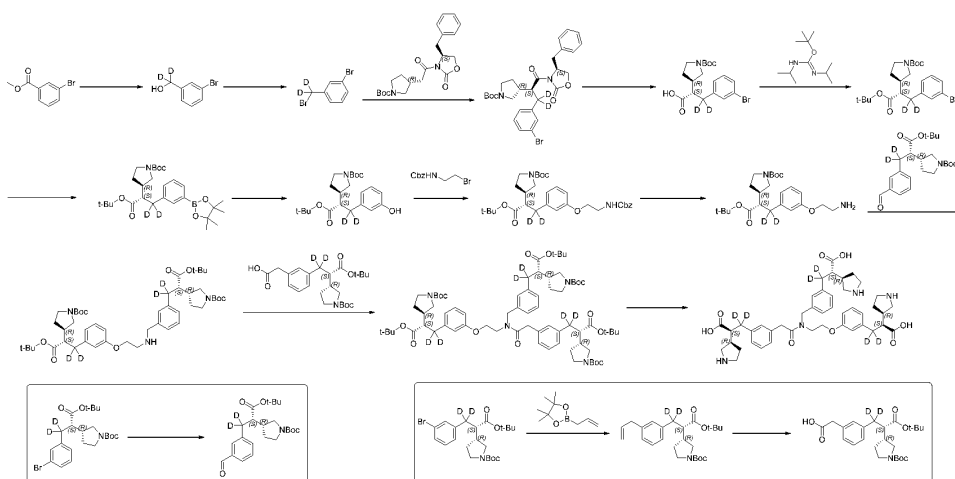
第三步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(2-(2-(4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)噻吩-2-基)-N-((4-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)噻吩-2-基)甲基)乙酰氨基)乙氧基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将第二步产物(80mg, 0.18mmol, 1.0eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中,室温下依次加入三乙胺(92.08mg, 0.91mmol, 5eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(138.4mg, 0.36mmol, 2eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(4-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基]噻吩-2-基}甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(150.71mg, 0.18mmol, 1.0eq);反应液室温搅拌16小时。加入水,用乙酸乙酯萃取。合并有机相,用饱和氯化钠水溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用反相柱色谱分离纯化(C_{18} , 10mM NH_4HCO_3 , 水/乙腈=1:8)纯化得到目标化合物(80mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1249.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 (dt, $J=11.5, 8.2$ Hz, 1H), 7.09-6.95 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.79-6.69 (m, 4H), 4.75 (d, $J=57.4$ Hz, 2H), 4.14-3.90 (m, 4H), 3.71-3.58 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.20-3.08 (m, 3H), 3.03-2.82 (m, 3H), 2.74-2.55 (m, 6H), 2.48-2.37 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.64-1.51 (m, 3H), 1.39 (s, 27H), 1.29-1.22 (m, 27H)。

第四步: 将第三步产物(80mg, 0.06mmol, 1.0eq)溶于盐酸/1,4-二氧六环(3mL, 4.0M),反应液在室温下搅拌16小时。反应液浓缩至干,加水溶解,用氢氧化钠水溶液(1.0M)调节pH=7,浓缩,粗品用制备柱分离纯化(C_{18} , 0.1% NH_4HCO_3 , 水/乙腈=10:1)得到目标化合物(25mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=781.3$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.21-7.13 (m, 1H), 6.92 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.75-6.63 (m, 4H), 4.64 (s, 2H), 4.06 (dt, $J=16.4, 4.9$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J=24.2$ Hz, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.39-3.23 (m, 6H), 3.20-3.07 (m, 3H), 2.87-2.48 (m, 9H), 2.43-2.22 (m, 6H), 2.08-1.96 (m, 3H), 1.71-1.57 (m, 3H)。

实施例 85(化合物 190)

(2S)-3-{3-[2-(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基](1,1- 2H_2)乙基]苯基}-N-({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基](1,1- 2H_2)乙基]苯基}甲基)乙酰氨基)乙氧基]苯基}-2-[(3R)-吡咯烷-3-基](3,3- 2H_2)丙酸的制备:



第一步：(3-溴苯基)(²H₂)甲醇的合成：

在 0℃下，将 3-溴苯甲酸甲酯(20g, 93.01mmol, 1eq)的四氢呋喃(100mL)溶液滴加到氘代氢化铝锂(2.34g, 55.80mmol, 0.6eq)的四氢呋喃(100mL)溶液中。在 0℃下搅拌 1.5 小时，用硫酸钠十水合物淬灭反应，硅藻土过滤，浓缩，通过柱层析(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=5:1)纯化，得到目标化合物(14.7g)。LCMS (ESI) [M+H-H₂O]⁺=171.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.53-7.48 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.32-7.28 (m, 2H), 5.27 (s, 1H)。

第二步：1-溴-3-[溴(²H₂)甲基]苯的合成：

将(3-溴苯基)(²H₂)甲醇(14.7g, 77.76mmol, 1eq)溶于乙醚(150mL)中，在 0℃下加入三溴化磷(5.12mL, 54.43mmol, 0.7eq)；反应液在 40℃下搅拌 2 小时。反应完毕后，将反应液缓慢倒入水中，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用柱层析(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=10:1)，得到目标化合物(17g)。LCMS (ESI) [M +Na]⁺=271.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.68 (t, *J*=1.8 Hz, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.33 (t, *J*=7.8 Hz, 1H)。

第三步：(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(3-溴苯基)-1-氧代(3,3-²H₂)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

在氮气和冰浴下，将双(三甲基甲硅基)氨基锂的溶液(58.69mL, 58.69mmol, 1.0M in THF, 1.2eq)滴加到 (3R)-3-{2-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-2-氧代乙基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(19g, 48.91mmol, 1eq)的四氢呋喃(150mL)的溶液中。在 0℃下搅拌 30 分钟，然后缓慢加入 1-溴-3-[溴(²H₂)甲基]苯(12.32g, 48.97mmol, 1eq)的四氢呋喃(50mL)的溶液，将反应温度缓慢升高至室温，继续搅拌 18 小时。使用冰水浴冷却反应混合物，加入氯化铵饱和水溶液；然后，加入水，用乙酸乙酯萃取，合并有机相，用饱和氯化钠水溶液洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到目标化合物(25g, 粗品)。LCMS (ESI) [M+H-叔丁基]⁺=505.1。

第四步：((2S)-3-(3-溴苯基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基](3,3-²H₂)丙酸)的合成：

将(3R)-3-[(2S)-1-[(4S)-4-苄基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基]-3-(3-溴苯基)-1-氧代(3,3-²H₂)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(25g, 44.68mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(300mL)中，在 0℃下加过氧化氢(60mL)和氢氧化锂(1.61g, 67.03mmol, 1.5eq)水溶液；反应液在室温下搅拌 3 小时。LCMS 监测反应完全，用亚硫酸钠淬灭，加水稀释，用氢氧化钠(1.0M)调节至 pH=13，用乙酸乙酯萃取；水相用盐酸(1.0M)调节至 pH=5，用二氯甲烷萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到目标化合物(8g)。LCMS (ESI) [M+H-Boc]⁺=344.3。

第五步：(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代(3,3-²H₂)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成：

将(2S)-3-(3-溴苯基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基](3,3-²H₂)丙酸(8g, 19.99mmol, 1eq)溶于甲

基四氢呋喃(100mL)中,加(Z)-O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(12.01mL, 59.96mmol, 3eq);在氮气保护下,反应液升温至 65°C,搅拌 16 小时。LCMS 监测反应完全,将反应液过滤浓缩,通过柱层析(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=4:1)得到目标化合物(3g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=456.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43-7.36 (m, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.35-3.34 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.99 (t, $J=10.1$ Hz, 1H), 2.34-2.24 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.23 (s, 9H)。

第六步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基](3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代(3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3g, 6.57mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(40mL)中,加入乙酸钾(1.94g, 19.72mmol, 3eq), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(0.48g, 0.66mmol, 0.1eq)和联硼酸频那醇酯(3.34g, 13.15mmol, 2eq),在氮气保护下,反应液升温至 90°C,搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完全,向反应液中加水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到目标化合物(3g, 粗品),该粗品直接用于下一步反应。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=404.3$ 。

第七步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代(3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基](3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(3g, 5.96mmol, 1eq)溶于甲醇(40mL)中,在 0°C 下加过氧化氢(2.03mL, 59.59mmol, 10eq),室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完全,将反应液浓缩,向反应液中加水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用柱层析(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=5:1),得到目标化合物(2.2g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=394.3$ 。

第八步: (3R)-3-[(2S)-3-[3-(2-[[[苄氧基]羰基]氨基]乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代(3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代(3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2g, 5.08mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中,加入 N-(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(2.62g, 10.16mmol, 2eq)和碳酸钾(2.11g, 15.25mmol, 3eq),在氮气气氛下,反应液升温至 80°C,搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完全,向反应液中加水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用柱层析(硅胶,石油醚:乙酸乙酯=5:1),得到目标化合物(1.3g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=571.5$ 。

第九步: (3R)-3-[(2S)-3-[3-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代(3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯:

将(3R)-3-[(2S)-3-[3-(2-[[[苄氧基]羰基]氨基]乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代(3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.3g, 2.28mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)中,加入钯碳(242.41mg, 2.28mmol, 1eq),反应液在氢气(气球压力)氛围下室温反应 18 小时。LCMS 监测反应完毕,过滤,浓缩得到目标化合物(0.9g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=437.4$ 。

第十步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代(3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代(3,3- H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 2.19mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中,加入碳酸钠(464.24mg, 4.38mmol, 2eq),三乙基硅烷(0.53mL, 3.29mmol, 1.5eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(160.68mg, 0.22mmol, 0.1eq),反应液在一氧化碳(气球压力)气氛下,升温至 80°C,搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完,向反应液中加水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和食盐水洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,通过柱层析(硅胶,石油醚:乙酸乙

酯=5:1), 得到目标化合物(400mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=406.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 2H), 3.59-3.47 (m, 1H), 3.39-3.34 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.01 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.19 (s, 9H)。

第十一步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代(1,1- 2H_2)丙基]苯基}甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代(3,3- 2H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代(3,3- 2H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(400mg, 0.99mmol, 1eq)溶于乙醇(7mL)中, 加钛酸四异丙酯(560.7mg, 1.97mmol, 2eq)和(3R)-3-[(2S)-3-[3-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代(3,3- 2H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(473.7mg, 1.09mmol, 1.1eq), 反应液在室温下搅拌 18 小时。向反应液中加硼氢化钠(55.97mg, 1.48mmol, 1.5eq), 继续搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全, 向反应液中加饱和氯化铵水溶液(0.4mL)淬灭, 过滤, 滤液浓缩得到粗品, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=1:1)纯化, 得到目标化合物(650mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=826.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51-7.08 (m, 6H), 6.79-6.76 (m, 2H), 4.37-4.20 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.60-3.42 (m, 5H), 3.39-3.36 (m, 1H), 3.19-2.94 (m, 6H), 2.33-2.23 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.23 (d, $J=1.4$ Hz, 18H)。

第十二步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(丙-2-烯-1-基)苯基](3,3- 2H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代(3,3- 2H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.5g, 3.29mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(20mL)和水(5mL)中, 加入磷酸钾(2.09g, 9.86mmol, 3eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-2-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.38mg, 8.22mmol, 2.5eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(241.14mg, 0.33mmol, 0.1eq), 反应液在 90°C 下搅拌 18 小时。LCMS 监测反应完全, 向反应液中加水, 乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=10:1)纯化, 得到目标化合物(1.3g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=418.4$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.19 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.06-6.94 (m, 3H), 6.01-5.83 (m, 1H), 5.16-4.93 (m, 2H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.97 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.68-1.54 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H)。

第十三步: 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代(1,1- 2H_2)丙基]苯基}乙酸的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(丙-2-烯-1-基)苯基](3,3- 2H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.3g, 3.11mmol, 1eq)溶于乙腈(10mL)和水(10mL)中, 加入三氯化钨水合物(70.18mg, 0.31mmol, 0.1eq)和高碘酸钠(3.33g, 15.57mmol, 5eq), 反应液在室温下搅拌 1 小时。LCMS 监测反应完全, 向反应液中加乙腈, 过滤, 滤液浓缩后加水, 用乙酸乙酯萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用反相色谱柱纯化(C_{18} , 水/乙腈=1:1), 得到目标化合物(800mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=436.3$ 。

第十四步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-{3-[2-(2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代(1,1- 2H_2)丙基]苯基}-N-(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代(1,1- 2H_2)丙基]苯基)甲基)乙酰氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代(3,3- 2H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

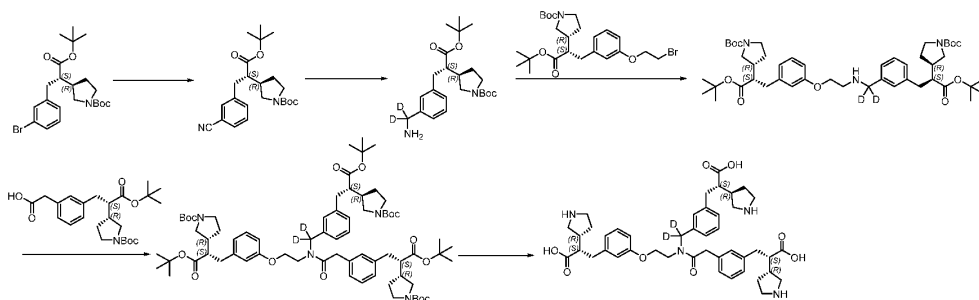
将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代(1,1- 2H_2)丙基]苯基}甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代(3,3- 2H_2)丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(550mg, 0.67mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡

咯烷-3-基]-3-氧代(1,1- $^2\text{H}_2$)丙基]苯基}乙酸(318mg, 0.73mmol, 1.1eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(506.29mg, 1.33mmol, 2eq)和 N,N-二异丙基乙胺(0.33mL, 2mmol, 3eq), 反应液在室温下反应 3 小时。LCMS 监测反应完全, 向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 经反相柱测行纯化(C_{18} , 水: 乙腈=1:10), 得到目标化合物(460mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+=1143.1$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.32-6.89 (m, 9H), 6.79-6.70 (m, 3H), 4.79-4.39 (m, 2H), 4.11-3.94 (m, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.74-3.42 (m, 6H), 3.39-3.33 (m, 3H), 3.21-3.08 (m, 3H), 3.01-2.86 (m, 3H), 2.48-2.34 (m, 3H), 2.33-2.19 (m, 3H), 1.91-1.75 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 3H), 1.39 (s, 27H), 1.26-1.16 (m, 27H)。

第十五步: 将第十四步产物(450mg, 0.36mmol, 1eq)溶于二氧六环(5mL)中, 加入盐酸/二氧六环(5mL, 4.0M), 反应液在室温搅拌 3 小时。LCMS 监测反应完毕, 反应液浓缩, 加入水(20mL), 用氢氧化钠(1.0M)的水溶液调节 pH=7, 用 prep-HPLC 分离纯化(C_{18} , 0.1% NH_4HCO_3 in $\text{H}_2\text{O}/\text{ACN}$)得到目标化合物(118.9mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+=775.4$; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.25-6.79 (m, 10H), 6.68-6.57 (m, 2H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.15-3.99 (m, 1H), 3.97-3.89 (m, 1H), 3.86-3.77 (m, 1H), 3.76-3.52 (m, 3H), 3.37-3.19 (m, 6H), 3.18-3.05 (m, 3H), 2.83-2.62 (m, 3H), 2.42-2.23 (m, 6H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.72-1.52 (m, 3H)。

实施例 86(化合物 193)

(2S)-3-{3-[2-(2-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}-N-({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]乙基]苯基}) $^2\text{H}_2$)甲基)乙酰氨基)乙氧基]苯基}-2-[(3R)-吡咯烷-3-基]丙酸的制备:



第一步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向(3R)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.1mmol, 1.0eq)的 N,N-二甲基甲酰胺溶液(7.0mL)中分别加入氧化锌(193.79mg, 1.65mmol, 1.5eq)和四(三苯基磷)钯(127.15mg, 0.11mmol, 0.1eq)。反应液经氮气置换后升至 130°C , 搅拌 2 小时。待反应液冷却至室温后, 加入水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 依次分别用水和饱和食盐水溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗产品经硅胶柱分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)得到目标化合物(320mg)。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{Na}+\text{乙腈}]^+=464.3$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.70-7.66 (m, 2H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.49 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 3.56-3.45 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 1H), 3.20-3.09 (m, 1H), 3.05-2.96 (m, 1H), 2.89-2.80 (m, 1H), 2.80-2.71 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 1H), 2.35-2.22 (m, 1H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 9H), 1.23-1.19 (m, 9H)。

第二步: (3R)-3-[(2S)-3-{3-[氨基($^2\text{H}_2$)甲基]苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-氰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg, 0.5mmol, 1.0eq)置于三口瓶中, 反应装置经氮气置换后依次加入二碘化钐(29.96mL, 3mmol, 6.0eq), 三乙胺(1819.1mg,

17.98mmol, 36eq)和重水(1.3mL); 反应液在室温下搅拌 1.5 小时, LCMS 显示反应完全。向反应液中加入氢氧化钠溶液(10.0mL, 1.0M), 加水稀释, 用二氯甲烷萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用反相柱分离纯化(C₁₈, 0.1%三氟乙酸, 水:乙腈=1:1)得到目标化合物(180mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=407.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.21-7.11 (m, 3H), 7.00 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.97 (t, *J*=9.6 Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 2H), 2.47-2.41 (m, 1H), 2.33-2.22 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (s, 9H)。

第三步: (3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}(2H₂)甲基)氨基]乙氧基]苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向(3R)-3-[(2S)-3-{3-[(氨基)(2H₂)甲基]苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(260mg, 0.64mmol, 1.0eq)的乙腈(20mL)溶液中依次加入(3R)-3-[(2S)-3-{3-(2-溴乙氧基)苯基}-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(382.52mg, 0.77mmol, 1.2eq)和碳酸钾(176.77mg, 1.28mmol, 2.0eq)。反应液升至 80°C, 继续搅拌 72 小时。待反应液冷却至室温, 过滤, 滤饼用四氢呋喃充分洗涤, 滤液浓缩, 得到粗品, 用柱层析分离纯化(硅胶, 四氢呋喃: 石油醚=1:2)得到目标化合物(260mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=825.1。

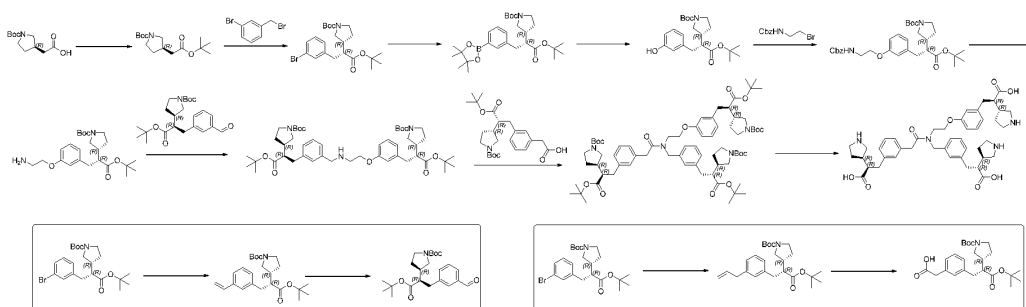
第四步: (R)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((N-(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)-2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基)羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酰胺基)(2H₂)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

向 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸(164.14mg, 0.38mmol, 1.2eq)的 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中依次加入 N,N-二异丙基乙胺(122.33mg, 0.95mmol, 3.0eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(215.93mg, 0.57mmol, 1.8eq)和(3R)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3R)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}(2H₂)甲基)氨基]乙氧基]苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(260mg, 0.32mmol, 1.0eq)。反应液在室温下搅拌 16 小时。LCMS 显示反应完全, 反应液加水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 依次用水和饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得到粗品, 用反相柱分离纯化(C₁₈, 0.1%三氟乙酸, 水: 乙腈=1:10)得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) [M+H-100]⁺=1139.7。

第五步: 将第四步产物(250mg, 0.2mmol, 1.0eq)溶于盐酸/1,4-二氧六环(8mL, 4.0M)的溶液中, 反应液在室温下搅拌 3 小时。反应完毕, 反应液减压浓缩, 所得残留物用氢氧化钠溶液(1.0M)调节 pH 至 7~8; 混合液经反相制备分离纯化(C₁₈, 0.03%的碳酸氢铵, 水:乙腈=8:1)得到目标化合物(105.61mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=771.4; ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.28-7.13 (m, 3H), 7.12-6.80 (m, 7H), 6.70-6.60 (m, 2H), 4.66-4.53 (m, 1H), 4.09 (t, *J*=5.1 Hz, 1H), 3.98 (t, *J*=4.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.40-3.22 (m, 6H), 3.19-3.07 (m, 3H), 2.87-2.48 (m, 9H), 2.42-2.25 (m, 6H), 2.09-1.96 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 3H)。

实施例 87(化合物 209)

(R)-3-(3-(2-((3-((R)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((R)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步：(R)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

在氮气保护，将(R)-2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)乙酸(51g, 222.45mmol, 1.0eq)溶于 2-甲基四氢呋喃(500mL)，随后加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(133.68g, 667.34mmol, 3.0eq)，反应液在 65℃下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=2:1)，得到目标化合物(41.0g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=286.0$ 。

第二步：(3R)-3-(3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

在氮气保护和冰浴条件下，将双(三甲基甲硅基)氨基锂的溶液(158.03mL, 1.0M in THF, 1.1eq)滴加到(R)-3-(2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(41g, 143.67mmol, 1.0eq)的四氢呋喃(450mL)溶液中，反应液在 0℃下搅拌 30 分钟；然后缓慢加入 1-溴-3-(溴甲基)苯(37.702g, 150.85mmol, 1.05eq)的四氢呋喃(50mL)溶液，将反应温度缓慢升到室温，继续搅拌 24 小时。使用冰水浴冷却反应混合物，加入氯化铵饱和和水溶液和水，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和氯化钠水溶液洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到消旋体(17.0g)。LCMS (ESI) $[M+H-2\times\text{叔丁基}]^+=341.8$ 。

取 10g 消旋体，用手性柱进行拆分，得到 6.2g 的目标化合物。

第三步：(R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

在氮气保护下，将(R)-3-((R)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.0g, 4.4mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(20mL)，随后加入联硼酸频那醇酯(2236mg, 8.8mmol, 2.0eq)，1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)(323mg, 0.44mmol, 0.1eq)和乙酸钾(1296mg, 13.2mmol, 3eq)，反应液在 80℃下搅拌 16 小时。液质检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(1.5g)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=502.1$ 。

第四步：(R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

将(R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1.5g, 2.99mmol, 1.0eq)溶于四氢呋喃(20mL)，随后加入双氧水(3mL)，室温下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全，反应液直接浓缩，用快速色谱法分离纯化(硅胶，石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(800mg)。LCMS (ESI) $[M+H-2\times\text{叔丁基}]^+=392.0$ 。

第五步：将(R)-3-((R)-3-(2-(((苯氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成：

在氮气保护下，将(R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(800mg, 2.04mmol, 1.0eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL)，随后加入(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(1055mg, 4.09mmol, 2.0eq)和碳酸钾(847mg, 6.13mmol, 3.0eq)，反应液在 80℃搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全，反应液加水，用乙酸乙酯萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩得到粗品，用快

速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(700mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 569.1.

第六步: (R)-3-((R)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((R)-3-(3-(2-((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(700mg, 1.23mmol, 1.0eq)溶于甲醇(10mL), 加入钯碳(150mg), 在氢气氛围下, 室温搅拌 16 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(500mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 435.1.

第七步: (R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-乙烯基苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(R)-3-((R)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2000mg, 4.4mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(25mL)和水(5mL), 随后加入乙烯基三氟硼酸钾(1179mg, 8.8mmol, 2.0eq), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(323mg, 0.44mmol, 0.1eq)和碳酸铯(4302mg, 13.2mmol, 3.0eq); 在 90°C下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油: 乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(1500mg)。LCMS $[M+H]^+$ = 402.1.

第八步: (R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-乙烯基苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1500mg, 3.74mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环/水(3:1, 20mL), 随后加入高碘酸钠(3196g, 14.94mmol, 4eq)和钨酸钾二水合物(131mg, 0.37mmol, 0.1eq), 室温下搅拌 24 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶柱, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(800mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+$ = 426.0.

第九步: (R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

将(R)-3-((R)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(320mg, 0.74mmol, 1.0eq)溶于甲醇(10mL), 随后加入(R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(297mg, 0.74mmol, 1.0eq)和氨基硼氢化钠(46mg, 0.74mmol, 1.0eq), 室温下搅拌 24 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:5)得到目标化合物(260mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 822.2.

第十步: (R)-3-((R)-3-(3-烯丙基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(R)-3-((R)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2000mg, 4.4mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(25mL)和水(5mL), 加入 2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.109g, 6.6mmol, 1.5eq), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯二氯甲烷络合物(359mg, 0.44mmol, 0.1eq)和磷酸钾(2.803g, 13.2mmol, 3eq), 在 80°C下搅拌 16 小时。LCMS 检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=2:1)得到目标化合物(1500mg)。LCMS $[M+H]^+$ = 416.1.

第十一步: 2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酸的合成:

将(R)-3-((R)-3-(3-烯丙基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(1500mg, 3.61mmol, 1.0eq)溶于乙腈/水(1:1, 40mL), 随后加入高碘酸钠(3.860g, 18.05mmol, 5eq)和三氯化钨(75mg, 0.36mmol, 0.1eq), 室温下搅拌 24 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:1)得到目标化合物(750mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+$ = 434.1.

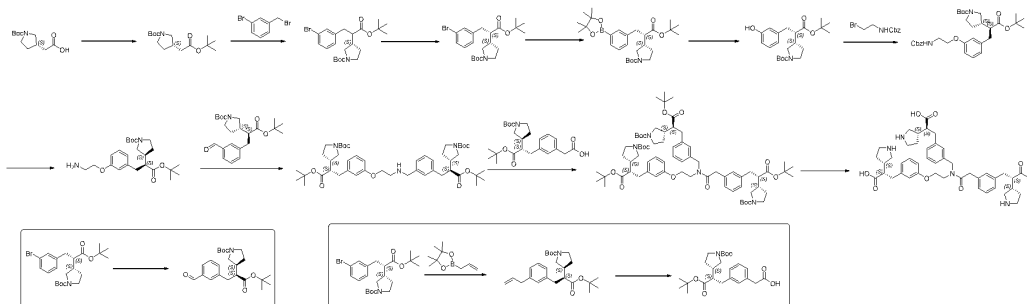
第十二步: (R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((N-(2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)-2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酰胺基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下,将(R)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(240mg, 0.29mmol, 1.0eq)溶于 DMF(10mL), 随后添加 2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酸(139mg, 0.32mmol, 1.1eq), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(222mg, 0.58mmol, 2.0eq)和 N,N-二异丙基乙胺(113mg, 0.88mmol, 3.0eq)。室温下搅拌 20 小时, LCMS 检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=1:8)得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=1237.3$ 。

第十三步: 将第十二步产物(300mg, 0.24mmol, 1.0eq)溶于 1,4-二氧六环(8mL), 加入氯化氢/二氧六环(8mL, 4.0M), 室温下搅拌 20 小时。液质检测反应完全, 反应液直接浓缩, 用制备色谱分离纯化得到目标化合物(152.67mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=769.1$; 1H NMR (400 MHz, Deuterium Oxide) δ 7.27-6.78 (m, 10H), 6.71-6.55 (m, 2H), 4.65-4.58 (m, 2H), 4.09 (t, $J=5.2$ Hz, 1H), 3.98 (t, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.77 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.27 (dt, $J=17.5, 11.4$ Hz, 6H), 3.12 (dt, $J=17.4, 7.2$ Hz, 3H), 2.93-2.79 (m, 3H), 2.78-2.52 (m, 6H), 2.45-2.23 (m, 6H), 2.20-2.00 (m, 3H), 1.54 (ddt, $J=41.8, 19.7, 9.5$ Hz, 3H)。

实施例 88(化合物 210)

(S)-3-(3-(2-(((S)-2-羧基-2-((S)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((S)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((S)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (3S)-3-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下,向 2-[(3S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]乙酸(10g)的 2-甲基四氢呋喃(100mL)溶液中加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(43.69g), 反应液升至 70°C 搅拌 16 小时。待反应液冷却至室温, 过滤除掉滤渣, 滤饼用甲基叔丁基醚充分洗涤后, 滤液减压浓缩, 粗品经柱层析分离纯化(硅胶, 四氢呋喃:石油醚=1:5)得到目标化合物(11g); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.54-3.45(m, 1H), 3.38-3.33(m, 1H), 3.27-3.16(m, 1H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.49-2.39(m, 1H), 2.38-2.32(m, 2H), 2.07-1.96(m, 1H), 1.63-1.51(m, 1H), 1.50-1.40(m, 18H)。

第二步: (3S)-3-[3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下,将(3S)-3-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(20g)溶于超干四氢呋喃(280mL)中, 用冰盐浴降温至 -5°C 后, 将双三甲基硅基胺基锂(84.1mL)缓慢加入到反应体系, 将其继续在 -5°C 下搅拌 1 小时, 然后将 1-溴-3-(溴甲基)苯(19.27g)的四氢呋喃溶液(20mL)缓慢滴加到反应液中, 反应液升至室温, 继续搅拌 15 小时。LCMS 显示反应完成, 反应液用饱和氯化铵溶液淬灭, 加水稀释, 然后用乙酸乙酯萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤、浓缩, 粗品经反相柱分离纯化(C_{18} , 0.1%三氟乙酸, 水: 乙腈=1:4)得到目标化合物(10g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=474.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.44-7.38 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.05-

2.86 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 9H), 1.24 (s, 9H).

第三步: (S)-3-((S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

把(3S)-3-[3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10g)用手性柱拆分, 得到目标化合物(3.2g).

第四步: (3S)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(3S)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.3g)溶于1,4-二氧六环溶液(15mL)中, 加入联硼酸频那醇酯(1.45g), 乙酸钾(842.04mg)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钨(212.78mg), 反应液在90°C搅拌18小时。LCMS检测反应完毕, 过滤, 浓缩得到粗品, 用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=10:1), 得到目标化合物(1.3g)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=524.8$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.51 (d, $J=10.8$ Hz, 2H), 7.34-7.25 (m, 2H), 3.60-3.48 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.16 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.04-2.97 (m, 1H), 2.74 (d, $J=10.2$ Hz, 2H), 2.49-2.43 (m, 1H), 2.31 (d, $J=19.7$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.29 (d, $J=3.5$ Hz, 12H), 1.23 (s, 9H).

第五步: (3S)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3S)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.3g)溶于甲醇(10mL), 加入过氧化氢(0.88mL), 在室温下搅拌3小时。LCMS检测反应完毕, 向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和氯化钠溶液洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用快速色谱法分离纯化(石油醚:四氢呋喃=5:1), 得到目标化合物(950mg)。LCMS (ESI) $[M+Na+乙腈]^+=455.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.15-6.85 (m, 1H), 6.65-6.49 (m, 3H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 3.01-2.90 (m, 1H), 2.64 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 2.44 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.83 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 1.66-1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (s, 9H).

第六步: (S)-3-((S)-3-(3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3S)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(950mg)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL), 加入N-(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(1.25g)和碳酸钾(1.01g), 80°C搅拌18小时。LCMS检测反应完毕, 向反应液中加入水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 经过反相分离纯化(C₁₈, 0.1%的三氟乙酸, 乙腈:水=4:1), 得到目标化合物(690mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=591.9$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.54-7.41 (m, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 6.84-6.71 (m, 3H), 3.95 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.56-3.42 (m, 3H), 3.36 (d, $J=6.0$ Hz, 4H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.98 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.69 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.84 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).

第七步: (S)-3-((S)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向(S)-3-((S)-3-(3-(2-(((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(680mg)的甲醇(10mL)溶液中加入钯碳(12.72mg, 10%), 在氢气氛围下, 室温搅拌18小时。LCMS检测反应完毕, 反应液过滤, 浓缩得到目标化合物(360mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=435.6$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22-7.10 (m, 1H), 6.82-6.69 (m, 3H), 3.92 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.54-3.42 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.19-

3.08 (m, 1H), 2.98 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.70 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 2.32-2.20 (m, 1H), 1.84 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 1.65-1.51 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 9H).

第八步: (3S)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3S)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(400mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中, 加入碳酸钠(186.54mg), 三乙基硅烷(0.15mL)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(64.57mg), 反应液在一氧化碳气氛下 80°C 搅拌 18 小时。反应完毕后, 向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥。过滤浓缩后, 通过柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(277mg)。LCMS (ESI) $[M+Na+乙腈]^+=467.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.02 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.20 (s, 9H).

第九步: (S)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(((2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3S)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(200mg)溶于乙醇(5mL)溶液中, 加(3S)-3-[(2S)-3-[3-(2-氨基乙氧基)苯基]-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(236.93mg)和钛酸四异丙酯(0.29mL), 反应液在室温下搅拌 17 小时。在冰浴下加入硼氢化钠(28.13mg), 室温搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完毕, 用饱和氯化铵溶液淬灭, 用硅藻土过滤, 浓缩, 用快速色谱分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=3:2), 得到目标化合物(120mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=822.6$.

第十步: (S)-3-((S)-3-(3-烯丙基苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(3S)-3-[(2S)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(600mg)溶于 1,4-二氧六环(10mL)和水(1mL)中, 依次加入磷酸钾(840.86mg), 1,1'-二(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(96.88mg)和 2-烯丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷(443.77mg); 反应液在 90°C 反应 16 小时。LCMS 监测时无原料。加水稀释, 用乙酸乙酯萃取, 有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 粗产品采用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=10:1)纯化得到目标产物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=438.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.84-13.76 (m, 1H), 7.19 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=7.8$ Hz, 3H), 5.98-5.86 (m, 1H), 5.11-4.98 (m, 2H), 3.57-3.45 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.22-3.08 (m, 1H), 2.97 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.77-2.64 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 2.34-2.21 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.22 (s, 9H).

第十一步: 2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酸的合成:

室温下, 将(3S)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(丙-2-烯-1-基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(300mg)溶于乙腈(5mL)和水(5mL)中, 加入高碘酸钠(772.04mg)和三氯化钨水合物(14.97mg), 室温搅拌 1 小时。加入乙腈稀释, 过滤, 滤饼用乙腈冲洗, 滤液浓缩后加入水稀释, 用乙酸乙酯萃取。有机相合并后用饱和氯化钠水溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。粗产品采用快速色谱法分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=5:1)得到目标化合物(120mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=456.3$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=12.2, 7.4$ Hz, 3H), 3.56-3.48 (m, 4H), 3.21-3.09 (m, 1H), 2.99 (t, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.65-1.53 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).

