

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102656145 A

(43) 申请公布日 2012. 09. 05

(21) 申请号 201080045412. 7 (51) Int. Cl.
(22) 申请日 2010. 10. 06 *C07D 207/40* (2006. 01)
(30) 优先权数据 *C07D 213/40* (2006. 01)
61/250, 229 2009. 10. 09 US *C07D 231/12* (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日 *C07D 277/32* (2006. 01)
2012. 04. 09 *C07C 233/05* (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据 *A61K 31/40* (2006. 01)
PCT/US2010/051614 2010. 10. 06 *A61K 31/415* (2006. 01)
(87) PCT申请的公布数据 *A61K 31/425* (2006. 01)
W02011/044225 EN 2011. 04. 14 *A61K 31/4406* (2006. 01)
(71) 申请人 百时美施贵宝公司 *A61P 3/00* (2006. 01)
地址 美国新泽西州 *A61P 25/00* (2006. 01)
申请人 莱克西康制药公司
(72) 发明人 C. D. 齐尔巴 R. A. 哈茨 Y. 毕
V. T. 阿胡亚 J. J. 布隆森
K. 卡森 G. 恰恩彻塔 M. 格林
D. 金巴尔 S. R. 基穆拉 S. 关
J. E. 马科尔 Y. 张 G. 锡普
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 马崇德 郭文洁

权利要求书 7 页 说明书 47 页

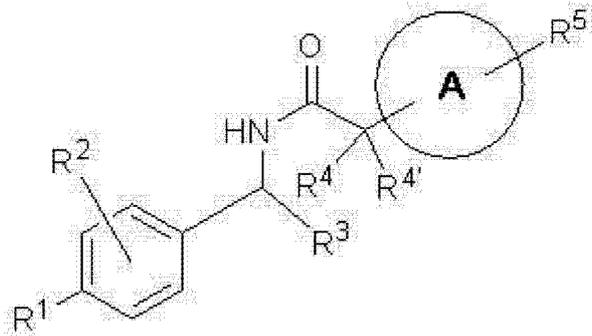
(54) 发明名称

G 蛋白偶联受体 88 的调节剂

(57) 摘要

本公开通常涉及可以调节 G 蛋白偶联受体 88 的化合物、包含这种化合物的组合物和调节 G 蛋白偶联受体 88 的方法。

1. 式 (I) 的化合物



(I),

或其可药用盐,其中

A 是苯基;

R¹ 是 C₄-C₆ 烷氧基;R² 选自氢, C₁-C₃ 烷基;和卤素;R³ 选自C₁-C₃ 烷基;

杂环基;

羟基 -C₁-C₃ 烷基;和(NR^aR^b)-C₁-C₃ 烷基;其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自

氢;

任选被氨基取代的 C₂-C₆ 烯基;任选被氨基取代的 C₁-C₆ 烷基;C₃-C₆ 环烷基 -C₁-C₃ 烷基,其中环烷基任选被氨基取代;杂环基 -C₁-C₃ 烷基;R⁶-C(O)-;其中 R⁶ 选自氨基 -C₁-C₆ 烷基,其中烷基任选被 C₁-C₃ 烷氧基或羟基取代;

被氨基取代的芳基;

被氨基取代的 C₃-C₆ 环烷基;C₃-C₆- 环烷基 -C₁-C₃ 烷基,其中烷基部分被氨基取代;

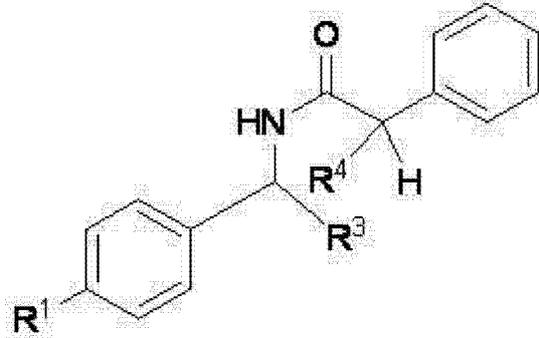
杂环基;和

杂环基 -C₁-C₃ 烷基,其中烷基部分被氨基取代,其中杂环基部分任选被 C₁-C₃ 烷基取代;

和

R⁷-C(O)-C₁-C₃ 烷基;其中 R⁷ 是 (CH₃)₂N-(CH₂)₂-NH-;或 R^a 和 R^b 与它们相连接的氮原子一起形成吗啉基或哌嗪基环,其中哌嗪基环任选被 C₁-C₃ 烷基取代;R⁴ 选自 C₁-C₃ 烷基和羟基 -C₁-C₃ 烷基;R^{4'} 选自氢和 C₁-C₃ 烷基;或R⁴ 和 R^{4'} 与它们相连接的碳原子一起形成 C₃-C₆ 环烷基环;和R⁵ 选自氢, C₁-C₃ 烷基和卤素。

2. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中 R^3 是 C_1-C_3 烷基。
3. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中 R^3 是杂环基。
4. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中 R^3 是羟基 $-C_1-C_3$ 烷基。
5. 权利要求 1 的化合物或其可药用盐,其中 R^3 是 $(NR^aR^b)-C_1-C_3$ 烷基。
6. 式 (II) 的化合物



(II),

或其可药用盐,其中

R^1 是 C_4-C_6 烷氧基;

R^3 选自

羟基 $-C_1-C_3$ 烷基;和

$(NR^aR^b)-C_1$ 烷基;其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自

氢;

C_1-C_5 烷基;

C_3-C_5 环烷基 $-C_1$ 烷基,其中环烷基任选被氨基取代;

杂环基 $-C_1$ 烷基;

$R^6-C(O)-$;其中 R^6 选自

氨基 $-C_1-C_5$ 烷基,其中烷基任选被 C_1 烷氧基取代;

C_3 环烷基 $-C_2$ 烷基,其中烷基部分被氨基取代;

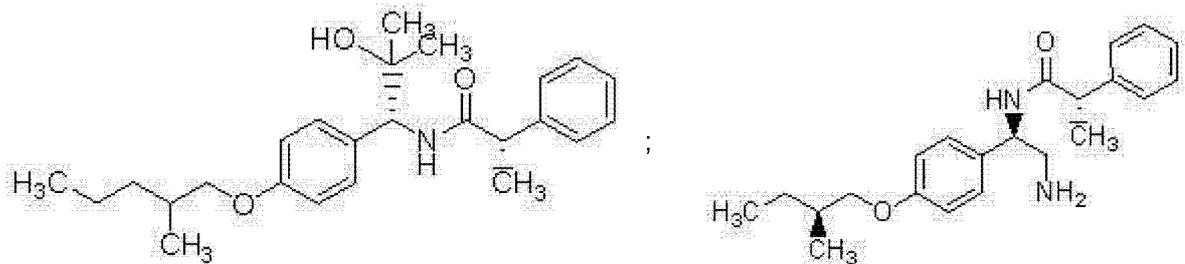
杂环基;和

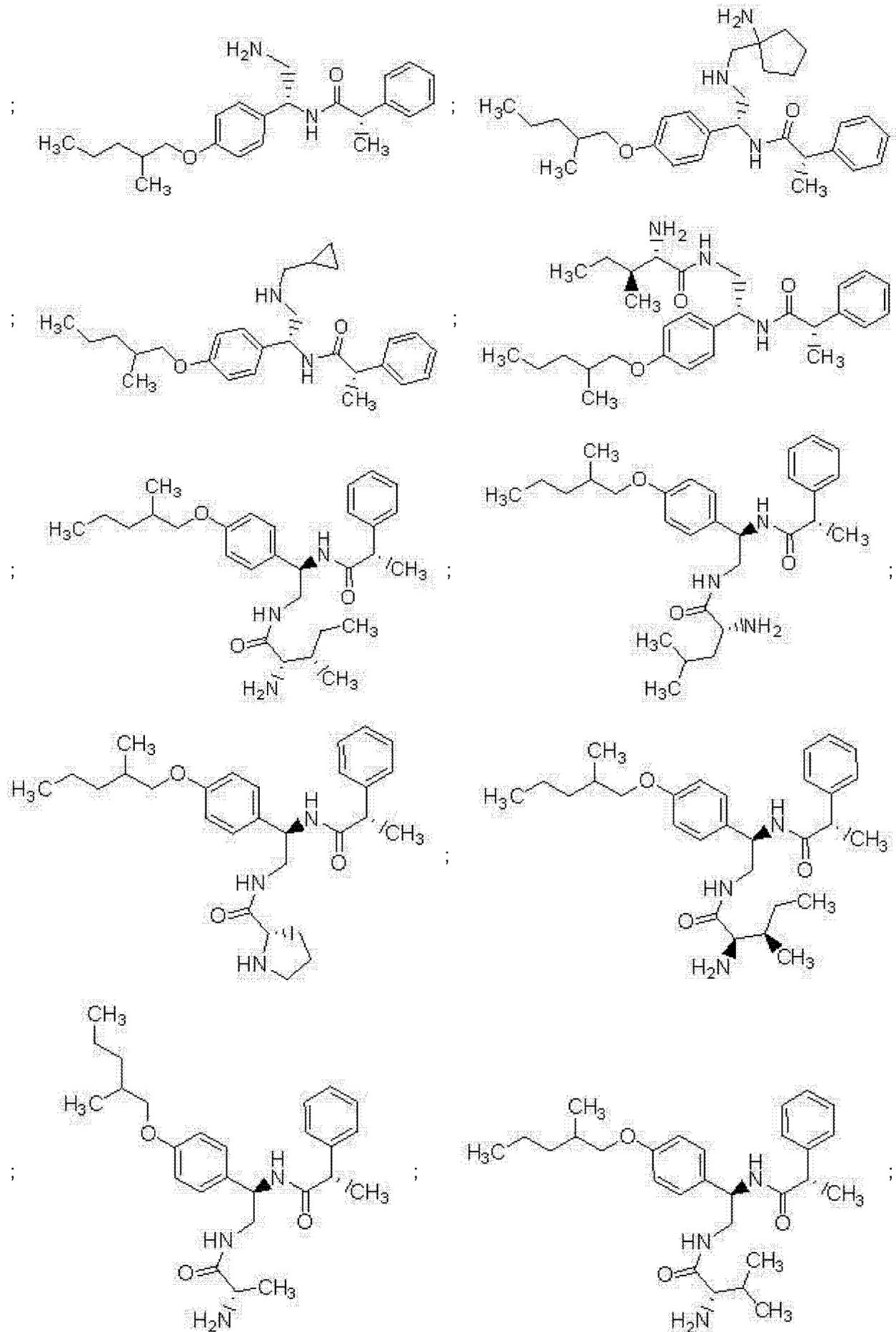
杂环基 $-C_2$ 烷基,其中烷基部分被氨基取代;

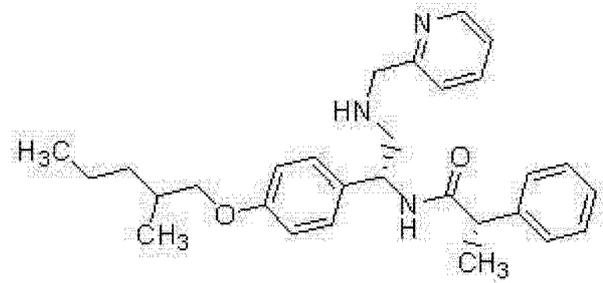
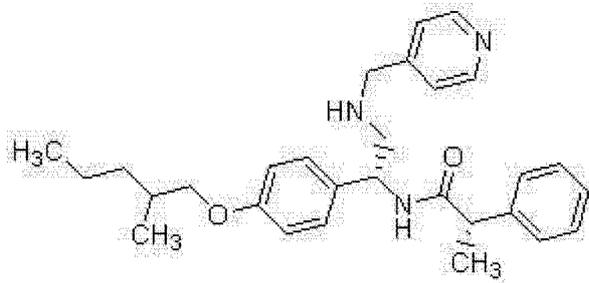
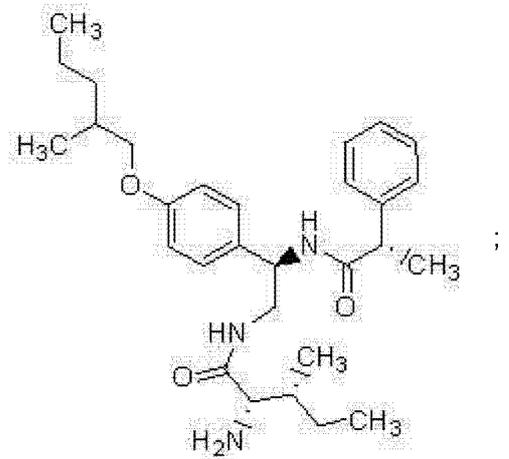
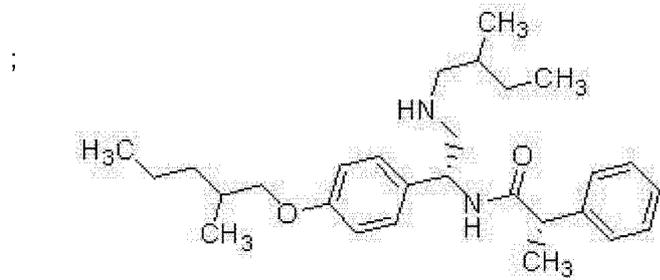
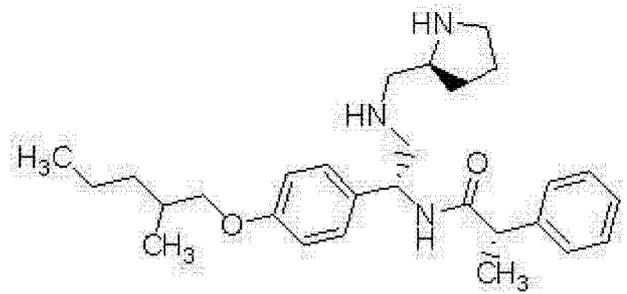
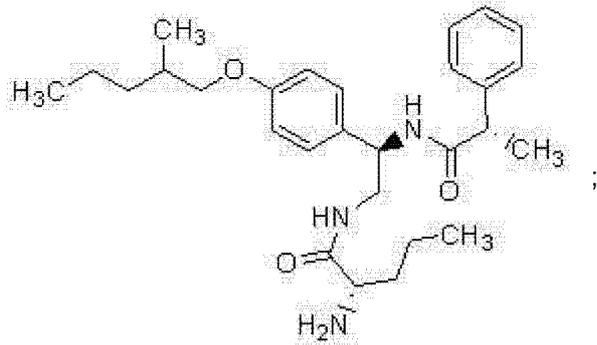
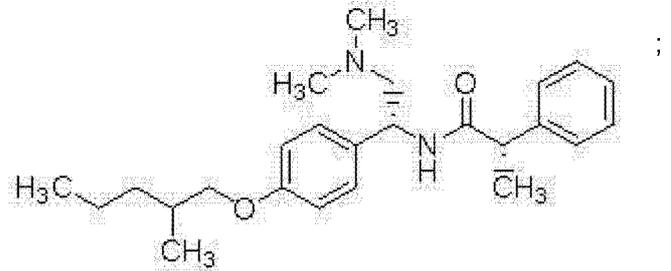
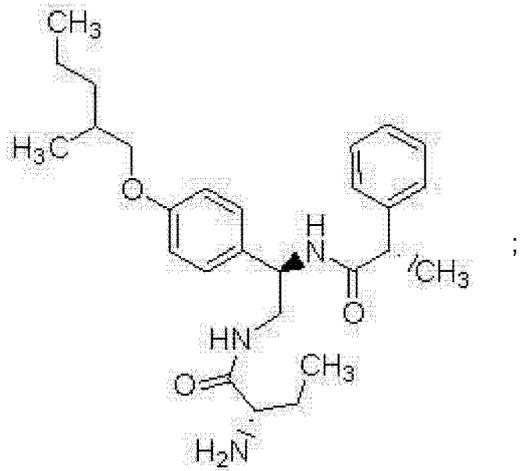
或 R^a 和 R^b 与它们相连接的氮原子一起形成吗啉基或哌嗪基环,其中哌嗪基环任选被 C_1-C_3 烷基取代;和

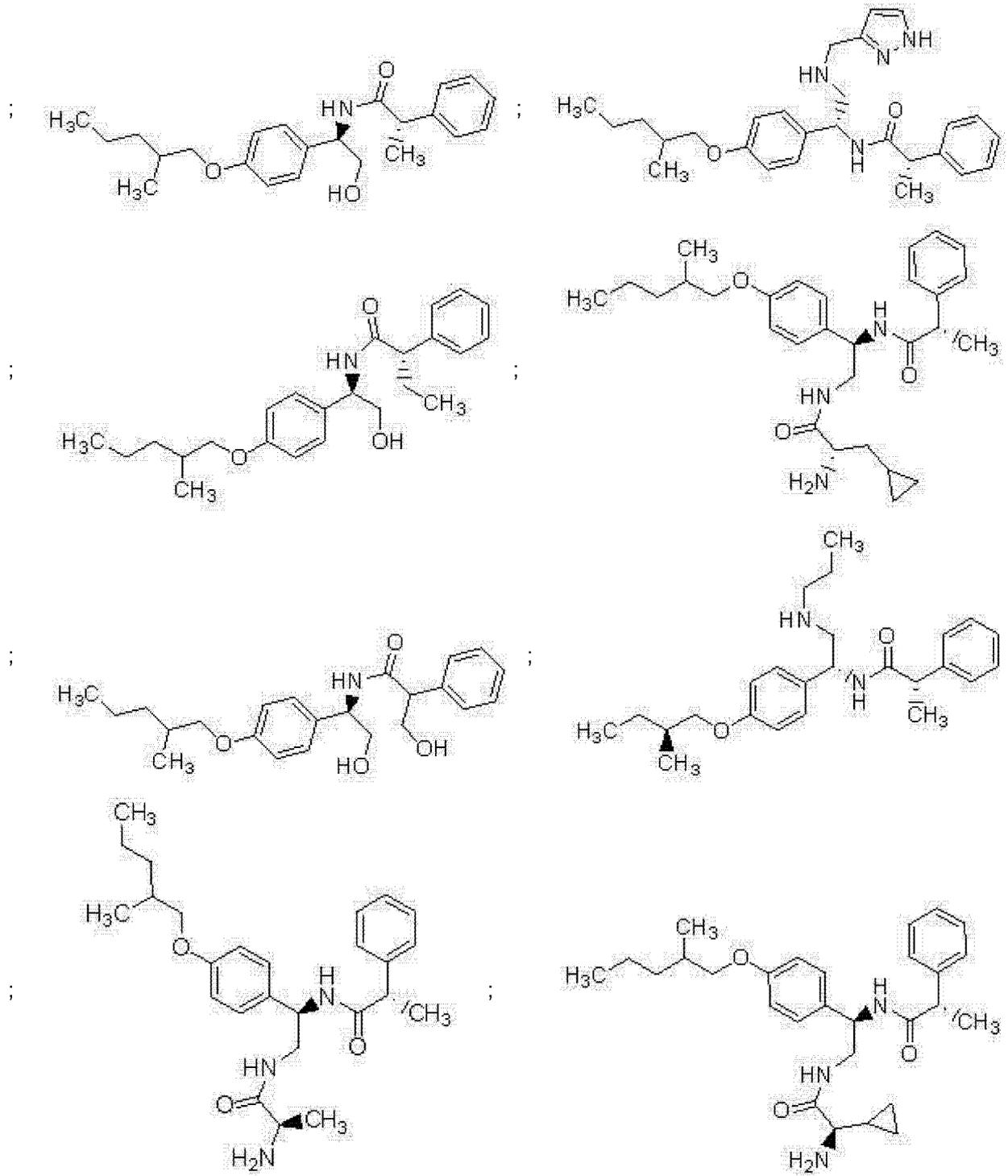
R^4 选自 C_1-C_2 烷基和羟基 $-C_1$ 烷基。

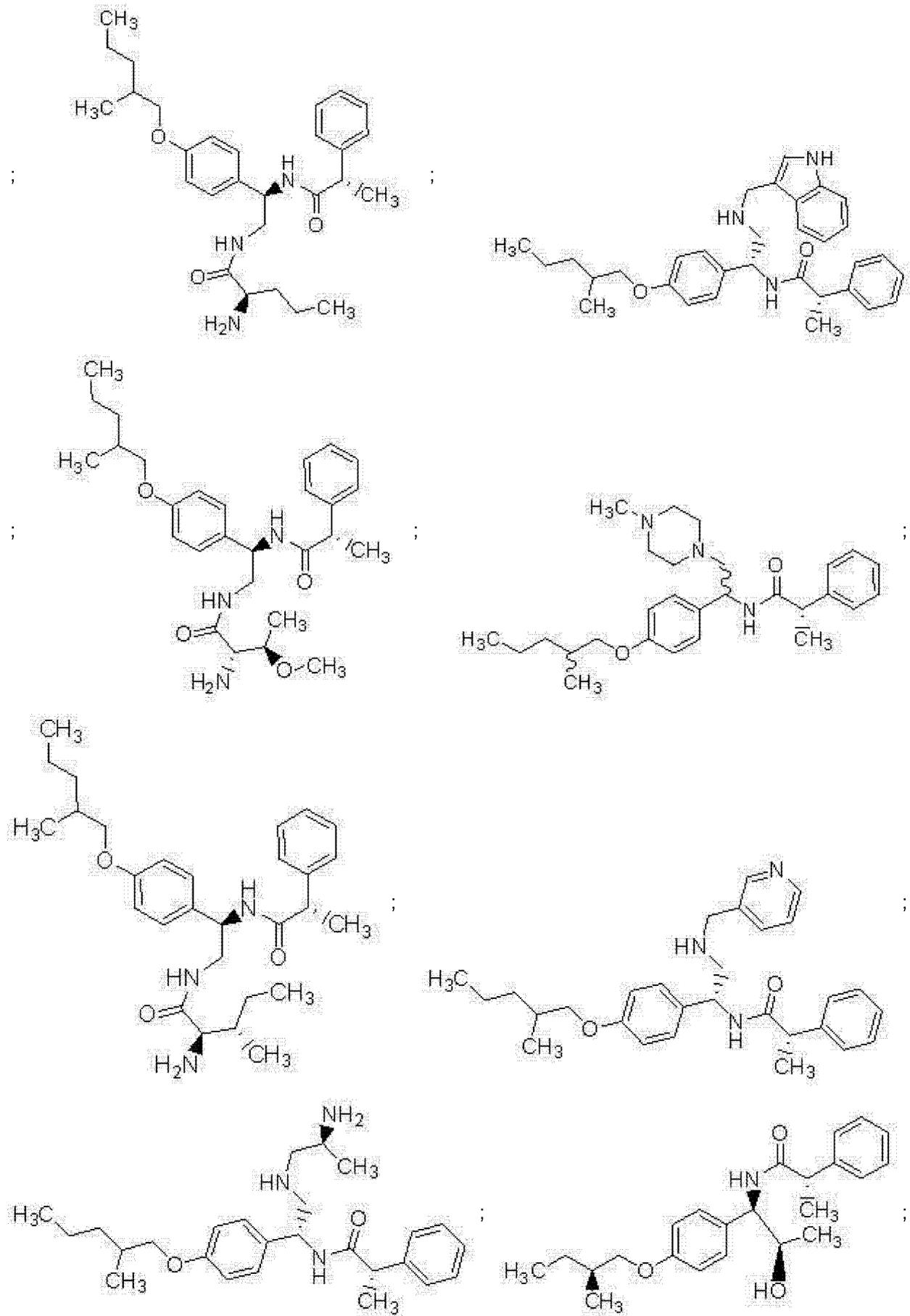
7. 选自下列的化合物

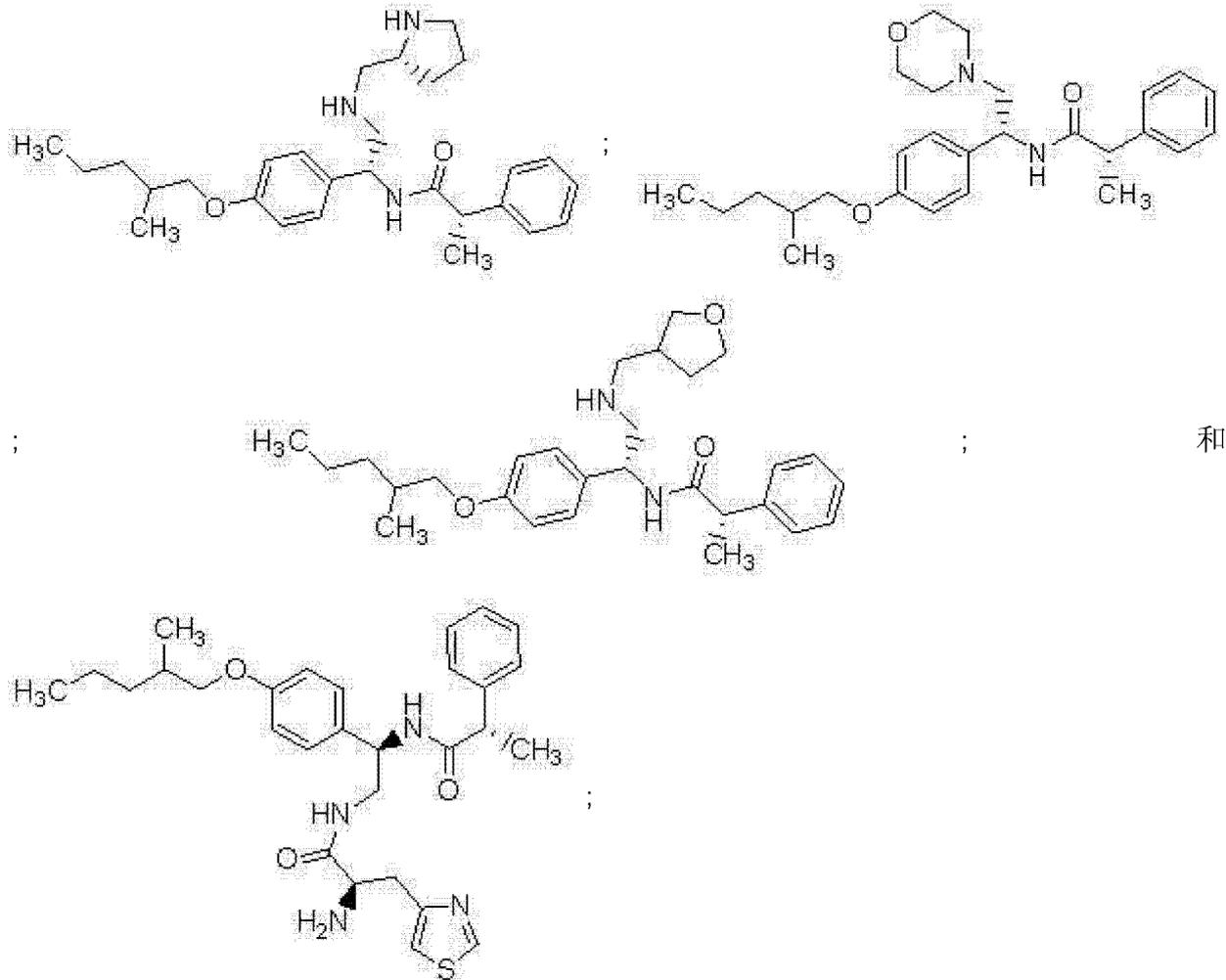












或其可药用盐。

8. 包含权利要求 1 的化合物或其可药用盐和可药用载体的组合物。

9. 治疗哺乳动物的选自神经障碍或代谢疾病的方法,该方法包括:给予该哺乳动物治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

