



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108495857 A

(43)申请公布日 2018.09.04

(21)申请号 201780008078.X

M-0 • 瓦莱

(22)申请日 2017.01.13

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

(30)优先权数据

代理人 隋晓平 黄革生

16/70004 2016.01.14 FR

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

(51)Int.Cl.

2018.07.25

C07F 9/6584(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据

A61K 31/675(2006.01)

PCT/FR2017/050075 2017.01.13

A61P 9/00(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/121969 FR 2017.07.20

(71)申请人 法国施维雅药厂

地址 法国苏雷斯内

(72)发明人 P • 格洛阿内克 A-P • 沙夫纳

P • 桑塞尔维斯特里-莫雷

A • 吕潘 P • 梅内西耶

权利要求书3页 说明书135页

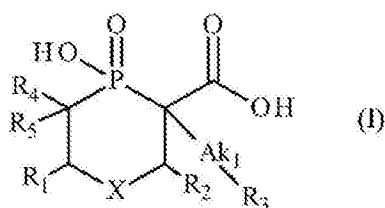
(54)发明名称

新的磷杂环己烷类化合物和氮杂磷杂环己烷类化合物,它们的制备方法和包含它们的药用组合物

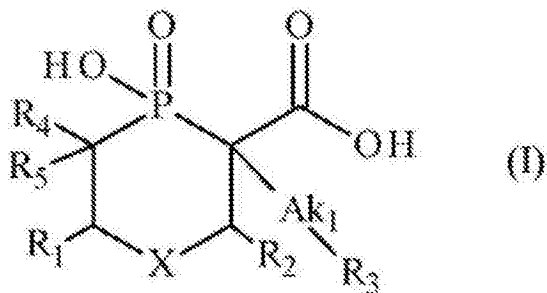
(57)摘要

本发明公开式(I)化合物、它们的光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,在该式中,Ak₁代表烷基链,X代表-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-,m和R如说明书中所定义,当X代表-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-或-N(R)-CH₂-时,R₁和R₂各自代表H或者当X代表-CH₂-N(R)-CH₂-时,R₁和R₂一起形成键,R₃代表NH₂、Cy-NH₂、Cy-Ak₃-NH₂或哌啶-4-基,Cy和Ak₃如说明书中所定义,R₄和R₅,其可以是相同或不同的,各自代表H或F。本发明还涉及含有它们的药物。

CN 108495857 A



1. 式 (I) 化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐：



其中：

Ak₁代表C₁-C₆-烷基链，

X代表-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-，

m代表0或1-4的整数，

R代表氢原子或选自下列的基团：C₁-C₆-烷基、-Ak₂-Ar₁、-Ak₂-Ar₁-Ar₂和-Ak₂-Ar₁-O-Ar₂、-Ak₂-环烷基或-Ak₂-OH，

Ak₂代表直链或支链C₁-C₆-烷基链，

Ar₁和Ar₂，其可以是相同或不同的，各自代表芳基或杂芳基，

当X代表-(CH₂)_m-、-CH(R)-、-N(R)-、-CH₂-N(R)-或-N(R)-CH₂-时，R₁和R₂各自代表氢原子，

或者当X代表-CH₂-N(R)-CH₂-时，R₁和R₂一起形成键，

R₃代表NH₂、Cy-NH₂、Cy-Ak₃-NH₂或哌啶-4-基，

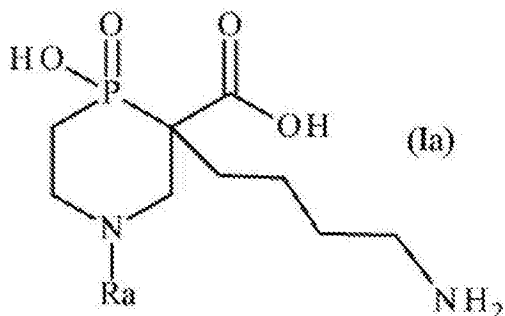
Cy代表选自环烷基、芳基和杂芳基的基团，

Ak₃代表C₁-C₃-烷基链，

R₄和R₅，其可以是相同或不同的，各自代表氢原子或氟原子。

2. 权利要求1的式 (I) 化合物，其中R₁、R₂、R₄和R₅各自代表氢原子，R₃代表NH₂，X代表-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-，R代表选自-Ak₂-Ar₁、-Ak₂-Ar₁-Ar₂和-Ak₂-Ar₁-O-Ar₂的基团，其中Ak₂、Ar₁和Ar₂如权利要求1所定义。

3. 式 (Ia) 化合物，为权利要求1的式 (I) 化合物的特定形式：



其中Ra代表选自-CH₂-Ar₁和-CH₂-Ar₁-Ar₂的基团，其中Ar₁和Ar₂如权利要求1所定义。

4. 权利要求1的式 (I) 化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐，其为 (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

5. 权利要求1的式 (I) 化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐，其为 (3S)-3-

(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

6. 权利要求1的式(I)化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,其为(3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

7. 权利要求1的式(I)化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,其为(3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

8. 权利要求1的式(I)化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,其为(3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基-2-苯基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

9. 权利要求1的式(I)化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,其为(3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

10. 权利要求1的式(I)化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,其为(3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(4-氯代苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

11. 权利要求1的式(I)化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,其为(3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[4-氟-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苄基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

12. 权利要求1的式(I)化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,其为(3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-4-氟苄基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

13. 权利要求1的式(I)化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,其为(3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[4-羟基-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

14. 权利要求1的式(I)化合物、其光学异构体及其与可药用的酸的加成盐,其为(3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[4-羟基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸。

15. 药用组合物,其包含权利要求1-14中任一项的式(I)化合物以及与之组合的一或多种惰性、无毒、可药用的赋形剂或载体。

16. 权利要求15的药用组合物,其特征在于它还包含纤维蛋白溶解剂、抗凝血剂或抗血小板剂。

17. 权利要求1-14中任一项的化合物,用作TAFIa抑制剂。

18. 权利要求1-14中任一项的化合物,用于治疗、预防或二级预防脑血管意外、心肌梗塞、心绞痛、下肢动脉炎、血栓形成、特别是静脉血栓形成、肺栓塞、主动脉瘤或痴呆。

19. 权利要求1-14中任一项的化合物,用于权利要求17或18,与纤维蛋白溶解剂、抗凝血剂或抗血小板剂联合。

20. 权利要求1-14中任一项的化合物,用于权利要求19,与选自阿替普酶和替奈普酶

的注射用纤维蛋白溶解剂联合。

新的磷杂环己烷类化合物和氮杂磷杂环己烷类化合物,它们的制备方法和包含它们的药用组合物

[0001] 本发明涉及新的磷杂环己烷和氮杂磷杂环己烷化合物、它们的制备方法以及含有它们的药用组合物。

[0002] 本发明的化合物为TAFIa (活化的凝血酶激活纤溶抑制剂) 抑制剂。

[0003] TAFI (也称为血浆羧肽酶原B、羧肽酶原R或羧肽酶原U) 是肝脏产生的60kDa的血浆糖蛋白,其以酶原形式循环。在凝血和纤维蛋白溶解过程中,凝血酶和纤溶酶将位于Arg92-Ala93键的区域的TAFI的前段裂解,将其转化为活性酶TAFIa,其于37℃的半衰期为8—15分钟。血栓调节蛋白 (存在于血浆和血管内皮细胞表面的辅因子) 能够促进凝血酶对所述前段的裂解 (Bouma BN和Meijers JC,Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (凝血酶激活的纤溶抑制剂),2003,Journal of Thrombosis and Haemostasis,1:1566—1574)。TAFIa通过裂解纤维蛋白纤维的C末端赖氨酸残基而负向调节纤维蛋白溶解,所述纤维蛋白纤维在由于痕量纤溶酶导致的纤维蛋白部分降解期间出现。在所述部分降解的纤维蛋白上的这些C-末端赖氨酸残基作为循环中的血浆纤溶酶原的配体和组织纤溶酶原激活剂 (tPA) 的配体,所述组织纤溶酶原激活剂是在血栓性缺血期间由内皮细胞产生的。因此,它们能够使得通过tPA将纤溶酶原定位转化为纤溶酶,同时不会干扰循环纤溶酶抑制剂a2-抗纤溶酶或干扰循环组织纤溶酶原激活剂抑制剂 (PAI-1)。因此,TAFIa导致的C-末端赖氨酸位点的裂解降低了纤溶酶产生的速度。然后,内源性纤溶受到抑制,同样也减少了在急性血栓形成后缺血期的患者中发生的动脉和静脉纤维蛋白的溶解以及治疗性溶栓溶解。因此,TAFIa抑制剂具有提高内源性和治疗性纤溶的可能性,可以作为抗血栓形成和纤溶药物而又不具有重大的出血风险,因为它们既不会干扰血小板激活,也不会止血过程中造成凝结。

[0004] 因此,可以设想,抑制TAFIa的特性使得本发明化合物能够治疗和预防有风险的患者中的血栓形成事件。

[0005] 它们在治疗、预防和二级预防血管并发症中有重要价值,更特别是用于心血管、肺和脑血管并发症,上述并发症与下列疾病有关:动脉粥样硬化血栓形成疾病、动脉粥样硬化症、糖尿病、高脂血症、高血压、慢性静脉疾病、与肥胖有关的代谢综合征或癌症。

[0006] 本发明化合物尤其可以用于治疗、预防和二级预防心肌梗塞、心绞痛、脑血管意外、主动脉瘤、下肢动脉炎、纤维变性疾病、静脉血栓形成和肺动脉栓塞。

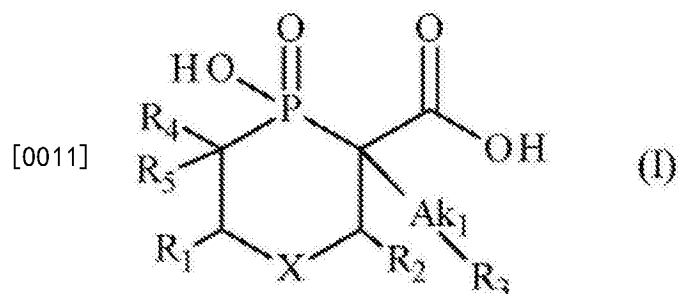
[0007] 血管风险因素和血管疾病 (例如高血压、肥胖、糖尿病、心脏病、脑血管疾病和高脂血症以及其导致的动脉粥样硬化) 在痴呆的发生中起到了重要作用,例如阿尔茨海默病和血管性痴呆 (Qiu C.,De Ronchi D.和Fratiglioni L.,痴呆的流行病学:最新进展 (The epidemiology of the dementias:an update),2007,Current Opinion in Psychiatry,20:380—385)。因此,本发明化合物也可以用于治疗 and/或预防痴呆,例如阿尔茨海默病和血管性痴呆。

[0008] TAFIa能够降低内源性溶解纤维蛋白的效能。因此,作为TAFIa抑制剂,本发明化合物可以用于注射用纤维蛋白溶解药物的急性治疗的辅助治疗,所述药物例如重组tPA (例如阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶、去氨普酶)、重组uPA或链激酶,它们均可以用于紧急状态

(例如心肌梗塞、脑血管意外)。

[0009] 本发明化合物能够增强那些注射用纤维蛋白溶解药物的活性,因此,可以使用它们而仅具有少量出血和神经毒性的风险(可以降低它们的剂量,因此,可以减少其不良反应)。

[0010] 本发明更特别涉及式(I)化合物、它们的光学异构体及其与可药用的酸形成的加成盐:



[0012] 其中:

[0013] Ak₁代表C₁-C₆-烷基链,

[0014] X代表-(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-, -N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-,

[0015] m代表0或1-4的整数,

[0016] R代表氢原子或选自下列的基团:C₁-C₆-烷基、-Ak₂-Ar₁、-Ak₂-Ar₁-Ar₂

[0017] 和-Ak₂-Ar₁-O-Ar₂、-Ak₂-环烷基或-Ak₂-OH,

[0018] Ak₂代表直链或支链C₁-C₆-烷基链,

[0019] Ar₁和Ar₂,其可以是相同或不同的,各自代表芳基或杂芳基,

[0020] 当X代表-(CH₂)_m-, -CH(R)-, -N(R)-, -CH₂-N(R)-或-N(R)-CH₂-时,R₁和R₂各自代表氢原子,

[0021] 或者当X代表-CH₂-N(R)-CH₂-时,R₁和R₂一起形成键,

[0022] R₃代表NH₂、Cy-NH₂、Cy-Ak₃-NH₂或哌啶-4-基,

[0023] Cy代表选自环烷基、芳基和杂芳基的基团,

[0024] Ak₃代表C₁-C₃-烷基链,

[0025] R₄和R₅,其可以是相同或不同的,各自代表氢原子或氟原子。

[0026] 芳基可以理解是指苯基、萘基或联苯基,其任选被一或多个相同或不同的选自下列的基团取代:卤素、羟基、氨基、任选被一或多个卤素原子取代的直链或支链(C₁-C₆)-烷基、甲基磺酰基、甲硫基、羧基、任选被一或多个卤素原子取代的直链或支链(C₁-C₆)-烷氧基、直链或支链(C₁-C₆)-氨基烷基,所述氨基烷基的氨基任选被1或2个直链或支链(C₁-C₆)-烷基取代。

[0027] 杂芳基可以理解是指含有1、2或3个选自氧、氮和硫的杂原子的具有5-12个环成员的单环芳族基团或双环芳族基团或部分芳族基团,应当理解,所述杂芳基可以任选被一或多个相同或不同的选自下列的基团取代:卤素、羟基、氨基、氧代、任选被一或多个卤素原子取代的直链或支链(C₁-C₆)-烷基、任选被一或多个卤素原子取代的直链或支链(C₁-C₆)-烷氧基、直链或支链(C₁-C₆)-氨基烷基,所述氨基任选被1或2个直链或支链(C₁-C₆)-烷基取代。

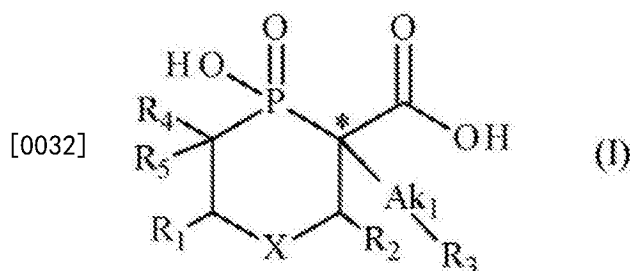
[0028] 在杂芳基中,可以提及的(不加任何限定)基团包括:吡啶基、噻吩基、呋喃基、咪唑

基、嘧啶基、吡唑基、吡咯基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡嗪基、哒嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、咪唑并吡啶基、异喹啉基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噁唑基、二氢吲哚基、二氢吲唑基、苯并二氧杂环戊烯基。

[0029] 环烷基可以理解为是指具有5—7个环成员的单环饱和烃基,应当理解,所述环可以任选被一或多个相同或不同的选自下列的基团取代:卤素、直链或支链(C₁-C₆)-烷基。在环烷基中,可以提及的(不加任何限定)基团包括环戊基、环己基、环庚基。

[0030] 光学异构体可以理解为非对映异构体和对映异构体。

[0031] 式(I)化合物具有至少一个不对称中心:



[0033] 当具有单个不对称中心的式(I)化合物的构型未被指定时,该化合物以两种对映体的混合物的形式获得。

[0034] 当具有两个不对称中心的式(I)化合物的构型未被指定时,该化合物以非对映异构体混合物的形式获得。

[0035] 在可药用酸中,可以提及的(不加任何限定)包括下列酸:盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、乙酸、三氟乙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、琥珀酸、戊二酸、富马酸、酒石酸、马来酸、柠檬酸、抗坏血酸、草酸、甲磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、樟脑酸。

[0036] 本发明的一个方面涉及式(I)化合物,其中Ak₁代表-(CH₂)₄-。

[0037] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物,其中X代表-N(R)-。

[0038] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物,其中X代表-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-,R代表选自下列的基团:-Ak₂-Ar₁、-Ak₂-Ar₁-Ar₂和-Ak₂-Ar₁-O-Ar₂。

[0039] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物,其中X代表-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-,R代表选自下列的基团:-Ak₂-Ar₁、-Ak₂-Ar₁-Ar₂和-Ak₂-Ar₁-O-Ar₂,Ak₂代表-CH₂-。

[0040] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物,其中R₁和R₂各自代表氢原子。

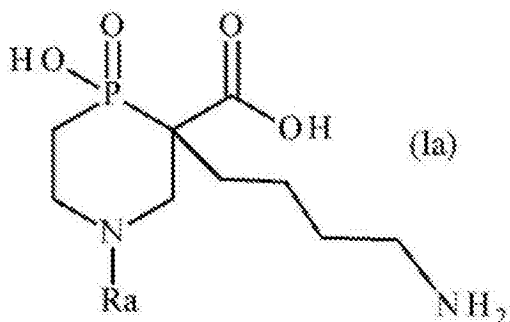
[0041] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物,其中R₃代表NH₂。

[0042] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物,其中R₄和R₅各自代表氢原子。

[0043] 本发明的另一方面涉及式(I)化合物,其中R₁、R₂、R₄和R₅各自代表氢原子,R₃代表NH₂,X代表-N(R)-、-CH₂-N(R)-、-N(R)-CH₂-或-CH₂-N(R)-CH₂-,R代表选自下列的基团:-Ak₂-Ar₁、-Ak₂-Ar₁-Ar₂和-Ak₂-Ar₁-O-Ar₂。

[0044] 本发明的另一方面涉及式(Ia)化合物,一种特定的式(I)化合物:

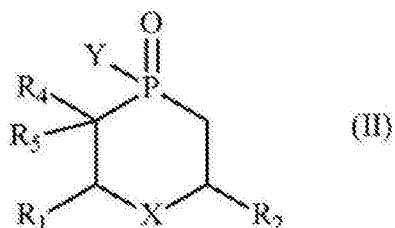
[0045]



[0046] 其中Ra代表选自-CH₂-Ar₁和-CH₂-Ar₁-Ar₂的基团,其中Ar₁和Ar₂如式(I)所定义。

[0047] 本发明还涉及式(I)化合物的制备方法,其采用式(II)化合物作为原料:

[0048]

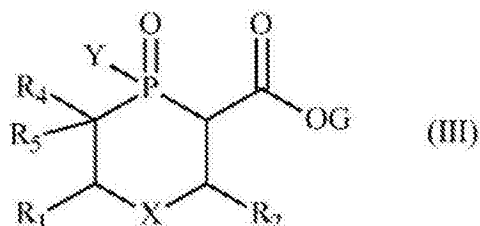


[0049] 其中X、R₁、R₂、R₄和R₅如式(I)所定义,Y代表直链或支链C₁-C₄-烷氧基或二烷基氨基,其中所述烷基为直链或支链的C₁-C₄烷基,

[0050] 将其在碱存在下与CO(OG)₂反应,其中G代表酸官能团的保护基团,例如烷基或苄基,优选叔-丁基或苄基,

[0051] 得到式(III)化合物:

[0052]

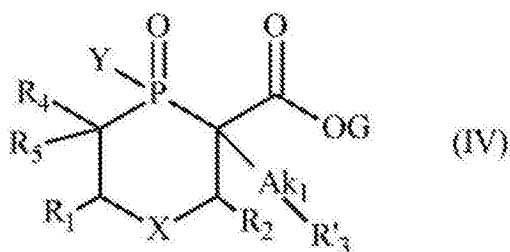


[0053] 其中X、Y、R₁、R₂和G如上文所定义,

[0054] 在碱存在下,将式(III)化合物与化合物Br-Ak₁-R'₃反应,其中Ak₁如式(I)所定义,R'₃代表N(Boc)₂、Cy-N(Boc)₂、Cy-Ak₃-N(Boc)₂或N-Boc-哌啶-4-基,

[0055] 得到式(IV)化合物:

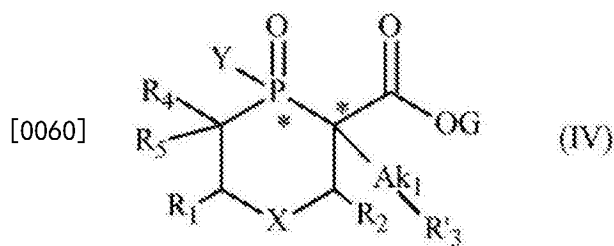
[0056]



[0057] 其中X、Y、R₁、R₂、G、Ak₁和R'₃如上文所定义,

[0058] 将其氨基、羧基和磷官能团脱保护,得到式(I)化合物或其与药学上可接受的酸的加成盐。

[0059] 式(IV)化合物具有至少两个不对称中心:

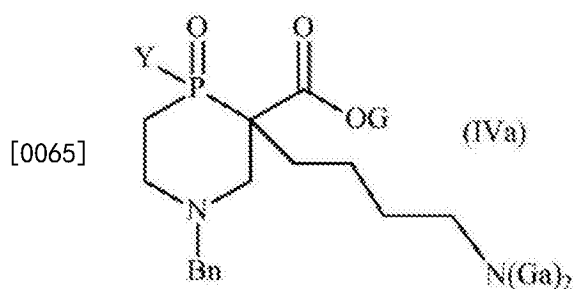


[0061] 式(IV)化合物的非对映异构体可以通过手性柱的方法分离,通过上述方法获得光学纯的式(I)化合物。

[0062] 用于八氢磷杂环戊二烯并(octahydrophospholo)[3,4-c]吡咯化合物的命名法(3aR*,4S*,6aS*)表示相对构型。这意味着该化合物是绝对构型(3aR,4S,6aS)和(3aS,4R,6aR)化合物的混合物形式。

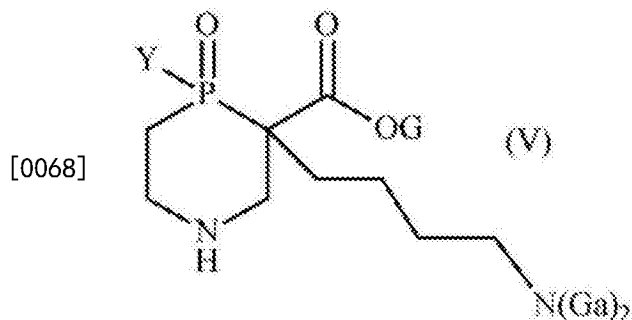
[0063] 本发明还涉及式(Ia)化合物的制备方法,该化合物是式(I)化合物的特定形式,

[0064] 采用式(IVa)化合物作为起始原料,该化合物是式(IV)化合物的特定形式:



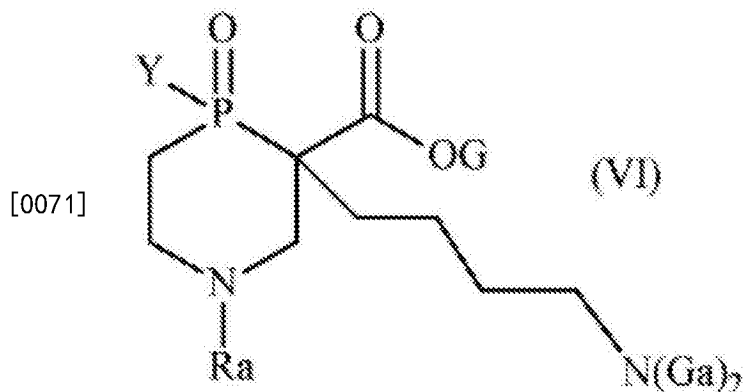
[0066] 其中Y和G如式(II)所定义,Ga代表氨基官能团的保护基团,例如Boc,

[0067] 将其脱苄基,得到式(V)化合物:



[0069] 其中Y、G和Ga如上文所定义,

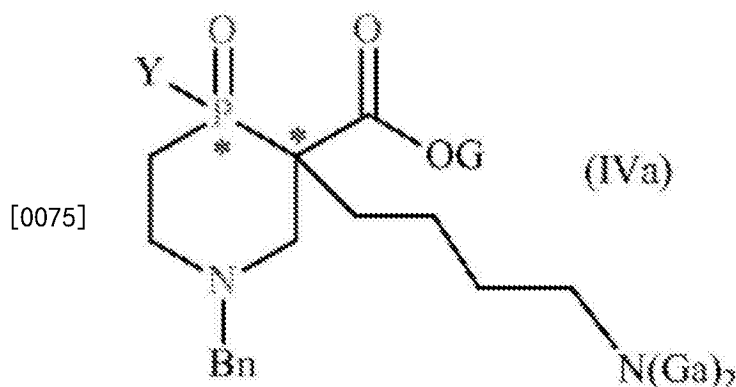
[0070] 然后将其与式R₆-CHO醛一起进行还原胺化反应,其中R₆代表-Ar₁或-Ar₁-Ar₂,其中Ar₁和Ar₂如式(I)所定义,得到式(VI)化合物:



[0072] 其中Y、G、Ga和Ra如上文所定义，

[0073] 将其氨基、羧基和膦官能团脱保护，得到式 (Ia) 化合物或其与可药用的酸的加成盐。

[0074] 式 (IVa) 化合物具有两个不对称中心：



[0076] 式 (IVa) 化合物的非对映异构体可以通过手性柱的方法容易地分离，通过上述方法获得光学纯的式 (Ia) 化合物。

[0077] 本发明的化合物为TAFIa抑制剂。

[0078] 因此，它们可以用于预防或治疗风险患者的血栓形成事件。它们在治疗和预防血管并发症中有重要价值，更特别是用于心血管、肺和脑血管并发症，上述并发症与下列疾病有关：动脉粥样硬化血栓形成疾病、动脉粥样硬化、糖尿病、高脂血症、高血压、慢性静脉疾病、与肥胖有关的代谢综合征或癌症。

[0079] 本发明的化合物尤其可以用于治疗、预防和二级预防心肌梗塞、心绞痛、任何起因的脑血管意外（特别是动脉粥样硬化性、心源性或房颤导致的意外）、主动脉瘤或下肢动脉炎、静脉血栓形成（特别是在接受插管的癌症患者中）和肺栓塞。

[0080] 血管风险因素和血管疾病（例如高血压、肥胖、糖尿病、心脏病、脑血管疾病和高脂血症以及因此导致的动脉粥样硬化）在痴呆的发生中起到了重要作用，例如阿尔茨海默病和血管性痴呆（Qiu C., De Ronchi D. 和 Fratiglioni L., 痴呆的流行病学：最新进展 (The epidemiology of the dementias: an update), 2007, Current Opinion in Psychiatry, 20:380—385)。因此，本发明化合物也可以用于治疗和/或预防痴呆，例如阿尔茨海默病和血管性痴呆。

[0081] TAFIa能够降低内源性溶解纤维蛋白的效能。因此，作为TAFIa抑制剂，本发明化合物可以用于注射用纤维蛋白溶解药物的急性治疗的辅助治疗，所述药物例如重组tPA（例如阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶、去氨普酶）、重组uPA或链激酶，它们均可以用于紧急状态（例如心肌梗塞、脑血管意外）。

[0082] 本发明化合物能够增强那些注射用纤维蛋白溶解药物的活性，因此，可以使用它们而仅具有少量出血和神经毒性的风险（可以降低它们的剂量，因此，可以减少其不良反应）。

[0083] 本发明还涉及药用组合物，其包含式 (I) 化合物以及一或多种惰性、无毒、可药用的赋形剂或载体。

[0084] 使用的剂量取决于患者的年龄和体重、给药途径、疾病的性质和严重程度以及所

采用的任何相关治疗,剂量范围为每天0.5mg至1000mg,分为一或多次给药。

[0085] 在本发明的药用组合物中,更特别可以述及的是那些适合于下列途径给药的组合物:口服、肠胃外(静脉内、肌肉或皮下)、经皮或透皮、鼻、直肠、经舌、眼或呼吸道给药,特别是片剂或糖衣剂、舌下片剂、明胶胶囊、胶囊、栓剂、霜剂、软膏、皮肤用凝胶剂、注射用或饮用制剂、气雾剂和滴眼剂或滴鼻剂。

[0086] 根据本发明的一个方面,所述药用组合物为注射用制剂,用于静脉内给药。

[0087] 根据本发明的另一方面,所述药用组合物为用于口服给药的片剂。

[0088] 除了式(I)化合物外,本发明的片剂还可以含有一或多种赋形剂或载体,例如稀释剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂、吸附剂、着色剂和甜味剂。

[0089] 可以提及的赋形剂或载体的示例包括:

[0090] ◆稀释剂:乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、甘油,

[0091] ◆润滑剂:二氧化硅、滑石粉、硬脂酸及其镁盐和钙盐、聚乙二醇,

[0092] ◆粘合剂:硅酸铝和硅酸镁、淀粉、明胶、黄芪胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和聚乙烯吡咯烷酮,

[0093] ◆崩解剂:琼脂、藻酸及其钠盐、泡腾混合物。

[0094] 式(I)活性成分在片剂中的重量百分比优选为5%—50%。

[0095] 根据本发明的一个方面,本发明的式(I)化合物可以与纤维蛋白溶解药物联合给药,更特别的是注射用纤维蛋白溶解药物,例如重组tPA(例如阿替普酶、替奈普酶、瑞替普酶或去氨普酶)、重组uPA或链激酶,或者与抗凝剂联合给药,例如华法令、达比加群酯、利伐沙班。

[0096] 联合给药可以是两种不同的药用组合物的同时或连续共同给药的形式,其中每种药用组合物含有一种活性成分(自由联合),或者可以是在同一药用组合物中的两种活性成分的固定联合给药形式。

[0097] 根据本发明的一个方面,式(I)化合物以注射剂的形式给药,与阿替普酶的注射剂自由联合。

[0098] 根据本发明的另一方面,式(I)化合物以注射剂的形式给药,与替奈普酶的注射剂自由联合。

[0099] 以下实施例说明了本发明。实施例中描述的化合物的结构已通过常规分光光度技术(红外、核磁共振、质谱)确定。

[0100] 缩写

[0101] AcOEt:乙酸乙酯

[0102] AIBN:偶氮二异丁腈

[0103] DCM:二氯甲烷

[0104] DEA:二乙胺

[0105] DIBALH:二异丁基氢化铝

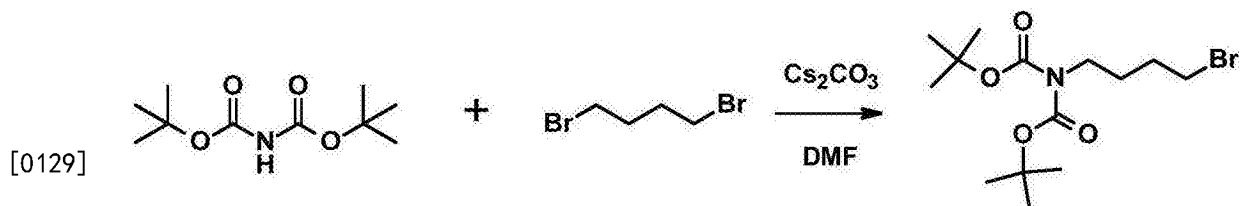
[0106] DMAP:二甲基氨基吡啶

[0107] DMF:二甲基甲酰胺

[0108] DMSO或dmsO:二甲基亚砷

[0109] OD:光密度

- [0110] EDTA:乙二胺四乙酸
 [0111] eq:摩尔当量
 [0112] HMPA:六甲基磷酰胺
 [0113] HPLC:高效液相色谱
 [0114] IR:红外
 [0115] LDA:二异丙基氨基锂
 [0116] LiHMDS:六甲基二硅氮烷锂或二(三甲基甲硅烷基)氨基锂
 [0117] MTBE:甲基叔-丁基醚
 [0118] RP:旋光率
 [0119] NMR:核磁共振
 [0120] TAFIa:活化的凝血酶激活纤溶抑制剂
 [0121] TEA:三乙胺
 [0122] TFA:三氟乙酸
 [0123] THF:四氢呋喃
 [0124] TMS:三甲基硅烷基
 [0125] tPA:组织纤溶酶原激活剂
 [0126] uPa:尿激酶纤溶酶原激活剂或尿激酶
 [0127] Xantphos:4,5-二(二苯基膦基)-9,9-二甲基咕吨
 [0128] 侧链的合成方法-方法I、J、K(中间体204-212)

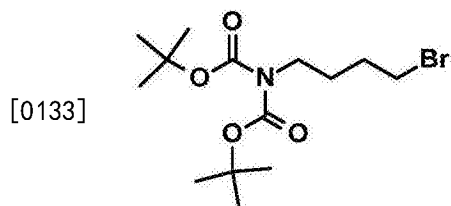


中间体 204

[0130] 方法I:

[0131] 于室温下、氩气环境中,将碳酸铯(60g,184mmol,2eq)分次加至亚氨基二甲酸二-叔-丁基酯(20g,92mmol)在1L DMF的溶液中。保持剧烈搅拌1小时,然后加入1,4-二溴丁烷(99.2g,459mmol,5eq)。于室温下24小时后,将反应混合物通过硅藻土过滤,减压浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用庚烷/AcOEt(100%至90:10)梯度洗脱。获得中间体204(26.1g,74.1mmol),为无色油状物形式,收率81%。

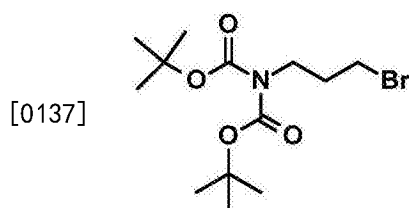
[0132] 中间体204



[0134] ¹H NMR: (CDCl₃, 400MHz) δ3.60 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 1.87 (quint., 2H), 1.73 (quint., 2H), 1.51 (s, 18H)。

[0135] IR:1790-1744-1693 cm^{-1} (C=O), 1125 cm^{-1} (C-O)。

[0136] 中间体205



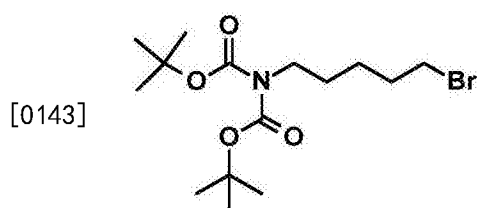
[0138] 根据上文中所述方法I,采用1,3-二溴丙烷作为起始原料,获得中间体205。

[0139] 分离产物,为无色油状物形式 (24.7g, 73.0mmol), 收率79%。

[0140] ^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.6 (m, 2H), 3.5 (t, 2H), 2.05 (quint., 2H), 1.51 (s, 18H)。

[0141] IR:1791-1744-1693 cm^{-1} (C=O), 1125 cm^{-1} (C-O)。

[0142] 中间体206



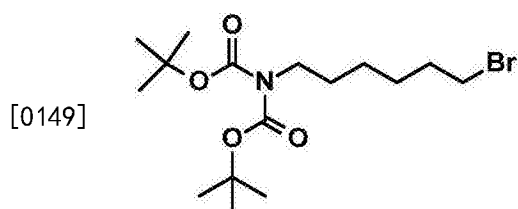
[0144] 根据上文中所述方法I,采用1,5-二溴戊烷作为起始原料,获得中间体206。

[0145] 获得为无色油状物形式的产物 (27.9g, 76.2mmol), 收率83%。

[0146] ^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.60 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.50 (s, 18H) ppm。

[0147] IR:1740, 1693 (C=O), 1787 cm^{-1} (C=O弱)。

[0148] 中间体207

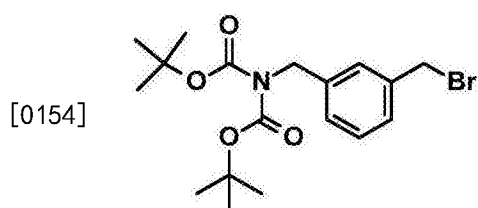


[0150] 根据上文中所述方法I,采用1,6-二溴己烷作为起始原料,获得中间体207。

[0151] ^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz) δ 3.58 (t, 2H), 3.40 (t, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.65-1.25 (m, 6H), 1.45 (m, 6H), 1.51 (s, 18H) ppm。

[0152] 方法J

[0153] 中间体208



[0155] 于室温下、氩气环境中,将亚氨基二甲酸叔丁基酯 (2.47g, 11.37mmol, 1eq) 分次加至在THF (25mL) 和DMF (3mL) 的混合物中的60%的NaH悬浮液 (0.682g, 17mmol, 1.5eq) 中。反

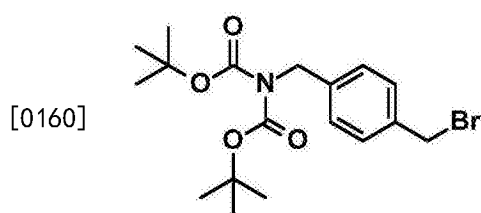
应混合物于室温下搅拌15分钟,然后于45℃温热45分钟。然后将该悬浮液加至1,3-二溴甲苯(3g,11.37mmol,1eq)的THF(100mL)溶液中。于室温下继续搅拌16小时。通过滴加10%的NH₄Cl溶液(100mL)将混合物水解。有机相用AcOEt(2×50mL)萃取,用饱和的NaCl溶液(50mL)洗涤,经硫酸镁干燥。减压蒸发除去溶剂,粗品产物经硅胶快速色谱纯化,采用庚烷/DCM(50:50-100%)梯度洗脱。获得为无色油状物形式的中间体208(2.07g,5.17mmol),收率45%。

[0156] ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ7.33 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), δ3.15 (t, 1H), 4.70/4.68 (2s, 4H), 1.40 (s, 18H)。

[0157] IR: 1790-1747-1699cm⁻¹ (C=O), 1224-1143-1110cm⁻¹ (C-O-C), 854-781-699cm⁻¹ (CH-Ar)。

[0158] MS:m/z 422 [M+Na]。

[0159] 中间体209



[0161] 根据上文中描述的方法J,采用1,4-二溴甲基苯作为起始原料,获得中间体209。

[0162] 获得白色固体(2.02g,5.05mmol),收率44%。

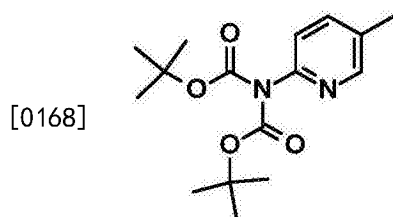
[0163] ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ7.40 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 4.69 (2s, 4H), 1.39 (s, 18H)。

[0164] IR: 1767-1693cm⁻¹ (C=O)。

[0165] MS:m/z 343 [M-C₄H₈]。

[0166] 方法K

[0167] 中间体210

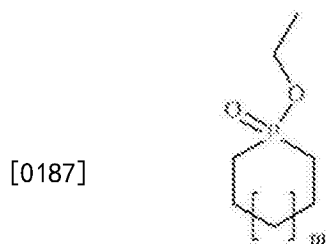


[0169] 于0℃、氩气环境中,将二异丙基乙胺(59.34g,462mmol,2eq)滴加至2-氨基-5-甲基吡啶(25g,230mmol)的DCM(450mL)溶液中。然后滴加(Boc)₂O溶液(125.5g,575mmol,2.5eq),随后加入N,N-二甲基氨基吡啶(28.1g,230mmol,1eq)。将反应混合物于室温下搅拌15小时。水层用AcOEt(2×400mL)萃取。合并有机相,用10%的NH₄Cl溶液(400mL)洗涤,用饱和的NaCl溶液(400mL)洗涤,用10%的NaHCO₃溶液(400mL)洗涤,最后用饱和的NaCl溶液(400mL)洗涤。有机相经硫酸镁干燥,减压蒸发除去溶剂。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用庚烷/AcOEt(90:10-75:25)梯度洗脱。获得为无色油状物形式的中间体210(32.78g,106.3mmol),收率46%。

[0170] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δppm 8.3 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.45 (s, 18H)

为油状物形式的步骤A1的化合物。

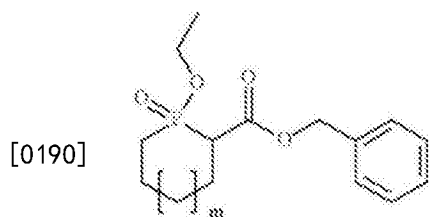
[0186] 步骤A2



$m = 0-4$

[0188] 于-78℃将1.06M的LiHMDS/THF溶液(220mL, 1.0eq)滴加至采用氩气脱气30分钟的步骤A1化合物(233mmol, 1eq)的THF(870mL)溶液中。加入后,将反应混合物于室温下搅拌2小时30分钟。然后反应物于0℃通过加入饱和的NaCl水溶液(870mL)骤冷。采用乙酸乙酯(3×800mL)萃取后,合并有机相,用饱和的NaCl溶液洗涤,经硫酸镁干燥,然后减压浓缩。随后将粗品产物在硅胶柱上经快速色谱纯化,采用DCM/EtOH 95:5的混合物作为洗脱液。获得为油状物形式的步骤A2化合物。

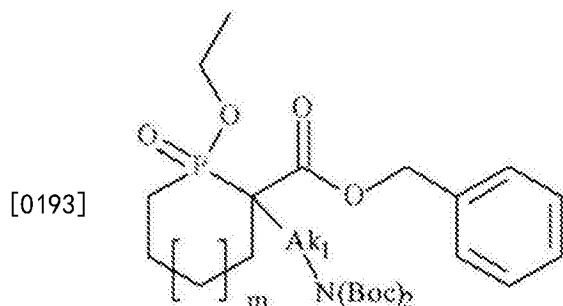
[0189] 步骤A3



$m = 0-4$

[0191] 于-70℃、在氩气流中,将LDA(6.4mL, 12.8mmol, 1.5eq)加至步骤A2化合物(8.5mmol, 1eq)的THF(20mL)溶液中。持续搅拌20分钟。然后滴加碳酸二苄基酯(2.88g, 11.9mmol, 1.4eq)的THF(11mL)溶液中。将混合物搅拌45分钟,然后第二次加入LDA(6.4mL, 12.8mmol, 1.5eq)。将溶液于-70℃搅拌2小时。然后滴加10%的NH₄Cl溶液(60mL)。将反应混合物的温度维持于-70℃。然后加入AcOEt(20mL),将反应混合物缓慢地温热至室温。然后将反应混合物用AcOEt(2×80mL)萃取。合并有机相,经硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。粗品产物在硅胶柱上经快速色谱纯化,采用DCM/EtOH梯度洗脱。获得为油状物形式的步骤A3化合物。

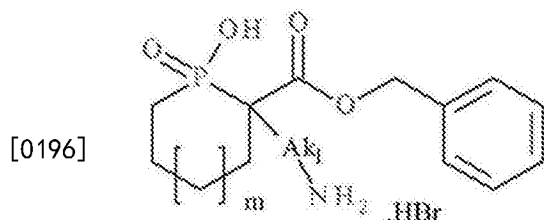
[0192] 步骤A4



m 、 Ak_1 如式(I)所定义

[0194] 于10℃、氩气环境中,将中间体204-212 (7.65mmol, 1.1eq.)的8mL DMSO溶液加至60%NaH (0.448g, 11.14mmol)的5mL DMSO悬浮液中,随后滴加步骤A3化合物 (6.96mmol, 1eq)的5mL DMSO溶液。当加入完成后,将反应混合物温热至室温并搅拌3小时。通过加入10%NH₄Cl (100mL)、然后加入AcOEt (100mL)于0℃处理。倾析后,水相用AcOEt (2×80mL)再萃取。合并有机相,用饱和的NaCl溶液 (2×80mL)洗涤,经硫酸镁干燥,过滤,减压浓缩。将粗品产物在硅胶柱上经快速色谱纯化,采用DCM/EtOH梯度洗脱。获得为无色油状物形式的步骤A4化合物,为非对映异构体混合物。

[0195] 步骤A5



[0197] 于0℃、氩气环境中,将溴三甲基硅烷 (0.721mL, 5.47mmol, 8eq)滴加至步骤A4化合物 (0.683mmol, 1.0eq)的DCM (30mL)溶液中。将混合物于室温下搅拌20小时。减压蒸发,然后采用叶轮泵30分钟将混合物蒸发至干。将混合物溶于MeOH (30mL),搅拌30分钟,随后减压蒸发,采用叶轮泵30分钟蒸发至干。将混合物再次溶于MeOH,搅拌并蒸发。该操作重复三次。获得为氢溴酸盐形式的步骤A5化合物,可以直接用于下一步氢化反应。

[0198] 步骤A6-实施例1-19

[0199] 将10%Pd/C (10mol%)加至步骤A5化合物的MeOH (15mL)溶液中。将混合物于室温下、氢气环境中搅拌18小时。通过Whatman玻璃漏斗滤除催化剂。将滤液蒸发至干。将12eq的TFA加至粗品产物中。产物在反相RP18柱上经快速色谱纯化,采用H₂O/MeCN/TFA梯度洗脱。冷冻干燥后,获得TFA盐的目标产物 (实施例1-19),为白色吸湿性固体形式。

[0200] 实施例1:2-(3-氨基丙基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环戊烷(phospholane)-2-甲酸,三氟乙酸盐

[0201] 根据上文中所述方法A,采用中间体205作为起始原料,获得实施例1。

[0202] ¹H NMR: (300MHz, dmsO-d₆) δppm 12-11 (s1, 1H), 8.3-7.3 (s1, 3H), 2.8 (q, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.8-1.4 (m, 8H)

[0203] ESI/FIA/HR和MS/MS:ESI+/-:注入 (infusion): [M+H]⁺=222.1

[0204] 元素分析:C=35.39 (35.83); H=5.44 (5.11); N=4.60 (4.18)

[0205] 实施例2:2-(4-氨基丁基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环戊烷-2-甲酸,三氟乙酸盐

[0206] 根据上文中所述方法A,采用中间体204作为起始原料,获得实施例2。

[0207] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 12.5 (s1, 1H), 7.75 (s1, 3H), 2.8 (q, 2H), 2.21-1.6 (m, 2H), 1.9-1.35 (m, 2H), 1.8-1.5 (m, 6H), 1.6-1.2 (m, 2H)

[0208] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=236.1041 (236.1051)

[0209] 元素分析:C=38.94 (37.83); H=5.81 (5.48); N=4.50 (4.01)

[0210] 实施例3:2-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环戊烷-2-甲酸,三氟乙酸盐

