



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102459239 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 16

(21) 申请号 201080033514. 7

(22) 申请日 2010. 05. 20

(30) 优先权数据

61/182, 403 2009. 05. 29 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2012. 01. 29

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2010/035527 2010. 05. 20

(87) PCT申请的公布数据

W02010/138368 EN 2010. 12. 02

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 O. D. 洛佩斯 陈琦 M. 贝尔马

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 陈桢

(51) Int. Cl.

C07D 403/14 (2006. 01)

权利要求书 3 页 说明书 112 页

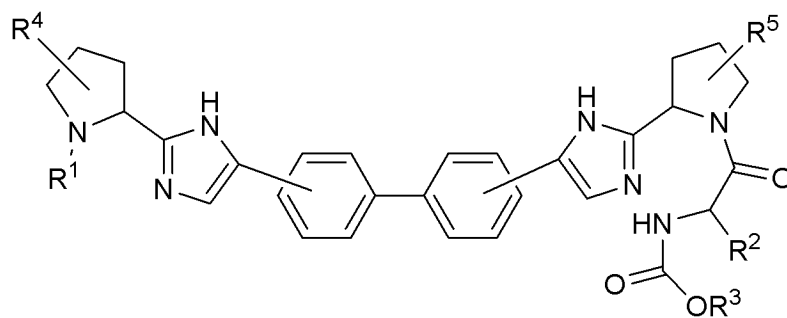
(54) 发明名称

丙型肝炎病毒抑制剂

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗丙型肝炎病毒 (HCV) 感染的化合物、组合物和方法。本发明也披露了包含所述化合物的组合物及使用这些化合物治疗 HCV 感染的方法。

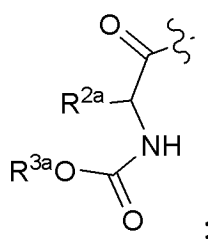
1. 式 (I) 的化合物或其药用盐



(I)

其中

R^1 选自氢、 $-C(O)R^6$ 和



R^2 和 R^{2a} 独立选自氢、烷基和芳基；

R^3 为环烷基；

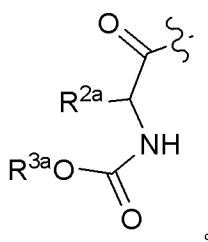
R^{3a} 为环烷基；

R^4 和 R^5 独立选自氢和烷基，其中所述烷基可任选地与相邻的碳原子形成稠合的三至六元环或可任选地与其所连接的碳原子形成螺环三至六元环；且

R^6 选自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、 (NR^cR^d) 烯基和 (NR^cR^d) 烷基。

2. 权利要求 1 的化合物或其药用盐，其中 R^1 为 $C(O)R^6$ 。

3. 权利要求 1 的化合物或其药用盐，其中 R^1 为



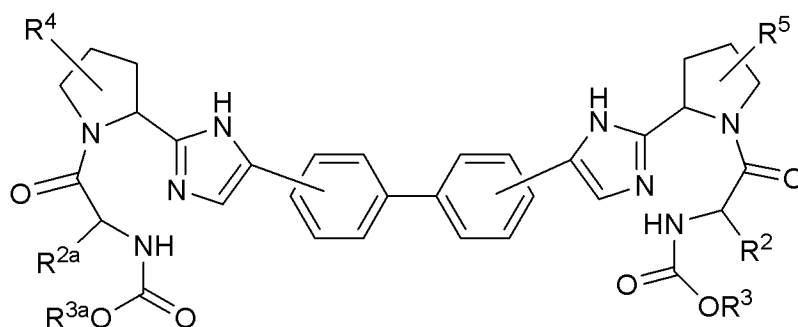
4. 权利要求 3 的化合物或其药用盐，其中 R^2 和 R^{2a} 各自为苯基。

5. 权利要求 4 的化合物或其药用盐，其中 R^4 和 R^5 各自为氢。

6. 权利要求 4 的化合物或其药用盐，其中 R^4 和 R^5 各自为烷基，其中每个烷基可任选地与相邻的碳原子形成稠合的三至六元环或可任选地与其所连接的碳原子形成螺环三至六元环。

7. 权利要求 6 的化合物或其药用盐，其中 R^4 和 R^5 各自为烷基，其中每个烷基与相邻的碳原子形成稠合的三元环。

8. 式 (II) 的化合物或其药用盐



(II)

其中

R^2 和 R^{2a} 独立选自氢、烷基和苯基；

R^3 为 C_{3-7} 环烷基；

R^{3a} 为 C_{3-7} 环烷基；且

R^4 和 R^5 独立选自氢和烷基，其中所述烷基可任选地与相邻的碳原子形成稠合的三元环。

9. 化合物或其药用盐，选自

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((环丁基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环丁酯；

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((环戊基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环戊酯；

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((环丙基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环丙酯；

((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((环己基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环己酯；

((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((环丁基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环丁酯；

((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((环戊基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环戊酯；

((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((环己基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环己酯；和

((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-((2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((环丙基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环丙酯。

10. 一种组合物,其包含权利要求1的化合物或其药用盐及药用载体。

11. 权利要求10的组合物,其还包含至少一种具有抗HCV活性的额外化合物。

12. 权利要求11的组合物,其中所述额外化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。

13. 权利要求12的组合物,其中所述干扰素选自干扰素 α 2B、PEG化的干扰素 α 、同感干扰素、干扰素 α 2A和淋巴细胞样干扰素 τ 。

14. 权利要求11的组合物,其中所述额外化合物中的至少一种选自白细胞介素2、白细胞介素6、白细胞介素12、提高1型辅助T细胞应答发展的化合物、干扰RNA、反义RNA、咪喹莫特、利巴韦林、5'-单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

15. 权利要求11的组合物,其中所述额外化合物中的至少一种可有效抑制靶标的功能以治疗HCV感染,所述靶标选自HCV金属蛋白酶、HCV丝氨酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

16. 在患者中治疗HCV感染的方法,其包括对所述患者给药治疗有效量的权利要求1的化合物或其药用盐。

17. 权利要求16的方法,其还包括在给药权利要求1的化合物或其药用盐之前、之后或同时给药至少一种具有抗HCV活性的额外化合物。

18. 权利要求17的方法,其中所述额外化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。

19. 权利要求18的方法,其中所述干扰素选自干扰素 α 2B、PEG化的干扰素 α 、同感干扰素、干扰素 α 2A和淋巴细胞样干扰素 τ 。

20. 权利要求17的方法,其中所述额外化合物中的至少一种选自白细胞介素2、白细胞介素6、白细胞介素12、提高1型辅助T细胞应答发展的化合物、干扰RNA、反义RNA、咪喹莫特、利巴韦林、5'-单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

21. 权利要求17的方法,其中所述额外化合物中的至少一种可有效抑制靶标的功能以治疗HCV感染,所述靶标选自HCV金属蛋白酶、HCV丝氨酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

丙型肝炎病毒抑制剂

[0001] 对相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求 2009 年 5 月 29 日提交的美国临时申请 61/182,403 的权益。

技术领域

[0003] 本发明大体涉及抗病毒化合物,更具体涉及可对由丙型肝炎病毒 (HCV) 编码的 NS5A 蛋白的功能进行抑制的化合物、包含所述化合物的组合物及对 NS5A 蛋白的功能进行抑制的方法。

背景技术

[0004] HCV 是主要的人类病原体,其在全球范围内感染约一亿七千万人-大致是 1 型人类免疫缺陷病毒感染数量的 5 倍。这些 HCV 感染个体中相当大的部分发展成严重的进行性肝脏疾病,包括肝硬化和肝细胞癌。

[0005] 目前使用 PEG 化的干扰素和利巴韦林的组合的 HCV 监护标准具有实现持续的病毒应答的非最佳的成功率且引起许多副作用。因此,就开发用于解决该医学需求的有效疗法而言,存在明显和迫切的需要。

[0006] HCV 是正链 RNA 病毒。基于对所推断氨基酸序列进行的比较和 5'-非翻译区的广泛类似性,已经将 HCV 归类为黄病毒科 (Flaviviridae family) 中独立的属。黄病毒科的所有成员都具有包封的病毒体 (enveloped virion),其含有的正链 RNA 基因组通过翻译单一的连续的可读框而编码所有已知的病毒专属性蛋白质。

[0007] 在整个 HCV 基因组的核苷酸序列和所编码的氨基酸序列中发现了相当程度的异质性,这是由于缺乏校正读码能力的编码的 RNA 依赖性 RNA 聚合酶的高错误率。已经表征了至少 6 种主要的基因型,且在全球范围内已经描述了多于 50 种的亚型。HCV 遗传异质性的临床重要性已经证实了在单一疗法治疗中突变发生的趋势,由此期望使用额外的治疗选择。基因型对发病和治疗的可能影响仍然是难以确定的。

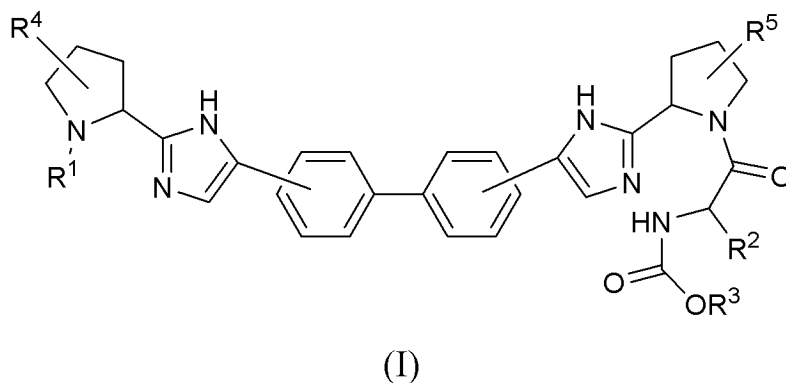
[0008] 单链 HCV RNA 基因组的长度为约 9500 个核苷酸,且具有单一的可读框 (ORF),其编码由约 3000 个氨基酸组成的单一的大多蛋白。在被感染的细胞中,这种多蛋白在多个位点被细胞蛋白酶和病毒蛋白酶裂解,从而产生结构蛋白和非结构 (NS) 蛋白。就 HCV 而言,成熟的非结构蛋白 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的产生受到两种病毒蛋白酶的影响。认为第一种病毒蛋白酶为金属蛋白酶且在 NS2-NS3 接合处进行裂解;第二种病毒蛋白酶是包含在 NS3 (本申请也称为 NS3 蛋白酶) 的 N-端区域内的丝氨酸蛋白酶,且介导 NS3 下游的所有随后裂解,既在 NS3-NS4A 裂解位点以顺式进行裂解,又在其余的 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 位点以反式进行裂解。NS4A 蛋白似乎具有多种功能,其充当 NS3 蛋白酶的辅因子,且有助于 NS3 及其它病毒复制酶组分的膜定位。NS3-NS4A 形成复合物是导致增加的蛋白质水解事件的效能的适当的蛋白酶活性所必须的。NS3 蛋白还显示出三磷酸核苷酶和 RNA 解螺旋酶活性。NS5B (本申请也称为 HCV 聚合酶) 是 RNA 依赖性的 RNA 聚合酶,其牵涉在复制酶复合物中 HCV 与其它 HCV 蛋白 (包括 NS5A) 的复制中。

[0009] 因此,期望用于治疗 HCV 感染的患者的化合物,其选择性抑制 HCV 病毒复制。特别地,期望有效抑制 NS5A 蛋白的功能的化合物。在例如下述文献中描述了 HCV NS5A 蛋白: S. L. Tan, et al., Virology, 284:1-12(2001); K. -J. Park, et al., J. Biol. Chem., 30711-30718(2003); T. L. Tellinghuisen, et al., Nature, 435, 374(2005); R. A. Love, et al., J. Virol, 83, 4395(2009); N. Appel, et al., J. Biol. Chem., 281, 9833(2006); L. Huang, J. Biol. Chem., 280, 36417(2005); C. Rice, et al., W02006093867。

发明内容

[0010] 在第一方面,本发明提供了式 (I) 的化合物或其药用盐

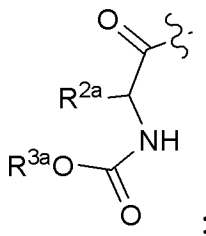
[0011]



[0012] 其中

[0013] R^1 选自氢、 $-C(O)R^6$ 和

[0014]



[0015] R^2 和 R^{2a} 独立选自氢、烷基和芳基;

[0016] R^3 为环烷基;

[0017] R^{3a} 为环烷基;

[0018] R^4 和 R^5 独立选自氢和烷基,其中所述烷基可任选地与相邻的碳原子形成稠合的三至六元环或可任选地与其所连接的碳原子形成螺环三至六元环;且

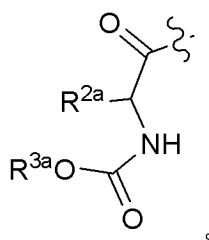
[0019] R^6 选自烷氧基、烷基、芳基烷氧基、芳基烷基、环烷基、杂环基、杂环基烷基、 (NR^cR^d) 烯基和 (NR^cR^d) 烷基。

具体实施方式

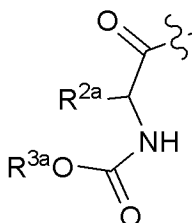
[0020] 在第一方面的第一个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物或其药用盐,其中 R^1 为 $-C(O)R^6$ 。

[0021] 在第一方面的第二个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 R^1 为

[0022]

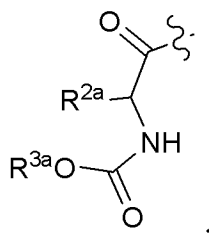


[0023] 在第一方面的第三个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 R^1 为
[0024]



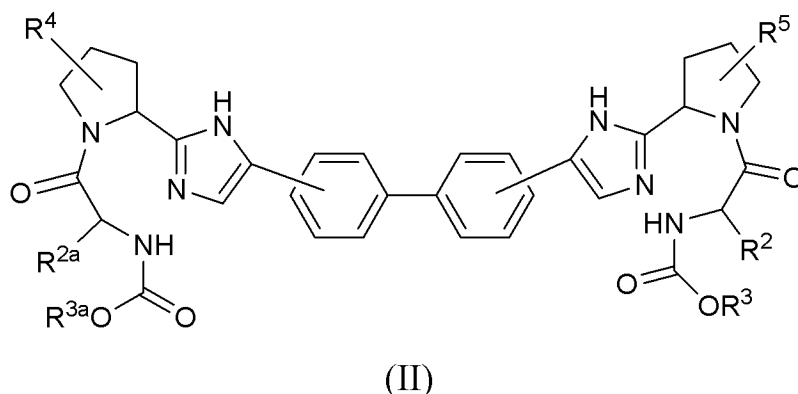
[0025] 且 R^2 和 R^{2a} 各自为苯基。在第四个实施方案中, R^4 和 R^5 各自为氢。

[0026] 在第一方面的第五个实施方案中,本发明提供了式 (I) 的化合物,其中 R^1 为
[0027]



[0028] R^2 和 R^{2a} 各自为苯基,且 R^4 和 R^5 各自为烷基,其中每个烷基可任选地与相邻的碳原子形成稠合的三至六元环或可任选地与其所连接的碳原子形成螺环三至六元环。在第六个实施方案中, R^4 和 R^5 各自为烷基,其中每个烷基与相邻的碳原子形成稠合的三元环。

[0029] 在第二方面,本发明提供了式 (II) 的化合物或其药用盐
[0030]



[0031] 其中

[0032] R^2 和 R^{2a} 独立选自氢、烷基和苯基;

[0033] R^3 为 C_{3-7} 环烷基;

[0034] R^{3a} 为 C_{3-7} 环烷基;且

[0035] R^4 和 R^5 独立选自氢和烷基,其中所述烷基可任选地与相邻的碳原子形成稠合的三元环。

[0036] 在第三方面,本发明提供了组合物,其包含式(I)的化合物或其药用盐以及药用载体。在第三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活性的额外化合物。在第三方面的第二个实施方案中,所述额外化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。在第四个实施方案中,所述干扰素选自干扰素 α 2B、PEG化的干扰素 α 、同感干扰素、干扰素 α 2A和淋巴细胞样干扰素 τ 。

[0037] 在第三方面的第五个实施方案中,本发明提供了组合物,其包含式(I)的化合物或其药用盐、药用载体以及至少一种具有抗-HCV活性的额外化合物,其中所述额外化合物中的至少一种选自白细胞介素2、白细胞介素6、白细胞介素12、提高1型辅助T细胞应答发展的化合物、干扰RNA、反义RNA、咪喹莫特、利巴韦林、5'-单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0038] 在第三方面的第六个实施方案中,本发明提供了组合物,其包含式(I)的化合物或其药用盐、药用载体以及至少一种具有抗-HCV活性的额外化合物,其中所述额外化合物中的至少一种可有效抑制靶标的功能以治疗HCV感染,所述靶标选自HCV金属蛋白酶、HCV丝氨酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

[0039] 在第四方面,本发明提供了在患者中治疗HCV感染的方法,其包括对所述患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药用盐。在第四方面的第一个实施方案中,所述方法还包括在给药式(I)的化合物或其药用盐之前、之后或同时给药至少一种具有抗HCV活性的额外化合物。在第四方面的第二个实施方案中,所述额外化合物中的至少一种为干扰素或利巴韦林。在第四方面的第三个实施方案中,所述干扰素选自干扰素 α 2B、PEG化的干扰素 α 、同感干扰素、干扰素 α 2A和淋巴细胞样干扰素 τ 。

[0040] 在第四方面的第四个实施方案中,本发明提供了在患者中治疗HCV感染的方法,其包括对所述患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药用盐,以及在给药式(I)的化合物或其药用盐之前、之后或同时给药至少一种具有抗HCV活性的额外化合物,其中所述额外化合物中的至少一种选自白细胞介素2、白细胞介素6、白细胞介素12、提高1型辅助T细胞应答发展的化合物、干扰RNA、反义RNA、咪喹莫特、利巴韦林、5'-单磷酸肌苷脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0041] 在第四方面的第五个实施方案中,本发明提供了在患者中治疗HCV感染的方法,其包括对所述患者给药治疗有效量的式(I)的化合物或其药用盐,以及在给药式(I)的化合物或其药用盐之前、之后或同时给药至少一种具有抗HCV活性的额外化合物,其中所述额外化合物中的至少一种可有效抑制靶标的功能以治疗HCV感染,所述靶标选自HCV金属蛋白酶、HCV丝氨酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解螺旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV组装、HCV释出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

[0042] 本发明其它实施方案可包括本申请所披露的实施方案和/或方面中的两种或多种的合适组合。

[0043] 本申请的其它实施方案和方面根据本申请如下所提供的说明书变得显而易见。

[0044] 本申请的化合物也作为互变异构体存在;因此本发明也涵盖了所有互变异构形式。

[0045] 本申请的说明书应该被解释为与化学键的法则和原理一致。

[0046] 应该理解的是,本发明所包括的化合物是就用作药物而言适当稳定的那些化合物。

[0047] 将本说明书中引用的所有专利、专利申请和参考文献完整引入本申请作为参考。在不一致的情况下,以本申请公开(包括定义)为准。

[0048] 定义

[0049] 在本说明书中使用的以下术语具有下面指明的意义:

[0050] 除非上下文明显指明,本申请使用的单数形式“一个”、“一种”和“所述”包括复数形式。

[0051] 本申请使用的术语“烯基”是指具有两个至六个碳原子的含有至少一个碳-碳双键的直链或支链基团。

[0052] 本申请使用的术语“烯基氧基”是指经氧原子与母体分子部分连接的烯基。

[0053] 本申请使用的术语“烯基氧基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的烯基氧基。

[0054] 本申请使用的术语“烷氧基”是指经氧原子与母体分子部分连接的烷基。

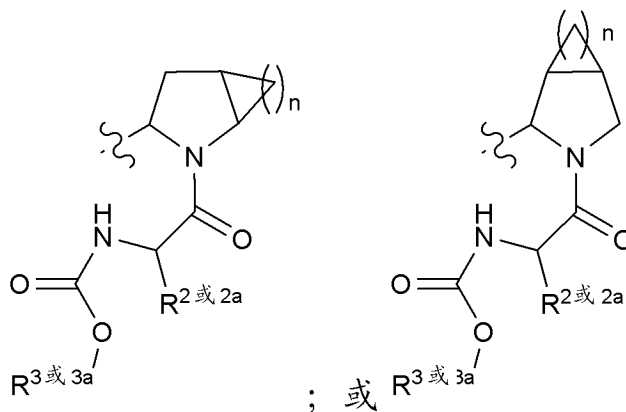
[0055] 本申请使用的术语“烷氧基烷基”是指取代有一、二或三个烷氧基的烷基。

[0056] 本申请使用的术语“烷氧基烷基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的烷氧基烷基。

[0057] 本申请使用的术语“烷氧基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的烷氧基。

[0058] 本申请使用的术语“烷基”是指从含有一个至六个碳原子的直链或支链的饱和烃衍生的基团。在本申请的化合物中,当 R^4 和 / 或 R^5 为烷基时,每个烷基可任选地与相邻的碳原子形成稠合的三至六元环,提供如下显示的任意结构:

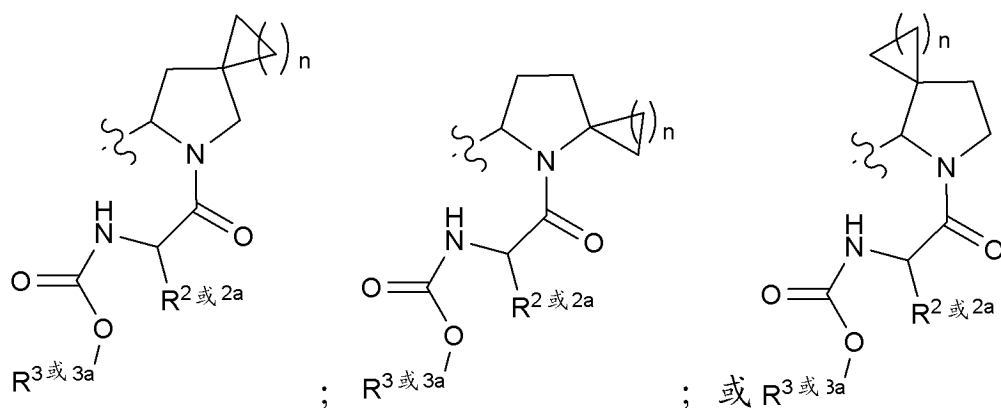
[0059]



[0060] 其中 n 为 1-4,

[0061] 或每个烷基可任选地与其所连接的碳原子形成螺环三至六元环,提供如下显示的结构:

[0062]



[0063] 其中 n 为 1-4。

[0064] 本申请使用的术语“烷基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的烷基。

[0065] 本申请使用的术语“烷基羰基氧基”是指经氧原子与母体分子部分连接的烷基羰基。

[0066] 本申请使用的术语“烷基硫基”是指经硫原子与母体分子部分连接的烷基。

[0067] 本申请使用的术语“烷基磺酰基”是指经磺酰基与母体分子部分连接的烷基。

[0068] 本申请使用的术语“芳基”是指苯基或其中一个或两个环是苯基的二环稠合环系。二环稠合环系由与四至六元芳族或非芳族碳环稠合的苯基构成。本申请的芳基可经基团中的任何可取代的碳原子与母体分子部分连接。芳基的代表性实例包括但不限于茚满基、茚基、萘基、苯基和四氢萘基。本申请的芳基任选可任选取代有一、二、三、四或五个取代基，所述取代基独立选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、第二芳基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、羟基、羟基烷基、硝基、-NR^xR^y、(NR^xR^y) 烷基、氧代和 -P(O)OR²，其中每个 R 独立选自氢和烷基，以及其中所述芳基烷基和杂环基烷基的烷基部分为未经取代的且其中所述第二芳基、芳基烷基的芳基部分、芳基羰基的芳基部分、杂环基以及杂环基烷基和杂环基羰基的杂环基部分还任选取代有一、二或三个取代基，所述取代基独立选自烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和硝基。

[0069] 本申请使用的术语“芳基烷氧基”是指经氧原子与母体分子部分连接的芳基烷基。

[0070] 本申请使用的术语“芳基烷氧基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的芳基烷氧基。

[0071] 本申请使用的术语“芳基烷基”是指取代有一、二或三个芳基的烷基。所述芳基烷基的烷基部分还任选取代有一或两个额外的基团，所述基团独立选自烷氧基、烷基羰基氧基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂环基、羟基和 -NR^cR^d，其中所述杂环基还任选取代有一或两个取代基，所述取代基独立选自烷氧基、烷基、未经取代的芳基、未经取代的芳基烷氧基、未经取代的芳基烷氧基羰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、-NR^xR^y 和氧代。

[0072] 本申请使用的术语“芳基烷基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的芳基烷基。

[0073] 本申请使用的术语“芳基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的芳基。

[0074] 本申请使用的术语“芳基磺酰基”是指经磺酰基与母体分子部分连接的芳基。

[0075] 本申请使用的术语“羰基”是指 -C(O)-。

[0076] 本申请使用的术语“羧基”是指 -CO₂H。

[0077] 本申请使用的术语“氰基”是指 -CN。

[0078] 本申请使用的术语“环烷基”是指具有三个至七个碳原子和 0 个杂原子的饱和的单环烃环系。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。本申请的环烷基任选取代有一、二、三、四或五个取代基,所述取代基独立选自烷氧基、烷基、芳基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂环基、羟基、羟基烷基、硝基和 $-NR^xR^y$,其中所述芳基和杂环基还任选取代有一、二或三个取代基,所述取代基独立选自烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基和硝基。

[0079] 本申请使用的术语“ C_{3-7} 环烷基”是指具有三个至七个碳原子和 0 个杂原子的饱和的单环烃未经取代的环系。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0080] 本申请使用的术语“(环烷基)烷基”是指取代有一、二或三个环烷基的烷基。

[0081] 本申请使用的术语“环烷基氧基”是指经氧原子与母体分子部分连接的环烷基。

[0082] 本申请使用的术语“环烷基磺酰基”是指经磺酰基与母体分子部分连接的环烷基。

[0083] 本申请使用的术语“甲酰”是指 -CHO。

[0084] 本申请使用的术语“卤代(halo)”和“卤素(halogen)”是指 Cl、Br、F 或 I。

[0085] 本申请使用的术语“卤代烷氧基”是指经氧原子与母体分子部分连接的卤代烷基。

[0086] 本申请使用的术语“卤代烷氧基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的卤代烷氧基。

[0087] 本申请使用的术语“卤代烷基”是指取代有一、二、三或四个卤素原子的烷基。

[0088] 本申请使用的术语“杂环基”是指含有独立选自氮、氧和硫的一、二、三或四个杂原子的四元、五元、六元或七元环。所述四元环具有 0 个双键,所述五元环具有 0 至二个双键,以及所述六元环和所述七元环具有 0 至三个双键。术语“杂环基”还包括二环基团,其中杂环基环与另一个单环杂环基或四至六元芳族或非芳族碳环稠合;以及桥接二环基团,诸如 7-氮杂二环 [2.2.1] 庚 -7-基、2-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -2-基和 2-氮杂二环 [2.2.2] 辛 -3-基。本申请的杂环基可经基团中任意的碳原子或氮原子与母体分子部分连接。杂环基的实例包括但不限于苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、吡咯并吡啶基、吡咯基、喹啉基、噻唑基、噻吩基和硫吗啉基。本申请的杂环基任选取代有一、二、三、四或五个取代基取代,所述取代基独立选自烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、第二杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、羟基、羟基烷基、硝基、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) 烷基和氧代,其中所述芳基烷基和杂环基烷基的烷基部分为未经取代的且其中所述芳基、芳基烷基的芳基部分、芳基羰基的芳基部分、第二杂环基以及杂环基烷基和杂环基羰基的杂环基部分还任选取代有一、二或三个取代基,所述取代基独立选自烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和硝基。

[0089] 本申请使用的术语“杂环基烷氧基”是指经烷氧基与母体分子部分连接的杂环基。

[0090] 本申请使用的术语“杂环基烷氧基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的杂环基烷氧基。

[0091] 本申请使用的术语“杂环基烷基”是指取代有一、二或三个杂环基的烷基。所述杂环基烷基的烷基部分还任选取代有一或两个额外的基团,所述基团任选独立选自烷氧基、

烷基羰基氧基、芳基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基和 $-NR^dR^d$ ，其中所述芳基还任选取代有一或两个取代基，所述取代基独立选自烷氧基、烷基、未经取代的芳基、未经取代的芳基烷氧基、未经取代的芳基烷氧基羰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基和 $-NR^dR^d$ 。

[0092] 本申请使用的术语“杂环基烷基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的杂环基烷基。

[0093] 本申请使用的术语“杂环基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的杂环基。

[0094] 本申请使用的术语“杂环基氧基”是指经氧原子与母体分子部分连接的杂环基。

[0095] 本申请使用的术语“杂环基氧基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的杂环基。

[0096] 本申请使用的术语“羟基”是指 $-OH$ 。

[0097] 本申请使用的术语“羟基烷基”是指取代有一、二或三个羟基的烷基。

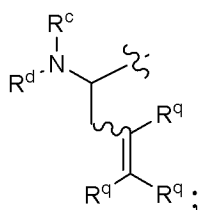
[0098] 本申请使用的术语“羟基烷基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的羟基烷基。

[0099] 本申请使用的术语“硝基”是指 $-NO_2$ 。

[0100] 本申请使用的术语“ $-NR^dR^d$ ”是指经氮原子与母体分子部分连接的两个基团，即 R^c 和 R^d 。 R^c 和 R^d 独立选自氢、烯基氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、芳基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳基氧基羰基、芳基磺酰基、环烷基、环烷基氧基、环烷基磺酰基、甲酰、卤代烷氧基羰基、杂环基、杂环基烷氧基羰基、杂环基烷基、杂环基烷基羰基、杂环基羰基、杂环基氧基羰基、羟基烷基羰基、 (NR^fR^f) 烷基、 (NR^fR^f) 烷基羰基、 (NR^fR^f) 羰基、 (NR^fR^f) 磺酰基、 $-C(NCN)OR'$ 和 $-C(NCN)NR^fR^f$ ，其中 R' 选自烷基和未经取代的苯基，且其中所述芳基烷基、芳基烷基羰基、杂环基烷基和杂环基烷基羰基的烷基部分还任选取代有一个 $-NR^fR^f$ 基团，以及其中所述芳基，芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳基氧基羰基和芳基磺酰基的芳基部分，杂环基以及杂环基烷氧基羰基、杂环基烷基、杂环基烷基羰基、杂环基羰基和杂环基氧基羰基的杂环基部分还任选取代有一、二或三个取代基，所述取代基独立选自烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和硝基。

[0101] 本申请使用的术语“ (NR^dR^d) 烯基”是指

[0102]



[0103] 其中 R^c 和 R^d 如本申请所定义且每个 R^q 独立为氢或 C_{1-3} 烷基。

[0104] 本申请使用的术语“ (NR^dR^d) 烷基”是指取代有一或两个 $-NR^dR^d$ 基团的烷基。所述 (NR^dR^d) 烷基的烷基部分还任选取代有一或两个额外的基团，所述基团选自烷氧基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基硫基、芳基烷氧基羰基、羧基、环烷基、杂环基、杂环基羰基、羟基和 (NR^fR^f) 羰基；其中所述杂环基还任选取代有一、二、三、四或五个取代基，所述取代基独立选自烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和硝基。

[0105] 本申请使用的术语“ $-NR^fR^f$ ”是指经氮原子与母体分子部分连接的两个基团，即 R^e 和 R^f 。 R^e 和 R^f 独立选自氢、烷基、未经取代的芳基、未经取代的芳基烷基、未经取代的环烷基、未经取代的（环烷基）烷基、未经取代的杂环基、未经取代的杂环基烷基、 (NR^fR^f) 烷基

和 (NR^xR^y) 羰基。

[0106] 本申请使用的术语“(NR^eR^f) 烷基”是指取代有一、二或三个 -NR^eR^f 基团的烷基。

[0107] 本申请使用的术语“(NR^eR^f) 烷基羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的 (NR^eR^f) 烷基。

[0108] 本申请使用的术语“(NR^eR^f) 羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的 -NR^eR^f 基团。

[0109] 本申请使用的术语“(NR^eR^f) 磺酰基”是指经磺酰基与母体分子部分连接的 -NR^eR^f 基团。

[0110] 本申请使用的术语“-NR^xR^y”是指经氮原子与母体分子部分连接的两个基团,即 R^x 和 R^y。R^x 和 R^y 独立选自氢和烷基。

[0111] 本申请使用的术语“(NR^xR^y) 烷基”是指取代有一、二或三个 -NR^xR^y 基团的烷基。

[0112] 本申请使用的术语“(NR^xR^y) 羰基”是指经羰基与母体分子部分连接的 -NR^xR^y 基团。

[0113] 本申请使用的术语“氧代”是指 = O。

[0114] 本申请使用的术语“磺酰基”是指 -SO₂-。

[0115] 不对称中心存在于本申请的化合物中。这些中心由符号“R”或“S”表示,这取决于围绕手性碳原子的取代基的构型。应该理解的是本发明涵盖所有具有抑制 NS5A 的能力的立体化学异构形式或它们的混合物。化合物的单一立体异构体可由可商购得到的含有手性中心的起始物质合成制备或通过如下制备:制备对映异构产物的混合物,接着分离诸如转化为非对映异构体的混合物,接着分离或重结晶、利用色谱法技术或在手性色谱柱上进行对映异构体的直接分离。具有特定立体化学的起始化合物为可商购得到的或可经本领域已知的技术进行制备和拆分。

[0116] 本申请的某些化合物也可以可分离的不同的稳定构象形式存在。由于围绕不对称单键的阻碍旋转(例如由于位阻或环间张力)所产生的扭转不对称可允许分离不同构象异构体。本发明包括这些化合物的每个构象异构体以及它们的混合物。

[0117] 术语“本发明化合物”以及等同表述意在包括式(I)的化合物及其药用对映异构体、非对映异构体和盐。类似地,提及中间体意在包括上下文允许的它们的盐。

[0118] 本发明意在包括存在于本发明化合物中出现的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子数而不同质量数的原子。作为一般实例而非限制,氢的同位素包括氕与氘。碳的同位素包括 ¹³C 与 ¹⁴C。同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过类似于本申请所述的方法使用适当的同位素标记的试剂替代在其它情况下所采用的未经标记的试剂来制备。所述化合物可具有多种潜在用途,例如作为标准物与试剂以确定生物学活性。在稳定的同位素的情况下,所述化合物可具有有利地改变生物学、药理学或药物动力学性质的潜力。

[0119] 本申请的化合物可按药用盐的形式存在。本申请使用的术语“药用盐”表示本发明化合物的盐形式或两性离子形式,这些形式是水溶性或水可分散性的或是油溶性或油可分散性的,这些形式在合理的医药判断范围内适用于与患者的组织接触而不引起过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症,这与合理的益处/风险比例相称,并且这些形式就其预期的用途而言是有效的。所述盐可在化合物的最终分离和纯化期间制备,或可通过使合适的氮原子与合适的酸反应来单独制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、枸橼酸盐、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 (digluconate)、二氢溴酸盐、二盐酸盐、二氢碘酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、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、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、萘-2- 磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐 (palmoate)、果胶酸盐 (pectinate)、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、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等。可用于形成药用加成盐的酸的实例包括无机酸（诸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸）以及有机酸（诸如草酸、马来酸、琥珀酸和枸橼酸）。

[0120] 碱加成盐可在化合物的最终分离和纯化期间如下制备：使羧基与合适的碱诸如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐反应，或使羧基与氨、有机伯胺、有机仲胺或有机叔胺反应。药用盐中的阳离子包括锂离子、钠离子、钾离子、钙离子、镁离子和铝离子以及无毒的季胺阳离子诸如铵根离子、四甲基铵根离子、四乙基铵根离子、甲胺季胺阳离子、二甲胺季胺阳离子、三甲胺季胺阳离子、三乙胺季胺阳离子、二乙胺季胺阳离子、乙胺季胺阳离子、三丁胺季胺阳离子、吡啶季胺阳离子、N, N- 二甲基苯胺季胺阳离子、N- 甲基哌啶季胺阳离子、N- 甲基吗啉季胺阳离子、二环己胺季胺阳离子、普鲁卡因 (procaine) 季胺阳离子、二苄胺季胺阳离子、N, N- 二苄基苯乙胺季胺阳离子和 N, N' - 二苄基乙二胺季胺阳离子。可用于形成碱加成盐的其它代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0121] 当治疗有效量的式 (I) 的化合物及其药用盐可按化学物质原形式 (rawchemical) 给药而用于治疗时，其可按药物组合物的形式提供活性成分。因此，本发明还提供了药物组合物，其包含治疗有效量的式 (I) 的化合物或其药用盐以及一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂。本申请使用的术语“治疗有效量”是指各种活性组分的总量，所述总量足以显示出有意义的患者益处（例如病毒载量的持续减少）。所述术语当用于单独给药的一种活性成分时是指所述成分的单独量。所述术语当用于组合时是指引起治疗效果的各活性成分的组含量而不论是组合给药、连续给药或同时给药。式 (I) 的化合物及其药用盐如上文所述。载体、稀释剂或赋形剂就与制剂中的其它成分相容而言必须是可接受的，并且就其接受者而言必须是没有害处的。本申请的另一个方面还提供了制备药物制剂的方法，其包括将式 (I) 的化合物或其药用盐与一种或多种药用载体、稀释剂或赋形剂混合。本申请使用的短语“药用”是指这样的化合物、物质、组合物和 / 或剂型，这些形式在合理的医药判断范围内适用于与患者的组织接触而不引起过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症，这与合理的益处 / 风险比例相称，且对于它们的意在用途是有效的。

[0122] 药物制剂可按单位剂量形式提供，其在每单位剂量中含有预定量的活性成分。本发明化合物的以下剂量水平即约 0.01 至约 250 毫克 / 千克体重 (“mg/kg”) / 日，优选约 0.05 至约 100mg/kg 体重 / 日在对 HCV 介导的疾病进行预防 and 治疗的单一疗法中是典型的。通常，本申请的药物组合物可每日给药约 1 至约 5 次，或可选择地，可按连续输注的形式给药。上述给药可用作慢性疗法或急性疗法。可与载体物质组合以制备单一剂型的活性成分的量将基于以下因素而变化：所治疗的病症、所述病症的严重程度、给药时间、给药途径、所用化合物的排泄速率、治疗的持续时间以及患者的年龄、性别、体重和状态。优选的单位剂量制剂是这样的单位剂量制剂，所述制剂含有本申请上文所述的日剂量或亚日剂量或其适当分数的活性成分。治疗开始于基本上小于化合物最佳剂量的小剂量。此后，剂量以小的增幅增加，直到实现对病情的最佳效果。一般而言，化合物以如下的浓度水平给药是最期望

的,所述水平通常可提供有效的抗病毒结果而不引起任何有害或有毒的副作用。

[0123] 当本申请的组合物包含本申请的化合物和一种或多种额外的治疗药物或预防药物的组合时,所述化合物和所述额外的药物通常都以如下的剂量水平存在,所述剂量水平为单一疗法给药方案中所通常给药的剂量的约 10 至 150%,更优选为约 10 至 80%。