第十二步: (S)-3-((S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-(N-(2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)-2-(3-((S)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)

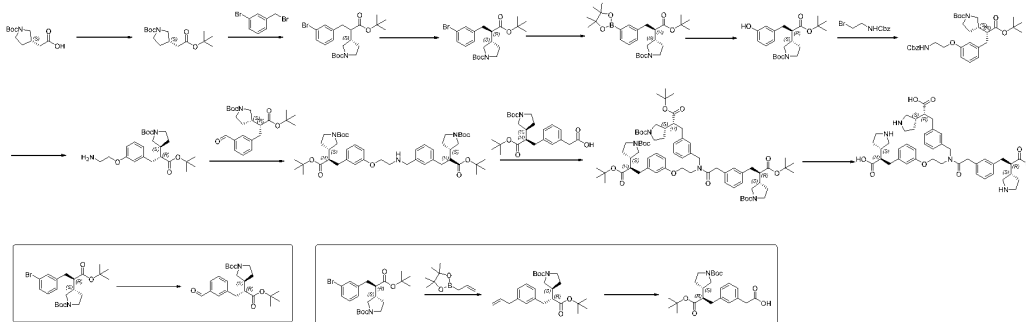
乙酰胺基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3S)-3-[(2S)-1-(叔丁氧基)-3-(3-{2-[(3S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3S)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基}苯基)甲基)氨基]乙氧基}苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(120mg)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液中,加 2-{3-[(2S)-3-(叔丁氧基)-2-[(3S)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基}苯基}乙酸(71.53mg), N,N-二异丙基乙胺(58.16mg)和 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(114.07mg),在室温下搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完毕,向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,浓缩,用快速色谱分离纯化(C18, 水:乙腈=1:10),得到目标化合物(130mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1137.7$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27-6.95 (m, 9H), 6.74 (d, $J=7.3$ Hz, 3H), 4.78-4.45 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.62 (d, $J=28.9$ Hz, 3H), 3.48 (d, $J=8.7$ Hz, 6H), 3.27-3.04 (m, 4H), 3.00-2.87 (m, 3H), 2.69 (d, $J=10.1$ Hz, 7H), 2.33-2.20 (m, 3H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 3H), 1.58 (d, $J=8.9$ Hz, 3H), 1.39 (s, 27H), 1.25-1.19 (m, 27H)。

第十三步:向第十二步产物(120mg)的 1,4-二氧六环溶液(2mL)中,加入盐酸/二氧六环溶液(2mL, 4.0M),室温下搅拌 2 小时。LCMS 检测反应完毕,反应液浓缩后,用氢氧化钠溶液(1.0M)将反应体系调成中性,经 Prep-HPLC 分离纯化(C18, 0.1% NH_4HCO_3 in water, 乙腈),得到目标化合物(32.6mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=769.6$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.28-7.15 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 7H), 6.70-6.60 (m, 2H), 4.61 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.38-3.24 (m, 6H), 3.18-3.08 (m, 3H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.78-2.49 (m, 8H), 2.41-2.27 (m, 6H), 2.08-1.98 (m, 3H), 1.70-1.57 (m, 3H)。

实施例 89(化合物 211)

(R)-3-(3-(2-((R)-2-羧基-2-((S)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((R)-2-羧基-2-((S)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-((S)-吡咯烷-3-基)丙酸的制备:



第一步: (3S)-3-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下,向 2-[(3S)-1-(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]乙酸(10g, 43.62mmol, 1eq)的 2-甲基四氢呋喃(100mL)溶液中加入 O-叔丁基-N,N'-二异丙基异脲(43.69g, 218.08mmol, 5eq),反应液升至 70°C 搅拌 16 小时。待反应液冷却至室温,过滤除掉滤渣,滤饼用甲基叔丁基醚充分洗涤后,滤液减压浓缩,粗品经柱层析分离纯化(硅胶, 四氢呋喃:石油醚=1:5)得到目标化合物(11g); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3.54-3.45(m, 1H), 3.38-3.33(m, 1H), 3.27-3.16(m, 1H), 2.94-2.84(m, 1H), 2.49-2.39(m, 1H), 2.38-2.32(m, 2H), 2.07-1.96(m, 1H), 1.63-1.51(m, 1H), 1.50-1.40(m, 18H)。

第二步: (3S)-3-[3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下,将(3S)-3-[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(20g, 70.08mmol, 1eq)溶于超干四氢呋喃(280mL)中,用冰盐浴降温至-5°C后,将双三甲基硅基氨基锂(84.1mL, 84.1mmol, 1.2eq)缓慢加入到反应体系,将其继续在-5°C下搅拌 1 小时,然后将 1-溴-3-(溴甲基)苯(19.27g, 77.09mmol, 1.1eq)的四氢

呋喃溶液(20mL)缓慢滴加到反应液中,反应液升至室温,继续搅拌 15 小时。LCMS 显示反应完成,反应液用饱和氯化铵溶液淬灭,加水稀释,然后用乙酸乙酯萃取,有机相用饱和食盐水洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤、浓缩,粗品经反相柱分离纯化(C₁₈, 0.1%三氟乙酸, 水: 乙腈=1:4)得到目标化合物(10g)。LCMS (ESI) [M+Na]⁺= 474.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.44-7.38 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.42-3.29 (m, 2H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.05-2.86 (m, 2H), 2.72-2.63 (m, 1H), 2.35-2.21 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.43-1.36 (m, 9H), 1.24 (s, 9H)。

第三步: (S)-3-((R)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的合成:

把(3S)-3-[3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(10g)用手性柱拆分,得到目标化合物(4.0g)。

第四步: (S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下,将(S)-3-((R)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.5g, 3.3mmol, 1eq)溶于 1,4-二氧六环(15mL),加入联硼酸频那醇酯(1.68g, 6.6mmol, 2eq),乙酸钾(971.59mg, 9.9mmol, 3eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(242.13mg, 0.33mmol, 0.1eq);反应液在 90°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完毕,过滤,浓缩,用快速色谱法分离纯化(硅胶,石油醚:四氢呋喃=10:1),得到目标化合物(1.4g)。LCMS (ESI) [M+Na]⁺=524.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61-7.45 (m, 2H), 7.39-7.24 (m, 2H), 3.39 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 3.33-3.30 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.36-2.22 (m, 1H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.68 (d, *J*=6.0 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.29 (s, 12H), 1.24 (s, 9H)。

第五步: (S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯合成:

将(S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)丙-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1.4g, 2.79mmol, 1eq)溶于甲醇(10mL),加入过氧化氢(0.95mL, 27.92mmol, 10eq),在室温下搅拌 3 小时。LCMS 检测反应完毕,向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,用快速色谱法分离纯化(硅胶,石油醚:四氢呋喃=5:1),得到目标化合物(1g)。LCMS (ESI) [M+Na]⁺=414.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.22 (s, 1H), 7.20-6.90 (m, 1H), 6.66-6.50 (m, 3H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.32-3.29 (m, 1H), 3.22-3.09 (m, 1H), 3.03-2.88 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.06 (d, *J*=10.3 Hz, 1H), 1.70-1.54 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (s, 9H)。

第六步: (S)-3-((R)-3-(2-((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-羟基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 2.55mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10mL),加入 N-(2-溴乙基)氨基甲酸苄酯(1.32g, 5.11mmol, 2eq)和碳酸钾(1.06g, 7.66mmol, 3eq),反应液在 80°C 搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完毕,向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,粗品用反相分离纯化(C₁₈, 0.1%的三氟乙酸, 乙腈:水=4:1),得到目标化合物(700mg)。LCMS (ESI) [M+H]⁺=569.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.47 (s, 1H), 7.40-7.31 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 3H), 5.03 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.95 (t, *J*=5.8 Hz, 2H), 3.41-3.37 (m, 1H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.01-2.91 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H), 2.11-1.97 (m, 2H), 1.70-1.60 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (s, 9H)。

第七步: (S)-3-((R)-3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

向(S)-3-((R)-3-(3-(2-((苄氧基)羰基)氨基)乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(700mg, 1.23mmol, 1eq)的甲醇(10mL)中加入钯碳(13.1mg, 0.12mmol, 0.1eq, 10%), 在氢气氛围下, 室温搅拌 18 小时。LCMS 检测反应完毕, 反应液过滤, 浓缩得到目标化合物(470mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=435.6$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24-7.14 (m, 1H), 6.88-6.66 (m, 3H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.40-3.32 (m, 2H), 3.17 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.11-3.01 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.71-2.62 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.06 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 1.74-1.58 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (s, 9H)。

第八步: (3S)-3-[(2R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(3S)-3-[(2R)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg, 1.1mmol, 1eq)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中, 加入碳酸钠(233.25mg, 2.2mmol, 2eq), 三乙基硅烷(0.27mL, 1.65mmol, 1.5eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(80.74mg, 0.11mmol, 0.1eq); 反应液在一氧化碳氛围下, 80°C 搅拌 18 小时。反应完毕, 向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤, 有机相无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用柱层析(硅胶, 石油醚:乙酸乙酯=5:1), 得到目标化合物(380mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=426.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (s, 1H), 7.79-7.72 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 2H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.03-2.91 (m, 2H), 2.82-2.74 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.15-2.04 (m, 1H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.39 (d, $J=3.2$ Hz, 9H), 1.20 (s, 9H)。

第九步: (S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-((2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-(3-甲酰基苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(274mg, 0.68mmol, 1eq)溶于乙醇(6mL), 加入(S)-3-((R)-3-(3-(2-氨基乙氧基)苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(324.6mg, 0.75mmol, 1.1eq)和钛酸四异丙酯(0.4mL, 1.36mmol, 2eq), 反应液在室温下搅拌 17 小时。在冰浴下加入硼氢化钠(38.53mg, 1.02mmol, 1.5eq), 室温下搅拌 1 小时。LCMS 检测反应完毕, 用饱和氯化铵溶液淬灭, 用硅藻土过滤, 浓缩, 用快速色谱分离纯化(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=3:2), 得到目标化合物(290mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=822.6$ 。

第十步: (3S)-3-[(2R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(丙-2-烯-1-基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

在氮气保护下, 将(3S)-3-[(2R)-3-(3-溴苯基)-1-(叔丁氧基)-1-氧代丙烷-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(1g, 2.2mmol, 1eq)溶于四氢呋喃(16mL)和水(4mL)中, 加入磷酸钾(1.4g, 6.6mmol, 3eq), 4,4,5,5-四甲基-2-(丙-2-烯-1-基)-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.92g, 5.5mmol, 2.5eq)和[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(161.42mg, 0.22mmol, 0.1eq), 反应液在 90°C 搅拌 3 小时。反应完毕, 向反应液中加水, 用乙酸乙酯萃取, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得到粗品, 用柱层析(硅胶, 石油醚:四氢呋喃=10:1), 得到目标化合物(700mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=415.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.19 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.07-6.94 (m, 3H), 6.00-5.85 (m, 1H), 5.11-4.96 (m, 2H), 3.42-3.33 (m, 2H), 3.32-3.29 (m, 2H), 3.22-3.10 (m, 1H), 3.01-2.89 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.31-2.19 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.72-1.58 (m, 1H), 1.38 (d, $J=2.4$ Hz, 9H), 1.23 (s, 9H)。

第十一步: 2-{3-[(2R)-3-(叔丁氧基)-2-[(3S)-1-[(叔丁氧基)羰基]吡咯烷-3-基]-3-氧代丙基]苯基}乙酸的合成:

将(3S)-3-[(2R)-1-(叔丁氧基)-1-氧代-3-[3-(丙-2-烯-1-基)苯基]丙-2-基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(700mg, 1.68mmol, 1eq)溶于乙腈(15mL)和水(15mL)中, 加入三氯化钆水合物(37.97mg, 0.17mmol, 0.1eq)和高碘酸钠(2161.7mg, 10.11mmol, 6eq), 反应液在室温下反应 1 小时。反应完毕, 向反应液中加乙腈, 过滤, 滤液浓

缩,加水,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得到粗品,用柱层析(硅胶,石油醚:四氢呋喃=5:1),得到目标化合物(354mg)。LCMS (ESI) $[M+Na]^+=456.2$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.25 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.12-7.03 (m, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.42-3.36 (m, 2H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.71-2.64 (m, 1H), 2.46-2.41 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (s, 9H)。

第十二步: (S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-((N-(2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)-2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酰胺基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯的合成:

将(S)-3-((R)-1-(叔丁氧基)-3-((2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯氧基)乙基)氨基)甲基)苯基)-1-氧代丙烷-2-基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(235mg, 0.29mmol, 1eq)溶于N,N-二甲基甲酰胺(4mL),加入2-(3-((R)-3-(叔丁氧基)-2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-基)-3-氧代丙基)苯基)乙酸(136.33mg, 0.31mmol, 1.1eq), N,N-二异丙基乙胺(110.83mg, 0.86mmol, 3eq)和O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(217.39mg, 0.57mmol, 2eq),室温搅拌3小时。LCMS 检测反应完毕,向反应液中加入水,用乙酸乙酯萃取,合并有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,有机相干燥,浓缩,用反相色谱分离纯化(C_{18} , 水:乙腈=1:10),得到目标化合物(300mg)。LCMS (ESI) $[M+H-Boc]^+=1137.7$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25-6.97 (m, 9H), 6.79-6.71 (m, 3H), 4.66-4.50 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.67-3.53 (m, 3H), 3.15 (s, 4H), 3.01-2.89 (m, 3H), 2.86-2.76 (m, 3H), 2.74-2.55 (m, 4H), 2.50-2.37 (m, 6H), 2.31-2.20 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 3H), 1.38 (s, 27H), 1.25-1.19 (m, 27H)。

第十三步: 向第十二步产物(250mg, 0.2mmol, 1eq)的1,4-二氧六环溶液(3mL)中,加入盐酸/二氧六环溶液(3mL, 4.0M),在室温下搅拌2小时。LCMS 检测反应完毕,反应液浓缩后,用氢氧化钠(1.0M)溶液将反应体系调成中性,经Prep-HPLC分离纯化(C_{18} , 0.1% NH_4HCO_3 in water, 乙腈),得到目标化合物(83.41mg)。LCMS (ESI) $[M+H]^+=769.5$; 1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 7.26-7.14 (m, 3H), 7.10-6.81 (m, 7H), 6.70-6.58 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.10 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.70 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 6H), 3.17-3.07 (m, 3H), 2.93-2.83 (m, 3H), 2.74 (t, $J=8.4$ Hz, 3H), 2.66-2.55 (m, 3H), 2.39-2.26 (m, 6H), 2.11 (d, $J=21.7$ Hz, 3H), 1.64-1.46 (m, 3H)。

化合物 1-4、7、9、10、13-46、48、50-61、63、64、66、68-70、72、73-79、82-88、92、114-116、118-120、124、125、154-157、169-175、179、181-189、191-192、194-208、212-228 的合成

参考实施例 1 的制备方法,制备得到化合物 29-31。

参考实施例 1-8 的制备方法,制备得到化合物 1-4、7、9、10、13-46、48、50-61、63、64、66、68-70、72、73-79、82-88、92、114-116、118-120、124、125、172。具体地,例如:

参考实施例 2、4 的制备方法,制备得到化合物 1、7、9、10、14-26、32-46、48、50-61、118-120、124 化合物;

参考实施例 3 的制备方法,制备得到化合物 13、79、83-84 和 114-116 化合物;

参考实施例 5 的制备方法,制备得到化合物 2-4 化合物;

参考实施例 6 的制备方法,制备得到化合物 27、28 和 63、64、66、68-70、72、73;

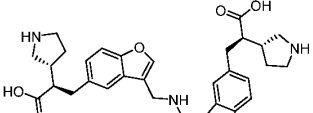
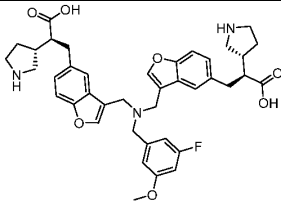
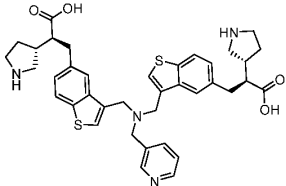
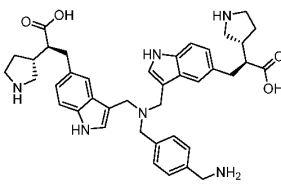
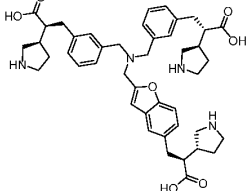
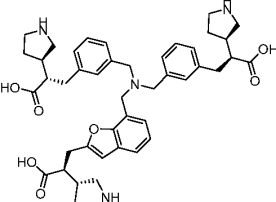
参考化合物 152,176 的制备方法,制备得到化合物 170、171、174、175、204-208;

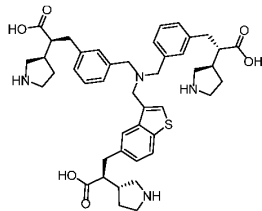
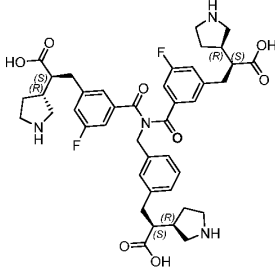
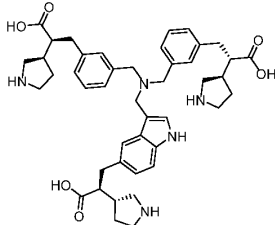
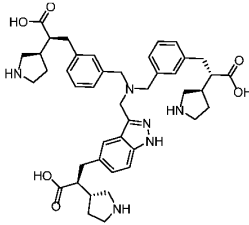
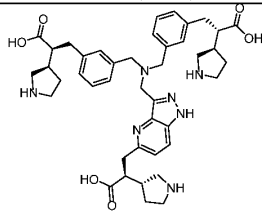
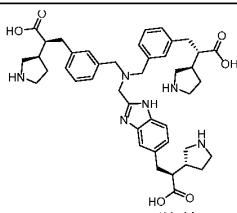
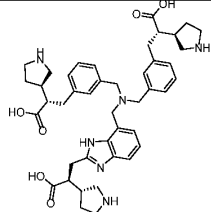
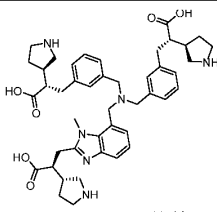
参考化合物 150 的制备方法,制备得到化合物 154、155;

参考化合物 129 的制备方法,制备得到化合物 156、157;

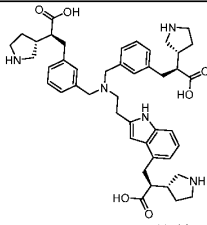
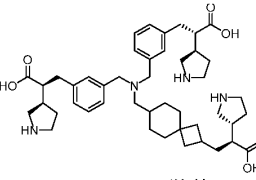
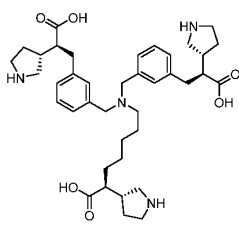
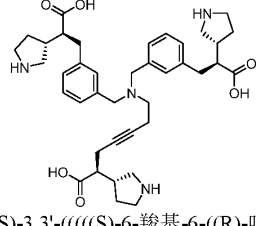
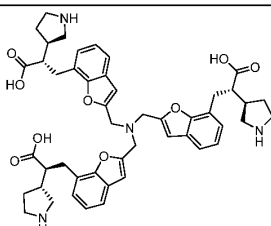
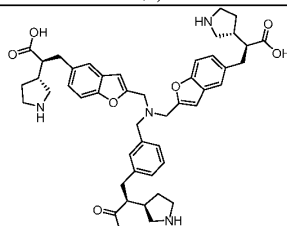
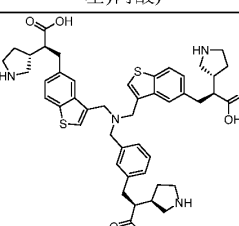
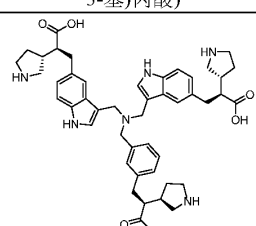
参考化合物 190、193 的制备方法,制备得到化合物 169、191、192、194-196;

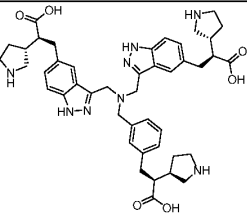
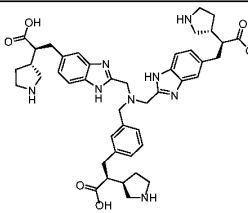
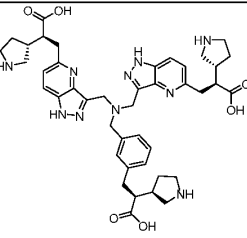
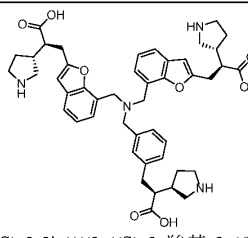
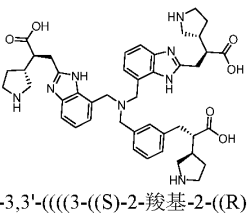
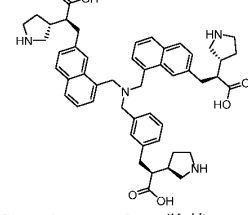
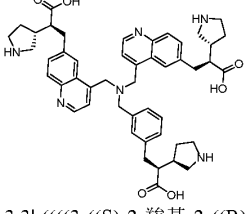
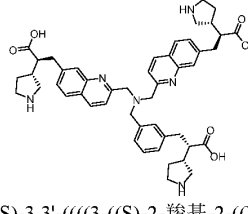
参考化合物 177、178、180 的制备方法，制备得到化合物 179、181-189；
参考化合物 74、96、138 的制备方法，制备得到化合物 197-203；
参考化合物 96 的制备方法，制备得到化合物 173、212-221；
参考化合物 160 的制备方法，制备得到化合物 222；
参考化合物 96、146 的制备方法，制备得到化合物 224、225；
参考化合物 146、147 的制备方法，制备得到化合物 226；
参考化合物 158 的制备方法，制备得到化合物 223、227；
参考化合物 159 的制备方法，制备得到化合物 228。

化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
1	 (2S,2'S)-3,3'-(((偶氮二基双(亚甲基))双(苯并呋喃-3,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸))	560.27	2	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-氟-5-甲氧基苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(苯并呋喃-3,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸))	698.32
3	 (2S,2'S)-3,3'-((((吡啶-3-基-甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(苯并[b]噻吩-3,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸))	683.26	4	 (2S,2'S)-3,3'-((((4-(氨基甲基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(1H-咪唑-3,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸))	677.37
7	 (2S,2'S)-3,3'-((((5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-2-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸))	751.40	9	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并呋喃-7-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸))	751.40

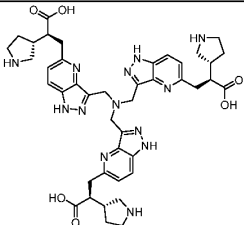
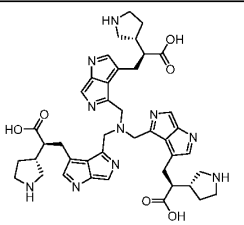
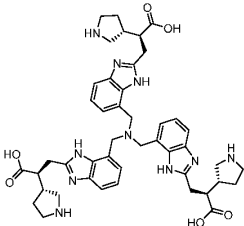
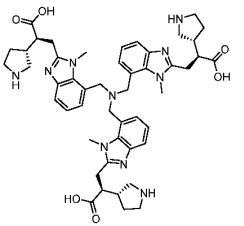
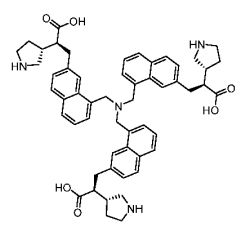
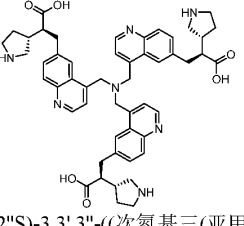
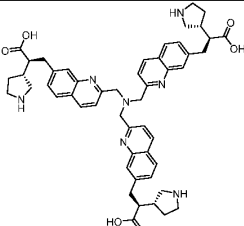
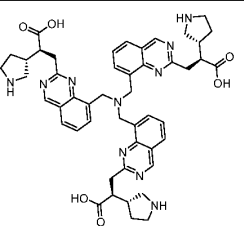
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
10	 (2S,2'S)-3,3'-((((5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯并[b]噻吩-3-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	767.38	13	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(羰基))双(5-氟-3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	775.34
14	 (2S,2'S)-3,3'-((((5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-1H-吡唑-3-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	750.42	15	 (2S,2'S)-3,3'-((((5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-1H-咪唑-3-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	751.41
16	 (2S,2'S)-3,3'-((((5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	752.41	17	 (2S,2'S)-3,3'-((((5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	751.41
18	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	751.41	19	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	765.43

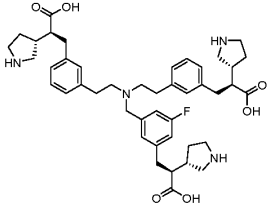
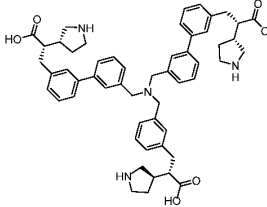
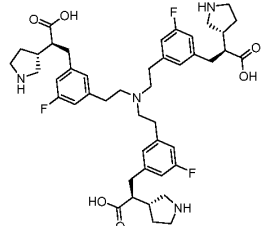
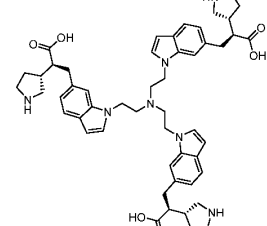
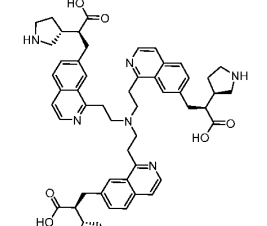
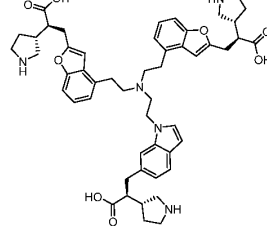
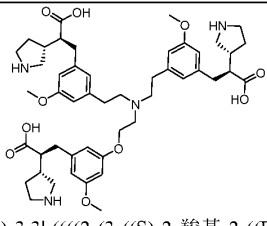
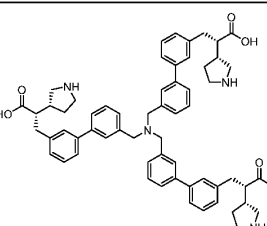
化合物编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
20		737.39	21		761.42
22		762.42	23		762.42
24		763.42	25		787.44
26		789.73	27		764.43

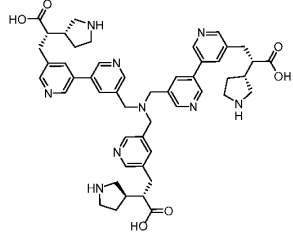
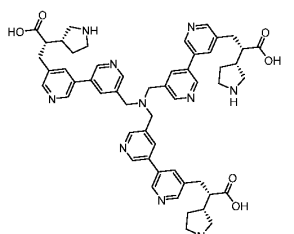
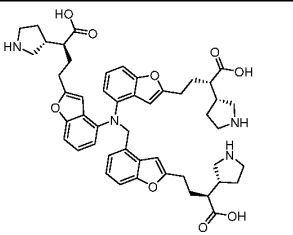
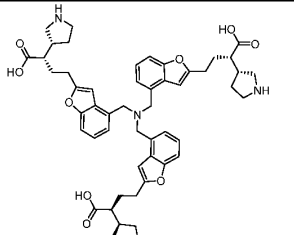
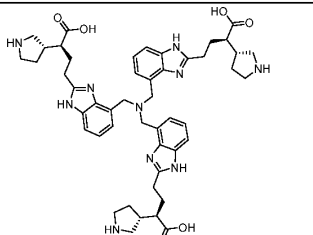
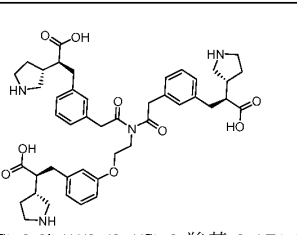
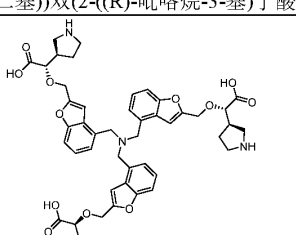
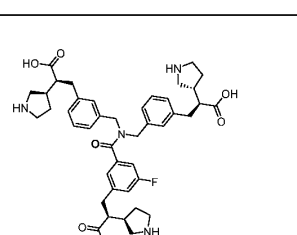
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
28	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(4-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-1H-咪唑-2-基)乙基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	764.43	29	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)螺[3.5]壬烷-7-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	757.48
30	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(6-((S)-2-羧基-6-((R)-吡咯烷-3-基)己基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	677.42	31	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(6-((S)-2-羧基-6-((R)-吡咯烷-3-基)己-3-炔-1-基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	673.39
32	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(苯并呋喃-3,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	831.39	33	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(苯并呋喃-2,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	791.39
34	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(苯并[b]噻吩-3,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	823.35	35	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(1H-咪唑-3,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	789.43

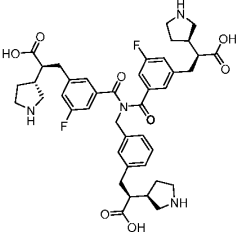
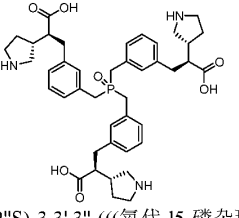
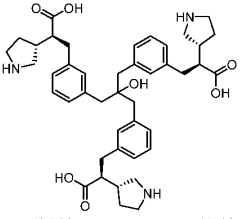
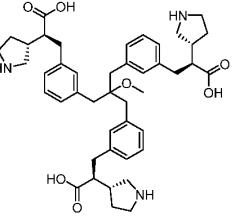
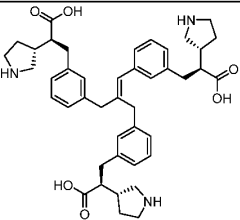
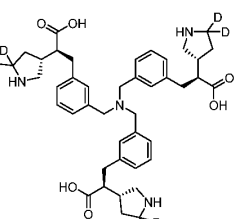
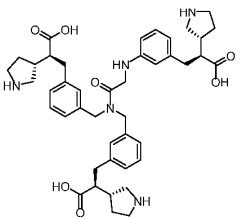
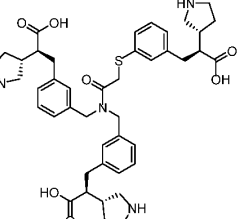
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
36	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(1H-1,2,4-三唑-5,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	791.42	37	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(1H-苯并[d]咪唑-2,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	791.42
38	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(1H-吡啶并[4,3-b]吡啶-3,5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	793.41	39	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(苯并呋喃-7,2-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	791.39
40	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(1H-苯并[d]咪唑-7,2-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	791.42	41	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(萘-8,2-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	811.44
42	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(喹啉-4,6-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	813.43	43	 (2S,2'S)-3,3'-((((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(亚甲基))双(喹啉-2,7-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	813.43

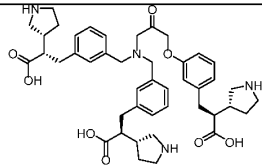
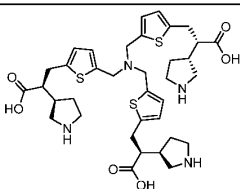
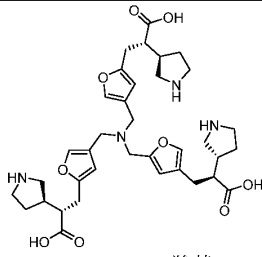
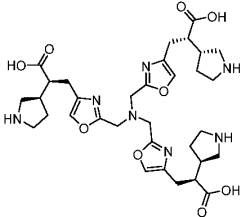
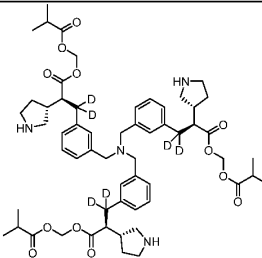
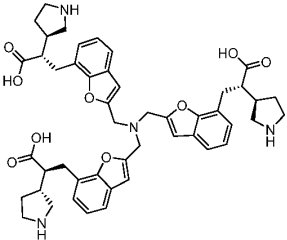
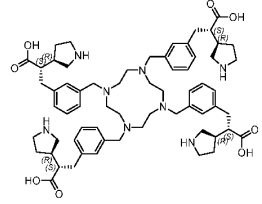
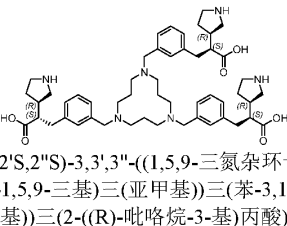
化合物编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
44		763.39	45		819.45
46		815.42	48		831.39
50		828.44	51		831.39
136		831.42	53		831.42

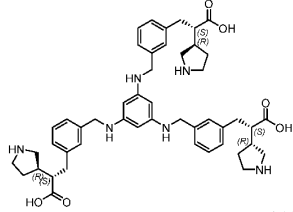
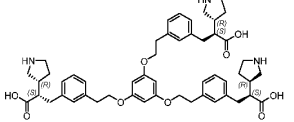
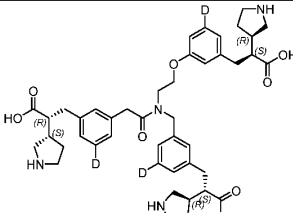
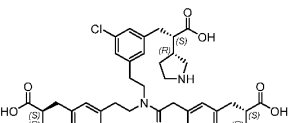
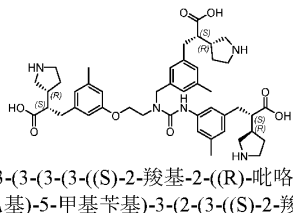
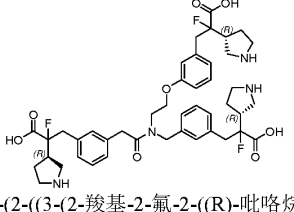
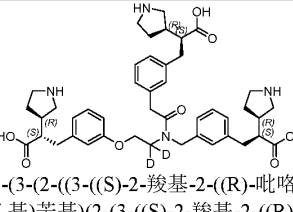
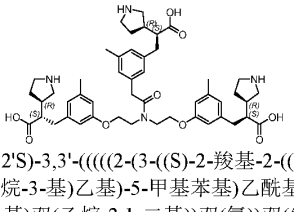
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
54	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(1H-吡唑并[4,3-b]吡啶-3,5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	834.41	55	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(吡咯并[3,4-b]吡咯-4,3-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	789.38
56	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(1H-苯并[d]咪唑-7,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	831.42	57	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-7,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	873.47
58	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(蔡-8,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	861.45	59	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(喹啉-4,6-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	864.44
60	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(喹啉-2,7-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	864.44	61	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(啞啞啞啞-8,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	867.44

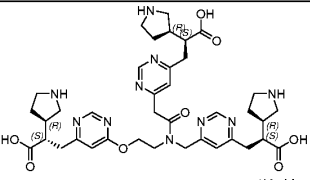
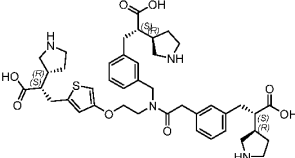
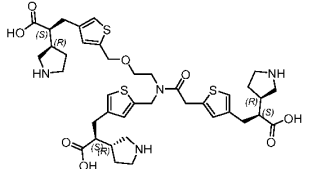
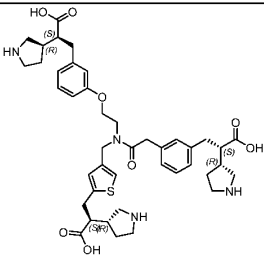
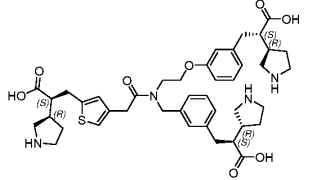
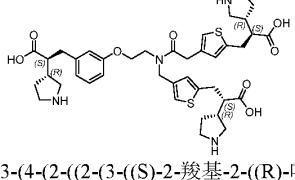
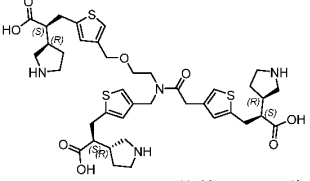
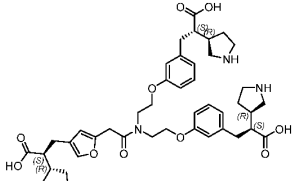
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
63	 (2S,2'S)-3,3'-(((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	757.43	64	 (2S,2'S)-3,3'-(((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)偶氮二基)双(亚甲基))双([1,1'-联苯]-3',3-二基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	862.47
66	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(5-氟苯-3,1-二基))三(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	807.42	68	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(1H-吡啶-1,6-二基))三(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	870.48
69	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(乙烷-2,1-二基))三(异喹啉-1,7-二基))三(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	906.48	70	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(6-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-1H-吡啶-1-基)乙基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(苯并呋喃-4,2-二基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	872.45
72	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲氧基苯氧基)乙基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(5-甲氧基-3,1-亚苯基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	859.48	73	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氨基三(亚甲基))三([1,1'-联苯]-3',3-二基))三(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	939.50