- [0211] 根据上文中所述方法A,采用中间体211作为起始原料,获得实施例3。
- [0212] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 13 (s1, 2H), 7.9 (s1, 3H), 7.7 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85-1.5 (m, 5H)
- [0213] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=271.0842$ (271.0847)
- [0214] 元素分析: C=41.20 (40.64); H=4.52 (4.20); N=8.06 (7.29)
- [0215] 实施例4: 2-(5-氨基戊基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环戊烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0216] 根据上文中所述方法A,采用中间体206作为起始原料,获得实施例4。
- [0217] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d_6) δ ppm 12.5 (s1, 1H), 2.78 (m, 2H), 1.8 to 1.4 (m, 4H), 7.68 (s1, 3H), 2.22/1.65 (m, 2H), 1.98/1.3 (m, 2H), 1.52 (t, 2H), 1.4 to 1 (m, 4H)
- [0218] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=250.1209$ (250.1208)
- [0219] 元素分析: C=39.69 (39.68); H=5.91 (5.83); N=4.37 (3.86)
- [0220] 实施例5: 2-(3-氨基丙基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷 (phosphinane)-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0221] 根据上文中所述方法A,采用中间体205作为起始原料,获得实施例5。
- [0222] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 13.0 (s1, 1H), 7.73 (s1, 3H), 2.77 (m, 2H), 1.93-1.66-1.44 (3* (m, 2+10H))
- [0223] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=236.1051$ (236.1051)
- [0224] 元素分析: C=38.07 (37.83); H=5.85 (5.48); N=4.11 (4.01)
- [0225] 实施例6: 2-(5-氨基戊基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0226] 根据上文中所述方法A,采用中间体206作为起始原料,获得实施例6。
- [0227] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.65 (s1, 3H), 2.75 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 1.0-1.85 (m, 14H)
- [0228] ESI/FIA/HR和MS/MS: ESI+/-: 注入: $[\text{M}+\text{H}]^+=264.1$
- [0229] 元素分析: C=40.84 (41.39); H=5.66 (6.14); N=3.76 (3.71)
- [0230] 实施例7: 2-(4-氨基丁基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0231] 根据上文中所述方法A,采用中间体204作为起始原料,获得实施例7。
- [0232] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.68 (s1, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.02 to 1.16 (m, 14H)
- [0233] ESI/FIA/HR和MS/MS: ESI+/-: 注入: $[\text{M}+\text{H}]^+=250.1$
- [0234] 元素分析: C=39.61 (39.68); H=5.71 (5.83); N=3.86 (3.86)
- [0235] 实施例8: 2-(4-氨基丁基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环庚烷 (phosphhepane)-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0236] 根据上文中所述方法A,采用中间体204作为起始原料,获得实施例8。
- [0237] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 13 to 11.5 (s1, 1H), 7.75 (s1, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.1 to 1.85 (m, 2H), 1.85 to 1.2 (m, 14H)
- [0238] ESI/FIA/HR和MS/MS: ESI+/-: 注入: $[\text{M}+\text{H}]^+=264.1$
- [0239] 实施例9: 2-[[4-(氨基甲基)苯基]甲基]-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环戊烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0240] 根据上文中所述方法A,采用中间体209作为起始原料,获得实施例9。

- [0241] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 13 to 12 (s1, 1H), 7.39 (d, 2H), 2.1 to 1.5 (m, 6H), 7.22 (d, 2H), 8.3 (s1, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.39/2.75 (dd, 2H)
- [0242] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=284.1048$ (284.1051)
- [0243] 元素分析: C=48.29 (48.84); H=5.45 (5.99); N=4.64 (4.38)
- [0244] 实施例10: 2-(5-氨基戊基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环庚烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0245] 根据上文中所述方法A, 采用中间体206作为起始原料, 获得实施例10。
- [0246] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 12 (s1, 1H), 7.68 (s1, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.12 to 1.9 (m, 2H), 1.87 to 1.11 (m, 16H)
- [0247] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=278.1518$ (278.1521)
- [0248] 元素分析: C=41.99 (42.97); H=6.38 (6.44); N=3.53 (3.58)
- [0249] 实施例11: 1-羟基-1-氧代-2-(2-哌啶-4-基乙基)-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0250] 根据上文中所述方法A, 采用N-Boc-4-溴乙基哌啶作为起始原料, 获得实施例11。
- [0251] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 12 (s1, 1H), 8.49-8.2 (2* (m, 2H), 3.24 (d1, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.94-1.65-1.45-1.2 (4* (m, 12H), 1.79 (t1, 2H), 1.39 (m, 1H), 1.2 (m, 2H)
- [0252] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=290.1526$ (290.1521)
- [0253] 元素分析: C=44.65 (44.67); H=5.93 (6.25); N=3.41 (3.47)
- [0254] 实施例12: 2-[[3-(氨基甲基)苯基]甲基]-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0255] 根据上文中所述方法A, 采用中间体208作为起始原料, 获得实施例12。
- [0256] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 8.19 (s1, 3H), 7.3 (m, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.32/2.97 (dd, 2H), 1.9 to 1.4 (m, 8H)
- [0257] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=298.12$ (298.120821)
- [0258] 元素分析: C=47.00 (46.72); H=4.82 (5.15); N=3.39 (3.41)
- [0259] 实施例13: 2-(6-氨基己基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0260] 根据上文中所述方法A, 采用中间体207作为起始原料, 获得实施例13。
- [0261] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.65 (s1, 3H), 2.77 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.8 to 1.14 (m, 16H)
- [0262] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=278.1522$ (278.15212)
- [0263] 元素分析: C=42.69 (42.97); H=6.26 (6.44); N=3.79 (3.58)
- [0264] 实施例14: 2-(4-氨基丁基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环辛烷 (phosphocane)-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0265] 获得根据上文中所述方法A, 采用中间体204作为起始原料, 实施例14。
- [0266] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.72 (s1, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.11 to 1.32 (m, 18H)
- [0267] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=278.1522$ (278.1521)
- [0268] 元素分析: C=43.34 (42.97); H=6.35 (6.44); N=2.91 (3.58)
- [0269] 实施例15: 2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐
- [0270] 根据上文中所述方法A, 采用中间体212作为起始原料, 获得实施例15。

[0271] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 13.5 to 12 (s1, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.87 (s1, 3H), 6.75 (s, 1H), 6.6 (d, 1H), 3.25/3 (m, 2H), 2 to 1.35 (m, 8H)

[0272] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=285.1012$ (285.1004)

[0273] 实施例16: 2-[2-(反式-4-氨基环己基)乙基]-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐

[0274] 根据上文中所述方法A, 采用[反式-4-(2-溴乙基)环己基]氨基甲酸叔丁基酯作为起始原料, 获得实施例16。

[0275] ^1H NMR: (300/400/500MHz, dms o-d6) δppm 7.9 (s1, 3H), 2.9 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.91-1.74 (2m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.29-0.95 (m, 4H), 1.11 (m, 4H), 1.09 (m, 1H)

[0276] ^{13}C NMR: (300/400/500MHz, dms o-d6) δppm 49.8, 36.8, 31.6, 30.8, 30.5, 30.5, 30.5, 23.6, 22.9

[0277] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=304.1648$ (304.1677)

[0278] 实施例17: 2-[2-(顺式-4-氨基环己基)乙基]-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐

[0279] 根据上文中所述方法A, 采用[顺式-4-(2-溴乙基)环己基]氨基甲酸叔丁基酯作为起始原料, 获得实施例17。

[0280] ^1H NMR: (400/500MHz, dms o-d6) δppm 7.9 (s1, 3H), 3.15 (m, 1H), 1.96-1.62 (2m, 2H), 1.94-1.73 (2m, 2H), 1.71-1.65 (2m, 2H), 1.68-1.65 (2m, 2H), 1.56-1.39 (m, 4H), 1.49-1.36 (2m, 2H), 1.38 (m, 1H), 1.23-1.16 (2m, 2H)

[0281] ^{13}C NMR: (400/500MHz, dms o-d6) δppm 173.3, 51, 47.9, 34, 31, 28.7, 27.9, 26.5, 26.5, 23.4, 21.6

[0282] ^{13}C NMR: (400/500MHz, dms o-d6) δppm 173.3, 51, 47.9, 34, 31, 28.7, 27.9, 26.5, 26.5, 23.4, 21.6

[0283] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=304.1671$ (304.1677)

[0284] 元素分析: C=45.47 (46.05); H=6.68 (6.52); N=3.58 (3.36)

[0285] 实施例18: 2-(5-氨基戊基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环辛烷-2-甲酸, 三氟乙酸盐

[0286] 根据上文中所述方法A, 采用中间体206作为起始原料, 获得实施例18。

[0287] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 12.0-11.0 (s1, 1H), 7.7 (m, 3H), 2.8 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.9-1.3 (m, 18H)

[0288] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=292.1656$ (292.1677)

[0289] 元素分析: C=44.17 (44.45); H=6.69 (6.71); N=3.42 (3.46)

[0290] 实施例19: 2-(5-氨基戊基)-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环壬烷(磷杂环壬烷)-2-甲酸, 三氟乙酸盐

[0291] 根据上文中所述方法A, 采用中间体206作为起始原料, 获得实施例19。

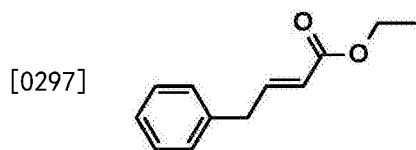
[0292] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 12.4-11 (s1, 1H), 7.7 (s1, 3H), 2.75 (t, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.9-1.2 (m, 20H)

[0293] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=306.1834$ (306.1834)

[0294] 元素分析: C=45.54 (45.82); H=6.98 (6.97); N=3.26 (3.34)

[0295] 方法B-磷杂环己烷类的合成

[0296] 步骤B1 (中间体6)

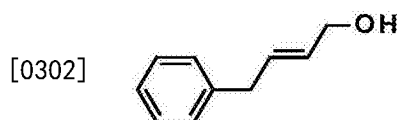


[0298] 于室温下,将(三苯基磷酰亚基)乙酸乙酯(Ethyl (triphenylphosphorylidene)acetate) (100g, 287mmol, 1.2eq) 分次加至苯乙醛(28.74g, 239mmol)的DCM(380mL)溶液中。将反应混合物于室温下搅拌20小时,然后将混合物真空浓缩。将残留物溶于庚烷(400mL),搅拌1小时,然后滤除不溶性成分。真空蒸发除去庚烷,获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用庚烷/DCM混合物(60:40)洗脱。获得为无色油状物形式的中间体6(27.25g, 143mmol),收率60%。

[0299] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.3 (t, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.2 (d, 2H), 7.1 (dt, 1H), 5.8 (d, 1H), 4.2 (quad, 2H), 3.5 (d, 2H), 1.3 (t, 3H)

[0300] IR (cm^{-1}): 1716, 1653

[0301] 步骤B2 (中间体7)

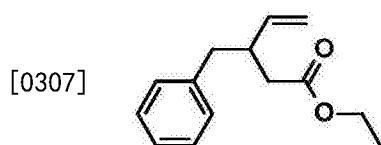


[0303] 于室温下、氩气环境中,将1M DIBALH的THF溶液(355mL, 355mmol)加至中间体6(28.35g, 149mmol)的DCM(375mL)溶液中。于0℃45分钟后,将反应混合物于室温下搅拌16小时。然后将反应混合物冷却至0℃,采用3N HCl(300mL)处理。将混合物用DCM(350mL)萃取,有机相用 H_2O (2×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,然后真空蒸发。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用庚烷/AcOEt混合物(75:25)洗脱。获得为无色油状物形式的中间体7(16.05g, 108mmol),收率72%。

[0304] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.1–7.4 (m, 5H), 5.65–5.9 (2m, 2H), 4.1 (d, 2H), 3.35 (d, 2H), 1.5 (m, 1H)

[0305] IR (cm^{-1}): 3600–3200, 1716, 1650

[0306] 步骤B3 (中间体8)



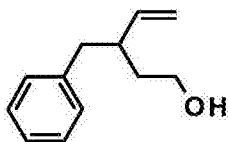
[0308] 将中间体7(3.7g, 25mmol)和原乙酸三乙酯(16.2g, 100mmol, 4eq)以及丙酸(5滴)的混合物在微波中(250W)于140℃搅拌1小时20分钟。将混合物溶于 Et_2O (300mL)和 H_2O (100mL)。然后将有机相用 H_2O (100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,然后真空浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用庚烷/AcOEt混合物(80:20)洗脱。获得为油状物形式的中间体8(4.53g, 20.7mmol),收率83%。

[0309] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.15–7.3 (m, 5H), 5.7 (m, 1H), 5 (m, 2H), 4.1 (q, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.7 (m, 2H), 2.25–2.4 (m, 2H), 1.25 (t, 3H)

[0310] IR (cm^{-1}): 1732, 699–747

[0311] 步骤B4 (中间体9)

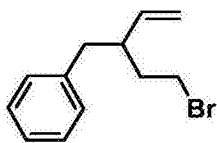
[0312]



[0313] 于0℃、氩气环境中,将LiAlH₄ (6.12g, 161mmol, 2eq) 分次加至中间体8 (17.58g, 80.5mmol) 的THF (275mL) 溶液中。将反应混合物于室温下搅拌16小时。通过加入H₂O (4.2mL), 然后采用20%的NaOH溶液 (3.4mL) 和H₂O (15.4mL), 使得过量的LiAlH₄水解。滤除沉淀物, 将滤液真空蒸发。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化, 采用庚烷/AcOEt混合物 (70:30) 洗脱。获得为无色油状物形式的中间体9 (8.09g, 45.9mmol), 收率57%。

[0314] 步骤B5 (中间体10):

[0315]



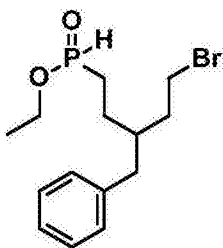
[0316] 于室温下, 将三苯膦 (24.07g, 91.8mmol, 2eq) 分次加至中间体9 (8.09g, 45.9mmol) 和CBr₄ (30.4g, 91.8mmol) 的Et₂O (325mL) 溶液中。将混合物搅拌16小时。过滤反应混合物, 将滤液真空蒸发。将残留物溶于庚烷 (250mL), 搅拌30分钟, 然后过滤。将滤液真空蒸发。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化, 采用庚烷作为洗脱液。获得为无色油状物形式的中间体10 (8.64g, 36mmol), 收率78%。

[0317] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δppm 7.28 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.53 (ddd, 1H), 5.02 (d, 1H), 5 (d, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 2.65 (d, 2H), 2.53 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.8 (m, 1H)

[0318] IR (cm⁻¹): 916, 739-698

[0319] 步骤B6 (中间体11)

[0320]



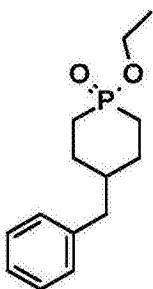
[0321] 于室温下、氩气环境中, 将原硅酸四乙基酯 (3.48g, 16.7mmol, 1eq) 加至次磷酸 (1.1g, 16.7mmol) 的乙腈 (25mL) 溶液中。将反应混合物回流加热2小时30分钟, 然后冷却至室温。将反应混合物用氩气脱气, 然后按顺序加入中间体10 (2g, 8.36mmol) 的MeCN (5mL) 溶液、Xantphos (0.048g, 0.0836mmol), 然后Pd₂dba₃ (0.038g, 0.0418mmol)。将混合物回流加热16小时。真空蒸发后, 获得的残留物经硅胶快速色谱纯化, 采用AcOEt作为洗脱液。获得为油状物形式的中间体11 (1.61g, 4.85mmol), 收率58%。

[0322] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm集中于6.95 (d, 1H), 7.3 (t, 2H), 7.2 (m, 3H), 4 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.59 (d, 2H), 1.9 (m, 1H), 1.78 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.21 (t, 3H)

[0323] IR (cm⁻¹): 2343

[0324] 步骤B7 (中间体12)

[0325]



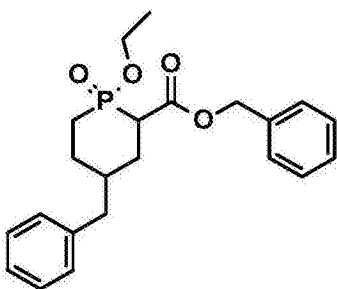
[0326] 在氩气环境下,将1.06M LiHMDS的THF溶液(4.53mL,4.8mmol,1eq)于-78℃滴加至中间体11(1.6g,4.8mmol)的50mL THF溶液中。将反应混合物于-78℃搅拌30分钟,然后于室温下搅拌4小时30分钟,随后采用饱和的NaCl溶液(50mL)处理。加入AcOEt(150mL)后,有机相经硫酸镁干燥,然后真空蒸发。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用DCM/EtOH混合物(95:5)作为洗脱液。获得为无色油状物形式的中间体12(0.889g,3.52mmol),收率73%。

[0327] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.3 (t, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.12 (d, 2H), 4.08 (m, 2H), 2.6/2.51 (2d, 2H), 2.1-1.8 (m, 4H), 1.8-1.55 (m, 3H), 1.5-1.3 (m+t, 5H)

[0328] IR (cm^{-1}): 3433

[0329] 步骤B8(中间体13)

[0330]



[0331] 于-78℃、氩气环境下,将2M LDA的THF溶液(2.6mL,5.2mmol,1.5eq)加至中间体12(0.875g,3.47mmol)的THF(10mL)溶液中。40分钟后,滴加碳酸二苄基酯(1.18g,4.85mmol)的THF(5mL)溶液。将反应混合物搅拌1小时,然后加入另一份1.5eq的2M LDA的THF溶液(2.6mL,5.2mmol)。于-78℃4小时后,将反应混合物水解,同时用10%的 NH_4Cl 水溶液(9mL)冷却。然后加入AcOEt(18mL)和10%的 NH_4Cl 水溶液(18mL)。返回室温后,将反应混合物用AcOEt(2×50mL)萃取。有机相经硫酸镁干燥,然后真空浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用DCM/EtOH混合物(97.5:2.5)作为洗脱液。获得为油状物形式的中间体13(0.996g,2.58mmol),收率74%。

[0332] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.4-7 (m, 10H), 5.18 (s, 2H), 4.15-3.9 (m, 2H), 3.2-2.8 (1dd, 1H), 2.58 (d, 2H), 2.3-1.4 (m, 7H), 1.25 (t, 3H)

[0333] IR (cm^{-1}): 1726

[0334] 步骤B9(中间体14)

[0335] 将中间体206(1.11g,3.03mmol,1.3eq)的DMSO(5mL)溶液和中间体13(0.9g,2.33mmol)的DMSO(4mL)溶液按顺序滴加至氢化钠(0.150g,3.75mmol,1.6eq)的DMSO(5mL)悬浮液中。于室温下搅拌4小时后,将反应混合物于0℃加至10% NH_4Cl 溶液(100mL)和AcOEt(100mL)的混合物(1:1)中。水相用AcOEt(2×50mL)再萃取。合并有机相,经硫酸镁干燥,然后真空浓缩。如此获得的中间体14无需进一步纯化可以直接使用。

[0336] 步骤B10 (中间体15和16)

[0337] 于室温下、氩气环境中,将TMSBr (3.68mL, 28mmol, 12eq) 加至中间体14 (1.56g, 2.33mmol) 的DCM (125mL) 溶液中。将反应混合物于室温下搅拌16小时,然后真空浓缩。将获得的油状物溶于MeOH (60mL), 搅拌30分钟,真空浓缩。将该相同的操作重复二次。获得的残留物通过反相色谱纯化,采用H₂O/MeCN/TFA作为梯度洗脱液。冷冻干燥后获得白色固体形式的中间体15 (0.423g, 0.95mmol), 然后16 (0.155g, 0.35mmol) (洗脱的顺序), 收率分别为41%和15%。中间体15和16的绝对构型没有确证。

[0338] 中间体15: 2-(5-氨基戊基)-4-苄基-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸苄基酯, 三氟乙酸盐-非对映异构体1, 外消旋的

[0339] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 12 (m, 1H), 7.75 (m, 3H), 7.35-7.05 (m, 10H), 5.18/5 (2d, 2H), 2.6 (m, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9-1.5 (m, 8H), 1.4 (m, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.8/0.52 (2m, 2H)

[0340] ¹⁹F NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm-74

[0341] IR (cm⁻¹): 3300-2500, 1716, 1678

[0342] 中间体16: 2-(5-氨基戊基)-4-苄基-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸苄基酯, 三氟乙酸盐-非对映异构体2, 外消旋的

[0343] ¹H NMR (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.4 (m, 5H), 7.25 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7 (d, 2H), 集中于5.11 (AB, 2H), 7.65 (m, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.4 (d, 2H), 1.95-1.1 (m, 15H)

[0344] ¹⁹F NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm-74

[0345] IR (cm⁻¹): 3300-2500, 1774, 1716, 1676

[0346] 实施例20: 2-(5-氨基戊基)-4-苄基-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 非对映异构体1, 外消旋的

[0347] 将中间体15 (0.413g, 0.74mmol) 在60mL的H₂O/MeOH混合物 (3:1) 中的溶液于室温下、氢气环境中在10%Pd/C (41mg) 存在下搅拌4小时。将反应混合物过滤, 然后真空浓缩。获得的残留物通过反相色谱纯化, 采用H₂O/MeCN作为梯度洗脱液。冷冻干燥后获得为白色固体形式的实施例20 (0.209g, 0.591mmol), 收率80%。

[0348] ¹H NMR: (500MHz, D₂O) δppm 7.3 (t, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 2.59/2.37 (m, 2H), 2.41 (t, 2H), 1.91/1.55 (m, 2H), 1.77/1.6 (m, 2H), 1.77/1.35 (m, 2H), 1.64/1.38 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.16/1.1 (m, 2H), 0.7 (m, 2H)

[0349] ¹³C NMR: (500MHz, D₂O) δppm 129.2, 128.2, 125.7, 42.5, 40, 35.5, 35.4, 31.3, 31.1, 30.2, 26, 25.9, 22.8

[0350] IR (cm⁻¹): 3300-2100, 1691, 1631, 1605

[0351] 元素分析: C=60.65 (61.18); H=7.58 (7.99); N=3.91 (3.96)

[0352] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=354.1831 (354.1834)

[0353] 实施例21: 2-(5-氨基戊基)-4-苄基-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 非对映异构体2, 外消旋的

[0354] 将中间体16 (0.148g, 0.265mmol) 在20mL的H₂O/MeOH混合物 (3:1) 中的溶液于室温下、氢气环境中在10%Pd/C (15mg) 存在下搅拌2小时30分钟。将反应混合物过滤, 然后真空浓缩。获得的残留物通过反相色谱纯化, 采用H₂O/MeCN作为梯度洗脱液。冷冻干燥后获得为

白色固体形式的实施例21 (0.053g, 0.15mmol), 收率56%。

[0355] ^1H NMR: (500MHz, D2O) δ_{ppm} 7.29 (t, 2H), 7.2 (d, 2H), 7.2 (t, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.81/1.33 (m) + (m, 1+1H), 1.78/1.29 (m) + (m, 1+1H), 1.69/1.31 (m) + (m, 1+1H), 1.68/1.27 (m) + (m, 1+1H), 1.41/1.19 (m) + (m, 1+1H), 1.38 (m, 2H), 1.2 (m, 2H)

[0356] ^{13}C NMR: (500MHz, D2O) δ_{ppm} 129.3, 128.2, 125.7, 43, 42.4, 40, 35.9, 34.6, 30.4, 29.4, 27, 26.7, 25

[0357] IR (cm^{-1}): 3250-1800, 1694+1661, 1618

[0358] 元素分析: C=61.18 (61.18); H=7.90 (7.99); N=3.96 (3.96)

[0359] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=354.1837$ (354.1834)

[0360] 根据上文中所述方法B, 通过用中间体204代替中间体206, 以相同的方法, 获得实施例22和23。

[0361] 实施例22: 2-(4-氨基丁基)-4-苄基-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 非对映异构体1, 外消旋的

[0362] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δ_{ppm} 7.7 (s1, 3H), 7.3 (dd, 2H), 7.2 (dd+t, 3H), 2.7 (m, 2H), 2.55-2.4 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.8-1.3 (m, 10H), 1.1-0.85 (m, 2H)

[0363] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=340.1677$ (340.1677)

[0364] 元素分析: C=51.00 (50.33); H=5.90 (6.00); N=3.22 (3.09)

[0365] 实施例23: 2-(4-氨基丁基)-4-苄基-1-羟基-1-氧代-1-磷杂环己烷-2-甲酸, 非对映异构体2, 外消旋的

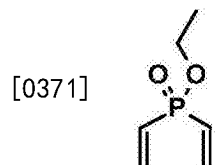
[0366] ^1H NMR: (300MHz, dmsO-d₆) δ_{ppm} 15.8 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.1 (d, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.6-2.35 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.75-1 (m, 12H)

[0367] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=340.1683$ (340.1677)

[0368] 元素分析: C=60.20 (60.17); H=7.34 (7.72); N=3.96 (4.13)

[0369] 氮杂磷杂环己烷类的合成

[0370] 中间体17



[0372] 中间体17采用文献V.Gouverneur等, J.Org.Chem.2005, 70, 10803中所述方法合成。

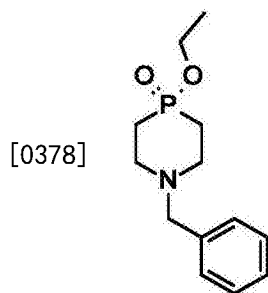
[0373] 于-78℃、氩气环境下, 将1M的乙烯基溴化镁的THF溶液 (170mL, 170mmol, 2eq) 加至二氯次磷酸乙酯 (10mL, 84.26mmol) 的100mL THF溶液中。于-78℃持续搅拌1小时。然后滴加EtOH (30mL), 将反应混合物温热至室温。然后将反应混合物减压浓缩, 获得的残留物经硅胶快速色谱纯化, 采用DCM/EtOH混合物 (96:4) 作为洗脱液。获得为无色油状物形式的中间体17 (6.37g, 43.6mmol), 收率52%。

[0374] ^1H NMR: (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.1-6.4 (m, 6H), δ 3.90 (q, 2H), δ 1.25 (t, 3H)。

[0375] IR (cm^{-1}): 3500 (OH (H₂O)), 1609 (C=C), 1210 (P=O), 1032和935 cm^{-1} (P-O)。

[0376] GC: t_r 5.83min.

[0377] 中间体18

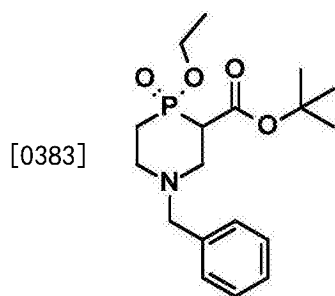


[0379] 在高压釜中、氩气环境下,将N-苄基胺(4.79mL,43.6mmol,1eq.)一次性加至中间体17的溶液(6.37g,43.6mmol)中。将反应混合物加热至100℃,搅拌16小时,减压浓缩。将残留物溶于AcOEt(100mL),有机相用饱和的NaCl溶液(3×100mL)洗涤,经硫酸镁干燥。蒸发除去溶剂,获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用DCM/EtOH混合物(95:5)作为洗脱液。获得为微黄色油状物形式的中间体18(8.68g,34.3mmol),收率79%。

[0380] ^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.31 (m, 5H), 4.08 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.35 (t, 3H)。

[0381] GC: t_r 12.29min.

[0382] 中间体19



[0384] 于-70℃、氩气环境下,将2M LDA(75.6mL,37.8mmol,1.5eq)的THF溶液加至中间体18(6.38g,25.19mmol)的THF(30mL)溶液中。于-70℃15分钟后,滴加Boc₂O(7.68g,35.3mmol,1.4eq)的30mL THF溶液。持续搅拌90分钟,然后滴加1.5eq的LDA(75.6mL,37.8mmol)。当加入完成后,将反应混合物于-70℃保持90分钟。加入饱和的NH₄Cl溶液(30mL)以及AcOEt(60mL),将反应混合物缓慢温热至室温。然后将产物用AcOEt(2×150mL)萃取。合并有机相,用饱和的NaCl溶液(2×150mL)洗涤,经硫酸镁干燥,减压浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用DCM/THF(95:5-40:60)作为梯度洗脱液。获得为微黄色油状物形式的中间体19(6.73g,19.04mmol),收率76%。

[0385] ^1H NMR: (CDCl_3 , 400MHz) δ 7.35 to 7.2 (m, 5H), δ 4.3 to 4.05 (m, 2H), δ 3.60 (dd, 2H), δ 3.3 to 2.5 (m, 5H), δ 2.1 to 1.8 (m, 2H), δ 1.50 (s, 9H), δ 1.35 (t, 3H)。

[0386] IR (cm^{-1}): 3500 (OH), 1721 (C=O), 1150 (P=O), 1032和935 (P-O)。

[0387] MS: m/z 355 [M+1]。

[0388] 方法C: 中间体19的烷基化方法

[0389] 于10℃、氩气环境下,将60%NaH(8mmol,1.6eq)分次加至中间体204-212(5mmol,1eq)的DMSO(10mL)溶液中。然后将中间体19(5mmol)的DMSO(5mL)溶液加至该悬浮液中,将混合物于室温下搅拌4小时。然后将反应混合物采用NH₄Cl水溶液(50mL)水解,用AcOEt(2×

100mL) 萃取。有机相用H₂O (2×100mL) 洗涤,经硫酸镁干燥,真空浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用DCM/AcOEt (90:10-50:50) 梯度洗脱。获得中间体20a-f,为4种非对映异构体的混合物。

[0390] 方法D:氨基和次膦官能团的去保护

[0391] 于室温下、氩气环境中,将TMSBr (7.92mL, 60mmol, 12eq) 滴加至中间体20a-f (5mmol) 的DCM (40mL) 溶液中。将混合物于室温下搅拌16小时,然后真空浓缩。将残留物溶于MeOH (40mL),于室温下搅拌20分钟,然后蒸发至干。将蒸发物溶于DCM (20mL),加入三氟乙酸 (44.6mL, 60mmol, 12eq)。将反应混合物于室温下搅拌10小时,然后真空浓缩。获得的残留物通过反相色谱纯化,采用H₂O/MeCN作为梯度洗脱液。冷冻干燥后获得为白色固体形式的最终产物(实施例24-30) (两性离子或TFA盐), 2种对映异构体的混合物。

[0392] 中间体20a: 3-{3-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丙基}-1-苄基-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0393] 根据上文中所述方法C,采用中间体19和205作为起始原料,获得中间体20a。

[0394] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.35-7.2 (m, 5H), 4 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 集中于3.52 (AB, 2H), 3-2.25 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.45/1.35 (2s, 27H), 1.2 (t, 3H), 1.2 (m, 2H)

[0395] 实施例24: 3-(3-氨基丙基)-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0396] 根据上文中所述方法D,采用中间体20a作为起始原料,获得实施例24。

[0397] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.5 (m, 5H), 集中于4.35 (AB, 2H), 3.75/3.35 (2m, 2H), 3.5/3.15 (2dd, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.3/1.8 (2m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 3H)

[0398] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=327.1478 (327.1473)

[0399] 元素分析: C=55.38 (55.21); H=6.85 (7.10); N=8.41 (8.58)

[0400] 中间体20b: 3-{4[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-苄基-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0401] 根据上文中所述方法C,采用中间体19和204作为起始原料,获得中间体20b。

[0402] ¹H NMR: (DMSO-d₆, 400MHz) δ7.30 (m, 5H), 3.97 (m, 2H), 3.63-3.43 (dd, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.93-2.33 (m, 2H), 2.79 to 2.47 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.36 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 0.83 (m, 2H)。

[0403] IR (cm⁻¹): 1744, 1711cm⁻¹ (C=O), 1276cm⁻¹ (P=O)。

[0404] 实施例25: 3-(4-氨基丁基)-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0405] 根据上文中所述方法D,采用中间体20b作为起始原料,获得实施例25。

[0406] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 8.2 (s1, 3H), 7.3 (m, 5H), 3.7/3.5 (2* (d, 1+1H), 3.05/2.4 (2* (m, 1+1H), 2.75/2.55 (2* (m, 1+1H), 2.7 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.6-1.1 (m, 7H)

[0407] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=341.1628 (341.1630)

[0408] 元素分析: C=55.99 (56.46); H=7.14 (7.40); N=8.13 (8.23)

[0409] 中间体20c: 3-{5-二(叔-丁氧基羰基)氨基}戊基}-1-苄基-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0410] 根据上文中所述方法C,采用中间体19和206作为起始原料,获得中间体20c。

[0411] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 7.32-7.2 (m, 5H), 3.99 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 集中于3.5 (AB, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.45/1.35 (2s, 27H), 1.35/1.15 (2m, 4H), 1.2 (t, 3H), 0.75 (m, 2H)

[0412] 实施例26: 3-(5-氨基戊基)-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0413] 根据上文中所述方法D, 采用中间体20c作为起始原料, 获得实施例26。

[0414] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δppm 7.5 (m, 5H), 集中于4.32 (AB, 2H), 3.7/3.35 (2m, 2H), 3.5/3.1 (2dd, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.2/1.78 (2m, 2H), 1.95/1.45 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

[0415] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=355.1792$ (355.1786)

[0416] 元素分析: C=58.04 (57.62); H=7.37 (7.68); N=7.95 (7.90)

[0417] 中间体20d: 1-苄基-3-({6-[二-叔-丁氧基羰基]氨基}吡啶-3-基)甲基)-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0418] 根据上文中所述方法C, 采用中间体19和211作为起始原料, 获得中间体20d。

[0419] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 8.18 (s, 1H), 7.4-7.25 (m, 6H), 7.18 (d, 1H), 4 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.58/3.5 (2d, 2H), 3-2.6 (m, 4H), 2.25/2.1 (2m, 2H), 1.4 (s, 27H), 1.2 (t, 3H)

[0420] 实施例27: 3-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0421] 根据上文中所述方法D, 采用中间体20d作为起始原料, 获得实施例27。

[0422] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δppm 7.51 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.4-7.25 (m, 5H), 6.75 (d, 1H), 集中于4.25 (AB, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.4 (dd+m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 2.7 (dd, 1H), 2.6 (dd, 1H), 2.28/1.85 (2m, 2H)

[0423] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=376.1418$ (376.1426)

[0424] 元素分析: C=57.18 (57.60); H=5.82 (5.91); N=11.25 (11.19)

[0425] 实施例28: 3-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0426] 根据上文中所述方法C和D, 采用中间体19和212作为起始原料, 中间体无需纯化, 获得实施例28。

[0427] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δppm 7.6 (d1, 1H), 7.4 (m, 5H), 6.55 (m, 2H), 4.6/4 (dd, 2H), 3.9-3.4 (m, 2H), 3.6/2.75 (dd, 2H), 3/2.7 (dd, 2H), 2.3/1.9 (m, 2H)

[0428] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=376.1428$ (376.1426)

[0429] 元素分析: C=56.70 (57.60); H=5.45 (5.91); N=10.87 (11.19)

[0430] 中间体20e: 1-苄基-3-(3-{{二-(叔-丁氧基羰基)氨基}甲基}-苄基)-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0431] 根据上文中所述方法C, 采用中间体19和208作为起始原料, 获得中间体20e。

[0432] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 7.4-7.3 (m, 5H), 7.15 (t, 1H), 7.1 (s1, 1H), 7.05/6.95 (d, 2H), 4.6 (s, 2H), 4 (m, 2H), 3.7/3.45 (dd, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.9/2.15 (m, 2H), 2.7/2.55 (dd, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.4 (s, 27H), 1.2 (t, 3H)

[0433] 实施例29:3-[[3-(氨基甲基)苯基]甲基]-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0434] 根据上文中所述方法D,采用中间体20e作为起始原料,获得实施例29。

[0435] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 7.3 (m, 5H), 7.3-7.05 (m, 4H), 4.4/3.95 (dd, 2H), 4 (dd, 2H), 3.8-3.3 (m, 2H), 3.55/2.75 (dd, 2H), 3/2.7 (dd, 2H), 2.2/1.8 (m, 2H)

[0436] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=389.1623 (389.1630)

[0437] 元素分析: C=61.37 (61.85); H=6.30 (6.49); N=7.05 (7.21)

[0438] 中间体20f:1-苄基-3-(4-{[二(叔-丁氧基羰基)氨基]甲基})苄基)-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲叔-丁基酸酯

[0439] 根据上文中所述方法C,采用中间体19和209作为起始原料,获得中间体20f。

[0440] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.35 (m, 5H), 6.99 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 4.6 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.95/2.22 (2*m, 2H), 2.75/2.49 (2*m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.35 (2*s, 27H), 1.18 (t, 3H)

[0441] ^{13}C NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 152, 138, 137, 135, 130, 128, 126, 82, 62, 60, 55.5, 50.5, 48.5, 34, 28, 24.5, 16

[0442] 实施例30:3-[[4-(氨基甲基)苯基]甲基]-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0443] 根据上文中所述方法D,采用中间体20f作为起始原料,获得实施例30。

[0444] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 7.2 (m, 5H), 7.1/7 (dd, 4H), 4.3/3.9 (dd, 2H), 4 (m, 2H), 3.7-3.25 (m, 2H), 3.45/2.65 (dd, 2H), 2.9/2.65 (dd, 2H), 2.15/1.75 (m, 2H)

[0445] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=389.1623 (389.1630)

[0446] 元素分析: C=61.41 (61.85); H=6.36 (6.49); N=7.40 (7.21)

[0447] 中间体20b:3-{4[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-苄基-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0448] 在氩气环境下,将DMSO (30mL) 和60%NaH (8.48g, 212mmol, 1.5eq) 按顺序加至配备机械搅拌的1L三颈烧瓶中。该烧瓶通过水浴保持水温。然后在5分钟内滴加中间体204 (54.6g, 155mmol, 1.1eq) 的DMSO (25mL) 溶液。随后滴加中间体19 (50g, 141.5mmol) 的DMSO (120mL) 溶液,保持温度低于20℃。当加入完成后,加入100mL无水THF同时保持持续搅拌。3小时后,将反应混合物通过冰水浴冷却,通过加入500mL饱和的NH₄Cl溶液水解。然后将混合物采用AcOEt (3×300mL) 萃取。然后合并有机相,用饱和的NaCl溶液 (2×300mL) 洗涤,经硫酸镁干燥,然后减压浓缩。将如此获得的微黄色残留物 (92.5g) 通过硅胶色谱纯化,采用CH₂Cl₂/AcOEt/MeOH混合物作为洗脱液。获得为白色固体形式的目标产物 (69.3g, 110.9mmol), 为4种非对映异构体的混合物,收率78%。

[0449] 方法E:通过氢解脱苄基的方法

[0450] 中间体21:3-{4[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0451] 于室温下、氩气流下,将中间体20b (73.6g, 117.8mmol)、乙醇 (1L)、Pd/C (7.36g, 10%重量比) 和37% HCl (7.85mL, 0.8eq) 按顺序加至2L烧瓶中。然后用氢气代替氩气。通过LC/MS监测反应。4小时后,反应完成,通过玻璃纤维滤除催化剂。将滤液蒸发至干获得黄色

油状物,将其溶于AcOEt (400mL) 和10%的NaHCO₃溶液 (400mL) 中。倾析后,水层用AcOEt (3×100mL) 萃取。合并有机相,然后用饱和的NaCl溶液 (400mL) 洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,获得预期的为白色固体形式的中间体21 (57.6g,107.7mmol),收率91%。

[0452] ¹H NMR: (DMSO-d₆,400MHz) δ4.05 to 3.85 (m,2H),3.45 (m,2H),3.1 to 2.6 (m,4H),2.3-1.7 (m,4H),1.45 (s,18H),1.40 (s,9H),1.20 (t,3H),1.5-0.9 (m,4H)。

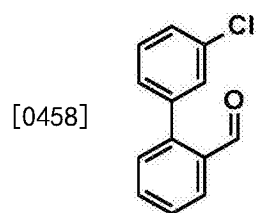
[0453] IR (cm⁻¹):3100-3500cm⁻¹ (OH),3314cm⁻¹ (NH),1712-1693cm⁻¹ (C=O)。

[0454] 方法L:通过Suzuki偶合反应合成醛Ar₂-Ar₁-CHO的方法

[0455] 根据下面所述方法制备非商业性醛:

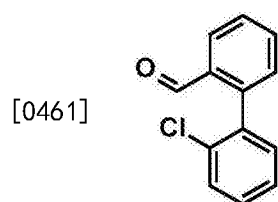
[0456] 于室温下、氩气环境中,将乙醇 (500mL)、硼酸Ar₂-B(OH)₂ (92.7mmol,1.2eq) 和溴芳基醛或溴杂芳基醛Br-Ar₁-CHO (77.3mmol) 按顺序加至1L烧瓶中。将溶液用氩气脱气15分钟。然后一次性加入Pd(PPh₃)₄ (1.78g,1.55mmol) 和Na₂CO₃ (92.7mL的2M水溶液,185mmol,2.4eq)。加入后,将反应混合物回流加热5小时。然后将混合物蒸发至干。将残留物溶于DCM (1L) 和H₂O (200mL)。倾析后,水层用DCM (200mL) 萃取。合并有机相,然后用饱和的NaCl溶液 (400mL) 洗涤,经硫酸镁干燥,减压浓缩。然后残留物经硅胶快速色谱纯化。获得目标产物,收率59-94%。

[0457] 中间体213



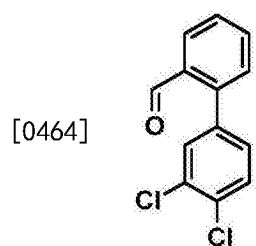
[0459] ¹H NMR: (400MHz,dmsO-d₆) δppm 9.89 (s,1H),7.94 (dd,1H),7.77 (td,1H),7.63 (t,1H),7.54 (d,1H),7.54/7.4 (2m,4H)

[0460] 中间体214



[0462] ¹H NMR: (400/500MHz,dmsO-d₆) δppm 9.72 (s,1H),7.96 (d,1H),7.79 (t,1H),7.65 (t,1H),7.6 (t,1H),7.48 (m,3H),7.4 (d,1H)

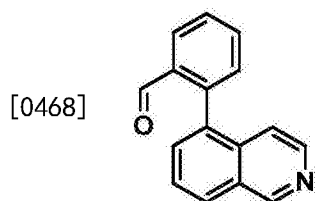
[0463] 中间体215



[0465] ¹H NMR: (400/500MHz,dmsO-d₆) δppm 9.91 (s,1H),7.95 (d,1H),7.78 (m,1H),7.78 (m,1H),7.74 (d,1H),7.64 (t,1H),7.53 (d,1H),7.44 (dd,1H)

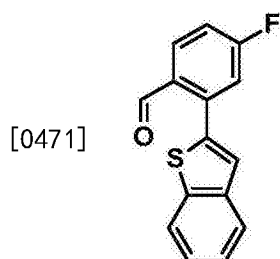
[0466] DEI (70eV) : [M]⁺. = 250

[0467] 中间体216



[0469] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 9.59 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.24 (d, 1H)

[0470] 中间体217

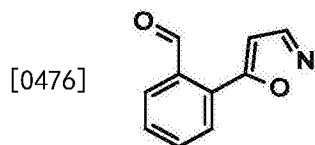


[0472] ¹H NMR: (400MHz, CDCl₃) δppm 9.2 (s, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (dd+s, 2H), 7.2 (td, 1H)

[0473] ¹⁹F NMR: (400MHz, CDCl₃) δppm -101.1

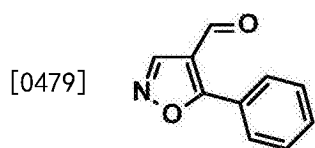
[0474] GC-EI (70eV) : [M]⁺. = 256

[0475] 中间体218



[0477] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 9.25 (s, 1H), 8.8 (d, 1H), 8 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.85/7.75 (2m, 2H), 7.05 (d, 1H)

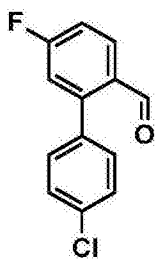
[0478] 中间体219



[0480] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 10.05 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.7 (m, 3H)

[0481] 中间体220

[0482]

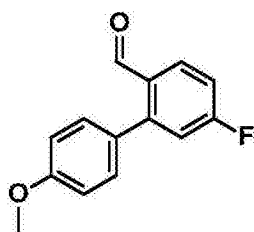


[0483] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.81 (s, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.58/7.52 (2d, 4H), 7.46 (td, 1H), 7.4 (dd, 1H)

[0484] GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 234$

[0485] 中间体221

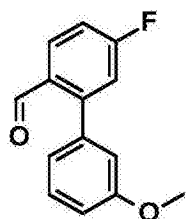
[0486]



[0487] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.82 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.38 (td, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.09 (d, 2H), 3.83 (s, 3H)

[0488] 中间体222

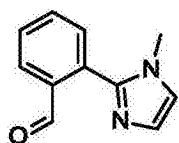
[0489]



[0490] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.82 (s, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.08/7.01 (2d1, 2H), 7.06 (s1, 1H), 3.82 (s, 3H)

[0491] 中间体223

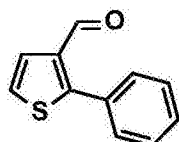
[0492]



[0493] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.9 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.68 (s, 3H)

[0494] 中间体224

[0495]

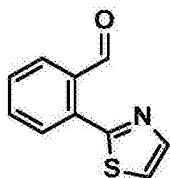


[0496] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.8 (s1, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.5 (d, 1H)

[0497] GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 188$

[0498] 中间体225

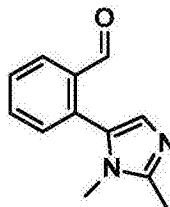
[0499]



[0500] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 10.35 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.79/7.67 (2*t, 2H)

[0501] 中间体226

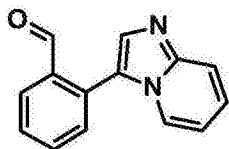
[0502]



[0503] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.9 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.4 (s, 3H), 2.4 (s, 3H)

[0504] 中间体227

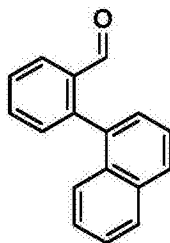
[0505]



[0506] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.85 (s, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.95 (m, 1H)

[0507] 中间体228

[0508]

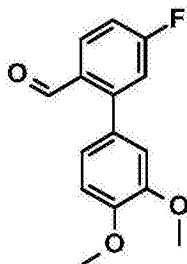


[0509] ^1H NMR: (400/500MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.53 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.83 (td, 1H), 7.71 (tt, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.57 (td, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.49 (td, 1H), 7.38 (dt, 1H)

[0510] ^{13}C NMR: (400/500MHz, dms o-d_6) δ ppm 192, 143.5, 135.5, 135, 134, 133, 132, 128.5, 128.5, 128, 128, 127, 127, 126.5, 125.5, 125

[0511] 中间体229

[0512]