10. 权利要求 9 的方法,其中哺乳动物是人。

11. 权利要求 9 的方法,其中病症是选自下列的神经病症:精神病,精神分裂症认知功能缺损,情感障碍,注意缺陷多动障碍,药瘾,帕金森氏症和阿尔茨海默氏疾病。

12. 权利要求 9 的方法,其中病症是选自肥胖症和糖尿病的代谢疾病。

13. 在哺乳动物中调节 G 蛋白偶联受体 88 的方法,该方法包括:给予该哺乳动物治疗有效量的权利要求 1 的化合物或其可药用盐。

14. 权利要求 13 的方法,其中哺乳动物是人。

15. 权利要求 13 的方法,其中为了治疗神经障碍或代谢疾病,调节 G 蛋白偶联受体 88。

16. 权利要求 15 的方法,其中为了治疗神经障碍,调节 G 蛋白偶联受体 88,其中神经障碍选自:精神病,精神分裂症认知功能缺损,情感障碍,注意缺陷多动障碍,双相性精神障碍,药瘾,帕金森氏症和阿尔茨海默氏疾病。

17. 权利要求 15 的方法,其中为了治疗代谢疾病,调节 G 蛋白偶联受体 88,其中代谢疾病选自肥胖症和糖尿病。

G 蛋白偶联受体 88 的调节剂

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求美国临时申请系列 61/250, 229 (2009 年 10 月 9 日申请) 的优先权。

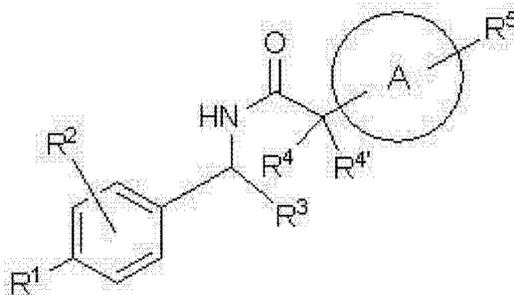
[0002] 本公开通常涉及可以调节 G 蛋白偶联受体 88 的化合物、包含这种化合物的组合物和调节 G 蛋白偶联受体 88 的方法。

[0003] GPR88 是 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 超家族的孤立成员。在一些试验中, 包括 GTPγS 结合、钙流入和 cAMP 抑制试验, GPR88 表现了 GPCR 活性。该受体在 CNS 中显示出高表达, 在周围组织 (包括肝) 中具有可测的表达。CNS 表达尤其在纹状体 (striatum) 中很稳定 (robust), 与多巴胺 D2 受体的表达并列 (paralleling) (Mizushima 等人, Genomics 69, 314-321 (2000)), 表明该受体可以在调节多巴胺能的活性中起一定作用。与这种现象一致, 缺乏 GPR88 表达的遗传改性小鼠表现出对多巴胺能激动剂的响应增强, 在与精神分裂症 (前脉冲抑制 (prepulse inhibition), 条件逃避响应 (conditioned avoidance responding)) 和抑郁症 (强迫游泳试验) 有关的模型中行为发生改变。这些结果证明了 GPR88 在治疗 CNS 疾病中的治疗潜力。转录特性研究还表明, GPR88 表达可以通过治疗或与下列相关的病症而得到改变: 双相性精神障碍 (Ogden 等人, Mol Psychiatry 2004 Nov; 9(11):1007-29 和 Brandish 等人 Neuron, Vol. 45, 861-872, 2005 年 3 月 24 日)、精神分裂症 (Matsuoka 等人, Synapse 2008 年 1 月; 62(1):1-7) 和抑郁症 (Conti 等人, Mol Psychiatry. 2007 Feb; 12(2):167-89.), 为 GPR88 作为与精神疾病相关的 CNS 信号途径的必要调节剂提供了额外的支持。

[0004] GPR88 还在肝组织中表达, 表明 GPR88 信号可以有助于调节代谢过程。缺乏 GPR88 表达 (水平 1 数据) 的遗传改性小鼠的初始表型特征显示, 这些动物对葡萄糖、胰岛素水平和甘油三酯的响应发生改变。这些结果表明, 调节 GPR88 活性的化合物在新陈代谢病中可以具有应用性。

[0005] 基于这些数据, 预计调节 GPR88 活性的化合物 (激动剂、拮抗剂或调节剂) 在治疗精神病、精神分裂症认知功能缺损、情感障碍、注意缺陷多动障碍、双相性精神障碍、药瘾、帕金森氏症、阿尔茨海默氏疾病、肥胖症和糖尿病方面具有治疗应用性。

[0006] 在第一个方面, 本公开提供了式 (I) 的化合物

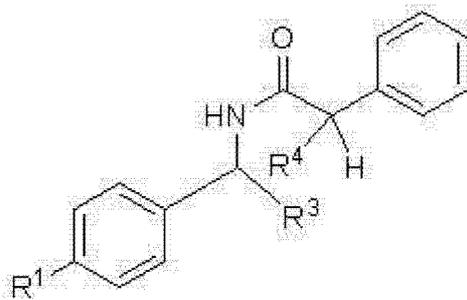


(I),

或其可药用盐, 其中

A 是苯基;

- R^1 是 C_4-C_6 烷氧基；
 R^2 选自氢, C_1-C_3 烷基；和卤素；
 R^3 选自
 C_1-C_3 烷基；
 杂环基；
 羟基 $-C_1-C_3$ 烷基；和
 $(NR^aR^b)-C_1-C_3$ 烷基；其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自
 氢；
 任选被氨基取代的 C_2-C_6 烯基；
 任选被氨基取代的 C_1-C_6 烷基；
 C_3-C_6 环烷基 $-C_1-C_3$ 烷基, 其中环烷基任选被氨基取代；
 杂环基 $-C_1-C_3$ 烷基；
 $R^6-C(O)-$ ；其中 R^6 选自
 氨基 $-C_1-C_6$ 烷基, 其中烷基任选被 C_1-C_3 烷氧基或羟基取代；
 被氨基取代的芳基；
 被氨基取代的 C_3-C_6 环烷基；
 C_3-C_6 - 环烷基 $-C_1-C_3$ 烷基, 其中烷基部分被氨基取代；
 杂环基；和
 杂环基 $-C_1-C_3$ 烷基, 其中烷基部分被氨基取代, 其中杂环基部分任选被 C_1-C_3 烷基取代；
 和
 $R^7-C(O)-C_1-C_3$ 烷基；其中 R^7 是 $(CH_3)_2N-(CH_2)_2-NH-$ ；
 或 R^a 和 R^b 与它们相连接的氮原子一起形成吗啉基或哌嗪基环, 其中哌嗪基环任选被
 C_1-C_3 烷基取代；
 R^4 选自 C_1-C_3 烷基和羟基 $-C_1-C_3$ 烷基；
 R^4 选自氢和 C_1-C_3 烷基；或
 R^4 和 R^4 与它们相连接的碳原子一起形成 C_3-C_6 环烷基环；和
 R^5 选自氢, C_1-C_3 烷基和卤素。
- [0007] 在第一个方面的第一个实施方案中, 本公开提供了式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中 R^3 是 C_1-C_3 烷基。
- [0008] 在第一个方面的第二个实施方案中, 本公开提供了式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中 R^3 是杂环基。
- [0009] 在第一个方面的第三个实施方案中, 本公开提供了式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中 R^3 是羟基 $-C_1-C_3$ 烷基。
- [0010] 在第一个方面的第四个实施方案中, 本公开提供了式 (I) 的化合物或其可药用盐, 其中 R^3 是 $(NR^aR^b)-C_1-C_3$ 烷基。
- [0011] 在第二个方面, 本公开提供了式 (II) 的化合物



(II),

或其可药用盐,其中

R^1 是 C_4-C_6 烷氧基;

R^3 选自

羟基 $-C_1-C_3$ 烷基;和

$(NR^aR^b)-C_1$ 烷基;其中 R^a 和 R^b 各自独立地选自

氢;

C_1-C_5 烷基;

C_3-C_5 环烷基 $-C_1$ 烷基,其中环烷基任选被氨基取代;

杂环基 $-C_1$ 烷基;

$R^6-C(O)-$;其中 R^6 选自

氨基 $-C_1-C_5$ 烷基,其中烷基任选被 C_1 烷氧基取代;

C_3 环烷基 $-C_2$ 烷基,其中烷基部分被氨基取代;

杂环基;和

杂环基 $-C_2$ 烷基,其中烷基部分被氨基取代;

或 R^a 和 R^b 与它们相连接的氮原子一起形成吗啉基或哌嗪基环,其中哌嗪基环被 C_1-C_3 烷基取代;和

R^4 选自 C_1-C_2 烷基和羟基 $-C_1$ 烷基。

[0012] 在第三个方面,本公开提供了包含式 (I) 化合物或其可药用盐和可药用载体的组合物。

[0013] 在第四个方面,本公开提供了治疗哺乳动物选自神经障碍或代谢疾病的方法,该方法包括:给予该哺乳动物治疗有效量的式 (I) 的化合物或其可药用盐。

[0014] 在第四个方面的第一个实施方案中,哺乳动物是人。

[0015] 在第四个方面的第二个实施方案中,病症是选自下列的神经障碍:精神病,精神分裂症认知功能缺损,情感障碍,注意缺陷多动障碍,药瘾,帕金森氏症和阿尔茨海默氏疾病。

[0016] 在第四个方面的第三个实施方案中,病症是选自肥胖症和糖尿病的代谢疾病。

[0017] 在第五个方面,本公开提供了在哺乳动物中调节 G 蛋白偶联受体 88 的方法,该方法包括:给予该哺乳动物治疗有效量的式 (I) 的化合物或其可药用盐。

[0018] 在第五个方面的第一个实施方案中,哺乳动物是人。

[0019] 在第五个方面的第二个实施方案中,为了治疗神经障碍或代谢疾病,调节 G 蛋白偶联受体 88。

[0020] 在第五个方面的第三个实施方案中,为了治疗神经障碍,调节 G 蛋白偶联受体 88,

其中神经障碍选自：精神病，精神分裂症认知功能缺损，情感障碍，注意缺陷多动障碍，双相性精神障碍，药瘾，帕金森氏症和阿尔茨海默氏疾病。

[0021] 在第五个方面的第四个实施方案中，为了治疗代谢疾病，调节 G 蛋白偶联受体 88，其中代谢疾病选自肥胖症和糖尿病。

[0022] 本公开的其它实施方案可以包括两种或多种本文所公开的实施方案和 / 或方面的适当的组合。

[0023] 按照下面提供的说明书，本公开的其它实施方案和方面是很明显的。

[0024] 本文中，应该按照化学键的规律和原则来解释本公开的说明书。在有些情况下，可能需要除去氢原子，以便在任何给定位置接受取代基。

[0025] 应该理解，本公开包括的化合物是用作药剂时适当稳定的那些化合物。

[0026] 本说明书引用的所有专利、专利申请和参考文献，本文以引证的方式结合其全部内容。在矛盾的情况下，以本公开（包括定义）为准。

[0027] 在本说明书中使用的下列术语具有下列表示的含义：

本文使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括多个参考，除非上下文明显地另外规定。

[0028] 在有些情况下，在叙述的基团前面注明任何具体基团中的碳原子数目。例如，术语“C₂₋₆ 烯基”表示包含 2 至 6 个碳原子的烯基。如果这些符号存在，它们可以代替本文包括的所有其它定义。

[0029] 本文使用的术语“烯基”是指含有至少一个碳 - 碳双键的 2 至 6 个碳原子的直链或支链基。

[0030] 本文使用的术语“烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的烷基。

[0031] 本文使用的术语“烷基”是指衍生自含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链饱和烃的基团。

[0032] 本文使用的术语“氨基”是指 -NH₂。

[0033] 本文使用的术语“氨基烷基”是指被一个、两个或三个氨基取代的烷基。

[0034] 本文使用的术语“芳基”是指苯基或双环稠环系统，其中一个或两个环是苯基。双环稠环系统包括与 4 至 6 元芳族或非芳族碳环稠合的苯基。本发明的芳基可以通过基团中任何可取代的碳原子与母体分子部分相连接。芳基的代表性的例子包括但不限于：茛萘基，茛萘基，萘基，苯基和四氢萘基。

[0035] 本文使用的术语“环烷基”是指具有三个至七个碳原子和零个杂原子的饱和单环烃环系统。环烷基的代表性的例子包括但不限于：环丙基，环戊基和环己基。

[0036] 本文使用的术语“(环烷基) 烷基”是指被一个、两个或三个环烷基取代的烷基。

[0037] 本文使用的术语“卤代”和“卤素”指的是 F、Cl、Br 或 I。

[0038] 本文使用的术语“杂环基”是指含有一个、两个、三个或四个杂原子的 4、5、6 或 7 元环，杂原子独立地选自氮、氧和硫。四元环具有零个双键，五元环具有零至两个双键，六元和七元环具有零至三个双键。术语“杂环基”还包括双环基团，其中杂环基环与另一个单环杂环基稠合，或 4 至 6 元芳族或非芳族碳环；以及桥接双环基团，例如 7- 氮杂双环 [2. 2. 1] 庚 -7- 基，2- 氮杂双环 [2. 2. 2] 辛 -2- 基和 2- 氮杂双环 [2. 2. 2] 辛 -3- 基。本公开的杂环基可以通过基团中任何碳原子或氮原子与母体分子部分相连接。杂环基的例子包括但不限于

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，异噻唑基，吗啉基，噻唑基，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，硫吗啉基，7-氮杂双环 [2.2.1] 庚-7-基，2-氮杂双环 [2.2.2] 辛-2-基和 2-氮杂双环 [2.2.2] 辛-3-基。

[0039] 本文使用的术语“杂环烷基”是指被一个、两个或三个杂环基取代的烷基。

[0040] 本文使用的术语“羟基”是指 -OH。

[0041] 本文使用的术语“羟烷基”是指被一个、两个或三个羟基取代的烷基。

[0042] 本文使用的术语“(NR^aR^b) 烷基”是指被一个、两个或三个 NR^aR^b 烷基取代的烷基。

[0043] 本文使用的术语“-NR^aR^b”是指通过氮原子与母体分子部分连接的两个基团 R^a 和 R^b。

[0044] 不对称中心存在于本公开的化合物中。根据手性碳原子周围的取代基的构型，用符号“R”或“S”表示这些核心。应该理解，本公开包括具有调节 G 蛋白偶联受体 88 能力的所有立体化学异构形式或其混合物。化合物的单一立体异构体可以由商购的包含手性中心的起始原料来合成制备，或通过制备对映体产物的混合物，而后通过分离，例如，转化为非对映体的混合物，而后分离或重结晶、色谱技术，或在手性色谱柱上直接分离对映体。特定立体化学的起始化合物可以是商购的化合物，或可以用本领域已知的技术来制备并拆分。

[0045] 本公开的某些化合物还可以存在可分离的各种稳定结构形式。可以利用归因于非对称单键周围的阻旋作用而形成的扭转不对称性，例如，由于空间位阻或环应力，来分离各种构象异构体 (conformers)。本公开包括这些化合物的各自构象异构体和其混合物。

[0046] 术语“本公开的化合物”和同等表达包括式 (I) 的化合物和其可药用对映体、非对映体和盐。类似地，在上下文允许的情况下，中间体包括它们的盐。

[0047] 本公开的化合物可以以可药用盐形态存在。本文使用的术语“可药用盐”代表本公开化合物的盐或两性离子形式，其是水或油溶性的或可分散的，在可靠的医学判断范围内，其适合与患者的组织接触使用，没有过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症，与合理的益处 / 危险比例相称，并且对于它们的目标用途是有效的。盐可以在本化合物的最终分离和纯化期间制备，或通过合适氮原子与合适有机酸反应来分离。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，硫酸氢盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐；二葡萄糖酸盐，二氢溴化物，二氢氯化物，二氢碘化物，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，棕榈酸盐，果胶酯酸盐，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烷酸盐。可以用于形成可药用酸加成盐的酸的例子包括：无机酸，例如，盐酸，氢溴酸，硫酸和磷酸等等，有机酸，例如，草酸，马来酸，琥珀酸和柠檬酸。

[0048] 碱加成盐可以在化合物的最终分离和纯化期间制备，通过羧基与合适的碱（例如，金属阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐）或与氨或有机伯、仲或叔胺进行反应来制备。可药用盐的阳离子包括：锂，钠，钾，钙，镁和铝，以及无毒的季胺阳离子，例如铵，四甲铵，四乙铵，甲胺，二甲胺，三甲胺，三乙胺，二乙胺，乙胺，三丁基胺，吡啶，N,N-二甲苯胺，N-甲基哌啶，N-甲基吗啉，二环己基胺，普鲁卡因，二苄胺，N,N-二苄基苯乙胺，和 N,N'-二

苯基乙二胺。可用于形成碱加成盐的其它代表性的有机胺包括：乙二胺，乙醇胺，二乙醇胺，哌啶和哌嗪。

[0049] 当用于治疗时，可以以原料化学品形式给予治疗有效量的式 (I) 化合物以及其可药用盐，可以以药物组合物形式提供活性组分。相应地，本公开进一步提供了药物组合物，其包括治疗有效量的式 (I) 的化合物或其可药用盐和一或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂。本文使用的术语“治疗有效量”是指足以显示有意义的患者益处的每个活性组分的总数量。当使用单独给予的单一活性组分时，该术语是指单独的组分。当使用组合物时，无论组合、顺序或同时给药，该术语是指能够产生治疗效果的活性组分的组合数量。式 (I) 的化合物和其可药用盐如上所述。在与制剂的其它组分的相容性和对其接受者没有危害方面，载体、稀释剂或赋形剂必须是可接受的。按照本公开的另一个方面，还提供了制备药物制剂的方法，该方法包括：将式 (I) 的化合物或其可药用盐与一或多种可药用载体、稀释剂或赋形剂混合。本文使用的术语“可药用”是指：在可靠的医学判断范围内，那些化合物、原料、组合物和 / 或剂型适合用于与患者的组织接触，没有过度的毒性、刺激性、变态反应或其它问题或并发症，与合理的益处 / 危险比例相称，并且对于它们的目标用途是有效的。

[0050] 药物制剂可以以每单位剂量含有预定数量的活性组分的单位剂量形式存在。在用于预防和治疗的单疗法中，本公开化合物的典型剂量水平在每天每千克体重大约 0.01 和大约 250 毫克 (“mg/kg”) 之间，优选，在每天大约 0.05 和大约 100 mg/kg 体重之间。典型地，每天给予大约 1 至大约 5 次的本公开的药物组合物，或者以连续输液形式给药。作为慢性或急性治疗，可以使用这种给药方法。可以与载体材料结合产生单一剂型的活性组分的量根据所治疗的病症、该病症的严重程度、给药时间、给药途径、所使用化合物的排出速率、治疗的持续时间和患者的年龄、性别、体重和状况而变化。优选的单位剂量制剂是含有本文上面列举的活性组分的日剂量或子剂量或其合适部分的那些制剂。可以用小剂量开始治疗，这种剂量显著地小于化合物的最佳剂量。而后，可以通过少量增加来提高剂量，直到在这种情况下达到最佳效果为止。通常，最优选，以能够通常地得到有效结果而不会导致任何有害或不利的副作用的浓度水平给予该化合物。

[0051] 当本公开的组合物包含本公开的化合物和一或多种额外治疗或预防药剂的组合物时，该化合物和额外的药剂通常以在单治疗方案中通常给予的剂量的大约 10 至 150% 之间的剂量水平存在，且更优选在大约 10 和 80% 之间。

[0052] 可以使药物制剂适合于任何合适的给药途径，例如，口服（包括口腔或舌下），直肠，鼻部，局部（包括口腔、舌下或透皮），阴道或肠胃外（包括皮下，皮内，肌内，关节内，滑膜内，胸骨内，鞘内，病灶内，静脉内或皮内注射或输液）途径。可以用药理学领域已知的任何方法制备这种制剂，例如，使活性组分与载体或赋形剂结合。优选口服或注射给药。

[0053] 适合于口服的药物制剂可以以分散单位形式提供，例如胶囊剂或片剂；粉剂或颗粒剂；在水或非水液体中的溶液剂或混悬剂；可食用的泡沫体或泡沫胶；或水包油型液体乳化液或油包水型乳化液。

[0054] 例如，对于片剂或胶囊剂形式的口服给药，活性药物组分可以与口服无毒的可药用惰性载体例如乙醇、甘油、水等等混合。如下制备粉剂：将化合物粉碎为合适细小尺寸，并与类似粉碎的药物载体例如可食用的碳水化合物（例如，淀粉或甘露糖醇）混合。还可以存在调味剂、防腐剂、分散剂和着色剂。

[0055] 如下制备胶囊剂:如上所述,制备粉末混合物,并装填到成形的明胶壳中。可以在填充工作之前将助流剂和润滑剂(例如胶态二氧化硅,滑石粉,硬脂酸镁,硬脂酸钙或固体聚乙二醇)加入到粉末混合物中。当摄取胶囊剂时,还可以加入崩解或增溶剂,例如琼脂、碳酸钙或碳酸钠,以便提高药物的利用率。

