

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03811734.7

C07D205/04

C07D498/08

A61K 31/397

A61K 31/401

A61K 31/4427

A61K 31/506

A61K 31/5386

[43] 公开日 2005 年 8 月 17 日

[11] 公开号 CN 1656066A

[22] 申请日 2003.5.27 [21] 申请号 03811734.7

[30] 优先权

[32] 2002.5.31 [33] SE [31] 0201662-4

[86] 国际申请 PCT/SE2003/000854 2003.5.27

[87] 国际公布 WO2003/101956 英 2003.12.11

[85] 进入国家阶段日期 2004.11.23

[71] 申请人 阿斯特拉曾尼卡有限公司

地址 瑞典南泰利耶

[72] 发明人 A·-C·罗斯罗森达尔

E·斯韦恩哈格

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 王景朝

权利要求书 4 页 说明书 131 页

[54] 发明名称 联合药物

[57] 摘要

本发明提供用于治疗心律失常或其血凝固控制的并发症的联合药物,其中包括:(1)WO 02/44145 中权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 中权利要求 20 的化合物(或其衍生物)或它们的可药用盐衍生物;和(1)WO 01/28992 中权利要求 1 所定义的化合物或(2)WO 01/28992 中权利要求 34 的化合物或(3)化合物 A 或 B 或 C 或 D(或其可药用盐)。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种联合产品，它包括：

(a) WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或其可药用衍生物；和

(b) (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992
5 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐)，

其中组分 (a) 和 (b) 各自与可药用的辅助剂、稀释剂或载体混合在一起进行配制。

2. 按照权利要求 1 所述的联合产品，它包括一种药物制剂，该制剂
10 剂包含与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物或第 1、第 2 或第 3 小组的权利要求 20 的化合物或其可药用衍生物，和 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 或它们的
15 可药用衍生物。

3. 按照权利要求 1 所述的联合产品，它包括多成分药盒，该药盒包含以下组分：

(a) 包含与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的 WO 02/44145 的
权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物或或第
20 1、第 2 或第 3 小组权利要求 20 的化合物或其可药用衍生物的药物制剂；和

(b) 包含与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的 (1) WO 01/28992 的
权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物
或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 的药物制剂，

25 其中组分 (a) 和 (b) 各自以适合相互联合给药的形式提供。

4. 按照权利要求 3 所述的多成分药盒，其中组分 (a) 和 (b) 适合在治疗需要抗凝剂疗法的病症中顺序、分别和/或同时使用。

5. 按照权利要求 1-4 中任一项所述的联合产品，它包括化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐)。

30 6. 按照权利要求 1-5 中任一项所述的联合产品，其中 WO 02/44145 的化合物选自：

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;

- Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;**
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-OCHF₂) - (R) CH (OH) -CO-Aze-Pab;
 5 **Ph (3-OCF₃) - (R) CH (OH) -CO-Aze-Pab;**
Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
 10 **Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F)₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;**
Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Pro-Pab;
 15 **Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂- ((2-
 咪基) -5-吡啶基) ;**
**Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂- ((5-
 咪基) -2-嘧啶基) ;**
Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (3-F) ;
 20 **Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,6-diF) ;**
Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,5-diF) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OEt) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OnPr) ;
 25 **Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OiPr) ;**
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OcBu) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (COO
 环戊基) ;
 30 **Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Z) ;**
Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;
Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OCH₂-3-

(5-Me-异噁唑)) ;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OCH₂-3-吡啶) ;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OiBu) ;

5 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OEt) ;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn) ;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (O 环己基) ;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OcBu) ;

10 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OCH₂CH₂OPh (3-CF₃)) ;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn (4-Cl)) ;

15 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn (3-MeO)) ;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn (2-Br)) ;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn (4-Me)) ;

20 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (O-4-庚基) ;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;

Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;

25 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;

Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;

Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;

30 Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F)₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;

Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;

Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;

Ph (3-Cl,5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH) ;
Ph (3-Cl,5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH) ;
Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Pro-Pab (OMe) ;
Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂- ((2-
5 甲氧基-咪基) -5-吡啶基) ;

Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂- (((5-
甲氧基-咪基) -2-嘧啶基) ;

Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,6-diF)
(OMe) ; 或

10 Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,5-diF)
(OMe) 以及它们的可药用衍生物。

7. 制备权利要求 3-6 中任一项所述多成分药盒的方法, 该方法包括将权利要求 3-6 中任一项所述的组分 (a) 与权利要求 3-6 中任一项所述的组分 (b) 相组合, 从而使这两种组分适合相互联合给药。

15 8. 一种多成分药盒, 它包括:

(I) 权利要求 3-6 中所述的组分 (a) 和 (b) 之一; 以及

(II) 该组分与两种组分中的另一种联合使用的说明书。

9. 一种治疗心律失常的方法, 该方法包括对患有这种病症或对其易感的患者给药权利要求 1-8 中任一项所述的联合产品。

20 10. 权利要求 1-8 中任一项所述的联合产品在制备用于治疗或预防其中需要抗凝剂治疗的疾病的药物中的应用。

11. WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物 (或其衍生物) 或它们的可药用衍生物和 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34
25 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 在制备用于治疗或预防需要抗凝剂治疗的疾病的药物中的应用。

联合药物

技术领域

- 5 本发明涉及药物活性化合物的新颖组合。具体讲，本发明涉及特定种类的凝血酶抑制剂或其可药用衍生物与某些抗心率不齐药氧杂双皮丁（oxabispidines）化合物或其可药用盐的组合。

背景技术

- 10 心房颤动（AF）的特征是极其混乱的心房电活动，在速率和节律方面是不规则的。AF 患者在用表面 ECG 测定的心房电活动中，或在导管电极记录的连续电描记图中没有可目测识别的定时图。

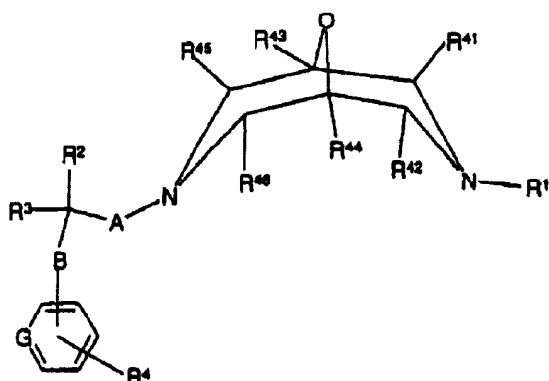
- 在 AF 期间，心房的规则泵血作用被不规则的、杂乱无章的和颤动的心房组织痉挛代替。这些痉挛的感受是不规则的心搏动、心悸、不
15 舒适、头昏和/或心绞痛。而且，心脏的泵血作用不足往往会导致与低血流量相关的显著病态。更为严重的是，心脏输出降低可能会导致血液郁积在左心房中并形成血块。血块（大多源自于左心房）可以离开原位，通过血流移动到器官，如脑、脾、肾脏等部位。如果血块移动到脑部，则可能导致脑卒中，甚至死亡。

- 20 仅在美国，AF 影响大约 2 百万人，其中每年诊断出大约 160,000 例新病例。据估计，美国每年有超过 70,000 例中风是由 AF 所致，而每年治疗这些患者需要的费用超过 36 亿美元。世界各地每年单独用于 AF 药物治疗的费用估计超过 4 亿美元。

- AF 可以分成两大确定组：“瓣膜性”AF 和“非瓣膜性”AF (NVAf)。
25 在瓣膜性 AF 中，所出现的心律失常是由一个或多个心瓣膜障碍（例如瓣膜病）或人工（修复性）心瓣膜的存在所致。相反，NVAf 是一种在不存在严重的瓣膜病或修复术的情况下遇到的 AF。

- 国际专利申请 WO 01/28992 中的氧杂双皮丁化合物被指出可用于治疗心律失常。WO 01/28992 的内容在此引入用作参考。WO 01/28992
30 的权利要求 1 如下所述：

式 I 化合物或其可药用衍生物：



其中

R^1 代表 C_{1-12} 烷基 (该烷基任选被一个或多个选自卤素、氰基、硝基、芳基、 Het^1 、 $-C(O)R^{5a}$ 、 $-OR^{5b}$ 、 $-N(R^6)R^{5c}$ 、 $-C(O)XR^7$ 、
5 $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ 和 $-S(O)_2R^9$ 的基团取代和/或封端), 或者 R^1 代表 $-C(O)XR^7$ 、 $-C(O)N(R^8)R^{5d}$ 或 $-S(O)_2R^9$;

R^{5a} - R^{5d} 在每种情况下独立代表 H, C_{1-6} 烷基 (该基团任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、芳基和 Het^2 的取代基取代和/或封端), 芳基或 Het^3 , 或者 R^{5d} 与 R^8 一起代表 C_{3-6} 亚烷基 (该亚烷基
10 任选被氧原子间断和/或任选被一个或多个 C_{1-3} 烷基基团取代);

R^6 代表 H, C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基和芳基的取代基取代和/或封端), 芳基, $-C(O)R^{10a}$, $-C(O)OR^{10b}$ 或 $-C(O)N(H)R^{10c}$;

R^{10a} , R^{10b} 和 R^{10c} 独立地代表 C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基和芳基的取代基取代和/或封端), 芳基, 或者
15 R^{10a} 代表 H;

R^7 代表 C_{1-12} 烷基 (任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、芳基、 C_{1-6} 烷氧基和 Het^4 的取代基取代和/或封端);

R^8 代表 H, C_{1-12} 烷基, C_{1-6} 烷氧基 (后两个基团任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤素、氰基、硝基、 C_{1-4} 烷基和 C_{1-4} 烷氧基的取代基取代和/或封端), $-D$ -芳基, $-D$ -芳氧基, $-D-Het^5$, $-D-N(H)C(O)R^{11a}$,
20 $-D-S(O)_2R^{12a}$, $-D-C(O)R^{11b}$, $-D-C(O)OR^{12b}$, $-D-C(O)N(R^{11c})R^{11d}$, 或者 R^8 与 R^{5d} 一起代表 C_{3-6} 亚烷基 (该亚烷基基团任选被氧原子间断和/或任选被一个或多个 C_{1-3} 烷基基团取代);

25 R^{11a} - R^{11d} 独立代表 H, C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自 $-OH$ 、卤

- 素、氰基、硝基和芳基的取代基取代和/或封端), 芳基, 或者 R^{11c} 与 R^{11d} 一起代表 C_{3-6} 亚烷基;
- R^9 , R^{12a} 和 R^{12b} 独立代表 C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自 -OH、卤素、氰基、硝基和芳基的取代基取代和/或封端) 或芳基;
- 5 D 代表直接键或 C_{1-6} 亚烷基;
- X 代表 O 或 S;
- R^2 代表 H, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-OR^{13}$, $-E-N(R^{14})R^{15}$, 或者与 R^3 一起代表 $=O$;
- R^3 代表 H, C_{1-6} 烷基, 或者与 R^2 一起代表 $=O$;
- 10 R^{13} 代表 H, C_{1-6} 烷基, -E-芳基, -E-Het⁶, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$ 或 $-C(O)N(R^{17a})R^{17b}$;
- R^{14} 代表 H, C_{1-6} 烷基, -E-芳基, -E-Het⁶, $-C(O)R^{16a}$, $-C(O)OR^{16b}$, $-S(O)_2R^{16c}$, $-[C(O)]_pN(R^{17a})R^{17b}$ 或 $-C(NH)NH_2$;
- R^{15} 代表 H, C_{1-6} 烷基, -E-芳基或 $-C(O)R^{16d}$;
- 15 R^{16a} - R^{16d} 在每种使用情况下独立代表 C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自卤素、芳基和 Het⁷ 的取代基取代和/或封端), 芳基, Het⁸, 或者 R^{16a} 和 R^{16d} 独立代表 H;
- R^{17a} 和 R^{17b} 在每种使用情况下独立代表 H 或 C_{1-6} 烷基 (任选被一个或多个选自卤素、芳基和 Het⁹ 的取代基取代和/或封端), 芳基,
- 20 Het¹⁰, 或者一起代表任选被氧原子间断的 C_{3-6} 亚烷基;
- E 在每种使用情况下独立代表直接键或 C_{1-4} 亚烷基;
- p 代表 1 或 2;
- Het¹-Het¹⁰ 独立代表含有一个或多个选自氧、氮和/或硫的杂原子的 5-12 元杂环基, 所述基团任选被一个或多个选自以下的取代基取代: -
- 25 OH、氧代、卤素、氰基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、芳基、芳氧基、 $-N(R^{18a})R^{18b}$ 、 $-C(O)R^{18c}$ 、 $-C(O)OR^{18d}$ 、 $-C(O)N(R^{18e})R^{18f}$ 、 $-N(R^{18g})C(O)R^{18h}$ 和 $-N(R^{18i})S(O)_2R^{18j}$;
- R^{18a} - R^{18j} 独立代表 C_{1-6} 烷基, 芳基, 或者 R^{18a} - R^{18i} 独立代表 H;
- A 代表直接键, -J-, -J- $N(R^{19})$ -或 -J-O- (在后两个基团中, $N(R^{19})$
- 30 -或 O-与带有 R^2 和 R^3 的碳原子相连接);
- B 代表 -Z-, -Z- $N(R^{20})$ -, - $N(R^{20})$ -Z-, -Z-S(O)_n-, -Z-O- (在后两个基团中, Z 与带有 R^2 和 R^3 的碳原子连接), - $N(R^{20})C(O)$

O-Z- (该基团中的-N (R²⁰) 与带有 R² 和 R³ 的碳原子连接) 或-C (O) N (R²⁰) - (该基团中的-C (O) 与带有 R² 和 R³ 的碳原子连接);

J 代表任选被一个或多个选自-OH、卤素和氨基的取代基取代的 C₁₋₆ 亚烷基;

5 Z 代表直接键或 C₁₋₄ 亚烷基;

n 代表 0, 1 或 2;

R¹⁹ 和 R²⁰ 独立代表 H 或 C₁₋₆ 烷基;

G 代表 CH 或 N;

10 R⁴ 代表一个或多个选自以下的任选取代基: -OH, 氟基, 卤素, 硝基, C₁₋₆ 烷基 (任选被-N (H) C (O) OR^{21a} 封端), C₁₋₆ 烷氧基, -N (R^{22a}) R^{22b}, -C (O) R^{22c}, -C (O) OR^{22d}, -C (O) N (R^{22e}) R^{22f}, -N (R^{22g}) C (O) R^{22h}, -N (R²²ⁱ) C (O) N (R^{22j}) R^{22k}, -N (R^{22m}) S (O)₂ R^{21b}, -S (O)₂ R^{21c}, 和/或-OS (O)₂ R^{21d};

R^{21a}-R^{21d} 独立代表 C₁₋₆ 烷基;

15 R^{22a} 和 R^{22b} 独立代表 H, C₁₋₆ 烷基或者一起表示 C₃₋₆ 亚烷基, 从而形成 4-7 元含氮环;

R^{22c}-R^{22m} 独立代表 H 或 C₁₋₆ 烷基; 和

R⁴¹-R⁴⁶ 代表 H 或 C₁₋₃ 烷基;

其中芳基和芳氧基基团除另有说明外各自为任选取代的;

20 但条件是:

(a) 所述化合物不能为:

3,7-二苯甲酰基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷;

(b) 当 A 代表-J-N (R¹⁹)-或-J-O-时, 则:

(i) J 不能代表 C₁ 亚烷基; 并且

25 (ii) B 不能代表-N (R²⁰)-, -N (R²⁰)-Z- (其中后一基团中的 N (R²⁰) 与带有 R² 和 R³ 的碳原子连接), -S (O)_n-, -O-或-N (R²⁰) C (O) O-Z, 当 R² 和 R³ 不是一起代表=O 时; 和

(c) 当 R² 代表-OR¹³ 或-N (R¹⁴) (R¹⁵) 时, 则:

(i) A 不能代表-J-N (R¹⁹)-或-J-O-; 以及

30 (ii) B 不能代表-N (R²⁰)-, -N (R²⁰)-Z- (其中后一基团中的 N (R²⁰) 与带有 R² 和 R³ 的碳原子连接), -S (O)_n-, -O-或-N (R²⁰) C (O) O-Z.

该定义以下简称为 WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物。本文中重复出现的“其可药用衍生物”的定义同 WO 01/28992 中使用的定义。可药用衍生物包括盐和溶剂化物。可提及的盐包括酸加成盐。可提及的具体盐包括芳基磺酸盐如甲苯磺酸盐，尤其是苯磺酸盐。可提及的溶剂化物包括水合物，如本发明化合物的一水合物。

可药用衍生物还包括在氧杂双皮丁或（当 G 代表 N 时）吡啶基氮上的 C₁₋₄ 烷基季铵盐和 N-氧化物，条件是当存在 N-氧化物时：

Het (Het¹, Het², Het³, Het⁴, Het⁵, Het⁶, Het⁷, Het⁸, Het⁹ 和 Het¹⁰) 基团不含未氧化的 S-原子；和/或

当 B 代表 -Z-S(O)_n- 时，n 不代表 0。

本发明化合物可能显示互变异构现象。所有互变异构体及其混合物都包括在本发明范围之内。

WO 01/28992 的权利要求 34 提供了下述系列化合物，即所述化合物为：

4-{2-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙基}苄腈；

7-[4-(4-氟基苯基)-4-(3,4-二甲氧基苯氧基)丁基]-N-乙基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酰胺；

4-({3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈；

4-{3-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈；

4-(2-{7-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈；

4-[(2S)-2-氨基-3-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氧基]苄腈；

2-{7-[3-(4-氟基苯氨基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯；

2-{7-[4-(4-氟基苯基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯；

2-{7-[(2S)-3-(4-氟基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯；

- 4-(2-{7-[4-(4-吡啶基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 2-{7-[4-(4-吡啶基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;
- 5 4-{3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈;
- 4-{3-[7-(3,4-二甲氧基苄乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈;
- 4-{2-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;
- 10 4-({3-[7-(丁磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈;
- 4-({3-[7-(3,4-二甲氧基苄乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈;
- 15 4-[4-[7-(丁磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-1-(3,4-二甲氧基苄氧基)丁基]苄腈;
- 4-{1-(3,4-二甲氧基苄氧基)-4-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丁基}苄腈;
- 4-[4-[7-(3,4-二甲氧基苄乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-1-(3,4-二甲氧基苄氧基)丁基]苄腈;
- 20 7-[3-(4-氟基苄氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 2-(4-乙酰基-1-哌嗪基)乙酯;
- 7-[3-(4-氟基苄氧基)-2-羟基丙基]-N-乙基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酰胺;
- 25 4-{3-[7-(丁磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈;
- 7-[2-(4-氟基苄氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 2-(4-乙酰基-1-哌嗪基)乙酯;
- 7-[2-(4-氟基苄氧基)乙基]-N-乙基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酰胺;
- 30 4-{2-[7-(丁磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;

- 4-{2-[7-(3,4-二甲氧基苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;
- 7-[3-(4-氰基苯氨基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 2-(4-乙酰基-1-哌嗪基)乙酯;
- 5 7-[3-(4-氰基苯氨基)丙基]-N-乙基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-甲酰胺;
- 7-[4-(4-氰基苯基)-4-(3,4-二甲氧基苯氧基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬烷-3-羧酸 2-(4-乙酰基-1-哌嗪基)乙酯;
- 4-{3-[7-(环丙基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈;
- 10 4-(3-{7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈;
- 4-(3-{7-[3-(4-乙酰基-1-哌嗪基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈;
- 15 2-{7-[3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-N-异丙基乙酰胺;
- 4-(3-{7-[3-(乙磺酰基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-2-羟基丙氧基}苄腈;
- 4-(2-羟基-3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二
- 20 环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;
- 4-(2-羟基-3-{7-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;
- 4-({3-[7-(环丙基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈;
- 25 4-[(3-{7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[3-(4-乙酰基-1-哌嗪基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二
- 30 [3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 2-{7-[3-(4-氰基苯氨基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-N-异丙基乙酰胺;

- 4-[(3-{7-[3-(乙磺酰基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 5 4-[(3-{7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-{2-[7-(环丙基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;
- 10 4-(2-{7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 4-(2-{7-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 15 4-(2-{7-[3-(4-乙酰基-1-噁嗪基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 2-{7-[2-(4-氟基苄氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-N-异丙基乙酰胺;
- 4-(2-{7-[3-(乙磺酰基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 20 4-(2-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 4-{2-[7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;
- 25 4-[(3-{7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 4-[(3-{7-(环丙基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 30 4-[(3-{7-[2-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;

- 4-[(3-{7-[3-(4-乙酰基-1-噁嗪基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 2-(7-{3-[(4-氟基苄基)磺酰基]丙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-N-异丙基乙酰胺;
- 5 4-[(3-{7-[3-(乙磺酰基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 4-[(3-{7-(4-氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 10 4-[(3-{7-[2-(4-甲氧基苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[2-(4-氟苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 15 4-(2-{7-[2-(4-氟苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 4-(2-[7-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基)苄腈;
- 4-(3-{7-[2-(4-氟苄基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-2-羟基丙氧基)苄腈;
- 20 4-(2-羟基-3-[7-(四氢-2H-吡喃-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基)苄腈;
- 4-[(3-{7-(2-氟-3,3-二甲基丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 25 4-[(3-{7-(2-羟基-3,3-二甲基丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-(3,3-二甲基丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-(2-氧代丙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基]苄腈;
- 30 4-(2-{7-[3-(4-氟基苄氨基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;

- 4- (2-{7-[2- (4-氟基苯氧基) 乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1] 壬-3-基}乙氧基) 苄腈;
- 4- (2-{7-[2- (4-氟基苯氧基) 乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1] 壬-3-基}乙基) 苄腈;
- 5 4-{4-[7- (3,3-二甲基-2-氧代丁基) -9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1] 壬-3-基]丁基}苄腈;
- 4-{2-[7- (2-苯氧基乙基) -9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;
- 2-{7-[2- (4-氟基苯氧基) 乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-N,N-二乙基乙酰胺;
- 10 4-[(3-{7-[4- (4-氟苯基) -4-氧代丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1] 壬-3-基}丙基) 氨基]苄腈;
- 4- ({7-[3- (4-氟基苯氨基) 丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}甲基) 苄腈;
- 15 4-{2-[7- (2,4-二氟苄基) -9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;
- 4-[(3-{7-[4- (二氟甲氧基) 苄基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基) 氨基]苄腈;
- 4-[(3-{7-[2- (1H-吡咯-1-基) -乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1] 壬-3-基}丙基) 氨基]苄腈;
- 20 4-[(3-{7-[3- (4-溴苯基) -3-氧代丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1] 壬-3-基}丙基) 氨基]苄腈;
- 4-{2-[7- (2,2-二氟乙基) -9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;
- 25 4- ({3-[7- (2-苯氧基乙基) -9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基) 苄腈;
- 4- (2-{7-[2- (1H-吡咯-1-基) 乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1] 壬-3-基}乙氧基) 苄腈;
- 4-[((2S) -3-{7-[((2S) -3- (4-氟基苯氧基) -2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-2-羟基丙基) 氧基]苄腈;
- 30 4-[((2S) -2-羟基-3-{7-[2- (1H-吡咯-1-基) 乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基) 氧基]苄腈;

- 4-{2-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}间苯二氧;
- 4-(2-{7-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)间苯二氧;
- 5 4-(2-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)间苯二氧;
- 2-{7-[2-(2,4-二氧基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;
- 4-[(2S)-2-氨基-3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基]氧基]苄腈;
- 10 4-[(2S)-2-氨基-3-{7-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基]氧基]苄腈;
- 4-{3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基}苄腈;
- 15 4-(3-{7-[2-(4-氧基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;
- 4-(3-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;
- 4-(4-{7-[2-(1H-吡咯-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丁基)苄腈;
- 20 4-[(2S)-3-(7-{2-[4-(叔丁氧基)苯氧基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)-2-羟基丙基]氧基]苄腈;
- 4-[(2S)-3-{7-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}-2-羟基丙基]氧基]苄腈;
- 25 4-{3-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基}苄腈;
- 4-{3-[7-(2-苯氧基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙氧基}苄腈;
- 4-(3-{7-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;
- 30 4-({3-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈;

- 4-({3-[7-(2,4-二氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈;
- 4-([3-(7-{2-[4-(叔丁氧基)苯氧基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙基}氨基)苄腈;
- 5 4-{2-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}苄腈;
- 2-{7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;
- 4-([3-(7-{2-[4-(叔丁氧基)苯氧基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙基]磺酰基)苄腈;
- 10 4-[(3-{7-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)磺酰基]苄腈;
- 4-({3-[7-(2,4-二氟苄基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}磺酰基)苄腈;
- 15 4-{2-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]乙氧基}间苯二氟;
- 4-[2-(7-{2-[4-(叔丁氧基)苯氧基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)乙氧基]间苯二氟;
- 4-(2-{7-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)间苯二氟;
- 20 4-(4-{7-[2-(1H-咪唑-4-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丁基)苄腈;
- 4-{4-[7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基甲基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丁基}苄腈;
- 25 4-{4-[7-(2-苯氧基乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丁基}苄腈;
- 4-(4-{7-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丁基)苄腈;
- 4-[3-(7-{2-氧代-2-[4-(1-吡咯烷基)苯基]乙基}-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基)丙氧基]苄腈;
- 30 4-(3-{7-[2-(4-羟基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;

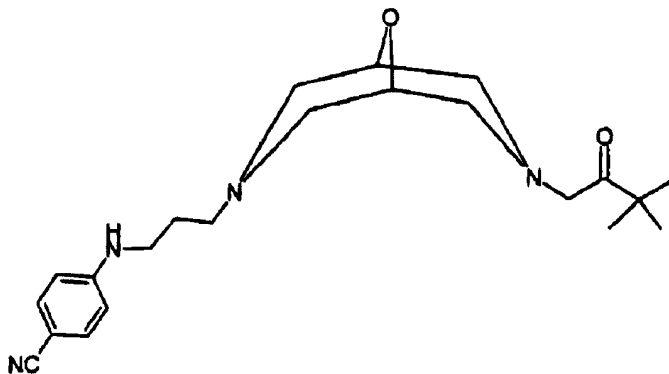
- 4-(3-{7-[2-(4-甲基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;
- 4-(3-{7-[2-(4-甲氧基苯基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;
- 5 4-(3-{7-[2-(2,3-二氢-1,4-苯并二恶英-6-基)-2-氧代乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;
- 4-(2-{7-[2-(2,6-二甲基苯氧基)-1-甲基乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙氧基)苄腈;
- 4-(3-{7-[2-氧代-2-(3-氧代-3,4-二氢-2H-苯并二恶英-6-基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙氧基)苄腈;
- 10 2-{7-[3-(4-氟基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;
- N-(叔丁基)-N'-(2-{7-[3-(4-氟基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基)脲;
- 15 2-({7-[2-(4-氟基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}甲基)-1-吡咯烷羧酸叔丁酯;
- 4-({3-(7-苄基-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基)氨基}苄腈;
- 4-({3-{7-[3-(4-氟基苯氧基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}丙基}氨基)苄腈;
- 20 2-{7-[2-(4-硝基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯 ($m/z=437$);
- 2-{7-(2-{4-[(甲磺酰基)氨基]苯氧基}乙基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;
- 25 2-{7-[2-(4-氨基苯氧基)乙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯;
- 4-({3-[7-(苯磺酰基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苄腈; 或
- 4-({3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]丙基}氨基)苯甲酰胺。
- 30

该系列化合物并包括 WO 01/28992 中所述的这些化合物的可药用衍生物以下简称为 WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物。

PCT/SE02/00724 公开了包含 WO 01/28992 中所述的下列化合物的改进型释放制剂:

(a) 4-({3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-丙基}氨基)苄腈:

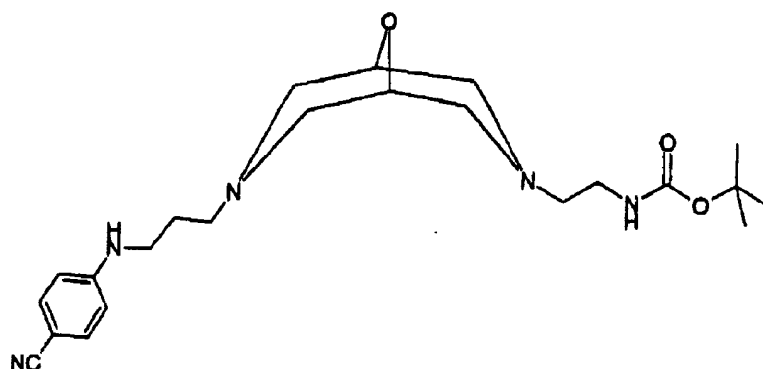
5



该化合物以下简称化合物 A。化合物 A 在 WO 01/28992 中以游离碱形式或以苯磺酸盐形式具体公开;

(b) 游离碱形式的 2-{7-[3-(4-氰基苯氨基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯:

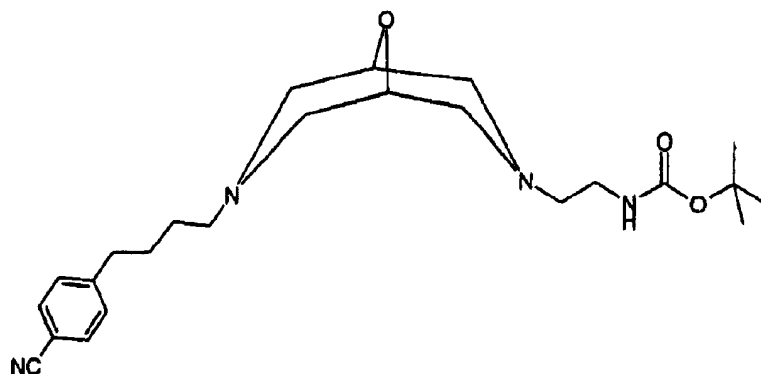
10



该化合物以下简称化合物 B;

(c) 游离碱形式的 2-{7-[4-(4-氰基苯基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯:

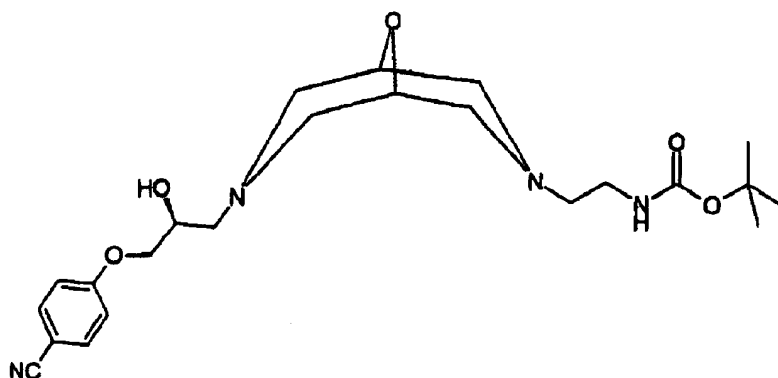
15



该化合物以下简称化合物 C;

和

- 5 (d) 游离碱形式的 2-{7-[(2S)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯:



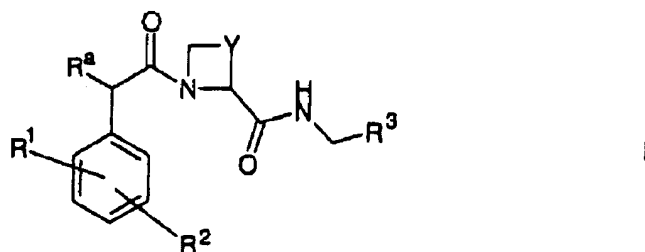
该化合物以下简称化合物 D。

- 10 目前 AF 的药物疗法包括给药抗心律失常药以重建和保持正常心跳或控制心搏率, 以及给药抗凝血剂和/或溶栓药以防止血栓栓塞和/或脑卒中。

血凝固是一系列复杂酶反应的结果。在该系列反应中, 最终步骤之一是将酶原前凝血酶转化成活性酶凝血酶。

- 15 已知凝血酶在血凝固过程中起重要作用。它激活血小板, 导致血小板聚集, 使纤维蛋白原转变为纤维蛋白单体, 后者自发聚合成纤维蛋白聚合体, 而且凝血酶也激活因子 XIII, 进而与聚合体交联形成不溶性纤维蛋白。此外, 凝血酶还激活因子 V 和因子 VIII, 结果导致由前凝血酶“正反馈”产生凝血酶。

国际专利申请 WO 02/44145 的权利要求 1 中公开了抑制凝血酶的模式 1 化合物或其可药用衍生物:



5 其中

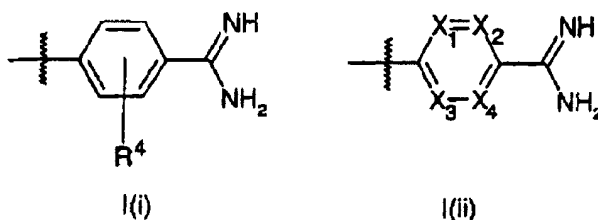
R^a 代表 -OH 或 -CH₂OH;

R^1 代表至少一个任选的卤素取代基;

R^2 代表一个或两个 C₁₋₃ 烷氧基取代基, 所述取代基的烷基部分被一个或多个氟取代基取代 (亦即 R^2 代表一个或两个氟代烷氧基 (C₁₋₃) 基团);

Y 代表 -CH₂- 或 - (CH₂)₂-; 和

R^3 代表式 I (i) 或 I (ii) 的结构片段:



15 其中

R^4 代表 H 或一个或多个氟取代基; 和

X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 中的一个或两个代表 -N-, 而其余的代表 -CH-.

这些化合物以下简称为 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物.

WO 02/44145 的权利要求 20 公开下列化合物:

20 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab;

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab;

Ph (3-OCHF₂) - (R) CH (OH) -CO-Aze-Pab;

- Ph (3-OCF₃) - (R) CH (OH) -CO-Aze-Pab;**
Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
 5 **Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;**
Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F)₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab;
 10 **Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Pro-Pab;**
**Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂- ((2-
 咪基) -5-吡啶基) ;**
**Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂- ((5-
 咪基) -2-嘧啶基) ;**
 15 **Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (3-F) ;**
Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,6-diF) ;
Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,5-diF) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OEt) ;
 20 **Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OnPr) ;**
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OiPR) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OcBu) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH) ;
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (COO
 25 **环戊基) ;**
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Z) ;
Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;
**Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OCH₂-3-
 (5-Me-异噁唑)) ;**
 30 **Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OCH₂-3-
 吡啶) ;**
Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OiBu) ;

- Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OEt) ;**
Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn) ;
Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (O 环
己基) ;
 5 **Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OcBu) ;**
 Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OCH₂CH₂OPh
 (3-CF₃)) ;
 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn
 (4-Cl)) ;
 10 **Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn**
 (3-MeO)) ;
 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn
 (2-Br)) ;
 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn
 15 **(4-Me)) ;**
 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (O-4-
 庚基) ;
 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;
 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;
 20 **Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab**
 (OMe) ;
 Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;
 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab
 (OMe) ;
 25 **Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F) ₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab**
 (OMe) ;
 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;
 Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) ;
 Ph (3-Cl,5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH) ;
 30 **Ph (3-Cl,5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH) ;**
 Ph (3-Cl,5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Pro-Pab (OMe) ;
 Ph (3-Cl, 5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-

((2-甲氧基-咪基) -5-吡啶基) ;

$\text{Ph} (3\text{-Cl}, 5\text{-OCHF}_2) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - \text{Aze-NH-CH}_2 - ((5\text{-甲氧基-咪基}) -2\text{-嘧啶基}) ;$

$\text{Ph} (3\text{-Cl}, 5\text{-OCHF}_2) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - \text{Aze-Pab} (2,6\text{-diF})$
5 (OMe) ; 或

$\text{Ph} (3\text{-Cl}, 5\text{-OCHF}_2) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - \text{Aze-Pab} (2,5\text{-diF})$
(OMe) .

