



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 102712628 B

(45) 授权公告日 2014. 10. 15

(21) 申请号 201080061374. 4

(22) 申请日 2010. 11. 10

(30) 优先权数据

12/942183 2010. 11. 09 US

61/260569 2009. 11. 12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2012. 07. 12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2010/056114 2010. 11. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02011/060000 EN 2011. 05. 19

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 R·拉瓦 J·A·本德

J·L·罗米内 E·H·吕迪格

C·巴尚 O·D·罗佩斯 陈琦

M·贝勒马 J·F·卡多

L·G·哈曼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 刘健 李进

(51) Int. Cl.

C07D 403/06 (2006. 01)

C07D 403/10 (2006. 01)

C07D 417/10 (2006. 01)

C07D 419/10 (2006. 01)

C07D 417/02 (2006. 01)

C07D 419/02 (2006. 01)

A61K 31/4178 (2006. 01)

(56) 对比文件

W0 2010096462 A1, 2010. 08. 26,

CN 101558059 A, 2009. 10. 14,

审查员 迟丽娜

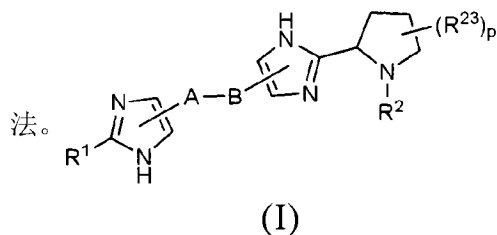
权利要求书6页 说明书196页

(54) 发明名称

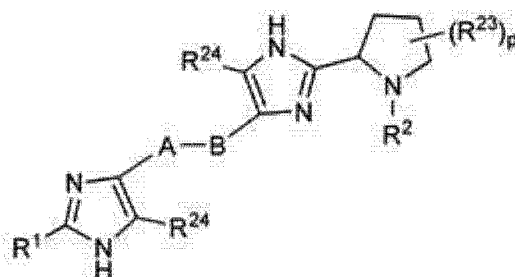
丙型肝炎病毒抑制剂

(57) 摘要

本申请涉及如在说明书中所定义的式 (I) 新化合物和包含所述新化合物的组合物。这些化合物是有用的抗病毒剂, 尤其可用于抑制由丙型肝炎病毒 (HCV) 编码的 NS5A 蛋白的功能。因此, 本申请还涉及通过使用这些新化合物或包含所述新化合物的组合物来治疗 HCV 相关疾病或病症的方



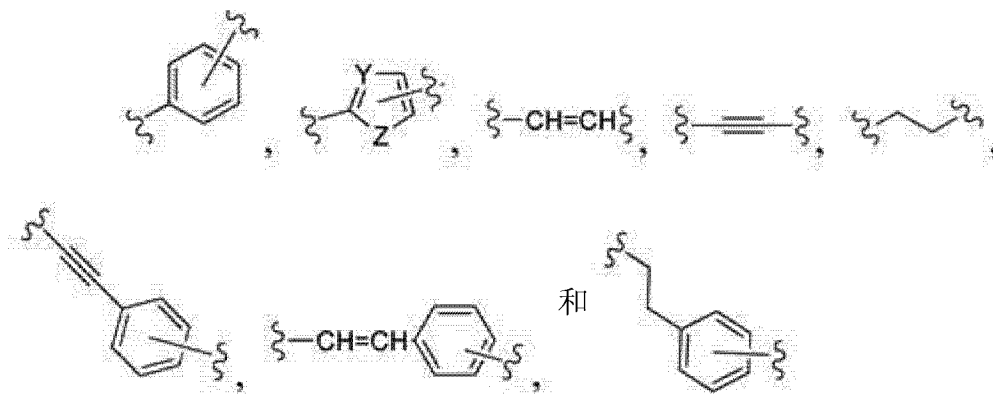
1. 式 (I) 化合物：



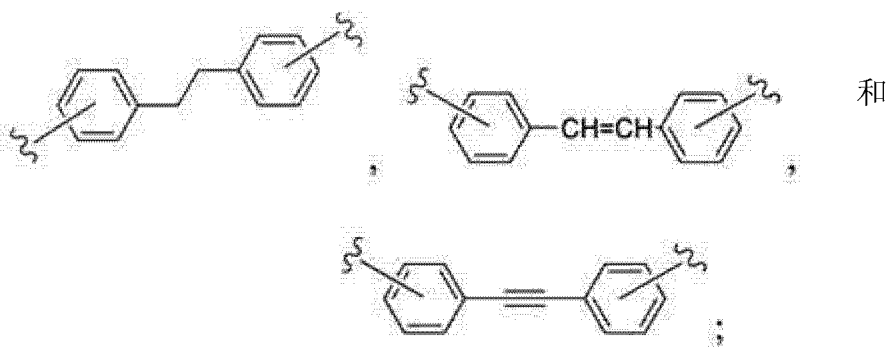
(I),

或其可药用盐, 其中：

A 和 B 独立地选自



条件是 A 和 B 当中至少有一个不是苯基, 以及条件是 A-B 不是

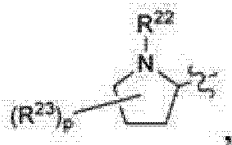


Y 是氮 (N) 或 CH；

Z 是氧 (O) 或硫 (S)；

每个 R^{24} 独立地选自氢和卤素；

R^1 选自



其中 p 是 0 或 1；

R^{22} 是氢或 $-C(O)R^x$;并且

R^{23} 选自氢和烷基,其中所述烷基可任选与相邻碳原子形成稠合 3 元环,其中所述 3 元环任选被 1 或 2 个烷基取代;

R^2 是氢或 $-C(O)R^y$;

R^x 和 R^y 分别独立地选自烷基,所述烷基被一个或多个独立地选自下列的取代基取代:芳基、环烷基、杂环基、 $-OR^3$ 和 $-NR^aR^b$,

其中任何所述芳基可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代:烷基和卤素,并且

其中任何所述环烷基和杂环基可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代:烷基和卤素;

R^3 是氢、烷基或芳基烷基;

R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基和 $-C(O)OR^7$;并且

R^7 是烷基;

其中所述烷基含有 1-10 个碳原子;

所述环烷基具有 3-8 个碳原子;

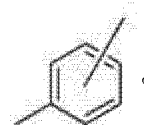
所述芳基是苯基;并且

所述杂环基是哌啶基。

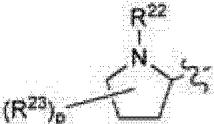
2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中 Y 是 CH, 并且 Z 是硫。

3. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中 Y 是氮, 并且 Z 是硫。

4. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中 A 和 B 当中有一个是

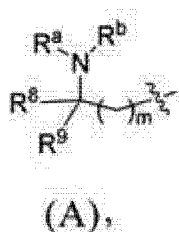


5. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中:

R^1 是 , 其中 R^{22} 是 $-C(O)R^x$;

R^2 是 $-C(O)R^y$;并且

R^x 和 R^y 独立地为式 (A) 所示的被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基:



其中:

m 是 0 或 1;

R^8 是氢或烷基;

R^9 选自氢、环烷基、芳基、杂环基和烷基,所述烷基任选被选自下列的取代基取代:芳

基、环烷基、杂环基、 $-OR^3$ 和 $-NR^aR^b$,

其中芳基可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 烷基和卤素, 并且

其中环烷基和杂环基可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代: 烷基和卤素; 并且

R^3 、 R^a 和 R^b 如权利要求 1 中所定义。

6. 权利要求 5 的化合物或其可药用盐, 其中:

m 是 0;

R^8 是氢; 并且

R^9 选自氢、环烷基、芳基和任选被一个 $-OR^3$ 取代基取代的烷基。

7. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐, 其中 R^2 和 R^{22} 都是氢。

8. 选自下列的化合物或其可药用盐:

5' - (2, 2' - 联噻吩 -5, 5' - 二基) 二 (2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑);
2, 2' - 二 (2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑 -5-基) -5, 5' - 联 -1, 3-噻唑; 和
5, 5' - 二 (2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑 -4-基) -2, 2' - 联 -1, 3-噻唑;
其相应的立体异构体和互变异构体。

9. 选自下列的化合物或其可药用盐:

((1S)-2-((2S)-2-(4-(5' - (2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑 -4-基) -2, 2' - 联噻吩 -5-基)-1H-咪唑 -2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基 -2-氧代乙基) 氨基甲酸甲酯;

((1S)-3-甲氧基 -1-(((2S)-2-(4-(5' - (2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基 -L-高丝氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑 -4-基) -2, 2' - 联噻吩 -5-基)-1H-咪唑 -2-基)-1-吡咯烷基) 羰基) 丙基) 氨基甲酸甲酯;

((1R)-1-(((2S)-2-(4-(5' - (2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基) 氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑 -4-基) -2, 2' - 联噻吩 -5-基)-1H-咪唑 -2-基)-1-吡咯烷基) 羰基)-2-甲基丙基) 氨基甲酸甲酯;

(2, 2' - 联噻吩 -5, 5' - 二基 二 (1H-咪唑 -4, 2-二基 (2S)-2, 1-吡咯烷二基 ((1R)-2-氧代 -1-苯基 -2, 1-乙烷二基))) 二氨基甲酸二甲酯;

(1R, 1' R)-2, 2' - (2, 2' - 联噻吩 -5, 5' - 二基 二 (1H-咪唑 -4, 2-二基 (2S)-2, 1-吡咯烷二基)) 二 (N, N-二甲基 -2-氧代 -1-苯基乙胺);

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(5' - (2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基) 氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑 -4-基) -2, 2' - 联噻吩 -5-基)-1H-咪唑 -2-基)-1-吡咯烷基) 羰基)-2-甲基丙基) 氨基甲酸甲酯;

(2, 2' - 联噻吩 -5, 5' - 二基 二 (1H-咪唑 -4, 2-二基 (2S)-2, 1-吡咯烷二基 ((1S)-1-环丙基 -2-氧代 -2, 1-乙烷二基))) 二氨基甲酸二甲酯;

(1R, 1' R)-2, 2' - (5, 5' - 联 -1, 3-噻唑 -2, 2' - 二基 二 (1H-咪唑 -4, 2-二基 (2S)-2, 1-吡咯烷二基)) 二 (N, N-二甲基 -2-氧代 -1-苯基乙胺);

(5, 5' - 联 -1, 3-噻唑 -2, 2' - 二基 二 (1H-咪唑 -4, 2-二基 (2S)-2, 1-吡咯烷二基 ((1R)-2-氧代 -1-苯基 -2, 1-乙烷二基))) 二氨基甲酸二甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2' - (2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基) 氨基)-3-甲

基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1R)-1-(((2S)-2-(4-(2'-2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2'-2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2'-2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(5'-2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

(2,2'-联-1,3-噻唑-5,5'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯;

(1R,1'-R)-2,2'-(2,2'-联-1,3-噻唑-5,5'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))二(N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺);

((1R)-1-(((2S)-2-(4-(5'-2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-2-((2S)-2-(4-(5'-2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯;

((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯;

(1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噻唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺;

((1R)-2-((2S)-2-(4-(5-(3-(2-((1S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)氨基)乙基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯;

(2R)-2-(二甲基氨基)-N-((1S)-1-(4-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-2-苯基乙酰胺;

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯;

(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺;

(2S)-2-(4-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,3-噁唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷甲酸苄酯;

(2S)-2-(4-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((N,N-二甲基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,3-噁唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷甲酸苄酯;

(1R,1'-R)-2,2'-((2S,2'-S)-2,2'-((5,5'-((丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(2-氧代-1-苯基乙烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯;

(2R,2'-R)-1,1'-((2S,2'-S)-2,2'-((5,5'-((丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(2-苯基-2-(哌啶-1-基)乙酮);

(2S,2'-S)-1,1'-((2S,2'-S)-2,2'-((5,5'-((丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯;

(2S,2'-S)-1,1'-((2S,2'-S)-2,2'-((5,5'-((丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(1-氧代丙烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-((2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)-4-联苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯;

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯;

(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁

酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-2-((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯;和

((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

及其相应的立体异构体和互变异构体。

10. 组合物,所述组合物包含权利要求1的化合物或其可药用盐和可药用载体。

11. 权利要求1的化合物或其可药用盐在制备用于在患者中治疗 HCV 感染的药物中的应用。

丙型肝炎病毒抑制剂

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求于 2009 年 11 月 12 日提交的第 61/260,569 号美国临时申请的优先权。

发明领域

[0003] 本申请一般涉及抗病毒化合物,更具体而言,涉及可以抑制由丙型肝炎病毒 (HCV) 编码的 NS5A 蛋白功能的化合物,包含所述化合物的组合物和用于抑制 NS5A 蛋白功能的方法。

[0004] 发明背景

[0005] HCV 是主要的人类病原体,估计感染全球 1.7 亿人—大约为人免疫缺陷病毒 1 型感染人数的 5 倍。这些 HCV 感染个体当中的相当一部分会发展成严重的进行性肝病,包括肝硬化和肝细胞癌。

[0006] 目前治疗 HCV 的标准方法,即使用聚乙二醇化-干扰素和利巴韦林的联合疗法,在达到持续病毒响应上没有理想的成功率并且引起多种副作用。因此,目前对开发解决当下这种医学需要的有效疗法存在一种明确且渴望感觉的需求。

[0007] HCV 是正链 RNA 病毒。根据对推导出的氨基酸序列和 5' 非翻译区广泛相似性的比较,HCV 被归类到黄病毒科 (Flaviviridae family) 单独的一个属内。黄病毒科的所有成员都是含有正链 RNA 基因组的有包膜病毒粒子,该基因组通过单个不间断开放读框的翻译,编码所有已知的病毒特异性蛋白。

[0008] 在贯穿于 HCV 基因组的所述核苷酸和编码氨基酸序列内发现大量的异质性,其归因于缺乏校对能力的编码 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的高错误率。已鉴定至少 6 种主要的基因型,且已描述有超过 50 种亚型分布于世界范围内。HCV 的基因异质性的临床意义已证实一种在单一疗法过程中出现的突变倾向,因此要求使用另外的治疗选择。基因类型对发病机理和治疗学可能的调节剂作用仍然难以捉摸。

[0009] 单链 HCV RNA 基因组的长度约为 9500 个核苷酸并具有一个编码约 3000 个氨基酸的单一大的多聚蛋白的单一开放读框 (ORF)。在感染细胞中,该多聚蛋白在多个位点上被细胞蛋白酶和病毒蛋白酶切割,产生结构蛋白和非结构 (NS) 蛋白。就 HCV 而言,成熟的非结构蛋白 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的生成是通过两种病毒蛋白酶实现的。一般认为,第一种是金属蛋白酶,在 NS2-NS3 接点进行切割;第二种是包含在 NS3 (本文中亦称 NS3 蛋白酶) N-末端区内的丝氨酸蛋白酶并且介导 NS3 下游所有的后续切割,二者在 NS3-NS4A 切割位点均为顺式,这两者在其余 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 位点则为反式。NS4A 蛋白通过充当 NS3 蛋白酶的辅因子和协助 NS3 和其它病毒复制酶组分的膜定位,似乎发挥出多重功能。NS3-NS4A 复合体的形成对导致所述断裂的蛋白分解有效性增加的适当的蛋白酶活性是必要的。NS3 蛋白也呈现出核苷三磷酸酶和 RNA 解旋酶的活性。NS5B (在本文中也称为 HCV 聚合酶) 是一种 RNA-依赖性 RNA 聚合酶,其涉及复制酶复合体中 HCV 基因组与其它 HCV 蛋白,包括 NS5A 的复制。

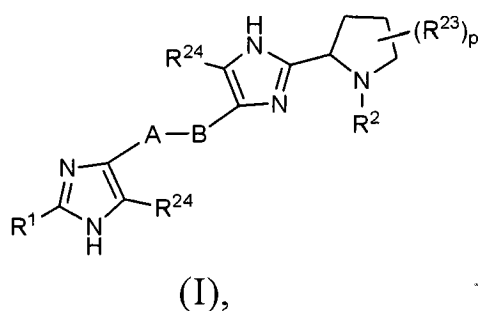
[0010] 需要用于治疗 HCV 感染患者的化合物,该化合物选择性地抑制 HCV 病毒的复制。

具体地说,需要有效抑制 NS5A 蛋白功能的化合物。HCV NS5A 蛋白描述于例如下列文献中: Tan, S.-L. 等人, Virology, 284:1-12(2001); 和 Park, K.-J. 等人, J. Biol. Chem., 30711-30718(2003); Tellinghuisen, T.L. 等人, Nature, 435:374(2005); Love, R.A. 等人, J. Virol., 83:4395(2009); Appel, N. 等人, J. Biol. Chem., 281:9833(2006); Huang, L., J. Biol. Chem., 280:36417(2005); Rice, C. 等人, PCT 公开 WO 2006/093867, 2006 年 9 月 8 日。

[0011] 发明概述

[0012] 本申请提供了可选择性抑制 HCV 病毒复制的化合物, 其中所述化合物是式 (I) 化合物:

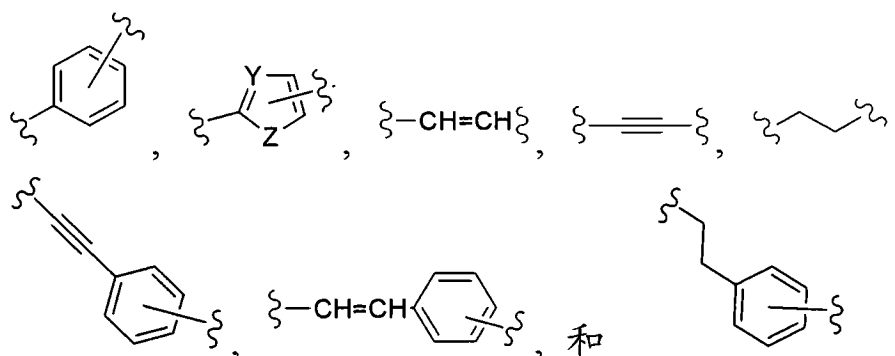
[0013]



[0014] 或其可药用盐, 其中:

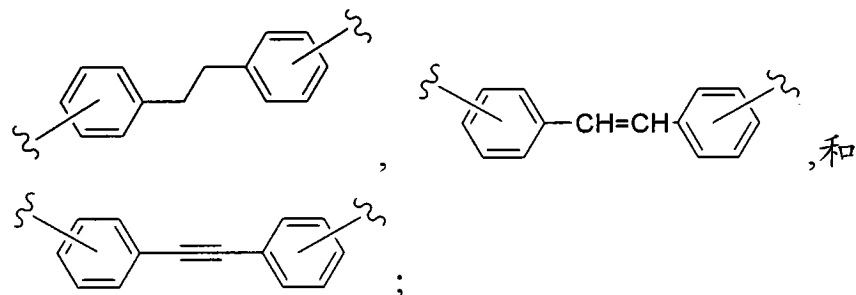
[0015] A 和 B 独立地选自

[0016]



[0017] 条件是 A 和 B 当中至少有一个不是苯基, 以及条件是 A-B 不是

[0018]



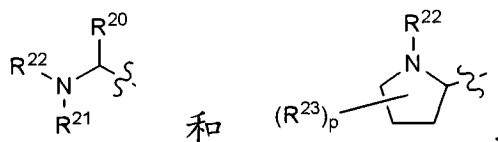
[0019] Y 是氮 (N) 或 CH;

[0020] Z 是氧 (O) 或硫 (S);

[0021] 每个 R²⁴ 独立地选自氢和卤素;

[0022] R¹ 选自

[0023]



[0024] 其中 p 是 0 或 1；

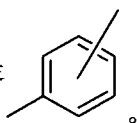
[0025] R^{20} 选自氢和烷基；[0026] R^{21} 选自氢和烷基；[0027] R^{22} 是氢或 $-C(O)R^x$ ；并且[0028] R^{23} 选自氢和烷基，其中所述烷基可任选与相邻碳原子形成稠合 3-6 元环，其中所述 3-6 元环任选被 1 或 2 个烷基取代；[0029] R^2 是氢或 $-C(O)R^y$ ；[0030] R^x 和 R^y 分别独立地选自环烷基、杂芳基、杂环基、烷氧基和烷基，所述烷基被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、 $-OR^3$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$ ，[0031] 其中任何所述芳基和杂芳基可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：链烯基、烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$ ，并且[0032] 其中任何所述环烷基和杂环基可任选稠合到芳环上，并且可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：烷氧基、烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代基和 $-C(O)OR^4$ ；[0033] R^3 是氢、烷基或芳基烷基；[0034] R^4 选自烷基和芳基烷基；[0035] R^5 是氢、烷基或芳基烷基；[0036] R^a 和 R^b 独立地选自氢、烷基、环烷基、芳基烷基、杂芳基、 $-C(O)R^6$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^cR^d$ 和 (NR^cR^d) 烷基，或者 R^a 和 R^b 与它们所连接的氮原子一起形成 5- 元或 6- 元环或桥连二环结构，其中所述 5- 元或 6- 元环或桥连二环结构可任选含有 1 或 2 个独立地选自氮、氧和硫的另外的杂原子，并且可任选含有 1、2 或 3 个独立地选自下列的取代基： C_1-C_6 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、芳基、羟基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和卤素；[0037] R^6 是烷基；[0038] R^7 是烷基、环烷基、芳基烷基或卤代烷基；并且[0039] R^c 和 R^d 独立地选自氢、烷基、芳基烷基和环烷基。

[0040] 在第一个方面的第一个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 Y 是 CH，并且 Z 是硫。

[0041] 在第一个方面的第二个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 Y 是氮，并且 Z 是硫。

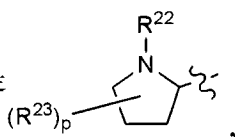
[0042] 在第一个方面的第三个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其可药用盐，

其中 A 和 B 当中有一个是



[0043] 在第一个方面的第四个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其可药用盐，

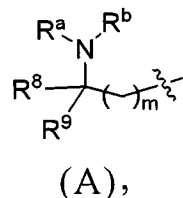
其中：

[0044] R^1 是  其中 R^{22} 是 $-C(O)R^x$ ；

[0045] R^2 是 $-C(O)R^y$ ；并且

[0046] R^x 和 R^y 独立地为式 (A) 所示的被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基：

[0047]



[0048] 其中：

[0049] m 是 0 或 1；

[0050] R^8 是氢或烷基；

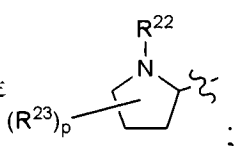
[0051] R^9 选自氢、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基，所述烷基任选被选自下列的取代基取代：芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、杂二环基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$ ，

[0052] 其中芳基和杂芳基可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：链烯基、烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$ ，并且

[0053] 其中环烷基和杂环基可任选稠合到芳环上，并且可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代：烷氧基、烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代基和 $-C(O)OR^4$ ；并且

[0054] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 如上所定义。

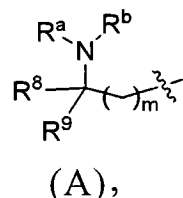
[0055] 在第一个方面的第五个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其可药用盐，其中：

[0056] R^1 是  其中 R^{22} 是 $-C(O)R^x$ ；

[0057] R^2 是 $-C(O)R^y$ ；并且

[0058] R^x 和 R^y 独立地为式 (A) 所示的被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基：

[0059]



[0060] 其中：

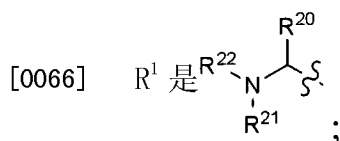
[0061] m 是 0；

[0062] R^8 是氢；并且

[0063] R^9 选自氢、环烷基、芳基和任选被一个 $-OR^3$ 取代基取代的烷基, 且

[0064] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 如上所定义。

[0065] 在第一个方面的第六个实施方案中, 本申请提供了式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中



[0067] R^2 是 $-C(O)R^y$;

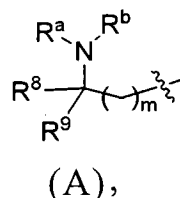
[0068] R^{20} 是烷基 ;

[0069] R^{21} 是氢 ;

[0070] R^{22} 是 $-C(O)R^x$;

[0071] R^x 和 R^y 独立地为式 (A) 所示的被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基 ;

[0072]



[0073] 其中 :

[0074] m 是 0 或 1 ;

[0075] R^8 是氢或烷基 ;

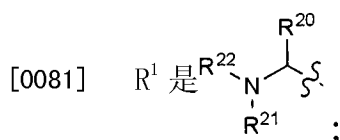
[0076] R^9 选自氢、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基和烷基, 所述烷基任选被选自下列的取代基取代 : 芳基、链烯基、环烷基、杂环基、杂芳基、杂二环基、 $-OR^3$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-NR^aR^b$ 和 $-C(O)NR^cR^d$,

[0077] 其中芳基和杂芳基可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代 : 链烯基、烷基、卤代烷基、芳基烷基、杂环基、杂环基烷基、卤素、氰基、硝基、 $-C(O)OR^4$ 、 OR^5 、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 $(MeO)(HO)P(O)O-$, 并且

[0078] 其中环烷基和杂环基可任选稠合到芳环上, 并且可任选被一个或多个独立地选自下列的取代基取代 : 烷氧基、烷基、羟基、卤素、芳基、 $-NR^aR^b$ 、氧代基和 $-C(O)OR^4$; 并且

[0079] R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^a 、 R^b 、 R^c 和 R^d 如权利要求 1 中所定义。

[0080] 在第一个方面的第七个实施方案中, 本申请提供了式 (I) 化合物或其可药用盐, 其中



[0082] R^2 是 $-C(O)R^y$;

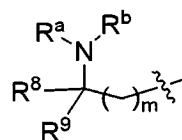
[0083] R^{20} 是烷基 ;

[0084] R^{21} 是氢 ;

[0085] R^{22} 是 $-C(O)R^x$;

[0086] R^x 和 R^y 独立地为式 (A) 所示的被至少一个 $-NR^aR^b$ 取代的烷基 ;

[0087]



(A),

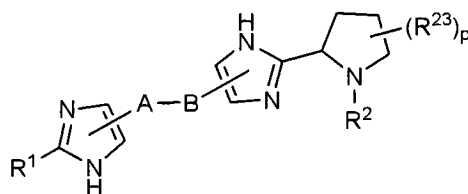
[0088] 其中：

[0089] m 是 0；

[0090] R⁸ 是氢；并且[0091] R⁹ 选自氢、环烷基、芳基和任选被一个 -OR³ 取代基取代的烷基。[0092] 在第一个方面的第八个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 R² 和 R²² 都是氢。[0093] 在第一个方面的第九个实施方案中，本申请提供了式 (I) 化合物或其可药用盐，其中 A 和 B 当中至少有一个是 $\xi - \equiv - \xi$ 或 $\xi - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \xi$ 。

[0094] 在第二个方面，本申请提供了组合物，所述组合物包含式 (I) 化合物

[0095]



(I),

[0096] 或其可药用盐和可药用载体，其中式 (I) 是根据本申请第一个方面的上述任何实施方案所定义。

[0097] 在本申请的第二个方面的第一个实施方案中，所述组合物还包含至少一种具有抗 -HCV 活性的另外的化合物。

[0098] 在本申请的第二个方面的第二个实施方案中，至少一种另外的化合物是干扰素或利巴韦林。

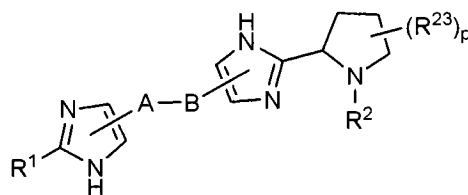
[0099] 在本申请的第二个方面的第三个实施方案中，干扰素选自干扰素 α 2B、聚乙二醇化 (pegylated) 干扰素 α 、复合干扰素、干扰素 α 2A 和类淋巴母细胞干扰素 τ (tau)。

[0100] 在本申请的第二个方面的第四个实施方案中，本申请提供了包含式 (I) 化合物或其可药用盐，可药用载体和至少一种具有抗 -HCV 活性的另外的化合物的组合物，其中所述至少一种另外的化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、促进产生 1 型辅助性 T 细胞应答的化合物、干扰性 RNA、反义 RNA、咪喹莫德、利巴韦林、肌苷 5' - 磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0101] 在本申请的第二个方面的第五个实施方案中，本申请提供了包含式 (I) 化合物或其可药用盐，可药用载体和至少一种具有抗 -HCV 活性的另外的化合物的组合物，其中所述至少一种另外的化合物有效抑制选自下列的靶标的功能以治疗 HCV 感染：HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 装配、HCV 脱出 (HCV egress)、HCV NS5A 蛋白和 IMPDH。

[0102] 在第三个方面, 本申请提供了治疗患者中 HCV 感染的方法, 包括给所述患者施用治疗有效量的式 (I) 化合物:

[0103]



(I),

[0104] 或其可药用盐, 其中式 (I) 是根据本申请第一个方面的上述任何实施方案所定义。

[0105] 在第三个方面的第一个实施方案中, 所述方法还包括在施用式 (I) 化合物或其可药用盐之前、之后或同时施用至少一种具有抗-HCV 活性的另外的化合物。

[0106] 在第三个方面的第二个实施方案中, 至少一种另外的化合物为干扰素或利巴韦林。

[0107] 在第三个方面的第三个实施方案中, 所述干扰素选自干扰素 α 2B、聚乙二醇化干扰素 α 、复合干扰素、干扰素 α 2A 和类淋巴母细胞干扰素 τ 。

[0108] 在第三个方面的第四个实施方案中, 本申请提供了治疗患者中 HCV 感染的方法, 包括给所述患者施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐, 并且在施用式 (I) 化合物或其可药用盐之前、之后或同时施用至少一种具有抗-HCV 活性的另外的化合物, 其中至少一种另外的化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、促进产生 1 型辅助性 T 细胞应答的化合物、干扰性 RNA、反义 RNA、咪喹莫德、利巴韦林、肌苷 5' - 一磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0109] 在第三个方面的第五个实施方案中, 本申请提供了治疗患者中 HCV 感染的方法, 包括给所述患者施用治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐, 并且在施用式 (I) 化合物或其可药用盐之前、之后或同时施用至少一种具有抗-HCV 活性的另外的化合物, 其中至少一种另外的化合物有效抑制选自下列的靶标的功能以治疗 HCV 感染: HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 装配、HCV 脱出、HCV NS5A 蛋白和 IMPDH。

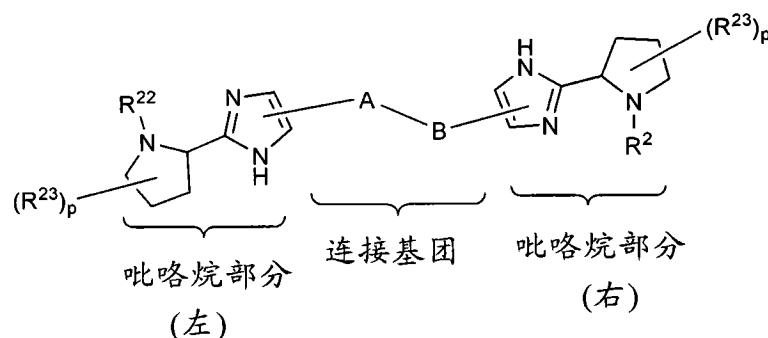
[0110] 本申请的其他方面可包括本文公开的实施方案的合适的组合。

[0111] 另外的其他方面和实施方案可在本文提供的说明书中发现。

[0112] 本申请在本文中的描述应当解释为与化学成键的定律和原则一致。在某些情况下, 为了在任何给定位置容纳取代基, 可能必需去掉氢原子。

[0113] 式 (I) 结构的某些特征进一步举例说明如下:

[0114]

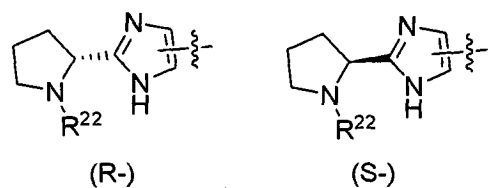


[0115] 在如上所示的式 (式 (I) 化合物, 其中 R^1 是吡咯烷部分) 中, “连接基团” 左侧的 “吡咯烷部分” 在例如以下方面独立于所述连接基团右侧的 “吡咯烷部分”: (1) 吡咯烷氮上的取代基 (R^{22} 或 R^2) 和 (2) 吡咯烷环的立体化学。然而, 在某些情况下, R^{22} 和 R^2 优选是相同的, 和 / 或两个吡咯烷环的立体化学优选是相同的。

[0116] 应该理解, “左” 侧或 “右” 侧上的吡咯烷部分的描述仅仅是为了举例说明的目的, 其不以任何方式限制本申请的范围。

[0117] 在分子任何一侧的吡咯烷部分, 吡咯烷环上的立构发生碳中心可呈现 (R)- 或者 (S)- 构型, 如下所示:

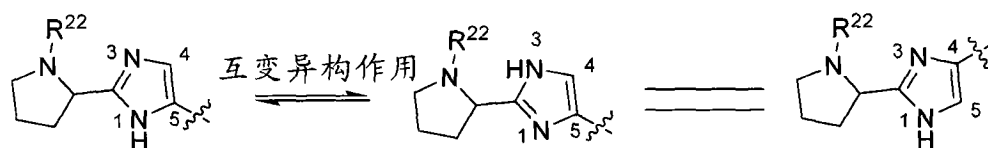
[0118]



[0119] 因此, 本申请意欲包括所有可能的立体异构体, 即使在结构中描述单一立体异构体或没有描述立体化学时也是如此。相同原则也适用于 R^2 基团。

[0120] 在式 (I) 中, 在连接基团与左或右侧 “吡咯烷部分” 的咪唑基团之间的连接可发生在咪唑环上的 C-4 或 C-5 位上。如本领域技术人员应该理解的, 由于咪唑环的互变异构作用, 在 C-4 位的键合可解释为等同于在 C-5 位的键合, 如在下面的等式中所示:

[0121]



[0122] 因此, 本申请意欲包括所有可能的互变异构体, 即使在结构中仅描述其中一种互变异构体时。

[0123] 在本申请中, 结构上的浮动键 (例如 $\text{---}\frac{1}{2}\text{---}$) 或浮动取代基 (例如 $\text{---}R^{23}$) 表示所述键或取代基可通过从可利用的位置上除去氢而连接在所述结构的任何可利用的位置上。

[0124] 应该理解, 本申请所包括的化合物是用作药物时适当稳定的那些化合物。

[0125] 分子中特定位置处的任何取代基或变量的定义意欲都独立于其在该分子中其他处的定义。例如, 对于取代基 (R^{23})_p, 当 p 是 2 时, 两个 R^{23} 基团中的每一个可以是相同或不同的。

[0126] 本申请说明书中所引用的所有专利、专利申请和参考文献都通过引用其全部结合到本文中。在不一致的情况下,以本申请,包括定义,为准。

[0127] 定义

[0128] 以上对所定义的各个基团都提供了定义。另外,应使用下列定义。

[0129] 本文所用的单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数范围,除非文中另有明确说明。

[0130] 除非另有说明,否则本申请的所有芳基、环烷基、杂芳基和杂环基基团可以如其各自相应定义中所述被取代。例如,芳基烷基中的芳基部分可以如术语“芳基”定义中所述被取代。

[0131] 本文所用术语“乙酰基”指 $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ 。

[0132] 本文所用术语“链烯基”是指单价、直链或支链烃,其在链中具有一或多个,优选一个或两个双键。链烯基的双键与另一不饱和基团可以是非共轭或共轭的。适合的链烯基包括但不限于 C_2 - C_{10} 链烯基,如乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基、4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。链烯基可为未取代的或被一个或两个适合的取代基取代。

[0133] 本文所用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烷基。烷氧基的代表性实例包括但不限于甲氧基 ($\text{CH}_3\text{O}-$)、乙氧基 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-$) 和叔丁氧基 ($(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$)。

[0134] 本文所用的术语“烷基”是指通过将氢从一个饱和碳上除去而衍生自直链或支链饱和和烃的基团。烷基优选含有 1-10 个碳原子。烷基的代表性实例包括但不限于甲基、乙基、异丙基和叔丁基。

[0135] 本文所用的术语“烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷基。烷基羰基的代表性实例包括但不限于乙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$)、丙酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$)、正丁酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$) 和 2,2-二甲基丙酰基或新戊酰基 ($-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$)。

[0136] 本文所用的术语“烯丙基”是指 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

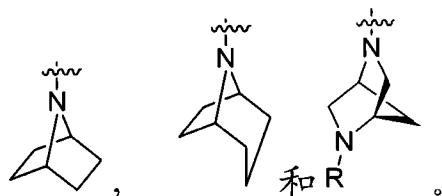
[0137] 本文所用的术语“芳基”是指通过从芳环中除去氢原子而衍生自芳族碳环的基团。所述芳基可以是单环、双环或多环的,其中在双环或多环芳基中,所述芳族碳环可稠合在另一个 4-至 6-元芳族或非芳族碳环上。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、茚满基、茚基、萘基和 1,2,3,4-四氢萘-5-基。

[0138] 本文所用的术语“芳基烷基”是指被 1、2 或 3 个芳基取代的烷基,其中芳基烷基的芳基部分可任选被 1-5 个独立地选自下列的取代基取代: C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、氰基和硝基。芳基烷基的代表性实例包括但不限于苄基、2-苯基-1-乙基 ($\text{PhCH}_2\text{CH}_2-$)、(萘-1-基)甲基和(萘-2-基)甲基。

[0139] 本文所用的术语“苄基”是指其中一个氢原子被苯基取代的甲基,其中所述苯基可任选被 1-5 个独立地选自甲基、三氟甲基 ($-\text{CF}_3$)、甲氧基 ($-\text{OCH}_3$)、卤素和硝基 ($-\text{NO}_2$) 的取代基取代。苄基的代表性实例包括但不限于 PhCH_2- 、4- $\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2-$ 和 2,4,6-三甲基- $\text{C}_6\text{H}_3\text{CH}_2-$ 。

[0140] 本文所用的术语“桥连二环”是指在两个环成员之间包含一个桥头的环结构,其中所述环和桥头可任选独立地包含一个或多个,优选 1-2 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。桥连二环环结构的示例性实例包括但不限于:

[0141]



[0142] 本文所用的术语“Cap”或“cap”是指位于式(I)化合物中的吡咯烷环的氮原子上的基团。应清楚的是：“Cap”或“cap”也可指这样的试剂，其为式(I)化合物中最终“cap”的前体，并且在反应中用作起始原料中的一种以在吡咯烷氮上添加基团来得到最终产物，即包含将存在于式(I)化合物中的官能化吡咯烷的化合物。

[0143] 本文所用的术语“羰基”是指 $-C(=O)-$ 。

[0144] 本文所用的术语“羧基”是指 $-CO_2H$ 。

[0145] 本文所用的术语“氰基”是指 $-CN$ 。

[0146] 本文所用的术语“环烷基”是指通过从饱和碳环中除去氢原子而衍生自饱和碳环的基团，该碳环优选具有 3-8 个碳原子，其中所述饱和碳环可任选稠合于一个或两个其他芳族或非芳族碳环上。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基、环己基和 1,2,3,4-四氢萘-1-基。

[0147] 本文所用的术语“甲酰基”是指 $-CHO$ 。

[0148] 本文所用的术语“卤代”和“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

[0149] 本文所用的术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子连接于母体分子部分上的卤代烷基。

[0150] 本文所用的术语“卤代烷基”是指被至少一个卤素原子取代的烷基。卤代烷基可以是所有氢原子都被卤素取代的烷基。卤代烷基的代表性实例包括但不限于三氟甲基(CF_3-)、1-氯乙基($ClCH_2CH_2-$)和 2,2,2-三氟乙基(CF_3CH_2-)。

[0151] 本文所用的术语“杂芳基”是指通过从其芳环中除去氢原子而衍生自含有至少一个芳环的单环、二环或多环化合物的基团，所述芳环包含一个或多个，优选 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。如本领域技术人员所众所周知的，杂芳基环比其全碳对应的环具有较小的芳香族特征。因此，对于本申请目的来讲，杂芳基仅需要具有一定程度的芳族特性。杂芳基的示例性实例包括但不限于吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基(pyrazyl)、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3,)-和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噻唑基、噻唑基、异噻唑基、噻唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并异噻唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基和吡咯并吡啶基。

[0152] 本文所用的术语“杂芳基烷基”是指被 1、2 或 3 个杂芳基取代的烷基。

[0153] 本文所用的术语“杂二环基”是指包含两个稠合环、螺环或桥连环的环结构，其包括碳和一个或多个，优选 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。杂二环环结构是杂环的子集，且可以是饱和或不饱和的。杂二环环结构的实例包括但不限于茛菪烷、奎宁环、6-氧杂螺[2.5]辛烷和 7-氮杂二环[2.2.1]庚烷。

[0154] 本文所用的术语“杂环基”是指通过从非芳环中除去氢原子而衍生自包含至少一个非芳环的单环、二环或多环化合物的基团，所述非芳环包含一个或多个，优选 1-3 个独立地选自氮、氧和硫的杂原子。杂环基包含杂二环基。本申请的杂环基可通过该基团中的碳原子或氮原子连接于母体分子部分。杂环基的实例包括但不限于吗啉基、噻唑烷基、哌嗪

基、哌啶基、吡咯烷基、四氢呋喃基、硫代吗啉基和呋啉基。

[0155] 本文所用的术语“杂环基烷基”是指被 1、2 或 3 个杂环基取代的烷基。

[0156] 本文所用的术语“羟基”是指 -OH。

[0157] 本文所用的术语“硝基”是指 -NO₂。

[0158] 本文所用的术语“-NR^aR^b”是指通过氮原子连接于母体分子部分的两个基团 R^a 和 R^b, 或者, R^a 和 R^b 与其连接的氮原子一起形成 5- 或 6- 元环或者稠合 - 或桥连二环环结构, 其任选包含 1、2 或 3 个独立地选自氮、氧和硫的另外的杂原子。术语“-NR^cR^d”定义类似。

[0159] 本文所用的术语“(NR^aR^b) 烷基”是指被 1、2 或 3 个 -NR^aR^b 基团取代的烷基。术语“(NR^cR^d) 烷基”定义类似。

[0160] 本文所用的术语“氧代基”是指 = O。

[0161] 本文所用的术语“磺酰基”是指 -SO₂-。

[0162] 在本申请的化合物中存在不对称中心。这些中心用符号“R”或“S”标注, 这取决于手性碳原子周围取代基的构型。应该理解, 本申请包括具有抑制 NS5A 的能力的所有立体化学异构形式或其混合物。化合物的各个立体异构体可通过以下方法制备: 由含有手性中心的市售原料合成制得; 或者制备对映体产物的混合物, 然后分离, 例如转化成非对映体的混合物, 之后分离或重结晶、色谱技术; 或者在手性色谱柱上直接分离出对映体。特定立体化学的起始化合物可商购获得, 或者可以通过本领域已知技术制备和拆分。

[0163] 本申请的某些化合物还可以以不同的稳定构象形式存在, 这类构象形式是可分离的。由于不对称单键周围阻碍旋转 (例如因空间位阻或环张力) 所致的扭转不对称性, 可以使不同的构象异构体分离开来。本申请包括这些化合物的每一种构象异构体及其混合物。

[0164] 术语“本申请的化合物”和等同表述意指包括式 (I) 化合物和其可药用对映体、非对映体以及盐。同样, 提及中间体时意指包括本文允许的中间体的盐。

[0165] 本申请意欲包括出现在本发明化合物中的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数但不同质量数的那些原子。通常的例子但并非限定, 氢的同位素包括氕和氘。碳的同位素包括 ¹³C 和 ¹⁴C。本发明的同位素标记的化合物一般可通过本领域技术人员已知的常规技术制备, 或者通过本文所述的类似方法, 但是用适当同位素标记的试剂代替所用的非标记试剂来制备。这样的化合物可具有多种潜在用途, 例如用作确定生物活性中的标准品和试剂。在稳定的同位素的情况下, 这样的化合物可具有较好改善生物学、药理学或药动学特性的潜力。

[0166] 本申请的化合物可作为可药用盐存在。本文所用术语“可药用盐”表示本申请的化合物的盐或两性离子形式, 它们是水或油可溶解的或可分散的, 它们在合理的医学判断范围内, 适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或者其它问题或并发症, 此与合理的利益 / 风险比相称, 并有效用于其既定用途。可在化合物最终的分离和纯化期间制备其盐, 或者可通过将合适的氮原子与合适的酸反应来单独制备化合物的盐。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐; 二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐 (hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、均三甲基苯磺酸盐 (mesitylenesulfonate)、甲磺酸盐、亚萘基磺酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐 (palmoate)、果胶酸盐 (pectinate)、过硫酸盐、3- 苯基丙酸

盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。可用于形成可药用加成盐的酸的实例包括无机酸及有机酸，无机酸有例如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸，有机酸有例如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。

[0167] 可以在化合物最终的分离和纯化期间通过使羧基与合适的碱例如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐反应或者与氨或有机伯胺、仲胺或叔胺反应来制备碱加成盐。可药用盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝，以及无毒的季铵阳离子例如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺、二乙胺、乙胺、三丁胺、吡啶、N, N- 二甲基苯胺、N- 甲基哌啶、N- 甲基吗啉、二环己基胺、普鲁卡因、二苄基胺、N, N- 二苄基苯乙胺和 N, N'- 二苄基乙二胺。用于形成碱加成盐的其它代表性的有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0168] 当可用于治疗时，治疗有效量的式 (I) 化合物及其可药用盐可作为未加工的化学药品施用，还可作为药物组合物的活性成分提供。因此，本申请还提供了药物组合物，该药物组合物包括治疗有效量的式 (I) 化合物或其可药用盐以及一种或多种，优选 1-3 种可药用载体、稀释剂或赋形剂。本文所用的术语“治疗有效量”是指足以显示出有意义的患者益处，例如持续减少病毒负荷的各活性组分的总量。当用于单独的活性成分单独给药时，该术语仅指该成分。当组合应用时，该术语则是指不论依次或同时联合给药时，都引起治疗效果的活性成分的合并量。式 (I) 化合物及其可药用盐如上所述。载体、稀释剂或赋形剂在其与制剂其他成分相容以及对其接受者无害的意义上来讲，必需是可接受的。根据本申请的另一个方面，还提供了用于制备药物制剂的方法，该方法包括将式 (I) 化合物或其可药用盐与一种或多种，优选 1-3 种可药用载体、稀释剂或赋形剂混合。本文所用的术语“可药用”是指这样的化合物、原料、组合物和 / 或剂型，它们在合理医学判断的范围内，适用于与患者组织接触而无过度毒性、刺激性、变态反应或其他问题或并发症，此与合理的利益 / 风险比相称，并有效用于其既定用途。

[0169] 药物制剂可呈单位剂型，每个单位剂量含有预定量的活性成分。本申请的化合物的剂量水平介于约 0.01- 约 250 毫克 / 千克 (“mg/kg”) 体重 / 天之间，优选介于约 0.05- 约 100mg/kg 体重 / 天之间，常常以单一疗法用于预防和治疗 HCV 介导的疾病。本申请的药物组合物通常将按每天约 1 次至约 5 次或者作为连续输注施用。这类给药法可用作长期或短期疗法。可与载体材料混合以制备单一剂型的活性成分的量将根据待治疗的疾病、病情的严重程度、给药时间、给药途径、所用化合物的排泄速率、疗程和患者年龄、性别、体重和身体状况而改变。优选的单位剂型制剂是含有本文上述活性成分的日剂量或分剂量或其适宜分数的单位剂型制剂。一般来说，用明显低于化合物最佳剂量的小剂量开始治疗。此后，以较小的增量来加大剂量直到在这类情况下达到最佳效果。一般而言，最理想地施用化合物的浓度水平是通常可在抗病毒方面提供有效结果而又不致于引起任何有害或有毒的副作用。

[0170] 当本申请的组合物包含本申请的化合物与一种或多种其他治疗药或预防药的组合时，化合物和另外的药物二者的剂量水平通常在单一疗法方案中，占正常给药剂量的约 10-150%，更优选占正常给药剂量的约 10% 至 80% 之间。

[0171] 药物制剂可适合于通过任何合适的途径给药，例如通过口服（包括口颊或舌下含

服)、直肠、鼻、局部(包括口颊、舌下或经皮)、阴道或胃肠外(包括皮下、皮内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内(intralesional)、静脉内或者真皮内注射或输注)途径。这类制剂可按药剂学领域的任何已知方法制备,例如通过将活性成分与载体或赋形剂混合。优选口服给药或注射给药。

[0172] 适合于口服给药的药物制剂可按独立的单位提供,例如胶囊剂或片剂;散剂或颗粒剂;水性或非水性液体中的溶液剂或混悬剂;可食用泡沫制剂或起泡制剂(whips);或水包油乳液剂或油包水乳液剂。

[0173] 举例来说,对于以片剂或胶囊剂形式的口服给药,活性药物组分可与可药用口服无毒惰性载体例如乙醇、甘油、水等相混合。通过将化合物粉碎成合适的微细尺寸,并与被同样粉碎的药用载体例如淀粉或甘露醇等可食用的碳水化合物混匀来制备散剂。还可存在矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0174] 通过制备如上所述的粉状混合物,并装填到成形的明胶壳内,来制备胶囊剂。在装填操作之前,可将助流剂和润滑剂例如胶态二氧化硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固态聚乙二醇加到粉状混合物中。还可加入崩解剂或增溶剂例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善胶囊剂摄入后的药物利用度。

[0175] 此外,需要或必需时,也可将合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂掺到混合物中。合适的粘合剂包括淀粉,明胶,天然糖例如葡萄糖或 β -乳糖,玉米甜味剂,天然和合成树胶例如阿拉伯树胶、西黄蓍胶或藻酸钠,羧甲基纤维素,聚乙二醇等。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、皂土、黄原胶等。例如,通过制成粉状混合物,制粒或预压片(slugging),添加润滑剂和崩解剂,压制成片,从而制成片剂。将适当粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基料,并任选与粘合剂例如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮,溶液阻滞剂例如石蜡,吸收加速剂例如季盐和/或吸收剂例如皂土、高岭土或磷酸二钙混合,来制备粉状混合物。可用粘合剂例如糖浆、淀粉浆、阿拉伯胶浆(acacia mucilage)或者纤维素材料或聚合材料溶液润湿后加压过筛,将粉状混合物制粒。制粒的一个替代方法是,可将粉状混合物通过压片机,结果是将成形不佳的团块再击碎制成颗粒。可通过添加硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油使颗粒润滑以防止粘到片剂成形冲模上。然后将经润滑的混合物压制成片剂。本申请的化合物还可与自由流动的惰性载体混合,无需通过制粒或预压片步骤便可直接压制成片剂。可提供透明或不透明的由虫胶密封衣、糖衣或聚合材料衣和蜡质抛光衣(polish coating of wax)组成的保护性包衣材料。可将染料加到这些包衣材料中以区别不同的单位剂量。

[0176] 口服液体例如溶液剂、糖浆剂和酏剂可以剂量单位形式制备,从而使给定量含有预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶于适当调味的含水溶液中来制备,而酏剂可通过使用无毒载体制备。还可加入增溶剂和乳化剂例如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚,防腐剂,矫味添加剂例如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其他人造甜味剂等。

[0177] 如果适当的话,可将用于口服给药的剂量单位制剂微胶囊化。也可将制剂制成延时或持续释放,例如通过将微粒材料包衣或包埋在聚合物、蜡等中。

[0178] 式(I)化合物及其可药用盐还可以脂质体递药系统,例如小单层脂质体、大单层脂质体和多层脂质体施用。脂质体可由多种磷脂例如胆固醇、十八烷基胺或磷脂酰胆碱构成。

[0179] 式(I)化合物及其可药用盐也可通过使用单克隆抗体作为单独的载体(化合物分子与之偶联)递药。化合物也可与作为可靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这样的聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚、聚羟乙基天冬酰胺苯酚或被棕榈酰残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,化合物可与一类生物可降解的聚合物偶联,用于达到药物的控释,这类聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯(polepsilon caprolactone)、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联共聚物或两亲性嵌段共聚物。

[0180] 适于经皮给药的药物制剂可作为离散的贴剂(discrete patches)存在,以在长时间内段内保持与接受者表皮密切接触。例如,活性成分可由贴剂通过离子电渗疗法传递,一般如在 *Pharmaceutical Research*, 3(6):318(1986) 中所述。

[0181] 适合于局部给药的药物制剂可制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗剂、散剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0182] 为治疗眼部或其他外部组织,例如口腔和皮肤,制剂优选作为局部软膏剂或霜剂使用。当制备软膏剂时,可使用所述活性成分与或者石蜡或者水-可溶混的软膏基质。或者,可将活性成分用水包油霜剂基质或油包水基质制成霜剂。

[0183] 适用于局部施用眼睛的药物制剂包括滴眼液,其中活性组分溶解或悬浮于适当的载体,特别是水性溶剂中。

[0184] 适用于口腔内局部给药的药物制剂包括锭剂、软锭剂和口腔洗剂。

[0185] 适合于直肠给药的药物制剂可作为栓剂或作为灌肠剂提供。

[0186] 适合于经鼻给药的药物制剂(其中载体为固体)包括粒径为例如 20-500 微米范围的粗粉剂,其通过以鼻吸入方式给药,即通过从接近鼻子的粉剂容器中通过鼻通道快速吸入。适合于作为鼻腔喷雾剂或滴鼻剂给药的合适制剂(其中载体为液体)包括活性成分的水性溶液剂或油性溶液剂。

[0187] 适合于通过吸入给药的药物制剂包括微细粒子粉剂(dusts)或细雾剂(mists),其可用不同类型计量的剂量压缩气溶胶、雾化吸入器或吹入器制备。

[0188] 适合于阴道给药的药物制剂可以阴道栓、阴道塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂提供。

[0189] 适于胃肠外给药的药物制剂包括水性和非水性无菌注射溶液剂以及水性和非水性无菌混悬剂,水性和非水性无菌注射溶液剂可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂,并使制剂与待接受者血液等渗的溶质;水性和非水性无菌混悬剂可包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以单位剂量或多剂量容器提供,例如密封的安瓿和小瓶,并可保存在冷冻-干燥(冻干)条件下,只需在临用前即刻加入无菌液体载体例如注射用水。临用时配制的注射溶液剂和混悬剂可由无菌粉针剂、颗粒剂和片剂制备。

[0190] 应该理解,除了以上特别提到的成分以外,制剂还可包括与所述制剂类型有关的本领域常用的其他成分,例如适合于口服给药的这类制剂可包括矫味剂。

[0191] 术语“患者”包括人和其他哺乳动物。

[0192] 术语“治疗”是指:(i) 在可易患疾病、障碍和/或病症但尚未被确诊患有疾病、障碍和/或病症的患者中防止疾病、障碍或病症的发生;(ii) 抑制疾病、障碍或病症,即阻止其发展;和(iii) 缓解疾病、障碍或病症,即引起疾病、障碍和/或病症消退。

[0193] 本申请的化合物还可与环孢菌素例如环孢菌素 A 一起给药。已表明,环孢菌素 A 在临床试验中具有抗 HCV 活性 (Hepatology, 38 :1282 (2003) ;Biochem. Biophys. Res. Commun. , 313 :42 (2004) ;J. Gastroenterol. , 38 :567 (2003))。

[0194] 下表 1 中列出了一些可与本申请的化合物一起给药的示例性化合物的实例。在联合疗法中,本申请的化合物可与其他抗 HCV 活性化合物共同或分开给药,或者将化合物掺到组合物中。

[0195] 表 1

[0196]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
NIM811 Debio-025		亲环蛋白抑制剂	Novartis Debiopharm
日达仙(Zadaxin)		免疫调节剂	SciClone
Suvus		亚甲基蓝	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 激动剂	Coley
巴他布尔(Batabulin) (T67)	抗癌药	β -微管蛋白抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒药	反义	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗病毒药	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗病毒药	HCV 抑制剂	Achillion/Gilead
吡唑并嘧啶化合物和盐(得自 WO 2005/047288, 2005 年 5 月 26 日)	抗病毒药	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗病毒药	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
美泊地布 (Merimepodib) (VX-497)	抗病毒药	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL-002)	抗病毒药	单克隆抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
替拉瑞韦(Telaprevir) (VX-950, LY-570310)	抗病毒药	NS3 丝氨酸蛋白酶抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA/Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Wyeth/Viropharma
NM-283	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Idenix/Novartis

[0197]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
GL-59728	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs/Novartis
GL-60667	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Gilead
PSI 6130	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
R1626	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
2'C 甲基腺苷	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Merck
JTK-003	抗病毒药	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗病毒药	利巴韦林	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA
利巴韦林	抗病毒药	利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗病毒药	利巴韦林前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗病毒药	核酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒药	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒药	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering-Plough
Zadazim	免疫调节剂	免疫调节剂	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫调节剂	免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CELLCEPT®	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	干扰素	白蛋白 IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD

[0198]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
干复津 A (Infergen A)	干扰素	IFN alfacon-1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	干扰素	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β 和 EMZ701	干扰素	IFN- β 和 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
利比(REBIF®)	干扰素	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
罗菟慷(Roferon A)	干扰素	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland
甘乐能(Intron A)	干扰素	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
甘乐能和日达仙	干扰素	IFN- α 2b/ α 1- 胸腺素	RegeneRx Biopharma. Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	干扰素	IFN- α 2b/ 利巴 韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	干扰素	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
干扰素- β	干扰素	干扰素- β -1a	Serono
Multiferon	干扰素	长效 IFN	Viragen/Valentis
惠福仁 (Wellferon)	干扰素	类淋巴母细胞 IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	干扰素	天然 IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
派罗欣(Pegasys)	干扰素	聚乙二醇化 IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland
派罗欣和 Ceplene	干扰素	聚乙二醇化 IFN- α 2a/ 免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
派罗欣和利巴韦林	干扰素	聚乙二醇化 IFN- α 2a/ 利巴 韦林	F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干扰素	聚乙二醇化 IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ

[0199]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
PEG-Intron/ 利巴韦林	干扰素	聚乙二醇化 IFN- α 2b/ 利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	保肝药	抗纤维变性	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	保肝药	半胱天冬酶抑制剂	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒药	丝氨酸蛋白酶抑制剂	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒药	NS5B 复制酶抑制剂	Genelabs
ANA-971	抗病毒药	TLR-7 激动剂	Anadys
Boceprevir	抗病毒剂	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering-Plough
TMS-435	抗病毒剂	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	抗病毒剂	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗病毒剂	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Merck
PF-00868554	抗病毒剂	复制酶抑制剂	Pfizer
ANA598	抗病毒剂	非核苷 NS5B 聚合酶抑制剂	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗病毒剂	非核苷复制酶抑制剂	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病毒剂	NS5B 聚合酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病毒剂	核苷聚合酶抑制剂	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	抗病毒剂	NS5B 聚合酶抑制剂	Vir°Chem Pharma
VCH-916	抗病毒剂	NS5B 聚合酶抑制剂	Vir°Chem Pharma
GS-9190	抗病毒剂	NS5B 聚合酶抑制剂	Gilead

[0200]

商品名	生理类别	抑制剂或靶的类型	来源公司
Peg-干扰素 λ	抗病毒剂	干扰素	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

[0201] 本申请的化合物还可用作实验室试剂。化合物可在为设计病毒复制实验、验证动物实验系统和结构生物学研究提供研究工具方面发挥作用,以进一步加深对 HCV 疾病机制的认识。此外,本申请的化合物可用于通过例如竞争性抑制来建立或确定其他抗病毒化合物的结合位点。

[0202] 本申请的化合物还可用来处理或防止病毒污染材料,从而降低接触这类材料的实验室人员或医务人员或患者感染病毒的风险,所述材料为例如血液、组织、手术器械和衣物,实验室仪器和衣物以及采血或输血设备和材料。

[0203] 当通过合成方法制备,或者通过代谢过程,包括发生在人或动物身体内(体内)的那些过程,或者体外发生过程产生时,本申请意欲包括具有式(I)的化合物。

[0204] 用于本申请的缩写,包括特别在下列示例性实施例中的缩写是本领域技术人员众所周知的。所使用的一些缩写如下:

[0205]

Me	甲基
Et	乙基
<i>t</i> -Bu	叔丁基
iPr	异丙基
min	分钟
rt 或 RT	室温或保留时间(文中将指明)
TFA	三氟乙酸
H 或 hr	小时
DMSO	二甲亚砜
DME	二甲基醚
LDA	二异丙基氨基锂;
NBS	N-溴琥珀酰亚胺
SEM-Cl	2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯;
TBAF	氟化四丁基铵

[0206]

EEDQ	2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉
HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲鎓六氟磷酸盐
iPr ₂ EtN	二异丙基乙基胺
DIEA	二异丙基乙基胺
DIPEA	二异丙基乙基胺
Hunig's	二异丙基乙基胺
Boc 或 BOC	叔丁氧基羰基
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
HCl	盐酸
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
MgSO ₄	硫酸镁
PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	二(三苯基膦)二氯化钯(II);
MCX 柱	Waters OASIS® MCX LP 萃取柱

[0207] 现结合某些实施方案本描述本申请,但并不意欲使这些实施方案限定其范围。相反地,本申请将涵盖可包括在权利要求范围内的所有替换、修饰和等价物。因此,包括特定实施方案的下列实施例将举例说明本申请的实施,应理解的是这些实施例目的是用于示例性说明某些实施方案,并给出用以提供所认为是最有用的和易于理解其方法和概念性方面的说明。

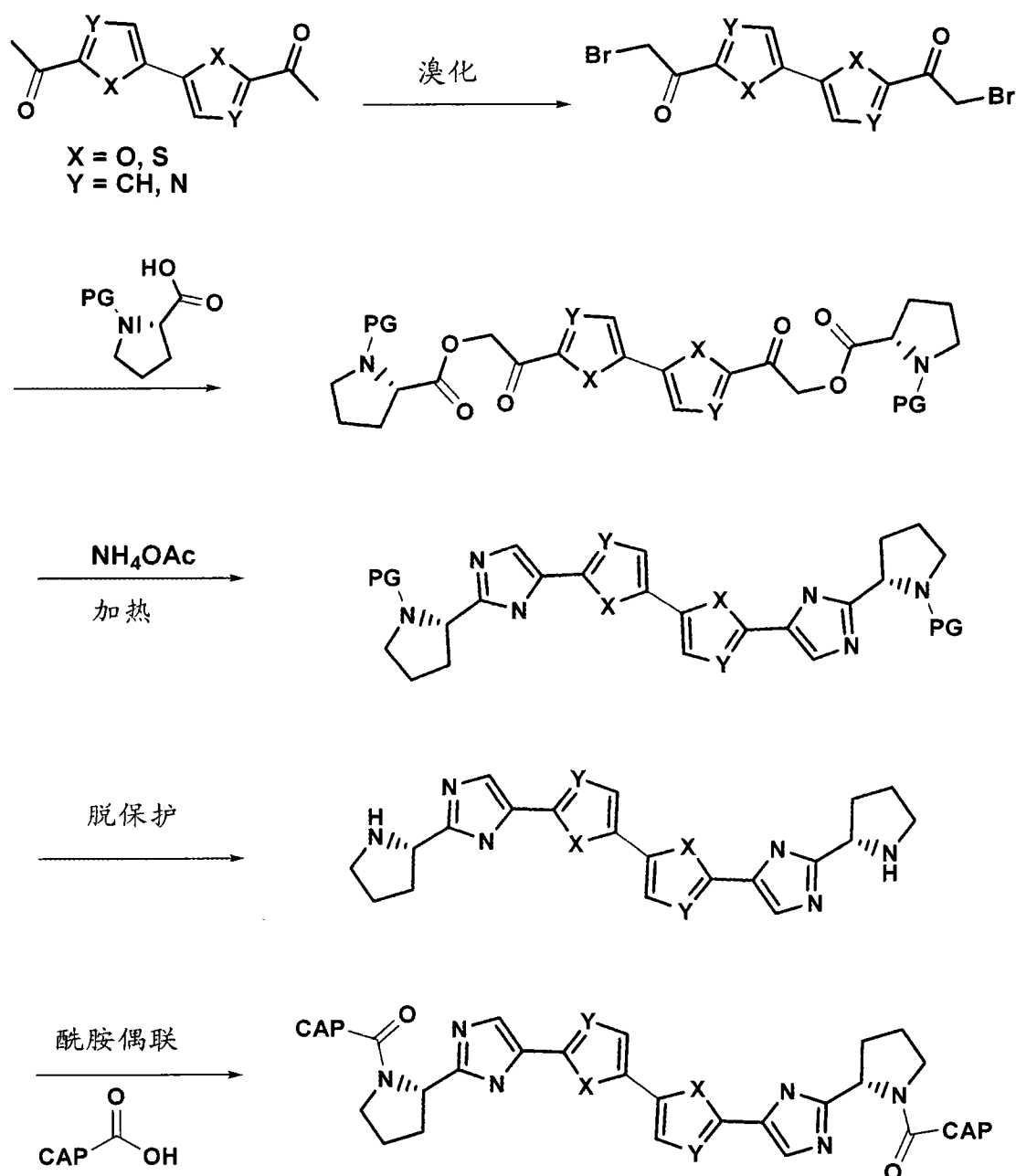
[0208] 起始原料可由商业来源获得或者通过本领域普通人员已知的已确立的文献方法来制备。

[0209] 实施例和制备方法

[0210] 本申请的实施例可以如下面的合成反应方案所示制得。或者,区域异构体可以使用合适的起始原料制得。

[0211] 反应方案 1

[0212]



[0213] 将 5,5'-二乙酰基-2,2'-联噻吩(或联呋喃)(可依据 Itahara, T. 等人, Synthesis, 255-256(1984) 中描绘的方法制得)、1,1'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二乙酮(可依据类似于 Masui, K. 等人, J. Am. Chem. Soc., 126(16):5074-5075(2004) 中描绘的方法制得)或 1'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二乙酮(可依据类似于 Romero, F. A. 等人, J. Med. Chem., 50:1058-1068(2007) 中描述的方法制得)溴化,然后用保护的(例如 BOC 或 CBz)脯氨酸酯化,能够形成酮基酯中间体。可以在高温下用乙酸铵将这些中间体环合成联咪唑化合物。可以在标准条件下将用于制备本申请分子的最终合成步骤脱保护,然后与已知羧酸进行标准酰胺偶联(例如 HATU、DEPBT、EDC 或 CDI)。

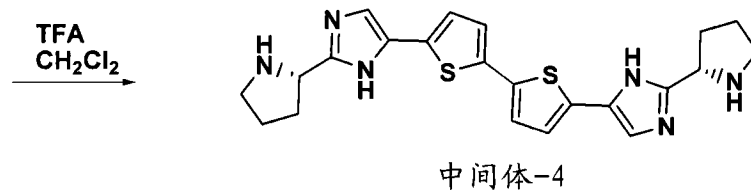
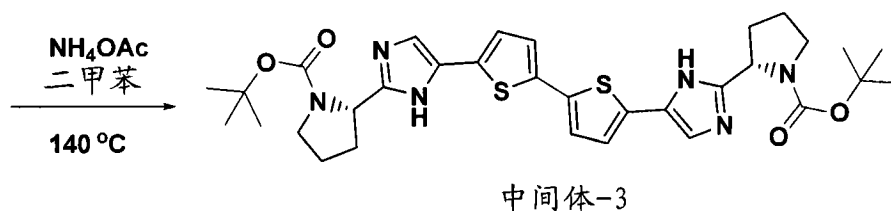
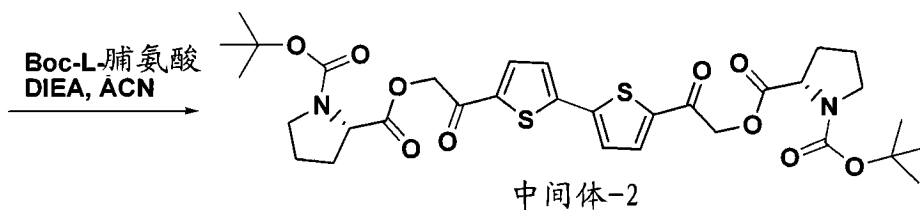
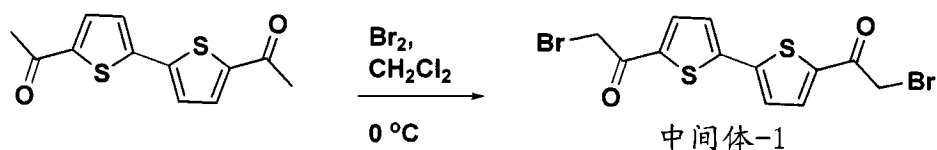
[0214] 纯度测定和低分辨率质谱分析在连接 Waters MICROMASS® ZQMS 系统的 Shimadzu LC 系统上进行。

[0215] 反应方案 2-4 中着重描述了关键中间体(即中间体-4、中间体-9 和中间体-16)

的合成,并且在反应方案 5 中描述了将这些中间体构建成实施例 1-20。

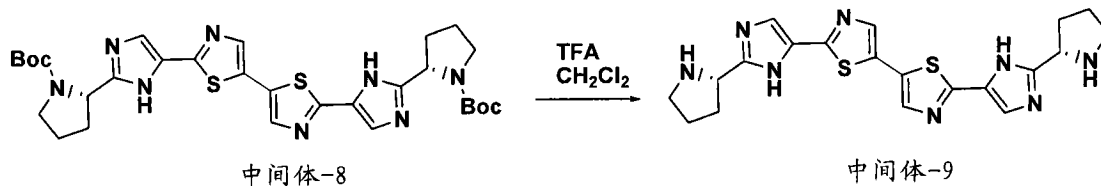
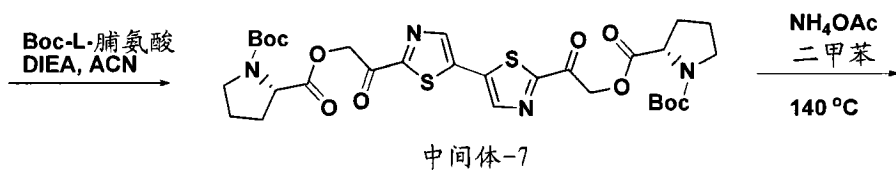
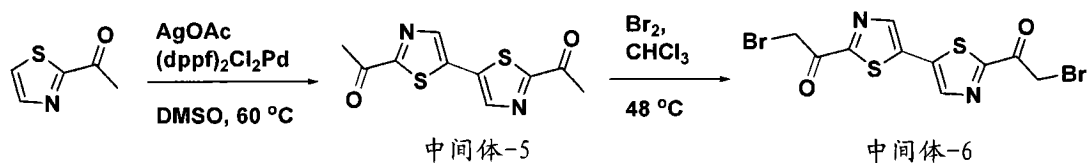
[0216] 反应方案 2

[0217]