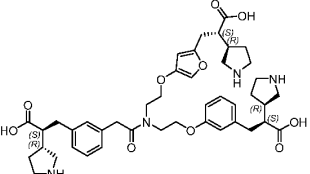
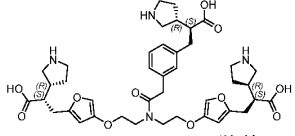
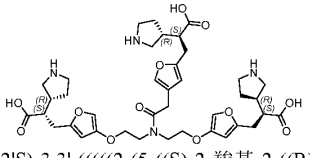
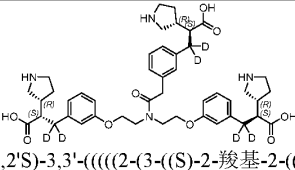
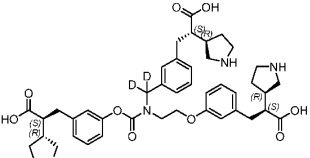
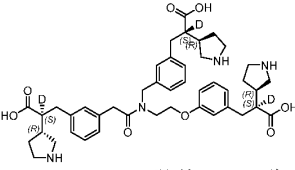
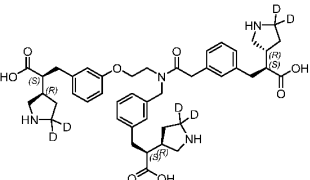
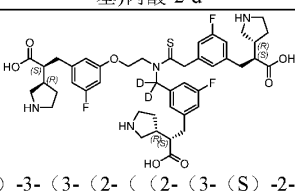
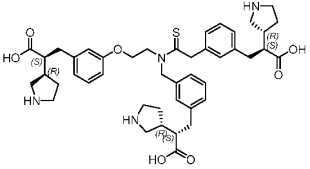
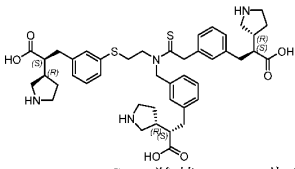
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
74	 (2S,2'S)-3,3'-(((5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)吡啶-3-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双([3,3'-联吡啶]-5',5-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	867.45	75	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-(((次氨基三(亚甲基))三([3,3'-联吡啶]-5',5-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	944.47
76	 (2S,2'S)-4,4'-(((2-((S)-3-羧基-3-((R)-吡咯烷-3-基)丙基)苯并呋喃-4-基)甲基)偶氮二基)双(苯并呋喃-4,2-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丁酸)	845.40	77	 (2S,2'S,2''S)-4,4',4''-(((次氨基三(亚甲基))三(苯并呋喃-4,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丁酸)	873.44
78	 (2R,2'R)-4,4'-(((2-((S)-3-羧基-3-((S)-吡咯烷-3-基)丙基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基))双(1H-苯并[d]咪唑-4,2-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丁酸)	873.47	79	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)偶氮二基)双(2-氧代乙烷-2,1-二基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	797.40
82	 (2S, 2'S, 2''S)-2,2', 2''-(((亚甲基))三(苯并呋喃-4,2-二基))三(亚甲基))三(氧))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)乙酸)	879.37	83	 (2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯甲酰基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	743.37

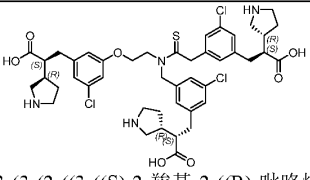
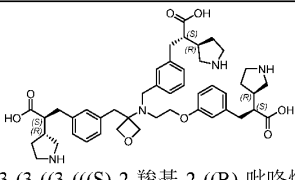
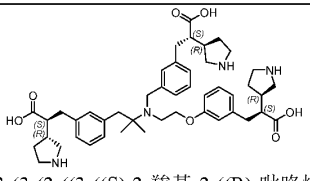
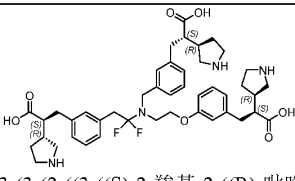
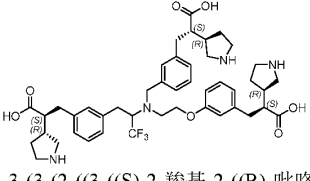
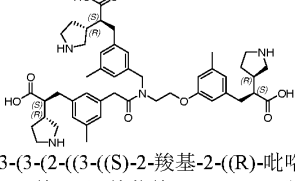
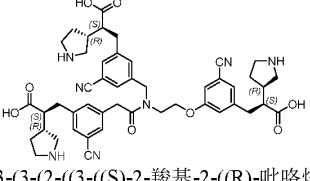
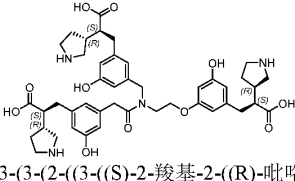
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
84	 (2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)偶氮二基)双(羧基))双(5-氟-3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	775.34	85	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-(((氧代-15-磷杂环丁三基)三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	744.37
86	 (2S)-3-[3-(2-羟基-3-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]乙基]苯基}-2-({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]乙基]苯基;甲基}丙基)苯基)-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]丙酸	726.40	87	 (2S)-3-[3-(3-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]乙基]苯基}-2-({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]乙基]苯基;甲基}-2-甲氧基丙基)苯基)-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]丙酸	740.42
88	 (2S)-3-[3-(3-{3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]乙基]苯基}-2-({3-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]乙基]苯基;甲基}丙-2-烯基)苯基)-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]丙酸	708.39	92	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-(((次氨基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基-5,5-d2)丙酸)	717.44
114	 (2S,2'S)-3,3'-(((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)甘氨酸)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	754.40	115	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)硫)乙酰基)偶氮二基)双(亚甲基))双(3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	771.37

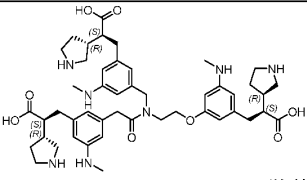
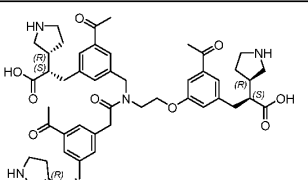
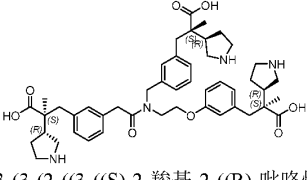
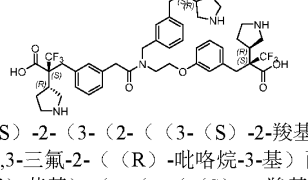
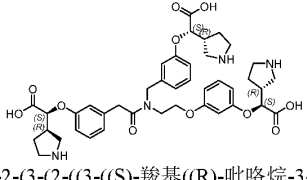
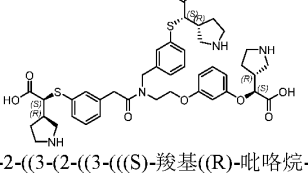
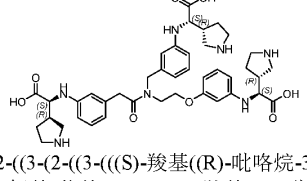
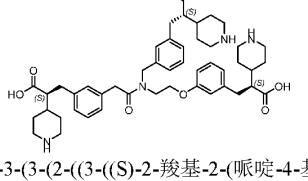
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
116	 (2S,2'S)-3,3'-(((3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)-2-氧代丙基)偶氮二基)双(亚甲基)双(3,1-亚苯))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	769.40	118	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(噻吩-5,2-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	729.40
119	 (2S,2'S)-3,3'-((((4-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)呋喃-2-基)甲基)偶氮二基)双(亚甲基)双(呋喃-4,2-二基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	681.40	120	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(恶唑-2,4-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	684.33
124	 三((异丁酰氧基)甲基) 3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))(2S,2'S,2''S)-三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸酯-3',3'-d2)	1017.50	125	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((次氮基三(亚甲基))三(苯并呋喃-2,7-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	831.39
154	 (2S,2'S,2''S,2'''S)-3,3',3'',3'''-((1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四基)四(亚甲基))四(苯-3,1-二基))四(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	1097.80	155	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-((1,5,9-三氮杂环十二烷-1,5,9-三基)三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	865.47

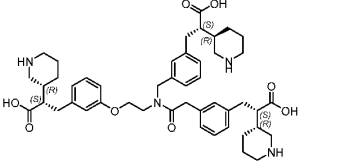
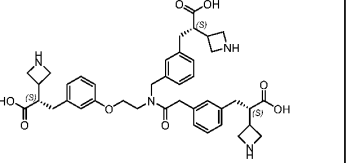
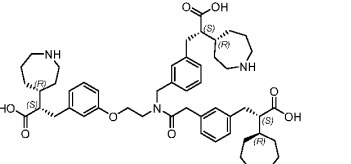
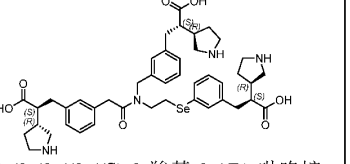
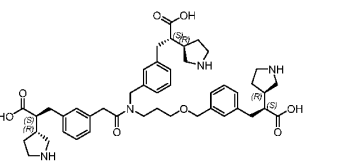
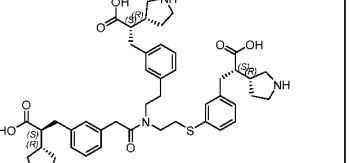
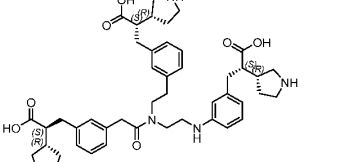
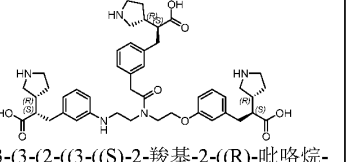
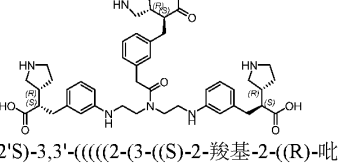
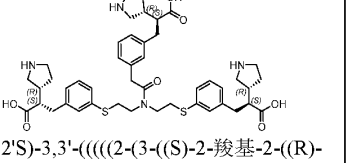
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
156	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-(((1,3,5-三(偶氮二基))三(亚甲基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	817.58	157	 (2S,2'S,2''S)-3,3',3''-(((1,3,5-三(氧基))三(乙烷-2,1-二基))三(苯-3,1-二基))三(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	862.64
169	 (2R)-3-(3-{2-[(2-{[5-(羧甲基)-3-氧基苯基]氧基}乙基){2-[(2S)-2-羧基-2-[(3R)-四氢-1H-吡咯-3-基]乙基]-4-氧基环戊-2,4-二烯基}甲基]氨基}-2-氧亚基乙基)-5-氧基苯基)-2-[(3S)-四氢-1H-吡咯-3-基]丙酸	772.64	170	 (2S,2'S)-3,3'-(((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氧基苯基)乙酰基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(5-氧-3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	869.51
171	 (S)-3-(3-(3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苄基)-3-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苯氧基)乙基)脲基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	812.67	172	 3-(3-(2-((3-(2-羧基-2-氟-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-(2-羧基-2-氟-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-氟-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	823.56
173	 (S)-3-(3-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基-1,1-d₂氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	771.64	174	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苄基)乙酰基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧))双(5-甲基-3,1-亚苯基))双(2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸)	841.60

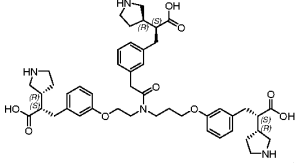
化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
175	 (S)-3-(6-(2-(6-(S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)嘧啶-4-基) -N-(6-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯 烷-3-基)乙基)嘧啶-4-基)甲基)乙酰氨基 乙氧基)嘧啶-4-基)-2-((R)-吡咯 烷-3-基)丙酸	775.52	179	 (S)-3-(3-(2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷- 3-基)乙基)苄基)(2-(5-(S)-2-羧基-2-(R)- 吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-3-基)氧基)乙基) 氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3- 基)丙酸	775.56
181	 (S)-3-(5-(2-(2-(4-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷- 3-基)乙基)噻吩-2-基)-N-(4-(S)-2-羧基-2- (R)-吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-2-基)甲基)乙 酰氨基)乙氧基)甲基)噻吩-3-基)-2-(R)-吡 咯烷-3-基)丙酸	801.43	182	 (S)-3-(3-(2-(2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯 烷-3-基)乙基)苄氧基)乙基)((S)-2-羧基 -2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-3-基)甲 基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(R)-吡咯烷 -3-基)丙酸	775.64
183	 (S)-3-(4-(2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3- 基)乙基)苄基)(2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯 烷-3-基)乙基)苄氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙 基)噻吩-2-基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	775.37	184	 (S)-3-(4-(2-(2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯 烷-3-基)乙基)苄氧基)乙基)((S)-2-羧基 -2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-3-基)甲 基)氨基)-2-氧代乙基)噻吩-2-基)-2-(R)- 吡咯烷-3-基)丙酸	781.50
185	 (S)-3-(4-(2-(2-(5-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷- 3-基)乙基)噻吩-3-基)-N-(5-(S)-2-羧基-2- (R)-吡咯烷-3-基)乙基)噻吩-3-基)甲基)乙 酰氨基)乙氧基)甲基)噻吩-2-基)-2-(R)-吡 咯烷-3-基)丙酸	801.41	186	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-(4-(S)-2-羧基-2-(R)- 吡咯烷-3-基)乙基)呋喃-2-基)乙酰基)偶氮 二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧))双(3,1-亚 苯基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	789.57

化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
187	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)呋喃-3-基)氧基)乙基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-(吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(吡咯烷-3-基)丙酸	789.63	188	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙酰基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧))双(呋喃-4,2-二基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	779.53
189	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-(5-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)呋喃-3-基)乙酰基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧))双(呋喃-4,2-二基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	769.51	191	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基-1,1-d2)苯基)乙酰基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(氧))双(3,1-亚苯基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸-3,3-d2)	805.68
192	 (S)-3-(3-(2-(((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)羰基)((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)甲基-d2)氨基)乙氧基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	773.52	194	 (S)-3-(3-(2-((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基-2-d)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基-2-d)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸-2-d	772.61
195	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基-5,5-d2)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基-5,5-d2)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基-5,5-d2)丙酸	775.56	196	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯氧基)乙基)((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氟苯基)甲基-d2)氨基)-2-噻氧乙基)-5-氟苯基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	841.60
197	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	785.40	198	 (S)-3-(3-(2-((3-(S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)硫)乙基)氨基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	801.51

化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
199	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氯苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氯苯氧基)乙基)氨基)-2-磺酮乙基)-5-氯苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	887.42	200	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)氧杂环丁烷-3-基)甲基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	797.40
201	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(1-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)-2-甲基丙-2-基)氨基)乙氧基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	783.60	202	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2,2-二氟乙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	791.60
203	 (2S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-3,3,3-三氟丙基)苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	823.40	204	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-甲基苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-甲基苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	811.60
205	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氰基苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-氰基苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-氰基苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	844.50	206	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-羟基苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-羟基苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)-5-羟基苄基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	817.50

化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
207	 (S)-3-(3-(2-((3-(S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)乙基)-5-(氨基甲基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)-5-(氨基甲基)苯氧基)乙基)-2-氧代乙基)-5-(氨基甲基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	856.70	208	 (S)-3-(3-乙酰基-5-((N-(2-(3-乙酰基-5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)-2-(3-乙酰基-5-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯基)乙酰胺基)甲基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	895.50
212	 (S)-3-(3-(2-((3-(S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-甲基-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	811.52	213	 (S)-2-(3-(2-((3-(S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)3,3,3-三氟-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-3,3,3-三氟-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	973.60
214	 (S)-2-(3-(2-((3-((S)-羧基(R)-吡咯烷-3-基)甲氧基)苄基)(2-(3-((S)-羧基(R)-吡咯烷-3-基)甲氧基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苯氧基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙酸	775.48	215	 (S)-2-((3-(2-((3-((S)-羧基(R)-吡咯烷-3-基)甲氧基)苯氧基)乙基)(3-((S)-羧基(R)-吡咯烷-3-基)甲基)硫基)苄基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)硫基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙酸	807.38
216	 (S)-2-((3-(2-((3-((S)-羧基(R)-吡咯烷-3-基)甲基)氨基)苄基)(2-(3-((S)-羧基(R)-吡咯烷-3-基)甲基)氨基)苯氧基)乙基)氨基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙酸	772.80	217	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(哌啶-4-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-(哌啶-4-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(哌啶-4-基)丙酸	811.46

化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物 编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
218	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-哌啶-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-哌啶-3-基)乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(R)-哌啶-3-基)丙酸	811.46	219	 (S)-2-(氮杂环丁烷-3-基)-3-(3-(2-((3-((S)-2-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羧乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-(氮杂环丁烷-3-基)-2-羧乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)丙酸	727.52
220	 (S)-2-(R)-氮杂卓-4-基)-3-(3-(2-((3-((S)-2-(R)-氮杂卓-4-基)-2-羧乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-(R)-氮杂卓-4-基)-2-羧乙基)苯氧基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)丙酸	853.47	221	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)硒基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	833.28
222	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(3-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氧基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	797.50	223	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)硫)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	799.62
224	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	782.68	225	 (S)-3-(3-(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)苯氧基)乙基)(2-((3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)氨基)乙基)氨基)-2-氧代乙基)苄基)-2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	798.67
226	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)乙酰基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(偶氮二基))双(3,1-亚苄基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	797.60	227	 (2S,2'S)-3,3'-((((2-(3-((S)-2-羧基-2-(R)-吡咯烷-3-基)乙基)苄基)乙酰基)偶氮二基)双(乙烷-2,1-二基))双(亚磺酰基))双(3,1-亚苄基))双(2-(R)-吡咯烷-3-基)丙酸	831.50

化合物编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺	化合物编号	化学结构	LCMS (ESI) [M+H] ⁺
228	 (S)-3-(3-(2-(2-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)乙基)(3-(3-((S)-2-羧基-2-((R)-吡咯烷-3-基)乙基)苯氧基)丙基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-3-基)丙酸	813.54			

以下是本发明化合物的效果试验及数据。

生物学测试评价

测试例 1、 Lp(a)组装抑制筛选 ELISA 检测实验

1. 试剂、耗材、仪器

试剂	厂家	货号.
过表达 ApoA 蛋白的 HepG2 细胞	\	\
DMEM 培养基	Gibco	11995-065
DPBS 缓冲液	Invitrogen	14190-250
台盼蓝 (Trypan Blue)	Invitrogen	T10282
FBS	Gibco	10091148
DMSO	Solarbio	D8371
青霉素 - 链霉素	Solarbio	P1400
嘌呤霉素	Gibco	A1113802
DuoSet ELISA 试剂盒	R&D	DY008
EACA	Sigma	A2504
Tween-20	Solarbio	T8220
PBS 缓冲液	Solarbio	P1020
耗材	厂家	货号
培养瓶(T75)	Corning	430641
96 孔板	Corning	3599
离心管 (15 ml, 50 ml)	BD	352096, 352070
加样槽	JET BIOFIL	LTT001050
仪器	厂家	货号
生物安全柜	Thermo Scientific	1300 Series A2
离心机	Eppendorf	5804R
二氧化碳培养箱	Thermo Scientific	371

细胞计数仪	Invitrogen	C10281
分液器	BIOHIT	Easypet
显微镜	Olympus	CKX41
酶标仪	Perkin Elmer	Envision 2104

2 细胞培养基准备

2.1 细胞完全培养基

DMEM 培养基	90%
FBS	10%
青霉素 - 链霉素	1%
嘌呤霉素	2ug/ml

2.2 实验培养基

DMEM 培养基	90%
FBS	10%
青霉素 - 链霉素	1%
HEPES 缓冲液	20mM

3 实验步骤

3.1 细胞培养及传代

- 1) 37°C水浴锅提前预热培养基、DPBS、胰酶。
- 2) 胰酶消化细胞，转移细胞悬液至 15ml 离心管，1000rpm，离心 5 分钟。
- 3) 培养基重悬细胞，转移细胞悬液至新的 T75 细胞培养瓶。
- 4) 37°C，5%CO₂ 培养箱培养。

3.2 铺板与加药

- 1) 将过表达 ApoA 蛋白的 HepG2 细胞种至 96 孔板，每孔 100μl，过夜贴壁培养。
- 2) 第二日更换新鲜的培养基，然后加入稀释好的化合物，将细胞板置于 5%CO₂，37°C恒温培养箱培养 24h。

3.3 细胞培养上清准备

- 1) 每孔加入 10μl 1.5M EACA。
- 2) 1000rpm 离心 1 分钟，转移 100μl 细胞培养上清至预包被的 ELISA 实验板。

3.4 ELISA 实验

- 1) 每孔加入 100μl 捕获抗体预包被 ELISA 板子，25°C过夜。
- 2) 每孔加入 300μl 清洗液，洗涤 5 次，每次一分钟。
- 3) 每孔加入 100μl 封闭液，25°C孵育 2 小时。
- 4) 每孔加入 300μl 清洗液，洗涤 5 次，每次一分钟。
- 5) 每孔加入 100μl 样品，25°C孵育 1 小时。
- 6) 每孔加入 300μl 清洗液，洗涤 5 次，每次一分钟。
- 7) 每孔加入 100μl 检测抗体，25°C孵育 1 小时。
- 8) 每孔加入 300μl 清洗液，洗涤 5 次，每次一分钟。
- 9) 每孔加入 100μl 底物溶液(Color Reagent A:Color Reagent B, 1:1)，25°C避光孵育 20 分钟。

10) 每孔加入 50μl 终止液，用枪头轻缓吹吸几次，五分钟内读数。

4. IC₅₀ 数据分析

H=Ave (DMSO or H₂O)
L= Ave (1uM Reference)
SD (H) =STDEV (DMSO or H₂O)
SD (L) =STDEV (1uM Reference)
CV% (DMSO) =100* (SD_H/Ave_H)
CV% (1uM Reference) =100*SD_L/Ave_L
Z'=1-3*(SD_H+ SD_L)/ (Ave_H - Ave_L)
Inhibition%=(Ave_H-Sample)/(Ave_H-Ave_L)

化合物 IC₅₀ 非线性拟合回归方程:

Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+10^{^((LogIC₅₀-X)*HillSlope))}

X: cpd concentration

Y: inhibition%

Top and Bottom: Plateaus in same units as Y

logIC₅₀: same log units as X

HillSlope: Slope factor or Hill slope

5. 试验结果

试验结果表明：本发明化合物对 Lp(a)组装具有较强的抑制作用，示例性化合物如表 1 所示。

表 1

化合物编号	Lp(a)/IC ₅₀ (nM)	化合物编号	Lp(a)/IC ₅₀ (nM)
LY3473329	1.05	121	1.53
5	4.12	122	1.87
6	1.13	126	1.26
11	0.89	127	0.90
12	1.17	128	1.34
47	1.03	130	1.45
49	3.22	131	1.19
65	0.87	132	0.88
67	8.55	133	0.94
71	0.54	134	0.85
80	2.31	135	0.71
81	0.85	136	2.16
90	0.83	137	1.08
91	1.03	138	2.00
93	0.81	139	0.66
94	0.65	140	0.79
95	0.68	141	1.02

化合物编号	Lp(a)/IC ₅₀ (nM)	化合物编号	Lp(a)/IC ₅₀ (nM)
96	0.58	142	3.19
97	1.46	143	3.81
98	0.85	144	1.18
99	0.96	145	1.72
100	1.12	146	0.93
101	2.71	147	0.86
102	0.74	148	1.50
103	2.11	149	2.53
104	1.04	152	1.26
105	0.84	153	2.91
106	1.84	158	1.65
107	1.66	159	1.68
108	1.16	160	1.37
111	1.02	161	1.89
112	3.40	176	1.81
113	1.17	177	1.26
117	2.58	210	1.52

测试例2、C57BL/6J雌性小鼠体内药代动力学实验

以 C57BL/6J 雌性小鼠为受试动物，应用 LC/MS/MS 法测定 C57BL/6J 雌性小鼠静脉和灌胃给予化合物后不同时间点血浆中的药物浓度，研究化合物在 C57BL/6J 雌性小鼠体内的药代动力学特征。

试验动物：C57BL/6J 雌性小鼠

药物配制：称取一定量化合物，加生理盐水配成 0.4 mg/mL（IV）和 1 mg/mL(PO)的无色澄清溶液。

试验步骤：C57BL/6J 雌性小鼠禁食过夜后灌胃给药，静脉给药非禁食。静脉给药剂量均为 2 mg/kg，灌胃给药剂量均为 10 mg/kg 。分别于给药后 0.083（IV）、0.25、0.5、1、2、4、8、24 小时由眼眶静脉丛采血约 0.03 mL，置于含 EDTA-K2 的离心管中，2-8℃ 3000 rpm/min，离心 10 min 分离得到血浆，于-80℃ 保存。

测定不同采血时间点 C57BL/6J 雌性小鼠血浆中待测化合物含量：LY3473329 和本申请化合物取给药后各时刻采取的 C57BL/6J 雌性小鼠血浆 10 μL，加入 200 μL 500 mM 三氯乙酸水溶液沉淀蛋白，其中含有 100 ng/mL 内标，涡旋 1 min，用试管处理的样品以 14000 rpm 离心 7 min， 96 孔板处理的样品以 4000 rpm 离心 10 min，将 190 μL 上清转移到 96 孔板上，进样 8 μL 上清进行 LC-MS/MS 分析。WO2023078333A1 实施例 6：取给药后各时刻采取的 C57BL/6J 雌性小鼠血浆 12 μL 加入 240 μL 甲醇沉淀蛋白，其中含有 10 ng/mL 内标，涡旋 1 min，用试管处理的样品以 14000 rpm 离心 7 min，96 孔板处理的样品以 4000 rpm 离心 10 min。将 220 μL 上清转移到 96 孔板上，取 10 μL 上清液进行 LC-MS/MS 分析。

药代动力学参数结果

LC/MS/MS 分析检测血药浓度后，采用 WinNonlin 软件，非房室模型法计算药动力学参数（如 C_{max}、AUC、T_{1/2} 等）。

结果表明，本发明一些化合物具有良好的药代动力学，静脉和灌胃给药后血药暴露量更佳，半衰期长，具有优良的口服给药性能；优选化合物的药代动力学性质如血药暴露量、半衰期等优于对照化合物 LY3473329 和 WO2023078333A1 实施例 6 化合物。示例性化合物的 C57BL/6J 雌性小鼠灌胃和静脉药代动力学参数如表 2 和表 3 所示。

表 2 C57BL/6J 雌性小鼠灌胃给药药代动力学参数

化合物编号	mg/kg	C _{max} (ng/ml)	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)	F%
LY3473329	10	629	4462	7.4	10.1
96	10	919	12377	11.4	13.9
131	10	893	14278	16.0	13.2
159	10	874	21050	28.9	13.5
160	10	816	23547	28.8	15.9
WO2023078333A1 实施例 6	10	511	5840	9.9	13.2

表 3 C57BL/6J 雌性小鼠静脉给药药代动力学参数

化合物编号	mg/kg	AUC (ng/mL*h)	T _{1/2} (h)
LY3473329	2	8820	9.8
96	2	22925	23.3
131	2	31337	33.7
159	2	33427	35.5
160	2	19182	12.1
WO2023078333A1 实施例 6	2	7673	7.7

测试例 3、人源化小鼠 Lp(a)抑制试验

在人源化 Lp(a)转基因小鼠模型中评估化合物体内降低 Lp(a)的药效活性。Lp(a)小鼠由表达人源化 apoB-100 和表达含有 16 个 Kringle 重复的人源化 apo(a)的小鼠交配获得。选取 8~9 周龄雌性小鼠进行试验。饲养条件：标准光照周期（12 小时光照/12 小时暗）、温度 20~25℃、湿度 40~70%，自由饮水和正常饮食。

试验前一天根据体重和基线血浆 Lp(a)浓度将小鼠分为溶媒对照组、受试物组（n=5/组）。口服给予溶媒（生理盐水，10 mL/kg）或受试化合物（用生理盐水配成 3mg/ml，每只小鼠给药体积 10ml/kg），每天一次（9:00 am），连续给药 3 天后采血，测定血清 Lp(a)变化率。末次药后 8 小时尾部采血 10 微升血样转移到装有 90 微升生理盐水的 1.5mL 离心管中，充分混匀后于冰上静置 30 分钟。将以上样品于 4℃，3000 rpm 离心 10 分钟，取上清置于冰上。双抗夹心法 ELISA 试验检测上清的 Lp(a)浓度，采用抗 apo(a)捕获抗体和 HRP 缀合的抗 ApoB 检测抗体，TMB 显色，使用 1 N 硫酸终止反应，并在 Tecan 酶标仪上读取 450 nm 下 OD 值。计算每个给药组的抑制率。抑制率(%)=（溶媒对照组或自身药前 Lp(a)浓度-药后 Lp(a)浓度）/溶媒对照组或自身药前 Lp(a)浓度*100。

试验结果表明：本发明化合物在体内显著降低小鼠血清 Lp(a)水平。

本发明一些化合物体内降低小鼠血清 Lp(a)水平显著优于对照化合物 LY3473329 和 /或 WO2023078333A1 实施例 6 化合物。

示例性化合物体内对 Lp(a)的抑制率如表 4 所示。

表 4 小鼠单剂量体内药效试验

化合物编号	剂量(mg/kg)	Lp(a)抑制率
95	30	95%
96	30	96%
96	5	91%
100	5	86%
111	5	92%
113	5	79%
131	5	81%
138	5	88%
152	5	90%
159	5	84%
160	5	83%
161	5	83%
162	5	79%
163	5	81%
176	5	78%
177	5	90%
178	5	84%
180	5	80%
190	5	83%
193	5	88%
WO2023078333A1 实施例 6	5	75%
LY3473329	5	56%

备注：LY3473329 为 CN114008021A 中实施例 1 化合物，制备方法参照专利 CN114008021A 实施例 1，WO2023078333A1 实施例 6 化合物制备方法参照专利 WO2023078333A1 实施例 6。

测试例 4、对 44 个靶点选择性作用的安全评估试验

测试与心脏、中枢神经系统、胃肠道、免疫系统密切相关的 44 个早期安全性靶点的活性。采用放射性同位素结合方法、钙流检测方法以及酶学荧光或化学发光技术，在体外细胞或分子水平检测了受试化合物对 44 个靶点（包括 24 个蛋白偶联受体（GPCRs）、8 个离子通道靶点、3 个转运体、2 个核受体和 7 个酶）的脱靶作用。

结果显示，本发明一些化合物在单一浓度 10 μM（Eta 激动作用的测试浓度为 12 μM）时，对 44 个靶点均没有明显的结合、抑制或激动作用（抑制率/激动率<50%）。

测试例 5、大鼠安全性评估试验

以 SD 大鼠为受试动物，口服灌胃本发明化合物，评价本发明化合物的安全性。

实验方法：取 50 只 SD 大鼠，雌雄各半，按体重随机分为溶媒对照组、受试物。口服给予溶媒生理盐水、本发明化合物或对照化合物 LY3473329（300mg/kg、1000mg/kg），每天给药 1 次，连续给药 14 天。

结果：所有给药组动物临床观察、体重及增重、摄食量、血液学、血生化、尿液、脏器重量及系数和组织病理学均未见与本发明的一些化合物或 LY3473329 相关的改变。本发明一些化合物的未见不良反应

剂量水平（NOAEL）为 1000 mg/kg，提示本发明的一些化合物具有优异的安全性。

测试例 6、SPR 试验检测化合物和人纤溶酶原（plasminogen，PLG）亲和力

1. 试剂

试剂	厂家
HBS-EP 缓冲液	Cytiva
二甲基亚砷溶液	Sigma
胺基偶联试剂盒	Cytiva
纤溶酶原	MCE
CM5 芯片	Cytiva

2 实验步骤

2.1 工作缓冲液的制备

工作缓冲液由储备缓冲液配制而成，终浓度为 10 mM Hepes、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.05% Surfactant P20、pH 7.4（HBS-EP）、3% DMSO，并通过 0.22 μm 滤膜过滤。

2.2 样品的制备

2.2.1 化合物储备液的制备：将化合物溶解在 DMSO 中配制成浓度为 10 mM 的储备溶液。

2.2.2 检测液的制备：用无 DMSO 工作缓冲液将待测化合物梯度稀释为 8 个浓度。

2.3 人纤溶酶原（PLG）蛋白的固定

2.3.1 将 S 系列传感器芯片 CM5 平衡至室温。

2.3.2 通过胺偶联法将人 PLG 蛋白固定在 Fc2 上。

2.3.3 EDC+NHS 溶液以 10 μL/min 的流速，420 秒的进样时间，通过 Fc1 和 Fc2 来活化芯片表面。

2.3.4 将 PLG 蛋白在运行缓冲液中稀释至 40 μg/mL，然后以 5 μL/min 的流速在 Fc2 上进样 PLG，进样时间为 720 秒，最终蛋白质捕获水平为 15000 RU / 通道。

2.3.5以 10 μL/min 的流速在 Fc1 和 Fc2 上注射乙醇胺 -HCL 溶液 420 秒封闭未反应的活性位点。

2.4 设置样品进样程序

2.4.1 按浓度从低到高进样 LY3473329 及化合物测试液，流经 Fc1 至 Fc2，结合阶段持续 90 秒，解离阶段 150 秒，流速 30 μL/min。

3 数据分析

3.1 实验通道信号值（Fc2）减去参比通道（Fc1）及缓冲空白对照，获取最终的结合和解离传感图。亲和力数据通过使用二价拟合模型拟合数据得出。

3.2 实验结果的质量控制（QC）验证标准：至少 5 个浓度点符合浓度依赖性；Chi 值小于或等于 1/10 Rmax 值。

3.3 从 Biacore-S200 仪器导出结合和解离的实时响应值（RU）。

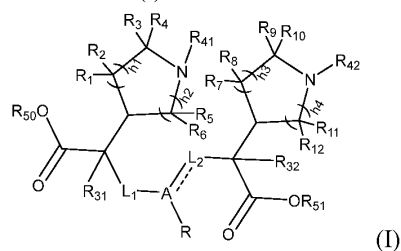
3.4 从 Biacore-S200 仪器导出常数 Ka、Kd 和 KD，且 $KD = Kd / Ka$ 。

4 试验结果

本发明的优选化合物对 PLG 的亲和力较低，表明具有良好的专属性。

权 利 要 求 书

1. 一种如式(I)所示化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐, 其具有如下结构:



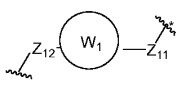
其中, $\equiv$ 为单键或双键;

A 为 CR_X 、P、 $\text{P}(\text{O})$ 、N、 C_{6-12} 芳基、5-14 元杂芳基、 C_{3-8} 碳环基、5-18 元杂环基; 所述的芳基、杂芳基、碳环基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代;

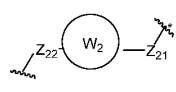
当 $\equiv$ 为单键时; R_X 为 H、-OH、 C_{1-3} 烷氧基;

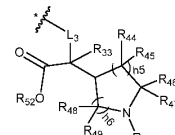
当 $\equiv$ 为双键时; R_X 不存在;

L_1 选自 - C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、

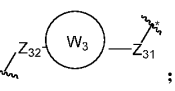
- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、; 所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; * 为 L_1 与 A 连接端;

L_2 选自 - C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、

- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、; 所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; * 为 L_2 与 A 连接端;

R 选自 H、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、; 所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; * 为 R 与 A 连接端;

L_3 选自 - C_{1-6} 亚烷基-、- C_{2-6} 亚烯基-、- C_{2-6} 亚炔基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-

基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、; 所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; * 为 L_3 与 A 连接端;

环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 C_{6-14} 环烷基、5-12 元杂环基；所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 卤代烷氧基、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-NH(C_{1-3} 烷基)、-C(O) C_{1-3} 烷基的取代基所取代；

Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自键、-O-、-S-、-NH-、-Se-、 C_{1-4} 亚烷基-、 C_{1-8} 氧杂亚烷基-、 C_{1-4} 硫杂亚烷基-、 C_{1-4} 氮杂亚烷基-、 C_{1-4} 硒杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基、硒杂亚烷基任选地被一个或多个选自 Z_{41} 的取代基所取代； Z_{41} 独立地选自氘、卤素、氧代基、硫代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基；或者任意两个 Z_{41} 与他们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；

R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 分别独立地选自氢、氘、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 氘代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{1-6} 氘代烷氧基；

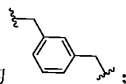
h_1 、 h_2 、 h_3 、 h_4 、 h_5 、 h_6 分别独立地为 0、1、2；

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 分别独立地选自 H、氘、-CN、-OH、-NH₂、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、-N(C_{1-3} 烷基)₂、-NH(C_{1-3} 烷基)；

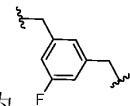
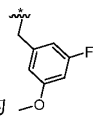
R_{50} 、 R_{51} 、 R_{52} 分别独立地选自 H、氘、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 亚烷基 O- C_{1-6} 烷基、 C_{1-3} 亚烷基-O-C(O)- C_{1-6} 烷基；所述的烷基、烯基、烷氧基、亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-OH、-NH₂、-CN、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；

条件是，当 A 为 N， R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{43} 、 R_{44} 、 R_{45} 、

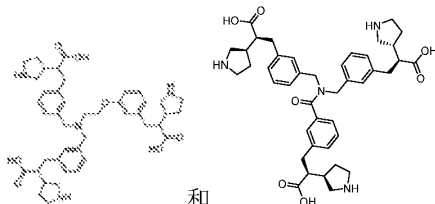
R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 同时为 H 时， L_1 、 L_2 、 L_3 不同时为



