



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101998954 B

(45) 授权公告日 2015.06.03

(21) 申请号 200980113722.5

(22) 申请日 2009.02.02

(30) 优先权数据

61/028266 2008.02.13 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010.10.12

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2009/032830 2009.02.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/102568 EN 2009.08.20

(73) 专利权人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 C·巴查德 M·贝雷码 D·H·戴昂

A·C·古德 J·古瑞奇

C·A·詹姆斯 R·拉威

O·D·洛裴兹 A·马特尔

N·A·米恩威尔 V·N·恩古颜

J·L·洛明 E·H·鲁迪格

L·B·辛德 D·R·圣罗伦 杨福康

D·R·兰利 王敢 L·G·哈曼

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 梁谋 李连涛

(51) Int. Cl.

C07D 403/14(2006.01)

C07D 405/14(2006.01)

A61K 31/4178(2006.01)

A61P 31/14(2006.01)

(56) 对比文件

W0 2007/031791 A1, 2007.03.22, 权利要求 1-34.

W0 2007/031791 A1, 2007.03.22, 权利要求 1-34.

审查员 刘广宇

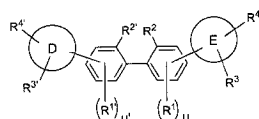
权利要求书5页 说明书127页

(54) 发明名称

用作丙型肝炎病毒抑制剂的构象受限的联苯衍生物

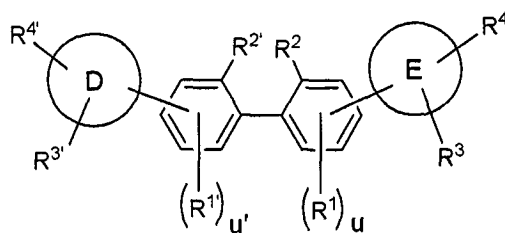
(57) 摘要

本公开涉及用于治疗丙型肝炎病毒(HCV)感染的化合物、组合物和方法。还涉及包含这种化合物的药用组合物和使用这些化合物治疗HCV感染的方法。



(I)

1. 式 (I) 的化合物



(I),

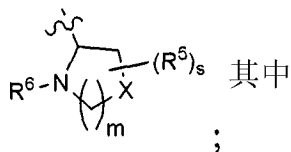
或其药学可接受盐,其中

u 和 u' 独立为 0 ;

D 和 E 各自为包含 2 个独立选自氮的杂原子的 5- 元芳环 ;

每个 R^1 和 $R^{1'}$ 独立选自烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、芳基烷氧基羰基、羧基、甲酰基、卤素、卤代烷基、羟基、羟基烷基、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) 烷基和 (NR^aR^b) 羰基 ;

R^2 和 $R^{2'}$, 与连接它们的碳原子一起形成任选包含 1 个选自氮和氧的杂原子的 5- 至 7- 元不饱和环 ; 其中所述 5- 至 7- 元不饱和环任选被 1、2 或 3 个独立选自下列的取代基取代 : C_1 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、芳基磺酰基、羟基、 $-NR^aR^b$ 和氧代 ;

 R^3 和 $R^{3'}$ 各自独立选自氢 ; R^4 和 $R^{4'}$ 各自独立选自

m 为 1 ;

s 为 0 ;

X 为 CH_2 ;

每个 R^5 独立选自烷氧基、烷基、芳基、卤素、卤代烷基、羟基和 $-NR^aR^b$, 其中所述烷基可任选与相邻碳原子形成稠合 3- 至 6- 元环, 其中所述 3- 至 6- 元环任选被 1 或 2 个烷基取代 ;

每个 R^6 独立选自 $R^{10}-C(O)-$, 和 $R^{10}-C(S)-$;每个 R^{10} 独立选自芳基 C_{1-6} 烷基、(环丙基) C_{1-6} 烷基和 $(NR^cR^d)C_{1-6}$ 烷基 ;

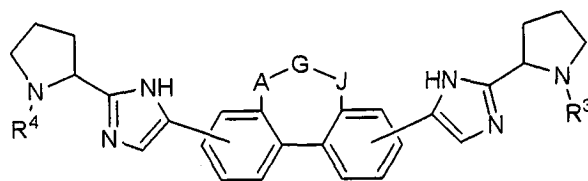
芳基为苯基 ;

 R^a 和 R^b 独立为 C_{1-6} 烷基 ; R^c 和 R^d 独立选自 C_1 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基和氢 ; $(NR^cR^d)C_{1-6}$ 烷基的烷基部分任选被一个或两个 C_1 烷氧基或羟基取代 ; 以及(环丙基) C_{1-6} 烷基的烷基部分任选被一个或两个 NR^cR^d 取代。2. 权利要求 1 的化合物或其药学可接受盐, 其中每个 R^6 为 $R^{10}-C(O)-$ 。

3. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 和 $R^{2'}$, 与连接它们的原子一起形成任选包含 1 个氧原子或氮原子的 5- 元不饱和环, 其中所述环任选被一个或两个独立选自下列的取代基取代 : C_{1-6} 烷基、芳基磺酰基、羟基、 $-NR^aR^b$ 和氧代, 其中芳基为苯基。

4. 权利要求 1 的化合物, 其中 R^2 和 $R^{2'}$, 与连接它们的原子一起形成包含 1 个选自氧和氮的杂原子的 7- 元不饱和环, 其中所述环任选被 1、2 或 3 个独立选自下列的取代基取代: C_1 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、芳基磺酰基、羟基、 $-NR^aR^b$ 、和氧代, 其中芳基为苯基。

5. 式 (II) 的化合物



(II);

或其药学可接受盐, 其中

A 不存在或为 $CR^{11}R^{12}$;

G 选自 $CR^{11}R^{12}$ 、O 和 NR^{13} ;

J 不存在或为 $CR^{11}R^{12}$;

R^3 和 R^4 各自独立选自氢和 $R^{10}-C(O)-$;

每个 R^{10} 独立选自芳基 C_{1-6} 烷基、(环丙基) C_{1-6} 烷基和 $(NR^cR^d)C_{1-6}$ 烷基;

每个 R^{11} 和 R^{12} 独立选自氢、 C_{1-6} 烷基和 $-NR^aR^b$; 或

R^{11} 和 R^{12} 一起形成氧代基团; 或

R^{11} 和 R^{12} 与连接它们的碳原子一起形成 3- 至 8- 元螺环; 和

每个 R^{13} 独立选自氢、 C_1 烷氧基 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基和芳基磺酰基;

芳基为苯基;

R^a 和 R^b 独立为 C_{1-6} 烷基;

R^c 和 R^d 独立选自 C_1 烷氧基羰基、 C_{1-6} 烷基和氢;

$(NR^cR^d)C_{1-6}$ 烷基的烷基部分任选被一个或两个 C_1 烷氧基或羟基取代; 以及

(环丙基) C_{1-6} 烷基的烷基部分任选被一个或两个 NR^cR^d 取代。

6. 选自下列的化合物:

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂萘-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-氧代-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-羟基-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(二甲基氨基)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂萘-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-苄-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-甲基-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-苄-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(二甲基氨基)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-甲基-9H-苄-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-甲基-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯;

((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-甲基-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-甲基-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(苯基磺酰基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

(1S,1'-S)-2,2'-((6-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂萘-3,9-二基)双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))双(N,N-二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺);

((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(苯基磺酰基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

rac-((1R,2S)-2-甲氧基-1-(((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-D-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(苯基磺酰基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(苯基磺酰基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯;

((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-苄-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡

咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-茛-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((9,9-二甲基-9H-茛-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-1-环丙基-2-氧代-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7'-2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)螺[环丁烷-1,9'-茛]-2'-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7'-2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)螺[环丁烷-1,9'-茛]-2'-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯;

(5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3,9-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯;

(5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3,9-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基(2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯;

((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

(1S,1'-S)-2,2'-((5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3,9-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))双(N,N-二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺));

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(2-甲氧基乙基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(2-甲氧基乙基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯;

((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲

基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(2-甲氧基乙基)-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)二苯并[b,d]呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯;

(二苯并[b,d]呋喃-3,7-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-1-环丙基-2-氧代-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯;

((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)二苯并[b,d]呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸甲酯;和

((1S)-2-羟基-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-3-羟基-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)二苯并[b,d]呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯。

7. 包含权利要求1的化合物或其药学可接受盐和药学可接受载体的组合物。

8. 权利要求7的组合物,还包含一种或两种具有抗HCV活性的另外的化合物。

9. 权利要求8的组合物,其中至少一种另外的化合物为干扰素或利巴韦林。

10. 权利要求9的组合物,其中所述干扰素选自干扰素 α 2B、聚乙二醇化干扰素 α 、复合干扰素、干扰素 α 2A和类淋巴母细胞干扰素 τ 。

11. 权利要求8的组合物,其中至少一种另外的化合物选自白介素2、白介素6、白介素12、增强1型辅助T细胞响应的发展的化合物、干扰RNA、反义RNA、咪喹莫特、利巴韦林、肌苷5'-一磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

12. 权利要求8的组合物,其中至少一种另外的化合物可有效抑制选自下列的靶的功能用于治疗HCV感染:HCV金属蛋白酶、HCV丝氨酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV装配、HCV流出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

13. 治疗有效量的权利要求1的化合物或其药学可接受盐在制备用于治疗患者的HCV感染的药物中的用途。

14. 权利要求13的用途,其中所述药物还包含一种或两种具有抗HCV活性的另外的化合物。

15. 权利要求14的用途,其中至少一种另外的化合物为干扰素或利巴韦林。

16. 权利要求15的用途,其中所述干扰素选自干扰素 α 2B、聚乙二醇化干扰素 α 、复合干扰素、干扰素 α 2A和类淋巴母细胞干扰素 τ 。

17. 权利要求14的用途,其中至少一种另外的化合物选自白介素2、白介素6、白介素12、增强1型辅助T细胞响应的发展的化合物、干扰RNA、反义RNA、咪喹莫特、利巴韦林、肌苷5'-一磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

18. 权利要求14的用途,其中至少一种另外的化合物可有效抑制选自下列的靶的功能用于治疗HCV感染:HCV金属蛋白酶、HCV丝氨酸蛋白酶、HCV聚合酶、HCV解旋酶、HCV NS4B蛋白、HCV进入、HCV装配、HCV流出、HCV NS5A蛋白和IMPDH。

用作丙型肝炎病毒抑制剂的构象受限的联苯衍生物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求了 2008 年 2 月 13 日提交的序列号为 61/028,266 的美国临时申请的权益。

[0003] 本公开广泛涉及抗病毒化合物,更特别涉及可抑制由丙型肝炎病毒 (HCV) 编码的 NS5A 蛋白功能的化合物、包含这种化合物的组合物和抑制 NS5A 蛋白功能的方法。

[0004] HCV 为主要的人类病原体,世界上估计有 1.7 亿人感染 HCV,是感染 1 型人免疫缺陷病毒的人数的约 5 倍。这些 HCV 感染的个体的大部分发展为严重的进行性肝病,包括肝硬化和肝细胞癌。

[0005] 目前,最有效的 HCV 疗法采用 α -干扰素和利巴韦林的组合,对 40% 的患者持续有效。最近的临床结果表明,当采用单一疗法时,聚乙二醇化 α -干扰素优于未修饰的 α -干扰素。但是,即使采用聚乙二醇化 α -干扰素和利巴韦林组合的实验治疗方案,大部分患者的病毒载量也不能持续降低。因此,发展治疗 HCV 感染的有效疗法是明确而长期的需要。

[0006] HCV 为正链 RNA 病毒。根据推断的氨基酸序列和在 5' 非翻译区的广泛相似性的比较,HCV 被划分为黄病毒科中独立的属。黄病毒科中的所有成员都具有包含通过单个、不间断、开放读码框的翻译编码所有已知病毒特异性蛋白的正链 RNA 基因组的包膜病毒体。

[0007] 在 HCV 基因组的核苷酸和编码的氨基酸序列中发现了大量的异质性。至少已鉴定出 6 种主要的基因型,已描述了超过 50 种亚型。HCV 主要基因型在世界上的分布不同,尽管对基因型在发病机理和治疗方面的可能影响作了大量研究,但 HCV 遗传异质性的临床意义仍然令人难以捉摸。

[0008] 单链 HCV RNA 基因组长度约为 9500 个核苷酸,具有编码含约 3000 个氨基酸的单个大型多蛋白的单个开放读码框 (ORF)。在受感染的细胞中,此多蛋白在多个位点被细胞和病毒蛋白酶裂解,产生结构和非结构 (NS) 蛋白。至于 HCV,成熟非结构蛋白 (NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A 和 NS5B) 的产生受两种病毒蛋白酶的影响。第一种被认为是金属蛋白酶,在 NS2-NS3 接头 (junction) 裂解;第二种为包含在 NS3 (本文也称为 NS3 蛋白酶) N-末端区的丝氨酸蛋白酶,介导 NS3 下游所有随后的裂解,采用顺反两种方式,在 NS3-NS4A 裂解位点为顺式方式,在其余 NS4A-NS4B、NS4B-NS5A、NS5A-NS5B 位点为反式方式。NS4A 蛋白看来似乎具有多种功能,作为 NS3 蛋白酶的辅因子,或许帮助 NS3 和其它病毒复制酶组分的膜定位。NS3 蛋白与 NS4A 的复合物的形成看来对所有位点的加工事件、增强蛋白水解效率是必需的。NS3 蛋白也展现出核苷三磷酸酶和 RNA 解旋酶活性。NS5B (在本文中也称为 HCV 聚合酶) 为与 HCV 复制有关的 RNA- 依赖型 RNA 聚合酶。

[0009] 需要选择性抑制 HCV 病毒复制的可有效治疗 HCV 感染患者的化合物。特别地,需要可有效抑制 NS5A 蛋白功能的化合物。在如 Tan, S. -L., Katzel, M. G. Virology 2001, 284, 1-12; 和 Park, K. -J.; Choi, S. -H, J. Biological Chemistry 2003 中描述了 HCV NS5A 蛋白。

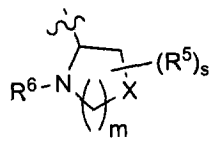
[0010] 本公开的第一方面提供了式 (I) 化合物

[0011]

[0030] 每个 R^{10} 独立选自烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、烷基羰基烷基、芳基、芳基烯基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基氧基烷基、环烷基、(环烷基)烯基、(环烷基)烷基、环烷基氧基烷基、卤代烷基、杂环基、杂环基烯基、杂环基烷氧基、杂环基烷基、杂环基氧基烷基、羟基烷基、 $-NR^d$ 、 (NR^d) 烯基、 (NR^d) 烷基和 (NR^d) 羰基。

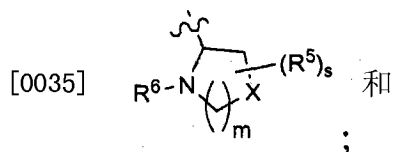
[0031] 在本公开的第一个方面的第一个实施方案中,提供了式 (I) 化合物或其药学可接受盐,其中 R^4 和 $R^{4'}$ 各自为

[0032]



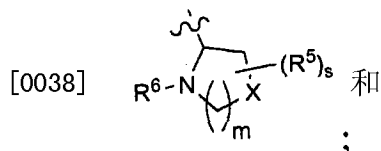
[0033] 在第一个方面的第二个实施方案中,每个 m 为 1。在第一个方面的第三个实施方案中,每个 X 为 CH_2 。

[0034] 在本公开的第一个方面的第三个实施方案中,提供了式 (I) 化合物或其药学可接受盐,其中 R^4 和 $R^{4'}$ 各自为



[0036] 其中 s 为 0。

[0037] 在本公开的第一个方面的第四个实施方案中,提供了式 (I) 化合物或其药学可接受盐,其中 R^4 和 $R^{4'}$ 各自为



[0039] 其中每个 R^6 为 $R^{10}-C(O)-$ 。在第一个方面的第五个实施方案中,每个 R^{10} 独立选自芳基烷基、(环烷基)烷基和 (NR^d) 烷基。

[0040] 在本公开的第一个方面的第六个实施方案中,提供了式 (I) 化合物或其药学可接受盐,其中 u 和 u' 各自为 0。

[0041] 在本公开的第一个方面的第七个实施方案中,提供了式 (I) 化合物或其药学可接受盐,其中 R^3 和 $R^{3'}$ 各自为氢。

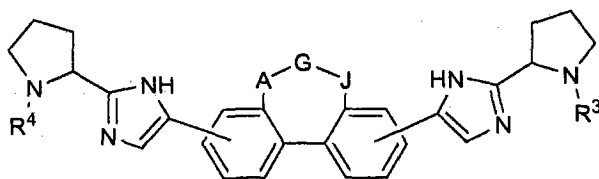
[0042] 在本公开的第一个方面的第八个实施方案中,提供了式 (I) 化合物或其药学可接受盐,其中 R^2 和 $R^{2'}$ 与连接它们的原子一起形成任选包含氧或氮原子的 5-元环,其中所述环任选被一个或两个独立选自下列的取代基取代: 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基磺酰基、芳基、芳基烷基、芳基磺酰基、羧基、甲酰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基烷基、 $-NR^b$ 、 (NR^b) 烷基、 (NR^b) 羰基和氧代。

[0043] 在本公开的第一个方面的第九个实施方案中,提供了式 (I) 化合物或其药学可接受盐,其中 R^2 和 $R^{2'}$ 与连接它们的原子一起形成包含选自氧和氮的杂原子的 7-元环,其中所述环任选被 1、2、或 3 个独立选自下列的取代基取代: 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基磺酰基、芳基、芳基烷基、芳基磺酰基、羧基、甲酰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、

羟基、羟基烷基、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})$ 烷基、 $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})$ 羰基和氧代。

[0044] 在本公开的第二个方面提供了式 (II) 的化合物

[0045]



(II);

[0046] 或其药学可接受盐, 其中

[0047] A 不存在或为 $\text{CR}^{\text{11}}\text{R}^{\text{12}}$;

[0048] G 选自 $\text{CR}^{\text{11}}\text{R}^{\text{12}}$ 、O 和 NR^{13} ;

[0049] J 不存在或为 $\text{CR}^{\text{11}}\text{R}^{\text{12}}$;

[0050] R^3 和 R^4 各自独立选自氢和 $\text{R}^{10}-\text{C}(\text{O})-$;

[0051] 每个 R^{10} 独立选自芳基烷基、(环烷基) 烷基和 $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ 烷基;

[0052] 每个 R^{11} 和 R^{12} 独立选自氢、烷基和 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$; 或

[0053] R^{11} 和 R^{12} 一起形成氧代基团; 或

[0054] R^{11} 和 R^{12} 与连接它们的碳原子一起形成 3- 至 8- 元螺环; 和

[0055] 每个 R^{13} 独立选自氢、烷氧基烷基、烷基和芳基磺酰基。

[0056] 在本公开的第三个方面提供了包含式 (I) 化合物或其药学可接受盐和药学可接受载体的组合物。在第三个方面的第一个实施方案中所述组合物还包含一个或两个具有抗 HCV 活性的另外的化合物。在第三个方面的第二个实施方案中至少一个另外的化合物为干扰素或利巴韦林。在第三个方面的第三个实施方案中所述干扰素选自干扰素 α 2B、聚乙二醇化干扰素 α 、复合干扰素 (consensus interferon)、干扰素 α 2A 和类淋巴母细胞干扰素 (lymphoblastoid interferon) τ 。

[0057] 在本公开的第三个方面的第四个实施方案中, 提供了包含式 (I) 化合物或其药学可接受盐、药学可接受载体和一个或两个具有抗 HCV 活性的另外的化合物的组合物, 其中至少一个另外的化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、增强 1 型辅助 T 细胞响应的发展的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、咪喹莫特 (Imiquimod)、利巴韦林、肌苷 5' - 一磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0058] 在本公开的第三个方面的第五个实施方案中, 提供了包含式 (I) 化合物或其药学可接受盐、药学可接受载体和一个或两个具有抗 HCV 活性的另外的化合物的组合物, 其中至少一种另外的化合物可有效抑制选自下列的靶的功能用于治疗 HCV 感染: HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 装配、HCV 流出、HCV NS5A 蛋白和 IMPDH。

[0059] 在本公开的第四个方面, 提供了治疗患者的 HCV 感染的方法, 所述方法包括给予所述患者治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐。在第四方面的第一个实施方案中, 所述方法还包括在式 (I) 化合物或其药学可接受盐之前、之后或同时给予一种或两种另外的化合物。在第四方面的第二个实施方案中, 至少一种另外的化合物为干扰素或利巴

韦林。在第四方面的第三个实施方案中,所述干扰素选自干扰素 α 2B、聚乙二醇化干扰素 α 、复合干扰素、干扰素 α 2A 和类淋巴母细胞干扰素 τ 。

[0060] IMPDH 用于 HCV 感染的治疗。

[0061] 在本公开第四方面的第四个实施方案中,提供了治疗患者 HCV 感染的方法,所述方法包括在式 (I) 化合物或其药学可接受盐之前、之后或同时给予所述患者治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐和一种或两种另外的具有抗 HCV 活性的化合物,其中至少一种另外的化合物选自白介素 2、白介素 6、白介素 12、增强 1 型辅助 T 细胞响应的发展的化合物、干扰 RNA、反义 RNA、咪喹莫特、利巴韦林、肌苷 5'-一磷酸脱氢酶抑制剂、金刚烷胺和金刚乙胺。

[0062] 在本公开第四方面的第五个实施方案中,提供了治疗患者 HCV 感染的方法,所述方法包括在式 (I) 化合物或其药学可接受盐之前、之后或同时给予所述患者治疗有效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐和一种或两种另外的具有抗 HCV 活性的化合物,其中至少一种另外的化合物可有效抑制选自下列的靶的功能用于治疗 HCV 感染: HCV 金属蛋白酶、HCV 丝氨酸蛋白酶、HCV 聚合酶、HCV 解旋酶、HCV NS4B 蛋白、HCV 进入、HCV 装配、HCV 流出、HCVNS5A 蛋白和 IMPDH。

[0063] 本公开的其它实施方案可包括两种或更多本文公开的实施方案和 / 或方面的适当组合。

[0064] 根据下面提供的说明书可明白本公开的再其它的实施方案和方面。

[0065] 本公开的化合物还可以互变异构体形式存在;因此本公开也包括所有互变异构形式。

[0066] 本公开的说明应按化学键的法则和原理来理解。在一些情况下,为了适应在任何给定位置的取代基,可能必须除去氢原子。

[0067] 应了解本公开涵盖的化合物为稳定的适合用作药剂的化合物。

[0068] 在分子中特定位置的任何取代基或变量(如 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 等)的定义不依赖于其在那个分子中其它位置的定义。如,当 u 为 2 时,两个 R^1 基团的每个可相同或不同。

[0069] 说明书中的所有的专利、专利申请和参考文献都通过应用以其整体并入本文。在不一致的情况下,以本公开,包括定义,为准。

[0070] 如本发明说明书所用,下面的术语具有所示的意义:

[0071] 除非上下文中明确指出,否则本文所用单数形式“a”、“an”和“the”包括复数(plural reference)。

[0072] 除非另有说明,本公开的所有芳基、环烷基和杂环基如在每个其各自的定义中所述被取代。例如,芳基烷基的芳基部分可如术语‘芳基’的定义中所述被取代。

[0073] 本文所用术语“烯基”是指包含至少一个碳-碳双键的 2-6 个碳原子的直链或支链基团。

[0074] 本文所用术语“烯基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烯基。

[0075] 本文所用术语“烯基氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烯基氧基。

[0076] 本文所用术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烷基。

[0077] 本文所用术语“烷氧基烷基”是指被一个、两个或三个烷氧基取代的烷基。

[0078] 本文所用术语“烷氧基烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷氧基烷

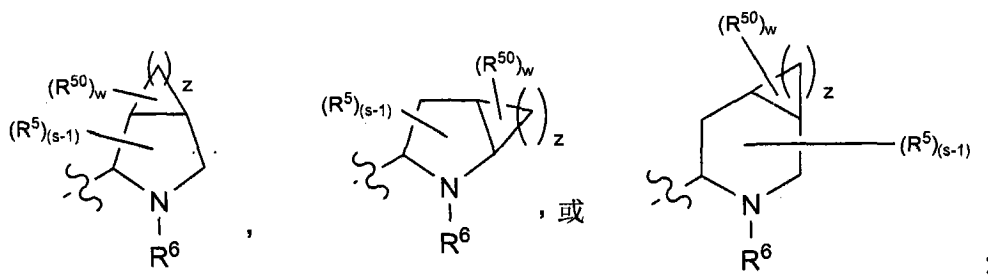
基。

[0079] 本文所用术语“烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷氧基。

[0080] 本文所用术语“烷氧基羰基烷基”是指被一个、两个或三个烷氧基羰基取代的烷基。

[0081] 本文所用术语“烷基”是指衍生自包含 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团。在本公开的化合物中,当 m 为 1 或 2; X 为 CHR^5 , 且 R^5 为烷基时,每个烷基可任选与相邻碳原子形成稠合 3- 至 6- 元环,提供下面所示的一种结构:

[0082]



[0083] 其中 z 为 1、2、3 或 4, w 为 0、1 或 2, R^{50} 为烷基。当 w 为 2 时,两个 R^{50} 烷基可相同或不同。

[0084] 本文所用术语“烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的烷基。

[0085] 本文所用术语“烷基羰基烷基”是指被一个、两个或三个烷基羰基取代的烷基。

[0086] 本文所用术语“烷基羰基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烷基羰基。

[0087] 本文所用术语“亚烷基”是指衍生自包含 1-6 个碳原子的直链或支链饱和烃基的二价基团。

[0088] 本文所用术语“烷基硫基 (sulfanyl)”是指通过硫原子与母体分子部分连接的烷基。

[0089] 本文所用术语“烷基磺酰基”是指通过磺酰基与母体分子部分连接的烷基。

[0090] 本文所用术语“芳基”是指苯基或二环稠合环系,其中一个环为苯基或两个环都为苯基。二环稠合环系包含与 4- 至 6- 元芳香性或非芳香性碳环稠合的苯基。本公开的芳基可通过基团中的任何可取代的碳原子与母体分子部分连接。芳基的代表性实例包括但不限于茚满基、茚基、萘基、苯基和四氢萘基。本公开的芳基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自下列的取代基取代:烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、第二芳基、芳基烷氧基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、羟基、羟基烷基、硝基、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) 烷基、氧代和 $-P(O)OR_2$, 其中每个 R 独立选自氢和烷基;且其中芳基烷基和杂环基烷基的烷基部分为未取代的,且其中第二芳基、芳基烷基的芳基部分、芳基羰基的芳基部分、杂环基和杂环基烷基和杂环基羰基的杂环基部分任选被 1、2 或 3 个独立选自下列的取代基进一步取代:烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和硝基。

[0091] 本文所用术语“芳基烯基”是指被 1、2、或 3 个芳基取代的烯基。

[0092] 本文所用术语“芳基烷氧基”是指通过烷氧基与母体分子部分连接的芳基。

[0093] 本文所用术语“芳基烷氧基烷基”是指被 1、2、或 3 个芳基烷氧基取代的烷基。

[0094] 本文所用术语“芳基烷氧基烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的芳基

烷氧基烷基。

[0095] 本文所用术语“芳基烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的芳基烷氧基。

[0096] 本文所用术语“芳基烷基”是指被 1、2 或 3 个芳基取代的烷基。所述芳基烷基的烷基部分任选被 1 个或 2 个独立选自下列的另外的基团进一步取代：烷氧基、烷基羰基氧基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂环基、羟基和 $-NR^dR^d$ ，其中所述杂环基任选被 1 或 2 个独立选自下列的取代基进一步取代：烷氧基、烷基、未取代芳基、未取代芳基烷氧基、未取代芳基烷氧基羰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基和 $-NR^dR^d$ 。

[0097] 本文所用术语“芳基烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的芳基烷基。

[0098] 本文所用术语“芳基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的芳基。

[0099] 本文所用术语“芳基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的芳基。

[0100] 本文所用术语“芳基氧基烷基”是指被 1、2 或 3 个芳基氧基取代的烷基。

[0101] 本文所用术语“芳基氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的芳基氧基。

[0102] 本文所用术语“芳基磺酰基”是指通过磺酰基与母体分子部分连接的芳基。

[0103] 本文所用术语“Cap”和“cap”是指置于末端含氮环即式 (I) 化合物的吡咯烷环的氮原子上的基团。应了解“Cap”或“cap”可指用于将基团加在末端含氮环或终产物片段上的试剂，即“Cap-51”或“在实施例 5 中发现的 Cap-51 片段”。

[0104] 本文所用术语“羰基”是指 $-C(=O)-$ 。

[0105] 本文所用术语“羧基”是指 $-CO_2H$ 。

[0106] 本文所用术语“氰基”是指 $-CN$ 。

[0107] 本文所用术语“环烷基”是指具有 3-7 个碳原子和 0 个杂原子的饱和单环烃环系。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。本公开的环烷基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自下列的取代基取代：烷氧基、烷基、芳基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、杂环基、羟基、羟基烷基、硝基和 $-NR^dR^d$ ，其中所述芳基和杂环基任选被 1、2、或 3 个独立选自下列的取代基进一步取代：烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基和硝基。

[0108] 本文所用术语“(环烷基)烯基”是指被 1、2 或 3 个环烷基取代的烯基。

[0109] 本文所用术语“(环烷基)烷基”是指被 1、2 或 3 个环烷基取代的烷基。所述(环烷基)烷基的烷基部分任选被 1 或 2 个独立选自羟基和 $-NR^dR^d$ 的基团进一步取代。

[0110] 本文所用术语“环烷基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的环烷基。

[0111] 本文所用术语“环烷基氧基烷基”是指被 1、2 或 3 个环烷基氧基取代的烷基。

[0112] 本文所用术语“环烷基磺酰基”是指通过磺酰基与母体分子部分连接的环烷基。

[0113] 本文所用术语“甲酰基”是指 $-CHO$ 。

[0114] 本文所用术语“卤代”和“卤素”是指 F、Cl、Br 或 I。

[0115] 本文所用术语“卤代烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的卤代烷基。

[0116] 本文所用术语“卤代烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的卤代烷氧基。

[0117] 本文所用术语“卤代烷基”是指被 1、2、3 或 4 个卤素原子取代的烷基。

[0118] 本文所用术语“杂环基”是指包含 1、2、3 或 4 个独立选自氮、氧和硫的杂原子的 4-

5-、6-、或 7- 元环。所述 4- 元环具有 0 个双键, 5- 元环具有 0-2 个双键, 6- 和 7- 元环具有 0-3 个双键。术语“杂环基”还包括其中杂环基环与另一单环杂环基或 4- 至 6- 元芳香性或非芳香性碳环稠合的二环基团; 以及桥二环基团如 7- 氮杂二环 [2. 2. 1] 庚 -7- 基、2- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -2- 基和 2- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基。本公开的杂环基可通过基团中的任何碳原子或氮原子与母体分子部分连接。杂环基的实例包括但不限于苯并噻吩基、呋喃基、咪唑基、二氢吡啶基、吡啶基、异噻唑基、异噁唑基、吗啉基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡唑基、吡啶基、吡咯烷基、吡咯并吡啶基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、硫代吗啉基、7- 氮杂二环 [2. 2. 1] 庚 -7- 基、2- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -2- 基和 2- 氮杂二环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基。本公开的杂环基任选被 1、2、3、4 或 5 个独立选自下列的取代基取代: 烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、芳基、芳基烷基、芳基羰基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、第二杂环基、杂环基烷基、杂环基羰基、羟基、羟基烷基、硝基、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) 烷基、和氧代, 其中芳基烷基和杂环基烷基的烷基部分为未取代的, 且其中芳基、芳基烷基的芳基部分、芳基羰基的芳基部分、第二杂环基以及杂环基烷基和杂环基羰基的杂环基部分任选被 1、2 或 3 个独立选自下列的取代基进一步取代: 烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和硝基。

[0119] 本文所用术语“杂环基烯基”是指被 1、2 或 3 个杂环基取代的烯基。

[0120] 本文所用术语“杂环基烷氧基”是指通过烷氧基与母体分子部分连接的杂环基。

[0121] 本文所用术语“杂环基烷氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的杂环基烷氧基。

[0122] 本文所用术语“杂环基烷基”是指被 1、2 或 3 个杂环基取代的烷基。杂环基烷基的烷基部分任选被 1 或 2 个独立选自下列的另外的基团进一步取代: 烷氧基、烷基羰基氧基、芳基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基和 $-NR^cR^d$, 其中所述芳基任选被 1 或 2 个独立选自下列的取代基进一步取代: 烷氧基、烷基、未取代芳基、未取代芳基烷氧基、未取代芳基烷氧基羰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基和 $-NR^xR^y$ 。

[0123] 本文所用术语“杂环基烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的杂环基烷基。

[0124] 本文所用术语“杂环基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的杂环基。

[0125] 本文所用术语“杂环基氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的杂环基。

[0126] 本文所用术语“杂环基氧基烷基”是指被 1、2 或 3 个杂环基氧基取代的烷基。

[0127] 本文所用术语“杂环基氧基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的杂环基氧基。

[0128] 本文所用术语“羟基”是指 $-OH$ 。

[0129] 本文所用术语“羟基烷基”是指被 1、2 或 3 个羟基取代的烷基。

[0130] 本文所用术语“羟基烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的羟基烷基。

[0131] 本文所用术语“硝基”是指 $-NO_2$ 。

[0132] 本文所用术语“ $-NR^aR^b$ ”是指两个基团, R^a 和 R^b , 其通过氮原子与母体分子部分连接。 R^a 和 R^b 独立选自氢、烯基和烷基。

[0133] 本文所用术语“ (NR^aR^b) 烷基”是指被 1、2 或 3 个 $-NR^aR^b$ 基团取代的烷基。

[0134] 本文所用术语“ (NR^aR^b) 羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的 $-NR^aR^b$ 基团。

[0135] 本文所用术语“ $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}}$ ”是指两个基团, R^{e} 和 R^{d} ,其通过氮原子与母体分子部分连接。 R^{e} 和 R^{d} 独立选自氢、烯基氧基羰基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、烷基磺酰基、芳基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳基氧基羰基、芳基磺酰基、环烷基、环烷基磺酰基、甲酰基、卤代烷氧基羰基、杂环基、杂环基烷氧基羰基、杂环基烷基、杂环基烷基羰基、杂环基羰基、杂环基氧基羰基、羟基烷基羰基、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 烷基、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 烷基羰基、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 羰基、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 磺酰基、 $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ 和 $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$,其中 R' 选自烷基和未取代苯基,且其中芳基烷基、芳基烷基羰基、杂环基烷基和杂环基烷基羰基的烷基部分任选被一个 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 基团进一步取代;且其中芳基、芳基烷氧基羰基、芳基烷基、芳基烷基羰基、芳基羰基、芳基氧基羰基和芳基磺酰基的芳基部分、杂环基以及杂环基烷氧基羰基、杂环基烷基、杂环基烷基羰基、杂环基羰基和杂环基氧基羰基的杂环基部分任选被1、2或3个独立选自下列的取代基进一步取代:烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和硝基。

[0136] 本文所用术语“ $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}})$ 烯基”是指被1、2或3个 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}}$ 基团取代的烯基。

[0137] 本文所用术语“ $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}})$ 烷基”是指被1、2或3个 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}}$ 基团取代的烷基。 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}})$ 烷基的烷基部分任选被1或2个选自下列的另外的基团进一步取代:烷氧基、烷氧基烷基羰基、烷氧基羰基、烷基硫基、芳基烷氧基烷基羰基、羧基、杂环基、杂环基羰基、羟基和 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 羰基;其中所述杂环基任选被1、2、3、4或5个独立选自下列的取代基进一步取代:烷氧基、烷基、氰基、卤素、卤代烷氧基、卤代烷基和硝基。

[0138] 本文所用术语“ $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}})$ 羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}}$ 基团。

[0139] 本文所用术语“ $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ ”是指两个基团, R^{e} 和 R^{f} ,其通过氮原子与母体分子部分连接。 R^{e} 和 R^{f} 独立选自氢、烷基、未取代芳基、未取代芳基烷基、未取代环烷基、未取代(环烷基)烷基、未取代杂环基、未取代杂环基烷基、 $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})$ 烷基和 $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})$ 羰基。

[0140] 本文所用术语“ $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 烷基”是指被1、2或3个 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 基团取代的烷基。

[0141] 本文所用术语“ $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 烷基羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 烷基。

[0142] 本文所用术语“ $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 基团。

[0143] 本文所用术语“ $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ 磺酰基”是指通过磺酰基与母体分子部分连接的 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 基团。

[0144] 本文所用术语“ $-\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ ”是指两个基团, R^{x} 和 R^{y} ,其通过氮原子与母体分子部分连接。 R^{x} 和 R^{y} 独立选自氢、烷氧基羰基、烷基、烷基羰基、未取代芳基、未取代芳基烷氧基羰基、未取代芳基烷基、未取代环烷基、未取代杂环基和 $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})$ 羰基,其中 R^{x} 和 R^{y} 独立选自氢和烷基。

[0145] 本文所用术语“ $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})$ 烷基”是指被1、2或3个 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ 基团取代的烷基。

[0146] 本文所用术语“ $(\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}})$ 羰基”是指通过羰基与母体分子部分连接的 $-\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ 基团。

[0147] 本文所用术语“氧代”是指 $=\text{O}$ 。

[0148] 本文所用术语“螺环基”是指亚烷基二基,其每个末端与母体分子部分的同一碳原子连接形成二环部分。

[0149] 本文所用术语“磺酰基”是指 $-\text{SO}_2-$ 。

[0150] 本文所用术语“三烷基甲硅烷基”是指 $-\text{SiR}_3$,其中 R 为烷基。 R 基团可相同或不同。

[0151] 本文所用术语“三烷基甲硅烷基烷基”是指被 1、2 或 3 个三烷基甲硅烷基取代的烷基。

[0152] 本文所用术语“三烷基甲硅烷基烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的三烷基甲硅烷基烷基。

[0153] 本文所用术语“三烷基甲硅烷基烷氧基烷基”是指被 1、2 或 3 个三烷基甲硅烷基烷氧基取代的烷基。

[0154] 本公开化合物中存在不对称中心。这些中心由符号“R”或“S”表示,根据手性碳原子周围的取代基的构型。应了解,本公开包括具有抑制 NS5A 能力的所有立体化学异构形式或其混合物。化合物的个体立体异构体可从包含手性中心的市售起始原料合成制备,或通过制备对映异构产物混合物,然后通过分离,如转化为非对映异构体混合物,然后通过分离或重结晶、色谱技术来制备,或直接在手性色谱柱上分离对映异构体来制备。特定立体化学的起始化合物可购买得到或通过本领域已知技术制备和拆分。

[0155] 本公开的某些化合物还可以可分离的不同的稳定构象形式存在。由于不对称单键附近的受限旋转,如由于立体阻碍或环张力,扭转不对称使得不同的构象异构体可以分离。本公开包括这些化合物的每个构象异构体及其混合物。

[0156] 术语“本公开的化合物”及同等的表达,是指包括式 (I) 化合物及其药学可接受对映异构体、非对映异构体和盐。同样,中间体是指包括上下文中所允许的它们的盐。

[0157] 本公开的化合物可以药学可接受盐形式存在。本文所用术语“药学可接受盐”表示本公开化合物的盐或两性离子形式,其可为水或油溶性或可分散的,其在可靠医学判断范围内,适用于与患者组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或与合理利益 / 风险比率相称的其它问题或并发症,且对其预期用途有效。所述盐可在化合物的最终分离和纯化期间制备,或者单独将合适的氮原子与合适的酸反应来制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、重硫酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐;二葡萄糖酸盐、二氢溴酸盐、二盐酸盐、二氢碘酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2- 羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、均三甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2- 萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3- 苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一酸盐。可用于形成药学可接受加成盐的酸的实例包括无机酸如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,和有机酸如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。

[0158] 碱加成盐可在化合物最终分离和纯化期间通过将羧基与合适的碱如金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐或与氨水或有机伯、仲或叔胺反应来制备。药学可接受盐的阳离子包括锂、钠、钾、钙、镁和铝,以及无毒季胺阳离子如铵、四甲基铵、四乙基铵、甲基胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙基胺、二乙基胺、乙基胺、三丁基胺、吡啶、N, N- 二甲基苯胺、N- 甲基哌啶、N- 甲基吗啉、二环己基胺、普鲁卡因、二苄基胺、N, N- 二苄基苯乙胺和 N, N'- 二苄基乙二胺。其它用于形成碱加成盐的代表性有机胺包括乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啶和哌嗪。

[0159] 当可能用于治疗时,治疗有效量的式 (I) 化合物及其药学可接受盐可以化学原料给药,可能将活性成分制成药用组合物。因此,本公开还提供了药用组合物,其包括治疗有

效量的式 (I) 化合物或其药学可接受盐, 和一种或多种药学可接受载体、稀释剂或赋形剂。术语“治疗有效量”是指足以显示有意义的患者利益如病毒载量降低的每种活性组分的总量。当用于个体的活性成分时, 单独给药, 所述术语单独指那个成分。当应用于组合时, 所述术语是指联合、连续或同时给予达到治疗效果的活性成分的混合量。式 (I) 化合物及其药学可接受盐如上所述。载体、稀释剂、赋形剂必须为可接受的, 可与制剂中的其他成分配伍并对其受者无害。本公开的另一方面还提供了制备药物制剂的方法, 所述方法包括将式 (I) 化合物或其药学可接受盐与一种或多种药学可接受载体、稀释剂或赋形剂混合。术语“药学可接受”是指在可靠医学判断范围内, 适用于与患者的组织接触而没有过度毒性、刺激性、过敏反应或与合理利益 / 风险比率相称的其它问题或并发症, 并对其预期用途有效的那些化合物、材料、组合物和 / 或剂型。

[0160] 药物制剂可存在于每单位剂量包含预定量的活性成分的单位剂型中。剂量水平在约 0.01 和约 250 毫克 / 公斤 (“mg/kg”) 体重 / 天之间, 优选在约 0.05 和约 100mg/kg 体重 / 天之间的本公开化合物通常以单一疗法来预防和治疗 HCV 介导的疾病。通常, 本公开的药物组合物每天给药约 1-5 次, 或者进行连续输注。这样的给药可用作慢性或急性治疗。与载体材料混合制备单个剂型的活性成分的量根据所治疗的病症、所述病症的严重性、给药时间、给药途径、所用化合物的排泄速率、治疗持续时间、患者的年龄、性别、体重和病症而不同。优选的单位剂量制剂包含如上所述的日剂量或分剂量或其适当分数的活性成分。治疗基本上可从小于化合物最佳剂量的小剂量开始。然后, 小幅度增加剂量直至达到最佳效果。通常, 最希望的化合物给药浓度水平为可提供抗病毒有效结果而不引起有害或有毒的副作用。

[0161] 当本公开的组合物包含本公开的化合物和一种或多种另外的治疗或预防药物组合时, 化合物和另外的药物通常的剂量水平为在单一治疗方案中正常给药剂量的约 10-150%, 更优选为约 10 和 80% 之间。

[0162] 药物制剂可适用于通过任何适当途径给药, 如通过口腔 (包括含服或舌下给药)、直肠、鼻腔、局部 (包括含服、舌下给药或经皮给药)、阴道、或胃肠外 (包括皮下、皮内、肌肉内、关节内、滑膜内、胸骨内、膜内、损伤内 (intralesional)、静脉内或真皮内注射或输注) 途径。这样的制剂可通过药剂学领域中任何方法制备, 如将活性成分与载体或赋形剂混合。优选口服给药或注射给药。

[0163] 适于口服给药的药物制剂可为分离的单位如胶囊或片剂; 散剂或颗粒剂; 在水或非水液体中的溶液剂或混悬剂; 可食用泡沫或 whips; 或水包油液体乳剂或油包水乳剂。

[0164] 例如, 用于口服给药的片剂或胶囊, 活性药物组分可与口服、无毒药学可接受惰性载体如乙醇、甘油、水等组合。散剂通过将化合物研细为合适的细小尺寸并与同样研细的药用载体如可食用碳水化合物如淀粉或甘露醇混合来制备。也可存在调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0165] 可通过制备如上所述的粉末混合物并充填所形成的胶囊壳来制备胶囊。在充填操作之前, 可向粉末混合物中加入助流剂和润滑剂如胶体硅、滑石粉、硬脂酸镁、硬脂酸钙或固体聚乙二醇。还可加入崩解剂或增溶剂如琼脂、碳酸钙或碳酸钠以提高胶囊摄入时药物的利用度。

[0166] 此外, 当需要或必需时, 还可向混合物中掺入合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着

色剂。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成胶乳阿拉伯胶、西黄蓍胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇等。用于这些剂型的润滑剂包括油酸钠、氯化钠等。崩解剂包括但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土 (betonite)、黄单胞菌胶等。如,通过制备粉末混合物,制粒或预压片,加入润滑剂和崩解剂,压片来制备片剂。通过将适当研细的化合物与稀释剂或如上所述的基质 (base),任选地,与粘合剂如羧甲基纤维素、海藻酸盐、凝胶剂或聚乙烯吡咯烷酮、溶液延缓剂如石蜡、再吸收促进剂如四价盐 (quaternary salt) 和 / 或吸收剂如膨润土、高岭土或磷酸二钙混合来制备粉末混合物。粉末混合物可通过与粘合剂如糖浆、淀粉糊、阿拉伯植物胶 (acaciamucilage) 或纤维素或聚合物材料的溶液湿法制粒,然后加压过筛。作为另一种制粒方法,粉末混合物可运行通过压片机,结果是将不完全成形的预压片打成粒料。可加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油来润滑粒料以防粘在压片冲模 (tablet forming dies) 上。然后将润滑的混合物压成片剂。本公开的化合物还可与自流惰性载体 (freeflowing inert carrier) 混合并直接压成片剂无需经过制粒或预压片步骤。可提供由虫胶密封包衣、糖衣或聚合材料和蜡抛光包衣组成的透明或不透明保护包衣。可向这些包衣中加入染料以区别不同的单位剂量。

[0167] 口服液体如溶液剂、糖浆剂和酏剂可被制成剂量单位形式以使给定数量包含预定量的化合物。糖浆剂可通过将化合物溶解在适当调味的含水溶液中来制备,而酏剂通过采用无毒载体来制备。还可加入增溶剂和乳化剂如乙氧化的异硬脂醇和聚氧乙烯山梨醇酯、防腐剂、调味添加剂如薄荷油或天然甜味剂或糖精或其它人工甜味剂等。

[0168] 当适当时,用于口服给药的剂量单位制剂可为微胶囊化的。还可通过如包衣或将微粒物质包埋在聚合物、蜡等中来制备延长或持续释放的制剂。

[0169] 式 (I) 化合物及其药学可接受盐还可以脂质体递药系统形式给药,如小单室脂质体、大单室脂质体和多室脂质体。可从多种磷脂 (phospholipids) 如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱 (phosphatidylcholines) 来制备脂质体。

[0170] 式 (I) 化合物及其药学可接受盐还可采用化合物分子偶合的单克隆抗体作为个体载体来递送。所述化合物还可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶合。这种聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酸酰胺酚 (polyhydroxy propylmethacrylamidephenol)、聚羟基乙基天冬酰胺酚 (polyhydroxyethylaspartamidephenol) 或被 palitoyl 残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,所述化合物可与一类可有效完成药物的控制释放的生物可降解聚合物偶合,如聚乳酸、聚- ϵ -己内酯 (polyepsilon-caprolactone)、聚羟基丁酸、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两亲嵌段共聚物。

[0171] 适于经皮给药的药物制剂可为与受者表皮持续密切接触较长时间的分离的贴剂。例如,活性成分可通过 Pharmaceutical Research 1986, 3 (6), 318 中广泛描述的离子电渗疗法从贴剂递送。

[0172] 适于局部给药的药物制剂可被制成软膏、乳膏、混悬剂、洗剂、散剂、溶液剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂。

[0173] 适于直肠给药的药物制剂的存在形式可为栓剂或灌肠剂。

[0174] 其中载体为固体的适于鼻内给药的药物制剂包括粒径为如 20-50 微米范围的过程粉末,其以从鼻中吸入的形式给药即通过鼻道从靠近鼻子的粉末容器中迅速吸入。其中