这些化合物及其可药用衍生物以下简称为 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物。

10 下列化合物表示第一小组的 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物:

$\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCHF}_2) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab}$
(OMe) ;

$\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCHF}_2) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab}$
15 (2,6-diF) (OMe) ;

$\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F}) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab}$
(OMe) ;

$\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCHF}_2) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab};$

$\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCHF}_2) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab}$
20 (OH) ;

$\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCHF}_2) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab}$
(2,6-diF) ;

$\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F}) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab};$

或

25 $\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F}) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab}$
(OH) .

下列化合物表示第二小组的 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物:

$\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCHF}_2) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab}$
30 (2,6-diF) (OMe) ;

$\text{Ph} (3\text{-Cl}) (5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F}) - (\text{R}) \text{CH}(\text{OH}) \text{C}(\text{O}) - (\text{S}) \text{Aze-Pab}$
(OMe) ; 或

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) - (S) Aze-Pab.

下述化合物表示第三小组的 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物:

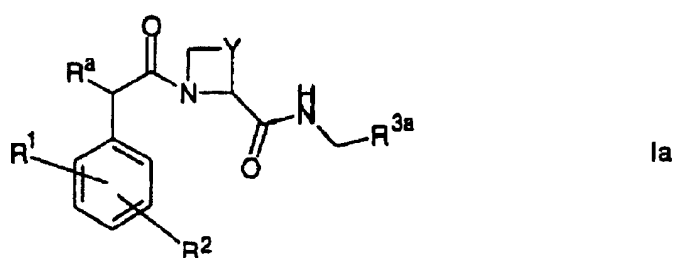
Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) - (S) Aze-Pab
(2,6-diF) (OMe) .

第一、第二和第 3 小组中任何一组的化合物与化合物 A、B、C 或 D 的联用构成本发明的特定联合产物。

WO 02/44145 中的术语“可药用衍生物”包括可药用盐（例如酸加成盐）。

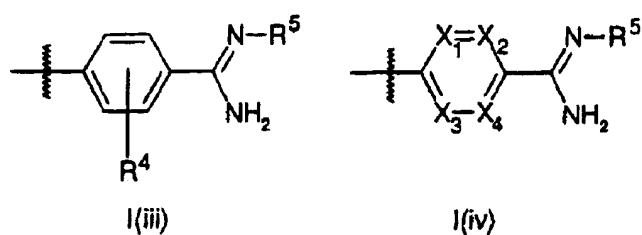
10 在 WO 02/44145 中，式 I 化合物的可药用衍生物还包括式 I 化合物的“被保护”衍生物，和/或用作前药的化合物。

在可作为式 I 化合物的前药的化合物中，可提及的包括式 Ia 化合物及其可药用衍生物:



15

其中 R^{3a} 代表式 I (iii) 或 I (iv) 的结构片段:



其中 R⁵ 代表 OR⁶ 或 C (O) OR⁷;

20 R⁶ 代表 H, C₁₋₁₀ 烷基, C₁₋₃ 烷基芳基或 C₁₋₃ 烷氧基芳基 (后两个基团中的烷基部分任选被一个或多个氧原子间断, 并且其中的芳基部分任选被一个或多个选自卤素、苯基、甲基或甲氧基的取代基取代, 其中所述后三个取代基本身也任选被一个或多个卤素取代基取代);

R^7 代表 C_{1-10} 烷基（该基团任选被一个或多个氧原子间断），或 C_{1-3} 烷基芳基或 C_{1-3} 烷氧基芳基（这两个基团中的烷基部分任选被一个或多个氧原子间断，并且其中的芳基部分任选被一个或多个选自卤素、苯基、甲基或甲氧基的取代基取代，其中所述的后三个取代基本身也任选被一个或多个卤素取代基取代）；并且

R^a , R^1 , R^2 , Y , R^4 , X_1 , X_2 , X_3 和 X_4 如上定义。

式 Ia 化合物的“可药用衍生物”包括可药用盐（例如酸加成盐）。

在式 I (iii) 和 I (iv) 片段中，所示键上的波折线表示片段的键合位置。

具体讲，本发明化合物本身是强有效的凝血酶抑制剂和/或（例如在前药的情况下）在给药后能代谢形成有效的凝血酶抑制剂，例如其可以在下文所述试验中得到证实。

“凝血酶抑制剂的前药”包括这些化合物，它们在口服或胃肠外给药之后（参见下面的试验 E）或者在肝微粒体存在下进行温育之后（参见下面的试验 G），能够在预定的时间（例如约 1 小时）之内形成实验可检测量的凝血酶抑制剂。

但是，据估计，由于存在与现有治疗物有关的风险，应受益于抗凝血疗法的 AF 患者中仅有 40% 作如此治疗。这还包括接受抗凝血剂与心律转变法（电或化学法）联合治疗的患者。特别是，在目前可用的口服抗凝血剂中，华法令（一种维生素 K 拮抗剂）具有出血危险，需要经常的实验室监控。维生素 K 拮抗剂也表现出与其它药物和一些食物（例如富含维生素 K 的食物）之间存在显著的相互作用，并且它们的应用要求对患者的血凝情况进行监测。包含乙酰水杨酸（一种抗血小板药）的药物疗法也存在出血危险。血凝固是止血（即防止血液自损伤血管流失）和血栓形成（即在血管中形成血凝块，有时导致血管阻塞）中所包含的关键过程。

仍然需要与现有治疗物相比具有较低副作用的抗心律失常药物与抗凝血药物的联用药物，并且鼓励 AF 患者中有更高的百分比人群使用这种联用药物，从而降低该患者人群的发病率和死亡率。

上述文献都没有公开或暗示联合给药 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物与 WO 01/28992 的权利要求 1 所述的化合物。令人惊奇的是，恰好是这种联合给药产生了意向不到的有益效果。

发明内容

本发明的第一个方面提供包括以下组分的联合产品：

(1) WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物；

和

5 (2) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物。

本发明的第二个方面提供包含以下组分的联合产品：

(1) WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物；

和

(2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物。

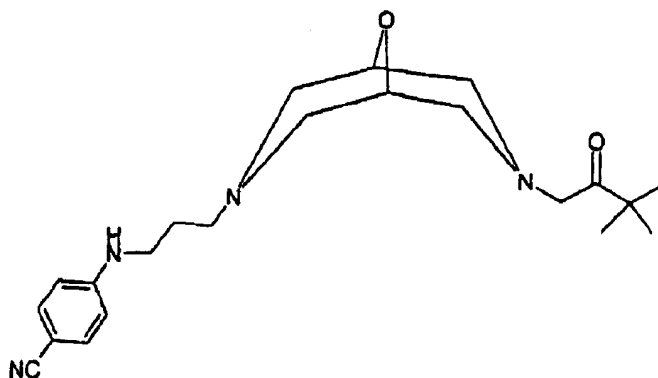
10 本发明的第三个方面提供包含以下组分的联合产品：

(1) WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物；

和

(2) (a) 4-({3-[7-(3,3-二甲基-2-氧代丁基)-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基]-丙基}氨基)苄腈：

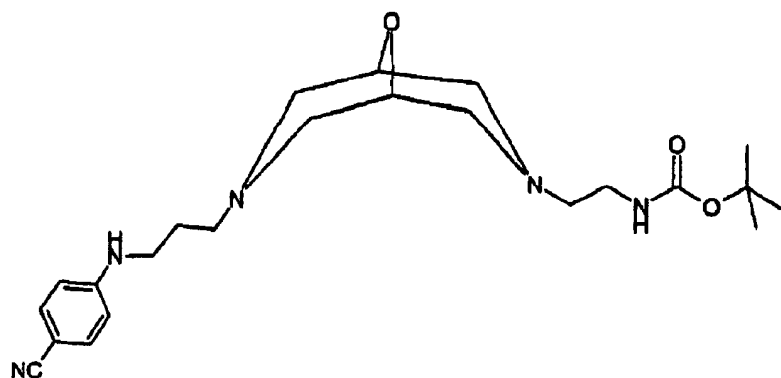
15



(该化合物以下简称化合物 A)，或其可药用盐；或

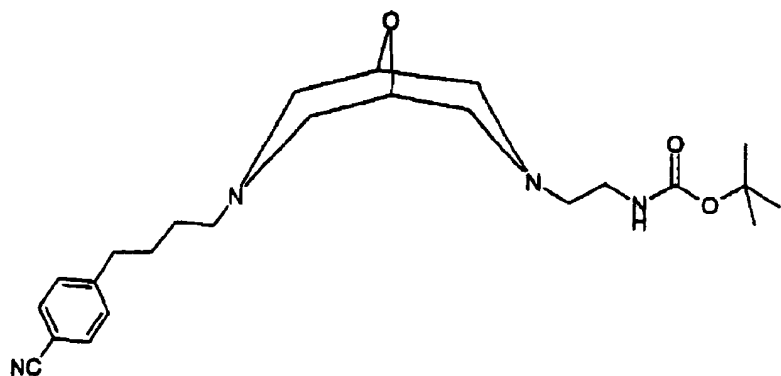
(b) 游离碱形式的 2-{7-[3-(4-氰基苄氨基)丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯：

20



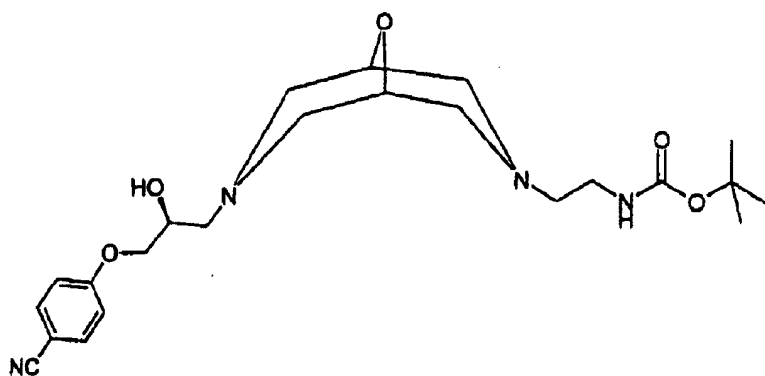
(该化合物以下简称化合物 B)，或其可药用盐；或

(c) 游离碱形式的 2-{7-[4-(4-氰基苯基)丁基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯：



(该化合物以下简称化合物 C)，或其可药用盐；或

(d) 游离碱形式的 2-{7-[(2S)-3-(4-氰基苯氧基)-2-羟基丙基]-9-氧杂-3,7-二氮杂二环[3.3.1]壬-3-基}乙基氨基甲酸叔丁酯：



(该化合物以下简称化合物 D)，或其可药用盐；

其中组分 (1) 和 (2) 各自与可药用辅助剂、稀释剂或载体一起混合配制。

本发明的联合产品为联合给药 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物与 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 提供了保证, 并因此可以分离制剂形式提供, 其中至少一种这些制剂包括 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物, 并且至少一种制剂包括 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐), 或者本发明的联合产品也可以呈 (即配制成) 复合制剂形式 (即呈单一制剂形式, 其中包含 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物和 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐))。

因此, 本发明进一步提供:

(1) 一种药物制剂, 它包括与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物或其可药用衍生物, 和 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) (该制剂以下简称“复合制剂”); 和

(2) 一种多成分药盒, 它包括以下组分:

(a) 包含与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物或其可药用衍生物的药物制剂; 和

(b) 包含与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 的药物制剂,

其中组分 (a) 和 (b) 各自以适合相互联合给药的形式提供。

本发明的进一步方面提供了制备上述多成分药盒的方法, 该方法

包括将上述组分(a)与上述组分(b)组合,从而使得这两种组分适合相互联合给药。

使所述两种组分“相互组合”的情形,包括将所述多成分药盒的组分(a)和(b):

5 (i) 作为单独的制剂形式(即彼此独立)提供,随后在联合疗法中将它们一起组合使用;或

(ii) 作为“组合包装体”中的单独组分一起包装提供,以供在联合疗法中彼此组合使用。

因此,本发明进一步提供多成分药盒,它包括:

10 (I) 本文所述的组分(a)和(b)之一;以及

(II) 所述组分相互联合使用的说明书。

本文所述的多成分药盒可包含一种以上包含适当数量/剂量的 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物或其衍生物的制剂,和/或一种以上包含适当数量/剂量的 (1) WO
15 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 所述化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 的制剂,以便提供重复给药。如果存在一种以上的制剂(包括任一种活性化合物),这些制剂中的 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物(或衍生物)或 (1) WO 01/28992
20 的权利要求 1 的化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 的剂量,化学组成和/或物理形式可以相同或者不同。

本发明的进一步方面提供治疗需要抗凝剂治疗之疾病的方法,它包括给药包含与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的 WO 02/44145 的
25 权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物(或其可药用衍生物),和 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 的药物制剂。

本发明的进一步方面提供治疗需要抗凝剂治疗(即是指其中需要
30 抗凝剂)的疾病的方法,该方法包括对患有这类疾病或对其易感的患者联合给药:

(a) 包含与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的 WO 02/44145 的

权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物或其可药用衍生物的药物制剂；和

(b) 包含与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物
5 或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 的药物制剂。

为避免疑义, 本文使用的术语“治疗”包括治疗性和/或预防性治疗。

就本文所述的多成分药盒而言, 术语“联合给药”包括在治疗相关的急性或慢性病症期间, 可以顺序、分别和/或同时给药相关的制剂,
10 所述制剂包含 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物 (或其衍生物) 和 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐)。

因此, 就本发明的联合产品而言, 术语“联合给药”包括一起 (在复合制剂情形下) 或 (在多成分药盒情形下) 在充分短的时间内 (重复) 给药联合产品的两种组分 (WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物
15 或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物和 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐), 以便对患者产生有益的疗效, 其疗效要优于在相同的治疗期间在缺少另一种组分的情形下单独
20 给药 (任选重复给药) 包含 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物制剂和包含 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 的制剂中的任一种制剂。决定一种联合用药对于特定的病症在治疗期间能否提供更好的有益疗效
25 取决于所治疗或预防的疾病, 而且可由专业技术人员按常规确定。

进一步地, 就本发明的多成分药盒而言, 术语“联合给药”包括两种制剂中的一种或另一种, 可在给药另一种组分之前、之后和/或同时给予 (任选重复给药)。本发明中使用的术语“同时给药”和“与...
30 同时给药”包括在 48 小时 (例如 24 小时) 内分别单独剂量的 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物 (或其衍生物) 和 (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2)

WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐)。

在治疗性治疗人类患者时, WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物 (或其衍生物) 的适宜剂量为
5 大约 0.001-100 mg/kg 体重 (口服给药) 和 0.001-50 mg/kg 体重 (胃肠外给药)。

在治疗性治疗和/或预防性治疗哺乳动物、尤其是人类患者时, (1) WO 01/28992 的权利要求 1 所述化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 的适
10 宜剂量通常由医师或其它专业技术人员确定, 并且包括 WO 01/28992 中描述的有关剂量 (其内容在此引入用作参考)。

对于抗心律失常药氧杂双皮丁化合物, (1) WO 01/28992 的权利要求 1 的化合物或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 的典型日剂量为 10-2000 mg, 例如 25 (如 30) -1200 mg 游离碱 (即在盐情形下, 排除由所存在的抗衡离子产生的任何重量), 并且不考虑一天中给药组合物 (例如片剂) 的次数。优选的日剂量为 50-1000 mg, 例如 100-500 mg, 譬如 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg 或 450 mg。本发明的单独
15 组合物 (例如片剂) 中的典型剂量因此为 15-500 mg, 例如 40-400 mg, 譬如 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg 或 400 mg。

本发明明确要求保护特定固定剂量的组合, 其中将所述的 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物 (或其衍生物) 的任意剂量与所述的抗心律失常药氧杂双皮丁 (包括如前述限定范围内所规定的剂量) 的任意剂量进行组合。

25 在任何情形下, 医生或专业技术人员都能够确定最适于个体患者的实际剂量, 该剂量可能随所治疗的病症、以及所治疗的具体患者的年龄、体重、性别和药物反应而变化。上述剂量是普通病例的代表性剂量; 当然存在着需要更高或较低剂量范围的个别情况, 而这些情形都在本发明的范围之内。

30 当给药分离制剂时, 给药包含 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物 (或其衍生物), 和抗心律失常药氧杂双皮丁 (或其衍生物) 的制剂的顺序 (即是否给药或者在

什么时间点顺序、分别和/或同时给药)可以由医生或专业技术人员确定。例如,给药顺序可能取决于多种对本领域技术人员显而易见的因素,例如在治疗期间的任何时间,是否会因为各种实际原因不能将一种或其它所述制剂给予患者(例如患者失去知觉,因而不能摄入包含
5 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物(或其衍生物)或抗心律失常药氟杂双皮丁的口服制剂)。

在治疗需要抗凝剂治疗的病症时,与现有技术已知的治疗这种病症的类似方法相比,本发明所述方法的优点在于,对于医生和/或病人的使用更简便、效果更好、毒性更低、活性范围更宽、效力更高、副作用较低,或者还可能具有其它有用的药理学性质。
10

利用本领域技术人员已知的适当给药方式,可以全身性给药 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物(或其衍生物)以及它们的衍生物。

因此,根据本发明,WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO
15 02/44145 的权利要求 20 的化合物(或其衍生物)以及它们的衍生物可以包含在可药用剂型中的活性成分的药物制剂形式通过以下途径给药:口服、静脉内、皮下、口腔颊膜、直肠、皮肤、鼻内、气管、支气管、局部、任何其它胃肠外途径、或通过吸入给药。所述组合物可以变化剂量给药,这取决于所治疗的病症和患者情况,以及给药途径。

20 优选的给药方式是全身性给药。对于 WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物(或其衍生物),优选的给药方式是口服、胃肠外给药,更优选静脉给药,尤其是皮下给药。优选的给药方式是口服。

在对哺乳动物,尤其是人类进行的治疗性治疗中,可以只给药 WO
25 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物(或其衍生物)本身,但通常是以与可药用辅助剂、稀释剂或载体混合的药物制剂形式给药,这些辅助剂、稀释剂或载体依据预定的给药途径和标准的制药工艺进行选择。

本领域技术人员利用常规技术无需付出创造性劳动便可以实现适
30 宜制剂的制备。

本发明的联合药物可用于预防和治疗心律失常,尤其是房性和室性心律失常(例如心房颤动(如心房扑动))和 NVAf。

这表明本发明的联合药物可用于治疗或预防心脏病，或者与心脏病有关的、其中心律失常被认为起主要作用的病症，包括局部缺血性心脏病、突发性心脏病发作、心肌梗塞、心力衰竭、心脏手术和血栓栓塞。

- 5 术语“局部缺血症”对本领域技术人员来讲应理解为包括任何这样的病症，这种病症的结果包括身体某一部位的血流量受到限制。在上下文中，该术语还应理解为包括血液和/或器官、组织等中的血栓形成和凝固性过高。

- 10 术语“血栓形成”对本领域技术人员而言应理解为包括动物（包括人类）体中血栓的形成、发展或存在，从而可能导致栓塞和/或局部缺血。该术语因此包括诸如以下的病症：萎缩性血栓形成、动脉血栓形成、心内血栓形成、冠状动脉血栓形成、匍行性血栓形成、传染性血栓形成、肠系膜血栓形成、胎盘血栓形成、蔓延性血栓形成、外伤性血栓形成和静脉血栓形成。

- 15 术语“凝固性过高”包括其中血流比正常更易凝固的任何疾病。

- 术语“NVAf”对本领域技术人员而言可理解为是指极其混乱的心房电活动，它在速率和心律方面不规则，导致凝固过高症并增加源自于左心室，特别是左心房的血栓形成的风险。因此该术语还应理解为包括不存在心瓣膜疾病（主要为风湿性心瓣膜病，如二尖瓣狭窄）或
20 修复术的 AF（慢性、持久性、永久性和/或间歇性（突发性）），并排除风湿性二尖瓣狭窄患者。

- 可提及的具体病症包括预防/治疗患有或有 NVAf 风险的患者的局部出血性心脏病、心肌梗塞、诸如肾脏、脾等的系统性栓塞活动，更具体为大脑局部缺血，包括脑血栓形成，脑梗塞和/或与非脑血栓形成
25 或栓塞有关的大脑局部缺血（换句话说，治疗/预防血栓形成或局部缺血性中风和短暂性缺血发作（TIA））。本领域技术人员应当理解，有中风风险的 NVAf 患者包括老年患者（例如平均年龄超过 75 岁的患者）；健康因素恶化的患者，如高血压、左心室功能障碍（例如左心室射血分数（LVEF）小于 40%），症状性充血性心力衰竭、糖尿病（尤
30 其是 65 岁或年龄更大的患者）和/或冠心病或冠状动脉病（尤其是 65 岁或年龄更大的患者）；和/或具有中风、TIA 和/或全身性栓塞病史的患者，所有这些因素都可能使这些患者具有中风和/或血栓栓塞活动的

倾向。

本发明的另一方面提供治疗心律失常的方法，该方法包括对患有这种疾病或对这种疾病易感的患者给药本发明的联合药物。

5 本发明的再一方面提供治疗心房颤动的方法，该方法包括对患有这种疾病或对这种疾病易感的患者给药本发明的联合药物。

本发明的又一方面提供治疗心房扑动的方法，该方法包括对患有这种疾病或对这种疾病易感的患者给药本发明的联合药物。

为避免疑义，“治疗”包括对疾病的治疗性和/或预防性治疗。

10 预期本发明的联合药物可以提供一种或多种下述优点。所述组分之间在以下方面具有协同作用：

- 反应速率
- 患者存活率
- 疾病进展的时间
- 剂量/反应效应，结果导致使用较低剂量产生同样效果。

15 另一方面，预期本发明的联合药物还可以具有一种或多种下述优点：

低毒性/低副作用，而效力相似/更好；

改进的物理性质如贮存稳定性、流动性等；

配制容易，例如减少了药物/药物配伍问题；

20 降低了给药时药物/药物的相互作用，例如其它药物效应引起的一种药物的代谢方面的可能变化；

改善了患者的顺应性；

改善了生活质量；

给药方案简便；

25 或

不存在因其它药物的存在而造成一种药物的效应递减作用

预期本发明的联合药物在治疗和预防心房颤动期间将会减少中风易感患者中风的发生率。

30 患者顺应性的改善可以用本领域专业技术人员已知的方法，例如通过对患者提供包含本发明联合药物的泡罩片剂加以证实，其中记录从泡罩片剂中释放药物的日前与时间。

本发明的再一方面提供制备上述联合产品的方法，该方法包括将

(1) WO 02/44145 的权利要求 1 的化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物 (或其衍生物) 与可药用稀释剂或载体一同制剂; 然后将上文所述剂量的 (1) WO 02/44145 的权利要求 1 所述化合物或 WO 02/44145 的权利要求 20 的化合物 (或其衍生物) 或 (2) WO 01/28992 的权利要求 34 的化合物或 (3) 化合物 A 或 B 或 C 或 D (或其可药用盐) 与可药用稀释剂或载体一同制剂; 随后组合这些制剂以提供本发明前文所述的联合产品。

本发明的联合产品不仅可用于将 AF 转化为正常室性节律, 而且还可用于维持所述室性节律。

10 本发明的联合产品可用于治疗症状性和无症状的心房颤动。

本发明的联合产品可用于治疗间歇性 AF、持久性 AF 和永久性 AF。

本发明联合产品中活性化合物的比例可以为 100:1, 50:1, 20:1, 10:1, 5:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:5, 1:10, 1:50 或 1:100。

15 因此, 本发明具有适应特定患者人群治疗要求的附加优点。这类特定患者人群例如为: 1) 老年患者, 尤其是年龄超过 60, 优选超过 70, 更优选超过 80 岁的患者; 2) 女性患者; 3) 患有任何下述疾病的患者: 高血压、心力衰竭、和糖尿病。

本发明的联合产品对于特定患者人群的 AF 的治疗, 特别是对于间歇性 AF、持久性 AF 和永久性 AF 的治疗, 具有加合或协同作用。这类特定患者人群例如为: 1) 老年患者, 尤其是年龄超过 60, 优选超过 70, 更优选超过 80 岁的患者; 2) 女性患者; 3) 患有任何下述疾病的患者: 高血压、心力衰竭、和糖尿病。

WO 01/28992 的化合物可如本文所述制备。

25 WO 02/44145 的化合物可如下文所述或其类似方法制备。

通用实验细节

TLC 在硅胶上进行。手性 HPLC 分析采用 46 mm×250 mm ChiRacel OD 柱和 5 cm 保护柱。柱温保持在 35℃。流动速率为 1.0 mL/min。在 228 nm 使用 Gilson 115 UV 检测器。列出了用于各化合物的由己烷、乙醇和三氟乙酸组成的流动相及其适当比例。通常, 将产物溶于最小量乙醇中, 进而用流动相稀释。

LC-MS/MS 采用 HP-1100 型号仪器完成, 该仪器配置了 CTC-PAL

注射器和 5 μm , 4 $\times$ 100 mm TheRmoQuest, HypeRsil BDS-C18 柱。使用 API-3000 (Sciex) MS 检测器。流动速率 1.2 mL/min, 流动相 (梯度) 由 10-90% 乙腈与 90-10% 的 4 mM 乙酸铵水溶液组成, 两者都包含 0.2% 甲酸。

- 5 ^1H NMR 谱使用四甲硅烷作内标加以记录。 ^{13}C NMR 谱使用所列氘化溶剂作内标进行记录。

实施例 1

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OcBu)

10 (i) 3-氯-5-甲氧基苯甲醛

在 25 $^{\circ}\text{C}$, 将 3,5-二氯苯甲醚 (74.0 g, 419 mmol) 的 THF (200 mL) 溶液滴加到含镁金属 (14.2 g, 585 mmol, 预先用 0.5N HCl 冲洗) 的 THF (100 mL) 中。加毕, 滴加 1,2-二溴乙烷 (3.9 g, 20.8 mmol)。将所得深褐色混合物加热回流 3 小时。混合物冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$, 一次性加入
15 N,N-二甲基甲酰胺 (60 mL)。混合物用乙醚 (3 $\times$ 400 mL) 和 6N HCl (500 mL) 分配。合并的有机萃取液用盐水 (300 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得油状物。硅胶快速色谱法 (用 Hex:EtOAc (4:1) 洗脱) (2 $\times$) 处理获得黄色油状小标题化合物 (38.9 g, 54%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) Δ 9.90 (s, 1H), 7.53 (s, 1H),
20 7.38 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.87 (s, 3H)。

(ii) 3-氯-5-羟基苯甲醛

将 3-氯-5-甲氧基苯甲醛 (22.8 g, 134 mmol; 参见以上步骤 (i)) 的二氯甲烷 (250 mL) 溶液冷却至 0 $^{\circ}\text{C}$ 。在 15 分钟内滴加三溴化硼 (15.8 mL, 167 mmol)。搅拌反应混合物 2 小时后, 缓慢加入水 (50 mL)。
25 然后将溶液用乙醚 (2 $\times$ 100 mL) 萃取。合并有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (用 Hex:EtOAc (4:1) 洗脱) 处理获得小标题化合物 (5.2 g, 25%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 7.35 (s, 1H),
7.20 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 3.68 (s, 1H)

30 (iii) 3-氯-5-二氟甲氧基苯甲醛

将 3-氯-5-羟基苯甲醛 (7.5 g, 48 mmol; 参见以上步骤 (ii)) 在 2-丙醇 (250 mL) 和 30% KOH (100 mL) 中的溶液加热至回流。在搅

拌同时,将 CHClF_2 通入反应混合物 2 小时.冷却反应混合物,用 1N HCl 酸化,用 EtOAc ($2 \times 100 \text{ mL}$) 萃取.有机物用盐水 (100 mL) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩.硅胶快速色谱法(用 Hex:EtOAc(4:1) 洗脱)处理获得小标题化合物 (4.6 g , 46%).

5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz , CDCl_3) δ 9.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.60 (t, $J_{\text{H-F}}=71.1 \text{ Hz}$, 1H)

(iv) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R,S) CH (OTMS) CN

10 将 3-氯-5-二氟甲氧基苯甲醛 (4.6 g , 22.3 mmol; 参见以上步骤 (iii)) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液冷却至 0°C . 加入 ZnI_2 (1.8 g , 5.6 mmol) 和三甲硅烷基氟 (2.8 g , 27.9 mmol), 反应混合物升至室温, 搅拌 15 小时. 将混合物不完全真空浓缩获得液体小标题化合物, 将其直接用于以下步骤 (v), 无需进一步提纯或表征.

(v) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R,S) CH (OH) C (NH) OEt

15 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R,S) CH (OTMS) CN (6.82 g , 假定 22.3 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 滴加到 HCl/EtOH (500 mL) 中. 将反应混合物搅拌 15 小时, 然后在真空下部分浓缩获得液体小标题化合物, 其直接用于步骤 (vi), 无需进一步提纯或表征.

(vi) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R,S) CH (OH) C (O) OEt

20 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R,S) -CH (OH) C (NH) OEt (6.24 g , 假定 22.3 mmol; 参见以上步骤 (v)) 溶于 THF (250 mL), 加入 0.5 M 硫酸 (400 mL), 将反应物在 40°C 搅拌 65 小时, 冷却, 然后在真空下部分浓缩除去大部分 THF. 然后反应混合物用乙醚 ($3 \times 100 \text{ mL}$) 萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得固体小标题化合物, 其直接用于步骤 (vii), 无需进一步提纯或表征.

25 (vii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R,S) CH (OH) C (O) OH

30 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R,S) CH (OH) C (O) OEt (6.25 g , 假定 22.3 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 在 2-丙醇 (175 mL) 和 20% KOH (350 mL) 中的溶液在室温下搅拌 15 小时. 然后将反应物在真空下部分浓缩除去大部分 2-丙醇. 剩余混合物用 1 M 硫酸酸化, 用乙醚 ($3 \times 100 \text{ mL}$) 萃取, 用硫酸钠干燥, 真空浓缩获得固体. 以 $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{浓 NH}_4\text{OH}$ (6:3:1) 为洗脱剂进行硅胶快速层析, 获得小标题化合物的铵盐. 然后将铵盐溶于 EtOAc (75 mL) 和 H_2O (75 mL)

的混合物中，用 2N HCl 酸化，分离出有机层，用盐水 (50 mL) 洗涤，用硫酸钠干燥，真空浓缩获得小标题化合物 (3.2 g, 步骤 (iv) 至 (vii) 57%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H),
5 7.15 (s, 1H), 6.89 (t, $J_{\text{H-F}}=71.1$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H)

(viii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (a)
和 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (S) CH (OAc) C (O) OH (b)

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R,S) CH (OH) C (O) OH (3.2 g, 12.7 mmol; 参见以上步骤 (vii)) 和 Lipase PS "Amano" (~2.0 g)
10 在乙酸乙烯酯 (125 mL) 和 MTBE (125 mL) 中的混合物加热回流 48 小时。将反应混合物冷却，通过 Celite® 过滤，滤饼用 EtOAc 洗涤。真空浓缩滤液，再用硅胶快速色谱法 (使用 CHCl_3 :MeOH:浓 NH_4OH (6:3:1) 洗脱) 处理获得小标题化合物 (a) 和 (b) 的铵盐。将化合物 (a) 的盐溶于水，用 2N HCl 酸化，用 EtOAc 萃取。有机层用盐水
15 洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得小标题化合物 (a) (1.2 g, 37%)。

小标题化合物 (a)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.38 (s, 1H), 7.22 (s, 1H),
7.15 (s, 1H), 6.89 (t, $J_{\text{H-F}}=71.1$ Hz, 1H), 5.17 (s, 1H)

20 (ix) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab
(Teoc)

在 0℃，向 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (1.1 g, 4.4 mmol; 参见以上步骤 (viii)) 和 H-Aze-Pab (Teoc) (参见国际专利申请 WO 00/42059, 2.6 g, 5.7 mmol) 的 DMF (50 mL) 溶
25 液中加入 PyBOP (2.8 g, 5.3 mmol) 和三甲基吡啶 (1.3 g, 10.6 mmol)。反应物在 0℃ 搅拌 2 小时，然后在室温再搅拌 15 小时。真空浓缩反应混合物，采用硅胶快速色谱法 (3 x) (依次用 CHCl_3 :EtOH (9:1)、EtOAc:EtOH (20:1) 和 CH_2Cl_2 : CH_3OH (95:5) 洗脱) 处理获得白色固体小标题化合物 (1.0 g, 37%)。

30 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体混合物) δ 7.79-7.85 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 7.15-7.48 (m, 5H), 6.89 和 6.91 (t, $J_{\text{H-F}}=71.1$ Hz, 1H), 5.12 和 5.20 (s, 1H), 4.75-4.85 (m, 1H), 3.97-4.55 (m,

6H), 2.10-2.75 (m, 2H), 1.05-1.15 (m, 2H), 0.09 (s, 9H)

MS (m/z) 611 (M+1)⁺

(x) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OcBu, Teoc)

- 5 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (0.051 g, 0.08 mmol; 参见以上步骤 (ix)) 溶于 3 mL 乙腈, 加入 0.062 g (0.5 mmol) O-环丁基羟胺盐酸盐。混合物在 70℃ 加热 4.5 小时。蒸去溶剂, 残余物在水和乙酸乙酯间分配。水相用乙酸乙酯再萃取两次, 合并的有机相用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。获得: 0.054 g (95%)。

- ¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 8.66-8.50 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 6.88 (t, 1H 主要旋转异构体), 6.85 (t, 1H 次要旋转异构体), 5.18 (s, 1H 主要旋转异构体), 5.12 (s, 1H 次要旋转异构体), 5.16 (m, 1H 次要旋转异构体), 4.78 (m, 1H 主要旋转异构体), 4.70 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.19-3.93 (m, 3H), 2.71-2.44 (m, 1H), 2.34-2.11 (m, 5H), 1.78 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)

(xi) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OcBu)

- 20 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OcBu, Teoc) (0.054 g, 0.08 mmol; 参见以上步骤 (x)) 溶于 0.5 mL CH₂Cl₂ 和 3 mL TFA。反应 60 分钟。蒸去 TFA, 残余物用制备型 HPLC 提纯。合并需要部分, 冷冻干燥 (2×) 获得标题化合物 23 mg (54%)。

MS (m/z) 536 (M-1)⁻; 538 (M+1)⁺

- 25 ¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD): δ 7.56 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 6.89 (t, 1H 主要旋转异构体), 6.86 (t, 1H 次要旋转异构体), 5.18 (s, 1H 主要旋转异构体; m, 1H 次要旋转异构体), 5.11 (s, 1H 次要旋转异构体), 4.77 (m, 1H 主要旋转异构体), 4.58 (m, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.34 (m, 1H 主要旋转异构体), 4.15 (m, 1H 主要旋转异构体), 4.06 (m, 1H 次要旋转异构体), 3.97 (m, 1H 次要旋转异构体), 2.66 (m, 1H 次要旋转异构体), 2.52 (m, 1H 主要旋转异构体), 2.33-2.25 (m, 3H), 2.01-2.20 (m, 2H),

1.75 (m, 1H), 1.59 (m, 1H)

^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD) (羰基和/或脛碳, 旋转异构体) δ 172.4, 172.3, 171.9, 171.4, 152.3

实施例 2

- 5 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH)
 (i) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab
 (OH, Teoc)

10 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (0.148 g, 0.24 mmol; 参见以上实施例 1 (ix)) 溶于 9 mL 乙腈, 加入 0.101 g (1.45 mmol) 羟胺盐酸盐。混合物在 70℃ 加热 2.5 小时, 用 Celite® 过滤, 蒸发。粗制产物 (0.145 g; 纯度 75%) 直接用于下一步骤无需再提纯。

- (ii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab
 (OH)

15 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH, Teoc) (0.145 g, 0.23 mmol; 参见以上步骤 (i)) 溶于 0.5 mL 二氯甲烷和 9 mL TFA。反应进行 60 分钟。蒸去 TFA, 残余物用制备型 HPLC 提纯。合并需要部分, 冷冻干燥 (2x) 获得标题化合物 72 mg (两步收率: 62%)。

