



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101868457 B

(45) 授权公告日 2013. 02. 13

(21) 申请号 200880117238. 5

C07D 417/04 (2006. 01)

(22) 申请日 2008. 09. 24

C07D 417/14 (2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 31/427 (2006. 01)

60/974, 793 2007. 09. 24 US

A61K 31/422 (2006. 01)

A61P 25/28 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

(56) 对比文件

2010. 05. 21

W0 2006110668 A1, 2006. 10. 19, 权利要求

(86) PCT申请的申请数据

1 — 64, 实施例 1 — 3.

PCT/US2008/077537 2008. 09. 24

CN 1757635 A, 2006. 04. 12, 权利要求 1-5,

(87) PCT申请的公布数据

实施例 1-13.

W02009/042694 EN 2009. 04. 02

W0 2006034277 A1, 2006. 03. 30, 权利要求

(73) 专利权人 科门蒂斯公司

1 — 93, 实施例 1 — 4.

地址 美国加利福尼亚州

审查员 罗囡囡

专利权人 珀杜研究基金会

(72) 发明人 A · K · 高希 刘春峰

T · 德瓦萨穆德拉姆 雷晖

L · M · 斯万森 S · V · 安卡拉

J · C · 莉莉 G · M · 比尔塞尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

代理人 黄革生 林柏楠

(51) Int. Cl.

C07D 413/04 (2006. 01)

权利要求书 15 页 说明书 179 页

C07D 413/14 (2006. 01)

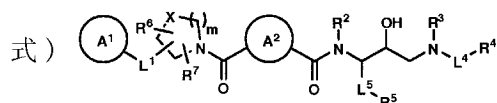
序列表 2 页

(54) 发明名称

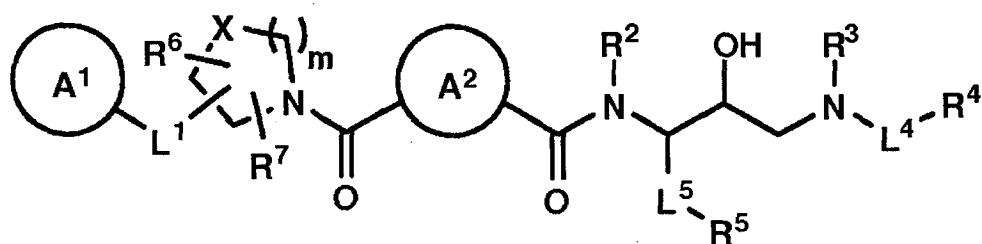
作为 β -分泌酶抑制剂用于治疗 (3-羟基-4-氨基-丁-2-基)-3-(2-噻唑-2-基-吡咯烷-1-羰基) 苯甲酰胺衍生物和相关化合物

(57) 摘要

本发明提供了新的 β -分泌酶抑制剂以及其使用方法, 包括治疗阿尔茨海默病的方法。(见下

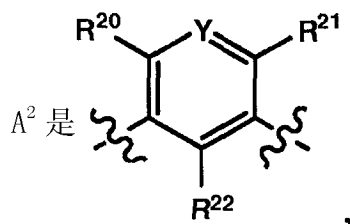


1. 下式的化合物,或其可药用盐,

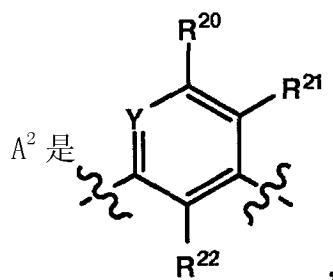


其中

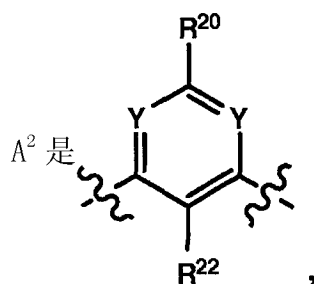
A¹ 是 4-甲基-噻唑-2-基或 4-甲基-咪唑-2-基;



其中 R²⁰、R²¹ 和 R²² 是氢, Y 是 -N= 或 -C(R²³)=, 其中 R²³ 是氢、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、吡嗪基或 -N(R²⁴)R²⁵, 其中 R²⁴ 和 R²⁵ 独立地是氢或 C₁₋₆ 烷基;或