载体为液体的适于鼻腔喷雾或滴鼻剂给药的制剂包括活性成分的水或油溶液。

[0175] 适于吸入给药的药物制剂包括细颗粒粉剂或雾,其可通过各种类型的计量、剂量增压气雾剂、喷雾器或吸入器产生。

[0176] 适于阴道给药的药物制剂可为阴道栓剂、棉塞、乳膏、凝胶、糊剂、泡沫剂或喷雾剂。

[0177] 适于胃肠外给药的药物制剂包括可包含抗氧化剂、缓冲剂、制菌剂和使制剂与预期受者的血液等渗的 *soutes* 的水和非水无菌注射液;和可包含助悬剂和增稠剂的水和非水无菌混悬液。所述制剂可置于单位剂量或多剂量容器中,如密封的安瓿和管形瓶,可储存在冷冻干燥(冻干)条件下,在临用前仅需加入无菌液体载体如注射用水。可从无菌粉末、颗粒和片剂制备临时注射液和混悬液。

[0178] 应了解,除上面特别提到的成分外,所述制剂还可包括其它与所讨论制剂类型相关的本领域中的常规试剂,如适于口服的试剂可包括调味剂。

[0179] 术语“患者”包括人和其它哺乳动物。

[0180] 术语“治疗”是指:(i) 预防疾病、病症或症状在易感染但尚未诊断出疾病、病症和/或病症的患者中的发生;(ii) 抑制疾病、病症或症状,即阻止其发展;和(iii) 减轻疾病、病症或症状,即,使疾病、病症和/或症状消退。

[0181] 本公开的化合物还可与环孢霉素如环孢霉素 A 一起给药。环孢霉素 A 在临床试验中显示可有效对抗 HCV (Hepatology 2003, 38, 1282; Biochem. Biophys. Res. Commun. 2004, 313, 42; J. Gastroenterol. 2003, 38, 567)。

[0182] 下面的表 1 列出了可与本公开化合物一起给药的一些示例性化合物。本公开的化合物可在联合疗法中与其它抗 HCV 活性化合物共同给药、单独给药或通过将化合物混入组合物给药。

[0183] 表 1

[0184]

商品名	生理学类型	抑制剂或靶的类型	来源公司
NIM811		Cyclophilin 抑制剂	Novartis
Zadaxin		免疫调节剂	Sciclone
Suvus		亚甲蓝	Bioenvision
Actilon (CPG10101)		TLR9 激动剂	Coley
Batabulin (T67)	抗癌	β -微管素抑制剂	Tularik Inc., South San Francisco, CA
ISIS 14803	抗病毒	反义	ISIS Pharmaceuti cals Inc., Carlsbad, CA/Elan Phamaceutic als Inc., New York, NY
Summetrel	抗病毒	抗病毒	Endo Pharmaceuti cals Holdings Inc., Chadds Ford, PA
GS-9132 (ACH-806)	抗病毒	HCV 抑制剂	Achillion / Gilead
吡唑并嘧啶化合物 和盐, 来自 WO- 2005047288 26 May 2005	抗病毒	HCV 抑制剂	Arrow Therapeutics Ltd.
Levovirin	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA

[0185]

商品名	生理学类型	抑制剂或靶的类型	来源公司
Merimepodib (VX-497)	抗病毒	IMPDH 抑制剂	Vertex Pharmaceuti cals Inc., Cambridge, MA
XTL-6865 (XTL- 002)	抗病毒	单克隆抗体	XTL Biopharmace uticals Ltd., Rehovot, Isreal
Telaprevir (VX-950, LY- 570310)	抗病毒	NS3 丝氨酸蛋白 酶抑制剂	Vertex Pharmaceuti cals Inc., Cambridge, MA/ Eli Lilly and Co. Inc., Indianapolis, IN
HCV-796	抗病毒	NS5B 复制酶抑 制剂	Wyeth / Viropharma
NM-283	抗病毒	NS5B 复制酶抑 制剂	Idenix / Novartis
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑 制剂	Gene Labs / Novartis
GL-60667	抗病毒	NS5B 复制酶抑 制剂	Gene Labs / Novartis
2'C MeA	抗病毒	NS5B 复制酶抑 制剂	Gilead
PSI 6130	抗病毒	NS5B 复制酶抑 制剂	Roche
R1626	抗病毒	NS5B 复制酶抑 制剂	Roche
2'C 甲基腺苷 (Methyl adenosine)	抗病毒	NS5B 复制酶抑 制剂	Merck
JTK-003	抗病毒	RdRp 抑制剂	Japan Tobacco Inc., Tokyo, Japan
Levovirin	抗病毒	利巴韦林	ICN Pharmaceuti cals, Costa Mesa, CA

[0186]

商品名	生理学类型	抑制剂或靶的类型	来源公司
Ribavirin	抗病毒	利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Viramidine	抗病毒	利巴韦林前药	Ribapharm Inc., Costa Mesa, CA
Heptazyme	抗病毒	核酶	Ribozyme Pharmaceuticals Inc., Boulder, CO
BILN-2061	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Ingelheim, Germany
SCH 503034	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑制剂	Schering Plough
Zadazim	免疫调节剂	免疫调节剂	SciClone Pharmaceuticals Inc., San Mateo, CA
Ceplene	免疫调节剂	免疫调节剂	Maxim Pharmaceuticals Inc., San Diego, CA
CellCept	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Civacir	免疫抑制剂	HCV IgG 免疫抑制剂	Nabi Biopharmaceuticals Inc., Boca Raton, FL
Albuferon - α	干扰素	albumin IFN- α 2b	Human Genome Sciences Inc., Rockville, MD

[0187]

商品名	生理学类型	抑制剂或靶的类型	来源公司
Infergen A	干扰素	IFN α -1	InterMune Pharmaceuticals Inc., Brisbane, CA
Omega IFN	干扰素	IFN- ω	Intarcia Therapeutics
IFN- β 和 EMZ701	干扰素	IFN- β 和 EMZ701	Transition Therapeutics Inc., Ontario, Canada
Rebif	干扰素	IFN- β 1a	Serono, Geneva, Switzerland
Roferon A	干扰素	IFN- α 2a	F. Hoffmann-La Roche LTD, Basel, Switzerland
Intron A	干扰素	IFN- α 2b	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Intron A 和 Zadaxin	干扰素	IFN- α 2b/ α 1-胸腺素	RegeneRx Biopharmaceuticals Inc., Bethesda, MD/ SciClone Pharmaceuticals Inc, San Mateo, CA
Rebetron	干扰素	IFN- α 2b/利巴韦林	Schering-Plough Corporation, Kenilworth, NJ
Actimmune	干扰素	INF- γ	InterMune Inc., Brisbane, CA
Interferon- β	干扰素	干扰素- β -1a	Serono
Multiferon	干扰素	长效 IFN	Viragen/Valeant

商品名	生理学类型	抑制剂或靶的类型	来源公司
Wellferon	干扰素	类淋巴母细胞 IFN- α 1	GlaxoSmith Kline plc, Uxbridge, UK
Omniferon	干扰素	天然 IFN- α	Viragen Inc., Plantation, FL
Pegasys	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2a	F. Hoffmann- La Roche LTD, Basel, Switzerland
Pegasys 和 Ceplene	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2a/ 免疫调节剂	Maxim Pharmaceuti- cals Inc., San Diego, CA
Pegasys 和 Ribavirin	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2a/ 利巴韦林	F. Hoffmann- La Roche LTD, Basel, Switzerland
PEG-Intron	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2b	Schering- Plough Corporation, Kenilworth, NJ
PEG-Intron Ribavirin /	干扰素	PEG 化的 IFN- α 2b/ 利巴韦林	Schering- Plough Corporation, Kenilworth, NJ
IP-501	肝脏保护	抗纤维化	Indevus Pharmaceuti- cals Inc., Lexington, MA
IDN-6556	肝脏保护	半胱天冬酶抑制剂	Idun Pharmaceuti- cals Inc., San Diego, CA
ITMN-191 (R-7227)	抗病毒	丝氨酸蛋白酶抑 制剂	InterMune Pharmaceuti- cals Inc., Brisbane, CA
GL-59728	抗病毒	NS5B 复制酶抑 制剂	Genelabs

[0188]

[0189]	商品名	生理学类型	抑制剂或靶的类型	来源公司
	ANA-971	抗病毒	TLR-7 激动剂	Anadys

[0190] 本公开的化合物还可用作实验室试剂。化合物可作为病毒复制测定的设计、动物测定系统和结构生物学的研究的验证的研究工具,以进一步增强对 HCV 疾病机制的了解。此外,本公开的化合物可用于确立或确定其它抗病毒化合物的结合位点,如通过竞争抑制作用。

[0191] 本公开的化合物还可用于治疗或预防材料的病毒污染,因此可降低接触这些材料如血液、组织、手术器械和服装、实验室仪器和服装,以及采血或输血器械和材料的实验室人员或医务人员或患者感染病毒的风险。

[0192] 本公开意在涵盖通过合成方法制备的或通过包括人或动物体内(体内)发生的或体外发生的代谢方法得到的式(I)化合物。

[0193] 本申请所用的缩写,特别包括在下面的示例性方案和实施例中所用的缩写,都是本领域熟练技术人员众所周知的。一些所用的缩写如下:HATU 为 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐;NH₄OAc 为乙酸铵;Boc 或 BOC 为叔丁氧羰基;NBS 为 N-溴代丁二酰亚胺;TFA 为三氟乙酸;MeOH 为甲醇;DMSO 为二甲基亚砜;THF 为四氢呋喃;RT 为室温或保留时间(根据上下文);t_R为保留时间;DMAP 为 4-二甲氨基吡啶;EDCI 为 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳化二亚胺盐酸盐;DEA 为二乙胺;DBU 为 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一-7-烯;t-Bu₃P 为三叔丁基膦;HMDS 为六甲基二硅基叠氮化物(hexamethyldisilazide);DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺;EtOAc 或 EtOAC 为乙酸乙酯;Me₂S 为二甲硫醚;Et₃N 或 TEA 为三乙胺;LiHMDS 为六甲基二硅基重氮锂(lithiumhexamethyldisilazide);DIBAL 为二异丁基氢化铝;TBDMSCl 为叔丁基二甲基甲硅烷基氯;iPrOH 为异丙醇;Cb z 为苄氧羰基;iPr₂EtN 或 DIPEA 或 DIEA 为二异丙基乙基胺;BnBr 为苄基溴;KOAc 为乙酸钾;CAN 为硝酸高铈铵(ceric ammonium nitrate);SEM-Cl 为(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯;Me₂NH 为二甲胺;TMS 为三甲基甲硅烷基;OAc 为乙酸酯;PPh₃为三苯基膦;MeI 为碘甲基;MeCN 为乙腈;n-BuLi 为正丁基锂;和 TBDMSOTf 为叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯。

[0194] 联系下面举例说明制备本公开的化合物的方法的合成方案,可更好地理解本公开的化合物和方法。起始原料可购买得到或通过本领域熟练技术人员已知的知名文献中的方法制备。本领域普通技术人员很容易明白上面定义的化合物可通过取代下面显示的合成中的适当反应物和试剂而制备。本领域熟练技术人员也很容易明白选择性保护和脱保护步骤,以及这些步骤本身的次序可以不同的次序进行,这取决于可成功完成下面合成的变量的性质。除非另有说明,所述变量如上述定义。

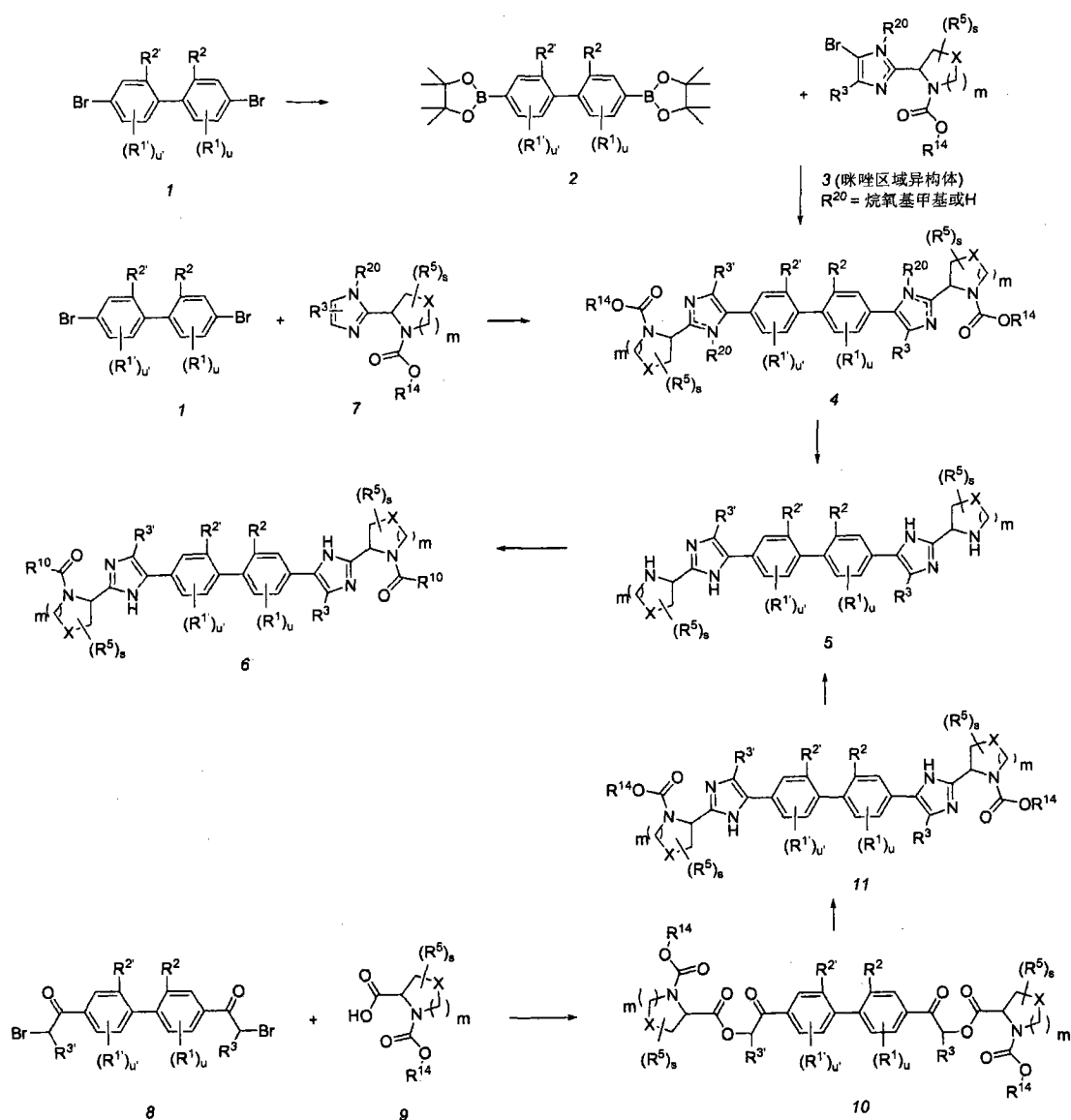
[0195] 方案 1:

[0196] 二溴化物 1 可被加工为硼酸酯 2,然后采用标准 Suzuki-Miyaura 偶合条件与溴咪唑 3 偶合 Journal of Organic Chemistry 1995,60,7508;Angew Chem. Int. Ed. Engl 2001, 40,4544 或其变更)。应注意,可用 2 的硼酸类似物代替酯,至于 R²⁰的位置,可采用咪唑 3 的区域异构体(regioisomers)混合物,这对合成途径的最终结果并不重要。4 的吡咯烷基

团的脱保护,在当 R^{14} = 叔丁基的情况下,可通过用强酸如 HCl 或三氟乙酸处理来完成。5 的酰化可在标准酰化条件下完成。在这方面,可用偶合试剂如 HATU 和胺类碱如 Hunig's 碱。或者,可将 5 与异氰酸酯或氨基甲酰氯反应得到其中 R^{10} 为胺的式 6 化合物。吡咯烷 5 也可与氯甲酸酯反应得到其中 R^{10} 为醇的 6。

[0197] 也可通过可替代的路线制备中间体 4。溴化物 1 与咪唑 7 在钯辅助的亲电芳香取代条件下偶合可得到 4 (Org. Let. 2003, 5, 4835)。酮-溴化物 8 与适当取代的酸 9 进行烷基化可得到酮酯 10,通过与 NH_4OAc 在溶剂如甲苯中在加热或微波加热条件下反应,其可被环化为咪唑 11。用类似于从 4 制备 5 的方式可完成 11 至 5 的转化。

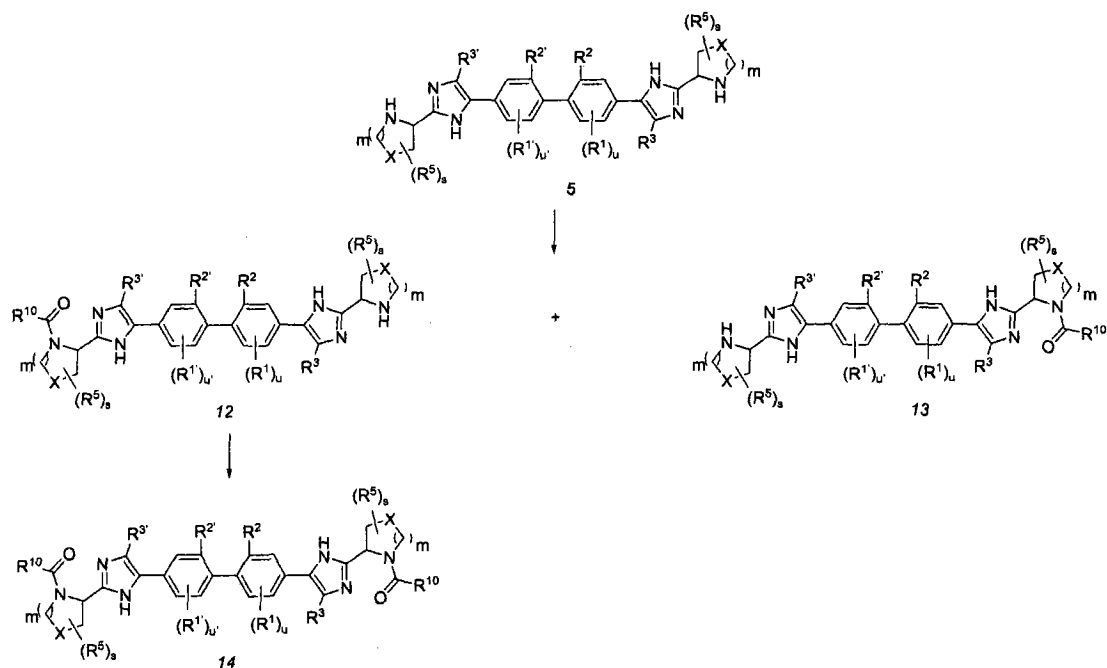
[0198]



[0199] 方案 2:

[0200] 采用标准酰胺偶合条件如 HATU 与胺类碱如 Hunig's 碱,吡咯烷 5 可被转化为可分离的酰胺 12 和 13 的混合物。通过采用同样的偶合条件,两种单-衍生化 (mono-derivitized) 的产物 (12 或 13) 可被转化为 14,其中在两个吡咯烷部分上 R^{10} 的基团可相同或不同。当 14 的两个 R^{10} 基团相同时,其与 6 是相同的。

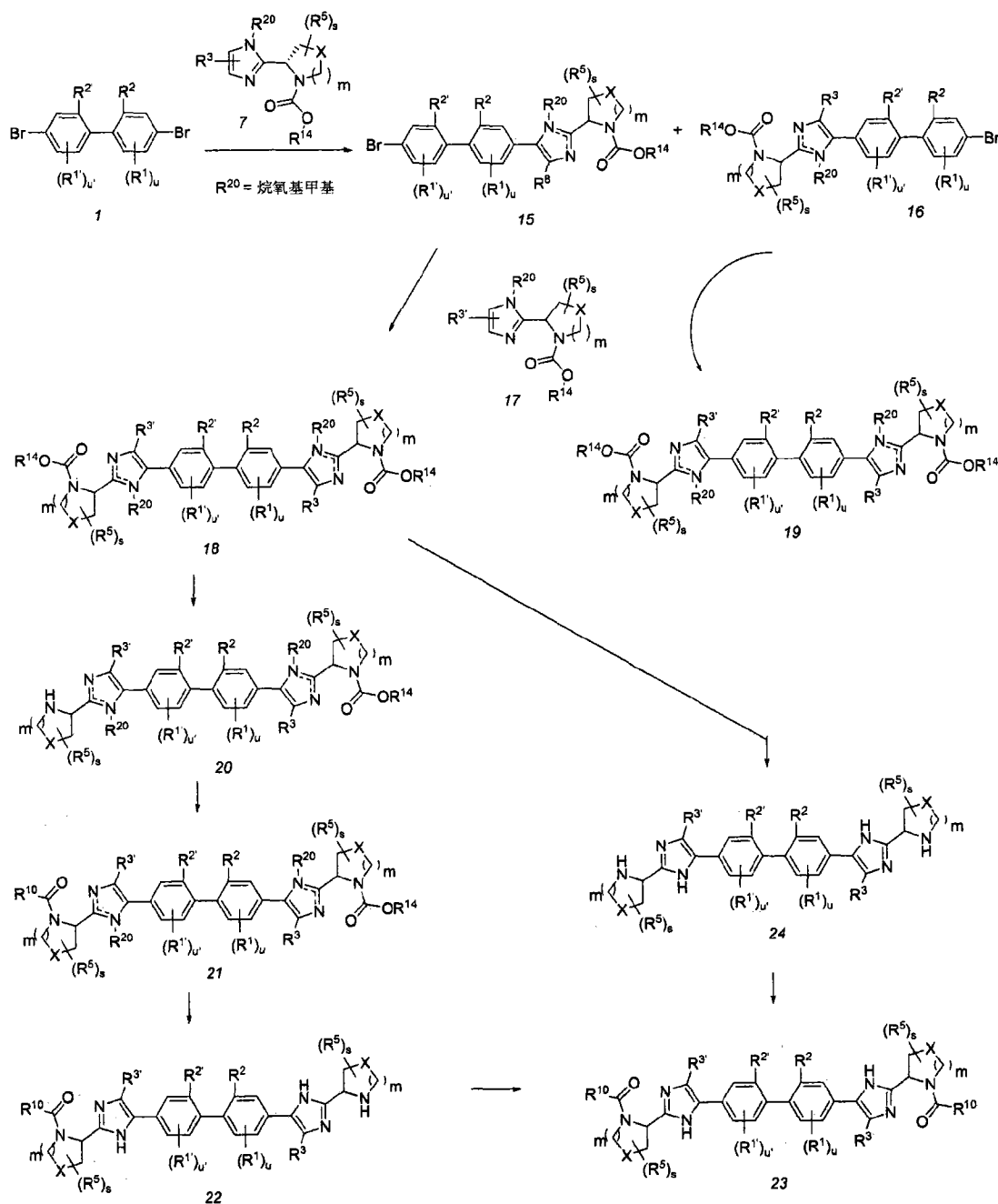
[0201]



[0202] 方案 3 :

[0203] 化合物如 18 (或其区域异构体 19) 可从二溴化物 1 通过钯辅助的亲电芳香取代反应依次 (sequential manner) 整合两个咪唑并吡咯烷 7 和 17 来合成。本领域普通技术人员明白, 在进行第二步偶合步骤之前, 可能需要分离单偶合产物 15 和 16。当两个 R^{14} 基团不同时, 可完成 18 的吡咯烷部分的单-脱保护。当一个 R^{14} = 苄基, 另一 R^{14} = 叔丁基时, 用氢解条件处理得到 20。例如, 可在氢气和碱如碳酸钾存在下用 Pd/C 催化剂。20 的酰化可在标准酰化条件下完成。在这方面, 可用偶合试剂如 HATU 和胺类碱如 Hunig's 碱。或者, 20 可与异氰酸酯、氨基甲酰氯或氯甲酸酯反应得到其中 R^{10} 为胺或醇的式 21 的化合物。21 的进一步脱保护可通过用强酸如 HCl 或三氟乙酸处理来完成。可用类似于将 20 转化为 21 所用的标准条件从 22 制备 23。在其中每个 R^{14} = t-Bu 的另一实施方案中, 可通过用强酸如 HCl 或三氟乙酸处理将 18 直接转化为 24 来完成。24 至 23 的转化用类似于从 22 制备 23 所用的方法来完成。但是, 在这种情况下, 23 中的 caps 将会是相同的。本领域普通技术人员明白, 化合物 19 也可在如 18 所述的类似路线下被制备成相应的区域异构终产物。

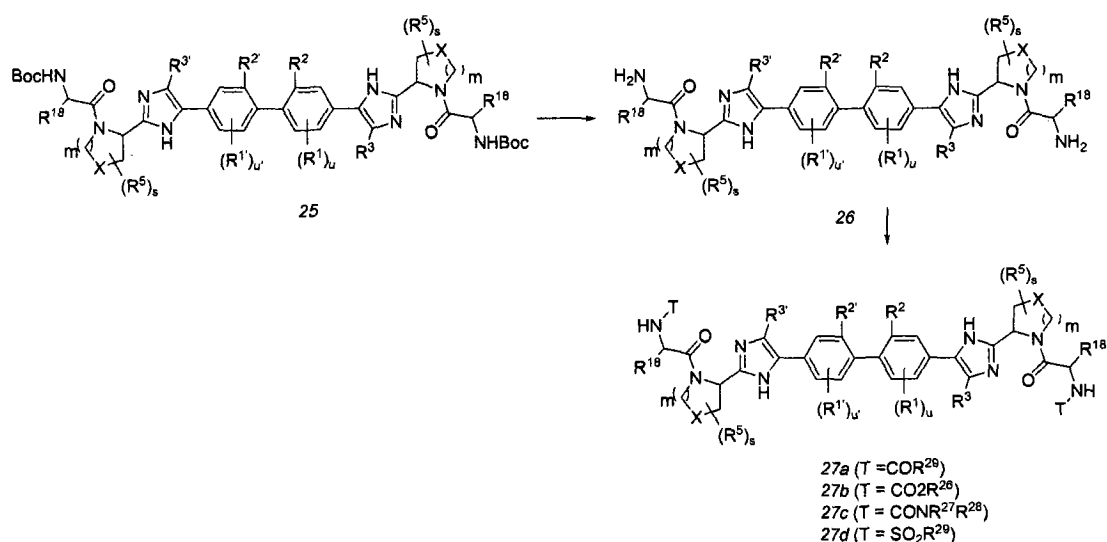
[0204]



[0205] 方案 4：

[0206] 化合物 25 (25 = 6 (方案 1) 其中每个 R^{10} 都为 $-\text{CH}(\text{NH}\text{Boc})\text{R}^{18}$) 可通过用强酸如 HCl 或三氟乙酸处理被转化为 26。胺 26 可在偶合条件如 HATU/Hunig's 碱下被酰化得到酰胺 27a。分别用适当的氯甲酸酯、异氰酸酯或氨基甲酰氯或磺酰氯处理胺 26 可得到化合物 27b、27c 或 27d。

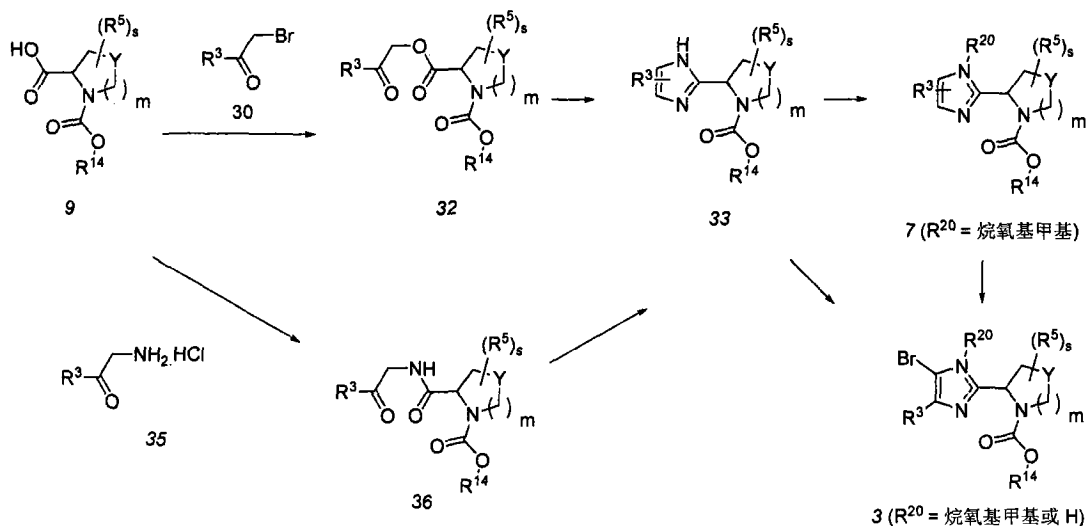
[0207]



[0208] 方案 5：

[0209] 方案 1-4 中描述的合成顺序所需的起始原料可按照下面的方法制备。关键中间体 33 从酮-酰胺 36 或酮-酯 32 通过与乙酸铵在加热或微波条件下加热来制备。酮-酰胺 36 可从 35 通过与适当的环状或非环状氨基酸在标准酰胺形成条件下缩合来制备。溴化物 30 可通过与适当的环状或非环状 N-保护的氨基酸在碱如 Hunig's 碱存在下反应被转化为 32。33 (或其烷氧基甲基保护的衍生物 7) 与溴鎓离子源如溴或 NBS 的溴化作用得到 3。特定情况的咪唑 33 (其中 R³ = H) 可从适当取代的 N-保护的氨基酸通过与乙二醛在氢氧化铵的甲醇溶液中反应来制备。

[0210]

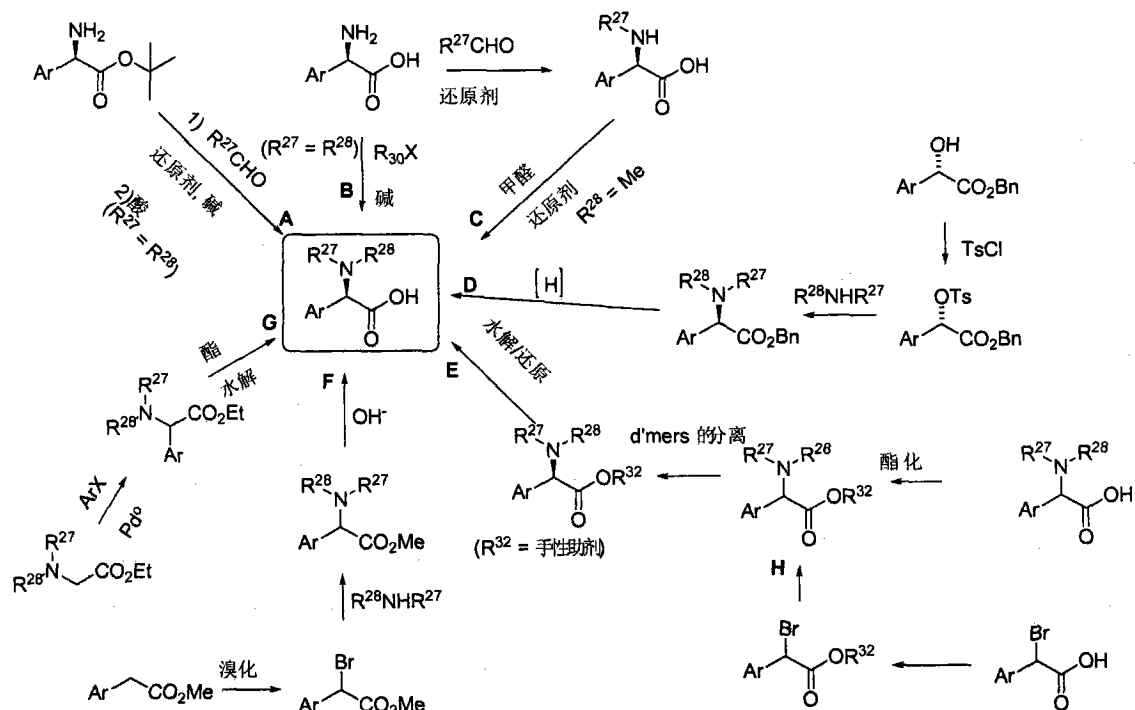


[0211] 方案 6：

[0212] 取代的苯基甘氨酸衍生物可通过下面示例的多种方法制备。苯基甘氨酸叔丁酯可与适当的醛和还原剂如氰基硼氢化钠在酸性介质中进行还原烷基化 (途径 A)。叔丁基酯的水解可用强酸如 HCl 或三氟乙酸来完成。或者, 苯基甘氨酸可与烷基卤化物如碘乙烷和碱如碳酸氢钠或碳酸钾进行烷基化 (途径 B)。途径 C 示例了苯基甘氨酸如途径 A 进行还原烷基化, 然后与另一种醛 (alternate aldehyde) 如甲醛在还原剂和酸存在下进行第二次还原烷基化。途径 D 示例了通过相应的扁桃酸类似物合成取代的苯基甘氨酸。可用对甲苯磺酰氯来完成仲醇至有活性的离去基团的转化。用适当的胺置换甲苯磺酸酯基团, 然后还原除

去苄基酯可得到取代的苯基甘氨酸衍生物。在途径 E 中,可通过与对映异构纯的手性助剂如但不限于 (+)-1- 苯基乙醇、(-)-1- 苯基乙醇、Evan's 噁唑烷酮 (oxazolidinone) 或对映异构纯泛内酯的酯化作用来拆分外消旋的取代苯基甘氨酸衍生物。非对映异构体的分离通过色谱法 (硅胶、HPLC、重结晶等) 完成,然后除去手性助剂得到对映异构纯的苯基甘氨酸衍生物。途径 H 示例了与途径 E 交叉的合成顺序,其中前述手性助剂是在胺加成之前加上。或者,可将芳基乙酸酯与溴鎓离子源如溴、N- 溴代琥珀酰亚胺或 CBr_4 进行溴化作用。所得苄基溴化物可与单-或二-取代的胺在叔胺碱如三乙基胺或 Hunig's 碱存在下进行置换。用氢氧化锂在低温下或 6N HCl 在升高的温度下处理甲基酯使其水解,得到取代的苯基甘氨酸衍生物。途径 G 中显示了另一方法。甘氨酸类似物可用各种芳基卤化物在钯 (0) 源如双 (三丁基膦) 钯和碱如磷酸钾存在下被衍生化。然后所得酯可用碱或酸水解。应了解,本领域中还存在其它制备苯基甘氨酸衍生物的众所周知的方法,并可改良得到本说明书中所需的化合物。还应了解最终的苯基甘氨酸衍生物可采用如手性柱通过制备 HPLC 被纯化到对映异构纯度大于 98% ee。本领域普通技术人员明白,合成芳香性甘氨酸衍生物所述的方法同样也可用于合成在 C-2 含非芳香性基团的甘氨酸衍生物。

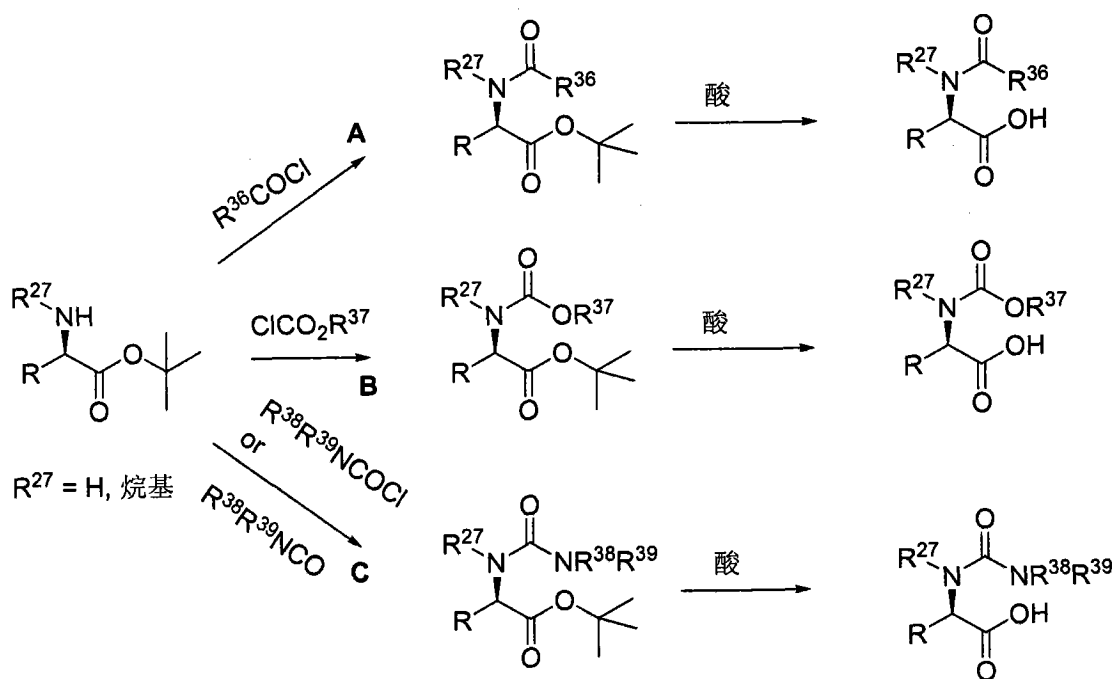
[0213]



[0214] 方案 7:

[0215] 在本公开的另一实施方案中,酰化甘氨酸衍生物可按照如下所示来制备。其中羧酸被保护为容易除去的酯的甘氨酸衍生物可与酰氯在碱如三乙基胺存在下酰化,得到相应的酰胺 (途径 A)。途径 B 示例了起始甘氨酸衍生物与适当的氯甲酸酯的酰化,而途径 C 显示了与适当的异氰酸酯或氨基甲酰氯的反应。途径 A-C 中显示的三种中间体都可通过本领域熟练技术人员已知的方法脱保护 (即用强碱如 HCl 或三氟乙酸处理叔丁基酯)。

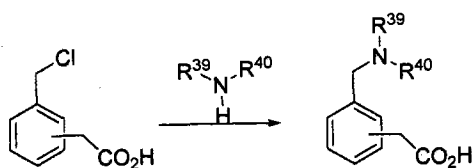
[0216]



[0217] 方案 8

[0218] 氨基-取代的苯基乙酸可通过用过量的胺处理氯甲基苯基乙酸来制备。

[0219]



[0220] 化合物分析条件

[0221] 在偶联有 Waters Micromass ZQ MS 的 Shimadzu LC 系统上进行纯度评估和低分辨质谱分析。应注意,不同机器之间保留时间可能会有轻微差异。用于确定保留时间 (RT) 的 LC 条件为:

[0222] 条件 1

[0223] 柱 = Phenomenex-Luna 3.0X 50mm S10

[0224] 开始 % B = 0

[0225] 结束 % B = 100

[0226] 梯度时间 = 2min

[0227] 终止时间 = 3min

[0228] 流速 = 4mL/min

[0229] 波长 = 220nm

[0230] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 / 90% H₂O 溶液

[0231] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 / 10% H₂O 溶液

[0232] 条件 2

[0233] 柱 = Phenomenex-Luna 4.6X50mm S10

[0234] 开始 % B = 0

[0235] 结束 % B = 100

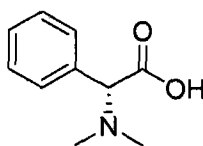
- [0236] 梯度时间 = 2min
[0237] 终止时间 = 3min
[0238] 流速 = 5mL/min
[0239] 波长 = 220nm
[0240] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
[0241] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
[0242] 条件 3
[0243] 柱 = HPLC XTERRA C183.0x 50mm S7
[0244] 开始% B = 0
[0245] 结束% B = 100
[0246] 梯度时间 = 3min
[0247] 终止时间 = 4min
[0248] 流速 = 4mL/min
[0249] 波长 = 220nm
[0250] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
[0251] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
[0252] 条件 M1
[0253] 柱 :Luna 4.6X 50mm S10
[0254] 开始% B = 0
[0255] 结束% B = 100
[0256] 梯度时间 = 3min
[0257] 终止时间 = 4min
[0258] 流速 = 4mL/min
[0259] 溶剂 A := 95% H₂O : 5% CH₃CN, 10mm 乙酸铵
[0260] 溶剂 B := 5% H₂O : 95% CH₃CN ;10mm 乙酸铵
[0261] 通用 caps 的合成
[0262] 除非另有说明, 另外 LC 条件适用于本部分。
[0263] Cond. -MS-W1
[0264] 柱 = XTERRA 3.0X 50mm S7
[0265] 开始% B = 0
[0266] 结束% B = 100
[0267] 梯度时间 = 2min
[0268] 终止时间 = 3min
[0269] 流速 = 5mL/min
[0270] 波长 = 220nm
[0271] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
[0272] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
[0273] Cond. -MS-W2
[0274] 柱 = XTERRA 3.0X 50mm S7

- [0275] 开始% B = 0
[0276] 结束% B = 100
[0277] 梯度时间 = 3min
[0278] 终止时间 = 4min
[0279] 流速 = 4mL/min
[0280] 波长 = 220nm
[0281] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
[0282] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
[0283] Cond. -MS-W5
[0284] 柱 = XTERRA 3.0X 50mm S7
[0285] 开始% B = 0
[0286] 结束% B = 30
[0287] 梯度时间 = 2min
[0288] 终止时间 = 3min
[0289] 流速 = 5mL/min
[0290] 波长 = 220nm
[0291] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
[0292] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
[0293] Cond. -D1
[0294] 柱 = XTERRA C183.0X 50mm S7
[0295] 开始% B = 0
[0296] 结束% B = 100
[0297] 梯度时间 = 3min
[0298] 终止时间 = 4min
[0299] 流速 = 4mL/min
[0300] 波长 = 220nm
[0301] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
[0302] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
[0303] Cond. -D2
[0304] 柱 = Phenomenex-Luna 4.6X 50mm S10
[0305] 开始% B = 0
[0306] 结束% B = 100
[0307] 梯度时间 = 3min
[0308] 终止时间 = 4min
[0309] 流速 = 4mL/min
[0310] 波长 = 220nm
[0311] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
[0312] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
[0313] Cond. -M3

- [0314] 柱 = XTERRA C183.0X 50mm S7
- [0315] 开始 % B = 0
- [0316] 结束 % B = 40
- [0317] 梯度时间 = 2min
- [0318] 终止时间 = 3min
- [0319] 流速 = 5mL/min
- [0320] 波长 = 220nm
- [0321] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
- [0322] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
- [0323] 条件 I
- [0324] 柱 = Phenomenex-Luna 3.0X 50mm S10
- [0325] 开始 % B = 0
- [0326] 结束 % B = 100
- [0327] 梯度时间 = 2min
- [0328] 终止时间 = 3min
- [0329] 流速 = 4mL/min
- [0330] 波长 = 220nm
- [0331] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
- [0332] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
- [0333] 条件 II
- [0334] 柱 = Phenomenex-Luna 4.6X 50mm S10
- [0335] 开始 % B = 0
- [0336] 结束 % B = 100
- [0337] 梯度时间 = 2min
- [0338] 终止时间 = 3min
- [0339] 流速 = 5mL/min
- [0340] 波长 = 220nm
- [0341] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
- [0342] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液
- [0343] 条件 III
- [0344] 柱 = XTERRA C183.0x50mm S7
- [0345] 开始 % B = 0
- [0346] 结束 % B = 100
- [0347] 梯度时间 = 3min
- [0348] 终止时间 = 4min
- [0349] 流速 = 4mL/min
- [0350] 波长 = 220nm
- [0351] 溶剂 A = 0.1% TFA 的 10% 甲醇 /90% H₂O 溶液
- [0352] 溶剂 B = 0.1% TFA 的 90% 甲醇 /10% H₂O 溶液

[0353] Cap-1

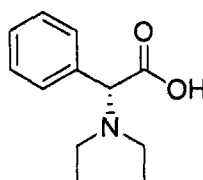
[0354]



[0355] 将 10 % Pd/C (2.0g) 的甲醇 (10mL) 混悬液加入到 (R)-2- 苯基甘氨酸 (10g, 66.2mmol)、甲醛 (33mL 37% wt. 的水溶液)、1N HCl (30mL) 和甲醇 (30mL) 的混合物中, 暴露于 H_2 (60psi) 3 小时。将反应混合物通过硅藻土 (Celite®) 过滤, 滤液真空浓缩。所得粗物质从异丙醇中重结晶得到 Cap-1 的 HCl 盐, 为白色针状物 (4.0g)。旋光度: -117.1° [$c = 9.95\text{mg/mL}$ 的 H_2O 溶液; $\lambda = 589\text{nm}$]。 1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz): δ 7.43-7.34 (m, 5H), 4.14 (s, 1H), 2.43 (s, 6H); LC (Cond. I): RT = 0.25; LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{10}H_{14}NO_2$ 180.10; 实测值 180.17; HRMS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{10}H_{14}NO_2$ 180.1025; 实测值 180.1017。

[0356]

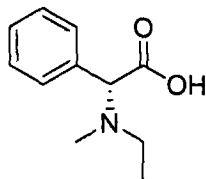
Cap-2



[0357] 将 $NaBH_3CN$ (6.22g, 94mmol) 经几分钟分批加入到冷却的 (冰 / 水) (R)-2- 苯基甘氨酸 (6.02g, 39.8mmol) 和甲醇 (100mL) 混合物中, 搅拌 5 分钟。经 10 分钟逐滴加入乙醛 (10mL), 在同样的冷却温度下继续搅拌 45 分钟, 在室温下搅拌 ~ 6.5 小时。用冰 - 水浴再冷却反应混合物, 用水 (3mL) 处理, 然后经 ~ 45 分钟逐滴加入浓 HCl 猝灭, 直至混合物的 pH 为 $\sim 1.5-2.0$ 。除去冷却浴, 继续搅拌同时加入浓 HCl 以保持混合物的 pH 在 1.5-2.0 附近。将反应混合物搅拌过夜, 过滤除去白色悬浮物, 滤液真空浓缩。粗物质从乙醇中重结晶, 得到 Cap-2 的 HCl 盐, 为发亮的白色固体, 两批 (第一批: 4.16g; 第二批: 2.19g)。 1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): 10.44 (1.00, br s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 5.30 (s, 1H), 3.15 (br m, 2H), 2.98 (br m, 2H), 1.20 (app br s, 6H). Crop-1: $[\alpha]^{25} -102.21^\circ$ ($c = 0.357$, H_2O); crop-2: $[\alpha]^{25} -99.7^\circ$ ($c = 0.357$, H_2O). LC (Cond. I): RT = 0.43min; LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{12}H_{18}NO_2$: 208.13; 实测值 208.26。

[0358]

Cap-3



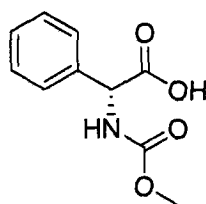
[0359] 将乙醛 (5.0mL, 89.1mmol) 和 10 % Pd/C (720mg) 的甲醇 / H_2O (4mL/1mL) 混悬液相继加入到冷却的 ($\sim 15^\circ C$) (R)-2- 苯基甘氨酸 (3.096g, 20.48mmol)、1N HCl (30mL) 和甲醇 (40mL) 的混合物中。除去冷却浴, 将反应混合物在 H_2 气球下搅拌 17 小时。再加入乙醛

(10mL, 178.2mmol), 继续在 H_2 下搅拌 24 小时 [注意: 在反应过程中根据需要补充 H_2]。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)过滤, 滤液真空浓缩。将所得粗物质从异丙醇中重结晶得到 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸的 HCl 盐, 为发亮白色固体 (2.846g)。 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz): δ 14.15(br s, 1H), 9.55(br s, 2H), 7.55-7.48(m, 5H), 2.88(br m, 1H), 2.73(br m, 1H), 1.20(app t, $J = 7.2$, 3H). LC(Cond. I): RT = 0.39min; > 95% 均匀性指数 (homogeneity index); LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{10}H_{14}NO_2$: 180.10; 实测值 180.18。

[0360] 将 10% Pd/C(536mg) 的甲醇/ H_2O (3mL/1mL) 混悬液加入到 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸/HCl(1.492g, 6.918mmol)、甲醛(20mL 37% wt. 的水溶液)、1N HCl(20mL) 和甲醇(23mL) 的混合物中。将反应混合物在 H_2 气球下搅拌 ~ 72 小时, H_2 供应根据需要进行补充。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)过滤, 滤液真空浓缩。所得粗物质从异丙醇(50mL) 中重结晶, 得到 Cap-3 的 HCl 盐, 为白色固体 (985mg)。 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz): δ 10.48(br s, 1H), 7.59-7.51(m, 5H), 5.26(s, 1H), 3.08(app br s, 2H), 2.65(br s, 3H), 1.24(br m, 3H). LC(Cond. I): RT = 0.39min; > 95% 均匀性指数; LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{11}H_{16}NO_2$: 194.12; 实测值 194.18; HRMS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{11}H_{16}NO_2$: 194.1180; 实测值 194.1181。

[0361]