- 20 MS (m/z) 482 (M-1)⁻; 484 (M+1)⁺

^1H -NMR (400 MHz; CD_3OD): δ 7.58 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.15 (m, 2H), 6.89 (t, 1H 主要旋转异构体), 6.86 (t, 1H 次要旋转异构体), 5.18 (s, 1H 主要旋转异构体; 和 m, 1H 次要旋转异构体), 5.12 (s, 1H 次要旋转异构体), 4.77 (m, 1H 主要旋转异构体),
 25 4.42 (m, 2H), 4.34 (m, 1H 主要旋转异构体), 4.14 (m, 1H 主要旋转异构体), 4.06 (m, 1H 次要旋转异构体), 3.95 (m, 1H 次要旋转异构体), 2.66 (m, 1H 次要旋转异构体), 2.50 (m, 1H 主要旋转异构体), 2.27 (m, 1H 主要旋转异构体), 2.14 (m, 1H 次要旋转异构体)

- 30 ^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脛碳, 旋转异构体) δ 172.4, 172.3, 172.0, 171.4 152.3, 152.1

实施例 3

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (0.045 g, 0.074 mmol; 参见以上实施例 1 (ix)) 溶于 3 mL TFA, 让其反应 1 小时。蒸去 TFA, 残余物用水/乙腈冷冻干燥获得小标题化合物的 TFA 盐 0.043 g (100%)。

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.8-7.75 (m, 2H), 7.55-7.5 (m, 2H), 7.35 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.31 (m, 1H, 次要旋转异构体), 7.19 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.15 (m, 1H), 7.12 (m, 1H, 次要旋转异构体), 6.89 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.87 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.22 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.20 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.13 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.80 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.37 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.19 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.07 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.98 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.55 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.29 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转异构体)

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体) δ 172.6, 172.5, 172.0, 171.7, 167.0

MS (m/z) 465 (M-1)⁻, 467 (M+1)⁺

20 实施例 4

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (COO 环戊基)

向 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA (74 mg, 0.13 mmol; 参见以上实施例 3) 和氯甲酸环戊基酯 (44 mg, 0.30 mmol) 在二氯甲烷 (5 mL) 中的溶液内加入 NaOH 水溶液 (0.5 mL, 2M, 1 mmol)。将混合物在室温下搅拌, 反应用 HPLC 监测。2.5 小时后, 加入水, 将液相分离。水相用二氯甲烷萃取两次。合并的有机相用硫酸镁干燥, 用硅胶 (首先用二氯甲烷, 再用 EtOAc) 提纯。真空除去溶剂后, 固体残余物溶于水/乙腈, 冷冻干燥获得白色固体标题化合物。产量: 33 mg (44%)

MS (m/z) 579 (M+1)⁺

¹H NMR (400 MHz; CD₃OD): Δ 7.79 (d, 2H), 7.43-7.30 (m,

- 5H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.90 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.87 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.19 (dd, 1H, 次要旋转异构体), 5.18 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.13 (m, 1H), 5.11 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.78 (dd, 1H, 主要旋转异构体), 4.45 (m, 2H), 4.35 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.16 (s, 1H, 主要旋转异构体), 4.06 (s, 1H, 次要旋转异构体), 3.97 (s, 1H, 次要旋转异构体), 2.68 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.52 (s, 1H, 主要旋转异构体), 2.28 (s, 1H, 主要旋转异构体), 2.16 (s, 1H, 次要旋转异构体), 1.90 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 1.61 (m, 2H)
- 10 ^{13}C NMR (羰基和/或脒质子; 100 MHz): δ 173.6, 173.1, 172.6, 170.3, 165.6

实施例 5

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Z)

- 按照以上实施例 4 所述方法, 以 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA (73 mg, 0.13 mmol; 参见以上实施例 3) 和氯甲酸苄基酯 (35 mg, 0.21 mmol) 为原料制备标题化合物。另外需要用反相 HPLC (0.1M 乙酸铵/MeCN 40/60) 提纯。真空浓缩合适的部分, 用 EtOAc 萃取。产量: 24 mg (32%)。

MS (m/z) 602 (M+1)⁺

- 20 ^1H NMR (400MHz; CD₃OD): Δ 7.80 (d, 2H), 7.43-7.25 (m, 8H), 7.20-7.10 (m, 2H), 6.90 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.88 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.18 (dd, 1H, 次要旋转异构体), 5.18 (s, 2H), 5.17 (s, 1H, 旋转异构体), 5.11 (s, 1H, 旋转异构体), 4.78 (dd, 1H, 主要旋转异构体), 4.45 (m, 2H), 4.34 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.15 (s, 1H, 主要旋转异构体), 4.06 (s, 1H, 次要旋转异构体), 3.97 (s, 1H, 次要旋转异构体), 2.66 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.51 (s, 1H, 主要旋转异构体), 2.27 (s, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (s, 1H, 次要旋转异构体)

- 30 ^{13}C NMR (羰基和/或脒质子; 100 MHz): Δ 173.6, 173.1, 172.6, 170.5, 164.9

实施例 6

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA

(i) 2-硝基-5-三氟甲氧基苯甲酸

在低于 0℃(冰-MeOH 浴),在 20 分钟向 3-三氟甲氧基苯甲酸(49.0 g, 0.24 mol) 的硫酸 (500 mL) 溶液中加入硝酸钾 (31.3 g, 0.31 mol) 的硫酸 (200 mL) 溶液。所得溶液在 0℃搅拌 2 小时, 然后升至室温, 5 搅拌 18 小时。将反应物倾入冰中, 所得酸性溶液用 EtOAc (5×) 萃取。合并的有机物用水 (1×)、盐水 (2×)、水 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得被 HOAc 污染的粗制固体小标题化合物 (65.7 g)。将粗制小标题化合物溶于 EtOAc 和甲苯, 真空浓缩获得不含 HOAc 的固体 (58.4 g, 97%), 它直接用于下一步骤无需再 10 提纯。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): Δ 10.10 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H, $J=8$ Hz), 7.69 (d, 1H, $J=2$ Hz), 7.54 (dd, 1H, $J=2$ Hz, $J=8$ Hz)

(ii) 2-氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸

15 向 2-硝基-5-三氟甲氧基苯甲酸 (56.8 g, 0.23 mol; 参见以上步骤 (i)) 的 EtOH (1000 mL) 溶液中加入 10% Pd/C (5.7 g)。所得溶液中通入 H_2 5 小时, 用 Celite®过滤, 真空浓缩获得固体粗制小标题化合物 (49.7 g, 98%), 它直接用于下一步骤无需再提纯。

20 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): Δ 7.66 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, $J=8$ Hz), 6.77 (d, 1H, $J=8$ Hz)

(iii) 2-氨基-3-氯-5-三氟甲氧基苯甲酸

向 2-氨基-5-三氟甲氧基苯甲酸 (49.0 g, 0.22 mol; 参见以上步骤 (ii)) 的 HOAc (1200 mL) 溶液中缓慢加入磺酰氯 (41.8 g, 0.31 mol)。观测到气体放出。将所得不均匀混合物在室温下搅拌 1 小时。再加入 25 HOAc (300 mL) 以帮助搅拌, 接着以每 5 mL 为一份加入磺酰氯直到根据 TLC 分析初始原料耗尽为止。真空浓缩反应物获得固体, 将其在旋转蒸发器中用 EtOAc (2×) 冲洗, 接着用乙醚 (1×) 冲洗除去 HOAc。所得固体进一步干燥获得粗制小标题化合物的盐酸盐 (60.5 g, 94%), 它直接用于下一步骤无需再提纯。

30 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): Δ 7.72 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (s, 可交换)

(iv) 3-氯-5-三氟甲氧基苯甲酸

向 2-氨基-3-氯-5-三氟甲氧基苯甲酸 (60.5 g, 假定 0.22 mol; 参见以上步骤(iii))的 1,4-二噁烷(1000 mL)溶液中加入 6N HCl(750 mL)。溶液中析出一些油状有机物。将二噁烷溶液冷却至低于 0℃(冰-MeOH 浴)。通过加液漏斗在 15 分钟内加入亚硝酸钠(18.2 g, 0.26 mol)的水(250 mL)溶液。将所得溶液搅拌 45 分钟。通过加液漏斗缓慢加入次磷酸(221.5 mL 50 wt%的 H₂O 溶液, 291.2 g, 2.20 mol)。溶液在 0℃搅拌 1.5 小时, 然后升至室温(观测到气体放出), 搅拌 18 小时。将粗制溶液转入分液漏斗, 用乙醚(4×)萃取。合并的有机物用 NaHCO₃ 水溶液(3×)萃取。将碱性水层小心地用 6N HCl 酸化, 用二氯甲烷(3×)萃取。二氯甲烷萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得粗制固体小标题化合物(26.5 g, 以 3-三氟甲氧基苯甲酸计: 46%), 它直接用于下一步骤无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): Δ 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (s, 1H)

15 (v) 3-氯-5-三氟甲氧基苄基醇

在氩气氛、室温下, 向 3-氯-5-三氟甲氧基苯甲酸(22.5 g, 93.5 mmol; 参见以上步骤(iv))的无水 THF(1200 mL)溶液中加入 BH₃·THF 配合物溶液(140 mL 1M 的 THF 溶液; 140.3 mmol)。将溶液回流 2 小时, 冷却至室温, 搅拌 18 小时, 小心地用水猝灭, 真空浓缩除去大部分 THF。残余物用 EtOAc 稀释, 有机物用盐水(3×)洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得粗制油状小标题化合物(21.2 g, 100%), 它直接使用无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): Δ 7.33 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.05 (brs, 1H)

25 (vi) 3-氯-5-三氟甲氧基苯甲醛

将 DMSO (16.1 g, 205.9 mmol) 的无水二氯甲烷(300 mL)溶液冷却至-78℃。通过注射器缓慢加入草酰氯(13.1 g, 103.0 mmol)(观测到气体放出)。所得溶液在-78℃搅拌 15 分钟。通过加液漏斗在 15 分钟内加入 3-氯-5-三氟甲氧基苄基醇(21.2 g, 93.6 mmol; 参见以上步骤(v))的二氯甲烷(200 mL)溶液。混浊溶液在-78℃搅拌 40 分钟, 在 10 分钟内通过加液漏斗加入 DIPEA (60.5 g, 468.0 mmol)。所得均匀溶液在-78℃搅拌 1.5 小时, 然后升至室温, 搅拌 18 小时。真

空浓缩粗制溶液，残余物用 EtOAc 稀释，用水 (1×)、2N HCl (1×)、盐水 (1×)、NaHCO₃ 水溶液 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤。有机物用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得粗制小标题化合物 (19.9 g, 95%)，它直接用于下一步骤无需再提纯。

- 5 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): Δ 10.00 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51 (s, 1H)

(vii) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R,S) CH (OTMS) CN

- 在 0℃，向 3-氯-5-三氟甲氧基苯甲醛 (19.9 g, 88.6 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 的二氯甲烷 (600 mL) 溶液中加入 ZnI₂ (1.4 g, 4.4 mmol) 10 和三甲硅烷基氰 (9.7 g, 97.5 mmol)。在 0℃ 搅拌 1.5 小时后，在室温搅拌 2 小时，TLC 分析显示只有初始原料。分批加入碘化锌直到反应进行 (加入的碘化锌总共超过 30.0 g)。在室温下搅拌 18 小时后，反应物用水猝灭，分离出有机物。有机物用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得粗制液体小标题化合物 (27.7 g, 96%)，直接使用无需再提纯。

- 15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): Δ 7.43 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 0.38 (s, 9H)

(viii) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R,S) CH (OH) C (O) OH

- 将 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R,S) CH (OTMS) CN (27.7 g, 85.6 mmol; 参见以上步骤 (vii)) 的浓盐酸 (300 mL) 悬浮液回流 3 小时。20 所得褐色不均匀混合物冷却至室温，用乙醚 (2x) 萃取。初始有机物用 2N NaOH (2x) 萃取，将碱性层用 2N HCl 酸化，用乙醚萃取。乙醚溶液用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得粗制小标题化合物 (4.9 g, 21%)。对初始有机物的 TLC 分析显示仍然存在小标题化合物，因此用 6N NaOH 重复碱性萃取/酸化过程再获得粗制小标题化合物 (2.8 g, 12%)。25 对初始有机物的 TLC 分析显示仍然存在小标题化合物，因此有机物用硫酸钠干燥，真空浓缩获得油状的小标题化合物钠盐 (18.3 g)。然后将盐再溶于乙醚，有机物用 2N HCl 酸化，用盐水洗涤。所得有机物用硫酸钠干燥，用活性炭处理，用 Celite® 过滤，真空浓缩获得粗制固体小标题化合物 (14.3 g, 62%)，它直接用于下一步骤无需再提纯。30

- ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): Δ 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.23 (s, 1H)

(ix) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) OH (a)
和 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (OAc) C (O) OH (b)

- 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₃) - (R,S) CH (OH) C (O) OH (7.7 g, 28.5 mmol; 参见以上步骤 (viii)) 和 Lipase PS “Amano” (3.8 g) 在 MTBE (100 mL) 和乙酸乙烯酯 (50 mL) 的混合物在 60℃ 搅拌 26 小时。将反应物冷却, 用 Celite® 过滤, 滤饼用 EtOAc 洗涤。真空浓缩合并的有机物, 再用硅胶快速色谱法 (CHCl₃:MeOH:浓 NH₄OH (6:3:1) 洗脱) 处理获得小标题化合物 (a) 和小标题化合物 (b) 的铵盐混合物 (6.7 g) 以及 e.e. 小于 95% 的小标题化合物 (a) 铵盐的纯样品 (1.2 g)。将各部分溶于 Et₂O, 用 2N HCl (1×) 和盐水 (1×) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩获得相应羧酸 (分别为 6.7 g 和 1.1 g)。然后将这些部分单独再次置于拆分条件, 根据需要通过硅胶色谱法 (根据需要用 CHCl₃:MeOH:浓 NH₄OH (6:3:1 或 75:20:5 或 145:45:10) 洗脱) 再提纯。纯化的小标题化合物 (a) 在进一步使用前用 HCl 水溶液或柠檬酸水溶液酸化。小标题化合物 (b) 的铵盐直接使用无需表征。

小标题化合物 (a)

- ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): Δ 7.53 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.23 (s, 1H).
¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD): Δ 174.9, 150.9, 145.4, 136.3, 126.8, 122.0, 120.6, 118.9, 72.9.

MS (m/z) 269 (M-1)⁻

(x) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc)

- 在氮气氛围下, 将 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) OH (0.73 g, 2.70 mmol; 参见以上步骤 (ix)) 的 DMF (40 mL) 溶液冷却至 0℃。向该溶液中加入 H-Aze-Pab(Teoc) (1.46 g, 3.24 mmol)、三甲基吡啶 (0.82 g, 6.75 mmol) 和 PyBOP (1.83 g, 3.51 mmol)。溶液在 0℃ 搅拌 2 小时, 升至室温, 搅拌 18 小时, 用水猝灭, 真空浓缩。残余物用 EtOAc 稀释, 用水 (1×)、碳酸氢钠水溶液 (1×)、柠檬酸水溶液 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得粗制小标题化合物。硅胶快速色谱法 (2x) 依次用 EtOAc:MeOH (30:1)、二氯甲烷:MeOH (93:7) 洗脱) 处理获得易破碎泡沫状小标

题化合物 (0.73 g, 43%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的复杂混合物): Δ 7.78-7.82 (d, 2H, J=8 Hz), 7.25-7.54 (m, 5H), 5.25 和 5.16 (s, 1H), 5.22 和 4.79 (m, 1H), 3.92-4.58 (m, 6H), 2.20-2.76 (m, 2H), 1.04-1.13 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)

MS (m/z) 629 (M+1)⁺

(xi) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab

三氟乙酸 (1.0mL) 加入到搅拌下的冰/水冷却的 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (101 mg; 160 μ mol; 参见以上步骤 (x)) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液中。1 小时后除去冷却浴。在室温下 1.5 小时后, 加入乙腈 (30 mL), 减压小心除去溶剂。将残余物溶于水, 冷冻干燥获得 90 mg (92%) 标题化合物的 TFA 盐。

MS (m/z) 483 (M-1)⁻; 485 (M+1)⁺

¹H NMR (300 MHz; CD₃OD): (非对映异构体/旋转异构体的复合物): Δ 7.70-7.80 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 3H), 7.24-7.38 (m, 2H), 5.26 (s, 1H), 5.17 (m, 1H, 次要旋转异构体), 4.82 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.35-4.6 (m, 3H), 4.22 (m, 1H, 主要旋转异构体), 3.92-4.12 (m, 2H, 次要旋转异构体), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.55 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.30 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.16 (m, 1H, 次要旋转异构体)

¹³C NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体): Δ 173.7, 173.4, 173.0, 172.8, 168.1

实施例 7

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)

HATU (71 mg; 0.19 mmol) 加入到搅拌下的冰/水冷却的 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) OH (39 mg; 0.14 mmol; 参见以上实施例 6(ix)) 的 DMF (3 mL) 溶液。30 分钟后, 加入 H-Aze-Pab (OMe) $\times$ 2 HCl (69 mg; 0.21 mmol; 参见国际专利申请 WO 00/42059) 和 2,4,6-三甲基吡啶 (0.080 mL; 0.58 mmol) 的 DMF (1.5 mL) 溶液。将反应混合物放置过夜, 让温度缓慢升至室温。真空除去溶剂, 粗制产物用反相 HPLC (乙腈: 0.1M 乙酸铵水溶液) 提纯, 在冷冻干燥适当部分后获得无色固体标题化合物 (61 mg, 97%)。

MS (m/z) 513 (M-1)⁻, 515 (M+1)⁺

¹H NMR (500 MHz; CD₃OD): Δ 7.97 (bt, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.11 (t, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.9 (bs, 3H), 4.81 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.09 (m, 1H) 3.87 (s, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 1H)

¹³C NMR (125 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脘碳): Δ 171.8, 169.9, 156.8

实施例 8

10 烷氧基脘类的平行合成法

本合成在 96-孔 Robbins 板上进行。在包含适量的 O-取代羟胺(下面具体说明; 所有羟胺都可由市售获得或用众所周知的文献方法制备)的各孔中加入 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) - Aze-Pab (Teoc) (10 mg; 17 μ mol; 参见以上实施例 6 (x)) 的乙腈 (1.0 mL) 溶液。将所述板密封, 在烘箱中 60℃ 旋转反应混合物过夜。冷却并过滤后, 固体用乙腈 (3 $\times$ 0.3 mL) 洗涤。合并的液体部分用真空离心机浓缩。残余物在水 (0.4 mL) 和乙酸乙酯 (0.4 mL) 间分配。在液-液萃取完成后, 全部用 Hydromatrix™ 柱过滤。用乙酸乙酯洗涤三次后, 合并的滤液在真空离心机中浓缩。加入二氯甲烷 (0.1 mL) 和三氟乙酸 (0.3 mL) 进行脱保护作用。在室温下搅拌 3 小时后, 真空除去溶剂。残余物在饱和碳酸氢钠水溶液 (0.5 mL) 和乙酸乙酯 (0.5 mL) 间分配。在萃取、通过 Hydromatrix™ 过滤以及浓缩 (参见下文) 后, 将残余物溶于异丙醇/水 (7/3) (1 mL)。除去约 2% 的该溶液, 用异丙醇/水 (7/3) (1 mL) 稀释用于 LC-MS 分析。真空除去溶剂后, 将固体残余物后转移到 96-孔板, 用乙腈和乙酸乙酯溶解所述化合物。溶剂用真空离心机蒸去获得以下标题化合物:

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) - Aze-Pab (OCH₂-3-(5-Me-异噁唑))

(以 3-[(氨基氧基)甲基]-5-甲基异噁唑 $\times$ HCl (18 mg; 0.11 mmol) 为原料)。产量: 3.64mg (35%) (MS (m/z) 596 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) - Aze-Pab (OCH₂-3-吡啶)

(以 3-(氯基氧基)甲基吡啶 $\times$ 2 HCl (19 mg; 96 μ mol) 为原料。产量: 5.14 mg (50%) (MS (m/z) 592 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OiBu)

(以 O-异丁基羟胺 $\times$ HCl (17 mg; 140 μ mol) 为原料。产量:
5 4.4 mg (45%)。MS (m/z) 557 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OEt)

(以 O-乙基羟胺 $\times$ HCl (14 mg; 140 μ mol) 为原料。产量: 4.04
mg (42%)。MS (m/z) 529 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn)

10 (以 O-苄基羟胺 $\times$ HCl (17 mg; 110 μ mol) 为原料。产量: 3.22
mg (29%)。MS (m/z) 591 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (O 环
己基)

(以 O-环己基羟胺 $\times$ HCl (15 mg; 99 μ mol) 为原料。产量: 2.9
15 mg (26%)。MS (m/z) 583 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OCBu)

(以 O-环丁基羟胺 $\times$ HCl (17 mg; 140 μ mol) 为原料。产量:
3.3 mg (30%)。MS (m/z) 555 (M+1)⁺);

Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(OCH₂CH₂OPh)
20 (3-CF₃)

(以 O-[2-[3-(三氟甲基)苯氧基]乙基]羟胺 $\times$ HCl(24 mg; 93 μ mol)
为原料。产量: 6.52 mg (46%)。MS (m/z) 689 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn
(4-Cl))

25 (以 O-(4-氯代苄基)羟胺 $\times$ HCl (16 mg; 82 μ mol) 为原料。
产量: 3.47 mg (29%)。MS (m/z) 625 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn
(3-MeO))

(以 O-(3-甲氧基苄基)羟胺 $\times$ HCl (18 mg; 94 μ mol) 为原料。
30 产量: 4.33 mg (36%)。MS (m/z) 621 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn
(2-BR))

(以 O-(2-溴代苄基)羧胺 $\times$ HCl (23 mg; 96 μ mol) 为原料。
产量: 3.87 mg (30%)。MS (m/z) 671 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OBn
(4-Me))

5 (以 O-(4-甲基苄基)羧胺 $\times$ HCl (14 mg; 81 μ mol) 为原料。
产量: 2.91 mg (25%)。MS (m/z) 605 (M+1)⁺);

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (O-4-
庚基)

(以 O-(4-庚基)羧胺 $\times$ HCl (15 mg; 89 μ mol) 为原料。产量:
10 17 mg (100%)。MS (m/z) 599 (M+1)⁺).

实施例 9

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab $\times$ HOAc

(i) 3-氯-5-甲氧基苯甲酸

镁屑 (Fluka purum 用于 Grignard 反应) 用以下方式预处理: 将
15 镁屑置于玻璃烧结漏斗, 将 0.1M 盐酸倾在镁屑上。将镁屑用玻璃棒搅
拌几秒钟, 然后用 3 份水洗去盐酸。最后, 镁屑用 2 份丙酮洗涤后装
入瓶中。四氢呋喃 (100 mL, 99.95%) 通过加入 RedAl (1 g, 70% wt
在甲苯中) 干燥。将经预处理的镁屑 (5 g, 200 mmol) 置于圆底烧瓶
中, 通入氮 3 次。将二氯苯甲醚 (26 g, 146 mmol) 溶于 THF (100 mL,
20 RedAl 干燥), 加入二溴乙烷 (1.8 g, 10 mmol)。反应混合物中通入
氮气, 然后回流 2 小时。中断加热, 在 2 分钟内分批加入干冰 (10 g)。
当所有的干冰溶解, 将反应混合物倾入含盐酸 (400 mL, 2 M) 的冰中。
接着萃取 (乙醚, 300 mL) 获得小标题化合物 11.2 g, 60.2 mmol (收
率: 41%)。

25 ¹H-NMR (500 MHz; 丙酮-d₆): Δ 7.57 (m, 1H), 7.49 (m,
1H), 7.23 (m, 1H), 3.91 (s, 3H)

(ii) 3-氯-5-羟基苯甲酸

氧化铝 (1.65 g, 60 mmol) 和碘 (21 g, 82 mmol) 在甲苯 (200 mL)
中回流 2 小时。然后将溶于甲苯 (50 ml) 的 3-氯-5-甲氧基苯甲酸 (11.2
30 g, 60.2 mmol; 参见以上步骤 (i)) 与四丁基碘化铵 (1.5 g, 4 mmol)
一起加入, 将混合物再回流 2 小时。冷却至室温后, 接着萃取处理,
获得小标题化合物 8.7 g, 50 mmol (收率: 83%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz; 丙酮- d_6): Δ 9.27 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.11 (m, 1H)

(iii) 3-氯-5-二氟甲氧基苯甲酸

将溶于氯仿 (200 mL) 的 3-氯-5-羟基苯甲酸 (6.4 g, 37.2 mmol; 参见以上步骤 (ii)) 转移到配置了干冰冷凝器和进气管的 500 mL 三颈圆底烧瓶中。加入氢氧化钠 (100 mL, 5 M), 同时剧烈搅拌。在室温通过进气管分批加入氯代二氟甲烷 (氟利昂 22; 25 g, 290 mmol)。2 小时后, 反应完成。接着萃取获得小标题化合物 6.2 g, 28 mmol (收率: 75%)。

10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; 丙酮- d_6): Δ 7.87 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.19 (t, 1H, $J_{\text{H-F}}$ 73 Hz)

(iv) 3-氯-5-二氟甲氧基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺

将 3-氯-5-二氟甲氧基苯甲酸 (1.8 g, 8 mmol; 参见以上步骤 (iii)) 和草酰氯 (1.5 g, 11.8 mmol) 溶于二氯甲烷 (50 mL)。加入 DMF (2 滴), 反应混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后加入 N,O-二甲基羟胺 (1 g, 10.2 mmol) 和三乙胺 (3 g, 30 mmol), 在室温下再搅拌 10 分钟后, 减压浓缩反应混合物。将残余物溶于乙醚 (100 mL) 和水 (50 mL) 中。分离后, 有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将残余物用二氧化硅色谱法 (己烷/乙酸乙酯 2:1) 处理获得小标题化合物 2 g, 7.5 mmol (93%)。

20 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): Δ 7.54 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.53 (t, 1H, $J_{\text{H-F}}$ 73 Hz)

(v) 3-氯-5-二氟甲氧基乙酰苯

3-氯-5-二氟甲氧基-N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺 (2 g, 7.5 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 溶于乙醚 (100 mL), 在氮气氛围下冷却至 -70°C 。将甲基锂 (7 mL, 11 mmol, 1.6M 的乙醚溶液) 用注射器在 1 分钟内滴加到搅拌下的混合物中。除去干冰浴, 让混合物升至室温, 然后将反应物用氯化铵溶液 (50 mL, 5% NH_4Cl 的水溶液) 猝灭。有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用二氧化硅色谱法 (己烷:乙酸乙酯 2:1) 处理获得小标题化合物 1.5 g, 6.8 mmol (收率: 90%)。

30 $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz; CDCl_3): Δ 7.77 (m, 1H), 7.59 (m,

1H), 7.35 (m, 1H), 6.56 (t, 1H, J_{H-F} 73 Hz), 2.60 (s, 3H)

(vi) 3-氯-5-二氟甲氧基苯基乙酸甲酯

将 3-氯-5-二氟甲氧基乙酰苯 (1.5 g, 6.8 mmol; 参见以上步骤(v)) 溶于二氯甲烷 (200 mL)。加入负载于 K-10 蒙脱石上的硝酸铈(III) $\times$ 3MeOH (6 g, 10 mmol (约 0.6 mmol/g); 参见 J. Am. Chem. Soc., 98,6750 (1976)), 将混合物在室温下搅拌 20 小时。过滤混合物, 滤液用碳酸氢钠 (100 mL, 0.5M) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用二氧化硅色谱法 (己烷/乙酸乙酯 2:1) 处理获得小标题化合物 1 g, 4 mmol (收率: 56%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): Δ 7.14 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.50 (t, 1H, J_{H-F} 73 Hz), 3.72 (s, 3H), 3.60 (s, 1H)

(vii) I-甲酰基 (3-氯-5-二氟甲氧基苯基) 乙酸甲酯

将 3-氯-5-二氟甲氧基苯基乙酸甲酯 (1 g, 4 mmol; 参见以上步骤(vi)) 和甲酸甲酯 (1 g, 16 mmol) 溶于乙醚 (100 mL), 在冰浴中冷却 (约 2°C)。然后加入切碎的钠 (180 mg, 7.8 mmol) 和甲醇 (1 mL), 将混合物置于冰浴在搅拌下过夜。小心加入水 (100 mL), 分离出各相。含水相用盐酸 (2 M) 酸化至 pH 1, 用乙醚 (2 $\times$ 100 mL) 萃取。萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物用二氧化硅色谱法 (己烷:乙酸乙酯 (1:1)) 处理获得小标题化合物 400 mg, 1.4 mmol (收率: 36%)。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz): Δ 12.10 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.51 (t, 1H, J_{F-H} 73), 3.83 (s, 3H)

(viii) 3-氯-5-二氟甲氧基托品酸

将 I-甲酰基 (3-氯-5-二氟甲氧基苯基) 乙酸甲酯 (400 mg, 1.4 mmol; 参见以上步骤(vii)) 溶于 THF:甲醇 (50 mL, 9:1)。加入硼氢化钠, 将混合物在室温下搅拌 30 分钟。加入水, 将混合物浓缩至产生含水悬浮液, 将其溶于乙酸乙酯和水。分离出各相, 有机相用氯化钠洗涤 (15%水溶液), 用硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。残余物溶于甲醇 (30 mL), 用氢氧化钠 (1 mL, 10M) 在室温下水解 10 分钟。接着萃取处理, 获得小标题化合物 180 mg, 0.68 mmol (收率: 48%)。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): Δ 7.18 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.50 (t, 1H, $J_{\text{F-H}}$ 73), 4.11 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.84 (m, 1H)

(ix) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)(S)CH(CH₂OH)C(O)-Aze-Pab×HOAc

- 5 将 3-氯-5-二氟甲氧基托品酸 (180 mg, 0.7 mmol; 参见以上步骤 (viii))、H-Aze-Pab (Teoc) × HCl (450 mg, 1 mmol) 和 PyBOP (530 mg, 1 mmol) 溶于 DMF (10 mL), 随后加入 DIPEA (550 mg, 3.9 mmol), 将混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后将其用盐水 (20 mL, 15% NaCl) 稀释, 用乙酸乙酯 (40 mL) 萃取。萃取液用硫酸钠干燥, 10 过滤并蒸发至干。残余物溶于二氯甲烷 (5 mL), 加入三氟乙酸 (5 mL)。在室温下 1 小时后, 将非对映异构体混合物蒸发至干, 残余物用反相色谱法 (乙腈:水 (30:70), 缓冲液:乙酸铵 0.1 M) 处理。冷冻干燥获得标题化合物 36 mg, 0.067 mmol (收率: 10.4%)。

MS (ES) 481 (M+1)⁺

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): Δ 7.77 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.87 (t, 1H, $J_{\text{F-H}}$ 73 Hz), 4.76 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.37 (m, 1H), 4.03 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 1.92 (s, 1.5H)

- 20 $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脛碳) Δ 172.3, 171.9, 167.2

实施例 10

Ph(3-Cl)(5-OCF₃)-(S)CH(CH₂OH)C(O)-Aze-Pab×TFA

(i) 甲磺酸 3-氯-5-三氟甲氧基苄基酯

- 25 在 0℃、氮气氛围下, 向 3-氯-5-三氟甲氧基苄基醇 (6.1 g, 26.9 mmol; 参见以上实施例 6(v)) 的二氯甲烷 (250 ml) 溶液中加入 DIPEA (4.2 g, 32.3 mmol) 和甲磺酰氯 (3.4 g, 29.6 mmol)。溶液在 0℃ 搅拌 1.5 小时, 用水猝灭。分离出有机物, 然后用水 (1×)、1N HCl (1×)、水 (1×) 和碳酸氢钠水溶液 (1×) 洗涤, 再用硫酸钠干燥, 过滤, 浓 30 缩获得油状小标题化合物 (8.2 g, 99%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): Δ 7.37 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (s, 1H) 5.23 (s, 2H), 3.07 (s, 3H)

(ii) 3-氯-5-三氟甲氧基苄基氟

在甲磺酸 3-氯-5-三氟甲氧基苄基酯 (8.2 g, 26.8 mmol; 参见以上步骤(i)) 的 DMSO (50 mL) 溶液中加入氟化钠 (2.6 g, 53.6 mmol)。所得不均匀溶液加温至 50℃, 超声波处理 1 小时。将反应物冷却, 在乙醚和水间分配。有机物用水 (2×) 和盐水 (2×) 洗涤。合并的水相用 Et₂O (1×) 萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 在低温加热和部分真空下浓缩获得微红色挥发性油状小标题化合物 (6.3 g, 100%), 它直接用于下一步骤无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) Δ 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.78 (s, 2H)

(iii) 3-氯-5-三氟甲氧基苄基乙酸

向 3-氯-5-三氟甲氧基苄基氟 (6.3 g, 26.7 mmol; 参见以上步骤(ii)) 的 2-丙醇 (100 mL) 溶液中加入水 (200 mL) 和氢氧化钾 (7.5 g, 133.5 mmol)。将溶液回流 18 小时, 冷却至室温, 然后真空除去 2-丙醇。水相用二氯甲烷 (2×) 洗涤, 弃去洗涤液。碱性水相用 2N HCl 酸化, 用二氯甲烷 (3×) 萃取。二氯甲烷萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得油状小标题化合物 (5.2 g, 76%), 它直接用于下一步骤无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): Δ 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 3.68 (s, 2H)

(iv) 3-氯-5-三氟甲氧基苄基乙酸乙酯

3-氯-5-三氟甲氧基苄基乙酸 (5.2 g, 20.4 mmol; 参见以上步骤(iii)) 的 EtOH (600 mL) 溶液中加入硫酸 (几滴)。将溶液回流 18 小时, 冷却至室温, 用固体碳酸氢钠中和, 真空除去乙醇。残余物用 EtOAc 稀释, 然后用水 (1×)、碳酸氢钠水溶液 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得油状小标题化合物 (5.5 g, 96%), 它直接用于下一步骤无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) Δ 7.24 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.13-4.22 (q, J=8 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 1.24-1.32 (t, J=8 Hz, 3H)

(v) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R,S) CH (CHO) C (O) OEt

在氮气氛、小于 0℃ (冰-MeOH 浴) 下, 3-氯-5-三氟甲氧基苄基

乙酸乙酯 (4.5 g, 15.9 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 的无水 THF (400 mL) 溶液中加入乙醇钠 (4.5 g, 63.6 mmol)。将冷溶液搅拌 40 分钟, 加入甲酸乙酯 (8.1 g, 111.3 mmol)。溶液在 0℃ 搅拌 30 分钟, 升至室温后搅拌 2 小时。然后真空除去 THF。残余物用乙醚稀释, 用水 (1×) 和 0.5M NaOH (3×) 萃取。含水萃取液用 2N HCl 酸化, 用二氯甲烷 (3×) 萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩获得粗制小标题化合物 (3.9 g)。硅胶快速色谱法 (用 Hex:EtOAc (4:1) 洗脱) 处理获得油状小标题化合物 (3.0 g, 61%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, 异构体混合物): Δ 12.30 和 12.25 (s, 1H), 7.39 和 7.34 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.27-4.37 (q, J=8 Hz, 2H), 1.28-1.38 (t, J=8 Hz, 3H)

(vi) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R,S) CH (CH₂OH) C (O) OEt
在 -10℃ (冰-MeOH 浴), 在 5 分钟内分批向 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R,S) CH (CHO) C (O) OEt (3.0 g, 9.66 mmol; 参见以上步骤 (v)) 的 MeOH (200 mL) 溶液中加入硼氢化钠 (0.7 g, 19.32 mmol)。将溶液在 -10℃ 搅拌 45 分钟, 再加入硼氢化钠 (0.4 g)。再经过 15 分钟后, 反应物用氯化铵水溶液猝灭, 用 2N HCl 使其变为弱酸性, 真空除去 MeOH。残余物用 EtOAc 稀释, 用 H₂O (1×)、碳酸氢钠水溶液 (1×) 和盐水 (1×) 洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得粗制小标题化合物。硅胶快速色谱法 (洗脱: Hex:EtOAc (5:1)) 处理获得油状小标题化合物 (2.0 g, 66%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): Δ 7.26 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.16-4.28 (m, 2H), 4.04-4.15 (m, 1H), 3.76-3.94 (m, 2H), 2.33 (t, J=6 Hz, 1H), 1.18-1.30 (t, J=8 Hz, 3H)