[0124] 可对药物制剂进行调整以通过任何适当的途径来给药,所述途径例如口服(包括口腔或舌下)途径、直肠途径、经鼻途径、局部(包括口腔、舌下或透皮)途径、阴道途径或肠胃外(包括皮下注射或输注、皮内注射或输注、肌肉注射或输注、关节内注射或输注、滑膜内注射或输注、胸骨内注射或输注、鞘内注射或输注、病灶内注射或输注、静脉内注射或输注或皮内注射或输注)途径。所述制剂可通过药学领域已知的任何方法来制备,所述方法例如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。

[0125] 针对口服给药而调整的药物制剂可按以下形式提供:离散的单位形式(诸如胶囊剂或片剂);粉末剂或颗粒剂;在含水或不含水液体中的溶液剂或混悬剂;可食用的泡沫剂(foam)或搅打剂(whip);或水包油型液态乳剂或油包水型乳剂。

[0126] 例如,就以片剂或胶囊剂形式进行的口服给药而言,可将活性药物组分与口服的无毒的药用惰性载体诸如乙醇、甘油、水等混合。粉末剂如下制备:将化合物研磨至合适的微细尺寸,然后与经类似研磨的药物载体诸如可食用的碳水化合物(例如淀粉或甘露醇)混合。矫味剂、防腐剂、分散剂和着色剂也可存在。

[0127] 胶囊剂如下制备:如上所述制备粉末混合物,然后填充到成形的明胶壳中。可将助流剂和润滑剂诸如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇加到粉末混合物中,然后进行填充操作。也可加入崩解剂或增溶剂诸如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以改善胶囊剂被摄入时的药物利用度。

[0128] 此外,当期望或需要时,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(诸如葡萄糖或 β -乳糖)、玉米甜味剂、天然胶和合成胶(诸如阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠)、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。在这些剂型中使用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、膨润土、黄原胶等。片剂如下配制:例如制备粉末混合物,制粒或预压,加入润滑剂和崩解剂,然后压制成片剂。粉末混合物如下制备:将经合适研磨的化合物与上述稀释剂或基质以及任选的粘合剂(诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、凝胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶液延迟剂(solution retardant)(诸如石蜡)、吸收促进剂(诸如季胺盐)和/或吸收剂(诸如膨润土、高岭土或磷酸二钙)混合。粉末混合物可与粘合剂诸如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶液、纤维素溶液或聚合物溶液一起湿法制粒,然后挤压过筛。作为可选择的制粒方法,粉末混合物可通过压片机来处理,结果是不完全成形的预压片破裂成颗粒。可通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油来对颗粒进行润滑以防止与片剂成形模粘连。然后将经润滑的混合物压制成片剂。本申请的化合物也可与自由流动的惰性载体组合,并在不经历制粒或预压步骤的情况下直接压制成片剂。可提供透明的或不透明的保护性包衣,所述包衣由以下包衣层构成:由虫胶形成的隔离包衣层、由糖或聚合物形成的包衣层和由蜡形成的光亮包衣层。可将染料加到这些包衣中以区分不同的单位剂量。

[0129] 口服流体诸如溶液剂、糖浆剂和酏剂可按剂量单位形式来制备,从而使给定的量含有预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶于经合适矫味的水溶液中来制备,而酏剂

通过使用无毒的媒介物来制备。也可加入增溶剂和乳化剂（诸如乙氧基化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚）、防腐剂、矫味添加剂（诸如薄荷油、天然甜味剂、糖精或其它人造甜味剂）等。

[0130] 当适当时，可对用于口服给药的剂量单位制剂进行微囊化。也可例如通过将颗粒物质用聚合物、蜡等包衣或包埋到聚合物、蜡等中来制备制剂以延长或维持释放。

[0131] 式 (I) 的化合物及其药用盐也可按脂质体递送系统的形式给药，所述脂质体递送系统诸如小单层脂囊 (small unilamellar vesicle)、大单层脂囊 (large unilamellar vesicle) 和多层脂囊 (multilamellar vesicle)。脂质体可由各种磷脂诸如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱来形成。

[0132] 式 (I) 的化合物及其药用盐也可通过使用单克隆抗体作为与化合物分子偶联的单独载体来递送。化合物也可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这些聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺苯酚 (polyhydroxypropylmethacrylamidephenol)、聚羟基乙基天冬氨酸酰胺苯酚 (polyhydroxyethylaspartamidephenol) 或取代有棕榈酰基的聚氧化乙烯聚赖氨酸 (polyethyleneoxidepolylysine substituted with palmitoyl residue)。此外，化合物可与可用于实现药物的控制释放的一类生物可降解的聚合物偶联，这类聚合物为例如聚乳酸、聚 ϵ -己内酯、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水凝胶的两亲性嵌段共聚物。

[0133] 针对透皮给药而调整的药物制剂可按离散的贴剂形式存在，其意在与接受者的表皮紧密接触且保持延长的时段。例如，如 Pharm. Res., 3 (6) :318 (1986) 中所一般描述，活性成分可通过离子电渗法 (iontophoresis) 从贴剂中递送。

[0134] 可将针对局部给药而调整的药物制剂配制成软膏剂、乳膏剂、混悬剂、洗液、粉末剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0135] 进行调整以适于直肠给药的药物制剂可按栓剂或灌肠剂的形式提供。

[0136] 进行调整以适于鼻部给药的药物制剂（其中载体为固体）包括粒度范围为例如 20 至 500 微米的一系列粉末，其按照吸入的方式来给药，即从接近鼻的装有粉末的容器中经由鼻道而快速吸入。用于以鼻喷雾剂或滴鼻剂的形式给药的合适制剂（其中载体为液体）包括活性成分的含水溶液或油溶液。

[0137] 进行调整以适于吸入给药的药物制剂包括微细颗粒的粉尘或气雾，其可通过各种类型的计量剂量的加压的气雾器、喷雾器或吸入器来产生。

[0138] 进行调整以适于阴道给药的药物制剂可按阴道栓剂、棉塞剂、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫剂或喷雾剂的形式提供。

[0139] 进行调整以适于肠胃外给药的药物制剂包括：含水和不含水的无菌注射溶液剂，其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与所预期接受者的血液等渗的溶质；以及含水和不含水的无菌混悬剂，其可包含助悬剂和增稠剂。所述制剂可存在于单位剂量容器或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶中，并可在冷冻干燥的（冻干的）状态下贮存，其恰恰在使用前仅需要加入无菌液态载体例如注射用水。现用现配的注射溶液剂和混悬剂可从无菌粉末、颗粒或片剂来制备。

[0140] 应该理解的是，除了上文具体提及的成分之外，在已考虑到所涉及制剂的类型的

情况下,所述制剂还可包括本领域中的其它常规物质,例如适于口服给药的那些制剂可包括矫味剂。

[0141] 术语“患者”既包括人类和其它哺乳动物。

[0142] 术语“治疗”是指:(i) 在可能易患疾病、障碍和 / 或病症但尚未诊断患有所述疾病、障碍和 / 或病症的患者中预防所述疾病、障碍和 / 或病症;(ii) 抑制所述疾病、障碍和 / 或病症,即阻止其发展;和 / 或 (iii) 减轻所述疾病、障碍和 / 或病症,即引起所述疾病、障碍和 / 或病症的消退。

[0143] 本申请的化合物可与环孢菌素例如环孢菌素 A 给药。环孢菌素 A 已经在临床试验中显示对 HCV 具有活性 (Hepatology, 38 :1282 (2003) ;Biochem. Biophys. Res. Commun. , 313 :42 (2004) ;J. Gastroenterol. , 38 :567 (2003))。

[0144] 下表 1 列出了可与本申请的化合物一起给药的化合物的一些示例性实例。本申请的化合物可在联合治疗中与其它具有抗 HCV 活性的化合物同时给药或分开给药,或通过各化合物组合成组合物来给药。

[0145] 表 1

[0146]

商品名	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
NIM811 Debio-025		亲环蛋白(cyclophilin)抑制剂	Novartis Debiopharm
Zadaxin		免疫调节剂	Sciclone
Suvus		亚甲蓝	Bioenvision
Actilon(CPG10101)		TLR9 激动剂	Coley
Batabulin(T67)	抗癌	β -微管蛋白抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒	反义	ISIS Pharmaceuticals Inc, Carlsbad, CA/Elan Pharmaceuticals Inc., New York, NY
Summetrel	抗病毒	抗病毒	Endo Pharmaceuticals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132(ACH-806)	抗病毒	HCV 抑制剂	Achillion/Gilead
来自 WO 2005/047288(2005 年 5 月 26 日)的吡唑并 嘧啶化合物和盐	抗病毒	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Merimepodib(VX-49 7)	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865(XTL-002)	抗病毒	单克隆抗体	XTL Biopharmaceuticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir(VX-950, LY-570310)	抗病毒	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	NS5B 复制酶抑制剂	Wyeth/Viropharma
NM-283	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Idenix/Novartis
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs/Novartis
GL-60667	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gene Labs/Novartis
2'C MeA	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Gilead
PSI 6130	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
R1626	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Roche
2'C 甲基腺苷	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Merck
JTK-003	抗病毒	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗病毒	利巴韦林	ICN Pharmaceuticals, Costa Mesa, CA

[0147]

商品名	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
Ribavirin	抗病毒	利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗病毒	利巴韦林前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗病毒	核酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒	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
Albuzeron- α	干扰素	白蛋白 IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD
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
Rebif	干扰素	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	干扰素	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	干扰素	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A 和 Zadaxin	干扰素	IFN- α 2b/ α 1-胸腺素	RegeneRx Biopharmaceuticals 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
Wellferon	干扰素	成淋巴细胞样 (lymphoblastoid)IFN- α n1	GlaxoSmithKline plc, Uxbridge, UK
Omniiferon	干扰素	天然 IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys 和 Ceplene	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2a/免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
Pegasys 和 Ribavirin	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2a/利巴韦林	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron/Ribavirin	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝保护	抗纤维化	Indevus Pharmaceuticals Inc., Lexington, MA

[0148]

商品名	生理学类别	抑制剂或靶标的类型	来源公司
IDN-6556	肝保护	胱天蛋白酶(caspase)抑制剂	Idun Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑制剂	Genelabs
ANA-971	抗病毒	TLR-7 激动剂	Anadys
Boceprevir	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
TMS-435	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Tibotec BVBA, Mechelen, Belgium
BI-201335	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
MK-7009	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Merck
PF-00868554	抗病毒	复制酶抑制剂	Pfizer
ANA598	抗病毒	非核苷 NS5B 聚合酶抑制剂	Anadys Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA, USA
IDX375	抗病毒	非核苷复制酶抑制剂	Idenix Pharmaceuticals, Cambridge, MA, USA
BILB 1941	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Canada Ltd R&D, Laval, QC, Canada
PSI-7851	抗病毒	核苷聚合酶抑制剂	Pharmasset, Princeton, NJ, USA
VCH-759	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
VCH-916	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	ViroChem Pharma
GS-9190	抗病毒	NS5B 聚合酶抑制剂	Gilead
Peg-interferon lamda	抗病毒	干扰素	ZymoGenetics/Bristol-Myers Squibb

[0149] 本申请的化合物也可用作实验室试剂。所述化合物在提供以下研究工具中是有帮助的,这些研究工具用于设计病毒复制测定、验证动物测定系统和进行结构生物学研究以进一步提高对 HCV 疾病机理的认识。此外,本申请的化合物可例如通过竞争性抑制作用而用于建立或确定其它抗病毒化合物的结合位点。

[0150] 本申请的化合物也可用于处理或预防物质的病毒污染,因此降低了与这些物质(例如血液、组织、手术器械和手术外衣、实验室仪器和实验室外衣以及血液采集装置和物质或输血装置和物质)发生接触的实验室人员或医务人员或患者感染病毒的风险。

[0151] 当具有式(I)的化合物通过合成性过程或通过代谢性过程(包括发生在人类或动物体内(在体内)的那些代谢性过程或发生在体外的过程)来制备时,本发明旨在包括具有式(I)的化合物。

[0152] 在本申请中(尤其包括在以下示例性方案和实施例)使用的缩写是本领域技术人员公知的。所使用的一些缩写如下:TFA表示三氟乙酸;min表示分钟;DMSO表示二甲基亚砜;RT表示室温或保留时间(上下文将指明);且Rt表示保留时间;THF表示四氢呋喃;EDCI表示1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺;DMAP表示N,N-二甲基氨基吡啶;DBU表示1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯;DEA表示二乙胺;HMDS表示六甲基二硅叠氮化物;EtOAc或EtOAc表示乙酸乙酯;DMF表示N,N-二甲基甲酰胺;MeOH表示甲醇;Bn表示苄基;Me表示甲基;Et₃N表示三乙胺;DIBAL或DIBALH表示二异丁基氢化铝;i-PrOH或iPrOH表示异丙醇;TBDS表示叔丁基二甲基甲硅烷基;h表示小时;Boc或BOC表示叔丁氧基羰基;DMA表示N,N-二甲基乙酰胺;OAc表示乙酸盐;且DIPEA或DIEA表示二异丙基乙

基胺。

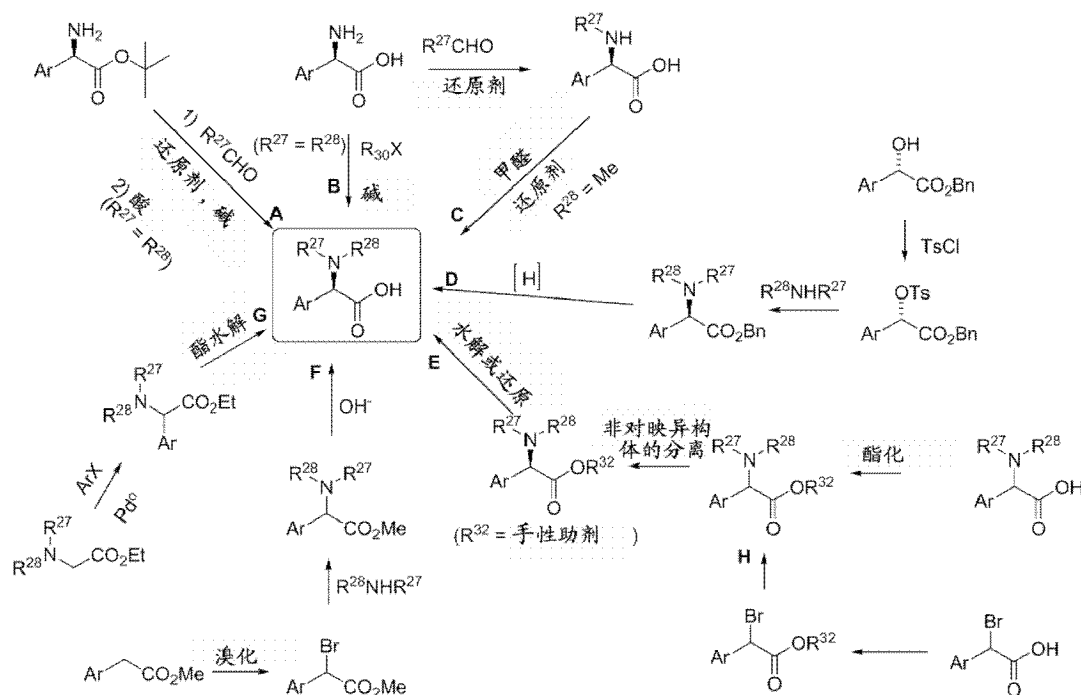
[0153] 结合下述合成方案可更好地理解本申请的化合物和方法,所述合成方案示例说明了制备本发明化合物的方法。起始物质可由商购资源得到或通过本领域技术人员已知的充分建立的文献方法来制备。对本领域技术人员显而易见的是上面定义的化合物可通过如下显示的合成中的适当反应物和试剂的取代来合成。对本领域技术人员显而易见的是选择性保护和脱保护步骤以及所述步骤的顺序可以可变顺序进行,这取决于成功完成如下合成的变量的性质。除非以下另有指出,这些变量的定义如上所述。

[0154] 合成方法

[0155] 方案 1 :取代的苯基甘氨酸衍生物

[0156] 取代的苯基甘氨酸衍生物可通过如下显示的多种方法来制备。苯基甘氨酸叔丁酯可用适当的醛和还原剂(诸如氰基硼氢化钠)在酸性介质中进行还原性烷基化(途径 A)。叔丁酯的水解可用强酸(诸如 HCl 或三氟乙酸)来完成。可替换地,苯基甘氨酸可用烷基卤(诸如乙基碘)和碱(诸如碳酸氢钠或碳酸钾)进行烷基化(途径 B)。途径 C 示例说明了途径 A 中苯基甘氨酸的还原性烷基化,接着用可替换的醛(诸如甲醛)在还原剂和酸的存在下进行第二还原性烷基化。途径 D 示例说明了经相应的扁桃酸类似物进行取代的苯基甘氨酸的合成。仲醇转化为有活性的离去基团可用对苯磺酰氯来完成。进行甲苯磺酸酯基与适当的胺的置换,接着进行苄酯的还原性除去可得到取代的苯基甘氨酸衍生物。在途径 E 中,外消旋的取代的苯基甘氨酸衍生物通过用对映体纯的手性助剂(诸如但不限于 (+)-1- 苯基乙醇、(-)-1- 苯基乙醇、Evan 噁唑烷酮或对映体纯的泛内酯(pantolactone))进行酯化来拆分。非对映异构体的分离经色谱法(硅胶色谱法、HPLC、结晶等)、接着除去手性助剂提供对映体纯的苯基甘氨酸衍生物来完成。途径 H 示例说明了与途径 E 交叉的合成顺序,其中上述手性助剂在胺加入之前加入。可替换地,芳基乙酸酯可用溴离子源(bromonium)(诸如溴、N- 溴琥珀酰亚胺或 CBr₄)进行溴化。可将所得的苄基溴用各种单取代的或二取代的胺在叔胺碱(诸如三乙胺或许尼希碱)的存在下进行置换。通过用氢氧化锂在低温或用 6N HCl 在高温处理对甲酯进行水解,得到取代的苯基甘氨酸衍生物。另外的方法在途径 G 中显示。甘氨酸类似物可用各种芳基卤在钯(P)源(诸如二(三丁基膦)钯)和碱(诸如磷酸钾)的存在下衍生得到。然后可将所得的酯通过用碱或酸处理进行水解。应该理解的是,用于制备苯基甘氨酸衍生物的其他熟知的方法存在于本领域中且可修改以提供本说明书中预期的化合物。还应该理解的是,最终的苯基甘氨酸衍生物可经制备性 HPLC 纯化为具有大于 98% ee 的对映体纯度。

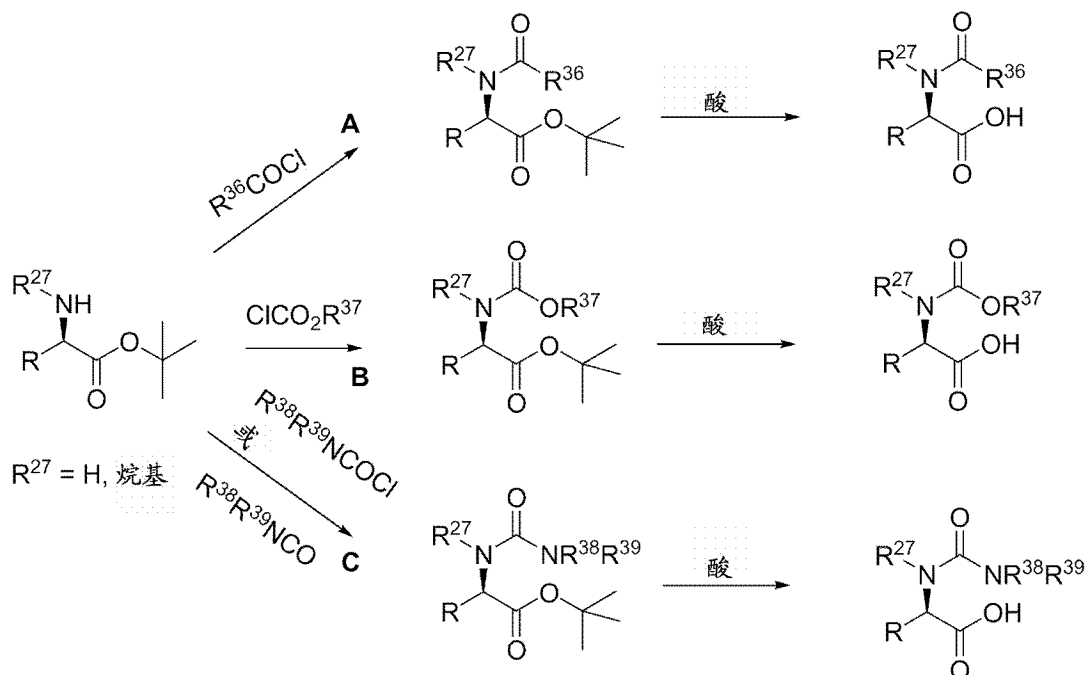
[0157]



[0158] 方案2:酰化的氨基酸衍生物

[0159] 在本申请的另外的实施方案中,酰化的苯基甘氨酸衍生物可如下示例说明来制备。苯基甘氨酸衍生物(其中将所述羧酸保护作为容易除去的酯)可用酰基氯在碱(诸如三乙胺)的存在下酰化得到相应的酰胺(途径A)。途径B示例说明了将起始的苯基甘氨酸衍生物用适当的氯甲酸酯进行酰化,而途径C显示了起始的苯基甘氨酸衍生物与适当的异氰酸酯或氨基甲酰氯的反应。在途径A-C中显示的三个中间体各自可通过本领域技术人员已知的方法进行脱保护(即将叔丁酯用强酸(诸如HCl或三氟乙酸)处理)。

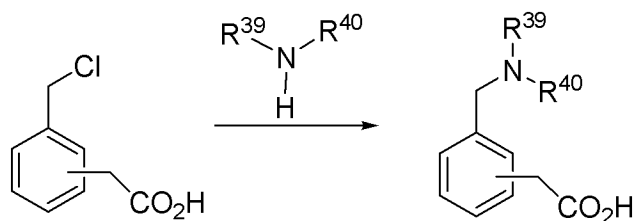
[0160]



[0161] 方案3

[0162] 氨基-取代的苯基乙酸可通过将氯甲基苯基乙酸用过量的胺处理来制备。

[0163]



[0164] 常用 Cap 的合成

[0165] 化合物分析条件

[0166] 纯度评估和低分辨率质量分析在偶联有 Waters MICROMASS® ZQ MS 系统的 Shimadzu LC 系统上进行。应该注意的是,不同的仪器,保留时间可能稍微有些变化。额外的 LC 条件适用于本部分,除非另作说明。

[0167] 条件 MS-W1

[0168]

柱= XTERRA® 3.0 X 50 mm S7

[0169] 起始% B = 0

[0170] 最终% B = 100

[0171] 梯度时间= 2 分钟

[0172] 终止时间= 3 分钟

[0173] 流速= 5mL/min

[0174] 波长= 220nm

[0175] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中[0176] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中

[0177] 条件 MS-W2

[0178]

柱= XTERRA® 3.0 X 50 mm S7

[0179] 起始% B = 0

[0180] 最终% B = 100

[0181] 梯度时间= 3 分钟

[0182] 终止时间= 4 分钟

[0183] 流速= 4mL/min

[0184] 波长= 220nm

[0185] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中[0186] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中

[0187] 条件 MS-W5

[0188]

柱= XTERRA® 3.0 X 50 mm S7

[0189] 起始% B = 0

[0190] 最终% B = 30

[0191] 梯度时间= 2 分钟

[0192] 终止时间= 3 分钟

[0193] 流速 = 5mL/min

[0194] 波长 = 220nm

[0195] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中

[0196] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中

[0197] 条件 D1

[0198]

柱 = XTERRA® C18 3.0 X 50 mm S7

[0199] 起始% B = 0

[0200] 最终% B = 100

[0201] 梯度时间 = 3 分钟

[0202] 终止时间 = 4 分钟

[0203] 流速 = 4mL/min

[0204] 波长 = 220nm

[0205] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中

[0206] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中

[0207] 条件 D2

[0208]

柱 = PHENOMENEX®-Luna 4.6 X 50 mm S10

[0209] 起始% B = 0

[0210] 最终% B = 100

[0211] 梯度时间 = 3 分钟

[0212] 终止时间 = 4 分钟

[0213] 流速 = 4mL/min

[0214] 波长 = 220nm

[0215] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中

[0216] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中

[0217] 条件 M3

[0218]

柱 = XTERRA® C18 3.0 X 50 mm S7

[0219] 起始% B = 0

[0220] 最终% B = 40

[0221] 梯度时间 = 2 分钟

[0222] 终止时间 = 3 分钟

[0223] 流速 = 5mL/min

[0224] 波长 = 220nm

[0225] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中

[0226] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中

[0227] 条件 I

[0228]

柱= PHENOMENEX®-Luna 3.0 X 50 mm S10

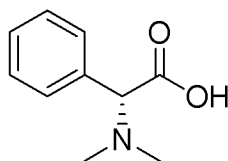
- [0229] 起始% B = 0
[0230] 最终% B = 100
[0231] 梯度时间= 2 分钟
[0232] 终止时间= 3 分钟
[0233] 流速= 4mL/min
[0234] 波长= 220nm
[0235] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中
[0236] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中
[0237] 条件 II
[0238]

柱= PHENOMENEX®-Luna 4.6 X 50 mm S10

- [0239] 起始% B = 0
[0240] 最终% B = 100
[0241] 梯度时间= 2 分钟
[0242] 终止时间= 3 分钟
[0243] 流速= 5mL/min
[0244] 波长= 220nm
[0245] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中
[0246] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中
[0247] 条件 III
[0248]

柱= XTERRA® C18 3.0 x 50mm S7

- [0249] 起始% B = 0
[0250] 最终% B = 100
[0251] 梯度时间= 3 分钟
[0252] 终止时间= 4 分钟
[0253] 流速= 4mL/min
[0254] 波长= 220nm
[0255] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇 /90% H₂O 中
[0256] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇 /10% H₂O 中
[0257] Cap-1
[0258]

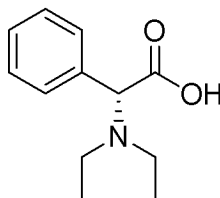


[0259] 将 10% Pd/C (2.0g) 在甲醇 (10mL) 中的混悬液加至 (R)-2-苯基甘氨酸 (10g, 66.2mmol)、甲醛 (33mL, 37% wt. 在水中的溶液)、1N HCl (30mL) 和甲醇 (30mL) 的混合物中, 并暴露至氢气 (60psi) 且保持 3 小时。将反应混合物经硅藻土(CELITE®)过滤, 并

真空浓缩滤液。将所得的粗物质由异丙醇重结晶,得到 Cap-1 的盐酸盐,其为白色针状物(4.0g)。旋光度: -117.1° [$c = 9.95\text{mg/mL}$ 在 H_2O 中; $\lambda = 589\text{nm}$]。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz): δ 7.43–7.34(m, 5H), 4.14(s, 1H), 2.43(s, 6H); LC(条件 I): $\text{RT} = 0.25$; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 180.10; 实测值为 180.17; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 180.1025; 实测值为 180.1017。

[0260] Cap-2

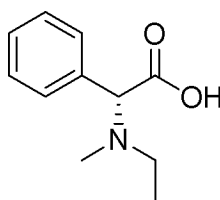
[0261]



[0262] 历时数分钟将 NaBH_3CN (6.22g, 94mmol) 分批加至 (R)-2-苯基甘氨酸 (6.02g, 39.8mmol) 和甲醇 (100mL) 的冷却的(冰/水)混合物中,并搅拌 5 分钟。历时 10 分钟逐滴加入乙醛 (10mL) 并在相同冷却温度继续搅拌 45 分钟并在环境温度搅拌 ~ 6.5 小时。将反应混合物用冰水浴再次冷却,用水 (3mL) 处理,然后历时 ~ 45 分钟通过逐滴加入浓盐酸进行淬灭,直到混合物的 pH 为 ~ 1.5 – 2.0 。将冷却浴移去并继续搅拌,同时加入浓盐酸以维持混合物的 pH 为约 1.5–2.0。将反应混合物搅拌过夜,过滤除去白色悬浮物,并真空浓缩滤液。将粗物质由乙醇重结晶,得到 Cap-2 的盐酸盐,其为发亮的白色固体,分两批(第一批: 4.16g; 第二批: 2.19g)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): 10.44(1.00, 宽单峰, 1H), 7.66(m, 2H), 7.51(m, 3H), 5.30(s, 1H), 3.15(宽多重峰, 2H), 2.98(宽多重峰, 2H), 1.20(明显的宽单峰, 6H)。第一批: $[\alpha]^{25} -102.21^{\circ}$ ($c = 0.357$, H_2O); 第二批: $[\alpha]^{25} -99.7^{\circ}$ ($c = 0.357$, H_2O)。LC(条件 I): $\text{RT} = 0.43$ 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 208.13; 实测值为 208.26。

[0263] Cap-3

[0264]



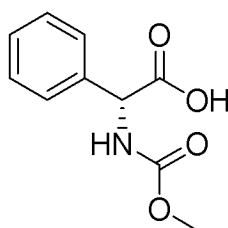
[0265] 将乙醛 (5.0mL, 89.1mmol) 和 10% Pd/C (720mg) 在甲醇/ H_2O (4mL/1mL) 中的混悬液依次加至 (R)-2-苯基甘氨酸 (3.096g, 20.48mmol)、1N HCl (30mL) 和甲醇 (40mL) 的冷却($\sim 15^{\circ}\text{C}$)的混合物。将冷却浴移去并将反应混合物在氢气气囊下搅拌 17 小时。加入额外的乙醛 (10mL, 178.2mmol) 并继续在氢气气氛下搅拌 24 小时[注意:在整个反应过程中,根据需要补充氢气]。将反应混合物经硅藻土(CELITE®)过滤,并真空浓缩滤液。将所得的粗物质由异丙醇重结晶,得到 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸的盐酸盐,其为发亮的白色固体 (2.846g)。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 14.15(宽单峰, 1H), 9.55(宽单峰, 2H), 7.55–7.48(m, 5H), 2.88(宽多重峰, 1H), 2.73(宽多重峰, 1H), 1.20(明显的三重峰, $J = 7.2$, 3H)。LC(条件 I): $\text{RT} = 0.39$ 分钟; $> 95\%$ 均匀性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2$

的分析计算值为 180.10 ;实测值为 180.18。

[0266] 将 10 % Pd/C(536mg) 在甲醇 /H₂O(3mL/1mL) 中的混悬液加至 (R)-2-(乙基氨基)-2- 苯基乙酸 /HCl(1.492g,6.918mmol)、甲醛 (20mL,37 % wt. 在水中的溶液)、1N HCl(20mL) 和甲醇 (23mL) 的混合物中。将反应混合物在氢气气囊下搅拌 ~ 72 小时,其中根据需要补充氢气。将反应混合物经硅藻土(CELITE®)过滤并真空浓缩滤液。将所得的粗物质由异丙醇 (50mL) 重结晶,得到 Cap-3 的盐酸盐,其为白色固体 (985mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm,400MHz) : δ 10.48(宽单峰,1H),7.59-7.51(m,5H),5.26(s,1H),3.08(明显的宽单峰,2H),2.65(宽单峰,3H),1.24(宽多重峰,3H)。LC(条件 I):RT = 0.39 分钟 ;> 95% 均匀性指数 ;LC/MS :[M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂ 的分析计算值为 194.12 ;实测值为 194.18 ;HRMS : [M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂ 的分析计算值为 194.1180 ;实测值为 194.1181。

[0267] Cap-4

[0268]

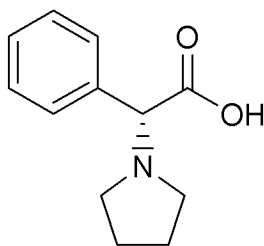


[0269] 历时 6 分钟将 ClCO₂Me(3.2mL,41.4mmol) 逐滴加至 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸叔丁酯 /HCl(9.877g,40.52mmol) 和二异丙基乙基胺 (14.2mL,81.52mmol) 在 THF(410mL) 中的冷却的 (冰 / 水) 半溶液中,并在类似温度搅拌 5.5 小时。真空除去挥发性组分,并将残留物在水 (100mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 之间分配。将有机层用 1N HCl(25mL) 和饱和 NaHCO₃ 溶液 (30mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤并真空浓缩。将所得的无色油状物由己烷研磨,过滤并用己烷 (100mL) 洗涤,得到 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2- 苯基乙酸叔丁酯,其为白色固体 (7.7g)。¹H NMR(DMSO-d₆, 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(条件 I):RT = 1.53 分钟 ; ~ 90% 均匀性指数 ;LC/MS :[M+Na]⁺C₁₄H₁₉NNaO₄ 的分析计算值为 288.12 ;实测值为 288.15。

[0270] 历时 7 分钟将 TFA(16mL) 逐滴加至上述产物在 CH₂Cl₂(160mL) 中的冷却的 (冰 / 水) 溶液中,并将冷却浴移去并将反应混合物搅拌 20 小时。由于脱保护仍未完成,加入额外的 TFA(1.0mL) 并继续再搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分,并将所得的油状残留物用乙醚 (15mL) 和己烷 (12mL) 处理,得到沉淀物。将沉淀物过滤并用乙醚 / 己烷 (~ 1 : 3 的比例 ;30mL) 洗涤并真空干燥,得到 Cap-4,其为绒状白色固体 (5.57g)。旋光度 : -176.9° [c = 3.7mg/mL in H₂O ; λ = 589nm]。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm,400MHz) : δ 12.84(宽单峰,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(条件 I):RT = 1.01 分钟 ;> 95% 均匀性指数 ;LC/MS :[M+H]⁺C₁₀H₁₂NO₄ 的分析计算值为 210.08 ;实测值为 210.17 ;HRMS : [M+H]⁺C₁₀H₁₂NO₄ 的分析计算值为 210.0766 ;实测值为 210.0756。

[0271] Cap-5

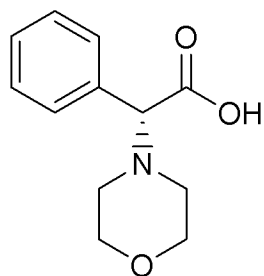
[0272]



[0273] 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°C 加热 21 小时。将反应混合物冷却至环境温度并过滤, 并真空浓缩滤液。将残留物在乙醇中溶解并用 1N HCl 酸化至 pH 3-4, 并真空除去挥发性组分。将所得的粗物质经反相 HPLC 纯化 (水 / 甲醇 / TFA), 得到 Cap-5 的 TFA 盐, 其为半粘稠的白色泡沫状物 (1.0g)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5, 500\text{MHz}$) δ 10.68 (宽单峰, 1H), 7.51 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.34 (明显的宽单峰, 2H), 3.05 (明显的宽单峰, 2H), 1.95 (明显的宽单峰, 4H); RT = 0.30 分钟 (条件 I); > 98% 均匀性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 206.12; 实测值为 206.25。

[0274] Cap-6

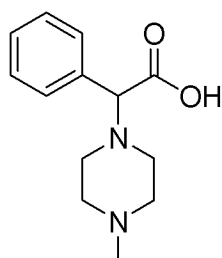
[0275]



[0276] Cap-6 的 TFA 盐是通过使用 Cap-5 的制备方法由 (R)-2-苯基甘氨酸和 1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷合成的。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5, 500\text{MHz}$) δ 12.20 (宽单峰, 1H), 7.50 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 3.78 (明显的宽单峰, 4H), 3.08 (明显的宽单峰, 2H), 2.81 (明显的宽单峰, 2H); RT = 0.32 分钟 (条件 I); > 98%; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 222.11; 实测值为 222.20; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 222.1130; 实测值为 222.1121。

[0277] Cap-7

[0278]



Cap-7a: 对映异构体-1
Cap-7b: 对映异构体-2

[0279] 将对甲苯磺酰氯 (8.65g, 45.4mmol) 在 CH_2Cl_2 (200mL) 中的溶液逐滴加至 (S)-2-羟基-2-苯基乙酸苄酯 (10.0g, 41.3mmol)、三乙胺 (5.75mL, 41.3mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.504g, 4.13mmol) 在 CH_2Cl_2 (200mL) 中的冷却的 (-5°C) 溶液中, 同时维持温度在 -5°C 和 0°C 之间。将反应混合物在 0°C 搅拌 9 小时, 然后储存在冷藏箱 (-25°C) 中且保

持 14 小时。将其解冻为环境温度并用水 (200mL)、1N HCl (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 得到 2- 苯基 -2-(甲苯磺酰基氧基) 乙酸苄酯, 其为粘稠的油状物, 将其静止固化 (16.5g)。未监测产物的手性完整性且该产物没有进一步纯化就在下一步中使用。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5, 500\text{MHz}$) δ 7.78 (d, $J = 8.6, 2\text{H}$), 7.43-7.29 (m, 10H), 7.20 (m, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 12.5, 1\text{H}$), 5.10 (d, $J = 12.5, 1\text{H}$), 2.39 (s, 3H)。RT = 3.00 (条件 III); > 90% 均匀性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{NaO}_5\text{S}$ 的分析计算值为 419.09; 实测值为 419.04。

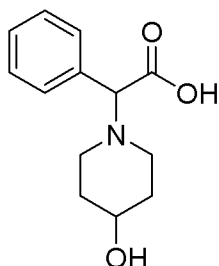
[0280] 将 2- 苯基 -2-(甲苯磺酰基氧基) 乙酸苄酯 (6.0g, 15.1mmol)、1- 甲基哌嗪 (3.36mL, 30.3mmol) 和 N,N- 二异丙基乙基胺 (13.2mL, 75.8mmol) 在 THF (75mL) 中的溶液在 65°C 加热 7 小时。将反应混合物冷却至环境温度并真空除去挥发性组分。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配, 并将有机层用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。将所得的粗物质经快速色谱法纯化 (硅胶, 乙酸乙酯), 得到 2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) -2- 苯基乙酸苄酯, 其为橙棕色粘稠的油状物 (4.56g)。手性 HPLC 分析 (CHIRALCEL® 0D-H) 表明样品为以 38.2 比 58.7 的对映异构体的混合物。对映异构体的分离如下完成: 将产物在 120mL 乙醇 / 庚烷 (1 : 1) 中溶解并注射 (5mL / 注射) 至手性 HPLC 柱 (Chiracel OJ, 5cm ID x 50cm L, 20 μm) 上 (用 85 : 15 的庚烷 / 乙醇洗脱, 75mL/min, 并在 220nm 监测)。收集对映异构体 -1 (1.474g) 和对映异构体 -2 (2.2149g), 为粘稠的油状物。 ^1H NMR (CDCl_3 , $\delta = 7.26, 500\text{MHz}$) δ 7.44-7.40 (m, 2H), 7.33-7.24 (m, 6H), 7.21-7.16 (m, 2H), 5.13 (d, $J = 12.5, 1\text{H}$), 5.08 (d, $J = 12.5, 1\text{H}$), 4.02 (s, 1H), 2.65-2.38 (明显的宽单峰, 8H), 2.25 (s, 3H)。RT = 2.10 (条件 III); > 98% 均匀性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 325.19; 实测值为 325.20。

