



(10) 授权公告号 CN 107635989 B

(45) 授权公告日 2020.12.08

(21) 申请号 201680027314.8

(22) 申请日 2016.03.17

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 107635989 A

(43) 申请公布日 2018.01.26

(30) 优先权数据
1504689.9 2015.03.19 GB

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2017.11.10

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2016/055792 2016.03.17

(87) PCT国际申请的公布数据
W02016/146738 EN 2016.09.22

(73) 专利权人 葛兰素史克知识产权开发有限公司
地址 英国米德尔塞克斯郡

(72) 发明人 R.A.比特 J.A.布朗
P.G.汉弗雷斯 K.L.琼斯

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 张宇腾 周齐宏

(51) Int.Cl.
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)

(56) 对比文件
W0 2015/022332 A1, 2015.02.19
W0 2014/096965 A2, 2014.06.26
CN 104136435 A, 2014.11.05
CN 103889984 A, 2014.06.25
W0 2015/004533 A2, 2015.01.15

审查员 邱李

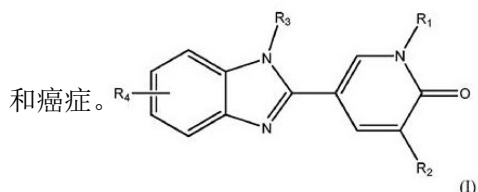
权利要求书3页 说明书198页

(54) 发明名称

作为溴结构域抑制剂的苯并咪唑衍生物

(57) 摘要

式(I)的化合物及其盐:其中 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 如本文中所定义。已经发现式(I)的化合物及其盐抑制BET家族的溴结构域蛋白质与例如乙酰化的赖氨酸残基的结合并且因此可用于治疗,例如用于治疗自身免疫和炎症疾病如类风湿性关节炎;



1. 化合物,其选自:

(2S,3R)-2- {[(1- {[(3R)-1-乙酰基哌啶-3-基] 甲基)-2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基) 甲基} 氨基}-3-羟基丁酸叔丁酯;

(2S,3R)-2- ([2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

(2S)-2- [(2- {[2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 氧基} 乙基) 氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯];

(2S,3R)-2- ([2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- [(3S)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

(2S,3R)-2- {[(1- {[(3R)-1-乙酰基哌啶-3-基] 甲基)-2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基) 甲基} 氨基}-3-羟基丁酸叔丁酯;

(2S,3R)-2- {[(1- {[(3R)-1-乙酰基哌啶-3-基] 甲基)-2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基) 甲基} 氨基}-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

(2S,3R)-2- ([2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

(2S)-2- [(2- {[2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 氧基} 乙基) 氨基] 丙酸环戊酯;

(2S)-2- [(2- {[2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 氧基} 乙基) 氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯];

(2S,3R)-2- {[(1- {[(3R)-1-乙酰基哌啶-3-基] 甲基)-2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基) 甲基} 氨基}-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

(2S,3R)-2- ([2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- [(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

(2S,3R)-2- {[(1- {[(3R)-1-乙酰基哌啶-3-基] 甲基)-2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基) 甲基} 氨基}-3-羟基丁酸环丁酯;

(2S)-2- {[(1- {[(3R)-1-乙酰基哌啶-3-基] 甲基)-2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基) 甲基} 氨基}-3-甲基丁酸丙烷-2-酯;

(2S)-2- [(2- {[2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 氧基} 乙基) 氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯];

(2S,3R)-2- ([2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸2,2-二甲基丙酯;

(2S,3R)-2- ([2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- [(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

(2S,3R)-2- [(2- {[2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 氧基} 乙基) 氨基)-3-羟基丁酸环丁酯];

(2S)-2- [(2- {[2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基] 氧基} 乙基) 氨基] 丙酸环戊酯;

(2S,3R)-2- ([2- (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1- (噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

(2S,3R)-2- {[(1- {[(3S)-1-乙酰基哌啶-3-基] 甲基}-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基) 甲基] 氨基}-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

(2S,3R)-2- ({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

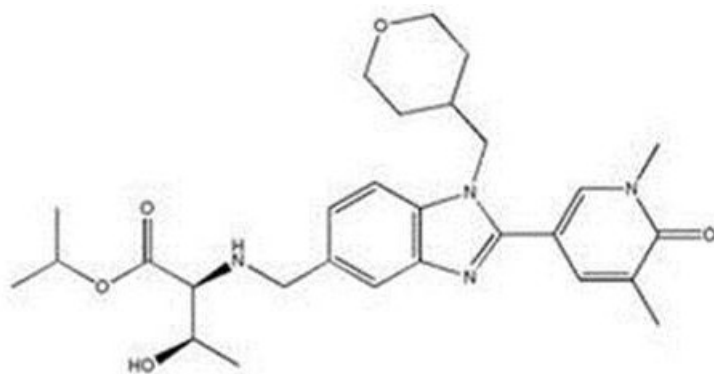
(2S,3R)-2- ({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

(2R,3S)-2- ({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基] 甲基} 氨基)-3-羟基丁酸环丁酯; 和

(2S,3R)-2-[(2- {[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基] 氧基} 乙基) 氨基]-3-羟基丁酸 (3S)-氧杂环戊烷-3-酯,

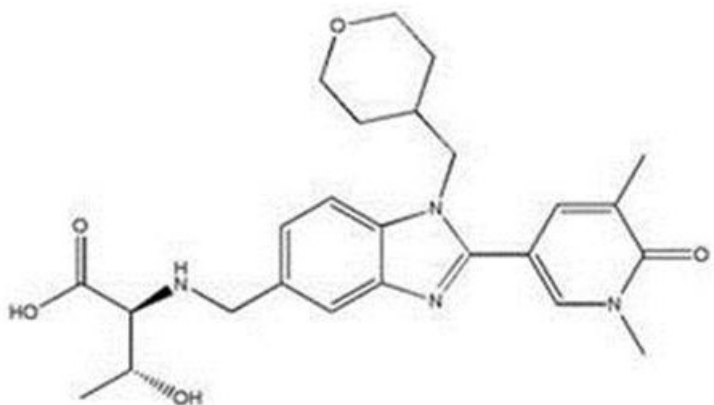
或其盐。

2. 根据权利要求1的化合物, 其为下式的 (2S,3R)-2- (((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-3-羟基丁酸异丙酯:



或其盐。

3. 化合物, 其为下式的 (2S,3R)-2- (((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-3-羟基丁酸:

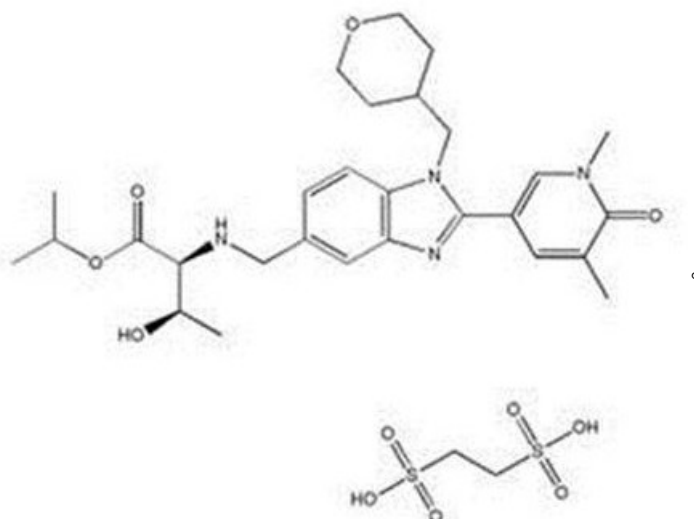


或其盐。

4. 根据权利要求1-3中的任一项的化合物, 其为药学上可接受的盐的形式。

5. 根据权利要求1的化合物, 其为下式的 (2S,3R)-2- (((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 甲基) 氨基)-3-

羟基丁酸异丙酯的1,2-乙烷二磺酸盐:



6. 根据权利要求5的化合物,其为基本上结晶的形式并且其特征在于具有在5.4、8.8、9.9、11.6、13.8、16.9、18.0、16.6、19.1、19.4、19.8、20.4、20.9、21.3、22.0、22.4、22.9、23.4、24.9和25.1度的 2θ 值 $\pm 0.1^\circ$ 2θ 实验误差处的显著的X-射线粉末衍射(XRPD)峰。

7. 药物组合物,其包含如权利要求1-6中的任一项定义的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

8. 如权利要求1-6中的任一项定义的化合物在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的用途。

作为溴结构域抑制剂的苯并咪唑衍生物

发明领域

[0001] 本发明涉及化合物,其制备方法,含有它们的组合物及其用于治疗各种病症,特别是炎性和自身免疫疾病如类风湿性关节炎;和癌症的用途。

[0002] 发明背景

[0003] 真核生物的基因组在细胞核内高度组织。双螺旋DNA的长链缠绕在组蛋白的八聚体(最通常包含两个拷贝的组蛋白H2A、H2B、H3和H4)周围以形成核小体。然后通过核小体的聚集和折叠进一步压缩该基本单元以形成高度凝聚的染色质结构。一系列不同状态的凝聚是可能的,并且这种结构的紧密度在细胞周期期间变化,在细胞分裂过程中是最紧凑的。染色质结构在调节基因转录中起着关键作用,该基因转录不能从高度凝聚的染色质中有效地发生。染色质结构受到对组蛋白(特别是组蛋白H3和H4)的一系列翻译后修饰的控制,并且最常见的是在延伸超过核心核小体结构的组蛋白尾部内的修饰。这些修饰包括乙酰化、甲基化、磷酸化、泛素化、SUMO化。这些表观遗传标记被特定的酶写入和清除,所述酶将标记置于组蛋白尾部内的特定残基内,从而形成表观遗传密码,其然后由细胞翻译以允许调节基因表达。

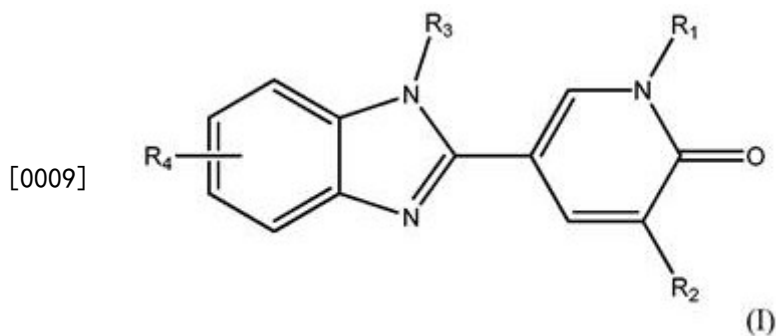
[0004] 组蛋白乙酰化最通常与基因转录的激活相关,因为修饰通过改变静电学从而松弛DNA和组蛋白八聚体的相互作用。除了这种物理变化以外,特定蛋白质识别并结合组蛋白内的乙酰化的赖氨酸残基以读取表观遗传密码。溴结构域是在组蛋白的背景下通常但不是唯一地结合乙酰化的赖氨酸残基的蛋白质内的小的(~110个氨基酸)特殊结构域。已知有约50种含有溴结构域的蛋白质的家族,并且它们在细胞内具有一系列功能。

[0005] BET家族的含有溴结构域的蛋白质包含4种蛋白质(BRD2、BRD3、BRD4和BRDT),其含有串联的溴结构域,所述串联的溴结构域能够结合两个紧密靠近的乙酰化的赖氨酸残基,增加了相互作用的特异性。从每个BET蛋白质的N-末端编号,串联的溴结构域通常被标记结合结构域1(BD1)和结合结构域2(BD2)(Chung等人, *J Med. Chem.*, 2011, 54, 3827-3838)。抑制BET蛋白与乙酰化的赖氨酸残基的结合具有改善几种疾病,包括但不限于癌症(Dawson M.A. 等人, *Nature*, 2011: 478(7370):529-33; Wyce, A. 等人, *Oncotarget*. 2013: 4(12):2419-29)、败血症(Nicodeme E. 等人, *Nature*, 2010: 468(7327):1119-23)、自身免疫和炎性疾病如类风湿性关节炎和多发性硬化(Mele D.A. 等人, *Journal of Experimental Medicine*, 2013: 210(11):2181-90)、心力衰竭(Anand P. 等人, *Cell*, 2013: 154(3):569-82)和肺纤维化(Tang X. 等人, *Molecular Pharmacology*, 2013: 83(1):283-293)的进展的潜力。

[0006] 需要抑制溴结构域活性的化合物,特别是抑制BET蛋白质与乙酰化的赖氨酸残基的结合并因此可用于治疗例如自身免疫性和炎性疾病和癌症的化合物。

[0007] 发明概述

[0008] 在第一方面,本发明涉及式(I)的化合物及其盐:

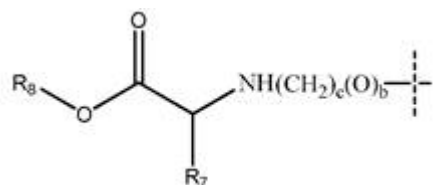


[0010] 其中

[0011] R_1 和 R_2 各自独立地是氢或甲基,条件是 R_1 和 R_2 中的至少一个是甲基;

[0012] R_3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、环烷基、杂环烷基或 $-CHR_5(CH_2)_aR_6$;

[0013] R_4 连接在苯并咪唑的5或6位并代表



[0014] R_5 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 $-(CH_2)_dOR_9$;

[0015] R_6 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羟基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、卤素、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以任选地被一个或两个独立地选自下组的取代基取代: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤素、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 和 $-COCH_3$;

[0016] R_7 是氢、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_g$ 环烷基、 $-(CH_2)_h$ 杂环烷基或 $-CR_{13}R_{14}R_{15}$;

[0017] R_8 是氢、 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环烷基或 $-CHR_{16}R_{17}$,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 C_{1-3} 烷氧基取代,并且其中 R_{16} 是氢或 C_{1-3} 烷基且 R_{17} 是环烷基或杂环烷基;

[0018] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{14} 、 R_{15} 和 R_{18} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基;

[0019] R_{13} 是氢、羟基、 $-CH_2OR_{18}$ 、卤素、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、1*H*-咪唑-4-基、 $-SH$ 、 $-SeH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或4-羟基苯基,其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基可以任选地被卤素或羟基、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 或 $-SCH_3$ 取代;

[0020] a 是0、1、2或3;

[0021] b 是0或1;

[0022] c 是1、2或3,条件是当 b 是1时, c 是2或3;

[0023] d 和 e 各自独立地是1或2;和

[0024] g 和 h 各自独立地是0、1或2。

[0025] 已发现式(I)的化合物及其盐抑制溴结构域蛋白质的结合;特别地,BET家族的溴结构域蛋白质与例如乙酰化的赖氨酸残基的结合。因此,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐可用于治疗,例如治疗自身免疫性和炎症疾病,例如类风湿性关节炎;和癌症。

[0026] 本发明还涉及通过抑制溴结构域蛋白质(例如,BET家族的溴结构域蛋白质的成员)的功能来治疗自身免疫性和炎症疾病和癌症的方法,其包括向有需要的对象施用治疗有效的量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0027] 在另一方面,本发明涉及包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多

种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0028] 发明详述

[0029] 定义

[0030] 如本文所用,术语“溴结构域”是指结合乙酰化的赖氨酸残基(例如组蛋白的N末端尾部上的那些)的进化的和结构保守的模块(长度约为110个氨基酸)。它们是蛋白质结构域,其作为大得多的含有溴结构域的蛋白质(BCP)的一部分被发现,许多所述蛋白质在调节基因转录和/或染色质重塑中起作用。人类基因组编码至少57个溴结构域。

[0031] 如本文所用,术语“BET”是指含有溴结构域和额外终端结构域家族的溴结构域的蛋白质,其包括BRD2、BRD3、BRD4 和BRDT。

[0032] 如本文所用,术语“BET抑制剂”是指能够抑制一种或多种含有BET家族溴结构域的蛋白质(例如,BRD2、BRD3、BRD4或BRDT)与例如乙酰化的赖氨酸残基的结合的化合物。

[0033] 如本文所用,术语“烷基”是指具有特定数目的碳原子的直链或支链的饱和烃链。例如,C₁₋₆烷基是指具有1至6个碳原子的烷基。除非另有说明,烷基是未取代的。术语“烷基”包括但不限于甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、仲丁基、异丁基和叔丁基)、戊基和己基。

[0034] 如本文所用,术语“烷氧基”是指其中“烷基”如上定义的-O-烷基。

[0035] 如本文所用,术语“环烷基”是指具有3(环丙基)、4(环丁基)、5(环戊基)、6(环己基)或7(环庚基)个碳原子的饱和的单环烃环。

[0036] 如本文所用,术语“杂环烷基”是指饱和或不饱和的3至7元单环或双环,其必须含有1或2个选自氮、氧和硫的非碳原子。杂环烷基可以含有一个或多个C(O)、S(O)或SO₂基团。然而,杂环烷基不是芳族的。含有多于一个杂原子的杂环烷基可以含有不同的杂原子。“5或6元杂环烷基”是指饱和或不饱和的5或6元单环,其必须含有1或2个非碳原子,其选自氮、氧和硫。杂环烷基包括但不限于吡咯烷、哌啶、哌嗪、环氧丙烷、四氢呋喃、四氢-2H-吡喃、吗啉、吗啉-3-酮、哌啶-2-酮、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、硫代吗啉和硫代吗啉1,1-二氧化物。

[0037] 如本文所用,术语“芳基”是指单环或双环芳族基团。芳基包括例如苯基和萘基。

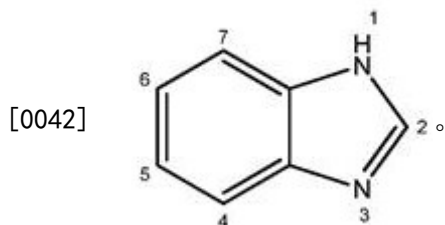
[0038] 如本文所用,术语“杂芳基”是指含有一个或多个选自S、N和O的杂原子的单环或双环芳族基团。可用于本发明的杂芳基的说明性实例包括但不限于呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、噻唑基、噁唑基、异噁唑基、噁二唑基、噻二唑基、异噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、二氢苯并二噁英基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、苯并咪唑基、二氢苯并咪唑基、苯并噁唑基、二氢苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、二氢苯并异噻唑基、吲唑基、咪唑并吡啶基、吡唑并吡啶基、苯并三唑基、三唑并吡啶基、嘌呤基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基、四氢异喹啉基、喹喔啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、1,5-萘啶基、1,6-萘啶基、1,7-萘啶基、1,8-萘啶基和蝶啶基。

[0039] 如本文所用,短语“任选取代的”表示基团可以是未取代的或被一个或多个如本文定义的取代基取代。对于一个基团,“取代的”表示连接到基团内的成员原子上的氢原子被一个限定的取代基代替。

[0040] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指保留主题化合物的所需生物活性并表现出最小的不希望的毒理学作用的盐。这些药学上可接受的盐可以在化合物的最终分离和

纯化期间原位制备,或者通过分别使游离酸或游离碱形式的纯化的化合物与合适的碱或酸反应而单独地制备。此外,式(I)的化合物的药学上可接受的盐可以在游离酸或碱形式的进一步加工期间进行制备,例如在制造成药物制剂的过程中原位制备。

[0041] 如本文所用,短语“连接在苯并咪唑的5或6位”是指在如下面结构所示的5或6位上连接指定的取代基:



[0043] 如本文所用,术语“治疗”是指预防病况、改善或稳定指定的病况、减少或消除病况的症状、减缓或消除病况的进展,以及预防或延缓以前患病的患者或对象中病况的复发。在一个实施方案中,治疗是指改善或稳定指定的病况、减少或消除病况的症状或减缓或消除病况的进展。

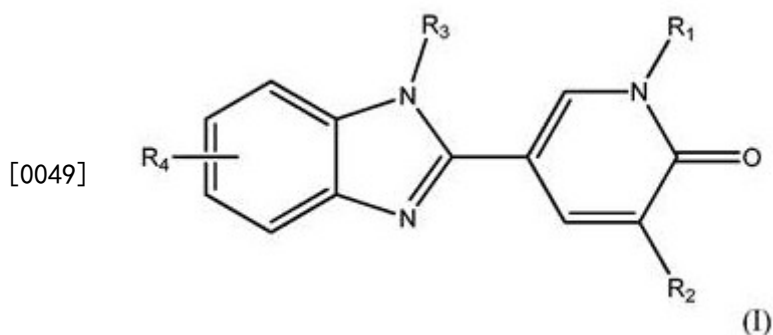
[0044] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指在动物或人体中引起所需生物反应的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的量。

[0045] 如本文所用,术语“对象”是指动物或人体。

[0046] 应当理解,本文对“本发明的化合物”的提及是指作为游离碱或作为盐(例如药学上可接受的盐)的式(I)的化合物。

[0047] 发明的描述

[0048] 在第一方面,本发明提供了式(I)的化合物或其盐:



[0050] 其中

[0051] R_1 和 R_2 各自独立地是氢或甲基,条件是 R_1 和 R_2 中的至少一个是甲基;

[0052] R_3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、环烷基、杂环烷基或 $-CHR_5(CH_2)_aR_6$;

[0053] R_4 连接在苯并咪唑的5或6位并代表 ;

[0054] R_5 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 $-(CH_2)_dOR_9$;

[0055] R_6 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羟基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、卤素、环烷基、杂环烷

基、芳基或杂芳基,其中所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-(CH₂)_eOR₁₀、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以任选地被一个或两个独立地选自下组的取代基取代:C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤素、-CH₂OH、-COOH和-COCH₃;

[0056] R₇ 是氢、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_g环烷基、-(CH₂)_h杂环烷基或-CR₁₃R₁₄R₁₅;

[0057] R₈ 是氢、C₁₋₆烷基、环烷基、杂环烷基或-CHR₁₆R₁₇,其中所述C₁₋₆烷基任选地被C₁₋₃烷氧基取代,并且其中 R₁₆是氢或C₁₋₃烷基且R₁₇是环烷基或杂环烷基;

[0058] R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅和R₁₈各自独立地是氢或C₁₋₃烷基;

[0059] R₁₃ 是氢、羟基、CH₂OR₁₈、卤素、-COOH、-CONH₂、1*H*-咪唑-4-基、-SH、-SeH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、苯基或4-羟基苯基,其中所述C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基可以任选地被卤素或羟基、-NHC(=NH)₂NH₂、-NH₂、-COOH、-CONH₂或-SCH₃取代;

[0060] a是0、1、2或3;

[0061] b是0或1;

[0062] c是1、2或3,条件是当b是1时,c是2或3;

[0063] d和e各自独立地是1或2;和

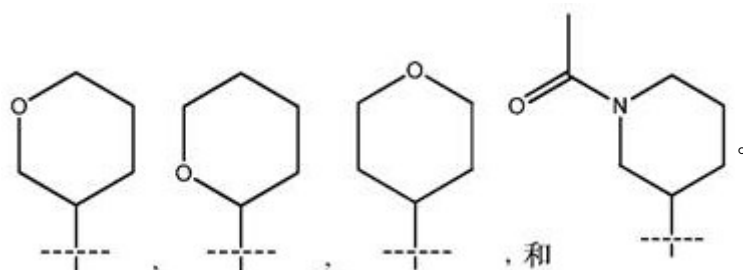
[0064] g和h各自独立地是0、1或2。

[0065] 在本发明的另一方面,R₁和R₂各自是甲基。

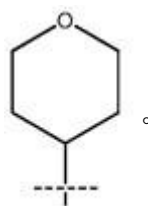
[0066] 在另一个实施方案中,R₃表示5或6元杂环烷基或基团-CHR₅R₆,其中 R₅表示氢或C₁₋₃烷基且R₆表示5或6元杂环烷基,进一步地其中所述杂环烷基可以任选地被C₁₋₃烷基或C(=O)CH₃取代。

[0067] 在另一个实施方案中,R₆ 选自:

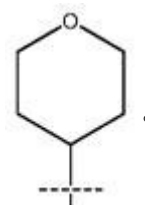
[0068]



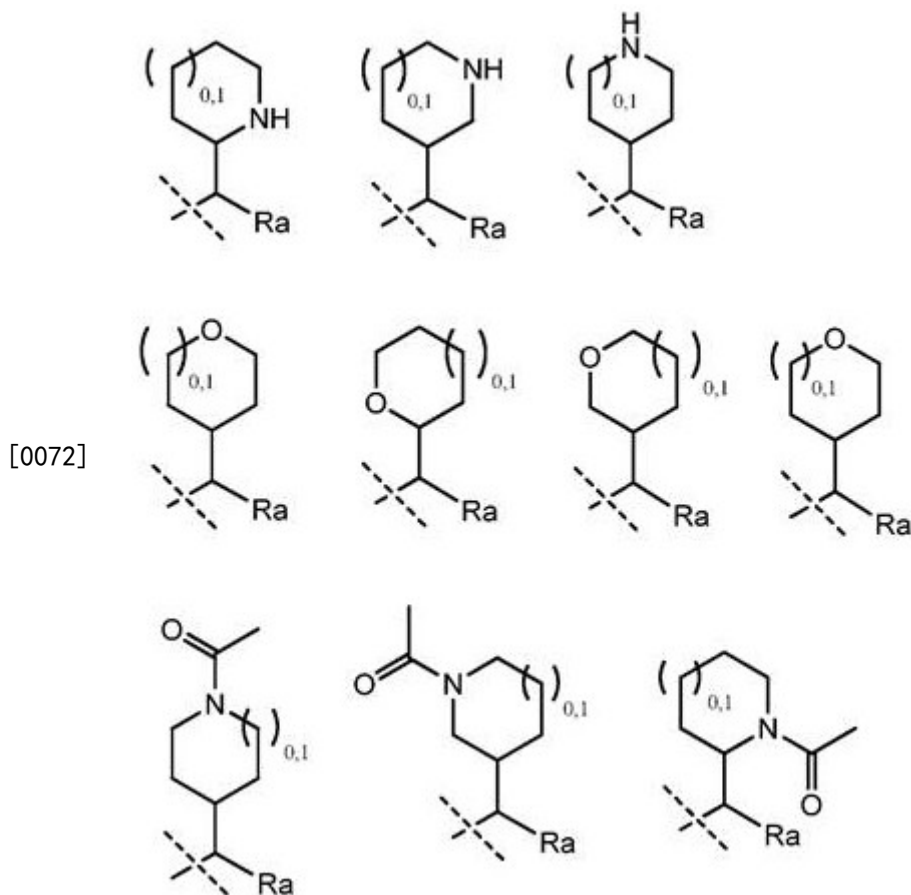
[0069] 在本发明的另一个实施方案中,R₆是:



[0070] 在本发明的另一个实施方案中,R₃是基团-CHR₅R₆,其中 R₅是氢且R₆是



[0071] 在本发明的另一个实施方案中,R₃ 选自:



[0073] 其中 R_a 代表氢或 C_{1-3} 烷基。

[0074] 在本发明的另一方面, R_5 是氢。

[0075] 在本发明的另一方面, R_3 是基团 $-\text{CHR}_5(\text{CH}_2)_a\text{R}_6$,并且进一步地其中 R_5 是 $-(\text{CH}_2)_d\text{OR}_9$, a 是0且 R_6 是 $-(\text{CH}_2)_e\text{OR}_{10}$ 。

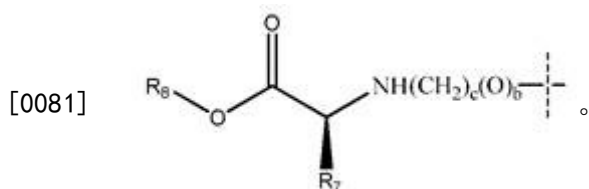
[0076] 在本发明的另一方面, R_5 和 R_6 各自代表 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0077] 在本发明的另一方面, R_4 连接在苯并咪唑的5位。

[0078] 在本发明的另一方面, b 是0。

[0079] 在本发明的另一方面, c 是1。

[0080] 在本发明的另一方面, R_4 代表:



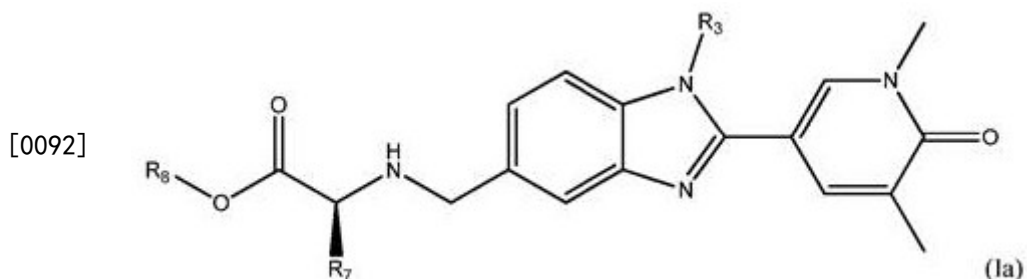
[0082] 在本发明的另一方面, R_7 是氢、甲基、异丙基、仲丁基、异丁基、 $-\text{CH}_2$ -苯基、 $-\text{CH}_2$ -4-羟基苯基、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{SeH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{COOH}$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_3\text{NHC}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2$ 或 $-\text{CH}_2$ -1*H*-咪唑-4-基。

[0083] 在本发明的另一方面, R_7 是异丙基、仲丁基或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 。

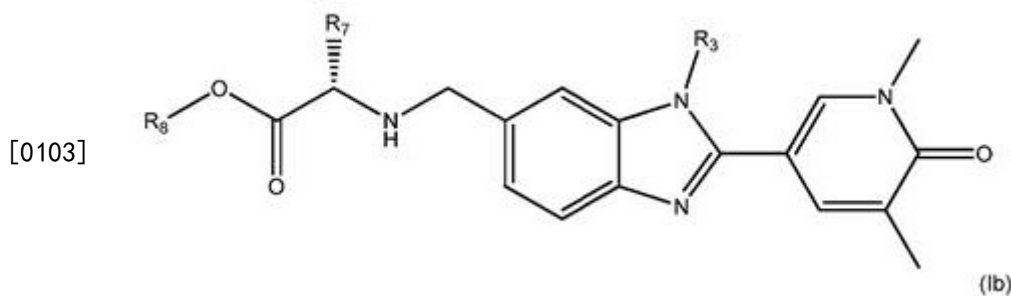
[0084] 在本发明的另一方面, R_7 是 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 。

[0085] 在本发明的另一方面, R_7 是(*R*)-1-羟基乙基。

- [0086] 在本发明的另一方面, R_8 是氢。
- [0087] 在本发明的另一方面, R_8 是 C_{1-6} 烷基或环烷基。
- [0088] 在本发明的另一方面, R_8 是异丙基、异丁基或环戊基。
- [0089] 在本发明的另一方面, R_8 是异丙基。
- [0090] 本发明涵盖了上文提及的取代基的所有组合。
- [0091] 在另一方面, 本发明提供了式 (Ia) 的化合物:



- [0093] 其中
- [0094] R_3 是环烷基、杂环烷基或基团 $-CHR_5(CH_2)_aR_6$;
- [0095] R_5 是氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;
- [0096] R_6 是环烷基或杂环烷基, 其中所述环烷基或杂环烷基可以任选地被一个或两个选自下组的取代基取代: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤素、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 和 $-COCH_3$;
- [0097] R_7 是氢、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_g$ 环烷基、 $-(CH_2)_h$ 杂环烷基或 $-CR_{13}R_{14}R_{15}$;
- [0098] R_8 是氢、 C_{1-6} 烷基、环烷基或杂环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 C_{1-3} 烷氧基取代;
- [0099] R_{13} 是氢、羟基、 $-CH_2OR_{18}$ 、卤素、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、1*H*-咪唑-4-基、 $-SH$ 、 $-SeH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或 4-羟基苯基, 其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基可以任选地被卤素、羟基、 $-NHC(=NH_2)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 或 $-SCH_3$ 取代;
- [0100] R_{14} 、 R_{15} 和 R_{18} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基; 和
- [0101] a 、 g 和 h 各自独立地是 0、1 或 2。
- [0102] 在另一方面, 本发明提供了式 (Ib) 的化合物:



- [0104] 其中
- [0105] R_3 是环烷基、杂环烷基或基团 $-CHR_5(CH_2)_aR_6$;
- [0106] R_5 是氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;
- [0107] R_6 是环烷基或杂环烷基, 其中所述环烷基或杂环烷基可以任选地被一个或两个选自下组的取代基取代: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤素、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 和 $-COCH_3$;
- [0108] R_7 是氢、 C_{1-6} 烷基、 $-(CH_2)_g$ 环烷基、 $-(CH_2)_h$ 杂环烷基或 $-CR_{13}R_{14}R_{15}$;

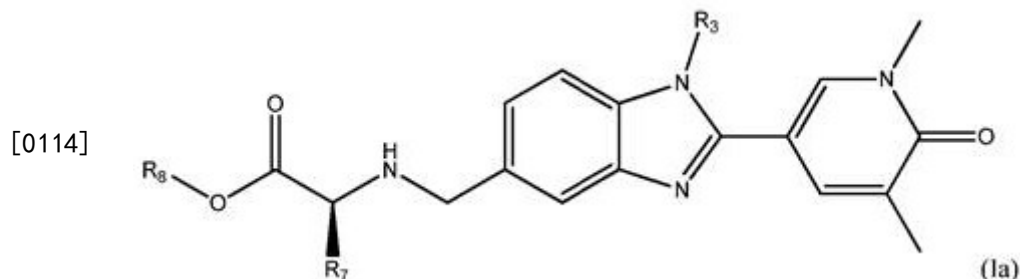
[0109] R_8 是氢、 C_{1-6} 烷基、环烷基或杂环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 C_{1-3} 烷氧基取代;

[0110] R_{13} 是氢、羟基、 $-CH_2OR_{18}$ 、卤素、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、1*H*-咪唑-4-基、 $-SH$ 、 $-SeH$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、苯基或4-羟基苯基,其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基可以任选地被卤素、羟基、 $-NHC(=NH_2)NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 或 $-SCH_3$ 取代;

[0111] R_{14} 、 R_{15} 和 R_{18} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基;和

[0112] a、g和h各自独立地是0、1或2。

[0113] 在另一方面,本发明提供了式(Ia)的化合物:



[0115] 其中

[0116] R_3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、环烷基、杂环烷基或 $-CHR_5(CH_2)_aR_6$;

[0117] R_5 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 $-(CH_2)_dOR_9$;

[0118] R_6 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羟基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、卤素、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中所述 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以任选地被一个或两个独立地选自下组的取代基取代: C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤素、 $-CH_2OH$ 、 $-COOH$ 和 $-COCH_3$;

[0119] R_7 是 C_{1-6} 烷基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-(CH_2)_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 或 $-C(CH_3)_2OH$;

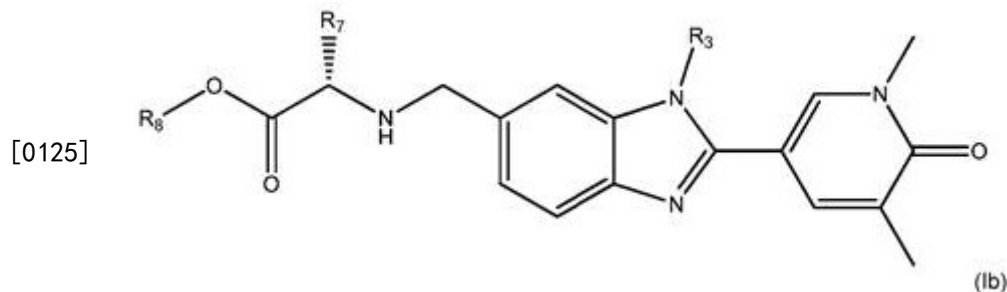
[0120] R_8 是氢、 C_{1-6} 烷基、环烷基或杂环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 C_{1-3} 烷氧基取代;

[0121] R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 和 R_{12} 各自独立地是氢或 C_{1-3} 烷基;

[0122] a是0、1或2;和

[0123] d和e各自独立地是1或2。

[0124] 在另一方面,本发明提供了式(Ib)的化合物:



[0126] 其中

[0127] R_3 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、环烷基、杂环烷基或 $-CHR_5(CH_2)_aR_6$;

[0128] R_5 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 $-(CH_2)_dOR_9$;

[0129] R_6 是氢、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、 $-(CH_2)_eOR_{10}$ 、羟基、 $-NR_{11}R_{12}$ 、卤素、环烷基、杂环烷

基、芳基或杂芳基,其中所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-(CH₂)_eOR₁₀、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以任选地被一个或两个独立地选自下组的取代基取代:C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤素、-CH₂OH、-COOH和-COCH₃;

[0130] R₇是C₁₋₆烷基、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CH(CH₃)OH或-C(CH₃)₂OH;

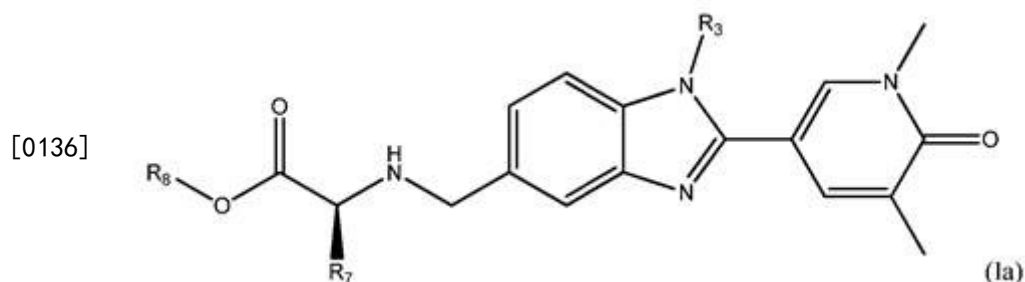
[0131] R₈ 是氢、C₁₋₆烷基、环烷基或杂环烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被C₁₋₃烷氧基取代;

[0132] R₉、R₁₀、R₁₁和R₁₂各自独立地是氢或C₁₋₃烷基;

[0133] a是0、1或2;和

[0134] d和e各自独立地是1或2。

[0135] 在另一方面,本发明提供了式(Ia)的化合物:



[0137] 其中

[0138] R₃是环烷基、杂环烷基或-CHR₅(CH₂)_aR₆;

[0139] R₅是氢或C₁₋₃烷基;

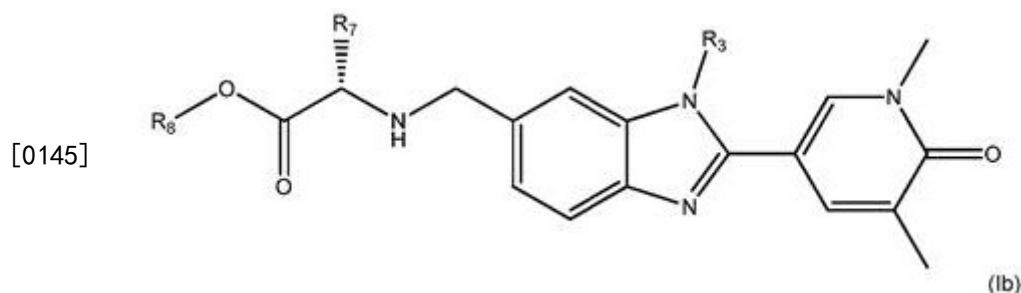
[0140] R₆是环烷基或杂环烷基,其中所述环烷基或杂环烷基可以任选地被一个或两个独立地选自下组的取代基取代:C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤素、-CH₂OH、-COOH和-COCH₃;

[0141] R₇是C₁₋₆烷基、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CH(CH₃)OH或-C(CH₃)₂OH;

[0142] R₈ 是氢、C₁₋₆烷基、环烷基或杂环烷基,其中所述C₁₋₆烷基任选地被C₁₋₃烷氧基取代;和

[0143] a是0、1或2。

[0144] 在另一方面,本发明提供了式(Ib)的化合物:



[0146] 其中

[0147] R₃是环烷基、杂环烷基或-CHR₅(CH₂)_aR₆;

[0148] R₅是氢或C₁₋₃烷基;

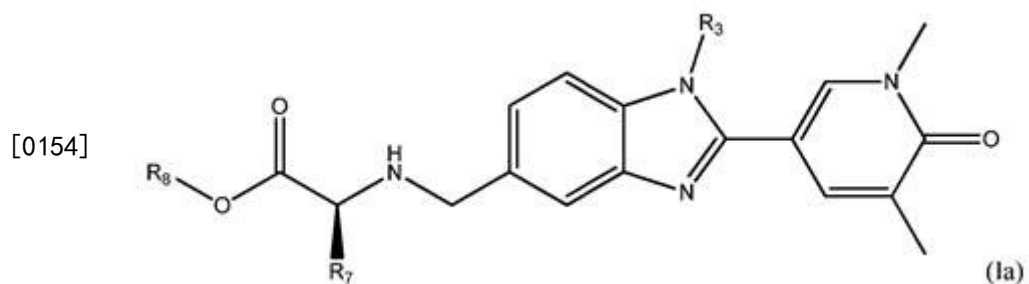
[0149] R₆是环烷基或杂环烷基,其中所述环烷基或杂环烷基可以任选地被一个或两个独立地选自下组的取代基取代:C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤素、-CH₂OH、-COOH和-COCH₃;

[0150] R₇是C₁₋₆烷基、-CH₂OH、-CH₂OCH₃、-(CH₂)₂OCH₃、-CH(CH₃)OH或-C(CH₃)₂OH;

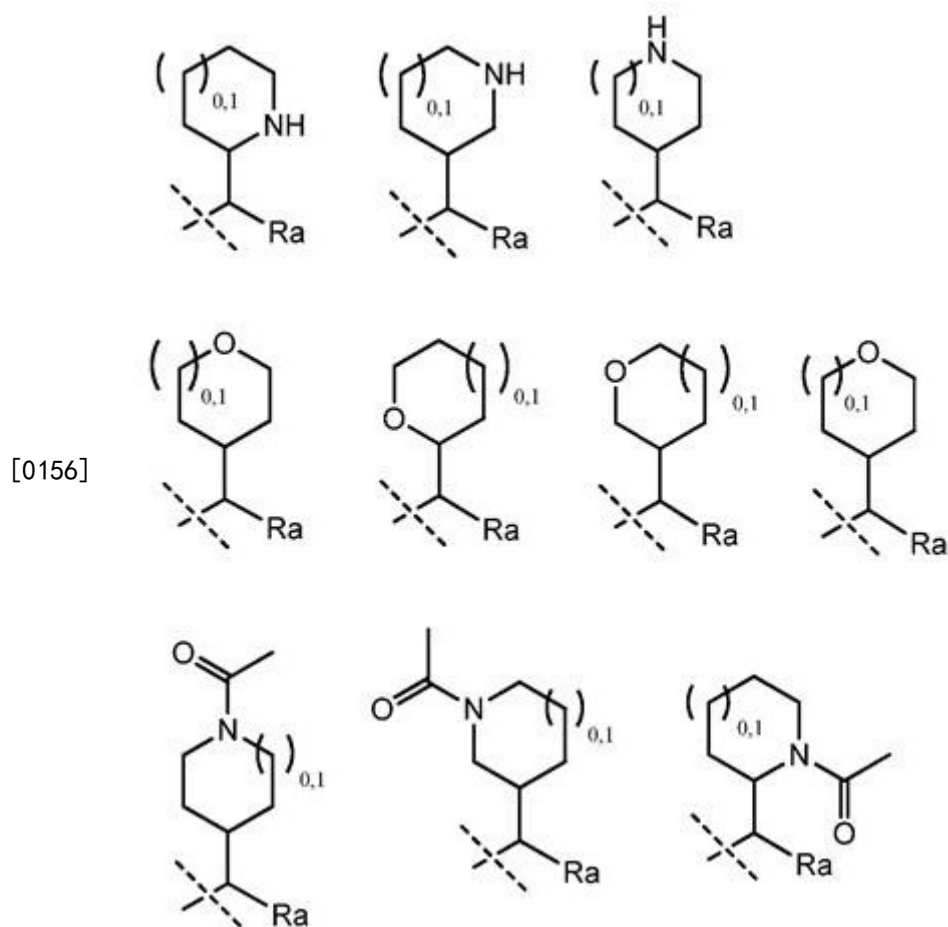
[0151] R_8 是氢、 C_{1-6} 烷基、环烷基或杂环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 C_{1-3} 烷氧基取代;
和

[0152] a 是0、1或2。

[0153] 在另一方面,本发明提供了式 (Ia) 的化合物:



[0155] 其中 R_3 选自:



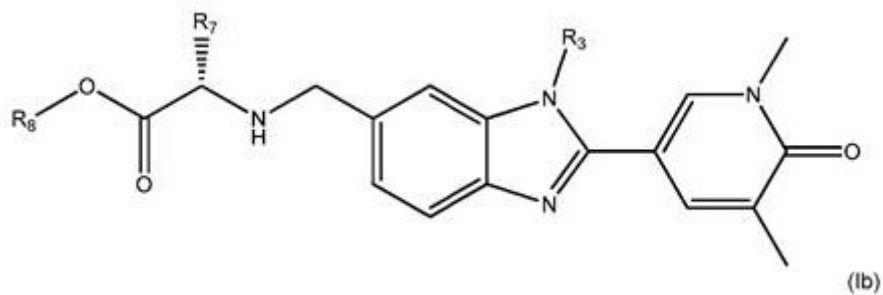
[0157] 其中 R_a 是氢或 C_{1-3} 烷基;

[0158] R_7 是异丙基、仲丁基或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$; 和

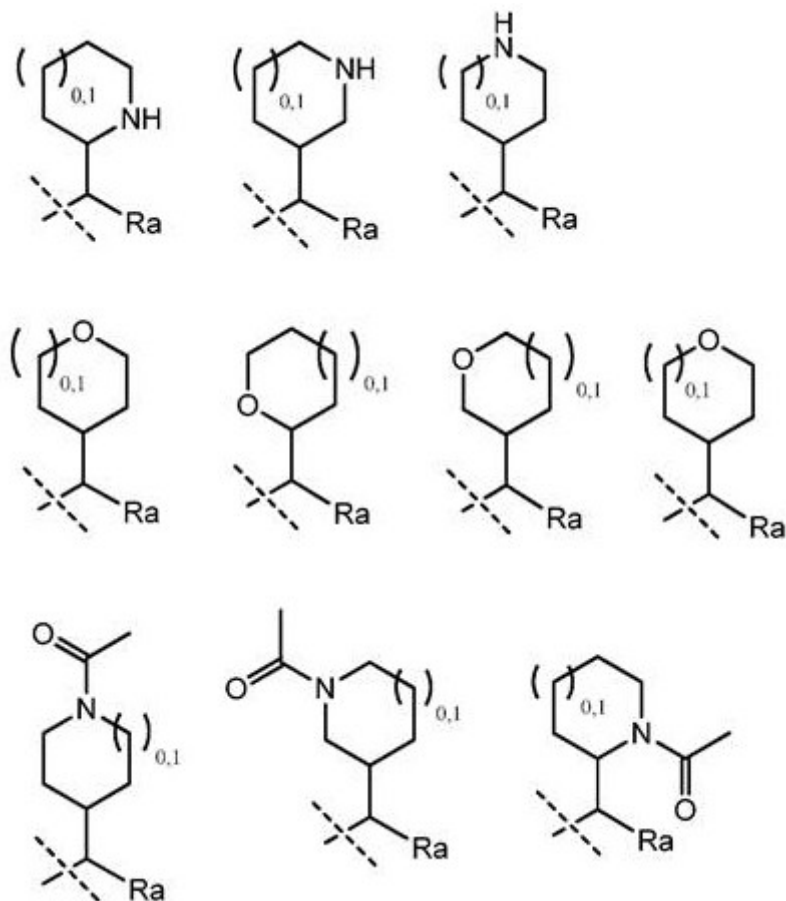
[0159] R_8 是异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、环戊基或 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 。

[0160] 在另一方面,本发明提供了式 (Ib) 的化合物:

[0161]

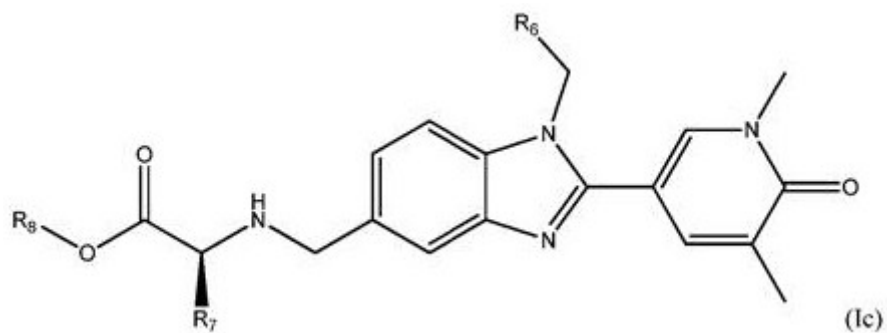
[0162] 其中 R_3 选自:

[0163]

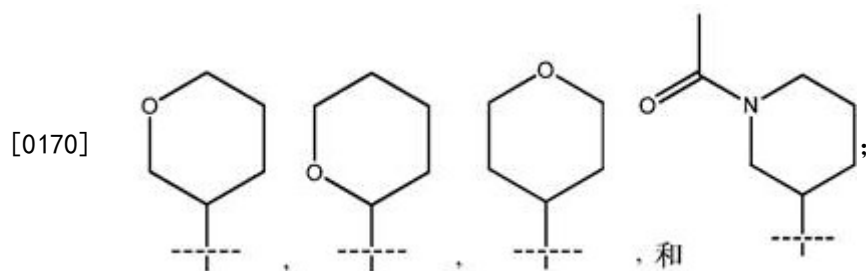
[0164] 其中 R_a 是氢或 C_{1-3} 烷基;[0165] R_7 是异丙基、仲丁基或 $-CH(CH_3)OH$; 和[0166] R_8 是异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、环丁基、环戊基或 $-CH_2OCH_3$ 。

[0167] 在另一方面,本发明提供了式 (Ic) 的化合物:

[0168]



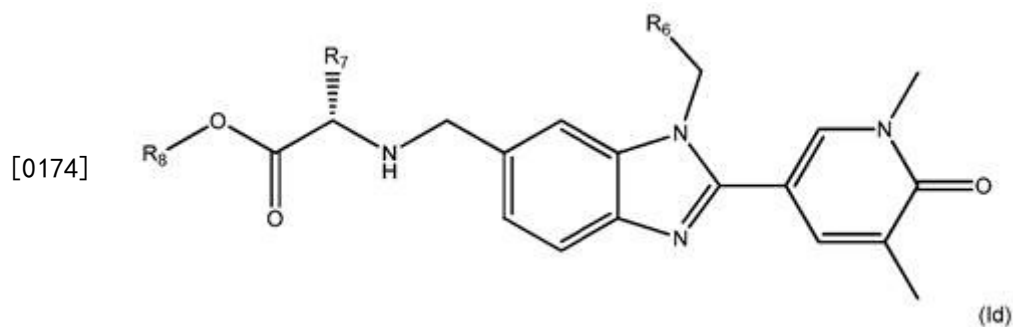
[0169] 其中 R_6 选自:



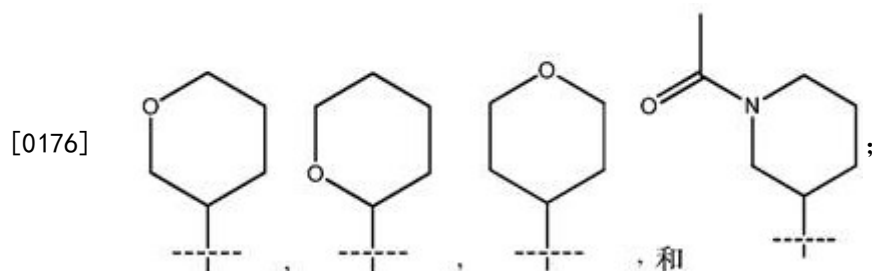
[0171] R_7 是异丙基、仲丁基或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$; 和

[0172] R_8 是氢、 C_{3-6} 烷基或环烷基。

[0173] 在另一方面, 本发明提供了式 (Id) 的化合物:



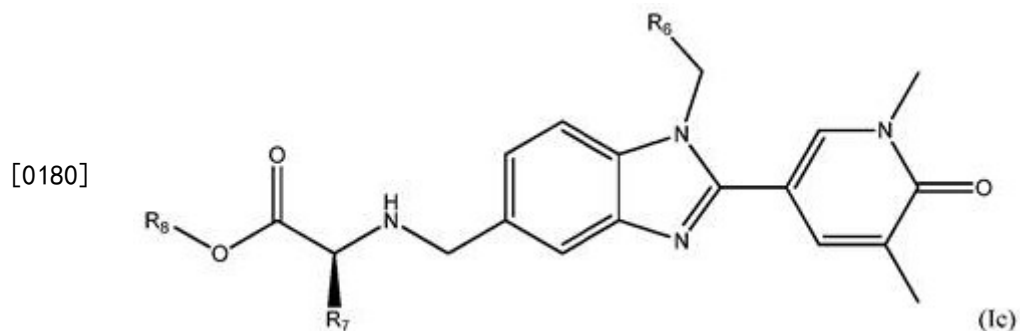
[0175] 其中 R_6 选自:



[0177] R_7 是异丙基、仲丁基或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$; 和

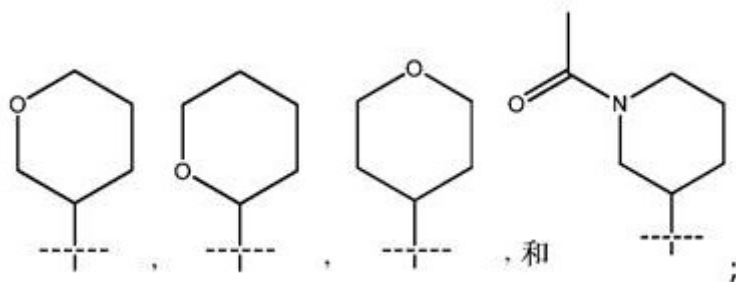
[0178] R_8 是氢、 C_{3-6} 烷基或环烷基。

[0179] 在另一方面, 本发明提供了式 (Ic) 的化合物:



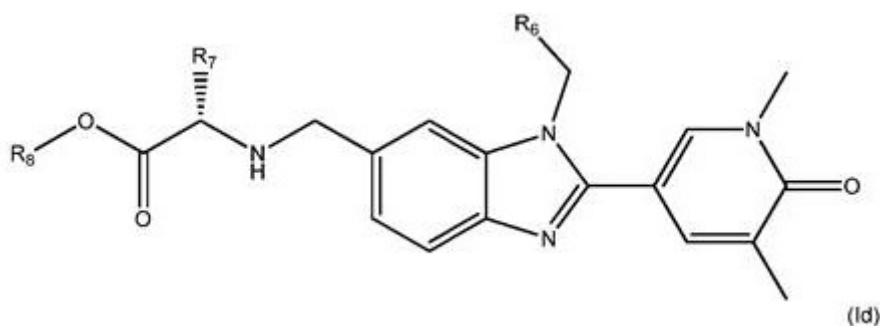
[0181] 其中 R_6 选自:

[0182]

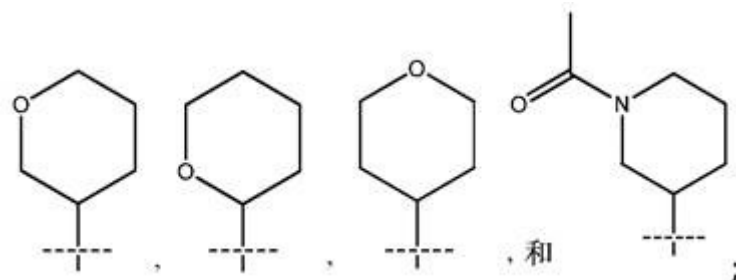
[0183] R₇是异丙基、仲丁基或-CH(CH₃)OH; 和[0184] R₈是异丙基、异丁基或环戊基。

[0185] 在另一方面,本发明提供了式(Id)的化合物:

[0186]

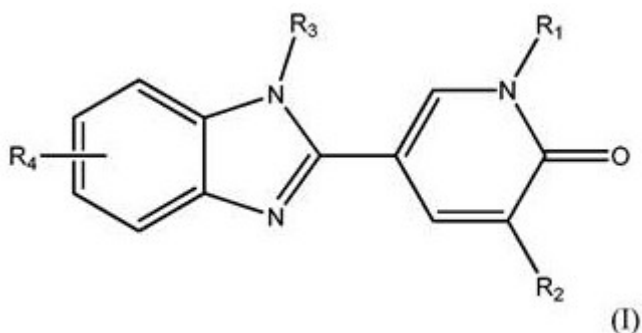
[0187] 其中 R₆ 选自:

[0188]

[0189] R₇是异丙基、仲丁基或-CH(CH₃)OH; 和[0190] R₈是异丙基、异丁基或环戊基。

[0191] 在另一个实施方案中,本发明涉及式(I)的化合物及其盐:

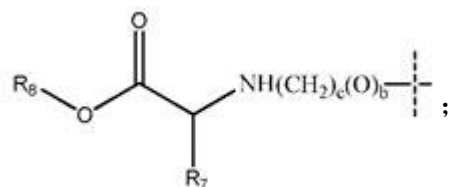
[0192]



[0193] 其中

[0194] R₁和R₂各自独立地是氢或甲基,条件是R₁和R₂中的至少一个是甲基;[0195] R₃是C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、环烷基、杂环烷基或-CHR₅(CH₂)_aR₆;

[0196] R₄ 连接在苯并咪唑的5或6位并代表



[0197] R₅ 是氢、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基或-(CH₂)_dOR₉;

[0198] R₆ 是氢、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-(CH₂)_eOR₁₀、羟基、-NR₁₁R₁₂、卤素、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基,其中所述C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、-(CH₂)_eOR₁₀、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以任选地被一个或两个独立地选自下组的取代基取代:C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、卤素、-CH₂OH、-COOH和-COCH₃;

[0199] R₇ 是氢、C₁₋₆烷基、-(CH₂)_g环烷基、-(CH₂)_h杂环烷基或-CR₁₃R₁₄R₁₅;

[0200] R₈是C₁₋₆烷基、环烷基、杂环烷基或-CHR₁₆R₁₇,其中所述C₁₋₆烷基任选地被C₁₋₃烷氧基取代,并且其中 R₁₆是氢或C₁₋₃烷基且R₁₇是环烷基或杂环烷基;

[0201] R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₄、R₁₅和R₁₈各自独立地是氢或C₁₋₃烷基;

[0202] R₁₃ 是氢、羟基、-CH₂OR₁₈、卤素、-COOH、-CONH₂、1*H*-咪唑-4-基、-SH、-SeH、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、苯基或4-羟基苯基,其中所述C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基可以任选地被卤素或羟基、-NHC(=NH₂)NH₂、-NH₂、-COOH、-CONH₂或-SCH₃取代;

[0203] a是0、1、2或3;

[0204] b是0或1;

[0205] c是1、2或3,条件是当b是1时,c是2或3;

[0206] d和e各自独立地是1或2;和

[0207] g和h各自独立地是0、1或2。

[0208] 式(I)的化合物的具体实例是:

[0209] (2*S*,3*R*)-2-{[(1-{[(3*R*)-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]氨基}-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0210] (2*S*,3*R*)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0211] (2*S*)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基]-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

[0212] (2*S*,3*R*)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3*S*)-噁烷-3-基甲基]-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

[0213] (2*S*,3*R*)-2-{[(1-{[(3*R*)-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]氨基}-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0214] (2*S*,3*R*)-2-{[(1-{[(3*R*)-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]氨基}-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0215] (2*S*,3*R*)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-3-基甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

[0216] (2*S*)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1*H*-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基]丙酸环戊酯;

[0217] (2*S*)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲

基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基]-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0218] (2S,3R)-2-{[(1-{[(3R)-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]氨基}-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0219] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0220] (2S,3R)-2-{[(1-{[(3R)-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]氨基}-3-羟基丁酸环丁酯;

[0221] (2S)-2-{[(1-{[(3R)-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基)甲基]氨基}-3-甲基丁酸丙烷-2-酯;

[0222] (2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基]-3-甲氧基丙酸环戊酯;

[0223] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2,2-二甲基丙酯;

[0224] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0225] (2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基]-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0226] (2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)氨基]丙酸环戊酯;

[0227] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0228] (2S,3R)-2-{[(1-{[(3S)-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]氨基}-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0229] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0230] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0231] (2R,3S)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸环丁酯;

[0232] (2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基]-3-羟基丁酸(3S)-氧杂环戊烷-3-酯;

[0233] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸环戊酯;

[0234] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸(2S)-丁烷-2-酯;

[0235] (2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)氨基]-3-甲氧基丙酸环戊酯;

[0236] (2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)氨基]-3-甲基丁酸(3S)-氧杂环戊烷-3-酯;

- [0237] (2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)氨基]-3-甲基丁酸(2S)-1-甲氧基丙烷-2-酯;
- [0238] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0239] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0240] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0241] (2S,3R)-2-[(1-{[(3S)-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基}-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基)甲基]氨基]-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0242] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0243] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0244] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0245] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0246] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0247] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0248] (2S,3R)-2-([1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0249] (2R,3S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸环丁酯;
- [0250] (2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基]-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0251] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(1R)-1-(噁烷-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0252] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(1R)-1-(噁烷-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0253] (2S,3R)-2-([2-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]乙基)氨基]-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0254] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸2,2-二甲基丙酯;
- [0255] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基]-3-羟基丁酸环戊酯;
- [0256] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲

- 基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0257] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0258] (2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)氨基]-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0259] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-羟基-2-甲基丙酯;
- [0260] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0261] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0262] (2S,3R)-2-[(1-{(3S)-1-乙酰基哌啶-3-基}甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0263] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0264] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0265] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0266] (2S,3R)-2-([1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0267] (2S,3R)-2-([1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸环丁酯;
- [0268] (2S,3R)-2-([1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0269] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸环丁酯;
- [0270] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0271] (2S,3R)-2-[(1-{(3S)-1-乙酰基哌啶-3-基}甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0272] (2S,3R)-2-[(1-{(3S)-1-乙酰基哌啶-3-基}甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸环丁酯;
- [0273] (2S,3R)-2-[(1-{(3S)-1-乙酰基哌啶-3-基}甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0274] (2S)-4-氯-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)丁酸丙烷-2-酯;
- [0275] (2S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-4-甲基戊酸环戊酯;

- [0276] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0277] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸(3S)-氧杂环戊烷-3-酯;
- [0278] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0279] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0280] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2R)-4-甲基吗啉-2-基]甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0281] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸(3S)-氧杂环戊烷-3-酯;
- [0282] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0283] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯;
- [0284] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;
- [0285] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3S)-哌啶-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;
- [0286] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-2-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸(3S)-氧杂环戊烷-3-酯;
- [0287] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸(3S)-氧杂环戊烷-3-酯;
- [0288] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2R)-噁烷-2-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸(3S)-氧杂环戊烷-3-酯;
- [0289] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0290] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[1-(噁烷-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0291] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]乙基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0292] (2S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙烷-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯;
- [0293] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3S)-哌啶-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;
- [0294] (2S)-2-[(2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙烷-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基)乙基)氨基)-3-甲氧基丙酸2-甲基丙酯;
- [0295] (2S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-

1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丙酸环戊酯;

[0296] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0297] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[1-(噁烷-4-基)乙基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0298] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3S)-氧杂环戊烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0299] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3S)-氧杂环戊烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0300] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

[0301] (2S)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

[0302] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-甲氧基丁酸(3S)-氧杂环戊烷-3-酯;

[0303] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙烷-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

[0304] (2S,3R)-3-羟基-2-([2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)丁酸丙烷-2-酯;

[0305] (2S,3S)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸(3S)-氧杂环戊烷-3-酯;

[0306] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙烷-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0307] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙烷-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0308] (2S,3R)-2-[(2-{[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(2S)-1-甲氧基丙烷-2-基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0309] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(氧杂环戊烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0310] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0311] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸环丁酯;

[0312] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0313] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-氧杂环戊烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0314] (2S,3R)-2-([2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(氧杂环戊烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基}甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;和

[0315] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯或其盐。

[0316] 在另一个实施方案中,本发明提供了化合物或其盐,所述化合物选自:

[0317] (2S,3R)-2-({[1-({[3R]-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0318] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0319] (2S)-2-[(2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯];

[0320] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3S)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

[0321] (2S,3R)-2-({[1-({[3R]-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯;

[0322] (2S,3R)-2-({[1-({[3R]-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0323] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-3-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2-甲基丙酯;

[0324] (2S)-2-[(2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基)丙酸环戊酯];

[0325] (2S)-2-[(2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯];

[0326] (2S,3R)-2-({[1-({[3R]-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0327] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0328] (2S,3R)-2-({[1-({[3R]-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸环丁酯;

[0329] (2S)-2-({[1-({[3R]-1-乙酰基哌啶-3-基]甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-甲基丁酸丙烷-2-酯;

[0330] (2S)-2-[(2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯];

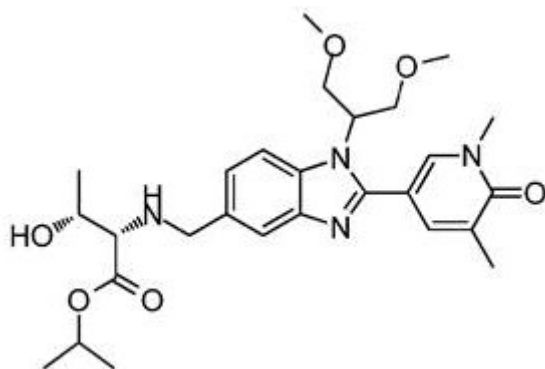
[0331] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸2,2-二甲基丙酯;

[0332] (2S,3R)-2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-[(3R)-噁烷-3-基甲基]-1H-1,3-苯并二唑-5-基]甲基}氨基)-3-羟基丁酸丙烷-2-酯;

[0333] (2S,3R)-2-[(2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-5-基]氧基}乙基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯];

[0334] (2S)-2-[(2-({[2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(噁烷-4-基甲基)-1H-1,3-苯并二唑-6-基]氧基}乙基)氨基)丙酸环戊酯];

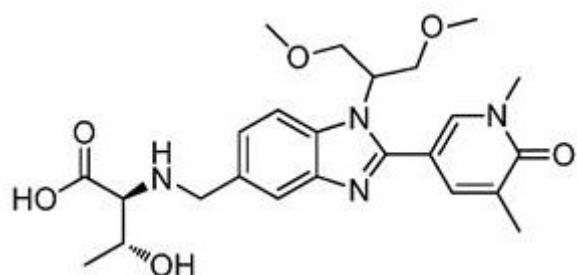
[0348]



[0349] 或其盐。

[0350] 在另一个实施方案中,本发明提供了化合物,其为下式的 (2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸:

[0351]



[0352] 或其盐。

[0353] 在本发明的另一个实施方案中,式(I)的化合物是游离碱的形式。在一个实施方案中,游离碱形式的式(I)的化合物是实施例1至324的化合物中的任一种。

[0354] 式(I)的化合物的盐包括药学上可接受的盐和可以不是药学上可接受的,但可用于制备式(I)的化合物及其药学上可接受的盐的盐。

[0355] 在本发明的一个实施方案中,式(I)的化合物是药学上可接受的盐的形式。在一个实施方案中,实施例1至324中任一项的化合物是药学上可接受的盐的形式。

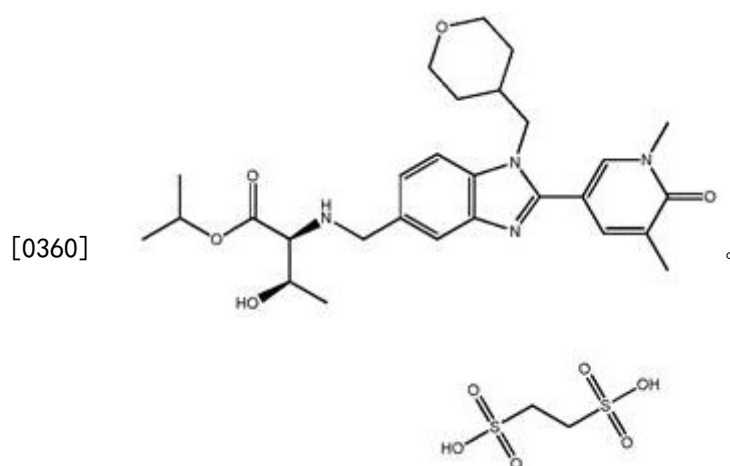
[0356] 式(I)的化合物可以含有酸性或碱性官能团,并且因此,技术人员将理解,可以制备式(I)的化合物的药学上可接受的盐。本发明化合物的药学上可接受的盐可具有例如改进的稳定性、溶解度和/或结晶性,有利于作为药物开发。

[0357] 式(I)的化合物可以含有碱性官能团,并且可以能够通过用合适的酸(无机或有机酸)处理形成药学上可接受的酸加成盐。代表性的药学上可接受的酸加成盐包括盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氨基磺酸盐、磷酸盐、乙酸盐、羟基乙酸盐、苯基乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐、异丁酸盐、戊酸盐、马来酸盐、羟基马来酸盐、丙烯酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、水杨酸盐、对氨基水杨酸盐、乙醇酸盐、乳酸盐、庚酸盐、邻苯二甲酸盐、草酸盐、琥珀酸盐、苯甲酸盐、邻乙酰氧基苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、羟基苯甲酸盐、甲氧基苯甲酸盐、萘甲酸盐、羟基萘甲酸盐、扁桃酸盐、鞣酸盐、甲酸盐、硬脂酸盐、抗坏血酸盐、棕榈酸盐、油酸盐、丙酮酸盐、双羟萘酸盐、丙二酸盐、月桂酸盐、戊二酸盐、谷氨酸盐、丙酸酯十二烷基硫酸盐(estolate)、甲烷磺酸盐(甲磺酸盐)、乙烷磺酸盐(乙磺酸盐)、2-羟基乙烷磺酸盐、苯磺酸盐(benzenesulfonate)(苯磺酸盐)

(besylate))、对氨基苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐 (p-toluenesulfonate) (甲苯磺酸盐 (tosylate)) 和萘-2-磺酸盐。在另一个实施方案中, 药学上可接受的盐是1,2-乙烷二磺酸盐 (乙二磺酸盐) 盐。

[0358] 式 (I) 的化合物可以含有酸性官能团并且合适的药学上可接受的盐包括这种酸性官能团的盐。代表性的盐包括药学上可接受的金属盐, 例如钠、钾、锂、钙、镁、铝和锌盐; 药学上可接受的有机伯、仲和叔胺, 包括脂族胺、芳族胺、脂族二胺和羟基烷基胺如甲胺、乙胺、2-羟基乙胺、二乙胺、TEA、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺和环己胺。

[0359] 在一个实施方案中, 提供了化合物, 其为下式的 (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯的1,2-乙烷二磺酸盐:



[0361] 在一个实施方案中, 提供了 (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯1,2-乙烷二磺酸盐的结晶固态形式。

[0362] 在另一个实施方案中, 提供了 (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯1,2-乙烷二磺酸盐的结晶固态形式, 其特征在于具有在如表1中所示的 2θ 值处的显著的衍射峰的X-射线粉末衍射 (XRPD) 图样。

[0363] 表1: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯的1,2-乙烷二磺酸盐的XRPD峰表

[0364]

位置 / °2θ	d- 间距 [Å]	位置 / °2θ	d- 间距 [Å]
5.4	16.5	24.9	3.6
8.8	10.1	25.1	3.5
9.9	8.9	25.7	3.5
11.0	8.1	25.9	3.4
11.6	7.7	26.4	3.4
13.5	6.6	26.7	3.3
13.8	6.4	26.9	3.3
15.0	5.9	27.5	3.2
15.7	5.6	28.1	3.2
16.0	5.6	28.5	3.1
16.9	5.2	30.2	3.0
18.0	4.9	32.2	2.8
18.4	4.8	32.9	2.7
18.6	4.8	33.2	2.7
19.2	4.6	33.6	2.7
19.4	4.6	34.3	2.6
19.8	4.5	34.8	2.6
20.4	4.3	35.4	2.5
20.9	4.3	35.7	2.5
21.1	4.2	36.4	2.5
21.3	4.2	37.8	2.4
22.0	4.0	38.3	2.4
22.4	4.0	38.7	2.3
22.9	3.9	39.1	2.3
23.4	3.8		