(vii) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R,S) CH (CH₂OH) C (O) OH
Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (R,S) CH (CH₂OH) C (O) OEt (2.0 g, 6.24 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 的 THF (50 mL) 和 H₂O (25 mL) 溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.5 g, 12.48 mmol)。溶液在室温下搅拌 1 小时, 真空除去 THF。残余物用水稀释, 再用 CHCl₃ (2×) 洗涤, 弃去洗涤液。碱性水层用 2N HCl 酸化, 用 CHCl₃ (4×) 萃取。三氯甲烷萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得粗制油状小标题化合物

(1.5 g)。硅胶快速色谱法(洗脱: CHCl_3 : MeOH :浓 NH_4OH (梯度: 7.0:2.5:0.5 ~ 6:3:1))获得小标题化合物的铵盐(1.1 g)。铵盐在 1N HCl 和 CHCl_3 间分配。有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得油状小标题化合物(也称为 3-氯-5-三氟甲氧基托品酸)(1.1 g, 62%)。

- 5 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): Δ 7.41 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 2H)

(viii) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCF}_3)\text{-(S)CH(CH}_2\text{OH)C(O)-Aze-Pab (Teoc) (a)}$ 和 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCF}_3)\text{-(R)CH(CH}_2\text{OH)C(O)-Aze-Pab (Teoc) (b)}$

- 10 在 0°C 以下(冰- MeOH 浴), 向 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCF}_3)\text{-(R,S)CH(CH}_2\text{OH)C(O)OH}$ (0.65 g, 2.28 mmol; 参见以上步骤(vii)) 的 DMF 溶液中加入 H-Aze-Pab (Teoc) (0.90 g, 2.39 mmol)、三甲基吡啶 (0.71 g, 5.70 mmol) 和 PyBOP (1.31 g, 2.51 mmol)。所得溶液在 0°C 以下搅拌 1 小时, 升至室温, 搅拌 1 小时。然后真空除去
- 15 DMF。残余物用 EtOAc 稀释, 用稀 HCl 水溶液 (1 $\times$)、盐水 (1 $\times$)、碳酸氢钠水溶液 (1 $\times$) 和盐水 (1 $\times$) 洗涤。有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得为非对映异构体混合物的粗制小标题化合物 (2.1 g)。硅胶快速色谱法 (3 $\times$) (依次用 EtOAc: MeOH (95:5)、 CH_2Cl_2 : MeOH (97:3) 和 CH_2Cl_2 : MeOH (95:5) 洗脱) 处理获得可压碎的泡沫状小
- 20 标题化合物非对映异构体 (a) (0.51 g, 35%) 和非对映异构体 (b) (0.45 g, 31%)。

小标题化合物非对映异构体 (a)

- ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体的复杂混合物) Δ 7.79-7.85 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.22-7.49 (m, 5H), 5.17-4.77 (m, 1H), 4.53-4.18 (m, 4H), 3.58-4.11 (m, 5H), 2.47-2.73 (m, 1H), 2.11-2.34 (m, 1H), 1.08-1.12 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)
- 25

MS (m/z) 643 ($M+1$)⁺

(ix) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCF}_3)\text{-(S)CH(CH}_2\text{OH)C(O)-Aze-Pab}\times\text{TFA}$

- 30 将 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCF}_3)\text{-(S)CH(CH}_2\text{OH)C(O)-Aze-Pab (Teoc)}$, (78 mg, 0.121 mmol; 参见以上步骤(viii)-非对映异构体 (a)) 溶于 5 mL 三氟乙酸。10 分钟后, 反应完成, 蒸去溶剂。残

余物用水和乙腈冷冻干燥获得所需产物。产量: 70 mg (94%)。

MS (m/z) 483 (M-1)⁻; 485 (M+1)⁺

¹H-NMR (400 MHz; D₂O) 旋转异构体 1:1: δ 8.83 (bt, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.35 (m, 1H, 旋转异构体), 7.28 (m, 1H, 旋转异构体), 7.20 (m, 1H, 旋转异构体), 7.05 (m, 1H, 旋转异构体), 5.22 (m, 1H, 旋转异构体), 4.83 (m, 1H, 旋转异构体), 4.57 (m, 2H, 旋转异构体), 4.38 (m, 2H, 旋转异构体), 4.3-3.7 (m, 5H), 2.77 (m, 1H, 旋转异构体), 2.55 (m, 1H, 旋转异构体), 2.27 (m, 1H)
¹³C-NMR (100 MHz; D₂O): (羰基和/或脘碳, 旋转异构体) δ 172.9, 172.2, 172.0, 171.8, 166.9

实施例 11

Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)
(i) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-
Pab (OMe, Teoc)

将 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (100 mg, 0.155 mmol; 参见以上实施例 10 (viii)) 溶于 12 mL 四氢呋喃。加入 O-甲基羟胺盐酸盐 (44 mg, 0.53 mmol), 反应物在 50 °C 加热过夜。蒸发反应混合物, 残余物通过制备型 HPLC (CH₃CN/0.1 M NH₄OAc (70/30)) 提纯。蒸发相关部分, 将残余物溶于少量乙腈和水, 冷冻干燥。重复冷冻干燥一次。产量: 80 mg (76%) 纯产物。

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.5-7.4 (m, 3H), 7.35-7.2 (m, 4H), 5.15 (m, 1H, 次要旋转异构体), 4.74 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.5-4.25 (m, 3H), 4.2-3.95 (m, 4H), 3.91 (b, 3H), 3.9-3.6 (m, 2H), 2.63 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.50 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.3-2.1 (m, 1H), 0.95 (m, 2H), 0.02 (s, 9H, 主要旋转异构体), 0.01 (s, 9H, 次要旋转异构体)

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-
Pab (OMe)

将 Ph (3-Cl) (5-OCF₃) - (S) CH (CH₂OH) C (O) -Aze-Pab (OMe, Teoc), (80 mg, 0.12 mmol; 参见以上步骤 (i)) 溶于 1 mL

二氯甲烷，在冰浴中冷却。加入三氟乙酸（3 mL），反应烧瓶在冰浴中保持 2 小时。蒸发混合物，溶于乙酸乙酯，用碳酸氢钠水溶液洗涤三次，然后用水和盐水洗涤。有机相用硫酸钠干燥，过滤并蒸发。残余物用少量乙腈和水冷冻干燥。产量：60 mg（95%）纯标题产物。

5 MS (m/z) 528 (M-1)⁻; 531 (M+1)⁺

¹H-NMR (500 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.65-7.55 (m, 3H, 旋转异构体), 7.45 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.4-7.2 (m, 4H), 5.15 (m, 1H, 次要旋转异构体), 4.74 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.5-4.3 (m, 3H), 4.05-3.95 (m, 2H), 3.85 (m, 1H, 主要旋转异构体), 3.82 (s, 3H, 主要旋转异构体), 3.81 (s, 3H, 次要旋转异构体), 3.73 (m, 1H, 主要旋转异构体), 3.67 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.62 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.63 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.50 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.24 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.16 (m, 1H, 次要旋转异构体)

15 ¹³C-NMR (125 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体) δ 174.0, 173.2, 172.7, 172.6, 155.1

实施例 12

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)
(i) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab
 20 (OMe, Teoc)

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc)
 (0.40 g, 0.65 mmol; 参见以上实施例 1 (ix)) 溶于 20 mL 乙腈, 加入 0.50 g (6.0 mmol) O-甲基羟胺盐酸盐。将混合物在 70℃ 加热 2 小时。蒸去溶剂, 残余物在水和乙酸乙酯间分配。水相用乙酸乙酯再萃取两次, 合并的有机相用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。产量: 0.41 g (91%)。

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.83 (bt, 1H), 7.57 (bs, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.47 (m, 2H), 4.4-4.2 (b, 1H), 4.17-4.1 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.42 (m, 1H) 0.97 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)。

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe, Teoc) (0.40 g, 0.62 mmol; 参见以上步骤 (i)) 溶于 5 mL TFA, 让其反应 30 分钟。蒸去 TFA, 残余物在乙酸乙酯和碳酸氢钠水溶液间分配。水相用乙酸乙酯再萃取两次, 合并的有机相用水、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并蒸发。将产物从水/乙腈中冷冻干燥。不需要再提纯。产量: 0.28 g (85%)。

¹H-NMR (600 MHz; CDCl₃): δ 7.89 (bt, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.28 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.51 (t, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.87 (m, 1H), 4.80 (bs, 2H), 4.48 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.40 (m, 1H)。

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体) δ 172.9, 170.8, 152.7, 152.6

MS (m/z) 495 (M-1)⁻, 497 (M+1)⁺

实施例 13

Ph (3-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×HOAc

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe) (13 mg, 0.026 mmol; 参见以上实施例 12) 溶于无水乙醇 (5 mL), 加入 30 mg 10% Pd/C。最后加入乙酸 (5 μL), 混合物在大气压下氢化 20 小时。将混合物用 Celite® 过滤, 蒸发, 然后用反相 HPLC (0.1 M aq. 乙酸铵/MeCN) 提纯。冷冻干燥合适的部分, 获得白色固体标题化合物: 8.5 mg (66%)。

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.73-7.78 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.19-7.43 (m, 3H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.83 (t, 1H, J_{HF}=74Hz, 主要旋转异构体), 6.81 (t, 1H, 主要旋转异构体), 5.20 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.19 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.15 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.78 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.4-4.6 (几个峰, 2H), 4.35 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.08 (m, 1H), 3.99 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.52 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.30 (m, 1H, 主要旋转

异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转异构体), 1.89 (s, 3H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脛碳, 旋转异构体)
 δ 173.7, 172.9, 168.3.

MS (m/z) 433 ($M+1$)⁺; 431 ($M-1$)⁻

5 实施例 14

$\text{Ph}(3\text{-OCF}_3) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab}\times\text{TFA}$

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCF}_3) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab}\times\text{TFA}$
 (34 mg, 0.057 mmol, 实施例 6) 溶于 5 mL 乙醇, 加入 20 mg 10%
 Pd/C . 将混合物在大气压下氢化过夜。将混合物用 Celite® 过滤, 蒸发,
 10 然后在水/乙腈中冷冻干燥。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CD_3OD) 旋转异构体: δ 7.8-7.7 (m, 2H),
 7.55 (m, 2H), 7.5-7.2 (m, 4H), 5.24 (s, 1H, 主要旋转异构体),
 5.23 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.18 (s, 1H, 次要旋转异构体),
 4.77 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.6-4.45 (m, 2H), 4.36 (m, 1H,
 15 主要旋转异构体), 4.08 (m, 1H), 3.99 (m, 1H, 次要旋转异构体),
 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.52 (m, 1H, 主要旋转异构体),
 2.30 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转异构体)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脛碳, 旋转异构体)
 δ 174.1, 173.9, 173.5, 172.9, 168.2.

20 $^{19}\text{F-NMR}$ (282 MHz; CD_3OD): -59.8 和 -59.9 (3F, 分别为次要
 和主要旋转异构体), -77.4 (3F) 说明此盐为 TFA 盐。

MS (m/z) 451.3 ($M+1$)⁺

实施例 15

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CF}_3) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab}\times\text{TFA}$

25 (i) 3-氯-5-三氟乙氧基苯甲醛

在氮气氛、室温下, 向磁力搅拌下的 3-氯-5-羟基苯甲醛 (2.0 g,
 12.8 mmol; 参见以上实施例 1 (ii)) 和碳酸钾 (2.3 g, 16.6 mmol)
 的 DMF (35 mL) 溶液中加入对甲苯磺酸 2,2,2-三氟乙酯 (4.2 g, 16.6
 mmol)。将混合物加热至 110℃, 加热 7 小时, 然后在室温下搅拌过
 30 夜。将反应物冷却至 0℃, 倾入冰冷的 2 N HCl (100 mL) 中, 用 EtOAc
 (2 × 75 mL) 萃取。合并的有机萃取液用 0.5 N HCl (2 × 50 mL) 洗
 涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩。褐色油状物用硅胶色谱法

(洗脱: Hex:EtOAc (6:1)) 处理获得黄色油状小标题化合物 (1.9 g, 61%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Δ 9.44 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.42 (q, $J=8\text{Hz}$, 2H)

5 (ii) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R,S) CH (OTMS) CN

在氮气氛、0℃下, 向 3-氯-5-三氟乙氧基苯甲醛 (5.2 g, 21.7 mmol; 参见以上步骤 (i)) 和碘化锌 (1.7 g, 5.4 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液中用注射器滴加三甲硅烷基氰 (4.3 g, 43.3 mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 3 小时, 然后用水 (150 mL) 稀释。分离出有机层, 用硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩获得黄色油状小标题化合物 (6.9 g, 95%), 它直接使用无需再提纯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) Δ 7.27 (s, 1H), 6.98 (s, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.38 (q, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 0.30 (s, 9H)

15 (iii) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R,S) CH (OH) C (O) OH

将浓盐酸 (170 mL) 加入到 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R,S) CH (OTMS) CN (6.9 g, 20.4 mmol; 参见以上步骤 (ii)), 在 100℃ 搅拌 1 小时。冷却至室温后, 反应物进一步冷却至 0℃, 用 3N NaOH (300 mL) 缓慢碱化。将此混合物用乙醚 (2 × 100 mL) 洗涤, 水层用 2N HCl (50 mL) 酸化。然后水层用 EtOAc (2 × 100 mL) 萃取, 用硫酸钠干燥, 过滤, 再真空浓缩获得浅黄色油状小标题化合物 (5.3 g, 92%), 它直接使用无需再提纯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) Δ 7.18 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.58 (q, $J=8\text{ Hz}$, 2H)

25 (iv) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) (R) CH (OH) C (O) OH (a)
和 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (S) CH (OAc) C (O) OH (b)

在氮气氛下, 将 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R,S) CH (OH) C (O) OH (7.06 g, 24.8 mmol; 参见以上步骤 (iii)) 和 Lipase PS "Amano" (4.30 g) 在乙酸乙烯酯 (250 mL) 和 MTBE (250 mL) 中的溶液在 70℃ 加热 40 小时。反应物冷却至室温, 过滤除去酶, 用 EtOAc 洗涤, 然后真空浓缩滤液。硅胶色谱法 (洗脱: CHCl_3 :MeOH:Et₃N (92:6:2)) 处理获得黄色油状小标题化合物 (a) 的三乙胺盐 (3.02 g)。将小标题化合物 (a) 的盐溶于水 (150 ml), 用 2N HCl 酸化, 用 EtOAc (2

× 75 mL) 萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩获得灰白色固体小标题化合物 (a) (2.18 g)。此外, 用上述的柱色谱法还获得小标题化合物 (b) 的三乙胺盐 (4.73 g)。

小标题化合物 (a) 的数据:

5 mp: 98-103 °C

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) Δ 7.18 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.58 (q, J=8 Hz, 2H)。

¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) Δ 175.4, 159.6, 144.6, 136.2, 125.0 (q, J=277 Hz), 121.8, 115.9, 113.1, 73.3, 67.0 (q, J=35 Hz)

10 HPLC 分析: 98.6%, >99% ee, Chiralcel OD 柱 (97:3:0.5 Hex:EtOH:TFA 流动相)

[α]_D²⁵ = -81.5° (c=1.0, MeOH)

APCI-MS: (M-1) = 283 m/z

(v) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-

15 Pab (Teoc)

在氮气氛、0 °C 下, 向 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) OH (0.50 g, 1.8 mmol; 参见以上步骤 (iv) (化合物 (a))) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入 H-Aze-Pab (Teoc) × HCl (1.03 g, 2.3 mmol)、PyBOP (1.01 g, 1.9 mmol) 和 DIPEA (0.57 g, 4.4 mmol)。反应物在 0 °C 搅拌 2 小时, 然后在室温下搅拌 20 小时。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法 (依次用 CHCl₃:EtOH (10:1)、EtOAc:EtOH (10:1) 洗脱) 处理两次获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (0.55 g, 48%)。

mp: 90-95 °C

25 R_f = 0.42 (10:1 CHCl₃:EtOH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的复杂混合物) Δ 7.78-7.81 (m, 2H), 7.38-7.41 (m, 2H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 5.09-5.22 和 4.75-4.79 (m, 2H), 3.94-4.61 (m, 8H), 2.09-2.75 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 2H), 0.70 (s, 9H)

30 APCI-MS: (M+1) = 643 m/z

(vi) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab × TFA
将 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab

(Teoc) (0.066 g, 0.103 mmol; 参见以上步骤(v)) 溶于 3 mL TFA, 让其反应 30 分钟。蒸去 TFA, 残余物用水/乙腈冷冻干燥获得 0.060 g (94%) 标题化合物的 TFA 盐。

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.8-7.7 (m, 2H),
 5 7.6-7.5 (m, 2H), 7.2-7.0 (m, 3H), 5.21 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.17 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.11 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.81 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.6-4.4 (m, 4H), 4.37 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.16 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.06 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.99 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.70 (m,
 10 1H, 次要旋转异构体), 2.54 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.29 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转异构体)

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体) δ 172.2, 171.8, 171.7, 167.0.

MS (m/z) 499.3 (M+1)⁺

15 实施例 16

Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)

在氮气氛、0℃下, 向 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CF₃) - (R) CH (OH) C (O) OH (0.48 g, 1.7 mmol; 参见以上实施例 15 (iv) (化合物(a)) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入 H-Aze-Pab (OMe) × 2HCl (0.74 g, 2.2
 20 mmol)、PyBOP (0.97 g, 1.9 mmol 和 DIPEA (0.55 g, 4.2 mmol)。将反应物在 0℃搅拌 2 小时, 然后在室温下搅拌 20 小时。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法(依次用 CHCl₃:EtOH (10:1) 和 EtOAc:EtOH (10:1) 洗涤) 处理两次获得可压碎的白色泡沫状标题化合物 (0.62 g, 69%)。

25 mp: 75-80℃

R_f=0.43 (10:1 CHCl₃:EtOH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的复杂混合物) Δ 7.57-7.60 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.00-7.06 (m, 2H), 5.09-5.19 和 4.74-4.80 (m, 2H), 3.93-4.62 (m, 6H),
 30 3.81 (s, 3H), 2.10-2.73 (m, 2H)

APCI-MS: (M+1) = 529 m/z

实施例 17

Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA

(i) 甲磺酸 2,2-二氟乙基酯

在氮气气氛、0℃下，向磁力搅拌下的 2,2-二氟乙醇 (1.52 g, 18.5 mmol) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中加入三乙胺 (5.61 g, 55.5 mmol) 和甲磺酰氯 (2.54 g, 22.2 mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 1.5 小时，用二氯甲烷 (50 mL) 稀释，用 2N HCl (50 mL) 洗涤。水层用二氯甲烷 (30 mL) 萃取，合并的有机萃取液用盐水洗涤 (30 mL)，用硫酸钠干燥，过滤，然后真空浓缩获得黄色油状小标题化合物 (2.52 g, 85%)，它直接使用无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) Δ 6.02 (tt, J=3 Hz, J=55 Hz, 1H), 4.39 (dt, J=3Hz, J=13Hz, 2H), 3.13 (s, 3H)

(ii) 3-氯-5-二氟乙氧基苯甲醛

在氮气气氛、室温下，向 3-氯-5-羟基苯甲醛 (1.50 g, 9.6 mmol; 参见以上实施例 1 (ii)) 和碳酸钾 (1.72 g, 12.5 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液中滴加甲磺酸 2,2-二氟乙基酯 (2.0 g, 12.5 mmol; 参见以上步骤 (i)) 的 DMF (10 mL) 溶液。将混合物加热至 100℃ 6 小时，然后在室温下搅拌过夜。反应物冷却至 0℃，倾入冰冷的 2 N HCl (100 mL)，用 EtOAc 萃取 (2×75 mL)。合并的有机萃取液用 0.5 N HCl (2×50 mL) 洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，然后真空浓缩。褐色油状物用硅胶色谱法处理 (洗脱: Hex:EtOAc (5:1)) 获得黄色油状小标题化合物 (1.35 g, 64%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) Δ 9.92 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.12 (tt, J=3 Hz, J=55 Hz, 1H), 4.26 (dt, J=3 Hz, J=15 Hz, 2H)

(iii) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R,S) CH (OTMS) CN

在氮气气氛、0℃下，向 3-氯-5-二氟乙氧基苯甲醛 (1.35 g, 6.1 mmol; 参见以上步骤 (ii)) 和碘化锌 (0.48 g, 1.5 mmol) 的二氯甲烷 (50 mL) 溶液中滴加三甲硅烷基氰 (1.21 g, 12.2 mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 3 小时，然后用水 (50 mL) 稀释。分离出有机层，用硫酸钠干燥，过滤，然后真空浓缩获得褐色油状小标题化合物 (1.85 g, 95%)，它直接使用无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) Δ 7.13 (s, 1H), 6.94 (s, 2H),

6.10 (tt, $J=3$ Hz, $J=55$ Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.20 (dt, $J=3$ Hz, $J=15$ Hz, 2H), 0.28 (s, 9H)

(iv) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R,S) CH (OH) C (O) OH

- 5 将浓盐酸 (60 mL) 加入到 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R,S) CH (OTMS) CN (1.85 g, 5.8 mmol; 参见以上步骤 (iii)), 在 100 °C 搅拌 1 小时。冷却至室温后, 反应物进一步冷却至 0 °C, 用 3N NaOH (-180 mL) 缓慢碱化, 用乙醚 (2 × 75 mL) 洗涤。水层用 2 N HCl (20 mL) 酸化, 用 EtOAc (2 × 75 mL) 萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩获得浅黄色固体小标题化合物 (1.50 g, 97%), 它直接使用无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) Δ 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.19 (tt, $J=4$ Hz, $J=55$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.25 (dt, $J=4$ Hz, $J=17$ Hz, 2H)

- 15 (v) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (S) CH (OAc) C (O) OH
(a) 和 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (b)

- 在氮气氛下将 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R,S) CH (OH) C (O) OH (3.90 g, 14.6 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 和 Lipase PS "Amano" (2.50 g) 在乙酸乙烯酯 (140 mL) 和 MTBE (140 mL) 中的溶液在 70 °C 加热 40 小时。将反应物冷却至室温, 过滤除去酶, 用 EtOAc 洗涤, 真空浓缩滤液。硅胶色谱法 (洗脱: CHCl₃:MeOH:Et₃N (92:6:2)) 处理获得黄色油状小标题化合物 (a) 的三乙胺盐。此外, 也获得小标题化合物 (b) 的三乙胺盐 (1.47 g), 将此盐溶于水 (100 mL), 用 2 N HCl 酸化, 用 EtOAc (2 × 75 mL) 萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩获得灰白色固体小标题化合物 (b) (1.00 g)。

小标题化合物 (b) 数据:

mp: 103-106 °C

$R_f=0.39$ (90:8:2 CHCl₃:MeOH:Et₃N)

- 30 ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) Δ 7.13 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.17 (tt, $J=4$ Hz, $J=55$ Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.24 (dt, $J=4$ Hz, $J=8$ Hz, 2H)。

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) Δ 175.5, 160.3, 144.5, 136.1, 121.3, 115.7, 115.3, (t, $J=240$ Hz), 112.9, 73.4, 68.6 (t, $J=29$ Hz)

HPLC 分析: 96.2%, >95.0% ee, ChiRaiPak AD 柱 (95:5:0.5 Hex:EtOH:TFA 流动相)

5 $[\alpha]_D^{25} = -84.0^\circ$ ($c=0.85$ MeOH)

APCI-MS: (M-1) = 265 m/z

(vi) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab (Teoc)

在氮气氛围、0℃下, 向 Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (0.35 g, 1.3 mmol; 参见以上步骤(v)(化合物(b))) 的 DMF (18 mL) 溶液中加入 H-Aze-Pab(Teoc) × HCl (0.76 g, 1.7 mmol)、PyBOP (0.75 g, 1.4 mmol) 和 DIPEA (0.43 g, 3.3 mmol)。将反应物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌 20 小时。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法 (依次用 CHCl_3 :EtOH (10:1)、EtOAc:EtOH (10:1) 洗脱) 处理两次, 获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (0.69 g, 84%)。

mp: 108-118℃

$R_f=0.48$ (10:1 CHCl_3 :EtOH)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体复杂混合物) Δ 7.78-7.81 (m, 2H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.16 (t, $J=57$ Hz, 1H), 5.09-5.20 和 4.75-4.80 (m, 2H), 3.95-4.55 (m, 8H), 2.10-2.75 (m, 2H), 1.04-1.11 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)

APCI-MS: (M+1) = 625 m/z

25 (vii) Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab × TFA

将 Ph(3-Cl)(5-OCH₂CHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab (Teoc) (0.086 g, 0.138 mmol; 参见以上步骤(vi)) 溶于 3 mL TFA, 让其反应 1 小时。蒸去 TFA, 残余物用水/乙腈冷冻干燥获得 0.080 g (98%) 标题化合物的 TFA 盐。

30 ^1H -NMR (300 MHz; CD_3OD) 旋转异构体: δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.15-6.95 (m, 3H), 6.35-5.95 (m, 1H), 5.20 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.14 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.10

(s, 1H, 次要旋转异构体), 4.80 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.6-4.0 (m, 6H), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.53 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.29 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转异构体)。

5 ^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或醚碳, 旋转异构体)
 δ 174.0, 173.8, 173.4, 172.9, 168.2

MS (m/z) 481.2 ($\text{M}+1$)⁺

实施例 18

10 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CHF}_2) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab}(\text{OMe})$

在氮气氛、0℃下, 向 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CHF}_2) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (0.30 g, 1.7 mmol; 参见以上实施例 17(v) (化合物(b))) 的 DMF (15 ml) 溶液中加入 H-Aze-Pab (OMe) $\times$ 2HCl (0.49 g, 1.5 mmol)、PyBOP (0.65 g, 1.2 mmol) 和 DIPEA (0.36 g, 2.8 mmol)。将反应物在 0℃搅拌 2 小时, 然后在室温下搅拌 20 小时。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法(依次用 $\text{CHCl}_3\text{:EtOH}$ (10:1)、 $\text{EtOAc}\text{:EtOH}$ (10:1) 和 $\text{CHCl}_3\text{:MeOH}$ (20:1) 洗脱) 处理三次, 获得可压碎的白色泡沫状标题化合物 (0.47 g, 81%)。

mp: 65-75℃

20 $R_f=0.37$ (10:1 $\text{CHCl}_3\text{:EtOH}$)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体复杂混合物) Δ 7.58-7.60 (m, 2H), 7.32-7.35 (m, 2H), 7.09-7.12 (m, 1H), 6.96-7.02 (m, 2H), 6.16 (t, $J=55$ Hz, 1H), 5.08-5.18 和 4.74-4.80 (m, 2H), 3.96-4.50 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 2.10-2.75 (m, 2H)

25 APCI-MS: ($\text{M}+1$) = 511 m/z.

实施例 19

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{F}) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab}\times\text{TFA}$
 (i) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-TMSO}) - (\text{R,S})\text{CH}(\text{OTMS})\text{CN}$

30 在 0℃, 向 3-氯-5-羟基苯甲醛 (9.8 g, 62.6 mmol; 参见以上实施例 1(ii)) 和碘化锌 (5.0 g, 15.7 mmol) 的无水二氯甲烷 (500 mL) 溶液中加入三甲硅烷基氟 (13.7 g, 138 mmol)。反应混合物升至室温, 搅拌过夜。加入水 (250 mL), 分离出各层。水层用二氯甲烷 (2 $\times$ 300

mL) 萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩获得黄色油状小标题化合物 (16.9 g, 83%), 直接使用无需再提纯。

$R_f=0.42$ (3:1 Hex:EtOAc)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.06 (s, 1H), 6.86 (s, 2H),
5 5.40 (s, 1H), 0.30 (s, 9H), 0.24 (s, 9H)。

(ii) Ph (3-Cl) (5-OH) - (R,S) CH (OH) C (O) OH

在氮气氛下, 将 Ph (3-Cl) (5-OTMS) - (R,S) CH (OTMS) CN (22.6 g, 68.8 mmol; 参见以上步骤 (i)) 的浓盐酸 (200 mL) 溶液回流 3 小时。反应物冷却至 0℃, 用 2N NaOH 缓慢碱化。将混合物
10 用乙醚 (3 × 100 ml) 洗涤除去有机杂质。水层用 2N HCl 酸化, 用 EtOAc (3 × 200 mL) 萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩获得褐色油状小标题化合物 (9.3 g, 67%), 直接使用无需再提纯。

$R_f=0.23$ (6:3:1 CHCl_3 :MeOH:浓 NH_4OH)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.05 (s, 1H), 6.94 (s, 1H),
15 6.73 (s, 1H), 5.03 (s, 1H)。

(iii) Ph (3-Cl) (5-OH) - (R,S) CH (OH) C (O) OEt

向 Ph (3-Cl) (5-OH) - (R,S) CH (OH) C (O) OH (9.3 g, 46.0 mmol; 参见以上步骤 (ii)) 的无水 EtOH (200 mL) 溶液中加入
20 浓硫酸 (0.25 mL), 反应物在氮气氛下回流 4 小时。反应物冷却至 0℃, 加入固体碳酸氢钠 (0.2 g)。将反应物真空浓缩, 用饱和碳酸氢钠 (100 mL) 和乙醚 (3 × 50 mL) 分配。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩获得黄色油状小标题化合物 (6.9 g, 65%), 它直接使用无需再提纯。

$R_f=0.62$ (6:3:1 CHCl_3 :MeOH:浓 NH_4OH)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.99 (s, 1H), 6.81 (s, 2H),
25 5.07 (s, 1H), 4.16-4.32 (m, 2H), 1.23 (t, $J=7$ Hz, 3H)。

(iv) Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R,S) CH (OH) C (O) OEt

在密封烧瓶中, 在氮气氛、0℃下, 向 Ph (3-Cl) (5-OH) - (R,S)
30 CH (OH) C (O) OEt (6.1 g, 26.8 mmol; 参见以上步骤 (iii)) 的 DMF (100 mL) 溶液中加入碳酸铯 (13.1 g, 40.2 mmol)。反应混合物在 0℃搅拌 15 分钟, 接着加入碘化钾 (0.5 g, 2.7 mmol)。反应物

冷却至-78℃, 将氯氟甲烷 (18.4 g, 268 mmol) 通入容器中。然后将密封烧瓶加温至室温, 搅拌 18 小时。反应混合物冷却至 0℃, 小心排气以除去过量氯氟甲烷, 用水 (20 mL) 和乙醚 (3 × 50 mL) 分配。合并的有机物用盐水 (2 × 50 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: Hex:EtOAc (梯度: 9:1 至 3:1)) 处理获得浅黄色油状小标题化合物 (2.4 g, 35%)。注意: 在紫外光下此化合物在 TLC 上微弱可见。用溴甲酚绿染色 TLC 可以使其显现。

$R_f=0.46$ (2:1 Hex:EtOAc)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.70 (d, $J_{\text{H-F}}=54$ Hz, 2H), 5.12 (d, $J=5$ Hz, 1H), 3.80-4.35 (m, 2H), 3.50 (d, $J=5$ Hz, 1H), 1.26 (t, $J=7$ Hz, 3H)。

(v) Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R,S) CH (OH) C (O) OH

在氩气氛、0℃下, 向 Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R,S) CH (OH) C (O) Oet (1.8 g, 6.8 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 的水:THF (30 mL, 1:2) 溶液中加入氢氧化锂一水合物 (0.40 g, 10.3 mmol)。将混合物在 0℃搅拌 2 小时。真空浓缩反应混合物, 用水 (5 mL) 和乙醚 (2 × 20 mL) 分配。在 0℃将水层小心地用 0.2N HCl 酸化, 用 EtOAc (3 × 30 mL) 萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得无色油状小标题化合物 (1.4 g, 87%), 静置固化为白色固体。

$R_f=0.43$ (6:2:1 CHCl_3 :MeOH:Et₃N)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.24 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.78 (d, $J_{\text{H-F}}=54$ Hz, 2H), 5.13 (s, 1H)。

(vi) Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) OH (a)
和 Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (S) CH (OAc) C (O) OH (b)

在氩气氛下, 将 Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R,S) CH (OH) C (O) OH (3.2 g, 13.9 mmol; 参见以上步骤 (v)) 和 Lipase PS "Amano" (1.9 g) 的乙酸乙烯酯 (150 mL) 和 MTBE (150 mL) 混合物在 70℃加热 3 天。将反应混合物冷却, 用 Celite®过滤, 滤饼用 EtOAc 洗涤。真空浓缩滤液, 将其用硅胶快速色谱法 (洗脱: CHCl_3 :MeOH:Et₃N (15:1:0.5)) 处理获得小标题化合物 (a) 的三乙胺盐 (0.50 g, 21%), 无需中和直接使用。此外, 也获得小标题化合物 (b) 的三乙胺盐 (0.46 g, 20%)。

小标题化合物 (a) 的数据: $R_f=0.19$ (15:1:0.5 CHCl_3 :MeOH:Et₃N)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.26 (s, 1H), 7.18 (s, 1H),
6.97 (s, 1H), 5.74 (d, $J_{\text{H-F}}=54$ Hz, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.17 (q,
5 $J=7$ Hz, 6H), 1.28 (t, $J=7$ Hz, 9H).

小标题化合物 (b) 的数据 $R_f=0.33$ (15:1:0.5 CHCl_3 :MeOH:Et₃N)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.28 (s, 1H), 7.19 (s, 1H),
7.09 (s, 1H), 5.76 (d, $J_{\text{H-F}}=54$ Hz, 2H), 5.75 (s, 1H), 3.17 (q,
10 $J=7$ Hz, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.28 (t, $J=7$ Hz, 9H).

(vii) Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc)

在氮气、0℃下, 向 Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) OH 的三乙胺盐 (0.50 g, 1.50 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 和
15 Haze-Pab (Teoc) ·HCl (0.87 g, 1.90 mmol) 在无水 DMF (15 mL) 中的溶液内加入 PyBOP (0.85 g, 2.60 mmol) 和 DIPEA (0.48 g, 3.70 mmol)。将反应物升至室温, 搅拌过夜。真空浓缩反应混合物, 用硅胶快速色谱法 (依次用 CHCl_3 :EtOH (9:1) 和 EtOAc:EtOH (20:1) 洗脱) 处理两次, 获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (0.23 g,
20 26%)。

Mp: 88-92℃

 $R_f=0.61$ (9:1 CHCl_3 :EtOH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的复杂混合物) δ 7.81
(d, $J=8$ Hz, 2H), 7.40-7.42 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 3H), 5.76
25 (d, $J_{\text{H-F}}=51$ Hz, 2H), 5.10-5.16 和 4.77-4.83 (m, 2H), 3.80-4.49 (m, 6H), 2.30-2.53 (m, 2H), 1.08 (t, $J=7$ Hz, 2H), 0.08 (s, 9H)。

APCI-MS (M+1) =593 m/z

(viii) Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA

将 Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (0.051 g, 0.086 mmol; 参见以上步骤 (vii)) 溶于 3 mL TFA, 让其

反应 20 分钟。蒸去 TFA，残余物用水/乙腈冷冻干燥。产物纯度 95%，含有 5% 脱氟甲基化产物。尝试用制备型 RPLC (CH₃CN:0.1M NH₄OAc) 纯化失败，将部分为醋酸盐的该产物溶于 5 mL TFA，蒸发，冷冻干燥获得 26 mg (51%) 标题化合物的 TFA 盐。纯度: 95%。

- 5 ¹H-NMR (600 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.6-7.5 (m, 2H), 7.21 (s, 1H, 主要旋转异构体), 7.17 (s, 1H, 次要旋转异构体), 7.13 (s, 1H, 主要旋转异构体), 7.09 (s, 1H, 次要旋转异构体), 7.07 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.04 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.73 (d, 2H), 5.18 (m, 1H, 次要旋转异构体),
10 5.16 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.09 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.78 (m, 1H, 次要旋转异构体), 4.56 (d, 1H, 主要旋转异构体), 4.50 (d, 1H, 次要旋转异构体), 4.46 (d, 1H, 次要旋转异构体), 4.45 (d, 1H, 主要旋转异构体), 4.35 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.14 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.05 (m, 1H, 次要旋转异构体),
15 3.97 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.68 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.52 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.28 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.19 (m, 1H, 次要旋转异构体)。

¹³C-NMR (150 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脘碳, 旋转异构体)
δ 173.9, 173.3, 172.9, 168.2.