[0281] 将 2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基) -2- 苯基乙酸苄酯 (1.0g, 3.1mmol) 的任一对映异构体在甲醇 (10mL) 中的溶液加至 10% Pd/C (120mg) 在甲醇 (5.0mL) 中的混悬液中。将反应混合物暴露至氢气气囊下, 小心监测 < 50 分钟。反应完成后, 立即将催化剂经硅藻土 (CELITE®) 过滤并真空浓缩滤液得到 Cap-7, 其混杂有苯基乙酸, 为褐色泡沫状物 (867.6mg; 质量高于理论收率)。产物没有进一步纯化就在下一步中使用。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5, 500\text{MHz}$) δ 7.44-7.37 (m, 2H), 7.37-7.24 (m, 3H), 3.92 (s, 1H), 2.63-2.48 (明显的宽单峰, 2H), 2.48-2.32 (m, 6H), 2.19 (s, 3H); RT = 0.31 (条件 II); > 90% 均匀性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 235.14; 实测值为 235.15; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 235.1447; 实测值为 235.1440。

[0282] Cap-8 和 Cap-9 的合成根据 Cap-7 的合成通过使用用于 SN2 置换步骤的适当的胺 (即对于 Cap-8 的 4- 羟基哌啶和对于 Cap-9 的 (S)-3- 氟吡咯烷) 以及用于各个立体异构中间体的分离的改良条件来进行, 如下所述。

[0283] Cap-8

[0284]

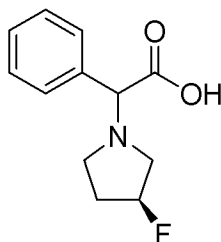


8a: 对映异构体-1
8b: 对映异构体-2

[0285] 中间体 2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸苄酯的对映异构体分离通过采用下述条件来完成:将化合物(500mg)溶于乙醇/庚烷(5mL/45mL)中。将所得的溶液注射(5mL/注射)至手性 HPLC 柱(Chiracel OJ, 2cm ID x 25cm L, 10 μ m)上(用 80:20 的庚烷/乙醇洗脱, 10mL/min, 在 220nm 监测), 得到 186.3mg 对映异构体-1 和 209.1mg 对映异构体-2, 其为浅黄色粘稠的油状物。将这些苄酯根据 Cap-7 的制备进行氢解得到 Cap-8: ^1H NMR(DMSO- d_6 , 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(条件 II); > 98% 均匀性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 236.13; 实测值为 236.07; HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 236.1287; 实测值为 236.1283。

[0286] Cap-9

[0287]

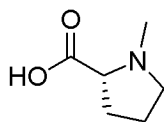


9a: 非对映异构体-1
9b: 非对映异构体-2

[0288] 中间体 2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-苯基乙酸苄酯的非对映异构体分离通过采用下述条件来完成:将酯(220mg)在手性 HPLC 柱(Chiracel OJ-H, 0.46cm ID x 25cm L, 5 μ m)上(用含有 0.1% TFA 的 95% CO_2 /5% 甲醇洗脱, 10 巴压力, 70mL/min 流速, 且温度为 35 $^\circ\text{C}$)纯化。将对于各个立体异构体的 HPLC 洗脱液浓缩, 并将残留物在 CH_2Cl_2 (20mL) 中溶解并用含水介质(10mL 水 + 1mL 饱和 NaHCO_3 溶液)洗涤。将有机相干燥(MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 得到 92.5mg 馏分-1 和 59.6mg 馏分-2。将这些苄酯根据 Cap-7 的制备进行氢解来制备 Cap-9a 和 Cap-9b。Cap-9a(非对映异构体-1; 样品为 TFA 盐, 其为在反相 HPLC 上纯化(使用 H_2O /甲醇/TFA 溶剂)的结果): ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5, 400MHz) 7.55-7.48(m, 5H), 5.38(d of m, J = 53.7, 1H), 5.09(宽单峰, 1H), 3.84-2.82(宽多重峰, 4H), 2.31-2.09(m, 2H)。RT = 0.42(条件 I); > 95% 均匀性指数; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ 的分析计算值为 224.11; 实测值为 224.14; Cap-9b(非对映异构体-2): ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5, 400MHz) 7.43-7.21(m, 5H), 5.19(多重峰的二重峰, J = 55.9, 1H), 3.97(s, 1H), 2.95-2.43(m, 4H), 2.19-1.78(m, 2H)。RT = 0.44(条件 I); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ 的分析计算值为 224.11; 实测值为 224.14。

[0289] Cap-10

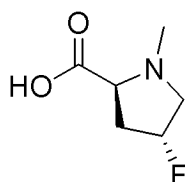
[0290]



[0291] 向 D-脯氨酸 (2.0g, 17mmol) 和甲醛 (2.0mL, 37% wt. 在 H₂O 中的溶液) 在甲醇 (15mL) 中的溶液中加入 10% Pd/C (500mg) 在甲醇 (5mL) 中的混悬液中。将混合物在氢气气囊下搅拌 23 小时。将反应混合物经硅藻土(CELITE®)过滤并真空浓缩, 得到 Cap-10, 其为灰白色固体 (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(条件 II); > 98% 均匀性指数; LC/MS: [M+H]⁺C₆H₁₂NO₂ 的分析计算值为 130.09; 实测值为 129.96。

[0292] Cap-11

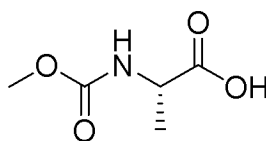
[0293]



[0294] 将 (2S, 4R)-4-氟吡咯烷-2-羧酸 (0.50g, 3.8mmol)、甲醛 (0.5mL, 37% wt. 在 H₂O 中的溶液)、12N HCl (0.25mL) 和 10% Pd/C (50mg) 在甲醇 (20mL) 中的混合物在氢气气囊下搅拌 19 小时。将反应混合物经硅藻土(CELITE®)过滤, 并真空浓缩滤液。将残留物由异丙醇重结晶, 得到 Cap-11 的盐酸盐, 其为白色固体 (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(条件 II); > 98% 均匀性指数; LC/MS: [M+H]⁺C₆H₁₁FNO₂ 的分析计算值为 148.08; 实测值为 148.06。

[0295] Cap-12(与 Cap-52 相同)

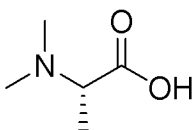
[0296]



[0297] 将 L-丙氨酸 (2.0g, 22.5mmol) 在 10% 碳酸钠水溶液 (50mL) 中溶解, 并将氯甲酸甲酯 (4.0mL) 在 THF (50mL) 中的溶液加至其中。将反应混合物在环境条件下搅拌 4.5 小时并真空浓缩。将所得的白色固体在水中溶解并用 1N HCl 酸化至 pH ~ 2-3。将所得的溶液用乙酸乙酯 (3x100mL) 萃取, 并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)。将 500mg 该物质经反相 HPLC 纯化 (H₂O/ 甲醇 /TFA), 得到 150mg Cap-12, 其为无色油状物。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) 7.44(d, J = 7.3, 0.8H), 7.10(宽单峰, 0.2H), 3.97(m, 1H), 3.53(s, 3H), 1.25(d, J = 7.3, 3H)。

[0298] Cap-13

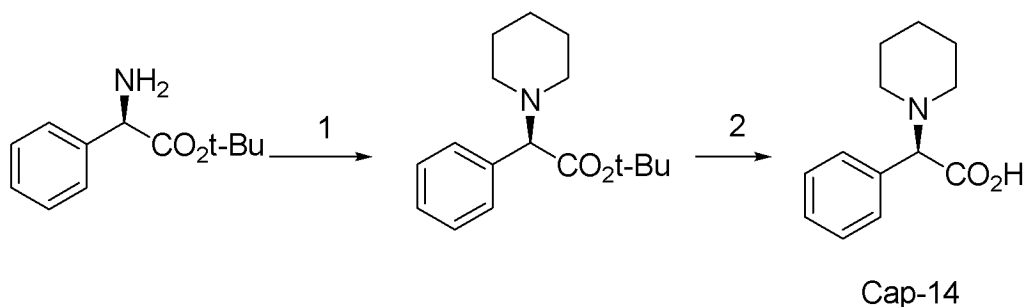
[0299]



[0300] 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) 中的混合物在氢气气氛 (50psi) 搅拌 5 小时。将反应混合物经硅藻土 (CELITE®) 过滤并真空浓缩滤液得到 Cap-13 的盐酸盐, 其为油状物, 将其真空静置固化 (4.4g; 质量高于理论收率)。产物没有进一步纯化就使用。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) δ 12.1 (宽单峰, 1H), 4.06 (q, J = 7.4, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.46 (d, J = 7.3, 3H)。

[0301] Cap-14

[0302]

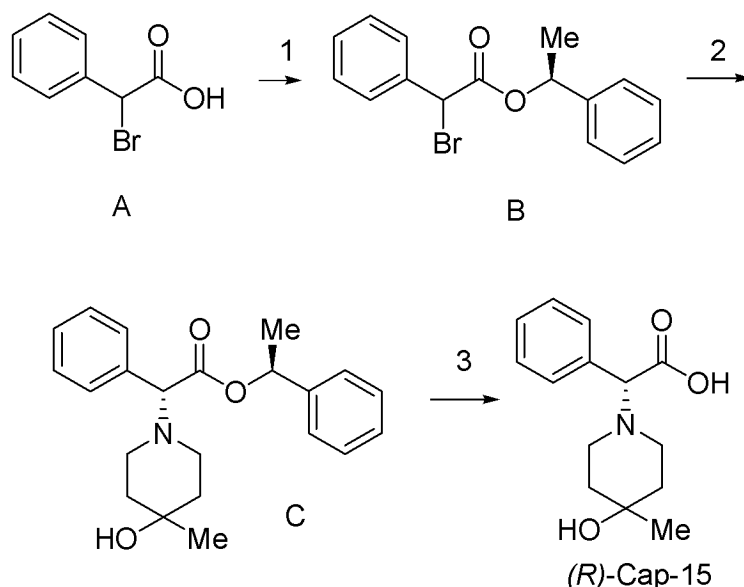


[0303] 步骤 1: 将 (R)-(-)-D-苯基甘氨酸叔丁酯 (3.00g, 12.3mmol)、NaBH₃CN (0.773g, 12.3mmol)、KOH (0.690g, 12.3mmol) 和乙酸 (0.352mL, 6.15mmol) 的混合物在甲醇中在 0°C 搅拌。历时 5 分钟向该混合物中逐滴加入戊二醛 (2.23mL, 12.3mmol)。对反应混合物进行搅拌, 同时温热至环境温度, 并在相同温度继续搅拌 16 小时。随后将溶剂除去并将残留物在 10% NaOH 水溶液和乙酸乙酯之间分配。分离出有机相, 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩至干燥, 得到澄清的油状物。将该物质经反相制备性 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30x 100mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA), 得到中间体酯 (2.70g, 56%), 其为澄清的油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.44 (m, 3H), 7.40-7.37 (m, 2H), 3.87 (d, J = 10.9Hz, 1H), 3.59 (d, J = 10.9Hz, 1H), 2.99 (t, J = 11.2Hz, 1H), 2.59 (t, J = 11.4Hz, 1H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.82 (d, J = 1.82Hz, 3H), 1.40 (s, 9H)。LC/MS: C₁₇H₂₅NO₂ 的分析计算值为 275; 实测值为 276 (M+H)⁺。

[0304] 步骤 2: 向中间体酯 (1.12g, 2.88mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入 TFA (3mL)。将反应混合物在环境温度搅拌 4 小时, 然后将其浓缩至干燥, 得到浅黄色油状物。将该油状物使用反相制备性 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30x100mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA)。合并适当的馏分并真空浓缩至干燥。然后将残留物在最少量的甲醇中溶解并施用至 MCX LP 萃取柱 (2x6g) 上。将该柱用甲醇 (40mL) 淋洗, 然后将预期的化合物使用 2M 氨水在甲醇 (50mL) 中的溶液洗脱。合并含有产物的馏分并浓缩并将残留物吸收在水中。将该溶液低压冻干, 得到标题化合物 (0.492g, 78%), 其为浅黄色固体。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7.50 (s, 5H), 5.13 (s, 1H), 3.09 (宽单峰, 2H), 2.92-2.89 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.48 (宽单峰, 2H)。LC/MS: C₁₃H₁₇NO₂ 的分析计算值为 219; 实测值为 220 (M+H)⁺。

[0305] Cap-15

[0306]



[0307] 步骤1:(S)-2-溴-2-苯基乙酸 1-苯基乙酯: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) 在无水二氯甲烷 (100mL) 中的混合物中一次性加入固体 EDCI (12.46g, 0.065mol)。将所得的溶液在室温在氩气下搅拌 18 小时然后将其用乙酸乙酯稀释, 洗涤 (H_2O x 2, 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩, 得到淡黄色油状物。将该物质进行快速色谱法纯化 (SiO₂/己烷-乙酸乙酯, 4 : 1), 得到标题化合物 (11.64g, 73%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.17 (m, 10H), 5.95 (q, J = 6.6Hz, 0.5H), 5.94 (q, J = 6.6Hz, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 1.58 (d, J = 6.6Hz, 1.5H), 1.51 (d, J = 6.6Hz, 1.5H)。

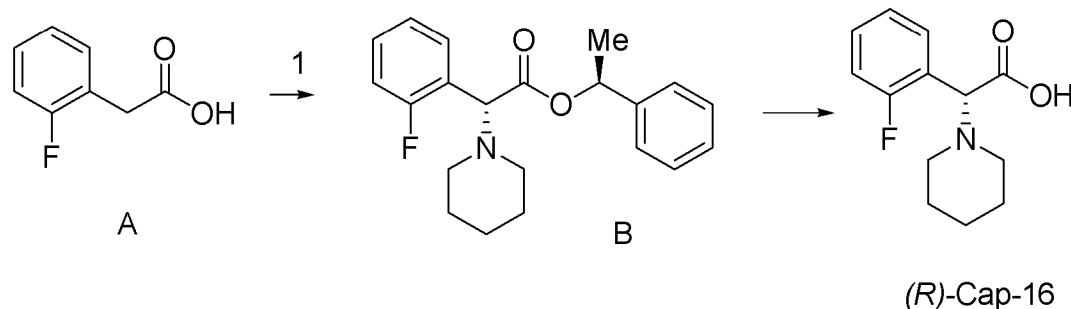
[0308] 步骤2:(R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙酯:向 (S)-2-溴-2-苯基乙酸 1-苯基乙酯 (0.464g, 1.45mmol) 在 THF (8mL) 中的溶液中加入三乙胺 (0.61mL, 4.35mmol), 接着加入四丁基碘化铵 (0.215g, 0.58mmol)。将反应混合物在室温搅拌 5 分钟, 然后加入 4-甲基-4-羟基哌啶 (0.251g, 2.18mmol) 在 THF (2mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌 1 小时然后将其在 55-60°C (油浴温度) 加热 4 小时。然后将冷却的反应混合物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 洗涤 (H_2O x2, 盐水), 干燥 ($MgSO_4$), 过滤并浓缩。将残留物经硅胶色谱法纯化 (0-60% 乙酸乙酯-己烷), 首先得到标题化合物的 (S, R)-异构体 (0.306g, 60%), 其为白色固体, 然后得到相应的 (S, S)-异构体 (0.120g, 23%), 其也为白色固体。(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 = 6.6Hz, 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 = 6.6Hz, 3H), 1.18 (s, 3H)。LCMS: $C_{22}H_{27}NO_3$ 的分析计算值为 353; 实测值为 354 (M+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 = 6.6Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.51 (dt, J = 6.6, 3.3Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20 (s, 3H)。LCMS: $C_{22}H_{27}NO_3$ 的分析计算值为 353; 实测值为 354 (M+H)⁺。

[0309] 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-苯基乙酯 (0.185g, 0.52mmol) 在二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (1mL) 并将混合物在室温搅拌 2 小时。随后真空除去挥发物并将残留物经反相制备性 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 20x100mm; CH_3CN-H_2O -0.1% TFA),

得到标题化合物（其为 TFA 盐），其为淡蓝色固体（0.128g, 98%）。LCMS: $C_{14}H_{19}NO_3$ 的分析计算值为 249；实测值为 250 (M+H)⁺。

[0310] Cap-16

[0311]



[0312] 步骤 1: (S)-2-(2-氟苯基)乙酸 1-苯基乙酯: 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) 中的混合物在室温搅拌 12 小时。然后对溶剂进行浓缩并将残留物在 H_2O -乙酸乙酯之间分配。分离各相并将水层用乙酸乙酯 (2x) 反萃取。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。将残留物经硅胶色谱法纯化 (BIOTAGE® / 0-20% 乙酸乙酯-己烷), 得到标题化合物, 其为无色油状物 (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 = 6.5Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.48 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

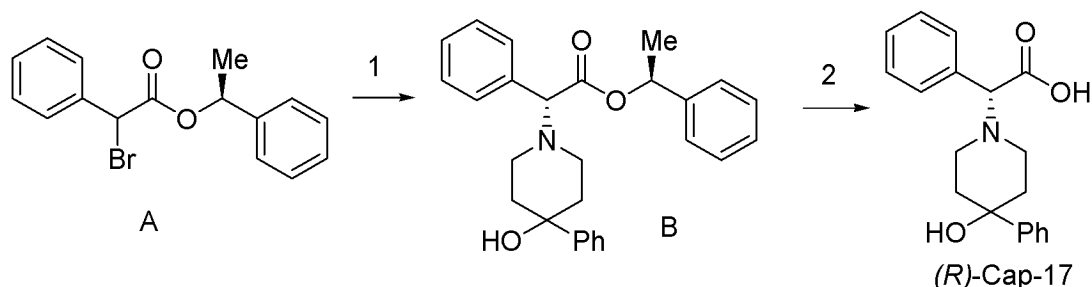
[0313] 步骤 2: (R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸 ((S)-1-苯基乙基)酯: 向 (S)-2-(2-氟苯基)乙酸 1-苯基乙酯 (5.00g, 19.4mmol) 在 THF (1200mL) 中的溶液在 0°C 加入 DBU (6.19g, 40.7mmol) 并将溶液温热至室温, 同时搅拌 30 分钟。然后将溶液冷却至 -78°C 并加入 CBr_4 (13.5g, 40.7mmol) 在 THF (100mL) 中的溶液并将混合物温热至 -10°C 并在该温度搅拌 2 小时。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液淬灭且分离各层。将水层用乙酸乙酯 (2x) 反萃取并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。向该残留物中加入哌啶 (5.73mL, 58.1mmol) 并将溶液在室温搅拌 24 小时。然后对挥发物进行真空浓缩并将残留物经硅胶色谱法纯化 (BIOTAGE® / 0-30% 乙醚-己烷), 得到非对映异构体的纯的混合物 (2:1 的比例, ¹H NMR), 其为黄色油状物 (2.07g, 31%), 以及未反应的起始物质 (2.53g, 51%)。对非对映异构体混合物进行进一步纯化 (BIOTAGE® / 0-10% 乙醚-甲苯), 得到标题化合物, 其为无色油状物 (0.737g, 11%)。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) 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: $C_{21}H_{24}FNO_2$ 的分析计算值为 341; 实测值为 342 (M+H)⁺。

[0314] 步骤 3: (R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸: 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) 中的混合物在室温和大气压力 (氢气气囊) 氢化 2 小时。然后将溶液用氩气吹洗, 经硅藻土 (CELITE®) 过滤, 并真空浓缩。得到标题化合物, 其为无色固体 (0.503g, 98%)。¹H NMR (400MHz, CD_3OD) 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 (宽单峰, 4H), 1.62 (宽单峰, 2H)。LCMS: $C_{13}H_{16}FNO_2$ 的分析计算值为 237; 实测值为 238 (M+H)⁺。

[0315] Cap-17

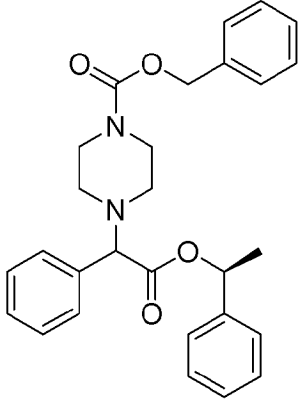
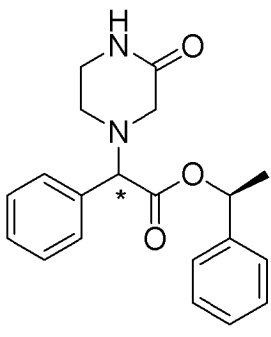
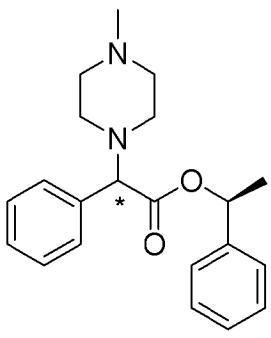
[0316]



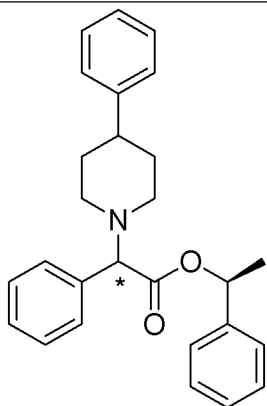
[0317] 步骤 1: (R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙酯: 向 2-溴-2-苯基乙酸 (S)-1-苯基乙酯 (1.50g, 4.70mmol) 在 THF (25mL) 中的溶液中加入三乙胺 (1.31mL, 9.42mmol), 接着加入四丁基碘化铵 (0.347g, 0.94mmol)。将反应混合物在室温搅拌 5 分钟, 然后加入 4-苯基-4-羟基哌啶 (1.00g, 5.64mmol) 在 THF (5mL) 中的溶液。将混合物搅拌 16 小时然后将其用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 洗涤 (H₂O x2, 盐水), 干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩。将残留物在硅胶柱上纯化 (0-60% 乙酸乙酯-己烷), 首先得到约 2 : 1 的非对映异构体混合物, 经 ¹H NMR 鉴定。这些异构体的分离使用超临界液相色谱法 (CHIRALCEL® 0J-H, 30x250mm; 20% 乙醇, CO₂, 在 35°C) 进行, 得到标题化合物的 (R)-异构体 (0.534g, 27%), 其为黄色油状物, 然后得到相应的 (S)-异构体 (0.271g, 14%), 其也为黄色油状物。(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: $C_{27}H_{29}NO_3$ 的分析计算值为 415; 实测值为 416 (M+H)⁺; (S, S)-异构体: ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) 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: $C_{27}H_{29}NO_3$ 的分析计算值为 415; 实测值为 416 (M+H)⁺。

[0318] 下述酯以类似方式制备:

[0319]

化合物	结构	分析数据
中间体 -17a		非对映异构体 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: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值为 458.22; 实测值为 459.44 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$。 非对映异构体 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: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值为 458.22; 实测值为 459.44 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$。
中间体 -17b		非对映异构体 1: $\text{RT}=11.76$ 分钟(条件 II); LCMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 338.16; 实测值为 339.39 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$; 非对映异构体 2: $\text{RT}=10.05$ 分钟(条件 II); LCMS: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 338.16; 实测值为 339.39 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$。
中间体 -17c		非对映异构体 1: $\text{T}_\text{R}=4.55$ 分钟(条件 I); LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 338.20; 实测值为 339.45 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$; 非对映异构体 2: $\text{T}_\text{R}=6.00$ 分钟(条件 I); LCMS: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 338.20; 实测值为 339.45 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$。

[0320]

化合物	结构	分析数据
中间体 -17d		非对映异构体 1: RT=7.19 分钟(条件 I); LCMS: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 的分析计算值为 399.22; 实测值为 400.48 (M+H) ⁺ ; 非对映异构体 2: RT=9.76 分钟(条件 I); LCMS: C ₂₇ H ₂₉ NO ₂ 的分析计算值为 399.22; 实测值为 400.48 (M+H) ⁺ 。

[0321] 用于确定保留时间的手性 SFC 条件

[0322] 条件 I

[0323] 柱: Chiralpak AD-H 柱, 4.62x50mm, 5 μm

[0324] 溶剂: 含有 0.1% DEA 的 90% CO₂-10% 甲醇

[0325] 温度: 35℃

[0326] 压力: 150 巴

[0327] 流速: 2.0 mL/min.

[0328] UV 监测 @220nm

[0329] 注射: 1.0 mg/3 mL 甲醇

[0330] 条件 II

[0331] 柱: CHIRALCEL® OD-H 柱, 4.62x50mm, 5 μm

[0332] 溶剂: 含有 0.1% DEA 的 90% CO₂-10% 甲醇

[0333] 温度: 35℃

[0334] 压力: 150 巴

[0335] 流速: 2.0 mL/min.

[0336] UV 监测 @220nm

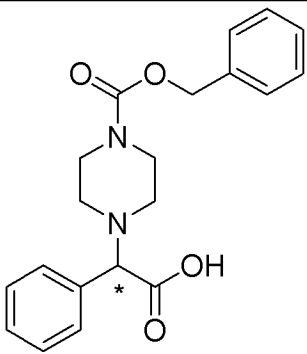
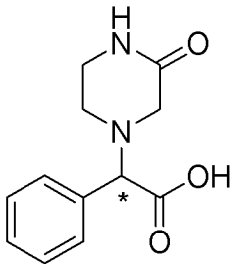
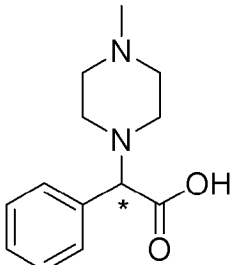
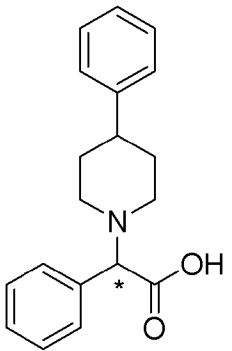
[0337] 注射: 1.0 mg/mL 甲醇

[0338] 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-苯基乙酯 (0.350g, 0.84 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (1 mL) 并将混合物在室温搅拌 2 小时。随后真空除去挥发物并将残留物经反相制备性 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 20x 100 mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA), 得到标题化合物 (其为 TFA 盐), 其为白色固体 (0.230g, 88%)。LCMS: C₁₉H₂₁NO₃ 的分析计算值为 311.15; 实测值为 312 (M+H)⁺。

[0339] Cap-17a 至 Cap-17-d

[0340] 下述光学纯形式的羧酸以类似方式制备:

[0341]

Cap	结构	数据
Cap-17a		RT=2.21 (条件 II); $^1\text{H NMR}$ (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: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ 的分析计算值为 354.16; 实测值为 355.38 (M+H) $^+$ 。
Cap-17b		RT=0.27 (条件 III); LCMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 234.10; 实测值为 235.22 (M+H) $^+$ 。
Cap-17c		RT=0.48 (条件 II); LCMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 234.14; 实测值为 235.31 (M+H) $^+$ 。
Cap-17d		RT=2.21 (条件 I); LCMS: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 295.16; 实测值为 296.33 (M+H) $^+$ 。

[0342] 用于确定保留时间的 LCMS 条件

[0343] 条件 I

[0344] 柱: PHENOMENEX®-Luna 4.6 X 50 mm S10

[0345] 起始% B = 0

[0346] 最终% B = 100

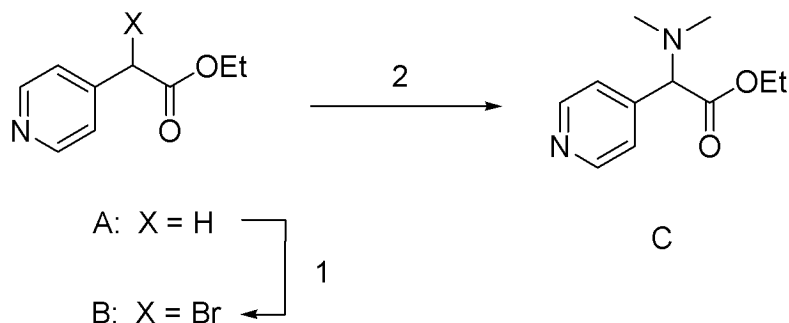
[0347] 梯度时间 = 4 分钟

[0348] 流速 = 4mL/min

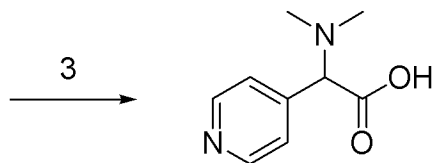
[0349] 波长 = 220

[0350] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H_2O -0.1% TFA

- [0351] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
 [0352] 条件 II
 [0353] 柱:Waters-Sunfire 4.6X50mm S5
 [0354] 起始% B = 0
 [0355] 最终% B = 100
 [0356] 梯度时间= 2 分钟
 [0357] 流速= 4mL/min
 [0358] 波长= 220
 [0359] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA
 [0360] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
 [0361] 条件 III
 [0362] 柱:PHENOMENEX® 10μ 3.0 X 50 mm
 [0363] 起始% B = 0
 [0364] 最终% B = 100
 [0365] 梯度时间= 2 分钟
 [0366] 流速= 4mL/min
 [0367] 波长= 220
 [0368] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA
 [0369] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
 [0370] Cap-18
 [0371]



[0372]

**cap-18**

- [0373] 步骤 1:(R,S)-2-(吡啶-4-基)-2-溴乙酸乙酯
 [0374] 在 0℃ 在氩气下向吡啶-4-基乙酸乙酯 (1.00g, 6.05mmol) 在无水 THF (150mL) 中的溶液中加入 DBU (0.99mL, 6.66mmol)。历时 30 分钟将反应混合物温热至室温然后将其冷却至 -78℃。向该混合物中加入 CBr₄ (2.21g, 6.66mmol) 并继续在 -78℃ 搅拌 2 小时。然后将反应混合物用饱和 NH₄Cl 水溶液淬灭并分离各相。将有机相洗涤 (盐水),

干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。将所得的黄色油状物立即经快速色谱法纯化 (SiO_2 / 己烷 - 乙酸乙酯, 1 : 1), 得到标题化合物 (1.40g, 95%), 其为略微不稳定的黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.62 (dd, $J = 4.6, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.45 (dd, $J = 4.6, 1.8\text{Hz}$, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 1.28 (t, $J = 7.1\text{Hz}$, 3H)。LCMS: $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{BrNO}_2$ 的分析计算值为 242, 244; 实测值为 243, 245 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0375] 步骤 2: (R, S)-2-(吡啶-4-基)-2-(N, N-二甲基氨基) 乙酸乙酯

[0376] 在室温向 (R, S)-2-(吡啶-4-基)-2-溴乙酸乙酯 (1.40g, 8.48mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液中加入二甲胺 (2M 在 THF 中的溶液, 8.5mL, 17.0mmol)。反应完成后 (经薄层色谱法鉴定), 真空除去挥发物并将残留物经快速色谱法纯化 (BIOTAGE®, 40+M SiO_2 柱; 50% -100% 乙酸乙酯 - 己烷), 得到标题化合物 (0.539g, 31%), 其为浅黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.58 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 7.36 (d, $J = 6.0\text{Hz}$, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.22 (t, $J = 7.0\text{Hz}$)。LCMS: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ 的分析计算值为 208; 实测值为 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

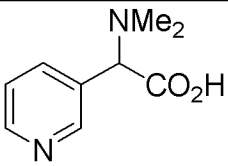
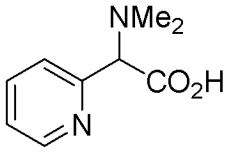
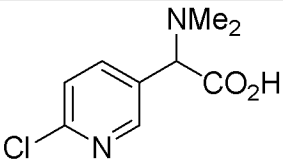
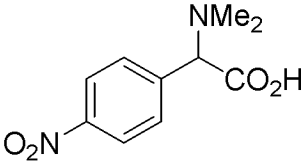
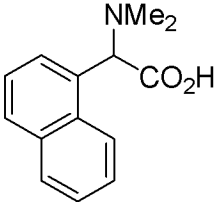
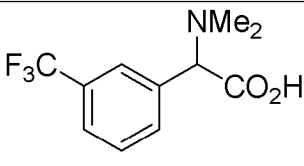
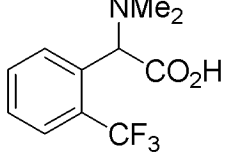
[0377] 步骤 3: (R, S)-2-(吡啶-4-基)-2-(N, N-二甲基氨基) 乙酸

[0378] 在室温向 (R, S)-2-(吡啶-4-基)-2-(N, N-二甲基氨基) 乙酸乙酯 (0.200g, 0.960mmol) 在 THF- 甲醇 - H_2O 混合物 (1 : 1 : 1, 6mL) 中的溶液中加入粉末状 LiOH (0.120g, 4.99mmol)。将溶液搅拌 3 小时然后使用 1N HCl 将其酸化至 pH 6。将水相用乙酸乙酯洗涤然后将其低压冻干, 得到标题化合物的二盐酸盐, 其为黄色固体 (含有 LiCl)。在随后步骤中产物按原样使用。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J = 5.7\text{Hz}$, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.21 (s, 6H)。

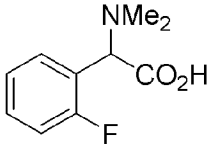
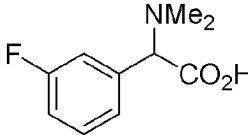
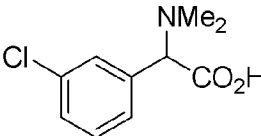
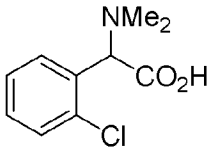
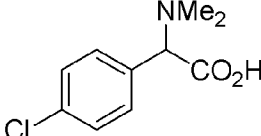
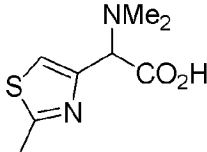
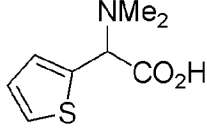
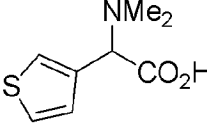
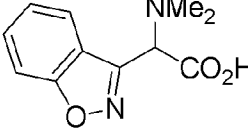
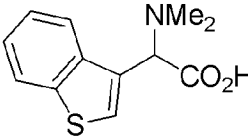
[0379] Cap-19 至 Cap-36

[0380] 下述实施例使用如上所述的方法以类似方式制备:

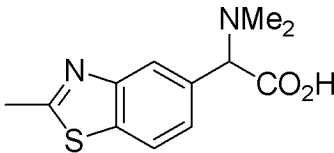
[0381]

Cap	结构	数据
Cap-19		LCMS: C ₉ H ₁₂ N ₂ O ₂ 的分析计算值为 180; 实测值为 181 (M+H) ⁺ .
Cap-20		LCMS: 无离子化。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (d, <i>J</i> =4.3 Hz, 1H), 7.84 (明显的三重峰, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> =7.8 Hz, 1H), 7.37 (明显的三重峰, <i>J</i> =5.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.60 (s, 6H).
Cap-21		LCMS: C ₉ H ₁₁ ClN ₂ O ₂ 的分析计算值为 214, 216; 实测值为 215, 217 (M+H) ⁺ .
Cap-22		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 的分析计算值为 224; 实测值为 225 (M+H) ⁺ .
Cap-23		LCMS: C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ 的分析计算值为 229; 实测值为 230 (M+H) ⁺ .
Cap-24		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 的分析计算值为 247; 实测值为 248 (M+H) ⁺ .
Cap-25		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ 的分析计算值为 247; 实测值为 248 (M+H) ⁺ .

[0382]

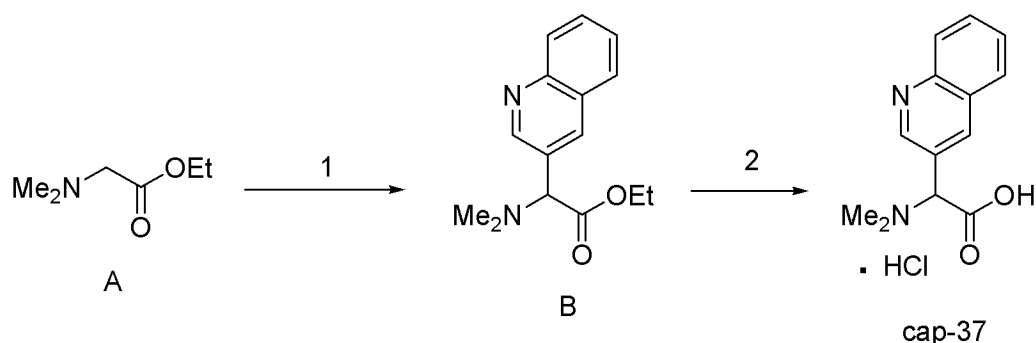
Cap	结构	数据
Cap-26		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ 的分析计算值为 197; 实测值为 198 (M+H) ⁺ .
Cap-27		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ 的分析计算值为 247; 实测值为 248 (M+H) ⁺ .
Cap-28		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 的分析计算值为 213; 实测值为 214 (M+H) ⁺ .
Cap-29		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 的分析计算值为 213; 实测值为 214 (M+H) ⁺ .
Cap-30		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ 的分析计算值为 213; 实测值为 214 (M+H) ⁺ .
Cap-31		LCMS: C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S 的分析计算值为 200; 实测值为 201 (M+H) ⁺ .
Cap-32		LCMS: C ₈ H ₁₁ NO ₂ S 的分析计算值为 185; 实测值为 186 (M+H) ⁺ .
Cap-33		LCMS: C ₈ H ₁₁ NO ₂ S 的分析计算值为 185; 实测值为 186 (M+H) ⁺ .
Cap-34		LCMS: C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ 的分析计算值为 220; 实测值为 221 (M+H) ⁺ .
Cap-35		LCMS: C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S 的分析计算值为 235; 实测值为 236 (M+H) ⁺ .

[0383]

Cap	结构	数据
Cap-36		LCMS: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S 的分析计算值为 250; 实测值为 251 (M+H) ⁺ .