Cap-4



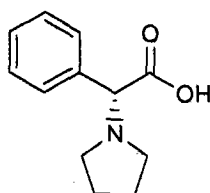
[0362] 经 6 分钟将 $ClCO_2Me$ (3.2mL, 41.4mmol) 加入到冷却的 (冰/水) (R)-2-氨基-2-苯基乙酸叔丁酯/HCl (9.877g, 40.52mmol) 和二异丙基乙基胺 (14.2mL, 81.52mmol) 的 THF (410mL) 半-溶液中, 在同样温度下搅拌 5.5 小时。真空除去挥发性组分, 残留物在水 (100mL) 和乙酸乙酯 (200mL) 之间分配。用 1N HCl (25mL) 和饱和 $NaHCO_3$ 溶液 (30mL) 洗涤有机层, 干燥 ($MgSO_4$), 过滤, 真空浓缩。所得无色油状物从己烷中研磨, 过滤, 用己烷 (100mL) 洗涤, 得到 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-苯基乙酸叔丁酯, 为白色固体 (7.7g)。 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz): δ 7.98(d, $J = 8.0$, 1H), 7.37-7.29(m, 5H), 5.09(d, $J = 8$, 1H), 3.56(s, 3H), 1.33(s, 9H). LC(Cond. I): RT = 1.53min; ~ 90% 均匀性指数; LC/MS: 分析计算值 $[M+Na]^+ C_{14}H_{19}NNaO_4$: 288.12; 实测值 288.15。

[0363] 经 7 分钟将 TFA (16mL) 逐滴加入到冷却的 (冰/水) 上述产物的 CH_2Cl_2 (160mL) 溶液中, 除去冷却浴, 反应混合物搅拌 20 小时。由于未完全脱保护, 再加入 TFA (1.0mL) 继续再搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分, 所得油状残留物用乙醚 (15mL) 和己烷 (12mL) 处理得到沉淀。过滤沉淀, 用乙醚/己烷 (~ 1 : 3 比率; 30mL) 处理, 真空干燥, 得到 Cap-4, 为蓬松白色固体 (5.57g)。旋光度: -176.9° [$c = 3.7$ mg/mL 的 H_2O 溶液; $\lambda = 589$ nm]。 1H NMR(DMSO- d_6 , $\delta = 2.5$ ppm, 400MHz): δ 12.84(br s, 1H), 7.96(d, $J = 8.3$, 1H), 7.41-7.29(m, 5H), 5.14(d, $J = 8.3$, 1H), 3.55(s, 3H). LC(Cond. I): RT = 1.01min; > 95%

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

[0364]

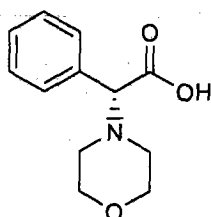
Cap-5



[0365] 将 (R)-2-苯基甘氨酸 (1.0g, 6.62mmol)、1,4-二溴丁烷 (1.57g, 7.27mmol) 和 Na_2CO_3 (2.10g, 19.8mmol) 在乙醇 (40mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 21 小时。将反应混合物冷至室温, 过滤, 滤液真空浓缩。残留物溶于乙醇, 用 1N HCl 酸化至 pH 3-4, 真空除去挥发性组分。所得粗物质用反相 HPLC 纯化 (水/甲醇/TFA), 得到 Cap-5 的 TFA 盐, 为半-粘稠白色泡沫 (1.0g)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) δ 10.68 (br s, 1H), 7.51 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.34 (app br s, 2H), 3.05 (app br s, 2H), 1.95 (app br s, 4H); RT = 0.30 分钟 (Cond. I); > 98% 均匀性指数; LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+C_{12}H_{16}NO_2$:206.12; 实测值 206.25。

[0366]

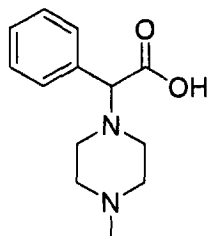
Cap-6



[0367] 用制备 Cap-5 的方法, 从 (R)-2-苯基甘氨酸和 1-溴-2-(2-溴乙氧基) 乙烷合成 Cap-6 的 TFA 盐。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) δ 12.20 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 4.92 (s, 1H), 3.78 (app br s, 4H), 3.08 (app br s, 2H), 2.81 (app br s, 2H); RT = 0.32 分钟 (Cond. I); > 98%; LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+C_{12}H_{16}NO_3$:222.11; 实测值 222.20; HRMS: 分析计算值 $[M+H]^+C_{12}H_{16}NO_3$:222.1130; 实测值 222.1121。

[0368]

Cap-7



Cap-7a: 对映异构体-1
Cap-7b: 对映异构体-2

[0369] 将对甲苯磺酰氯 (8.65g, 45.4mmol) 的 CH_2Cl_2 (200mL) 溶液逐滴加入到冷却的 (-5℃) (S)-2-羟基-2-苯基乙酸苄基酯 (10.0g, 41.3mmol)、三乙胺 (5.75mL, 41.3mmol) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.504g, 4.13mmol) 的 CH_2Cl_2 (200mL) 溶液中, 同时保持温度在 -5℃

和 0℃ 之间。将反应在 0℃ 下搅拌 9 小时,然后存放入冰箱 (-25℃) 14 小时。使其融化至室温,用水 (200mL)、1N HCl (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤,干燥 (MgSO₄),过滤,真空浓缩,得到 2- 苯基 -2-(甲苯磺酰基氧基) 乙酸苄基酯,为粘稠油状物,静置后固化 (16.5g)。未检测产物的手性完整性 (chiral integrity),该产物不经进一步纯化用于下面的步骤。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5,500MHz) δ 7.78(d, J = 8.6,2H),7.43-7.29(m,10H),7.20(m,2H),6.12(s,1H),5.16(d, J = 12.5,1H),5.10(d, J = 12.5,1H),2.39(s,3H). RT = 3.00(Cond. III); > 90% 均匀性指数;LC/MS:分析计算值 [M+H]⁺C₂₂H₂₀NaO₅S:419.09;实测值 419.04。

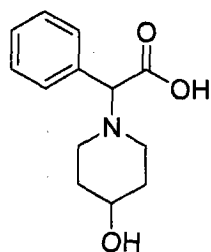
[0370] 将 2- 苯基 -2-(甲苯磺酰基氧基) 乙酸苄基酯 (6.0g, 15.1mmol)、1- 甲基哌嗪 (3.36mL, 30.3mmol) 和 N, N- 二异丙基乙基胺 (13.2mL, 75.8mmol) 的 THF (75mL) 溶液在 65℃ 下加热 7 小时。将反应冷至室温,真空除去挥发性组分。将残留物在乙酸乙酯和水之间分配,用水和盐水洗涤有机层,干燥 (MgSO₄),过滤,真空浓缩。所得粗物质用快速色谱法纯化 (硅胶,乙酸乙酯),得到 2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-2- 苯基乙酸苄基酯,为橙褐色粘稠油状物 (4.56g)。手性 HPLC 分析 (Chiralcel OD-H) 显示样品为比率为 38.2-58.7 的对映异构体混合物。如下进行对映异构体的分离:将产物溶于 120mL 乙醇 / 庚烷 (1 : 1),注射到 (5mL/ 注射) 手性 HPLC 柱上 (Chiracel OJ, 5cm IDx50cm L, 20 μm, 用 85 : 15 庚烷 / 乙醇以 75mL/min 洗脱,在 220nm 下监控。重新得到对映异构体 -1 (1.474g) 和对映异构体 -2 (2.2149g),为粘稠油状物。¹H NMR(CDCl₃, δ = 7.26,500MHz) 7.44-7.40(m, 2H),7.33-7.24(m,6H),7.21-7.16(m,2H),5.13(d, J = 12.5,1H),5.08(d, J = 12.5,1H),4.02(s,1H),2.65-2.38(app br s,8H),2.25(s,3H). RT = 2.10(Cond. III); > 98% 均匀性指数;LC/MS:分析计算值 [M+H]⁺C₂₀H₂₅N₂O₂:325.19;实测值 325.20。

[0371] 将 2-(4- 甲基哌嗪 -1- 基)-2- 苯基乙酸苄基酯 (1.0g, 3.1mmol) 的任一对映异构体甲醇 (10mL) 溶液加入到 10% Pd/C (120mg) 的甲醇 (5.0mL) 混悬液中。在严格监控下将反应混合物暴露于氢气球,反应 < 50 分钟。反应完成后,立即通过硅藻土 (Celite®) 过滤催化剂,滤液真空浓缩,得到 Cap-7,被苯基乙酸污染,为黄褐色泡沫 (867.6mg; 质量大于理论产量)。该产物不经进一步纯化用于下面的步骤。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) δ 7.44-7.37(m,2H),7.37-7.24(m,3H),3.92(s,1H),2.63-2.48(app. br s,2H),2.48-2.32(m,6H),2.19(s,3H); RT = 0.31(Cond. II); > 90% 均匀性指数;LC/MS:分析计算值 [M+H]⁺C₁₃H₁₉N₂O₂:235.14;实测值 235.15;HRMS:分析计算值 [M+H]⁺C₁₃H₁₉N₂O₂:235.1447;实测值 235.1440。

[0372] 根据 Cap-7 的合成方法和改良的分离各个立体异构中间体的条件,用适当的胺进行 SN₂ 取代步骤 (即 Cap-8 用 4- 羟基哌啶, Cap-9 用 (S)-3- 氟吡咯烷),来进行 Cap-8 和 Cap-9 的合成,如下所示。

[0373] Cap-8

[0374]

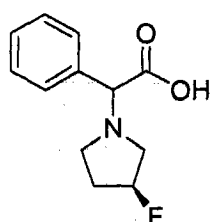


8a: 对映异构体--1
8b: 对映异构体--2

[0375] 采用下面的条件对中间体 2-(4-羟基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸苄基酯进行对映异构分离:将该化合物(500mg)溶于乙醇/庚烷(5mL/45mL)。所得溶液注射到(5mL/注射)手性 HPLC 柱上(Chiracel OJ, 2cmIDx25cm L, 10 μ m),用 80:20 庚烷/乙醇以 10mL/min 洗脱,在 220nm 下监控,得到 186.3mg 对映异构体-1 和 209.1mg 对映异构体-2,为浅黄色粘稠油状物。这些苄基酯按照 Cap-7 的制备方法氢解得到 Cap-8:¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) 7.40(d, J = 7, 2H), 7.28-7.20(m, 3H), 3.78(s, 1H), 3.46(m, 1H), 2.93(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.20(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.42(m, 2H). RT = 0.28(Cond. II); > 98% 均匀性指数;LC/MS:分析计算值 [M+H]⁺C₁₃H₁₈NO₃:236.13;实测值 236.07;HRMS:计算值 [M+H]⁺C₁₃H₁₈NO₃:236.1287;实测值 236.1283。

[0376]

Cap-9

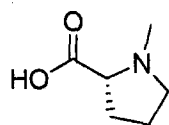


9a: 非对映异构体-1
9b: 非对映异构体-2

[0377] 采用下面的条件对中间体 2-((S)-3-氟吡咯烷-1-基)-2-苯基乙酸苄基酯进行非对映异构分离:该酯(220mg)在手性 HPLC 柱上(Chiracel OJ-H, 0.46cm IDx25cm L, 5 μ m)分离,用含 0.1% TFA 95% CO₂/5% 甲醇洗脱,压力为 10bar,流速为 70mL/min,温度为 35°C。浓缩各个立体异构体的 HPLC 洗脱液,将残留物溶于 CH₂Cl₂(20mL),用水性介质(10mL 水 + 1mL 饱和 NaHCO₃溶液)洗涤。干燥(MgSO₄)有机层,过滤,真空浓缩,得到 92.5mg 流分-1 和 59.6mg 流分-2。将这些苄基酯按照 Cap-7 的制备方法氢解,得到 Caps 9a 和 9b。Cap-9a(非对映异构体-1;由于采用 H₂O/甲醇/TFA 溶剂在反相 HPLC 上纯化的结果,该样品为 TFA 盐):¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 400MHz) 7.55-7.48(m, 5H), 5.38(d of m, J = 53.7, 1H), 5.09(br s, 1H), 3.84-2.82(br m, 4H), 2.31-2.09(m, 2H). RT = 0.42(Cond. I); > 95% 均匀性指数;LC/MS:分析计算值 [M+H]⁺C₁₂H₁₅FNO₂:224.11;实测值 224.14;Cap-9b(非对映异构体-2):¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 400MHz) 7.43-7.21(m, 5H), 5.19(d of m, J = 55.9, 1H), 3.97(s, 1H), 2.95-2.43(m, 4H), 2.19-1.78(m, 2H). RT = 0.44(Cond. I);LC/MS:分析计算值 [M+H]⁺C₁₂H₁₅FNO₂:224.11;实测值 224.14。

[0378]

Cap-10

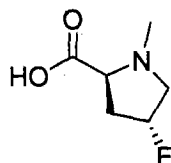


[0379] 向 D-脯氨酸(2.0g, 17mmol)和甲醛(2.0mL 37% wt. 的 H₂O 溶液)的甲醇(15mL)溶液中加入 10% Pd/C(500mg)的甲醇(5mL)混悬液。将混合物在氢气球下搅拌 23 小时。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)过滤,真空浓缩,得到 Cap-10,为米色固体(2.15g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.5, 500MHz) 3.42(m, 1H), 3.37(dd, J = 9.4, 6.1, 1H), 2.85-2.78(m, 1H), 2.66(s, 3H), 2.21-2.13(m, 1H), 1.93-1.84(m, 2H), 1.75-1.66(m, 1H). RT

= 0.28 (Cond. II) ; > 98% 均匀性指数 ; LC/MS : 分析计算值 $[M+H]^+C_6H_{12}NO_2$: 130.09 ; 实测值 129.96。

[0380]

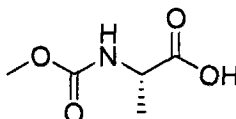
Cap-11



[0381] 将 (2S,4R)-4-氟吡咯烷-2-甲酸 (0.50g, 3.8mmol)、甲醛 (0.5mL 37% wt. 的 H_2O 溶液)、12N HCl (0.25mL) 和 10% Pd/C (50mg) 在甲醇 (20mL) 中的混合物在氢气球下搅拌 19 小时。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)过滤, 滤液真空浓缩。残留物从异丙醇中重结晶, 得到 Cap-11 的 HCl 盐, 为白色固体 (337.7mg)。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) 5.39 (d m, J = 53.7, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.90 (ddd, J = 31.5, 13.5, 4.5, 1H), 3.33 (dd, J = 25.6, 13.4, 1H), 2.85 (s, 3H), 2.60-2.51 (m, 1H), 2.39-2.26 (m, 1H). RT = 0.28 (Cond. II) ; > 98% 均匀性指数 ; LC/MS : 分析计算值 $[M+H]^+C_6H_{11}FNO_2$: 148.08 ; 实测值 148.06。

[0382] Cap-12 (与 cap 52 相同)

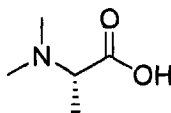
[0383]



[0384] 将 L-丙氨酸 (2.0g, 22.5mmol) 溶于 10% 碳酸钠水溶液 (50mL), 向其中加入氯甲酸甲酯 (4.0mL) 的 THF (50mL) 溶液。将反应混合物在室温条件下搅拌 4.5 小时, 真空浓缩。所得白色固体溶于水, 用 1N HCl 酸化至 pH ~ 2-3。所得溶液用乙酸乙酯 (3x 100mL) 萃取, 干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机相, 过滤, 真空浓缩, 得到无色油状物 (2.58g)。将 500mg 此物质用反相 HPLC 纯化 (H_2O / 甲醇 / TFA), 得到 150mg Cap-12, 为无色油状物。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) 7.44 (d, J = 7.3, 0.8H), 7.10 (br s, 0.2H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, J = 7.3, 3H)。

[0385]

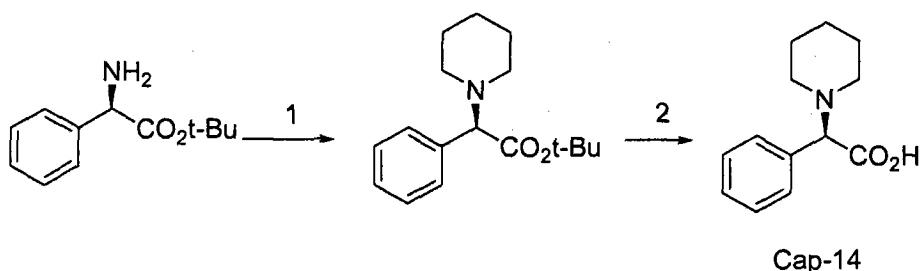
Cap-13



[0386] 将 L-丙氨酸 (2.5g, 28mmol)、甲醛 (8.4g, 37wt. %)、1N HCl (30mL) 和 10% Pd/C (500mg) 在甲醇 (30mL) 中的混合物在氢气 (50psi) 下搅拌 5 小时。将反应混合物通过硅藻土(Celite®)过滤, 滤液真空浓缩, 得到 Cap-13 的 HCl 盐, 为油状物, 其在真空中静置后固化 (4.4g ; 该质量大于理论产量)。该产物不经进一步纯化而使用。 1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5, 500MHz) δ 12.1 (br s, 1H), 4.06 (q, J = 7.4, 1H), 2.76 (s, 6H), 1.46 (d, J = 7.3, 3H)。

[0387]

Cap-14

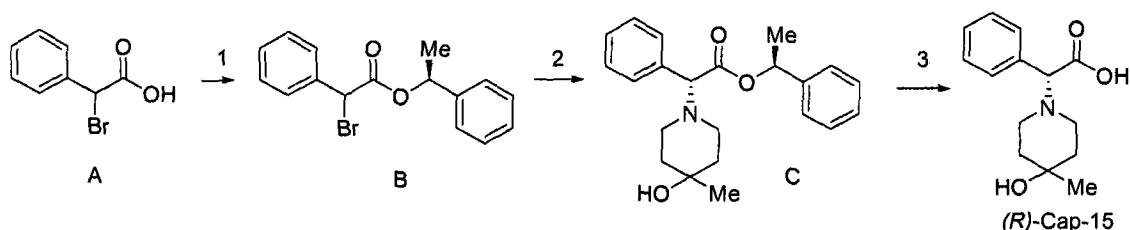


[0388] 步骤1:将(R)-(-)-D-苯基甘氨酸叔丁酯(3.00g, 12.3mmol)、 NaBH_3CN (0.773g, 12.3mmol)、 KOH (0.690g, 12.3mmol)和乙酸(0.352mL, 6.15mmol)的混合物在甲醇中在 0°C 下搅拌。经5分钟向此混合物中逐滴加入戊二醛(2.23mL, 12.3mmol)。搅拌反应混合物,使其升至室温,在同样的温度下继续搅拌16小时。然后除去溶剂,残留物用10% NaOH 水溶液和乙酸乙酯分配。分离有机层,干燥(MgSO_4),过滤,真空浓缩至干,得到澄清油状物。将此物质用反相制备HPLC纯化(Primesphere C-18, 30x100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA),得到中间体酯(2.70g, 56%),为澄清油状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.44(m, 3H), 7.40-7.37(m, 2H), 3.87(d, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H), 3.59(d, $J = 10.9\text{Hz}$, 1H), 2.99(t, $J = 11.2\text{Hz}$, 1H), 2.59(t, $J = 11.4\text{Hz}$, 1H), 2.07-2.02(m, 2H), 1.82(d, $J = 1.82\text{Hz}$, 3H), 1.40(s, 9H). LC/MS:分析计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$:275;实测值:276($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0389] 步骤2:向搅拌的中间体酯(1.12g, 2.88mmol)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入TFA(3mL)。反应混合物在室温下搅拌4小时,然后将其浓缩至干,得到浅黄色油状物。将该油状物用反相制备HPLC纯化(Primesphere C-18, 30x100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA)。合并适当的流分,真空浓缩至干。然后将残留物溶于最小量的甲醇中,加到MCX LP萃取柱(extraction cartridges)(2x6g)上。将该柱用甲醇(40mL)冲洗,然后采用2M氨的甲醇溶液(50mL)洗脱所需化合物。合并含产物的流分,浓缩,残留物用水吸收。冻干此溶液得到标题化合物(0.492g, 78%),为浅黄色固体。 ^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.50(s, 5H), 5.13(s, 1H), 3.09(br s, 2H), 2.92-2.89(m, 2H), 1.74(m, 4H), 1.48(br s, 2H). LC/MS:分析计算值 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$:219;实测值:220($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0390]

Cap-15



[0391] 步骤1:(S)-1-苯基乙基 2-溴-2-苯基乙酸酯:向 α -溴苯基乙酸(10.75g, 0.050mol)、(S)-(-)-1-苯基乙醇(7.94g, 0.065mol)和DMAP(0.61g, 5.0mmol)的无水二氯甲烷(100mL)中的混合物中一次性加入固体EDCI(12.46g, 0.065mol)。所得溶液在室温下在 Ar 下搅拌18小时,然后将其用乙酸乙酯稀释,用($\text{H}_2\text{O} \times 2$, 盐水)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩,得到淡黄色油状物。将此油状物用快速色谱法纯化(SiO_2 /己烷-乙

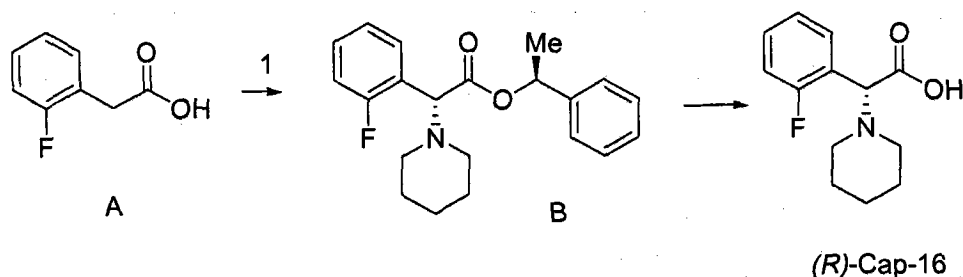
酸乙酯, 4 : 1), 得到标题化合物 (11.64g, 73%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.53-7.17 (m, 10H), 5.95 (q, J = 6.6Hz, 0.5H), 5.94 (q, J = 6.6Hz, 0.5H), 5.41 (s, 0.5H), 5.39 (s, 0.5H), 1.58 (d, J = 6.6Hz, 1.5H), 1.51 (d, J = 6.6Hz, 1.5H)。

[0392] 步骤2: (S)-1-苯基乙基 (R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸酯: 向 (S)-1-苯基乙基 2-溴-2-苯基乙酸酯 (0.464g, 1.45mmol) 的 THF (8mL) 溶液中加入三乙胺 (0.61mL, 4.35mmol), 然后加入碘化四丁基铵 (0.215g, 0.58mmol)。反应混合物在室温下搅拌 5 分钟, 然后加入 4-甲基-4-羟基哌啶 (0.251g, 2.18mmol) 的 THF (2mL) 溶液。所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后将其在 55-60°C (油浴温度) 下加热 4 小时。然后, 将冷却的反应混合物用乙酸乙酯 (30mL) 稀释, 洗涤 (H₂O x 2, 盐水), 干燥 (MgSO₄), 过滤, 浓缩。残留物用硅胶色谱法纯化 (0-60% 乙酸乙酯-己烷), 先得到标题化合物的 (S, R)-异构体 (0.306g, 60%), 为白色固体, 然后得到相应的 (S, S)-异构体 (0.120g, 23%), 也为白色固体。(S, R)-异构体: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.51-7.45 (m, 2H), 7.41-7.25 (m, 8H), 5.85 (q, J = 6.6Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.56-2.45 (m, 2H), 2.41-2.29 (m, 2H), 1.71-1.49 (m, 4H), 1.38 (d, J = 6.6Hz, 3H), 1.18 (s, 3H). LCMS: 分析计算值 C₂₂H₂₇NO₃; 353; 实测值: 354 (M+H)⁺。(S, S)-异构体: ¹H NMR (CD₃OD) δ 7.41-7.30 (m, 5H), 7.20-7.14 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 2H), 5.85 (q, J = 6.6Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.51 (dt, J = 6.6, 3.3Hz, 1H), 2.44-2.31 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 3H), 1.50 (d, J = 6.8Hz, 3H), 1.20 (s, 3H). LCMS: 分析计算值 C₂₂H₂₇NO₃; 353; 实测值: 354 (M+H)⁺。

[0393] 步骤3: (R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸: 向 (S)-1-苯基乙基 (R)-2-(4-羟基-4-甲基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸酯 (0.185g, 0.52mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 将混合物在室温下搅拌 2 小时。然后真空除去挥发物, 残留物用反相制备 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 20x100mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA), 得到标题化合物 (为 TFA 盐), 为淡蓝色固体 (0.128g, 98%)。LCMS: 分析计算值 C₁₄H₁₉NO₃; 249; 实测值: 250 (M+H)⁺。

[0394]

Cap-16



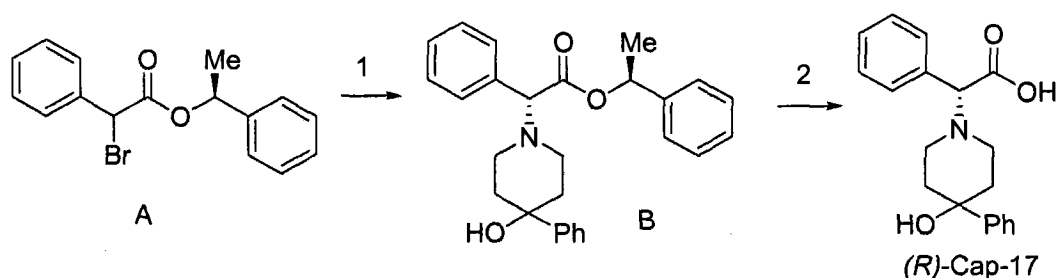
[0395] 步骤1: (S)-1-苯基乙基 2-(2-氟苯基)乙酸酯: 将 2-氟苯基乙酸 (5.45g, 35.4mmol)、(S)-1-苯基乙醇 (5.62g, 46.0mmol)、EDCI (8.82g, 46.0mmol) 和 DMAP (0.561g, 4.60mmol) 的 CH₂Cl₂ (100mL) 混合物在室温下搅拌 12 小时。然后浓缩溶剂, 残留物用 H₂O-乙酸乙酯分配。分离各相, 水层用乙酸乙酯 (2x) 反萃取。洗涤 (H₂O, 盐水) 合并的有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩。残留物用硅胶色谱法纯化 (Biotage/0-20% 乙酸乙酯-己烷), 得到标题化合物, 为无色油状物 (8.38g, 92%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.32-7.23 (m, 7H), 7.10-7.04 (m, 2), 5.85 (q, J = 6.5Hz, 1H), 3.71 (s, 2H), 1.48 (d, J = 6.5Hz, 3H)。

[0396] 步骤2:(R)-((S)-1-苯基乙基)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸酯:在0℃下向(S)-1-苯基乙基-2-(2-氟苯基)乙酸酯(5.00g, 19.4mmol)的THF(1200mL)溶液中加入DBU(6.19g, 40.7mmol),将该溶液升至室温,同时搅拌30分钟。然后将该溶液冷至-78℃,加入CBr₄(13.5g, 40.7mmol)的THF(100mL)溶液,所得混合物升温至-10℃,在此温度下搅拌2小时。用饱和aq. NH₄Cl猝灭反应混合物,分离各层。水层用乙酸乙酯(2x)反萃取,洗涤(H₂O, 盐水)合并的有机相,干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩。向残留物中加入哌啶(5.73mL, 58.1mmol),所得溶液在室温下搅拌24小时。然后真空浓缩挥发物,残留物用硅胶色谱法纯化(Biotage/0-30%乙醚-己烷),得到非对映异构体的纯混合物(¹H NMR检测比率为2:1),为黄色油状物(2.07g, 31%),含有未反应的起始原料(2.53g, 51%)。将非对映异构体混合物用色谱法进一步纯化(Biotage/0-10%乙醚-甲苯),得到标题化合物,为无色油状物(0.737g, 11%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.52(ddd, J = 9.4, 7.6, 1.8Hz, 1H), 7.33-7.40(m, 1), 7.23-7.23(m, 4H), 7.02-7.23(m, 4H), 5.86(q, J = 6.6Hz, 1H), 4.45(s, 1H), 2.39-2.45(m, 4H), 1.52-1.58(m, 4H), 1.40-1.42(m, 1H), 1.38(d, J = 6.6Hz, 3H). LCMS:分析计算值C₂₁H₂₄FN₂:341;实测值:342(M+H)⁺。

[0397] 步骤3:(R)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸:将(R)-((S)-1-苯基乙基)-2-(2-氟苯基)-2-(哌啶-1-基)乙酸酯(0.737g, 2.16mmol)和20% Pd(OH)₂/C(0.070g)在乙醇(30mL)中的混合物在室温下和大气压力(H₂气球)氢化2小时。然后将溶液用Ar净化,通过硅藻土(Celite®)过滤,真空浓缩。得到标题化合物,为无色固体(0.503g, 98%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.65(ddd, J = 9.1, 7.6, 1.5Hz, 1H), 7.47-7.53(m, 1H), 7.21-7.30(m, 2H), 3.07-3.13(m, 4H), 1.84(br s, 4H), 1.62(br s, 2H). LCMS:分析计算值C₁₃H₁₆FN₂:237;实测值:238(M+H)⁺。

[0398]

Cap-17

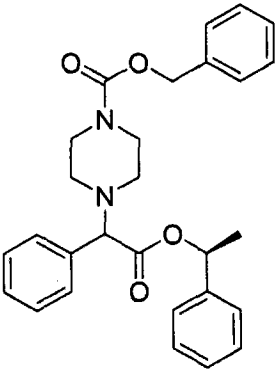


[0399] 步骤1:(S)-1-苯基乙基(R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸酯:向(S)-1-苯基乙基-2-溴-2-苯基乙酸酯(1.50g, 4.70mmol)的THF(25mL)溶液中加入三乙胺(1.31mL, 9.42mmol),然后加入碘化四丁基铵(0.347g, 0.94mmol)。反应混合物在室温下搅拌5分钟,然后加入4-苯基-4-羟基哌啶(1.00g, 5.64mmol)的THF(5mL)溶液。将所得混合物搅拌16小时,然后用乙酸乙酯(100mL)稀释,洗涤(H₂Ox2, 盐水),干燥(MgSO₄),过滤,浓缩。残留物在硅胶柱上纯化(0-60%乙酸乙酯-己烷),得到约2:1的非对映异构体混合物,由¹H NMR检测。用超临界流体色谱法(Chiralcel OJ-H, 30x250mm; 20%乙醇,在CO₂中,在35℃)对这些异构体进行分离,先得到标题化合物的(R)-异构体(0.534g, 27%),为黄色油状物,然后得到相应的(S)-异构体(0.271g, 14%),也为黄色油状物。(S,

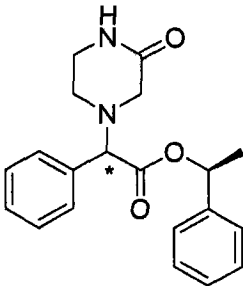
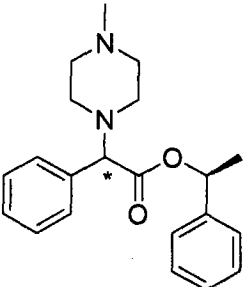
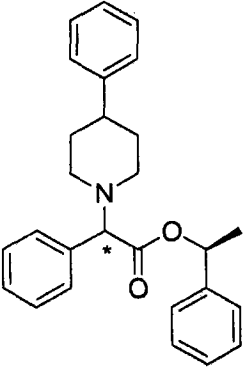
R)-异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.47 (m, 4H), 7.44-7.25 (m, 10H), 7.25-7.17 (m, 1H), 5.88 (q, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.64 (dt, $J = 11.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.40 (dt, $J = 11.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.20 (dt, $J = 12.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 2.10 (dt, $J = 12.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 1.72-1.57 (m, 2H), 1.53 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H). LCMS: 分析计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$: 415; 实测值: 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; (S,S)-异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 7.25-7.13 (m, 4H), 7.08-7.00 (m, 2H), 5.88 (q, $J = 6.6\text{Hz}$, 1H), 4.12 (s, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.68 (dt, $J = 11.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.42 (dt, $J = 11.1, 2.5\text{Hz}$, 1H), 2.25 (dt, $J = 12.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 2.12 (dt, $J = 12.1, 4.6\text{Hz}$, 1H), 1.73 (dd, $J = 13.6, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.64 (dd, $J = 13.6, 3.0\text{Hz}$, 1H), 1.40 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H). LCMS: 分析计算值 $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{NO}_3$: 415; 实测值: 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0400] 用同样的方式制备下面的酯:

[0401]

中间体-17a		非对映异构体 1: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.36 (d, $J=6.41\text{Hz}$, 3H) 2.23-2.51 (m, 4H) 3.35 (s, 4H) 4.25 (s, 1H) 5.05 (s, 2H) 5.82 (d, $J=6.71\text{Hz}$, 1H) 7.15-7.52 (m, 15H). LCMS: 分析计算值: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 458.22; 实测值: 459.44 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$. 非对映异构体 2: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.45 (d, $J=6.71\text{Hz}$, 3H) 2.27-2.44 (m, 4H) 3.39 (s, 4H) 4.23 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 5.83 (d, $J=6.71\text{Hz}$, 1H) 7.12 (dd, $J=6.41, 3.05\text{Hz}$, 2H) 7.19-7.27 (m, 3H) 7.27-7.44 (m, 10H). LCMS: 分析计算值: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ 458.22; 实测值: 459.44 ($\text{M}+\text{H}$)$^+$.
----------------	--	--

[0402]

中间体-17b		非对映异构体 1: RT=11.76 分钟 (Cond'n II); LCMS: 分析计算值: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338.16 实测值: 339.39 (M+H) ⁺ ; 非对映异构体 2: RT=10.05 分钟 (Cond'n II); LCMS: 分析计算值: $C_{20}H_{22}N_2O_3$ 338.16; 实测值: 339.39 (M+H) ⁺ .
中间体-17c		非对映异构体 1: T _R =4.55 分钟 (Cond'n I); LCMS: 分析计算值: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338.20 实测值: 339.45 (M+H) ⁺ ; 非对映异构体 2: T _R =6.00 分钟 (Cond'n I); LCMS: 分析计算值: $C_{21}H_{26}N_2O_2$ 338.20 实测值: 339.45 (M+H) ⁺ .
中间体-17d		非对映异构体 1: RT=7.19 分钟 (Cond'n I); LCMS: 分析计算值: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399.22 实测值: 400.48 (M+H) ⁺ ; 非对映异构体 2: RT=9.76 分钟 (Cond'n I); LCMS: 分析计算值: $C_{27}H_{29}NO_2$ 399.22 实测值: 400.48 (M+H) ⁺ .

[0403] 用于确定保留时间的手性 SFC 条件

[0404] 条件 I

[0405] 柱: Chiralpak AD-H 柱, 4.62x50mm, 5 μm

[0406] 溶剂: 含 0.1% DEA 的 90% CO₂-10% 甲醇

[0407] 温度: 35°C

[0408] 压力: 150bar

[0409] 流速: 2.0mL/min。

[0410] UV 监控 @220nm

[0411] 注射: 1.0mg/3mL 甲醇

[0412] 条件 I

[0413] 柱: Chiralcel OD-H 柱, 4.62x50mm, 5 μm

[0414] 溶剂:含 0.1% DEA 的 90% CO₂-10% 甲醇

[0415] 温度:35℃

[0416] 压力:150bar

[0417] 流速:2.0mL/min。

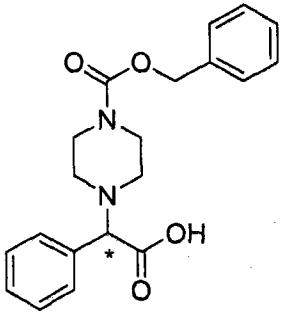
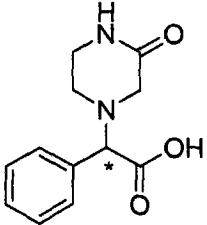
[0418] UV 监控 @220nm

[0419] 注射:1.0mg/mL 甲醇

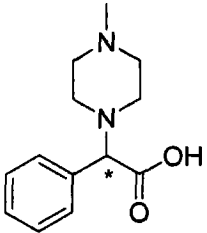
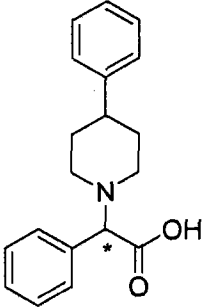
[0420] Cap 17, 步骤 2; (R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸:向 (S)-1-苯基乙基 (R)-2-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)-2-苯基乙酸酯 (0.350g, 0.84mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL), 所得混合物在室温下搅拌 2 小时。然后真空除去挥发物, 残留物用反相制备 HPLC (Primesphere C-18, 20x100mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA) 纯化, 得到标题化合物 (为 TFA 盐), 为白色固体 (0.230g, 88%)。LCMS: 分析计算值 C₁₉H₂₁NO₃: 311.15; 实测值: 312 (M+H)⁺。

[0421] 用同样的方式制备下面羧酸的旋光纯形式:

[0422]

Cap-17a		RT=2.21 (Cond'n II); ¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2.20-2.35 (m, 2H) 2.34-2.47 (m, 2H) 3.37 (s, 4H) 3.71 (s, 1H) 5.06 (s, 2H) 7.06-7.53 (m, 10H). LCMS: 分析计算值: C ₂₀ H ₂₂ N ₂ O ₄ 354.16; 实测值: 355.38 (M+H) ⁺ .
Cap-17b		RT=0.27 (Cond'n III); LCMS: 分析计算值: C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ 234.10; 实测值: 235.22 (M+H) ⁺ .

[0423]

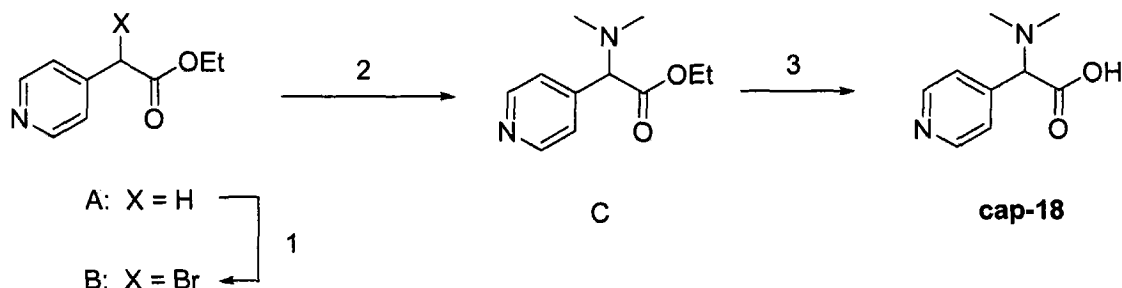
Cap-17c		RT=0.48 (Cond'n II) ; LCMS: 分析计算值: C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂ 234.14; 实测值: 235.31 (M+H) ⁺ .
Cap-17d		RT=2.21 (Cond'n I) ; LCMS: 分析计算值: C ₁₉ H ₂₁ NO ₂ 295.16; 实测值: 296.33 (M+H) ⁺ .

- [0424] 用于确定保留时间的 LCMS 条件
- [0425] 条件 I
- [0426] 柱: Phenomenex-Luna 4.6X50mm S10
- [0427] 开始% B = 0
- [0428] 结束 (Final) % B = 100
- [0429] 梯度时间 = 4min
- [0430] 流速 = 4mL/min
- [0431] 波长 = 220
- [0432] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA
- [0433] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
- [0434] 条件 II
- [0435] 柱: Waters-Sunfire 4.6X50mm S5
- [0436] 开始% B = 0
- [0437] 结束% B = 100
- [0438] 梯度时间 = 2min
- [0439] 流速 = 4mL/min
- [0440] 波长 = 220
- [0441] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA
- [0442] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA
- [0443] 条件 III
- [0444] 柱: Phenomenex 10 μ 3.0X50mm
- [0445] 开始% B = 0
- [0446] 结束% B = 100
- [0447] 梯度时间 = 2min
- [0448] 流速 = 4ml/min
- [0449] 波长 = 220
- [0450] 溶剂 A = 10% 甲醇 -90% H₂O-0.1% TFA

[0451] 溶剂 B = 90% 甲醇 -10% H₂O-0.1% TFA

[0452]

Cap-18



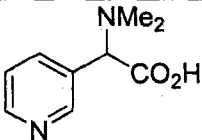
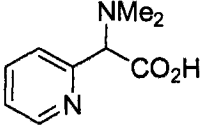
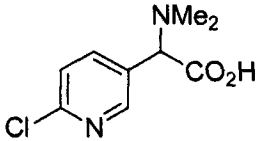
[0453] 步骤 1 ; (R, S)-乙基 2-(4-吡啶基)-2-溴乙酸酯 : 在 0℃ 下在氩气下向 4-吡啶基乙酸乙酯 (1.00g, 6.05mmol) 的无水 THF (150mL) 溶液中加入 DBU (0.99mL, 6.66mmol)。经 30 分钟将反应混合物升至室温, 然后将其冷至 -78℃。向此混合物中加入 CBr₄ (2.21g, 6.66mmol), 继续在 -78℃ 下搅拌 2 小时。然后用饱和 NH₄Cl 水溶液猝灭反应混合物, 并分离各相。洗涤 (盐水) 有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩。所得黄色油状物立即用快速色谱法纯化 (SiO₂/己烷-乙酸乙酯, 1 : 1), 得到标题化合物, (1.40g, 95%), 为不太稳定的黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.62 (dd, J = 4.6, 1.8Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 4.6, 1.8Hz, 2H), 5.24 (s, 1H), 4.21-4.29 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1Hz, 3H)。LCMS : 分析计算值 C₉H₁₀BrNO₂: 242, 244 ; 实测值 : 243, 245 (M+H)⁺。

[0454] 步骤 2 ; (R, S)-乙基 2-(4-吡啶基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸酯 : 在室温下向 (R, S)-乙基 2-(4-吡啶基)-2-溴乙酸酯 (1.40g, 8.48mmol) 的 DMF (10mL) 的溶液中加入二甲基胺 (2M 的 THF 溶液, 8.5mL, 17.0mmol)。反应完全后 (用薄层色谱法判断), 真空除去挥发物, 残留物用快速色谱法纯化 (Biotage, 40+M SiO₂柱 ; 50% -100% 乙酸乙酯-己烷), 得到标题化合物 (0.539g, 31%), 为浅黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.58 (d, J = 6.0Hz, 2H), 7.36 (d, J = 6.0Hz, 2H), 4.17 (m, 2H), 3.92 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.22 (t, J = 7.0Hz)。LCMS : 分析计算值 C₁₁H₁₆N₂O₂: 208 ; 实测值 : 209 (M+H)⁺。

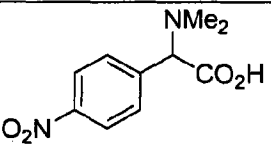
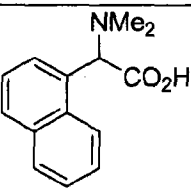
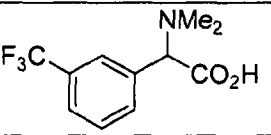
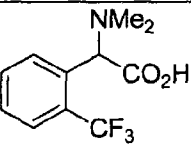
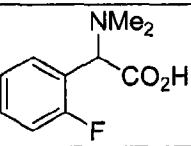
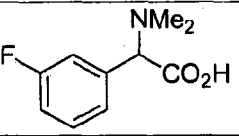
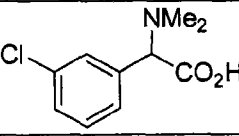
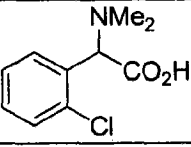
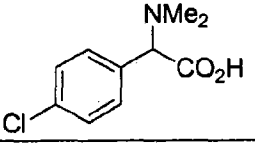
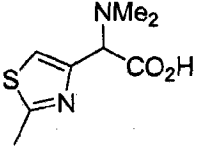
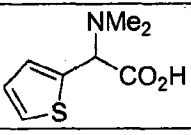
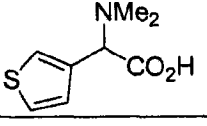
[0455] 步骤 3 ; (R, S)-2-(4-吡啶基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸 : 在室温下向 (R, S)-乙基 2-(4-吡啶基)-2-(N, N-二甲基氨基)乙酸酯 (0.200g, 0.960mmol) 的 THF-甲醇-H₂O (1 : 1 : 1, 6mL) 混合物的溶液中加入粉末 LiOH (0.120g, 4.99mmol)。所得溶液搅拌 3 小时, 然后用 1N HCl 将其酸化至 pH 6。用乙酸乙酯洗涤水相, 然后将其冻干得到标题化合物的二盐酸盐, 为黄色固体 (含 LiCl)。该产物就这样用于后面的步骤。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J = 5.7Hz, 2H), 7.34 (d, J = 5.7Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.21 (s, 6H)。

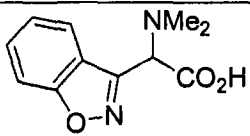
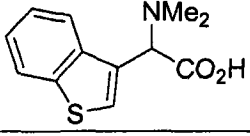
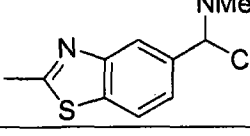
[0456] 以同样的方式用上述方法制备下面的实施例 ;

[0457]

Cap-19		LCMS: 分析计算值 $C_9H_{12}N_2O_2$: 180; 实测值: 181 (M+H) ⁺ .
Cap-20		LCMS: 未离子化。 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.84 (app t, J=5.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.37 (app t, J=5.3 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.60 (s, 6H).
Cap-21		LCMS: 分析计算值 $C_9H_{11}ClN_2O_2$: 214, 216; 实测 值: 215, 217 (M+H) ⁺ .

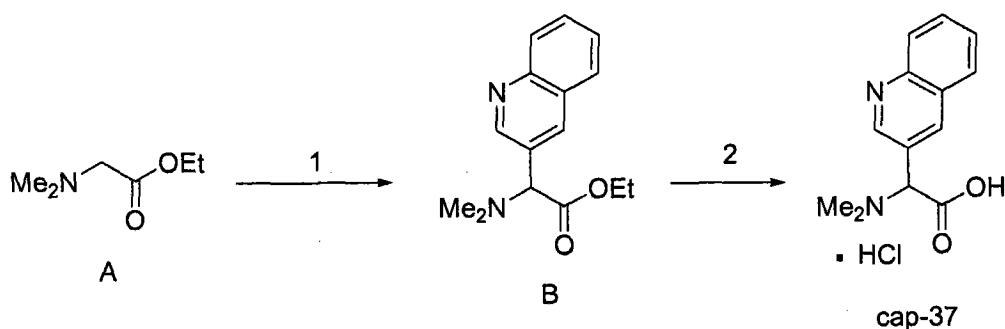
[0458]

Cap-22		LCMS : 分析计算值 C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-23		LCMS : 分析计算值 C ₁₄ H ₁₅ NO ₂ : 229; 实测值: 230 (M+H) ⁺ .
Cap-24		LCMS : 分析计算值 C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ : 247; 实测值: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-25		LCMS : 分析计算值 C ₁₁ H ₁₂ F ₃ NO ₂ : 247; 实测值: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-26		LCMS : 分析计算值 C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ : 197; 实测值: 198 (M+H) ⁺ .
Cap-27		LCMS : 分析计算值 C ₁₀ H ₁₂ FNO ₂ : 247; 实测值: 248 (M+H) ⁺ .
Cap-28		LCMS : 分析计算值 C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; 实测值: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-29		LCMS : 分析计算值 C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; 实测值: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-30		LCMS : 分析计算值 C ₁₀ H ₁₂ ClNO ₂ : 213; 实测值: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-31		LCMS : 分析计算值 C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₂ S: 200; 实测值: 201 (M+H) ⁺ .
Cap-32		LCMS : 分析计算值 C ₈ H ₁₁ NO ₂ S: 185; 实测值: 186 (M+H) ⁺ .
Cap-33		LCMS : 分析计算值 C ₈ H ₁₁ NO ₂ S: 185; 实测值: 186 (M+H) ⁺ .

[0459]	Cap-34		LCMS : 分析计算值 C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ : 220; 实测值: 221 (M+H) ⁺ .
	Cap-35		LCMS : 分析计算值 C ₁₂ H ₁₃ NO ₂ S: 235; 实测值: 236 (M+H) ⁺ .
	Cap-36		LCMS : 分析计算值 C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₂ S: 250; 实测值: 251 (M+H) ⁺ .