条件是，当 A 为 N，R 为



为 H 时， L_1 、 L_2 不同时为



条件是，其不为

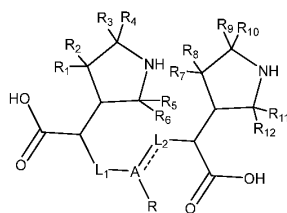
和

；

所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个；

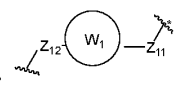
例如，R 为包括 L_3 的基团， L_1 、 L_2 和 L_3 分别是包含 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的基团，并且 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键，或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 两两之间彼此不同，或者 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

2. 一种如式(I-1-P1)、式(I-1-P2)、式(I-1-P3)或式(I-1-P4)所示化合物，或所述化合物药学上可接受的盐，

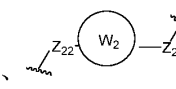


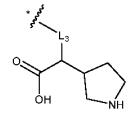
(I-1-P1)

其中， $\equiv$ 为单键或双键；A 为 CR_X 、P、P(O)或 N；当 $\equiv$ 为单键时； R_X 为 H、-OH、 C_{1-3} 烷氧基；当 $\equiv$ 为双键时； R_X 不存在； L_1 选自 - C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、

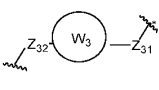
- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、；所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；*为 L_1 与 A 连接端；

 L_2 选自 - C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、

- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、；所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；*为 L_2 与 A 连接端；

R 选自 H、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、；所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氨基烷基的取代基所取代；所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；*为 R 与 A 连接端；

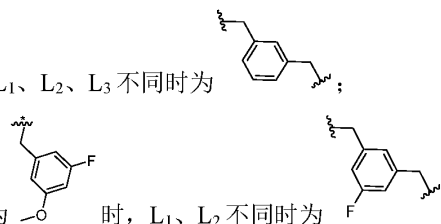
 L_3 选自 - C_{1-6} 亚烷基-、- C_{2-6} 亚烯基-、- C_{2-6} 亚炔基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-

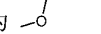
基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、；所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；*为 L_3 与 A 连接端；

环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 C_{6-14} 环烷基、5-12 元杂环基；所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代； Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自键、- C_{1-4} 亚烷基-、- C_{1-4} 氧杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 分别独立地选自 H、氘；

条件是，当 A 为 N 时，L₁、L₂、L₃ 不同时为

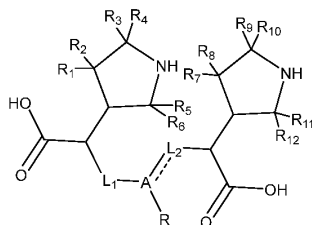


条件是，当 A 为 N，R 为  时，L₁、L₂ 不同时为 ，* 为 R 与 A 连接端；

所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个；

例如，在式(I-1-P1)所示的化合物中，R 为包括 L₃ 的基团，L₁、L₂ 和 L₃ 分别是包含 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的基团，并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键，或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同，或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；

或者



(I-1-P2)

其中， 为单键或双键；

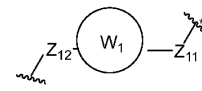
A 为 CR_X、P、P(O) 或 N；

当  为单键时；R_X 为 H、-OH、C₁₋₃ 烷氧基；

当  为双键时；R_X 不存在；

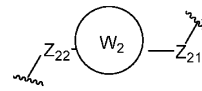
L₁ 选自 -C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、

-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、



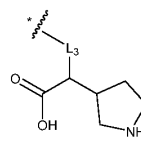
；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选的被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；* 为 L₁ 与 A 连接端；

L₂ 选自 -C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、



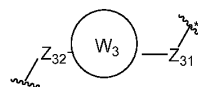
-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、

；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选的被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；* 为 L₂ 与 A 连接端；



R 选自 H、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基、; 所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选的被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 R 与 A 连接端;

L₃ 选自-C₁₋₆ 亚烷基、-C₂₋₆ 亚烯基、-C₂₋₆ 亚炔基、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基、-C₁₋₃ 亚烷基-

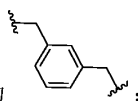


基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、; 所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选的被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 L₃ 与 A 连接端;

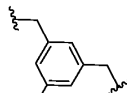
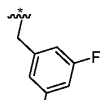
环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自 C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、C₆₋₁₄ 环烷基、5-12 元杂环基；所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选的被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、-C₁₋₄ 亚烷基、-C₁₋₄ 氧杂亚烷基、-C₁₋₄ 硫杂亚烷基、-C₁₋₄ 氮杂亚烷基；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；

$R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}$ 分别独立地选自 H、氘;



条件是, 当 A 为 N 时, L_1 、 L_2 、 L_3 不同时为

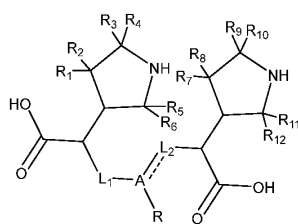


条件是, 当 A 为 N, R 为 时, L₁、L₂ 不同时为 , * 为 R 与 A 连接端;

所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个、2 个或 3 个；

例如，在式(I-1-P2)所示的化合物中，R 为包括 L₃ 的基团，L₁、L₂ 和 L₃ 分别是包含 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的基团，并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键，或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同，或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；

或者



(I-1-P3)

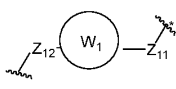
其中， $\equiv$ 为单键或双键；

A 为 CR_X 、P、 $\text{P}(\text{O})$ 、N、 C_{6-12} 芳基、5-14 元杂芳基、5-18 元杂环基；所述的芳基、杂芳基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；

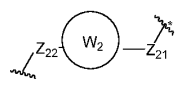
当 $\equiv$ 为单键时； R_X 为 H、-OH、 C_{1-3} 烷氧基；

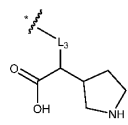
当 $\equiv$ 为双键时； R_X 不存在；

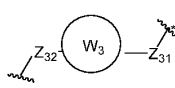
L_1 选自 - C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、

- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、；所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；* 为 L_1 与 A 连接端；

L_2 选自 - C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、

- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、；所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；* 为 L_2 与 A 连接端；

R 选自 H、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基、；所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氨基烷基的取代基所取代；所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；* 为 R 与 A 连接端；

L_3 选自 - C_{1-6} 亚烷基-、- C_{2-6} 亚烯基-、- C_{2-6} 亚炔基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基- C_{6-10} 芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基- C_{6-10} 芳基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、；所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；* 为 L_3 与 A 连接端；

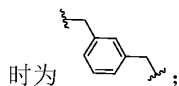
环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 C_{6-14} 环烷基、5-12 元杂环基；所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氬、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代；

Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自键、- C_{1-4} 亚烷基-、- C_{1-4} 氧杂亚烷基-、- C_{1-4} 硫杂亚烷基-、- C_{1-4} 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自

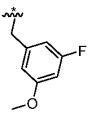
自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃卤代烷氧基的取代基所取代；

R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂分别独立地选自H、氘；

条件是，当A为N，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂同时为H时，L₁、L₂、L₃不同

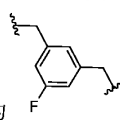


条件是，当A为N，R为

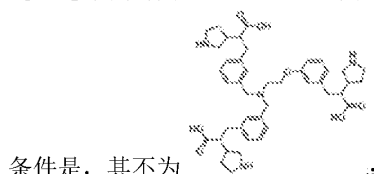


，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂同时为H时，

L₁、L₂不同时为



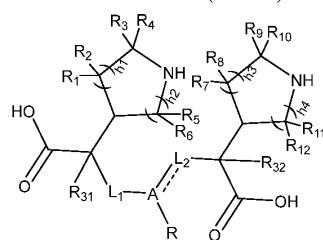
，*为R与A连接端；



所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自O、N或S，杂原子数量为1个、2个、3个或4个；

例如，在式(I-1-P3)所示的化合物中，R为包括L₃的基团，L₁、L₂和L₃分别是包含Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的基团，并且Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是-C(O)-中的C与O之间的双键，或-C(S)-中的C与S之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁两两之间彼此不同，或者Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁的分子量彼此独立地为14.0-107.1，优选地14.0-60；优选地约14、约16、约28、约30、约42、约43、约44、约46、约58、或约60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁和Z₃₁选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；

或者，一种如下式(I-1-P4)所示的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐：



(I-1-P4)

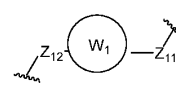
其中，==为单键或双键；

A为CR_X、P、P(O)、N、C₆₋₁₂芳基、5-14元杂芳基、5-18元杂环基；所述的芳基、杂芳基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基的取代基所取代；

当==为单键时；R_X为H、-OH、C₁₋₃烷氧基；

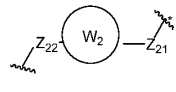
当==为双键时；R_X不存在；

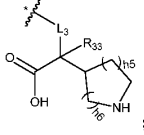
L₁选自-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基-C₆₋₁₀芳基-C₁₋₃亚烷基-、-C₁₋₃亚烷基-C₆₋₁₀芳基-5-12元杂芳基-C₁₋₃亚烷基-、

-C₁₋₃亚烷基-5-12元杂芳基-5-12元杂芳基-C₁₋₃亚烷基-、；所述的C₁₋₃亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基的取代基所取代；所述的芳基、

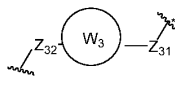
杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 L₁ 与 A 连接端；

L₂ 选自 -C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、

-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 L₂ 与 A 连接端；

R 选自 H、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基、；所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代；所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 R 与 A 连接端；

L₃ 选自 -C₁₋₆ 亚烷基-、-C₂₋₆ 亚烯基-、-C₂₋₆ 亚炔基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-C₆₋₁₀ 芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、

-C₁₋₃ 亚烷基-5-12 元杂芳基-5-12 元杂芳基-C₁₋₃ 亚烷基-、；所述的亚烷基、亚烯基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代；*为 L₃ 与 A 连接端；

环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自 C₆₋₁₂ 芳基、5-12 元杂芳基、C₆₋₁₄ 环烷基、5-12 元杂环基；所述的芳基、杂芳基、环烷基、杂环基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 卤代烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；

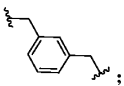
Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、-O-、-S-、-NH-、-Se-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-C₁₋₈ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₄ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₄ 氮杂亚烷基-、-C₁₋₄ 硒杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基、硒杂亚烷基任选地被一个或多个选自 Z₄₁ 的取代基所取代；Z₄₁ 独立地选自氘、卤素、氧代基、硫代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基；或者任意两个 Z₄₁ 与他们所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基、苯基、5-6 元杂芳基；

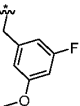
R₃₁、R₃₂、R₃₃ 分别独立地选自氢、氘、卤素、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 氘代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷氧基、C₁₋₆ 氘代烷氧基；

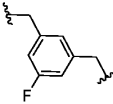
h₁、h₂、h₃、h₄、h₅、h₆ 分别独立地为 0、1、2；

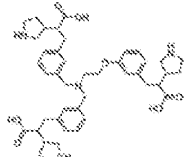
R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 分别独立地选自 H、氘；

条件是，当 A 为 N，R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 同时为 H 时，L₁、L₂、L₃ 不同

时为 ；

条件是, 当 A 为 N, R 为 , R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 同时为 H 时,

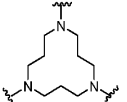
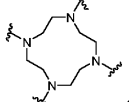
L₁、L₂ 不同时为 , * 为 R 与 A 连接端;

条件是, 其不为  ;

所述杂环基、杂芳基中杂原子独立地选自 O、N 或 S, 杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个;

例如, 在式(I-1-P4)所示的化合物中, R 为包括 L₃ 的基团, L₁、L₂ 和 L₃ 分别是包含 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的基团, 并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键, 或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同, 或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的, 且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-, 优选地, -O-; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-。

3. 根据权利要求 1~2 中任一项所述的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐, 其特征在于: A 为 CR_X、P、P(O)、N、苯基、5-6 元杂环基、12 元杂环基; 所述杂环基中杂原子为 N, 杂原子数量为 1 个、2 个、3 个或 4 个;

优选地, A 为 CR_X、P、P(O)、N、苯基、哌嗪基、、; 或者

A 为 CR_X、P、P(O)、N、、、、、、、、; 优选

A 为 N、、、、; 或者

A 为 N; 或者

A 为 P(O); 或者

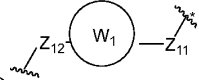
A 选自 CR_X; R_X 为 H、-OH、甲氧基; 或者

A 选自 C-OH、C-OCH₃; 或者

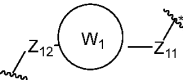
A 为 6 元杂环基; 优选地, A 为哌嗪基; 优选 、、、; 或者

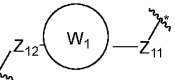
A 为苯基; 优选 .

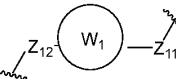
4. 根据权利要求 1~3 中任一项所述的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐, 其特征在于: L_1 选自 - C_{1-3} -

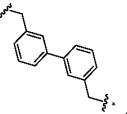
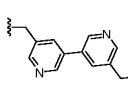
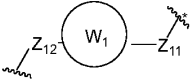
$_3$ 亚烷基-苯基-苯基- C_{1-3} 亚烷基-、- C_{1-3} 亚烷基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基- C_{1-3} 亚烷基-、; 所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; *为 L_1 与 N 连接端;

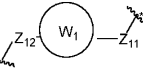
优选地, L_1 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚乙基-苯基-苯基-亚乙基-、-亚甲基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂

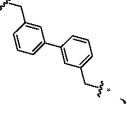
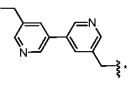
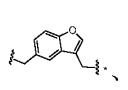
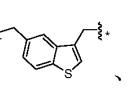
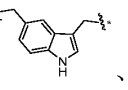
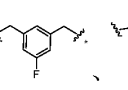
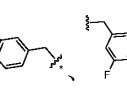
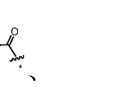
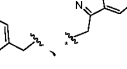
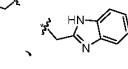
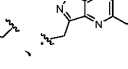
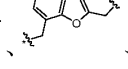
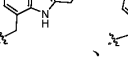
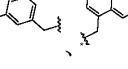
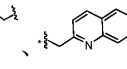
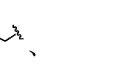
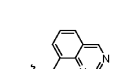
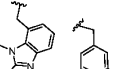
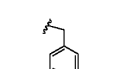
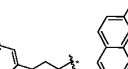
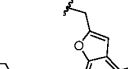
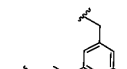
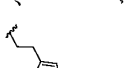
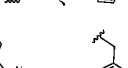
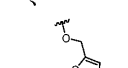
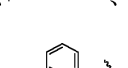
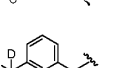
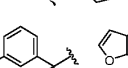
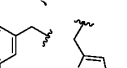
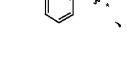
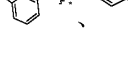
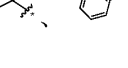
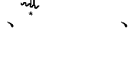
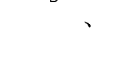
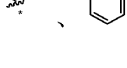
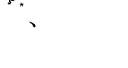
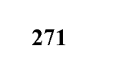
芳基-亚甲基-、-亚乙基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基-亚乙基-、; 所述的亚甲基、亚乙基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; *为 L_1 与 A 连接端; 或者

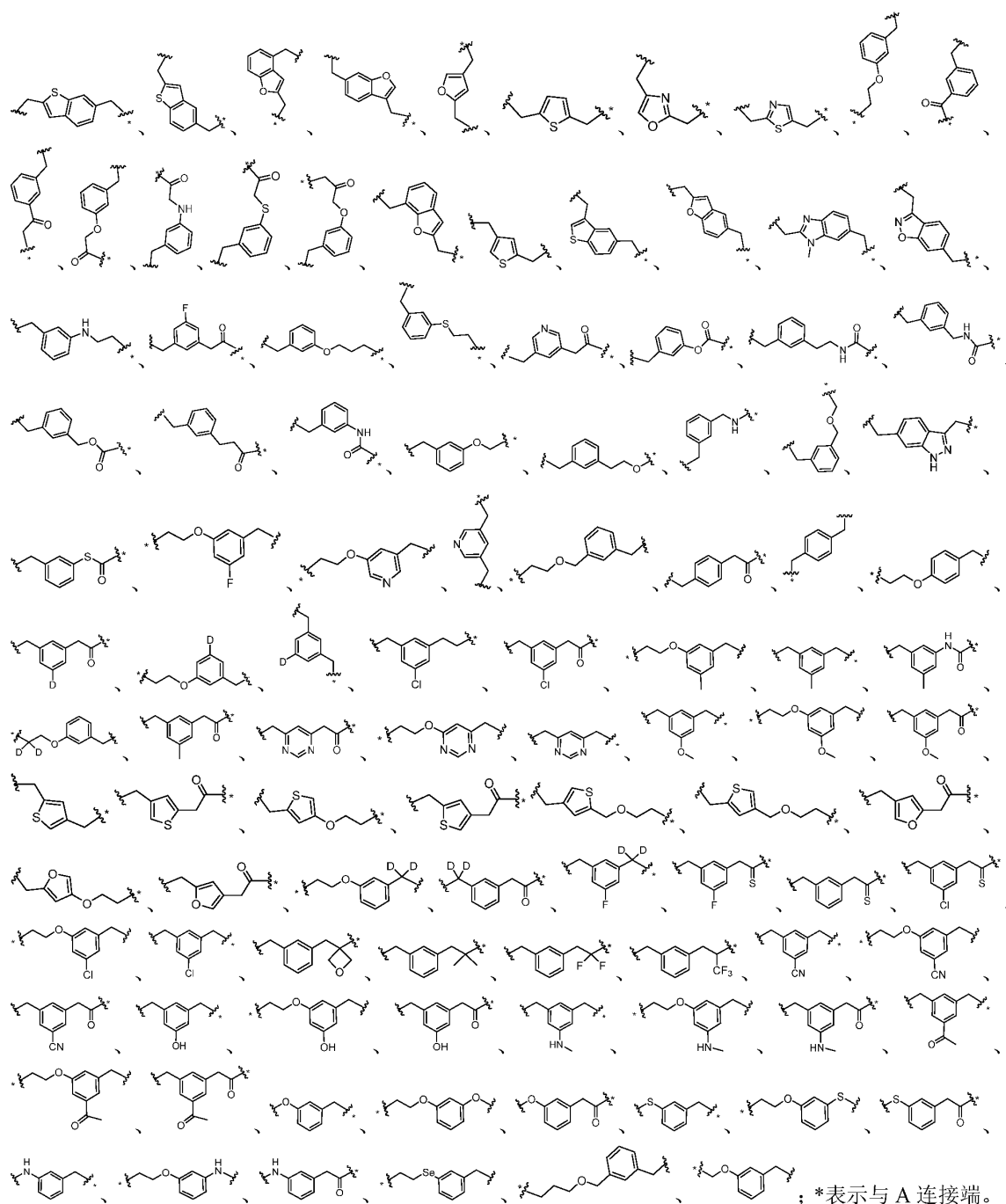
L_1 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-6 元杂芳基-6 元杂芳基-亚甲基-、; 所述的亚甲基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; *为 L_1 与 A 连接端; 或者

L_1 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-吡啶基-吡啶基-亚甲基-、; *为 L_1 与 A 连接端; 或者

L_1 选自 、、; *为 L_1 与 A 连接端; 或者

L_1 为 ; *为 L_1 与 A 连接端; 或者

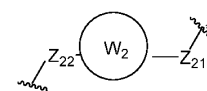
L_1 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、

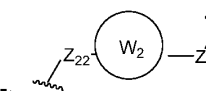


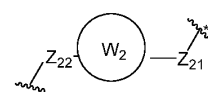
5. 根据权利要求1~4中任一项所述的化合物,或所述化合物药学上可接受的盐,其特征在于: L_2 选自-C₁₋₃-

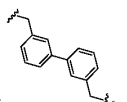
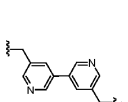
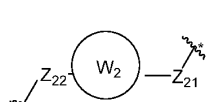
$_3$ 亚烷基-苯基-苯基-C₁₋₃亚烷基-, -C₁₋₃亚烷基-5-6元杂芳基-5-6元杂芳基-C₁₋₃亚烷基-,
 所述的 C₁₋₃亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃烷基的
 取代基所取代;所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃烷氧基的取代基
 所取代; *为 L_2 与 N 连接端;

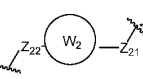
优选地, L_2 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚乙基-苯基-苯基-亚乙基-、-亚甲基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂

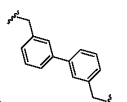
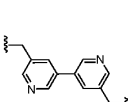
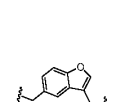
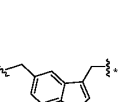
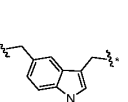
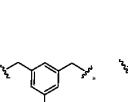
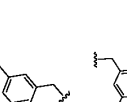
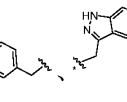
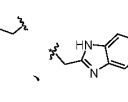
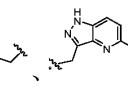
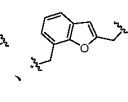
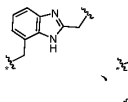
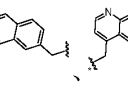
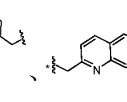
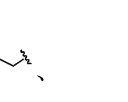
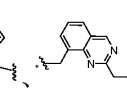
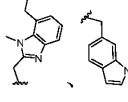
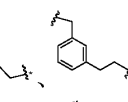
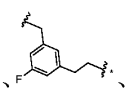
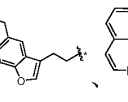
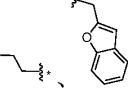
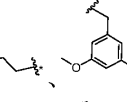
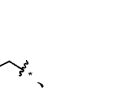
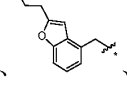
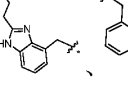
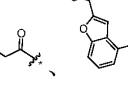
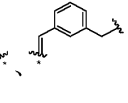
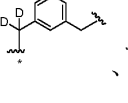
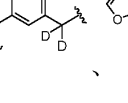
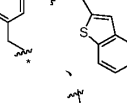
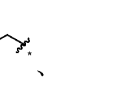
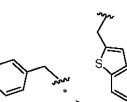
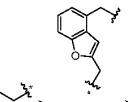
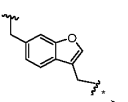
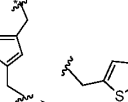
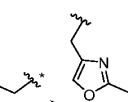
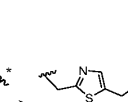
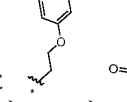
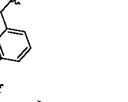
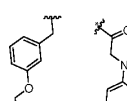
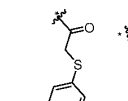
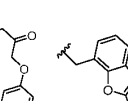
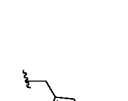
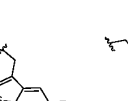
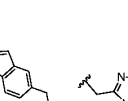
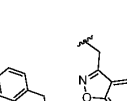
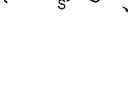
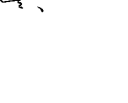
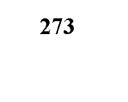
芳基-亚甲基-、-亚乙基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基-亚乙基-、; 所述的亚甲基、亚乙基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 L_2 与 A 连接端; 或者

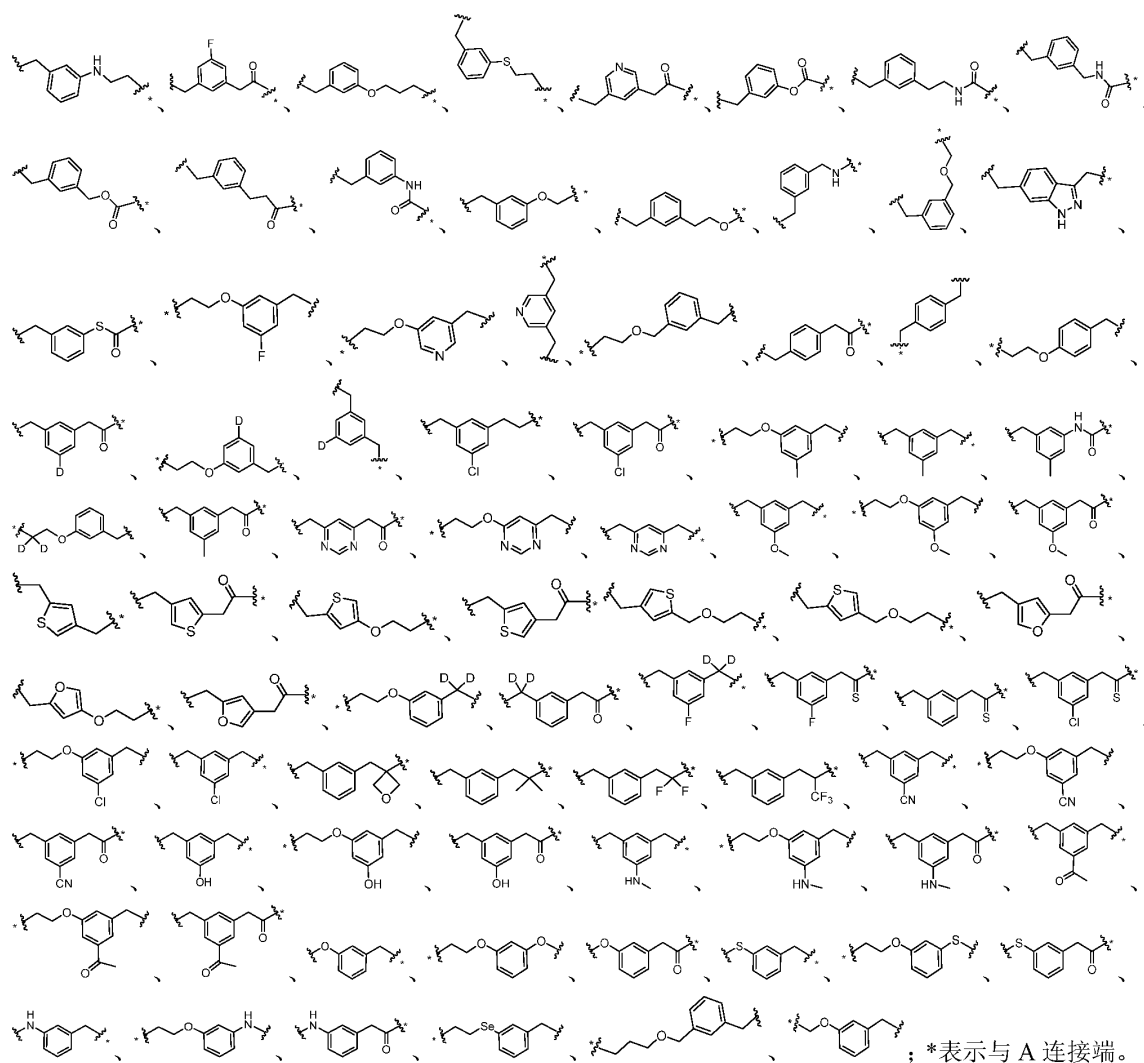
L_2 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-6 元杂芳基-6 元杂芳基-亚甲基-、; 所述的亚甲基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 L_2 与 A 连接端; 或者

L_2 选自-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-、-亚甲基-吡啶基-吡啶基-亚甲基-、; *为 L_2 与 A 连接端; 或者

L_2 选自 、、; *为 L_2 与 A 连接端; 或者

L_2 为 ; *为 L_2 与 A 连接端; 或者

L_2 选自 、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、



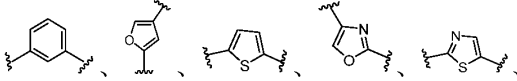
6. 根据权利要求 1~5 中任一项所述的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐, 其特征在于: 环 W_1 、 W_2 、 W_3 各自独立地选自 C_{6-12} 芳基、5-12 元杂芳基、 C_{6-14} 环烷基; 所述的芳基、杂芳基、环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代;

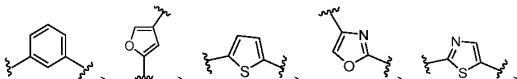
优选地, 环 W_1 、 W_2 、 W_3 各自独立地选自 C_{6-10} 芳基、5-10 元杂芳基、 C_{6-10} 环烷基; 所述的芳基、杂芳基、环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代; 或者

环 W_1 、 W_2 、 W_3 各自独立地选自苯基、萘基、8-10 元双环杂芳基、 C_{8-10} 双环环烷基、5-6 元单环杂芳基; 所述的苯基、萘基、杂芳基、环烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代; 或者

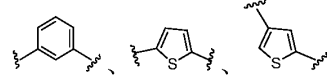
环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自苯基、萘基、5 元/5 元稠杂芳基、5 元/6 元稠杂芳基、6 元/5 元稠杂芳基、6 元/6 元稠杂芳基、4 元/6 元螺环烷基、6 元/4 元螺环烷基、5 元/5 元螺环烷基、5 元/6 元螺环烷基、6 元/5 元螺环烷基、6 元/6 元螺环烷基、5-6 元单环杂芳基; 所述的苯基、萘基、稠杂芳基、螺环烷基、单环杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代; 或者

环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、5-6 元单环杂芳基；所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述杂芳基中的杂原子为 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个或 2 个；或者

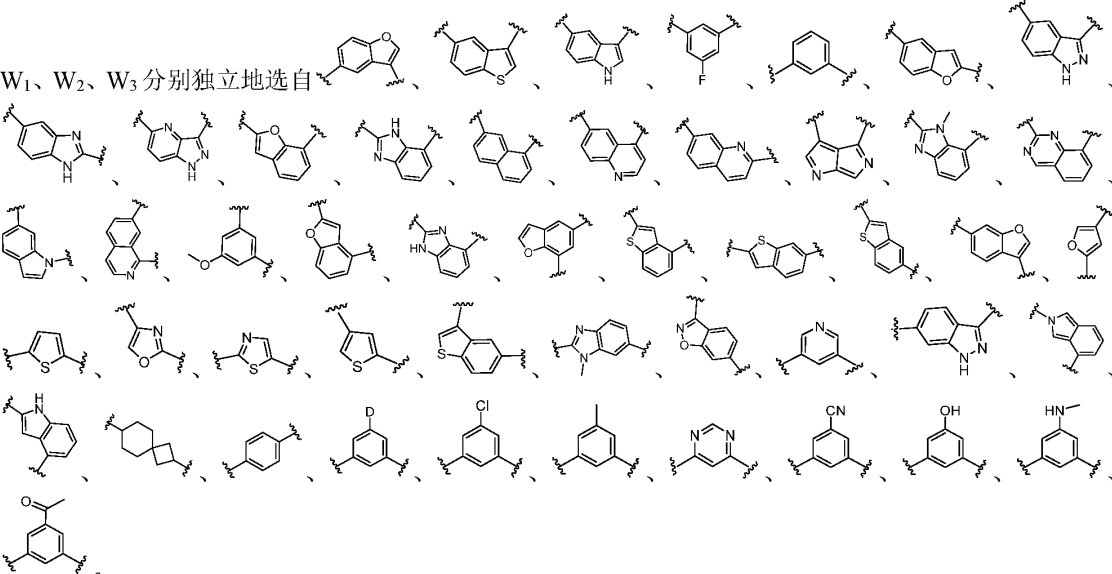
环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自任选取代的以下基团：；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；或者

环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自任选取代的以下基团：；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-C(O)CH₃ 的取代基所取代；或者

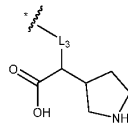
环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、噻吩基；所述的苯基、噻吩基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-C(O)CH₃ 的取代基所取代；或者

环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自任选取代的以下基团：；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基、-N(CH₃)₂、-NH(CH₃)、-C(O)CH₃ 的取代基所取代；或者

环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基；所述的苯基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代；或者

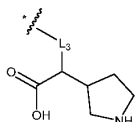
W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自 。

7. 根据权利要求 1~6 中任一项所述的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐, 其特征在于: R 选自 H、



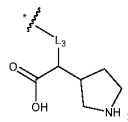
-C₁₋₃ 亚烷基-C₆₋₁₀ 芳基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-10 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基、所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、甲氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基的取代基所取代; *为 R 与 A 连接端;

优选地, R 选自 H、-亚甲基-苯基、-亚乙基-苯基、-亚甲基-5-6 元杂芳基、-亚乙基-5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 烷



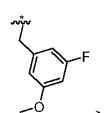
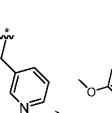
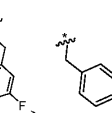
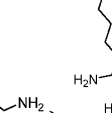
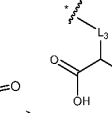
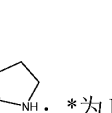
基、所述的亚甲基、亚乙基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、甲氧基、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; *为 R 与 A 连接端; 或者

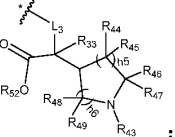
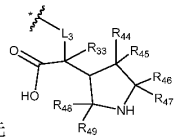
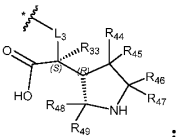
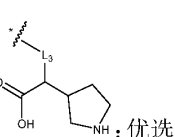
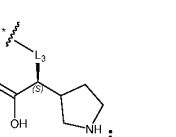
R 选自 H、-亚甲基-苯基、-亚乙基-苯基、-亚甲基-吡啶基、-亚乙基-吡啶基、甲基、乙基、正丙基、异丙

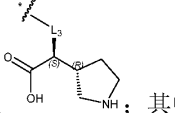


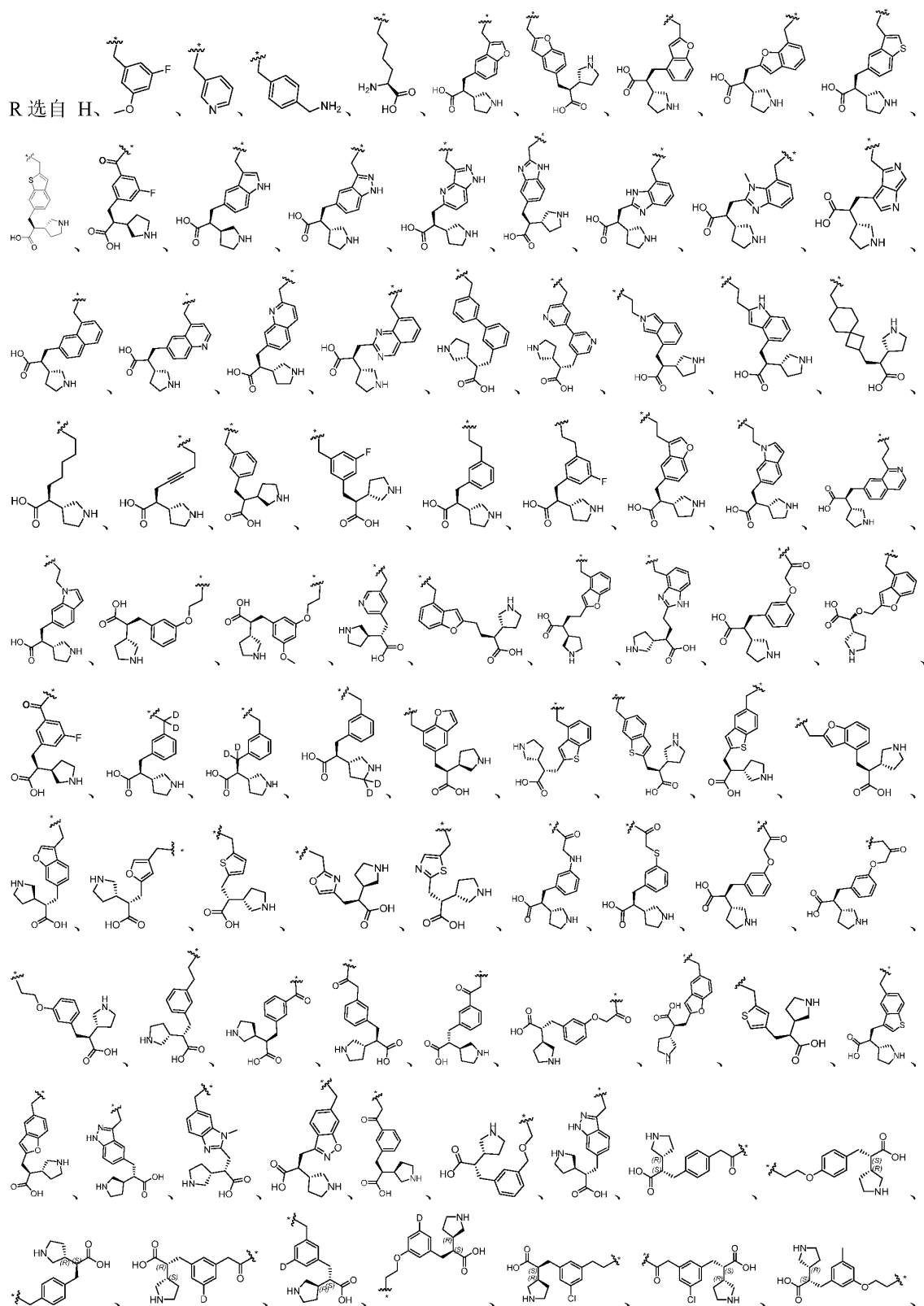
基、正丁基、正戊基、正己基、所述的苯基、吡啶基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、甲氧基、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、正戊基、正己基任选地被一个或多个各自独立地选自羧基、-NH₂ 的取代基所取代; *为 R 与 A 连接端; 或者