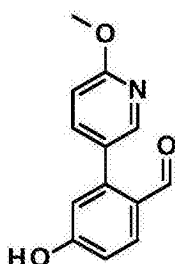


[0513] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.9 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.15 (m, 2H), 7 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 3.95 (2s, 6H)

[0514] DEI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 260$

[0515] 中间体230

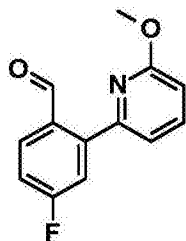
[0516]



[0517] ^1H NMR: (400MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ ppm 10.8 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 3.9 (s, 3H)

[0518] 中间体231

[0519]

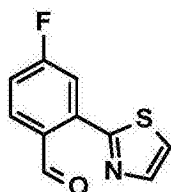


[0520] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10.2 (s, 1H), 8 (dd, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.2 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 3.95 (s, 3H)

[0521] GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 231$

[0522] 中间体232

[0523]

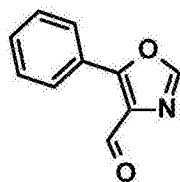


[0524] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10.5 (m, 1H), 8.1 (dd, 1H), 8 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.25 (td, 1H)

[0525] GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 207$

[0526] 中间体233

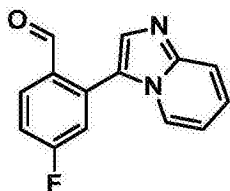
[0527]



[0528] ^1H NMR: (400MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ ppm 10 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.6 (m, 3H)

[0529] 中间体234

[0530]

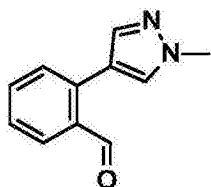


[0531] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 9.8 (s, 1H), 8.2 (dd, 1H), 8 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.3 (m, 3H), 6.95 (t, 1H)

[0532] GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 240$

[0533] 中间体235

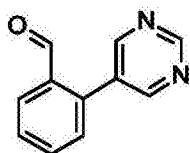
[0534]



[0535] ^1H NMR: (400MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ_{ppm} 10.15 (d, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.46 (td, 1H), 3.91 (s, 3H)

[0536] 中间体236

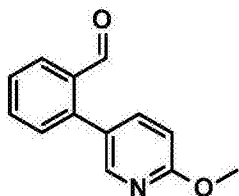
[0537]



[0538] ^1H NMR: (400MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ_{ppm} 10 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.05 (dd, 1H), 7.83 (td, 1H), 7.73 (td, 1H), 7.58 (dd, 1H)

[0539] 中间体237

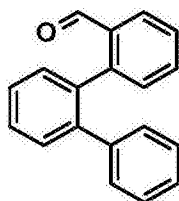
[0540]



[0541] ^1H NMR: (300MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ_{ppm} 9.9 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.75/7.6 (2*m, 2H), 7.55 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.9 (s, 3H)

[0542] 中间体238

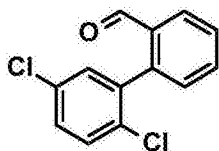
[0543]



[0544] ^1H NMR: (400/500MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ_{ppm} 9.64 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.17/7.03 (2*m, 5H)

[0545] 中间体239

[0546]

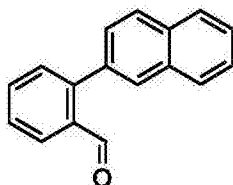


[0547] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 9.8 (s, 1H), 8 (d, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.4 (d, 1H)

[0548] GC-EI (70eV) : $[\text{M}]^+ = 250$

[0549] 中间体240

[0550]

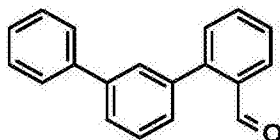


[0551] ^1H NMR: (400/500MHz, dms o-d6) δ ppm 9.95 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.02 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.8 (td, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.62 (td, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.6 (m, 2H)

[0552] ^{13}C NMR: (400/500MHz, dms o-d6) δ ppm 192, 134, 131.5, 129, 128, 128, 128, 128, 127.5, 127

[0553] 中间体241

[0554]

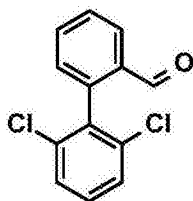


[0555] ^1H NMR: (400/500MHz, dms o-d6) δ ppm 9.98 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.72 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.44 (dt, 1H), 7.4 (t, 1H)

[0556] ^{13}C NMR: (400/500MHz, dms o-d6) δ ppm 192, 145.5, 140, 134, 133.5, 131, 129, 129, 128, 128, 128, 127.5, 127, 127, 127

[0557] 中间体242

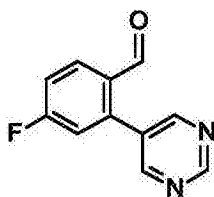
[0558]



[0559] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 9.77 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.82 (td, 1H), 7.7 (td, 1H), 7.6 (d, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.35 (dd, 1H)

[0560] 中间体243

[0561]

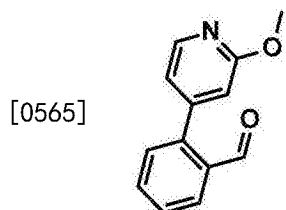


[0562] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 9.9 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.15 (dd,

1H), 7.55 (m, 2H)

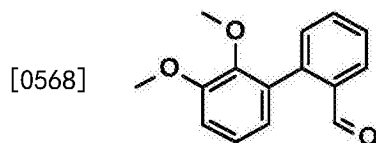
[0563] ^{19}F NMR: (400MHz, dms O -d $_6$) δ ppm-102.8

[0564] 中间体244



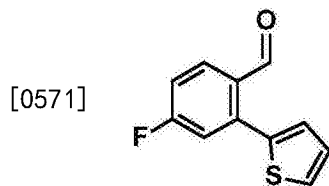
[0566] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 10 (s, 1H), 8.25 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.7 (td, 1H), 7.55 (td, 1H), 7.4 (dd, 1H), 6.9 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4 (s, 3H)

[0567] 中间体245



[0569] ^1H NMR: (400MHz, dms O -d $_6$) δ ppm 9.7 (s, 1H), 7.9 (dd, 1H), 7.75 (td, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.91 (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)

[0570] 中间体246

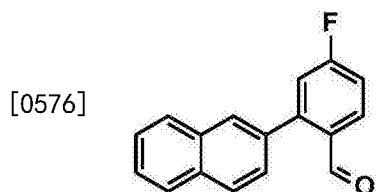


[0572] ^1H NMR: (300/400/500MHz, dms O -d $_6$) δ ppm 10.03 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.43 (td, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H)

[0573] ^{13}C NMR: (300/400/500MHz, dms O -d $_6$) δ ppm 190.2, 165, 140.3, 137.3, 131.2, 130.7, 130.6, 129, 128.4, 117.8, 115.9

[0574] ^{19}F NMR: (300/400/500MHz, dms O -d $_6$) δ ppm-103

[0575] 中间体247



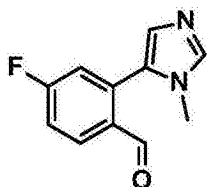
[0577] ^1H NMR: (300/400/500MHz, dms O -d $_6$) δ ppm 9.9 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.04-8.02 (m, 3H), 7.64 (dd, 1H), 7.61 (td, 2H), 7.51-7.47 (m, 2H)

[0578] ^{13}C NMR: (300/400/500MHz, dms O -d $_6$) δ ppm 190.4, 165, 148.3, 131.2, 130.6, 129.5-128.2, 128.2, 127.7, 127.1, 117.9/115.5

[0579] ^{19}F NMR: (300/400/500MHz, dms O -d $_6$) δ ppm-103.2

[0580] 中间体248

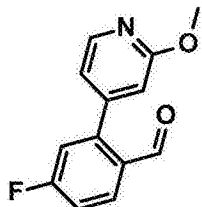
[0581]



[0582] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 9.88 (s, 1H), 8.1 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.1 (dd, 1H), 3.56 (s, 3H)

[0583] 中间体249

[0584]

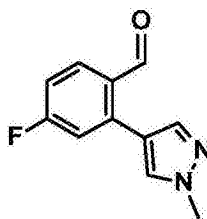


[0585] ^1H NMR: (400MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ_{ppm} 9.84 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.5 (td, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.1 (dd, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.91 (s, 3H)

[0586] ^{19}F NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} -101.2

[0587] 中间体250

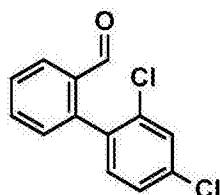
[0588]



[0589] ^1H NMR: (400MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ_{ppm} 10.1 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.3 (td, 1H), 3.91 (s, 3H)

[0590] 中间体251

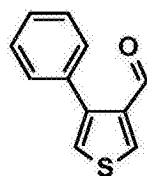
[0591]



[0592] ^1H NMR: (400MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ_{ppm} 9.76 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.79 (td, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.68 (td, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H)

[0593] 中间体252

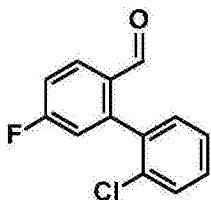
[0594]



[0595] ^1H NMR: (400MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ_{ppm} 9.84 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.5-7.3 (m, 5H)

[0596] 中间体253

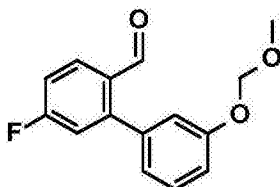
[0597]



[0598] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.64 (s, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.32 (dd, 1H)

[0599] 中间体254

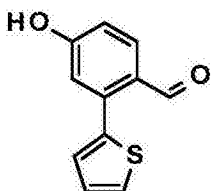
[0600]



[0601] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.8 (s, 1H), 8 (dd, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 7.1 (dd, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.4 (s, 3H)

[0602] 中间体255

[0603]

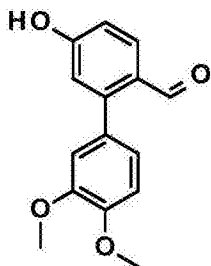


[0604] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 10.75 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.9 (s, 1H)

[0605] GC-EI (70eV) : $[M]^+ = 204$

[0606] 中间体256

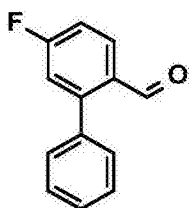
[0607]



[0608] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 10.6 (s, 1H), 9.7 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 7 (s, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.8 (s, 1H), 3.8 (2s, 6H)

[0609] 中间体257

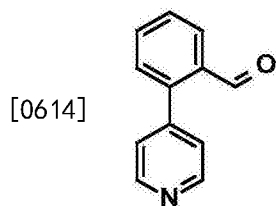
[0610]



[0611] ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) δ ppm 9.9 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.5/7.4 (未解析的峰, 5H), 7.21 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H)

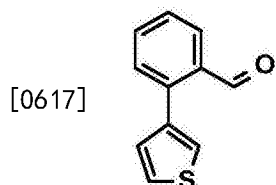
[0612] ^{19}F NMR: (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} -103.7

[0613] 中间体258



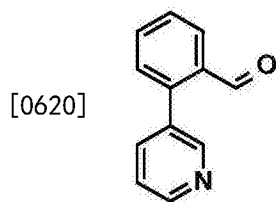
[0615] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 10 (s, 1H) , 8.73 (d, 2H) , 8.08 (dd, 1H) , 7.71 (dt, 1H) , 7.61 (dt, 1H) , 7.42 (dd, 1H) , 7.35 (d, 2H)

[0616] 中间体259



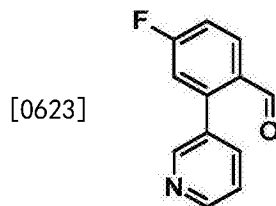
[0618] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 10.1 (d, 1H) , 8 (dd, 1H) , 7.62 (dt, 1H) , 7.48 (2*m, 2H) , 7.46 (dd, 1H) , 7.3 (dd, 1H) , 7.2 (dd, 1H)

[0619] 中间体260



[0621] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 9.99 (s, 1H) , 8.71 (dd, 1H) , 8.67 (d, 1H) , 8.07 (d1, 1H) , 7.75 (dt, 1H) , 7.7 (t1, 1H) , 7.59 (t1, 1H) , 7.44 (dd, 1H) , 7.43 (d1, 1H)

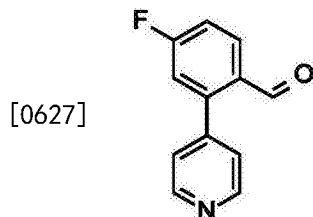
[0622] 中间体261



[0624] ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 9.9 (d, 1H) , 8.74 (dd, 1H) , 8.69 (dd, 1H) , 8.12 (dd, 1H) , 7.74 (ddd, 1H) , 7.47 (ddd, 1H) , 7.28 (m, 1H) , 7.15 (dd, 1H)

[0625] ^{19}F NMR: (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} -102.6

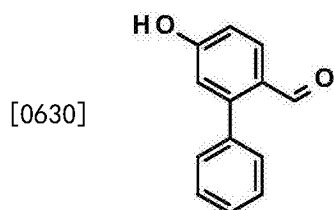
[0626] 中间体262



[0628] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 9.89 (s, 1H) , 8.75 (d, 2H) , 8.11 (dd, 1H) , 7.33 (d,

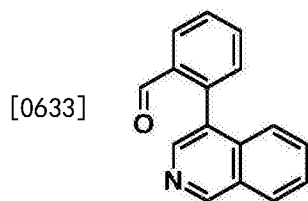
2H), 7.27 (td, 1H), 7.12 (dd, 1H)

[0629] 中间体263



[0631] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 9.82 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.85 (df, 1H), 5.72 (s, 1H)

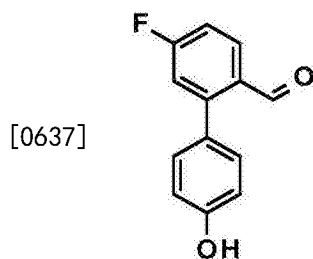
[0632] 中间体264



[0634] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 9.68 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.75 (dt, 1H), 7.67 (2*m, 2H), 7.65 (dt, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H)

[0635] GC-EI (70eV): $[\text{M}]^+ = 233.1$

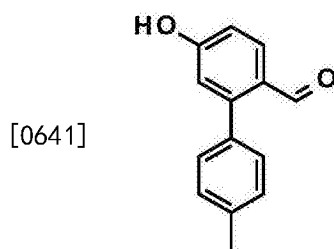
[0636] 中间体265



[0638] ^1H NMR: (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 9.9 (s, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (td, 1H), 7.1 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 5.3 (s, 1H)

[0639] ^{19}F NMR: (300MHz, CDCl_3) δ_{ppm} -102.4

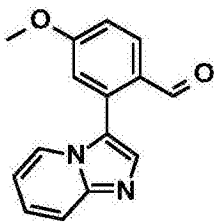
[0640] 中间体266



[0642] ^1H NMR: (400MHz, $\text{dmsO}-d_6$) δ_{ppm} 10.65 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.3 (s, 4H), 6.9 (dd, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.35 (d, 3H)

[0643] 中间体267

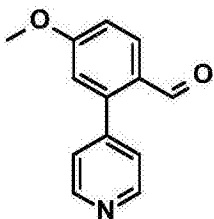
[0644]



[0645] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.8 (s, 1H), 8.2 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.2 (s, 1H), 6.95 (t, 1H), 3.9 (s, 3H)

[0646] 中间体268

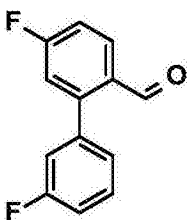
[0647]



[0648] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 8.69 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (d, 2H), 7 (d, 1H), 3.9 (s, 3H)

[0649] 中间体269

[0650]

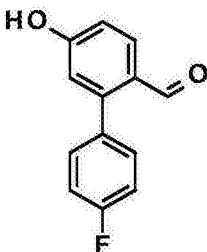


[0651] ^1H NMR: (300/400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.8 (s, 1H), 8 (dd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.3 (dd, 1H)

[0652] ^{19}F NMR: (300/400MHz, dms o-d_6) δ ppm -103.1, -111.7

[0653] 中间体270

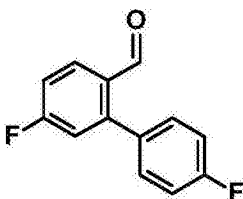
[0654]



[0655] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 10.75 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.45 (dd, 2H), 7.3 (dd, 2H), 6.93 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H)

[0656] 中间体271

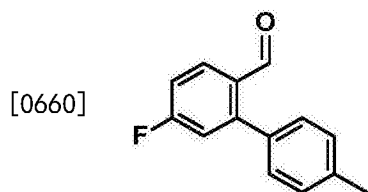
[0657]



[0658] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.88 (s, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.36 (dd, 2H), 7.19 (m,

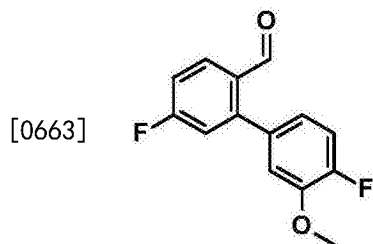
1H), 7.19 (dd, 2H), 7.11 (dd, 1H)

[0659] 中间体272



[0661] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.9 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.28 (dd, 4H), 7.16 (td, 1H), 7.12 (dd, 1H), 2.44 (s, 3H)

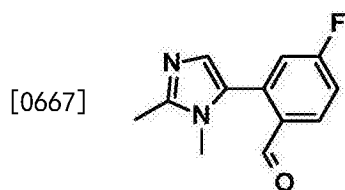
[0662] 中间体273



[0664] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d_6) δ ppm 9.82 (s, 1H), 8 (dd, 1H), 7.48-7.3 (m, 2H), 7.48-7.3 (m, 2H), 7 (ddd, 1H), 3.9 (s, 3H)

[0665] ^{19}F NMR: (400MHz, dmsO-d_6) δ ppm -104.4, -135.7

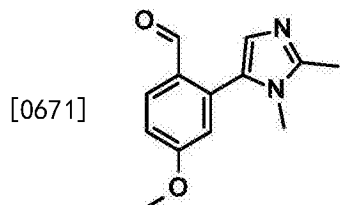
[0666] 中间体274



[0668] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d_6) δ ppm 9.8 (s, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

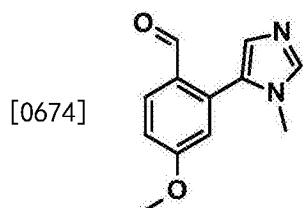
[0669] ^{19}F NMR: (400MHz, dmsO-d_6) δ ppm -102.9

[0670] 中间体275



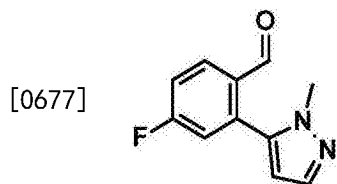
[0672] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d_6) δ ppm 9.7 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.4 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

[0673] 中间体276



[0675] ^1H NMR: (300/400MHz, dms o-d6) δ ppm 9.7 (s, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.03 (d, 1H), 7 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.54 (s, 3H)

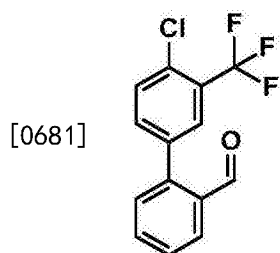
[0676] 中间体277



[0678] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.85 (s, 1H), 8.15 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.75 (s, 3H)

[0679] ^{19}F NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm -101.2

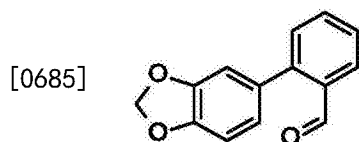
[0680] 中间体278



[0682] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 9.9 (s, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.78 (td, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.55 (dd, 1H)

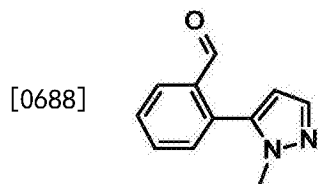
[0683] DEI (70eV): $[\text{M}]^+ = 284$

[0684] 中间体279



[0686] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 9.9 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.1 (s, 2H)

[0687] 中间体280

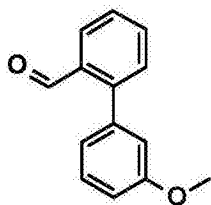


[0689] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 9.8 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.8 (t, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 6.41 (d, 1H), 3.69 (s, 3H)

[0690] ^{13}C NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 191, 138, 138, 136, 134, 133, 132, 130, 128, 109, 37

[0691] 中间体281

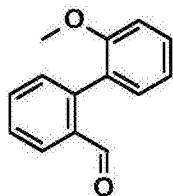
[0692]



[0693] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.9 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.98 (dd, 1H), 3.82 (s, 3H)

[0694] 中间体282

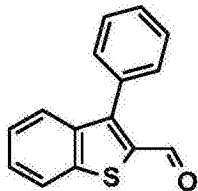
[0695]



[0696] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.66 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 3.69 (s, 3H)

[0697] 中间体283

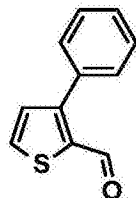
[0698]



[0699] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.86 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.7-7.55 (m, 1H), 7.7-7.55 (m, 5H), 7.52 (t, 1H)

[0700] 中间体284

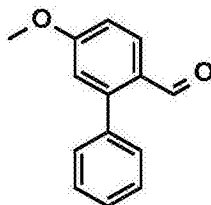
[0701]



[0702] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.82 (d, 1H), 8.17 (dd, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.43 (d, 1H)

[0703] 中间体285

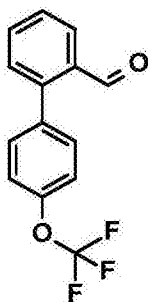
[0704]



[0705] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.85 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.5-7.37 (m, 5H), 7 (dd, 1H), 6.89 (df, 1H), 3.9 (s, 3H)

[0706] 中间体286

[0707]

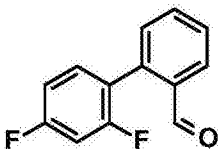


[0708] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.89 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.77 (t, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.53 (d, 1H), 7.49 (d, 2H)

[0709] ^{19}F NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} -55.59

[0710] 中间体287

[0711]

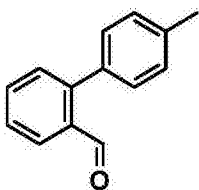


[0712] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 9.9 (d, 1H), 8.04 (dd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.01 (dt, 1H), 6.95 (dt, 1H)

[0713] ^{19}F NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} -109/-110

[0714] 中间体288

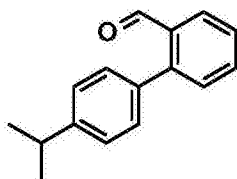
[0715]



[0716] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 10 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.63 (dt, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.29 (s, 4H), 2.43 (s, 3H)

[0717] 中间体289

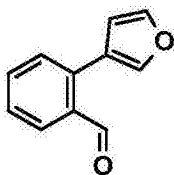
[0718]



[0719] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 10 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.32 (2*d, 4H), 4.48 (t, 1H), 2.99 (hept., 1H), 1.31 (d, 6H)

[0720] 中间体290

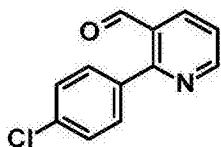
[0721]



[0722] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 10.27 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.61 (dt, 1H), 7.55 (2*m, 2H), 7.46 (2*m, 2H), 6.59 (dd, 1H)

[0723] 中间体291

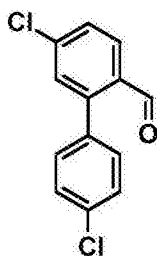
[0724]



[0725] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.99 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.82 (df, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.6 (2*d, 4H)

[0726] 中间体292

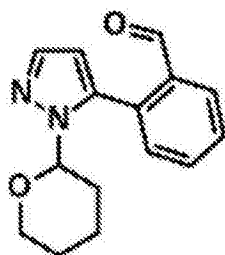
[0727]



[0728] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.85 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.5 (d, 2H)

[0729] 中间体293

[0730]



[0731] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.7 (s, 1H), 8 (dd, 1H), 7.8 (td, 1H), 7.7 (td, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 6.5 (d, 1H), 5 (dd, 1H), 3.8/3.25 (2m, 2H), 2.25/1.8 (2m, 2H), 1.9/1.5 (2m, 2H), 1.4 (m, 2H)

[0732] 方法F:采用中间体21为起始原料,用于还原胺化的通用方法(中间体22-127的合成)。

[0733] 于室温下、氩气流下,将中间体21 (14g, 26.2mmol)、无水DCM (280mL)、醛(中间体213-293) (39.3mmol, 1.5eq)和 MgSO_4 (14g)按顺序加至500mL三颈烧瓶中。搅拌1小时后,分次加入 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (8.32g, 39.3mmol, 1.5eq),将反应混合物于室温下保持16小时。通过LC/MS监测反应。通过微纤维过滤不溶性成分,用DCM (100mL)洗涤。然后滤液用水 (1x 200mL) 洗涤,然后用饱和的NaCl溶液 (2x 200mL) 洗涤。有机相经硫酸镁干燥,减压浓缩。然后将获得的油状物经硅胶快速色谱纯化 (330g),得到中间体22-127。

[0734] 实施例31:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0735] 根据上文中所述方法D,采用中间体21作为起始原料,获得实施例31。

[0736] ^1H NMR: (400MHz, D_2O) δ_{ppm} 3.5-3.65 (2m, 2H), 3.2 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.4 (m, 1H), 1.25 (m, 1H)

[0737] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=251.1154$ (251.1160)

[0738] 元素分析:C=42.65 (43.20) ;H=7.23 (7.65) ;N=11.24 (11.20)

[0739] 中间体22:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(3-氟-4-羟基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0740] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和3-氟-4-羟基苯甲醛作为起始原料,获得中间体22。

[0741] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.0 (d, 1H) , 6.88 (d, 2H) , 3.95 (m, 2H) , 3.5/3.33 (2*d, 2H) , 3.4 (m, 2H) , 2.85/2.3 (2*m, 2H) , 2.8/2.45 (dd, 2H) , 2-1.6 (m, 4H) , 1.42/1.35 (2*s, 27H) , 1.4 (m, 2H) , 1.2 (t, 3H) , 0.9 (m, 2H)

[0742] 实施例32:3-(4-氨基丁基)-1-[(3-氟-4-羟基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0743] 根据上文中所述方法D,采用中间体22作为起始原料,获得实施例32。

[0744] ^1H NMR: (300/400MHz, D $_{20}$) δ_{ppm} 7.24 (dd, 1H) , 7.12 (dd, 1H) , 7.03 (t, 1H) , 4.32/4.12 (2*d, 2H) , 3.68/3.3 (2*m, 2H) , 3.45/3.07 (2*m, 2H) , 2.92 (m, 2H) , 2.22/1.78 (2*m, 2H) , 1.92/1.58 (2*m, 2H) , 1.58/1.46 (2*m, 2H) , 1.23/1.1 (2*m, 2H)

[0745] ^{19}F NMR: (300/400MHz, D $_{20}$) δ_{ppm} -135.8

[0746] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =375.1455 (375.1480)

[0747] 元素分析:C=51.71 (51.34) ;H=6.44 (6.46) ;N=7.64 (7.48)

[0748] 中间体23:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0749] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2,4-二氟苯甲醛作为起始原料,获得中间体23。

[0750] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.44 (m, 1H) , 7.19 (m, 1H) , 7.07 (m, 1H) , 4 (m, 2H) , 3.57 (m, 2H) , 3-2.6/2.35 (m, 2H) , 3-2.6/2.52 (m, 2H) , 2.78 (m, 2H) , 2-1.6 (m, 2H) , 2-1.6 (m, 2H) , 1.39 (m, 27H) , 1.39 (m, 2H) , 1.2 (m, 3H) , 0.82 (m, 2H)

[0751] 实施例33:3-(4-氨基丁基)-1-[(2,4-二氟苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0752] 根据上文中所述方法D,采用中间体23作为起始原料,获得实施例33。

[0753] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ_{ppm} 7.51 (m, 1H) , 7.07 (m, 2H) , 4.37 (s1, 2H) , 3.69/3.33 (m, 2H) , 3.49/3.19 (m, 2H) , 2.95 (m, 2H) , 2.21/1.77 (m, 2H) , 1.95/1.49 (m, 2H) , 1.61 (m, 2H) , 1.28/1.14 (m, 2H)

[0754] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =377.1419 (377.1441)

[0755] 元素分析:C=50.66 (51.06) ;H=5.79 (6.16) ;N=7.37 (7.44)

[0756] 中间体24:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(3,5-二氟-4-羟基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0757] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和3,5-二氟-4-羟基-苯甲醛作为起始原料,获得中间体24。

[0758] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 10.1 (s1, 1H) , 6.63 (d, 2H) , 4.1-3.8 (m, 2H) , 3.58-3.3 (m, 2H) , 3.58-3.3 (m, 2H) , 3-2.6/2.3 (2*m, 2H) , 3-2.6/2.49 (2*m, 2H) , 2-1.5 (m, 2H) , 2-1.5 (m, 2H) , 1.4 (m, 2H) , 1.4/1.37 (2*s, 27H) , 1.2 (t, 3H) , 1.1-0.8 (m, 2H)

[0759] 实施例34:3-(4-氨基丁基)-1-[(3,5-二氟-4-羟基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0760] 根据上文中所述方法D,采用中间体24作为起始原料,获得实施例34。

[0761] ^1H NMR: (300/400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.1 (m, 2H), 4.33/4.12 (2*d, 2H), 3.69/3.31 (2*dd, 2H), 3.45/3.09 (2*dd, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.24/1.78 (2*m, 2H), 1.93/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.47 (2*m, 2H), 1.25/1.13 (2*m, 2H)

[0762] ^{19}F NMR: (300/400MHz, D2O) δ_{ppm} -132

[0763] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=393.1388$ (393.1390)

[0764] 元素分析: C=48.74 (48.98); H=5.90 (5.91); N=7.10 (7.14)

[0765] 中间体25:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[4-(二氟甲基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0766] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和4-(二氟甲基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体25。

[0767] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.55-7.4 (dd, 4H), 7 (t, 1H), 4.1-3.85 (m, 2H), 3.7-3.5 (dd, 2H), 3.35 (m, 2H), 3-2.25 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.8 (m, 2H)。

[0768] 实施例35:3-(4-氨基丁基)-1-[[4-(二氟甲基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0769] 根据上文中所述方法D,采用中间体25作为起始原料,获得实施例35。

[0770] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.7-7.6 (d, 4H), 6.85 (t, 1H), 4.5/4.3 (m, 2H), 3.8-3.65 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2-1.75 (m, 2H), 1.65-1.5 (m, 3H), 1.3-1.1 (m, 2H)

[0771] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 26

[0772] ^{19}F NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} -110

[0773] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=391.1583$ (391.1598)

[0774] 元素分析: C=51.85 (52.31); H=6.46 (6.45); N=7.04 (7.18)

[0775] 中间体26:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-羟基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0776] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和4-羟基-3-(三氟甲基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体26。

[0777] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 10.45 (未解析的峰, 1H), 7.4 (s1, 1H), 7.34 (d1, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.1-3.85 (m, 2H), 3.65-3.3 (m, 2H), 3.65-3.3 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.6 (m, 4H), 1.38 (m, 29H), 1.2 (t, 3H), 0.88 (m, 2H)

[0778] 实施例36:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[4-羟基-3-(三氟甲基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0779] 根据上文中所述方法D,采用中间体26作为起始原料,获得实施例36。

[0780] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.68 (df, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.38/4.2 (2*d, 2H), 3.7/3.3 (2*dd, 2H), 3.45/3.09 (2*dd, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.23/1.77 (2*m, 2H), 1.93/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.47 (2*m, 2H), 1.25/1.11 (2*m, 2H)

- [0781] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 425.1453$ (425.1453)
- [0782] 元素分析: C=48.19 (48.12); H=5.16 (5.70); N=6.72 (6.60)
- [0783] 中间体27: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(3-氯代-5-氟-4-羟基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [0784] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3-氯代-5-氟-4-羟基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体27。
- [0785] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 10.26 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.06/3.98 (2quad, 2H), 3.47 (AB, 2H), 3.42 (m, 2H), 3-2.26 (m, 4H), 1.94 (m, 4H), 1.41/1.37 (2s, 27H), 1.4 (m, 2H), 1.25/1.21 (2t, 3H), 0.92 (m, 2H)
- [0786] ^{19}F NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} -131.7
- [0787] ^{31}P NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} -43
- [0788] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 693.308$ (693.3083)
- [0789] 实施例37: 3-(4-氨基丁基)-1-[(3-氯代-5-氟-4-羟基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [0790] 根据上文中所述方法D, 采用中间体27作为起始原料, 获得实施例37。
- [0791] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ_{ppm} 7.3 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 4.31/4.12 (2*d, 2H), 3.69/3.3 (2*dd, 2H), 3.45/3.09 (2*dd, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.24/1.77 (2*m, 2H), 1.93/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.47 (2*m, 2H), 1.27/1.13 (2*m, 2H)
- [0792] ^{19}F NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ_{ppm} -131.6
- [0793] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 409.1091$ (409.1095)
- [0794] 元素分析: C=47.25 (47.01); H=5.75 (5.67); N=6.92 (6.85)
- [0795] 中间体28: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基甲基)-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [0796] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2,3-二氢苯并呋喃-5-甲醛作为起始原料, 获得中间体28。
- [0797] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.13 (d, 1H), 6.97 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.5 (t, 2H), 4 (m, 2H), 3.55-3.3 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 1.91 (m, 4H), 1.39 (m, 29H), 1.2 (t, 3H), 0.87 (m, 2H)
- [0798] 实施例38: 3-(4-氨基丁基)-1-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基甲基)-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [0799] 根据上文中所述方法D, 采用中间体28作为起始原料, 获得实施例38。
- [0800] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ_{ppm} 7.34 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 4.14/3.68 (dd, 2H), 3.68/3.28 (m, 2H), 3.47/3.06 (m, 2H), 3.22 (t, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.22/1.76 (m, 2H), 1.93/1.47 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.26/1.12 (m, 2H)
- [0801] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 383.1725$ (383.1735)
- [0802] 元素分析: C=55.92 (56.54); H=6.71 (7.12); N=7.17 (7.33)
- [0803] 中间体29: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-氧代-3H-1,3-苯并噁唑-6-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [0804] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3H-1,3-苯并噁唑-甲醛作为起始原料,

获得中间体29。

[0805] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 12.55 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 7 (d, 1H), 4 (m, 2H), 3.65 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05-2.3 (m, 4H), 2.05-1.8 (m, 4H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (3s, 27H), 1.25 (t, 3H), 0.9-0.7 (m, 2H)

[0806] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=682.3461$ (682.3468)

[0807] 实施例39: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-氧代-3H-1,3-苯并咪唑-6-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0808] 根据上文中所述方法D, 采用中间29体作为起始原料, 获得实施例39。

[0809] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 7.4 (s, 1H), 7.3 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 4.45/4.25 (2dd, 2H), 3.8-3.6 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.65-1.4 (m, 3H), 1.25/1.1 (2*m, 2H)

[0810] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=398.1455$ (398.1480)

[0811] 元素分析: C=51.17 (51.39); H=5.85 (6.09); N=10.49 (10.57)

[0812] 中间体30: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-(1H-苯并咪唑-5-基甲基)-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0813] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和1H-苯并咪唑-5-甲醛作为起始原料, 获得中间体30。

[0814] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 12.4 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.7-7.3 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.72/3.54 (2*d, 2H), 3.45-3.2 (m, 2H), 2.97/2.33 (2*m, 2H), 2.85/2.48 (2*m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.39/1.34 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.81 (m, 2H)

[0815] 实施例40: 3-(4-氨基丁基)-1-(1H-苯并咪唑-5-基甲基)-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0816] 根据上文中所述方法D, 采用中间体30作为起始原料, 获得实施例40。

[0817] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.77 (df, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 4.53/4.34 (2*d, 2H), 3.73/3.36 (2*m, 2H), 3.47/3.12 (2*m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.23/1.78 (2*m, 2H), 1.91/1.55 (2*m, 2H), 1.55/1.45 (2*m, 2H), 1.18/1.04 (2*m, 2H)

[0818] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=381.1692$ (381.1691)

[0819] 元素分析: C=54.46 (53.68); H=6.00 (6.62); N=14.67 (14.73)

[0820] 中间体31: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(2-氟-4-羟基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0821] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-氟-4-甲氧基-苯甲醛作为起始原料, 获得中间体31。

[0822] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.25 (t, 1H), 6.78 (2*m, 2H), 4.1-3.9 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.57/3.46 (2*d, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.93/2.32 (2*m, 2H), 2.81/2.47 (2*dd, 2H), 2-1.8 (m, 2H), 2-1.8 (m, 2H), 1.42/1.36 (2*s, 27H), 1.4 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 1-0.75 (m, 2H)

[0823] 实施例41: 3-(4-氨基丁基)-1-[(2-氟-4-羟基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0824] 根据上文中所述方法D, 采用中间体31作为起始原料, 获得实施例41。

[0825] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.21 (t, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 4.19 (dd, 2H), 3.58/3.19 (m, 2H), 3.38/3.04 (dd, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.1/1.65 (m, 2H), 1.84/1.5 (m, 2H), 1.5/1.38 (m, 2H), 1.17/1.04 (m, 2H)

[0826] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=375.1486$ (375.1485)

[0827] 元素分析: C=51.05 (51.34); H=5.28 (6.46); N=7.76 (7.48)

[0828] 中间体32: 3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-4-乙氧基-4-氧代-1-[(6-氧代-1H-吡啶-3-基) 甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0829] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和6-羟基吡啶甲醛作为起始原料, 获得中间体32。

[0830] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 11.45 (s, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.21 (df, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.1-3.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.32/3.19 (2*d, 2H), 2.9/2.28 (2*m, 2H), 2.8/2.44 (2*dd, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.42/1.38 (2*s, 27H), 1.4 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 1.1-0.85 (m, 2H)

[0831] 实施例42: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(6-氧代-1H-吡啶-3-基) 甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0832] 根据上文中所述方法D, 采用中间体32作为起始原料, 获得实施例42。

[0833] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ ppm 7.74 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.17 (AB, 2H), 3.69/3.31 (2m, 2H), 3.45/3.09 (2m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.24/1.79 (2m, 2H), 1.94/1.49 (2m, 2H), 1.61 (quint., 2H), 1.29/1.14 (2m, 2H)

[0834] ^{31}P NMR: (300MHz, D2O) δ ppm 25.8

[0835] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=358.1537$ (358.1531)

[0836] 元素分析: C=50.77 (50.42); H=6.41 (6.77); N=11.96 (11.76)

[0837] 中间体33: 3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-1-(1-苯并呋喃-5-基甲基)-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0838] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和5-甲酰基苯并呋喃作为起始原料, 获得中间体33。

[0839] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.98 (df, 1H), 7.55 (df, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.91 (df, 1H), 4.1-3.9 (m, 2H), 3.72/3.51 (2*d, 2H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.98/2.35 (2*dd, 2H), 2.81/2.48 (2*dd, 2H), 2-1.65 (m, 2H), 2-1.65 (m, 2H), 1.4/1.34 (2*s, 27H), 1.39 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 1-0.7 (m, 2H)

[0840] 实施例43: 3-(4-氨基丁基)-1-(1-苯并呋喃-5-基甲基)-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0841] 根据上文中所述方法D, 采用中间体33作为起始原料, 获得实施例43。

[0842] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.79 (df, 1H), 7.76 (df, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.31/4.5 (2*d, 2H), 6.91 (df, 1H), 3.72/3.33 (2*dd, 2H), 3.49/3.11 (2*dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.23/1.77 (2*m, 2H), 1.91/1.57 (2*m, 2H), 1.57/1.45 (2*m, 2H), 1.2/1.15 (2*m, 2H)

[0843] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=381.1577$ (381.1579)

[0844] 元素分析: C=56.67 (56.84); H=6.52 (6.62); N=7.42 (7.36)

[0845] 中间体34: 3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-4-乙氧基-1-[(4-羟基-2-甲基

苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0846] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和4-甲氧基-2-甲基苯甲醛作为起始原料,获得中间体34。

[0847] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 7.05 (d, 1H), 6.75 (df, 1H), 6.69 (dd, 1H), 4.1-3.9 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.5/3.3 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.9/2.41 (2*m, 2H), 2.8/2.29 (2*m, 2H), 2.3 (2*s, 3H), 2.02-1.79 (未解析的峰, 2H), 2.02-1.79 (未解析的峰, 2H), 1.42/1.36 (2*s, 27H), 1.32 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

[0848] 实施例44: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基-2-甲基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0849] 根据上文中所述方法D,采用中间体34作为起始原料,获得实施例44。

[0850] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.25 (d, 1H), 6.81 (df, 1H), 6.77 (dd, 1H), 4.29/4.22 (2*d, 2H), 3.69/3.32 (2*dd, 2H), 3.49/3.18 (2*dd, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19/1.75 (2*m, 2H), 1.94/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.5 (2*m, 2H), 1.27/1.12 (2*m, 2H)

[0851] ^{31}P NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 26

[0852] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =371.1739 (371.1735)

[0853] 元素分析: C=54.81 (55.13); H=6.88 (7.35); N=7.52 (7.56)

[0854] 中间体35: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(2-氯代-4-氟苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0855] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-氯代-4-氟苯甲醛作为起始原料,获得中间体35。

[0856] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 7.5 (dd, 1H), 7.35 (dd, 1H), 7.2 (dd, 1H), 4.1-3.9 (quad., 2H), 3.65-3.55 (d, 2H), 3.4-3.3 (m, 2H), 2.9-2.35 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 1.55-1.35 (m, 2H), 1.4-1.35 (s, 27H), 1.2 (t, 3H), 0.85-0.75 (m, 2H)

[0857] ^{31}P NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 45

[0858] ^{19}F NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm -112

[0859] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =677.3146 (677.3133)

[0860] 实施例45: 3-(4-氨基丁基)-1-[(2-氯代-4-氟苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0861] 根据上文中所述方法D,采用中间体35作为起始原料,获得实施例45。

[0862] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.56 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.18 (td, 1H), 4.43 (s1, 2H), 3.7/3.4 (m, 2H), 3.5/3.26 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.22/1.78 (m, 2H), 1.95/1.62 (m, 2H), 1.62/1.5 (m, 2H), 1.28/1.12 (m, 2H)

[0863] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =393.1149 (393.1146)

[0864] 元素分析: C=49.40 (48.93); H=5.31 (5.90); N=7.17 (7.13)

[0865] 中间体36: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0866] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-(4-氟苯基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体36。

[0867] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 7.5-7.2 (m, 4H), 7.5-7.2 (m, 4H), 4.08-3.73 (m,

2H), 3.52/3.3 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.8-2.62/2.33 (2*m, 2H), 2.8-2.62/2.2 (2*m, 2H), 1.98-1.63 (m, 2H), 1.98-1.63 (m, 2H), 1.4/1.32 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.21/1.18 (2*t, 3H), 0.9-0.6 (m, 2H)

[0868] 实施例46: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0869] 根据上文中所述方法D, 采用中间体36作为起始原料, 获得实施例46。

[0870] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.6 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.24 (dd, 2H), 4.41/4.29 (dd, 2H), 3.39/3.1 (2*m, 2H), 3.19/2.88 (2*m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.09/1.65 (2*m, 2H), 1.85/1.59 (2*m, 2H), 1.59/1.35 (2*m, 2H), 1.2-1 (m, 2H)

[0871] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=435.1850$ (435.1848)

[0872] 元素分析: C=60.73 (60.82); H=5.96 (6.50); N=6.73 (6.45)

[0873] 中间体37: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(2-氟苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0874] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-(2-氟苯基)苯甲醛作为起始原料, 获得中间体37。

[0875] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.52 (d, 1H), 7.45/7.42 (t, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.2 (d, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.5-3.2 (m, 2H), 3.5-3.2 (m, 2H), 2.67/2.29 (m, 2H), 2.67/2.13 (m, 2H), 1.95-1.6 (m, 2H), 1.95-1.6 (m, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.38 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

[0876] 实施例47: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2-氟苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0877] 根据上文中所述方法D, 采用中间体37作为起始原料, 获得实施例47。

[0878] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.66 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.28 (t, 1H), 4.6-4 (未解析的峰, 2H), 3.7-2.7 (未解析的峰, 2H), 3.7-2.7 (未解析的峰, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.14/1.69 (m, 2H), 1.87/1.37 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.15/1.06 (m, 2H)

[0879] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=435.1855$ (435.1848)

[0880] 元素分析: C=60.87 (60.82); H=6.12 (6.50); N=6.42 (6.45)

[0881] 中间体38: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(2,5-二氯代苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0882] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-(2,5-二氯代苯基)苯甲醛作为起始原料, 获得中间体38。

[0883] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.65-7.1 (m, 7H), 4.05-3.85 (m, 2H), 3.5-3.2 (m, 4H), 2.8-2.3 (m, 4H), 2.2-1.65 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.8-0.5 (m, 2H)

[0884] 实施例48: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2,5-二氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0885] 根据上文中所述方法D, 采用中间体38作为起始原料, 获得实施例48。

[0886] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.7-7.3 (m, 7H), 4.45/4.21/4.02 (m, 2H), 3.75/3.1

(2*m, 2H), 3.75/3.1 (2*m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.2/1.65 (2*m, 2H), 1.95/1.65 (2*m, 2H), 1.65/1.15 (2*m, 2H), 1.45/1.15 (2*m, 2H)

[0887] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=485.1184 (485.1163)

[0888] 元素分析: C=54.33 (54.44); H=4.99 (5.61); N=5.86 (5.77)

[0889] 中间体39: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[[2-(3-苯基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0890] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和241作为起始原料, 获得中间体39。

[0891] ¹H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δppm 7.7 (d, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.4-7.3 (m, 5H), 3.9 (m, 2H), 3.6/3.4 (2*d, 2H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.85-1.6 (m, 3H), 1.45-1.3 (m, 2H), 1.4/1.3 (2*s, 27H), 1.15 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

[0892] 实施例49: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-(3-苯基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0893] 根据上文中所述方法D, 采用中间体39作为起始原料, 获得实施例49。

[0894] ¹H NMR: (300MHz, D₂O) δppm 7.6-7.1 (m, 13H), 4.25 (d, 1H), 4.1 (d, 1H), 3.4-3.2 (m, 1H), 3.15-2.9 (m, 2H), 2.75-2.55 (m, 3H), 2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.4 (m, 2H), 1.25 (m, 1H), 0.9 (m, 2H)