[0365] 在另一个实施方案中,提供了(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯1,2-乙烷二磺酸盐的结晶固态形式,其特征在于具有在5.4、8.8、9.9、11.6、13.8、16.9、18.0、16.6、19.1、19.4、19.8、20.4、20.9、21.3、22.0、22.4、22.9、23.4、24.9和25.1度的2θ值± 0.1° 2 θ实验误差处的显著的衍射峰的X-射线粉末衍射(XRPD)图样。

[0366] 关于合适的盐的综述,参见Berge等人., *J. Pharm. Sci.*, 66:1-19 (1977)。本发明在其范围内包括式(I)的化合物的盐的所有可能的化学计量和非化学计量的形式。

[0367] 可以使用本领域公知的技术形成盐,例如通过从溶液中沉淀,然后过滤,或通过蒸发溶剂形成盐。

[0368] 应当理解,许多有机化合物可以与溶剂(所述化合物在所述溶剂中反应或所述化合物从所述溶剂中沉淀或结晶)形成络合物。这些络合物被称为“溶剂合物”。例如,具有水的络合物被称为“水合物”。可以使用具有高沸点的溶剂和/或具有形成氢键的高倾向的溶剂如水、乙醇、异丙醇和N-甲基吡咯烷酮来形成溶剂合物。用于鉴定溶剂合物的方法包括但不限于NMR和微量分析。式(I)的化合物或其盐可以以溶剂化和非溶剂化的形式存在。

[0369] 某些本发明的化合物可以以互变异构形式存在。应当理解,本发明包括本发明的化合物的所有互变异构体,无论是作为单独的互变异构体还是作为其混合物。

[0370] 本发明的化合物可以是结晶或无定形形式。本发明的化合物最热力学稳定的结晶形式是特别感兴趣的。

[0371] 可以使用许多常规分析技术来表征和区分本发明的化合物的结晶形式,所述技术包括但不限于X-射线粉末衍射(XRPD)、红外光谱(IR)、拉曼光谱、差示扫描量热法(DSC)、热重量分析(TGA)和固态核磁共振(ssNMR)。

[0372] 本发明还包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的所有合适的同位素变体。式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的同位素变体被定义为其中至少一个原子被具有相同原子序数但原子质量不同于在自然界中通常发现的原子质量的原子代替。可掺入本发明的化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,分别例如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。式(I)的化合物或其盐或溶剂合物的某些同位素变体,例如其中掺入放射性同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的那些可用于药物和/或底物组织分布研究。因为其易于制备和可检测性,氚化的即 ^3H 和碳-14即 ^{14}C 同位素是特别优选的。此外,用同位素如氘即 ^2H 取代可以提供由于更大的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求而产生的一些治疗优点并且因此在一些情况下可能是优选的。式(I)的化合物或其药用盐的同位素变体通常可以通过常规程序,例如通过示例性方法或通过下文实施例中描述的制备方法使用合适的试剂的适当的同位素变体来制备。

[0373] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以含有一个或多个不对称中心(也称为手性中心),并且因此可以作为单独的对映异构体、非对映异构体或其它立体异构形式或作为其混合物存在。手性中心如手性碳原子也可以存在于取代基如烷基中。当存在于式(I)的化合物或本文所例示的任何化学结构中的手性中心的立体化学没有指定时,该结构旨在包括所有单独的立体异构体及其所有混合物。因此,可以使用作为外消旋混合物、对映异构体富集的混合物或作为对映体纯的单独的立体异构体的含有一个或多个手性中心的式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。

[0374] 含有一个或多个不对称中心的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的单个立体异构体可以通过本领域技术人员已知的方法来拆分。例如,可以(1)通过形成非对映异构体盐、络合物或其它衍生物;(2)通过与立体异构体特异性试剂的选择性反应,例如通过酶促氧化或还原;或(3)通过在手性环境中,例如在手性载体如具有结合的手性配体的二氧化硅上或在手性溶剂的存在下的气相-液相或液相色谱法来进行这种拆分。本领域技术人员将理解,当通过上述分离程序之一将期望的立体异构体转化为另一化学实体时,需要另一步骤来释放期望的形式。可替代地,通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种,可以合成具体的立体异构体。

[0375] 本文所述的某些本发明的化合物具有促进化合物渗透穿过细胞壁的 α 氨基酸酯。当在细胞内部时,该酯被细胞内羧酸酯酶水解以释放母体酸。由于其电荷,母体酸具有降低的渗透性并因此保留在细胞内,在此其变得更浓缩,导致效力和作用持续时间的增加。即使包含 α 氨基酸酯的本发明的化合物被细胞内酯酶转化成其对应的羧酸,酯及其对应的酸二者都作为BET家族的含有溴结构域的蛋白质的抑制剂起作用。在一个实施方案中,本发明的化合物能够抑制四种已知的BET家族的含有溴结构域的蛋白质(例如BRD2、BRD3、BRD4和

BRDt)中的一种或多种与例如乙酰化的赖氨酸残基的结合。在另一个实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐能够抑制BRD4与其同源乙酰化的赖氨酸残基的结合。本发明的化合物可以比已知的BET抑制剂具有改进的特征,例如,某些化合物可具有一种或多种以下性质:

[0376] (i) 有效的BET抑制活性;

[0377] (ii) 相对于BET家族的蛋白质以外的其它已知的含有溴结构域的蛋白质的选择性;

[0378] (iii) 相对于其它BET家族成员的对特定BET家族成员的选择性;

[0379] (iv) 对于任何给定的BET家庭成员,针对一种结合结构域的选择性(即,对BD1的选择性超过BD2或反之亦然);

[0380] (v) 改善的可开发性(例如期望的溶解度特征、药代动力学和药效学);或

[0381] (vi) 降低的副作用特征。

[0382] 此外,本发明的某些化合物可以抑制在BET家族的蛋白质之外的其它已知的含有溴结构域的蛋白质,例如与锌指结构域相邻的溴结构域蛋白质2A(BAZ2A)。

[0383] 本发明的化合物包含连接在苯并咪唑核心的5-或6-位处的 R_4 取代基,其表示 α 氨基酸酯基团并且也捕获对应的羧酸。 R_4 的 α 氨基酸酯的特定结构确保了该酯被含有羧酸酯酶hCE-1的细胞水解,并且不被含有其它羧酸酯酶(例如hCE-2和hCE-3)而不是hCE-1的细胞水解。该性质使得本发明化合物能够选择性的靶向表达hCE-1的细胞,例如巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞。

[0384] 羧酸酯酶hCE-2和hCE-3具有普遍存在的表达模式,而hCE-1在肝、肺和骨髓中高度表达,但重要的是仅在某些类型的细胞,例如单核细胞、巨噬细胞和树突状细胞中发现。

[0385] α 氨基酸酯基团的结构,特别是在位置 R_7 和 R_8 处的取代模式可以决定化合物在含有hCE-1的细胞内的水解速率,并且所需的水解速率可能因所选择的施用途径而不同。

[0386] hCE-1存在于肝细胞中,并且因此,对于口服施用的化合物,需要具有较慢水解速率的酯基,以确保在首过代谢后有足够量的化合物进入血流。

[0387] 在本发明的一个实施方案中,对于口服施用的化合物,如果 R_7 表示环烷基、杂环烷基或 $-CR_{13}R_{14}R_{15}$,其中 R_{13} 是氢、羟基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2C_{1-3}$ 烷基、卤素、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基,其中所述 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基可以任选地被卤素或羟基取代;和 R_{14} 和 R_{15} 独立地是氢或 C_{1-3} 烷基,条件是 R_{13} 、 R_{14} 和 R_{15} 中的至少两个不是氢,则可以获得合乎需要的水解速率。在另一个实施方案中, R_7 表示异丙基、 $-CH(CH_3)OH$ 、仲丁基、叔丁基、叔戊基、仲戊基、3-戊基或环烷基。类似地, R_8 可以代表 $-CHR_{16}R_{17}$,其中 R_{16} 是 C_{1-3} 烷基且 R_{17} 是 C_{1-6} 烷基、环烷基、杂环烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 C_{1-3} 烷氧基取代或 R_{16} 和 R_{17} 与它们所连接的碳原子一起形成环烷基或杂环烷基。在另一个实施方案中, R_8 表示异丙基、仲丁基、仲戊基、3-戊基或环烷基。

[0388] 在一个实施方案中,本发明还包括包含 α 氨基酸酯的示例性共价缀合物(即包含 α 氨基酸酯的实施例1至324的共价缀合物)的各个对应的酸。

[0389] 用途的描述

[0390] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐是BET抑制剂并且因此可在以下方面具有治疗用途:治疗与全身或组织炎症、对感染或缺氧的炎症反应、细胞活化和增殖、脂质代谢、纤维化有关的各种疾病或病况,以及预防和治疗病毒感染。

[0391] BET抑制剂可用于治疗多种急性或慢性自身免疫和或炎性病况,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、系统性红斑狼疮、动脉型肺动脉高压(PAH)、多发性硬化、炎性肠病(克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气道疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮炎(包括特应性皮炎)、秃头症、白癜风、大疱性皮肤病、肾炎、血管炎、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、阿尔茨海默病、抑郁症、舍格伦综合征(Sjögren's syndrome)、涎腺炎、视网膜中央静脉阻塞、视网膜分支静脉阻塞、欧文-加斯综合征(Irvine-Gass syndrome;白内障后和手术后)、色素性视网膜炎、扁平部睫状体炎、鸟枪弹丸样视网膜脉络膜病变、视网膜前膜、囊性黄斑水肿、旁中心凹毛细血管扩张(parafoveal telangiectasis)、牵引性黄斑病、玻璃体黄斑牵引综合征、视网膜脱落、视神经视网膜炎、特发性黄斑水肿、视网膜炎、干眼症(干燥性角膜结膜炎)、春季角膜结膜炎、特应性角膜结膜炎、葡萄膜炎(诸如前葡萄膜炎、全葡萄膜炎、后葡萄膜炎、葡萄膜炎相关的黄斑水肿)、巩膜炎、糖尿病性视网膜病变、糖尿病黄斑水肿、年龄相关性黄斑营养不良、肝炎、胰腺炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、阿狄森氏病(Addison's disease)、下垂体炎、甲状腺炎、I型糖尿病、巨细胞动脉炎、肾炎(包括狼疮肾炎)、涉及器官的血管炎(诸如肾小球性肾炎)、血管炎(包括巨细胞动脉炎)、韦格纳氏肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、结节性多动脉炎、白塞氏病(Behcet's disease)、川崎病(Kawasaki disease)、高安氏动脉炎(Takayasu's Arteritis)、坏疽性脓皮病、涉及器官的血管炎和急性移植器官排斥。将BET抑制剂用于治疗类风湿性关节炎是特别感兴趣的。

[0392] 在一个实施方案中,急性或慢性自身免疫或炎性病况是经由调节APO-A1的脂质代谢病症,诸如高胆固醇血症、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病。

[0393] 在另一个实施方案中,急性或慢性自身免疫或炎性病况是呼吸病症,诸如哮喘或慢性阻塞性气道疾病。

[0394] 在另一个实施方案中,急性或慢性自身免疫或炎性病况是全身性炎性病症,诸如类风湿性关节炎、骨关节炎、急性痛风、牛皮癣、系统性红斑狼疮、多发性硬化或炎性肠病(克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)。

[0395] 在另一个实施方案中,急性或慢性自身免疫或炎性病况是多发性硬化。

[0396] 在另一个实施方案中,急性或慢性自身免疫或炎性病况是I型糖尿病。

[0397] BET抑制剂可用于治疗涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素感染的炎性反应的疾病或病况,诸如败血症、急性败血症、脓毒症综合征、感染性休克、内毒素血症、全身炎症反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征、毒性休克综合征、急性肺损伤、ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、急性肾衰竭、暴发型肝炎、烧伤、急性胰腺炎、手术后综合征、肉状瘤病、赫克斯海默反应、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾和与病毒感染(诸如流感、带状疱疹、单纯疱疹和冠状病毒)相关的SIRS。在一个实施方案中,涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素感染的炎性反应的疾病或病况是急性败血症。

[0398] BET抑制剂可用于治疗与缺血再灌注损伤相关的病况,诸如心肌梗塞、脑血管缺血(中风)、急性冠状动脉综合征、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植、心肺转流术(cardio-pulmonary bypass procedures)、肺、肾、肝、胃肠或周肢栓塞。

[0399] BET抑制剂可用于治疗纤维化病况,诸如特发性肺纤维化、肾纤维化、手术后狭窄、瘢痕瘤形成、硬皮病(包括硬斑病)、心肌纤维化和囊性纤维化。

[0400] BET抑制剂可用于治疗病毒感染,诸如单纯疱疹感染和再活化、唇疱疹、带状疱疹(herpes zoster)感染和再活化、水痘、带状疱疹(shingles)、人类乳头状瘤病毒(HPV)、人类免疫缺陷病毒(HIV)、宫颈肿瘤、腺病毒感染(包括急性呼吸疾病)、痘病毒感染如牛痘和天花以及非洲猪瘟病毒。在一个实施方案中,病毒感染是皮肤或宫颈上皮的HPV感染。在另一个实施方案中,病毒感染是潜伏HIV感染。

[0401] BET抑制剂可用于治疗癌症,包括血液肿瘤(诸如白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤),上皮肿瘤(包括肺癌、乳腺癌和结肠癌),中线癌,间质、肝、肾和神经肿瘤。

[0402] BET抑制剂可用于治疗一种或多种选自以下的癌症:脑癌(神经胶质瘤)、胶质母细胞瘤、Bannayan-Zonana综合征、考登病(Cowden disease)、Lhermitte-Duclos病、乳腺癌、炎性乳腺癌、结肠直肠癌、肾母细胞瘤(Wilm's tumor)、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、横纹肌肉瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、结肠癌、头颈癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、鳞状细胞癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤癌、骨肉瘤、骨巨细胞瘤、甲状腺癌、成淋巴细胞性T细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、急性成淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性中性粒细胞性白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、浆细胞瘤、免疫母细胞性大细胞白血病、套细胞白血病、多发性骨髓瘤、巨核母细胞性白血病、急性巨核细胞性白血病、前髓细胞性白血病、混合谱系白血病、红白血病、恶性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)、非霍奇金氏淋巴瘤、成淋巴细胞性T细胞淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、滤泡性淋巴瘤、成神经细胞瘤、膀胱癌、泌尿道上皮癌、外阴癌、宫颈癌、子宫内膜癌、肾癌、间皮瘤、食道癌、唾液腺癌、肝细胞癌、胃癌、鼻咽癌、颊癌、口癌、GIST(胃肠道间质瘤)、NUT-中线癌和睾丸癌。

[0403] 在一个实施方案中,癌症为白血病,例如选自急性单核细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病和混合谱系白血病(MLL)的白血病。在另一个实施方案中,癌症为NUT-中线癌。在另一个实施方案中,癌症为多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,癌症为肺癌,诸如小细胞肺癌(SCLC)。在另一个实施方案中,癌症为成神经细胞瘤。在另一个实施方案中,癌症为伯基特氏淋巴瘤。在另一个实施方案中,癌症为子宫颈癌。在另一个实施方案中,癌症为食道癌。在另一个实施方案中,癌症为卵巢癌。在另一个实施方案中,癌症为乳腺癌。在另一个实施方案中,癌症为结肠直肠癌。

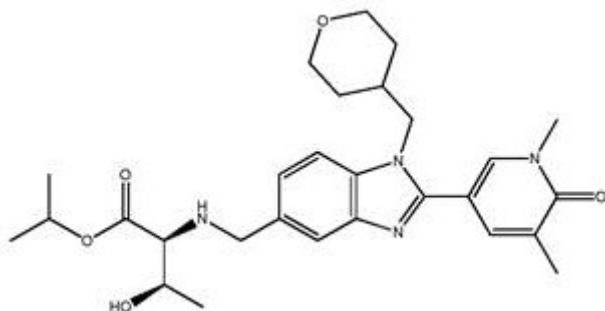
[0404] 在一个实施方案中,BET抑制剂所适应的疾病或病况选自与全身炎症反应综合征相关的疾病,例如败血症、烧伤、胰腺炎、严重创伤、出血和缺血。在该实施方案中,将在诊断点施用BET抑制剂以降低SIRS、休克发作、多器官功能障碍综合征(其包括急性肺损伤、ARDS、急性肾、肝、心脏或胃肠道损伤的发作和死亡)的发生率。在另一个实施方案中,BET抑制剂将在与败血症、出血、广泛的组织损伤、SIRS或MODS(多器官功能障碍综合征)的高风险相关的手术或其它程序之前施用。在一个具体实施方案中,BET抑制剂所适应的疾病或病况是败血症、脓毒症综合征、感染性休克和内毒素血症。在另一个实施方案中,BET抑制剂适用于治疗急性或慢性胰腺炎。在另一个实施方案中,BET抑制剂适用于治疗烧伤。

[0405] 在另一方面,本发明还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0406] 在另一方面,本发明提供了下式的(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟

基丁酸异丙酯:

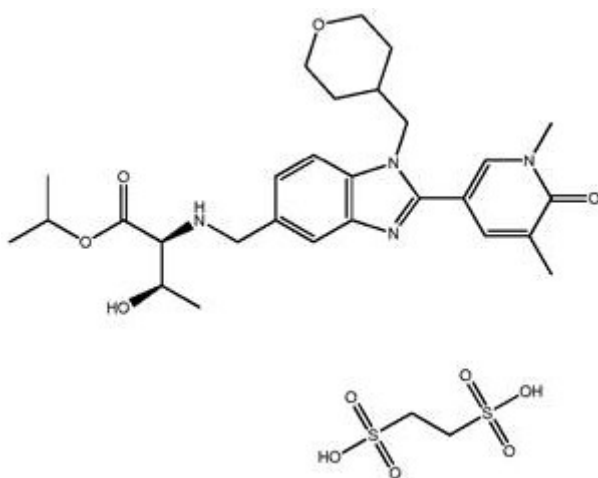
[0407]



[0408] 或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0409] 在另一方面,本发明提供了下式的 (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基基丁酸异丙酯的1,2-乙烷二磺酸盐:

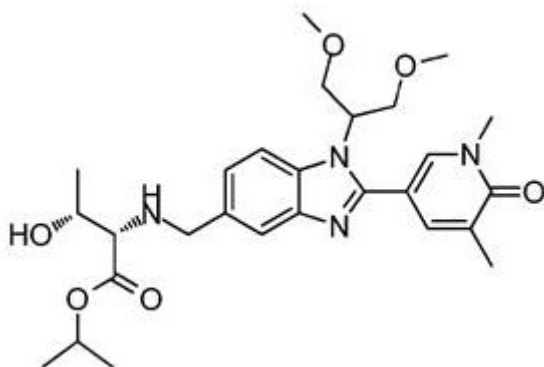
[0410]



[0411] ,其用于治疗。

[0412] 在另一方面,本发明提供了下式的 (2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基基丁酸异丙酯:

[0413]



[0414] 或其药学上可接受的盐,其用于治疗。

[0415] 在另一方面,本发明提供了式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗溴结构域抑制剂,特别是BET抑制剂所适用的疾病或病况,包括每种和所有的上面列出的适应症。

[0416] 在另一方面,本发明还提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗自身免疫性和炎性疾病和癌症。

[0417] 在另一方面,本发明提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐,其用于治疗类风湿性关节炎。

[0418] 在另一方面,本发明涉及治疗自身免疫性或炎性疾病或癌症的方法,其包括向有需要的对象施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0419] 在另一方面,本发明涉及治疗类风湿性关节炎的方法,其包括向有需要的对象施用治疗有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0420] 在另一方面,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗自身免疫性或炎性疾病或癌症的药物中的用途。

[0421] 在另一方面,本发明涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗类风湿性关节炎的药物中的用途。

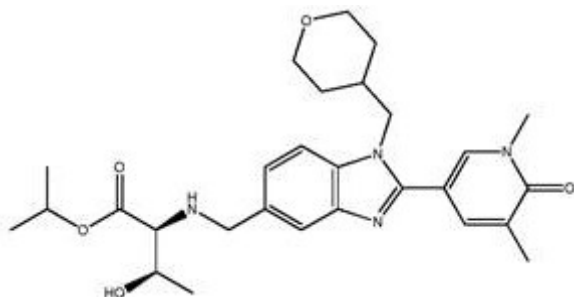
[0422] 药物组合物/施用途径/剂量

[0423] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可以作为原料化学品施用,尽管其用于治疗是可能的,但通常将活性成分作为药物组合物呈现。

[0424] 在另一方面,提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂的药物组合物。在另一方面,提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0425] 在另一方面,提供了药物组合物,其包含下式的(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯:

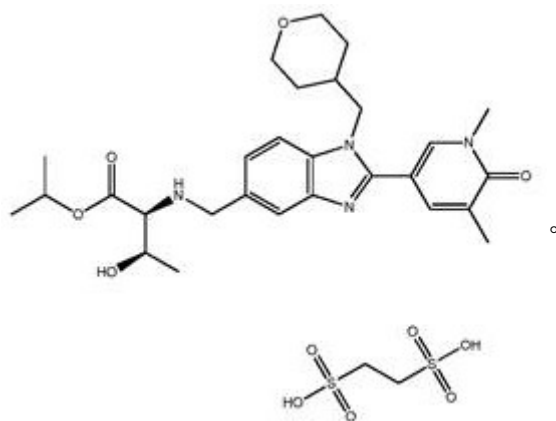
[0426]



[0427] 或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

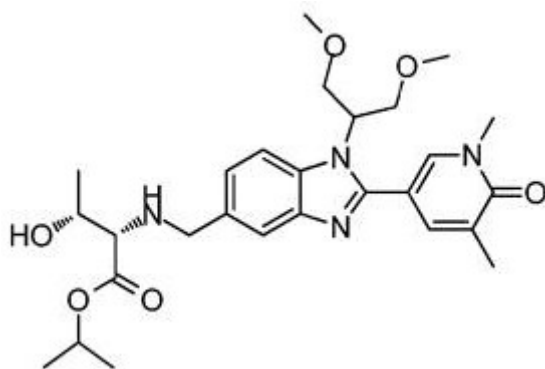
[0428] 在另一方面,提供了药物组合物,其包含下式的(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯的1,2-乙烷二磺酸盐:

[0429]



[0430] 在另一方面,提供了药物组合物,其包含下式的(2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯:

[0431]



[0432] 或其药学上可接受的盐和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0433] 赋形剂必须是药学上可接受的并且与组合物的其它成分相容。根据本发明的另一方面,还提供了制备药物组合物的方法,包括将式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的赋形剂混合。药物组合物可用于治疗本文所述的任何疾病。

[0434] 由于式(I)的化合物旨在用于药物组合物中,容易理解,它们各自优选以基本上纯的形式提供,例如至少85%纯,尤其是至少98%纯(按重量计算的重量%)。

[0435] 药物组合物可以以每单位剂量含有预定量的活性成分的单位剂量形式呈现。优选的单位剂量组合物是含有活性成分的日剂量或亚剂量或其适当的的部分的那些。因此,这样的单位剂量可以每天多于一次地施用。

[0436] 药物组合物可适于通过任何适当的途径,例如通过口服(包括含服或舌下)、直肠、吸入、鼻内、局部(包括含服、舌下或透皮)、眼部(包括局部、眼内、结膜下、巩膜上、眼球筋膜囊下(sub-Tenon))、阴道或肠胃外(包括皮下、肌内、静脉内或真皮内)途径施用。这样的组合物可以通过药学领域已知的任何方法,例如通过使活性成分与赋形剂(一种或多种)混合制备。

[0437] 一方面,药物组合物适于口服施用。

[0438] 在另一方面,本发明的化合物可以以促进细胞内递送所述化合物的方式配制。

[0439] 适于口服施用的药物组合物可以作为离散单位例如片剂或胶囊剂;粉末或颗粒;在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;可食用泡沫或whips;或水包油液体乳剂或油包水

液体乳剂呈现。

[0440] 适于掺入片剂或胶囊的粉末可以通过将化合物减小至合适的细小尺寸(例如通过微粉化)并与类似制备的药物赋形剂如可食用碳水化合物例如淀粉或甘露糖醇混合来制备。也可以存在例如调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0441] 胶囊可以通过如上所述制备粉末混合物并填充形成的明胶壳来制备。在填充操作之前,可以向粉末混合物中加入助流剂和润滑剂,例如胶体二氧化硅、滑石、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇。还可以加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以改善胶囊摄入时药物的可利用性。

[0442] 此外,当期望或需要时,还可以将合适的粘合剂、助流剂、润滑剂、甜味剂、香料、崩解剂和着色剂掺入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯胶、黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。用于这些剂型中的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。例如通过制备粉末混合物,造粒或重压,加入润滑剂和崩解剂并压制成片剂来配制片剂。通过将适当地粉碎的化合物与如上所述的稀释剂或基质混合,并任选地与粘合剂如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶或聚乙烯吡咯烷酮,溶解阻滞剂如石蜡,再吸收促进剂如季盐和/或吸收剂如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合,制备粉末混合物。粉末混合物可以通过用粘合剂如糖浆、淀粉糊、阿拉伯胶浆(acacia mucilage)或纤维素或聚合物材料的溶液润湿并强制通过筛网而造粒。作为造粒的替代方案,可以将粉末混合物运行通过压片机,并且结果是不完全形成的块破碎成颗粒。可以通过加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石或矿物油的手段来润滑颗粒,以防止粘附到片剂成型模具上。然后将润滑的混合物压成片剂。式(I)的化合物及其药学上可接受的盐也可以与自由流动的惰性赋形剂组合并直接压制成片剂,而不经造粒或压块步骤。可以提供透明或不透明的保护性包衣,其由虫胶的密封包衣、糖或聚合物材料的包衣和蜡的抛光包衣组成。染料可以添加到这些包衣中以区分不同的单位剂量。

[0443] 口服液体如溶液、糖浆和酏剂可以以剂量单位形式制备,使得给定量含有预定量的化合物。糖浆可以通过将化合物溶解在适当调味的水溶液中制备,而酏剂通过使用无毒的含醇媒介物制备。可以通过将化合物分散在无毒的媒介物中来配制悬浮液。还可以加入增溶剂和乳化剂如乙氧基化异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇醚、防腐剂、风味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人造甜味剂等。

[0444] 用于口服施用的组合物可以设计成提供改良的释放特性,以便维持或以其它方式控制治疗活性剂的释放。

[0445] 适当时,用于口服施用的剂量单位组合物可以微胶囊化。可以将组合物制备成延长或维持释放,例如通过将微粒材料涂覆或包埋在聚合物、蜡等中。

[0446] 用于鼻或吸入施用的药物组合物可以方便地配制成气雾剂、溶液、悬浮液、凝胶或干粉。

[0447] 对于适合于和/或适应于吸入施用的药物组合物,优选式(I)的化合物或其药学上可接受的盐为粒径减小的形式,例如,通过微粉化获得。尺寸减小的(例如微粉化的)化合物或盐的优选粒径由约0.5至约10微米的D50值(例如使用激光衍射测量的)定义。

[0448] 对于适合于和/或适应于吸入施用的药物组合物,药物组合物可以是干粉组合物

或气雾剂制剂,其包含活性物质在药学上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或细悬浮液。干粉组合物可以包含粉末基质如乳糖、葡萄糖、海藻糖、甘露糖醇或淀粉,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(优选为粒径减小的形式,例如呈微粉化的形式),以及任选的性能改良剂例如L-亮氨酸或另一种氨基酸和/或硬脂酸的金属盐如硬脂酸镁或硬脂酸钙。优选地,干粉可吸入组合物包含乳糖的干粉混合物例如乳糖一水合物和式(I)的化合物或其盐。

[0449] 在一个实施方案中,可以将适合于吸入施用的干粉组合物装入多个密封剂量容器中,所述容器提供在装在合适的吸入装置内的药物包装上。如本领域已知的那样,容器可以是可破裂的、可剥离的或以其它方式可开启的(每次一个地)并且干粉组合物的剂量在吸入装置的吸口上通过吸入施用。药物包装可以采取多种不同的形式,例如盘形或细长带。代表性的吸入装置是由GlaxoSmithKline销售的DISKHALER™吸入器装置、DISKUS™吸入装置和ELLIPTA™吸入装置。DISKUS™吸入装置例如描述于GB 2242134A中,并且ELLIPTA™吸入装置例如描述于W0 03/061743 A1 W0 2007/012871 A1和/或W02007/068896中。

[0450] 适于肠胃外施用的药物组合物包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使组合物与预期接受者的血液等渗的溶质;以及可以包括助悬剂和增稠剂的水性和非水性无菌悬浮液。组合物可以呈现于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶中,并且可以储存在在临用前仅需要加入无菌液体载体例如注射用水的冷冻干燥(冻干)条件下。即用注射溶液和悬浮液可以由无菌粉末、颗粒剂和片剂制备。

[0451] 适于局部施用的药物组合物可以配制成软膏剂、乳膏剂、悬浮液、乳液、洗剂、粉末、溶液、糊剂、凝胶、泡沫、喷雾剂、气雾剂或油。这样的药物组合物可以包括常规的添加剂,其包括但不限于防腐剂、辅助药物渗透的溶剂、共溶剂、润肤剂、推进剂、粘度调节剂(胶凝剂)、表面活性剂和载体。在一个实施方案中,提供了适于局部施用的药物组合物,其按组合物的重量计包含0.01-10%,或0.01-1%的式(I)-(XVI)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0452] 对于眼睛或其他外部组织(例如口腔和皮肤)的治疗,组合物优选作为局部软膏剂、乳膏剂、凝胶剂、喷雾剂或泡沫剂施用。当配制成软膏剂时,活性成分可以与石蜡或水混溶性软膏基质一起使用。可替代地,活性成分可以用水包油乳膏剂基质或油包水基质配制在乳膏剂中。适于局部施用于眼睛的药物组合物包括滴眼剂,其中活性成分溶解或悬浮在合适的载体,特别是水性溶剂中。

[0453] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的治疗有效量将取决于多种因素,包括例如对象的年龄和体重、需要治疗的精确病况及其严重程度、制剂性质和施用途径,并将最终由主治医师或兽医决定。在药物组合物中,用于口服施用的各剂量单位优选含有0.01至1000mg、更优选0.5至100mg的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐(其被作为游离碱计算)。

[0454] 式(I)的化合物及其药学上可接受的盐可单独采用或与其他治疗剂组合采用。根据本发明的组合法由此包括施用至少一种式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和使用至少一种其它治疗活性剂。式(I)的化合物或其药学上可接受的盐和其它治疗活性剂可在单一药物组合物中一起或分开施用,并且在分开施用时,这可同时或以任何顺序依次进行。

[0455] 在另一方面,提供了包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种

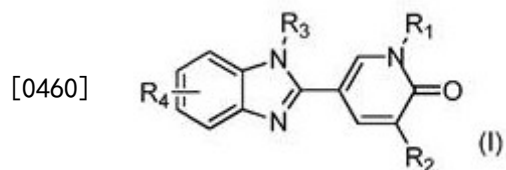
其它治疗活性剂和任选的一种或多种药学上可接受的赋形剂的组合产品。

[0456] 本领域技术人员应清楚,当适当时,其它治疗成分可以以盐的形式(例如作为碱金属或胺盐或作为酸加成盐)或作为溶剂合物(例如水合物)使用,以优化治疗成分的活性和/或稳定性和/或物理特征(诸如溶解度)。还应清楚,当适当时,治疗成分可以以光学纯形式使用。

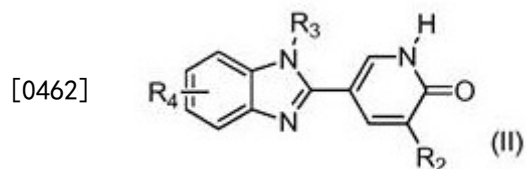
[0457] 以上所提及的组合可便利地呈现为用于以药物组合物的形式使用且因此呈现为包含如上文定义的组合连同药学上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0458] 一般合成路线

[0459] 式(I)的化合物及其盐可以通过构成本发明的其它方面的下文描述的方法制备。

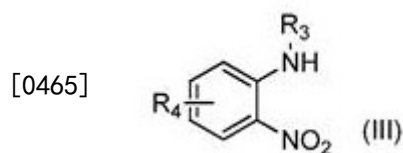


[0461] 因此,提供了制备式(I)的化合物的方法,该方法包括式(II)的化合物的烷基化:

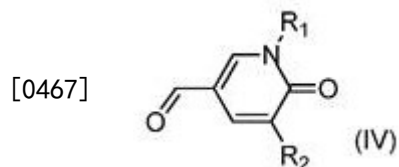


[0463] 其中 R_2 、 R_3 和 R_4 如上文针对式(I)的化合物所定义。例如,可以将式(II)的化合物溶解在溶剂如N,N-二甲基甲酰胺中,然后在烷基卤化物的存在下用合适的碱处理并在合适的温度下加热适当的时间,纯化后得到式(I)的化合物,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上文针对式(I)的化合物所定义。

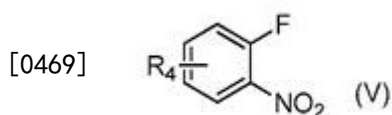
[0464] 提供了制备式(I)的化合物的方法,该方法包括式(III)的化合物的环化:



[0466] 其中 R_3 和 R_4 如上文针对式(I)的化合物所定义。例如,可以将式(III)的化合物溶解在溶剂混合物如乙醇/水中,然后在连二亚硫酸钠的存在下用合适的式(IV)的醛处理并在合适的温度下加热适当的时间,纯化后得到式(I)的化合物。上面提及的醛是通式(IV),其中 R_1 和 R_2 如针对式(I)的化合物所定义。

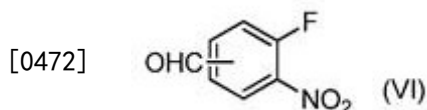


[0468] 提供了制备式(III)的化合物的方法,该方法包括式(V)的化合物的亲核官能化:



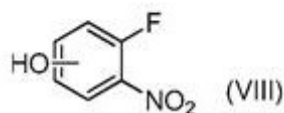
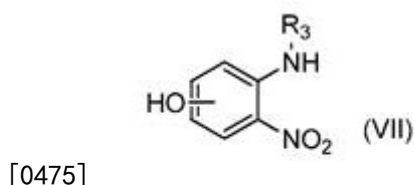
[0470] 其中 R₄如上文针对式 (I) 的化合物所定义。例如,可以将式 (V) 的化合物溶解在溶剂如四氢呋喃中,然后在合适的碱如三乙胺的存在下,用含有上文针对式 (I) 的化合物所定义的R₃的合适的胺处理。然后将混合物在合适的温度下加热适当的时间,纯化后得到式 (III) 的化合物。

[0471] 提供了制备式 (V) 的化合物的方法,该方法包括式 (VI) 的化合物的还原胺化:

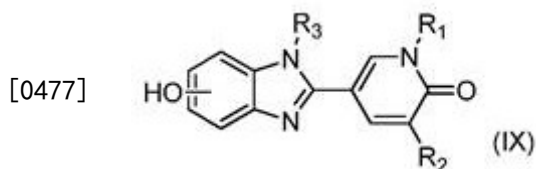


[0473] 其中将 (VI) 溶解在合适的溶剂如二氯甲烷中,向其中加入适当官能化的胺和添加剂如乙酸。在加入还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠之前,将混合物在合适的温度下搅拌特定时间。将混合物搅拌适当的时间,纯化后得到式 (V) 的化合物,其中R₄如上文针对式 (I) 的化合物所定义。

[0474] 提供了制备式 (VII) 的化合物的方法,该方法包括式 (VIII) 的化合物的官能化:

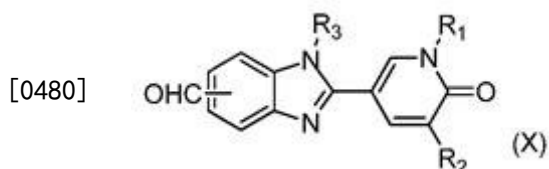


[0476] 其中可以将式 (VIII) 的化合物溶解在溶剂如二噁烷中,然后在合适的碱如三乙胺的存在下,用含有上文针对式 (I) 的化合物所定义的R₃的合适的胺处理。然后将混合物在合适的温度下加热适当的时间,纯化后得到式 (VII) 的化合物。然后将所得到的通式 (VII) 的化合物在连二亚硫酸钠的存在下在合适的溶剂混合物如乙醇/水中在合适的温度下与式 (IV) 的醛反应适当的时间,纯化后得到式 (IX) 的化合物。



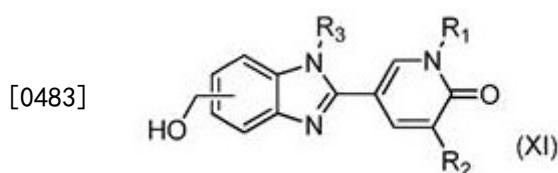
[0478] 然后本领域技术人员可以通过通过连续的烷基化、氧化和还原胺化程序进一步加工所得的化合物,从而得到符合通式 (I) 的其它官能化分子,其中 R₁、R₂、R₃和R₄如上文针对式 (I) 的化合物所定义。

[0479] 提供了制备式 (I) 的化合物的方法,该方法包括式 (X) 的化合物的官能化:



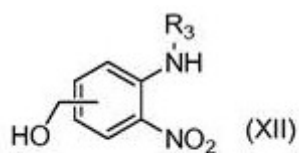
[0481] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文针对式 (I) 的化合物所定义。例如, 可以将式 (X) 的化合物溶解在包含乙腈和水的溶剂混合物中, 然后在三甲基碘化铈的存在下用合适的碱处理, 并在合适的温度下加热适当的时间, 在后处理后得到官能化的中间体化合物。然后可以通过例如在合适的溶剂如四氢呋喃中溶解并加入路易斯酸如三氟化硼乙醚络合物来进一步加工这些化合物。在合适的温度下搅拌适当的时间后, 加入官能化的胺、碱和还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠, 在适当的反应时间、后处理和纯化后, 将得到通式 (I) 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上文针对式 (I) 的化合物所定义。

[0482] 提供了制备式 (X) 的化合物的方法, 该方法包括式 (XI) 的化合物的官能化:

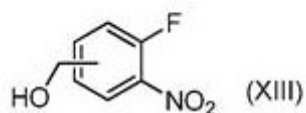


[0484] 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文针对式 (I) 的化合物所定义。例如, 可以将式 (XI) 的化合物溶解于溶剂如二氯甲烷中并用合适的氧化剂处理适当的时间, 纯化后得到式 (X) 的化合物。

[0485] 提供了制备式 (XII) 的化合物的方法, 该方法包括式 (XIII) 的化合物的官能化:



[0486]



[0487] 其中可以将式 (XIII) 的化合物溶解在溶剂诸如四氢呋喃中, 然后在合适的碱如三乙胺的存在下用含有上文针对式 (I) 的化合物所定义的 R_3 的合适的胺处理。然后将混合物在合适的温度下加热适当的时间, 纯化后得到式 (XII) 的化合物。然后, 可以将所得到的通式 (XII) 的化合物在连二亚硫酸钠的存在下在合适的溶剂混合物如乙醇/水中在合适的温度下与式 (IV) 的醛反应合适的时间, 纯化后得到式 (XI) 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文针对式 (I) 的化合物所定义。

[0488] 此外, 提供了制备式 (I) 的化合物的方法, 该方法包括式 (X) 的化合物的官能化, 其中 R_1 、 R_2 和 R_3 如上文针对式 (I) 的化合物所定义。例如, 可以将式 (X) 的化合物在溶剂如二氯甲烷中溶解, 然后在添加剂如三乙胺的存在下用适当官能化的胺处理。在适当的反应时间后, 所得到的中间体可以在合适的时间和温度下加入还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠后被还原, 随后的混合物的后处理和纯化将得到通式 (I) 的化合物, 其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上文针对式 (I) 的化合物所定义。

[0489] 另外,提供制备式(I)的化合物的方法,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上文针对式(I)的化合物所定义且 R_4 含有官能化的羧酸。例如,可以将通式(I)的化合物溶解在溶剂混合物如四氢呋喃/甲醇/水中,然后用碱如氢氧化锂处理适当的时间,纯化后得到通式(I)的化合物,其中 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 如上文针对式(I)的化合物所定义。

[0490] 化合物IV、VI、VIII和XIII可以从例如 Sigma Aldrich商购获得。

实施例

[0491] 因此,以下实施例用于说明其制备,但不应被认为是以任何方式限制本发明的范围。

[0492] 在中间体和实施例制备中,短语“从中间体X制备”或“从实施例Y制备”的使用表示找到所使用的化合物的示例性制备的位置(例如,中间体X或实施例Y),而不是必需要使用的确切制备方法。

[0493] 缩写

[0494]	Ac	乙酰基
[0495]	Bn	苄基
[0496]	BOC	叔丁氧基羰基
[0497]	dba	二亚苄基丙酮
[0498]	DCM	二氯甲烷
[0499]	DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙基胺
[0500]	DMAP	4-二甲基氨基吡啶
[0501]	DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
[0502]	DMSO	二甲基亚砷
[0503]	EDC	<i>N</i> -(3-二甲基氨基丙基)- <i>N</i> -乙基碳二亚胺
[0504]	ee	对映体过量
[0505]	Et	乙基
[0506]	EtOAc	乙酸乙酯
[0507]	EtOH	乙醇
[0508]	H或hr	小时
[0509]	HATU	<i>O</i> -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N,N</i> -四甲基脒鎓六氟磷酸盐
[0510]	HOBt	羟基苯并三唑
[0511]	HPLC	高效液相色谱法
[0512]	IC ₅₀	半抑制浓度
[0513]	IPA	异丙醇
[0514]	LCMS	液相色谱-质谱
[0515]	MDAP	质量定向的自动制备型HPLC
[0516]	Me	甲基
[0517]	MPER	哺乳动物蛋白抽提试剂
[0518]	MS	质谱
[0519]	nBuLi	正丁基锂

[0520]	NMP	<i>N</i> -甲基-2-吡咯烷酮
[0521]	NMR	核磁共振
[0522]	Pd/C	炭载钯
[0523]	Pd (PPh ₃) ₄	四(三苯基膦)钯(0)
[0524]	Ph	苯基
[0525]	ppm	百万分率
[0526]	pTSA	对甲苯磺酸
[0527]	rt	保留时间
[0528]	SCX	磺酸, 强阳离子交换
[0529]	SPE	固相萃取
[0530]	<i>t</i> Bu	叔丁基
[0531]	TFA	三氟乙酸
[0532]	<i>t</i> _{RET}	保留时间
[0533]	THF	四氢呋喃
[0534]	UV	紫外的。

[0535] 实验细节[0536] NMR

[0537] ¹H NMR谱在Bruker DPX 400或Bruker Avance DRX、Varian Unity 400光谱仪或JEOL Delta(均在400 MHz下运行)上在CDCl₃或DMSO-*d*₆中记录。所使用的内标是四甲基硅烷或残余的质子化溶剂,对于CDCl₃是在7.25 ppm或者对于DMSO-*d*₆是在2.50ppm。

[0538] LCMS[0539] 系统A

[0540] 柱: 50mm x 2.1mm ID, 1.7μm Acquity UPLC BEH C₁₈

[0541] 流速: 1mL/min。

[0542] 温度: 40℃

[0543] UV检测范围: 210至350nm

[0544] 质谱: 使用交替扫描正和负模式电喷射电离在质谱仪上记录

[0545] 溶剂: A: 0.1% v/v甲酸水溶液

[0546] B: 0.1% v/v甲酸乙腈

[0547]	梯度: <u>时间(min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
[0548]	0	97	3
[0549]	1.5	0	100
[0550]	1.9	0	100
[0551]	2.0	97	3

[0552] 系统B

[0553] 柱: 50mm x 2.1mm ID, 1.7μm Acquity UPLC BEH C₁₈

[0554] 流速: 1mL/min。

[0555] 温度: 40℃

[0556] UV检测范围: 210至350nm

[0557] 质谱：使用交替扫描正和负模式电喷射电离在质谱仪上记录

[0558] 溶剂:A:用氨溶液调节至pH10的10mM碳酸氢铵水溶液

[0559] B: 乙腈

[0560]	梯度: 时间 (min.)	A%	B%
[0561]	0	99	1
[0562]	1.5	3	97
[0563]	1.9	3	97
[0564]	2.0	0	100

[0565] 系统C

[0566] 柱: 50mm x 2.1mm ID, 1.7 μ m Acquity UPLC CSH C₁₈

[0567] 流速: 1mL/min。

[0568] 温度: 40℃

[0569] UV检测范围: 210至350nm

[0570] 质谱：使用交替扫描正和负模式电喷射电离在质谱仪上记录

[0571] 使用的溶剂是:

[0572] A = 0.1% v/v 三氟乙酸水溶液。

[0573] B = 0.1% v/v 三氟乙酸乙腈溶液。

[0574]	梯度: 时间 (min.)	A%	B%
[0575]	0	95	5
[0576]	1.5	5	95
[0577]	1.9	5	95
[0578]	2.0	95	5

[0579] 系统D

[0580] 柱: 50mm x 2.1mm ID, 1.7 μ m Acquity UPLC CSH C₁₈

[0581] 流速: 1mL/min。

[0582] 温度: 40℃

[0583] UV检测范围: 210至350nm

[0584] 质谱：使用交替扫描正和负模式电喷射电离在质谱仪上记录

[0585] 使用的溶剂是:

[0586] A =用氨溶液调节至pH10的10mM碳酸氢铵水溶液。

[0587] B = 乙腈。

[0588]	梯度: 时间 (min.)	A%	B%
[0589]	0	97	3
[0590]	1.5	5	95
[0591]	1.9	5	95
[0592]	2.0	97	3

[0593] 系统E

[0594] 柱: XBridge BEH C₁₈ (50mmx4.6mm, 2.5 μ m)

[0595] 流速: 1.3mL/min。

[0596] 温度: 35℃

[0597] 溶剂:A: 5mM 碳酸氢铵水溶液 (pH 10)

[0598] B: 乙腈

[0599] 梯度:	<u>时间 (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
[0600]	0	95	5
[0601]	0.5	95	5
[0602]	1	85	15
[0603]	3.3	2	98
[0604]	6.0	2	98
[0605]	6.1	95	5
[0606]	6.5	95	5

[0607] 系统F

[0608] 柱: Acquity BEH C18 (50mmx2.1mm, 1.7μm)

[0609] 流速: 0.6mL/min。

[0610] 温度: 35℃

[0611] 溶剂: A: 0.1%甲酸水溶液

[0612] B: 0.1% 甲酸乙腈溶液

[0613] 梯度:	<u>时间 (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
[0614]	0	97	3
[0615]	0.4	97	3
[0616]	3.2	2	98
[0617]	3.8	2	98
[0618]	4.2	97	3
[0619]	4.5	97	3

[0620] 系统G

[0621] 柱: Acquity BEH C18 (50mmx2.1mm, 1.7μm)

[0622] 流速: 0.45mL/min。

[0623] 温度: 35℃

[0624] 溶剂: A: 0.05% 甲酸乙腈溶液

[0625] B: 0.05%甲酸水溶液

[0626] 梯度:	<u>时间 (min.)</u>	<u>A%</u>	<u>B%</u>
[0627]	0	3	97
[0628]	0.4	3	97
[0629]	7.5	98	2
[0630]	9.5	98	2
[0631]	9.6	3	97
[0632]	10	3	97

[0633] 系统H

[0634] 柱: XBridge BEH C18 (50mmx4.6mm, 2.5μm)

[0635] 流速: 1.3mL/min。

[0636] 温度: 35℃

[0637] 溶剂: A: 5mM 碳酸氢铵水溶液 (pH 10)

[0638] B: 乙腈

[0639] 梯度:	时间 (min.)	A%	B%
[0640]	0	95	5
[0641]	0.5	95	5
[0642]	1	85	15
[0643]	6.0	2	98
[0644]	9.0	2	98
[0645]	9.5	95	5
[0646]	10	95	5

[0647] 系统I

[0648] 柱: 50mm x 2.1mm ID, 1.7μm Acquity UPLC CSH C₁₈

[0649] 流速: 1mL/min。

[0650] 温度: 40℃

[0651] UV检测范围: 210至350nm

[0652] 质谱: 使用交替扫描正和负模式电喷射电离在质谱仪上记录

[0653] 溶剂: A: 0.1% v/v甲酸水溶液

[0654] B: 0.1% v/v甲酸乙腈

[0655] 梯度:	时间 (min.)	A%	B%
[0656]	0	97	3
[0657]	1.5	5	95
[0658]	1.9	5	95
[0659]	2.0	97	3

[0660] 系统J

[0661] 柱: 50mm x 2.1mm ID, 1.7μm Acquity UPLC CSH C₁₈

[0662] 流速: 1mL/min。

[0663] 温度: 40℃

[0664] UV检测范围: 210至350nm

[0665] 质谱: 使用交替扫描正和负模式电喷射电离在质谱仪上记录

[0666] 溶剂: A: 用氨溶液调节至pH10的10mM碳酸氢铵水溶液

[0667] B: 乙腈

[0668] 梯度:	时间 (min.)	A%	B%
[0669]	0	97	3
[0670]	0.05	97	3
[0671]	1.5	5	95
[0672]	1.9	5	95
[0673]	2.0	97	3。

[0674] 质量定向的自动制备型HPLC (MDAP)

[0675] 在下面给出的条件下进行质量定向的自动制备型HPLC。UV检测是从210nm到350nm的波长的平均信号并且使用交替扫描正和负模式电喷射电离在质谱仪上记录质谱。

[0676] 方法A

[0677] 方法A在环境温度下在Sunfire C₁₈ 柱(通常150mm x 30mm i.d. 5μm填充直径)上进行。使用的溶剂是:

[0678] A = 0.1% v/v 甲酸水溶液

[0679] B = 0.1% v/v 甲酸乙腈溶液。

[0680] 方法B

[0681] 方法B在环境温度下在XBridge C₁₈ 柱(通常100mm x 30mm i.d. 5μm填充直径)上进行。使用的溶剂是:

[0682] A =用氨溶液调节至pH10的10mM碳酸氢铵水溶液。

[0683] B = 乙腈。

[0684] 中间体制备

[0685] 中间体1: 5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛

[0686] 将5-溴-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(可商购得自,例如,Sigma Aldrich) (1.5 g, 7.98 mmol)加入到用氮气吹扫的烧瓶中。加入无水THF (75 mL)并将溶液在干冰/丙酮浴中在氮气下搅拌20 min。将1.6 M正丁基锂的己烷类溶液(14.96 mL, 23.93 mmol)逐滴加入到混合物中并将反应混合物在干冰/丙酮浴中在氮气下搅拌3小时。逐滴加入无水DMF (14.83 mL, 191 mmol)并将反应混合物在干冰/丙酮浴中在氮气下搅拌1小时。使用饱和氯化铵水溶液(30 mL)将其淬灭并使其温热至室温。将所得浆料在EtOAc (100 mL)和水(100 mL)之间分配并分离各层。将有机层用盐水(50 mL)洗涤,干燥并在减压下蒸发,得到淡黄色固体。将固体用乙醚研磨并收集滤过的固体,为标题化合物(批次1,210.8 mg)。将来自先前萃取的水层合并并用DCM (4 x 75 mL和4 x 100 mL)再萃取。将合并的有机层干燥并在减压下蒸发,得到淡黄色液体。将液体残余物与甲苯(2 x 30 mL)共沸并在减压下除去溶剂,得到黄色固体。将固体用乙醚研磨,并收集滤过的固体,为标题化合物(批次2,452.4 mg)。反应的总产率为61%。批次1: LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.41 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 138$ 。批次2: LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.41 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 138$ 。

[0687] 中间体2: 1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛

[0688] 将5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备,参见中间体1, 5 g, 36.5 mmol)和碳酸钾(10.08 g, 72.9 mmol)于DMF(50 mL)中的混合物在冰/水浴中冷却,并逐滴加入甲基碘(5.70 mL, 91 mmol)。将反应混合物在氮气下搅拌15 min,然后温热至室温并搅拌另外2.5小时。通过过滤除去固体并将所得溶液在减压下蒸发。将残余物在EtOAc (2 x 150 mL)和1:1水:饱和盐水溶液(150 mL)之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在DCM中并通过硅胶柱色谱法(100 g 柱)纯化,使用0 - 50 % EtOAc在环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(4.4 g, 80% 产率),为米色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.46 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 152$ 。

[0689] 中间体3: (S)-2-氨基-4-甲基戊酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐

[0690] 向圆底烧瓶中装入(S)-2-氨基-4-甲基戊酸(5 g, 38.1 mmol)、环己烷(100 mL)、

对甲苯磺酸一水合物 (9.43 g, 49.6 mmol) 和环戊醇 (35 mL, 386 mmol)。安装Dean - Stark冷凝器并将混合物温热至130℃ 以实现完全溶解。将混合物在该温度下搅拌过周末, 然后在室温下放置7天。通过过滤分离沉淀的固体并依次用环己烷和乙酸乙酯洗涤。将固体在真空中干燥, 得到标题化合物 (5.56g), 为白色固体。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.62-7.79 (m, 2H), 7.25 (d, *J*=7.83 Hz, 2H), 5.15-5.42 (m, 1H), 3.97 (t, *J*=6.97 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.42-2.10 (m, 11H), 1.02 (d, *J*=7.09 Hz, 6H)。

[0691] 中间体4: (2*S*)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸四氢呋喃-3-酯

[0692] 将 (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸 (2.5 g, 11.51 mmol)、二异丙基乙基胺 (2.97 g, 4.02 mL, 23.01 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物 (2.12g, 13.84 mmol)、EDC (2.65 g, 13.81 mmol) 和四氢呋喃-3-醇 (10.14 g, 9.33 mL, 115 mmol) 于DMF (20 mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯 (50 mL) 和饱和NaHCO₃ (50 mL) 之间分配。将有机相用1M盐酸 (50 mL)、水 (50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤。将有机相干燥和蒸发, 得到标题化合物 (3.19 g), 为无色油。¹H NMR (400 MHz, 氯仿-d) δ 5.34 (d, *J*=1.71 Hz, 1H), 4.93-5.09 (m, 1H), 4.16-4.26 (m, 1H), 3.72-3.97 (m, 4H), 2.07-2.23 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 0.82-1.02 (m, 6H)。

[0693] 中间体5: (2*S*)-2-氨基-3-甲基丁酸四氢呋喃-3-酯盐酸盐

[0694] 将 (2*S*)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸四氢呋喃-3-酯 (对于制备, 参见中间体4, 3.1 g, 10.79 mmol) 于二噁烷 (5 mL) 中的溶液用4M氯化氢于二噁烷中的溶液 (10 mL, 40 mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物与甲苯 (x3) 共沸, 得到标题化合物 (1.81 g), 为浅棕色油。粗产物不经纯化地用于后续反应中。

[0695] 中间体6: (2*S*, 3*R*)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸2-羟基-2-甲基丙酯

[0696] 在微波小瓶中, 将2,2-二甲基环氧乙烷 (2.058 mL, 23.17 mmol) 加入到 (2*S*, 3*R*)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸 (1.016 g, 4.63 mmol) 和碳酸氢钠 (2.038 g, 24.26 mmol) 的混合物中。将所得混合物在微波辐射下在120 °C加热30 min。将混合物在结合洗脱液过滤器 (bond eluent filter) 上过滤, 使用EtOAc作为洗脱液。在减压下除去挥发物, 得到1.75g的澄清油, 为粗产物。将粗产物通过硅胶柱色谱法 (50g硅胶柱) 纯化, 用0-100% EtOAc在环己烷中的梯度经10个柱体积洗脱。合并适当的级分, 并将挥发物在减压下除去, 得到标题化合物 (0.8g), 为澄清油。将产物不经进一步纯化地以粗品形式用于下一步中。

[0697] 中间体7: (2*S*, 3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸2-羟基-2-甲基丙酯

[0698] 将4.0M HCl的二噁烷溶液 (1 mL, 32.9 mmol) 加入到 (2*S*, 3*R*)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸2-羟基-2-甲基丙酯 (对于制备, 参见中间体6, 85 mg, 0.292 mmol) 中并将所得混合物在室温搅拌2.5小时。在减压下除去挥发物并将油与Et₂O研磨, 得到标题化合物 (55.8mg)。将中间体不经纯化地以粗品形式用于下一步中。

[0699] 中间体8: (2*S*, 3*R*)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲氧基丁酸 (S)-四氢呋喃-3-酯

[0700] 将 (2*S*, 3*R*)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲氧基丁酸 (5000 mg, 21.44 mmol)、EDC (4931 mg, 25.7 mmol)、DMAP (262 mg, 2.144 mmol) 和HOBt (3939 mg, 25.7 mmol) 溶解于DIPEA (7.49 mL, 42.9 mmol) 和DMF (25 mL) 中。在加入 (S)-四氢呋喃-3-醇 (17.39 mL, 215 mmol) 之前将溶液搅拌30分钟。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯

(150 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (150 mL) 之间分配。分离有机级分并将水层用乙酸乙酯 (2x150 mL) 再萃取两次。将有机级分合并,通过疏水玻璃料并在减压下浓缩。将所得油溶解于DCM (3 mL) 中并将溶液拆分成两部分,将其依次加载在硅胶柱 (100 g 柱) 上。将产物用 20-70% 乙酸乙酯在环己烷中的梯度洗脱。合并适当的级分并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物 (2156 mg)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 5.84-5.99 (m, 1H), 5.25-5.33 (m, 1H), 4.11 (dd, *J*=4.04, 8.59 Hz, 1H), 3.72-3.89 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.12-2.26 (m, 1H), 1.86-2.00 (m, 1H), 1.38-1.46 (m, 9H), 1.11-1.16 (m, 3H)。

[0701] 中间体9: (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-甲氧基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯盐酸盐

[0702] 将 (2*S*,3*R*)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲氧基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯 (对于制备,参见中间体8, 5910 mg, 17.53 mmol) 溶解于HCl (5M的IPA溶液) (35.1 mL, 176 mmol) 中并将反应混合物搅拌过夜。将溶剂在减压下除去并将所得油放置于真空烘箱中过夜,得到标题化合物 (3890 mg, 93% 产率),为橙色结晶固体,其不经进一步纯化地用于后续步骤中。

[0703] 中间体10: (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸新戊酯4-甲基苯磺酸盐

[0704] 向 (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸 (2.27 g, 19.06 mmol) 和4-甲基苯磺酸一水合物 (4.71 g, 24.77 mmol) 于环己烷 (100 mL) 中的悬浮液中加入 2,2-二甲基丙烷-1-醇 (13.44 g, 152 mmol)。给反应混合物配备Dean-Stark冷凝器并在130 °C加热过夜。冷却至室温后形成白色浆料,并将其在减压下蒸发以除去溶剂。将白色固体溶解于中最少量的热 EtOAc 中并使该澄清溶液冷却,然后放置于冰/水浴中。未发生结晶。将溶液在减压下蒸发并在真空烘箱中干燥四个夜晚。将所得固体从 EtOAc 中重结晶并冷却,由此形成白色固体。通过过滤除去所得白色固体,用少量冷的 EtOAc 洗涤,并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物 (6.0 g),为白色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 0.94 (s, 9 H) 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1 H) 3.92 (d, *J* = 10.6 Hz, 1 H) 3.99 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H) 4.13 - 4.20 (m, 1 H) 5.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H) 7.11 (m, *J* = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (m, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 8.22 (br.s., 3 H)。

[0705] 中间体11: (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸异丁酯4-甲基苯磺酸盐

[0706] 向 (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸 (2.5 g, 20.99 mmol) 和4-甲基苯磺酸一水合物 (5.19 g, 27.3 mmol) 于环己烷 (100 mL) 中的悬浮液中加入 2-甲基丙烷-1-醇 (15.50 mL, 168 mmol)。给反应混合物配备Dean-Stark冷凝器并在130 °C加热过夜。使反应混合物冷却至室温并在减压下除去溶剂。将所得无色液体在真空烘箱中干燥三个夜晚。最初,尝试使用 EtOAc 进行重结晶,但样品保留在溶液中并因此在减压下除去溶剂。进行两次在乙醚中的研磨,通过过滤除去所得白色固体并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物 (2.2 g),为白色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H) 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H) 1.82 - 1.99 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.92 - 4.00 (m, 3 H) 4.11 - 4.17 (m, 1 H) 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 8.23 (br.s., 3 H)。

[0707] 中间体12: (S)-2-氨基-3-甲基丁酸异丙酯4-甲基苯磺酸盐

[0708] 将 (S)-2-氨基-3-甲基丁酸 (2.5 g, 21.34 mmol)、对甲苯磺酸 (5.28 g, 27.7 mmol) 和丙烷-2-醇 (15 mL, 196 mmol) 溶解于环己烷 (100 mL) 中并加热至130 °C保持22小

时。使溶液冷却至室温,此时沉淀出白色固体。将该混合物在真空下过滤并将固体用己烷洗涤若干次。然后将固体放置于在40℃的真空烘箱中保持3小时。然后将该固体与对甲苯磺酸(1.76g, 9.2mmol)和丙烷-2-醇(3.94g, 5.3mmol)一起加入到环己烷(100mL)中。然后将混合物加热至130℃保持20小时。使混合物冷却至室温并在重力下过滤。然后将白色固体放置于在40℃的真空烘箱中保持 24小时,得到标题化合物(5.98 g)。¹H NMR (400 MHz, 甲醇-d₄) δ 7.65-7.78 (m, 2H), 7.25 (d, J =7.83 Hz, 2H), 5.10-5.19 (m, 1H), 3.87 (d, J =4.40 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23-2.33 (m, 1H), 1.34 (d, J =6.11 Hz, 6H), 1.09 (dd, J =3.55, 6.97 Hz, 6H)。

[0709] 中间体13: (S)-2-氨基丁酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐

[0710] 将(S)-2-氨基丁酸(3.0 g, 29.1 mmol)、环戊醇(20.5 g, 238 mmol)和4-甲基苯磺酸一水合物(7.19 g, 37.8 mmol)加入到环己烷(100 mL)中并将反应混合物加热至125℃,由此实现了完全溶解。然后将其在该温度下加热24小时。冷却至室温后,在减压下从浆料中除去挥发性组分,得到白色固体。将固体从最少量的热EtOAc中重结晶。将所得晶体过滤并用少许冷的EtOAc洗涤,得到标题化合物(6.30 g, 18.35 mmol, 63% 产率),为白色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 0.92 (t, J = 7.5 Hz, 3 H) 1.52 - 1.73 (m, 6 H) 1.73 - 1.95 (m, 4 H) 2.29 (s, 3 H) 3.90 - 4.01 (m, 1 H) 5.18 - 5.22 (m, 1 H) 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1 H) 8.26 (br.s., 3 H)。

[0711] 使用适当的可商购获得的氨基酸和醇起始原料,以与中间体13类似的方式制备下述中间体:

[0712]

中间体14: (S)-2-氨基-4-甲基戊酸四氢-2H-吡喃-4-酯4-甲基苯磺酸盐

^1H NMR (d_6 -DMSO, 293 K): δ 0.90 (d, $J = 2.9$ Hz, 3 H) 0.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 3 H) 1.49 – 1.78 (m, 5 H) 1.84 – 1.93 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.46 – 3.54 (m, 2 H) 3.76 – 3.82 (m, 2 H) 3.89 – 4.18 (m, 1 H) 4.98 – 5.05 (m, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 7.11 (m, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.48 (m, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 8.29 (br.s., 3 H), 产量: 2.8g, 68%

中间体15: (S)-2-氨基-3-甲基丁酸新戊酯4-甲基苯磺酸盐

^1H NMR (d_6 -DMSO, 293 K): δ 0.94 (s, 9 H), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H) 2.02 – 2.24 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.86 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 3.90 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H) 3.98 (d, $J = 4.7$ Hz, 1 H) 7.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 2 H) 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 8.03 – 8.46 (br.s., 3 H) 产量 3.9g, 56%

中间体16: (S)-2-氨基-4-甲基戊酸四氢-2H-吡喃-4-酯4-甲基苯磺酸盐

^1H NMR (d_6 -DMSO, 293 K): δ 0.90 (d, $J = 2.9$ Hz, 3 H) 0.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 3 H) 1.49 – 1.78 (m, 5 H) 1.84 – 1.93 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.46 – 3.54 (m, 2 H) 3.76 – 3.82 (m, 2 H) 3.89 – 4.18 (m, 1 H) 4.98 – 5.05 (m, 1 H) 5.75 (s, 1 H) 7.11 (m, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.48 (m, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 8.29 (br.s., 3 H) 产量: 2.8g, 63%

中间体17: (2S)-2-氨基-4-甲基戊酸四氢呋喃-3-酯4-甲基苯磺酸盐

^1H NMR (d_6 -DMSO, 293 K): δ 0.90 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H) 0.91 (d, $J = 2.2$ Hz, 2 H) 1.54 – 1.77 (m, 3 H) 1.86 – 2.00 (m, 1 H) 2.13 – 2.25 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.69 – 3.87 (m, 4 H) 3.95 – 4.02 (m, 1 H) 5.33 – 5.39 (m, 1 H) 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 2 H) 8.28 (br.s., 3 H) 产量: 3.37g, 59%

[0713]

中间体18: (2*S*)-2-氨基-4-甲基戊酸1-甲氧基丙烷-2-酯4-甲基苯磺酸盐(非对映异构体的混合物)

¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 0.85 – 1.01 (m, 6 H) 1.19 (d, J = 4.7 Hz, 1.3 H) 1.21 (d, J = 4.9 Hz, 1.8 H) 1.50 – 1.68 (m, 2 H) 1.68 – 1.85 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.25 (s, 1.7 H) 3.27 (s, 1.2 H) 3.36 – 3.51 (m, 2 H) 3.93 – 4.02 (m, 1 H) 5.03 – 5.17 (m, 1 H) 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 8.29 (br.s., 3 H) 产量: 950mg, 15%

中间体19: (i>S)-2-氨基-4-甲基戊酸新戊酯4-甲基苯磺酸盐

¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 0.90 (d, J = 3.7 Hz, 2 H) 0.91 – 0.94 (m, 12 H) 1.54 – 1.81 (m, 3 H) 2.29 (s, 3 H) 3.84 (d, J = 10.5 Hz, 1 H) 3.89 (d, J = 10.5 Hz, 1 H) 3.98 – 4.08 (m, 1 H) 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 8.20 – 8.41 (br.s., 3 H) 产量: 4.91g, 86%

中间体20: (i>S)-2-氨基-4-甲基戊酸环丁酯4-甲基苯磺酸盐

¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 0.90 (d, J = 2.0 Hz, 3 H) 0.91 (d, J = 2.0 Hz, 3 H) 1.54 – 1.84 (m, 5 H) 1.96 – 2.15 (m, 2 H) 2.23 – 2.39 (m, 5 H) 3.97 (t, J = 7.1 Hz, 1 H) 4.98 – 5.06 (m, 1 H) 7.11 (m, J = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (m, J = 8.1 Hz, 2 H) 8.27 (br.s., 3 H) 产量: 5.7g, 92%

中间体21: (i>S)-2-氨基-4-甲基戊酸异丙酯4-甲基苯磺酸盐

¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 0.89 (d, J = 2.0 Hz, 3 H) 0.91 (d, J = 2.3 Hz, 3 H) 1.22 – 1.26 (m, 6 H) 1.54 – 1.66 (m, 2 H) 1.67 – 1.81 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.93 (t, J = 7.1 Hz, 1 H) 4.91 – 5.10 (m, 1 H) 7.12 (m, J = 8.1 Hz, 2 H) 7.48 (m, J = 8.1 Hz, 2 H) 8.27 (br.s., 3 H) 产量 4.2g, 70%

中间体22: (i>S)-2-氨基-2-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐

¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 1.19 – 1.36 (m, 1 H) 1.40 – 1.53 (m, 2 H) 1.53 – 1.74 (m, 7 H) 1.82 – 1.92 (m, 2 H) 1.97 – 2.11 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.20 – 3.31 (m, 2 H) 3.81 – 3.96 (m, 3 H) 5.19 – 5.24 (s, 1 H) 7.11 (d, J = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 8.30 (br.s., 3 H) 产量: 1.77g, 35%

[0714]

中间体23: (S)-2-氨基-4-甲氧基丁酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐

¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 1.49 – 1.62 (m, 2 H) 1.62 – 1.77 (m, 4 H) 1.76 – 1.92 (m, 2 H) 2.00 (q, *J* = 6.1 Hz, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 3.22 (s, 3 H) 3.40 – 3.43 (m, 被溶剂峰部分地掩盖) 3.92 – 4.09 (m, 1 H) 5.16 – 5.20 (m, 1 H) 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 8.24 (br.s., 3 H) 产量: 4.70g, 56%

[0715] 中间体24: (S)-2-氨基-3-甲基丁酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐

[0716] 将(S)-2-氨基-3-甲基丁酸(800 mg, 6.83 mmol)、环戊醇(5.07 ml, 55.9 mmol)和4-甲基苯磺酸一水合物(1.689 g, 8.88 mmol)悬浮于环己烷(15 mL)中并将反应混合物加热至95 °C (附加Dean-Stark冷凝器)。实现了完全溶解,并将反应混合物在95 °C加热过夜。Dean-Stark设备中没有收集到水。将反应混合物的温度升至110 °C,并将反应混合物在110 °C加热过夜。将反应混合物冷却至室温,得到白色浆料。将溶剂在减压下除去,得到白色固体。将该粗制物溶解于最小体积的热EtOAc中并使溶液冷却。将所得白色固体过滤,用少量EtOAc洗涤,并干燥,得到标题化合物(1.89 g, 5.28 mmol, 77% 产率),为米色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 0.94 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H) 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H) 1.54 – 1.76 (m, 6 H) 1.81 – 1.95 (m, 2 H) 2.05 – 2.20 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.85 – 3.90 (m, 1 H) 5.20 – 5.24 (m, 1 H) 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H) 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 8.23 (br.s., 3 H)。

[0717] 中间体25: (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丁酯4-甲基苯磺酸盐

[0718] 向(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸(2.5 g, 20.99 mmol)和4-甲基苯磺酸一水合物(5.19 g, 27.3 mmol)于环己烷(100 mL)中的悬浮液中加入 2-甲基丙烷-1-醇(15.50 ml, 168 mmol)。给反应混合物配备Dean-Stark冷凝器并在130 °C加热过夜。使反应混合物冷却至室温并在减压下除去溶剂。将所得无色液体在真空烘箱中干燥三个夜晚。最初,尝试使用EtOAc进行重结晶,但样品保留在溶液中,因此在减压下除去溶剂。在乙醚中的研磨再次失败,因此将样品(乙醚仍然存在)放置过夜(对空气开放地),同时将巴斯德吸管和药刀留在胶状物中以试图诱导结晶。在药刀和吸管周围形成少量固体,因此再次尝试在乙醚中研磨,且这次成功了。将所得白色固体通过过滤除去并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(2.2 g, 6.33 mmol, 30% 产率),为白色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 6 H) 1.21 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H) 1.82 – 1.99 (m, 1 H) 2.29 (s, 3 H) 3.92 – 4.00 (m, 3 H) 4.11 – 4.17 (m, 1 H) 7.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 2 H) 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2 H) 8.23 (br.s., 3 H)。

[0719] 中间体26: 1-氨基环丁烷甲酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐

[0720] 将1-氨基环丁烷甲酸(1.66 g, 14.42 mmol)、4-甲基苯磺酸一水合物(3.57 g, 18.74 mmol)和环戊醇(10.16 g, 118 mmol)加入到环己烷(100 mL)中并将反应混合物加热至130 °C。实现了完全溶解,并将反应混合物在该温度下加热3天。由于冷凝器未恰当地安装,溶剂已经蒸发了。将所得浅棕色固体从EtOAc中重结晶,过滤,洗涤,并干燥,得到起始原料氨基酸的对甲苯磺酸盐。将该回收的起始原料(3.7726 g, 13.13 mmol)、环戊醇(10.16 g, 118 mmol)和4-甲基苯磺酸一水合物(0.823 g, 4.33 mmol)加入到环己烷(100

mL) 中并将反应混合物在130 °C加热5天。将所得浆料在减压下蒸发并在真空烘箱中干燥。将固体从热EtOAc中重结晶,过滤,洗涤,并干燥,得到标题化合物(3.31 g, 9.31 mmol, 65%产率),为白色固体。¹H NMR (d₆-DMSO, 293 K): δ 1.55 - 1.65 (m, 2 H) 1.65 - 1.77 (m, 4 H) 1.81 - 1.93 (m, 2 H) 1.97 - 2.05 (m, 2 H) 2.29 (s, 3 H) 2.30 - 2.39 (m, 2 H) 2.39 - 2.49 (m, 2 H) 5.21 - 5.25 (m, 1 H) 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 2 H) 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 2 H) 8.50 (br.s., 3 H)。