其中 R²¹ 和 R²² 是氢, Y 是 -N=, R²⁰ 是氢、C₁₋₆ 烷基、苯基、吡啶基或 -N(R²⁴)R²⁵, 其中所述苯基或吡啶基任选地被卤素取代, 且其中 R²⁴ 和 R²⁵ 独立地是氢或 C₁₋₆ 烷基;或



其中 R²² 是氢, Y 是 -N=, R²⁰ 是 -N(R²⁴)R²⁵, 且其中 R²⁴ 和 R²⁵ 独立地是氢或 C₁₋₆ 烷基;

X 是 -CH₂-, -O-, -S(O)₂- 或 -S-;

L¹ 是键;

L⁴ 是键、-CH₂- 或 -CH(CH₃)-;

L⁵ 是 -CH₂-;

R² 和 R³ 是氢;

R⁴ 是取代或未取代的苯基、吡唑基、异咪唑基、吡啶基、噻唑基或苯并呋喃基, 其中这些基团上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤素、-OH、-CN、C₂₋₆ 链烯基、卤

代 C_{1-6} 烷基、 $-NR'R''$ ，其中 R' 和 R'' 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；或

R^4 是环丙基或环己基；

R^5 是苯基；

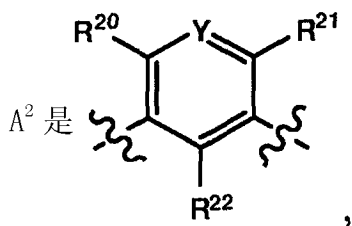
R^6 和 R^7 独立地是氢或 $-OCH_3$ ；且

m 是 1 或 2。

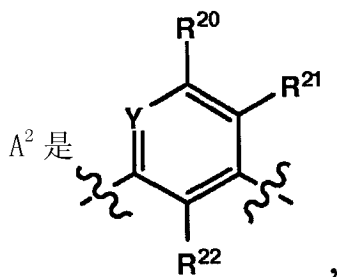
2. 权利要求 1 的化合物，其中 A^1 是 4-甲基-噻唑-2-基；或其可药用盐。

3. 权利要求 1 的化合物，其中 A^1 是 4-甲基-噁唑-2-基；或其可药用盐。

4. 权利要求 1 的化合物，其中

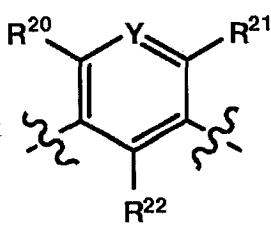


其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢， Y 是 $-N=$ 或 $-C(R^{23})=$ ，其中 R^{23} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、吡咯基、噁唑基、呋喃基、吡嗪基或 $-N(R^{24})R^{25}$ ，其中 R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；或

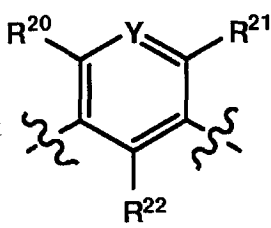


其中 R^{21} 和 R^{22} 是氢， Y 是 $-N=$ ， R^{20} 是氢、 C_{1-6} 烷基、苯基、吡啶基或 $-N(R^{24})R^{25}$ ，其中所述苯基或吡啶基任选地被卤素取代，且其中 R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基；

或其可药用盐。

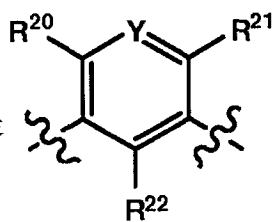
5. 权利要求 1 的化合物，其中 A^2 是  其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢， Y

是 $-C(R^{23})=$ ，其中 R^{23} 是氢或 C_{1-6} 烷氧基；或其可药用盐。

6. 权利要求 1 的化合物，其中 A^2 是  其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢， Y