[0384] Cap-37

[0385]



[0386] 步骤 1 : (R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)-乙酸乙酯

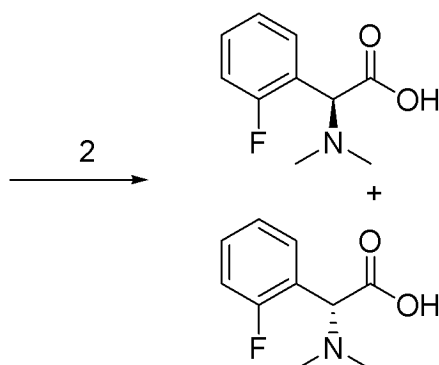
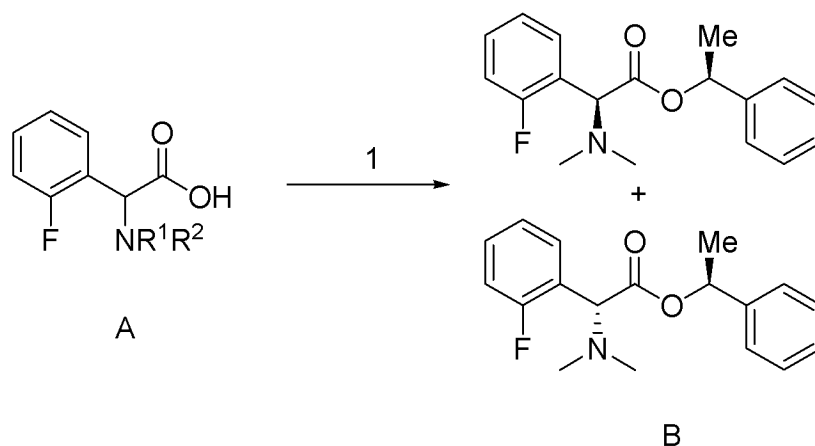
[0387] 将 N, N-二甲基氨基乙酸乙酯 (0.462g, 3.54mmol)、K₃PO₄ (1.90g, 8.95mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂ (0.090g, 0.176mmol) 和甲苯 (10mL) 的混合物用氩气流鼓泡进行脱气 15 分钟。然后将反应混合物在 100℃ 加热 12 小时, 之后将其冷却至室温并倒入 H₂O 中。将混合物用乙酸乙酯 (2x) 萃取并将合并的有机相洗涤 (H₂O, 盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩。将残留物首先经反相制备性 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30x100mm; CH₃CN-H₂O-5mM NH₄OAc), 然后经快速色谱法纯化 (SiO₂/己烷-乙酸乙酯, 1 : 1), 得到标题化合物 (0.128g, 17%), 其为橙色油状物。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, 1.5Hz, 1H), 7.62 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.5Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.13 (m, 2H), 2.22 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.0Hz, 3H)。LCMS: C₁₅H₁₈N₂O₂ 的分析计算值为 258; 实测值为 259 (M+H)⁺。

[0388] 步骤 2 : (R, S)-2-(喹啉-3-基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸

[0389] 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℃ 加热 12 小时。真空除去溶剂得到标题化合物的二盐酸盐 (0.169g, > 100%), 其为浅黄色泡沫状物。未纯化的物质没有进一步纯化就在随后步骤中使用。LCMS: C₁₃H₁₄N₂O₂ 的分析计算值为 230; 实测值为 231 (M+H)⁺。

[0390] Cap-38

[0391]



[0392] 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

[0393] 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) 中的混合物中加入 EDCI (3.29g, 17.15mmol) 并将混合物在室温搅拌 12 小时。然后真空除去溶剂并将残留物在乙酸乙酯- H_2O 之间分配。分离各层, 将水层用乙酸乙酯 (2x) 反萃取并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。将残留物经硅胶色谱法纯化 (BIOTAGE® / 0-50% 乙醚-己烷)。然后将所得的纯的非对映异构体混合物经反相制备性 HPLC 分离 (Primesphere C-18, 30x100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA), 首先得到 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 (S)-1-苯乙酯 (0.501g, 13%), 然后 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)-乙酸 (S)-1-苯乙酯 (0.727g, 18%), 其均为 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: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ 的分析计算值为 301; 实测值为 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: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ 的分析计算值为 301; 实测值为 302 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

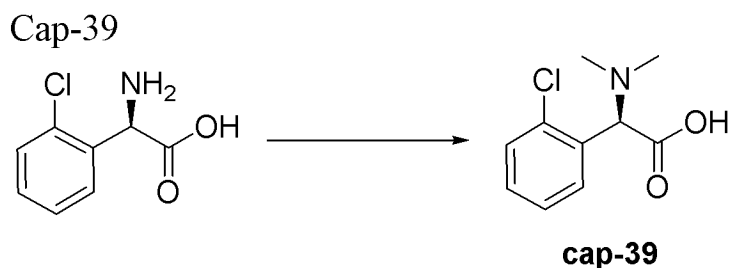
[0394] 步骤 2 : (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸

[0395] 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% Pd(OH)2/C (0.125g) 在乙醇 (30mL) 中的混合物在室温和大气压 (氢气气囊) 氢化 4 小时。然后将溶液用氩气吹洗, 经硅藻土(CELITE®)过滤, 并真空浓缩。得到标题化合物, 其为无色固体 (0.503g, 98%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.53-7.63 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.86 (s, 6H)。LCMS: C₁₀H₁₂FN₂O₂ 的分析计算值为 197; 实测值为 198 (M+H)⁺。

[0396] S-异构体可由 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氟苯基)乙酸 ((S)-1-苯基乙基)酯 TFA 盐以类似方式得到。

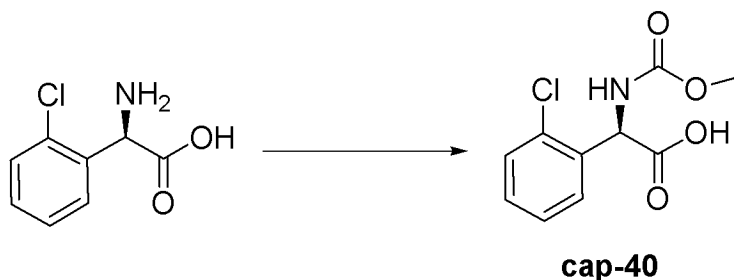
[0397]



[0398] 将 (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) 的混合物在室温和大气压 (氢气气囊) 氢化 4 小时。然后将溶液用氩气吹洗, 经硅藻土(CELITE®)过滤并真空浓缩。将残留物经反相制备性 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30x100mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA), 得到标题化合物 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氯苯基)乙酸的 TFA 盐, 其为无色油状物 (0.290g, 55%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.59-7.65 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.87 (s, 6H)。LCMS: C₁₀H₁₂ClN₂O₂ 的分析计算值为 213; 实测值为 214 (M+H)⁺。

[0399] Cap-40

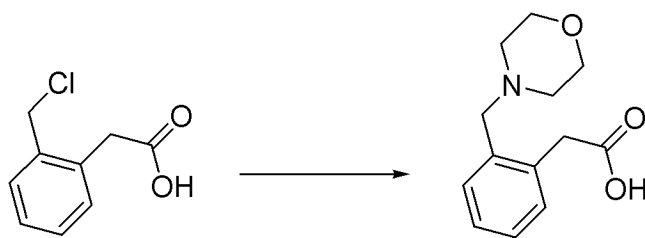
[0400]



[0401] 向 (R)-2-(2-氯苯基)甘氨酸 (1.00g, 5.38mmol) 和 NaOH (0.862g, 21.6mmol) 在 H₂O (5.5mL) 中的冰冷的溶液中逐滴加入氯甲酸甲酯 (1.00mL, 13.5mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 1 小时然后通过加入浓 HCl (2.5mL) 将其酸化。将混合物用乙酸乙酯 (2x) 萃取并将合并的有机相洗涤 (H₂O, 盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(2-氯苯基)乙酸, 其为黄橙色泡沫状物 (1.31g, 96%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.39-7.43 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.65 (s, 3H)。LCMS: C₁₀H₁₀ClN₂O₄ 的分析计算值为 243; 实测值为 244 (M+H)⁺。

[0402] Cap-41

[0403]



cap-41

[0404] 向 2-(2-(氯甲基)苯基)乙酸 (2.00g, 10.8mmol) 在 THF (20mL) 中的混悬液中加入吗啉 (1.89g, 21.7mmol) 并将溶液在室温搅拌 3 小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用 H₂O (2x) 萃取。将水相低压冻干并将残留物经硅胶色谱法纯化 (BIOTAGE® / 0-10% 甲醇 -CH₂Cl₂)，得到标题化合物 2-(2-(吗啉代甲基)苯基)乙酸，其为无色固体 (2.22g, 87%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.37-7.44 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (宽单峰, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (宽单峰, 4H)。LCMS: C₁₃H₁₇NO₃ 的分析计算值为 235; 实测值为 236 (M+H)⁺。

[0405] Cap-42 至 Cap-45

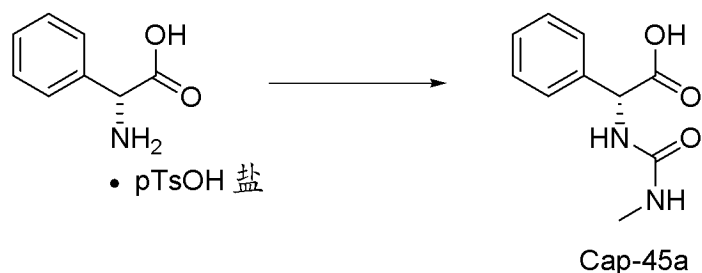
[0406] 下述实施例使用 Cap-41 所述的方法类似制备：

[0407]

Cap	结构	数据
Cap-42		LCMS: C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ 的分析计算值为 233; 实测值为 234 (M+H) ⁺ 。
Cap-43		LCMS: C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ 的分析计算值为 219; 实测值为 220 (M+H) ⁺ 。
Cap-44		LCMS: C ₁₁ H ₁₅ NO ₂ 的分析计算值为 193; 实测值为 194 (M+H) ⁺ 。
Cap-45		LCMS: C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ 的分析计算值为 248; 实测值为 249 (M+H) ⁺ 。

[0408] Cap-45a

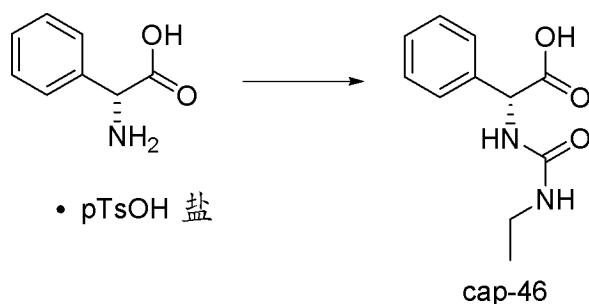
[0409]



[0410] 将HMDS(1.85mL, 8.77mmol) 加至 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸对甲苯磺酸盐 (2.83g, 8.77mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 中的混悬液中并将混合物在室温搅拌 30 分钟。一次性加入异氰酸甲酯 (0.5g, 8.77mmol), 继续搅拌 30 分钟。通过加入 H_2O (5mL) 将反应混合物进行淬灭并将所得的沉淀物过滤, 用 H_2O 和正己烷洗涤, 并真空干燥。收集 (R)-2-(3-甲基脲基)-2-苯基乙酸 (1.5g; 82%), 其为白色固体并且其没有进一步纯化就使用。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 208.08; 实测值为 209.121 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; HPLC PHENOMENEX® C-183.0×46mm, 0 至 100% B, 历时 2 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, RT = 1.38 分钟, 90% 均匀性指数。

[0411] Cap-46

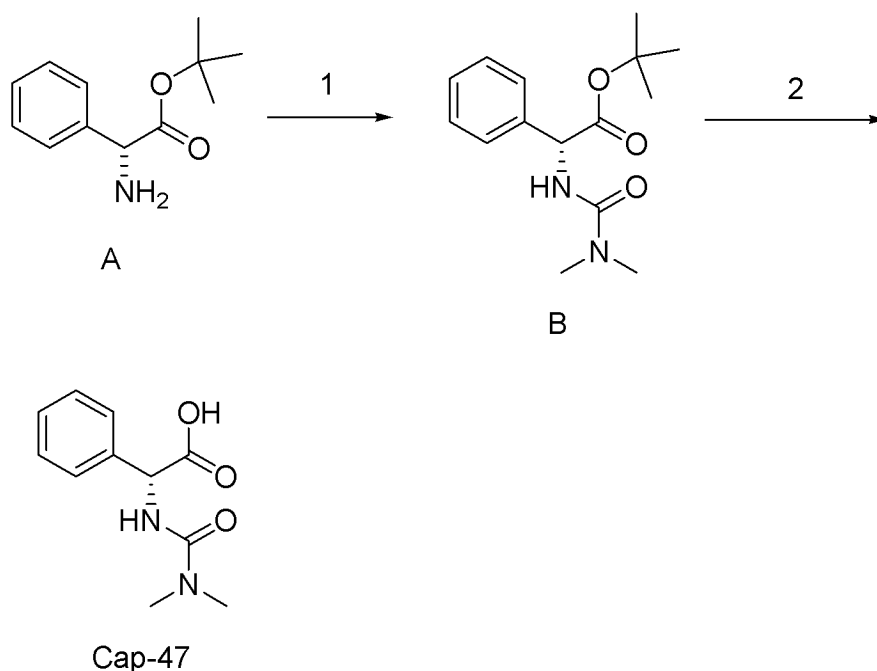
[0412]



[0413] 预期产物根据 Cap-45a 所述的方法制备。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 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: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 222.10; 实测值为 223.15 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。HPLC XTERRA® C-183.0×506mm, 0 至 100% B, 历时 2 分钟, 1 分钟保持时间, 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% 均匀性指数。

[0414] Cap-47

[0415]



[0416] 步骤 1 : (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯

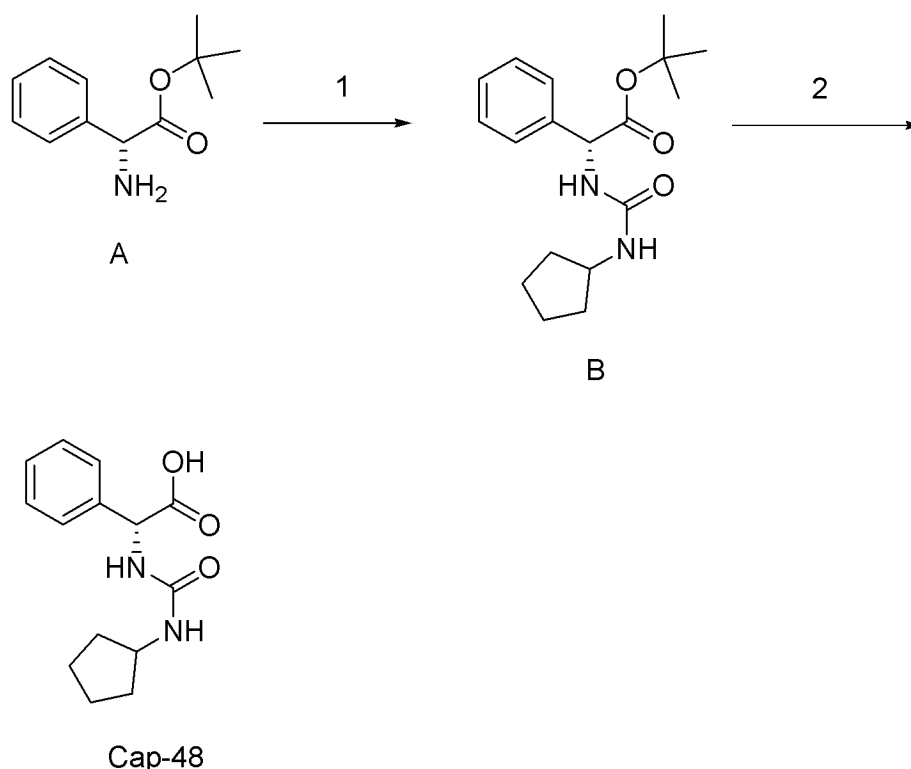
[0417] 历时 10 分钟向 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸叔丁酯 (1.0g, 4.10mmol) 和许尼希碱 (1.79mL, 10.25mmol) 在 DMF (40mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入二甲基氨基甲酰氯 (0.38mL, 4.18mmol)。在室温搅拌 3 小时后, 将反应混合物减压浓缩并将所得的残留物在乙酸乙酯中溶解。将有机层用 H₂O、1N HCl 水溶液和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并减压浓缩。得到 (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯, 其为白色固体 (0.86g; 75%), 且其没有进一步纯化就使用。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33 (s, 9H) 2.82 (s, 6H) 5.17 (d, J = 7.63Hz, 1H) 6.55 (d, J = 7.32Hz, 1H) 7.24-7.41 (m, 5H)。LCMS : C₁₅H₂₂N₂O₃ 的分析计算值为 278.16; 实测值为 279.23 (M+H)⁺; HPLC PHENOMENEX® LUNAC-18 4.6×50mm, 0 至 100% B, 历时 4 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, RT = 2.26 分钟, 97% 均匀性指数。

[0418] 步骤 2 : (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸

[0419] 向 (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (0.86g, 3.10mmol) 在 CH₂Cl₂ (250mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入 TFA (15mL) 并将所得的溶液在室温搅拌 3 小时。然后用 EtOAc : 己烷混合物 (5 : 20) 使预期化合物从溶液中析出, 滤出并减压干燥。分离得到 (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸, 其为白色固体 (0.59g, 86%), 且其没有进一步纯化就使用。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 的分析计算值为 222.24; 实测值为 223.21 (M+H)⁺。HPLC XTERRA® C-18 3.0×50mm, 0 至 100% B, 历时 2 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, RT = 0.75 分钟, 93% 均匀性指数。

[0420] Cap-48

[0421]



[0422] 步骤 1 : (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯

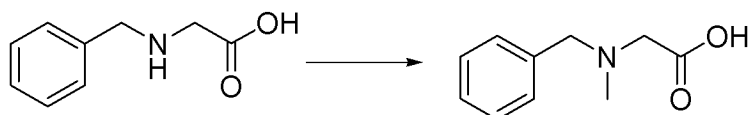
[0423] 历时 10 分钟向 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸盐酸盐 (1.0g, 4.10mmol) 和许尼希碱 (1.0mL, 6.15mmol) 在 DMF (15mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入异氰酸环戊酯 (0.46mL, 4.10mmol)。在室温搅拌 3 小时后, 将反应混合物减压浓缩并将所得的残留物吸收在乙酸乙酯中。将有机层用 H₂O 和盐水洗涤, 干燥 (MgSO₄), 过滤并减压浓缩。得到 (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯, 其为不透明油状物 (1.32g; 100%), 且其没有进一步纯化就使用。¹H NMR (500MHz, CD₃Cl-D) δ ppm 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 的分析计算值为 318.19; 实测值为 319.21 (M+H)⁺; HPLC XTERRA® C-18 3.0×50mm, 0 至 100% B, 历时 4 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, RT = 2.82 分钟, 96% 均匀性指数。

[0424] 步骤 2 : (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸

[0425] 向 (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸叔丁酯 (1.31g, 4.10mmol) 在 CH₂Cl₂ (25mL) 中的搅拌的溶液中逐滴加入 TFA (4mL) 和三乙基甲硅烷 (1.64mL; 10.3mmol), 并将所得的溶液在室温搅拌 6 小时。将挥发性组分减压除去并将粗产物在乙酸乙酯/戊烷中重结晶, 得到 (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸, 其为白色固体 (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 的分析计算值为 262.31; 实测值为 263.15 (M+H)⁺。HPLC XTERRA® C-18 3.0×50mm, 0 至 100% B, 历时 2 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H₃PO₄, RT = 1.24 分钟, 100% 均匀性指数。

[0426] Cap-49

[0427]

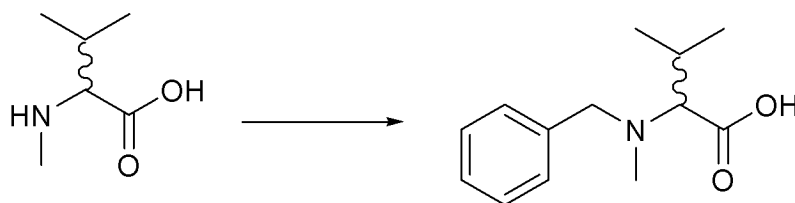


cap-49

[0428] 向 2-(苄基氨基)乙酸 (2.0g, 12.1mmol) 在甲酸 (91mL) 中的搅拌的溶液中加入甲醛 (6.94mL, 93.2mmol)。在 70℃ 保持 5 小时后, 将反应混合物减压浓缩为 20mL 并沉淀出白色固体。过滤后, 收集母液并进一步减压浓缩, 得到粗产物。经反相制备性 HPLC 纯化 (XTERRA® 30X100mm, 在 220nm 检测, 流速 35mL/min, 0 至 35% B, 历时 8 分钟; A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA), 得到标题化合物 2-(苄基(甲基)-氨基)乙酸, 其为 TFA 盐 (723mg, 33%), 其为无色蜡状物。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 的分析计算值为 179.09; 实测值为 180.20 (M+H)⁺。

[0429] Cap-50

[0430]

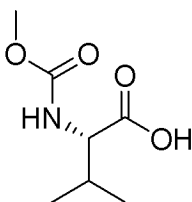


Cap-50

[0431] 向 3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸 (0.50g, 3.81mmol) 在水 (30mL) 中的搅拌的溶液中加入 K₂CO₃ (2.63g, 19.1mmol) 和苄基氯 (1.32g, 11.4mmol)。将反应混合物在环境温度搅拌 18 小时。将反应混合物用乙酸乙酯 (30mL x 2) 萃取并将水层减压浓缩, 得到粗产物, 将其经反相制备性 HPLC 纯化 (XTERRA® 30x100mm, 在 220nm 检测, 流速 40mL/min, 20 至 80% B, 历时 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%), 其为无色蜡状物。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 的分析计算值为 221.14; 实测值为 222.28 (M+H)⁺。

[0432] Cap-51

[0433]

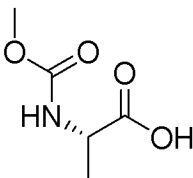


[0434] 将 Na₂CO₃ (1.83g, 17.2mmol) 加至 L-缬氨酸 (3.9g, 33.29mmol) 在 NaOH (33mL, 1M/H₂O, 33mmol) 中的溶液中并将所得的溶液用冰水浴冷却。历时 15 分钟逐滴加入氯甲酸甲酯 (2.8mL, 36.1mmol), 将冷却浴移去并将反应混合物在环境温度搅拌 3.25 小时。将反应混

合物用乙醚 (50mL, 3x) 洗涤, 并将水相用冰水浴冷却并用浓盐酸酸化至 1-2 范围内的 pH, 并用 CH_2Cl_2 (50mL, 3x) 萃取。将有机相干燥 (MgSO_4) 并真空蒸发得到 Cap-51, 其为白色固体 (6g)。对于主要的旋转异构体的 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 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 : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 176.0923 ; 实测值为 176.0922。

[0435] Cap-52 (与 Cap-12 相同)

[0436]

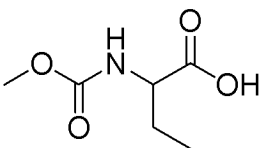
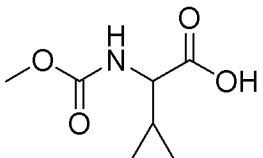
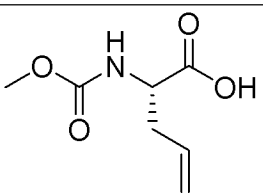


[0437] Cap-52 由 L-丙氨酸根据合成 Cap-51 所述的方法合成。为了表征的目的, 将一份粗物质经反相 HPLC 纯化 (H_2O / 甲醇 /TFA), 得到 Cap-52, 其为无色粘稠的油状物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz) : 12.49 (宽单峰, 1H), 7.43 (d, $J = 7.3, 0.88\text{H}$), 7.09 (明显的宽单峰, 0.12H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.3, 3\text{H}$)。

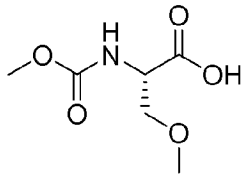
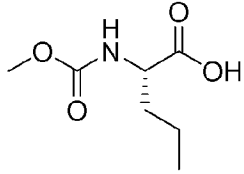
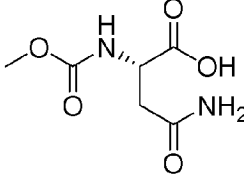
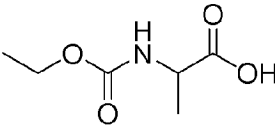
[0438] Cap-53 至 Cap-64

[0439] Cap-53 至 Cap-64 由适当的期数物质根据合成 Cap-51 所述的方法制备, 如果存在修改将标明。

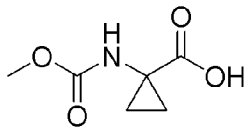
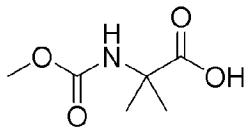
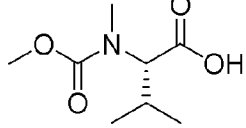
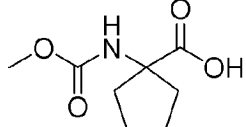
[0440]

Cap	结构	数据
Cap-53a: (R) Cap-53b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.51 (宽单峰, 1H), 7.4 (d, J = 7.9, 0.9H), 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, 3H)。 RT = 0.77 分钟(条件 2); LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ 的分析计算值为 184.06; 实测值为 184.07。HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$ 的计算值为 184.0586; 实测值为 184.0592。
Cap-54a: (R) Cap-54b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.48 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6, 0.9H), 7.25 (明显的单峰, 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: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 的计算值为 174.0766; 实测值为 174.0771。
Cap-55		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2, 0.9H), 7.07 (明显的单峰, 0.1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.10 (d, J = 17.1, 1H), 5.04 (d, J = 10.4, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H)。

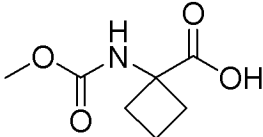
[0441]

Cap	结构	数据
Cap-56		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.75 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3$, 0.9H), 6.96 (明显的单峰, 0.1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)。
Cap-57		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ 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 (条件 2): RT = 1.39 LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 176.09; 实测值为 176.06。
Cap-58		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 500 MHz): δ 12.63 (宽单峰, 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(条件 2); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$ 的分析计算值为 191.07; 实测值为 191.14。
Cap-59a: (R) Cap-59b: (S)		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): δ 12.49 (宽单峰, 1H), 7.40 (d, $J = 7.3$, 0.89H), 7.04 (宽单峰, 0.11H), 4.00-3.95 (m, 3H), 1.24 (d, $J = 7.3$, 3H), 1.15 (t, $J = 7.2$, 3H)。HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 162.0766; 实测值为 162.0771。

[0442]

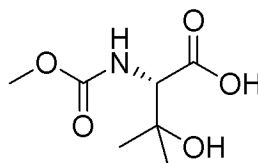
Cap	结构	数据
Cap-60		将粗物质经反相 HPLC 纯化 (H ₂ O/MeOH/TFA), 得到无色粘稠的油状物, 通过暴露于高真空将其结晶为白色固体。 ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.38 (宽单峰, 1H), 7.74 (s, 0.82H), 7.48 (s, 0.18H), 3.54/3.51 (两个单峰, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.98 (m, 2H)。 HRMS: [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₀ NO ₄ 的分析计算值为 160.0610; 实测值为 160.0604。
Cap-61		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.27 (宽单峰, 1H), 7.40 (宽单峰, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)。 HRMS: [M+H] ⁺ C ₆ H ₁₂ NO ₄ 的分析计算值为 162.0766; 实测值为 162.0765。
Cap-62		¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.74 (宽单峰, 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: [M-H] ⁻ C ₈ H ₁₄ NO ₄ 的分析计算值为 188.09; 实测值为 188.05。
Cap-63		[注意: 使反应进行长于一般方法所注明的时间] ¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.21 (宽单峰, 1H), 7.42 (宽单峰, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H)。 LC/MS: [M+H] ⁺ C ₈ H ₁₄ NO ₄ 的分析计算值为 188.09; 实测值为 188.19。

[0443]

Cap	结构	数据
Cap-64		[注意：使反应进行长于一般方法所注明的时间] ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400 MHz): 12.35 (宽单峰, 1H), 7.77 (s, 0.82H), 7.56/7.52 (重叠的宽单峰, 0.18H), 3.50 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H)。

[0444] Cap-65

[0445]

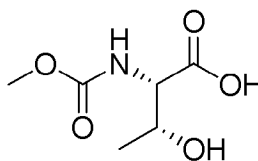


[0446] 历时 5 分钟将氯甲酸甲酯 (0.65mL, 8.39mmol) 逐滴加至 Na_2CO_3 (0.449g, 4.23mmol)、NaOH (8.2mL, 1M/ H_2O , 8.2mmol) 和 (S)-2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸 (1.04g, 7.81mmol) 的冷却的 (冰水) 混合物中。将反应混合物搅拌 45 分钟, 然后将冷却浴移去并继续再搅拌 3.75 小时。将反应混合物用 CH_2Cl_2 洗涤, 并将水相用冰水浴冷却并用浓盐酸酸化至 1-2 范围内的 pH。真空除去挥发性组分并将残留物吸收在 MeOH/ CH_2Cl_2 的 2 : 1 混合物 (15mL) 中并过滤并将滤液旋转蒸发得到 Cap-65, 其为白色半粘稠的泡沫状物 (1.236g)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz) : δ 6.94 (d, $J = 8.5, 0.9$), 6.53 (宽单峰, 0.1H), 3.89 (d, $J = 8.8, 1$), 2.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

[0447] Cap-66 和 Cap-67 由适当的可商购得到的起始物质通过采用合成 Cap-65 所述的方法制备。

[0448] Cap-66

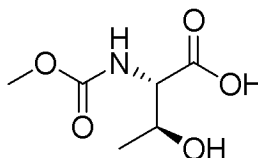
[0449]



[0450] ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz) : δ 12.58 (宽单峰, 1H), 7.07 (d, $J = 8.3, 0.13$), 6.81 (d, $J = 8.8, 0.67$), 4.10-4.02 (m, 1.15H), 3.91 (dd, $J = 9.1, 3.5, 0.85$), 3.56 (s, 3H), 1.09 (d, $J = 6.2, 3$)。[注意: 仅标明了 NH 的主要信号峰]。

[0451] Cap-67

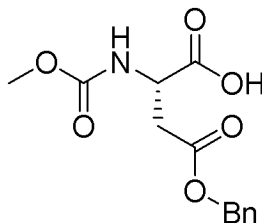
[0452]



[0453] ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz) : 12.51(宽单峰, 1H), 7.25(d, J = 8.4, 0.75H), 7.12(宽二重峰, J = 0.4, 0.05H), 6.86(宽单峰, 0.08H), 3.95-3.85(m, 2H), 3.54(s, 3H), 1.08(d, J = 6.3, 3H)。[注意: 仅标明了NH的主要信号峰]。

[0454] Cap-68

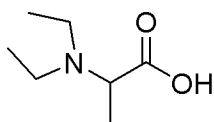
[0455]



[0456] 将氯甲酸甲酯 (0.38ml, 4.9mmol) 逐滴加至 1N NaOH(aq) (9.0ml, 9.0mmol)、1M NaHCO₃(aq) (9.0ml, 9.0mmol)、L-门冬氨酸 β -苄酯 (1.0g, 4.5mmol) 和二噁烷 (9ml) 的混合物中。将反应混合物在环境条件下搅拌 3 小时, 然后用乙酸乙酯 (50ml, 3x) 洗涤。将水层用 12N HCl 酸化至 pH ~ 1-2, 并用乙酸乙酯 (3x50ml) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到 Cap-68, 其为浅黄色油状物 (1.37g; 质量高于理论收率, 并且产物没有进一步纯化就使用)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 500MHz) : δ 12.88(宽单峰, 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(条件 2) : RT = 1.90 分钟; LC/MS : [M+H]⁺C₁₃H₁₆NO₆ 的分析计算值为 282.10; 实测值为 282.12。

[0457] Cap-69a 和 Cap-69b

[0458]



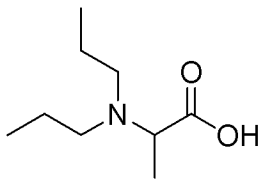
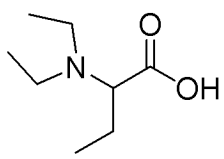
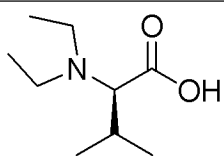
Cap-69a: (R)-对映异构体
Cap-69b: (S)-对映异构体

[0459] 将 NaCNBH₃ (2.416g, 36.5mmol) 分批加至丙氨酸 (1.338g, 15.0mmol) 在水 (17mL)/MeOH(10mL) 中的冷冻的 (~15°C) 溶液中。数分钟后, 历时 4 分钟逐滴加入乙醛 (4.0mL, 71.3mmol), 将冷却浴移去, 并将反应混合物在环境条件下搅拌 6 小时。加入额外的乙醛 (4.0mL) 并将反应混合物搅拌 2 小时。将浓盐酸缓慢加至反应混合物中直到 pH 达到 ~ 1.5, 并将所得的混合物在 40°C 加热 1 小时。真空除去大部分挥发性组分并将残留物用 DOWEX® 50WX8-100 离子交换树脂纯化 (将柱用水洗涤, 并将化合物用稀 NH₄OH 洗脱, 所述稀 NH₄OH 通过将 18ml NH₄OH 和 282ml 水混合来制备), 得到 Cap-69 (2.0g), 其为灰白色软的吸湿性固体。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 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)。

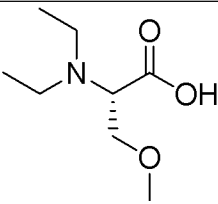
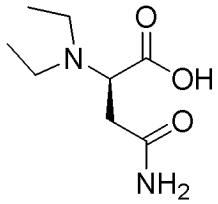
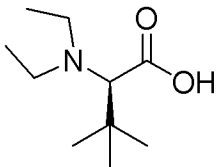
[0460] Cap-70 至 Cap-74x

[0461] Cap-70 至 Cap-74x 根据合成 Cap-69 所述的方法采用适当的起始物质来制备。

[0462]

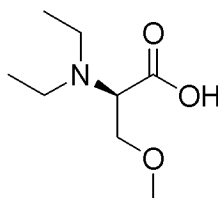
Cap	结构	数据
Cap-70a: (R) Cap-70b: (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.42 (q, J = 7.1, 1H), 2.68-2.60 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H), 0.85 (t, J = 7.5, 6H)。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 174.15; 实测值为 174.13。
Cap-71a: (R) Cap-71b: (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: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 160.13; 实测值为 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: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 174.15; 实测值为 174.15。

[0463]

Cap	结构	数据
Cap-73		$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.5 (宽单峰, 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		$^1\text{H NMR}$ (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 (条件 2); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 189.12; 实测值为 189.13。
Cap-74x		LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{NO}_2$ 的分析计算值为 188.17; 实测值为 188.21。

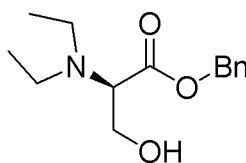
[0464] Cap-75

[0465]



[0466] Cap-75, 步骤 a

[0467]



[0468] 将 NaBH_3CN (1.6g, 25.5mmol) 加至 H-D-Ser-OBzl 盐酸盐 (2.0g, 8.6mmol) 在水 (25ml)/ 甲醇 (15ml) 中的冷却的 (冰 / 水浴) 溶液中。历时 5 分钟逐滴加入乙醛 (1.5ml, 12.5mmol), 将冷却浴移去, 并将反应混合物在环境条件下搅拌 2 小时。将反应混合物小心地用 12N HCl 淬灭并真空浓缩。将残留物在水中溶解并经反相 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, 其为无色粘稠的油状物 (1.9g)。 $^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 500MHz): δ 9.73 (宽单峰, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 5.32 (d, J =

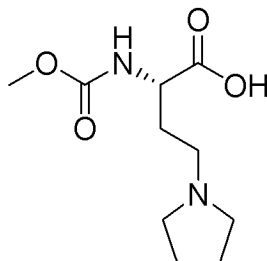
12.2, 1H), 5.27 (d, $J = 12.5$, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.43-3.21 (m, 4H), 1.23 (t, $J = 7.2$, 6H)。LC/MS (条件 2): RT = 1.38 分钟; LC/MS: $[M+H]^+ C_{14}H_{22}NO_3$ 的分析计算值为 252.16; 实测值为 252.19。

[0469] Cap-75

[0470] 将 NaH (0.0727g, 1.82mmol, 60%) 加至上面制备的 (R)-2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸苄酯的 TFA 盐 (0.3019g, 0.8264mmol) 在 THF (3.0mL) 中的冷却的 (冰水) 溶液中, 并将混合物搅拌 15 分钟。加入甲基碘 (56 μ L, 0.90mmol) 并继续搅拌 18 小时, 同时使冰水溶解冻为环境条件。将反应混合物用水淬灭并载入至 MeOH 预装填的 MCX (6g) 柱上, 并用甲醇洗涤, 接着将化合物用 2N NH_3 / 甲醇洗脱。真空除去挥发性组分得到 Cap-75, 其混杂有 (R)-2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸, 其为黄色半固体 (100mg)。产物没有进一步纯化就使用。

[0471] Cap-76

[0472]

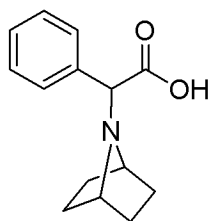


[0473] 将 $NaCNBH_3$ (1.60g, 24.2mmol) 分批加至 (S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (2.17g, 9.94mmol) 在水/MeOH (各自 12mL) 中的冷冻的 ($\sim 15^\circ C$) 溶液中。数分钟后, 历时 2 分钟逐滴加入乙醛 (2.7mL, 48.1mmol), 将冷却浴移去, 并将反应混合物在环境条件下搅拌 3.5 小时。加入额外的乙醛 (2.7mL, 48.1mmol) 并将反应混合物搅拌 20.5 小时。真空除去大部分 MeOH 组分, 并将残留的混合物用浓盐酸处理直到其 pH 达到 ~ 1.0 , 然后在 $40^\circ C$ 加热 2 小时。真空除去挥发性组分, 并将残留物用 4M HCl/二噁烷 (20mL) 处理并在环境条件下搅拌 7.5 小时。真空除去挥发性组分并将残留物用 DOWEX® 50WX8-100 离子交换树脂纯化 (将柱用水洗涤并将化合物用稀 NH_4OH 洗脱, 所述稀 NH_4OH 由 18mL NH_4OH 和 282mL 水制备), 得到中间体 (S)-2-氨基-4-(二乙基氨基)丁酸, 其为灰白色固体 (1.73g)。

[0474] 历时 11 分钟将氯甲酸甲酯 (0.36mL, 4.65mmol) 逐滴加至 Na_2CO_3 (0.243g, 2.29mmol)、NaOH (4.6mL, 1M/ H_2O , 4.6mmol) 和上述产物 (802.4mg) 的冷却的 (冰水) 混合物中。将反应混合物搅拌 55 分钟, 然后将冷却浴移去并继续再搅拌 5.25 小时。将反应混合物用等体积的水稀释并用 CH_2Cl_2 (30mL, 2x) 洗涤, 并将水相用冰水浴冷却并用浓盐酸酸化至范围为 2 的 pH。然后真空除去挥发性组分并将粗物质用 MCX 树脂进行游离碱化 (free-base) (6.0g; 将柱用水洗涤, 并将样品用 2.0M NH_3 /MeOH 洗脱), 得到不纯的 Cap-76, 其为灰白色固体 (704mg)。 1H NMR (MeOH- d_4 , $\delta = 3.29$ ppm, 400MHz): δ 3.99 (dd, $J = 7.5$, 4.7, 1H), 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, $J = 7.3$, 6H)。LC/MS: $[M+H]^+ C_{10}H_{21}N_2O_4$ 的分析计算值为 233.15; 实测值为 233.24。

[0475] Cap-77a 和 Cap-77b

[0476]



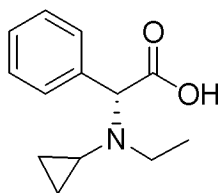
Cap-77a: 对映异构体-1

Cap-77b: 对映异构体-2

[0477] Cap-77 的合成根据 Cap-7 所述的方法通过使用用于 SN2 置换步骤的 7-氮杂二环 [2.2.1] 庚烷以及使用下述条件完成中间体 2-(7-氮杂二环 [2.2.1] 庚-7-基)-2-苯基乙酸苄酯的对映异构体分离来进行:将中间体 (303.7mg) 在乙醇中溶解,并将所得的溶液注射至手性 HPLC 柱 (Chiracel AD-H 柱, 30x250mm, 5 μ m) 上 (用 90% CO₂-10% EtOH 洗脱, 70mL/min, 且温度为 35℃), 得到 124.5mg 对映异构体-1 和 133.8mg 对映异构体-2。将这些苄酯根据制备 Cap-7 进行氢解得到 Cap-77:¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 7.55(m, 2H), 7.38-7.30(m, 3H), 4.16(s, 1H), 3.54(明显的宽单峰, 2H), 2.08-1.88(m, 4H), 1.57-1.46(m, 4H)。LC(条件1): RT = 0.67 分钟; LC/MS: [M+H]⁺C₁₄H₁₈NO₂ 的分析计算值为 232.13; 实测值为 232.18。HRMS: [M+H]⁺C₁₄H₁₈NO₂ 的分析计算值为 232.1338; 实测值为 232.1340。