[0056] 此外,当要求或需要时,合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可以结合进混合物中。合适的粘合剂包括淀粉,明胶,天然糖(例如葡萄糖或 β -乳糖),玉米甜味剂,天然和合成的胶(例如阿拉伯胶,黄芪胶或海藻酸钠),羧甲基纤维素,聚乙二醇,等等。在这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠,氯化钠,等等。崩解剂包括但不限于:淀粉,甲基纤维素,琼脂,膨润土,黄原胶,等等。如下配制片剂:例如,制备粉末混合物,造粒或制成棒条,加入润滑剂和崩解剂,并挤压成片剂。如下制备粉末混合物:将合适粉碎的化合物与上述稀释剂或基质混合,任选,与粘合剂(例如羧甲基纤维素、藻酸盐、凝胶或聚乙烯吡咯烷酮)、溶解阻滞剂(例如石蜡烃)、再吸收促进剂(例如季盐)和/或吸收剂(例如膨润土,高岭土或磷酸二钙(dicalcium phosphate))混合。通过用粘合剂(例如糖浆,淀粉糊,acacia胶或纤维素或聚合物材料的溶液)湿润,并强迫通过筛网,可以将粉末混合物造粒。作为造粒的替代性方法,可以使粉末混合物通过压片机,结果是:不完善形成的棒条破碎为颗粒。借助于加入硬脂酸、硬脂酸盐、滑石粉或矿物油,可以将颗粒润滑,以便防止粘住压片模具。然后将润滑的混合物压缩成片剂。本公开的化合物还可以与高流动性惰性载体混合,并直接压缩成片剂,不用通过造粒或形成棒条步骤。可以提供由片剂的封层、糖或聚合材料的包衣和石蜡的抛光包衣组成的透明或不透明的保护性包衣。为了辨别各种单位剂量,可以将染料加入到这些包衣中。

[0057] 可以在剂量单位形式中制备口服液体例如溶液剂、糖浆剂和酏剂,使得所给定的数量含有预定数量的化合物。可以通过将化合物溶解在合适调味的水溶液中来制备糖浆剂,而通过使用无毒的赋形剂来制备酏剂。还可以加入增溶剂和乳化剂(例如乙氧基化异十八烷醇和聚氧乙烯山梨糖醇醚)、防腐剂、调味添加剂(例如薄荷油或天然甜味料或糖精或其它人工甜味料)等等。

[0058] 如果合适的话,可以将口服剂量单位制剂进行微囊密封。还可以制备延长或持续释放制剂,例如,通过包衣或在聚合物、石蜡等等中包埋颗粒性物质。

[0059] 还可以以脂质体递送系统形式给予式(I)的化合物和其可药用盐,例如小单层泡囊、大单层泡囊和多层泡囊。脂质体可以由各种磷脂形成,例如胆固醇、十八烷胺硬脂胺或磷脂酰胆碱。

[0060] 通过利用单克隆抗体(作为化合物分子能够连接的单一载体),也可以输送式(I)的化合物和其可药用盐。化合物还可以与作为靶向药物载体的可溶性聚合物结合。这种聚合物可以包括聚乙烯吡咯烷酮,吡喃共聚物,聚羟丙基甲基丙烯酰基酰胺酚,聚羟乙基天冬酰胺酚或被palitoyl(棕榈油酰)残基取代的聚氧化乙烯聚赖氨酸。此外,该化合物可以与可生物降解的聚合物结合,该聚合物用于实现药物的控制释放,例如,聚乳酸,聚 ϵ -己内酯,聚羟基丁酸,聚原酸酯,聚乙缩醛,聚二氢吡喃,聚氰基丙烯酸酯(polycyanoacrylates)和水凝胶的交联的或两亲性的嵌段共聚物。

[0061] 适合于透皮给药的药物制剂可以以离散贴片形式提供,以便保持与接受者的表皮长时间地密切接触。例如,利用通常在Pharmaceutical Research 1986,3(6),318中所描

述的离子电渗疗法,活性组分可以从贴片中输送。

[0062] 可以将适合于局部给药的药物制剂配制为软膏剂,乳膏剂,混悬剂,洗剂,粉剂,溶液剂,糊剂,凝胶剂,喷雾剂,气雾剂或油剂。

[0063] 适合于直肠给药的药物制剂可以以栓剂或灌肠剂形式提供。

[0064] 适合于鼻部给药的药物制剂(其中载体是固体)包括:具有例如在 20 至 500 微米范围内粒径的粗(course)粉剂,采用鼻吸的方式给药,即,从接近鼻子的粉剂容器中通过鼻腔快速吸入。对于鼻喷入或滴鼻剂形式的给药制剂,其中载体是液体的合适制剂包括活性组分的水或油溶液剂。

[0065] 适合于吸入给药的药物制剂包括微粒粉或雾剂,其可以借助于各种型式的可计量的剂量加压喷雾器、雾化器或吹入器来形成。

[0066] 适合于阴道给药的药物制剂可以以阴道栓、塞、乳膏剂、凝胶剂、糊剂、泡沫体或喷雾制剂形式提供。

[0067] 适合于肠胃外给药的药物制剂包括水和非水无菌注射溶液剂,其可以含有抗氧化剂,缓冲剂,抑菌剂和能够使该制剂与目标接受者的血液等渗的 *soutes*; 和水和非水的无菌混悬剂,其可以包括悬浮剂和增稠剂。制剂可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如,密封的小瓶和管瓶,并且可以保存在冷冻干燥(冻干)条件下,只需要在临近使用之前加入无菌的液体载体,例如注射用水。可以用无菌的粉剂、颗粒剂和片剂来制备临时的注射溶液剂和混悬剂。

[0068] 应该理解,除了上面特别陈述的组分之外,考虑所述制剂的类型,制剂可以包括本领域其它常规药剂,例如,适合于口服的制剂可以包括调味剂。

[0069] 术语“患者”包括人及其它哺乳动物。

[0070] 术语“治疗”是指:(i)在可能感染疾病、障碍和/或病症、但还没有确诊患有这些疾病、障碍或病症的患者中预防疾病、障碍或病症出现;(ii)抑制疾病、障碍或病症,即,阻止它的发展;和(iii)减轻疾病、障碍或病症,即,导致疾病、障碍和/或病症的衰退。

[0071] 当通过合成方法或代谢过程(包括人或动物体中存在的那些代谢过程(体内)或体外存在的过程)制备时,本公开包括具有式(I)的化合物。

[0072] 在本申请中使用的缩写(尤其包括在随后的说明性反应路线和实施例中的缩写)对本领域技术人员来说是众所周知的。使用的一些缩写如下所示: Boc 或 Boc:叔丁氧羰基;RT 或 rt 或 r. t.:室温或保留时间(上下文将会确定); t_r :保留时间;HATU:0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲(阳离子)六氟磷酸盐;BOP:苯并三唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐;EDC 或 EDCI:1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;TBTU:0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲四氟硼酸盐;*i*-Pr 或 *i*Pr:异丙基;THF:四氢呋喃;EtOH:乙醇;Ac:乙酰基;DMAP:N,N-二甲基氨基吡啶;TEA 或 Et₃N:三乙胺;DIEA 或 *i*-Pr₂NEt:二异丙基乙胺;Me:甲基;TFA:三氟乙酸;Ph:苯基;DMF:N,N-二甲基甲酰胺;MeCN:乙腈;TPAP:四丙基过钨酸铵;DIAD:偶氮二甲酸二异丙基酯;HOBt:1-羟基苯并三唑;Et:乙基;h 或 hr 或 hrs:小时;min 或 mins:分钟;EtOAc:乙酸乙酯;DCM:二氯甲烷;MeOH:甲醇;AcOH:乙酸;(DHQD)2PHAL:氢化喹尼定,1,4-(2,3-二氮杂萘)二醚;DCC:二环己基碳二亚胺;MeOD:CD₃OD。

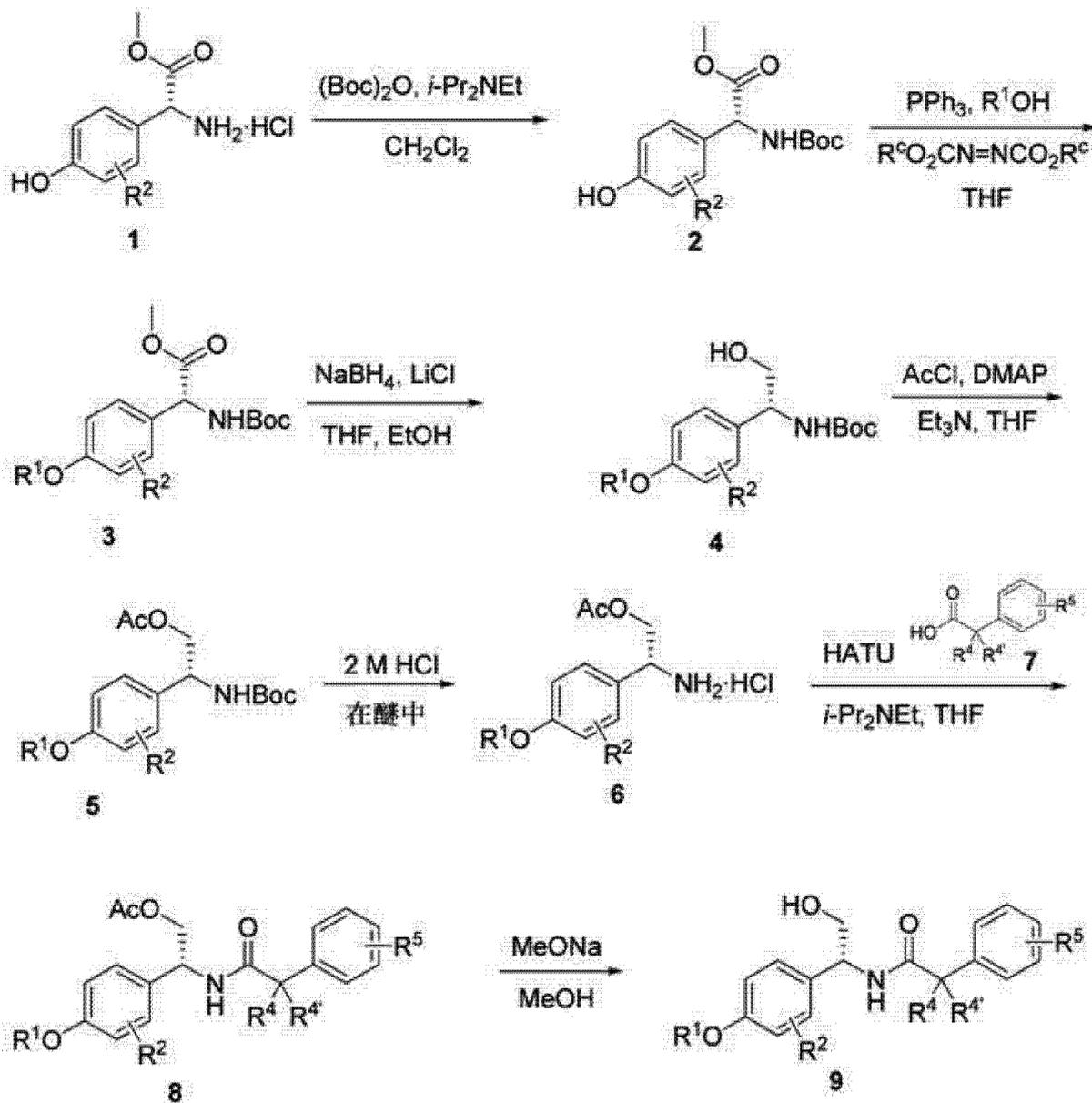
实施例

[0073] 现在结合某些实施方案来描述本公开,这些实施方案不限制本公开的范围。相反,本公开包括可以包括在权利要求范围内的所有备选方案、改进和等效内容。由此,包括具体实施方案的下列实施例举例说明本公开的一个实践,应当理解,这些实施例是用于举例说明某些实施方案的目的,提供所认为的其方法和概念方面的最有用的和容易理解的说明。

[0074] 可以使用该部分中所描述的反应和技术以及本领域普通技术人员已知的其它合成方法来制备本公开的化合物。反应在适合于所使用的试剂和原料和适合于要进行的转化的溶剂中进行。此外,在如下所述的合成方法的说明中,应该理解,所有推荐的反应条件,包括溶剂、反应温度、实验的持续时间和后处理方法的选择,可以选择该反应的标准条件,本领域技术人员很容易认识这些条件。有机合成领域技术人员可以理解,分子的各种部分上存在的官能团必须适合于推荐的试剂和反应。本领域技术人员容易了解对适合于反应条件的取代基的这种限制,然后必须使用替代方法。

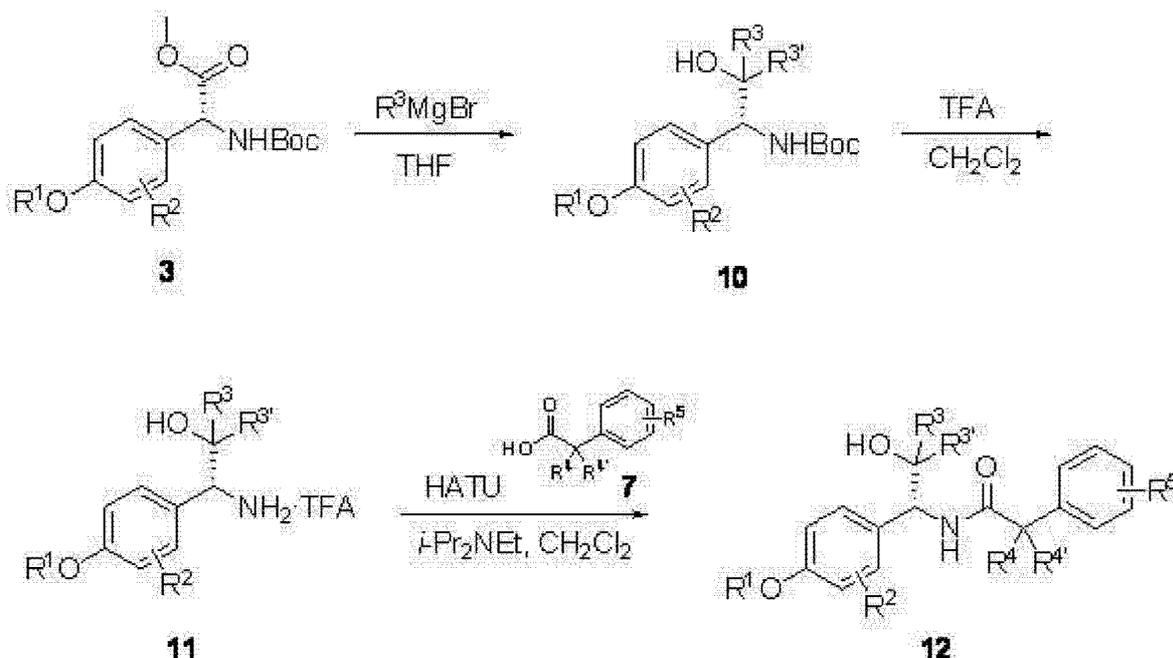
[0075] 利用反应路线 1 列出的方法来制备式 9 的化合物。用 Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts ; 第三版, 1999, John Wiley & Sons, Inc.) 中描述的合适的保护基试剂来保护式 1 化合物的胺, 优选氨基甲酸叔丁基酯。在合适的碱 (例如 N, N- 二异丙基乙胺) 的存在下进行该反应, 产生 Boc- 保护的化合物 (2)。如下实现 2 中的羟基的烷基化: 在惰性溶剂中, 例如四氢呋喃或二氯甲烷, 在 0°C 至 100°C 的温度下, 用醇 (R¹OH)、三苯基膦、偶氮二甲酸酯 R^cO₂CN=NCO₂R^c (其中 R^c 是低级烷基) 处理 2。膦、溶剂或偶氮二甲酸酯的选择对有机化学领域技术人员来说是已知的, 如 Mitsunobu (Mitsunobu, O. Synthesis 1981, 1) 所描述。在还原剂例如硼氢化锂或硼氢化钠的存在下, 在氯化锂的存在下, 在四氢呋喃和乙醇的混合物中将 3 中的酯还原, 提供中间体 4。在三乙胺和 N, N- 二甲基氨基吡啶的存在下, 在四氢呋喃中, 通过用乙酰氯处理 4, 用 Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts ; 第三版, 1999, John Wiley & Sons, Inc.) 中描述的合适的保护基试剂来保护中间体 4 的羟基, 优选乙酸酯。在溶剂例如醚或二噁烷中, 用盐酸处理 5, 制备化合物 6。然后, 在碱例如 N, N- 二异丙基乙胺和溶剂例如四氢呋喃的存在下, 使用标准肽偶合试剂, 例如 HATU, BOP, EDC, TBTU, 优选 HATU, 中间体 6 与羧酸 (例如化合物 7) 偶合, 产生 8。用甲醇钠除去乙酸酯保护基, 得到式 9 的化合物。

[0076] 反应路线 1



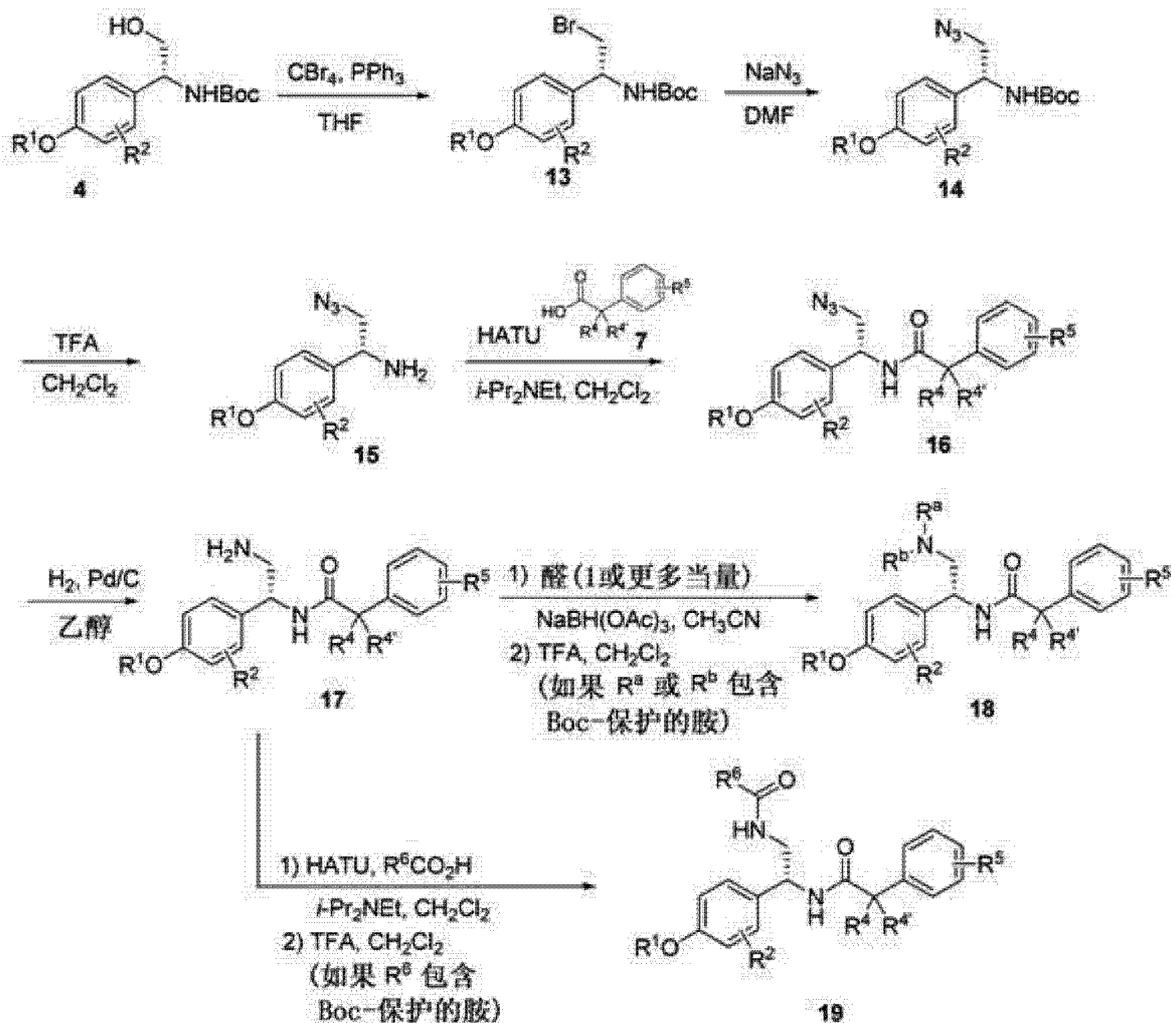
利用反应路线 2 列出的方法来制备式 12 的化合物。用格氏试剂（例如甲基溴化镁）处理反应路线 1 所列方法制备的化合物 3，提供中间体 10。用酸除去 10 中的 Boc 保护基，例如，Protective Groups in Organic Synthesis (Greene, Wuts; 第三版, 1999, John Wiley & Sons, Inc.) 中描述的三氟乙酸 (TFA) 或盐酸，提供中间体 11。然后，在碱例如 N,N-二异丙基乙胺和溶剂例如四氢呋喃的存在下，使用标准肽偶合试剂，例如 HATU, BOP, EDC, TBTU, 优选 HATU, 中间体 11 与羧酸 (例如化合物 7) 偶合，产生式 12 的化合物。

[0077] 反应路线 2



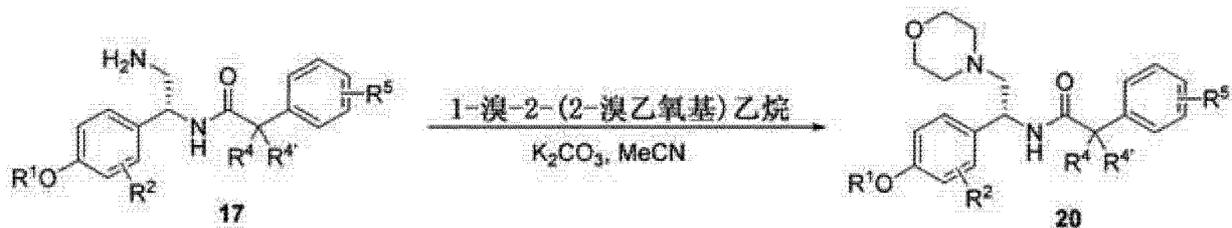
利用反应路线 3 列出的方法来制备式 18 和 19 的化合物。用四溴化碳和三苯基膦处理反应路线 1 所列方法制备的化合物 4，提供化合物 13。通过用叠氮化钠处理，溴化物转变为叠氮化物 14。然后，用三氟乙酸除去 Boc 保护基，并且使得到的胺与羧酸（例如化合物 7）偶合，如先前所描述（参见上文），提供化合物 16。在氢气的存在下，利用还原剂，例如钯/碳，叠氮化物转变为胺，提供化合物 17。然后，在还原剂的存在下，例如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠，在极性非质子溶剂中，用醛（1 或更多当量）处理化合物 17，提供式 18 的化合物。或者，使用先前所描述的条件，使化合物 17 与羧酸（其可以或可以不必含有保护的胺）偶合。如果羧酸还含有 Boc 基团保护的胺，则用酸，例如三氟乙酸除去 Boc 基团，得到式 19 的化合物。

[0078] 反应路线 3



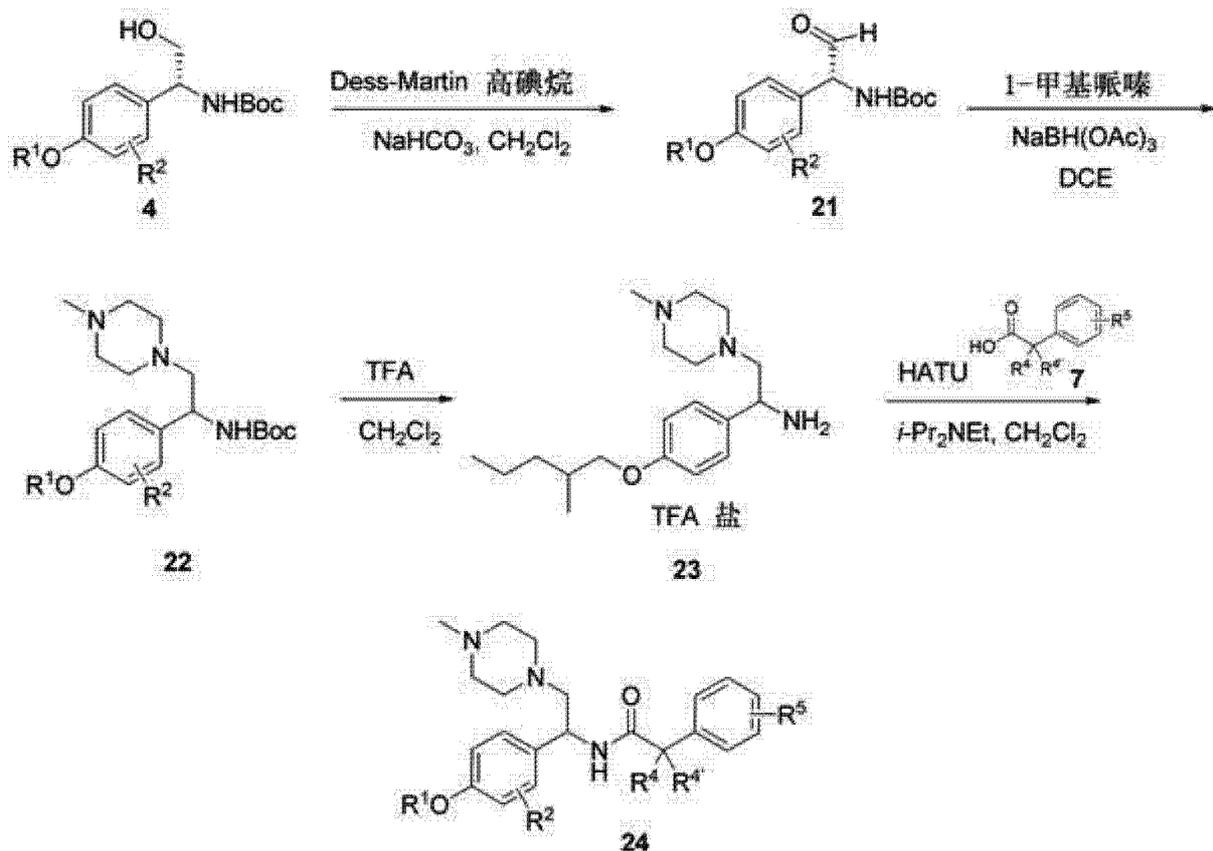
在极性非质子溶剂（例如乙腈）中，在碱（例如碳酸钾）的存在下，通过用 1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷处理化合物 17，由化合物 17 制备式 20 的化合物（反应路线 4）。