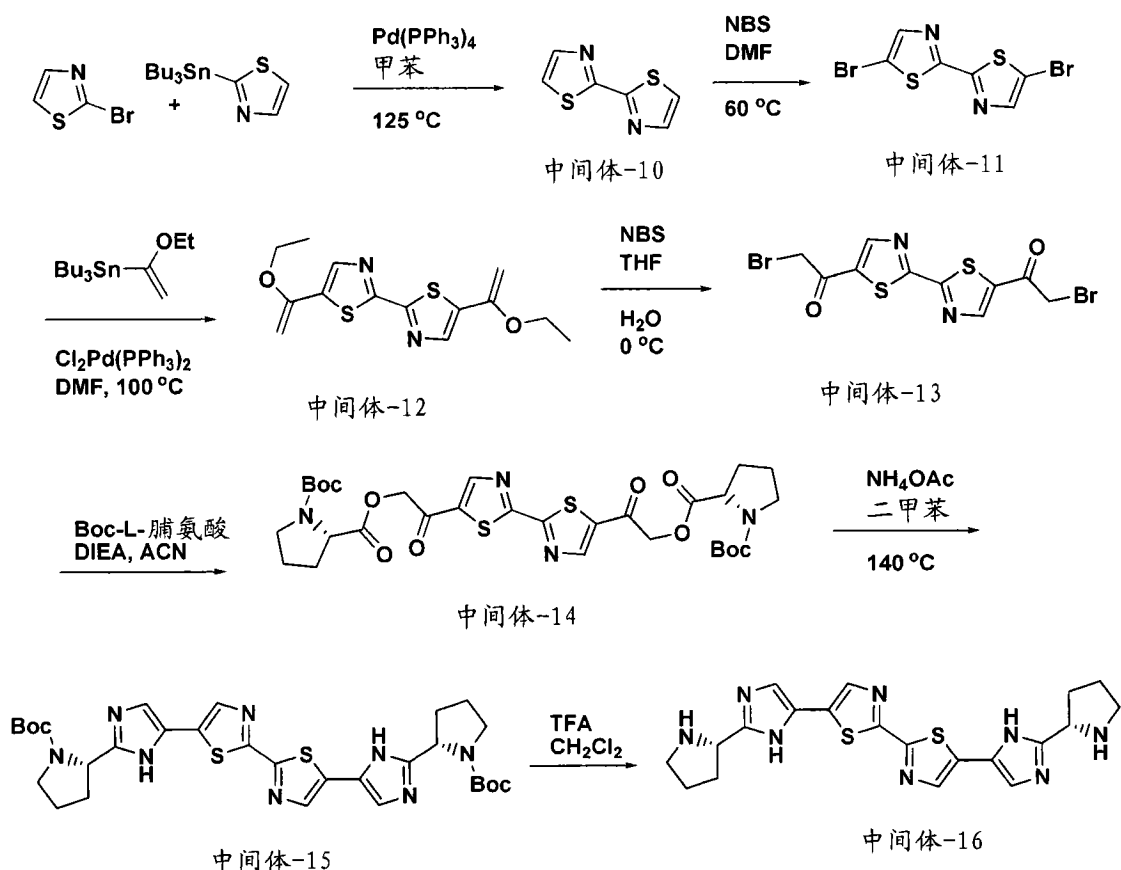
[0218] 反应方案 3

[0219]



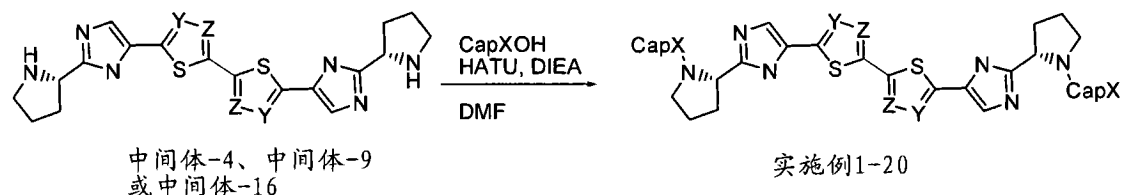
[0220] 反应方案 4

[0221]



[0222] 反应方案 5

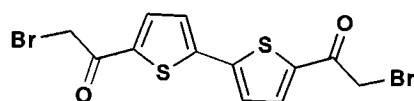
[0223]



[0224] 中间体 1

[0225] 1,1'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-溴乙酮)

[0226]



[0227] 在 0°C ，将溴 (0.270mL, 5.23mmol) 滴加到 1,1'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二乙酮 (1.31g, 5.23mmol) 在乙醚 (26.7mL) 和氯仿 (10.7mL) 内的搅拌着的溶液中。一旦加入完成，将该反应混合物在 0°C 搅拌 5 分钟，然后温热至室温，并搅拌 8 小时。在反应期间，加入甲醇以帮助溶解。将该反应浓缩至干，并且如通过 LCMS 所显示的主峰对应于原料和单溴化产物。将粗产物再次施以该反应条件，使用二氯甲烷 (50mL) 作为唯一溶剂。在室温 8 小时后，将该反应用四氢呋喃 (100mL) 稀释并浓缩。通过 LCMS，发现亮黄色固体粗产物是 1,1'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-溴乙酮)和三溴化产物 (2.90g) 的混合物。该产物无需纯化直接用于下一步骤。

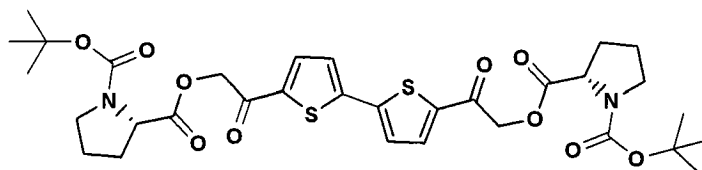
[0228] LC-MS 保留时间 2.88 分钟； m/z 409 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱

谱仪上记录的,该色谱仪装配有 PHENOMENEX[®] Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AVUV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 甲醇 /90% 水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90% 甲醇 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS[®] Platform 测定 MS 数据。

[0229] 中间体 2

[0230] (2S,2'-S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸' 2,2-2,2' -(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-氧代乙烷-2,1-二基)酯 1-叔丁基酯

[0231]



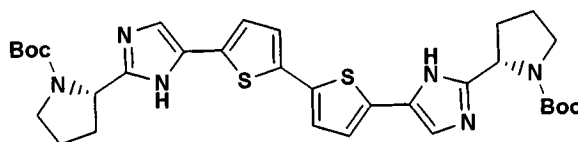
[0232] 在室温,将 DIEA (3.72mL, 21.3mmol) 加到 1,1'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-溴乙酮)粗产物(含有在前一反应中生成的三溴副产物)(2.90g, 7.11mmol) 和 Boc-L-脯氨酸 (3.82g, 17.8mmol) 在乙腈 (50mL) 内的搅拌着的浆液中。将该黄色/橙色浆液在室温搅拌 5 小时,并且将该反应混合物真空浓缩至干。通过柱色谱纯化该粗产物 (0-5% 甲醇 / 二氯甲烷)。收集含有所需产物的级份,并真空蒸发,获得了 (2S,2'-S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸' 2,2-2,2' -(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-氧代乙烷-2,1-二基)酯 1-叔丁基酯 (5.09g, 3.76mmol, 52.9% 收率, ~ 50% 纯度),为橙色泡沫状物。该产物无需纯化直接用于下一步骤。

[0233] LC-MS 保留时间 2.53 分钟; m/z 699 (MNa⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 PHENOMENEX[®] Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 甲醇 /90% 水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90% 甲醇 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS[®] Platform 测定 MS 数据。

[0234] 中间体 3

[0235] (2S,2'-S)-2,2'-(4,4'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(1H-咪唑-4,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0236]



[0237] 使用微波照射,将 (2S,2'-S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸' 2,2-2,2' -(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-氧代乙烷-2,1-二基)酯 1-叔丁基酯 (500mg, 0.739mmol, ~ 50% 纯度) 和 乙酸铵 (1.14g, 14.8mmol) 在二甲苯 (10mL) 中的溶液在 140℃ 加热 2 小时。将该反应混合物浓缩,过滤并通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 用 15-90% 乙腈 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱),将显示 (LCMS) 含有所需产物的级份经由

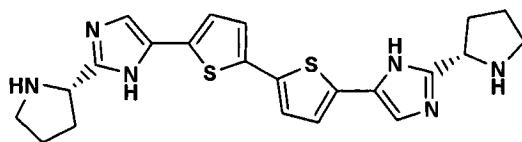
Strata XC MCX 柱过滤。用甲醇洗涤该柱,然后通过使用 2M 氨在甲醇中的溶液冲洗该柱将化合物从该柱上释放下来。将滤液浓缩,获得了 (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (62.3mg, 0.098mmol, 三步的收率为 13.2%), 为黄色油状物。

[0238] LC-MS 保留时间 1.25 分钟; m/z 637.0 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna C18 4.6×50mm S10 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7.21-7.34 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.10 (br s, 2H), 4.87 (br s, 2H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.48 (d, J = 6.1Hz, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.88-2.08 (m, 6H), 1.46 (br s, 5H), 1.14-1.31 (m, 13H)。

[0239] 中间体 4

[0240] 5'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑)

[0241]



[0242] 在室温将 TFA (1.0mL, 13mmol) 加到 (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (110mg, 0.173mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应混合物搅拌 2 小时,并浓缩。将残余物置于甲醇内,并经由 Strata XC MCX 柱过滤。用甲醇洗涤该柱。通过使用 2M 氨在甲醇中的溶液洗涤该柱将化合物从该柱上释放下来。将滤液减压蒸发,获得了 5'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑) (75mg, 0.17mmol, 99% 收率), 为橙色固体。

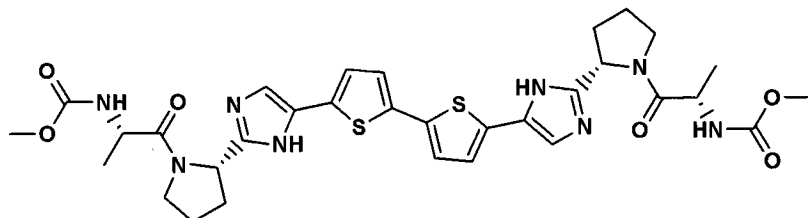
[0243] 将等分试样的该产物通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5 μ , 用 10-90% 乙腈 / 水 /10mmol 乙酸铵进行梯度洗脱), 将其余产物通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5 μ , 用 10-95% 乙腈 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了所需产物的 TFA 盐。

[0244] LC-MS 保留时间 0.80 分钟; m/z 439.9 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5 μ C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7.36 (s, 2H), 7.20 (d, J = 3.7Hz, 2H), 7.13 (d, J = 4.0Hz, 2H), 4.61 (t, J = 7.8Hz, 2H), 3.34-3.42 (m, 2H), 3.24-3.30 (m, 2H), 2.36-2.46 (m, 2H), 2.11-2.28 (m, 4H), 1.99-2.11 (m, 2H)。

[0245] 实施例 1

[0246] ((1S)-2-((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯

[0247]



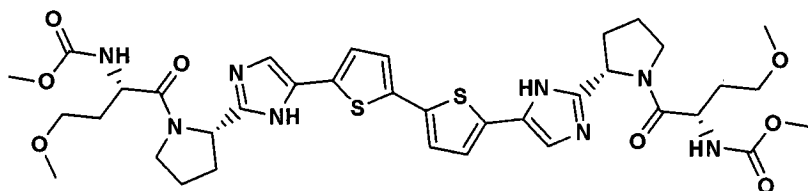
[0248] 在室温将 HATU(84mg, 0.22mmol) 加到 5'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑)(40mg, 0.092mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸(34mg, 0.23mmol) 和 DIEA(0.16mL, 0.92mmol) 在二甲基甲酰胺(3mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时, 用甲醇(2mL) 和水(2mL) 稀释, 并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物浓缩至干, 并且通过制备 HPLC 纯化(Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 使用 20-90% 乙腈/水/0.1% TFA 进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份真空浓缩, 并且通过制备 HPLC 再纯化(Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 使用 30-100% 乙腈/水/10mmol 乙酸铵进行梯度洗脱), 获得了所需化合物的游离碱。进行最终的制备 HPLC 纯化(Waters Sunfire C18 30×100mm 5u, 使用 10-100% 甲醇/水/0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了((1S)-2-((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐(1.7mg, 1.8 μmol, 2.0% 收率), 为黄色固体。

[0249] LC-MS 保留时间 0.89 分钟; m/z 694.9 (MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈/90% 水/0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈/10% 水/0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 7.72(s, 2H), 7.42(d, J = 4.0Hz, 2H), 7.36(d, J = 3.7Hz, 2H), 5.22(dd, J = 8.1, 6.0Hz, 2H), 4.47(q, J = 6.9Hz, 2H), 4.01-3.94(m, 2H), 3.81-3.87(m, 2H), 3.65(s, 6H), 2.48-2.56(m, 2H), 2.26-2.12(m, 6H), 1.32(d, J = 7.0, 6H)。

[0250] 实施例 2

[0251] ((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0252]



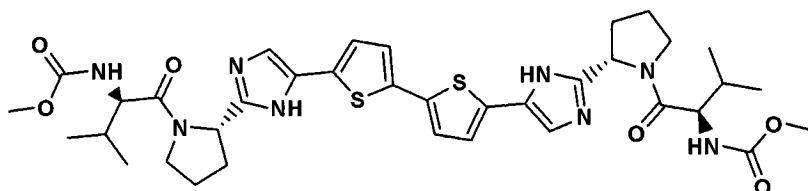
[0253] 在室温将 HATU (84mg, 0.22mmol) 加到 5,5'-二(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩 (40mg, 0.092mmol)、(S)-4-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸 (44mg, 0.23mmol) 和 DIEA (0.16mL, 0.92mmol) 在二甲基甲酰胺 (3mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时,用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释,并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物真空浓缩至干,并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 使用 20-90% 乙腈 / 水 / 0.1% TFA 进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份浓缩,并且通过制备 HPLC 再纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 使用 30-100% 乙腈 / 水 / 10mmol 乙酸铵进行梯度洗脱), 获得了所需化合物的游离碱。进行最终的制备 HPLC (Waters Sunfire C18 30×100mm 5u, 使用 10-85% 甲醇 / 水 / 0.1% TFA 进行梯度洗脱) 纯化, 获得了 ((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (18mg, 0.017mmol, 19% 收率), 为黄色固体。

[0254] LC-MS 保留时间 0.98 分钟; m/z 782.9 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AVUV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A / 0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A / 100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 / 90% 水 / 0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 / 10% 水 / 0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 7.70 (s, 2H), 7.41 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 5.27-5.21 (m, 2H), 4.57 (dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz, 2H), 3.92-4.06 (m, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 6H), 3.57-3.35 (m, 8H), 2.58-2.45 (m, 2H), 2.40-1.75 (m, 12H)。

[0255] 实施例 3

[0256] ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0257]



[0258] 在室温将 HATU (84mg, 0.22mmol) 加到 5'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑) (40mg, 0.092mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (40mg, 0.23mmol) 和 DIEA (0.16mL, 0.92mmol) 在二甲基甲酰胺 (3mL) 内的搅拌着的溶液好。将该反应搅拌 16 小时,用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释,并且搅拌 15 分钟。将该反

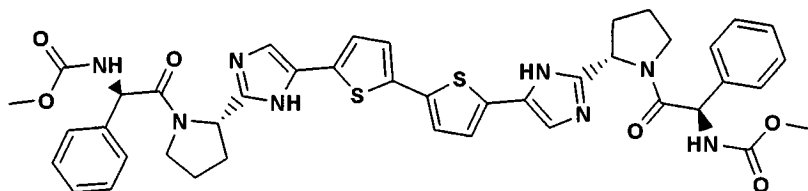
应混合物浓缩至干,并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u,使用 20-90%乙腈 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份浓缩,并且通过制备 HPLC 再纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm5u,使用 30-100%乙腈 / 水 /10mmol 乙酸铵进行梯度洗脱),获得了所需化合物的游离碱。进行最终的制备 HPLC(Waters Sunfire C18 30×100mm 5u,使用 10-85%甲醇 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱) 纯化,获得了 ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (21mg,0.021mmol,23%收率),为橙色固体。

[0259] LC-MS 保留时间 1.18 分钟;m/z 751.0(MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈 /90%水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90%乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(500MHz,MeOD-d₄) δ ppm 7.71(s,2H),7.46(d,J = 4.0Hz,2H),7.35(d,J = 4.0Hz,2H), 5.30-5.26(m,2H),4.24(d,J = 7.2Hz,2H),4.14-4.07(m,2H),3.86-3.77(m,2H),3.65(s, 6H),2.56-2.46(m,2H),2.24-2.14(m,6H),2.11-1.99(m,2H),1.02(t,J = 7.5Hz,12H)。

[0260] 实施例 4

[0261] (2,2'-联噻吩-5,5'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯

[0262]



[0263] 在室温将 HATU(84mg,0.22mmol) 加到 5'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑)(40mg,0.092mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸(48mg,0.23mmol) 和 DIEA(0.16mL,0.92mmol) 在二甲基甲酰胺(3mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时,用甲醇(2mL) 和水(2mL) 稀释,并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物真空浓缩至干,并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm5u,使用 20-90%乙腈 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份浓缩,并且通过制备 HPLC 再纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u,使用 30-100%乙腈 / 水 /10mmol 乙酸铵进行梯度洗脱),获得了所需化合物的游离碱。进行最终的制备 HPLC(Waters Sunfire C18 30×100mm 5u,使用 10-85%甲醇 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱) 纯化,获得了 (2,2'-联噻吩-5,5'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯的三氟乙酸盐(20mg,0.019mmol,20%收率),为黄色固体。

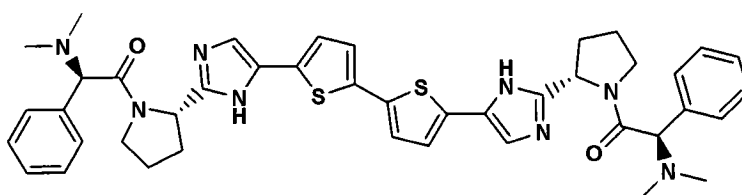
[0264] LC-MS 保留时间 1.28 分钟;m/z 818.9(MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液

相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.76(s, 2H), 7.51(d, J = 3.7Hz, 2H), 7.48-7.10(m, 12H), 5.50(s, 2H), 5.27(dd, J = 8.4, 3.8Hz, 2H), 4.06-3.98(m, 2H), 3.64(s, 6H), 2.43-2.34(m, 2H), 2.26-1.91(m, 8H)。

[0265] 实施例 5

[0266] (1R,1' R)-2,2' -(2,2' -联噻吩-5,5' -二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))二(N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺)

[0267]



[0268] 在室温将 HATU(84mg, 0.22mmol) 加到 5' -(2,2' -联噻吩-5,5' -二基)二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑)(40mg, 0.092mmol)、(R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酸盐(49mg, 0.23mmol) 和 DIEA(0.16mL, 0.92mmol) 在二甲基甲酰胺(3mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时,用甲醇(2mL) 和水(2mL) 稀释,并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物浓缩至干,并且通过制备 HPLC 纯化(Waters Sunfire C18 柱 30×150mm5u, 使用 20-90% 乙腈 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份真空浓缩,并且通过制备 HPLC 再纯化(Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 使用 30-100% 乙腈 / 水 /10mmol 乙酸铵进行梯度洗脱),获得了所需化合物的游离碱。进行最终的制备 HPLC 纯化(Waters Sunfire C18 30×100mm 5u, 使用 10-85% 甲醇 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱),获得了(1R,1' R)-2,2' -(2,2' -联噻吩-5,5' -二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))二(N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺)的三氟乙酸盐(14mg, 0.011mmol, 13% 收率),为橙色固体。

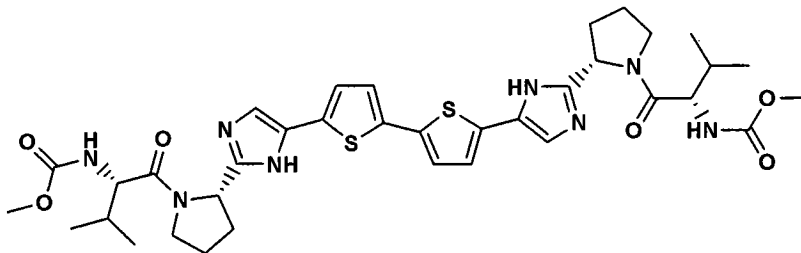
[0269] LC-MS 保留时间 0.90 分钟;m/z 759.0(MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.53-7.70(m, 10H), 7.51(s, 2H), 7.32(d, J = 4.0Hz, 2H), 7.24(d, J = 3.7Hz, 2H), 5.34-5.32(m, 2H), 5.19(dd, J = 8.1, 4.1Hz, 2H), 4.02-3.96(m, 2H), 2.78(br s, 12H), 2.58-2.03(m, 8H), 1.95-1.87(m, 2H)。

[0270] 实施例 6

[0271] ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(5' -(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲

基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0272]



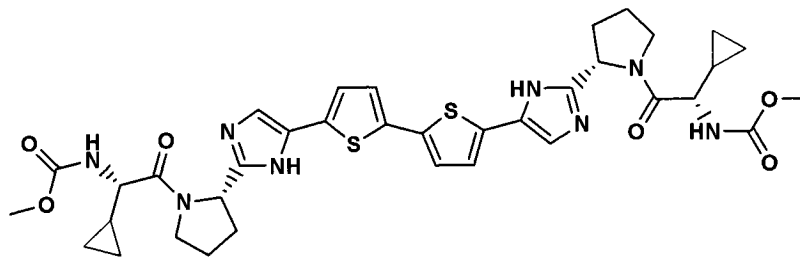
[0273] 在室温将 HATU (84mg, 0.22mmol) 加到 5'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑) (40mg, 0.092mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (40mg, 0.23mmol) 和 DIEA (0.16mL, 0.92mmol) 在二甲基甲酰胺 (3mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时, 用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释, 并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物浓缩至干, 并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 使用 20-90% 乙腈 / 水 / 0.1% TFA 进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份浓缩, 并且通过制备 HPLC 再纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 使用 30-100% 乙腈 / 水 / 10mmol 乙酸铵进行梯度洗脱), 获得了所需化合物的游离碱。进行最终的制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 30×100mm 5u, 使用 10-85% 甲醇 / 水 / 0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (13mg, 0.012mmol, 13% 收率), 为黄色固体。

[0274] LC-MS 保留时间 1.10 分钟; m/z 751.0 (MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A / 0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A / 100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 / 90% 水 / 0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 / 10% 水 / 0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR (500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 7.72 (s, 2H), 7.41 (d, J = 4.0Hz, 2H), 7.35 (d, J = 4.0Hz, 2H), 5.21-5.15 (m, 2H), 4.22 (d, J = 7.3Hz, 2H), 4.08 (br s, 2H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.32-2.22 (m, 2H), 2.20-1.98 (m, 6H), 1.00-0.85 (m, 12H)。

[0275] 实施例 7

[0276] (2,2'-联噻吩-5,5'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-1-环丙基-2-氧代-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯

[0277]



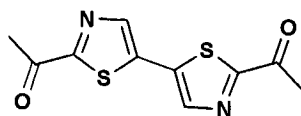
[0278] 在室温将 HATU (77mg, 0.20mmol) 加到 5'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基)二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑) (37mg, 0.085mmol)、(S)-2-环丙基-2-(甲氧基羰基)乙酸 (37mg, 0.21mmol) 和 DIEA (0.15mL, 0.85mmol) 在二甲基甲酰胺 (3mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 24 小时, 用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释, 并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物真空浓缩至干, 并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 使用 20-90% 乙腈 / 水 / 0.1% TFA 进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份浓缩, 并且通过制备 HPLC 再纯化 (Waters Sunfire C18 30×100mm 5u, 使用 10-85% 甲醇 / 水 / 0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 (2,2'-联噻吩-5,5'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-1-环丙基-2-氧代-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯的三氟乙酸盐 (4.0mg, 0.0037mmol, 4.4% 收率), 为橙色固体。

[0279] LC-MS 保留时间 1.02 分钟; m/z 747.0 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A / 0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A / 100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 / 90% 水 / 0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 / 10% 水 / 0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 7.74 (s, 2H), 7.44 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 5.24-5.19 (m, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.29-2.05 (m, 6H), 1.17-1.05 (m, 2H), 0.63-0.29 (m, 8H)。

[0280] 中间体 5

[0281] 1,1'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二乙酮

[0282]



[0283] 将乙酸银 (4.0mL, 79mmol) 加到 [1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁] 二氯化钯 (II) (0.970g, 1.18mmol) 和 1-(噻唑-2-基)乙酮 (5.0g, 39mmol) 在二甲亚砜 (235mL) 内的搅拌着的溶液中。用氮气吹扫该反应, 并且在 60°C 加热 8 小时。将该反应混合物冷却, 经由 CELITE® 过滤, 并用二氯甲烷和水洗涤。分离各层, 并将有机层浓缩至干。将粗产物以干燥形式加载到硅胶上, 通过快速色谱纯化 (用 0-10% 甲醇在二氯甲烷中的混合物进行梯度洗脱), 获得了 1,1'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二乙酮 (1.2g), 为棕色固体。

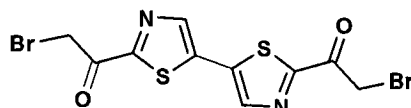
[0284] LC-MS 保留时间 1.54 分钟; m/z 252.8 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A / 0%

溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.62 (s, 2H), 2.66 (s, 6H)。

[0285] 中间体 6

[0286] 1,1'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二(2-溴乙酮)

[0287]



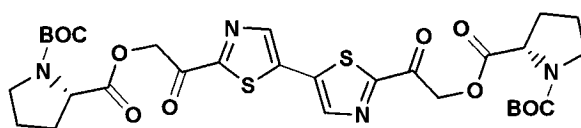
[0288] 将溴 (0.27mL, 5.2mmol) 加到 1,1'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二乙酮 (1.00g, 3.96mmol) 在氯仿 (40mL) 内的搅拌着的溶液中, 将该反应在 48°C 加热 3 小时。以 1 小时的定期添加时间间隔再加入溴 (2×200mg, 2.50mmol), 然后将该反应在 48°C 搅拌 1 小时 (总反应时间 = 5 小时)。将该反应浓缩, 获得了含有 1,1'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二(2-溴乙酮)的粗产物混合物 (LCMS 显示 1 : 2 : 1 的单 : 二 : 三-溴化产物比例) (1.62g)。其不用纯化直接用于下一步骤。

[0289] LC-MS 保留时间 1.90 分钟; m/z 409.0 (MH⁻)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna C18 4.6×50mm S10 column, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% 乙腈 /95% 水 /10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 95% 乙腈 /5% 水 /10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。

[0290] 中间体 7

[0291] (2S,2'-S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸' 2,2-2,2'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二(2-氧代乙烷-2,1-二基)酯 1-叔丁基酯

[0292]



[0293] 在室温将 DIEA (3.46mL, 19.8mmol) 加到 1,1'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二(2-溴乙酮)粗产物 (1.62g) 和 Boc-L-脯氨酸 (3.41g, 15.8mmol) 在乙腈 (10mL) 内的搅拌着的溶液中。将该黑色浆液搅拌 6 小时, 真空浓缩至干, 并且在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用 1M HCl 和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 获得了含有 (2S,2'-S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸' 2,2-2,2'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二(2-氧代乙烷-2,1-二基)酯 1-叔丁基酯的混合物粗产物 (1.71g), 为棕色固体。该产物不用进一步纯化而直接使用。

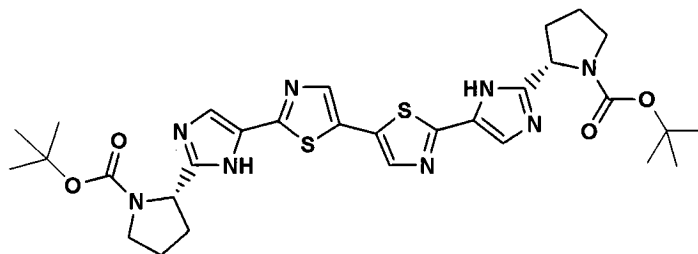
[0294] LC-MS 保留时间 2.78 分钟; m/z 701.0 (MNa⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟

的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈 /90%水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90%乙腈 /10%水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。

[0295] 中间体 8

[0296] (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-联-1,3-噻唑-2,2'-二基二(1H-咪唑-5,2-二基))二(1-吡咯烷甲酸)二叔丁酯

[0297]



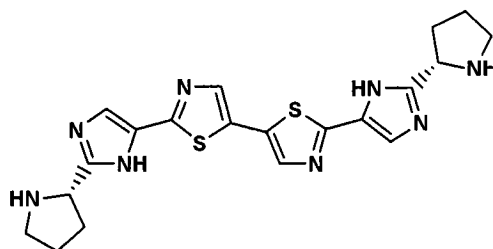
[0298] 使用微波照射,将 (2S,2'-S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸' 2,2-2,2'-(5,5'-联噻唑-2,2'-二基)二(2-氧代乙烷-2,1-二基)酯 1-叔丁基酯粗产物 (500mg) 和乙酸铵 (1.14g, 14.7mmol) 在二甲苯 (10mL) 中的搅拌着的溶液在 140℃ 加热 2 小时。将该反应浓缩,通过柱色谱纯化 (0-70%丙酮 / 己烷)。收集含有所需产物的级份,并真空蒸发,获得了 (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-联-1,3-噻唑-2,2'-二基二(1H-咪唑-5,2-二基))二(1-吡咯烷甲酸)二叔丁酯 (377mg, 0.590mmol, 三步的收率为 46.8%), 为橙色固体。

[0299] LC-MS 保留时间 1.27 分钟; m/z 639.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈 /90%水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90%乙腈 /10%水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.12 (br s, 2H), 7.98 (br s, 2H), 5.11-4.97 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 2.55-2.41 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 6H), 1.47 (br s, 9H), 1.27 (br s, 9H)。

[0300] 中间体 9

[0301] 2,2'-(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-5,5'-联-1,3-噻唑

[0302]



[0303] 在室温将 TFA (2mL, 26.0mmol) 加到 (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-联-1,3-噻唑-2,2'-二基二(1H-咪唑-5,2-二基))二(1-吡咯烷甲酸)二叔丁酯 (450mg, 0.704mmol) 在二氯甲烷 (15mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应混合物搅拌 2 小时,再加入 TFA (2mL, 26.0mmol), 将该混合物再搅拌 2 小时。将该反应真空浓缩,将残余物溶解在甲醇中,并经由

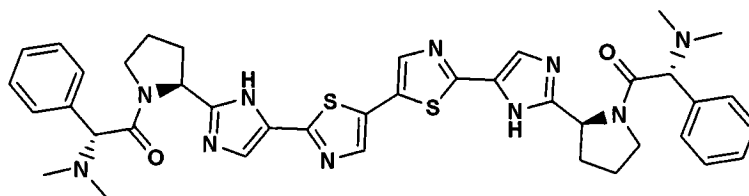
Strata XC MCX 柱过滤。用甲醇洗涤该柱,然后通过使用 2M 氨在甲醇中的溶液洗涤来将化合物从该柱上释放下来。将滤液减压蒸发,获得了 2,2'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-5,5'-联-1,3-噻唑 (181mg),为橙色固体。

[0304] LC-MS 保留时间 0.66 分钟; m/z 439.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, MeOD- d_4) δ ppm 7.99 (s, 2H), 7.81 (s, 2H), 4.91-4.87 (m, 2H), 3.62-3.55 (m, 2H), 3.52-4.45 (m, 2H), 2.61-2.52 (m, 2H), 2.40-2.18 (m, 6H)。

[0305] 实施例 8

[0306] (1R,1' R)-2,2'-(5,5'-联-1,3-噻唑-2,2'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))二(N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺)

[0307]



[0308] 在室温将 HATU (66mg, 0.17mmol) 加到 2,2'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-5,5'-联-1,3-噻唑的 TFA 盐 (40mg, 0.045mmol)、(R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酸盐酸盐 (39mg, 0.18mmol) 和 DIEA (0.078mL, 0.45mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 3 小时,用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释,并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物真空浓缩至干,并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 用 10-80% 乙腈 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份浓缩,获得了 (1R,1' R)-2,2'-(5,5'-联-1,3-噻唑-2,2'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))二(N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺)的三氟乙酸盐 (18mg, 0.015mmol, 34% 收率),为橙色固体。

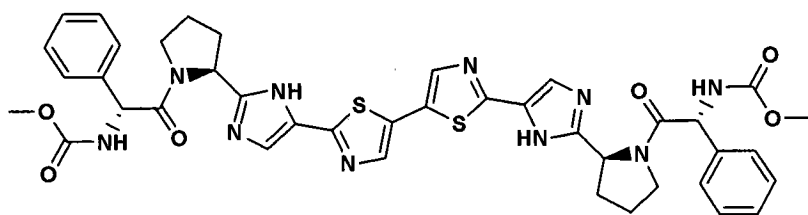
[0309] LC-MS 保留时间 1.23 分钟; m/z 761.2 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 X-bridge C18 4.6×30mm 5u 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 5% 甲醇 /95% 水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 95% 甲醇 /5% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8.04-7.98 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 8H), 7.28-7.15 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.27-5.17 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 2H), 3.18-3.11 (m, 2H), 2.87 (br s, 12H), 2.27-2.02 (m, 6H), 1.95-1.87 (m, 2H)。

[0310] 实施例 9

[0311] (5,5'-联-1,3-噻唑-2,2'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷

二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯

[0312]



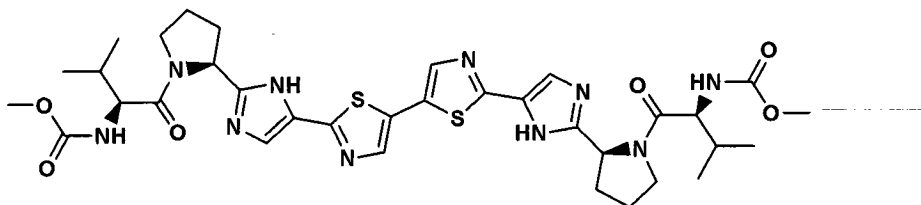
[0313] 在室温将 HATU (66mg, 0.17mmol) 加到 2,2'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-5,5'-联-1,3-噻唑的 TFA 盐 (40mg, 0.045mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸 (37mg, 0.18mmol) 和 DIEA (0.078mL, 0.45mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 3 小时,用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释,并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物浓缩至干,并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u,用 10-80%乙腈/水/0.1% TFA 进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份真空浓缩,并且通过制备 HPLC 再纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×100mm 5u,使用 10-100%甲醇/水/0.1% TFA 进行梯度洗脱),获得了 (5,5'-联-1,3-噻唑-2,2'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯的三氟乙酸盐 (16mg, 0.015mmol, 33% 收率),为橙色固体。

[0314] LC-MS 保留时间 1.75 分钟; m/z 819.5(MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna C18 4.6×30mm 10u 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 5%乙腈/95%水/10mM 乙酸铵,并且溶剂 B 是 95%乙腈/5%水/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.21-8.08(m, 2H), 7.98(s, 2H), 7.51-7.31(m, 10H), 7.16-6.99(m, 2H), 5.52(s, 2H), 5.25(dd, J = 8.1, 3.2Hz, 2H), 4.06-3.99(m, 2H), 3.66(s, 6H), 2.38-2.21(m, 2H), 2.21-2.07(m, 4H), 2.02-1.82(m, 2H)。

[0315] 实施例 10

[0316] ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0317]



[0318] 在室温将 HATU (66mg, 0.17mmol) 加到 2,2'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-5,5'-联-1,3-噻唑的 TFA 盐 (40mg, 0.045mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (31mg, 0.18mmol) 和 DIEA (0.078mL, 0.45mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 3 小时,用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释,并且搅拌 15

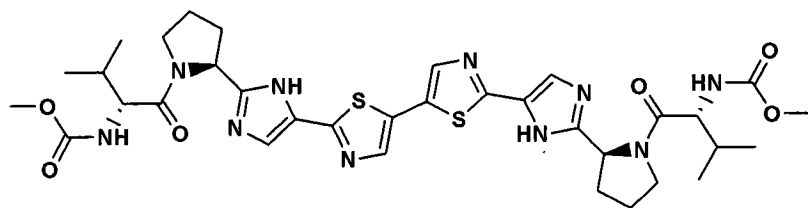
分钟。将该反应混合物真空浓缩至干,并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 用 10-80% 乙腈 / 水 / 0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2'-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (23mg, 0.023mmol, 52% 收率), 为黄色固体。

[0319] LC-MS 保留时间 1.85 分钟; m/z 753.5 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 X-bridge C18 4.6×30mm 5u 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% 甲醇 / 95% 水 / 0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 95% 甲醇 / 5% 水 / 0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.08 (s, 2H), 7.93 (s, 2H), 5.22-5.17 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 4.09-4.01 (m, 2H), 3.91-3.82 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.52-2.41 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 2H), 2.22-2.09 (m, 4H), 2.08-1.99 (m, 2H), 0.95 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)。

[0320] 实施例 11

[0321] ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(2'-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0322]



[0323] 在室温将 HATU (66mg, 0.17mmol) 加到 2,2'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-5,5'-联-1,3-噻唑的 TFA 盐 (40mg, 0.045mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (31.3mg, 0.179mmol) 和 DIEA (0.078mL, 0.45mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 3 小时, 用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释, 并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物真空浓缩至干, 并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 用 10-80% 乙腈 / 水 / 0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(2'-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (16mg, 0.016mmol, 36% 收率), 为橙色固体。

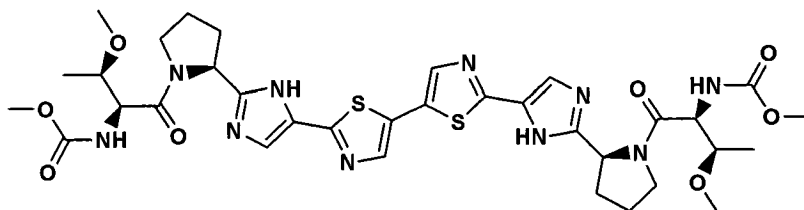
[0324] LC-MS 保留时间 2.24 分钟; m/z 753.2 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna C18 4.6×50mm S10 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 甲醇 / 90% 水 / 0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 甲

醇 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS ® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.11(s, 2H), 7.96(s, 2H), 5.30-5.29(m, 2H), 4.25(d, J = 7.3Hz, 2H), 4.12-4.01(m, 2H), 3.84-3.76(m, 2H), 3.68(s, 6H), 2.52-2.43(m, 2H), 2.26-2.20(m, 6H), 2.09-1.99(m, 2H), 1.05-0.95(m, 12H)。

[0325] 实施例 12

[0326] ((1S, 2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2'-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0327]



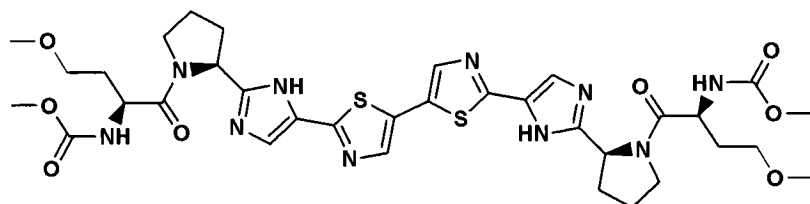
[0328] 在室温将 HATU(66mg, 0.17mmol) 加到 2,2'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-5,5'-联-1,3-噻唑的 TFA 盐(40mg, 0.045mmol)、(2S, 3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸(34mg, 0.18mmol) 和 DIEA(0.078mL, 0.45mmol) 在二甲基甲酰胺(2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 3 小时, 用甲醇(2mL) 和水(2mL) 稀释, 并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物真空浓缩至干, 并且通过制备 HPLC 纯化(Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 用 10-80% 乙腈 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 ((1S, 2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2'-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐(17mg, 0.017mmol, 37% 收率), 为黄色固体。

[0329] LC-MS 保留时间 1.51 分钟; m/z 785.3(MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX ® Luna C18 4.6×50mm S10 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 2 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 以及 3 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 甲醇 /90% 水 /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 甲醇 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS ® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.14(s, 2H), 8.04(s, 2H), 5.27-5.21(m, 2H), 4.49(d, J = 4.6Hz, 2H), 4.07-4.00(m, 2H), 3.94-3.84(m, 4H), 3.66(s, 12H), 2.56-2.46(m, 2H), 2.33-2.09(m, 6H), 1.14(d, J = 6.1Hz, 6H)。

[0330] 实施例 13

[0331] ((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2'-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0332]



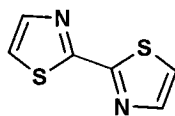
[0333] 在室温将 HATU (66mg, 0.17mmol) 加到 2,2'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-5,5'-联-1,3-噻唑的 TFA 盐 (40mg, 0.045mmol)、(S)-4-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸 (34mg, 0.18mmol) 和 DIEA (0.078mL, 0.45mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 5 小时, 用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释, 并且搅拌 15 分钟。将该反应混合物浓缩至干, 并且通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 用 10-85% 乙腈 / 水 / 0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 ((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2'-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (14mg, 0.014mmol, 31% 收率), 为黄色固体。

[0334] LC-MS 保留时间 1.98 分钟; m/z 785.3 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna C18 4.6×50mm S10 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 甲醇 / 90% 水 / 0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 甲醇 / 10% 水 / 0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR (500MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8.09 (s, 2H), 7.94 (s, 2H), 5.23 (dd, $J = 7.6, 4.6$ Hz, 2H), 4.58 (dd, $J = 8.4, 4.7$ Hz, 2H), 4.02-3.95 (m, 2H), 3.94-3.86 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 3.55-3.44 (m, 6H), 3.35-3.32 (m, 4H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.31-2.02 (m, 8H), 1.91-1.78 (m, 2H)。

[0335] 中间体 10

[0336] 2,2'-联噻唑

[0337]



[0338] 将 2-溴噻唑 (2.85g, 17.4mmol)、2-(三丁基甲锡烷基)噻唑 (5.00g, 13.4mmol) 和四-三苯基磷钯 (0.77g, 0.67mmol) 在甲苯 (120mL) 中的溶液在真空下脱气几分钟, 用氮气回填, 并且在密封的耐压容器中于 125℃ 加热 48 小时。将粗的反应混合物浓缩, 并且通过柱色谱纯化残余物 (0-30% 乙酸乙酯 / 己烷), 获得了 2,2'-联噻唑 (2.21g, 12.5mmol, 93% 收率), 为白色固体。

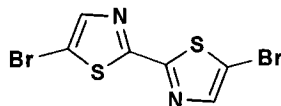
[0339] LC-MS 保留时间 1.17 分钟; m/z 168.8 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 / 90% 水 / 0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 / 10%

水/0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ ppm 7.90(d, J = 3.3Hz, 2H), 7.45(d, J = 3.3Hz, 2H)。

[0340] 中间体 11

[0341] 5,5' - 二溴 -2,2' - 联噻唑

[0342]



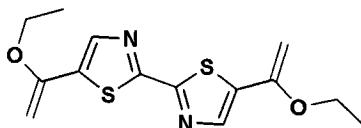
[0343] 将 2,2' - 联噻唑 (1.50g, 8.92mmol)、N- 溴琥珀酰亚胺 (6.53g, 35.7mmol) 和二甲基甲酰胺 (89mL) 的搅拌着的溶液在 60℃ 加热 8 小时。再加入 N- 溴琥珀酰亚胺 (2.0g, 11mmol), 将该混合物在 60℃ 搅拌 3 小时。将该反应混合物用水 (50mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (3×) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。粗产物用甲醇研制, 获得了 5,5' - 二溴 -2,2' - 联噻唑 (1.93g, 5.93mmol, 66.5% 收率), 为白色固体。

[0344] LC-MS 保留时间 2.71 分钟; m/z 324.8, 326.8, 328.8 (1 : 2 : 1) (MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.11(s, 2H)。

[0345] 中间体 12

[0346] 5,5' - 二 (1- 乙氧基乙烯基) -2,2' - 联噻唑

[0347]



[0348] 在氮气下, 将三丁基 (1- 乙氧基乙烯基) 锡 (0.425mL, 1.26mmol) 和二氯二 (三苯基膦) - 钯 (II) (21.5mg, 0.031mmol) 加到 5,5' - 二溴 -2,2' - 联噻唑 (200mg, 0.613mmol) 在二甲基甲酰胺 (4mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应混合物在 100℃ 加热 2 小时。将该反应冷却, 用乙醚和氟化钾水溶液 (0.5g 在 5mL 水中的溶液) 稀释。将该混合物在室温剧烈搅拌 1 小时, 将这两相经由 CELITE® 过滤, 然后分离。将有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。将粗产物通过柱色谱纯化 (0-30% 乙酸乙酯在己烷中的混合物), 获得了 5,5' - 二 (1- 乙氧基乙烯基) -2,2' - 联噻唑 (181mg, 0.587mmol, 96% 收率), 为黄色固体。

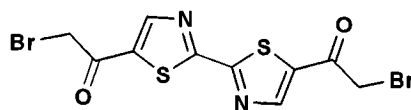
[0349] LC-MS 保留时间 3.06 分钟; m/z 309.0 (MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.95(s, 2H), 4.69(d, J = 3.1Hz, 2H), 4.32(d, J = 3.1Hz, 2H), 3.95(q, J =

6. 7Hz, 4H), 1. 36-1. 48 (m, 6H).

[0350] 中间体 13

[0351] 1,1' - (2,2' - 联噻唑 -5,5' - 二基) 二 (2- 溴乙酰)

[0352]



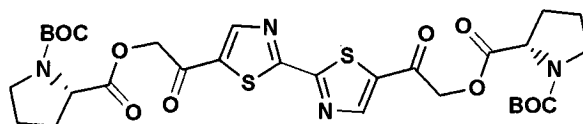
[0353] 在 0℃将 N- 溴琥珀酰亚胺 (209mg, 1. 174mmol) 一次性加到 5,5' - 二 (1- 乙氧基乙烯基) -2,2' - 联噻唑 (181mg, 0. 587mmol) 在四氢呋喃 (3. 4mL) 和水 (1mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应混合物在 0℃搅拌 1 小时,用水 (25mL) 和乙酸乙酯 (25mL) 稀释,并分离各相。将水层用乙酸乙酯萃取,并且将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,获得了 1,1' - (2,2' - 联噻唑 -5,5' - 二基) 二 (2- 溴乙酰) 粗产物 (241mg),为黄色固体。将该产物不用进一步纯化直接用于下一步骤。

[0354] LC-MS 保留时间 1. 84 分钟 ;m/z 408. 8 (MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna C18 3. 0×50mm S10column,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 5%乙腈 /95%水 /10mM 乙酸铵,并且溶剂 B 是 95%乙腈 /5%水 /10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。

[0355] 中间体 14

[0356] (2S,2' S)- 二吡咯烷 -1,2- 二甲酸' 2,2-2,2' - (2,2' - 联噻唑 -5,5' - 二基) 二 (2- 氧代乙烷 -2,1- 二基) 酯 1- 叔丁基酯

[0357]



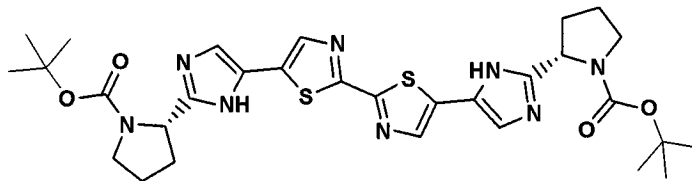
[0358] 在室温将 DIEA (0. 513mL, 2. 94mmol) 加到 1,1' - (2,2' - 联噻唑 -5,5' - 二基) 二 (2- 溴乙酰) 粗产物 (241mg, 0. 588mmol) 和 Boc-L- 脯氨酸 (506mg, 2. 35mmol) 在乙腈 (10mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应混合物在室温搅拌 5 小时,浓缩并在乙酸乙酯与饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用 1M HCl 和盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,获得了含有 (2S,2' S)- 二吡咯烷 -1,2- 二甲酸' 2,2-2,2' - (2,2' - 联噻唑 -5,5' - 二基) 二 (2- 氧代乙烷 -2,1- 二基) 酯 1- 叔丁基酯的棕色固体粗产物 (342mg)。将该产物不用进一步纯化直接用于下一步骤。

[0359] LC-MS 保留时间 2. 68 分钟 ;m/z 701. 2 (MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4. 6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈 /90%水 /0. 1% TFA,并且溶剂 B 是 90%乙腈 /10%水 /0. 1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。

[0360] 中间体 15

[0361] (2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷甲酸叔丁酯

[0362]



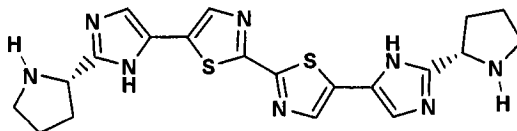
[0363] 使用微波照射,将(2S,2'-S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸'2,2-2,2'-(2,2'-联噻唑-5,5'-二基)二(2-氧代乙烷-2,1-二基)酯1-叔丁基酯粗产物(342mg)和乙酸铵(1.81g,23.5mmol)在二甲苯(10mL)内的搅拌着的溶液在140℃加热2小时。将该反应混合物真空浓缩,并且通过柱色谱纯化残余物(10-80%丙酮/己烷)。将合并的含有所需产物的级份浓缩,并进一步使用制备HPLC纯化(Waters Sunfire C18柱30×150mm 5u,使用20-100%乙腈/水/0.1%TFA进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份经由Strata XC MCX柱过滤。用甲醇洗涤该柱,并且通过使用2M氨在甲醇中的溶液洗涤该柱来将化合物从该柱上释放下来。将滤液减压蒸发,获得了(2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷甲酸叔丁酯(65mg,0.10mmol,三步的收率为17%),为黄色固体和游离碱。

[0364] LC-MS 保留时间 1.18 分钟;m/z 639.2(MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈/90%水/0.1%TFA,并且溶剂 B 是 90%乙腈/10%水/0.1%TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.04(s, 2H), 7.47(br s, 2H), 4.88(d, J = 7.3Hz, 2H), 3.63-3.77(m, 2H), 3.51(dd, J = 9.8, 5.8Hz, 2H), 2.39(d, J = 4.6Hz, 2H), 1.88-2.08(m, 6H), 1.47(br s, 6H), 1.24-1.37(m, 12H)。

[0365] 中间体 16

[0366] 5,5'-(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑

[0367]



[0368] 将 TFA(1.0mL,13mmol) 加到 (2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(叔丁氧基羰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷甲酸叔丁酯(55mg,0.086mmol)在二氯甲烷(5mL)内的搅拌着的溶液中,并且将该反应混合物在室温搅拌2小时。在真空下除去挥发物,将粗产物通过制备HPLC纯化(Waters Sunfire C18柱30×150mm 5u,用10-100%乙腈/水/0.1%TFA进行梯度洗脱)。将含有所需产物的级份经由Strata XC MCX柱过滤。用甲醇洗涤该柱,并且通过使用2M氨在甲醇中的溶液洗涤该柱来将化合物从该柱上释放下来。将滤液减压蒸发,获得了5,5'-(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑

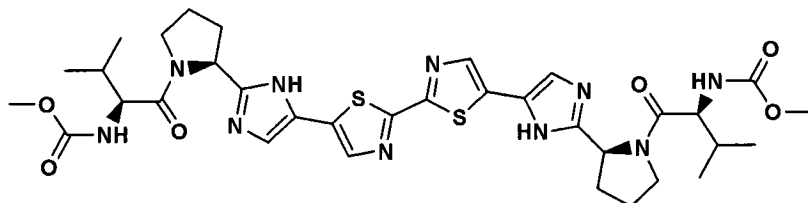
(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑(39mg, 0.085mmol, 99% 收率), 为橙色固体。

[0369] LC-MS 保留时间 0.72 分钟; m/z 439.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AVUV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.03 (s, 2H), 7.58 (s, 2H), 4.90-4.80 (m, 2H), 3.54-3.36 (m, 4H), 2.54-2.42 (m, 2H), 2.35-2.07 (m, 6H)。

[0370] 实施例 14

[0371] ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0372]



[0373] 在室温将 HATU (135mg, 0.356mmol) 加到 5,5'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑 (40mg, 0.091mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (64mg, 0.37mmol) 和 DIEA (0.16mL, 0.91mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时, 用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释, 搅拌 15 分钟并真空浓缩至干。将粗产物通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 用 10-80% 乙腈 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (46mg, 0.046mmol, 50% 收率), 为黄色固体。

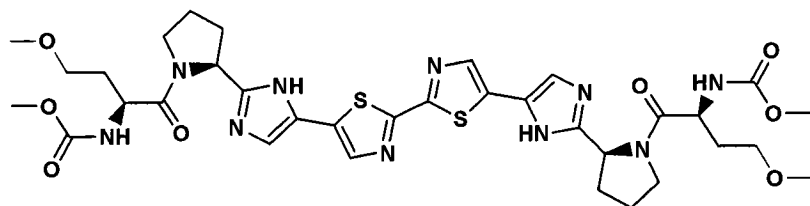
[0374] LC-MS 保留时间 1.04 分钟; m/z 753.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.19 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 5.23-5.17 (m, 2H), 4.23 (d, J = 7.3Hz, 2H), 4.13-4.01 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.66 (s, 6H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.38-1.98 (m, 8H), 0.94 (d, J = 6.8Hz, 6H), 0.91 (d, J = 6.8Hz, 6H)。

[0375] 实施例 15

[0376] ((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲

基-L-高丝氨酸基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0377]



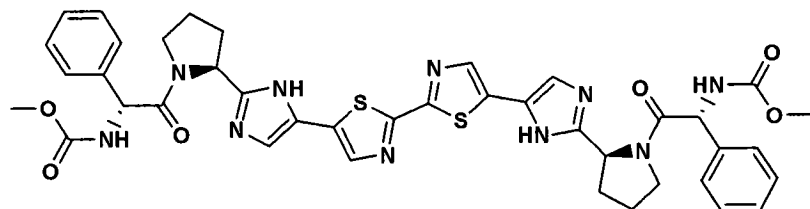
[0378] 在室温将 HATU (135mg, 0.356mmol) 加到 5,5'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑 (40mg, 0.091mmol)、(S)-4-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸 (69.7mg, 0.365mmol) 和 DIEA (0.16mL, 0.91mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时,用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释,搅拌 15 分钟并真空浓缩至干。将粗产物通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u,用 10-70% 乙腈/水/0.1% TFA 进行梯度洗脱),获得了 ((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)-氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (66mg, 0.064mmol, 71% 收率),为橙色固体。

[0379] LC-MS 保留时间 0.91 分钟; m/z 785.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈/90% 水/0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90% 乙腈/10% 水/0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.21 (s, 2H), 7.84 (s, 2H), 5.24 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 2H), 4.58 (dd, $J = 8.9, 4.6$ Hz, 2H), 4.29 (dd, $J = 8.8, 4.8$ Hz, 2H), 4.04-3.81 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 12H), 3.56-3.42 (m, 4H), 2.58-2.43 (m, 2H), 2.30-1.76 (m, 10H)。

[0380] 实施例 16

[0381] (2,2'-联-1,3-噻唑-5,5'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯

[0382]



[0383] 在室温将 HATU (135mg, 0.356mmol) 加到 5,5'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑 (40mg, 0.091mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸 (76mg, 0.37mmol) 和 DIEA (0.16mL, 0.91mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时,用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释,搅拌 15 分钟并真空浓缩至干。将粗产物通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u,用 10-70% 乙腈/水

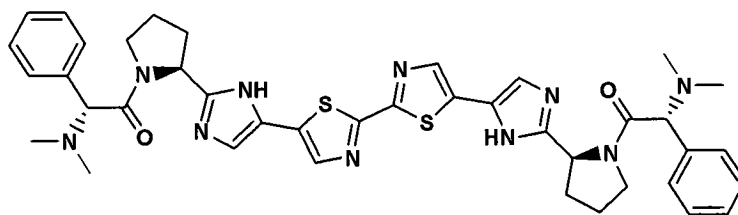
/0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 (2,2' - 联-1,3- 噻唑-5,5' - 二基二 (1H- 咪唑-4,2- 二基 (2S)-2,1- 吡咯烷二基 ((1R)-2- 氧代-1- 苯基-2,1- 乙烷二基))) 二氨基甲酸二甲酯的三氟乙酸盐 (37mg, 0.036mmol, 39% 收率), 为黄色固体。

[0384] LC-MS 保留时间 1.21 分钟; m/z 821.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.29 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 7.48-7.06 (m, 10H), 5.52-5.49 (m, 2H), 5.27 (dd, $J = 8.0, 3.8$ Hz, 2H), 4.06-3.97 (m, 2H), 3.67-3.63 (m, 2H), 3.64 (s, 6H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.22-1.90 (m, 6H)。

[0385] 实施例 17

[0386] (1R,1' R)-2,2' - (2,2' - 联-1,3- 噻唑-5,5' - 二基二 (1H- 咪唑-4,2- 二基 (2S)-2,1- 吡咯烷二基)) 二 (N,N- 二甲基-2- 氧代-1- 苯基乙胺)

[0387]



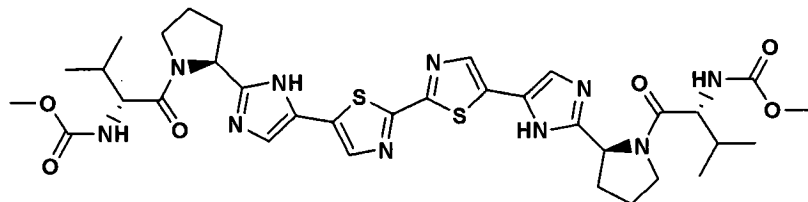
[0388] 在室温将 HATU (135mg, 0.356mmol) 加到 5,5' - 二 (2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2' - 联-1,3- 噻唑 (40mg, 0.091mmol)、(R)-2-(二甲基氨基)-2- 苯基乙酸, 盐酸盐 (79mg, 0.365mmol) 和 DIEA (0.16mL, 0.91mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时, 用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释, 搅拌 15 分钟并真空浓缩至干。将粗产物通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 用 10-70% 乙腈 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱), 然后通过 HPLC 再纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×100mm 5u, 使用 10-80% 甲醇 / 水 /0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 (1R,1' R)-2,2' - (2,2' - 联-1,3- 噻唑-5,5' - 二基二 (1H- 咪唑-4,2- 二基 (2S)-2,1- 吡咯烷二基)) 二 (N,N- 二甲基-2- 氧代-1- 苯基乙胺) 的三氟乙酸盐 (20mg, 0.016mmol, 18% 收率), 为橙色固体。

[0389] LC-MS 保留时间 0.89 分钟; m/z 761.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% 水 /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈 /10% 水 /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.15-8.12 (m, 2H), 7.68-7.66 (m, 2H), 7.64-7.56 (m, 10H), 5.38-5.33 (m, 2H), 5.20 (dd, $J = 7.8, 3.8$ Hz, 2H), 4.06-3.98 (m, 2H), 3.17-3.07 (m, 2H), 2.80 (br s, 12H), 2.31-2.01 (m, 6H), 1.99-1.84 (m, 2H)。

[0390] 实施例 18

[0391] ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0392]



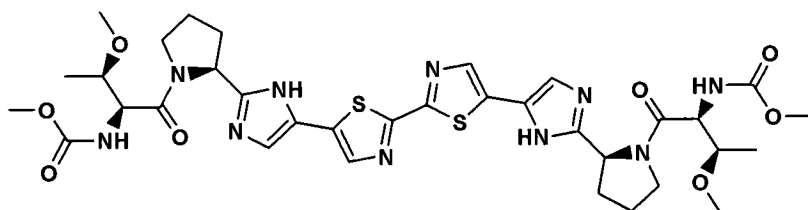
[0393] 在室温将 HATU (135mg, 0.356mmol) 加到 5,5'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑 (40mg, 0.091mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (80mg, 0.456mmol) 和 DIEA (0.16mL, 0.91mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时, 用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释, 搅拌 15 分钟并真空浓缩至干。将粗产物通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u, 用 10-70% 乙腈/水/0.1% TFA 进行梯度洗脱), 获得了 ((1R)-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (53mg, 0.052mmol, 46% 收率), 为黄色固体。

[0394] LC-MS 保留时间 1.11 分钟; m/z 753.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈/90% 水/0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 90% 乙腈/10% 水/0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (500MHz, $MeOD-d_4$) δ ppm 8.27 (s, 2H), 7.87 (s, 2H), 5.32-5.35 (m, 2H), 4.24 (d, J = 7.3Hz, 2H), 4.12-4.04 (m, 2H), 3.86-3.86 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.57-2.43 (m, 2H), 2.25-2.02 (m, 8H), 1.07-0.95 (m, 12H)。

[0395] 实施例 19

[0396] ((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0397]



[0398] 在室温将 HATU (66mg, 0.17mmol) 加到 5,5'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑 (40mg, 0.045mmol)、(2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基

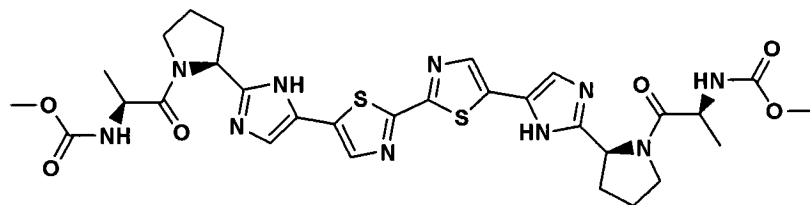
氨基)丁酸(34mg, 0.18mmol)和DIEA(0.078mL, 0.45mmol)在二甲基甲酰胺(2mL)内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌16小时,用甲醇(2mL)和水(2mL)稀释,搅拌15分钟并真空浓缩至干。将粗产物通过制备HPLC纯化(Waters Sunfire C18柱30×150mm 5u,用10-70%乙腈/水/0.1%TFA进行梯度洗脱),然后通过HPLC再纯化(Waters Sunfire C18柱30×100mm 5u,使用10-70%甲醇/水/0.1%TFA进行梯度洗脱),获得了((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐(4.7mg, 4.5 μmol, 10%收率),为橙色固体。

[0399] LC-MS 保留时间 0.93 分钟; m/z 785.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈/90%水/0.1%TFA,并且溶剂 B 是 90%乙腈/10%水/0.1%TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。Partial 1H NMR (500MHz, MeOD- d_4) δ ppm 8.30-8.22 (m, 2H), 7.93-7.87 (m, 2H), 5.26-5.20 (m, 2H), 4.47 (d, J = 4.3Hz, 2H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 3.41-3.26 (m, 3H), 2.59-2.47 (m, 2H), 2.36-2.06 (m, 6H), 1.20-1.10 (m, 6H)。

[0400] 实施例 20

[0401] ((1S)-2-((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯

[0402]



[0403] 在室温将 HATU (66mg, 0.17mmol) 加到 5,5'-二(2-((2S)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑 (40mg, 0.045mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸 (26mg, 0.18mmol) 和 DIEA (0.078mL, 0.45mmol) 在二甲基甲酰胺 (2mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应搅拌 16 小时,用甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 稀释,搅拌 15 分钟并浓缩至干。将粗产物通过制备 HPLC 纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×150mm 5u,用 10-80%乙腈/水/0.1%TFA 进行梯度洗脱),然后通过 HPLC 再纯化 (Waters Sunfire C18 柱 30×100mm 5u,使用 10-80%甲醇/水/0.1%TFA 进行梯度洗脱),获得了((1S)-2-((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯的三氟乙酸盐 (1.9mg, 2.0 μmol, 4.6%收率),为橙色固体。

[0404] LC-MS 保留时间 0.83 分钟; m/z 697.1 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂

A/0%溶剂B至0%溶剂A/100%溶剂B的梯度,3分钟的梯度时间,1分钟的保持时间,和4分钟的分析时间,其中溶剂A是10%乙腈/90%水/0.1%TFA,并且溶剂B是90%乙腈/10%水/0.1%TFA。使用以电喷雾方式用于LC的MICROMASS®Platform测定MS数据。¹H NMR(500MHz, MeOD-d₄) δ ppm 8.24(s, 2H), 7.89(m, 2H), 5.23(dd, J = 8.1, 6.0Hz, 2H), 4.48(q, J = 6.9Hz, 2H), 4.01-3.93(m, 2H), 3.88-3.81(m, 2H), 3.65(s, 6H), 2.58-2.46(m, 2H), 2.29-2.09(m, 6H), 1.32(d, J = 7.0Hz, 6H)。

[0405] 实施例 21-28

[0406] LCMS 条件

[0407] 柱= PHENOMENEX® Luna 4.6×50mm S10

[0408] 起始% B = 0

[0409] 最终% B = 100

[0410] 梯度时间= 2 分钟

[0411] 停止时间= 3 分钟

[0412] 流速= 4mL/ 分钟

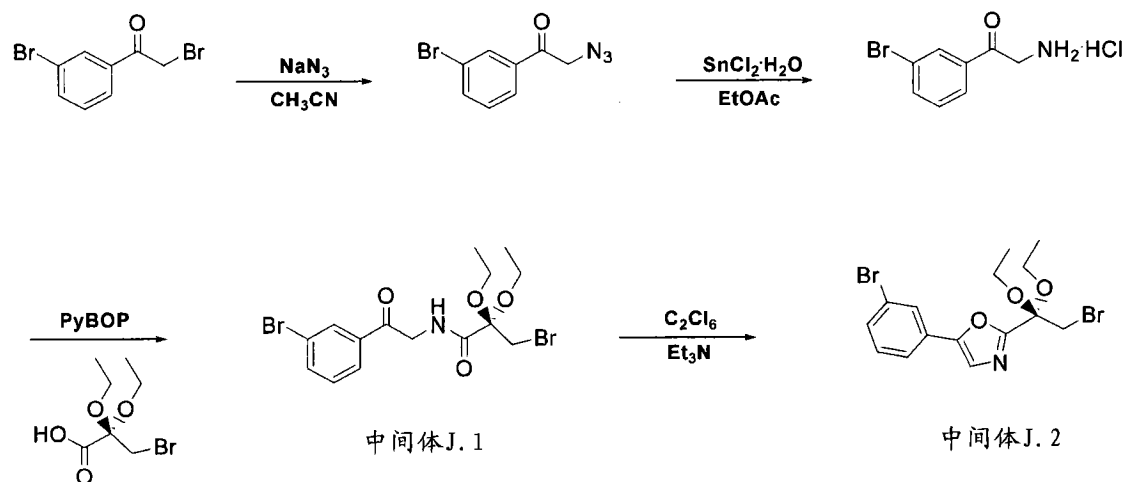
[0413] 波长= 220nm

[0414] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中的溶液

[0415] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中的溶液

[0416] 反应方案 6

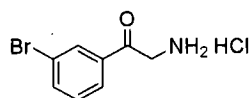
[0417]



[0418] (Synthesis, 1445 (2009))

[0419] 2-氨基-1-(3-溴苯基)乙酮盐酸盐

[0420]

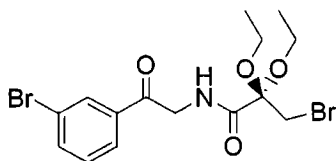


[0421] 将叠氮化钠(3.6g, 55mmol) 加到 3-溴苯乙酰溴(6.2g, 23mmol) 在乙腈(200mL) 内的溶液中, 并且将该反应混合物在 65℃ 搅拌 4 小时。通过旋转蒸发除去溶剂, 并且将残余物置于 EtOAc 中, 用半饱和 NaHCO₃ 溶液, 盐水洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。将所得叠氮化物(5.4g, 23mmol) 置于 EtOAc(75mL) 中, 用 SnCl₂·H₂O(15.2g, 61mmol) 处理, 将该反应在 60℃ 加热 3 小时。在冷却后形成了大量沉淀, 将其过滤, 并真空干燥, 获得了 2-氨基-1-(3-溴苯基)

乙酮盐酸盐 4.6g(81%)。

[0422] 3-溴-N-[2-(3-溴苯基)-2-氧代乙基]-2,2-二乙氧基丙酰胺

[0423]



中间体J.1

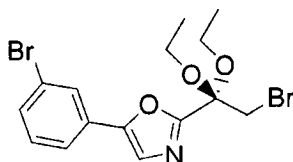
[0424] 氮气下将2-氨基-1-(3-溴苯基)乙酮盐酸盐(4.6g,19mmol)、 $\text{HO}_2\text{CC}(\text{OEt})_2\text{CH}_2\text{Br}$ (5.0g,21mmol)和NMM(12.5mL,113mmol)悬浮在无水THF(270mL)中,一次性加入PyBOP(10.8g,21mmol)。将该反应混合物搅拌18小时,并浓缩至1/4体积,通过过滤除去沉淀(NMM的HCl盐)。将母液置于二氯甲烷中,并用水洗涤。浓缩后,通过快速色谱纯化粗的残余物(硅胶),用60% EtOAc/己烷洗脱,获得了中间体J.1,5.3g(65%)。 ^1H NMR(500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8.27(t, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 8.14(t, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.00(dt, $J = 7.9, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.87(dd, $J = 8.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.51(t, $J = 7.9\text{Hz}$, 1H), 4.65(d, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 3.67(s, 2H), 3.58-3.46(m, 4H), 1.18(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H)。LCMS: 2.2分钟; LRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_4$ 的分析计算值: 435.98 实测值: 435.98 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0425]

中间体 J.1a 由商业来源的 4-溴苯甲 酰甲基胺 HCl 制得		LRMS: 2.2 分钟 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{NO}_4$ 的分析计算 值: 438.14; 实测值: 438.11 ($\text{M}+2$)$^+$。
--	--	--

[0426] 2-(2-溴-1,1-二乙氧基乙基)-5-(3-溴苯基)噁唑

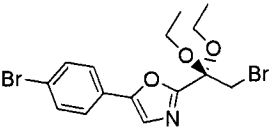
[0427]



中间体J.2

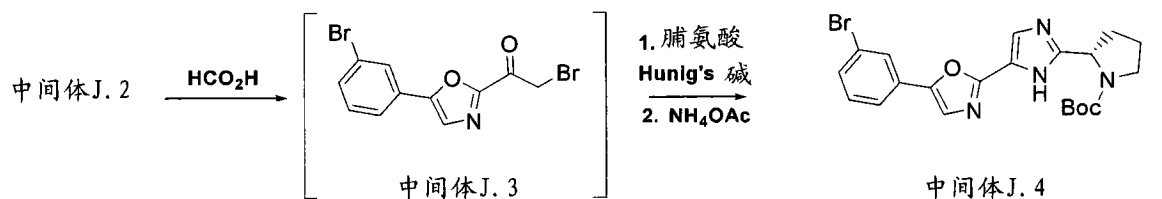
[0428] 在氮气下,将六氯乙烷(6.9g,29mmol)一次性加到中间体J.1(6.4g,14.6mmol)、 Et_3N (15mL)和 Ph_3P (7.6g,29mmol)在无水 CH_2Cl_2 (170mL)内的溶液中。将该反应混合物搅拌18小时,分成两份。将每一份直接加到BIOTAGE®硅胶柱(40M)上,用10%-30% B经由800mL(A=己烷;B=EtOAc)进行洗脱。将得自每一轮洗脱的产物再合并,获得了J.2,4.7g(76%)。 ^1H NMR(300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.96(t, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 7.74(dt, $J = 8.1, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.59(dd, $J = 8.1, 1.2\text{Hz}$, 1H), 7.45(t, $J = 7.7\text{Hz}$, 1H), 4.05(s, 2H), 3.67-3.57(m, 2H), 3.46-3.36(m, 2H), 1.15(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 6H)。LCMS: 2.4分钟; LRMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_3$ 的分析计算值: 417.97; 实测值: 417.96 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0429]

中间体 J.2a (衍生自中间体 J.1a)		RT = 2.3 分钟 LCMS: C ₁₅ H ₁₇ Br ₂ NO ₃ 的分析计算 值: 417.97; 实测值: 418.09 (M+H) ⁺ .
---------------------------	---	--

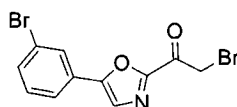
[0430] 反应方案 7

[0431]



[0432] 2-溴-1-[5-(3-溴苯基)噁唑-2-基]乙酮

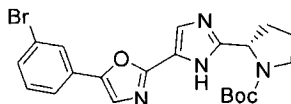
[0433]