[0478] Cap-78

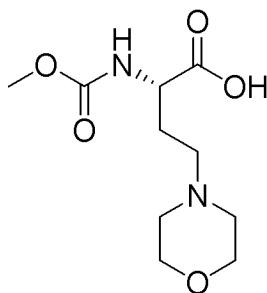
[0479]



[0480] 将 NaCNBH₃ (0.5828g, 9.27mmol) 加至 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸的盐酸盐 (合成 Cap-3 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) 中的混合物中, 并将半-多相混合物用油浴在 50℃ 加热 20 小时。加入更多的 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基甲硅烷 (150mg, 0.86mmol) 和 NaCNBH₃ (52mg, 0.827mmol) 并将反应混合物再加热 3.5 小时。然后将其冷却至环境温度并用浓盐酸酸化至范围为 2 的 ~ pH, 并将混合物过滤并将滤液旋转蒸发。将所得的粗物质吸收在 i-PrOH (6mL) 中并加热以完成溶解, 并将不溶解的部分滤出并真空浓缩滤液。将约 1/3 的所得的粗物质经反相 HPLC 纯化 (H₂O/MeOH/TFA), 得到 Cap-78 的 TFA 盐, 其为无色粘稠的油状物 (353mg)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz; 在 D₂O 交换后): δ 7.56-7.49(m, 5H), 5.35(s, 1H), 3.35(m, 1H), 3.06(明显的宽单峰, 1H), 2.66(m, 1H), 1.26(t, J = 7.3, 3H), 0.92(m, 1H), 0.83-0.44(m, 3H)。LC(条件1): RT = 0.64 分钟; LC/MS: [M+H]⁺C₁₃H₁₈NO₂ 的分析计算值为 220.13; 实测值为 220.21。HRMS: [M+H]⁺C₁₃H₁₈NO₂ 的分析计算值为 220.1338; 实测值为 220.1343。

[0481] Cap-79

[0482]



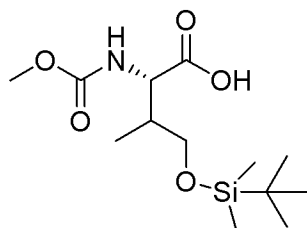
[0483] 将臭氧对 Cap-55 (369mg, 2.13mmol) 在 CH_2Cl_2 (5.0mL) 中的冷却的 (-78°C) 溶液鼓泡约 50 分钟直到反应混合物达到浅蓝色。加入 Me_2S (10 个吸量管液滴), 并将反应混合物搅拌 35 分钟。将 -78°C 浴用 -10°C 浴代替并继续再搅拌 30 分钟, 然后真空除去挥发性组分得到无色粘稠的油状物。

[0484] 将 NaBH_3CN (149mg, 2.25mmol) 加至上述粗物质和吗啉 (500 μL , 5.72mmol) 在 MeOH (5.0mL) 中的溶液中并将混合物在环境条件下搅拌 4 小时。将其冷却至冰水温度并用浓盐酸处理以使其 pH 达到 ~ 2.0 , 然后搅拌 2.5 小时。真空除去挥发性组分, 并将残留物用 MCX 树脂 (MeOH 洗涤; 2.0N NH_3/MeOH 洗脱) 和反相 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) 联合纯化得到含有未知量的吗啉的 Cap-79。

[0485] 为了除去吗啉污染物, 将上述物质在 CH_2Cl_2 (1.5mL) 中溶解并用 Et_3N (0.27mL, 1.94mmol)、接着用乙酸酐 (0.10mL, 1.06mmol) 处理并在环境条件下搅拌 18 小时。加入 THF (1.0mL) 和 H_2O (0.5mL) 并继续搅拌 1.5 小时。真空除去挥发性组分, 并将所得的残留物经过 MCX 树脂 (MeOH 洗涤; 2.0N NH_3/MeOH 洗脱), 得到不纯的 Cap-79, 其为棕色粘稠的油状物, 其没有进一步纯化就在下一步中使用。

[0486] Cap-80a 和 Cap-80b

[0487]



Cap-80a: *S/S*-非对映异构体
Cap-80b: *S/R*-非对映异构体

[0488] 历时 15 分钟将 SOCl_2 (6.60mL, 90.5mmol) 逐滴加至 (S)-3-氨基-4-(苄基氧基)-4-氧代丁酸 (10.04g, 44.98mmol) 和 MeOH (300mL) 的冷却的 (冰水) 混合物中, 将冷却浴移去并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组分并将残留物小心地在 EtOAc (150mL) 和饱和 NaHCO_3 溶液之间分配。将水相用 EtOAc (150mL, 2x) 萃取, 并将合并的有机相干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 得到 (S)-2-氨基琥珀酸 1-苄酯·4-甲酯, 其为无色油状物 (9.706g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.72 (明显的三重峰, $J = 6.6, 1\text{H}$), 3.55 (s, 3H), 2.68 (dd, $J = 15.9, 6.3, 1\text{H}$), 2.58 (dd, $J = 15.9, 6.8, 1\text{H}$), 1.96 (s, 2H)。LC (条件 1): $\text{RT} = 0.90$ 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 238.11; 实测值为 238.22。

[0489] 历时 1 分钟将 $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (6.06g, 18.3mmol) 加至 (S)-2-氨基琥珀酸 1-苄酯·4-甲酯 (4.50g, 19.0mmol)、9-溴-9-苄基-9H-芴 (6.44g, 20.0mmol) 和 Et_3N (3.0mL, 21.5mmol) 在 CH_2Cl_2 (80mL) 中的溶液中, 并将多相混合物在环境条件下搅拌 48 小时。将混合物过滤并

将滤液用 MgSO_4 处理并再次过滤,并将最终的滤液浓缩。使所得的粗物质进行BIOTAGE®纯化(350g 硅胶, CH_2Cl_2 洗脱),得到 (S)-2-(9- 苄基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 琥珀酸 1- 苄酯 • 4- 甲酯,其为高度粘稠的无色油状物 (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, 与溶剂峰部分重叠)。LC(条件 1):RT = 2.16 分钟;LC/MS:[M+H] $^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 478.20;实测值为 478.19。

[0490] 历时 10 分钟将 LiHM S(9.2mL, 1.0M/THF, 9.2mmol) 逐滴加至 (S)-2-(9- 苄基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 琥珀酸 1- 苄酯 • 4- 甲酯 (3.907g, 8.18mmol) 在 THF(50mL) 中的冷却的 (-78°C) 溶液中并搅拌~1 小时。历时 8 分钟将 MeI (0.57mL, 9.2mmol) 逐滴加至混合物中,并继续搅拌 16.5 小时,同时使冷却浴解冻至室温。用饱和 NH_4Cl 溶液 (5mL) 淬灭后,真空除去大部分有机组分并将残留物在 CH_2Cl_2 (100mL) 和水 (40mL) 之间分配。将有机层干燥 (MgSO_4),过滤并真空浓缩,并将所得的粗物质用BIOTAGE®纯化(350g 硅胶;25% EtOAc/己烷),得到 3.65g 3- 甲基 -2-(9- 苄基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 琥珀酸 1- 苄酯 • 4- 甲酯的~1.0 : 0.65 比例 (^1H NMR) 的 2S/3S 和 2S/3R 的非对映异构体混合物。主要异构体的立体化学此时并未确定,并且混合物无需分离即可进行下一步。部分 ^1H NMR 数据 ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz):主要非对映异构体, δ 4.39(d, $J = 12.3$, CH_2 的 1H), 3.33(s, 3H, 与 H_2O 的信号峰重叠), 3.50(d, $J = 10.9$, NH), 1.13(d, $J = 7.1$, 3H);次要非对映异构体, δ 4.27(d, $J = 12.3$, CH_2 的 1H), 3.76(d, $J = 10.9$, NH), 3.64(s, 3H), 0.77(d, $J = 7.0$, 3H)。LC(条件 1):RT = 2.19 分钟;LC/MS:[M+H] $^+$ $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ 的分析计算值为 492.22;实测值为 492.15。

[0491] 历时 10 分钟将二异丁基氢化铝 (20.57mL, 1.0M 在己烷中的溶液, 20.57mmol) 逐滴加至上面制备的 (2S)-3- 甲基 -2-(9- 苄基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 琥珀酸 1- 苄酯 • 4- 甲酯 (3.37g, 6.86mmol) 在 THF(120mL) 中的冷却的 (-78°C) 溶液中,并在 -78°C 搅拌 20 小时。将反应混合物由冷却浴除去并在搅拌的同时迅速倒入~1M $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (250mL) 中,并将混合物用乙醚 (100mL, 2x) 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。制备粗物质的硅胶筛并进行色谱法纯化 (25% EtOAc/己烷;重力洗脱),得到 1.1g (2S, 3S)-4- 羟基 -3- 甲基 -2-(9- 苄基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 丁酸苄酯,其混杂有苄基醇,其为无色粘稠的油状物,以及 (2S, 3R)-4- 羟基 -3- 甲基 -2-(9- 苄基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 丁酸苄酯,其含有作为杂质的 (2S, 3R) 立体异构体。使后面的样品重新经历相同的柱色谱法纯化条件得到 750mg 纯化的物质,其为白色泡沫状物。[注意:在上述条件下, (2S, 3S) 异构体在 (2S, 3R) 异构体之前洗脱出]。(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(明显的三重峰, $J = 5.2$, OH), 3.22(d, $J = 10.1$, NH), 3.17(m, 1H), 3.08(m, 1H), ~2.5(m, 1H, 与溶剂的信号峰重叠), 1.58(m, 1H), 0.88(d, $J = 6.8$, 3H)。LC(条件 1):RT = 2.00 分钟;LC/MS:[M+H] $^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 464.45;实测值为 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(明显的三重峰, $J = 4.9$, 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(条件 1):RT = 1.92 分钟;LC/MS:[M+H] $^+$ $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$ 的分析计算值为 464.45;实测值为 464.52。

[0492] 基于对内酯衍生物进行的 NOE 研究,进行 DIBAL- 还原产物的相对立体化学分配

(assignment), 所述内酯衍生物由各个异构体通过采用下述操作来制备: 将 LiHMDS (50 μ L, 1.0M/THF, 0.05mmol) 加至 (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) 在 THF (2.0mL) 中的冷却的 (冰水) 溶液中, 并将反应混合物在类似温度搅拌 $\sim$ 2 小时。真空除去挥发性组分并将残留物在 CH_2Cl_2 (30mL)、水 (20mL) 和饱和 NH_4Cl 水溶液 (1mL) 之间分配。将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩, 并使所得的粗物质进行 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, 其为固态的无色薄膜状物 (28.1mg)。将 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸苄酯类似于 (3S, 4R)-4-甲基-3-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 二氢呋喃-2(3H)-酮进行精制。(3S, 4S)-内酯异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz), 7.83 (d, J = 7.5, 2H), 7.46-7.17 (m, 11H), 4.14 (明显的三重峰, J = 8.3, 1H), 3.60 (d, J = 5.8, NH), 3.45 (明显的三重峰, J = 9.2, 1H), $\sim$ 2.47 (m, 1H, 与溶剂的信号峰部分重叠), 2.16 (m, 1H), 0.27 (d, J = 6.6, 3H)。LC (条件 1): RT = 1.98 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ 的分析计算值为 378.15; 实测值为 378.42。(3S, 4R)-内酯异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 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 (条件 1): RT = 2.03 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$ 的分析计算值为 378.15; 实测值为 378.49。

[0493] 将 TBDMS-Cl (48mg, 0.312mmol)、接着咪唑 (28.8mg, 0.423mmol) 加至 (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) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 中的溶液中, 并将混合物在环境条件下搅拌 14.25 小时。然后将反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释并用水 (15mL) 洗涤, 并将有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并真空浓缩。将所得的粗物质用 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, 其混杂有基于 TBDMS 的杂质, 其为无色粘稠的油状物 (124.4mg)。将 (2S, 3R)-4-羟基-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸苄酯类似于 (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) 丁酸苄酯进行精制。(2S, 3S)-甲硅烷基乙醚异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 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, 其中运行时间延长至 4 分钟): RT = 3.26 分钟; LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$ 的分析计算值为 578.31; 实测值为 578.40。(2S, 3R)-甲硅烷基乙醚异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 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)。

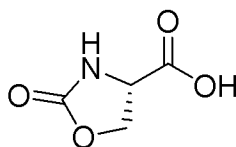
[0494] 将氢气气囊连接至 (2S, 3S)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸苄酯 (836mg, 1.447mmol) 和 10% Pd/C (213mg) 在 EtOAc (16mL) 中的混合物中并将混合物在室温搅拌 $\sim$ 21 小时, 其中当必要时将气囊用氢气重新充气。将反应混合物用 CH_2Cl_2 稀释并经硅藻土填料 (CELITE®-545) 过滤, 并将填料用

EtOAc(200mL)、EtOAc/MeOH(1 : 1 的混合物,200mL) 和 MeOH(750mL) 洗涤。将合并的有机相浓缩,并由所得的粗物质制备硅胶筛且进行快速色谱法纯化(EtOAc/i-PrOH/H₂O 的 8 : 2 : 1 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,其为白色绒状固体(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)丁酸苄酯类似于 (2S,3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸进行精制。(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 的分析计算值为 248.17;实测值为 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)。¹H NMR 的分析计算值为 248.17;实测值为 248.44。

[0495] 将水(1mL)和 NaOH(0.18mL,1.0M/H₂O,0.18mmol)加至 (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,并超声约 1 分钟以完成反应混合物的溶解。然后将混合物用冰水浴冷却,历时 30 秒加入氯甲酸甲酯(0.02mL,0.259mmol),并在类似温度继续剧烈搅拌 40 分钟然后在环境温度搅拌 2.7 小时。将反应混合物用水(5mL)稀释,用冰水浴冷却并用 1.0N HCl 水溶液(~0.23mL)逐滴处理。将混合物进一步用水(10mL)稀释并用 CH₂Cl₂(15mL,2x)萃取。将合并的有机相干燥(MgSO₄),过滤并真空浓缩,得到 Cap-80a,其为灰白色固体。将 (2S,3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸类似地精制为 Cap-80b。Cap-80a:¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5ppm,400MHz),12.57(宽单峰,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 信号峰重叠),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 的分析计算值为 328.16;实测值为 328.46。Cap-80b:¹H NMR(CDCl₃, δ = 7.24ppm,400MHz),6.00(宽二重峰, 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 的分析计算值为 328.16;实测值为 328.53。粗产物没有进一步纯化就使用。

[0496] Cap-81

[0497]

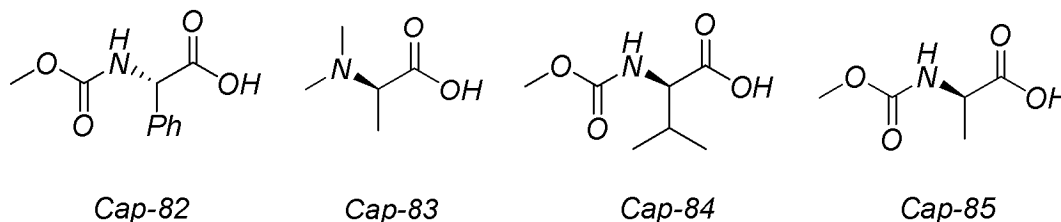


[0498] 根据 Falb et al., Synthetic Communications, 23 :2839(1993) 所述的操作制备。

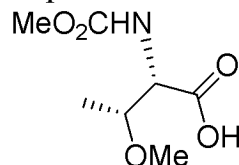
[0499] Cap-82 至 Cap-85

[0500] Cap-82 至 Cap-85 由适当的起始物质根据 Cap-51 或 Cap-13 所述的方法合成。样品显示了与它们的对映异构体(即分别为 Cap-4、Cap-13、Cap-51 和 Cap-52)类似的光谱分布。

[0501]



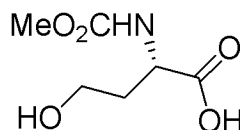
Cap-86



[0502] 在 0℃ 向 O- 甲基 -L- 苏氨酸 (3.0g, 22.55mmol)、NaOH(0.902g, 22.55mmol) 在 H₂O(15mL) 中的混合物中逐滴加入 ClCO₂Me(1.74mL, 22.55mmol)。将混合物搅拌 12 小时并使用 1N HCl 酸化至 pH 1。将水相用 EtOAc(2x250mL) 和 0% MeOH 在 CH₂Cl₂ 中的溶液 (250mL) 萃取并将合并的有机相真空浓缩, 得到无色油状物 (4.18g, 97%), 其具有足够的纯度以在随后的步骤中使用。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 的分析计算值为 191; 实测值为 190(M-H)⁻。

[0503] Cap-87

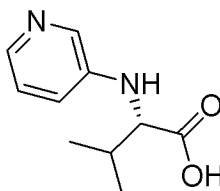
[0504]



[0505] 在 0℃ 向 L- 高丝氨酸 (2.0g, 9.79mmol)、Na₂CO₃(2.08g, 19.59mmol) 在 H₂O(15mL) 中的混合物中逐滴加入 ClCO₂Me(0.76mL, 9.79mmol)。将混合物搅拌 48 小时并使用 1N HCl 酸化至 pH 1。将水相用 EtOAc(2x250mL) 萃取并将合并的有机相真空浓缩, 得到无色固体 (0.719g, 28%), 其具有足够的纯度以在随后的步骤中使用。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 的分析计算值为 191; 实测值为 192(M+H)⁺。

[0506] Cap-88

[0507]

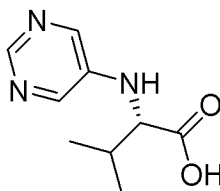


[0508] 将 L- 缬氨酸 (1.0g, 8.54mmol)、3- 溴吡啶 (1.8mL, 18.7mmol)、K₂CO₃(2.45g, 17.7mmol) 和 CuI(169mg, 0.887mmol) 在 DMSO(10mL) 中的混合物在 100℃ 加热 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 倒入 H₂O(约 150mL) 中并用 EtOAc(x2) 洗涤。将有机层用少量的 H₂O 萃取并将合并的水相用 6N HCl 酸化至约 pH 2。将体积减少至原体积的约三分之一且加入 20g 阳离子交换树脂 (Strata)。将淤浆静置 20 分钟并载入至阳离子交换树脂 (Strata) 填料 (约 25g) 上。将填料用 H₂O(200mL)、MeOH(200mL)、然后 NH₃(3M 在 MeOH 中的溶液,

2X200mL) 洗涤。将适当的馏分真空浓缩并将残留物 (约 1.1g) 在 H_2O 中溶解, 冷冻并低压冻干。得到标题化合物, 其为泡沫状物 (1.02g, 62%)。 1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.00 (s, br, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.01 (s, br, 1H), 6.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.75 (s, br, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.04-2.06 (m, 1H), 0.95 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H)。LCMS: $C_{10}H_{14}N_2O_2$ 的分析计算值为 194; 实测值为 195 (M+H) $^+$ 。

[0509] Cap-89

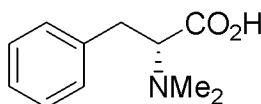
[0510]



[0511] 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 $100^\circ C$ 加热 12 小时。将反应混合物冷却至室温, 倒入 H_2O (约 150mL) 中并用 EtOAc (x2) 洗涤。将有机层用少量的 H_2O 萃取并将合并的水相用 6N HCl 酸化至约 pH 2。将体积减少至原体积的约三分之一并加入 20g 阳离子交换树脂 (Strata)。将淤浆静置 20 分钟并载入至阳离子交换树脂 (Strata) 填料 (约 25g) 上。将填料用 H_2O (200mL)、MeOH (200mL)、然后 NH_3 (3M 在 MeOH 中的溶液, 2x200mL) 洗涤。将适当的馏分真空浓缩并将残留物 (约 1.1g) 在 H_2O 中溶解, 冷冻并低压冻干。得到标题化合物, 其为泡沫状物 (1.02g, 62%)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) 显示混合物含有缬氨酸并且纯度不能评估。在随后的反应中, 按原样使用该物质。LCMS: $C_9H_{13}N_3O_2$ 的分析计算值为 195; 实测值为 196 (M+H) $^+$ 。

[0512] Cap-90

[0513]

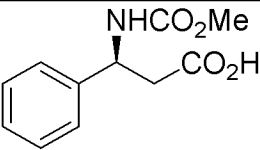
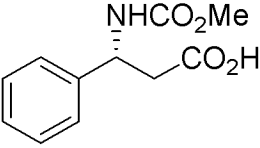
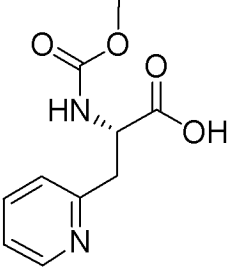
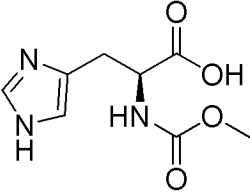
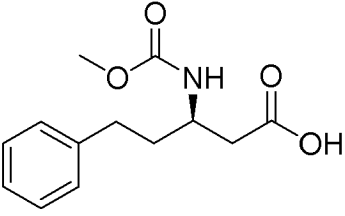
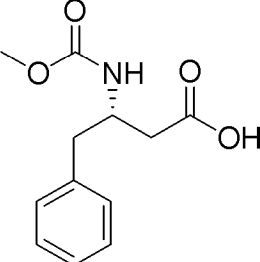


[0514] Cap-90 根据制备 Cap-1 所述的方法来制备。在随后的步骤中按原样使用粗物质。LCMS: $C_{11}H_{15}NO_2$ 的分析计算值为 193; 实测值为 192 (M-H) $^-$ 。

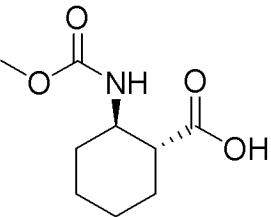
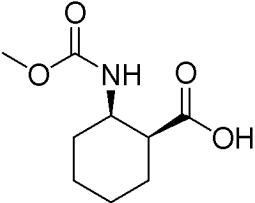
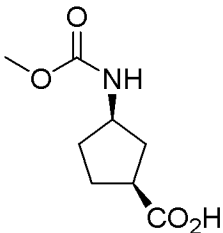
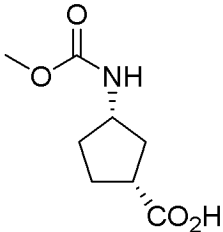
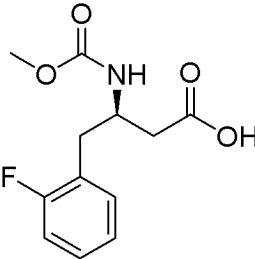
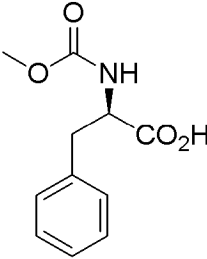
[0515] Cap-91 至 Cap-116

[0516] 下述 Cap 根据用于 Cap-51 制备的方法来制备, 除非另作说明:

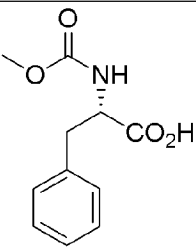
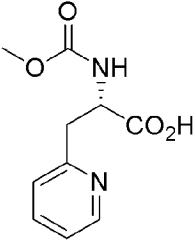
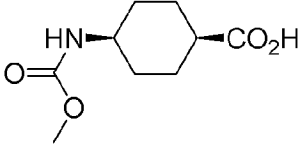
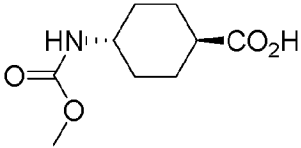
[0517]

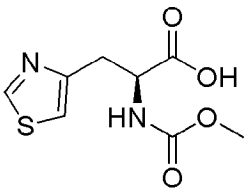
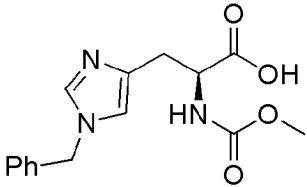
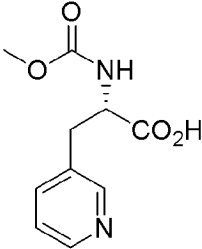
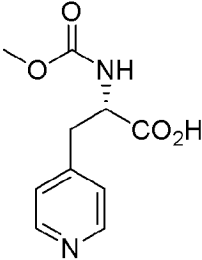
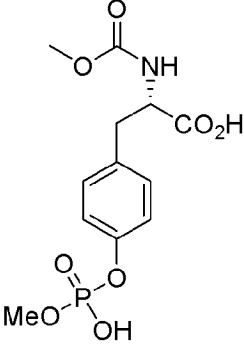
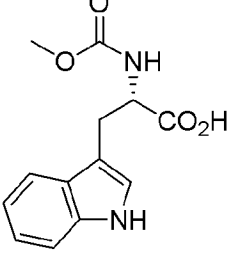
Cap	结构	LCMS
Cap-91		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值为 223; 实测值为 222 (M-H) ⁻ 。
Cap-92		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值为 223; 实测值为 222 (M-H) ⁻ 。
Cap-93		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 的分析计算值为 224; 实测值为 225 (M+H) ⁺ 。
Cap-94		LCMS: C ₈ H ₁₁ N ₃ O ₄ 的分析计算值为 213; 实测值为 214 (M+H) ⁺ 。
Cap-95		LCMS: C ₁₃ H ₁₇ NO ₄ 的分析计算值为 251;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

[0518]

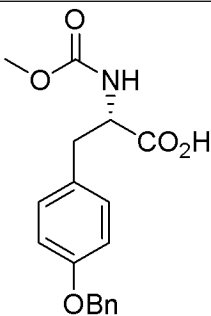
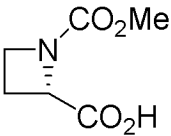
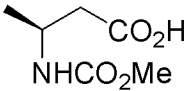
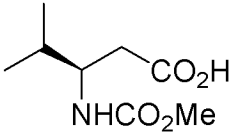
Cap	结构	LCMS
Cap-97		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 的分析计算值为 201; 实测值为 200 (M-H) ⁻ 。
Cap-98		LCMS: C ₉ H ₁₅ NO ₄ 的分析计算值为 201; 实测值为 202 (M+H) ⁺ 。
Cap-99		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H)。
Cap-99a		¹ H NMR (400 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 的分析计算值为 255; 实测值为 256 (M+H) ⁺ 。
Cap-101		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值为 223; 实测值为 222 (M-H) ⁻ 。

[0519]

Cap	结构	LCMS
Cap-102		LCMS: C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ 的分析计算值为 223; 实测值为 222 (M-H) ⁻ 。
Cap-103		LCMS: C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ 的分析计算值为 224; 实测值为 225 (M+H) ⁺ 。
Cap-104		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 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		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.33 – 3.35 (m, 1H, 被溶剂峰部分掩蔽), 2.37 – 2.41 和 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-4-氨基环己烷羧酸和乙醛通过采用合成 Cap-2 所述的类似方法来制备。将粗盐酸盐经过 MCX (MeOH/H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ 洗涤; 2 N NH ₃ /MeOH 洗脱), 得到油状物, 将其在 CH ₃ CN/H ₂ O 中溶解并低压冻干, 得到褐色固体。	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) 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	结构	LCMS
Cap-107		LCMS: $C_8H_{10}N_2O_4S$ 的分析计算值为 230; 实测值为 $231 (M+H)^+$ 。
Cap-108		LCMS: $C_{15}H_{17}N_3O_4$ 的分析计算值为 303; 实测值为 $304 (M+H)^+$ 。
Cap-109		LCMS: $C_{10}H_{12}N_2O_4$ 的分析计算值为 224; 实测值为 $225 (M+H)^+$ 。
Cap-110		LCMS: $C_{10}H_{12}N_2O_4$ 的分析计算值为 224; 实测值为 $225 (M+H)^+$ 。
Cap-111		LCMS: $C_{12}H_{16}NO_8P$ 的分析计算值为 333; 实测值为 $334 (M+H)^+$ 。
Cap-112		LCMS: $C_{13}H_{14}N_2O_4$ 的分析计算值为 262; 实测值为 $263 (M+H)^+$ 。

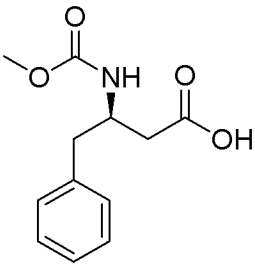
[0521]

Cap	结构	LCMS
Cap-113		LCMS: C ₁₈ H ₁₉ NO ₅ 的分析计算值为 329; 实测值为 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, <i>J</i> = 5.0 Hz, 2H), 1.28 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 3H)。
Cap-116		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.10 (d, <i>J</i> = 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, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 0.95 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 6H)。

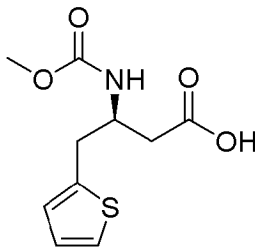
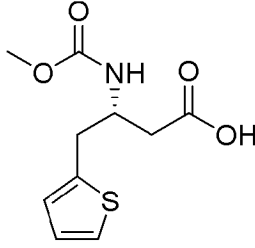
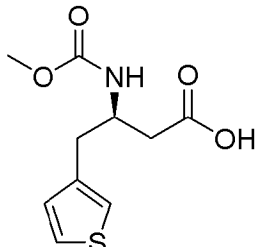
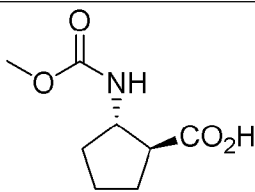
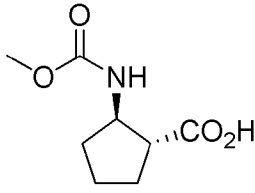
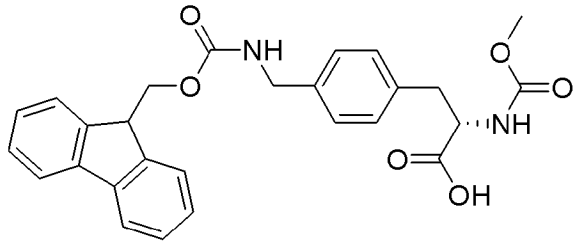
[0522] Cap-117 至 Cap-123

[0523] 对于制备 Cap-117 至 Cap-123, Boc 氨基酸由商购资源得到且通过用 25% TFA 在 CH₂Cl₂ 中的溶液处理进行脱保护。经 LCMS 鉴定反应完成后,真空除去溶剂并将相应的氨基酸的 TFA 盐用氯甲酸甲酯根据 Cap-51 所述的方法进行氨基甲酰化。

[0524]

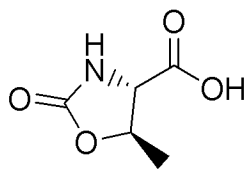
Cap	结构	LCMS
Cap-117		LCMS: C ₁₂ H ₁₅ NO ₄ 的分析计算值为 237; 实测值为 238 (M+H) ⁺ 。

[0525]

Cap	结构	LCMS
Cap-118		LCMS: C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S 的分析 计算值为 243; 实测值为 244 (M+H) ⁺ 。
Cap-119		LCMS: C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S 的分析 计算值为 243; 实测值为 244 (M+H) ⁺ 。
Cap-120		LCMS: C ₁₀ H ₁₃ NO ₄ S 的分析 计算值为 243; 实测值为 244 (M+H) ⁺ 。
Cap-121		¹ H 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		¹ H NMR 分布类似于其对 映异构体 Cap-121。
Cap-123		LCMS: C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ 的分析 计算值为 474; 实测值为 475 (M+H) ⁺ 。

[0526] Cap-124

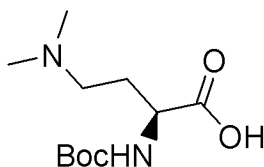
[0527]



[0528] 将 L- 苏氨酸叔丁酯的盐酸盐根据 Cap-51 的方法进行氨基甲酰化。将粗反应混合物用 1N HCl 酸化至 pH ~ 1 并将混合物用 EtOAc (2X50mL) 萃取。将合并的有机相真空浓缩, 得到无色油状物, 将其静置固化。将水层真空浓缩并将所得的产物以及无机盐的混合物用 EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1 : 1 : 0.1) 研磨, 然后将有机相真空浓缩, 得到无色油状物, 其经 LCMS 显示为预期产物。合并两批样品得到 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 的分析计算值为 145 ; 实测值为 146 (M+H)⁺。

[0529] Cap-125

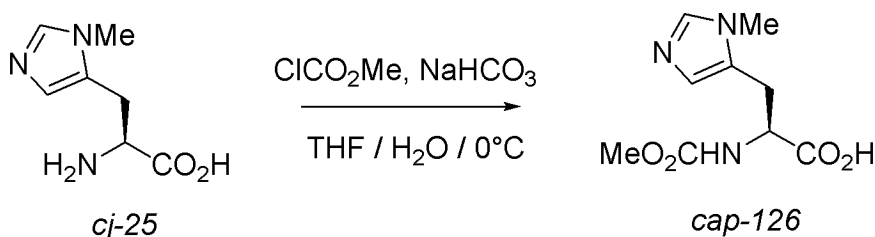
[0530]



[0531] 向 Pd(OH)₂ (20 %, 100mg)、甲醛水溶液 (37 % wt, 4ml)、乙酸 (0.5mL) 在甲醇 (15mL) 中的混悬液中加入 (S)-4- 氨基 -2-(叔丁氧基羰基氨基) 丁酸 (1g, 4.48mmol)。将反应混合物用氢气吹洗几次并用氢气气囊在室温搅拌过夜。将反应混合物经硅藻土填料 (CELITE®) 过滤, 并真空除去挥发性组分。所得的粗物质按原样在下一步中使用。LC/MS : C₁₁H₂₂N₂O₄ 的分析计算值为 246 ; 实测值为 247 (M+H)⁺。

[0532] Cap-126

[0533]



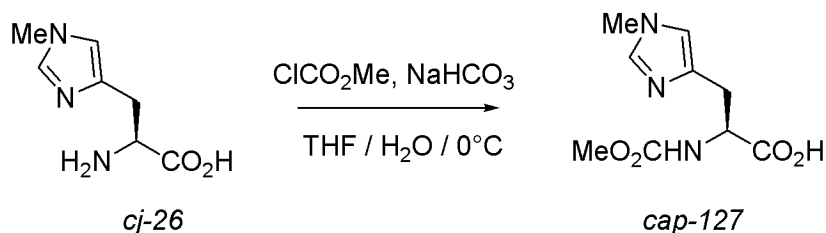
[0534] 该方法为用于制备 Cap-51 的修饰步骤。在 0°C 向 3- 甲基 -L- 组氨酸 (0.80g, 4.70mmol) 在 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 中的混悬液中加入 NaHCO₃ (0.88g, 10.5mmol)。将所得的混合物用 ClCO₂Me (0.40mL, 5.20mmol) 处理并将混合物在 0°C 搅拌。搅拌约 2 小时后, LCMS 显示无起始物质残留。将反应混合物用 6N HCl 酸化至 pH 2。

[0535] 真空除去溶剂并将残留物在 20mL 20 % MeOH 在 CH₂Cl₂ 中的溶液中混悬。将混合物过滤并浓缩, 得到浅黄色泡沫状物 (1.21g)。LCMS 和 ¹H NMR 显示所述物质为甲酯和预期产物的 9 : 1 混合物。将该物质吸收在 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 中, 冷却至 0°C 并加入 LiOH (249.1mg, 10.4mmol)。搅拌约 1 小时后, LCMS 显示无酯残留。由此将混合物用 6N HCl 酸化并真空除去溶剂。LCMS 和 ¹H NMR 证实不存在酯。得到标题化合物, 其为盐酸盐, 其混杂有无机盐 (1.91g, > 100 %)。化合物没有进一步纯化就在随后的步骤中使用。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, $J = 4.5, 15.6$ Hz, 1H, 被溶剂峰部分掩蔽), 3.12 (dd, $J = 9.0, 15.6$ Hz, 1H)。LCMS: $C_9H_{13}N_3O_4$ 的分析计算值为 227.09; 实测值为 228.09 (M+H)⁺。

[0536] Cap-127

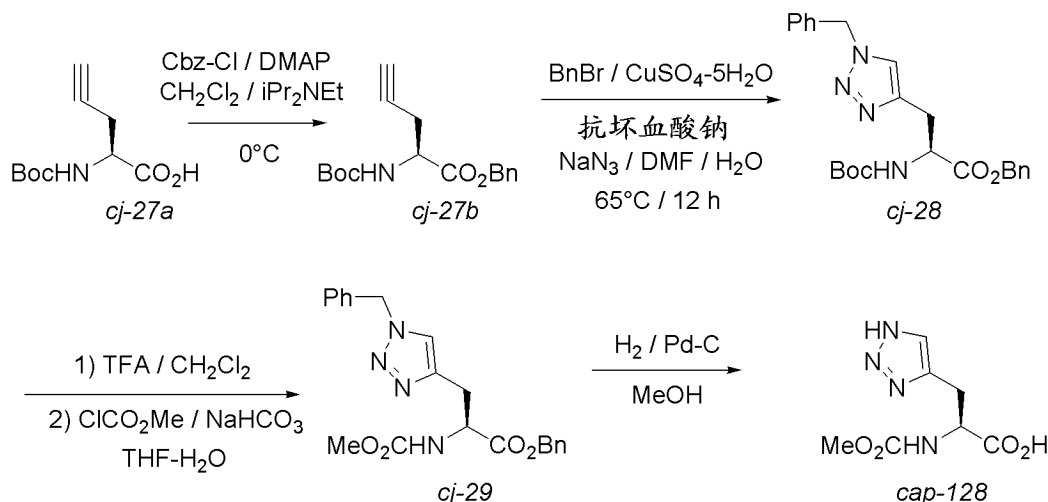
[0537]



[0538] Cap-127 根据上面 Cap-126 所述的方法起始于 (S)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸 (1.11g, 6.56mmol)、 NaHCO_3 (1.21g, 14.4mmol) 和 ClCO_2Me (0.56mL, 7.28mmol) 来制备。得到标题化合物, 其为盐酸盐 (1.79g, > 100%), 其混杂有无机盐。LCMS 和 ^1H NMR 显示存在约 5% 的甲酯。粗混合物没有进一步纯化就使用。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (dd, $J = 5.0, 8.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (m, 1H); LCMS: $C_9H_{13}N_3O_4$ 的分析计算值为 227.09; 实测值为 228 (M+H)⁺。

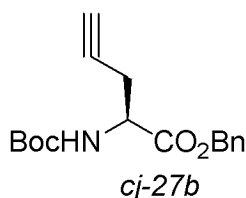
[0539] Cap-128 的制备

[0540]



[0541] 步骤 1. (S)-2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸苄酯 (cj-27b) 的制备

[0542]