[0079] 反应路线 4



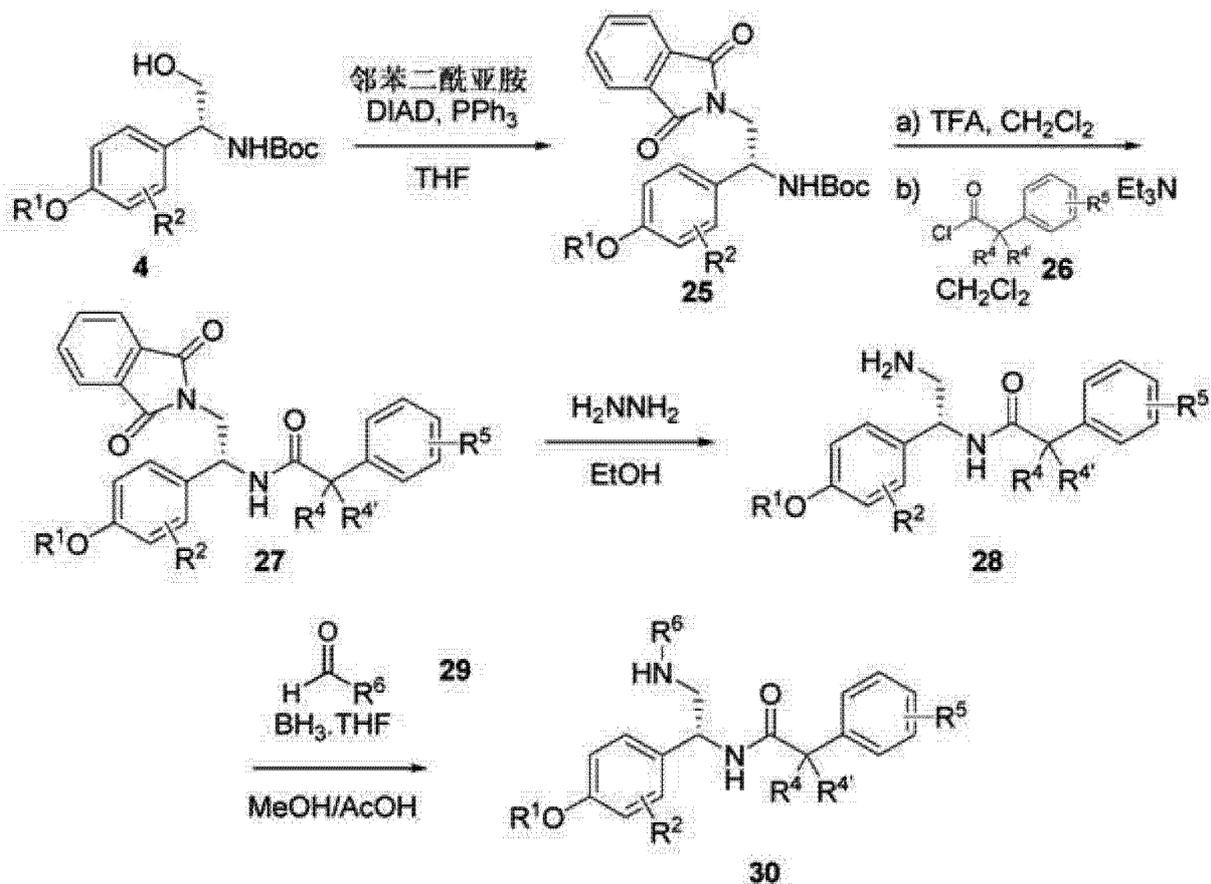
利用反应路线 5 列出的方法来制备式 24 的化合物。用氧化剂（例如但不限于：Dess-Martin 高碘烷，Swern 氧化条件或 TPAP，优选 Dess-Martin 高碘烷）处理反应路线 1 所列方法制备的化合物 4，得到化合物 21。然后，在还原剂的存在下，例如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠，在极性非质子溶剂中，用 1-甲基哌嗪处理化合物 21，提供中间体 22。然后，如先前所描述，用三氟乙酸除去 22 中的 Boc 保护基，得到 23。如先前所描述（参见上文），使得到的胺（在 23 中）与羧酸（例如化合物 7）偶合，提供式 24 的化合物。

[0080] 反应路线 5



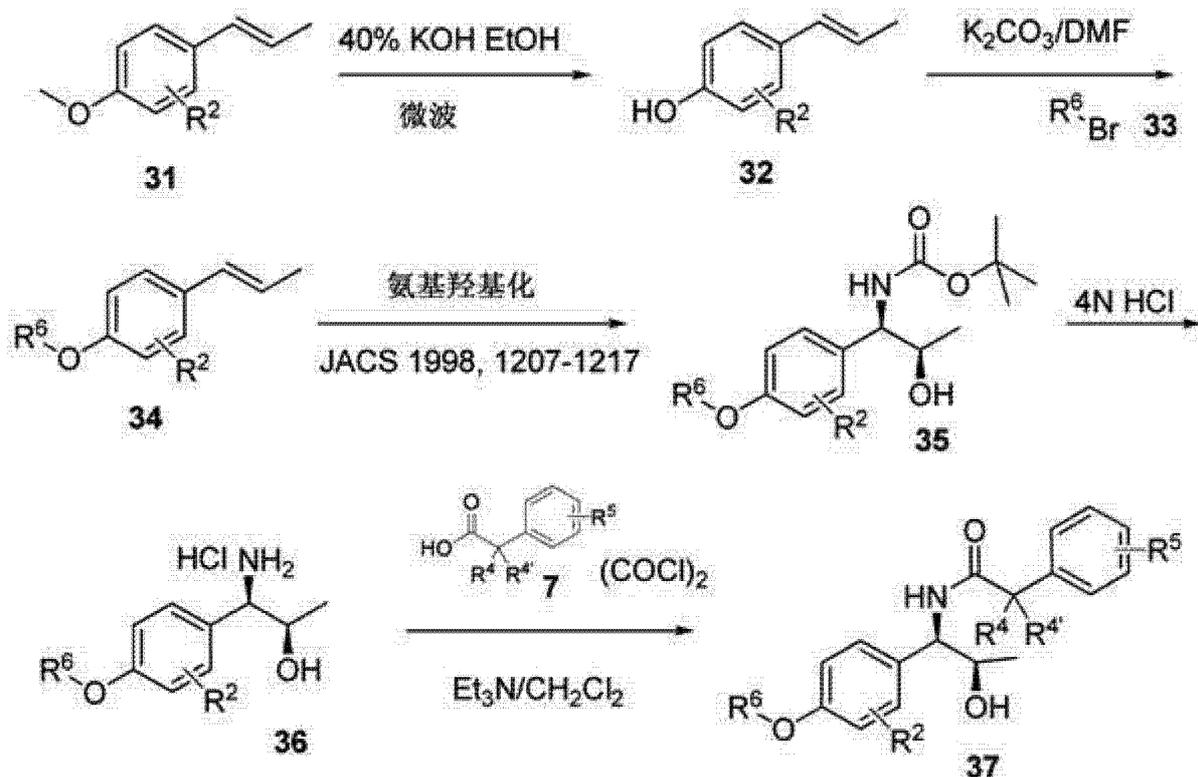
利用反应路线 6 列出的方法来制备式 29 的化合物。在 Mitsunobu 条件下,用邻苯二甲酰亚胺处理按照先前所描述方法(参见上文)制备的化合物 4,提供式 25 的化合物。如先前所描述,用三氟乙酸除去 25 中的 Boc 保护基,而后用式 26 的酰氯进行酰化,提供式 27 的化合物。在极性溶剂中,用肼除去邻苯二甲酸酯(phthalate)基,得到式 28 的化合物。然后,在极性溶剂中,在还原剂(例如硼烷-THF)的存在下,用醛(1 或更多当量)和乙酸处理化合物 29,提供式 30 的化合物。

[0081] 反应路线 6



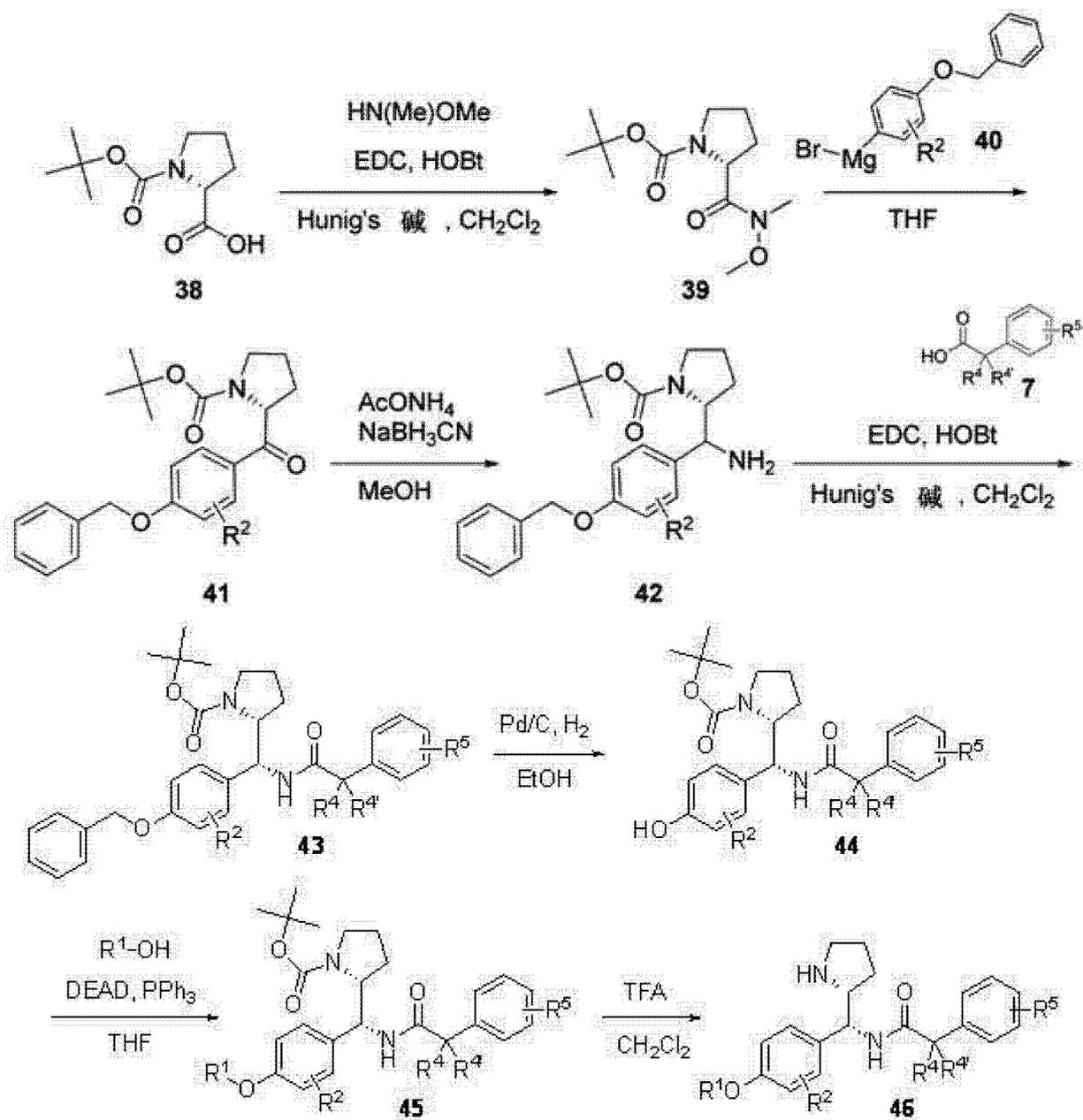
利用反应路线 7 列出的方法来制备式 36 的化合物。在甲醇中,将化合物 31 用碳酸钾脱烷基化,产生式 32 的化合物。在极性非质子溶剂中,例如乙腈、DMF 或二氯甲烷,用式 33 的烷基溴和碱(例如碳酸钾)将化合物 32 烷基化,提供式 34 的化合物。然后,在 Sharpless 非对称氨基羟基化条件(JACS 1998, 1207-1217)下,处理化合物 34,提供中间体 35。然后,如先前所描述,用盐酸除去 35 中的 Boc 保护基,得到式 36 的化合物。用式 7 的酸将化合物 36 酰化,用草酰氯或亚硫酸氯将其转变为酰氯,得到式 37 的化合物。

[0082] 反应路线 7



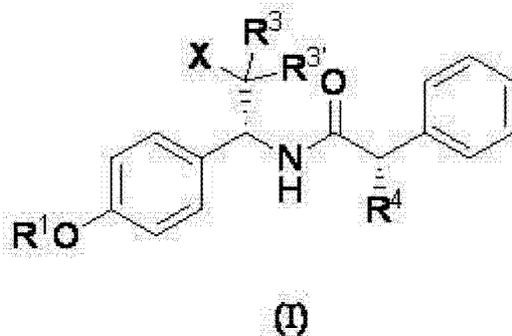
利用反应路线 8 列出的方法来制备式 46 的化合物。在碱（例如 N, N-二异丙基乙胺）和溶剂（例如二氯甲烷）的存在下,使用标准肽偶合试剂,例如 HATU, BOP, EDC, TBTU, 优选 EDC, 使化合物 38 与 N, O-二甲基羟胺偶合, 产生式 39 的化合物。用格氏试剂（例如 40）处理化合物 39, 提供式 41 的化合物。然后, 在还原剂的存在下, 例如三乙酰氧基硼氢化钠或氰基硼氢化钠, 在极性溶剂中, 用乙酸铵处理化合物 41, 提供中间体 42。如先前所描述（参见上文）, 使得到的胺（在 42 中）与羧酸（例如化合物 7）偶合, 提供式 43 的化合物。可以通过硅胶色谱分离 43 的非对映体。然后, 在钯/碳的存在下氢化, 除去 43 中的苄基保护基, 得到 44。如先前所描述（参见上文）, 通过用醇 (R^1OH) 处理, 将 44 中的羟基烷基化, 提供式 45 的化合物。然后, 如先前所描述, 用三氟乙酸除去 45 中的 Boc 保护基, 得到式 46 的化合物。

[0083] 反应路线 8



使用反应路线 1-8 合成的各种类似物列于表 1 中。

[0084] 表 1



实施例	R ¹	R ²	R ³	R ^{3'}	R ⁴	X	(M+H) ⁺
1	2-甲基戊基	H	H	Me	OH	OH	370.2
2	2-甲基戊基	H	H	Et	OH	OH	384.2
3	2-甲基戊基	H	H	CH ₂ OH	OH	OH	386.4

4	2-甲基戊基	Me	Me	Me	OH	366.3
5	2-甲基戊基	H	H	Me	NH ₂	369.2
6	2-甲基戊基	H	H	Me	NMe ₂	398.3
7	2-甲基戊基	H	H	Me	环丙基甲基氨基	423.4
8	2-甲基戊基	H	H	Me	2-甲基丁基氨基	439.1
9	2-甲基戊基	H	H	Me	吡啶-4-基甲基氨基	460.4
10	2-甲基戊基	H	H	Me	吡啶-2-基甲基氨基	460.1
11	2-甲基戊基	H	H	Me	1H-吡唑-3-基甲基氨基	449.4
12	2-甲基戊基	H	H	Me	1H-吡唑-3-基甲基氨基	498.5
13	2-甲基戊基	H	H	Me	吡啶-3-基甲基氨基	460.4
14	2-甲基戊基	H	H	Me	四氢呋喃-3-基甲基氨基	453.4
15	2-甲基戊基	H	H	Me	1-氨基环戊基甲基氨基	466.5
16	2-甲基戊基	H	H	Me	S-吡咯烷-2-基甲基氨基	452.5
17	2-甲基戊基	H	H	Me	S-2-氨基丙基氨基	426.4
18	2-甲基戊基	H	H	Me	R-吡咯烷-2-基甲基氨基	452.5
19	2-甲基戊基	H	H	Me	(2S,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰胺	482.5
20	2-甲基戊基	H	H	Me	(2R)-2-氨基-4-甲基戊酰胺	482.6
21	2-甲基戊基	H	H	Me	(2S)-吡咯烷-2-甲酰胺	466.5
22	2-甲基戊基	H	H	Me	(2R,3R)-2-氨基-3-甲基-戊酰胺	482.6
23	2-甲基戊基	H	H	Me	(2S)-2-氨基-丙酰胺	440.5
24	2-甲基戊基	H	H	Me	(2S)-2-氨基-3-甲基丁酰胺	468.3
25	2-甲基戊基	H	H	Me	(2S)-2-氨基-丁酰胺	454.6
26	2-甲基戊基	H	—	Me	对于 R ^{3'} : (S)-2-吡咯烷	468.3
27	2-甲基戊基	H	H	Me	(2S,3R)-2-氨基-3-甲基-戊酰胺	482.6
28	2-甲基戊基	H	H	Me	(2S)-2-氨基-3-环丙基丙酰胺	480.3
29	2-甲基戊基	H	H	Me	(2R)-2-氨基-丙酰胺	440.5
30	2-甲基戊基	H	H	Me	(2S)-2-氨基-2-环丙基乙酰胺	466.5
31	2-甲基戊基	H	H	Me	(2R)-2-氨基戊酰胺	468.3
32	2-甲基戊基	H	H	Me	(2S,3R)-2-氨基-3-甲氧基丁酰胺	484.5
33	2-甲基戊基	H	H	Me	(2R,3S)-2-氨基-3-甲基戊酰胺	482.6
34	2-甲基戊基	H	H	Me	(2R)-2-氨基-3-(噻唑-4-基)丙酰胺	523.5
35	2-甲基戊基	H	H	Me	吗啉代基	439.3
36	2-甲基戊基	H	H	Me	4-甲基哌嗪-1-基	452.3
37	(S)-2-甲基-丁基	H	H	Me	NH ₂	355.1
38	(S)-2-甲基-丁基	H	H	Me	1-丙基氨基	397.3
39	(S)-2-甲基-丁基	H	Me	Me	OH	370.4
40	2-甲基丙基	—	H	Me	对于 R ³ (R)-吡咯烷-2-基	381.30

[0085] 具体实施方案的说明

在下面实施例中,以摄氏度给出所有温度。在 Meltemp 3.0 Laboratory Devices Inc. 毛细管熔点装置上记录熔点,并且没有校正。质子 NMR 谱记录在 Bruker 400 或 500 MHz NMR 光谱仪上。以相对于四甲基硅烷的 δ 值报道化学位移。在 Finnigan Navigator LC/MS 单四极杆质谱仪上获得常压化学电离 (APCI) 低分辨率质谱。在 Finnigan SSQ7000 上测定低分辨率质谱 (MS) 和表观分子 $(M+H)^+$ 或 $(M-H)^-$ 。在 Finnigan MAT95S 反向几何扇形场仪器上获得电喷射离子化 (ESI) 高分辨率质谱。在 Shimadzu LC(与 Waters Micromass ZQ 连接) 上操作液相色谱 (LC)/质谱。HPLC 保留时间使用下列四个方法之一:

方法 A: Waters Xterra C18 柱, 2.1 mm x 50 mm, 5 μ m; λ =220 nm; 移动相: A=5:95 乙腈:水; B=95:5 乙腈:水; 调节剂=10 mM NH₄OAc; 0% B \rightarrow 100% B, 4 分钟;

方法 B: Phenomenex Gemini C18 柱, 4.6 mm x 150mm, 3.5 μ m; λ =220 nm, 移动相: A=5:95 乙腈:水; B=95:5 乙腈:水; 调节剂=10 mM NH₄OAc; 30% B \rightarrow 95% B, 12 分钟;

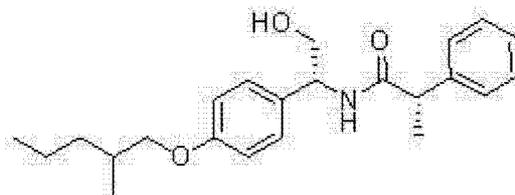
方法 C: Phenomenex Gemini C18 柱, 4.6 mm x 500mm, 3.0 μ m; λ =220 nm, 移动相: A=水; B=乙腈; 调节剂=0.1% TFA; 10% B \rightarrow 95% B, 10 分钟;

方法 D: Waters Sunfire C18 柱, 4.6 mm x 150mm, 3.0 μ m; λ =220 nm, 移动相: A=水; B=乙腈; 调节剂=0.1% TFA; 40% B \rightarrow 95% B, 12 分钟。

[0086] 使用下列缩写：THF(四氢呋喃)，TFA(三氟乙酸)，Boc(叔丁氧羰基)，HPLC(高压液相色谱)。

[0087] 实施例 1

(2S)-N-((1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺



A 部分. (R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸甲基酯

在 0°C, 通过注射器向 (R)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸甲基酯·HCl (20.0 g, 92 mmol) 的二氯甲烷 (700 ml) 悬浮液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (48.1 ml, 276 mmol), 而后加入二碳酸二叔丁基酯 (21.34 ml, 92 mmol)。除去冷却浴, 并在氮气氛围中将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物转入含有饱和 NH₄Cl 水溶液 (200 ml) 的分液漏斗中。分离各层, 并将水层用乙酸乙酯 (3 x 200 mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (200 mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (20% → 40% 乙酸乙酯, 在己烷中), 得到 (R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸甲基酯 (23.22 g, 86% 产率) 无色固体: mp: 140.5-141.7°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.48 (s, 1 H), 7.61 (d, J=7.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 6.70 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 5.05 (d, J=8.1 Hz, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H); LRMS (ESI) m/e 282.3 [(M + H)⁺, C₁₄H₂₀NO₅ 的计算值: 282.1]。

[0088] B 部分. (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-(2-甲基戊氧基)-苯基)乙酸甲基酯

在四氢呋喃 (600 ml) 中, 将 (R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸甲基酯 (23.00 g, 82 mmol)、2-甲基戊-1-醇 (16.70 g, 163 mmol) 和三苯基膦 (36.46 g, 139 mmol) 混合。搅拌 10 分钟之后, 在室温下通过注射器加入偶氮二甲酸二乙酯 (21.9 ml, 138 mmol)。该反应适度地放热, 在加入期间, 导致温度上升至 35°C 上下 (mid thirties)。用自来水浴周期性冷却, 防止该反应混合物温度上升到比此更高的温度, 但在加入期间不用冷却至室温。加入完成之后, 将该混合物在室温下搅拌 18 小时。将该反应混合物转入含水 (400 mL) 的分液漏斗中。将水层用醚 (3 x 400 mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (250 mL) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。将粗品吸收在醚 (大约 800 mL) 中, 并搅拌 30 分钟。通过硅藻土 (Celite®) 的垫过滤该混合物, 除去大部分三苯基氧膦, 并将滤液浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (20% 乙酸乙酯, 在己烷中), 得到 (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙酸甲基酯 (29.43 g, 98% 产率) 无色油: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.29 (m, 2 H), 6.84 (d, J=8.6 Hz, 2 H), 5.45 (d, J=6.5 Hz, 1 H), 5.22 (d, J=7.3 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J=9.1, 5.8 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.65-3.70 (m, 1 H), 1.85-1.96 (m, 1 H), 1.41 (s, 9 H), 1.14-1.50 (m, 4 H), 0.98 (d, J=6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, J=7.1 Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 366.4 [(M + H)⁺, C₂₀H₃₂NO₅ 的计算值: 366.2]。