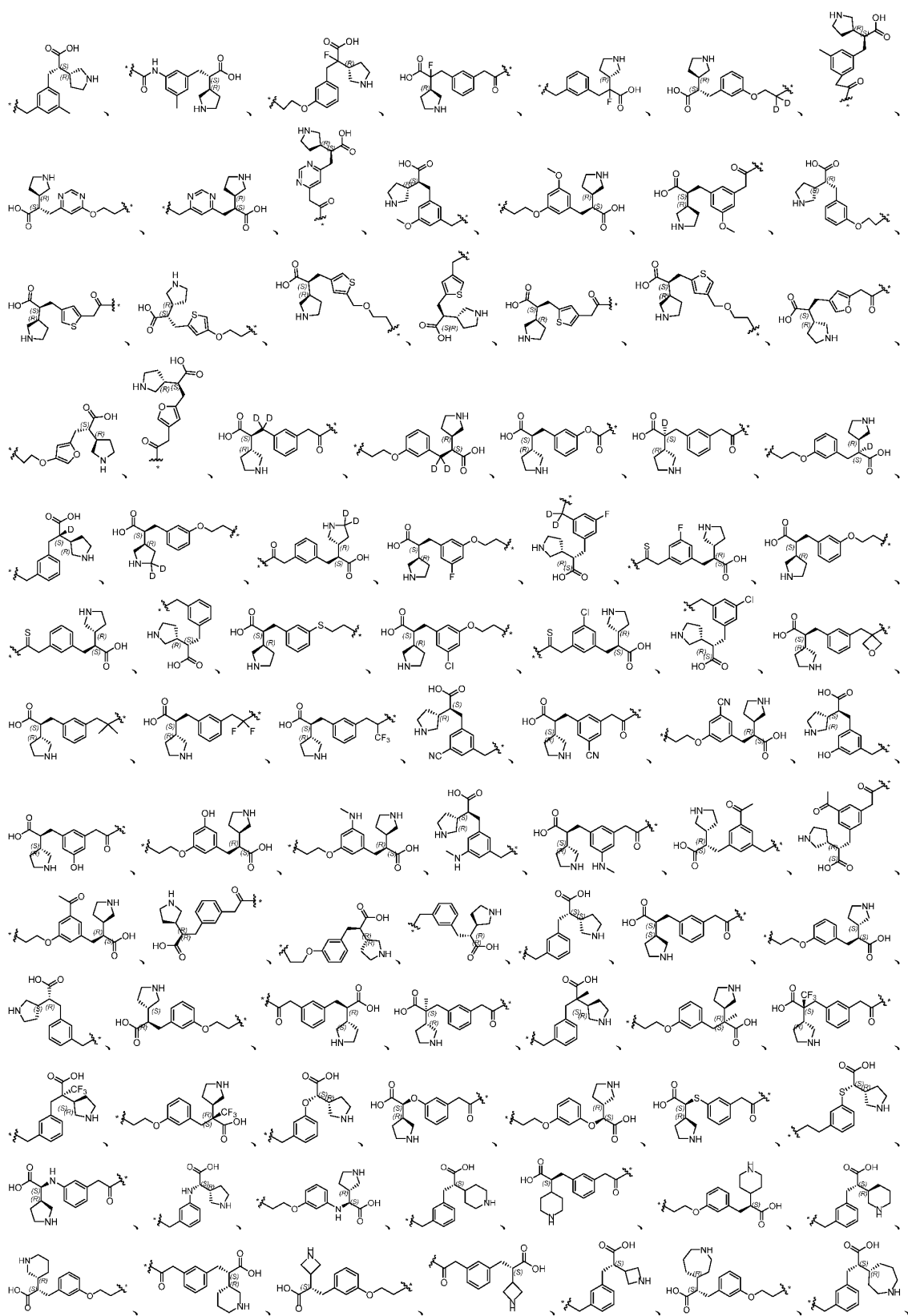
R 选自 H、-C₁₋₃ 亚烷基-苯基、-C₁₋₃ 亚烷基-5-6 元杂芳基、C₁₋₆ 烷基; 所述的 C₁₋₃ 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、羧基、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代; 或者

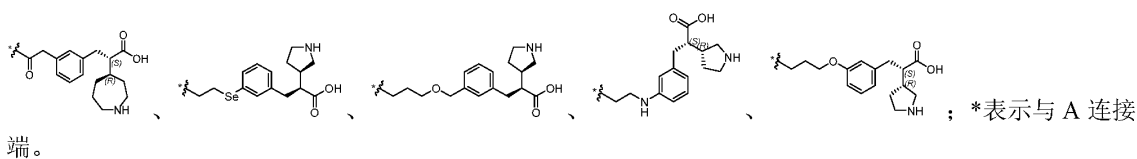
R 选自 H、、、、、、; *为 R 与 A 连接端; 或者

R 选自 H、; 优选 ; 优选 ; 优选 ; 优选 

优选 ; 其中, *为与 A 连接端; 或者







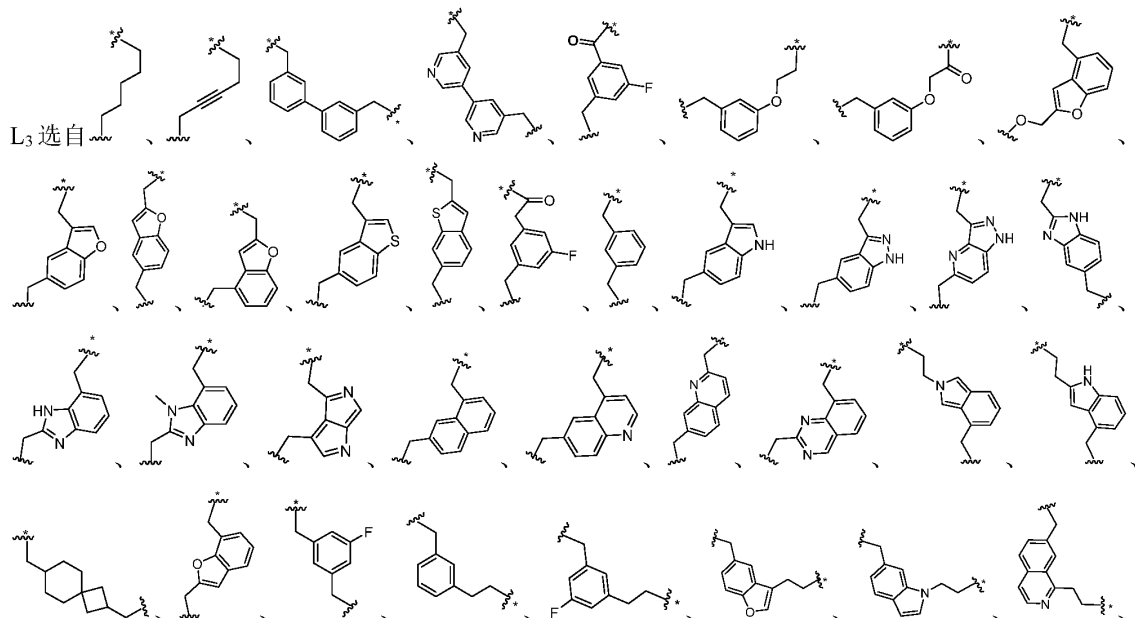
8. 根据权利要求 1~7 中任一项所述的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐, 其特征在于: L_3 选自 - C_{1-6} 亚烷基-, - C_{2-6} 亚炔基-, -亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-, -亚乙基-苯基-苯基-亚乙基-, -亚甲基-5-6 元杂芳基-

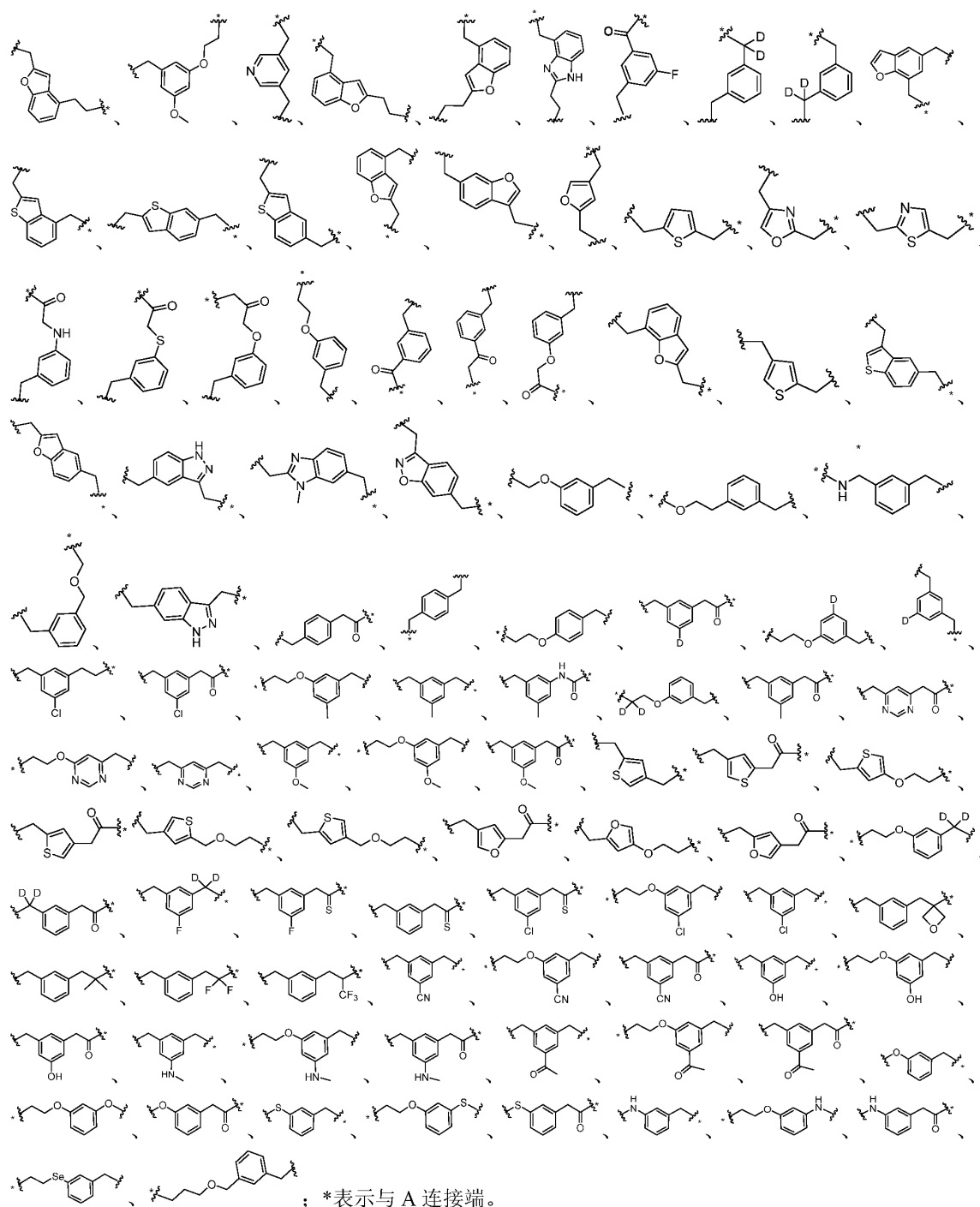
-5-6 元杂芳基-亚甲基-, -亚乙基-5-6 元杂芳基-5-6 元杂芳基-亚乙基-, ; 所述的亚烷基、亚甲基、亚乙基、亚炔基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、乙基的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自卤素、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代; *为 L_3 与 A 连接端; 优选地, L_3 选自 - C_{1-6} 亚烷基-, - C_{2-6} 亚炔基-, -亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-, -亚甲基-6 元杂芳基-6 元杂芳基-

-亚甲基-, ; 所述的亚烷基、亚甲基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、氧代基、-CN、-OH、-NH₂ 的取代基所取代; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氟、氯、溴、-CN、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代; *为 L_3 与 A 连接端; 或者 L_3 选自亚甲基、亚乙基、亚正丙基、亚异丙基、亚正丁基、亚正戊基、亚正己基、亚正丙炔基、亚正丁炔基、亚正戊炔基、亚正己炔基、-亚甲基-苯基-苯基-亚甲基-, -亚甲基-吡啶基-吡啶基-亚甲基-,

; *为 L_3 与 A 连接端; 或者

L_3 选自 ; *为 L_3 与 A 连接端; 或者





9. 根据权利要求 1~8 中任一项所述的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐, 其特征在于: Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 分别独立地选自键、-O-、-S-、-NH-、-Se-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-C₁₋₆ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₄ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₄ 氮杂亚烷基-、-C₁₋₄ 硒杂亚烷基-; 所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基、硒杂亚烷基任选地被一个或多个选自 Z_{41} 的取代基所取代; Z_{41} 独立地选自氘、卤素 (例如氟、氯)、氧代基、硫代基、-CN、-OH、-NH₂、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 卤代烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₁₋₃ 卤代烷氧基; 或者任意两个

Z₄₁与他们所连接的原子一起形成 C₃₋₆ 环烷基、3-6 元杂环基（例如氧杂环丁烷基）；所述杂环基中的杂原子为 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个或 2 个；

优选地，Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₃ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₃ 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代；优选地，所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氧代基的取代基所取代；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自 -C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₂ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₂ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₂ 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氧代基的取代基所取代；或者

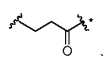
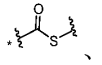
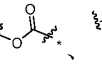
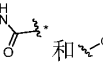
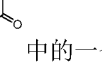
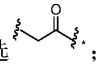
Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 氧杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代；优选地，所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氧代基的取代基所取代；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自 -C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₃ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₃ 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氧代基的取代基所取代；或者

当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，至少包含 1 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自 -O-、-S-、-Se-、-NH-、-CO-、-C(S)-；或者

当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，至少包含 1 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自 -CO- 或 -C(S)-；或者

当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，至少包含任选自 、

、、、 和  中的一个；优选 ；*表示与 A 连接端；或者

当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，至少包含 1 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自 -O-、-NH-、-CO-；或者

当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，包含 1-4 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自 -O-、-S-、-Se-、-NH-、-CO-、-C(S)-，具体为 1 个、2 个、3 个、4 个；优选 1-3 个杂原子或杂原子基团，具体为 1 个、2 个、3 个；更优选 2-4 个杂原子或杂原子基团，具体为 2 个、3 个、4 个；更优选 2 个或 3 个杂原子或杂原子基团；杂原子或杂原子基团优选 -O-、-S-、-NH-、-CO-；杂原子或杂原子基团更优选 -O-、-CO-；优选的，所述杂原子或杂原子基团至少含有 -CO- 或 -C(S)-；或者

Z₂₁ 含有选自 -O-、-S-、-Se-、-NH- 的杂原子或杂原子基团；且 Z₃₁ 含有选自 -CO-、-C(S)- 的杂原子或杂原子基团；且 Z₂₁ 和 Z₃₁ 构成的组合中，所述杂原子或杂原子基团的总数为 1-4 个；或者

当所述化合物中同时存在 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 时，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的定义构成的组合中，包含 1-4 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自 -O-、-NH-、-CO-；优选 1-3 个；更优选 2-3 个；优选的，所述杂原子或杂原子基团至少含有 -CO-；或者

Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 总共含有 1-4 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自 -O-、-NH-、-CO-，具体为 1 个、2 个、3 个、4 个；或者

Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 总共含有 1-3 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自 -O-、-NH-、-CO-，具体为 1 个、2 个、3 个；或者

Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 总共含有 2-3 个杂原子或杂原子基团，所述杂原子或杂原子基团选自 -O-、-NH-、-CO-，具体为 2 个、3 个；优选的，所述杂原子或杂原子基团至少含有 -CO-；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自 -CD₂-、-C₁₋₄ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-

C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-、、；所述的亚烷基、亚甲基、亚乙基任选地被一个或多个独立地选自氘、氟、氯的取代基所取代；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自 -CD₂-、-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、-CD₂-、-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自 -C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自 -CD₂-、-C₁₋₂ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₂ 亚烷基-、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-、-S-C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、-CD₂-、-C₁₋₂ 亚烷基-、-OC₁₋₂ 亚烷基-、-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₂ 亚烷基-；或者

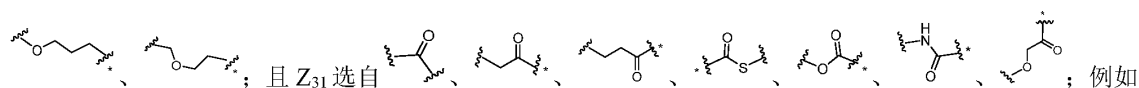
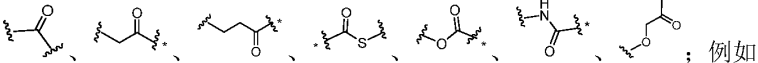
Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自键、亚甲基、亚乙基、-CD₂-、、、、、

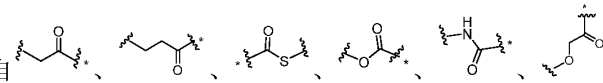
、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、亚乙基、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、；或者

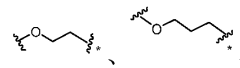
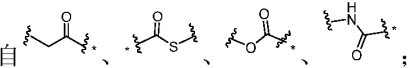
Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、亚乙基、-CD₂-、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、；*表示与 A 连接端；或者

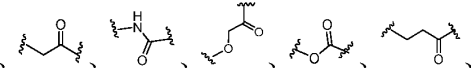
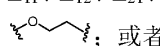
Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、-CD₂-，且 Z₁₁ 选自亚甲基、亚乙基、-CD₂-、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、；且 Z₂₁ 选自亚甲基、亚乙基、-CD₂-、、、、、、、；

; 且 Z₃₁ 选自 ; 例如

Z₃₁ 选自 ; *表示与 A 连接端; 或者

Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、-CD₂, 且 Z₁₁ 选自亚甲基、亚乙基、-CD₂, ; 且 Z₂₁ 选自亚

甲基、亚乙基、-CD₂, ; 且 Z₃₁ 选自 ; *表示与 A 连接端; 或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂、Z₃₁、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、亚乙基、; 或者 ; 或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂ 分别独立地选自-CD₂、亚甲基; 或者亚甲基; 或者

Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自-CD₂、亚甲基、亚乙基; 或者

Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 均为-CD₂、亚甲基; 或者

Z₁₁ 选自-CD₂、-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-; 或者-C₁₋₃ 亚烷基-; 或者为-CD₂、亚甲基、亚乙基、亚甲氧基、亚乙氧基; 或者亚甲基; 或者

Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-; 或者为-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-、-S-C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-; 或者

Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-; 或者为-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-; 或者为-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-; 或者-CH₂C(O)-; 或者

Z₁₁ 独立地选自-OC₁₋₃ 烷基-、-NH-C₁₋₃ 烷基-、-S-C₁₋₃ 烷基-、-Se-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-; 且 Z₂₁ 独立地选自-OC₁₋₃ 烷基-、-NH-C₁₋₃ 烷基-、-S-C₁₋₃ 烷基-、-Se-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 烷基-O-C₁₋₃ 烷基-; 或者

Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-; 且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-; 或者

Z₁₁ 选自-CD₂、-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-; 且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-; 且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-; 或者

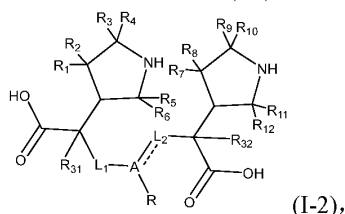
Z₁₁ 选自-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-; 且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-; 且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-、-NH-C(O)-、-O-C(O)-、-S-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-; 或者

Z₁₁ 选自-CD₂、-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-*; 且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-*、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-*、-S-C₁₋₃ 亚烷基-*、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-*、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-*; 且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-*、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-*、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-*; *表示与 A 连接端; 或者

Z₁₁ 选自-C₁₋₃ 亚烷基-、-OC₁₋₃ 亚烷基-*；且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₃ 亚烷基-*、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-*、-S-C₁₋₃ 亚烷基-*、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-*、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C₁₋₃ 亚烷基-*；且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-NH-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-S-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-O-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-C₁₋₃ 亚烷基-*、-C₁₋₃ 亚烷基-NH-C(O)-*、-C₁₋₃ 亚烷基-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₃ 亚烷基-C(S)-*；*表示与 A 连接端；或者

Z₁₁ 选自-CD₂-、-C₁₋₂ 亚烷基-、-OC₁₋₂ 亚烷基-*；且 Z₂₁ 选自-OC₁₋₂ 亚烷基-*、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-*、-S-C₁₋₂ 亚烷基-*、-Se-C₁₋₂ 亚烷基-*、-CH₂-O-C₁₋₂ 亚烷基-*；且 Z₃₁ 选自-C(O)-、-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-S-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-NH-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-C(S)-*；例如，Z₃₁ 选自-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-NH-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-S-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-NH-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C(O)-*、-CH₂NH-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-C(S)-*；例如，Z₃₁ 选自-C₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-OCH₂-C(O)-*、-CH₂-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*；例如，Z₃₁ 选自-CH₂C(O)-*；*表示与 A 连接端。

10. 根据权利要求 1~9 中任一项所述的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐，其特征在于：所述化合物具有如式(I-2)所示的结构：

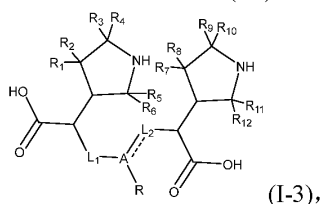


其中，A、 $\equiv$ 、L₁、L₂、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₃₁、R₃₂ 如权利要求 1~9 中任一项所定义；

例如，在式(I-2)所示的化合物中，R 为包括 L₃ 的基团，L₁、L₂ 和 L₃ 分别是包含 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的基团，并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是-C(O)-中的 C 与 O 之间的双键，或-C(S)-中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同，或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；

或者

所述化合物具有如式(I-3)所示的结构：



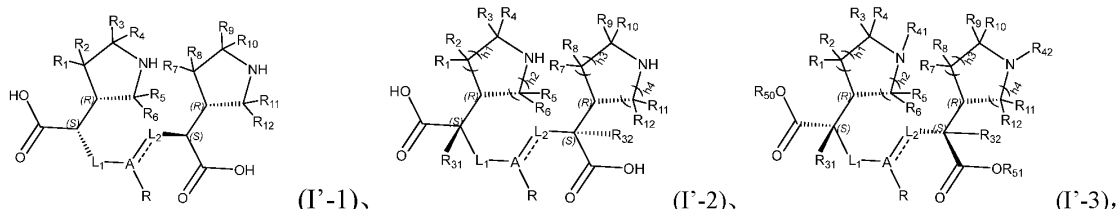
其中，A、 $\equiv$ 、L₁、L₂、R、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂ 如权利要求 1~9 中任一项所定义；

例如，在式(I-3)所示的化合物中，R 为包括 L₃ 的基团，L₁、L₂ 和 L₃ 分别是包含 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 的基团，并且 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是-C(O)-中的 C 与 O 之间的双键，或-C(S)-中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 两两之间彼此不同，或者 Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Se-，优选地，-O-；仍然

更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自- CH_2 -、- CD_2 -、- CH_2CH_2 -、- CD_2CH_2 -、- $C(O)$ -、- $CH_2C(O)$ -、- $NHC(O)$ -、- $OC(O)$ -、- CH_2CH_2O -、- $OCH_2C(O)$ -、- $CH_2OC(O)$ -、- $CH_2CH_2CH_2O$ -、- $S-C(O)$ -;

或者

所述化合物具有如式(I'-1)、式(I'-2)、式(I'-3)所示的结构:

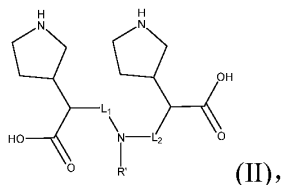


其中, A、 L_1 、 L_2 、R、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{41} 、 R_{42} 、 R_{50} 、 R_{51} 、h1、h2、h3、h4 如权利要求 1~9 中任一项所定义;

例如, 在式(I'-1)、(I'-2)、(I'-3)所示的化合物中, R 为包括 L_3 的基团, 并且 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是- $C(O)$ -中的 C 与 O 之间的双键, 或- $C(S)$ -中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 两两之间彼此不同, 或者 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中不含有双键的两个基团是相同的, 且这两个相同的基团含有-O-、-NH-、-S-、或-Se-, 优选地, -O-; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自- CH_2 -、- CD_2 -、- CH_2CH_2 -、- CD_2CH_2 -、- $C(O)$ -、- $CH_2C(O)$ -、- $NHC(O)$ -、- $OC(O)$ -、- CH_2CH_2O -、- $OCH_2C(O)$ -、- $CH_2OC(O)$ -、- $CH_2CH_2CH_2O$ -、- $S-C(O)$ -;

或者

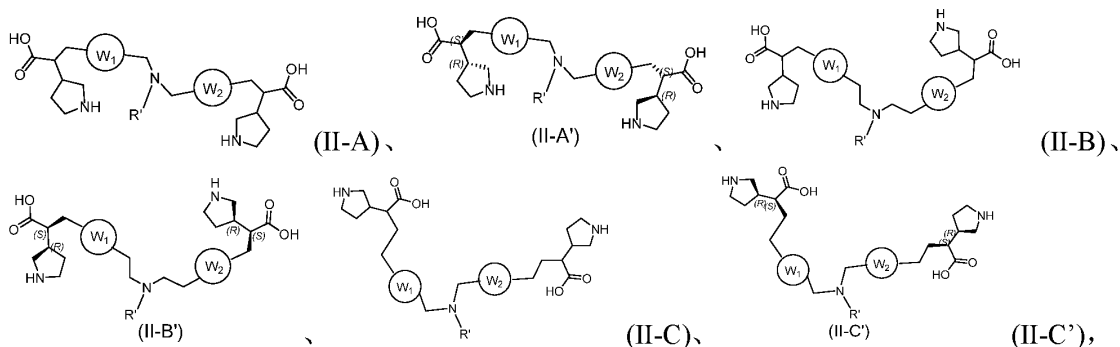
所述化合物具有如式(II)所示的结构:



其中, L_1 、 L_2 如权利要求 1~9 中任一项所定义, R' 选自 H、- C_{1-3} 亚烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-3} 亚烷基-5-12 元杂芳基、 C_{1-6} 烷基; 所述的 C_{1-3} 亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基的取代基所取代; 所述的芳基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氨基烷基的取代基所取代; 所述的 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、氧代基、羧基、-CN、-OH、-NH₂、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代;

或者

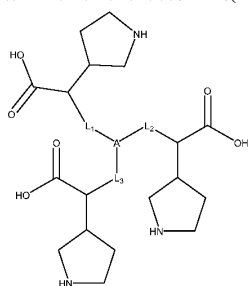
所述化合物具有如式(II-A)、式(II-B)、式(II-C)、式(II-A')、式(II-B')、式(II-C')所示的结构:



其中, W_1 、 W_2 、 R' 如权利要求 1~9 中任一项所定义;

或者

所述化合物具有如式(III)所示的结构:



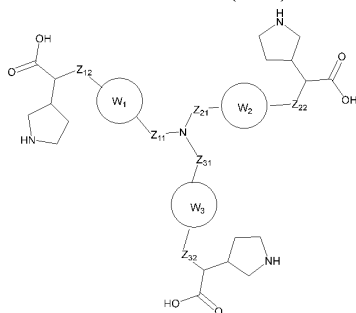
(III),

其中, A 、 L_1 、 L_2 、 L_3 如权利要求 1~9 中任一项所定义;

例如, 在式(III)所示的化合物中, L_1 、 L_2 和 L_3 分别是包含 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的基团, 并且 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键, 或 $-C(S)-$ 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 两两之间彼此不同, 或者 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中不含有双键的两个基团是相同的, 且这两个相同的基团含有 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、或 $-Se-$, 优选地, $-O-$; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$;

或者

所述化合物具有如式(III-1)所示的结构:



(III-1),

其中, W_1 、 W_2 、 W_3 、 Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 如权利要求 1~9 中任一项所定义;

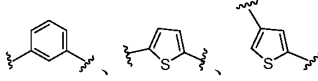
优选地, Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、亚乙基;

Z_{11} 、 Z_{21} 、 Z_{31} 分别独立地选自键、 $-C_{1-4}$ 亚烷基、 $-C_{1-6}$ 氧杂亚烷基 (例如 $-C_{1-4}$ 氧杂亚烷基)、 $-C_{1-4}$ 硫杂亚烷基、 $-C_{1-4}$ 氮杂亚烷基、 $-C_{1-4}$ 硒杂亚烷基; 所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基、硒杂亚烷基任选地被一个或多个选自 Z_{41} 的取代基所取代; Z_{41} 独立地选自氘、卤素 (例如氟、氯)、氧代基、硫代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 卤代烷氧基; 或者任意两个 Z_{41} 与他们所连接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基、3-6 元杂环基 (例如氧杂环丁烷基); 所述杂环基中的杂原子为 O 、 N 或 S , 杂原子数量为 1 个;

环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自苯基、5-6 元单环杂芳基; 所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CHO$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基的取代基所取代; 所述杂芳基中的杂原子为 O 、 N 或 S , 杂原子数量为 1 个或 2 个; 或者 Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 均为亚甲基; 或者

当所述化合物中同时存在 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 时, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的定义构成的组合中, 包含 2 个或 3 个杂原子或杂原子基团, 所述杂原子或杂原子基团选自 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NH-$ 、 $-CO-$; 或者

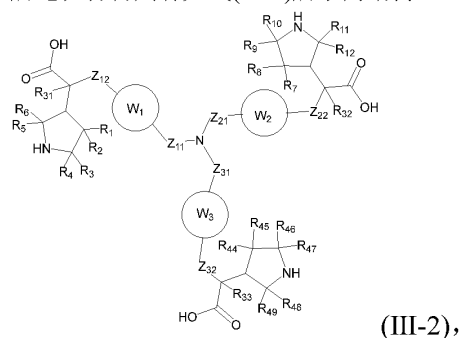
环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自苯基、噻吩基；所述的苯基、噻吩基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；或者

环 W_1 、 W_2 、 W_3 分别独立地选自 ；上述基团任选的任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代；

例如， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键，或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 两两之间彼此不同，或者 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；

或者

所述化合物具有如式(III-2)所示的结构：



其中， W_1 、 W_2 、 W_3 、 Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 如权利要求 1~9 中任一项所定义；

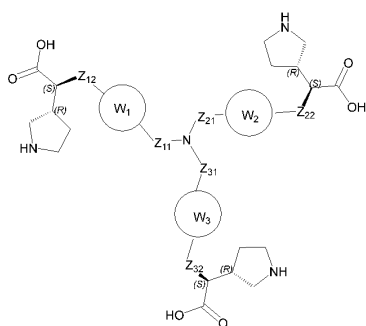
优选地， Z_{31} 中的杂原子或杂原子基团包含 -CO- 或 -C(S)-；或者

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 选自氢或氘；

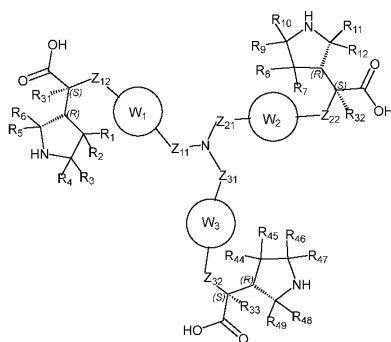
例如， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键，或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 两两之间彼此不同，或者 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中不含有双键的两个基团是相同的，且这两个相同的基团含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se-，优选地，-O-；仍然更进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；

或者

所述化合物具有如式(III-1-1)、式(III-2-1)所示的结构：



(III-1-1)、



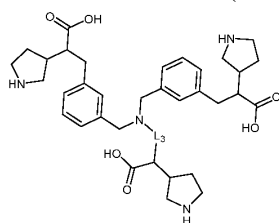
(III-2-1)、

其中, W_1 、 W_2 、 W_3 、 Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 、 Z_{31} 、 Z_{32} 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{44} 、 R_{45} 、 R_{46} 、 R_{47} 、 R_{48} 、 R_{49} 、 R_{31} 、 R_{32} 、 R_{33} 如权利要求 1~9 中任一项所定义;

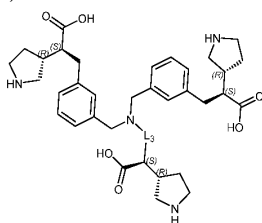
例如, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键, 或 $-C(S)-$ 中的 C 与 S 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 两两之间彼此不同, 或者 Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 中不含有双键的两个基团是相同的, 且这两个相同的基团含有 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、或 $-Se-$, 优选地, $-O-$; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$;

或者

所述化合物具有如式(III-A)、式(III-A')所示的结构:



(III-A)、

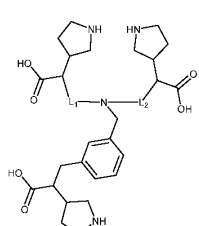


(III-A'),

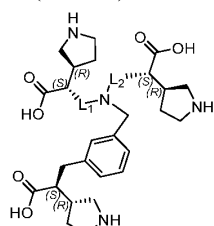
其中, L_3 如权利要求 1~9 中任一项所定义;

或者

所述化合物具有如式(III-B)、式(III-B'-1)所示的结构:



(III-B)、



(III-B'-1),

其中, L_1 、 L_2 如权利要求 1~9 中任一项所定义;

优选地, L_1 为 $Z_{12}-W_1-Z_{11}$, *表示与 N 连接端; 或者

L_2 为 $Z_{22}-W_2-Z_{21}$, *表示与 N 连接端; 或者

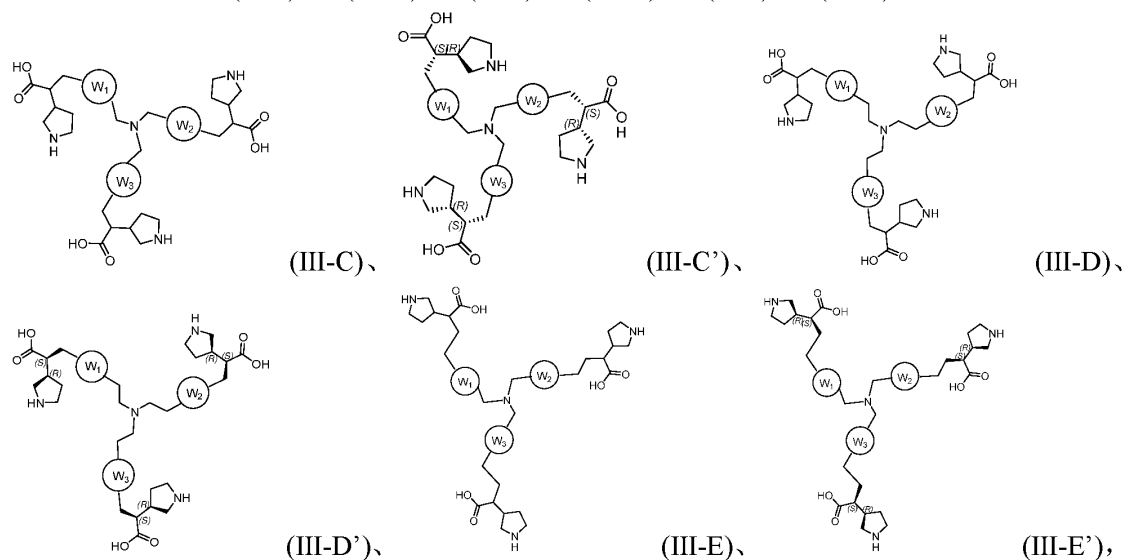
Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 分别独立地选自 $-C_{1-3}$ 亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 氧杂亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 硫杂亚烷基-、 $-C_{1-3}$ 氮杂亚烷基-; 所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氖、卤素、氧代基、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、甲基、甲氧基的取代基所取代; 或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂ 分别独立地选自-C₁₋₃ 亚烷基-、-C₁₋₃ 氧杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氡、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代；或者 Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂ 分别独立地选自-C₁₋₂ 亚烷基-、-C₁₋₂ 氧杂亚烷基-、-C₁₋₂ 硫杂亚烷基-、-C₁₋₂ 氮杂亚烷基-；所述的亚烷基、氧杂亚烷基、硫杂亚烷基、氮杂亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氡、卤素、氧代基、-CN、-OH、-NH₂、甲基、甲氧基的取代基所取代；或者