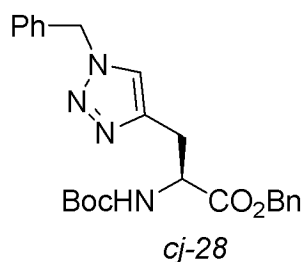


[0543] 在 0 °C 向 cj-27a (1.01g, 4.74mmol)、DMAP (58mg, 0.475mmol) 和 iPr_2NEt (1.7mL, 9.8mmol) 在 CH_2Cl_2 (100mL) 中的溶液中加入 Cbz-Cl (0.68mL, 4.83mmol)。将溶液在 0 °C 搅拌 4 小时, 洗涤 (1N KHSO_4 , 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩。将残留物经快速柱色谱法纯化 (TLC 6 : 1 的己烷 : EtOAc), 得到标题化合物 (1.30g, 91%), 其为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 5H), 5.35 (d, br, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.48-4.53 (m, 1H), 2.68-2.81 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H),

1.44(s,9H)。LCMS : $C_{17}H_{21}NO_4$ 的分析计算值为 303 ;实测值为 304 (M+H)⁺。

[0544] 步骤 2. (S)-3-(1-苄基-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

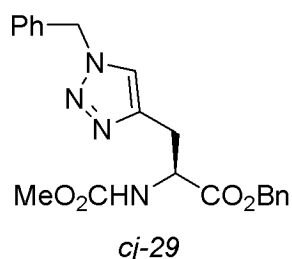
[0545]



[0546] 在室温向 (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)、 $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (0.022g, 0.09mmol) 和 NaN_3 (0.13g, 2.1mmol) 在 DMF- H_2O (5mL, 4 : 1) 中的混合物中加入 BnBr (0.24mL, 2.02mmol) 并将混合物温热至 65°C。5 小时后, LCMS 表明转化率低。加入另一批 NaN_3 (100mg) 并继续加热 12 小时。将反应混合物倒入 EtOAc 和 H_2O 水并振摇。分离各层并将水层用 EtOAc 萃取三次并将合并的有机相洗涤 (H_2O x3, 盐水), 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并浓缩。将残留物经快速色谱法纯化 (BIOTAGE®, 40+M 0-5% MeOH 在 CH_2Cl_2 中的溶液; TLC 3% MeOH 在 CH_2Cl_2 中的溶液), 得到浅黄色油状物, 将其静置固化 (748.3mg, 104%)。NMR 与预期产物一致但表明存在 DMF。该物质没有进一步纯化就使用。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) 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 : $C_{24}H_{28}N_4O_4$ 的分析计算值为 436 ;实测值为 437 (M+H)⁺。

[0547] 步骤 3. (S)-3-(1-苄基-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸苄酯 (cj-29) 的制备

[0548]

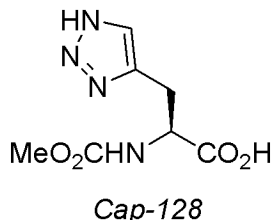


[0549] 向 (S)-3-(1-苄基-1,2,3-三唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸苄酯 (0.52g, 1.15mmol) 在 CH_2Cl_2 中的溶液中加入 TFA (4mL)。将混合物在室温搅拌 2 小时。将混合物真空浓缩, 得到无色油状物, 将其静置固化。将该物质在 THF- H_2O 中溶解并冷却至 0°C。加入固体 $NaHCO_3$ (0.25g, 3.00mmol), 接着加入 $ClCO_2Me$ (0.25mL, 3.25mmol)。搅拌 1.5 小时后, 将混合物用 6N HCl 酸化至 pH ~ 2, 然后倒入 H_2O -EtOAc 中。分离各层并将水相用 EtOAc 萃取两次。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 表明存在未经鉴定的杂质), 将其在泵上静置固化。该物质没有进一步纯化就使用。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.27-7.32 (m, 10H), 5.54 (s, 2H), 5.10 (d, J = 12.7Hz, 1H), 5.06 (d, J = 12.7Hz, 1H),

4.32-4.37(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.09(dd, $J = 5.6, 14.7$ Hz, 1H), 2.98(dd, $J = 9.6, 14.7$ Hz, 1H)。LCMS: $C_{21}H_{22}N_4O_4$ 的分析计算值为 394; 实测值为 395 (M+H)⁺。

[0550] 步骤 4. (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸 (Cap-128) 的制备

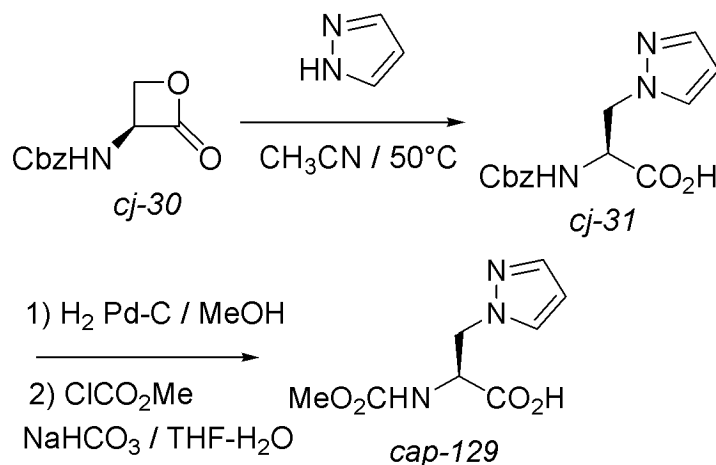
[0551]



[0552] 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) 的存在下在 MeOH (5mL) 中在大气压氢化 12 小时。将混合物经硅藻土 (CELITE®) 过滤并真空浓缩。得到 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸, 其为无色树胶状物 (266mg, 111%), 其混杂有约 10% 的甲酯。该物质没有进一步纯化就使用。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.78(s, br, 1H), 7.59(s, 1H), 7.50(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19-4.24(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.12(dd, $J = 4.8$ Hz, 14.9Hz, 1H), 2.96(dd, $J = 9.9, 15.0$ Hz, 1H)。LCMS: $C_7H_{10}N_4O_4$ 的分析计算值为 214; 实测值为 215 (M+H)⁺。

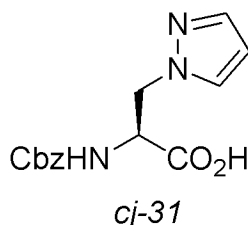
[0553] Cap-129 的制备

[0554]



[0555] 步骤 1. (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (cj-31) 的制备

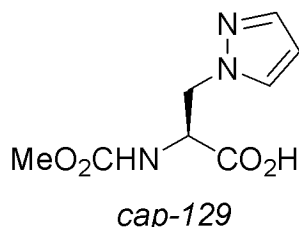
[0556]



[0557] 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) 中的混悬液在 50 °C 加热 24 小时。将混合物冷却至室温过夜并将固体过滤, 得到 (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (330.1mg)。真空浓缩滤液然后用少量的 CH_3CN (约 4mL) 研磨得到第二批产物 (43.5mg)。总

收率为 370.4mg (44%)。m. p. 165.5–168°C。lit m. p. 168.5–169.5 [Vederas et al., J. Am. Chem. Soc., 107:7105 (1985)]。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, J = 2.0, 1H), 7.48 (s, J = 1.5Hz, 1H), 7.24–7.34 (m, 5H), 6.23m, 1H), 5.05 (d, 12.7Hz, 1H), 5.03 (d, J = 12.7Hz, 1H), 4.59–4.66 (m, 2H), 4.42–4.49 (m, 1H)。LCMS: C₁₄H₁₅N₃O₄ 的分析计算值为 289; 实测值为 290 (M+H)⁺。

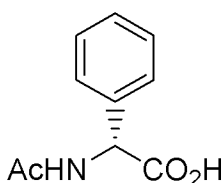
[0558] 步骤 2. (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (Cap-129) 的制备
[0559]



[0560] 将 (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡唑-1-基)丙酸 (0.20g, 0.70mmol) 在 Pd-C (45mg) 的存在下在 MeOH (5mL) 中在大气压氢化 2 小时。产物似乎在 MeOH 中不溶解, 由此将反应混合物用 5mL H₂O 和几滴 6N HCl 稀释。将均匀的溶液经硅藻土 (CELITE®) 过滤, 然后真空除去 MeOH。将残留的溶液冷冻并低压冻干, 得到黄色泡沫状物 (188.9mg)。将该物质在 THF-H₂O (1 : 1, 10mL) 中混悬, 然后冷却至 0°C。向冷的混合物中小心地 (CO₂ 放出) 加入 NaHCO₃ (146.0mg, 1.74mmol)。气体放出已经停止后 (约 15 分钟), 逐滴加入 ClCO₂Me (0.06mL, 0.78mmol)。将混合物搅拌 2 小时并用 6N HCl 酸化至 pH ~ 2 并倒入 EtOAc 中。分离各层并将水相用 EtOAc (x5) 萃取。将合并的有机层洗涤 (盐水), 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩, 得到标题化合物, 其为无色固体 (117.8mg, 79%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.04 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.1Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.5Hz, 1H), 6.19 (明显的三重峰, J = 2.0Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 3.0, 12.9Hz, 1H), 4.29–4.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H)。LCMS: C₈H₁₁N₃O₄ 的分析计算值为 213; 实测值为 214 (M+H)⁺。

[0561] Cap-130

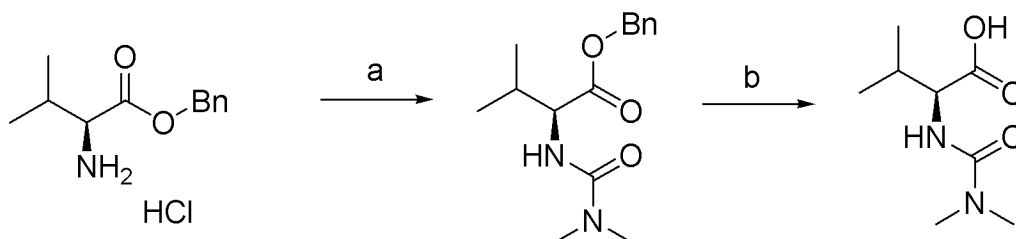
[0562]



[0563] Cap-130 通过类似于 Calmes, M. et al., Tetrahedron, 43 (10), 2285 (1987) 中给出的方法, 对可商购得到的 (R)-苯基甘氨酸进行酰化来制备。

[0564] Cap-131

[0565]

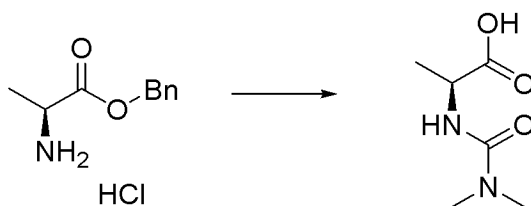


[0566] 步骤 a: 将二甲基氨基甲酰氯 (0.92mL, 10mmol) 缓慢加至 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸苄酯盐酸盐 (2.44g; 10mmol) 和许尼希碱 (3.67mL, 21mmol) 在 THF (50mL) 中的溶液中。将所得的白色混悬液在室温搅拌过夜 (16 小时) 并减压浓缩。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配。将有机层用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 过滤并减压浓缩。将所得的黄色油状物经快速色谱法纯化 (用乙酸乙酯: 己烷 (1 : 1) 洗脱)。将收集的馏分真空浓缩, 得到 2.35g (85%) 澄清油状物。 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) 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 (条件 1): RT = 1.76 分钟; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 279.17; 实测值为 279.03。

[0567] 步骤 b: 向上面制备的中间体 (2.35g; 8.45mmol) 在 MeOH (50mL) 中的溶液中加入 Pd/C (10%; 200mg) 并将所得的黑色混悬液用氮气冲洗 (3x) 并置于 1atm 的氢气下。将混合物在室温搅拌过夜并经超细纤维滤器过滤除去催化剂。然后将所得的澄清溶液减压浓缩, 得到 1.43g (89%) Cap-131, 其为白色泡沫状物, 其没有进一步纯化就使用。 ^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 (条件 1): RT = 0.33 分钟; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 189.12; 实测值为 189.04。

[0568] Cap-132

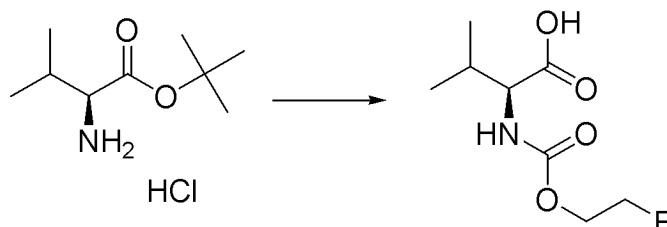
[0569]



[0570] Cap-132 由 (S)-2-氨基丙酸苄酯盐酸盐根据 Cap-131 所述的方法制备。 ^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 (条件 1): RT = 0.15 分钟; MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 161.09; 实测值为 161.00。

[0571] Cap-133

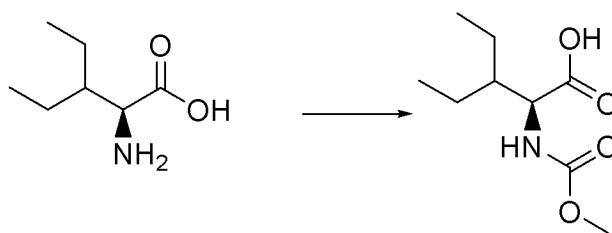
[0572]



[0573] Cap-133 由 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸叔丁酯盐酸盐和氯甲酸 2-氟乙酯根据 Cap-47 所述的方法制备。 ^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)。

[0574] Cap-134

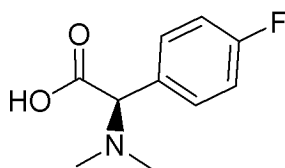
[0575]



[0576] Cap-134 由 (S)-二乙基丙氨酸和氯甲酸甲酯根据 Cap-51 所述的方法制备。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) 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 (条件 2): RT = 0.66 分钟; LC/MS: [M+H]⁺C₉H₁₈NO₄ 的分析计算值为 204.12; 实测值为 204.02。

[0577] Cap-135

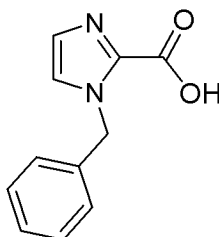
[0578]



[0579] 将 D-2-氨基-(4-氟苯基)乙酸 (338mg, 2.00mmol)、1N HCl 在乙醚 (2.0mL, 2.0mmol) 中的溶液以及福尔马林 (37%, 1mL) 在甲醇 (5mL) 中的溶液在 10% 钯/炭 (60mg) 上在 25℃ 进行气囊氢化 16 小时。然后将混合物经 CELITE® 过滤, 得到 Cap-135 的盐酸盐, 其为白色泡沫状物 (316mg, 80%)。¹H NMR (300MHz, MeOH-*d*₄) δ 7.59 (dd, *J* = 8.80, 5.10Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.6Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.05 (极宽的单峰, 3H), 2.63 (极宽的单峰, 3H); Rt = 0.19 分钟 (条件 MS-W5); 95% 的均匀性指数; LRMS: [M+H]⁺C₁₀H₁₃FN₂O₂ 的分析计算值为 198.09; 实测值为 198.10。

[0580] Cap-136

[0581]

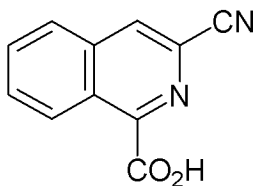


[0582] 在氮气下向 1-苄基-1H-咪唑 (1.58g, 10.0mmol) 在无水乙醚 (50mL) 中的冷却的 (-50℃) 混悬液中逐滴加入正丁基锂 (2.5M 在己烷中的溶液, 4.0mL, 10.0mmol)。在 -50℃ 搅拌 20 分钟后, 用无水二氧化碳 (经过 Drierite 干燥的) 对反应混合物进行鼓泡 10 分钟, 之后将其温热至 25℃。过滤出在向反应混合物中加入二氧化碳时形成的重质沉淀物, 得到吸湿性白色固体, 将其吸收在水 (7mL) 中, 酸化至 pH = 3, 冷却并用刮插痕 (scratching) 引起结晶。将该沉淀物过滤, 得到白色固体, 将其在甲醇中混悬, 用 1N HCl/乙醚 (4mL 处理) 并真空浓缩。将残留物由水 (5mL) 低压冻干, 得到 Cap-136 的盐酸盐, 其为白色固体 (817mg, 40%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) 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); Rt = 0.51 分钟 (条件 MS-W5); 95% 的均匀性指数;

LRMS : $[M+H]^+C_{11}H_{12}N_2O_2$ 的分析计算值为 203.08 ; 实测值为 203.11。

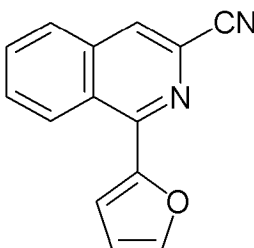
[0583] Cap-137

[0584]



[0585] Cap-137, 步骤 a

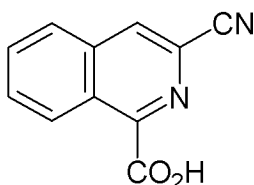
[0586]



[0587] 将 1-氯-3-氰基异喹啉 (188mg, 1.00mmol ; 根据 WO 2003/099274 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) 在无水二噁烷 (10mL) 中的混悬液在氮气下在 80℃ 加热 16 小时, 之后将其冷却至 25℃ 并在剧烈搅拌的同时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并分离出有机相, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残留物在硅胶上进行纯化 (用 0% 至 30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到 Cap-137, 步骤 a, 其为白色固体, 其按原样使用 (230mg, 105%)。Rt = 1.95 分钟 (条件 MS-W2); 90% 均匀性指数; LRMS : $[M+H]^+C_{14}H_{18}N_2O$ 的分析计算值为 221.07 ; 实测值为 221.12。

[0588] Cap-137

[0589]

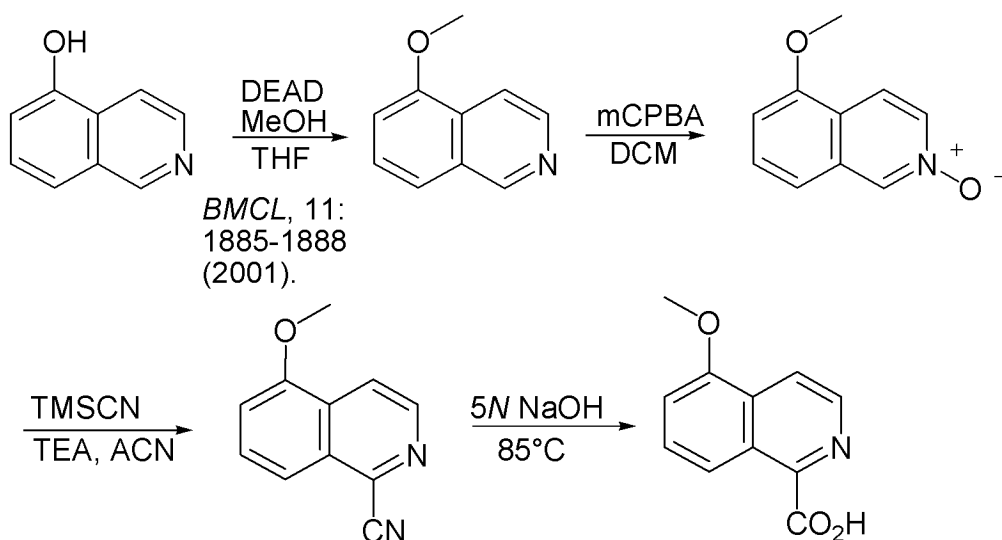


[0590] 向 Cap-137, 步骤 a (110mg, 0.50mmol) 和高碘酸钠 (438mg, 2.05mmol) 在四氯化碳 (1mL)、乙腈 (1mL) 和水 (1.5mL) 中的混悬液中加入三氯化钨水合物 (2mg, 0.011mmol)。将混合物在 25℃ 搅拌 2 小时然后在二氯甲烷和水之间分配。分离水层, 用二氯甲烷萃取两次并将合并的二氯甲烷萃取物经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残留物用己烷研磨得到 Cap-137 (55mg, 55%), 其为浅灰色固体。Rt = 1.10 分钟 (条件 MS-W2); 90% 均匀性指数; LCMS : $[M+H]^+C_{11}H_8N_2O_2$ 的分析计算值为 200.08 ; 实测值为 200.08。

[0591] Cap-138 至 Cap-158

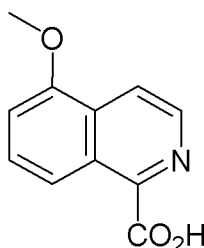
[0592] 合成策略。方法 A.

[0593]



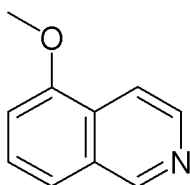
[0594] Cap-138

[0595]



[0596] Cap-138, 步骤 a

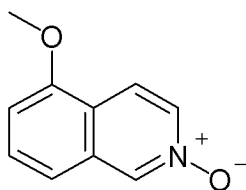
[0597]



[0598] 向 5-羟基异喹啉（根据 WO 2003/099274 的方法制备）（2.0g, 13.8mmol）和三苯基膦（4.3g, 16.5mmol）在无水四氢呋喃（20mL）中的搅拌的混悬液中分批加入无水甲醇（0.8mL）和偶氮二羧酸二乙酯（3.0mL, 16.5mmol）。将混合物在室温搅拌 20 小时，之后将其用乙酸乙酯稀释并用盐水洗涤，经 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。将残留物预先在硅胶上吸收并纯化（用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱），得到 Cap-138, 步骤 a, 其为浅黄色固体（1.00g, 45%）。 ^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ 9.19(s, 1H), 8.51(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.99(d, $J = 6.0\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.50(m, 2H), 7.00-6.99(m, 1H), 4.01(s, 3H); $R_t = 0.66$ 分钟（条件 D2）; 95% 均匀性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}$ 的分析计算值为 160.08; 实测值为 160.10。

[0599] Cap-138, 步骤 b

[0600]

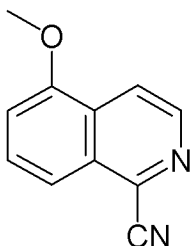


[0601] 在室温向 Cap-138, 步骤 a (2.34g, 14.7mmol) 在无水二氯甲烷 (50mL) 中的搅拌的

溶液中一次性加入间氯过氧苯甲酸 (77%, 3.42g, 19.8mmol)。搅拌 20 小时后, 加入粉末状碳酸钾 (2.0g) 并将混合物在室温搅拌 1 小时, 之后将其过滤并浓缩, 得到 Cap-138, 步骤 b, 其为淡黄色固体, 其具有足够的纯度以进行下一步反应 (2.15g, 83.3%)。¹H NMR(CDCl₃, 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); Rt = 0.92 分钟, (条件 D1); 90% 的均匀性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₁₀NO₂ 的分析计算值为 176.07; 实测值为 176.0。

[0602] Cap-138, 步骤 c

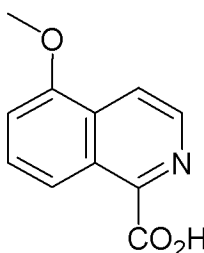
[0603]



[0604] 在室温在氮气下向 Cap-138, 步骤 b (0.70g, 4.00mmol) 和三乙胺 (1.1mL, 8.00mmol) 在无水乙腈 (20mL) 中的搅拌的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, 之后将其冷却至室温, 用乙酸乙酯稀释并用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 之后经 Na₂SO₄ 干燥并对溶剂进行浓缩。将残留物在硅胶上经快速色谱法纯化 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 25% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到 Cap-138, 步骤 c (498.7mg), 其为白色晶状固体, 以及由滤液收集的 223mg 额外的 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); Rt = 1.75 分钟, (条件 D1); 90% 均匀性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₁H₉N₂O 的分析计算值为 185.07; 实测值为 185.10。

[0605] Cap-138

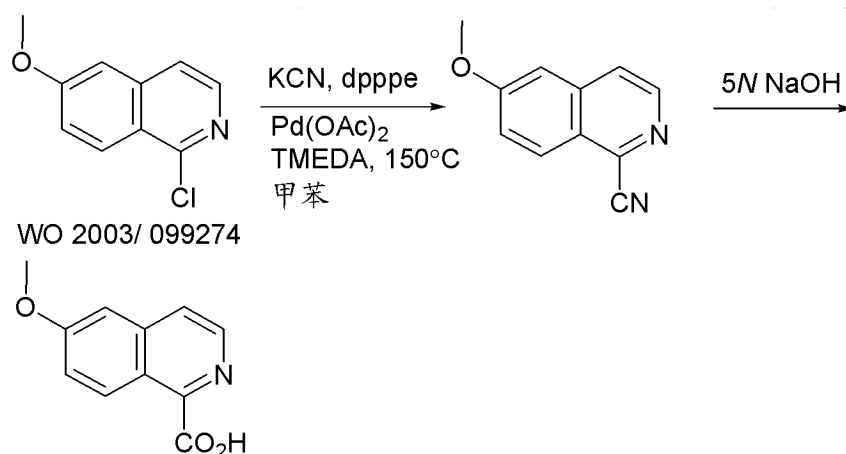
[0606]



[0607] 将 Cap-138, 步骤 c (0.45g, 2.44mmol) 用 5N 氢氧化钠溶液 (10mL) 处理并将所得的混悬液在 85°C 加热 4 小时, 冷却至 25°C, 用二氯甲烷稀释并用 1N 盐酸酸化。分离出有机相, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 将体积浓缩为 % 的体积并过滤, 得到 Cap-138, 其为黄色固体 (0.44g, 88.9%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 13.6(宽单峰, 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); Rt = 0.70 分钟 (条件 D1); 95% 的均匀性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₁H₁₀NO₃ 的分析计算值为 204.07; 实测值为 204.05。

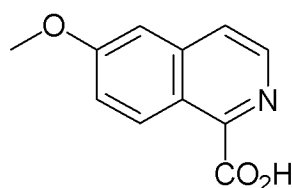
[0608] 合成策略。方法 B (由 Tetrahedron Letters, 42:6707 (2001) 衍生得到)

[0609]



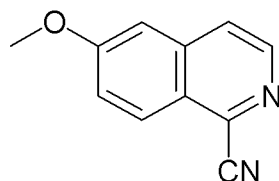
[0610] Cap-139

[0611]



[0612] Cap-139, 步骤 a

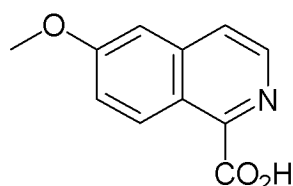
[0613]



[0614] 向含有 1-氯-6-甲氧基异喹啉 (1.2g, 6.2mmol; 根据 WO 2003/099274 的方法制备)、氰化钾 (0.40g, 6.2mmol)、1,5-二(二苯基膦基)戊烷 (0.27g, 0.62mmol) 加入乙酸钯 (II) (70mg, 0.31mmol) 在无水甲苯 (6mL) 中的氩气脱气的混悬液的厚壁、螺旋顶部的小瓶中加入 N, N, N', N' -四甲基乙二胺 (0.29mL, 2.48mmol)。将小瓶密封, 在 150°C 加热 22 小时, 然后冷却至 25°C。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残留物在硅胶上纯化 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷至 25% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到 Cap-139, 步骤 a, 其为白色固体 (669.7mg)。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.54 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); Rt = 1.66 分钟 (条件 D1); 90% 的均匀性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₁H₉N₂O 的分析计算值为 185.07; 实测值为 185.20。

[0615] Cap-139

[0616]

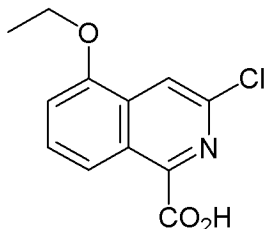


[0617] Cap-139 通过根据 Cap-138 所述的方法将 Cap-139, 步骤 a 用 5N NaOH 碱性水解来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (v 宽单峰, 1H), 8.60 (d, J = 9.3Hz, 1H), 8.45 (d, J

= 5.6Hz, 1H), 7.95(d, J = 5.9Hz, 1H), 7.49(d, J = 2.2Hz, 1H), 7.44(dd, J = 9.3, 2.5Hz, 1H), 3.95(s, 3H); Rt = 0.64 分钟 (条件 D1); 90% 的均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+ C_{11}H_{10}NO_3$ 的分析计算值为 204.07; 实测值为 204.05。

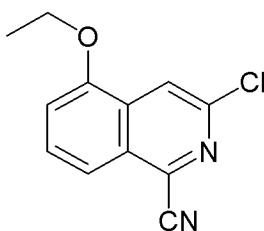
[0618] Cap-140

[0619]



[0620] Cap-140, 步骤 a

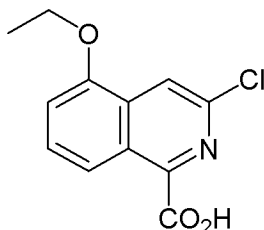
[0621]



[0622] 在 25 °C 在氮气下向 1,3-二氯-5-乙氧基异喹啉 (482mg, 2.00mmol; 根据 WO 2005/051410 的方法制备)、乙酸钯 (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) 中的剧烈搅拌的混合物中加入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (60mL, 0.40mmol)。10 分钟后, 将混合物加热至 150 °C, 然后使用注射泵历时 18 小时分批加入 1mL 丙酮氰醇 (由 457 μL 丙酮氰醇在 4.34mL DMA 中制备) 的储备溶液。然后将混合物在乙酸乙酯和水之间分配并分离出有机层, 用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残留物在硅胶上纯化 (用 10% 乙酸乙酯/己烷至 40% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到 Cap-140, 步骤 a, 其为黄色固体 (160mg, 34%)。Rt = 2.46 分钟 (条件 MS-W2); 90% 的均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+ C_{12}H_9ClN_2O$ 的分析计算值为 233.05; 实测值为 233.08。

[0623] Cap-140

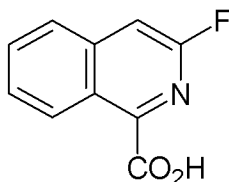
[0624]



[0625] Cap-140 通过如制备 Cap-141 所述的方法用 12N HCl 对 Cap-140, 步骤 a 进行酸水解来制备, 如下所述。Rt = 2.24 分钟 (条件 MS-W2); 90% 的均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+ C_{12}H_{11}ClNO_3$ 的分析计算值为 252.04; 实测值为 252.02。

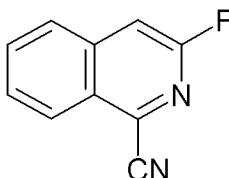
[0626] Cap-141

[0627]



[0628] Cap-141, 步骤 a

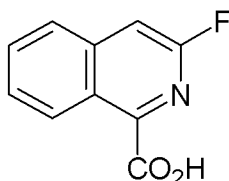
[0629]



[0630] Cap-141, 步骤 a 由 1- 溴 -3- 氟异喹啉 (由 3- 氨基 -1- 溴异喹啉使用 J. Med. Chem., 13 :613 (1970) 阐述的方法制备) 如制备 Cap-140, 步骤 a (见上) 所述的方法制备。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); Rt = 1.60 分钟 (条件 D1); 90% 的均匀性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₆FN₂ 的分析计算值为 173.05; 实测值为 172.99。

[0631] Cap-141

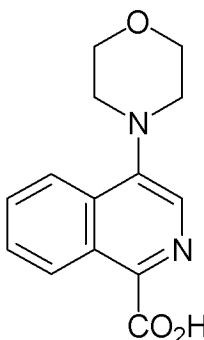
[0632]



[0633] 将 Cap-141, 步骤 a (83mg, 0.48mmol) 用 12N HCl (3mL) 处理并将所得的淤浆在 80°C 加热 16 小时, 之后将其冷却至室温并用水 (3mL) 稀释。将混合物搅拌 10 分钟然后过滤, 得到 Cap-141, 其为灰白色固体 (44.1mg, 47.8%)。将滤液用二氯甲烷稀释并用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 并浓缩, 得到额外的 Cap-141, 其具有足够的纯度以直接进行下一步反应 (29.30mg, 31.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 14.0 (宽单峰, 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); Rt = 1.33 分钟 (条件 D1); 90% 的均匀性指数; LCMS: [M+H]⁺C₁₀H₇FN₂O₂ 的分析计算值为 192.05; 实测值为 191.97。

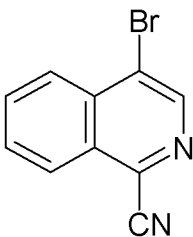
[0634] Cap-142

[0635]



[0636] Cap-142, 步骤 a

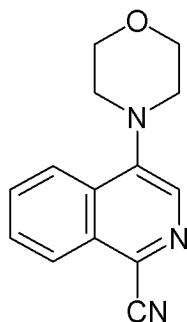
[0637]



[0638] Cap-142, 步骤 a 由 4-溴异喹啉 N-氧化物如制备 Cap-138 所述的两步方法 (即步骤 b 和 c) 来制备。Rt = 1.45 分钟 (条件 MS-W1); 90% 的均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+C_{10}H_6BrN_2$ 的分析计算值为 232.97; 实测值为 233.00。

[0639] Cap-142, 步骤 b

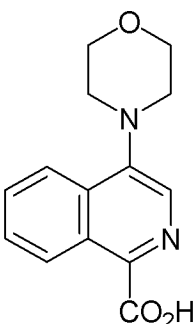
[0640]



[0641] 向 Cap-142, 步骤 a (116mg, 0.50mmol)、磷酸三钾 (170mg, 0.80mmol)、乙酸铈 (II) (3.4mg, 0.015mmol) 和 2-(二环己基膦基) 联苯 (11mg, 0.03mmol) 在无水甲苯 (1mL) 中的氩气脱气的混悬液中加入吗啉 (61 μ L, 0.70mmol)。将混合物在 100°C 加热 16 小时, 冷却至 25°C 并经硅藻土 (CELITE®) 过滤。将残留物在硅胶上纯化 (用 10% 至 70% 乙酸乙酯/己烷洗脱), 得到 Cap-142, 步骤 b (38mg, 32%), 其为黄色固体, 将其直接进行下一步反应。Rt = 1.26 分钟 (条件 MS-W1); 90% 的均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+C_{14}H_{14}N_3O$ 的分析计算值为 240.11; 实测值为 240.13。

[0642] Cap-142

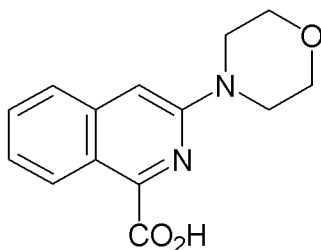
[0643]



[0644] Cap-142 由 Cap-142, 步骤 b 与 5N 氢氧化钠如在 Cap-138 中所述的方法制备。Rt = 0.72 分钟 (条件 MS-W1); 90% 的均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+C_{14}H_{15}N_2O_3$ 的分析计算值为 259.11; 实测值为 259.08。

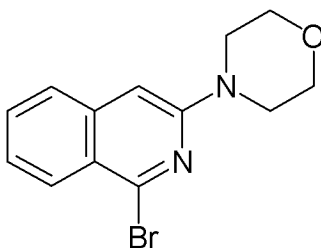
[0645] Cap-143

[0646]



[0647] Cap-143, 步骤 a

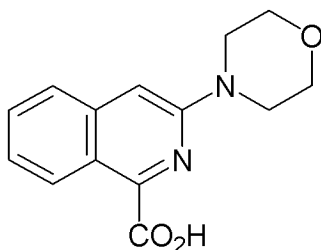
[0648]



[0649] 向 3-氨基-1-溴异喹啉 (444mg, 2.00mmol) 在无水二甲基甲酰胺 (10mL) 中的搅拌的溶液中一次性加入氢化钠 (60%, 未洗涤, 96mg, 2.4mmol)。将混合物在 25℃ 搅拌 5 分钟, 之后加入 2-溴乙基乙醚 (90%, 250 μ L, 2.00mmol)。将混合物进一步在 25℃ 搅拌 5 小时并在 75℃ 搅拌 72 小时, 之后将其冷却至 25℃, 用饱和氯化铵溶液淬灭并用乙酸乙酯稀释。分离有机层, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残留物在硅胶上纯化 (用 0% 至 70% 乙酸乙酯 / 己烷) 洗脱得到 Cap-143, 步骤 a, 其为黄色固体 (180mg, 31%)。Rt = 1.75 分钟 (条件 MS-W1); 90% 的均匀性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{BrN}_2\text{O}$ 的分析计算值为 293.03; 实测值为 293.04。

[0650] Cap-143

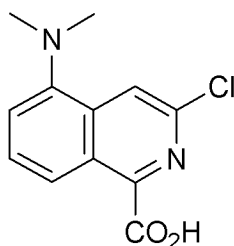
[0651]



[0652] 向 Cap-143, 步骤 a (154mg, 0.527mmol) 在无水四氢呋喃 (5mL) 中的冷的 (-60°C) 溶液中加入正丁基锂在己烷中的溶液 (2.5M, 0.25mL, 0.633mmol)。10 分钟后, 用无水二氧化碳对反应混合物进行鼓泡 10 分钟, 之后将其用 1N HCl 淬灭并温热至 25℃。然后将混合物用二氯甲烷 (3x30mL) 萃取并将合并的有机萃取物真空浓缩。将残留物经反相 HPLC 纯化 (MeOH/ 水 / TFA), 得到 Cap-143 (16mg, 12%)。Rt = 1.10 分钟 (条件 MS-W1); 90% 的均匀性指数; LCMS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3$ 的分析计算值为 259.11; 实测值为 259.08。

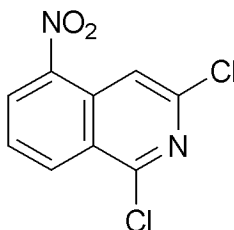
[0653] Cap-144

[0654]



[0655] Cap-144, 步骤 a

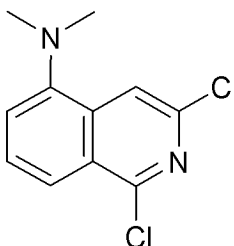
[0656]



[0657] 将小份的 1,3-二氯异喹啉 (2.75g, 13.89mmol) 加至发烟硝酸 (10mL) 和浓硫酸 (10mL) 的冷的 (0℃) 溶液中。将混合物在 0℃ 搅拌 0.5 小时, 之后将其逐渐温热至 25℃, 将其搅拌 16 小时。然后将混合物倒入含有碎冰和水的烧杯中, 并将所得的混悬液在 0℃ 搅拌 1 小时, 之后将其过滤, 得到 Cap-144, 步骤 a (2.73g, 81%), 其为黄色固体, 将其直接使用。Rt = 2.01 分钟。(条件 D1); 95% 的均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+ C_9H_5Cl_2N_2O_2$ 的分析计算值为 242.97; 实测值为 242.92。

[0658] Cap-144, 步骤 b

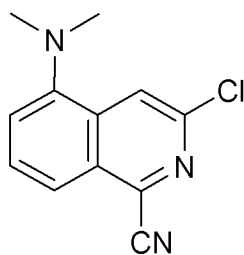
[0659]