中间 J. 3

[0434] 将中间 J. 2 (4.7g, 11.2mmol) 置于 98% HCO₂H (50mL) 中, 并且在 80℃ 加热 1.5 小时。冷却后形成了沉淀, 通过过滤分离, 获得了 J. 3, 3.0g (78%)。LCMS : 3.1 分钟 ; LRMS : C₁₁H₈Br₂NO₂ 的分析计算值 : 343.89 ; 实测值 : 344.02 (M+H)⁺。

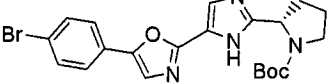
[0435]



中间 J. 4

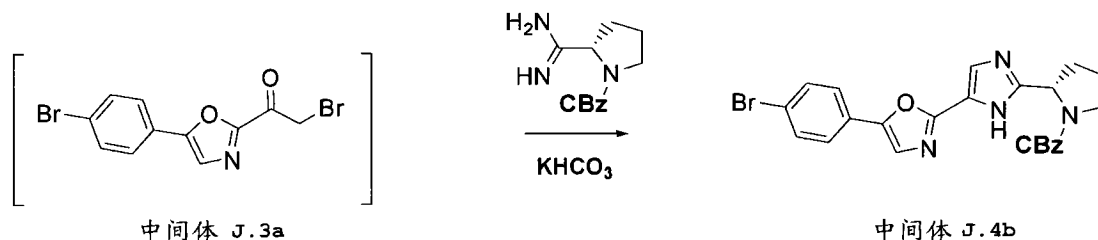
[0436] 将 Hunig's 碱 (3.1mL, 18mmol) 滴加到中间 J. 3 (3.0g, 8.6mmol) 和 N-Boc-L-脯氨酸 (2.0g, 9.6mmol) 在乙腈 (80mL) 内的溶液中, 将该反应混合物搅拌 18 小时, 浓缩, 直接施加 (CH₂Cl₂) 到 40(S)BIOTAGE® 硅胶柱上。用 15-45% B (A = 己烷 ; B = EtOAc) 进行梯度洗脱。将该中间体酯 4g (97%) 置于二甲苯 (60mL) 内。加入过量乙酸铵 (8g), 并且将该溶液在盖有螺帽的耐压容器中搅拌和在 140℃ 加热 3 小时。将该反应用 EtOAc (3vol) 稀释, 并且用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤。浓缩后, 粗产物中加到 40 (M) BIOTAGE® 硅胶柱上, 在 60-100% B (A = 己烷 ; B = EtOAc) 的梯度条件下洗脱, 获得了中间 J. 4, 1.5g (39%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ = 7.95 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.43 (t, J = 8.1Hz, 1H), 4.86-4.78 (br. s, 1H), 3.53 (br. s, 1H), 3.36 (br. s, 1H), 2.24 (br. s, 1H), 2.02-1.83 (m, 3H), 1.40/1.17 (s, 9H)。LCMS : 1.97 分钟 ; LRMS : C₂₁H₂₄BrN₄O₃ 的分析计算值 : 459.10 实测值 : 459.08 (M+H)⁺。

[0437]

中间体 J.4a (衍生自中间体 J.2a)		RT = 2.1 分钟 (LCMS) LRMS: C ₂₁ H ₂₄ BrN ₄ O ₃ 的分析计算值: 459.10; 实测值: 459.08 (M+H) ⁺ .
---------------------------	---	---

[0438] 反应方案 8

[0439]

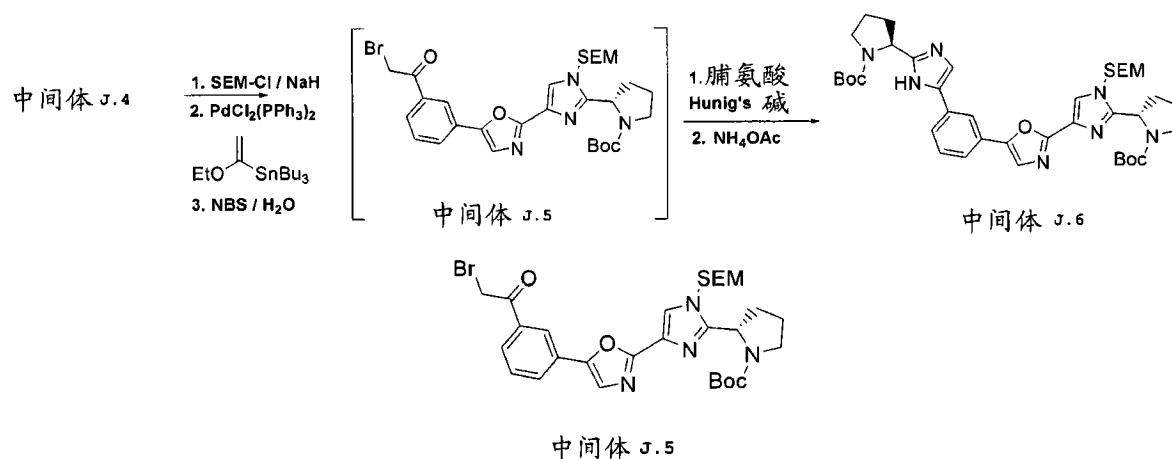


[0440] (Org. Syn., 81:105 (2004))

[0441] 将碳酸氢钾 (520mg, 5.2mmol) 加到在 THF (36mL) / 水 (2mL) 内的 (S)-2-氨基甲亚胺酰基吡咯烷-1-甲酸苄酯 (648mg, 2.6mmol) 中, 并且在 70°C 加热。将 α-溴酮中间体 J.3a (890mg, 2.6mmol) [按照制备中间体 J.3 所述方法由中间体 J.2a 制得] 溶解在 THF (15mL) 中, 经由 15 分钟滴加, 并且将该反应混合物在室温搅拌 48 小时。将 THF 通过旋转蒸发除去, 并且将残余物在水与 CH₂Cl₂ 之间分配。将有机层浓缩, 把粗产物施加到 25(M)BIOTAGE® 硅胶柱上, 用 60% EtOAc 在己烷中的混合物洗脱, 获得了中间体 J.4b, 257mg (20%)。RT = 2.0 分钟。LRMS: C₂₄H₂₂BrN₄O₃ 的分析计算值: 494.09; 实测值: 493.06 (M+H)⁺。

[0442] 反应方案 9

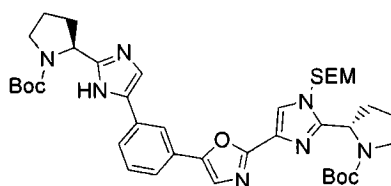
[0443]



[0444] 在氮气下, 将未洗涤的 60% 氢化钠 (152mg, 3.8mmol) 一次性加到中间体 J.4 (1.5g, 3.2mmol) 在无水的 DMF (35mL) 内的搅拌着的溶液中。30 分钟后, 加入 SEM-Cl (0.6mL, 3.6mmol), 并且将该反应混合物搅拌 18 小时。通过在高度真空下旋转蒸发除去溶剂, 将粗的残余物施加 (CH₂Cl₂) 到 40(M)BIOTAGE® 硅胶柱上。用 40% - 100% B (A = 己烷; B = EtOAc) 进行梯度洗脱, 以定量收率获得了 SEM 保护的产物, 为区域异构体 2 : 1 的混合物。LCMS: 分别 2.4 分钟和 2.5 分钟。

[0445] 将 SEM 保护的咪唑 (2g, 3.2mmol) 和三丁基 (1-乙氧基乙烯基) 锡 (1.3mL, 3.8mmol) 溶解在 DMF (20mL) 中。用氮气充分冲洗之后, 加入二氯 (三苯基膦) 钯 (120mg, 0.17mmol), 并且将该反应混合物在 100℃ 加热 5 小时。将 DMF 通过在高度真空下旋转蒸发除去, 将粗的残余物施加 (CH₂Cl₂) 到预平衡的 25 (M) BIOTAGE® 硅胶柱上。使用 50% -100% B (A = 己烷; B = EtOAc) 进行梯度洗脱, 获得了乙氧基乙烯基醚 900mg (46%)。将该乙烯基醚在 THF (50mL) / 水 (16mL) 中冷却至 0℃, 一次性加入新重结晶的 N-溴琥珀酰胺 (275mg, 1.5mmol)。将该反应混合物搅拌 1 小时, 倒入 Et₂O (1vol) 内, 用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤, 并干燥 (Na₂SO₄)。该 α-溴酮不用进一步纯化而直接使用。LCMS : 2.3 分钟; C₂₉H₄₀BrN₄O₅Si 的分析计算值; 631.20; 实测值: 631.09 (M+H)⁺。

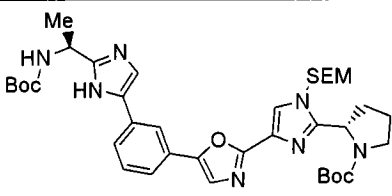
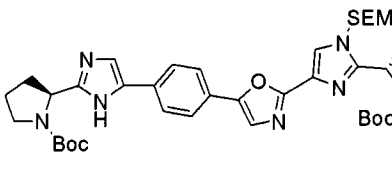
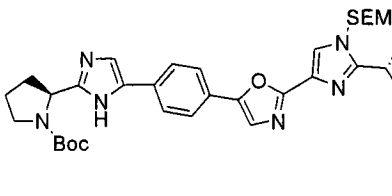
[0446]



中间体 J.6

[0447] 将 Hunig's 碱 (0.25mL, 1.5mmol) 滴加到 α-溴酮中间体 J.5 (750mg, 1.2mmol) 和 N-Boc-L-脯氨酸 (256mg, 1.2mmol) 在乙腈 (40mL) 内的溶液中, 并且将该反应混合物搅拌 18 小时, 浓缩, 直接施加到 25 (M) BIOTAGE® 硅胶柱上。使用 30-100% B (A = 己烷; B = EtOAc) 进行梯度洗脱。将酯 700mg (77%) 置于二甲苯 (20mL) 内。加入过量乙酸铵 (1.1g), 并且将该溶液在盖有螺帽的耐压容器中搅拌和在 140℃ 加热 3 小时。将该反应用 EtOAc (3vol) 稀释, 并且用饱和 NaHCO₃ 溶液和盐水洗涤。浓缩后, 将粗产物中加到 25 (S) BIOTAGE® 硅胶柱上, 在 50-100% B (A = 己烷; B = EtOAc) 梯度条件下进行洗脱, 获得了中间体 J.6, 450mg (66%)。LCMS : 2.11 分钟; LRMS : C₃₉H₅₆N₇O₆Si 的分析计算值: 746.40 实测值: 746.34 (M+H)⁺。

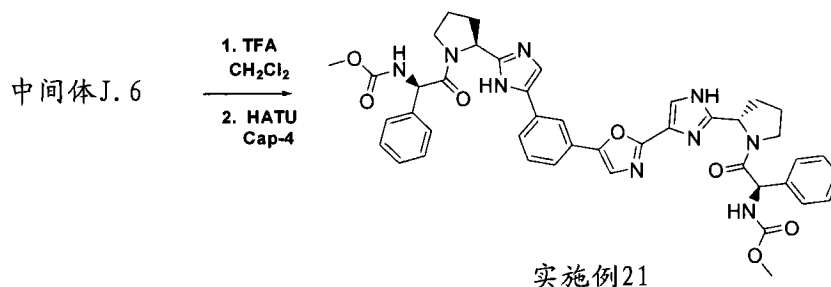
[0448]

中间体 J.6a (衍生自中间体 J.5 和 N-Boc-L-丙氨酸)		RT = 2.1 分钟 LCMS: C ₃₇ H ₅₄ N ₇ O ₆ Si 的分析 计算值: 720.39; 实测 值: 720.32 (M+H) ⁺ .
中间体 J.6b (根据反应方案 9 中 的方法衍生自中间 体 J.4a)		RT = 2.2 分钟 LCMS: C ₃₉ H ₅₆ N ₇ O ₆ Si 的分析 计算值: 746.40; 实测 值: 746.38 (M+H) ⁺ .
中间体 J.6c (根据反应方案 9 中 的方法衍生自中间 体 J.4b)		RT = 2.1 分钟 LCMS: C ₄₂ H ₅₄ N ₇ O ₆ Si 的分析 计算值: 780.09; 实测 值: 781.01 (M+H) ⁺ .

[0449] 反应方案 10

[0450] ((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-咪唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯

[0451]



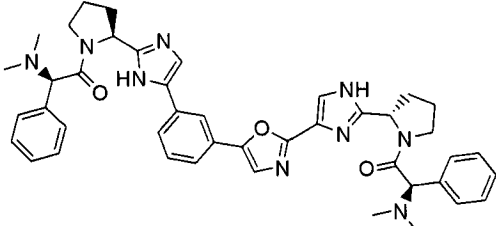
[0452] 将中间体 J. 6 (450mg, 0.6mmol) 溶解在 CH₂Cl₂ (30mL) 中, 加入 TFA (11mL), 并且将该反应搅拌 20 小时。真空除去溶剂, 将 TFA 盐 (120mg) 经由 UCT (CHQAX15M25) 交换树脂洗脱 (MeOH), 获得了游离碱。LCMS : 1.1 分钟; LRMS : C₂₃H₂₆N₇O 的分析计算值 : 416.22 实测值 : 416.60 (M+H)⁺.

[0453] 将 HATU (60mg, 0.16mmol) 加到上述游离碱 (31mg, 0.075mmol)、N-甲氧基羰基-(R)-苯基丙氨酸 (33.4mg, 0.16mmol) 和 Hunig's 碱 (0.13mL, 0.75mmol) 在 DMF (1mL) 内的快速搅拌着的溶液中。将该反应混合物搅拌 16 小时, 然后用 CH₃OH (1vol) 稀释, 直接施加到半制备 HPLC (PHENOMENEX® Gemini 30×100mm S10; 10% -100% B, 经由 8 分钟; 流速 = 40mL/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 乙酸铵 10mM, 在 95 : 5H₂O/CAN 中的溶液; 溶剂 B = 乙酸铵 10mM, 在 10 : 90H₂O/CAN 中的溶液) 上, 获得了实施例 21, 8.8mg (13%) (AcOH 盐)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) : δ = 12.26-11.79 (m, 2H), 8.10 (br. s., 1H), 7.78-7.71 (s, 3H), 7.63-7.55 (m, 3H), 7.46-7.30 (m, 9H), 7.05-6.91 (m, 2H), 5.56-5.06 (系列 m, 4H), 3.89 (br.

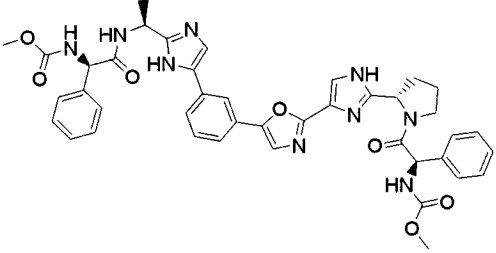
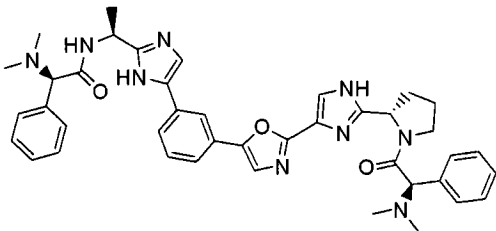
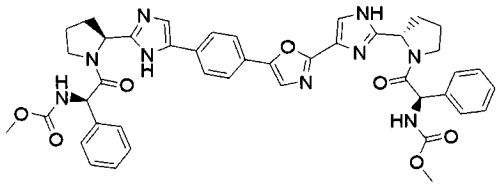
s, 1H), 3.55-3.51 (m, 6H), 3.39-3.32 (m, 2H), 3.14 (br. s, 1H) 2.08-1.80 (m, 8H). LCMS :1.6 分钟; HRMS : $C_{43}H_{44}N_9O_7$ 的分析计算值 :798.3364 ;实测值 :798.3378 (M+H)⁺.

[0454] 实施例 22-28

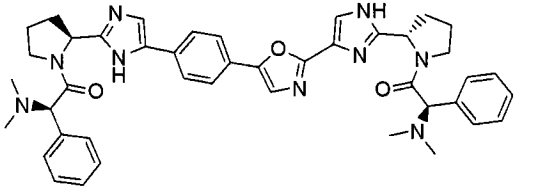
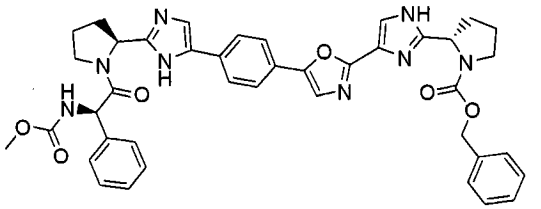
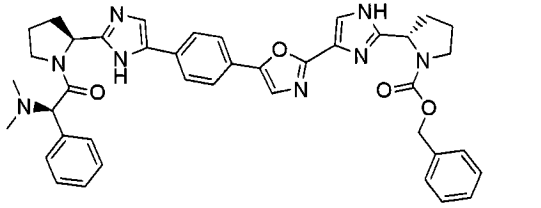
[0455]

实施例 22 (衍生自中间体 J.6 和 Cap-1)	 (1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺	RT = 1.3 分钟 HRMS: $C_{43}H_{48}N_9O_3$ 的分 析计算值: 738.3880; 实测 值: 738.3864 (M+H)⁺.
--	--	---

[0456]

实施例 23 (衍生自中间体 J.6a and Cap-4)	 ((1R)-2-((2S)-2-(4-(5-(3-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)氨基)乙基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,3-噁唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯	RT = 1.6 分钟 HRMS: 的分析计算值 $C_{41}H_{42}N_9O_3$: 772.3207; 实测值: 772.3227 (M+H)⁺.
实施例 24 (衍生自中间体 J.6a 和 Cap-1)	 (2R)-2-(二甲基氨基)-N-((1S)-1-(4-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-2-苯基乙酰胺	RT = 1.3 分钟 HRMS: 的分析计算值: $C_{41}H_{46}N_9O_3$ 的分析计算值: 712.3738; 实测值: 712.3738 (M+H)⁺.
实施例 25 (衍生自中间体 J.6b 和 Cap-4)	 ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯	RT = 1.7 分钟 HRMS: 的分析计算值: $C_{43}H_{44}N_9O_7$ 的分析计算值: 798.3364; 实测值: 798.3387 (M+H)⁺.

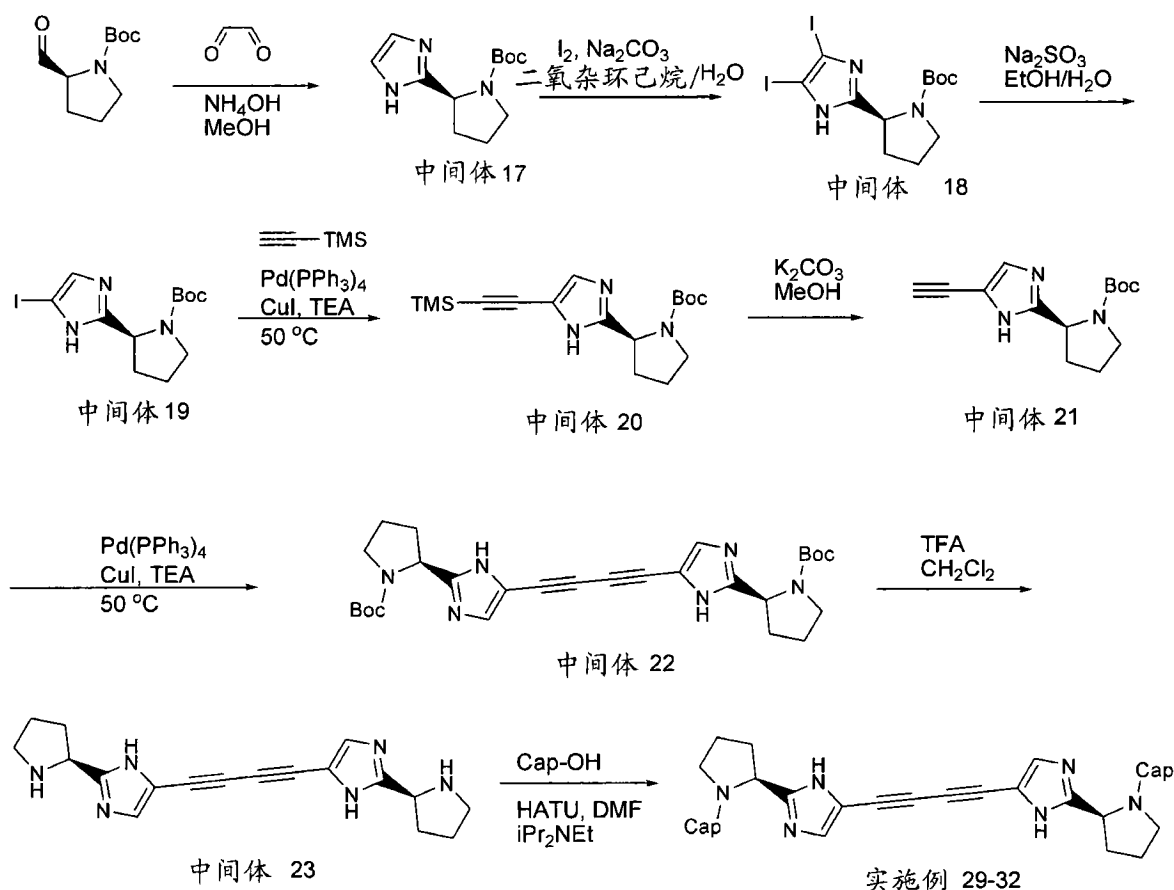
[0457]

实施例 26 (衍生自中间体 J.6b 和 Cap-1)	 (1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺	RT = 1.5 分钟 HRMS: C₄₃H₄₈N₉O₃ 的分析计算值: 738.3880; 实测值: 738.3878 (M+H)⁺.
实施例 27 (衍生自中间体 J.6c 和 Cap-4)	 (2S)-2-(4-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,3-噁唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷甲酸苄酯	RT = 1.8 分钟 HRMS: C₄₁H₄₁N₈O₆ 的分析计算值: 741.3149; 实测值: 741.3140 (M+H)⁺.
实施例 28 (衍生自中间体 J.6c 和 Cap-1)	 (2S)-2-(4-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((N,N-二甲基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,3-噁唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷甲酸苄酯	RT = 1.6 分钟 HRMS: C₄₁H₄₃N₈O₄ 的分析计算值: 711.3407; 实测值: 711.3428 (M+H)⁺.

[0458] 实施例 29-32

[0459] 反应方案 11

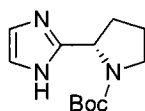
[0460]



[0461] 中间体 17

[0462] (S)-2-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0463]



[0464] 将乙二醛 (2.0mL 40%水溶液) 经由 11 分钟滴加到 NH_4OH (32mL) 和 (S)-Boc-脯氨酸 (8.56g, 43.0mmol) 的甲醇溶液中, 并且将该反应在室温搅拌 19 小时。真空除去挥发性成分, 并且通过快速色谱纯化残余物 (硅胶, 乙酸乙酯), 然后重结晶 (乙酸乙酯, 室温), 获得了 (S)-2-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯, 为白色蓬松固体 (4.43g, 18.6mmol, 43%收率)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ ppm 11.68/11.59 (br s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.76 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 1H), 2.23-1.73 (m, 4H), 1.39/1.15 (s, 9H). LCMS. RT = 0.87 分钟; > 95%均质性指数; LC/MS: 的分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ 238.16; 实测值: 238.22。当在以下手性 HPLC 条件下分析时, 化合物表现出具有 98.9ee%。

[0465] 柱: CHIRALPAK® AD, 10 μm , 4.6 $\times$ 50mm

[0466] 溶剂: 1.7%乙醇 / 庚烷 (等度)

[0467] 流速: 1mL/分钟

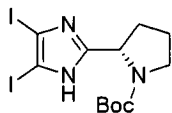
[0468] 波长: 220 或 256nm

[0469] 相对保留时间: 3.25 分钟 (R), 5.78 分钟 (S)

[0470] 中间体 18

[0471] (S)-2-(4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0472]



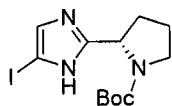
[0473] 在室温,将碘(16.17g,63.7mmol)加到(S)-2-(1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(6.87g,29.0mmol)和碳酸钠(9.21g,87mmol)在二氧杂环己烷(72mL)和水(72mL)内的溶液中。用铝箔将该烧瓶覆盖,并搅拌16小时。将该反应混合物用乙酸乙酯和硫代硫酸钠的饱和水溶液稀释。将该混合物搅拌15分钟,并分离各相。将水相用乙酸乙酯萃取几次。将合并的有机相干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,获得了(S)-2-(4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(12.5g 88%),为黄褐色固体。

[0474] LC-MS 保留时间 1.40 分钟; $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{I}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 488.94 的分析计算值:实测值:m/z 489.96 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90%水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90%乙腈 /10%水 /0.1% TFA。 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 4.72-4.84(m, 1H), 3.58-3.70(m, 1H), 3.43-3.54(m, 1H), 2.36(br s, 1H), 1.88-2.08(m, 3H), 1.47(br s, 3H), 1.27(br s, 6H)。

[0475] 中间体 19

[0476] (S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0477]



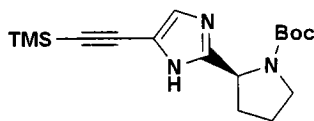
[0478] 将亚硫酸钠(10.31g,82mmol)加到(S)-2-(4,5-二碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(4.0g,8.2mmol)在乙醇(75mL)和水(75mL)内的溶液中。将悬浮液在油浴中于 100℃加热 4 小时,于 90℃加热 16 小时。将该反应用乙酸乙酯和水稀释。分离各层,并且将水层用乙酸乙酯萃取几次。将合并的有机相干燥(盐水, Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。通过快速色谱纯化残余物(样本以干燥稀释加载到硅胶上,用 0-40%乙酸乙酯/ CH_2Cl_2 洗脱),获得了(S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.17g,73.1%),为白色固体。

[0479] LC-MS 保留时间 0.930 分钟;的分析计算值 $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{O}_2$ 363.04 实测值:m/z 364.06 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Waters Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90%水 /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 90%乙腈 /10%水 /0.1% TFA。 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 7.52-7.64(m, 1H), 4.95-5.10(m, 1H), 3.57-3.70(m, 1H), 3.47-3.57(m, 1H), 2.37-2.55(m, 1H), 1.94-2.10(m, 3H), 1.46(s, 4H), 1.27(s, 5H)。

[0480] 中间体 20

[0481] (S)-2-(5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0482]



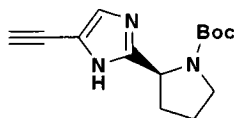
[0483] 将 (S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1g, 2.75mmol)、三乙胺 (1.92mL, 13.8mmol) 和碘化铜 (I) (0.105g, 0.551mmol) 在 DMF (30mL) 中的溶液在真空下脱气, 并用氮气回填。加入乙炔基三甲基甲硅烷 (1.35g, 13.8mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.159g, 0.138mmol), 然后将该反应密封并且在 50℃ 加热 1 天。将该反应浓缩以除去挥发物, 并且将残余物在 BIOTAGE® (硅胶, 用 0-40% 乙酸乙酯/己烷洗脱) 上纯化, 获得了 (S)-2-(5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (751mg, 2.25mmol, 82% 收率), 为淡褐色泡沫状物。

[0484] LC-MS 保留时间 1.500 分钟; m/z 334.14 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% CH_3CN /90% H_2O /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% CH_3CN /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 7.18 (br s, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 3.53-3.72 (m, 1H), 3.37-3.52 (m, 1H), 2.18-2.38 (m, 1H), 1.85-2.05 (m, 3H), 1.45 (br s, 3H), 1.14-1.31 (m, 6H), 0.12-0.27 (m, 9H)。

[0485] 中间体 21

[0486] (S)-2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0487]



[0488] 将 K_2CO_3 (118mg, 0.855mmol) 加到 (S)-2-(5-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (950mg, 2.85mmol) 在 MeOH (25mL) 内的溶液中, 并且将该反应混合物在室温搅拌 1 小时, 然后在 25℃ 加热 3 小时。将该反应浓缩以除去挥发物, 将残余物置于 MeOH 中, 并经由 Strata XC MCX 柱过滤。用甲醇洗涤该柱, 通过使用 2M 氨/甲醇 (40mL) 洗脱该柱将化合物从该柱上释放下来, 并浓缩, 获得了 (S)-2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (530mg, 1.41mmol, 49.6% 收率)。

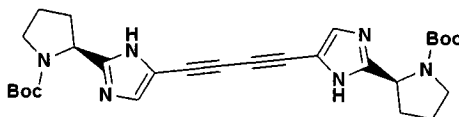
[0489] LC-MS 保留时间 0.882 分钟; m/z 206.05 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% CH_3CN /90% H_2O /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% CH_3CN /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 ^1H NMR (500MHz,

MeOD) δ ppm 7.19 (br s, 1H), 4.78-4.85 (m, 1H), 3.55-3.70 (m, 1H) 3.38-3.55 (m, 2H), 3.37 (s, 1H), 2.18-2.38 (m, 1H) 1.85-2.05 (m, 3H) 1.45 (br s, 3H) 1.25 (s, 6H).

[0490] 中间体 22

[0491] (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基))二(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0492]



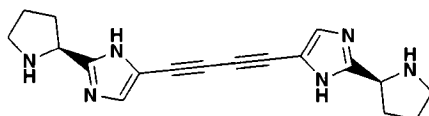
[0493] 将 (S)-2-(6-(4-溴苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (674mg, 1.53mmol, 对于其制备, 参见 PCT 公布 W0 2008/021927)、(S)-2-(5-乙炔基-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (518mg, 1.98mmol)、碘化铜 (I) (29.0mg, 0.152mmol) 和三乙胺 (0.64mL, 4.6mmol) 在 DMF (15mL) 中的溶液在真空下脱气 10 分钟, 用氮气回填。然后加入 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (176mg, 0.152mmol), 将该反应密封并且在 50℃ 加热 16 小时。将该反应混合物浓缩以除去挥发物, 并且将残余物溶解在最小必须量的 MeOH 中, 然后在 EtOAc 与水之间分配。分离各层, 将有机层浓缩, 在 BIOTAGE® 上纯化 (300g 硅胶, 用 20-100% EtOAc/DCM 洗脱), 获得了 (S)-2-(5-((4-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (305mg) 和该产物与 (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基))二(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的混合物。将该混合物通过制备 HPLC 进一步纯化 (乙腈/水/0.1% TFA), 获得了 (S)-2-(5-((4-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的 TFA 盐 (100mg) 和 (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基))二(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的 TFA 盐 (128mg), 为白色固体。

[0494] LC-MS 保留时间 1.178 分钟; m/z 521.20 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% CH_3CN /90% H_2O /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% CH_3CN /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 7.77 (br s, 2H), 4.97 (br s, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.51 (br s, 2H), 2.43 (br s, 2H), 2.01 (br s, 6H), 1.46 (br s, 9H), 1.28 (br s, 9H)。

[0495] 中间体 23

[0496] 1,4-二(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)丁-1,3-二炔

[0497]



[0498] 将 TFA (2.0mL, 26mmol) 加到 (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基))二(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (128mg) 在 DCM (10mL) 内的溶

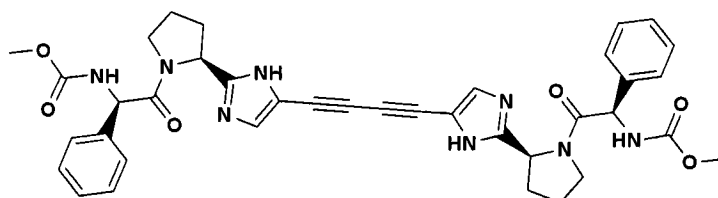
液中,将该混合物在室温搅拌 3 小时。将该反应浓缩,并且通过制备 HPLC 纯化(乙腈/水/0.1% TFA),获得了 1,4-二(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)丁-1,3-二炔的 TFA 盐(94.5mg),为褐色固体。

[0499] LC-MS 保留时间 0.558 分钟; m/z 321.10(MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,3 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,和 4 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% CH_3CN /90% H_2O /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% CH_3CN /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 7.47-7.60(m, 2H), 4.72-4.87(m, 2H), 3.36-3.53(m, 4H), 2.42-2.57(m, 2H), 2.20-2.35(m, 4H), 2.06-2.20(m, 2H)。

[0500] 实施例 29

[0501] (1R,1' R)-2,2' -((2S,2' S)-2,2' -(5,5' -(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(2-氧代-1-苯基乙烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯

[0502]



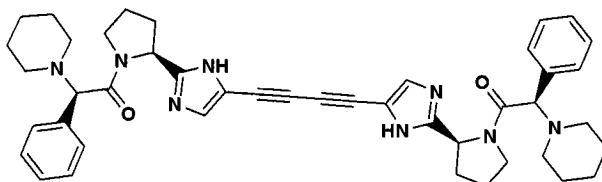
[0503] 将 HATU(29.4mg, 0.077mmol) 加到 1,4-二(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)丁-1,3-二炔的 TFA 盐(20mg)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸(16.2mg, 0.077mmol) 和 DIEA(0.045mL, 0.26mmol) 在 DMF(2mL) 内的搅拌着的溶液中,并且将该反应在室温搅拌 5 小时。将该粗反应浓缩至干,并且通过制备 HPLC 纯化(乙腈/水/0.1% TFA),获得了 (1R,1' R)-2,2' -((2S,2' S)-2,2' -(5,5' -(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(2-氧代-1-苯基乙烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯的 TFA 盐(16.5mg),为橙色固体。

[0504] LC-MS 保留时间 1.222 分钟; m/z 703.10(MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的,该色谱仪装配有 XTERRA® C18 S73.0×50mm 柱,在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% MeOH/90% H_2O /0.1% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% MeOH/0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR(500MHz, MeOD) δ ppm 7.68-7.82(m, 2H), 7.18-7.48(m, 10H), 5.48-5.55(m, 2H), 5.17-5.23(m, 2H), 3.94-4.02(m, 2H), 3.64-3.70(m, 8H), 1.90-2.36(m, 8H)。

[0505] 实施例 30

[0506] (2R,2' R)-1,1' -((2S,2' S)-2,2' -(5,5' -(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(2-苯基-2-(哌啶-1-基)乙酮)

[0507]



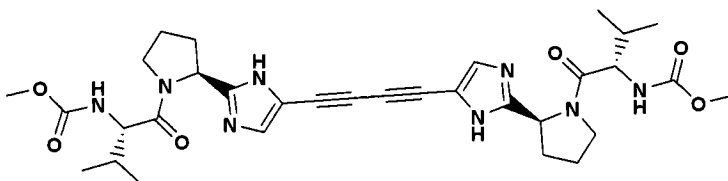
[0508] 将 HATU (29.4mg, 0.077mmol) 加到 1,4-二(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)丁-1,3-二炔的 TFA 盐 (20mg)、(R)-2-苯基-2-(哌啶-1-基)乙酸 (16.9mg, 0.077mmol) 和 DIEA (0.045mL, 0.26mmol) 在 DMF (2mL) 内的搅拌着的溶液中, 并且将该反应在室温搅拌 5 小时。将该粗反应浓缩至干, 并且通过制备 HPLC 纯化 (乙腈/水/0.1% TFA), 然后通过制备 HPLC 再纯化 (乙腈/水/10mM 乙酸铵), 获得了 (2R,2'-R)-1,1'-((2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(2-苯基-2-(哌啶-1-基)乙酮) (1.5mg), 为米黄色固体。

[0509] LC-MS 保留时间 0.950 分钟; m/z 723.39 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% CH_3CN /90% H_2O /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% CH_3CN /0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。

[0510] 实施例 31

[0511] (2S,2'-S)-1,1'-((2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯

[0512]



[0513] 将 HATU (29.4mg, 0.077mmol) 加到 1,4-二(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)丁-1,3-二炔的 TFA 盐 (20mg)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (13.54mg, 0.077mmol) 和 DIEA (0.045mL, 0.26mmol) 在 DMF (2mL) 内的搅拌着的溶液中, 并且将该反应在室温搅拌 5 小时。将该粗反应浓缩至干, 并且通过制备 HPLC 纯化 (乙腈/水/0.1% TFA), 然后通过制备 HPLC 再纯化 (乙腈/水/10mM 乙酸铵), 获得了 (2S,2'-S)-1,1'-((2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯的 TFA 盐 (10.3mg), 为黄色固体。

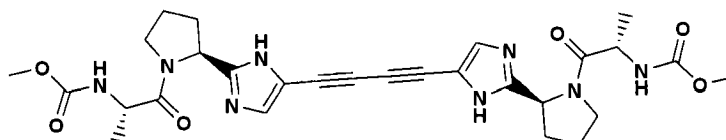
[0514] LC-MS 保留时间 1.060 分钟; m/z 635.13 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 XTERRA® C18S73.0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 2 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 以及 3 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% MeOH/90% H_2O /0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 10% H_2O /90%

MeOH/0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 7.76-7.83 (m, 2H), 5.11-5.17 (m, 2H), 4.22 (d, J = 7.0Hz, 2H), 3.99-4.08 (m, 2H), 3.73-3.88 (m, 2H), 3.72-3.55 (m, 6H), 2.40-2.52 (m, 2H), 2.19-2.31 (m, 2H), 1.96-2.18 (m, 6H), 0.85-1.00 (m, 12H)。

[0515] 实施例 32

[0516] (2S, 2' S)-1, 1' -((2S, 2' S)-2, 2' -(5, 5' -(丁-1, 3-二炔-1, 4-二基)二(1H-咪唑-5, 2-二基))二(吡咯烷-2, 1-二基))二(1-氧代丙烷-2, 1-二基)二氨基甲酸二甲酯

[0517]



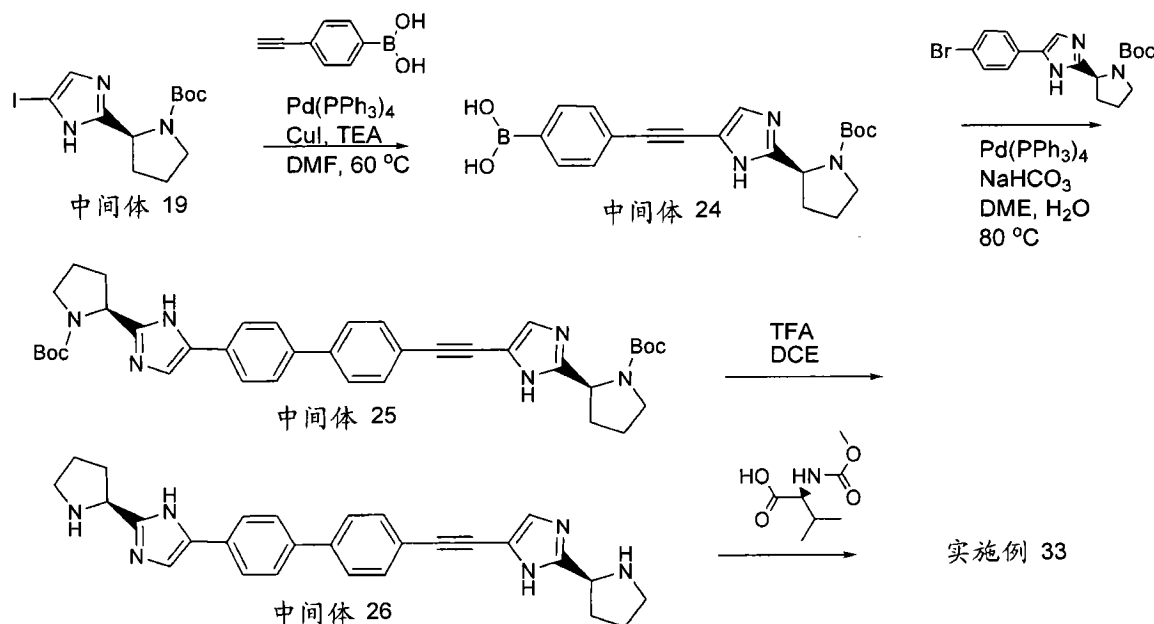
[0518] 将 HATU (29.4mg, 0.077mmol) 加到 1, 4-二(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)丁-1, 3-二炔的 TFA 盐 (20mg)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸 (11.37mg, 0.077mmol) 和 DIEA (0.045mL, 0.26mmol) 在 DMF (2mL) 内的搅拌着的溶液中, 并且将该反应在室温搅拌 5 小时。将该粗反应浓缩至干, 并且通过制备 HPLC 纯化 (乙腈/水/0.1% TFA), 然后通过制备 HPLC 再纯化 (乙腈/水/10mM 乙酸铵), 获得了 (2S, 2' S)-1, 1' -((2S, 2' S)-2, 2' -(5, 5' -(丁-1, 3-二炔-1, 4-二基)二(1H-咪唑-5, 2-二基))二(吡咯烷-2, 1-二基))二(1-氧代丙烷-2, 1-二基)二氨基甲酸二甲基酯的 TFA 盐 (13.1mg), 为黄色固体。

[0519] LC-MS 保留时间 0.727 分钟; m/z 579.24 (MH⁺)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 Sunfire 5u C18 4.6×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% CH₃CN/90% H₂O/0.1% TFA, 并且溶剂 B 是 10% H₂O/90% CH₃CN/0.1% TFA。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。

[0520] 实施例 33

[0521] 反应方案 12

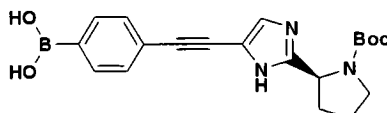
[0522]



[0523] 中间体 24

[0524] (S)-4-((2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙炔基)苯基硼酸

[0525]



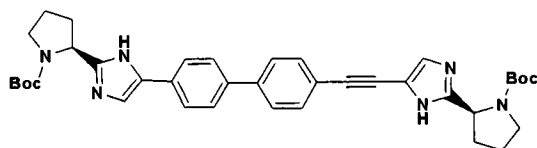
[0526] 将氮气鼓入 (S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (150mg, 0.41mmol)、4-乙炔基苯基硼酸 (90mg, 0.62mmol) 和碘化铜 (I) (15.7mg, 0.083mmol) 在 DMF (5mL) 和三乙胺 (0.30mL, 2.0mmol) 中的溶液 15 分钟。然后加入 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (23.86mg, 0.021mmol), 并且将该反应混合物在真空中用氮气冲洗 (4×), 密封并且在 60 °C 加热。将该粗反应浓缩至干, 溶解在 DMF/MeOH 中, 并且通过制备 HPLC 纯化 (含有乙酸铵缓冲剂的 MeOH/水), 获得了 (S)-4-((2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙炔基)苯基硼酸 (113.8mg, 0.299mmol), 为浅黄色固体。

[0527] LC-MS 保留时间 2.152 分钟; m/z 380.30 (MH⁻)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 5mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H_2O /95% MeOH/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.65 (br d, J = 6.8Hz, 4H), 7.44 (d, J = 7.8Hz, 4H), 7.24 (s, 2H), 3.71-3.59 (m, 2H), 3.53-3.42 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.09-1.88 (m, 8H), 1.27 (s, 9H)。

[0528] 中间体 25

[0529] (S)-2-(5-((4'-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)联苯-4-基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0530]



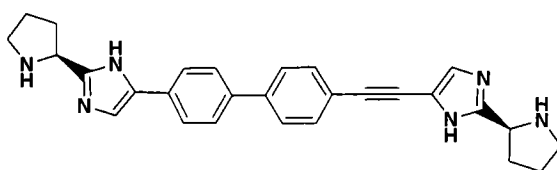
[0531] 将氮气鼓入 (S)-4-((2-(1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙炔基)苯基硼酸 (26.6mg)、(S)-2-(4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (30.1mg, 0.077mmol, 对于其制备, 参见 PCT 公布 W0 2008/021927) 和碳酸氢钠 (29.3mg, 0.349mmol) 在 DME (1.5mL) 和水 (0.30mL) 中的溶液 15 分钟。然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4.0mg, 3.5 μmol), 并且将该反应在真空下用氮气冲洗 (4 $\times$), 密封并且在 80 $^\circ\text{C}$ 加热 1 天。将该反应应用氮气流浓缩, 溶解在 DMF/MeOH 中, 并且通过制备 HPLC 纯化 (MeOH/水 10mM 乙酸铵), 获得了 (S)-2-(5-((4'-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)联苯-4-基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (17.8mg, 0.027mmol), 为黄色固体。

[0532] LC-MS 保留时间 2.725 分钟; m/z 647.62 (MH $^-$)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX[®] Luna 10u C18 3.0 $\times$ 50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 5mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH/95% H₂O/10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H₂O/95% MeOH/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS[®] Platform 测定 MS 数据。¹H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.78 (d, J = 8.5Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0Hz, 4H), 7.55 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.03-4.85 (m, 2H), 3.74-3.60 (m, 2H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.46-2.23 (m, 2H), 2.13-1.89 (m, 6H) 1.55-1.19 (m, 18H)。

[0533] 中间体 26

[0534] 2-((S)-吡咯烷-2-基)-5-((4'-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)联苯-4-基)乙炔基)-1H-咪唑

[0535]



[0536] 将 TFA (0.25mL, 3.2mmol) 加到 (S)-2-(5-((4'-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)联苯-4-基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (17.8mg) 在 DCE (1mL) 内的搅拌着的溶液中, 并在室温搅拌 1 小时。将该粗反应浓缩, 获得了 2-((S)-吡咯烷-2-基)-5-((4'-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)联苯-4-基)乙炔基)-1H-咪唑的 TFA 盐 (24mg)。

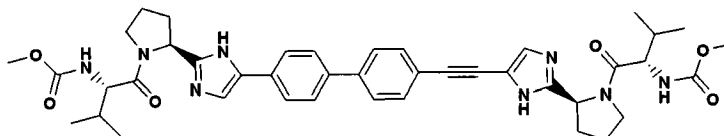
[0537] LC-MS 保留时间 2.268 分钟; m/z 449.22 (MH $^-$)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX[®] Luna 10u C18 3.0 $\times$ 50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 5mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH/95% H₂O/10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H₂O/95%

MeOH/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS[®] Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 7.89(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.83(s, 1H), 7.77(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.72(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.60(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.49(s, 1H), 5.07(dd, J = 7.5, 9.0Hz, 1H), 4.96-4.83(m, 1H) (被溶剂峰覆盖), 3.62-3.42(m, 4H), 2.71-2.11(m, 8H)。

[0538] 实施例 33

[0539] ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-((2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)-4-联苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0540]



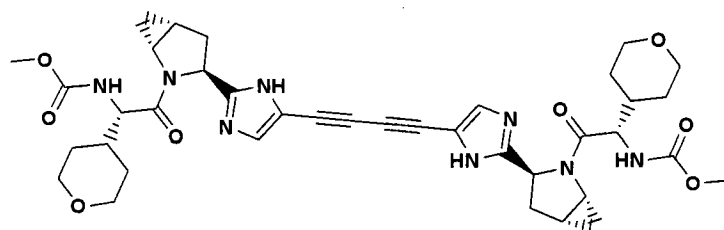
[0541] 将 HATU (30.8mg, 0.081mmol) 加到 2-((S)-吡咯烷-2-基)-5-((4'-((2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)联苯-4-基)乙炔基)-1H-咪唑)的 TFA 盐 (24mg) 和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (14.2mg, 0.081mmol) 在 DMF (0.5mL) 和 TEA (0.023mL, 0.16mmol) 内的搅拌着的溶液中, 并且搅拌 1 小时。然后将该反应用 MeOH 稀释, 过滤并通过制备 HPLC 纯化 (MeOH/水 w/10mM 乙酸铵), 获得了 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-((2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)-4-联苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯 (13.3mg), 为浅黄色固体。

[0542] LC-MS 保留时间 2.502 分钟; m/z 763.56 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX[®] Luna 10u C18 3.0 $\times$ 50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 5mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH/95% H₂O/10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H₂O/95% MeOH/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS[®] Platform 测定 MS 数据。旋转异构体的复杂混合物。¹H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 7.84-7.73(m, 2H), 7.70-7.64(m, 4H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.40-7.21(m, 2H), 5.37-5.08(m, 2H), 4.26-3.79(m, 6H), 3.70-3.48(m, 6H), 2.48-1.95(m, 10H), 1.02-1.87(m, 12H)。

[0543] 实施例 34

[0544] (1,3-丁二炔-1,4-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯

[0545]

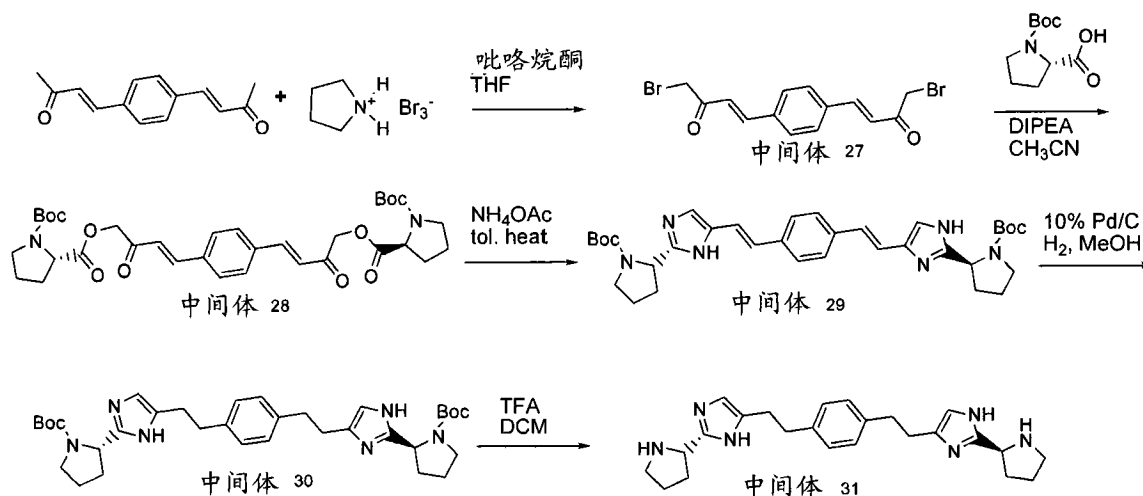


[0546] 本标题化合物的 TFA 盐 (9mg) 是按照类似于实施例 29-32 的方法, 使用 1,4-二(2-((1R,3S,5R)-2-氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)丁-1,3-二炔和 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸作为原料制得的。1,4-二(2-((1R,3S,5R)-2-氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3-基)-1H-咪唑-5-基)丁-1,3-二炔是按照类似于中间体 23 的方法, 使用 (1R,3S,5R)-3-(1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环 [3.1.0] 己烷-2-甲酸叔丁酯作为原料制得的。

[0547] LC-MS 保留时间 2.407 分钟; m/z 743.68 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna 3u C18 2.0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 0.8mL/分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 4 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 5 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% MeOH/90% H_2O /0.1% 三氟乙酸, 并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% MeOH/0.1% 三氟乙酸。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, MeOD) δ ppm 7.71 (s, 1H), 5.04 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.89-4.00 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 3.34-3.43 (m, 4H), 2.48-2.56 (m, 2H), 2.36-2.45 (m, 2H), 1.97-2.08 (m, 4H), 1.53-1.62 (m, 2H), 1.35-1.53 (m, 6H), 1.03-1.12 (m, 2H), 0.82 (br. s., 2H)。

[0548] 反应方案 13

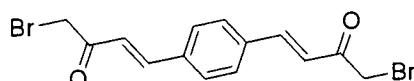
[0549]



[0550] 中间体 27

[0551] (3E,3'-E)-4,4'-(1,4-亚苯基)二(1-溴丁-3-烯-2-酮)

[0552]



[0553] 在室温和氩气下, 将在 THF (375mL) 中的吡咯烷氢三溴化物 (18.55g, 37.4mmol) 经由缓慢液流加到 (3E,3'-E)-4,4'-(1,4-亚苯基)二丁-3-烯-2-酮 (4.00g, 18.7mmol) (根据 Pharmazie (1986), 41 (6), 430-1 中描述的方法由对苯二甲醛和丙酮制备的) 和吡咯烷酮 (2.84mL, 37.4mmol) 在 THF (185mL) 内的搅拌着的溶液中。将该反应混合物在黑暗中搅拌 2 小时, 过滤 (用 THF 冲洗) 并将滤液浓缩。将残余物用 DCM 浆化, 过滤并将固体用研制 DCM, 获得了 (3E,3'-E)-4,4'-(1,4-亚苯基)二(1-溴丁-3-烯-2-酮) (4.63g), 为

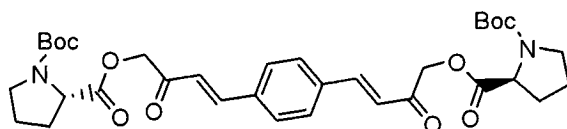
黄色固体。该产物不用进一步纯化而直接使用。

[0554] LC-MS 保留时间 1.912 分钟; m/z 742.33 (2MH⁻). PHENOMENEX ® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱, 使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 2 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 以及 3 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H₂O/5mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 10% H₂O/90% 乙腈 /5mM 乙酸铵。

[0555] 中间体 28

[0556] (2S,2' S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸' 2,2-((3E,3' E)-4,4' -(1,4-亚苯基)二(2-氧代丁-3-烯-4,1-二基))酯 1-叔丁基酯

[0557]



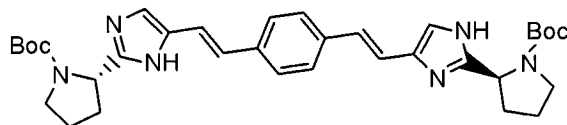
[0558] 将 DIEA (1mL) 加到 (3E,3' E)-4,4' -(1,4-亚苯基)二(1-溴丁-3-烯-2-酮) (1.2g, 3.22mmol) 和 (S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸 (1.39g, 6.44mmol) 在 15mL 乙腈内的搅拌着的溶液中, 然后将该反应混合物在氩气下搅拌 16 小时。将该反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 和水 (100mL) 稀释, 并分离各层。将水相用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取, 并将合并的有机相用水 (2×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥并过滤。在真空下除去有机溶剂, 获得了 (2S,2' S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸' 2,2-((3E,3' E)-4,4' -(1,4-亚苯基)二(2-氧代丁-3-烯-4,1-二基))酯 1-叔丁基酯 (1.52g), 为泡沫状物。该化合物不用进一步纯化而直接使用。

[0559] LC-MS 保留时间 2.235 分钟; m/z 639.06 (MH⁻). PHENOMENEX ® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱, 使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 2 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 以及 3 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H₂O/0.1% 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 10% H₂O/90% 乙腈 /0.1 乙酸铵。

[0560] 中间体 29

[0561] (2S,2' S)-2,2' -(4,4' -(1E,1' E)-2,2' -(1,4-亚苯基)二(乙烯-2,1-二基)二(1H-咪唑-4,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0562]



[0563] 将乙酸铵 (1.8g) 加到 (2S,2' S)-二吡咯烷-1,2-二甲酸' 2,2-((3E,3' E)-4,4' -(1,4-亚苯基)二(2-氧代丁-3-烯-4,1-二基))酯 1-叔丁基酯 ((1.5g, 2.34mmol, 77% 纯度) 在甲苯 (40mL) 内的溶液中。将该反应混合物加热回流, 经由迪安斯榻克分水器除去水。一旦反应完全, 将该反应混合物真空蒸发, 将残余物溶解在乙酸乙酯 (250mL) 中, 用碳酸钠水溶液 (3×100mL)、水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。将有机层用硫酸镁干燥,

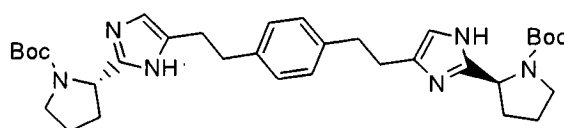
过滤并浓缩。将残余物在 BIOTAGE[®] (0-10% 甲醇在乙酸乙酯中的混合物) 上纯化, 获得了 (2S, 2' S)-2, 2' -(4, 4' -(1E, 1' E)-2, 2' -(1, 4-亚苯基) 二(乙烯-2, 1-二基) 二(1H-咪唑-4, 2-二基)) 二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (305mg)。

[0564] LC-MS 保留时间 1.318 分钟; m/z 601 (MH^+)。PHENOMENEX[®] Luna 5u C18 4.6×30mm 柱, 使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 2 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 以及 3 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H_2O /0.05% TFA, 并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% 乙腈 /0.05% TFA。

[0565] 中间体 30

[0566] (2S, 2' S)-2, 2' -(4, 4' -(2, 2' -(1, 4-亚苯基) 二(乙烷-2, 1-二基)) 二(1H-咪唑-4, 2-二基)) 二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0567]



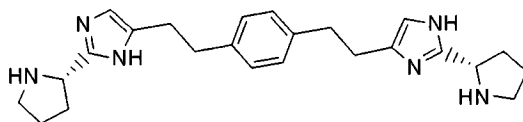
[0568] 将 (2S, 2' S)-2, 2' -(4, 4' -(1E, 1' E)-2, 2' -(1, 4-亚苯基) 二(乙烯-2, 1-二基) 二(1H-咪唑-4, 2-二基)) 二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (500mg) 和 10% Pd-on-C (500mg) 在甲醇 (50mL) 中的溶液在氢气囊下搅拌 3 小时。将该反应混合物经由 CELITE[®] 过滤, 并用甲醇 (5×5mL) 洗涤滤饼。将滤液真空浓缩, 获得了 (2S, 2' S)-2, 2' -(4, 4' -(2, 2' -(1, 4-亚苯基) 二(乙烷-2, 1-二基)) 二(1H-咪唑-4, 2-二基)) 二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (419mg), 为浅黄色固体。该产物不用进一步纯化而直接使用。

[0569] LC-MS 保留时间 1.280 分钟; m/z 605 (MH^+)。PHENOMENEX[®] Luna 5u C18 4.6×30mm 柱, 使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 2 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 以及 3 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H_2O /0.05% TFA, 并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% 乙腈 /0.05% TFA。

[0570] 中间体 31

[0571] 1-(2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)乙基)-4-(2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙基)苯

[0572]



[0573] 将 TFA (91mL) 加到 (2S, 2' S)-2, 2' -(4, 4' -(2, 2' -(1, 4-亚苯基) 二(乙烷-2, 1-二基)) 二(1H-咪唑-4, 2-二基)) 二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (416mg, 0.069mmole) 在二氯甲烷 (10mL) 内的搅拌着的溶液中, 并该反应在室温搅拌 2 小时。再加入 TFA (0.5mL), 再继续搅拌 2 小时。将该反应混合物真空干燥, 获得了所需产物的 TFA 盐, 为不透明的红色油状物。将粗产物加载到 OASIS[®] MCX 离子交换柱 (35cc, 6g) 上, 用二氯甲烷 / 甲醇洗脱, 然后用 2M NH_3 在甲醇中的溶液将产物以游离碱形式洗脱下来。将含有所需产物的级份合并, 真空蒸发, 获得了 1-(2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)乙基)-4-(2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙基)苯。

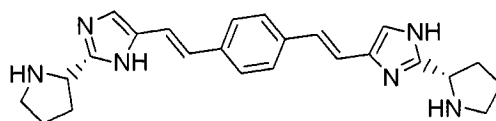
基)-4-(2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙基)苯(325mg),为黄色油状物。

[0574] LC-MS 保留时间 0.152 分钟和 0.432 分钟; m/z 405 和 405(MH^+)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈/90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90%乙腈/0.05% TFA。 1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 7.09(s, 4H), 6.62(s, 2H), 4.20(t, J = 7.0Hz, 2H), 3.18-2.77(m, 12H), 2.25-2.10(m, 2H), 2.02-1.75(m, 8H)。

[0575] 中间体 32

[0576] 1-((E)-2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)-4-((E)-2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙烯基)苯

[0577]



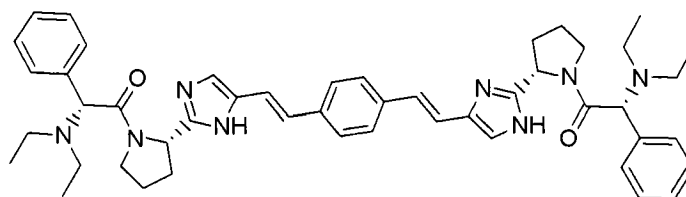
[0578] 在室温将三氟乙酸(1mL)加到(2S,2'-S)-2,2'-(4,4'-(1E,1'E)-2,2'-(1,4-亚苯基)二(乙烯-2,1-二基)二(1H-咪唑-4,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(500mg, 0.83mmol)在二氯甲烷(10mL)内的搅拌着的溶液中,将该反应混合物搅拌 2 小时。再加入三氟乙酸(0.5mL),并且将该反应再搅拌 2 小时。将该反应混合物真空干燥,获得了所需产物的 TFA 盐,为不透明的红色油状物。将粗产物吸收到 OASIS® MCS 离子交换柱 35mL(6g)上,用二氯甲烷/甲醇洗脱,用 2M NH_3 在甲醇中的溶液将产物以游离碱形式恢复。将含有所需产物的级份合并,并浓缩,获得了 1-((E)-2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)-4-((E)-2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙烯基)苯(325mg),为黄色油状物。

[0579] LC-MS 保留时间 0.150 分钟和 0.855 分钟; m/z 401 和 401(MH^+)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈/90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90%乙腈/0.05% TFA。 1H NMR(400MHz, MeOD) δ ppm 7.47(s, 4H), 7.10(s, 2H), 7.04(s, 4H), 4.32(t, J = 7.3Hz, 2H), 3.25-3.12(m, 2H), 3.10-2.95(m, 2H), 2.35-2.20(m, 2H), 1.80-2.10(m, 6H)。

[0580] 实施例 35

[0581] (1R)-2-((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺

[0582]



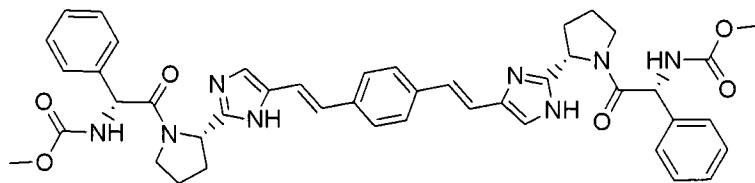
[0583] 将 HATU (76mg, 0.20mmol) 加到 (R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基乙酸 (49mg, 0.20mmol) 在 DMF (1mL) 和 DIPEA (0.14mL, 0.80mmole) 内的搅拌着的溶液中, 并将该混合物搅拌 5 分钟。然后加入 1-((E)-2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)-4-((E)-2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙烯基)苯 (40mg, 0.10mmol) 在 DMF (1mL) 中的溶液, 并将所得溶液在氩气下搅拌 16 小时。将该反应混合物通过 HPLC 直接纯化, 将所得所需产物的 TFA 盐吸收到 SCX 离子交换柱上, 用甲醇洗脱, 用 2M NH_3 在甲醇中的溶液释放出来。将含有所需产物的级份浓缩, 获得了 (1R)-2-((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺 (35.8mg), 为浅黄色固体。

[0584] LC-MS 保留时间 1.087 分钟; m/z 780 (MH^+)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱, 使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 2 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 以及 3 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H_2O /0.05% TFA, 并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% 乙腈 /0.05% TFA.

[0585] 实施例 36

[0586] (1,4-亚苯基二((E)-2,1-乙烯二基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯

[0587]



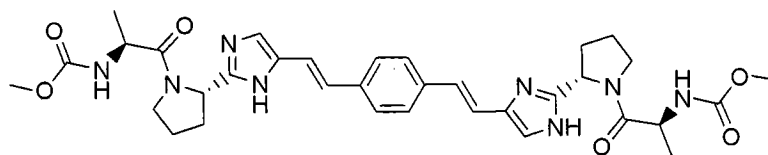
[0588] 本标题化合物是按照类似于实施例 35 的方法,在酰胺偶联中使用 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸作为羧酸偶联反应物制备的,获得了 (1,4-亚苯基二((E)-2,1-乙烯二基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯(26.6mg),为浅黄色固体。

[0589] LC-MS 保留时间 1.270 and 1.325 分钟 ;m/z 783 and 783 (MH⁺)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H₂O/0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H₂O/90% 乙腈 /0.05% TFA。

[0590] 实施例 37

[0591] ((1S)-2-((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯

[0592]



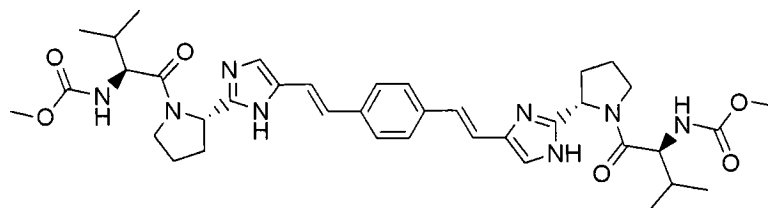
[0593] 本标题化合物是按照类似于实施例 35 的方法,在酰胺偶联中使用 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸作为羧酸偶联反应物制备的,获得了 ((1S)-2-((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯 (15.2mg),为浅黄色固体。

[0594] LC-MS 保留时间 1.058 分钟; m/z 659(MH^+)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% 乙腈 /0.05% TFA。

[0595] 实施例 38

[0596] ((1S)-1-(((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0597]



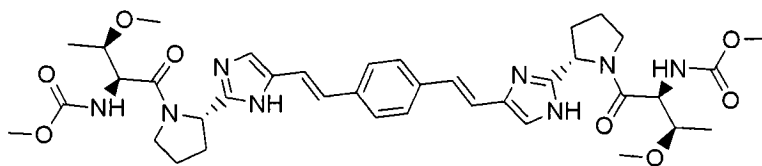
[0598] 本标题化合物是按照类似于实施例 35 的方法,在酰胺偶联中使用 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸作为羧酸偶联反应物制备的,获得了 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯 (37.6mg),为浅黄色固体。

[0599] LC-MS 保留时间 1.198 分钟; m/z 715(MH^+)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% 乙腈 /0.05% TFA。

[0600] 实施例 39

[0601] ((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0602]

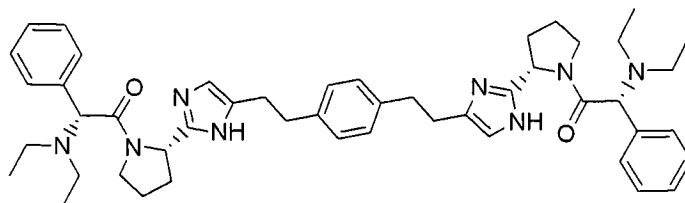


[0603] 本标题化合物是按照类似于实施例 35 的方法,在酰胺偶联中使用 (2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸作为羧酸偶联反应物制备的,获得了 ((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯 (21.9mg),为浅黄色固体。LC-MS 保留时间 1.132 分钟; m/z 747 (MH^+)。PHENOMENEX[®] Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈/90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90%乙腈/0.05% TFA。

[0604] 实施例 40

[0605] (1R)-2-((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺

[0606]



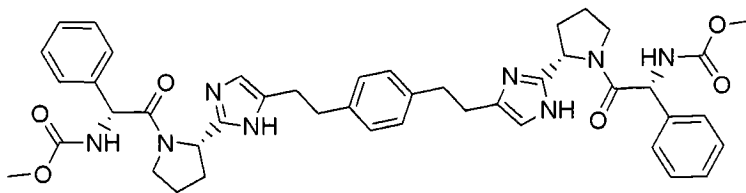
[0607] 将 HATU (76mg, 0.2mmole) 加到 (R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基乙酸 (49mg, 0.2mmole) 在 DMF (1mL) 和 DIEA (0.14mL) 内的搅拌着的溶液中,并且将该混合物搅拌 5 分钟。加入在 DMF (1mL) 中的 1-(2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-4-基)乙基)-4-(2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙基)苯 (40mg),并且将该反应混合物在氩气下搅拌 16 小时。将该反应混合物通过制备 HPLC 直接纯化。将所获得的 TFA 盐固体加载到 SCX 离子交换柱上,用甲醇洗脱,然后通过用 2M NH_3 在甲醇中的溶液洗脱来将产物作为游离碱分离出来,获得了 (1R)-2-((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺 (40mg),为白色固体。

[0608] LC-MS 保留时间 1.038 分钟; m/z 784 (MH^+)。PHENOMENEX[®] Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100%溶剂 A/0%溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈/90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90%乙腈/0.05% TFA。

[0609] 实施例 41

[0610] (1,4-亚苯基二((2,1-乙烷二基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯

[0611]



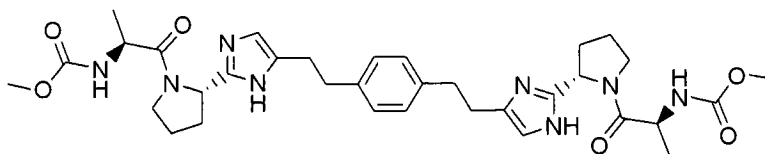
[0612] 本标题化合物是按照类似于实施例 40 的方法,在酰胺偶联中使用 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸作为羧酸偶联反应物制备的,获得了 (1,4-亚苯基二(2,1-乙烷二基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯 (30.9mg),为白色固体。

[0613] LC-MS 保留时间 1.247 和 1.298 分钟; m/z 787 和 787 (MH^+)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% 乙腈 /0.05% TFA。

[0614] 实施例 42

[0615] ((1S)-2-((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯

[0616]

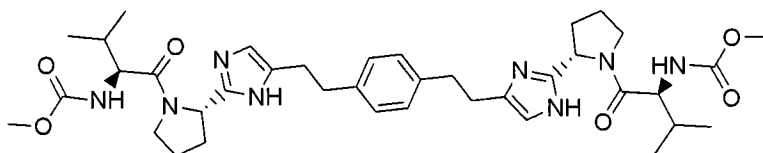


[0617] 本标题化合物是按照类似于实施例 40 的方法,在酰胺偶联中使用 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸作为羧酸偶联反应物制备的,获得了 ((1S)-2-((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯 (23.2mg),为白色固体。LC-MS 保留时间 1.017 分钟; m/z 663 (MH^+)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速,100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10% 乙腈 /90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% 乙腈 /0.05% TFA。

[0618] 实施例 43

[0619] ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0620]



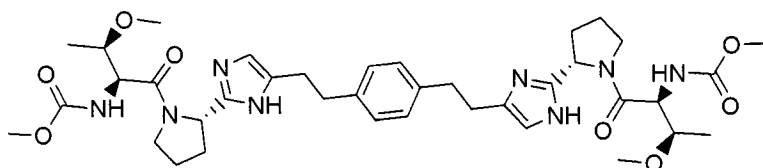
[0621] 本标题化合物是按照类似于实施例 40 的方法,在酰胺偶联中使用 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸作为羧酸偶联反应物制备的,获得了 ((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯 (40.0mg),为白色固体。

[0622] LC-MS 保留时间 1.162 分钟; m/z 720(MH^+)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈/90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% 乙腈/0.05% TFA。

[0623] 实施例 44

[0624] ((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0625]



[0626] 本标题化合物是按照类似于实施例 40 的方法,在酰胺偶联中使用 (2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸作为羧酸偶联反应物制备的,获得了 ((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯 (34.4mg),为白色固体。

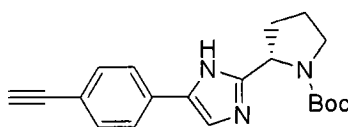
[0627] LC-MS 保留时间 1.097 分钟; m/z 751(MH^+)。PHENOMENEX® Luna 5u C18 4.6×30mm 柱,使用 220nm 的检测器波长。洗脱条件采用 4mL/分钟的流速,100%溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0%溶剂 A/100%溶剂 B 的梯度,2 分钟的梯度时间,1 分钟的保持时间,以及 3 分钟的分析时间,其中溶剂 A 是 10%乙腈/90% H_2O /0.05% TFA,并且溶剂 B 是 10% H_2O /90% 乙腈/0.05% TFA。

[0628] 实施例 M1

[0629] 中间体 M1a

[0630] (S)-2-(5-(4-乙炔基苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

[0631]

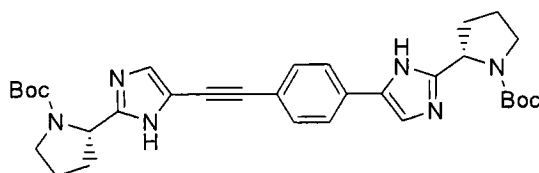


[0632] 在密封耐压管中,将 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.115g, 0.099mmol) 加到三丁基(乙炔基)甲锡烷 (1.539g, 4.88mmol)、(S)-2-(4-(4-溴苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (0.965g, 2.46mmol; 对于其制备, 参见 PCT 公布 WO 2008/021927) 和 LiCl (0.277g, 6.53mmol) 在二氧杂环己烷 (20mL) 内的混合物中。将该混合物用氮气吹扫, 密封并且在 80°C 加热 3 小时。将其冷却至室温后, 真空除去挥发性成分, 并且将残余物在 CH_3CN 与己烷 (2 : 1 体积比) 之间分配。将己烷用等体积的 CH_3CN 洗涤。将合并的 CH_3CN 相旋转蒸发, 用 BIOTAGE[®] 纯化所得粗产物 (100g 硅胶; 40-50% EtOAc /己烷), 获得了中间体 M1a, 为暗橙色固体 (591mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50ppm, 400MHz): 12.21/11.95/11.88 (三个 'br s', 1H), 7.74 (d, J = 8.3, 1.6H), 7.66-7.47 (m, 1.66H), 7.41 (d, J = 8.3, 1.6H), 7.32 (m, 0.14H), 4.84-4.75 (m, 1H), 4.19/4.12 (两个 's', 1H), 3.52 (m, 1H), 3.39-3.29 (m, 1H), 2.28-1.77 (m, 4H), 1.39/1.15 (两个 's', 9H). LC/MS: $(\text{M}+\text{H})^+ \text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 的分析计算值: 338.18; 实测值: 338.28。

[0633] 中间体 M1b

[0634] (S)-2-(5-(4-((2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0635]

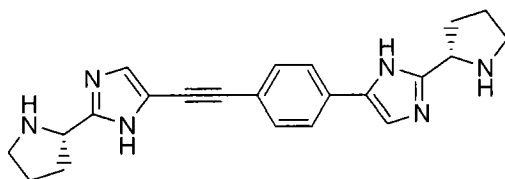


[0636] 将 CuI (10.8mg, 0.057mmol) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (55mg, 0.048mmol) 的混合物加到中间体 M1a (505mg, 1.50mmol)、(S)-2-(5-溴-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (328.5mg, 1.039mmol; 对于其制备, 参见 PCT 公布 WO 2008/021927) 和 Et_3N (0.4mL, 2.87mmol) 的 DMF (6mL) 溶液中, 用氮气吹扫, 并且在 90°C 加热 24 小时。将该反应混合物浓缩以主要除去 Et_3N , 将残余物用 MeOH 稀释, 进行反相 HPLC 纯化 (MeOH /水/TFA; 柱: PHENOMENEX[®] Luna, $30 \times 100\text{mm}$ S10)。将含有偶联产物的级份用过量 NH_3/MeOH (2.0N) 中和, 真空除去挥发性成分。将残余物在 CH_2Cl_2 和稀 NaHCO_3 溶液之间分配。将水相用 CH_2Cl_2 (2 $\times$) 萃取, 将合并的有机相干燥 (MgSO_4), 真空蒸发, 获得了中间体 M1b, 为浅黄色半固体泡沫状物 (160.8mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50ppm, 400MHz): 12.51-11.88 ('m', 2H), 7.82-7.15 (m, 6H), 4.78 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.39-3.30 (m, 2H), 2.27-1.77 (m, 8H), 1.40 (s, 7.45H), 1.18/1.16 (两个重叠的 's', 10.55H). LC/MS: $(\text{M}+\text{H})^+ \text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_4$ 的分析计算值: 573.32; 实测值: 573.27。

[0637] 中间体 M1c

[0638] 2-((S)-吡咯烷-2-基)-5-(4-((2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑

[0639]



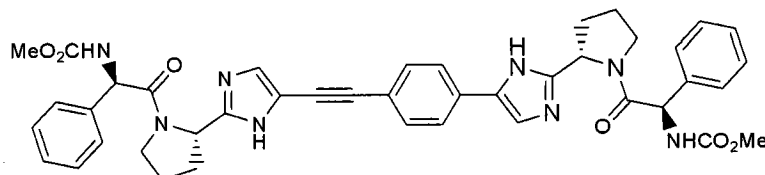
[0640] 25% TFA/ CH_2Cl_2 (1mL) 加到中间体 M1b (19.4mg, 0.0339mmol) 并且在环境条件下

搅拌 135 分钟。真空除去挥发性成分,将残余物用 MCX 游离碱化 (MeOH 洗涤 ;2.0N NH_3 /MeOH 洗脱),获得了中间体 M1c,为灰白色固体 (13.2mg). ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.50ppm, 400MHz) :7.75 (d, J = 8.3, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.3, 2H), 7.30 (s, 1H), 4.17 (m, 2H), 2.99-2.80 (m, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.92-1.65 (m, 6H). LC/MS : (M+H) $^+$ $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6$ 的分析计算值 :373.21 ;实测值 :373.25.