[0721] 中间体27: (2S,3S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-羟基丁酸

[0722] 在0 °C向(2S,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸(1 g, 8.39 mmol)和碳酸钾(2.90 g, 20.99 mmol)于水(18 mL)中的搅拌的溶液中加入氯甲酸苄酯(1.438 mL, 10.07 mmol)。将反应混合物在室温搅拌21 h。将反应混合物通过Et₂O洗涤并通过加入2M HCl水溶液将水溶液酸化至pH 0。将所得乳白色溶液通过EtOAc萃取3次,在真空中浓缩,得到无色油。将甲苯加入到油中并在真空中浓缩,得到标题化合物(1.80g),为无色油。LCMS (系统A): t_{RET} = 0.68 min, MH^+ = 254。

[0723] 中间体28: (2S,3S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯

[0724] 向(2S,3S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-羟基丁酸(对于制备,参见中间体27, 0.920 g, 3.45 mmol)于DMF(5 mL)中的搅拌的溶液中加入(S)-四氢呋喃-3-醇(2.343 mL, 34.5 mmol)、EDC(0.794 g, 4.14 mmol)、DIPEA(1.205 mL, 6.90 mmol)、DMAP(0.417 g, 3.42 mmol)和1-羟基苯并三唑水合物(0.634 g, 4.14 mmol)。将所得溶液搅拌过夜并将反应混合物在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将有机相用2M HCl洗涤,通过疏水玻璃料,并在真空中浓缩,得到无色油。将油溶解于DCM中并通过硅胶色谱法纯化,用环己烷:EtOAc(15 - 75%)洗脱。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物,为无色油。反应的总产率为46%。LCMS (系统A): t_{RET} = 0.79 min, MH^+ = 324。

[0725] 中间体29: (2S,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯盐酸盐

[0726] 向(2S,3S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(对于制备,参见中间体28 0.508 g, 1.571 mmol)和10% Pd/C(0.167 g, 0.157 mmol)于乙醇(20 mL)中的真空脱气的黑色悬浮液中加入氢气氛。将反应混合物搅拌5h 30min,通过西莱特柱,在真空中浓缩并在氮气流下干燥,得到棕色油。将Et₂O(2 mL)和1M HCl的Et₂O溶液(1.46 mL)加入到棕色油中,在氮气流下浓缩,并在真空中干燥,得到标题化合物,为棕色固体。化合物以此纯度使用。

[0727] 中间体30: (S)-2-氨基-4-甲基戊酸(S)-四氢呋喃-3-酯

[0728] 将对甲苯磺酸一水合物(7.73 g, 40.6 mmol)加入到L-亮氨酸(4.1 g, 31.3 mmol)和(S)-(+)-3-羟基四氢呋喃(10 mL, 147 mmol)于环己烷(105 mL)中的搅拌的悬浮液中。将所得悬浮液用Dean-Stark装置加热至110 °C保持2天并在搅拌下冷却至室温。将所得固体在额外的环己烷(100 mL)中制浆,过滤并在真空中干燥成棕色固体(18 g)。将固体在甲苯(100 mL)中制浆并加热至60 °C。将所得溶液冷却至室温,过滤并将来自甲苯和环己烷洗涤液的合并的滤液与过滤的固体合并。将所得悬浮液洗涤(3 x 饱和碳酸氢钠水溶液, 1 x 盐水),经MgSO₄干燥并在真空中蒸发成棕色油。将油加载到SPE(二氧化硅,100 g)上并用0-5%(2 M氨的甲醇溶液)的DCM溶液洗脱。将干净的含有产物的级分在真空中蒸发,得到

标题化合物 (2.58 g), 为浅棕色油。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.49 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 202$ 。

[0729] 中间体31: (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯4-甲基苯磺酸盐

[0730] 在室温向 (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸(可商购得自, 例如, Sigma Aldrich) (10 g, 84 mmol) 于环己烷 (100 mL) 中的悬浮液中加入2-丙醇 (51.7 mL, 672 mmol) 和4-甲基苯磺酸水合物 (20.76 g, 109 mmol)。安装Dean-Stark装置并将反应混合物在105 °C搅拌4天。将反应混合物在真空中蒸发, 得到无色油 (53 g)。将油从EtOAc (20 mL) 中重结晶, 得到白色固体 (49 g)。将固体在真空烘箱中干燥过夜, 得到标题化合物 (31.9 g), 为蜡状白色固体。中间体为~85%纯, 以该纯度水平用于后续反应中。 ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 1.20 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H), 1.25 (dd, $J = 3.2, 6.4 \text{ Hz}$, 6 H), 2.29 (s, 3 H), 3.82 - 3.92 (m, 1 H), 4.05 - 4.16 (m, 2 H), 5.02 (m, 1 H), 7.11 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2 H), 7.42 - 7.51 (m, 2 H), 8.20 (br. s., 3 H)。

[0731] 中间体31a: (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐

[0732] 将 (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯4-甲基苯磺酸盐 (对于示例性制备, 参见中间体31) (90g) 溶解于水 (200 mL) 中并用饱和碳酸钠溶液 (200 mL) 碱化, 然后用二氯甲烷 (5 x 200 mL) 萃取并将有机层干燥并在真空中蒸发, 得到淡黄色油。将产物溶解于二氯甲烷中并加入4.0M氯化氢的二噁烷溶液 (100 mL), 然后将混合物搅拌1小时, 然后在真空中蒸发并在真空烘箱中干燥过夜, 得到 (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐 (33.5 g, 169 mmol), 为无色结晶固体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8.44 (br s, 3H), 5.65 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 4.95-5.04 (m, 1H), 4.04 - 4.13 (m, 1H), 3.80 (d, $J = 10 \text{ Hz}$, 1H), 1.18-1.29 (m, 9H)。

[0733] 中间体32: (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸环丁酯4-甲基苯磺酸盐

[0734] 将 (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸 (15 g, 126 mmol)、环丁醇 (72.6 g, 1007 mmol) 和对-甲苯磺酸一水合物 (31.1 g, 164 mmol) 在环己烷 (480 mL) 中合并并加热至140 °C保持四个夜晚 (附加Dean-Stark装置)。除去总计8.4 mL水。将反应在真空中浓缩。将残余物与Et₂O (115 mL) 研磨2小时。通过过滤收集所得固体并用Et₂O (~ 50 mL) 洗涤, 然后在真空烘箱中干燥, 得到标题化合物 (40.0064 g, 110 mmol), 为白色固体。 ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 1.20 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H), 1.54 - 1.71 (m, 1 H), 1.71 - 1.88 (m, 1 H), 1.98 - 2.16 (m, 2 H), 2.23 - 2.38 (m, 5 H), 3.92 (d, $J = 3.9 \text{ Hz}$, 1 H), 4.06 - 4.21 (m, 1 H), 4.98 - 5.06 (m, 1 H), 5.63 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H), 7.11 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 2 H), 7.41 - 7.52 (m, 2 H), 8.21 (br. s., 2 H)。

[0735] 中间体33: (2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-仲丁酯

[0736] 向 (2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸 (2.95 g, 13.46 mmol) 于DMF (10 mL) 中的溶液中加入HOBT (2.473 g, 16.15 mmol)、EDC (3.10 g, 16.15 mmol)、DMAP (0.164 g, 1.346 mmol) 和DIPEA (4.70 mL, 26.9 mmol)。将反应混合物在室温搅拌4个夜晚。将反应混合物在减压下浓缩, 并将残余物在EtOAc (2 x 150 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (150 mL) 之间分配。合并有机层, 用2 M盐酸水溶液 (150 mL) 和盐水 (150 mL) 洗涤, 用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在DCM中并通过SPE (二氧化硅, 100 g) 纯化, 使用0-100 % EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发, 得到标题化合物 (2.0 g, 7.26 mmol), 为无色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 1.01 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 276$ 。

[0737] 中间体34: (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸(S)-仲丁酯盐酸盐

[0738] 向(2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-仲丁酯(对于示例性制备,参见中间体33, 2.0 g, 7.26 mmol)于1,4-二噁烷(16 mL)中的溶液中加入 4 M盐酸的1,4-二噁烷溶液(4.41 mL, 145 mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在减压下蒸发。将物质溶解于1,4-二噁烷(4 mL)中并加入4 M盐酸的1,4-二噁烷溶液(4.41 mL, 145 mmol)。将反应混合物在室温搅拌3 个夜晚。将反应混合物在减压下蒸发,留下标题化合物(1.5 g, 7.09 mmol),为浅棕色胶状物。¹H NMR (d₆-DMSO): 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3 H), 1.22 (s, 3H), 1.23 (s, 3 H), 1.53 - 1.65 (m, 2 H), 3.87 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 4.10 - 4.17 (m, 1 H), 4.81 - 4.91 (m, 1 H), 5.50 - 5.73 (br.s., 1 H), 8.36 (br.s., 3 H)。

[0739] 中间体35: (2S)-2-氨基丁酸四氢呋喃-3-酯盐酸盐

[0740] 将(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸四氢呋喃-3-酯(对于制备,参见中间体36, 3.0 g, 10.98 mmol)于二噁烷(5 mL)中的溶液用4M氯化氢的二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物与甲苯(x3)共沸,得到标题化合物(1.87 g, 8.92 mmol, 81 % 产率),为无色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (br s, 3H), 5.32-5.38 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 4H), 2.13-2.24 (m, 2H), 1.88-2.00 (m, 1H), 1.78-1.87 (m, 1H), 0.92 (t, *J* = 12.0 Hz, 3H)。

[0741] 中间体36: (2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸四氢呋喃-3-酯

[0742] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(2.5 g, 12.3 mmol)、二异丙基乙基胺(3.18 g, 4.3 mL, 24.6 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(2.26g, 14.76 mmol)、EDC (2.83 g, 14.76 mmol)和四氢呋喃-3-醇(10.84 g, 9.97 mL, 123 mmol)于DMF(20 mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(50 mL)和饱和NaHCO₃ (50 mL)之间分配。将有机相用1M盐酸(50 mL)、水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发,得到标题化合物(3.07 g, 11.23 mmol, 91 % 产率),为无色油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 5.30-5.34 (m, 1H), 5.00-5.04 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.93-2.03 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.60-1.69 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.92 (t, *J* = 12.0 Hz, 3H)。

[0743] 中间体37: (2S)-2-氨基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯盐酸盐,

[0744] 将(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯(对于制备,参见中间体38, 2.98 g, 10.82 mmol)于二噁烷(5 mL)中的溶液用4M氯化氢的二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物与甲苯(x3)共沸,得到(2S)-2-氨基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯盐酸盐(2.13 g, 10.06 mmol, 93 % 产率),为浅棕色油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.64 (br s, 3H), 5.04-5.13 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.25 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.79-1.90 (m, 2H), 1.18 (dd, *J* = 12 Hz, 4 Hz, 3H), 0.93 (dt, *J* = 10.0 Hz, 4 Hz, 3H)。

[0745] 中间体38: (2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯

[0746] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸(2.5 g, 12.3 mmol)、二异丙基乙基胺(3.18 g, 4.3 mL, 24.6 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBt) (2.26g, 14.76 mmol)、

EDC (2.83 g, 14.76 mmol) 和1-甲氧基-2-丙醇(11.09 g, 12.02 mL, 123 mmol) 于DMF (20 mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(50 mL) 和饱和NaHCO₃ (50 mL) 之间分配。将有机相用1M盐酸(50 mL)、水(50 mL) 和盐水(50 mL) 洗涤。将有机相干燥和蒸发, 得到标题化合物(2.98 g, 10.82 mmol, 88 % 产率), 为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.05-5.15 (m, 2H), 4.20-4.30 (m, 1H), 3.37-3.48 (m, 2H), 3.34 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 1.80-1.90 (m, 1H), 1.64-1.72 (m, 1H), 1.78-1.84 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.22-1.27 (m, 3H), 0.89-0.96 (m, 3H)。

[0747] 中间体39: (2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯

[0748] 向(2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸(5 g, 22.8 mmol) 于N,N-二甲基甲酰胺(22.5 mL) 中的溶液中加入二异丙基乙基胺(7.97 mL, 45.6 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(4.19 g, 27.4 mmol)、EDC (5.25 g, 27.4 mmol)、DMAP (0.28 g, 2.26 mmol) 和(S)-四氢呋喃-3-醇(18.3 mL, 228 mmol)。将反应混合物在RT搅拌72 h。将反应混合物在乙酸乙酯(200 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液(200 mL) 之间分配。将有机相分离并用2M HCl水溶液(160 mL)、水(160 mL) 和盐水(160 mL) 洗涤。将有机相干燥和蒸发, 得到粗产物, 为澄清油。将油溶解于二氯甲烷(2 mL) 中并加载到2 x 100 g SNAP硅胶柱上。将二氧化硅上的粗制物通过Biotage SP4使用10 - 50 %乙酸乙酯于环己烷中的梯度经24个CV纯化。收集含有纯产物的级分并将溶剂在减压下除去并进一步在高真空下干燥过夜, 得到(2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(2.81 g, 9.42 mmol, 41 % 产率), 为澄清胶状物。¹H NMR δ (500 MHz, CDCl₃) ppm: 5.38 (1H, t, J =5.4 Hz), 5.29 (1H, d, J =7.7 Hz), 4.36 - 4.27 (1H, m), 4.23 (1H, d, J =8.5 Hz), 3.98 - 3.81 (4H, m), 2.25 - 2.13 (1H, m), 2.10 - 2.01 (1H, m), 1.64 (1H, br. s), 1.46 (9H, s), 1.26 (3H, d, J =6.6 Hz)。

[0749] 中间体40: (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯, 盐酸盐

[0750] 在室温向(2S,3R)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(对于制备, 参见中间体39, 570 mg, 1.97 mmol) 于1,4-二噁烷(5.5 mL) 中的溶液中加入盐酸(4 M的二噁烷溶液) (1.97 mL, 7.88 mmol)。将反应混合物在室温搅拌16 h。反应(通过TLC监测) 显示转化, 但未完成。加入另外一部分盐酸(4 M的二噁烷溶液) (1.97 mL, 7.88 mmol) 并搅拌6 h。再次加入盐酸(4 M的二噁烷溶液) (1.97 mL, 7.88 mmol), 搅拌2 h并静置过夜。在真空中除去溶剂并将产物在真空烘箱中进一步干燥, 得到(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯, 盐酸盐(470 mg, 1.979 mmol, 100 % 产率), 为黄色胶状物。¹H NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: 8.46 (3H, br. s.), 5.66 (1H, br. s.), 5.35 (1H, td, J =4.2, 2.3 Hz), 4.17 - 4.08 (1H, m), 3.89 (1H, d, J =3.8 Hz), 3.85 - 3.69 (4H, m), 2.24 - 2.13 (1H, m), 2.00 - 1.91 (1H, m), 1.22 (3H, d, J =6.6 Hz)。

[0751] 中间体41: (2S)-2-氨基-3-甲基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯盐酸盐

[0752] 将(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯(对于制备, 参见中间体42, 3.13 g, 10.82 mmol) 于二噁烷(5 mL) 中的溶液用4M氯化氢的二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物与甲苯(x3) 共沸, 得到标题化合物(1.84 g, 8.15 mmol, 75 % 产率), 为浅棕色油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.64 (br s, 3H), 5.05-5.15 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 1H),

3.33-3.43 (m, 2H), 3.23-3.25 (m, 3H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.19 (dd, $J = 12$ Hz, 4 Hz, 3H), 0.98-1.02 (m, 3H), 0.94 (dd, $J = 10.0$ Hz, 3 Hz, 3H)。

[0753] 中间体42: (2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯

[0754] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(2.5 g, 11.51 mmol)、二异丙基乙基胺(2.97 g, 4.02 mL, 23.01 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(2.12g, 13.84 mmol)、EDC(2.65 g, 13.81 mmol)和1-甲氧基丙烷-2-醇(10.37 g, 11.25 mL, 115 mmol)于DMF(20 mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(50 mL)和饱和NaHCO₃(50 mL)之间分配。将有机相用1M盐酸(50 mL)、水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发,得到标题化合物(3.13 g, 10.82 mmol, 94 % 产率),为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.00-5.15 (m, 2H), 4.16-4.22 (m, 1H), 3.34-3.47 (m, 2H), 3.30-3.33 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.21 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 0.94 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 0.84-0.88 (m, 3H)。

[0755] 中间体43: (2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯盐酸盐

[0756] 将4M氯化氢的二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)加入到(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯(对于制备,参见中间体44, 2.6 g, 8.63 mmol)中。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物与甲苯(x3)共沸,得到标题化合物(1.83 g, 7.63 mmol, 89 % 产率),为淡黄色油。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.55 (br s, 3H), 5.05-5.16 (m, 1H), 3.32-3.45 (m, 3H), 3.23-3.25 (m, 3H), 1.19 (m, 3H), 1.02 (s, 9H)。

[0757] 中间体44: (2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯

[0758] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸(2.5 g, 10.8 mmol)、二异丙基乙基胺(2.79 g, 3.78 mL, 21.6 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(1.99g, 12.97 mmol)、EDC(2.49 g, 12.97 mmol)和1-甲氧基丙烷-2-醇(9.74 g, 10.57 mL, 108 mmol)于DMF(20 mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(50 mL)和饱和NaHCO₃(50 mL)之间分配。将有机相用1M盐酸(50 mL)、水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发,得到标题化合物(2.65 g, 8.73 mmol, 81 % 产率),为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.08-5.18 (m, 2H), 4.04-4.11 (m, 1H), 3.32-3.48 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (d, $J = 12$ Hz, 3H), 0.97 (s, 9H)。

[0759] 中间体45: (2S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酸四氢呋喃-3-酯盐酸盐

[0760] 将4M氯化氢的二噁烷溶液(10 mL, 40 mmol)加入到(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸四氢呋喃-3-酯(对于制备,参见中间体46, 2.6 g, 8.63 mmol)中。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂并将残余物与甲苯(x3)共沸,得到标题化合物(1.78 g, 7.49 mmol, 87 % 产率),为无色吸湿性固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.58 (br s, 3H), 5.33-5.37 (m, 1H), 3.65-3.84 (m, 5H), 2.12-2.22 (m, 1H), 1.94-2.03 (m, 1H), 1.01 (s, 9H)。

[0761] 中间体46: (2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸四氢呋喃-3-酯

[0762] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酸(2.5 g, 10.8 mmol)、二异丙基乙基胺(2.79 g, 3.78 mL, 21.6 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(1.99g, 12.97 mmol)、EDC(2.49 g, 12.97 mmol)和四氢呋喃-3-醇(9.52 g, 8.76 mL, 123 mmol)于DMF(20

mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(50 mL)和饱和NaHCO₃(50 mL)之间分配。将有机相用1M盐酸(50 mL)、水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发,得到标题化合物(2.7 g, 8.96 mmol, 83 % 产率),为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.30-5.35 (m, 1H), 5.05-5.12 (m, 1H), 3.79-4.09 (m, 4H), 1.97-2.22 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 0.97 (s, 9H)。

[0763] 中间体47: (2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸四氢呋喃-3-酯盐酸盐

[0764] 将(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸四氢呋喃-3-酯(对于制备,参见中间体48, 320 mg, 1.05 mmol)于二噁烷(2 mL)中的溶液用4M氯化氢的二噁烷溶液(2 mL, 8 mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂。将残余物用乙醚研磨,形成胶状物。倾出上清液并蒸发残留的溶剂,得到标题化合物(250 mg, 1.043 mmol, 99 % 产率),为无色泡沫。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.41 (br s, 3H), 5.49-5.56 (m, 1H), 5.32-5.38 (m, 1H), 3.70-3.85 (m, 5H), 2.11-2.23 (m, 1H), 1.93-2.02 (m, 1H), 1.29-1.34 (m, 3H), 1.16-1.19 (m, 3H)。

[0765] 中间体48: (2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸四氢呋喃-3-酯

[0766] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸(250 mg, 1.072 mmol)于四氢呋喃(5 mL)中的溶液用三苯基膦(309 mg, 1.18 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(238 mg, 229 μ L, 1.18 mmol)处理。将混合物在室温搅拌5分钟,然后加入四氢呋喃-3-醇(472 mg, 434 μ L, 5.36 mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时。蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(15 mL)中。将溶液用水(2x10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离[40%乙酸乙酯/己烷],得到标题化合物(142 mg, 0.468 mmol, 43.7 % 产率),为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.33-5.44 (m, 2H), 4.14-4.20 (m, 1H), 3.83-3.97 (m, 4H), 2.13-2.25 (m, 1H), 2.00-2.12 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.26-1.29 (m, 6H)。

[0767] 中间体49: (S)-2-氨基-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯盐酸盐

[0768] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(对于制备,参见中间体50, 2.73 g, 9.50 mmol)于乙酸乙酯(5 mL)中的溶液用4M氯化氢的二噁烷溶液(5 mL)处理。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂。尝试用乙醚研磨没有得到固体。蒸发溶剂,得到标题化合物(1.98 g, 8.85 mmol, 93 % 产率),为无色油。样品在室温下静置数天后固化。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.69 (br s, 3H), 5.32-5.37 (m, 1H), 3.70-3.84 (m, 5H), 2.12-2.24 (m, 2H), 1.93-2.02 (m, 1H), 0.99 (t, J = 12 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 12 Hz, 3H)。

[0769] 中间体50: (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯

[0770] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(2.5 g, 11.51 mmol)、二异丙基乙基胺(2.97 g, 4.02 mL, 23.01 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBt) (2.12g, 13.84 mmol)、EDC (2.65 g, 13.81 mmol)和(S)-四氢呋喃-3-醇(5.07 g, 3.91 mL, 57.5 mmol)于DMF(20 mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(50 mL)和饱和NaHCO₃(50 mL)之间分配。将有机相用1M盐酸(50 mL)、水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发,得到标题化合物(2.73 g, 9.50 mmol, 83 % 产率),为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.30-5.35 (m, 1H), 4.90-5.04 (m, 1H), 4.16-4.20 (m,

1H), 3.75–3.93 (m, 4H), 2.08–2.22 (m, 2H), 1.98–2.07 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.95 (t, $J = 12$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 12$ Hz, 3H)。

[0771] 中间体51: (S)-2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸环戊酯盐酸盐

[0772] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸环戊酯(对于制备,参见中间体52, 330 mg, 1.09 mmol)于乙酸乙酯(2 mL)中的溶液用4M HCl的二噁烷溶液(2 mL)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂。尝试用己烷/乙醚研磨,没有得到纯的产物。将化合物溶解于甲醇中并加载到SCX 柱上。将柱用甲醇洗涤,然后用2M氨的甲醇溶液洗脱。蒸发NH₃/甲醇级分。将残余物溶解于乙醚(5 mL)中并将溶液用1M氯化氢的乙醚溶液(0.5 mL)处理。蒸发溶剂,得到标题化合物(258 mg, 1.085 mmol, 99 % 产率),为吸湿性无色胶状物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.33 (br s, 3H), 5.50–5.54 (m, 1H), 5.17–5.23 (m, 1H), 3.68–3.77 (m, 1H), 3.30–3.37 (m, 1H), 1.78–1.89 (m, 2H), 1.53–1.74 (m, 5H), 1.17 (s, 6H)。

[0773] 中间体52: (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸环戊酯

[0774] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸(500 mg, 2.14 mmol)于四氢呋喃(5 mL)中的溶液用三苯基膦(618 mg, 2.36 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(477 mg, 458 μ L, 2.36 mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌10分钟,然后加入环戊醇(923 mg, 973 μ L, 10.72 mmol)。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(10 mL)中。将溶液用饱和NaHCO₃ 溶液(10 mL)、1M盐酸(10 mL)、水(10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离[30%乙酸乙酯/己烷],得到标题化合物(330 mg, 1.095 mmol, 51.1 % 产率),为无色胶状固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 6.48 (br s, 1H), 5.20–5.43 (m, 1H), 4.93–5.01 (m, 1H), 4.05–4.36 (m, 1H), 1.50–1.88 (m, 6H), 1.45 (s, 6H), 1.23–1.27 (m, 9H)。

[0775] 中间体53: (2S)-2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯盐酸盐

[0776] 将(2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯(对于制备,参见中间体54, 480 mg, 1.57 mmol)于乙酸乙酯(2 mL)中的溶液用4M HCl的二噁烷溶液(2 mL)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂。将化合物溶解于甲醇中并加载到SCX 柱上。将柱用甲醇洗涤,然后用2M氨的甲醇溶液洗脱。蒸发NH₃/甲醇级分。将残余物溶解于乙醚(5 mL)中并将溶液用1M氯化氢的乙醚溶液(0.5 mL)处理。蒸发溶剂,得到标题化合物(315 mg, 1.303 mmol, 83 % 产率),为吸湿性无色胶状物。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.27 (br s, 3H), 5.48–5.54 (m, 1H), 5.06–5.16 (m, 1H), 3.74–3.82 (m, 1H), 3.38–3.47 (m, 1H), 3.27和3.25 (2 x s, 3H, OMe) 1.36和1.32 (2 x s, 3H), 1.20 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1.17和1.14 (2 x s, 3H)。

[0777] 中间体54: (2S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯

[0778] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸(500 mg, 2.14 mmol)于四氢呋喃(5 mL)中的溶液用三苯基膦(618 mg, 2.36 mmol)和偶氮二甲酸二异丙酯(477 mg, 458 μ L, 2.36 mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌10分钟,然后加入1-甲氧基丙烷-2-醇(966 mg, 1.05 mL, 10.72 mmol)。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(10 mL)中。将溶液用饱和NaHCO₃ 溶液(10 mL)、1M盐酸(10 mL)、水(10

mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤。将有机相干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离 [40% 乙酸乙酯/己烷]。将己烷 (10 mL) 加入到产物中并搅拌 30 分钟。将固体滤出, 用己烷洗涤并干燥, 得到标题化合物 (487 mg, 1.595 mmol, 74.4 % 产率), 为无色固体。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.16–5.43 (m, 1H), 4.10–4.30 (m, 1H), 2.38–2.50 (m, 2H), 3.35 and 3.37 (2 x s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.25–1.29 (m, 12H)。

[0779] 中间体55: (S)-2-氨基-2-环丙基乙酸环戊酯

[0780] 将 20 v/v 哌啶于 DMF (1 mL) 中的溶液加入到 (S)-2-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基)-2-环丙基乙酸环戊酯 (对于制备, 参见中间体 56, 240 mg, 0.59 mmol) 于 DMF (1 mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (15 mL) 和水 (15 mL) 之间分配。将有机相分离, 用水 (2x10 mL) 洗涤, 干燥和蒸发。将残余物溶解于甲醇中并加载到 SCX 柱上。将柱用甲醇 (3 个 CV) 洗涤, 然后用 2M 氨的甲醇溶液 (5 个 CV) 洗脱。蒸发氨/MeOH 级分。将残余物溶解于二氯甲烷 (2 mL) 中。加入 1.0M 氯化氢的乙醚溶液 (1 mL)。蒸发溶剂并将残余物用乙醚研磨, 得到固体。将固体溶解于乙酸乙酯 (20 mL) 中并将溶液用饱和 NaHCO₃ 和盐水洗涤。将有机相干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离 [0–4% 甲醇/二氯甲烷], 得到标题化合物 (43 mg, 0.235 mmol, 39.6 % 产率), 为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.18–5.25 (m, 1H), 2.78–2.82 (m, 1H), 1.80–1.93 (m, 2H), 1.56–1.78 (m, 6H), 0.93–1.03 (m, 1H), 0.41–0.58 (m, 2H), 0.27–0.34 (m, 1H)。

[0781] 中间体56: (S)-2-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基)-2-环丙基乙酸环戊酯

[0782] 将二环己基碳二亚胺 (147 mg, 0.711 mmol) 加入到 (S)-2-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基)-2-环丙基乙酸 (200 mg, 0.593 mmol) 于环戊醇 (2 mL, 大过量) 中的搅拌的溶液中。将反应混合物在室温搅拌 24 小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL) 之间分配。将有机相分离, 用水和盐水洗涤。干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离 [10–30% 乙酸乙酯/己烷], 得到标题化合物 (246 mg, 0.607 mmol, 102 % 产率), 为无色固体。LCMS (系统 A): $t_{\text{RET}} = 1.42$ min; MH^+ 406。

[0783] 中间体57: (S)-2-氨基-3-环丙基丙酸环戊酯

[0784] 将 20 v/v 哌啶于 DMF 中的溶液 (1 mL) 加入到 (S)-2-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基)-3-环丙基丙酸环戊酯 (对于制备, 参见中间体 58, 270 mg, 0.59 mmol) 中。将反应混合物在室温搅拌 18 小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (15 mL) 和饱和 NaHCO₃ 溶液 (15 mL) 之间分配。将有机相分离, 用水 (2x10 mL) 和盐水 (10 mL) 洗涤。将有机相干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离 [0–4% 甲醇/二氯甲烷], 得到标题化合物 (48 mg, 0.243 mmol, 37.8 % 产率), 为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.11–5.18 (m, 1H), 3.42–3.46 (m, 1H), 3.24–3.28 (m, 1H), 1.76–1.86 (m, 1H), 1.45–1.77 (m, 8H), 0.65–0.75 (m, 1H), 0.38–0.46 (m, 2H), 0.04–0.08 (m, 2H)。

[0785] 中间体58: (S)-2-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基)-3-环丙基丙酸环戊酯

[0786] 将环戊醇 (2 mL, 大过量) 加入到 (S)-2-(((9H-芴-9-基) 甲氧基) 羰基) 氨基)-3-环丙基丙酸 (250 mg, 0.711 mmol) 中。将混合物搅拌并用 N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉 (EEDQ) (211 mg, 0.854 mmol) 处理。将反应混合物在室温搅拌 24 小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (10 mL) 和饱和 NaHCO₃ 溶液 (10 mL) 之间分配。将有机相分离, 用水和盐水洗涤。干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离 [10–30% 乙酸乙酯/己烷], 得到标题化合物 (270

mg, 0.644 mmol, 90 % 产率)。

[0787] LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 1.45 \text{ min}$; MH^+ 420。

[0788] 中间体59: (R)-2-氨基-3-环丙基丙酸环戊酯

[0789] 将20 v/v 哌啶于DMF中的溶液(1 mL)加入到(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-环丙基丙酸环戊酯(对于制备,参见中间体60, 258 mg, 0.615 mmol)中。将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物在乙酸乙酯(15 mL)和饱和 NaHCO_3 溶液(15 mL)之间分配。将有机相分离,用水(2x10 mL)和盐水(10 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离[0-4% 甲醇/二氯甲烷],得到标题化合物(59 mg, 0.299 mmol, 48.6 % 产率),为无色油。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.11-5.18 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 3.24-3.28 (m, 1H), 1.76-1.86 (m, 1H), 1.45-1.77 (m, 8H), 0.65-0.75 (m, 1H), 0.38-0.46 (m, 2H), 0.04-0.08 (m, 2H)。

[0790] 中间体60: (R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-环丙基丙酸环戊酯

[0791] 将环戊醇(2 mL, 大过量)加入到(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基)氨基)-3-环丙基丙酸(250 mg, 0.711 mmol)中。将混合物搅拌并用N-乙氧基羰基-2-乙氧基-1,2-二氢喹啉(EEDQ)(211 mg, 0.854 mmol)处理。将反应混合物在室温搅拌24小时。将反应混合物在乙酸乙酯(10 mL)和饱和 NaHCO_3 溶液(10 mL)之间分配。将有机相分离,用水和盐水洗涤。干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离[10-30%乙酸乙酯/己烷],得到标题化合物(258 mg, 0.615 mmol, 86 % 产率),为无色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 1.45 \text{ min}$; MH^+ 420。

[0792] 中间体61: (S)-2-氨基丙酸环戊酯盐酸盐

[0793] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸环戊酯(对于制备,参见中间体62, 4.145 g, 16.11 mmol)溶解于1,4-二噁烷(25 mL)中,然后将4M氯化氢的二噁烷溶液(25 mL, 100 mmol)加入到混合物中并将烧瓶在25℃搅拌18h。在真空中除去溶剂。将产物悬浮于乙酸乙酯中并蒸发溶剂(x4)直到具有白色固体,其被鉴定为标题化合物(2.801 g, 14.46 mmol, 90 % 产率)。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 5.28-5.34 (m, 1H), 4.00-4.08 (q, $J = 8 \text{ Hz}$, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.64-1.84 (m, 6H), 1.52 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H)。

[0794] 中间体62: (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸环戊酯

[0795] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(5 g, 26.4 mmol)环戊醇(24.01 mL, 264 mmol)溶解于甲苯(250 mL)中。然后将2-((三丁基亚正膦基)乙腈(2-(tributylphosphoranylidene)acetonitrile)(14.46 mL, 52.9 mmol)加入到反应混合物中并回流60小时。将反应混合物冷却至室温。然后将100 mL乙酸乙酯加入到反应混合物中。然后将其洗涤:首先用250 mL饱和碳酸氢钠溶液,并且第二次用250 mL盐水。将有机层经 MgSO_4 干燥,之后在真空中除去溶剂。然后将固体溶解于MeOH中并通过100g SCX柱。将柱首先用甲醇洗涤,并然后用 NH_3 的MeOH溶液洗涤。根据TLC,我们发现期望的产物处于第一个甲醇相。将溶剂除去,得到淡黄色油,将其进行色谱分离[0-30%乙酸乙酯的环己烷溶液]。合并适当的级分并将溶剂除去,得到标题化合物(4.145 g, 16.11 mmol, 61.0 % 产率),为淡黄色油。 ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ ppm 5.13-5.19 (m, 1H), 4.00-4.13 (m, 1H), 1.80-1.90 (m, 5H), 1.43 (s, 9H), 1.31 (d, $J = 8 \text{ Hz}$, 3H)。

[0796] 中间体63: (S)-2-氨基-3-甲基丁酸(S)-1-甲氧基丙烷-2-酯盐酸盐

[0797] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-1-甲氧基丙烷-2-酯(对于制

备,参见中间体64, 1.2 g, 4.15 mmol)溶解于乙酸乙酯(2 mL)中,将溶液用4M氯化氢的二噁烷溶液(2 mL)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂,得到标题化合物(725 mg, 3.21 mmol, 77 % 产率),为无色胶状物。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.80 (br s, 3H), 5.19–5.27 (m, 1H), 3.39–3.53 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.43–2.53 (m, 1H), 1.28 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1.13–1.18 (m, 6H)。

[0798] 中间体64: (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-1-甲氧基丙烷-2-酯

[0799] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(1.0 g, 4.60 mmol)、二异丙基乙基胺(1.19 g, 1.608 mL, 9.21 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(846 mg, 5.52 mmol)、EDC(1.06 g, 5.53 mmol)和(S)-1-甲氧基丙烷-2-醇(1.037 g, 1.127 mL, 11.5 mmol)于DMF(5 mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(15 mL)和饱和NaHCO₃溶液(15 mL)之间分配。将有机相用1M盐酸(15 mL)、水(15 mL)和盐水(15 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发,得到标题化合物(1.23 g, 4.25 mmol, 92 % 产率),为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.13–5.19 (m, 1H), 5.06–5.10 (m, 1H (NH)), 4.19–4.23 (m, 1H), 3.36–3.46 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.10–2.18 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.23–1.27 (m, 3H), 0.88–1.02 (m, 6H)。

[0800] 中间体65: (S)-2-氨基-3-甲基丁酸异丙酯, 4-甲基苯磺酸盐

[0801] 将(S)-2-氨基-3-甲基丁酸(2.5 g, 21.34 mmol)、对甲苯磺酸(5.28 g, 27.7 mmol)和丙烷-2-醇(15 mL, 196 mmol)溶解于环己烷(100 mL)中并加热至130℃保持22小时。使溶液冷却至室温,此时沉淀出白色固体。将该混合物在真空下过滤并将固体用己烷洗涤若干次。然后将固体放置于在40℃的真空烘箱中保持 3小时。然后将该固体与对甲苯磺酸(1.76g, 9.2mmol)和丙烷-2-醇(3.94g, 65.3mmol)一起加入到环己烷(100mL)中。然后将混合物加热至130℃保持20小时。使混合物冷却至室温并在重力下过滤。然后将白色固体放置于在40℃的真空烘箱中保持 24小时,得到标题化合物(5.977 g, 18.09 mmol, 85 % 产率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.24 (br s, 3H), 7.48 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 12$ Hz, 2H), 4.99–5.09 (m, 1H), 3.85–3.91 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09–2.19 (m, 1H), 1.23–1.28 (m, 6H), 0.94–1.00 (m, 6H)。

[0802] 中间体66: (S)-2-氨基-3-甲氧基丙酸异丁酯, 盐酸盐

[0803] 将10%炭载钨, 50%水糊(350 mg, 20%wt)加入到(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基丙酸异丁酯(对于制备,参见中间体67, 1.75 g, 5.66 mmol)和甲酸铵(1.78 g, 28.3 mmol)于异丙醇(50 mL)中的搅拌的溶液中。将反应混合物在90℃搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温并通过“西莱特”过滤。从滤液中蒸发溶剂。将残余物溶解于乙酸乙酯(10 mL)中并用1M氯化氢的乙醚溶液(6.0 mL, 6 mmol)处理。蒸发溶剂并将残余物用乙醚研磨,得到标题化合物(840 mg, 3.97 mmol, 70.1 % 产率),为淡黄色固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.68 (br s, 3H), 4.32 (br s, 1H), 4.01–4.06 (m, 1H), 3.88–3.94 (m, 1H), 1.92 (七重峰, $J = 8$ Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 8$ Hz, 6H)。

[0804] 中间体67: (S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基丙酸异丁酯

[0805] 将(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基丙酸(1.6 g, 6.32 mmol)、N-乙基吗啉(1.45 g, 1.60 mL, 12.64 mmol)、N-羟基苯并三唑水合物(1.16 g, 7.58 mmol)、EDC(1.45 g, 7.58 mmol)和异丁醇(2.34 g, 2.92 mL, 31.6 mmol)于二氯甲烷(20 mL)中的

混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂。将残余物在乙酸乙酯 (25 mL) 和饱和NaHCO₃ (25 mL) 之间分配。将有机相分离,用2M盐酸、水和盐水洗涤。将有机相干燥和蒸发。将残余物与甲苯共沸,得到标题化合物 (1.81 g, 5.85 mmol, 93 % 产率),为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.15–7.40 (m, 5H), 5.6–5.65 (m, 1H, (NH)), 5.14 (s, 2H), 4.47–4.52 (m, 1H), 3.89–4.04 (m, 2H), 3.81–3.87 (m, 1H), 3.61–3.68 (m, 1H), 1.96 (七重峰, $J = 8$ Hz, 1H), 0.94 (d, $J = 8$ Hz, 6H)。

[0806] 中间体68: (S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-甲氧基丙酸

[0807] 阶段i)。

[0808] 参考: Tetrahedron Asymmetry 9(1988)3841。

[0809] 将Z-Ser-OH (1.0 g, 4.18 mmol)、氧化银(I) (4.84 g, 20.9 mmol) 和碘甲烷 (5.93 g, 2.61 mL, 41.8 mmol) 于乙腈 (20 mL) 中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物通过“西莱特”过滤并将溶剂从滤液中蒸发,得到阶段i) 产物,为浅黄色油。

[0810] 阶段ii)。

[0811] 将阶段i) 产物溶解于四氢呋喃 (5 mL) 和甲醇 (5 mL) 中。将溶液用1M 氢氧化锂溶液 (10 mL) 处理。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发甲醇和THF。将残余物用水 (10 mL) 稀释并用2M盐酸酸化。将混合物用乙酸乙酯 (3x20 mL) 萃取。将合并的萃取物干燥和蒸发,得到标题化合物 (869 mg, 3.43 mmol, 82 % 产率),为无色胶状物。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.75$ min; MH^+ 254。

[0812] 中间体69: (S)-2-氨基-4-氯丁酸异丙酯

[0813] 将亚硫酸氯 (2.0 g, 1.23 mL, 16.8 mmol) 缓慢地加入到L-高丝氨酸 (1.0 g, 8.4 mmol) 于异丙醇 (15 mL) 中的搅拌的溶液中。将反应混合物在60°C搅拌过夜。将反应混合物冷却并蒸发溶剂。将残余物用乙醚研磨,得到混合物。将固体在乙酸乙酯 (25 mL) 和饱和NaHCO₃ (25 mL) 之间分配。将水层用乙酸乙酯 (2x25 mL) 萃取。将合并的有机物干燥和蒸发,得到标题化合物 (160 mg, 0.891 mmol, 10.61 % 产率),为无色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5.03 (七重峰, $J = 8$ Hz, 1H), 3.63–3.77 (m, 2H), 3.55–3.59 (m, 1H), 2.14–2.23 (m, 1H) 1.84–1.95 (m, 1H), 1.25 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 1.23 (d, $J = 8$ Hz, 3H)。

[0814] 中间体70: (4-(乙基氨基)-3-硝基苯基) 甲醇

[0815] 将(4-氟-3-硝基苯基) 甲醇 (500 mg, 2.92 mmol)、70%乙胺水溶液 (286 μ l, 2.92 mmol) 和DIPEA (1531 μ l, 8.77 mmol) 溶解于四氢呋喃 (THF) (3 mL) 中并将反应混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至120°C保持3小时。将反应混合物在DCM (25 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (25 mL) 之间分配。分离各层并将水层用DCM (2x25 mL) 萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将粗制的样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法 (50 g 二氧化硅) 使用0–5 % 二氯甲烷–2M氨的甲醇溶液的梯度经10个柱体积纯化。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物 (4-(乙基氨基)-3-硝基苯基) 甲醇 (524.3 mg, 2.67 mmol, 91 % 产率),为橙色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.80$ min; MH^+ 197。¹H NMR δ (400 MHz, D₆-DMSO): 1.22, (t, $J = 7$ Hz, 3H), 3.34–3.42, (m, 2H), 4.39, (d, $J = 5$ Hz, 2H), 5.18, (t, $J = 6$ Hz, H), 7.03, (d, $J = 9$ Hz, H), 7.48, (dd, $J = 6$ Hz, $J = 3$ Hz, H), 7.98 – 8.01, (m, H), 8.02 – 8.07, (m,

H)。

[0816] 使用适当的可商购获得的胺,以与中间体70类似的方式制备下述中间体:

[0817] (在表中,针对每个中间体提供了使用的LCMS系统、保留时间(t_{RET})、 MH^+ 、反应产量和%产率的细节)。

[0818]

中间体71: (4-(甲基氨基)-3-硝基苯基)甲醇 (从(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 0.64min, $\text{MH}^+ = 183$; 产量: 2.25g, 106% (>100%产率, 由于杂质的缘故)
中间体72: (4-(异丙基氨基)-3-硝基苯基)甲醇(从(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 0.87min, $\text{MH}^+ = 211$; 产量: 2.49g, 101% (>100%产率, 由于产物中存在的微量溶剂的缘故)
中间体73: (S)-(3-硝基-4-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(从(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统B, 0.80min, $\text{MH}^+ = 253$; 产量: 1.90g, 92%
中间体74: (R)-(3-硝基-4-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(从(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统B, 0.80min, $\text{MH}^+ = 253$; 产量: 1.99g, 96%
中间体75: (4-硝基-3-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统B, 0.81min, $\text{MH}^+ = 267$ 产量: 9.42g, 121% (样品含有杂质, 不经进一步纯化地使用)

[0819]

中间体76: (rac)-(4-(((1,4-二噁烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇(从(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统B, 0.70min, $MH^+ = 269$ 产量: 1.96g, 53%
中间体78: (S)-(3-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)-4-硝基苯基)甲醇(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 0.80min, $MH^+ = 241$ 产量: 494mg, 23%
中间体79: (S)-(4-硝基-3-(((四氢呋喃-2-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 0.87min, $MH^+ = 253$; 产量: 8.49g, 126% (样品含有杂质, 不经进一步纯化地使用)
中间体80: (R)-3-(((5-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统C, 1.13min, $MH^+ = 366$; 产量: 4.98g, 93%
中间体81: (S)-3-(((5-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统B, 1.18min, $MH^+ = 366$; 产量: 2.74g, 103% (样品含有杂质, 不经进一步纯化地使用)
中间体82: (4-((1-甲氧基丁烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇(从(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 0.95min, 255 产量: 7.18g, 97%
中间体83: (4-硝基-3-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 0.79min, $MH^+ = 253$; 产量: 3.9g, 88%

[0820] 中间体84: (S)-3-(((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0821] 将DIPEA (7.65 mL, 43.8 mmol) 加入到4-氟-3-硝基苄基醇 (2.50 g, 14.61 mmol) 和 (3S)-3-(氨基甲基)哌啶 (4.70 g, 21.91 mmol) 于2-甲基四氢呋喃 (15 mL) 中的搅拌的溶液中。将溶液加热至80 °C过夜, 将反应混合物冷却至室温并将所得固体在EtOAc和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。将水层除去并将有机层洗涤 (1x 饱和NaHCO₃水溶液, 1x 盐水)。将有机部分经MgSO₄干燥并在真空中蒸发成橙色油。将残余物溶解于DCM中并通过硅胶色谱法纯化, 用环己烷:EtOAc (10 - 66%) 洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发成橙色油泡沫。将油溶解于TBME中并在真空中蒸发成橙色油, 得到标题化合物, 为橙色油 (5.52 g)。反应的总产率为88%。LCMS (系统C): $t_{RET} = 1.27$ min, $MH^+ = 366$ 。

[0822] 使用适当的可商购获得的胺, 以与中间体84类似的方式制备下述中间体:

[0823]

中间体85: (4-硝基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 0.80 min, $MH^+ = 253$, 产量: 1.19g, 77%
中间体86: (4-硝基-3-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 0.97 min, $MH^+ = 267$ 产量: 1.41g, 93%
中间体87: (3-硝基-4-((1-(四氢-2 H-吡喃-4-基)乙基)氨基)苯基)甲醇(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 0.89 min, $MH^+ = 281$ 产量: 1.06g, 75%
中间体88: (R)-3-(((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(从(3-氟-4-硝基苯基)甲醇(可商购获得的)制备) 系统A, 1.14 min, $MH^+ = 366$; 产量: 4.41g, 78%

[0824] 中间体89: 5-(1-乙基-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0825] 将4-(乙基氨基)-(3-硝基苯基)甲醇(对于制备,参见中间体70,520 mg, 2.65 mmol)、5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体1, 363 mg, 2.65 mmol)和连二亚硫酸钠(1384 mg, 7.95 mmol)加入到乙醇(8 mL)和水(4 mL)中。将反应混合物在微波中加热至100℃保持5小时。将反应混合物在25% 丙烷-2-醇的DCM溶液(25 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(25 mL)之间分配并分离各层。将水层用25%丙烷-2-醇的DCM溶液(3x25 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在DCM中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化:使用2-12% DCM-2M氨的甲醇溶液的梯度经10个柱体积,随后在12%DCM-2M氨的甲醇溶液保持5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(295.1 mg),为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 060 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 284$ 。

[0826] 以与中间体89类似地方式制备下述中间体,视情况使用5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(中间体1)或1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(中间体2):

[0827]

中间体90: 5-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体71制备) 系统B, 0.59min, 284 产量: 0.7g, 36%
中间体91: 5-(5-(羟基甲基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体72制备) 系统A, 0.52min, $\text{MH}^+ = 312$; 产量: 722mg, 33%
中间体92: (S)-5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体73制备) 系统B, 0.63min, $\text{MH}^+ = 340$; 产量: 941mg, 37%
中间体93: (R)-5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体74制备) 系统B, 0.63min, $\text{MH}^+ = 340$; 产量: 168mg, 6.3%
中间体94: 5-(6-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体75制备) 系统B, 0.61min, $\text{MH}^+ = 368$; 产量: 4.5g, 95%

[0828]

中间体95: (rac)- 5-(1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体76制备) 系统C, 0.44min, $MH^+ = 356$; 产量: 1.2g, 30%
中间体97: (S)-5-(6-(羟基甲基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体78制备) 系统B, 0.67min, $MH^+ = 342$; 产量: 1.85g, 55%
中间体98: (S)-5-(6-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体79制备) 系统B, 0.67min, $MH^+ = 354$; 产量: 2.3g, 58%
中间体99: (R)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(从中间体80制备) 系统C, 0.66min, $MH^+ = 467$; 产量: 1.78g, 56%
中间体100: (S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(从中间体81制备) 系统A, 0.69min, $MH^+ = 467$; 产量: 811mg, 19%
中间体101: 5-(5-(羟基甲基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体82制备) 系统A, 0.55min, $MH^+ = 356$; 产量: 2.76g, 28%
中间体102: 5-(6-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体83制备) 系统B, 0.64min, $MH^+ = 354$; 产量: 1.88g, 34%

[0829] 中间体103: (S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0830] 将连二亚硫酸钠(7.89 g, 45.3 mmol)加入到(S)-3-(((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(对于示例性制备,参见中间体84)(5.52g, 15.11 mmol)和1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, 2.97 g, 19.64 mmol)于水(20 mL)和乙醇(40 mL)的混合物中的悬浮液中。将所得悬浮液加热至80 °C保持6 h,冷却至室温并放置1.5天。将混合物在饱和NaHCO₃水溶液(200 mL)和DCM:IPA (3:1,200 mL)之间分配。除去有机层并将水层萃取[2x DCM:IPA (3:1,200 mL)]。将合并的有机层经MgSO₄干燥并在真空中蒸发成浅棕色泡沫。将残余物溶解于DCM中,通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:EtOH (12.5 - 25%)洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发成浅棕色泡沫并用TBME和环己烷制浆。将所得悬浮液在真空中蒸发,得到标题化合物,为白色固体。反应的总产率为49%。LCMS (系统C): $t_{RET} = 0.68$ min, $MH^+ = 467$ 。

[0831] 以与中间体103类似的方式制备下述中间体:

[0832]

中间体104: (4-硝基-3-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇(从中间体2和中间体85制备) 系统A, 0.44 min, $MH^+ = 354$; 产量: 0.723g, 40%

中间体105: 5-(6-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体2和中间体86制备) 系统A, 0.55 min, MH^+ = 368; 产量: 0.723g, 40%
中间体106: 5-(5-(羟基甲基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体2和中间体87制备) 系统A, 0.50 min, MH^+ = 382; 产量: 0.416g, 27%
中间体107: 5-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-6-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(从中间体2和中间体180制备) 系统B, 0.67 min, MH^+ = 372; 产量: 2.038g, 29%
中间体108: (R)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(从中间体2和中间体88制备) 系统A, 0.71 min, MH^+ = 467; 产量: 2.96g, 50%

[0833] 中间体109: (R)-5-(5-(羟基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0834] 将5M HCl于IPA中的溶液(40 mL, 200 mmol)加入到(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(对于制备,参见中间体103, 1.8 g, 3.86 mmol)中并将悬浮液搅拌4 h。将反应混合物在真空中蒸发成棕色油。将残余物溶解于MeOH中并加载到20 g SCX柱上。将柱用MeOH (200 mL)洗脱,随后用2M氨的甲醇溶液(100 mL)洗脱。将碱性级分在真空中蒸发,得到标题化合物,为淡黄色泡沫(1.389g)。反应的总产率为98%。

[0835] LCMS (系统B): t_{RET} = 0.61 min, MH^+ = 367。

[0836] 以与中间体109类似的方式制备下述中间体:

[0837] 中间体110: (S)-5-(5-(羟基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮, 盐酸盐(从中间体108制备) 系统A, 0.60 min, MH^+ = 367; 产量: 1.4g, 97%

[0838] 中间体111: (S)-5-(1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0839] 将乙酸酐(0.382 mL, 4.05 mmol)加入到(R)-5-(5-(羟基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体109, 1.35 g, 3.68 mmol)于2-甲基四氢呋喃(30 mL)中的悬浮液中。将所得悬浮液搅拌2h。将反应混合物在2-MeTHF (200 mL)和饱和NaHCO₃水溶液(25 mL)之间分配。将有机层洗涤(1x 饱和NaHCO₃水溶液[25 mL]),经MgSO₄干燥并在真空中蒸发成白色固体(~ 0.3 g)。将合并的水层萃取(3 x DCM [50 mL])并将有机层加入来自2-MeTHF蒸发的残余物中。将所得将溶液在真空中蒸发成白色固体。将固体溶解于DCM中,并通过硅胶色谱法纯化,用DCM:2M氨的甲醇溶液(0-5%)洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物,为白色固体(1.353g)。总产率为90%。LCMS (系统C): t_{RET} = 0.44 min, MH^+ = 409。

[0840] 中间体112: (R)-5-(1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0841] 向(S)-5-(5-(羟基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮盐酸盐(对于制备,参见中间体109, 1.49 g, 3.37 mmol)于二氯甲烷(10 mL)中的搅拌的悬浮液中加入 DIPEA (3.53 mL, 20.19 mmol)。向所得黄色溶液中加入乙酰氯(0.718 mL, 10.10 mmol)并搅拌1.5 h。加入2M NaOH水溶液(10 mL, 20.00 mmol),将反应混合物剧烈搅拌30 min,并除去有机层。将水层用DCM萃取3次并将合并的有机相通过疏水玻璃料并在真空中浓缩,得到棕色糊状物。将残余物溶解于THF (10 mL)中并加入2M NaOH水溶液(10 mL, 20.00 mmol)。将反应混合物搅拌30 min。将反应混合物在水和DCM之

间分配并除去有机层。将水相用DCM萃取3次。将饱和NaHCO₃水溶液和DCM:IPA (3:1)加入到水层中并除去有机层。将水层萃取3次并将合并的有机相通过疏水玻璃料,浓缩并在真空中干燥,得到黄色固体。将粗制的固体溶解于DCM中,通过硅胶色谱法纯化,用2M氨的甲醇溶液:DCM (2.5 - 12.5%, 15个CV)洗脱。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物,为黄色固体(1.01g)。反应的总产率为73%。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.47 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 409$ 。

[0842] 中间体113: 1-乙基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0843] 将5-(1-乙基-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体89, 290 mg, 1.024 mmol)和45重量%的2-碘酰基苯甲酸(701 mg, 1.126 mmol)加入到DCM (5 mL)中并将悬浮液在氮气下搅拌4天。将反应混合物在饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)和DCM(30 mL)之间分配并分离各层。将水层用DCM (3x30 mL)萃取。合并有机层并在减压下浓缩。将其再次在饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)和DCM (50 mL)之间分配。分离各层并将水层用DCM(3x50 mL)萃取。将合并的有机层用疏水玻璃料干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物(263 mg),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.67 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 282$ 。

[0844] 以与中间体113类似地方式制备下述中间体:

[0845]	中间体114: (S)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(从中间体92 (S)-5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮制备) 系统B, 0.70min, $\text{MH}^+ = 338$; 产量: 1.04g, 85%
	中间体115: (R)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(从中间体93制备) 系统B, 0.70min, $\text{MH}^+ = 338$; 产量: 147mg, 63%
	中间体117: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(从中间体101制备) 系统A, 0.82min, $\text{MH}^+ = 354$; 产量: 2.60g, 95%

[0846] 中间体118: (S)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0847] 在加入碘甲烷(0.095 mL, 1.512 mmol)之前,将(S)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(对于制备,参见中间体114, 500 mg, 1.260 mmol)和碳酸钾(348 mg, 2.52 mmol)于DMF(5 mL)中的悬浮液搅拌1.15 h。将反应混合物搅拌过周末。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物在3:1 氯仿:异丙醇(125 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(125 mL)之间分配。将有机层分离并将含水级分用3:1 氯仿:异丙醇(3x125 mL)再萃取三次。将有机级分合并,通过疏水玻璃料并在减压下浓缩。将残余物溶解于10%乙醇的乙酸乙酯溶液中并加载在硅胶柱(50 g)上。将产物用0-30%乙醇在乙酸乙酯中的梯度洗脱。合并适当的级分并在减压下浓缩,得到标题化合物(121 mg),为浅棕色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.75\text{min}$, $\text{MH}^+ = 352$ 。

[0848] 中间体119: (R)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0849] 将(R)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(对于制备,参见中间体115, 149 mg, 0.353 mmol)溶解于DMF (2.5 mL)中并加入碳酸钾(98 mg, 0.707 mmol)。在加入碘甲烷(0.027 mL, 0.424 mmol)之前将反应混合物搅拌一小时。将含有反应混合物的烧瓶密封。将反应混合物搅拌过夜。将反应混合物用异丙醇稀释并通过已经用溶剂预处理的西莱特柱(2.5 g)过滤。将4个CV的异丙醇通

过该柱。合并洗涤液并在减压下浓缩。将残余物溶解于最小量的DCM中并加载在硅胶柱(25 g)上并用0-20%乙醇在乙酸乙酯中的梯度洗脱。合并适当的级分并在减压下浓缩,得到标题化合物(56 mg),为无色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.75\text{min}$, $\text{MH}^+ = 352$ 。

[0850] 中间体120: 1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(未知构型的单一对映异构体)

[0851] 将碳酸钾(368 mg, 2.66 mmol)一次性地加入至1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(对于制备,参见中间体122, 470 mg, 1.330 mmol)于DMF (15 mL)中的悬浮液中。然后将混合物在水-冰浴中冷却并逐滴加入碘甲烷(0.108 mL, 1.729 mmol)。当加入完成时,除去浴并将反应混合物在室温搅拌过夜(18 h)。将溶剂在减压下除去。然后将固体在 NaHCO_3 (100 mL)和DCM:iPrOH 3:1 (100 mL)之间分配。将分离的水相用DCM:iPrOH 3:1 (3 x 100 mL)萃取。将合并的有机相通过疏水玻璃料并蒸发,得到标题化合物(476 mg),为淡黄色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.70\text{min}$, $\text{MH}^+ = 368$ 。

[0852] 中间体121: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛

[0853] 在室温将二氧化锰(11 g, 108 mmol)一次性地加入至5-(6-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体94, 3.3 g, 8.98 mmol)于氯仿(150 mL)中的搅拌的溶液中。将所得悬浮液快速搅拌过夜(18 h)。加入另外的二氧化锰(2 g, 19.55 mmol)并将反应混合物再搅拌0.5 h。将20 mL反应混合物通过西莱特过滤并蒸发溶剂,得到标题化合物(424 mg),为无色油。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.72\text{ min}$, $\text{MH}^+ = 367$ 。

[0854] 中间体122: 1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(单一未知对映异构体)

[0855] 在室温将二氧化锰(2232 mg, 21.82 mmol)一次性地加入至5-(1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体138a, 554 mg, 1.559 mmol)于氯仿(25 mL)中的搅拌的悬浮液中。将所得悬浮液快速搅拌4 h并放置过夜。将悬浮液通过西莱特过滤并用DCM (2 x 30 mL)、MeOH (5 x 30 mL)和DCM:iPr 3:1 (2 x 30 mL)冲洗。将滤液在真空下蒸发并在真空烘箱中保持1 h,得到标题化合物(470 mg),为淡黄色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.65\text{ min}$, $\text{MH}^+ = 354$ 。

[0856] 以与中间体122类似地方式制备下述中间体:

[0857]

中间体123: (S)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(从中间体97制备) 系统A, 0.71min, $\text{MH}^+ = 340$; 产量: 1.56g, 87%
中间体124: (S)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(从中间体98制备) 系统B, 0.80min, $\text{MH}^+ = 352$; 产量: 2.29g, 100%
中间体125: (R)-1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(从中间体141制备) 系统B, 0.73min, $\text{MH}^+ = 407$; 产量: 535mg, 79%
中间体126: (R)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(从中间体99制备) 系统C, 0.80min, $\text{MH}^+ = 465$; 产量: 897mg, 90%
中间体127: (S)-1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(从中间体142制备) 系统B, 0.73min, $\text{MH}^+ = 407$; 产量: 217mg, 95%

中间体128: (S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-甲酰基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(从中间体100制备) 系统B, 1.00min, MH^+ = 465; 产量: 79mg, 64%

中间体129: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲醛(从中间体102制备) 系统B, 0.74min, MH^+ = 352; 产量: 1.79g, 96%

[0858] 中间体130: (S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲酰基-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[0859] 将二氧化锰(2.98 g, 34.3 mmol)加入到(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(羟基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.6 g, 3.43 mmol)(对于示例性制备,参见中间体103)于氯仿(60 mL)中的溶液中。将悬浮液搅拌3 h并停止搅拌过周末。将悬浮液过滤并在真空中蒸发,得到标题化合物,为棕色固体(1.299g)。反应的总产率为82%。LCMS (系统C): t_{RET} = 0.83 min, MH^+ = 465。

[0860] 以与中间体130类似的方式制备下述中间体:

[0861]

中间体131: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酰基(从中间体104制备) 系统A, 0.67 min, MH^+ = 351 产量: 0.657g, 87%

中间体132: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酰基(从中间体105制备) 系统A, 0.84 min, MH^+ = 366; 产量: 0.983g, 94%

中间体133: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)乙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰基(从中间体106制备) 系统A, 0.74 min, MH^+ = 380; 产量: 0.376g, 88%

中间体134: 1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-甲酰基(从中间体107制备) 系统B, 0.80 min, MH^+ = 370; 产量未记录)

中间体135: (S)-1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰基(从中间体111制备) 系统C, 0.55 min, MH^+ = 407; 产量: 1.41g, 94%

中间体136: (R)-1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲酰基(从中间体112制备) 系统A, 0.65 min, MH^+ = 407; 产量: 958mg, 91%

[0862] 中间体137: (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸环戊酯, 4-甲基苯磺酸盐

[0863] 在室温向(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸(20 g, 168 mmol)于环己烷(200 mL)中的悬浮液中加入环戊醇(116 g, 1343 mmol)和4-甲基苯磺酸(37.6 g, 218 mmol)。将反应混合物在100 °C搅拌24 h。将反应混合物在真空中蒸发,得到粗产物,为棕色油。使棕色油冷却并将所得晶体过滤,用EtOAc (50 mL)洗涤,得到(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸环戊酯, 4-甲基苯磺酸盐(50.06 g, 136 mmol, 81 % 产率),为白色固体。¹H NMR δ (400 MHz, DMSO-*d*₆) ppm: 8.20 (3H, br. s.), 7.48 (2H, d, J =8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J =7.8 Hz), 5.63 (1H, d, J =4.4 Hz), 5.20 (1H, t, J =5.6 Hz), 4.18 - 4.03 (1H, m), 3.89 (1H, d, J =3.4 Hz), 2.30 (3H, s), 1.94 - 1.78 (2H, m), 1.77 - 1.50 (6H, m), 1.20 (3H, d, J =6.6 Hz)。

[0864] 中间体138a和138b: 5-(1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

[0865] 通过手性色谱法,使用30mm x 25cm Chiralcel OD-H 柱,以30mL/min的流速用40%EtOH/庚烷洗脱,检测波长= 215nm,将(rac)-5-(1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-5-(羟基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(对于制备,参见中间体95, 1.2g)分离成其两个相应的对映异构体。

[0866] 异构体1: (中间体138a) 563mg,作为固体获得

[0867] LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.44 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 356$

[0868] 在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H 柱上分析手性纯度,以1.0mL/min的流速用40%EtOH/庚烷洗脱,检测波长= 215nm。

[0869] 发现手性纯度>99.5%。

[0870] 异构体2: (中间体138b) 598mg,作为固体获得

[0871] LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.41 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 356$

[0872] 在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H 柱上分析手性纯度,以1.0mL/min的流速用40%EtOH/庚烷洗脱,检测波长= 215nm。

[0873] 发现手性纯度为99.1%。

[0874] 中间体139: (S)-5-(6-(羟基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

[0875] 将5M HCl的IPA溶液(15 mL)加入到(R)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(羟基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(对于制备,参见中间体99, 850 mg, 1.82 mmol)中。将所得溶液搅拌3 h并在真空中蒸发成棕色固体。将残余物溶解于MeOH中,加载到10g SCX柱上并用MeOH洗脱,随后用2M氨的甲醇溶液洗脱。将碱性级分在真空中蒸发,得到标题化合物(617mg),为白色泡沫。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.33 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 367$ 。

[0876] 中间体140: (R)-乙酸(1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲酯

[0877] 将(S)-5-(6-(羟基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(对于制备,参见中间体139, 617 mg, 1.68 mmol)溶解于DCM(5 mL)中。加入DIPEA (0.618 mL, 3.54 mmol)和乙酰氯(0.253 mL, 3.54 mmol)并将反应在氮气下在室温搅拌3.5 h。加入0.2当量的DIPEA (0.059 mL, 0.336 mmol)和0.2当量的乙酰氯(0.024 mL, 0.336 mmol)并将反应在氮气下搅拌过夜(16 h)。加入0.4当量的DIPEA (0.118 mL, 0.672 mmol)和0.4当量的乙酰氯(0.048 mL, 0.672 mmol)并将反应在氮气下搅拌1 h。加入5 mL 2M NaOH水溶液并将悬浮液剧烈搅拌30 min。将分离的水相用DCM (3 x 10 mL)萃取。将合并的有机相通过疏水玻璃料,得到标题化合物(796 mg),为黄色糊状物。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.62 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 451$ 。

[0878] 中间体141: (R)-5-(1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-6-(羟基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

[0879] 将(R)-乙酸(1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲酯(对于制备,参见中间体140, 796 mg, 1.77 mmol)溶解于四氢呋喃(2 mL)和MeOH (2 mL)中并加入2M NaOH水溶液(0.883 mL, 1.77 mmol)。将反应混合物在室温搅拌10 min。将反应混合物用2M HCl水溶液中和至pH=7并用水(10 mL)和DCM : iPrOH 3 : 1 (10 mL)稀释。将分离的水相用DCM : iPrOH 3 : 1 (3 x 10 mL)萃取。将合并的有机相通过疏水玻璃料并蒸发,得到标题化合物(683 mg),为黄色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.46 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 409$ 。

[0880] 中间体142: (S)-5-(1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-6-(羟基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

[0881] 将(R)-5-(6-(羟基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(对于制备,参见中间体170,284 mg, 0.775 mmol)溶解于DCM(5 mL)中并在水/冰浴中冷却,然后加入DIPEA(0.108 mL, 0.620 mmol),随后逐滴加入乙酰氯(0.044 mL, 0.620 mmol)。将反应混合物搅拌5 min,然后除去浴并使反应混合物温热至室温并搅拌2 h。将反应混合物在DCM:iPrOH 3:1(10 mL)和NaHCO₃(10 mL)之间分配。将分离的水相用DCM:iPrOH 3:1(3 x 10 mL)萃取。将合并的有机级分通过疏水玻璃料并蒸发,得到粗产物,300 mg。将样品溶解于3 mL MeOH中并通过MDAP(方法B)纯化。将溶剂干燥,得到标题化合物(230 mg),为白色固体。LCMS(系统B): $t_{\text{RET}} = 0.64 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 409$ 。

[0882] 中间体143: (2*S*)-4-甲基-2-((4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)戊酸环戊酯

[0883] 将(4-甲基吗啉-2-基)甲胺(665 mg, 5.11 mmol)和DIPEA(0.892 mL, 5.11 mmol)加入到(S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(对于制备,参见中间体144, 600 mg, 1.703 mmol)于四氢呋喃(12 mL)中的溶液中。将反应混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至120℃保持总共90 min。加入DCM(30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)并分离各层。将水层用DCM(2x30 mL)萃取并合并有机层,干燥并在减压下蒸发,得到橙色液体。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化,使用0-10% 二氯甲烷-甲醇的梯度经15个柱体积,随后保持在10% 二氯甲烷-甲醇经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(693.6 mg, 1.499 mmol, 88% 产率),为橙色胶状物。LCMS(系统A): $t_{\text{RET}} = 0.70 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 463$ 。

[0884] 中间体144: (S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯

[0885] 将4-氟-3-硝基苯甲醛(2 g, 11.83 mmol)和(S)-2-氨基-4-甲基戊酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐(对于制备,参见中间体3, 4.83 g, 13.01 mmol)溶解于DCM(50 mL)中,并向其中加入乙酸(2.031 mL, 35.5 mmol)。将反应混合物在氮气下搅拌1.5小时。分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(5.01 g, 23.65 mmol)并将反应混合物在氮气下搅拌过夜。缓慢地加入饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL)并将反应混合物搅拌,直到起泡已经停止。将所得悬浮液用DCM(3x100 mL)萃取。将合并的有机层干燥并在减压下蒸发,得到黄色油。将粗制的样品加载在二氯甲烷中并通过Biotage SP4 SNAP 100 g 二氧化硅纯化,使用0-50% 环己烷-乙酸乙酯的梯度经10个柱体积,随后保持在50% 环己烷-乙酸乙酯经10个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(2.64 g, 7.48 mmol, 63.3% 产率),为黄色油。

[0886] LCMS(系统A): $t_{\text{RET}} = 0.97 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 353$ 。

[0887] 中间体145: (2*S*)-2-((4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)丙酸环戊酯

[0888] 将(S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)丙酸环戊酯(对于制备,参见中间体146, 490 mg, 1.579 mmol)、(4-甲基吗啉-2-基)甲胺(617 mg, 4.74 mmol)和DIPEA(0.827 mL, 4.74 mmol)溶解于THF(12 mL)中并将反应混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至120℃保持总共90分钟。将反应混合物在饱和碳酸氢钠溶液(40 mL)和DCM(40 mL)之间分配并分离各层。将水层用DCM(3x40 mL)洗涤并将合并的有机层用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到橙色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化,使用0-12% 二氯甲烷-2*M*氨的甲醇溶液的梯度经10个柱体积,随后保

持在12%二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(649.8 mg, 1.545 mmol, 98 % 产率),为橙色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 1.12$ min, $\text{MH}^+ = 421$ 。

[0889] 中间体146: (S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯

[0890] 将4-氟-3-硝基苯甲醛(500 mg, 2.96 mmol)和(S)-2-氨基丙酸环戊酯盐酸盐(对于制备,参见中间体61, 630 mg, 3.25 mmol)溶解于二氯甲烷(DCM) (15 mL)中并向该溶液中加入乙酸(0.508 mL, 8.87 mmol)。将反应混合物在氮气下搅拌1小时。将三乙酰氧基硼氢化钠(1.253 g, 5.91 mmol)加入到反应混合物中并将其在氮气下在室温搅拌过夜。将饱和碳酸氢钠溶液(40 mL)缓慢地加入到溶液中直到发泡停止。然后将该溶液用DCM (4x40 mL)萃取并合并有机层,用疏水玻璃料干燥并将溶剂在减压下除去,得到黄色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化,使用35-65% 环己烷-乙酸乙酯的梯度经10个柱体积,随后保持在65% 环己烷-乙酸乙酯经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(496.5 mg, 1.600 mmol, 54.1 % 产率),为黄色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.75$ min, $\text{MH}^+ = 311$ 。

[0891] 中间体147: (2S)-3-甲基-2-(((4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)丁酸环戊酯

[0892] 将(4-甲基吗啉-2-基)甲胺(666 mg, 5.12 mmol)和DIPEA (0.893 mL, 5.12 mmol)加入到(S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-3-甲基丁酸环戊酯(对于制备,参见中间体148, 577 mg, 1.705 mmol)于THF (12 mL)中的溶液中并将反应混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至120 °C保持总共90分钟。将反应混合物在DCM (40 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(40 mL)之间分配并分离各层。将水层用DCM (2x40 mL)萃取并将合并的有机层用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到橙色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化,使用0-7% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液的梯度经10个柱体积,随后保持在7% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(760.6 mg, 1.696 mmol, 99 % 产率),为橙色油。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 1.33$ min, $\text{MH}^+ = 449$ 。

[0893] 中间体148: (S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-3-甲基丁酸环戊酯

[0894] 将4-氟-3-硝基苯甲醛(500 mg, 2.96 mmol)和(S)-2-氨基-3-甲基丁酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐(1.163 g, 3.25 mmol, 对于制备,参见中间体24)溶解于二氯甲烷(DCM) (20 mL)中并将反应混合物在氮气下搅拌1小时。加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.253 g, 5.91 mmol)并将反应混合物在氮气下在室温搅拌2小时。将饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)分批加入到反应混合物中直到发泡停止。将所得悬浮液用DCM(4x50 mL)萃取并合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到淡黄色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化,使用0-1% 二氯甲烷-甲醇的梯度经10个柱体积,随后保持在1 % 二氯甲烷-甲醇经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(581 mg, 1.717 mmol, 35.9 % 产率),为淡黄色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.95$ min, $\text{MH}^+ = 339$ 。