[0089] C 部分. (1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯

在 0°C, 向硼氢化钠 (1.346 g, 35.6 mmol) 的乙醇 (50 ml) 悬浮液中加入氯化锂 (1.508

g, 35.6 mmol)。将该混合物在 0°C 下搅拌 10 分钟。然后,通过小管加入 (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙酸甲基酯 (5.00 g, 13.68 mmol) 的四氢呋喃 (50.0 ml) 溶液。使该反应混合物升温至室温,并在室温下搅拌 3 小时。将该反应混合物冷却至 0°C,通过缓慢加入饱和 NH_4Cl 水溶液 (30 mL) 进行猝灭。将该反应混合物转入含水 (50 mL) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (3 x 150 mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (50 mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (30% → 45% 乙酸乙酯,在己烷中),得到 (1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 (4.24 g, 92% 产率) 无色固体: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.17(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 7.12(d, $J=8.3$ Hz, 1 H), 6.84(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.72(t, $J=5.8$ Hz, 1 H), 4.44(q, $J=6.8$ Hz, 1 H), 3.79(dd, $J=9.3, 5.8$ Hz, 1 H), 3.70(dd, $J=9.3, 6.5$ Hz, 1 H), 3.37-3.49(m, 2 H), 1.80-1.92(m, 1 H), 1.36(s, 9 H), 1.23-1.47(m, 3 H), 1.13-1.21(m, 1 H), 0.95(d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 0.88(t, $J=7.1$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 338.2[(M + H)⁺, $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ 的计算值: 338.2]。

[0090] D 部分. (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基乙酸酯在 0°C,向 (1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸酯 (5.00 g, 14.82 mmol) 和三乙胺 (10.33 ml, 74.1 mmol) 的四氢呋喃 (50 ml) 溶液中加入 DMAP (1.99 g, 16.30 mmol)。然后,通过注射器慢慢地加入乙酰氯 (4.21 ml, 59.3 mmol)。加入完成之后,除去冷却浴,并将该混合物在氮气氛围中、在室温下搅拌 2 小时。将该反应混合物转入含有饱和 NaHCO_3 水溶液 (50 ml) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (3 x 100 mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (50 mL) 洗涤,用 MgSO_4 干燥,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (15% → 25% 乙基乙酸酯,在己烷中),得到 (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基乙酸酯 (5.50 g, 98% 产率) 无色无定形固体: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.44(d, $J=9.1$ Hz, 1 H), 7.23(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.88(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.67-4.78(m, 1 H), 4.10(dd, $J=10.8, 5.3$ Hz, 1 H), 3.98(dd, $J=10.6, 9.1$ Hz, 1 H), 3.80(dd, $J=9.6, 6.0$ Hz, 1 H), 3.71(dd, $J=9.3, 6.8$ Hz, 1 H), 1.97(s, 3 H), 1.86(dq, $J=12.8, 6.5$ Hz, 1 H), 1.37(s, 9 H), 1.22-1.47(m, 3 H), 1.11-1.22(m, 1 H), 0.96(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.88(t, $J=7.2$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 380.3[(M + H)⁺, $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ 的计算值: 380.3]。

[0091] E 部分. (2R)-2-氨基-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基乙酸酯

将 (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基乙酸酯 (5.50 g, 14.49 mmol) 的 2M HCl (在醚中, 72.5 ml, 144.9 mmol) 溶液在室温下搅拌 12 小时。将形成的沉淀收集在布氏漏斗上,用醚洗涤,真空干燥,得到 (2R)-2-氨基-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基乙酸酯·HCl (3.70 g, 81% 产率) 褐色固体: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.80(br. s., 3 H), 7.46(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.98(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 4.43-4.55(m, 1 H), 4.25-4.37(m, 2 H), 3.84(dd, $J=9.6, 6.0$ Hz, 1 H), 3.74(dd, $J=9.6, 6.8$ Hz, 1 H), 2.05(s, 3 H), 1.81-1.93(m, 1 H), 1.25-1.49(m, 3 H), 1.10-1.23(m, 1 H), 0.96(d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 0.88(t, $J=7.1$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 280.4[(M + H)⁺, $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ 的计算值: 280.2]。

[0092] F 部分. (2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基乙

酸酯

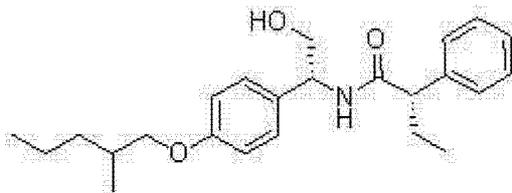
在 0℃, 向 (2R)-2-氨基-2-(4-(2-甲基戊氧基) 苯基) 乙基乙酸酯·HCl (400 mg, 1.432 mmol) 和 (S)-2-苯基丙酸 (323 mg, 2.15 mmol) 的四氢呋喃 (8 ml) 溶液中加入 N,N-二异丙基乙胺 (0.875 ml, 5.01 mmol), 而后加入 HATU (817 mg, 2.15 mmol)。除去冷却浴, 并在氮气氛围中将该混合物在室温下搅拌过夜。将该反应混合物转入含有饱和 NaHCO₃ 水溶液 (25 ml) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (3 x 25 ml) 提取。将合并的有机层用盐水 (25 ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (30% → 45% 乙酸乙酯, 在己烷中; 40g 柱), 真空干燥, 得到 (2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基) 苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基) 乙基乙酸酯 (430 mg, 73.0% 产率) 无色固体: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.37 (m, 5 H), 6.95 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.76 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 5.87 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 5.16 (td, *J*=7.7, 4.5 Hz, 1 H), 4.25 (dd, *J*=11.5, 7.4 Hz, 1 H), 4.14 (dd, *J*=11.3, 4.5 Hz, 1 H), 3.74 (dd, *J*=8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.65 (dd, *J*=8.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.59 (q, *J*=7.1 Hz, 1 H), 1.95 (s, 3 H), 1.85-1.95 (m, 1 H), 1.49 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 1.24-1.47 (m, 3 H), 1.13-1.23 (m, 1 H), 0.97 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H); LRMS (ESI) *m/e* 412.2 [(M + H)⁺, C₂₅H₃₄N₂O₄ 的计算值: 412.3]。

[0093] G 部分. (2S)-N-((1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基) 苯基) 乙基)-2-苯基-丙酰胺

在 0℃, 向 (2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基) 苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基) 乙基乙酸酯 (358 mg, 0.870 mmol) 的甲醇 (5 ml) 溶液中加入甲醇钠 (14.0 ml, 7.00 mmol)。除去冷却浴, 并将该混合物在室温下搅拌 20 分钟。加入饱和 NH₄Cl 水溶液 (5 ml), 并在旋转蒸发器上除去甲醇。将该混合物转入含有饱和 NH₄Cl 水溶液 (20 ml) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (4 x 20 ml) 提取。将合并的有机层用盐水 (20 ml) 洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (40% → 75% 乙酸乙酯, 在己烷中; 25g 柱), 得到 (2S)-N-((1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基) 苯基) 乙基)-2-苯基丙酰胺 (269 mg, 84% 产率) 无色固体: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.36 (m, 2 H), 7.22-7.29 (m, 3 H), 6.94 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.76 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.01 (d, *J*=6.8 Hz, 1 H), 4.89-4.97 (m, 1 H), 3.76 (d, *J*=4.8 Hz, 2 H), 3.71-3.75 (m, 1 H), 3.59-3.68 (m, 2 H), 2.46 (br. s., 1 H), 1.84-1.95 (m, 1 H), 1.50 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.25-1.48 (m, 3 H), 1.13-1.22 (m, 1 H), 0.97 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H); LRMS (ESI) *m/e* 370.2 [(M + H)⁺, C₂₃H₃₂N₂O₃ 的计算值: 370.2]。

[0094] 实施例 2

(2S)-N-((1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基) 苯基) 乙基)-2-苯基丁酰胺

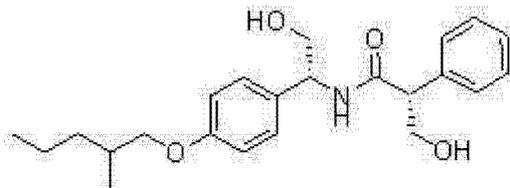


使用合适的起始原料, 按照实施例 1 所描述的方法制备, 得到 (2S)-N-((1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基) 苯基) 乙基)-2-苯基丁酰胺无色固体: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 7.21-7.34 (m, 4 H), 7.14-7.21 (m, 1 H),

7.03(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.74(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.83(br. s., 1 H), 4.74-4.81(m, 1 H), 3.74(dd, $J=9.3, 5.8$ Hz, 1 H), 3.65(dd, $J=9.1, 6.8$ Hz, 1 H), 3.41-3.55(m, 3 H), 1.90-2.04(m, 1 H), 1.83(dq, $J=12.4, 6.3$ Hz, 1 H), 1.62(dt, $J=13.6, 6.8$ Hz, 1 H), 1.21-1.46(m, 3 H), 1.05-1.20(m, 1 H), 0.93(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.87(t, $J=7.3$ Hz, 3 H), 0.85(t, $J=7.3$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 384.2[(M + H)⁺, C₂₄H₃₄NO₃的计算值: 384.3]。

[0095] 实施例 3

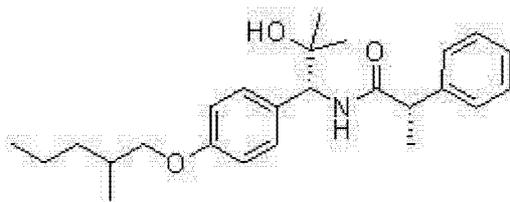
(2R)-3-羟基-N-((1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料,按照实施例 1 所描述的方法制备,得到 (2R)-3-羟基-N-((1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺: HPLC $t_R=7.53$ min(方法 D), LRMS(ESI) m/e 386.4[(M + H)⁺, C₂₃H₃₂NO₄的计算值: 386.3]。

[0096] 实施例 4

(2S)-N-((1R)-2-羟基-2-甲基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)丙基)-2-苯基丙酰胺



A 部分. (1R)-2-羟基-2-甲基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-丙基氨基甲酸叔丁基酯

将按照实施例 1 所描述的方法制备的 (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙酸甲基酯 (500 mg, 1.368 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (10 ml) 中,并将该溶液冷却至 0°C。逐滴加入 3 摩尔的甲基溴化镁的醚溶液 (1.459 ml, 4.38 mmol)。然后将该混合物加热至室温,并搅拌 5 小时。用饱和 NH₄Cl 水溶液 (10 mL) 淬灭该反应,并将该混合物通过硅藻土 (Celite®) 的垫过滤。浓缩滤液,并将残余物用柱色谱纯化 (30 → 40% 乙酸乙酯,在己烷中,40g 柱),得到 (1R)-2-羟基-2-甲基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)丙基氨基甲酸叔丁基酯 (340 mg, 68% 产率) 黄色油: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.16(d, 2 H), 6.83(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 5.42(d, $J=6.5$ Hz, 1 H), 4.45(d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 3.78(dd, $J=9.1, 5.8$ Hz, 1 H), 3.68(dd, $J=8.9, 6.7$ Hz, 1 H), 1.86-1.97(m, 1 H), 1.64(br. s., 1 H), 1.39(br. s., 9 H), 1.29(s, 3 H), 1.27-1.50(m, 3 H), 1.14-1.24(m, 1 H), 1.04(s, 3 H), 0.99(d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 0.90(t, $J=7.2$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 366.3[(M + H)⁺, C₂₁H₃₆NO₄的计算值: 366.3]。

[0097] B 部分. (1R)-1-氨基-2-甲基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)丙-2-醇

向 (1R)-2-羟基-2-甲基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-丙基氨基甲酸叔丁基酯 (340 mg, 0.930 mmol) 的二氯甲烷 (1 ml) 溶液中加入 TFA (2 ml, 26.0 mmol)。在室温下搅拌该反

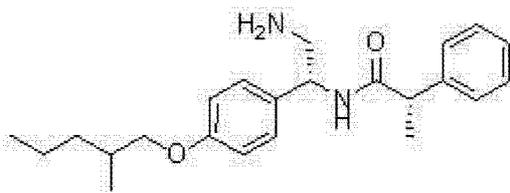
应混合物 1 小时。蒸发溶剂,并将残余物转入含有饱和 K_2CO_3 水溶液的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 提取。浓缩合并的有机层,得到 (1R)-1-氨基-2-甲基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)丙-2-醇·TFA (350 mg, 99% 产率) 无色油,其可在下一步直接使用: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 3.78 (dd, $J=9.1, 5.8$ Hz, 1 H), 3.73 (s, 1 H), 3.68 (dd, $J=8.9, 6.7$ Hz, 1 H), 1.86-1.97 (m, 1 H), 1.27-1.51 (m, 4 H), 1.17 (s, 3 H), 1.01 (s, 3 H), 0.99 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H)。

[0098] C 部分. (2S)-N-((1R)-2-羟基-2-甲基-1-(4-(2-甲基-戊氧基)苯基)丙基)-2-苯基丙酰胺

将 (1R)-1-氨基-2-甲基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)丙-2-醇·TFA (100 mg, 0.264 mmol) 的二氯甲烷 (4 mL) 溶液冷却至 $0^\circ C$ 。至此溶液中加入 (S)-2-苯基丙酸 (0.043 mL, 0.316 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.276 mL, 1.581 mmol) 和 HATU (120 mg, 0.316 mmol)。除去冰水浴,并在室温下将反应混合物搅拌 3 小时。将该反应混合物转入含有饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (60 mL) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (20 mL) 洗涤,用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (30% \rightarrow 40% 乙酸乙酯,在己烷中),得到 (2S)-N-((1R)-2-羟基-2-甲基-1-(4-(2-甲基-戊氧基)苯基)丙基)-2-苯基丙酰胺 (73 mg, 70% 产率) 无色固体: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.17-7.34 (m, 5 H), 6.92 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.74 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.29 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 4.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 3.75 (dd, $J=8.8, 5.8$ Hz, 1 H), 3.59-3.68 (m, 2 H), 1.90 (dq, $J=12.9, 6.4$ Hz, 1 H), 1.74 (s, 1 H), 1.47 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.26-1.51 (m, 3 H), 1.18 (s, 3 H), 1.14-1.26 (m, 1 H), 0.98 (d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 0.96 (s, 3 H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 398.2 [$M + H$] $^+$, $C_{25}H_{36}NO_3$ 的计算值: 398.3]。

[0099] 实施例 5

(2S)-N-((1R)-2-氨基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺



A 部分. (1R)-2-溴-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯

向按照实施例 1 所描述方法制备的 (1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 (15 g, 44.5 mmol) 的无水四氢呋喃 (200 mL) 溶液中加入三苯基膦 (17.49 g, 66.7 mmol) 和四溴化碳 (22.11 g, 66.7 mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 2 小时。通过硅藻土 (Celite[®]) 的垫过滤该混合物,浓缩滤液,得到黄色残余物,将其用硅胶柱色谱纯化 (20 \rightarrow 30% 乙酸乙酯,在己烷中),得到 (1R)-2-溴-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 (17.8 g, 100% 产率) 无色固体: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.86 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.05 (br. s., 1 H), 4.91 (br. s., 1 H), 3.78 (dd, $J=8.8, 5.8$ Hz, 1 H), 3.68 (dd, $J=9.1, 6.8$ Hz, 1 H), 3.65 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H), 1.86-1.97 (m, 1 H), 1.60 (d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 1.42 (s, 9 H),

1.14-1.51(m, 4 H), 0.99(d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 0.90(t, $J=7.3$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 400.2[(M + H)⁺, C₁₉H₃₁NO₃Br 的计算值: 400.1]。

[0100] B部分. (1R)-2-叠氮基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯

向(1R)-2-溴-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(17.8 g, 44.5 mmol)的二甲基甲酰胺溶液中加入叠氮化钠(11.56 g, 178 mmol),并将该反应混合物在室温下搅拌1小时。通过加入水(25 mL)猝灭该反应,并将混合物转入分液漏斗中,用二氯甲烷(3 x 40 mL)提取水层。将合并的有机层用盐水(25 mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物(30 → 40% 乙酸乙酯,在己烷中),得到(1R)-2-叠氮基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(14.2 g, 88% 产率)黄色固体: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.19(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.86(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 5.01(d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 4.78(br. s., 1 H), 3.78(dd, $J=9.1, 5.8$ Hz, 1 H), 3.68(dd, $J=8.8, 6.5$ Hz, 1 H), 3.57(d, $J=4.8$ Hz, 2 H), 1.86-1.97(m, 1 H), 1.42(s, 9 H), 1.26-1.51(m, 3 H), 1.14-1.24(m, 1 H), 0.99(d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 0.90(t, $J=7.2$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 363.3[(M + H)⁺, C₁₉H₃₁N₄O₃Br 的计算值: 363.2]。

[0101] C部分. (1R)-2-叠氮基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙胺

向(1R)-2-叠氮基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(14.2 g, 39.2 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中加入三氟乙酸(18.1 mL, 235 mmol)。在室温下搅拌该反应混合物1小时。浓缩该混合物,并将残余物转入含有饱和K₂CO₃水溶液的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯(3 x 50 mL)提取。用MgSO₄干燥合并的有机层,过滤,浓缩,得到(1R)-2-叠氮基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙胺(9 g, 88% 产率)黄色油: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.29(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.88(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 3.96(t, $J=6.4$ Hz, 1 H), 3.80(dd, $J=9.1, 5.5$ Hz, 1 H), 3.71(dd, $J=9.2, 6.7$ Hz, 1 H), 3.29-3.39(m, 2 H), 2.59-2.75(m, 2 H), 1.86(dq, $J=12.8, 6.5$ Hz, 1 H), 1.25-1.48(m, 3 H), 1.12-1.22(m, 1 H), 0.95(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.88(t, $J=7.1$ Hz, 3 H); HRMS(ESI) m/e 263.1860[(M + H)⁺, C₁₄H₂₃N₄O 的计算值: 263.1872]。

[0102] D部分. (2S)-N-((1R)-2-叠氮基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基-丙酰胺

将(1R)-2-叠氮基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙胺(9.0 g, 34.3 mmol)的二氯甲烷(100 mL)溶液冷却至0°C。向此溶液中加入(S)-2-苯基丙酸(7.0 mL, 51.5 mmol)、N,N-二异丙基乙胺(35.9 mL, 206 mmol)和HATU(19.57 g, 51.5 mmol)。除去冰浴,并将该反应混合物在室温下搅拌3小时。将该反应混合物转入含有饱和NaHCO₃水溶液(60 mL)的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯(3 x 50 mL)提取。将合并的有机层用盐水(25 mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物(30 → 40% 乙酸乙酯,在己烷中),得到(2S)-N-((1R)-2-叠氮基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺(12.5 g, 92% 产率)无色固体: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.34(m, 5 H), 6.98(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.78(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.37(d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 5.10(ddd, $J=7.9, 5.8, 5.7$ Hz, 1 H), 3.76(dd, $J=9.1, 5.8$ Hz, 1 H), 3.61-3.70(m, 2 H), 3.46-3.56(m, 2 H), 1.87-1.98(m, 1 H), 1.52(d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.26-1.51(m, 3 H), 1.21(ddd, $J=12.3, 7.6, 5.3, 5.0$ Hz, 1 H), 1.01(d, $J=6.5$ Hz, 3 H), 0.93(t, $J=7.1$ Hz, 3 H);

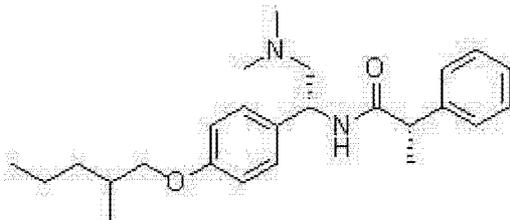
LRMS(ESI) m/e 395.3[(M + H)⁺, C₂₃H₃₁N₄O₂ 的计算值: 395.3]。

[0103] E 部分. (2S)-N-((1R)-2-氨基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基-丙酰胺

在 Parr 振荡瓶中, 向 (2S)-N-((1R)-2-叠氨基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 (12.0 g, 30.4 mmol) 的乙醇 (40 ml) 溶液中加入 10% Pd/C (3.0 g, 2.82 mmol, Degussa 类型)。将该反应混合物在 H₂ 氛围中、在 40 psi 下放置 1 小时。然后, 通过硅藻土 (Celite®) 的垫过滤该混合物, 并浓缩滤液。用硅胶柱色谱纯化残余物 (10% 甲醇, 在二氯甲烷中), 得到 (2S)-N-((1R)-2-氨基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 (7.0 g, 63% 产率) 类白色固体: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.22(d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.22-7.31(m, 4 H), 7.13-7.22(m, 1 H), 6.99(d, 2 H), 6.74(d, 2 H), 4.56-4.70(m, 1 H), 3.69-3.79(m, 2 H), 3.65(dd, *J*=9.3, 6.5 Hz, 1 H), 3.34(br. s., 2 H), 2.61-2.75(m, 2 H), 1.83(dddd, *J*=12.5, 6.5, 6.4, 6.3 Hz, 1 H), 1.33-1.36(m, 3 H), 1.24-1.48(m, 3 H), 1.10-1.20(m, 1 H), 0.93(d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.87(t, *J*=7.1 Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 369.2[(M + H)⁺, C₂₃H₃₃N₂O₂ 的计算值: 369.3]。

[0104] 实施例 6

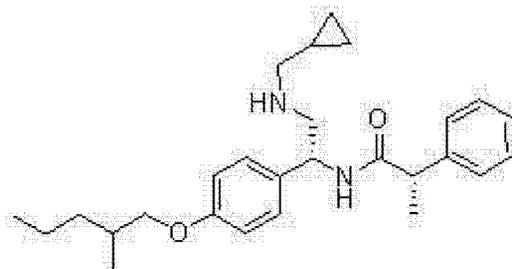
(2S)-N-((1R)-2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺



向按照实施例 5 所描述方法制备的 (2S)-N-((1R)-2-氨基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 (100 mg, 0.271 mmol) 的乙腈 (2 ml) 搅拌溶液中加入甲醛 (0.04 ml, 0.543 mmol, 37% 水溶液)。搅拌 15 分钟之后, 加入三乙氧基硼氢化钠 (230 mg, 1.085 mmol), 并将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将该反应混合物转入含有饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10 ml) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (2 x 20 mL) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。通过 HPLC 纯化残余物 (乙腈 / 水 (含有 0.1% TFA)), 得到 (2S)-N-((1R)-2-(二甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 · TFA (70 mg, 51% 产率) 无色油: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.34(m, 2 H), 7.22-7.27(m, 3 H), 6.93(d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 6.73(d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.29(d, *J*=4.8 Hz, 1 H), 4.79(ddd, *J*=10.3, 5.4, 5.2 Hz, 1 H), 3.73(dd, *J*=8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.58-3.66(m, 2 H), 2.46(dd, *J*=12.6, 10.3 Hz, 1 H), 2.32(dd, *J*=12.6, 5.3 Hz, 1 H), 2.18(s, 6 H), 1.83-1.93(m, 1 H), 1.47(d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.26-1.49(m, 3 H), 1.12-1.22(m, 1 H), 0.97(d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.90(t, *J*=7.3 Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 398.3[(M + H)⁺, C₂₅H₃₇N₂O₂ 的计算值: 398.3]。

[0105] 实施例 7

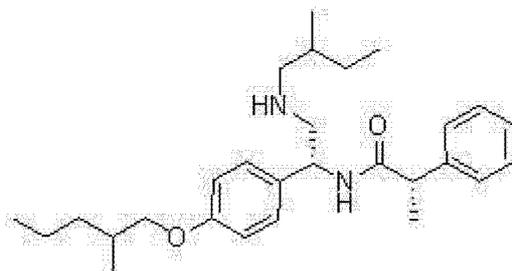
(2S)-N-((1R)-2-(环丙基甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺



向按照实施例 5 所描述方法制备的 (2S)-N-((1R)-2-氨基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 (50 mg, 0.136 mmol) 的乙腈 (3 ml) 搅拌溶液中加入环丙烷甲醛 (10.23 μ L, 0.136 mmol), 并继续搅拌 15 分钟。向该混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (57.5 mg, 0.271 mmol), 并将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将该反应混合物转入含有饱和 NaHCO_3 水溶液 (10 ml) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (2 x 20 mL) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。通过反相 HPLC 纯化残余物 (乙腈/水 (含有 0.1% TFA))。在旋转蒸发器上除去有机溶剂, 冷冻水溶液混合物, 并放置在冻干器上。将产物转入含有饱和 NaHCO_3 水溶液 (10 ml) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (2 x 20 mL) 提取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层, 过滤, 浓缩, 得到 (2S)-N-((1R)-2-(环丙基甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 (25 mg, 43.6% 产率) 无色油: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.20-7.36 (m, 5 H), 6.92 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.73 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.50 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 4.99 (q, $J=6.3$ Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J=8.8, 5.8$ Hz, 1 H), 3.59-3.68 (m, 2 H), 2.95 (dd, $J=12.2, 6.4$ Hz, 1 H), 2.82 (dd, $J=12.2, 4.9$ Hz, 1 H), 2.33-2.47 (m, 2 H), 2.08-2.31 (m, 1 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 1.49 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.26-1.48 (m, 3 H), 1.13-1.25 (m, 1 H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.90 (t, $J=7.1$ Hz, 3 H), 0.75-0.84 (m, 1 H), 0.37-0.46 (m, 2 H), -0.02-0.08 (m, 2 H); LRMS (ESI) m/e 423.4 $[(M + H)^+]$, $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值: 423.3]。