[0641] 实施例 M1

[0642] ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯

[0643]



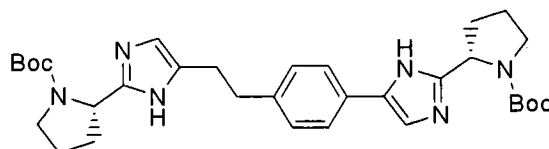
[0644] 将 HATU (22.2mg, 0.058mmol) 加到中间体 M1c (11mg, 0.030mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸 (13.2mg, 0.063mmol) 和 DIEA (0.025mL, 0.14mmol) 的 DMF (0.8mL) 溶液中,并且搅拌 2 小时。将其用 MeOH 稀释,并进行反相 HPLC 纯化 (MeOH/水/TFA ;柱 : PHENOMENEX[®] Luna, 30×50mm S10),将级份旋转蒸发,获得了实施例 M1 的 TFA 盐,为白色泡沫状物/固体 (14.4mg)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.50ppm, 400MHz) :8.13-7.65 (m, 7.5H), 7.42-6.95 (m, 10.5H), 5.69-5.07 (m, 4H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.53/3.52 (两个重叠的 's', 6H), 3.20-3.08 (m, 2H), 2.30-1.78 (m, 8H). LC/MS : (M+H) $^+$ $\text{C}_{42}\text{H}_{43}\text{N}_8\text{O}_6$ 的分析计算值 :755.33 ;实测值 :755.33. R_t = 1.26 分钟,在下列 LC 条件下 :柱 = PHENOMENEX[®] Luna 3×50mm S10 ;起始 % B = 0 ;最终 % B = 100 ;梯度时间 = 2 分钟 ;停止时间 = 3 分钟 ;流速 = 4mL/分钟 ;波长 = 220nm ;溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H_2O 中的溶液 ;溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H_2O 中的溶液。

[0645] 实施例 M2 和 M3

[0646] 中间体 M2a

[0647] (S)-2-(5-(4-(2-(2-((S)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0648]



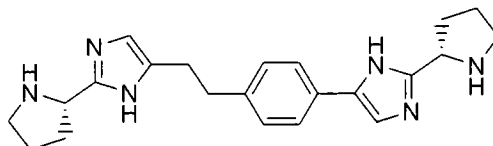
[0649] 将中间体 M1b (75mg, 0.13mmol) 和 10% Pd/C (48mg) 在 MeOH (2mL) 中的混合物在氢气囊下搅拌 7.5 小时。将该反应混合物经由 CELITE[®] 垫过滤,并且将滤液真空蒸发,获得了中间体 M2a,为灰白色泡沫状物/固体 (70.1mg)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.50ppm, 400MHz) :12.03-11.26 (七个 'br s', 2H), 7.63-7.49 (m, 2.04H), 7.38 (app br s, 0.79H), 7.21-7.13 (m, 2.21H), 6.62 (app s, 0.56H), 6.44 (app s, 0.4H), 4.75 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.38-3.29 (m, 2H), 2.86-2.66 (m, 4H), 2.26-1.80 (m, 8H), 1.40 (s, 7.4H), 1.15/1.13 (重叠的

‘s’, 10.6H). LC/MS: (M+H)⁺C₃₂H₄₅N₆O₄ 的分析计算值: 577.35; 实测值: 577.27。

[0650] 中间体 M2b

[0651] 2-((S)-吡咯烷-2-基)-5-(4-(2-(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙基)苯基)-1H-咪唑

[0652]

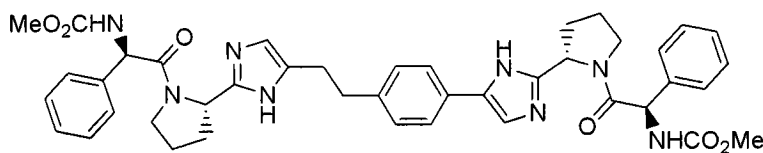


[0653] 将中间体 M2a (67.5mg, 0.117mmol) 和 25% TFA/CH₂Cl₂ (2mL) 的混合物在室温搅拌 90 分钟。真空除去挥发性成分, 并且将残余物用 MCX 游离碱化 (MeOH 洗涤; 2.0M NH₃/MeOH), 获得了中间体 M2b, 为黄色泡沫状物 (44mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50ppm, 400MHz): 11.74 (太宽而不能整合), 7.61 (d, J = 7.8, 2H), 7.32 (br s, 1H), 7.16 (d, J = 8.1, 2H), 6.53 (br s, 1H), 4.13 (app t, J = 7.1, 1H), 4.04 (app t, J = 7.1, 1H), 2.98-2.67 (m, 8H), 2.07-1.64 (m, 8H). LC/MS: (M+H)⁺C₂₂H₂₉N₆ 的分析计算值: 377.25; 实测值: 377.21。

[0654] 实施例 M2

[0655] ((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯

[0656]

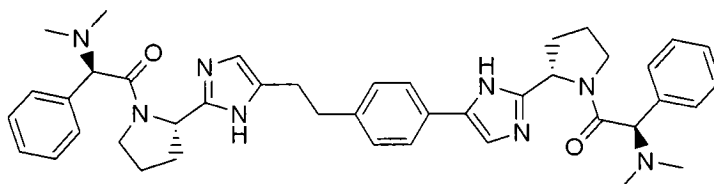


[0657] 将 HATU (44.2mg, 0.116mmol) 加到中间体 M2b (20.7mg, 0.030mmol)、(R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸 (25.3mg, 0.12mmol) 和 DIEA (0.045mL, 0.26mmol) 的 DMF (1.5mL) 溶液中, 并且搅拌 40 分钟。真空除去挥发性成分, 将残余物通过 MCX (MeOH 洗涤; 2.0M NH₃/MeOH 洗脱), 将级份浓缩, 并且用反相 HPLC 纯化 (MeOH/水/TFA; 柱: PHENOMENEX[®] Luna, 30×50mm S10), 获得了的 TFA 盐实施例 M2, 为白色泡沫状物 (27mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50ppm, 400MHz): 14.11/13.95 (重叠的 ‘br s’, 2H), 8.01-7.02 (m, 18H), 5.75-5.69/5.52-5.48/5.39-5.31/5.18-5.13 (四个 ‘m’, 4H), 3.94-3.64 (m, ~2H), 3.54/3.52/3.50 (三个重叠的 ‘s’, 6H), 3.19-2.83 (m, 6H), 2.43-1.84 (m, 8H). LC/MS: (M+H)⁺C₄₂H₄₇N₈O₆ 的分析计算值: 759.36; 实测值: 759.26. R_t = 1.24 分钟, 在下列 LC 条件下: 柱 = PHENOMENEX[®] Luna 3×50mm S10; 起始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 停止时间 = 3 分钟; 流速 = 4mL/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇/90% H₂O 中的溶液; 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇/10% H₂O 中的溶液。

[0658] 实施例 M3

[0659] [(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺]

[0660]



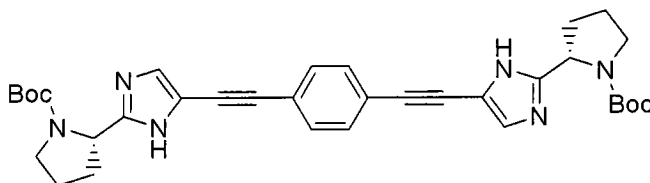
[0661] 实施例 M3 (TFA 盐) 是由中间体 M2b 和 HCl 盐 (R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酸, 根据制备实施例 M2 所描述的方法制备的。LC/MS: (M+H)⁺C₄₂H₅₁N₈O₂ 的分析计算值: 699.41; 实测值: 699.33。R_t = 1.0 分钟, 在下列 LC 条件下: 柱 = PHENOMENEX® Luna 3×50mm S10; 起始% B = 0; 最终% B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 停止时间 = 3 分钟; 流速 = 4mL/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇/90% H₂O 中的溶液; 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇/10% H₂O 中的溶液。

[0662] 实施例 M4-M8

[0663] 中间体 M4a

[0664] (2S,2'-S)-2,2'-(5,5'-(1,4-亚苯基二(乙炔-2,1-二基))二(1H-咪唑-5,2-二基))二吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0665]

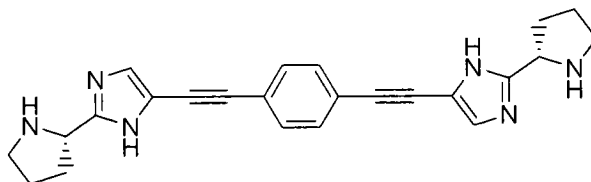


[0666] 将含有 CuI (4mg, 0.02mmol)、PdCl₂(Ph₃P)₂ (49mg, 0.04mmol)、1,4-二乙炔基苯 (18mg, 0.14mmol)、(S)-2-(5-碘-1H-咪唑-2-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (100mg, 0.28mmol)、iPr₂NH (0.06mL, 0.42mmol) 在 THF (2mL) 中的混合物的密封管在 85℃ 加热 3 小时。将其冷却至室温后, 将该混合物用 EtOAc (5mL) 稀释, 然后用水 (2mL, 2×) 和盐水 (2mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发。将残余物用制备 HPLC 纯化 (MeOH/水/TFA), 获得了中间体 M4a, 为浅黄色固体 (30mg)。¹H NMR (CD₃OD, δ = 3.33ppm, 400MHz): 7.74 (s, 2H), 7.63 (s, 4H), 5.04 (m, 2H), 3.75-3.50 (m, 4H), 2.5 (m, 2H), 2.07 (m, 6H), 1.50/1.32 (两个 's', 18H)。LC/MS: (M+H)⁺C₃₄H₄₁N₆O₄ 的分析计算值: 597.32; 实测值: 597.39。

[0667] 中间体 M4b

[0668] 1,4-二((2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)乙炔基)苯

[0669]

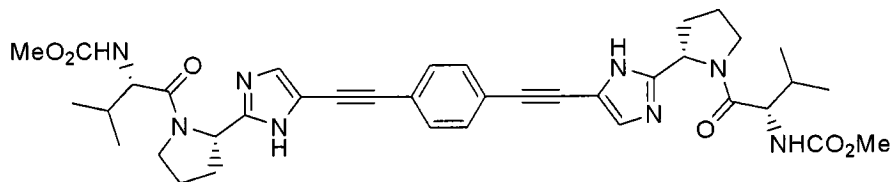


[0670] 将 TFA (0.5mL) 加到中间体 M4a (150mg, 0.193mmol) 的 CH₂Cl₂ (5mL) 溶液中, 在室温搅拌 2 小时。然后再加入 TFA (2mL), 并且继续搅拌 2 小时。真空除去挥发性成分, 获得了不透明的微红色固体。将产物用 SPE 柱游离碱化 (3g; CH₂Cl₂/MeOH 洗涤; 2.0M NH₃/MeOH 洗脱), 获得了中间体 M4b, 为黄色固体 (65mg)。LC/MS: (M+H)⁺C₂₄H₂₅N₆ 的分析计算值: 397.21; 实测值: 397.25。

[0671] 实施例 M4

[0672] ((1S)-1-(((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

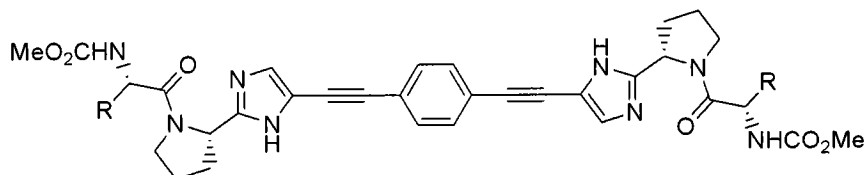
[0673]



[0674] 将 HATU (19mg, 0.05mmol) 加到 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (9mg, 0.05mmol) 和 DIEA (0.22mL, 0.125mmol) 的 DMF (1mL) 溶液中, 并且搅拌 5 分钟。加入中间体 M4b (10mg, 0.025mmol) 的 DMF (1.0mL) 溶液, 并将该反应混合物搅拌 16 小时。将该混合物用水 (1mL) 稀释, 并真空浓缩。将残余物用 MeOH (1mL) 稀释, 进行反相 HPLC 纯化 (MeOH/水/TFA), 获得了实施例 M4 的 TFA 盐, 将其用 SCX 柱游离碱化 (MeOH 洗涤; 2.0M NH₃/MeOH 洗脱), 获得了实施例 M4, 为白色固体 (11.9mg)。¹H NMR (CD₃OD, δ = 3.33ppm, 400MHz): 7.72 (s, 2H), 7.61 (s, 4H), 5.17 (m, 2H), 4.23 (app d, J = 7.6, 2H), 4.08 (m, 1.64H), 3.85 (m, 2.1H), 3.67 (overlap of 's' and 'm', 6.26H), 2.51 (m, 2H), 2.35-2.0 (m, 8H), 1.0-0.9 (m, 12H)。LC/MS: 的分析计算值 (M+H)⁺C₃₈H₄₇N₈O₆: 711.36; 实测值: 711.43。R_t = 1.24 分钟, 在下列 LC 条件下: 柱 = Luna 5 μ C18 4.6 × 30mm; 起始 % B = 0; 最终 % B = 100; 梯度时间 = 2 分钟; 停止时间 = 3 分钟; 流速 = 4mL/分钟; 波长 = 220nm; 溶剂 A = 0.05% TFA 在 10% CH₃CN/90% H₂O 中的溶液; 溶剂 B = 0.05% TFA 在 90% CH₃CN/10% H₂O 中的溶液。

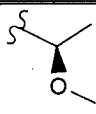
[0675] 实施例 M5-M7

[0676]



[0677] 实施例 M5-M7 是由中间体 M4b 以及合适的酸偶联反应物, 根据制备实施例 M4 所描述的方法以游离碱形式制备的。

[0678]

实施例	化合物名称	R	R _t (LC-条件与实施例 M4 相同); MS 数据
M5	((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯		1.17 分钟; LC/MS: (M+H) ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₈ 的分析计算值: 743.35; 实测值: 743.43.
M6	((1S)-2-((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯		1.13 分钟; LC/MS: (M+H) ⁺ C ₃₄ H ₃₉ N ₈ O ₆ 的分析计算值: 655.3; 实测值: 655.0
M7	((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯		1.17 分钟; LC/MS: (M+H) ⁺ C ₃₈ H ₄₇ N ₈ O ₈ 的分析计算值: 743.35; 实测值: 743.

[0679] 通用 caps 的合成

[0680] 化合物合成条件

[0681] 纯度评估和低分辨率分析是在连接有 Waters MICROMASS® ZQ MS 系统的 Shimadzu LC 系统上进行的。应当注意,在装置之间,保留时间可能会有少许改变。除非另外指明,否则另外的 LC 条件适用于现在的章节。

[0682] 条件 -MS-W1

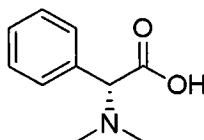
[0683]

柱	= XTERRA® 3.0 × 50mm S7
起始%B	= 0
最终%B	= 100
梯度时间	= 2 分钟
停止时间	= 3 分钟
流速	= 5mL/分钟
波长	= 220nm
溶剂 A	= 0.1%TFA 在 10%甲醇/90%H ₂ O 中的溶液
溶剂 B	= 0.1%TFA 在 90%甲醇/10%H ₂ O 中的溶液
[0684] 条件 -MS-W2	
[0685]	
柱	= XTERRA® 3.0 × 50mm S7
起始%B	= 0
最终%B	= 100
梯度时间	= 3 分钟
停止时间	= 4 分钟
流速	= 4mL/分钟
波长	= 220nm
溶剂 A	= 0.1%TFA 在 10%甲醇/90%H ₂ O 中的溶液
溶剂 B	= 0.1%TFA 在 90%甲醇/10%H ₂ O 中的溶液
[0686] 条件 -MS-W5	
柱	= XTERRA® 3.0 × 50mm S7
起始%B	= 0
最终%B	= 30
[0687]	
梯度时间	= 2 分钟
停止时间	= 3 分钟
流速	= 5mL/分钟
波长	= 220nm
[0688]	
溶剂 A	= 0.1%TFA 在 10%甲醇/90%H ₂ O 中的溶液
溶剂 B	= 0.1%TFA 在 90%甲醇/10%H ₂ O 中的溶液
[0689] 条件 -D1	
[0690]	

	柱	= XTERRA® C183.0 × 50mm S7
	起始%B	= 0
	最终%B	= 100
	梯度时间	= 3 分钟
	停止时间	= 4 分钟
	流速	= 4mL/分钟
	波长	= 220nm
	溶剂 A	= 0.1%TFA 在 10%甲醇/90%H ₂ O 中的溶液
	溶剂 B	= 0.1%TFA 在 90%甲醇/10%H ₂ O 中的溶液
[0691]	条件 -D2	
[0692]		
	柱	= PHENOMENEX® Luna4.6 × 50mm S10
	起始%B	= 0
	最终%B	= 100
	梯度时间	= 3 分钟
	停止时间	= 4 分钟
	流速	= 4mL/分钟
	波长	= 220nm
	溶剂 A	= 0.1%TFA 在 10%甲醇/90%H ₂ O 中的溶液
	溶剂 B	= 0.1%TFA 在 90%甲醇/10%H ₂ O 中的溶液
[0693]	条件 -M3	
	柱	= XTERRA® C183.0 × 50mm S7
[0694]	起始%B	= 0
	最终%B	= 40
	梯度时间	= 2 分钟
	停止时间	= 3 分钟
[0695]	流速	= 5mL/分钟
	波长	= 220nm
	溶剂 A	= 0.1%TFA 在 10%甲醇/90%H ₂ O 中的溶液
	溶剂 B	= 0.1%TFA 在 90%甲醇/10%H ₂ O 中的溶液
[0696]	条件 I	
[0697]		

柱	= PHENOMENEX® Luna3.0 × 50mm S10
起始%B	= 0
最终%B	= 100
梯度时间	= 2 分钟
停止时间	= 3 分钟
流速	= 4mL/分钟
波长	= 220nm
溶剂 A	= 0.1%TFA 在 10%甲醇/90%H ₂ O 中的溶液
溶剂 B	= 0.1%TFA 在 90%甲醇/10%H ₂ O 中的溶液
[0698] 条件 II	
[0699]	
柱	= PHENOMENEX® Luna4.6 × 50mm S10
起始%B	= 0
最终%B	= 100
梯度时间	= 2 分钟
停止时间	= 3 分钟
流速	= 5mL/分钟
波长	= 220nm
溶剂 A	= 0.1%TFA 在 10%甲醇/90%H ₂ O 中的溶液
溶剂 B	= 0.1%TFA 在 90%甲醇/10%H ₂ O 中的溶液
[0700] 条件 III	
[0701]	
柱	= XTERRA® C183.0 × 50mm S7
起始%B	= 0
最终%B	= 100
梯度时间	= 3 分钟
停止时间	= 4 分钟
[0702]	
流速	= 4mL/分钟
波长	= 220nm
溶剂 A	= 0.1%TFA 在 10%甲醇/90%H ₂ O 中的溶液
溶剂 B	= 0.1%TFA 在 90%甲醇/10%H ₂ O 中的溶液
[0703]	

Cap-1

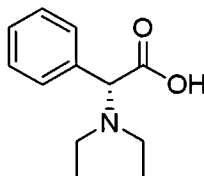


[0704] (R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酸

[0705] 将 10% Pd/C (2.0g) 在甲醇 (10mL) 中的悬浮液加到 (R)-2-苯基甘氨酸 (10g, 66.2mmol)、甲醛 (33mL 37% wt. 在水中的溶液)、1N HCl (30mL) 和甲醇 (30mL) 混合物中, 并暴露于 H_2 (60psi) 下 3 小时。将反应混合物通过硅藻土 (CELITE®) 过滤, 真空浓缩滤液。将得到的粗产物用异丙醇重结晶, 得到 Cap-1 的 HCl 盐, 为白色针状物 (4.0g)。旋光度: -117.1° [$c = 9.95\text{mg/mL}$ 在 H_2O 中; $\lambda = 589\text{nm}$]. 1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz): δ 7.43-7.34 (m, 5H), 4.14 (s, 1H), 2.43 (s, 6H); LC (Cond. I): RT = 0.25; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 的分析计算值: 180.10; 实测值: 180.17; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 的分析计算值: 180.1025; 实测值: 180.1017。

[0706]

Cap-2

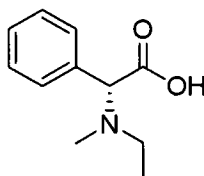


[0707] (R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基乙酸

[0708] 用数分钟, 将 $NaBH_3CN$ (6.22g, 94mmol) 分次加入到冷却的 (冰/水) (R)-2-苯基甘氨酸 (6.02g, 39.8mmol) 和甲醇 (100mL) 的混合物中, 搅拌 5 分钟。用 10 分钟滴加乙醛 (10mL), 继续在相同的冷却温度下搅拌 45 分钟, 再在室温下搅拌 ~6.5 小时。将反应混合物用冰水浴再冷却, 用水 (3mL) 处理, 然后用 45 分钟滴加入浓 HCl 进行处理, 直至混合物的 pH 为约 1.5-2.0。移去冷却浴, 继续搅拌, 同时加入浓 HCl 以保持混合物的 pH 在约 1.5-2.0。将反应混合物搅拌过夜, 过滤移出白色悬浮液, 真空浓缩滤液。将粗产物用乙醇重结晶, 得到两批 Cap-2 的 HCl 盐, 为亮白色固体 (批 -1: 4.16g; 批 -2: 2.19g)。 1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): 10.44 (1.00, br s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.15 (br m, 2H), 2.98 (br m, 2H), 1.20 (app br s, 6H)。批 -1: $[\alpha]^{25} -102.21^\circ$ ($c = 0.357$, H_2O); 批 -2: $[\alpha]^{25} -99.7^\circ$ ($c = 0.357$, H_2O)。LC (Cond. I): RT = 0.43 分钟; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{18}NO_2$ 的分析计算值: 208.13; 实测值: 208.26。

[0709]

Cap-3

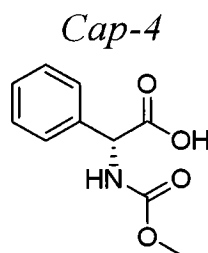


[0710] 将甲醛 (5.0mL, 89.1mmol) 和 10% Pd/C (720mg) 在甲醇/ H_2O 中 (4mL/1mL) 的悬浮液顺次加入到冷却的 ($\sim 15^\circ C$) (R)-2-苯基甘氨酸 (3.096g, 20.48mmol)、1N HCl (30mL) 和

甲醇 (40mL) 的混合物中。移去冷却浴,将反应混合物在 H_2 气囊下搅拌 17 小时。再加入乙醛 (10mL, 178.2mmol), 并继续在 H_2 气氛下搅拌 24 小时 [注意:整个反应中如果需要再充填 H_2]。将反应混合物通过硅藻土 (CELITE®) 过滤,真空浓缩滤液。将得到的粗产物从异丙醇中重结晶,得到 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸的 HCl 盐,为亮白色固体 (2.846g)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 14.15 (br s, 1H), 9.55 (br s, 2H), 7.55-7.48 (m, 5H), 2.88 (br m, 1H), 2.73 (br m, 1H), 1.20 (app t, J = 7.2, 3H). LC (Cond. I): RT = 0.39 分钟; > 95% 均质性指数; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{14}NO_2$ 的分析计算值: 180.10; 实测值: 180.18。

[0711] 将 10% Pd/C (536mg) 的甲醇/ H_2O (3mL/1mL) 悬浮液加入到 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸/HCl (1.492g, 6.918mmol)、甲醛 (20mL 37% wt. 在水中)、1N HCl (20mL) 和甲醇 (23mL) 的混合物中。将反应混合物在 H_2 气囊下搅拌 ~ 72 小时,其中若需要时可再供应 H_2 。将反应混合物通过硅藻土 (CELITE®) 过滤,真空浓缩滤液。将得到的粗产物从异丙醇 (50mL) 中重结晶,得到 Cap-3 的 HCl 盐,为白色固体 (985mg)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 10.48 (br s, 1H), 7.59-7.51 (m, 5H), 5.26 (s, 1H), 3.08 (app br s, 2H), 2.65 (br s, 3H), 1.24 (br m, 3H). LC (Cond. I): RT = 0.39 分钟; > 95% 均质性指数; LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$ 的分析计算值: 194.12; 实测值: 194.18; HRMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$ 的分析计算值: 194.1180; 实测值: 194.1181。

[0712]



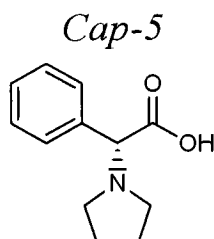
[0713] (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸

[0714] 用 6 分钟,将 $ClCO_2Me$ (3.2mL, 41.4mmol) 滴加到冷却的 (冰/水) (R)-2-氨基-2-苯基乙酸叔丁酯/HCl (9.877g, 40.52mmol) 和二异丙基乙胺 (14.2mL, 81.52mmol) 的 THF (410mL) 半溶液中,在相似温度下搅拌 5.5 小时。真空除去挥发性成分,将残留物在水 (100mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 之间分配。将有机层用 1N HCl (25mL) 和饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (30mL) 洗涤,干燥 ($MgSO_4$),过滤并真空浓缩。将得到的无色油状物用己烷研磨,过滤,用己烷 (100mL) 洗涤,得到 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸叔丁酯,为白色固体 (7.7g)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): 7.98 (d, J = 8.0, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 5.09 (d, J = 8, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). LC (Cond. I): RT = 1.53 分钟; ~ 90% 均质性指数; LC/MS: $[M+Na]^+$ $C_{14}H_{19}NNaO_4$ 的分析计算值: 288.12; 实测值: 288.15。

[0715] 用 7 分钟,将 TFA (16mL) 滴加入冷却的 (冰/水) 以上产物的 CH_2Cl_2 (160mL) 溶液中,移去冷却浴,将反应混合物搅拌 20 小时。由于脱保护尚未完成,再加入 TFA (1.0mL),再继续搅拌 2 小时。真空除去挥发性成分,将得到的油状残余物用乙醚 (15mL) 和己烷 (12mL) 处理,得到沉淀物。过滤沉淀,用乙醚/己烷 (~ 1 : 3 比率; 30mL) 洗涤,真空干燥得到 Cap-4,为蓬松白色固体 (5.57g)。旋光度: -176.9° [c = 3.7mg/mL 在 H_2O 中; λ = 589nm]。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 12.84 (br s, 1H), 7.96 (d, J = 8.3, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 5.14 (d, J = 8.3, 1H), 3.55 (s, 3H). LC (Cond. I): RT = 1.01 分钟;

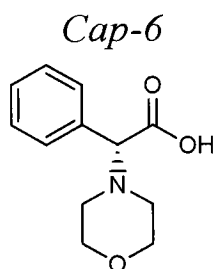
> 95% 均质性指数 ;LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_4$ 的分析计算值 :210.08 ;实测值 :210.17 ;HRMS : $[M+H]^+C_{10}H_{12}NO_4$ 的分析计算值 :210.0766 ;实测值 :210.0756。

[0716]



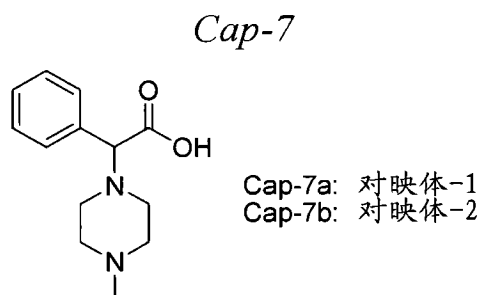
[0717] 将 (R)-2- 苯基甘氨酸 (1.0g, 6.62mmol)、1,4- 二溴丁烷 (1.57g, 7.27mmol) 和 Na_2CO_3 (2.10g, 19.8mmol) 在乙醇 (40mL) 中的混合物在 100℃ 加热 21 小时。将反应混合物冷却至室温, 过滤, 真空浓缩滤液。将残余物溶解于乙醇中, 用 1N HCl 酸化至 pH 3-4, 真空除去挥发性成分。将得到的粗产物经反相 HPLC 纯化 (水 / 甲醇 / TFA), 得到 Cap-5 的 TFA 盐, 为半固体粘稠白色泡沫状物 (1.0g)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) δ 10.68 (br s, 1H), 7.51 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.34 (app br s, 2H), 3.05 (app br s, 2H), 1.95 (app br s, 4H); RT = 0.30 分钟 (Cond. I); > 98% 均质性指数 ;LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$ 的分析计算值 :206.12 ;实测值 :206.25。

[0718]



[0719] 通过使用制备 Cap-5 的方法, 从 (R)-2- 苯基甘氨酸和 1- 溴 -2-(2- 溴乙氧基) 乙烷合成 Cap-6 的 TFA 盐。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) δ 12.20 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 3.78 (app br s, 4H), 3.08 (app br s, 2H), 2.81 (app br s, 2H); RT = 0.32 分钟 (Cond. I); > 98% ;LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_3$ 的分析计算值 :222.11 ;实测值 :222.20 ;HRMS : $[M+H]^+C_{12}H_{16}NO_3$ 的分析计算值 :222.1130 ;实测值 :222.1121。

[0720]



[0721] 将对甲苯磺酰氯 (8.65g, 45.4mmol) 的 CH_2Cl_2 (200mL) 溶液滴加入冷却 (-5℃) 的 (S)-2- 羟基 -2- 苯基乙酸苄酯 (10.0g, 41.3mmol)、三乙胺 (5.75mL, 41.3mmol) 和 4- 二甲氨基吡啶 (0.504g, 4.13mmol) 的 CH_2Cl_2 (200mL) 溶液中, 同时保持温度在 -5℃ 和 0℃ 之间。将反应物在 0℃ 搅拌 9 小时, 然后在冰箱中 (-25℃) 储存 14 小时。将其融化至室温温度,

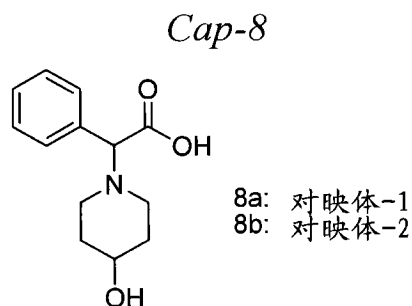
用水 (200mL)、1N HCl (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并真空浓缩,得到了 2- 苯基-2-(甲苯磺酰氧基) 乙酸苄酯,为粘稠油状物,其放置后固化 (16.5g)。未检测该产物的手性完整性,产物不经进一步纯化直接用于下一步骤中。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) δ 7.78(d, J = 8.6, 2H), 7.43-7.29(m, 10H), 7.20(m, 2H), 6.12(s, 1H), 5.16(d, J = 12.5, 1H), 5.10(d, J = 12.5, 1H), 2.39(s, 3H). RT = 3.00(Cond. III); > 90%均质性指数; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₂H₂₀NaO₅S 的分析计算值: 419.09; 实测值: 419.04。

[0722] 将 2- 苯基-2-(甲苯磺酰氧基) 乙酸苄酯 (6.0g, 15.1mmol)、1- 甲基哌嗪 (3.36mL, 30.3mmol) 和 N, N- 二异丙基乙胺 (13.2mL, 75.8mmol) 的 THF (75mL) 溶液在 65℃ 下加热 7 小时。将反应物冷却至室温,真空除去挥发性成分。将残余物在乙酸乙酯和水之间分配,将有机层用水和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并真空浓缩。得到的粗产物经快速色谱纯化 (硅胶, 乙酸乙酯), 得到 2-(4- 甲基哌嗪-1-基)-2- 苯基乙酸苄酯,为橙棕色粘稠油状物 (4.56g)。手性 HPLC 分析 (CHIRALCEL® OD-H) 表明该样品为比例 38.2 : 58.7 的立体异构体混合物。对映体分离如下进行: 将产物溶解于 120mL 乙醇 / 庚烷 (1 : 1) 中, 注射 (5mL/ 注射) 到手性 HPLC 柱 (Chiracel OJ, 5cm ID×50cm L, 20 μm) 上, 用 85 : 15 庚烷 / 乙醇洗脱, 流速 75mL/ 分钟, 于 220nm 监测。回收立体异构体-1 (1.474g) 和立体异构体-2 (2.2149g), 为粘稠油状物。¹H NMR(CDCl₃, δ = 7.26, 500MHz) 7.44-7.40(m, 2H), 7.33-7.24(m, 6H), 7.21-7.16(m, 2H), 5.13(d, J = 12.5, 1H), 5.08(d, J = 12.5, 1H), 4.02(s, 1H), 2.65-2.38(app br s, 8H), 2.25(s, 3H). RT = 2.10(Cond. III); > 98%均质性指数; LC/MS: [M+H]⁺ C₂₀H₂₅N₂O₂ 的分析计算值: 325.19; 实测值: 325.20。

[0723] 将 2-(4- 甲基哌嗪-1-基)-2- 苯基乙酸苄酯的任一立体异构体 (1.0g, 3.1mmol) 的甲醇 (10mL) 溶液加入到 10% Pd/C (120mg) 的甲醇 (5.0mL) 溶液中。将反应混合物暴露于氢气气囊下小于 50 分钟, 小心监测。反应完全后, 立即通过硅藻土 (CELITE®) 过滤催化剂, 真空浓缩滤液得到 Cap-7, 污染有苯基乙酸, 为黄褐色泡沫状物 (867.6mg; 质量超过理论收率)。该产物不经进一步纯化直接用于下一步骤中。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) δ 7.44-7.37(m, 2H), 7.37-7.24(m, 3H), 3.92(s, 1H), 2.63-2.48(app. br s, 2H), 2.48-2.32(m, 6H), 2.19(s, 3H); RT = 0.31(Cond. II); > 90%均质性指数; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂ 的分析计算值: 235.14; 实测值: 235.15; HRMS: [M+H]⁺ C₁₃H₁₉N₂O₂ 的分析计算值: 235.1447; 实测值: 235.1440。

[0724] Cap-8 和 Cap-9 的合成根据 Cap-7 的合成法进行, 但用适当的胺进行 SN₂ 置换步骤 (即, 4- 羟基哌嗪用于 Cap-8 和 (S)-3- 氟吡咯烷用于 Cap-9), 并改变分离各个立体异构中间体的条件, 如下所示。

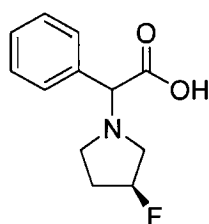
[0725]



[0726] 中间体 2-(4- 羟基哌嗪-1-基)-2- 苯基乙酸苄酯的立体异构体分离通过采用下

列条件进行:将所述化合物(500mg)溶解于乙醇/庚烷(5mL/45mL)中。将得到的溶液注射(5mL/注射)到手性HPLC柱(Chiracel OJ, 2cm ID×25cm L, 10 μm)上,用80:20庚烷/乙醇以10mL/分钟流速洗脱,于220nm监测,得到186.3mg立体异构体-1和209.1mg立体异构体-2,为浅黄色粘稠油状物。根据制备Cap-7方法,将这些苄酯氢解得到Cap-8:¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) 7.40(d, J = 7, 2H), 7.28-7.20(m, 3H), 3.78(s, 1H), 3.46(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.20(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.42(m, 2H). RT = 0.28(Cond. II); > 98%均质性指数;LC/MS:[M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃的分析计算值:236.13;实测值:236.07;HRMS:[M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₃的计算值:236.1287;实测值:236.1283。

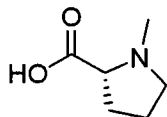
[0727]

Cap-9

9a: 非对映体-1
9b: 非对映体-2

[0728] 中间体2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-苯基乙酸苄酯的非对映体分离通过采用下列条件进行:将所述酯(220mg)在手性HPLC柱(Chiracel OJ-H, 0.46cm ID×25cm L, 5 μm)上分离,用95%CO₂/含0.1%TFA的5%甲醇洗脱,柱压10巴,流速70mL/分钟,柱温35℃。浓缩HPLC洗脱的各立体异构体,将残余物溶解于CH₂Cl₂(20mL),用水性介质洗涤(10mL水+1mL饱和NaHCO₃溶液)。将有机相干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩,得到92.5mg级份-1和59.6mg级份-2。根据Cap-7的制备方法,将这些苄基酯氢解制备Caps-9a和Cap-9b。Cap-9a(非对映体-1:该样品为TFA盐,经反相HPLC纯化得到,用H₂O/甲醇/TFA溶剂洗脱):¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 400MHz) 7.55-7.48(m, 5H), 5.38(d of m, J = 53.7, 1H), 5.09(br s, 1H), 3.84-2.82(br m, 4H), 2.31-2.09(m, 2H). RT = 0.42(Cond. I); > 95%均质性指数;LC/MS:[M+H]⁺ C₁₂H₁₅FN₂O₂的分析计算值:224.11;实测值:224.14;Cap-9b(非对映体-2):¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 400MHz) 7.43-7.21(m, 5H), 5.19(d of m, J = 55.9, 1H), 3.97(s, 1H), 2.95-2.43(m, 4H), 2.19-1.78(m, 2H). RT = 0.44(Cond. I);LC/MS:[M+H]⁺ C₁₂H₁₅FN₂O₂的分析计算值:224.11;实测值:224.14。

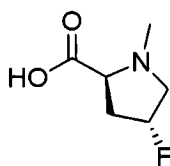
[0729]

Cap-10

[0730] 向D-脯氨酸(2.0g, 17mmol)和甲醛(2.0mL 37%wt在H₂O中)的甲醇(15mL)溶液中加入10%Pd/C(500mg)在甲醇(5mL)中的悬浮液。在氢气气囊下,将混合物搅拌23小时。将反应混合物通过硅藻土(CELITE®)过滤,真空浓缩得到Cap-10,为灰白色固体(2.15g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) 3.42(m, 1H), 3.37(dd, J = 9.4, 6.1, 1H), 2.85-2.78(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.21-2.13(m, 1H), 1.93-1.84(m, 2H), 1.75-1.66(m, 1H). RT = 0.28(Cond. II); > 98%均质性指数;LC/MS:[M+H]⁺ C₆H₁₂N₂O₂的分析计算值:130.09;实测值:129.96。

[0731] Cap-11

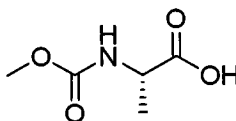
[0732]



[0733] 在氢气气囊下,将 (2S,4R)-4-氟吡咯烷-2-甲酸 (0.50g, 3.8mmol)、甲醛 (0.5mL 37% wt. 在 H₂O 中)、12N HCl (0.25mL) 和 10% Pd/C (50mg) 在甲醇 (20mL) 中的混合物搅拌 19 小时。将反应混合物通过硅藻土 (CELITE®) 过滤,真空浓缩滤液。将残余物从异丙醇中重结晶,得到 Cap-11 的 HCl 盐,为白色固体 (337.7mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) 5.39 (d m, J = 53.7, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (ddd, J = 31.5, 13.5, 4.5, 1H), 3.33 (dd, J = 25.6, 13.4, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H). RT = 0.28 (Cond. II); > 98% 均质性指数; LC/MS: [M+H]⁺ C₆H₁₁FN O₂ 的分析计算值: 148.08; 实测值: 148.06。

[0734] Cap-12 (与 Cap-52 相同)

[0735]

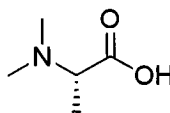


[0736] (S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸

[0737] 将 L-丙氨酸 (2.0g, 22.5mmol) 溶解于 10% 碳酸氢钠水溶液 (50mL) 中,向其中加入氯甲酸甲酯 (4.0mL) 的 THF (50mL) 溶液。将反应混合物在环境条件下搅拌 4.5 小时,真空浓缩。将得到的白色固体溶解于水中,用 1N HCl 酸化至 pH ~ 2-3。将得到的溶液用乙酸乙酯萃取 (3×100mL),将合并的有机相干燥 (Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,得到无色油状物 (2.58g)。500mg 该物质经反相 HPLC 纯化 (H₂O/ 甲醇 /TFA),得到 150mg Cap-12,为无色油状物。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) 7.44 (d, J = 7.3, 0.8H), 7.10 (br s, 0.2H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, J = 7.3, 3H)。

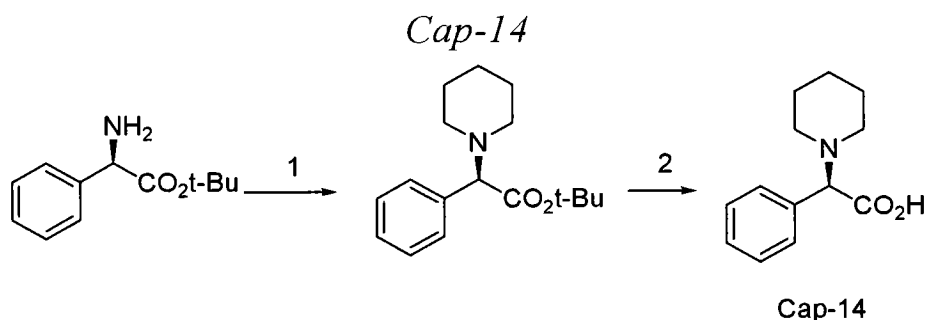
[0738] Cap-13

[0739]



[0740] 在氢气气氛 (50psi) 下,将 L-丙氨酸 (2.5g, 28mmol)、甲醛 (8.4g, 37wt. %)、1N HCl (30mL) 和 10% Pd/C (500mg) 在甲醇 (30mL) 中的混合物搅拌 5 小时。将反应混合物通过硅藻土 (CELITE®) 过滤,真空浓缩滤液,得到 Cap-13 的 HCl 盐,为油状物,其在真空下放置后固化 (4.4g; 质量超过理论收率)。该物质不经进一步纯化而使用。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) δ 12.1 (br s, 1H), 4.06 (q, J = 7.4, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.46 (d, J = 7.3, 3H)。

[0741]

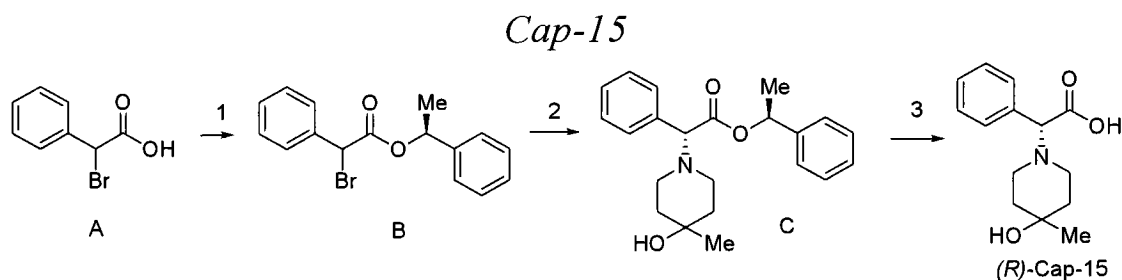


[0742] (R)-2-苯基-2-(吡啶-1-基)乙酸

[0743] 步骤1: 在 0 °C, 将 (R)-(-)-D-苯基甘氨酸叔丁酯 (3.00g, 12.3mmol)、 NaBH_3CN (0.773g, 12.3mmol)、 KOH (0.690g, 12.3mmol) 和乙酸 (0.352mL, 6.15mmol) 混合物在甲醇中搅拌。用 5 分钟, 向该混合物中滴加入戊二醛 (2.23mL, 12.3mmol)。将反应混合物搅拌, 同时使其升温至室温, 在相同温度下继续搅拌 16 小时。接着除去溶剂, 将残余物用 10% NaOH 水溶液和乙酸乙酯分配。分离有机相, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩至干, 得到澄清油状物。该物质经反相制备型 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30×100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA), 得到中间体酯 (2.70g, 56%), 为澄清油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.44 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H), 3.59 (d, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H), 2.99 (t, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.59 (t, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 1.82\text{Hz}$, 3H), 1.40 (s, 9H). LC/MS: $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 275; 实测值: 276 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0744] 步骤2: 向搅拌的所述中间体酯 (1.12g, 2.88mmol) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入 TFA (3mL)。将反应混合物室温下搅拌 4 小时, 然后浓缩至干, 得到浅黄色油状物。该油状物采用反相制备型 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30×100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA)。合并适当的级份, 真空浓缩至干。然后将残余物溶解于最少量的甲醇中, 装载于 MCXLP 萃取柱 (2×6g) 上。将该柱用甲醇 (40mL) 漂洗, 然后将所需化合物用 2M 氨的甲醇溶液 (50mL) 洗脱。合并含产物的级份, 浓缩, 然后将残余物置于水中。冷冻干燥该溶液, 得到标题化合物 (0.492g, 78%), 为浅黄色固体。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50 (s, 5H), 5.13 (s, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (br s, 2H). LC/MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 219; 实测值: 220 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0745]



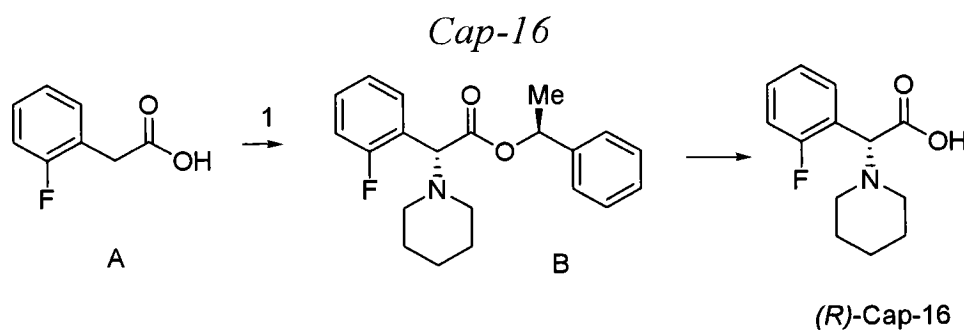
[0746] 步骤1: 2-溴-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙基酯: 向 α -溴苯基乙酸 (10.75g, 0.050mol)、(S)-(-)-1-苯基乙醇 (7.94g, 0.065mol) 和 DMAP (0.61g, 5.0mmol) 的无水二氯甲烷 (100mL) 混合物中一次性全部加入固体 EDCI (12.46g, 0.065mol)。在室温、Ar 下, 将得到的溶液搅拌 18 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 洗涤 ($\text{H}_2\text{O} \times 2$, 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到浅黄色油状物。该油状物经快速色谱 (SiO_2 /己烷-乙酸乙酯, 4:1), 得到标题化合物, 为白色固体 (11.64g, 73%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.17 (m, 10H), 5.95 (q,

$J = 6.6\text{Hz}, 0.5\text{H}), 5.94(\text{q}, J = 6.6\text{Hz}, 0.5\text{H}), 5.41(\text{s}, 0.5\text{H}), 5.39(\text{s}, 0.5\text{H}), 1.58(\text{d}, J = 6.6\text{Hz}, 1.5\text{H}), 1.51(\text{d}, J = 6.6\text{Hz}, 1.5\text{H})$.

[0747] 步骤2:(R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸(S)-1-苯基乙基酯:向2-溴-2-苯基乙酸(S)-1-苯基乙基酯(0.464g, 1.45mmol)的THF(8mL)溶液中顺次加入三乙胺(0.61mL, 4.35mmol)和碘化四丁基铵(0.215g, 0.58mmol)。将反应混合物室温下搅拌5分钟,然后加入4-甲基-4-羟基哌啶(0.251g, 2.18mmol)的THF(2mL)溶液。将混合物室温下搅拌1小时,然后在55-60℃(油浴温度)加热4小时。随后将冷却的反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,洗涤($\text{H}_2\text{O} \times 2$, 盐水),干燥(MgSO_4),过滤并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化(0-60%乙酸乙酯-己烷),先得到本标题化合物的(S,R)-异构体(0.306g, 60%),为白色固体,然后得到对应的(S,S)-异构体(0.120g, 23%),也为白色固体。(S,R)-异构体: ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.51-7.45(m, 2H), 7.41-7.25(m, 8H), 5.85(q, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.05(s, 1H), 2.56-2.45(m, 2H), 2.41-2.29(m, 2H), 1.71-1.49(m, 4H), 1.38(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.18(s, 3H). LCMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 的分析计算值:353;实测值:354($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。(S,S)-异构体: ^1H NMR(CD_3OD) δ 7.41-7.30(m, 5H), 7.20-7.14(m, 3H), 7.06-7.00(m, 2H), 5.85(q, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.06(s, 1H), 2.70-2.60(m, 1H), 2.51(dt, $J = 6.6, 3.3\text{Hz}$, 1H), 2.44-2.31(m, 2H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.65-1.54(m, 3H), 1.50(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H), 1.20(s, 3H). LCMS: $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ 的分析计算值:353;实测值:354($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0748] 步骤3:(R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸:向(R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸(S)-1-苯基乙基酯(0.185g, 0.52mmol)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入三氟乙酸(1mL),将混合物室温下搅拌2小时。接着真空除去挥发物,残余物经反相制备型HPLC纯化(Primesphere C-18, 20×100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA),得到本标题化合物(为TFA盐),为淡淡的浅蓝色固体(0.128g, 98%)。LCMS: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ 的分析计算值:249;实测值:250($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0749]



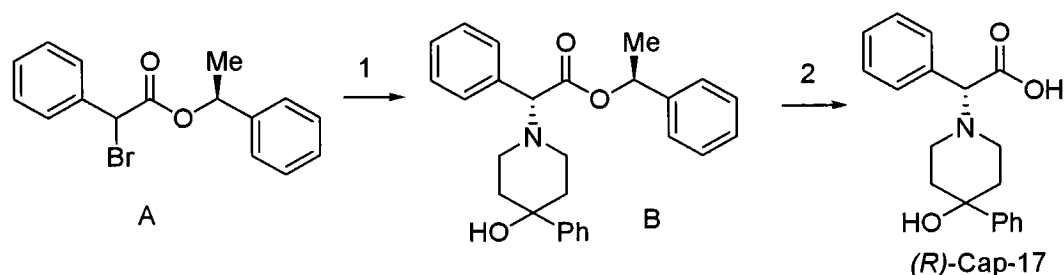
[0750] 步骤1:2-(2-氟苯基)乙酸(S)-1-苯基乙基酯:室温下,将2-氟苯基乙酸(5.45g, 35.4mmol)、(S)-1-苯基乙醇(5.62g, 46.0mmol)、EDCI(8.82g, 46.0mmol)和DMAP(0.561g, 4.60mmol)在 CH_2Cl_2 (100mL)中的混合物搅拌12小时。然后浓缩溶剂,将残余物用 H_2O -乙酸乙酯分配。分离各相,将水层用乙酸乙酯反萃取(2×)。将合并的有机相洗涤(H_2O , 盐水),干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩。残余物经硅胶色谱纯化(BIOTAGE®/0-20%乙酸乙酯-己烷),得到本标题化合物,为无色油状物(8.38g, 92%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.32-7.23(m, 7H), 7.10-7.04(m, 2), 5.85(q, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 3.71(s, 2H), 1.48(d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H)。

[0751] 步骤2:(R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸((S)-1-苯基乙基)酯:于0℃下,向2-(2-氟苯基)乙酸(S)-1-苯基乙基酯(5.00g,19.4mmol)的THF(1200mL)溶液中加入DBU(6.19g,40.7mmol),将溶液温热至室温,同时搅拌30分钟。然后将该溶液冷却至-78℃,加入CBr₄(13.5g,40.7mmol)的THF(100mL)溶液,将混合物温热至-10℃并在此温度下搅拌2小时。将反应混合物用饱和NH₄Cl水溶液处理,分离各层。将水层用乙酸乙酯反萃取(2×),将合并的有机相洗涤(H₂O,盐水),干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩。向残余物中加入哌啶(5.73mL,58.1mmol),将该溶液室温下搅拌24小时。然后真空浓缩挥发物,残余物经硅胶色谱纯化(BIOTAGE®/0-30%乙醚-己烷),得到纯的非对映体混合物(2:1比率,经¹H NMR确定),为黄色油状物(2.07g,31%),带有未反应原料(2.53g,51%)。将所述非对映体混合物进一步色谱纯化(BIOTAGE®/0-10%乙醚-甲苯),得到本标题化合物,为无色油状物(0.737g,11%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.52(ddd, J = 9.4, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.33-7.40(m, 1), 7.23-7.23(m, 4H), 7.02-7.23(m, 4H), 5.86(q, J = 6.6Hz, 1H), 4.45(s, 1H), 2.39-2.45(m, 4H), 1.52-1.58(m, 4H), 1.40-1.42(m, 1H), 1.38(d, J = 6.6Hz, 3H). LCMS: C₂₁H₂₄FN₂O₂的分析计算值:341;实测值:342(M+H)⁺。

[0752] 步骤3:(R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸:在室温和大气压力(H₂气囊)下,将(R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸((S)-1-苯基乙基)酯(0.737g, 2.16mmol)和20% Pd(OH)₂/C(0.070g)在乙醇(30mL)中的混合物氢化2小时。然后将该溶液用Ar吹扫,通过硅藻土(CELITE®)过滤,真空浓缩。得到本标题化合物,为无色固体(0.503g, 98%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.65(ddd, J = 9.1, 7.6, 1.5Hz, 1H), 7.47-7.53(m, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 3.07-3.13(m, 4H), 1.84(br s, 4H), 1.62(br s, 2H). LCMS: C₁₃H₁₆FN₂O₂的分析计算值:237;实测值:238(M+H)⁺。

[0753] Cap-17

[0754]

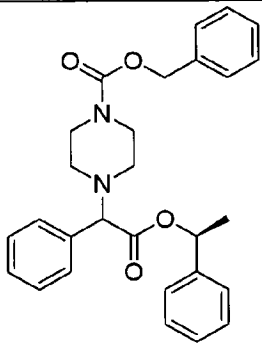
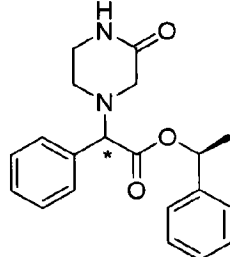
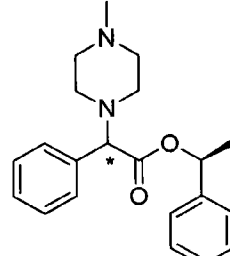
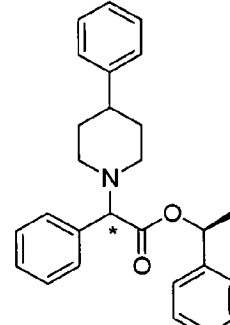


[0755] 步骤1:(R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸(S)-1-苯基乙基酯:向2-溴-2-苯基乙酸(S)-1-苯基乙基酯(1.50g, 4.70mmol)的THF(25mL)溶液中顺次加入三乙胺(1.31mL, 9.42mmol)和碘化四丁基铵(0.347g, 0.94mmol)。将反应混合物室温下搅拌5分钟,然后加入4-苯基-4-羟基哌啶(1.00g, 5.64mmol)的THF(5mL)溶液。将混合物搅拌16小时,然后用乙酸乙酯(100mL)稀释,洗涤(H₂O×2, 盐水),干燥(MgSO₄),过滤并浓缩。残余物经硅胶柱纯化(0-60%乙酸乙酯-己烷),得到约2:1非对映体混合物,根据¹H NMR判断。使用超临界流体色谱法分离这些异构体(CHIRALCEL® OJ-H, 30×250mm; 20%乙醇在CO₂中, 35℃),先得到本标题化合物的(R)-异构体(0.534g, 27%),为黄色油状物,接着得到对应的(S)-异构体(0.271g, 14%),也为黄色油状物。(S, R)-异构体:¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.55-7.47(m, 4H), 7.44-7.25(m, 10H), 7.25-7.17(m, 1H), 5.88(q, J = 6.6Hz,

1H), 4.12 (s, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64 (dt, J = 11.1, 2.5Hz, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.40 (dt, J = 11.1, 2.5Hz, 1H), 2.20 (dt, J = 12.1, 4.6Hz, 1H), 2.10 (dt, J = 12.1, 4.6Hz, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5Hz, 3H). LCMS : $C_{27}H_{29}NO_3$ 的分析计算值 : 415 ; 实测值 : 416 (M+H)⁺; (S, S)- 异构体 : 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2H), 5.88 (q, J = 6.6Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.68 (dt, J = 11.1, 2.5Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.42 (dt, J = 11.1, 2.5Hz, 1H), 2.25 (dt, J = 12.1, 4.6Hz, 1H), 2.12 (dt, J = 12.1, 4.6Hz, 1H), 1.73 (dd, J = 13.6, 3.0Hz, 1H), 1.64 (dd, J = 13.6, 3.0Hz, 1H), 1.40 (d, J = 6.6Hz, 3H). LCMS : $C_{27}H_{29}NO_3$ 的分析计算值 : 415 ; 实测值 : 416 (M+H)⁺.

[0756] 以类似方式制备下列酯 :

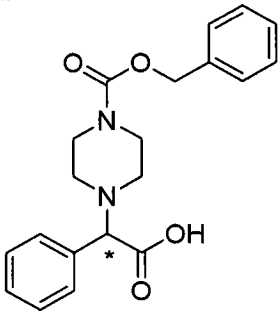
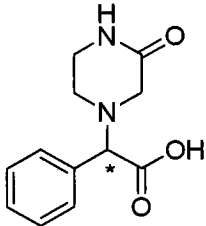
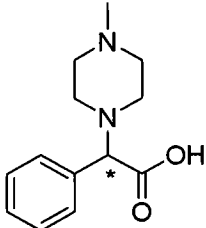
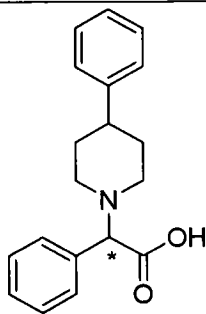
[0757]

中间体-17a		非对映体 1: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (d, $J=6.41$ Hz, 3H) 2.23-2.51 (m, 4H) 3.35 (s, 4H) 4.25 (s, 1H) 5.05 (s, 2H) 5.82 (d, $J=6.71$ Hz, 1H) 7.15-7.52 (m, 15H). LCMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值: 458.22; 实测值: 459.44 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$. 非对映体 2: ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.45 (d, $J=6.71$ Hz, 3H) 2.27-2.44 (m, 4H) 3.39 (s, 4H) 4.23 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 5.83 (d, $J=6.71$ Hz, 1H) 7.12 (dd, $J=6.41$, 3.05 Hz, 2H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.27-7.44 (m, 10H). LCMS: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值: 458.22; 实测值: 459.44 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
中间体-17b		非对映体 1: RT=11.76 分钟 (Cond'n II); LCMS: 的分析计算值: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 338.16 实测值: 339.39 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$; 非对映体 2: RT=10.05 分钟 (Cond'n II); LCMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值: 338.16; 实测值: 339.39 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
中间体-17c		非对映体 1: $T_R=4.55$ 分钟 (Cond'n I); LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 338.20 实测值: 339.45 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$; 非对映体 2: $T_R=6.00$ 分钟 (Cond'n I); LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 338.20 实测值: 339.45 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
中间体-17d		非对映体 1: RT=7.19 分钟 (Cond'n I); LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 399.22 实测值: 400.48 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$; 非对映体 2: RT=9.76 分钟 (Cond'n I); LCMS: $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 399.22 实测值: 400.48 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.

[0758] 测定保留时间的手性 SFC 条件

[0759] 条件 I

- [0760] 柱:Chiralpak AD-H 柱, 4.62×50mm, 5 μm
- [0761] 溶剂:90% CO₂-含有 0.1% DEA 的 10% 甲醇,
- [0762] 温度:35℃
- [0763] 压力:150 巴
- [0764] 流速:2.0mL/ 分钟
- [0765] UV 检测波长:220nm
- [0766] 进样量:1.0mg/3mL 甲醇
- [0767] 条件 II
- [0768] 柱:CHIRALCEL ® OD-H 柱, 4.62×50mm, 5 μm
- [0769] 溶剂:90% CO₂-含有 0.1% DEA 的 10% 甲醇,
- [0770] 温度:35℃
- [0771] 压力:150 巴
- [0772] 流速:2.0mL/min
- [0773] UV 检测波长:220nm
- [0774] 进样量:1.0mg/mL 甲醇
- [0775] Cap-17, 步骤 2:(R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸:向 (R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙基酯 (0.350g, 0.84mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 将混合物室温下搅拌 2 小时。接着真空除去挥发物, 残余物经反相制备型 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 20×100mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA), 得到本标题化合物 (为 TFA 盐), 为白色固体 (0.230g, 88%)。LCMS: C₁₉H₂₁NO₃ 的分析计算值: 311.15; 实测值: 312 (M+H)⁺。
- [0776] 以类似的方式制备光学纯形式的下列羧酸:
- [0777]

Cap-17a		RT=2.21 (Cond'n II); ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2.20-2.35 (m, 2H) 2.34-2.47 (m, 2H) 3.37 (s, 4H) 3.71 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 7.06-7.53 (m, 10H). LCMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值: 354.16; 实测值: 355.38 (M+H) $^+$.
Cap-17b		RT=0.27 (Cond'n III); LCMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值: 234.10; 实测值: 235.22 (M+H) $^+$.
Cap-17c		RT=0.48 (Cond'n II); LCMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 234.14; 实测值: 235.31 (M+H) $^+$.
Cap-17d		RT=2.21 (Cond'n I); LCMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 295.16; 实测值: 296.33 (M+H) $^+$.

[0778] 测定保留时间的 LCMS 条件

[0779] 条件 I

[0780] 柱: PHENOMENEX[®]-Luna 4.6×50mm S10

[0781] 起始% B = 0

[0782] 最终% B = 100

[0783] 梯度时间 = 4 分钟

[0784] 流速 = 4mL/ 分钟

[0785] 波长 = 220

[0786] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H_2O -0.1% TFA

[0787] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H_2O -0.1% TFA

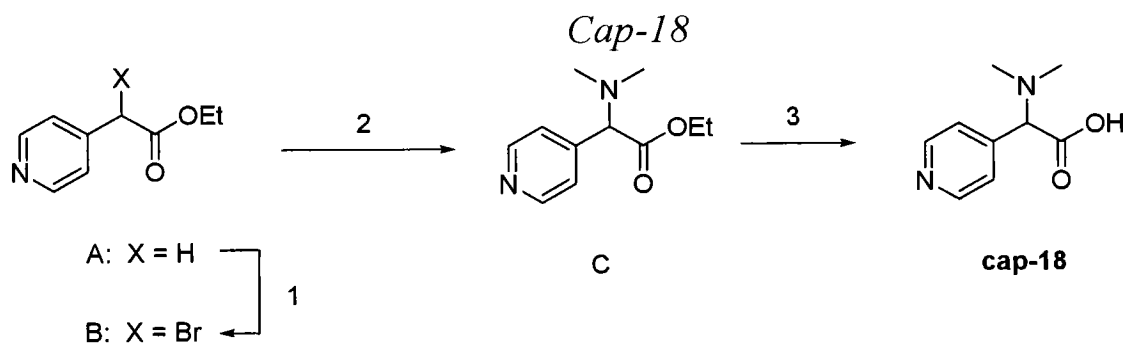
[0788] 条件 II

[0789] 柱: Waters-Sunfire 4.6×50mm S5

[0790] 起始% B = 0

[0791] 最终% B = 100

- [0792] 梯度时间 = 2 分钟
 [0793] 流速 = 4mL/ 分钟
 [0794] 波长 = 220
 [0795] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA
 [0796] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
 [0797] 条件 III
 [0798] 柱 : PHENOMENEX ® 10 μ 3.0 × 50mm
 [0799] 起始% B = 0
 [0800] 最终% B = 100
 [0801] 梯度时间 = 2 分钟
 [0802] 流速 = 4mL/ 分钟
 [0803] 波长 = 220
 [0804] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA
 [0805] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
 [0806]



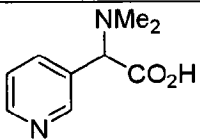
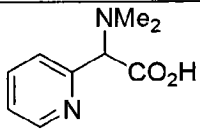
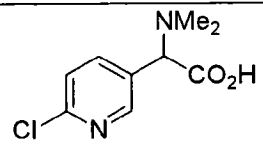
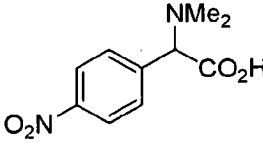
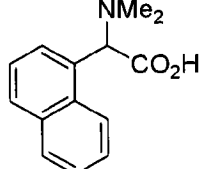
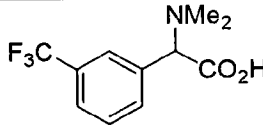
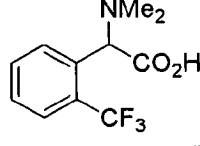
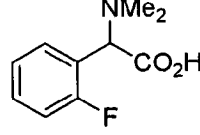
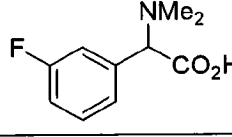
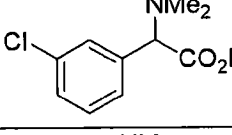
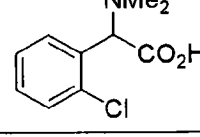
[0807] 步骤 1 : (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-溴乙酸乙酯 : 于 0℃、氩气下, 向 4-吡啶基乙酸乙酯 (1.00g, 6.05mmol) 的无水 THF (150mL) 溶液中加入 DBU (0.99mL, 6.66mmol)。用 30 分钟将反应混合物温热至室温, 然后冷却至 -78℃。向该混合物中加入 CBr₄ (2.21g, 6.66mmol), 继续在 -78℃ 下搅拌 2 小时。然后将反应混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液处理, 分离各相。将有机相洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并减压浓缩。将得到的黄色油状物立即经快速色谱纯化 (SiO₂/ 己烷 - 乙酸乙酯, 1 : 1), 得到本标题化合物 (1.40g, 95%), 为稍不稳定黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, J = 4.6, 1.8Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 4.6, 1.8Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1Hz, 3H)。LCMS : C₉H₁₀BrNO₂ 的分析计算值 : 242, 244 ; 实测值 : 243, 245 (M+H)⁺。

[0808] 步骤 2 : (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸乙酯 : 室温下, 向 (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-溴乙酸乙酯 (1.40g, 8.48mmol) 的 DMF (10mL) 溶液中加入二甲胺 (2M 的 THF 溶液, 8.5mL, 17.0mmol)。反应完成后 (根据薄层色谱判断), 真空除去挥发物, 残余物经快速色谱纯化 (BIOTAGE ®, 40+M SiO₂ 柱 ; 50% -100% 乙酸乙酯 - 己烷), 得到本标题化合物 (0.539g, 31%), 为浅黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.36 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.0Hz)。LCMS : C₁₁H₁₆N₂O₂ 的分析计算值 : 208 ; 实测值 : 209 (M+H)⁺。

[0809] 步骤 3 : (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸 : 室温下, 向 (R,

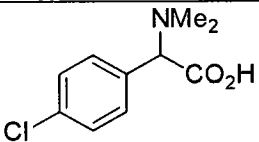
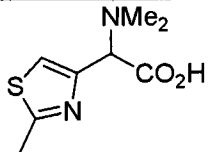
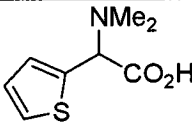
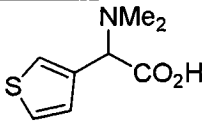
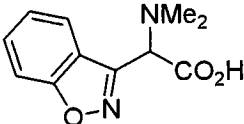
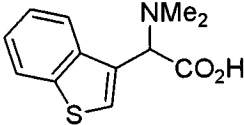
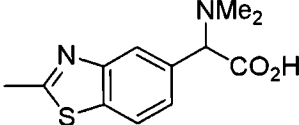
S)-2-(4-吡啶基)-2-(N,N-二甲基氨基)乙酸乙酯(0.200g,0.960mmol)的THF-甲醇-H₂O混合物(1 : 1 : 1,6mL)的溶液中加入粉末状LiOH(0.120g,4.99mmol)。将该溶液搅拌3小时,然后用1N HCl酸化至pH 6。将水层用乙酸乙酯洗涤,然后冷冻干燥得到本标题化合物的二盐酸盐,为黄色固体(含有LiCl)。该产物原样用于随后的步骤中。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.49(d, J = 5.7Hz, 2H), 7.34(d, J = 5.7Hz, 2H), 3.56(s, 1H), 2.21(s, 6H)。

[0810] 下列实施例采用上述方法以类似的方式制备：

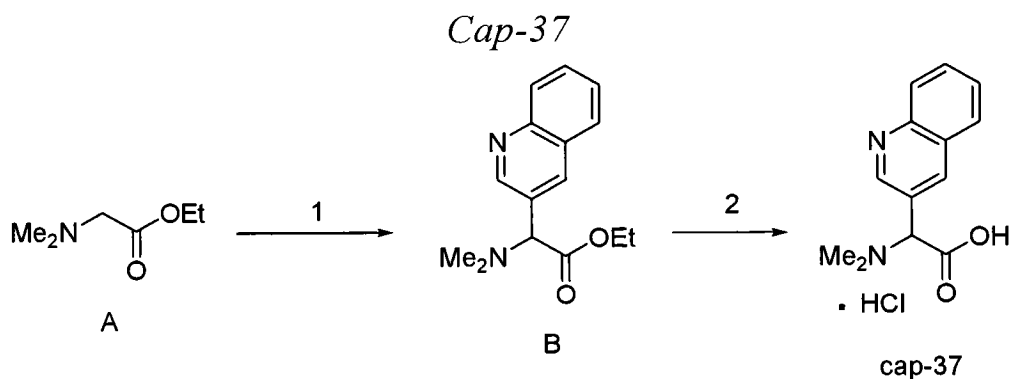
Cap-19		LCMS: C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ 的分析计算值: 180; 实测值: 181 (M+H) ⁺ .
Cap-20		LCMS: 未离子化. ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.84 (app t, J=5.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (app t, J=5.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.60 (s, 6H).
Cap-21		LCMS: C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ 的分析计算值: 214, 216; 实测值: 215, 217 (M+H) ⁺ .
Cap-22		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 的分析计算值: 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-23		LCMS: C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ 的分析计算值: 229; 实测值: 230 (M+H) ⁺ .
Cap-24		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 的分析计算值: 247; 实测值: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-25		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 的分析计算值: 247; 实测值: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-26		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ 的分析计算值: 197; 实测值: 198 (M+H) ⁺ .
Cap-27		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ 的分析计算值: 247; 实测值: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-28		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 的分析计算值: 213; 实测值: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-29		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 的分析计算值: 213; 实测值: 214 (M+H) ⁺ .