[0895] 中间体149: (S)-4-甲基-2-(((4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)戊酸环戊酯

[0896] 将(S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(对于制备,参见中间体

144, 500 mg, 1.419 mmol)、(1-甲基哌啶-4-基)甲胺(546 mg, 4.26 mmol)和DIPEA (0.743 mL, 4.26 mmol)加入到四氢呋喃(THF) (12 mL)中并将反应混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至120℃保持1小时。将反应混合物在DCM (40 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(40 mL)之间分配并分离各层。将水层用DCM (2x40 mL)萃取并将合并的有机层干燥并在减压下蒸发,得到黄色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化,使用0-10% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液的梯度经10个柱体积,随后保持在10% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(595.5 mg, 1.293 mmol, 91 % 产率),为橙色胶状物。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.69 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 461$ 。

[0897] 中间体150: 5-(5-(羟基甲基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0898] 将三批相同的(4-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇(1 g, 3.55 mmol, 对于制备, 参见中间体166)、5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(504 mg, 3.68 mmol, 对于制备, 参见中间体1)和连二亚硫酸钠(2 g, 11.5 mmol)于乙醇(8mL)和水(4 mL)中的混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至100 °C保持5小时。将反应混合物合并并在饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)和25% 丙烷-2-醇的氯仿溶液(100 mL)之间分配。分离各层并将水层用25% 丙烷-2-醇的氯仿溶液(4x100 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到白色固体。将样品加载在二氯甲烷中并通过Biotage SP4 SNAP 2x100 g二氧化硅纯化,使用5-15% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液的梯度经15个柱体积,随后保持在15 % 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物 5-(5-(羟基甲基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(1.745 g, 4.74 mmol, 44.4 % 产率),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.58 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 369$ 。

[0899] 中间体151: 2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0900] 将5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备, 参见中间体152, 1.67 g, 4.73 mmol)完全溶解于二甲基亚砜(DMSO) (25 mL)中,然后加入2-碘酰基苯甲酸(3.23 g, 5.20 mmol)并在氮气下搅拌2小时。将反应混合物用水(100 mL)稀释并将沉淀出的白色固体通过过滤除去并保留在一边。将滤液用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取,然后用25% 甲醇的DCM 溶液(4x100 mL)萃取。将从早先过滤获得的固体悬浮于25%甲醇的DCM溶液(100 mL)中并加入饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)。分离各层并将水层用25%甲醇的DCM溶液(4x100 mL)萃取。合并所有的有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到白色固体,然后将其作为悬浮液加载在甲醇/二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(100 g二氧化硅)纯化,使用0-10 % 二氯甲烷-甲醇的梯度经10个柱体积,随后保持在10 % 二氯甲烷-甲醇经10个柱体积。合并纯的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(1.1487 g, 3.27 mmol, 69.2 % 产率),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.68 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 352$ 。

[0901] 中间体152: 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0902] 将四批相同的(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(对于制备,参见中间体77, 1.15 g, 4.3 mmol)、5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(592 mg, 4.3 mmol,对于制备,参见中间体1)和连二亚硫酸钠(2.25 g, 13.0 mmol)于乙醇(8 mL)和水(4 mL)中的混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至100℃保持5小时。合并所有四批反应混合物并在饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)和25%丙烷-2-醇的DCM溶液(100 mL)之间分配。分离各层并将水层用25%丙烷-2-醇的DCM溶液(3x100 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到白色固体。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(2x100 g二氧化硅)纯化,使用0-10 % 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液的梯度经15个柱体积,随后保持在10 % 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经10个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(1.8562 g, 5.25 mmol,30.4 % 产率),为米色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.46 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 354$ 。

[0903] 中间体153: 1-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0904] 将45重量%的2-碘酰基苯甲酸(695 mg, 1.117 mmol)分批加入至5-(5-(羟基甲基)-1-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体154, 372 mg, 1.015 mmol)于DCM (5 mL)中的悬浮液中并将反应混合物在氮气下搅拌3天。将反应混合物在DCM和饱和碳酸氢钠溶液之间分配。将水层用DCM (6x40 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到标题化合物(272 mg, 0.746 mmol,73.5 % 产率),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.58 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 365$ 。

[0905] 中间体154: 5-(5-(羟基甲基)-1-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0906] 将4-(((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(对于制备,参见中间体155, 710 mg, 2.54 mmol)、5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体1, 349 mg, 2.54 mmol)和连二亚硫酸钠(1328 mg, 7.63 mmol)加入到乙醇(8 mL)和水(4 mL)中并将反应混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至100℃保持5小时。将反应混合物在饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)和DCM (30 mL)之间分配。将水层用DCM (3x30 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化,使用5-20% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液的梯度经15个柱体积,随后保持在20 % 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(378 mg, 1.032 mmol,40.6 % 产率),为无色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.51 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 365$ 。

[0907] 中间体155: 4-(((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮

[0908] 将(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(500 mg, 2.92 mmol)、4-(氨基甲基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(562 mg, 4.38 mmol)和DIPEA (1.531 mL, 8.77 mmol)加入到四氢呋喃 (THF) (2 mL)中并将反应混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至120℃保持4小时。将反应混合物在DCM (25 mL)和饱和碳酸氢钠(25 mL)之间分配。分离各层并将水层用DCM (3x25 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化,使用0-10 % 二氯甲烷-2M氨的甲醇

溶液的梯度经10个柱体积,随后保持在10 % 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(713.7 mg, 2.56 mmol, 87 % 产率),为橙色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.61 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 262$ 。

[0909] 中间体156: 1-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0910] 将5-(1-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体157, 135 mg, 0.355 mmol)悬浮于DCM (5 mL)中并加入45重量%的2-碘酰基苯甲酸(243 mg, 0.390 mmol)。将反应混合物在室温搅拌40小时。将反应混合物在DCM (25 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(25 mL)之间分配并将水层用DCM (4x25 mL)萃取。将合并的有机层使用疏水玻璃料干燥并在减压下浓缩。将样品再次在DCM (25 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(25 mL)之间分配并将水层用DCM (8x25 mL)萃取。将合并的有机层用疏水玻璃料干燥并将溶剂在减压下除去,得到标题化合物(132.1 mg, 0.349 mmol, 98 % 产率),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.59 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 264$ 。

[0911] 中间体157: 5-(1-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0912] 将5-(5-(羟基甲基)-1-(吡咯烷-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体158, 150 mg, 0.443 mmol)于DCM (5 mL)和吡啶(0.108 mL, 1.330 mmol)中的溶液冷却至-5℃并搅拌30分钟。加入乙酰氯(0.032 mL, 0.443 mmol)并将反应混合物在室温搅拌3天。将反应混合物在水(20 mL)和DCM (20 mL)之间分配并将水层用DCM (3x20 mL)萃取。将合并的有机层用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到粗制物(181.8 mg)。将其悬浮于THF (2 mL)和甲醇(2 mL)中并加入1M氢氧化锂水溶液(1.29 mL, 1.29 mmol)并将反应混合物在62℃搅拌24小时。将反应混合物在水(30 mL)和25%丙烷-2-醇的DCM溶液(30 mL)之间分配。将水层用25%丙烷-2-醇的DCM溶液(3x30 mL)萃取。将合并的有机层用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到标题化合物(136.9 mg, 0.360 mmol, 81 % 产率),为淡黄色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.54 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 381$ 。

[0913] 中间体158: 5-(1-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0914] 将3-((5-(羟基甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对于制备,参见中间体159, 420 mg, 0.958 mmol)溶解于DCM(7 mL)中并加入4M盐酸的1,4-二噁烷溶液(0.958 mL, 3.83 mmol)。将反应混合物在氮气下搅拌5小时。通过在减压下蒸发除去挥发物并将样品加载在二氯甲烷/甲醇中在SCX 10 g柱上。先后用甲醇和2M氨的甲醇溶液洗脱来纯化产物。合并适当的级分,并浓缩至干。将产物于SCX 10g柱上再次纯化,首先用甲醇洗涤,随后用33%、50%、66%和100% 2M氨的甲醇溶液洗脱。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到粗产物(309 mg, 0.913 mmol, 95 % 产率),为淡黄色固体。将样品溶解于DMSO (3x1 mL)中并通过MDAP (方法B)纯化。在减压下蒸发溶剂,得到标题化合物(163 mg, 0.482 mmol, 50.3 % 产率),为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.48 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 339$ 。

[0915] 中间体159: 3-((5-(羟基甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0916] 将3-(((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(对于制备,参见中间体160, 1.0345 g, 2.94 mmol)、5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体1, 0.404 g, 2.94 mmol)和连二亚硫酸钠(1.538 g, 8.83 mmol)加入到乙醇(8 mL)和水(4 mL)中。将反应混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至100℃保持5小时。将反应混合物在25%丙烷-2-醇的DCM溶液(30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)之间分配并分离各层。将水层用25%丙烷-2-醇的DCM溶液(3x30 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过Biotage SP4 SNAP 50 g二氧化硅纯化,使用2-12% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液的梯度经10个柱体积,随后保持在12% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(428.9 mg, 0.978 mmol, 33.2% 产率),为无色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.78 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 439$ 。

[0917] 中间体160: 3-(((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[0918] 将(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(521 mg, 3.04 mmol)、3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(850 mg, 4.24 mmol)和DIPEA (1.595 mL, 9.13 mmol)加入到四氢呋喃 (THF) (3 mL)中并将反应混合物在Biotage Initiator微波(使用初始高吸收设置)中加热至120℃保持3.5小时。将反应混合物在DCM (25 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(25 mL)之间分配并分离各层。将水层用DCM (4x25 mL)萃取并将合并的有机层用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50 g二氧化硅)纯化,使用0-3% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液的梯度经10个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(1.0781 g, 3.07 mmol, 101% 产率),为橙色油。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 1.03 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 350$ 。

[0919] 中间体161: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0920] 向圆底烧瓶中装入5-(5-(羟基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体162, 360 mg, 1.019 mmol)、DCM (20 mL)和Dess-Martin高碘烷(432 mg, 1.019 mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将混合物用DCM稀释并加入饱和碳酸氢钠,然后混合并分离各层。将有机物用盐水洗涤,然后通过疏水玻璃料并在真空中浓缩,得到米色固体。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(25g二氧化硅)纯化,使用0-100%乙酸乙酯-环己烷的梯度经15个CV,随后用0-10% 二氯甲烷-甲醇经15个CV。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(345 mg, 0.884 mmol, 87% 产率),为白色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.65 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 352$ 。

[0921] 中间体162: 5-(5-(羟基甲基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0922] 向圆底烧瓶中装入1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, 574 mg, 3.23 mmol)、连二亚硫酸钠(1.8 g, 10.34 mmol)、水(10 mL)和(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇(对于制备,参见中间体163, 740 mg, 2.93 mmol)于乙醇(20 mL)中的溶液。给容器安装空气冷凝器并将浆料在100℃加热过夜。将混合物用水和EtOAc稀释,混合并分离各层,然后将有机层通过疏水玻璃料并在真空中浓缩,得到黄色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(25g二氧化硅)纯化,使用0-100%

乙酸乙酯-环己烷的梯度经15个CV,随后用0-10% 2M氨的甲醇溶液-二氯甲烷经15个CV。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(360 mg, 1.019 mmol, 34.7 % 产率),为无色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.47 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 354$ 。

[0923] 中间体163: (3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯基)甲醇

[0924] 向圆底烧瓶中装入(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1 g, 5.84 mmol)、四氢-2H-吡喃-4-胺, 盐酸盐(0.9 g, 6.54 mmol, J&W PharmLab)、DMF (10 mL)和DIPEA (4.1 mL, 23.48 mmol)。安装空气冷凝器并将浆料温热至70°C过夜。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并将有机物用1M HCl洗涤,随后用盐水洗涤,然后通过疏水玻璃料。将滤液在真空中浓缩,得到橙色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法(50g二氧化硅)纯化,使用0-100%乙酸乙酯-环己烷的梯度经15个CV。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到橙色油。将样品溶解于EtOAc中,然后用10% LiCl 溶液洗涤。将有机物通过疏水玻璃料,然后在真空中浓缩,得到标题化合物(740 mg, 2.93 mmol, 50.2 % 产率),为橙色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.71 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 253$ 。

[0925] 中间体164: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0926] 将5-(5-(羟基甲基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体165, 506 mg, 1.323 mmol)溶解于二氯甲烷(DCM) (5 mL)中并加入Dess-Martin高碘烷(561 mg, 1.323 mmol)。将该混合物在氮气下搅拌18小时。然后将混合物在乙酸乙酯(100mL)和饱和碳酸氢钠(100mL)之间分配并分离各相。然后将水相用乙酸乙酯(100mL x2)萃取两次并合并有机物。然后将有机物用盐水(100mL)洗涤并使用疏水玻璃料干燥。然后在真空中除去溶剂,得到标题化合物(457 mg, 1.201 mmol, 91 % 产率),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.68 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 381$ 。

[0927] 中间体165: 5-(5-(羟基甲基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0928] 将4-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇(对于制备,参见中间体166, 1.6 g, 5.69 mmol)、1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, 0.860 g, 5.69 mmol)和连二亚硫酸钠(2.97 g, 17.06 mmol)与乙醇(8 mL)和水(8 mL)一起加入到微波小瓶中并加热至100°C保持5小时。然后将样品在乙酸乙酯(75mL)和饱和碳酸钠(75mL)之间分配并分离各相。保留有机相并将水相用乙酸乙酯(75mLx2)萃取两次。然后将有机物合并,用疏水玻璃料干燥,然后在真空中除去溶剂。这得到淡黄色固体。将其溶解于二氯甲烷中。将样品加载在Biotage SNAP 100g二氧化硅柱上并使用0%-10%氨的甲醇溶液/DCM的梯度洗脱,随后用10%-15%氨的甲醇溶液/DCM洗脱。然后合并适当的级分,得到标题化合物(506 mg, 1.323 mmol, 23.26 % 产率),为黄色油。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.61 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 383$ 。

[0929] 中间体166: (4-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇

[0930] 将(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.041 g, 6.08 mmol)和(4-甲基吗啉-2-基)甲胺(2.376 g, 18.25 mmol)溶解于THF (5 mL)中并用N,N-二异丙基乙基胺(3.19 mL, 18.25 mmol)处理。将该混合物在微波反应器中在120°C加热1h。然后将深橙色混合物在乙酸乙酯(75mL)和饱和碳酸氢钠(75mL)之间分配。然后分离各相并将水相用乙酸乙酯(75mL x2)萃

取两次。然后合并有机物并使用疏水玻璃料干燥,然后在真空中除去溶剂。这得到标题化合物(1.6 g, 5.69 mmol, 93 % 产率),为橙色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.69 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 282$ 。

[0931] 中间体167: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0932] 将5-(5-(羟基甲基)-1-((4-甲基吗啉-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体168, 473 mg, 1.237 mmol)溶解于DCM中并加入Dess-Martin高碘烷(525 mg, 1.237 mmol)。将该混合物在室温搅拌20小时。然后加入饱和碳酸氢钠(100mL)并将混合物搅拌15min。向混合物中加入乙酸乙酯(100mL)并分离各相。然后将水相用乙酸乙酯(100mL x2)萃取两次。然后合并有机物,用疏水玻璃料干燥,然后在真空中除去溶剂;得到粗制的标题化合物(450 mg, 1.18 mmol, 96 % 产率),为黄色固体,其不经进一步纯化地使用。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.65 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 381$ 。

[0933] 中间体168: 5-(5-(羟基甲基)-1-((4-甲基吗啉-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0934] 将(4-(((4-甲基吗啉-3-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇(对于制备,参见中间体169, 2.83 g, 10.06 mmol)和1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, 1.977 g, 13.08 mmol)与连二亚硫酸钠(5.25 g, 30.2 mmol)和水(16 mL)一起溶解于乙醇(16 mL)中。将混合物在微波反应器中在120°C加热5小时。然后将黄色混合物在乙酸乙酯(150mL)和饱和碳酸氢钠(150mL)之间分配并分离各相。将水相用乙酸乙酯(150mL x 2)萃取两次并合并有机物。然后使用疏水玻璃料干燥有机物。然后在真空中除去溶剂,得到黄色油。将黄色油溶解于二氯甲烷中并加载在biotage SNAP 100g硅胶柱上并使用0%-15% 2M氨的甲醇溶液/DCM的梯度洗脱。合并适当的级分并在真空中除去溶剂,得到标题化合物(473 mg, 1.24 mmol, 12.3 % 产率),为黄色油。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.58 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 383$ 。

[0935] 中间体169: (4-(((4-甲基吗啉-3-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇

[0936] 将(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.77 g, 10.34 mmol, Aldrich)和(4-甲基吗啉-3-基)甲胺(4.14 mL, 31.0 mmol, Chess Fine Organics)溶解于四氢呋喃(THF) (5 mL)中并用N,N-二异丙基乙基胺(5.42 mL, 31.0 mmol)处理。将该混合物在微波反应器中在120°C加热1h。然后将深橙色混合物在乙酸乙酯(150mL)和饱和碳酸氢钠(150mL)之间分配。然后分离各相并将水相用乙酸乙酯(150mL x2)萃取两次。然后合并有机物并使用疏水玻璃料干燥,然后在真空中除去溶剂。这得到标题化合物(4-(((4-甲基吗啉-3-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇(2.83 g, 10.06 mmol, 97 % 产率),为深红色油。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.70 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 282$ 。

[0937] 中间体170: (R)-5-(6-(羟基甲基)-1-(哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0938] 将HCl 5 M的IPA溶液(9 mL, 45.0 mmol)加入到(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(525 mg, 0.979 mmol, 对于制备,参见中间体100)中并将所得溶液在室温搅拌2 h。之后,将溶液在减压下蒸发,得到浅粉红色-白色固体。将固体溶解于MeOH中并加载进SCX-2柱(20

g) 中。将柱用 MeOH (3 x CV) 冲洗, 随后用 2 M 氨的 MeOH 溶液 (3 x CV) 冲洗。将碱性级分合并, 得到标题化合物 N31482-98-1, 287 mg, 80% 产率, 为淡黄色油。LCMS (系统 B): $t_{\text{RET}} = 0.59 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 367$ 。

[0939] 中间体 171: (3-((环丙基甲基)氨基)-4-硝基苯基) 甲醇

[0940] 将 (3-氟-4-硝基苯基) 甲醇 (1g, 5.84mmol) 溶解于 2-甲基四氢呋喃 (10mL) 中并加入 DIPEA (3.06mL, 17.52mmol) 和环丙基甲基胺 (0.76mL, 8.76mmol)。将所得混合物在 80 °C 搅拌过夜。

[0941] 将反应混合物在 DCM 和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将水层用 DCM 萃取。将合并的有机物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发, 得到橙色油, 其在静置后固化 (1.65g)。将粗产物通过在二氧化硅 (100g) 上的色谱法纯化, 使用 0-50% 乙酸乙酯/环己烷梯度。合并适当的级分和蒸发, 得到标题化合物 (1.28g), 为亮橙色固体。LCMS (系统 A): $t_{\text{RET}} = 0.98 \text{ min}$; $\text{MH}^+ = 223$ 。

[0942] 中间体 172: 5-(1-(环丙基甲基)-6-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0943] 将 (3-((环丙基甲基)氨基)-4-硝基苯基) 甲醇 (对于制备, 参见中间体 171, 1.28g, 5.76mmol) 和 1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (对于制备, 参见中间体 2 N31961-84-1, 1.13g, 7.49mmol) 溶解于乙醇 (20mL) 和水 (10mL) 中。加入连二硫酸钠 (3.56g, 17.28mmol) 并将反应在 80 °C 加热 2 小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用疏水玻璃料干燥和蒸发, 得到标题化合物 (1.39g), 为棕色固体。LCMS (系统 A): $t_{\text{RET}} = 0.49 \text{ min}$; $\text{MH}^+ = 324$ 。

[0944] 中间体 173: 1-(环丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛

[0945] 将 5-(1-(环丙基甲基)-6-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮 (对于制备, 参见中间体 172, 1.38g, 4.27mmol) 溶解于氯仿 (50mL) 中并加入二氧化锰 (3.71g, 42.7mmol)。将所得悬浮液在氮气下在室温搅拌过夜。将反应混合物通过西莱特过滤和蒸发, 得到标题化合物 (1.38g), 为淡黄色油, 其静置后固化。LCMS (系统 A): $t_{\text{RET}} = 0.76 \text{ min}$; $\text{MH}^+ = 322$ 。

[0946] 中间体 174: (4-硝基-3-(((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)氨基)苯基) 甲醇

[0947] 将 (四氢-2H-吡喃-3-基) 甲胺盐酸盐 (1.33g, 8.77mmol, Enamine) 加入到 (3-氟-4-硝基苯基) 甲醇 (1g, 5.84mmol, Apollo) 和 DIPEA (4.08mL, 23.36mmol) 于 2-甲基四氢呋喃 (10mL) 中的混合物中。将所得混合物在 80 °C 搅拌过夜。将反应混合物在 DCM 和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将水层用 DCM 萃取。将合并的有机物用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用疏水玻璃料干燥并在真空中蒸发, 得到橙色油 (1.74g)。将粗产物通过在二氧化硅上的色谱法 (100g) 纯化, 使用 0-100% 乙酸乙酯/环己烷梯度。合并适当的级分和蒸发, 得到标题化合物 (1.35g), 为橙色油。LCMS (系统 A): $t_{\text{RET}} = 0.88 \text{ min}$; $\text{MH}^+ = 267$ 。

[0948] 中间体 175 和 176: 5-(6-(羟基甲基)-1-(((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0949] 将 (4-硝基-3-(((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)氨基)苯基) 甲醇 (对于制备, 参见中间体 174, 134g, 5.03mmol) 和 1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (对于制备, 参见

中间体2, 0.99g, 6.54mmol) 溶解于乙醇(20mL) 和水(10mL) 中。加入连二硫酸钠(3.11, 15.09mmol) 并将反应在80℃加热2小时。将反应混合物在乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液之间分配。将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用疏水玻璃料干燥和蒸发, 得到驼色固体(1.01g)。将粗产物通过在二氧化硅(100g) 上的色谱法纯化, 使用0-50% (20%氨甲醇的二氯甲烷溶液)/二氯甲烷梯度。合并适当的级分并蒸发, 得到无色油(0.99g), 其在放置后固化。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.47\text{min}$; $\text{MH}^+ = 328$ 。通过制备型手性HPLC将该物质分离成其两组分对映异构体。将外消旋体溶解于乙醇中并通过手性色谱法(固定相: Chiralpak AD-H (250x30mm, 5微米), 流动相: 己烷/乙醇(+ 0.2% v/v 异丙基胺)) 纯化。合并适当的级分和蒸发, 得到两种对映异构体: 中间体175: 426mg, 黄色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.47\text{min}$; $\text{MH}^+ = 368$ 。中间体176: 488mg, 黄色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.47\text{min}$; $\text{MH}^+ = 368$ 。没有指定绝对立体化学。

[0950] 中间体177a: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(异构体1)

[0951] 将5-(6-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1, 3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备, 参见中间体175 [异构体1], 423 mg, 1.151 mmol) 溶解于氯仿(10 mL) 中并加入二氧化锰(1 g, 11.50 mmol)。将所得悬浮液在氮气下在室温搅拌6小时。将反应混合物通过西莱特过滤并蒸发, 得到标题化合物(400mg), 为淡黄色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.73\text{min}$; $\text{MH}^+ = 366$ 。

[0952] 中间体177b: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-甲醛(异构体2)

[0953] 将5-(6-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1, 3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备, 参见中间体176, [异构体2], 484 mg, 1.317 mmol) 溶解于氯仿(10 mL) 中并加入二氧化锰(1.14 g, 13.11 mmol)。将所得悬浮液在氮气下在室温搅拌过夜。LCMS显示~15% 起始原料剩余。加入另一部分的二氧化锰(0.6 g, 6.90 mmol) 并将反应在氮气下在室温搅拌5小时。将反应混合物通过西莱特过滤并蒸发, 得到标题化合物(422mg), 为黄色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.73\text{min}$; $\text{MH}^+ = 366$ 。

[0954] 中间体178: 1-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙胺, 盐酸盐

[0955] 将N-(4-甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙胺(对于制备, 参见中间体179, 4.95 g, 18.86 mmol) 和10% w/w炭载钯(0.401 g, 1.886 mmol) 于乙醇(100 mL) 中的黑色悬浮液在氢气下搅拌2天。将反应混合物通过西莱特柱, 用EtOH漂洗, 并加入2M HCl水溶液(10 mL)。将所得将溶液搅拌20 min并在真空中蒸发, 得到标题化合物, 为白色固体。反应的总产率为80%。8.13 (br.s, 8.13, 3H), 3.88 (dd, $J = 3.5$, 11.0 Hz, 2H), 3.24 (tdd, 2.0, 4.0, 12.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 2H), 1.34 - 1.19 (m, 2H), 1.16 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H)。

[0956] 中间体179: N-(4-甲氧基苄基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙胺

[0957] 向1-(四氢-2H-吡喃-4-基) 乙酮(3.2 g, 24.97 mmol) 于DCM(50 mL) 中的搅拌的溶液中加入(4-甲氧基苄基) 甲胺(6.87 g, 50.1 mmol)。将所得黄色将溶液搅拌4.5 h并加入三乙酰氧基硼氢化钠(10 g, 48.6 mmol)。搅拌白色悬浮液。将反应混合物在DCM和饱和NaHCO₃水溶液之间分配。除去有机层并将水层用DCM萃取3次。将合并的有机相通过疏水玻

璃料并在真空中浓缩,得到黄色油。将油溶解于DCM中,通过硅胶色谱法纯化,用EtOAc:EtOH (7.5 - 25%)洗脱并在真空中蒸发,得到标题化合物,为黄色油。反应的总产率为80%。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 1.27 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 366$ 。

[0958] 中间体180: 3-((1,3-二甲氧基丙烷-2-基)氨基)-4-硝基苄基) 甲醇

[0959] 将(1,4-二噁烷-2-基) 甲胺 (3.08 g, 26.3 mmol) 加入到(3-氟-4-硝基苄基) 甲醇 (4.1g, 24 mmol)、DIPEA (9.18 mL, 52.6 mmol) 于THF (30 mL) 中的混合物中。将所得混合物在80 °C搅拌过夜。将反应混合物在DCM (100mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液(100mL) 之间分配并分离各层。将水层用DCM (3x100 mL) 萃取并将合并的有机层通过相分离器并在真空中蒸发,得到~10g 标题化合物的粗混合物。在下一步中以该纯度使用。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.88 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 271$ 。

[0960] 中间体181: (S)-4-甲基-2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)戊酸环戊酯

[0961] 向(S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(对于制备,参见中间体144, 500 mg, 1.419 mmol)于THF (9 mL) 中的溶液中加入 1-甲基哌啶-4-胺(486 mg, 4.26 mmol)和DIPEA (0.743 mL, 4.26 mmol),并将反应混合物在微波中加热至120 °C保持总共90 min。加入另外的1-甲基哌啶-4-胺(486 mg, 4.26 mmol)并将反应混合物在120 °C加热另外30 min。将反应混合物在DCM (2 x 100 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液(100 mL) 之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-5 % DCM-2M氨的甲醇溶液的梯度经10个柱体积,随后保持在5 % DCM-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(456 mg),为橙色胶状物。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.70 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 447$ 。

[0962] 以与中间体181类似的方式,使用适当的可商购获得的胺和适当的氟苄基中间体(如下表中所示)制备下述中间体:

[0963]

中间体182: (S)-4-甲基-2-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苄基)氨基)戊酸环戊酯(从中间体144制备) 系统A, 0.98min, $MH^+ = 448$; 产量: 603 mg, 85%
中间体183: (2S)-4-甲基-2-((4-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)戊酸环戊酯(从中间体144制备) 系统B, 1.37 min, $MH^+ = 463$; 产量: 1.250g, 98%
中间体184: (S)-2-((4-((2-甲氧基乙基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体144制备) 系统A, 0.94min, $MH^+ = 408$; 产量: 353 mg, 61%
中间体185: (S)-2-((4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体144制备) 系统A, 0.69min, $MH^+ = 421$ 产量: 543 mg, 91%
中间体186: (S)-2-((4-((3-羟基丙基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体144制备) 系统A, 0.85min, $MH^+ = 408$; 产量: 445 mg, 77%
中间体187: (S)-4-甲基-2-((4-(甲基氨基)-3-硝基苄基)氨基)戊酸环戊酯(从中间体144制备) 系统A, 0.89min, $MH^+ = 354$; 产量: 171 mg, 40%

[0964] 中间体188: (S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯

[0965] 向4-氟-3-硝基苯甲醛(1 g, 5.91 mmol)和(S)-2-氨基-4-甲基戊酸叔丁酯盐酸盐(1.46 g, 6.50 mmol)于DCM (25 mL)中的溶液中加入乙酸(1.016 mL, 17.74 mmol)并将反应混合物在氮气下搅拌1小时。分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(2.507 g, 11.83 mmol),并将反应混合物在室温搅拌过夜。缓慢地加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL),并继续搅拌直到发泡已经停止。将所得悬浮液用DCM (3 x 50 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在DCM中并通过SPE(二氧化硅,100 g)纯化,使用0 - 50 % EtOAc在环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(1.66 g, 4.88 mmol),为黄色胶状物。LCMS (系统A): $t_{RET} = 0.95$ min, $MH^+ = 341$ 。

[0966] 中间体189: (S)-4-甲基-2-((4-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)戊酸叔丁酯

[0967] 向(S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸叔丁酯(对于示例性制备,参见中间体188, 250 mg, 0.734 mmol)于THF (3.5 mL)中的溶液中加入 1-甲基哌啶-4-胺(252 mg, 2.203 mmol)和DIPEA (0.385 mL, 2.203 mmol)并将反应混合物在微波条件下加热至120 °C保持30 min。将反应混合物在DCM (2 x 20 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(20 mL)之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在氮气流下吹干。将样品加载在DCM中并通过SPE(二氧化硅,25 g)纯化,使用0 - 10 % (2 M氨的MeOH溶液)于DCM中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(127 mg, 0.292 mmol)。LCMS (系统B): $t_{RET} = 1.09$ min, $MH^+ = 435$ 。

[0968] 中间体190: (S)-4-甲基-2-((4-硝基-3-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苄基)

基)氨基)戊酸环戊酯

[0969] 将3-氟-4-硝基苯甲醛(500 mg, 2.96 mmol)和(S)-2-氨基-4-甲基戊酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐(对于示例性制备,参见中间体3, 1208 mg, 3.25 mmol)于DCM (20 mL)中的溶液在氮气下搅拌1.5小时。分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(1253 mg, 5.91 mmol),并将反应混合物在室温搅拌过夜。缓慢地加入饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL),并将反应继续搅拌直到发泡已经停止。将所得悬浮液用DCM (3 x 50 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,50 g)纯化,使用0-50 % EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在氮气流下吹干,得到黄色胶状物。向该物质的THF溶液(4 mL)中加入(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(260 mg, 2.257 mmol)和DIPEA (0.395 mL, 2.259 mmol)并将反应混合物在微波条件下在120 °C加热 30 min。将反应混合物在二氯甲烷(3 x 50 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在氮气流下吹干。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,50 g)纯化,使用0-5 % (2 M氨的MeOH溶液)于DCM中的梯度。合并适当的级分并在氮气流下吹干,得到粗产物。将粗产物再次在二氯甲烷(3 x 50 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在氮气流下吹干,得到标题化合物(522 mg, 1.166 mmol)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 1.49 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 448$ 。

[0970] 中间体191: (S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-羟基丙酸新戊酯

[0971] 向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-羟基丙酸(2.27 g, 9.49 mmol)、EDC (2.18 g, 11.39 mmol)和HOBT (1.74 g, 11.39 mmol)于DMF(20 mL)中的溶液中加入DIPEA (3.31 mL, 18.98 mmol)和2,2-二甲基丙烷-1-醇(8.36 g, 95 mmol)并将反应混合物在氮气下在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(50 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(50 mL)之间分配。然后将有机层用1 M盐酸水溶液(50 mL)、水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。然后使用疏水玻璃料干燥有机层并在氮气流下吹干。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,100 g)纯化,使用0-50 % EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(951 mg, 3.07 mmol),为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 1.06 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 310$ 。

[0972] 中间体192: (S)-2-氨基-3-甲氧基丙酸新戊酯

[0973] 向(S)-2-(((苄基氧基)羰基)氨基)-3-羟基丙酸新戊酯(对于示例性制备,参见中间体191, 947 mg, 3.06 mmol)和氧化银(1064 mg, 4.59 mmol)于干燥的乙腈(20 mL)中的混合物中加入甲基碘(1.914 mL, 30.6 mmol)并将反应混合物在氮气下在90 °C加热两个夜晚。使反应混合物冷却至室温,并通过过滤除去固体。将所得溶液在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE(二氧化硅,50 g)纯化,使用0-25 % EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发。将该物质(347 mg)于乙醇(10 mL)中的溶液使用H-cube (设置: 20 °C, 1巴, 1mL/min 流速)和10 % Pd/C CatCart 30(作为催化剂)氢化。将反应混合物在氮气流下吹干并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(199 mg, 1.052 mmol)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.81 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 190$ 无UV发色团。

[0974] 中间体193: (3-硝基-4-((环氧丙烷-3-基甲基)氨基)苯基)甲醇

[0975] 向圆底烧瓶中装入(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(770 mg, 4.50 mmol)、环氧丙烷-3-基甲胺盐酸盐(753 mg, 6.09 mmol)、THF (10 mL)和DIPEA (2.3 mL, 13.17 mmol)。安装

空气冷凝器并将浆料温热至62 °C过夜。将混合物冷却至室温,然后加入DMF (2 mL)。将混合物温热至70 °C保持4天。将混合物冷却至室温,用EtOAc稀释并将有机物用水洗涤,随后用盐水洗涤,然后通过疏水玻璃料。将滤液在真空中浓缩,得到橙色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,25 g)纯化,使用0-100% EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(584 mg, 2.451 mmol),为橙色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.61 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 239$ 。

[0976] 中间体194: 5-(5-(羟基甲基)-1-(环氧丙烷-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0977] 向微波小瓶中装入5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备,参见中间体1, 504 mg, 3.68 mmol)、连二亚硫酸钠(1.5 g, 8.62 mmol)、水(5.00 mL)和(3-硝基-4-((环氧丙烷-3-基甲基)氨基)苯基)甲醇(对于示例性制备,参见中间体193, 584 mg, 2.451 mmol)于乙醇(10 mL)中的溶液。将小瓶盖帽并将浆料在100 °C照射5小时。将混合物用水和氯仿/IPA (3:1)稀释,混合并分离各层,然后将有机层通过疏水玻璃料并在真空中浓缩,得到黄色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,25 g)纯化,使用0-100% EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(178 mg, 0.547 mmol),为固化的无色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.40 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 326$ 。

[0978] 中间体195: 2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(环氧丙烷-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0979] 向5-(5-(羟基甲基)-1-(环氧丙烷-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对于示例性制备,参见中间体194,180 mg, 0.553 mmol)于DCM (15 mL)中的溶液中分批加入 45% 碘酰基苯甲酸(通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的)(379 mg, 0.609 mmol)。将反应混合物在室温搅拌4 个夜晚。将反应混合物在10%异丙醇的二氯甲烷溶液(100 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(3 x 100 mL)之间分配。将有机层通过疏水玻璃料并在氮气流下吹干,得到标题化合物(152 mg, 0.470 mmol),为淡黄色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.60 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 324$ 。

[0980] 中间体196: (S)-2-氨基-3-甲氧基丙酸环戊酯

[0981] 将(S)-2-氨基-3-甲氧基丙酸盐盐酸盐(3.3131 g, 21.30 mmol)加入到环戊醇(30 mL)中并使用干冰/丙酮浴使悬浮液达到-5 °C。在该温度下搅拌10分钟后,逐滴加入亚硫酸酐(3.57 mL, 49.0 mmol)。搅拌悬浮液并温热至室温。将反应混合物温热至60 °C并在该温度下搅拌24小时。在减压下从反应混合物中除去挥发物。加入热EtOAc,旨在进行重结晶。物质未溶解,遂将悬浮液过滤,在过滤器上洗涤,并在真空烘箱中干燥,得到标题化合物(4.49 g, 0.24 mmol),为白色固体。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 293 K): δ 1.51 - 1.76 (m, 6 H) 1.76 - 1.92 (m, 2 H) 3.29 (s, 3 H) 3.75 (d, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 2 H) 4.21 (t, $J = 3.4 \text{ Hz}$, 1 H) 5.17 - 5.21 (m, 1 H) 8.64 (br.s., 3 H)。

[0982] 中间体197: 5-(1-乙基-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0983] 向1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备,参见中间体2, 1 g, 6.62 mmol)和连二亚硫酸钠(3.46 g, 19.85 mmol)的混合物中加入(4-(乙基氨基)-3-硝基苯基)甲醇(对于示例性制备,参见中间体70,1.298 g, 6.62 mmol)于乙醇(30 mL)中

的溶液,随后加入水(15 mL)。将反应混合物在80 °C加热过夜。将反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL)和3:1 氯仿:异丙醇(3 x 150 mL)之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,100 g)二氧化硅纯化,使用0-12% (2 M氨的甲醇溶液)于DCM中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(1.05 g, 3.53 mmol),为米色泡沫。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.64 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 298$ 。

[0984] 中间体198: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0985] 向5-(1-乙基-5-(羟基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(对于示例性制备,参见中间体197, 1.05 g, 3.53 mmol)于DCM (50 mL)中的溶液中分批加入 45% 碘酰基苯甲酸(通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的) (2.417 g, 3.88 mmol)。将反应混合物在室温搅拌4 个夜晚。将反应混合物在10 %异丙醇的二氯甲烷溶液(250 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(3 x 200 mL)之间分配。使用疏水玻璃料干燥有机层并在氮气流下吹干,得到标题化合物(856 mg, 2.90 mmol),为淡黄色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.72 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 296$ 。

[0986] 中间体199: (4-((2-甲氧基乙基)氨基)-3-硝基苯基) 甲醇

[0987] 向圆底烧瓶中装入(4-氟-3-硝基苯基) 甲醇(3.2 g, 18.70 mmol)、2-甲氧基乙胺(2.107 g, 28.0 mmol)、THF (30 mL)和DIPEA (9.80 mL, 56.1 mmol)。安装空气冷凝器并将浆料温热至62 °C过夜。将混合物冷却至室温并用EtOAc稀释。将有机物用水洗涤,然后通过疏水玻璃料并在真空中浓缩,得到橙色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,100 g)纯化,使用0-80% EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(3.48 g, 15.38 mmol),为固化的橙色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.70 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 227$ 。

[0988] 中间体200: 5-(5-(羟基甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮

[0989] 向圆底烧瓶中装入5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备,参见中间体1, 2.53 g, 18.46 mmol)、连二亚硫酸钠(9.37 g, 53.8 mmol)、水(25.00 mL)和(4-((2-甲氧基乙基)氨基)-3-硝基苯基) 甲醇(对于示例性制备,参见中间体199, 3.48 g, 15.38 mmol)于乙醇(50 mL)中的溶液。给容器安装空气冷凝器并温热至100 °C过夜。将混合物用水和氯仿/IPA (3:1) 稀释,混合并分离各层,然后将有机层通过疏水玻璃料并在真空中浓缩,得到白色固体。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,25 g)纯化,使用0-100% EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(3.58 g, 11.42 mmol),为固化的无色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.44 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 314$ 。

[0990] 中间体201: 1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0991] 向5-(5-(羟基甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1*H*)-酮(对于示例性制备,参见中间体200,3.38 g, 10.79 mmol)于DCM (150 mL)中的溶液中分批加入 45% 碘酰基苯甲酸(通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的) (7.38 g, 11.87 mmol)。将反应混合物在室温搅拌4 个夜晚。将反应混合物在DCM (200 mL)和饱和碳酸氢钠

水溶液 (200 mL) 之间分配。水层含有大量固体,因此进一步用10%异丙醇的二氯甲烷溶液 (2 x 200 mL) 萃取。合并有机层,用碳酸氢钠水溶液 (2 x 200 mL) 洗涤,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到标题化合物 (2.7 g, 8.67 mmol),为浅棕色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.66 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 312$ 。

[0992] 中间体202: 5-(5-(羟基甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[0993] 向1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (对于示例性制备,参见中间体2, 1 g, 6.62 mmol) 和连二亚硫酸钠 (3.46 g, 19.85 mmol) 的混合物中加入 (4-((2-甲氧基乙基)氨基)-3-硝基苯基) 甲醇 (对于示例性制备,参见中间体199, 1.497 g, 6.62 mmol) 于乙醇 (30 mL) 中的溶液,随后加入水 (15 mL)。将反应混合物在80 °C加热过夜。将反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液 (150 mL) 和3:1 氯仿:异丙醇 (3 x 150 mL) 之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅, 100 g) 纯化,使用0-12% (2 M氨的甲醇溶液) 于DCM中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物 (2.0 g, 6.11 mmol),为米色泡沫。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.62 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 328$ 。

[0994] 中间体203: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[0995] 向5-(5-(羟基甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮 (对于示例性制备,参见中间体202, 2.0 g, 6.11 mmol) 于DCM (50 mL) 中的溶液中分批加入 45% 碘酰基苯甲酸 (通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的) (4.18 g, 6.72 mmol)。将反应混合物在室温搅拌2 个夜晚。将反应混合物在10%异丙醇的二氯甲烷溶液 (200 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (3 x 200 mL) 之间分配。使用疏水玻璃料干燥有机层并在减压下蒸发,得到标题化合物 (975 mg, 3.00 mmol),为淡黄色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.71 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 326$ 。

[0996] 中间体204: (4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-3-硝基苯基) 甲醇

[0997] 将(4-氟-3-硝基苯基) 甲醇 (2.5 g, 14.61 mmol)、N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺 (3.19 mL, 29.2 mmol) 和DIPEA (7.65 mL, 43.8 mmol) 于THF (20 mL) 中的混合物以两个相等的部分在微波条件下 (初始高吸收设置) 在120 °C保持30 min。将反应混合物在二氯甲烷 (3 x 150 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (150 mL) 之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅, 100 g) 纯化。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物 (3.32 g, 13.88 mmol),为深橙色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.73 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 240$ 。

[0998] 中间体205: 5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[0999] 向5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (对于示例性制备,参见中间体1, 3.3 g, 24.06 mmol) 和连二亚硫酸钠 (7.20 g, 41.4 mmol) 的混合物中加入 (4-((2-(二甲基氨基)乙基)氨基)-3-硝基苯基) 甲醇 (对于示例性制备,参见中间体204, 3.3 g, 13.79 mmol) 于乙醇 (26 mL) 中的溶液,随后加入水 (13 mL)。将反应混合物以两个相等的部分在微波条件下 (初始高吸收设置) 在100 °C加热5小时。将反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液

(100 mL) 和二氯甲烷 (2 x 100 mL) 之间分配, 随后将水层用 3:1 氯仿: 异丙醇 (3 x 100 mL) 进一步萃取。合并有机层并在减压下蒸发。将样品加载在甲醇/二氯甲烷 (并将柱在真空烘箱中干燥) 中并通过 SPE (二氧化硅, 100 g) 纯化, 使用 0-50% (2 M 氨的甲醇溶液) 于 DCM 中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发。将样品在真空烘箱中干燥, 得到标题化合物 (1.75 g, 5.36 mmol)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.58 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 327$ 。

[1000] 中间体206: 1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1001] 向 5-(1-(2-(二甲基氨基)乙基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮 (对于示例性制备, 参见中间体205, 1.31 g, 4.01 mmol) 于 DCM (50 mL) 中的溶液中分批加入 45% 碘酰基苯甲酸 (通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的) (2.75 g, 4.41 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 5 个夜晚。加入另外的 45% 碘酰基苯甲酸 (通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的) (1.38 g, 2.21 mmol), 随后加入 DMSO (10 mL)。将反应混合物在室温搅拌另外 7 个夜晚。将反应混合物在 10% 异丙醇的二氯甲烷溶液 (150 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (3 x 150 mL) 之间分配。合并有机层, 用疏水玻璃料干燥并在氮气流下吹干, 得到标题化合物 (758 mg, 2.337 mmol), 为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.66 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 325$ 。

[1002] 中间体207: 5-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[1003] 将 (4-(甲基氨基)-3-硝基苯基) 甲醇 (对于示例性制备, 参见中间体1, 5.32 g, 29.2 mmol)、5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (对于示例性制备, 参见中间体71, 4.00 g, 29.2 mmol) 和连二亚硫酸钠 (15.25 g, 88 mmol) 溶解于乙醇 (75 mL)、水 (37.5 mL) 中并回流 14 h。随后, 将混合物通过加入 200 mL 饱和碳酸氢钠和 200 mL 乙酸乙酯来分配。将有机相分离并将水相用 200 mL 乙酸乙酯萃取两次。将有机物合并, 经硫酸镁干燥, 除去溶剂。将残余物用乙醚研磨并过滤, 得到标题化合物 (1.519 g, 5.64 mmol), 为淡黄色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.39 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 270$ 。

[1004] 中间体208: 1-甲基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1005] 向 5-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮 (对于示例性制备, 参见中间体207, 1.88 g, 6.98 mmol) 于 DCM (50 mL) 中的溶液中分批加入 45% 碘酰基苯甲酸 (通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的) (4.78 g, 7.68 mmol)。将反应混合物在室温搅拌 4 个夜晚。加入 DMSO (10 mL) 并将反应混合物在室温搅拌另外 1 个夜晚。将反应混合物在二氯甲烷 (100 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (3 x 100 mL) 之间分配。使用疏水玻璃料干燥有机层并在减压下蒸发, 得到标题化合物 (655 mg, 2.451 mmol), 为深棕色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.61 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 268$ 。

[1006] 中间体209: (3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)氨基)苯基) 甲醇

[1007] 将 (四氢-2H-吡喃-3-基) 甲胺 (4.11 mL, 32.1 mmol)、(4-氟-3-硝基苯基) 甲醇 (2200 mg, 12.86 mmol) 和 N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺 (11.23 mL, 64.3 mmol) 于 THF (30 mL) 中的溶液脱气并在氮气下在 60 °C 加热过夜。将溶剂在减压下除去并将残余物在乙酸乙酯 (150 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (150 mL) 之间分配。分离有机级分并将水层用乙酸乙酯 (2

x 150 mL) 再萃取两次。将有机级分合并,通过疏水玻璃料并在减压下浓缩。将残余物溶解于最小量的二氯甲烷中,通过SPE (二氧化硅(silice), 2 x 100 g) 纯化,用0-70% EtOAc 于环己烷中的梯度洗脱。将含有产物的级分合并并在减压下浓缩,得到标题化合物(2731 mg),为橙色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.82 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 267$ 。

[1008] 中间体210: 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[1009] 将(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(对于示例性制备,参见中间体1, 2600 mg, 9.76 mmol)、5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备,参见中间体209, 1339 mg, 9.76 mmol)和连二亚硫酸钠(5100 mg, 29.3 mmol)于乙醇(30 mL)和水(15 mL)中的溶液脱气。将反应混合物在氮气下在80℃加热过夜。使反应混合物冷却至室温,然后在3:1 氯仿:异丙醇(150 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(150 mL)之间分配。分离有机级分并将水层用3:1 氯仿:异丙醇(2 x 150 mL)再萃取两次。将有机级分合并,通过疏水玻璃料并在减压下浓缩。将残余物溶解于中最小量的10% 甲醇的乙酸乙酯溶液中。将溶液加载在两个SPE 柱(100 g, 二氧化硅)上,并使溶剂(其中产物被加载在柱上)蒸发。然后将产物用0-30% EtOH于EtOAc中的梯度洗脱。将含有产物的级分合并并在减压下浓缩,得到标题化合物(1500 mg),为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.63 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 354$ 。

[1010] 中间体211: 2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1011] 将45% 2-碘酰基苯甲酸(通过苯甲酸和异萘二甲酸稳定的)(6603 mg, 10.61 mmol)和5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对于示例性制备,参见中间体210, 1500 mg, 4.24 mmol)的悬浮液在氮气下在室温搅拌3天。将反应混合物在3:1 氯仿:异丙醇(75 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(75 mL)之间分配。将有机层分离并将含水级分用3:1 氯仿:异丙醇(2 x 75 mL)再萃取两次。将有机级分合并,通过疏水玻璃料并在减压下浓缩。将物质在3:1 氯仿:异丙醇(75 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(75 mL)之间分配。将有机层分离并将含水级分用3:1 氯仿:异丙醇(2 x 75 mL)再萃取两次。将有机级分合并,通过疏水玻璃料,在减压下浓缩,并在真空下干燥7天,得到标题化合物(1487 mg),为浅粉红色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.70 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 352$ 。

[1012] 中间体212: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1013] 将2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(对于示例性制备,参见中间体211, 700 mg, 1.992 mmol)于DMF(10 mL)中的溶液用碳酸钾(551 mg, 3.98 mmol)处理并将反应混合物搅拌2小时。加入碘甲烷(0.149 mL, 2.390 mmol)并将混合物搅拌过夜。将溶剂在减压下除去并将残余物在3:1 氯仿:异丙醇(75 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(75 mL)之间分配。将有机层分离并将含水级分用3:1 氯仿:异丙醇(2 x 75 mL)再萃取两次。将有机级分合并,通过疏水玻璃料并在减压下浓缩。将所得胶状物溶解于中最小量的10% 甲醇的EtOAc溶液中并加载在SPE 柱(50 g, 二氧化硅)上。将产物用0-30% EtOH于EtOAc中的梯度洗脱。合并含有产物的级分并在减压下

浓缩,得到标题化合物(451 mg),为棕色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.73 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 366$ 。

[1014] 中间体213: (S)-(4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇

[1015] 向(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(2 g, 11.69 mmol)于THF (10 mL)中的溶液中加入(S)-1-甲氧基丙烷-2-胺(1.851 mL, 17.53 mmol)和DIPEA (6.12 mL, 35.1 mmol)并将反应混合物在微波条件(初始高吸收设置)下在120 °C加热30 min。将反应混合物在二氯甲烷(3 x 150 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL)之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,100 g)纯化,使用0-25 % EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(1.4 g, 5.83 mmol),为橙色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.82 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 241$ 。

[1016] 中间体214: (S)-5-(5-(羟基甲基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1017] 向1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备,参见中间体2, 0.881 g, 5.83 mmol)和连二亚硫酸钠(3.04 g, 17.48 mmol)的混合物中加入(S)-(4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇(对于示例性制备,参见中间体213, 1.4 g, 5.83 mmol)于乙醇(30 mL)中的溶液,随后加入水(15 mL)。将反应混合物在80 °C加热过夜。将反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL)和乙酸乙酯(3 x 150 mL)之间分配,随后是3:1 氯仿:异丙醇(3 x 150 mL)。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,100 g)纯化,使用0-25 % EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(580 mg, 1.699 mmol),为米色泡沫。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.67 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 342$ 。

[1018] 中间体215: (S)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1019] 向(S)-5-(5-(羟基甲基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于示例性制备,参见中间体214, 577 mg, 1.690 mmol)于DCM (25 mL)中的溶液中分批加入 45% 碘酰基苯甲酸(通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的)(1157 mg, 1.859 mmol)。将反应混合物在室温搅拌3 个夜晚。将反应混合物在10%异丙醇的二氯甲烷溶液(200 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(3 x 200 mL)之间分配。使用疏水玻璃料干燥有机层并在减压下蒸发,得到标题化合物(630 mg, 1.856 mmol),为米色泡沫。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.76 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 340$ 。

[1020] 中间体216: (R)-(4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇

[1021] 向(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(5 g, 29.2 mmol)于THF (40 mL)中的溶液中加入(R)-1-甲氧基丙烷-2-胺盐酸盐(5.50 g, 43.8 mmol)和DIPEA (22.96 mL, 131 mmol)并将反应混合物在60 °C加热过夜。将反应混合物在二氯甲烷(3 x 250 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL)之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,2 x 100 g)纯化,使用0-25 % EtOAc于环己烷(cyclohexane)中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(1.7 g, 7.08 mmol),为橙色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.81 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 241$ 。

[1022] 中间体217: (R)-5-(5-(羟基甲基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-

2-基)-1,3-二甲基吡啶-2 (1H)-酮

[1023] 向1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (对于示例性制备,参见中间体2, 0.629 g, 4.16 mmol) 和连二亚硫酸钠 (2.174 g, 12.49 mmol) 的混合物中加入 (*R*)-(4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基) 甲醇 (对于示例性制备,参见中间体216, 1 g, 4.16 mmol) 于乙醇 (30 mL) 中的溶液,随后加入水 (15 mL)。将反应混合物在90 °C加热6小时。将反应混合物在饱和碳酸氢钠水溶液 (150 mL) 和乙酸乙酯 (3 x 150 mL) 之间分配,随后是3:1 氯仿:异丙醇 (3 x 150 mL)。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅,100 g) 纯化,使用0-100% EtOAc于环己烷中的梯度,随后是0-100% (25% EtOH的EtOAc溶液) 于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物 (393 mg, 1.151 mmol),为米色泡沫。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.67 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 342$ 。

[1024] 中间体218: (*R*)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1025] 向 (*R*)-5-(5-(羟基甲基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2 (1H)-酮 (对于示例性制备,参见中间体217, 390 mg, 1.142 mmol) 于DCM (25 mL) 中的溶液中分批加入 45% 碘酰基苯甲酸 (通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的) (782 mg, 1.257 mmol)。将反应混合物在室温搅拌3个夜晚。将反应混合物在3:1 氯仿:IPA (200 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (3 x 200 mL) 之间分配。使用疏水玻璃料干燥有机层并在减压下蒸发。将样品溶解于3:1 氯仿:IPA (200 mL) 中并用饱和碳酸氢钠水溶液 (3 x 200 mL) 洗涤。使用疏水玻璃料干燥有机层并在减压下蒸发,得到标题化合物 (554 mg, 1.632 mmol, 143 % 产率),纯度为大约70%。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.76 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 340$ 。

[1026] 中间体219: (3-硝基-4-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)苯基) 甲醇

[1027] 将(四氢呋喃-3-基)甲胺 (1.711 mL, 16.36 mmol) 溶解于THF (5 mL) 中,并加入DIPEA (5.00 mL, 28.6 mmol) 和(4-氟-3-硝基苯基) 甲醇 (1400 mg, 8.18 mmol)。将反应混合物在微波条件下在125 °C加热2.5 h。将反应混合物在饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 和乙酸乙酯 (100 mL) 之间分配。将有机层分离并将含水级分用乙酸乙酯 (2 x 100 mL) 萃取两次。将有机级分合并,通过疏水玻璃料并在减压下浓缩。将残余物溶解于最小量的DCM中并通过SPE (二氧化硅,100 g) 纯化,用0-65% EtOAc于环己烷中的梯度洗脱。合并最纯的级分并在减压下浓缩,得到标题化合物 (1719 mg),为橙色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.78 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 253$ 。

[1028] 中间体220: 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2 (1H)-酮

[1029] 将(3-硝基-4-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)苯基) 甲醇 (对于示例性制备,参见中间体219, 1719 mg, 6.81 mmol) 溶解于乙醇 (16.00 mL) 中并加入水 (8 mL) 和1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (对于示例性制备,参见中间体2, 1145 mg, 6.81 mmol)。将反应混合物在氮气下加热直到其到达反应温度 (80 °C) 并加入连二亚硫酸钠 (3559 mg, 20.44 mmol)。将反应混合物在氮气下搅拌4小时。将反应混合物在减压下浓缩并将残余物在10% IPA/DCM (100 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (100 mL) 之间分配。将有机层分离,将含水级分用10% IPA/DCM (2 x 100 mL) 萃取。将有机级分合并,通过疏水玻璃料并在

减压下浓缩。将残余物溶解于中最小量的DCM中并通过SPE (100 g, 二氧化硅) 纯化, 用0-25% EtOH于EtOAc中的梯度洗脱。合并适当的级分并在减压下浓缩, 得到标题化合物 (1189 mg), 为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.65 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 354$ 。

[1030] 中间体221: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1031] 将5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(对于示例性制备, 参见中间体220, 1189 mg, 3.36 mmol) 溶解于DCM (20 mL) 中。加入IBX (45 wt%, 通过苯甲酸和萘二甲酸稳定的) (5234 mg, 8.41 mmol) 并将反应混合物搅拌3天。将反应混合物在10% IPA/DCM (50 mL) 和饱和碳酸氢钠溶液 (50 mL) 之间分配。将有机层分离并将含水级分用10% IPA/DCM (2 x 50 mL) 萃取两次。合并有机级分并用饱和碳酸氢钠溶液 (75 mL) 洗涤。将有机层分离, 通过疏水玻璃料并在减压下浓缩。将残余物放置于真空烘箱中保持30分钟, 得到标题化合物 (1271 mg), 为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.73 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 352$ 。

[1032] 中间体222: (4-((1,3-二甲氧基丙烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基) 甲醇

[1033] 向(4-氟-3-硝基苯基) 甲醇 (16 g, 93 mmol) 于THF (80 mL) 中的溶液中加入 1,3-二甲氧基丙烷-2-胺 (10 g, 84 mmol) 和DIPEA (15 mL, 86 mmol)。将混合物拆分成7部分并在微波条件下在100 °C加热7小时。将反应混合物在乙酸乙酯 (3 x 500 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (750 mL) 之间分配。合并有机层, 用饱和盐水 (500 mL) 洗涤并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅, 100 g) 纯化, 使用0-80% EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发, 得到标题化合物 (12.0 g, 44.4 mmol)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.85 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 271$ 。合并较不纯的级分并蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过SPE (二氧化硅, 100 g) 纯化, 使用0-50 % EtOAc于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发, 得到标题化合物 (3.7 g, 13.69 mmol)。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.85 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 271$ 。

[1034] 中间体223: 5-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-5-(羟基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

[1035] 向(4-((1,3-二甲氧基丙烷-2-基)氨基)-3-硝基苯基) 甲醇(对于示例性制备, 参见中间体222, 12 g, 44.4 mmol) 于乙醇 (160 mL) 中的溶液中加入连二亚硫酸钠 (27.5 g, 133 mmol) 和1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备, 参见中间体2, 8.39 g, 55.5 mmol), 随后加入水。将反应混合物在70 °C加热两小时。将反应混合物在减压下浓缩成大约一半的体积, 并将所得液体在3:1 氯仿:异丙醇 (3 x 300 mL) 和饱和碳酸氢钠水溶液 (300 mL) 之间分配。合并有机层, 用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。在该阶段加入来自类似反应的粗制物(额外的40%规模)。将样品加载在DCM中并通过SPE (二氧化硅, 3 x 340 g) 纯化, 使用0-100 % (25% EtOH的EtOAc溶液) 于环己烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发, 得到标题化合物 (7.5 g, 20.19 mmol), 为米色泡沫。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.70 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 372$ 。

[1036] 中间体224: 1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1037] 向5-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-5-(羟基甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-

二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于示例性制备,参见中间体223, 7.5 g, 20.19 mmol)于DCM(400 mL)中的溶液中加入 45% 碘酰基苯甲酸(通过苯甲酸和间苯二甲酸稳定的)(13.82 g, 22.21 mmol)并将反应混合物在室温搅拌3个夜晚。缓慢地加入饱和碳酸氢钠水溶液(400 mL),并搅拌混合物直到起泡已经停止。除去有机层,并将水层用3:1 氯仿:异丙醇(2 x 400 mL)再萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到标题化合物(7.3 g, 19.76 mmol)。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.81 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 370$ 。

[1038] 中间体225: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1039] 将5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体226)(600 mg, 1.633 mmol)和Dess-Martin高碘烷(693 mg, 1.633 mmol)溶解于DCM(5 mL)中并在氮气下搅拌2小时。然后加入Dess-Martin高碘烷(291mg, 0.544mmol)并将混合物搅拌另外30min。然后加入饱和碳酸氢钠溶液(25mL)并将混合物搅拌25分钟,然后静置过夜。向混合物中加入二氯甲烷(25mL)并分离各相。然后将水相用二氯甲烷(25mLx2)萃取并合并有机物。然后将有机相用盐水(30mL x2)洗涤并合并有机物并经疏水玻璃料干燥。然后在真空中除去溶剂,得到标题化合物(550 mg, 1.505 mmol, 92 % 产率),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.87 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 366$ 。

[1040] 中间体226: 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1041] 将(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(对于制备,参见中间体227, 2.9 g, 10.89 mmol)、1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, 2.469 g, 16.34 mmol)和连二亚硫酸钠(5.69 g, 32.7 mmol)与乙醇(35 mL)一起加入到烧瓶中。将该混合物加热至90℃并搅拌15分钟。然后加入水(35 mL)并将混合物在氮气下搅拌20小时。使混合物冷却至室温。然后将混合物在3:1 二氯甲烷:异丙醇(100mL)和水(100mL)之间分配并分离各相。将水相用3:1 二氯甲烷:异丙醇(100mL x2)萃取并合并有机物。然后使用疏水玻璃料干燥有机相并在真空中除去溶剂,得到标题化合物(1.99 g, 5.42 mmol, 49.7 % 产率),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.77 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 368$ 。

[1042] 中间体227: (3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)氨基)苯基)甲醇

[1043] 将(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.985 g, 11.60 mmol)和(四氢-2H-吡喃-2-基)甲胺(4.44 mL, 34.7 mmol)溶解于THF(10 mL)中并加入N,N-二异丙基乙基胺(6.08 mL, 34.8 mmol)。将混合物在微波反应器中在120℃加热1h。然后将橙色混合物在乙酸乙酯(100mL)和饱和碳酸氢钠(100mL)之间分配。分离各相并将水层用乙酸乙酯(100mL)萃取两次。然后合并有机物,用疏水玻璃料干燥并在真空中除去溶剂。这得到标题化合物,为亮橙色固体。过高的产率一定是由于错误地称重起始原料的缘故。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.92 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 267$ 。

[1044] 中间体228: 2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙醛

[1045] 将Dess-Martin高碘烷(143 mg, 0.34 mmol)分批加入至5-(1-乙基-5-(2-羟基乙

氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(对于制备,参见中间体229, 100 mg, 0.31 mmol)于二氯甲烷(10 mL)中的搅拌的溶液中。将反应混合物在氮气下在室温搅拌4小时。分批加入另一部分的Dess-Martin高碘烷(143 mg, 0.34 mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入10%硫代硫酸钠溶液(20 mL)。将有机相分离并将水相用二氯甲烷(2x10 mL)萃取。将合并的萃取物用饱和NaHCO₃溶液洗涤,干燥并蒸发。将残余的标题化合物(99 mg, 0.305 mmol, 100 % 产率)不经进一步纯化地用于接下来的几个步骤中。假定100% 产率。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.67 \text{ min}$; $M+18^+$ 344。

[1046] 中间体229: 5-(1-乙基-5-(2-羟基乙氧基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

[1047] 将5-(1-乙基-5-羟基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(对于制备,参见中间体230, 600 mg, 2.12 mmol)、2-溴乙醇(291 mg, 165 μL , 2.33 mmol)和碳酸钾(878 mg, 6.35 mmol)于DMF(3 mL)中的混合物在80℃加热3天。使反应混合物冷却至室温并在乙酸乙酯(25 mL)和水(15 mL)之间分配。将有机相分离,干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-10% 乙醇/乙酸乙酯],得到标题化合物(105 mg, 0.321 mmol, 15.15 % 产率),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.66 \text{ min}$; MH^+ 328。

[1048] 中间体230: 5-(1-乙基-5-羟基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮

[1049] 将连二亚硫酸钠(2.72 g, 15.64 mmol)加入到4-(乙基氨基)-3-硝基苯酚(对于制备,参见中间体231, 950 mg, 5.21 mmol)和1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, 985 mg, 6.52 mmol)于乙醇(20 mL)和水(10 mL)中的混合物中。将反应混合物在80℃搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并蒸发乙醇。将乙酸乙酯(100 mL)和饱和NaHCO₃溶液(50 mL)加入到残余物中。形成固体。将固体滤出并干燥,得到标题化合物(1.2 g, 4.24 mmol, 81 % 产率),为无色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.46 \text{ min}$; MH^+ 284。

[1050] 中间体231: 4-(乙基氨基)-3-硝基苯酚和中间体232: 3-硝基-4-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯酚

[1051] 将4-氨基-3-硝基苯酚(5.06 g, 32.9 mmol)、四氢-2*H*-吡喃-4-甲醛(3.0 g, 26.3 mmol)和乙酸(1.97 g, 1.88 mL, 32.9 mmol)于二氯甲烷(100 mL)中的混合物在室温搅拌1小时。经5分钟加入三乙酰氧基硼氢化钠(16.71 g, 79 mmol)。加入完成后,将反应混合物在室温搅拌24小时。小心地加入(产生气体)饱和NaHCO₃溶液(100 mL)并将混合物在室温搅拌30分钟。将有机相分离。将水相用二氯甲烷(3x50 mL)萃取。将合并的有机物干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[0-15 % 乙醇/乙酸乙酯],得到:4-(乙基氨基)-3-硝基苯酚(950 mg, 5.21 mmol, 19.84 % 产率),为橙色固体(来自通过三乙酰氧基硼氢化物与起始原料的反应形成的乙酰苯胺的还原的未预料到的产物)。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.87 \text{ min}$; MH^+ 183。和N31507-32-A3, 3-硝基-4-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯酚(450 mg, 1.784 mmol, 6.79 % 产率),为橙色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.85 \text{ min}$; MH^+ 253。

[1052] 中间体233: (*R*)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-羟基丙烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛

[1053] 向(*R*)-5-(5-(羟基甲基)-1-(1-羟基丙烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-2-基)-1,3-二

甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体234, 500 mg, 1.527 mmol)和Dess-Martin高碘烷(648 mg, 1.527 mmol)中加入二氯甲烷(DCM) (20 mL)。将混合物在氮气下搅拌20小时; LCMS显示剩余起始原料,遂加入Dess-Martin高碘烷(65mg, 0.157mmol)并将混合物搅拌3 小时。向混合物中加入饱和碳酸氢钠(100mL)并将其搅拌30min。然后加入二氯甲烷(80mL)并分离各相。然后将水相用二氯甲烷(100mLx2)萃取。然后将合并的有机物用盐水(100mL)洗涤,然后使用疏水玻璃料干燥。然后在真空中除去溶剂,得到标题化合物(460mg, 1.414 mmol, 93%),为黄色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.65 \text{ min}$; MH^+ 326。

[1054] 中间体234: (R)-5-(5-(羟基甲基)-1-(1-羟基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1055] 将(R)-2-((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)丙烷-1-醇(对于制备,参见中间体235, 1.902 g, 8.41 mmol)和1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, 1.906 g, 12.61 mmol)溶解于乙醇(30 mL)和水(15 mL)中并加热至90℃保持15分钟。然后加入连二亚硫酸钠(4.39 g, 25.2 mmol)并将混合物在氮气下搅拌20小时。然后使混合物冷却至室温。然后将混合物在2:1 二氯甲烷:异丙醇(75mL)和水(70mL)之间分配。分离各相并将水相用2:1 二氯甲烷:异丙醇(75mL x 2)萃取。然后将有机物经疏水玻璃料干燥,然后在真空中除去溶剂。这得到黄色油,将其溶解于二氯甲烷中并加载在SNAP 100g 硅胶柱上。将其洗脱,运行0%-30%乙醇/乙酸乙酯的梯度。合并适当的级分并在真空中除去溶剂,得到标题化合物(1.139 g, 3.48 mmol, 41.4 % 产率),为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.58 \text{ min}$; MH^+ 328。

[1056] 中间体235: (R)-2-((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)丙烷-1-醇

[1057] 将(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(1.5 g, 8.77 mmol)和(R)-2-氨基丙烷-1-醇(2.047 mL, 26.3 mmol)溶解于四氢呋喃(THF) (5 mL)中并加入N,N-二异丙基乙基胺(4.59 mL, 26.3 mmol)。然后将混合物在微波反应器中在120℃加热1 h。然后将橙色混合物在乙酸乙酯(80mL)和饱和碳酸氢钠(80mL)之间分配并分离各相。然后将水相用乙酸乙酯(80mL x2)萃取并合并有机物。然后使用疏水玻璃料干燥有机相,然后在真空中除去溶剂,得到标题化合物(1.904 g, 8.41 mmol, 96 % 产率),为橙色/红色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.63 \text{ min}$; MH^+ 227。

[1058] 中间体236: (S)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-羟基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1059] 将(S)-5-(5-(羟基甲基)-1-(1-羟基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体237, 808 mg, 2.468 mmol)和Dess-Martin高碘烷(1047 mg, 2.468 mmol)溶解于DCM (30 mL)中并将混合物搅拌3小时。加入Dess-Martin高碘烷(104.7 mg, 0.247 mmol)。然后将混合物搅拌过夜,然后加入氢氧化钠溶液(2M, 5mL)和饱和碳酸氢钠溶液(20mL),并将混合物搅拌3小时。然后向混合物中加入二氯甲烷(60mL)和水(60mL)并分离各相。然后将水相用二氯甲烷(60mL)萃取三次并合并有机物。然后将合并的有机物使用疏水玻璃料干燥,然后在真空中除去溶剂。这得到标题化合物(592 mg, 1.82 mmol, 74%),为黄色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.64 \text{ min}$; MH^+ 326。

[1060] 中间体237: (S)-5-(5-(羟基甲基)-1-(1-羟基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1061] 将(S)-2-((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)丙烷-1-醇(对于制备,参见中间体238, 1.8 g, 7.96 mmol)、1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, 1.323 g, 8.75 mmol)和连二亚硫酸钠(4.16 g, 23.87 mmol)溶解于乙醇(30 mL)和水(15 mL)中并将混合物加热至90℃保持20小时。然后将混合物在二氯甲烷:异丙醇(2:1;100mL)和水(100mL)之间分配并分离各相。然后将水相用二氯甲烷:异丙醇(2:1;100mL)萃取两次并将有机物合并并干燥。然后在真空中除去溶剂。然后将残余物溶解于二氯甲烷中并加载在Biotage SNAP 100g硅胶柱上并使用0%-25% 乙醇/乙酸乙酯的梯度洗脱。然后合并适当的级分并在真空中除去溶剂。这得到标题化合物(808 mg, 2.468 mmol, 31.0 % 产率),为白色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.40 \text{ min}$; MH^+ 328。

[1062] 中间体238: (S)-2-((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基)氨基)丙烷-1-醇

[1063] 将4-氟-3-(硝基苯基)甲醇(2 g, 11.69 mmol)溶解于四氢呋喃(5 mL)和DIPEA(6.12 mL, 35.1 mmol)中并加入(S)-2-氨基丙烷-1-醇(2.73 mL, 35.1 mmol)。将该混合物在微波反应器中加热至120℃保持1小时。然后将橙色混合物在乙酸乙酯(80mL)和饱和碳酸氢钠(80mL)之间分配。然后分离各相并且然后将水相用乙酸乙酯(80mL)萃取两次。然后将有机物合并,用疏水玻璃料干燥,然后在真空中除去溶剂。向油中加入环己烷并将混合物静置16小时。然后将混合物搅拌2.5小时,然后倾出溶剂。然后将混合物溶解于二氯甲烷/甲醇中,然后在真空中除去溶剂。这得到标题化合物(1.8 g, 7.96 mmol, 68.1 % 产率),为红色/橙色油。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.63 \text{ min}$; MH^+ 328。

[1064] 中间体239: 2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙醛

[1065] 将Dess-Martin高碘烷(1.12 g, 2.64 mmol)分批加入至5-(6-(2-羟基乙氧基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体240, 700 mg, 1.76 mmol)于二氯甲烷(25 mL)中的搅拌的溶液中。加入完成后,将反应混合物在室温搅拌24小时。加入10%硫代硫酸钠水溶液(25 mL)并将混合物搅拌15分钟。将有机相分离。将水相用二氯甲烷(2x20 mL)萃取。将合并的有机物用饱和 NaHCO_3 溶液(20 mL)洗涤。将有机相干燥和蒸发,得到标题化合物(696 mg, 1.761 mmol, 100 % 产率),为浅棕色油。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.57 \text{ min}$; $\text{M}+18^+$ 414。