[0460]

Cap-37

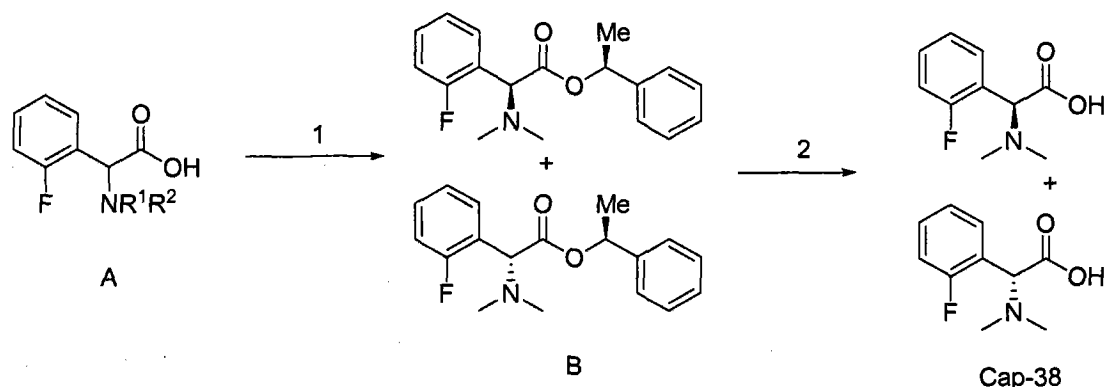


[0461] 步骤1;(R,S)-乙基2-(喹啉-3-基)-2-(N,N-二甲基氨基)-乙酸酯:将N,N-二甲基氨基乙酸乙酯(0.462g,3.54mmol)、K₃PO₄(1.90g,8.95mmol)、Pd(t-Bu₃P)₂(0.090g,0.176mmol)和甲苯(10mL)的混合物用Ar气流脱气15分钟。然后将反应混合物在100℃下加热12小时,然后将其冷至室温,倒入H₂O。所得混合物用乙酸乙酯(2x)萃取,洗涤(H₂O,盐水)合并的有机相,干燥(Na₂SO₄),过滤,真空浓缩。残留物用反相制备HPLC纯化(Primesphere C-18,30x100mm;CH₃CN-H₂O-5mM NH₄OAc),然后用快速色谱法纯化(SiO₂/己烷-乙酸乙酯,1:1),得到标题化合物,(0.128g,17%),为橙色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.90(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.32(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.03-8.01(m, 2H), 7.77(ddd, J = 8.3, 6.8, 1.5Hz, 1H), 7.62(ddd, J = 8.3, 6.8, 1.5Hz, 1H), 4.35(s, 1H), 4.13(m, 2H), 2.22(s, 6H), 1.15(t, J = 7.0Hz, 3H). LCMS:分析计算值 C₁₅H₁₈N₂O₂:258;实测值:259 (M+H)⁺。

[0462] 步骤2;(R,S)2-(喹啉-3-基)-2-(N,N-二甲基氨基)乙酸:将(R,S)-乙基2-(喹啉-3-基)-2-(N,N-二甲基氨基)乙酸酯(0.122g,0.472mmol)和6M HCl(3mL)的混合物在100℃下加热12小时。真空除去溶剂,得到标题化合物的二盐酸盐(0.169g, > 100%),为浅黄色泡沫。该未纯化的物质不经进一步纯化用于后面的步骤。LCMS:分析计算值 C₁₃H₁₄N₂O₂:230;实测值:231 (M+H)⁺。

[0463]

Cap-38

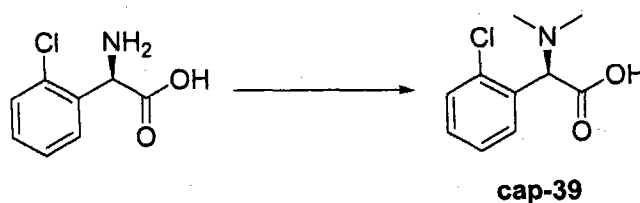


[0464] 步骤 1 ; (R)-((S)-1- 苯基乙基)-2-(二甲基氨基)-2-(2- 氟苯基) 乙酸酯和 (S)-((S)-1- 苯基乙基)-2-(二甲基氨基)-2-(2- 氟苯基) 乙酸酯 : 向 (RS)-2-(二甲基氨基)-2-(2- 氟苯基) 乙酸 (2.60g, 13.19mmol)、DMAP (0.209g, 1.71mmol) 和 (S)-1- 苯基乙醇 (2.09g, 17.15mmol) 在 CH_2Cl_2 (40mL) 中的混合物中加入 EDCI (3.29g, 17.15mmol), 所得混合物在室温下搅拌 12 小时。然后真空除去溶剂, 残留物用乙酸乙酯- H_2O 分配。分离各层, 水层用乙酸乙酯 (2x) 反萃取, 洗涤 (H_2O , 盐水) 合并的有机相, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 真空浓缩。残留物用硅胶色谱法纯化 (Biotage/0-50% 乙醚-己烷)。然后将所得纯化非对映异构混合物用反相制备 HPLC 分离 (Primesphere C-18, 30x 100mm; $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-0.1\%$ TFA), 先得到 (S)-1- 苯乙基 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2- 氟苯基) 乙酸酯 (0.501g, 13%), 然后得到 (S)-1- 苯乙基 (S)-2-(二甲基氨基)-2-(2- 氟苯基)- 乙酸酯 (0.727g, 18%), 均为其 TFA 盐。(S, R)- 异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.65-7.70 (m, 1H), 7.55-7.60 (ddd, $J = 9.4, 8.1, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.28-7.34 (m, 5H), 6.04 (q, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.84 (s, 6H), 1.43 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H). LCMS : 分析计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$:301; 实测值: 302 (M+H) $^+$; (S, S)- 异构体: ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.58-7.63 (m, 1H), 7.18-7.31 (m, 6H), 7.00 (dd, $J = 8.5, 1.5\text{Hz}$, 2H), 6.02 (q, $J = 6.5\text{Hz}$, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.88 (s, 6H), 1.54 (d, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H). LCMS : 分析计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$:301; 实测值: 302 (M+H) $^+$ 。

[0465] 步骤 2 ; (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2- 氟苯基) 乙酸: 将 (R)-((S)-1- 苯基乙基)-2-(二甲基氨基)-2-(2- 氟苯基) 乙酸酯 TFA 盐 (1.25g, 3.01mmol) 和 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (0.125g) 的乙醇 (30mL) 混合物在室温和大气压力 (H_2 气球) 氢化 4 小时。然后将溶液用 Ar 净化, 通过硅藻土 (Celite[®]) 过滤, 真空浓缩。得到标题化合物, 为无色固体 (0.503g, 98%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53-7.63 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 5.36 (s, 1H), 2.86 (s, 6H). LCMS : 分析计算值 $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$:197; 实测值: 198 (M+H) $^+$ 。

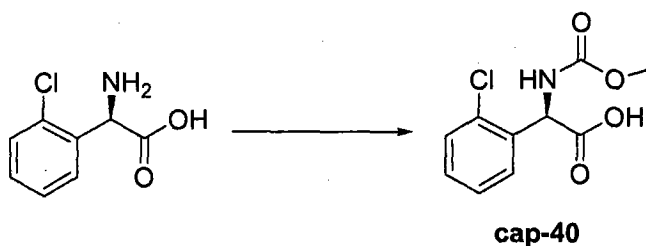
[0466] 可用同样的方式从 (S)-((S)-1- 苯基乙基)-2-(二甲基氨基)-2-(2- 氟苯基) 乙酸酯 TFA 盐得到 S- 异构体。

[0467]

Cap-39

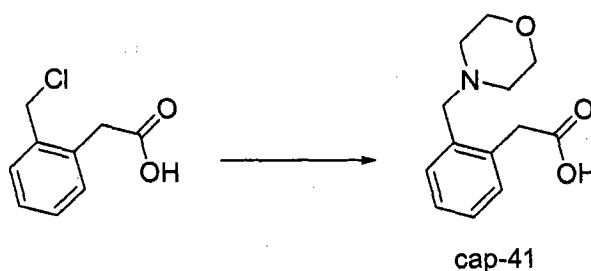
[0468] 将 (R)-2-(2-氯苯基)甘氨酸 (0.300g, 1.62mmol)、甲醛 (35% 水溶液, 0.80mL, 3.23mmol) 和 20% Pd(OH)₂/C (0.050g) 的混合物在室温和大气压力 (H₂气球) 下氢化 4 小时。然后将溶液用 Ar 净化, 通过硅藻土(Celite®)过滤, 真空浓缩。残留物用反相制备 HPLC 纯化 (Primesphere C-18, 30x100mm; CH₃CN-H₂O-0.1% TFA), 得到标题化合物 (R)-2-(二甲基氨基)-2-(2-氯苯基)乙酸的 TFA 盐, 为无色油状物 (0.290g, 55%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.59-7.65 (m, 2H), 7.45-7.53 (m, 2H), 5.40 (s, 1H), 2.87 (s, 6H)。LCMS: 分析计算值 C₁₀H₁₂ClNO₂:213; 实测值: 214 (M+H)⁺。

[0469]

Cap-40

[0470] 向冰-冷的 (R)-2-(2-氯苯基)甘氨酸 (1.00g, 5.38mmol) 和 NaOH (0.862g, 21.6mmol) 的 H₂O (5.5mL) 溶液中逐滴加入氯甲酸甲酯 (1.00mL, 13.5mmol)。所得混合物在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后用浓 HCl (2.5mL) 酸化。所得混合物用乙酸乙酯 (2x) 萃取, 洗涤 (H₂O, 盐水) 合并的有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到标题化合物 (R)-2-(甲氧基羰基氨基)-2-(2-氯苯基)乙酸, 为橙黄色泡沫 (1.31g, 96%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.39-7.43 (m, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H), 5.69 (s, 1H), 3.65 (s, 3H)。LCMS: 分析计算值 C₁₀H₁₀ClNO₄:243; 实测值: 244 (M+H)⁺。

[0471]

Cap-41

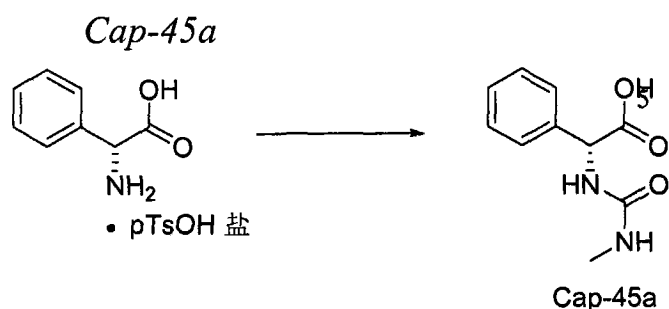
[0472] 向 2-(2-(氯甲基)苯基)乙酸 (2.00g, 10.8mmol) 的 THF (20mL) 混悬液中加入吗啉 (1.89g, 21.7mmol), 所得溶液在室温下搅拌 3 小时。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,

用 H_2O (2x) 萃取。冻干水相, 残留物用硅胶色谱法纯化 (Biotage/0-10% 甲醇- CH_2Cl_2), 得到标题化合物 2-(2-(吗啉代甲基) 苯基) 乙酸, 为无色固体 (2.22g, 87%)。 1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.37-7.44 (m, 3H), 7.29-7.33 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.83 (br s, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.14 (br s, 4H). LCMS: 分析计算值 $C_{13}H_{17}NO_3$: 235; 实测值: 236 (M+H) $^+$ 。

[0473] 用类似于制备 Cap-41 所述的方法来制备下面的实施例:

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

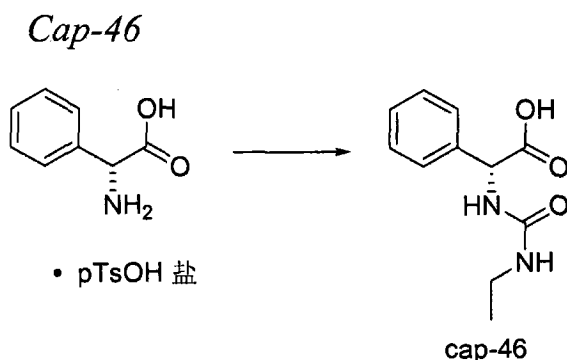
[0475]



[0476] 将 HMDS (1.85mL, 8.77mmol) 加入到 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸对甲苯磺酸酯 (2.83g, 8.77mmol) 的 CH_2Cl_2 (10mL) 混悬液中, 所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。一次性加入异氰酸甲酯 (0.5g, 8.77mmol) 继续搅拌 30 分钟。加入 H_2O (5mL) 猝灭反应, 用 H_2O 和正己烷洗涤, 真空干燥。回收 (R)-2-(3-甲基脒基)-2-苯基乙酸 (1.5g; 82%), 为白色固体, 其不经进一步纯化而使用。 1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 2.54 (d, J = 4.88Hz, 3H) 5.17 (d, J = 7.93Hz, 1H) 5.95 (q, J = 4.48Hz, 1H) 6.66 (d, J = 7.93Hz, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H) 12.67 (s, 1H). LCMS: 分析计算值 $C_{10}H_{12}N_2O_3$ 208.08 实测值 209.121 (M+H) $^+$; HPLC Phenomenex C-183.0 $\times$ 46mm, 0-100% B 经 2 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B

= 10%水, 90%甲醇, 0.1% TFA, RT = 1.38min, 90%均匀性指数。

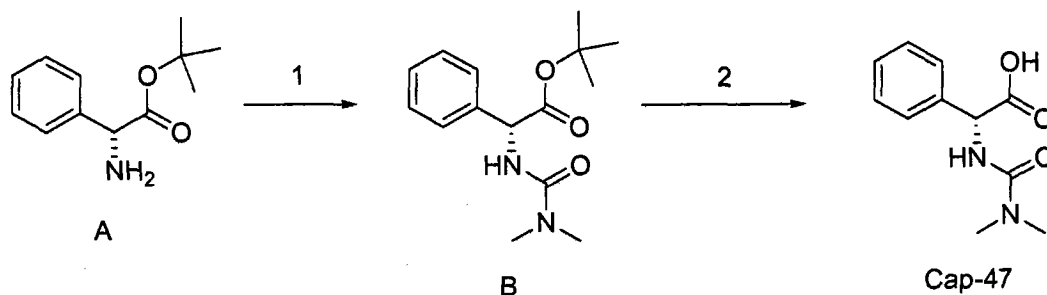
[0477]



[0478] 按照制备 Cap-45a 所述的方法制备所需产物。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.96(t, J = 7.17Hz, 3H) 2.94-3.05(m, 2H) 5.17(d, J = 7.93Hz, 1H) 6.05(t, J = 5.19Hz, 1H) 6.60(d, J = 7.63Hz, 1H) 7.26-7.38(m, 5H) 12.68(s, 1H). LCMS: 分析计算值 C₁₁H₁₄N₂O₃222.10 实测值 223.15(M+H)⁺. HPLC XTERRA C-183.0×506mm, 0-100% B 经 2 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90%水, 10%甲醇, 0.2% H₃PO₄, B = 10%水, 90%甲醇, 0.2% H₃PO₄, RT = 0.87min, 90%均匀性指数。

[0479]

Cap-47



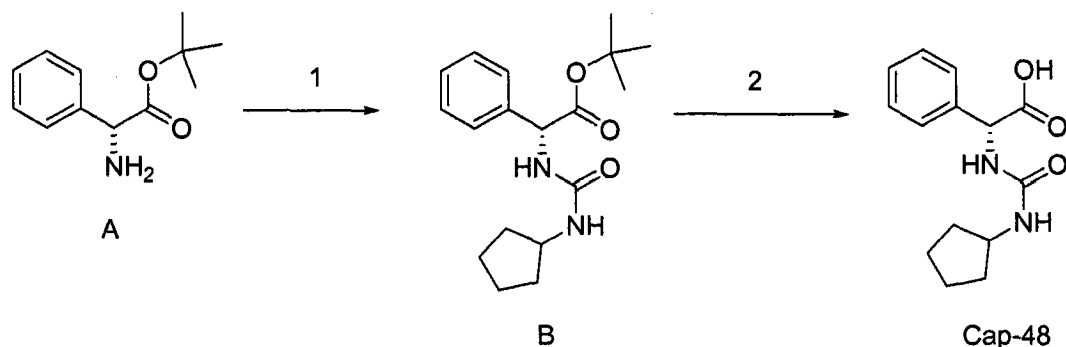
[0480] 步骤 1; (R)-叔丁基 2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸酯: 经 10 分钟向搅拌的 (R)-叔丁基-2-氨基-2-苯基乙酸酯 (1.0g, 4.10mmol) 和 Hunig's 碱 (1.79mL, 10.25mmol) 的 DMF (40mL) 溶液中逐滴加入二甲基氨甲酰氯 (0.38mL, 4.18mmol)。在室温下搅拌 3 小时后, 减压浓缩反应, 所得残留物溶于乙酸乙酯。用 H₂O、1N aq. HCl 和盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤, 减压浓缩。得到 (R)-叔丁基 2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸酯, 为白色固体 (0.86g; 75%), 不经进一步纯化而使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.33(s, 9H) 2.82(s, 6H) 5.17(d, J = 7.63Hz, 1H) 6.55(d, J = 7.32Hz, 1H) 7.24-7.41(m, 5H). LCMS: 分析计算值 C₁₅H₂₂N₂O₃278.16 实测值 279.23(M+H)⁺; HPLC Phenomenex LUNA C-184.6×50mm, 0-100% B 经 4 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90%水, 10%甲醇, 0.1% TFA, B = 10%水, 90%甲醇, 0.1% TFA, RT = 2.26min, 97%均匀性指数。

[0481] 步骤 2; (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸: 向搅拌的 (R)-叔丁基 2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸酯 (0.86g, 3.10mmol) 的 CH₂Cl₂ (250mL) 溶液中逐滴加入 TFA (15mL), 所得溶液在室温下搅拌 3 小时。然后用 EtOAc: 己烷 (5:20) 混合物从溶液中沉淀出所需化合物, 过滤, 减压干燥。得到 (R)-2-(3,3-二甲基脲基)-2-苯基乙酸, 为白色固体 (0.59g, 86%), 不经进一步纯化而使用。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.82(s,

6H) 5.22 (d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H) 6.58 (d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H) 7.28 (t, $J = 7.17\text{Hz}$, 1H) 7.33 (t, $J = 7.32\text{Hz}$, 2H) 7.38-7.43 (m, 2H) 12.65 (s, 1H). LCMS: 分析计算值 $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$: 222.24; 实测值: 223.21 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC XTERRA C-183.0×50mm, 0-100% B 经 2 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , RT = 0.75min, 93% 均匀性指数。

[0482] Cap-48

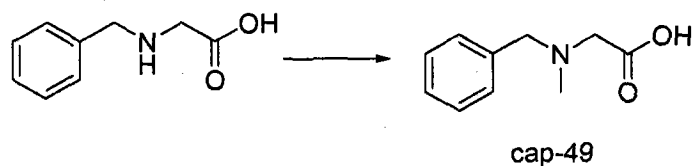
[0483]



[0484] 步骤 1; (R)-叔丁基 2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸酯: 经 10 分钟向搅拌的 (R)-2-氨基-2-苯基乙酸盐 (1.0g, 4.10mmol) 和 Hunig's 碱 (1.0mL, 6.15mmol) 的 DMF (15mL) 的溶液中逐滴加入环戊基异氰酸酯 (0.46mL, 4.10mmol)。在室温下搅拌 3 小时后, 减压浓缩反应, 所得残留物用乙酸乙酯吸收。用 H_2O 和盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 浓缩, 减压浓缩。得到 (R)-叔丁基 2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸酯, 为不透明油状物 (1.32g; 100%), 不经进一步纯化而使用。¹H NMR (500MHz, $\text{CD}_3\text{Cl}-d$) δ ppm 1.50-1.57 (m, 2H) 1.58-1.66 (m, 2H) 1.87-1.97 (m, 2H) 3.89-3.98 (m, 1H) 5.37 (s, 1H) 7.26-7.38 (m, 5H). LCMS: 分析计算值 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$ 318.19 实测值 319.21 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; HPLC XTERRA C-183.0×50mm, 0-100% B 经 4 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA, RT = 2.82min, 96% 均匀性指数。

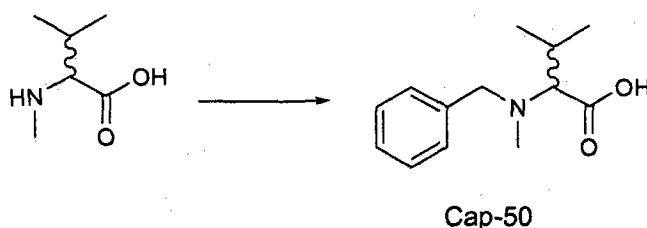
[0485] 步骤 2; (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸: 向搅拌的 (R)-叔丁基 2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸酯 (1.31g, 4.10mmol) 的 CH_2Cl_2 (25mL) 溶液中逐滴加入 TFA (4mL) 和三乙基甲硅烷 (1.64mL; 10.3mmol), 所得溶液在室温下搅拌 6 小时。减压除去挥发性组分, 粗产物在乙酸乙酯/戊烷中重结晶, 得到 (R)-2-(3-环戊基脲基)-2-苯基乙酸, 为白色固体 (0.69g, 64%)。 ¹H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1.17-1.35 (m, 2H) 1.42-1.52 (m, 2H) 1.53-1.64 (m, 2H) 1.67-1.80 (m, 2H) 3.75-3.89 (m, 1H) 5.17 (d, $J = 7.93\text{Hz}$, 1H) 6.12 (d, $J = 7.32\text{Hz}$, 1H) 6.48 (d, $J = 7.93\text{Hz}$, 1H) 7.24-7.40 (m, 5H) 12.73 (s, 1H). LCMS: 分析计算值 $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$: 262.31; 实测值: 263.15 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. HPLC XTERRA C-183.0×50mm, 0-100% B 经 2 分钟, 1 分钟保持时间, A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.2% H_3PO_4 , RT = 1.24min, 100% 均匀性指数。

[0486]

Cap-49

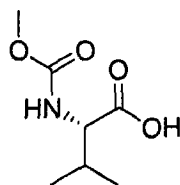
[0487] 向搅拌的 2-(苄基氨基)乙酸 (2.0g, 12.1mmol) 的甲酸 (91mL) 溶液中加入甲醛 (6.94mL, 93.2mmol)。在 70℃ 下搅拌 5 分钟后, 将反应混合物减压浓缩至 20mL, 沉淀出白色固体。过滤后, 收集母液, 再减压浓缩, 得到粗产物。用反相制备 HPLC 纯化 (Xterra 30X100mm, 在 220nm 检测, 流速 35mL/min, 0-35% B 经 8min; A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA), 得到标题化合物 2-(苄基(甲基)-氨基)乙酸的 TFA 盐 (723mg, 33%), 为无色蜡状物。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2.75 (s, 3H) 4.04 (s, 2H) 4.34 (s, 2H) 7.29-7.68 (m, 5H). LCMS: 分析计算值: C₁₀H₁₃NO₂ 179.09; 实测值: 180.20 (M+H)⁺。

[0488]

Cap-50

[0489] 向搅拌的 3-甲基-2-(甲基氨基)丁酸 (0.50g, 3.81mmol) 的水 (30mL) 溶液中加入 K₂CO₃ (2.63g, 19.1mmol) 和苄基氯 (1.32g, 11.4mmol)。反应混合物在室温下搅拌 18 小时。用乙酸乙酯 (30mLx2) 萃取反应混合物, 水层减压浓缩, 得到粗产物, 将其用反相制备 HPLC 纯化 (Xterra 30x100mm, 在 220nm 检测, 流速 40mL/min, 20-80% B 经 6min; A = 90% 水, 10% 甲醇, 0.1% TFA, B = 10% 水, 90% 甲醇, 0.1% TFA), 得到 2-(苄基(甲基)氨基)-3-甲基丁酸, TFA 盐 (126mg, 19%), 为无色蜡状物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.98 (d, 3H) 1.07 (d, 3H) 2.33-2.48 (m, 1H) 2.54-2.78 (m, 3H) 3.69 (s, 1H) 4.24 (s, 2H) 7.29-7.65 (m, 5H). LCMS: 分析计算值: C₁₃H₁₉NO₂ 221.14; 实测值: 222.28 (M+H)⁺。

[0490]

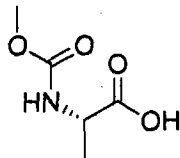
Cap-51

[0491] 将 Na₂CO₃ (1.83g, 17.2mmol) 加入到 L-缬氨酸 (3.9g, 33.29mmol) 的 NaOH (33mL 的 1M/H₂O 溶液, 33mmol) 溶液中, 所得溶液用冰-水浴冷却。经 15 分钟逐滴加入氯甲酸甲酯 (2.8mL, 36.1mmol), 除去冷却浴, 反应混合物在室温下搅拌 3.25 小时。用醚 (50mL, 3x) 洗涤反应混合物, 水相用冰-水浴冷却, 用浓 HCl 酸化至 pH 范围为 1-2, 用 CH₂Cl₂ (50mL, 3x) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机相, 真空蒸发, 得到 Cap-51, 为白色固体 (6g)。主要旋转异构体的

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz) :12.54 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 8.6$, 1H), 3.84 (dd, $J = 8.4, 6.0$, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.03 (m, 1H), 0.87 (m, 6H). HRMS :Anal. Calcd. for $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 176.0923 ;实测值 176.0922。

[0492] Cap-52 (与 Cap-12 相同)

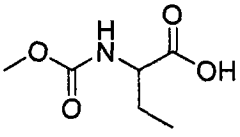
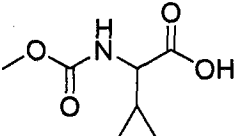
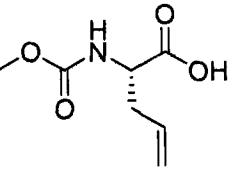
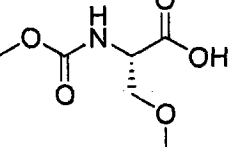
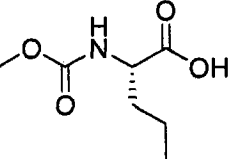
[0493]



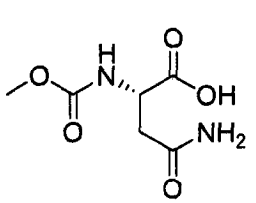
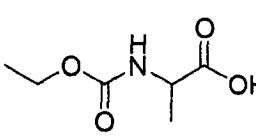
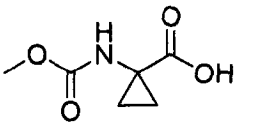
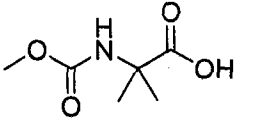
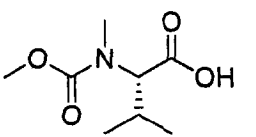
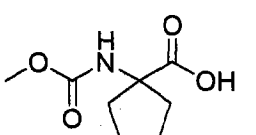
[0494] 按照合成 Cap-51 所述的方法从 L-丙氨酸合成 Cap-52。为了鉴定的目的,用反相 HPLC 纯化一部分粗物质 (H_2O / 甲醇 /TFA), 得到 Cap-52, 为无色粘稠油状物。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz) :12.49 (br s, 1H), 7.43 (d, $J = 7.3, 0.88\text{H}$), 7.09 (app br s, 0.12H), 3.97 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 7.3, 3\text{H}$)。

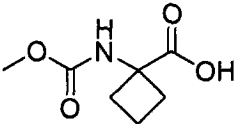
[0495] 按照合成 Cap-51 所述的方法从适当的起始原料制备 Cap-53 至 -64, 如有更改, 见注释。

[0496]

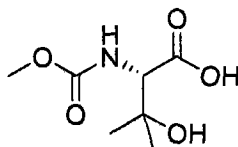
Cap	结构	数据
Cap-53a : (R) Cap-53b : (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.51 (br s, 1H), 7.4 (d, J = 7.9, 0.9H), 7.06 (app s, 0.1H), 3.86-3.82 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.62-1.54 (m, 1H), 0.88 (d, J = 7.3, 3H). RT = 0.77 分钟(Cond. 2); LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$: 184.06; 实测值 184.07. HRMS 计算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NNaO}_4$: 184.0586 ; 实测值 184.0592.
Cap-54a : (R) Cap-54b : (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.48 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6, 0.9H), 7.25 (app s, 0.1H), 3.52 (s, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 1.10-1.01 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H), 0.46-0.40 (m, 1H), 0.39-0.35 (m, 1H), 0.31-0.21 (m, 1H). HRMS 计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 174.0766; 实测值 174.0771
Cap-55		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.2, 0.9H), 7.07 (app s, 0.1H), 5.80-5.72 (m, 1H), 5.10 (d, J = 17.1, 1H), 5.04 (d, J = 10.4, 1H), 4.01-3.96 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.47-2.42 (m, 1H), 2.35-2.29 (m, 1H).
Cap-56		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.75 (s, 1H), 7.38 (d, J = 8.3, 0.9H), 6.96 (app s, 0.1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 3.60-3.55 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.24 (s, 3H).
Cap-57		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.50 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.7, 0.08H), 7.40 (d, J = 7.9, 0.76H), 7.19 (d, J = 8.2, 0.07H), 7.07 (d, J = 6.7, 0.09H), 4.21-4.12 (m, 0.08H), 4.06-3.97 (m, 0.07H), 3.96-3.80 (m, 0.85H), 3.53 (s, 3H), 1.69-1.51 (m, 2H), 1.39-1.26 (m, 2H), 0.85 (t, J = 7.4, 3H). LC (Cond. 2): RT = 1.39 LC/MS : 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 176.09; 实测值 176.06.

[0497]

Cap-58		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 12.63 (br s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.2, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.33-4.29 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.54 (dd, J = 15.5, 5.4, 1H), 2.43 (dd, J = 15.6, 8.0, 1H). RT = 0.16 min (Cond. 2); LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_5$: 191.07; 实测值 191.14.
Cap-59a : (R) Cap-59b : (S)		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.49 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 7.3, 0.89H), 7.04 (br s, 0.11H), 4.00-3.95 (m, 3H), 1.24 (d, J = 7.3, 3H), 1.15 (t, J = 7.2, 3H). HRMS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 162.0766; 实测值 162.0771.
Cap-60		粗物质用反相 HPLC 纯化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$), 得到无色粘稠油状物, 在高度真空中结晶为白色固体。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.38 (br s, 1H), 7.74 (s, 0.82H), 7.48 (s, 0.18H), 3.54/3.51 (两个 s, 3H), 1.30 (m, 2H), 0.98 (m, 2H). HRMS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{NO}_4$: 160.0610; 实测值 160.0604.
Cap-61		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.27 (br s, 1H), 7.40 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.32 (s, 6H). HRMS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_4$: 162.0766; 实测值 162.0765.
Cap-62		^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 12.74 (br s, 1H), 4.21 (d, J = 10.3, 0.6H), 4.05 (d, J = 10.0, 0.4H), 3.62/3.60 (两个单峰, 3H), 3.0 (s, 3H), 2.14-2.05 (m, 1H), 0.95 (d, J = 6.3, 3H), 0.81 (d, J = 6.6, 3H). LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}-\text{H}]^-$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 188.09; 实测值 188.05.
Cap-63		[注意: 该反应进行的时间比通用方法记录的要长。] ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.21 (br s, 1H), 7.42 (br s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 4H), 1.66-1.58 (m, 4H). LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_4$: 188.09; 实测值 188.19.

<i>Cap-64</i>		[注意：该反应进行的时间比通用方法记录的要长。] ^1H NMR (DMSO-d_6, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): 12.35 (br s, 1H), 7.77 (s, 0.82H), 7.56/7.52 (overlapping br s, 0.18H), 3.50 (s, 3H), 2.47-2.40 (m, 2H), 2.14-2.07 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 2H).
---------------	---	---

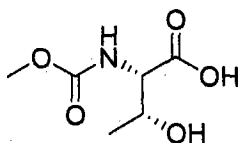
[0499]

Cap-65

[0500] 经 5 分钟向冷却 (冰 - 水) 的 Na_2CO_3 (0.449g, 4.23mmol)、 NaOH (8.2mL 的 1M/ H_2O 溶液, 8.2mmol) 和 (S)-2-氨基-3-羟基-3-甲基丁酸 (1.04g, 7.81mmol) 混合物中加入氯甲酸甲酯 (0.65mL, 8.39mmol)。反应混合物搅拌 45 分钟, 然后除去冷却浴, 继续再搅拌 3.75 小时。用 CH_2Cl_2 洗涤反应混合物, 用冰 - 水浴冷却水相, 用浓 HCl 酸化至 pH 范围为 1-2。真空除去挥发性组分, 残留物用 2 : 1 的 $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (15mL) 混合物吸收, 过滤, 滤液旋转蒸发, 得到 Cap-65, 为白色半粘稠泡沫 (1.236g)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz) : δ 6.94 (d, J = 8.5, 0.9H), 6.53 (br s, 0.1H), 3.89 (d, J = 8.8, 1H), 2.94 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.13 (s, 3H)。

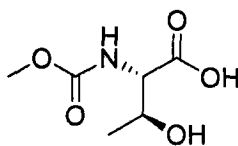
[0501] 通过采用合成 Cap-65 所述的方法从适当的可购买到的起始原料来制备 Cap-66 至 -67。

[0502]

Cap-66

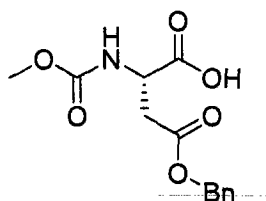
[0503] ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz) : δ 12.58 (br s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3, 0.13H), 6.81 (d, J = 8.8, 0.67H), 4.10-4.02 (m, 1.15H), 3.91 (dd, J = 9.1, 3.5, 0.85H), 3.56 (s, 3H), 1.09 (d, J = 6.2, 3H)。[注意：仅记录了主要 NH 信号]。

[0504]

Cap-67

[0505] ^1H NMR (DMSO- d_6 , δ = 2.5ppm, 400MHz) : 12.51 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4, 0.75H), 7.12 (br d, J = 0.4, 0.05H), 6.86 (br s, 0.08H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.3, 3H)。[注意：仅记录了主要 NH 信号]。

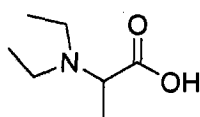
[0506]

Cap-68

[0507] 将氯甲酸甲酯 (0.38ml, 4.9mmol) 逐滴加入到 1N NaOH(aq) (9.0ml, 9.0mmol)、1M NaHCO₃(aq) (9.0ml, 9.0mmol)、L-天冬氨酸 β-苄基酯 (1.0g, 4.5mmol) 和二噁烷 (9ml) 的混合物中。反应混合物在室温条件下搅拌 3 小时, 然后用乙酸乙酯 (50ml, 3x) 洗涤。水层用 12N HCl 酸化至 pH ~ 1-2, 用乙酸乙酯 (3x50ml) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 真空浓缩, 得到 Cap-68, 为浅黄色油状物 (1.37g; 质量超过理论产量, 该产物不经进一步纯化而使用)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 500MHz): δ 12.88 (br s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5, 1H), 7.40-7.32 (m, 5H), 5.13 (d, J = 12.8, 1H), 5.10 (d, J = 12.9, 1H), 4.42-4.38 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.87 (dd, J = 16.2, 5.5, 1H), 2.71 (dd, J = 16.2, 8.3, 1H). LC (Cond. 2): RT = 1.90min; LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₃H₁₆NO₆: 282.10; 实测值 282.12。

[0508] Cap-69a 和 -69b

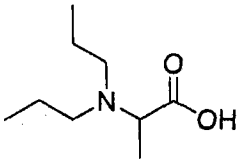
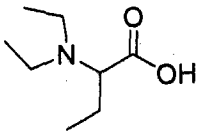
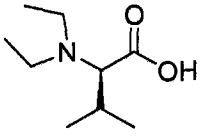
[0509]

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

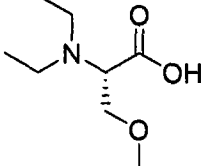
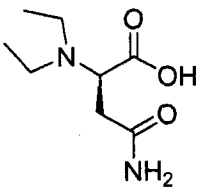
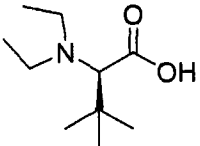
[0510] 将 NaCNBH₃ (2.416g, 36.5mmol) 分批加入到冷却的 (~ 15°C) 丙氨酸 (1.338g, 15.0mmol) 的水 (17mL)/MeOH (10mL) 溶液中。几分钟后, 经 4 分钟逐滴加入乙醛 (4.0mL, 71.3mmol), 除去冷却浴, 反应混合物在室温条件下搅拌 6 小时。再加入乙醛 (4.0mL), 将反应搅拌 2 小时。缓慢加入浓 HCl 直至 pH 达到 ~ 1.5, 所得混合物在 40°C 加热 1 小时。真空除去大部分挥发性组分, 残留物用 **Dowex**® 50WX8-100 离子交换树脂纯化 (用水洗涤柱子, 用稀 NH₄OH 洗脱化合物, 稀 NH₄OH 由 18ml NH₄OH 和 282ml 水混合制备), 得到 Cap-69 (2.0g), 为米色柔软吸湿性固体。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 3.44 (q, J = 7.1, 1H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.89-2.80 (m, 2H), 1.23 (d, J = 7.1, 3H), 1.13 (t, J = 7.3, 6H)。

[0511] Cap-70 至 -74x 按照 Cap-69 的合成中所述的方法采用适当的起始原料制备。

[0512]

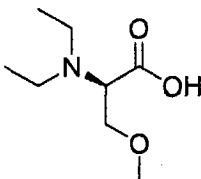
Cap-70a : (R) Cap-70b : (S)		¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 3.42 (q, J = 7.1, 1H), 2.68-2.60 (m, 4H), 1.53-1.44 (m, 4H), 1.19 (d, J = 7.3, 3H), 0.85 (t, J = 7.5, 6H). LC/MS: 分析计算值[M+H]⁺ C₉H₂₀NO₂: 174.15; 实测值 174.13.
Cap-71a : (R) Cap-71b : (S)		¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 3.18-3.14 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.76-2.68 (m, 2H), 1.69-1.54 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2, 6H), 0.91 (t, J = 7.3, 3H). LC/MS : 分析计算值 [M+H]⁺ C₈H₁₈NO₂: 160.13; 实测值 160.06.
Cap-72		¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 400 MHz): δ 2.77-2.66 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 2H), 1.94-1.85 (m, 1H), 0.98 (t, J = 7.1, 6H), 0.91 (d, J = 6.5, 3H), 0.85 (d, J = 6.5, 3H). LC/MS : 分析计算值 [M+H]⁺ C₉H₂₀NO₂: 174.15; 实测值 174.15.

[0513]

Cap-73		¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 9.5 (br s, 1H), 3.77 (dd, J = 10.8, 4.1, 1H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.99-2.88 (m, 4H), 1.13 (t, J = 7.2, 6H).
Cap-74		¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.5 ppm, 500 MHz): δ 7.54 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 3.81 (t, J = 6.6, k, 1H), 2.82-2.71 (m, 4H), 2.63 (dd, J = 15.6, 7.0, 1H), 2.36 (dd, J = 15.4, 6.3, 1H), 1.09 (t, J = 7.2, 6H). RT = 0.125 分钟(Cond. 2); LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺ C₈H₁₇N₂O₃: 189.12; 实测值 189.13.
Cap-74x		LC/MS : 分析计算值 [M+H]⁺ C₁₀H₂₂NO₂: 188.17; 实测值 188.21

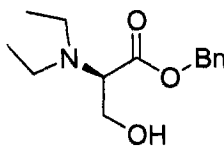
[0514]

Cap-75



[0515] Cap-75, 步骤 a

[0516]



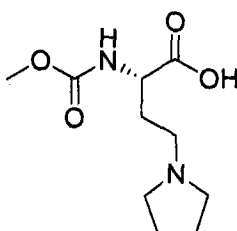
[0517] 将 NaBH_3CN (1.6g, 25.5mmol) 加入到冷却 (冰/水浴) 的 H-D-Ser-OBzl HCl (2.0g, 8.6mmol) 的水 (25ml)/ 甲醇 (15ml) 溶液中。经 5 分钟逐滴加入乙醛 (1.5ml, 12.5mmol), 除去冷却浴, 反应混合物在室温下搅拌 2 小时。用 12N HCl 小心猝灭反应, 真空浓缩。将残留物溶于水, 用反相 HPLC 纯化 (MeOH/ H_2O /TFA), 得到 (R)-苄基 2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸酯的 TFA 盐, 为无色粘稠油状物 (1.9g). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 500MHz): δ 9.73 (br s, 1H), 7.52-7.36 (m, 5H), 5.32 (d, J = 12.2, 1H), 5.27 (d, J = 12.5, 1H), 4.54-4.32 (m, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.43-3.21 (m, 4H), 1.23 (t, J = 7.2, 6H). LC/MS (Cond. 2): RT = 1.38min; LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 252.16; 实测值 252.19。

[0518] Cap-75

[0519] 将 NaH (0.0727g, 1.82mmol, 60%) 加入到冷却的 (冰-水) 上面制备的 (R)-苄基 2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸酯的 TFA 盐 (0.3019g, 0.8264mmol) 的 THF (3.0mL) 溶液中, 所得混合物搅拌 15 分钟。加入碘甲烷 (56 μL , 0.90mmol), 继续搅拌 18 小时, 同时使浴融化至室温条件。用水猝灭反应, 载上 MeOH 预处理的 MCX (6g) 柱, 用甲醇洗涤, 然后用 2N NH_3 / 甲醇洗脱化合物。真空除去挥发性组分, 得到 Cap-75, 被 (R)-2-(二乙基氨基)-3-羟基丙酸污染, 为黄色半固体 (100mg)。该产物不经进一步纯化而使用。

[0520]

Cap-76



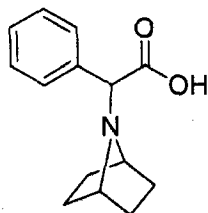
[0521] 将 NaCNBH_3 (1.60g, 24.2mmol) 分批加入到冷却的 ($\sim 15^\circ\text{C}$) (S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (2.17g, 9.94mmol) 的水/MeOH (各 12mL) 溶液中。几分钟后, 经 2 分钟逐滴加入乙醛 (2.7mL, 48.1mmol), 除去冷却浴, 反应混合物在室温条件下搅拌 3.5 小时。再加入乙醛 (2.7mL, 48.1mmol), 将反应搅拌 20.5 小时。真空除去大部分 MeOH 组分, 剩余的混合物用浓 HCl 处理, 直至其 pH 达到 ~ 1.0 , 然后在 40°C 下加热 2 小时。真空除去挥发性组分, 残留物用 4M HCl/二噁烷 (20mL) 处理, 在室温条件下搅拌 7.5 小时。真空除去挥发性组分, 残留物用 Dowex ® 50WX8-100 离子交换树脂 (用水洗涤柱子, 用稀 NH_4OH 洗脱化合物, 稀 NH_4OH 由 18mL NH_4OH 和 282mL 水制备), 得到中间体 (S)-2-氨基-4-(二乙基氨基)丁酸, 为米色固体 (1.73g)。

[0522] 经 11 分钟将氯甲酸甲酯 (0.36mL, 4.65mmol) 逐滴加入到冷却的 (冰-水) Na_2CO_3 (0.243g, 2.29mmol)、NaOH (4.6mL 1M/ H_2O , 4.6mmol) 和上面产物 (802.4mg) 的混合物

中。反应混合物搅拌 55 分钟,然后除去冷却浴,再继续搅拌 5.25 小时。反应混合物用等体积的水稀释,用 CH_2Cl_2 (30mL, 2x) 洗涤,水相用冰-水浴冷却,用浓 HCl 酸化至 pH 2。然后真空除去挥发性组分,粗物质用 MCX 树脂 (6.0g; 用水洗涤柱子,样品用 2.0M NH_3/MeOH 洗脱) 去碱 (free-based), 得到不纯的 Cap-76, 为米色固体 (704mg)。 ^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, δ = 3.29ppm, 400MHz) : δ 3.99 (dd, J = 7.5, 4.7, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.25-3.06 (m, 6H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.04-1.96 (m, 1H), 1.28 (t, J = 7.3, 6H). LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$: 233.15; 实测值 233.24。

[0523] Cap-77a 和 -77b

[0524]

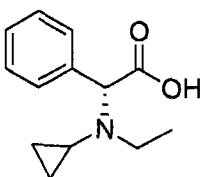


Cap-77a: 对映异构体-1
Cap-77b: 对映异构体-2

[0525] Cap-77 的合成按照 Cap-7 中所述的方法采用 7-氮杂二环 [2.2.1] 庚烷用于 $\text{S}_\text{N}2$ 取代步骤来进行,采用下面的条件对中间体 2-(7-氮杂二环 [2.2.1] 庚-7-基)-2-苯基乙酸苄基酯进行对映异构体分离: 将中间体 (303.7mg) 溶于乙醇, 所得溶液注射到手性 HPLC 柱上 (ChiracelAD-H 柱, 30x250mm, 5 μm), 用 90% CO_2 -10% EtOH 以 70mL/min 洗脱, 温度为 35 $^\circ\text{C}$, 得到 124.5mg 对映异构体 -1 和 133.8mg 对映异构体 -2。按照 Cap-7 的制备方法将这些苄基酯氢解, 得到 Cap-77: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz) : δ 7.55 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.16 (s, 1H), 3.54 (app br s, 2H), 2.08-1.88 (m, 4H), 1.57-1.46 (m, 4H). LC (Cond. 1) : RT = 0.67min; LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 232.13; 实测值 232.18. HRMS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_2$: 232.1338; 实测值 232.1340。

[0526]

Cap-78

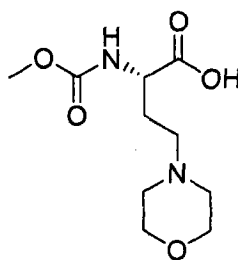


[0527] 将 NaCNBH_3 (0.5828g, 9.27mmol) 加入到 (R)-2-(乙基氨基)-2-苯基乙酸盐 (Cap-3 合成中的中间体; 0.9923mg, 4.60mmol) 和 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基甲硅烷 (1.640g, 9.40mmol) 的 MeOH (10mL) 中的混合物中, 将该半-非均质混合物用油浴在 50 $^\circ\text{C}$ 下加热 20 小时。再加入 (1-乙氧基环丙氧基) 三甲基甲硅烷 (150mg, 0.86mmol) 和 NaCNBH_3 (52mg, 0.827mmol), 将反应混合物再加热 3.5 小时。然后使其冷至室温, 用浓 HCl 酸化至 $\sim$ pH 2, 过滤混合物, 滤液旋转蒸发。所得粗物质用 i-PrOH (6mL) 吸收, 加热使其溶解, 滤除不溶解部分, 真空浓缩滤液。将所得约 1/3 粗物质用反相 HPLC 纯化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$), 得到 Cap-78 的 TFA 盐, 为无色粘稠油状物 (353mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz; after D_2O exchange) : δ 7.56-7.49 (m, 5H), 5.35 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.06 (app brs, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.26 (t, J = 7.3, 3H), 0.92 (m, 1H), 0.83-0.44 (m, 3H). LC (Cond. 1) :

RT = 0.64min; LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+C_{13}H_{18}NO_2$: 220.13; 实测值 220.21. HRMS: 分析计算值 $[M+H]^+C_{13}H_{18}NO_2$: 220.1338; 实测值 220.1343.