Z₁₁、Z₁₂、Z₂₁、Z₂₂ 分别独立地选自亚甲基、、、、、、、、、、、、、

例如, L_1 和 L_2 分别是包含 Z_{11} 和 Z_{21} 的基团, 并且 Z_{11} 和 Z_{21} 中有且仅有一个是含有双键的基团; 所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键, 或 $-C(S)-$ 中的 C 与 S 之间的双键; 优选地, 所述双键例如是 $-C(O)-$ 中的 C 与 O 之间的双键; 进一步优选地, Z_{11} 和 Z_{21} 都不是亚甲基, 或者 Z_{11} 和 Z_{21} 中不含有双键的基团含有 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、或 $-Se-$, 优选地, $-O-$; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 和 Z_{21} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$; 或者

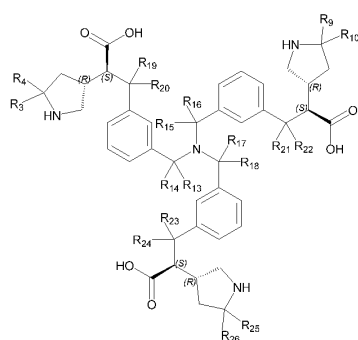
所述化合物具有如式(III-C)、式(III-C')、式(III-D)、式(III-D')、式(III-E)、式(III-E')所示的结构:



其中, W_1 、 W_2 、 W_3 如权利要求 1~9 中任一项所定义;

或者

所述化合物具有如式(IV)所示的结构:

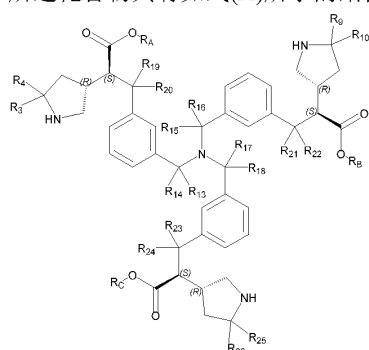


(IV),

其中, R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 分别独立的选自 H、氘, 且 R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} - R_{26} 至少有一个为氘;

或者

所述化合物具有如式(A)所示的结构:



(A),

其中, R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} 、 R_{14} 、 R_{15} 、 R_{16} 、 R_{17} 、 R_{18} 、 R_{19} 、 R_{20} 、 R_{21} 、 R_{22} 、 R_{23} 、 R_{24} 、 R_{25} 、 R_{26} 分别独立的选自 H、氘, 且 R_3 、 R_4 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{13} - R_{26} 至少有一个为氘; R_A 、 R_B 、 R_C 分别独立的选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-3}$ 亚烷基 $-O-C(O)-C_{1-6}$ 烷基, 所述的烷基、烯基、烷氧基、亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、氧代基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基的取代基所取代;

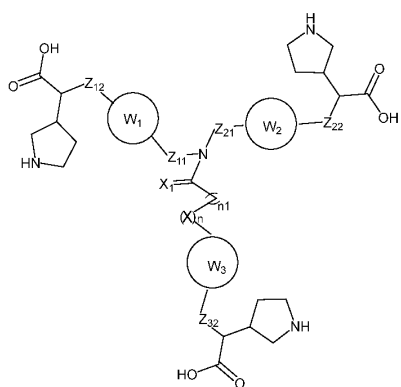
优选地, R_A 、 R_B 、 R_C 分别独立的选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-2}$ 亚烷基 $-O-C(O)-C_{1-4}$ 烷基, 所述的烷基、 C_{1-6} 烷氧基、亚烷基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、氧代基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基的取代基所取代; 或者

R_A 、 R_B 、 R_C 分别独立的选自 C_{1-3} 烷基、 $-$ 亚甲基 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-$ 亚甲基 $-O-C(O)-C_{1-3}$ 烷基, 所述的亚甲基、烷基任选地被一个或多个各自独立地选自甲基、乙基、正丙基、异丙基的取代基所取代; 或者

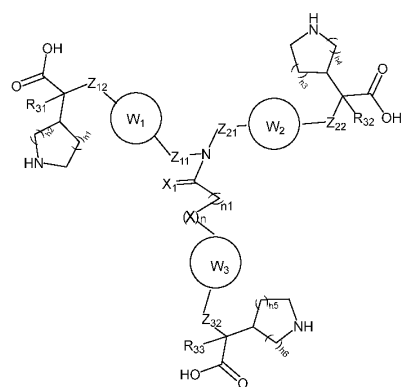
R_A 、 R_B 、 R_C 分别独立的选自甲基、乙基、 $-CH_2-OC(O)-CH(CH_3)_2$;

或者

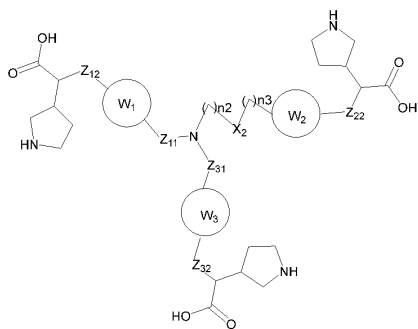
所述化合物具有如式(B)、式(B-1)、式(C)、式(C-1)、式(D)、式(D-1)、式(B-2)、式(B-3)、式(C-2)、式(C-3)、式(D-2)、式(D-3)所示的结构:



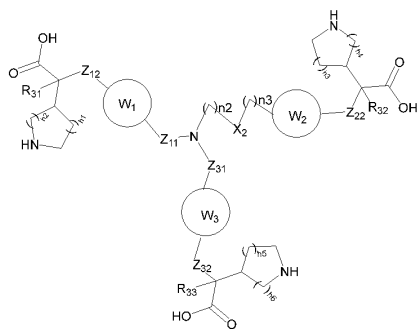
式 (B) 、



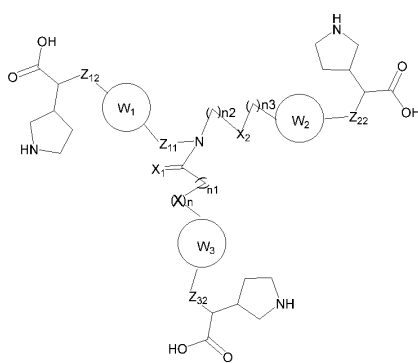
式 (B-1) 、



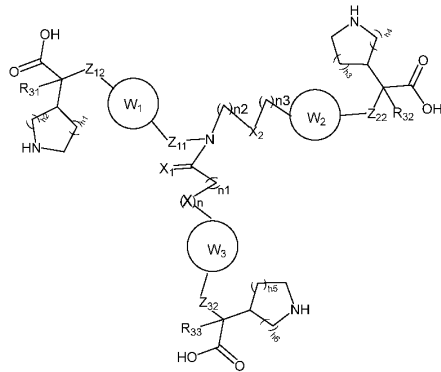
式 (C) 、



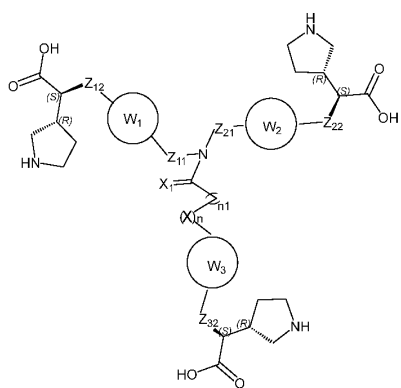
式 (C-1) 、



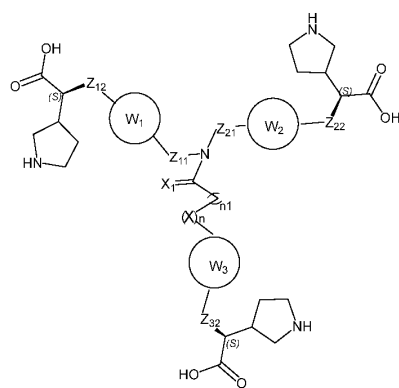
式 (D) 、



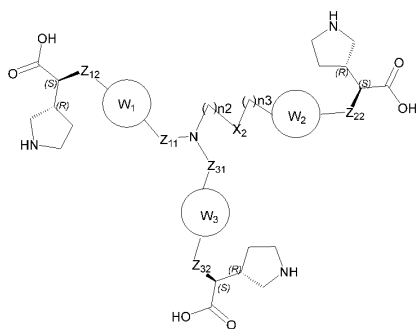
式 (D-1) 、



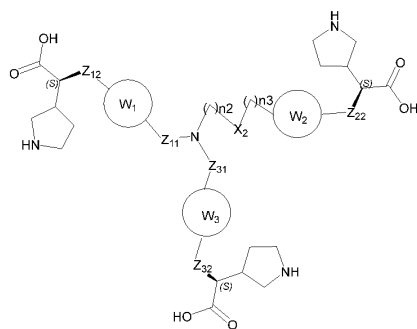
式 (B-2) 、



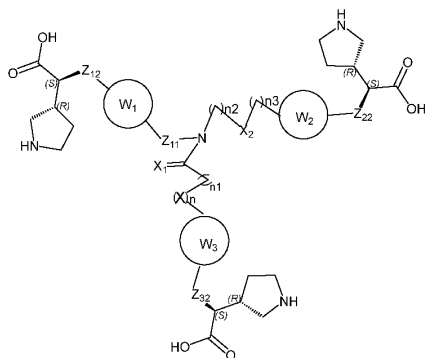
式 (B-3) 、



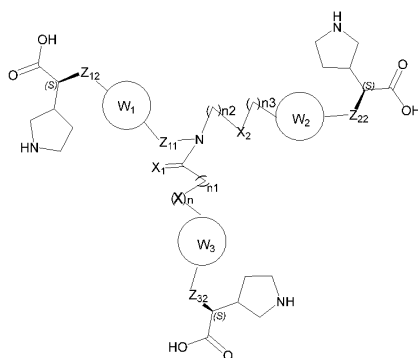
式 (C-2) 、



式 (C-3) 、



式(D-2)、



式(D-3),

其中,

Z₁₁、Z₂₁、Z₃₁、R₃₁、R₃₂、R₃₃、h₁、h₂、h₃、h₄、h₅、h₆ 如权利要求 1~9 中任一项所定义，

X 选自 O、CH₂、NH、S、Se, 或者 X 选自 O、CH₂、NH、S; 或者 X 为 CH₂;

X₂选自O、CH₂、NH、S、Se或者X₂选自O、NH、S; 或者X₂为O;

X_1 独立地选自 O 、 S ，或者 X_1 为 O ；

n 、 n_1 、 n_3 分别独立地为 0 或 1,

n2 独立地为 0、1、2 或 3:

Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、亚乙基、 $-\text{CD}_2-$;

或者 Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$;

或者 Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 均为亚甲基:

环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自苯基、5-6 元单环杂芳基；所述的苯基、杂芳基任选地被一个或多个各自独立地选自氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；所述杂芳基中的杂原子为 O、N 或 S，杂原子数量为 1 个或 2 个；

或者

环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自任选取代的以下基团：


 ; 所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氮、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基的取代基所取代；

或者

环 W₁、W₂、W₃ 分别独立地选自任选取代的以下基团：；所述任选取代是指未被取代或被一个或多个各自独立地选自氘、氟、氯、溴、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基的取代基所取代；

优选地,

n_2 和 n_3 之和不大于 3 (具体为 0、1、2、3); 例如 n_2 和 n_3 之和不大于 2 (具体为 0、1、2); 例如 n_2 和 n_3 之和为 1 或 2 (即 n_2 为 2, n_3 为 0; 或 n_2 为 1, n_3 为 1; 或 n_2 为 0, n_3 为 2); 或者

n 和 n_1 之和为 0、1、2; 例如 n 和 n_1 之和为 1 或 2 (即 n 为 1, n_1 为 0; 或 n 为 0, n_1 为 1; 或 n 为 1, n_1 为 1; 或 n 为 0, n_1 为 2; 或 n 为 2, n_1 为 0); 或者

n 和 n_1 之和为 1 (即 n 为 1, n_1 为 0; 或 n 为 0, n_1 为 1);

例如:

n_2 为 0 或 1, n_3 为 0, X_2 为 CH_2 ; 或

n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O、NH、S; 或

n_2 为 1 或 2, n_3 为 1, X_2 为 O、NH、S; 或

n_2 为 2 或 3, n_3 为 0, X_2 为 O; 或

n_2 为 2, n_3 为 1, X_2 为 O; 或

n_2 为 2, n_3 为 0, X_2 为 O、NH、S; 或

n_2 为 2, n_3 为 0, X_2 为 O;

和/或例如:

X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或

X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1; 或

X_1 为 O, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或

X_1 为 O, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1; 或

X_1 为 O, X 选自 O、 CH_2 , n 为 1, n_1 为 0; 或

X_1 为 O, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1; 或

X_1 为 O, X 选自 CH_2 , n 为 1, n_1 为 0;

和/或, 优选地:

Z_{11} 为 $-\text{CD}_2-$; 或者

Z_{11} 独立地选自 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{Se}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基- $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-; 或者, Z_{11} 独立地选自 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基-; 优选地, Z_{11} 独立地选自亚甲基、亚乙基、亚甲氧基、亚乙氧基; 或者, Z_{11} 独立地选自亚甲基-、 $-\text{CD}_2-$; 或者, Z_{11} 独立地选自亚甲基; 和/或 Z_{21} 为 $-\text{CD}_2-$; 或者

Z_{21} 独立地选自 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{Se}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基- $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-; 或者为 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{S}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基- $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-;

和/或, 优选地:

Z_{31} 独立地选自 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{S})-$; 或者为 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}_{1-2}$ 亚烷基- $\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$;

例如, 在如上所述的式(B)、式(B-1)中,

Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基-、 $-\text{CD}_2-$;

Z_{11} 、 Z_{21} 分别独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基- (例如 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-)、 $-\text{OC}_{1-3}$ 亚烷基-* (例如 $-\text{OC}_{1-2}$ 亚烷基-*)、 $-\text{SC}_{1-3}$ 亚烷基-*、 $-\text{NHC}_{1-3}$ 亚烷基-*、 $-\text{Se}-\text{C}_{1-3}$ 亚烷基-*、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基-*, *为与 N 连接端;

X_1 为 O 或 S, X 选自 O、 CH_2 、NH、S, n 为 1, n_1 为 0; 或 X_1 为 O 或 S, X 为 O 或 CH_2 , n 为 1, n_1 为 1; 或 X_1 为 O 或 S, n 为 0, n_1 为 0; 或者

又例如, 在如上所述的式(B)、式(B-1)中,

Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基-、 $-\text{CD}_2-$;

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ *, *为与 N 连接端;

Z₂₁ 独立地选自 -OCH₂CH₂-*、-CH₂OCH₂CH₂-*、-OCH₂CH₂CH₂-*，*为与 N 连接端；

X₁ 为 O，X 选自 O、CH₂、NH、S，n 为 1，n₁ 为 0；或 X₁ 为 O，X 为 O 或 CH₂，n 为 1，n₁ 为 1；或者又例如，在如上所述的式(B)、式(B-1)中，

Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、-CD₂-；

Z₁₁、Z₂₁ 分别独立地选自 -CD₂-、-C₁₋₃ 亚烷基-（例如 -C₁₋₂ 亚烷基-）、-OC₁₋₃ 亚烷基-*（例如 -OC₁₋₂ 亚烷基-*）、-SC₁₋₃ 亚烷基-*、-NHC₁₋₃ 亚烷基-*、-Se-C₁₋₃ 亚烷基-*、-CH₂-O-C₁₋₂ 亚烷基-*，*为与 N 连接端，

X₁ 为 O 或 S，

X 选自 O、CH₂、NH、S，

n 和 n₁ 之和为 0、1、2；

进一步例如，

Z₂₁ 独立地选自 -OCH₂CH₂-*、-CH₂OCH₂CH₂-*、-OCH₂CH₂CH₂-*，*为与 N 连接端；

X₁ 为 O，X 选自 O、CH₂、NH、S，

n 和 n₁ 之和为 1、2；

进一步例如，对于如上所述的式(B)、式(B-1)、式(B-2)、式(B-3)中的任一个，Z₁₁ 和 Z₂₁ 都是不含有双键的基团；所述双键例如是 -C(O)- 中的 C 与 O 之间的双键，或 -C(S)- 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地，Z₁₁ 与 Z₂₁ 相同或不同，并且 Z₁₁ 与 Z₂₁ 中至少一个是含有 -O-、-NH-、-S-、或 -Se- 的基团，优选地，含有 -O- 的基团，例如 *-CH₂O-、*-CH₂CH₂O-，*为与 N 连接的末端；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 *-C(X₁)-(CH₂)_{n1}-(X)_n 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自 -CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；例如，在如上所述的式(C)、式(C-1)中，

Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、-CD₂-；和/或

Z₁₁ 独立地选自 -CD₂-、-C₁₋₃ 亚烷基-（例如 -C₁₋₂ 亚烷基-）、-OC₁₋₃ 亚烷基-*（例如 -OC₁₋₂ 亚烷基-*）、-SC₁₋₂ 亚烷基-*、-NHC₁₋₂ 亚烷基-*、-Se-C₁₋₂ 亚烷基-*、-CH₂-O-C₁₋₂ 亚烷基-*，*为与 N 连接端；和/或

Z₃₁ 独立地选自 -C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-NHCH₂-C(O)-*、-SCH₂-C(O)-*、-CH₂-NHC(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-C(S)-*，*为与 N 连接端；和/或

n₂ 为 2 或 3，n₃ 为 0，X₂ 为 O、NH、S；或

n₂ 为 1 或 2，n₃ 为 1，X₂ 为 O、NH、S；或

n₂ 为 0 或 1，n₃ 为 0，X₂ 为 CH₂；

又例如，在如上所述的式(C)、式(C-1)中，

Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、-CD₂-；和/或

Z₁₁ 独立地选自 -CD₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-OCH₂-*、-OCH₂CH₂-*，*为与 N 连接端；和/或

Z₃₁ 独立地选自 -C(O)-、-CH₂CH₂C(O)-*、-CH₂C(O)-*、-OCH₂C(O)-*、-NHC(O)-*、-OC(O)-*、-SC(O)-*，*为与 N 连接端；和/或

n₂ 为 2 或 3，n₃ 为 0，X₂ 为 O；或

n₂ 为 1 或 2，n₃ 为 1，X₂ 为 O；或

n₂ 为 0 或 1，n₃ 为 0，X₂ 为 CH₂；

又例如，在如上所述的式(C)、式(C-1)中，

Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂ 分别独立地选自亚甲基、-CD₂-；Z₁₁ 独立地选自 -CD₂-、-C₁₋₃ 亚烷基-（例如 -C₁₋₂ 亚烷基-）、-OC₁₋₃ 亚烷基-*（例如 -OC₁₋₂ 亚烷基-*）、-SC₁₋₂ 亚烷基-*、-NHC₁₋₂ 亚烷基-*、-Se-C₁₋₂ 亚烷基-*、-CH₂-O-C₁₋₂ 亚烷基-*，和/或

Z₃₁ 独立地选自 -C(O)-、-C₁₋₃ 亚烷基-C(O)-*、-OC₁₋₂ 亚烷基-C(O)-*、-NHCH₂-C(O)-*、-SCH₂-C(O)-*、-CH₂-NHC(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-O-C(O)-*、-NH-C(O)-*、-O-C(O)-*、-S-C(O)-*、-C₁₋₂ 亚烷基-C(S)-*，*为与 N 连接端；和/或

接端；进一步例如， Z_{31} 独立地选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{SC}(\text{O})-$ ，* 为与 N 连接端；和/或

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ，* 为与 N 连接端；和/或

X_2 为 O、NH、S、Se， n_2 和 n_3 之和为 1、2、3；进一步例如， X_2 为 O， n_2 和 n_3 之和为 2、3；

进一步例如，对于如上所述的式(C)、式(C-1)、式(C-2)、式(C-3)中的任一个， Z_{11} 和 Z_{31} 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是 $-\text{C}(\text{O})-$ 中的 C 与 O 之间的双键，或 $-\text{C}(\text{S})-$ 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地， Z_{11} 和 Z_{31} 中不含有双键的基团与 $-(\text{CH}_2)_{n_2}-X_2-(\text{CH}_2)_{n_3}-$ （* 为与 N 连接的末端）相同或不同；仍然更进一步优选地， Z_{11} 、 $-(\text{CH}_2)_{n_2}-X_2-(\text{CH}_2)_{n_3}-$ 和 Z_{31} 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地， Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CD}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{C}(\text{O})-$ ；

例如，在如上所述的式(D)、式(D-1)中，

Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$ ；和/或

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{OC}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{SC}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{NHC}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{Se}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基，* 为与 N 连接端；和/或

n_2 为 2 或 3， n_3 为 0， X_2 为 O、NH、S；或

n_2 为 1 或 2， n_3 为 1， X_2 为 O、NH、S；或

n_2 为 0 或 1， n_3 为 0， X_2 为 CH_2 ；和/或

X_1 为 O 或 S，X 选自 O、 CH_2 、NH、S， n 为 1， n_1 为 0；或

X_1 为 O 或 S，X 为 O 或 CH_2 ， n 为 1， n_1 为 1；

或者例如，在如上所述的式(D)、式(D-1)中，

Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$ ；和/或

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ，* 为与 N 连接端；和/或

n_2 为 2 或 3， n_3 为 0， X_2 为 O；或

n_2 为 1 或 2， n_3 为 1， X_2 为 O；或

n_2 为 0 或 1， n_3 为 0， X_2 为 CH_2 ；和/或

X_1 为 O，X 选自 O、 CH_2 、NH、S， n 为 1， n_1 为 0；或

X_1 为 O，X 为 O 或 CH_2 ， n 为 1， n_1 为 1；

或者例如，在如上所述的式(D)、式(D-1)中，

Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$ ；和/或

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ，* 为与 N 连接端；和/或

n_2 为 2 或 3， n_3 为 0， X_2 为 O；或

n_2 为 2， n_3 为 1， X_2 为 O；和/或

X_1 为 O，X 选自 O、 CH_2 、NH、S， n 为 1， n_1 为 0；

或者例如，在如上所述的式(D)、式(D-1)中，

Z_{12} 、 Z_{22} 、 Z_{32} 分别独立地选自亚甲基、 $-\text{CD}_2-$ ；

Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{OC}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{SC}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{NHC}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{Se}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_{1-2}$ 亚烷基，* 为与 N 连接端；或者， Z_{11} 独立地选自 $-\text{CD}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ，* 为与 N 连接端；和/或

X_2 为 O、NH、S、Se， n_2 和 n_3 之和为 1、2、3；或者， X_2 为 O， n_2 和 n_3 之和为 2、3；和/或

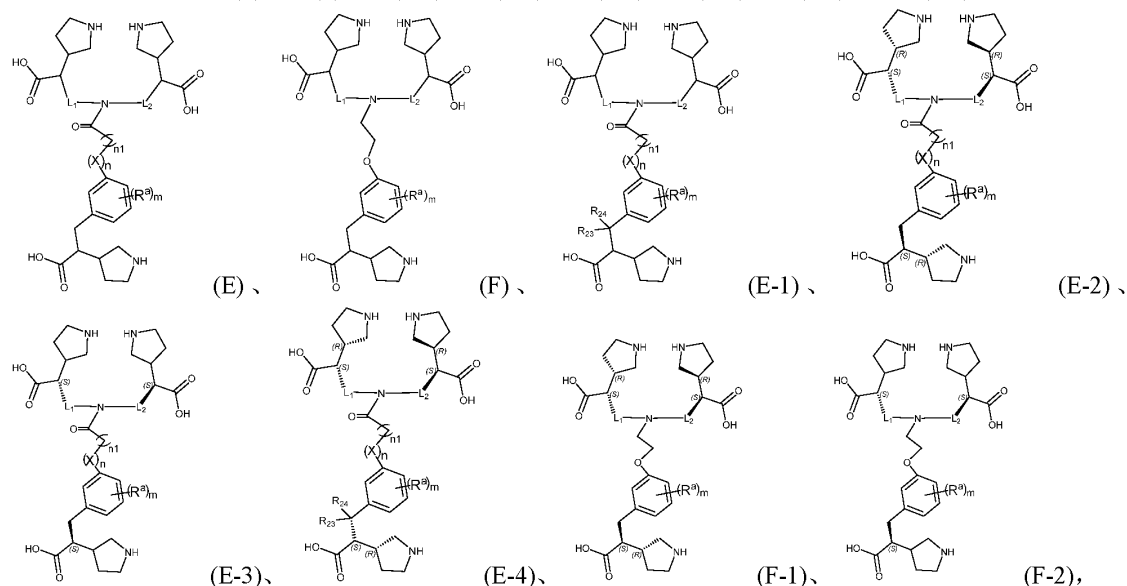
X_1 为 O 或 S，X 选自 O、 CH_2 、NH、S， n 和 n_1 之和为 0、1、2；或者， X_1 为 O，X 选自 O、 CH_2 、NH、S， n 和 n_1 之和为 1、2；和/或

进一步例如，对于如上所述的式(D)、式(D-1)、式(D-2)、式(D-3)中的任一个， Z_{11} 是不含有双键的基团；所述双键例如是 $-\text{C}(\text{O})-$ 中的 C 与 O 之间的双键，或 $-\text{C}(\text{S})-$ 中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地， Z_{11} 与 $-(\text{CH}_2)_{n_2}-X_2-(\text{CH}_2)_{n_3}-$ （* 为与 N 连接的末端）相同或不同；仍然更进一步优选地， Z_{11} 、 $-\text{C}(\text{X}_1)-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{X}$ 和

$-(CH_2)_{n2}-X_2-(CH_2)_{n3}-$ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1, 优选地 14.0-60; 优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60; 仍然更进一步优选地, Z_{11} 、 Z_{21} 和 Z_{31} 选自 $-CH_2-$ 、 $-CD_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CD_2CH_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-OCH_2C(O)-$ 、 $-CH_2OC(O)-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2O-$ 、 $-S-C(O)-$;

或者

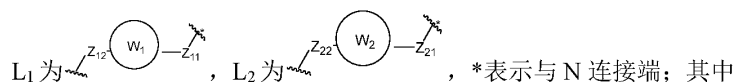
所述化合物具有如式(E)、式(F)、式(E-1)、式(E-2)、式(E-3)、式(E-4)、式(F-1)、或式(F-2)所示的结构:



其中,

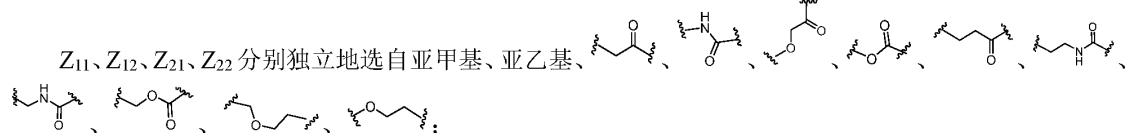
L_1 、 L_2 如权利要求 1~9 中任一项所定义, X 为 O、 CH_2 、NH, R^a 为氕、卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CHO$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)C_{1-3} \text{ 烷基}$, n_1 为 0 或 1, m 为 0 或 1, n 为 0 或 1; R_{23} 、 R_{24} 分别独立的选自 H、氕;

例如,

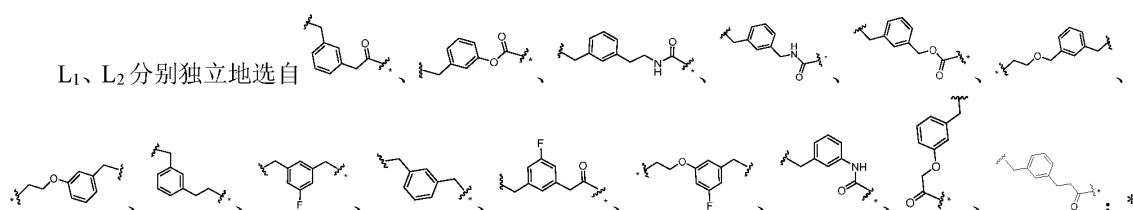


环 W_1 、 W_2 分别独立地选自 $\text{---}C_6\text{H}_4\text{---}$; 所述的苯基任选地被一个或多个独立地选自卤素、 C_{1-3} 烷氧基 (优选氟、甲氧基) 的取代基所取代;

Z_{11} 、 Z_{12} 、 Z_{21} 、 Z_{22} 分别独立地选自 $-C_{1-2}$ 亚烷基-、 $-OC_{1-3}$ 亚烷基-、 $-NH-C_{1-2}$ 亚烷基-、 $-S-C_{1-2}$ 亚烷基-、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $O-C_{1-2}$ 亚烷基-、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-OC_{1-2}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $NH-C(O)-$ 、 $-C_{1-2}$ 亚烷基- $O-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-NH-C_{1-2}$ 亚烷基- $C(O)-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-S-C(O)-$; 或者



或者, 例如



表示与 N 连接端；

X 选自 O、CH₂、NH、S，例如 X 为 O、CH₂、NH，如 X 为 CH₂；和/或

R^a 为氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基，例如，R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；例如，R^a 为氟；和/或

n₁ 为 0 或 1，和/或

m 为 0 或 1，例如 m 为 1，和/或

n 为 0 或 1；例如，n 和 n₁ 之和为 0、1、2；例如 n 和 n₁ 之和为 1 或 2（即 n 为 1，n₁ 为 0；或 n 为 0，n₁ 为 1；或 n 为 1，n₁ 为 1；或 n 为 0，n₁ 为 2；或 n 为 2，n₁ 为 0）；例如 n 和 n₁ 之和为 1（即 n 为 1，n₁ 为 0；或 n 为 0，n₁ 为 1）；

优选地，

X 选自 O、CH₂、NH、S，n 为 1，n₁ 为 0；或

X 为 O 或 CH₂，n 为 1，n₁ 为 1；

或者，优选地，

R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基，

m 为 1，

X 选自 O、CH₂、NH、S，

n 和 n₁ 之和为 0、1、2；

或者，优选地，

R^a 为氟、甲氧基，

m 为 1，

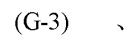
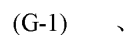
X 选自 O、CH₂、NH、S，

n 和 n₁ 之和为 1、2；

例如，对于如上所述的式(E)、式(E-1)、式(E-2)、式(E-3)和式(E-4)中的任一个，L₁ 和 L₂ 分别是包含 Z₁₁ 和 Z₂₁ 的基团，并且 Z₁₁ 和 Z₂₁ 都是不含有双键的基团；所述双键例如是-C(O)-中的 C 与 O 之间的双键，或-C(S)-中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地，Z₁₁ 与 Z₂₁ 相同或不同，并且 Z₁₁ 与 Z₂₁ 中至少一个与*-C(O)-(CH₂)_{n1}-(X)_n-（*为与 N 连接的末端）基团；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和-C(O)-(CH₂)_{n1}-(X)_n-的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；或者

对于如上所述的式(F)、式(F-1)和式(F-2)中的任一个，L₁ 和 L₂ 分别是包含 Z₁₁ 和 Z₂₁ 的基团，并且 Z₁₁ 和 Z₂₁ 中有且仅有一个是含有双键的基团；所述双键例如是-C(O)-中的 C 与 O 之间的双键，或-C(S)-中的 C 与 S 之间的双键；进一步优选地，Z₁₁ 与 Z₂₁ 中不含有双键的那个与*-(CH₂)₂-O-（*为与 N 连接的末端）相同或不同；仍然更进一步优选地，Z₁₁ 和 Z₂₁ 的分子量彼此独立地为 14.0-107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；

或者，所述化合物具有如式(G)、式(G-1)、式(G-2)、式(G-3)、式(G-4)所示的结构：



X_1 为 0 或 S,

X 选自 O、CH₂、NH、S，

n 和 n1 之和为 0、1、2；

X₃ 为 O，n₄ 为 2；或

X₃ 为 CH₂、CD₂，n₄ 为 0 或 1；或者

或者，优选地

R^a 为氟、氯、甲氧基；m 为 1；

X₂ 为 O，n₂ 和 n₃ 之和为 2、3；

X₁ 为 O，X 选自 O、CH₂、NH、S，

n 和 n1 之和为 1、2；

X₃ 为 O，n₄ 为 2；或

X₃ 为 CH₂、CD₂，n₄ 为 0 或 1；或者

或者，优选地

R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基；

m 为 1；

X₃ 为 O，n₄ 为 2；或

X₃ 为 CH₂、CD₂，n₄ 为 0 或 1；

n₂ 为 2 或 3，n₃ 为 0，X₂ 为 O、NH、S；或

n₂ 为 1 或 2，n₃ 为 1，X₂ 为 O、NH、S；或

n₂ 为 0 或 1，n₃ 为 0，X₂ 为 CH₂；

X₁ 为 O 或 S，X 选自 O、CH₂、NH、S，n 为 1，n1 为 0；或

X₁ 为 O 或 S，X 为 O 或 CH₂，n 为 1，n1 为 1；或者

或者，优选地

R^a 为氟、氯、甲氧基；

m 为 1；

X₃ 为 O，n₄ 为 2；或

X₃ 为 CH₂、CD₂，n₄ 为 0 或 1；

n₂ 为 2 或 3，n₃ 为 0，X₂ 为 O；或

n₂ 为 1 或 2，n₃ 为 1，X₂ 为 O；或

n₂ 为 0 或 1，n₃ 为 0，X₂ 为 CH₂；

X₁ 为 O，X 选自 O、CH₂、NH、S，n 为 1，n1 为 0；或

X₁ 为 O，X 为 O 或 CH₂，n 为 1，n1 为 1；

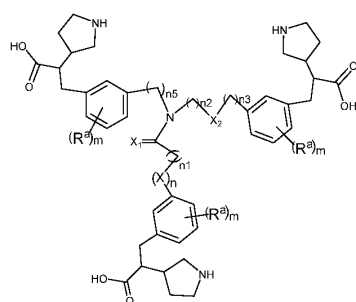
对于如上所述的式(G)、式(G-1)、式(G-2)、式(G-3)、式(G-4)中的任一个，*-(CH₂)_{n4}-X₃-、*-(CH₂)_{n2}-X₂-(CH₂)_{n3}-、和*-C(X₁)-(CH₂)_{n1}-(X)_n-（*为与 N 连接的末端）彼此相同或不同，并且它们的分子量彼此独立地为 14.0-

107.1，优选地 14.0-60；优选地约 14、约 16、约 28、约 30、约 42、约 43、约 44、约 46、约 58、或约 60；

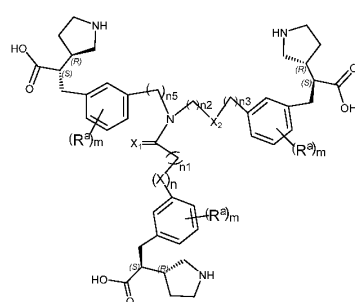
仍然更进一步优选地，Z₁₁、Z₂₁ 和 Z₃₁ 选自-CH₂-、-CD₂-、-CH₂CH₂-、-CD₂CH₂-、-C(O)-、-CH₂C(O)-、-NHC(O)-、

-OC(O)-、-CH₂CH₂O-、-OCH₂C(O)-、-CH₂OC(O)-、-CH₂CH₂CH₂O-、-S-C(O)-；

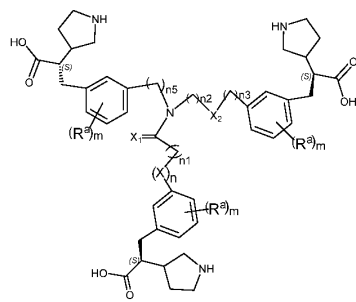
或者，所述化合物具有如式(H)、式(H-1)、式(H-2)、式(H-3)、式(H-4)所示的结构：



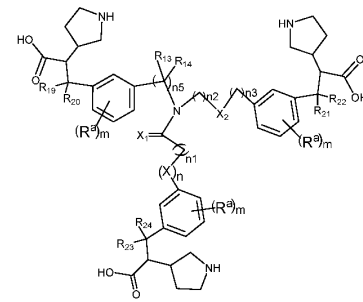
(H)



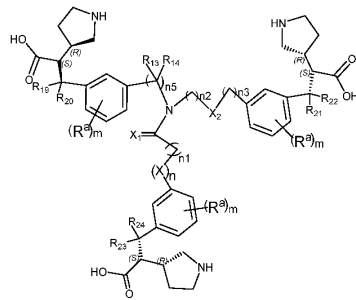
(H-1)



(H-2)