[0811]

[0812]

Cap-30		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 的分析计算值: 213; 实测值: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-31		LCMS: C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S 的分析计算值: 200; 实测值: 201 (M+H) ⁺ .
Cap-32		LCMS: C ₈ H ₁₁ NO ₂ S 的分析计算值: 185; 实测值: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-33		LCMS: C ₈ H ₁₁ NO ₂ S 的分析计算值: 185; 实测值: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-34		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ 的分析计算值: 220; 实测值: 221 (M+H) ⁺ .
Cap-35		LCMS: C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S 的分析计算值: 235; 实测值: 236 (M+H) ⁺ .
Cap-36		LCMS: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S 的分析计算值: 250; 实测值: 251 (M+H) ⁺ .

[0813]

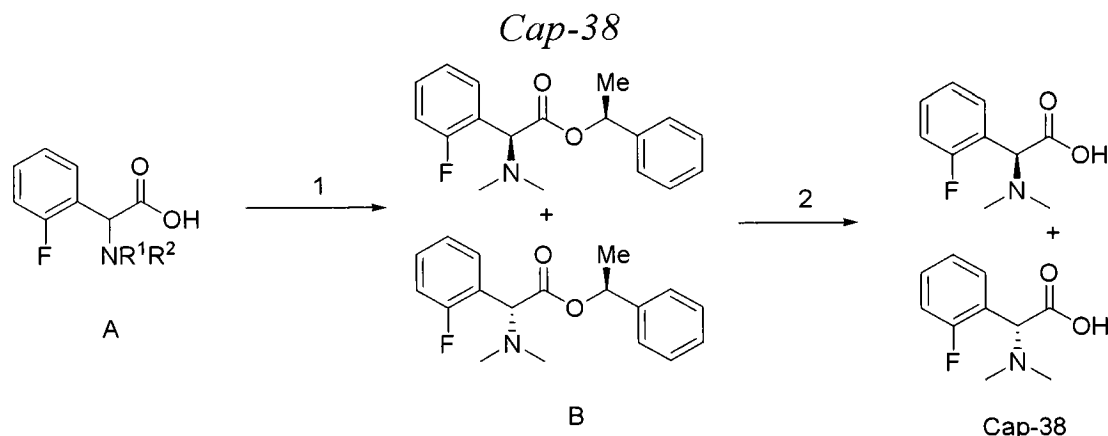


[0814] 步骤1:(R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)-乙酸乙酯:用氩气泡流鼓泡使N, N-二甲基氨基乙酸乙酯(0.462g, 3.54mmol)、K₃PO₄(1.90g, 8.95mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(0.090g, 0.176mmol)、3-溴喹啉和甲苯(10mL)的混合物脱气15分钟。然后将反应混合物在100℃下加热12小时,之后冷却至室温后倒入H₂O中。混合物用乙酸乙酯萃取(2次),合并的有机相经洗涤(H₂O, 盐水),干燥(Na₂SO₄),过滤后真空浓缩。残余物先用反相制备型HPLC纯化(Primesphere C-18, 30×100mm; CH₃CN-H₂O-5mM NH₄OAc),然后用快速色谱法纯化(SiO₂/己烷-乙酸乙酯, 1:1),得到本标题化合物(0.128g, 17%),为橙色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.90(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.32(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.03-8.01(m,

2H), 7.77 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.5\text{Hz}$, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.15 (t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H). LCMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 258; 实测值: 259 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0815] 步骤2: (R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸: 将 (R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸乙酯 (0.122g, 0.472mmol) 和 6M HCl (3mL) 的混合物在 100℃ 下加热 12 小时。真空除去溶剂后, 得到本标题化合物的二盐酸盐 (0.169g, > 100%), 为浅黄色泡沫状物。该含杂质的产物无需进一步纯化便可用于后续步骤。LCMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 230; 实测值: 231 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0816]



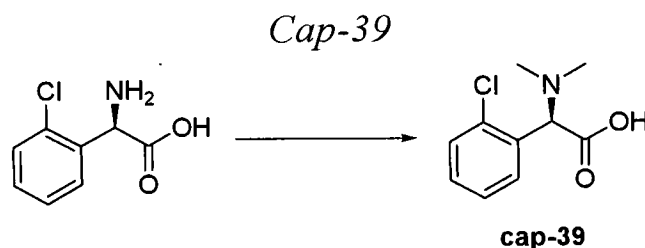
[0817] 步骤1: (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯基乙基)酯和 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯基乙基)酯: 向 (RS)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (2.60g, 13.19mmol)、DMAP (0.209g, 1.71mmol) 和 (S)-1-苯基乙醇 (2.09g, 17.15mmol) 在 CH_2Cl_2 (40mL) 内的混合物中加入 EDCI (3.29g, 17.15mmol), 将混合物在室温下搅拌 12 小时。然后真空除去溶剂, 残余物用乙酸乙酯- H_2O 进行分配。分离各层后, 水层用乙酸乙酯反萃取 (2次), 合并的有机相经洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤后真空浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化 (BIOTAGE® / 0-50% 乙醚-己烷)。然后, 所得纯的非对映体混合物用反相制备型 HPLC 分离 (Primesphere C-18, 30×100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA), 先得到 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯基乙基)酯 (0.501g, 13%), 然后得到 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)-乙酸 ((S)-1-苯基乙基)酯 (0.727g, 18%), 均为其 TFA 盐。(S, R)-异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.70 (m, 1H), 7.55-7.60 (ddd, $J = 9.4, 8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H), 6.04 (q, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.84 (s, 6H), 1.43 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H). LCMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ 的分析计算值: 301; 实测值: 302 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; (S, S)-异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.63 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 6H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 1.5\text{Hz}$, 2H), 6.02 (q, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.54 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H). LCMS: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ 的分析计算值: 301; 实测值: 302 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0818] 步骤2: (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸: 在大气压 (H_2 气囊)、室温下, 将 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯基乙基)酯 TFA 盐 (1.25g, 3.01mmol) 和 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.125g) 在乙醇 (30mL) 中的混合物氢化 4 小时。溶液然后用氩气吹扫, 通过硅藻土 (CELITE®) 过滤后, 真空浓缩。获得了本标题化合物 (0.503g, 98%), 为无色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.63 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 5.36 (s,

1H), 2.86 (s, 6H). LCMS : $C_{10}H_{12}FNO_2$ 的分析计算值 : 197 ; 实测值 : 198 (M+H)⁺.

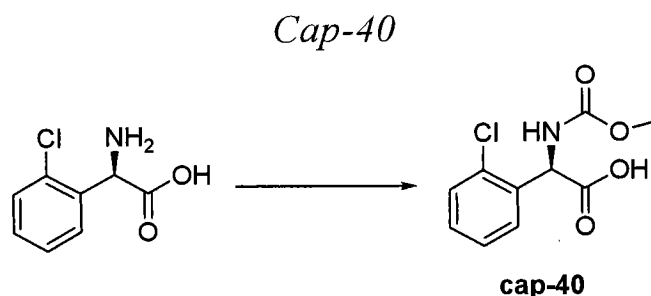
[0819] S- 异构体可以通过类似方式由 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基) 乙酸 ((S)-1-苯基乙基) 酯 TFA 盐获得。

[0820]



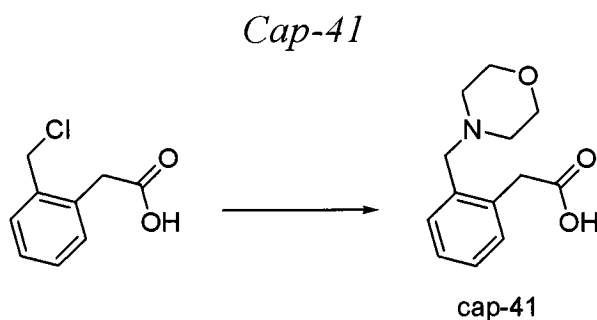
[0821] 在大气压 (H_2 气囊)、室温下, 使 (R)-2-(2-氯苯基) 甘氨酸 (0.300g, 1.62mmol)、甲醛 (35% 水溶液, 0.80mL, 3.23mmol) 和 20% $Pd(OH)_2/C$ (0.050g) 的混合物氢化 4 小时。溶液然后用氩气吹扫, 通过硅藻土 (CELITE®) 过滤后, 真空浓缩。残余物用反相制备型 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30×100mm; $CH_3CN-H_2O-0.1\%$ TFA), 得到本标题化合物 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氯苯基) 乙酸的 TFA 盐, 为无色油状物 (0.290g, 55%)。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.65 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.87 (s, 6H). LCMS : $C_{10}H_{12}ClNO_2$ 的分析计算值 : 213 ; 实测值 : 214 (M+H)⁺.

[0822]



[0823] 向冰冷的 (R)-2-(2-氯苯基) 甘氨酸 (1.00g, 5.38mmol) 和 NaOH (0.862g, 21.6mmol) 在 H_2O (5.5mL) 内的溶液中滴加氯甲酸甲酯 (1.00mL, 13.5mmol)。将混合物在 0°C 下搅拌 1 小时后, 加入浓 HCl (2.5mL) 将其酸化。混合物用乙酸乙酯萃取 (2 次), 合并的有机相经洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤后真空浓缩, 得到本标题化合物 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(2-氯苯基) 乙酸, 为橙黄色泡沫状物 (1.31g, 96%)。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.39-7.43 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.65 (s, 3H). LCMS : $C_{10}H_{10}ClNO_4$ 的分析计算值 : 243 ; 实测值 : 244 (M+H)⁺.

[0824]



[0825] 向 2-(2-(氯甲基)苯基) 乙酸 (2.00g, 10.8mmol) 的 THF (20mL) 悬浮液中加

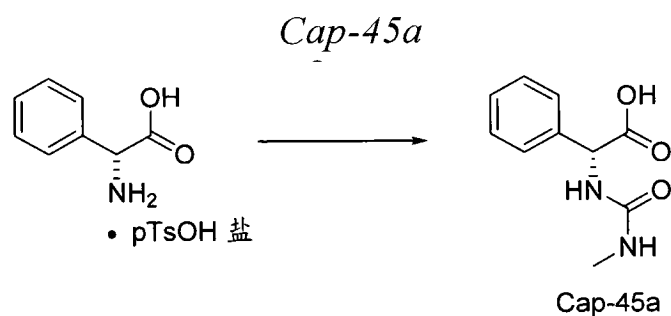
入吗啉 (1.89g, 21.7mmol), 将溶液在室温下搅拌 3 小时。然后反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用 H_2O 萃取 (2 次)。将水相冻干后, 残余物用硅胶色谱法纯化 (BIOTAGE® /0-10% 甲醇- CH_2Cl_2), 得到本标题化合物 2-(2-(吗啉代甲基)苯基)乙酸, 为无色固体 (2.22g, 87%)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.44 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (br s, 4H). LCMS: $C_{13}H_{17}NO_2$ 的分析计算值: 235; 实测值: 236 (M+H) $^+$.

[0826] 同样采用 Cap-41 中所述方法制备以下实施例:

[0827]

Cap-42		LCMS: $C_{14}H_{19}NO_2$ 的分析计算值: 233; 实测值: 234 (M+H) $^+$.
Cap-43		LCMS: $C_{13}H_{17}NO_2$ 的分析计算值: 219; 实测值: 220 (M+H) $^+$.
Cap-44		LCMS: $C_{11}H_{15}NO_2$ 的分析计算值: 193; 实测值: 194 (M+H) $^+$.
Cap-45		LCMS: $C_{14}H_{20}N_2O_2$ 的分析计算值: 248; 实测值: 249 (M+H) $^+$.

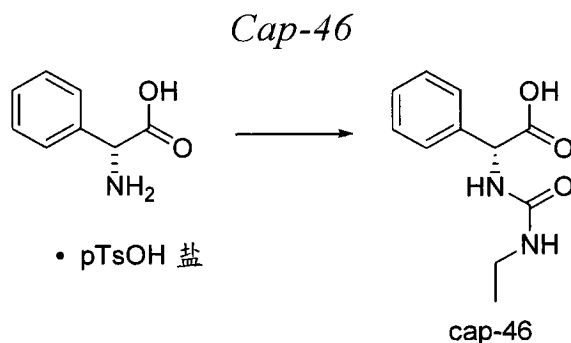
[0828]



[0829] 将 HMDS (1.85mL, 8.77mmol) 加到 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸对甲苯磺酸盐 (2.83g, 8.77mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 的悬浮液中, 将混合物在室温下搅拌 30 分钟。一次性加入异氰酸甲酯 (0.5g, 8.77mmol), 继续搅拌 30 分钟。反应物通过加入 H_2O (5mL) 处理, 将所得沉淀物过滤, 用 H_2O 和正己烷洗涤后, 真空干燥。回收得到 (R)-2-(3-甲基脲基)-2-苯基乙酸 (1.5g; 82%), 为白色固体, 无需进一步纯化便可使用。 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$)

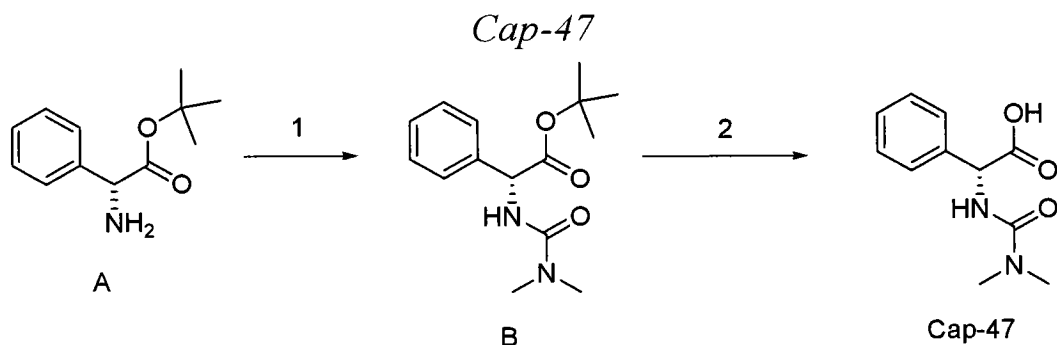
δ ppm 2.54(d, $J = 4.88\text{Hz}$, 3H) 5.17(d, $J = 7.93\text{Hz}$, 1H) 5.95(q, $J = 4.48\text{Hz}$, 1H) 6.66(d, $J = 7.93\text{Hz}$, 1H) 7.26–7.38(m, 5H) 12.67(s, 1H). LCMS : $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值 : 208.08 ; 实测值 : 209.121 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC PHENOMENEX ® C-18 3.0×46mm, 0–100% B 经由 2 分钟, 1 分钟的保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, RT = 1.38 分钟, 均质性指数 90%。

[0830]



[0831] 所需的产物按照对 Cap-45a 中所述方法制备。¹H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.96(t, $J = 7.17\text{Hz}$, 3H) 2.94–3.05(m, 2H) 5.17(d, $J = 7.93\text{Hz}$, 1H) 6.05(t, $J = 5.19\text{Hz}$, 1H) 6.60(d, $J = 7.63\text{Hz}$, 1H) 7.26–7.38(m, 5H) 12.68(s, 1H). LCMS : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值 : 222.10 实测值 : 223.15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC XTERRA ® C-18 3.0×506mm, 0–100% B 经由 2 分钟, 1 分钟的保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , RT = 0.87 分钟, 90% 均质性指数。

[0832]

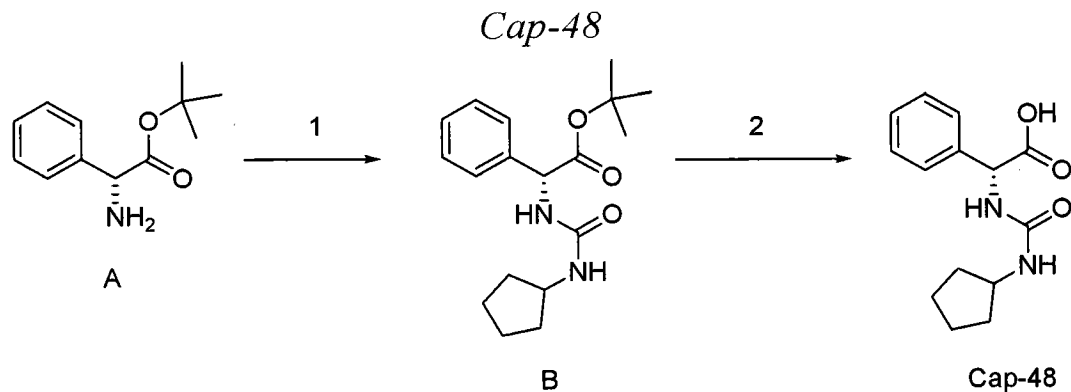


[0833] 步骤 1 : (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯 : 用 10 分钟, 向 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸叔丁酯 (1.0g, 4.10mmol) 和 Hunig's 碱 (1.79mL, 10.25mmol) 的 DMF (40mL) 的搅拌溶液中滴加二甲基氨基甲酰氯 (0.38mL, 4.18mmol)。在室温下搅拌 3 小时后, 减压浓缩反应物, 将所得残余物溶于乙酸乙酯。有机层用 H_2O 、1N HCl 水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤后减压浓缩。得到 (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯, 为白色固体 (0.86g; 75%), 无需进一步纯化便可使用。¹H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.33(s, 9H) 2.82(s, 6H) 5.17(d, $J = 7.63\text{Hz}$, 1H) 6.55(d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H) 7.24–7.41(m, 5H). LCMS : $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值 : 278.16 ; 实测值 : 279.23 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC PHENOMENEX ® Luna C-18 4.6×50mm, 0–100% B 经由 4 分钟, 1 分钟的保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, RT = 2.26 分钟, 97% 均质性指数。

[0834] 步骤 2 : (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸 : 向 ((R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (0.86g, 3.10mmol) 的 CH_2Cl_2 (250mL) 的搅拌溶液中滴加

TFA(15mL),将所得溶液在室温下搅拌3小时。然后用EtOAC:己烷(5:20)的混合物从溶液中沉淀出所需化合物,滤出后减压干燥。分离出(R)-2-(3,3-二甲基脬基)-2-苯基乙酸,为白色固体(0.59g,86%),无需进一步纯化便可使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.82(s, 6H) 5.22(d, J = 7.32Hz, 1H) 6.58(d, J = 7.32Hz, 1H) 7.28(t, J = 7.17Hz, 1H) 7.33(t, J = 7.32Hz, 2H) 7.38-7.43(m, 2H) 12.65(s, 1H). LCMS :C₁₁H₁₄N₂O₃ 的分析计算值: 222.24;实测值:223.21 (M+H)⁺. HPLC XTERRA® C-18 3.0×50mm, 0-100% B 经由2分钟,1分钟的保持时间, A = 90%水, 10%甲醇, 0.2% H₃PO₄, B = 10%水, 90%甲醇, 0.2% H₃PO₄, RT = 0.75分钟, 93%均质性指数。

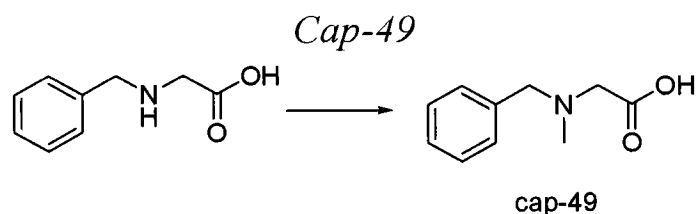
[0835]



[0836] 步骤1:(R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸叔丁酯:用10分钟,向(R)-2-氨基-2-苯基乙酸盐酸盐(1.0g,4.10mmol)和Hunig's碱(1.0mL,6.15mmol)的DMF(15mL)的搅拌溶液中滴加异氰酸环戊酯(0.46mL,4.10mmol),在室温下搅拌3小时后,减压浓缩反应物,将所得残余物溶于乙酸乙酯。有机层用H₂O和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),过滤后减压浓缩,得到(R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸叔丁酯,为不透明油状物(1.32g;100%),无需进一步纯化便可使用。¹H NMR(500MHz, CD₃Cl-D) δ ppm 1.50-1.57(m, 2H) 1.58-1.66(m, 2H) 1.87-1.97(m, 2H) 3.89-3.98(m, 1H) 5.37(s, 1H) 7.26-7.38(m, 5H). LCMS :C₁₈H₂₆N₂O₃ 的分析计算值:318.19;实测值:319.21 (M+H)⁺;HPLC XTERRA® C-18 3.0×50mm, 0-100% B 经由4分钟,1分钟的保持时间, A = 90%水, 10%甲醇, 0.1% TFA, B = 10%水, 90%甲醇, 0.1% TFA, RT = 2.82分钟, 96%均质性指数。

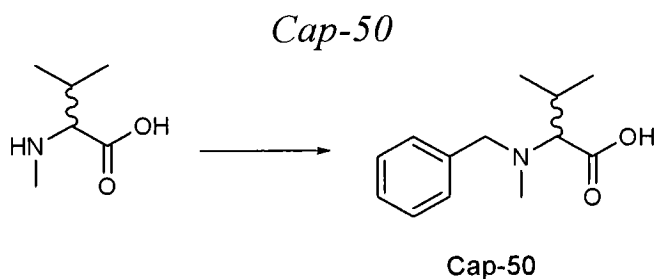
[0837] 步骤2:(R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸:向(R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸叔丁酯(1.31g,4.10mmol)的CH₂Cl₂(25mL)的搅拌溶液中滴加TFA(4mL)和三乙基甲硅烷(1.64mL;10.3mmol),将所得溶液在室温下搅拌6小时。减压除去挥发性成分后,粗产物在乙酸乙酯/戊烷中重结晶,得到(R)-2-(3-环戊基脬基)-2-苯基乙酸,为白色固体(0.69g,64%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.17-1.35(m, 2H) 1.42-1.52(m, 2H) 1.53-1.64(m, 2H) 1.67-1.80(m, 2H) 3.75-3.89(m, 1H) 5.17(d, J = 7.93Hz, 1H) 6.12(d, J = 7.32Hz, 1H) 6.48(d, J = 7.93Hz, 1H) 7.24-7.40(m, 5H) 12.73(s, 1H). LCMS :C₁₄H₁₈N₂O₃ 的分析计算值:262.31;实测值:263.15 (M+H)⁺. HPLC XTERRA® C-18 3.0×50mm, 0-100% B 经由2分钟,1分钟的保持时间, A = 90%水, 10%甲醇, 0.2% H₃PO₄, B = 10%水, 90%甲醇, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.24分钟, 100%均质性指数。

[0838]



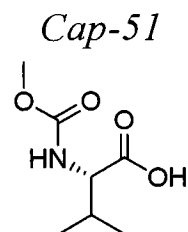
[0839] 向 2-(苄基氨基)乙酸 (2.0g, 12.1mmol) 的甲酸 (91mL) 的搅拌溶液中加入甲醛 (6.94mL, 93.2mmol)。在 70℃ 下经过 5 小时后, 将反应混合物减压浓缩至 20mL 后, 白色固体析出。过滤后, 收集母液, 再次减压浓缩, 得到粗产物。用反相制备型 HPLC 纯化 (XTERRA® 30×100mm, 在 220nm 下检测, 流速 35mL/min, 0-35% B, 经由 8 分钟; A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA), 得到本标题化合物 2-(苄基(甲基)-氨基)乙酸的 TFA 盐 (723mg, 33%), 为无色蜡状物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.75 (s, 3H) 4.04 (s, 2H) 4.34 (s, 2H) 7.29-7.68 (m, 5H). LCMS: C₁₀H₁₃NO₂ 的分析计算值: 179.09; 实测值: 180.20 (M+H)⁺.

[0840]



[0841] 向搅拌的 3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸 (0.50g, 3.81mmol) 的水 (30mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (2.63g, 19.1mmol) 和苄基氯 (1.32g, 11.4mmol)。将反应混合物室温下搅拌 18 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (30mL×2) 萃取, 减压浓缩水层得到粗产物, 经反相制备型 HPLC 纯化 (XTERRA® 30×100mm, 检测波长 220nm, 流速 40mL/min, 20-80% B 经由 6 分钟; A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA), 得到 2-(苄基(甲基)氨基)-3-甲基丁酸, TFA 盐 (126mg, 19%), 为无色蜡状物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, 3H) 1.07 (d, 3H) 2.33-2.48 (m, 1H) 2.54-2.78 (m, 3H) 3.69 (s, 1H) 4.24 (s, 2H) 7.29-7.65 (m, 5H). LCMS: C₁₃H₁₉NO₂ 的分析计算值: 221.14; 实测值: 222.28 (M+H)⁺.

[0842]



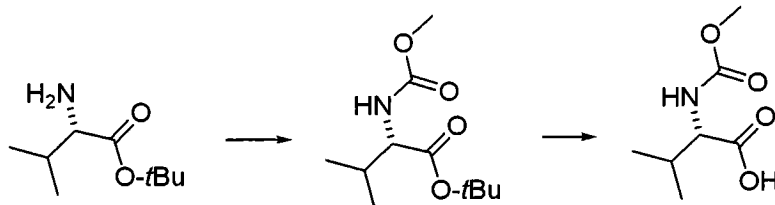
[0843] (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸

[0844] 将 Na₂CO₃ (1.83g, 17.2mmol) 加到 L-缬氨酸 (3.9g, 33.29mmol) 的 NaOH (33mL 1M/H₂O, 33mmol) 溶液中, 所得溶液用冰水浴冷却。用 15 分钟滴加氯甲酸甲酯 (2.8mL, 36.1mmol), 移开冷却浴后, 将反应混合物在室温下搅拌 3.25 小时。反应混合物用乙醚 (50mL, 3×) 洗涤, 水相用冰水浴冷却, 用浓 HCl 酸化至 pH 1-2 的范围后, 用 CH₂Cl₂ (50mL, 3×) 萃取。有机相经干燥 (MgSO₄) 并真空蒸发, 获得了 Cap-51, 为白色固体 (6g)。主要旋

转异构体的 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 500MHz) :12.54(s, 1H), 7.33(d, J = 8.6, 1H), 3.84(dd, J = 8.4, 6.0, 1H), 3.54(s, 3H), 2.03(m, 1H), 0.87(m, 6H). HRMS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 的分析计算值 :176.0923 ;实测值 :176.0922.

[0845] Cap 51(另一途径)

[0846]



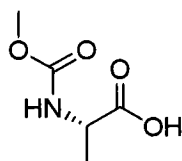
[0847] (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸

[0848] 将 DIEA (137.5mL, 0.766mol) 加入 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸叔丁酯盐酸盐 (75.0g, 0.357mol) 的 THF(900mL) 悬浮液中, 并将该混合物冷却至 0°C (冰/水浴)。经 45 分钟滴加氯甲酸甲酯 (29.0mL, 0.375mol), 移去冷浴并于室温下搅拌不均匀的混合物 3 小时。减压除去溶剂, 将残余物分配于 EtOAc 和水 (各 1L) 之间。有机层用 H_2O (1L) 和盐水 (1L) 洗涤, 干燥 (MgSO_4)。过滤并减压浓缩。将粗产物通过硅胶柱 (1kg), 用己烷 (4L) 和 15 : 85EtOAc/己烷 (4L) 洗脱, 得到 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯, 为澄清油状物 (82.0g, 99% 收率)。 ^1H -NMR(500MHz, DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm) 7.34(d, J = 8.6, 1H), 3.77(dd, J = 8.6, 6.1, 1H), 3.53(s, 3H), 1.94-2.05(m, 1H), 1.39(s, 9H), 0.83-0.92(m, 6H). ^{13}C -NMR(126MHz, DMSO- d_6 , δ = 39.2ppm) 170.92, 156.84, 80.38, 60.00, 51.34, 29.76, 27.62, 18.92, 17.95. LC/MS : $[\text{M}+\text{Na}]^+ 254.17$.

[0849] 将三氟乙酸 (343mL, 4.62mol) 和 Et_3SiH (142mL, 0.887mol) 依次加到 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸叔丁酯 (82.0g, 0.355mol) 的 CH_2Cl_2 (675mL) 溶液中, 并将该混合物于室温下搅拌 4 小时。减压除去挥发性成分并用石油醚 (600mL) 研制得到的油状物, 得到白色固体, 将其过滤并用己烷 (500mL) 和石油醚 (500mL) 洗涤。从 EtOAc/石油醚中重结晶, 得到 Cap-51, 为白色片状结晶 (54.8g, 88% 收率)。MP = $108.5-109.5^\circ\text{C}$. ^1H NMR(500MHz, DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm) 12.52(s, 1H), 7.31(d, J = 8.6, 1H), 3.83(dd, J = 8.6, 6.1, 1H), 3.53(s, 3H), 1.94-2.07(m, 1H), 0.86(dd, J = 8.9, 7.0, 6H). ^{13}C NMR(126MHz, DMSO- d_6 , δ = 39.2ppm) 173.30, 156.94, 59.48, 51.37, 29.52, 19.15, 17.98. LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ = 176.11$. $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4$ 的分析计算值 :C, 47.99 ;H, 7.48 ;N, 7.99. 实测值 :C, 48.17 ;H, 7.55 ;N, 7.99. 旋光性 : $[\alpha]_D = -4.16$ (12.02mg/mL ;MeOH). 光学纯度 : > 99.5% ee. 注释 :基于 Cap-51 的甲基酯衍生物进行光学纯度的评价, 所述衍生物按照标准 TMSCHN₂ (苯/MeOH) 酯化方法制备。HPLC 分析条件 :柱, ChiralPak AD-H (4.6×250mm, 5 μm) ;溶剂, 95% 庚烷/5% IPA (等度) ;流速, 1mL/min ;温度, 35°C ;于 205nm 处监测的 UV. [注释 :Cap-51 也可从 Flamm. 购得]。

[0850] Cap-52(与 Cap-12 相同)

[0851]



[0852] (S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸

[0853] 根据对合成 Cap-51 所述的方法, 由 L-丙氨酸合成 Cap-52。为表征其特征, 将部分粗产物经反相 HPLC 纯化 (H_2O / 甲醇 /TFA), 得到为无色粘稠油状物的 Cap-52。 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500MHz): 12.49 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.3, 0.88$ H), 7.09 (app br s, 0.12H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.3, 3$ H)。

[0854] 按照用于合成 Cap-51 所述的方法, 由合适的原料制备 Cap-53 至 Cap-64, 若有任何改变就会注明。

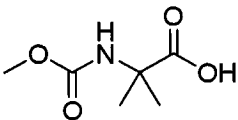
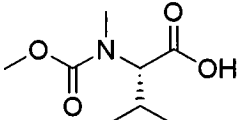
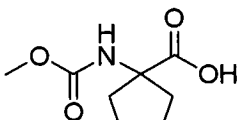
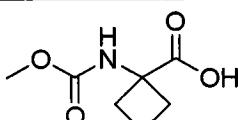
[0855]

Cap	结构	数据
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S) (S)-2-(甲氧基-羰基-氨基)丁酸		1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.51 (br s, 1H), 7.4 (d, $J = 7.9, 0.9$ H), 7.06 (app s, 0.1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 7.3, 3$ H). RT = 0.77 分钟 (Cond. 2); LC/MS: $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$ 的分析计算值: 184.06; 实测值: 184.07. HRMS $[M+Na]^+$ $C_6H_{11}NNaO_4$ 的计算值: 184.0586; 实测值: 184.0592.
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S) (S)-2-环丙基-2-(甲氧基-羰基-氨基)乙酸		1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.48 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.6, 0.9$ H), 7.25 (app s, 0.1H), 3.52 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 1H), 0.39-0.35 (m, 1H), 0.31-0.21 (m, 1H). HRMS $[M+H]^+$ $C_7H_{12}NO_4$ 的计算值: 174.0766; 实测值: 174.0771
Cap-55		1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.62 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2, 0.9$ H), 7.07 (app s, 0.1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.10 (d, $J = 17.1, 1$ H), 5.04 (d, $J = 10.4, 1$ H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H).
Cap-56 (S)-3-甲氧基-2-(甲氧基-羰基-氨基)丙酸		1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.75 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3, 0.9$ H), 6.96 (app s, 0.1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).

[0856]

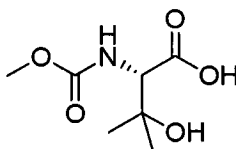
Cap	结构	数据
Cap-57		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.7, 0.08H), 7.40 (d, J = 7.9, 0.76H), 7.19 (d, J = 8.2, 0.07H), 7.07 (d, J = 6.7, 0.09H), 4.21-4.12 (m, 0.08H), 4.06-3.97 (m, 0.07H), 3.96-3.80 (m, 0.85H), 3.53 (s, 3H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4, 3H). LC (Cond. 2): RT = 1.39 LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 的分析计算值: 176.09; 实测值: 176.06.
Cap-58		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.63 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 15.5, 5.4, 1H), 2.43 (dd, J = 15.6, 8.0, 1H). RT = 0.16 分钟 (Cond. 2); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ 的分析计算值: 191.07; 实测值: 191.14.
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.49 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 7.3, 0.89H), 7.04 (br s, 0.11H), 4.00-3.95 (m, 3H), 1.24 (d, J = 7.3, 3H), 1.15 (t, J = 7.2, 3H). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 的分析计算值: 162.0766; 实测值: 162.0771.
Cap-60		将粗产物用反相 HPLC 纯化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$), 获得了无色粘稠的油状物, 其在暴露于高度真空下会结晶成白色固体。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.38 (br s, 1H), 7.74 (s, 0.82H), 7.48 (s, 0.18H), 3.54/3.51 (两个 s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4$ 的分析计算值: 160.0610; 实测值: 160.0604.

[0857]

Cap	结构	数据
Cap-61		^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): δ 12.27 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 的分析计算值: 162.0766; 实测值: 162.0765.
Cap-62		^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): δ 12.74 (br s, 1H), 4.21 (d, $J = 10.3$, 0.6H), 4.05 (d, $J = 10.0$, 0.4H), 3.62/3.60 (两个单峰, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.3$, 3H), 0.81 (d, $J = 6.6$, 3H). LC/MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 的分析计算值: 188.09; 实测值: 188.05.
Cap-63		[注释: 让该反应进行比关于一般方法所指出的时间更长的时间] ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): 12.21 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 的分析计算值: 188.09; 实测值: 188.19.
Cap-64		[注释: 让该反应进行比关于一般方法所指出的时间更长的时间] ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): 12.35 (br s, 1H), 7.77 (s, 0.82H), 7.56/7.52 (重叠的 br s, 0.18H), 3.50 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H).

[0858]

Cap-65



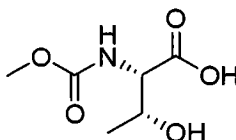
[0859] 用 5 分钟, 将氯甲酸甲酯 (0.65mL, 8.39mmol) 滴加到冷却 (冰-水) 的 Na_2CO_3 (0.449g, 4.23mmol)、 NaOH (8.2mL 1M/ H_2O , 8.2mmol) 和 (S)-2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸 (1.04g, 7.81mmol) 的混合物中。搅拌反应混合物 45 分钟后, 移开冷却浴, 再继续搅拌 3.75 小时。反应混合物用 CH_2Cl_2 洗涤, 水相用冰水浴冷却后, 用浓 HCl 酸化至 pH 1-2 的范

围。真空除去挥发性成分,将残余物置于 2 : 1MeOH/CH₂Cl₂ 的混合物 (15mL),过滤,并将滤液旋转蒸发,得到 Cap-65,为半粘性白色泡沫状物 (1.236g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 6.94(d, J = 8.5, 0.9H), 6.53(br s, 0.1H), 3.89(d, J = 8.8, 1H), 2.94(s, 3H), 1.15(s, 3H), 1.13(s, 3H)。

[0860] 采用合成 Cap-65 的所述方法,由合适的可市售获得的原料制备 Cap-66 和 Cap-67。

[0861]

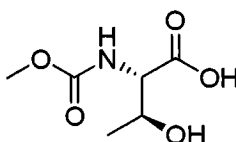
Cap-66



[0862] ¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 12.58(br s, 1H), 7.07(d, J = 8.3, 0.13H), 6.81(d, J = 8.8, 0.67H), 4.10-4.02(m, 1.15H), 3.91(dd, J = 9.1, 3.5, 0.85H), 3.56(s, 3H), 1.09(d, J = 6.2, 3H). [注意:仅记录 NH 的主要信号]。

[0863]

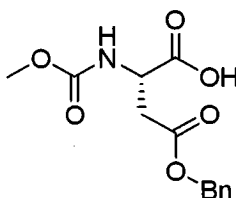
Cap-67



[0864] ¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 12.51(br s, 1H), 7.25(d, J = 8.4, 0.75H), 7.12(br d, J = 0.4, 0.05H), 6.86(br s, 0.08H), 3.95-3.85(m, 2H), 3.54(s, 3H), 1.08(d, J = 6.3, 3H). [注意:仅记录 NH 的主要信号]。

[0865]

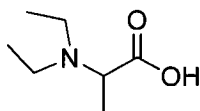
Cap-68



[0866] 将氯甲酸甲酯 (0.38mL, 4.9mmol) 滴加到 1N NaOH(水溶液) (9.0mL, 9.0mmol)、1M NaHCO₃(水溶液) (9.0mL, 9.0mmol)、L-天冬氨酸 β-苄酯 (1.0g, 4.5mmol) 和二氧杂环己烷 (9mL) 的混合物中。将反应混合物在环境条件下搅拌 3 小时后,用乙酸乙酯 (50mL, 3×) 洗涤。水层用 12N HCl 酸化至 pH ~ 1-2 后,用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤后真空浓缩,得到 Cap-68 (1.37g; 浅黄色油状物,质量超过理论收率,产物无需进一步纯化便可使用)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): δ 12.88(br s, 1H), 7.55(d, J = 8.5, 1H), 7.40-7.32(m, 5H), 5.13(d, J = 12.8, 1H), 5.10(d, J = 12.9, 1H), 4.42-4.38(m, 1H), 3.55(s, 3H), 2.87(dd, J = 16.2, 5.5, 1H), 2.71(dd, J = 16.2, 8.3, 1H). LC(Cond. 2): RT = 1.90 分钟; LC/MS: [M+H]⁺ C₁₃H₁₆NO₆ 的分析计算值: 282.10; 实测值: 282.12。

[0867] Cap-69a 和 -69b

[0868]



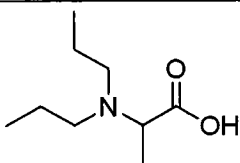
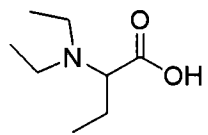
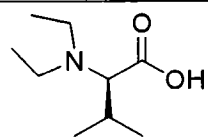
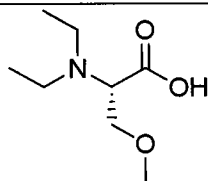
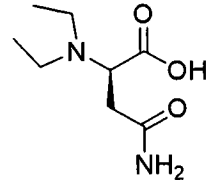
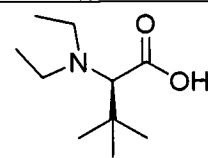
Cap-69a: (R)-对映体

Cap-69b: (S)-对映体

[0869] 将 NaCNBH_3 (2.416g, 36.5mmol) 分批加入冰冷 ($\sim 15^\circ\text{C}$) 的丙氨酸 (1.338g, 15.0mmol) 的水 (17mL)/MeOH(10mL) 溶液中。几分钟后, 用 4 分钟滴加乙醛 (4.0mL, 71.3mmol), 移开冷却浴, 将反应混合物在环境条件下搅拌 6 小时。再次加入乙醛 (4.0mL) 后, 搅拌反应物 2 小时。将浓 HCl 慢慢加到反应混合物中, 直到 pH 达到 ~ 1.5 后, 将所得混合物在 40°C 下加热 1 小时。真空除去大部分挥发性成分, 残余物用 DOWEX[®] 50WX8-100 离子交换树脂纯化 (柱用水洗涤, 化合物用由 18mL NH_4OH 和 282mL 水混合而制得的稀 NH_4OH 洗脱), 得到 Cap-69, 为灰白色吸湿性软固体 (2.0g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 3.44 (q, $J = 7.1$, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 7.1$, 3H), 1.13 (t, $J = 7.3$, 6H).

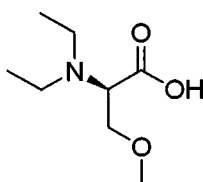
[0870] 按照所述用于合成 Cap-69 的方法, 采用合适的原料制备 Cap-70 至 Cap-74x。

[0871]

Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.42 (q, J = 7.1, 1H), 2.68-2.60 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H), 0.85 (t, J = 7.5, 6H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 174.15; 实测值: 174.13.
Cap-71a: (R) Cap-71b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 3.18-3.14 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2, 6H), 0.91 (t, J = 7.3, 3H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 160.13; 实测值: 160.06.
Cap-72		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 2.77-2.66 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.1, 6H), 0.91 (d, J = 6.5, 3H), 0.85 (d, J = 6.5, 3H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 174.15; 实测值: 174.15.
Cap-73		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.5 (br s, 1H), 3.77 (dd, J = 10.8, 4.1, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.2, 6H).
Cap-74		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.54 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.81 (t, J = 6.6, k, 1H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.63 (dd, J = 15.6, 7.0, 1H), 2.36 (dd, J = 15.4, 6.3, 1H), 1.09 (t, J = 7.2, 6H). RT = 0.125 分钟 (Cond. 2); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值: 189.12; 实测值: 189.13.
Cap-74x		LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 188.17; 实测值: 188.21

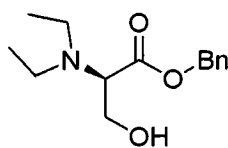
[0872]

Cap-75



[0873] Cap-75, 步骤 a

[0874]



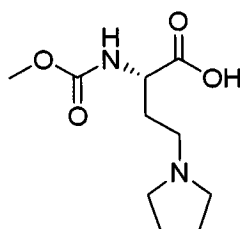
[0875] 将 NaBH_3CN (1.6g, 25.5mmol) 加入到冷却 (冰/水浴) 的 H-D-Ser-OBzl HCl (2.0g, 8.6mmol) 的水 (25mL)/ 甲醇 (15mL) 溶液中。在 5 分钟内滴加乙醛 (1.5mL, 12.5mmol) 后, 移开冷却浴, 将反应混合物在环境条件下搅拌 2 小时。小心地用 12N HCl 处理反应物后, 真空浓缩。将残余物溶于水, 用反相 HPLC 纯化 (MeOH/ H_2O /TFA), 得到 (R)-2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸苄酯的 TFA 盐, 为粘性无色油状物 (1.9g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 500MHz): δ 9.73 (br s, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 5.32 (d, J = 12.2, 1H), 5.27 (d, J = 12.5, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.43-3.21 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.2, 6H). LC/MS (Cond. 2): RT = 1.38 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ 的分析计算值: 252.16; 实测值: 252.19.

[0876] Cap-75

[0877] 将 NaH (0.0727g, 1.82mmol, 60%) 加到冷却 (冰-水) 的上文制备的 (R)-2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸苄酯的 TFA 盐 (0.3019g, 0.8264mmol) 的 THF (3.0mL) 溶液中, 将混合物搅拌 15 分钟。加入甲基碘 (56 μL , 0.90mmol), 在冰水浴中融化至环境条件的同时, 继续搅拌 18 小时。反应物用水处理后, 加载到 MeOH 预处理的 MCX (6g) 柱上, 用甲醇洗涤后, 化合物用 2N NH_3 / 甲醇洗脱下来。真空除去挥发性成分, 得到 Cap-75, 被 (R)-2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸污染, 为黄色半固体 (100mg)。产物直接使用无需进一步纯化。

[0878]

Cap-76



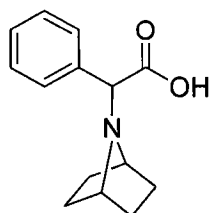
[0879] 将 NaCNBH_3 (1.60g, 24.2mmol) 分批加到冰冷 ($\sim 15^\circ\text{C}$) 的 (S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基) 丁酸 (2.17g, 9.94mmol) 的水/MeOH (各为 12mL) 溶液中。几分钟后, 在 2 分钟内滴加乙醛 (2.7mL, 48.1mmol), 移开冷却浴, 将反应混合物在环境条件下搅拌 3.5 小时。再次加入乙醛 (2.7mL, 48.1mmol) 后, 搅拌反应物 20.5 小时。真空除去大部分 MeOH 成分, 残余混合物用浓 HCl 处理, 直到其 pH 达到 ~ 1.0 后, 在 40°C 下加热 2 小时。真空除去挥发性成分, 残余物用 4M HCl/ 二氧杂环己烷 (20mL) 处理, 并在环境条件下搅拌 7.5 小时。真空除去挥发性成分, 残余物用 DOWEX ® 50WX8-100 离子交换树脂纯化 (柱用水洗涤, 化合物用由 18mL NH_4OH 和 282mL 水制备的稀 NH_4OH 洗脱), 得到中间体 (S)-2-氨基-4-(二乙基氨基) 丁酸, 为灰白色固体 (1.73g)。

[0880] 在 11 分钟内, 将氯甲酸甲酯 (0.36mL, 4.65mmol) 滴加到冷却 (冰-水) 的 Na_2CO_3 (0.243g, 2.29mmol)、NaOH (4.6mL 1M/ H_2O , 4.6mmol) 和上述产物 (802.4mg) 的混合

物中。搅拌反应混合物 55 分钟后, 移开冷却浴, 再继续搅拌 5.25 小时。反应混合物用等体积水稀释, 用 CH_2Cl_2 (30mL, 2 $\times$) 洗涤, 水相用冰水浴冷却, 用浓 HCl 酸化至 pH 2 的范围。然后真空除去挥发性成分, 粗产物用 MCX 树脂进行游离碱化 (6.0g; 柱用水洗涤, 样品用 2.0M NH_3/MeOH 洗脱), 得到了含杂质的 Cap-76, 为灰白色固体 (704mg)。 ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, $\delta = 3.29\text{ppm}$, 400MHz): δ 3.99 (dd, $J = 7.5, 4.7, 1\text{H}$), 3.62 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 6H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.3, 6\text{H}$)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值: 233.15; 实测值: 233.24。

[0881] Cap-77a 和 -77b

[0882]

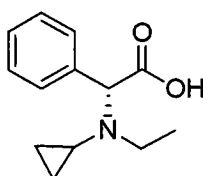


Cap-77a: 对映体-1
Cap-77b: 对映体-2

[0883] 如下进行 Cap-77 的合成: 按照合成 Cap-7 所述方法, 采用 7-氮杂二环 [2.2.1] 庚烷用于 $\text{S}_\text{N}2$ 置换步骤, 并且通过采用下列条件, 对中间体 2-(7-氮杂二环 [2.2.1] 庚烷-7-基)-2-苯基乙酸苄酯进行对映体分离: 将中间体 (303.7mg) 溶于乙醇, 将所得溶液注入手性 HPLC 柱 (Chiracel AD-H 柱, $30 \times 250\text{mm}$, $5 \mu\text{m}$) 上, 在 35°C 温度下, 用 90% CO_2 -10% EtOH 以 70mL/分钟洗脱, 得到 124.5mg 立体异构体 -1 和 133.8mg 立体异构体 -2。这些苄酯按照制备 Cap-7 的方法进行氢解, 得到 Cap-77: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 7.55 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.54 (app br s, 2H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 4H)。LC (Cond. 1): RT = 0.67 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 232.13; 实测值: 232.18。HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 232.1338; 实测值: 232.1340。

[0884]

Cap-78

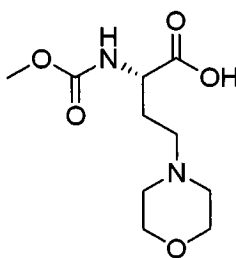


[0885] 将 NaCNBH_3 (0.5828g, 9.27mmol) 加到 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸的 HCl 盐 (Cap-3 合成中的中间体; 0.9923mg, 4.60mmol) 和 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基甲硅烷 (1.640g, 9.40mmol) 在 MeOH (10mL) 内的混合物中, 半不均匀混合物用油浴在 50°C 加热 20 小时。再次加入 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基甲硅烷 (150mg, 0.86mmol) 和 NaCNBH_3 (52mg, 0.827mmol), 再加热反应混合物 3.5 小时。然后将其冷却至室温, 用浓 HCl 酸化至约 pH 2 的范围后, 将混合物过滤并且将滤液旋转蒸发。将所得粗产物溶于 i-PrOH (6mL) 并加热进行溶解, 滤出不溶解部分后, 真空浓缩滤液。约 1/3 的所得粗产物用反相 HPLC 纯化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$), 得到 Cap-78 的 TFA 盐, 为无水粘稠油状物 (353mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz; D_2O 交换后): δ 7.56-7.49 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.06 (app br s, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.3, 3\text{H}$), 0.92 (m, 1H), 0.83-0.44 (m, 3H)。LC (Cond. 1): RT

= 0.64 分钟;LC/MS:[M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₂的分析计算值:220.13;实测值:220.21.HRMS:[M+H]⁺ C₁₃H₁₈NO₂的分析计算值:220.1338;实测值:220.1343.

[0886] Cap-79

[0887]



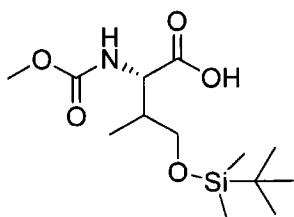
[0888] 将臭氧鼓泡通入冷却(-78℃)的Cap-55(369mg,2.13mmol)的CH₂Cl₂(5.0mL)溶液中约50分钟,直到反应混合物出现浅蓝色。加入Me₂S(移液管10滴),搅拌反应混合物35分钟。-78℃浴用-10℃浴替代,再继续搅拌30分钟后,然后真空除去挥发性成分,得到无色粘稠油状物。

[0889] 将NaBH₃CN(149mg,2.25mmol)加到上述粗产物和吗啉(500μL,5.72mmol)的MeOH(5.0mL)溶液中,将混合物在环境条件下搅拌4小时。冷却至冰水温度,用浓HCl处理至其pH至~2.0后,搅拌2.5小时。真空除去挥发性成分,残余物用MCX树脂(MeOH洗涤;2.0N NH₃/MeOH洗脱)和反相HPLC(H₂O/MeOH/TFA)进行纯化,得到Cap-79,其中含有含量不明的吗啉。

[0890] 为了消耗掉吗啉杂质,将上述产物溶于CH₂Cl₂(1.5mL)中,依次用Et₃N(0.27mL,1.94mmol)和乙酸酐(0.10mL,1.06mmol)处理,并在环境条件下搅拌18小时。加入THF(1.0mL)和H₂O(0.5mL),继续搅拌1.5小时。真空除去挥发性成分后,使所得残余物通过MCX树脂(MeOH洗涤;2.0N NH₃/MeOH洗脱),得到含杂质的Cap-79,为褐色粘稠油状物,无需进一步纯化便可用于下一步骤。

[0891] Cap-80a 和 -80b

[0892]



Cap-80a: S/S-非对映体
Cap-80b: S/R-非对映体

[0893] 在15分钟内,将SOCl₂(6.60mL,90.5mmol)滴加到冷却(冰-水)的(S)-3-氨基-4-(苄基氧基)-4-氧代丁酸(10.04g,44.98mmol)和MeOH(300mL)的混合物中,移开冷却浴后,将反应混合物在环境条件下搅拌29小时。真空除去大部分挥发性成分,小心地使残余物在EtOAc(150mL)和饱和NaHCO₃溶液之间分配。水相用EtOAc(150mL,2×)萃取,合并的有机相经干燥(MgSO₄),过滤后真空浓缩,得到(S)-2-氨基琥珀酸1-苄酯4-甲酯,为无色油状物(9.706g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm,400MHz): δ 7.40-7.32(m,5H),5.11(s,2H),3.72(app t, J = 6.6,1H),3.55(s,3H),2.68(dd, J = 15.9,6.3,1H),2.58(dd, J = 15.9,6.8,1H),1.96(s,2H). LC(Cond.1):RT = 0.90分钟;LC/MS:[M+H]⁺ C₁₂H₁₆NO₄的分析计算值:238.11;实测值:238.22.

[0894] 在 1 分钟内,将 $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (6.06g, 18.3mmol) 加到 (S)-2-氨基琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯 (4.50g, 19.0mmol)、9-溴-9-苯基-9H-芴 (6.44g, 20.0mmol) 和 Et_3N (3.0mL, 21.5mmol) 的 CH_2Cl_2 (80mL) 溶液中,将不均匀混合物在环境条件下搅拌 48 小时。将混合物过滤,滤液用 MgSO_4 处理后再次过滤,浓缩最终的滤液。将所得粗产物进行 BIOTAGE® 纯化 (350g 硅胶, CH_2Cl_2 洗脱),得到 (S)-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯,为十分粘稠的无色油状物 (7.93g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 7.82 (m, 2H), 7.39-7.13 (m, 16H), 4.71 (d, $J = 12.4$, 1H), 4.51 (d, $J = 12.6$, 1H), 3.78 (d, $J = 9.1$, NH), 3.50 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H, 与溶剂部分重叠)。LC (Cond. 1): RT = 2.16 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ 的分析计算值: 478.20; 实测值: 478.19。

[0895] 在 10 分钟内,将 LiHMDS (9.2mL 1.0M/THF, 9.2mmol) 滴加到冷却 (-78°C) 的 (S)-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯 (3.907g, 8.18mmol) 的 THF (50mL) 溶液中,并搅拌 ~ 1 小时。在 8 分钟内将 MeI (0.57mL, 9.2mmol) 滴加到混合物中,然后在将冷却浴融化至室温的同时继续搅拌 16.5 小时。用饱和 NH_4Cl 溶液 (5mL) 处理后,真空除去大部分有机成分,使残余物在 CH_2Cl_2 (100mL) 和水 (40mL) 之间分配。有机层经干燥 (MgSO_4),过滤后真空浓缩,所得粗产物用 BIOTAGE® 纯化 (350g 硅胶; 25% EtOAc/己烷),得到 3.65g 3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯的 2S/3S 和 2S/3R 非对映体混合物,比率 ~ 1.0 : 0.65 (^1H NMR)。此时未确定主要异构体的立体化学结构,混合物无需分离便可进行下一步骤。部分 ^1H NMR 数据 ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): 主要非对映体, δ 4.39 (d, $J = 12.3$, 1H of CH_2), 3.33 (s, 3H, 与 H_2O 信号重叠), 3.50 (d, $J = 10.9$, NH), 1.13 (d, $J = 7.1$, 3H); 次要非对映体, δ 4.27 (d, $J = 12.3$, 1H of CH_2), 3.76 (d, $J = 10.9$, NH), 3.64 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 7.0$, 3H)。LC (Cond. 1): RT = 2.19 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ 的分析计算值: 492.22; 实测值: 492.15。

[0896] 在 10 分钟内,将二异丁基氢化铝 (20.57mL 1.0M 的己烷溶液, 20.57mmol) 滴加到冷却 (-78°C) 的上述制备的 (2S)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)琥珀酸 1-苄酯 4-甲酯 (3.37g, 6.86mmol) 的 THF (120mL) 溶液中,并且在 -78°C 下搅拌 20 小时。反应混合物从冷却浴取出后,快速倒入搅拌下的 ~ 1M $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (250mL) 中,混合物用乙醚 (100mL, 2×) 萃取。合并的有机相用盐水洗涤,干燥 (MgSO_4),过滤后真空浓缩。制备粗产物的硅胶筛 (mesh),并进行色谱法处理 (25% EtOAc/己烷; 重力洗脱),得到了 1.1g (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯 (被苯甲醇污染,为无色粘稠油状物),以及 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯,其含有 (2S, 3R) 立体异构体杂质。后一样品用相同柱色谱法纯化条件再进行纯化,得到 750mg 纯产物,为白色泡沫状物。[注意:在上述条件下, (2S, 3S) 异构体先于 (2S, 3R) 异构体洗脱出来]。(2S, 3S) 异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): 7.81 (m, 2H), 7.39-7.08 (m, 16H), 4.67 (d, $J = 12.3$, 1H), 4.43 (d, $J = 12.4$, 1H), 4.21 (app t, $J = 5.2$, OH), 3.22 (d, $J = 10.1$, NH), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), ~ 2.5 (m, 1H, 与溶剂信号重叠), 1.58 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.8$, 3H)。LC (Cond. 1): RT = 2.00 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ 的分析计算值: 464.45; 实测值: 464.22。(2S, 3R) 异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): 7.81 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.63 (d, $J = 12.1$, 1H), 4.50 (app t, $J = 4.9$, 1H), 4.32 (d, $J = 12.1$, 1H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 9.0, 8.3$, 1H), 1.70 (m, 1H),

0.57 (d, $J = 6.8, 3H$). LC(Cond. 1) :RT = 1.92 分钟 ;LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{31}H_{30}NO_3$ 的分析计算值 :464.45 ;实测值 :464.52.

[0897] DIBAL 还原产物的相对立体化学排布是根据 NOE 研究做出的, 该研究采用以下方案, 用由每个异构体制备的内酯衍生物进行 :将 LiHMDS (50 μ l 1.0M/THF, 0.05mmol) 加到冷却 (冰-水) 的 (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸苄酯 (62.7mg, 0.135mmol) 的 THF (2.0mL) 溶液中, 将反应混合物在类似温度下搅拌大约 2 小时。真空除去挥发性成分, 使残余物在 CH_2Cl_2 (30mL)、水 (20mL) 和饱和 NH_4Cl 水溶液 (1mL) 之间分配。有机层经干燥 ($MgSO_4$), 过滤后真空浓缩, 所得粗产物进行 BIOTAGE® 纯化 (40g 硅胶 ;10-15% EtOAc/己烷), 得到 (3S, 4S)-4-甲基-3-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 二氢呋喃-2(3H)-酮, 为无色固体膜状物 (28.1mg)。将 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸苄酯按类似方法制成 (3S, 4R)-4-甲基-3-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 二氢呋喃-2(3H)-酮。(3S, 4S)-内酯异构体 : 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5ppm, 400MHz$), 7.83(d, $J = 7.5, 2H$), 7.46-7.17(m, 11H), 4.14(app t, $J = 8.3, 1H$), 3.60(d, $J = 5.8, NH$), 3.45(app t, $J = 9.2, 1H$), ~ 2.47(m, 1H, 与溶剂信号部分重叠), 2.16(m, 1H), 0.27(d, $J = 6.6, 3H$). LC(Cond. 1) :RT = 1.98 分钟 ;LC/MS : $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$ 的分析计算值 :378.15 ;实测值 :378.42。(3S, 4R)-内酯异构体 : 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5ppm, 400MHz$), 7.89(d, $J = 7.6, 1H$), 7.85(d, $J = 7.3, 1H$), 7.46-7.20(m, 11H), 3.95(dd, $J = 9.1, 4.8, 1H$), 3.76(d, $J = 8.8, 1H$), 2.96(d, $J = 3.0, NH$), 2.92(dd, $J = 6.8, 3, NCH$), 1.55(m, 1H), 0.97(d, $J = 7.0, 3H$). LC(Cond. 1) :RT = 2.03 分钟 ;LC/MS : $[M+Na]^+$ $C_{24}H_{21}NNaO_2$ 的分析计算值 :378.15 ;实测值 :378.49.

[0898] 依次将 BDMS-Cl (48mg, 0.312mmol) 和咪唑 (28.8mg, 0.423mmol) 加到 (2S, 3S)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸苄酯 (119.5mg, 0.258mmol) 的 CH_2Cl_2 (3mL) 溶液中, 将混合物在环境条件下搅拌 14.25 小时。然后反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释后, 用水 (15mL) 洗涤, 有机层经干燥 ($MgSO_4$), 过滤后真空浓缩。所得粗产物用 BIOTAGE® 纯化 (40g 硅胶 ;5% EtOAc/己烷), 得到 (2S, 3S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸苄酯, 被 TBDMS 基杂质污染, 为无色粘稠油状物 (124.4mg)。将 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸苄酯按类似方法制成 (2S, 3R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸苄酯。(2S, 3S)-甲硅烷基醚异构体 : 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5ppm, 400MHz$), 7.82(d, $J = 4.1, 1H$), 7.80(d, $J = 4.0, 1H$), 7.38-7.07(m, 16H), 4.70(d, $J = 12.4, 1H$), 4.42(d, $J = 12.3, 1H$), 3.28-3.19(m, 3H), 2.56(dd, $J = 10.1, 5.5, 1H$), 1.61(m, 1H), 0.90(d, $J = 6.8, 3H$), 0.70(s, 9H), -0.13(s, 3H), -0.16(s, 3H). LC(条件 1, 其中过柱时间延长至 4 分钟) :RT = 3.26 分钟 ;LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{37}H_{44}NO_3Si$ 的分析计算值 :578.31 ;实测值 :578.40。(2S, 3R)-甲硅烷基醚异构体 : 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5ppm, 400MHz$), 7.82(d, $J = 3.0, 1H$), 7.80(d, $J = 3.1, 1H$), 7.39-7.10(m, 16H), 4.66(d, $J = 12.4, 1H$), 4.39(d, $J = 12.4, 1H$), 3.61(dd, $J = 9.9, 5.6, 1H$), 3.45(d, $J = 9.5, 1H$), 3.41(dd, $J = 10.6, 2, 1H$), 2.55(dd, $J = 9.5, 7.3, 1H$), 1.74(m, 1H), 0.77(s, 9H), 0.61(d, $J = 7.1, 3H$), -0.06(s, 3H), -0.08(s, 3H).