[0528] Cap-79

[0529]



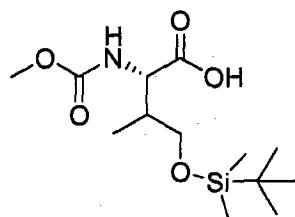
[0530] 将臭氧通入冷却的 (-78°C) Cap-55 (369mg, 2.13mmol) 的 CH_2Cl_2 (5.0mL) 溶液, 直至反应混合物变为蓝色。加入 Me_2S (10 移液管 (pipet) 滴), 反应混合物搅拌 35 分钟。用 -10°C 浴代替 -78°C 浴, 再继续搅拌 30 分钟, 然后真空除去挥发性组分, 得到无色粘稠油状物。

[0531] 将 NaBH_3CN (149mg, 2.25mmol) 加入到上面粗物质和吗啉 (500 μL , 5.72mmol) 的 MeOH (5.0mL) 溶液中, 所得混合物在室温条件下搅拌 4 小时。将其冷至冰-水温度, 用浓 HCl 处理至 pH 为 ~ 2.0 , 然后搅拌 2.5 小时。真空除去挥发性组分, 残留物用 MCX 树脂 (MeOH 洗涤; 2.0N NH_3/MeOH 洗脱) 和反相 HPLC ($\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{TFA}$) 组合纯化, 得到 Cap-79, 含有未知量的吗啉。

[0532] 为了消耗吗啉污染物, 将上面的物质溶于 CH_2Cl_2 (1.5mL), 用 Et_3N (0.27mL, 1.94mmol) 然后用乙酸酐 (0.10mL, 1.06mmol) 处理, 在室温条件下搅拌 18 小时。加入 THF (1.0mL) 和 H_2O (0.5mL), 继续搅拌 1.5 小时。真空除去挥发性组分, 所得残留物过 MCX 树脂 (MeOH 洗涤; 2.0N NH_3/MeOH 洗脱), 得到不纯的 Cap-79, 为棕色粘稠油状物, 其不经进一步纯化用于下面的步骤。

[0533] Cap-80a 和 -80b

[0534]



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

[0535] 经 15 分钟将 SOCl_2 (6.60mL, 90.5mmol) 逐滴加入到冷却的 (冰-水) (S)-3-氨基-4-(苄基氧基)-4-氧代丁酸 (10.04g, 44.98mmol) 和 MeOH (300mL) 的混合物中, 除去冷却浴, 反应混合物在室温条件下搅拌 29 小时。真空除去大部分挥发性组分, 残留物在 EtOAc (150mL) 和饱和 NaHCO_3 溶液之间小心分配。用 EtOAc (150mL, 2x) 萃取水相, 干燥 (MgSO_4) 合并的有机相, 过滤, 真空浓缩, 得到 (S)-1-苄基 4-甲基 2-氨基琥珀酸酯, 为无色油状物 (9.706g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz): δ 7.40-7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 3.72 (app t, J = 6.6, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.68 (dd, J = 15.9, 6.3, 1H), 2.58 (dd, J = 15.9, 6.8, 1H), 1.96 (s, 2H). LC (Cond. 1): RT = 0.90min; LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+C_{12}H_{16}NO_4$: 238.11; 实测值 238.22。

[0536] 经 1 分钟将 $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (6.06g, 18.3mmol) 加入到 (S)-1-苄基 4-甲基 2-氨基琥珀酸

酯 (4.50g, 19.0mmol)、9-溴-9-苄基-9H-芴 (6.44g, 20.0mmol) 和 Et_3N (3.0mL, 21.5mmol) 的 CH_2Cl_2 (80mL) 溶液中, 将该非均质混合物在室温条件下搅拌 48 小时。过滤混合物, 滤液用 MgSO_4 处理, 再次过滤, 浓缩最终的滤液。将所得粗物质进行 Biotage 纯化 (350g 硅胶, CH_2Cl_2 洗脱), 得到 (S)-1-苄基-4-甲基-2-(9-苄基-9H-芴-9-基氨基) 琥珀酸酯, 为高度粘稠的无色油状物 (7.93g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): δ 7.82 (m, 2H), 7.39-7.13 (m, 16H), 4.71 (d, $J = 12.4$, 1H), 4.51 (d, $J = 12.6$, 1H), 3.78 (d, $J = 9.1$, NH), 3.50 (s, 3H), 2.99 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 2H, 与溶剂峰部分重叠)。LC (Cond. 1): RT = 2.16min; LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 478.20; 实测值 478.19。

[0537] 经 10 分钟将 LiHMDS (9.2mL 1.0M/THF, 9.2mmol) 逐滴加入到冷却的 (-78°C) (S)-1-苄基-4-甲基-2-(9-苄基-9H-芴-9-基氨基) 琥珀酸酯 (3.907g, 8.18mmol) 的 THF (50mL) 溶液中, 搅拌 ~ 1 小时。经 8 分钟向混合物中逐滴加入 MeI (0.57mL, 9.2mmol), 继续搅拌 16.5 小时, 同时使冷却浴融化至室温。用饱和 NH_4Cl 溶液 (5mL) 猝灭后, 真空除去大部分有机组分, 残留物在 CH_2Cl_2 (100mL) 和水 (40mL) 之间分配。干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤, 真空浓缩, 所得粗物质用 Biotage 纯化 (350g 硅胶; 25% EtOAc/己烷), 得到 3.65g 比率为约 $\sim 1.0 : 0.65$ 的 1-苄基-4-甲基-3-甲基-2-(9-苄基-9H-芴-9-基氨基) 琥珀酸酯的 2S/3S 和 2S/3R 非对映异构混合物 (^1H NMR)。此时未检测优势异构体的立体化学, 该混合物不经进一步纯化用于下面的步骤。部分 ^1H NMR 数据 ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): 主要非对映异构体, δ 4.39 (d, $J = 12.3$, CH_2 的 1H), 3.33 (s, 3H, 与 H_2O 信号重叠), 3.50 (d, $J = 10.9$, NH), 1.13 (d, $J = 7.1$, 3H); 次要非对映异构体, δ 4.27 (d, $J = 12.3$, CH_2 的 1H), 3.76 (d, $J = 10.9$, NH), 3.64 (s, 3H), 0.77 (d, $J = 7.0$, 3H)。LC (Cond. 1): RT = 2.19min; LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{NO}_4$: 492.22; 实测值 492.15。

[0538] 经 10 分钟将二异丁基氢化铝 (20.57mL 1.0M 的己烷溶液, 20.57mmol) 逐滴加入到冷却 (-78°C) 的上面制备的 (2S)-1-苄基-4-甲基-3-甲基-2-(9-苄基-9H-芴-9-基氨基) 琥珀酸酯 (3.37g, 6.86mmol) 的 THF (120mL) 溶液中, 在 -78°C 下搅拌 20 小时。从冷却浴上移开反应混合物, 迅速倒入搅拌的 $\sim 1\text{M}$ $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{H}_2\text{O}$ (250mL) 中, 所得混合物用醚 (100mL, 2x) 萃取。用盐水洗涤合并的有机相, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。制备粗物质的硅胶筛, 进行色谱法纯化 (25% EtOAc/己烷; 重力洗脱), 得到 1.1g (2S, 3S)-苄基-4-羟基-3-甲基-2-(9-苄基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸酯, 被苄基醇污染, 为无色粘稠油状物, 和含有 (2S, 3R) 立体异构体杂质的 (2S, 3R)-苄基-4-羟基-3-甲基-2-(9-苄基-9H-芴-9-基氨基) 丁酸酯。将后面的样品再用同样的柱色谱纯化条件纯化, 得到 750mg 纯物质, 为白色泡沫。[注意: 在上述条件下 (2S, 3S) 异构体在 (2S, 3R) 异构体之前被洗脱]。(2S, 3S) 异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): 7.81 (m, 2H), 7.39-7.08 (m, 16H), 4.67 (d, $J = 12.3$, 1H), 4.43 (d, $J = 12.4$, 1H), 4.21 (app t, $J = 5.2$, OH), 3.22 (d, $J = 10.1$, NH), 3.17 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), ~ 2.5 (m, 1H, 与溶剂信号重叠), 1.58 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 6.8$, 3H)。LC (Cond. 1): RT = 2.00min; LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 464.45; 实测值 464.22。(2S, 3R) 异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 400MHz): 7.81 (d, $J = 7.5$, 2H), 7.39-7.10 (m, 16H), 4.63 (d, $J = 12.1$, 1H), 4.50 (app t, $J = 4.9$, 1H), 4.32 (d, $J = 12.1$, 1H), 3.59-3.53 (m, 2H), 3.23 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 9.0, 8.3$, 1H), 1.70 (m, 1H), 0.57 (d, $J = 6.8$, 3H)。LC (Cond. 1): RT = 1.92min; LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{NO}_3$: 464.45; 实测值 464.52。

[0539] 以对采用下面的方案从每个异构体制备的内酯衍生物进行的 NOE 研究为基础来进行 DIBAL- 还原产物的相对立体化学确定: 将 LiHMDS (50 μ L 的 1.0M/THF 溶液, 0.05mmol) 加入到冷却的 (冰-水) (2S, 3S)- 苄基 4- 羟基 -3- 甲基 -2-(9- 苯基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 丁酸酯 (62.7mg, 0.135mmol) 的 THF (2.0mL) 溶液中, 反应混合物在同样温度下搅拌 $\sim$ 2 小时。真空除去挥发性组分, 残留物在 CH_2Cl_2 (30mL)、水 (20mL) 和饱和 NH_4Cl 水溶液 (1mL) 之间分配。干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤, 真空浓缩, 所得粗物质进行 Biotage 纯化 (40g 硅胶; 10-15% EtOAc/ 己烷), 得到 (3S, 4S)-4- 甲基 -3-(9- 苯基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 二氢呋喃 -2(3H)- 酮, 为无色薄膜状固体 (28.1mg)。(2S, 3R)- 苄基 4- 羟基 -3- 甲基 -2-(9- 苯基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 丁酸酯同样被加工为 (3S, 4R)-4- 甲基 -3-(9- 苯基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 二氢呋喃 -2(3H)- 酮。(3S, 4S)- 内酯异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz), 7.83(d, J = 7.5, 2H), 7.46-7.17(m, 11H), 4.14(app t, J = 8.3, 1H), 3.60(d, J = 5.8, NH), 3.45(app t, J = 9.2, 1H), $\sim$ 2.47(m, 1H, 与溶剂信号部分重叠), 2.16(m, 1H), 0.27(d, J = 6.6, 3H). LC (Cond. 1): RT = 1.98min; LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$: 378.15; 实测值 378.42。(3S, 4R)- 内酯异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz), 7.89(d, J = 7.6, 1H), 7.85(d, J = 7.3, 1H), 7.46-7.20(m, 11H), 3.95(dd, J = 9.1, 4.8, 1H), 3.76(d, J = 8.8, 1H), 2.96(d, J = 3.0, NH), 2.92(dd, J = 6.8, 3, NCH), 1.55(m, 1H), 0.97(d, J = 7.0, 3H). LC (Cond. 1): RT = 2.03min; LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+ \text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$: 378.15; 实测值 378.49。

[0540] 将 TBDMS-Cl (48mg, 0.312mmol) 然后将咪唑 (28.8mg, 0.423mmol) 加入到 (2S, 3S)- 苄基 4- 羟基 -3- 甲基 -2-(9- 苯基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 丁酸酯 (119.5mg, 0.258mmol) 的 CH_2Cl_2 (3mL) 溶液中, 所得混合物在室温条件下搅拌 14.25 小时。然后将反应混合物用 CH_2Cl_2 (30mL) 稀释, 用水 (15mL) 洗涤, 干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤, 真空浓缩。所得粗物质用 Biotage 纯化 (40g 硅胶; 5% EtOAc/ 己烷), 得到 (2S, 3S)- 苄基 4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3- 甲基 -2-(9- 苯基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 丁酸酯, 被 TBDMS 为基础的杂质污染, 为无色粘稠油状物 (124.4mg)。同样将 (2S, 3R)- 苄基 4- 羟基 -3- 甲基 -2-(9- 苯基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 丁酸酯制备为 (2S, 3R)- 苄基 4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3- 甲基 -2-(9- 苯基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 丁酸酯。(2S, 3S)- 甲硅烷基醚异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz), 7.82(d, J = 4.1, 1H), 7.80(d, J = 4.0, 1H), 7.38-7.07(m, 16H), 4.70(d, J = 12.4, 1H), 4.42(d, J = 12.3, 1H), 3.28-3.19(m, 3H), 2.56(dd, J = 10.1, 5.5, 1H), 1.61(m, 1H), 0.90(d, J = 6.8, 3H), 0.70(s, 9H), -0.13(s, 3H), -0.16(s, 3H). LC (Cond. 1, 其中运行时间被延长为 4 分钟): RT = 3.26min; LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$: 578.31; 实测值 578.40。(2S, 3R)- 甲硅烷基醚异构体: ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz), 7.82(d, J = 3.0, 1H), 7.80(d, J = 3.1, 1H), 7.39-7.10(m, 16H), 4.66(d, J = 12.4, 1H), 4.39(d, J = 12.4, 1H), 3.61(dd, J = 9.9, 5.6, 1H), 3.45(d, J = 9.5, 1H), 3.41(dd, J = 10, 6.2, 1H), 2.55(dd, J = 9.5, 7.3, 1H), 1.74(m, 1H), 0.77(s, 9H), 0.61(d, J = 7.1, 3H), -0.06(s, 3H), -0.08(s, 3H)。

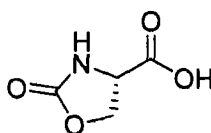
[0541] 将氢气球与 (2S, 3S)- 苄基 4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3- 甲基 -2-(9- 苯基 -9H- 芴 -9- 基氨基) 丁酸酯 (836mg, 1.447mmol) 和 10% Pd/C (213mg) 的 EtOAc (16mL) 混合物连接, 所得混合物在室温下搅拌 $\sim$ 21 小时, 需要时给气球重新充 H_2 。将反应混合物

用 CH_2Cl_2 稀释,通过硅藻土滤垫 (**Celite-545[®]**) 过滤,用 EtOAc (200mL), EtOAc/MeOH (1 : 1 的混合物, 200mL) 和 MeOH (750mL) 洗涤滤垫。浓缩合并的有机相,从所得粗物质制备硅胶筛,进行快速色谱法纯化 (8 : 2 : 1 的 EtOAc/i-PrOH/ H_2O 混合物),得到 (2S,3S)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸,为白色蓬松固体 (325mg)。同样将 (2S,3R)-苄基 4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基-2-(9-苯基-9H-芴-9-基氨基)丁酸酯制备为 (2S,3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸。(2S,3S)-氨基酸异构体: ^1H NMR (甲醇- d_4 , δ = 3.29ppm, 400MHz), 3.76 (dd, J = 10.5, 5.2, 1H), 3.73 (d, J = 3.0, 1H), 3.67 (dd, J = 10.5, 7.0, 1H), 2.37 (m, 1H), 0.97 (d, J = 7.0, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.10 (s, 6H). LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$: 248.17; 实测值 248.44. (2S,3R)-氨基酸异构体: ^1H NMR (甲醇- d_4 , δ = 3.29ppm, 400MHz), 3.76-3.75 (m, 2H), 3.60 (d, J = 4.1, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.06 (d, J = 7.3, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.09 (s, 6H). 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+\text{C}_{11}\text{H}_{26}\text{NO}_3\text{Si}$: 248.17; 实测值 248.44.

[0542] 将水 (1mL) 和 NaOH (0.18mL 的 1.0M/ H_2O 溶液, 0.18mmol) 加入到 (2S,3S)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸 (41.9mg, 0.169mmol) 和 Na_2CO_3 (11.9mg, 0.112mmol) 的混合物中,超声约 1 分钟使反应物溶解。然后将混合物用冰-水浴冷却,经 30 秒加入氯甲酸甲酯 (0.02mL, 0.259mmol),在同样温度下继续剧烈搅拌 40 分钟,然后在室温下剧烈搅拌 2.7 小时。用水 (5mL) 稀释反应混合物,用冰-水冷却,逐滴加入 1.0N HCl 水溶液 ($\sim$ 0.23mL) 处理。所得混合物再用水 (10mL) 稀释,用 CH_2Cl_2 (15mL, 2x) 萃取。干燥 (MgSO_4) 合并的有机相,过滤,真空浓缩,得到 Cap-80a,为米色固体。同样将 (2S,3R)-2-氨基-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-3-甲基丁酸制备为 Cap-80b。Cap-80a: ^1H NMR ($\text{DMSO}-\text{d}_6$, δ = 2.5ppm, 400MHz), 12.57 (br s, 1H), 7.64 (d, J = 8.3, 0.3H), 7.19 (d, J = 8.8, 0.7H), 4.44 (dd, J = 8.1, 4.6, 0.3H), 4.23 (dd, J = 8.7, 4.4, 0.7H), 3.56/3.53 (两个单峰, 3H), 3.48-3.40 (m, 2H), 2.22-2.10 (m, 1H), 0.85 (s, 9H), $\sim$ 0.84 (d, 0.9H, 与 t-Bu 信号重叠), 0.79 (d, J = 7, 2.1H), 0.02/0.01/0.00 (三个重叠单峰, 6H). LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$: 328.16; 实测值 328.46. Cap-80b: ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.24ppm, 400MHz), 6.00 (br d, J = 6.8, 1H), 4.36 (dd, J = 7.1, 3.1, 1H), 3.87 (dd, J = 10.5, 3.0, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (dd, J = 10.6, 4.8, 1H), 2.35 (m, 1H), 1.03 (d, J = 7.1, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H). LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{Na}]^+\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{NNaO}_5\text{Si}$: 328.16; 实测值 328.53。粗产物不经进一步纯化而使用。

[0543]

Cap-81

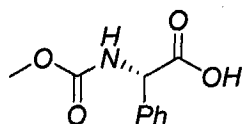


[0544] 按照 Falb et al. Synthetic Communications 1993, 23, 2839 中描述的方案制备。

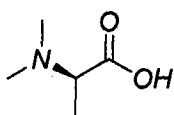
[0545] Cap-82 至 Cap-85

[0546] Cap-82 至 Cap-85 按照 Cap-51 或 Cap-13 中所述的方法从适当的起始原料制备。样品展现出与其对映异构体类似的光谱特征 (即分别为 Cap-4、Cap-13、Cap-51 和 Cap-52)。

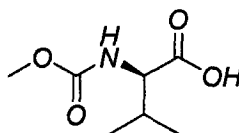
[0547]



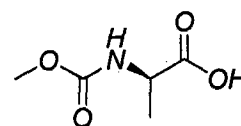
Cap-82



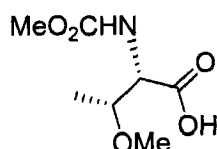
Cap-83



Cap-84

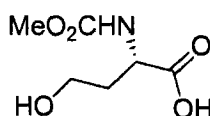


Cap-85

Cap-86

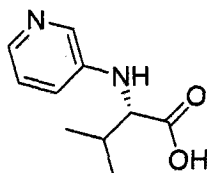
[0548] 在 0℃ 下向 O- 甲基 -L- 苏氨酸 (3.0g, 22.55mmol)、NaOH(0.902g, 22.55mmol) 的 H₂O(15mL) 中的混合物中逐滴加入 ClCO₂Me(1.74mL, 22.55mmol)。所得混合物搅拌 12 小时, 用 1N HCl 酸化至 pH1。用 EtOAc (2x250mL) 和 10% MeOH 的 CH₂Cl₂ (250mL) 溶液萃取水相, 真空浓缩合并的有机相, 得到无水油状物 (4.18g, 97%), 其纯度足以用于后面的步骤。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.19(s, 1H), 3.92-3.97(m, 1H), 3.66(s, 3H), 1.17(d, J = 7.7Hz, 3H)。LCMS: 分析计算值 C₇H₁₃NO₅:191; 实测值: 190 (M-H)⁻。

[0549]

Cap-87

[0550] 在 0℃ 下向 L- 高丝氨酸 (2.0g, 9.79mmol)、Na₂CO₃ (2.08g, 19.59mmol) 的 H₂O(15mL) 中的混合物中逐滴加入 ClCO₂Me (0.76mL, 9.79mmol)。所得混合物搅拌 48 小时, 用 1N HCl 酸化至 pH 1。用 EtOAc (2X250mL) 萃取水相, 真空浓缩合并的有机相, 得到无色固体 (0.719g, 28%), 其纯度足以用于后面的步骤。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.23(dd, J = 4.5, 9.1Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 3.43-3.49(m, 2H), 2.08-2.14(m, 1H), 1.82-1.89(m, 1H)。LCMS: 分析计算值 C₇H₁₃NO₅:191; 实测值: 192 (M+H)⁺。

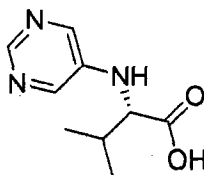
[0551]

Cap-88

[0552] 将 L- 缬氨酸 (1.0g, 8.54mmol)、3- 溴吡啶 (1.8mL, 18.7mmol)、K₂CO₃ (2.45g, 17.7mmol) 和 CuI (169mg, 0.887mmol) 在 DMSO(10mL) 中的混合物在 100℃ 下加热 12 小时。反应混合物冷至室温, 倒入 H₂O(约 150mL) 中, 用 EtOAc(x2) 洗涤。有机层用少量 H₂O 萃取。将合并的水相用 6N HCl 酸化至约 pH 2。将体积减至约 1/3, 加入 20g 阳离子交换树脂 (Strata)。静置所得浆液 20 分钟, 载上阳离子交换树脂垫 (Strata) (约 25g)。用

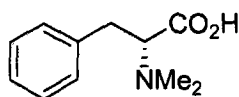
H₂O(200mL)、MeOH(200mL) 然后用 NH₃(3M 的 MeOH 溶液, 2X200mL) 洗涤所述垫。真空浓缩适当流分, 残留物(约 1.1g) 溶于 H₂O, 冷冻并冻干。得到泡沫状标题化合物(1.02g, 62%)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.00(s, br, 1H), 7.68-7.71(m, 1H), 7.01(s, br, 1H), 6.88(d, J = 7.5Hz, 1H), 5.75(s, br, 1H), 3.54(s, 1H), 2.04-2.06(m, 1H), 0.95(d, J = 6.0Hz, 3H), 0.91(d, J = 6.6Hz, 3H). LCMS : 分析计算值 C₁₀H₁₄N₂O₂:194 ; 实测值 :195 (M+H)⁺。

[0553]

Cap-89

[0554] 将 L-缬氨酸(1.0g, 8.54mmol)、5-溴嘧啶(4.03g, 17.0mmol)、K₂CO₃(2.40g, 17.4mmol) 和 CuI(179mg, 0.94mmol) 在 DMSO(10mL) 中的混合物在 100 °C 下加热 12 小时。将反应混合物冷至室温, 倒入 H₂O(约 150mL) 中, 用 EtOAc(x2) 洗涤。有机层用少量 H₂O 萃取, 合并的水相用 6N HCl 酸化至约 pH 2。将体积减至约 1/3, 加入 20g 阳离子交换树脂(Strata)。所得浆液静置 20 分钟, 载上阳离子交换树脂垫(Strata)(约 25g)。用 H₂O(200mL)、MeOH(200mL) 然后用 NH₃(3M 的 MeOH 溶液, 2x200mL) 洗涤所述垫。真空浓缩适当流分, 残留物(约 1.1g) 溶于 H₂O, 冷冻并冻干。得到泡沫状标题化合物(1.02g, 62%)。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) 显示该混合物包含缬氨酸, 无法评价其纯度。该物质就这样用于后面的反应。LCMS : 分析计算值 C₉H₁₃N₃O₂:195 ; 实测值 :196 (M+H)⁺。

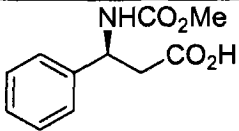
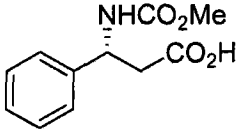
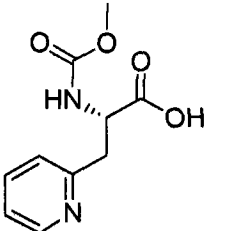
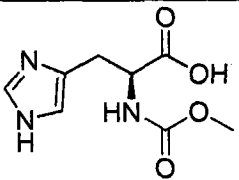
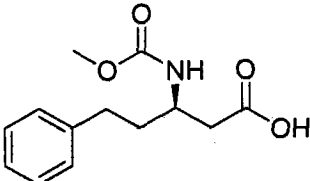
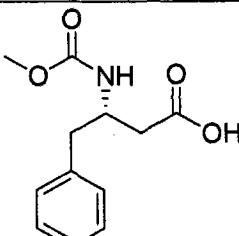
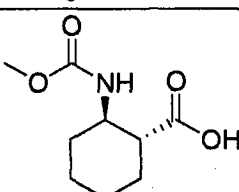
[0555]

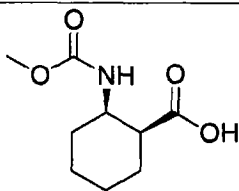
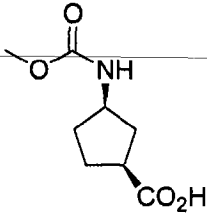
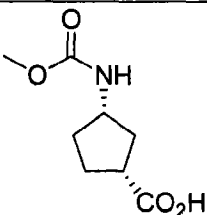
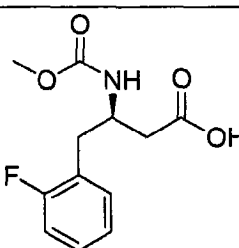
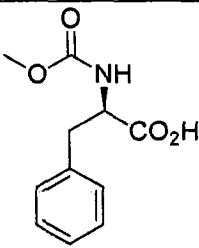
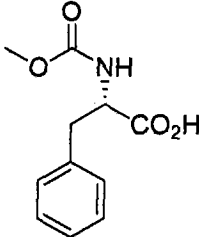
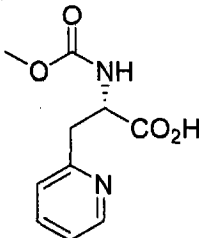
Cap-90

[0556] Cap-90 按照 Cap-1 的制备中所述的方法制备。所述粗物质就这样用于后面的步骤。LCMS : 分析计算值 C₁₁H₁₅NO₂:193 ; 实测值 :192 (M-H)⁻。

[0557] 除非另有说明, 下面的 caps 按照制备 cap 51 所用的方法制备 :

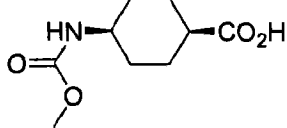
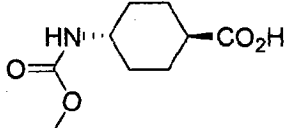
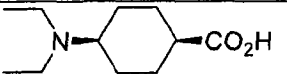
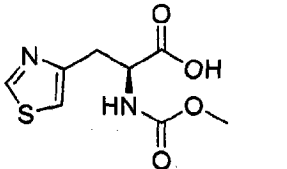
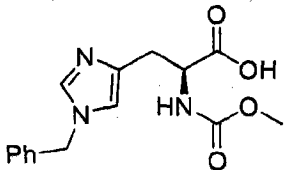
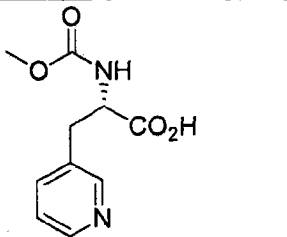
[0558]

Cap	结构	LCMS
Cap-91		LCMS : 分析计算值 $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; 实测 值: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-92		LCMS : 分析计算值 $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; 实测 值: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-93		LCMS : 分析计算值 $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; 实测 值: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-94		LCMS : 分析计算值 $C_8H_{11}N_3O_4$: 213; 实测 值: 214 (M+H) ⁺ .
Cap-95		LCMS : 分析计算值 $C_{13}H_{17}NO_4$: 251; 实测 值: 250 (M-H) ⁻ .
Cap-96		LCMS : 分析计算值 $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; 实测 值: 236 (M-H) ⁻ .
Cap-97		LCMS : 分析计算值 $C_9H_{15}NO_4$: 201; 实测 值: 200 (M-H) ⁻ .

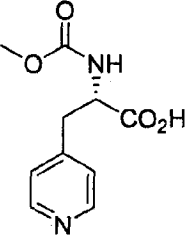
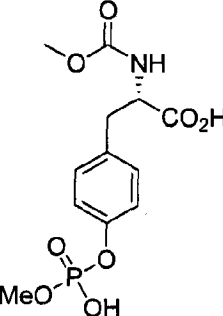
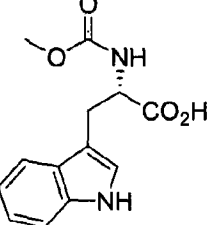
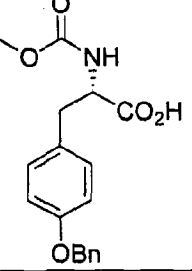
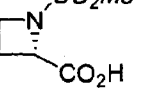
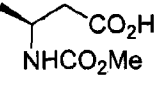
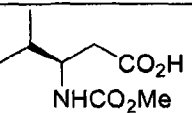
Cap-98		LCMS: 分析计算值 $C_9H_{15}NO_4$: 201; 实测 值: 202 (M+H) ⁺ .
Cap-99		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H).
Cap-99a		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.88 – 3.94 (m, 1H), 3.60, 3.61 (s, 3H), 2.80 (m, 1H), 2.20 (m 1H), 1.82 – 1.94 (m, 3H), 1.45 – 1.71 (m, 2H).
Cap-100		LCMS: 分析计算值 $C_{12}H_{14}NO_4F$: 255; 实测 值: 256 (M+H) ⁺ .
Cap-101		LCMS: 分析计算值 $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; 实测 值: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-102		LCMS: 分析计算值 $C_{11}H_{13}NO_4$: 223; 实测 值: 222 (M-H) ⁻ .
Cap-103		LCMS: 分析计算值 $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; 实测 值: 225 (M+H) ⁺ .

[0559]

[0560]

Cap-104		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.50 – 3.53 (m, 1H), 2.66 – 2.69 和 2.44 – 2.49 (m, 1H), 1.91 – 2.01 (m, 2H), 1.62 – 1.74 (m, 4H), 1.51 – 1.62 (m, 2H).
Cap-105		¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.60 (s, 3H), 3.33 – 3.35 (m, 1H, 部分被溶剂模糊), 2.37 – 2.41 和 2.16 – 2.23 (m, 1H), 1.94 – 2.01 (m, 4H), 1.43 – 1.53 (m, 2H), 1.17 – 1.29 (m, 2H).
Cap-106	 从顺式-4-氨基环己烷甲酸和乙醛通过类似于 Cap-2 的合成中所述的方法制备。所得粗 HCl 盐通过 MCX (MeOH/H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ 洗涤; 2 N NH ₃ /MeOH 洗脱), 得到油状物, 将其溶于 CH ₃ CN/H ₂ O 并冻干, 得到黄褐色固体。	¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 3.16 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 4H), 2.38 – 2.41 (m, 1H), 2.28 – 2.31 (m, 2H), 1.79 – 1.89 (m, 2H), 1.74 (app, ddd <i>J</i> = 3.5, 12.5, 15.9 Hz, 2H), 1.46 (app dt <i>J</i> = 4.0, 12.9 Hz, 2H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 6H)
Cap-107		LCMS: 分析计算值 C ₈ H ₁₀ N ₂ O ₄ S: 230; 实测值: 231 (M+H) ⁺ .
Cap-108		LCMS: 分析计算值 C ₁₅ H ₁₇ N ₃ O ₄ : 303; 实测值: 304 (M+H) ⁺ .
Cap-109		LCMS: 分析计算值 C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O ₄ : 224; 实测值: 225 (M+H) ⁺ .

[0561]

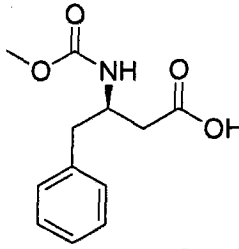
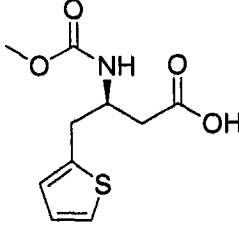
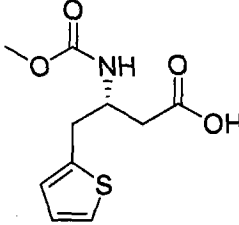
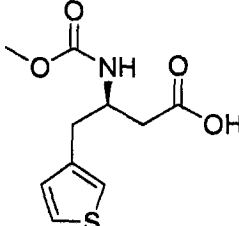
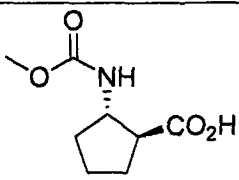
Cap-110		LCMS: 分析计算值 $C_{10}H_{12}N_2O_4$: 224; 实测 值: 225 (M+H) ⁺ .
Cap-111		LCMS: 分析计算值 $C_{12}H_{16}NO_8P$: 333; 实测 值: 334 (M+H) ⁺ .
Cap-112		LCMS: 分析计算值 $C_{13}H_{14}N_2O_4$: 262; 实测 值: 263 (M+H) ⁺ .
Cap-113		LCMS: 分析计算值 $C_{18}H_{19}NO_5$: 329; 实测 值: 330 (M+H) ⁺ .
Cap-114		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.82 – 4.84 (m, 1H), 4.00 – 4.05 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.56 (s, br, 2H)
Cap-115		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.13 (s, br, 1H), 4.13 (s, br, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.61 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 9.1 Hz, 3H).
Cap-116		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.74 – 3.83 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.54 – 2.61 (m, 2H), 1.88 (sept, J = 7.0 Hz, 1H), 0.95 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

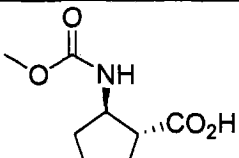
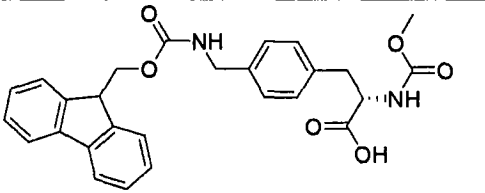
[0562] Cap-117–Cap-123

[0563] 为了制备 Cap-117–Cap-123, 从商业来源获得 Boc 氨基酸, 用 25% TFA 的 CH₂Cl₂ 溶

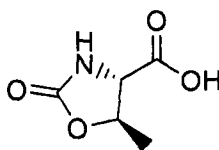
液处理进行脱保护。通过 LCMS 判断反应完全后,真空除去溶剂,按照 Cap-51 中所述的方法,用氯甲酸甲酯对相应的氨基酸的 TFA 盐进行氨甲酰化。

[0564]

Cap	结构	LCMS
Cap-117		LCMS: 分析计算值 $C_{12}H_{15}NO_4$: 237; 实测值: 238 (M+H) ⁺ .
Cap-118		LCMS: 分析计算值 $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; 实测值: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-119		LCMS: 分析计算值 $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; 实测值: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-120		LCMS: 分析计算值 $C_{10}H_{13}NO_4S$: 243; 实测值: 244 (M+H) ⁺ .
Cap-121		¹ HNMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 4.06 – 4.16 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.43 (s, 1H), 2.82 and 2.66 (s, br, 1H), 1.86 – 2.10 (m, 3H), 1.64 – 1.76 (m, 2H), 1.44 – 1.53 (m, 1H).

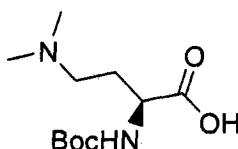
	<i>Cap-122</i> 	¹ HNMR 特征类似于其 对映异构体, <i>Cap-121</i> .
[0565]	<i>Cap-123</i> 	LCMS: 分析计算值 C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ : 474; 实 测值: 475 (M+H) ⁺ .

[0566]

Cap-124

[0567] 按照 Cap-51 中所述的方法对 L- 苏氨酸叔丁酯的盐酸盐进行氨甲酰化。粗反应混合物用 1N HCl 酸化至 pH ~ 1, 所得混合物用 EtOAc (2X50mL) 萃取。真空浓缩合并的有机相, 得到无色油状物, 其静置后固化。真空浓缩水层, 产物和无机盐的所得混合物用 EtOAc-CH₂Cl₂-MeOH (1 : 1 : 0.1) 研磨, 然后真空浓缩有机相, 得到无色油状物, 由 LCMS 显示其为所需产物。两批产物合并得到 0.52g 固体。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 4.60 (m, 1H), 4.04 (d, J = 5.0Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.3Hz, 3H). LCMS : 分析计算值 C₅H₇NO₄: 145 ; 实测值 : 146 (M+H)⁺。

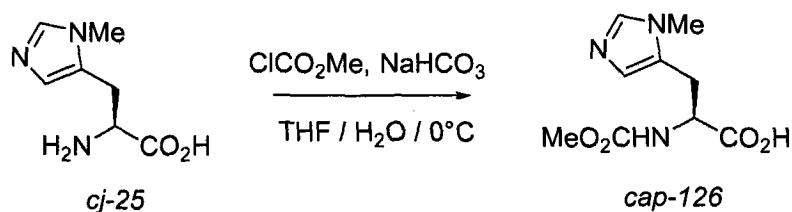
[0568]

Cap-125

[0569] 向 Pd(OH)₂, (20 %, 100mg)、甲醛水溶液 (37 % wt, 4mL)、乙酸 (0.5mL) 的甲醇 (15mL) 混悬液中加入 (S)-4-氨基-2-(叔丁氧基羰基氨基)丁酸 (1g, 4.48mmol)。反应用氢气净化几次, 与氢气球在室温下搅拌过夜。通过硅藻土滤垫(**Celite**[®])过滤反应混合物, 真空除去挥发性组分。所得粗物质就这样用于下面的步骤。LC/MS : 分析计算值 C₁₁H₂₂N₂O₄: 246 ; 实测值 : 247 (M+H)⁺。

[0570]

Cap-126

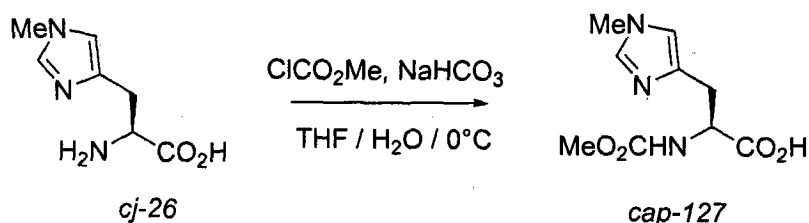


[0571] 此方法为用于制备 Cap-51 的方法的修改。在 0℃ 下向 3-甲基-L-组氨酸 (0.80g, 4.70mmol) 的 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 的混悬液中加入 NaHCO₃ (0.88g, 10.5mmol)。所得混合物用 ClCO₂Me (0.40mL, 5.20mmol) 处理,并使所述混合物在 0℃ 下搅拌。搅拌约 2 小时后, LCMS 显示无起始原料剩余。将反应用 6N HCl 酸化至 pH 2。

[0572] 真空除去溶剂,残留物悬浮于 20mL 20% MeOH CH₂Cl₂ 溶液中。过滤混合物,浓缩,得到浅黄色泡沫 (1.21g,)。LCMS 和 ¹H NMR 显示该物质为甲基酯和所需产物的 9 : 1 的混合物。将此物质用 THF (10mL) 和 H₂O (10mL) 吸收,冷至 0℃,加入 LiOH (249.1mg, 10.4mmol)。搅拌约 1 小时后,LCMS 显示无酯剩余。因此将混合物用 6N HCl 酸化,真空除去溶剂。LCMS 和 ¹H NMR 确证无酯存在。得到被无机盐污染的标题化合物的 HCl 盐 (1.91g, > 100%)。该化合物不经进一步纯化就这样用于后面的步骤。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.84, (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 5.0, 9.1Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (dd, J = 4.5, 15.6Hz, 1H, 部分被溶剂掩盖), 3.12 (dd, J = 9.0, 15.6Hz, 1H)。LCMS : 分析计算值 C₉H₁₃N₃O₄ : 227.09 ;实测值 : 228.09 (M+H)⁺。

[0573] Cap-127

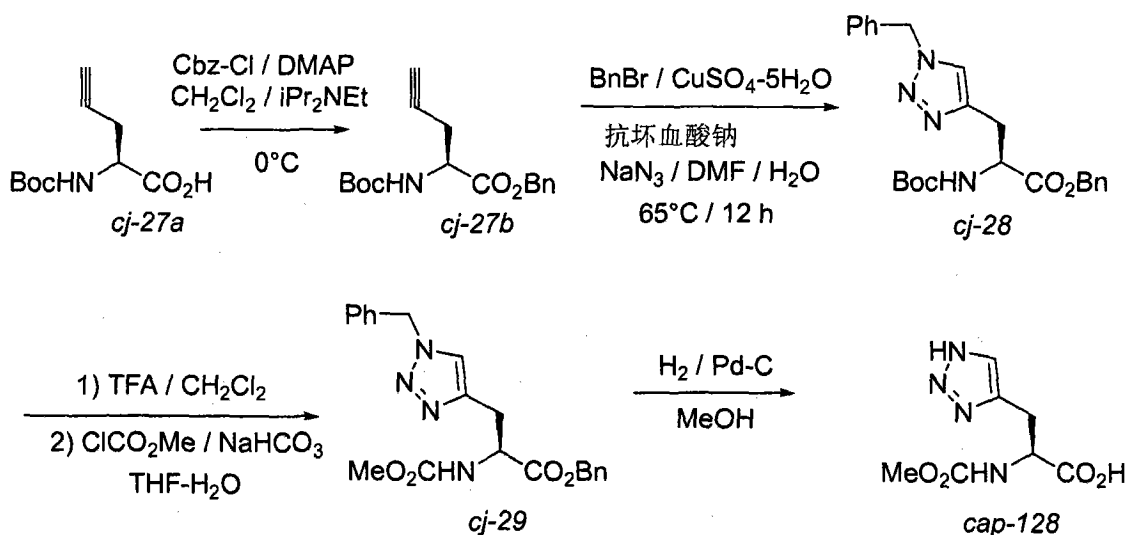
[0574]



[0575] 按照上面制备 Cap-126 的方法从 (S)-2-氨基-3-(1-甲基-1H-咪唑-4-基)丙酸 (1.11g, 6.56mmol)、NaHCO₃ (1.21g, 14.4mmol) 和 ClCO₂Me (0.56mL, 7.28mmol) 制备 Cap-127。得到被无机盐污染的标题化合物的 HCl 盐 (1.79g, > 100%)。LCMS 和 ¹H NMR 显示存在约 5% 的甲基酯。该粗混合物不经进一步纯化就这样使用。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.90 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.48 (dd, J = 5.0, 8.6Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.08 (m, 1H); LCMS : 分析计算值 C₉H₁₃N₃O₄ : 227.09 ;实测值 : 228 (M+H)⁺。

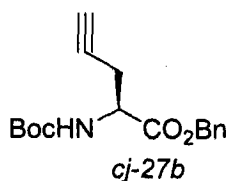
[0576] Cap-128 的制备

[0577]



[0578] 步骤 1. (S)-苄基 2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸酯 (pentynoate) (*cj-27b*) 的制备。

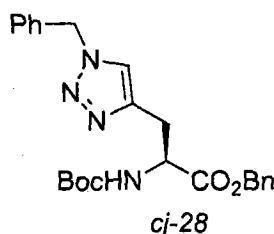
[0579]



[0580] 在 0°C 下向 *cj-27a* (1.01g, 4.74mmol)、 DMAP (58mg, 0.475mmol) 和 $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (1.7mL, 9.8mmol) 的 CH_2Cl_2 (100mL) 溶液中加入 Cbz-Cl (0.68mL, 4.83mmol)。所得溶液在 0°C 下搅拌 4 小时, 用 (1N KHSO_4 , 盐水) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 真空浓缩。残留物用快速柱色谱法纯化 (TLC 6:1hex:EtOAc), 得到标题化合物 (1.30g, 91%), 为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.35 (s, 5H), 5.35 (d, br, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 5.23 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 5.17 (d, $J = 12.2\text{Hz}$, 1H), 4.48–4.53 (m, 1H), 2.68–2.81 (m, 2H), 2.00 (t, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 1.44 (s, 9H). LCMS: 分析计算值 $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 303; 实测值: 304 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0581] 步骤 2. (S)-苄基 3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸酯 (*cj-28*) 的制备。

[0582]



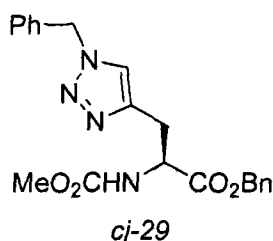
[0583] 在室温下向 (S)-苄基 2-(叔丁氧基羰基氨基)戊-4-炔酸酯 (0.50g, 1.65mmol)、抗坏血酸钠 (0.036g, 0.18mmol)、 $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.022g, 0.09mmol) 和 NaN_3 (0.13g, 2.1mmol) 的 $\text{DMF-H}_2\text{O}$ (5mL, 4:1) 中的混合物中加入 BnBr (0.24mL, 2.02mmol), 所得混合物升至 65°C 。5 小时后, LCMS 显示转化率较低。再加入一部分 NaN_3 (100mg), 继续加热 12 小时。将反应倒入 EtOAc 和 H_2O 中并振摇。分离各层, 水层用 EtOAc 萃取 3 次, 合并的有机相用 ($\text{H}_2\text{O} \times 3$,

盐水)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,浓缩。残留物快速纯化(Biotage, 40+M 0-5% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液; TLC 3% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液),得到浅黄色油状物,其静置后固化(748.3mg, 104%)。其 NMR 与所需产物一致,但显示有 DMF 存在。该物质不经进一步纯化就这样使用。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.84(s, 1H), 7.27-7.32(m, 10H), 5.54(s, 2H), 5.07(s, 2H), 4.25(m, 1H), 3.16(dd, $J = 1.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), 3.06(dd, $J = 5.3, 14.7\text{Hz}$), 2.96(dd, $J = 9.1, 14.7\text{Hz}$, 1H), 1.31(s, 9H)。

[0584] LCMS:分析计算值 $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$:436;实测值:437(M+H) $^+$ 。

[0585] 步骤 3. (S)-苄基 3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸酯(cj-29)的制备。

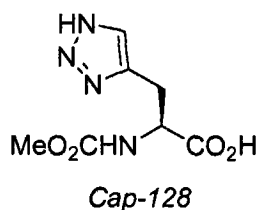
[0586]



[0587] 向(S)-苄基 3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酸酯(0.52g, 1.15mmol)的 CH_2Cl_2 溶液中加入 TFA(4mL)。混合物在室温下搅拌 2 小时。所得混合物真空浓缩,得到无色油状物,其静置后固化。将此物质溶于 THF- H_2O ,冷至 0°C 。加入固体 NaHCO_3 (0.25g, 3.00mmol),然后加入 ClCO_2Me (0.25mL, 3.25mmol)。搅拌 1.5 小时后,将混合物用 6N HCl 酸化至 pH ~ 2,然后倒入 H_2O -EtOAc 中。分离各层,用 EtOAc 萃取水相 3 次。洗涤(H_2O , 盐水)合并的有机相,干燥(Na_2SO_4),过滤,真空浓缩,得到无色油状物(505.8mg, 111%, NMR 显示有未确定的杂质存在),其在泵上静置时固化。该物质不经进一步纯化就这样使用。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.87(s, 1H), 7.70(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.32(m, 10H), 5.54(s, 2H), 5.10(d, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H), 5.06(d, $J = 12.7\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.37(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.09(dd, $J = 5.6, 14.7\text{Hz}$, 1H), 2.98(dd, $J = 9.6, 14.7\text{Hz}$, 1H)。LCMS:分析计算值 $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4$:394;实测值:395(M+H) $^+$ 。

[0588] 步骤 4. (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸(Cap-128)的制备。

[0589]

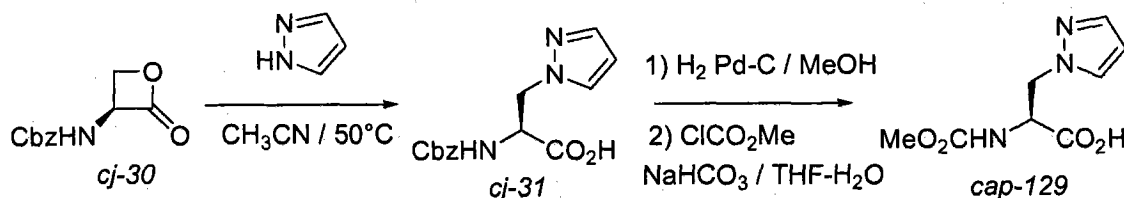


[0590] 将(S)-苄基 3-(1-苄基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸酯(propanoate)(502mg, 1.11mmol)在 Pd-C(82mg)的 MeOH(5mL)溶液存在下在大气压力下氢化 12 小时。所得混合物通过硅藻土(Celite[®])过滤,真空浓缩。得到(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-1,2,3-三唑-4-基)丙酸,为无色胶状物(266mg, 111%),其被约 10% 的甲基酯污染。该物质不经进一步纯化就这样使用。 ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.78(s,

br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.19–4.24 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.12 (dd, $J = 4.8$ Hz, 14.9 Hz, 1H), 2.96 (dd, $J = 9.9, 15.0$ Hz, 1H). LCMS: 分析计算值 $C_7H_{10}N_4O_4$: 214; 实测值: 215 (M+H)⁺。

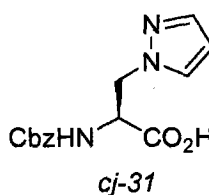
[0591] Cap-129 的制备

[0592]



[0593] 步骤 1. (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸 (cj-31) 的制备。

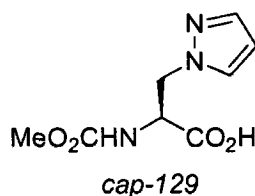
[0594]



[0595] 将 (S)-苄基 2-氧代氧杂环丁-3-基氨基甲酸酯 (0.67g, 3.03mmol) 和吡啶 (0.22g, 3.29mmol) 的 CH_3CN (12mL) 混悬液在 50°C 下加热 24 小时。所得混合物冷至室温过夜, 过滤固体, 得到 (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸 (330.1mg)。滤液真空浓缩, 然后用少量 CH_3CN (约 4mL) 研磨, 得到第二批 (43.5mg)。总产量 370.4mg (44%)。m. p. 165.5–168 °C。lit m. p. 168.5–169.5 [Vederas et al. J. Am. Chem. Soc. 1985, 107, 7105]. ¹HNMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, $J = 2.0$, 1H), 7.48 (s, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.24–7.34 (m, 5H), 6.23m, 1H), 5.05 (d, 12.7H, 1H), 5.03 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 4.59–4.66 (m, 2H), 4.42–4.49 (m, 1H)。LCMS: 分析计算值 $C_{14}H_{15}N_3O_4$: 289; 实测值: 290 (M+H)⁺。

[0596] 步骤 2. (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸 (Cap-129) 的制备。

[0597]

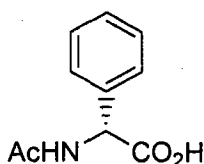


[0598] 将 (S)-2-(苄基氧基羰基氨基)-3-(1H-吡啶-1-基)丙酸 (0.20g, 0.70mmol) 在 Pd-C (45mg) 的 MeOH (5mL) 溶液存在下在大气压力下氢化 2 小时。产物显得在 MeOH 中不溶, 因此将反应混合物用 5mL H_2O 和几滴 6N HCl 稀释。所得均匀溶液通过硅藻土 (Celite®) 过滤, 真空除去 MeOH。冷冻剩余溶液, 冻干得到黄色泡沫 (188.9mg)。将此物质悬浮于 THF- H_2O (1 : 1, 10mL), 然后冷至 0°C。向冷的混合物中小心加入 $NaHCO_3$ (146.0mg, 1.74mmol) (放出 CO_2)。停止放出气体后 (约 15min), 逐滴加入 $ClCO_2Me$ (0.06mL, 0.78mmol)。所得混合物搅拌 2 小时, 用 6N HCl 酸化至 pH ~ 2, 倒入 EtOAc。分离各层, 水相用 EtOAc (x5) 萃取。洗涤 (盐水) 合并的有机层, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 浓缩, 得到标题化合物, 为无色固体 (117.8mg, 79 %)。 ¹HNMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 13.04 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H),

7.48 (d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.19 (app t, $J = 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.47 (dd, $J = 3.0, 12.9\text{Hz}$, 1H), 4.29-4.41 (m, 2H), 3.48 (s, 3H). LCMS: 分析计算值 $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$: 213; 实测值: 214 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

[0599]

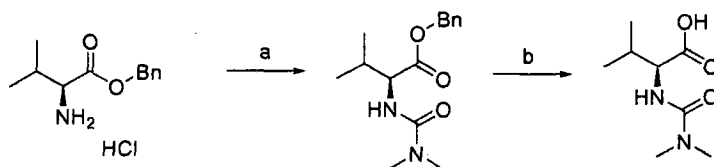
Cap-130



[0600] 用类似于下面文献中所述的方法通过将购买得到的 (R)-苯基甘氨酸酰化来制备 Cap-130: Calmes, M.; Daunis, J.; Jacquier, R.; Verducci, J. *Tetrahedron*, 1987, 43 (10), 2285.