是 $-C(R^{23})=$ ，其中 R^{23} 是氢；或其可药用盐。

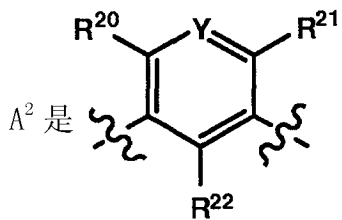
7. 权利要求 1 的化合物, 其中 A^2 是



其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y

是 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是 C_{1-6} 烷基; 或其可药用盐。

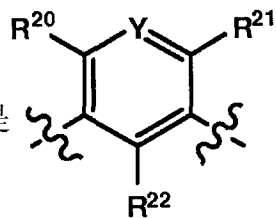
8. 权利要求 1 的化合物, 其中



A^2 是

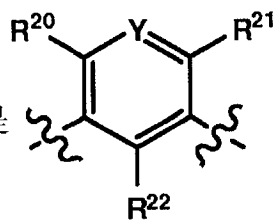
其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、卤代 C_{1-6} 烷基、吡咯基、~~噁~~唑基、呋喃基、吡嗪基或 $-N(R^{24})R^{25}$, 其中 R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢或 C_{1-6} 烷基; 或其可药用盐。

9. 权利要求 1 的化合物, 其中 A^2 是



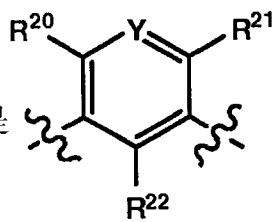
其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是 C_{1-6} 烷基或卤代 C_{1-6} 烷基; 或其可药用盐。

10. 权利要求 1 的化合物, 其中 A^2 是



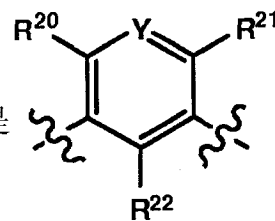
其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是 C_{1-6} 烷基; 或其可药用盐。

11. 权利要求 1 的化合物, 其中 A^2 是



其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是吡咯基、~~噁~~唑基、呋喃基或吡嗪基; 或其可药用盐。

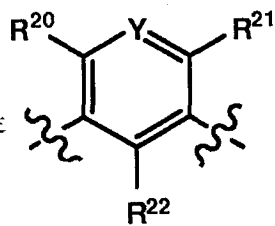
12. 权利要求 1 的化合物, 其中 A^2 是



其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y

是 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是噁唑基或呋喃基 ; 或其可药用盐。

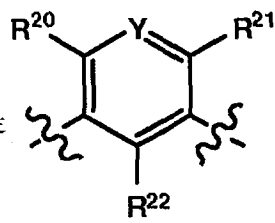
13. 权利要求 1 的化合物, 其中 A^2 是



其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y

是 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是噁唑基 ; 或其可药用盐。

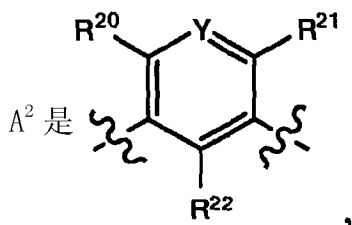
14. 权利要求 1 的化合物, 其中 A^2 是



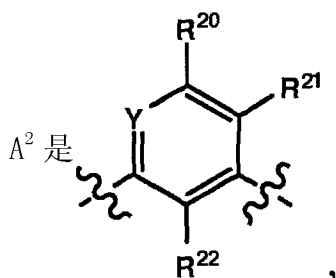
其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y

是 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是呋喃基 ; 或其可药用盐。

15. 权利要求 1 的化合物, 其中

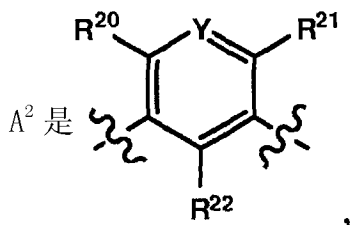


其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-N=$ 或 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是氢、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基 ; 或

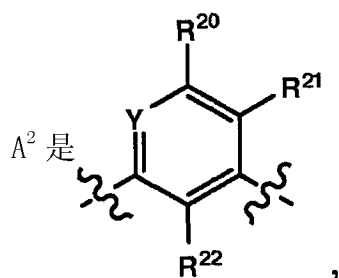


其中 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-N=$, R^{20} 是氢或 C_{1-6} 烷基 ; 或其可药用盐。

16. 权利要求 1 的化合物, 其中

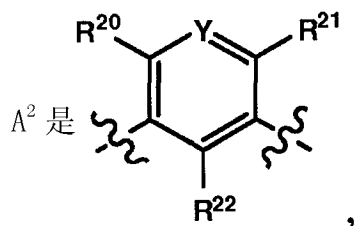


其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-N=$ 或 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是氢 ; 或