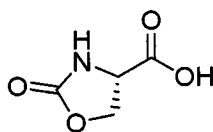
[0899] 将氢气囊与 (2S, 3S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯

基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯(836mg, 1.447mmol)和10% Pd/C(213mg)在EtOAc(16mL)中的混合物连通,将混合物在室温下搅拌~21小时,需要时气囊再充入H₂。反应混合物用CH₂Cl₂稀释,通过硅藻土(CELITE®-545)垫过滤,硅藻土垫用EtOAc(200mL)、EtOAc/MeOH(1:1混合物,200mL)和MeOH(750mL)洗涤。将合并的有机相浓缩后,由所得粗产物制备硅胶筛,进行快速色谱法处理(8:2:1EtOAc/i-PrOH/H₂O的混合物),得到(2S,3S)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸,为白色绒毛状固体(325mg)。将(2S,3R)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸苄酯按类似方法制成(2S,3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸。(2S,3S)-氨基酸异构体:¹H NMR(甲醇-d₄, δ = 3.29ppm, 400MHz), 3.76(dd, J = 10.5, 5.2, 1H), 3.73(d, J = 3.0, 1H), 3.67(dd, J = 10.5, 7.0, 1H), 2.37(m, 1H), 0.97(d, J = 7.0, 3H), 0.92(s, 9H), 0.10(s, 6H). LC/MS:[M+H]⁺ C₁₁H₂₆NO₃Si的分析计算值:248.17;实测值:248.44。(2S,3R)-氨基酸异构体:¹H NMR(甲醇-d₄, δ = 3.29ppm, 400MHz), 3.76-3.75(m, 2H), 3.60(d, J = 4.1, 1H), 2.16(m, 1H), 1.06(d, J = 7.3, 3H), 0.91(s, 9H), 0.09(s, 6H). [M+H]⁺ C₁₁H₂₆NO₃Si的分析计算值:248.17;实测值:248.44。

[0900] 将水(1mL)和NaOH(0.18mL 1.0M/H₂O, 0.18mmol)加到(2S,3S)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸(41.9mg, 0.169mmol)和Na₂CO₃(11.9mg, 0.112mmol)的混合物中,超声处理约1分钟以使反应物溶解。然后混合物用冰水浴冷却,在30秒内加入氯甲酸甲酯(0.02mL, 0.259mmol),在类似温度下继续剧烈搅拌40分钟后,再在室温下搅拌2.7小时。反应混合物用水(5mL)稀释,用冰水浴冷却后,滴加1.0N HCl水溶液(~0.23mL)进行处理。混合物再用水(10mL)稀释,用CH₂Cl₂(15mL, 2×)萃取。合并的有机相经干燥(MgSO₄),过滤后真空浓缩,得到Cap-80a,为灰白色固体。将(2S,3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸按类似方法制成Cap-80b。Cap-80a:¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz), 12.57(br s, 1H), 7.64(d, J = 8.3, 0.3H), 7.19(d, J = 8.8, 0.7H), 4.44(dd, J = 8.1, 4.6, 0.3H), 4.23(dd, J = 8.7, 4.4, 0.7H), 3.56/3.53(两个单峰, 3H), 3.48-3.40(m, 2H), 2.22-2.10(m, 1H), 0.85(s, 9H), ~0.84(d, 0.9H, 与t-Bu信号重叠), 0.79(d, J = 7, 2.1H), 0.02/0.01/0.00(三个重叠的单峰, 6H). LC/MS:[M+Na]⁺ C₁₃H₂₇NNaO₅Si的分析计算值:328.16;实测值:328.46。Cap-80b:¹H NMR(CDCl₃, δ = 7.24ppm, 400MHz), 6.00(br d, J = 6.8, 1H), 4.36(dd, J = 7.1, 3.1, 1H), 3.87(dd, J = 10.5, 3.0, 1H), 3.67(s, 3H), 3.58(dd, J = 10.6, 4.8, 1H), 2.35(m, 1H), 1.03(d, J = 7.1, 3H), 0.90(s, 9H), 0.08(s, 6H). LC/MS:[M+Na]⁺ C₁₃H₂₇NNaO₅Si的分析计算值:328.16;实测值:328.53。粗产物无需进一步纯化便可使用。

[0901]

Cap-81



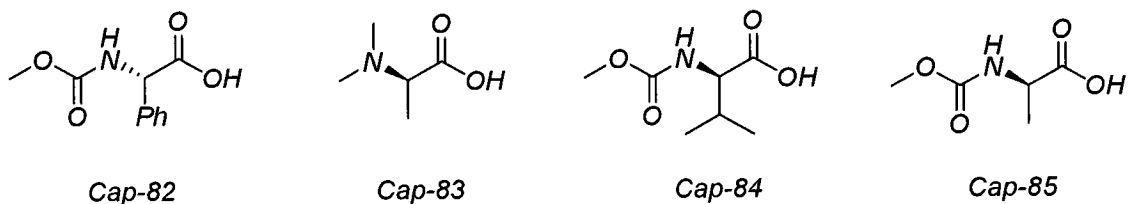
[0902] 按照Falb等人Synthetic Communications 1993, 23, 2839描述的方案制备。

[0903] Cap-82至Cap-85

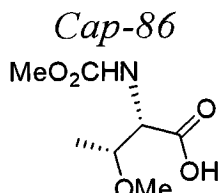
[0904] 按照制备Cap-51或Cap-13所述方法,由合适的原料合成Cap-82至Cap-85。样品

的光谱特征与其立体异构体（即分别为 Cap-4、Cap-13、Cap-51 和 Cap-52）的光谱特征相似。

[0905]



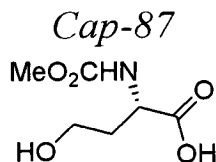
[0906]



[0907] (2S,3R)-3-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸

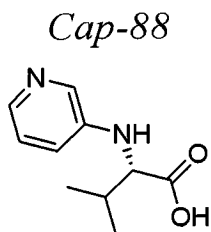
[0908] 在 0℃ 下,向 O-甲基-L-苏氨酸 (3.0g, 22.55mmol)、NaOH(0.902g, 22.55mmol) 在 H₂O (15mL) 中的混合物中滴加 ClCO₂Me (1.74mL, 22.55mmol)。将混合物搅拌 12 小时后,用 1N HCl 酸化至 pH 1。水相用 EtOAc (2×250mL) 和 10% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液 (250mL) 萃取,合并的有机相经真空浓缩后,得到无色油状物 (4.18g, 97%),其纯度足以用于后续步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.19 (s, 1H), 3.92-3.97 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.7Hz, 3H)。LCMS :C₇H₁₃NO₅ 的分析计算值 :191 ;实测值 :190 (M-H)⁻。

[0909]



[0910] 在 0℃ 下,向 L-高丝氨酸 (2.0g, 9.79mmol)、Na₂CO₃ (2.08g, 19.59mmol) 在 H₂O (15mL) 中的混合物内滴加 ClCO₂Me (0.76mL, 9.79mmol)。将混合物搅拌 48 小时后,用 1N HCl 酸化至 pH 1。水相用 EtOAc (2×250mL) 萃取,合并的有机相经真空浓缩后,得到无色固体 (0.719g, 28%),其纯度足以用于后续步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.23 (dd, J = 4.5, 9.1Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.43-3.49 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.82-1.89 (m, 1H)。LCMS :C₇H₁₃NO₅ 的分析计算值 :191 ;实测值 :192 (M+H)⁺。

[0911]

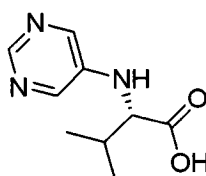


[0912] 将 L-缬氨酸 (1.0g, 8.54mmol)、3-溴吡啶 (1.8mL, 18.7mmol)、K₂CO₃ (2.45g, 17.7mmol) 和 CuI (169mg, 0.887mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 12 小时。使反应混合物冷却至室温后,倒入 H₂O (约 150mL) 中,用 EtOAc 洗涤 (2 次)。有机层用少

量 H_2O 萃取, 合并的水相用 6N HCl 酸化至约 pH 2。体积减至大约 1/3 时, 加入 20g 阳离子交换树脂 (Strata)。使该浆液静置 20 分钟后, 加到阳离子交换树脂垫 (Strata) (约 25g) 上。该垫依次用 H_2O (200mL)、MeOH (200mL) 和 NH_3 (3M 的 MeOH 溶液, $2 \times 200\text{mL}$) 洗涤。合适的级份经真空浓缩, 将残余物 (约 1.1g) 溶于 H_2O , 冷冻并冻干。得到本标题化合物, 为泡沫状物 (1.02g, 62%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.00 (s, br, 1H), 7.68–7.71 (m, 1H), 7.01 (s, br, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5\text{Hz}$, 1H), 5.75 (s, br, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.04–2.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H)。LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 194; 实测值: 195 (M+H) $^+$ 。

[0913]

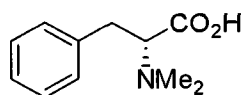
Cap-89



[0914] 将 L-缬氨酸 (1.0g, 8.54mmol)、5-溴嘧啶 (4.03g, 17.0mmol)、 K_2CO_3 (2.40g, 17.4mmol) 和 CuI (179mg, 0.94mmol) 在 DMSO (10mL) 中的混合物在 100°C 下加热 12 小时。使反应混合物冷却至室温后, 倒入 H_2O (约 150mL) 中, 并用 EtOAc 洗涤 (2 次)。有机层用少量 H_2O 萃取, 合并的水相用 6N HCl 酸化至约 pH 2。体积减至大约 1/3 时, 加入 20g 阳离子交换树脂 (Strata)。将该浆液静置 20 分钟后, 加到阳离子交换树脂垫 (Strata) (约 25g) 上。该垫依次用 H_2O (200mL)、MeOH (200mL) 和 NH_3 (3M 的 MeOH 溶液, $2 \times 200\text{mL}$) 洗涤。合适的级份经真空浓缩后, 将残余物 (约 1.1g) 溶于 H_2O , 冷冻并冻干。得到本标题化合物, 为泡沫状物 (1.02g, 62%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) 显示混合物含有缬氨酸, 因而无法估计其纯度。该产物照原样用于后续反应。LCMS: $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ 的分析计算值: 195; 实测值: 196 (M+H) $^+$ 。

[0915] Cap-90

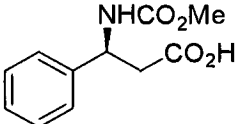
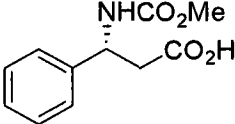
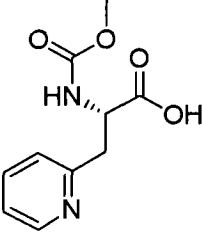
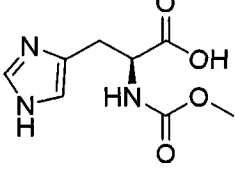
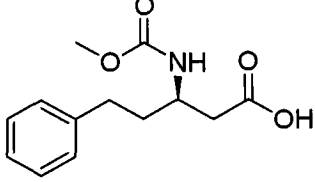
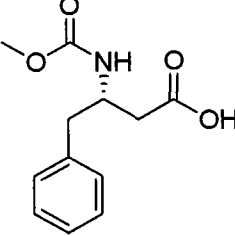
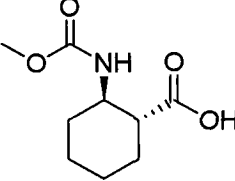
[0916]

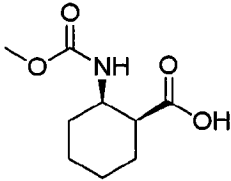
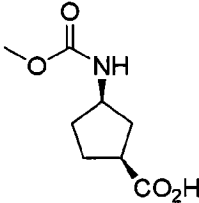
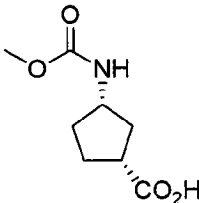
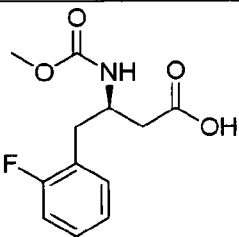
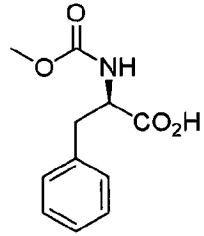
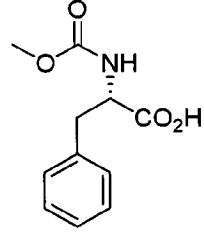
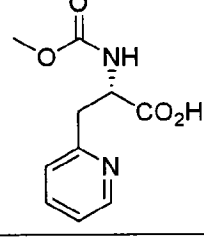


[0917] 按照 Cap-1 制备中所述方法制备 Cap-90。粗产物照原样用于后续步骤。LCMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 193; 实测值: 192 (M-H) $^-$ 。

[0918] 下列各“caps”根据制备 Cap-51 所用的方法制备, 除非另有说明:

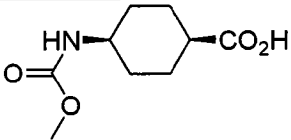
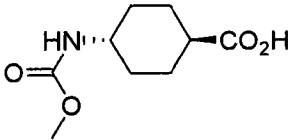
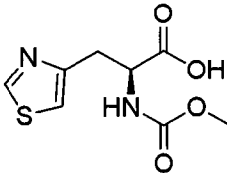
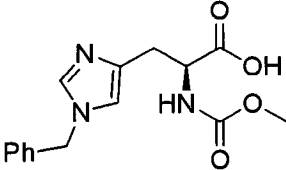
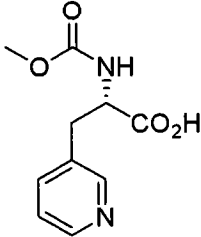
[0919]

Cap	结构	LCMS
Cap-91		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值: 223; 实测值: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-92		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值: 223; 实测值: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-93		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 的分析计算值: 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-94		LCMS: C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ 的分析计算值: 213; 实测值: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-95		LCMS: C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ 的分析计算值: 251; 实测值: 250 (M-H) ⁻ .
Cap-96		LCMS: C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ 的分析计算值: 237; 实测值: 236 (M-H) ⁻ .
Cap-97		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 的分析计算值: 201; 实测值: 200 (M-H) ⁻ .

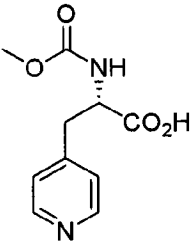
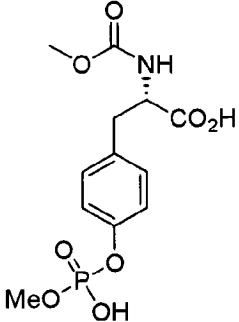
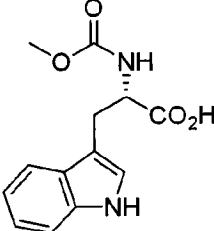
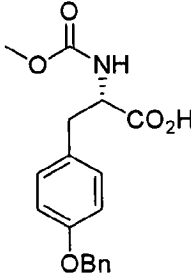
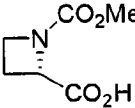
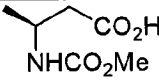
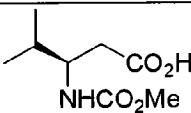
Cap	结构	LCMS
Cap-98		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 的分析计算值: 201; 实测值: 202 (M+H) ⁺ .
Cap-99		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H).
Cap-99a		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H).
Cap-100		LCMS: C ₁₂ H ₁₄ NO ₄ F 的分析计算值: 255; 实测值: 256 (M+H) ⁺ .
Cap-101		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值: 223; 实测值: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-102		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值: 223; 实测值: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-103		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 的分析计算值: 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺ .

[0920]

[0921]

Cap	结构	LCMS
Cap-104		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.50 – 3.53 (m, 1H), 2.66 – 2.69 和 2.44 – 2.49 (m, 1H), 1.91 – 2.01 (m, 2H), 1.62 – 1.74 (m, 4H), 1.51 – 1.62 (m, 2H).
Cap-105		^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.33 – 3.35 (m, 1H, 被溶剂部分遮掩), 2.37 – 2.41 and 2.16 – 2.23 (m, 1H), 1.94 – 2.01 (m, 4H), 1.43 – 1.53 (m, 2H), 1.17 – 1.29 (m, 2H).
Cap-106	 由顺式-4-氨基环己烷甲酸和乙醛，采用类似于合成 Cap-2 所述的方法制备。P 将 HCl 盐粗产物通过 MCX (MeOH/H₂O/CH₂Cl₂ 洗涤; 2 N NH₃/MeOH 洗脱)，获得了油状物，将其溶解在 CH₃CN/H₂O 中，冻干，获得了棕褐色固体。	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.16 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 2.38 – 2.41 (m, 1H), 2.28 – 2.31 (m, 2H), 1.79 – 1.89 (m, 2H), 1.74 (app, ddd J = 3.5, 12.5, 15.9 Hz, 2H), 1.46 (app dt J = 4.0, 12.9 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.3 Hz, 6H)
Cap-107		LCMS: $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的分析计算值: 230; 实测值: 231 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Cap-108		LCMS: $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4$ 的分析计算值: 303; 实测值: 304 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Cap-109		LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值: 224; 实测值: 225 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .

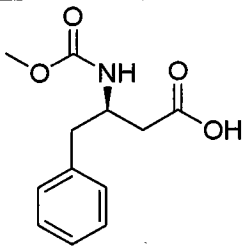
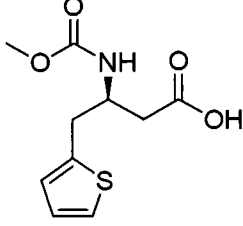
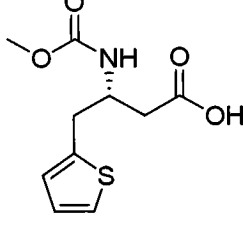
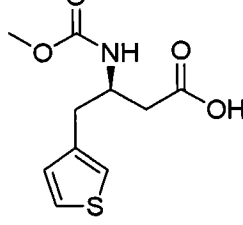
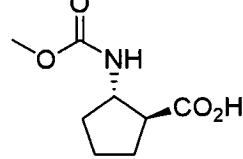
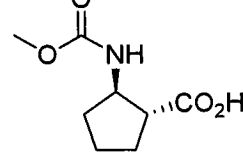
[0922]

Cap	结构	LCMS
Cap-110		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 的分析计算值: 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-111		LCMS: C ₁₂ H ₁₆ NO ₈ P 的分析计算值: 333; 实测值: 334 (M+H) ⁺ .
Cap-112		LCMS: C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄ 的分析计算值: 262; 实测值: 263 (M+H) ⁺ .
Cap-113		LCMS: C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ 的分析计算值: 329; 实测值: 330 (M+H) ⁺ .
Cap-114		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.82 – 4.84 (m, 1H), 4.00 – 4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (s, br, 2H)
Cap-115		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.13 (s, br, 1H), 4.13 (s, br, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 9.1 Hz, 3H).
Cap-116		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 – 2.61 (m, 2H), 1.88 (七重峰, J = 7.0 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

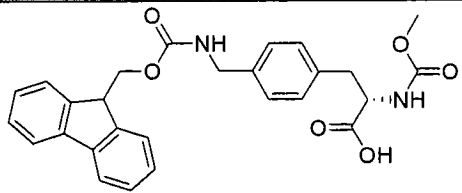
[0923] Cap-117 至 Cap-123

[0924] 为制备 Cap-117 至 Cap-123, 所述 Boc 氨基酸为可市售获得的并通过用 25% TFA

的 CH_2Cl_2 溶液处理脱保护。根据 LCMS 判断反应完全后,真空除去溶剂,并根据 Cap-51 所述的方法,将所述氨基酸的相应的 TFA 盐用氯甲酸甲酯进行氨基甲酰基化(carbamoylated)。
[0925]

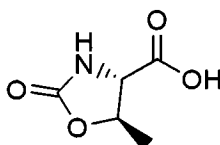
Cap	结构	LCMS
Cap-117		LCMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ 的分析计算值: 237; 实测值: 238 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Cap-118		LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 的分析计算值: 243; 实测值: 244 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Cap-119		LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 的分析计算值: 243; 实测值: 244 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Cap-120		LCMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ 的分析计算值: 243; 实测值: 244 ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ .
Cap-121		^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.06 – 4.16 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 2.82 和 2.66 (s, br, 1H), 1.86 – 2.10 (m, 3H), 1.64 – 1.76 (m, 2H), 1.44 – 1.53 (m, 1H).
Cap-122		^1H NMR 特征类似于其立体异构体, Cap-121.

[0926]

Cap	结构	LCMS
Cap-123		LCMS: C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ 的分析计算值: 474; 实测值: 475 (M+H) ⁺ .

[0927]

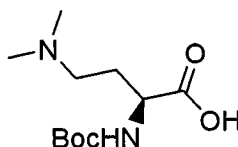
Cap-124



[0928] 按照用于 Cap-51 的方法,使 L- 苏氨酸叔丁酯的盐酸盐进行氨基甲酰基化。粗的反应混合物用 1N HCl 酸化至 pH ~ 1,混合物用 EtOAc (2×50mL) 萃取。合并的有机相经真空浓缩后,得到静置时固化的无色油状物。真空浓缩水层,所得产物和无机盐的混合物用 EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1 : 1 : 0.1) 研制,然后真空浓缩有机相,得到无色油状物,用 LCMS 显示为所需要的产物。合并两批产物,得到 0.52g 固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.60 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.0Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.3Hz, 3H). LCMS :C₅H₇NO₄ 的分析计算值 :145 ;实测值 :146 (M+H)⁺.

[0929]

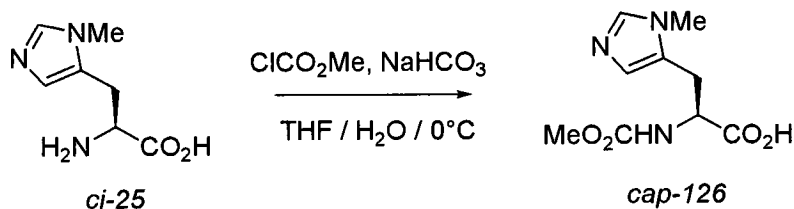
Cap-125



[0930] 向 Pd(OH)₂ (20%, 100mg)、甲醛水溶液 (37% wt, 4ml)、乙酸 (0.5mL) 的甲醇 (15mL) 悬浮液中加入 (S)-4- 氨基 -2-(叔丁氧基羰基氨基) 丁酸 (1g, 4.48mmol)。将反应物通入氢气数次,室温下于氢气气囊下搅拌过夜。将反应混合物通过硅藻土垫 (CELITE®) 过滤,真空除去挥发性组分。得到的粗产物原样用于下一步骤。LC/MS :C₁₁H₂₂N₂O₄ 的分析计算值 :246 ;实测值 :247 (M+H)⁺.

[0931] Cap-126

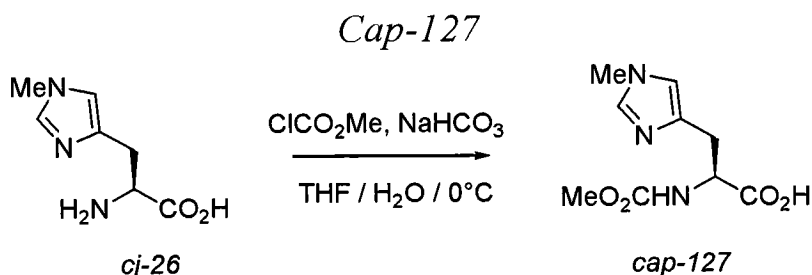
[0932]



[0933] 该方法改编自用于制备 Cap-51 的方法。向 0℃ 下的 3- 甲基 -L- 组胺 (0.80g, 4.70mmol) 的 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 悬浮液中,加入 NaHCO₃ (0.88g, 10.5mmol)。将得到的混合物用 ClCO₂Me (0.40mL, 5.20mmol) 处理,将混合物在 0℃ 下搅拌。搅拌约 2h 后,LCMS 显示无原料剩余。将反应物用 6N HCl 酸化至 pH 2。

[0934] 真空除去溶剂,将残余物混悬于20mL 20% MeOH的CH₂Cl₂溶液中。将混合物过滤并浓缩,得到浅黄色泡沫状物(1.21g,)。LCMS和¹H NMR表明该物质是9:1所述甲酯和所需产物的混合物。将该物质溶于THF(10mL)和H₂O(10mL)中,冷却至0℃,加入LiOH(249.1mg, 10.4mmol)。搅拌约1小时后,LCMS表明无剩余的酯。因此,将混合物用6N HCl酸化,真空除去溶剂。LCMS和¹H NMR确证不存在所述酯。得到本标题化合物,为污染有无机盐的其HCl盐(1.91g, >100%)。该化合物无需进一步纯化而原样用于随后的步骤中。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.84, (s, 1H), 7.35(s, 1H), 4.52(dd, J = 5.0, 9.1Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.35(dd, J = 4.5, 15.6Hz, 1H, 被溶剂部分遮掩), 3.12(dd, J = 9.0, 15.6Hz, 1H)。LCMS: C₉H₁₃N₃O₄的分析计算值:227.09;实测值:228.09(M+H)⁺。

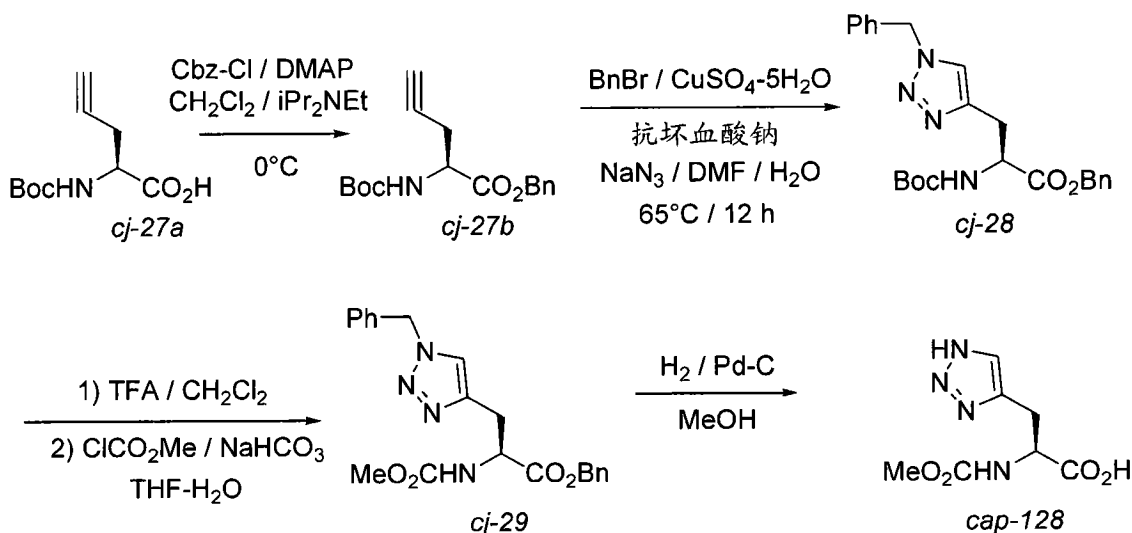
[0935]



[0936] 根据以上制备Cap-126的方法,由(S)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸(1.11g, 6.56mmol)、NaHCO₃(1.21g, 14.4mmol)和ClCO₂Me(0.56mL, 7.28mmol)制备Cap-127。得到本标题化合物,为污染有无机盐的其HCl盐(1.79g, > 100%)。LCMS和¹H NMR表明存在约5%的所述甲酯。该粗品混合物不需进一步纯化而原样使用。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.90(s, 1H), 7.35(s, 1H), 4.48(dd, J = 5.0, 8.6Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.62(s, 3H), 3.35(m, 1H), 3.08(m, 1H); LCMS: C₆H₁₃N₃O₄的分析计算值: 227.09; 实测值: 228(M+H)⁺。

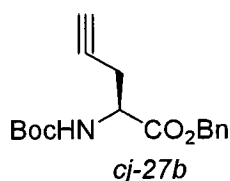
[0937] Cap-128 的制备

[0938]



[0939] 步骤 1. (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸苄酯 (cj-27b) 的制备.

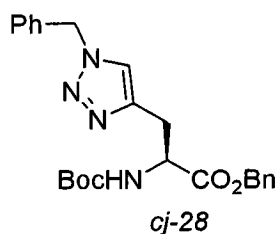
[0940]



[0941] 向 0℃下的 cj-27a (1.01g, 4.74mmol)、DMAP (58mg, 0.475mmol) 和 *i*Pr₂NEt (1.7mL, 9.8mmol) 的 CH₂Cl₂ (100mL) 溶液中加入 Cbz-Cl (0.68mL, 4.83mmol)。0℃下, 将该溶液搅拌 4 小时, 洗涤 (1N KHSO₄、盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。残余物经快速柱色谱纯化 (TLC 6 : 1 己烷 : EtOAc), 得到本标题化合物 (1.30g, 91%), 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.35 (s, 5H), 5.35 (d, br, J = 8.1Hz, 1H), 5.23 (d, J = 12.2Hz, 1H), 5.17 (d, J = 12.2Hz, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.00 (t, J = 2.5Hz, 1H), 1.44 (s, 9H). LCMS : C₁₇H₂₁NO₄ 的分析计算值 : 303; 实测值 : 304 (M+H)⁺.

[0942] 步骤 2. (S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸苄酯 (cj-28) 的制备.

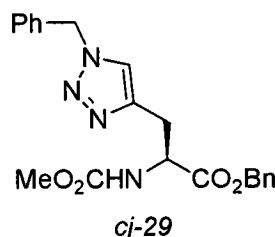
[0943]



[0944] 室温下, 向 (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸苄酯 (0.50g, 1.65mmol)、抗坏血酸钠 (0.036g, 0.18mmol)、CuSO₄·5H₂O (0.022g, 0.09mmol) 和 NaN₃ (0.13g, 2.1mmol) 的 DMF-H₂O (5mL, 4 : 1) 混合物中加入 BnBr (0.24mL, 2.02mmol), 将混合物温热至 65℃。5 小时后, LCMS 表明较低的转化。再加入另一份 NaN₃ (100mg), 继续加热 12 小时。将反应物倒入 EtOAc 和 H₂O 中并振摇。分离各层, 将水层用 EtOAc 萃取 3 次, 将合并的有机相洗涤 (H₂O×3, 盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。残余物经快速纯化 (BIOTAGE[®], 40+M 0-5% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液; TLC 3% MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液), 得到浅黄色油状物, 其放置后固化 (748.3mg, 104%)。NMR 与所需产物一致, 但表明存在 DMF。该产物不经进一步纯化而原样使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.16 (dd, J = 1.0, 5.3Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 5.3, 14.7Hz), 2.96 (dd, J = 9.1, 14.7Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). LCMS : C₂₄H₂₈N₄O₄ 的分析计算值 : 436; 实测值 : 437 (M+H)⁺.

[0945] 步骤 3. (S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸苄酯 (cj-29) 的制备.

[0946]

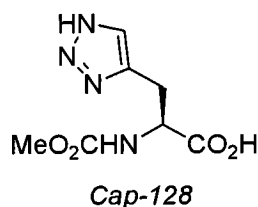


[0947] 向 (S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸苄酯

(0.52g, 1.15mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 TFA(4mL) 中。将混合物室温下搅拌 2 小时。将混合物真空浓缩, 得到无色油状物, 其放置后固化。将该物质溶解于 $\text{THF-H}_2\text{O}$ 中并冷却至 0°C 。顺次加入固体 NaHCO_3 (0.25g, 3.00mmol) 和 ClCO_2Me (0.25mL, 3.25mmol)。搅拌 1.5 小时后, 将混合物用 6N HCl 酸化至 $\text{pH} \sim 2$, 然后倒入 $\text{H}_2\text{O-EtOAc}$ 中。分离各层, 将水相用 EtOAc 萃取 2 次。将合并的有机层洗涤 (H_2O , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到无色油状物 (505.8mg, 111%, NMR 表明存在未经确认的杂质), 其在抽气放置下固化。该物质不经进一步纯化而原样使用。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (d, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H), 5.06 (d, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.37 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.09 (dd, $J = 5.6, 14.7\text{Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J = 9.6, 14.7\text{Hz}$, 1H). LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$ 的分析计算值: 394; 实测值: 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0948] 步骤 4. 制备 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸 (Cap-128).

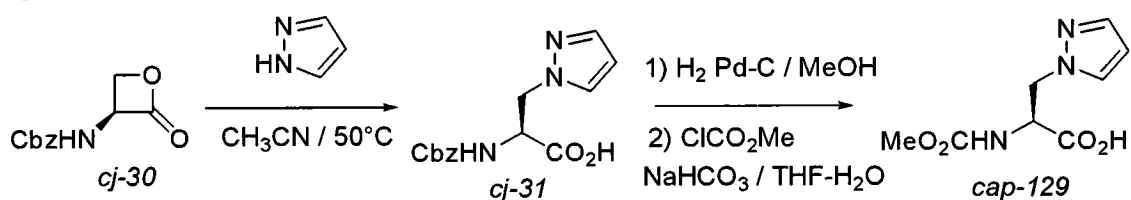
[0949]



[0950] 在大气压力下, 将 (S)-3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸苄酯 (502mg, 1.11mmol) 在 Pd-C (82mg) 存在下在 MeOH (5mL) 中氢化 12 小时。将混合物通过硅藻土 (CELITE®) 过滤并真空浓缩。得到无色胶状物的 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸 (266mg, 111%), 其被污染有约 10% 的所述甲酯。该物质不经进一步纯化而使用。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 12.78 (s, br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 4.19-4.24 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 4.8\text{Hz}, 14.9\text{Hz}$, 1H), 2.96 (dd, $J = 9.9, 15.0\text{Hz}$, 1H). LCMS: $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_4$ 的分析计算值: 214; 实测值: 215 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

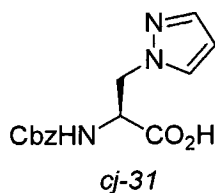
[0951] Cap-129 的制备

[0952]



[0953] 步骤 1. 制备 (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (cj-31).

[0954]

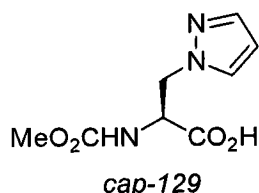


[0955] 在 50°C , 将 (S)-2-氧代氧杂环丁烷-3-基氨基甲酸苄酯 (0.67g, 3.03mmol) 和吡唑 (0.22g, 3.29mmol) 在 CH_3CN (12mL) 中的悬浮液加热 24 小时。将混合物冷却至室温过夜, 过滤固体得到 (S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (330.1mg)。

真空浓缩滤液,然后用少量 CH_3CN (约 4mL) 研制磨,得到第二批产物 (43.5mg)。总产量 370.4mg (44 %)。m. p. 165.5-168 °C . lit m. p. 168.5-169.5 [Vederas 等人 J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105]. ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.48 (s, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.24-7.34 (m, 5H), 6.23m, 1H), 5.05 (d, 12.7H, 1H), 5.03 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.59-4.66 (m, 2H), 4.42-4.49 (m, 1H). LCMS : $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$ 的分析计算值 : 289 ; 实测值 : 290 (M+H) $^+$.

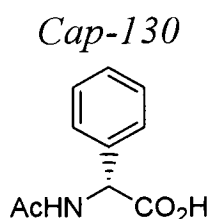
[0956] 步骤 2. 制备 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (Cap-129).

[0957]



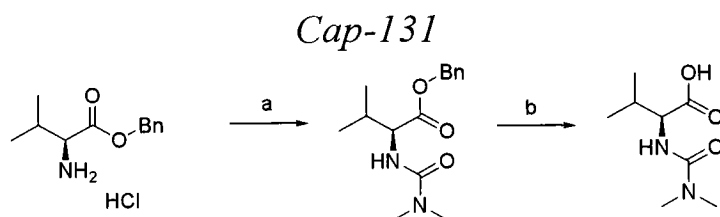
[0958] 在大气压力下,将 (S)-2-(苄氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (0.20g, 0.70mmol) 在 Pd-C (45mg) 存在下,在 MeOH (5mL) 中氢化 2 小时。产物似乎不溶于 MeOH,因此,将反应混合物用 5mL H_2O 和数滴 6N HCl 稀释。将该均相溶液通过硅藻土 (CELITE[®]) 过滤,真空除去 MeOH。将剩余的溶液冷冻并冷冻干燥,得到黄色泡沫状物 (188.9mg)。将该物质悬浮于 THF- H_2O (1 : 1, 10mL) 中,然后冷却至 0°C。向该冷却的混合物中小心地加入 NaHCO_3 (146.0mg, 1.74mmol) (放出 CO_2)。气体溢出停止 (约 15 分钟) 后,滴加入 ClCO_2Me (0.06mL, 0.78mmol)。将混合物搅拌 2 小时,然后用 6N HCl 酸化至 pH ~ 2,倒入 EtOAc 中。分离各层,将水层用 EtOAc 萃取 (×5)。将合并的有机层洗涤 (盐水),干燥 (Na_2SO_4),过滤并浓缩得到本标题化合物,为无色固体 (117.8mg, 79 %)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.04 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.19 (app t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $J = 3.0, 12.9$ Hz, 1H), 4.29-4.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H). LCMS : $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$ 的分析计算值 : 213 ; 实测值 : 214 (M+H) $^+$.

[0959]



[0960] 通过采用类似于 Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. Tetrahedron, 1987, 43 (10), 2285 中给出的方法,酰化可市售获得的 (R)-苯基甘氨酸,制备 Cap-130。

[0961]



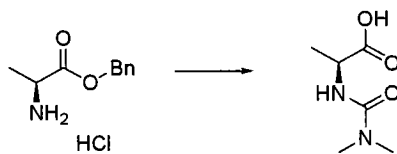
[0962] 步骤 a :将二甲基氨基甲酰氯 (0.92mL, 10mmol) 慢慢加入到 (S)-2-氨基-3-甲基

丁酸苄酯盐酸盐 (2.44g; 10mmol) 和 Hunig's 碱 (3.67mL, 21mmol) 的 THF (50mL) 溶液中。将得到的白色悬浮液室温下搅拌过夜 (16 小时), 减压浓缩。将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并减压浓缩。得到的黄色油状物经快速色谱纯化, 用乙酸乙酯: 己烷 (1 : 1) 洗脱。真空浓缩收集的级份得到 2.35g (85%) 澄清油状物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.84 (d, $J = 6.95\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J = 6.59\text{Hz}$, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 5.01-5.09 (m, $J = 12.44\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J = 12.44\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 8.05\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H). LC (Cond. 1) : RT = 1.76 分钟; MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值 : 279.17 ; 实测值 : 279.03.

[0963] 步骤 b : 向以上制备的中间体 (2.35g; 8.45mmol) 的 MeOH (50mL) 溶液中加入 Pd/C (10% ; 200mg), 将得到的黑色悬浮液用 N_2 (3 $\times$) 冲洗, 并置于 1 个大气压 H_2 下。将混合物在室温下搅拌过夜, 通过微纤维滤器过滤除去催化剂。然后将得到的澄清溶液减压浓缩, 得到 1.43g (89%) Cap-131, 为白色泡沫状物, 其无需进一步纯化而使用。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (d, $J = 4.27\text{Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J = 3.97\text{Hz}$, 3H), 1.93-2.11 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.90 (dd, $J = 8.39, 6.87\text{Hz}$, 1H), 5.93 (d, $J = 8.54\text{Hz}$, 1H), 12.36 (s, 1H). LC (Cond. 1) : RT = 0.33 分钟; MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值 : 189.12 ; 实测值 : 189.04.

[0964]

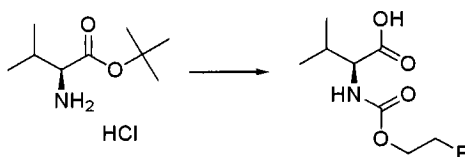
Cap-132



[0965] 根据制备 Cap-131 所述的方法, 由 (S)-2-氨基丙酸苄酯盐酸盐, 制备 Cap-132。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.27 (d, $J = 7.32\text{Hz}$, 3H), 2.80 (s, 6H), 4.06 (qt, 1H), 6.36 (d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H), 12.27 (s, 1H). LC (Cond. 1) : RT = 0.15 分钟; MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值 : 161.09 ; 实测值 : 161.00.

[0966]

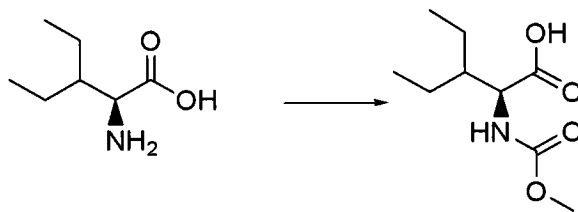
Cap-133



[0967] 根据制备 Cap-47 所述的方法, 由 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸叔丁酯和氯甲酸 2-氟乙基酯, 制备 Cap-133。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87 (t, $J = 6.71\text{Hz}$, 6H), 1.97-2.10 (m, 1H), 3.83 (dd, $J = 8.39, 5.95\text{Hz}$, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 4.20-4.25 (m, 1H), 4.50-4.54 (m, 1H), 4.59-4.65 (m, 1H), 7.51 (d, $J = 8.54\text{Hz}$, 1H), 12.54 (s, 1H).

[0968]

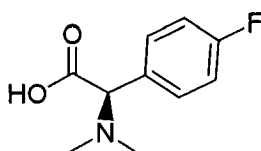
Cap-134



[0969] 根据制备 Cap-51 所述的方法,由 (S)-二乙基丙氨酸和氯甲酸甲酯制备 Cap-134。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.89(m,6H), 1.15-1.38(m, 4H), 1.54-1.66(m, 1H), 3.46-3.63(m, 3H), 4.09(dd, J = 8.85, 5.19Hz, 1H), 7.24(d, J = 8.85Hz, 1H), 12.55(s, 1H). LC(Cond. 2): RT = 0.66 分钟; LC/MS: [M+H]⁺ C₉H₁₈NO₄ 的分析计算值: 204.12; 实测值: 204.02.

[0970]

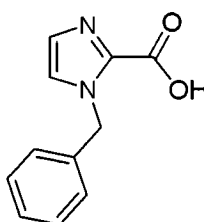
Cap-135



[0971] 在 25℃ 下,将 D-2-氨基-(4-氟苯基)乙酸 (338mg, 2.00mmol)、1N HCl 乙醚溶液 (2.0mL, 2.0mmol) 和福尔马林 (37%, 1mL) 的甲醇 (5mL) 的溶液经 10% 披钨碳 (60mg) 进行气囊氢化 16 小时。然后将混合物通过 CELITE ® 过滤,得到 Cap-135,为白色泡沫状物 (316mg, 80%)。 ¹H NMR(300MHz, MeOH-d₄) δ 7.59(dd, J = 8.80, 5.10Hz, 2H), 7.29(t, J = 8.6Hz, 2H), 5.17(s, 1H), 3.05(v br s, 3H), 2.63(v br s, 3H); R_t = 0.19 分钟 (Cond. -MS-W5); 95% 均质性指数; LRMS: [M+H]⁺ C₁₀H₁₃FN₂O₂ 的分析计算值: 198.09; 实测值: 198.10.

[0972]

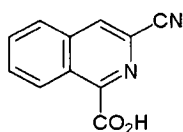
Cap-136



[0973] 氮气下,向冷却的 (-50℃) 1-苄基-1H-咪唑 (1.58g, 10.0mmol) 的无水乙醚 (50mL) 的悬浮液中滴加入正丁基锂 (2.5M 的己烷溶液, 4.0mL, 10.0mmol)。在 -50℃ 下搅拌 20 分钟后,向反应混合物中鼓泡通入干燥的二氧化碳 (通过 Drierite) 10 分钟,然后温热至 25℃。将在向反应混合物中加入二氧化碳时形成的大量沉淀过滤,得到一种吸湿性的、白色固体,将其置于水 (7mL) 中,酸化至 pH = 3,冷却,并通过刮擦诱发结晶。过滤该沉淀物得到白色固体,将其混悬于甲醇中,用 1N HCl/乙醚 (4mL) 处理,真空浓缩。将水 (5mL) 中的残余物冷冻干燥,得到 Cap-136 的 HCl 盐,为白色固体 (817mg, 40%)。 ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.94(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.71(d, J = 1.5Hz, 1H), 7.50-7.31(m, 5H), 5.77(s, 2H); R_t = 0.51 分钟 (Cond. -MS-W5); 95% 均质性指数; LRMS: [M+H]⁺ C₁₁H₁₂N₂O₂ 的分析计算值: 203.08; 实测值: 203.11.

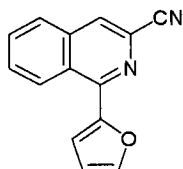
[0974] Cap-137

[0975]



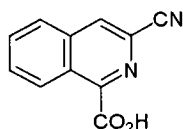
[0976] Cap-137, 步骤 a

[0977]



[0978] 在氮气下,将 1-氯-3-氰基异喹啉(根据 WO 2003/099274 中的方法制备)(188mg, 1.00mmol)、氟化铯(303.8mg, 2.00mmol)、二(三叔丁基膦)二氯化钯(10mg, 0.02mmol)和 2-(三丁基甲锡烷基)呋喃(378 μ L, 1.20mmol)在二氧杂环己烷(10mL)中的悬浮液于 80℃ 加热 16 小时,然后冷却至 25℃,在剧烈搅拌下用饱和氟化钾水溶液处理 1 小时。将混合物在乙酸乙酯和水之间分配,分离有机层,用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。残余物经硅胶纯化(用 0% -30% 乙酸乙酯/己烷洗脱)得到 Cap-137,步骤 a,为白色固体,其可原样使用(230mg, 105%)。 $R_t = 1.95$ 分钟(Cond. -MS-W2);90%均质性指数;LRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ 的分析计算值:221.07;实测值:221.12。

[0979]

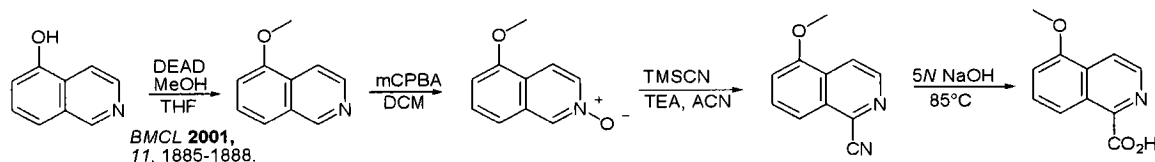
Cap-137

[0980] 向 Cap137,步骤 a, (110mg, 0.50mmol) 和高碘酸钠(438mg, 2.05mmol)在四氯化碳(1mL)、乙腈(1mL)和水(1.5mL)内的悬浮液中一次性加入水合三氯化钨(2mg, 0.011mmol)。将混合物在 25℃下搅拌 2 小时,然后在二氯甲烷和水之间分配。分离水层,用二氯甲烷萃取 2 次以上,合并的二氯甲烷萃取液用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物用己烷研制得到 Cap-137(55mg, 55%),为浅灰色固体。 $R_t = 1.10$ 分钟(Cond. -MS-W2);90%均质性指数;LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值:200.08;实测值:200.08。

[0981] Caps 138 至 158

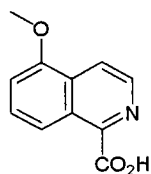
[0982] 合成策略. 方法 A.

[0983]



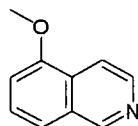
[0984]

Cap-138



[0985] Cap-138, 步骤 a

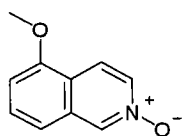
[0986]



[0987] 向搅拌的 5-羟基异喹啉（根据 WO 2003/099274 中所述方法制备）（2.0g, 13.8mmol）和三苯基膦（4.3g, 16.5mmol）的无水四氢呋喃（20mL）悬浮液中分批加入无水甲醇（0.8mL）和偶氮二甲酸二乙酯（3.0mL, 16.50mmol）。将混合物在室温下搅拌 20 小时，然后用乙酸乙酯稀释，用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。将残余物预吸收于硅胶上并纯化（用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱），得到 Cap-138, 步骤 a, 为浅黄色固体（1.00g, 45%）。 ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 4.01 (s, 3H); R_t = 0.66 分钟 (Cond. D2); 95% 均质性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$ 的分析计算值: 160.08; 实测值: 160.10.

[0988] Cap-138, 步骤 b

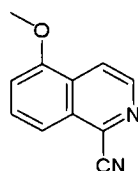
[0989]



[0990] 室温下，向搅拌的 Cap 138, 步骤 a (2.34g, 14.7mmol) 的无水二氯甲烷（50mL）溶液中一次性加入间氯过苯甲酸（77%, 3.42g, 19.8mmol）。搅拌 20 小时后，加入碳酸钾粉末（2.0g），室温下将该混合物搅拌 1 小时，然后过滤并浓缩，得到 Cap-138, 步骤 b, 为浅黄色固体（2.15g, 83.3%），其纯度足以用于以后的步骤。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ 8.73 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.3, 1.7Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); R_t = 0.92 分钟, (Cond. -D1); 90% 均质性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2$ 的分析计算值: 176.07; 实测值: 176.0.

[0991] Cap-138, 步骤 c

[0992]

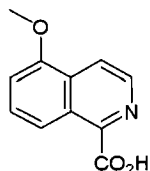


[0993] 在室温、氮气下，向搅拌的 Cap 138, 步骤 b (0.70g, 4.00mmol) 和三乙胺（1.1mL, 8.00mmol）的无水乙腈（20mL）溶液中加入三甲基甲硅烷基氰化物（1.60mL, 12.00mmol）。将混合物在 75°C 加热 20 小时，然后冷却至室温，用乙酸乙酯稀释，用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤，然后用 Na_2SO_4 干燥，浓缩溶剂。残余物经硅胶快速色谱纯化（用 5% 乙酸乙酯 /

己烷-25%乙酸乙酯/己烷洗脱),得到为白色结晶固体的 Cap-138,步骤 c (498.7mg) 以及 223mg 从滤液中回收的另外的 Cap-138,步骤 c。¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.63 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); R_t = 1.75 分钟, (Cond. -D1); 90% 均质性指数; LCMS: [M+H]⁺ C₁₁H₉N₂O 的分析计算值: 185.07; 实测值: 185.10。

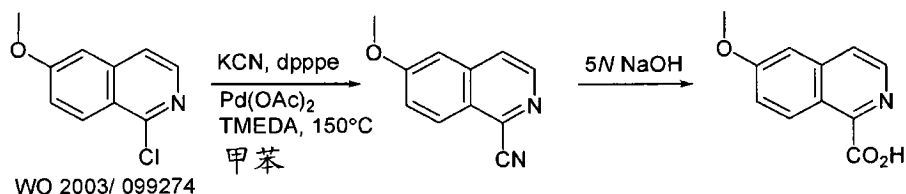
[0994]

Cap-138



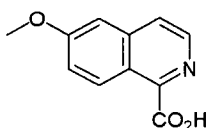
[0995] 将 Cap-138, 步骤 c (0.45g, 2.44mmol) 用 5N 氢氧化钠溶液 (10mL) 处理, 将得到的悬浮液在 85℃ 加热 4 小时, 冷却至 25℃, 用二氯甲烷稀释, 用 1N 盐酸酸化。分离有机相, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩至 1/4 体积, 过滤得到 Cap-138, 为黄色固体 (0.44g, 88.9%)。 ¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 13.6 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); R_t = 0.70 分钟 (Cond. -D1); 95% 均质性指数; LCMS: [M+H]⁺ C₁₁H₁₀NO₃ 的分析计算值: 204.07; 实测值: 204.05。合成方案. 方法 B (源自 Tetrahedron Letters, 2001, 42, 6707)。

[0996]



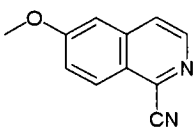
[0997]

Cap-139



[0998] Cap-139, 步骤 a

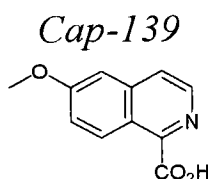
[0999]



[1000] 向装有氩气脱气的 1-氯-6-甲氧基异喹啉 (根据 WO 2003/099274 中所述方法制备) (1.2g, 6.2mmol)、氰化钾 (0.40g, 6.2mmol)、1,5-二(二苯基膦基)戊烷 (0.27g, 0.62mmol) 和乙酸钯 (II) (70mg, 0.31mmol) 的无水甲苯 (6mL) 的悬浮液的厚壁、带螺旋盖的玻璃瓶中, 加入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (0.29mL, 2.48mmol)。将该瓶密封, 并在 150℃ 加热 22 小时, 然后冷却至 25℃。将反应物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。残余物经硅胶纯化, 用 5% 乙酸乙酯/己烷-25% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 Cap-139, 步骤 a, 为白色固体 (669.7mg)。 ¹H NMR(CDCl₃, 500MHz) δ 8.54 (d, J = 6.0Hz, 1H),

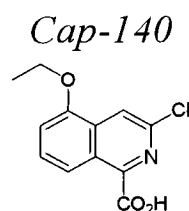
8.22(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.39(m, 1H), 7.13(d, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 3.98(s, 3H); $R_t = 1.66$ 分钟 (Cond. -D1); 90%均质性指数; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_9N_2O$ 的分析计算值: 185.07; 实测值: 185.20.

[1001]



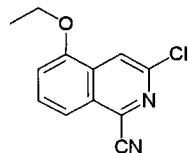
[1002] 根据制备 Cap 138 所述的方法, 用 5N NaOH 碱水解 Cap-139, 步骤 a, 制备 Cap-139。
 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.63(v br s, 1H), 8.60(d, $J = 9.3\text{Hz}$, 1H), 8.45(d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.95(d, $J = 5.9\text{Hz}$, 1H), 7.49(d, $J = 2.2\text{Hz}$, 1H), 7.44(dd, $J = 9.3, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.95(s, 3H); $R_t = 0.64$ 分钟 (Cond. -D1); 90%均质性指数; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{10}NO_3$ 的分析计算值: 204.07; 实测值: 204.05.

[1003]



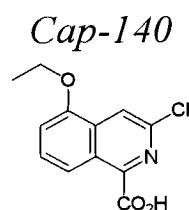
[1004] Cap-140, 步骤 a

[1005]



[1006] 在 25℃、氮气下, 向 1,3-二氯-5-乙氧基异喹啉 (482mg, 2.00mmol, 根据 WO 2005/051410 中方法制备的)、乙酸钼 (II) (9mg, 0.04mmol)、碳酸钠 (223mg, 2.10mmol) 和 1,5-二(二苯基膦基)戊烷 (35mg, 0.08mmol) 在无水二甲基乙酰胺 (2mL) 内的混合物中加入 N,N',N'-四甲基乙二胺 (60mL, 0.40mmol)。10 分钟后, 将混合物加热至 150°, 然后在 18 小时内, 用注射器泵以每批 1mL 分批加入丙酮合氰化氢储备液 (用 457 μL 丙酮合氰化氢在 4.34mL DMA 中制备)。然后将混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 分离有机层, 用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物经硅胶纯化 (用 10% 乙酸乙酯 / 己烷 -40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到 Cap-101, 步骤 a, 为黄色固体 (160mg, 34%)。 $R_t = 2.46$ 分钟 (Cond. -MS-W2); 90%均质性指数; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{12}H_9ClN_2O$ 的分析计算值: 233.05; 实测值: 233.08.

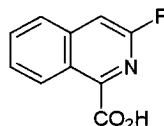
[1007]



[1008] 按照下面描述的用于制备 Cap-141 的方法,通过用 12N HCl 对 Cap-140,步骤 a 进行酸水解,制得 Cap-140。 $R_t = 2.24$ 分钟 (Cond. -MS-W2);90%均质性指数;LCMS:[M+H]⁺ C₁₂H₁₁ClNO₃ 的分析计算值:252.04;实测值:252.02.

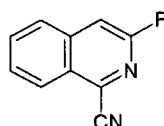
[1009]

Cap-141



[1010] Cap-141, 步骤 a

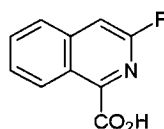
[1011]



[1012] 根据制备 Cap-140, 步骤 a 所述方法 (见下页), 用 1- 溴 -3- 氟异喹啉 (采用 J. Med. Chem. 1970, 13, 613 中所述方法, 由 3- 氨基 -1- 溴异喹啉制得) 制备 Cap-141, 步骤 a。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.63Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.55 (s, 1H); $R_t = 1.60$ 分钟 (Cond. -D1); 90%均质性指数; LCMS:[M+H]⁺ C₁₀H₆FN₂ 的分析计算值:173.05;实测值:172.99.

[1013]

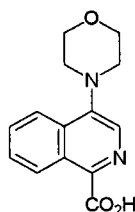
Cap-141



[1014] 将 Cap-141, 步骤 a (83mg, 0.48mmol) 用 12NHCl (3mL) 处理, 将得到的浆液在 80℃ 加热 16 小时, 然后冷却至室温, 用水 (3mL) 稀释。将混合物搅拌 10 分钟, 然后过滤得到 Cap-141, 为灰白色固体 (44.1mg, 47.8%)。将滤液用二氯甲烷稀释, 用盐水洗涤, 干燥, 浓缩得到 Cap-141 (29.30mg, 31.8%), 其纯度足以直接进一步使用。¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 14.0 (br s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H); $R_t = 1.33$ 分钟 (Cond. -D1); 90%均质性指数; LCMS:[M+H]⁺ C₁₀H₇FNO₂ 的分析计算值:192.05;实测值:191.97.

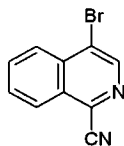
[1015] Cap-142

[1016]



[1017] Cap-142, 步骤 a

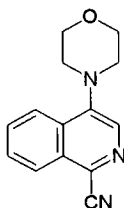
[1018]



[1019] 根据关于制备 Cap-138, 步骤 b 和 c 两步骤中所述方法, 由 4-溴异喹啉 N-氧化物制备 Cap-142, 步骤 a。 $R_t = 1.45$ 分钟 (Cond. -MS-W1); 90% 均质性指数; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_6BrN_2$ 的分析计算值: 232.97; 实测值: 233.00.

[1020] Cap-142, 步骤 b

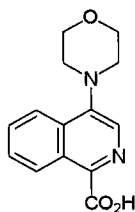
[1021]



[1022] 向氩气脱气的 Cap-142, 步骤 a (116mg, 0.50mmol)、磷酸三钾 (170mg, 0.80mmol)、乙酸钪 (II) (3.4mg, 0.015mmol) 和 2-(二环己基膦基) 联苯 (11mg, 0.03mmol) 在无水甲苯 (1mL) 内的悬浮液中加入吗啉 (61 μ L, 0.70mmol)。将混合物在 100°C 加热 16 小时, 冷却至 25°C, 通过硅藻土 (CELITE®) 过滤。残余物经硅胶纯化, 用 10% -70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到 Cap-142, 步骤 b (38mg, 32%), 为黄色固体, 可直接进一步使用。 $R_t = 1.26$ 分钟 (Cond. -MS-W1); 90% 均质性指数; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{14}H_{14}N_3O$ 的分析计算值: 240.11; 实测值: 240.13.

[1023]

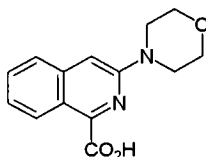
Cap-142



[1024] 根据关于制备 Cap-138 所述方法, 由 Cap-142, 步骤 b 与 5N 氢氧化钠, 制备 Cap-142。 $R_t = 0.72$ 分钟 (Cond. -MS-W1); 90% 均质性指数; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{14}H_{15}N_2O_3$ 的分析计算值: 259.11; 实测值: 259.08.

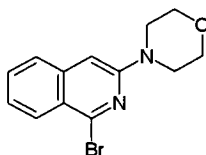
[1025]

Cap-143



[1026] Cap-143, 步骤 a

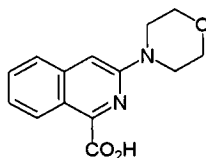
[1027]



[1028] 向搅拌的 3-氨基-1-溴异喹啉 (444mg, 2.00mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中一次性加入氢化钠 (60%, 未洗, 96mg, 2.4mmol)。将混合物在 25℃ 下搅拌 5 分钟, 然后加入 2-溴乙醚 (90%, 250 μ L, 2.00mmol)。将该混合物在 25℃ 下搅拌 5 小时, 并在 75℃ 下搅拌 72 小时, 然后冷却至 25℃, 用饱和氯化铵溶液处理, 用乙酸乙酯稀释。分离有机层, 用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。残余物经硅胶纯化, 用 0% -70% 乙酸乙酯 / 己烷溶液洗脱, 得到 Cap-143, 步骤 a, 为黄色固体 (180mg, 31%)。 $R_t = 1.75$ 分钟 (Cond. -MS-W1); 90% 均质性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$ 的分析计算值: 293.03; 实测值: 293.04.

[1029]

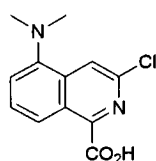
Cap-143



[1030] 向 Cap-143, 步骤 a (154mg, 0.527mmol) 的无水四氢呋喃 (5mL) 的冷却的 (-60℃) 溶液中, 加入正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 0.25mL, 0.633mmol)。10 分钟后, 向反应混合物中鼓泡通入干燥的二氧化碳 10 分钟, 然后用 1N HCl 处理, 温热至 25℃。然后将混合物用二氯甲烷 (3 $\times$ 30mL) 萃取, 真空浓缩合并的有机萃取液。残余物经反相 HPLC 纯化 (MeOH/ 水 / TFA) 得到 Cap-143 (16mg, 12%)。 $R_t = 1.10$ 分钟 (Cond. -MS-W1); 90% 均质性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值: 259.11; 实测值: 259.08.

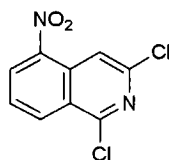
[1031]

Cap-144



[1032] Cap-144, 步骤 a

[1033]

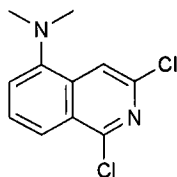


[1034] 将 1,3-二氯异喹啉 (2.75g, 13.89mmol) 分多次小份加入到发烟硝酸 (10mL) 和浓硫酸 (10mL) 的冷 (0℃) 溶液中。将混合物在 0℃ 下搅拌 0.5 小时, 然后慢慢温热至 25℃, 期间搅拌 16 小时。然后将混合物倒入装有碎冰和水的烧杯中, 将得到的悬浮液在 0℃ 下搅拌 1 小时, 然后过滤得到 Cap-144, 步骤 a (2.73g, 81%), 为黄色固体, 可原样使用。 $R_t = 2.01$ 分钟。 (Cond. -D1); 95% 均质性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 242.97; 实测

值 :242. 92.

[1035] Cap-144, 步骤 b

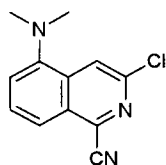
[1036]



[1037] 将 Cap-144, 步骤 a (0. 30g, 1. 23mmol) 溶于甲醇 (60mL) 中, 用氧化铂 (30mg) 处理, 将该悬浮液进行 Parr 氢化 (7psi H_2) 1. 5 小时, 然后加入福尔马林 (5mL) 和另外的氧化铂 (30mg)。再将该悬浮液在 45psi H_2 下进行 Parr 氢化 13 小时, 然后通过硅藻土 (CELITE®) 抽吸过滤, 浓缩至 1/4 体积。抽吸过滤随后产生的沉淀得到本标题化合物, 为黄色固体, 经硅胶快速色谱纯化, 用 5% 乙酸乙酯 / 己烷 -25% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到 Cap-144, 步骤 b (231mg, 78%), 为浅黄色固体。 R_t = 2. 36 分钟 (Cond. -D1); 95% 均质性指数; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8. 02 (s, 1H), 7. 95 (d, J = 8. 6Hz, 1H), 7. 57-7. 53 (m, 1H), 7. 30 (d, J = 7. 3Hz, 1H), 2. 88 (s, 6H); LCMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$ 的分析计算值 :241. 03; 实测值 :241. 02. HRMS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{11}Cl_2N_2$ 的分析计算值 :241. 0299; 实测值 :241. 0296.

[1038] Cap-144, 步骤 c

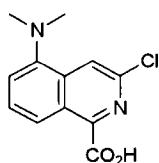
[1039]



[1040] 根据关于制备 Cap-139, 步骤 a 所述的方法, 用 Cap-144, 步骤 b 制备 Cap-144, 步骤 c。 R_t = 2. 19 分钟 (Cond. -D1); 95% 均质性指数; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$ 的分析计算值 :232. 06; 实测值 :232. 03. HRMS: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{11}ClN_3$ 的分析计算值 :232. 0642; 实测值 :232. 0631.

[1041]

Cap-144

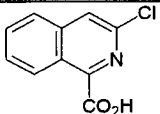
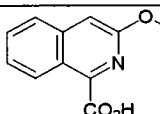
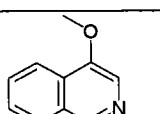
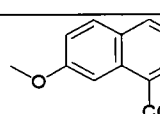


[1042] 根据关于制备 Cap-141 所述的方法, 制备 Cap-144。 R_t = 2. 36 分钟 (Cond. -D1); 90%; LCMS: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{12}ClN_2O_2$ 的分析计算值 :238. 01; 实测值 :238. 09.

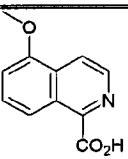
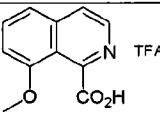
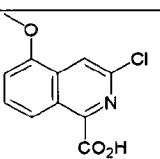
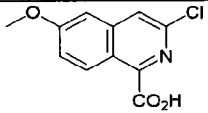
[1043] Caps-145 至 -162

[1044] 除另有说明外, 根据关于制备 Cap-138 (方法 A) 或 Cap-139 (方法 B) 所述的方法, 使用适合的 1- 氯异喹啉制备 Cap-145 至 162, 如下所概述的。

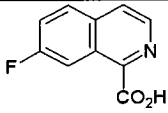
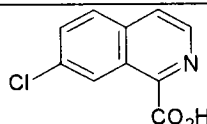
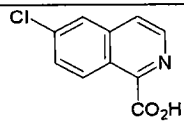
[1045]

Cap #	Cap	方法	水解	R _t (LC-Cond.); %均 质性指数; MS 数据
Cap-145	 由市售 1,3-二氯异 喹啉制得	B	12N HCl	1.14 分钟 (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 的 分析计算值: 208.02; 实测 值: 208.00.
Cap-146	 由市售 3-羟基异喹 啉制得	A	5N NaOH	1.40 分钟 (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分 析计算值: 204.07; 实测 值: 204.06.
Cap-147	 由市售 1-氯-4-羟基 异喹啉制得	B	5N NaOH	0.87 分钟 (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分 析计算值: 204.07; 实测 值: 204.05.
Cap-148	 由市售 7-羟基异喹 啉制得	A	5N NaOH	0.70 分钟 (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分 析计算值: 204.07; 实测 值: 204.05.

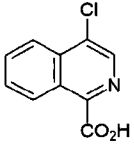
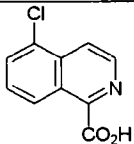
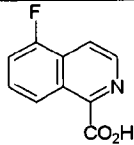
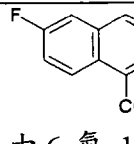
[1046]

Cap #	Cap	方法	水解	R _t (LC-Cond.); %均 质性指数; MS 数据
Cap-149	 由市售 5-羟基异喹啉制得	A	5N NaOH	0.70 分钟 (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分 析计算值: 204.07; 实测 值: 204.05.
Cap-150	 由 8-甲氧基-1-氯异喹啉制得, 8-甲氧基-1-氯异喹啉可以按照 WO 2003/099274 中描述的方法合成	A	12N HCl	0.26 分钟 (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分 析计算值: 204.07; 实测 值: 204.04.
Cap-151 3-氯-5-甲氧基异 喹啉-1-甲酸	 由 5-甲氧基-1,3-二氯异喹啉制得, 5-甲氧基-1,3-二氯异喹啉可以按照 WO 2005/051410 中描述的方法合成	B	12N HCl	1.78 分钟 (Cond.-D1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ 的 分析计算值: 238.03; 实测 值: 238.09.
Cap-152	 由市售 6-甲氧基-1,3-二氯异喹啉制得	B	12N HCl	1.65 分钟 (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ 的 分析计算值: 238.00; 实测 值: 238.09.

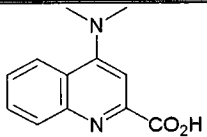
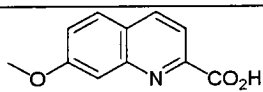
[1047]

Cap #	Cap	方法	水解	R _t (LC-Cond.); %均 质性指数; MS 数据
Cap-153	 由 4-溴异喹啉制得, 4-溴异喹啉可以按照 WO 2003/062241 中描述的方法合成	A	6N HCl	1.18 分钟 (Cond.-MS-W1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ BrNO ₂ 的 分析计算值: 251.97; 实测 值: 251.95.
Cap-154	 由 7-氟-1-氯异喹啉制得, 7-氟-1-氯异喹啉可以按照 WO 2003/099274 描述的方法合成	B	5N NaOH	0.28 分钟 (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 的 分析计算值: 192.05; 实测 值: 192.03.
Cap-155	 由 1,7-二氯异喹啉制得, 1,7-二氯异喹啉可以按照 WO 2003/099274 中描述的方法合成	B	5N NaOH	0.59 分钟 (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 的 分析计算值: 208.02; 实测 值: 208.00.
Cap-156	 由 1,6-二氯异喹啉制得, 1,6-二氯异喹啉可以按照 WO 2003/099274 中描述的方法合成	B	5N NaOH	0.60 分钟 (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 的 分析计算值: 208.02; 实测 值: 208.03.

[1048]

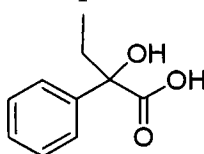
Cap #	Cap	方法	水解	R _t (LC-Cond.); %均 质性指数; MS 数据
Cap-157	 由 1,4-二氯异喹啉 制得, 1,4-二氯异喹 啉可以按照 WO 2003/062241 中描 述的方法合成	B	12N HCl	1.49 分钟 (Cond.-D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO 的 分析计算值: 208.02; 实测 值: 208.00.
Cap-158	 由 1,5-二氯异喹啉 制得, 1,5-二氯异喹 啉制得可以按照 WO 2003/099274 中描述的方法合成	B	5N NaOH	0.69 分钟 (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 的 分析计算值: 208.02; 实测 值: 208.01.
Cap-159	 由 5-氟-1-氯异喹啉 制得, 5-氟-1-氯异 喹啉可以按照 WO 2003/099274 中描 述的方法合成	B	5N NaOH	0.41 分钟 (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 的分 析计算值: 192.05; 实测 值: 192.03.
Cap-160	 由 6-氟-1-氯异喹啉 制得, 6-氟-1-氯异 喹啉可以按照 WO 2003/099274 中描 述的方法合成	B	5N NaOH	0.30 分钟 (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 的分 析计算值: 192.05; 实测 值: 192.03.

[1049]

Cap #	Cap	方法	水解	R _t (LC-Cond.); %均 质性指数; MS 数据
Cap-161	 由 4-溴喹啉-2-甲酸 和二甲基胺 (DMSO, 100°C) 制 得	--	--	0.70 分钟(Cond. D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ 的 分析计算值: 217.10; 实测 值: 217.06.
Cap-162	 由间甲氧基苯胺, 按照 J. Hetero. Chem. 1993, 17 和 Heterocycles, 2003, 60, 953 中描 述的方法制得	--	--	0.65 分钟 (Cond.-M3); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分 析计算值: 204.07; 实测 值: 203.94.

[1050]

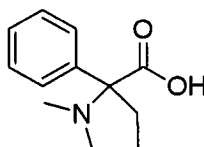
Cap-163



[1051] 向 2-酮基丁酸 (1.0g, 9.8mmol) 的乙醚 (25ml) 溶液中滴加苯基溴化镁 (22ml, 1M 在 THF 中的溶液)。在约 25°C、氮气下, 将反应物搅拌 17.5 小时。将反应物用 1N HCl 酸化, 将产物用乙酸乙酯萃取 (3×100ml)。将合并的有机层用水和盐水顺次洗涤, 并经 MgSO₄ 干燥。真空浓缩后, 得到白色固体。将该固体用己烷 / 乙酸乙酯重结晶, 得到 Cap-163, 为白色针状物 (883.5mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): 12.71 (br s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.52-5.39 (br s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.79 (app t, J = 7.4Hz, 3H)。

[1052] Cap-164

[1053]

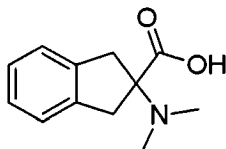


[1054] 在帕尔瓶 (Parr bottle) 中, 将 2-氨基-2-苯基丁酸 (1.5g, 8.4mmol)、甲醛 (14mL, 37% 在水中)、1N HCl (10mL) 和 10% Pd/C (0.5mg) 在 MeOH (40mL) 中的混合物暴露于

50psi 的 H_2 下 42 小时。将反应物经 CELITE[®] 过滤, 真空浓缩, 将残余物置于 MeOH (36mL) 中, 产物经反相 HPLC 纯化 (MeOH/ H_2O /TFA), 得到 Cap-164 的 TFA 盐, 为白色固体 (1.7g)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 500MHz) 7.54-7.47 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.31 (m, 1H), 0.95 (app t, J = 7.3Hz, 3H)。

[1055]

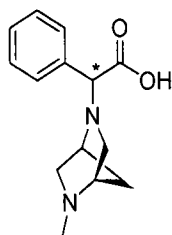
Cap-165



[1056] 向 2-氨基-2-二氢化茛甲酸 (258.6mg, 1.46mmol) 和甲酸 (0.6ml, 15.9mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (7ml) 内的混合物中加入甲醛 (0.6ml, 37% 水溶液)。在约 25°C 下, 将混合物搅拌 15 分钟, 然后在 70°C 下加热 8 小时。真空除去挥发性组分, 将残余物溶于 DMF (14mL) 中, 经反相 HPLC (MeOH/ H_2O /TFA) 纯化, 得到 Cap-165 的 TFA 盐, 为粘稠油状物 (120.2mg)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 500MHz) : 7.29-7.21 (m, 4H), 3.61 (d, J = 17.4Hz, 2H), 3.50 (d, J = 17.4Hz, 2H), 2.75 (s, 6H)。LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{12}H_{16}NO_2$ 的分析计算值 : 206.12 ; 实测值 : 206.07。

[1057] Cap-166a 和 -166b

[1058]

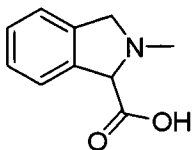


Cap-166a: 非对映体-1
Cap-166b: 非对映体-2

[1059] Cap-166a 和 Cap-166b 的制备是根据关于合成 Cap-7a 和 Cap-7b 所述的方法, 由 (1S,4S)-(+) -2-甲基-2,5-二氮杂二环 [2.2.1] 庚烷 (2HBr) 制得, 但所述苄基酯中间体的分离采用半制备 CHIRALCEL[®] OJ 柱, 20×250mm, 10 μ m, 用 85 : 15 庚烷 / 乙醇混合物洗脱, 洗脱速度 10mL / 分钟, 洗脱时间 25 分钟。Cap-166b : 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 500MHz) : 7.45 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.34 (app br s, 1H), 3.16 (app br s, 1H), 2.83 (d, J = 10.1Hz, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.77 (d, J = 9.8Hz, 1H), 1.63 (d, J = 9.8Hz, 1H)。LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{14}H_{19}N_2O_2$ 的分析计算值 : 247.14 ; 实测值 : 247.11。

[1060]

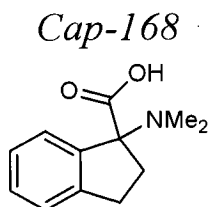
Cap-167



[1061] 在约 25°C 下, 将外消旋 Boc-1,3-二氢-2H-异吲哚甲酸 (1.0g, 3.8mmol) 在 20% TFA/ CH_2Cl_2 中的溶液搅拌 4 小时。真空除去所有的挥发性成分。在帕尔瓶中, 将得到的粗品物质、甲醛 (15mL, 37% 水溶液)、1N HCl (10mL) 和 10% Pd/C (10mg) 在 MeOH 中的混合物

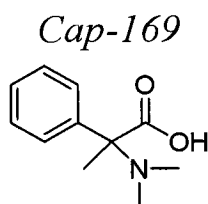
暴露于 H_2 (40PSI) 23 小时。将反应混合物经 CELITE[®] 过滤, 真空浓缩, 得到 Cap-167, 为黄色泡沫状物 (873.5mg)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 500MHz) 7.59-7.38 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 4.84 (d, J = 14Hz, 1H), 4.50 (d, J = 14.1Hz, 1H), 3.07 (s, 3H). LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{12}NO_2$ 的分析计算值: 178.09; 实测值: 178.65.

[1062]



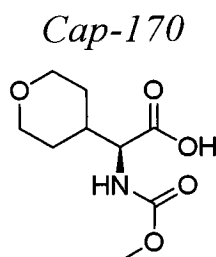
[1063] 根据关于制备 Cap-167 所述的方法, 用外消旋的 Boc-氨基二氢化茛-1-甲酸制备外消旋的 Cap-168。原样应用粗产物。

[1064]



[1065] 将 2-氨基-2-苯基丙酸盐盐酸盐 (5.0g, 2.5mmol)、甲醛 (15ml, 37% 在水中)、1N HCl (15ml) 和 10% Pd/C (1.32g) 在 MeOH (60mL) 中的混合物置于帕尔瓶中, 在氢气 (55PSI) 下振荡 4 日。将反应混合物经硅藻土 (CELITE[®]) 过滤, 真空浓缩。将残余物溶于 MeOH 中, 经反相制备-HPLC 纯化 (MeOH/水/TFA), 得到 Cap-169 的 TFA 盐, 为粘稠状半固体 (2.1g)。 1H NMR (CDCl₃, δ = 7.26ppm, 500MHz): 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 2.86 (br s, 3H), 2.47 (br s, 3H), 1.93 (s, 3H). LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{16}NO_2$ 的分析计算值: 194.12; 实测值: 194.12.