[0106] 实施例 8

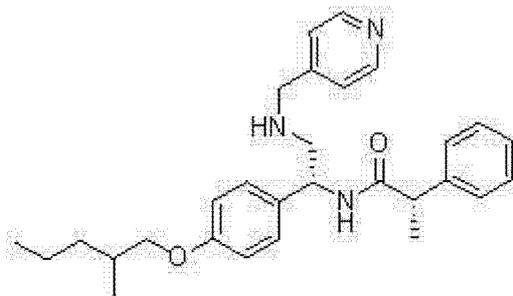
(2S)-N-((1R)-2-(2-甲基丁胺基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料, 利用实施例 7 所描述的方法制备, 得到 (2S)-N-((1R)-2-(2-甲基丁胺基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=3.09$ min (方法 A), LRMS (ESI) m/e 439.1 $[(M + H)^+]$, $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值: 439.3]。

[0107] 实施例 9

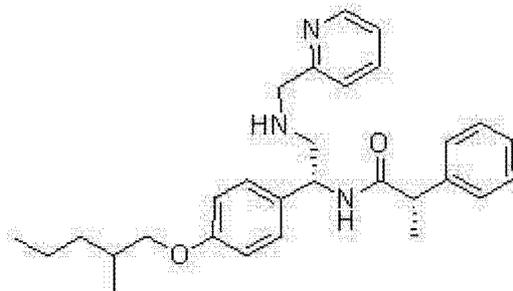
(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(吡啶-4-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例7所描述的方法制备,得到(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(吡啶-4-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=2.87$ min(方法A), LRMS(ESI) m/e 460.4 $[(M+H)^+]$, $C_{29}H_{38}N_3O_2$ 的计算值: 460.3]。

[0108] 实施例10

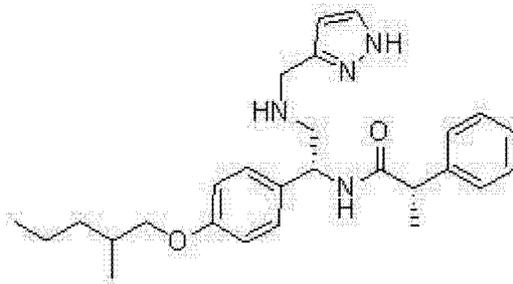
(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(吡啶-2-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例7所描述的方法制备,得到(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(吡啶-2-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=2.90$ min(方法A), LRMS(ESI) m/e 460.1 $[(M+H)^+]$, $C_{29}H_{38}N_3O_2$ 的计算值: 460.3]。

[0109] 实施例11

(2S)-N-((1R)-2-((1H-吡唑-3-基)甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺

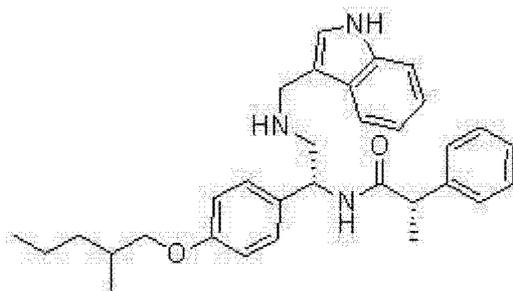


使用合适的起始原料,利用实施例7所描述的方法制备,得到(2S)-N-((1R)-2-((1H-吡唑-3-基)甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=2.65$ min(方法A), LRMS(ESI) m/e 449.4 $[(M+H)^+]$, $C_{27}H_{37}N_4O_2$ 的计算值: 449.3]。

[0110] 实施例12

(2S)-N-((1R)-2-((1H-咪唑-3-基)甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺

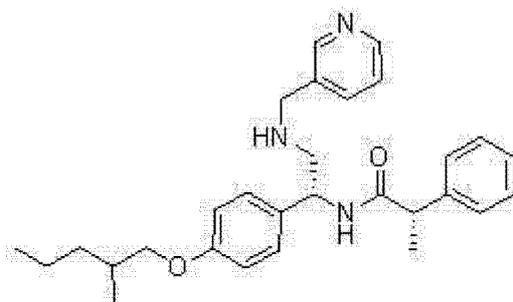
基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例7所描述的方法制备,得到(2S)-N-((1R)-2-((1H-吡啶-3-基)甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=2.95$ min(方法A), LRMS(ESI) m/e 498.5[(M+H)⁺, C₃₂H₄₀N₃O₂的计算值: 498.3]。

[0111] 实施例 13

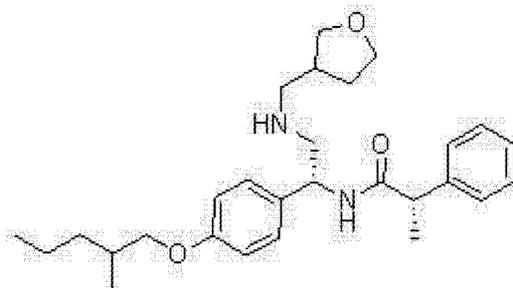
(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(吡啶-3-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例7所描述的方法制备,得到(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(吡啶-3-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=2.93$ min(方法A), LRMS(ESI) m/e 460.4[(M+H)⁺, C₂₉H₃₈N₃O₂的计算值: 460.3]。

[0112] 实施例 14

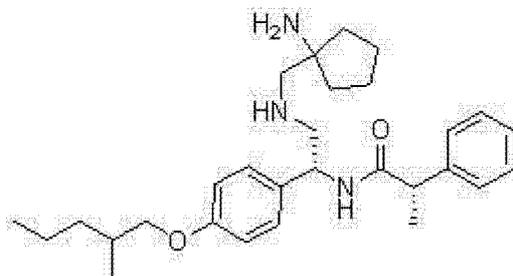
(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例7所描述的方法制备,得到(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((四氢呋喃-3-基)甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=2.75$ min(方法A), LRMS(ESI) m/e 453.4[(M+H)⁺, C₂₈H₄₁N₂O₃的计算值: 453.3]。

[0113] 实施例 15

(2S)-N-((1R)-2-((1-氨基环戊基)甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺



A 部分. 1-(((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基氨基)甲基)-环戊基氨基甲酸叔丁基酯

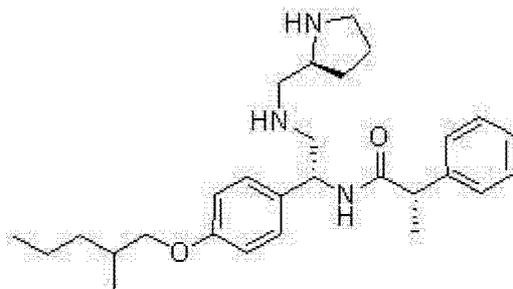
向 0°C 的 (2S)-N-((1R)-2-氨基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 (200 mg, 0.543 mmol) 的乙腈 (5 ml) 搅拌溶液中加入 N-t-Boc-cycloleucinal (N-叔丁氧基环亮氨酸, 116 mg, 0.543 mmol)。继续搅拌 15 分钟。向该混合物中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (230 mg, 1.085 mmol), 并将该反应混合物在室温下搅拌 1 小时。将该反应混合物转入含有饱和 NaHCO₃ 水溶液 (10 ml) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (2 x 20 mL) 提取。用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到 1-(((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基氨基)甲基)-环戊基氨基甲酸叔丁基酯 (305 mg)。粗品直接在下一步中使用: LRMS(ESI)*m/e* 566.5 [(M + H)⁺, C₃₄H₅₂N₃O₄ 的计算值: 566.4]。

[0114] B 部分. (2S)-N-((1R)-2-((1-氨基环戊基)甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺

在 0°C, 向 A 部分的粗品 1-(((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基氨基)甲基)-环戊基氨基甲酸叔丁基酯 (195 mg, 0.345 mmol) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液中加入 TFA (1 ml, 12.98 mmol)。搅拌该反应混合物 1.5 小时, 同时升温至室温。浓缩该混合物, 并将产物用反相 HPLC 纯化 (乙腈/水 (含有 0.1% TFA))。在旋转蒸发器上除去有机溶剂, 并将含水混合物冷冻, 放置在冻干器上, 得到 (2S)-N-((1R)-2-((1-氨基环戊基)甲基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 (154 mg, 63% 产率, 2 步) 无色无定形固体: ¹H NMR (300 MHz, 100° C, DMSO-*d*₆) δ 7.95 (d, *J*=8.1 Hz, 1 H), 7.16-7.34 (m, 5 H), 7.11 (d, *J*=8.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.87 (br. s., 5 H), 4.94-5.06 (m, 1 H), 3.68-3.88 (m, 3 H), 2.96-3.13 (m, 2 H), 2.93 (s, 2 H), 1.59-1.95 (m, 9 H), 1.40 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 1.17-1.49 (m, 4 H), 0.97 (d, *J*=7.0 Hz, 3 H), 0.90 (t, *J*=7.0 Hz, 3 H); HPLC *t*_R=2.68 min (方法 A); LRMS(ESI)*m/e* 466.5 [(M + H)⁺, C₂₉H₄₄N₃O₂ 的计算值: 466.4]。

[0115] 实施例 16

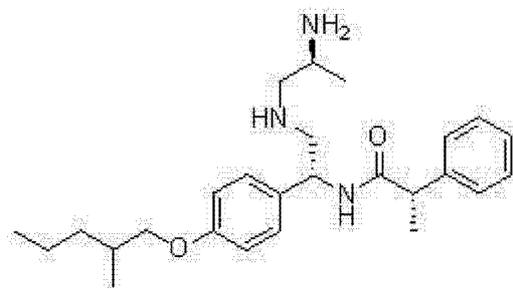
(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-吡咯烷-2-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例15所描述的方法制备,得到(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-吡咯烷-2-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=2.67$ min(方法A), LRMS(ESI) m/e 452.5[(M+H)⁺, C₂₈H₄₂N₃O₂的计算值: 452.3]。

[0116] 实施例17

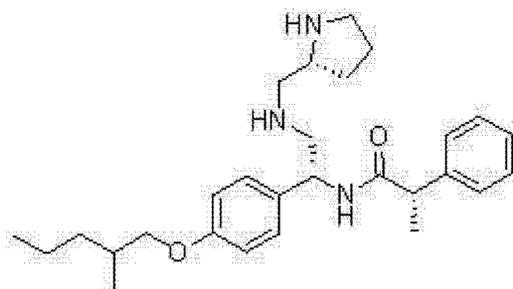
(2S)-N-((1R)-2-((S)-2-氨基丙基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例15所描述的方法制备,得到(2S)-N-((1R)-2-((S)-2-氨基丙基氨基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=2.55$ min(方法A), LRMS(ESI) m/e 426.4[(M+H)⁺, C₂₆H₄₀N₃O₂的计算值: 426.3]。

[0117] 实施例18

(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-2-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺

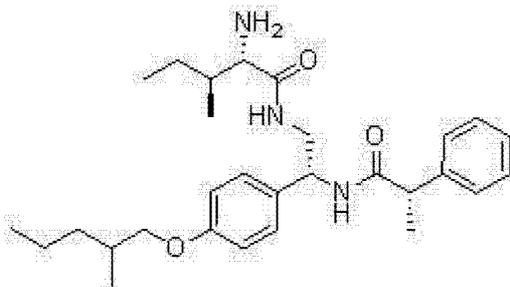


使用合适的起始原料,利用实施例15所描述的方法制备,得到(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((R)-吡咯烷-2-基甲基氨基)乙基)-2-苯基丙酰胺: $t_R=2.68$ min(方法A), LRMS(ESI) m/e 452.5[(M+H)⁺, C₂₈H₄₂N₃O₂的计算值: 452.3]。

[0118] 实施例19

(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙

酰胺基)乙基)戊酰胺



A 部分. (2S, 3S)-3-甲基-1-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基氨基)-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁基酯

将按照实施例 5 所描述的方法制备的 (2S)-N-((1R)-2-氨基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 (200 mg, 0.543 mmol) 的二氯甲烷 (4 ml) 搅拌溶液冷却至 0°C。向此溶液中加入 Boc-L-异白氨酸 (188 mg, 0.814 mmol)、N,N-二异丙基乙胺 (0.569 ml, 3.26 mmol) 和 HATU (310 mg, 0.814 mmol)。除去冰水浴,并在室温下将反应混合物搅拌 3 小时。将该混合物转入含有饱和 NaHCO₃ 水溶液 (60 ml) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (3 x 50 mL) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (30 → 40% 乙酸乙酯,在己烷中),得到 (2S, 3S)-3-甲基-1-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基氨基)-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (190 mg, 60% 产率) 无色固体: LRMS(ESI)*m/e* 582.4 [(M + H)⁺, C₃₄H₅₂N₃O₅ 的计算值: 582.4]。

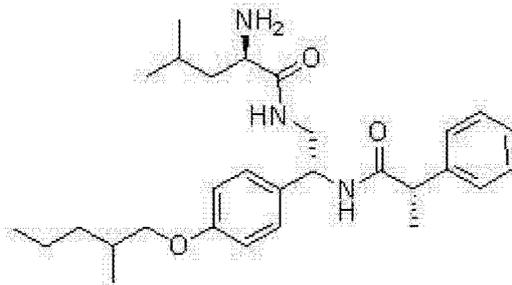
[0119] B 部分. (2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺

向 (2S, 3S)-3-甲基-1-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基氨基)-1-氧代戊-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (80 mg, 0.138 mmol) 的二氯甲烷 (2 ml) 溶液中加入 TFA (1 ml, 12.98 mmol)。在室温下搅拌该反应混合物 1 小时。浓缩该混合物,并将残余物转入含有饱和 K₂CO₃ 水溶液的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (2 x 10 mL) 提取。将合并的有机层用 MgSO₄ 干燥,过滤,浓缩。¹H NMR 显示产物还是 TFA 盐。将产物溶于甲醇中,通过阳离子交换树脂 (用甲醇和水洗涤,除去酸,而后用 2M 氨/甲醇洗脱产物),得到 (2S, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺 (51 mg, 77% 产率) 无色固体游离碱: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (t, *J*=6.2 Hz, 1 H), 7.26-7.33 (m, 2 H), 7.19-7.26 (m, 3 H), 6.93 (d, *J*=6.5 Hz, 1 H), 6.87 (d, 2 H), 6.70 (d, *J*=8.6 Hz, 2 H), 4.89 (ddd, *J*=9.5, 6.4, 3.5 Hz, 1 H), 3.72 (dd, *J*=8.8, 5.8 Hz, 1 H), 3.62 (dd, *J*=8.8, 6.8 Hz, 1 H), 3.45-3.57 (m, 2 H), 3.35 (ddd, *J*=14.0, 5.7, 3.9 Hz, 1 H), 3.23 (d, *J*=3.5 Hz, 1 H), 1.93-2.04 (m, 1 H), 1.83-1.93 (m, 1 H), 1.42 (d, *J*=7.1 Hz, 3 H), 1.23-1.54 (m, 6 H), 1.01-1.21 (m, 2 H), 0.96 (d, *J*=6.8 Hz, 3 H), 0.94 (d, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.90 (t, *J*=7.3 Hz, 3 H), 0.89 (t, *J*=7.1 Hz, 3 H); LRMS(ESI)*m/e* 482.5 [(M + H)⁺, C₂₉H₄₄N₃O₃ 的计算值: 482.3]。

[0120] 实施例 20

(2R)-2-氨基-4-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰

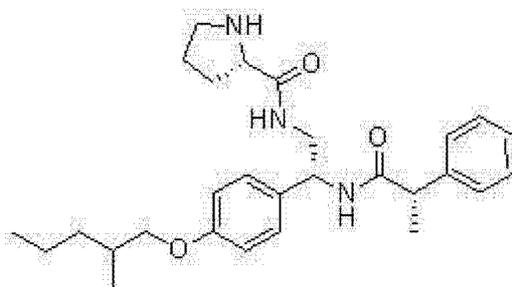
胺基)乙基)戊酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2R)-2-氨基-4-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺:
 $t_R=10.08$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 482.6[(M + H)⁺, C₂₉H₄₄N₃O₃ 的计算值: 482.3]。

[0121] 实施例 21

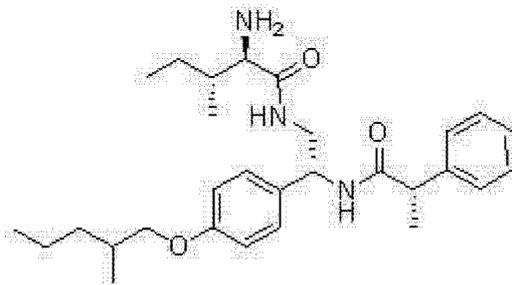
(2S)-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2S)-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)-乙基)吡咯烷-2-甲酰胺:
 $t_R=8.19$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 466.5[(M + H)⁺, C₂₈H₄₀N₃O₃ 的计算值: 466.3]。

[0122] 实施例 22

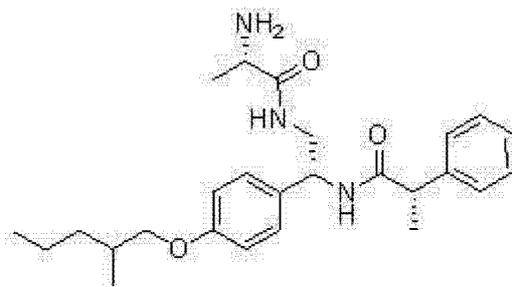
(2R, 3R)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2R, 3R)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺:
 $t_R=10.00$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 482.6[(M + H)⁺, C₂₉H₄₄N₃O₃ 的计算值: 482.3]。

[0123] 实施例 23

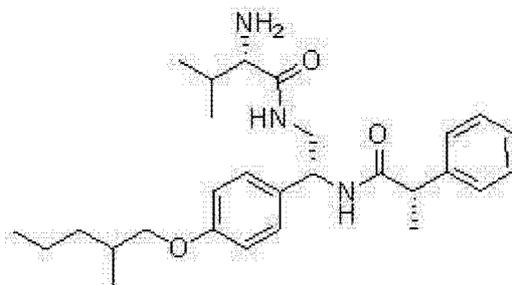
(2S)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2S)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丙酰胺:
 $t_R=7.94$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 440.5 $[(M+H)^+]$, $C_{26}H_{38}N_3O_3$ 的计算值: 440.3。

[0124] 实施例 24

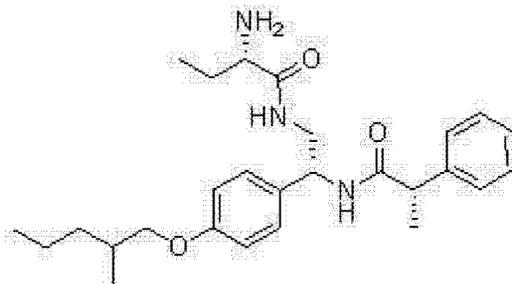
(2S)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丁酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2S)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丁酰胺:
 $t_R=5.48$ min(方法 C), LRMS(ESI) m/e 468.3 $[(M+H)^+]$, $C_{28}H_{42}N_3O_3$ 的计算值: 468.3。

[0125] 实施例 25

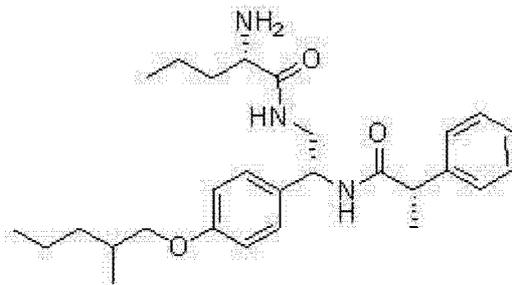
(2S)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丁酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2S)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丁酰胺:
 $t_R=8.40$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 454.6 $[(M+H)^+]$, $C_{27}H_{40}N_3O_3$ 的计算值: 454.3。

[0126] 实施例 26

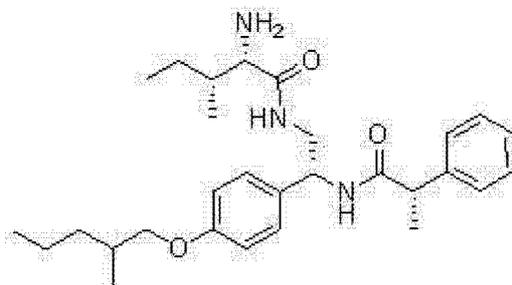
(2S)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2S)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺:
 $t_R=5.58$ min(方法 C), LRMS(ESI) m/e 468.3[(M + H)⁺, C₂₈H₄₂N₃O₃的计算值: 468.3]。

[0127] 实施例 27

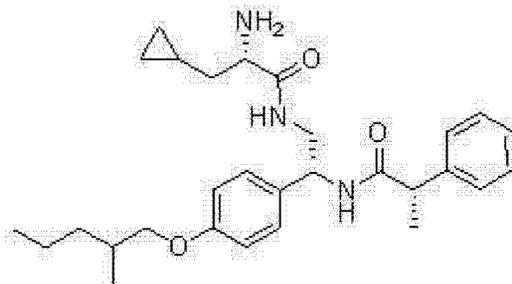
(2S, 3R)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2S, 3R)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺:
 $t_R=10.19$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 482.6[(M + H)⁺, C₂₉H₄₄N₃O₃的计算值: 482.3]。

[0128] 实施例 28

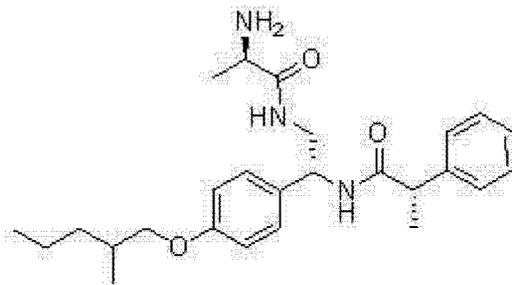
(2S)-2-氨基-3-环丙基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2S)-2-氨基-3-环丙基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丙酰胺:
 $t_R=5.63$ min(方法 C), LRMS(ESI) m/e 480.3[(M + H)⁺, C₂₉H₄₂N₃O₃的计算值: 480.3]。

[0129] 实施例 29

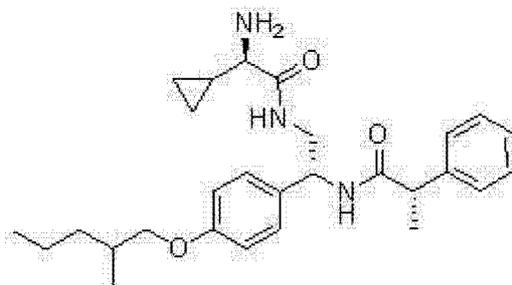
(2R)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2R)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丙酰胺:
 $t_R=7.95$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 440.5[(M + H)⁺, C₂₆H₃₈N₃O₃的计算值: 440.3]。

[0130] 实施例 30

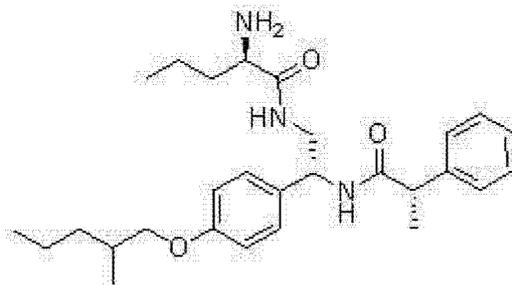
(2S)-N-((1R)-2-((R)-2-氨基-2-环丙基乙酰胺基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2S)-N-((1R)-2-((R)-2-氨基-2-环丙基乙酰胺基)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺:
 $t_R=8.56$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 466.5[(M + H)⁺, C₂₈H₄₀N₃O₃的计算值: 466.3]。

[0131] 实施例 31

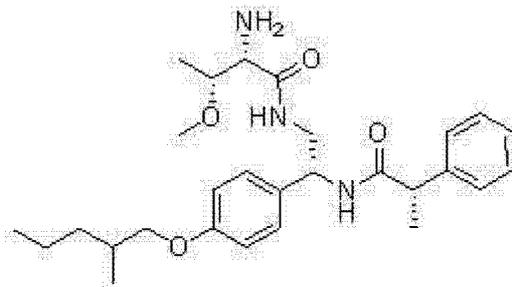
(2R)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2R)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺:
 $t_R=5.72$ min(方法 C), LRMS(ESI) m/e 468.3[(M + H)⁺, C₂₈H₄₂N₃O₃的计算值: 468.3]。