[0660] 将 Cap-144, 步骤 a (0.30g, 1.23mmol) 吸收在甲醇 (60mL) 中并用氧化铂 (30mg) 处理, 并使混悬液在 7psi 氢气进行帕尔氢化 (Parr hydrogenation) 1.5 小时。然后加入福尔马林 (5mL) 和额外的氧化铂 (30mg), 并使混悬液重新在 45psi 氢气进行帕尔氢化 13 小时。然后将其经硅藻土 (CELITE®) 抽滤并浓缩为 1/4 的体积。将所得的沉淀物抽滤得到标题化合物, 其为黄色固体, 将其在硅胶上经快速色谱法纯化 (用 5% 乙酸乙酯在己烷中的溶液至 25% 乙酸乙酯在己烷中的溶液洗脱), 得到 Cap-144, 步骤 b (231mg, 78%), 其为淡黄色固体。Rt = 2.36 分钟 (条件 D1); 95% 的均匀性指数; 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: $[M+H]^+ C_{11}H_{11}Cl_2N_2$ 的分析计算值为 241.03; 实测值为 241.02。HRMS: $[M+H]^+ C_{11}H_{11}Cl_2N_2$ 的分析计算值为 241.0299; 实测值为 241.0296。

[0661] Cap-144, 步骤 c

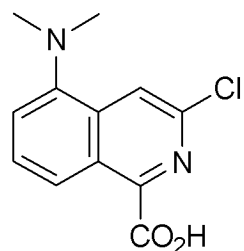
[0662]



[0663] Cap-144, 步骤 c 由 Cap-144, 步骤 b 根据制备 Cap-139, 步骤 a 所述的方法制备。Rt = 2.19 分钟 (条件 D1); 95 % 的均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+C_{12}H_{11}ClN_3$ 的分析计算值为 232.06; 实测值为 232.03。HRMS: $[M+H]^+C_{12}H_{11}ClN_3$ 的分析计算值为 232.0642; 实测值为 232.0631。

[0664] Cap-144

[0665]

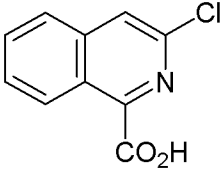
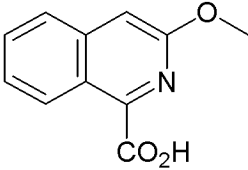
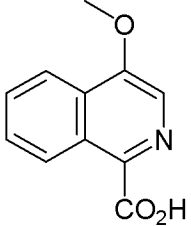
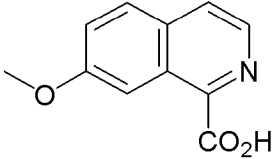


[0666] Cap-144 根据 Cap-141 所述的方法制备。Rt = 2.36 分钟 (条件 D1); 90%; LCMS: $[M+H]^+C_{12}H_{12}ClN_2O_2$ 的分析计算值为 238.01; 实测值为 238.09。

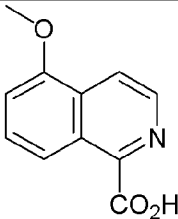
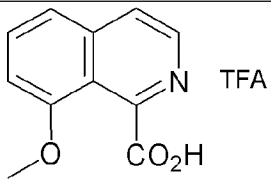
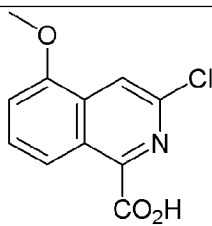
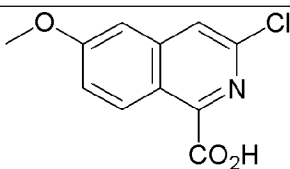
[0667] Cap-145 至 Cap-162

[0668] Cap-145 至 Cap-162 由适当的 1-氯异喹啉根据制备 Cap-138 (方法 A) 或 Cap-139 (方法 B) 所述的方法制备, 除非另作如下阐述的说明。

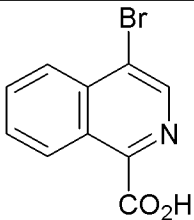
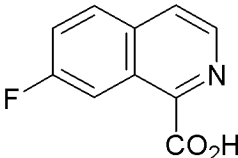
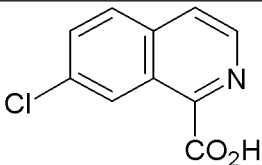
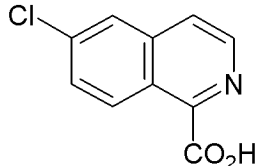
[0669]

Cap	结构	方法	水解	R _t (LC-条件); %均匀性指数; MS 数据
Cap-145	 由可商购得到的 1,3-二氯异喹啉制备。	B	12 <i>N</i> HCl	1.14 分钟(条件 MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 的分析计算值为 208.02; 实测值为 208.00。
Cap-146	 由可商购得到的 3-羟基异喹啉制备。	A	5 <i>N</i> NaOH	1.40 分钟(条件 D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分析计算值为 204.07; 实测值为 204.06。
Cap-147	 由可商购得到的 1-氯-4-羟基异喹啉制备。	B	5 <i>N</i> NaOH	0.87 分钟(条件 D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分析计算值为 204.07; 实测值为 204.05。
Cap-148	 由可商购得到的 7-羟基异喹啉制备。	A	5 <i>N</i> NaOH	0.70 分钟(条件 D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分析计算值为 204.07; 实测值为 204.05。

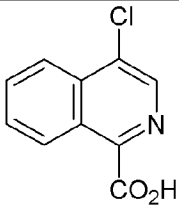
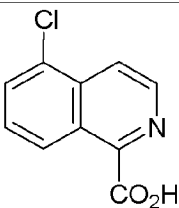
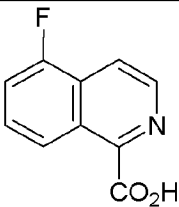
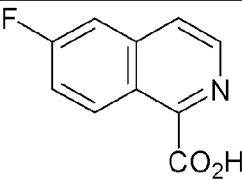
[0670]

Cap	结构	方法	水解	R _t (LC-条件); %均匀性指数; MS 数据
Cap-149	 由可商购得到的 5-羟基异喹啉制备。	A	5 <i>N</i> NaOH	0.70 分钟(条件 D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分析计算值为 204.07; 实测值为 204.05。
Cap-150	 由 8-甲氧基-1-氯异喹啉制备, 其可按照 WO 2003/099274 中的方法合成。	A	12 <i>N</i> HCl	0.26 分钟(条件 D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分析计算值为 204.07; 实测值为 204.04。
Cap-151	 由 5-甲氧基-1,3-二氯异喹啉制备, 其可按照 WO 2005/051410 中的方法合成。	B	12 <i>N</i> HCl	1.78 分钟(条件 D1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ 的分析计算值为 238.03; 实测值为 238.09。
Cap-152	 由可商购得到的 6-甲氧基-1,3-二氯异喹啉制备	B	12 <i>N</i> HCl	1.65 分钟(条件 D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ 的分析计算值为 238.00; 实测值为 238.09。

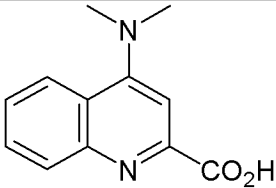
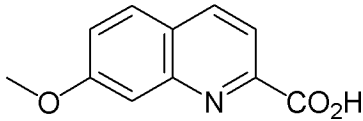
[0671]

Cap	结构	方法	水解	R _t (LC-条件); %均匀性指数; MS 数据
Cap-153	 由 4-溴异喹啉制备, 其可按照 WO 2003/062241 的方法合成。	A	6 <i>N</i> HCl	1.18 分钟(条件 MS-W1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ BrNO ₂ 的分析计算值为 251.97; 实测值为 251.95。
Cap-154	 由 7-氟-1-氯异喹啉制备, 其可按照 WO 2003/099274 的方法合成。	B	5 <i>N</i> NaOH	0.28 分钟(条件 MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 的分析计算值为 192.05; 实测值为 192.03。
Cap-155	 由 1,7-二氯异喹啉制备, 其可按照 WO 2003/099274 的方法合成。	B	5 <i>N</i> NaOH	0.59 分钟(条件 MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 的分析计算值为 208.02; 实测值为 208.00。
Cap-156	 由 1,6-二氯异喹啉制备, 其可按照 WO 2003/099274 的方法合成。	B	5 <i>N</i> NaOH	0.60 分钟(条件 MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 的分析计算值为 208.02; 实测值为 208.03。

[0672]

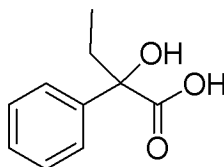
Cap	结构	方法	水解	R _t (LC-条件); %均匀性指数; MS 数据
Cap-157	 由 1,4-二氯异喹啉制备, 其可按照 WO 2003/062241 的方法合成。	B	12N HCl	1.49 分钟(条件 D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO 的分析计算值为 208.02; 实测值为 208.00。
Cap-158	 由 1,5-二氯异喹啉制备, 其可按照 WO 2003/099274 的方法合成。	B	5N NaOH	0.69 分钟(条件 MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ 的分析计算值为 208.02; 实测值为 208.01。
Cap-159	 由 5-氟-1-氯异喹啉制备, 其可按照 WO 2003/099274 的方法合成。	B	5N NaOH	0.41 分钟(条件 MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 的分析计算值为 192.05; 实测值为 192.03。
Cap-160	 由 6-氟-1-氯异喹啉制备, 其可按照 WO 2003/099274 的方法合成。	B	5N NaOH	0.30 分钟(条件 MS-W1); 90%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ 的分析计算值为 192.05; 实测值为 192.03。

[0673]

Cap	结构	方法	水解	R _t (LC-条件); %均匀性指数; MS 数据
Cap-161	 由 4-溴喹啉-2-羧酸和二甲基胺(DMSO, 100°C)合成。	--	--	0.70 分钟(条件 D1); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ 的分析计算值为 217.10; 实测值为 217.06。
Cap-162	 由间茴香胺按照 <i>J. Hetero. Chem.</i>, 17 (1993) and <i>Heterocycles</i>, 60:953 (2003) 所述的方法制备。	--	--	0.65 分钟(条件 M3); 95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ 的分析计算值为 204.07; 实测值为 203.94。

[0674] Cap-163

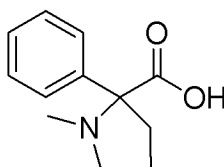
[0675]



[0676] 向 2-丁酮酸 (1.0g, 9.8mmol) 在乙醚 (25ml) 中的溶液中逐滴加入苯基溴化镁 (22ml, 1M 在 THF 中的溶液)。将反应混合物在 ~25°C 在氮气下搅拌 17.5 小时。将反应混合物用 1N HCl 酸化并将产物用乙酸乙酯 (3x100ml) 萃取。将合并的有机层用水、接着用盐水洗涤, 并经 MgSO₄ 干燥。真空浓缩后, 得到白色固体。将固体由己烷/乙酸乙酯重结晶, 得到 Cap-163, 其为白色针状物 (883.5mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): 12.71 (宽单峰, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.52-5.39 (宽单峰, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.79 (明显的三重峰, J = 7.4Hz, 3H)。

[0677] Cap-164

[0678]

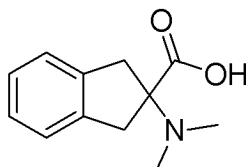


[0679] 将 2-氨基-2-苯基丁酸 (1.5g, 8.4mmol)、甲醛 (14mL, 37% 在水中的溶液)、1N HCl (10mL) 和 10% Pd/C (0.5mg) 在 MeOH (40mL) 中的混合物在帕尔瓶中暴露至 50psi 氢气且

保持 42 小时。将反应混合物经 CELITE® 过滤并真空浓缩, 将残留物吸收在 MeOH (36mL) 中并将产物经反相 HPLC 纯化 (MeOH/H₂O/TFA), 得到 Cap-164 的 TFA 盐, 其为白色固体 (1.7g)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz) 7.54-7.47 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.31 (m, 1H), 0.95 (明显的三重峰, J = 7.3Hz, 3H)。

[0680] Cap-165

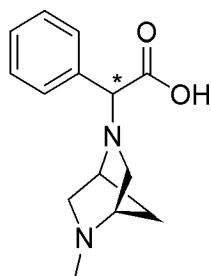
[0681]



[0682] 向 2-氨基-2-茛满羧酸 (258.6mg, 1.46mmol) 和甲酸 (0.6mL, 15.9mmol) 在 1, 2-二氯乙烷 (7mL) 中的混合物中加入甲醛 (0.6mL, 37% 在水中的溶液)。将混合物在 ~25°C 搅拌 15 分钟然后在 70°C 加热 8 小时。真空除去挥发性组分, 并将残留物在 DMF (14mL) 中溶解并经反相 HPLC 纯化 (MeOH/H₂O/TFA), 得到 Cap-165 的 TFA 盐, 其为粘稠的油状物 (120.2mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 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]⁺C₁₂H₁₆NO₂ 的分析计算值为 206.12 ; 实测值为 206.07。

[0683] Cap-166a 和 Cap-166b

[0684]

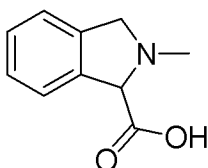


Cap-166a: 非对映异构体-1
Cap-166b: 非对映异构体-2

[0685] Cap-166a 和 Cap-166b 由 (1S,4S)-(+)-2-甲基-2,5-二氮杂二环 [2.2.1] 庚烷 (2HBr) 根据合成 Cap-7a 和 Cap-7b 所述的方法制备, 除了使用半制备性 Chiralcel OJ 柱, 20x250mm, 10 μm 将茛酯中间体分离 (用 85 : 15 庚烷 / 乙醇混合物洗脱, 10mL/min 的洗脱速率, 25 分钟) 之外。Cap-166b : ¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz) : 7.45 (d, J = 7.3Hz, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.34 (明显的宽单峰, 1H), 3.16 (明显的宽单峰, 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]⁺C₁₄H₁₉N₂O₂ 的分析计算值为 247.14 ; 实测值为 247.11。

[0686] Cap-167

[0687]

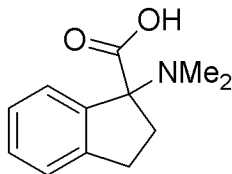


[0688] 将外消旋的 Boc-1,3-二氢-2H-异吲哚羧酸 (1.0g, 3.8mmol) 在 20% TFA/CH₂Cl₂ 中的溶液在 ~25°C 搅拌 4 小时。真空除去所有挥发性组分。将所得的粗物质、甲醛 (15mL, 37%

在水中的溶液)、1N HCl (10mL) 和 10% Pd/C (10mg) 在 MeOH 中的混合物在帕尔瓶中暴露至氢气 (40PSI) 且保持 23 小时。将反应混合物经 CELITE® 过滤并真空浓缩, 得到 Cap-167, 其为黄色泡沫状物 (873.5mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, 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]⁺C₁₀H₁₂NO₂ 的分析计算值为 178.09; 实测值为 178.65。

[0689] Cap-168

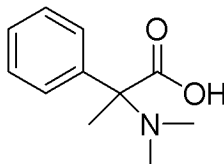
[0690]



[0691] 外消旋的 Cap-168 由外消旋的 Boc-氨基茛满-1-羧酸根据制备 Cap-167 所述的方法制备。将粗物质按原样使用。

[0692] Cap-169

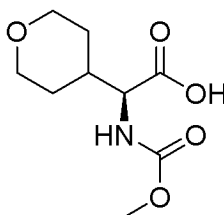
[0693]



[0694] 将 2-氨基-2-苯基丙酸盐 (5.0g, 2.5mmol)、甲醛 (15ml, 37% 在水中的溶液)、1N HCl (15ml) 和 10% Pd/C (1.32g) 在 MeOH (60mL) 中的混合物置于帕尔瓶中并在氢气 (55PSI) 下振摇 4 天。将反应混合物经 CELITE® 过滤并真空浓缩。将残留物吸收在 MeOH 中并经反相制备性 HPLC 纯化 (MeOH/水/TFA), 得到 Cap-169 的 TFA 盐, 其为粘稠的半固体 (2.1g)。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26ppm, 500MHz) : 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 2.86 (宽单峰, 3H), 2.47 (宽单峰, 3H), 1.93 (s, 3H)。LC/MS: [M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂ 的分析计算值为 194.12; 实测值为 194.12。

[0695] Cap-170

[0696]

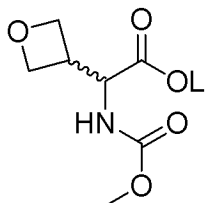


[0697] 向 (S)-2-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (505mg; 3.18mmol; 由 Astatech 得到) 在水 (15ml) 中的溶液中加入碳酸钠 (673mg; 6.35mmol), 并将所得的混合物冷却至 0°C 然后历时 5 分钟逐滴加入氯甲酸甲酯 (0.26ml; 3.33mmol)。将反应混合物搅拌 18 小时, 同时使冰水浴解冻为环境温度。然后将反应混合物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。将有机层除去并将水层进一步用额外的两份乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸镁干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 Cap-170, 其为无色残留物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.65 (1H, 宽单峰), 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: $[M+H]^+ C_9H_{16}NO_5$ 的分析计算值为 218.1; 实测值为 218.1。

[0698] Cap-171

[0699]

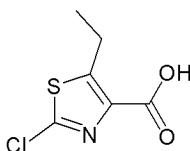


[0700] 将 2-(苄基氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙酸甲酯 (200mg, 0.721mmol; Il Farmaco, 56:609-613(2001)) 在乙酸乙酯 (7ml) 和 CH_2Cl_2 (4.00ml) 中的溶液通过用氮气鼓泡进行脱气 10 分钟。然后加入一缩二碳酸二甲酯 (0.116ml, 1.082mmol) 和 Pd/C (20mg, 0.019mmol), 使反应混合物配备有氢气气囊并在环境温度搅拌过夜, 此时 TLC (95 : 5 CH_2Cl_2 /MeOH; 用染色剂显像, 所述染色剂由 1g $Ce(NH_4)_2SO_4$ 、6g 钼酸铵、6ml 硫酸和 100ml 水制备) 表明完全转化。将反应混合物经 CELITE® 过滤并浓缩。将残留物经 BIOTAGE® 纯化 (用二氯甲烷载入 25 个样品; 在 25S 柱上用二氯甲烷洗脱 3CV, 然后用 250ml 0 至 5% MeOH/二氯甲烷洗脱, 然后保持用 250ml 5% MeOH/二氯甲烷洗脱; 9ml 馏分)。收集含有预期物质的馏分并浓缩为 120mg (81%) 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯, 其为无色油状物。 1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ ppm 3.29-3.40 (m, $J = 6.71$ Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.55 (t, $J = 6.41$ Hz, 1H) 4.58-4.68 (m, 2H) 4.67-4.78 (m, 2H) 5.31 (宽单峰, 1H)。LC/MS: $[M+H]^+ C_8H_{14}NO_5$ 的分析计算值为 204.2; 实测值为 204.0。

[0701] 向 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯 (50mg, 0.246mmol) 在 THF (2mL) 和水 (0.5mL) 中的溶液加入氢氧化锂一水合物 (10.33mg, 0.246mmol)。将所得的溶液在环境温度搅拌过夜。TLC (1 : 1EA/己烷; Hanessian 染色剂 [1g $Ce(NH_4)_2SO_4$ 、6g 钼酸铵、6ml 硫酸和 100ml 水]) 表明 ~10% 的起始物质残留。加入额外的 3mg LiOH 并搅拌过夜, 此时 TLC 显示无起始物质残留。真空浓缩并置于高真空过夜得到 55mg 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸锂, 其为无色固体。 1H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 3.39-3.47 (m, 1H) 3.67 (s, 3H) 4.28 (d, $J = 7.93$ Hz, 1H) 4.64 (t, $J = 6.26$ Hz, 1H) 4.68 (t, $J = 7.02$ Hz, 1H) 4.73 (d, $J = 7.63$ Hz, 2H)。

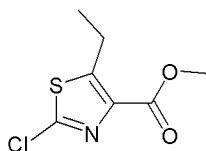
[0702] Cap-172

[0703]



[0704] Cap-172, 步骤 a

[0705]



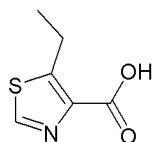
[0706] 下述重氮化步骤改编自 Barton, A. ;Breukelman, S. P. ;Kaye, P. T. ;Meakins, G. D. ;Morgan, D. J. J. C. S. Perkin Trans I 1982, 159-164 ;将 NaNO_2 (166mg, 2.4mmol) 在水 (0.6mL) 中的溶液缓慢加至 2-氨基-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (186mg, 1.0mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (330mg, 1.32mmol)、 NaCl (260mg, 4.45mmol) 和 H_2SO_4 (5.5mL) 在水 (7.5mL) 中的搅拌的冷的 (0°C) 溶液中。将混合物在 0°C 搅拌 45 分钟并温热至室温, 将其进一步搅拌 1 小时, 之后加入 CuCl (118mg)。将该混合物进一步在室温搅拌 16 小时, 之后将其用盐水稀释并用乙醚萃取两次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到 2-氯-5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (即 Cap-172, 步骤 a) (175mg, 85%), 其为橙色油状物 (80% 的纯度), 将其直接在下一步反应中使用。 $R_t = 1.99$ 分钟 (条件 -MD1); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_7\text{H}_9\text{ClNO}_2\text{S}$ 的分析计算值为 206.01; 实测值为 206.05。

[0707] Cap-172

[0708] 向 2-氯-5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (175mg) 在 THF/ H_2O /MeOH (20mL/3mL/12mL) 中的溶液中加入 LiOH (305mg, 12.76mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 之后将其浓缩并用 1N HCl 在乙醚 (25mL) 中的溶液中和。将残留物用乙酸乙酯萃取两次并合并有机层, 经 MgSO_4 干燥并蒸发得到 Cap-172 (60mg, 74%), 其为红色固体, 其没有进一步纯化就使用。 ^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 (条件 -MD1); LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_6\text{H}_7\text{ClNO}_2\text{S}$ 的分析计算值为 191.99; 实测值为 191.99。

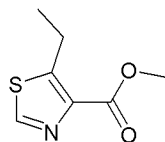
[0709] Cap-173

[0710]



[0711] Cap-173, 步骤 a

[0712]



[0713] 下述重氮化步骤改编自 Barton, A. ;Breukelman, S. P. ;Kaye, P. T. ;Meakins, G. D. ;Morgan, D. J. J. C. S. Perkin Trans I 1982, 159-164 ;将 NaNO_2 (150mg, 2.17mmol) 在水 (1.0mL) 中的溶液逐滴加至 2-氨基-5-乙基-1,3-噻唑-4-羧酸甲酯 (186mg, 1.0mmol) 在 50% H_3PO_2 (3.2mL) 中的搅拌的冷的 (0°C) 溶液中。将混合物在 0°C 搅拌 1 小时并温热至室温, 将其进一步搅拌 2 小时。冷却至 0°C 后, 将混合物用 NaOH (85mg) 在水 (10mL) 中的溶液缓慢处理。然后将混合物用饱和 NaHCO_3 溶液稀释并用乙醚萃取两次。合并有机层, 经 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到 5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (即 Cap-173, 步骤 a) (134mg, 78%), 其为橙色油状物 (85% 的纯度), 将其直接在下一步反应中使用。 $R_t = 1.58$ 分钟 (条件 -MD1); LC/

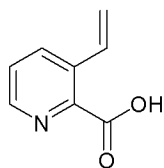
MS : $[M+H]^+C_7H_{10}NO_2S$ 的分析计算值为 172.05 ; 实测值为 172.05。

[0714] Cap-173

[0715] 向 5-乙基噻唑-4-羧酸甲酯 (134mg) 在 THF/H₂O/MeOH (18mL/2.7mL/11mL) 中的溶液中加入 LiOH (281mg, 11.74mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 之后将其浓缩并用 1N HCl 在乙醚 (25mL) 中的溶液中和。将残留物用乙酸乙酯萃取两次并合并有机层, 经 MgSO₄ 干燥并蒸发得到 Cap-173 (90mg, 73%), 其为橙色固体, 其没有进一步纯化就使用。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.74-13.04 (1H, m), 3.20 (2H, q, J = 7.3Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.5Hz)。R_t = 1.27 分钟 (条件 -MD1); LC/MS : $[M+H]^+C_6H_8NO_2S$ 的分析计算值为 158.03 ; 实测值为 158.04。

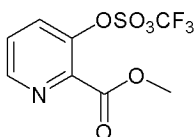
[0716] Cap-174

[0717]



[0718] Cap-174, 步骤 a

[0719]



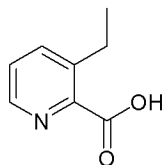
[0720] 将三氟甲磺酸酐 (5.0g, 18.0mmol) 逐滴加至 3-羟基吡啶-2-甲酸甲酯 (2.5g, 16.3mmol) 和 TEA (2.5mL, 18.0mmol) 在 CH₂Cl₂ (80mL) 中的冷的 (0℃) 溶液中。将混合物在 0℃ 搅拌 1 小时, 之后将其温热至室温, 将其再搅拌 1 小时。然后将混合物用饱和 NaHCO₃ 溶液 (40mL) 淬灭并分离有机层, 用盐水洗涤, 经 MgSO₄ 干燥并浓缩, 得到 3-(三氟甲基磺酰基)吡啶-2-甲酸甲酯 (即 Cap-174, 步骤 a) (3.38g, 73%), 其为深棕色油状物 (>95% 的纯度), 其没有进一步纯化就直接使用。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ ppm 8.72-8.79 (1H, m), 7.71 (1H, d, J = 1.5Hz), 7.58-7.65 (1H, m), 4.04 (3H, s)。R_t = 1.93 分钟 (条件 -MD1); LC/MS : $[M+H]^+C_8H_7F_3NO_5S$ 的分析计算值为 286.00 ; 实测值为 286.08。

[0721] Cap-174

[0722] 向 3-(三氟甲基磺酰基)吡啶-2-甲酸甲酯 (570mg, 2.0mmol) 在 DMF (20mL) 中的溶液中加入 LiCl (254mg, 6.0mmol)、三丁基(乙烯基)甲锡烷 (761mg, 2.4mmol) 和二(三苯基膦)二氯化钯 (42mg, 0.06mmol)。将混合物在 100℃ 加热过夜, 之后在室温将 KF 饱和溶液 (20mL) 加至反应混合物中。将该混合物搅拌 4 小时, 之后将其经硅藻土过滤并将硅藻土填料用乙酸乙酯洗涤。然后将滤液的水相分离并真空浓缩。将残留物用 4N HCl 在二噁烷 (5mL) 中的溶液处理并将所得的混合物用甲醇萃取, 过滤并蒸发得到 Cap-174 (260mg), 其为绿色固体, 其轻微混杂有无机盐, 但其没有进一步纯化就使用。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.21 (1H, d, J = 3.7Hz), 7.81-7.90 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J = 7.7, 4.8Hz), 6.98 (1H, dd, J = 17.9, 11.3Hz), 5.74 (1H, dd, J = 17.9, 1.5Hz), 5.20 (1H, d, J = 11.0Hz)。R_t = 0.39 分钟 (条件 -MD1); LC/MS : $[M+H]^+C_8H_8NO_2$ 的分析计算值为 150.06 ; 实测值为 150.07。

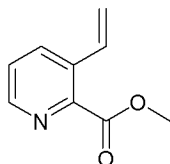
[0723] Cap-175

[0724]



[0725] Cap-175, 步骤 a

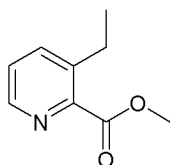
[0726]



[0727] 向 3-(三氟甲基磺酰基氧基)吡啶-2-甲酸甲酯(即 Cap174, 步骤 a)(570mg, 2.0mmol)、制备 Cap-174 的中间体在 DMF(20mL) 中的溶液中加入 LiCl(254mg, 6.0mmol)、三丁基(乙烯基)甲锡烷(761mg, 2.4mmol)和二(三苯基膦)二氯化钯(42mg, 0.06mmol)。将混合物在 100℃ 加热 4 小时,之后真空除去溶剂。将残留物吸收在乙腈(50mL)和己烷(50mL)中并将所得的混合物用己烷洗涤两次。然后分离出乙腈层,经硅藻土过滤,并蒸发。将残留物在 Horizon 仪器上经快速色谱法纯化(用 25% 乙酸乙酯在己烷中的溶液至 65% 乙酸乙酯在己烷中的溶液梯度洗脱),得到 3-乙烯基吡啶-2-甲酸甲酯(即 Cap-175, 步骤 a)(130mg, 40%),其为黄色油状物。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(条件 -MD1);LC/MS:[M+H]⁺C₉H₁₀NO₂ 的分析计算值为 164.07;实测值为 164.06。

[0728] Cap-175, 步骤 b

[0729]



[0730] 将钯/炭(10%, 25mg)加至 3-乙烯基吡啶-2-甲酸甲酯(120mg, 0.74mmol)在乙醇(10mL)的溶液中。将混悬液在室温在氢气气氛下搅拌 1 小时,之后将其经硅藻土过滤并将硅藻土填料用甲醇洗涤。将滤液浓缩至干燥,得到 3-乙基吡啶-2-甲酸甲酯(即 Cap-175, 步骤 b),其直接在下一步反应中使用。R_t = 1.15 分钟(条件 -MD1);LC/MS:[M+H]⁺C₉H₁₂NO₂ 的分析计算值为 166.09;实测值为 166.09。

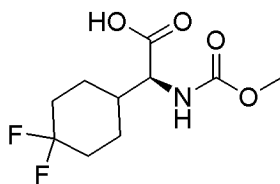
[0731] Cap-175

[0732] 向 3-乙基吡啶-2-甲酸甲酯在 THF/H₂O/MeOH(5mL/0.75mL/3mL) 中的溶液中加入 LiOH(35mg, 1.47mmol)。将混合物在室温搅拌 2 天,之后加入额外的 LiOH(80mg)。在室温再搅拌 24 小时后,将混合物过滤并真空除去溶剂。然后将残留物用 4N HCl 在二噁烷(5mL)中的溶液处理并将所得的混悬液浓缩至干燥,得到 Cap-175,其为黄色固体,其没有进一步纯化就使用。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 (条件 -MD1); LC/MS: $[M+H]^+ C_8H_{10}NO_2$ 的分析计算值为 152.07; 实测值为 152.10。

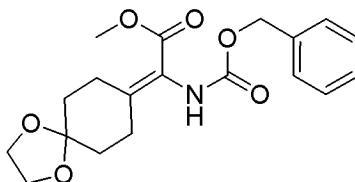
[0733] Cap-176

[0734]



[0735] Cap-176, 步骤 a

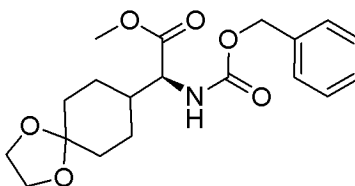
[0736]



[0737] 将 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮 (15g, 96mmol) 在 EtOAc (150mL) 中的溶液加至 2-(苄基氧基羰基氨基)-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) 中的溶液中。将所得的溶液在环境温度搅拌 72 小时然后将其用 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。将残留物经 Biotage 纯化 (5% 至 25% EtOAc/己烷; 300g 柱)。然后将含有产物的合并的馏分真空浓缩并将残留物由己烷/EtOAc 重新结晶得到白色结晶, 其相应于 2-(苄基氧基羰基氨基)-2-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-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, 宽单峰), 5.15 (2H, s), 3.97 (4H, s), 3.76 (3H, 宽单峰), 2.84-2.92 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 6.40Hz), 1.74-1.83 (4H, m)。LC (条件 0L1): R_t = 2.89 分钟。LC/MS: $[M+Na]^+ C_{19}H_{23}NNaO_6$ 的分析计算值为 745.21; 实测值为 745.47。

[0738] Cap 176, 步骤 b

[0739]

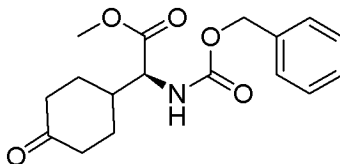


[0740] 酯 Cap176, 步骤 b 由烯 Cap 176, 步骤 a 根据 Burk, M. J.; Gross, M. F. and Martinez J. P. (J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 9375-9376 及其参考文献) 的方法制备: 在氮气层下向 500mL 高压瓶中加入烯 Cap 176, 步骤 a (3.5g, 9.68mmol) 在脱气的 MeOH (200mL) 中的溶液。然后向溶液中加入 (-)-1,2-二((2S,5S)-2,5-二甲基磷烷 (phospholano)) 乙烷 (环辛二烯) 铯 (I) 四氟硼酸盐 (0.108g, 0.194mmol) 并将所得的混合物用氮气冲洗 (3x) 并用氢气冲洗 (3x)。将溶液在 70psi 氢气在环境温度剧烈振摇 72 小时。将溶剂减压除去并将剩余的残留物吸收在 EtOAc 中。然后将褐色溶液经硅胶填料过滤并用 EtOAc 洗脱。将溶剂真空浓缩, 得到澄清的油状物, 其相应于酯 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, $J = 3.05\text{Hz}$), 3.75(3H, s), 1.64-1.92(4H, m), 1.37-1.60(5H, m)。LC(条件 0L1): $R_t = 1.95$ 分钟。LC/MS: $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}_6$ 的分析计算值为 364.18; 实测值为 364.27。

[0741] Cap 176, 步骤 c

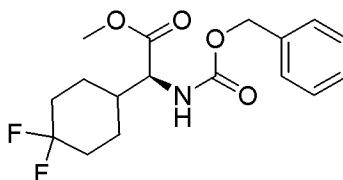
[0742]



[0743] 将酯 Cap 176, 步骤 b (4.78g, 13.15mmol) 在 THF (15mL) 中溶解, 接着先后加入水 (10mL)、冰醋酸 (26.4mL, 460mmol) 和二氯乙酸 (5.44mL, 65.8mmol)。将所得的混合物在环境温度搅拌 72 小时, 并在剧烈搅拌的同时通过缓慢加入固体 Na_2CO_3 将反应混合物进行淬灭直到不再观察到气体释放。将粗产物在 10% 乙酸乙酯-二氯甲烷中萃取并合并有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。将所得的残留物经 Biotage 纯化 (0 至 30% EtOAc/己烷; 25g 柱), 得到酮 Cap 176, 步骤 c (3.86g), 其为澄清的油状物。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 7.28-7.41 (5H, m), 5.55 (1H, d, $J = 8.28\text{Hz}$), 5.09 (2H, s), 4.46 (1H, dd, $J = 8.16, 5.14\text{Hz}$), 3.74 (3H, s), 2.18-2.46 (5H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 1.90 (1H, ddd, $J = 12.99, 5.96, 2.89\text{Hz}$), 1.44-1.68 (2H, m, $J = 12.36, 12.36, 12.36, 12.36, 4.77\text{Hz}$)。LC(条件 0L1): $R_t = 1.66$ 分钟。LC/MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NNaO}_5$ 的分析计算值为 342.13; 实测值为 342.10。

[0744] Cap 176, 步骤 d

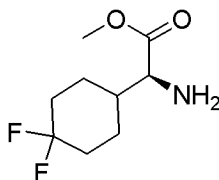
[0745]



[0746] 将 Deoxo-Fluor® (3.13mL, 16.97mmol) 加至酮 Cap 176, 步骤 c (2.71g, 8.49mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 中的溶液中, 接着加入催化量的 EtOH (0.149mL, 2.55mmol)。将所得的黄色溶液在室温搅拌过夜。通过加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 将反应混合物进行淬灭并将混合物用 EtOAc (3X75mL) 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。将残留物经 Biotage 色谱法纯化 (2% 至 15% EtOAc/己烷; 90g 柱) 且收集白色固体, 其相应于二氟氨基酸二氟化物 Cap 176, 步骤 d (1.5g)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm 7.29-7.46 (5H, m), 5.34 (1H, d, $J = 8.28\text{Hz}$), 5.12 (2H, s), 4.41 (1H, dd, $J = 8.66, 4.89\text{Hz}$), 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, $\text{CDCl}_3\text{-d}$) δ ppm -92.15 (1F, d, $J = 237.55\text{Hz}$), -102.44 (1F, d, $J = 235.82\text{Hz}$)。LC(条件 0L1): $R_t = 1.66$ 分钟。LC/MS: $[\text{2M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{F}_4\text{N}_2\text{NaO}_8$ 的分析计算值为 705.28; 实测值为 705.18。

[0747] Cap 176, 步骤 e

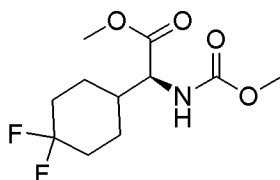
[0748]



[0749] 将二氟化物 Cap 176, 步骤 d (4g, 11.72mmol) 在 MeOH (120mL) 中溶解并加入 Pd/C (1.247g, 1.172mmol)。将混悬液用氮气冲洗 (3x) 并将反应混合物置于 1atm 的氢气 (气囊) 下。将混合物在环境温度搅拌 48 小时。然后将混悬液经硅藻土填料过滤并真空浓缩, 得到油状物, 其相应于氨基酸 Cap 176, 步骤 e (2.04g), 且其没有进一步纯化就使用。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) 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)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ ppm -89.39 (1F, d, J = 232.35Hz), -100.07 (1F, d, J = 232.35Hz)。¹³C NMR (101MHz, DMSO-d₆) 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, 宽单峰), 32.02–33.83 (2C, m), 25.36 (1C, d, J = 10.02Hz), 23.74 (1C, d, J = 9.25Hz)。LC (条件 0L2): R_t = 0.95 分钟。LC/MS: [2M+H]⁺C₁₈H₃₁F₄N₂O₂ 的分析计算值为 415.22; 实测值为 415.40。

[0750] Cap 176, 步骤 f

[0751]



[0752] 将氯甲酸甲酯 (1.495mL, 19.30mmol) 加至氨基酸 Cap 176, 步骤 e (2g, 9.65mmol) 和 DIEA (6.74mL, 38.6mmol) 在 CH₂Cl₂ (100mL) 中的溶液中。将所得的溶液在室温搅拌 3 小时并将挥发物减压除去。将残留物经 Biotage 纯化 (0% 至 20% EtOAc/己烷; 90g 柱)。收集澄清的油状物, 将其静置固化, 且其相应于氨基甲酸酯 Cap-176, 步骤 f (2.22g)。¹H NMR (500MHz, CDCl₃-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)。¹⁹F NMR (471MHz, CDCl₃-d) δ ppm -92.55 (1F, d, J = 237.13Hz), -102.93 (1F, d, J = 237.12Hz)。¹³C NMR (126MHz, CDCl₃-d) δ ppm 171.97 (1C, s), 156.69 (1C, s), 119.77–125.59 (1C, m), 57.24 (1C, 宽单峰), 52.48 (1C, 宽单峰), 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 (条件 0L1): R_t = 1.49 分钟。LC/MS: [M+Na]⁺C₁₁H₁₇F₂NNaO₄ 的分析计算值为 288.10; 实测值为 288.03。

[0753] Cap-176

[0754] 将 LiOH (0.379g, 15.83mmol) 在水 (25mL) 中的溶液加至氨基甲酸酯 Cap-176, 步骤 f (2.1g, 7.92mmol) 在 THF (75mL) 中的溶液中并将所得的混合物在环境温度搅拌 4 小时。将 THF 真空除去并将残留的水相用 1N HCl 溶液 (2mL) 酸化然后用 EtOAc (2X50mL) 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并浓缩, 得到白色泡沫状物, 其相应于 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, $J = 12.72, 3.26\text{Hz}$)。 ^{19}F NMR (376MHz, DMSO-d_6) δ ppm-89.62 (1F, d, $J = 232.35\text{Hz}$), -99.93 (1F, d, $J = 232.35\text{Hz}$)。LC(条件 0L2): $R_t = 0.76$ 分钟。LC/MS: $[\text{M-H}]^+\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NO}_4$ 的分析计算值为 250.09; 实测值为 250.10。