[1066]



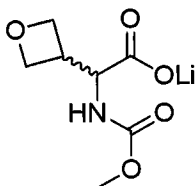
[1067] (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸

[1068] 向在水 (15ml) 内的 (S)-2-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (505mg; 3.18mmol; 得自 Astatech) 中加入碳酸钠 (673mg; 6.35mmol), 将得到的混合物冷却至 0°C, 此时用 5 分钟滴加氯甲酸甲酯 (0.26ml; 3.33mmol)。将反应物搅拌 18 小时, 随着外浴的解冻缓慢升温至室温。然后将反应混合物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。移去有机层, 将水层再用 2 份乙酸乙酯进一步萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 获得了 Cap-170, 为无色残余物。 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12.65 (1H, br s), 7.44 (1H, d, J = 8.24Hz), 3.77-3.95 (3H, m), 3.54 (3H, s), 3.11-3.26 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 1.41-1.55 (2H, m), 1.21-1.39 (2H, m); LC/MS: $[M+H]^+$ $C_9H_{16}NO_5$ 的分析计

算值 :218.1 ;实测值 :218.1.

[1069]

Cap-171

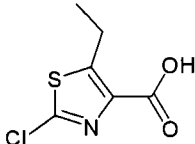


[1070] 将 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙酸甲酯 (200mg, 0.721mmol ; Il Farmaco (2001), 56, 609-613) 在乙酸乙酯 (7ml) 和 CH_2Cl_2 (4.00ml) 中的溶液通过鼓泡通入氮气脱气 10 分钟。然后加入二碳酸二甲酯 (0.116ml, 1.082mmol) 和 Pd/C (20mg, 0.019mmol), 将反应混合物装配氢气囊, 然后室温下搅拌过夜, 此时 TLC (95 : 5 CH_2Cl_2 / MeOH ; 用 1g $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、6g 钼酸铵、6ml 硫酸和 100ml 水制成的染色剂显色) 表明转化完全。将反应通过 CELITE ® 过滤并浓缩。残余物通过 BIOTAGE ® 纯化 (用二氯甲烷装载于 25samplet 上 ; 用二氯甲烷在 25S 柱上洗脱 3CV, 然后用 0-5% MeOH / 二氯甲烷洗脱 250ml, 然后保持 5% MeOH / 二氯甲烷 250ml ; 9ml 级份)。收集含有所需产物的级份, 浓缩得到 120mg (81%) 的 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯, 为无色油状物。 ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.29-3.40 (m, J = 6.71Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.55 (t, J = 6.41Hz, 1H) 4.58-4.68 (m, 2H) 4.67-4.78 (m, 2H) 5.31 (br s, 1H). LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_5$ 的分析计算值 : 204.2 ; 实测值 : 204.0.

[1071] 向在 THF (2mL) 和水 (0.5mL) 内的 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯 (50mg, 0.246mmol) 中加入氢氧化锂单水合物 (10.33mg, 0.246mmol)。将得到的溶液室温下搅拌过夜。TLC (1 : 1EA / 己烷 ; Hanessian 染色剂 [1g $\text{Ce}(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ 、6g 钼酸铵、6ml 硫酸和 100ml 水]) 表明剩余约 10% 原料。再加入另外 3mg LiOH 并在室温搅拌过夜, 此时 TLC 表明无剩余的原料。真空浓缩, 置于高真空下过夜, 得到为无色固体的 55mg 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸锂。 ^1H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 3.39-3.47 (m, 1H) 3.67 (s, 3H) 4.28 (d, J = 7.93Hz, 1H) 4.64 (t, J = 6.26Hz, 1H) 4.68 (t, J = 7.02Hz, 1H) 4.73 (d, J = 7.63Hz, 2H).

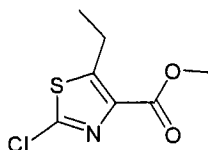
[1072]

Cap-172



[1073] Cap-172, 步骤 a

[1074]



[1075] 以下重氮化步骤改编自 Barton, A. 等人, J. C. S. Perkin Trans I 1982, 159-164 :

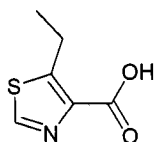
将 NaNO_2 (166mg, 2.4mmol) 的水 (0.6mL) 溶液缓慢加至搅拌的、冷却的 (0°C) 2-氨基-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯 (186mg, 1.0mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (330mg, 1.32mmol)、 NaCl (260mg, 4.45mmol) 和 H_2SO_4 (5.5mL) 的水 (7.5mL) 溶液中。将该混合物在 0°C 搅拌 45 分钟, 然后温热至室温, 期间再搅拌 1 小时, 然后加入 CuCl (118mg)。将混合物再在室温下搅拌 16 小时, 然后用盐水稀释, 用乙醚萃取 2 次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩得到 2-氯-5-乙基噻唑-4-甲酸甲酯 (即 Cap-172, 步骤 a) (175mg, 85%), 为橙色油状物 (80% 纯度), 其直接用于下一步反应中。 $R_t = 1.99$ 分钟 (Cond. -MD1); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_9\text{ClNO}_2\text{S}$ 的分析计算值: 206.01; 实测值: 206.05.

[1076] Cap-172

[1077] 向 2-氯-5-乙基噻唑-4-甲酸甲酯 (175mg) 的 THF/ H_2O /MeOH (20mL/3mL/12mL) 溶液中加入 LiOH (305mg, 12.76mmol)。将混合物室温下搅拌过夜, 然后浓缩, 用 1N HCl 的乙醚溶液 (25mL) 中和。将残余物用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机层, 经 MgSO_4 干燥并蒸发, 得到 Cap-172 (60mg, 74%), 为红色固体, 其不用进一步纯化而直接使用。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.03-13.42 (1H, m), 3.16 (2H, q, $J = 7.4\text{Hz}$), 1.23 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$). $R_t = 1.78$ 分钟 (Cond. -MD1); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClNO}_2\text{S}$ 的分析计算值: 191.99; 实测值: 191.99.

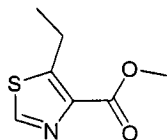
[1078]

Cap-173



[1079] Cap-173, 步骤 a

[1080]



[1081] 以下重氮化步骤改编自 Barton, A. 等人, J. C. S. Perkin Trans I 1982, 159-164: 将 NaNO_2 (150mg, 2.17mmol) 的水 (1.0mL) 溶液滴加至搅拌的、冷却的 (0°C) 2-氨基-5-乙基-1,3-噻唑-4-甲酸甲酯 (186mg, 1.0mmol) 的 50% H_3PO_2 (3.2mL) 溶液中。将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后温热至室温, 期间再搅拌 2 小时。再冷却至 0°C , 将混合物用 NaOH (85mg) 的水溶液 (10mL) 慢慢处理。然后将混合物用饱和 NaHCO_3 溶液稀释, 用乙醚萃取 2 次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥, 浓缩得到 5-乙基噻唑-4-甲酸甲酯 (即 Cap-173, 步骤 a) (134mg, 78%), 为橙色油状物 (85% 纯度), 其直接用于下一步反应中。 $R_t = 1.58$ 分钟 (Cond. -MD1); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}$ 的分析计算值: 172.05; 实测值: 172.05.

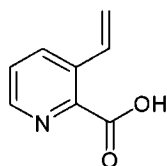
[1082] Cap-173

[1083] 向 5-乙基噻唑-4-甲酸甲酯 (134mg) 的 THF/ H_2O /MeOH (18mL/2.7mL/11mL) 溶液中加入 LiOH (281mg, 11.74mmol)。将混合物室温下搅拌过夜, 然后浓缩, 用 1N HCl 的乙醚溶液 (25mL) 中和。将残余物用乙酸乙酯萃取 2 次, 合并有机层, 经 MgSO_4 干燥并蒸发, 得到为橙色固体的 Cap-173 (90mg, 73%), 其不用进一步纯化而直接使用。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.74-13.04 (1H, m), 3.20 (2H, q, $J = 7.3\text{Hz}$), 1.25 (3H, t, $J = 7.5\text{Hz}$). $R_t = 1.27$ 分

钟 (Cond. -MD1) ;LC/MS : $[M+H]^+$ $C_6H_8NO_2S$ 的分析计算值 :158.03 ;实测值 :158.04.

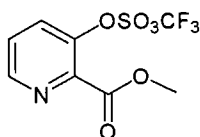
[1084] Cap-174

[1085]



[1086] Cap-174, 步骤 a

[1087]



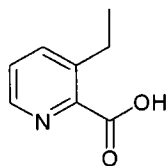
[1088] 将三氟甲磺酸酐 (5.0g, 18.0mmol) 滴加到冷却的 (0℃) 3-羟基吡啶甲酸甲酯 (2.5g, 16.3mmol) 和 TEA (2.5mL, 18.0mmol) 的 CH_2Cl_2 (80mL) 溶液中。将混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 然后温热至室温, 期间继续搅拌另外 1 小时。然后将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (40mL) 处理, 分离有机层, 用盐水洗涤, 经 $MgSO_4$ 干燥并蒸发, 得到 3-(三氟甲基磺酰氧基)吡啶甲酸甲酯 (即 Cap-174, 步骤 a) (3.38g, 73%), 为深棕色油状物 (>95% 纯度), 其不经进一步纯化直接使用。 1H NMR (300MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8.72-8.79 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 4.04 (3H, s). $R_t = 1.93$ 分钟 (Cond. -MD1) ;LC/MS : $[M+H]^+$ $C_8H_7F_3NO_5S$ 的分析计算值 :286.00 ;实测值 :286.08.

[1089] Cap-174

[1090] 向 3-(三氟甲基磺酰氧基)吡啶甲酸甲酯 (570mg, 2.0mmol) 的 DMF (20mL) 溶液中加入 LiCl (254mg, 6.0mmol)、三丁基(乙烯基)甲锡烷 (761mg, 2.4mmol) 和二(三苯基膦)二氯化钯 (42mg, 0.06mmol)。将混合物在 100℃ 下加热过夜, 然后在室温下向反应混合物中加入饱和 KF 溶液 (20mL)。将混合物搅拌 4 小时, 然后通过硅藻土层 (CELITE®) 过滤, 将硅藻土垫用乙酸乙酯洗涤。然后分离滤液的水相, 真空浓缩。将残余物用 4N HCl 的二氧杂环己烷溶液 (5mL) 处理, 将得到的混合物用甲醇萃取, 过滤并蒸发, 得到 Cap-174 (260mg), 为绿色固体, 其被无机盐稍稍污染, 但使用时不必进一步纯化。 1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8.21 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.81-7.90 (1H, m), 7.09 (1H, dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J = 17.9, 11.3$ Hz), 5.74 (1H, dd, $J = 17.9, 1.5$ Hz), 5.20 (1H, d, $J = 11.0$ Hz). $R_t = 0.39$ 分钟 (Cond. -MD1) ;LC/MS : $[M+H]^+$ $C_8H_8NO_2$ 的分析计算值 :150.06 ;实测值 :150.07.

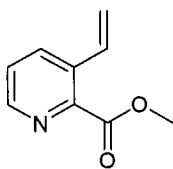
[1091]

Cap-175



[1092] Cap-175, 步骤 a

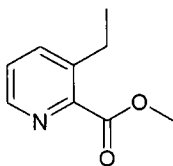
[1093]



[1094] 向 3-(三氟甲基磺酰氧基)吡啶甲酸甲酯(即 Cap 173, 步骤 a) (570mg, 2.0mmol), Cap-174 的制备中的中间体, 在 DMF (20mL) 内的溶液中加入 LiCl (254mg, 6.0mmol)、三丁基(乙烯基)甲锡烷 (761mg, 2.4mmol) 和二(三苯基膦)氯化钯 (42mg, 0.06mmol)。将混合物在 100℃ 加热 4 小时, 然后真空除去溶剂。将残余物溶解于乙腈 (50mL) 和己烷 (50mL) 中, 将得到的混合物用己烷洗涤 2 次。然后分离乙腈层, 经由 CELITE ® 过滤, 并蒸发。采用 Horizon 仪器, 将残余物通过快速色谱纯化(用 25% 乙酸乙酯在己烷中的混合物至 65% 乙酸乙酯在己烷中的混合物进行梯度洗脱), 得到 3- 乙烯基吡啶甲酸甲酯(即 Cap-175, 步骤 a) (130mg, 40%), 为黄色油状物。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.60 (1H, dd, J = 4.6, 1.7Hz), 7.94 (1H, d, J = 7.7Hz), 7.33-7.51 (2H, m), 5.72 (1H, d, J = 17.2Hz), 5.47 (1H, d, J = 11.0Hz), 3.99 (3H, s). R_t = 1.29 分钟 (Cond. -MD1); LC/MS: [M+H]⁺ C₉H₁₀NO₂ 的分析计算值: 164.07; 实测值: 164.06.

[1095] Cap-175, 步骤 b

[1096]

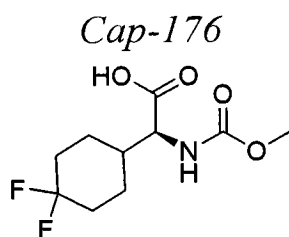


[1097] 将披钯碳 (10%, 25mg) 加入到 3- 乙烯基吡啶甲酸甲酯 (120mg, 0.74mmol) 的乙醇 (10mL) 溶液中。在室温、氢气气氛下, 将该悬浮液搅拌 1 小时, 然后通过 CELITE ® 过滤, 将该 CELITE ® 垫用甲醇洗涤。将滤液浓缩至干, 得到 3- 乙基吡啶甲酸甲酯(即 Cap-175, 步骤 b), 其直接用于下一步反应。R_t = 1.15 分钟 (Cond. -MD1); LC/MS: [M+H]⁺ C₉H₁₂NO₂ 的分析计算值: 166.09; 实测值: 166.09.

[1098] Cap-175

[1099] 向 3- 乙基吡啶甲酸甲酯的 THF/H₂O/MeOH (5mL/0.75mL/3mL) 溶液中加入 LiOH (35mg, 1.47mmol)。将混合物室温下搅拌 2 日, 然后再加入额外的 LiOH (80mg)。再在室温下 24 小时后, 将混合物过滤, 然后真空除去溶剂。然后将残余物用 4N HCl 的二氧杂环己烷 (5mL) 溶液处理, 将得到的悬浮液浓缩至干, 得到 Cap-175, 为黄色固体, 其不用进一步纯化而直接使用。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.47 (1H, dd, J = 4.8, 1.5Hz), 7.82-7.89 (1H, m), 7.53 (1H, dd, J = 7.7, 4.8Hz), 2.82 (2H, q, J = 7.3Hz), 1.17 (3H, t, J = 7.5Hz). R_t = 0.36 分钟 (Cond. -MD1); LC/MS: [M+H]⁺ C₈H₁₀NO₂ 的分析计算值: 152.07; 实测值: 152.10.

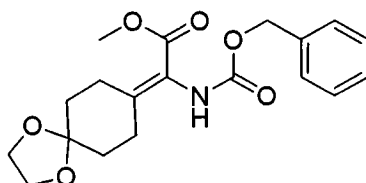
[1100]



[1101] (S)-2-(4,4-二氟环己基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸

[1102] Cap-176, 步骤 a

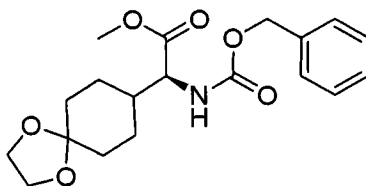
[1103]



[1104] 将 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-酮 (15g, 96mmol) 的 EtOAc (150mL) 溶液加入到 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯 (21.21g, 64.0mmol) 在 1,1,3,3-四甲基胍 (10.45mL, 83mmol) 和 EtOAc (150mL) 内的溶液中。将得到的溶液在室温下搅拌 72 小时, 然后用 EtOAc (25mL) 稀释。将有机层用 1N HCl (75mL)、H₂O (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。残余物经 BIOTAGE® 纯化 (5% -25% EtOAc/己烷; 300g 柱)。然后将合并的含有产物的级份真空浓缩, 将残余物从己烷/EtOAc 中重结晶, 得到白色晶体, 其对应于 2-(苄氧基羰基氨基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-亚基)乙酸甲酯 (6.2g)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.30-7.44 (5H, m), 6.02 (1H, br. s.), 5.15 (2H, s), 3.97 (4H, s), 3.76 (3H, br. s.), 2.84-2.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 6.40Hz), 1.74-1.83 (4H, m). LC (Cond. 0L1): R_t = 2.89 分钟。LC/MS: [M+Na]⁺ C₁₉H₂₃NNaO₆ 的分析计算值: 745.21; 实测值: 745.47.

[1105] Cap-176, 步骤 b

[1106]

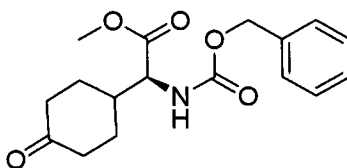


[1107] 根据 Burk, M. J.; Gross, M. F. 和 Martinez J. P. (J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 9375-9376 及其中的参考文献) 的方法, 由链烯 Cap 176, 步骤 a 制备酯 Cap 176, 步骤 b: 在 N₂ 覆盖下, 向 500mL 高压瓶中加入在脱气的 MeOH (200mL) 中的链烯 Cap 176, 步骤 a (3.5g, 9.68mmol)。然后向该溶液中加入 (-)-1,2-二((2S,5S)-2,5-二甲基磷杂环戊烷基 (phospholano))乙烷 (环辛二烯) 铑 (I) 四氟硼酸盐 (0.108g, 0.194mmol), 然后将得到的混合物用 N₂ 冲洗 (3×), 再加入 H₂ (3×)。在室温、70psi 的 H₂ 下, 将该溶液剧烈振摇 72 小时。减压除去溶剂, 将遗留的残余物置于 EtOAc 中。然后将该棕色溶液通过硅胶小柱过滤, 用 EtOAc 洗脱。真空浓缩溶剂, 得到澄清油状物, 其对应于酯 Cap 176, 步骤 b (3.4g)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃-d) δ ppm 7.28-7.43 (5H, m), 5.32 (1H, d, J = 9.16Hz), 5.06-5.16 (2H, m), 4.37 (1H, dd, J = 9.00, 5.04Hz), 3.92 (4H, t, J = 3.05Hz), 3.75 (3H, s), 1.64-1.92 (4H,

m), 1.37-1.60 (5H, m). LC (Cond. 0L1) : $R_t = 1.95$ 分钟。LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{19}H_{26}NO_6$ 的分析计算值 : 364.18 ; 实测值 : 364.27.

[1108] Cap-176, 步骤 c

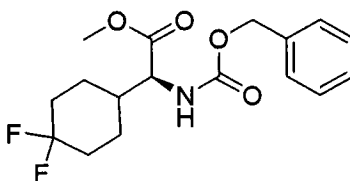
[1109]



[1110] 将酯 Cap 176, 步骤 b (4.78g, 13.15mmol) 溶解于 THF (15mL) 中, 接着顺次加入水 (10mL)、冰醋酸 (26.4mL, 460mmol) 和二氯乙酸 (5.44mL, 65.8mmol)。将得到的混合物室温下搅拌 72 小时, 然后通过剧烈搅拌下慢慢加入固体 Na_2CO_3 直至不再有可见的气体放出来处理反应物。将粗产物萃取至 10% 乙酸乙酯-二氯甲烷内, 将有机层合并, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。得到的残余物通过 BIOTAGE® (0-30% EtOAc/ 己烷; 25g 柱) 纯化, 得到酮 Cap 176, 步骤 c (3.86g), 为澄清油状物。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 7.28-7.41 (5H, m), 5.55 (1H, d, $J = 8.28$ Hz), 5.09 (2H, s), 4.46 (1H, dd, $J = 8.16, 5.14$ Hz), 3.74 (3H, s), 2.18-2.46 (5H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 1.90 (1H, ddd, $J = 12.99, 5.96, 2.89$ Hz), 1.44-1.68 (2H, m, $J = 12.36, 12.36, 12.36, 12.36, 4.77$ Hz). LC (Cond. 0L1) : $R_t = 1.66$ 分钟。LC/MS : $[M+Na]^+$ $C_{17}H_{21}NNaO_5$ 的分析计算值 : 342.13 ; 实测值 : 342.10.

[1111] Cap-176, 步骤 d

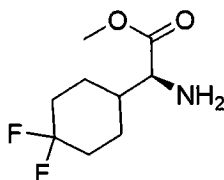
[1112]



[1113] 将 DEOXO-FLUOR® (3.13mL, 16.97mmol) 加入到酮 Cap 176, 步骤 c (2.71g, 8.49mmol) 的 CH_2Cl_2 (50mL) 溶液中, 接着加入催化量的 EtOH (0.149mL, 2.55mmol)。将得到的黄色溶液室温下搅拌过夜。将反应物通过加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (25mL) 处理, 将混合物用 EtOAc (3×75mL) 萃取。将合并的有机层干燥 ($MgSO_4$), 过滤并干燥, 得到黄色油状物。残余物通过 BIOTAGE® 色谱纯化 (2% -15% EtOAc/ 己烷; 90g 柱), 回收白色固体, 其对应于二氟氨基酸二氟化物 Cap 176, 步骤 d (1.5g)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 7.29-7.46 (5H, m), 5.34 (1H, d, $J = 8.28$ Hz), 5.12 (2H, s), 4.41 (1H, dd, $J = 8.66, 4.89$ Hz), 3.77 (3H, s), 2.06-2.20 (2H, m), 1.83-1.98 (1H, m), 1.60-1.81 (4H, m), 1.38-1.55 (2H, m). ^{19}F NMR (376MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm -92.15 (1F, d, $J = 237.55$ Hz), -102.44 (1F, d, $J = 235.82$ Hz). LC (Cond. 0L1) : $R_t = 1.66$ 分钟。LC/MS : $[2M+Na]^+$ $C_{34}H_{42}F_4N_2NaO_8$ 的分析计算值 : 705.28 ; 实测值 : 705.18.

[1114] Cap-176, 步骤 e

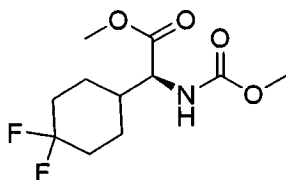
[1115]



[1116] 将二氟化物 Cap 176, 步骤 d (4g, 11.72mmol) 溶解于 MeOH (120mL) 中, 加入 Pd/C (1.247g, 1.172mmol)。将该悬浮液用 N_2 冲洗 (3 $\times$), 将反应混合物置于 1atm 的 H_2 之下 (气囊)。将混合物室温下搅拌 48 小时。然后将悬浮液通过 CELITE[®] 柱过滤, 真空浓缩得到油状物, 其对应于氨基酸 Cap 176, 步骤 e (2.04g), 其无需进一步纯化而使用。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3.62 (3H, s), 3.20 (1H, d, J = 5.77Hz), 1.91–2.09 (2H, m), 1.50–1.88 (7H, m), 1.20–1.45 (2H, m). ^{19}F NMR (376MHz, DMSO- d_6) δ ppm –89.39 (1F, d, J = 232.35Hz), –100.07 (1F, d, J = 232.35Hz). ^{13}C NMR (101MHz, DMSO- d_6) δ ppm 175.51 (1C, s), 124.10 (1C, t, J = 241.21, 238.90Hz), 57.74 (1C, s), 51.39 (1C, s), 39.23 (1C, br. s.), 32.02–33.83 (2C, m), 25.36 (1C, d, J = 10.02Hz), 23.74 (1C, d, J = 9.25Hz). LC (Cond. 0L2) : R_t = 0.95 分钟。LC/MS : $[2M+H]^+$ $C_{18}H_{31}F_4N_2O_2$ 的分析计算值 : 415.22 ; 实测值 : 415.40.

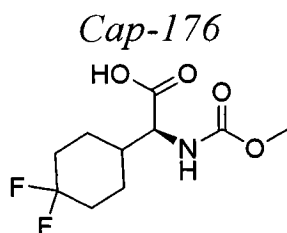
[1117] Cap-176, 步骤 f

[1118]



[1119] 将氯甲酸甲酯 (1.495mL, 19.30mmol) 加入到氨基酸 Cap 176, 步骤 e (2g, 9.65mmol) 和 DIEA (6.74mL, 38.6mmol) 的 CH_2Cl_2 (100mL) 溶液中。将得到的溶液室温下搅拌 3 小时, 减压除去挥发物。残余物通过 BIOTAGE[®] 纯化 (0%–20% EtOAc/ 己烷; 90g 柱)。回收真空放置固化的澄清油状物, 其对应于氨基甲酸酯 Cap-176, 步骤 f (2.22g)。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 5.27 (1H, d, J = 8.55Hz), 4.39 (1H, dd, J = 8.85, 4.88Hz), 3.77 (3H, s), 3.70 (3H, s), 2.07–2.20 (2H, m), 1.84–1.96 (1H, m), 1.64–1.82 (4H, m), 1.39–1.51 (2H, m). ^{19}F NMR (471MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm –92.55 (1F, d, J = 237.13Hz), –102.93 (1F, d, J = 237.12Hz). ^{13}C NMR (126MHz, $CDCl_3$ -d) δ ppm 171.97 (1C, s), 156.69 (1C, s), 119.77–125.59 (1C, m), 57.24 (1C, br. s.), 52.48 (1C, br. s.), 52.43 (1C, s), 39.15 (1C, s), 32.50–33.48 (2C, m), 25.30 (1C, d, J = 9.60Hz), 24.03 (1C, d, J = 9.60Hz). LC (Cond. 0L1) : R_t = 1.49 分钟。LC/MS : $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{17}F_2NNaO_4$ 的分析计算值 : 288.10 ; 实测值 : 288.03.

[1120]

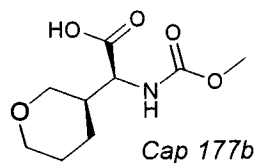
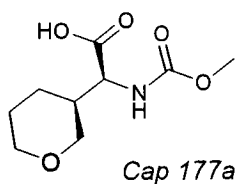


[1121] (S)-2-(4,4-二氟环己基)-2-(甲氧基羰基氨基)乙酸

[1122] 将 LiOH(0.379g, 15.83mmol) 的水 (25mL) 溶液加到氨基甲酸酯 Cap-176, 步骤 f(2.1g, 7.92mmol) 的 THF(75mL) 溶液中, 将得到的混合物在室温下搅拌 4 小时。真空除去 THF, 将剩余的水相用 1N HCl 溶液 (2mL) 酸化, 然后用 EtOAc 萃取 (2×50mL)。将合并的有机层干燥 (MgSO₄)、过滤并浓缩, 得到白色泡沫状物, 其对应于 Cap-176(1.92g)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.73(1H, s), 7.50(1H, d, J = 8.78Hz), 3.97(1H, dd, J = 8.53, 6.02Hz), 3.54(3H, s), 1.92-2.08(2H, m), 1.57-1.90(5H, m), 1.34-1.48(1H, m), 1.27(1H, qd, J = 12.72, 3.26Hz). ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ ppm -89.62(1F, d, J = 232.35Hz), -99.93(1F, d, J = 232.35Hz). LC(Cond. 0L2) :R_t = 0.76 分钟。LC/MS :[M-H]⁺ C₁₀H₁₄F₂NO₄ 的分析计算值 :250.09 ;实测值 :250.10。

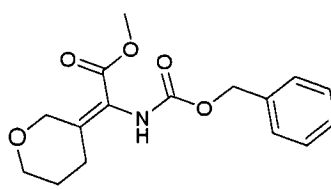
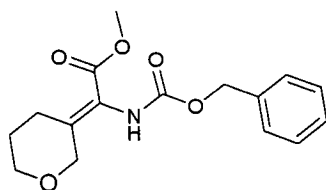
[1123] Cap-177a 和 177b

[1124]



[1125] Cap-177a 和 177b, 步骤 a

[1126]

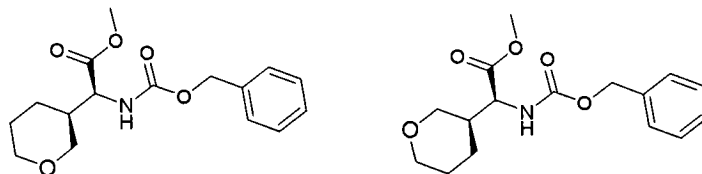


[1127] 将 1,1,3,3-四甲基基胍 (0.985mL, 7.85mmol) 加到 2-(苄基氧基羰基氨基)-2-(二甲氧基磷酰基)乙酸甲酯 (2.0g, 6.0mmol) 在 EtOAc(40mL) 内的搅拌着的溶液中, 将该混合物在室温氮气下搅拌 10 分钟。然后加入二氢-2H-吡喃-3(4H)-酮 [23462-75-1] (0.604g, 6.04mmol), 并且将该混合物在室温搅拌 16 小时。然后将该反应混合物在冰箱中冷却 10 分钟, 用柠檬酸水溶液 (1.5g 在 20mL 水中的溶液) 中和。将两相分配, 并且将有机层用 0.25N HCl 水溶液和盐水洗涤, 然后干燥 (MgSO₄), 并浓缩至无色油状物。通过快速硅胶色谱纯化粗产物 (加载溶剂 :DCM 用 EtOAc/ 己烷从 20% 到 30% EtOAc 进行梯度洗脱), 获得了两种异构体产物 :第一个洗脱出来的产物是 (Z)-2-(苄基氧基羰基氨基)-2-(2H-吡喃-3(4H, 5H, 6H)-亚基)乙酸甲酯 (490mg) (白色固体), 第二个洗脱出来的产物是 (E)-2-(苄基氧基羰基氨基)-2-(2H-吡喃-3(4H, 5H, 6H)-亚基)乙酸甲酯 (433mg) (白色固体)。LC-MS 保留时间 1.398 分钟 (对于 Z-异构体) 和 1.378 分钟 (对于 E-异构体); m/z 304.08 (对于 Z-异构体) 和 304.16 (对于 E-异构体) (MH⁻)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH/95% H₂O/10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H₂O/95% MeOH/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) (对于 Z-异构体) δ ppm 7.30-7.44(m, 5H), 6.18(br. s., 1H),

5. 10-5. 17 (m, 2H), 4. 22 (s, 2H), 3. 78 (br. s., 3H), 2. 93-3. 02 (m, 2H), 1. 80 (dt, $J = 11. 7, 5. 8\text{Hz}$, 2H), 1. 62 (s, 2H). ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) (对于 E-异构体) δ ppm 7. 31-7. 44 (m, 5H), 6. 12 (br. s., 1H), 5. 13-5. 17 (m, 2H), 4. 64 (br. s., 2H), 3. 70-3. 82 (m, 5H), 2. 49 (t, $J = 6. 5\text{Hz}$, 2H), 1. 80 (br. s., 2H). (注释: 绝对区域立体化学是通过 ^1H NMR 位移和耦合常数确定的)。

[1128] Cap-177a 和 177b, 步骤 b

[1129]



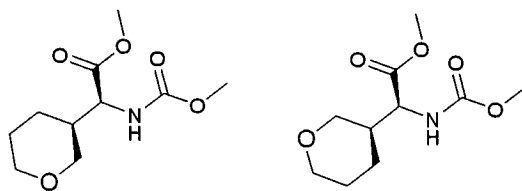
[1130] 将 (-)-1, 2-二((2S, 5S)-2, 5-二甲基磷杂环戊烷基)乙烷(环辛二烯)铯(I)四氟硼酸盐 (28. 2mg, 0. 051mmol) 加到 (Z)-2-(苄基氧基羰基氨基)-2-(2H-吡喃-3(4H, 5H, 6H)-亚基)乙酸甲酯 (310mg, 1. 015mmol) 在 MeOH (10mL) 内的搅拌着的溶液中, 并将该混合物用氮气真空冲洗, 然后用氢气真空冲洗, 将该反应在 H_2 (60psi) 下于室温搅拌 2 天。将该反应混合物浓缩, 并且通过快速硅胶色谱纯化残余物 (加载溶剂: DCM, 用 20% EtOAc 在己烷中的混合物洗脱), 获得了 (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸甲酯 (204mg), 为澄清无色油状物。LC-MS 保留时间 1. 437 分钟; m/z 307. 89 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna 10u C18 3. 0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AVUV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H_2O /95% MeOH/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7. 30-7. 46 (m, 5H), 5. 32 (d, $J = 8. 8\text{Hz}$, 1H), 5. 12 (s, 2H), 4. 36 (dd, $J = 8. 9, 5. 6\text{Hz}$, 1H), 3. 84-3. 98 (m, 2H), 3. 77 (s, 3H), 3. 28-3. 37 (m, 1H), 3. 23 (dd, $J = 11. 3, 10. 5\text{Hz}$, 1H), 2. 04-2. 16 (m, 1H), 1. 61-1. 75 (m, 3H), 1. 31-1. 43 (m, 1H)。

[1131] 将另一立体异构体 ((E)-2-(苄基氧基羰基氨基)-2-(2H-吡喃-3(4H, 5H, 6H)-亚基)乙酸甲酯) (360mg, 1. 18mmol) 以类似方法还原, 获得了 (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸甲酯 (214mg), 为澄清无色油状物。LC-MS 保留时间 1. 437 分钟; m/z 308. 03 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna 10u C18 3. 0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H_2O /95% MeOH/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 7. 30-7. 44 (m, 5H), 5. 31 (d, $J = 9. 0\text{Hz}$, 1H), 5. 12 (s, 2H), 4. 31 (dd, $J = 8. 7, 6. 9\text{Hz}$, 1H), 3. 80-3. 90 (m, 2H), 3. 77 (s, 3H), 3. 37 (td, $J = 10. 8, 3. 5\text{Hz}$, 1H), 3. 28 (dd, $J = 11. 3, 9. 8\text{Hz}$, 1H), 1. 97-2. 10 (m, 1H), 1. 81 (d, $J = 11. 5\text{Hz}$, 1H), 1. 61-1. 72 (m, 2H), 1. 33-1. 46 (m,

1H).

[1132] Cap-177a 和 177b, 步骤 c

[1133]

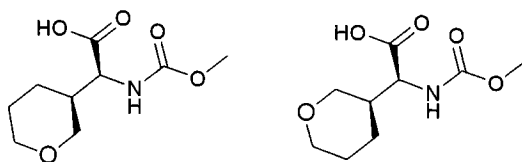


[1134] 将 10% Pd/C (69.3mg, 0.065mmol) 加到 (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基) 乙酸甲酯 (200mg, 0.651mmol) 和二碳酸二甲酯 [4525-33-1] (0.104mL, 0.976mmol) 在 MeOH (10mL) 内的溶液中。将该反应混合物用氮气真空冲洗, 然后用氢气真空冲洗, 然后将该反应在 H_2 (55psi) 下于室温搅拌 5 小时。将该反应混合物经由 CELITE® / 硅胶垫过滤, 将滤液浓缩至无色油状物。通过快速硅胶色谱纯化油状粗产物 (加载溶剂: DCM, 用 30% EtOAc 在己烷中的混合物洗脱), 获得了产物 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基) 乙酸甲酯 (132mg), 为无色油状物。LC-MS 保留时间 0.92 分钟; m/z 231.97 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A / 0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A / 100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH / 95% H_2O / 10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H_2O / 95% MeOH / 10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 5.24 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.9, 5.6$ Hz, 1H), 3.84-3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.29-3.38 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 11.2, 10.4$ Hz, 1H), 2.03-2.14 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 3H), 1.32-1.43 (m, 1H)。

[1135] 将另一非对映体 ((S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基) 乙酸甲酯) 以类似方法转化, 获得了 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基) 乙酸甲酯, 为澄清无色油状物。LC-MS 保留时间 0.99 分钟; m/z 231.90 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A / 0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A / 100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH / 95% H_2O / 10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H_2O / 95% MeOH / 10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ ppm 5.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 3.82-3.90 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.37 (td, $J = 10.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.28 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.96-2.08 (m, 1H), 1.81 (dd, $J = 12.9, 1.6$ Hz, 1H), 1.56-1.72 (m, 2H), 1.33-1.46 (m, 1H)。

[1136] Cap-177a 和 177b, 步骤 d

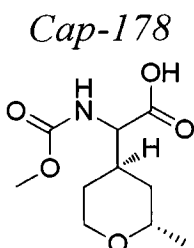
[1137]



[1138] 在室温向 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸甲酯 (126mg, 0.545mmol) 在 THF (4mL) 内的搅拌着的溶液中加入 1M LiOH (1.090mL, 1.090mmol) 在水中的溶液。将该反应在室温搅拌 3 小时, 用 1M HCl (1.1mL) 中和, 用 EtOAc (3x10mL) 萃取, 将有机层干燥, 过滤并浓缩, 获得了 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸 (Cap-177a) (125mg), 为澄清无色油状物。LC-MS 保留时间 0.44 分钟; m/z 218.00 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H_2O /95% MeOH/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 5.28 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 3.96-4.04 (m, 1H), 3.91 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.33-3.41 (m, 1H), 3.24-3.32 (m, 1H), 2.10-2.24 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 1H), 1.63-1.71 (m, 2H), 1.35-1.49 (m, 1H)。

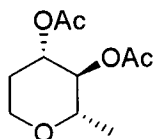
[1139] 将另一非对映体 ((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸甲酯) 以类似方法转化, 获得了 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)乙酸 (Cap-177b), 为澄清无色油状物。LC-MS 保留时间 0.41 分钟; m/z 217.93 (MH^+)。LC 数据是在 Shimadzu LC-10AS 液相色谱仪上记录的, 该色谱仪装配有 PHENOMENEX® Luna 10u C18 3.0×50mm 柱, 在 220nm 检测器波长下使用 SPD-10AV UV-Vis 检测器。洗脱条件采用 4mL/ 分钟的流速, 100% 溶剂 A/0% 溶剂 B 至 0% 溶剂 A/100% 溶剂 B 的梯度, 3 分钟的梯度时间, 1 分钟的保持时间, 和 4 分钟的分析时间, 其中溶剂 A 是 5% MeOH/95% H_2O /10mM 乙酸铵, 并且溶剂 B 是 5% H_2O /95% MeOH/10mM 乙酸铵。使用以电喷雾方式用于 LC 的 MICROMASS® Platform 测定 MS 数据。 1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 6.18 (br. s., 1H), 5.39 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.27-4.37 (m, 1H), 3.82-3.96 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.42 (td, $J = 10.8, 3.3$ Hz, 1H), 3.35 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.01-2.18 (m, 1H), 1.90 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.59-1.76 (m, 2H), 1.40-1.54 (m, 1H)。

[1140]



[1141] Cap-178, 步骤 a

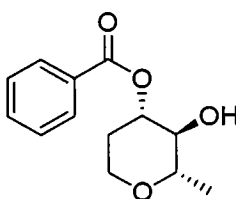
[1142]



[1143] 在氢化罐中,向二乙酸 (2S,3S,4S)-2-甲基-3,4-二氢-2H-吡喃-3,4-二基酯 (5g, 23.34mmol) 在 20mL MeOH 内的溶液中加入 Pd/C (150mg, 0.141mmol)。将所得混合物在帕尔摇动器上于 40psi 氢化 1 小时。然后将该混合物过滤,将滤液浓缩,获得了 Cap-178,步骤 a (5.0g),为澄清油状物,其在静置时固化。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 4.85-4.94 (1H, m), 4.69 (1H, t, J = 9.46Hz), 3.88-3.94 (1H, m), 3.44 (1H, td, J = 12.21, 1.83Hz), 3.36 (1H, dq, J = 9.42, 6.12Hz), 2.03-2.08 (1H, m), 2.02 (3H, s), 2.00 (3H, s), 1.70-1.80 (1H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.10Hz)。

[1144] Cap-178, 步骤 b

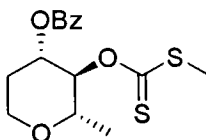
[1145]



[1146] 向 Cap-178, 步骤 a (5.0g, 23mmol) 在 50mL MeOH 内的溶液中加入几滴甲醇钠。在室温搅拌 30 分钟后,加入甲醇钠 (0.1mL, 23.12mmol), 并且将该溶液在室温搅拌过夜。然后真空除去溶剂。将残余物用苯稀释,并浓缩,获得了相应的二醇,为黄色固体。将该固体溶解在 50mL 吡啶中,在 -35℃ 向该溶液中滴加苯甲酰氯 (2.95mL, 25.4mmol)。将所得混合物在 -35℃ 搅拌 1 小时,然后在室温搅拌过夜。将该混合物用 Et₂O 稀释,并用水洗涤。将水层用 EtOAc (2×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥,并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 5% -15% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-178, 步骤 b (4.5g), 为澄清油状物,其在延长时间的静置下缓慢地结晶。LC/MS : [M+Na]⁺ C₁₃H₁₆NaO₄ 的分析计算值 : 259.09 ; 实测值 : 259.0。 ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.02-8.07 (2H, m), 7.55-7.61 (1H, m), 7.45 (2H, t, J = 7.78Hz), 5.01 (1H, ddd, J = 11.44, 8.70, 5.49Hz), 3.98 (1H, ddd, J = 11.90, 4.88, 1.53Hz), 3.54 (1H, td, J = 12.36, 2.14Hz), 3.41 (1H, t, J = 9.00Hz), 3.31-3.38 (1H, m), 2.13-2.19 (1H, m), 1.83-1.94 (1H, m), 1.36 (3H, d, J = 5.80Hz)。

[1147] Cap-178, 步骤 c

[1148]

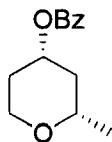


[1149] 用 15 分钟向 NaH (1.143g, 28.6mmol) (60% 在矿物油中) 在 6mLCS₂ 内的混合物中滴加在 40mL of CS₂ 中的 Cap-178, 步骤 b (4.5g, 19mmol)。将所得混合物在室温搅拌 30 分钟。该混合物变为浅橙色,具有一些固体。然后用 20 分钟滴加 MeI (14.29mL, 229mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。该反应用饱和 NH₄Cl 溶液小心地处理。将该混合物用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥,并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 6% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-178, 步骤 c (3.13g), 为澄清油状物。LC/MS : [M+Na]⁺ C₁₅H₁₈NaO₄S₂

的分析计算值:349.05;实测值:349.11. ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.94–8.00(2H, m), 7.50–7.58(1H, m), 7.41(2H, t, $J = 7.78\text{Hz}$), 5.96(1H, t, $J = 9.46\text{Hz}$), 5.28(1H, ddd, $J = 11.37, 9.38, 5.49\text{Hz}$), 4.02(1H, ddd, $J = 11.98, 4.96, 1.68\text{Hz}$), 3.54–3.68(2H, m), 2.48(3H, s), 2.31(1H, dd), 1.88–1.99(1H, m), 1.28(3H, d).

[1150] Cap-178, 步骤 d

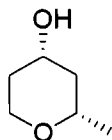
[1151]



[1152] 在 80°C , 向 Cap-178, 步骤 c(3.13g, 9.59mmol) 和 AIBN(120mg, 0.731mmol) 在 40mL 苯内的混合物中加入三正丁基氢化锡 (10.24mL, 38.4mmol)。将所得混合物在回流温度下搅拌 20 分钟, 然后冷却至室温。将该混合物用乙醚稀释, 加入 100mL KF(10g) 水溶液, 并且将该混合物剧烈搅拌 30 分钟。然后分离这两层, 将水相用 EtOAc(2 $\times$) 萃取。将有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化(硅胶, 用 3% Et_3N 在己烷中的混合物减活, 并且用 3% Et_3N 在己烷中的混合物冲洗以除去三丁基锡衍生物, 然后用 15% EtOAc/己烷洗脱), 获得了 Cap-178, 步骤 d(1.9g), 为澄清油状物。 ^1H NMR(500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.98–8.07(2H, m), 7.52–7.58(1H, m), 7.43(2H, t, $J = 7.63\text{Hz}$), 5.08–5.17(1H, m), 4.06(1H, ddd, $J = 11.90, 4.88, 1.53\text{Hz}$), 3.50–3.59(2H, m), 2.08–2.14(1H, m), 1.99–2.06(1H, m), 1.69–1.80(1H, m), 1.41–1.49(1H, m), 1.24(3H, d, $J = 6.10\text{Hz}$).

[1153] Cap-178, 步骤 e

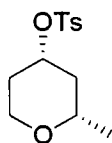
[1154]



[1155] 向 Cap-178, 步骤 d(1.9g, 8.63mmol) 在 10mL MeOH 内的混合物中加入甲醇钠 (2mL, 4.00mmol) (2M 在甲醇中的溶液)。将所得混合物在室温搅拌 5 小时。真空除去溶剂。将该混合物用饱和 NH_4Cl 溶液中和, 并且用 EtOAc(3 $\times$) 萃取。将有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-178, 步骤 e(0.8g), 为澄清油状物。产物不用进一步纯化直接用于下一步骤 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 4.01(1H, ddd, $J = 11.80, 5.02, 1.76\text{Hz}$), 3.73–3.83(1H, m), 3.36–3.46(2H, m), 1.92–2.00(1H, m), 1.88(1H, m), 1.43–1.56(1H, m), 1.23(3H, d), 1.15–1.29(1H, m).

[1156] Cap-178, 步骤 f

[1157]

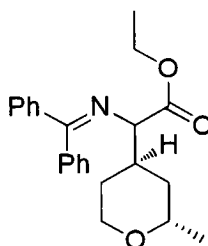


[1158] 将甲苯磺酰氯 (2.63g, 13.77mmol) 加到 Cap-178, 步骤 e(0.8g, 6.89mmol) 和吡啶 (2.23mL, 27.5mmol) 在 100mL CH_2Cl_2 内的溶液中。将所得混合物在室温搅拌 3 天。然后将 10mL 水加到该反应混合物中, 并将该混合物在室温搅拌 1 小时。分离两层, 并且将有机相用

水和 1N HCl 水溶液洗涤。将有机相用 MgSO_4 干燥,并浓缩,获得了 Cap-178,步骤 f (1.75g),为浅黄色固体。产物不用进一步纯化直接用于下一步骤。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{S}$ 的分析计算值: 271.10; 实测值: 270.90. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.79 (2H, d, $J = 8.24\text{Hz}$), 7.34 (2H, d, $J = 7.93\text{Hz}$), 4.53-4.62 (1H, m), 3.94 (1H, ddd, $J = 12.13, 4.96, 1.83\text{Hz}$), 3.29-3.41 (2H, m), 2.45 (3H, s), 1.90-1.97 (1H, m), 1.79-1.85 (1H, m), 1.64-1.75 (1H, m), 1.38-1.48 (1H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6.10\text{Hz}$).

[1159] Cap-178, 步骤 g

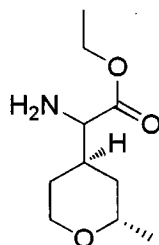
[1160]



[1161] 向微波管中加入 2-(二苯基亚甲基氨基) 乙酸乙酯 (1.6g, 5.92mmol) 和 Cap-178, 步骤 f (1.6g, 5.92mmol)。加入 10mL 甲苯。将该管密封,在氮气下滴加 LiHMDS (7.1mL, 7.10mmol) (1N 在甲苯中的溶液)。将所得深棕色溶液在微波照射下于 100°C 加热 6 小时。然后向该混合物中加入水,并且将该混合物用 EtOAc (3 $\times$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,并浓缩,获得了 Cap-3,步骤 g 的非对映体混合物 (3.1g),为橙色油状物。该粗的反应混合物不用分离直接用于下一步骤。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ 的分析计算值: 366.21; 实测值: 366.3.

[1162] Cap-178, 步骤 h

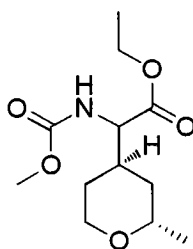
[1163]



[1164] 向 Cap-178, 步骤 g 乙酯的非对映体混合物在 20mL THF 内的溶液中加入 HCl (30mL, 60.0mmol) (2N 水溶液)。将所得混合物在室温搅拌 1 小时。将该混合物用 EtOAc 萃取,并将水层浓缩,获得了 Cap-178, 步骤 h 的 HCl 盐 (1.9g),为橙色油状物。该盐不用进一步纯化直接用于下一步骤。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ 的分析计算值: 202.14; 实测值: 202.1.

[1165] Cap-178, 步骤 i

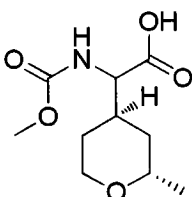
[1166]



[1167] 将 1.9g Cap-178, 步骤 h(HCl 盐)、DiPEA(4.19mL, 24.0mmol) 和 氯甲酸甲酯 (1.24mL, 16.0mmol) 在 20mL CH_2Cl_2 中的溶液在室温搅拌 1 小时。将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 并用水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化(硅胶, 0-20% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-178, 步骤 i(1.1g), 为黄色油状物。[M+Na]⁺ $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$ 的分析计算值: 282.13; 实测值: 282.14。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.16(1H, br. s.), 4.43-4.58(1H, m), 4.17-4.28(2H, m), 3.89-4.03(1H, m), 3.72-3.78(2H, m), 3.67-3.72(3H, m), 2.07-2.19(1H, m), 1.35-1.77(4H, m), 1.30(3H, td, J = 7.09, 2.89Hz), 1.19(3H, d, J = 6.53Hz)。

[1168] Cap-178, 步骤 j

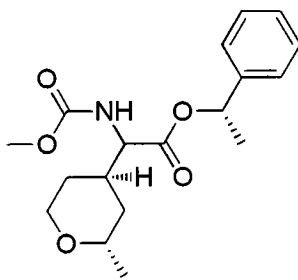
[1169]



[1170] 向 Cap-178, 步骤 i(1.1g, 4.2mmol) 在 5mL THF 和 2mL 水内的混合物中加入 LiOH(6.36mL, 12.7mmol) (2N 水溶液)。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物用 1N HCl 水溶液中和, 并且用 EtOAc(3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-178, 步骤 j(0.8g), 为澄清油状物。LC/MS: [M+H]⁺ $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ 的分析计算值: 232.12; 实测值: 232.1。¹H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.20(1H, d, J = 8.28Hz), 4.54(1H, t, J = 8.16Hz), 3.95-4.10(1H, m), 3.66-3.85(5H, m), 2.15-2.29(1H, m), 1.41-1.85(4H, m), 1.23(3H, dd, J = 6.53, 1.76Hz)。

[1171] Cap-178, 步骤 k

[1172]



[1173] 向 Cap-178, 步骤 j(240mg, 1.04mmol)、(S)-1- 苯基乙醇 (0.141mL, 1.142mmol) 和 EDC(219mg, 1.14mmol) 在 10mL CH_2Cl_2 内的溶液中加入 DMAP(13.95mg, 0.114mmol)。将所得溶液在室温搅拌过夜, 并真空除去溶剂。将残余物置于 EtOAc 中, 用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过色谱法纯化(硅胶, 0-15% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-178, 步骤 k, 为两种非对映体的混合物。将该混合物通过手性 HPLC 分离(CHIRALPAK® AS 柱, 21×250mm, 10um), 用 90% 0.1% 二乙基胺 / 庚烷 -10% EtOH 以 15mL/ 分钟洗脱, 获得了 Cap-178, 步骤 k 立体异构体 1(首先洗脱出来) 和 Cap-178, 步骤 k 立体异构体 2(第二洗脱出来), 为白色固体。未给出异构体的立体化学。Cap-178, 步骤 k 立体异构体 1(130mg): LC/MS: [M+Na]⁺ $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NNaO}_5$ 的分析计算值: 358.16; 实测值: 358.16。¹H NMR(500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.28-7.38(5H, m), 5.94(1H, q, J = 6.71Hz), 5.12(1H, d, J = 9.16Hz), 4.55(1H, t, J

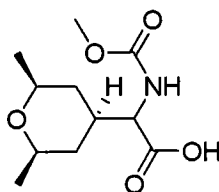
= 9.00Hz), 3.72-3.81 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 1.98-2.08 (1H, m), 1.59 (3H, d, J = 6.71Hz), 1.38-1.47 (2H, m), 1.30 (2H, t, J = 5.34Hz), 0.93 (3H, d, J = 6.41Hz).

[1174] Cap-178, 立体异构体 1

[1175] 向 Cap-178, 步骤 k 立体异构体 1 ((S)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-((2S, 4R)-2-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸) (150mg, 0.447mmol) 在 10mL EtOH 内的溶液中加入 Pd/C (20mg, 0.188mmol), 将该混合物在帕尔摇动器上于 40psi 氢化过夜。然后将该混合物过滤, 并将滤液浓缩, 获得了 Cap-178, 立体异构体 1 (100mg), 为粘性白色固体。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{10}H_{18}NO_5$ 的分析计算值: 232.12; 实测值: 232.1. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.14-5.27 (1H, m), 4.51 (1H, t, J = 8.39Hz), 3.90-4.07 (1H, m), 3.60-3.83 (5H, m), 2.06-2.27 (1H, m), 1.45-1.77 (4H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.41Hz).

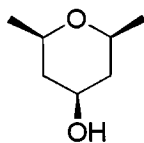
[1176] Cap-179 (对映体 -1&-2)

[1177]



[1178] Cap-179, 步骤 a

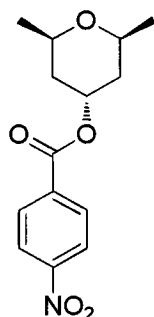
[1179]



[1180] 将 2,6-二甲基-4H-吡喃-4-酮 (10g, 81mmol) 溶解在乙醇 (125mL) 中, 加入 Pd/C (1g, 0.94mmol)。将该混合物在帕尔摇动器中于 H_2 (0.325g, 161mmol) (70psi) 下在室温氢化 12 小时。经由 CELITE® 垫过滤出催化剂, 用乙醇洗涤。将滤液真空浓缩, 将残余物经由 BIOTAGE® 纯化 (2% -25% EtOAc/己烷; 160g 柱)。分离澄清油状物的两个级份。第一个洗脱出来的级份对应于 (2R, 6S)-2,6-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮 (1.8g), 第二个洗脱出来的化合物对应于 Cap-179, 步骤 a (1.8g)。(2R, 6S)-2,6-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮数据: 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.69 (2H, ddd, J = 11.29, 5.95, 2.29Hz), 2.24-2.36 (2H, m), 2.08-2.23 (2H, m), 1.18-1.34 (6H, m); ^{13}C NMR (126MHz, $CDCl_3$) δ ppm 206.96 (1C, br. s.), 72.69 (2C, s), 48.70 (2C, s), 21.72 (2C, s). Cap-179, 步骤 a 数据: 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.69-3.78 (1H, m), 3.36-3.47 (2H, m), 2.10 (1H, br. s.), 1.88 (2H, dd, J = 12.05, 4.73Hz), 1.19 (6H, d, J = 6.10Hz), 1.10 (2H, q, J = 10.70Hz); ^{13}C NMR (126MHz, $CDCl_3$) δ ppm 71.44 (2C, s), 67.92 (1C, s), 42.59 (2C, s), 21.71 (2C, s).

[1181] Cap-179, 步骤 b

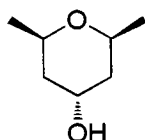
[1182]



[1183] 将 DEAD (2.311mL, 14.59mmol) 滴加到 Cap-179, 步骤 a (0.38g, 2.92mmol)、4-硝基苯甲酸 (2.195g, 13.14mmol) 和 Ph_3P (3.83g, 14.59mmol) 在苯 (25mL) 内的溶液中。检测热释放, 并且将所得琥珀色溶液在室温搅拌 6 小时。减压除去溶剂, 并将残余物经由 BIOTAGE ® 纯化 (0-15% EtOAc/己烷; 80g 柱)。分离出对应于 Cap-179, 步骤 b 的白色固体 (0.77g)。LC/MS: $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ 的分析计算值: 279.11; 实测值: 279.12. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 8.27-8.32 (2H, m), 8.20-8.24 (2H, m), 5.45 (1H, quin, $J = 2.82\text{Hz}$), 3.92 (2H, dqd, $J = 11.90, 6.10, 6.10, 6.10, 1.53\text{Hz}$), 1.91 (2H, dd, $J = 14.80, 2.29\text{Hz}$), 1.57 (3H, dt, $J = 14.65, 3.05\text{Hz}$), 1.22 (6H, d, $J = 6.10\text{Hz}$).

[1184] Cap-179, 步骤 c

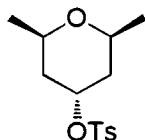
[1185]



[1186] 将 LiOH (0.330g, 13.8mmol) 在水 (8mL) 中的溶液加到 Cap-179, 步骤 b (0.77g, 2.76mmol) 在 THF (30mL) 内的溶液中, 并且将所得混合物在室温搅拌 16 小时。将 THF 减压除去, 并将水层用水 (20mL) 稀释, 用 EtOAc (3 $\times$ 15mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。回收到了含有白色固体的油状残余物。将该混合物用己烷研制, 并将该固体滤出, 获得了对应于 Cap-179, 步骤 c 的澄清油状物 (0.34g). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 4.21 (1H, quin, $J = 2.82\text{Hz}$), 3.87-3.95 (2H, m), 1.72 (1H, br. s.), 1.63 (2H, dd, $J = 14.34, 2.14\text{Hz}$), 1.39-1.47 (2H, m), 1.17 (6H, d, $J = 6.41\text{Hz}$).

[1187] Cap-179, 步骤 d

[1188]

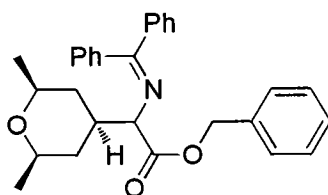


[1189] 在室温, 将对甲苯磺酰氯 (3.98g, 20.89mmol) 加到 Cap-179, 步骤 c (1.36g, 10.5mmol) 和吡啶 (3.38mL, 41.8mmol) 在 CH_2Cl_2 (150mL) 内的溶液中, 并且搅拌 24 小时, 然后浓缩至黄色油状物。将剩余残余物加到吡啶 (20mL) 和水 (30mL) 中, 将所得混合物在室温搅拌 1.5 小时。将该混合物用 Et_2O (75mL) 萃取, 将分离的有机层用 1N HCl 水溶液 (4 $\times$ 50mL) 充分洗涤。然后将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。分离到对应于 Cap-179, 步骤 d 的白色固体 (2.2g)。LC/MS: $[\text{2M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{S}_2$ 的分析计算值: 569.22; 实测值: 569.3. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.80 (2H, d, $J = 8.28\text{Hz}$), 7.35 (2H, d, $J = 8.03\text{Hz}$), 4.89 (1H,

quin, $J = 2.82\text{Hz}$), 3.77-3.88 (2H, m), 2.46 (3H, s), 1.77 (2H, dd, $J = 14.93, 2.89\text{Hz}$), 1.36 (2H, ddd, $J = 14.31, 11.54, 2.76\text{Hz}$), 1.13 (6H, d, $J = 6.27\text{Hz}$).

[1190] Cap-179, 步骤 e

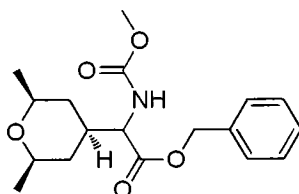
[1191]



[1192] 在室温, 在密封的微波瓶中, 将 LiHMDS (4.30mL, 4.30mmol) 加到 Cap-179, 步骤 d (1.02g, 3.59mmol) 和 2-(二苯基亚甲基氨基) 乙酸苄酯 (1.181g, 3.59mmol) 在甲苯 (25mL) 内的溶液中, 然后将所得混合物在微波照射下于 100℃ 搅拌 5 小时。将该反应用水 (10mL) 处理, 用 EtOAc 萃取, 用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物经由 BIOTAGE® 纯化 (0% -6% EtOAc/ 己烷; 80g 柱), 分离出对应于 Cap-179, 步骤 e 的黄色油状物 (1.2g)。 $[2\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{58}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{NaO}_6$ 的分析计算值: 905.45; 实测值: 905.42。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.64-7.70 (4H, m), 7.29-7.44 (29H, m), 7.06 (4H, dd, $J = 7.65, 1.63\text{Hz}$), 5.18 (2H, d, $J = 2.01\text{Hz}$), 3.89 (2H, d, $J = 6.53\text{Hz}$), 3.79-3.87 (1H, m), 3.46 (5H, dquind, $J = 11.26, 5.87, 5.87, 5.87, 5.87, 1.88\text{Hz}$), 2.47 (2H, s), 2.35-2.46 (2H, m), 1.78 (1H, dd, $J = 14.81, 3.01\text{Hz}$), 1.62-1.65 (1H, m), 1.61 (2H, s), 1.36-1.43 (3H, m), 1.19 (7H, d, $J = 6.27\text{Hz}$), 1.14 (11H, dd, $J = 6.15, 2.89\text{Hz}$), 0.86-0.96 (3H, m).

[1193] Cap-179, 步骤 f (对映体 -1 & 对映体 -2)

[1194]



[1195] 将 Cap-179, 步骤 e (2.08g, 4.71mmol) 溶解在 THF (100mL) 中, 用 2N HCl (9.42mL, 18.84mmol) 处理。将所得澄清溶液在室温搅拌 4 小时, 然后将 THF 减压除去。将剩余水层用己烷 (3×20mL) 萃取, 用 H_2O (20mL) 稀释, 将水相用 1N NaOH 碱化至 $\text{pH} = 10$, 并用 EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。将所得残余物置于 CH_2Cl_2 (100mL) 中, 并加入 DIEA (2.468mL, 14.13mmol) 和氯甲酸甲酯 (0.401mL, 5.18mmol)。将所得溶液在室温搅拌 2 小时。将该反应混合物用水 (10mL) 处理, 将有机层减压除去。然后将水层用 EtOAc (3×10mL) 萃取, 将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将残余物经由 BIOTAGE® 纯化 (10% EtOAc/ 己烷; 25g 柱)。收集到对应于 Cap-179, 步骤 f 的澄清无色油状物 (1.05g)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ 的分析计算值: 336.18; 实测值: 336.3。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.32-7.40 (5H, m), 5.26 (1H, d, $J = 8.24\text{Hz}$), 5.13-5.24 (2H, m), 4.36 (1H, dd, $J = 8.85, 4.88\text{Hz}$), 3.68 (3H, s), 3.32-3.46 (2H, m), 2.02-2.14 (1H, m), 1.52 (1H, d, $J = 12.82\text{Hz}$), 1.32 (1H, d, $J = 12.51\text{Hz}$), 1.11-1.18 (6H, m), 0.89-1.07 (2H, m).

[1196] 开发出手性 SFC 方法以分离外消旋混合物, 使用 12% 甲醇作为改良剂, 在 CHIRALPAK® AD-H 柱上 (30×250mm, 5 μm) (温度 = 35℃, 压力 = 150 巴, 波长 = 210nm, 流

速 = 70mL/ 分钟, 8 分钟, 溶剂 A = CO₂, 溶剂 B = MeOH)。两种分离出的异构体, Cap-179 步骤 f(对映体 -1)(第一个洗脱出来的)和 Cap-179 步骤 f(对映体 -2)(第二个洗脱出来的)表现出与相应的混合物相同的分析数据(见上文)。

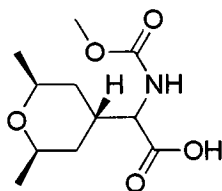
[1197] Cap-179(对映体 -1&-2)

[1198] 在帕尔瓶中, 将 Cap-179 步骤 f(对映体 -1)(0.35g, 1.044mmol) 溶解在 MeOH(50mL) 中, 加入 Pd/C(0.111g, 1.044mmol)。然后将该悬浮液置于帕尔摇动器中, 并将该混合物用 N₂ 冲洗(3×), 置于 40psi H₂(2.104mg, 1.044mmol) 下, 在室温摇动 2 小时。经由 CELITE® 垫过滤出催化剂, 减压除去溶剂, 获得了对应于 Cap-179 对映体 -1 的琥珀色固体(0.25g)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.74(4H, br. s.), 7.35(4H, d, J = 6.10Hz), 3.85(4H, br. s.), 3.53(3H, s), 3.35(2H, ddd, J = 15.95, 9.99, 6.10Hz), 1.97(1H, br. s.), 1.48(2H, t, J = 13.28Hz), 1.06(6H, d, J = 6.10Hz), 0.82-1.00(2H, m)

[1199] 类似地制得了 Cap-179 对映体 -2: ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.50(1H, br. s.), 7.31(1H, br. s.), 3.84(1H, t, J = 7.32Hz), 3.53(3H, s), 3.29-3.41(2H, m), 1.99(1H, s), 1.48(2H, t, J = 14.34Hz), 1.06(6H, d, J = 6.10Hz), 0.95(1H, q, J = 12.21Hz), 0.87(1H, q, J = 11.80Hz)。[注意: 对映体的 ¹H NMR 光谱中的较小差异可能是由于样本浓度不同所致]

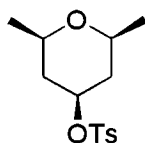
[1200] Cap-180(外消旋混合物)

[1201]



[1202] Cap-180, 步骤 a

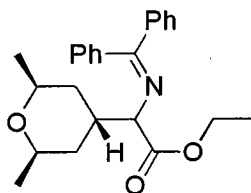
[1203]



[1204] 在室温将对甲苯磺酰氯(4.39g, 23.0mmol) 加到 Cap-179, 步骤 a(1.50g, 11.5mmol) 和吡啶(3.73mL, 46.1mmol) 在 CH₂Cl₂(50mL) 内的溶液中, 并且搅拌 2 天。将该反应应用 CH₂Cl₂ 稀释, 用水洗涤, 然后用 1N HCl 洗涤。将有机层干燥(MgSO₄), 并浓缩至黄色油状物, 将其经由 BIOTAGE® 纯化(5% -20% EtOAc/ 己烷; 40g 柱)。分离到了在真空中会固化并且对应于 Cap-180, 步骤 a 的澄清油状物(2.89g)。LC/MS: [2M+Na]⁺ C₂₈H₄₀NaO₈S₂ 的分析计算值: 591.21; 实测值: 591.3。 ¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80(2H, d, J = 8.24Hz), 7.35(2H, d, J = 7.93Hz), 4.59(1H, tt, J = 11.37, 4.96Hz), 3.36-3.46(2H, m), 2.46(3H, s), 1.91(2H, dd, J = 12.05, 5.04Hz), 1.37(2H, dt, J = 12.67, 11.52Hz), 1.19(6H, d, J = 6.10Hz)。

[1205] Cap-180, 步骤 b

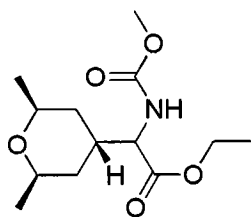
[1206]



[1207] 在室温将 LiHMDS 1N(7.09mL, 7.09mmol) 加到 Cap 180, 步骤 a(1.68g, 5.91mmol) 和 2-(二苯基亚甲基氨基) 乙酸乙酯 (1.579g, 5.91mmol) 在甲苯 (30mL) 内的溶液中, 然后将所得混合物在 85℃ 搅拌 16 小时。将该反应用水 (50mL) 处理, 用 EtOAc 萃取, 用水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 并真空浓缩。将残余物经由 BIOTAGE® 纯化 (0% -15% EtOAc/ 己烷; 40g 柱)。分离到了对应于 Cap-180, 步骤 b 的澄清淡黄色油状物 (外消旋混合物; 0.64g)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ 的分析计算值: 380.22; 实测值: 380.03. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 7.64-7.70 (2H, m), 7.45-7.51 (3H, m), 7.38-7.44 (1H, m), 7.31-7.37 (2H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 4.39 (1H, d, $J = 10.54\text{Hz}$), 4.16-4.26 (2H, m), 3.29-3.39 (1H, m), 2.93-3.03 (1H, m), 2.70 (1H, m, $J = 9.41, 4.14\text{Hz}$), 1.42-1.49 (2H, m), 1.31-1.37 (1H, m), 1.29 (4H, t, $J = 7.15\text{Hz}$), 1.04 (6H, dd, $J = 7.78, 6.27\text{Hz}$).

[1208] Cap-180, 步骤 c

[1209]



[1210] 将 Cap 180, 步骤 b(0.36g, 0.949mmol) 溶解在 THF(10mL) 中, 用 2N HCl(1.897mL, 3.79mmol) 处理。将所得澄清溶液在室温搅拌 20 小时, 将 THF 减压除去。将剩余水层用己烷 (3×20mL) 萃取, 用 H_2O (20mL) 稀释, 将水相用 1N NaOH 碱化至 $\text{pH} = 10$, 并用 EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。将所得残余物置于 CH_2Cl_2 (10.00mL) 中, 并加入 DIEA(0.497mL, 2.85mmol) 和 氯甲酸甲酯 (0.081mL, 1.044mmol)。将所得溶液在室温搅拌 2 小时, 并将该反应混合物用水 (10mL) 处理, 将有机层减压除去。将水层用 EtOAc (3×10mL) 萃取, 将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。收集到对应于 Cap-180, 步骤 c 的琥珀色油状物 (0.21g), 其不用进一步纯化而直接使用。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NO}_5$ 的分析计算值: 273.17; 实测值: 274.06. ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ ppm 5.20 (1H, d, $J = 8.03\text{Hz}$), 4.59 (1H, t, $J = 10.16\text{Hz}$), 4.11-4.27 (3H, m), 3.69-3.82 (2H, m), 3.64 (3H, s), 1.95-2.07 (1H, m), 1.63 (1H, d, $J = 13.80\text{Hz}$), 1.41 (2H, dd, $J = 8.03, 4.02\text{Hz}$), 1.31-1.37 (1H, m), 1.26 (3H, t, $J = 7.15\text{Hz}$), 1.16 (1H, d, $J = 6.27\text{Hz}$), 1.12 (6H, dd, $J = 6.15, 3.89\text{Hz}$).

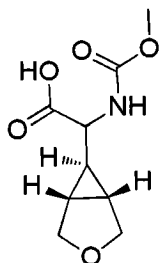
[1211] Cap-180 (外消旋混合物)

[1212] 在 0℃ 将 Cap-180, 步骤 c(0.32g, 1.2mmol) 溶解在 THF(10mL) 中, 并加入在水 (3.33mL) 中的 LiOH(0.056g, 2.342mmol)。将所得溶液在室温搅拌 2 小时。将 THF 减压除去, 把残余物用水 (15mL) 稀释, 用 Et_2O (2×10mL) 限定。然后将水层用 1N HCl 酸化至 $\text{pH} \sim 2$, 用 EtOAc (3×15mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 获得了

Cap-180 (外消旋混合物) (0.2g), 为白色泡沫状物。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{11}H_{20}NO_5$ 的分析计算值: 246.13; 实测值: 246.00. 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.14 (1H, d, $J = 9.03$ Hz), 4.65 (1H, t, $J = 9.91$ Hz), 3.63-3.89 (5H, m), 1.99-2.13 (1H, m), 1.56-1.73 (2H, m), 1.48-1.55 (1H, m), 1.35-1.48 (1H, m), 1.27 (1H, br. s.), 1.17 (6H, d, $J = 6.02$ Hz).