[1066] 中间体240: 5-(6-(2-羟基乙氧基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1067] 将5-(6-羟基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体241, 2.0 g, 5.66 mmol)、2-溴乙醇(778 mg, 442 μL , 6.22 mmol)和碳酸钾(2.346 g, 16.98 mmol)于干燥的DMF (15 mL)中的混合物在110℃搅拌24小时。将反应混合物冷却至室温,然后在乙酸乙酯(50 mL)和水(50 mL)之间分配。将有机相分离并将水相用乙酸乙酯(3x25 mL)萃取。将合并的有机物干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离[5-25% 乙醇/乙酸乙酯],得到标题化合物(720 mg, 1.811 mmol, 32.0 % 产率),为无色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.63 \text{ min}$; MH^+ 398。

[1068] 中间体241: 5-(6-羟基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1069] 将连二亚硫酸钠(7.04 g, 40.4 mmol)分批加入至4-硝基-3-(((四氢-2H-吡喃-

4-基) 甲基) 氨基) 苯酚 (对于制备, 参见中间体242, 3.4 g, 13.48 mmol) 和1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (对于制备, 参见中间体2, 2.45 g, 16.21 mmol) 于乙醇 (50 mL) 和水 (25 mL) 中的搅拌的混合物中。加入完成后, 将反应混合物回流4小时。将反应混合物冷却并蒸发乙醇。将残余物在乙酸乙酯 (50 mL) 和水 (50 mL) 之间分配。将有机相分离并将水相用乙酸乙酯 (3x25 mL) 萃取。将合并的有机物干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离 [5-20% 乙醇/乙酸乙酯], 得到标题化合物 (3.77 g, 10.67 mmol, 79 % 产率), 为无色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.61 \text{ min}$; MH^+ 354。

[1070] 中间体242: 4-硝基-3-(((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) 氨基) 苯酚

[1071] 将3-氟-4-硝基苯酚 (3.0 g, 19.1 mmol)、(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲胺 (3.30 g, 28.6 mmol) 和二异丙基乙基胺 (3.70 g, 5.0 mL, 28.6 mmol) 于二噁烷 (50 mL) 中的混合物回流3小时。将反应混合物冷却至室温并蒸发溶剂。将残余物进行色谱分离 [50-75% 乙酸乙酯/环己烷], 得到标题化合物 (3.42 g, 13.56 mmol, 71.0 % 产率), 为橙色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.86 \text{ min}$; MH^+ 253。

[1072] 中间体243: 5-(1-(2-羟基乙基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1073] 将1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛 (对于制备, 参见中间体2, 1.726 g, 11.42 mmol)、2-((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基) 氨基) 乙醇 (对于制备, 参见中间体244, 2.203g, 10.38 mmol) 和连二亚硫酸钠 (5.42 g, 31.1 mmol) 溶解于乙醇 (30 mL) 和水 (15 mL) 中并在90℃搅拌48小时。然后使混合物冷却至室温, 然后加入3:1 DCM/异丙醇 (100mL) 和水 (100mL)。分离各相, 然后将水相用3:1 DCM/异丙醇 (100mL) 萃取两次。合并有机物, 然后使用疏水玻璃料干燥, 然后在真空中除去溶剂。然后将产生的黄色残余物加载在Biotage SNAP 100g硅胶柱上, 然后用0%-25% 乙醇/乙酸乙酯洗脱。合并适当的级分并在真空中除去溶剂。这得到标题化合物 (975 mg, 3.11 mmol, 30.0 % 产率), 为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.57 \text{ min}$; MH^+ 314。

[1074] 中间体244: 2-((4-(羟基甲基)-2-硝基苯基) 氨基) 乙醇

[1075] 将(4-氟-3-硝基苯基) 甲醇 (2 g, 11.69 mmol) 溶解于四氢呋喃 (5 mL) 中, 然后加入2-氨基乙醇 (2.120 mL, 35.1 mmol) 和N,N-二异丙基乙基胺 (6.12 mL, 35.1 mmol)。将该混合物在微波反应器中在120℃加热1小时。LCMS分析显示存在起始原料并将样品在微波反应器中在120℃加热30min。然后将混合物在乙酸乙酯 (75mL) 和饱和碳酸氢钠 (75mL) 之间分配并分离各相。然后将水相用乙酸乙酯 (75mL) 萃取两次并合并和保留有机物。然后将水相用异丙醇/二氯甲烷的1:1混合物 (75mL) 萃取并将有机相与先前的有机物合并。将有机物经疏水玻璃料干燥并在真空中除去溶剂。这得到标题化合物 (2.203g, 10.38 mmol, 89 % 产率), 为橙色/红色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.57 \text{ min}$; MH^+ 213。

[1076] 中间体245: 2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1077] 向5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮 (对于制备, 参见中间体246, 1046 mg, 2.96 mmol) 和Dess-Martin高碘烷 (1255 mg, 2.96 mmol) 中加入二氯甲烷 (20 mL) 并将混合物搅拌20小时。棕色混合物的LCMS分析显示存在起始原料, 因此加入Dess-Martin高碘烷 (126 mg, 0.296mmol) 并将混

合物搅拌3小时。向混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液(100mL)和二氯甲烷(80mL)并分离各相。然后将有机物用二氯甲烷(100mL)萃取两次并合并有机物。然后将有机物用盐水(100mL)洗涤,然后使用疏水玻璃料干燥。在真空中除去溶剂,产生粗制的标题化合物(1.2 g, 3.41 mmol, 115 % 产率),为米色固体,并存在一些剩余的Dess-Martin高碘烷残余物。没有试图纯化,因为产物是中间体。化合物呈现为浅棕色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.76$ min; MH^+ 352。

[1078] 中间体246: 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[1079] 将(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(对于制备,参见中间体227, 2.7 g, 10.14 mmol)和5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体1, 1.808 g, 13.18 mmol)溶解于乙醇(35 mL)和水(35.0 mL)中并加热至90℃。然后加入连二亚硫酸钠(5.30 g, 30.4 mmol)并将混合物搅拌20小时。使混合物冷却至室温,然后在3:1 二氯甲烷:异丙醇(160mL)和碳酸氢钠(160mL)之间分配并分离各相。然后将有机相用3:1 二氯甲烷:异丙醇(160mL)萃取两次。然后合并有机物,用疏水玻璃料干燥并在真空中除去溶剂。这得到黄色残余物,其在持续放置在空气中后固化。试图将样品溶解于25% 乙醇/乙酸乙酯中,但是固体相当不溶。因此将混合物在重力下过滤并将残余物用25% 乙醇/乙酸乙酯洗涤。将固体在空气中干燥,然后在真空烘箱中在40℃进一步干燥 1小时,得到标题化合物(1.05 g, 2.97 mmol, 29.3 % 产率),为米色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.52$ min; MH^+ 354。

[1080] 中间体247: (S)-2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙醛

[1081] 将Dess-Martin高碘烷(320 mg, 0.75 mmol)分批加入至(S)-5-(5-(2-羟基乙氧基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体248, 140 mg, 0.38 mmol)于二氯甲烷(10 mL)中的搅拌的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入10%硫代硫酸钠溶液(20 mL)并将混合物搅拌15分钟。将有机相分离。将水相用二氯甲烷(2x10 mL)萃取。将合并的有机物用饱和 NaHCO_3 (10 mL)洗涤,干燥并蒸发,得到标题化合物(139 mg, 0.377 mmol, 100 % 产率),为无色胶状物。假定定量产率(yield)。不经进一步纯化地用于接下来的几个步骤中。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.66$ min; $\text{M}+18^+$ 388。

[1082] 中间体248: (S)-5-(5-(2-羟基乙氧基)-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1083] 将(S)-5-(5-羟基-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体249, 1.25 g, 3.82 mmol)、2-溴乙醇(525 mg, 298 • L, 4.2 mmol)和碳酸钾(1.58 g, 11.45 mmol)于DMF(50 mL)中的混合物在130℃搅拌48小时。将反应混合物冷却并将溶剂蒸发。将残余物悬浮于乙酸乙酯(50 mL)中并通过“西莱特”过滤。从滤液中蒸发溶剂。将残余物通过硅胶柱色谱法[10-25% 乙醇/乙酸乙酯]纯化,得到标题化合物(140 mg, 0.377 mmol, 9.87 % 产率),为黄色胶状物。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.75$ min; MH^+ 372。

[1084] 中间体249: (S)-5-(5-羟基-1-(1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-

1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1085] 将(S)-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)-3-硝基苯酚(对于制备,参见中间体250, 1.3 g, 5.75 mmol)和1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, N-Me 吡啶酮醛, 1.04 g, 6.90 mmol)于乙醇(30 mL)和水(15 mL)中的溶液用分批加入的连二亚硫酸钠(3.00 g, 17.24 mmol)处理5分钟。加入完成后,将反应混合物回流4小时。使反应混合物冷却至室温。蒸发乙醇。将残余物在乙酸乙酯(50 mL)和水(25 mL)之间分配。将有机相分离。将水相用乙酸乙酯(2x25 mL)萃取。将合并的有机物干燥和蒸发。将残余物进行色谱分离[5-20% 乙醇/乙酸乙酯],得到标题化合物(1.27 g, 3.88 mmol, 67.5 % 产率),为米色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.46 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 328$ 。

[1086] 中间体250: (S)-4-((1-甲氧基丙烷-2-基)氨基)-3-硝基苯酚

[1087] 将4-氟-3-硝基苯酚(1.0 g, 6.37 mmol)、(S)-1-甲氧基丙烷-2-胺(1.13 g, 1.35 mL, 12.73 mmol)和二异丙基乙基胺(1.65 g, 2.22 mL, 12.73 mmol)于二噁烷(10 mL)中的混合物回流2小时。蒸发溶剂,将残余物溶解于N-甲基-2-吡咯烷酮(10 mL)中。将混合物在微波中在180℃加热4小时。将冷却的反应混合物在乙酸乙酯(50 mL)和水(25 mL)之间分配。将有机相分离,用水(2x25 mL)洗涤,干燥并蒸发。将残余物进行色谱分离[10-40% 乙酸乙酯/环己烷],得到标题化合物(1.31 g, 5.79 mmol, 91 % 产率),为橙色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.89 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 227$ 。

[1088] 中间体251: 2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(对映异构体 1, 未知构型的单一对映异构体)

[1089] 将Dess-Martin高碘烷(625 mg, 1.47 mmol)分批加入至5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对映异构体 1, 对于制备,参见中间体252, 250 mg, 0.74 mmol)于二氯甲烷(10 mL)中的搅拌的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入10%硫代硫酸钠溶液(20 mL)并将混合物搅拌15分钟。将有机相分离。将水相用二氯甲烷(2x10 mL)萃取。将合并的有机物用饱和 NaHCO_3 溶液(10 mL)洗涤,干燥并蒸发,得到标题化合物(249 mg, 0.737 mmol, 100 % 产率),为无色胶状物。假定定量产率。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.67 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 338$ 。

[1090] 中间体252: 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对映异构体 1)和中间体253: 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对映异构体 2)

[1091] 中间体254的手性分离:

[1092] 分析方法: 将大约0.5mg 溶解于50%EtOH/庚烷(1mL)中,将20ul注射在柱(40% EtOH/庚烷, $f=1.0\text{mL/min}$, 波长215nm, 4. Ref 550,100,柱4.6mmid x 25cm Chiralpak IA)上

[1093] 制备方法: 将大约2.25g 溶解于12mL EtOH中+ 热。注射; 将2mL溶液注射在柱(40%EtOH/庚烷, $f=30\text{mL/min}$, 波长215nm, 4. Ref 550,100,柱30mm x 25cm Chiralpak IA)上

[1094] 中间体252 (对映异构体 1) $R_t = 11.5 \text{ min}$. >99% ee (通过UV测定)。

[1095] 中间体253 (对映异构体 2) $R_t = 16.5 \text{ min}$. >99% ee (通过UV测定)。

[1096] 中间体254: 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-

基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮

[1097] 将连二亚硫酸钠(7.66 g, 44.0 mmol)以三个单独的部分加入至(3-硝基-4-(((四氢呋喃-3-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(对于制备,参见中间体219, 3.7 g, 14.67 mmol)和5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体1, 2.51 g, 15.56 mmol)于乙醇(60 mL)和水(30 mL)中的悬浮液中。将反应混合物在80 °C搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并蒸发乙醇。将混合物在DCM:iPrOH 3:1 (150 mL)和NaHCO₃ (100 mL)之间分配。将分离的水相用DCM:iPrOH 3:1 (3 x 150 mL)萃取。将合并的有机相通过疏水玻璃料并蒸发,得到淡黄色油。将样品加载在20 % MeOH/DCM中并通过色谱法(Biotage SP4)在SNAP 100g硅胶柱上纯化,使用10-20% MeOH/DCM 梯度。合并适当的级分并干燥,得到标题化合物(2.37 g, 6.98 mmol, 48%),为淡黄色油。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.42 \text{ min}$; MH⁺ 340。

[1098] 中间体255: 2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(对映异构体 2)

[1099] 将Dess-Martin高碘烷(625 mg, 1.47 mmol)分批加入至5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2(1H)-酮(对映异构体 2, 对于制备,参见中间体253, 250 mg, 0.74 mmol)于二氯甲烷(10 mL)中的搅拌的溶液中。将反应混合物在室温搅拌过夜。加入10%硫代硫酸钠溶液(20 mL)并将混合物搅拌15分钟。将有机相分离。将水相用二氯甲烷(2x10 mL)萃取。将合并的有机物用饱和NaHCO₃ 溶液(10 mL)洗涤,干燥和蒸发,得到标题化合物(249 mg, 0.737 mmol, 100 % 产率),为无色胶状物。假定定量产率。未经进一步纯化地用在接下来的几个步骤中。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.67 \text{ min}$; MH⁺ 338。

[1100] 中间体256: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1101] 将5-(5-(羟基甲基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体257, 2.153 g, 6.31 mmol)溶解于二氯甲烷(15 mL)中,然后加入Dess-Martin高碘烷(2.67 g, 6.31 mmol)。将混合物在氮气下搅拌1小时。向混合物中加入碳酸氢钠(200mL)和二氯甲烷(200mL)。将该混合物搅拌1.5小时,然后尝试相分离。保留来自分离的有机物。加入2M HCl (100mL)。将有机相分离并使用疏水玻璃料干燥,并在真空中除去溶剂。这得到棕色残余物,即粗制的标题化合物。LC-MS纯度为~45%。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.73 \text{ min}$; MH⁺ 340。

[1102] 中间体257: 5-(5-(羟基甲基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1103] 将(4-((2-甲氧基丙基)氨基)-3-硝基苯基)甲醇(对于制备,参见中间体258, 2.8152 g, 11.72 mmol)和1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体2, 1.948 g, 12.89 mmol)溶解于乙醇(50 mL)和水(25 mL)中并在氮气下加热至90°C保持1小时。然后加入连二亚硫酸钠(8.16 g, 46.9 mmol)并将混合物在氮气下在90°C搅拌1.5小时。然后将混合物在饱和碳酸氢钠(100mL)和3:1二氯甲烷:异丙醇(100mL)之间分配并分离各相。然后将水相用3:1 二氯甲烷:异丙醇(100mL)萃取两次,合并有机物,然后经疏水玻璃料干燥。然后在真空中除去溶剂,留下黄色残余物。将残余物溶解于二氯甲烷中,拆

分成两部分并加载在两个Biotage SNAP 100g硅胶柱上。对每个柱进行洗脱,运行0%-25%乙醇/乙酸乙酯的梯度。然后合并适当的级分并在真空中除去溶剂。这得到标题化合物(2.1253 g, 6.23 mmol, 53.1 % 产率),为棕色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.48 \text{ min}$; $\text{MH}^+ + 342$ 。

[1104] 中间体258: 4-((2-甲氧基丙基)氨基)-3-硝基苯基) 甲醇

[1105] 将(4-氟-3-硝基苯基) 甲醇(2.72 g, 15.89 mmol)、2-甲氧基丙烷-1-胺,盐酸盐(2.99 g, 23.84 mmol)和二异丙基乙基胺(13.88 mL, 79 mmol)加入到四氢呋喃(10 mL)中并拆分成两个相等的部分。将每个部分放置于20mL微波小瓶中并在微波反应器中加热至120°C保持1小时。起始原料仍然存在,因此将样品在微波反应器中在120°C加热30分钟。合并混合物并在乙酸乙酯(150mL)和饱和碳酸氢钠(150mL)之间分配。然后将水相用乙酸乙酯(150mL)萃取两次,合并有机物并使用疏水玻璃料干燥。然后在真空中除去溶剂,得到红色油。将油溶解于二氯甲烷中并加载在两个Biotage SNAP 100g硅胶柱上。对每个柱进行洗脱,使用10%-50%乙酸乙酯/环己烷的梯度。合并适当的级分,得到标题化合物(2.8152 g, 11.72 mmol, 73.7 % 产率),为橙色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.82 \text{ min}$; $\text{MH}^+ + 241$ 。

[1106] 中间体259: 5-(5-羟基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1107] 将3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基) 氨基) 苯酚(对于制备,参见中间体232, 3.68 g, 14.59 mmol)、1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体1, 2.205 g, 14.59 mmol)和连二亚硫酸钠(7.62 g, 43.8 mmol)在氮气下在乙醇(64.8 mL)中搅拌。加入水(32.4 mL)并将反应混合物在氮气下在90°C搅拌过夜。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩成其体积的1/3。将残余物溶解于DCM中并用水洗涤。将有机物经相分离器干燥并在减压下浓缩。将红色固体通过硅胶柱色谱法纯化,用0-25% EtOH的乙酸乙酯溶液洗脱。在减压下浓缩级分,得到标题化合物(3.48g)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.67 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 354$ 。

[1108] 中间体260: 5-(5-(2-羟基乙氧基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1109] 将5-(5-羟基-1-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体259, 0.75 g, 2.122 mmol)、2-溴乙醇(0.318 g, 2.55 mmol)和 K_2CO_3 (0.880 g, 6.37 mmol)于干燥的DMF (7.07 mL)中的溶液在氮气下在120°C搅拌。18 小时后,加入2-溴乙醇(0.318 g, 2.55 mmol)并将反应混合物在120°C搅拌7小时。使混合物冷却至室温。加入水和乙酸乙酯并分离各层。将有机物用水洗涤,通过疏水玻璃料干燥并在减压下浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化,用5-25%乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱,得到标题化合物,为白色固体(0.18 g)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.70 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 398$ 。

[1110] 中间体261: 2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基) 氧基) 乙醛

[1111] 在氮气气氛下将5-(5-(2-羟基乙氧基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体260, 0.18g, 0.453 mmol)溶解于DCM(8 mL)中。加入Dess-martin高碘烷(0.288 g, 0.679 mmol)。将反应混合

物在室温搅拌过夜。加入饱和硫代硫酸钠溶液 (20 mL) 并将混合物在室温搅拌 15 min。将混合物用 DCM 稀释并分离各层。将水层用 DCM 萃取。合并有机物并用饱和碳酸氢钠溶液洗涤, 通过相分离器干燥并浓缩, 得到标题化合物, 为黄色固体。进一步的实验在粗制物上进行。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.65 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 396$ 。

[1112] 中间体262: (2*S*, 3*R*)-2-(2-(4-氟-3-硝基苯基)乙酰氨基)-3-羟基丁酸异丙酯

[1113] 将2-(4-氟-3-硝基苯基)乙酸 (2 g, 10.04 mmol)、(2*S*, 3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯, 4-甲基苯磺酸盐 (对于制备, 参见中间体31, 4.02 g, 12.05 mmol)、吡啶 (2.437 mL, 30.1 mmol) 和正丙基膦酸酐环状三聚体 (8.88 mL, 15.07 mmol) 于乙酸乙酯 (45 mL) 中的溶液在室温搅拌过夜。加入吡啶 (2.437 mL, 30.1 mmol) 并将反应混合物在室温进一步搅拌 18 小时。将反应混合物用水稀释。分离各层。将水层用乙酸乙酯萃取。将有机物用盐水洗涤, 然后用水洗涤, 经相分离器干燥并浓缩。将残余物通过快速柱色谱法纯化, 用 0-10% 乙醇的乙酸乙酯溶液洗脱。浓缩级分, 得到标题化合物 (31 % 产率)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.90 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 343$ 。

[1114] 以与中间体262类似的方式制备下述中间体:

[1115] 中间体263: (2*S*, 3*R*)-2-(2-(4-氟-3-硝基苯基)乙酰氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯 (从可商购获得的起始原料制备) 系统B, 0.96 min, $\text{MH}^+ = 355$ 。

[1116] 中间体264: (2*S*, 3*R*)-3-羟基-2-(2-(3-硝基-4-((4-氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)乙酰氨基)丁酸异丙酯

[1117] 将 (2*S*, 3*R*)-2-(2-(4-氟-3-硝基苯基)乙酰氨基)-3-羟基丁酸异丙酯 (对于制备, 参见中间体262, 1.51 g, 4.41 mmol)、DIPEA (2.311 mL, 13.23 mmol) 和 (4-氢-2*H*-吡喃-4-基) 甲胺 (0.762 g, 6.62 mmol) 于 THF (40 mL) 中的溶液在氮气下在 60°C 搅拌过夜。加入 DIPEA (2.311 mL, 13.23 mmol) 和 (4-氢-2*H*-吡喃-4-基) 甲胺 (0.2 mL) 并将反应混合物在 60°C 加热两个小时。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物溶解于 DCM 中并用水洗涤。将有机物经相分离器干燥并浓缩, 得到橙色油。将油通过快速柱色谱法纯化, 用 25-100% 乙酸乙酯于环己烷中的溶液洗脱。浓缩级分, 得到标题化合物 (58 % 产率)。

[1118] LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.95 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 438$ 。

[1119] 以与中间体264类似的方式制备下述中间体:

[1120] 中间体265: (2*S*, 3*R*)-3-羟基-2-(2-(3-硝基-4-((4-氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)乙酰氨基)丁酸叔丁酯 (从中间体263制备) 系统B, 1.00 min, $\text{MH}^+ = 452$ 。

[1121] 中间体266: 1,3-二甲基-5-(5-(环氧乙烷-2-基)-1-((4-氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮

[1122] 将2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛 (对于制备, 参见中间体116, 0.100 g, 0.274 mmol)、三甲基碘化铊 (0.057 g, 0.279 mmol) 和氢氧化钾 (0.092 g, 1.642 mmol) 在氮气下在乙腈 (2.72 mL) 和水 (0.014 mL) 中在 65 °C 搅拌 4 小时。将反应冷却至室温, 用乙酸乙酯和水稀释。将有机物用碳酸氢钠洗涤。然后将有机物经相分离器干燥并在减压下浓缩, 得到标题化合物, 为白色固体 (49 % 产率)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.79 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 389$ 。

[1123] 中间体267: (*R*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(((2*S*, 3*R*)-3-羟基-1-异丙氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌

哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1124] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (68 mg, 0.33 mmol) 加入到 (*R*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-甲酰基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (对于制备, 参见中间体126, 100 mg, 0.22 mmol) 和 (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯 4-甲基苯磺酸盐 (对于制备, 参见中间体31, 86 mg, 0.26 mmol) 的搅拌的溶液中。将所得悬浮液搅拌过夜。加入另外的 (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯 4-甲基苯磺酸盐 (86 mg, 0.26 mmol) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (68 mg, 0.33 mmol) 并将悬浮液搅拌 2 h。将反应混合物用 MeOH 溶解并加载到 5 g SCX 柱上。将柱用 MeOH 洗脱, 随后用 2M 氨的甲醇溶液洗脱。将碱性级分在真空中蒸发成无色胶状物并通过 MDAP (方法B) 纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发, 得到标题化合物 (29mg), 为白色泡沫。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.66 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 610$ 。

[1125] 中间体268: (*R*)-3-((6-(((2*S*,3*R*)-1-(叔丁氧基)-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1126] 将三乙酰氧基硼氢化钠 (46 mg, 0.22 mmol) 加入到 (*R*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-甲酰基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (对于制备, 参见中间体126, 50 mg, 0.11 mmol) 和 (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯·HCl (28 mg, 0.13 mmol) 的搅拌的溶液中。将反应混合物搅拌过夜。加入 (2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐 (28 mg, 0.13 mmol), 将所得悬浮液搅拌 2 h 并加入三乙酰氧基硼氢化钠 (46 mg, 0.22 mmol)。将所得悬浮液搅拌 1 h。将悬浮液用 MeOH 溶解并加载到 5 g SCX 柱上。将柱用 MeOH 洗脱, 随后用 2M 氨的甲醇溶液洗脱。将碱性级分在真空中蒸发成无色胶状物并通过 MDAP (方法B) 纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发, 得到标题化合物 (20mg), 为白色泡沫。

[1127] LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.69 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 624$ 。

[1128] 中间体269: (*S*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(((*S*)-1-异丙氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1129] 将 (*S*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-甲酰基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (对于制备, 参见中间体128, 70 mg, 0.151 mmol) 溶解于 DCM (3 mL) 中并加入 (*S*)-2-氨基-3-甲基丁酸异丙酯 4-甲基苯磺酸盐 (对于制备, 参见中间体65, N31501-74-A2, 100 mg, 0.301 mmol)。将悬浮液在氮气流下搅拌 1 h。加入三乙酰氧基硼氢化钠 (63.9 mg, 0.301 mmol) 并将反应混合物在室温搅拌 23 h。在加入三乙酰氧基硼氢化钠 (31.9 mg, 0.151 mmol) 之前, 加入 (*S*)-2-氨基-3-甲基丁酸异丙酯 4-甲基苯磺酸盐 (49.9 mg, 0.151 mmol) 并搅拌 30 min。将混合物在室温搅拌 3.5 h。将反应混合物用 DCM (20 mL) 稀释并加入 NaHCO_3 (20 mL)。将分离的水相用 DCM (3 x 20 mL) 萃取。将合并的有机相通过疏水玻璃料并蒸发, 得到粗产物 (124 mg), 为黄色固体。将样品溶解于 2 mL MeOH 中并通过 MDAP (方法B) 纯化。将溶剂干燥, 得到标题化合物 (65 mg), 为黄色-橙色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 1.30 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 608$ 。

[1130] 中间体270: (*S*)-3-((5-(((1-(环戊基氧基)-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基)氨基)甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-

1-甲酸叔丁酯

[1131] 向微波小瓶中装入(S)-3-(((4-(((1-(环戊基氧基)-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基)氨基)甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(对于制备,参见中间体271, 355 mg, 0.684 mmol)、THF (12 mL)、5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于制备,参见中间体1, 94 mg, 0.684 mmol)和连二亚硫酸钠(417 mg, 2.396 mmol)于水(3 mL)中的溶液。将小瓶盖帽并将混合物在微波(使用初始正常)中加热至100℃保持5小时。在真空中除去有机溶剂并用乙醇(12 mL)代替。将小瓶盖帽并将混合物在微波中加热至100℃保持总共5小时。将混合物用EtOAc和水稀释,混合并分离各层,然后将有机物通过疏水玻璃料并在真空中浓缩,得到黄色油。将油加载于二氯甲烷中并通过Biotage SP4 SNAP 25g二氧化硅纯化,使用0-100%乙酸乙酯-环己烷的梯度经15个CV,随后用0-20% MeOH-DCM经15个CV。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(60 mg, 0.099 mmol, 14.47 % 产率),为黄色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.88 \text{ min}$; MH^+ 606。

[1132] 中间体271: (S)-3-(((4-(((1-(环戊基氧基)-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基)氨基)甲基)-2-硝基苯基)氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1133] 向圆底烧瓶中装入(S)-2-((4-氟-3-硝基苄基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(对于制备,参见中间体137, 230 mg, 0.653 mmol)、乙腈(10 mL)、碳酸钾(180 mg, 1.305 mmol)和3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(146 mg, 0.783 mmol)。安装空气冷凝器并将混合物在氮气套(blanket)下温热至80℃保持1周。将混合物用水和乙酸乙酯稀释,混合并分离各层,然后将有机物用盐水洗涤。将有机物通过疏水玻璃料并在真空中浓缩,得到橙色油。将油加载于二氯甲烷中并通过Biotage SP4 SNAP 25g二氧化硅(Si)纯化,使用0-40%乙酸乙酯-环己烷的梯度经15个CV。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(355 mg, 0.684 mmol, 105 % 产率),为橙色油。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 1.07 \text{ min}$; MH^+ 519。

[1134] 中间体272: (S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-(((S)-1-异丙氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1135] 将(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-甲酰基-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(对于示例性制备,参见中间体130, 500 mg, 1.076 mmol)加入到(S)-2-氨基-3-甲基丁酸异丙酯, 苯基甲烷磺酸盐(对于制备,参见中间体65, 713 mg, 2.153 mmol)于二氯甲烷(DCM) (10 mL)中的溶液中。将所得溶液搅拌过夜并加入三乙酰氧基硼氢化钠(684 mg, 3.23 mmol)。将所得悬浮液搅拌1 h。加入MeOH (10 mL)并将所得溶液加载在10 g SCX柱上。将柱用MeOH (50 mL)洗脱,随后用2 M氨的甲醇溶液(50 mL)洗脱。将碱性级分在真空中蒸发成棕色胶状物。将胶状物溶解于DCM中并通过硅胶色谱法纯化,用DCM:2M氨的甲醇溶液(0 - 5%)洗脱。将含有产物的级分在真空中蒸发,得到标题化合物。反应的总产率为28%。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.75 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 608$ 。

[1136] 中间体273: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1137] 将5-(5-(羟基甲基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体90, 931 mg, 3.29 mmol)溶解于二氯甲烷(DCM) (52 mL)中。向该搅拌的溶液中加入 2-碘酰基苯甲酸(2249 mg, 3.61 mmol)。将混合物在氮气下在室温搅拌

2.5 小时,然后将1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢- 1,2-苯并碘氧杂戊环-3 (1H)-酮1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢- 1,2-苯并碘氧杂戊环-3 (1H)-酮(1394 mg, 3.29 mmol)分批加入至该搅拌的溶液中。将混合物在室温搅拌过夜。然后将溶液在饱和碳酸氢钠(200 mL)和二氯甲烷(100 mL)之间分配,分离各相并将水相用二氯甲烷(100 mL x 2)萃取两次。然后合并有机物并使用疏水玻璃料干燥并将溶剂在真空下除去。向残余物中加入几毫升的二氯甲烷,随后加入几毫升的2M NaOH并将溶液搅拌15 min。然后将混合物在二氯甲烷(50mL)和饱和碳酸氢钠(50 mL)之间分配并分离各相,小心地不让任何沉淀的固体进入有机相。然后将水相用二氯甲烷(2 x 50mL)洗涤两次并合并有机物。然后将溶液用疏水玻璃料干燥并在真空下除去溶剂,产生2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(438 mg, 1.557 mmol,47.4 % 产率),为淡黄色固体。通过过滤分离沉淀的固体并在抽吸下干燥,得到额外的批次的2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(200 mg, 0.710 mmol,21.6% 产率),为浅棕色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.66 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 282$ 。

[1138] 中间体274:1-乙基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1139] 将5-(5-(羟基甲基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2 (1H)-酮(对于制备,参见中间体91, 722 mg, 2.319 mmol)溶解于二氯甲烷(DCM) (5 mL)中,然后用1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢- 1,2-苯并碘氧杂戊环-3 (1H)-酮(983 mg, 2.319 mmol)处理。将溶液在氮气下搅拌1 h,然后加入2M NaOH (15 mL)并搅拌溶液,直到混合物变澄清(15 min)。然后将混合物在二氯甲烷(150 mL)和饱和碳酸氢钠(150mL)之间分配并分离各相。然后将水层用饱和碳酸氢钠(150 mL x 2)萃取两次并合并有机物。然后使用疏水玻璃料干燥有机层并在真空中除去溶剂。然后使用下述方法使用自动色谱法纯化残余物: 100%乙酸乙酯经2个柱体积,0%-25%乙醇的乙酸乙酯溶液经15个柱体积,然后是25%乙醇的乙酸乙酯溶液经2个柱体积。然后合并适当的级分并在真空中除去溶剂,得到2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(718.7 mg, 2.323 mmol,100 % 产率),为白色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.70 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 310$ 。

[1140] 中间体275 :2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1141] 将草酰氯(0.124 mL, 1.411 mmol)于二氯甲烷(2 mL)中的溶液在丙酮/干冰浴中冷却至-78℃。向其中加入DMSO (0.213 mL, 3.01 mmol)于二氯甲烷(3 mL)中的溶液并将混合物在-78℃搅拌10分钟。加入5-(5-(羟基甲基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-3-甲基吡啶-2 (1H)-酮(400 mg, 1.086 mmol,对于制备,参见中间体150)于二氯甲烷(5 mL)中的悬浮液并将反应混合物在-78℃搅拌2小时。然后加入三乙胺(1.059 mL, 7.60 mmol)并将反应混合物温热至室温。将其在氮气下在室温搅拌过夜。将反应混合物在饱和碳酸氢钠溶液(40 mL)和DCM (40 mL)之间分配并分离各层。将水层用DCM (3x40 mL)萃取,然后用25% 甲醇的DCM 溶液(2x40 mL)萃取。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到无色胶状物。将样品加载在二氯甲烷中并通过Biotage SP4 SNAP 25 g二氧化硅纯化,使用0-20% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液的梯度经20个柱体积,随后保持在20 % 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并纯的级分并在减压下蒸发,得到无色胶状物。

单独地合并较不纯的含有产物的级分并在减压下除去溶剂。将该不纯的粗制的样品加载在二氯甲烷中并通过Biotage SP4 SNAP 25 g二氧化硅再纯化,使用4-16% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液的梯度经20个柱体积,随后保持在16% 二氯甲烷-2M氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发。将其与来自先前的批次(run)的纯样品合并,得到粗产物2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(137.8 mg, 0.376 mmol, 34.6 % 产率),为淡黄色固体。将样品加载在二氯甲烷/甲醇中并通过Biotage SP4 SNAP 25 g二氧化硅再纯化,使用10-25% 甲醇-氯仿的梯度经20个柱体积,随后保持在25% 甲醇-氯仿经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物(53.6 mg, 0.146 mmol, 13.47 % 产率),为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.65 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 367$ 。

[1142] 中间体276: (S)-2-氨基-3-羟基丙酸环戊酯, 4-甲基苯磺酸盐

[1143] 在室温向(S)-2-氨基-3-羟基丙酸(15 g, 143 mmol)于环己烷(150 mL)中的悬浮液中加入环戊醇(98 g, 1142 mmol)和4-甲基苯磺酸(32.0 g, 186 mmol)。将反应混合物在100 °C搅拌24 h。将反应混合物在真空中蒸发,得到粗产物,为棕色油。使棕色油冷却并将所得晶体过滤,用EtOAc (50 mL)洗涤,得到(S)-2-氨基-3-羟基丙酸环戊酯, 4-甲基苯磺酸盐(38 g, 110 mmol, 77 % 产率),为白色固体。 ^1H NMR δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 8.28 (3H, br. s.), 7.47 (2H, d, $J=8.1 \text{ Hz}$), 7.11 (2H, d, $J=7.8 \text{ Hz}$), 5.55 (1H, br. s.), 5.19 (1H, t, $J=5.7 \text{ Hz}$), 3.81 (1H, dd, $J=11.4, 3.8 \text{ Hz}$), 3.73 (1H, dd, $J=11.4, 2.8 \text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 1.93 - 1.78 (2H, m), 1.67 (4H, d, $J=5.6 \text{ Hz}$), 1.63 - 1.50 (2H, m)。

[1144] 中间体277: (S)-2-氨基丙酸环戊酯, 4-甲基苯磺酸盐

[1145] 向圆底烧瓶中装入(S)-2-氨基丙酸(20 g, 224 mmol)、环己烷(101 mL)、对甲苯磺酸一水合物(55.5 g, 292 mmol)和环戊醇(166 mL, 1836 mmol)。安装Dean-Stark冷凝器并将混合物在110 °C搅拌48 h。将反应混合物冷却至室温,然后在真空中蒸发溶剂,得到粗产物,为棕色液体。将粗产物溶解于最小体积的热EtOAc (20 mL)中。使溶液冷却并将所得晶体过滤,用少量EtOAc (10 mL $\times$ 3)洗涤并在油真空中干燥,得到(S)-2-氨基丙酸环戊酯, 4-甲基苯磺酸盐(58 g, 174 mmol, 78 % 产率),为白色固体。 ^1H NMR δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm: 8.23 (3H, br. s.), 7.47 (2H, d, $J=8.1 \text{ Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=7.8 \text{ Hz}$), 5.18 (1H, t, $J=5.9 \text{ Hz}$), 4.05 (1H, q, $J=6.7 \text{ Hz}$), 2.29 (3H, s), 1.92 - 1.79 (2H, m), 1.72 - 1.53 (6H, m), 1.36 (3H, d, $J=7.3 \text{ Hz}$)。

[1146] 中间体278: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1147] 向5-(1-(2-羟基乙基)-5-(羟基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于制备,参见中间体243, 975 mg, 3.11 mmol)和Dess-Martin高碘烷(660 mg, 1.556 mmol)中加入二氯甲烷(40 mL)。将混合物搅拌1.5小时,然后加入Dess-Martin高碘烷(660 mg, 1.556 mmol)。将混合物搅拌额外的18小时。加入Dess-Martin高碘烷(66 mg, 0.156 mmol)并搅拌2小时。加入Dess-Martin高碘烷(66 mg, 0.156 mmol)并搅拌2小时。然后加入Dess-Martin高碘烷(75 mg, 0.38 mmol)并将混合物搅拌2小时。向混合物中加入2M氢氧化钠水溶液(20 mL)并将混合物搅拌10分钟,直到混合物变澄清。然后加入水

(20 mL)和二氯甲烷(60 mL)并分离各相。然后将水相用二氯甲烷(100 mL x 2)萃取并合并有机相并使用疏水玻璃料干燥。然后在真空中除去溶剂。这得到米色固体2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-羟基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(675 mg, 2.168 mmol, 69.7 % 产率)。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.53$ min; MH⁺ 312。

[1148] 中间体279: (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(R)-1-甲氧基丙烷-2-酯

[1149] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(1.0 g, 4.60 mmol)、二异丙基乙基胺(1.19 g, 1.608 mL, 9.21 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(HOBt) (846 mg, 5.52 mmol)、EDC (1.06 g, 5.53 mmol)和(R)-1-甲氧基丙烷-2-醇(1.037 g, 1.127 mL, 11.5 mmol)于DMF(5 mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(15 mL)和饱和NaHCO₃(15 mL)之间分配。将有机相用1M盐酸(15 mL)、水(15 mL)和盐水(15 mL)洗涤。将有机相干燥并在减压下蒸发,得到标题化合物,为无色油(1.2 g, 90 % 产率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 0.89 (m, 3 H), 0.96 (m, 3 H), 1.24 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 1.45 (s, 9H), 2.16 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.44 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 5.13 (m, 1H)。

[1150] 中间体280: (S)-2-氨基-3-甲基丁酸(R)-1-甲氧基丙烷-2-酯, 盐酸盐

[1151] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(R)-1-甲氧基丙烷-2-酯(对于制备,参见中间体279, 1.15 g, 3.97 mmol)溶解于乙酸乙酯(2 mL)中。将溶液用4M氯化氢的二噁烷溶液(2 mL)处理。将反应混合物在室温搅拌过夜。蒸发溶剂,得到标题化合物,为无色胶状物(425 mg, 47.4 % 产率)。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.15 (m, 6 H), 1.29 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 2.47 (m, 1 H), 3.35 (s, 3 H), 3.47 (m, 2 H), 3.95 (m, 1 H), 5.18 (m, 1 H), 8.79 (m, 3H)。

[1152] 中间体281: (S)-2-氨基戊酸环戊酯盐酸盐

[1153] 将(S)-2-氨基戊酸(2.5 g, 21.34 mmol)加入到环戊醇(30 mL)中并使用干冰/丙酮浴使悬浮液达到-5 °C。在该温度下搅拌10分钟后,逐滴加入亚硫酸氯(3.58 mL, 49.1 mmol)。将悬浮液搅拌并温热至室温。然后将其在该温度下搅拌18小时。将反应混合物温热至60 °C并在该温度下搅拌24小时。将反应混合物在减压下浓缩。产物从乙酸乙酯中重结晶,过滤,洗涤并干燥,得到标题产物(2.62 g, 86 % 产率),为白色固体。¹H NMR (d6-DMSO): δ 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3 H), 1.31 (m, 1 H), 1.42 (m, 1 H), 1.67 (m, 8 H), 1.86 (m, 2 H), 3.91 (m, 1 H), 5.19 (m, 1 H), 8.49 (m, 3H)。

[1154] 中间体282: (S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯

[1155] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(2.5 g, 11.51 mmol)、二异丙基乙基胺(2.97 g, 4.02 mL, 23.01 mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(2.12g, 13.84 mmol)、EDC (2.65 g, 13.81 mmol)和(S)-四氢呋喃-3-醇(5.07 g, 3.91 mL, 57.5 mmol)于DMF(20 mL)中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物在乙酸乙酯(50 mL)和饱和碳酸氢钠(50 mL)之间分配。将有机相用1 M盐酸(50 mL)、水(50 mL)和盐水(50 mL)洗涤。将有机相干燥并蒸发,得到标题化合物(2.73 g, 9.50 mmol, 83 % 产率),为无色油。¹H NMR (CDCl₃): δ 0.90 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H) 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 3 H) 1.45 (s, 9 H) 2.01 - 2.09 (m, 1 H) 2.10 - 2.24 (m, 2 H) 3.80 (d, $J = 10.8$ Hz, 1 H) 3.83 - 3.97 (m, 3 H) 5.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H) 5.27 - 5.43 (m, 1 H)。

[1156] 中间体283: (S)-2-氨基-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯盐酸盐

[1157] 将(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(对于示例性制备,参见中间体282, 2.73 g, 9.50 mmol)于乙酸乙酯(5 mL)中的溶液用4 M氯化氢的二噁烷溶液(5 mL)处理。将反应混合物在室温搅拌24小时。蒸发溶剂。试图用乙醚研磨,没有得到固体。蒸发溶剂,得到标题化合物(1.98 g, 8.85 mmol, 93 % 产率),为无色油。样品在室温静置几天后固化。¹H NMR (d₆-DMSO): δ 0.95 (d, J = 6.9 Hz, 2 H) 1.00 (d, J = 6.9 Hz, 3 H) 1.94 - 2.02 (m, 1 H) 2.13 - 2.25 (m, 2 H) 3.71 - 3.84 (m, 5 H) 5.33 - 5.37 (m, 1 H) 8.70 (br.s., 3 H)。

[1158] 中间体284: (S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)-1H-咪唑-4-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸

[1159] 在0 °C将固体(S)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸(48.27 g, 189 mmol)溶解于碳酸氢钠(15.89 g, 189 mmol)于水(200 mL)中的溶液中并加入1,4-二噁烷(500 mL)、二碳酸二叔丁酯(43.9 mL, 189 mmol)。将反应混合物在25 °C搅拌过夜。将反应混合物蒸发并将残余物在水(500 mL)和乙醚(500 mL)之间分配。然后向水相中加入饱和KHSO₄以调节pH=4,用乙酸乙酯(3 x 500 mL)和饱和盐水(500 mL)萃取,经硫酸钠干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物(40 g, 113 mmol, 60 % 产率),为白色固体。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.38, 1.60 (2 x s, 共18 H) 3.16, 3.25 (2 x m, 共2 H) 4.48 (m, 1 H) 5.54 (m, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 8.17 (s, 1 H)。

[1160] 中间体285: (S)-4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(环戊基氧基)-3-氧代丙基)-1H-咪唑-1-甲酸叔丁酯

[1161] 向(S)-3-(1-(叔丁氧基羰基)-1H-咪唑-4-基)-2-((叔丁氧基羰基)氨基)丙酸(对于示例性制备,参见中间体284, 40 g, 1126 mmol)和环戊醇(97 g, 1126 mmol)于DCM(200 mL)中的溶液中加入DCC(232 g, 1126 mmol)和DMAP(13.75 g, 113 mmol)。将反应混合物在25 °C搅拌过夜。通过分液漏斗过滤反应,用二氯甲烷(DCM)(200 mL)漂洗,并收集滤液。将滤液用水(200 mL)、饱和盐水(200 mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中蒸发,得到粗产物。将粗产物加入到硅胶柱中并用Hex/EtOAc=4:1洗脱。收集的级分: 标题化合物(36 g, 851 mmol, 75.6 % 产率),为棕色油。¹H NMR (CDCl₃): δ 1.45 (s, 9 H) 1.59 - 1.71 (m, 11 H), 1.8 (m, 6 H) 3.05 (d, 2 H) 4.52 (m, 1 H) 5.21 (m, 1 H) 5.70 (d, 1 H) 7.16 (s, 1 H) 8.03 (s, 1 H)。

[1162] 中间体286: (S)-2-氨基-3-(1H-咪唑-4-基)丙酸环戊酯二盐酸盐

[1163] 向固体(S)-4-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-3-(环戊基氧基)-3-氧代丙基)-1H-咪唑-1-甲酸叔丁酯(对于示例性制备,参见中间体285, 36 g, 52.7 mmol)中加入4 M盐酸的乙酸乙酯溶液(400 mL, 1600 mmol)。将反应混合物在25 °C搅拌24 h。另外加入盐酸(hydrochloric)于二噁烷(400 mL)中的溶液并将反应混合物在25 °C搅拌24 h。将反应混合物过滤,将所得固体通过分液漏斗过滤,用乙酸乙酯(25 mL)漂洗,并收集为白色固体,即标题化合物(14.3 g),其被假定为二HCl盐。将滤液在真空中蒸发,得到粗产物。将粗产物用乙酸乙酯(50 mL)研磨。将所得固体通过分液漏斗过滤,用乙酸乙酯(25 mL)漂洗,并收集标题化合物(7.7 g),为橙色固体,其被假定为二盐酸盐。¹H NMR (MeOD): δ 1.61 - 1.78 (m, 6 H) 1.95 - 1.95 (m, 2 H) 3.37 (m, 2 H) 4.43 (m, 1 H) 5.30 - 5.33 (m, 1

H) 7.56 (s, 1 H) 9.00 (s, 1 H)。

[1164] 中间体287: (2R,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐

[1165] 在于冰浴中冷却的情况下将乙酰氯 (17.91 mL, 252 mmol) 逐滴加入到丙烷-2-醇 (120 mL, 1557mmol) 中,然后将混合物在室温搅拌30 min。之后将 (2R,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸 (10 g, 84 mmol) 加入到反应混合物中,然后将反应混合物在80℃加热16h。将反应混合物在减压下浓缩并将所得残余物与甲苯 (2 x 50 mL) 共沸,然后用乙醚 (50mL) 研磨并干燥,得到标题化合物 (2R,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐 (8g, 48.2% 产率),为白色半固体。LCMS (系统G): $t_{\text{RET}} = 1.37 \text{ min}$; MH^+ 162。

[1166] 中间体288: (2S,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐

[1167] 在于冰浴中冷却的情况下将乙酰氯 (4.48 mL, 63.0 mmol) 逐滴加入到 iPrOH (30.0 mL, 389 mmol) 中,然后将混合物在室温搅拌30分钟,然后加入 (2S,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸 (2.5 g, 20.99 mmol)。然后将混合物加热至80 °C,得到稠密的白色悬浮液,其在进一步加热后变澄清,得到澄清的无色溶液。将其加热过夜。将反应混合物冷却并在真空中蒸发,得到白色固体,将残余物与甲苯 (20mL) 共沸,然后用乙醚 (20mL) 研磨,得到粗制的标题化合物 (2S,3S)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐 (2.69 g, 65% 产率),为白色固体。将粗产物不经进一步纯化地直接用于下一步。

[1168] ^1H NMR (400 MHz, 甲醇- d_4) δ 5.27-5.46 (m, 1H), 4.38-4.59 (m, 2H), 4.19-4.27 (m, 1H), 1.29-1.60 (m, 13H (9H,来自期望的化合物,加上重叠的异丙醇杂质)) 整体纯度为 66%(通过NMR测定)。

[1169] 中间体289: (2R,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐

[1170] 在于冰浴中冷却的情况下将乙酰氯 (448 μL , 6.30 mmol) 逐滴加入到 iPrOH (2999 μL , 38.9 mmol) 中,然后将混合物在室温搅拌30分钟,然后加入 (2R,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸 (250 mg, 2.099 mmol)。然后将混合物加热至80 °C,得到稠密的白色悬浮液,其在进一步加热后变澄清,得到澄清的无色溶液。将其加热过周末。将反应混合物冷却并在真空中蒸发,得到白色固体,将残余物与甲苯 (20mL) 共沸,然后用乙醚 (20mL) 研磨,得到标题化合物 (2R,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐 (169.9 mg, 33%),为白色固体。

[1171] ^1H NMR (400 MHz, 氯仿- d) δ 8.35 (br. s., 3H), 5.18 (td, $J=6.24$, 12.47 Hz, 1H), 4.48-4.65 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 1.38 (d, $J=6.60$ Hz, 3H), 1.33 (d, $J=6.36$ Hz, 6H)。

[1172] 中间体290: 2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐

[1173] 在于冰浴中冷却的情况下将乙酰氯 (35.8 mL, 504 mmol) 逐滴加入至丙烷-2-醇 (240 mL, 3115 mmol) 中,然后将混合物在室温搅拌30min。之后将2-氨基-3-羟基丁酸 (20 g, 168 mmol) 加入到反应混合物中,然后将反应混合物在80℃加热16h。将反应混合物在减压下浓缩并将所得残余物与甲苯 (2 x 100 mL) 共沸,然后用乙醚 (100mL) 研磨并干燥,得到标题化合物2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯,盐酸盐 (24g, 121 mmol, 72.3 % 产率),为白色半固体。LCMS (系统G): $t_{\text{RET}} = 1.39 \text{ min}$; MH^+ 162。

[1174] 中间体291: 5-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-5-(环氧乙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1175] 将1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-

1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(对于示例性制备,参见中间体224, 2.0 g, 5.41 mmol)、三甲基碘化铊(1.127 g, 5.52 mmol)和氢氧化钾(1.823 g, 32.5 mmol)于乙腈(20 mL)/水(0.5 mL)中的溶液在氮气下在室温搅拌。然后将反应混合物在65 °C搅拌2 h。然后将反应用水(20 mL)淬灭并用乙酸乙酯(50mL X 2)萃取,将合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到标题产物5-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-5-(环氧乙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(2.0g, 产量 92%)。将粗产物不经进一步纯化地运用到下一步中。LCMS (系统H): $t_{\text{RET}} = 4.31 \text{ min}$; MH^+ 384。

[1176] 中间体292: 1,3-二甲基-5-(5-(环氧乙烷-2-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮

[1177] 在室温向在室温在氮气下搅拌的2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(对于制备,参见中间体116, 1g, 2.62 mmol)、三甲基碘化铊(0.536 g, 2.62 mmol)于乙腈(15 mL)和水(0.075 mL)中的溶液中一次性地加入纯氢氧化钾(0.884 g, 15.75 mmol)。将反应混合物在65 °C搅拌3 h。将反应用EtOAc (50mL)稀释并将反应混合物通过疏水玻璃料并将滤液在减压下浓缩,产生粗制的残余物。将粗制的残余物用饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)和EtOAc (100mL)稀释。将水层分离并用EtOAc (2X200mL)再萃取。将合并的有机相用水(50mL)和盐水溶液(50mL)洗涤。将有机层经 Na_2SO_4 干燥,过滤并将滤液浓缩,得到粗制的标题化合物1,3-二甲基-5-(5-(环氧乙烷-2-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2(1H)-酮(900 mg, 62.3 % 产率),为浅黄色固体。将粗产物不经进一步纯化地运用到下一步中。LCMS (系统H): $t_{\text{RET}} = 3.28 \text{ min}$; MH^+ 380。

[1178] 中间体77: (3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)甲醇

[1179] 将(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(5.23 mL, 40.9 mmol)、(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(3.5 g, 20.45 mmol)和N-乙基-N-异丙基丙烷-2-胺(17.86 mL, 102 mmol)于四氢呋喃(THF) (10 mL)中的溶液脱气并在氮气下在60°C加热5小时。将反应混合物在乙酸乙酯(150 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(150 mL)之间分配。将有机层分离并将含水级分用乙酸乙酯(2x150 mL)再萃取两次。将有机级分合并,通过疏水玻璃料并在减压下浓缩。将残余物溶解于最小量的乙酸乙酯中并加载在硅胶柱(100 g, SPE)上。将产物用0-60%乙酸乙酯于环己烷中的梯度洗脱。合并含有产物的级分并在减压下浓缩,得到标题化合物(4957 mg, 91% 产率),为橙色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.79 \text{ min}$; MH^+ 267。

[1180] 中间体96: 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮

[1181] 向(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(对于示例性制备,参见中间体77, 2.05 g, 7.70 mmol,)于乙醇(60 mL)中的溶液中加入1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备,参见中间体2, 1.455 g, 7.70 mmol)和连二亚硫酸钠(4.76 g, 23.09 mmol),随后加入水。将反应混合物在90 °C加热2天。将反应混合物在减压下浓缩成大约一半的体积,并将所得液体在3:1 氯仿:异丙醇(3 x 150 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(150 mL)之间分配。合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过Biotage SP4 SNAP 100 g二氧化硅纯化,使用0-25 % 环己烷-(25%乙醇的乙酸乙酯溶液)的梯度经10个柱体积,随后保持在25 % 环己烷-(25%乙醇的

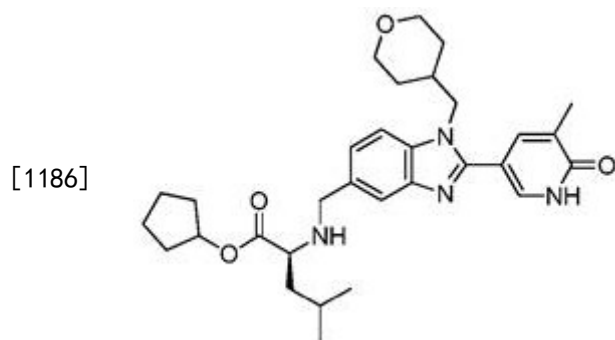
乙酸乙酯溶液)经5个柱体积,随后用0-100% 环己烷-(25%乙醇的乙酸乙酯溶液)的梯度经10个柱体积,随后用25%乙醇的乙酸乙酯溶液经10个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发,得到所需的产物 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(1.22 g, 3.32 mmol, 43.1 % 产率),为米色泡沫。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.63 \text{ min}$; MH^+ 368。

[1182] 中间体116: 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1183] 将5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(对于示例性制备,参见中间体96, 7g, 19.05 mmol)溶解于二氯甲烷(DCM) (200mL)中并加入二氧化锰(6.62 g, 76 mmol),将混合物在回流下加热2h,然后将混合物过滤并将固体用DCM洗涤。将滤液在真空中蒸发,得到2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(6.6g, 18.06 mmol, 95 % 产率),为淡黄色泡沫。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.75 \text{ min}$; MH^+ 366。

[1184] 实施例制备

[1185] 实施例1: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯

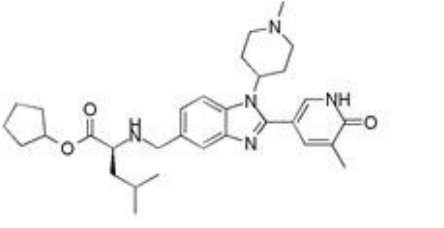
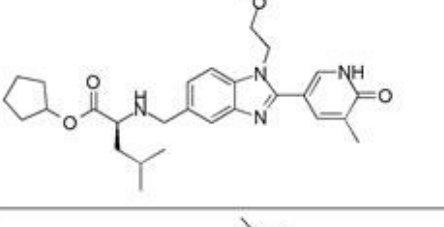
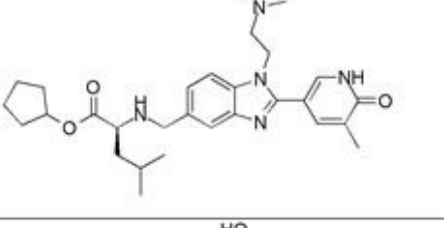
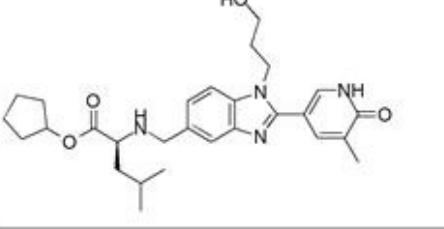
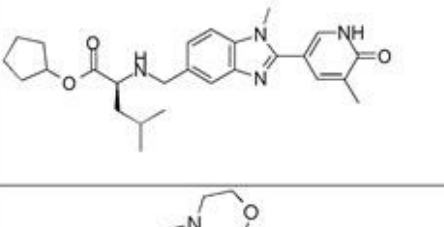
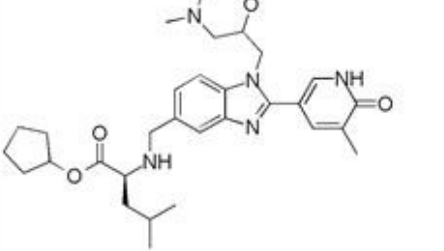


[1187] 向圆底烧瓶中装入5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备,参见中间体1, 203 mg, 1.482 mmol)、连二亚硫酸钠(821 mg, 4.72 mmol)、水(10 mL)和(S)-4-甲基-2-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苄基)氨基)戊酸环戊酯(对于示例性制备,参见中间体182, 603 mg, 1.347 mmol)于乙醇(20 mL)中的溶液。安装冷凝器并将浆料在100℃回流过夜。将混合物用水和EtOAc稀释,混合并分离各层,然后将有机层通过疏水玻璃料并在真空中浓缩,得到黄色油。将样品加载在二氯甲烷中并通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-100%乙酸乙酯-环己烷的梯度经15个柱体积,随后用0-10% 2M氨的甲醇溶液-二氯甲烷经15个柱体积。合并适当的级分并在真空中蒸发,得到标题化合物(140 mg),为无色油,其在高真空下固化。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.78 \text{ min}$; $\text{MH}^+ = 535$ 。

[1188] 以与实施例1类似的方式制备下述实施例:

[1189] (在表中,针对每个实施例提供了使用的LCMS系统、保留时间(t_{RET})、 MH^+ 、反应产量和%产率的细节)。

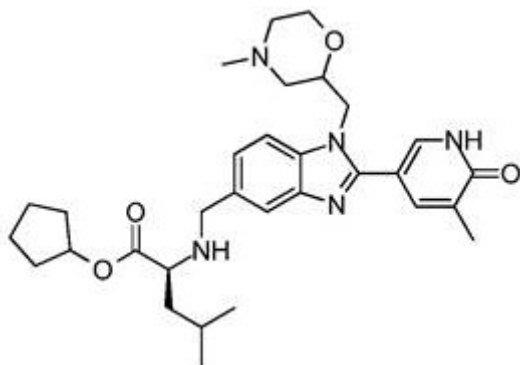
[1190]

实施例2: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯 (从中间体181制备) 系统B, 1.10 min, $MH^+ = 534$, 产量: 38mg, 12%	
实施例3: (S)-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体184制备) 系统A, 0.82 min, $MH^+ = 495$, 产量: 206mg, 48%	
实施例4: (S)-2-(((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体185制备) 系统A, 0.69 min, $MH^+ = 508$, 产量: 240mg, 37%	
实施例5: (S)-2-(((1-(3-羟基丙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体186制备) 系统A, 0.75 min, $MH^+ = 495$, 产量: 120mg, 22%	
实施例6: (S)-4-甲基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯(从中间体187制备) 系统A, 0.73 min, $MH^+ = 451$, 产量: 35mg, 33%	
实施例7: (2<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯(从中间体143制备) 系统A, 0.65 min, $MH^+ = 550$, 产量: 290mg, 35%	

[1191]

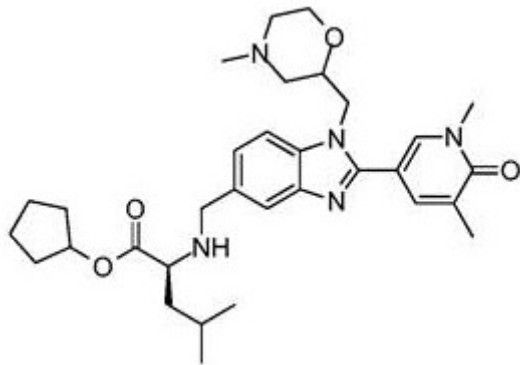
实施例8: (2<i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体145制备) 系统B, 0.89 min, $MH^+ = 508$, 产量: 119mg, 15%	
实施例9: (2<i>S</i>)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸环戊酯(从中间体147制备) 系统B, 1.06 min, $MH^+ = 536$, 产量: 348mg, 38%	
实施例10: (i<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯(从中间体149制备) 系统B, 1.14 min, $MH^+ = 548$, 产量: 237mg, 34%	
实施例11: (i<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸叔丁酯(从中间体189制备) 系统B, 1.07 min, $MH^+ = 522$, 产量: 36mg, 25%	
实施例12: (i<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯(从中间体190制备) 系统B, 1.14 min, $MH^+ = 535$, 产量: 74mg, 25%	

[1192] 实施例7a和7b: (i*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((*R*)-4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯和 (i*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((*S*)-4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯



[1194] 将实施例7 (95mg) 溶解于乙醇(2mL)中并通过手性色谱法(固定相: Chiralpak AD-H 5 μ m 颗粒, 流动相: 庚烷/乙醇) (N20771-72) 纯化。将含有纯异构体1的合并的级分在真空中浓缩并使用甲醇和二氯甲烷的混合物(其在真空中除去)将固体残余物转移至称量的烧瓶。将物质在真空烘箱中在45℃干燥4小时并在环境温度干燥24小时, 得到纯异构体1 (实施例7a), 为无色固体 (39.8mg)。HPLC-UV: RT 16.73分钟, 约99.7% 异构纯度(通过在280nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统B): $t_{RET} = 1.11$ min, $MH^+ = 550$ 。将含有纯异构体2的合并的级分在真空中浓缩并使用甲醇和二氯甲烷的混合物(其在真空中除去)将固体残余物转移至称量的烧瓶。将物质在真空烘箱中在45℃干燥4小时并在环境温度干燥24小时, 得到该苯并咪唑的纯异构体2 (实施例7b), 为无色固体 (41.2mg)。HPLC-UV: RT 21.09分钟, 约99.4% 异构纯度(通过在280nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统B): $t_{RET} = 1.12$ min, $MH^+ = 550$ 。

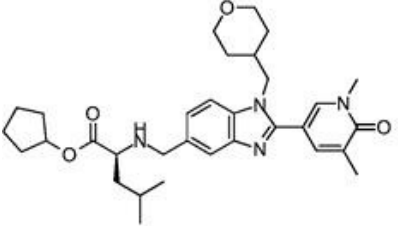
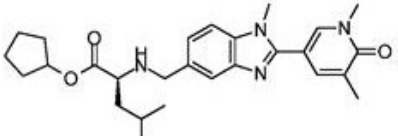
[1195] 实施例13: (2S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯



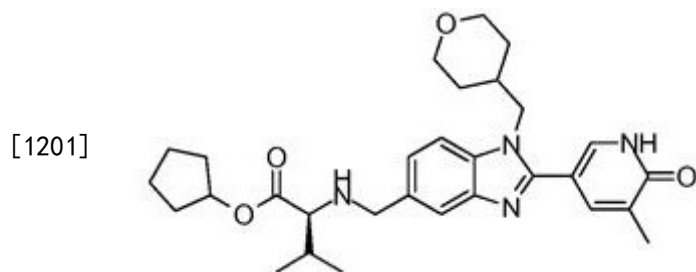
[1197] 将1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(对于示例性制备,参见中间体2, 196 mg, 1.297 mmol)和连二亚硫酸钠(677 mg, 3.89 mmol)加入到(2*S*)-4-甲基-2-((4-(((4-甲基吗啉-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)氨基)戊酸环戊酯(对于制备,参见中间体143, 600 mg, 1.297 mmol)于乙醇(10 mL)和水(5 mL)中的溶液中并将反应混合物通过微波照射加热至100°C保持5小时。将反应混合物在DCM (40 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(40 mL)之间分配并分离各层。将水层用DCM (3x40 mL)萃取并将合并的有机层用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将粗制的样品通过硅胶柱色谱法纯化,使用0-10 % 二氯甲烷-2*M*氨的甲醇溶液的梯度经10个柱体积,随后用10 % 二氯甲烷-2*M*氨的甲醇溶液经5个柱体积。合并适当的级分并在减压下蒸发。将该粗制的样品通过MDAP (方法B)纯化两次。合并适当的级分并在减压下蒸发溶剂,得到标题化合物(202 mg),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 1.16$

min; $MH^+ = 564$ 。

[1198] 以与实施例13类似的方式制备下述实施例:

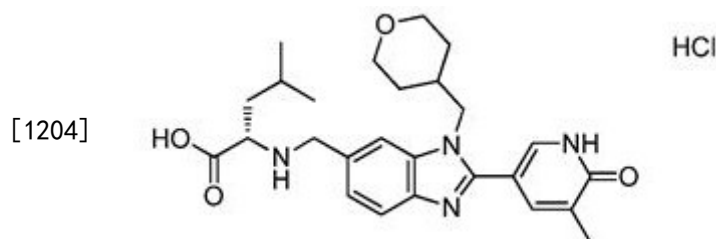
[1199] 实施例14: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体182制备) 系统A, 0.85 min, $MH^+ = 548$, 产量 140mg, 27%	
实施例15: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体187制备) 系统A, 0.77 min, $MH^+ = 465$, 产量 33mg, 30%	

[1200] 实施例16: (S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸环戊酯



[1202] 将2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(200 mg, 0.569 mmol, 中间体151)和(S)-2-氨基-3-甲基丁酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐(407 mg, 1.138 mmol, 中间体24)于DCM (10 mL)中的悬浮液在氮气下在室温搅拌。15分钟后,实现了部分溶解并将三乙酰氧基硼氢化钠(241 mg, 1.138 mmol)加入到其中。将反应混合物在氮气下在室温搅拌2小时。将反应混合物在DCM (30 mL)和饱和碳酸氢钠溶液(30 mL)之间分配并分离各层。将水层用DCM (3x30 mL)萃取并合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发,得到白色固体。将粗制的样品溶解于DMSO (3x1 mL)中并通过MDAP (方法B)纯化。在减压下蒸发溶剂,得到标题化合物(196.1 mg, 0.377 mmol, 66.2 % 产率),为白色固体。LCMS (系统B): $t_{RET} = 1.11$ min, $MH^+ = 521$ 。

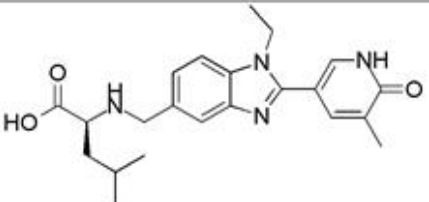
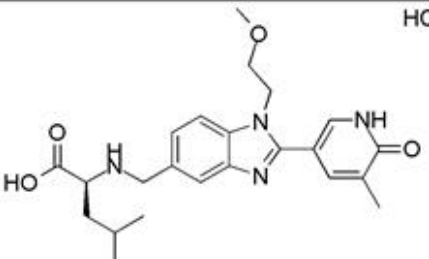
[1203] 实施例17: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)戊酸, 盐酸盐



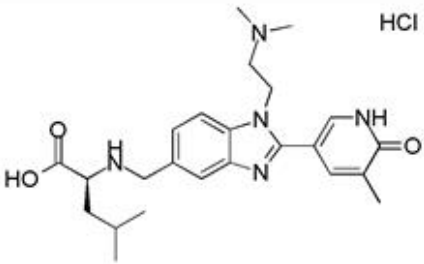
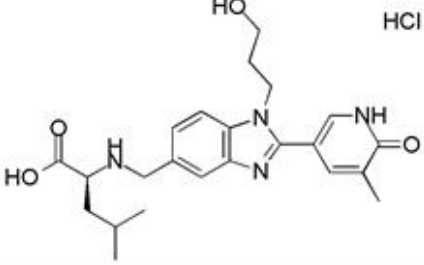
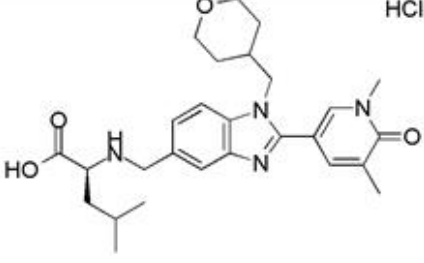
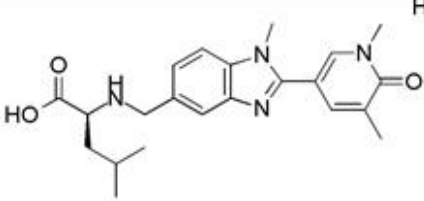
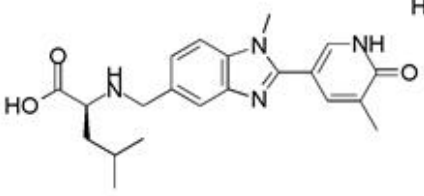
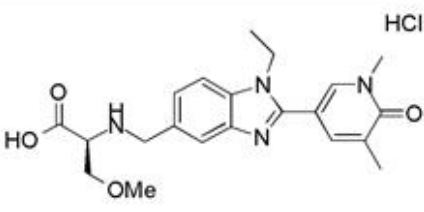
[1205] 向(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯(对于制备,参见实施例12, 35 mg, 0.065 mmol)于甲醇(2 mL)和THF (2 mL)中的溶液中加入 1 M氢氧化锂水溶液

(0.196 mL, 0.196 mmol), 并将反应混合物在50 °C加热过夜。将反应混合物在氮气流下吹干。将样品溶解于2 M盐酸水溶液 (0.1 mL) 和甲醇 (0.9 mL) 中并通过MDAP (方法B) 纯化。将溶剂在氮气流下吹干, 得到白色胶状物。将样品悬浮于四氢呋喃 (1 mL) 中并加入2 M盐酸水溶液 (0.5 mL), 得到澄清溶液。将混合物在氮气流下吹干, 得到标题化合物 (22 mg), 为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.55 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 467$ 。

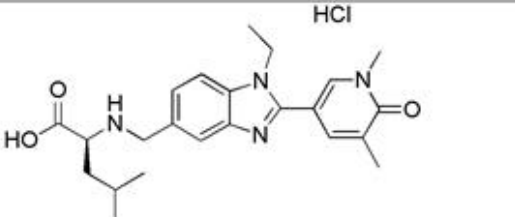
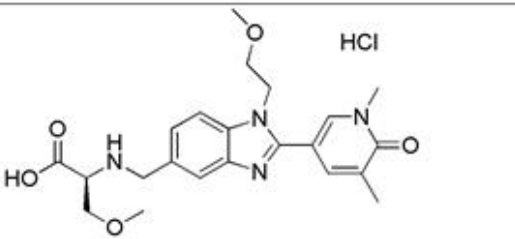
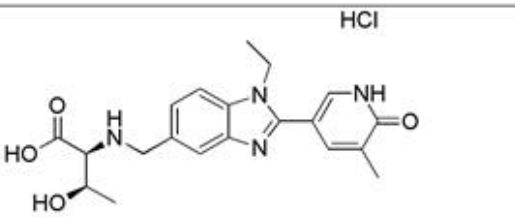
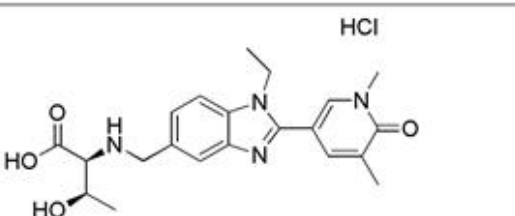
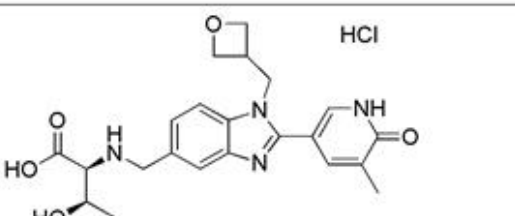
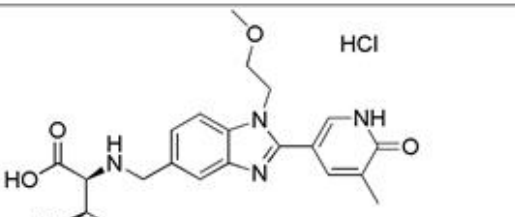
[1206] 以与实施例17类似的方式制备下述实施例:

实施例18: (S)-2-(((1-乙基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸, 盐酸盐(从实施例151制备) 系统B, 0.58 min, $\text{MH}^+ = 397$, 产量 88mg, 23%	 HCl
[1207] 实施例19: (S)-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸, 盐酸盐(从实施例3制备) 系统A, 0.48 min, $\text{MH}^+ = 427$, 产量: 29mg, 89%	 HCl

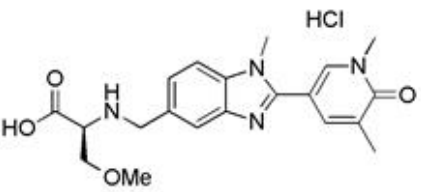
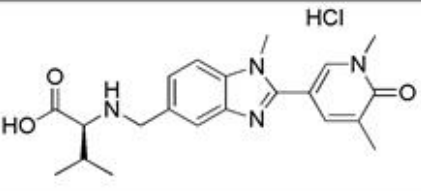
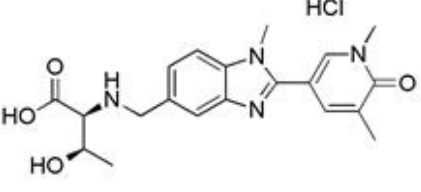
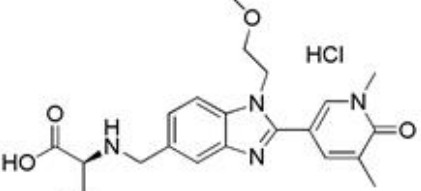
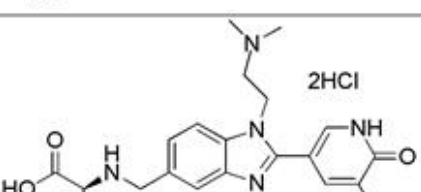
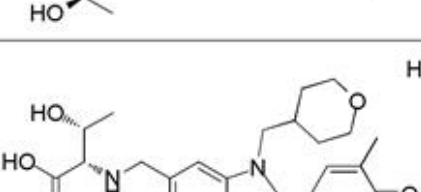
[1208]

实施例20: (S)-2-(((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸,盐酸盐(从实施例4制备) 系统A, 0.38 min, $MH^+ = 440$, 产量: 35mg, 107%, (吸湿性产物)	
实施例21: (S)-2-(((1-(3-羟基丙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸,盐酸盐(从实施例5制备) 系统A, 0.42 min, $MH^+ = 427$, 产量: 28mg, 100%	
实施例22: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸(从实施例14制备) 系统A, 0.52 min, $MH^+ = 481$, 产量: 19mg, 67%	
实施例23: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸,盐酸盐(从实施例15制备) 系统A, 0.45 min, $MH^+ = 397$, 产量: 8.7mg, 93%	
实施例24: (S)-4-甲基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸,盐酸盐(从实施例6制备) 系统A, 0.42 min, $MH^+ = 383$, 产量: 4.6mg, 50%	
实施例25: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸,盐酸盐(从实施例195制备) 系统A, 0.43 min, $MH^+ = 399$, 产量: 12mg, 31%	

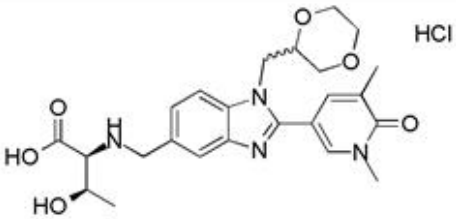
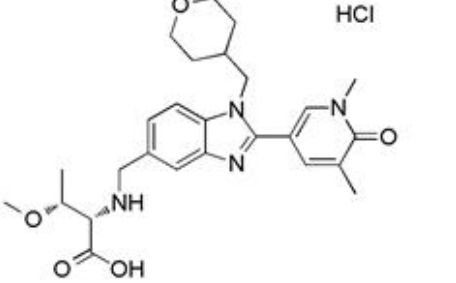
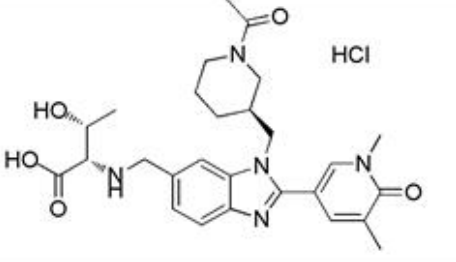
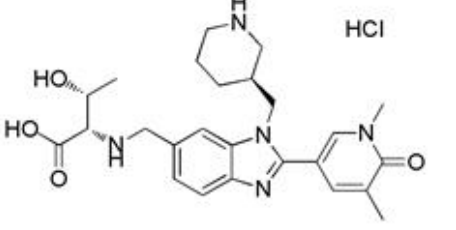
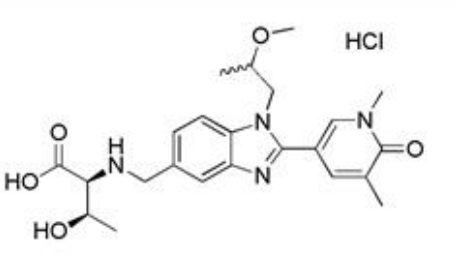
[1209]

实施例26: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸, 盐酸盐(从实施例198制备) 系统A, 0.50min, $MH^+ = 411$, 产量: 21mg, 54%	
实施例27: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸, 盐酸盐(从实施例201制备) 系统A, 0.45min, $MH^+ = 429$, 产量: 22mg, 55%	
实施例28: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-乙基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸, 盐酸盐(从实施例95制备) 系统A, 0.38min, $MH^+ = 385$, 产量: 14mg, 38%	
实施例29: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸, 盐酸盐(从实施例199制备) 系统A, 0.40min, $MH^+ = 399$, 产量: 16mg, 44%	
实施例30: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(环氧丙烷-3-基甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸盐(从实施例200制备) 系统A, 0.37min, $MH^+ = 427$, 产量: 11mg, 27%	
实施例31: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羟基-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸盐(从实施例197制备) 系统A, 0.39min, $MH^+ = 415$, 产量: 16mg, 41%	

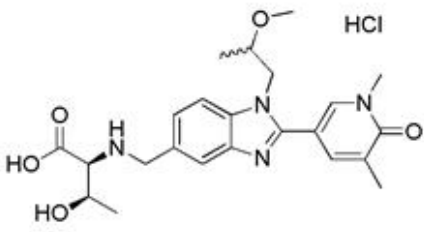
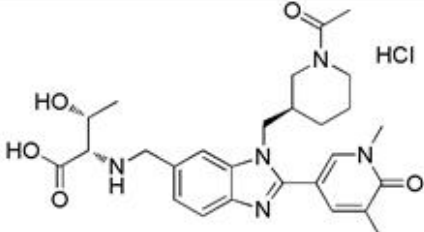
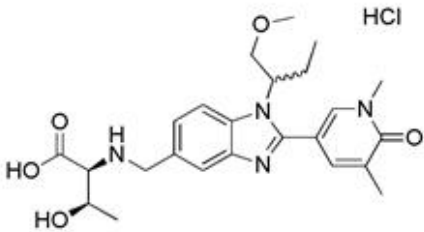
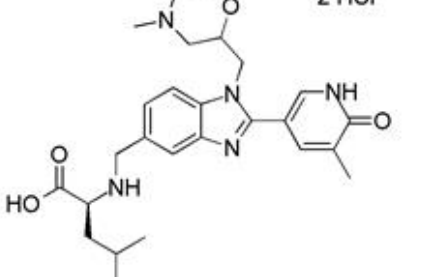
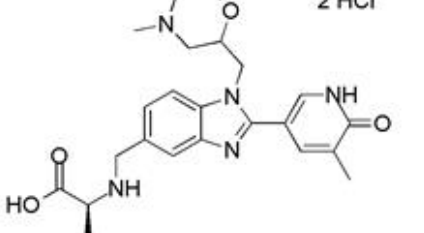
[1210]

实施例32: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸盐(从实施例300制备) 系统A, 0.37min, $MH^+ = 385$, 产量: 7.1mg, 20%	
实施例33: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸盐(从实施例285制备) 系统A, 0.38min, $MH^+ = 383$, 产量: 3.2mg, 9%	
实施例34: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例155制备) 系统A, 0.34min, $MH^+ = 385$, 产量: 1.7mg, 5%	
实施例35: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例204制备) 系统A, 0.39min, $MH^+ = 429$, 产量: 10mg, 25%	
实施例36: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸二盐酸盐(从实施例203制备) 系统A, 0.29min, $MH^+ = 428$, 产量: 6mg, 13%	
实施例37: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例105制备) 系统J, 0.52min, $MH^+ = 469$, 产量: 58mg, 62%	

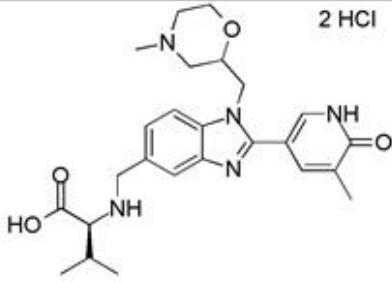
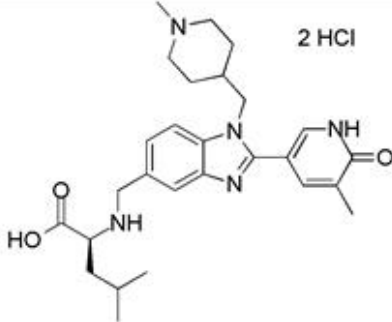
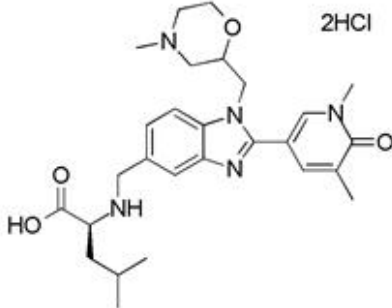
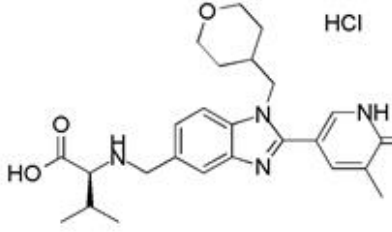
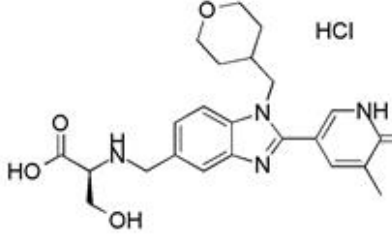
[1211]

实施例38: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例109a制备) 系统B, 0.49min, $MH^+ = 469$, 产量:30mg, 48%	
实施例39: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丁酸盐(从实施例114制备) 系统J, 0.54min, $MH^+ = 469$ 产量:81mg, 46%	
实施例40: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例124制备) 系统J, 0.52min, $MH^+ = 510$, 产量:21mg, 77%	
实施例41: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-哌啶-3-基甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例124制备) 系统J, 0.49min, $MH^+ = 468$, 产量:6mg, 22%	
实施例42a: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(在标记的位置处的构型未知的单一非对映异构体, 异构体1) (从实施例271b制备) 系统J, 0.55min, $MH^+ = 443$, 产量:65mg, 50%	

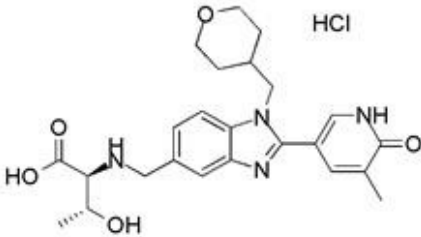
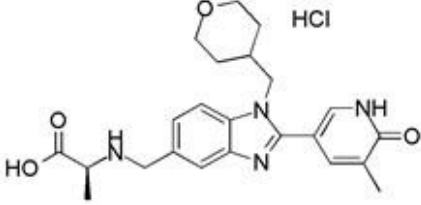
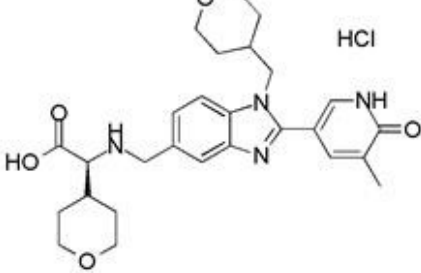
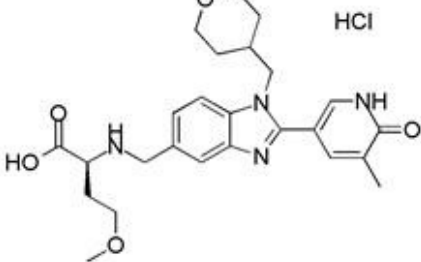
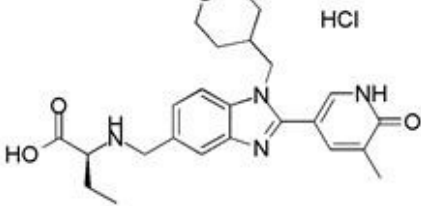
[1212]

实施例42b: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(在标记的位置处的构型未知的单一非对映异构体, 异构体2) (从实施例271a制备) 系统J, 0.55min, $MH^+ = 443$, 产量: 50mg, 38%	
实施例43: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例128制备) 系统J, 0.51min, $MH^+ = 510$, 产量: 10mg, 51%	
实施例44: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(在标记的位置处的构型未知的单一非对映异构体) (从实施例131a制备) 系统I, 0.48min, $MH^+ = 457$, 产量: 13mg, 67%	
实施例45: (2<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸, 二盐酸盐(从实施例7制备) 系统B, 0.56 min, $MH^+ = 482$, 产量: 50mg, 50%	
实施例46: (2<i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸, 二盐酸盐(从实施例8制备) 系统B, 0.48 min, $MH^+ = 440$, 产量: 32mg, 57%	

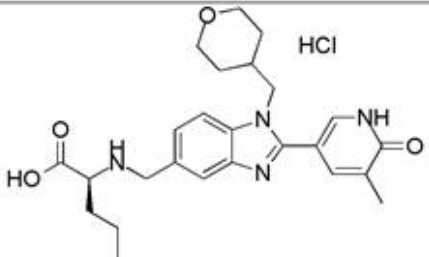
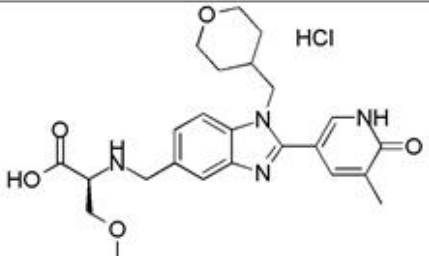
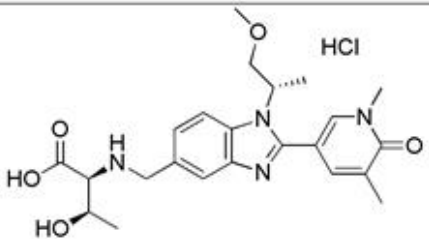
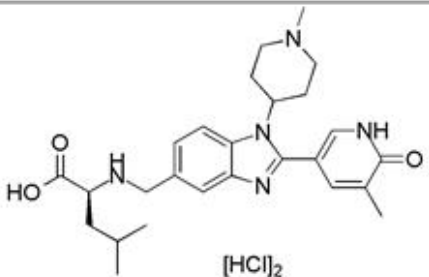
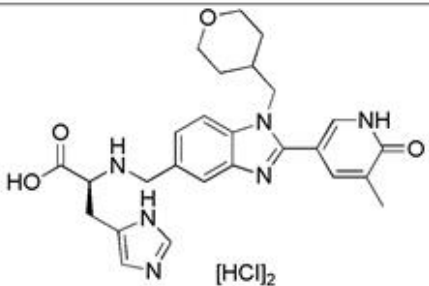
[1213]

实施例47: (2<i>S</i>)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸, 二盐酸盐(从实施例9制备) 系统B, 0.52 min, $MH^+ = 468$, 产量:82mg, 82%	
实施例48: (<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((1-甲基哌啶-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸, 二盐酸盐(从实施例10制备) 系统B, 0.57 min, $MH^+ = 480$, 产量: 56mg, 56%	
实施例49: (2<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸, 二盐酸盐(从实施例13制备) 系统B, 0.58 min, $MH^+ = 496$, 产量: 56mg, 55%	
实施例50: (<i>S</i>)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸, 盐酸盐(从实施例16制备) 系统B, 0.53 min, $MH^+ = 453$, 产量:28mg, 60%	
实施例51: (<i>S</i>)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸, 盐酸盐9(从实施例137制备) 系统B, 0.48 min, $MH^+ = 441$, 产量:33mg, 70%	

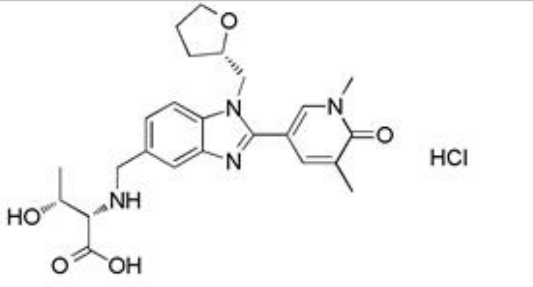
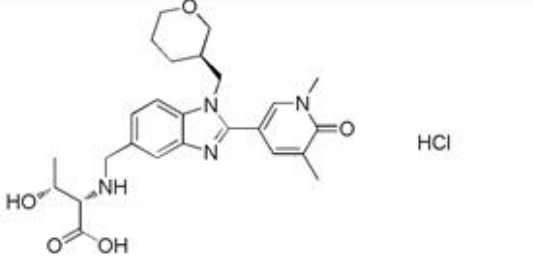
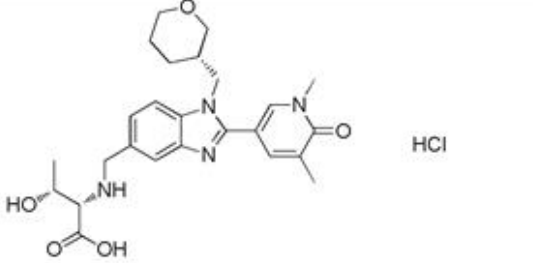
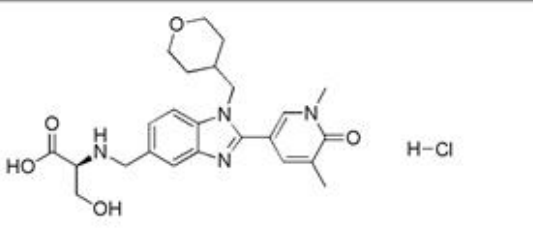
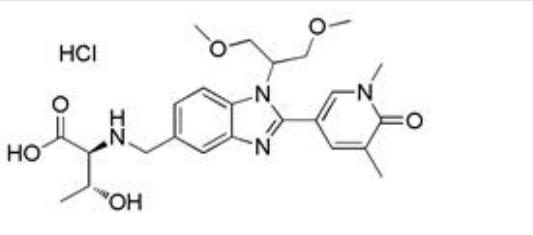
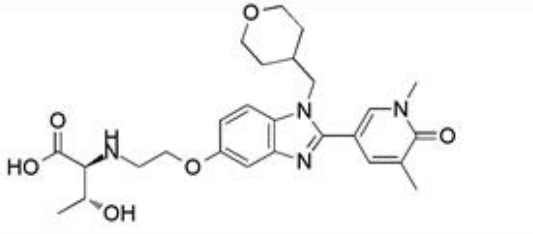
[1214]

实施例52: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸,盐酸盐(从实施例138制备) 系统B, 0.49 min, $MH^+ = 455$, 产量: 40mg, 86%	
实施例53: (S)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸,盐酸盐(从实施例140制备) 系统B, 0.49 min, $MH^+ = 425$, 产量:43mg, 91%	
实施例54: (S)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-2-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)乙酸,盐酸盐(从实施例142制备) 系统B, 0.51 min, $MH^+ = 495$, 产量:30mg,51%	
实施例55: (S)-4-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸,盐酸盐(从实施例143制备) 系统B, 0.51 min, $MH^+ = 469$, 产量:34mg, 65%	
实施例56: (S)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸,盐酸盐(从实施例144制备) 系统B, 0.50 min, $MH^+ = 439$, 产量:40mg, 73%	

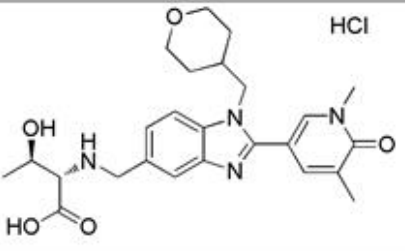
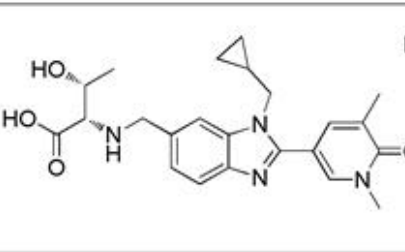
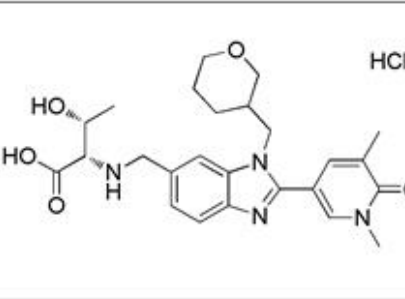
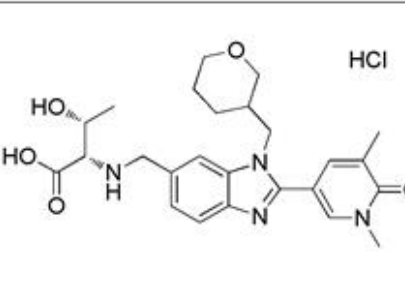
[1215]

实施例57: (S)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸,盐酸盐(从实施例145制备) 系统B, 0.54 min, $MH^+ = 453$, 产量:38mg, 85%	
实施例58: (S)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸,盐酸盐(从实施例146制备) 系统B, 0.50 min, $MH^+ = 455$, 产量:34mg, 72%	
实施例59: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸,盐酸盐(从实施例218制备) 系统A, 0.41 min, $MH^+ = 443$, 产量:65mg,64%	
实施例60: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸, 二盐酸盐(从实施例2制备) 系统B, 0.56 min, $MH^+ = 466$, 产量: 26mg, 76%	
实施例61: (S)-3-(1H-咪唑-5-基)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸, 二盐酸盐(从实施例192制备) 系统B, 0.48 min, $MH^+ = 491$, 产量: 26mg, 76%	

[1216]

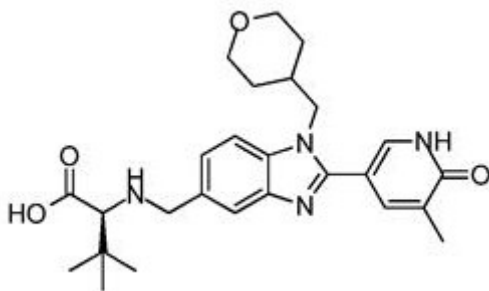
实施例62: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例110制备) 系统J, 0.56 min, $MH^+ = 455$, 产量:57mg, 73%	
实施例63: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>R</i>)-四氢-2<i>H</i>-吡喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例213a制备) 系统J, 0.57 min, $MH^+ = 469$, 产量: 16mg, 48%	
实施例64: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢-2<i>H</i>-吡喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例213b制备) 系统J, 0.57 min, $MH^+ = 469$, 产量:24mg, 61%	
实施例65: (<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丙酸盐(从实施例233制备) 系统J, 0.52 min, $MH^+ = 455$, 产量: 53mg, 51%	
实施例66: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例305制备) 系统J, 0.54 min, $MH^+ = 473$, 产量:19mg, 96%	
实施例67: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸, 盐酸盐(从实施例276制备) 系统J, 0.55 min, $MH^+ = 499$, 产量:59mg, 35%	

[1217]

实施例68: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例287制备) 系统C, 0.41min, $MH^+ = 469$, 产量:40mg, 41%	
实施例69: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(环丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(从实施例170和实施例169的混合物制备) 系统I, 0.39min, $MH^+ = 425$, 产量:38mg 78%	
实施例70a: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(构象未知的单一非对映异构体, 异构体1) (从实施例171a制备) 系统I, 0.40min, $MH^+ = 469$, 产量: 22mg 65%	
实施例70b: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸盐(构象未知的单一非对映异构体, 异构体2) (从实施例171b制备) 系统I, 0.41min, $MH^+ = 469$, 产量: 16mg 70%	

[1218] 实施例71: (S)-3,3-二甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸

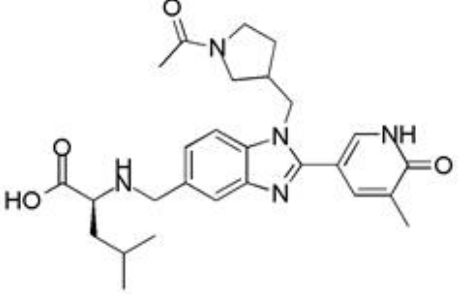
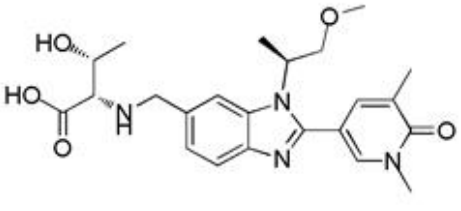
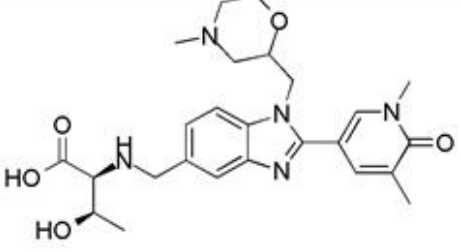
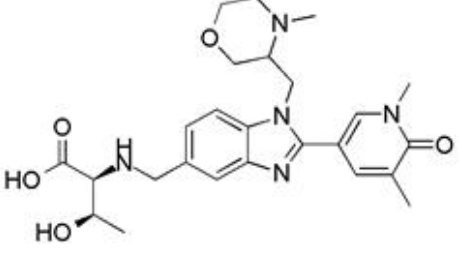
[1219]

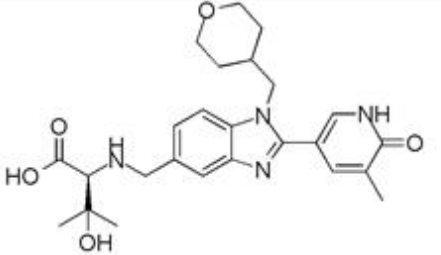
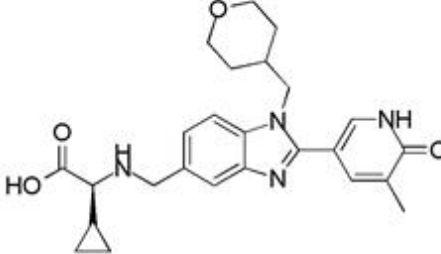
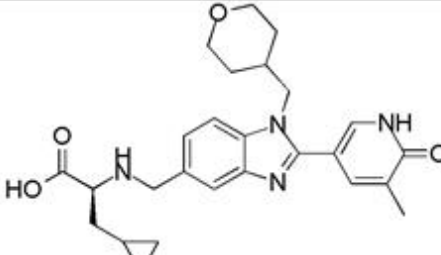
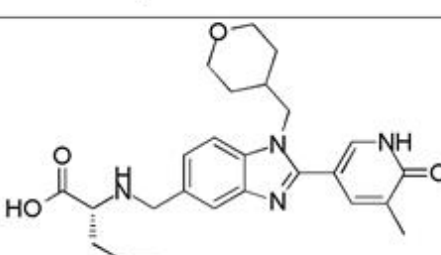
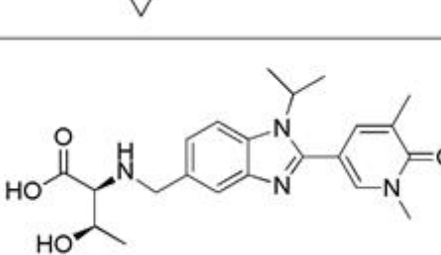
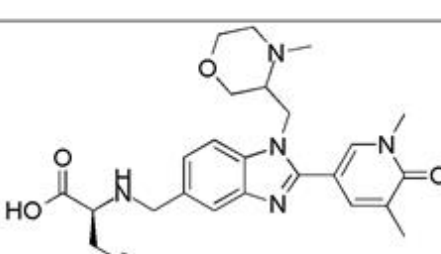


[1220] 将1M氢氧化锂水溶液(1.0 mL)加入到(2*S*)-3,3-二甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸四氢呋喃-3-酯(对于制备,参见实施例239, 50 mg, 0.093 mmol)于甲醇(0.5 mL)和THF (0.5 mL)中的溶液中。将反应混合物在60℃搅拌48小时。将反应混合物冷却至室温。蒸发溶剂并将残余物通过MDAP (方法B)纯化,得到标题化合物(26 mg),为无色固体。LCMS (系统B): $t_{RET} = 0.57$ min; $MH^+ 467$ 。

[1221] 以与实施例71类似的方式制备下述实施例：

[1222]

实施例72: (2<i>S</i>)-2-(((1-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸 (从实施例153制备) 系统B, 0.53 min, $MH^+ = 494$, 产量:24mg 97%	
实施例73: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸 (从实施例116制备) 系统J, 0.50 min, $MH^+ = 443$, 产量:61mg 66%	
实施例74: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸 (从实施例162制备) 系统B, 0.51 min, $MH^+ = 484$, 产量:3.5mg, 20%	
实施例75: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸 (从实施例165制备) 系统B, 0.46 min, $MH^+ = 484$, 产量: 23mg, 92%	

实施例76: (S)-3-羟基-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸(从实施例240制备) 系统B, 0.73 min, $MH^+ = 539$, 产量:16mg 74%	
实施例77: (S)-2-环丙基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)乙酸(从实施例245制备) 系统B, 0.52 min, $MH^+ = 451$, 产量:18mg 83%	
实施例78: (S)-3-环丙基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸(从实施例246制备) 系统B, 0.54 min, $MH^+ = 465$, 产量: 16mg 73%	
实施例79: (R)-3-环丙基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸(从实施例247制备) 系统B, 0.55 min, $MH^+ = 465$, 产量: 15mg 69%	
实施例80: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(从实施例97制备) 系统B, 0.40 min, $MH^+ = 413$, 产量: 27mg 63%	
实施例81: (2S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸(从实施例166制备) 系统B, 0.50 min, $MH^+ = 484$, 产量:14mg 52%	

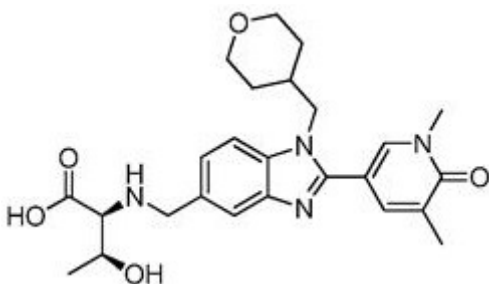
[1223]

[1224]

实施例82: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(从实施例248制备) 系统B, 0.60 min, $MH^+ = 469$, 产量: 15mg 66%	
实施例83: (<i>S</i>)-2-(((2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)氧基)乙基)氨基)-3-甲氧基丙酸(从实施例277制备) 系统J, 0.55 min, $MH^+ = 499$, 产量: 12mg 68%	
实施例84: (<i>S</i>)-2-(((2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)氧基)乙基)氨基)丙酸(从实施例278制备) 系统J, 0.54 min, $MH^+ = 469$, 产量: 14mg 80%	
实施例85: (<i>S</i>)-2-(((2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)氧基)乙基)氨基)-3-甲基丁酸(从实施例280制备) 系统J, 0.59 min, $MH^+ = 497$, 产量: 9mg 52%	

[1225] 实施例86: (2*S*,3*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

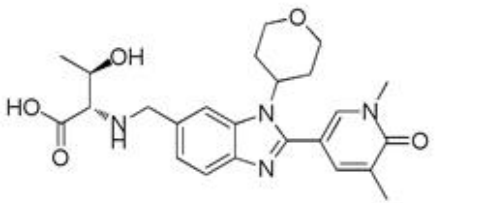
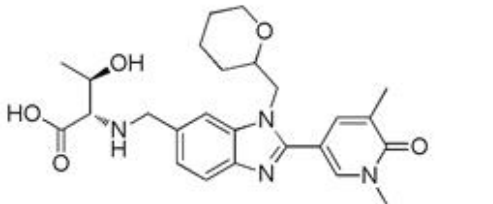
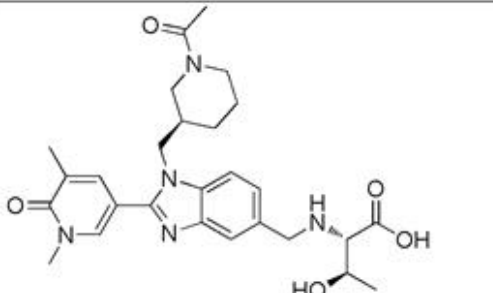
[1226]



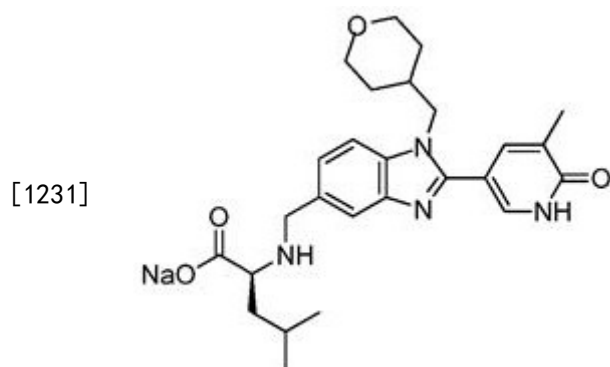
[1227] 向 (2*S*,3*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸 (*S*)-四氢呋喃-3-酯 (50.0 mg, 0.093 mmol) (对于示例性制备, 参见实施例306) 于乙醇 (3 mL) 中的搅拌的溶液中加入 1 M 氢氧化锂 (0.464 mL, 0.464 mmol)。将所得溶液在 40 °C 搅拌过夜。将 2 M HCl (0.300 mL, 0.600 mmol) 加入到反应混合物中并搅拌 30 min。将反应混合物加载在 SCX 柱上, 用 MeOH (15 个 CV) 洗脱, 随后用 2 M NH₃ 的 MeOH 溶液 (15 个 CV) 洗脱。将碱性级分浓缩并在真空中蒸发, 得到标题化合物, 为白色固体。反应的总产率为 100%。LCMS (系统 C): $t_{RET} =$

0.40 min, $MH^+ = 469$ 。

[1228] 以与实施例86类似的方式制备下述实施例：

实施例87: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸 (从实施例173制备) 系统J, 0.49 min, $MH^+ = 455$, 产量: 18mg 88%	
实施例88: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸- 非对映异构体2 (从中间体174b制备) 系统I, 0.46 min, $MH^+ = 469$, 产量: 28mg 96%	
实施例89: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸 (从中间体89制备) 系统C, 0.38 min, $MH^+ = 510$, 产量: 8.7mg 38%	

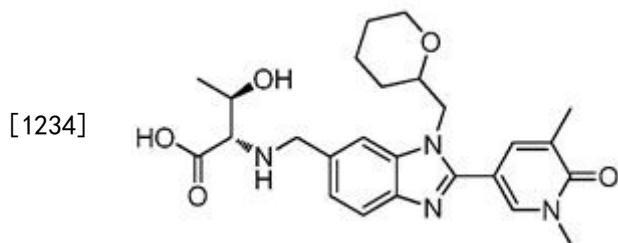
[1230] 实施例90: (*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸, 钠盐



[1232] 向圆底烧瓶中装入 (*S*)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯 (136 mg, 0.254 mmol, 实施例1)、四氢呋喃 (THF) (2 mL)、甲醇 (2 mL)、水 (1 mL) 和氢氧化锂 (15 mg, 0.626 mmol)。安装空气冷凝器并将混合物温热至50℃过夜。加入氢氧化锂 (15 mg, 0.626 mmol) 并将混合物加热至50℃过夜。将混合物冷却至室温, 然后在真空中浓缩, 得到白色固体。将固体溶解于1:1 MeOH:DMSO 2 x 1 mL中并通过MDAP (方法A) 纯化。合并相关的级分并将溶剂在真空中蒸发成白色固体 (86 mg, 0.184 mmol)。在加入氢氧化钠 (93 μ L,

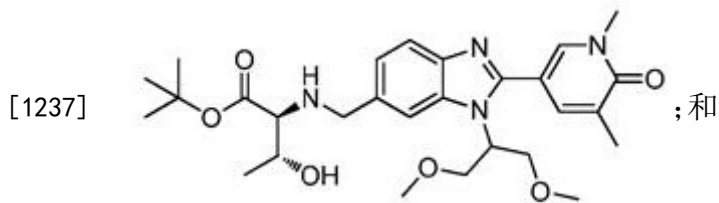
0.186 mmol)之前将固体在DCM/MeOH/THF 溶液(9 mL 1:1:1)中制浆。将所得溶液搅拌5分钟,然后在真空中除去挥发物,得到**标题化合物**(96 mg, 0.19 mmol, 77 % 产率),为白色固体。LCMS (系统A): $t_{\text{RET}} = 0.49 \text{ min}$; MH^+ 467。

[1233] 实施例91: (2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸-非对映异构体1, 盐酸盐

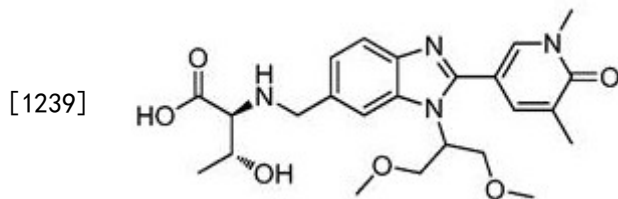


[1235] 向 (2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯- 非对映异构体1 (174a) (31.5 mg, 0.062 mmol) 于乙醇 (2 mL) 中的搅拌的溶液中加入 1M 氢氧化锂 (0.308 mL, 0.308 mmol)。将所得反应混合物在 40 °C 搅拌 2 天。将反应混合物加载在 Biotage SCX 柱上, 用 MeOH (15 个 CV) 和 2M 氨的甲醇溶液 (15 个 CV) 洗脱。将碱性级分在真空中蒸发, 得到白色固体。向残余物于 Et₂O (0.5 mL) 中的悬浮液中加入 0.5M HCl 的 Et₂O 溶液 (0.1 mL)。将悬浮液搅拌 2 h 并在真空中蒸发, 得到标题化合物, 为白色固体。反应的总产率为 72%。LCMS (系统 I): t_{RET} = 0.46 min, MH⁺ = 469。

[1236] 实施例92: (2*S*, 3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯



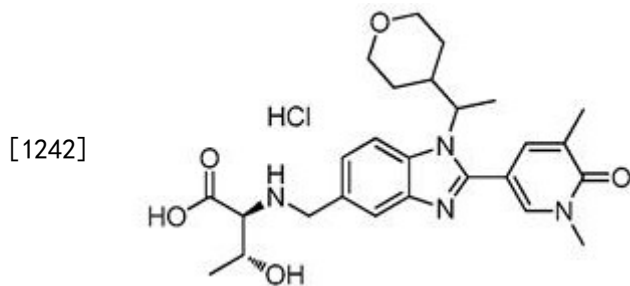
[1238] 实施例93: (2*S*, 3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸



[1240] 在氮气气氛下将(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(115 mg, 0.541 mmol)加入到1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-甲醛(134)(100 mg, 0.271 mmol)于DCM(5 mL)中的搅拌的溶液中保持22 h。加入三乙酰氧基硼氢化钠(172 mg, 0.812 mmol),并将所得悬浮液搅拌1 h。加入MeOH(5 mL),将溶液搅拌5 min并加载到5 g SCX柱上。将柱用MeOH(25 mL)洗脱,随后用

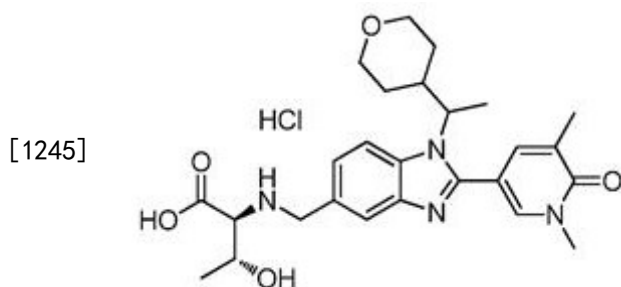
2M氨的甲醇溶液(25 mL)洗脱。将碱性级分在真空中蒸发成棕色油并通过MDAP (方法B)纯化。加入2 M HCl水溶液(0.5 mL)并将含有产物的级分在真空中蒸发,与EtOH共沸,得到白色固体。将残余物溶解于DMSO:MeOH (1:1, 0.9 mL)中并通过MDAP纯化。将含有产物的级分蒸发至干,与EtOH和PhMe共沸,得到标题化合物,为白色固体。实施例92的总产率为25%。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.57 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 529$ 。实施例93的总产率为5%。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.40 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 473$ 。

[1241] 实施例94a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸, 盐酸盐-非对映异构体1



[1243] 将(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(182a) (12.5 mg, 0.023 mmol)溶解于2M HCl水溶液(2 mL, 4.00 mmol)中。将反应混合物加热至40 °C保持4天。将反应混合物在真空中蒸发,得到标题化合物,为白色固体。反应的总产率为58%。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.40 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 483$ 。

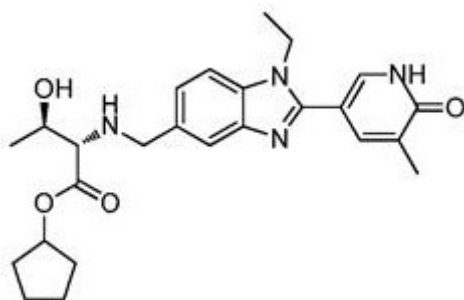
[1244] 实施例94b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸, 盐酸盐-非对映异构体2



[1246] 将(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(182b) (12.5 mg, 0.023 mmol)溶解于2M HCl水溶液(2 mL, 4.00 mmol)中。将反应混合物加热至40 °C保持4天。将反应混合物在真空中蒸发,得到标题化合物,为白色固体。反应的总产率为80%。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.40 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 483$ 。

[1247] 实施例95: (2S,3R)-2-(((1-乙基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环戊酯

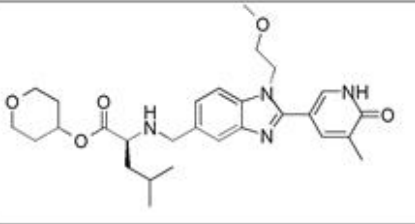
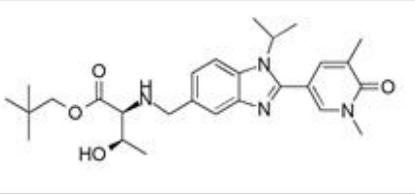
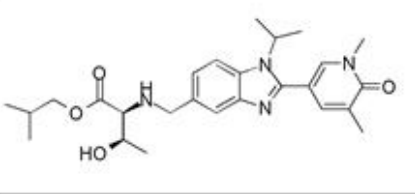
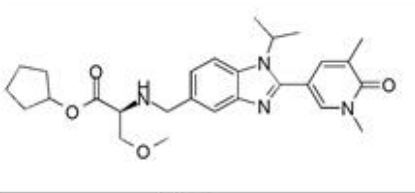
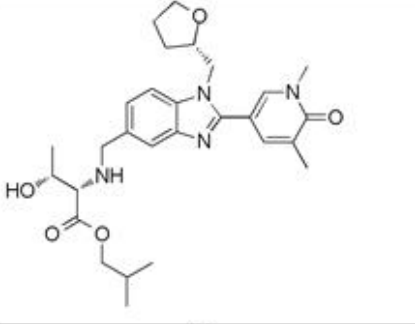
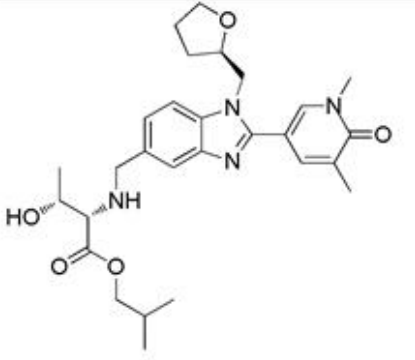
[1248]



[1249] 向1-乙基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(对于制备,参见中间体198, 134 mg, 0.476 mmol)于DCM (5 mL)中的混合物中加入(2*S*, 3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸环戊酯4-甲基苯磺酸盐(对于制备,参见中间体31, N27467-41-1, 342 mg, 0.953 mmol)和三乙胺(0.166 mL, 1.191 mmol),并将反应混合物在室温搅拌15 min。加入三乙酰氧基硼氢化钠(202 mg, 0.953 mmol),并将反应混合物在室温搅拌2.5小时。加入饱和碳酸氢钠溶液(10 mL)并分离有机层。将水层用另外的二氯甲烷(10 mL)萃取,并合并有机层,用疏水玻璃料干燥并在氮气流下吹干。将样品溶解于DMSO (2 x 1 mL)中并通过MDAP (方法B)纯化两次。将溶剂在氮气流下吹干,得到标题化合物(126 mg),为米色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.89 \text{ min}$; MH^+ 453。

[1250] 以与实施例95类似的方式制备下述实施例:

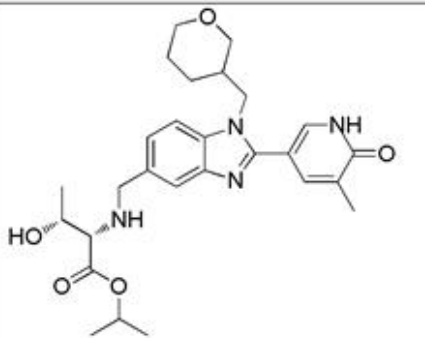
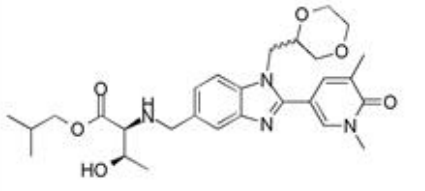
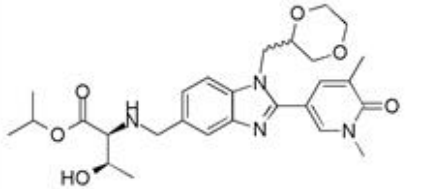
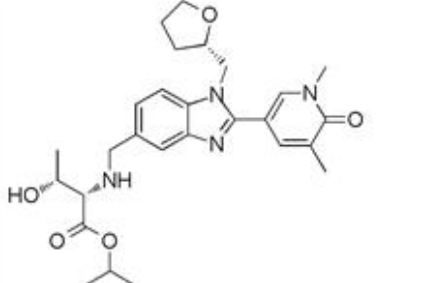
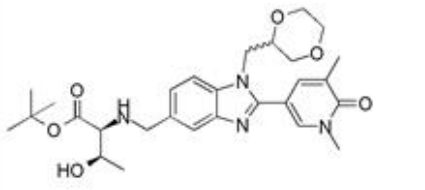
[1251]

实施例96: (S)-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸四氢-2H-吡喃-4-酯(从中间体201和中间体14制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 511$, 产量: 113mg, 61%	
实施例97: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(从中间体274和中间体10制备) 系统B, 1.04 min, $MH^+ = 483$, 产量: 90mg, 43%	
实施例98: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体274和中间体11制备) 系统B, 0.98 min, $MH^+ = 469$, 产量: 31mg, 20%	
实施例99: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯(从中间体274和中间体196制备) 系统B, 1.03 min, $MH^+ = 481$, 产量: 110mg, 67%	
实施例100: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((S)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体118和中间体11制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 511$, 产量: 36mg, 22%	
实施例101: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((R)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体119和中间体11制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 511$, 产量: 29mg, 36%	

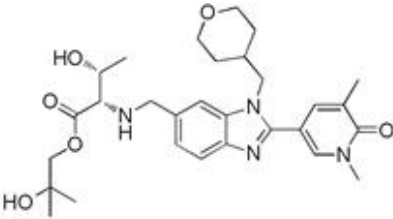
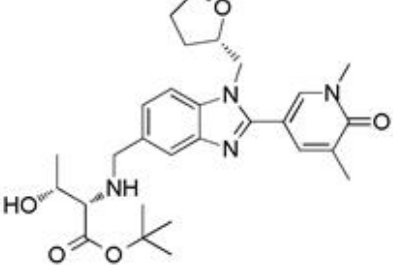
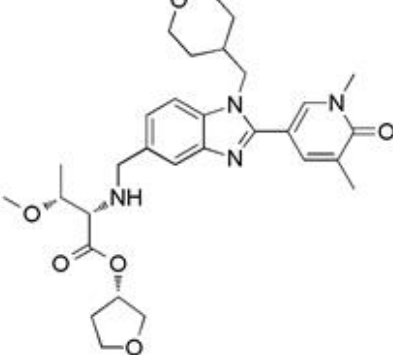
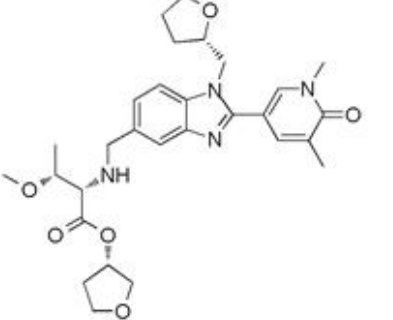
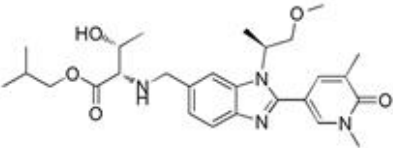
[1252]

实施例102: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体121和中间体11制备) 系统B, 0.89 min, $MH^+ = 525$, 产量: 170mg, 28%	
实施例103: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体121和中间体40制备) 系统A, 0.48 min, $MH^+ = 539$, 产量: 40mg, 11%	
实施例104: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体121和中间体31制备) 系统B, 0.82 min, $MH^+ = 511$, 产量: 145mg, 52%	
实施例105: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环戊酯(从中间体121和中间体137制备) 系统B, 0.89 min, $MH^+ = 537$, 产量: 197mg, 67%	
实施例106: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体121制备) 系统B, 0.88 min, $MH^+ = 525$, 产量 207mg, 72%	
实施例107: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(从中间体121和中间体10制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 539$, 产量: 110mg, 75%	

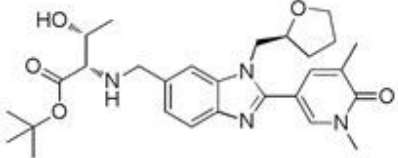
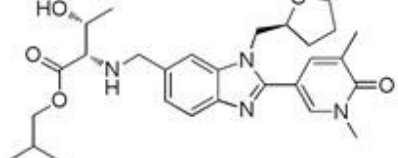
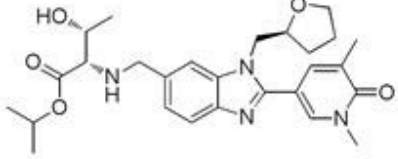
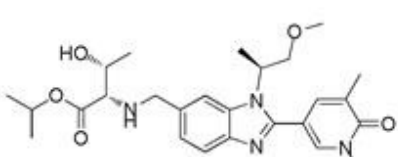
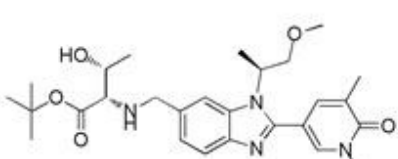
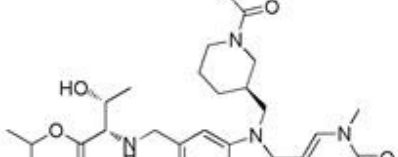
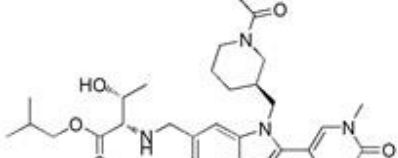
[1253]

实施例108: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯(从中间体211和中间体31制备) 系统B, 0.82 min, $MH^+ = 497$, 产量: 136mg, 43%	
实施例109a: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(在二噁烷手性中心处的构型未知的单一非对映异构体, 异构体1) (从中间体120和中间体11制备) 系统B, 0.88 min, $MH^+ = 527$, 产量: 158mg, 65%	
实施例109b: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯 (在二噁烷手性中心处的构型未知的单一非对映异构体, 异构体2) (从中间体120和中间体31制备) 系统B, 0.80 min, $MH^+ = 513$, 产量: 83mg, 75%	
实施例110: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体118和中间体31制备) 系统B, 0.87 min, $MH^+ = 497$, 产量: 7mg, 5.2%	
实施例111: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-((1,4-二噁烷-2-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(在二噁烷手性中心处的构型未知的单一非对映异构体) (从中间体120和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统B, 0.87 min, $MH^+ = 527$, 产量: 21mg, 73%	

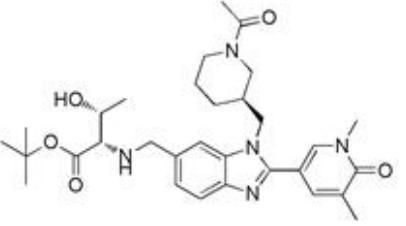
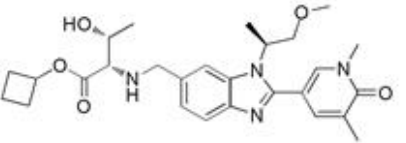
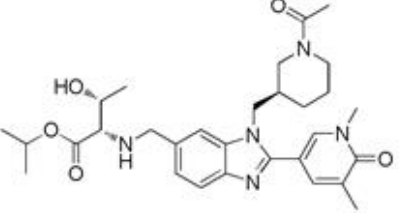
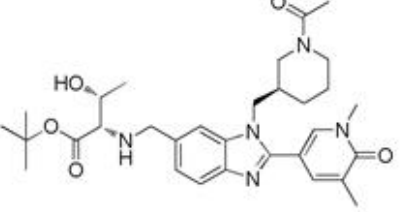
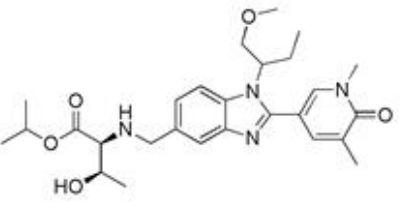
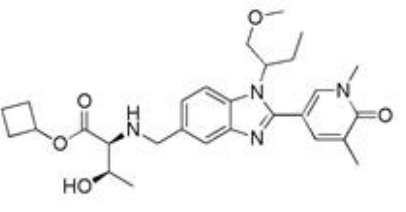
[1254]

实施例112: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸2-羟基-2-甲基丙酯(从中间体121和中间体7制备) 系统J, 0.74 min, $MH^+ = 541$, 产量: 35mg, 47%	
实施例113: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体118和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 0.99 min, $MH^+ = 511$, 产量: 89mg, 61%	
实施例114: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体116和中间体9制备) 系统J, 0.84 min, $MH^+ = 553$, 产量: 218mg, 72%	
实施例115: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体118和中间体9制备) 系统J, 0.88 min, $MH^+ = 539$, 产量: 189mg, 49%	
实施例116: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体123和中间体11制备) 系统J, 0.96 min, $MH^+ = 499$, 产量: 324mg, 60%	

[1255]

实施例117: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体124和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 0.54 min, $MH^+ = 511$, 产量: 22mg, 15%	
实施例118: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体124和中间体11制备) 系统I, 0.56 min, $MH^+ = 511$, 产量: 55mg, 38%	
实施例119: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体124和中间体31制备) 系统I, 0.51 min, $MH^+ = 497$, 产量: 49mg, 34%	
实施例120: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体123和中间体31制备) 系统J, 0.88 min, $MH^+ = 485$, 产量: 41mg, 35%	
实施例123: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体123和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 0.95 min, $MH^+ = 499$, 产量: 66mg, 56%	
实施例124: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体125和中间体31制备) 系统J, 0.83 min, $MH^+ = 552$, 产量: 85mg, 41%	
实施例125: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体125和中间体11制备) 系统J, 0.90 min, $MH^+ = 566$, 产量: 52mg, 47%	

[1256]

实施例126: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体125和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 0.88 min, $MH^+ = 566$, 产量: 58mg, 83%	
实施例127: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(从中间体123和中间体32制备) 系统J, 0.93 min, $MH^+ = 497$, 产量: 40mg, 55%	
实施例128: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体127和中间体31制备) 系统J, 0.83 min, $MH^+ = 552$, 产量: 87mg, 53%	
实施例129: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体127和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统B, 0.88 min, $MH^+ = 566$, 产量: 19mg, 34%	
实施例130: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体117和中间体31制备) 系统I, 0.61 min, $MH^+ = 499$, 产量: 278mg, 66%	
实施例131: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(从中间体117和中间体32制备) 系统I, 0.62 min, $MH^+ = 511$, 产量: 297mg, 69%	

[1257]

实施例132: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体117和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统I, 0.63 min, $MH^+ = 513$, 产量: 55mg, 58%	
实施例133: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体129和中间体31制备) 系统I, 0.84 min, $MH^+ = 497$, 产量: 338mg, 60%	
实施例134: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体129和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 0.91 min, $MH^+ = 511$, 产量: 224mg, 77%	
实施例135: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-羟基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体236和中间体31制备) 系统I, 0.48 min, $MH^+ = 471$, 产量: 67mg, 47%	
实施例136: (<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸叔丁酯(从中间体151和中间体X制备) 系统B, 1.14 min, $MH^+ = 523$, 产量: 18mg, 88%	
实施例137: (<i>S</i>)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体151和中间体276制备) 系统B, 0.81 min, $MH^+ = 509$, 产量: 234mg, 81%	
实施例138: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸环戊酯(从中间体151和中间体137制备) 系统B, 0.87 min, $MH^+ = 523$, 产量: 261mg, 88%	

[1258]

实施例139: (2<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸四氢呋喃-3-酯(从中间体151和中间体17制备) 系统B, 0.93 min, $MH^+ = 537$, 产量: 243mg, 80%	
实施例140: (2<i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体151和中间体277制备) 系统B, 0.94 min, $MH^+ = 493$, 产量: 176mg, 63%	
实施例141: (2<i>S</i>)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸新戊酯(从中间体151和中间体19制备) 系统B, 1.20 min, $MH^+ = 537$, 产量: 209mg, 69%	
实施例142: (2<i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-2-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)乙酸环戊酯(从中间体151和中间体22制备) 系统B, 0.98 min, $MH^+ = 563$, 产量: 122mg, 64%	
实施例143: (2<i>S</i>)-4-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸环戊酯(从中间体151和中间体23制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 537$, 产量: 96mg, 52%	
实施例144: (2<i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸环戊酯(从中间体151和中间体13制备) 系统B, 1.02 min, $MH^+ = 507$, 产量: 112mg, 60%	
实施例145: (2<i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯(从中间体151和中间体281制备) 系统B, 1.09 min, $MH^+ = 521$, 产量 112mg, 60%	

[1259]

实施例146: (S)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体151和中间体196制备) 系统B, 0.92 min, $MH^+ = 522$, 产量: 127mg, 71%	
实施例147: (S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸(S)-1-甲氧基丙烷-2-酯(从中间体151和中间体63制备) 系统A, 0.63 min, $MH^+ = 525$, 产量: 52mg, 28%	
实施例148: (S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸(R)-1-甲氧基丙烷-2-酯(从中间体151和中间体280制备) 系统A, 0.62 min, $MH^+ = 525$, 产量: 103mg, 57%	
实施例149: (2S,3R)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丁酯(从中间体151和中间体11制备) 系统A, 0.87 min, $MH^+ = 511$, 产量: 72mg, 28%	
实施例150: (2S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸叔丁酯(从中间体275和(S)-2-氨基-4-甲基戊酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统B, 1.09 min, $MH^+ = 538$, 产量: 3.1mg, 4%	
实施例151: (S)-2-(((1-乙基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体113和中间体3制备) 系统B, 1.16 min, $MH^+ = 465$, 产量: 65mg, 33%	
实施例152: (2S)-4-甲基-2-(((1-((1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯(从中间体153和中间体3制备) 系统B, 1.03 min, $MH^+ = 548$, 产量: 23mg, 13%	

[1260]

实施例153: (2<i>S</i>)-2-(((1-((1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯(从中间体156和中间体3制备) 系统B, 1.04 min, $MH^+ = 562$, 产量: 74mg, 38%	
实施例154: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(从中间体273和中间体10制备) 系统B, 0.95 min, $MH^+ = 455$, 产量: 137mg, 85%	
实施例155: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体273和中间体11制备) 系统B, 0.89 min, $MH^+ = 441$, 产量: 137mg, 85%	
实施例156: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环戊酯(从中间体116和中间体137制备) 系统B, 0.91 min, $MH^+ = 537$, 产量: 119mg, 75%	
实施例157: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体274和中间体40制备) 系统A, 0.47 min, $MH^+ = 483$, 产量: 111mg, 71%	
实施例158: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-异丙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环戊酯(从中间体274和中间体137制备) 系统A, 0.60 min, $MH^+ = 481$, 产量: 83mg, 53%	
实施例159: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体161和中间体40制备) 系统A, 0.48 min, $MH^+ = 525$, 产量: 33mg, 25%	

[1261]

实施例160: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体161和中间体11制备) 系统B, 0.89 min, $MH^+ = 511$, 产量: 35mg, 27%	
实施例161: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体161和中间体31制备) 系统I, 0.54 min, $MH^+ = 497$, 产量: 25mg, 19%	
实施例162: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯9从中间体164和中间体11制备) 系统B, 0.87 min, $MH^+ = 540$, 产量: 84mg, 59%	
实施例163: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体164和中间体40制备) 系统B, 0.69 min, $MH^+ = 554$, 产量: 85mg, 58%	
实施例164: (2 <i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯(从中间体164和中间体196制备) 系统B, 0.92 min, $MH^+ = 552$, 产量: 13mg, 9%	
实施例165: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体167和中间体11制备) 系统B, 0.84 min, $MH^+ = 540$, 产量: 30mg, 21%	
实施例166: (2 <i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基吗啉-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯(从中间体167和中间体196制备) 系统B, 0.89 min, $MH^+ = 552$, 产量: 39mg, 27%	

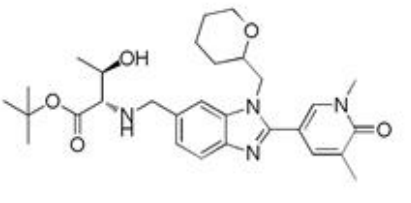
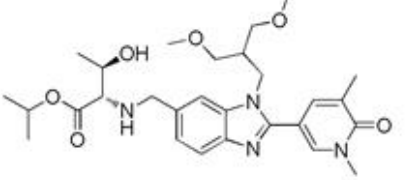
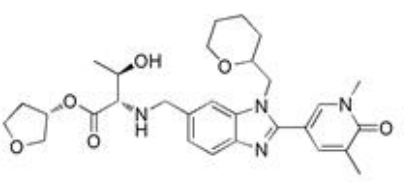
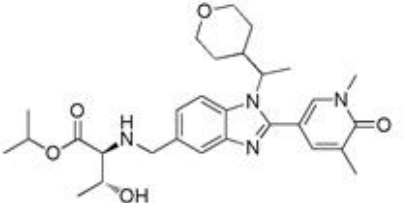
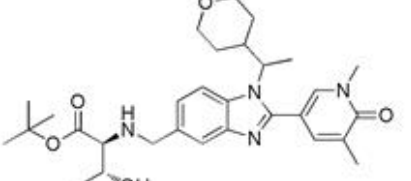
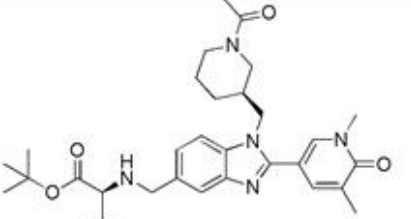
[1262]

实施例167: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((4-甲基咪啉-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体167和中间体40制备) 系统B, 0.66 min, $MH^+ = 554$, 产量: 11mg, 8%	
实施例168: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((1-(环丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体173和中间体31制备) 系统J, 0.94min, $MH^+ = 467$, 产量: 76mg, 51%	
实施例169: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((1-(环丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体173和中间体11制备) 系统J, 1.02min, $MH^+ = 481$, 产量: 90mg, 60%	
实施例170: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((1-(环丙基甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体173和(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 1.01min, $MH^+ = 481$, 产量: 90mg, 60%	
实施例171a: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(在四氢吡喃中心处的构型未知的单一非对映异构体, 异构体1) (从中间体177a和中间体31制备) 系统I, 0.53min, $MH^+ = 511$, 产量: 68mg, 49%	
实施例171b: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-3-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(在四氢吡喃中心处的构型未知的单一非对映异构体, 异构体2) (从中间体177b和中间体31制备) 系统I, 0.51min, $MH^+ = 511$, 产量: 70mg, 49%	

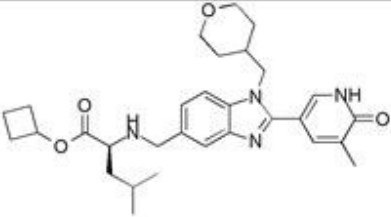
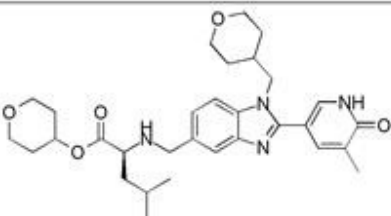
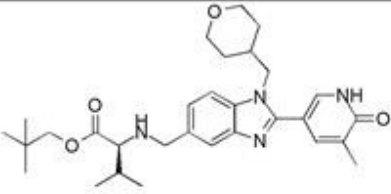
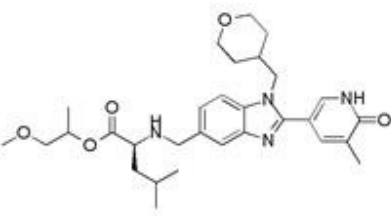
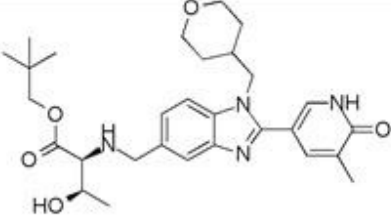
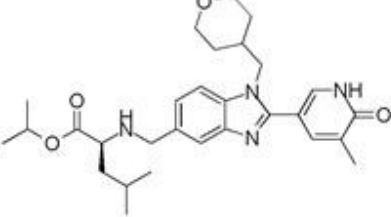
[1263]

实施例172a: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(在四氢吡喃中心处的构型未知的单一非对映异构体, 异构体1) (从中间体177a和中间体32制备) 系统I, 0.55min, $MH^+ = 523$, 产量: 70mg, 49%	
实施例172b: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(在四氢吡喃中心处的构型未知的单一非对映异构体, 异构体2) (从中间体177b和中间体32制备) 系统I, 0.55min, $MH^+ = 523$, 产量: 25mg, 18%	
实施例173: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体131和中间体31制备) 系统I, 0.51 min, $MH^+ = 497$, 产量: 60mg, 41%	
实施例174: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体132和中间体31制备) 系统J, 0.98 min, $MH^+ = 511$, 产量: 238mg, 54%	
实施例175: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体132和中间体11制备) 系统J, 1.05 min, $MH^+ = 525$, 产量: 234mg, 77%	
实施例176: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体131和中间体11制备) 系统I, 0.57 min, $MH^+ = 511$, 产量: 55mg, 72%	
实施例177: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体131和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 0.90, $MH^+ = 511$, 产量: 48mg, 63%	

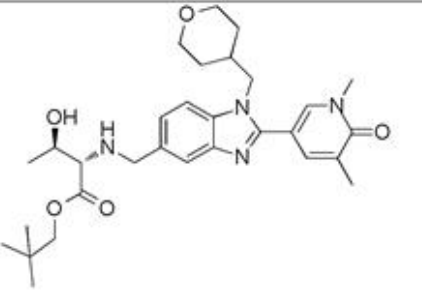
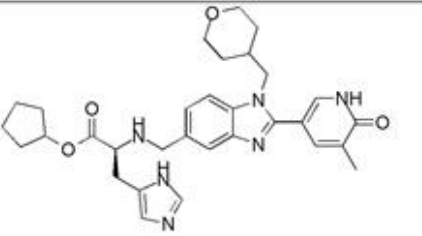
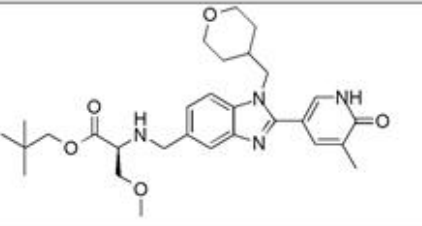
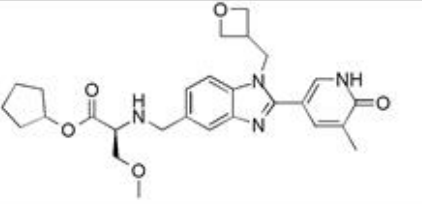
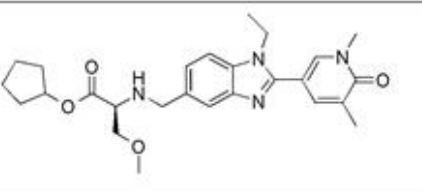
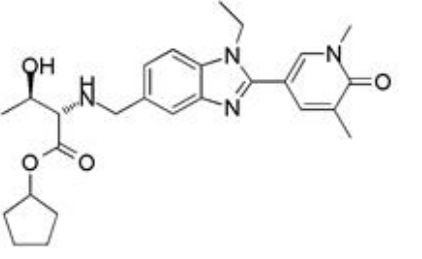
[1264]

实施例178: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体132和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 1.05 min, $MH^+ = 525$, 产量: 116mg, 77%	
实施例179: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(3-甲氧基-2-(甲氧基甲基)丙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体134和中间体31a制备) 系统C, 0.53 min, $MH^+ = 515$, 产量: 54mg, 43%	
实施例180: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体132和中间体40制备) 系统I, 0.51 min, $MH^+ = 539$, 产量: 147mg, 63%	
实施例181: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)乙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体133和中间体31制备) 系统I, 0.55 min, $MH^+ = 525$, 产量: 111mg, 25%	
实施例182: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)乙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体133和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统I, 0.59 min, $MH^+ = 539$, 产量: 65mg, 62%	
实施例183: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体136和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统I, 0.55 min, $MH^+ = 566$, 产量 53mg, 36%	

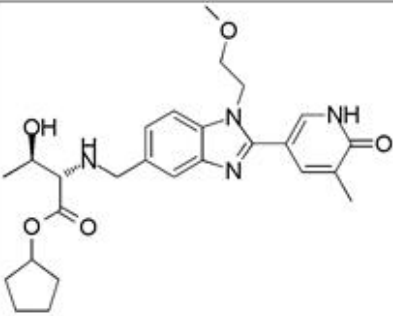
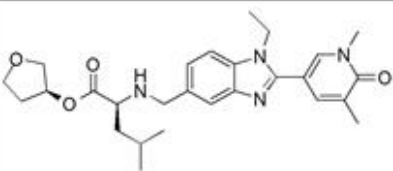
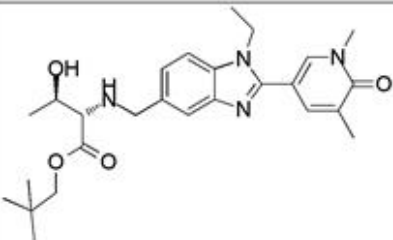
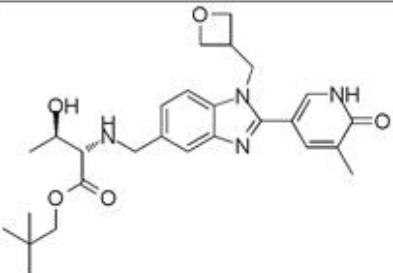
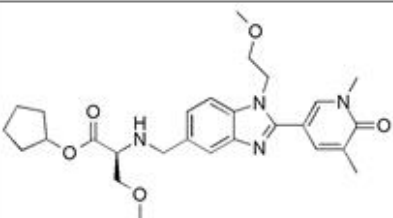
[1265]