[0895] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=493.2256 (493.2256)

[0896] 元素分析: C=68.08 (68.28); H=6.02 (6.75); N=5.71 (5.69)

[0897] 中间体40: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-萘-2-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0898] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和240作为起始原料, 获得中间体40。

[0899] ¹H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δppm 7.95 (d, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.9 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.4 (m, 2H), 7.3 (d, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.65/3.45 (2*d, 2H), 3.45-3.2 (m, 2H), 3.3-2.6 (m, 2H), 2.35 (dd, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.85-1.65 (m, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.4/1.3 (2*s, 27H), 1.15 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[0900] 实施例50: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-萘-2-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0901] 根据上文中所述方法D, 采用中间体40作为起始原料, 获得实施例50。

[0902] ¹H NMR: (300MHz, D₂O) δppm 7.9 (d, 1H), 7.9/7.85 (2*m, 2H), 7.7 (s, 1H), 7.6-7.4 (m, 5H), 7.3 (m, 2H), 4.35/4.2 (2dd, 2H), 3.4-3.2 (m, 1H), 3.15-2.9 (m, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.7 (dd, 1H), 2 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.65-1.35 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.85 (m, 2H)

[0903] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=467.2090 (467.2099)

[0904] 元素分析: C=67.58 (66.94); H=6.40 (6.70); N=5.73 (6.00)

[0905] 中间体41: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(2,6-二氯代苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0906] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和242作为起始原料, 获得中间体41。

[0907] ¹H NMR: (300MHz, dms_o-d₆) δppm 7.65-7.5 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 3H), 7.1 (d, 1H), 4 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.25 (2*d, 2H), 2.85-2.1 (m, 4H), 2-1.75 (m, 4H), 1.6-1.15 (m, 2H),

1.45/1.4 (2*s, 27H), 1.25 (t, 3H), 0.95 (m, 2H)

[0908] 实施例51: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2,6-二氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0909] 根据上文中所述方法D, 采用中间体41作为起始原料, 获得实施例51。

[0910] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ ppm 7.6 (d, 1H), 7.5/7.2 (m, 3H), 7.5-7.3 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 3.38/3.21 (2*d, 2H), 2.82/2.38 (2*dd, 2H), 2.65/2.22 (2*m, 2H), 2.45 (t, 2H), 1.85/1.71 (2*m, 2H), 1.7/1.35 (2*m, 2H), 1.32/0.8 (2*m, 2H), 1.32/0.8 (2*m, 2H)

[0911] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=485.1169 (485.1163)

[0912] 元素分析: C=54.71 (54.44); H=5.14 (5.61); N=5.81 (5.77)

[0913] 中间体42: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0914] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和甲醛作为起始原料, 获得中间体42。

[0915] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 3.98 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.49/2.2 (2m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.92 (m, 4H), 1.5 (m, 2H), 1.45/1.4 (2s, 27H), 1.25/1 (2m, 2H), 1.2 (t, 3H)

[0916] 实施例52: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-甲基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0917] 根据上文中所述方法D, 采用中间体42作为起始原料, 获得实施例52。

[0918] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 3.7-3.5 (m, 2H), 3.3 (t, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3 (t, 2H), 2.9 (s, 3H), 2.3 (m, 1H), 2 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.4/1.25 (2m, 2H)

[0919] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=265.1300 (265.1317)

[0920] 元素分析: C=45.59 (45.45); H=7.97 (8.01); N=10.61 (10.60)

[0921] 中间体43: 3-{4-[二-(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-(2-苯基乙基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0922] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和苯基乙醛作为起始原料, 获得中间体43。

[0923] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.3-7.15 (m, 5H), 3.98 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.05-2.3 (m, 8H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (m+2s, 29H), 1.2 (t, 3H), 1.18/0.9 (2m, 2H)

[0924] 实施例53: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(2-苯基乙基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0925] 根据上文中所述方法D, 采用中间体43作为起始原料, 获得实施例53。

[0926] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.4-7.25 (m, 5H), 3.7/3.3 (2m, 2H), 3.52 (m, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.1 (m, 3H), 2.95 (m, 2H), 2.2/1.75 (2m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.5-1.1 (m, 3H)

[0927] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=355.1777 (355.1786)

[0928] 元素分析: C=57.63 (57.62); H=7.36 (7.68); N=7.90 (7.90)

[0929] 中间体44: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-戊基-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0930] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和1-戊醛作为起始原料, 获得中间体44。

[0931] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 3.98 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.85 (m,

2H), 2.49/2.25 (2m, 2H), 1.9 (m, 4H), 1.45/1.4 (2s, 27H), 1.45 (m, 4H), 1.25/1 (2m, 6H), 1.2 (t, 3H), 0.85 (t, 3H)

[0932] 实施例54: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-戊基-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0933] 根据上文中所述方法D, 采用中间体44作为起始原料, 获得实施例54。

[0934] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 3.7-3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.15/3 (2m, 5H), 2.27 (m, 1H), 2 (m, 1H), 1.85-1.6 (m, 5H), 1.5/1.41 (2m, 2H), 1.3 (m, 5H), 0.85 (t, 3H)

[0935] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=321.1923 (321.1943)

[0936] 元素分析: C=52.77 (52.49); H=8.93 (9.12); N=9.00 (8.74)

[0937] 中间体45: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基-丁基]-4-乙氧基-1-(萘-1-基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0938] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和1-萘甲醛作为起始原料, 获得中间体45。

[0939] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.29 (d, 1H), 7.9/7.85 (2d, 2H), 7.6-7.4 (m, 4H), 3.95 (AB, 2H), 4 (m, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.2-2.8 (m, 4H), 2.4/2 (2m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.4/1.3 (2s, 27H), 1.22 (t, 3H), 1.05/0.75 (2m, 2H), 0.5/0.2 (2m, 2H)

[0940] 实施例55: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-(萘-1-基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0941] 根据上文中所述方法D, 采用中间体45作为起始原料, 获得实施例55。

[0942] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 7.9 (m, 3H), 7.6-7.3 (m, 4H), 4.55 (s, 2H), 3.55/3.28 (2m, 2H), 3.4/3.15 (2dd, 2H), 2.75 (m, 2H), 2/1.6 (2m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.5-1.25 (m, 3H), 1/0.9 (2m, 2H)

[0943] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=391.1778 (391.1786)

[0944] 元素分析: C=61.34 (61.53); H=6.58 (6.97); N=7.01 (7.18)

[0945] 中间体46: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-(环己基甲基)-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0946] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和环己基甲醛作为起始原料, 获得中间体46。

[0947] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 4 (m, 2H), 3.5 (t, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.48/2.25 (2m, 2H), 2.15 (dd, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.65/1.4/0.8 (3m, 10H), 1.45 (m, 3H), 1.45/1.4 (2s, 27H), 1.2 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 1 (m, 1H)

[0948] 实施例56: 3-(4-氨基丁基)-1-(环己基甲基)-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0949] 根据上文中所述方法D, 采用中间体46作为起始原料, 获得实施例56。

[0950] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 3.7/3.25 (2m, 2H), 3.55/3.15 (2dd, 2H), 3.1-2.9 (t+2dd, 4H), 2.25 (m, 1H), 2 (m, 1H), 1.85-1.55 (m, 9H), 1.52/1.41 (2m, 2H), 1.3/1.1 (m, 4H), 1 (m, 2H)

[0951] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=347.2095 (347.2099)

[0952] 元素分析: C=55.29 (55.48); H=9.08 (9.02); N=7.95 (8.09)

[0953] 中间体47: 3-{4-二[叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-(萘-2-基甲基)-4-

氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0954] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-萘甲醛作为起始原料,获得中间体47。

[0955] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 7.9 (m, 3H), 7.8 (s, 1H), 7.5 (m, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.8 (d, 1H), 3.6 (m, 3H), 3.35/3.2 (2m, 2H), 3.1-2.75 (2m, 2H), 2.4 (m, 1H), 2.05-1.8 (m, 3H), 1.4-0.7 (m, 4H), 1.38 (3s, 27H), 1.22 (t, 3H)

[0956] 实施例57: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-(萘-2-基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0957] 根据上文中所述方法D,采用中间体47作为起始原料,获得实施例57。

[0958] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.95-7.9 (m, 4H), 7.6-7.5 (m, 3H), 4.5; 4.3 (d, 2*1H), 3.65 (m, 1H), 3.45-3.3 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 1.9-1.7 (m, 2H), 1.55-1.4 (m, 3H), 1.15-0.95 (m, 2H)

[0959] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =391.1778 (391.1786)

[0960] 元素分析: C=61.31 (61.53); H=6.56 (6.97); N=7.15 (7.18)

[0961] 中间体48: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(4-氯代苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0962] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和4-氯代苯甲醛作为起始原料,获得中间体48。

[0963] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 7.4 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.65-3.3 (m, 4H), 3-2.3 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (s+m, 29H), 1.22 (2t, 3H), 0.8 (m, 2H)

[0964] 实施例58: 3-(4-氨基丁基)-1-[(4-氯代苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0965] 根据上文中所述方法D,采用中间体48作为起始原料,获得实施例58。

[0966] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.5/7.45 (2d, 4H), 4.41/4.21 (2d, 2H), 3.7/3.33 (2m, 2H), 3.45/3.1 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25/1.78 (2m, 2H), 1.95/1.5 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2m, 2H)

[0967] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =375.1242 (375.1240)

[0968] 元素分析: C=50.89 (51.27); H=6.01 (6.45); N=7.44 (7.47)

[0969] 中间体49: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[0970] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和4-氟苯甲醛作为起始原料,获得中间体49。

[0971] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 7.35 (m, 2H), 7.15 (t, 2H), 4 (m, 2H), 3.65-3.3 (m, 4H), 3-2.3 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 0.9/0.8 (2m, 2H)

[0972] 实施例59: 3-(4-氨基丁基)-1-[(4-氟苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[0973] 根据上文中所述方法D,采用中间体49作为起始原料,获得实施例59。

[0974] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.5 (dd, 2H), 7.2 (t, 2H), 4.41/4.21 (2d, 2H), 3.7/3.31 (2m, 2H), 3.45/3.1 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25/1.78 (2m, 2H), 1.95/1.5 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2m, 2H)

- [0975] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 359.1532$ (359.1535)
- [0976] 元素分析: C=53.65 (53.63); H=6.20 (6.75); N=7.83 (7.82)
- [0977] 中间体50: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-(呋喃-2-基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [0978] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-糠醛作为起始原料, 获得中间体50。
- [0979] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.41 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.2 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.62/3.52 (AB, 2H), 3.5 (m, 2H), 3/2.65 (m, 2H), 2.96/2.52 (m, 2H), 2.7-1.8 (m, 4H), 1.5/1.46 (m, 30H), 1.3 (t, 3H), 1.01 (m, 1H)
- [0980] ^{31}P NMR: (400MHz, CDCl_3) δ ppm 46.14
- [0981] 实施例60: 3-(4-氨基丁基)-1-(呋喃-2-基甲基)-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [0982] 根据上文中所述方法D, 采用中间体50作为起始原料, 获得实施例60。
- [0983] ^1H NMR: (400MHz, D_2O) δ ppm 7.6 (s, 1H), 6.7 (tf, 1H), 6.5 (tf, 1H), 4.45/4.32 (2d, 2H), 3.7/3.3 (2*m, 2H), 3.52/3.12 (2*m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.25/1.8 (2*m, 2H), 1.95/1.5 (2*m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.32/1.2 (2*m, 2H)
- [0984] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 331.1422$ (331.1422)
- [0985] 元素分析: C=50.48 (50.91); H=6.48 (7.02); N=8.37 (8.48)
- [0986] 中间体51: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [0987] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和4-三氟甲基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体51。
- [0988] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7.71 (d, 2H), 7.52 (d, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.72/3.51 (2*d, 2H), 3.35 (m, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.4 (s+m, 29H), 1.2 (t, 3H), 0.8 (m, 2H)
- [0989] 实施例61: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[4-(三氟甲基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [0990] 根据上文中所述方法D, 采用中间体51作为起始原料, 获得实施例61。
- [0991] ^1H NMR: (400MHz, D_2O) δ ppm 7.8 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 4.5/4.3 (AB, 2H), 3.7/3.45 (m, 2H), 3.39/3.11 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.28/1.8 (m, 2H), 1.95/1.49 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2/1.1 (m, 2H)
- [0992] ^{19}F NMR: (400MHz, D_2O) δ ppm -62.5
- [0993] ^{31}P NMR: (400MHz, D_2O) δ ppm 24
- [0994] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 409.1510$ (409.1504)
- [0995] 元素分析: C=49.86 (50.00); H=5.32 (5.92); N=6.83 (6.86)
- [0996] 中间体52: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [0997] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和4-甲氧基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体52。
- [0998] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d_6) δ ppm 7.2 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.72 (s,

3H), 3.6/3.32 (2*d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.25 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 1.4 (s+m, 29H), 1.2 (t, 3H), 0.8 (m, 2H)

[0999] 实施例62: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1000] 根据上文中所述方法D, 采用中间体52作为起始原料, 获得实施例62。

[1001] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.41 (d, 2H), 7.02 (d, 2H), 集中于4.25 (AB, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.7/3.3 (2m, 2H), 3.45/3.08 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25/1.75 (2m, 2H), 1.95/1.45 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2m, 2H)

[1002] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =371.1712 (371.1730)

[1003] 元素分析: C=54.93 (55.13); H=7.41 (7.35); N=7.56 (7.56)

[1004] 中间体53: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-(噻吩-3-基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1005] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3-噻吩醛作为起始原料, 获得中间体53。

[1006] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 7.49 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.6/3.49 (AB, 2H), 3.4 (m, 2H), 3/2.8 (m, 2H), 2.8/2.45 (m, 2H), 1.9 (m, 4H), 1.4 (m, 29H), 1.2 (t, 3H), 0.95/0.85 (m, 2H)

[1007] ^{31}P NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 47/45

[1008] 实施例63: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(噻吩-3-基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1009] 根据上文中所述方法D, 采用中间体53作为起始原料, 获得实施例63。

[1010] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.61 (d, 1H), 7.54 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 4.42/4.28 (2*d, 2H), 3.71/3.32 (m, 2H), 3.48/3.06 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.25/1.77 (m, 2H), 1.93/1.46 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.26/1.13 (m, 2H)

[1011] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =347.1182 (347.1189)

[1012] 元素分析: C=48.14 (48.55); H=6.55 (6.69); N=7.87 (8.09); S=8.65 (9.26)

[1013] 中间体54: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1014] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和4-羟基-3-甲氧基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体54。

[1015] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 8.8 (s, 1H), 6.8 (df, 1H), 6.7 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49/3.31 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 1/0.85 (2m, 2H)

[1016] 实施例64: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基-3-甲氧基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1017] 根据上文中所述方法D, 采用中间体54作为起始原料, 获得实施例64。

[1018] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 4.3/4.13 (2*d, 2H), 3.7/3.3 (2*m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.45/3.07 (2*m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.22/1.77 (2*m, 2H), 1.92/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.48 (2*m, 2H), 1.23/1.11 (2*m, 2H)

[1019] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =387.1665 (387.1685)

- [1020] 元素分析:C=53.10 (52.85);H=7.01 (7.04);N=7.30 (7.25)
- [1021] 中间体55:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(2-羧基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1022] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-甲酰基苯甲酸甲基酯作为起始原料,获得中间体55。
- [1023] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.65 (d, 1H), 7.5 (t, 1H), 7.38 (m, 2H), 4.05/3.4 (2d, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.8 (2s, 3H), 3.3/3.2 (2m, 2H), 3-2.35 (m, 4H), 2 (m, 1H), 1.8-1.6 (m, 3H), 1.4/1.3 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 0.5/0.35 (2m, 2H)
- [1024] 实施例65:3-(4-氨基丁基)-1-[(2-羧基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1025] 根据上文中所述方法D,采用中间体55作为起始原料,获得实施例65。
- [1026] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =385.1504 (385.1523)
- [1027] 元素分析:C=53.42 (53.12);H=6.25 (6.56);N=7.40 (7.29)
- [1028] 中间体56:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(3-氯代-4-羟基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1029] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和3-氯代-4-羟基苯甲醛作为起始原料,获得中间体56。
- [1030] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 10.05 (m, 1H), 7.22 (df, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.5/3.31 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.25 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 1.1-0.8 (2m, 2H)
- [1031] 实施例66:3-(4-氨基丁基)-1-[(3-氯代-4-羟基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1032] 根据上文中所述方法D,采用中间体56作为起始原料,获得实施例66。
- [1033] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.42 (df, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 4.27/4.07 (2*d, 2H), 3.62/3.22 (2*m, 2H), 3.39/3 (2*m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.18/1.7 (2*m, 2H), 1.85/1.52 (2*m, 2H), 1.52/1.4 (2*m, 2H), 1.18/1.05 (2*m, 2H)
- [1034] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =391.1189 (391.1189)
- [1035] 元素分析:C=49.09 (49.17);H=6.02 (6.19);N=7.18 (7.17)
- [1036] 中间体57:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-羟基-3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1037] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和4-羟基-3-(三氟甲氧基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体57。
- [1038] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 10.1 (m, 1H), 7.15 (df, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.5/3.4 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 1.1-0.8 (2m, 2H)
- [1039] 实施例67:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[4-羟基-3-(三氟甲氧基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1040] 根据上文中所述方法D,采用中间体57作为起始原料,获得实施例67。
- [1041] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.44 (df, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.38/4.13

(2*d, 2H), 3.7/3.31 (2*dd, 2H), 3.44/3.07 (2*dd, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.23/1.78 (2*m, 2H), 1.94/1.59 (2*m, 2H), 1.59/1.46 (2*m, 2H), 1.21/1.1 (2*m, 2H)

[1042] ^{19}F NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} -58.3

[1043] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 26

[1044] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =441.1403 (441.1402)

[1045] 元素分析:C=46.46 (46.37); H=4.98 (5.49); N=6.42 (6.36)

[1046] 中间体58: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羟基-3,5-二甲基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1047] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3,5-二甲基-4-羟基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体58。

[1048] ^1H NMR: (400MHz, dms o -d $_6$) δ_{ppm} 8.09 (s, 1H), 6.8 (s, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.49/3.21 (2d, 2H), 3.35 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2.15 (s, 6H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 0.95-0.82 (2m, 2H)

[1049] 实施例68: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基-3,5-二甲基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1050] 根据上文中所述方法D, 采用中间体58作为起始原料, 获得实施例68。

[1051] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.1 (s, 2H), 4.25-4.1 (d, 2H), 3.7-3.5 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.2 (s, 6H), 2.2/1.75 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.3-1.1 (m, 2H)

[1052] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =385.1889 (385.1892)

[1053] 元素分析:C=55.50 (56.24); H=7.07 (7.60); N=7.16 (7.29)

[1054] 中间体59: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1055] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和4-甲酰基吡啶作为起始原料, 获得中间体59。

[1056] ^1H NMR: (400MHz, dms o -d $_6$) δ_{ppm} 8.5 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 4.1-3.9 (2m, 2H), 3.65/3.52 (2x2d, 2H), 3.45 (2m, 2H), 2.95-2.3 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.5-1.35 (m+s, 29H), 1.22 (2t, 3H), 1.05 (m, 2H)

[1057] 实施例69: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(吡啶-4-基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1058] 根据上文中所述方法D, 采用中间体59作为起始原料, 获得实施例69。

[1059] ^1H NMR: (400MHz, dms o -d $_6$) δ_{ppm} 8.5 (d, 2H), 8.05 (m, 3H), 7.3 (d, 2H), 3.55 (AB, 2H), 3.05/2.3 (2m, 2H), 2.7 (m, 3H), 2.5 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.65-1.15 (m, 7H)

[1060] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =342.1577 (342.1582)

[1061] 元素分析:C=52.56 (52.78); H=6.70 (7.09); N=12.22 (12.31)

[1062] 中间体60: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1063] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3-甲酰基吡啶作为起始原料, 获得中间体60。

[1064] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 8.5 (d+s, 2H), 7.7 (2dd, 1H), 7.35 (m, 1H), 4.1-3.9 (2m, 2H), 3.65/3.52 (2x2d, 2H), 3.45 (2m, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 1.9 (m, 4H), 1.4 (m+s, 30H), 1.22 (2t, 3H), 0.82 (m, 1H)

[1065] 实施例70: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(吡啶-3-基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1066] 根据上文中所述方法D, 采用中间体60作为起始原料, 获得实施例70。

[1067] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δppm 8.6 (s+d, 2H), 8 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 4.4 (AB, 2H), 3.7 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 3.18 (dd, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.28/1.8 (2m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.21/1.1 (2m, 2H)

[1068] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=342.1568$ (342.1582)

[1069] 元素分析: C=52.32 (52.78); H=6.66 (7.09); N=12.32 (12.31)

[1070] 中间体61: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1071] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-甲酰基吡啶作为起始原料, 获得中间体61。

[1072] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 8.5 (df, 1H), 7.75 (t, 1H), 7.42/7.25 (2dd, 2H), 4.1-3.9 (2m, 2H), 3.71/3.6 (2AB, 2H), 3.5-3.35 (m, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 2.0-2.9 (m, 4H), 1.45/1.35 (3s, 27H), 1.4/1-0.8 (3m, 4H), 1.22 (2t, 3H)

[1073] 实施例71: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(吡啶-2-基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1074] 根据上文中所述方法D, 采用中间体61作为起始原料, 获得实施例71。

[1075] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δppm 8.6 (dd, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 集中于4.41 (AB, 2H), 3.75/3.4 (2m, 2H), 3.55/3.3 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.3/1.78 (2m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.3/1.2 (2m, 2H)

[1076] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=342.1592$ (342.1582)

[1077] 元素分析: C=52.72 (52.78); H=6.92 (7.09); N=12.25 (12.31)

[1078] 中间体63: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-(2-环己基乙基)-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1079] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-环己基乙醛作为起始原料, 获得中间体63。

[1080] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 3.98 (m, 2H), 3.48 (t, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.5-2.2 (m, 4H), 2-0.8 (m, 19H), 1.9 (m, 2H), 1.45/1.4 (2s, 27H), 1.2 (t, 3H)

[1081] 实施例73: 3-(4-氨基丁基)-1-(2-环己基乙基)-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1082] 根据上文中所述方法D, 采用中间体63作为起始原料, 获得实施例73。

[1083] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δppm 3.7-3.5 (m, 2H), 3.3 (m, 1H), 3.15 (m, 3H), 3 (t, 2H), 2.22/1.8 (2m, 2H), 2 (m, 1H), 1.7-0.85 (m, 17H), 1.65 (m, 1H)

[1084] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=361.2257$ (361.2256)

[1085] 元素分析: C=56.25 (56.65); H=8.92 (9.23); N=7.49 (7.77)

[1086] 中间体64:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1087] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和4-苯基苯甲醛作为起始原料,获得中间体64。

[1088] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.69 (2d, 4H), 7.5-7.3 (m, 5H), 4 (m, 2H), 3.7/3.45 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.05-2.3 (m, 4H), 2.05-1.65 (m, 4H), 1.4 (m+2s, 29H), 1.22 (2t, 3H), 1-0.7 (m, 2H)

[1089] 实施例74:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1090] 根据上文中所述方法D,采用中间体64作为起始原料,获得实施例74。

[1091] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 7.8 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.5 (t, 2H), 7.41 (t, 1H), 4.45/4.28 (2d, 2H), 3.75/3.35 (2m, 2H), 3.5/3.15 (2dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.25/1.8 (2m, 2H), 1.95/1.45 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2m, 2H)

[1092] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =417.1932 (417.1943)

[1093] 元素分析:C=63.25 (63.45); H=6.64 (7.02); N=6.55 (6.73)

[1094] 中间体65:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(3-苯氧基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1095] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和3-苯氧基苯甲醛作为起始原料,获得中间体65。

[1096] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.38 (2t, 3H), 7.15 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (s1, 1H), 6.9 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.6/3.45 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 2-1.6 (m, 6H), 1.4 (2s, 27H), 1.2 (2t, 3H), 1-0.75 (m, 2H)

[1097] 实施例75:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(3-苯氧基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1098] 根据上文中所述方法D,采用中间体65作为起始原料,获得实施例75。

[1099] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 7.5-7.3 (2t, 3H), 7.2-6.95 (m, 6H), 集中于4.2 (AB, 2H), 3.65/3.25 (2m, 2H), 3.4/3 (2dd, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.19/1.7 (2m, 2H), 1.88/1.4 (2m, 2H), 1.52 (m, 2H), 1.2-1 (2m, 2H)

[1100] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =433.1891 (433.1892)

[1101] 元素分析:C=60.90 (61.10); H=6.58 (6.76); N=6.34 (6.48)

[1102] 中间体66:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-(3-苯基丙基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1103] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和3-苯基丙醛作为起始原料,获得中间体66。

[1104] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.29 (t, 2H), 7.15 (d+t, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.49 (t, 2H), 2.9-2.2 (m, 4H), 2.59 (t, 2H), 2.35 (m, 2H), 2-1.6 (m, 7H), 1.5 (m, 1H), 1.4 (2s, 27H), 1.25/1 (2m, 2H), 1.2 (2t, 3H)

[1105] 实施例76:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(3-苯基丙基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1106] 根据上文中所述方法D,采用中间体66作为起始原料,获得实施例76。

[1107] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.38 (t, 2H), 7.27 (m, 3H), 3.62/3.28 (2m, 2H), 3.52 (dd, 1H), 3.11 (m, 3H), 3 (td, 2H), 2.7 (t, 2H), 2.25/1.75 (2m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.95/1.5 (2m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.38/1.22 (2m, 2H)

[1108] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=369.195$ (369.1943)

[1109] 元素分析: C=58.46 (58.68); H=7.45 (7.93); N=7.54 (7.60)

[1110] 中间体68: 3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-4-乙氧基-4-氧代-1-[(4-苯氧基苯基) 甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1111] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和4-苯氧基苯甲醛作为起始原料,获得中间体68。

[1112] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 7.4 (t, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.12 (t, 1H), 6.98 (2d, 4H), 3.99 (m, 2H), 3.6/3.4 (2d, 2H), 3.38 (m, 2H), 3-2.25 (m, 4H), 2-1.65 (m, 6H), 1.4 (2s, 27H), 1.2 (2t, 3H), 1-0.75 (m, 2H)

[1113] 实施例78: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(4-苯氧基苯基) 甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1114] 根据上文中所述方法D,采用中间体68作为起始原料,获得实施例78。

[1115] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.44 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 4.38/4.21 (2d, 1+1H), 3.7/3.31 (m+m, 1+1H), 3.5/3.1 (2d, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.23/1.77 (m+m, 1+1H), 1.93/1.48 (m+m, 1+1H), 1.6 (quint., 2H), 1.24/1.13 (m+m, 1+1H)

[1116] ^{13}C NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 177.6, 158.2, 155.7, 132.1, 130, 124.3, 124.1, 119.3, 118.7, 59.4, 51.6, 50.9, 38.8, 27, 26.6, 24.8, 20

[1117] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 25

[1118] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=433.1884$ (433.1892)

[1119] 元素分析: C=60.77 (61.10); H=6.27 (6.76); N=6.42 (6.48)

[1120] 实施例79: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(2-苯基甲氧基乙基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1121] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和苯氧基乙醛作为起始原料,获得实施例79。

[1122] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.42 (m, 5H), 4.63 (d, 1H), 4.55 (d, 1H), 3.82 (t, 2H), 3.61 (dd, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 3.16 (dd, 1H), 2.92 (t, 2H), 2.24 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.61 (quint, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.21 (m, 2H)

[1123] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 25.6

[1124] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=385.1883$ (385.1892)

[1125] 实施例80: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-(2-羟基乙基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1126] 根据上文中所述方法E,采用实施例79作为起始原料,获得实施例80。

[1127] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 3.9 (m, 2H), 3.72 (dd, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.29 (t, 2H), 3.25 (dd, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.67 (quint, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.29 (m, 1H)

- [1128] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 295.1424$ (295.1422)
- [1129] 元素分析: C=44.08 (44.90); H=7.66 (7.88); N=9.23 (9.52)
- [1130] 中间体69: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(3-氯代苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1131] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3-氯代苯甲醛作为起始原料, 获得中间体69。
- [1132] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.4-7.2 (m, 4H), 3.99 (m, 2H), 3.62/3.43 (AB, 1+1H), 3.38 (m, 2H), 2.92/2.36 (m) + (m, 1+1H), 2.73/2.47 (m) + (m, 1+1H), 1.96 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.37/1.33 (2* (s, 27H), 1.2 (t, 3H), 0.81 (m, 2H)
- [1133] ^{13}C NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 127-130, 152.3, 60.9, 60.6, 54.9, 51.6, 45.6, 28.9, 28.9, 27.6, 24.7, 20.6, 133.2, 81.8/81.1
- [1134] 实施例81: 3-(4-氨基丁基)-1-[(3-氯代苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1135] 根据上文中所述方法D, 采用中间体69作为起始原料, 获得实施例81。
- [1136] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 7.52-7.35 (m, 4H), 集中于4.32 (AB, 2H), 3.7/3.32 (2m, 2H), 3.5/3.12 (2dd, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.25/1.8 (2m, 2H), 1.95/1.48 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.11 (2m, 2H)
- [1137] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 375.1256$ (375.1240)
- [1138] 元素分析: C=51.26 (51.27); H=6.32 (6.45); N=7.43 (7.47)
- [1139] 中间体70: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(3-羟基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1140] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3-羟基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体70。
- [1141] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 7.1 (t, 1H), 6.7-6.55 (m, 3H), 3.98 (m, 2H), 3.52/3.4 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.65 (m, 6H), 1.4 (2s, 27H), 1.2 (2t, 3H), 0.95/0.82 (2m, 2H)
- [1142] 实施例82: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(3-羟基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1143] 根据上文中所述方法D, 采用中间体70作为起始原料, 获得实施例82。
- [1144] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 7.38 (t, 1H), 7-6.9 (m, 3H), 集中于4.18 (AB, 2H), 3.7/3.32 (2m, 2H), 3.45/3.1 (2dd, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.25/1.8 (2m, 2H), 1.92/1.48 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2m, 2H)
- [1145] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 357.1573$ (357.1579)
- [1146] 元素分析: C=53.22 (53.93); H=6.98 (7.07); N=7.72 (7.86)
- [1147] 中间体71: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羟基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1148] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和4-羟基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体71。
- [1149] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.25 (s, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.7 (d, 2H), 3.98 (m,

2H), 3.49/3.3 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 0.95/0.82 (2m, 2H)

[1150] 实施例83: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1151] 根据上文中所述方法D, 采用中间体71作为起始原料, 获得实施例83。

[1152] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 7.38 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 集中于4.25 (AB, 2H), 3.7/3.3 (2m, 2H), 3.48/3.05 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.21/1.75 (2m, 2H), 1.95/1.5 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.11 (2m, 2H)

[1153] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=357.1572 (357.1579)

[1154] 元素分析: C=53.24 (53.93); H=6.89 (7.07); N=7.57 (7.86)

[1155] 中间体72: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-(呋喃-3-基甲基)-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1156] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3-糠醛作为起始原料, 获得中间体72。

[1157] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ_{ppm} 7.61/7.55 (2s₁, 2H), 6.39 (s₁, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.49/3.33 (2d, 2H), 3.45 (m, 2H), 3-2.2 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.4 (2s+m, 29H), 1.2 (2t, 3H), 1.05/0.9 (2m, 2H)

[1158] 实施例84: 3-(4-氨基丁基)-1-(呋喃-3-基甲基)-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1159] 根据上文中所述方法D, 采用中间体72作为起始原料, 获得实施例84。

[1160] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 7.71 (s₁, 1H), 7.59 (s₁, 1H), 6.58 (s₁, 1H), 集中于4.22 (AB, 2H), 3.7/3.35 (2m, 2H), 3.55/3.08 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25/1.8 (2m, 2H), 1.95/1.5 (2m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.31/1.18 (2m, 2H)

[1161] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=331.1431 (331.1422)

[1162] 元素分析: C=50.45 (50.91); H=6.72 (7.02); N=8.39 (8.48)

[1163] 中间体73: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-羟基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1164] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-羟基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体73。

[1165] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ_{ppm} 9.45 (s, 1H), 7.1 (d+t, 2H), 6.78 (d+t, 2H), 4 (m, 2H), 3.62/3.52 (2d, 2H), 3.4 (m, 2H), 3-2.3 (m, 4H), 2-1.8 (m, 4H), 1.42/1.38 (m+2s, 29H), 1.21 (2t, 3H), 0.98/0.85 (2m, 2H)

[1166] 实施例85: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-羟基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1167] 根据上文中所述方法D, 采用中间体73作为起始原料, 获得实施例85。

[1168] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 7.39 (t, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.95 (d+t, 2H), 4.28 (AB, 2H), 3.65/3.28 (2m, 2H), 3.52/3.2 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.2/1.72 (2m, 2H), 1.98/1.5 (2m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.3/1.18 (2m, 2H)

[1169] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=357.1591 (357.1579)

[1170] 元素分析: C=53.22 (53.93); H=6.97 (7.07); N=7.71 (7.86)

[1171] 中间体74:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-羟基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1172] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-(4-羟基苯基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体74。

[1173] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 9.45 (s, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.3 (td, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 3.93 (quad., 2H), 3.54/3.36 (d, 2H), 3.28 (t, 2H), 2.85-2.15 (m, 2H), 2.85-2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.47-1.3 (s, 27H), 1.47-1.3 (s, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[1174] ^{31}P NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 45.3

[1175] 实施例86:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(4-羟基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1176] 根据上文中所述方法D,采用中间体74作为起始原料,获得实施例86。

[1177] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δppm 7.56 (dd, 1H), 7.55-7.45 (2td, 2H), 7.37 (dd, 1H), 7.25 (d, 2H), 7 (d, 2H), 4.36 (dd, 2H), 3.35/3.1 (2m, 2H), 3.2/2.85 (2m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.05/1.65 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2-0.95 (m, 2H)

[1178] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =433.1893 (433.1892)

[1179] 元素分析:C=61.11 (61.10); H=6.10 (6.76); N=6.68 (6.48)

[1180] 中间体75:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1181] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和3-苯基-1H-吡唑-4-甲醛作为起始原料,获得中间体75。

[1182] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 13-12.5 (m, 1H), 7.9-7.3 (m, 6H), 4.05-3.9 (m, 2H), 3.45 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.1-2.2 (m, 6H), 2-1.7 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 1-0.7 (m, 2H)

[1183] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =691.3829 (691.3835)

[1184] 实施例87:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(3-苯基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1185] 根据上文中所述方法D,采用中间体75作为起始原料,获得实施例87。

[1186] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δppm 7.95 (s1, 1H), 7.6-7.5 (m, 5H), 4.45 (dd, 2H), 3.55/3.15 (2m, 2H), 3.05/2.7 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.2/1.7 (m, 2H), 1.8/1.25 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.95/0.7 (2m, 2H)

[1187] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =407.1865 (407.1848)

[1188] 元素分析:C=55.99 (56.15); H=6.40 (6.70); N=13.79 (13.79)

[1189] 中间体76:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1190] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-(4-甲氧基苯基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体76。

[1191] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 7.47 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7 (d, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.54/3.37 (2*d, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.74/2.22 (m,

2H), 2.74/2.33 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[1192] 实施例88: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1193] 根据上文中所述方法D, 采用中间体76作为起始原料, 获得实施例88。

[1194] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.59 (dd, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.1 (d, 2H), 4.44/4.29 (2*d, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.19/2.94 (m, 2H), 3.19/2.84 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.08/1.65 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.13/1.05 (m, 2H)

[1195] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=447.2046 (447.2048)

[1196] 元素分析: C=62.04 (61.87); H=6.38 (7.00); N=6.05 (6.27)

[1197] 中间体77: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(4-苯基-1H-吡唑-3-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1198] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和4-苯基-1H-吡唑-3-甲醛作为起始原料, 获得中间体77。

[1199] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 13-12.5 (m, 1H), 8 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.35 (t, 2H), 7.2 (t, 1H), 4.1-3.9 (m, 2H), 3.8-3.35 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.15-2.3 (m, 4H), 2.1-1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[1200] 实施例89: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(4-苯基-1H-吡唑-3-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1201] 根据上文中所述方法D, 采用中间体77作为起始原料, 获得实施例89。

[1202] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.9 (s, 1H), 7.55-7.35 (m, 5H), 4.65-4.4 (dd, 2H), 3.55/3.15 (2m, 2H), 3.15/2.9 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.15/1.65 (2m, 2H), 1.8/1.25 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.95/0.75 (2m, 2H)

[1203] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=407.1844 (407.1848)

[1204] 元素分析: C=56.58 (56.15); H=6.24 (6.70); N=13.79 (13.79)

[1205] 中间体78: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(5-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1206] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和5-苯基-1,3-噁唑-4-甲醛作为起始原料, 获得中间体78。

[1207] ^1H NMR: (300MHz, dmsO-d6) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 4 (m, 2H), 3.68 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 3.05/2.5 (2m, 2H), 2.95/2.65 (2m, 2H), 2.05-1.7 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 0.9 (m, 2H)

[1208] 实施例90: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(5-苯基-1,3-噁唑-4-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1209] 根据上文中所述方法D, 采用中间体78作为起始原料, 获得实施例90。

[1210] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 8.28 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.6-7.5 (m, 3H), 4.55 (dd, 2H), 3.65/3.3 (2m, 2H), 3.4/3.1 (2dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.2/1.71 (2m, 2H), 1.9/1.35 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.05/0.95 (2m, 2H)

[1211] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=408.1689 (408.1688)

[1212] 元素分析:C=55.52 (56.02) ;H=6.16 (6.43) ;N=10.20 (10.31)

[1213] 中间体79:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(1,2-噁唑-5-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1214] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和218作为起始原料,获得中间体79。

[1215] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d_6) δ ppm 8.6 (d, 1H) , 7.65 (m, 1H) , 7.55-7.4 (m, 3H) , 6.75 (d, 1H) , 4 (m, 2H) , 3.85/3.5 (dd, 2H) , 3.3 (m, 2H) , 2.95/2.4 (2m, 2H) , 2.8/2.55 (2m, 2H) , 2.1-1.6 (2m, 4H) , 1.45 (s, 18H) , 1.35 (m, 2H) , 1.35 (s, 9H) , 1.22 (t, 3H) , 0.9-0.5 (m, 2H)

[1216] 实施例91:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(1,2-噁唑-5-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1217] 根据上文中所述方法D,采用中间体79作为起始原料,获得实施例91。

[1218] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 8.55 (d, 1H) , 7.85 (m, 1H) , 7.65-7.55 (m, 3H) , 6.85 (d, 1H) , 4.7/4.4 (dd, 2H) , 3.85/3.2 (2m, 2H) , 3.5/3.2 (2dd, 2H) , 2.9 (m, 2H) , 2.3/1.8 (2m, 2H) , 1.9/1.45 (2m, 2H) , 1.6 (m, 2H) , 1.2/1.05 (2m, 2H)

[1219] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =408.1685 (408.1688)

[1220] 元素分析:C=55.14 (56.02) ;H=5.95 (6.43) ;N=10.14 (10.31)

[1221] 中间体80:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-吡唑-1-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1222] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-(1H-吡唑-1-基)-苯甲醛作为起始原料,获得中间体80。

[1223] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 8.04 (d, 1H) , 7.7 (d, 1H) , 7.55-7.35 (m, 4H) , 6.5 (m, 1H) , 3.95 (m, 2H) , 3.65/3.35 (dd, 2H) , 3.3 (m, 2H) , 2.8-2.6 (2m, 2H) , 2.4-2.15 (2m, 2H) , 2-1.65 (m, 4H) , 1.5-1.3 (m, 2H) , 1.41 (s, 18H) , 1.35 (s, 9H) , 1.19 (t, 3H) , 0.7 (m, 2H)

[1224] 实施例92:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-吡唑-1-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1225] 根据上文中所述方法D,采用中间体80作为起始原料,获得实施例92。

[1226] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 8.05 (d, 1H) , 7.9 (d, 1H) , 7.7-7.45 (m, 4H) , 6.6 (t, 1H) , 4.25 (dd, 2H) , 3.5/3.1 (2dd, 2H) , 3.35/3.15 (2m, 2H) , 2.95 (m, 2H) , 2.3/1.8 (2m, 2H) , 1.9/1.5 (2m, 2H) , 1.6 (m, 2H) , 1.3/1.1 (2m, 2H)

[1227] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =407.1869 (407.1848)

[1228] 元素分析:C=56.00 (56.15) ;H=6.16 (6.70) ;N=13.77 (13.79)

[1229] 中间体81:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-氟-6-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1230] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-氟-6-(4-甲氧基苯基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体81。

[1231] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.4 (d, 2H) , 7.4 (dd, 1H) , 7.18 (t, 1H) , 7.08 (d, 1H) , 7 (d, 2H) , 3.92 (m, 2H) , 3.8 (s, 3H) , 3.46 (s, 2H) , 3.22 (m, 2H) , 2.7/2.38 (dd, 2H) , 2.65/2.25 (2*m, 2H) , 2-1.6 (m, 4H) , 1.4 (s, 18H) , 1.34 (s, 9H) , 1.25 (m, 2H) , 1.18 (t, 3H) , 0.63/0.5 (2*m, 2H)

[1232] 实施例93:3-(4-氨基丁基)-1-[[2-氟-6-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-

氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1233] 根据上文中所述方法D,采用中间体81作为起始原料,获得实施例93。

[1234] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.54 (m, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 4.42 (dd, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46/3.09 (m, 2H), 3.2/2.9 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.11/1.67 (m, 2H), 1.87/1.37 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)

[1235] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=465.1955$ (465.1954)

[1236] 元素分析: C=59.31 (59.48); H=5.75 (6.51); N=6.10 (6.03)

[1237] 中间体82: 3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-4-乙氧基-1-[[2-(1-甲基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1238] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和235作为起始原料,获得中间体82。

[1239] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 7.9 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.4-7.35 (m, 2H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.61/3.4 (dd, 2H), 3.3-3.15 (m, 2H), 2.9/2.35 (2m, 2H), 2.8/2.45 (2dd, 2H), 2.05-1.9 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

[1240] 实施例94: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(1-甲基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1241] 根据上文中所述方法D,采用中间体82作为起始原料,获得实施例94。

[1242] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55-7.35 (m, 4H), 4.4 (dd, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.6-3.1 (m, 3H), 3-2.8 (m, 3H), 2.05/1.7 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

[1243] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=421.2016$ (421.2004)

[1244] 元素分析: C=56.61 (57.13); H=6.36 (6.95); N=13.08 (13.33)

[1245] 中间体83: 3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-嘧啶-5-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1246] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和236作为起始原料,获得中间体83。

[1247] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 9.2 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.5-7.3 (m, 4H), 3.93 (m, 2H), 3.46 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.78-2.6 (2m, 2H), 2.4 (dd, 1H), 2.2 (m, 1H), 2-1.75 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.6 (m, 2H)

[1248] 实施例95: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-嘧啶-5-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1249] 根据上文中所述方法D,采用中间体83作为起始原料,获得实施例95。

[1250] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 9.19 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 4.38 (dd, 2H), 3.52/3.15 (2m, 2H), 3.25/2.9 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

[1251] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=419.1856$ (419.1848)

[1252] 元素分析: C=57.94 (57.41); H=6.37 (6.50); N=13.40 (13.39)

[1253] 中间体84: 3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-4-乙氧基-1-[[2-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1254] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和280作为起始原料,获得中间体84。

[1255] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.56 (dd, 1H), 7.5 (d, 1H), 7.47 (td, 1H), 7.39 (td, 1H), 7.28 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.45-3.25 (m, 4H), 2.8/2.2 (2m, 2H), 2.7/2.35 (2dd, 2H), 2-1.75 (m, 4H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[1256] 实施例96: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(2-甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1257] 根据上文中所述方法D, 采用中间体84作为起始原料, 获得实施例96。

[1258] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.7-7.4 (m, 4H), 7.63 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.2 (dd, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.55-3.05 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3-1 (m, 2H)

[1259] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =421.2019 (421.2004)

[1260] 元素分析: C=57.47 (57.13); H=6.44 (6.95); N=13.24 (13.33)

[1261] 中间体85: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(2-氯代苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1262] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和214作为起始原料, 获得中间体85。

[1263] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.56 (m, 1H), 7.56/7.49 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.5-3.15 (m, 2H), 3.5-3.15 (m, 2H), 2.68/2.1 (m, 2H), 2.68/2.31 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.42 (s, 18H), 1.39 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (2*t, 3H), 0.73 (m, 2H)

[1264] 实施例97: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2-氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1265] 根据上文中所述方法D, 采用中间体85作为起始原料, 获得实施例97。

[1266] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.7-7.25 (m, 4H), 7.7-7.25 (m, 4H), 4.45-3.9 (m, 2H), 3.75-3 (m, 2H), 3.45-2.75 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.15/1.69 (m, 2H), 1.87/1.38 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.3-1 (m, 2H)

[1267] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =451.1545 (451.1553)

[1268] 元素分析: C=58.81 (58.60); H=6.24 (6.26); N=6.36 (6.21)

[1269] 中间体86: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-咪唑-1-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1270] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-咪唑-1-基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体86。

[1271] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.81 (t, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.5-7.42 (2m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.05-4 (m, 2H), 3.4 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.9/2.4 (2m, 2H), 2.68/2.6 (2dd, 2H), 1.9-1.6 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 1-0.65 (2m, 2H)

[1272] 实施例98: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-咪唑-1-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1273] 根据上文中所述方法D, 采用中间体86作为起始原料, 获得实施例98。

[1274] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.9 (s1, 1H), 7.7-7.45 (m, 4H), 7.36 (s1, 1H), 7.25

(s1, 1H), 4.25 (dd, 2H), 3.5-3 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)

[1275] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=407.1852 (407.1848)

[1276] 元素分析: C=56.41 (56.15); H=5.89 (6.70); N=13.55 (13.79)

[1277] 中间体87: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-哌嗪-1-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1278] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和1-Boc-4-(2-甲酰基苯基)哌嗪作为起始原料, 获得中间体87。

[1279] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.35 (dd, 1H), 7.24 (td, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.07 (td, 1H), 4.1-4 (m, 2H), 3.58 (dd, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.3 (m, 2H), 2.9-2.5 (m, 8H), 1.9 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.4 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.35 (m, 2H), 1.25 (t, 3H), 0.85 (m, 2H)

[1280] 实施例99: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-哌嗪-1-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1281] 根据上文中所述方法D, 采用中间体87作为起始原料, 获得实施例99。