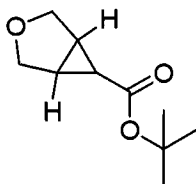
[1213]

Cap-181



[1214] Cap-181, 步骤 a

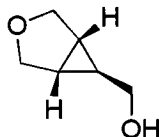
[1215]



[1216] 用注射器泵经由 5 小时将重氮基乙酸叔丁酯 (1.832mL, 13.22mmol) 在 50mL CH_2Cl_2 中的溶液滴加到 2,5-二氢呋喃 (9.76mL, 132mmol)、乙酸铯 (II) 二聚物 (0.058g, 0.132mmol) 在 40mL CH_2Cl_2 内的混合物中。然后将所得混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂。通过色谱法纯化残余物 (硅胶, 0% -15% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-181 步骤 a (反式异构体) (720mg) 和 Cap-181, 步骤 a (顺式-异构体) (360mg), 为澄清油状物。Cap-181 步骤 a (反式-异构体): 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.88 (2H, d, $J = 8.55$ Hz), 3.70 (2H, d, $J = 8.55$ Hz), 2.03-2.07 (2H, m), 1.47 (1H, t, $J = 3.20$ Hz), 1.41 (9H, s); Cap-1, 步骤 a (顺式-异构体): 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.06 (2H, d, $J = 8.53$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 8.03$ Hz), 1.81-1.86 (2H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 1.43-1.47 (9H, m).

[1217] Cap-181, 步骤 b

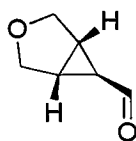
[1218]



[1219] 在 $-10^\circ C$ 用 1 小时向 (Cap-181, 步骤 a (反式异构体)) (700mg, 3.80mmol) 在 15mL 乙醚内的溶液中滴加 $LiAlH_4$ (7.60mL, 7.60mmol) (1M 在 THF 中的溶液)。将所得混合物在 $-10^\circ C$ 搅拌 1 小时, 然后在室温搅拌 1 小时。将该混合物冷却至 $-5^\circ C$ 。滴加 10mL Rochelle's 盐 (酒石酸钾钠) 水溶液以中止该反应。将该混合物在室温搅拌 30 分钟, 然后用 EtOAc 萃取 (3 $\times$)。将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-181, 步骤 b (380mg), 为浅黄色油状物。该产物不用纯化直接用于下一步骤。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.85 (2H, d, $J = 8.28$ Hz), 3.68 (2H, d, $J = 8.53$ Hz), 3.45-3.55 (2H, m), 1.50-1.56 (2H, m), 1.02-1.11 (1H, m).

[1220] Cap-181, 步骤 c

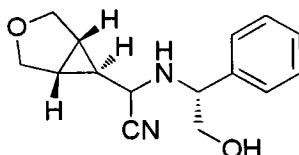
[1221]



[1222] 在 -78°C 向 DMSO (4.82 mL, 67.9 mmol) 在 CH_2Cl_2 (70 mL) 内的溶液中滴加草酰氯 (3.14 mL, 35.8 mmol)。将所得混合物在 -78°C 搅拌 15 分钟。加入 Cap-181, 步骤 b (3.10 g, 27.2 mmol) 在 35 mL CH_2Cl_2 中的溶液, 并将该混合物在 -78°C 搅拌 1 小时。然后滴加 Et_3N (18.93 mL, 136 mmol)。30 分钟后, 移去冷却浴, 将该反应用冷的 20% K_2HPO_4 水溶液 (10 mL) 和水处理。将该混合物在室温搅拌 15 分钟, 然后用 Et_2O 稀释。分离各层。将水层用 Et_2O (2 $\times$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤。用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。通过快速色谱纯化残余物 (硅胶, 100% CH_2Cl_2), 获得了 Cap-181, 步骤 c (2.71 g), 为浅黄色油状物。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 9.41 (1H, d, $J = 4.27\text{ Hz}$), 3.96 (2H, d, $J = 8.85\text{ Hz}$), 3.80 (2H, d, $J = 8.55\text{ Hz}$), 2.27–2.33 (2H, m), 1.93 (1H, m)。

[1223] Cap-181, 步骤 d

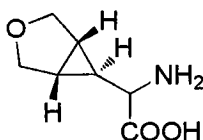
[1224]



[1225] 在 0°C 向 Cap-181, 步骤 c (2.7 g, 24.08 mmol) 在 50 mL 水内的混合物中加入亚硫酸氢钠 (2.506 g, 24.08 mmol) 和 KCN (1.631 g, 25.04 mmol), 然后加入 (R)-2-氨基-2-苯基乙醇 (3.30 g, 24.08 mmol) 在 18 mL MeOH 中的溶液。将所得混合物在室温搅拌 2 小时, 然后加热回流过夜。将该混合物冷却至室温。加入 100 mL EtOAc。混合 15 分钟后, 分离各层。将水层用 EtOAc (2 $\times$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将粗的非对映体混合物通过反相 HPLC 纯化 (柱: WaterSunfire 30 $\times$ 150 mm, 乙腈/水/ NH_4OAc), 获得了 Cap-181, 步骤 d 的两种非对映体。每一异构体的绝对立体化学没有确定。非对映体 1 (较晚洗脱出的级份) (570 mg): LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 259.14; 实测值: 259.2。

[1226] Cap-181, 步骤 e

[1227]



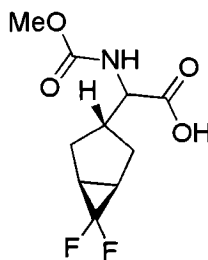
[1228] 在 0°C 向 Cap-181, 步骤 d (非对映体 1) (570 mg, 2.207 mmol) 在 20 mL CH_2Cl_2 和 20 mL MeOH 内的溶液中加入四乙酸铅 (1174 mg, 2.65 mmol)。将所得有机混合物在 0°C 搅拌 10 分钟。然后将水 (20 mL) 加到该混合物中, 并将该混合物过滤 (CELITE®)。将滤液浓缩, 用 25 mL 6N HCl 水溶液稀释。将所得混合物回流 4 小时。将该混合物过滤, 用 CH_2Cl_2 洗涤。将水层浓缩, 获得了 Cap-181, 步骤 e (HCl 盐)。该粗产物不用进一步纯化而直接用于下一步骤。 ^1H NMR (500 MHz, MeOD) δ ppm 3.87–3.91 (2H, m), 3.73 (2H, dd, $J = 8.70, 2.90\text{ Hz}$), 3.55 (1H, d, $J = 10.07\text{ Hz}$), 2.02–2.07 (1H, m), 1.94–1.99 (1H, m), 1.03–1.10 (1H, m)。

[1229] Cap-181

[1230] 向上面 Cap-181, 步骤 e 粗产物在 1N NaOH 水溶液 (10mL) 内的混合物中加入碳酸氢钠 (371mg, 4.42mmol)。然后滴加氯甲酸甲酯 (0.342mL, 4.42mmol), 并将所得混合物在室温搅拌 3 小时。将该混合物用 1N HCl 水溶液中和, 用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-181 (100mg, 两个步骤的收率为 21%), 为浅黄色油状物。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_5$ 的分析计算值: 216.09; 实测值: 216.1. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 5.29 (1H, br. s.), 3.53-4.02 (8H, m), 1.66-1.92 (2H, m), 1.08 (1H, br. s.).

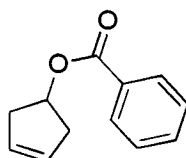
[1231] Cap-182 (外消旋混合物)

[1232]



[1233] Cap-182 步骤 a

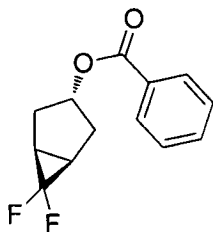
[1234]



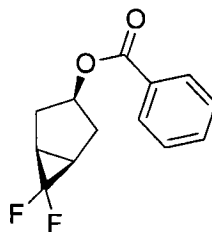
[1235] 将环戊-3-烯醇 (5g, 59.4mmol) 和 Et_3N (9.94mL, 71.3mmol) 在 50mL CH_2Cl_2 中的溶液于室温搅拌 15 分钟。然后滴加苯甲酰氯 (8.28mL, 71.3mmol), 并将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用水洗涤, 将有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。通过快速色谱纯化残余物 (硅胶, EtOAc/己烷 0-10%), 获得了 Cap-182, 步骤 a (9.25g), 为澄清油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 8.01-8.07 (2H, m), 7.55 (1H, t, $J = 7.40\text{Hz}$), 7.43 (2H, t, $J = 7.65\text{Hz}$), 5.79 (2H, s), 5.64 (1H, tt, $J = 6.93, 2.60\text{Hz}$), 2.87 (2H, dd, $J = 16.56, 6.78\text{Hz}$), 2.52-2.63 (2H, m).

[1236] Cap-182, 步骤 b

[1237]



异构体1



异构体2

[1238] 向具有磁性搅拌棒的圆底烧瓶中加入氟化钠 (5.02mg, 0.120mmol) 和 Cap-182, 步骤 a (2.25g, 11.95mmol)。将该烧瓶加热至 100°C , 通过注射器泵经由 5 小时缓慢地加入 2, 2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸三甲基甲硅烷基酯 (5.89mL, 29.9mmol), 在 100°C 加热过夜。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 用水、饱和 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。

将粗产物通过快速色谱纯化(硅胶,0-5% EtOAc/己烷),获得了 Cap-182,步骤 b(异构体 1)(750mg) 和 Cap-182,步骤 b(异构体 2)(480mg),为澄清油状物。通过 NOE 实验确定相对立体化学。Cap-182,步骤 b(异构体 1):LC/MS:[M+H]⁺ C₁₃H₁₃F₂O₂ 的分析计算值:239.09;实测值:239.2。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm 7.99-8.04(2H,m),7.56(1H,t,J=7.32Hz),7.43(2H,t,J=7.63Hz),5.25-5.33(1H,m),2.50(2H,dd,J=14.04,6.71Hz),2.14-2.22(2H,m),2.08-2.14(2H,m)。Cap-182,步骤 b(异构体 2):LC/MS:[M+H]⁺ C₁₃H₁₃F₂O₂ 的分析计算值:239.09;实测值:239.2。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ ppm 7.98-8.08(2H,m),7.53-7.59(1H,m),7.41-7.48(2H,m),5.53-5.62(1H,m),2.59-2.70(2H,m),2.01-2.11(4H,m)。

[1239] Cap-182,步骤 c

[1240]



[1241] 向 Cap-182,步骤 b(异构体 2)(480mg,2.015mmol) 在 4mL MeOH 内的溶液中加入 KOH(4mL,2.015mmol)(10%水溶液)。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物用 CH₂Cl₂(3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥,并浓缩,获得了 Cap-182,步骤 c(220mg),为浅黄色固体。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm 4.41-4.54(1H,m),2.38-2.50(2H,m),1.89-1.99(2H,m),1.81(2H,dd,J=14.50,5.04Hz)。

[1242] Cap-182,步骤 d

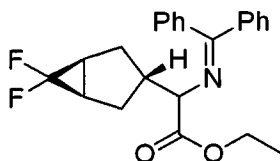
[1243]



[1244] 将对甲苯磺酰氯(625mg,3.28mmol) 加到 Cap-182,步骤 c(220mg,1.640mmol) 和吡啶(0.531mL,6.56mmol) 在 7mL CH₂Cl₂ 内的溶液中。将该混合物在室温搅拌过夜,然后用 CH₂Cl₂ 稀释,用水和 1N HCl 水溶液洗涤。将有机层干燥(MgSO₄) 并浓缩。通过快速色谱纯化残余物(硅胶,0-15% EtOAc/己烷),获得了 Cap-182,步骤 d(325mg),为澄清油状物。LC/MS:[M+Na]⁺ C₁₃H₁₄F₂NaO₃S 的分析计算值:311.05;实测值:311.2。¹H NMR(500MHz,CDCl₃) δ ppm 7.76(2H,d,J=8.24Hz),7.34(2H,d,J=8.24Hz),4.99-5.08(1H,m),2.45(3H,s),2.31-2.41(2H,m),1.84-1.94(4H,m)。

[1245] Cap-182,步骤 e(外消旋混合物)

[1246]

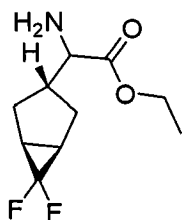


[1247] 向微波管中加入在 2mL 甲苯中的 N-(二苯基亚甲基)甘氨酸乙酯(241mg,0.902mmol) 和 Cap-182,步骤 d(260mg,0.902mmol)。将该管密封,在氮气下滴加

LiHMDS(1.082mL 1N 在 THF 中的溶液, 1.082mmol)。将所得深棕色溶液在微波中于 100℃ 加热 5 小时。然后将该混合物用水处理, 用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层用水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0-5% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-182, 步骤 e 的外消旋混合物 (240mg), 为浅黄色油状物。该混合物不用分离直接用于下一步骤。LC/MS: 的分析计算值 $[M+H]^+$ C₂₃H₂₄F₂NO₂ 384. 18, 实测值: 384. 35. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 7. 63-7. 70 (2H, m), 7. 43-7. 51 (3H, m), 7. 38-7. 43 (1H, m), 7. 31-7. 38 (2H, m), 7. 13-7. 22 (2H, m), 4. 13-4. 22 (2H, m), 3. 95 (1H, d, J = 6. 41Hz), 2. 67-2. 79 (1H, m), 2. 07-2. 16 (1H, m), 1. 97-2. 07 (2H, m), 1. 90 (2H, m), 1. 65-1. 76 (1H, m), 1. 25 (3H, t, J = 7. 17Hz).

[1248] Cap-182, 步骤 f (外消旋混合物)

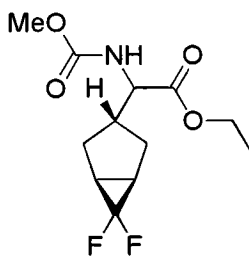
[1249]



[1250] 向 Cap-182, 步骤 e (240mg, 0. 626mmol) 在 4mL THF 内的溶液中加入 HCl (1mL, 2. 0mmol) (2N 水溶液)。将所得混合物在室温搅拌 2 小时。然后将该混合物用 EtOAc 洗涤, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和, 然后用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-182, 步骤 f (120mg), 为澄清油状物。LC/MS: $[M+H]^+$ C₁₀H₁₆F₂NO₂ 的分析计算值: 220. 11; 实测值: 220. 26. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 4. 14-4. 25 (2H, m), 3. 26 (1H, d, J = 6. 71Hz), 2. 22-2. 35 (1H, m), 1. 90-2. 11 (5H, m), 1. 79-1. 90 (1H, m), 1. 22-1. 34 (3H, m).

[1251] Cap-182, 步骤 g (外消旋混合物)

[1252]



[1253] 向 Cap-182, 步骤 f (120mg, 0. 547mmol) 在 2mL CH₂Cl₂ 内的溶液中加入氯甲酸甲酯 (0. 085mL, 1. 095mmol)。将所得混合物在室温搅拌 1 小时。将该混合物用 CH₂Cl₂ 稀释, 并用水洗涤。将有机层用 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-182, 步骤 g (150mg), 为白色固体。LC/MS: $[M+H]^+$ C₁₂H₁₈F₂NO₄ 的分析计算值: 278. 12; 实测值: 278. 2. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 5. 23 (1H, d, J = 8. 24Hz), 4. 29 (1H, t, J = 7. 48Hz), 4. 15-4. 23 (2H, m), 3. 68 (3H, s), 2. 37 (1H, br. s.), 2. 02-2. 10 (1H, m), 1. 85-2. 00 (4H, m), 1. 75-1. 84 (1H, m), 1. 27 (3H, t, J = 7. 02Hz).

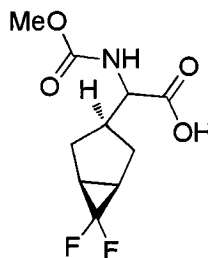
[1254] Cap-182 (外消旋混合物)

[1255] 向 Cap-182, 步骤 g (150mg, 0. 541mmol) 在 2mL THF 和 1mL 水内的混合物中加入 LiOH (0. 811mL, 1. 623mmol) (2N 水溶液)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用

1N HCl 水溶液中中和,用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥,并浓缩,获得了 Cap-182 (133mg),为白色固体。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_4$ 的分析计算值:250.09;实测值:250.13. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 5.18–5.36 (1H, m), 4.28–4.44 (1H, m), 3.70 (3H, s), 2.37–2.56 (1H, m), 1.74–2.31 (6H, m).

[1256] Cap-183 (外消旋混合物)

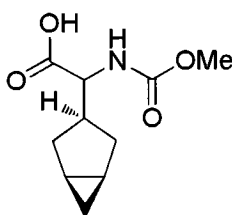
[1257]



[1258] Cap-183 是按照制备 Cap-182 所述方法由 Cap-182, 步骤 b (异构体 1) 合成的。 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_4$ 的分析计算值:250.09, 实测值:249.86. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 5.15 (1H, d, $J = 8.24\text{Hz}$), 4.32 (1H, t, $J = 7.48\text{Hz}$), 3.69 (3H, s), 2.83–2.99 (1H, m), 1.96–2.26 (4H, m), 1.70 (1H, t, $J = 11.75\text{Hz}$), 1.59 (1H, t, $J = 12.05\text{Hz}$).

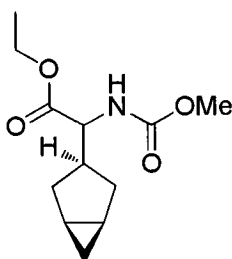
[1259] Cap-184 (外消旋混合物)

[1260]



[1261] Cap-184, 步骤 a

[1262]



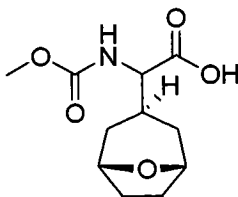
[1263] 将 2-氨基-2-((1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-基)乙酸乙酯(由市售(1R,3r,5S)-二环[3.1.0]己烷-3-醇通过采用制备 Cap-182 所述相同方法制得的;350mg, 1.910mmol)、DiPEA (0.667mL, 3.82mmol)、氯甲酸甲酯 (0.296mL, 3.82mmol) 在 5mL CH_2Cl_2 中的混合物于室温搅拌 1 小时。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释,并用水洗涤。将有机层用 MgSO_4 干燥,并浓缩,获得了 Cap-184 步骤 a (461mg),为黄色油状物。LC/MS: 的分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NO}_4$ 242.14;实测值:242.2. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 5.04 (1H, d, $J = 7.63\text{Hz}$), 4.09–4.20 (2H, m), 4.05 (1H, t, $J = 8.39\text{Hz}$), 3.63 (3H, s), 2.55–2.70 (1H, m), 1.96–2.09 (2H, m), 1.37–1.60 (4H, m), 1.24 (3H, t, $J = 7.17\text{Hz}$), 0.66–0.76 (1H, m), -0.03–0.06 (1H, m).

[1264] Cap-184 (外消旋混合物)

[1265] 向乙酯 Cap-184, 步骤 a (461mg, 1.911mmol) 在 5mL THF 和 2mL 水内的混合物中加入 LiOH (2.87mL, 5.73mmol) (2N 水溶液)。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物用 1N HCl 水溶液中和, 用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-184 (350mg), 为澄清油状物。LC/MS: [2M+Na]⁺ C₂₀H₃₀N₂NaO₈ 的分析计算值: 449.19; 实测值: 449.3. ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 5.07 (1H, d, J = 8.85Hz), 4.13 (1H, t, J = 8.24Hz), 3.68 (3H, s), 2.64-2.79 (1H, m), 2.04-2.21 (2H, m), 1.23-1.49 (4H, m), 0.71-0.81 (1H, m), 0.03-0.12 (1H, m).

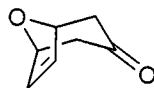
[1266] Cap-185 (对映体 -1&-2)

[1267]



[1268] Cap-185, 步骤 a

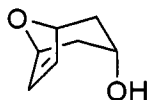
[1269]



[1270] 在黑暗条件下, 向呋喃 (1.075mL, 14.69mmol) 和 锌 (1.585g, 24.24mmol) 在 1mL THF 内的混合物中经由 1 小时滴加在 4mL THF 中的 1,1,3,3-四溴丙-2-酮 (8.23g, 22.03mmol) 和 硼酸三乙酯 (5.25mL, 30.8mmol)。将所得混合物在室温于黑暗条件下搅拌 17 小时。将所得深棕色混合物冷却至 -15℃, 加入 6mL 水。将该混合物温热至 0℃, 并在室温搅拌 30 分钟。然后将该混合物过滤, 并用乙醚洗涤。将滤液用水稀释, 用乙醚 (3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了深棕色油状物。将该深棕色油状物溶解在 6mL MeOH 中, 将溶液滴加到 锌、(4.99g, 76mmol)、氯化铜 (I) (0.756g, 7.64mmol) 和 氯化铵 (5.4g, 101mmol) 在 20mL MeOH 内的混合物中。滴加期间把该反应温度保持在低于 15℃。然后将该混合物在室温搅拌 20 小时, 过滤, 并且将滤液用水稀释, 用 CH₂Cl₂ (3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0-14% EtOAc/己烷), 获得了 Cap-185, 步骤 a, 为白色固体 (1.0g), 为白色固体, 其很快变为黄色。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 6.24 (2H, s), 5.01 (2H, d, J = 4.88Hz), 2.73 (2H, dd, J = 16.94, 5.04Hz), 2.31 (2H, d, J = 16.79Hz).

[1271] Cap-185, 步骤 b

[1272]

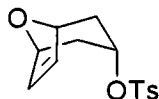


[1273] 在 -78℃ 向 Cap-185, 步骤 a (240mg, 1.933mmol) 在 2mL THF 内的溶液中经由 100 分钟滴加 L-selectride (3.87mL, 3.87mmol) (1M 在 THF 中的溶液)。将所得混合物在 -78℃ 搅拌 1 小时, 然后在室温搅拌过夜。将该混合物冷却至 0℃, 加入 4mL 20% NaOH 水溶液, 然后滴加 2mL H₂O₂ (30% 水溶液)。将所得混合物搅拌 1 小时, 然后用 6N HCl (~5mL) 中和。将水层用 NaCl 饱和, 用 CH₂Cl₂ (3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将粗产

物通过快速色谱纯化(硅胶,0-40% EtOAc/己烷),获得了 Cap-185,步骤 b(180mg),为澄清油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.49(2H, s), 4.76(2H, d, J = 4.27Hz), 3.99(1H, t, J = 5.77Hz), 2.29(2H, ddd, J = 15.18, 5.65, 4.02Hz), 1.70-1.78(2H, m).

[1274] Cap-185, 步骤 c

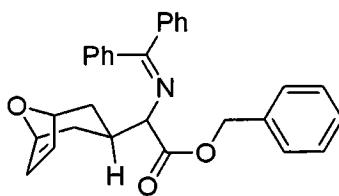
[1275]



[1276] 将对甲苯磺酰氯(544mg, 2.85mmol) 加到 Cap-185, 步骤 b(180mg, 1.427mmol) 和吡啶(0.462mL, 5.71mmol) 在 5mL CH₂Cl₂(5mL) 内的溶液中, 将该混合物在室温搅拌 2 天。将该反应用 CH₂Cl₂ 稀释, 用 1N HCl 洗涤。将水层用 CH₂Cl₂(2×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化(硅胶, 0-15% EtOAc/己烷), 获得了 Cap-185, 步骤 c(210mg), 为白色固体。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ ppm 7.73(2H, d, J = 8.24Hz), 7.32(2H, d, J = 8.24Hz), 6.25(2H, s), 4.76(1H, t, J = 5.65Hz), 4.64(2H, d, J = 3.66Hz), 2.44(3H, s), 2.18(2H, td, J = 10.07, 5.49Hz), 1.71(2H, d, J = 15.56Hz).

[1277] Cap-185, 步骤 d

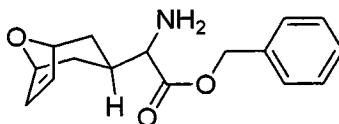
[1278]



[1279] 向微波管中加入在 5mL 甲苯中的 2-(二苯基亚甲基氨基)乙酸苄酯(1.5g, 4.57mmol) 和 Cap-185, 步骤 c(1.28g, 4.57mmol)。将该管密封, 在氮气下滴加 LiHMDS(5.5mL, 5.5mmol)(1N 在甲苯中的溶液)滴加。将所得深棕色溶液在微波中于 100℃ 加热 5 小时。然后向该混合物中加入水和 EtOAc。分离各层, 将水相用 EtOAc(2×) 萃取。将合并的有机层浓缩, 获得了 Cap-185, 步骤 d, 为外消旋混合物。该粗的混合物不用纯化或分离而直接用于下一步骤。LC/MS:[M+H]⁺ C₂₉H₂₈NO₃ 的分析计算值:438.21;实测值:438.4.

[1280] Cap-185, 步骤 e

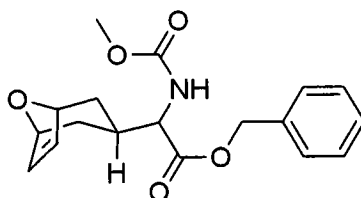
[1281]



[1282] 向 Cap-185, 步骤 d 的外消旋混合物在 30mL THF 内的溶液中加入 HCl(20mL)(2N 水溶液)。将所得混合物在室温搅拌 2 小时。TLC 表明反应完全后, 分离两层。将水层用 EtOAc 洗涤, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液中和, 然后用 EtOAc 萃取(3×)。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-185, 步骤 e。LC/MS:[M+H]⁺ C₁₆H₂₀NO₃ 的分析计算值:274.14;实测值:274.12.

[1283] Cap-185, 步骤 f

[1284]



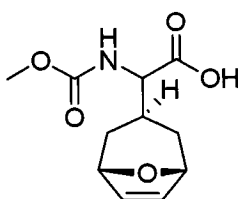
[1285] 将 Cap-185, 步骤 e 粗产物, DiPEA (1.24mL, 7.1mmol) 和 氯甲酸甲酯 (0.55mL, 7.1mmol) 在 5mL CH_2Cl_2 中的溶液于室温搅拌 1 小时。然后将该混合物用 CH_2Cl_2 稀释, 并用水洗涤。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0-40% EtOAc/己烷), 获得了 700mg 外消旋混合物。然后将该混合物通过手性 HPLC 纯化 (CHIRALPAK® AD-H 柱, 30×250mm, 5μm), 用 88% CO_2 -12% EtOH 以 70mL/分钟洗脱, 获得了 Cap-1, 步骤 f 的 240mg 对映体 -1 和 310mg 对映体 -2, 为白色固。对映体 -1 : LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 的分析计算值 : 332.15 ; 实测值 : 332.3. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.30-7.40 (5H, m), 6.03-6.16 (2H, m), 5.09-5.26 (3H, m), 4.65-4.74 (2H, m), 4.33 (1H, dd, $J = 9.16, 4.88\text{Hz}$), 3.67 (3H, s), 2.27-2.38 (1H, m), 1.61-1.69 (1H, m), 1.45-1.56 (1H, m), 1.34 (1H, dd, $J = 13.43, 5.19\text{Hz}$), 1.07 (1H, dd, $J = 13.12, 5.19\text{Hz}$). 对映体 -2 : LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 的分析计算值 : 332.15 ; 实测值 : 332.06.

[1286] Cap-185 (对映体 -1&-2)

[1287] 在氮气覆盖下, 向含有 Cap-185, 步骤 f (对映体 -2) (300mg, 0.905mmol) 在 10mL MeOH 中的溶液的氢化瓶中加入 Pd/C (15mg, 0.141mmol)。将该混合物在帕尔摇动器上于 40psi 氢化 3 小时。然后将该混合物过滤, 并将滤液浓缩, 获得了 Cap-185 (对映体 -2) (200mg), 为白色固体。LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ 的分析计算值 : 244.12 ; 实测值 : 244.2. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 5.33 (1H, br. s.), 4.46 (2H, d), 4.28 (1H, br. s.), 3.68 (3H, s), 2.35 (1H, br. s.), 1.91-2.03 (2H, m), 1.56-1.80 (4H, m), 1.36-1.55 (2H, m). [注 释 : Cap-185 (对映体 -1) 能够以类似方式获得]

[1288]

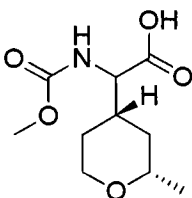
Cap-186



[1289] 向酯 Cap-185, 步骤 f (对映体 -2) (150mg, 0.453mmol) 在 4mL MeOH 内的溶液中加入 NaOH (4mL 1N 水溶液, 4.00mmol)。将所得混合物在室温搅拌 3 小时。然后真空除去甲醇, 并将残余物用 1N HCl 溶液中和, 用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得了含有一些苄基醇的 Cap-186 (粘性白色固体 ; 115mg). LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}_5$ 的分析计算值 : 242.10 ; 实测值 : 242.1. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 6.10-6.19 (2H, m), 5.36 (1H, d, $J = 8.85\text{Hz}$), 4.75-4.84 (2H, m), 4.28 (1H, dd, $J = 8.55, 4.58\text{Hz}$), 3.68 (3H, s), 2.33-2.45 (1H, m), 1.60-1.72 (2H, m), 1.30-1.48 (2H, m).

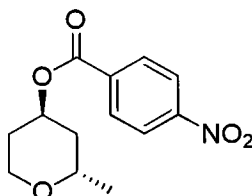
[1290] Cap-187

[1291]



[1292] Cap 187, 步骤 a

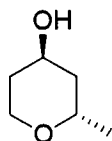
[1293]



[1294] 向 Cap-178, 步骤 e (2.2g, 18.94mmol)、PPh₃ (24.84g, 95mmol) 和 4-硝基苯甲酸 (14.24g, 85mmol) 在 30mL 苯内的溶液中滴加 DEAD (42.9mL, 95mmol)。将所得浅橙色溶液在室温搅拌过夜。然后真空除去溶剂, 并且通过快速色谱纯化残余物 (硅胶, 0-15% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap 187, 步骤 a (2.3g), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 8.27-8.34 (2H, m), 8.20-8.26 (2H, m), 5.45 (1H, t, J = 2.90Hz), 3.83-3.96 (3H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 1.80-1.88 (1H, m), 1.61-1.70 (1H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.10Hz)。

[1295] Cap 187, 步骤 b

[1296]



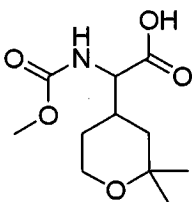
[1297] 向 Cap 187, 步骤 a (2.3g, 8.67mmol) 在 10mL MeOH 内的溶液中加入甲醇钠 (2.372mL, 8.67mmol) (25% 在甲醇中的溶液)。将所得混合物在室温搅拌 3 小时。加入水, 并将该混合物用 EtOAc (5×) 萃取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0-15% EtOAc/ 己烷, 然后 15-50% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap 187, 步骤 b (0.85g), 为澄清油状物。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm 4.19-4.23 (1H, m), 3.82-3.91 (2H, m), 3.73-3.79 (1H, m), 1.79-1.88 (1H, m), 1.62-1.68 (1H, m), 1.46-1.58 (2H, m), 1.14 (3H, d, J = 6.10Hz)。

[1298] Cap 187

[1299] Cap-187 的单独对映体是按照制备 Cap-178 所述方法, 由 Cap 187, 步骤 b 合成的。LC/MS: [M+H]⁺ C₁₀H₁₈NO₅ 的分析计算值: 232.12; 实测值: 232.1。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 5.26 (1H, d, J = 7.78Hz), 4.32-4.43 (1H, m), 4.07 (1H, dd, J = 11.54, 3.51Hz), 3.72 (3H, s), 3.39-3.50 (2H, m), 2.08-2.23 (1H, m), 1.54-1.68 (1H, m), 1.38-1.52 (1H, m), 1.11-1.32 (5H, m)。

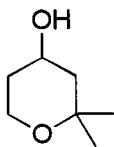
[1300] Cap 188 (四个立体异构体)

[1301]



[1302] Cap 188, 步骤 a

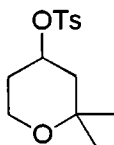
[1303]



[1304] 向 2,2-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮 (2g, 15.60mmol) 在 50mL MeOH 内的溶液中缓慢地加入硼氢化钠 (0.649g, 17.16mmol)。将所得混合物在室温搅拌 3 小时。然后向该混合物中加入 1N HCl 水溶液直至其进入酸性 pH 范围, 然后用 EtOAc 萃取 (3×)。将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap 188, 步骤 a (1.9g), 为澄清油状物。该产物不用纯化直接用于下一步骤。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.91-4.02 (1H, m), 3.79-3.86 (1H, m), 3.63 (1H, td, $J = 12.05, 2.51$ Hz), 1.82-1.93 (2H, m), 1.40-1.53 (1H, m), 1.29-1.38 (1H, m), 1.27 (3H, s), 1.20 (3H, s)。

[1305] Cap 188.1 & Cap 188.2, 步骤 b

[1306]



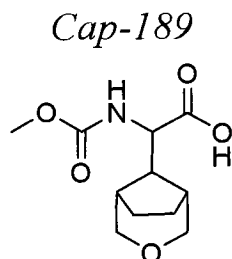
[1307] 将对甲苯磺酰氯 (5.56g, 29.2mmol) 加到 Cap 188, 步骤 a (1.9g, 14.59mmol) 和吡啶 (4.72mL, 58.4mmol) 在 100mL CH_2Cl_2 内的溶液中。将所得混合物在室温搅拌 3 天。向该反应加入 10mL 水, 并将该混合物在室温再搅拌 1 小时。分离两层, 并且将有机相用水和 1N HCl 水溶液洗涤。将有机相用 $MgSO_4$ 干燥, 并浓缩, 获得了将两种对映体的混合物, 为浅黄色固体。然后将该混合物通过手性 HPLC 分离 (CHIRALPAK[®] AD 柱, 21×250mm, 10 μ m), 用 92% 0.1% 二乙基胺 / 庚烷-8% EtOH 以 15mL/分钟洗脱, 获得了 Cap-188.1, 步骤 b (1.0g) 和 Cap-188.2, 步骤 b (1.0g)。两种对映体的绝对立体化学没有确定。Cap-188.1, 步骤 b: LC/MS: $[2M+Na]^+$ $C_{28}H_{40}NaO_8S_2$ 的分析计算值: 591.21; 实测值: 591.3。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.79 (2H, d, $J = 8.24$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.24$ Hz), 4.72-4.81 (1H, m), 3.78 (1H, dt, $J = 12.44, 4.16$ Hz), 3.53-3.61 (1H, m), 2.45 (3H, s), 1.75-1.86 (2H, m), 1.61-1.71 (1H, m), 1.52-1.60 (1H, m), 1.22 (3H, s), 1.14 (3H, s)。Cap-188.2, 步骤 b: LC/MS: $[2M+Na]^+$ $C_{28}H_{40}NaO_8S_2$ 的分析计算值: 591.21; 实测值: 591.3;

[1308] Cap-188

[1309] Cap-188 的四种立体异构体能够由 Cap-188.1, 步骤 b 和 Cap-188.2, 步骤 b, 根据制备 Cap-178 所述方法来合成。Cap-188 (立体异构体-1): LC/MS: $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{19}NNaO_5$ 的分析计算值: 268.12; 实测值: 268.23。 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.32 (1H, d, $J = 8.55$ Hz), 4.26-4.35 (1H, m), 3.57-3.82 (5H, m), 2.11-2.34 (1H, m), 1.25-1.58 (4H, m), 1.21 (6H, d,

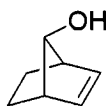
$J = 6.10\text{Hz}$). Cap-188 (立体异构体 -2) :LC/MS : $[M+H]^+$ $C_{11}H_{20}NO_5$ 的分析计算值 :246.13 ; 实测值 :246.1. ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 5.25 (1H, d, $J = 8.55\text{Hz}$), 4.33 (1H, dd, $J = 8.39, 5.04\text{Hz}$), 3.80 (1H, dd, $J = 11.90, 3.97\text{Hz}$), 3.62-3.76 (4H, m), 2.20-2.32 (1H, m), 1.52-1.63 (1H, m), 1.27-1.49 (3H, m), 1.22 (6H, d, $J = 14.04\text{Hz}$).

[1310]



[1311] Cap-189, 步骤 a

[1312]



[1313] 向苯基溴化镁 (113mL, 340mmol) (3M 的乙醚溶液) 在 100mL 乙醚内的溶液中滴加在 50mL 乙醚中的外-2,3-环氧降莰烷 (25g, 227mmol)。初始放热后, 将该混合物加热回流过夜。然后将该反应冷却至室温, 小心地用水 ($\sim 10\text{mL}$) 处理。将该混合物用乙醚稀释, 用 3N HCl 水溶液 ($\sim 160\text{mL}$) 洗涤。将水层用乙醚 (2 $\times$) 萃取, 将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0-18% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-189, 步骤 a (11g). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 6.03-6.11 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J = 11.29\text{Hz}$), 2.72-2.81 (2H, m), 1.98 (1H, d, $J = 11.29\text{Hz}$), 1.67-1.76 (2H, m), 0.90-0.97 (2H, m).

[1314] Cap-189, 步骤 b

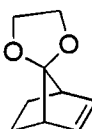
[1315]



[1316] 在 -78°C 向草酰氯 (59.9mL, 120mmol) 在 200mL CH_2Cl_2 内的溶液中加入在 100mL CH_2Cl_2 中的 DMSO (17.01mL, 240mmol)。将该混合物搅拌 10 分钟, 加入在 150mL CH_2Cl_2 中的 Cap-189, 步骤 a (11g, 100mmol), 然后加入在 30mL CH_2Cl_2 的 Et_3N (72.4mL, 519mmol)。将该混合物在 -78°C 搅拌 30 分钟, 然后温热至室温。加入水 (150mL), 并将该混合物在室温搅拌 30 分钟。然后分离两层, 并将水层用 CH_2Cl_2 (2 $\times$) 萃取。将有机层合并, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0-5% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-189, 步骤 b (5.3g), 为浅黄色油状物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 6.50-6.55 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 1.17-1.23 (2H, m).

[1317] Cap-189, 步骤 c

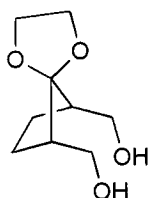
[1318]



[1319] 将 Cap-189, 步骤 b (5.3g, 49.0mmol)、对甲苯磺酸一水合物 (1.492g, 7.84mmol) 和乙二醇 (4.10mL, 73.5mmol) 在 100mL 苯中的混合物回流 4 小时, 然后在室温搅拌过夜。将该反应在 Et₂O 与饱和 NaHCO₃ 水溶液之间分配, 分离两层。将有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0-6% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-189, 步骤 c (5.2g), 为澄清油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 6.20 (2H, t, J = 2.13Hz), 3.90-3.97 (2H, m), 3.81-3.89 (2H, m), 2.54 (2H, m), 1.89-1.99 (2H, m), 0.95-1.03 (2H, m).

[1320] Cap-189, 步骤 d

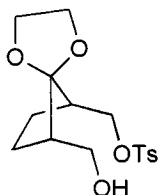
[1321]



[1322] 将 Cap-189, 步骤 c (5.2g, 34.2mmol) 在 60mL MeOH 和 50mL CH₂Cl₂ 中的溶液冷却至 -78°C, 用臭氧处理直至出现明显的浅蓝色。然后向该反应中鼓入氮气以除去过量臭氧 (蓝色消失), 将硼氢化钠 (1.939g, 51.3mmol) 加到该反应中。然后将该反应温热至 0°C。将丙酮加到将该混合物中以处理过量硼氢化钠。将该混合物浓缩, 并且通过快速色谱纯化残余物 (硅胶, 100% EtOAc), 获得了 Cap-189, 步骤 d (5.0g), 为澄清油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 3.99-4.09 (4H, m), 3.68 (4H, m), 2.17-2.29 (2H, m), 1.92-2.10 (2H, m), 1.77-1.88 (2H, m), 1.57-1.70 (2H, m).

[1323] Cap-189, 步骤 e

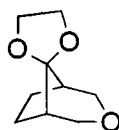
[1324]



[1325] 向 Cap-189, 步骤 d (1g, 5.31mmol) 在 20mL CH₂Cl₂ 内的溶液中加入氧化银 (3.8g)、p-Ts-Cl (1.215g, 6.38mmol) 和 KI (0.176g, 1.063mmol)。将所得溶液在室温搅拌 3 天。然后将该混合物过滤, 并将滤液浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 60% EtOAc/ 己烷), 获得了 Cap-189, 步骤 e (0.79g), 为澄清油状物。LC/MS: [M+Na]⁺ C₁₆H₂₂NaO₆S 的分析计算值: 365.10; 实测值: 365.22。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm 7.80 (2H, d, J = 8.28Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.03Hz), 4.11-4.17 (1H, m), 3.85-4.06 (5H, m), 3.64-3.71 (1H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.32-2.43 (1H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 1.70-1.89 (2H, m), 1.52-1.66 (1H, m), 1.35-1.47 (1H, m).

[1326] Cap-189, 步骤 f

[1327]



[1328] 向 Cap-189, 步骤 e (2.2g, 6.43mmol) 在 40mL MeOH 内的溶液中加入碳酸钾

(1.776g, 12.85mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物用水和 EtOAc 稀释。分离两层。将水层用 EtOAc (2×) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0–15% EtOAc/己烷), 获得了 Cap-189, 步骤 f (0.89g, 5.23mmol, 81%), 为澄清油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 3.89–4.02 (6H, m), 3.58 (2H, dd, $J = 10.79, 2.51\text{Hz}$), 1.69–1.89 (6H, m)。

[1329] Cap-189, 步骤 g

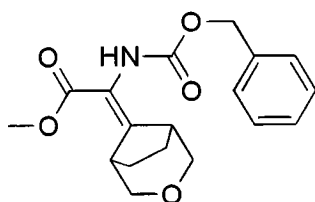
[1330]



[1331] 向 Cap-189, 步骤 f (890mg, 5.23mmol) 在 15mL THF 内的溶液中加入 HCl (15mL, 45.0mmol) (3M 水溶液)。将所得混合物在室温搅拌过夜。然后将该混合物用乙醚稀释, 并分离两层。将水相用乙醚 (2×) 萃取, 将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-189, 步骤 g (0.95g, 含有一些残余溶剂)。该产物不用纯化直接用于下一步骤。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 3.95–4.00 (2H, m), 3.85 (2H, d, $J = 10.68\text{Hz}$), 2.21–2.28 (2H, m), 1.99–2.04 (2H, m), 1.90–1.96 (2H, m)。

[1332] Cap-189, 步骤 h (对映体 -1&-2)

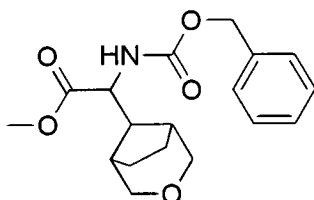
[1333]



[1334] 在 -20°C 向 (+/-)-苄基氧基羰基- α -膦酰基甘氨酸三甲酯 (1733mg, 5.23mmol) 在 6mL THF 内的溶液中加入 1,1,3,3-四甲基基胍 (0.723mL, 5.75mmol)。将所得浅黄色混合物在 -20°C 搅拌 1 小时, 加入在 3mL THF 中的 Cap-189, 步骤 g (660mg, 5.23mmol), 然后将该混合物在室温搅拌 3 天。将该反应混合物用 EtOAc 稀释, 用 0.1N HCl 水溶液洗涤。将水层用 EtOAc (2×) 萃取, 将合并的有机层用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 0–4% EtOAc/ CH_2Cl_2), 获得了 960mg 外消旋混合物。将该混合物通过手性 HPLC 分离 (CHIRALPAK® AD 柱, $21 \times 250\text{mm}$, $10\mu\text{m}$), 用 90% 0.1% 二乙基胺 / 庚烷–10% EtOH 以 15mL/分钟洗脱, 获得了 Cap-189, 步骤 h (对映体 -1; 300mg) 和 Cap-189, 步骤 h (对映体 -2; 310mg), 为白色固体。Cap-189, 步骤 h (对映体 -1): LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 的分析计算值: 332.15; 实测值: 332.2。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 7.29–7.41 (5H, m), 6.00 (1H, br. s.), 5.13 (2H, s), 3.63–3.87 (8H, m), 2.84 (1H, br. s.), 1.84–2.02 (2H, m), 1.63–1.84 (2H, m)。Cap-189, 步骤 h (对映体 -2): LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ 的分析计算值: 332.15; 实测值: 332.2。

[1335] Cap-189, 步骤 i

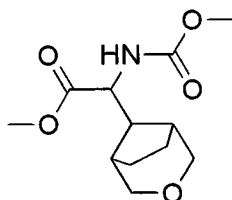
[1336]



[1337] 在 500mL 氢化瓶中, 向 Cap-189, 步骤 h (对映体 -2 ; 290mg, 0.875mmol) 在 10mL MeOH 中的溶液鼓入氮气 30 分钟。向该溶液加入 (S,S)-Me-BPE-Rh (9.74mg, 0.018mmol), 然后将该混合物在 60psi 氢化 6 天。将该混合物浓缩, 手性分析 HPLC (CHIRALPAK® OJ 柱) 表明含有少量残余原料和一种主要产物。然后将残余物通过手性 HPLC 分离 (CHIRALPAK® OJ 柱, 21×250mm, 10μm), 用 70% 0.1% 二乙基胺 / 庚烷 - 30% EtOH 以 15mL / 分钟洗脱, 获得了 Cap-189, 步骤 i, (150mg), 为澄清油状物。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{18}H_{24}NO_5$ 的分析计算值: 334.17; 实测值: 334.39. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.28-7.41 (5H, m), 5.12-5.18 (1H, m), 5.09 (2H, s), 4.05 (1H, t, $J = 10.07$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.60-3.72 (2H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 2.10 (1H, br. s.), 1.72-1.99 (6H, m).

[1338] Cap-189, 步骤 j

[1339]



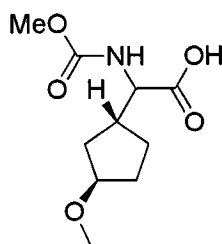
[1340] 在氢化瓶中, 在氮气覆盖下, 向 Cap-189, 步骤 i (150mg, 0.450mmol) 在 10mL MeOH 内的溶液中加入二碳酸二甲酯 (0.072mL, 0.675mmol) 和 10% Pd/C (23.94mg, 0.022mmol)。然后将该混合物在帕尔摇动器上于 45psi 氢化过夜。将该混合物过滤, 并且将滤液浓缩, 获得了 Cap-189, 步骤 j (110mg), 为澄清油状物。LC/MS: $[M+H]^+$ $C_{12}H_{20}NO_5$ 的分析计算值: 258.13; 实测值: 258.19. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.08 (1H, d, $J = 9.16$ Hz), 4.03 (1H, t, $J = 10.07$ Hz), 3.75 (3H, s), 3.60-3.72 (5H, m), 3.46 (2H, t, $J = 10.38$ Hz), 2.11 (1H, br. s.), 1.72-1.99 (6H, m).

[1341] Cap-189

[1342] 向 Cap-189, 步骤 j (110mg, 0.428mmol) 在 2mL THF 和 1mL 水内的混合物中加入 LiOH (0.641mL, 1.283mmol) (2N 水溶液)。将所得混合物在室温搅拌过夜。将该混合物用 1N HCl 水溶液中和, 用 EtOAc (3×) 萃取。将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 并浓缩, 获得了 Cap-189 (100mg), 为白色固体。LC/MS: $[M+Na]^+$ $C_{11}H_{17}NNaO_5$ 的分析计算值: 266.10; 实测值: 266.21. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.10 (1H, d, $J = 9.16$ Hz), 4.02 (1H, t, $J = 10.07$ Hz), 3.62-3.78 (5H, m), 3.49 (2H, d, $J = 10.68$ Hz), 2.07-2.22 (2H, m), 1.72-1.98 (6H, m).

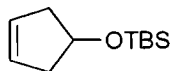
[1343] Cap-190 (非对映体混合物)

[1344]



[1345] Cap-190, 步骤 a

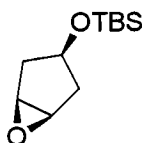
[1346]



[1347] 在 0℃ 向环戊-3-烯醇 (2.93g, 34.8mmol) 和咪唑 (5.22g, 77mmol) 在 30mL DMF 内的混合物中加入叔丁基二甲基氯甲硅烷 (6.30g, 41.8mmol)。将所得无色在室温搅拌过夜。然后将己烷和水加到该混合物中, 并分离两层。将水层用 EtOAc (2×) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 2% EtOAc/己烷), 获得了 Cap-190, 步骤 a (6.3g), 为澄清油状物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 5.65 (2H, s), 4.49-4.56 (1H, m), 2.56 (2H, dd, $J = 15.26, 7.02\text{Hz}$), 2.27 (2H, dd, $J = 15.26, 3.36\text{Hz}$), 0.88 (9H, s), 0.06 (6H, s)。

[1348] Cap-190, 步骤 b

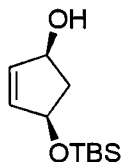
[1349]



[1350] 在 0℃ 向 Cap-190, 步骤 a (2.3g, 11.59mmol) 在 40mL CH_2Cl_2 内的溶液中分 5 批加入 m-CPBA (5.60g, 16.23mmol)。将该反应混合物在室温搅拌过夜。然后将己烷和水加到该混合物中, 并分离两层。将有机层用 50mL 10% NaHSO_3 水溶液和盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化 (硅胶, 3% -6% EtOAc/己烷), 获得了 Cap-190, 步骤 b (1.42g) 和其反式非对映体 (0.53g), 为澄清油状物。Cap-190, 步骤 b (顺式): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 4.39-4.47 (1H, m), 3.47 (2H, s), 2.01-2.10 (2H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 0.88 (9H, s), 0.04 (6H, s)。Cap-190, 步骤 b (反式): ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 4.04-4.14 (1H, m), 3.47 (2H, s), 2.41 (2H, dd, $J = 14.05, 7.28\text{Hz}$), 1.61 (2H, dd, $J = 14.18, 6.90\text{Hz}$), 0.87 (9H, s), 0.03 (6H, s)。

[1351] Cap-190, 步骤 c

[1352]

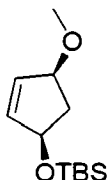


[1353] 在 0℃ 向 (S)-1,2'-亚甲基二吡咯烷 (0.831g, 5.39mmol) 在 15mL 苯内的溶液中加入正丁基锂 (4.90mL, 4.90mmol) (1M 在己烷中的溶液)。该溶液变为黄色。将该混合物在 0℃ 搅拌 30 分钟。然后加入在 10mL 苯中的 Cap-190, 步骤 b (顺式-异构体; 0.7g, 3.27mmol), 并将所得混合物在 0℃ 搅拌 3 小时。将 EtOAc 和饱和 NH_4Cl 水溶液加到该混

合物中,并分离两层。将有机层用水和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化(硅胶,15% EtOAc/己烷),获得了 Cap-190,步骤 c (400mg),为浅黄色油状物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 5.84-5.98 (2H, m), 4.53-4.69 (2H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 1.51 (1H, dt, $J = 13.73, 4.43\text{Hz}$), 0.89 (9H, s), 0.08 (6H, s)。

[1354] Cap-190, 步骤 d

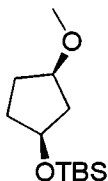
[1355]



[1356] 在 0°C 向 Cap-190, 步骤 c (400mg, 1.866mmol)、MeI (1.866mL, 3.73mmol) (2M 在叔丁基甲基醚中的溶液) 在 5mL THF 内的溶液中加入 NaH (112mg, 2.80mmol) (60% 在矿物油中)。将所得混合物温热至室温,并且在室温搅拌过夜。然后将该反应用水处理,用 EtOAc (3 $\times$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,并浓缩。将粗产物通过快速色谱纯化(硅胶,5% EtOAc/己烷),获得了 Cap-190,步骤 d (370mg),为浅黄色油状物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 5.92-5.96 (1H, m), 5.87-5.91 (1H, m), 4.64-4.69 (1H, m), 4.23-4.28 (1H, m), 3.32 (3H, s), 2.62-2.69 (1H, m), 1.54 (1H, dt, $J = 13.12, 5.49\text{Hz}$), 0.89 (9H, s), 0.07 (5H, d, $J = 1.83\text{Hz}$)。

[1357] Cap-190, 步骤 e

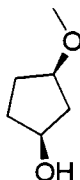
[1358]



[1359] 在氢化瓶中,向 Cap-190, 步骤 d (400mg, 1.751mmol) 在 10mLEtOAc 内的溶液中加入氧化铂 (IV) (50mg, 0.220mmol)。将所得混合物在帕尔摇动器上于 50psi 氢化 2 小时。然后将该混合物经由 CELITE ® 过滤,并将滤液浓缩,获得了 Cap-190,步骤 e (400mg),为澄清油状物。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{Si}$ 的分析计算值: 231.18; 实测值: 231.3。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 4.10-4.17 (1H, m), 3.65-3.74 (1H, m), 3.27 (3H, s), 1.43-1.80 (6H, m), 0.90 (9H, s), 0.09 (6H, s)。

[1360] Cap-190, 步骤 f

[1361]



[1362] 新 Cap-190, 步骤 e (400mg, 1.736mmol) 在 5mL THF 内的溶液中加入 TBAF (3.65mL, 3.65mmol) (1N 在 THF 中的溶液)。几分钟后,该混合物变为棕色,将其在室温搅拌过夜。真空除去挥发性成分,并且通过快速色谱纯化残余物(硅胶,0-25% EtOAc/己烷),获得了 Cap-190,步骤 f (105mg),为浅黄色油状物。 ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm 4.25 (1H, br. s.),

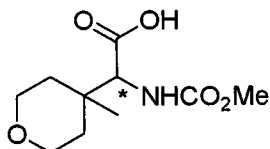
3.84-3.92 (1H, m), 3.29 (3H, s), 1.67-2.02 (6H, m).

[1363] Cap-190

[1364] 按照制备 Cap-182 所描述的方法, 由 Cap-190, 步骤 f 合成 Cap-190。LC/MS : $[M+Na]^+$ $C_{10}H_{17}NNaO_5$ 的分析计算值 : 254.10 ; 实测值 : 254.3. 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ ppm 5.25 (1H, d, $J = 8.55$ Hz), 4.27-4.41 (1H, m), 3.81-3.90 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.26 (3H, s), 2.46-2.58 (1H, m), 1.76-1.99 (3H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.40-1.58 (1H, m), 1.22-1.38 (1H, m).

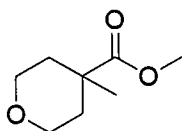
[1365] Cap 191 (对映体 -1)

[1366]



[1367] Cap 191, 步骤 a

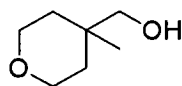
[1368]



[1369] 在 $-78^\circ C$ 于氮气下, 向二异丙基胺 (3ml, 21.05mmol) 在 THF (3ml) 内的溶液中加入正丁基锂 (2.5M 在己烷中的溶液 ; 8.5ml, 21.25mmol). 将该反应在 $-78^\circ C$ 搅拌 10 分钟, 然后温热至 $0^\circ C$ 保持 25 分钟。将该反应再次冷却至 $-78^\circ C$, 加入在 THF (3ml) 中的四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯 (3g, 20.81mmol)。将该反应在 $-78^\circ C$ 搅拌 15 分钟, 然后温热至 $0^\circ C$ 保持 30 分钟。将该反应冷却至 $-78^\circ C$, 加入甲基碘 (1.301ml, 20.81mmol)。加入后, 移去冷却浴, 让该反应缓慢地温热至 $\sim 25^\circ C$ 并搅拌 22 小时。加入乙酸乙酯和 HCl 水溶液 (0.1N), 并将有机层分离, 用盐水洗涤, 并干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并真空浓缩。将残余物加载到 Thomson's 硅胶柱上, 用 10% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 获得了浅黄色油状物 (2.83g)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 3.73-3.66 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.40-3.30 (m, 2H), 1.95-1.93 (dm, 1H), 1.92-1.90 (dm, 1H), 1.43 (ddd, $J = 13.74, 9.72, 3.89$, 2H), 1.18 (s, 3H).

[1370] Cap 191, 步骤 b

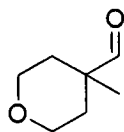
[1371]



[1372] 在 $-78^\circ C$ 于氮气下, 向 Cap 191, 步骤 a (3g, 18.96mmol) 在甲苯 (190ml) 内的溶液中滴加二异丁基氢化铝 (1.5M 在甲苯中的溶液 ; 26.5ml, 39.8mmol)。将该反应继续在 $-78^\circ C$ 搅拌 1.5 小时, 移去冷却浴, 并搅拌 18 小时。将该反应用 MeOH (20mL) 处理。加入 HCl (1M, 150mL), 并将该混合物用 EtOAc (4×40 mL) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 并真空浓缩。将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶 ; 40% 乙酸乙酯 / 己烷), 获得了无色油状物 (1.36g)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.77 (dt, $J = 11.73, 4.55$, 2H), 3.69-3.60 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 1.71-1.40 (bs, 1H) 1.59 (ddd, $J = 13.74, 9.72, 4.39$, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.31-1.27 (m, 1H), 1.06 (s, 3H).

[1373] Cap 191, 步骤 c

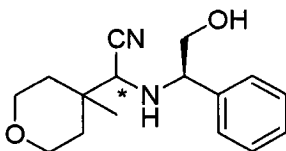
[1374]



[1375] 在 -78°C 于氮气下, 向 DMSO (5.9ml, 83mmol) 在 CH_2Cl_2 (85ml) 内的溶液中加入草酰氯 (3.8ml, 43.4mmol), 并搅拌 40 分钟。然后加入 Cap 191, 步骤 b (4.25g, 32.6mmol) 在 CH_2Cl_2 (42.5ml) 中的溶液。将该反应继续在 -78°C 于氮气下搅拌 2 小时。将该反应用冷的 20% K_2HPO_4 (水溶液) (10ml) 和水处理。将该混合物在 $\sim 25^{\circ}\text{C}$ 搅拌 15 分钟, 用乙醚 (50ml) 稀释, 分离各层。将水层用乙醚 ($2 \times 50\text{ml}$) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩。将残余物置于 CH_2Cl_2 (4ml) 中, 通过快速色谱纯化 (硅胶, 用 CH_2Cl_2 洗脱), 获得了无色油状物 (2.1g)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm 9.49 (s, 1H), 3.80 (dt, $J = 11.98, 4.67, 2\text{H}$), 3.53 (ddd, $J = 12.05, 9.41, 2.89, 2\text{H}$), 1.98 (ddd, $J = 4.71, 3.20, 1.38, 1\text{H}$), 1.94 (ddd, $J = 4.71, 3.20, 1.38, 1\text{H}$), 1.53 (ddd, $J = 13.87, 9.60, 4.14, 2\text{H}$), 1.12 (s, 3H).

[1376] Cap 191, 步骤 d

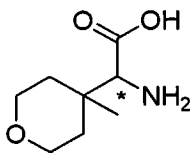
[1377]



[1378] 在 $\sim 25^{\circ}\text{C}$ 于氮气下, 向 Cap 191c (2.5g, 19.51mmol) 在 CHCl_3 (20ml) 内的溶液中加入 (R)-2-氨基-2-苯基乙醇 (2.94g, 21.46mmol), 并搅拌 5 小时。将该反应冷却至 0°C , 滴加三甲基甲硅烷基氰化物 (3.8ml, 30.4mmol)。移去冷却浴, 将该反应在 $\sim 25^{\circ}\text{C}$ 于氮气下搅拌 15.5 小时。将该反应用 3N HCl (20ml) 和水 (20ml) 处理, 并将产物用 CHCl_3 ($3 \times 50\text{ml}$) 萃取。将合并的有机层干燥 (NaSO_4), 过滤, 并真空浓缩。将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶; 40% 乙酸乙酯 / 己烷), 获得了两种非对映体: Cap 191, 步骤 d1 (非对映体 1), 为在静置时会固化成白色固体的无色油状物 (3g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.42-7.26 (m, 5H), 5.21 (t, $J = 5.77, 1\text{H}$), 3.87 (dd, $J = 8.53, 4.52, 1\text{H}$), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.53-3.37 (m, 5H), 3.10 (d, $J = 13.05, 1\text{H}$), 2.65 (d, $J = 13.05, 1\text{H}$), 1.64-1.55 (m, 1H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 1H), 1.11 (s, 3H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 275.18; 实测值: 275.20. Cap 191, 步骤 d2 (非对映体 2), 为浅黄色油状物 (0.5g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.44-7.21 (m, 5H), 4.82 (t, $J = 5.40, 1\text{H}$), 3.82-3.73 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 3H), 3.61-3.37 (m, 5H), 2.71 (dd, $J = 9.29, 4.77, 1\text{H}$), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.35-1.25 (m, 1H), 1.10 (s, 3H). LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值: 275.18; 实测值: 275.20.

[1379] Cap 191, 步骤 e

[1380]



[1381] 在 0 °C 于氮气下, Cap 191, 步骤 d2 (非对映体 2) (0.4472g, 1.630mmol) 在 CH_2Cl_2 (11ml) 和 MeOH (5.50ml) 内的溶液中加入四乙酸铅 (1.445g, 3.26mmol)。将该反应搅拌 1.5 小时, 移去冷却浴并且继续搅拌 20 小时。将该反应用磷酸盐缓冲液 ($\text{pH} = 7$; 6mL) 处理, 并且搅拌 45 分钟。该反应经由 CELITE [®] 过滤, 用 CH_2Cl_2 洗涤, 分离各层。将水层用 CH_2Cl_2 (3×25mL) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。将残余物通过快速色谱纯化 (硅胶; 15% 乙酸乙酯 / 己烷), 获得了亚胺中间体, 为无色油状物 (181.2mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.55 (d, $J = 1.00$, 1H), 7.89–7.81 (m, 2H), 7.61–7.46 (m, 3H), 4.80 (d, $J = 1.00$, 1H), 3.74 (tt, $J = 11.80, 4.02$, 2H), 3.62–3.46 (m, 2H), 1.79–1.62 (m, 2H), 1.46–1.30 (m, 2H), 1.15 (s, 3H)。

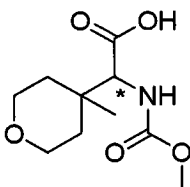
[1382] 将该亚胺中间体置于 6N HCl (10mL) 中, 在 90 °C 加热 10 天。将该反应从加热装置上移出, 冷却至室温, 用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取。将水层真空浓缩, 获得了灰白色固体。将该固体置于 MeOH 中, 加载到预调节的 MCX (6g) 柱上, 用 MeOH 洗涤, 然后用 2N NH_3 / MeOH 溶液洗脱, 并真空浓缩, 获得了灰白色固体 (79.8mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14.33–13.51 (bs, 1H), 8.30 (bs, 3H), 3.82–3.75 (m, 1H), 3.70 (dt, $J = 11.80, 4.02$, 2H), 3.58–3.43 (m, 2H), 1.76–1.60 (m, 2H), 1.47–1.36 (m, 1H), 1.36–1.27 (m, 1H), 1.08 (s, 3H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 的分析计算值: 174.11; 实测值: 174.19。

[1383] Cap 191 (对映体 -1)

[1384] 在 0 °C 向 Cap 191, 步骤 e (0.0669g, 0.386mmol) 和碳酸钠 (0.020g, 0.193mmol) 在氢氧化钠 (1M 水溶液; 0.4ml, 0.40mmol) 内的溶液中滴加氯甲酸甲酯 (0.035ml, 0.453mmol)。将该反应从冷却浴中移出, 在 ~ 25 °C 搅拌 3 小时。将该反应用乙醚 (3×20mL) 洗涤。将水层用 12N HCl ($\text{pH} \sim 1-2$) 酸化, 用乙酸乙酯 (2×20mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤, 并真空浓缩, 获得了 Cap 191, 为无色膜状物 (66.8mg)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.10–12.37 (bs, 1H), 7.37 (d, $J = 9.04$, 1H), 4.02 (d, $J = 9.29$, 1H), 3.72–3.57 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.54–3.44 (m, 2H), 1.65 (ddd, $J = 13.61, 9.72, 4.27$, 1H), 1.53 (ddd, $J = 13.68, 9.66, 4.27$, 1H), 1.41–1.31 (m, 1H), 1.31–1.22 (m, 1H), 1.00 (s, 3H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{Na}$ 的分析计算值: 254.10; 实测值: 254.11。

[1385] Cap 192 (对映体 -2)

[1386]



[1387] 由 Cap 191, 步骤 d1, 按照关于制备其对映体 Cap 191 所描述的方法制备 Cap 192 (对映体 -2)。

[1388] 生物活性

[1389] 本申请中采用了 HCV 复制子实验, 并按共同所有的 PCT/US2006/022197 和在

O' Boyle 等人, Antimicrob. Agents Chemother., 49(4) :1346-1353 (2005 年 4 月) 中所述的方法进行了准备、实施和验证。还按所述 (Apath.com) 采用掺入荧光酶报道基因的测定方法。

[1390] 使用 HCV-neo 复制子细胞和在 NS5A 区域内含有突变的 HCV 复制子细胞测试当前所述的化合物家族。经测定,所述化合物对含有突变的细胞的抑制活性比对野生型细胞的抑制活性低 10 倍以上。因此,本申请的化合物可有效抑制 HCV NS5A 蛋白的功能,而且应理解为如之前在申请 PCT/US2006/022197 和共同所有的 WO 04/014852 中所述的,在联合用药方面同样有效。此外,本申请的化合物可有效地抗 HCV 1b 基因型。还应该理解,本申请的化合物可以抑制 HCV 的多种基因型。表 2 显示了本申请的代表性化合物抗 HCV 1b 基因型的 EC_{50} (有效 50%抑制浓度) 值。在一个实施方案中,本申请的化合物对 1a、1b、2a、2b、3a、4a 和 5a 基因型具有抑制作用。抗 HCV 1b 的 EC_{50} 值如下:A ($> 10 \mu M$); B (10nM-10 μM); C (1.0nM-9.999nM); D ($< 1.0nM$)。

[1391] 本申请的化合物可通过除 NS5A 抑制以外或不同于 NS5A 抑制的机制来抑制 HCV。在一个实施方案中,本申请的化合物抑制 HCV 复制子,在另一个实施方案中,本申请的化合物抑制 NS5A。

[1392] 表 2

[1393]

实施例	1b EC ₅₀ (μM 或范围)	名称
1	D	((1 <i>S</i>)-2-((2 <i>S</i>)-2-(4-(5'-(2-((2 <i>S</i>)-1-(<i>N</i> -(甲氧基羰基)- <i>L</i> -丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯
2	D	((1 <i>S</i>)-3-甲氧基-1-(((2 <i>S</i>)-2-(4-(5'-(2-((2 <i>S</i>)-1-(<i>N</i> -(甲氧基羰基)- <i>O</i> -甲基- <i>L</i> -高丝氨酰基)-2-吡咯烷基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯
3	B	((1 <i>R</i>)-1-(((2 <i>S</i>)-2-(4-(5'-(2-((2 <i>S</i>)-1-((2 <i>R</i>)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
4	D	(2,2'-联噻吩-5,5'-二基二(1 <i>H</i> -咪唑-4,2-二基(2 <i>S</i>)-2,1-吡咯烷二基((1 <i>R</i>)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
5	D	(1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)-2,2'-(2,2'-联噻吩-5,5'-二基二(1 <i>H</i> -咪唑-4,2-二基(2 <i>S</i>)-2,1-吡咯烷二基))二(<i>N,N</i> -二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺)
6	0.000003	((1 <i>S</i>)-1-(((2 <i>S</i>)-2-(4-(5'-(2-((2 <i>S</i>)-1-((2 <i>S</i>)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-2,2'-联噻吩-5-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
7	D	(2,2'-联噻吩-5,5'-二基二(1 <i>H</i> -咪唑-4,2-二基(2 <i>S</i>)-2,1-吡咯烷二基((1 <i>S</i>)-1-环丙基-2-氧代-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
8	D	(1 <i>R</i> ,1' <i>R</i>)-2,2'-(5,5'-联-1,3-噻唑-2,2'-二基二(1 <i>H</i> -咪唑-4,2-二基(2 <i>S</i>)-2,1-吡咯烷二基))二(<i>N,N</i> -二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺)
9	D	(5,5'-联-1,3-噻唑-2,2'-二基二(1 <i>H</i> -咪唑-4,2-二基(2 <i>S</i>)-2,1-吡咯烷二基((1 <i>R</i>)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
10	C	((1 <i>S</i>)-1-(((2 <i>S</i>)-2-(4-(2'-(2-((2 <i>S</i>)-1-((2 <i>S</i>)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[1394]

实施例	1b EC ₅₀ (μ M 或范围)	名称
11	5.86	((1R)-1-(((2S)-2-(4-(2'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
12	B	((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯
13	B	((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,5'-联-1,3-噻唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯
14	D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
15	0.00238	((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯
16	D	(2,2'-联-1,3-噻唑-5,5'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
17	D	(1R,1'R)-2,2'-(2,2'-联-1,3-噻唑-5,5'-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))二(N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺)
18	B	((1R)-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
19	C	((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噻唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[1395]

实施例	1b EC ₅₀ (μM 或范围)	名称
20	C	((1S)-2-((2S)-2-(4-(5'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-2,2'-联-1,3-噁唑-5-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯
21	D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯
22	C	(1R)-2-((2S)-2-(4-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺
23	C	((1R)-2-((2S)-2-(4-(5-(3-(2-((1S)-1-(((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)氨基)乙基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,3-噁唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯
24	0.001812	(2R)-2-(二甲基氨基)-N-((1S)-1-(4-(3-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)乙基)-2-苯基乙酰胺
25	C	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯
26	C	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-1,3-噁唑-5-基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺
27	0.006714	(2S)-2-(4-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,3-噁唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷甲酸苄酯
28	C	(2S)-2-(4-(5-(4-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)苯基)-1,3-噁唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷甲酸苄酯

[1396]

实施例	1b EC ₅₀ (μM 或范围)	名称
29	D	(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(2-氧代-1-苯基乙烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯
30	D	(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(2-苯基-2-(哌啶-1-基)乙酮)
31	D	(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(3-甲基-1-氧代丁烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯
32	B	(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(丁-1,3-二炔-1,4-二基)二(1H-咪唑-5,2-二基))二(吡咯烷-2,1-二基))二(1-氧代丙烷-2,1-二基)二氨基甲酸二甲酯
33	D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(4'-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)-4-联苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
34	C	(1,3-丁二炔-1,4-二基二(1H-咪唑-4,2-二基(1R,3S,5R)-2-氮杂二环[3.1.0]己烷-3,2-二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
35	0.00014	(1R)-2-((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺
36	D	(1,4-亚苯基二((E)-2,1-乙烯二基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
37	D	((1S)-2-((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯
38	D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-((2S)-2-(甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[1397]

实施例	1b EC ₅₀ (μM 或范围)	名称
39	D	((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-((E)-2-(4-((E)-2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙烯基)苯基)乙烯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯
40	D	(1R)-2-((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二乙基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺
41	D	(1,4-亚苯基二(2,1-乙烷二基-1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1R)-2-氧代-1-苯基-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯
42	0.274	((1S)-2-((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯
43	C	((1S)-1-(((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
44	B	((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(2-(4-(2-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)乙基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯
M1	D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-((2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯
M2	D	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-((甲氧基羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸甲酯

[1398]

实施例	1b EC ₅₀ (μM 或范围)	名称
M3	C	(1R)-2-((2S)-2-(4-(4-(2-(2-((2S)-1-((2R)-2-(二甲基氨基)-2-苯基乙酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙基)苯基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-N,N-二甲基-2-氧代-1-苯基乙胺
M4	D	((1S)-1-(((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
M5	D	((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯
M6	C	((1S)-2-((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯
M7	D	((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-((4-((2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)乙炔基)苯基)乙炔基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[1399] 对于本领域技术人员显而易见的是,本申请并不限于前述示例性实施例,而且可以体现在其他具体形式中而又不偏离其实质特性。因此,预期各实施例在所有方面都被视作说明性的且非限制性的,应参照所附权利要求书,而不是前述实施例,因此,在所附权利要求书等同内容的含义和范围内的所有变化都意欲包括在本文中。