- 20 ESI-MS+: (M+1)=449 (m/z)

实施例 20

Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)

- 在氮气氛围、0℃下，向 Ph (3-Cl) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) OH 的三乙胺盐 (0.60 g, 1.80 mmol; 参见以上实施例 19 (vi))
25 和 HAze-Pab (OMe) · 2HCl (0.79 g, 2.30 mmol) 的 DMF (15 mL) 溶液中加入 PyBOP (1.04 g, 1.90 mmol) 和 DIPEA (0.58 g, 4.50 mmol)，将反应物升至室温，搅拌过夜。真空浓缩反应混合物，用硅胶快速色谱法 (先用 CHCl₃:EtOH (9:1) 洗脱，然后用 EtOAc:EtOH (20:1) 洗脱两次) 处理三次，获得可压碎的白色泡沫状标题化合物 (0.22 g,
30 26%)。

Mp: 66-70℃

R_f=0.45 (9:1 CHCl₃:EtOH)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体复杂混合物) δ 7.59 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.06-7.23 (m, 3H), 5.75 (s, $J_{\text{H-F}}=54$ Hz, 1H), 5.10-5.16 和 4.78-4.84 (m, 2H), 4.11-4.45 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 2.10-2.75 (m, 2H).

5 ^{13}C -NMR (150 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脘碳, 旋转异构体) δ 173.0, 170.8, 170.7, 152.5.

APCI-MS: $(M+1)=479$ m/z

实施例 21

Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA

10 (i) 甲磺酸 2-单氟乙酯

在氮气气氛、0℃下, 向磁力搅拌下的 2-氟乙醇 (5.0 g, 78.0 mmol) 的二氯甲烷 (90 mL) 溶液中加入三乙胺 (23.7 g, 234 mmol) 和甲磺酰氯 (10.7 g, 93.7 mmol). 将混合物在 0℃搅拌 1.5 小时, 用二氯甲烷 (100 mL) 稀释, 用 2N HCl (100 mL) 洗涤。水层用二氯甲烷 (50 ml) 萃取, 合并的有机萃取液用盐水 (75 mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 15 过滤, 真空浓缩获得黄色油状小标题化合物 (9.7 g, 88%), 它直接使用无需再提纯。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.76 (t, $J=4$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J=4$ Hz, 1H), 4.52 (t, $J=4$ Hz, 1H), 4.43 (t, $J=4$ Hz, 1H), 20 3.09 (s, 3H).

(ii) 3-氯-5-单氟代乙氧基苯甲醛

在氮气气氛、室温下, 向 3-氯-5-羟基苯甲醛 (8.2 g, 52.5 mmol, 参见以上实施例 1 (ii)) 和碳酸钾 (9.4 g, 68.2 mmol) 的 DMF (10 mL) 溶液滴加甲磺酸 2-单氟乙酯 (9.7 g, 68.2 mmol; 参见以上步骤 (i)) 25 的 DMF (120 mL) 溶液。将混合物加热至 100℃ 5 小时, 然后在室温下搅拌过夜。反应物冷却至 0℃, 倾入冰冷的 2N HCl 中, 用 EtOAc 萃取。合并的有机萃取液用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。褐色油状物用硅胶色谱法 (用 Hex:EtOAc (4:1) 洗脱) 处理获得黄色油状小标题化合物 (7.6 g, 71%)。

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.87 (t, $J=4$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=3$ Hz, 1H), 4.33 (t, $J=3$ Hz, 1H), 4.24 (t, $J=3$ Hz, 1H).

(iii) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R,S) CH (OTMS) CN

在氮气氛围、0℃下，向 3-氯-5-单氟代乙氧基苯甲醛 (7.6 g, 37.5 mmol; 参见以上步骤 (ii)) 和碘化锌 (3.0 g, 9.38 mmol) 的二氯甲烷 (310 mL) 溶液中滴加三甲硅烷基氰 (7.4 g, 75.0 mmol)。将混合物在 0℃ 搅拌 3 小时，然后在室温搅拌过夜。反应物用水 (300 mL) 稀释，分离出有机层，用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得褐色油状小标题化合物 (10.6 g, 94%)，直接使用无需再提纯或表征。

(iv) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R,S) CH (OH) C (O) OH

10 将浓盐酸 (100 mL) 加入到 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R,S) CH (OTMS) CN (10.6 g, 5.8 mmol; 参见以上步骤 (iii))，将溶液在 100℃ 搅拌 3 小时。冷却至室温后，反应物进一步冷却至 0℃，用 3N NaOH (~300 mL) 缓慢碱化，用乙醚 (3×200 mL) 洗涤。水层用 2N HCl (80 mL) 酸化，用 EtOAc 萃取 (3×300 mL)。合并的 EtOAc 萃
15 取液用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得浅黄色固体小标题化合物 (8.6 g, 98%)，直接使用无需再提纯。

$R_f=0.28$ (90:8:2 CHCl₃:MeOH:浓 NH₄OH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H)。

(v) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (S) CH (OAc) C (O) OH
(a) 和 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) OH (b)

在氮气氛围下，将 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R,S) CH (OH) C(O)OH (8.6 g, 34.5 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 和 Lipase PS "Amano" (4.0 g) 的乙酸乙酯 (250 mL) 和 MTBE (250 mL) 溶液在 70℃ 加热 3 天。反应物冷却至室温，用 Celite® 过滤除去酶。滤饼用 EtOAc 洗涤，真空浓缩滤液。用硅胶色谱法 (洗脱: CHCl₃:MeOH:Et₃N (90:8:2)) 处理获得黄色油状小标题化合物 (a) 的三乙胺盐。此外，也获得小标题化合物 (b) 的三乙胺盐 (4.0 g)。将小标题化合物 (b) 的盐溶于 H₂O (250 mL)，用 2N HCl 酸化，用 EtOAc (3×200 mL) 萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得黄色油状小标题化合物 (b) (2.8 g, 32%)。

小标题化合物 (b) 的数据: **$R_f=0.28$ (90:8:2 CHCl_3 :MeOH:浓 NH_4OH)**

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.77-4.81 (m, 1H), 4.62-4.65 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 4.15-4.18 (m, 1H).

(vi) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc)

在氮气氛、0℃下, Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) OH (940 mg, 3.78 mmol; 参见以上步骤 (v)) 的 DMF (30 ml) 溶液中加入 HAze-Pab (Teoc) ·HCl (2.21 g, 4.91 mmol)、PyBOP (2.16 g, 4.15 mmol) 和 DIPEA (1.22 g, 9.45 mmol)。反应物在 0℃搅拌 2 小时, 然后在室温下搅拌 4 小时。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法 (依次用 CHCl_3 :EtOH (15:1) 和 EtOAc:EtOH (20:1) 洗脱) 处理两次获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (450 mg, 20%)。

15 Mp : 80-88℃ **$R_f=0.60$ (10:1 CHCl_3 :EtOH)**

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体复杂混合物) δ 7.79 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 6.93-6.99 (m, 2H), 5.08-5.13 (m, 1H), 4.75-4.80 (m, 2H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.95-4.55 (m, 8H), 2.10-2.75 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.08 (s, 9H).

APCI-MS: ($M+1=607$) m/z .**(vii) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab × TFA**

将 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (0.357 g, 0.589 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 溶于 10 mL TFA, 让其反应 40 分钟。蒸去 TFA, 残余物用水/乙腈冷冻干燥获得 0.33 g (93%) 标题化合物的 TFA 盐。

^1H -NMR (600 MHz; CD_3OD) 旋转异构体: δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.54 (d, 2H), 7.08 (s, 1H, 主要旋转异构体), 7.04 (s, 1H, 次要旋转异构体), 6.99 (s, 1H, 主要旋转异构体), 6.95 (s, 1H), 6.92 (s, 1H, 次要旋转异构体), 5.18 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.14 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.08 (s, 1H, 次要旋转异构体),

4.80 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.73 (m, 1H), 4.65 (m, 1H), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.35 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.21 (多重峰型双峰; 2H), 4.12 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.06 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.99 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.69 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.53 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.29 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.14 (m, 1H, 次要旋转异构体)。

^{13}C -NMR (150 MHz; CD_3OD): (羰基和/或醚碳) δ 172.8, 172.1, 167.4.

ESI-MS+: ($M+1$) = 463 (m/z)

10 实施例 22

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})-(R)\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab}(\text{OMe})$

在氮气氛、0℃下, $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{F})-(R)\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (818 mg, 3.29 mmol; 参见以上实施例 21 (v)) 的 DMF (30 ml) 溶液中加入 $\text{HAze-Pab}(\text{OMe}) \cdot 2\text{HCl}$ (1.43 g, 4.27 mmol)、PyBOP (1.89 g, 3.68 mmol) 和 DIPEA (1.06 g, 8.23 mmol)。反应物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法处理 (依次用 $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$ (15:1) 和 $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ (20:1)) 两次获得可压碎的白色泡沫状标题化合物 (880 mg, 54%)。

20 Mp: 65-72℃

$R_f=0.60$ (10:1 $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体复杂混合物) δ 7.58-7.60 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=7$ Hz, 2H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.95-6.99 (m, 1H), 5.08-5.13 (m, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.60-4.68 (m, 1H), 3.99-4.51 (m, 7H), 3.82 (s, 3H), 2.10-2.75 (m, 2H)。

^{13}C -NMR (150 MHz; CD_3OD): (羰基和/或醚碳) δ 173.3, 170.8, 152.5.

APCI-MS: ($M+1$) = 493 m/z .

实施例 23

30 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{F})_2-(R)\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab} \times \text{TFA}$
(i) 甲磺酸 1,3-二氟异丙酯

在氮气氛、0℃下, 向磁力搅拌下的 1,3-二氟-2-丙醇 (7.0 g, 72.8

mmol)的二氯甲烷(100 mL)溶液加入三乙胺(22.1 g, 219 mmol)和甲磺酰氯(10.0 g, 87.4 mmol)。将混合物在0℃搅拌3小时。将混合物用2N HCl(150 mL)洗涤,分离出各层。水层用二氯甲烷(200 mL)萃取,合并的有机萃取液用盐水(100 mL)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩获得黄色油状小标题化合物(11.5 g, 91%),它直接使用无需再提纯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.97-5.08 (m, 1H), 4.75-4.77 (m, 2H), 4.59-4.61 (m, 2H), 3.12 (s, 3H)。

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F)₂) CHO

在氮气氛、室温下,3-氯-5-羟基苯甲醛(8.0 g, 50.7 mmol; 参见以上实施例1(ii))和碳酸钾(9.1 g, 66.0 mmol)的DMF(75 mL)溶液中滴加甲磺酸1,3-二氟异丙酯(11.5 g, 66.0 mmol; 参见以上步骤(i))的DMF(75 mL)溶液。将混合物加热至110℃18小时。将反应物冷却至0℃,倾入冰冷的2N HCl(200 mL)中,用EtOAc(3×250 mL)萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩。褐色油状物用硅胶色谱法(用Hex:EtOAc(4:1)洗脱)处理获得黄色油状小标题化合物(4.4 g, 37%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.70-4.89 (m, 3H), 4.63-4.68 (m, 2H)。

(iii) Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F)₂) - (R,S) CH (OTMS) CN

在氮气氛、0℃下,向Ph(3-Cl)(5-OCH(CH₂F)₂)CHO(4.4 g, 18.7 mmol; 参见以上步骤(ii))和碘化锌(1.5 g, 4.67 mmol)的二氯甲烷(200 mL)溶液中滴加三甲硅烷基氰(3.7 g, 37.3 mmol)。将混合物在0℃搅拌3小时,在室温搅拌过夜,然后用水(200 mL)稀释。分离出有机层,用硫酸钠干燥,过滤,真空浓缩获得褐色油状小标题化合物(5.5 g, 87%),直接使用无需再提纯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.70-4.80 (m, 3H), 4.59-4.64 (m, 2H), 0.26 (s, 9H)。

(iv) Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F)₂) - (R,S) CH (OH) C (O)

OH

将浓盐酸 (50 mL) 加入到 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{F})_2)(\text{R,S})\text{CH}(\text{OTMS})\text{CN}$ (5.5 g, 16.3 mmol; 参见以上步骤 (iii))，将溶液在 100℃ 搅拌 1.5 小时。冷却至室温后，反应物进一步冷却至 0℃，用 3N NaOH (~200 mL) 缓慢碱化，用乙醚 (3 × 200 mL) 洗涤。水层用 2N HCl (75 mL) 酸化，用 EtOAc (3 × 200 mL) 萃取。合并的 EtOAc 萃取液用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得褐色油状小标题化合物 (4.6 g, 100%)，直接使用无需再提纯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.70-4.90 (m, 3H), 4.52-4.67 (m, 2H)。

(v) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{F})_2) - (\text{S})\text{CH}(\text{OAc})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (a) 和 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{F})_2) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (b)

在氮气气氛下，将 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{F})_2) - (\text{R,S})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (4.6 g, 16.4 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 和 Lipase PS "Amano" (3.0 g) 的乙酸乙烯酯 (150 mL) 和 MTBE (150 mL) 溶液在 70℃ 加热 2.5 天。反应物冷却至室温，用 Celite® 过滤除去酶。滤饼用 EtOAc 洗涤，真空浓缩滤液。硅胶色谱法 (洗脱: $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}:\text{Et}_3\text{N}$ (90:8:2)) 处理获得黄色油状小标题化合物 (a) 的三乙胺盐。此外，还获得小标题化合物 (b) 的三乙胺盐 (2.2 g)，将此盐溶于水 (100 mL)，用 2N HCl 酸化，用 EtOAc (3 × 200 mL) 萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得黄色油状小标题化合物 (b) (1.4 g, 29%)。

小标题化合物 (b) 的数据:

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.70-4.90 (m, 3H), 4.52-4.67 (m, 2H)。

(vi) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{F})_2) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O}) - \text{Aze-Pab}(\text{Teoc})$

在氮气气氛、0℃ 下， $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{F})_2) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (824 mg, 2.94 mmol; 参见以上步骤 (v)) 的 DMF (30 mL)

溶液中加入 Haze-Pab (Teoc)·HCl (1.71 g, 3.81 mmol)、PyBOP (1.68 g, 3.23 mmol) 和 DIPEA (949 mg, 7.34 mmol)。将反应物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法 (依次用 CHCl₃:EtOH (15:1)、EtOAc:EtOH (20:1) 洗脱) 处理两次, 获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (720 mg, 38%)。

Mp: 78-84℃

R_f=0.62 (10:1 CHCl₃:EtOH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体复杂混合物) δ 7.79 (d, J=8 Hz, 2H), 7.42 (d, J=8 Hz, 2H), 7.00-7.12 (m, 3H), 5.08-5.20 (m, 1H), 3.97-4.80 (m, 12H), 2.10-2.75 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)。

APCI-MS: (M+1) = 639 m/z.

(vii) Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F)₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA

15 Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F)₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (0.129 g, 0.202 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 溶于 3 mL TFA, 让其反应 20 分钟。蒸去 TFA, 残余物用水/乙腈冷冻干燥获得 0.123 g (100%) 标题化合物的 TFA 盐。

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.2-7.0 (m, 3H), 5.18 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.15 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.08 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.80 (m, 1H, 主要旋转异构体, 部分被 CD₃OH 的峰屏蔽), 4.75-4.4 (m, 7H), 4.38 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.15 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.1-3.9 (m, 2H, 2 个信号来自次要旋转异构体), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.53 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.30 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转异构体)。

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体) δ 172.9, 172.6, 172.2, 171.7, 167.1。

ESI-MS+: (M+1) = 495 (m/z)

30 实施例 24

Ph (3-Cl) (5-OCH (CH₂F)₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)

- 在氮气气氛、0℃下，在 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCH}(\text{CH}_2\text{F})_2) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{OH}$ (513 mg, 1.83 mmol; 参见以上实施例 23 (v)) 的 DMF (30 ml) 溶液中加入 $\text{HAze-Pab}(\text{OMe}) \cdot 2\text{HCl}$ (797 mg, 2.38 mmol)、PyBOP (1.04 g, 2.01 mmol) 和 DIPEA (591 mg, 4.57 mmol)。
- 5 将反应物在 0℃ 搅拌 2 小时，然后在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物，残余物用硅胶色谱法（依次用 $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$ (15:1)、 $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ (20:1) 洗脱）处理两次，获得可压碎的白色泡沫状标题化合物 (370 mg, 39%)。

Mp: 58-63℃

- 10 $R_f=0.66$ (10:1 $\text{CHCl}_3:\text{EtOH}$)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体复杂混合物) δ 7.58-7.60 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.00-7.12 (m, 3H), 5.08-5.20 (m, 1H), 4.65-4.82 (m, 3H), 4.28-4.65 (m, 5H), 3.92-4.18 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.10-2.75 (m, 2H)。

- 15 $^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脒碳) δ 173.2, 170.8, 152.5。

APCI-MS: $(M+1) = 525$ m/z。

实施例 25

$\text{Ph}(3\text{-F})(5\text{-OCHF}_2) - (\text{R})\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{O})\text{-Aze-Pab} \times \text{TFA}$

- 20 (i) 1-溴-3-氟-5-苄氧基苯

- 将氢化钠 (60% 油分散体, 24.0 g, 0.48 mol) 分批加入搅拌下的无水苄基醇 (64.5 g, 0.60 mol) 的 THF (1.0 L) 溶液。将混合物搅拌 1 小时后，在 1 小时内滴加 1-溴-3,5-二氟苯 (76.8 g, 0.40 mmol) 的 THF (100 ml) 溶液。反应物在室温下搅拌 2 天。加入水 (400 ml)，真空
- 25 除去 THF。水层用己烷 (3×150 mL) 萃取。合并的有机萃取液用 2N NaOH (2×100 mL) 洗涤，然后用硫酸钠干燥，过滤，真空浓缩获得浅黄色油状小标题化合物 (110.7 g, 98%)，直接使用无需再提纯。

$R_f=0.47$ (Hex)

- $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.41 (m, 5H), 6.94 (bs, 1H), 6.87 (d, $J_{\text{H-F}}=8$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J_{\text{H-F}}=10$ Hz, 1H), 5.03 (s, 2H)。

(ii) 3-溴-5-氟苯酚

在 0℃, 向 1-溴-3-氟-5-苄氧基苯 (110.0 g, 0.39 mol; 参见以上步骤 (i)) 和 N,N-二甲基苯胺 (474.0 g, 3.92 mol) 的无水二氯甲烷 (1.0 L) 溶液中加入氯化铝 (156.0 g, 1.17 mol)。10 分钟后, 除去冰浴, 继续搅拌 2 小时。小心加入 3N HCl (600 mL) 猝灭反应。分离出各层, 5 水层用 CH₂Cl₂ (2 × 150 mL) 萃取。合并的有机萃取液用 2N HCl (250 ml) 和水 (3 × 250 mL) 洗涤。有机层中加入 15% KOH (500 mL), 分离出水层。有机层再用 2 N KOH (2 × 70 mL) 萃取。合并的水层用二氯甲烷 (3 × 100 ml) 洗涤, 然后用 4N HCl 酸化。水层用乙醚 (3 × 125 mL) 萃取, 合并的乙醚萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获
10 得褐色油状小标题化合物 (69.0 g, 92%), 直接使用无需再提纯。

Mp: 33-35℃

R_f=0.25 (CHCl₃)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 6.90 (dd, J_{H-F}=11 Hz, J=2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59 (dt, J_{H-F}=11 Hz, J=2 Hz, 1H)。
15

APCI-MS: (M-1) =189 m/z

(iii) 1-溴-3-氟-5-二氟甲氧基苯

将 3-溴-5-氟苯酚 (6.1 g, 31.0 mmol; 参见以上步骤 (ii)) 和氯代二氟甲烷 (13.0 g, 150.0 mmol) 的 i-PrOH (100 mL) 和 30% KOH
20 (80 mL) 混合物在密闭烧瓶中于 80-85℃ 加热 18 小时。将反应混合物冷却至室温, 分离出各层。真空浓缩有机层获得无色油状物。水层用乙醚 (3 × 30 mL) 萃取。粗制油状物以及合并的有机萃取液用 2N NaOH (3 × 30 mL) 和水 (3 × 30 mL) 洗涤。然后有机物用硫酸钠干燥, 通过小硅胶填料过滤, 然后真空浓缩获得无色油状小标题化合物 (6.1 g,
25 79%), 直接使用无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11-7.14 (m, 2H), 6.84 (dt, J=9 Hz, J=2 Hz, 1H), 6.50 (t, J_{H-F}=72 Hz, 1H)。

(iv) 1-氟-3-二氟甲氧基-5-乙烯苯

在氩气氛、65℃ 下, 将三(丁基)乙烯基锡烷 (7.0 g, 22.2 mmol)
30 加入 1-溴-3-氟-5-二氟甲氧基苯 (4.9 g, 20.2 mmol; 参见以上步骤 (iii))、双(三苯基膦)二氧化钨 (II) (1.42 g, 2.02 mmol) 和无水氯化锂 (0.90 g, 20.2 mmol) 的 THF (40 mL) 悬浮液, 混合物搅拌 5 小时。反应混

合物冷却至 0℃, 加入 1N NaOH (90 mL)。将两相性混合物剧烈搅拌 1 小时, 然后分离出各层。水层用乙醚 (3 × 70 mL) 萃取。合并的有机层用 2N NaOH (2 × 40 mL) 和水 (40 mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: 己烷) 处理获得无色油状小标题化合物 (2.2 g, 57%)。

$R_f=0.47$ (Hex)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.93-6.99 (m, 2H), 6.73-6.78 (m, 1H), 6.67 (dd, $J=18$ Hz, $J=11$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J_{\text{H-F}}=73$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J=18$ Hz, 1H), 5.36 (d, $J=11$ Hz, 1H)。

10 (v) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) CH₂OH

将 2-甲基-2-丙醇 (140 mL)、水 (140 mL) 和 AD-mix- β (39.2 g) 一起混合, 冷却至 0℃。一次性加入溶于少量 2-甲基-2-丙醇的 1-氟-3-二氟甲氧基-5-烯基苯 (5.0 g, 26.4 mmol; 参见以上步骤 (iv)), 将此不均匀浆液在 0℃ 剧烈搅拌直到 TLC 显示不存在初始原料为止。在 0℃ 加入亚硫酸钠 (42.0 g) 猝灭反应, 然后升至室温, 搅拌 60 分钟。反应混合物用乙醚 (3 × 120 mL) 萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: CHCl_3 :EtOAc (3:2)) 处理获得无色油状小标题化合物 (5.8 g, 98%)。

$R_f=0.41$ (3:2 CHCl_3 :EtOAc)

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.96-6.99 (m, 2H), 6.77-6.82 (m, 1H), 6.51 (t, $J_{\text{H-F}}=73$ Hz, 1H), 4.79-4.85 (m, 1H), 3.76-3.84 (m, 1H), 3.58-3.66 (m, 1H), 2.66 (d, $J=3$ Hz, 1H), 2.00 (t, $J=6$ Hz, 1H)。

25 HPLC 分析: 89.2%, >99% ee, ChiralPak AD 柱 (95:5 Hex:EtOH 流动相)。

(vi) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) CH₂OTBS

30 将 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) CH₂OH (5.5 g, 24.7 mmol; 参见以上步骤 (v))、4-(二甲基氨基)吡啶 (121 mg, 1.0 mmol) 和三乙胺 (3.0 g, 29.6 mmol) 的无水二氯甲烷 (100 mL) 溶液冷却至 0℃。滴加 1.0 M 叔丁基二甲硅烷基氯的二氯甲烷 (26.0 mL, 26.0 mmol) 溶液, 将反应混合物升至室温, 搅拌过夜。加入饱和氯化铵溶液 (60 mL), 分离出各层。有机层用饱和氯化铵溶液 (60 mL) 和水 (2 × 35

mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 然后真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: CHCl_3 :Hex (3:1)) 处理获得黄色油状小标题化合物 (7.9 g, 85%)。

$R_f=0.47$ (3:1 CHCl_3 :Hex)

5 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.95-6.98 (m, 2H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.51 (t, $J_{\text{H-F}}=73$ Hz, 1H), 4.71-4.74 (m, 1H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.48-3.54 (m, 1H), 2.99 (bs, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

(vii) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) CH₂OTBS

10 在氮气氛、0℃下, 向 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) CH₂OTBS (7.9 g, 0.51 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 和 DIPEA (4.9 g, 48.1 mmol) 的无水二氯甲烷 (50 mL) 溶液滴加 2-甲氧基乙氧基甲基氯 (6.6 g, 48.1 mmol)。将混合物搅拌 24 小时。加入饱和氯化铵溶液 (70 mL), 分离出各层。有机层用饱和氯化铵溶液 (70 mL) 和水 (3
15 $\times$ 60 mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得黄色油状小标题化合物 (8.8 g, 99%), 直接使用无需再提纯。

$R_f=0.41$ (4:1 CHCl_3 :EtOAc)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.50 (t, $J_{\text{H-F}}=73$ Hz, 1H), 4.79-4.81 (m, 1H),
20 4.66-4.68 (m, 2H), 3.47-3.82 (m, 6H), 3.36 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。

(viii) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) CH₂OH

在室温下, 向 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) CH₂OTBS (9.3 g, 21.9 mmol; 参见以上步骤 (vii)) 的 THF (60 mL) 溶液中加入 1.0 M 四丁基氟化铵的 THF (70.0 mL, 70.0 mmol) 溶液, 在氮气氛下将混合物搅拌过夜。真空浓缩反应物。将黄色残余物溶于乙醚 (100 mL) 和己烷 (100 mL), 依次用饱和氯化铵溶液 (2×150 mL) 和水 (3×70 mL) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: Hex:EtOAc (1:1)) 处理获得黄色油状小标题化合物
30 物 (4.2 g, 62%)。

$R_f=0.42$ (1:1 Hex:EtOAc)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6.91-6.95 (m, 2H), 6.75-6.81 (m,

1H), 6.51 (t, $J_{\text{H-F}}=73$ Hz, 1H), 4.80-4.82 (m, 1H), 4.70-4.74 (m, 2H), 3.88-3.93 (m, 1H), 3.67-3.71 (m, 3H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.96-2.99 (m, 1H).

(ix) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) OH

5 将 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) CH₂OH (4.2 g, 13.4 mmol; 参见以上步骤 (viii)) 的丙酮 (100 mL) 溶液加入到 5%NaHCO₃ 水溶液 (35 mL) 中。将磁力搅拌下的不均匀混合物冷却至 0℃, 加入溴化钾 (159 mg, 1.3 mmol) 和 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基, 游离基 (2.2 g, 14.1 mmol)。然后在 20 分钟内滴加次氯酸钠 (5.25%, 10 30 mL), 同时剧烈搅拌混合物并保持在 0℃。1 小时后, 再加入次氯酸钠 (30 mL) 和 5% NaHCO₃ 溶液 (35 mL), 继续在 0℃ 搅拌 2 小时。真空除去丙酮。水层用乙醚 (4 × 40 mL) 洗涤。用 10% 柠檬酸将水层酸化至 pH 3.5, 用 EtOAc (4 × 50 mL) 萃取。合并的 EtOAc 萃取液依次用水 (4 × 30 mL) 和盐水 (60 mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过 15 滤, 真空浓缩获得无色油状小标题化合物 (4.3 g, 98%), 它直接使用无需再提纯。

$R_f=0.74$ (8.0:1.5:0.5 CHCl₃:MeOH:Et₃N)

¹H NMR (300 MHz, 丙酮-d₆) δ 7.16-7.18 (m, 2H), 7.16 (t, $J_{\text{H-F}}=89$ Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.88 (d, 20 $J=7$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J=7$ Hz, 1H), 3.54-3.75 (m, 2H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.28 (s, 3H).

(x) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-Pab (Teoc)

在氮气氛、0℃下, 向 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) 25 C (O) OH (1.1 g, 3.4 mmol; 参见以上步骤 (ix)) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入 HAze-Pab (Teoc) · HCl (2.0 g, 4.4 mmol)、PyBOP (1.9 g, 3.7 mmol) 和 DIPEA (1.1 g, 8.4 mmol)。将反应物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法 (依次用 CHCl₃:EtOH (15:1)、EtOAc:EtOH (20:1) 洗脱) 处理两 30 次, 获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (1.3 g, 56%)。

$R_f=0.65$ (15:1 CHCl₃:EtOH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的复杂混合物) δ 7.80-7.84

(m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 6.95-7.16 (m, 3H), 6.92 和 6.88 (t, $J_{H-F}=73$ Hz, 1H), 5.28 和 5.08 (s, 1H), 5.18-5.22 和 4.70-4.78 (m, 1H), 4.50-4.75 (m, 1H), 4.30-4.49 (m, 2H), 4.21-4.26 (m, 3H), 3.97-4.08 (m, 1H), 3.35-3.72 (m, 6H), 3.30 (s, 3H),
5 2.10-2.75 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.08 (s, 9H) .

(xi) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc)

将 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (590 mg, 0.87 mmol; 参见以上步骤 (x)) 和四溴化碳 (287
10 mg, 0.87 mmol) 的 2-丙醇 (20 mL) 混合物回流 1.5 小时。真空浓缩混合物, 然后用水 (50 mL) 和 EtOAc (3 × 50 mL) 分配。水层再用 EtOAc (2 × 10 mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水 (30 mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: CHCl₃:EtOH (15:1)) 处理获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (60
15 mg, 12%) .

$R_f=0.46$ (15:1 CHCl₃:EtOH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体复杂混合物) δ 7.74 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.35-7.37 (m, 2H), 6.97-7.07 (m, 2H), 6.80-6.84 (m, 1H), 6.82 和 6.80 (t, $J_{H-F}=73$ Hz, 1H), 5.10 和 5.06 (s, 1H),
20 4.68-4.70 (m, 1H), 3.97-4.60 (m, 6H), 2.10-2.75 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.08 (s, 9H) .

APCI-MS: (M+1) =595 m/z

(xii) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab × TFA

将 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (0.053 g, 0.089 mmol; 参见以上步骤 (xi)) 溶于 3 mL TFA, 让其
25 反应 80 分钟, 同时用冰浴冷却。蒸去 TFA, 残余物用水/乙腈冷冻干燥获得 0.042 g (80%) 标题化合物的 TFA 盐。

¹H-NMR (300 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.7-7.6 (m, 2H), 7.5-7.4 (m, 2H), 7.1-6.6 (m, 4H), 5.2-5.0 (m, 1H+1H 的次要
30 旋转异构体), 约 4.8 (前一信号被 CD₃OH 信号屏蔽的主要旋转异构体), 4.6-4.3 (m, 2H), 4.26 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.10 (m, 1H, 主要旋转异构体), 3.96 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.89 (m,

1H, 次要旋转异构体), 2.60 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.44 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.19 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.05 (m, 1H, 次要旋转异构体)。

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳) δ 172.8, 172.0,
5 167.0.

ESI-MS+: (M+1) = 451 (m/z)

实施例 26

Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)
(i) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-
10 Pab (OMe)

在氮气氛、0℃下, 向 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) OH (1.0 g, 3.1 mmol; 参见以上实施例 25 (ix)) 的 DMF (30 mL) 溶液中加入 HAze-Pab (OMe) · 2HCl (1.4 g, 4.1 mmol)、PyBOP (1.8 g, 3.4 mmol) 和 DIPEA (1.0 g, 7.8 mmol)。反应物在 0℃搅拌
15 2 小时, 然后在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法处理两次 (依次用 CHCl₃:EtOH (15:1)、EtOAc 洗脱), 获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (1.5 g, 79%)。

R_f=0.24 (EtOAc)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的复杂混合物) δ 7.58-7.62
20 (m, 2H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.03-7.16 (m, 3H), 6.92 和 6.88 (d, J_{H-F}=73 Hz, 1H), 5.27 和 5.08 (s, 1H), 5.22-5.15 和 4.75-4.80 (m, 1H), 4.38-4.65 (m, 5H), 3.92-4.27 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.43-3.68 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 2.28-2.85 (m, 2H)。

(ii) Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab
25 (OMe)

将 Ph (3-F) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-Pab (OMe) (828 mg, 2.33 mmol; 参见以上步骤 (i)) 和四溴化碳 (525 mg, 2.33 mmol) 的 2-丙醇 (20 ml) 混合物回流 8 小时, 然后在室温下搅拌过夜。真空浓缩混合物, 残余物用 H₂O (70 ml) 和 EtOAc (50
30 ml) 分配。水层用 EtOAc (2 × 25 mL) 萃取。合并的有机萃取液用盐水 (35 mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: CHCl₃:EtOH (15:1)) 处理获得可压碎的白色泡沫状标

题化合物 (520 mg, 74%) .

Mp: 73-81 °C

$R_f=0.43$ (15:1 CHCl₃:EtOH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的复杂混合物) δ 7.59
5 (d, J=8 Hz, 2H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.05-7.14 (m, 2H), 6.87-6.92
(m, 1H), 6.90 和 6.86 (t, J_{H-F}=73 Hz, 1H), 5.13-5.18 和 4.75-4.85
(m, 2H), 4.15-4.45 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 2.10-2.75 (m, 2H) .

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脘碳) δ 172.0, 171.4,
153.9.

10 APCI-MS: (M+1) =481 m/z

实施例 27

Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA

(i) 1,3-二溴-5-苄氧基苯

在氮气氛、室温下, 分批将氢氧化钠 (9.9 g, 0.414 mol, 95%干燥
15 的) 加到搅拌下的苄基醇 (41.0 g, 0.394 mol) 的 THF (1.0 L) 溶液
中, 搅拌 1 小时. 在此溶液中滴加 1,3-二溴-5-氟苯 (100.0 g, 0.394 mol).
搅拌过夜后, 混合物用水 (600 mL) 和 EtOAc (4 × 600 mL) 分配.
合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩. 硅胶快速色谱法
(洗脱: 己烷) 处理获得黄色油状小标题化合物 (101.3 g, 75%) .

20 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.48 (m, 5H), 7.18 (s,
1H), 7.06 (s, 2H), 4.99 (s, 2H) .

(ii) 3,5-二溴苯酚

在氮气氛、室温下, 分批将氯化铝 (11.7 g, 87.6 mmol) 加到 1,3-
二溴-5-苄氧基苯 (10.0 g, 29.2 mmol; 参见以上步骤 (i)) 和 N,N-二
25 甲基苯胺 (35.4 g, 292 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中. 30 分
钟后, 混合物用 1N HCl (300 mL) 和 EtOAc (5 × 150 mL) 分配. 合
并的有机萃取液用饱和 NaHCO₃ (150 mL) 和盐水 (150 mL) 洗涤,
然后用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩. 硅胶快速色谱法 (洗脱: Hex:EtOAc
(9:1)) 处理获得白色固体小标题化合物 (6.1 g, 82%) .

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (s, 1H), 6.97 (s, 2H),
5.88 (bs, 1H) .