[1282] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.6-7.25 (m, 4H), 4.3 (dd, 2H), 3.75-3.05 (m, 12H), 2.9 (m, 2H), 2.2/1.75 (2m, 2H), 1.9/1.5 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3/1.15 (2m, 2H)

[1283] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=425.2317 (425.231768)

[1284] 元素分析: C=47.64 (47.53); H=6.01 (6.78); N=11.07 (11.09); Br=15.70 (15.81)

[1285] 中间体88: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1286] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-(2-氧代噁唑烷-3-基)苯甲醛作为起始原料, 获得中间体88。

[1287] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.5-7.3 (m, 4H), 4.5 (t, 2H), 4.15-4 (m, 2H), 4-3.85 (2m, 2H), 3.5 (dd, 2H), 3.35 (m, 2H), 2.9-2.5 (m, 4H), 2-1.7 (m, 4H), 1.42 (s, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 0.85 (m, 2H)

[1288] 实施例100: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-(2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1289] 根据上文中所述方法D, 采用中间体88作为起始原料, 获得实施例100。

[1290] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.71-7.42 (m, 4H), 4.64 (t, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.12/4.03 (m, 2H), 3.65/3.38 (dd, 2H), 3.46/3.16 (dd, 2H), 2.94 (t, 2H), 2.24/1.76 (m, 2H), 1.93/1.47 (m, 2H), 1.6 (t, 2H), 1.26/1.12 (m, 2H)

[1291] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=426.1782 (426.1793)

[1292] 元素分析: C=53.51 (53.64); H=6.34 (6.63); N=9.71 (9.88)

[1293] 中间体89: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(3-甲基咪唑-4-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1294] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3-(甲基咪唑-4-基)苯甲醛作为起始原料, 获得中间体89。

[1295] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.7 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.4/7.35 (2t, 2H),

7.25 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.1-4 (m, 2H), 3.45-3.25 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 2.95/2.4 (2m, 2H), 2.85-2.6 (2m, 2H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 0.9-0.7 (2m, 2H)

[1296] 实施例101: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(3-甲基咪唑-4-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1297] 根据上文中所述方法D, 采用中间体89作为起始原料, 获得实施例101。

[1298] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.8 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 4.24 (d1, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.36/3.02 (dd, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.15/1.73 (m, 2H), 1.9/1.44 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.15 (d1, 2H)

[1299] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=421.1999$ (421.2004)

[1300] 元素分析: C=58.05 (57.13); H=6.09 (6.95); N=13.62 (13.33)

[1301] 中间体90: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(1-甲基咪唑-2-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1302] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和223作为起始原料, 获得中间体90。

[1303] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.55 (dd, 1H), 7.45/7.35 (2t, 2H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 4 (m, 2H), 3.5 (dd, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 2.95/2.35 (2m, 2H), 2.7-2.4 (2m, 2H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.85 (m, 2H)

[1304] 实施例102: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(1-甲基咪唑-2-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1305] 根据上文中所述方法D, 采用中间体90作为起始原料, 获得实施例102。

[1306] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.7-7.5 (m, 4H), 7.23 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 4.17 (dd, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.46/3.26 (2m, 2H), 3.37/3.09 (dd, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.11/1.83 (2m, 2H), 1.94/1.4 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1 (m, 2H)

[1307] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=421.2013$ (421.2004)

[1308] 元素分析: C=57.28 (57.13); H=7.10 (6.95); N=13.21 (13.33)

[1309] 中间体91: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1310] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和221作为起始原料, 获得中间体91。

[1311] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.48 (dd, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (td, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.02 (d, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.4 (AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.66/2.51/2.41 (3m, 4H), 1.91-1.66 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.22 (t, 3H), 0.88/0.76 (2m, 2H)

[1312] 实施例103: 3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1313] 根据上文中所述方法D, 采用中间体91作为起始原料, 获得实施例103。

[1314] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ ppm 7.62 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.24 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.13 (d, 2H), 4.36 (AB, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.37/3.14 (2m, 2H), 3.14/2.85 (2m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.09/1.66 (2m, 2H), 1.88/1.38 (2m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)

- [1315] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 465.1965$ (465.1954)
- [1316] 元素分析: C=59.91 (59.48); H=6.23 (6.51); N=6.25 (6.03)
- [1317] 实施例104: 3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-羟基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1318] 根据上文中所述方法D, 采用中间体91作为起始原料, 获得实施例104。
- [1319] ^1H NMR: (300MHz, D₂O) δ ppm 7.62 (dd, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.25 (td, 1H), 7.18 (dd, 1H), 7.03 (d, 2H), 4.39 (AB, 2H), 3.4/3.13 (2m, 2H), 3.18/2.88 (2m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.12/1.68 (2m, 2H), 1.89/1.38 (2m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)
- [1320] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 451.1816$ (451.1798)
- [1321] 元素分析: C=58.99 (58.66); H=6.33 (6.27); N=6.27 (6.22)
- [1322] 中间体92: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-苯基噻吩-3-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1323] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和224作为起始原料, 获得中间体92。
- [1324] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.55-7.34 (m, 5H), 7.55-7.34 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.51 (dd, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.88-2.52 (m, 4H), 1.91 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.38 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.23 (t, 3H), 0.89 (m, 2H)
- [1325] 实施例105: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-苯基噻吩-3-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1326] 根据上文中所述方法D, 采用中间体92作为起始原料, 获得实施例105。
- [1327] ^1H NMR: (300MHz, D₂O) δ ppm 7.52 (d, 1H), 7.4 (m, 5H), 7.2 (d, 1H), 4.4-4.25 (m, 2H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.2-3.1 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.7 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65-1.5 (m, 3H), 1.3 (m, 1H), 1 (m, 2H)
- [1328] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 423.1511$ (423.1507)
- [1329] 元素分析: C=56.99 (56.86); H=6.31 (6.44); N=6.79 (6.63); S=7.29 (7.59)
- [1330] 中间体93: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(4-苯基噻吩-3-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1331] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和252作为起始原料, 获得中间体93。
- [1332] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.53 (d, 2H), 7.5/7.47 (2d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.33 (t, 1H), 4.04 (m, 2H), 3.47 (AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.92-2.4 (m, 4H), 1.94-1.6 (m, 4H), 1.43/1.41 (2s, 18H), 1.34 (2s, 9H), 1.33 (m, 2H), 1.22 (t, 3H), 0.8 (m, 2H)
- [1333] 实施例106: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(4-苯基噻吩-3-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1334] 根据上文中所述方法D, 采用中间体93作为起始原料, 获得实施例106。
- [1335] ^1H NMR: (300MHz, D₂O) δ ppm 7.75 (d, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 4.4-4.3 (2*d, 2H), 3.45/3.15 (m, 2H), 3.15/2.75 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 3H), 1.25 (m, 1H), 0.95 (m, 2H)
- [1336] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 423.1503$ (423.1507)
- [1337] 元素分析: C=57.35 (56.86); H=6.30 (6.44); N=6.53 (6.63); S=7.56 (7.59)
- [1338] 中间体94: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-(噻吩-2-

基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1339] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-甲酰基噻吩作为起始原料,获得中间体94。

[1340] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 7.43 (m, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.77 (AB, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.85/2.55 (2m, 2H), 2.85/2.66 (2m, 2H), 2-1.7 (m, 4H), 1.43 (s, 18H), 1.41 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (t, 3H), 1.01 (m, 2H)

[1341] 实施例107:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(噻吩-2-基甲基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1342] 根据上文中所述方法D,采用中间体94作为起始原料,获得实施例107。

[1343] ^1H NMR: (400MHz, D $_{2\text{O}}$) δ ppm 7.6 (d1, 1H), 7.25 (d1, 1H), 7.12 (t, 1H), 4.6/4.5 (d, 2H), 3.75/3.3 (m, 2H), 3.6/3.12 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.25/1.8 (m, 2H), 1.95/1.5 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3-1.1 (m, 2H)

[1344] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =347.1205 (347.1194)

[1345] 元素分析:C=48.94 (48.55); H=5.79 (6.69); N=7.90 (8.09); S=9.22 (9.26)

[1346] 中间体95:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[[2-(1,3-噻唑-2-基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1347] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和225作为起始原料,获得中间体95。

[1348] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 4.45 (m, 3H), 4.05 (quad., 2H), 3.45/3.35 (d, 2H), 3.4/2.5 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.7/2.5 (m, 2H), 1.8-1.55 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.4/1.3 (s, 27H), 1.2 (t, 3H), 0.65-0.3 (m, 2H)

[1349] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =708.3453 (708.3447)

[1350] 实施例108:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-(1,3-噻唑-2-基)苯基]-甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1351] 根据上文中所述方法D,采用中间体95作为起始原料,获得实施例108。

[1352] ^1H NMR: (300MHz, D $_{2\text{O}}$) δ ppm 7.98 (m, 2H), 7.85 (m, 4H), 4.6 (d, 1H), 4.2 (d, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (dd, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.2 (m, 1H), 1.0 (m, 1H)

[1353] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =424.1443 (424.1459)

[1354] 元素分析:C=54.17 (53.89); H=5.57 (6.19); N=9.91 (9.92); S=7.38 (7.57)

[1355] 中间体96:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-萘-1-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1356] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和228作为起始原料,获得中间体96。

[1357] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δ ppm 8-7.15 (m, 11H), 4.05-3.8 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 3.3-3 (dd, 2H), 2.7-2.1 (m, 4H), 2-1.5 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 1-0.5 (m, 2H)

[1358] 实施例109:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-萘-1-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1359] 根据上文中所述方法D,采用中间体96作为起始原料,获得实施例109。

[1360] ^1H NMR: (400MHz, D $_{2\text{O}}$) δ ppm 8 (d, 2H), 7.75-7.3 (m, 9H), 4.3/4.05 (2*d, 1H), 3.95/

3.8 (2*d, 1H) , 3.55-2.8 (m, 5H) , 2.65 (m, 1H) , 2.2-1.9 (m, 1H) , 1.75 (m, 1H) , 1.7-1.4 (m, 3H) , 1.35-0.7 (m, 3H)

[1361] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=467.2109 (467.2099)

[1362] 元素分析:C=67.08 (66.94) ;H=6.21 (6.70) ;N=5.75 (6.00)

[1363] 中间体97:3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-4-乙氧基-4-氧代-1-[(4-苯基噻吩-2-基) 甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1364] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和4-苯基-2-噻吩甲醛作为起始原料,获得中间体97。

[1365] ¹H NMR: (500MHz, dmsO-d₆) δppm 7.75 (d, 1H) , 7.67 (d, 2H) , 7.41 (d, 1H) , 7.39 (t, 2H) , 7.27 (t, 1H) , 4.07 (m, 2H) , 3.8 (AB, 2H) , 3.4 (m, 2H) , 2.95/2.58 (2m, 2H) , 2.89/2.71 (2m, 2H) , 2-1.74 (m, 4H) , 1.43/1.4/1.39/1.37 (5s, 27H) , 1.4 (m, 2H) , 1.24/1.2 (2t, 3H) , 1.1/1 (2m, 2H)

[1366] 实施例110:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(4-苯基噻吩-2-基) 甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1367] 根据上文中所述方法D,采用中间体97作为起始原料,获得实施例110。

[1368] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.75 (s, 1H) , 7.65 (d, 2H) , 7.6 (s, 1H) , 7.42 (d, 2H) , 7.3 (t, 1H) , 4.6/4.5 (2*d, 2H) , 3.8-3.35 (m, 3H) , 3.1 (m, 1H) , 2.85 (m, 2H) , 2.25/1.8 (m, 2H) , 1.95/1.45 (m, 2H) , 1.55 (m, 2H) , 1.25-1.05 (m, 2H)

[1369] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=423.151 (423.1507)

[1370] 元素分析:C=57.05 (56.86) ;H=6.10 (6.44) ;N=6.67 (6.63) ;S=7.51 (7.59)

[1371] 中间体98:3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-1-[(2-溴-4-羟基苯基) 甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1372] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-溴-4-甲氧基苯甲醛作为起始原料,获得中间体98。

[1373] ¹H NMR: (300MHz, dmsO-d₆) δppm 7.3 (d, 1H) , 7.2 (s, 1H) , 6.95 (dd, 1H) , 4.05 (m, 2H) , 3.75 (s, 3H) , 3.6-3.5 (d, 2H) , 3.4-3.3 (m, 2H) , 3-2.6 (m, 4H) , 2.9-1.5 (m, 4H) , 1.42/1.35 (s, 27H) , 1.4 (m, 2H) , 1.22 (t, 3H) , 0.75 (m, 2H)

[1374] ³¹P NMR: (300MHz, dmsO-d₆) δppm 47.5

[1375] 实施例111:3-(4-氨基丁基)-1-[(2-溴-4-羟基苯基) 甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1376] 根据上文中所述方法D,采用中间体98作为起始原料,获得实施例111。

[1377] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.38 (d, 1H) , 7.2 (s, 1H) , 6.9 (dd, 1H) , 4.4-4.3 (2*d, 2H) , 3.8-3.7 (m, 1H) , 3.6-3.4 (m, 2H) , 3.25 (dd, 1H) , 2.95 (m, 2H) , 2.25 (m, 1H) , 1.95 (m, 1H) , 1.8 (m, 1H) , 1.65-1.5 (m, 3H) , 1.3 (m, 1H) , 1.15 (m, 1H)

[1378] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=435.067 (435.0684)

[1379] 元素分析:C=44.16 (44.15) ;H=5.06 (5.56) ;N=6.05 (6.44)

[1380] 中间体99:3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-1-[[2-(4-氯代苯基) 吡啶-3-基] 甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1381] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和291作为起始原料,获得中间体99。

[1382] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 8.58 (m, 1H), 7.9/7.89 (dd, 1H), 7.63/7.61 (2d, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.4 (dd, 1H), 4.04/3.94 (2m, 2H), 3.56/3.53 (2AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.76-2.25 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 4H), 1.43/1.41 (2s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.33/1.32 (2s, 9H), 1.23/1.18 (2t, 3H), 0.9/0.74 (2m, 2H)

[1383] 实施例112: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(4-氯代苯基)吡啶-3-基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1384] 根据上文中所述方法D, 采用中间体99作为起始原料, 获得实施例112。

[1385] ^1H NMR: (300MHz, D 2O) δppm 8.61 (dd, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.56/7.43 (2d, 4H), 7.55 (dd, 1H), 4.42 (AB, 2H), 3.45/3.1 (2m, 2H), 3.1/2.87 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1/1.65 (2m, 2H), 1.82/1.33 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.03 (m, 2H)

[1386] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=452.1508$ (452.1505)

[1387] 元素分析: C=55.90 (55.82); H=6.11 (6.02); N=8.95 (9.30)

[1388] 中间体100: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[4-氯代-2-(4-氯代苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1389] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和292作为起始原料, 获得中间体100。

[1390] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d6) δppm 7.55-7.35 (m, 6H), 7.25 (s, 1H), 4.15-4 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 4H), 2.95-2.4 (m, 4H), 1.95-1.6 (m, 6H), 1.5-1.3 (3t, 27H), 1.25 (t, 3H), 1.15-0.75 (m, 2H)

[1391] 实施例113: 3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氯代-2-(4-氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1392] 根据上文中所述方法D, 采用中间体100作为起始原料, 获得实施例113。

[1393] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δppm 7.58 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 4.33 (dd, 2H), 3.41/3.1 (2m, 2H), 3.15/2.85 (dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.1/1.65 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

[1394] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=485.1172$ (485.1163)

[1395] 元素分析: C=54.57 (54.44); H=5.31 (5.61); N=5.84 (5.77)

[1396] 中间体101: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[[2-(2-苯基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1397] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和238作为起始原料, 获得中间体101。

[1398] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d6) δppm 7.6-7 (m, 13H), 4.15-3.9 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 3.3-2.9 (m, 2H), 2.75-2.2 (m, 4H), 1.95-1.65 (m, 4H), 1.6-1.3 (m, 2H), 1.45 (3s, 27H), 1.25 (t, 3H), 1.2-0.7 (m, 2H)

[1399] 实施例114: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-(2-苯基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1400] 根据上文中所述方法D, 采用中间体101作为起始原料, 获得实施例114。

[1401] ^1H NMR: (300MHz, D 2O) δppm 7.6-7.1 (m, 13H), 3.8/3.6/3.55 (2*d, 2H), 3.3/3 (2*m, 2H), 3.15/2.6 (2*m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.05/1.6 (2*m, 2H), 1.8/1.3 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.02 (m, 2H)

[1402] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=493.2273$ (493.2256)

[1403] 元素分析:C=68.12 (68.28);H=6.31 (6.75);N=5.77 (5.69)

[1404] 中间体102:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1405] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-[3-(三氟甲氧基苯基)]苯甲醛作为起始原料,获得中间体102。

[1406] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.59 (t, 1H), 7.42 (m, 3H), 7.42 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 3.99 (m, 2H), 3.54/3.32 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.1-2.2 (m, 2H), 3.1-2.2 (m, 2H), 2-1.6 (m, 2H), 2-1.6 (m, 2H), 1.5-1.3 (m, 27H), 1.3 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.9-0.5 (m, 2H)

[1407] 实施例115:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-[3-(三氟甲氧基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1408] 根据上文中所述方法D,采用中间体102作为起始原料,获得实施例115。

[1409] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.63 (m, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 4.41/3.2 (2*d, 2H), 3.43/3.1 (m, 2H), 3.2/2.84 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.11/1.64 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.13/1.06 (m, 2H)

[1410] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =501.1759 (501.1766)

[1411] 元素分析:C=54.63 (55.20);H=5.24 (5.64);N=5.43 (5.60)

[1412] 中间体103:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-苯基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1413] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和257作为起始原料,获得中间体103。

[1414] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 22/2.7 (2*m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.47 (t, 2H), 7.4 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.2 (dt, 1H), 7.04 (dd, 1H), 4-3.7 (m, 2H), 3.52/3.32 (2*d, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.7/2.32 (2*m, 2H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 2H), 1.41/1.35 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.8-0.6 (m, 2H)

[1415] 实施例116:3-(4-氨基丁基)-1-[(4-氟-2-苯基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1416] 根据上文中所述方法D,采用中间体103作为起始原料,获得实施例116。

[1417] ^1H NMR: (300MHz, D $_{20}$) δ_{ppm} 7.6 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.22 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.31 (AB, 2H), 3.32/3.06 (2m, 2H), 3.16/2.8 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.05/1.6 (2m, 2H), 1.82/1.33 (2m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)

[1418] ^{19}F NMR: (300MHz, D $_{20}$) δ_{ppm} -111.5

[1419] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =435.1854 (435.1848)

[1420] 元素分析:C=60.79 (60.82);H=6.07 (6.50);N=6.19 (6.45)

[1421] 中间体104:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羟基-2-苯基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1422] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和285作为起始原料,获得中间体104。

[1423] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.45-7.32 (m, 5H), 7.42 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.74 (df, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46/3.27 (2*d, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.75/2.15 (2*m, 2H), 2.68/2.28 (2*m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.41/1.34 (2*s, 27H), 1.39 (m, 2H), 1.17 (t, 3H)

[1424] 实施例117:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基-2-苯基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1425] 根据上文中所述方法D,采用中间体104作为起始原料,获得实施例117。

[1426] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.5-7.25 (m, 5H), 7.3 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 4.3/4.15 (2*d, 2H), 3.3/3 (2*m, 2H), 3.15/2.72 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2/1.55 (2*m, 2H), 1.8/1.55 (2*m, 2H), 1.55/1.3 (2*m, 2H), 1.05 (m, 2H)

[1427] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=433.1888$ (433.1892)

[1428] 元素分析: C=60.92 (61.10); H=6.44 (6.76); N=6.43 (6.48)

[1429] 中间体105:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(呋喃-2-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1430] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-(2-呋喃基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体105。

[1431] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.77 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.37/7.31 (2*m, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.84/3.49 (2*d, 2H), 3.3-3.15 (m, 2H), 2.95/2.38 (2*m, 2H), 2.77/2.45 (2*m, 2H), 2.05-1.6 (m, 2H), 2.05-1.6 (m, 2H), 1.4/1.32 (2*s, 27H), 1.3-1.15 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.7-0.48 (4*m, 2H)

[1432] 实施例118:3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(呋喃-2-基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1433] 根据上文中所述方法D,采用中间体105作为起始原料,获得实施例118。

[1434] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.75 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.4 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.63/4.33 (2*d, 2H), 3.82/3.5 (2*m, 2H), 3.48/3.18 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.26/1.8 (2*m, 2H), 1.9/1.48 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2/1.05 (2*m, 2H)

[1435] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=407.1729$ (407.1735)

[1436] 元素分析: C=59.18 (59.11); H=6.65 (6.70); N=6.86 (6.89)

[1437] 中间体106:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-噻吩-2-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1438] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和2-(2-噻吩基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体106。

[1439] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.62 (dd, 1H), 7.46-7.33 (m, 4H), 7.23 (dd, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.03-3.88 (m, 2H), 3.65/3.42 (2*d, 2H), 3.32-3.15 (m, 2H), 3-2.7/2.4 (2*m, 2H), 3-2.7/2.4 (2*m, 2H), 2.05-1.75 (m, 2H), 2.05-1.75 (m, 2H), 1.4/1.34 (2*s, 27H), 1.39 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.7-0.45 (m, 2H)

[1440] 实施例119:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-噻吩-2-基苯基)-甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1441] 根据上文中所述方法D,采用中间体106作为起始原料,获得实施例119。

[1442] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.6 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 4.52/4.42 (2*d, 2H), 3.48/3.22 (2*m, 2H), 3.3/2.98 (dd, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.13/1.68 (2*m, 2H), 1.88/1.4 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2/1.05 (2*m, 2H)

- [1443] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 423.1493$ (423.1507)
- [1444] 元素分析: C=56.66 (56.86); H=6.32 (6.44); N=6.64 (6.63); S=7.48 (7.59)
- [1445] 中间体107: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-吡啶-4-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1446] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和258作为起始原料, 获得中间体107。
- [1447] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 8.62 (d, 2H), 7.5 (dd, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.4 (d, 2H), 7.26 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.58/3.38 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.82/2.22 (2*m, 2H), 2.68/2.37 (2*m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.85-1.65 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.63 (m, 2H)
- [1448] ^{13}C NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 107, 67, 29/23
- [1449] 实施例120: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-吡啶-4-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1450] 根据上文中所述方法D, 采用中间体107作为起始原料, 获得实施例120。
- [1451] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 8.59 (d, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.41 (m, 1H), 4.4/4.29 (2*d, 2H), 3.42/3.09 (2*m, 2H), 3.18/2.85 (2*m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.08/1.65 (2*m, 2H), 1.82/1.55 (2*m, 2H), 1.55/1.32 (2*m, 2H), 1.05 (m, 2H)
- [1452] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 418.1891$ (418.1895)
- [1453] 元素分析: C=59.87 (60.42); H=6.51 (6.76); N=9.86 (10.07)
- [1454] 中间体108: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-吡啶-3-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1455] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-(3-吡啶基)苯甲醛作为起始原料, 获得中间体108。
- [1456] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 8.58 (dd, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.81 (dt, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.55/3.35 (2*d, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.71/2.2 (m, 2H), 2.71/2.35 (m, 2H), 1.95-1.7 (m, 2H), 1.95-1.7 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.64 (m, 2H)
- [1457] 实施例121: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-吡啶-3-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1458] 根据上文中所述方法D, 采用中间体108作为起始原料, 获得实施例121。
- [1459] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 8.58 (dd, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.86 (dt, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (m, 1H), 4.42/4.3 (2*d, 2H), 3.46/3.11 (m, 2H), 3.2/2.87 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.11/1.65 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)
- [1460] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 418.1898$ (418.1895)
- [1461] 元素分析: C=60.58 (60.42); H=6.51 (6.76); N=10.09 (10.07)
- [1462] 中间体109: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[[2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1463] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-[4-(三氟甲基)苯基]苯甲醛作为起始原料, 获得中间体109。
- [1464] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.81 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.41 (m,

2H), 7.27 (d, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.58/3.34 (2*d, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.74/2.36 (m, 2H), 2.74/2.24 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

[1465] 实施例122: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-[4-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1466] 根据上文中所述方法D, 采用中间体109作为起始原料, 获得实施例122。

[1467] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.83 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.43 (m, 1H), 4.42/4.28 (2*d, 2H), 3.42/3.09 (m, 2H), 3.18/2.84 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.64 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.13/1.05 (m, 2H)

[1468] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=485.1800$ (485.1817)

[1469] 元素分析: C=56.24 (57.02); H=5.26 (5.83); N=5.65 (5.78)

[1470] 中间体110: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(2-环己基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1471] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-环己基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体110。

[1472] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.28/7.17 (2*d, 2H), 7.22/7.1 (2*m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.5 (s, 2H), 3.31 (m, 2H), 3-2.8/2.28 (2*m, 2H), 3-2.8/2.5 (2*m, 2H), 3-2.8 (m, 1H), 2-1.78 (2*m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.9-1.65 (m, 6H), 1.45-1.25 (m, 2H), 1.45-1.25 (m, 4H), 1.41/1.37 (2*s, 27H), 1.21 (t, 3H), 0.85-0.65 (m, 2H)

[1473] 实施例123: 3-(4-氨基丁基)-1-[(2-环己基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1474] 根据上文中所述方法D, 采用中间体110作为起始原料, 获得实施例123。

[1475] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.52-7.4 (m, 2H), 7.52-7.4/7.3 (2*m, 2H), 4.4 (t, 2H), 3.6/3.4 (2*m, 2H), 3.49/3.24 (2*m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.21/1.75 (2*m, 2H), 1.95/1.5 (2*m, 2H), 1.85-1.1 (m, 10H), 1.85-1.1 (m, 4H)

[1476] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=423.2408$ (423.2412)

[1477] 元素分析: C=62.46 (62.54); H=8.23 (8.35); N=6.61 (6.63)

[1478] 中间体111: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-(1H-吡啶-5-基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1479] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和1H-吡啶-5-甲醛作为起始原料, 获得中间体111。

[1480] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 13 (s1, 1H), 8 (s, 1H), 7.62 (df, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.3 (dd, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.72/3.52 (2*d, 2H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.96/2.32 (2*m, 2H), 2.83/2.47 (2*m, 2H), 2-1.8 (m, 2H), 2-1.8 (m, 2H), 1.39/1.33 (2*s, 27H), 1.36 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.9-0.7 (m, 2H)

[1481] 实施例124: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-(1H-吡啶-5-基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1482] 根据上文中所述方法D, 采用中间体111作为起始原料, 获得实施例124。

[1483] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.49 (d, 1H),

4.51/4.32 (2*d, 2H), 3.64/3.35 (2*m, 2H), 3.48/3.11 (2*m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.25/1.77 (2*m, 2H), 1.91/1.55 (2*m, 2H), 1.55/1.45 (2*m, 2H), 1.19/1.05 (2*m, 2H)

[1484] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=381.1697 (381.1691)

[1485] 元素分析: C=53.27 (53.68); H=6.55 (6.62); N=14.52 (14.73)

[1486] 中间体112: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-噻吩-3-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1487] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和259作为起始原料, 获得中间体112。

[1488] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.61 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.44/7.32 (2*m, 4H), 7.25 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.6/3.4 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.8/2.29 (2*m, 2H), 2.8/2.4 (2*m, 2H), 2-1.79 (m, 2H), 2-1.79 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.4/1.34 (2*s, 27H), 1.35 (m, 2H), 1.19 (t, 3H)

[1489] 实施例125: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-噻吩-3-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1490] 根据上文中所述方法D, 采用中间体112作为起始原料, 获得实施例125。

[1491] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.63-7.43 (m, 2H), 7.63-7.43 (m, 4H), 7.19 (dd, 1H), 4.49/4.34 (2*d, 2H), 3.39/3.17 (2*m, 2H), 3.25/2.94 (2*m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.68 (2*m, 2H), 1.87/1.59 (2*m, 2H), 1.59/1.39 (2*m, 2H), 1.18/1.05 (2*m, 2H)

[1492] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=423.1504 (423.1507)

[1493] 元素分析: C=57.17 (56.86); H=6.48 (6.44); N=6.67 (6.63); S=7.11 (7.59)

[1494] 中间体113: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(3-氟苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1495] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和2-(3-氟苯基)苯甲醛作为起始原料, 获得中间体113。

[1496] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.48 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.56/3.36 (2*d, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.73/2.36 (m, 2H), 2.73/2.23 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.66 (m, 2H)

[1497] 实施例126: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(3-氟苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1498] 根据上文中所述方法D, 采用中间体113作为起始原料, 获得实施例126。

[1499] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.44/4.31 (2*d, 2H), 3.43/3.11 (m, 2H), 3.21/2.86 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.11/1.64 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)

[1500] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=435.1841 (435.1848)

[1501] 元素分析: C=61.58 (60.82); H=5.84 (6.50); N=6.51 (6.45)

[1502] 中间体114: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(5-苯基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1503] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和219作为起始原料, 获得中间体114。

[1504] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 8.6 (s, 1H), 7.9 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 4 (m, 2H),

3.6 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 3/2.35 (2m, 2H), 2.8/2.5 (2dd, 2H), 2 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.35 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.8 (m, 2H)

[1505] 实施例127: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(5-苯基-1,2-噁唑-4-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1506] 根据上文中所述方法D, 采用中间体114作为起始原料, 获得实施例127。

[1507] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 8.66 (s, 1H), 7.75-7.55 (m, 5H), 4.5 (dd, 2H), 3.6/3.28 (2m, 2H), 3.2/2.9 (dd, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.2/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.25 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.9/0.7 (2m, 2H)

[1508] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=408.1661 (408.1688)

[1509] 中间体115: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(5-溴-2-苯基苯基)甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1510] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和5-溴-2-苯基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体115。

[1511] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.71 (df, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.4 (dd, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.16 (t, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.58/3.35 (2*d, 2H), 3.4 (m, 2H), 2.74/2.22 (2*m, 2H), 2.67/2.34 (2*m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.4/1.35 (2*s, 27H), 1.17 (t, 3H), 0.78 (m, 2H)

[1512] 实施例128: 3-(4-氨基丁基)-1-[(5-溴-2-苯基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1513] 根据上文中所述方法D, 采用中间体115作为起始原料, 获得实施例128。

[1514] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 7.81 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 4.4/4.28 (2*d, 2H), 3.32/2.88 (2*m, 2H), 3.2/3.1 (2*m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.08/1.67 (2*m, 2H), 1.88/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.37 (2*m, 2H), 1.17/1.08 (2*m, 2H)

[1515] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=495.1041 (495.1048)

[1516] 元素分析: C=53.71 (53.34); H=5.72 (5.70); N=5.89 (5.66)

[1517] 中间体116: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1518] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和286作为起始原料, 获得中间体116。

[1519] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.65-7.33 (m, 4H), 7.65-7.33 (m, 3H), 7.25 (dd, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.57/3.3 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72/2.23 (2*m, 2H), 2.72/2.37 (2*m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.4/1.34 (2*s, 24H), 1.35 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

[1520] 实施例129: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-[4-(三氟甲氧基)苯基]苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1521] 根据上文中所述方法D, 采用中间体116作为起始原料, 获得实施例129。

[1522] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 7.62 (m, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (s, 4H), 7.4 (m, 1H), 4.42/4.28 (2*d, 2H), 3.4/3.12 (2*m, 2H), 3.2/2.88 (2*m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.64 (2*m, 2H), 1.86/1.59 (2*m, 2H), 1.59/1.38 (2*m, 2H), 1.15/1.05 (2*m, 2H)

[1523] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=501.1773 (501.1766)

[1524] 元素分析:C=55.71 (55.20) ;H=5.27 (5.64) ;N=5.62 (5.60)

[1525] 中间体117:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1526] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和271作为起始原料,获得中间体117。

[1527] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.49 (dd, 1H) , 7.42 (dd, 2H) , 7.29 (t, 2H) , 7.21 (dt, 1H) , 7.06 (dd, 1H) , 3.93 (m, 2H) , 3.49/3.3 (2*d, 2H) , 3.3 (m, 2H) , 2.72/2.21 (2*m, 2H) , 2.69/2.34 (2*m, 2H) , 1.95-1.7 (未解析的峰, 2H) , 1.95-1.7 (未解析的峰, 2H) , 1.68 (m, 2H) , 1.41/1.33 (2*s, 27H) , 1.38 (m, 2H) , 1.18 (t, 3H)

[1528] 实施例130:3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1529] 根据上文中所述方法D,采用中间体117作为起始原料,获得实施例130。

[1530] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.66 (dd, 1H) , 7.38 (dd, 2H) , 7.27 (t, 2H) , 7.25 (df, 1H) , 7.18 (dd, 1H) , 4.39/4.28 (2*d, 2H) , 3.38/3.09 (2*m, 2H) , 3.18/2.87 (2*m, 2H) , 2.95 (m, 2H) , 2.09/1.68 (2*m, 2H) , 1.86/1.6 (2*m, 2H) , 1.6/1.37 (2*m, 2H) , 1.15/1.07 (2*m, 2H)

[1531] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =453.1741 (453.1754)

[1532] 元素分析:C=58.67 (58.40) ;H=5.99 (6.01) ;N=6.46 (6.19)

[1533] 中间体118:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-[4-氯代-3-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1534] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和278作为起始原料,获得中间体118。

[1535] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.9 (d, 1H) , 7.81 (d, 1H) , 7.75 (dd, 1H) , 7.42/7.32 (2m, 3H) , 3.95 (m, 2H) , 3.41 (AB, 2H) , 3.2 (m, 2H) , 2.79/2.37 (2m, 2H) , 2.69/2.27 (2m, 2H) , 1.95/1.7 (2m, 2H) , 1.8/1.7 (2m, 2H) , 1.39 (s, 18H) , 1.33 (s, 9H) , 1.27 (m, 2H) , 1.19 (t, 3H) , 0.61/0.48 (2m, 2H)

[1536] 实施例131:3-(4-氨基丁基)-1-[[2-[4-氯代-3-(三氟甲基)苯基]苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1537] 根据上文中所述方法D,采用中间体118作为起始原料,获得实施例131。

[1538] ^1H NMR: (300MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.76 (s1, 1H) , 7.71 (d, 1H) , 7.63 (m, 1H) , 7.54 (d1, 1H) , 7.54 (m, 2H) , 7.38 (m, 1H) , 4.31 (AB, 2H) , 3.46/3.08 (2m, 2H) , 3.13/2.83 (2m, 2H) , 2.92 (m, 2H) , 2.11/1.64 (2m, 2H) , 1.83/1.34 (2m, 2H) , 1.57 (m, 2H) , 1.06 (m, 2H)

[1539] ^{19}F NMR: (300MHz, D 2O) δ_{ppm} -62.3

[1540] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =519.1442 (519.1427)

[1541] 元素分析:C=53.40 (53.24) ;H=4.76 (5.24) ;N=5.43 (5.40)

[1542] 中间体119:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(3-氯代苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1543] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和213作为起始原料,获得中间体119。

[1544] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.52 (t, 1H) , 7.45 (m, 3H) , 7.4/7.37 (2td, 2H) , 7.33 (dt, 1H) , 7.25 (dd, 1H) , 3.94 (m, 2H) , 3.53/3.32 (AB, 2H) , 3.25 (m, 2H) , 2.76/2.37 (2m, 2H) , 2.7/2.25 (2m, 2H) , 1.95/1.78 (2m, 2H) , 1.82/1.75 (2m, 2H) , 1.41 (s, 18H) , 1.33 (s, 9H) , 1.33 (m, 2H) , 1.18 (t, 3H) , 0.66/0.57 (2m, 2H)

[1545] 实施例132:3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(3-氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1546] 根据上文中所述方法D,采用中间体119作为起始原料,获得实施例132。

[1547] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.6 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.5-7.35 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 4.33 (AB, 2H), 3.41/3.09 (2m, 2H), 3.16/2.81 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.09/1.64 (2m, 2H), 1.83/1.34 (2m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

[1548] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=451.1556$ (451.1553)

[1549] 元素分析: C=58.91 (58.60); H=5.83 (6.26); N=6.32 (6.21)

[1550] 中间体120:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1551] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和288作为起始原料,获得中间体120。

[1552] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.49 (dd, 1H), 7.33 (2*m, 2H), 7.23 (2*d, 4H), 7.18 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.54/3.35 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.74/2.2 (2*m, 2H), 2.74/2.32 (2*m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.71 (m, 2H)

[1553] 实施例133:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1554] 根据上文中所述方法D,采用中间体120作为起始原料,获得实施例133。

[1555] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.6 (dd, 1H), 7.52/7.5 (2*m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 4.43/4.28 (2*d, 2H), 3.36/3.1 (2*dd, 2H), 3.22/2.83 (2*dd, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.09/1.64 (2*m, 2H), 1.86/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.35 (2*m, 2H), 1.15/1.05 (2*m, 2H)

[1556] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=431.2103$ (431.2099)

[1557] 元素分析: C=64.12 (64.17); H=7.45 (7.26); N=6.50 (6.51)

[1558] 中间体121:3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(2,4-二氯代苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1559] 根据上文中所述方法F,采用中间体21和251作为起始原料,获得中间体121。

[1560] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.73 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.42/7.35 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.5-3.2 (m, 2H), 3.5-3.2 (m, 2H), 2.68/2.12 (m, 2H), 2.68/2.35 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.42 (2*s, 18H), 1.38 (m, 2H), 1.35 (2*s, 9H), 1.17 (2*t, 3H), 0.74 (m, 2H)

[1561] 实施例134:3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2,4-二氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1562] 根据上文中所述方法D,采用中间体121作为起始原料,获得实施例134。

[1563] ^1H NMR: (400/500MHz, D2O) δ_{ppm} 7.7-7.63 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.3/7.28 (2*d, 1H), 4.42/4.19/3.99 (m, 2H), 3.64/3.41/3.14 (m, 2H), 3.38/3.12/2.99/2.84 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.14/1.67 (m, 2H), 1.9/1.4 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.19/1.11 (m, 2H)

[1564] ^{13}C NMR: (400/500MHz, D2O) δ_{ppm} 132.1, 130.6, 129.5, 127.3, 57, 57, 51.8, 38.6,

27, 26.4, 24.5, 20

[1565] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 485.1166$ (485.1163)

[1566] 元素分析: C=54.26 (54.44); H=5.33 (5.61); N=5.83 (5.77)

[1567] 中间体122: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(2-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1568] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和282作为起始原料, 获得中间体122。

[1569] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.5 (d, 1H), 7.4-7.2 (m, 2H), 7.4-7.2 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 3.96 (m, 2H), 3.7 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.34 (dd, 2H), 2.73/2.23 (m, 2H), 2.73/2.46 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.47 (s, 18H), 1.42 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.21 (t, 3H), 0.96 (m, 2H)

[1570] 实施例135: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(2-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1571] 根据上文中所述方法D, 采用中间体122作为起始原料, 获得实施例135。

[1572] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.7-7.1 (m, 4H), 7.7-7.1 (m, 4H), 4.4-3.9 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.7-3 (m, 2H), 3.25-2.65 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.3-1.3 (m, 2H), 2.3-1.3 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.3-0.9 (m, 2H)

[1573] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 447.2031$ (447.2048)

[1574] 元素分析: C=62.34 (61.87); H=6.65 (7.00); N=6.46 (6.27)

[1575] 中间体123: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1576] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和281作为起始原料, 获得中间体123。

[1577] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.49 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.55/3.37 (2*d, 2H), 3.29 (m, 2H), 2.74/2.21 (m, 2H), 2.74/2.33 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

[1578] 实施例136: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1579] 根据上文中所述方法D, 采用中间体123作为起始原料, 获得实施例136。

[1580] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.6 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (t, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.43/4.28 (2*d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.38/3.1 (m, 2H), 3.2/2.85 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.64 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.13/1.06 (m, 2H)

[1581] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 447.2064$ (447.2048)

[1582] 元素分析: C=61.90 (61.87); H=6.25 (7.00); N=6.35 (6.27)

[1583] 中间体124: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[[2-(4-丙-2-基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1584] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和289作为起始原料, 获得中间体124。

[1585] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.49 (dd, 1H), 7.33 (2*m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.6/3.35 (2*d, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.95 (hept., 1H), 2.73/2.23 (2*m, 2H), 2.73/2.34 (2*m, 2H), 1.9-1.75 (m, 2H), 1.9-1.75 (m, 2H), 1.41/1.32

(2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (d, 6H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[1586] 实施例137: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-(4-丙-2-基苯基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1587] 根据上文中所述方法D, 采用中间体124作为起始原料, 获得实施例137。

[1588] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 7.61 (dd, 1H), 7.52 (2*t, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.29 (d, 2H), 4.42/4.24 (2*d, 2H), 3.35/3.11 (2*m, 2H), 3.22/2.83 (2*m, 2H), 2.97 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.09/1.67 (2*m, 2H), 1.85/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.35 (2*m, 2H), 1.24 (d, 6H), 1.15/1.05 (2*m, 2H)

[1589] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=459.2418 (459.2412)

[1590] 元素分析: C=65.54 (65.49); H=7.39 (7.69); N=6.12 (6.11)

[1591] 中间体125: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1592] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和1H-吡啶-4-甲醛作为起始原料, 获得中间体125。

[1593] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 13.01 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.99 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.93/3.71 (2*d, 2H), 3.29/3.16 (m, 2H), 3.03/2.37 (m, 2H), 2.83/2.52 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.24/1.1 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 0.65/0.51 (m, 2H)

[1594] 实施例138: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-(1H-吡啶-4-基甲基)-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1595] 根据上文中所述方法D, 采用中间体125作为起始原料, 获得实施例138。

[1596] ^1H NMR: (300MHz, D₂O) δ ppm 8.29 (s, 1H), 7.71 (d₁, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.3 (d₁, 1H), 4.65 (AB, 2H), 3.71/3.39 (2m, 2H), 3.56/3.21 (2m, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.19/1.74 (2m, 2H), 1.91/1.45 (2m, 2H), 1.54 (quint., 2H), 1.08 (m, 2H)

[1597] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=381.1707 (381.1691)

[1598] 元素分析: C=53.52 (53.68); H=6.73 (6.62); N=14.77 (14.73)

[1599] 中间体126: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[3-(4-氯代苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1600] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和3-(4-氯代苯基)吡啶-4-甲醛作为起始原料, 获得中间体126。

[1601] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.57 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.53 (AB, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.7/2.45 (2m, 2H), 2.7/2.26 (2m, 2H), 1.89 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.41 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.78 (m, 2H)

[1602] 实施例139: 3-(4-氨基丁基)-1-[[3-(4-氯代苯基)吡啶-4-基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1603] 根据上文中所述方法D, 采用中间体126作为起始原料, 获得实施例139。

[1604] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 8.62 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 4.46/4.35 (2*d, 2H), 3.47/3.12 (2*m, 2H), 3.17/2.95 (2*m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.15/1.68 (2*m, 2H), 1.87/1.61 (2*m, 2H), 1.59/1.38 (2*m, 2H), 1.08 (m, 2H)

- [1605] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 25.1
- [1606] ^{13}C NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 147.4, 146.1, 128.3, 126.4, 122.2, 55, 53.2, 49.9, 36, 24.3, 23.9, 22.1, 17.3
- [1607] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=452.1516$ (452.1505)
- [1608] 元素分析: C=55.97 (55.82); H=5.86 (6.02); N=9.28 (9.30)
- [1609] 中间体127: 3-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-4-乙氧基-4-氧代-1-[(3-苯基-1-苯并噻吩-2-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1610] 根据上文中所述方法F, 采用中间体21和283作为起始原料, 获得中间体127。
- [1611] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 7.95 (m, 1H), 7.55 (t, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.45-7.3 (m, 3H), 7.45-7.3 (m, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.81 (dd, 2H), 3.42/3.33 (m, 2H), 2.88/2.53 (m, 2H), 2.88/2.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.39 (s, 27H), 1.23 (t, 3H), 1.14/1.02 (m, 2H)
- [1612] 实施例140: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(3-苯基-1-苯并噻吩-2-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1613] 根据上文中所述方法D, 采用中间体127作为起始原料, 获得实施例140。
- [1614] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.97 (d, 1H), 7.56 (m, 3H), 7.49 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 4.6/4.51 (dd, 2H), 3.55/3.18 (m, 2H), 3.26/2.9 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.18/1.68 (m, 2H), 1.86/1.34 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)
- [1615] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=473.1669$ (473.1663)
- [1616] 元素分析: C=61.52 (61.00); H=5.76 (6.19); N=5.51 (5.93); S=6.56 (6.79)
- [1617] 实施例141: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1618] 根据上文中所述方法F和D, 采用中间体21和3-苯基苯甲醛作为起始原料, 获得实施例141。
- [1619] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.79-7.4 (m, 9H), 4.49 (m, 1H), 4.29 (d, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.51 (dd, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.13 (dd, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.79 (m, 1H), 1.58 (未解析的峰, 2H), 1.48 (m, 1H), 1.21 (m, 1H), 1.09 (m, 1H)
- [1620] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=417.1937$ (417.1943)
- [1621] 元素分析: C=64.07 (63.45); H=6.72 (7.02); N=6.86 (6.73)
- [1622] 实施例142: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(4-苯基丁基)-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1623] 根据上文中所述方法F和D, 采用中间体21和4-苯基丁醛作为起始原料, 获得实施例142。
- [1624] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.29 (t, 2H), 7.21 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.41 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.07 (m, 2H), 3 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.75-1.1 (m, 10H)
- [1625] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=383.2092$ (383.2099)
- [1626] 元素分析: C=59.51 (59.67); H=8.12 (8.17); N=7.34 (7.33)
- [1627] 实施例143: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-(5-苯基戊基)-1,4-氮杂磷杂环

己烷-3-甲酸

[1628] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和5-苯基戊醛作为起始原料,获得实施例143。

[1629] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.33 (t, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 3.6 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.1 (m, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 2.22 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.8-1.6 (未解析的峰, 2H), 1.8-1.15 (m, 10H)

[1630] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=397.2251$ (397.2256)

[1631] 元素分析: C=61.01 (60.59); H=7.98 (8.39); N=7.12 (7.07)

[1632] 实施例145: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-甲基硫烷基 (sulphanyl) 苯基) 甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1633] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和4-甲酰基茴香硫醚作为起始原料,获得实施例145。

[1634] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.41/7.37 (2*d, 4H), 4.38/4.17 (2*d, 2H), 3.7/3.31 (2*m, 2H), 3.45/3.09 (2*m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.22/1.78 (2*m, 2H), 1.92/1.59 (2*m, 2H), 1.58/1.47 (2*m, 2H), 1.22/1.1 (2*m, 2H)