实施例184: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环丁酯(从中间体151和中间体20制备) 系统B, 1.08 min, $MH^+ = 521$, 产量: 31mg, 28%	
实施例185: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸四氢-2H-吡喃-4-酯(从中间体151和中间体16制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 551$, 产量: 61mg, 52%	
实施例186: (S)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸新戊酯(从中间体151和中间体15制备) 系统B, 1.16 min, $MH^+ = 523$, 产量: 56mg, 50%	
实施例187: (2S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸1-甲氧基丙烷-2-酯(从中间体151和中间体18制备) 系统B, 1.0 min, $MH^+ = 539$, 产量: 46mg, 40%	
实施例189: (2S,3R)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸新戊酯(从中间体151和中间体10制备) 系统B, 0.93 min, $MH^+ = 525$, 产量: 35mg, 31%	
实施例190: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸异丙酯(从中间体151和中间体21制备) 系统B, 1.07 min, $MH^+ = 509$, 产量: 60mg, 55%	

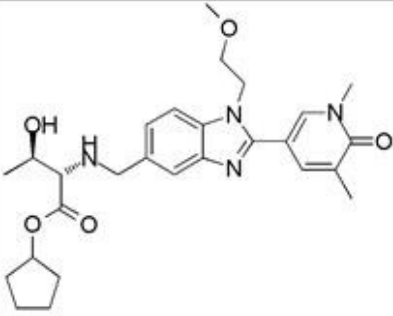
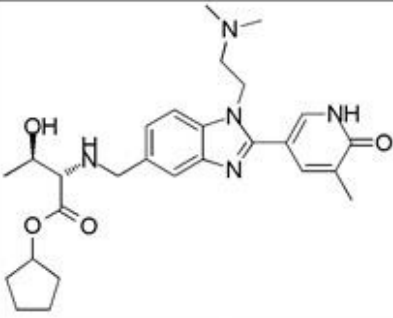
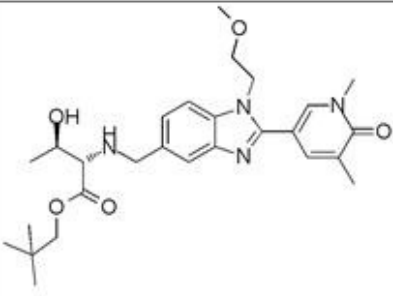
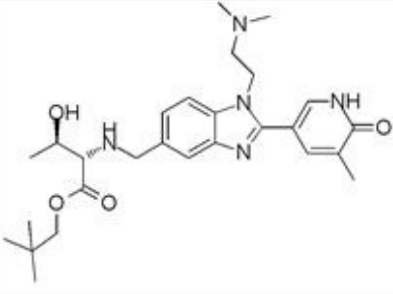
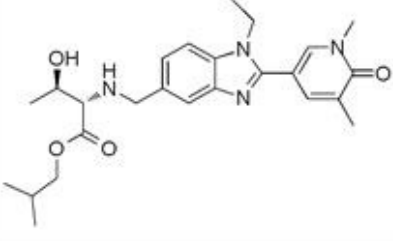
[1266]

实施例191: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(从中间体116和中间体10制备) 系统B, 0.97 min, $MH^+ = 539$, 产量: 82mg, 74%	
实施例192: (S)-3-(1<i>H</i>-咪唑-5-基)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体116和中间体286制备) 系统B, 0.79 min, $MH^+ = 558$, 产量: 57mg, 24%	
实施例193: (S)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸新戊酯(从中间体151和中间体192制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 525$, 产量: 70mg, 63%	
实施例194: (S)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(环氧丙烷-3-基甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体195和中间体196制备) 系统B, 0.85 min, $MH^+ = 495$, 产量: 69mg, 61%	
实施例195: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯(从中间体198和中间体196制备) 系统B, 0.99 min, $MH^+ = 467$, 产量: 155mg, 73%	
实施例196: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环戊酯(从中间体198和中间体137制备) 系统B, 0.94 min, $MH^+ = 467$, 产量: 167mg, 78%	

[1267]

实施例197: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羟基-2-(((1-(2-甲氧基乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸环戊酯(从中间体201和中间体137制备) 系统B, 0.87 min, $MH^+ = 483$, 产量: 141mg, 67%	
实施例198: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸 (S)-四氢呋喃-3-酯(从中间体198和中间体30制备) 系统B, 0.99 min, $MH^+ = 481$, 产量: 154mg, 70%	
实施例199: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(从中间体198和中间体10制备) 系统B, 1.01 min, $MH^+ = 469$, 产量: 153mg, 71%	
实施例200: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(环氧丙烷-3-基甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸新戊酯(从nd 中间体195和中间体10制备) 系统B, 0.87 min, $MH^+ = 497$, 产量: 87mg, 77%	
实施例201: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯(从中间体203和中间体196制备) 系统B, 0.97 min, $MH^+ = 497$, 产量: 125mg, 61%	

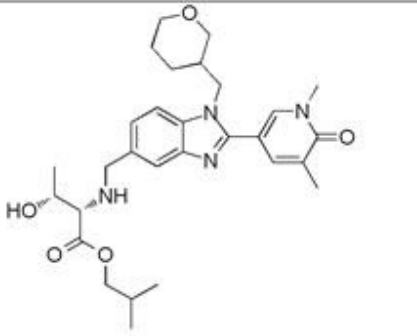
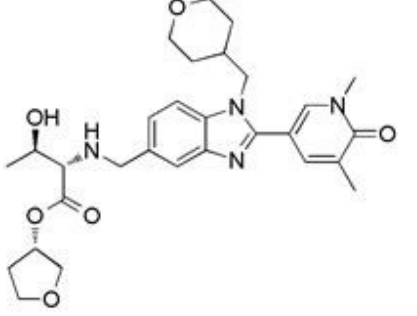
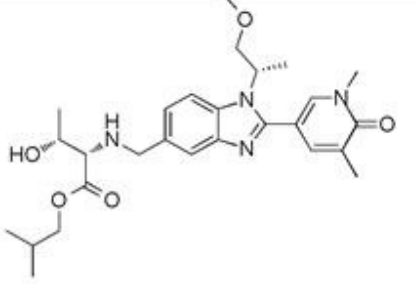
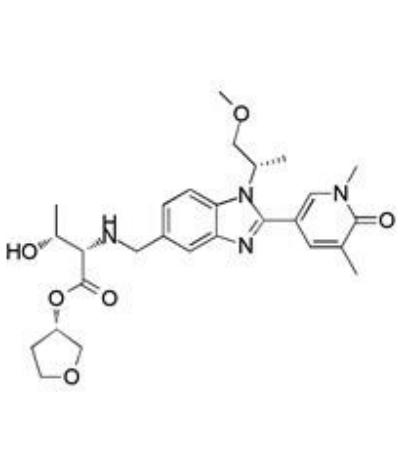
[1268]

实施例202: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环戊酯(从中间体203和中间体137制备) 系统B, 0.91 min, $MH^+ = 497$, 产量: 156mg, 76%	
实施例203: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环戊酯(从中间体206和中间体137制备) 系统B, 0.86 min, $MH^+ = 496$, 产量: 163mg, 79%	
实施例 204: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(从中间体 203 和中间体 10 制备) 系统B, 0.98 min, $MH^+ = 499$, 产量: 133mg, 64%	
实施例 205: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(2-(二甲基氨基)乙基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(从中间体 206 和中间体 10 制备) 系统B, 0.92 min, $MH^+ = 498$, 产量: 164mg, 79%	
实施例206: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体198和中间体11制备) 系统B, 0.93 min, $MH^+ = 455$, 产量: 59mg, 51%	

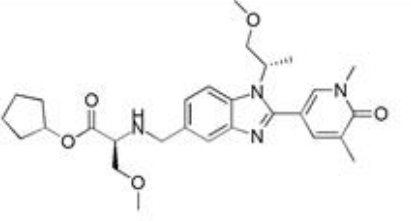
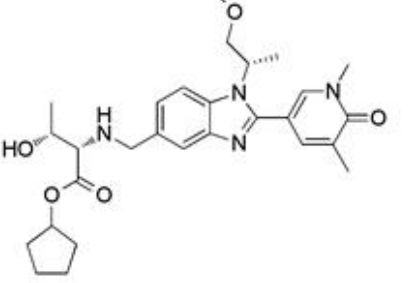
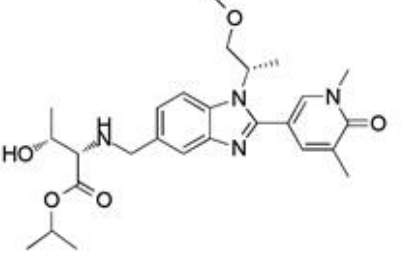
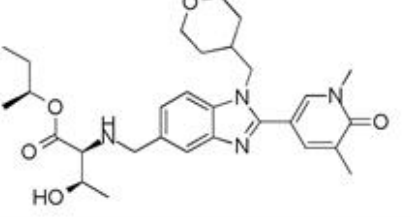
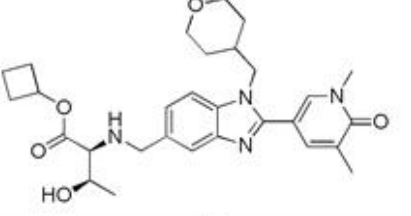
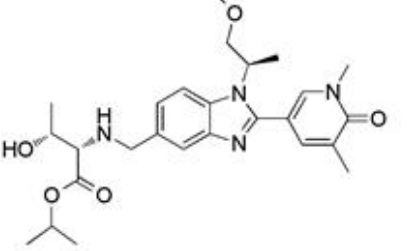
[1269]

实施例207: (S)-3-甲氧基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体208和中间体196制备) 系统B, 0.89 min, $MH^+ = 439$, 产量: 18mg, 7.3%	
实施例208: (2S,3R)-3-羟基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸新戊酯(从中间体208和中间体10制备) 系统B, 0.90 min, $MH^+ = 441$, 产量: 24mg, 9.7%	
实施例209: (2S,3R)-3-羟基-2-(((1-甲基-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丁酯(从中间体208和中间体11制备) 系统B, 0.84 min, $MH^+ = 427$, 产量: 24mg, 10%	
实施例 210: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(从中间体 198 和中间体 283 制备) 系统B, 0.93 min, $MH^+ = 467$, 产量: 15mg, 7%	
实施例 211: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体 203 和中间体 11 制备) 系统B, 0.91 min, $MH^+ = 485$, 产量: 106mg, 53%	
实施例212: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体116和(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统B, 0.89 min, $MH^+ = 525$, 产量: 67mg, 62%	

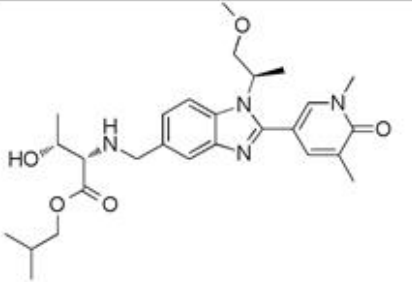
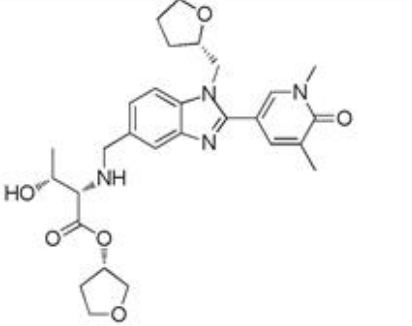
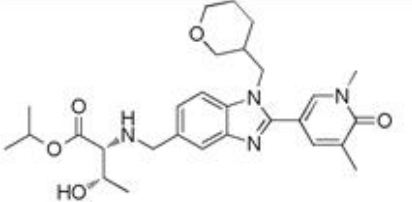
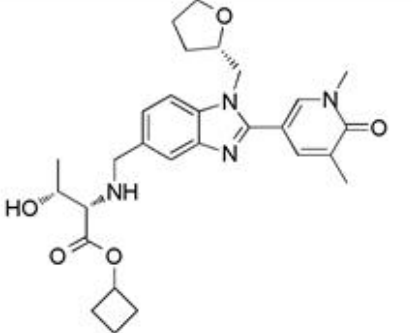
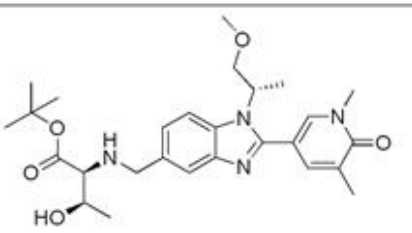
[1270]

实施例213: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体212和中间体11制备) 系统C, 0.59, $MH^+ = 525$, 产量: 88mg, 45%	
实施例214: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体116和中间体40制备) 系统B, 0.71 min, $MH^+ = 539$, 产量: 3.2mg, 4.3%	
实施例 215: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体 215 和中间体 11 制备) 系统 B, 0.96 min, $MH^+ = 499$, 产量: 53mg, 48%	
实施例216: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯 ^1H NMR (d_6-DMSO): δ 1.12 (d, $J = 6.3$ Hz, 3 H), 1.53 (d, $J = 7.1$ Hz, 3 H), 1.79 – 1.87 (m, 1 H), 2.07 – 2.16 (m, 4 H), 3.15 (s, 3 H), 3.54 (s, 3 H), 3.65 – 3.87 (m, 9 H), 3.91 (d, $J = 13.1$ Hz, 1 H), 4.00 (t, $J = 9.9$ Hz, 1 H), 4.69 – 4.80 (m, 2 H), 5.21 – 5.27 (m, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.60 – 7.65 (m, 1 H), 7.69 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 8.00 (d, $J = 2.3$ Hz, 1 H)。 (从中间体215和中间体40制备) 系统B, 0.76 min, 无MH^+	

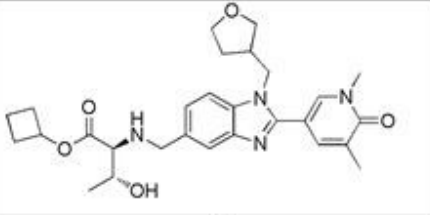
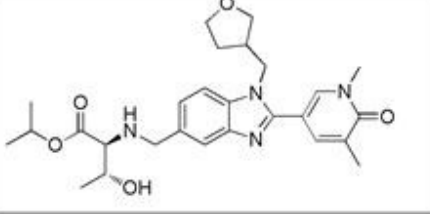
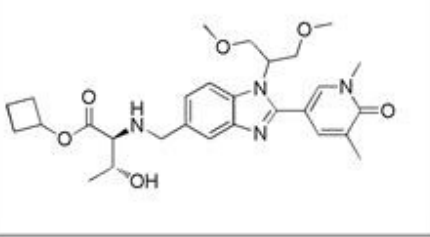
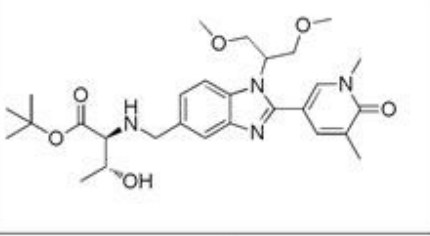
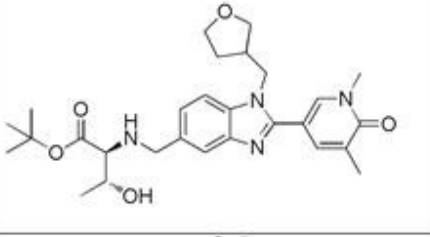
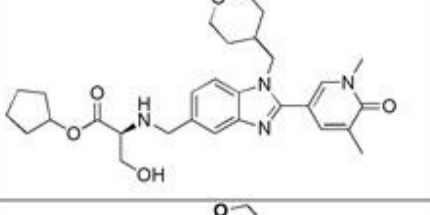
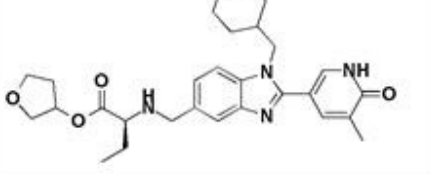
[1271]

实施例217: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯(从中间体215和中间体196制备) 系统B, 1.02 min, $MH^+ = 511$, 产量: 152mg, 72%	
实施例218: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环戊酯(从中间体215和中间体137制备) 系统B, 0.96, $MH^+ = 511$, 产量: 121mg, 57%	
实施例 219: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体 215 和中间体 31 制备) 系统 B, 0.88 min, $MH^+ = 485$, 产量: 56mg, 52%	
实施例220: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-仲丁酯(从中间体116和中间体34制备) 系统B, 0.89 min, $MH^+ = 525$, 产量: 34mg, 48%	
实施例221: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(从中间体116和中间体32制备) 系统B, 0.90 min, $MH^+ = 523$, 产量: 232mg, 65%	
实施例 222: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((R)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体 218 和中间体 31 制备) 系统 B, 0.87 min, $MH^+ = 485$, 产量: 61mg, 61%	

[1272]

实施例 223: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>R</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体 218 和中间体 11 制备) 系统 B, 0.96 min, $MH^+ = 499$, 产量: 80mg, 52%	
实施例 224: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体 114 和中间体 40 制备) 系统 B, 0.75 min, $MH^+ = 525$, 产量: 231mg, 77%	
实施例 225: (2<i>R</i>,3<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((四氢-2<i>H</i>-吡喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体 212 和中间体 31 制备) 系统 J, 0.91 min, $MH^+ = 511$, 产量: 2.08g 72%	
实施例 226: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(从中间体 114 和中间体 32 制备) 系统 J, 0.90 min, $MH^+ = 509$, 产量: 50mg, 14%	
实施例 227: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((<i>S</i>)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体 215 和 (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统 J, 0.99 min, $MH^+ = 499$, 产量: 21mg, 24%	

[1273]

实施例228: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(从中间体221和中间体32制备) 系统J, 0.88 min, $MH^+ = 509$, 产量: 312mg, 60%	
实施例229: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体221和中间体31制备) 系统J, 0.85 min, $MH^+ = 497$, 产量: 236mg, 42%	
实施例 230: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(从中间体 224 和中间体 32 制备) 系统J, 0.95 min, $MH^+ = 529$, 产量: 147mg, 76%	
实施例 231: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体 224 和 (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 0.98 min, $MH^+ = 529$, 产量: 67mg, 47%	
实施例232: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体221和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统 J, 0.91 min, $MH^+ = 511$, 产量: 93mg,40%	
实施例233: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丙酸环戊酯9从中间体116和中间体276制备) 系统J, 0.89 min, $MH^+ = 523$, 产量: 142mg, 76%	
实施例 234: (2<i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸四氢呋喃-3-酯(从中间体151和中间体35制备) 系统B, 0.90 min, $MH^+ = 509$, 产量: 154mg, 89%	

[1274]

实施例235: (2 <i>S</i>)-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯(从中间体151和中间体37制备) 系统B, 0.86 min, $MH^+ = 511$, 产量: 140mg, 80%	
实施例236: (2 <i>S</i>)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸四氢呋喃-3-酯(从中间体151和中间体5制备) 系统B, 0.88 min, $MH^+ = 523$, 产量: 84mg, 47%	
实施例237: (2 <i>S</i>)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯(从中间体151和中间体41制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 525$, 产量: 96mg, 54%	
实施例238: (2 <i>S</i>)-3,3-二甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯(从中间体151和中间体43制备) 系统B, 1.05 min, $MH^+ = 539$, 产量: 92mg, 50%	
实施例239: (2 <i>S</i>)-3,3-二甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸四氢呋喃-3-酯(从中间体151和中间体45制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 537$, 产量: 130mg, 71%	
实施例240: (2 <i>S</i>)-3-羟基-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸四氢呋喃-3-酯(从中间体151和中间体47制备) 系统B, 0.73 min, $MH^+ = 539$, 产量: 33mg, 18%	
实施例241: (<i>S</i>)-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸(<i>S</i>)-四氢呋喃-3-酯(从中间体151)和中间体49制备) 系统B, 0.87 min, $MH^+ = 523$, 产量: 99mg, 56%	

[1275]

实施例242: (S)-3-环丙基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸乙酯(从中间体151和(S)-2-氨基-3-环丙基丙酸乙酯, 盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统B, 0.93 min, $MH^+ = 493$, 产量: 37mg, 53%	
实施例243: (S)-3-羟基-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸环戊酯(从中间体151和中间体47制备) 系统B, 0.93 min, $MH^+ = 537$, 产量: 36mg, 20%	
实施例244: (2S)-3-羟基-3-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸1-甲氧基丙烷-2-酯(从中间体151和中间体53制备) 系统B, 0.81 min, $MH^+ = 541$, 产量: 42mg, 23%	
实施例245: (S)-2-环丙基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)乙酸环戊酯(从中间体151和中间体55制备) 系统B, 1.00 min, $MH^+ = 519$, 产量: 61mg, 60%	
实施例246: (S)-3-环丙基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体151和中间体57制备) 系统B, 1.08 min, $MH^+ = 533$, 产量: 48mg, 45%	
实施例247: (R)-3-环丙基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体151和中间体59制备) 系统B, 1.08 min, $MH^+ = 533$, 产量: 57mg, 54%	
实施例248: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体225和中间体11制备) 系统A, 0.67 min, $MH^+ = 525$, 产量: 138mg, 58%	

[1276]

实施例249: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体228和中间体11制备) 系统B, 0.96 min, $MH^+ = 485$, 产量: 4.3mg, 5.9%	
实施例250: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>R</i>)-1-羟基丙烷-2-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体233和中间体11制备) 系统B, 0.85 min, $MH^+ = 485$, 产量: 59mg, 40%	
实施例251: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>R</i>)-1-羟基丙烷-2-基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体233和中间体31制备) 系统B, 0.77 min, $MH^+ = 471$, 产量: 80mg, 55%	
实施例252: (<i>S</i>)-2-(((2-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-4-甲氧基丁酸环戊酯(从中间体228和中间体23制备) 系统B, 1.04 min, $MH^+ = 511$, 产量: 12mg, 10%	
实施例253: (<i>S</i>)-2-(((2-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯(从中间体261和中间体196制备) 系统B, 0.99 min, $MH^+ = 567$, 产量: 9mg, 16%	
实施例254: (<i>S</i>)-2-(((2-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2 <i>H</i> -吡喃-4-基)甲基)-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)丙酸环戊酯(从中间体261和中间体61制备) 系统B, 1.00 min, $MH^+ = 537$, 产量: 15mg, 13%	
实施例255: (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-2-(((2-((1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1 <i>H</i> -苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体228和中间体31制备) 系统B, 0.88 min, $MH^+ = 471$, 产量: 12mg, 10%	

[1277]

实施例256: (S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-乙基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(从中间体228和中间体49制备) 系统B, 0.95 min, $MH^+ = 497$, 产量: 13mg, 11%	
实施例257: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体261和中间体11制备) 系统B, 0.93 min, $MH^+ = 555$, 产量: 21mg, 18%	
实施例258: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体261和中间体31制备) 系统B, 0.85 min, $MH^+ = 541$, 产量: 24mg, 21%	
实施例259: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>S</i>)-1-羟基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体236和中间体11制备) 系统A, 0.51 min, $MH^+ = 485$, 产量: 50mg, 34%	
实施例260: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((<i>R</i>)-1-羟基丙烷-2-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(从中间体233和中间体49制备) 系统B, 0.83 min, $MH^+ = 497$, 产量: 47mg, 31%	
实施例261: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-羟基乙基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(从中间体278和中间体49制备) 系统I, 0.41 min, $MH^+ = 483$, 产量: 50mg, 32%	
实施例262: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-2-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丁酯(从中间体245和中间体11制备) 系统I, 0.62 min, $MH^+ = 511$, 产量: 49mg, 34%	

[1278]

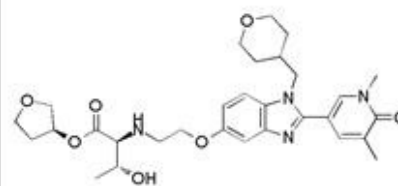
实施例263: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-羟基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸异丙酯(从中间体236和中间体12制备) 系统I, 0.54 min, $MH^+ = 469$, 产量: 58mg, 40%	
实施例264: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-羟基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯(从中间体236和中间体49制备) 系统I, 0.46 min, $MH^+ = 497$, 产量: 26mg, 17%	
实施例265a: 2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-羟基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丁酸四氢呋喃-3-酯非对映异构体1 (从中间体236和中间体9制备) 系统I, 0.44 min, $MH^+ = 513$, 产量: 4.4mg, 2.8%	
实施例265b: 2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-羟基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丁酸四氢呋喃-3-酯非对映异构体2 (从中间体236和中间体9制备) 系统J, 0.77 min, $MH^+ = 513$, 产量: 35mg, 22%	
实施例266: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体225和中间体31制备) 系统I, 0.60 min, $MH^+ = 511$, 产量: 85mg, 30%	
实施例267: (2S,3R)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯(从中间体245和中间体31制备) 系统I, 0.58 min, $MH^+ = 497$, 产量: 132mg, 47%	
实施例268: (2S,3R)-2-(((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体247和中间体31制备) 系统J, 0.97 min, $MH^+ = 515$, 产量: 7mg, 7%	

[1279]

实施例269: (S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-1-甲氧基丙烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-甲氧基丙酸异丁酯(从中间体247和中间体66制备) 系统J, 1.09 min, $MH^+ = 529$, 产量: 8mg, 8%	
实施例270: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体256和中间体31制备) 系统I, 0.54 min, $MH^+ = 485$, 产量: 36mg, 13%	
实施例271: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(从中间体256和中间体10制备) 系统I, 0.65 min, $MH^+ = 513$, 产量: 311mg, 82%	
实施例272: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体256和(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统I, 0.59 min, $MH^+ = 499$, 产量: 311mg, 82%	
实施例273: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(从中间体256和中间体32制备) 系统I, 0.57 min, $MH^+ = 497$, 产量: 290mg, 66%	
实施例274: (2S,3R)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体261和(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 0.96 min, $MH^+ = 545$, 产量: 25mg, 17%	
实施例275: (2S,3R)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(从中间体261和中间体32制备) 系统J, 0.93 min, $MH^+ = 553$, 产量: 9.2mg, 3.3%	

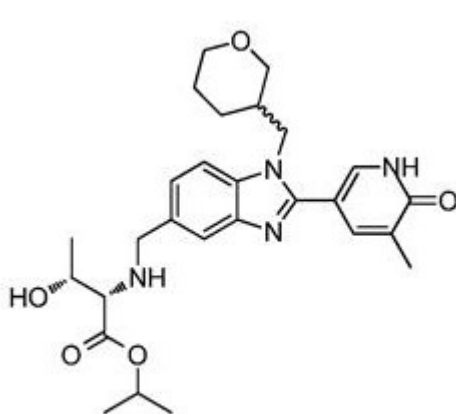
[1280]

实施例276: (2*S*,3*R*)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸(*S*)-四氢呋喃-3-酯(从中间体261和中间体40制备) 系统J, 0.79 min, $MH^+ = 569$, 产量: 170mg, 12%

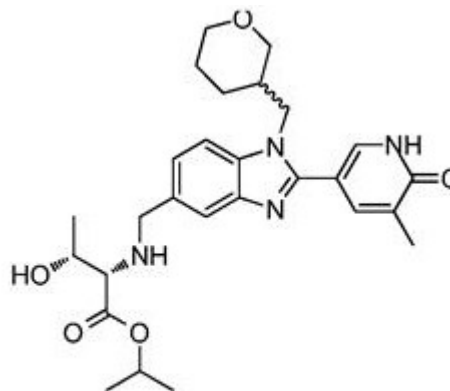


[1281] 实施例108a和实施例108b: (2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((-四氢-2*H*-吡喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯(异构体1)和(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((-四氢-2*H*-吡喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯(异构体2)

[1282]



异构体 1

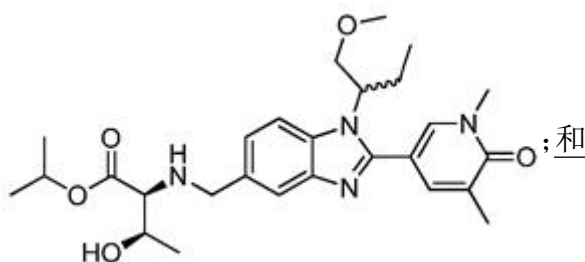


异构体 2

[1283] 外消旋的(2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((-四氢-2*H*-吡喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯(对于制备,参见实施例108, 120 mg)通过手性HPLC分离。HPLC纯化在Chiralcel OD-H 柱(批号ODH11158-01, 250 x 30 mm)上进行。纯化使用30% EtOH的庚烷溶液运行,流速为30 mL/min。UV检测是在215 nm。收集第一个洗脱的对映异构体,并在减压下蒸发级分,得到标题化合物“异构体1”,实施例108a (41 mg)。收集第二个洗脱的对映异构体,并在减压下蒸发级分,得到标题化合物“异构体2”,实施例108b (38 mg)。异构体1: LCMS (系统J): $t_{RET} = 0.85$ min; $MH^+ 497$ 。异构体2: LCMS (系统J): $t_{RET} = 0.85$ min; $MH^+ 497$ 。

[1284] 实施例130a: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体1)

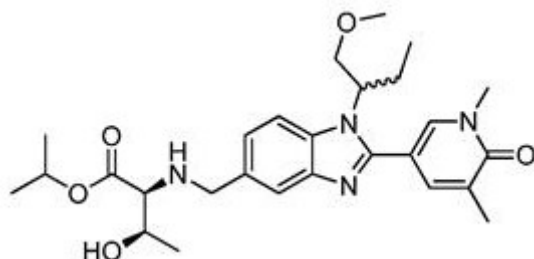
[1285]



[1286] 实施例130b: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-

(1-甲氧基丁烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体2)

[1287]



[1288] 将(rac)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对于制备,参见实施例130,290mg)的样品通过手性色谱法分离,使用30mm x 25cm Chiralcel OD-H柱,用60%EtOH/庚烷以30 mL/min的流速洗脱。合并每种异构体的适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物。

[1289] 实施例130a: 异构体1 (107mg)

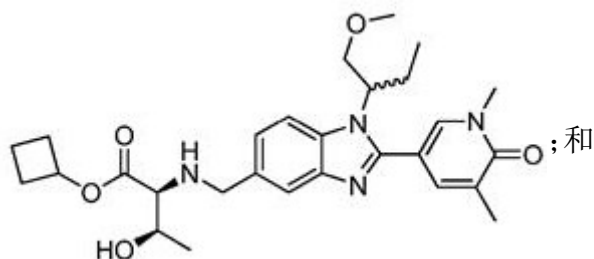
[1290] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.59$ min; MH^+ 499。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行,用60%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 >99.5%。

[1291] 实施例130b: 异构体2 (96mg)

[1292] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.59$ min; MH^+ 499。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行,用60%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 =98.5%。

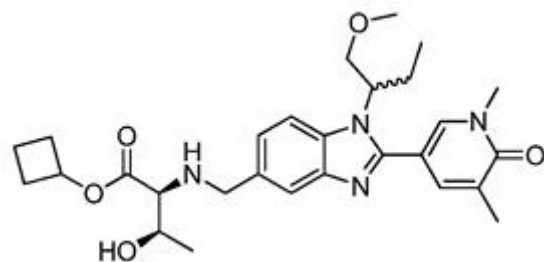
[1293] 实施例131a: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体1)

[1294]



[1295] 实施例131b: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体2)

[1296]



[1297] 将(rac)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(对于制备,参见

实施例131, 300mg) 的样品通过手性色谱法分离, 使用30mm x 25cm Chiralcel OD-H 柱, 用10%EtOH/庚烷以30 mL/min的流速洗脱。合并每种异构体的适当的级分并在减压下蒸发, 得到标题化合物。

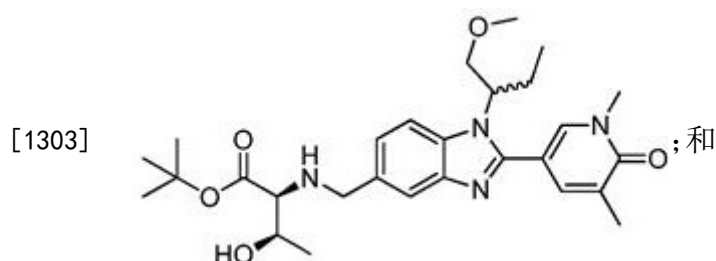
[1298] 实施例131a: 异构体1 (58mg)

[1299] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.61 \text{ min}$; MH^+ 511。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行, 用10%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱, 手性纯度 =97.3%。

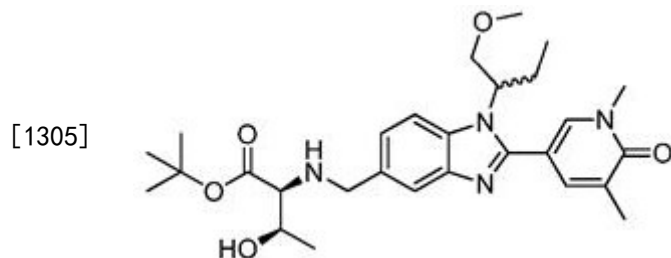
[1300] 实施例131b: 异构体2 (92mg)

[1301] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.61 \text{ min}$; MH^+ 511。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行, 用10%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱, 手性纯度 >99.5%。

[1302] 实施例132a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体1)



[1304] 实施例132b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体2)



[1306] 将(rac)-(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲氧基丁烷-2-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(对于制备, 参见实施例132, 50mg) 的样品通过手性色谱法分离, 使用30mm x 25cm Chiralcel OD-H 柱, 用70%EtOH/庚烷以30 mL/min的流速洗脱。合并每种异构体的适当的级分并在减压下蒸发, 得到标题化合物。

[1307] 实施例132a: 异构体1 (18mg)

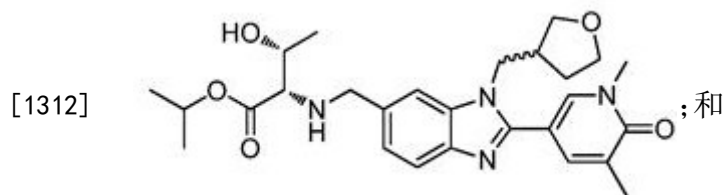
[1308] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.62 \text{ min}$; MH^+ 513。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行, 用70%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱, 手性纯度 =97.3%。

[1309] 实施例132b: 异构体2 (14mg)

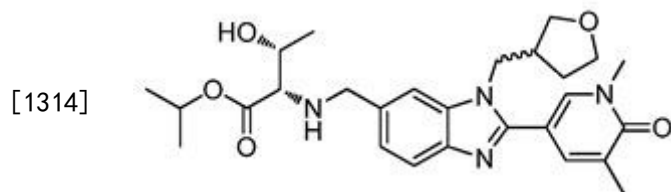
[1310] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.62 \text{ min}$; MH^+ 513。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行, 用10%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱, 手性纯度 >99.5%。

[1311] 实施例133a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-

((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体1)



[1313] 实施例133b: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体2)



[1315] 将(rac)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对于制备,参见实施例133, 285mg)的样品通过手性色谱法分离,使用30mm x 25cm Chiralcel OD-H柱,用50%EtOH/庚烷以25 mL/min的流速洗脱。合并每种异构体的适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物。

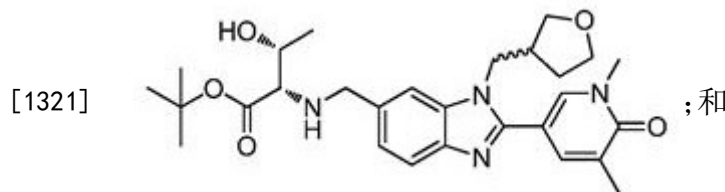
[1316] 实施例133a: 异构体1 (159mg)

[1317] LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.84$ min; MH^+ 497。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行,用70%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 >99.5%。

[1318] 实施例133b: 异构体2 (145mg)

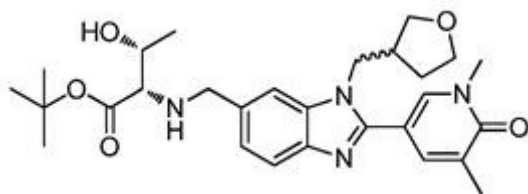
[1319] LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.84$ min; MH^+ 497。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行,用70%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 =99.2%。

[1320] 实施例134a: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体1)



[1322] 实施例134b: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体2)

[1323]



[1324] 将(rac)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(对于制备,参见实施例134, 200mg)的样品通过手性色谱法分离,使用30mm x 25cm Chiralcel OD-H 柱,用50%EtOH/庚烷以25 mL/min的流速洗脱。合并每种异构体的适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物。

[1325] 实施例134a: 异构体1 (100mg)

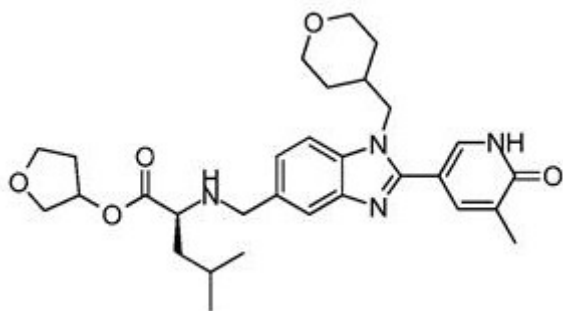
[1326] LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.84$ min; MH^+ 511。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行,用70%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 >99.5%。

[1327] 实施例134b: 异构体2 (85mg)

[1328] LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.91$ min; MH^+ 511。手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H柱上进行,用70%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 =99.5%。

[1329] 实施例139a和139b: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸(S)-四氢呋喃-3-酯和(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸(R)-四氢呋喃-3-酯

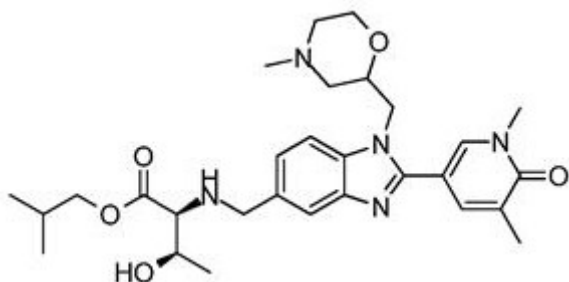
[1330]



[1331] 将实施例139 (85mg)溶解于乙醇/庚烷(1:1, 1mL)中并通过手性色谱法(固定相: Chiralpak IA, 流动相: 庚烷/乙醇) (N28112-60)纯化。将含有纯异构体1(实施例139a)的合并的级分在真空中浓缩,得到纯异构体1,为无色固体(25mg)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.92$ min, $\text{MH}^+ = 537$ 。将含有纯异构体2(实施例139b)的合并的级分在真空中浓缩,得到纯异构体2,为无色固体(45mg)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.93$ min, $\text{MH}^+ = 537$ 。

[1332] 实施例162a和162b: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((*R*)-4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯和(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((*S*)-4-甲基吗啉-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯

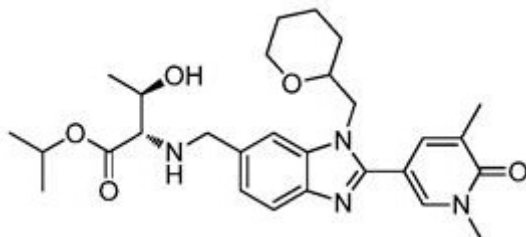
[1333]



[1334] 将实施例162 (26mg) 溶解于乙醇 (1mL) 中并通过手性色谱法 (固定相: Chiralcel OD-H, 流动相: 60% 庚烷/40% 乙醇) (N31661-32) 纯化。将含有纯异构体1的合并的级分在真空中浓缩, 得到纯异构体1 (实施例162a), 为无色固体 (11mg)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.88 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 540$ 。将含有纯异构体2的合并的级分在真空中浓缩, 得到纯异构体2 (实施例162b), 为无色固体 (11mg)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.87 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 540$ 。

[1335] 实施例174a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯-非对映异构体1和实施例174b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯-非对映异构体2

[1336]

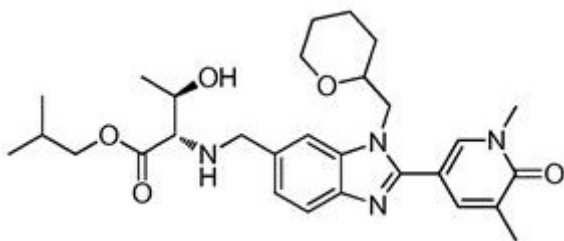


[1337] 将实施例174 (203 mg) 溶解于EtOH (2 mL) 中并通过手性色谱法 (固定相 Chiralpak AD-H, 流动相 40%EtOH/庚烷) 纯化。

[1338] 在真空中蒸发合并的级分, 得到纯非对映异构体1 (实施例174a), 为无色固体 (81 mg)。HPLC-UV: $\text{RT} \sim 8.2 \text{ 分钟}$, $> 99.5\%$ 异构纯度 (通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.57 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 511$ 。在真空中蒸发合并的级分, 得到纯非对映异构体2 (实施例174b), 为无色固体 (99 mg)。HPLC-UV: $\text{RT} \sim 15.0 \text{ 分钟}$, 99.3% 异构纯度 (通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.58 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 511$ 。

[1339] 实施例175: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯-非对映异构体2和实施例175: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯-非对映异构体1

[1340]



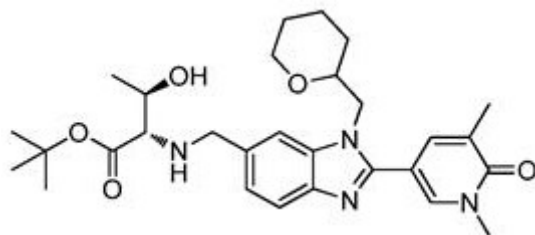
[1341] 将实施例175 (220 mg) 溶解于EtOH (2 mL) 中并通过手性色谱法(固定相: Chiralpak AD-H, 流动相: 40%EtOH/庚烷)纯化。

[1342] 将含有纯非对映异构体1的合并的级分在真空中浓缩,得到纯非对映异构体1 (实施例175a),为无色固体(91 mg)。HPLC-UV: RT ~8.3分钟, >95% 异构纯度(通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.63 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 525$ 。将含有纯非对映异构体2的合并的级分在真空中浓缩,得到纯非对映异构体2 (实施例175b),为无色固体(89 mg)。HPLC-UV: RT ~12.4分钟, > 95 % 异构纯度(通过在215 nm处的HPLC面积测定)。

[1343] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.63 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 525$ 。

[1344] 实施例178a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯-非对映异构体1和实施例178b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯-非对映异构体2

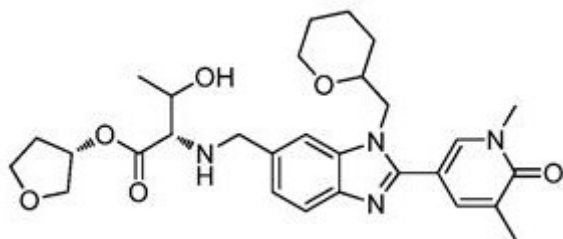
[1345]



[1346] 将实施例178 (100 mg) 溶解于EtOH (2 mL) 中并通过手性色谱法(固定相: Chiralpak AD-H, 流动相: 40%EtOH/庚烷)纯化。将含有纯非对映异构体1的合并的级分在真空中浓缩,得到纯非对映异构体1,为无色固体(50 mg)。HPLC-UV: RT ~8.1分钟, > 99.5% 异构纯度(通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.61 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 525$ 。将含有纯非对映异构体2的合并的级分在真空中浓缩,得到纯非对映异构体2,为无色固体(41 mg)。HPLC-UV: RT ~17.7分钟, 约> 99.5% 异构纯度(通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.61 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 525$ 。

[1347] 实施例180a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯-非对映异构体1和实施例180b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-2-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯-非对映异构体2

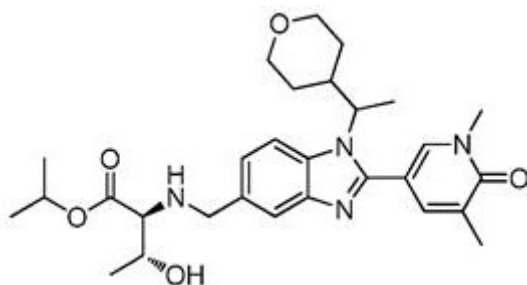
[1348]



[1349] 将实施例180 (140 mg) 溶解于EtOH (2 mL) 中并通过手性色谱法(固定相: Chiralcel OD-H, 流动相: 30%EtOH/庚烷) 纯化。将含有纯非对映异构体1(实施例180a) 的合并的级分在真空中浓缩, 得到纯非对映异构体1, 为无色固体 (64 mg)。HPLC-UV: RT ~6.2 分钟, > 99.5% 异构纯度(通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.52$ min, $\text{MH}^+ = 539$ 。将含有纯非对映异构体2(实施例180b) 的合并的级分在真空中浓缩, 得到纯非对映异构体2, 为无色固体 (64 mg)。HPLC-UV: RT ~9.8分钟, 约> 99.5% 异构纯度(通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.52$ min, $\text{MH}^+ = 539$ 。

[1350] 实施例181a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯-非对映异构体1和实施例181b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯-非对映异构体2

[1351]

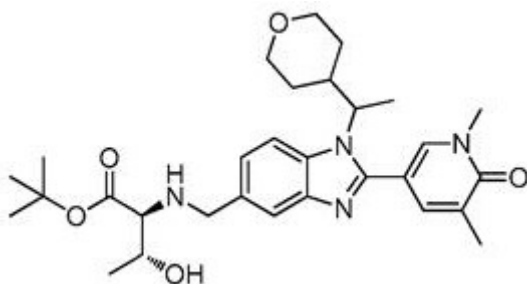


[1352] 将实施例181 (107 mg) 溶解于EtOH (2 mL) 中并通过手性色谱法(固定相: Chiralpak AD-H, 流动相: EtOH) 纯化。

[1353] 将含有纯异构体1的合并的级分在真空中浓缩, 得到纯异构体1, 为无色固体 (48 mg)。HPLC-UV: RT ~8.4分钟, > 99.5% 异构纯度(通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.55$ min, $\text{MH}^+ = 525$ 。将含有纯异构体2的合并的级分在真空中浓缩, 得到纯异构体2, 为无色固体 (36 mg)。HPLC-UV: RT ~11.4分钟, 约99.1% 异构纯度(通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.56$ min, $\text{MH}^+ = 525$ 。

[1354] 实施例182a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯-非对映异构体1和实施例182b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯-非对映异构体2

[1355]

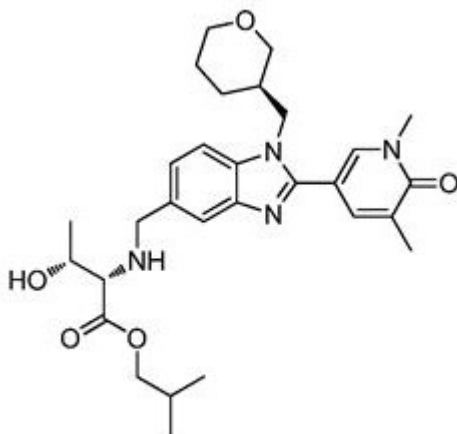


[1356] 将实施例182 (约56 mg) 溶解于EtOH (2 mL) 中并通过手性色谱法 (固定相: Chiralpak IC, 流动相: EtOH) 纯化。

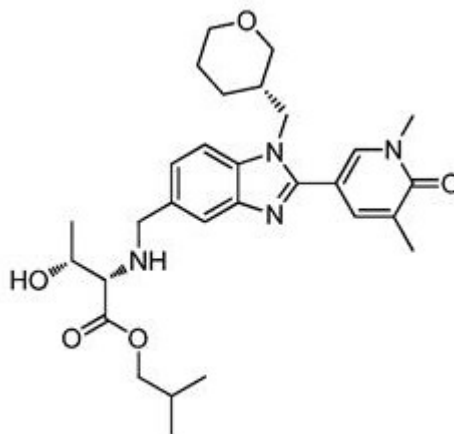
[1357] 将含有纯异构体1的合并的级分在真空中浓缩, 得到纯异构体1, 为无色固体 (27 mg)。HPLC-UV: RT ~19.5分钟, > 99.5% 异构纯度 (通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.59 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 539$ 。将含有纯异构体2的合并的级分在真空中浓缩, 得到纯异构体2, 为无色固体 (29 mg)。HPLC-UV: RT ~25.5分钟, >99.5% 异构纯度 (通过在215 nm处的HPLC面积测定)。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.56 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 539$ 。

[1358] 实施例213a (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((R)-四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯和213b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((S)-四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯

[1359]



实施例 213a



实施例 213b

[1360] 将(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯 (对于制备, 参见实施例213, 125mg) 的样品通过在Chiralpak IA (250 x 430mm, 5微米) 柱上的手性色谱法纯化, 流速: 40mL/min, 检测: UV DAD (250nm (带宽 80nm, 参照375nm (带宽 50nm)))。用含有0.2% v/v 异丙基胺的乙腈和含有0.2% v/v 异丙基胺的丙烷-2-醇的50:50混合物洗脱。合并适当的级分并在氮气流下蒸发, 得到标题化合物。

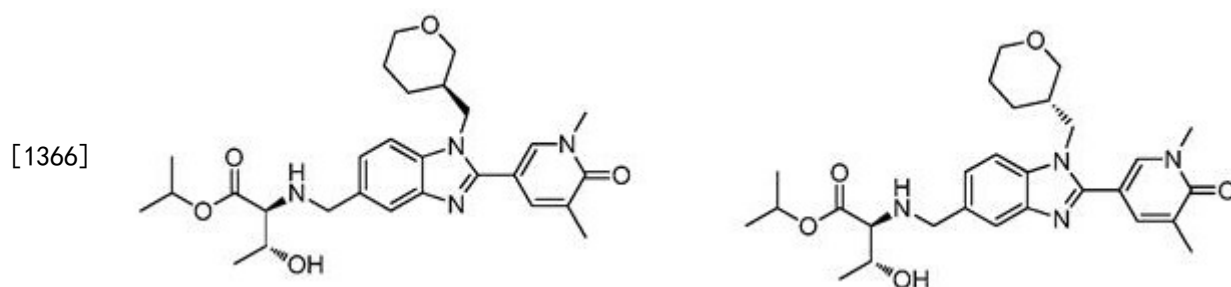
[1361] 异构体1, 实施例213a: (52mg)

[1362] 手性分析在Chiralpak IA (250 x 4.6mm, 5微米) 柱上进行, 流速: 1mL/min, 检测: UV DAD (250nm (带宽 40nm, 参照375nm (带宽 50nm)))。用含有0.2% v/v 异丙基胺的乙腈和含有0.2% v/v 异丙基胺的丙烷-2-醇的50:50混合物洗脱。手性纯度为>99.5%。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.99 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 525$ 。

[1363] 异构体2, 实施例213b: (53mg)

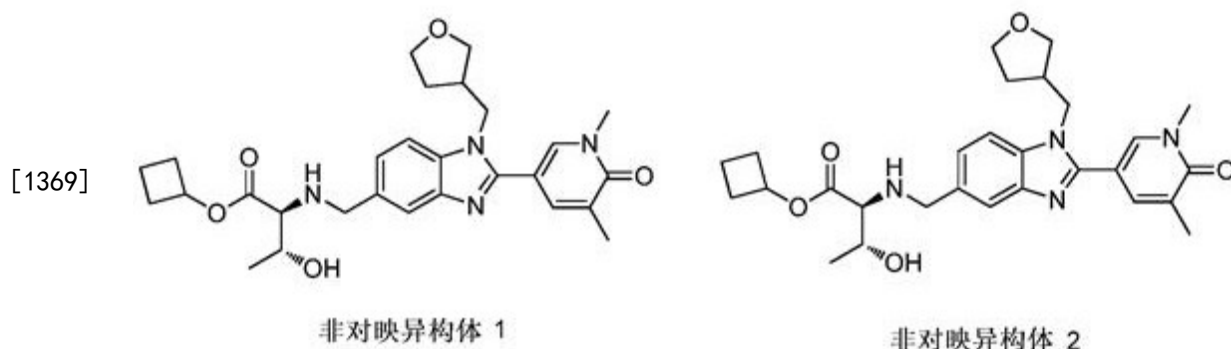
[1364] 手性分析在Chiralpak IA (250 x 4.6mm, 5微米)柱上进行,流速: 1mL/min, 检测: UV DAD (250nm (带宽 40nm, 参照375nm (带宽 50nm))。用含有0.2% v/v 异丙基胺的乙腈和含有0.2% v/v 异丙基胺的丙烷-2-醇的50:50混合物洗脱。手性纯度为99.7%。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.99 \text{ min}$; MH^+ 525。

[1365] 实施例225a和实施例225b: (2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((*R*)-四氢-2*H*-吡喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯“*R*-非对映异构体”和(2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((*S*)-四氢-2*H*-吡喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯“*S*-非对映异构体”



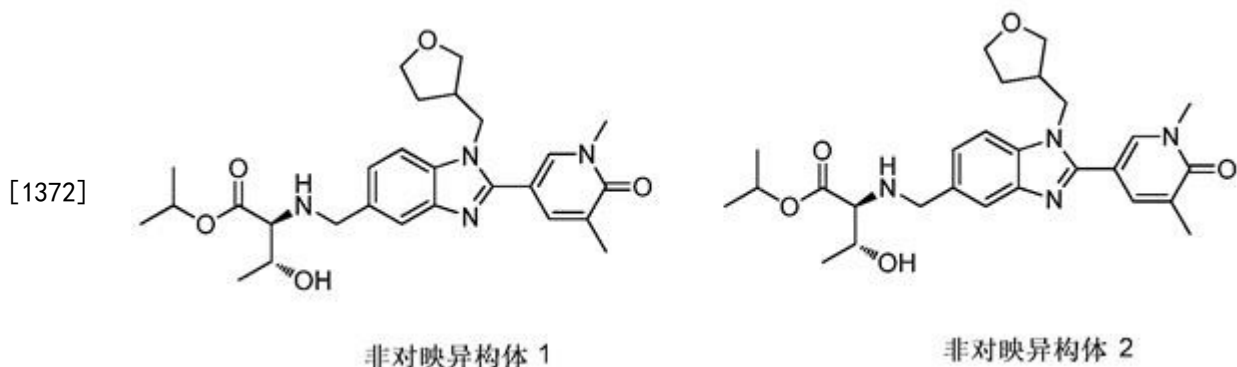
[1367] 将外消旋的(2*R*, 3*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对于制备, 参见实施例225, 2.1 g)通过手性HPLC分离。HPLC纯化在Chiralpak ID 柱(批号ID12179-01, 250 x 30 mm)上进行。纯化使用80% EtOH的环己烷溶液(加入0.2% IPA)运行, 流速为30 mL/min。UV检测是在215 nm。收集第一个洗脱的对映异构体, 并在减压下蒸发级分, 得到标题化合物“*R*-非对映异构体”实施例225a (858 mg)。收集第二个洗脱的对映异构体, 并在减压下蒸发级分, 得到标题化合物“*S*-非对映异构体”, 实施例225b (836 mg)。非对映异构体1: LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.91 \text{ min}$; MH^+ 511。非对映异构体2: LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.90 \text{ min}$; MH^+ 511。

[1368] 实施例228a和实施例228b: (2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯非对映异构体1和(2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯非对映异构体2



[1370] 将外消旋的 (2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(对于制备,参见实施例228, 250 mg)通过手性HPLC分离。HPLC纯化在Chiralpak AD-H 柱(批号ADH12143-01, 250 x 30 mm)上进行。纯化使用100% EtOH运行, 流速为25 mL/min。UV检测是在215 nm。收集第一个洗脱的对映异构体,并在减压下蒸发级分。将样品通过MDAP (方法B)纯化。合并级分,在减压下蒸发,并在真空烘箱中干燥过夜,得到标题化合物“非对映异构体1”(98 mg)。收集第二个洗脱的对映异构体,并在减压下蒸发级分,得到标题化合物“非对映异构体2”(90 mg)。非对映异构体1: LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.52 \text{ min}$; MH^+ 509。非对映异构体2: LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.52 \text{ min}$; MH^+ 509。

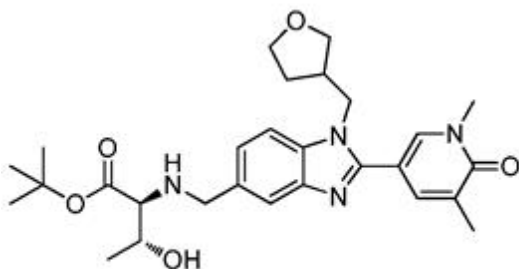
[1371] 实施例229a和实施例229b: (2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯非对映异构体1和(2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯非对映异构体2



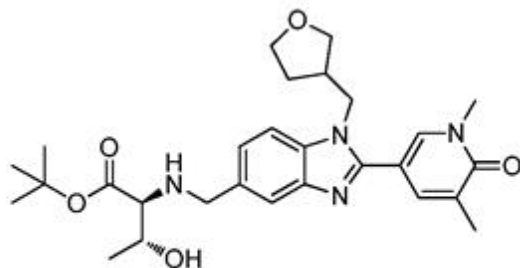
[1373] 将外消旋的 (2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对于制备,参见实施例229, 200 mg)通过手性HPLC分离。HPLC纯化在Chiralpak AD-H 柱(批号ADH12143-01, 250 x 30 mm)上进行。纯化使用100% EtOH运行, 流速为25 mL/min。UV检测是在215 nm。收集第一个洗脱的对映异构体,并在减压下蒸发级分,得到标题化合物“非对映异构体1”,实施例229a (21 mg)。收集第二个洗脱的对映异构体,并在减压下蒸发级分,得到标题化合物“非对映异构体2”,实施例229b (20 mg)。非对映异构体1: LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.86 \text{ min}$; MH^+ 497。非对映异构体2: LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.86 \text{ min}$; MH^+ 497。

[1374] 实施例232a和实施例232b: (2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯非对映异构体1和(2*S*, 3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯非对映异构体2

[1375]



非对映异构体 1

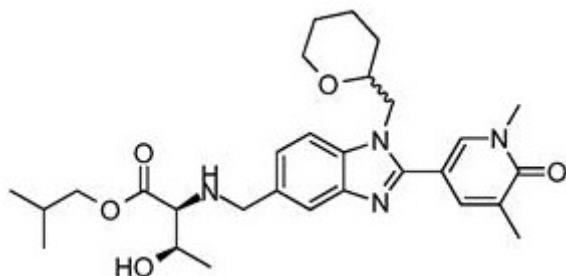


非对映异构体 2

[1376] 将外消旋的 (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢咪喃-3-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(对于制备,参见实施例232, 80 mg)通过手性HPLC分离。HPLC纯化在Chiralpak AD-H 柱(批号ADH12143-01, 250 x 30 mm)上进行。纯化使用100% EtOH运行, 流速为25 mL/min。UV检测是在215 nm。收集第一个洗脱的对映异构体,并在减压下蒸发级分,得到标题化合物“非对映异构体 1”,实施例232a (21 mg)。收集第二个洗脱的对映异构体,并在减压下蒸发级分,得到标题化合物“非对映异构体2”,实施例232b (20 mg)。非对映异构体1: LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.92 \text{ min}$; MH^+ 511。非对映异构体2: LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.92 \text{ min}$; MH^+ 511。

[1377] 实施例248a: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(对映异构体 1)和实施例248b: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(对映异构体 2)

[1378]



[1379] 通过实施例248的手性分离获得对映异构体。

[1380] 分析方法: 将大约0.5mg溶解于50%EtOH/庚烷(1mL)中,将20uL注射在柱上。

[1381] 40%EtOH/庚烷, $f=1.0\text{mL/min}$, 波长215nm, 4. Ref 550,100

[1382] 柱4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H

[1383] 批号ODH0CE-PD027

[1384] 制备方法: 将大约110mg溶解于1.5mL EtOH中。

[1385] 注射;将1.5mL溶液注射在柱上。

[1386] 40%EtOH/庚烷, $f=30\text{mL/min}$, 波长215nm, 4. Ref 550,100

[1387] 柱30mm x 25cm Chiralcel OD-H

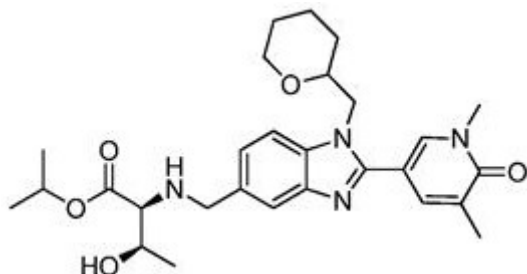
[1388] 批号ODH11158-01

[1389] 对映异构体 1 $R_t = 5.0 \text{ min}$. >99% ee (通过UV测定)。

[1390] 对映异构体 2 $R_t = 12.0 \text{ min}$. >99% ee (通过UV测定)。

[1391] 实施例266a: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对映异构体 1)和实施例266b: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对映异构体 2)

[1392]



[1393] 通过实施例266的手性分离获得对映异构体。

[1394] 量: 大约70mg。

[1395] 分析方法: 将大约0.5mg溶解于50%EtOH/庚烷(1mL)中,将20uL注射在柱上。

[1396] 30%EtOH/庚烷, $f=1.0\text{mL/min}$, 波长215nm, 4. Ref 550,100

[1397] 柱4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H

[1398] 批号ODH0CE-PD027

[1399] 制备方法: 将大约70mg溶解于1mL EtOH中。

[1400] 注射: 将1mL溶液注射在柱上。

[1401] 30%EtOH/庚烷, $f=30\text{mL/min}$, 波长, 215nm, 4. Ref 550,100

[1402] 柱30mm x 25cm Chiralcel OD-H

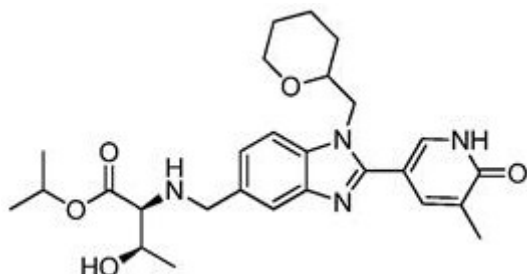
[1403] 批号ODH11158-01

[1404] 对映异构体 1 $R_t = 6.0\text{ min.}$ >99% ee (通过UV测定)。

[1405] 对映异构体 2 $R_t = 11.5\text{ min.}$ >99% ee (通过UV测定)。

[1406] 实施例267a: (2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯(对映异构体 1)和实施例267b: (2*S*,3*R*)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯(对映异构体 2)

[1407]



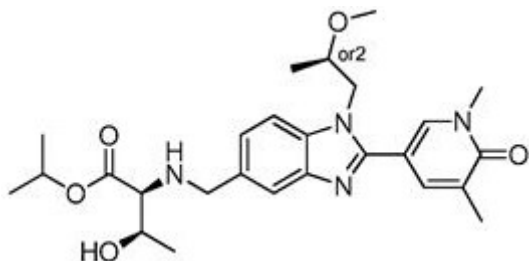
[1408] 通过实施例267的手性分离获得对映异构体

[1409] 量: 大约120mg。

[1410] 分析方法: 将大约0.5mg溶解于50%EtOH/庚烷(1mL)中,将20uL注射在柱上。

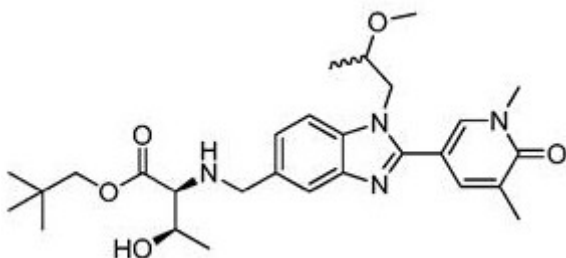
- [1411] 20%EtOH/庚烷, $f=1.0\text{mL/min}$, 波长215nm, 4. Ref 550,100
- [1412] 柱4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H
- [1413] 批号ODH0CE-PD027
- [1414] 制备方法: 将大约120mg 溶解于1mL EtOH中。
- [1415] 注射; 将1mL溶液注射在柱上。
- [1416] 20%EtOH/庚烷, $f=30\text{mL/min}$, 波长, 215nm, 4. Ref 550,100
- [1417] 柱30mm x 25cm Chiralcel OD-H
- [1418] 批号ODH11158-01
- [1419] 对映异构体 1 $R_t = 8.5\text{ min.}$ >99% ee (通过UV测定)。
- [1420] 对映异构体 2 $R_t = 12.2\text{ min.}$ >99% ee (通过UV测定)。
- [1421] 实施例270a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对映异构体 1)和实施例270b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对映异构体 2)

[1422]



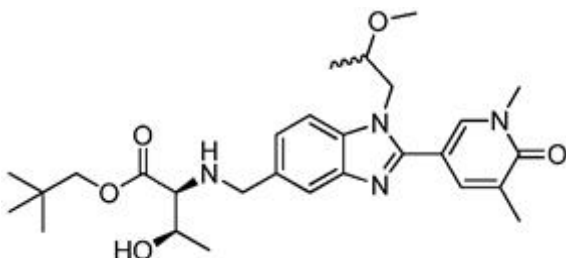
- [1423] 通过实施例270的手性分离获得对映异构体。
- [1424] 量: 大约150mg。
- [1425] 分析方法: 将大约0.5mg溶解于50%EtOH/庚烷(1mL)中, 将20uL注射在柱上。
- [1426] 30%EtOH/庚烷, $f=1.0\text{mL/min}$, 波长215nm, 4. Ref 550,100
- [1427] 柱4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H
- [1428] 批号ODH0CE-PD027
- [1429] 制备方法: 将大约150mg溶解于2mL EtOH中。
- [1430] 注射; 将1mL溶液注射在柱上。
- [1431] 30%EtOH/庚烷, $f=30\text{mL/min}$, 波长, 215nm, 4. Ref 550,100
- [1432] 柱30mm x 25cm Chiralcel OD-H
- [1433] 批号ODH11158-01
- [1434] 对映异构体 1 $R_t = 6.0\text{ min.}$ >99% ee (通过UV测定)。
- [1435] 对映异构体 2 $R_t = 11.5\text{ min.}$ >99% ee (通过UV测定)。
- [1436] 实施例271a: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体1)和实施例271b: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体2)

[1437]



[1438] 实施例271a: 异构体1

[1439]



[1440] 实施例271b: 异构体2

[1441] 将(rac)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸新戊酯(对于制备,参见实施例271, 280mg)的样品通过手性柱色谱法分离,使用30mm x 25cm Chiralcel OD-H 柱,用50% EtOH/庚烷以30 mL/min的流速洗脱。合并每种异构体的适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物。

[1442] 实施例271a: 异构体1 (140mg)

[1443] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.66 \text{ min}$; MH^+ 513

[1444] 手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H 柱上进行,用50%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 >99.5%。

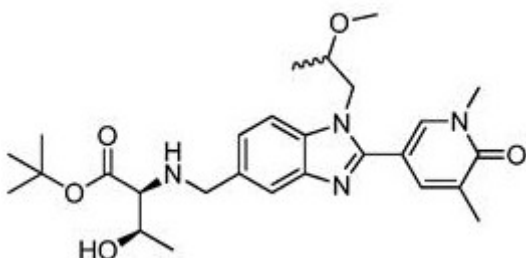
[1445] 实施例271b: 异构体2 (140mg)

[1446] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.65 \text{ min}$; MH^+ 513

[1447] 手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H 柱上进行,用50%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 >99.5%。

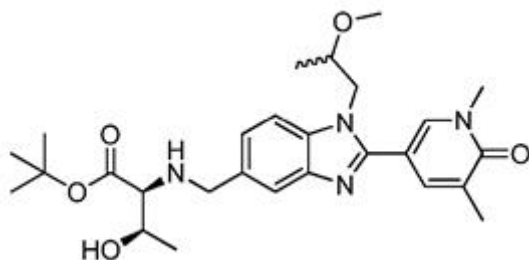
[1448] 实施例272a: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体1)和实施例272b: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体2)

[1449]



[1450] 实施例272a: 异构体1

[1451]



[1452] 实施例272b: 异构体2

[1453] 将 (rac) - (2*S*,3*R*) - 2 - (((2 - (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) - 1 - (2-甲氧基丙基) - 1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基) 甲基) 氨基) - 3-羟基丁酸叔丁酯 (对于制备, 参见实施例 272, 300mg) 的样品通过手性色谱法分离, 使用 30mm x 25cm Chiralcel OD-H 柱, 用 30% EtOH/庚烷以 30 mL/min 的流速洗脱。合并每种异构体的适当的级分并在减压下蒸发, 得到标题化合物。

[1454] 实施例272a: 异构体1 (120mg)

[1455] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.58 \text{ min}$; MH^+ 499

[1456] 手性分析在 4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H 柱上进行, 用 40% EtOH/庚烷以 1 mL/min 的流速洗脱, 手性纯度 >99.5%。

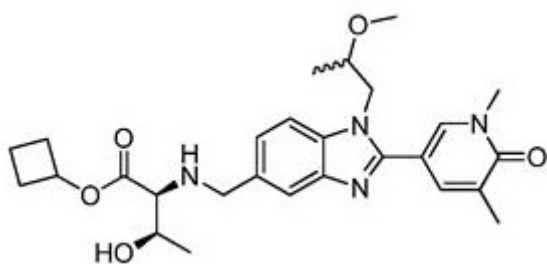
[1457] 实施例272b: 异构体2 (120mg)

[1458] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.57 \text{ min}$; MH^+ 499

[1459] 手性分析在 4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H 柱上进行, 用 40% EtOH/庚烷以 1 mL/min 的流速洗脱, 手性纯度 >99.5%。

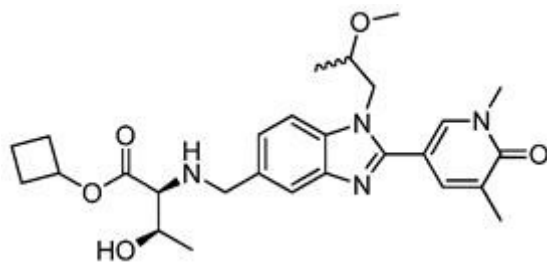
[1460] 实施例273a: (2*S*,3*R*) - 2 - (((2 - (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) - 1 - (2-甲氧基丙基) - 1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基) 甲基) 氨基) - 3-羟基丁酸环丁酯 (在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体1) 和实施例273b: (2*S*,3*R*) - 2 - (((2 - (1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基) - 1 - (2-甲氧基丙基) - 1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基) 甲基) 氨基) - 3-羟基丁酸环丁酯 (在标记的中心处的构象未知的单一非对映异构体, 异构体2)

[1461]



[1462] 实施例273a: 异构体1

[1463]



[1464] 实施例273b: 异构体2

[1465] 将 (rac)-(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(2-甲氧基丙基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(对于制备,参见实施例 273, 290mg)的样品通过手性色谱法分离,使用30mm x 25cm Chiralcel OD-H 柱,用40% EtOH/庚烷以30 mL/min的流速洗脱。合并每种异构体的适当的级分并在减压下蒸发,得到标题化合物。

[1466] 实施例273a: 异构体1 (120mg)

[1467] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.56 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 497$

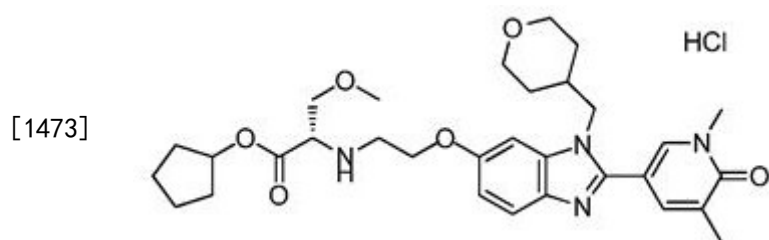
[1468] 手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H 柱上进行,用40%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 >99.5%。

[1469] 实施例273b: 异构体2 (120mg)

[1470] LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.57 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 497$

[1471] 手性分析在4.6mmid x 25cm Chiralcel OD-H 柱上进行,用40%EtOH/庚烷以1 mL/min的流速洗脱,手性纯度 >99.5%。

[1472] 实施例277: (S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)氧基)乙基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯盐酸盐