[0601]

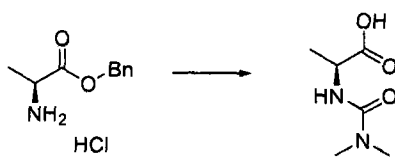
Cap-131



[0602] 步骤 a: 将二甲基氨甲酰氯 (0.92 mL, 10 mmol) 缓慢加入到 (S)-苄基 2-氨基-3-甲基丁酸酯盐酸盐 (2.44 g; 10 mmol) 和 Hunig's 碱 (3.67 mL, 21 mmol) 的 THF (50 mL) 溶液中。所得白色混悬液在室温下搅拌过夜 (16 小时), 减压浓缩。残留物在乙酸乙酯和水之间分配。用盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 减压浓缩。用快速色谱法纯化所得黄色油状物, 用乙酸乙酯: 己烷 (1 : 1) 洗脱。收集流分, 真空浓缩, 得到 2.35 g (85%) 澄清油状物。¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.84 (d, $J = 6.95\text{Hz}$, 3H), 0.89 (d, $J = 6.59\text{Hz}$, 3H), 1.98-2.15 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 5.01-5.09 (m, $J = 12.44\text{Hz}$, 1H), 5.13 (d, $J = 12.44\text{Hz}$, 1H), 6.22 (d, $J = 8.05\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.42 (m, 5H). LC (Cond. 1): RT = 1.76 min; MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: 279.17; 实测值 279.03。

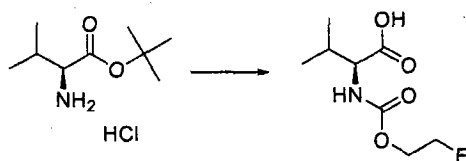
[0603] 步骤 b: 向上面制备的中间体 (2.35 g; 8.45 mmol) 的 MeOH (50 mL) 溶液中加入 Pd/C (10%; 200 mg), 所得黑色混悬液用 N_2 (3x) 冲洗, 置于 1 atm 的 H_2 下。混合物在室温下搅拌过夜, 通过微纤维滤器过滤除去催化剂。然后将所得澄清溶液减压浓缩, 得到 1.43 g (89%) 白色泡沫状 Cap-131, 其不经进一步纯化而使用。¹H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.87 (d, $J = 4.27\text{Hz}$, 3H), 0.88 (d, $J = 3.97\text{Hz}$, 3H), 1.93-2.11 (m, 1H), 2.80 (s, 6H), 3.90 (dd, $J = 8.39, 6.87\text{Hz}$, 1H), 5.93 (d, $J = 8.54\text{Hz}$, 1H), 12.36 (s, 1H). LC (Cond. 1): RT = 0.33 min; MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$: 189.12; 实测值 189.04。

[0604]

Cap-132

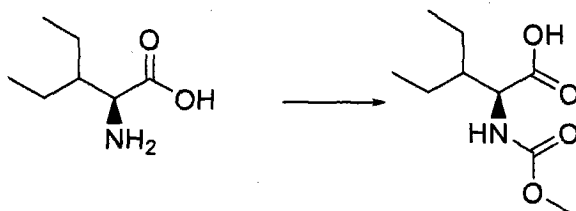
[0605] 按照 Cap-131 中描述的方法从 (S)-苄基 2-氨基丙酸酯盐酸盐制备 Cap-132。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.27(d, J = 7.32Hz, 3H), 2.80(s, 6H), 4.06(qt, 1H), 6.36(d, J = 7.32Hz, 1H), 12.27(s, 1H). LC(Cond. 1): RT = 0.15min; MS: 分析计算值 [M+H]⁺C₆H₁₃N₂O₃: 161.09; 实测值 161.00。

[0606]

Cap-133

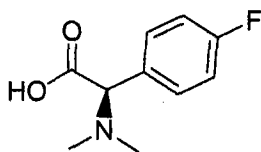
[0607] 按照 Cap-47 中描述的方法从 (S)-叔丁基 2-氨基-3-甲基丁酸酯盐酸盐和氯甲酸 2-氟乙基酯制备 Cap-133。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.87(t, J = 6.71Hz, 6H), 1.97-2.10(m, 1H), 3.83(dd, J = 8.39, 5.95Hz, 1H), 4.14-4.18(m, 1H), 4.20-4.25(m, 1H), 4.50-4.54(m, 1H), 4.59-4.65(m, 1H), 7.51(d, J = 8.54Hz, 1H), 12.54(s, 1H)。

[0608]

Cap-134

[0609] 按照 Cap-51 中描述的方法从 (S)-二乙基丙氨酸和氯甲酸甲酯制备 Cap-134。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.72-0.89(m, 6H), 1.15-1.38(m, 4H), 1.54-1.66(m, 1H), 3.46-3.63(m, 3H), 4.09(dd, J = 8.85, 5.19Hz, 1H), 7.24(d, J = 8.85Hz, 1H), 12.55(s, 1H). LC(Cond. 2): RT = 0.66min; LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺C₉H₁₈NO₄: 204.12; 实测值 204.02。

[0610]

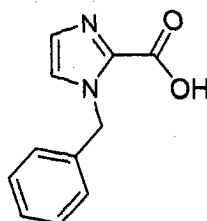
Cap-135

[0611] 在 25 °C 下将 D-2-氨基-(4-氟苯基)乙酸 (338mg, 2.00mmol)、1N HCl 的乙

醚 (2.0mL, 2.0mmol) 溶液和福尔马林 (37%, 1mL) 的甲醇 (5mL) 溶液用 10% 钨 / 碳 (60mg) 在氢气球下氢化 16 小时。然后通过硅藻土过滤混合物, 得到 Cap-135 的盐酸盐, 为白色泡沫 (316mg, 80%)。¹H NMR (300MHz, MeOH-d₄) δ 7.59 (dd, J = 8.80, 5.10Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.6Hz, 2H), 5.17 (s, 1H), 3.05 (v br s, 3H), 2.63 (v br s, 3H); R_t = 0.19min (Cond. -MS-W5); 95% 均匀性指数; LRMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₀H₁₃FN₂O₂: 198.09; 实测值: 198.10。

[0612]

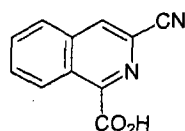
Cap-136



[0613] 在氮气下向冷却的 (-50°C) 1-苄基-1H-咪唑 (1.58g, 10.0mmol) 的无水乙醚 (50mL) 溶液中逐滴加入正丁基锂 (2.5M 的己烷溶液, 4.0mL, 10.0mmol)。在 -50°C 下搅拌 20 分钟后, 向反应混合物中通入无水二氧化碳 (通过 Drierite) 10 分钟, 然后将其升至 25°C。过滤反应混合物中加入二氧化碳后生成的大量沉淀, 得到吸湿性白色固体, 将其用水 (7mL) 吸收, 酸化至 pH = 3, 冷却, 刮擦诱导结晶。过滤此沉淀物得到白色固体, 将其悬浮于甲醇, 用 1N HCl / 乙醚 (4mL) 处理, 真空浓缩。将残留物从水 (5mL) 中冻干, 得到 Cap-136 的 HCl 盐, 为白色固体 (817mg, 40%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.5Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 5.77 (s, 2H); R_t = 0.51min (Cond. -MS-W5); 95% 均匀性指数; LRMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₁H₁₂N₂O₂: 203.08; 实测值: 203.11。

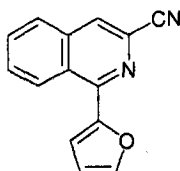
[0614]

Cap-137



[0615] Cap-137, 步骤 a

[0616]

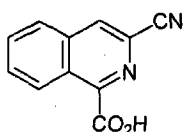


[0617] 在氮气下将 1-氯-3-氰基异喹啉 (188mg, 1.00mmol; 按照 W02003/099274 中的方法制备) (188mg, 1.00mmol)、氟化铯 (303.8mg, 2.00mmol)、双(三-叔丁基膦)氯化钯 (10mg, 0.02mmol) 和 2-(三丁基锡烷基) 呋喃 (378 μL, 1.20mmol) 的无水二噁烷 (10mL) 混悬液在 80°C 下加热 16 小时, 然后将其冷至 25°C, 用饱和氟化钾水溶液在剧烈搅拌下处理 1 小时。所得混合物在乙酸乙酯和水之间分配, 分离有机相, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。残留物在硅胶上纯化 (用 0% -30% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到 Cap-137, 步骤

a, 为白色固体, 其就这样使用 (230mg, 105%)。R_t = 1.95min (Cond. -MS-W2); 90% 均匀性指数; LRMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₄H₈N₂O: 221.07; 实测值: 221.12。

[0618] Cap-137

[0619]

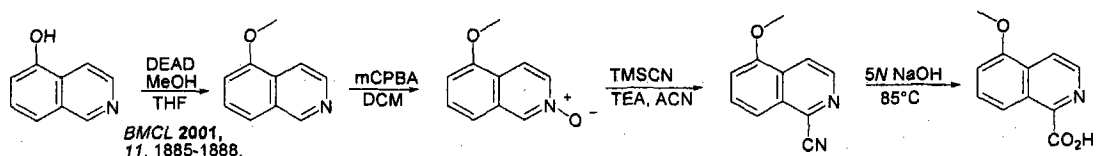


[0620] 向 Cap 137, 步骤 a, (110mg, 0.50mmol) 和高碘酸钠 (438mg, 2.05mmol) 的四氯化碳 (1mL)、乙腈 (1mL) 和水 (1.5mL) 混悬液中加入三氯化钨水合物 (2mg, 0.011mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌 2 小时。然后在二氯甲烷和水之间分配。分离水层, 再用二氯甲烷萃取两次, 用 Na₂SO₄ 干燥合并的二氯甲烷萃取液, 过滤, 浓缩。残留物用己烷研磨, 得到 Cap-137 (55mg, 55%), 为浅灰色固体。R_t = 1.10min (Cond. -MS-W2); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₁H₈N₂O₂: 200.08; 实测值: 200.08。

[0621] Caps 138-158

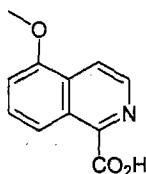
[0622] 合成策略。方法 A。

[0623]



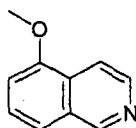
[0624]

Cap-138



[0625] Cap-138, 步骤 a

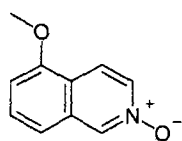
[0626]



[0627] 向搅拌的 5-羟基异喹啉 (5-hydroxyisoquinoline) (按照 WO 2003/099274 中的方法制备) (2.0g, 13.8mmol) 和三苯基膦 (4.3g, 16.5mmol) 的无水四氢呋喃 (20mL) 混悬液中分批加入无水甲醇 (0.8mL) 和偶氮二甲酸二乙酯 (3.0mL, 16.5mmol)。所得混合物在室温下搅拌 20 小时, 然后将其用乙酸乙酯稀释, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶预吸附并纯化 (用 40% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到 Cap-138, 步骤 a, 为浅黄色固体 (1.00g, 45%)。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.0Hz, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.00-6.99 (m, 1H), 4.01 (s, 3H); R_t = 0.66min (Cond. D2); 95% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₀H₁₀NO: 160.08; 实测值 160.10。

[0628] Cap-138, 步骤 b

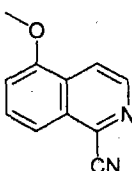
[0629]



[0630] 在室温下向搅拌的 Cap 138, 步骤 a (2.34g, 14.7mmol) 的无水二氯甲烷 (50 mL) 溶液中一次性加入间氯过氧苯甲酸 (77%, 3.42g, 19.8mmol)。搅拌 20 小时, 加入粉状碳酸钾 (2.0g), 所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后过滤, 浓缩, 得到 Cap-138, 步骤 b, 为淡黄色固体, 其纯度足以进行下面的反应 (2.15g, 83.3%)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 8.73 (d, J = 1.5Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 7.3, 1.7Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.1Hz, 1H), 7.52 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.3Hz, 1H), 6.91 (d, J = 7.8Hz, 1H), 4.00 (s, 3H); R_t = 0.92min, (Cond. -D1); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₀H₁₀NO₂: 176.07; 实测值: 176.0。

[0631] Cap-138, 步骤 c

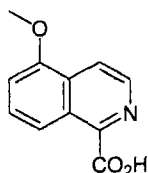
[0632]



[0633] 在室温下在氮气下向搅拌的 Cap 138, 步骤 b (0.70g, 4.00mmol) 和三乙胺 (1.1mL, 8.00mmol) 的无水乙腈 (20mL) 溶液中加入三甲基甲硅烷基氰化物 (trimethylsilyl cyanide) (1.60mL, 12.00mmol)。所得混合物在 -75℃ 下加热 20 小时, 然后将其冷至室温, 用乙酸乙酯稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤, 然后用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩溶剂。残留物用硅胶快速色谱法纯化 (用 5% 乙酸乙酯 / 己烷 - 25% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱), 得到 Cap-138, 步骤 c (498.7mg), 为白色晶状固体, 同时从滤液中回收得到 223mg 另外的 Cap-138, 步骤 c。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.63 (d, J = 5.5Hz, 1H), 8.26 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.69 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); R_t = 1.75min, (Cond. -D1); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₁H₉N₂O: 185.07; 实测值: 185.10。

[0634]

Cap-138

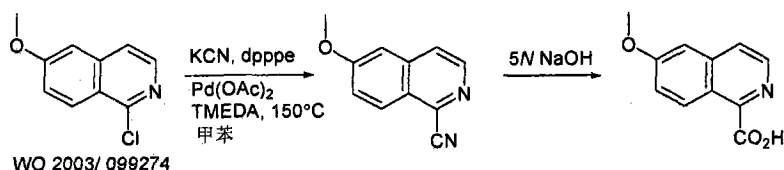


[0635] 将 Cap-138, 步骤 c (0.45g, 2.44mmol) 用 5N 氢氧化钠溶液 (10mL) 处理所得混悬液在 85℃ 下加热 4 小时, 冷至 25℃, 用二氯甲烷稀释, 用 1N 盐酸酸化。分离有机相, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩至 1/4 体积, 过滤, 得到 Cap-138, 为黄色固体 (0.44g, 88.9%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 13.6 (br s, 1H), 8.56 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.16 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.71-7.67 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.0Hz, 1H), 4.02 (s, 3H); R_t = 0.70min (Cond. -D1); 95% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₁H₁₀NO₃: 204.07; 实测值:

204.05。

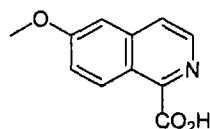
[0636] 合成策略。方法 B(得自 Tetrahedron Letters, 2001, 42, 6707)。

[0637]



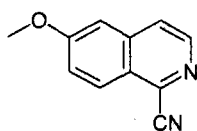
[0638]

Cap-139



[0639] Cap-139, 步骤 a

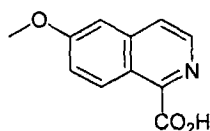
[0640]



[0641] 向含有氩气脱气的 1-氯-6-甲氧基异喹啉 (1.2g, 6.2mmol; 按照 WO 2003/099274 中的方法制备)、氰化钾 (0.40g, 6.2mmol)、1,5-双(二苯基膦基)戊烷 (0.27g, 0.62mmol) 和乙酸钯 (II) (70mg, 0.31mmol) 的无水甲苯 (6mL) 混悬液的厚壁、螺纹口管形瓶 (screw-top vial) 中加入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (0.29mL, 2.48mmol)。密封管形瓶, 在 150°C 下加热 22 小时, 然后冷至 25°C。将反应混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶纯化, 用 5% 乙酸乙酯/己烷-25% 乙酸乙酯/己烷洗脱, 得到 Cap-139, 步骤 a, 为白色固体 (669.7mg)。¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) δ 8.54 (d, J = 6.0Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.0Hz, 1H), 3.98 (s, 3H); R_t = 1.66min (Cond. -D1); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₁H₉N₂O: 185.07; 实测值: 185.20。

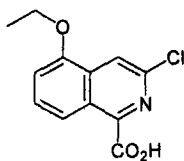
[0642]

Cap-139



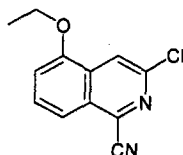
[0643] 按照制备 Cap 138 所描述的方法从 Cap-139, 步骤 a 与 5N NaOH 的碱性水解来制备。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.63 (v br s, 1H), 8.60 (d, J = 9.3Hz, 1H), 8.45 (d, J = 5.6Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.9Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 9.3, 2.5Hz, 1H), 3.95 (s, 3H); R_t = 0.64min (Cond. -D1); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₁H₁₀NO₃: 204.07; 实测值: 204.05。

[0644]

Cap-140

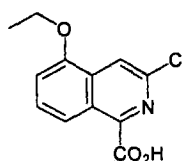
[0645] Cap-140, 步骤 a

[0646]



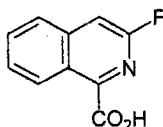
[0647] 在 25℃ 在氮气下向剧烈搅拌的 1,3-二氯-5-乙氧基异喹啉 (482mg, 2.00mmol ; 按照 WO 2005/051410 中的方法制备)、乙酸钬 (II) (9mg, 0.04mmol)、碳酸钠 (223mg, 2.10mmol) 和 1,5-双(二苯基膦基)戊烷 (35mg, 0.08mmol) 的无水二甲基乙酰胺 (2mL) 中的混合物中加入 N,N,N',N'-四甲基乙二胺 (60mL, 0.40mmol)。10 分钟后,将混合物加热至 150℃,然后用注射器泵经 18 小时以 1mL 每份加入丙酮合氰化氢的母液(从 457 μL 丙酮合氰化氢的 4.34mL DMA 溶液制备)。然后将混合物在乙酸乙酯和水之间分配,分离有机层,用盐水洗涤,用 Na₂SO₄干燥,过滤,浓缩。残留物用硅胶纯化,用 10% 乙酸乙酯/己烷-40% 乙酸乙酯/己烷洗脱,得到 Cap-140, 步骤 a, 为黄色固体 (160mg, 34%)。R_t = 2.46min (Cond. -MS-W2); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₂H₉ClN₂O : 233.05 ; 实测值 : 233.08。

[0648]

Cap-140

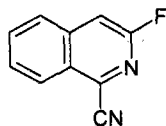
[0649] 按照下面所述的制备 Cap 141 的方法通过 Cap-140, 步骤 a 与 12N HCl 的酸性水解来制备 Cap-140。R_t = 2.24min (Cond. -MS-W2); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₂H₁₁ClNO₃: 252.04 ; 实测值 : 252.02。

[0650]

Cap-141

[0651] Cap-141, 步骤 a

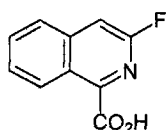
[0652]



[0653] 用制备 Cap-140, 步骤 a (见上) 所述的方法, 从 1-溴-3-氟异喹啉 (采用 J. Med. Chem. 1970, 13, 613 中描述的方法从 3-氨基-1-溴异喹啉制备) 制备 Cap-141, 步骤 a。¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.83 (t, J = 7.63Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.55 (s, 1H); R_t = 1.60min (Cond. -D1); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₀H₆FN₂: 173.05; 实测值: 172.99。

[0654]

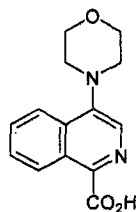
Cap-141



[0655] 将 Cap-141, 步骤 a (83mg, 0.48mmol) 用 12N HCl (3mL) 处理, 所得浆液在 80°C 下加热 16 小时, 然后将其冷至室温, 用水 (3mL) 稀释。所得混合物搅拌 10 分钟, 然后过滤, 得到 Cap-141, 为米色固体 (44.1mg, 47.8%)。滤液用二氯甲烷稀释, 用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 浓缩, 得到额外的 Cap-141, 其纯度足以直接用于后面的步骤 (29.30mg, 31.8%)。¹H NMR (DMSO-d₆, 500MHz) δ 14.0 (br s, 1H), 8.59-8.57 (m, 1H), 8.10 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.74-7.71 (m, 1H); R_t = 1.33min (Cond. -D1); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₀H₇FN₂: 192.05; 实测值: 191.97。

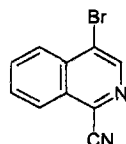
[0656]

Cap-142



[0657] Cap-142, 步骤 a

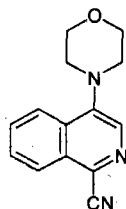
[0658]



[0659] 用制备 Cap-138, 步骤 b 和 c 所述的两步方法从 4-溴异喹啉 N-氧化物制备 Cap-142, 步骤 a。R_t = 1.45min (Cond. -MS-W1); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₀H₆BrN₂: 232.97; 实测值: 233.00。

[0660] Cap-142, 步骤 b

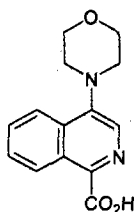
[0661]



[0662] 向氩气脱气的 Cap-142, 步骤 a(116mg, 0.50mmol)、磷酸三钾 (potassium phosphate tribasic) (170mg, 0.80mmol)、乙酸钯 (II) (3.4mg, 0.015mmol) 和 2-(二环己基磷基) 联苯 (11mg, 0.03mmol) 的无水甲苯 (1mL) 混悬液中加入吗啉 (61 μ L, 0.70mmol)。所得混合物在 100℃ 下搅拌 16 小时, 冷至 25℃, 通过硅藻土(**Celite[®]**)过滤。残留物用硅胶纯化, 用 10% -70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到 Cap-142, 步骤 b(38mg, 32%), 为黄色固体, 其直接用于后面的步骤。R_t = 1.26min (Cond. -MS-W1); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₄H₁₄N₃O: 240.11; 实测值: 240.13。

[0663]

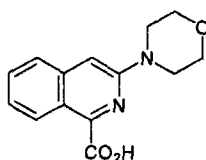
Cap-142



[0664] 用 Cap 138 中描述的方法从 Cap-142, 步骤 b 与 5N 氢氧化钠制备 Cap-142。R_t = 0.72min (Cond. -MS-W1); 90% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₄H₁₅N₂O₃: 259.11; 实测值: 259.08。

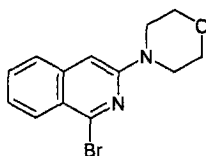
[0665]

Cap-143



[0666] Cap-143, 步骤 a

[0667]

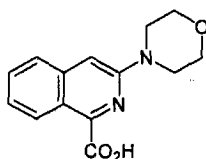


[0668] 向搅拌的 3-氨基-1-溴异喹啉 (444mg, 2.00mmol) 的无水二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中一次性加入氢化钠 (60%, 未洗涤, 96mg, 2.4mmol)。所得混合物在 25℃ 下搅拌 5 分钟, 然后加入 2-溴乙基醚 (90%, 250 μ L, 2.00mmol)。所得混合物再在 25℃ 下搅拌 5 小时, 在 75℃ 下搅拌 72 小时, 然后将其冷至 25℃, 用饱和氯化铵溶液猝灭, 用乙酸乙酯稀释。分离有机层, 用水和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。残留物用硅胶纯化, 用 0% -70% 乙酸乙酯 / 己烷洗脱, 得到 Cap-143, 步骤 a, 为黄色固体 (180mg, 31%)。R_t =

1.75min (Cond. -MS-W1) ;90%均匀性指数 ;LCMS :分析计算值 $[M+H]^+C_{13}H_{14}BrN_2O$:293.03 ;实测值 :293.04。

[0669]

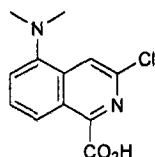
Cap-143



[0670] 向冷的 (-60°C) Cap-143, 步骤 a (154mg, 0.527mmol) 的无水四氢呋喃 (5mL) 溶液中加入正丁基锂的己烷溶液 (2.5M, 0.25mL, 0.633mmol)。10 分钟后, 向反应混合物中通入无水二氧化碳 10 分钟, 然后将其用 1N HCl 猝灭, 升温至 25°C 。然后将混合物用二氯甲烷 (3x30mL) 萃取, 真空浓缩合并的有机萃取液。用反相 HPLC 纯化残留物 (MeOH/ 水 /TFA), 得到 Cap-143 (16mg, 12%)。 $R_t = 1.10\text{min}$ (Cond. -MS-W1) ;90%均匀性指数 ;LCMS :分析计算值 $[M+H]^+C_{14}H_{15}N_2O_3$:259.11 ;实测值 :259.08。

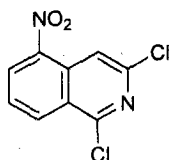
[0671]

Cap-144



[0672] Cap-144, 步骤 a

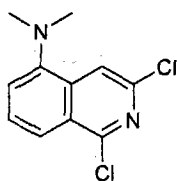
[0673]



[0674] 将 1,3- 二氯异喹啉 (2.75g, 13.89mmol) 小份小份地加入到冷却的 (0°C) 发烟硝酸 (10mL) 和浓硫酸 (10mL) 中。所得混合物在 0°C 下搅拌 0.5 小时, 然后将其逐渐升温至 25°C , 搅拌 16 小时。然后将该混合物倒入含碎冰和水的烧杯中, 所得混悬液在 0°C 下搅拌 1 小时, 然后过滤, 得到 Cap-144, 步骤 a (2.73g, 81%), 为黄色固体, 其可直接使用。 $R_t = 2.01\text{min}$. (Cond. -D1) ;95%均匀性指数 ;LCMS :分析计算值 $[M+H]^+C_9H_5Cl_2N_2O_2$:242.97 ;实测值 :242.92。

[0675] Cap-144, 步骤 b

[0676]

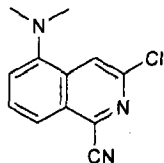


[0677] 将 Cap-144, 步骤 a (0.30g, 1.23mmol) 用甲醇 (60mL) 吸收, 用氧化铂 (30mg) 处理, 所得混悬液在 7psi H_2 下进行 Parr 氢化作用 1.5 小时。然后加入福尔马林 (5mL) 和另一

份氧化铂 (30mg), 所得混悬液在 45psi H_2 下再进行 Parr 氢化作用 13 小时。然后通过硅藻土(Celite®)抽滤, 浓缩减至 1/4 体积。抽滤所得沉淀物, 得到标题化合物, 为黄色固体, 将其用硅胶快速色谱法纯化, 用 5% 乙酸乙酯的己烷溶液-25% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 Cap-144, 步骤 b (231mg, 78%), 为淡黄色固体。 $R_t = 2.36\text{min}$ (Cond. -D1); 95% 均匀性指数; 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.6\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 2.88 (s, 6H); LCMS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241.03; 实测值: 241.02. HRMS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{11}H_{11}Cl_2N_2$: 241.0299; 实测值: 241.0296。

[0678] Cap-144, 步骤 c

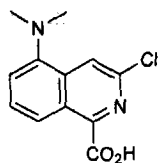
[0679]



[0680] 按照制备 Cap-139, 步骤 a 所述的方法从 Cap-144, 步骤 b 制备 Cap-144, 步骤 c。 $R_t = 2.19\text{min}$ (Cond. -D1); 95% 均匀性指数; LCMS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{12}H_{11}ClN_3$: 232.06; 实测值: 232.03. HRMS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{12}H_{11}ClN_3$: 232.0642; 实测值: 232.0631。

[0681]

Cap-144

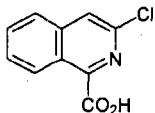
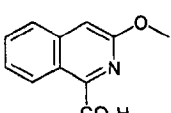
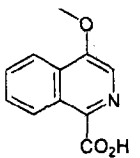
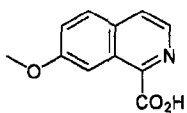


[0682] 按照制备 Cap-141 所述的方法制备 Cap-144。 $R_t = 2.36\text{min}$ (Cond. -D1); 90%; LCMS: 分析计算值 $[M+H]^+ C_{12}H_{12}ClN_2O_2$: 238.01; 实测值: 238.09。

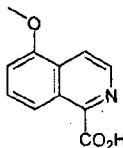
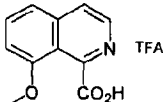
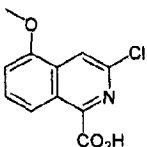
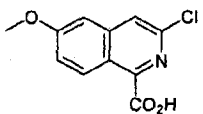
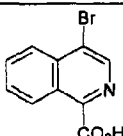
[0683] Caps-145-162

[0684] 除非下面另有说明, 按照制备 Cap-138 (方法 A) 或 Cap-139 (方法 B) 所述的方法从适当的 1-氯异喹啉制备 Caps-145-162。

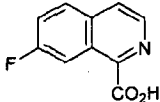
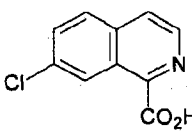
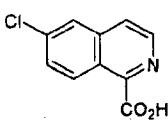
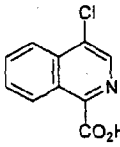
[0685]

Cap #	Cap	方法	水解	R _t (LC-Cond.); %均匀性指数; MS 数据
Cap-145	 从购买得到的 1,3-二氯异喹啉制备	B	12N HCl	1.14 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208.02 ; 实测值 : 208.00.
Cap-146	 从购买得到的 3-羟基异喹啉制备	A	5N NaOH	1.40 min (Cond.-D1); 95%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204.07 ; 实测值 : 204.06.
Cap-147	 从购买得到的 1-氯-4-羟基异喹啉制备	B	5N NaOH	0.87 min (Cond.-D1); 95%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204.07 ; 实测值 : 204.05.
Cap-148	 从购买得到的 7-羟基异喹啉制备	A	5N NaOH	0.70 min (Cond.-D1); 95%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204.07 ; 实测值 : 204.05.

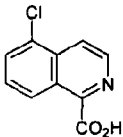
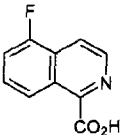
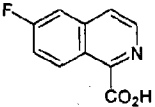
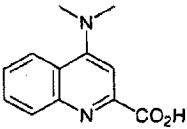
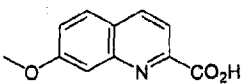
[0686]

Cap-149	 从购买得到的 5-羟基异喹啉制备	A	5N NaOH	0.70 min (Cond.-D1); 95%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204.07 ; 实测值 : 204.05.
Cap-150	 从可按照 WO 2003/ 099274 中的方法合成的 8-甲氧基-1-氯异喹啉制备	A	12N HCl	0.26 min (Cond.-D1); 95%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ : 204.07 ; 实测值 : 204.04.
Cap-151	 从可按照 WO 2005 / 051410 中的方法合成的 5-甲氧基-1,3-二氯异喹啉制备	B	12N HCl	1.78 min (Cond.-D1); 90%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238.03 ; 实测值 : 238.09.
Cap-152	 从购买得到的 6-甲氧基-1,3-二氯异喹啉制备	B	12N HCl	1.65 min (Cond.-D1); 95%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₉ ClNO ₃ : 238.00 ; 实测值 : 238.09.
Cap-153		A	6N HCl	1.18 min (Cond.-MS-W1); 95%; LCMS : 分

[0687]

	从可按照WO 2003/ 062241中的方法合成的4-溴异喹啉制备			析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ BrNO ₂ : 251.97 ; 实测值 : 251.95.
Cap-154	 从可按照WO 2003/ 099274中的方法合成的7-氟-1-羧异喹啉制备	B	5N NaOH	0.28 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192.05 ; 实测值 : 192.03.
Cap-155	 从可按照WO 2003/ 099274中的方法合成的1,7-二氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.59 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208.02 ; 实测值 : 208.00.
Cap-156	 从可按照WO 2003/ 099274中的方法合成的1,6-二氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.60 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208.02 ; 实测值 : 208.03.
Cap-157	 从可按照WO 2003/ 062241中的方法合成的1,4-二氯异喹啉制备	B	12N HCl	1.49 min (Cond.-D1); 95%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO : 208.02 ; 实测值 : 208.00.

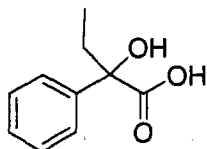
[0688]

Cap-158	 从可按照WO 2003/ 099274 中的方法合成的1,5-二氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.69 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ ClNO ₂ : 208.02 ; 实测值 : 208.01.
Cap-159	 从可按照WO 2003/ 099274 中的方法合成的5-氟-1-氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.41 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192.05 ; 实测值 : 192.03.
Cap-160	 从可按照WO 2003/ 099274 中的方法合成的6-氟-1-氯异喹啉制备	B	5N NaOH	0.30 min (Cond.-MS-W1); 90%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₀ H ₇ FNO ₂ : 192.05 ; 实测值 : 192.03.
Cap-161	 从4-溴喹啉-2-甲酸和二甲基胺(DMSO, 100 °C)制备	--	--	0.70 min (Cond. D1); 95%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₂ H ₁₃ N ₂ O ₂ : 217.10 ; 实测值 : 217.06.
Cap-162	 从间甲氧基苯胺按照J. Hetero. Chem. 1993, 17 and Heterocycles, 2003, 60, 953 中描述的方法制备	--	--	0.65 min (Cond.-M3); 95%; LCMS : 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₁₁ H ₁₀ NO ₃ :

[0689]

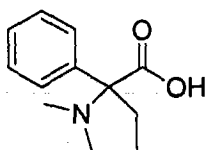
				204.07 ; 实测值 : 203.94.
--	--	--	--	------------------------

[0690]

Cap-163

[0691] 向 2-丁酮酸 (1.0g, 9.8mmol) 的乙醚 (25ml) 溶液中逐滴加入苯基溴化镁 (22ml, 1M 的 THF 溶液)。反应在氮气下在 $\sim 25^{\circ}\text{C}$ 搅拌 17.5 小时。用 1N HCl 酸化反应, 所得产物用乙酸乙酯 (3x100ml) 萃取。用水然后用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO_4 干燥。真空浓缩后, 得到白色固体。该固体从己烷 / 乙酸乙酯重结晶, 得到 Cap-163, 为白色针状物 (883.5mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz): 12.71 (br s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.34-7.31 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 1H), 5.52-5.39 (br s, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 0.79 (app t, $J = 7.4\text{Hz}$, 3H)。

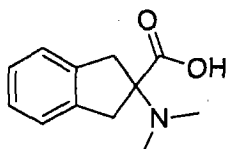
[0692]

Cap-164

[0693] 将 2-氨基-2-苯基丁酸 (1.5g, 8.4mmol)、甲醛 (14mL, 37% 的水溶液)、1N HCl (10mL) 和 10% Pd/C (0.5mg) 的 MeOH (40mL) 混合物在 50psi H_2 下在 Parr 瓶中反应 42 小时。通过硅藻土过滤反应, 真空浓缩, 残留物用 MeOH (36mL) 吸收, 所得产物用反相 HPLC 纯化 (MeOH/ H_2O /TFA), 得到 Cap-164 的 TFA 盐, 为白色固体 (1.7g)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz) 7.54-7.47 (m, 5H), 2.63 (m, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.31 (m, 1H), 0.95 (app t, $J = 7.3\text{Hz}$, 3H)。

[0694] Cap-165

[0695]

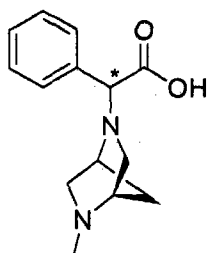


[0696] 向 2-氨基-2-茚满甲酸 (258.6mg, 1.46mmol) 和甲酸 (0.6ml, 15.9mmol) 的 1, 2-二氯乙烷 (7ml) 中的混合物中加入甲醛 (0.6ml, 37% 的水溶液)。所得混合物在 $\sim 25^{\circ}\text{C}$ 下搅拌 15 分钟, 然后在 70°C 下加热 8 小时。真空除去挥发性组分, 残留物溶于 DMF (14mL), 用反相 HPLC 纯化 (MeOH/ H_2O /TFA), 得到 Cap-165 的 TFA 盐, 为粘稠油状物 (120.2mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, $\delta = 2.5\text{ppm}$, 500MHz): 7.29-7.21 (m, 4H), 3.61 (d, $J = 17.4\text{Hz}$, 2H), 3.50 (d,

$J = 17.4\text{Hz}, 2\text{H}), 2.75(\text{s}, 6\text{H})$. LC/MS :分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_2$:206.12 ;实测值 :206.07。

[0697] Cap-166a 和 -166b

[0698]



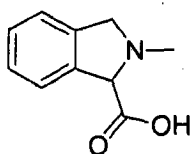
Cap-166a: 非对映异构体-1

Cap-166b: 非对映异构体-2

[0699] 按照合成 Cap-7a 和 Cap-7b 所述的方法从 (1S,4S)-(+) -2- 甲基 -2,5- 二氮杂二环 [2.2.1] 庚烷 (2HBr) 制备 Caps-166a 和 -166b, 只不过苄基酯中间体用半制备 Chiralcel OJ 柱, 20x 250mm, 10 μm 分离, 用 85 : 15 庚烷 / 乙醇混合物以 10mL/min 洗脱速度洗脱 25 分钟。Cap-166b: ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5\text{ppm}, 500\text{MHz}$) : 7.45 (d, $J = 7.3\text{Hz}, 2\text{H}$), 7.27-7.19 (m, 3H), 4.09 (s, 1H), 3.34 (app br s, 1H), 3.16 (app br s, 1H), 2.83 (d, $J = 10.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.71 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.77 (d, $J = 9.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.63 (d, $J = 9.8\text{Hz}, 1\text{H}$). LC/MS :分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$:247.14 ;实测值 :247.11。

[0700] Cap-167

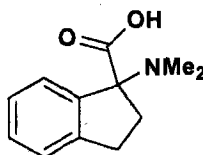
[0701]



[0702] 将外消旋 Boc-1,3- 二氢 -2H- 异吲哚甲酸 (1.0g, 3.8mmol) 的 20% TFA/ CH_2Cl_2 溶液在 $\sim 25^\circ\text{C}$ 下搅拌 4 小时。真空除去所有挥发性组分。将所得粗物质、甲醛 (15mL, 37% 的水溶液)、1N HCl (10mL) 和 10% Pd/C (10mg) 的 MeOH 混合物在 H_2 (40PSI) 下在 Parr 瓶中反应 23 小时。用硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩, 得到 Cap-167, 为黄色泡沫 (873.5mg)。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , $\delta = 2.5\text{ppm}, 500\text{MHz}$) 7.59-7.38 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 4.84 (d, $J = 14\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.50 (d, $J = 14.1\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.07 (s, 3H). LC/MS :分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_2$:178.09 ;实测值 :178.65。

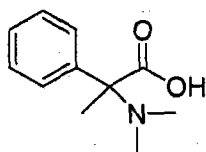
[0703]

Cap-168



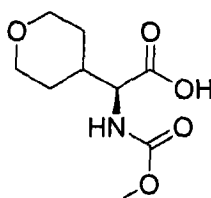
[0704] 按照制备 Cap-167 所述的方法从外消旋 Boc- 氨基茛满 -1- 甲酸制备外消旋 Cap-168。所得粗物质就这样使用。

[0705]

Cap-169

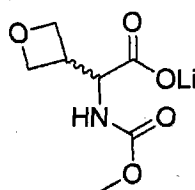
[0706] 将 2-氨基-2-苯基丙酸盐 (5.0g, 2.5mmol)、甲醛 (15ml, 37% 的水溶液)、1N HCl (15ml) 和 10% Pd/C (1.32g) 的 MeOH (60mL) 混合物置于 Parr 瓶中, 在氢气 (55PSI) 下振摇 4 天。用硅藻土过滤反应混合物, 真空浓缩。残留物用 MeOH 吸收, 用反相制备 HPLC 纯化 (MeOH/ 水 /TFA), 得到 Cap-169 的 TFA 盐, 为粘稠半固体 (2.1g)。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.26ppm, 500MHz): 7.58-7.52 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 2.86 (br s, 3H), 2.47 (br s, 3H), 1.93 (s, 3H). LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₁H₁₆NO₂: 194.12; 实测值: 194.12。

[0707]

Cap-170

[0708] 向 (S)-2-氨基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酸 (505mg; 3.18mmol; 得自 Astatech) 的水 (15ml) 溶液中加入碳酸钠 (673mg; 6.35mmol), 所得混合物冷至 0℃, 然后经 5 分钟逐滴加入氯甲酸甲酯 (0.26ml; 3.33mmol)。将反应搅拌 18 小时, 同时使浴融化至室温。然后将反应混合物在 1N HCl 和乙酸乙酯之间分配。移出有机层, 水层再用 2 份乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 真空浓缩, 得到 Cap-170, 为无色残留物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12.65 (1H, br s), 7.44 (1H, d, J = 8.24Hz), 3.77-3.95 (3H, m), 3.54 (3H, s), 3.11-3.26 (2H, m), 1.82-1.95 (1H, m), 1.41-1.55 (2H, m), 1.21-1.39 (2H, m); LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺C₉H₁₆NO₅: 218.1; 实测值 218.1。

[0709]

Cap-171

[0710] 将 2-(苄基氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-亚基)乙酸甲酯 (200mg, 0.721mmol; Il Farmaco (2001), 56,609-613) 的乙酸乙酯 (7ml) 和 CH₂Cl₂ (4.00ml) 溶液用氮气脱气 10 分钟。然后加入二碳酸二甲酯 (0.116ml, 1.082mmol) 和 Pd/C (20mg, 0.019mmol), 将反应混合物装上氢气球, 在室温下搅拌过夜, 此时 TLC (95:5CH₂Cl₂/MeOH: 用染色剂显色, 染色剂由 1g Ce(NH₄)₂SO₄, 6g 钼酸铵, 6ml 硫酸, 和 100ml 水制备) 显示转化完全。通过硅藻土过滤反应, 浓缩。残留物通过 Biotage[®] 纯化 (用二氯甲烷在 25 装样器 (samplet) 上装样;

在 25S 柱上用二氯甲烷洗脱 3CV, 然后 0-5% MeOH/ 二氯甲烷洗脱 250ml, 然后在 5% MeOH/ 二氯甲烷保持 250ml ;9ml 流分)。收集含所需物质的流分, 浓缩, 得到 120mg (81%) 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯, 为无色油状物。¹H NMR (500MHz, 氯 FORM-D) δ ppm 3.29-3.40 (m, J = 6.71Hz, 1H) 3.70 (s, 3H) 3.74 (s, 3H) 4.55 (t, J = 6.41Hz, 1H) 4.58-4.68 (m, 2H) 4.67-4.78 (m, 2H) 5.31 (br s, 1H). LC/MS : 分析计算值 $[M+H]^+ C_8H_{14}NO_5$: 204.2 ; 实测值 204.0。

[0711] 向 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸甲酯 (50mg, 0.246mmol) 的 THF (2mL) 和水 (0.5mL) 溶液中加入氢氧化锂一水合物 (10.33mg, 0.246mmol)。所得溶液在室温下搅拌过夜 (overnite)。TLC (1 : 1EA/Hex ; Hanessian 染料 [1g Ce (NH₄)₂SO₄, 6g 钼酸铵, 6ml 硫酸, 和 100ml 水]) 显示还有 ~ 10% 起始原料。再加入 3mg LiOH, 搅拌过夜, 此时 TLC 显示无起始原料剩余。真空浓缩, 置于高度真空下过夜 (overnite), 得到 55mg 2-(甲氧基羰基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基)乙酸锂, 为无色固体。¹H NMR (500MHz, MeOD) δ ppm 3.39-3.47 (m, 1H) 3.67 (s, 3H) 4.28 (d, J = 7.93Hz, 1H) 4.64 (t, J = 6.26Hz, 1H) 4.68 (t, J = 7.02Hz, 1H) 4.73 (d, J = 7.63Hz, 2H)。

实施例

[0712] 本公开现在联系某些实施方案来描述, 并非为了限制其范围。相反, 本公开涵盖可包含在权利要求范围内的所有可替代方案 (alternatives)、改进方案和等同方案。因此, 下面的实施例, 包括特定的实施方案, 会举例说明本公开的实践, 应了解所述实施例是为了举例说明某些实施方案的目的, 也是为了提供其方法和概念方面的据信为最有效并最容易理解的描述。

[0713] 溶液百分数表示重量对体积关系, 溶液比率表示体积对体积关系, 除非另有说明。核磁共振 (NMR) 光谱在 Bruker 300、400 或 500MHz 光谱仪上记录; 化学位移 (δ) 以百万分率记录。快速色谱法在硅胶 (SiO₂) 上按照 Still's 快速色谱技术进行 (J. Org. Chem. 1978, 43, 2923)。

[0714] 纯度评价和低分辨质谱分析在配有 Waters Micromass ZQ MS 系统的 Shimadzu LC 系统上进行。应注意, 不同机器间保留时间会略有不同。用于测定保留时间 (RT) 的 LC 条件为:

[0715] 保留时间按照下面的 LC/MS 条件测定:

[0716] 条件 I

[0717] 柱: Phenomenex-Luna 4.6X50mm S10

[0718] 开始 % B = 0

[0719] 结束 % B = 100

[0720] 梯度时间 = 4min

[0721] 流速 = 4mL/min

[0722] 波长 = 220

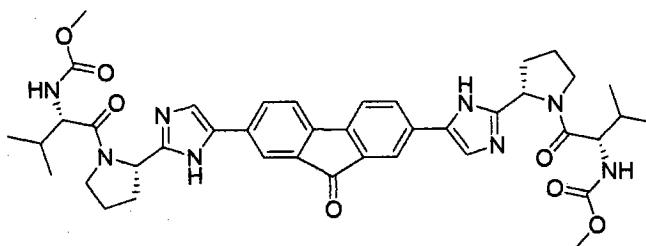
[0723] 溶剂 A = 10% CH₃OH-90% H₂O-0.1% TFA