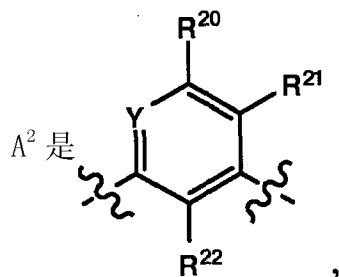


其中 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-N=$, R^{20} 是氢;
或其可药用盐。

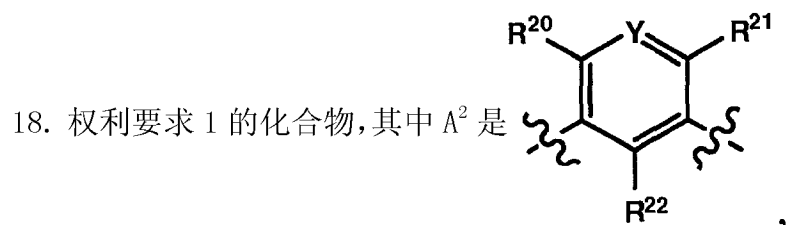
17. 权利要求 1 的化合物, 其中



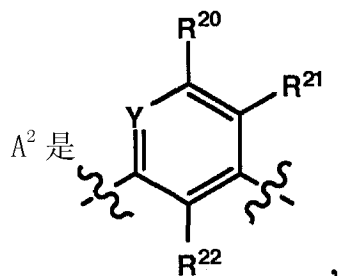
其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-N=$ 或 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是氢或 C_{1-6} 烷基; 或



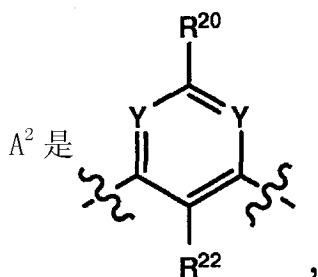
其中 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-N=$, R^{20} 是氢或 C_{1-6} 烷基;
或其可药用盐。



其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是 $-N(R^{24})R^{25}$, 其中 R^{24} 和 R^{25} 独立地是 C_{1-6} 烷基; 或



其中 R^{21} 和 R^{22} 是氢, Y 是 $-N=$, R^{20} 是 $-N(R^{24})R^{25}$, 其中 R^{24} 和 R^{25} 独立地是 C_{1-6} 烷基; 或



其中 R²² 是氢, Y 是 -N=, R²⁰ 是 -N(R²⁴)R²⁵, 且其中 R²⁴ 和 R²⁵ 独立地是 C₁₋₆ 烷基 ; 或其可药用盐。

19. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 -CH₂- ; 或其可药用盐。

20. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 -O- ; 或其可药用盐。

21. 权利要求 1 的化合物, 其中 X 是 -S(O)₂- 或 -S- ; 或其可药用盐。

22. 权利要求 1 的化合物, 其中至少一个 R⁶ 和 R⁷ 是氢 ; 或其可药用盐。

23. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁶ 和 R⁷ 是氢 ; 或其可药用盐。

24. 权利要求 1 的化合物, 其中至少一个 R⁶ 和 R⁷ 是 -OCH₃ ; 或其可药用盐。

25. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是环丙基或环己基 ; 或其可药用盐。

26. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基、吡唑基、异噁唑基、吡啶基、噻唑基或苯并呋喃基, 其中这些基团上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤素、-OH、-CN、C₂₋₆ 链烯基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-NR' R'', 其中 R' 和 R'' 独立地是氢或 C₁₋₆ 烷基 ; 或其可药用盐。

27. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基, 其中苯基上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤素、-OH、-CN、C₂₋₆ 链烯基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-NR' R'', 其中 R' 和 R'' 独立地是氢或 C₁₋₆ 烷基 ; 或其可药用盐。

28. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的吡唑基、异噁唑基、吡啶基、噻唑基或苯并呋喃基, 其中这些基团上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基 ; 或其可药用盐。

29. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基或吡啶基, 其中这些基团上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤素、-OH、-CN、C₂₋₆ 链烯基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-NR' R'', 其中 R' 和 R'' 独立地是氢或 C₁₋₆ 烷基 ; 或其可药用盐。

30. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的吡啶基, 其中吡啶基上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基 ; 或其可药用盐。

31. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基, 其中苯基上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基、卤素、-OH、-CN、C₂₋₆ 链烯基、卤代 C₁₋₆ 烷氧基、-NR' R'', 其中 R' 和 R'' 独立地是氢或 C₁₋₆ 烷基 ; 或其可药用盐。

32. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基或吡啶基, 其中这些基团上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基 ; 或其可药用盐。

33. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基, 其中苯基上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、卤代 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷氧基 ; 或其可药用盐。

34. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的吡啶基, 其中吡啶基上的取代基选自 C₁₋₆ 烷基或卤代 C₁₋₆ 烷基 ; 或其可药用盐。

35. 权利要求 1 的化合物, 其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基或吡啶基, 其中这些基团上的

取代基选自卤代 C₁₋₆ 烷基 ;或其可药用盐。

36. 权利要求 1 的化合物,其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基,其中苯基上的取代基选自卤代 C₁₋₆ 烷基 ;或其可药用盐。

37. 权利要求 1 的化合物,其中 R⁴ 是取代或未取代的吡啶基,其中吡啶基上的取代基选自卤代 C₁₋₆ 烷基 ;或其可药用盐。

38. 权利要求 1 的化合物,其中 R⁴ 是取代或未取代的苯基,其中苯基上的取代基选自卤代 C₁₋₆ 烷氧基 ;或其可药用盐。

39. 权利要求 1 的化合物,其中 L⁴ 是键 ;或其可药用盐。

40. 权利要求 1 的化合物,其中 L⁴ 是 -CH₂- 或 -CH(CH₃)- ;或其可药用盐。

41. 权利要求 1 的化合物,其中 L⁴ 是 -CH(CH₃)- ;或其可药用盐。

42. 权利要求 1 的化合物,其中 L⁴ 是 -CH₂- ;或其可药用盐。

43. 权利要求 1 的化合物,其中 m 是 1 ;或其可药用盐。

44. 权利要求 1 的化合物,其中 m 是 2 ;或其可药用盐。

45. 权利要求 1 的化合物,其中化合物选自 :

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -1- 苯 基 -4-(3-(三 氟 甲 基) 苄 基 氨 基) 丁 -2- 基)-3-((R)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -1- 苯 基 -4-(3-(三 氟 甲 基) 苄 基 氨 基) 丁 -2- 基)-3- 甲基 -5-((R)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -4-(3- 甲氧基苄基氨基)-1- 苯基丁 -2- 基)-3-((R)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -4-((5- 异 丙 基 吡 啶 -3- 基) 甲 基 氨 基)-1- 苯 基 丁 -2- 基)-3-((R)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -4-(3- 甲氧基苄基氨基)-1- 苯基丁 -2- 基)-3-((S)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -4-(3- 甲氧基苄基氨基)-1- 苯基丁 -2- 基)-3-((R)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 哌啶 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -4-(3- 甲 氧 基 苄 基 氨 基)-1- 苯 基 丁 -2- 基)-3- 甲基 -5-((R)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -4-(3- 甲氧基苄基氨基)-1- 苯基丁 -2- 基)-3-((2R,4R)-4- 甲氧基 -2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -4-(3- 甲氧基苄基氨基)-1- 苯基丁 -2- 基)-3-((R)-4-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 噻唑烷 -3- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -1- 苯 基 -4-(3-(三 氟 甲 基) 苄 基 氨 基) 丁 -2- 基)-3-((R)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-4-(3- 叔丁基苄基氨基)-3- 羟 基 -1- 苯基丁 -2- 基)-3-((R)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -4-(3- 甲 氧 基 苄 基 氨 基)-1- 苯 基 丁 -2- 基)-3- 甲 氧 基 -5-((R)-2-(4- 甲基噻唑 -2- 基) 吡咯烷 -1- 羰基) 苯甲酰胺 ;

N-((2S,3R)-3- 羟 基 -4-(3- 甲氧基苄基氨基)-1- 苯基丁 -2- 基)-3-((R)-4-(4- 甲基

噻唑-2-基)噻唑烷-S-二氧化物-3-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3-氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3-氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-(环丙基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-羟基-5-异丙基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺;

3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-5-基)苯甲酰胺;

胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺；

N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((R)-1-(5-异丙基吡啶-3-基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-(3-氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-(3,5-二氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺；

3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3,5-二氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3,5-二氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3-氰基-5-异丙基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺;

3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((3-甲基异噻唑-5-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-甲基异噻唑-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((4-甲基噻唑-2-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-甲基-4-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3-(二甲基氨基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺;

N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺;

2-(呋喃-2-基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺;

N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺;

3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-甲基-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺;

6-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-4-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺;

3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-甲基-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-2-基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-2-基)苯甲酰胺;

6'-氟-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰

胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-2-基)苯甲酰胺；

2-(3-氯苯基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺；

3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺；

N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(氟甲基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-甲基-4-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-(苯并呋喃-2-基甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

2-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((3-异丙基异噁唑-5-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

2-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)嘧啶-4-甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(丙-1-烯-2-基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基异噁唑-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺；

N-((2S,3R)-4-(环己基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(丙-1-烯-2-基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-((5-叔丁基吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-((5-叔丁基吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲氧基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲氧基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

或其可药用盐。

46. 权利要求1的化合物,其为:

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

或其可药用盐。

47. 权利要求1的化合物,其为:

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

或其可药用盐。

48. 权利要求1的化合物,其为:

N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺;

或其可药用盐。

49. 权利要求1-48中任一项的化合物或其可药用盐,其中所述化合物的 memapsin 2K₁

低于 100nM。

50. 权利要求 1-48 中任一项的化合物或其可药用盐,其中所述化合物的 memapsin 2 表观 K_i 低于 100nM,该结果是通过抑制 memapsin 2 对生色底物 FS-2 (MCA-SEVNLDAEFK-DNP ; SEQ ID NO. :2) 的催化活性而测定的。

51. 权利要求 1-48 中任一项的化合物或其可药用盐,其中化合物能够抑制细胞 A β 生成的 IC50 为低于 300nM。

52. 权利要求 1-48 中任一项的化合物或其可药用盐,其中化合物能够相对于 memapsin 1 或组织蛋白酶 D 的催化活性而选择性地降低 memapsin2 催化活性。

53. 权利要求 52 的化合物或其可药用盐,其中化合物能够相对于 memapsin 1 或组织蛋白酶 D 的催化活性而选择性地降低 memapsin 2 催化活性大于 5 倍。

54. 权利要求 53 的化合物或其可药用盐,其中化合物能够相对于 memapsin 1 或组织蛋白酶 D 的催化活性而选择性地降低 memapsin 2 催化活性大于 10 倍。

55. 权利要求 1-48 中任一项的化合物或其可药用盐,其中该化合物:(a) 具有低于 100nM 的 memapsin 2 K_i ;(b) 能够以低于 100nM 的 IC50 来抑制细胞的 A β 生成 ;和 (c) 能够相对于 memapsin 1 或组织蛋白酶 D 的催化活性而选择性地降低 memapsin 2 催化活性大于 10 倍。

56. 制剂,其包含权利要求 1-55 中任一项的化合物或其可药用盐,以及可药用的载体。

57. 制剂,其包含有效量的权利要求 1-55 中任一项的化合物或其可药用盐,以及可药用的载体。

58. 权利要求 1-55 中任一项的化合物或其可药用盐在制备通过抑制 β -分泌酶来治疗阿尔茨海默病的药物中的用途。

59. 权利要求 1-55 中任一项的化合物或其可药用盐在制备降低 memapsin 2 催化活性的药物中的用途。

60. 权利要求 59 的用途,其中所述 memapsin 2 是在细胞中接触。

61. 权利要求 1-55 中任一项的化合物或其可药用盐在制备相对于 memapsin 1 催化活性而选择性降低 memapsin 2 催化活性的药物中的用途。

62. 权利要求 1-55 中任一项的化合物或其可药用盐在制备相对于组织蛋白酶 D 催化活性而选择性降低 memapsin 2 催化活性的药物中的用途。

63. 权利要求 1-55 中任一项的化合物或其可药用盐在制备相对于 memapsin 1 的催化活性和组织蛋白酶 D 的催化活性而选择性降低 memapsin 2 催化活性的药物中的用途。