(iii) 1,3-二溴-5-单氟代甲氧基苯

在一个测定了皮重、密封的 350 ml 圆底压力烧瓶中包含 3,5-二溴苯酚 (10.0 g, 39.7 mmol; 参见以上步骤 (ii)) 和 Cs_2CO_3 (20.7 g, 63.5 mmol) 的 DMF (150 ml) 悬浮液, 在 -78°C 透过隔膜向其中通入氯氟甲烷 5 分钟。将隔膜用 Teflon 塞子替代, 然后密封烧瓶, 让其升至
5 室温, 称量烧瓶, 计算出包含 9.0 g (131 mmol) 氯氟甲烷。溶液用油浴装置在 70°C 加热过夜。将烧瓶冷却至室温, 小心地释放压力, 将内含物用水 (100 mL) 稀释。水层用乙醚 (3×200 mL) 萃取, 然后合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: 己烷) 处理获得白色固体小标题化合物 (7.9 g, 71%)。

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.67 (d, $J_{\text{H-F}}=53$ Hz, 2H)。

(iv) 1-溴-3-单氟代甲氧基-5-乙烯苯

在氮气氛下, 将三(丁基)乙烯基锡烷 (10.0 g, 31.4 mmol) 滴加到 1,3-二溴-5-单氟代甲氧基苯 (8.5 g, 29.9 mmol; 参见以上步骤 (iii))、
15 四(三苯基膦)钯(0) (690 mg, 0.599 mmol) 和 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (尖勺量) 的甲苯 (100 mL) 溶液。将混合物在 70°C 搅拌 8 小时。混合物冷却至 0°C , 加入 1N NaOH (70 mL)。1 小时后, 将混合物用 CH_2Cl_2 (3×300 mL) 萃取, 然后合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: 己烷) 处理获得无色油状
20 小标题化合物 (4.3 g, 57%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.60 (dd, $J=6$ Hz, $J=11$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J=16$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J_{\text{H-F}}=53$ Hz, 2H), 5.32 (d, $J=8$ Hz, 1H.)

(v) Ph (3-Br) (5- OCH_2F) - (R) CH (OH) CH_2OH

25 将 2-甲基-2-丙醇 (100 mL)、 H_2O (100 mL) 和 AD-mix- β (27.5 g) 混合在一起, 冷却至 0°C 。一次性加入 1-溴-3-单氟代甲氧基-5-乙烯苯 (4.3 g, 17.3 mmol; 参见以上步骤 (iv)), 将此不均匀浆液在 0°C 剧烈搅拌直到 TLC 显示不存在初始原料为止。在 0°C 加入饱和亚硫酸钠 (200 mL) 猝灭反应, 然后升至室温, 搅拌 60 分钟。反应混合物
30 用 EtOAc (3×150 mL) 萃取。合并的有机萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得无色油状小标题化合物 (4.9 g, 100%), 直接使用无需再提纯。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.30 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.70 (d, $J_{\text{H-F}}=53$ Hz, 2H), 4.62-4.70 (m, 1H), 3.52-3.70 (m, 2H).

HPLC 分析: 92.1%, 96.9% ee, ChiRaiPak AD 柱 (95:5 Hex:EtOH 流动相).

(vi) Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OMEM) CH₂OTBS

向 Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) CH₂OH (4.9 g, 18.6 mmol; 参见以上步骤(v)), 4-(二甲基氨基)吡啶(453 mg, 3.71 mmol) 和 DIPEA (8.9 g, 93.0 mmol) 的无水二氯甲烷 (200 mL) 溶液中滴加 1.0 M 叔丁基二甲硅烷基氯的二氯甲烷 (22.3 mL, 22.3 mmol) 溶液。反应混合物在室温搅拌 10 小时。在混合物中滴加 DIPEA (8.9 g, 93.0 mmol) 和 2-甲氧基乙氧基甲基氯 (13.9 g, 111 mmol)。16 小时后, 再加入 2-甲氧基乙氧基甲基氯 (2.2 g), 将反应物搅拌过夜。混合物用 H₂O (100 mL) 稀释, 分离出各层。水层用二氯甲烷 (3 $\times$ 200 mL) 萃取, 然后合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: Hex:EtOAc (5:1)) 处理获得无色油状小标题化合物 (4.8 g, 55%)。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.74 (d, $J_{\text{H-F}}=53$ Hz, 2H), 4.84 (d, $J=7$ Hz, 1H), 4.70-4.74 (m, 2H), 3.50-3.91 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), 0.01 (s, 3H)。

(vii) Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OMEM) CH₂OH

在室温下, 在 Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OMEM) CH₂OTBS (4.7 g, 10.1 mmol; 参见以上步骤(vi)) 的 THF (100 mL) 溶液中加入 1.0 M 四丁基氟化铵的 THF (13.1 mL, 13.1 mmol) 溶液, 将混合物搅拌 1 小时。混合物用水 (100 mL) 和 EtOAc (3 $\times$ 100 mL) 分配, 然后合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得无色油状小标题化合物 (3.3 g, 92%), 直接使用无需再提纯。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7.22 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.71 (d, $J_{\text{H-F}}=53$ Hz, 2H), 4.80-4.82 (m, 1H), 4.58-4.66 (m, 2H), 3.71-3.77 (m, 1H), 3.39-3.65 (m, 5H), 3.27 (s, 3H)。

(viii) Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OMEM) C (O) OH

将 Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OMEM) CH₂OH (2.1 g, 6.0 mmol; 参见以上步骤 (vii)) 的丙酮 (40 mL) 溶液加入 5% NaHCO₃ 水溶液 (15 mL)。将磁力搅拌下的不均匀混合物冷却至 0℃, 加入溴化钾 (70 mg, 0.60 mmol) 和 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基, 游离基 (976 mg, 5.8 mmol)。然后在 10 分钟内滴加次氯酸钠 (5.25%, 15 mL), 同时将混合物剧烈搅拌并保持在 0℃。1 小时后, 再加入次氯酸钠 (10 mL) 和 NaHCO₃ 溶液 (20 mL), 继续在 0℃ 搅拌 4 小时。用旋转蒸发器除去丙酮。水层用 10% NaHCO₃ 溶液 (30 mL) 稀释, 用乙醚 (3 × 20 mL) 洗涤。用 10% 柠檬酸将水层酸化至 pH 3.5, 用 EtOAc (3 × 40 mL) 萃取。合并的 EtOAc 萃取液用水 (3 × 50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得无色油状小标题化合物 (1.7 g, 78%), 它直接使用无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.38 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.76 (d, J_{H-F}=53 Hz, 2H), 5.21 (s, 1H), 4.83 (d, J=7 Hz, 1H), 4.75 (d, J=7 Hz, 1H), 3.62-3.78 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

(ix) Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-Pab (Teoc)

在氮气氛、0℃下, Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OMEM) C (O) OH (1.0 g, 2.72 mmol; 参见以上步骤 (viii)) 的 DMF (20 mL) 溶液中加入 Haze-Pab (Teoc) ·HCl (1.6 g, 3.5 mmol)、PyBOP (1.6 g, 3.0 mmol) 和 DIPEA (880 mg, 6.81 mmol)。反应物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法处理两次 (依次用 CHCl₃:EtOH (15:1)、EtOAc:EtOH (20:1) 洗脱) 获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (1.2 g, 62%)。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体复杂混合物) δ 7.80-7.84 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.13-7.32 (m, 3H), 5.84-5.87 (m, 1H), 5.67-5.69 (m, 1H), 5.25 和 5.07 (s, 1H), 5.18-5.23 和 4.80-4.88 (m, 1H), 3.97-4.79 (m, 8H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.10-2.75 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)。

(x) Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc)

将 Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (347 mg, 0.478 mmol; 参见以上步骤 (ix)) 和四溴化碳 (159 mg, 0.478 mmol) 的 2-丙醇 (10 mL) 混合物回流 1.5 小时。真空浓缩混合物, 然后用水 (20 mL) 和 EtOAc (3 × 30 mL) 分配。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: CHCl₃:EtOH (15:1)) 处理获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (59 mg, 19%)。

10 Mp: 81-87°C

R_f=0.58 (9:1 CHCl₃:EtOH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体复杂混合物) δ 7.84 (d, J=8 Hz, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H) 7.18-7.30 (m, 3H), 5.80 (d, J_{H-F}=53 Hz, 2H), 5.21 和 5.15 (s, 1H), 5.18-5.24 和 4.80-4.88 (m, 1H), 3.98-4.54 (m, 6H), 2.10-2.70 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)。

APCI-MS: (M+1) =637 m/z

(xi) Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA

将 Ph (3-Br) (5-OCH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (0.073 g, 0.11 mmol; 参见以上步骤 (x)) 溶于 5 mL TFA, 让其反应 90 分钟, 同时用冰浴冷却。蒸去 TFA, 残余物用制备型 RPLC (CH₃CN:0.1M NH₄OAc (30:70)) 提纯。蒸发相关部分, 从水/乙腈冷冻干燥获得 49 mg (77%) 标题化合物的醋酸盐。

¹H-NMR (300 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.37 (s, 1H, 主要旋转异构体), 7.33 (s, 1H, 次要旋转异构体), 7.25-7.1 (m, 2H), 5.75 (d, 2H), 5.22 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.18 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.11 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.80 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.37 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.16 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.1-3.9 (m, 2H, 2 个信号来自次要旋转异构体), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.52 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.30 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转异构体), 1.89 (s,

3H)。

ESI-MS+: (M+1)=493/495 (m/z)

实施例 28

Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab×TFA

5 (i) 1,3-二溴-5-二氟甲氧基苯

在一个测定了皮重、密封的 350 ml 圆底压力烧瓶中包含 3,5-二溴苯酚 (10.0 g, 39.7 mmol; 参见以上实施例 27(ii)) 的 2-丙醇 (100 mL) 和 30% KOH (80 mL) 溶液, 在 -78℃ 透过隔膜向其中通入氯代二氟甲烷 15 分钟。将隔膜用 Teflon 塞子替代, 然后密封烧瓶, 让其升至室温, 称量烧瓶, 计算出包含 12.0 g (138 mmol) 氯代二氟甲烷。溶液用油浴装置在 80℃ 回流过夜。将烧瓶冷却至室温, 小心地释放压力, 将内含物用水 (200 mL) 稀释。水层用 CHCl₃ (2 × 150 mL) 萃取, 然后合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。残余物用 KugelRohr 蒸馏法在 80℃、0.2 mm Hg 下提纯获得澄清液态小标题化合物 (9.6 g, 80%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.52 (t, J_{H-F}=68 Hz, 1H)。

(ii) 1-溴-3-二氟甲氧基-5-乙烯苯

在氩气氛下, 将三(丁基)乙烯基锡烷 (10.5 g, 33.1 mmol) 滴加到 1,3-二溴-5-二氟甲氧基苯 (9.1 g, 30.1 mmol; 参见以上步骤 (i))、四(三苯基磷)钨 (0) (700 mg, 0.60 mmol) 和 2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚 (尖勺量) 的甲苯 (125 mL) 溶液。混合物在 50℃ 搅拌过夜。混合物冷却至 0℃, 加入 1N NaOH (70 mL)。1 小时后, 将混合物用二氯甲烷 (3 × 300 mL) 萃取, 然后合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: 己烷) 处理获得无色油状小标题化合物 (5.1 g, 68%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.60 (dd, J=6 Hz, J=11 Hz, 1H), 6.57 (t, J_{H-F}=68 Hz, 1H), 5.77 (d, J=11 Hz, 1H), 5.36 (d, J=8 Hz, 1H)。

30 (iii) Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) CH₂OH

将 2-甲基-2-丙醇 (150 mL)、水 (150 mL) 和 AD-mix-β (27.8 g) 混合在一起, 冷却至 0℃。一次性加入 1-溴-3-二氟甲氧基-5-乙烯苯 (4.6

g, 18.6 mmol; 参见以上步骤 (ii)), 将此不均匀浆状物在 0℃ 剧烈搅拌直到 TLC 显示不存在初始原料为止, 然后将溶液升至室温, 搅拌过夜。在 0℃ 加入饱和亚硫酸钠 (300 mL) 猝灭反应, 然后升至室温, 搅拌 60 分钟。反应混合物用 EtOAc (3 × 200 mL) 萃取。合并的有机
5 萃取液用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得无色油状小标题化合物 (5.0 g, 95%), 直接使用无需再提纯。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.86 (t, J_{H-F}=75 Hz, 1H), 4.64-4.67 (m, 1H), 3.54-3.59 (m, 2H) .

10 HPLC 分析: 88.6%, 96.3% ee, ChiralPak AD 柱 (95:5 Hex:EtOH 流动相) .

(iv) Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) CH₂OTBS

向 Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) CH₂OH (4.9 g, 17.3 mmol; 参见以上步骤 (iii))、4-(二甲基氨基)吡啶 (420 mg, 3.5 mmol)
15 和 DIPEA (11.2 g, 86.3 mmol) 的无水二氯甲烷 (250 mL) 溶液中滴加 1.0 M 叔丁基二甲硅烷基氯的二氯甲烷 (20.7 mL, 20.7 mmol) 溶液。将反应混合物在室温下搅拌过夜。在混合物中滴加 DIPEA (11.2 g, 86.3 mmol) 和 2-甲氧基乙氧基甲基氯 (12.9 g, 104 mmol) 。3 天后, 再加入 2-甲氧基乙氧基甲基氯 (3.3 g), 将反应物搅拌过夜。混合物用水
20 (250 mL) 稀释, 分离出各层。水层用二氯甲烷 (2 × 250 mL) 萃取, 然后将合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (用 Hex:EtOAc (4:1) 洗脱) 处理获得无色油状小标题化合物 (4.3 g, 51%) .

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (s, 1H), 7.25 (s, 1H),
25 7.08 (s, 1H), 6.58 (t, J_{H-F}=75 Hz, 1H), 4.84 (d, J=7 Hz, 1H), 4.70-4.74 (m, 2H), 3.50-3.91 (m, 6H), 3.42 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.12 (s, 3H), 0.05 (s, 3H) .

(v) PH (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) CH₂OH

在室温下, Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) CH₂OTBS
30 (3.3 g, 6.9 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 的 THF (60 mL) 溶液中加入 1.0 M 四丁基氟化铵的 THF (9.0 mL, 9.0 mmol) 溶液。将反应物搅拌 45 分钟, 然后混合物用水 (150 mL) 和 EtOAc (2 × 120 mL) 分配。

合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得黄色油状小标题化合物 (2.5 g, 98%), 直接使用无需再提纯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 (t, $J_{\text{H-F}}=73$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J=7$ Hz, 1H),
5 4.59-4.68 (m, 2H), 3.40-3.80 (m, 6H), 3.26 (s, 3H)。

(vi) Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) OH

将 Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) CH₂OH (3.0 g, 8.1 mmol; 参见以上步骤(v))的丙酮(60 mL)溶液加入到 5% NaHCO₃ 水溶液 (25 mL)。将磁力搅拌下的不均匀混合物冷却至 0℃, 然后加入
10 溴化钾 (100 mg, 0.81 mmol) 和 2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基, 游离基 (1.3 g, 8.5 mmol)。然后在 10 分钟内滴加次氯酸钠 (5.25%, 19 mL), 同时将混合物剧烈搅拌并保持在 0℃。1 小时后, 再加入次氯酸钠 (17 mL) 和 NaHCO₃ 溶液 (34 mL), 继续在 0℃搅拌 4 小时。用旋转蒸发器除去丙酮。水层用 10% NaHCO₃ 溶液 (30 mL) 稀释, 用乙醚 (3
15 $\times$ 20 mL) 洗涤。用 10% 柠檬酸将水层酸化至 pH 3.5, 用 EtOAc (3 $\times$ 40 ml) 萃取。合并的 EtOAc 层用水 (3 $\times$ 50 mL) 和盐水 (50 mL) 洗涤, 然后用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩获得无色油状小标题化合物 (2.1 g, 66%), 它直接使用无需再提纯。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H),
20 7.24 (s, 1H), 6.88 (t, $J_{\text{H-F}}=73$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.84 (d, $J=7$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J=7$ Hz, 1H), 3.62-3.80 (m, 2H), 3.48-3.52 (m, 2H), 3.32 (s, 3H)。

(vii) Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-Pab (Teoc)

25 在氮气氛围、0℃下, 向 Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) OH (1.0 g, 2.62 mmol; 参见以上步骤(vi))的 DMF (50 mL) 溶液中加入 H Aze-Pab (Teoc) $\cdot$ HCl (1.5 g, 3.38 mmol)、PyBOP (1.5 g, 2.9 mmol) 和 DIPEA (840 mg, 6.50 mmol)。将反应物在 0℃搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶
30 色谱法 (洗脱: CHCl_3 :EtOH (15:1)) 处理获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (1.1 g, 59%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体复杂混合物) δ 7.79-7.83

(m, 2H), 7.26-7.52 (m, 5H), 6.94 和 6.91 (t, $J_{H-F}=73$ Hz, 1H), 5.27 和 5.07 (s, 1H), 5.20-5.23 和 4.80-4.88 (m, 1H), 4.01-4.79 (m, 8H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.10-2.75 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 0.08 (s, 9H)。

5 (viii) Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc)

将 Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (369 mg, 0.496 mmol; 参见以上步骤 (vii)) 和四溴化碳 (165 mg, 0.496 mmol) 的 2-丙醇 (10 mL) 混合物回流 12 小时。真空浓缩混合物, 然后用水 (15 mL) 和 EtOAc (5 × 20 mL) 分配。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: CHCl₃:EtOH (15:1)) 处理获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (134 mg, 41%)。

Mp: 92-98°C

15 $R_f=0.37$ (9:1 CHCl₃:EtOH)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的复杂混合物) δ 7.80-7.86 (m, 2H), 7.40-7.48 (m, 2H) 7.10-7.33 (m, 3H), 6.92 和 6.88 (t, $J_{H-F}=73$ Hz, 1H), 5.18 和 5.11 (s, 1H), 5.18-5.24 和 4.76-4.80 (m, 1H), 3.98-4.54 (m, 6H), 2.10-2.70 (m, 2H), 1.05-1.11 (m, 2H), 20 0.08 (s, 9H)。

APCI-MS: (M+1) = 655 m/z

(ix) Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab × TFA

将 Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (0.081 g, 0.124 mmol; 参见以上步骤 (viii)) 溶于 5 mL TFA, 让其反应 80 分钟, 同时用冰浴冷却。蒸去 TFA, 残余物制备型 RPLC (CH₃CN:0.1M NH₄OAc (30:70)) 提纯。蒸发相关部分, 从水/乙腈冷冻干燥获得 59 mg (83%) 标题化合物的醋酸盐。

¹H-NMR (300 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.8-7.7 (m, 2H), 7.6-7.4 (m, 3H), 7.3-7.2 (m, 2H), 6.89 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.87 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.23 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.21 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.13 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.80 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.38

(m, 1H, 主要旋转异构体), 4.20 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.1-3.9 (m, 2H, 2个信号来自次要旋转异构体), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.54 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.29 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转异构体), 1.89 (s, 3H)。

5 ^{13}C -NMR (75 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脒碳) δ 172.0, 171.7, 167.0.

MS (m/z) 511/513 (M+1) +

实施例 29

Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)

10 (i) Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-Pab (OMe)

在氮气氛、0℃下, 向 Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) OH (957 mg, 2.48 mmol; 参见以上实施例 28 (vi)) 的 DMF (30 mL) 溶液中加入 HAze-Pab (OMe) · 2HCl (1.1 g, 3.2 mmol)、
15 PyBOP (1.4 g, 2.7 mmol) 和 DIPEA (804 mg, 6.2 mmol)。将反应物在 0℃ 搅拌 2 小时, 然后在室温搅拌过夜。真空浓缩混合物, 残余物用硅胶色谱法处理两次 (依次用 CHCl_3 :EtOH (9:1)、EtOAc:EtOH (15:1) 洗脱) 获得可压碎的白色泡沫状小标题化合物 (1.1 g, 72%)。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体的复杂混合物) δ 7.59-7.65
20 (m, 2H), 7.20-7.55 (m, 5H), 6.95 和 6.91 (t, $J_{\text{H-F}}=73$ Hz, 1H), 5.27 和 5.07 (s, 1H), 5.18-5.23 和 4.75-4.84 (m, 1H), 3.87-4.89 (m, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.60-3.71 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.10-2.75 (m, 2H)。

25 (ii) Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OMe)

将 Ph (3-Br) (5-OCHF₂) - (R) CH (OMEM) C (O) -Aze-Pab (OMe) (1.1 g, 1.8 mmol; 参见以上步骤 (i)) 和四溴化碳 (583 mg, 1.8 mmol) 的 2-丙醇 (30 mL) 混合物回流 2.5 天。在此期间, 再加入四溴化碳 (0.90 mmol 分为 5 份, 每隔一定时间加入一份 50 mg) 以确
30 保反应完成。真空浓缩混合物, 然后用 H_2O (50 mL) 和 EtOAc (5×25 mL) 分配。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 真空浓缩。硅胶快速色谱法 (洗脱: CHCl_3 :EtOH (15:1)) 处理获得可压碎的白色泡沫状

标题化合物 (460 mg, 50%) .

Mp: 71-75°C

$R_f=0.63$ (9:1 CHCl_3 :EtOH)

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体的复杂混合物) δ 7.59
5 (d, $J=8$ Hz, 2H), 7.20-7.54 (m, 5H), 6.90 和 6.87 (t, $J_{\text{H-F}}=73$ Hz, 1H), 5.18 和 5.11 (s, 1H), 4.76-4.80 (m, 1H), 3.98-4.54 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 2.10-2.70 (m, 2H) .

^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体)
8 172.5, 172.1, 171.6, 154.1.

10 APCI-MS: ($M+1$) =542 m/z

实施例 30

Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH)

15 (i) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Z)

将 Boc-Aze-Pab (Z) (参见国际专利申请 WO 97/02284, 92 mg, 0.197 mmol) 溶于 10 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液, 让其反应 10 分钟。蒸去溶剂, 残余物与 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (50 mg, 0.188 mmol; 参见以上实施例 17 (v))、PyBOP
20 (109 mg, 0.209 mmol) 混合, 最后与二异丙基乙胺 (96 mg, 0.75 mmol) 的 2 mL DMF 溶液混合。将混合物搅拌 2 小时, 然后倾入 50 mL 水中, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法 (EtOAc:MeOH (9:1)) 处理。产量: 100 mg (87%) .

25 ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD , 旋转异构体混合物) δ 7.85-7.75 (m, 2H), 7.45-7.25 (m, 7H), 7.11 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.08 (m, 1H, 次要旋转异构体), 7.05-6.9 (m, 2H), 6.13 (bt, 1H), 5.25-5.05 (m, 3H), 4.77 (m, 1H, 部分信号被 CD_3OH 信号屏蔽), 4.5-3.9 (m, 7H), 2.64 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.47 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.25 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.13 (m, 1H, 次要旋转异构体)

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab

(OH)

将羟胺盐酸盐 (65 mg, 0.94 mmol) 和三乙胺 (0.319 g, 3.16 mmol) 在 8 mL THF 中混合, 在 40℃ 用超声波处理 1 小时。加入 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Z) (96 mg, 0.156 mmol; 参见以上步骤 (i)) 以及 8 mL THF。将混合物在 40℃ 搅拌 4.5 天。蒸去溶剂, 粗制产物用制备型 RPLC (CH₃CN:0.1M NH₄OAc (40:60)) 提纯。产量: 30 mg (38%)。纯度: 99%。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD, 旋转异构体混合物) δ 7.6-7.55 (m, 2H), 7.35-7.3 (m, 2H), 7.12 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.09 (m, 1H, 次要旋转异构体), 7.05-6.9 (m, 2H), 6.15 (多重峰, 1H), 5.15 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.13 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.08 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.77 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.5-4.2 (m, 2H), 4.08 (m, 1H, 主要旋转异构体), 3.97 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.66 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.50 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.27 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.14 (m, 1H, 次要旋转异构体)。

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体混合物) δ 172.8, 172.2, 171.4, 159.1, 158.9, 154.2。

APCI-MS: (M+1) = 497/499 m/z

20 实施例 31

Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH)

(i) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Z)

25 将 Boc-Aze-Pab (Z) (130 mg, 0.279 mmol) 溶于 15 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液, 让其反应 10 分钟。蒸去溶剂, 残余物与 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) -C (O) OH (63 mg, 0.188 mmol; 参见以上实施例 21 (v)) 的 3 mL DMF 溶液、PyBOP (147 mg, 0.279 mmol) 混合, 最后与二异丙基乙胺 (134 mg, 1.03 mmol) 混合。将混合物搅拌 130 分钟, 然后倾入 75 mL 水中, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法 (EtOAc/MeOH=95/5) 处理。产量: 119 mg (79%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (bt, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45-7.25 (m, 5H), 7.18 (d, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.66 (多重峰型双峰, 2H), 4.4-4.3 (m, 2H), 4.10 (多重峰型双峰, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.28 (m, 1H).

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OH)

将羟胺盐酸盐 (80 mg, 1.16 mmol) 和三乙胺 (0.392 g, 3.87 mmol) 在 9 mL THF 中混合, 在 40℃ 用超声波处理 1 小时。加入 Ph (3-Cl) (5-OCH₂CH₂F) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Z) (96 mg, 0.156 mmol; 参见以上步骤 (i)) 和 9 mL THF。将混合物在 40℃ 搅拌 48 小时, 在室温搅拌 3 天。蒸去溶剂, 粗制产物用制备型 RPLC (CH_3CN :0.1M NH_4OAc (30:70)) 提纯。产量: 72 mg (78%)。纯度: 100%。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 旋转异构体混合物) δ 7.6-7.55 (m, 2H), 7.35-7.25 (m, 4H), 7.07 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.04 (m, 1H, 次要旋转异构体), 7.0-6.9 (m, 2H), 5.12 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.08 (s, 1H, 次要旋转异构体), 5.04 (s, 1H), 4.78 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.68 (多重峰型双峰, 2H), 4.5-4.25 (m, 3H), 4.20 (多重峰型双峰, 2H) 4.06 (m, 1H, 主要旋转异构体), 3.97 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.65 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.48 (m, 1H 主要旋转异构体), 2.27 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.14 (m, 1H, 次要旋转异构体)

^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或醚碳, 旋转异构体混合物) δ 172.3, 171.5, 159.8, 154.3

APCI-MS: (M+1) = 479/481 m/z

实施例 32

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) -C (O) -Pro-Pab

(i) Boc-Pro-Pab (Teoc)

将 Boc-Pro-Pab (Z) (参见国际专利申请 WO 97/02284, 15.0 g, 0.0321 mol) 溶于 150 ml 乙醇, 加入 200 mg 10% Pd/C (50% 水分)。

将混合物在大气压下搅拌并氢化 2 小时, 通过 Hyflo 过滤, 浓缩。产物直接使用无需再提纯。从此产物中取 10 g (0.029 mol), 将其溶于 300 ml THF。加入 Teoc-p-硝基苯基碳酸酯 (10 g, 0.035 mol)。在 3 分钟内加入碳酸钾 (5.2 g, 0.038 mol) 的 50 mL 水溶液, 将所得溶液搅拌 3 天, 浓缩, 剩余物用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法 (二氯甲烷:丙酮 (4:1)) 处理。产量: 9.8 g (69%)。

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) -C (O) -Pro-Pab (Teoc)

10 将 Boc-Pro-Pab (Teoc) (107 mg, 0.218 mmol; 参见以上步骤 (i)) 溶于 10 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液, 让其反应 10 分钟。蒸去溶剂, 残余物与 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (50 mg, 0.198 mmol; 参见以上实施例 1 (viii)) 的 3 mL DMF 溶液、PyBOP (115 mg, 0.218 mmol) 混合, 最后与二异丙基乙胺 (104 mg, 15 0.80 mmol) 混合。将混合物搅拌 2 小时, 然后倾入 75 mL 水中, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法 (EtOAc:MeOH (95:5)) 处理。产量: 89 mg (72%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (bt, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 20 6.50 (t, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.35-4.15 (m, 3H), 3.59 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.1-1.7 (m, 4H), 1.06 (m, 2H), 0.04 (s, 9H)。

(iii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) -C (O) -Pro-Pab × TFA

25 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Pro-Pab (Teoc) (85 mg, 0.136 mmol; 参见以上步骤 (ii)) 溶于 1 mL 二氯甲烷, 用冰浴冷却。加入 TFA (4 mL), 将反应物搅拌 90 分钟。蒸去 TFA, 残余物从水和乙腈冷冻干燥。产量: 79 mg (92%)。纯度: 94%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 旋转异构体混合物) δ 7.85-7.7 (m, 2H), 7.58 (d, 2H, 主要旋转异构体), 7.47 (d, 2H, 次要旋转异构体), 7.35 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.27 (m, 1H, 次要旋转异构体), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.88 (t, 1H), 5.38 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.22 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.58 (d, 1H), 4.5-4.2

(m, 2H), 3.8-3.5 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.2-1.8 (m, 4H).

^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脘碳) δ 173.6, 171.1, 167.0.

APCI-MS: (M+1) = 481/483 m/z

5 实施例 33

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) -C (O) -Pro-Pab (OMe)

(i) 4-叠氮基甲基-N-甲氧基-苯甲脒

将 4-叠氮基甲基苯甲脒 (17.3 g, 0.109 mol; Nishiyama 等; Chem. Lett. (1982) 1477) 溶于 500 mL 甲苯和 200 mL 无水乙醇。将溶液冷却至 -10℃, 通入 HCl (g) 直到饱和。当蒸去大部分溶剂后, 将混合物保存于冰箱 2 天。加入乙醚后倾析出去。将产物重新溶于 O-甲基羟胺 (10.5 g, 0.125 mol) 和三乙胺 (56 mL) 的 200 mL 甲醇溶液。将混合物静置 3 天, 由此蒸去甲醇而加入 EtOAc。有机相用水、稀 HOAc 和碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 再用 EtOAc 稀释至总体积 500 mL。将 25 mL 样品蒸发至干。剩余物 932 mg。总产量: 18.6 g (83%)。

(ii) 4-氨基甲基-N-甲氧基-苯甲脒

向 4-叠氮基甲基-N-甲氧基-苯甲脒 (11.3 g, 0.055 mol; 参见以上步骤 (i)) 的 200 mL 乙醇溶液中加入 200 mg PtO_2 。恒定通入氢气将混合物氢化 4 小时, 接着用 Celite® 过滤, 蒸发。产量: 7.34 g (74%)。

20 (iii) Boc-Pro-Pab (OMe)

Boc-Pro-OH (9.7 g, 0.045 mol)、4-氨基甲基-N-甲氧基-苯甲脒 (7.34 g, 0.041 mol; 参见以上步骤 (ii)) 和二甲基氨基吡啶 (7.8 g, 0.064 mol) 的 300 mL 乙腈悬浮液中加入 EDC 碱 (11.7 mL, 0.068 mol)。将混合物搅拌 18 小时, 浓缩, 在水和 EtOAc 间分配。有机层用水、碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸镁干燥, 蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法 (EtOAc) 处理。产量: 9.73 g (63%)。

(iv) H-Pro-Pab (OMe) $\times$ 2 HCl

将 Boc-Pro-Pab (OMe) (9.7 g, 0.026 mol; 参见以上步骤 (iii)) 溶于 250 mL EtOAc。冰冷却的溶液中通入 HCl (g) 5 分钟使其饱和。立即沉淀出产物, 加入 125 mL 无水乙醇。将混合物用超声波处理直到大部分材料固化。加入乙醚 (200 mL), 过滤悬浮液。少量没有固化的物料再次用无水乙醇和乙醚处理。干燥固体。产量: 7.57 g (86%)。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.74 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.38 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.45-3.3 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.15-2.0 (m, 3H)

5 (v) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) -C (O) -Pro-Pab (OMe)

10 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (50 mg, 0.198 mmol; 参见以上实施例 1 (viii))、H-PrO-Pab (OMe) (76 mg, 0.218 mmol, 参见以上步骤 (iv)) 和 PyBOP (115 mg, 0.218 mmol) 溶于 2 mL DMF。加入二异丙基乙胺 (104 mg, 0.80 mmol), 将混合物搅拌 2.5 小时。将混合物倾入 50 mL 水中, 用 EtOAc 萃取三次, 合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。残余物用硅胶快速色谱法 (EtOAc:MeOH (95:5)) 处理。产量: 37 mg (36%)。纯度: 98%。

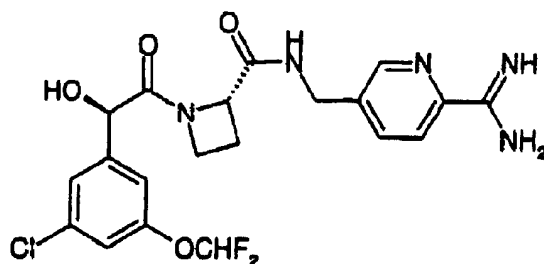
15 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD , 旋转异构体混合物) δ 7.60 (d, 2H, 主要旋转异构体), 7.57 (d, 2H, 次要旋转异构体), 7.4-7.1 (m, 5H), 6.89 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.87 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.35 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.21 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.72 (m, 1H, 次要旋转异构体), 4.5-4.35 (m, 1H 和 2H, 主要旋转异构体), 4.3-4.25 (m, 2H, 次要旋转异构体), 3.814 (s, 20 3H, 主要旋转异构体), 3.807 (s, 3H, 次要旋转异构体), 3.75-3.5 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.2-1.8 (m, 4H)

^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体混合物) δ 173.3, 173.2, 171.3, 171.0, 153.9, 152.4

APCI-MS: (M+1) = 511/513 m/z

25 实施例 34

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-
((2-脒基)-5-吡啶基)



(i) 6-氨基烟酸

在烟酸 N-氧化物 (51 g, 0.37 mol) 的 1.2 L DMF 溶液中加入 NaCN (54 g, 1.1 mol), 接着加入三乙胺 (255 mL, 1.83 mol) 和 TMSCl (185 mL)。将反应混合物在 110℃ 搅拌 10 小时, 过滤, 浓缩滤液。将残余物溶于 100 mL 2N HCl, 用二氯甲烷萃取。合并有机层, 浓缩, 用水重结晶获得 12 g (22%) 产物。

(ii) 5-(羟基甲基)吡啶-2-甲腈

在 0℃, 向 6-氨基烟酸 (12g, 0.081mol; 参见以上步骤 (i)) 的 THF 溶液中加入 Et₃N (12.4 mL, 0.0892 mol), 接着加入氯甲酸乙酯 (8.53 mL, 0.0892 mol)。将反应混合物搅拌 15 分钟, 加入 NaBH₄ (6.14 g, 0.162 mol)。然后将混合物在室温搅拌过夜, 用水猝灭, 用二氯甲烷萃取。浓缩有机层, 用柱色谱法提纯获得 4 g (20%) 上述醇。

(iii) 5-(叠氮基甲基)吡啶-2-甲腈

将 5-(羟基甲基)吡啶-2-甲腈 (4 g, 0.03 mol; 参见以上步骤 (ii)) 溶于 25 mL 二氯甲烷, 在冰浴中冷却。先滴加甲磺酰氯 (2.32 mL, 0.0300 mol), 再滴加三乙胺 (4.6 mL, 0.033 mol)。将反应混合物搅拌, 在反应逐步完成后, 粗制甲磺酸酯用 NaN₃ (7.35 g, 0.113 mol) 的 20 mL DMF 溶液处理。反应混合物在 40℃ 搅拌 2 小时, 用水稀释, 用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层获得 3.95g (83%) 粗制叠氮化物。

(iv) 5-(叔丁氧基羰基氨基甲基)吡啶-2-甲腈

5-(叠氮基甲基)吡啶-2-甲腈 (3.95 g, 0.0248 mol; 参见以上步骤 (iii)) 的 30 mL THF 和 10 mL 水溶液中加入三苯基磷 (7.8 g, 0.0298 mol), 将所得溶液搅拌 24 小时。然后加入三乙胺 (3.8 mL, 0.027 mol), 接着加入 Boc 酸酐 (5.4 g, 0.025 mol), 搅拌 2 小时。反应混合物在水和乙酸乙酯间分配。浓缩有机层, 用柱色谱法提纯获得 2.1 g (36%)

小标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.6 (s, 1H), 8.0 (d, 1H), 8.9 (d, 1H), 4.1 (m, 2H), 1.4 (s, 9H)

(v) 5-(氨基甲基)吡啶-2-甲腈 $\times 2$ HCl

- 5 将 5-(叔丁氧基羰基氨基甲基)吡啶-2-甲腈 (0.200 g, 0.86 mmol, 参见以上步骤 (iv)) 溶于 10 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液, 搅拌 30 分钟。蒸去溶剂获得 0.175 g (99%) 小标题化合物的二盐酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 8.79 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 4.38 (s, 2H)