[0724] 溶剂 B = 90% CH₃OH-10% H₂O-0.1% TFA

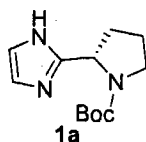
[0725] 条件 II

- [0726] 柱:Phenomenex-Luna 3.0X50mm S10
[0727] 开始% B = 0
[0728] 结束% B = 100
[0729] 梯度时间= 3min
[0730] 流速= 4mL/min
[0731] 波长= 220
[0732] 溶剂 A = 10% CH₃OH-90% H₂O-0.1% TFA
[0733] 溶剂 B = 90% CH₃OH-10% H₂O-0.1% TFA
[0734] 条件 III
[0735] 柱:Xbridge C184.6X50mm S5
[0736] 开始% B = 0
[0737] 结束% B = 100
[0738] 梯度时间= 3min
[0739] 流速= 4mL/min
[0740] 波长= 220
[0741] 溶剂 A = H₂O:ACN 95% :5% 10mm 乙酸铵
[0742] 溶剂 B = H₂O:ACN 5% :95% 10mm 乙酸铵
[0743] 条件 IV
[0744] 柱:Phenomenex C18 10u 4.6X30mm
[0745] 开始% B = 0
[0746] 结束% B = 100
[0747] 梯度时间= 3min
[0748] 流速= 4mL/Min
[0749] 波长= 220
[0750] 溶剂 A = 10% CH₃OH-90% H₂O-0.1% TFA
[0751] 溶剂 B = 90% CH₃OH-10% H₂O-0.1% TFA
[0752] 条件 V
[0753] 柱:Phenomenex C1810u 4.6X30mm
[0754] 开始% B = 0
[0755] 结束% B = 100
[0756] 梯度时间= 10min
[0757] 流速= 4mL/Min
[0758] 波长= 220
[0759] 溶剂 A = H₂O:ACN 95% :5% 10mm 乙酸铵
[0760] 溶剂 B = H₂O:ACN 5% :95% 10mm 乙酸铵
[0761] 条件 VI
[0762] 柱:Phenomenex 10u 3.0X50mm
[0763] 开始% B = 0
[0764] 结束% B = 100

- [0765] 梯度时间 = 3min
 [0766] 流速 = 4mL/Min
 [0767] 波长 = 220
 [0768] 溶剂 A = 10% CH₃OH-90% H₂O-0.1% TFA
 [0769] 溶剂 B = 90% CH₃OH-10% H₂O-0.1% TFA
 [0770] 条件 VII
 [0771] 开始% B = 0
 [0772] 结束% B = 100
 [0773] 梯度时间 = 2min
 [0774] 终止时间 = 3min
 [0775] 流速 = 4mL/min
 [0776] 波长 = 220nm
 [0777] 溶剂 A = 10% CH₃OH/90% H₂O/0.1% TFA
 [0778] 溶剂 B = 90% CH₃OH/10% H₂O/0.1% TFA
 [0779] 柱 2 = Phenomenex-Luna 3.0x50mm S10
 [0780] 实施例 1
 [0781]



- [0782] ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-氧代-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯
 [0783] 实施例 1, 步骤 a
 [0784]



- [0785] 经 11 分钟将乙二醛 (2.0mL 40% 水溶液) 逐滴加入到 NH₄OH(32mL) 和 (S)-Boc-prolinal (8.564g, 42.98mmol) 的 CH₃OH 溶液中, 在室温下搅拌 19 小时。真空除去挥发性组分, 残留物用快速色谱法纯化 (硅胶, EtOAc), 然后重结晶 (EtOAc, 室温), 得到咪唑 1a, 为白色蓬松固体 (4.43g)。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.50, 400MHz): 11.68/11.59(br s, 1H), 6.94(s, 1H), 6.76(s, 1H), 4.76(m, 1H), 3.48(m, 1H), 3.35-3.29(m, 1H), 2.23-1.73(m, 4H), 1.39/1.15(s, 9H)。
 [0786] LC(Cond. VII): RT = 0.87min; > 95% 均匀性指数
 [0787] LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺C₁₂H₂₀N₃O₂ 238.16; 实测值 238.22

[0788] 当在下述手性 HPLC 条件下测定时,咪唑 1a 的 ee 值为 98.9%。

[0789] 柱:Chiralpak AD, 10 μ m, 4.6x50mm

[0790] 溶剂:1.7%乙醇 / 庚烷 (isocratic)

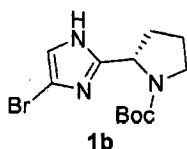
[0791] 流速:1ml/min

[0792] 波长:220 或 256nm

[0793] 相对保留时间:3.25min(R), 5.78 分钟(S)

[0794] 实施例 1, 步骤 b

[0795]



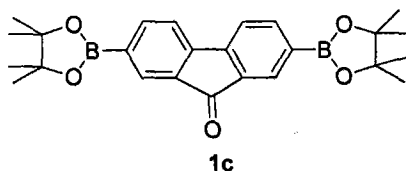
[0796] 经 15 分钟,将 N-溴琥珀酰亚胺 (838.4mg, 4.71mmol) 分批加入到冷却的 (冰 / 水) 咪唑 1a (1.0689g, 4.504mmol) 的 CH₂Cl₂ (20mL) 溶液中,在同样的温度下搅拌 75 分钟。真空除去挥发性组分,粗物质用反相 HPLC 系统纯化 (H₂O/CH₃OH/TFA) 以从其二溴 - 类似物和未消耗掉的起始原料中分离出溴化物 1b。用过量的 NH₃/CH₃OH (2.0M) 中和 HPLC 洗脱液,真空除去挥发性组分。残留物在 CH₂Cl₂ 和水之间分配,水层用 CH₂Cl₂ 萃取。干燥 (MgSO₄) 合并的有机相,过滤,真空浓缩,得到 1b,为白色固体 (374mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50, 400MHz): 12.12 (br s, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.31 (m, 1H; 与水的信号重叠), 2.25-1.73 (m, 4H), 1.39/1.17 (s, 3.8H+5.2H)。

[0797] LC (Cond. VII): RT = 1.10min; > 95% 均匀性指数

[0798] LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺ C₁₂H₉BrN₃O₂ 316.07; 实测值 316.10

[0799] 实施例 1, 步骤 c

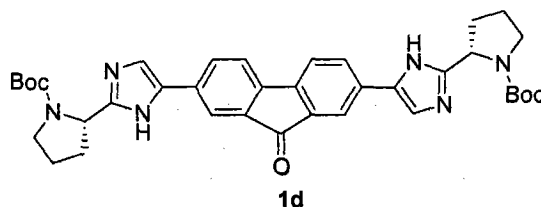
[0800]



[0801] 将 Pd(Ph₃P)₄ (750mg, 0.649mmol) 加入到含 2,7-二溴-9H-芴-9-酮 (5.124g, 15.16mmol)、双 (频那醇 (pinacolato)) 二硼 (15.03g, 59.19mmol) 和 KOAc (3.526g, 35.92mmol) 的二噁烷 (60mL) 混合物的压力管 (pressure tube) 中。将反应容器用氮气冲洗,盖上盖子,在 90℃ 下加热 ~ 16 小时。将反应混合物冷至室温,真空除去挥发性组分,粗物质在 CH₂Cl₂ (150mL) 和 50% 饱和 NaHCO₃ 溶液 (60mL) 之间分配。干燥 (MgSO₄) 有机层,过滤,真空浓缩。所得半固体油状物从己烷 (100mL) 中研磨,过滤所得黄色固体,用己烷 (100mL) 洗涤,得到不纯的双-硼酸酯 1c (5.011g)。该产物不经进一步纯化用于偶合步骤。¹H NMR (CDCl₃, δ = 7.24, 400MHz): 8.11 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 7.3, 1.0, 2H), 7.54 (d, J = 7.6, 2H), 1.33 (s, 24H)。

[0802] 实施例 1, 步骤 d

[0803]



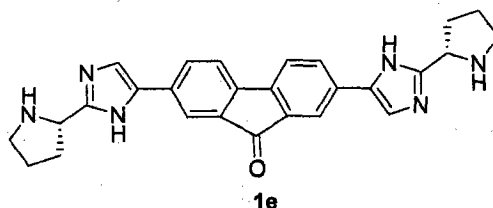
[0804] 将 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (93.3mg, 0.081mmol) 加入到含双-硼酸酯 1c (508.7mg, 1.177mmol)、溴咪唑 1b (714mg, 2.26mmol)、 NaHCO_3 (635.6mg, 7.566mmol) 的 DME (18mL) 和水 (6mL) 溶液的压力管中。用氮气净化该压力管, 盖上盖子, 在 80°C 下加热 ~ 30 小时, 然后冷至室温条件。真空除去挥发性组分, 残留物在 CH_2Cl_2 和水之间分配。干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤, 真空浓缩, 用 **Biotage**[®] 纯化 (硅胶; EtOAc), 然后用反相 HPLC 纯化 ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$)。用过量的 $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (2.0N) 中和 HPLC 洗脱液, 真空除去挥发性组分。残留物在 CH_2Cl_2 和 $\sim 3\%$ 饱和 NaHCO_3 溶液之间分配。干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤, 真空浓缩, 得到氨基甲酸酯 1d, 为深红色半固体 (145mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400MHz): 12.26–11.94 (three br s, 2H), 7.97–7.41 (m, 8H), 4.85–4.77 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 2.30–1.79 (m, 8H), 1.40 (s, 7.5H), 1.16 (s, 10.5H)。

[0805] LC (Cond. VII): RT = 1.37min; > 95% 均匀性指数

[0806] LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{37}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_5$ 651.33; 实测值 651.26

[0807] 实施例 1, 步骤 e

[0808]



[0809] 将氨基甲酸酯 1d (184mg, 0.283mmol) 用 25% TFA/ CH_2Cl_2 (4.0mL) 处理, 反应混合物在室温条件下搅拌 6 小时。真空除去挥发性组分, 残留物用 MCX (2g; CH_3OH 洗涤; 2.0M $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 洗脱) 除去碱 (free-based), 得到吡咯烷 1e, 为红色泡沫 (129.8mg; 高于理论产量 $\sim 3\text{mg}$)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400MHz): 11.91 (br s, 2H), 7.96–7.94 (m, 4H), 7.69 (d, J = 8.1, J = 8.1, 2H), 7.61 (s, 2H), 4.16 (m, 2H), 2.99–2.93 (m, 2H), 2.89–2.83 (m, 2H), 2.10–2.01 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.82–1.66 (m, 4H)。

[0810] LC (Cond. VII): RT = 1.01min; > 95% 均匀性指数

[0811] LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}$ 451.22; 实测值 451.27。

[0812] 实施例 1

[0813] 将 HATU (216.3mg, 0.569mmol) 一次性加入到吡咯烷 1e (126mg, 0.280mmol)、(S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (109.6mg, 0.626mmol) 和 $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ (0.12mL, 0.689mmol) 的 DMF (4.0mL) 溶液中, 所得混合物在室温条件下搅拌 ~ 6 小时。真空除去挥发性组分, 残留物先用 MCX 纯化 (甲醇洗涤; 2.0M NH_3 /甲醇洗脱), 然后用反相 HPLC 系统纯化 (H_2O /甲醇/TFA), 得到实施例 1 的 TFA 盐, 为红橙色泡沫 (208.9mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400MHz): 8.18–7.99 (m, 8H), 7.33 (d, J = 8.5, 2H), 5.53 (m, 0.16H), 5.13 (m, 1.84H), 4.12 (m, 2H), 3.91–3.80 (m, 4H), 2.42–2.33 (m, 2H), 2.25–1.94 (m, 8H), 0.91–0.79 (m, 12H)。

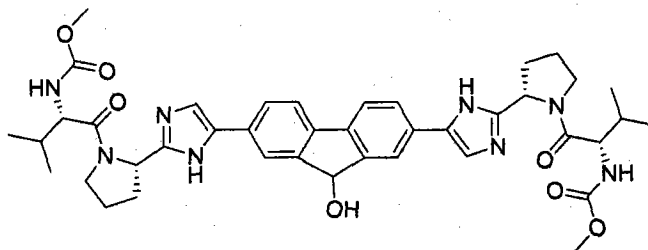
[0814] LC(Cond. VII) :RT = 1.26min ;> 95%均匀性指数

[0815] LC/MS :分析计算值 $[M+H]^+C_{41}H_{49}N_8O_7$ 765.37 ;实测值 765.39。

[0816] HRMS :分析计算值 $[M+H]^+765.3724$;实测值 765.3723

[0817] 实施例 2

[0818]



[0819] ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-羟基-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

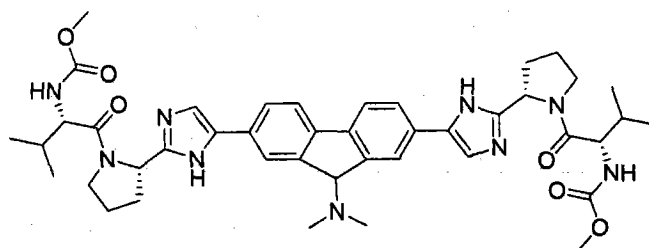
[0820] 将 $NaBH_4$ (41mg, 1.08mmol) 加入到冷却的 (冰 / 水) 实施例 1 的 TFA 盐 (165mg, 0.166mmol) 的 CH_3OH (3mL) 溶液中, 搅拌 25 分钟。直接将反应混合物过 MCX 柱 (6g ; 用 50% H_2O/CH_3OH 洗涤, 然后用 CH_3OH 洗涤 ; 用 2.0N NH_3/CH_3OH 洗脱), 然后用反相 HPLC 纯化 (CAN/ H_2O/NH_4OAc), 得到实施例 2, 包含约 ~ 2 当量的乙酸, 为浅褐色泡沫 (91mg)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ = 2.50, 400MHz) : 7.97/7.92 (两个 br s, 2H), 7.76-7.65 (m, 4H), 7.52/7.45 (两个 br s, 2H), 7.29 (d, J = 8.3, ~ 2H), 5.48/5.46 (两个 s, 1H), 5.26 (m, 0.26H), 5.09 (m, 1.74H), 4.07 (m, 2H), 3.81/3.54-3.45 (m, 10H), 2.23-1.89 (10H), 0.9 (d, J = 6.8, 6H), 0.85 (d, J = 6.5, 6H)。

[0821] LC(Cond. VII) :RT = 1.21min ;> 95%均匀性指数

[0822] LC/MS :分析计算值 $[M+H]^+C_{41}H_{51}N_8O_7$ 767.39 ;实测值 767.26

[0823] 实施例 3

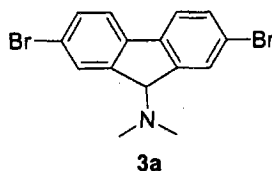
[0824]



[0825] ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(二甲基氨基)-7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0826] 实施例 3, 步骤 a

[0827]



[0828] 将 2,7-二溴-9H-芴 (4.98g, 15.37mmol) 和 N-溴琥珀酰亚胺 (2.77g, 15.56mmol) 的非均相混合物回流 ~ 5.5 小时。再加入另一份 N-溴琥珀酰亚胺 (0.41g, 2.30mmol), 继续回流 1 小时。将反应混合物冷至室温, 真空除去挥发性组分。

[0829] 经 10 分钟将一份上述粗物质 (~ 5.1g) 加入到冷却的 (冰 / 水) 二甲基胺 (30mL 2.0M) 的 THF 溶液中, 除去冷却浴, 将该非均相混合物搅拌 2 小时。真空除去挥发性组分, 残留物在 CH_2Cl_2 和水之间分配, 干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤, 真空浓缩。所得物质用 Biotage 纯化 (0-5% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 得到胺 3a, 为深黄色粘稠油状物, 慢慢得到密实的固体 (1.327)。
 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400MHz) : 7.83 (d, J = 8.4, 2H), 7.73 (app br s, 2H), 7.61 (dd, J = 8.1, 1.3, 2H), 4.98 (s, 1H), 2.22 (s, 6H)。

[0830] LC (Cond. VII) : RT = 1.32min

[0831] LC/MS : 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}$: 367.95 ; 实测值 367.81 (对优势同位素)

[0832] 实施例 3

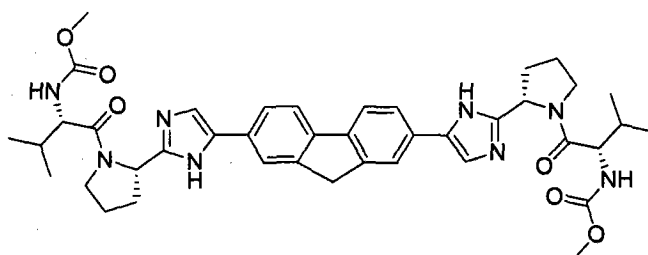
[0833] 实施例 3 (TFA 盐) 从胺 3a 开始按照从 2,7-二溴-9H-芴-9-酮合成实施例 1 所述的方法制备。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400MHz) : 8.27-7.99 (m, 8H), 7.33 (d, J = 8.3, 1.88H), 6.91 (br s, 0.12H), 5.92 (br s, ~ 1H), 0.12 (br s, 0.12H), 5.17 (m, 1.88H), 4.12 (m, 1.88H), 3.91-3.79 (m, 4H), 3.55 (s, ~ 6H), 2.75 (app br s, 6H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.24-1.95 (m, 8H), 0.91-0.78 (m, 12H). [注意: 未鉴定次要旋转异构体的一些化学位移, 这就是一些积分以近似值给出的部分原因]。

[0834] LC (Cond. VII) : RT = 1.09 分钟, > 95% 均匀性指数

[0835] LC/MS : 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_9\text{O}_6$: 794.43 ; 实测值 794.29。

[0836] 实施例 4

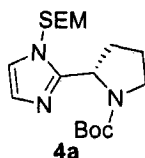
[0837]



[0838] ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0839] 实施例 4, 步骤 a

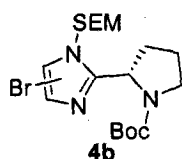
[0840]



[0841] 将 NaH(243mg, 60 %, 6.08mmol) 一次性加入到咪唑 1a(1.228g, 5.17mmol) 的 DMF(15mL) 半溶液中, 搅拌 75 分钟。经 7 分钟逐滴加入 SEM-Cl(1.0mL, 5.65mmol), 反应混合物再搅拌 3.5 小时。真空除去挥发性组分, 包括溶剂, 残留物在 CH_2Cl_2 和水之间分配。干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤, 真空浓缩。所得物质用 Biotage[®] 纯化 (100g 硅胶; 60-100% EtOAc/ 己烷), 得到咪唑 1a, 为无色粘稠油状物 (1.649g)。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.50, 400MHz): 7.16/7.13(重叠的单峰, 1H), 6.80/6.78(重叠的单峰, 1H), 5.61(d, J = 10.8, 0.41H), 5.38(d, J = 11.1, 0.59H), 5.26(d, J = 11.4, 1H), 4.95-4.85(m, 1H), 3.51-3.33(m, 4H), 2.25-2.00(m, 2H), 1.90-1.77(m, 2H), 1.35(s, 3.79H), 1.12(s, 5.21H), 0.91-0.76(m, 2H), -0.04(s, 9H). LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_3\text{Si}$: 368.24; 实测值 368.23。

[0842] 实施例 4, 步骤 b

[0843]



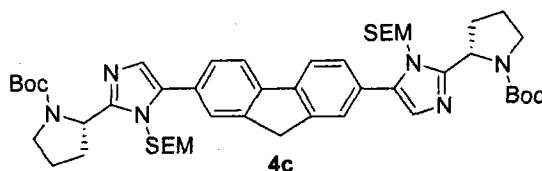
[0844] 经 8 分钟将 NBS(573mg, 3.22mmol) 的 CH_3CN (6mL) 溶液逐滴加入到冷却的 (冰/水) 胺 4a 的 CH_3CN (10mL) 溶液中, 搅拌 95 分钟。除去冷却浴, 继续搅拌 35 分钟。真空除去挥发性组分, 所得粗物质直接进行 Biotage[®] 纯化 (100g 硅胶; 40-50% EtOAc/ 己烷), 得到溴化物 4b, 为浅黄色粘稠油状物 (0.895g)。根据 ^1H NMR, 产物表现为区域异构体 (regioisomers) 的混合物 (比率为 7.1 : 1.0), 其就这样用于下面的步骤。

[0845] LC(Cond. VII): RT = 1.77min

[0846] LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{BrN}_3\text{O}_3\text{Si}$: 446.15; 实测值 446.07

[0847] 实施例 4, 步骤 c

[0848]



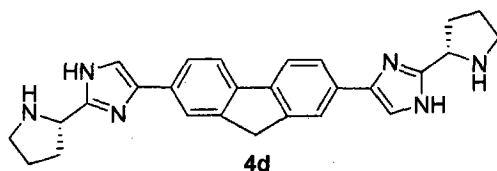
[0849] 氨基甲酸酯 4c 从 2,7-二溴-9H-芴-9-酮和溴化物 4b, 通过 Suzuki 偶合, 按照合成氨基甲酸酯 1d 所述的方法制备。上述对主要产物的 SEM 区域化学确定以 NOE 研究为基础, 虽然其对当前的目的来说并不重要。 ^1H NMR(DMSO- d_6 , δ = 2.50, 500MHz): 8.04-8.02(m, 2H), 7.74-7.70(m, 2H), 7.56-7.49(m, 2H), 7.06(br s, 2H), 5.62-5.60(m, 0.82H), 5.43-5.41(m, 1.18H), 5.27(m, 2H), 5.09(m, 0.86H), 1.14(m, 1.14H), 4.02(s, 2H), 3.63-3.38(m, 8H), 2.33-2.09(m, 4H), 2.01-1.84(m, 4H), 1.39(s, 7.56H), 1.18(s, 10.44H), 0.92-0.81(m, 4H), -0.04(s, 18H)。

[0850] LC(Cond. VII): RT = 1.92min

[0851] LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{49}\text{H}_{73}\text{N}_6\text{O}_6\text{Si}_2$: 897.51; 实测值 897.37

[0852] 实施例 4, 步骤 d

[0853]



4d

[0854] 将HCl (3mL, 4.0N, 12mmol) 的二噁烷溶液加入到化合物4c (133mg, 0.148mmol) 中, 所得非均相反应混合物搅拌~14小时, 然后加入CH₃OH (1.0mL), 继续再搅拌~4.5小时。真空除去挥发性组分, 高度真空下干燥, 不经进一步纯化用于下面的步骤。

[0855] 实施例4

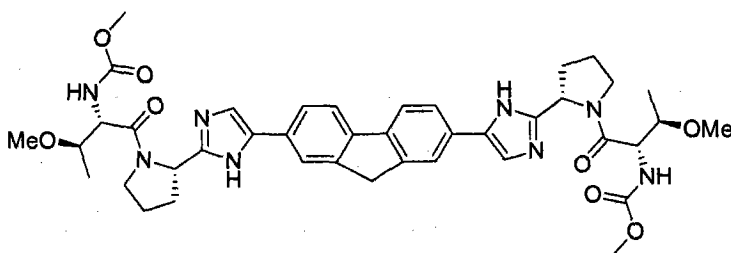
[0856] 按照合成实施例1所述的方案将吡咯烷4d加工为实施例4的TFA盐, 只不过值得注意的是采用了6mol当量的*i*-Pr₂EtN。¹HNMR(DMSO-d₆, δ = 2.50, 400MHz): 8.11-7.82(m, 8H), 7.34(d, J = 8.3, 1.89H), 6.92(app br s, 0.11H), 5.55(m, 0.14H), 5.16-5.13(m, 1.86H), 4.14-3.74(m, 8H), 3.55/3.35(两个s, 6H), 2.45-2.34(m, 2H), 2.20-1.74(m, 8H), 0.91-0.78(m, 12H)。

[0857] LC(Cond. VII): RT = 1.28min

[0858] LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺C₄₁H₅₁N₈O₆: 751.39; 实测值 751.24

[0859] 实施例5

[0860]



[0861] ((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0862] 实施例5的TFA盐从吡咯烷4d和适当的酸按照实施例4所述的方法制备。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.50, 400MHz): 8.11-7.82(m, 8H), 7.23(d, J = 8.3, 1.87H), 6.75(app br s, 0.13H), 5.65(m, 0.17H), 5.17-5.13(m, 1.83H), 4.33-4.22(m, 2H), 4.09(s, 2H), 3.93-3.72(m, 4H), 3.61-3.19(m, 14H), 2.44-2.33(m, 2H), 2.21-1.72(m, 6H), 1.10(d, J = 6.3, 0.58H), 5.42(d, J = 6.0, 5.42H)。

[0863] LC(Cond. VII): RT = 1.17min

[0864] LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺C₄₁H₅₁N₈O₈: 783.38; 实测值 783.23

[0865] 实施例6-7

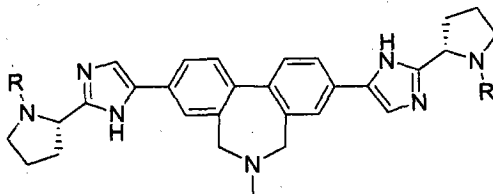
[0866] 将MeNH₂ (4.9mL, 9.87mmol) 和Na₂CO₃ (0.349g, 3.29mmol) 加入到4,4'-二溴-2,2'-双(溴甲基)联苯 (0.328g, 0.658mmol) 的THF (6.5mL) 溶液中, 反应混合物回流3小时。真空除去挥发性组分, 将残留物通过MCX(CH₃OH洗涤; 2.0M NH₃/CH₃OH洗脱), 得到3,9-二溴-6-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂茛, 为白色固体 (0.24g)。¹HNMR(DMSO-d₆, δ = 2.50, 500MHz): 2.31(s, 3H), 3.24(s, 4H), 7.47(d, J = 7.9, 2H), 7.55-7.82(m, 4H)。

[0867] LC(Cond. III) :RT = 2.42min

[0868] LC/MS :分析计算值 $[M+H]^+ C_{15}H_{14}Br_2N$:367.95 ;实测值 368.17 (对优势同位素)

[0869] 实施例 6-7 从 3,9-二溴-6-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂草开始,采用从 2,7-二溴-9H-芴-9-酮合成实施例 4 所述的方法制备。

[0870]



[0871]

实施例	化合物名称	R	RT (LC-Cond.); % 均匀性指数; MS 数据
6	((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-(甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂草-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯		1.98 分钟 (Cond. IV); >95% LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+$ $C_{43}H_{56}N_9O_6$: 794.43 ; 实测值 795.27
7	(1S,1'S)-2,2'-((6-甲基-6,7-二氢-5H-二苯并[c,e]氮杂草-3,9-二基)双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基))双(N,N-二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺)		1.82 分钟 (Cond. III); >95% LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+$ $C_{53}H_{64}N_9O_2$: 858.52 ; 实测值 859.07.

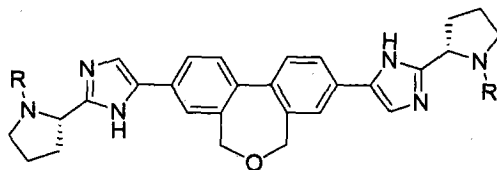
[0873] 实施例 8-12

[0874] 将 HBr (11mL, 97mmol) 加入到 (4,4'-二溴联苯-2,2'-二基) 二甲醇 (其制备参见: Tetrahedron Letters 2004, 45, 2801 ; 1.3g, 3.49mmol) 的 THF (10mL) 溶液中, 所得混合物回流 6 小时, 然后冷至室温。旋转蒸发除去大部分有机组分, 残留物用 CH_2Cl_2 (10mL, 3x) 萃取。干燥 ($MgSO_4$) 合并的有机相, 过滤, 真空浓缩, 得到棕色油状物, 将其溶于 5mL 丙酮, 在室温条件下静置 1 小时, 得到沉淀物。过滤, 真空干燥, 得到 3,9-二溴-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯 (oxepine), 为白色固体 (0.628g, 51% 产率)。 1H NMR ($DMSO-d_6$, δ = 2.50, 500MHz) : 4.23-4.29 (m, 4H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.74 (dd, J = 7.9, 2.1, 2H) 7.79 (d, J

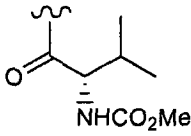
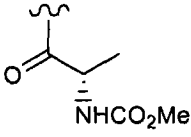
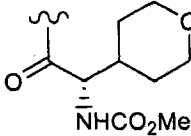
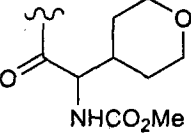
= 2.1, 2H)。

[0875] 实施例 8-12 从 3,9-二溴-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯开始,采用从 2,7-二溴-9H-芴-9-酮合成实施例 4 所述的方法和适当的底物制备。

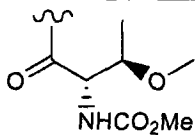
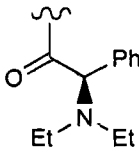
[0876]



[0877]

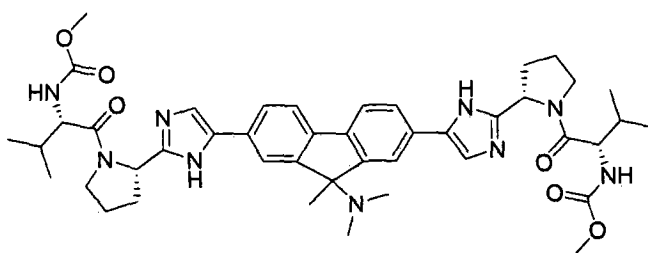
实施例	R	化合物名称	RT (LC-Cond.); %均匀性指数; MS 数据
8		((1S)-1-(((2S)-2-(5-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯	2.31 分钟 (Cond. IV); >95% LC/MS: 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₃ N ₈ O ₇ : 781.40 ; 实测值 781.59
9		((1S)-2-((2S)-2-(4-(9-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)-5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯	2.05 分钟 (Cond. IV); >95% LC/MS: 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₃₈ H ₄₅ N ₈ O ₇ : 725.34 ; 实测值 725.32
10		(5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3,9-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯	2.06 分钟 (Cond. IV); >95% LC/MS: 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₇ N ₈ O ₉ : 865.42 ; 实测值 865.89.
10A		(5,7-二氢二苯并[c,e]氧杂环庚三烯-3,9-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基(2-氧代-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯	2.09 分钟 (Cond. IV); >95% LC/MS: 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₄₆ H ₅₇ N ₈ O ₉ : 865.42 ; 实测值 865.22.

[0878]

11		((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-甲氧基-1-(((2 <i>S</i>)-2-(4-(9-(2-((2 <i>S</i>)-1-(<i>N</i> -(甲氧基羰基)-2-吡咯烷基)-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-5,7-二氢二苯并[<i>c,e</i>]氧杂环庚三烯-3-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯	2.15 分钟 (Cond. IV); >95% LC/MS: 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₄₂ H ₅₃ N ₈ O ₉ : 813.39 ; 实测值 814.31
12		(1 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)-2,2'-(5,7-二氢二苯并[<i>c,e</i>]氧杂环庚三烯-3,9-二基 bis(1 <i>H</i> -咪唑-4,2-二基 (2 <i>S</i>)-2,1-吡咯烷二基)) 双(<i>N,N</i> -二乙基-2-氧代-1-苯基乙胺)	1.26 分钟(Cond. II); >95% LC/MS: 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₅₂ H ₆₁ N ₈ O ₃ : 845.49 ; 实测值 845.22.

[0879] 实施例 13

[0880]



[0881] ((1*S*)-1-(((2*S*)-2-(5-(9-(二甲基氨基)-7-(2-((2*S*)-1-((2*S*)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1*H*-咪唑-5-基)-9-甲基-9*H*-芴-2-基)-1*H*-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0882] 实施例 13, 步骤 a

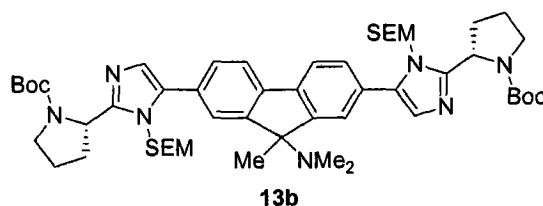
[0883]



[0884] 经 2 分钟将 NaN(TMS)₂ (3.40ml 的 1.0M/THF 溶液, 3.4mmol) 逐滴加入到胺 3a (1.14g, 3.10mmol) 的 THF 溶液中, 搅拌 20 分钟。然后经 3 分钟逐滴加入 MeI (0.27mL, 4.33mmol), 继续搅拌 ~ 65min 分钟。用过量的 CH₃OH 处理反应, 真空除去所有挥发性组分。所得粗物质用快速色谱法纯化 (10% EtOAc/ 己烷), 得到胺 13a, 为米色固体 (793mg)。¹H NMR (DMSO-d₆, δ = 2.50, 400MHz): 7.80 (d, J = 8.0, 2H), 7.67 (d, J = 1.7, 2H), 7.58 (dd, J = 8.1, 1.8, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.58 (s, 3H). LC/MS: 分析计算值 [M+H]⁺ C₁₆H₁₆Br₂N: 381.96; 实测值 381.90 (对优势同位素)。

[0885] 实施例 13, 步骤 b

[0886]



[0887] 将 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5.3mg, 0.024mmol) 加入到二溴化物 13a (101.8mg, 0.267mmol)、咪唑 13a (145.6mg, 0.396mmol)、 Ph_3P (12.5mg, 0.048mmol) 和 K_2CO_3 (116mg, 0.839mmol) 的二噁烷 (2.5mL) 中的混合物中, 通入氮气 1 分钟, 然后在 140°C (微波) 下加热 3 小时。用 CH_3OH (2mL) 处理混合物, 通过棉花塞过滤, 真空除去挥发性组分。粗物质用反相 HPLC 系统纯化 ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{OH}/\text{TFA}$), HPLC 洗脱液用过量 $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 中和, 真空除去挥发性组分。所得物质在 CH_2Cl_2 和水之间分配, 用 CH_2Cl_2 萃取水层。干燥 (MgSO_4) 合并的有机相, 过滤, 真空浓缩, 得到 13b, 为白色泡沫 (56.1mg)。未确定构成 13b 的区域化学 (regiochemical), 因为其对于当前的目的来说并不重要。LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}-\text{SEM}+\text{H}]^+ \text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_7\text{O}_5\text{Si}$: 824.49; 实测值 824.34。

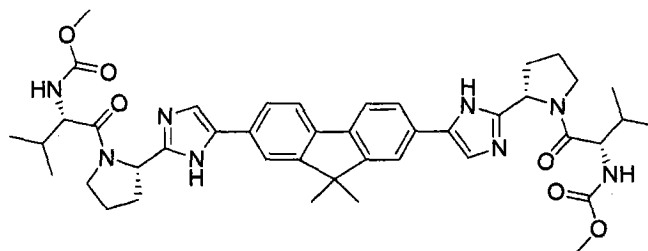
[0888] 实施例 13

[0889] 实施例 13 的 TFA 盐从化合物 13b 开始采用从中间体 4c 合成实施例 4 所述的方法制备, 只不过用于最后步骤的相应吡咯烷前体用 MCX 除碱 (free-based), 且在 HATU-偶合步骤中只用 2mol 当量的 $i\text{-Pr}_2\text{EtN}$ 。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400MHz): 8.24-7.96 (m, 8H), 7.32 (m, 1.89H), 6.89 (app br s, 0.11H), 5.52 (app br s, 0.12H), 5.17-5.14 (m, 1.88H), 4.13-4.09 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.54/3.36 (两个 s, 6H), 2.63 (app br s, 6H), 2.43-1.93 (m, 13H), 0.91-0.78 (m, 12H)。

[0890] LC (Con d. VII): $\text{RT} = 1.14\text{min}$ [0891] LC/MS: 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{44}\text{H}_{58}\text{N}_9\text{O}_6$: 808.45; 实测值 808.32

[0892] 实施例 14

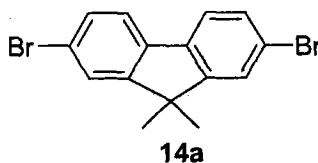
[0893]



[0894] ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9,9-二甲基-9H-芴-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0895] 实施例 14, 步骤 a

[0896]



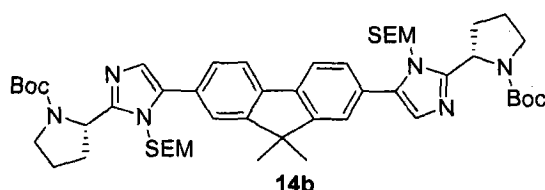
[0897] 经 1 分钟将粉末 KOH (0.970g, 17.3mmol) 分批加入到 2,7-二溴-9H-芴 (1.30g,

4.01mmol) 和 MeI (0.560mL, 9.00mmol) 的 DMSO (10mL) 中的非均相混合物中, 在室温条件下搅拌 ~ 17.5 小时。所得混合物用水 (100mL) 稀释, 用己烷 (100mL) 萃取。用水 (20mL) 洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 过滤, 真空浓缩。所得粗物质用快速色谱法纯化 (以硅胶筛装样; 己烷), 得到 14a (728mg), 被相应的单-甲基中间体污染, 比率为 12 : 1 (^1H NMR)。

[0898] 将 $\text{NaN}(\text{TMS})_2$ (0.5mL 的 1.0M/THF 溶液, 0.50mmol) 加入到上述混合物 (702mg) 的 THF (4.0mL) 溶液中, 搅拌 10 分钟。然后经几分钟逐滴加入 MeI (0.15mL, 2.41mmol), 搅拌 75 分钟。然后用 CH_3OH (10mL) 猝灭反应, 真空除去挥发性组分。残留物在 CH_2Cl_2 和水之间分配, 干燥 (MgSO_4) 有机层, 过滤, 真空浓缩, 得到 14a, 为浅黄色固体, 没有单-甲基化杂质。该粗物质不经进一步纯化直接用于下面的步骤。 ^1H NMR (CDCl_3 , δ = 7.24, 400MHz) : 7.53 (d, J = 7.8, 2H), 7.53 (d, J = 2, 2H), 7.45 (dd, J = 8.1, 1.8, 2H), 1.45 (s, 6H)。

[0899] 实施例 14, 步骤 b

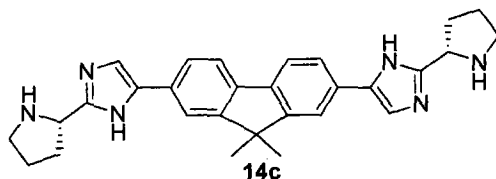
[0900]



[0901] 化合物 14b 从二溴化物 14a 按照从二溴化物 6a 合成 13b 的方法制备。LC/MS : 分析计算值 $[\text{M}-\text{SEM}+\text{H}]^+ \text{C}_{45}\text{H}_{63}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$: 795.46 ; 实测值 795.33。

[0902] 实施例 14, 步骤 c

[0903]



[0904] 将 HCl / 二噁烷 (5mL, 4N, 20mmol) 加入到化合物 14b (124.5mg, 0.135mmol) 中, 搅拌至全部溶解。所得溶液用冰 / 水浴冷却, 经 2 分钟逐滴加入 1mL 33% 浓 HCl 溶液处理。然后除去冷却浴, 将反应混合物搅拌 ~ 22.5 小时。真空除去挥发性组分, 残留物先用 MCX 除碱 (2g ; CH_3OH 洗涤 ; 2.0N $\text{NH}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ 洗脱), 然后用反相 HPLC 纯化 ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$)。浓缩 HPLC 洗脱液, 所得产物用如上所述的 MCX 除碱, 得到吡咯烷 14c, 为红橙色泡沫, 被未鉴定出的杂质污染 (38.7mg)。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400MHz) : 1.83 (s, 2H), 7.74-7.69 (m, 4H), 7.49 (app br s, 2H), 4.24-4.20 (m, 2H), 3.04-2.98 (m, 2H), 2.93-2.87 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.95-1.70 (6H), 1.48 (s, 6H)。

[0905] LC (Cond. VII) : RT = 1.03min

[0906] LC/MS : 分析计算值 $[\text{M}+\text{H}]^+ \text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_6$: 465.28, 实测值 465.21。

[0907] 实施例 14

[0908] 实施例 14 的 TFA 盐从 14c 开始, 按照从中间体 1e 合成实施例 1 所述的方法制备。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, δ = 2.50, 400MHz) : 8.13 (s, 2H), 8.06-8.01 (m, 2H), 7.85-7.79 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1.89H), 6.93 (m, 0.11H), 5.61 (m, 0.14H), 5.17-5.14 (m, 1.86H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.54/3.33 (两个 s, 6H), 2.46-2.38 (m, 2H),

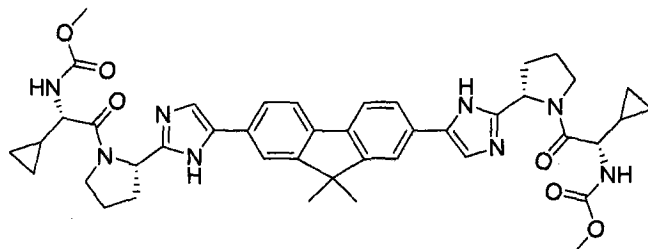
2.22-1.99 (m, 8H), 1.53 (s, 6H), 0.92-0.78 (m, 12H)。

[0909] LC(Cond. VII) :RT = 1.37min

[0910] LC/MS :分析计算值 $[M+H]^+ C_{43}H_{55}N_8O_6$:779.42 ;实测值 779.23

[0911] 实施例 15

[0912]



[0913] ((9,9-二甲基-9H-芴-2,7-二基)双(1H-咪唑-5,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-1-环丙基-2-氧代-2,1-乙烷二基)))二氨基甲酸二甲酯

[0914] 实施例 15(TFA 盐)按照实施例 14 所述的方案,最终步骤采用适当的酸来制备。¹H NMR(DMSO-d₆, δ = 2.50, 400MHz) :8.11-8.01 (m, 6H), 7.83-7.79 (2H), (d, J = 7.8, 1.84H), 7.47 (m, 0.16H), 5.46 (m, 0.19H), 5.18-5.15 (m, 1.81H), 3.89-3.72 (m, 6H), 3.55/3.33 (两个 s, 6H), 2.45-2.34 (m, 2H), 2.23-1.95 (m, 6H), 1.54 (s, 6H), 1.21-1.04 (m, 2H), 0.51-0.23 (m, 8H)。

[0915] LC(Cond. VII) :RT = 1.25min

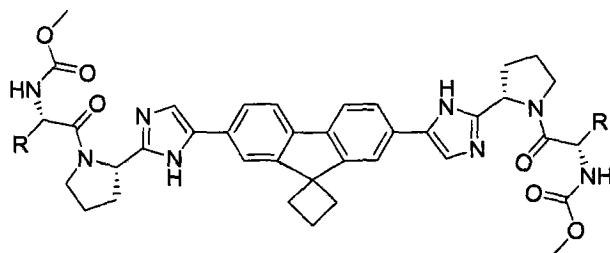
[0916] LC/MS :分析计算值 $[M+H]^+ C_{43}H_{51}N_8O_6$:775.39 ;实测值 775.36

[0917] 实施例 16-17

[0918] 经 1 分钟将粉末 KOH(983mg, 17.5mmol) 分批加入到 2,7-二溴-9H-芴 (1.31g, 4.04mmol) 和 1,3-二溴丙烷 (837mg, 4.15mmol) 的 DMSO(20mL) 中的非均相混合物中,在室温条件下搅拌~5 天。所得混合物用水 (200mL) 稀释,用 10% CH₂Cl₂/己烷 (100mL, 2x) 萃取。干燥 (MgSO₄) 合并的有机相,过滤,真空浓缩。所得粗物质用柱色谱法纯化 (以硅胶筛装样;己烷,重力洗脱),得到 2',7'-二溴螺[环丁烷-1,9'-芴],为白色蓬松固体 (600mg)。¹H NMR(CDCl₃, δ = 7.24, 400MHz) :7.86 (d, J 1.8, 2H), 7.48 (d, J = 8.0, 2H), 7.44 (dd, J = 8.1, 1.8, 2H), 2.61 (app t, J = 8.1, 4H), 2.42-2.34 (m, 2H)。

[0919] 实施例 16-17(TFA 盐)从 2',7'-二溴螺[环丁烷-1,9'-芴]开始,用从二溴化物 14a 合成实施例 14 所述的方法制备。

[0920]



[0921]

实施例	R	化合物名称	RT (LC-Cond.); %均匀性指数; MS 数据
16		((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)螺[环丁烷-1,9'-茛]-2'-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯	1.38 分钟(Cond. VII); >95% LC/MS: 分析计算值[M+H] ⁺ C ₄₄ H ₅₅ N ₈ O ₆ : 791.42; 实测值 791.32
17	H ₃ C-	((1S)-2-((2S)-2-(5-(7'-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)螺[环丁烷-1,9'-茛]-2'-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡	1.22 分钟(Cond. VII); >95% LC/MS: 分析计算值[M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₇ N ₈ O ₆ : 735.36; 实测值 735.28.

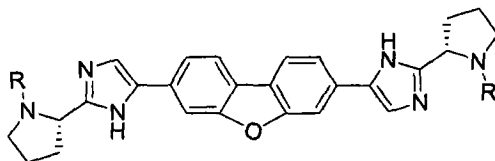
[0922]

		咯烷基)-1-甲基-2-氧代 乙基)氨基甲酸甲酯	
--	--	-----------------------------	--

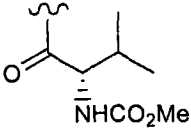
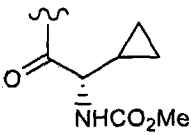
[0923] 实施例 18-21

[0924] 实施例 18-21 从 3,7-二溴二苯并[b,d]呋喃（其依次按照 Eur. J. Med. Chem. 1999, 34, 205 制备）开始，采用从二溴化物 14a 合成实施例 14 所述的方法制备。

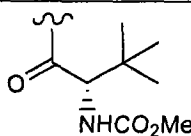
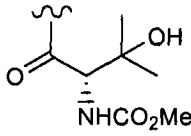
[0925]



[0926]

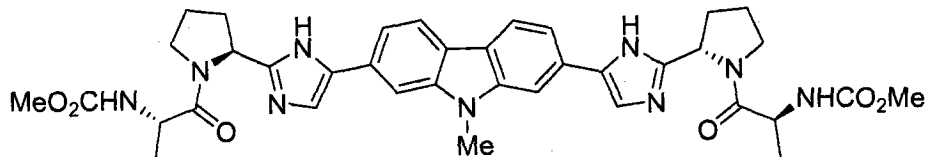
实施例	R	化合物名称	RT (LC-Cond.); %均匀性指数; MS 数据
18		((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)二苯并[b,d]呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯	¹ H NMR (DMSO-d ₆ , δ = 2.50, 500 MHz): 14.60 (s, 2H), 8.32 (d, J = 7.9, 2H), 8.14-8.24 (m, 4H), 7.87 (d, J = 8.2, 2H), 7.34 (d, J = 8.5, 2H), 5.17 (app t, J = 7.2, 2H), 4.13 (t, J = 7.9, 2H), 3.79-3.92 (m, 4H), 3.55 (s, 6H), 2.41(m, 2H), 1.94-2.26 (m, 8H), 0.71 - 0.95 (m, 12 H) 2.27 分钟 (Cond. VI); >95% LC/MS: 分析计算值 [M+H] ⁺ C ₄₀ H ₄₉ N ₈ O ₇ : 753.37 ; 实测值 753.88
19		(二苯并[b,d]呋喃-3,7-二基双(1H-咪唑-4,2-二基(2S)-2,1-吡咯烷二基((1S)-1-环丙基-2-氧代-2,1-乙烷	2.18 分钟 (Cond. VI); >95% LC/MS: 分析计算值

[0927]

		二基)))二氨基甲酸二甲酯	$[M+H]^+$ $C_{40}H_{45}N_8O_7$: 749.34 ; 实测值 749.78
20		((1S)-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)二苯并[b,d]呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2,2-二甲基丙基)氨基甲酸甲酯	2.51 分钟 (Cond. VI); >95% LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+$ $C_{42}H_{53}N_8O_7$: 781.40 ; 实测值 781.85
21		((1S)-2-羟基-1-(((2S)-2-(4-(7-(2-((2S)-1-((2S)-3-羟基-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-4-基)二苯并[b,d]呋喃-3-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯	2.16 分钟 (Cond. VI); >95% LC/MS: 分析计算值 $[M+H]^+$ $C_{40}H_{49}N_8O_9$: 785.36 ; 实测值 785.89

[0928] 实施例 22

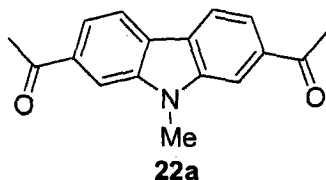
[0929]



[0930] ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-甲基-9H-咪唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯

[0931] 实施例 22, 步骤 a

[0932]

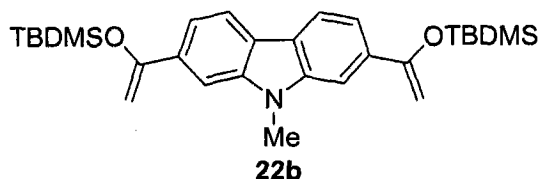


[0933] 在 -78°C 下经 10 分钟向搅拌的 2,7-二溴-9-甲基-9H-咪唑 (1.52g, 4.47mmol) 的无水 THF (150mL) 溶液中加入 n-BuLi (1.06M 的己烷溶液, 12.6mL, 13.4mmol)。所得混悬液在 -78°C 下搅拌 6 小时, 然后加入 N-甲基-N-甲氧基乙酰胺 (1.43mL, 13.4mmol)。继续搅拌, 经 18 小时将反应混合物升至室温。然后用 2N NaH_2PO_4 猝灭混合物, 用乙酸乙酯萃取, 干燥 (MgSO_4) 有机相, 过滤, 浓缩至干。残留物用柱色谱法纯化 (Biotage[®] Horizon system/2-55% 乙酸乙酯-己烷), 得到 22a (0.560g, 47%), 为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz,

DMSO- d_6) δ 8.35 (d, $J = 8.09\text{Hz}$, 2H), 8.27 (s, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.72 (s, 6H). LC/MS: 分析计算值 $C_{17}H_{15}NO_2$: 265; 实测值: 266 (M+H) $^+$.