64. 权利要求 1-55 中任一项所述的一种或多种化合物或其可药用盐在制备治疗或预防特征为 memapsin 2 催化活性的病症的药物中的用途。

65. 权利要求 64 所述的用途,其中所述病症是阿尔茨海默病。

66. 治疗或预防个体的阿尔茨海默病的药盒,其包括:

(a) 权利要求 1-55 中任一项的化合物或其可药用盐 ;和

(b) 包装。

67. 治疗或预防个体的由 memapsin 2 催化活性介导的病症的药盒,其包括:

(a) 权利要求 1-55 中任一项的化合物或其可药用盐 ;和

(b) 包装。

68. 治疗或预防个体的阿尔茨海默病的药盒,其包括:
- (a) 权利要求 56 或 57 的制剂;和
 - (b) 包装。
69. 治疗或预防个体的由 memapsin 2 催化活性介导的病症的药盒,其包括:
- (a) 权利要求 56 或 57 的制剂;和
 - (b) 包装。

作为 β -分泌酶抑制剂用于治疗的(3-羟基-4-氨基-丁-2-基)-3-(2-噻唑-2-基-吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺衍生物和相关化合物

[0001] 相关申请的交叉参考

[0002] 本申请要求于 2007 年 9 月 24 日提交的标题为“抑制 β -分泌酶活性的三环化合物及其使用方法”的美国临时申请序号为 60/974,793 的优先权利益,该申请整体引入本文作为参考,就如同其在下文中全文陈述一样。

[0003] 发明背景

[0004] 阿尔茨海默病是人的一种进行性的智力减退,其尤其是导致记忆缺陷、混乱和迷惑。阿尔茨海默病是造成老年痴呆症的主要原因,并且是成年人死亡的一种主要原因(Anderson, R. N., Natl. Vital Stat. Rep. 49:1-87(2001),该文献的相关内容整体引入本文)。从组织学上来说,患有阿尔茨海默病的人脑其特征在于细胞内神经原纤维变形,且存在由颗粒状或丝状的带有淀粉样蛋白内核的嗜银团块组成的老年斑块,其主要是由于 β -淀粉样蛋白(A β) 在脑中的积聚。A β 积聚在该疾病的发病学和进展中起作用(Selkoe, D. J., Nature 399:23-31(1999)),并且是淀粉样蛋白前体(APP)的水解片段。APP 最先被 β -分泌酶切割,然后被 γ -分泌酶切割,产生 A β (Lin, X. 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:1456-1460(2000);De Stropper, B. 等人, Nature 391:387-390(1998))。 β -分泌酶抑制剂在 US 7,214,715、US2007/0032470、WO 2006/110/668;WO 2002/02520;WO 2002/02505;WO2002/02518;WO 2002/02512;WO 2003/040096;WO 2003/072535;WO2003/050073;WO 2005/030709;WO 2004/050619;WO 2004/080376;WO 2004/043916;WO 2006/110668;Stachel, S. J., J. Med. Chem. 47,6447-6450(2004);Stachel, S. J., Bioorg. Med. Chem. Lett. 16,641-644(2006);和 Varghese, J., Curr. Top. Med. Chem. 6:569-578(2006) 中描述。

[0005] 需要开发有效的化合物和方法来治疗阿尔茨海默病。本发明满足了此类需要以及其它需要。

[0006] 发明简述

[0007] 本发明提供了新的 β -分泌酶抑制剂化合物以及它们的使用方法,包括治疗阿尔茨海默病的方法。

[0008] 本发明的另一方面,本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物可以用于降低 memapsin 2 活性、减少 memapsin 2 底物的 β -分泌酶位点的水解、和/或减少 β -淀粉样蛋白的蓄积的方法中,所述的降低和减少是相对于不存在 β -分泌酶抑制剂时 memapsin 2 活性、 β -分泌酶位点的水解和 β -淀粉样蛋白的蓄积的量而言的。

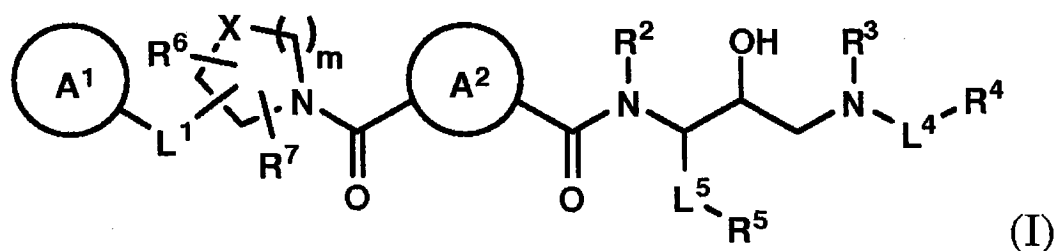
[0009] 在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物或者与可药用载体组合的 β -分泌酶抑制剂化合物。