10 (vi) Boc-Aze-NH-CH₂-5-Py (2-CN)

- 向 5-(氨基甲基)吡啶-2-甲腈 $\times 2$ HCl (0.175 g, 0.85 mmol; 参见以上步骤 (v))、Boc-Aze-OH (0.201 g, 1.00 mmol) 和 TBTU (0.321 g, 1.00 mmol) 的 5 mL DMF 混合物中加入二甲基氨基吡啶 (0.367 g, 3.00 mmol)。将混合物搅拌过夜, 随后倾入水中, 用 EtOAc 萃取三次。
15 合并的有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物开始结晶, 将其直接用于下一步骤。产量: 0.23 g (73%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.66 (s, 1H), 8.2-7.8 (宽峰, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 4.73 (m, 1H), 4.65-4.5 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.6.2.35 (m, 2H), 1.8 (宽峰, 1H), 1.45 (s, 9H)

(vii) H-Aze-NH-CH₂-5-Py (2-CN) $\times 2$ HCl

将 Boc-Aze-NH-CH₂-5-Py (2-CN) (0.23 g, 0.73 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 溶于 10 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液, 搅拌 30 分钟。蒸去溶剂获得 0.21 g (100%) 小标题化合物的二盐酸盐。

- 25 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ 8.64 (s, 1H), 8.0-7.9 (m, 2H), 5.19 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.64 (m, 1H)

(viii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) -C (O) -Aze-NH-CH₂-5-Py (2-CN)

- 30 向 H-Aze-NH-CH₂-5-Py (2-CN) $\times 2$ HCl (0.206 g, 0.713 mmol; 参见以上步骤 (vii))、Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (0.180 g, 0.713 mmol; 参见以上实施例 1 (viii)) 和 PyBOP

(0.408 g, 0.784 mmol) 的 5 mL DMF 混合物中加入二甲基氨基吡啶 (0.367 g, 3.00 mmol)。将混合物搅拌过夜, 随后倾入水中, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法 (EtOAc) 处理获得纯产物。产量: 0.197 g (61%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (m, 1H), 8.22 (bt, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.56 (t, 1H), 4.97 (bd, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.6-4.5 (m, 2H), 4.40 (bd, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 1.92 (s, 1H)

APCI-MS: (M+1) = 451/453 m/z

(ix) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) -C (O) -Aze-NH-CH₂- ((2-脒基) -5-吡啶基) ×HOAc

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) -C (O) -Aze-NH-CH₂-5-Py (2-CN) (0.200 g, 0.444 mmol; 参见以上步骤 (viii))、乙酸铵 (1.00 g, 0.0130 mol) 和 N-乙酰基半胱氨酸 (2.00 g, 0.0122 mol) 的 10 mL 甲醇在 50℃ 加热 2 天。用制备型 RPLC (CH_3CN :0.1M NH_4OAc (30:79)) 处理并将合适部分用 CH_3CN :0.1M NH_4OAc (5:95-40:60) 再次处理, 用水和乙腈冷冻干燥后获得 60 mg (26%) 标题化合物的纯净醋酸盐。纯度: 100%。

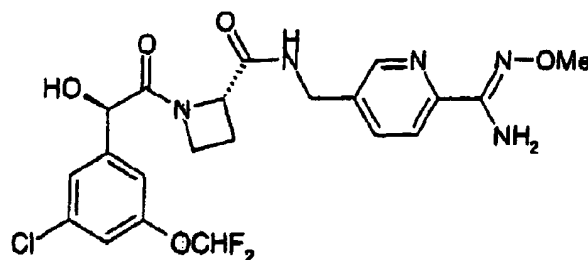
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, D_2O , 旋转异构体混合物) δ 8.68 (s, 1H, 主要旋转异构体), 8.62 (s, 1H, 次要旋转异构体), 8.05-7.9 (m, 2H), 7.33 (m, 1H, 旋转异构体), 7.27 (m, 1H, 旋转异构体), 7.22 (m, 1H, 旋转异构体), 7.17 (m, 1H, 旋转异构体), 7.01 (m, 1H, 旋转异构体), 6.84 (t, 1H), 5.32 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.20 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.13 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.88 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.65-4.55 (m, 2H, 主要旋转异构体), 4.45-4.35 (m, 1H, 旋转异构体加上 1H, 次要旋转异构体), 4.31 (d, 1H, 次要旋转异构体), 4.2-4.05 (m, 1H 加上 1H, 旋转异构体), 2.80 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.61 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.33 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.24 (m, 1H, 次要旋转异构体), 1.93 (s, 3H)

^{13}C -NMR (100 MHz; D_2O): (羰基和/或脘碳, 旋转异构体混合物) δ 181.6, 173.3, 172.7, 172.6, 172.3, 162.6, 162.3

APCI-MS: $(\text{M}+1) = 468/470 \text{ m/z}$

实施例 35

- 5 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-
 ((2-甲氧基脘基) -5-吡啶基)



(i) Boc-NH-CH₂-[(2- (氨基 (羟基亚氨基) 甲基)) -5-吡啶基]

- 10 将 5- (叔丁氧基羰基氨基甲基) 吡啶-2-甲腈 (1.00 g, 4.29 mmol; 参见以上实施例 34 (iv)) 溶于 10 mL 乙醇, 加入羟胺盐酸盐 (0.894 g, 0.0129 mol) 和三乙胺 (1.30 g, 0.0129 mol)。将混合物在室温下搅拌 6 天。混合物在水和二氯甲烷间分配。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产量: 0.96 g (84%)。

- 15 ^1H NMR (400 MHz, 丙酮- d_6) δ 9.01 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 6.58 (宽峰, 1H), 5.70 (宽峰, 2H), 4.31 (d, 2H), 1.41 (s, 9H)

(ii) Boc-Aze-NH-CH₂- (2- (脘基) -5-吡啶基) $\times$ HOAc

- 20 本反应按照 Judkins 等, Synth. Comm. (1998) 4351 中介绍的方法进行。Boc-NH-CH₂-[(2- (氨基 (羟基亚氨基) 甲基)) -5-吡啶基] (0.910 g, 3.42 mmol; 参见以上步骤 (i))、醋酸酐 (0.35 mL, 3.7 mmol) 和 0.35 g 10% Pd/C (50%水分) 的 100 mL 乙酸悬浮液在 5 atm 压力下氢化 5 小时。混合物用 Celite® 过滤, 浓缩。残余物用水和乙腈冷冻干燥获得 0.97 g (92%) 小标题化合物。

- 25 ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 4.38 (s, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)

(iii) Boc-NH-CH₂- (2- (氨基 (三甲硅烷基乙基亚氨基) 甲基))

-5-吡啶基)

Boc-NH-CH₂-(2-(脞基)-5-吡啶基)×HOAc (0.96 g, 3.1 mmol; 参见以上步骤(ii))的75 mL THF 悬浮液中加入碳酸钾(1.07 g, 7.7 mmol)和 Teoc-p-硝基苯基碳酸酯(1.14g, 4.02 mmol)的15 mL 水溶液。将混合物搅拌过夜。加入过量的甘氨酸和碳酸钾,反应继续进行2 小时。蒸去 THF, 剩余物用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产物可以直接使用无需再提纯。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.31 (宽峰, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.35 (宽峰, 1H), 7.74 (d, 1H), 4.97 (宽峰, 1H), 4.39 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.14 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)

(iv) H₂N-CH₂-(2-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基)×2HCl

将 Boc-NH-CH₂-(2-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基) (0.23 g, 0.58 mmol; 参见以上步骤(iii))溶于25 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液, 搅拌 30 分钟。蒸去溶剂, 产物直接使用无需再提纯。产量: 0.21 g (98%)。

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 8.89 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 4.55 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.09 (s, 9H)

(v) Boc-Aze-NH-CH₂-(2-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基)

向 H₂N-CH₂-(2-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基)×2 HCl (0.21 g, 0.57 mmol; 参见以上步骤(iv))、Boc-Aze-OH (0.127 g, 0.631 mmol) 和 TBTU (233 mg, 0.726 mmol) 的 5 mL DMF 溶液中加入二甲基氨基吡啶 (269 mg, 2.20 mmol)。将混合物搅拌过夜, 倾入 100 mL 水中, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法 (EtOAc) 处理获得 170 mg (56%) 所需产物。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (宽峰, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.36 (宽峰, 1H), 7.75 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.6-2.4 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.14 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)

(vi) H-Aze-NH-CH₂-(2-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基)×2HCl

将 Boc-Aze-NH-CH₂-(2-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基) (170 mg, 0.356 mmol; 参见以上步骤(v)) 溶于 25 mL 饱和 HCl(g) 的 EtOAc 溶液, 搅拌 30 分钟。蒸去溶剂, 产物直接使用无需再提纯。产量: 160 mg (100%)。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 9.00 (m, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.10 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.7-4.6 (m, 2H), 4.51 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 0.11 (s, 9H)

(vii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-NH-CH₂-(2-(氨基(三甲基甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基)

向 H-Aze-NH-CH₂-(2-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)-甲基)-5-吡啶基)×2HCl (160 mg, 0.462 mmol; 参见以上步骤(vi))、Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)OH (131 mg, 0.462 mmol; 参见以上实施例 1(viii)) 和 PyBOP (263 mg, 0.505 mmol) 的 5 mL DMF 溶液中加入二异丙基乙胺 (0.30 mL, 1.71 mmol)。将混合物搅拌过夜, 倾入 100 mL 水中, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法 (EtOAc:MeOH (95:5)) 处理获得 148 mg (52%) 所需产物。

(viii) Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-NH-CH₂-(2-(甲氧基-氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基)

将 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)-C(O)-Aze-NH-CH₂-(2-(甲氧基氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基) (148 mg, 0.242 mmol; 参见以上步骤(vii)) 和 O-甲基羟胺 (202 mg, 2.42 mmol) 的 10 mL 乙腈悬浮液在 70℃ 加热 3 小时。混合物在水和 EtOAc 间分配。水层用 EtOAc 萃取两次, 合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法 (EtOAc:MeOH (95:5)) 处理获得 44 mg (28%) 纯产物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (m, 1H), 8.05 (bt, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.50 (t, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.55-4.45 (m, 2H), 4.38 (宽峰, 1H), 4.2-4.1 (m, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)

(ix) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-NH-CH}_2\text{-}$
 $(\text{(2-甲氧基-咪基)}\text{-5-吡啶基})$

将 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-NH-CH}_2\text{-(2-(甲氧基氨基(三甲基甲硅烷基乙基亚氨基)甲基)-5-吡啶基)}$ (44 mg, 0.069 mmol; 参见以上步骤 (viii)) 溶于 2 mL TFA, 让其反应 1 小时。蒸去 TFA, 残余物在 EtOAc 和碳酸氢钠水溶液间分配。水层用 EtOAc 萃取, 合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产量: 30 mg (88%)。纯度: >95%。

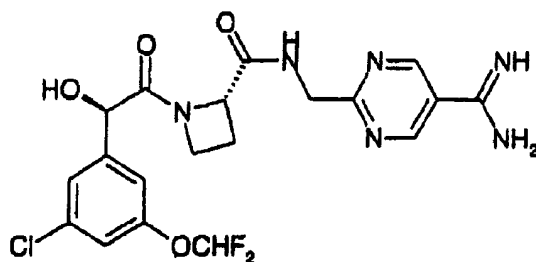
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (m, 1H), 8.03 (bt, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.52 (t, 1H), 5.6-5.45 (宽峰, 2H), 4.90 (s, 1H), 4.89 (m, 1H), 4.55-4.4 (m, 2H), 4.27 (宽峰, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.41 (m, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): (羰基和/或咪碳) δ 173.0, 170.9, 152.6

APCI-MS: $(\text{M}+1) = 498/500 \text{ m/z}$

实施例 36

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-NH-CH}_2\text{-}$
 $(\text{(5-咪基)}\text{-2-嘧啶基})$



(i) 2-氨基-2-亚氨基乙基氨基甲酸酯·AcOH

将 N-Boc-氨基乙腈(40.2 g, 257.4 mmol)和 N-乙酰基半胱氨酸(42.0 g, 257.4 mmol)在 60℃溶于甲醇(300 mL), 通入氨气 18 小时。真空除去溶剂。经离子交换色谱法(Amberlite IRA-400 (AcOH))和
5 用丙酮重结晶后, 获得 28.4 g (53%) 白色固体小标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 4.41 (t, $J=4.9\text{z}$, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.91 (d, $J=5.0\text{z}$, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)

(ii) 1,3-双(二甲基氨基)-2-氰基三次甲基高氯酸盐(tRimethinium perchlorate)

10 在 0℃, 将 3-二甲基氨基丙烯腈(25.0 g, 260.0 mmol)的氯仿(75 mL)溶液滴加到(氯代亚甲基)二甲基氯化铵(50.0 g, 390.1 mmol)的氯仿(175 mL)溶液。将反应混合物在 0℃再搅拌 2 小时, 然后让其升至室温过夜, 随后回流加热 8 小时。真空除去溶剂。将残余物加入
15 到在水(150 mL)和乙醇(300 mL)中的高氯酸钠(110 g, 0.898 mmol)混合物内。将混合物加热回流 15 分钟, 然后冷却, 让其在冰箱中静置过夜。收集沉淀, 用乙醇重结晶获得 23.8 g (52%) 无色针状小标题化合物。

mp: 140-141℃

20 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 2H), 3.59 (s, 6H), 3.51 (s, 6H)

(iii) Boc-NH-CH₂-(5-氰基)-2-嘧啶

在氨气氛、70-75℃下, 将 2-氨基-2-亚氨基乙基氨基甲酸叔丁酯·AcOH(5.0 g, 23.8 mmol; 参见以上步骤(i))和 1,3-双(二甲基氨基)-2-氰基三次甲基高氯酸盐(6.0 g, 23.8 mmol; 参见以上步骤
25 (ii))的吡啶(300 ml)混合物搅拌 16 小时, 然后加热回流 6 小时。混合物冷却至室温, 真空除去溶剂。残余物用热的 1:1 乙酸乙酯和氯仿混合物萃取, 用小二氧化硅垫过滤, 浓缩获得粗制产物。二氧化硅快速色谱法(洗脱: 氯仿)处理获得 4.0 g (71%) 无色油状标题化合物, 放置时固化。

30 mp: 86-87℃

$R_f=0.77$ (二氧化硅, 3:2 乙酸乙酯/氯仿)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (s, 2H), 7.39 (bt, 1H),

4.39 (d, J=6z, 2H), 1.38 (s, 9H) .

^{13}C NMR (750 MHz, DMSO- d_6) δ 170.4, 160.3, 155.8, 115.2, 106.9, 80.0, 46.3, 28.1

APCI-MS: (M+1) =235 m/z

5 (iv) Boc-Aze-NH-CH₂-((5-氟基)-2-嘧啶基)

将 Boc-NH-CH₂-(5-氟基)-2-嘧啶 (1.14 g, 4.87 mmol; 参见以上步骤 (iii)) 溶于 50 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液, 让其反应 1 小时, 浓缩。将残余物溶于 20 mL DMF, 在冰浴中冷却。加入二异丙基乙胺 (3.5 mL, 0.020 mol)、Boc-Aze-OH (1.08 g, 5.37 mmol) 和 HATU (2.80 g, 5.38 mmol), 反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸去溶剂, 将产物用制备型 RPLC (CH₃CN:0.1M NH₄OAc (40:60)) 提纯。蒸去乙腈, 水层用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层用硫酸镁干燥, 蒸发。产量: 1.12 g (72%) .

15 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (s, 2H), 4.82 (d, 2H), 4.74 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 2.6-2.4 (m, 2H), 1.47 (s, 9H)

(v) Boc-Aze-NH-CH₂-((5-脒基)-2-嘧啶基)×HOAc

在氮气氛围下, 将 Boc-Aze-NH-CH₂-((5-氟基)-2-嘧啶基) (0.83 g, 2.6 mmol; 参见以上步骤 (iv))、N-乙酰基半胱氨酸 (0.43 g, 2.6 mmol) 和乙酸铵 (0.60 g, 7.8 mmol) 的 10 mL 甲醇溶液在 60℃ 加热 2 天。蒸去溶剂, 粗制产物用制备型 RPLC (梯度 CH₃CN:0.1M NH₄OAc (5:95 至 100:0)) 提纯。将需要部分冷冻干燥获得 1.0 g (93%) 所需产物。

25 ^1H NMR (300 MHz, D₂O, 信号被 HDO 的信号屏蔽) δ 9.17 (s, 2H), 4.1-3.9 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)

(vi) Boc-Aze-NH-CH₂-[(5-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基))-2-嘧啶基]

30 在 Boc-Aze-NH-CH₂-((5-脒基)-2-嘧啶基)×HOAc (0.95 g, 2.41 mmol; 参见以上步骤 (v)) 的 50 mL THF 悬浮液中加入 Teoc-p-硝基苯基碳酸酯 (0.85 g, 3.0 mmol) 和碳酸钾 (1.0 g, 7.2 mmol) 的 10 mL 水溶液。将混合物搅拌 24 小时, 浓缩后在水和二氯甲烷间分配。有机

层用饱和碳酸氢钠水溶液洗涤两次，用硫酸钠干燥，蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法（庚烷:EtOAc (1:1)）处理。产量：1.04 g (90%)。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.16 (s, 2H), 4.80 (d, 2H), 4.73 (m, 1H), 4.26 (m, 2H), 4.0-3.8 (m, 2H), 2.6-2.4 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.12 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)

(vii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-[(5-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基))-2-嘧啶基]

将 Boc-Aze-NH-CH₂-[(5-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基))-2-嘧啶基] (0.209 g, 0.437 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 溶于 25 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液，让其反应 15 分钟。蒸去溶剂，将剩余物溶于 4 mL DMF。加入 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (0.100 g, 0.396 mmol; 参见以上实施例 1 (viii))、PyBOP (0.231 g, 0.444 mmol) 和二异丙基乙胺 (0.208 g, 1.61 mmol)，将混合物搅拌 80 分钟。反应混合物倾入 100 mL 水中，用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，蒸发。粗制产物用制备型 RPLC (CH₃CN:0.1M NH₄OAc (1:1)) 提纯。产量：63 mg (26%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 旋转异构体混合物) δ 9.3 (宽峰, 1H), 9.03 (s, 2H, 次要旋转异构体), 9.00 (s, 2H, 主要旋转异构体), 8.25 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.9 (宽峰, 1H), 7.80 (m, 1H, 次要旋转异构体), 7.2-6.9 (m, 3H), 6.50 (t, 1H), 5.14 (s, 1H, 次要旋转异构体), 5.08 (m, 1H, 次要旋转异构体), 4.94 (s, 1H, 主要旋转异构体), 4.80 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.7-4.4 (m, 2H), 4.3-3.9 (m, 3H), 3.74 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.7-2.1 (m, 2H), 1.03 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)

(viii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-((5-脒基)-2-嘧啶基) × TFA

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-[(5-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基))-2-嘧啶基] (21 mg, 0.034 mmol; 参见以上步骤 (vii)) 溶于 0.5 mL 二氯甲烷，在冰浴中冷却。加入 TFA (2 mL)，将混合物搅拌 60 分钟，然后浓缩。将产物用水和乙腈冷冻干燥。产量：20 mg (100%)。纯度：100%。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的混合物, 信号被 HDO

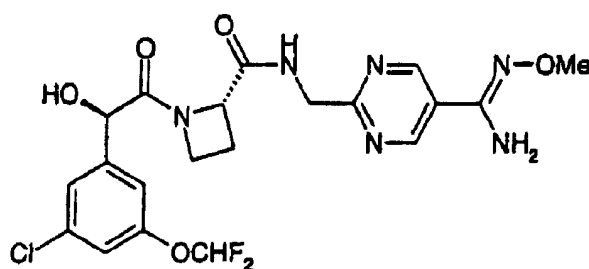
的信号屏蔽) δ 9.08 (s, 2H), 7.4-7.1 (m, 3H), 6.88 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.85 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.30 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.22 (s, 1H, 次要旋转异构体), 5.20 (s, 1H, 主要旋转异构体), 4.73 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.34 (m, 1H, 旋转异构体), 4.21 (m, 1H, 旋转异构体), 4.15-3.95 (m, 2H, 旋转异构体), 2.73 (m, 1H, 旋转异构体), 2.57 (m, 1H, 旋转异构体), 2.45-2.25 (m, 2H, 旋转异构体)

^{13}C -NMR (100 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脘碳, 旋转异构体混合物) δ 173.0, 172.6, 172.1, 171.0, 163.4.

10 APCI-MS: $(\text{M}+1) = 469/471 \text{ m/z}$

实施例 37

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-
((5-甲氧基脘基) -2-嘧啶基)



15

(i) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-[(5-
(甲氧基氨基-(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基))-2-嘧啶基]

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-[(5-(氨基(三甲硅烷基乙基亚氨基)甲基))-2-嘧啶基] (40 mg, 0.065 mmol; 参见以上实施例 36 (vii)) 和 O-甲基羟胺 (33 mg, 0.40 mmol) 的 3 mL 乙腈悬浮液在 70℃ 加热 3 小时。混合物在水和 EtOAc 间分配。水层用 EtOAc 萃取两次, 合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产量: 33 mg (79%)。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 旋转异构体混合物) δ 8.76 (s 2H, 主要旋转异构体), 8.70 (s, 2H, 旋转异构体), 8.18 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.4-6.9 (m, 4H), 6.50 (bt, 1H), 5.3-4.5 (m, 4H), 4.2-4.05 (m, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.68 (m, 1H), 2.8-2.2 (m,

2H), 2.1 (宽峰, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.01 (s, 9H)

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-CH₂-
((5-甲氧基-脒基) -2-嘧啶基)

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NH-
5 CH₂-[(5- (甲氧基氨基- (三甲硅烷基乙基亚氨基) 甲基)) -2-嘧啶基]
(33 mg, 0.052 mmol; 参见以上步骤 (i)) 溶于 0.5 ml 二氯甲烷, 在
冰浴中冷却. 加入 TFA (2 mL), 将混合物搅拌 2 小时, 然后浓缩.
将产物用水和乙腈冷冻干燥. 产量: 31 mg (81%). 纯度: 100%.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 旋转异构体的混合物, 信号被 HDO
10 的信号屏蔽) δ 8.96 (s, 2H, 旋转异构体), 8.94 (s, 2H, 旋转异构
体), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 2H, 6.88 (t, 1H, 旋转异构
体), 6.85 (t, 1H, 旋转异构体), 5.29 (m, 1H, 旋转异构体),
5.24 (s, 1H, 旋转异构体), 5.20 (s, 1H, 旋转异构体), 4.75-4.55
(m, 2H), 4.33 (m, 1H, 旋转异构体), 4.19 (m, 1H, 旋转异构
15 体), 4.15-3.95 (m, 2H, 旋转异构体), 3.88 (s, 3H, 旋转异构体),
3.86 (s, 3H, 旋转异构体), 2.72 (m, 1H, 旋转异构体), 2.56 (m,
1H, 旋转异构体), 2.45-2.25 (m, 2H, 旋转异构体)

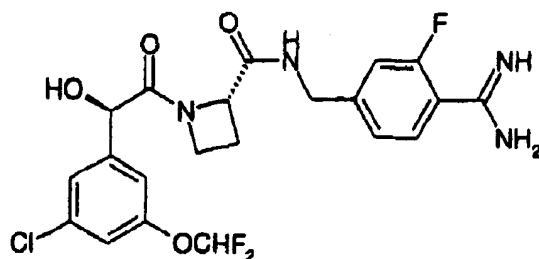
¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体
混合物) δ 172.8, 172.6, 172.1, 171.8, 167.8, 167.7, 155.1, 152.3,
20 152.1

APCI-MS: (M+1) = 499/501 m/z

实施例 38

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (3-
F)

25



(i) 2-氟-4-乙烯苯甲腈

在氮气气氛下，将 4-溴-2-氟苯甲腈 (4.92 g, 0.0246 mol)、乙烯基三丁基锡 (0.78 g, 0.246 mol) 和四三苯基磷 (0.67 g, 0.58 mmol) 的 250 mL 甲苯溶液回流过夜。蒸去溶剂，残余物用硅胶快速色谱法 (庚烷:二氯甲烷 (1:1) 至纯二氯甲烷) 处理，使获得的无色油状物结晶。

5 产量: 3.0 g (82%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 5.89 (d, 1H), 5.51 (d, 1H)

(ii) 2-氟-4-羟基甲基苯甲腈

向 2-氟-4-乙烯苯甲腈 (1.3 g, 8.8 mmol; 参见以上步骤 (i)) 的
10 40 mL 二氯甲烷和 5 mL 甲醇冷溶液 (-78°C) 中通入臭氧 (50 L/h, 29 g/m³) 30 分钟。随后通入氢气以除去过量臭氧。加入硼氢化钠 (0.67 g, 0.018 mol)，除去冷却浴。搅拌混合物，让其反应 1 小时。蒸发混合物，加入 2MCl。将混合物用乙醚萃取两次，合并的乙醚部分用硫酸钠干燥，蒸发。使粗制产物结晶。产量: 1.1 g (81%)。

15 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 4.79 (d, 2H), 2.26 (t, 1H)

(iii) 甲磺酸 4-氟基-3-氟苄基酯

将 2-氟-4-羟基甲基苯甲腈 (1.3 g, 8.6 mmol; 参见以上步骤 (ii)) 溶于 50 mL CH_2Cl_2 ，用冰浴冷却。加入三乙胺 (0.87 g, 8.6 mmol) 和
20 甲磺酰氯 (0.99 g, 8.7 mmol)。搅拌 1.5 小时后，反应混合物用 1MCl 洗涤。有机相用硫酸钠干燥，蒸发。产物可以无需提纯直接使用。获得无色油状物: 1.8 g (92%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (m, 1H), 7.35-7.3 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 3.07 (s, 3H)

25 (iv) 4-叠氮基甲基-2-氟苯甲腈

在甲磺酸 4-氟基-3-氟苄基酯 (1.8 g, 7.9 mmol; 参见以上步骤 (iii)) 的冰冷溶液中加入叠氮化钠 (0.80 g, 0.012 mol)。将混合物搅拌过夜，然后倾入 200 mL 水中，用乙醚萃取三次。合并的乙醚相用水洗涤 5 次，用硫酸钠干燥，蒸发。粗制无色油状物可以直接使用无需再提纯。
30 产量: 1.2 g (87%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 4.47 (s, 2H)

(v) 4-氨基甲基-2-氟苯甲腈

向搅拌下的二氧化锡二水合物 (0.45 g, 2.4 mmol) 的 20 mL 乙腈悬浮液中加入苯硫酚 (1.07 g, 9.7 mmol) 和三乙胺 (0.726 g, 7.17 mmol)。其后, 加入 4-叠氮基甲基-2-氟苯甲腈 (0.279 g, 1.58 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 在数毫升乙腈中的溶液。1.5 小时后, 叠氮化物耗尽, 蒸去溶剂。将残余物溶于二氯甲烷, 用 2M NaOH 洗涤三次。有机相用 1MCl 萃取两次。合并的酸性水相用二氯甲烷洗涤, 然后用 2M NaOH 碱化, 用二氯甲烷萃取三次。有机相用硫酸钠干燥, 蒸发获得 0.172 g (72%) 所需的小标题化合物, 它可以无需提纯直接使用。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (m, 1H), 7.3-7.2 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 1.55-1.35 (宽峰, 2H)

(vi) Boc-Aze-NHCH₂-Ph (3-F,4-CN)

在 Boc-Aze-OH (0.194 g, 0.96 mmol) 的 5 mL DMF 冰冷溶液中加入 TBTU (0.50 g, 9.6 mmol)。30 分钟后加入一种包括 4-氨基甲基-2-氟苯甲腈 (0.17 g, 0.81 mmol; 参见以上步骤 (v)) 和二异丙基乙胺 (0.326 g, 2.53 mmol) 的 7 mL DMF 溶液。所得溶液在室温下搅拌过夜。蒸去溶剂, 将产物用制备型 RPLC (CH₃CN:0.1M NH₄OAc (50:50)) 提纯。冷冻干燥获得 0.237 g (74%) 所需的小标题化合物。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.70 (m, 1H), 7.35-7.25 (m, 2H), 4.65-4.35 (m, 3H), 4.0-3.85 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.40 (s, 9H)

(vii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NHCH₂-Ph (3-F,4-CN)

将 Boc-Aze-NHCH₂-Ph (3-F,4-CN) (0.118 g, 0.354 mmol; 得自步骤 (vi)) 溶于 30 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液。将反应物搅拌 20 分钟, 蒸发。将所得二盐酸盐和 HATU (0.152 g, 0.400 mmol) 溶于 5 mL DMF。将该溶液加入 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (0.101 g, 0.400 mmol; 参见以上实施例 1 (viii)) 的 5 mL DMF 冰冷溶液。反应物在室温下搅拌过夜。蒸去溶剂, 将产物用制备型 RPLC (CH₃CN:0.1M NH₄OAc (50:50)) 提纯。冷冻干燥获得 0.130 g (77%) 所需的小标题化合物。

¹H NMR (500 MHz, CD₃OD 旋转异构体混合物) δ 7.7-7.6 (m,

1H), 7.35-7.1 (m, 5H), 6.88 (t, 1H, 旋转异构体), 6.86 (t, 1H, 旋转异构体), 5.25-5.1 (m, 1H 加上下一质子的次要旋转异构体), 4.80 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.36 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.18 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.07 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.98 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.53 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.29 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.16 (m, 1H, 次要旋转异构体)

(viii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (3-F)

10 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-NHCH₂-Ph (3-F,4-CN) (0.130 g, 0.278 mmol; 参见以上步骤 (vii)) 溶于 80 ml 饱和 HCl (g) 的乙醇溶液。将混合物在室温反应过夜。蒸去溶剂, 将残余物重新溶于 100 mL 饱和 NH₃ (g) 的乙醇溶液。反应在室温下缓慢进行 2 天。温度升至 50℃, 反应再继续进行 3 天。初始原料耗尽, 15 蒸去溶剂。将产物用制备型 RPLC 提纯, 冷冻干燥获得 17 mg (13%) 标题化合物的 HOAc 盐。

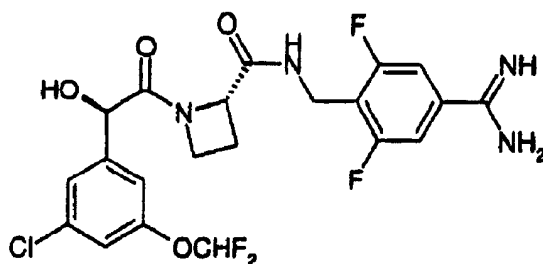
¹H NMR (600 MHz, CD₃OD 旋转异构体混合物) δ 7.65-7.6 (m, 1H), 7.4-7.3 (m, 3H), 7.25-7.1 (m, 2H), 7.15-6.7 (m, 1H), 5.25-5.1 (m, 1H 加上下一质子的次要旋转异构体), 4.8 (m, 1H, 主要旋转异构体部分被 CD₃OH 屏蔽), 4.6-3.95 (m, 4H), 2.69 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.56 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.28 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.14 (m, 1H, 次要旋转异构体), 1.90 (s, 3H)

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体混合物) δ 180.6, 173.4, 173.1, 172.9, 164.5, 162.3, 159.8

APCI-MS: (M+1) = 485/487 m/z

实施例 39

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,6-diF)



(i) 2,6-二氟-4-[(甲基亚磺酰基)(甲硫基)甲基]苯甲腈

在氩气氛下, 将(甲基亚磺酰基)(甲硫基)甲烷(7.26g, 0.0584 mol)溶于100 mL无水THF, 冷却至-78℃。在搅拌下滴加丁基锂的己烷溶液(16 mL 1.6M, 0.0256 mol)。将混合物搅拌15分钟。同时, 在氩气氛下, 将3,4,5-三氟苯甲腈(4.0 g, 0.025 mmol)的100 mL无水THF溶液冷却至-78℃, 在35分钟内将前一溶液用套管加到后一溶液内。30分钟后, 除去冷却浴, 当反应物达到室温后, 将其倾入400 mL水中。蒸去THF, 剩余的水层用乙醚萃取三次。合并的乙醚相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产量: 2.0 g (30%)。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.4-7.25 (m, 2H), 5.01 (s, 1H, 非对映体), 4.91 (s, 1H, 非对映体), 2.88 (s, 3H, 非对映体), 2.52 (s, 3H, 非对映体), 2.49 (s, 3H, 非对映体), 2.34 (s, 3H, 非对映体), 1.72 (宽峰, 1H)

(ii) 2,6-二氟-4-甲酰基苯甲腈

将2,6-二氟-4-[(甲基亚磺酰基)(甲硫基)甲基]苯甲腈(2.17 g, 8.32 mmol; 参见以上步骤(i))溶于90 mL THF, 加入3.5 mL浓硫酸。将混合物置于室温3天, 随后倾入450 mL水中。用EtOAc萃取三次, 接着合并乙醚相, 用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤两次, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产量: 1.36 g (98%)。甲酰基的位置由 ^{13}C NMR确定。在162.7 ppm, 氟化碳原子的信号具有预期耦合形式, 分别为约260 Hz和6.3 Hz的耦合常数, 对应于氟原子的同碳耦合和间位耦合。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.35 (s, 1H), 7.33 (m, 2H)

(iii) 2,6-二氟-4-羟基甲基苯甲腈

将2,6-二氟-4-甲酰基苯甲腈(1.36 g, 8.13 mmol; 参见以上步骤(ii))溶于25 mL甲醇, 用冰浴冷却。在搅拌下分批加入硼氢化钠(0.307

g, 8.12 mmol), 将反应物放置 65 分钟。蒸去溶剂, 残余物在乙醚和碳酸氢钠水溶液间分配。乙醚层再用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。粗制产物很快结晶, 可以直接使用无需再提纯。产量: 1.24 g (90%)。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (m, 2H), 4.81 (s, 2H), 2.10 (宽峰, 1H)

(iv) 甲磺酸 4-氨基-2,6-二氟苄基酯

- 10 向搅拌下的 2,6-二氟-4-羟基甲基苯甲腈 (1.24 g, 7.32 mmol; 参见以上步骤 (iii)) 和甲磺酰氯 (0.93 g, 8.1 mmol) 的 60 mL 二氯甲烷冰冷溶液加入三乙胺 (0.81 g, 8.1 mmol)。在 0℃ 3 小时后, 将混合物用 1M HCl 洗涤两次, 用水洗涤一次, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产物可以直接使用无需再提纯。产量: 1.61 g (89%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 2H), 5.33 (s, 2H), 3.07 (s, 3H)

- 15 (v) 4-叠氮基甲基-2,6-二氟苯甲腈

- 将甲磺酸 4-氨基-2,6-二氟苄基酯 (1.61 g, 6.51 mmol; 参见以上步骤 (iv)) 和叠氮化钠 (0.72 g, 0.0111 mol) 在 10 mL 水和 20 mL DMF 中的混合物在室温下搅拌过夜。接着将其倾入 200 mL 水中, 用乙醚萃取三次。合并的乙醚相用水洗涤 5 次, 用硫酸钠干燥, 蒸发。蒸发少量样品用于 NMR, 产物结晶。小心蒸发其余部分, 但不要完全蒸干。基于 NMR 和分析型 HPLC, 认为产量 (理论产量 1.26 g) 几乎为定量的。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (m, 2H), 4.46 (s, 2H)

(vi) 4-氨基甲基-2,6-二氟苯甲腈

- 25 本反应按照 J. Chem. Res. (M) (1992) 3128 介绍的方法进行。在 520 mg 10% Pd/C (50%水分) 的 20 mL 水悬浮液中加入硼氢化钠 (0.834 g, 0.0221 mol) 的 20 mL 水溶液。结果产生一些气体。将 4-叠氮基甲基-2,6-二氟苯甲腈 (1.26 g, 6.49 mmol; 参见以上步骤 (v)) 溶于 50 mL THF, 在 15 分钟内, 将其加入冰浴冷却的以上含水混合物中。将混合物搅拌 4 小时, 随后加入 20 mL 2M HCl, 混合物用 Celite 过滤。Celite 再用水冲洗, 合并的水相用 EtOAc 洗涤, 随后用 2M NaOH 碱化。接着用二氯甲烷萃取三次, 合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠
- 30