[0934] 实施例 22, 步骤 b

[0935]



[0936] 向冰-冷的 22a (0.661g, 2.49mmol) 的甲苯 (20mL) 混悬液中加入三乙胺 (1.39mL, 9.96mmol), 然后加入三氟甲磺酸叔丁基二甲基甲硅烷基酯 (1.72mL, 7.47mmol)。在 0℃ 下继续搅拌 10 分钟, 然后将反应混合物升至室温。3 小时后, 将反应混合物用 EtOAc-H₂O 分配, 干燥 (MgSO₄) 有机相, 过滤, 浓缩至干, 得到 22b, 基本上为定量产量, 为浅棕色固体。此物质不经进一步处理就这样用于下面的步骤。

[0937] 实施例 22, 步骤 c

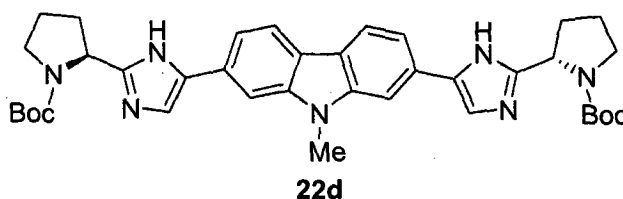
[0938]



[0939] 在 0℃ 下向搅拌的 22b 的无水 THF (25mL) 溶液中一次性加入 N-溴琥珀酰亚胺 (0.709g, 3.98mmol)。继续在 0℃ 下再搅拌 30 分钟, 过滤所得混悬液。滤饼风干, 得到 22c (1.05g, 100%), 为黄色固体。¹HNMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 8.37 (s, 2H), 7.89 (m, 2H), 5.10 (s, 4H), 4.07 (s, 3H). LC/MS: 分析计算值 $C_{17}H_{13}Br_2NO_2$: 421; 实测值: 422 (M+H) $^+$.

[0940] 实施例 22, 步骤 d

[0941]



[0942] 将 22c (1.05g, 2.49mmol)、Boc-L-脯氨酸 (1.07g, 4.98mmol) 和 DIEA (0.867mL, 4.98mmol) 的乙腈 (20mL) 中的混合物在密封管中在 85℃ 下加热 2 小时。然后将冷却的混合物浓缩至干, 得到固体残留物。将此物质和 NH₄OAc (1.92g, 0.025mol) 的甲苯 (32mL) 中的混合物在密封管中在 120℃ 下加热 2.5 小时, 然后将冷却的反应混合物用 EtOAc-盐水分配。干燥 (MgSO₄) 有机相, 过滤, 浓缩, 残留物用制备 HPLC 纯化 (C18/CH₃CN-H₂O+0.1% TFA), 得到 22d 的 TFA 盐 (0.840g, 34% 总体), 为黄色固体。¹HNMR (400MHz, CH₃OH- d_4) δ 8.28 (m, 2H), 7.95 (m, 4H), 7.60 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.56 (m, 2H), 2.09 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 1.48 (s, 8H), 1.30 (s, 10H). LC/MS: 分析计算值 $C_{37}H_{45}N_7O_4$: 651; 实测值: 652 (M+H) $^+$.

[0943] 实施例 22, 步骤 e

[0944]



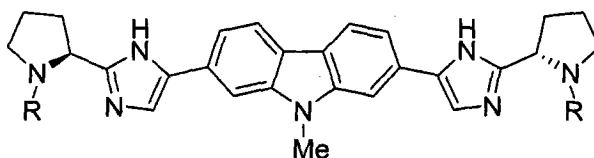
[0945] 向 22d 的 TFA 盐 (0.840g, 0.845mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入 TFA (15mL), 所得混合物在室温下搅拌 3 小时。然后将混合物浓缩至干, 残留物溶于 CH₃OH, 并应用于 MCX 萃取凝胶塞 (plug) (12g, 用 CH₃OH-二氯甲烷, 1 : 1 预处理)。将塞用 CH₃OH-二氯甲烷 (1 : 1) 洗脱, 然后用 2N NH₃ 的 CH₃OH 溶液洗脱, 合并含产物的流分, 浓缩, 得到 22e, 为黄色固体 (定量产量)。此物质就这样用于后面的步骤。

[0946] 实施例 22

[0947] 向 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸 (0.022g, 0.150mmol) 和 HATU (0.057g, 0.150mmol) 的 DMF (1mL) 中的混合物中加入 DIEA (0.104mL, 0.60mmol), 将混合物在室温下搅拌 15 分钟。然后加入 22e (0.034g, 0.075mmol) 的 DMF (2.5mL) 溶液, 继续在室温下搅拌 2 小时。然后用乙酸乙酯-水 (1 : 1) 分配混合物, 干燥 (MgSO₄) 有机相, 过滤, 浓缩至干。将残留物用制备 HPLC 纯化 (C-18/MeCN-H₂O+0.1% TFA), 将含产物的流分浓缩至干。残留物从 CH₃CN-H₂O (1 : 1) 冻干, 得到实施例 22 的 TFA 盐 (0.0064g, 8%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δ 8.25 (d, J = 8.08Hz, 2H), 7.93 (m, 4H), 7.58 (d, J = 8.08Hz, 2H), 5.30 (m, 2H), 4.49 (quart, J = 7.07Hz, 2H), 4.20-3.98 (m, 1.5H), 4.00 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.23 (m, 6H), 1.34 (d, J = 7.07Hz, 6H). LC/MS: 分析计算值 C₃₇H₄₅N₇O₄: 709; 实测值: 710 (M+H)⁺。

[0948] 实施例 23-24

[0949]

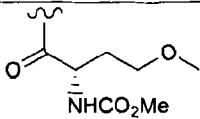


[0950] 实施例 23-24 按照实施例 22 中描述的通用方法, 通过采用适当的酸制备。

[0951]

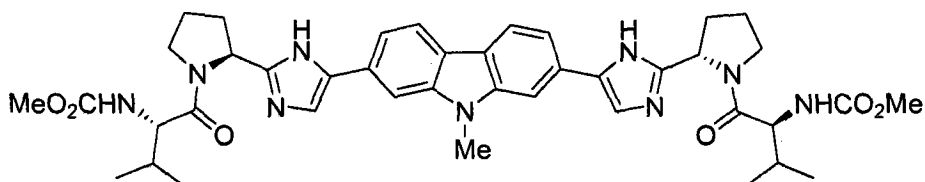
实施例	R	化合物名称	性状(产量) ¹ H NMR 和 LC/MS 数据
23		((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-甲基-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯	黄色固体 (0.011 g, 12%); ¹ H NMR (400 MHz, CH ₃ OH-d ₄) δ 8.25 (m, 2H), 7.94 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.08 Hz, 2H), 5.31 (m,

[0952]

			2H), 4.49 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.99 (m, 3H), 3.91 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.67 (s, 6H), 2.59 (m, 2H), 2.22 (m, 6H), 1.14 (m, 2H). LC/MS: 分析计 算 值 $C_{41}H_{51}N_9O_8$: 797; 实测值: 798 (M+H) ⁺ .
24		((1 <i>S</i>)-3- 甲氧基-1-(((2 <i>S</i>)-2-(5-(7- (2-((2 <i>S</i>)-1-(<i>N</i> -(甲氧基羰基)- <i>O</i> - 甲 基- <i>L</i> - 高丝氨酸基(homoseryl))-2- 吡咯烷基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-9- 甲 基-9 <i>H</i> - 呋唑-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2- 基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基 甲酸甲酯	黄 色 固 体 (0.0203 g, 26%). ¹ HNMR (400 MHz, CH ₃ OH- <i>d</i> ₄) δ 8.26 (d, <i>J</i> = 8.08 Hz, 2H), 7.94 (s, 4H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2H), 5.31 (m, 2H), 4.59 (quart, <i>J</i> = 4.55 Hz, 2H), 4.02 – 3.99 (m, 2.5 H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (m, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.45 (m, 5H), 2.57 (m, 2H), 2.23 (m, 6H), 2.08 (m, 3H), 1.81 (m, 3H). LC/MS: 分析计 算 值 $C_{41}H_{51}N_9O_8$: 797; 实测值: 798 (M+H) ⁺ .

[0953] 实施例 25

[0954]

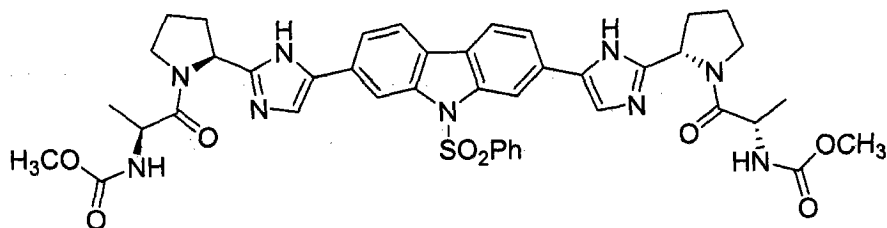


[0955] ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-甲基-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0956] 按照实施例 22 中描述的通用方法,采用 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (0.024g, 0.138mmol) 和 9-甲基-2,7-双(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9H-吡唑 (0.021g, 0.046mmol), 得到粗产物,用制备 HPLC 纯化 (C-18/MeCN-H₂O-NH₄OAc), 得到实施例 25 (0.0207g, 59%), 为白色固体。¹HNMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δ 7.98 (m, 3H), 7.82 (m, 0.6H), 7.74 (m, 2.4H), 7.53 (d, J = 7.07Hz, 0.5H), 7.64 (m, 2.5H), 7.39 (m, 0.6H), 7.34 (m, 2.4H), 5.34 (m, 0.6H), 5.20 (dd, J = 5.31, 7.83Hz, 2.4H), 4.24 (d, J = 7.07Hz, 2H), 4.01 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 2.37-2.19 (m, 6H), 2.09-2.02 (m, 4H), 0.94 (m, 12H). LC/MS: 分析计算值 C₄₁H₅₁N₉O₆: 765; 实测值: 766 (M+H)⁺.

[0957] 实施例 26

[0958]



[0959] ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(苯基磺酰基)-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯

[0960] 实施例 26, 步骤 a

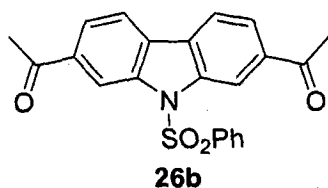
[0961]



[0962] 将新鲜粉碎的 KOH (1.31g, 23.4mmol) 的 DMSO (28mL) 中的混合物在室温下剧烈搅拌 10 分钟, 然后一次性加入固体 2,7-二溴咪唑 (1.90g, 5.85mmol)。所得混合物搅拌 1 小时, 然后加入苯磺酰氯 (1.49mL, 11.7mmol) 继续搅拌 18 小时。然后用水 (150mL) 稀释混合物, 滤出所得沉淀物, 滤饼用水洗涤, 风干。所得浅褐色粉末用二氯甲烷-己烷研磨, 过滤, 真空干燥, 得到 26a (2.10g, 77%), 为浅褐色固体。¹HNMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.47 (d, J = 1.52Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.59Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.59Hz, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (t, J = 8.08Hz, 2H). LC/MS: 分析计算值 C₁₈H₁₁Br₂NO₂S: 463; 实测值: 464 (M+H)⁺.

[0963] 实施例 26, 步骤 b

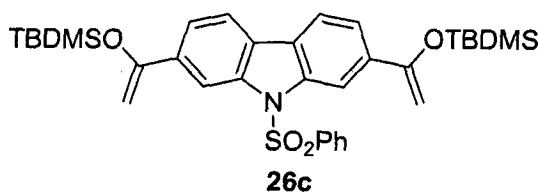
[0964]



[0965] 在 -78°C 下在氩气下向 26a (2.086g, 4.48mmol) 的无水 THF (60mL) 溶液中经 5 分钟逐滴加入 $n\text{-BuLi}$ (1.29M 的己烷溶液, 10.4mL, 13.4mmol)。所得混合物在 -78°C 下搅拌 70 分钟, 然后加入 $N\text{-甲氧基}-N\text{-甲基乙酰胺}$ (1.43mL, 13.45mmol), 经 18 小时将冷却浴升至室温。然后用 2N NaH_2PO_4 猝灭反应, 用 EtOAc 萃取。干燥 (MgSO_4) 有机相, 过滤, 浓缩至干, 得到黄褐色固体。此固体用己烷-乙腈研磨, 过滤所得沉淀物, 真空干燥, 得到 26b (1.16g, 66%), 为浅褐色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 8.40 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 8.10 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 7.85 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 2.74 (s, 6H)。LC/MS: 分析计算值 $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$: 391; 实测值: 392 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0966] 实施例 26, 步骤 c

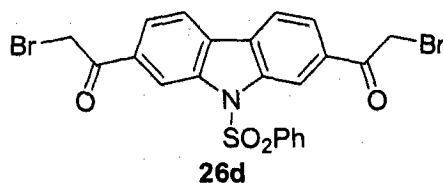
[0967]



[0968] 向冰-冷的 26b (1.16g, 2.96mmol) 和三乙胺 (1.65mL, 11.8mmol) 的甲苯 (50mL) 混悬液中加入 TBDMSOTf (2.04mL, 8.88mmol), 所得混合物在 0°C 下搅拌 2 小时, 然后经 18 小时将其升至室温。然后用 EtOAc-水分配混合物, 干燥 (MgSO_4) 有机相, 过滤, 浓缩, 得到 26c, 为定量产率的橙色油状物。此物质不经进一步纯化就这样用于下面的步骤。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J = 1.52\text{Hz}$, 2H), 7.79 (m, 4H), 7.62 (dd, $J = 1.52, 8.59\text{Hz}$, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.17 (m, 1H), 5.03 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 2H), 4.53 (d, $J = 2.02\text{Hz}$, 2H), 1.07 (s, 18H), 0.27 (s, 12H)。LC/MS: 分析计算值 $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Si}_2$: 619; 实测值: 620 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0969] 实施例 26, 步骤 d

[0970]



[0971] 向 26c (2.96mmol) 的 THF (40mL) 溶液中加入 NBS (0.948g, 5.34mmol), 所得混合物在室温下搅拌 24 小时。然后将深琥珀色反应混合物浓缩至接近干燥, 加入己烷直至形成棕色沉淀。过滤混合物, 得到 (真空干燥后) 26d, 为定量产率的棕色固体。此物质不经进一步纯化就这样用于下面的步骤。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 8.44 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 2H), 8.14 (d, $J = 8.59\text{Hz}$, 2H), 7.93 (d, $J = 7.07\text{Hz}$, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 5.13 (s, 4H)。

[0972] 实施例 26, 步骤 e

[0973]

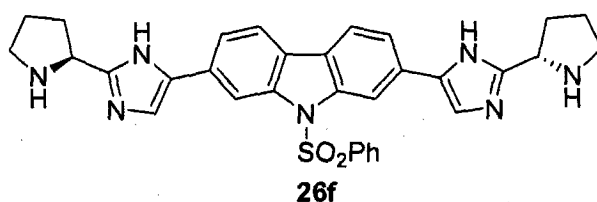


[0974] 将 26d (2.96mmol)、N-BOC-L-脯氨酸 (1.27g, 5.92mmol) 和 DIEA (1.03mL, 5.92mmol) 的乙腈 (40mL) 溶液在密封管中在约 85℃ 下加热 2 小时。冷至室温后, 将混合物浓缩至干, 得到棕色油状物。

[0975] 将上面得到的粗油状物和 NH_4OAc (2.28g, 29.6mmol) 的甲苯 (40mL) 中的混合物在密封管中在 125℃ 下加热 3 小时。用 EtOAc-水分配冷却的混合物, 干燥 (MgSO_4) 有机相, 过滤, 浓缩至干。残留物用柱色谱法纯化 (Biotage[®] Horizon 系统 / 0-10% 甲醇 - 二氯甲烷), 得到 26e (1.09g, 47%), 为棕色固体。¹HNMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.57 (br s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.58\text{Hz}$, 6H), 7.39 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 5.01 (m, 2H), 3.55-3.43 (m, 5H), 3.06 (br s, 2H), 2.19 (m, 4H), 1.99 (m, 3H), 1.51 (s, 18H)。LC/MS: 分析计算值 $\text{C}_{42}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_6\text{S}$: 777; 实测值: 778 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0976] 实施例 26, 步骤 f

[0977]



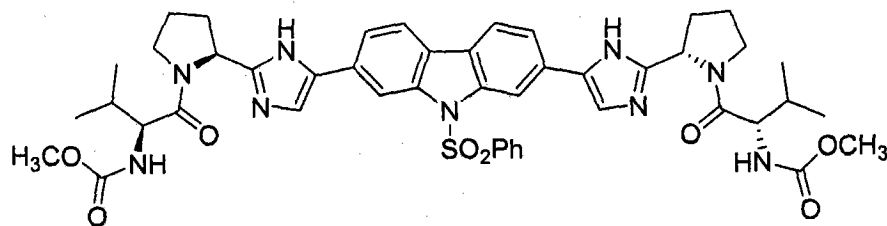
[0978] 向 26f (0.868g, 1.12mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入 TFA (5mL), 所得混合物在室温下搅拌 2 小时, 然后浓缩至干。残留物用 CH_3OH 吸收, 并应用于预处理 (CH_3OH) 的 SCX 萃取凝胶垫 (3cmx3cm)。将垫用 CH_3OH 洗涤, 然后用 2M NH_3 的 CH_3OH 溶液洗脱。将含产物的流分浓缩, 得到 9-(苯基磺酰基)-2,7-双(2-((S)-吡咯烷-2-基)-1H-咪唑-5-基)-9H-咔唑 (0.582g, 90%) 为深琥珀色固体, 其被立即用于下面的步骤。

[0979] 实施例 26

[0980] 向 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)丙酸 (0.061g, 0.412mmol) 和 HATU (0.157g, 0.412mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 DIEA (0.359mL, 2.06mmol), 所得混合物在室温下搅拌 10 分钟。向此溶液中加入粗 26f (0.119g, 0.206mmol), 继续搅拌 2 小时。然后将反应混合物用 EtOAc-水 (1:1) 分配, 干燥 (MgSO_4) 有机相, 过滤, 浓缩至干。所得残留物用制备 HPLC 纯化 ($\text{C}-18/\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}-\text{NH}_4\text{OAc}$), 将含产物的流分浓缩至干。残留物从 $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$ (7:3) 冻干, 得到实施例 26 (0.122g, 66%), 为白色固体。¹HNMR (400MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8.64 (s, 0.5H), 8.59 (s, 1.5H), 7.89 (m, 4H), 7.74 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 0.5H), 7.66 (d, $J = 8.08\text{Hz}$, 1.5H), 7.48 (m, 1.5H), 7.36 (m, 3.5H), 5.25 (m, 2H), 4.50 (quart, $J = 6.91\text{Hz}$, 1.5H), 4.27 (m, 0.5H), 3.89 (t, $J = 6.57\text{Hz}$, 3H), 3.59 (m, 6H), 2.48-1.99 (m, 9H), 1.36 (m, 6H)。LC/MS: 分析计算值 $\text{C}_{42}\text{H}_{45}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}$: 835; 实测值: 836 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0981] 实施例 27

[0982]

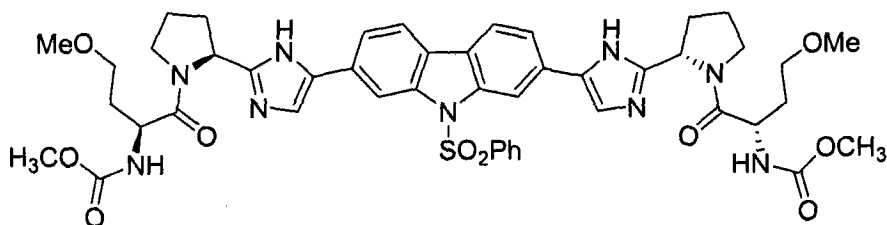


[0983] ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(苯基磺酰基)-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[0984] 向 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (0.045g, 0.256mmol) 和 HATU (0.097g, 0.256mmol) 的 DMF (1mL) 溶液中加入 DIEA (0.223mL, 1.28mmol), 所得混合物在室温下搅拌 10 分钟。向此混合物中加入 26f (0.074g, 0.128mmol) 的 DMF (2mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 5 小时, 然后加入水 (5mL), 所得混合物真空浓缩至干。残留物用制备 HPLC 纯化 (C-18/CH₃CN-H₂O+0.1% TFA), 将含产物的流分浓缩至干, 再用制备 HPLC 纯化 (C-18/CH₃CN-H₂O-NH₄OAc), 得到实施例 27 (0.0591g, 52%), 为浅褐色固体。¹HNMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δ 8.63 (s, 0.5H), 8.58 (s, 1.5H), 7.90 (m, 4H), 7.74 (m, 0.5H), 7.67 (m, 1.5H), 7.48 (m, 1.5H), 7.36 (m, 3.5H), 5.22 (dd, J = 5.05, 7.58Hz, 2H), 4.25 (d, J = 7.58Hz, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.92 (m, 2H), 3.65 (s, 5H), 3.47 (s, 1H), 2.41-2.20 (m, 5.5H), 2.12-2.04 (m, 4.5H), 0.96 (m, 12H). LC/MS: 分析计算值 C₄₆H₅₃N₉O₈S: 891; 实测值: 892 (M+H)⁺.

[0985] 实施例 28

[0986]

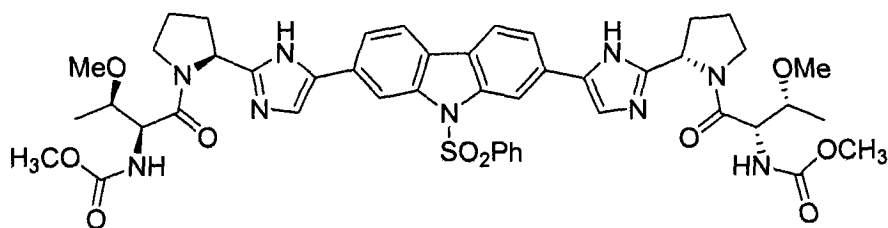


[0987] ((1S)-3-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-高丝氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(苯基磺酰基)-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0988] 向 (S)-4-甲氧基-2-(甲氧基羰基氨基)丁酸 (0.076g, 0.398mmol) 和 HATU (0.151g, 0.398mmol) 的 DMF (5mL) 溶液中加入 DIEA (0.348mL, 1.99mmol), 所得混合物在室温下搅拌 10 分钟。向此混合物中加入 26f (0.115g, 0.199mmol), 继续搅拌 2 小时, 然后将反应混合物用 EtOAc-盐水 (1:1) 分配。干燥 (MgSO₄) 有机相, 过滤, 浓缩至干。残留物用制备 HPLC 纯化 (C-18/CH₃CN-H₂O-NH₄OAc), 将含产物的流分冻干, 得到实施例 28 (0.122g, 66%), 为白色固体。¹HNMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δ 8.64 (s, 0.5H), 8.59 (s, 1.5H), 7.90 (m, 4H), 7.68 (m, 2H), 7.49 (m, 1.5H), 7.37 (m, 3.5H), 5.40 (m, 0.5H), 5.25 (dd, J = 4.04, 8.08Hz, 1.5H), 4.61 (m, 1.5H), 4.40 (m, 0.5H), 3.93 (m, 3H), 3.65 (s, 4.5H), 3.54 (s, 1.5H), 3.49 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.27-2.08 (m, 8H), 2.04-1.80 (6H). LC/MS: 分析计算值 C₄₆H₅₃N₉O₁₀S: 923; 实测值: 463 [(M/2)+H]⁺.

[0989] 实施例 29

[0990]

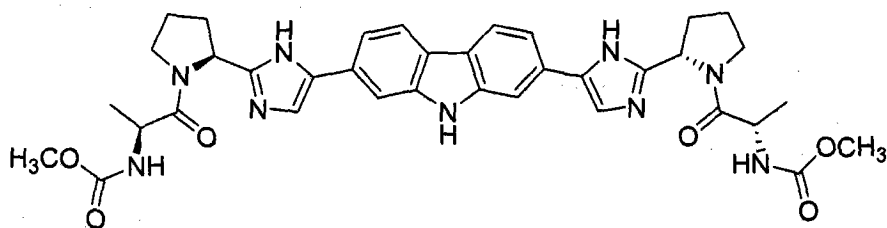


[0991] rac-((1R,2S)-2-甲氧基-1-(((2R)-2-(5-(7-(2-((2R)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-D-苏氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(苯基磺酰基)-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[0992] 按照实施例 28 所述的方法制备实施例 29, 分离为白色固体 (0.083g, 44%)。¹HNMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δ 8.63 (s, 0.5H), 8.58 (s, 1.5H), 7.89 (m, 4H), 7.72 (m, 0.5H), 7.66 (m, 1.5H), 7.47 (m, 1.5H), 7.37 (m, 3.5H), 5.56 (m, 0.4H), 5.25 (dd, J = 4.80, 7.83Hz, 1.6H), 4.47 (d, J = 5.56Hz, 1.5H), 4.35 (m, 0.5H), 3.94 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.73-3.69 (m, 1.3H), 3.66 (s, 6H), 3.61-3.56 (m, 0.7H), 2.40-2.22 (m, 6H), 2.07 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.06Hz, 6H). LC/MS: 分析计算值 C₄₆H₅₃N₉O₁₀S : 923; 实测值 : 463 [(M/2)+H]⁺。

[0993] 实施例 30

[0994]



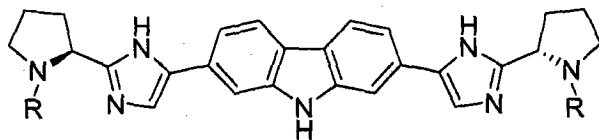
[0995] ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酸酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯

[0996] 向实施例 26 (0.033g, 0.039mmol) 和 Na₂HPO₄ (0.022g, 0.051mmol) 的无水 EtOH (2mL) 中的混合物中加入新鲜粉碎的 6% 钠汞齐 (0.079g)。所得混悬液在室温下搅拌 6 小时, 然后将其用 0.45 μm 注射器式滤器过滤。滤液真空浓缩, 残留物用 CH₃OH (2mL) 吸收, 用制备 HPLC 纯化 (C-18/CH₃CN-H₂O-NH₄OAc)。将含产物的流分浓缩至干, 残留物从 H₂O-CH₃CN (7 : 3) 中冻干, 得到实施例 30 (0.014g, 53%), 为浅褐色固体。¹HNMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δ 7.98 (m, 2H), 7.79 (s, 0.5H), 7.71 (s, 1.5H), 7.52 (m, 0.5H), 7.44 (d, J = 8.08Hz, 1.5H), 7.37 (s, 0.5H), 7.28 (s, 1.5H), 5.21 (dd, J = 4.29, 7.83Hz, 2H), 4.48 (quart, J = 7.07Hz, 1.5H), 4.27 (m, 0.5H), 3.87 (t, J = 6.32Hz, 3H), 3.64 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.48-1.92 (m, 9H), 1.33 (d, J = 7.07Hz, 6H). LC/MS: 分析计算值 C₃₆H₄₁N₉O₆: 695; 实测值 : 696 (M+H)⁺。

[0997] 实施例 31-32

[0998] 采用合成实施例 30 所述的方法, 从各个磺酰胺前体制备实施例 31-32。

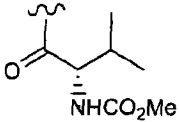
[0999]



[1000]

实施例	R	化合物名称	产物性状(产率) ¹ H NMR 和 LC/MS 数据
31		((1 <i>S</i>)-3-甲氧基-1-(((2 <i>S</i>)-2-(5-(7-(2-((2 <i>S</i>)-1-(<i>N</i> -(甲氧基羰基)-2-吡咯烷基)-1 <i>H</i> -咪唑-5-基)-9 <i>H</i> -吡唑-2-基)-1 <i>H</i> -咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯	黄色固体 (0.029 g, 26%); ¹ H NMR (400 MHz, CH ₃ OH- <i>d</i> ₄) δ 8.22 (d, <i>J</i> = 8.59 Hz, 2H), 7.90 (s, 0.35H), 7.86–7.84 (m, 3.65H), 7.60 (m, 0.3H), 7.54 (d, <i>J</i>

[1001]

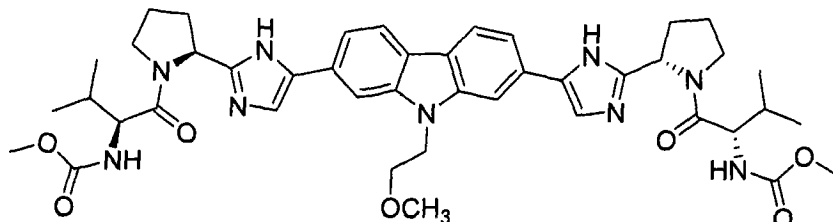
			= 8.08 Hz, 1.7H), 5.66 (m, 0.3H), 5.29 (dd, J = 5.56, 8.08 Hz, 1.7H), 4.58 (dd, J = 4.55, 9.09 Hz, 1.7H), 4.33 (m, 0.3H), 4.02–3.87 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 3.47 (m, 5H), 3.34 (m, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.26–2.16 (m, 7H), 2.12–2.04 (m, 4H), 1.85–1.77 (m, 2H). LC/MS: 分析计算值 $C_{40}H_{49}N_9O_8$: 783; 实测值: 784 (M+H)⁺.
32		((1<i>S</i>)-1-(((2<i>S</i>)-2-(5-(7-(2-((2<i>S</i>)-1-((2<i>S</i>)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1<i>H</i>-咪唑-5-基)-9<i>H</i>-呋唑-2-基)-1<i>H</i>-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯	浅黄色固体 (0.003g, 1.6%); ¹HNMR (400 MHz, CH₃OH-d₄) δ 8.22 (d, J = 8.59 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 3.54 Hz, 3.5H), 7.76 (m, 0.5H), 7.61 (m, 0.3H), 7.53 (d, J = 8.59 Hz, 1.7H), 7.15 (m, 1.5H), 5.26 (t, J = 7.07 Hz, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (s, 5H), 3.43 (s, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.37–1.95 (m, 10H), 0.94 (d, J = 7.07 Hz, 6H), 0.90 (d, J = 7.07 Hz, 6H). LC/MS: 分析计算值 $C_{40}H_{49}N_9O_6$:

[1002]

			751; 实测值: 752 (M+H) ⁺ .
--	--	--	---------------------------------------

[1003] 实施例 33

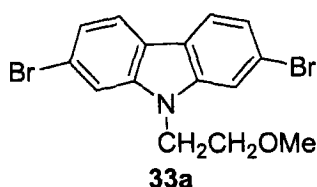
[1004]



[1005] ((1S)-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-((2S)-2-((甲氧基羰基)氨基)-3-甲基丁酰基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(2-甲氧基乙基)-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)-2-甲基丙基)氨基甲酸甲酯

[1006] 实施例 33, 步骤 a

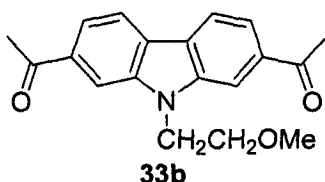
[1007]



[1008] 向冰-冷却的 NaH(60% 油溶液, 0.201g, 5.02mmol; 事先在 Ar 下用 3x5mL 己烷洗涤) 的 DMF(5mL) 混悬液中加入 2,7-二溴-9H-吡唑 (1.419g, 4.37mmol) 的 DMF(25mL) 溶液。所得混合物在 0℃ 下搅拌 5 分钟, 然后加入 2-氯乙基甲基醚 (1.40mL, 15.3mmol), 将反应混合物升至 60℃ 搅拌 40 分钟。然后将冷却的混合物导入冰水中 (300mL), 滤出所得白色沉淀物, 真空干燥, 得到 33a(1.54g, 92%), 为白色固体, 其不经进一步纯化而使用。¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.87(d, J = 8.08Hz, 2H), 7.59(s, 2H), 7.34(dd, J = 8.34, 1.77Hz, 2H), 4.37(t, J = 5.81Hz, 2H), 3.74(t, J = 5.81Hz, 2H), 3.29(s, 3H). LC/MS: 分析计算值 C₁₅H₁₃Br₂NO: 381; 实测值: 382 (M+H)⁺。

[1009] 实施例 33, 步骤 b

[1010]

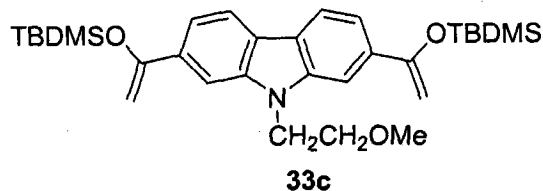


[1011] 在 -78℃ 下在 Ar 下经 5 分钟向搅拌的粗 33a(1.577g, 4.12mmol) 的无水 THF(40mL) 溶液中逐滴加入 n-BuLi(1.29M 的己烷溶液, 9.53mL, 12.3mmol)。继续在同样温度下搅拌 2 小时, 然后加入 N-甲氧基-N-甲基乙酰胺 (1.31mL, 12.3mmol), 经 18 小时将冷却浴升至室温。然后用 2N Na₂HPO₄ 猝灭反应混合物, 用乙酸乙酯 (2x30mL) 萃取。干燥 (MgSO₄) 有机相, 过滤, 真空浓缩至干, 得到琥珀色油状物, 将其用柱色谱法纯化 (Biotage, 40+M 柱 / 10-60% 乙酸乙酯-己烷)。合并含产物的流分, 过滤, 浓缩, 得到 33b(0.967g, 76%), 为黄色固体。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 8.11 (m, 3H), 7.83 (dd, $J = 8.34, 1.26\text{Hz}$, 1H), 7.55–7.47 (m, 2H), 7.28–7.24 (m, 1H), 4.52 (t, $J = 5.81\text{Hz}$, 2H), 3.78 (t, $J = 5.81\text{Hz}$, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). LC/MS: 分析计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$:309; 实测值:310 (M+H) $^+$ 。

[1012] 实施例 33, 步骤 c

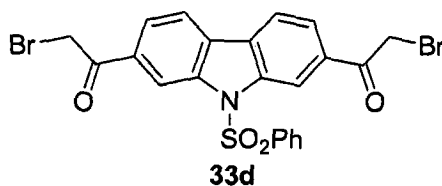
[1013]



[1014] 向冰-冷的 33b (0.967g, 3.12mmol) 和三乙胺 (1.74mL, 12.5mmol) 的甲苯 (50mL) 混悬液中加入 TBDMSOTf (2.15mL, 9.38mmol), 所得混合物在 0℃ 下搅拌 20 分钟, 然后经 24 小时将其升至室温。所得混合物用 EtOAc-水分配, 干燥 (MgSO_4) 有机相, 过滤, 浓缩, 得到油状 33c, 定量产量。此物质对 ^1H NMR 或 LC/MS 测定不稳定, 其不经进一步纯化就这样用于下面的步骤。

[1015] 实施例 33, 步骤 d

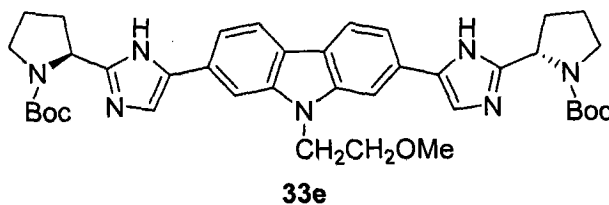
[1016]



[1017] 向 33c (3.12mmol) 的 THF (20mL) 溶液中加入 NBS (1.00g, 5.62mmol), 所得混合物在室温下搅拌 45 分钟。过滤所得黄色浆液, 滤饼用最少体积的 THF 洗涤, 真空干燥所得固体, 得到 33d (0.66g, 45%), 为黄色固体。此物质不经进一步纯化就这样用于下面的步骤。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.40 (m, 4H), 7.88 (dd, $J = 8.34, 1.26\text{Hz}$, 2H), 5.08 (s, 4H), 4.77 (t, $J = 5.31\text{Hz}$, 2H), 3.77 (t, $J = 5.31\text{Hz}$, 2H), 3.18 (s, 3H). LCMS: 分析计算值 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}_3$:465; 实测值:466 (M+H) $^+$ 。

[1018] 实施例 33, 步骤 e

[1019]



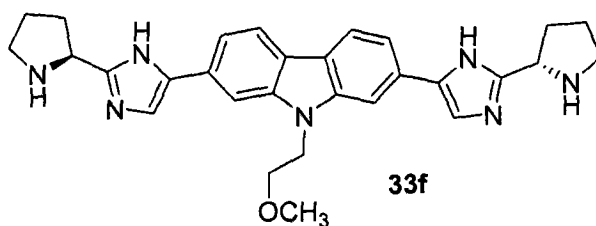
[1020] 将 33d (0.662g, 1.42mmol)。N-BOC-L-脯氨酸 (0.611g, 2.84mmol) 和 DIEA (0.495mL, 2.84mmol) 的乙腈 (20mL) 溶液在密封管中在约 85℃ 下加热 2.5 小时。冷至室温后, 将混合物浓缩至干, 得到黄色固体。LC/MS: 分析计算值 $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_{11}$:735; 实测值: 736 (M+H) $^+$ 。

[1021] 将上述固体和 NH_4OAc (1.09g, 14.2mmol) 的甲苯 (20mL) 中的混合物在密封管中在 125℃ 下加热 3 小时。减压浓缩冷却的混合物, 用 EtOAc-盐分配, 然后干燥 (MgSO_4)

有机相,过滤,浓缩至干。残留物用制备 HPLC 纯化 (C-18/MeCN-H₂O+0.1% TFA),得到 33e (0.810g, 82%), 为浅褐色固体。¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (d, J = 8.08Hz, 2H), 8.20 (m, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.66 (d, J = 8.59Hz, 2H), 5.06 (m, 2H), 4.63 (t, J = 5.31Hz, 2H), 3.80 (m, 2.5H), 3.64-3.58 (m, 2.5H), 3.48-3.39 (m, 2.5H), 3.18 (s, 3H), 2.45-2.40 (m, 2H), 2.11-1.94 (m, 7.5H), 1.79 (m, 1H), 1.41 (s, 8H), 1.19 (s, 10H). LC/MS: 分析计算值 C₃₆H₄₁N₉O₆:695; 实测值: 696 (M+H)⁺。

[1022] 实施例 33, 步骤 f

[1023]



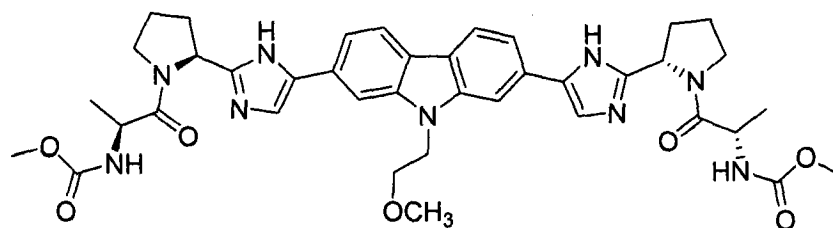
[1024] 向 33e (0.810g, 1.16mmol) 的二氯甲烷 (20mL) 溶液中加入 TFA (8mL), 所得混合物在室温下搅拌 24 小时, 然后浓缩至干。残留物用 CH₃OH 吸收, 并应用于预处理 (CH₃OH) 的 SCX 萃取凝胶 (3cm x 5cm) 垫。用 CH₃OH 洗涤垫, 然后用 2M NH₃ 的 CH₃OH 溶液洗脱。浓缩含产物的流分, 得到 33f (0.380g, 66%), 为橙色固体, 其就这样用于下面的步骤。¹HNMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δ 8.01 (d, J = 8.08Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.54 (dd, J = 8.34, 1.26Hz, 2H), 7.49 (s, 2H), 4.68 (t, J = 8.08Hz, 2H), 4.57 (t, J = 5.56Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.56Hz, 2H), 3.43-3.36 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.48-2.05 (m, 8H). LC/MS: 分析计算值 C₂₉H₃₃N₇O:495; 实测值: 496 (M+H)⁺。

[1025] 实施例 33

[1026] 向 (S)-2-(甲氧基羰基氨基)-3-甲基丁酸 (0.051g, 0.29mmol) 和 HATU (0.110g, 0.29mmol) 的 DMF (3mL) 溶液中加入 DIEA (0.252mL, 1.45mmol), 所得混合物在室温下搅拌 10 分钟。向此溶液中加入 33f (0.072g, 0.145mmol), 继续搅拌 4 小时。然后将反应混合物用 EtOAc-盐水 (1:1) 分配, 干燥 (MgSO₄) 有机相, 过滤, 浓缩至干。所得残留物用制备 HPLC 纯化 (C-18/CH₃CN-H₂O+0.1% TFA), 将含产物的流分浓缩至干。得到实施例 33 (0.055g, 37%) 的 TFA 盐, 为黄色固体。¹HNMR (400MHz, CH₃OH-d₄) δ 8.25 (d, J = 8.08Hz, 2H), 7.96 (s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.58 (d, J = 8.08Hz, 2H), 5.28 (t, J = 7.33Hz, 2H), 4.67 (t, J = 5.05Hz, 2H), 4.24 (d, J = 7.58Hz, 2H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.65 (s, 6H), 3.25 (s, 3H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.31-2.04 (m, 8H), 0.94 (d, J = 6.57Hz, 6H), 0.90 (d, J = 7.07Hz, 6H). LC/MS: 分析计算值 C₄₃H₅₅N₉O₇:809; 实测值: 810 (M+H)⁺。

[1027] 实施例 34

[1028]



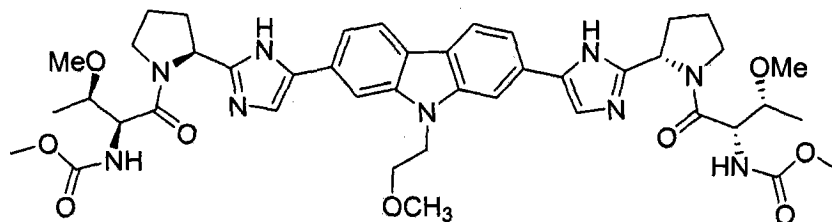
[1029] ((1S)-2-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-L-丙氨酰))-2-吡咯烷

基)-1H-咪唑-5-基)-9-(2-甲氧基乙基)-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)-1-甲基-2-氧代乙基)氨基甲酸甲酯

[1030] 实施例 34 的 TFA 盐按照实施例 33 中描述的方法制备,回收得到黄色固体 (0.0387g, 27 %)。¹HNMR(400MHz, CH₃OH-d₄) δ 8.26(d, J = 8.08Hz, 2H), 7.96(s, 2H), 7.92(s, 2H), 7.58(dd, J = 8.08, 1.52Hz, 2H), 5.29(m, 2H), 4.68(m, 2H), 4.49(m, 2H), 4.00(m, 2H), 3.88(m, 4H), 3.65(s, 6H), 3.25(s, 3H), 2.61-2.53(m, 2H), 2.26-2.18(m, 6H), 1.34(d, J = 7.07Hz, 6H). LC/MS: 分析计算值 C₃₉H₄₇N₉O₇:753; 实测值: 754(M+H)⁺。

[1031] 实施例 35

[1032]



[1033] ((1S,2R)-2-甲氧基-1-(((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(N-(甲氧基羰基)-O-甲基-L-苏氨酸基)-2-吡咯烷基)-1H-咪唑-5-基)-9-(2-甲氧基乙基)-9H-吡唑-2-基)-1H-咪唑-2-基)-1-吡咯烷基)羰基)丙基)氨基甲酸甲酯

[1034] 实施例 35 的 TFA 盐按照实施例 33 中描述的方法制备。此物质用制备 HPLC 再纯化 (C-18/MeCN-H₂O-NH₄OAc), 得到游离碱, 为浅褐色固体 (0.031g, 25 %)。¹HNMR(400MHz, CH₃OH-d₄) δ 7.99(m, 2H), 7.86(m, 0.5H), 7.80(s, 1.5H), 7.54(d, J = 8.59Hz, 0.5H), 7.47(d, J = 8.08Hz, 1.5H), 7.41(m, 0.5H), 7.36(s, 1.5H), 5.54(m, 0.5H), 5.23(dd, J = 7.83, 4.8Hz, 1.5H), 4.60-4.54(m, 2H), 4.46(d, J = 5.05Hz, 1.5H), 4.35(d, J = 5.05Hz, 0.5H), 4.00-3.82(m, 6H), 3.70-3.63(m, 7H), 3.49(s, 1H), 3.37(s, 2H), 3.28(m, 7H), 2.39-2.02(m, 8H), 1.18(d, J = 6.06Hz, 6H). LC/MS: 分析计算值 C₄₃H₅₅N₉O₇:841; 实测值: 842(M+H)⁺。

[1035] 生物活性

[1036] 本公开中采用了 HCV 复制子测定, 并按照共有的 PCT/US2006/022197 和 O' Boyle et.al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Apr; 49(4):1346-53 中描述的方法制备、进行和验证。

[1037] HCV 1b-377-新复制子细胞被用来测试目前描述的化合物系列以及在 NS5A 含 Y2065H 突变的对化合物 A 耐药的细胞 (申请 PCT/US2006/022197 中描述)。试验化合物被测定出对含突变的细胞的抑制活性比野生型细胞小 10 倍以上, 这表明两种化合物系列之间的作用机制有相关性。因此, 本公开的化合物可有效抑制 HCV NS5A 蛋白的功能, 并可理解为在组合中有效, 如之前在申请 PCT/US2006/022197 中和共有的 W0/04014852 中所描述。此外, 本公开的化合物可有效对抗 HCV 1b 基因型。应了解, 本公开的化合物可抑制 HCV 的多种基因型。表 2 显示了本公开代表性化合物对抗 HCV 1b 基因型的 EC₅₀ 值。在一个实施方案中, 本公开的化合物可有效对抗 1a、1b、2a、2b、3a、4a 和 5a 基因型。对抗 HCV 1b 的 EC₅₀ 范围如下: A = > 100nM; B = 1-99nM; C = 101-999pM; 和 D = 1-100pM。

[1038] 本公开的化合物可通过除 NS5A 之外或与 NS5A 不同的机制抑制 HCV。在一个实施方案中,本公开的化合物抑制 HCV 复制子,在另一实施方案中,本公开的化合物抑制 NS5A。

[1039] 表 2

[1040]

实施例	范围 / 值
1	9 pM
2	C
3	C
4	D
5	D
6	2 nM
7	C
8	D
9	D
10	C
10A	B

11	146 pM
12	C
13	D
14	D
15	52 pM
16	D
17	D
18	D
19	D
20	D
21	D
22	B
23	D

24	C
25	D
26	D
27	D
28	D
29	D
30	20 nM
31	B
32	C
33	D
34	B
35	662 pM

[1041] 本领域熟练技术人员明白本公开并不限于前面示例的实施例,也可用其它特定形式来体现而不偏离其本质属性。因此,理想的是所述实施例在所有方面都要被理解为是说明性的而非限制性的,参考文献的引用针对的是所附的权利要求而非针对之前的实施例,在权利要求等同方案的意义和范围内的所有变化都因此包含在其中。

[1042] 本公开的化合物可通过除 NS5A 抑制以外的机制或与 NS5A 抑制不同的机制来抑制 HCV。在一个实施方案中,本公开的化合物抑制 HCV 复制子,在另一实施方案中,本公开的化合物抑制 NS5A。本公开的化合物可抑制多种基因型的 HCV。