[0132] 实施例 32

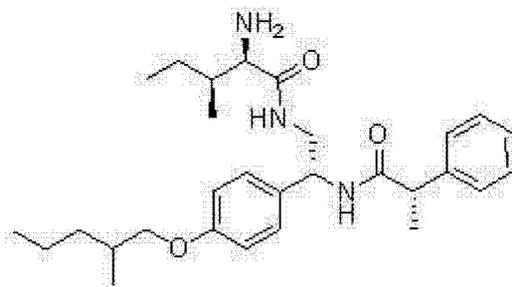
(2S,3R)-2-氨基-3-甲氧基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丁酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2S, 3R)-2-氨基-3-甲氧基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)丁酰胺:
 $t_R=9.85$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 484.5[(M + H)⁺, C₂₈H₄₂N₃O₄的计算值: 484.3]。

[0133] 实施例 33

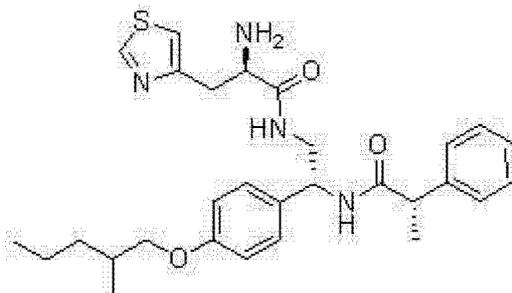
(2R, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2R, 3S)-2-氨基-3-甲基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)戊酰胺:
 $t_R=10.43$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 482.6[(M + H)⁺, C₂₉H₄₄N₃O₃的计算值: 482.3]。

[0134] 实施例 34

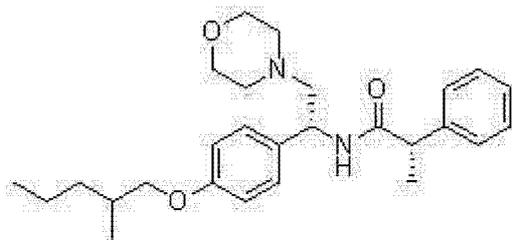
(2R)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)-3-(噻唑-4-基)丙酰胺



使用合适的起始原料,利用实施例 19 所描述的方法制备,得到 (2R)-2-氨基-N-((2R)-2-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-((S)-2-苯基丙酰胺基)乙基)-3-(噻唑-4-基)丙酰胺:
 $t_R=9.60$ min(方法 B), LRMS(ESI) m/e 523.5[(M + H)⁺, C₂₉H₃₉N₄O₃S的计算值: 523.3]。

[0135] 实施例 35

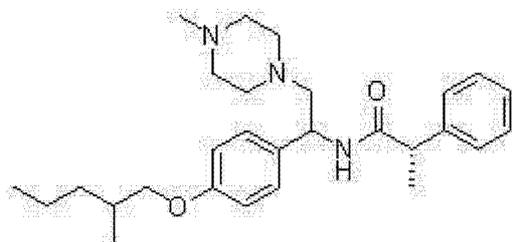
(2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-吗啉基乙基)-2-苯基丙酰胺



向按照实施例 5 所描述方法制备的 (2S)-N-((1R)-2-氨基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基)-2-苯基丙酰胺 (100 mg, 0.271 mmol) 和碳酸钾 (75 mg, 0.543 mmol) 的乙腈 (4 mL) 混合物中加入 2-溴乙基醚 (0.038 mL, 0.271 mmol)。然后将该反应混合物回流加热 18 小时。将该混合物冷却至室温, 过滤, 并将滤液浓缩。然后将残余物转入含水 (20 mL) 分液漏斗中, 并将水层用乙酸乙酯 (2 x 20 mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (10 mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。用 HPLC 纯化残余物 (乙腈 / 水, 含有 0.1% TFA), 得到 (2S)-N-((1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-吗啉基乙基)-2-苯基丙酰胺·TFA (55 mg, 37% 产率) 黄色油: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.39 (m, 5 H), 6.97 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.76 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.36 (br. s., 1 H), 4.83 (d, $J=5.0$ Hz, 1 H), 3.74 (dd, $J=8.8, 5.8$ Hz, 1 H), 3.61-3.69 (m, 2 H), 3.49-3.61 (m, 4 H), 2.34-2.56 (m, 4 H), 2.23-2.30 (m, 2 H), 1.83-1.95 (m, 1 H), 1.52 (d, $J=7.3$ Hz, 3 H), 1.26-1.50 (m, 3 H), 1.12-1.22 (m, 1 H), 0.97 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 439.3 [$(\text{M} + \text{H})^+$, $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_3$ 的计算值: 439.3]。

[0136] 实施例 36

(2S)-N-(1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-苯基丙酰胺



A 部分. (1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁基酯

在室温下, 将按照实施例 1 所描述方法制备的 (1R)-2-羟基-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 (500 mg, 1.48 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液用碳酸氢钠 (622 mg, 7.41 mmol) 和 Dess-Martin 高碘烷 (1.26 g, 2.96 mmol) 处理。在氮气氛围中、在室温下搅拌该混合物 1.5 小时。将该反应混合物放置在冰水浴中, 加入饱和 NaHCO_3 水溶液和饱和 NaHSO_3 溶液的 1:1 混合物 (4 mL), 除去冷却浴, 并将该混合物在室温下搅拌 5 分钟。将该反应混合物转入含有饱和 NaHCO_3 水溶液 (20 mL) 的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯 (3 x 25 mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (20 mL) 洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (10% → 15% 乙酸乙酯, 在己烷中, 25g 柱), 得到 (1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁基酯 (318 mg, 64% 产率) 无色油, 将其保存在冷冻器中, 直到在下一步中使用为止: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.48 (s, 1 H), 7.76 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.93 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1

H), 3.82(dd, $J=9.6, 6.0$ Hz, 1 H), 3.73(dd, $J=9.3, 6.5$ Hz, 1 H), 1.82-1.92(m, 1 H), 1.40(s, 9 H), 1.25-1.49(m, 3 H), 1.11-1.22(m, 1 H), 0.96(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.88(t, $J=7.1$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 279.2[(M-叔丁基)⁺, C₁₅H₂₁NO₄的计算值: 279.1]。

[0137] B部分. (1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯

向(1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-氧代乙基氨基甲酸叔丁基酯(80 mg, 0.238 mmol)的二氯乙烷(1 ml)溶液中加入1-甲基哌嗪(0.032 ml, 0.286 mmol),而后加入三乙酰氧基硼氢化钠(70.8 mg, 0.334 mmol)。在室温下搅拌该混合物3小时。加入额外的1-甲基哌嗪(0.064 ml, 0.572 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(71 mg, 0.334 mmol),并将该混合物在室温下搅拌1小时。将该反应混合物转入含有饱和NaHCO₃水溶液(5 ml)的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯(3 x 10 mL)提取。将合并的有机层用盐水(5 mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩。产物1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯可在下一步中直接使用: LRMS(ESI) m/e 420.3[(M + H)⁺, C₂₄H₄₂N₃O₃的计算值: 420.3]。

[0138] C部分. (1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺

在0°C,向(1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(87 mg, 0.207 mmol)的二氯甲烷(1 ml)溶液中加入三氟乙酸(0.25 ml, 3.24 mmol)。除去冷却浴,并将该混合物在室温下搅拌2小时。浓缩该反应混合物,并将产物用反相HPLC纯化(乙腈/水(含有0.1% TFA))。在旋转蒸发器上除去有机溶剂,并将含水混合物冷冻,放置在冻干器上,得到1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺·3TFA(85.9 mg, 63%产率, 2步)无色无定形半固体: ¹H NMR(400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.84(br. s., 1 H), 8.21(br. s., 3 H), 7.38(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.99(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 4.41(dt, $J=9.5, 4.7$ Hz, 1 H), 3.83(dd, $J=9.3, 5.8$ Hz, 1 H), 3.75(dd, $J=9.3, 6.5$ Hz, 1 H), 3.41(d, $J=11.8$ Hz, 2 H), 3.13(d, $J=12.6$ Hz, 1 H), 2.94-3.07(m, 3 H), 2.92(d, $J=13.3$ Hz, 1 H), 2.72-2.84(m, 4 H), 2.58(dd, $J=13.5, 4.7$ Hz, 1 H), 2.35(t, $J=11.1$ Hz, 1 H), 1.87(dq, $J=12.5, 6.3$ Hz, 1 H), 1.23-1.48(m, 3 H), 1.13-1.22(m, 1 H), 0.96(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.88(t, $J=7.1$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 320.3[(M + H)⁺, C₁₉H₃₄N₃O的计算值: 320.3]。

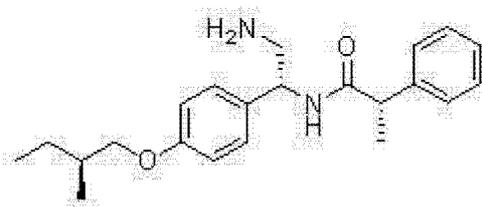
[0139] D部分. (2S)-N-(1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-苯基丙酰胺

在室温下,向(1R)-1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺·3TFA(79 mg, 0.119 mmol)的二氯甲烷(2 ml)溶液中加入N,N'-二异丙基乙胺(0.125 ml, 0.717 mmol),而后加入HATU(68.1 mg, 0.179 mmol)。将该混合物在室温下、在氮气氛围中搅拌过夜。将该反应混合物转入含有饱和NaHCO₃水溶液(50 ml)的分液漏斗中。将水层用乙酸乙酯(3 x 50 mL)提取。将合并的有机层用盐水(50 mL)洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩。通过反相HPLC纯化产物(乙腈/水(含有0.1% TFA))。在旋转蒸发器上除去有机溶剂,并将含水混合物冷冻,放置在冻干器上,得到(2S)-N-(1-(4-(2-甲基戊氧基)苯基)-2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)-2-苯基丙酰胺(41 mg, 61%产率)无色无定

形固体。LC/MS 和 HPLC 表明,产物是非对映体的 1:1 混合物。在 ^1H NMR 中,质子的总数是两倍 (doubled),说明 (account for) 存在两种非对映体: ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.29(t, $J=8.4$ Hz, 2 H), 7.31-7.41(m, 4 H), 7.22-7.29(m, 7 H), 7.16-7.21(m, 1 H), 7.11(d, 2 H), 6.89(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.78(d, 2 H), 4.88-4.99(m, 2 H), 3.62-3.85(m, 6 H), 3.37(br. s., 4 H), 3.20(br. s., 4 H), 2.98(br. s., 8 H), 2.77(s, 3 H), 2.66(s, 3 H), 2.17-2.44(m, 4 H), 1.85(td, $J=13.0$, 6.5 Hz, 2 H), 1.36(d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.29(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.23-1.46(m, 6 H), 1.11-1.22(m, 2 H), 0.96(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.93(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.89(t, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.87(t, $J=6.5$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 452.3[(M + H) $^+$, $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_2$ 的计算值: 452.3]。

[0140] 实施例 37

(2S)-N-((1R)-2-氨基-1-[4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基]-乙基)-2-苯基丙酰胺



A 部分. (R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸甲基酯

将 (R)-2-氨基-2-(4-羟基苯基)乙酸甲基酯 HCl (32 g, 180 mmol)、二噁烷 (360 ml) 和水 (360 ml) 的室温混合物用三乙胺 (100 ml, 720 mmol) 和二碳酸二叔丁基酯 (47 g, 220 mmol) 顺序处理。使该反应在室温下保持 3 小时,然后加入氢氧化钠水溶液 (1N, 40 mL) 进行淬灭。浓缩得到的混合物,除去二噁烷,并将水层用 Et_2O (3 x 200 mL) 提取。用水 (1 x 200 mL) 和盐水 (1 x 200 mL) 洗涤合并的有机层,然后用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,得到半固体,将其用最低量的热乙酸乙酯重结晶,得到 (R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸甲基酯 (40 g, 78% 产率) 白色固体: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.23(d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 6.80(d, $J=7.8$ Hz, 2 H), 5.52(br s, 1 H), 5.26(br d, 1 H), 5.05(s, 1 H), 3.73(s, 3 H), 1.45(s, 9 H); LRMS(ESI) m/e 280.0[(M - H) $^-$, $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}_5$ 的计算值: 280.3]。

[0141] B 部分. (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-(4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基)乙酸甲基酯

将 (R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-2-(4-羟基苯基)乙酸甲基酯 (2.8 g, 10 mmol)、(S)-2-甲基-1-丁醇 (1.1 ml, 10 mmol)、三苯基膦 (2.6 g, 10 mmol) 和四氢呋喃 (100 ml) 的 0°C 溶液通过注射器用偶氮二甲酸二异丙基酯 (1.9 ml, 10 mmol) 逐滴处理。将得到的反应混合物升温至室温,并保持过夜。浓缩该反应,用硅胶柱色谱纯化残余物 (5% \rightarrow 10% 乙酸乙酯,在己烷中),得到 (2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-(4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基)乙酸甲基酯 (2.8 g, 80% 产率) 清澈的无色油: ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 7.27(d, $J=7.3$ Hz, 2 H), 6.88(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.49(d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 5.26(d, $J=7.3$ Hz, 1 H), 3.81(dd, $J=9.1$, 6.1 Hz, 1 H), 3.73(s, 3 H), 3.69-3.76(m, 1 H), 1.86(dq, $J=13.1$, 6.5 Hz, 1 H), 1.52-1.61(m, 1 H), 1.45(s, 9 H), 1.22-1.33(m, 2 H),

1.02(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.95(t, $J=7.5$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 352.2[(M + H)⁺, C₁₉H₃₀NO₅ 的计算值: 352.5]。

[0142] C 部分. (R)-2-羟基-1-(4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯

将氢化锂铝(320 mg, 8.5 mmol)和四氢呋喃(50 ml)的室温悬浮液用(2R)-2-(叔丁氧羰基氨基)-(4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基)乙酸甲基酯和四氢呋喃(40 ml)溶液慢慢地处理。将得到的反应混合物保持30分钟,然后用乙酸乙酯(12 mL)和氢氧化钾水溶液(10% wt/wt, 24 ml)处理。搅拌该混合物1小时,然后用MgSO₄干燥,过滤,浓缩,得到(R)-2-羟基-1-(4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(2.2 g, 88%产率)黄色固体: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.22(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.90(d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 5.12(d, $J=6.3$ Hz, 1 H), 4.74(br. s., 1 H), 3.80-3.87(m, 3 H), 3.74(dd, $J=9.1$, 6.6 Hz, 1 H), 1.87(dq, $J=13.0$, 6.5 Hz, 1 H), 1.53-1.64(m, 2 H), 1.45(s, 9 H), 1.22-1.34(m, 1 H), 1.03(d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 0.97(t, $J=7.5$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 324.1[(M + H)⁺, C₁₈H₃₀NO₄ 的计算值: 324.4]。

[0143] D 部分. (R)-2-(1,3-二氧化-1,3-二氢异吲哚-2-基)-1-(4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯

将(R)-2-羟基-1-(4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(1.3 g, 4.0 mmol)、邻苯二酰亚胺(600 mg, 4.1 mmol)、三苯基膦(1.1 g, 4.1 mmol)和四氢呋喃(40 ml)的预冷(0℃)的溶液通过注射器用偶氮二甲酸二异丙基酯(0.80 ml, 4.1 mmol)逐滴处理。将得到的反应混合物在室温下保持过夜,然后浓缩,并将得到的油用硅胶柱色谱纯化(5% → 20% 乙酸乙酯,在己烷中),得到(R)-2-(1,3-二氧化-1,3-二氢异吲哚-2-基)-1-(4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(800 mg, 45%产率)白色固体: ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 - 7.89(m, 2 H), 7.70 - 7.75(m, 2 H), 7.26 - 7.31(m, 2 H), 6.90(d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 5.16 - 5.24(m, 1 H), 5.04 - 5.08(m, 1 H), 3.90 - 3.95(m, 1 H), 3.83(dd, $J=8.6$, 5.8 Hz, 1 H), 3.74(dd, $J=8.8$, 6.6 Hz, 1 H), 1.83 - 1.89(m, 1 H), 1.51 - 1.61(m, 2 H), 1.26(s, 9 H), 1.25 - 1.30(m, 1 H), 1.03(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.97(t, $J=7.5$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 453.2[(M + H)⁺, C₂₆H₃₃N₂O₅ 的计算值: 453.6]。

[0144] E 部分. (S)-N-((R)-2-(1,3-二氧化-1,3-二氢异吲哚-2-基)-1-(4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基)-乙基)-2-苯基-丙酰胺

将(R)-2-(1,3-二氧化-1,3-二氢异吲哚-2-基)-1-(4-((S)-2-甲基丁氧基)苯基)乙基氨基甲酸叔丁基酯(250 mg, 0.55 mmol)和二氯甲烷(10 ml)的预冷(0℃)的溶液用三氟乙酸(2 ml)逐滴处理。将得到的溶液在室温下保持16小时,然后浓缩,得到黄色油,将其溶于二氯甲烷(5 mL)中,并加入到2-噻吩-2-基-环丙烷碳酰氯(100 mg, 0.60 mmol)、三乙胺(0.20 ml, 1.4 mmol)和二氯甲烷(4 ml)的室温溶液中。将得到的反应保持过夜,然后转入分液漏斗中,并在乙酸乙酯(15 mL)和饱和碳酸氢钠水溶液(15 mL)之间分配。分离各层,并将水层用乙酸乙酯(15 mL)提取。将合并的有机层用水(15 mL)和盐水(15 mL)洗涤,然后干燥(MgSO₄),过滤,浓缩,得到残余物,将其用硅胶柱色谱纯化(10% → 50% 乙酸乙酯,在己烷中),得到(S)-N-((R)-2-(1,3-二氧化-1,3-二氢异吲哚-2-基)-1-(4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基)-乙基)-2-苯基-丙酰胺(220 mg, 81%)

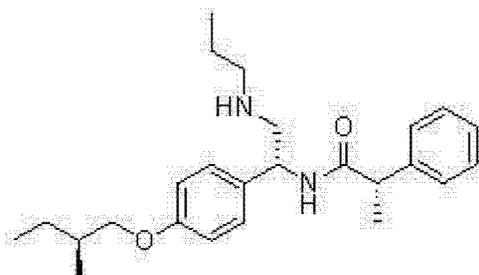
产率) 白色粉末: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (dd, $J=5.6, 3.0$ Hz, 2 H), 7.76 (dd, $J=5.4, 3.2$ Hz, 2 H), 7.22-7.34 (m, 5 H), 7.05 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.80 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 6.27 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 5.26 (td, $J=8.3, 5.3$ Hz, 1 H), 3.86-3.90 (m, 2 H), 3.79 (dd, $J=9.1, 6.1$ Hz, 1 H), 3.70 (dd, $J=8.8, 6.6$ Hz, 1 H), 3.50 (q, $J=7.2$ Hz, 1 H), 1.80-1.90 (m, 1 H), 1.52-1.59 (m, 1 H), 1.39 (d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 1.23-1.32 (m, 1 H), 1.01 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.96 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 485.0 $[(M + H)^+]$, $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$ 的计算值: 485.6]。

[0145] F 部分. (2S)-N-((1R)-2-氨基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-乙基)-2-苯基丙酰胺

将 (S)-N-((R)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢异吡啶-2-基)-1-(4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基)-乙基)-2-苯基-丙酰胺 (320 mg, 0.66 mmol) 和乙醇 (20 ml) 的混合物用脒一水合物 (0.32 ml, 6.6 mmol) 逐滴处理, 并将得到的反应在 60°C 下保持过夜。将该混合物冷却至室温, 并过滤除去固体。将滤液浓缩至干, 与乙酸乙酯 (15 mL) 一起研磨, 并过滤该混合物。将收集的固体空气干燥, 然后溶于二乙醚 (5 mL) 中。将得到的溶液用浓 HCl (0.05 mL) 处理, 并过滤收集沉淀, 得到 (2S)-N-((1R)-2-氨基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-乙基)-2-苯基丙酰胺 (120 mg, 52% 产率) 白色固体: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.21-7.31 (m, 5 H), 7.09 (d, $J=8.6$ Hz, 2 H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 5.12 (dd, $J=8.8, 5.8$ Hz, 1 H), 3.81 (dd, $J=9.3, 6.1$ Hz, 1 H), 3.70-3.77 (m, 2 H), 3.23-3.30 (m, 2 H), 1.81 (s, 1 H), 1.57 (ddd, $J=13.4, 7.6, 5.8$ Hz, 1 H), 1.47 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.24-1.33 (m, 1 H), 1.02 (d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.96 (t, $J=7.5$ Hz, 3 H); LRMS (ESI) m/e 355.1 $[(M + H)^+]$, $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值: 355.5]。

[0146] 实施例 38

(S)-N-((R)-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-2-丙基氨基-乙基)-2-苯基丙酰胺



A 部分: (S)-N-((R)-2-羟基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-乙基)-2-苯基-丙酰胺

向溶于 20 mL THF 的 (S)-2-苯基-丙酸 (180 mg, 1.20 mmol) 溶液中加入 1,1-羰基二咪唑 (214 mg, 1.32 mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 2 小时。然后加入氨基醇 (311.4 mg, 1.20 mmol), 而后加入三乙胺 (0.33 mL, 2.4 mmol)。将得到的混合物在室温下搅拌 3 小时。将其用 EtOAc 稀释, 并用水淬灭。用水和盐水洗涤有机层, 而后用 MgSO_4 干燥。将其浓缩, 在 40 g 柱上纯化, 使用 10-50% EtOAc (在己烷中), 得到 325 mg (76%) 产物。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.40 (m, 5 H), 6.93-7.01 (m, 2 H), 6.77-6.83 (m, 2 H), 6.12 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 4.91-5.04 (m, 1 H), 3.74-3.88 (m, 3 H), 3.61-3.73 (m,

2 H), 1.85(dq, $J=13.0$, 6.5 Hz, 1 H), 1.56-1.66(m, 1 H), 1.51-1.56(m, 3 H), 1.19-1.33(m, 1 H), 1.01(d, $J=6.6$ Hz, 3 H), 0.95(t, $J=7.5$ Hz, 3 H); LCMS(ESI) m/e 356.2[(M + H)⁺, C₂₂H₃₀NO₃的计算值: 356.2]。

[0147] B 部分: (S)-N-{(R)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-乙基}-2-苯基-丙酰胺

在 0°C, 向溶于 15 mL THF 中的醇 (200 mg, 0.56 mmol)、邻苯二酰亚胺 (90 mg, 0.62 mmol) 和 PPh₃ (162 mg, 0.62 mmol) 溶液中加入 DIAD (125 mg, 0.62 mmol)。10 分钟之后, 除去冰浴, 并将该反应混合物在室温下搅拌 3 小时。将其浓缩, 用硅胶柱色谱纯化, 使用 2% → 40% EtOAc (在己烷中), 获得 243 mg (89%) 产物。

[0148] C 部分: (S)-N-{(R)-2-氨基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-乙基}-2-苯基-丙酰胺

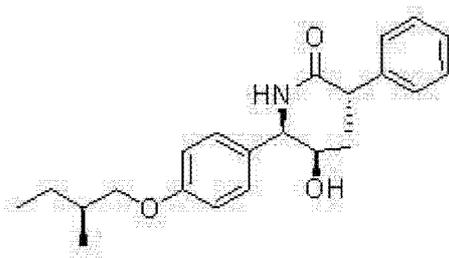
向溶于 10 mL EtOH 中的 (S)-N-{(R)-2-(1,3-二氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-乙基}-2-苯基-丙酰胺溶液中加入无水肼。将得到的混合物加热至 55°C, 保持 1.5 小时。将其冷却至室温, 并用 EtOAc 稀释。过滤固体, 并将滤液浓缩, 用硅胶柱色谱纯化, 使用 0% → 10% MeOH/DCM, 获得 109 mg (96%) 目标产物。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.19-7.33(m, 5 H), 7.05-7.12(m, 2 H), 6.79-6.88(m, 2 H), 5.12(dd, $J=8.8$, 5.8 Hz, 1 H), 3.77-3.86(m, 1 H), 3.69-3.77(m, 2 H), 3.21-3.29(m, 2 H), 1.81(s, 1 H), 1.57(ddd, $J=13.4$, 7.6, 5.8 Hz, 1 H), 1.47(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 1.22-1.35(m, 1 H), 1.02(d, $J=6.8$ Hz, 3 H), 0.96(t, $J=7.5$ Hz, 3 H); LCMS m/e 355.2[(M + H)⁺, C₂₂H₃₁N₂O₂的计算值: 355.2]。