干燥, 蒸发。产量: 0.87 g (80%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.51 (宽峰, 2H)

(vii) 2,6-二氟-4-叔丁氧基羰基氨基甲基苯甲腈

5 将 4-氨基甲基-2,6-二氟苯甲腈溶液 (0.876 g, 5.21 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 溶于 50 mL THF, 加入二碳酸二叔丁酯 (1.14 g, 5.22 mmol) 的 10 mL THF 溶液。将混合物搅拌 3.5 小时。蒸去 THF, 残余物在水和 EtOAc 间分配。有机层用 0.5 M HCl 和水洗涤三次, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产物可以直接使用无需再提纯。产量: 1.38 g (99%)。

10 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (m, 2H), 4.95 (宽峰, 1H), 4.43 (宽峰, 2H), 1.52 (s, 9H)

(viii) Boc-Pab (2,6-diF) (OH)

15 将 2,6-二氟-4-叔丁氧基羰基氨基甲基苯甲腈 (1.38 g, 5.16 mmol; 参见以上步骤 (vii))、羟胺盐酸盐 (1.08 g, 0.0155 mol) 和三乙胺 (1.57 g, 0.0155 mol) 的 20 mL 乙醇混合物在室温下搅拌 36 小时。蒸去溶剂, 残余物在水和二氯甲烷间分配。有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产物可以直接使用无需再提纯。产量: 1.43 g (92%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.14 (m, 2H), 4.97 (宽峰, 1H), 4.84 (宽峰, 2H), 4.40 (宽峰, 2H), 1.43 (s, 9H)

20 (ix) Boc-Pab (2,6-diF) $\times$ HOAc

本反应按照 Judkins 等, Synth. Comm. (1998) 4351 介绍的方法进行。Boc-Pab(2,6-diF)(OH) (1.32 g, 4.37 mmol; 参见以上步骤 (viii)), 醋酸酐 (0.477 g, 4.68 mmol) 和 442 mg 10% Pd/C (50%水分) 的 100 mL 乙酸溶液在 5 atm 压力下氢化 3.5 小时。将混合物用 Celite 过滤, 25 用乙醇冲洗, 蒸发。残余物用乙腈、水以及几滴乙醇冷冻干燥。小标题产物可以直接使用无需再提纯。产量: 0.149 g (99%)。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.40 (s, 9H)

(x) Boc-Pab (2,6-diF) (Teoc)

30 在 Boc-Pab (2,6-diF) $\times$ HOAc (1.56 g, 5.49 mmol; 参见以上步骤 (ix)) 的 100 mL THF 和 1 mL 水溶液中加入碳酸 2-(三甲硅烷基) 乙基·对硝基苯基酯 (1.67 g, 5.89 mmol)。在 5 分钟内滴加碳酸钾 (1.57

g, 0.0114 mol) 的 20 mL 水溶液。将混合物搅拌过夜。蒸去 THF, 残余物在水和二氯甲烷间分配。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机相用碳酸氢钠水溶液洗涤两次, 用硫酸钠干燥, 蒸发。硅胶快速色谱法(庚烷/EtOAc=2/1)处理获得 1.71 g (73%) 纯化合物。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 (m, 2H), 4.97 (宽峰, 1H), 4.41 (宽峰, 2H), 4.24 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.11 (m, 2H), 0.06 (s, 9H)

(xi) Boc-Aze-Pab (2,6-diF) (Teoc)

- 10 将 Boc-Pab (2,6-diF) (Teoc) (1.009 g, 2.35 mmol; 参见以上步骤 (x)) 溶于 50 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液。将混合物放置 10 分钟, 蒸发后溶于 18 mL DMF, 然后用冰浴冷却。加入 Boc-Aze-OH (0.450 g, 2.24 mmol)、PyBOP (1.24 g, 2.35 mmol), 最后加入二异丙基乙胺 (1.158 g, 8.96 mmol)。将反应混合物搅拌 2 小时, 然后倾入 350 mL 水中, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。硅胶快速色谱法(庚烷:EtOAc (1:3))处理获得 1.097 g (96%) 所需化合物。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 (m, 2H), 4.65-4.5 (m, 3H), 4.23 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.45-2.3 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.10 (m, 2H), 0.05 (s, 9H)

- 20 (xii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,6-diF) (Teoc)

- 将 Boc-Aze-Pab (2,6-diF) (Teoc) (0.256 g, 0.500 mmol; 参见以上步骤 (xi)) 溶于 20 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液。将混合物放置 10 分钟, 蒸发后溶于 5 mL DMF。加入 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (0.120 g, 0.475 mmol; 参见以上实施例 1 (viii))、PyBOP (0.263 g, 0.498 mmol), 最后加入二异丙基乙胺 (0.245 g, 1.89 mmol)。将反应混合物搅拌 2 小时, 然后倾入 350 mL 水中, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。硅胶快速色谱法 (EtOAc) 处理获得 0.184 g (60%) 所需的小标题化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD , 旋转异构体混合物) δ 7.55-7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.27 (m, 1H, 次要旋转异

构体), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.90 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.86 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.15 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.12 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.06 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.72 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.6-4.45 (m, 2H), 4.30 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.24 (m, 2H), 4.13 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.04 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.95 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.62 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.48 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.22 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.10 (m, 1H, 次要旋转异构体), 1.07 (m, 2H), 0.07 (m, 9H)

10 (xiii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,6-diF)

将 Ph(3-Cl)(5-OCHF₂)-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab(2,6-diF) (Teoc) (81 mg, 0.127 mmol; 参见以上步骤 (xii)) 溶于 0.5 mL 二氯甲烷, 用冰浴冷却。加入 TFA (3 mL), 将反应物放置 75 分钟。蒸去 TFA, 残余物用水和乙腈冷冻干燥。粗制产物用制备型 RPLC (CH₃CN: 0.1M NH₄OAc (35:65)) 提纯获得 39 mg (55%) 标题化合物的 HOAc 盐, 纯度: 99%。

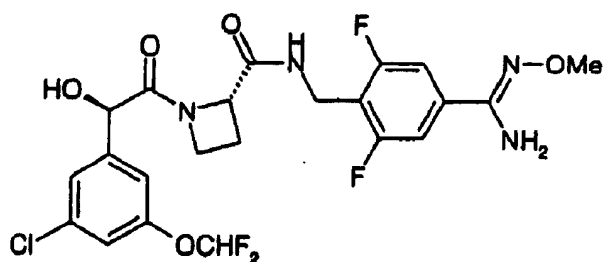
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD 旋转异构体混合物) δ 7.5-7.4 (m, 2H), 7.32 (m, 1H, 主要旋转异构体), 7.28 (m, 1H, 次要旋转异构体), 7.2-7.1 (m, 3H) 6.90 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.86 (t, 次要旋转异构体), 5.15 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.14 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.07 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.72 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.65-4.45 (m, 2H), 4.30 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.16 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.03 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.95 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.63 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.48 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.21 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.07 (m, 1H, 次要旋转异构体), 1.89 (s, 3H)

¹³C-NMR (75 MHz; CD₃OD): (羰基和/或咪唑, 旋转异构体混合物) δ 171.9, 171.2, 165.0, 162.8, 160.4

30 APCI-MS: (M+1) = 503/505 m/z.

实施例 40

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,6-diF)

(OMe)(i) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab5 (2,6-diF) (OMe, Teoc)

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,6-diF) (Teoc) (64 mg, 0.099 mmol; 参见以上实施例 39 (xii)) 和 O-甲基羟胺盐酸盐 (50 mg, 0.60 mmol) 的 4 mL 乙腈混合物在 70℃ 加热 3 小时。蒸去溶剂, 残余物在水和 EtOAc 间分配。水层用 EtOAc 萃取两次, 合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产物可以直接使用
10 无需再提纯。产量: 58 mg (87%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (bt, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25-6.95 (m, 5H), 6.51, t, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.6-4.5 (m, 2H), 4.4-3.9 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.63 (m, 1H),
15 2.67 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.87 (宽峰, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.01, s, 9H)

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab(2,6-diF) (OMe)

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,6-diF) (OMe, Teoc) (58 mg, 0.086 mmol; 参见以上步骤 (i)) 溶于 3 mL TFA, 用冰浴冷却, 让其反应 2 小时。蒸去 TFA, 将残余物溶于 EtOAc。有机层用碳酸钠水溶液和水洗涤两次, 用硫酸钠干燥, 蒸发。残余物用水和乙腈冷冻干燥获得 42 mg (92%) 标题化合物。纯度: 94%。
20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (bt, 1H), 7.2-7.1 (m, 4H), 6.99 (m, 1H), 6.52 (t, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.85-4.75 (m, 3H), 4.6-4.45 (m, 2H), 4.29 (宽峰, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.69 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 1.85 (宽
25

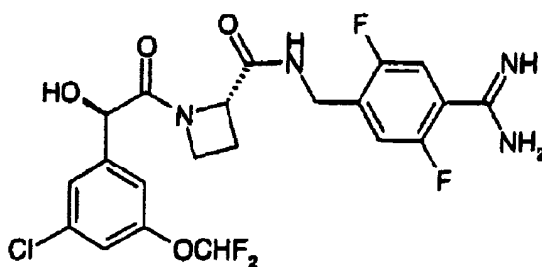
峰, 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz; CDCl_3): (羰基和/或咪碳) δ 172.1, 169.8, 151.9

APCI-MS: (M+1) = 533/535 m/z

5 实施例 41

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,5-diF)



(i) 2,5-二氟-4[(甲基亚磺酰基)(甲硫基)甲基]苯甲腈

10 在氩气氛下, 将 (甲基亚磺酰基) (甲硫基) 甲烷 (3.16 g, 0.0255 mol) 溶于 50 mL 无水 THF, 然后冷却至 -78℃. 在搅拌下滴加丁基锂的己烷溶液 (16 mL 1.6M, 0.0256 mol). 将混合物搅拌 15 分钟. 其间, 在氩气氛下将 2,4,5-三氟苯甲腈 (2.0 g; 0.013 mol) 的 50 mL 无水 THF 溶液冷却至 -78℃, 在 3-5 分钟内将前一溶液用套管加入后一溶液. 30 分钟后, 除去冷却浴, 当反应物达到室温后, 将其倾入 200 mL 水中. 蒸去 THF, 剩余的水层用乙醚萃取三次. 合并的乙醚相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发. 粗制产物开始结晶, 它也可以直接在下一步使用. 产量: 2.8 g (84%).

20 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.44 (m, 2H, 主要非对映异构体), 7.39 (dd, 1H, 次要非对映异构体), 5.00 (s, 1H, 次要非对映异构体), 4.92 (s, 1H, 主要非对映异构体), 2.59 (s, 3H, 次要非对映异构体), 2.56 (s, 1H, 主要非对映异构体), 2.46 (s, 1H, 次要非对映异构体), 2.40 (s, 1H, 主要非对映异构体)

(ii) 2,5-二氟-4-甲酰基苯甲腈

25 将 2,5-二氟-4[(甲基亚磺酰基)(甲硫基)甲基]苯甲腈 (2.8 g, 0.0107 mol; 参见以上步骤 (i)) 溶于 100 mL THF, 加入 6.5 g 浓硫酸. 将混合物置于室温 6 天, 随后倾入 500 mL 水中. 接着用乙醚萃取

三次，合并的乙醚相用水洗涤几次，用硫酸钠干燥，蒸发。粗制产物用硅胶快速色谱法（庚烷:EtOAc（8:2））处理。产量：1.2 g（67%）。用 ^{13}C NMR 确定甲酰基位置。如果甲酰基在 2 位则会出现以下情况，在 160.1 和 158.4 的氟化碳的碳信号分别为双峰和非四重峰。

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.36 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54 (dd, 1H)

(iii) 2,5-二氟-4-羟基甲基苯甲腈

将 2,5-二氟-4-甲酰基苯甲腈 (3.60 g, 0.0215 mol; 参见以上步骤 (ii)) 溶于 50 mL 甲醇，用冰浴冷却。在搅拌下分批加入硼氢化钠 (0.815 g, 0.0215 mol)，将反应物放置 45 分钟。加入水 (300 mL)，然后小心加入 2M HCl 直到获得酸性 pH。将混合物用乙醚萃取三次，合并的乙醚相用水洗涤，用硫酸钠干燥，蒸发。粗制产物很快结晶，并可以直接使用无需再提纯。产量：3.1 g（85%）。

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, 1H), 7.30 (dd, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.10 (宽峰, 1H)

(iv) 甲磺酸 4-氟基-2,5-二氟苄基酯

在搅拌下，向 2,5-二氟-4-羟基甲基苯甲腈 (3.10 g, 0.0183 mol; 参见以上步骤 (iii)) 和甲磺酰氟 (2.21 g, 0.0192 mol) 的 60 mL 二氯甲烷冰冷溶液中加入三乙胺 (1.95 g, 0.0192 mol)。在 0℃ 1.5 小时后，混合物用水洗涤，用硫酸钠干燥，蒸发。产物可以直接使用无需再提纯。产量：4.5 g（99%）。

20 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.35 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.13 (s, 3H)

(v) 4-叠氮基甲基-2,5-二氟苯甲腈

25 在室温下，将甲磺酸 4-氟基-2,5-二氟苄基酯 (4.5 g, 0.0182 mol; 参见以上步骤 (iv)) 和叠氮化钠 (2.0 g, 0.031 mol) 的 20 mL 水和 40 mL DMF 中的混合物搅拌 2 小时。随后将其倾入 300 mL 水中，用乙醚萃取三次。合并的乙醚相用水洗涤几次，用硫酸钠干燥，蒸发。蒸发少量样品用于 NMR，产物结晶。小心蒸发其余部分，但不要完全蒸干。基于 NMR 和分析型 HPLC，认为产量（理论 3.5 g）几乎为定性。

30 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.38 (dd, 1H), 7.32 (dd, 1H),

4.54 (s, 2H)

(vi) 4-氨基甲基-2,5-二氟苯甲腈

本反应按照 J. Chem. Res. (M) (1992) 3128 介绍的方法进行。在 300 mg 10% Pd/C (50%水分) 的 20 mL 水悬浮液中加入硼氢化钠 (0.779 g, 0.0206 mol) 的 20 mL 水溶液。结果产生一些气体。将 4-叠氨基甲基-2,5-二氟苯甲腈 (1.00 g, 5.15 mmol; 得自步骤 (v)) 溶于 60 mL THF, 将其加入到在冰浴冷却的以上水溶液混合物。将混合物搅拌 1.5 小时, 然后加入 10 mL 2M HCl, 将混合物用 Celite 过滤。Celite 再用水冲洗, 合并的水相用 EtOAc 洗涤, 随后用 2M NaOH 碱化。接着用二氯甲烷萃取三次, 合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产量: 0.47 g (54%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (dd, 1H), 7.29 (dd, 1H), 3.99 (s, 2H), 1.45 (宽峰, 2H)

(vii) 2,5-二氟-4-叔丁氧基羰基氨基甲基苯甲腈

将 4-氨基甲基-2,5-二氟苯甲腈 (0.46 g, 2.7 mmol; 参见以上步骤 (vi)) 和二碳酸二叔丁酯 (0.60 g, 2.7 mmol) 的 10 mL THF 溶液搅拌过夜。蒸去 THF, 残余物在水和 EtOAc 间分配。有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产物可以直接使用无需再提纯。产量: 0.71 g (97%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35-7.2 (m, 2H), 5.11 (宽峰三峰, 1H), 4.38 (d, 2H), 1.45 (s, 9H)

(viii) Boc-Pab (2,5-diF) (OH)

在室温下, 将 2,5-二氟-4-叔丁氧基羰基氨基甲基苯甲腈 (0.70 g, 2.6 mmol; 参见以上步骤 (vii))、羟胺盐酸盐 (0.54 g, 7.8 mmol) 和三乙胺 (0.79 g, 7.8 mmol) 的 10 mL 乙醇混合物搅拌 6 天。然后它在水和二氯甲烷间分配。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。产物可以直接使用无需再提纯。产量: 0.72 g (92%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.27 (dd, 1H), 7.12 (dd, 1H), 4.29 (s, 2H), 1.47 (s, 9H)

(ix) Boc-Pab (2,5-diF) $\times$ HOAc

本反应按照 Judkins 等, Synth. Comm. (1998) 4351 介绍的方法进

行。Boc-Pab(2,5-diF)(OH)(0.70 g, 2.3 mmol; 参见以上步骤(viii)), 醋酸酐(0.25 g, 2.4 mmol)和230 mg of 10% Pd/C(50%水分)的70 mL 乙酸溶液在5 atm 压力下氢化2.5 小时。将混合物用 Celite 过滤, 蒸发。残余物用乙腈和水冷冻干燥。产物可以在下一步直接使用无需再提
5 纯。产量: 0.80 g (100%)。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.49 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 4.33 (s, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)

(x) Boc-Pab(2,5-diF)(Teoc)

在 Boc-Pab(2,5-diF)×HOAc(0.80 g, 2.3 mmol; 参见以上步骤
10 (ix)) 的50 mL THF 悬浮液中加入碳酸2-(三甲硅烷基)乙基·对硝基苯基酯(0.85 g, 3.0 mmol)。滴加碳酸钾(0.80 g, 5.8 mmol)的10 mL 水溶液。将混合物搅拌过夜。在溶液中加入甘氨酸(0.100 g)和碳酸钾(0.75 g)破坏过量的 Teoc 试剂, 让其再反应2 小时。蒸去 THF, 残余物在水和二氯甲烷间分配。水层用二氯甲烷萃取, 合并的有机相
15 用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。硅胶快速色谱法(庚烷:EtOAc(2:1))处理获得0.72 g (72%) 纯化合物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 4.98 (宽峰, 1H), 4.36 (bd, 2H), 4.24 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.12 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)

20 (xi) H-Pab(2,5-diF)(Teoc)×2 HCl

将 Boc-Pab(2,5-diF)(Teoc)(0.38 g, 0.88 mmol; 参见以上步骤(x))溶于50 mL 饱和 HCl(g) 的 EtOAc 溶液。将混合物放置30 分钟, 蒸发。

25 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.6 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.3 (s, 2H), 1.15 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)

(xii) Boc-Aze-Pab(2,5-diF)(Teoc)

在搅拌下的 Boc-Aze-OH(0.189 g, 0.94 mmol)、H-Pab(2,5-diF)(Teoc)×2 HCl(0.36 g, 0.89 mmol; 参见以上步骤(xi))和 PyBOP(0.54 g, 1.03 mmol)的5 mL DMF 溶液中加入二异丙基乙胺(0.49 g, 3.8 mmol), 让混合物反应过夜。然后将其倾入碳酸氢钠水溶液中, 用
30 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。硅胶快速色谱法(庚烷:EtOAc(3:7))处理获得足够纯度的化合物。产

量: 0.25 g (48%) .

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (dd, 1H) , 7.13 (dd, 1H) ,
4.69 (m, 1H) , 4.53 (m, 2H) , 4.22 (m, 2H) , 3.92 (m, 1H) ,
3.79 (m, 1H) , 2.55-2.35 (m, 2H) , 1.44 (s, 9H) , 1.11 (m, 2H) ,
5 0.06 (s, 9H)

(xiii) H-Aze-Pab (2,5-diF) (Teoc) $\times$ 2HCl

将 Boc-Aze-Pab (2,5-diF) (Teoc) (0.25 g, 0.49 mmol; 参见以上步骤 (xii)) 溶于 50 mL 饱和 HCl (g) 的 EtOAc 溶液。将混合物放置 30 分钟, 蒸发。产物直接用于下一步骤无需再提纯。产量: 0.23 g
10 (97%) .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.59 (dd, 1H) , 7.47 (dd, 1H) ,
05.14 (m, 1H) , 4.54 (m, 2H) , 4.48 (m, 2H) , 4.15 (m, 1H) ,
3.96 (m, 1H) , 2.87 (m, 1H) , 2.56 (m, 1H) , 1.17 (m, 2H) ,
0.05 (s, 9H)

15 (xiv) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,5-diF) (Teoc)

向 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) OH (0.12 g, 0.47 mmol; 参见以上实施例 1 (viii))、H-Aze-Pab (2,5-diF) (Teoc) $\times$ 2HCl (0.23 g, 0.47 mmol; 参见以上步骤 (xiii)) 和 PyBOP (0.27 g, 20 0.52 mmol) 的 10 mL DMF 溶液中加入二异丙基乙胺 (0.245 g, 1.90 mmol) , 将混合物搅拌过夜。将其倾入水中, 用 EtOAc 萃取三次。合并的有机相用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 蒸发。硅胶快速色谱法 (EtOAc) 处理获得 100 mg 纯净部分和 30 mg 90% 纯度部分。总产量: 0.13 g (41%) .

25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (宽峰, 1H) , 8.05 (bt, 1H) ,
7.94 (dd, 1H) , 7.20 (m, 1H) , 7.2-7.1 (m, 2H) , 7.02 (m, 1H) ,
6.54 (t, 1H) , 4.93 (s, 1H) , 4.91 (m, 1H) , 4.51 (m, 2H) ,
4.28 (宽峰, 1H) , 4.23 (m, 2H) , 4.13 (m, 1H) , 3.74 (m, 1H) ,
2.69 (m, 1H) , 2.43 (m, 1H) , 1.73 (宽峰, 1H) , 1.11 (m, 2H) ,
30 1.11 (s, 9H)

(xv) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,5-diF)

将 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}(2,5\text{-diF})$ (Teoc) (60 mg (0.093 mmol)) 的纯净部分, 得自步骤 (xiv)) 溶于 3 mL TFA, 置于室温 1 小时。蒸去 TFA, 残余物用水和乙腈冷冻干燥获得 55 mg (96%) 标题化合物的 TFA 盐, 纯度: >99%。

- 5 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3OD 旋转异构体混合物) δ 7.55-7.3 (m, 3H), 7.2-7.1 (m, 2H), 6.88 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.86 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.22 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.20 (s, 1H, 主要旋转异构体), 5.13 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.80 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.6-4.45 (m, 2H), 4.36 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.19 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.07 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.98 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.54 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.28 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.14 (m, 1H, 次要旋转异构体)

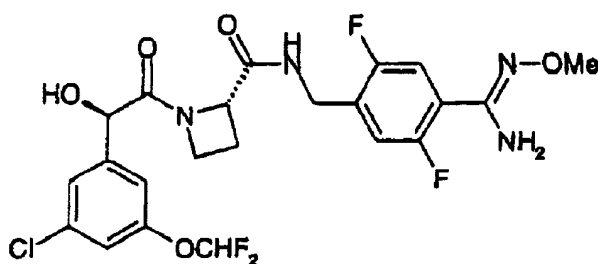
- 10 $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz; CD_3OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体混合物) δ 173.0, 172.6, 172.1, 172.0, 162.4

APCI-MS: $(\text{M}+1) = 503/505 \text{ m/z}$.

实施例 42

$\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}(2,5\text{-diF})$
(OMe)

20



(i) $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze Pab}$
 $(2,5\text{-diF})(\text{OMe}, \text{Teoc})$

- 25 将 $\text{Ph}(3\text{-Cl})(5\text{-OCHF}_2)\text{-(R)CH(OH)C(O)-Aze-Pab}(2,5\text{-diF})$ (Teoc) (40 mg, 0.062 mmol; 参见以上实施例 41 (xiv)) 和 O-甲基羟胺盐酸盐 (58 mg, 0.70 mmol) 的 5 mL 乙腈混合物在 70℃ 加热 2 小时。蒸去溶剂, 残余物在水和 EtOAc 间分配。水层用 EtOAc 萃取,

合并的有机相用水洗涤，用硫酸钠干燥，蒸发。产物可以直接使用无需再提纯。产量：35 mg (84%)。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (bt, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.20 (m, 1H) 7.15-7.1 (m, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.2-4.1 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 0.97 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,5-diF) (OMe)

10 将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (2,5-diF) (OMe, Teoc) (35 mg, 0.052 mmol; 参见以上步骤 (i)) 溶于 3 mL TFA, 让其反应 30 分钟。蒸去 TFA, 残余物用水和乙腈冷冻干燥获得 29 mg (99%) 标题化合物。纯度: 97%。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (bt, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.09 (dd, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.54 (t, 1H), 5.2-5.0 (m, 2H), 4.95-4.85 (m, 2H), 4.6-4.4 (m, 2H), 4.25 (宽峰, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.43 (m, 1H)

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): (羰基和/或脛碳) δ 173.0, 170.9, 152.6

APCI-MS: (M+1) = 533/535 m/z.

实施例 43

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OEt)

25 (i) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OEt, Teoc)

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (55 mg, 0.090 mmol; 参见以上实施例 1 (ix)) 和 O-乙基羟胺盐酸盐 (53 mg, 0.54 mmol) 溶于 4 mL THF。将混合物在 60℃ 搅拌 5 小时。蒸去溶剂。残余物用硅胶色谱法 (洗脱: 二氯甲烷: 甲醇 (95:5)) 处理获得 55 mg (93%) 小标题化合物。

¹H NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.84 (bt, 1H), 7.59 (bs, 1H), 7.47 (bd, 1H), 7.29 (bd, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H),

7.02 (m, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.55-4.4 (m, 2H), 4.25-4.1 (m, 5H), 3.69 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.33 (t, 3H), 0.98 (m, 2H), 0.02 (s, 9H)

5 (ii) Ph (3-Cl, 5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OEt)

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OEt, Teoc) (55 mg, 0.084 mmol; 参见以上步骤 (i)) 的 0.5 mL 二氯甲烷冰冷溶液中加入 3 mL TFA。将混合物搅拌 (冰浴) 160 分钟。产物
10 用制备型 HPLC 提纯, 合并需要部分, 冷冻干燥 (2×) 获得 20 mg (47%) 标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.59 (bd, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.32 (bd, 2H), 7.25-7.1 (m, 2H), 6.89 (t, 1H, 主要旋转异构体), 6.86 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.18 (s, 1H, 主要旋转异构体),
15 5.18 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.11 (s, 1H, 次要旋转异构体), 4.77 (m, 1H), 4.5-4.3 (m, 3H), 4.2-3.9 (m, 3H), 2.67 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.52 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.28 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转异构体), 1.28 (t, 3H)

20 ¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脘碳, 旋转异构体) δ 172.4, 171.9, 171.4, 153.8, 152.3

MS (m/z) 509 (M-1)⁻, 511 (M+1)⁺

实施例 44

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OnPr)

25 (i) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R)) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OnPr, Teoc)

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc) (53 mg, 0.087 mmol; 参见实施例 1 (ix)) 和 O-正丙基羟胺盐酸盐 58 mg (0.52 mmol) 溶于 4 mL THF。将混合物在 60℃ 搅拌 5 小时。蒸
30 去溶剂。残余物用硅胶色谱法 (洗脱: 二氯甲烷: 甲醇 (95:5)) 处理获得 51 mg (88%) 小标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.84 (m, 1H), 7.59 (bs, 1H),

7.47 (bd, 2H), 7.28 (bd, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H),
7.02 (m, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.90 (s, 1H), 4.85 (m, 1H),
4.55-4.4 (m, 2H), 4.2-4.05 (m, 5H), 3.69 (m, 1H), 2.65 (m,
1H), 2.41 (m, 1H), 1.74 (m, 2H), 1.05-0.95 (m, 5H), 0.03
5 (s, 9H)

(ii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab
(OnPr)

在 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OnPr,
Teoc) (51 mg, 0.078 mmol; 参见以上步骤 (i)) 的 0.5 mL 二氯甲
10 烷冰冷溶液中加入 3 mL TFA, 将混合物搅拌 (冰浴) 110 分钟. 产物
用制备型 HPLC 提纯. 蒸发需要部分, 冷冻干燥获得 20 mg (47%) 标
题化合物.

¹H-NMR (500 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.61 (bd, 2H),
7.38 (m, 1H), 7.35 (bd, 2H), 7.22 (m, 1H, 主要旋转异构体),
15 7.18 (m, 1H), 7.15 (m, 1H, 次要旋转异构体), 6.92 (t, 1H, 主
要旋转异构体), 6.89 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.20 (s, 1H, 主
要旋转异构体), 5.20 (m, 1H, 次要旋转异构体), 4.80 (m, 1H,
主要旋转异构体), 4.5-4.4 (m, 2H, 包括对应于在 4.37 的主要旋转
异构体的次要旋转异构体), 4.37 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.18
20 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.09 (m, 1H, 次要旋转异构体), 3.99
(m, 2H), 2.70 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.54 (m, 1H, 主要
旋转异构体), 2.30 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.18 (m, 1H, 次
要旋转异构体), 1.73 (m, 2H), 1.01 (t, 3H)

¹³C-NMR (125 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体)
25 δ 171.4, 153.8, 152.3

MS (m/z) 523 (M-1)⁻, 525 (M+1)⁺

实施例 45

Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OiPr)

(i) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab
30 (OiPr, Teoc)

将 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (Teoc)
(50 mg, 0.082 mmol; 参见以上实施例 1 (ix)) 和 O-异丙基羟胺盐

酸盐 55 mg (0.49 mmol) 溶于 4 mL THF。将混合物在 60℃ 搅拌 5 小时。蒸去溶剂。残余物用硅胶色谱法 (洗脱: 二氯甲烷: 甲醇 (95:5)) 处理获得 46 mg (84%) 小标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 7.84 (m, 1H), 7.57 (bs, 1H),
5 7.48 (bd, 2H), 7.29 (bd, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.14 (m, 1H),
7.02 (m, 1H), 6.53 (t, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.87 (m, 1H),
4.55-4.45 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.2-4.1 (m, 3H), 3.69 (m,
1H), 2.66 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 1.30 (d, 6H), 0.98 (m,
2H), 0.02 (s, 9H)

10 (ii) Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OiPr)

在 Ph (3-Cl) (5-OCHF₂) - (R) CH (OH) C (O) -Aze-Pab (OiPr, Teoc) (46 mg, 0.069 mmol; 参见以上步骤 (i)) 的 0.5 mL 二氯甲烷冰冷溶液中加入 3 mL TFA。将混合物搅拌 (冰浴) 150 分钟。产物
15 用制备型 HPLC 提纯。蒸发需要部分, 冷冻干燥 (2×), 获得 22 mg (58%) 标题化合物。

¹H-NMR (400 MHz; CD₃OD) 旋转异构体: δ 7.59 (d, 2H),
7.35 (m, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.19 (m, 1H, 主要旋转异构体),
7.15 (m, 1H), 7.12 (m, 1H, 次要旋转异构体), 6.89 (t, 1H, 主
20 要旋转异构体), 6.86 (t, 1H, 次要旋转异构体), 5.18 (s, 1H, 主
要旋转异构体), 5.18 (m, 1H, 次要旋转异构体), 5.12 (s, 1H,
次要旋转异构体), 4.78 (m, 1H, 主要旋转异构体), 4.5-3.9 (m,
5H), 2.67 (m, 1H, 次要旋转异构体), 2.52 (m, 1H, 主要旋转异
构体), 2.28 (m, 1H, 主要旋转异构体), 2.15 (m, 1H, 次要旋转
25 异构体), 1.26 (d, 6H)

¹³C-NMR (100 MHz; CD₃OD): (羰基和/或脒碳, 旋转异构体)
δ 171.9, 171.4, 153.6.

MS (m/z) 523 (M-1)⁻, 525 (M+1)⁺

实施例 46

30 实施例 3、6、9、10、13-15、17、19、21、23、25、27、28、32、
34、36、38、39 和 41 的标题化合物按照以上试验 A 进行测试, 发现
IC₅₀TT 值小于 3.5 μM。发现实施例 3、6、9、10、13、15、17、19、

21、23、27、32、34和39的 $IC_{50}TT$ 值小于 $0.02\ \mu M$ ；发现实施例25和28的 $IC_{50}TT$ 值小于 $0.03\ \mu M$ ，发现实施例14的 $IC_{50}TT$ 值小于 $0.04\ \mu M$ ；发现实施例38和41的 $IC_{50}TT$ 值小于 $0.15\ \mu M$ 。

实施例 47

- 5 实施例3、6、13、15、17、19、21、23、25、27、28、32和34的标题化合物按照以上试验D进行测试，发现 $IC_{50}APTT$ 值小于 $1\ \mu M$ 。

实施例 48

- 10 实施例1、2、4、5、7、12、16、18、20、22、24、26、29、30、33以及43-45的标题化合物按照以上试验E进行测试，发现其相应活性抑制剂（游离脒）在大鼠具有口服和/或胃肠外生物利用度。

实施例 49

实施例1、2、7、8、11、12、16、18、20、22、24、26、29、33、37、40、43和45的标题化合物按照以上试验G进行测试，发现它们在人和大鼠的肝微粒体中转化为相应的活性抑制剂（游离脒）。

- 15 缩 写

Ac=乙酰基

AcOH=乙酸

APCI=常压化学电离作用（与MS相关）

API=常压电离作用（与MS相关）

- 20 aq.=含水的

AUC=曲线下面积

Aze=(S)-氮杂环丁烷-2-羧酸盐（除非另有说明）

AzeOH=氮杂环丁烷-2-羧酸

Bn=苄基

- 25 Boc=叔丁氧基羰基

BSA=小牛血清白蛋白

Bu=丁基

Bzl=苄基

CI=化学电离作用（与MS相关）

- 30 d=天

DCC=二环己基碳化二亚胺

DIBAL-H=二异丁基氢化铝

- DIPEA=二异丙基乙胺
DMAP=4-(N,N-二甲基氨基)吡啶
DMF=二甲基甲酰胺
DMSO=二甲基亚砷
- 5 DVT=深度静脉血栓形成
EDC=1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐
e.e.=对映体过量
Et=乙基
ether=乙醚
- 10 EtOAc=乙酸乙酯
EtOH=乙醇
Et₂O=乙醚
h=小时
HATU=O-(氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲 六氟磷酸
- 15 盐
HBTU=[N,N,N',N'-四甲基-O-(苯并三唑-1-基)脲 六氟磷酸盐]
HCl=盐酸、氯化氢气体或盐酸盐(取决于上下文)
Hex=己烷
HOAc=乙酸
- 20 HPLC=高效液相色谱法
LC=液相色谱
Me=甲基
MEM=甲氧基乙氧基甲基
MeOH=甲醇
- 25 min=分钟
MS=质谱法
MTBE=甲基叔丁基醚
NADH=烟酰胺腺嘌呤二核苷酸, 还原形式
NADPH=烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸, 还原形式
- 30 NIH=国家卫生研究院(美国)
NIHU=国家卫生研究院单位
NMR=核磁共振

- OAc=醋酸根
 Pab=对脞基苄基氨基
 H-Pab=对脞基苄基胺
 Ph=苯基
 5 Pr=丙基
 Pro= (S) -脯氨酸基
 PyBOP= (苄并三唑-1-基氧基) 三吡咯烷基 六氟磷酸盐
 QF=四丁基氟化铵
 RedA1=双 (2-甲氧基乙氧基) 氯化铝钠
 10 RPLC=反相高效液相色谱法
 rt/RT=室温
 SOPs=标准操作步骤
 TBTU=[N,N,N',N'-四甲基-邻- (苄并三唑-1-基) 脲 四氟硼酸盐]
 TEA=三乙胺
 15 Teoc=2- (三甲硅烷基) 乙氧基羰基
 TEMPO=2,2,6,6-四甲基-1-哌啶氧基游离基
 TFA=三氟乙酸
 THF=四氢呋喃
 THP=四氢吡喃基
 20 TLC=薄层色谱法
 TMSCl=三甲硅烷基氯
 TMSCN=三甲硅烷基氰
 UV=紫外线
 Z=苄氧基羰基
 25 前缀 n, s, i 和 t 具有它们的通常含义: 正、仲、异和叔。前缀 c
 是指环状。