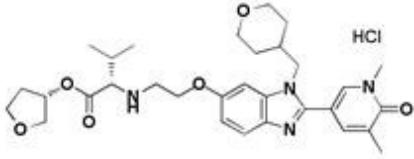
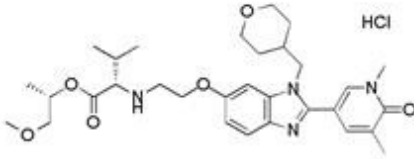
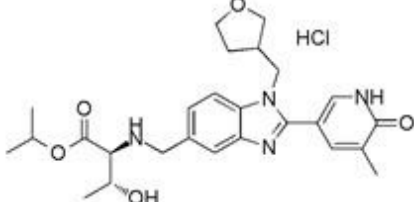
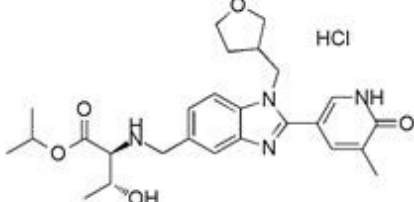
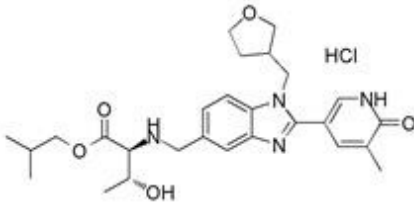


[1474] 将2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)氧基)乙醛(中间体239, 116 mg, 0.229 mmol)、(S)-2-氨基-3-甲氧基丙酸环戊酯盐酸盐(中间体196, 131 mg, 0.587 mmol)和三乙胺(89 mg, 123 μL , 0.88 mmol)于二氯甲烷(5 mL)中的混合物在室温搅拌30分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(187 mg, 0.88 mmol)并将反应混合物在室温搅拌18小时。加入饱和 NaHCO_3 溶液(15 mL)并将混合物搅拌15分钟。将有机相分离并将水相用二氯甲烷(2x10 mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥并蒸发。将残余物通过MDAP (方法B)纯化。将产物溶解于乙酸乙酯(5 mL)中并用1.0M氯化氢的乙醚溶液(1.0 mL)处理。将溶剂除去,得到标题化合物(53 mg, 0.088 mmol, 30.0 % 产率),为无色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.97 \text{ min}$; $\text{MH}^+ 567$ 。

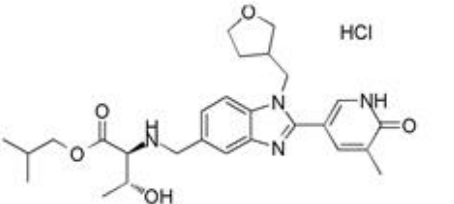
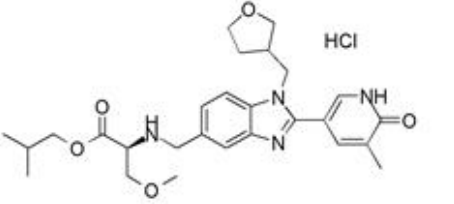
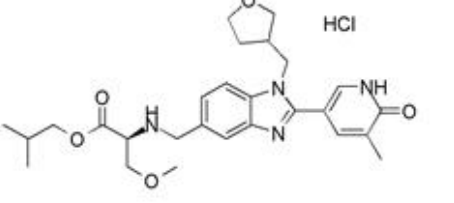
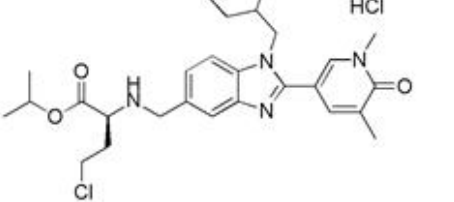
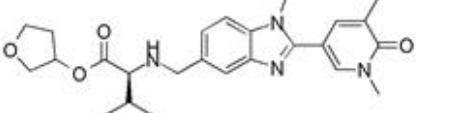
[1475] 以与实施例277类似的方式制备下述实施例:

[1476] 实施例278: (S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-6-基)氧基)乙基)氨基)丙酸环戊酯盐酸盐(从中间体239和中间体61制备) 系统B, 0.98 min, $\text{MH}^+ = 537$, 产量: 67mg 40%	
---	--

[1477]

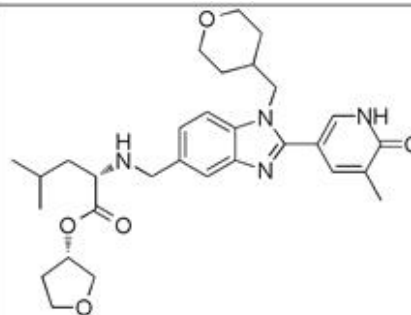
实施例279: (S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯盐酸盐(从中间体239和中间体49制备) 系统B, 0.91 min, MH^+ = 567, 产量:46mg 26%	
实施例280: (S)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙基)氨基)-3-甲基丁酸(S)-1-甲氧基丙烷-2-酯盐酸盐(从中间体239和中间体63制备) 系统B, 1.01 min, MH^+ = 569, 产量:58mg 33%	
实施例281a: (2S,3R)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯,盐酸盐(对映异构体 1) (从中间体255和中间体31制备) 系统J, 0.81 min, MH^+ = 483, 产量:44mg 36%	
实施例281b: (2S,3R)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯盐酸盐(对映异构体 2) (从中间体255和中间体31制备) 系统J, 0.81 min, MH^+ = 483, 产量:53mg 43%	
实施例282a: (2S,3R)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丁酯盐酸盐(对映异构体 1) (从中间体251和中间体11制备) 系统J, 0.89 min, MH^+ = 497, 产量:42mg 33%	

[1478]

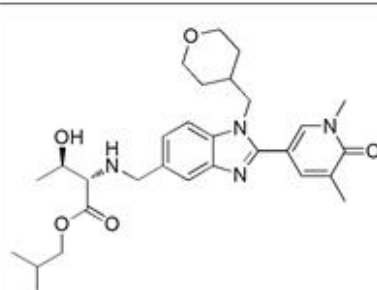
实施例282b: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-3-羟基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丁酯, 盐酸盐(对映异构体 2) (从中间体255和中间体11制备) 系统J, 0.89 min, $MH^+ = 497$, 产量: 30mg 24%	
实施例283a: (2<i>S</i>)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸异丁酯盐酸盐(对映异构体1) (从中间体251和中间体66制备) 系统J, 0.94 min, $MH^+ = 497$, 产量:72mg 57%	
实施例283b: (2<i>S</i>)-3-甲氧基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢呋喃-3-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丙酸异丁酯盐酸盐(对映异构体 2) (从中间体255和中间体66制备) 系统J, 0.94 min, $MH^+ = 497$, 产量:48mg 38%	
实施例284: (S)-4-氯-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)丁酸异丙酯,盐酸盐(从中间体116和中间体69制备) 系统J, 1.06 min, $MH^+ = 529$, (1 Cl) 产量: 280mg 60%	
实施例285: (2<i>S</i>)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸四氢呋喃-3-酯盐酸盐(从中间体273和中间体39制备) 系统B, 0.88 min, $MH^+ = 453$, 产量: 50mg, 29%	

[1479]

实施例286: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸(S)-四氢呋喃-3-酯(从中间体115和中间体30制备) 系统B, 0.91 min, $MH^+ = 537$, 产量: 40mg, 44%

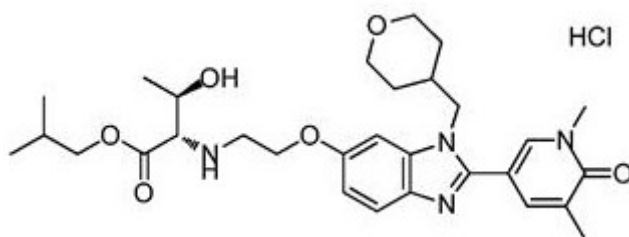


实施例287: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯(从中间体116和中间体11制备) 系统C, 0.60 min, $MH^+ = 525$, 产量: 80mg, 40%



[1480] 实施例288: (2S,3R)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丁酯, 盐酸盐

[1481]



[1482] 阶段i)

[1483] 将2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙醛(中间体239) (116 mg, 0.293 mmol)、(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丁酯4-甲基苯磺酸盐(中间体11) (204 mg, 0.587 mmol)和三乙胺(89 mg, 123 μ L, 0.88 mmol)于二氯甲烷(5 mL)中的混合物在室温搅拌30分钟。加入三乙酰氧基硼氢化钠(187 mg, 0.88 mmol)并将反应混合物在室温搅拌18小时。加入饱和 $NaHCO_3$ 溶液(15 mL)并将混合物搅拌15分钟。将有机相分离并将水相用二氯甲烷(2x10 mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗涤,干燥并蒸发,得到阶段i)产物。观察到所期望的LCMS Mass离子[M-2]。这提示已经形成了烯胺。

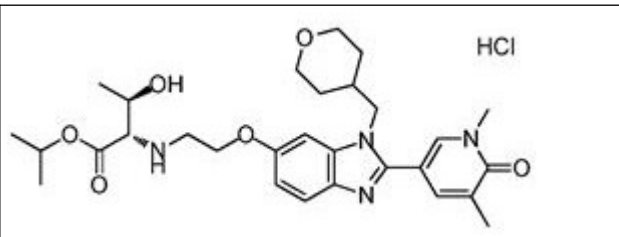
[1484] 阶段ii)

[1485] 将阶段i)产物溶解于异丙醇(10 mL)中。将溶液用甲酸铵(92 mg, 1.47 mmol)和10%炭载钯, 50%水糊状物(23 mg, 20%wt)处理。将反应混合物回流4小时。将冷却的反应混合物通过“西莱特”过滤。从滤液中蒸发溶剂并将残余物通过高pH MDAP (方法B)纯化。不足够纯,通过甲酸MDAP (方法A)再纯化。将产物溶解于乙酸乙酯(5 mL)中并用1.0M氯化氢的乙醚溶液(1 mL)处理。将溶剂除去,得到标题化合物(2 mg, 3.38 μ mol, 1.153 % 产率),为无色固体。LCMS (系统B): $t_{RET} = 0.92$ min; $MH^+ 555$ 。

[1486] 以与实施例288类似的方式制备下述实施例:

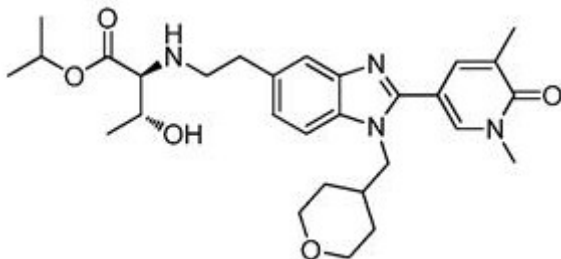
[1487]

实施例289: (2*S*,3*R*)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-6-基)氧基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐(从中间体239和中间体31制备) 系统B, 0.84 min, MH^+ = 541, 产量: 4mg, 2.3%



[1488] 实施例290: (2*S*,3*R*)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯

[1489]

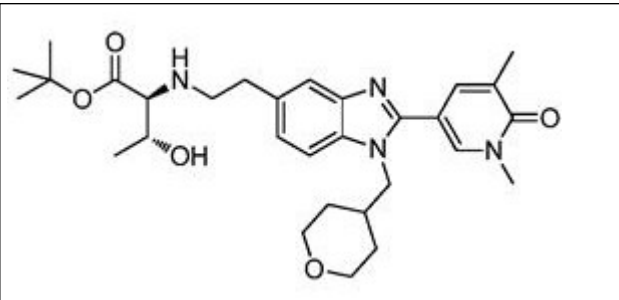


[1490] 将1,3-二甲基-5-(5-(环氧乙烷-2-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)吡啶-2(1*H*)-酮(对于制备,参见中间体266, 0.1 g, 0.264 mmol)在氮气下溶解于THF (3 mL)中。将溶液冷却至0 °C并加入 $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.017 mL, 0.132 mmol)。将混合物在0 °C搅拌5 min,然后加入(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐(中间体31a, 0.057 g, 0.290 mmol)、三乙胺(0.110 mL, 0.791 mmol)和对-甲苯磺酸一水合物(0.050 g, 0.264 mmol)。将反应混合物在氮气下在室温搅拌1h。加入三乙氧基硼氢化钠(0.223 g, 1.054 mmol)。将反应混合物在氮气下搅拌2小时。将反应混合物与饱和碳酸氢钠溶液搅拌10 min,然后将其用乙酸乙酯稀释。分离各层。用乙酸乙酯萃取水层。合并有机物并经相分离器干燥,并浓缩。将油通过快速柱色谱法纯化,用0-10% MeOH的DCM溶液洗脱。将级分浓缩至干。将残余物通过MDAP (方法B)纯化。在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物,为白色固体(40 % 产率)。LCMS (系统J): t_{RET} = 0.91 min; MH^+ 525。

[1491] 以与实施例290类似的方式制备下述实施例:

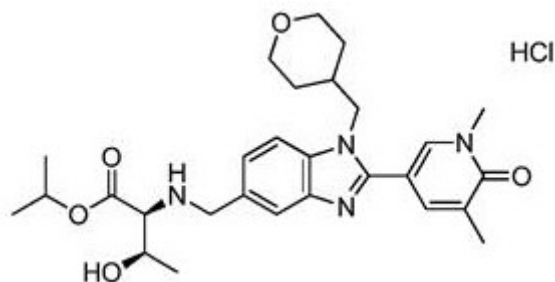
[1492]

实施例291: (2*S*,3*R*)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(从中间体266和(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统J, 0.96 min, MH^+ = 539, 产量: 23mg, 11%



[1493] 实施例292: (2*S*,3*R*)-2-((2-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐

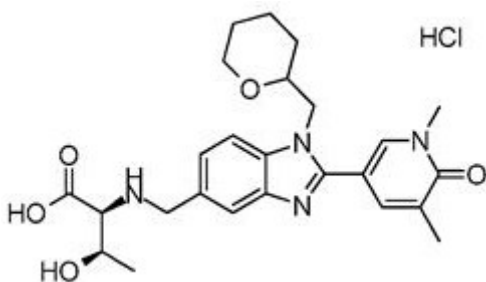
[1494]



[1495] 将(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(实施例303, 400 mg, 0.788 mmol)溶解于乙酸乙酯(3 mL)中并用1.0M氯化氢的乙醚溶液(1 mL)处理。加入乙醚(20 mL),将固体滤出,用乙醚洗涤并干燥,得到标题化合物(409 mg, 0.748 mmol),为无色固体。LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.51$ min; MH^+ 511。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) • ppm 9.78 (br s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.02-8.10 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.88-4.97 (m, 1H), 4.38-4.49 (m, 4H), 4.08-4.14 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.61-3.67 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.07-3.16 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.93-2.06 (m, 1H), 1.15-1.32 (m, 13H)。

[1496] 实施例293: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸, 盐酸盐

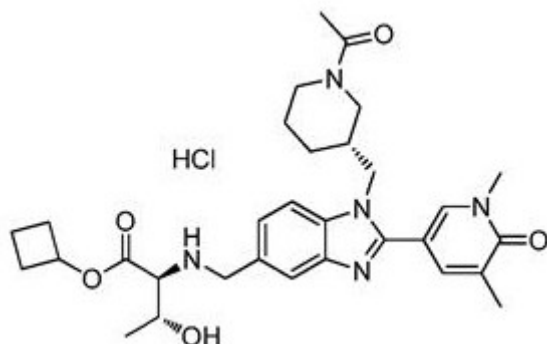
[1497]



[1498] 将(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(实施例82, 8 mg, 0.017 mmol)用1M氯化氢的乙醚溶液(17 mL, 0.017 mmol)研磨并在氮气下搅拌5小时。然后在真空中除去溶剂,将获得的白色固体在真空烘箱中在40°C干燥24小时,得到标题化合物(5.6 mg, 0.011 mmol, 64.9 % 产率)并呈现为白色固体。LCMS (系统I): $t_{\text{RET}} = 0.51$ min; MH^+ 469。

[1499] 实施例294: (2*S*,3*R*)-2-(((1-(((*S*)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯盐酸盐

[1500]



[1501] 将(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸环丁酯, 4-甲基苯磺酸盐(对于制备,参见中间体32, 170 mg, 0.492 mmol)加入到(*S*)-1-((1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(中间体135) (100 mg, 0.246 mmol)于DCM (5 mL)中的溶液中并将所得溶液在N₂下搅拌过夜。加入三乙酰氧基硼氢化钠(156 mg, 0.738 mmol)并将所得悬浮液搅拌3 h。将反应混合物用MeOH溶解并加载到10 g SCX柱上。将柱用MeOH洗脱,随后用2M氨的甲醇溶液洗脱。将碱性级分在真空中蒸发至干并将残余物通过MDAP (HPH 方法B)纯化。将含有产物的级分在真空中蒸发(与EtOH共沸),得到无色油。将残余物溶解于DCM (1 mL)中并在搅拌下加入1 M HCl的乙醚溶液。将所得悬浮液在真空中蒸发,得到标题化合物,为白色固体。反应的总产率为53%。

[1502] LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.52 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 564$ 。

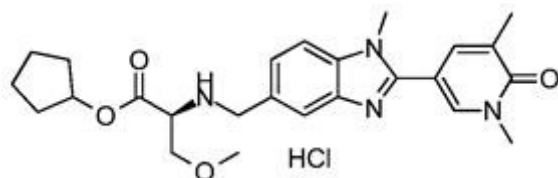
[1503] 以与实施例294类似的方式制备下述实施例:

[1504]

实施例295: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯, 盐酸盐(从中间体135和(2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(可商购获得的)制备) 系统C, 0.54 min, $MH^+ = 566$, 产量: 69mg, 42%	
实施例296: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯, 盐酸盐(从中间体135和中间体31制备) 系统C, 0.50, $MH^+ = 552$, 产量: 20mg, 13%	
实施例297: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯, 盐酸盐(从中间体136和中间体31制备) 系统I, 0.51 min, $MH^+ = 552$, 产量: 78mg, 48%	
实施例298: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-(((1-(((<i>R</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯, 盐酸盐(从中间体136和中间体32制备) 系统I, 0.54 min, $MH^+ = 564$, 产量: 34mg, 22%	
实施例299: (<i>S</i>)-2-(((1-(((<i>S</i>)-1-乙酰基哌啶-3-基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[<i>d</i>]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸异丙酯, 盐酸盐(从中间体135和中间体12制备) 系统C, 0.56 min, $MH^+ = 550$, 产量: 126mg, 79%	

[1505] 实施例300: (*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯, 盐酸盐

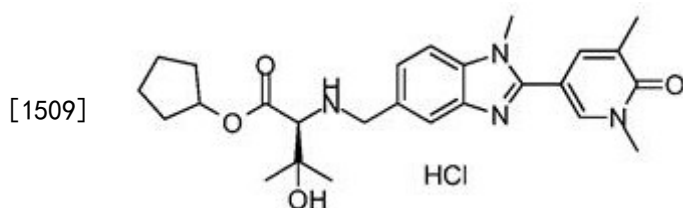
[1506]



[1507] 将2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(102 mg, 0.363 mmol, 中间体273)溶解于DCM(5 mL)中并用(*S*)-2-氨基-3-甲氧基丙酸环戊酯, 盐酸盐(162 mg, 0.725 mmol, 中间体196)和三乙胺(0.151 mL, 1.088 mmol)处

理。向搅拌的溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(384 mg, 1.813 mmol)。然后将混合物在氮气下搅拌18 小时。然后将饱和碳酸氢钠(15 mL)加入到混合物中并搅拌15 min。然后分离各层,将水层用二氯甲烷(10 mL x 2)萃取两次并合并有机物并用疏水玻璃料干燥。然后将溶剂在真空下除去。将残余物溶解于最小量的二氯甲烷中并加载在10g二氧化硅柱上并使用下述方法洗脱: 0%乙酸乙酯经2个柱体积,0-25% 乙醇/乙酸乙酯经10个柱体积,然后是25% 乙醇/乙酸乙酯经5个柱体积。合并适当的级分并在真空中除去溶剂,产生(S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲氧基丙酸环戊酯,为无色油。将样品溶解于最小量的乙醚中,然后用几滴1M盐酸的乙醚溶液处理并将溶剂和HCl在真空下除去。这得到标题化合物(68 mg, 0.139 mmol, 38.4 % 产率),为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.94 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 453$ 。

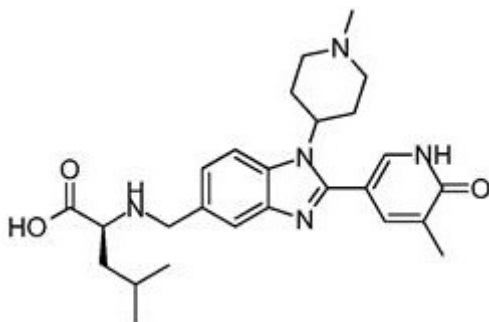
[1508] 实施例301: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸环戊酯,盐酸盐



[1510] 将2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-甲醛(100mg, 0.355 mmol, 中间体273)溶解于DCM(5 mL)中并用(S)-2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸环戊酯, 盐酸盐(110 mg, 0.463 mmol, 中间体51)和三乙胺(0.148 mL, 1.066 mmol)处理并搅拌2 小时。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(377 mg, 1.777 mmol)并将反应搅拌过夜。之后,加入另外3当量的三乙酰氧基硼氢化钠(377 mg, 1.777 mmol)并将混合物搅拌2 小时。向混合物中加入碳酸氢钠(25 mL)并将反应搅拌15 min。然后分离各相并将水层用二氯甲烷(2 x 10 mL)萃取两次并合并有机物并使用疏水玻璃料干燥。然后将溶剂在真空下除去并将残余物溶解于最少的二氯甲烷中。然后将溶液加载在Biotage SNAP 10g柱上并使用下述方法运行自动色谱法:0%乙酸乙酯经2个柱体积,0-25%乙醇的乙酸乙酯溶液经10个柱体积,25% 乙醇经5个柱体积。然后合并适当的级分并在真空下除去溶剂。然后将残余物溶解于最少的二氯甲烷中,然后加载在Biotage SNAP 10g柱上并使用下述方法运行自动色谱法: 15%乙醇的乙酸乙酯溶液经2个柱体积,15-40%乙醇的乙酸乙酯溶液经10个柱体积,40%乙醇的乙酸乙酯溶液经5个柱体积。然后将残余物溶解于二甲基亚砜(0.4mL)和二氯甲烷(0.4mL)中并通过高pH质量定向的自动纯化来纯化。然后合并适当的级分并将溶剂在真空下除去。这得到(S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-甲基-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基-3-甲基丁酸环戊酯(26.5 mg, 0.057 mmol, 15.98 % 产率),为黄色油。然后将油溶解于乙醚中并加入几滴1M HCl的乙醚溶液并在真空下除去溶剂,得到标题化合物(26.5 mg, 0.053 mmol, 14.82 % 产率),为白色固体。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.95 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 467$ 。

[1511] 实施例302: (S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸, 盐酸盐

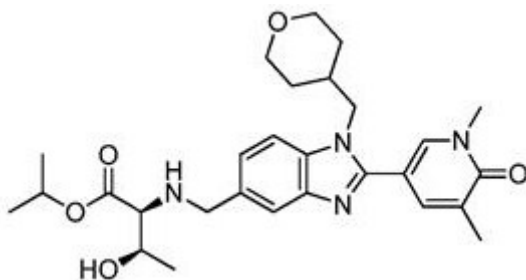
[1512]



[1513] 向(S)-4-甲基-2-(((2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)戊酸环戊酯(对于制备,参见实施例2, 17 mg, 0.032 mmol)于甲醇(1 mL)和THF (1 mL)中的溶液中加入 1 M氢氧化锂水溶液(0.032 mL, 0.032 mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。将搅拌在室温持续3天。将反应混合物在50 °C加热两天。加入另外的1 M氢氧化锂水溶液(0.16 mL, 0.16 mmol),并将反应混合物在50 °C加热过夜。将样品在减压下蒸发,并将残余物溶解于水(5 mL)中并加载到isolute 103柱上。将柱用水洗涤,并且然后用甲醇洗脱。合并甲醇级分并在氮气流下吹干,得到标题化合物(13 mg)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.57 \text{ min}$; MH^+ 466。

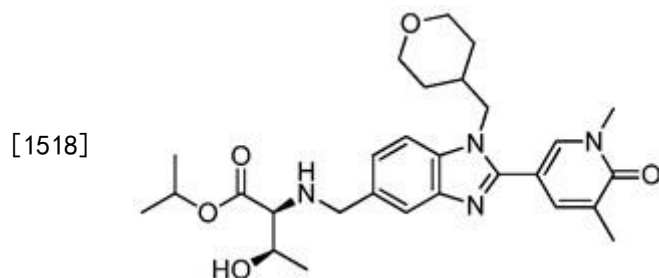
[1514] 实施例303: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯

[1515]



[1516] 将2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(对于示例性制备,参见中间体116, 10.0 g, 27.4 mmol)、(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐(对于示例性制备,参见中间体31a, 10.82 g, 54.7 mmol)和三乙胺(6.92 g, 9.54 mL, 68.4 mmol)于DCM (100 mL)中的混合物在室温搅拌过夜。加入三乙氧基硼氢化钠(17.4 g, 82 mmol)并将反应混合物在室温搅拌4小时。将反应混合物用DCM (100 mL)稀释并倒在饱和碳酸氢钠(300 mL)上。将混合物在室温搅拌30分钟,将有机相分离并将水相用DCM (2 x 100 mL)萃取。将合并的有机物干燥并蒸发。将残余物进行色谱纯化,使用2.5-10% MeOH于DCM中的梯度,得到标题化合物(11.57 g, 22.66 mmol, 83 % 产率),为无色泡沫。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.87 \text{ min}$; MH^+ 511。¹H NMR (d_6 -DMSO): δ 1.06 - 1.26 (m, 13 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.20 - 2.41 (m, 1 H), 3.00 (d, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 1 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.66 (d, $J = 1.32 \text{ Hz}$, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 3.90 (d, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 1 H), 4.26 (d, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2 H), 4.67 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.93 (sept, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 1.2 \text{ Hz}$, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 1 H), 7.73 (dd, $J = 2.3, 1.1 \text{ Hz}$, 1 H), 8.12 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1 H)。

[1517] 实施例303: (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯的制备的可替代的方法



[1519] (3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)甲醇

[1520] 将(4-氟-3-硝基苯基)甲醇(2.4 g, 14.02 mmol)和(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(2.423 g, 21.04 mmol)悬浮于水(30ml)中并加入碳酸钾(2.52 g, 18.23 mmol),然后将混合物在80℃搅拌24h,然后在搅拌下使其冷却。将所得混合物用EtOAc (50ml)萃取并将有机层用水(50ml)洗涤,干燥并在真空中蒸发,得到标题化合物(3.60g, 13.52 mmol, 96 % 产率),为深黄色固体。LCMS (系统D): $t_{\text{RET}} = 0.82 \text{ min}$; MH^+ 267。标题化合物不经纯化地用于下一步中。

[1521] (3-氨基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)甲醇

[1522] 将(3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(48g, 180 mmol)溶解于乙醇(400ml)中并经5重量%(3g, 28.2 mmol)Pd/C在大气压下氢化18h,然后将混合物在氮气下通过西莱特过滤,并将滤液在真空中蒸发,得到标题化合物(50g, 212 mmol, 117 % 产率),为深棕色油。LCMS (系统D): $t_{\text{RET}} = 0.62 \text{ min}$; MH^+ 237。产物不经进一步纯化地运用到下一步中。

[1523] 5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2-(1H)-酮

[1524] 将(3-氨基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)甲醇(50g, 190 mmol)悬浮于水(500ml)中并加入1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲醛(31.7 g, 209 mmol)和溴化十六烷基吡啶(14.64 g, 38.1 mmol),然后将混合物剧烈搅拌过夜。将混合物用DCM (3 x 300ml)萃取并将合并的有机物用盐水(500ml)洗涤,然后干燥并蒸发,得到深棕色固体。将其悬浮于EtOAc (500ml)中并加热至回流保持2h,然后冷却并通过过滤收集产物。将粗制物再悬浮于EtOAc (500ml)中并再次加热至回流,然后在冰浴中冷却并通过过滤收集产物并用乙醚(300ml)洗涤,得到棕色固体(64g)。LCMS显示干净的产物,但是NMR谱显示在产物中存在残余的0.2当量的十六烷基吡啶鎓盐。将其不经纯化地运用到下一步中。标题化合物为90% Wt纯度。LCMS (系统D): $t_{\text{RET}} = 0.66 \text{ min}$; MH^+ 368。

[1525] (2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯,盐酸盐

[1526] 将AcCl (96 ml, 1343 mmol)逐滴加入到2-丙醇(500 ml, 6490 mmol)中,然后将混合物搅拌20 min,然后加入(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸(40g, 336 mmol)。将所得悬浮液加热至回流过夜,然后冷却并在真空中蒸发,得到无色油。将其用乙醚(300ml)研磨并将产物通过过滤收集,得到(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯,为无色固体。

[1527] ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.49 (br. s., 3H), 5.66 (br. s., 1H), 4.99

(td, $J=6.24, 12.47$ Hz, 1H), 4.09 (br. s., 1H), 3.80 (d, $J=4.16$ Hz, 1H), 1.17-1.29 (m, 9H)。

[1528] 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛

[1529] 将5-(5-(羟基甲基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1H)-酮(64g, 122 mmol)溶解于DCM(600 ml)中并加入二氧化锰(42.4 g, 488 mmol),然后将混合物在回流下加热18h。LCMS显示完全转化,并将混合物过滤并将固体用DCM洗涤。将滤液在真空中蒸发,得到棕色胶状物,将其溶解于DCM(100ml)中并加载在340g硅胶柱上,然后用0-50% EtOH/EtOAc洗脱并将含有产物的级分在真空中蒸发,得到棕色固体。将其用乙醚(200ml)研磨并将固体通过过滤收集,然后悬浮于EtOAc (300ml)中并加热至回流保持1h,然后在冰浴中冷却并将产物通过过滤收集,得到2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(42.5g, 116 mmol, 95 % 产率),为沙子色固体。LCMS (系统D): $t_{\text{RET}} = 0.74$ min; MH^+ 366。将滤液在真空中蒸发并将残余物在回流下于EtOAc (50ml)中研磨30 min,然后冷却并过滤,得到另外一部分产物(3g),为驼色固体,NMR与期望的醛一致。标题化合物为80% Wt纯度。

[1530] (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯

[1531] 将2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛(42g, 115 mmol)和(2S,3R)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐(34.1 g, 172 mmol)溶解于DCM (500 ml)中,然后加入 Et_3N (48.1 ml, 345 mmol),随后加入三乙酰氧基硼氢化钠(73.1 g, 345 mmol)并将混合物在室温搅拌24h。将混合物加入到在5升圆锥形烧瓶中的1.5升的饱和碳酸氢钠溶液中并剧烈搅拌1h,然后将有机层分离,将水层用DCM (500ml)萃取并将合并的有机物用水(500ml)和盐水(500ml)洗涤,经硫酸钠干燥并在真空中蒸发,得到棕色泡沫。将粗产物溶解于DCM(200ml)中并加载在750g硅胶柱上,然后用0-30% EtOH/EtOAc洗脱并将干净的含有产物的级分在真空中蒸发,得到(2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(51g, 100 mmol, 87 % 产率),为驼色泡沫。LCMS (系统D): $t_{\text{RET}} = 0.86$ min; MH^+ 511。

[1532] ^1H NMR (d6-DMSO): δ 1.06 - 1.26 (m, 13 H), 1.90 - 2.02 (m, 1 H), 2.11 (s, 3 H), 2.20 - 2.41 (m, 1 H), 3.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 3.05 - 3.16 (m, 2 H), 3.56 (s, 3 H), 3.66 (d, $J = 1.32$ Hz, 1 H), 3.76 - 3.86 (m, 1 H), 3.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 4.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 2 H), 4.67 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.93 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.61 (d, $J = 8.3$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J = 2.3, 1.1$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H)。

[1533] 制备实施例303的乙二磺酸盐(没有加入晶种): (2S,3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯, 1,2-乙烷二磺酸盐。

[1534] 向carousel管中加入(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对于制备,参见实施例303, 100 mg, 0.196 mmol)和异丙醇(1.35 mL)。将搅拌的混合物加热至40 °C并加入乙烷-1,2-二磺酸(44.7 mg, 0.235 mmol)于异丙醇(557 μ L)中的溶液。将混合物在40 °C 搅拌15 h。之后,固体已经形成。将反应从carousel中除去,直接冷却至24 °C并搅拌6 h。之后,将悬浮液过滤并在真空下干燥5 min。将转移至小瓶中的固体在真空烘箱中在40 °C进一步干燥3天,得到(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯1,2-乙烷二磺酸盐(91 mg, 66.3 % 产率),为白色结晶固体。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.61 (1H, br. s.), 9.29 (1H, br. s.), 8.35 (1H, br. s.), 8.02 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 7.92 (1H, s), 7.82 – 7.75 (1H, m), 7.58 (1H, d, *J*=8.6 Hz), 4.94 (1H, spt, *J*=6.2 Hz), 4.46 – 4.34 (4H, m), 4.05 (1H, quin, *J*=6.4 Hz), 3.77 – 3.69 (2H, m), 3.66 (1H, br. s.), 3.59 (3H, s), 3.17 – 3.08 (2H, m), 2.66 (4H, s), 2.13 (3H, s), 2.06 – 1.93 (1H, m), 1.31 – 1.16 (13H, m)。LCMS (系统D): $t_{\text{RET}} = 0.88$ min; MH^+ 511。

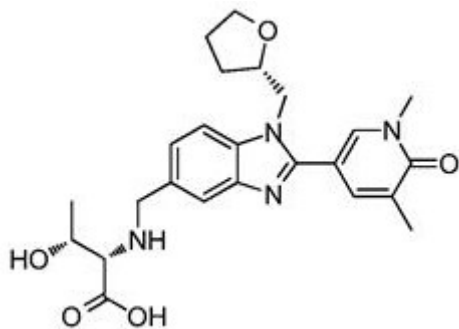
[1535] 制备实施例303的乙二磺酸盐(加入晶种): (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯, 1,2-乙烷二磺酸盐。

[1536] 向EasyMax 400 mL反应器中加入(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对于示例性制备,参见实施例303 (可替代的方法))(10 g, 19.58 mmol)和异丙醇(135 mL)。在单独的烧瓶中制备在40 °C温热并过滤的乙烷-1,2-二磺酸(4.47 g, 23.50 mmol)于异丙醇(28 mL)中的溶液。

[1537] 向在250 rpm搅拌的(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对于示例性制备,参见实施例303 (可替代的方法))的溶液中加入 40%的乙烷-1,2-二磺酸溶液(11.2 mL)。加入(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(对于示例性制备,参见上述‘制备实施例303的乙二磺酸盐(没有加入晶种)’)) (131 mg)的晶种并将混合物在40 °C搅拌1.5 h。之后,经6 h逐滴加入剩余的60%的乙烷-1,2-二磺酸溶液(16.8 mL)。完成加入乙烷-1,2-二磺酸溶液后,将混合物经3.5 h缓慢地冷却至20 °C并在室温搅拌另外11 h。将所得悬浮液用滤杯和纸芯过滤器过滤,流出的滤液是澄清的。将滤饼用IPA (2 x 20 mL和10 mL)洗涤并在真空下进一步干燥,得到湿滤饼(24.06 g)。收集固体并在真空烘箱(44°C)中干燥22 h,得到标题化合物(11.337 g, 16.02 mmol, 82 % 产率),为白色结晶固体。LCMS (系统D): $t_{\text{RET}} = 0.88$ min; MH^+ 511。

[1538] 实施例304: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-(((*S*)-四氢呋喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸

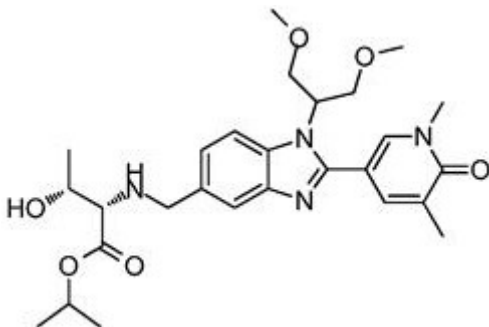
[1539]



[1540] 将(2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((*S*)-四氢咪喃-2-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(*S*)-四氢咪喃-3-酯(对于制备,参见实施例224, 190 mg, 0.362 mmol)溶解于THF (3 mL)和甲醇(3 mL)中。将氢氧化锂(26.0 mg, 1.087 mmol)溶解于水(1 mL)中并加入该溶液。将反应混合物在40 °C搅拌5小时。加入2M盐酸(0.543 mL, 1.087 mmol)并在减压下除去溶剂。将残余物溶解于水(1 mL)和DMSO (0.8 mL)中,过滤溶液,并通过MDAP (方法B)过滤。合并适当的级分并在减压下浓缩。将残余物悬浮于THF (3 mL)中并加入2 M HCl (0.2 mL)。在氮气流下除去溶剂。将样品溶解于水(0.7 mL)和DMSO (0.7 mL)中并通过MDAP (方法B)纯化。将适当的级分在氮气流下吹扫并将所得残余物用THF (4 mL)和2 M 氢氧化钠(0.04 mL)处理。溶剂在氮气流下吹走。将样品溶解于乙酸乙酯中,过滤,并将在过滤过程中分离的固体溶解于水中并在减压下浓缩。将残余物溶解于水(0.8 mL)中并通过MDAP (方法B)纯化。将适当的级分在氮气流下吹干,得到标题化合物(16 mg),为白色固体。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.54 \text{ min}$; MH^+ 455。

[1541] 实施例305: (2*S*,3*R*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯

[1542]

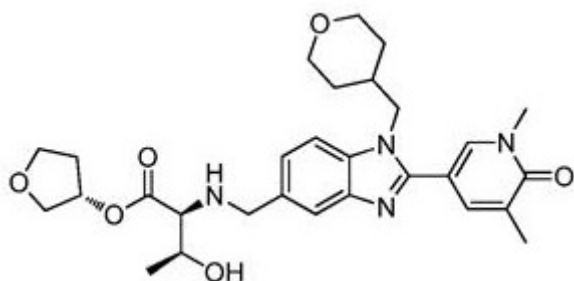


[1543] 向1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-甲醛(对于示例性制备,参见中间体224, 6.3 g, 17.05 mmol)和(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸异丙酯盐酸盐(对于示例性制备,参见中间体31a, 6.74 g, 34.1 mmol)于二氯甲烷(DCM) (200 mL)中的混合物中加入三乙胺(5.94 mL, 42.6 mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。加入三乙酰氧基硼氢化钠(10.84 g, 51.2 mmol)并将反应混合物在室温搅拌4小时。加入饱和碳酸氢钠水溶液(200 mL)并将有机层分离。将水层用二氯甲烷(2 x 100 mL)再萃取,并将有机层合并,用疏水玻璃料干燥并在减压下蒸发。将样品加载在二氯甲烷中并通过柱色谱法(二氧化硅)纯化,使用0-5 % 甲醇于二氯甲烷中的梯度。合并适当的级分并在减压下蒸发。将样品通过HPLC (Xselect CSH C18 柱, 使用含有0.1%

甲酸改性剂的水/乙腈洗脱) 纯化并在减压下蒸发级分, 得到分离的物质 (5.7 g)。取出 2.1 g 物质用于后续反应。将剩余的物质 (3.6 g) (无色胶状物) 在真空烘箱中干燥 3 个夜晚, 于是其变成可刮擦的 (scratchable) 玻璃。从烧瓶中移除尽可能多的物质并送回至真空烘箱中保持另外 2 个夜晚, 得到标题化合物 (3.2 g, 6.22 mmol)。LCMS (系统 J): $t_{\text{RET}} = 0.92$ min; MH^+ 515。 ^1H NMR (d_6 -DMSO): δ 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 1.19 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H), 2.09 (s, 3 H), 3.00 (d, $J = 4.9$ Hz, 1 H), 3.16 (d, $J = 1.5$ Hz, 6 H), 3.54 (s, 3 H), 3.65 (d, $J = 13.2$ Hz, 1 H), 3.70 - 3.86 (m, 3 H), 3.91 (d, $J = 13.0$ Hz, 1 H), 3.96 - 4.07 (m, 2 H), 4.70 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 4.78 - 4.86 (m, 1 H), 4.94 (sept, $J = 6.2$ Hz, 1 H), 7.18 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.67 - 7.70 (s, 1 H), 7.72 (d, $J = 8.6$ Hz, 1 H), 8.05 (d, $J = 2.2$ Hz, 1 H)。

[1544] 实施例 306: (2S, 3S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯

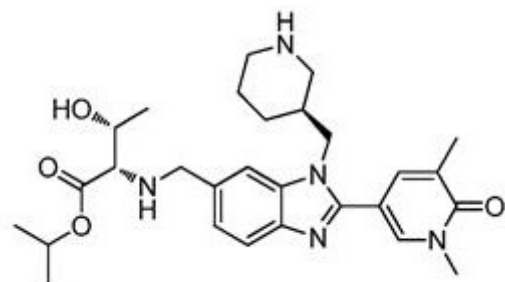
[1545]



[1546] 向 2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-甲醛 (0.438 mmol, 160 mg) (对于示例性制备, 参见中间体 116) 和 ((2S, 3S)-2-氨基-3-羟基丁酸(S)-四氢呋喃-3-酯盐酸盐 (98.8 mg, 0.525 mmol) (对于示例性制备, 参见中间体 40) 于 DCM (5 mL) 中的搅拌的溶液中加入三乙胺 (0.182 mL)。将所得混合物搅拌 1 h 并加入三乙氧基硼氢化钠 (278 mg, 1.374 mmol)。将反应混合物搅拌 30 min 并静置过夜。将反应混合物在 DCM 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。除去有机层并将水层用 DCM 萃取两次。合并有机相并在真空中浓缩, 得到棕色油。将油溶解于 DCM 中并通过硅胶色谱法纯化, 用 EtOAc:EtOH (3 - 25%) 洗脱。合并适当的级分并在真空中蒸发, 得到标题化合物, 为无色油。反应的总产率为 46%。LCMS (系统 C): $t_{\text{RET}} = 0.45$ min, $\text{MH}^+ = 539$ 。

[1547] 实施例 307: (2S, 3R)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((S)-哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯

[1548]

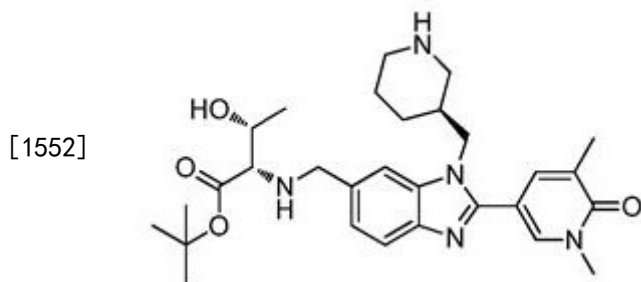


[1549] 将 5-6N HCl 的异丙醇溶液 (0.2 mL) 加入到 (R)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-

二氢吡啶-3-基)-6-(((2*S*,3*R*)-3-羟基-1-异丙氧基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(对于制备,参见中间体267, 31.4mg, 51.5mmol)于异丙醇(1 mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌过夜(17 小时)。将5-6*N* HCl的异丙醇溶液(0.8 mL)加入到反应混合物中并将所得溶液搅拌5小时。在氮气流下除去挥发物并将混合物通过MDAP (方法B)纯化。合并级分,在减压下除去挥发物并将粗制物加载在2g预平衡的SCX柱上,用3个CV的甲醇和3个CV的2*M*氨的甲醇溶液洗脱。合并碱性级分并在减压下除去挥发物,得到黄色油。将油通过MDAP (方法B)纯化。合并相关的级分并在减压下除去挥发物,得到标题化合物(15.5mg),为半透明的/白色固体。

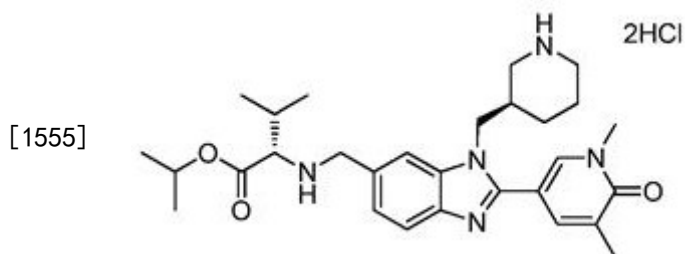
[1550] LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.79 \text{ min}$; MH^+ 510。

[1551] 实施例308: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((*S*)-哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯



[1553] 将5-6*N* HCl的异丙醇溶液(0.2 mL)加入到(*R*)-3-((6-(((2*S*,3*R*)-1-(叔丁氧基)-3-羟基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)甲基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(对于制备,参见中间体268, 21mg, 33.7mmol)于异丙醇(1 mL)中的溶液中。将所得混合物在室温搅拌过夜(17 小时)。将5-6*N* HCl的异丙醇溶液(0.8 mL)加入到反应混合物中并将所得溶液搅拌5小时。使用吹干单元除去挥发物并将混合物通过MDAP (方法B)纯化。合并级分,在减压下除去挥发物并将粗制物加载在2g预平衡的SCX柱上,用3个CV的甲醇和3个CV的2*M*氨的甲醇溶液洗脱。合并碱性级分并在减压下除去挥发物,得到黄色油。将该油通过MDAP (方法B)纯化。合并相关的级分并在减压下除去挥发物,得到标题化合物(13.5mg),为半透明的/白色固体。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 0.85 \text{ min}$; MH^+ 524。

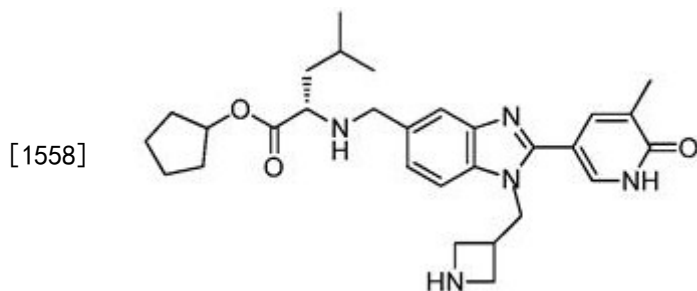
[1554] 实施例309: (*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((*R*)-哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-6-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸异丙酯二盐酸盐



[1556] 将5*M* HCl的IPA溶液(1 mL, 5.00 mmol)加入到(*S*)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-6-(((*S*)-1-异丙氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(对于制备,参见中间体269, 56 mg, 0.092

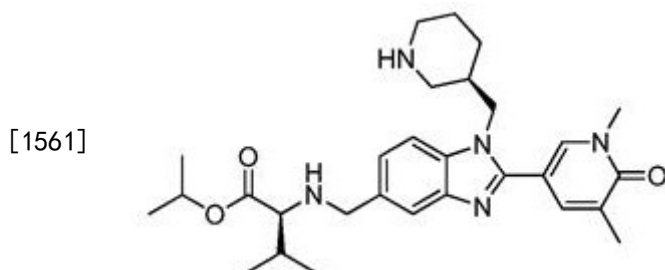
mmol) 中并将所得溶液在室温搅拌21 h。将溶液在减压下蒸发,得到粗产物(51.5 mg),为黄色固体。将样品溶解于1 mL MeOH中并通过MDAP (方法B)纯化。将溶剂干燥,得到37 mg黄色油。将油在真空烘箱中干燥过夜。然后将固体(28 mg)悬浮于2 mL 1:1 EtOH:ACN中并倒入80 μ L 1 M HCl的Et₂O溶液。在真空中除去挥发物,得到标题化合物(35 mg),为黄色固体。LCMS (系统J): $t_{\text{RET}} = 1.02$ min; MH^+ 508。

[1557] 实施例310: (S)-2-(((1-(氮杂环丁烷-3-基甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-4-甲基戊酸环戊酯



[1559] 向圆底烧瓶中装入(S)-3-((5-(((1-(环戊基氧基)-4-甲基-1-氧代戊烷-2-基)氨基)甲基)-2-(5-甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体270,60 mg, 0.099 mmol)、1,4-二噁烷(10 mL)和TFA (0.5 mL, 6.49 mmol)。将容器盖帽并在室温搅拌2天。在真空中除去挥发物,得到黄色油。将油溶解于DMSO (1 mL)中并通过MDAP (方法B)纯化。在真空中蒸发溶剂,得到标题化合物(34 mg, 0.067 mmol, 67.9 % 产率)。LCMS (系统B): $t_{\text{RET}} = 0.93$ min; MH^+ 506。

[1560] 实施例311: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((R)-哌啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸异丙酯

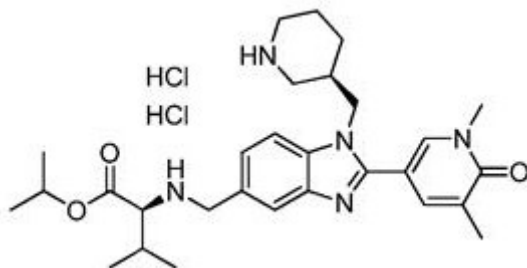


[1562] 将5M HCl的IPA溶液(10 mL, 50.0 mmol)加入到(S)-3-((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-5-((((S)-1-异丙氧基-3-甲基-1-氧代丁烷-2-基)氨基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(180 mg, 0.296 mmol) (对于示例性制备,参见中间体272)中并将所得溶液搅拌1 h并停止搅拌过周末。将反应混合物在真空中蒸发成棕色胶状物,溶解于MeOH中并加载到5 g SCX柱上。将柱用MeOH (50 mL)洗脱,随后用2 M氨的甲醇溶液(25 mL)洗脱。将碱性级分在真空中蒸发至干并通过MDAP (N31339-85-1, 甲酸(Formic)方法A)纯化。向干净的含有产物的级分中加入2 M HCl水溶液(5 mL)并在真空中蒸发成白色固体。将N31339-85-A1溶解于MeOH中并加载到5 g SCX柱上。将柱用MeOH (20 mL)洗脱,随后用2M氨的甲醇溶液(15 mL)洗脱。将碱性级分在真空中蒸发,得到标题化合物,为白色固体。反应的总产率为67%。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.48$ min, MH^+ = 508。

[1563] 实施例312: (S)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((R)-哌

啉-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸异丙酯, 二盐酸盐

[1564]

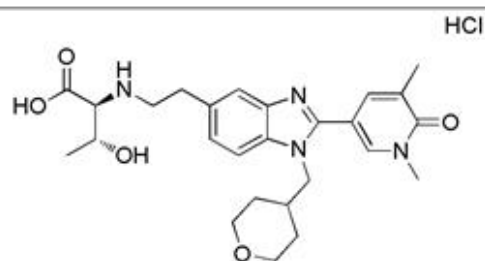


[1565] 将(*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((*R*)-哌啶-3-基甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-甲基丁酸异丙酯(对于制备参见实施例311)(96 mg, 0.189 mmol)溶解于DCM(2 mL)中并在搅拌下加入1M HCl的乙醚溶液(0.5 mL, 0.500 mmol)。将所得悬浮液在真空中蒸发,得到标题化合物,为白色固体。反应的总产率为97%。LCMS (系统C): $t_{\text{RET}} = 0.48 \text{ min}$, $\text{MH}^+ = 508$ 。

[1566] 以与实施例17类似的方式制备下述实施例:

[1567]

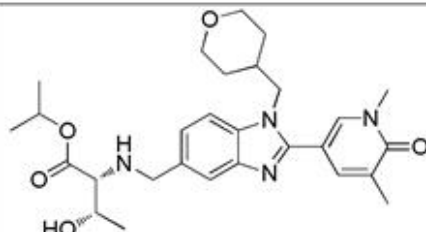
实施例313: (2*S*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸盐盐酸盐(从实施例290制备) 系统D, 0.56 min, $\text{MH}^+ = 483$, 产量 10mg, 38%。



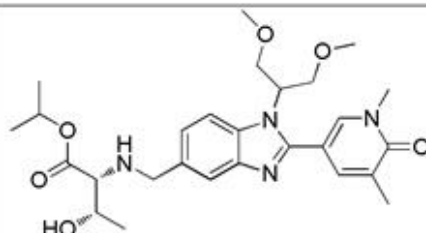
[1568] 以与实施例95类似的方式制备下述实施例:

[1569]

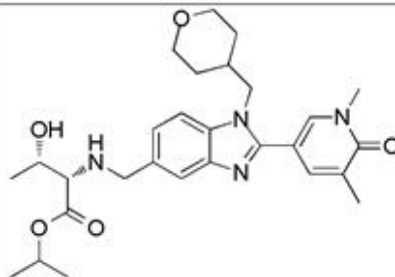
实施例314: (2*R*,3*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体116和中间体287制备) 系统E, 3.07 min, $\text{MH}^+ = 511$, 产量 78mg, 11%。



实施例315: (2*R*,3*S*)-2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体224和中间体287制备) 系统E, 3.15 min, $\text{MH}^+ = 515$, 产量 85mg, 30%。

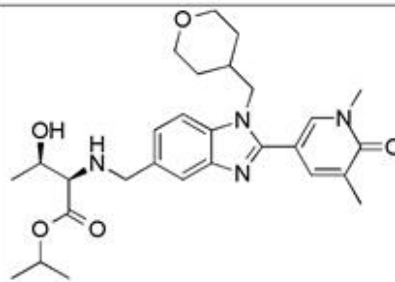


实施例316: (2*S*,3*S*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体116和中间体288制备) 系统D, 0.84 min, $\text{MH}^+ = 511$, 产量 61.8mg, 56%。

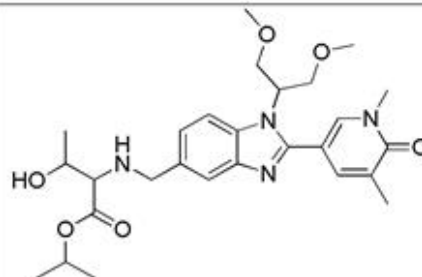


[1570]

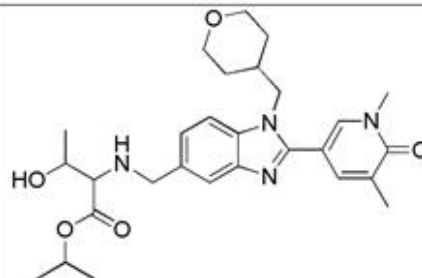
实施例317: (2*R*,3*R*)-2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体116和中间体289制备) 系统D, 0.85 min, $MH^+ = 511$, 产量 78.3mg, 71%。



实施例318: 2-(((1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体224和中间体290制备) 系统F, 1.40 min, $MH^+ = 515$, 产量 480mg, 35%。

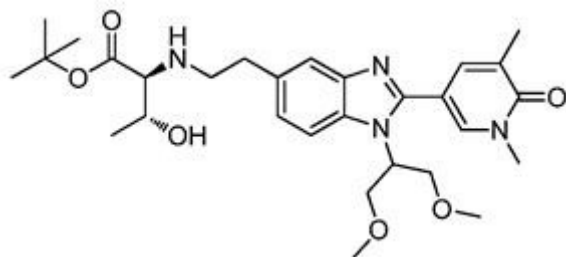


实施例319: 2-(((2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)甲基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体116和中间体290制备) 系统F, 1.33 min, $MH^+ = 511$, 产量 449mg, 33%。



[1571] 实施例320: (2*S*,3*R*)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯

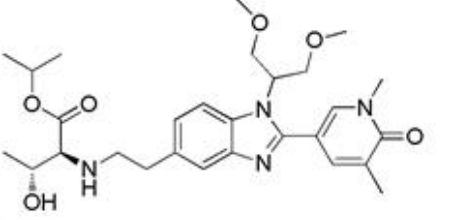
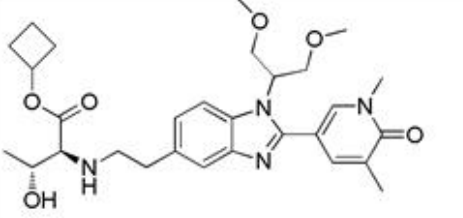
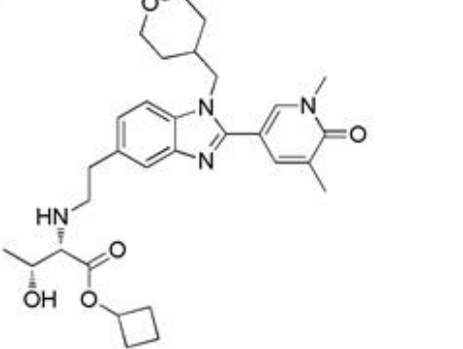
[1572]



[1573] 在0℃向5-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-5-(环氧乙烷-2-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-2-基)-1,3-二甲基吡啶-2(1*H*)-酮(对于制备,参见中间体291, 500 mg, 1.304 mmol)于THF (13 mL)中的溶液中加入 $BF_3 \cdot OEt_2$ (0.165 mL, 1.304 mmol)并将溶液搅拌15 min。然后将三乙胺(0.545 mL, 3.91 mmol)加入到反应混合物中,随后加入(2*S*,3*R*)-2-氨基-3-羟基丁酸叔丁酯盐酸盐(304 mg, 1.434 mmol)和TsOH (248mg, 1.304 mmol)并将反应混合物在室温搅拌过夜。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(276 mg, 1.304 mmol)并将搅拌持续另外12小时。将饱和 $NaHCO_3$ (20 mL)加入到反应混合物中并用乙酸乙酯(30mLX2)萃取。将合并的有机物用盐水(20 mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并浓缩,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC纯化,使用kinetexc8 (150*30)mm 5 μ 柱,用5 Mm 碳酸氢铵(Aq)/乙腈洗脱。冻干适当的级分,得到标题化合物(2*S*,3*R*)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1*H*-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸叔丁酯(67 mg, 9.4 % 产率)。LCMS (系统E): $t_{RET} = 1.46$ min; $MH^+ 543$ 。

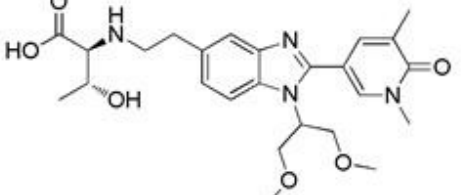
[1574] 以与实施例320类似的方式制备下述实施例:

[1575]

实施例321: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸异丙酯(从中间体291和中间体31a制备) 系统E, 1.39 min, $MH^+ = 529$, 产量 45mg, 6.4%	
实施例322: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸酯羟基丁酸环丁酯(从中间体291和中间体32制备) 系统E, 1.50 min, $MH^+ = 541$, 产量 46mg, 6.3%	
实施例323: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-(2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1-((四氢-2<i>H</i>-吡喃-4-基)甲基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸环丁酯(从中间体292和中间体32制备) 系统E, 1.33 min, $MH^+ = 537$, 产量 75mg, 14%	

[1576] 以与实施例71类似的方式制备下述实施例:

[1577]

实施例324: (2<i>S</i>,3<i>R</i>)-2-((2-(1-(1,3-二甲氧基丙烷-2-基)-2-(1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-基)-1<i>H</i>-苯并[d]咪唑-5-基)乙基)氨基)-3-羟基丁酸(从实施例320制备) 系统E, 1.15 min, $MH^+ = 487$, 产量 45mg, 64%	
--	--

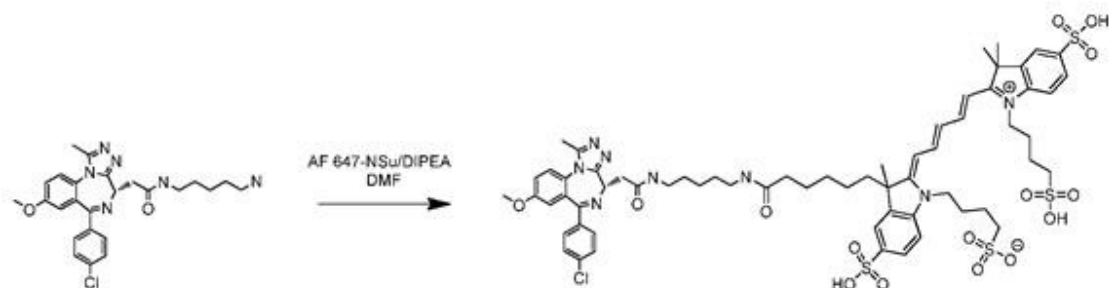
[1578] 生物学数据

[1579] 时间分辨荧光共振能量转移(TR-FRET)测定

[1580] 使用时间分辨荧光共振能量转移结合测定来评估结合。其使用在蛋白质的N-末端处的6 His纯化标记作为用铈螯合物标记的抗-6 His抗体(PerkinElmer AD0111)的表位,从而允许铈与起供体荧光团作用的蛋白质结合。溴结构域BRD2、BRD3、BRD4和BRDT的小分子高亲和力和结合剂已经用Alexa Fluor647 (参照化合物X)标记了,并且其起FRET对中的受体(acceptor)的作用。

[1581] 参照化合物X: 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4*S*)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4*H*-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-*a*][1,4]二氮杂草-4-基)乙酰氨基)戊基)氨基)-6-氧代己基)-2-((2*E*,4*E*)-5-(3,3-二甲基-5-磺基-1-(4-磺基丁基)-3*H*-吡啶-1-鎓-2-基)戊-2,4-二烯-1-亚基)-3-甲基-5-磺基吡啶-1-基)丁烷-1-磺酸盐)

[1582]



[1583] 向N-(5-氨基戊基)-2-((4S)-6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂卓-4-基)乙酰胺(对于制备,参见参照化合物J, W02011/054848A1, 1.7 mg, 3.53 μmol)于DMF (40 μl)中的溶液中加入AlexaFluor647-ONSu (2.16 mg, 1.966 μmol)同样于DMF (100 μl)中的溶液。将混合物用DIPEA (1 μl , 5.73 μmol)碱化并在涡旋混合器上搅动过夜。将反应混合物蒸发至干。将固体溶解于乙腈/水/乙酸(5/4/1, <1mL)中,过滤并施加于Phenomenex Jupiter C18制备型柱上并用以下梯度洗脱(A = 0.1% 三氟乙酸的水溶液, B= 0.1% TFA/90% 乙腈/10%水): 流速 = 10ml/min., AU = 20/10 (214nm): 5-35%, t=0min: B = 5%; t=10min: B = 5%; t=100min: B = 35%; t=115min: B = 100% (Sep. grad: 0.33%/min)。

[1584] 主要的组分经范围26-28%B洗脱,但似乎由两个峰构成。将应当含有“两种”组分的中间级分(F1.26)通过分析型HPLC (Spherisorb ODS2, 1-35%经60min)分析: 单一组分在28%B洗脱。

[1585] 合并级分 F1.25/26&27并蒸发至干。用DMF转移,蒸发至干,用干燥的乙醚研磨并将蓝色固体在<0.2mbar干燥过夜: 1.54mg。

[1586] 分析型HPLC (Spherisorb ODS2, 1-35%B经60min): MSM10520-1: $[M+H]^+$ (obs): 661.8/-与M-29相应。其等价于1320.984的计算质量(其为M-29)的 $[(M+2H)/2]^+$ 。这是Alexa Fluor 647染料的标准出现并表示在质谱仪条件下的两个亚甲基基团的理论损失。

[1587] 测定原理: 在不存在竞争性的化合物的情况下,铈的激发导致供体在 $\lambda_{618\text{nm}}$ 发射,其激发Alexa标记的溴结构域结合化合物,导致可在 $\lambda_{647\text{nm}}$ 测量的增加的能量转移。在存在足够浓度的可以结合这些蛋白质的化合物的情况下,该相互作用被破坏了,导致荧光共振能量转移的可以计量的下降。

[1588] 使用突变的蛋白质检测与溴结构域上的结合结构域1 (BD1)或结合结构域2 (BD2)的差异化的结合来评估本发明的化合物与溴结构域BRD2、BRD3、BRD4和BRDT的结合。乙酰基赖氨酸结合袋中的这些单一残基突变极大地降低了氟配体(参照化合物X)对突变的结构域的亲和力(针对非突变的结构域有>1000倍的选择性)。因此,在最终的测定条件下,氟配体与突变的结构域的结合不能够被检测到并且因此该测定适合于确定化合物与单一非突变的溴结构域的结合。

[1589] 蛋白质产生: 将重组人溴结构域[(BRD2 (1-473) (Y113A)和(Y386A)、BRD3 (1-435) (Y73A)和(Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A)和(Y390A)和BRDT (1-397) (Y66A)和(Y309A)]在大肠杆菌(*E. coli*)细胞中表达(对于BRD2/3/4,于pET15b载体中表达并且对于BRDT,于pET28a载体中表达)(在N-末端处具有6-His标记)。将His-标记的溴结构域沉淀

(pellet)再悬浮于50mM HEPES (pH7.5), 300mM NaCl, 10mM 咪唑 & 1μl/ml蛋白酶抑制剂混合物中并使用声处理从大肠杆菌细胞中萃取并使用nickel琼脂糖高效柱纯化,洗涤蛋白质,然后用0-500mM 咪唑的线性梯度(含有缓冲剂50mM HEPES (pH7.5), 150mM NaCl, 500mM 咪唑)经20个柱体积洗脱。通过Superdex 200制备级尺寸排阻柱完成最终的纯化。将纯化的蛋白质在-80°C于20mM HEPES pH 7.5和100mM NaCl中储存。通过肽质量指纹图谱确认蛋白质身份并通过质谱法确认预测的分子量。

[1590] 溴结构域 BRD2、3、4和T, BD1 + BD2突变体测定的方案: 将所有测定组分溶解在50 mM HEPES pH7.4, 50mM NaCl, 5%甘油, 1mM DTT和1mM CHAPS的缓冲剂组合中。溴结构域蛋白质的最终浓度为10nM并且Alexa Fluor647配体是在Kd。将这些组分预混合并将5mL的该反应混合物加入到在Greiner 384 孔黑色低容量微量滴定板中的含有50nL各种浓度的测试化合物或DMSO媒介物(最终0.5% DMSO)的所有孔中并在暗处在室温孵育30分钟。将5mL含有1.5nM最终浓度的抗-6His 镍螯合物的检测混合物加入到所有孔中并进行至少30分钟的进一步暗处孵育。然后将各板在Envision读板器(platereader)上读取($\lambda_{ex} = 317\text{nm}$, 供体 $\lambda_{em} = 615\text{nm}$;受体 $\lambda_{em} = 665\text{nm}$;Dichroic LANCE dual)。在两个发射波长处进行时间分辨荧光强度测量并计算受体/供体比并用于数据分析。将所有数据标准化为在每个板上的16个高(抑制剂对照 - WO 2011/054846A1的实施例11)和16个低(DMSO)对照孔的平均值。然后应用以下形式的四参数曲线拟合:

[1591] $y = a + ((b - a) / (1 + (10^{-x} / 10^{-c})^d))$

[1592] 其中‘a’是最小值,‘b’是Hill斜率(Hill slope), ‘c’是pIC₅₀且‘d’是最大值。

[1593] 结果: 在上面的BRD4测定中测试了所有实施例(除了实施例82、92、93、271、286和304以外)并发现在BRD4 BD1测定中具有在4.5-8.0的范围内的平均pIC₅₀并且在BRD4 BD2测定中具有在4.4-7.2的范围内的平均pIC₅₀,但以实施例21、24、48、60和302为例外,其在BRD4 BD2测定中具有<4.3的pIC₅₀。发现实施例303在BRD4 BD1测定中具有7.3的平均pIC₅₀ 并且在BRD4 BD2测定中具有6.8的平均pIC₅₀。发现实施例68 在BRD4 BD1测定中具有6.6的平均pIC₅₀并且在BRD4 BD2测定中具有6.2的平均pIC₅₀。发现实施例305在BRD4 BD1测定中具有7.3的平均pIC₅₀并且在BRD4 BD2测定中具有6.4的平均pIC₅₀。发现实施例66 在BRD4 BD1测定中具有6.7的平均pIC₅₀并且在BRD4 BD2测定中具有5.9的平均pIC₅₀。发现实施例303的乙二磺酸盐在BRD4 BD1测定中具有7.3的平均pIC₅₀并且在BRD4 BD2测定中具有6.6的平均pIC₅₀。

[1594] LPS诱导的MCP-1从人全血中的产生的测量

[1595] Toll-样受体的激动剂如细菌脂多糖(LPS)对单核细胞的活化导致关键的炎性介质,包括MCP-1的产生。这样的途径被广泛地认为是一系列自身免疫和炎性病症的病理生理学的核心。在含有肝素钠(Leo Pharmaceuticals)的管中收集血(10单位的肝素/mL血)。制备含有1 μL于100% DMSO中的测试样品的96-孔化合物板(由于供体变异性而重复两次)。将130 μL全血分配至96-孔化合物板的每个孔中并在37°C, 5% CO₂下孵育30 min。将10 μL配制在PBS (200 ng/mL最终测定浓度)中的脂多糖(来自伤寒沙门氏菌(*Salmonella typhosa*); L6386)加入到化合物板的每个孔中。然后将这些板放置于增湿的原代细胞培养器(primary cell incubator)中在37°C, 5% CO₂保持18-24小时。将140 μLPBS加入到含有血的化合物板的所有孔中。然后将板密封并在2500 rpm离心10 min。将25 μL细胞上清液放

置于用人MCP-1捕获抗体预包被的96-孔MSD板中。将板密封并放置在振荡器上在600 rpm保持1小时(室温)。将25 μ L用MSD SULFO-TAGTM试剂标记的抗人MCP-1抗体加入到MSD板的每个孔中(50X储备液(stock)用Diluent 100 1:50稀释,最终测定浓度是1 μ g/mL)。然后将板再密封并振摇另外一小时,然后用PBS洗涤。然后将150 μ L 2X MSD Read Buffer T (4X MSD Read Buffer T储备液用去离子水50:50稀释)加入到每个孔中并将板在MSD Sector Imager 6000上读取。从数据中产生每个化合物的浓度响应曲线并计算pIC₅₀值。

[1596] 结果: 在上面的测定中测试了所有实施例(除了实施例2-11、13、15-36、38-62、65、67、69-79、81-88、90、91、93-94a、95-99、137-143、145、147、150-156、184-190、192-210、234-247、271、285-286、288、293、301-302、304、310、313和324以外)并发现具有在4.6-8.8的范围内的平均pIC₅₀。实施例303具有7.6的平均pIC₅₀。实施例68具有5.4的平均pIC₅₀。实施例305具有8.0的平均pIC₅₀。实施例66具有6.0的平均pIC₅₀。实施例303的乙二磺酸盐具有7.5的平均pIC₅₀。

[1597] 这些数据证实了在全血测定中测试的溴结构域抑制剂抑制关键炎性介质MCP-1的产生。

[1598] 通过hCES-1水解

[1599] 通过羧酸酯酶1 (CES1) 水解含有ESM的BET抑制剂是递送靶标分子的一个方面。使用HPLC测定确定某些本发明的化合物被重组人CES1水解的速率。从Novoprotein, Summit, New Jersey, USA (目录号C450) 获得在人细胞中表达并纯化成同质(homogeneity)的重组人CES1 (Gly18-Glu563, 在C-末端处携带多组氨酸标记)。将反应在384孔板中在50 mM 磷酸钠pH 7.5/100 mM NaCl的缓冲液中进行。测定使用固定浓度的测试化合物(50 μ M)和CES1 (50 nM)并且反应的时程通过在递增的时间加入甲酸以降低pH从而停止样品而获得。随后通过HPLC分析停止的样品以从未水解的酯中解析产物酸,其使用50 x 2 mm C18 5 μ M 反相柱(Phenomenex Gemini),流速为1 ml/min,使用乙腈于水(含有0.1% 甲酸)中的梯度。色谱法使用在300 nm 波长处的吸光度监测。形成的产物的%使用积分的峰面积来确定并用于确定反应的初始速率。通过用初始反应速率除以CES1浓度获得在这些条件下CES1对每种测试化合物的特定活性(以 μ M/min/ μ M为单位)。

[1600] 结果: 在上面的测定中,实施例1、5、13、14、98、100、102、104、109a、110、112、116、119、120、124、125、127、128、136、139、139a/b、140、141、143、146、147、155、157、159、160、168、173、181a、184、187、189、211、219-222、225a/b、228、228a/b、229a/b、230、250、258-259、263、268、287、289、303和305具有0.05-30.92的水解速率(μ M的水解的测试化合物/分钟/ μ M的CES1)。实施例303在上面的测定中具有0.21的平均水解速率(n = 2)。实施例305在上面的测定中具有0.31的平均水解速率(n = 2) (μ M的水解的测试化合物/分钟/ μ M的CES1)。在该测定中测试了实施例16、138、156、212、214、216和162a但不具有可检测的水平的水解。