[0149] D 部分: (S)-N-{(R)-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-2-丙氨基-乙基}-2-苯基-丙酰胺

在 0°C, 向胺 (25 mg, 0.071 mmol) 和醛 (4.5 mg, 0.077 mmol) 的 5 ml MeOH 和 1 ml 乙酸溶液中加入 0.071 ml 的 1.0M 硼烷-THF。在 0°C 搅拌 4 小时之后, 将其用 EtOAc 稀释, 并用 K₂CO₃ 水溶液淬灭。用 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤有机层, 而后用 MgSO₄ 干燥。将其浓缩, 并在中性制备 HPLC 上纯化, 获得 9 mg (32%) 的产物。¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.31(br. s., 1H), 7.22-7.30(m, 5 H), 7.08(d, $J=5.2$ Hz, 2 H), 6.83(d, $J=5.0$ Hz, 2 H), 5.13(t, $J=7.2$ Hz, 1 H), 3.71-3.84(m, 2 H), 3.43(q, $J=4.3$ Hz, 1 H), 3.21-3.31(m, 2 H), 2.54(t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.12 - 2.24(m, 1H), 1.51-1.63(m, 4 H), 1.31(d, $J=7.1$ Hz, 3 H), 0.84-0.99(m, 9 H); LCMS m/e 397.3[(M + H)⁺, C₂₅H₃₇N₂O₂的计算值: 397.2]; HPLC 保留时间 = 1.61 min。

[0150] 实施例 39

(S)-N-{(1R,2R)-2-羟基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-丙基}-2-苯基-丙酰胺



A 部分. (E)-4-(丙烯基)-苯酚

将反式-茴香脑 (0.5 ml, 3.34 mmol)、氢氧化钾 (4 g, 71 mmol) 和乙醇 (6 ml) 混合, 并密封在微波管中。在很高的设定 3 x 30 分钟条件下, 将该反应混合物在微波炉中、在 160°C 加热。将该反应用饱和枸橼酸淬灭。将水相用乙酸乙酯 (3 x 10 mL) 提取。将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到黄色粗品。通过硅胶柱色谱纯化粗品, 使用 0% → 50% 乙酸乙酯 (在己烷中) 的梯度, 得到标题产物 (0.10 g, 22% 产率): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.23 (m, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 6.36 (dd, $J=15.7, 1.8$ Hz, 1 H), 6.11 (dq, $J=15.7, 6.6$ Hz, 1 H), 5.12 (s, 1 H), 1.89 (m, 3 H); LCMS (ESI) m/e 133.1 [(M-H)⁻, $C_9H_{11}O$ 的计算值: 133.2]。

[0151] B 部分. 1-((S)-2-甲基-丁氧基)-4-((E)-丙烯基)-苯

将 (E)-4-(丙烯基)-苯酚 (0.10 g, 0.746 mmol)、(S)-2-甲基丁基溴 (0.28 ml, 2.23 mmol) 和碳酸钾 (0.51 g, 3.68 mmol) 在 DMF (7 ml) 中混合。将该反应混合物在 80°C 下加热 2 小时。加入饱和氯化铵溶液, 以便淬灭该反应。将水相用乙酸乙酯 (3 x 7 mL) 提取。将合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到黄色油。通过硅胶柱色谱纯化粗品, 使用 0% → 50% 乙酸乙酯 (在己烷中) 的梯度, 得到标题产物 (0.10 g, 66% 产率)。

[0152] C 部分. {(1R, 2R)-2-羟基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯

向氨基甲酸叔丁基酯 (0.18 g, 1.50 mmol) 的正丙醇 (2.0 ml) 溶液中加入氢氧化钠 (0.062 g, 1.50 mmol) 水溶液 (3.7 ml), 然后加入新制备的次氯酸 (hypochloride) 叔丁基酯 (0.18 ml, 1.50 mmol)。在室温下搅拌该混合物 5 分钟。然后将该反应混合物放在冰浴中, 顺序加入 (DHQD)₂PHAL (0.023 g, 0.029 mmol) (在正丙醇 (2.0 ml) 中) 和 1-((S)-2-甲基-丁氧基)-4-((E)-丙烯基)-苯 (0.10 g, 0.49 mmol) (在正丙醇 (3.4 ml) 中), 搅拌 6 分钟。在 0°C, 直接加入 $K_2O_8O_2 \cdot 2H_2O$ (0.007 g, 0.02 mmol)。将最终的反应混合物搅拌 1.5 小时, 形成浅黄色澄清溶液。在 0°C, 加入饱和亚硫酸钠溶液 (10 mL), 以便淬灭该反应。高真空除去过量的正丙醇。将水相用乙酸乙酯 (3 x 10 mL) 提取。将合并的有机层用盐水 (2 x 10 mL) 洗涤, 然后用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤, 浓缩, 得到黄色粗品固体。通过硅胶柱色谱纯化粗品, 使用 0% → 100% 的乙酸乙酯 (在己烷中) 的梯度, 得到标题化合物的白色固体 (0.126 g, 76% 产率)。

[0153] D 部分. (1R, 2R)-1-氨基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-丙-2-醇·HCl

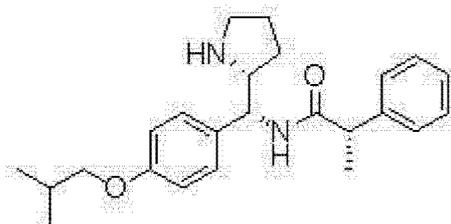
在冰浴中, 向 {(1R, 2R)-2-羟基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-丙基}-氨基甲酸叔丁基酯 (0.126 g, 0.3 mmol) 的二氯甲烷 (10 ml) 溶液中加入 HCl (在 1,4-二噁烷 (4M, 1 ml) 中)。然后将最终混合物在室温下搅拌 1 小时。真空除去过量的溶剂, 得到白色固体, 其可以在下一步中原样使用。

[0154] E 部分. (S)-N-{(1R,2R)-2-羟基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-丙基}-2-苯基-丙酰胺

在冰浴中,向 (S)-(+)-2-苯基丙酸 (0.067 g, 0.449 mmol) 的二氯甲烷 (5 ml) 溶液中加入草酰氯 (0.39 ml, 4.49 mmol), 然后在氮气氛围中加入 DMF (0.02 ml)。在 0°C 搅拌该反应混合物 30 分钟。在旋转蒸发器上除去过量的溶剂, 在高真空下干燥 2 小时, 得到相应的酰氯。在冰冷的水浴中, 在氮气氛围中, 向单独的 50 mL 圆底烧瓶中加入 (1R,2R)-1-氨基-1-[4-((S)-2-甲基-丁氧基)-苯基]-丙-2-醇·HCl 盐 (0.37 mmol)、二氯甲烷 (6 ml) 和三乙胺 (0.3 ml, 1.85 mmol)。将上述酰氯 (在二氯甲烷 (2 mL) 中) 逐滴加入到该反应混合物中。将最终的反应混合物在室温下搅拌 1.5 小时。将完成的反应用水淬灭。用盐水 (3 x 10 mL) 洗涤有机相, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 真空浓缩, 通过硅胶柱色谱纯化, 使用 0% → 100% 的乙酸乙酯 (在己烷中) 的梯度, 得到白色固体 (0.013 g, 10% 产率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.33 (m, 5 H), 6.93 (d, *J*=8.8 Hz, 2 H), 6.80 (m, 2 H), 6.05 (d, *J*=8.3 Hz, 1 H), 4.82 (dd, *J*=8.2, 3.7 Hz, 1 H), 4.00 (br. s., 1 H), 3.74 (m, 3 H), 1.96 (d, *J*=3.0 Hz, 1 H), 1.85 (d, *J*=6.6 Hz, 1 H), 1.54 (m, 3 H), 1.27 (m, 2 H), 1.16 (d, *J*=6.3 Hz, 3 H), 1.02 (m, 3 H), 0.96 (t, *J*=7.5 Hz, 3 H); LCMS (ESI) *m/e* 370.4 [M + H], C₂₃H₃₂NO₃ 的计算值: 370.5]。

[0155] 实施例 40

(S)-N-((R)-(4-异丁氧基苯基)((R)-吡咯烷-2-基)甲基)-2-苯基丙酰胺



A 部分. (R)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

将 N-(叔丁氧羰基)-D-脯氨酸 (1.505 g, 6.99 mmol)、DCC (1.443 g, 6.99 mmol)、HOBt (1.071 g, 6.99 mmol) 和 Hunig's 碱 (2.78 ml, 15.89 mmol) 在 DCM (31.8 ml) 中、在室温下搅拌 1 小时。加入 N,O-二甲基羟胺盐酸盐 (0.62 g, 6.36 mmol) 和 DMAP (0.078 g, 0.636 mmol), 并将该溶液在室温下搅拌 4 小时。真空浓缩混合物。用硅胶柱色谱纯化残余物 (10% → 100% 乙酸乙酯 (在己烷中))。获得 (R)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (794 mg, 3.07 mmol, 48.4% 产率) 无色油。在 NMR 中看到的旋转异构体 (a 和 b): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.52-4.76 (m, 1 H), 3.77 (s, 1.5 Ha), 3.71 (s, 1.5 Hb), 3.51-3.64 (m, 1 H), 3.33-3.51 (m, 1 H), 3.18 (s, 3 H), 2.08-2.27 (m, 1 H), 1.74-2.04 (m, 3 H), 1.45 (s, 4.5 Ha), 1.40 (s, 4.5 Hb); LRMS (ESI) *m/e* 158.76。

[0156] B 部分. (R)-2-(4-(苄氧基)苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

在 0°C, 向在 THF (27.700 ml) 中的 (R)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (716 mg, 2.77 mmol) 中逐滴加入 (4-(苄氧基)苯基) 溴化镁 (8.32 ml, 16.63 mmol)。加入完成之后, 将该溶液加热至 65°C, 保持 1 小时。将该反应冷却至 0°C, 用 1N HCl 小心地淬灭, 并用 EtOAc (3X) 提取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥, 过滤, 浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物 (5% → 60% 乙酸乙酯 (在己烷中)), 得到 (R)-2-(4-(苄氧

基) 苯甲酰基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (533 mg, 1.397 mmol, 50.4% 产率) 无定形黄色固体。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.87-8.00(m, 2 H), 7.29-7.47(m, 5 H), 6.95-7.07(m, 2 H), 5.13-5.31(m, 1 H), 5.10-5.13(m, J=3.78 Hz, 2 H), 3.40-3.73(m, 2 H), 2.19-2.35(m, 1 H), 1.82-1.98(m, 3 H), 1.21-1.30(m, 9 H); LRMS(ESI)*m/e* 282.17[(M-Boc+H)⁺, C₁₈H₂₀NO₂的计算值: 282.15]; *m/e* 404.11[(M+Na)⁺, C₂₃H₂₇NaO₄的计算值: 404.18]。

[0157] C 部分. (R)-2-(氨基(4-(苄氧基)苯基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

将(R)-2-(4-(苄氧基)苯甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(247 mg, 0.648 mmol)和无水乙酸铵(399 mg, 5.18 mmol)的甲醇(13.0 ml)溶液在室温下搅拌30分钟。向其中加入氰基硼氢化(cyanotrihydroborate)钠(81 mg, 1.295 mmol),并将该反应混合物加热到60°C,保持24小时。加入额外部分的氰基硼氢化钠(81 mg, 1.30 mmol),并在60°C下继续加热48小时。将该反应溶液冷却至室温,用水淬灭,并用乙酸乙酯(3x)提取。将合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物(5%→60%乙酸乙酯(在己烷中))。获得(R)-2-(氨基(4-(苄氧基)苯基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(100 mg, 0.262 mmol, 100%产率)淡黄色油,其不用进一步纯化就可使用。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.46(m, 5 H), 6.90-7.15(m, 4 H), 4.97-5.14(m, 2 H), 4.10-4.53(m, 1 H), 3.27-3.64(m, 1 H), 2.55-2.78(m, 1 H), 2.26-2.45(m, 1 H), 1.54-2.11(m, 4 H), 1.45-1.54(m, 9 H); LRMS(ESI)*m/e* 383.13, 404.11[(M+H)⁺, C₂₃H₃₁N₂O₃的计算值: 383.23]。

[0158] D 部分. (R)-2-((R)-(4-(苄氧基)苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯和(R)-2-((S)-(4-(苄氧基)苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

将(S)-2-苯基丙酸(107 mg, 0.713 mmol)、EDC(137 mg, 0.713 mmol)、HOBt(109 mg, 0.713 mmol)和Hunig's碱(249 μL, 1.426 mmol)在DCM(6480 μL)中、在室温下搅拌10分钟。加入(2R)-2-(氨基(4-(苄氧基)苯基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(248 mg, 0.648 mmol),并将该溶液在室温下搅拌4小时。用10%枸橼酸水溶液淬灭该反应,并用DCM(3x)提取。用10%枸橼酸水溶液(2x)、饱和碳酸氢钠水溶液(2x)、盐水(1x)洗涤合并的有机层,用MgSO₄干燥,过滤,浓缩。用硅胶柱色谱纯化残余物(10%→60%乙酸乙酯(在己烷中))。获得两种非对映体。获得(R)-2-((R)-(4-(苄氧基)苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(78 mg, 0.114 mmol, 17.54%产率)无色油(峰1)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.01(d, J=6.29 Hz, 1 H), 7.33-7.43(m, 6 H), 7.11-7.23(m, 4 H), 7.06(d, J=8.56 Hz, 2 H), 6.82(d, J=8.56 Hz, 2 H), 4.99(s, 2 H), 4.50(dd, J=10.83, 6.04 Hz, 1 H), 4.01-4.11(m, 1 H), 3.28-3.49(m, 3 H), 1.76-2.07(m, 2 H), 1.53-1.68(m, 2 H), 1.50(s, 9 H), 1.40(d, J=7.05 Hz, 3 H); LRMS(ESI)*m/e* 515.40[(M+H)⁺, C₃₂H₃₉N₂O₄的计算值: 515.29]; *m/e* 513.60[(M-H)⁻, C₃₂H₃₇N₂O₄的计算值: 513.28]。获得(R)-2-((S)-(4-(苄氧基)苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯(122 mg, 0.183 mmol, 28.2%产率)无色油(峰2)。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.95(d, J=6.30 Hz, 1 H), 7.23-7.44(m, 10 H), 7.02(d, J=8.56 Hz, 2 H), 6.84(d, J=8.56 Hz, 2 H), 5.01(s, 2 H), 4.68-4.76(m, 1 H), 4.02-4.09(m, 1 H),

3.54(q, $J=7.13$ Hz, 1 H), 3.09–3.22(m, 1 H), 2.41–2.54(m, 1 H), 1.94–2.07(m, 1 H), 1.64–1.74(m, 1 H), 1.49(d, $J=7.05$ Hz, 3 H), 1.47(s, 9 H), 1.30–1.40(m, 2 H); LRMS(ESI) m/e 515.30[(M + H)⁺, C₃₂H₃₉N₂O₄ 的计算值: 515.29]; m/e 513.50[(M - H)⁻, C₃₂H₃₇N₂O₄ 的计算值: 513.28]。

[0159] E 部分. (S)-N-((R)-(4-(苄氧基)苯基)((R)-吡咯烷-2-基)甲基)-2-苯基丙酰胺

将 (S)-2-((R)-(4-(苄氧基)苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (386 mg, 0.750 mmol) 的 HCl (2M, 在二乙醚中) (3.750 ml, 7.50 mmol) 溶液在室温下搅拌 4 小时, 然后真空浓缩。用 HPLC 纯化残余物 (50% 甲醇 / 水, 含有 0.1% TFA), 得到 (S)-N-((R)-(4-(苄氧基)苯基)((R)-吡咯烷-2-基)甲基)-2-苯基丙酰胺 (14.7 mg, 0.034 mmol, 61.9% 产率) 淡黄色油。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.43(m, 11 H), 6.94(d, $J=8.56$ Hz, 2 H), 6.81(d, $J=8.81$ Hz, 2 H), 6.64(d, $J=5.79$ Hz, 1 H), 4.99(s, 1 H), 4.79(dd, $J=8.18, 3.15$ Hz, 1 H), 3.67(q, $J=7.22$ Hz, 1 H), 3.31(td, $J=7.68, 3.27$ Hz, 1 H), 2.72(td, $J=6.67, 2.27$ Hz, 1 H), 1.72–1.84(m, 2 H), 1.60(td, $J=13.28, 6.17$ Hz, 2 H), 1.48–1.55(m, 4 H), 1.33–1.45(m, 1 H); LRMS(ESI) m/e 415.40[(M + H)⁻, C₂₇H₃₁N₂O₂ 的计算值: 415.24]。

[0160] F 部分. (R)-2-((R)-(4-羟基苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

将 (R)-2-((R)-(4-(苄氧基)苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (78 mg, 0.152 mmol) 和钯 / 碳 (10% wt) (36 mg, 0.034 mmol) 在甲醇 (3.031 ml) 中、在 60 psi 氢气中氢化 4 小时。通过硅藻土 (Celite®) 过滤该混合物, 用 EtOAc 洗脱, 并将滤液真空浓缩。获得 (R)-2-((R)-(4-羟基苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (29.1 mg, 0.069 mmol, 98% 产率) 无色油, 其不用进一步纯化就可使用。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17(d, $J=5.79$ Hz, 1 H), 7.25–7.31(m, 1 H), 7.13–7.23(m, 4 H), 6.91(d, $J=8.31$ Hz, 2 H), 6.52(d, $J=8.56$ Hz, 2 H), 4.45(dd, $J=10.83, 6.04$ Hz, 1 H), 3.99–4.14(m, 1 H), 3.27–3.57(m, 3 H), 1.72–2.07(m, 2 H), 1.59(t, $J=11.46$ Hz, 2 H), 1.51(s, 9 H), 1.42(d, $J=7.30$ Hz, 3 H); LRMS(ESI) m/e 447.20[(M+Na)⁺, C₂₅H₃₂N₂NaO₄ 的计算值: 447.23]。

[0161] G 部分. (R)-2-((R)-(4-异丁氧基苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯

在室温下, 将异丁醇 (6.52 μ L, 0.071 mmol)、DEAD (11.19 μ L, 0.071 mmol) 和三苯基膦 (18.53 mg, 0.071 mmol) 的 THF (520 μ L) 溶液在微波管瓶中搅拌 10 分钟。加入 (R)-2-((R)-(4-羟基苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (30 mg, 0.071 mmol), 并将该溶液在 140°C、在微波 (Biotage) 中加热 20 分钟。通过硅胶的塞过滤该粗品混合物, 用 50% EtOAc (在己烷中) 洗脱。真空浓缩滤液, 其可以直接进入下一个反应。LRMS(ESI) m/e 481.50[(M + H)⁺, C₂₉H₄₁N₂O₄ 的计算值: 481.31]。

[0162] H 部分. (S)-N-((R)-(4-异丁氧基苯基)((R)-吡咯烷-2-基)甲基)-2-苯基丙酰胺

在室温下, 将 (R)-2-((R)-(4-异丁氧基苯基)((S)-2-苯基丙酰胺基)甲基)吡咯

烷-1-甲酸叔丁基酯 (34.1 mg, 0.071 mmol) 在盐酸 (2M, 在二乙醚中) (355 μ L, 0.710 mmol) 中搅拌 6 小时, 然后将该溶液真空浓缩。用 HPLC 纯化残余物 (20% \rightarrow 100% 乙腈/水, 含有 0.1% TFA), 制备游离碱之后, 得到 (S)-N-((R)-(4-异丁氧基苯基))((R)-吡咯烷-2-基)甲基)-2-苯基丙酰胺 (4.6 mg, 0.012 mmol, 16.69% 产率, 两步)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (br s, 1 H), 7.26-7.35 (m, 5 H), 6.98 (d, $J=8.56$ Hz, 2 H), 6.74 (d, $J=8.81$ Hz, 2 H), 4.93 (t, $J=7.18$ Hz, 1 H), 3.77 (q, $J=7.05$ Hz, 1 H), 3.64-3.67 (m, 1 H), 3.62 (d, $J=6.55$ Hz, 2 H), 2.97-3.06 (m, 2 H), 2.87-2.96 (m, 1 H), 1.96-2.09 (m, 1 H), 1.67-1.83 (m, 3 H), 1.53-1.57 (m, 1 H), 1.50 (d, $J=7.05$ Hz, 3 H), 0.97 (d, $J=6.80$ Hz, 6 H); LRMS (ESI) m/e 381.30 $[(M + H)^+]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_2$ 的计算值: 381.25]。

[0163] 生物活性

材料:

从 Perkin Elmer 购买 96 孔 GTP γ S 试验板。麦胚凝集素 PVT SPA 微粒和 ^{35}S -GTP γ S 购买于 Amersham GDP, GTP γ S 和所有的缓冲剂得自于 Sigma。384 孔白色 NBS 板购买于 corning。百日咳毒素购买于 Calbiochem。所有的细胞培养试剂购买于 Invitrogen。毛喉素购买于 Sigma。cAMP HTRF 试剂盒购买于 Cisbio International。

[0164] 方法:

GTP γ S 试验

由 10mM MgCl_2 、180mM NaCl、200 μ M GDP、0.167mg/mL DTT、1mM EGTA 和 20mM HEPES (pH 7.4) 组成 GTP γ S 试验缓冲剂。该缓冲剂用于稀释膜、微粒和 ^{35}S GTP γ S 组分。向 96 孔试验板的每个孔中加入 48 μ l 试验缓冲剂、2 μ l 的 100x 化合物、50 μ l 膜溶液 (0.2 μ g/ μ l)、50 μ l ^{35}S GTP γ S 溶液 (0.8nM) 和 50 μ l 的 SPA 微粒 (10mg/mL)。通过向对照孔中加入冷的 GTP γ S, 测定非特异性结合。用透明的密封带密封该板, 并在室温下培养 1 小时。使用 Wallac Micro-Beta Trilux 液体闪烁计数器, 测定 GTP γ S 活性。使用 10 μ M 冷的 GTP γ S, 测定非特异性结合。

[0165] cAmp HTRF 试验

该 cAMP HTRF 试验是用 Cisbio International 试剂盒方法 62AM4PEJ 改进的。如下制备试验板: 将 0.1 μ l 的 100x 化合物储备溶液在 DMSO 中稀释, 并将其或单独的 DMSO 模压到 384 孔 NBS 板中。使用细胞悬浮液进行该 cAMP HTRF 试验。cAMP HTRF 试验缓冲剂由 Hank's 平衡盐液 (HBSS)、2mM CaCl_2 、5mM MgCl_2 、20mM HEPES 和 1mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤 (IBMX) 组成 (在试验的时候加入新制备的缓冲剂)。为了处理百日咳毒素, 在试验之前, 将百日咳毒素 (100ng/mL) 加入到培养基中 16 小时。用细胞消化缓冲剂将融合的细胞破裂, 统计细胞, 然后在 1000xg 下离心 5 分钟。将细胞颗粒再悬浮在用于基础 cAMP 测定的单独的试验缓冲剂中, 或同时将 0.75 μ M 毛喉素 (临近加入孔中之前立即加入) 加入到所有其它孔中。使用 Multidrop 384 (Lab 系统), 将 10 μ l 细胞悬浮液加入到含有化合物或 DMSO 的每个孔中。将该板在室温下培养 30 分钟 (遮盖)。在这期间, 按照生产商说明书来制作 cAMP 标准曲线。在培养结束时, 将 10 μ l 的抗 cAMP 穴状化合物和 10 μ l cAMP-XL (在生产商的溶解缓冲剂中稀释) 加入到每个孔中。将该板在室温下培养 60 分钟 (遮盖), 然后在 Envision 板阅读器 (Perkin Elmer) 上读数, 并测定 665nm/620nm 荧光比例。使用 GraphPad Prism 程序, 用标准曲线将荧光比例值转变为摩尔 cAMP 浓度。

[0166] 表2显示了所选择的本公开化合物的EC₅₀值：范围如下：A=39-99 nM ;B=100-200 nM

表2

实施例编号	范围 (EC ₅₀)
1	B
2	B
3	B
4	A
5	54nM
6	A
7	A
8	B
9	B
10	110nM
11	B
12	B
13	B
14	B
15	A
16	100nM
17	B
18	154nM
19	A
20	A
21	89nM
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	B
28	B
29	B
30	B
31	B
32	B
33	B
34	B
35	B
36	B
37	A
38	B
39	B
40	254nM

[0167] 本领域技术人员可以理解，本公开不局限于上述例证性的实施例，并且在不背离本公开实质特性的条件下，其可以通过其它具体形式来具体表现。为此，期望在各方面都认为这些实施例是说明性的实施例，并且没有限制性，应该依据附加的权利要求，而不是上述实施例，并因此在该权利要求的等效含义和范围内的所有变化包括在其中。