[1635] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 25.9

[1636] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=387.1512$ (387.1507)

[1637] 元素分析: C=52.52 (52.84); H=6.70 (7.04); N=7.35 (7.25); S=8.34 (8.30)

[1638] 实施例146: 3-(4-氨基丁基)-1-[(3-羧基苯基) 甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1639] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和3-甲酰基苯甲酸甲酯作为起始原料,获得实施例146。

[1640] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 8.03 (2*m, 2H), 7.7 (d, 1H), 7.59 (t, 1H), 4.52/4.3 (2*d, 2H), 3.75/3.4 (2*m, 2H), 3.4/3.12 (2*m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.25/1.81 (2*m, 2H), 1.95/1.58 (2*m, 2H), 1.62-1.43 (未解析的峰, 2H), 1.2/1.1 (2*m, 2H)

[1641] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 25

[1642] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=385.1522$ (385.1528)

[1643] 元素分析: C=53.60 (53.12); H=6.54 (6.56); N=7.42 (7.29)

[1644] 实施例147: 3-(4-氨基丁基)-1-[(4-羧基苯基) 甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1645] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和4-甲酰基苯甲酸甲酯作为起始原料,获得实施例147。

[1646] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 8 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 4.52/4.3 (2*d, 2H), 3.75/3.4 (2*m, 2H), 3.45/3.13 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.28/1.8 (2*m, 2H), 1.9/1.55 (2*m, 2H), 1.55/1.5 (m, 2H), 1.2/1.1 (m, 2H)

[1647] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=385.1524$ (385.1528)

[1648] 元素分析: C=52.66 (53.12); H=6.04 (6.56); N=7.33 (7.29)

[1649] 实施例148: 3-(4-氨基丁基)-1-[[4-(二氟甲氧基) 苯基] 甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1650] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和4-(二氟甲氧基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例148。

[1651] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.5 (d, 2H), 7.25 (d, 2H), 6.83 (t, 1H), 4.4/4.22 (2*d, 2H), 3.7/3.32 (dd, 2H), 3.45/3.1 (dd, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.25/1.78 (2*m, 2H), 1.9/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.46 (2*m, 2H), 1.22/1.1 (2*m, 2H)

[1652] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=407.1551 (407.1547)

[1653] 元素分析: C=50.33 (50.25); H=5.97 (6.20); N=7.02 (6.89)

[1654] 实施例149: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(1S)-1-苯基乙基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1655] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和苯乙酮作为起始原料,获得实施例149。

[1656] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.5 (m, 5H), 4.67 (quad., 1H), 3.72/3.53 (2*m, 1H), 3.62/3.41 (2*m, 1H), 3.29/3.13 (2*m, 1H), 3.09-2.9 (m, 1H), 3.09-2.9 (m, 2H), 2.28/2.11 (2*m, 1H), 2-1.65 (m, 1H), 2-1.65 (m, 2H), 1.7 (2*d, 3H), 1.7-1.05 (m, 2H), 1.7-1.05 (m, 2H)

[1657] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 26.4/26.2

[1658] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=355.1807 (355.1781)

[1659] 元素分析: C=57.43 (57.62); H=7.57 (7.68); N=7.96 (7.90)

[1660] 实施例150: 3-(4-氨基丁基)-1-[(3,4-二氟苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1661] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和3,4-二氟苯甲醛作为起始原料,获得实施例150。

[1662] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.46-7.22 (m, 3H), 4.28 (AB, 2H), 3.69/3.42 (2m, 2H), 3.34/3.1 (m+dd, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.23/1.77 (2m, 2H), 1.92/1.46 (2m, 2H), 1.59 (quint., 2H), 1.22/1.09 (2m, 2H)

[1663] ^{19}F NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} -135.5

[1664] ^{31}P NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 23

[1665] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=377.1416 (377.1441)

[1666] 元素分析: C=50.40 (51.06); H=6.20 (6.16); N=7.38 (7.44)

[1667] 实施例151: 3-(4-氨基丁基)-1-[[3-[(二甲基氨基)甲基]-4-羟基苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1668] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和3-(二甲基氨基甲基)-4-羟基-苯甲醛作为起始原料,获得实施例151。

[1669] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.45 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 4.35/4.18 (2*d, 2H), 4.32/4.28 (2*d, 2H), 3.7/3.3 (2*m, 2H), 3.44/3.08 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (d, 6H), 2.2/1.75 (2*m, 2H), 1.9/1.45 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2*m, 2H)

[1670] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=414.2155 (414.2157)

[1671] 元素分析: C=46.97 (47.82); H=5.90 (6.31); N=7.67 (7.97)

[1672] 实施例152: 3-(4-氨基丁基)-1-[(2-氟苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1673] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-氟苯甲醛作为起始原料,获得实施例152。

[1674] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.5 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 4.41 (s1, 2H), 3.7/3.35 (2m, 2H), 3.52/3.21 (2m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.22/1.77 (2m, 2H), 1.95/1.49 (2m, 2H), 1.61 (quint., 2H), 1.28/1.14 (2m, 2H)

[1675] ^{19}F NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} -115

[1676] ^{31}P NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 25.6

[1677] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=359.1530$ (359.1535)

[1678] 元素分析: C=53.34 (53.63); H=6.46 (6.75); N=7.77 (7.82)

[1679] 实施例153: 3-(4-氨基丁基)-1-[(3-氟苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1680] 根据上文中所述方法F和D,采用中间21和3-氟苯甲醛体作为起始原料,获得实施例153。

[1681] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.48 (m, 1H), 7.24 (m, 3H), 4.31 (AB, 2H), 3.71/3.35 (2m, 2H), 3.45/3.12 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.24/1.77 (2m, 2H), 1.93/1.46 (2m, 2H), 1.58 (quint., 2H), 1.22/1.1 (2m, 2H)

[1682] ^{19}F NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} -112

[1683] ^{31}P NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 22.9

[1684] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=359.1536$ (359.1535)

[1685] 元素分析: C=53.15 (53.63); H=6.41 (6.75); N=7.83 (7.82)

[1686] 实施例154: 3-(4-氨基丁基)-1-[(6-氨基吡啶-3-基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1687] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-(Boc-氨基)吡啶-5-甲醛作为起始原料,获得实施例154。

[1688] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.97 (d, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.18 (AB, 2H), 3.67/3.29 (2m, 2H), 3.42/3.05 (2m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.22/1.77 (2m, 2H), 1.93/1.47 (2m, 2H), 1.59 (quint., 2H), 1.25/1.11 (2m, 2H)

[1689] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 23.2

[1690] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=357.1696$ (357.1691)

[1691] 元素分析: C=51.09 (50.56); H=6.51 (7.07); N=15.78 (15.72)

[1692] 实施例155: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-苯氧基苯基)-甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1693] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-苯氧基苯甲醛作为起始原料,获得实施例155。

[1694] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.47 (t, 1H), 7.41 (t, 2H), 7.27-7.09 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 4.27 (AB, 2H), 3.68/3.3 (2m, 2H), 3.46/3.07 (2m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.23/1.76 (2m, 2H), 1.93/1.46 (2m, 2H), 1.6 (quint., 2H), 1.15 (m, 2H)

[1695] ^{31}P NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 25.8

[1696] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=433.1894$ (433.1892)

[1697] 元素分析:C=61.51 (61.10) ;H=6.57 (6.76) ;N=6.61 (6.48)

[1698] 实施例156:3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(4-氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1699] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-(4-氯代苯基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例156。

[1700] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.6/7.52/7.4 (m, 3H) , 7.52/7.34 (2d, 4H) , 4.35 (AB, 2H) , 3.4/3.1 (2m, 2H) , 3.17/2.86 (2m, 2H) , 2.94 (m, 2H) , 2.09/1.64 (2m, 2H) , 1.85/1.35 (2m, 2H) , 1.58 (m, 2H) , 1.08 (m, 2H)

[1701] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=451.1559$ (451.1553)

[1702] 元素分析:C=58.24 (58.60) ;H=5.82 (6.26) ;N=6.48 (6.21)

[1703] 实施例157:3-(4-氨基丁基)-1-[(2-溴苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1704] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-溴苯甲醛作为起始原料,获得实施例157。

[1705] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.75 (d1, 1H) , 7.53 (dd, 1H) , 7.45 (t1, 1H) , 7.39 (td, 1H) , 4.44 (AB, 2H) , 3.74/3.43 (2m, 2H) , 3.5/3.28 (2m, 2H) , 2.94 (m, 2H) , 2.24/1.79 (2m, 2H) , 1.95/1.5 (2m, 2H) , 1.6 (m, 2H) , 1.26/1.1 (2m, 2H)

[1706] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=419.0732$ (419.0735)

[1707] 元素分析:C=45.33 (45.84) ;H=5.29 (5.77) ;N=7.00 (6.68)

[1708] 实施例159:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-氧代-1,3-二氢吲哚-5-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1709] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和羟吲哚(oxindole)-5-甲醛作为起始原料,获得实施例159。

[1710] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.35 (d, 1H) , 7.3 (dd, 1H) , 7 (d, 1H) , 4.35/4.15 (dd, 2H) , 3.7/3.3 (2m, 2H) , 3.6 (dd, 2H) , 3.4/3.1 (2dd, 2H) , 2.9 (m, 2H) , 2.2/1.75 (2m, 2H) , 1.9/1.45 (2m, 2H) , 1.58 (m, 2H) , 1.3-1 (2m, 2H)

[1711] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=396.1692$ (396.1688)

[1712] 元素分析:C=54.70 (54.68) ;H=6.42 (6.63) ;N=10.57 (10.63)

[1713] 实施例160:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1714] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例160。

[1715] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 8.26 (d, 1H) , 7.72 (m, 2H) , 7.65 (d, 1H) , 4.78/4.36 (2* d, 2H) , 4/3.55 (m, 2H) , 3.44/3.25 (m, 2H) , 2.91 (m, 2H) , 2.5 (s, 3H) , 2.31/1.88 (m, 2H) , 1.88/1.49 (m, 2H) , 1.58 (m, 2H) , 1.22/1.02 (m, 2H)

[1716] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=423.1801$ (423.1797)

[1717] 元素分析:C=53.57 (54.02) ;H=6.25 (6.44) ;N=12.77 (13.26)

[1718] 实施例161:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1719] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基]苯甲醛作为起始原料,获得实施例156。

[1720] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.71 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.3/4.18 (d1, 2H), 3.53/3.21 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.27/3.03 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.18/1.71 (m, 2H), 2.18/1.43 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.18/1.1 (m, 2H)

[1721] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=489.1903$ (489.1878)

[1722] 元素分析: C=51.66 (51.64); H=5.61 (5.78); N=11.25 (11.47)

[1723] 实施例162: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2,4-二氟苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1724] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和287作为起始原料,获得实施例162。

[1725] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.65 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.1 (2*m, 2H), 4.45-4 (m, 2H), 3.7-2.8 (m, 2H), 3.7-2.8 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.15/1.66 (2*m, 2H), 1.88/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.38 (2*m, 2H), 1.15/1.05 (2*m, 2H)

[1726] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=453.1745$ (453.1754)

[1727] 元素分析: C=58.27 (58.40); H=6.09 (6.01); N=6.17 (6.19)

[1728] 实施例163: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-氟-6-(4-羟基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1729] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-氟-6-(4-羟基苯基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例163。

[1730] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.52 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 4.41 (dd, 2H), 3.45/3.09 (m, 2H), 3.16/2.9 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.09/1.64 (m, 2H), 1.86/1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

[1731] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=451.1813$ (451.1798)

[1732] 元素分析: C=58.33 (58.66); H=5.35 (6.27); N=6.49 (6.22)

[1733] 实施例164: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1734] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和279作为起始原料,获得实施例164。

[1735] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 8.2-7.9 (s, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.8 (dd, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.7 (t, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6-1 (m, 7H)

[1736] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=461.1854$ (461.1841)

[1737] 元素分析: C=60.04 (59.99); H=6.06 (6.35); N=5.62 (6.08)

[1738] 实施例165: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1739] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-(6-甲氧基-3-吡啶基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例165。

[1740] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 8.05 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.35 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.55-3.3 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.75-1.5 (m, 3H),

1.35 (m, 1H), 1.2-0.95 (m, 2H)

[1741] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=448.1996 (448.2001)

[1742] 元素分析:C=59.45 (59.05); H=6.75 (6.76); N=9.12 (9.39)

[1743] 实施例166: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-(6-氧代-1H-吡啶-3-基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1744] 根据上文中所述方法F和D, 采用中间体21和237作为起始原料, 获得实施例166。

[1745] ¹H NMR: (300/400MHz, D2O) δppm 7.7 (dd, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.6-7.3 (2*m, 2H), 6.7 (d, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.4-3.05 (m, 2H), 3 (m, 1H), 2.9 (t, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 1H), 1.25-0.95 (m, 2H)

[1746] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=434.1860 (434.1844)

[1747] 元素分析:C=58.86 (58.19); H=6.27 (6.51); N=9.89 (9.69)

[1748] 实施例167: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1749] 根据上文中所述方法F和D, 采用中间体21和227作为起始原料, 获得实施例167。

[1750] ¹H NMR: (300MHz, D2O) δppm 7.98 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.45/3.1 (2*m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.12/1.55 (2*m, 2H), 1.8/1.55 (2*m, 2H), 1.55/0.95 (2*m, 2H), 1.28/0.95 (2*m, 2H)

[1751] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=457.2004 (457.20046)

[1752] 元素分析:C=59.82 (60.52); H=5.48 (6.40); N=11.98 (12.27)

[1753] 实施例168: 3-(4-氨基丁基)-1-[(2-氯代苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1754] 根据上文中所述方法F和D, 采用中间体21和2-氯代苯甲醛作为起始原料, 获得实施例168。

[1755] ¹H NMR: (400MHz, D2O) δppm 7.58/7.53 (2*d, 2H), 7.48/7.4 (2*m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.71/3.41 (2*m, 2H), 3.51/3.28 (2*m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.22/1.78 (2*m, 2H), 1.95/1.61 (2*m, 2H), 1.6/1.49 (2*m, 2H), 1.28/1.11 (2*m, 2H)

[1756] ³¹P NMR: (400MHz, D2O) δppm-25.5

[1757] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=375.1235 (375.1240)

[1758] 元素分析:C=51.58 (51.27); H=6.22 (6.45); N=7.65 (7.47)

[1759] 实施例169: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(1R)-1-苯基乙基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1760] 根据上文中所述方法F和D, 采用中间体21和苯乙酮作为起始原料, 获得实施例169。

[1761] ¹H NMR: (400MHz, D2O) δppm 7.5 (m, 5H), 4.67 (quad., 1H), 3.72/3.53 (2*m, 1H), 3.62/3.41 (2*m, 1H), 3.29/3.13 (2*m, 1H), 3.09-2.9 (m, 1H), 3.09-2.9 (m, 2H), 2.28/2.11 (2*m, 1H), 2-1.65 (m, 1H), 2-1.65 (m, 2H), 1.7 (2*d, 3H), 1.7-1.05 (m, 2H), 1.7-1.05 (m, 2H)

[1762] ³¹P NMR: (400MHz, D2O) δppm 26.4/26.2

[1763] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=355.1783 (355.1786)

[1764] 元素分析:C=58.22 (57.62);H=7.85 (7.68);N=8.04 (7.90)

[1765] 实施例170:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1766] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-苯基苯甲醛作为起始原料,获得实施例170。

[1767] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.65–7.3 (m, 6H), 4.33 (AB, 2H), 3.43–3 (m, 3H), 2.92 (dd, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.06/1.57 (2m, 2H), 1.83/1.33 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

[1768] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =417.1945 (417.1943)

[1769] 元素分析:C=63.68 (63.45);H=6.84 (7.02);N=6.85 (6.73)

[1770] 实施例171:3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(呋喃-3-基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1771] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和290作为起始原料,获得实施例171。

[1772] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.68 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.58–7.44 (m, 4H), 6.63 (m, 1H), 4.49/4.4 (2*d, 2H), 3.5/3.22 (2*m, 2H), 3.34/3.01 (2*m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1/1.68 (2*m, 2H), 1.69/1.6 (2*m, 2H), 1.59/1.41 (2*m, 2H), 1.18/1.08 (2*m, 2H)

[1773] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =407.1736 (407.1735)

[1774] 元素分析:C=59.20 (59.11);H=7.12 (6.70);N=7.00 (6.89)

[1775] 实施例172:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(3-羟基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1776] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和281作为起始原料,获得实施例172。

[1777] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.52 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.9 (d1, 1H), 6.85 (s1, 1H), 4.44/4.29 (d, 2H), 3.38/3.13 (m, 2H), 3.2/2.85 (m, 2H), 3.13/1.36 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.1–1.65 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.13/1.05 (m, 2H)

[1778] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =433.1895 (433.1892)

[1779] 元素分析:C=61.64 (61.10);H=6.51 (6.76);N=6.73 (6.48)

[1780] 实施例173:3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(4-氯代苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1781] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和220作为起始原料,获得实施例173。

[1782] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.59 (dd, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.14 (dd, 1H), 4.3 (AB, 2H), 3.37/3.06 (2m, 2H), 3.11/2.81 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.06/1.62 (2m, 2H), 1.83/1.33 (2m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

[1783] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =469.1470 (469.1459)

[1784] 元素分析:C=56.07 (56.35);H=5.39 (5.80);N=6.03 (5.97)

[1785] 实施例174:3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-丙-2-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1786] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体21和2-异丙基苯甲醛作为起始原料,获得实施例174。

[1787] ^1H NMR: (500MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.49 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.28 (t, 1H),

4.39 (dd, 2H), 3.65 (dd, 1H), 3.5 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.21 (dd, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.47 (m, 1H), 1.24 (m, 1H), 1.2/1.18 (2*s, 6H), 1.1 (m, 1H)

[1788] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=383.2097 (383.2099)

[1789] 元素分析: C=59.45 (59.67); H=8.00 (8.17); N=7.60 (7.33)

[1790] 实施例175: 3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(3,4-二氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1791] 根据上文中所述方法F和D, 采用中间体21和215作为起始原料, 获得实施例175。

[1792] ¹H NMR: (300MHz, D2O) δppm 7.62 (d, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.24 (dd, 1H), 4.34 (AB, 2H), 3.45/3.07 (2m, 2H), 3.12/2.83 (2m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.1/1.63 (2m, 2H), 1.84/1.33 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)

[1793] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=485.1158 (485.1163)

[1794] 元素分析: C=54.91 (54.44); H=5.37 (5.61); N=5.35 (5.77)

[1795] 实施例176: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(3-苯基噻吩-2-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1796] 根据上文中所述方法F和D, 采用中间体21和284作为起始原料, 获得实施例176。

[1797] ¹H NMR: (300MHz, D2O) δppm 7.62 (d, 1H), 7.49 (t, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 4.6 (AB, 2H), 3.52/3.13 (2m, 2H), 3.13/2.73 (2m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.12/1.66 (2m, 2H), 1.81/1.26 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.97 (m, 2H)

[1798] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=423.1525 (423.1507)

[1799] 元素分析: C=56.76 (56.86); H=6.46 (6.44); N=7.19 (6.63); S=7.30 (7.59)

[1800] 方法G: 中间体20b的非对映异构体的手性分离

[1801] 中间体128: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-苄基-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1802] 在氩气环境下, 将DMSO (30mL) 和60%NaH (6.78g, 186.6mmol, 1.6eq) 依次加至配备机械搅拌的1L三颈烧瓶中。烧瓶通过水浴保持于室温下。然后在5分钟的时间内滴加中间体204 (41.1g, 116.7mmol, 1.1eq) 的DMSO (25mL) 溶液。然后滴加中间体19 (37.54g, 106mmol) 的DMSO (100mL) 溶液, 温度保持在20℃以下。事实上, 添加会引起明显的放热以及反应混合物的明显增稠。当添加完成后, 然后加入100mL无水THF, 以便于保持搅拌。3小时后, 将反应混合物用冰水浴冷却, 通过加入500mL饱和的NH₄Cl溶液水解。然后将混合物用AcOEt (3×300mL) 萃取。然后合并有机相, 用饱和的NaCl溶液 (2×300mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 然后减压浓缩, 得到淡黄色固体 (69.94g), 为4种非对映异构体的混合物。中间体20b的4种非对映异构体在2.5kg的(R,R)-Whe1k-0-1型手性柱上以8g的批次分离, 每批在下列条件下需要2次通过:

[1803] 第一次通过:

[1804] 将含有中间体20b的4种非对映异构体的混合物 (8g粗品产物) 上样于2.5kg的(R,R)-Whe1k-0-1型手性柱上, 采用DCM/庚烷 (55:45) +10%NEt₃作为流动相, 以便于分离中间体20b的非对映异构体4 (根据从柱上释放的顺序分配编号)。

[1805] 第二次通过:

[1806] 将含有中间体20b的剩余3种非对映异构体的混合物上样于2.5kg的(R,R)-WheIk-O-1型手性柱上,采用MTBE+10%DEA作为流动相,以便于分离非对映异构体2。

[1807] 9次注射后,收集含有中间体20b的非对映异构体2和4的组分,减压蒸发,得到中间体128(25.2g,40.3mmol), (S) 构型的季碳,收率38%。

[1808] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.3 (m, 5H), 4 (m, 2H), 3.6 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.9 (m, 1H), 2.8 (dd, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.3 (m, 1H), 1.9 (m, 4H), 1.4 (m, 2H), 1.38 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.8 (3, 2H)。

[1809] IR (cm^{-1}): 1760-1680 cm^{-1} (C=O), 1124 cm^{-1} (P=O), 1124 cm^{-1} (C-O-C)。

[1810] 中间体129: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1811] 于室温下、氩气环境中,将中间体128(30.35g,48.6mol)、乙醇(200mL)、Pd/C(3.03g,10%重量比)和37%HCl(3mL,0.8eq)依次加至500mL烧瓶中。然后用氢气置换氩气。通过LC/MS监测反应。4小时后,反应完成,通过玻璃纤维滤除催化剂。将滤液蒸发至干以便于获得黄色油状物,将其溶于AcOEt(200mL)和10%NaHCO₃溶液(200mL)。倾析后,水层用AcOEt(3 $\times$ 100mL)萃取。合并有机相,然后用饱和的NaCl溶液(400mL)洗涤,经硫酸镁干燥并浓缩,得到为白色固体形式的中间体129(23.12g,43.24mmol),收率89%。

[1812] ^1H NMR: (DMSO- d_6 ,400MHz) δ 4.01 to 3.88 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.95-2.68 (2m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.92-1.68 (m, 4H), 1.48 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.41 (s, 9H), 1.3 (s, 9H), 1.27/0.97 (2m, 2H), 1.24/0.97 (2t, 3H)。

[1813] IR (cm^{-1}): 1715-1692 cm^{-1} (C=O), 1125 cm^{-1} (C-O-C)。

[1814] 实施例177: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1815] 根据上文中所述方法D,采用中间体128作为起始原料,获得实施例177。

[1816] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 7.49 (m, 5H), 4.41/4.21 (2d, 2H), 3.7/3.32 (2m, 2H), 3.5/3.1 (2m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.22/1.78 (2m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.22/1.1 (2m, 2H)

[1817] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=341.1638 (341.1630)

[1818] 元素分析: C=56.43 (56.46); H=7.33 (7.40); N=8.20 (8.23)

[1819] RP: -45.630 (589nm, T=20 $^{\circ}$ C, C=1.1)

[1820] 中间体131: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1821] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和229作为起始原料,获得中间体131。

[1822] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.5 (dd, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.9 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.8 (2s, 6H), 3.55 (d, 1H), 3.35 (d, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.85-2.65 (m, 2H), 2.35 (dd, 1H), 2.25 (m, 1H), 2-1.75 (m, 4H), 1.45-1.3 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.8-0.6 (m, 2H)。

[1823] 实施例179: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1824] 根据上文中所述方法D,采用中间体131作为起始原料,获得实施例179。

- [1825] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ ppm 7.6 (dd, 1H), 7.2 (td, 1H), 7.1 (m, 1H), 7 (dd, 1H), 6.9 (dd, 1H), 4.4/4.25 (2d, 2H), 3.8 (2s, 6H), 3.35 (m, 1H), 3.2-2.75 (m, 5H), 2.05 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.6 (m, 3H), 1.3 (m, 1H), 1 (m, 2H)
- [1826] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=495.2056$ (495.2060)
- [1827] 元素分析: C=58.64 (58.29); H=6.44 (6.52); N=5.72 (5.67)
- [1828] RP: -23.170 (589nm, T=21°C, C=0.8)
- [1829] 中间体132: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1830] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和272作为起始原料, 获得中间体132。
- [1831] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.51 (dd, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.18 (td, 1H), 7.01 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.42 (AB, 2H), 3.34 (m, 2H), 2.72/2.2 (2m, 2H), 2.72/2.32 (2m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)
- [1832] 实施例180: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲基苯基)苯基]-甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1833] 根据上文中所述方法D, 采用中间体132作为起始原料, 获得实施例180。
- [1834] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.61 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.41/4.26 (2*d, 2H), 3.35/3.09 (m, 2H), 3.17/2.81 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.08/1.64 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.13/1.05 (m, 2H)
- [1835] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=449.2005$ (449.2005)
- [1836] 元素分析: C=61.57 (61.60); H=6.53 (6.74); N=6.45 (6.25)
- [1837] RP: -15.640 (589nm, T=20°C, C=1.0)
- [1838] 中间体133: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1839] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和2-苯基苯甲醛作为起始原料, 获得中间体133。
- [1840] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.52-7.2 (m, 9H), 4.06-3.86 (m, 2H), 3.55/3.36 (AB, 2H), 3.36 (m, 2H), 2.71/2.32/2.19 (3m, 4H), 1.95-1.65 (m, 4H), 1.42/1.34 (2s, 27H), 1.37 (m, 2H), 1.21/1.17 (2t, 3H), 0.68 (m, 2H)
- [1841] 实施例181: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1842] 根据上文中所述方法D, 采用中间体133作为起始原料, 获得实施例181。
- [1843] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.65-7.3 (m, 9H), 4.3 (AB, 2H), 3.43/3 (m, 3H), 2.92 (dd, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.06-1.57 (2m, 2H), 1.83/1.33 (2m, 2H) 1.57 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)
- [1844] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=417.1938$ (417.1943)
- [1845] 元素分析: C=62.99 (63.45); H=6.45 (7.02); N=6.93 (6.73)
- [1846] 中间体134: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-噻啉-5-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1847] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和236作为起始原料, 获得中间体134。

[1848] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.2 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.45 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.55 (d, 1H), 3.4 (d, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.8-2.55 (m, 2H), 2.45-2.15 (2*m, 2H), 2.15-1.7 (m, 2H), 2-1.55 (m, 4H), 1.5-1.25 (3s, 27H), 1.2 (t, 3H), 0.6 (m, 2H)

[1849] 实施例182: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-嘧啶-5-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1850] 根据上文中所述方法D, 采用中间体134作为起始原料, 获得实施例182。

[1851] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.7-7.55 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 4.4/4.3 (2d, 2H), 3.6-3.35 (m, 1H), 3.3-3.1 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.95 (m, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.15-1 (m, 2H)

[1852] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =419.1855 (419.1848)

[1853] 元素分析: C=57.01 (57.41); H=6.57 (6.50); N=13.45 (13.39)

[1854] RP: -20.520 (589nm, T=20 $^{\circ}\text{C}$, C=1.0)

[1855] 中间体135: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-噻吩-2-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1856] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和2-(2-噻吩基)苯甲醛作为起始原料, 获得中间体135。

[1857] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.62 (d, 1H), 7.45-4.3 (m, 4H), 7.25 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 4.1-3.9 (quad., 2H), 3.65/3.45 (d, 2H), 3.4-3.2 (m, 2H), 2.9-2.7 (m, 2H), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.9-1.7 (m, 4H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.4/1.35 (2*s, 27H), 1.2 (t, 3H), 0.7-0.5 (m, 2H)

[1858] 实施例183: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-噻吩-2-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1859] 根据上文中所述方法D, 采用中间体135作为起始原料, 获得实施例183。

[1860] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 7.6 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7.1 (t, 1H), 4.5/1.4 (2*d, 2H), 3.5-3.2 (m, 3H), 3-2.85 (m, 3H), 2.15/1.7 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.2-1 (m, 2H)

[1861] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =423.1505 (423.1507)

[1862] 元素分析: C=57.14 (56.86); H=6.12 (6.44); N=6.61 (6.63); S=7.33 (7.59)

[1863] RP: -18.340 (589nm, T=20 $^{\circ}\text{C}$, C=0.9)

[1864] 中间体136: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-吡啶-3-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1865] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和260作为起始原料, 获得中间体136。

[1866] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 8.59 (dd, 1H), 8.56 (dd, 1H), 7.82 (dt, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.48 (ddd, 1H), 7.42/7.39 (2td, 2H), 7.27 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.44 (AB, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.7/2.2 (2m, 2H), 2.7/2.35 (2m, 2H), 1.95-1.66 (m, 4H), 1.42 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.63 (m, 2H)

[1867] 实施例184: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-吡啶-3-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1868] 根据上文中所述方法D, 采用中间体136作为起始原料, 获得实施例184。

[1869] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 8.57 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.65 (m,

1H), 7.57 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 4.41/4.29 (dd, 2H), 3.44/3.12 (dd, 2H), 3.2/2.86 (dd, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.1/1.67 (2*m, 2H), 1.85/1.35 (2*m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

[1870] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=418.1871 (418.1895)

[1871] 元素分析: C=60.35 (60.42); H=6.74 (6.76); N=9.70 (10.07)

[1872] RP: -20.940 (589nm, T=28°C, C=0.9)

[1873] 中间体137: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1874] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和222作为起始原料, 获得中间体137。

[1875] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.51 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.2 (td, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.91 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.52/3.33 (2*d, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.72/2.21 (m, 2H), 2.72/2.32 (m, 2H), 2-1.75 (m, 4H), 1.4 (s, 18H), 1.37 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.69 (m, 2H)

[1876] 实施例185: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1877] 根据上文中所述方法D, 采用中间体137作为起始原料, 获得实施例185。

[1878] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.62 (dd, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.25 (td, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.97 (d, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.41/4.27 (2*d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.37/3.09 (m, 2H), 3.16/2.83 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.09/1.66 (m, 2H), 1.86/1.35 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.13/1.06 (m, 2H)

[1879] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=465.1941 (465.1949)

[1880] 元素分析: C=59.94 (59.48); H=6.44 (6.51); N=6.11 (6.03)

[1881] RP: -19.240 (589nm, T=20°C, C=0.6)

[1882] 中间体138: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[3-(4-氯代苯基)吡啶-2-基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1883] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和291作为起始原料, 获得中间体138。

[1884] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 8.55 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.42 (dd, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.63/3.44 (2*d, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.98/2.51 (2*m, 2H), 2.64/2.36 (2*m, 2H), 1.91/1.75 (2*m, 2H), 1.75/1.62 (2*m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.23 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.59/0.34 (m, 2H)

[1885] 实施例186: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[3-(4-氯代苯基)吡啶-2-基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1886] 根据上文中所述方法D, 采用中间体138作为起始原料, 获得实施例186。

[1887] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 8.6 (d, 1H), 7.8 (d, 1H), 7.5 (m, 3H), 7.3 (d, 2H), 4.4 (m, 2H), 3.5-3.3 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.3-1.1 (m, 2H)

[1888] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=452.1502 (452.1500)

[1889] 元素分析: C=55.89 (55.82); H=5.56 (6.02); N=9.17 (9.30)

[1890] RP: -5.260 (589nm, T=20°C, C=1.0)

[1891] 中间体139: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1892] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和221作为起始原料,获得中间体139。

[1893] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.49 (dd, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.17 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 7.01 (d, 2H), 3.93 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.5/3.32 (2*d, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.75/2.21 (2*m, 2H), 2.72/2.33 (2*m, 2H), 2-1.78 (未解析的峰, 2H), 2-1.78 (未解析的峰, 2H), 1.4/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[1894] 实施例187: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1895] 根据上文中所述方法D,采用中间体139作为起始原料,获得实施例187。

[1896] ^1H NMR: (300MHz, D 2O) δ ppm 7.57 (dd, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.19 (td, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.08 (d, 2H), 4.32 (AB, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.33/3.07 (2m, 2H), 3.13/2.8 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.05/1.62 (2m, 2H), 1.83/1.32 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

[1897] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =465.1960 (465.1954)

[1898] 元素分析: C=59.41 (59.48); H=6.76 (6.51); N=6.09 (6.03)

[1899] RP: -13.770 (589nm, T=20°C, C=0.9)

[1900] 中间体140: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1901] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和288作为起始原料,获得中间体140。

[1902] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.49 (dd, 1H), 7.33 (2*m, 2H), 7.23 (2*d, 4H), 7.18 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.54/3.35 (2*d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.74/2.2 (2*m, 2H), 2.74/2.32 (2*m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.17 (t, 3H), 0.71 (m, 2H)

[1903] 实施例188: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1904] 根据上文中所述方法D,采用中间体140作为起始原料,获得实施例188。

[1905] ^1H NMR: (300MHz, D 2O) δ ppm 7.6-7.35 (m, 4H), 7.33/7.22 (2d, 4H), 4.33 (AB, 2H), 3.33/3.07 (2m, 2H), 3.19/2.8 (2m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.06/1.58 (2m, 2H), 1.82/1.32 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)

[1906] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =431.2097 (431.2099)

[1907] 元素分析: C=64.03 (64.17); H=6.92 (7.26); N=6.45 (6.51)

[1908] RP: -13.150 (589nm, T=20°C, C=0.9)

[1909] 中间体141: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1910] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和271作为起始原料,获得中间体141。

[1911] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.49 (dd, 1H), 7.42 (dd, 2H), 7.29 (t, 2H), 7.21 (td, 1H), 7.06 (dd, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.49/3.32 (2*d, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.71/2.2 (2*m, 2H), 2.7/2.34 (2*m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.4/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.67 (m, 2H)

[1912] 实施例189: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1913] 根据上文中所述方法D,采用中间体141作为起始原料,获得实施例189。

[1914] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.59 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (td, 1H), 7.23 (t, 2H), 7.14 (dd, 1H), 4.31 (AB, 2H), 3.36/3.07 (2m, 2H), 3.16/2.83 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.06/1.58 (2m, 2H), 1.84/1.33 (2m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)

[1915] ^{19}F NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} -111.4/-114.1

[1916] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=453.1750$ (453.1754)

[1917] 元素分析: C=58.26 (58.40); H=5.79 (6.01); N=6.18 (6.19)

[1918] RP: -17.770 (589nm, T=20°C, C=1.2)

[1919] 中间体142: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-吡啶-3-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1920] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和261作为起始原料,获得中间体142。

[1921] ^1H NMR: (400MHz, dms o -d $_6$) δ_{ppm} 8.6 (dd, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.84 (dt, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.26 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.42 (AB, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.67/2.2 (2m, 2H), 2.67/2.35 (2m, 2H), 1.96-1.62 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

[1922] 实施例190: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[(4-氟-2-吡啶-3-基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1923] 根据上文中所述方法D,采用中间体142作为起始原料,获得实施例190。

[1924] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 8.62 (dd, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.34 (td, 1H), 7.23 (dd, 1H), 4.35 (AB, 2H), 3.46/3.12 (2m, 2H), 3.18/2.87 (2m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.12/1.67 (2m, 2H), 1.88/1.37 (2m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)

[1925] ^{19}F NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} -111

[1926] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=436.1794$ (436.1801)

[1927] 元素分析: C=57.69 (57.93); H=5.69 (6.25); N=9.60 (9.65)

[1928] RP: -19.680 (589nm, T=20°C, C=0.7)

[1929] 中间体143: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-甲氧基-2-苯基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1930] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和285作为起始原料,获得中间体143。

[1931] ^1H NMR: (400MHz, dms o -d $_6$) δ_{ppm} 7.47-7.32 (m, 5H), 7.35 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.92 (quad., 2H), 3.77 (s, 3H), 3.47/3.27 (dd, 2H), 3.32 (t, 2H), 2.75/2.28 (dd, 2H), 2.67/2.16 (dd, 2H), 1.85/1.72 (dd, 2H), 1.79 (t, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.16 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

[1932] 实施例191: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基-2-苯基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1933] 根据上文中所述方法D,采用中间体143作为起始原料,获得实施例191。

[1934] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.54-7.44 (m, 3H), 7.54-7.44 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.86 (df, 1H), 4.34/4.19 (2*d, 2H), 3.33/3.05 (2*m, 2H), 3.19/2.78 (2*m,

2H), 2.95 (m, 2H), 2.07/1.63 (2*m, 2H), 1.85/1.35 (2*m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.2-1 (2*m, 2H)

[1935] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=433.1887 (433.1887)

[1936] 元素分析:C=60.81 (61.10); H=6.31 (6.76); N=6.49 (6.48)

[1937] RP:-39.130 (589nm, T=20°C, C=0.9)

[1938] 中间体144: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-吡啶-4-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1939] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和262作为起始原料, 获得中间体144。

[1940] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 8.65 (m, 2H), 7.53 (dd, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.28 (td, 1H), 7.14 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.44 (AB, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.69/2.21 (2m, 2H), 2.69/2.35 (2m, 2H), 1.96-1.62 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.17 (t, 3H), 0.66/0.58 (2m, 2H)

[1941] 实施例192: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[(4-氟-2-吡啶-4-基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1942] 根据上文中所述方法D, 采用中间体144作为起始原料, 获得实施例192。

[1943] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 8.63 (d, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.33 (td, 1H), 7.21 (dd, 1H), 4.4/4.29 (2*d, 2H), 3.44/3.08 (m, 2H), 3.16/2.88 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.1/1.65 (m, 2H), 1.86/1.36 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

[1944] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=436.1804 (436.1801)

[1945] 元素分析:C=58.11 (57.93); H=5.71 (6.25); N=9.79 (9.65)

[1946] RP:-16.250 (589nm, T=20°C, C=1.0)

[1947] 中间体146: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(3-氯代苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1948] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和213作为起始原料, 获得中间体146。

[1949] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.52 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.45/7.38/7.25 (3m, 4H), 7.33 (dt, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.53/3.32 (AB, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.76/2.37 (2m, 2H), 2.7/2.25 (2m, 2H), 1.95/1.78 (2m, 2H), 1.82/1.75 (2m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.33 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.66/0.57 (2m, 2H)

[1950] 实施例194: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(3-氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1951] 根据上文中所述方法D, 采用中间体146作为起始原料, 获得实施例194。

[1952] ¹H NMR: (300MHz, D₂O) δppm 7.63-7.23 (m, 8H), 4.33 (AB, 2H), 3.42/3.1 (2m, 2H), 3.17/2.82 (2m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.1/1.63 (2m, 2H), 1.84/1.34 (2m, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)

[1953] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=451.1539 (451.1548)

[1954] 元素分析:C=58.76 (58.60); H=6.46 (6.26); N=6.38 (6.21)

[1955] RP:-15.780 (589nm, T=20°C, C=1.2)

[1956] 中间体147: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[4-氯代-2-(4-氯代苯基)苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1957] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和292作为起始原料, 获得中间体147。

[1958] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.52 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.5/3.33 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.8–2.6 (2m, 2H), 2.35 (dd, 1H), 2.2 (m, 1H), 2–1.7 (m, 4H), 1.41 (s, 18H), 1.4–1.3 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

[1959] 实施例195: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氯代-2-(4-氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1960] 根据上文中所述方法D, 采用中间体147作为起始原料, 获得实施例195。

[1961] ^1H NMR: (300MHz, D 2O) δ ppm 7.55–7.5 (2d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.28 (d, 2H), 4.3 (dd, 2H), 3.35/3.05 (2m, 2H), 3.15/2.8 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.05/1.65 (2m, 2H), 1.8/1.3 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

[1962] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =485.1162 (485.1163)

[1963] 元素分析: C=55.11 (54.44); H=5.26 (5.61); N=5.87 (5.77)

[1964] RP: -17.410 (589nm, T=19°C, C=1.0)

[1965] 中间体148: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1966] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和237作为起始原料, 获得中间体148。

[1967] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 8.1 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.5–7.2 (m, 4H), 6.9 (d, 1H), 3.9 (s, 3H), 3.9 (m, 2H), 3.55/3.35 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.75/2.2 (2m, 2H), 2.7/2.35 (2dd, 2H), 1.9/1.8 (2m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

[1968] 实施例196: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苄基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[1969] 根据上文中所述方法D, 采用中间体148作为起始原料, 获得实施例196。

[1970] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 8.05 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.4 (m, 1H), 7 (d, 1H), 4.3 (dd, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.45/3.15 (2m, 2H), 3.2/2.85 (2dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.8/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

[1971] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =448.2009 (448.2001)

[1972] 元素分析: C=58.81 (59.05); H=6.79 (6.76); N=9.31 (9.39)

[1973] RP: -11.510 (589nm, T=19°C, C=0.9)

[1974] 中间体149: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[2-(4-氟苯基)苄基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[1975] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和2-(4-氟苯基)苯甲醛作为起始原料, 获得中间体149。

[1976] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.47 (dd, 1H), 7.39/7.33 (2*m, 2H), 7.39 (dd, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.21 (dd, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.52/3.34 (2*d, 2H), 3.38–3.22 (m, 2H), 2.75/2.21 (2*m, 2H), 2.7/2.35 (2*m, 2H), 1.98–1.72 (m, 2H), 1.98–1.72 (m, 2H), 1.41/1.34 (2*s, 27H), 1.37 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)

[1977] 实施例197: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[2-(4-氟苯基)苄基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

- [1978] 根据上文中所述方法D,采用中间体149作为起始原料,获得实施例197。
- [1979] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.6 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.4 (d, 1H), 7.35 (dd, 2H), 7.24 (dd, 2H), 4.41/4.29 (dd, 2H), 3.39/3.1 (2*m, 2H), 3.19/2.88 (2*m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.09/1.65 (2*m, 2H), 1.85/1.59 (2*m, 2H), 1.59/1.35 (2*m, 2H), 1.2-1 (m, 2H)
- [1980] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=435.1843$ (435.1843)
- [1981] 元素分析: C=60.70 (60.82); H=6.56 (6.50); N=6.49 (6.45)
- [1982] RP: -23.350 (589nm, T=20°C, C=0.7)
- [1983] 中间体150: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(4-氯代苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1984] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和220作为起始原料,获得中间体150。
- [1985] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 7.52 (d, 2H), 7.5 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.22 (dt, 1H), 7.07 (dd, 1H), 4-3.86 (m, 2H), 3.5/3.32 (2*d, 2H), 3.4-3.25 (m, 2H), 2.71/2.21 (2*m, 2H), 2.71/2.35 (2*m, 2H), 1.99-1.72 (m, 2H), 1.99-1.72 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.19 (t, 3H), 0.68 (m, 2H)
- [1986] 实施例198: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(4-氯代苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1987] 根据上文中所述方法D,采用中间体150作为起始原料,获得实施例198。
- [1988] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.62 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 4.39/4.28 (2*d, 2H), 3.4/3.09 (2*m, 2H), 3.13/2.84 (2*m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.09/1.65 (2*m, 2H), 1.86/1.36 (2*m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)
- [1989] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=469.1452$ (469.1454)
- [1990] 元素分析: C=56.19 (56.35); H=5.57 (5.80); N=5.97 (5.97)
- [1991] RP: -12.560 (589nm, T=20°C, C=0.7)
- [1992] 中间体151: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-萘-1-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [1993] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和228作为起始原料,获得中间体151。
- [1994] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 8 (m, 2H), 7.65-7.2 (m, 9H), 3.85 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.35-3 (2dd, 2H), 2.65/2.2 (2m, 2H), 2.5/2 (2m, 2H), 1.9-1.5 (m, 4H), 1.4 (2s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.3 (2s, 9H), 1.1 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)
- [1995] 实施例199: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-萘-1-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [1996] 根据上文中所述方法D,采用中间体151作为起始原料,获得实施例199。
- [1997] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 8 (m, 2H), 7.75-7.3 (m, 9H), 4.35-3.8 (2dd, 2H), 3.4/2.95 (2m, 2H), 3.2/2.7 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.05/1.55 (2m, 2H), 1.75/1.25 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.2-0.7 (m, 2H)
- [1998] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=467.2109$ (467.2099)
- [1999] 元素分析: C=66.50 (66.94); H=6.26 (6.70); N=6.08 (6.00)
- [2000] RP: -25.420 (589nm, T=19°C, C=1.0)
- [2001] 中间体152: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[(2-叔-丁基苯基)甲

基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2002] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和2-叔-丁基苯甲醛作为起始原料,获得中间体152。

[2003] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 7.6-7.15 (3m, 4H), 4 (m, 2H), 3.75 (dd, 2H), 3.45-3.3 (m, 2H), 3-2.75 (2m, 2H), 2.5 (dd, 2H), 2.4 (m, 2H), 2-1.85 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.4 (t, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.95-0.7 (m, 2H)

[2004] 实施例200: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[(2-叔-丁基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2005] 根据上文中所述方法D,采用中间体152作为起始原料,获得实施例200。

[2006] ^1H NMR: (300MHz, D 2O) δppm 7.57/7.46 (2m, 2H), 7.36 (m, 2H), 4.65 (AB, 2H), 3.68/3.41 (2m, 2H), 3.46/3.22 (2m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.25/1.75 (2m, 2H), 1.9/1.46 (2m, 2H), 1.56 (quint., 2H), 1.35 (s, 9H), 1.13 (m, 2H)

[2007] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =397.2253 (397.2256)

[2008] 元素分析: C=61.19 (60.59); H=8.40 (8.39); N=7.29 (7.07)

[2009] RP: -41.120 (589nm, T=19 $^{\circ}\text{C}$, C=0.9)

[2010] 中间体153: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-氟-3-甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2011] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和273作为起始原料,获得中间体153。

[2012] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 7.51 (dd, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.21 (dt, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.52/3.35 (2*d, 2H), 3.4-3.25 (m, 2H), 2.72/2.21 (2*m, 2H), 2.72/2.34 (2*m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.9-1.65 (m, 2H), 1.41/1.33 (2*s, 27H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[2013] 实施例201: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟-3-甲氧基苯基)苯基]-甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2014] 根据上文中所述方法D,采用中间体153作为起始原料,获得实施例201。

[2015] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 7.6 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 4.4/4.3 (2*d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.5-3.3 (m, 1H), 3.2-3.05 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.9 (dd, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.2-1 (m, 2H)