[0755] 实施例

[0756] 现结合某些实施方案来描述本发明, 所述实施方案不是旨在限制本申请的范围。相反地, 本发明涵盖可包括在权利要求书的范围内的所有可选择形式、变化形式和等价形式。由此, 以下实施例(包括具体的实施方案)将阐述本申请的一种实践, 其中应该理解的是, 所述实施例出于阐述某些实施方案的目的, 并且呈现这些实施例以提供这样的内容, 其被相信是最有用的并且是有关本发明操作和概念方面的容易理解的描述。

[0757] 除非另作说明, 溶解百分数表示一种重量与体积的关系, 且溶解比率表示体积与体积的关系。在 Bruker 300、400 或 500MHz 光谱仪上记录核磁共振(NMR)光谱; 化学位移(δ)以百万分率记录。根据 Still 快速色谱法技术(J. Org. Chem., 43:2923(1978)), 快速色谱法在硅胶柱(SiO_2)上进行。

[0758] 纯度评估和低分辨率质量分析在偶联有 Waters MICROMASS® ZQ MS 系统的 Shimadzu LC 系统上进行。应该注意的是, 不同的仪器, 保留时间可能稍微有些变化。除非另作说明, 用于确定保留时间(R_t)的 LC 条件为:

[0759] 条件 1

[0760] 柱 = Luna 3.0X50mm S10

[0761] 起始% B = 0

[0762] 最终% B = 100

[0763] 梯度时间 = 3 分钟

[0764] 终止时间 = 4 分钟

[0765] 流速 = 4mL/min

[0766] 波长 = 220nm

[0767] 溶剂 A = 5% CH_3CN /95% H_2O /10mm NH_4OAc

[0768] 溶剂 B = 95% CH_3CN /5% H_2O /10mm NH_4OAc

[0769] 条件 2

[0770] 柱 = Sunfire C18 3.5um, 4.6X50mm

[0771] 起始% B = 0

[0772] 最终% B = 100

[0773] 梯度时间 = 30 分钟

[0774] 终止时间 = 32 分钟

[0775] 流速 = 2mL/min

[0776] 波长 = 220nm

[0777] 溶剂 A = 0.1% TFA/95% H_2O /5% CH_3CN

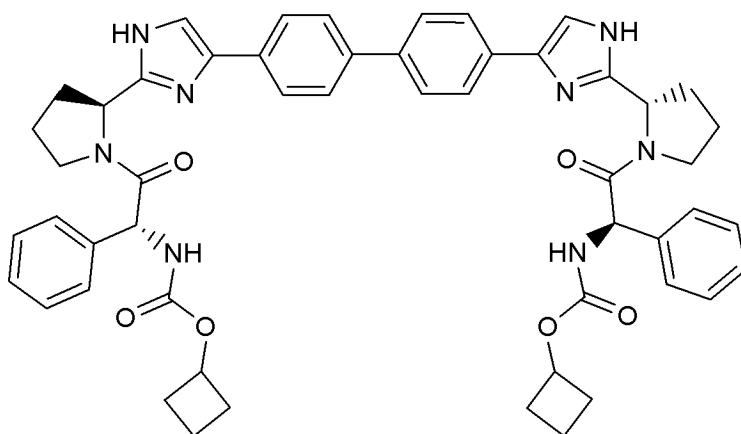
[0778] 溶剂 B = 0.1% TFA/5% H_2O /95% CH_3CN

[0779] 条件 3

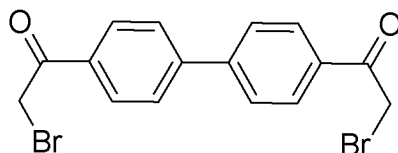
[0780]

柱 = PHENOMENEX®-Luna 3.0X 50 mm S10

- [0781] 起始% B = 0
 [0782] 最终% B = 100
 [0783] 梯度时间 = 2 分钟
 [0784] 终止时间 = 3 分钟
 [0785] 流速 = 4mL/min
 [0786] 波长 = 220nm
 [0787] 溶剂 A = 0.1% TFA 在 10% 甲醇中的溶液 / 90% H₂O
 [0788] 溶剂 B = 0.1% TFA 在 90% 甲醇中的溶液 / 10% H₂O
 [0789] 实施例 CQ-1
 [0790]

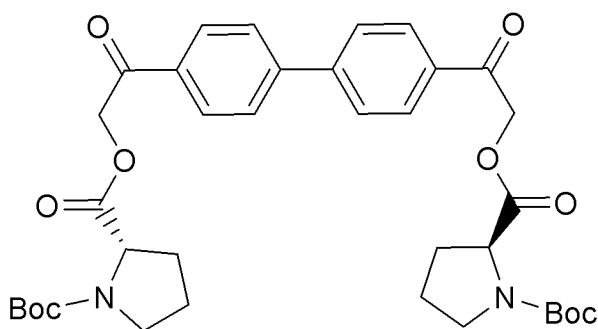


- [0791] 实施例 CQ-1a
 [0792]



[0793] 向配备有氮气通路、置顶搅拌器和热电偶的 1L 3-颈圆底烧瓶中加入 20g (83.9mmol, 1 当量) 1,1'-(联苯-4,4'-二基)二乙酮、200mL CH₂Cl₂ 和 8.7mL (27.1g, 169.3mmol, 2.02 当量) 溴。将混合物在氮气下在环境条件下搅拌约 20 小时。向所得的淤浆中加入 200mL CH₂Cl₂ 并经真空蒸馏浓缩为约 150mL。然后将淤浆经真空蒸馏在 THF 中进行溶剂交换为 200mL 的靶标体积。历时 1 小时将淤浆冷却至 20-25℃ 并在 20-25℃ 再搅拌 1 小时。将灰白色晶状固体过滤并用 150mL CH₂Cl₂ 洗涤。将产物在 60℃ 真空干燥, 得到 27.4g (69.2mmol, 82%) 预期产物: ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.85 (m, 4H), 7.60-7.50 (m, 4H), 4.26 (s, 4H); ¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ 191.0, 145.1, 133.8, 129.9, 127.9, 30.8; IR (KBr, cm⁻¹) 3007, 2950, 1691, 1599, 1199; C₁₆H₁₂Br₂O₂ 的分析计算值为 C, 48.52; H, 3.05; Br, 40.34。实测值为 C, 48.53; H, 3.03; Br, 40.53。C₁₆H₁₃Br₂O₂ (M+H; DCl⁺) 的 HRMS 计算值为 394.9282。实测值为 394.9292。mp 224-226℃。

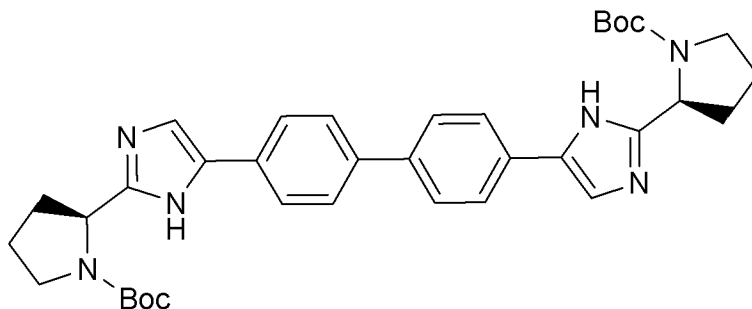
- [0794] 实施例 CQ-1b
 [0795]



[0796] 向配备有氮气通路、置顶搅拌器和热电偶的 500mL 套层烧瓶中加入 20g (50.5mmol, 1 当量) 实施例 CQ-1a、22.8g (105.9 摩尔, 2.10 当量)、1-(叔丁氧基羰基)-L-脯氨酸和 200mL 乙腈。将淤浆冷却至 20℃, 接着加入 18.2mL (13.5g, 104.4mmol, 2.07 当量) DIPEA。将淤浆温热至 25℃ 并搅拌 3 小时。将所得的澄清的橙色溶液用 100mL 13wt% NaCl 水溶液洗涤三次。通过真空蒸馏将充足的乙腈溶液在甲苯中进行溶剂交换 (靶标体积 = 215mL) 直到含有小于 0.5vol% 的乙腈。

[0797] 实施例 CQ-1c

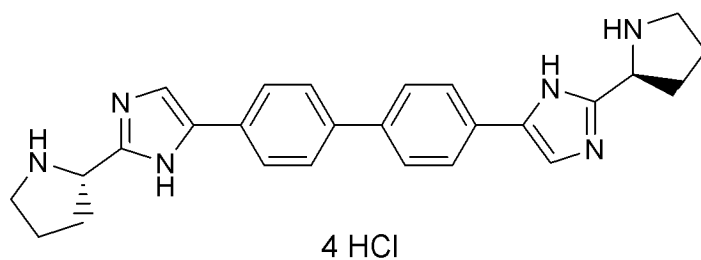
[0798]



[0799] 向上述实施例 CQ-1b 在甲苯中的溶液中加入 78g (1.011 摩尔, 20 当量) 乙酸铵并加热至 95-100℃。将混合物在 95-100℃ 搅拌 15 小时。反应完成后, 将混合物冷却至 70-80℃ 并加入 7mL 乙酸、40mL 正丁醇和 80mL 5vol% 乙酸水溶液。将所得的二相溶液分离, 同时保持温度 > 50℃。向充足的有机相中加入 80mL 5vol% 乙酸水溶液、30mL 乙酸和 20mL 正丁醇, 同时保持温度 > 50℃。将所得的二相溶液分离, 同时保持温度 > 50℃, 并将充足的有机相用额外的 80mL 5vol% 乙酸水溶液洗涤。然后通过真空蒸馏将充足的有机相在甲苯中进行溶剂交换为 215mL 的靶标体积。在保持温度 > 60℃ 的同时, 加入 64mL MeOH。将所得的淤浆加热至 70-75℃ 且老化 1 小时。历时 1 小时将淤浆冷却至 20-25℃ 且在该温度老化额外的 1 小时。将淤浆过滤并将滤饼用 200mL 10 : 3 的甲苯 : MeOH 洗涤。将产物在 70℃ 真空干燥, 得到 19.8g (31.7mmol, 63%) 预期产物: ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.00-11.00 (s, 2H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.75-7.60 (m, 4H), 7.60-7.30 (s, 2H), 4.92-4.72 (m, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.49-3.28 (m, 2H), 2.39-2.1 (m, 2H), 2.10-1.87 (m, 6H), 1.60-1.33 (s, 8H), 1.33-1.07 (s, 10H); ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6) δ 154.1, 153.8, 137.5, 126.6, 125.0, 78.9, 78.5, 55.6, 55.0, 47.0, 46.7, 33.7, 32.2, 28.5, 28.2, 24.2, 23.5; IR (KBr, cm $^{-1}$) 2975, 2876, 1663, 1407, 1156, 1125; $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_4$ (M+H; ESI $^{+}$) 的 HRMS 计算值为 625.3502。实测值为 625.3502。mp 190-195℃ (分解)。

[0800] 实施例 CQ-1d

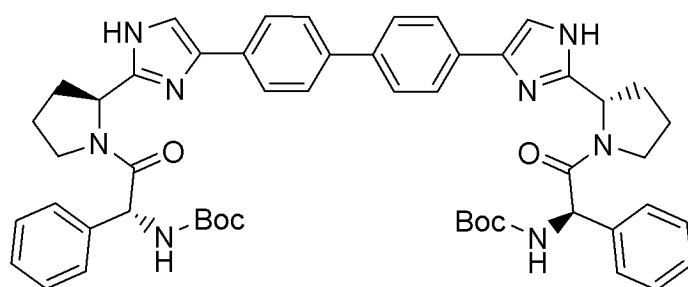
[0801]



[0802] 向配有氮气通路和置顶搅拌器的 250ml 反应器中加入 25.0g 实施例 CQ-1c (40.01mmol, 1 当量), 接着加入 250mL 甲醇和 (400.1mmol, 10 当量) 浓盐酸。温度升高至 50℃ 且在 50℃ 振摇 5 小时。将所得的淤浆冷却至 20-25℃ 并振摇保持约 18 小时。将淤浆过滤, 得到固体, 将其先后用 100ml 90% 甲醇 / 水 (V/V) 和 2x100ml 甲醇洗涤。将湿的滤饼在真空烘箱中在 50℃ 干燥过夜得到 18.12g (31.8mmol, 79.4%) 预期产物。

[0803] 实施例 CQ-1e

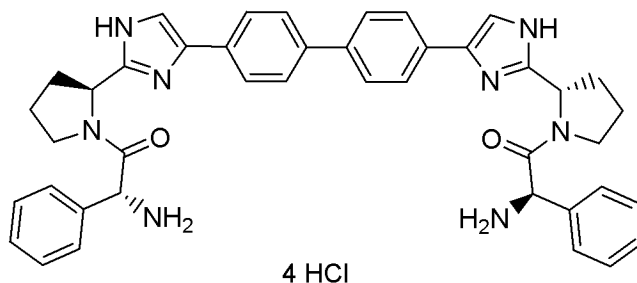
[0804]



[0805] 将二异丙基乙基胺 (1.837mL, 10.52mmol) 加至实施例 CQ-1d (1g, 1.753mmol) 和 (R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸 (0.969g, 3.86mmol) 在 30mL DMF 中的混合物中, 接着加入 1-丙基膦酸环酐 (3.85mL, 6.59mmol)。将所得的溶液在室温搅拌过夜。然后真空除去溶剂并将残留物经反相 HPLC 纯化 (CH₃OH/H₂O/TFA), 得到实施例 CQ-1e 的 TFA 盐 (1.4g, 1.571mmol, 90% 的收率), 其为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.68 (20H, m), 5.33-5.90 (4H, m), 4.00-4.15 (2H, m), 3.21-3.39 (2H, m), 1.58-2.50 (14H, m), 1.24-1.47 (18H, m), 0.92-1.05 (4H, m); LC/MS (条件 1): Rt = 2.26 分钟; [M+H]⁺C₅₂H₅₉N₈O₆ 的分析计算值为 891.46; 实测值为 891.71。

[0806] 实施例 CQ-1f

[0807]



[0808] 将 HCl (5mL, 4N 在二噁烷中的溶液) 加至实施例 CQ-1e (1.4g, 1.571mmol) 在 5mL CH₂Cl₂ 中的溶液中。将所得的混合物在室温搅拌 2 小时。真空除去溶剂并将残留物用乙醚研磨。将所得的固体过滤, 用乙醚洗涤并收集得到实施例 CQ-1f 4HCl (1.26g, 1.506mmol, 96% 的收率), 其为浅黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (6H, 宽单峰), 8.21 (2H, s), 8.09-8.18 (4H, m), 7.90-8.00 (4H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.40-7.56 (6H, m),

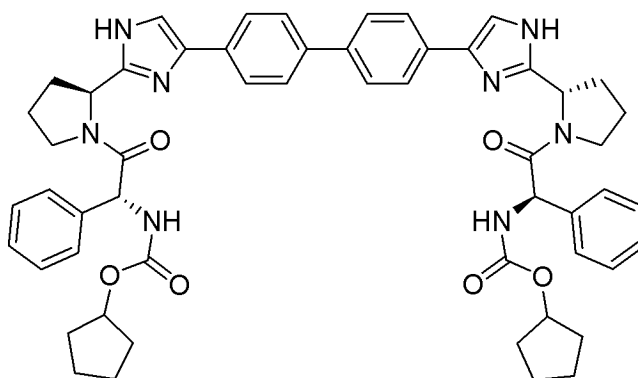
5.38-5.52(4H, m), 4.14-4.24(2H, m), 2.96-3.08(2H, m), 2.25-2.36(2H, m), 2.08-2.19(2H, m), 1.83-2.03(4H, m), 1.42-1.55(2H, m), 0.94(2H, t, $J = 6.41\text{Hz}$); LC/MS(条件1): $R_t = 1.72$ 分钟; $[M+H]^+ C_{42}H_{43}N_8O_2$ 的分析计算值为 691.35; 实测值为 691.52。

[0809] 实施例 CQ-1

[0810] 在 0°C 将二异丙基乙基胺 (0.104mL, 0.598mmol) 在 1mL CH_2Cl_2 中的溶液逐滴加至环丁醇 (43.1mg, 0.598mmol) 和三光气 (89mg, 0.299mmol) 在 2mL CH_2Cl_2 中的混合物中。将所得的混合物在室温搅拌 1 小时然后逐滴加至实施例 CQ-1f (50mg, 0.060mmol) 和 DIPEA (0.042mL, 0.239mmol) 在 1mL CH_2Cl_2 中的混合物中。将反应混合物在室温搅拌 3 小时。然后加入氨水 (3mL, 2M 在甲醇中的溶液) 并在室温继续再搅拌 5 小时。然后真空除去溶剂并将残留物经反相 HPLC 纯化 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OAc}$), 得到实施例 CQ-1 (17mg, 32.1%), 其为白色固体。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.82-7.98(22H, m), 5.28-5.57(2H, m), 4.97-5.13(2H, m), 4.75-4.88(2H, m), 3.80-3.97(1H, m), 3.44-3.67(1H, m), 3.04-3.22(2H, m), 2.10-2.29(4H, m), 1.75-2.11(12H, m), 1.60-1.75(2H, m), 1.41-1.60(2H, m); HPLC(条件2): $R_t = 13.98$ 分钟; $> 95\%$ 均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+ C_{52}H_{55}N_8O_6$ 的分析计算值为: 887.43; 实测值为 887.61; HRMS: $[M+H]^+ C_{52}H_{55}N_8O_6$ 的分析计算值为 887.4245; 实测值为 887.4224。

[0811] 实施例 CQ-2

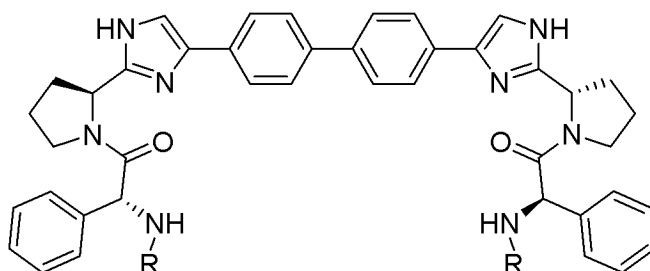
[0812]



[0813] 将氯甲酸环戊酯 (28.4mg, 0.191mmol) 加至实施例 CQ-1f (40mg, 0.048mmol) 和二异丙基乙基胺 (0.067mL, 0.382mmol) 在 CH_2Cl_2 (2mL) 中的混合物中。将所得的溶液在室温搅拌 1 小时, 然后加入氨水 (2mL, 2M 在甲醇中的溶液)。在室温继续再搅拌 3 小时。然后真空除去溶剂并将残留物经反相 HPLC 纯化 ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_4\text{OAc}$), 得到实施例 CQ-2 (23mg, 0.025mmol, 52.6%), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.72-8.03(22H, m), 5.22-5.65(3H, m), 4.78-5.19(3H, m), 3.78-4.06(2H, m), 2.85-3.75(与水的峰重叠, m), 1.27-2.25(24H, m); HPLC(条件2): $R_t = 17.59$ 分钟; $> 95\%$ 均匀性指数; LCMS: $[M+H]^+ C_{54}H_{59}N_8O_6$ 的分析计算值为 915.46; 实测值为 915.70; HRMS: $[M+H]^+ C_{54}H_{59}N_8O_6$ 的分析计算值为 915.4558; 实测值为 915.4538。

[0814] 实施例 CQ-3 和 CQ-4

[0815]



[0816] 实施例 CQ-3 通过将环丁醇用环丙醇代替使用实施例 CQ-1 所述的相同方法来制备。环丙醇可根据文献方法 (Salaun, J. et al., J. Org. Chem., 45 :4129-4135 (1980)) 来合成。

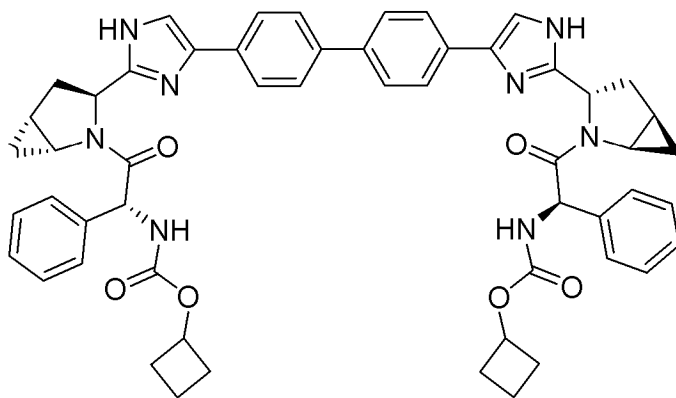
[0817] 实施例 CQ-4 通过将氯甲酸环戊酯用氯甲酸环己酯代替且使用实施例 CQ-2 所述的相同方法来制备。

[0818]

实施例		R _t (HPLC-条件); %均匀性指数; MS 数据
CQ-3		R _t : 14.00 分钟。(条件 2); >95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 的分析计算值为 859.39; 实测值为 859.51; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₀ H ₅₁ N ₈ O ₆ 的分析计算值 为 859.3932; 实测值为 859.3910
CQ-4		18.14 分钟(条件 2); >95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₅₆ H ₆₃ N ₈ O ₆ 的分析计算值为 943.49; 实测值为 943.74; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₆ H ₆₃ N ₈ O ₆ 的分析计算值 为 943.4871; 实测值为 943.4848

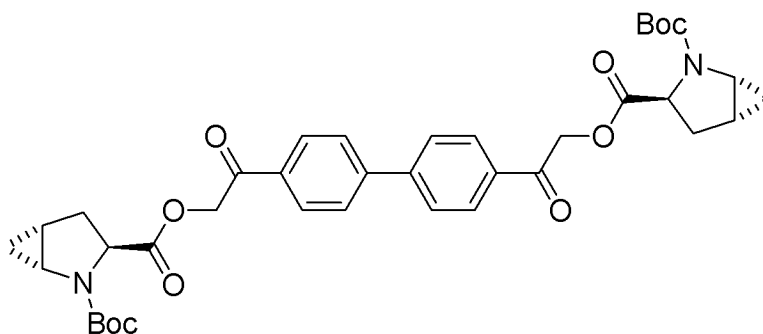
[0819] 实施例 CQ-5

[0820]



[0821] 实施例 CQ-5a

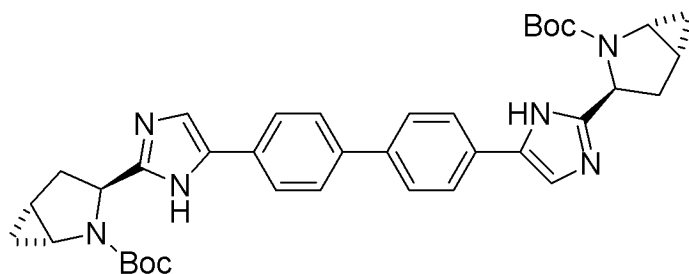
[0822]



[0823] 将二异丙基乙基胺 (1.81mL, 10.4mmol) 缓慢加至 (1R, 3S, 5R)-2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂二环 [3.1.0] 己烷-3-羧酸 (2.36g, 10.4mmol) 和实施例 CQ-1a (2.0g, 5.05mmol) 在乙腈 (20mL) 中的溶液中, 并将反应混合物在环境条件下搅拌 16 小时。将溶剂蒸发并将残留物在乙酸乙酯和水 (1 : 1, 各自 40mL) 之间分配。将有机层用饱和 NaHCO_3 (2x10mL)、盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到实施例 CQ-5a (3.58g), 其为粘稠的琥珀色油状物, 将其在冷藏器中储存固化。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 8.20 (m, 4H), 7.97 (d, $J = 8.5$, 4H), 5.71-5.48 (m, 4H), 4.69 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.44/1.38 (两个单峰, 18H), 0.78 (m, 2H), 0.70 (m, 2H)。LC (条件 3) : $R_t = 1.70$ 分钟; LC/MS : 未检测到分子离子。

[0824] 实施例 CQ-5b

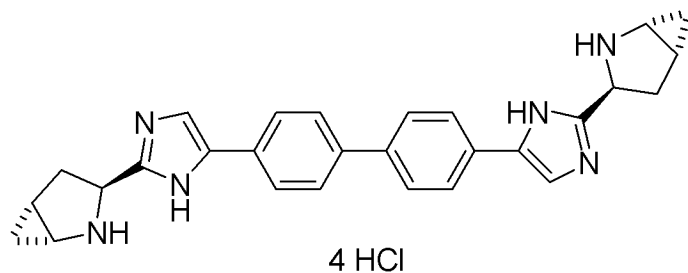
[0825]



[0826] 将乙酸铵 (2.89g, 37.5mmol) 加至实施例 CQ-5a (2.58g, 3.75mmol) 在甲苯 (20mL) 中的溶液中, 并将所得的混合物在 120°C 加热 4.5 小时, 同时与 Dean-Stark 装置形成的水共沸。将反应混合物冷却至室温并真空除去挥发性组分。将饱和 NaHCO_3 溶液 (10mL) 加至固体中并将混合物搅拌 30 分钟, 并将固体过滤, 真空干燥并进行 BIOTAGE® 纯化 (28-100% EtOAc/己烷), 得到实施例 CQ-5b, 其为浅黄色固体 (0.6g)。LC (条件 3) : $R_t = 1.52$ 分钟; LC/MS : $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_6\text{O}_4$ 的分析计算值为 649.35 ; 实测值为 649.78。

[0827] 实施例 CQ-5c

[0828]

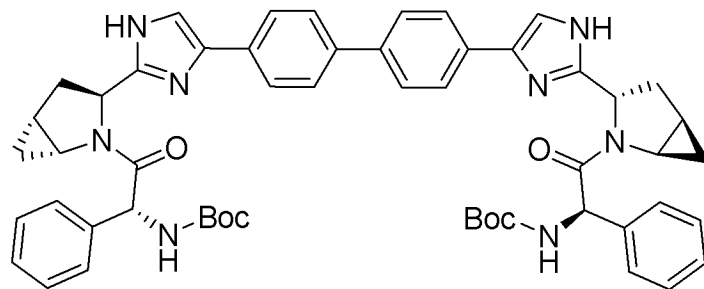


[0829] 将 4N HCl 在二噁烷 (5mL) 中的溶液加至实施例 CQ-5b (0.8g, 1.2mmol) 在二噁烷 (16mL) 中的冰水冷却的溶液中, 将冰水浴移去并将混合物在环境条件下搅拌 4 小

时。将在反应过程中形成的大块固体用刮铲敲碎。真空除去挥发性组分得到吡咯烷实施例 CQ-5c (·4HCl), 其为黄色固体 (0.73g)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz): δ 7.90(d, J = 8.3, 4H), 7.84(宽单峰, 2H), 7.79(d, J = 8.3, 4H), 5.24(m, 2H), 3.38(m, 2H), 2.71(m, 2H), ~2.50(2H, 与溶剂的信号峰重叠), 1.93(m, 2H), 1.38(m, 2H), 0.96(m, 2H)。LC(条件 1): Rt = 1.03 分钟; LC/MS: [M+H]⁺C₂₈H₂₉N₆ 的分析计算值为 449.25; 实测值为 449.59。

[0830] 实施例 CQ-5d

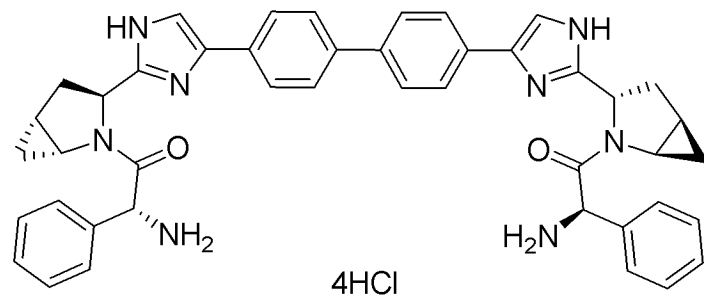
[0831]



[0832] 实施例 CQ-5d 合成为 TFA 盐的形式, 其是根据合成实施例 CQ-1e 所述的方法由实施例 CQ-5c 和 (R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸合成的。¹H NMR(500MHz, CDCl₃) δ 6.86-8.06(22H, m), 5.53-6.02(2H, m), 5.04-5.55(2H, m), 3.54-4.04(2H, m), 2.23-2.85(4H, m), 1.72-2.21(2H, m), 1.05-1.65(20H, m), 0.34-0.83(2H, m), -0.49-0.15(2H, m); LC/MS(条件 1): Rt = 2.34 分钟; [M+H]⁺C₅₄H₅₉N₈O₆ 的分析计算值为 915.46; 实测值为 915.72。

[0833] 实施例 CQ-5e

[0834]



[0835] 实施例 CQ-5e 合成为盐酸盐的形式, 其是根据合成实施例 CQ-1f 所述的方法由实施例 CQ-5d 合成的。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80(6H, 宽单峰), 8.14-8.27(2H, m), 8.00-8.11(4H, m), 7.87-7.99(4H, m), 7.55-7.62(4H, m), 7.44-7.54(6H, m), 5.65-5.74(2H, m), 5.21-5.32(2H, m), 3.91-4.02(2H, m), 2.36-2.46(4H, m), 1.79-1.92(2H, m), 0.44-0.56(2H, m), -0.14-0.01(2H, m); LC/MS(条件 1): Rt = 1.72 分钟; [M+H]⁺C₄₄H₄₃N₈O₂ 的分析计算值为 715.35; 实测值为 715.53。

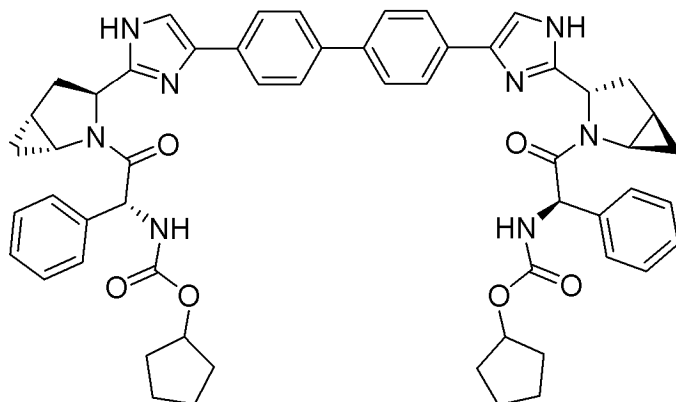
[0836] 实施例 CQ-5

[0837] 实施例 CQ-5 由实施例 CQ-5e 和环丁醇使用合成实施例 CQ-1 所述的相同方法合成。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 7.64-7.95(9H, m), 7.52-7.63(3H, m), 7.27-7.52(10H, m), 5.71(2H, d, J = 7.28Hz), 5.01(2H, dd, J = 8.16, 2.89Hz), 4.77-4.90(2H, m), 3.63-3.77(2H, m), 2.37-2.48(2H, m), 2.06-2.31(6H, m), 1.88-2.05(4H, m), 1.74-1.86(2H, m), 1.62-1.75(2H, m), 1.44-1.62(2H, m), 0.59-0.77(2H, m), -0.21-0.06(2H, m); HPLC(条

件 2) :Rt = 17.19 分钟 ; > 95 % 均匀性指数 ;LCMS : $[M+H]^+C_{54}H_{55}N_8O_6$ 的分析计算值为 911.42 ;实测值为 911.59 ;HRMS : $[M+H]^+C_{54}H_{55}N_8O_6$ 的分析计算值为 911.4245 ;实测值为 911.4226。

[0838] 实施例 CQ-6

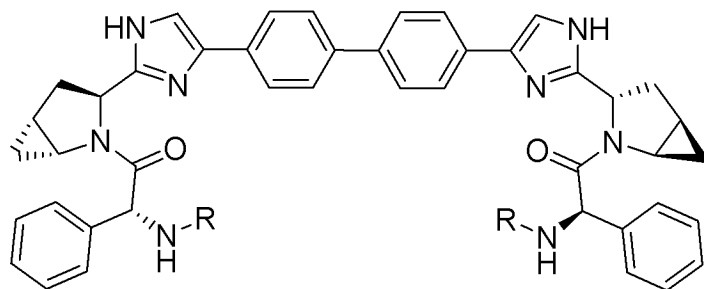
[0839]



[0840] 实施例 CQ-6 是使用合成实施例 CQ-2 所述的相同方法由实施例 CQ-5e 和氯甲酸环戊酯合成的。 1H NMR(500MHz, DMSO- d_6) δ 7.79-7.89(4H, m), 7.65-7.74(4H, m), 7.54-7.62(2H, m), 7.29-7.52(12H, m), 5.71(2H, d, $J = 7.32$ Hz), 4.92-5.04(4H, m), 3.63-3.80(2H, m), 2.38-2.48(2H, m), 2.05-2.20(2H, m), 1.69-1.85(6H, m), 1.30-1.70(14H, m), 0.58-0.73(2H, m), -0.32-0.06(2H, m) ;HPLC(条件 2) :Rt = 15.21 分钟 ;> 95%均匀性指数 ;LCMS : $[M+H]^+C_{56}H_{59}N_8O_6$ 的分析计算值为 939.46 ;实测值为 939.73 ;HRMS : $[M+H]^+C_{56}H_{59}N_8O_6$ 的分析计算值为 939.4558 ;实测值为 939.4533。

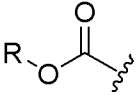
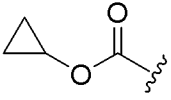
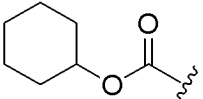
[0841] 实施例 CQ-7 和 CQ-8

[0842]



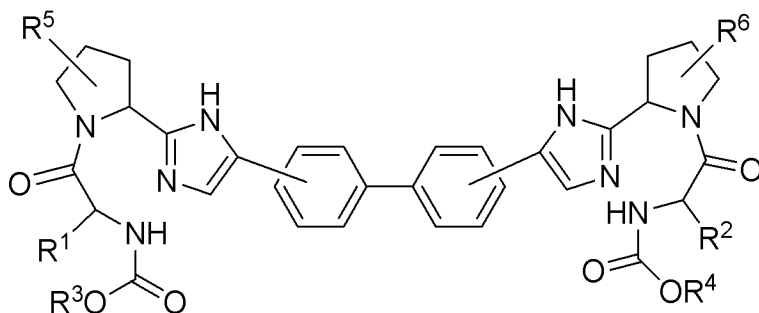
[0843] 实施例 CQ-7 是使用合成实施例 CQ-1 所述的相同方法由实施例 CQ-5e 和环丙醇合成的。实施例 CQ-8 是使用合成实施例 CQ-2 所述的相同方法由实施例 CQ-5e 和氯甲酸环己酯合成的。

[0844]

实施例		R _t (HPLC-条件); %均匀性指数; MS 数据
CQ-7		16.44 分钟。(条件 2); >95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₅₂ H ₅₁ N ₈ O ₆ 的分析计算值为 883.39; 实测值为 883.50; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₂ H ₅₁ N ₈ O ₆ 的分析计算值为 883.3932; 实测值为 883.3914。
CQ-8		16.00 分钟。(条件 2); >95%; LCMS: [M+H] ⁺ C ₅₈ H ₆₃ N ₈ O ₆ 的分析计算值为 967.49; 实测值为 967.75; HRMS: [M+H] ⁺ C ₅₈ H ₆₃ N ₈ O ₆ 的分析计算值为 967.4871; 实测值为 967.4848。

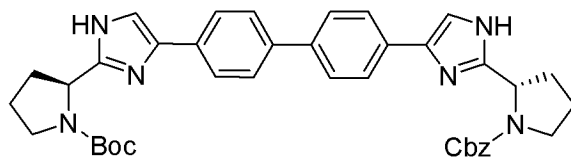
[0845] 对本领域技术人员明显的是上述化学作用同样适用于合成类似物,其中甘氨酸部分的苯基在 R¹&R² 取代有氢或烷基,如下显示。

[0846]



[0847] 此外,含有两个不同的甘氨酸衍生物的类似物(其中差异归于 R¹/R² 或 R³/R⁴) 可通过采用针对吡咯烷部分的不同的保护基与诸如下面显示的中间体化合物来制备,所述保护基如在共同拥有的 W02008/021927 中示例说明。

[0848]



[0849] 生物活性

[0850] HCV 复制子测定在本发明中使用,并如在共同拥有的 PCT/US2006/022197 和 O' Boyle et. al. Antimicrob Agents Chemother. 2005Apr ;49(4) :1346-53 中所述制备、进行和验证。结合萤光素酶报告子的测定方法已经如所述 (Apath. com) 使用。

[0851] HCV-neo 复制子细胞和在 NS5A 区域内含有突变的复制子细胞用于测试通常所述家族的化合物。相比于野生型细胞,化合物确定为对含有突变的细胞具有十分之一还要小的抑制活性。因此,本发明化合物可有效抑制 HCVNS5A 蛋白的功能且应该理解为如在申请 PCT/US2006/022197 和共同拥有的 W0/04014852 中先前所述的组合中是有效的。此外,本

发明化合物可有效抵抗 HCV 1b 基因型。还应该理解的是本发明化合物可抑制 HCV 的多重基因型。表 2 显示本申请的代表性化合物对抗 HCV 1b 基因型的 EC_{50} (有效的 50%抑制浓度) 值。在一个实施方案中,本发明化合物对 1a、1b、2a、2b、3a、4a 和 5a 基因型具有活性。对 HCV 1b 的 EC_{50} 值如下 :A = 5pM 至 5nM。

[0852] 表 2

[0853]

实施例	1b (μM)	范围	名称
CQ-1		A	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((环丁基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环丁酯
CQ-2	1.2E-5	A	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((环戊基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环戊酯
CQ-3		A	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((环丙基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环丙酯
CQ-4		A	((1R)-2-((2S)-2-(4-(4'-(2-((2S)-1-((2R)-2-(((环己基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-吡咯烷-1-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环己酯
CQ-5		A	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((环丁基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环丁酯
CQ-6		A	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((环戊基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环戊酯

[0854]

CQ-7	6.1E-6	A	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((环丙基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环丙酯
CQ-8		A	((1R)-2-((1R,3S,5R)-3-(4-(4'-(2-((1R,3S,5R)-2-((2R)-2-(((环己基氧基)羰基)氨基)-2-苯基乙酰基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-3-基)-1H-咪唑-5-基)-联苯-4-基)-1H-咪唑-2-基)-2-氮杂二环[3.1.0]己-2-基)-2-氧代-1-苯基乙基)氨基甲酸环己酯

[0855] 本发明化合物可通过除了 NS5A 抑制之外的机理来抑制 HCV。在一个实施方案中，本发明化合物抑制 HCV 复制子，且在另一个实施方案中，本发明化合物抑制 NS5A。本发明化合物可抑制 HCV 的多重基因型。

[0856] 本领域技术人员应该明白的是，本发明不限于前述示例性实施例，并且在不背离本发明基本属性的情况下本发明可按其它具体形式来实施。因此期望的是，所述实施例在各个方面都应该被视为示例性的而非限制性的，应该参考所附的权利要求书而不是前述实施例，并且落入所述权利要求书的等价意义和范围内的所有变化形式都应该包括在本申请的范围内。