(H-3)



(H-4)

其中,

X、X₁、X₂、n、n₁、n₂、n₃ 如式(B)、式(C)、式(D)或式(G)中任一项所定义,

m 独立地为 0 或 1, 或者 m 为 1;

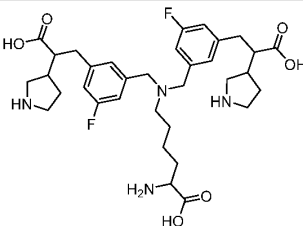
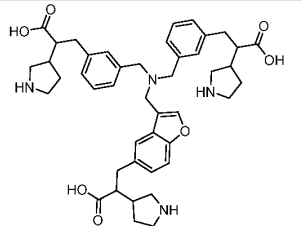
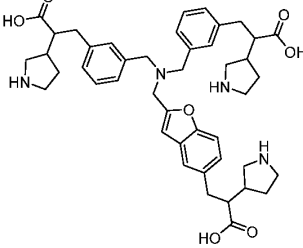
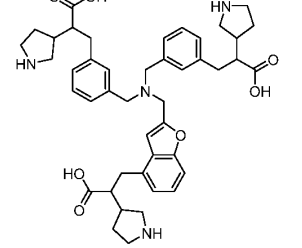
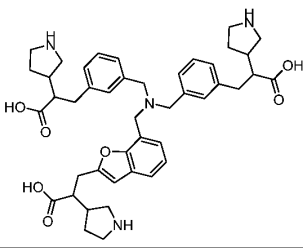
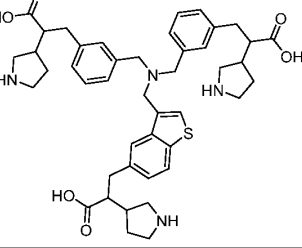
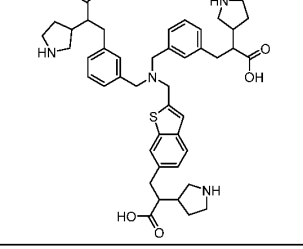
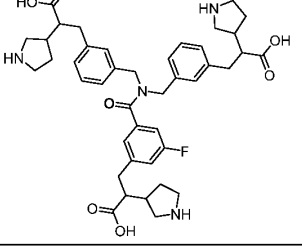
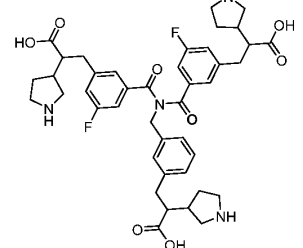
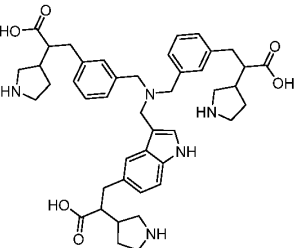
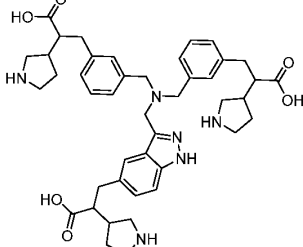
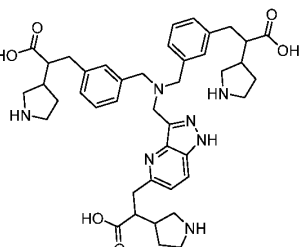
n₅ 为 1、2、3 或 4, 或者 n₅ 为 1、2、或 3, 或者 n₅ 为 1 或 2, 或者 n₅ 为 1;

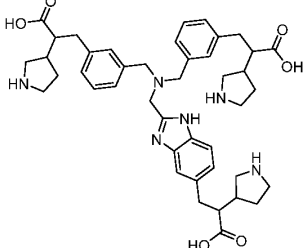
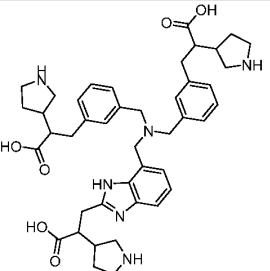
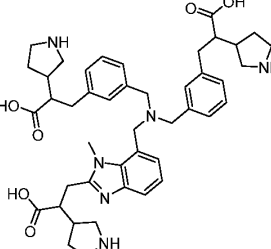
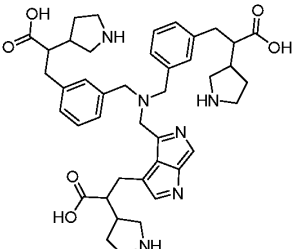
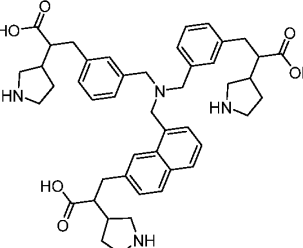
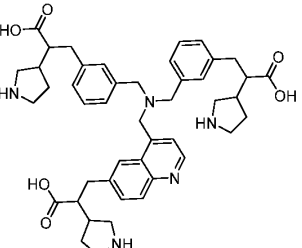
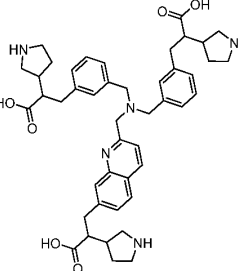
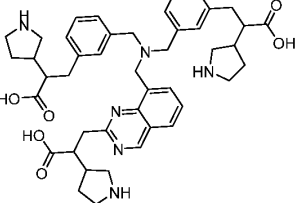
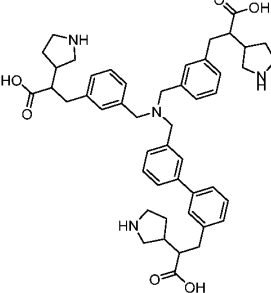
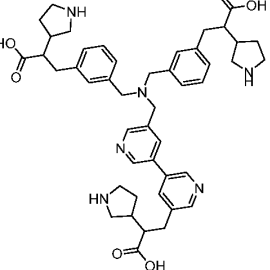
R^a 为氘、卤素、-CN、-OH、-NH₂、-CHO、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、-N(C₁₋₃ 烷基)₂、-NH(C₁₋₃ 烷基)、-C(O)C₁₋₃ 烷基; 或者, R^a 为氟、氯、甲基、乙基、甲氧基、乙氧基; 或者, R^a 为氟、甲氧基;

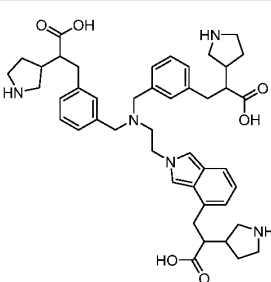
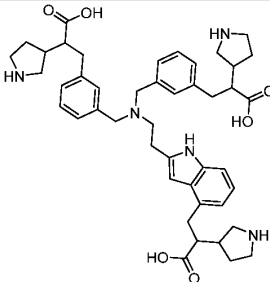
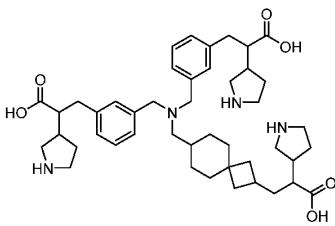
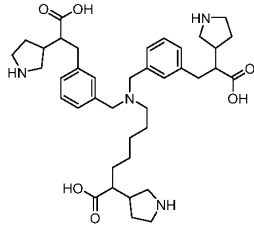
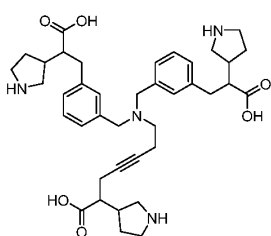
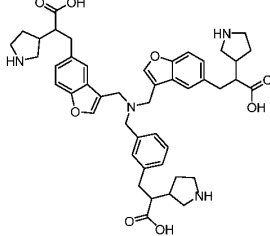
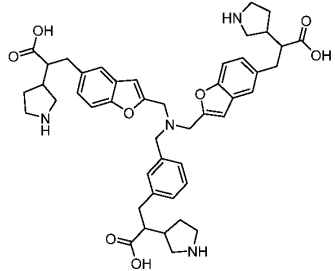
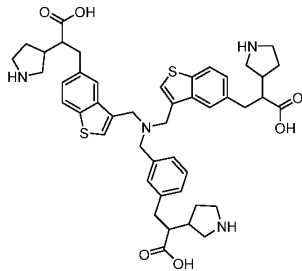
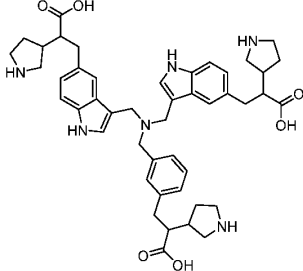
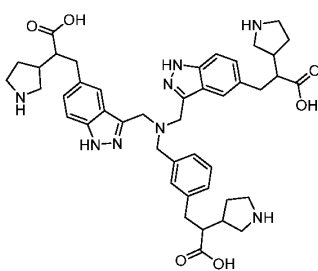
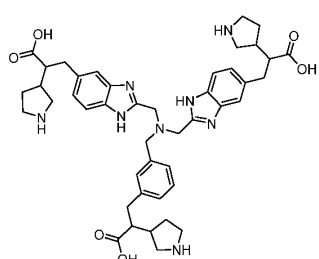
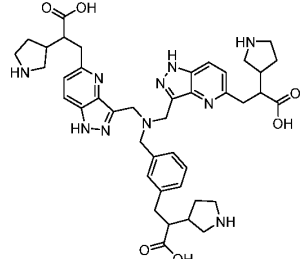
R₁₃、R₁₄、R₁₉、R₂₀、R₂₁、R₂₂、R₂₃、R₂₄ 分别独立地选自 H、氘。

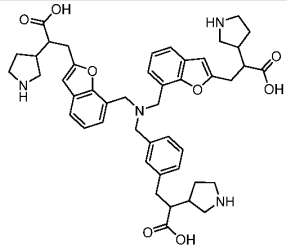
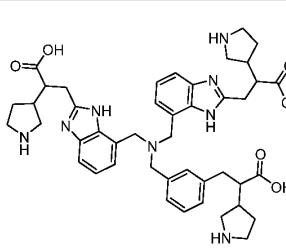
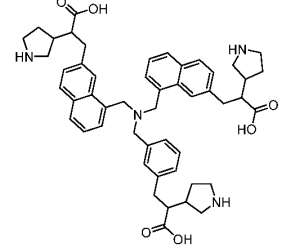
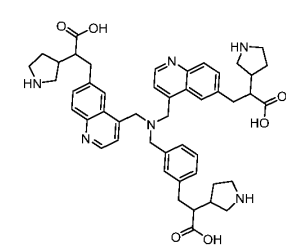
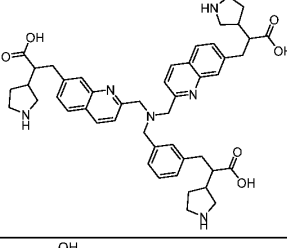
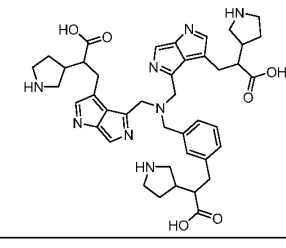
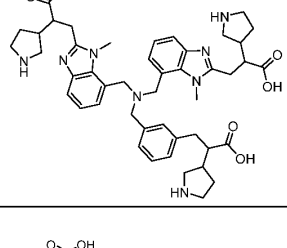
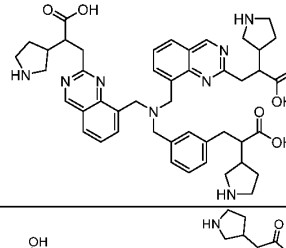
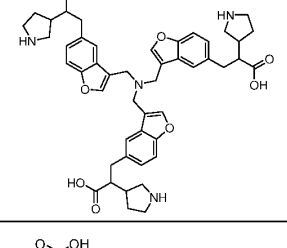
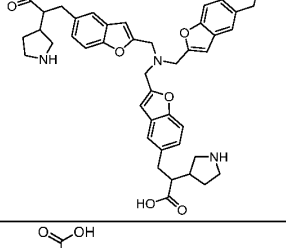
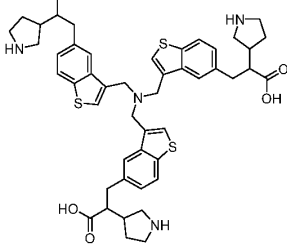
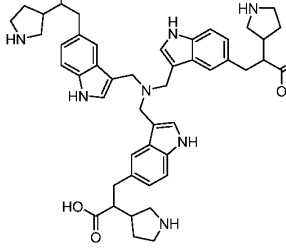
11. 一种化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐, 其特征在于: 所述化合物选自:

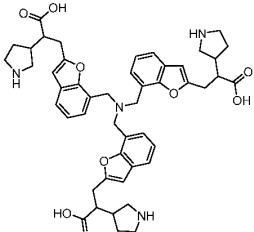
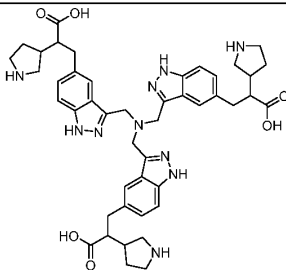
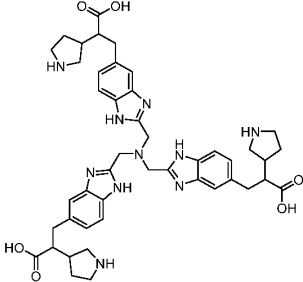
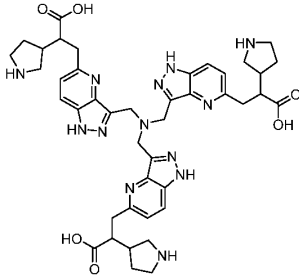
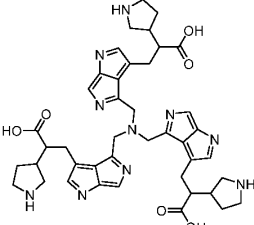
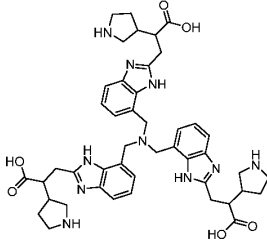
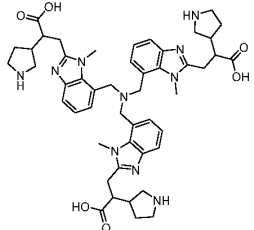
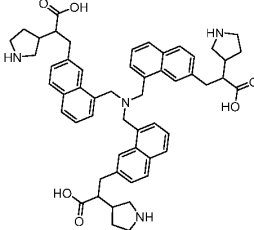
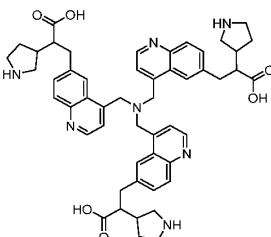
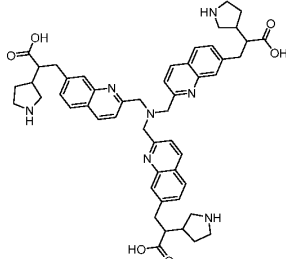
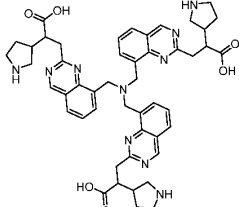
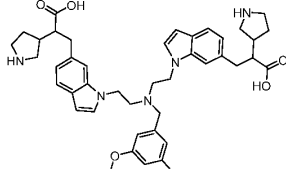
化合物编号	化合物结构	化合物编号	化合物结构
1-a		2-a	
3-a		4-a	

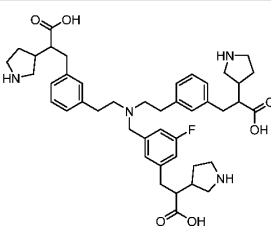
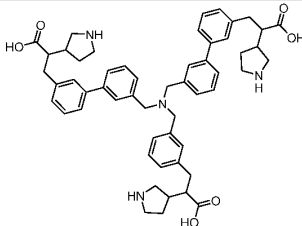
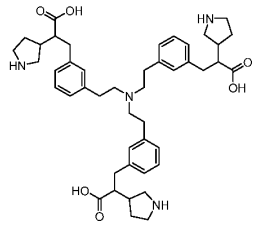
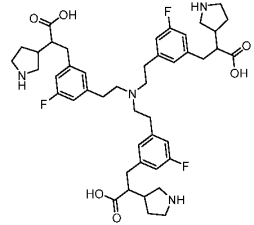
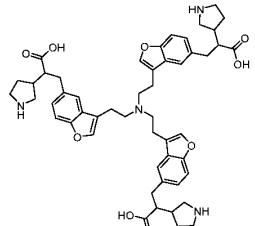
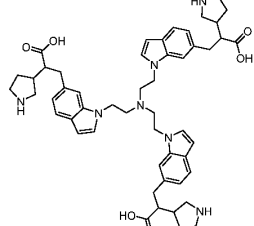
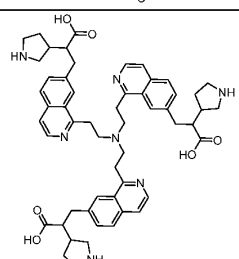
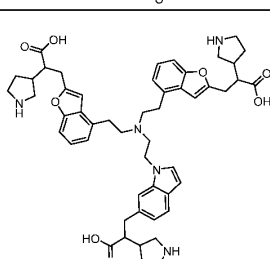
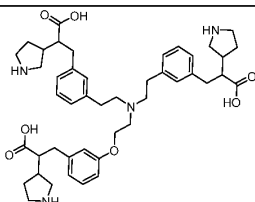
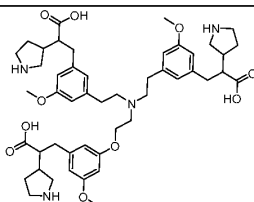
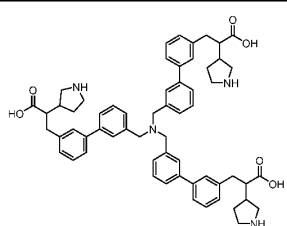
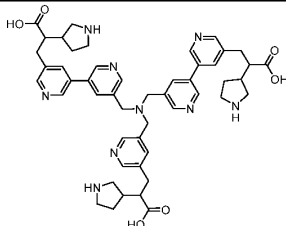
5-a		6-a	
7-a		8-a	
9-a		10-a	
11-a		12-a	
13-a		14-a	
15-a		16-a	

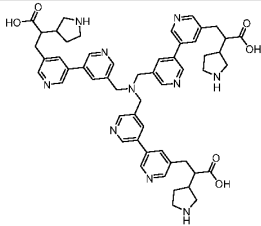
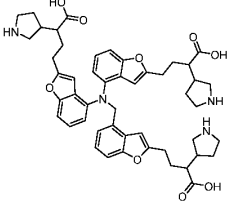
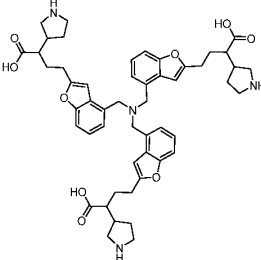
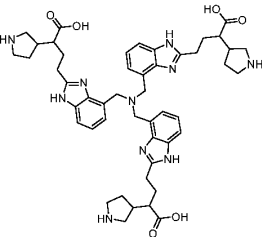
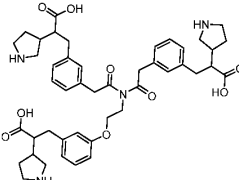
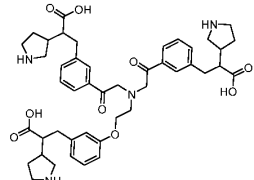
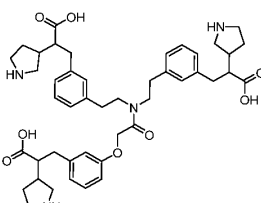
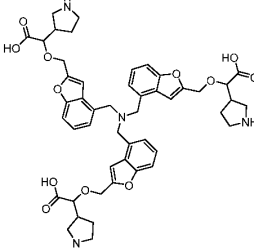
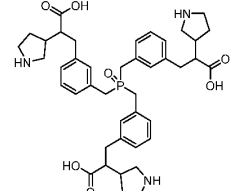
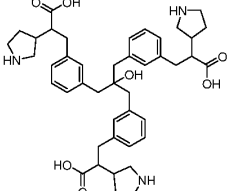
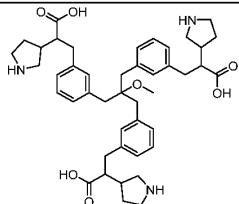
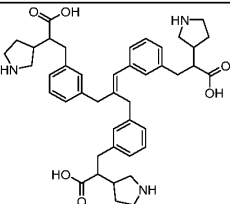
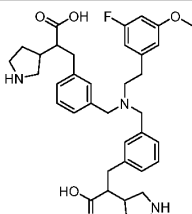
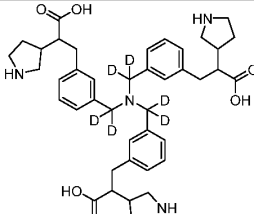
17-a		18-a	
19-a		20-a	
21-a		22-a	
23-a		24-a	
25-a		26-a	

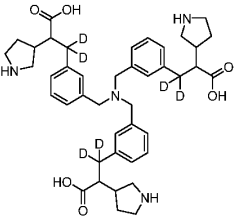
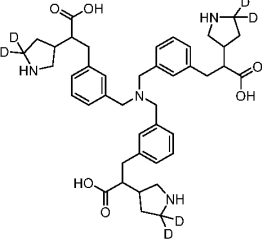
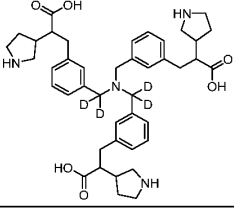
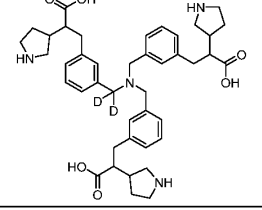
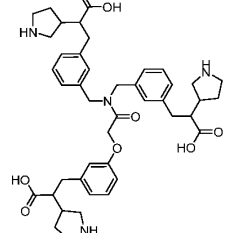
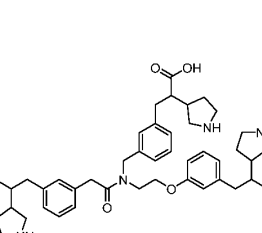
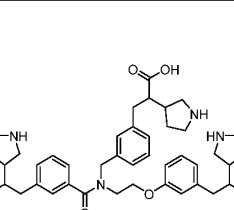
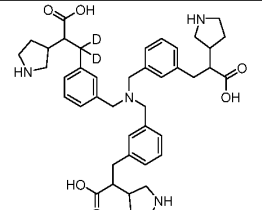
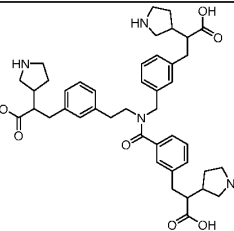
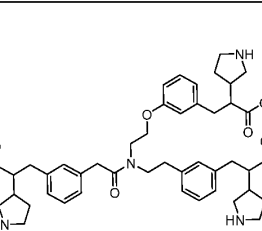
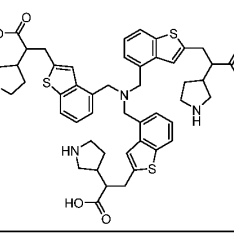
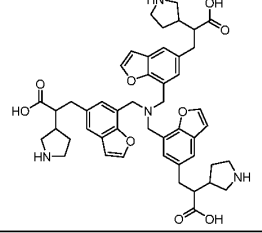
27-a		28-a	
29-a		30-a	
31-a		32-a	
33-a		34-a	
35-a		36-a	
37-a		38-a	

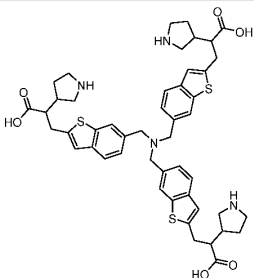
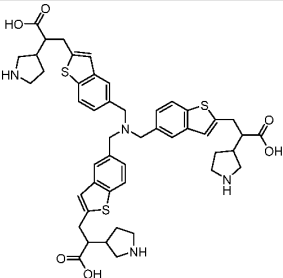
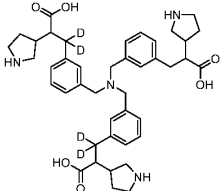
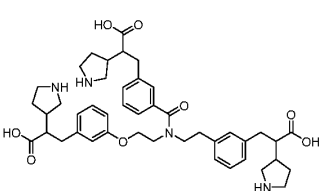
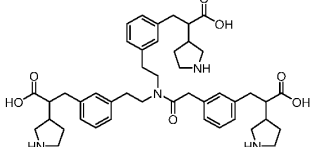
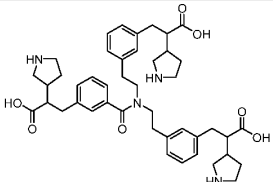
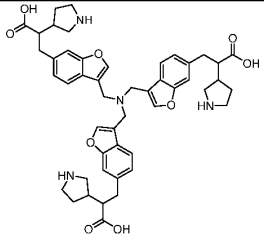
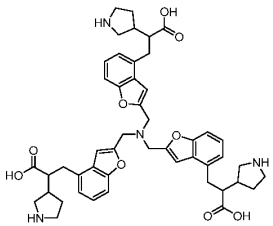
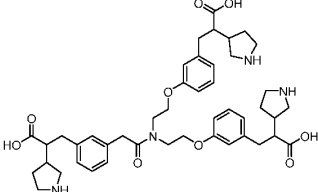
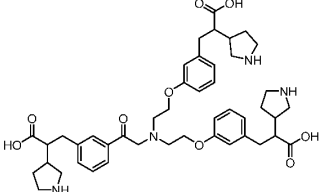
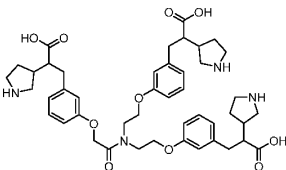
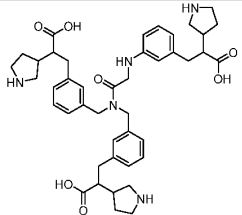
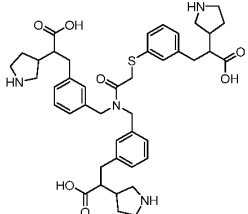
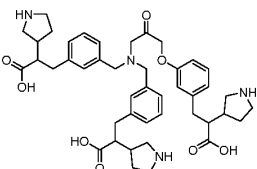
39-a		40-a	
41-a		42-a	
43-a		44-a	
45-a		46-a	
47-a		48-a	
49-a		50-a	

51-a		52-a	
53-a		54-a	
55-a		56-a	
57-a		58-a	
59-a		60-a	
61-a		62-a	

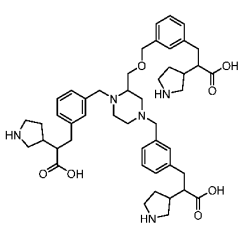
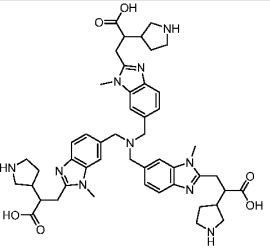
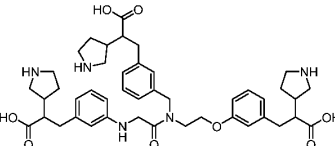
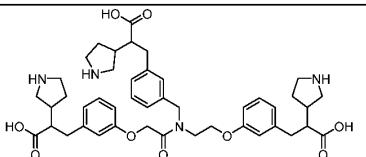
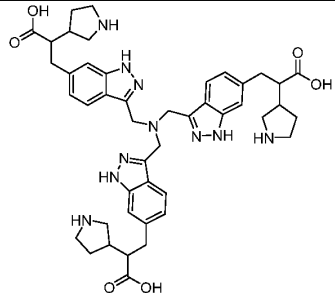
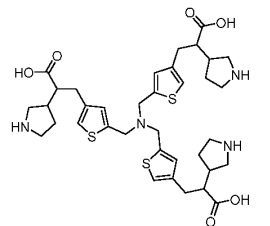
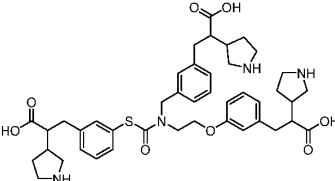
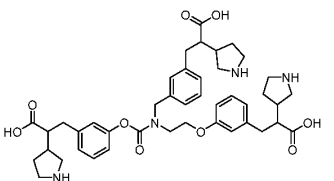
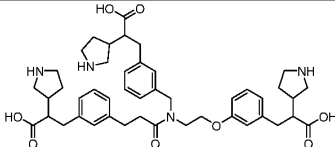
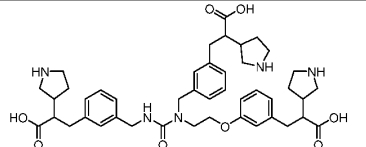
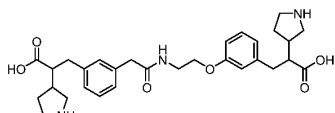
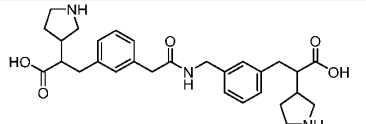
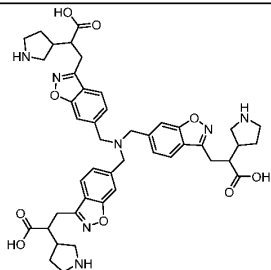
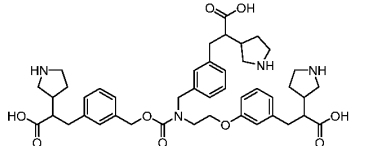
63-a		64-a	
65-a		66-a	
67-a		68-a	
69-a		70-a	
71-a		72-a	
73-a		74-a	

75-a		76-a	
77-a		78-a	
79-a		80-a	
81-a		82-a	
85-a		86-a	
87-a		88-a	
89-a		90-a	

91-a		92-a	
93-a		94-a	
95-a		96-a	
97-a		98-a	
99-a		100-a	
101-a		102-a	

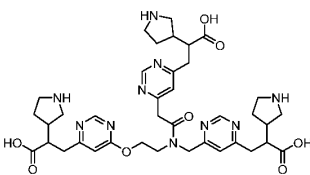
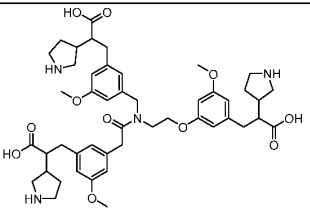
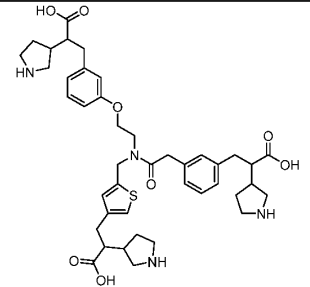
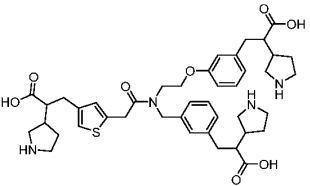
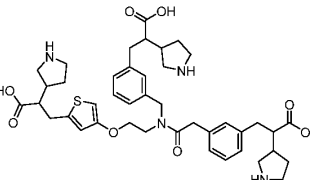
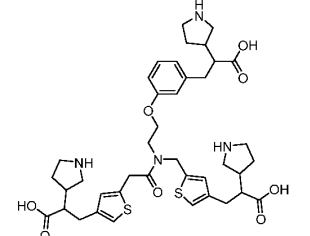
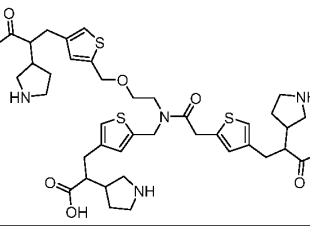
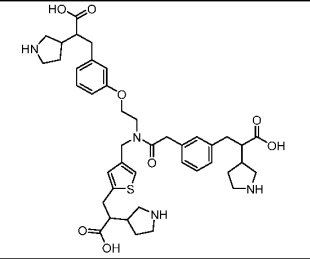
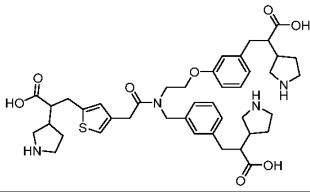
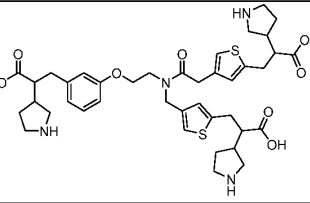
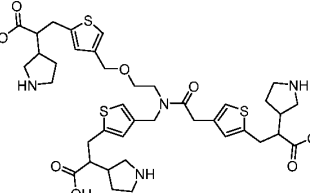
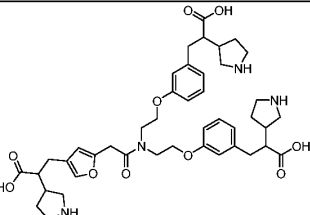
103-a		104-a	
105-a		106-a	
107-a		108-a	
109-a		110-a	
111-a		112-a	
113-a		114-a	
115-a		116-a	

117-a		118-a	
119-a		120-a	
121-a		122-a	
123-a		124-a	
126-a		127-a	
128-a		129-a	
130-a		131-a	

132-a		133-a	
134-a		135-a	
136-a		137-a	
138-a		139-a	
140-a		141-a	
142-a		143-a	
144-a		145	

146-a		147-a	
148-a		149-a	
150-a		152-a	
153-a		154-a	
155-a		156-a	
157-a		158-a	
159-a		160-a	

161-a		162-a	
163-a		164-a	
165-a		166-a	
167-a		168-a	
169-a		170-a	
171-a		172-a	
173-a		174-a	

175-a		176-a	
177-a		178-a	
179-a		180-a	
181-a		182-a	
183-a		184-a	
185-a		186-a	

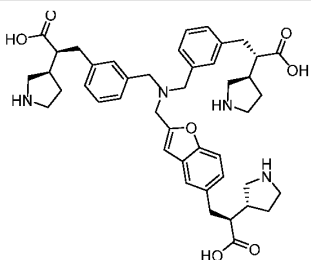
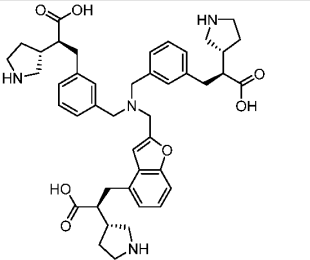
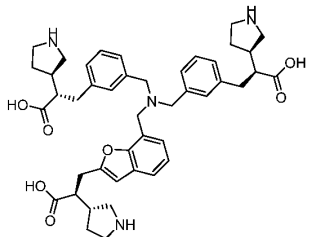
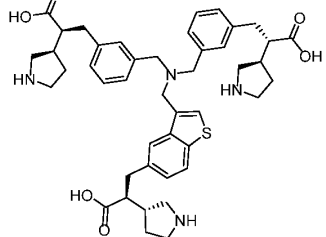
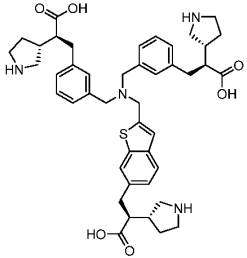
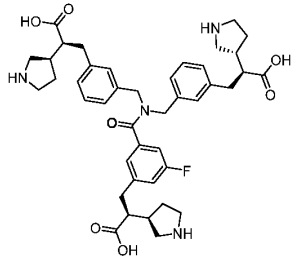
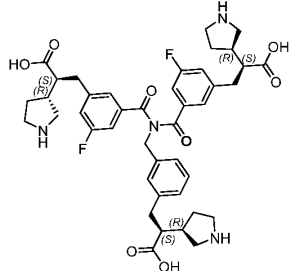
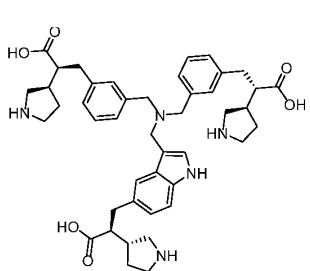
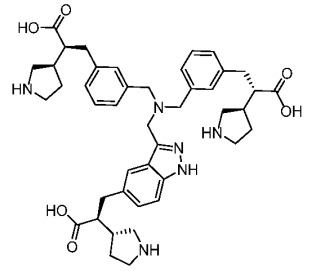
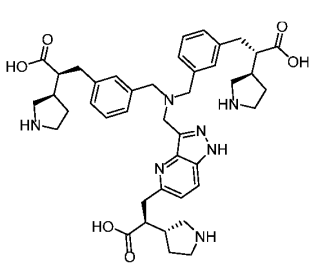
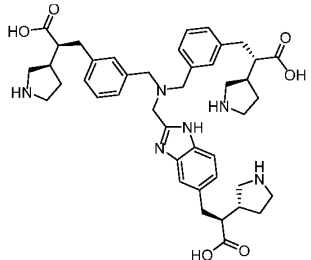
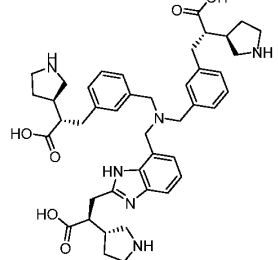
187-a		188-a	
189-a		190-a	
191-a		192-a	
193-a		194-a	
195-a		196-a	
197-a		198-a	
199-a		200-a	
201-a		202-a	