[2016] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =483.1854 (483.1855)

[2017] 元素分析: C=57.37 (57.26); H=5.95 (6.06); N=5.86 (5.81)

[2018] RP: -21.910 (589nm, T=21 $^{\circ}\text{C}$, C=1.1)

[2019] 中间体154: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-异喹啉-4-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2020] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和264作为起始原料,获得中间体154。

[2021] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 9.35 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.6 (2*d, 1H), 7.5 (2*t, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.45-3.3 (m, 2H), 3.32/3.2/3.05 (m, 2H), 2.62/2.2 (m, 2H), 2.58/2 (m, 2H), 1.8-1.25 (m, 6H), 1.6 (m, 2H), 1.42/1.4 (2*s, 18H), 1.32/1.3 (2*s, 9H), 1.1 (m, 3H)

[2022] ^{31}P NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 44.94

[2023] 实施例202: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-异喹啉-4-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2024] 根据上文中所述方法D,采用中间体154作为起始原料,获得实施例202。

[2025] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 9.3 (s, 1H), 8.35/8 (2*s, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.8-7.4 (m, 7H), 4.4-3.8 (2AB, 2H), 3.6-3.2/3 (m, 2H), 3.1/2.7 (m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.1/1.55 (m, 2H), 1.75/1.25 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.15-0.75 (m, 2H)

[2026] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 25.29

[2027] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=468.2046$ (468.2047)

[2028] 元素分析: C=64.83 (64.23); H=5.86 (6.47); N=9.17 (8.99)

[2029] 中间体155: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2030] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和244作为起始原料,获得中间体155。

[2031] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 8.2 (d, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.45-7.3 (2m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7 (dd, 1H), 6.8 (s1, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.6/3.35 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.75/2.35 (dd, 2H), 2.7/2.25 (2m, 2H), 1.95/1.75 (2m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.7-0.5 (m, 2H)

[2032] 实施例203: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2033] 根据上文中所述方法D,采用中间体155作为起始原料,获得实施例203。

[2034] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 8.18 (d, 1H), 7.65-7.35 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.35 (dd, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.65-3 (m, 3H), 3-2.8 (m, 3H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

[2035] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=448.1989$ (448.2001)

[2036] 元素分析: C=59.15 (59.05); H=6.25 (6.76); N=9.64 (9.39)

[2037] RP: -11.440 (589nm, T=19.5°C, C=0.9)

[2038] 实施例204: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2039] 根据上文中所述方法D,采用中间体155作为起始原料,获得实施例204。

[2040] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ ppm 7.65-7.3 (m, 4H), 7.6 (d, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.35 (dd, 2H), 3.5 (2m, 2H), 3.25/2.9 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.15/1.7 (2m, 2H), 1.85/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

[2041] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=434.1838$ (434.1839)

[2042] 元素分析: C=58.88 (58.19); H=6.31 (6.51); N=9.95 (9.69)

[2043] RP: -10.530 (589nm, T=19°C, C=1.0)

[2044] 中间体156: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-{2-[1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-5-基]苄基}-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2045] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和293作为起始原料,获得中间体156。

[2046] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.6 (d, 1H), 7.6-7.2 (m, 4H), 6.3 (d, 1H), 4.9-4.8

(dd, 1H), 4-3.8 (m, 4H), 3.5-3.2 (m, 4H), 2.85-2.6 (m, 2H), 2.5-2.1 (m, 3H), 2-1.65 (m, 6H), 1.5-1.25 (m, 5H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.85-0.6 (m, 2H)

[2047] 实施例205: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[2-(1H-吡唑-3-基)苄基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2048] 根据上文中所述方法D,采用中间体156作为起始原料,获得实施例205。

[2049] ^1H NMR: (300/400/500MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.62 (d, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.26 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.32/4.05 (dd, 2H), 3.59/3.19 (dd, 2H), 3.33/2.93 (dd, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.11/1.61 (2*m, 2H), 1.73/1.29 (2*m, 2H), 1.41 (m, 2H), 1.04/0.88 (2*m, 2H)

[2050] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =407.1843 (407.1848)

[2051] 元素分析: C=56.28 (56.15); H=6.42 (6.70); N=13.82 (13.79)

[2052] RP: -84.390 (589nm, T=19°C, C=1.1)

[2053] 中间体157: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(2-氯代苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2054] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和253作为起始原料,获得中间体157。

[2055] ^1H NMR: (300/400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.65-7.4 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 7 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.35 (d, 1H), 3.3 (m, 2H), 3.15 (d, 1H), 2.8-2.55 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.95-1.7 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.45/1.35 (2*s, 27H), 1.15 (t, 3H), 0.75 (m, 2H)

[2056] ^{19}F NMR: (300/400MHz, dms o-d_6) δ ppm -114.5

[2057] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =753.3436 (753.3441)

[2058] 实施例206: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2-氯代苯基)-4-氟苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2059] 根据上文中所述方法D,采用中间体157作为起始原料,获得实施例206。

[2060] ^1H NMR: (300/400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.7-7.35 (m, 4H), 7.35-7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 4.1 (s, 1, 2H), 3.7-3 (m, 3H), 3-2.7 (m, 3H), 2.2-2 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.45-1 (m, 3H)

[2061] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =469.1456 (469.1454)

[2062] 元素分析: C=56.86 (56.35); H=5.21 (5.80); N=5.91 (5.97)

[2063] RP: -15.060 (589nm, T=20°C, C=1.0)

[2064] 中间体158: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(2,3-二甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2065] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和2-(2,3-二甲氧基苯基苯甲醛)作为起始原料,获得中间体158。

[2066] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.5 (m, 1H), 7.35-7.2 (2m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.05-7 (2m, 2H), 6.7 (dd, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.4 (m, 2H), 3.35 (dd, 2H), 2.7/2.4 (2m, 2H), 2.65/2.2 (2m, 2H), 1.95-1.7 (m, 4H), 1.45 (s, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.9 (m, 2H)

[2067] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =761.4136 (761.4142)

[2068] 实施例207: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2,3-二甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羟基

基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2069] 根据上文中所述方法D,采用中间体158作为起始原料,获得实施例207。

[2070] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.65-7.35 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 6.9-6.8 (2dd, 1H), 4.35-3.9 (2dd, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.7-2.65 (m, 4H), 3.4-3.35 (2s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.5-1.6 (m, 4H), 1.6 (m, 2H), 1.5-0.9 (m, 2H)

[2071] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=477.2149$ (477.2154)

[2072] 元素分析: C=61.06 (60.50); H=6.99 (6.98); N=5.97 (5.88)

[2073] 中间体159: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-羟基-1-[[2-(2-甲基磺酰基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2074] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和2-(2-甲基磺酰基苯基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体159。

[2075] ^1H NMR: (300/400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 8.1 (d, 1H), 7.8-7.65 (2*m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.5-3.25 (m, 4H), 3.1 (dd, 1H), 2.9-2.6 (2*m, 2H), 2.85 (2*s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2-1.65 (m, 4H), 1.5-1.3 (4s, 27H), 1.2 (m, 3H), 0.75 (m, 2H)

[2076] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=779.3696$ (779.3701)

[2077] 实施例208: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(2-甲基磺酰基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2078] 根据上文中所述方法D,采用中间体159作为起始原料,获得实施例208。

[2079] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 8.2 (d, 1H), 7.9/7.8 (2*m, 2H), 7.8-7.4 (m, 4H), 7.55 (d, 1H), 4.4-3.8 (4d, 2H), 3.8-3.5 (m, 1H), 3.5-2.85 (m, 5H), 3.1/3 (2*s, 3H), 2.4-1.85 (m, 2H), 1.8 (m, 1H), 1.7 (m, 2H), 1.6-1.1 (m, 3H)

[2080] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=495.1716$ (495.1713)

[2081] 元素分析: C=55.39 (55.86); H=5.77 (6.32); N=5.61 (5.66); S=6.24 (6.48)

[2082] 中间体160: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-萘-2-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2083] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和240作为起始原料,获得中间体160。

[2084] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ_{ppm} 8-7.3 (m, 11H), 3.9 (m, 2H), 3.6/3.4 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.75/2.3 (2dd, 2H), 2.7/2.2 (2m, 2H), 1.9/1.7 (2m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.3 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 1.15 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

[2085] 实施例209: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-萘-2-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2086] 根据上文中所述方法D,采用中间体160作为起始原料,获得实施例209。

[2087] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 8-7.4 (m, 11H), 4.35 (dd, 2H), 3.35/3 (2m, 2H), 3.1/2.7 (2dd, 2H), 2.8 (m, 2H), 2/1.6 (2m, 2H), 1.75/1.2 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.9 (m, 2H)

[2088] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=467.2095$ (467.2099)

[2089] 元素分析: C=67.07 (66.94); H=6.46 (6.70); N=5.88 (6.00)

[2090] RP: -8.570 (589nm, T=19°C, C=0.8)

[2091] 中间体161: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[4-氯代-2-(4-氟苯

基) 苯基] 甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2092] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和4-氯代-2-(4-氟苯基) 苯甲醛作为起始原料,获得中间体161。

[2093] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 7.5 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.4 (dd, 2H), 7.29 (t, 2H), 7.25 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.5/3.3 (AB, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72/2.2 (2*m, 2H), 2.67/2.35 (2*m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[2094] ^{31}P NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 44.88, -113.8

[2095] 实施例210: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氯代-2-(4-氟苯基) 苯基] 甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2096] 根据上文中所述方法D,采用中间体161作为起始原料,获得实施例210。

[2097] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.57 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24 (t, 2H), 4.4/4.27 (AB, 2H), 3.38/3.1 (m, 2H), 3.2/2.85 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.09/1.65 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

[2098] ^{31}P NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 25.4, -110.5

[2099] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =469.1455 (469.1454)

[2100] 元素分析: C=56.27 (56.35); H=5.43 (5.80); N=5.97 (5.97); Cl=7.28 (7.56)

[2101] RP: -28.440 (589nm, T=20 $^{\circ}\text{C}$, C=0.9)

[2102] 中间体162: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基) 氨基] 丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(4-羟基苯基) 苯基] 甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2103] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和265作为起始原料,获得中间体162。

[2104] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.6 (s1, 1H), 7.49 (dd, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.12 (td, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.5/3.3 (AB, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72/2.2 (2*m, 2H), 2.67/2.35 (2*m, 2H), 2-1.7 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[2105] ^{31}P NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 45.1, -114.8

[2106] 实施例211: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-羟基苯基) 苯基] 甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2107] 根据上文中所述方法D,采用中间体162作为起始原料,获得实施例211。

[2108] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.47 (dd, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.09 (td, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.88 (d, 2H), 4.3/4.16 (AB, 2H), 3.23/2.98 (m, 2H), 3/2.7 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.96/1.55 (m, 2H), 1.72/1.21 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 0.95 (m, 2H)

[2109] ^{31}P NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 25.4, -113

[2110] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =451.1794 (451.1793)

[2111] 元素分析: C=58.16 (58.66); H=5.71 (6.27); N=6.30 (6.22)

[2112] RP: -16.520 (589nm, T=20 $^{\circ}\text{C}$, C=0.9)

[2113] 中间体163: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基) 氨基] 丁基}-4-乙氧基-1-[4-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 苯基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2114] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和250作为起始原料,获得中间体163。

[2115] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d6) δppm 8 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.05 (td, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.6/3.4 (dd, 2H), 3.25 (m, 2H), 3/2.35 (2m, 2H), 2.8/2.45 (2m, 2H), 2 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

[2116] 实施例212: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[4-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苄基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2117] 根据上文中所述方法D,采用中间体163作为起始原料,获得实施例212。

[2118] ^1H NMR: (300MHz, D $_{20}$) δppm 7.81 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.2 (m, 2H), 4.45 (dd, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.5/3.25 (2m, 2H), 3.3/3 (2m, 2H), 3 (m, 2H), 2.1/1.75 (2m, 2H), 1.9/1.4 (2m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.15 (m, 2H)

[2119] ^{19}F NMR: (300MHz, D $_{20}$) δppm -110.5

[2120] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =439.1905 (439.1910)

[2121] 元素分析:C=54.79 (54.79); H=6.05 (6.44); N=12.61 (12.78)

[2122] RP:-18.620 (589nm, T=19°C, C=0.9)

[2123] 中间体164: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-噻吩-2-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2124] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和246作为起始原料,获得中间体164。

[2125] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d6) δppm 7.66 (dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7.16 (td, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.63/3.4 (dd, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.88/2.32 (2m, 2H), 2.79/2.42 (dd, 2H), 2.05-1.9 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.39 (s, 18H), 1.33 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.7-0.4 (2m, 2H)

[2126] ^{19}F NMR: (300MHz, dms o-d6) δppm -113.9

[2127] 实施例213: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[(4-氟-2-噻吩-2-基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2128] 根据上文中所述方法D,采用中间体164作为起始原料,获得实施例213。

[2129] ^1H NMR: (300MHz, dms o-d6) δppm 7.65 (dd, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 7.2 (td, 1H), 7.15 (m, 2H), 4.5 (dd, 2H), 3.5/3.2 (2m, 2H), 3.3/2.9 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1/1.75 (2m, 2H), 1.85/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)

[2130] ^{19}F NMR: (300MHz, dms o-d6) δppm -110

[2131] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =441.1405 (441.1413)

[2132] 元素分析:C=54.66 (54.54); H=5.90 (5.95); N=6.35 (6.36); S=7.27 (7.28)

[2133] RP:-13.110 (589nm, T=19.5°C, C=0.7)

[2134] 中间体165: (3S)-3-{4-二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(2-异噻啉-5-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2135] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和216作为起始原料,获得中间体165。

[2136] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d6) δppm 9.4 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.2 (m, 1H), 7.15 (2*d, 1H), 3.95-3.7 (m, 2H), 3.5-3 (m, 4H), 3.5-3.3 (m, 2H), 2.7-2.4 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 2 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.8 (m, 2H), 1.7-1.5 (m, 1H), 1.5-1.25 (4s, 27H), 1.1 (t, 3H), 0.75-0.5 (m, 2H)

[2137] 实施例214: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-异喹啉-5-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2138] 根据上文中所述方法D,采用中间体165作为起始原料,获得实施例214。

[2139] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 9.25 (s, 1H), 8.3 (dd, 1H), 8.2 (m, 1H), 7.85-7.55 (m, 5H), 7.35 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 4.45-3.8 (4d, 2H), 3.65-3.05 (m, 2H), 3.05-2.8 (m, 3H), 2.7 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.7-1.5 (m, 3H), 1.35-0.6 (m, 3H)

[2140] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=468.2051 (468.2047)

[2141] 元素分析: C=64.96 (64.23); H=6.08 (6.47); N=9.03 (8.99)

[2142] 中间体166: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-萘-2-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2143] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和247作为起始原料,获得中间体166。

[2144] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8-7.9 (m, 3H), 7.9 (s, 1H), 7.6-7.5 (m, 4H), 7.25 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.6/3.4 (dd, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.75/2.3 (2m, 2H), 2.7/2.2 (2m, 2H), 1.9/1.75 (2m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.3 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)

[2145] 实施例215: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[(4-氟-2-萘-2-基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2146] 根据上文中所述方法D,采用中间体166作为起始原料,获得实施例215。

[2147] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 8.08 (d, 1H), 8 (m, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.3 (dd, 1H), 4.65-4.2 (m, 2H), 3.35/3.05 (2m, 2H), 3.05/2.8 (2m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2/1.65 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.55 (m, 2H), 0.9 (m, 2H)

[2148] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=485.2002 (485.2005)

[2149] 元素分析: C=63.97 (64.45); H=6.21 (6.24); N=5.93 (5.78)

[2150] RP: -6.790 (589nm, T=19°C, C=0.7)

[2151] 中间体167: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(1-苯并噻吩-2-基)-4-氟苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2152] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和217作为起始原料,获得中间体167。

[2153] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 8.05 (d, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 7.4 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.3 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.5 (d, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.45 (dd, 1H), 2.35 (m, 1H), 2.05-1.6 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.65 (m, 1H), 0.55 (m, 1H)

[2154] 实施例216: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(1-苯并噻吩-2-基)-4-氟苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2155] 根据上文中所述方法D,采用中间体167作为起始原料,获得实施例216。

[2156] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 7.95/7.9 (2*d, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.4 (s, 1H), 7.3 (m, 2H), 4.55/4.4 (2*d, 2H), 3.6-3.4 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.9 (dd, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.6-0.85 (m, 5H)

[2157] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=491.1565 (491.1564)

[2158] 元素分析: C=59.10 (58.77); H=5.38 (5.75); N=5.84 (5.71); S=6.42 (6.54)

- [2159] RP:0.930 (589nm, T=20.5℃, C=1.0)
- [2160] 中间体168: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[4-氟-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苄基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2161] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和248作为起始原料,获得中间体168。
- [2162] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.56 (2d, 1H), 7.29 (2t, 1H), 7.15 (2d, 1H), 6.9 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.5-3.25 (m, 4H), 3.4 (s, 3H), 2.9/2.2 (2m, 2H), 2.65/2.3 (2m, 2H), 1.95/1.85 (2m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (2s, 18H), 1.35 (2s, 9H), 1.2 (t, 3H), 1.1-0.65 (m, 2H)
- [2163] 实施例217: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[4-氟-2-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)苄基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [2164] 根据上文中所述方法D,采用中间体168作为起始原料,获得实施例217。
- [2165] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 7.8 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.33 (td, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.25/4.18 (AB, 2H), 3.6/3.2 (2m, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.3/3 (2m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.12/1.71 (2m, 2H), 1.9/1.42 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3-1 (m, 2H)
- [2166] ^{19}F NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm=-109.75
- [2167] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =439.1905 (439.1905)
- [2168] 元素分析:C=54.41 (54.79); H=6.12 (6.44); N=12.74 (12.78)
- [2169] RP:-27.720 (589nm, T=20℃, C=0.7)
- [2170] 中间体169: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[4-氯代-2-(4-甲基苯基)苄基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2171] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和4-氯代-2-(4-甲基苯基)苯甲醛作为起始原料,获得中间体169。
- [2172] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.52 (d, 1H), 7.4 (dd, 1H), 7.25 (dd, 4H), 7.2 (d, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.5/2.8 (dd, 2H), 2.8 (m, 2H), 2.75/2.2 (2m, 2H), 2.65/2.3 (2dd, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.95/1.8 (2m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)
- [2173] 实施例218: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氯代-2-(4-甲基苯基)苄基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [2174] 根据上文中所述方法D,采用中间体169作为起始原料,获得实施例218。
- [2175] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ ppm 7.58 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 4.4/4.25 (AB, 2H), 3.35/3.1 (2m, 2H), 3.2/2.81 (2m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.09/1.68 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2-1 (m, 2H)
- [2176] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =465.1707 (465.1704)
- [2177] 元素分析:C=60.11 (59.42); H=6.34 (6.50); N=6.09 (6.03)
- [2178] RP:-26.100 (589nm, T=20℃, C=0.3)
- [2179] 中间体170: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-4-氟苄基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2180] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和274作为起始原料,获得中间体170。
- [2181] ^1H NMR: (300/400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.55 (dd, 1H), 7.2 (m, 1H), 7 (d, 1H), 6.75 (s,

1H), 4.05-3.7 (m, 4H), 3.5-3.3 (2*d, 2H), 3.25 (s, 3H), 3-2.2 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2-1.3 (m, 6H), 1.4 (3s, 27H), 1.25 (m, 3H), 0.85 (m, 2H)

[2182] 实施例219: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[2-(1,2-二甲基-1H-咪唑-5-基)-4-氟苄基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2183] 根据上文中所述方法D,采用中间体170作为起始原料,获得实施例219。

[2184] ¹H NMR: (400MHz, D2O) δppm 7.75 (dd, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (dd, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.55 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.4 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.15 (dd, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.3 (m, 1H), 1.15 (m, 1H)

[2185] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=453.2058 (453.2061)

[2186] 元素分析: C=46.18 (47.29); H=5.24 (5.86); N=10.02 (10.50)

[2187] RP: -28.200 (589nm, T=20°C, C=1.0)

[2188] 中间体171: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-氟-2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2189] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和234作为起始原料,获得中间体171。

[2190] ¹H NMR: (300MHz, dmsO-d₆) δppm 7.9 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.35-7.2 (m, 3H), 6.9 (m, 1H), 3.9 (quad., 2H), 3.35 (t, 2H), 3.35/3.25 (2*d, 2H), 2.8-2.4 (m, 3H), 2.4 (dd, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.9-1.6 (m, 3H), 1.5-1.3 (m, 2H), 1.45 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.15 (t, 3H), 1-0.75 (m, 2H)

[2191] 实施例220: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[(4-氟-2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2192] 根据上文中所述方法D,采用中间体171作为起始原料,获得实施例220。

[2193] ¹H NMR: (400MHz, D2O) δppm 8.05 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 7 (m, 1H), 4.6-4 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.8 (dd, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.8 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.3 (m, 1H), 0.95 (m, 2H)

[2194] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=475.1906 (475.1905)

[2195] 元素分析: C=58.69 (58.22); H=5.71 (5.95); N=11.94 (11.81)

[2196] RP: -27.190 (589nm, T=20°C, C=1.0)

[2197] 中间体172: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2198] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和249作为起始原料,获得中间体172。

[2199] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 8.23 (d, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.26 (td, 1H), 7.11 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.53/3.34 (dd, 2H), 3.31 (m, 2H), 2.74/2.24 (2m, 2H), 2.68/2.37 (2dd, 2H), 1.93/1.75 (2m, 2H), 1.86-1.66 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.36 (m, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.19 (2m, 2H), 0.69/0.61 (t, 3H)

[2200] 实施例221: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(2-甲氧基吡啶-4-基)苯基]-甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2201] 根据上文中所述方法D,采用中间体172作为起始原料,获得实施例221。

- [2202] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 8.17 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.17 (dd, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.32 (dd, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.45/3.07 (2m, 2H), 3.17/2.84 (2m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1/1.68 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)
- [2203] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=466.1905 (466.1902)
- [2204] 元素分析: C=56.79 (56.77); H=6.15 (6.28); N=8.94 (9.03)
- [2205] RP: -9.530 (589nm, T=19°C, C=1.0)
- [2206] 实施例222: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(2-氧代-1H-吡啶-4-基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [2207] 根据上文中所述方法D, 采用中间体172作为起始原料, 获得实施例222。
- [2208] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 7.64 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.29 (td, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.53 (dd, 1H), 4.3 (dd, 2H), 3.51/3.15 (2m, 2H), 3.24/2.95 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.13/1.7 (2m, 2H), 1.86/1.38 (2m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)
- [2209] ^{19}F NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} -109.6
- [2210] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=452.1745 (452.1745)
- [2211] 元素分析: C=56.06 (55.87); H=5.96 (6.03); N=9.21 (9.31)
- [2212] RP: -10.270 (589nm, T=19°C, C=0.9)
- [2213] 中间体173: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-羟基-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2214] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和266作为起始原料, 获得中间体173。
- [2215] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ_{ppm} 9.4 (s, 1H), 7.2 (s, 4H), 7.2 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.7 (t, 1H), 6.55 (s, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.4 (d, 1H), 3.25 (d, 1H), 2.8 (m, 3H), 2.7 (dd, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (dd, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.85-1.7 (m, 3H), 1.35 (2s, 18H), 1.25 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.75 (m, 2H)
- [2216] 实施例223: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[4-羟基-2-(4-甲基苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [2217] 根据上文中所述方法D, 采用中间体173作为起始原料, 获得实施例223。
- [2218] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 7.47 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.95 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.32/4.19 (AB, 2H), 3.32/3.05 (2m, 2H), 3.18/2.77 (2m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.09/1.68 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2-1 (m, 2H)
- [2219] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=447.2045 (447.2043)
- [2220] 元素分析: C=62.20 (61.87); H=6.77 (7.00); N=6.19 (6.27)
- [2221] RP: -32.320 (589nm, T=20°C, C=0.7)
- [2222] 中间体174: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[4-甲氧基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2223] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和267作为起始原料, 获得中间体174。
- [2224] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ_{ppm} 7.98 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.1 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.9 (t, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.8 (s, 3H), 3.35 (m, 2H), 3.35/3.19 (AB, 2H), 2.7/2.25 (m, 2H), 2.62/2.1 (m, 2H), 1.85/1.7 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.3 (s, 9H), 1.15 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)

[2225] 实施例224: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[4-羟基-2-(咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)苄基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2226] 根据上文中所述方法D,采用中间体174作为起始原料,获得实施例224。

[2227] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 8 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.09 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 6.96 (df, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.4/3.02 (m, 2H), 3.02/2.72 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.1/1.6 (m, 2H), 1.75/1.22 (m, 2H), 1.5 (m, 2H), 0.92 (m, 2H)

[2228] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=473.1950 (473.1948)

[2229] 元素分析: C=58.82 (58.47); H=6.00 (6.19); N=11.80 (11.86)

[2230] RP: -34.930 (589nm, T=18°C, C=0.9)

[2231] 中间体175: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-甲氧基-2-吡啶-4-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2232] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和268作为起始原料,获得中间体175。

[2233] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ_{ppm} 8.61 (d, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.38 (d, 1H), 7 (dd, 1H), 6.8 (d, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.49/3.3 (AB, 2H), 2.73/2.18 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.67/2.3 (m, 2H), 1.95-1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 2H), 1.35 (2s, 18H), 1.22 (m, 2H), 1.18 (t, 3H), 0.69/0.55 (m, 2H)

[2234] 实施例225: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基-2-吡啶-4-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2235] 根据上文中所述方法D,采用中间体175作为起始原料,获得实施例225。

[2236] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 8.6 (d, 2H), 7.5 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.01 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.31/4.2 (AB, 2H), 3.41/3.05 (m, 2H), 3.15/2.8 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.09/1.65 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)

[2237] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=434.1841 (434.1839)

[2238] 元素分析: C=58.51 (58.19); H=5.87 (6.51); N=9.77 (9.69)

[2239] RP: -28.730 (589nm, T=18°C, C=0.6)

[2240] 中间体176: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[4-氟-2-(3-氟苯基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2241] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和269作为起始原料,获得中间体176。

[2242] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ_{ppm} 7.52-7.08 (m, 7H), 3.92 (m, 2H), 3.51/3.32 (AB, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72/2.21 (m, 2H), 2.69/2.36 (m, 2H), 2-1.85 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.34 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.18 (m, 3H), 0.65 (t, 2H)

[2243] ^{19}F NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ_{ppm} -112/-114

[2244] 实施例226: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(3-氟苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2245] 根据上文中所述方法D,采用中间体176作为起始原料,获得实施例226。

[2246] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ_{ppm} 7.65 (dd, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.25-7.1 (m, 3H), 4.4 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 3.5-3.35 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.2-1 (m, 2H)

- [2247] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 453.1748$ (453.1749)
- [2248] 元素分析: C=58.06 (58.40); H=6.00 (6.01); N=6.14 (6.19)
- [2249] RP: -15.830 (589nm, T=20.5°C, C=1.0)
- [2250] 中间体177: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[(4-羟基-2-噻吩-2-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2251] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和255作为起始原料, 获得中间体177。
- [2252] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.55 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.8 (s, 1H), 6.75 (dd, 1H), 4 (m, 2H), 3.5 (d, 1H), 3.3 (d, 1H), 3.25 (m, 2H), 2.95-2.8 (m, 2H), 2.4 (dd, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.05-1.8 (m, 4H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.3 (m, 2H), 1.2 (t, 3H), 0.65 (m, 2H)
- [2253] 实施例227: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基-2-噻吩-2-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [2254] 根据上文中所述方法D, 采用中间体177作为起始原料, 获得实施例227。
- [2255] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.55 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (m, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.35 (d, 1H), 3.55-3.4 (m, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.9 (dd, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 1H), 1.2 (m, 1H), 1.1 (m, 1H)
- [2256] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 439.1450$ (439.1451)
- [2257] 元素分析: C=55.29 (54.78); H=6.41 (6.21); N=6.46 (6.39); S=7.06 (7.31)
- [2258] RP: -36.090 (589nm, T=20.5°C, C=1.0)
- [2259] 中间体178: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-1-[[2-(4-氟苯基)-4-羟基苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2260] 根据上文中所述方法F, 采用中间体129和270作为起始原料, 获得中间体178。
- [2261] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} 9.5 (s, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.75 (dd, 2H), 6.6 (d, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.31/3.21 (AB, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.72/2.12 (2*m, 2H), 2.67/2.3 (2*m, 2H), 2-1.8 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.18 (t, 3H), 0.7 (m, 2H)。
- [2262] ^{31}P NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ_{ppm} -114.8
- [2263] 实施例228: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(4-氟苯基)-4-羟基苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [2264] 根据上文中所述方法D, 采用中间体178作为起始原料, 获得实施例228。
- [2265] ^1H NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} 7.47 (d, 1H), 7.32 (dd, 2H), 7.22 (dd, 2H), 6.98 (dd, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.32/4.2 (AB, 2H), 3.37/3.05 (m, 2H), 3.15/2.8 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.09/1.65 (m, 2H), 1.85/1.35 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.1 (m, 2H)
- [2266] ^{19}F NMR: (400MHz, D 2O) δ_{ppm} -113.5
- [2267] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[M+H]^+ = 451.1792$ (451.1793)
- [2268] 元素分析: C=58.29 (58.66); H=6.12 (6.27); N=6.20 (6.22)
- [2269] RP: -36.630 (589nm, T=21°C, C=1.0)
- [2270] 中间体179: (3S)-3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-1-[[2-(3,4-二甲氧基

苯基)-4-羟基苯基]甲基]-4-乙氧基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸叔-丁基酯

[2271] 根据上文中所述方法F,采用中间体129和256作为起始原料,获得中间体179。

[2272] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 9.4 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 7 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.7 (dd, 1H), 6.6 (dd, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.8 (2s, 6H), 3.4/3.25 (2d, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.8 (m, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.3 (dd, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.8 (m, 3H), 1.4/1.25 (2m, 2H), 1.4 (s, 18H), 1.35 (s, 9H), 1.2 (t, 3H), 0.75 (quint, 2H)

[2273] 实施例229: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)-4-羟基苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2274] 根据上文中所述方法D,采用中间体179作为起始原料,获得实施例229。

[2275] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.05 (s, 1H), 7-6.85 (dd; d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.15 (s, 1H), 3.75 (s, 6H), 3.2 (d, 1H), 3.05 (d, 1H), 3-2.85 (m, 1H), 2.8-2.65 (m, 1H), 2.45-2.25 (m, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.85-1.7 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.3-1.15 (m, 3H), 0.9 (m, 1H), 0.8 (m, 1H)

[2276] ESI/FIA/HR和MS/MS: ESI-HR+/-: [M+H] $^+$ =493.2098 (493.2098)

[2277] 元素分析: C=58.52 (58.53); H=6.32 (6.75); N=5.48 (5.69)

[2278] RP: -32.470 (589nm, T=20 $^{\circ}\text{C}$, C=0.9)

[2279] 实施例230: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(4-羟基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2280] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和4-羟基苯甲醛作为起始原料,获得实施例230。

[2281] ^1H NMR: (400MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.32 (d, 2H), 6.9 (d, 2H), 集中于4.2 (AB, 2H), 3.7/3.28 (2m, 2H), 3.45/3.05 (2dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.21/1.75 (2m, 2H), 1.9/1.45 (2m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.22/1.1 (2m, 2H)

[2282] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =357.1577 (357.1574)

[2283] 元素分析: C=54.12 (53.93); H=6.96 (7.07); N=7.93 (7.86)

[2284] RP: -56.580 (589nm, T=20 $^{\circ}\text{C}$, C=1.0)

[2285] 实施例231: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(4-氯代苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2286] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和2-(4-氯代苯基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例231。

[2287] ^1H NMR: (300MHz, D $_{20}$) δ ppm 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.51 (d, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 4.33 (AB, 2H), 3.39/3.08 (2m, 2H), 3.15/2.83 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.07/1.62 (2m, 2H), 1.83/1.34 (2m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)

[2288] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =451.1541 (451.1553)

[2289] 元素分析: C=58.91 (58.60); H=6.12 (6.26); N=5.85 (6.21)

[2290] RP: -10.140 (589nm, T=20 $^{\circ}\text{C}$, C=0.8)

[2291] 实施例232: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2292] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和2-[1-甲基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-

5-基]苯甲醛作为起始原料,获得实施例232。

[2293] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.63/7.46 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 4.21 (AB, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.5/3.19 (2m, 2H), 3.26/3 (2m, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.15/1.69 (2m, 2H), 1.87/1.4 (2m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)

[2294] ^{19}F NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} -61.8

[2295] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=489.1869$ (489.1878)

[2296] 元素分析: C=51.64 (51.64); H=6.03 (5.78); N=11.47 (11.47)

[2297] RP: -27.030 (589nm, T=20°C, C=0.9)

[2298] 实施例233: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[[2-(三氟甲基)苯基]-甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2299] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和2-三氟甲基苯甲醛作为起始原料,获得实施例233。

[2300] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.88-7.6 (m, 4H), 4.51 (AB, 2H), 3.69/3.43 (2m, 2H), 3.48/3.25 (2m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.22/1.78 (2m, 2H), 1.93/1.49 (2m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.23/1.09 (2m, 2H)

[2301] ^{19}F NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} -58.3

[2302] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=409.1492$ (409.1499)

[2303] 元素分析: C=49.52 (50.00); H=5.85 (5.92); N=7.00 (6.86)

[2304] RP: -38.120 (589nm, T=20°C, C=1.0)

[2305] 实施例234: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[(4-氟-2-嘧啶-5-基苯基)甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2306] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和4-氟-(2-嘧啶-5-基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例234。

[2307] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 9.2 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.7 (dd, 1H), 7.35 (td, 1H), 7.2 (dd, 1H), 4.38/4.28 (2*d, 2H), 3.5/3.15 (2*m, 2H), 3.25/2.9 (2*m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.1/1.6 (2*m, 2H), 1.85/1.6 (2*m, 2H), 1.6/1.1 (2*m, 2H), 1.38/1.1 (2*m, 2H)

[2308] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=437.1740$ (437.1753)

[2309] 元素分析: C=54.96 (55.04); H=4.82 (6.00); N=12.78 (12.84)

[2310] RP: -23.070 (589nm, T=20°C, C=1.1)

[2311] 实施例235: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2312] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和280作为起始原料,获得实施例235。

[2313] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.7-7.35 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.25/4.15 (dd, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.5/3.2 (2m, 2H), 3.3/3 (dd, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.15/1.7 (2m, 2H), 1.9/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.3-1 (m, 2H)

[2314] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=421.1998$ (421.2004)

[2315] 元素分析: C=57.19 (57.13); H=7.08 (6.95); N=13.43 (13.33)

[2316] RP: -29.970 (589nm, T=19.5°C, C=1.0)

[2317] 实施例236: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(2-甲基吡啶-3-基)苯基]甲基]-

4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2318] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和277作为起始原料,获得实施例236。

[2319] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 7.7 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.39 (td, 1H), 7.24 (dd, 1H), 6.5 (d, 1H), 4.25/4.13 (AB, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.48/3.18 (m, 2H), 3.29/3 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.17/1.7 (m, 2H), 1.9/1.41 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2/1.1 (m, 2H)

[2320] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=439.1903 (439.1905)

[2321] 元素分析:C=54.74 (54.79); H=6.38 (6.44); N=12.57 (12.78)

[2322] RP: -26.790 (589nm, T=21°C, C=1.0)

[2323] 实施例237: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[(2-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基苯基)甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2324] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和227作为起始原料,获得实施例237。

[2325] ^1H NMR: (300MHz, D₂O) δ ppm 7.98 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.98 (t, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.45/3.1 (2*m, 2H), 2.9 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.12/1.55 (2*m, 2H), 1.8/1.55 (2*m, 2H), 1.55/0.95 (2*m, 2H), 1.28/0.95 (2*m, 2H)

[2326] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=457.1993 (457.1999)

[2327] 元素分析:C=60.73 (60.52); H=6.00 (6.40); N=12.29 (12.27)

[2328] RP: -33.550 (589nm, T=19°C, C=0.9)

[2329] 实施例238: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(3-羟基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2330] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和254作为起始原料,获得实施例238。

[2331] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.6 (dd, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.9 (dd, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.5-3.3 (m, 1H), 3.25-3 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.2-1 (m, 2H)

[2332] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=451.1794 (451.1793)

[2333] 元素分析:C=58.81 (58.66); H=5.81 (6.27); N=6.19 (6.22)

[2334] RP: -19.520 (589nm, T=21°C, C=1.0)

[2335] 实施例239: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]-甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2336] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和4-氟-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例239。

[2337] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 8.1 (d, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.3 (td, 1H), 7.15 (dd, 1H), 7 (d, 1H), 4.4/4.3 (2d, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.45 (m, 1H), 3.2 (dd, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.1 (m, 2H)

[2338] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=466.1903 (466.1902)

[2339] 元素分析:C=57.18 (56.77); H=6.17 (6.28); N=9.05 (9.03)

[2340] RP: -11.850 (589nm, T=20°C, C=0.9)

[2341] 实施例240: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[2-(6-羟基吡啶-3-基)苯基]-甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2342] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和2-(6-甲氧基-3-吡啶基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例240。

[2343] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.7 (dd, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.55-7.4 (2m, 4H), 6.7 (d, 1H), 4.4 (2d coal., 2H), 3.5 (m, 1H), 3.3 (dd, 1H), 3.2 (m, 1H), 3 (dd, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.4 (m, 1H), 1.1 (m, 2H)

[2344] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=434.1840$ (434.1839)

[2345] 元素分析: C=58.14 (58.19); H=6.38 (6.51); N=9.60 (9.69)

[2346] RP: -8.440 (589nm, T=20°C, C=0.8)

[2347] 实施例241: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(6-羟基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2348] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和4-氟-2-(6-甲氧基-3-吡啶基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例241。

[2349] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.7 (dd, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.3 (td, 1H), 7.2 (dd, 1H), 6.7 (d, 1H), 4.35 (2d coal., 2H), 3.5 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 3 (dd, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.1 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.7 (m, 1H), 1.6 (quint, 2H), 1.4 (m, 1H), 1.1 (m, 2H)

[2350] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=452.1746$ (452.1745)

[2351] 元素分析: C=55.62 (55.87); H=5.85 (6.03); N=9.16 (9.31)

[2352] RP: -7.630 (589nm, T=20°C, C=0.7)

[2353] 实施例242: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[4-羟基-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2354] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和230作为起始原料,获得实施例242。

[2355] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.95 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 7.4 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 6.7 (d, 1H), 4.2-4.1 (2d., 2H), 3.8 (s, 3H), 3.3-2.95 (2m, 2H), 3.1-2.7 (2m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.0-1.5 (2m, 2H), 1.75-1.25 (2m, 2H), 1.5 (m, 2H), 1.0 (m, 2H)

[2356] 元素分析: C=56.79 (57.01); H=6.62 (6.52); N=8.99 (9.07)

[2357] RP: -27.320 (589nm, T=20°C, C=0.8)

[2358] 实施例243: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-氧代-1,3-二氢苯并咪唑-5-基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2359] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和2-氧代-1,3-二氢苯并咪唑-5-甲醛作为起始原料,获得实施例243。

[2360] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.25 (s, 1H), 7.2 (m, 2H), 4.45 (d, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.8-3.65 (m, 1H), 3.55-3.4 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.1 (dd, 1H), 2.95 (m, 2H), 2.3-2.15 (m, 1H), 2-1.85 (m, 1H), 1.85-1.7 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.55-1.4 (m, 1H), 1.3-1 (m, 2H)

[2361] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=397.1635$ (397.1635)

[2362] 实施例244: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)苯基]-甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2363] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和231作为起始原料,获得实施例244。

- [2364] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 8.2 (t, 1H), 7.8 (dd, 1H), 7.7 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.2 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.2 (s (+m, 3H), 3.9 (m, 1H), 3.6 (m, 3H), 3.2 (t (+m, 2H), 2.6 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.7 (m, 1H), 1.4/1.3 (2m, 2H)
- [2365] ^{19}F NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} -110.9
- [2366] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=466.1901$ (466.1902)
- [2367] 元素分析: C=57.09 (56.77); H=6.16 (6.28); N=8.87 (9.03)
- [2368] RP: -69.790 (589nm, T=19°C, C=0.8)
- [2369] 实施例245: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(1,3-噻唑-2-基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [2370] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和232作为起始原料,获得实施例245。
- [2371] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 8 (d, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.7 (dd, 1H), 7.3 (td, 1H), 4.5 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.15 (dd, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.2 (m, 1H), 1 (m, 1H)
- [2372] ^{19}F NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} -109
- [2373] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=442.1358$ (442.1360)
- [2374] 元素分析: C=51.13 (51.69); H=5.30 (5.71); N=9.42 (9.52); S=7.25 (7.26)
- [2375] RP: -99.540 (589nm, T=18°C, C=0.8)
- [2376] 实施例246: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[4-羟基-2-(3-甲基咪唑-4-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸, 氢溴酸盐
- [2377] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和276作为起始原料,获得实施例246。
- [2378] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 8.85 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.2 (dd, 1H), 7 (d, 1H), 4.4 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 3.55-3.2 (2m, 2H), 3.1 (m, 1H), 2.9 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.9 (m, 2H), 1.6 (m, 3H), 1.25 (2m, 2H)
- [2379] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=437.1947$ (437.1948)
- [2380] 元素分析: C=39.13 (40.15); H=5.22 (5.22); N=8.85 (9.37)
- [2381] RP: -15.390 (589nm, T=21°C, C=1.0)
- [2382] 实施例247: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-1-[[4-羟基-2-(2-甲基吡唑-3-基)苯基]甲基]-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [2383] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和4-羟基-2-(2-甲基吡唑-3-基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例247。
- [2384] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.63 (s, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.9 (s, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.18/4.05 (2m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.45/3.15 (2m, 2H), 3.26/2.95 (2dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.15/1.68 (2m, 2H), 1.9/1.4 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.2/1.1 (2m, 2H)
- [2385] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=437.1947$ (437.1948)
- [2386] 元素分析: C=55.22 (55.04); H=6.48 (6.70); N=12.72 (12.84)
- [2387] RP: -44.210 (589nm, T=20°C, C=1.0)
- [2388] 实施例248: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸
- [2389] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和2-(3,4-二甲氧基苯基)苯甲醛作为

起始原料,获得实施例248。

[2390] ^1H NMR: (300MHz, D2O) δ_{ppm} 7.6 (dd, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.1 (d, 1H), 7 (d, 1H), 6.9 (dd, 1H), 4.45/4.3 (2d, 2H), 3.85 (2s, 6H), 3.35/3.1 (2m, 2H), 3.1/2.9 (m+dd, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.1/1.65 (2m, 2H), 1.85/1.35 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

[2391] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=477.2147$ (477.2149)

[2392] 元素分析: C=60.13 (60.50); H=6.84 (6.98); N=5.68 (5.88)

[2393] RP: -21.710 (589nm, T=18°C, C=1.0)

[2394] 实施例249: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2,3-二甲基咪唑-4-基)-4-羟基苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2395] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和275作为起始原料,获得实施例249。

[2396] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.55 (d, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.15 (s, 1, 2H), 3.65-3.5 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 2.95 (dd, 1H), 2.95 (t, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.15 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.35-1.05 (2m, 2H)

[2397] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=451.2102$ (451.2105)

[2398] 元素分析: C=46.98 (47.47); H=6.05 (6.07); N=10.40 (10.54)

[2399] RP: -37.730 (589nm, T=20.5°C, C=1.0)

[2400] 实施例250: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[2-(2,3-二甲基咪唑-4-基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2401] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和226作为起始原料,获得实施例250。

[2402] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.75-7.45 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.5/3.2 (2m, 2H), 3.4/3.1 (m, 2H), 3.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.1/1.7 (2m, 2H), 1.9/1.45 (2m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.25/1.1 (2m, 2H)

[2403] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=435.2179$ (435.2161)

[2404] 元素分析: C=49.57 (50.37); H=5.92 (5.88); N=9.92 (10.21)

[2405] RP: -23.310 (589nm, T=20°C, C=0.9)

[2406] 实施例251: (3S)-3-(4-氨基丁基)-1-[[4-氟-2-(4-氟-3-羟基苯基)苯基]甲基]-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2407] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和4-氟-2-(4-氟-3-羟基苯基)苯甲醛作为起始原料,获得实施例251。

[2408] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.6 (d, 1H), 7.25 (2*m, 2H), 7.15 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.4 (d, 1H), 4.3 (d, 1H), 3.5-3.35 (m, 1H), 3.2-3.05 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.2-1 (m, 2H)

[2409] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=469.1696$ (469.1698)

[2410] 元素分析: C=56.82 (56.41); H=5.77 (5.81); N=6.02 (5.98)

[2411] RP: -12.950 (589nm, T=21°C, C=1.0)

[2412] 实施例252: (3S)-3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-吡啶-4-基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环己烷-3-甲酸

[2413] 根据上文中所述方法F和D,采用中间体129和2-(4-吡啶基)苯甲醛作为起始原料,

获得实施例252。

[2414] ^1H NMR: (400MHz, D₂O) δ ppm 8.6 (d, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.41 (m, 1H), 4.42/4.3 (dd, 2H), 3.44/3.09 (dd, 2H), 3.18/2.88 (dd, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.09/1.64 (2*m, 2H), 1.85/1.35 (2*m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)

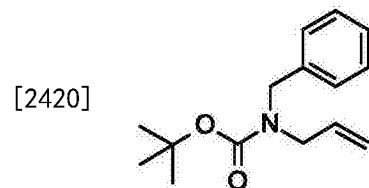
[2415] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=418.1897 (418.1895)

[2416] 元素分析: C=61.00 (60.42); H=6.62 (6.76); N=10.20 (10.07)

[2417] RP: -17.980 (589nm, T=28°C, C=0.9)

[2418] 方法H: 氮杂磷杂环庚烷类 (aza磷杂环庚烷s) 的构成

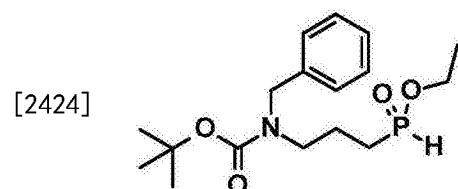
[2419] 中间体180



[2421] 在氩气环境中, 将N-Boc烯丙基胺 (30g, 190mmol) 的THF (170mL) 溶液滴加至60%的NaH (11.45g, 285mmol, 1.5eq) 的THF (100mL) 悬浮液中。使混合物接触1小时30分钟, 然后加入苄基溴 (34mL, 285mmol, 1.5eq) 的THF (30mL) 溶液。将反应混合物于室温下搅拌48小时。减压蒸发除去THF, 残留物溶于在冰水浴中冷却的DCM (10mL), 然后缓慢倒入H₂O (100mL) 中。分离有机相, 水相用DCM (2×100mL) 再萃取。合并的有机相用H₂O (2×50mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 然后蒸发。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化, 采用庚烷/DCM (50:50-0:100) 梯度洗脱。获得为无色油状物形式的中间体180 (39.8g, 160.92mmol), 收率85%。