203-a		204-a	
205-a		206-a	
207-a		208-a	
212-a		213-a	
214-a		215-a	
216-a		217-a	
218-a		219-a	
220-a		221-a	

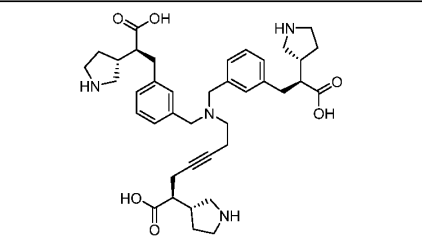
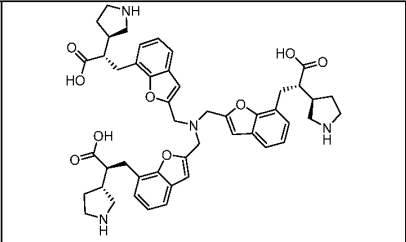
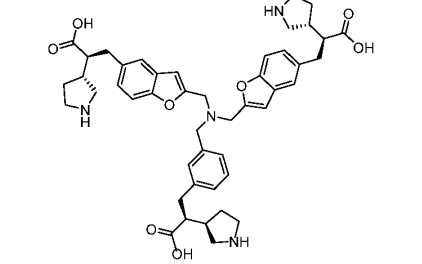
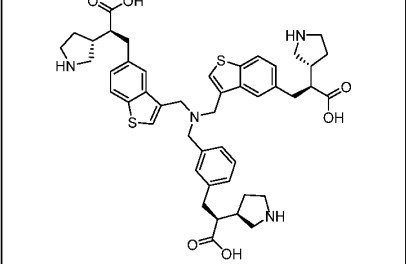
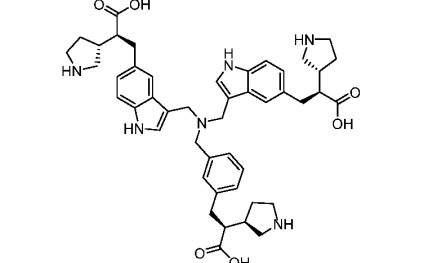
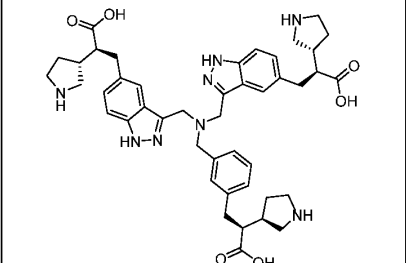
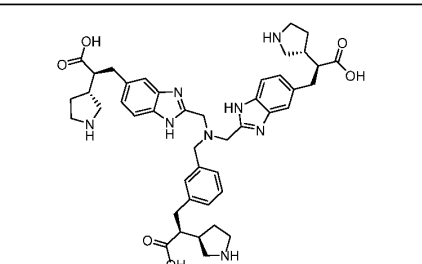
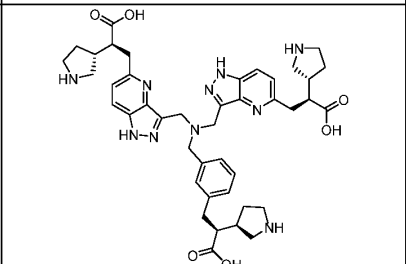
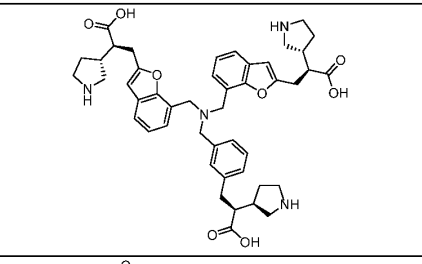
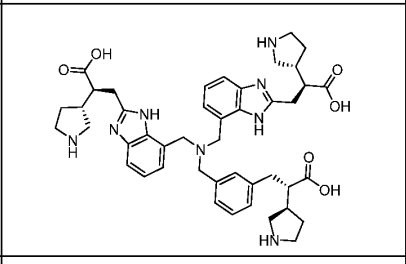
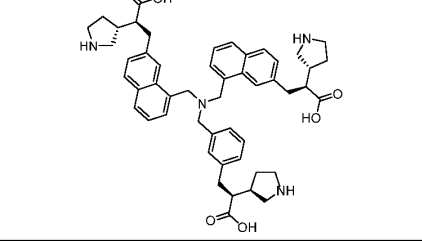
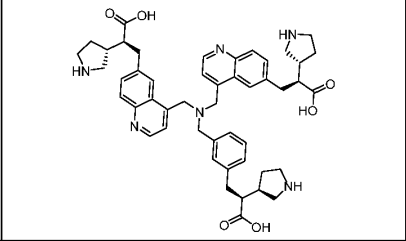
222-a		223-a	
224-a		225-a	
226-a		227-a	
228-a		96-b	

12. 一种化合物，或所述化合物药学上可接受的盐，其特征在于：所述化合物选自：

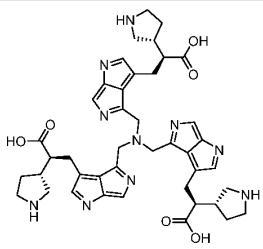
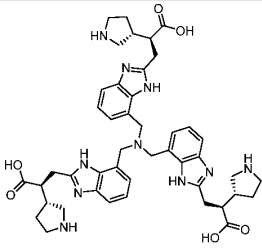
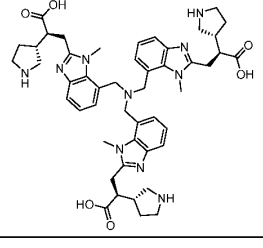
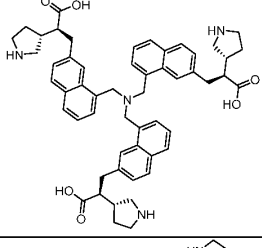
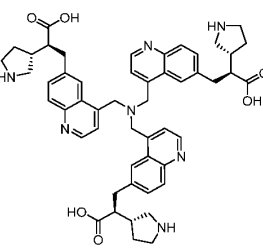
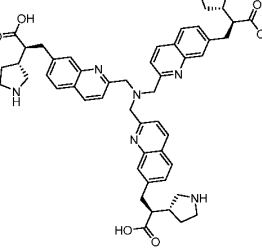
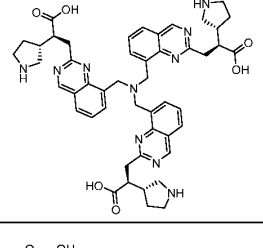
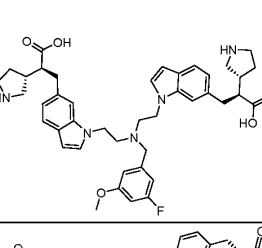
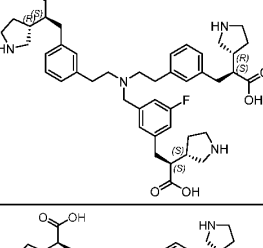
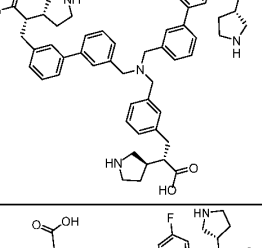
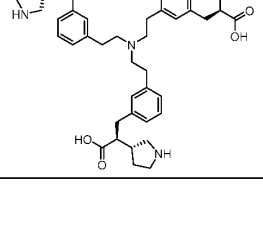
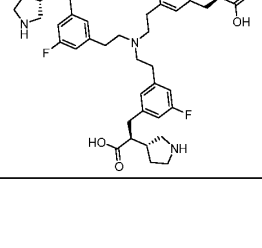
化合物编号	结构	化合物编号	结构
1		2	
3		4	
5		6	

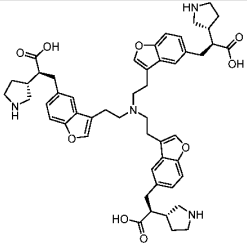
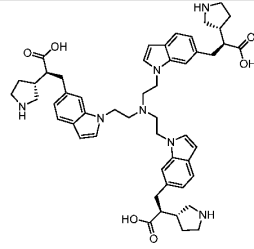
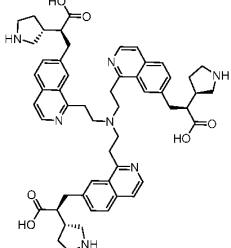
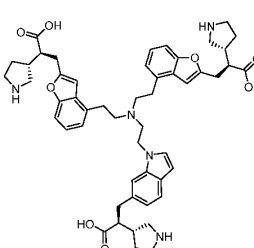
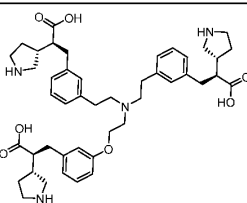
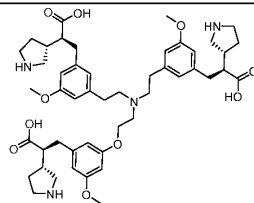
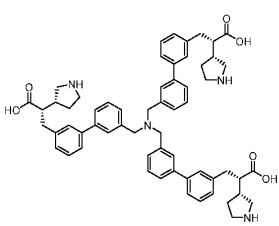
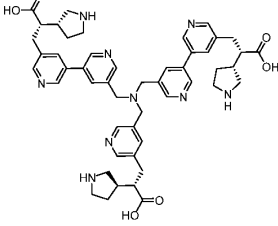
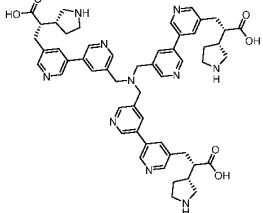
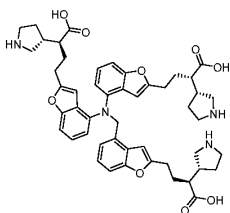
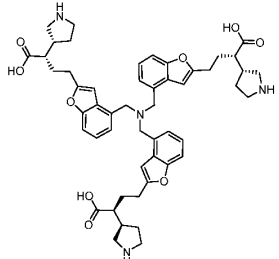
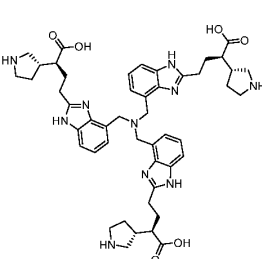
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	

19		20	
21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	

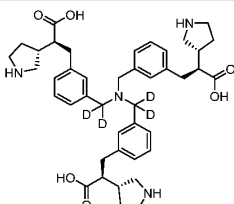
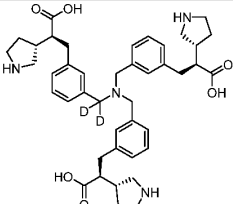
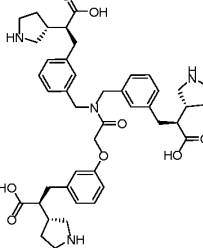
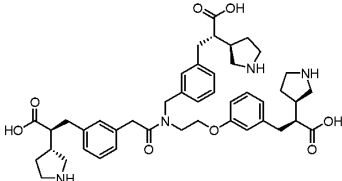
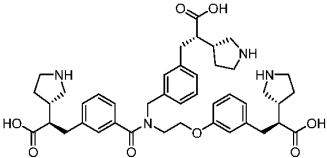
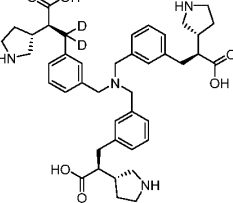
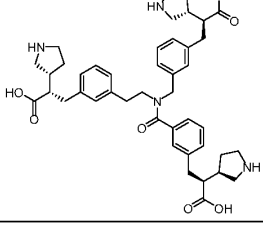
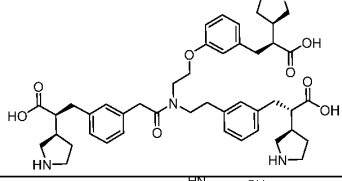
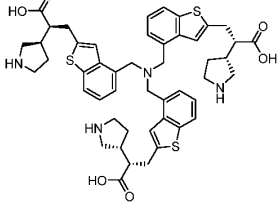
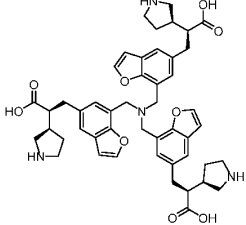
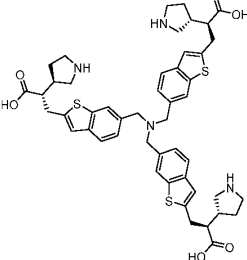
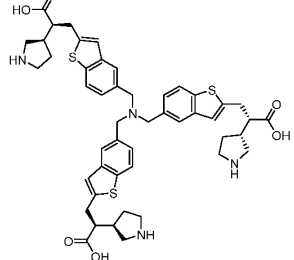
31		32	
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	
41		42	

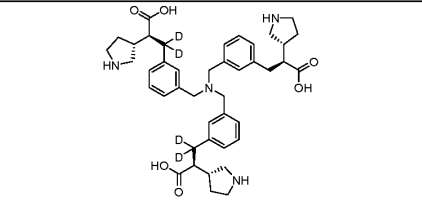
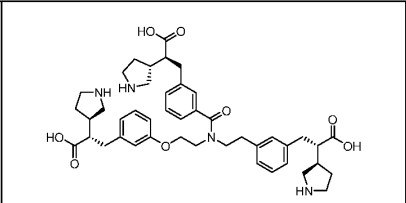
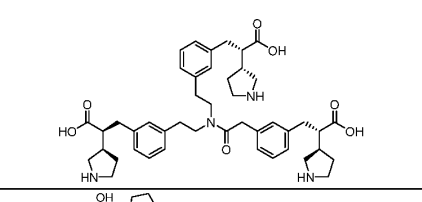
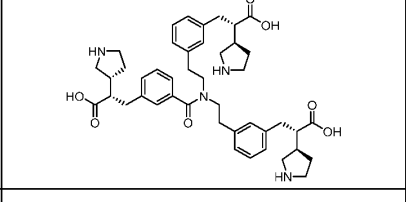
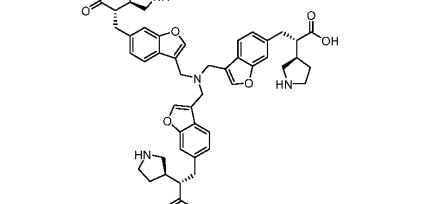
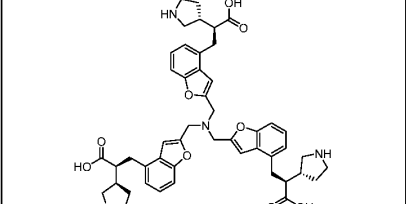
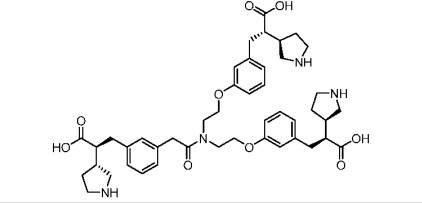
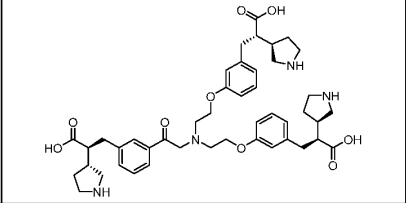
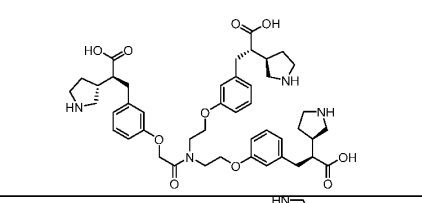
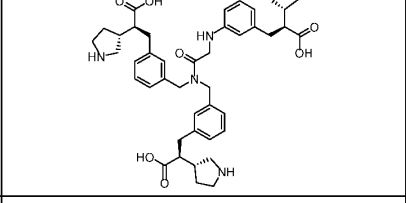
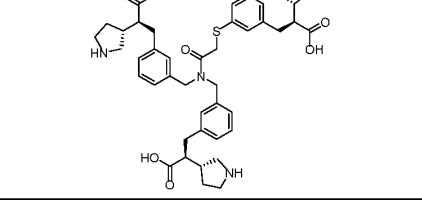
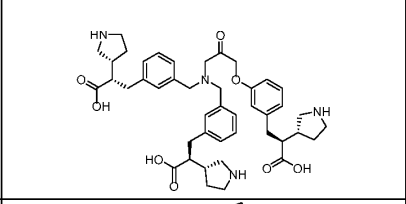
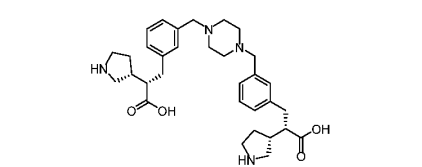
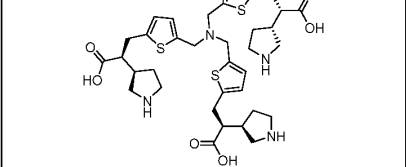
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	
53		54	

55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	

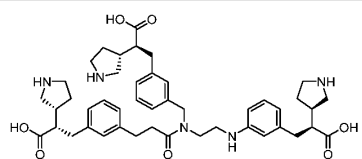
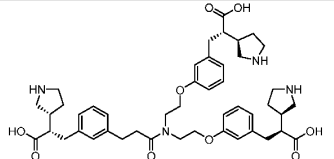
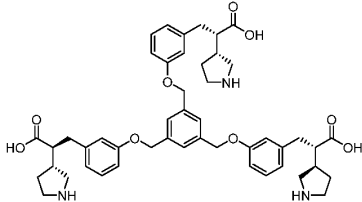
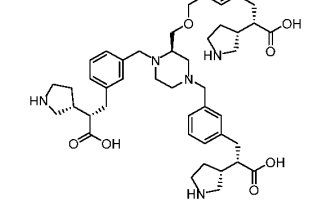
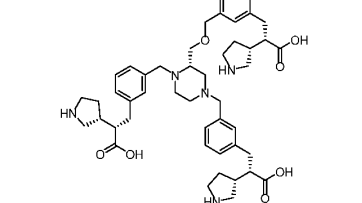
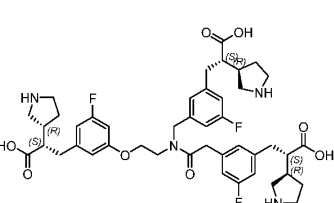
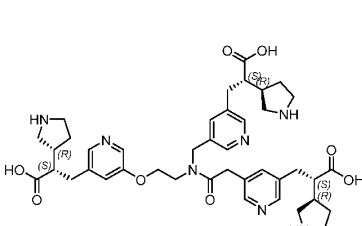
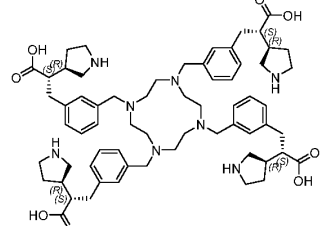
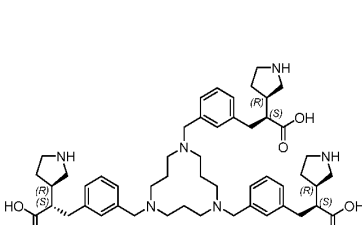
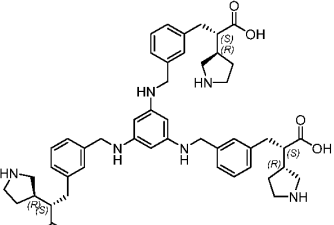
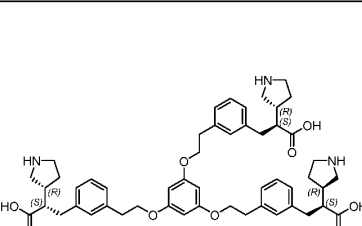
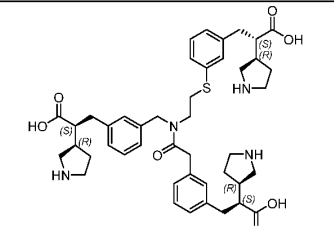
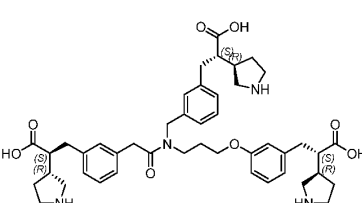
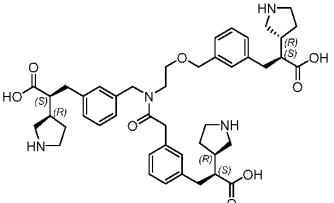
79		80	
81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	

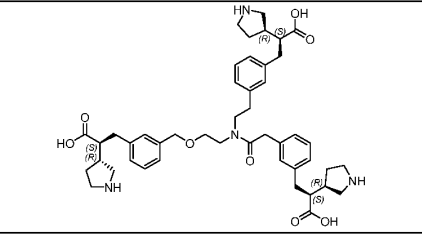
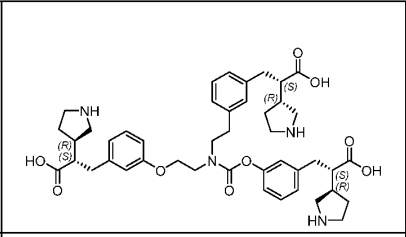
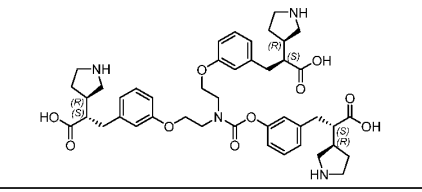
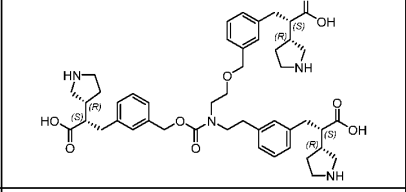
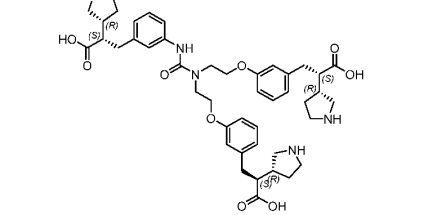
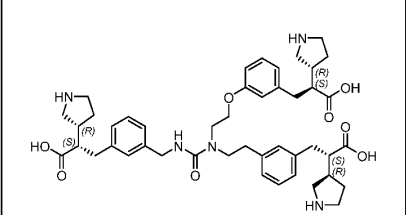
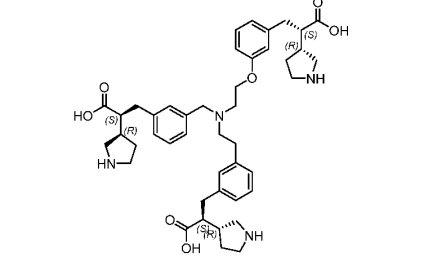
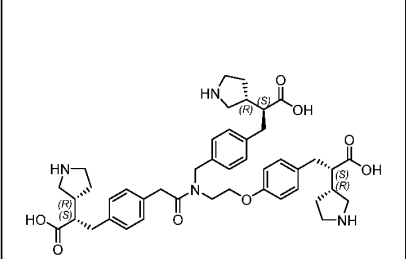
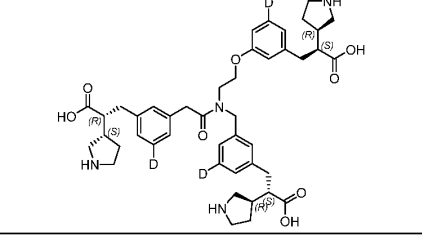
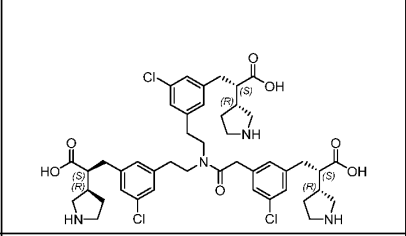
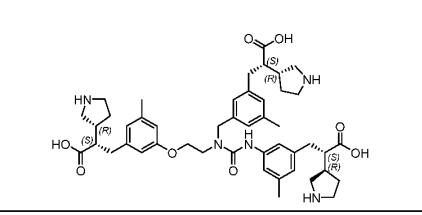
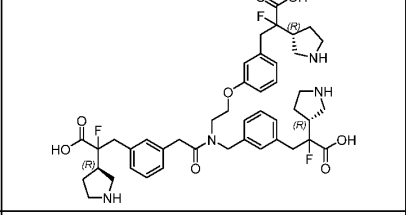
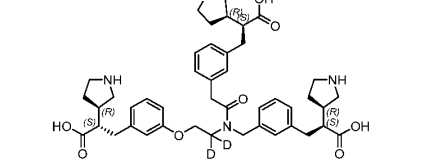
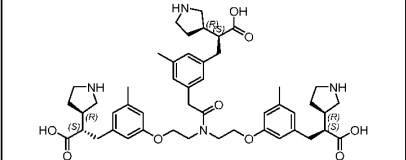
93		94	
95		96	
97		98	
99		100	
101		102	
103		104	

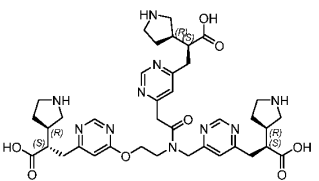
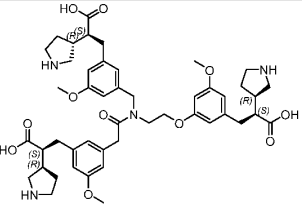
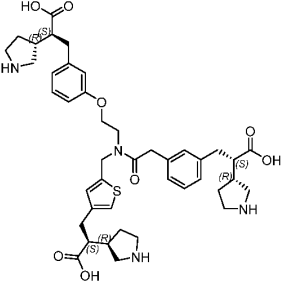
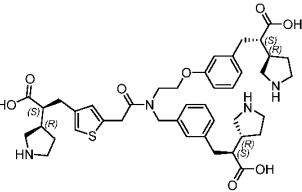
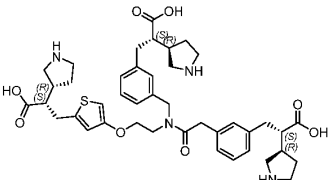
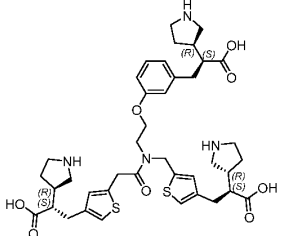
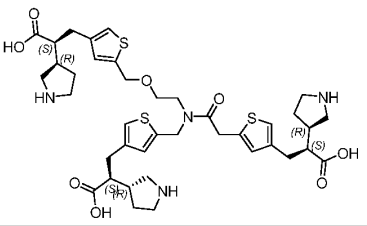
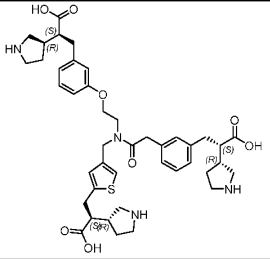
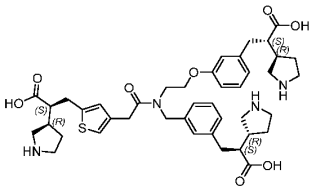
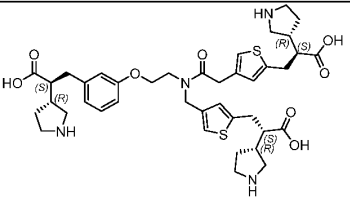
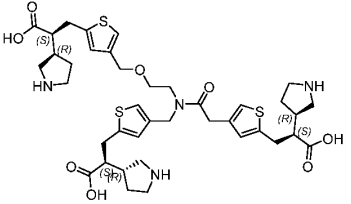
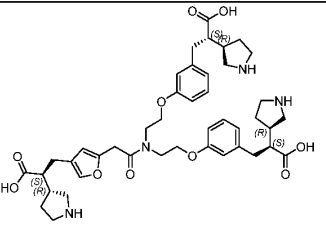
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	
115		116	
117		118	

119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	
131		132	

133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	

161		162	
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	

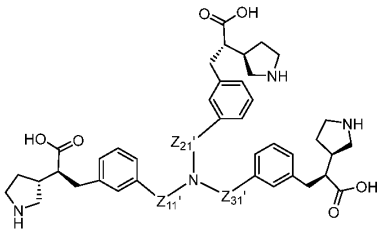
175		176	
177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

187		188	
189		190	
191		192	
193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

203		204	
205		206	
207		208	
209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

219		220	
221		222	
223		224	
225		226	
227		228	

或者所述化合物选自：



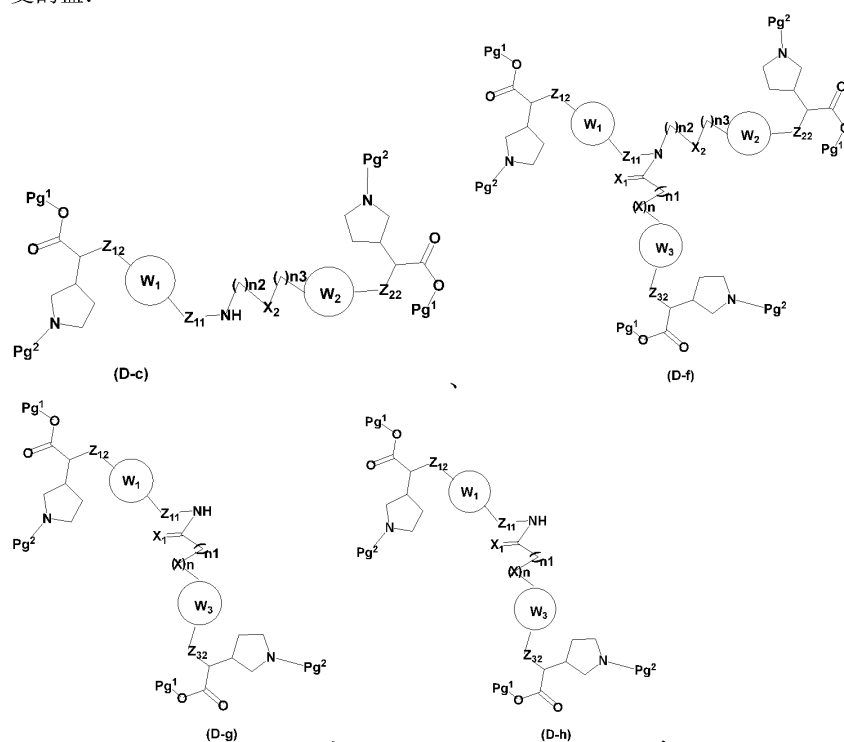
，其中，*为与 N 连接端，

化合物编号	Z ₃₁ '	Z ₁₁ '	Z ₂₁ '
229	C(O)	CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
230	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
231	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
232	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ O
233	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)
234	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(S)
235	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)O
236	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
237	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NCH ₂
238	C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NHC(O)

239	C(O)	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
240	C(O)	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
241	C(O)	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ O
242	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O
243	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ S
244	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ NH
245	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)
246	C(O)	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
247	*C(O)CH ₂	CH ₂	CH ₂
248	*C(O)CH ₂	CH ₂	CH ₂ CH ₂
249	*C(O)CH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂ CH ₂ CH ₂
250	*C(O)CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	CH ₂ CH ₂ CH ₂
251	*C(O)CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ S
252	*C(O)CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ S
253	*C(O)CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)
254	*C(O)CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	CH ₂ CH ₂
255	*C(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ O
256	*C(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)
257	*C(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)O
258	*C(O)CH ₂ CH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
259	*CH ₂ C(O)	CH ₂	CH ₂ CH ₂
260	*CH ₂ C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O
261	*CH ₂ C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
262	*CH ₂ CH ₂ C(O)	CH ₂	CH ₂
263	*CH ₂ CH ₂ C(O)	CH ₂	CH ₂ CH ₂
264	*CH ₂ CH ₂ C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O
265	*CH ₂ CH ₂ C(O)	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
266	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O
267	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)
268	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
269	*CH ₂ CH ₂ NH	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NCH ₂
270	*CH ₂ CH ₂ NH	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NHC(O)
271	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O
272	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ NCH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)
273	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
274	*C(O)OCH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
275	*C(O)OCH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
276	*C(O)OCH ₂	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O
277	*C(O)OCH ₂	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
278	*C(O)OCH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O
279	*C(O)OCH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ CH ₂ O
280	*C(O)OCH ₂	CH ₂	CH ₂
281	*C(O)OCH ₂	CH ₂ CH ₂	CH ₂
282	*C(O)NHCH ₂	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
283	*C(O)NHCH ₂	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
284	*C(O)NHCH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O
285	*C(O)NH	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
286	*C(O)NH	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
287	*C(O)NH	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O

288	*C(O)NH	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
289	*C(O)NH	*CH ₂ CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O
290	*C(O)O	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
291	*C(O)O	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ S
292	*C(O)CH ₂ O	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
293	*C(O)CH ₂ O	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ C(O)NH
294	*C(O)CH ₂ O	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O
295	*C(O)CH ₂ O	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
296	*C(O)CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ S
297	*C(O)CH ₂ NH	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O
298	*C(O)CH ₂ NH	CH ₂ CH ₂	*CH ₂ CH ₂ NH
299	CH ₂	*CH ₂ CH ₂ O	*CH ₂ CH ₂ O。

13. 一种具有如式 (D-c)、式 (D-f) 式 (D-g)、式 (D-h) 所示的结构的化合物, 或所述化合物药学上可接受的盐:



其中, Pg¹、Pg² 分别为保护基; Z₁₁、Z₁₂、Z₂₂、Z₃₂、X、X₁、X₂、n、n₁、n₂、n₃、环 W₁、W₂、W₃ 如权利要求 1~12 中任一项所定义;

优选地, Pg¹ 独立地选自叔丁基、甲基、苄基, Pg² 独立地选自叔丁氧羰基(Boc)、9-苄基甲氧基羰基(FMOC)、苄氧羰基(Cbz); 或者

Pg² 为 Boc。

14. 一种药物组合物, 其特征在于: 包含权利要求 1~12 中任一项所述的化合物, 所述化合物药学上可接受的盐; 任选地, 所述药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

15. 根据权利要求 1~12 中任一项所述的化合物, 所述化合物药学上可接受的盐, 或权利要求 14 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗由与 Lp(a) 血浆水平升高相关的疾病或病症的药物中的用途; 优选地, 所述与 Lp(a) 血浆水平升高相关的疾病或病症为心血管疾病 (CVD); 优选地, 所述心血管疾病 (CVD) 包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病 (ASCVD)、冠状动脉狭窄、主动脉瓣狭窄、心力衰竭、房颤; 所述

ASCVD 包括外周血管疾病、冠心病、缺血性卒中。

16. 一种预防和/或治疗与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症的方法，其包括向患者施用治疗有效剂量的权利要求 1~12 中任一项所述的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐，或权利要求 14 所述的药物组合物；

优选地，所述与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症为心血管疾病（CVD）；优选地，所述心血管疾病（CVD）包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、主动脉瓣狭窄、心力衰竭、房颤；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、冠心病、缺血性卒中。

17. 权利要求 1~12 中任一项所述的化合物，所述化合物药学上可接受的盐，或权利要求 14 所述的药物组合物作为药物的用途。

18. 权利要求 1~12 中任一项所述的化合物，所述化合物药学上可接受的盐，或权利要求 14 所述的药物组合物用于预防和/或治疗与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症；

优选地，所述与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症为心血管疾病（CVD）；优选地，所述心血管疾病（CVD）包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、主动脉瓣狭窄、心力衰竭、房颤；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、冠心病、缺血性卒中。

19. 权利要求 1~12 中任一项所述的化合物，或所述化合物药学上可接受的盐，或权利要求 14 所述的药物组合物与另外的化合物联合使用，预防和/或治疗心血管疾病；

优选地，所述另外的化合物用于预防和/或治疗心血管疾病；

优选地，所述心血管疾病为与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症；

优选地，所述与 Lp(a)血浆水平升高相关的疾病或病症包括但不限于动脉粥样硬化性心血管疾病（ASCVD）、冠状动脉狭窄、主动脉瓣狭窄、心力衰竭、房颤；所述 ASCVD 包括外周血管疾病、冠心病、缺血性卒中。