[2422] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.65 (t, 2H), 7.22 (m, 3H), 5.75 (m, 1H), 5.1 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.75 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

[2423] 中间体181:



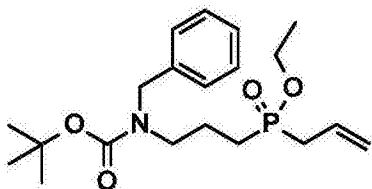
[2425] 于0°C、氩气环境中, 将四乙氧基硅烷 (38.35mL, 173mmol, 2eq) 滴加至次磷酸 (11.42g, 173mmol, 2eq) 的乙腈 (224mL) 溶液中。温热至室温后, 向反应混合物 (用氩气脱气) 中加入中间体180 (21.4g, 86.5mmol) 的MeCN (44.7mL) 溶液、Xantphos (0.55g, 11mmol), 然后加入Pd₂dba₃ (0.396g, 5mmol)。将混合物回流加热16小时。减压浓缩后, 将获得的残留物经硅胶快速色谱纯化, 采用AcOEt/EtOH (95:5-90:10) 作为梯度洗脱液。获得为无色油状物形式的中间体181 (10.1g, 29.58mmol), 收率34%。

[2426] ^1H NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 7.32 (t, 2H), 7.22 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.4 (m, 9H), 1.21 (t, 3H)

[2427] ^{31}P NMR: (400MHz, dms_o-d₆) δ ppm 40.7

[2428] 中间体182:

[2429]

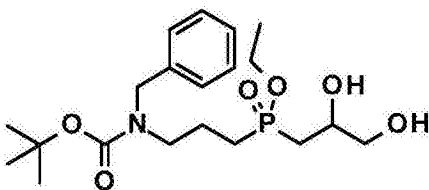


[2430] 将1M的LiHMDS的THF溶液(29.6mL, 29.6mmol, 1eq)加至预先用氩气脱气的中间体181(10.1g, 29.6mmol)的THF(100mL)溶液中。于-70℃搅拌30分钟后,加入烯丙基溴(2.56mL, 29.6mmol, 1eq)。将反应混合物于室温下搅拌2小时,然后倒入饱和的NH₄Cl水溶液中。将混合物用DCM(3×100mL)萃取,有机相用H₂O(2×100mL)洗涤,硫酸钠干燥。减压浓缩后,获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用AcOEt/EtOH(100%-90:10)作为梯度洗脱液。获得为无色油状物形式的期望的中间体182(9.3g, 24.3mmol),收率82%。

[2431] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.4-7.2 (m, 5H), 5.2 (m, 1H), 5.18 (2dd, 2H), 4.4 (s, 2H), 3.91 (quad, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.6 (dd, 2H), 1.6 (m, 4H), 1.4 (s1, 9H), 1.2 (t, 3H)

[2432] 中间体183:

[2433]



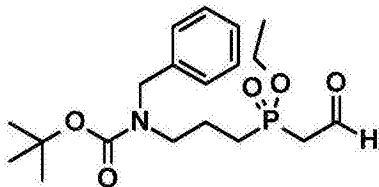
[2434] 于室温下,将4%的OsO₄的H₂O溶液(4.64mL, 0.73mmol)滴加至中间体182(9.3g, 24.3mmol)和4-甲基吗啉N-氧化物(3.14g, 26.7mmol, 1.1eq)的100mL的丙酮/H₂O混合物(2:1)的溶液中。将反应混合物于室温下搅拌16小时,然后倒入10%偏亚硫酸氢钠的H₂O溶液(100mL)中。混合物用AcOEt(2×100mL)萃取。合并有机相,用H₂O(1×100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,然后真空浓缩。获得为暗黑色油状物的中间体183(9.8g, 23.58mmol),其无需进一步纯化,收率97%。

[2435] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.35-7.2 (m, 5H), 4.8/4.78 (2d, 1H), 4.65 (2t, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.9 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.35-3.2 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.9/1.7 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.4 (m, 9H), 1.17 (t, 3H)

[2436] ³¹P NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 58.6/57.7

[2437] 中间体184:

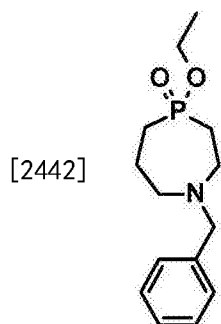
[2438]



[2439] 于室温下,将高碘酸钠(20.16g, 94.25mmol, 4eq)分次加至中间体183(9.79g, 23.5mmol)的320mL的THF/H₂O混合物(3:1)的溶液中。于室温下持续搅拌72小时。然后将反应混合物用AcOEt(2×150mL)萃取,合并有机相,用H₂O(1×100mL)洗涤,经硫酸镁干燥,然后真空浓缩。获得为油状物的中间体184(8.13g, 21.2mmol),无需进一步纯化,收率90%。

[2440] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 9.6 (m, 1H), 7.35-7.2 (m, 5H), 4.38 (s, 2H), 4-3.75 (m, 2H), 3.25 (dd, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.65 (m, 4H), 1.4 (m, 9H), 1.2 (m, 3H)

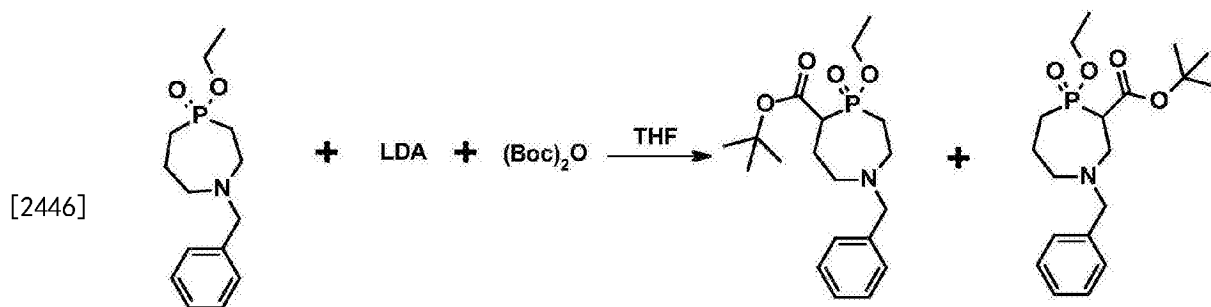
[2441] 中间体186:



[2443] 将中间体184 (8.13g, 21.2mmol) 的2N HCl (53mL, 106mmol, 5eq) 溶液于室温下搅拌4小时。将反应混合物真空浓缩得到中间体185, 其无需进一步纯化可以直接使用。将中间体185溶于DCM (150mL), 与MgSO₄ (10g) 一起搅拌1小时。然后于0℃分次加入NaBH(OAc)₃ (6.75g, 31.8mmol, 1.5eq), 将反应混合物于室温下搅拌16小时。滤除不溶性成分后, 有机相用10%的饱和的NaHCO₃水溶液 (2×100mL) 洗涤, 然后用H₂O (1×100mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥。减压浓缩后, 获得的残留物经硅胶快速色谱纯化, 采用DCM/EtOH (98:2—94:6) 梯度洗脱。获得为无色油状物形式的目标产物 (1.9g, 7.1mmol), 收率33%。

[2444] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.3 (m, 5H), 3.9 (quadd, 2H), 3.7 (s, 2H), 2.7 (m, 4H), 2-1.6 (m, 6H), 1.2 (t, 3H)

[2445] ³¹P NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 62

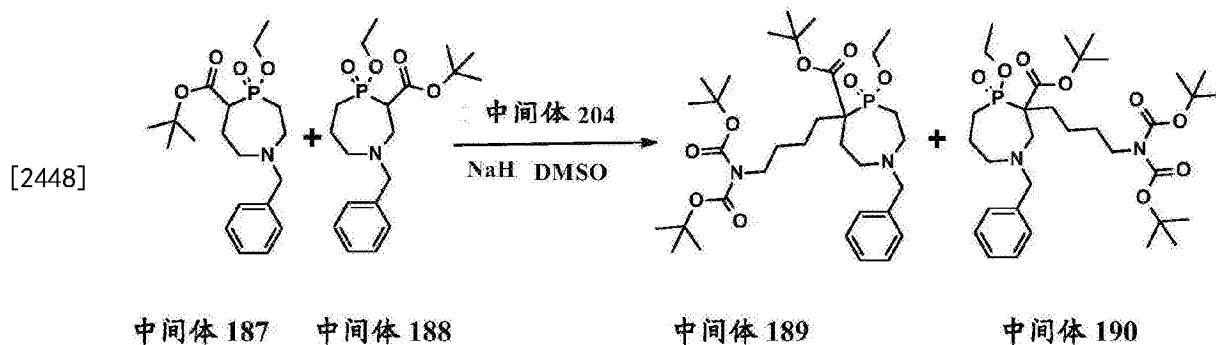


中间体 186

中间体 187

中间体 188

[2447] 于-78℃、氩气环境中, 将2N的LDA的THF溶液 (5.33mL, 10.6mmol, 1.5eq) 滴加至中间体186 (1.9g, 7.1mmol) 的THF (18mL) 溶液中。30分钟后, 加入溶于THF (9mL) 的二碳酸二叔丁基酯 (2.17g, 9.95mmol, 1.4eq)。将反应混合物搅拌1小时30分钟, 将温度保持于-78℃。滴加另一份1.5eq的2N LDA的THF溶液 (5.33mL, 10.6mmol)。2小时后, 将反应混合物水解, 同时用NH₄Cl水溶液 (10mL) 冷却, 随后用AcOEt (10mL) 冷却。温热至室温后, 反应混合物用AcOEt (2×100mL) 萃取。合并有机相, 用H₂O (100mL) 洗涤, 经硫酸镁干燥, 然后真空浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化, 采用AcOEt/THF (100%—70:30) 作为梯度洗脱液。获得期望的中间体187和188, 为油性混合物形式 (1.7g, 4.62mmol), 收率63%。



[2449] 在氩气环境中,将60%NaH(0.287g,7.18mmol,1.6eq)于10℃分次加至中间体204(1.74g,4.94mmol,1.1eq)的DMSO(10mL)溶液中。然后将中间体187和188(1.65g,4.49mmol)的DMSO(5.9mL)溶液加至该悬浮液中,将混合物于室温下搅拌6小时。然后将反应混合物采用NH₄Cl水溶液(30mL)水解,与AcOEt(2×50mL)萃取。有机相用H₂O(2×50mL)洗涤。经硫酸镁干燥,真空浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用DCM/AcOEt(90:10-50:50)梯度洗脱。获得中间体189(0.342g,0.54mmol)和中间体190(1g,1.6mmol),为非对映异构体的混合物形式,收率分别为36%和12%。

[2450] 实施例253:5-(4-氨基丁基)-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环庚烷-5-甲酸

[2451] 于室温下、氩气环境中,将TMSBr(0.87mL,6.6mmol,12eq)滴加至中间体189(0.342g,0.54mmol)的DCM(4mL)溶液中。将混合物于室温下搅拌16小时,然后真空浓缩。将残留物溶于MeOH(20mL),于室温下搅拌20分钟,然后蒸发至干。将残留物溶于DCM(4mL),加入三氟乙酸(0.81mL,10.9mmol,20eq)。将反应混合物于室温下搅拌10小时,然后真空浓缩。获得的残留物通过反相色谱纯化,采用H₂O/MeCN梯度洗脱。获得为白色固体形式的实施例253(0.11g,0.31mmol),收率57%。

[2452] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.42(s, 5H), 4.32(AB, 2H), 3.5-3.2(m, 4H), 2.9(m, 2H), 2.1-1(m, 10H)

[2453] ³¹P NMR: (400MHz, D₂O) δppm 40.25

[2454] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=355.1780(355.1786)

[2455] 元素分析: C=57.16(57.62); H=7.28(7.68); N=7.83(7.90)

[2456] 实施例254:3-(4-氨基丁基)-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环庚烷-3-甲酸

[2457] 于室温下、氩气环境中,将TMSBr(2.53mL,19.2mmol,12eq)滴加至中间体190(1g,1.61mmol)的DCM(5mL)溶液中。将混合物于室温下搅拌16小时,然后真空浓缩。将残留物溶于MeOH(20mL),于室温下搅拌20分钟,然后蒸发至干。将残留物溶于DCM(4mL),加入三氟乙酸(2.37mL,32mmol,20eq)。将反应混合物于室温下搅拌10小时,然后真空浓缩。获得的残留物通过反相色谱纯化,采用H₂O/MeCN梯度洗脱。获得为白色固体形式的实施例254(0.34g,0.96mmol),收率60%。

[2458] ¹H NMR: (400MHz, D₂O) δppm 7.5(m, 5H), 4.35(m, 2H), 3.75-3.1(m, 4H), 2.95(t, 2H), 2.15-1.4(m, 4H), 2.1(m, 2H), 1.6(m, 2H), 1.35/1.2(m) + (m, 1+1H)

[2459] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=355.1780(355.1786)

- [2460] 元素分析: C=57.16 (57.62); H=7.28 (7.68); N=7.83 (7.90)
- [2461] 实施例255: 5-(5-氨基戊基)-1-苄基-4-羟基-4-氧代-1,4-氮杂磷杂环庚烷-5-甲酸
- [2462] 采用中间体206代替中间体204, 根据上文中所述方法H, 获得实施例255。
- [2463] ^1H NMR: (500MHz, D2O) δ ppm 7.54 (m, 5H), 4.41/4.34 (d) + (d, 1+1H), 3.7/3.63 (m) + (m, 1+1H), 3.51/3.22 (m) + (m, 1+1H), 2.99 (t, 2H), 2.16/1.58 (m) + (m, 1+1H), 2.14/1.51 (m) + (m, 1+1H), 2.11/1.82 (m) + (m, 1+1H), 1.67 (quint., 2H), 1.39 (quint., 2H), 1.35/1.18 (m) + (m, 1+1H)
- [2464] ^{13}C NMR: (500MHz, D2O) δ ppm 129.4, 61, 54.7, 51.8, 39.1, 32.3, 29.4, 26, 26, 25.8, 23.
- [2465] ^{31}P NMR: (500MHz, D2O) δ ppm 37
- [2466] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =369.1955 (369.1943)
- [2467] 元素分析: C=58.53 (58.68); H=7.80 (7.93); N=7.51 (7.60)
- [2468] 中间体191: 5-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-5-甲酸叔-丁基酯
- [2469] 根据上文中所述方法H, 采用3-苯基苄基溴代替苄基溴, 获得中间体191。
- [2470] ^1H NMR: (400/500MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.65 (d, 2H), 7.63 (t, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.46 (t, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.69/3.63 (2*d, 2H), 3.44 (t, 2H), 2.83/2.71 (2*m, 2H), 2.8/2.67 (2*m, 2H), 2.21/1.6 (2*m, 2H), 2.12/1.88 (2*m, 2H), 1.9/1.67 (2*m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.41 (s, 18H), 1.39 (s, 9H), 1.22 (t, 3H), 1.22/0.99 (2*m, 2H)
- [2471] ^{13}C NMR: (400/500MHz, dmsO-d6) δ ppm 129.1, 128.9, 127.9, 127.6, 127, 126.7, 125.4, 61.5, 60.3, 50.8, 48.2, 45.8, 31.2, 31.2, 29, 28.3, 28, 28, 21.6, 16.6
- [2472] 实施例256: 5-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-5-甲酸
- [2473] 根据上文中所述方法D, 采用中间体191作为起始原料, 获得实施例256。
- [2474] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.8-7.4 (m, 9H), 4.45/4.35 (d, 2H), 3.7-3.2 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.2-1.75 (m, 4H), 1.6-1.2 (m, 6H)
- [2475] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 86
- [2476] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^{+}$ =431.2092 (431.2094)
- [2477] 元素分析: C=63.35 (64.17); H=6.85 (7.26); N=6.42 (6.51)
- [2478] 中间体192: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2479] 根据上文中所述方法H, 采用3-苯基苄基溴代替苄基溴, 获得中间体192。
- [2480] ^1H NMR: (400MHz, dmsO-d6) δ ppm 7.7 (s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.5 (t, 1H), 7.42 (t, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.32 (t, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.01/3.8 (2*d, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.32/2.76 (dd, 2H), 2.62-2.45 (m, 2H), 2-1.3 (m, 8H), 1.4/1.1 (2*m, 2H), 1.4 (s, 27H), 1.25 (t, 3H)
- [2481] 实施例257: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(3-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-3-甲酸

- [2482] 根据上文中所述方法D,采用中间体192作为起始原料,获得实施例257。
- [2483] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.8-7.4 (m, 9H), 4.45/4.35 (d, 2H), 3.6-3.25 (m, 4H), 2.8 (m, 2H), 2.1-1.9 (m, 4H), 1.75-1.1 (m, 6H)
- [2484] ^{31}P NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 86
- [2485] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=431.2095$ (431.2094)
- [2486] 元素分析: C=63.89 (64.17); H=6.92 (7.26); N=6.50 (6.51)
- [2487] 中间体193: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2488] 根据上文中所述方法H,采用4-苯基苄基溴代替苄基溴,获得中间体193。
- [2489] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.7-7.55 (2d, 4H), 7.5 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.95 (d, 1H), 3.8 (d, 1H), 3.45 (t, 2H), 3.3 (m, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2-1.35 (m, 9H), 1.4 (3s, 27H), 1.25 (t, 3H), 1.25 (m, 1H), 1.1 (m, 1H)
- [2490] 实施例258: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-3-甲酸
- [2491] 根据上文中所述方法D,采用中间体193作为起始原料,获得实施例258。
- [2492] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.7 (2d, 4H), 7.5 (t+d, 4H), 7.4 (td, 1H), 4.35 (2d, 2H), 3.5-3.2 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.15-1 (m, 10H)
- [2493] ESI/FIA/HR和MS/MS: ESI-HR+/-: $[\text{M}+\text{H}]^+=431.2093$ (431.2094)
- [2494] 元素分析: C=63.92 (64.17); H=7.15 (7.26); N=6.47 (6.51)
- [2495] 中间体62: 5-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-5-甲酸叔-丁基酯
- [2496] 根据上文中所述方法H,采用4-苯基苄基溴代替苄基溴,获得中间体62。
- [2497] 实施例259: 5-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(4-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-5-甲酸
- [2498] 根据上文中所述方法D,采用中间体62作为起始原料,获得实施例259。
- [2499] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ ppm 7.75 (d, 2H), 7.7 (d, 2H), 7.6 (d, 2H), 7.5 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 4.45/4.35 (2d, 2H), 3.75-3.1 (m, 4H), 2.95 (t, 2H), 2.2-1.85 (m, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.7-1.05 (m, 6H)
- [2500] ESI/FIA/HR和MS/MS: EI-HR: $[\text{M}+\text{H}]^+=431.2093$ (431.2094)
- [2501] 元素分析: C=64.46 (64.17); H=7.17 (7.26); N=6.46 (6.51)
- [2502] 中间体194: 3-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-3-甲酸叔-丁基酯
- [2503] 根据上文中所述方法H,采用2-苯基苄基溴代替苄基溴,获得中间体194。
- [2504] ^1H NMR: (400MHz, dms o-d_6) δ ppm 7.88 (d, 1H), 7.48-7.2 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.9/3.7 (2*d, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.2/2.65 (dd, 2H), 2.33 (m, 2H), 2-1.5 (m, 6H), 1.42 (s, 18H), 1.4 (m, 2H), 1.4 (s, 9H), 1.25 (t, 3H), 1.15/1 (2*m, 2H)
- [2505] 实施例260: 3-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-苯基苯基)甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-3-甲酸
- [2506] 根据上文中所述方法D,采用中间体194作为起始原料,获得实施例260。

[2507] ^1H NMR: (400MHz, D2O) δ_{ppm} 7.7-7.3 (m, 9H), 4.45 (d, 1H), 4.4 (d, 1H), 3.25-3 (m, 4H), 2.95 (q, 2H), 1.95-1.5 (m, 5H), 1.65 (m, 2H), 1.35 (m, 1H), 1.3-1.05 (m, 2H)

[2508] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=431.2094$ (431.2094)

[2509] 元素分析: C=63.81 (64.17); H=7.03 (7.26); N=6.45 (6.51)

[2510] 中间体67: 5-[4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基]-4-乙氧基-4-氧代-1-[(2-苯基苯基) 甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-5-甲酸叔-丁基酯

[2511] 根据上文中所述方法H, 采用2-苯基苄基溴代替苄基溴, 获得中间体67。

[2512] 实施例261: 5-(4-氨基丁基)-4-羟基-4-氧代-1-[(2-苯基苯基) 甲基]-1,4-氮杂磷杂环庚烷-5-甲酸

[2513] 根据上文中所述方法D, 采用中间体67作为起始原料, 获得实施例261。

[2514] ^1H NMR: (300/500MHz, D2O) δ_{ppm} 7.63/7.61 (m, 1H), 7.54-7.45 (m, 4H), 7.44 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.33/7.31 (m, 2H), 4.38 (m, 2H), 3.48-2.77 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.05/1.42 (m, 2H), 2.03/1.43 (m, 2H), 2.01/1.66 (m, 2H), 1.6 (m, 2H), 1.33/1.14 (m, 2H)

[2515] ^{13}C NMR: (300/500MHz, D2O) δ_{ppm} 178.5, 143.3, 130.4, 129.4, 129.3, 129.2, 128.7, 127.7, 57.8, 55.1/51.6, 38.8, 31.7, 28.9, 26.3, 25.9, 20.5

[2516] ^{31}P NMR: (300/500MHz, D2O) δ_{ppm} 36.5

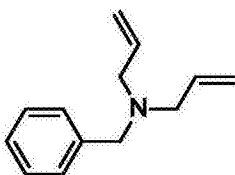
[2517] ESI/FIA/HR和MS/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+=431.2095$ (431.2094)

[2518] 元素分析: C=63.81 (64.17); H=7.14 (7.26); N=6.45 (6.51)

[2519] 实施例262的制备:

[2520] 中间体195

[2521]

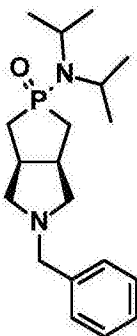


[2522] 将烯丙醇 (15.27mL, 224mmol, 8eq)、三乙基硼烷 (6.4mL, 6.39mmol, 0.23eq) 和三丁基磷 (1.17mL, 5.6mmol, 0.2eq) 依次加至采用氩气脱气30分钟的苄基胺 (3g, 28mmol) 和乙酸钯 (0.31g, 1.4mmol) 的THF (64mL) 溶液中。将反应混合物用氩气脱气15分钟, 于70℃加热20小时。将混合物减压浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化, 采用DCM/AcOEt (100%—95:5) 作为梯度洗脱液。获得为油状物形式的中间体195 (3.45g, 18.4mmol), 收率66%。

[2523] ^1H NMR: (400MHz, CDCl_3) δ_{ppm} 7.3 (m, 5H), 5.9 (m, 2H), 5.15 (m, 4H), 3.6 (s, 2H), 3.1 (s, 4H)

[2524] 中间体196:

[2525]



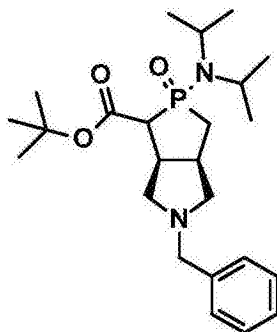
[2526] 于-20℃、氩气环境中,将二异丙基氨基-二氯化磷(4.96g,24.6mmol,2eq)的DCM(41.5mL)溶液加至氯化铝(3.27g,24.6mmol,2eq)的DCM(41.5mL)悬浮液中。将混合物于室温下搅拌1小时,然后冷却至-20℃,随后加入中间体195(2.3g,12.3mmol)的10mL DCM溶液。将反应混合物于室温下搅拌16小时,然后回流加热1小时。随后于0℃加入EDTA(0.2M的H₂O溶液)和NaHCO₃(10%的H₂O溶液)的溶液(25mL,1:1),将混合物于室温下搅拌16小时。然后将反应混合物加入冰浴冷却的100mL的DCM中,采用饱和的Na₂CO₃水溶液使其呈碱性。分离有机相,用H₂O(2×50mL)洗涤,经硫酸镁干燥,真空浓缩。获得的残留物在硅胶柱上经快速色谱纯化,采用AcOEt/THF(100%-95:5)作为梯度洗脱液。获得为油状物形式的中间体196(2.3g,6.8mmol),收率54%。

[2527] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.3 (m, 5H), 3.52 (2s, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.78/2.6 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.99/1.72 (m, 2H), 1.4 (m, 2H), 1.17 (2d, 12H)

[2528] ³¹P NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 69.2/66.9

[2529] 中间体197:

[2530]



[2531] 于-70℃、氩气环境中,将2N的LDA的THF溶液(4.81mL,9.6mmol,1.4eq)加至中间体196(2.3g,6.87mmol)的THF(16.5mL)溶液中。于-70℃搅拌15分钟后,滴加(Boc)₂O(2.1g,9.6mmol,1.4eq)的THF(5mL)溶液,于-70℃持续搅拌90分钟。然后加入另一份1.4eq的2N LDA的THF溶液(4.81mL,9.6mmol,1.4eq)。当加入完成后,将反应混合物于-70℃保持90分钟。然后加入饱和的NH₄Cl溶液(30mL)和AcOEt(60mL),将反应混合物缓慢温热至室温。混合物用AcOEt(2×100mL)萃取。合并有机相,干燥,然后减压浓缩。获得的产物经硅胶快速色谱纯化,采用AcOEt/THF(50:50-20:80)作为梯度洗脱液。获得为黄色油状物形式的中间体197(0.808g,1.86mmol),为非对映异构体的混合物,收率27%。

[2532] ¹H NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 7.25 (m, 5H), 3.55 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.6/2.3 (m, 4H), 2.15/1.65 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.15 (m, 12H)

[2533] ³¹P NMR: (400MHz, dmsO-d₆) δppm 68.58

[2534] 中间体198: (3aR*,4S*,6aS*)-2-苄基-4-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-5-[二(丙-2-基)氨基]-5-氧代-八氢磷杂环戊二烯并[3,4-c]吡咯(octahydrophospholo[3,4-c]pyrrole)-4-甲酸叔-丁基酯

[2535] 在氩气环境中,将中间体204(0.71g,2mmol,1.1eq)的DMSO(1.5mL)溶液加至60%的NaH(0.12g,2mmol,1.1eq)的DMSO(6mL)悬浮液中。然后加入中间体197(0.8g,1.84mmol)的DMSO(2mL)溶液,将混合物于室温下搅拌15小时。然后将反应混合物于0℃采用NH₄Cl水溶液(10mL)水解,用DCM(50mL)萃取。有机相用H₂O(2×10mL)洗涤,经硫酸镁干燥,真空浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用AcOEt/THF(100%-80:20)作为梯度洗脱液。获得

为油状物形式的中间体198 (0.232g, 0.33mmol), 为非对映异构体的混合物, 收率18%。

[2536] ^1H NMR: (400MHz, dms O -d $_6$) δ ppm 7.3 (m, 4H), 7.22 (m, 1H), 3.58/3.43 (d) + (d, 1+1H), 3.42 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.1/2.09 (m) + (m, 1+1H), 2.87 (m, 1H), 2.82/2.59 (m) + (m, 1+1H), 2.81 (m, 1H), 2.05/1.46 (m) + (m, 1+1H), 1.92/1.65 (m) + (m, 1+1H), 1.45 (m, 2H), 1.42 (2* (s, 27H), 1.26/1.09 (m) + (m, 1+1H), 1.17 (d, 12H)

[2537] ^{13}C NMR: (400MHz, dms O -d $_6$) δ ppm 128.1, 126.6, 60.8, 59.1, 55.7, 45.5, 45.4, 44.1, 34.3, 29.1, 27.7, 27.3, 26.6, 22.9, 22.3

[2538] 实施例262: (3aR*, 4S*, 6aS*)-4-(4-氨基丁基)-2-苄基-5-羟基-5-氧代-八氢磷杂环戊二烯并[3,4-c]吡咯-4-甲酸, 三氟乙酸盐

[2539] 将中间体198 (0.232g, 0.328mmol) 和6N盐酸 (5mL, 30mmol) 于回流下加热7小时。将反应混合物减压浓缩, 然后冷冻干燥。残留物通过反相色谱在RP18硅胶柱上纯化, 采用H $_2$ O/MeCN/TFA作为梯度洗脱液。冷冻干燥后, 获得为TFA盐形式的实施例262 (0.040g, 0.109mmol), 收率33%。

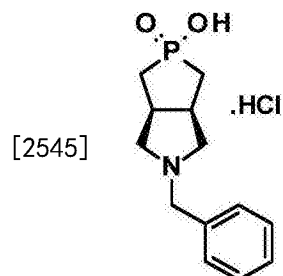
[2540] ^1H NMR: (500MHz, D $_2$ O+NaOD) δ ppm 7.4-7.25 (m, 5H), 3.59 (m, 2H), 3.18/2.07 (m) + (m, 1+1H), 2.9 (m, 1H), 2.84/2.37 (m) + (m, 1+1H), 2.7 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 1.85/1.31 (m) + (m, 1+1H), 1.78/1.22 (m) + (m, 1+1H), 1.31 (m, 2H), 1.24/1.07 (m) + (m, 1+1H)

[2541] ^{13}C NMR: (500MHz, D $_2$ O+NaOD) δ ppm 127-129, 60.9, 59.2, 55.5, 44.1, 40.1, 33.5, 32.2, 29.3, 28, 23

[2542] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H] $^+$ =367.1789 (367.1786)

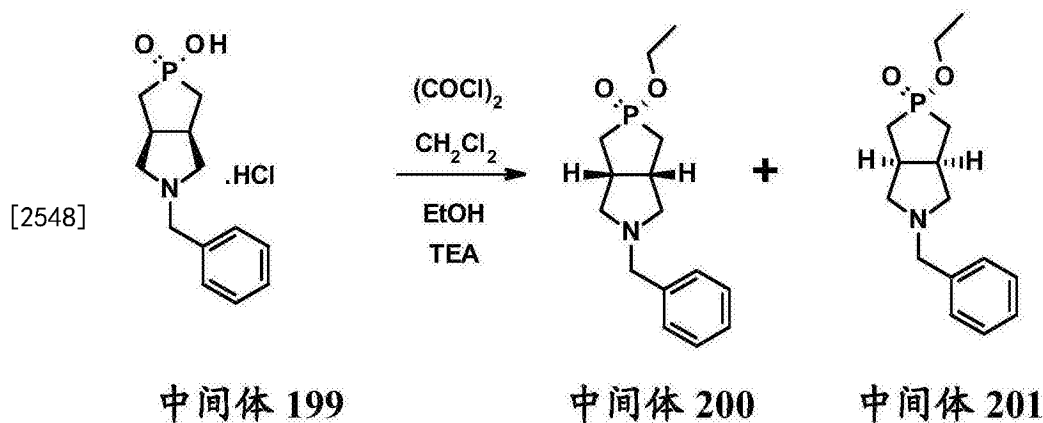
[2543] 实施例263的制备

[2544] 中间体199:



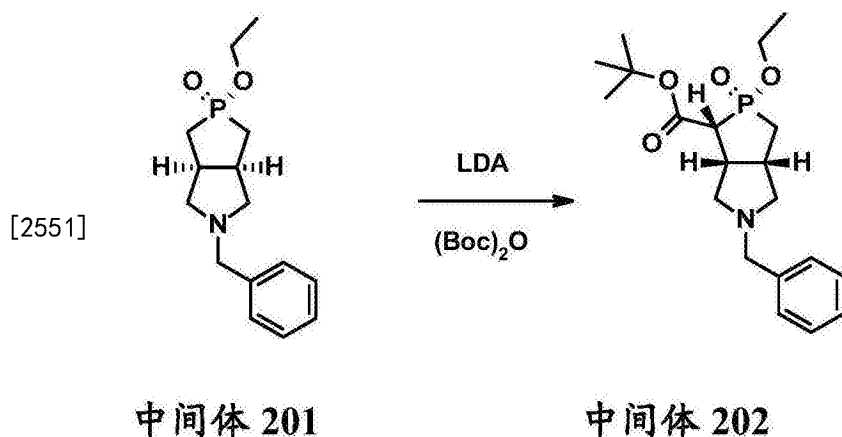
[2546] 将中间体196 (6.15g, 18.4mmol) 和6N盐酸 (12.2mL, 73.2mmol) 于回流下加热6小时。将反应混合物真空浓缩, 溶于乙醇 (50mL), 减压浓缩。中间体199 (7.57g, 26.3mmol) 无需进一步纯化可以直接使用。

[2547] ^1H NMR: (400MHz, dms O -d $_6$) δ ppm 11.2 (s, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.4 (m, 3H), 4.3 (d, 2H), 2.95; 2.8 (m, 2*1H), 3.6; 3.3 (m, 2H), 3.2; 2.95 (m, 2H), 1.85; 1.5 (m, 4H)



[2549] 中间体200和201:

[2550] 于0℃、氩气环境中,将草酰氯溶液(3.16mL,36.8mmol,2eq)滴加至中间体199(5.29g,18.4mmol)的DCM(170mL)溶液中。将反应混合物于室温下搅拌4小时,真空蒸发,然后减压干燥。将残留物溶于无水DCM(150mL),然后加入DMAP(0.0225g,0.18mmol)。将混合物冷却至-70℃。依次加入TEA(3.1mL,22mmol,1.2eq)和EtOH(1.3mL,22mmol,1.2eq)。将混合物于室温下搅拌2小时,倒入NH₄Cl水溶液中,然后采用NaHCO₃水溶液使其碱化。溶液采用DCM(150mL)萃取。有机相用H₂O(2×50mL)洗涤,经硫酸钠干燥,然后真空浓缩。获得的产物经硅胶快速色谱纯化,采用DCM/EtOH(95:5—85:15)作为梯度洗脱液。获得中间体200(0.291g,1.04mmol)和201(2.95g,10.56mmol),收率分别为5%和57%。



[2552] 中间体202:

[2553] 于-70℃、氩气环境中,将2M LDA的THF溶液(14.7mmol,7.39mL,1.4eq)加至中间体201(2.95g,10.5mmol)的THF(31mL)溶液中。于-70℃15分钟后,滴加Boc₂O(4.16g,14.7mmol,1.4eq)的10mL THF溶液。持续搅拌90分钟,然后滴加1.4eq的2M LDA的THF溶液(14.7mmol,7.39mL)。当加入完成后,将反应混合物于-70℃保持90分钟。加入饱和的NH₄Cl溶液(30mL)和AcOEt(60mL),将反应混合物再次缓慢温热至室温。然后将产物用AcOEt(2×150mL)萃取。合并有机相,用饱和的NaCl溶液(2×150mL)洗涤,经硫酸镁干燥,减压浓缩。获得的残留物经硅胶快速色谱纯化,采用AcOEt/THF(100%—70:30)作为梯度洗脱液。获得为微黄色油状物形式的中间体202(2.52g,6.64mmol),收率63%。

[2554] 中间体203:(3aR*,4R*,6aS*)-2-苄基-4-{4-[二(叔-丁氧基羰基)氨基]丁基}-5-乙氧基-5-氧代-八氢磷杂环戊二烯并[3,4-c]吡咯-4-甲酸叔-丁基酯

[2555] 在氩气环境中,将DMSO (5mL) 和60%NaH (0.425g, 10.6mmol, 1.6eq) 依次加至250mL三颈烧瓶中。通过水浴将烧瓶保持于室温下。然后在5分钟内滴加中间体204 (2.57g, 7.3mmol, 1.1eq) 的DMSO (7.2mL) 溶液。然后滴加中间体202 (2.52g, 6.64mmol) 的DMSO (7.2mL) 溶液,将温度保持在20℃以下。7小时后,将反应混合物通过冰水浴冷却,通过加入5mL的饱和的NH₄Cl溶液水解。然后将混合物用DCM (3×50mL) 萃取。然后合并有机相,用饱和的NaCl溶液 (2×50mL) 洗涤,经硫酸镁干燥,然后减压浓缩。如此获得的残留物通过硅胶色谱纯化,采用AcOEt/THF混合物 (100%-80:20) 作为洗脱液。获得中间体203 (1.86g, 2.86mmol), 收率43%。

[2556] ¹H NMR: (500MHz, CDCl₃) δppm 7.29 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.66/3.58 (d) + (d, 1+1H), 3.58 (m, 2H), 3.06/2.49 (m) + (m, 1+1H), 2.99/2.23 (m) + (m, 1+1H), 2.73 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.07/1.63 (m) + (m, 1+1H), 2.02/1.78 (m) + (m, 1+1H), 1.65-1.5 (m, 2H), 1.45/1.19 (s) + (s, 18+9H), 1.4 (m, 2H), 1.31 (t, 3H)

[2557] ¹³C NMR: (500MHz, CDCl₃) δppm 128.1, 126.6, 61.2, 60.4, 59.4, 56.7, 45.8, 45.1, 33.8, 32.9, 29.2, 27.9, 26.9, 22.1, 16.5

[2558] ³¹P NMR: (500MHz, CDCl₃) δppm 74.9

[2559] 实施例263: (3aR*, 4R*, 6aS*)-4-(4-氨基丁基)-2-苄基-5-羟基-5-氧代-八氢磷杂环戊二烯并[3,4-c]吡咯-4-甲酸

[2560] 将中间体203 (1.85g, 2.84mmol) 和三甲基溴硅烷 (4.5mL, 34.11mmol, 12eq) 的DCM (20mL) 溶液于室温下搅拌过夜,然后真空浓缩。将残留物溶于MeOH (20mL), 搅拌20分钟,然后真空浓缩。将产物溶于DCM (20mL), 加入TFA (4.22mL, 56.8mmol, 20eq)。将混合物于室温下搅拌过夜。然后将反应混合物减压浓缩,通过反相色谱纯化,采用H₂O/CH₃CN作为梯度洗脱液。获得为冻干物形式的实施例263 (0.29g, 0.79mmol), 收率28%。

[2561] ¹H NMR: (500MHz, D₂O+NaOD) δppm 7.4-7.25 (m, 5H), 3.57 (m, 2H), 3.08/2.38 (m, 1+1H), 3.04/2.17 (m) + (m, 1+1H), 2.52 (t, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.73/1.45 (m) + (m, 1+1H), 1.67 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)

[2562] ¹³C NMR: (500MHz, D₂O+NaOD) δppm 127-129, 60.5, 59.1, 57.4, 46.1, 40, 33.9, 33.2, 32.4, 28.3, 22.9

[2563] C=58.27 (59.01); H=7.24 (7.43); N=7.58 (7.65)

[2564] ESI/FIA/HR和MS/MS: [M+H]⁺=367.1775 (367.1786)

[2565] 药理学研究

[2566] 实施例264: TAFIa的抑制(马尿酰精氨酸(hippuryl-Arg) 试验)

[2567] 在钙 (10mM) 存在下,将人TAFI (4ng) 与人凝血酶 (10nM) 和人血栓调节蛋白 (5nM) 一起温育。温育20分钟后,激活反应通过加入不可逆转的凝血酶抑制剂PPACK (最终浓度) 中止。

[2568] 该反应在Hepes缓冲液 (25mM Hepes, 137mM NaCl, 3.5mM KCl) +0.1%牛血清白蛋白 (pH 7.4) 中于28℃搅拌下进行。

[2569] 将试验化合物加至TAFIa (2nM) 溶液中,在马尿酰-精氨酸 (5mM) 存在下温育45分钟。反应通过加入盐酸 (1M) 中止,随后采用氢氧化钠 (1M) 中和,然后混合物采用羟基磷酸二钠 (1M pH 7.4) 缓冲。反应产物-马尿酸-通过加入氰脲酰氯 (6%) 显示。将反应混合物搅拌

(涡旋),然后离心。将上清液转移至96孔微量板中,采用分光光度计于405nm (Spectramax plus,Molecular Devices)测定吸收度。

[2570] 自所有测定的OD值减去含有试剂不含TAFI的孔中的OD值。采用下列方程式计算指定浓度的试验化合物的TAFIa抑制百分率:

[2571] $\text{抑制}\% = 100 - [(\text{化合物的OD} \times 100) / \text{载体的OD}]$

[2572] 在上述试验条件下,以10nM和20nM评估化合物,结果表示为相对于不含化合物含有载体的对照的抑制百分比。

[2573]

实施例	10 nM 的抑制%	20 nM 的%
48	45 (+/- 6)	54 (+/- 9)
49	60 (+/- 3)	73 (+/- 3)
50	53 (+/- 5)	66 (+/- 6)
104	37 (+/- 13)	68 (+/- 3)
105	44 (+/- 10)	66 (+/- 10)
108	25 (+/- 1)	29 (+/- 6)
109	58 (+/- 10)	71 (+/- 9)
113	68 (+/- 14)	90 (+/- 9)
114	42 (+/- 11)	51 (+/- 1)
164	66 (+/- 18)	87 (+/- 10)
165	76 (+/- 8)	91 (+/- 4)
166	66 (+/- 11)	93 (+/- 14)
167	61 (+/- 3)	67 (+/- 1)
174	43 (+/- 12)	51 (+/- 2)
175	55 (+/- 2)	77 (+/- 1)
179	74	83 (+/- 3)
180	54 (+/- 8)	73 (+/- 9)
182	81 (+/- 1)	95 (+/- 7)
183	73 (+/- 8)	88 (+/- 14)
184	67 (+/- 6)	95 (+/- 1)
185	69 (+/- 1)	85 (+/- 0)
187	74 (+/- 14)	97 (+/- 2)
188	64 (+/- 1)	86 (+/- 14)
189	71 (+/- 8)	78 (+/- 7)
190	88 (+/- 12)	95 (+/- 6)

[2574]

实施例	10 nM 的抑制%	20 nM 的%
191	66 (+/- 4)	83 (+/- 4)
192	77 (+/- 11)	91 (+/- 6)
194	64 (+/- 2)	80 (+/-0)
195	74 (+/- 4)	87 (+/- 3)
196	77 (+/- 1)	91 (+/- 1)
197	60 (+/- 1)	78 (+/- 1)
198	72 (+/- 6)	91 (+/- 5)
199	54 (+/- 6)	73 (+/- 2)
200	28 (+/- 11)	46 (+/- 8)
201	69 (+/- 5)	84 (+/- 3)
202	74 (+/- 3)	87 (+/- 2)
203	75 (+/- 4)	89 (+/- 1)
204	70 (+/- 7)	86 (+/- 2)
206	67 (+/- 7)	80 (+/- 5)
207	71 (+/- 13)	85 (+/- 10)
208	35 (+/- 2)	46 (+/- 7)
209	76 (+/- 4)	87 (+/- 2)
210	71	79 (+/- 9)
211	85 (+/- 2)	95 (+/- 0)
212	62 (+/- 6)	86 (+/- 2)
213	83 (+/- 4)	92 (+/- 1)
214	79 (+/- 4)	91 (+/- 1)
215	82 (+/- 4)	91 (+/-2)
216	71 (+/- 4)	85 (+/- 4)
217	66 (+/- 10)	83 (+/- 5)
218	67 (+/- 6)	83 (+/-6)
219	92 (+/- 9)	98 (+/- 3)
220	83 (+/- 3)	97 (+/- 1)
221	75 (+/- 2)	88 (+/- 3)
222	73 (+/- 5)	85 (+/- 4)
223	71 (+/- 2)	83 (+/- 4)

[2575]

实施例	10 nM 的抑制%	20 nM 的%
224	86 (+/- 3)	93 (+/- 2)
225	76 (+/- 2)	85 (+/- 3)
226	71 (+/- 3)	88 (+/- 3)
227	84 (+/- 7)	91 (+/- 13)
228	63 (+/- 4)	82 (+/- 1)
229	81	89
232	80 (+/- 10)	89 (+/- 19)
234	68 (+/- 8)	79 (+/- 1)
235	60 (+/- 3)	77 (+/- 5)
236	81 (+/- 4)	91 (+/- 6)
237	77 (+/- 5)	84 (+/- 4)
238	70 (+/- 7)	87 (+/- 0)
239	85 (+/- 3)	96 (+/- 4)
240	66 (+/- 1)	80 (+/- 5)
241	77 (+/- 11)	91 (+/- 9)
242	75 (+/- 2)	88 (+/- 1)
244	49 (+/- 1)	68 (+/- 6)
245	38 (+/- 2)	52 (+/- 5)
246	72 (+/- 4)	86 (+/- 1)
247	85 (+/- 16)	89 (+/- 11)
248	87 (+/- 14)	95 (+/- 6)
249	88 (+/- 6)	94 (+/- 4)
250	88 (+/- 1)	97 (+/- 1)
251	70 (+/- 14)	90 (+/- 11)
252	76 (+/- 7)	90 (+/- 2)

[2576] 实施例265:药用组合物一片剂

[2577] 制备每片含有10mg本发明化合物的1000片的配方:

[2578]	实施例1 - 263之一的化合物	10 g
	羟丙基纤维素	2 g

	小麦淀粉	10 g
	乳糖	100 g
[2579]	硬脂酸镁	3 g
	滑石粉	3 g
[2580]	实施例266:药用组合物一与华法令组合的片剂	
[2581]	制备每片含有10mg本发明化合物的1000片的配方:	
	实施例1-263之一的化合物	10 g
	华法令	2 g
	羟丙基纤维素	2 g
[2582]	小麦淀粉	10 g
	乳糖	100 g
	硬脂酸镁	3 g
	滑石粉	3 g
[2583]	实施例267:药用组合物一与阿司匹林组合的片剂	
[2584]	制备每片含有10mg本发明化合物的1000片的配方:	
	实施例1-263之一的化合物	10 g
	阿司匹林	100 g
	羟丙基纤维素	2 g
[2585]	小麦淀粉	10 g
	乳糖	100 g
	硬脂酸镁	3 g
	滑石粉	3 g
[2586]	实施例268:注射液	
[2587]	制备10mL溶液的配方:	
[2588]	实施例1-263之一的化合物	200mg
[2589]	0.9%NaCl注射液	10mg。