[0010] 在本发明的另一方面,本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物可以用于治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样前体蛋白的 β -分泌酶位点水解、和/或 β -淀粉样蛋白蓄积有关的疾病或病症。通常,治疗的是哺乳动物的所述疾病或病症。在一项示例性的实施方案中,所述

疾病是阿尔茨海默病。

[0011] 一方面,本发明包含式 I 化合物,或其可药用盐、异构体、异构体混合物、结晶形式、非结晶形式、水合物或溶剂化物,

[0012]



[0013] 其中

[0014] A^1 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0015] A^2 是取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基；

[0016] X 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_w-$ ；或者其中 X 是 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$ ，且是 R^6 或 R^7 的连接点；

[0017] L^1 和 L^5 独立地是键、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_q-$ 或取代或未取代的亚烷基；

[0018] L^4 是键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_q-$ 或取代或未取代的亚烷基；

[0019] R^2 和 R^3 独立地是氢、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0020] R^4 和 R^5 独立地是氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0021] R^6 和 R^7 独立地是氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0022] R^8 独立地是氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0023] R^9 独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0024] R^{10} 独立地是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未

取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0025] R^{11} 独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基，其中如果 n 是 2，那么 R^{11} 也可以是 $-NR^{15}R^{16}$ ，并且如果 n 是 1 或 2，那么 R^{11} 不是氢；

[0026] R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是氢、 $-N(R^{18})R^{19}$ 、 $-OR^{19}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0027] R^{14} 独立地是氢、 $-N(R^{18})R^{19}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0028] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；且

[0029] m 、 n 、 q 和 w 各自独立地是 0、1 或 2。

[0030] 在一项实施方案中， β -分泌酶抑制剂化合物包括任何一种、任何组合或全部的实施例 3 的化合物；或其可药用盐或溶剂化物。在某些实施方案中，所述化合物具有低于约 100nM 的 memapsin $2K_i$ 。在一些实施方案中，所述化合物具有低于约 100nM 的表观 memapsin $2K_i$ ，该值是通过抑制 memapsin 2 对生色底物 FS-2 (MCA-SEVNLDAEFK-DNP；SEQ ID NO. :2) 的催化活性而测定的。在某些实施方案中，该化合物能够以低于约 300nM 的 IC50 来抑制细胞的 A β 生成。在某些实施方案中，该化合物具有高于约 300nM 的 memapsin 1 的 K_i 和 / 或组织蛋白酶 D 的 K_i 。在某些实施方案中，该化合物具有高于约 300nM 的表观 memapsin $1K_i$ 和 / 或表观组织蛋白酶 DK_i ，其通过底物肽 NH_3 -ELDLAVEFWHDR-CO₂ (SEQ ID NO. :1) 进行测量。在一些实施方案中，相对于 memapsin 1 的催化活性，该化合物能够选择性地降低 memapsin 2 催化活性。在一些实施方案中，相对于组织蛋白酶 D 催化活性，该化合物能够选择性地降低 memapsin 2 催化活性。在这些实施方案的其中一些方案中，所述相对降低为大于约 5 倍。在其他实施方案中，所述降低为大于约 10 倍。在另一实施方案中，所述 β -分泌酶抑制剂化合物：(a) 具有低于约 300nM 的 memapsin $2K_i$ (或低于约以下任意一个：100nM、50nM 或 10nM)；(b) 能够以低于约 1 μ M (或低于约以下任意一个：300nM、100nM、40nM 或 10nM) 的 IC50 来抑制细胞的 A β 生成；和 (c) 能够相对于 memapsin 1 或组织蛋白酶 D 的催化活性而选择性地降低 memapsin 2 催化活性大于约 5 倍 (或大于约 10 倍或约 100 倍)。

[0031] 在本发明的另一方面，任何一种 β -分泌酶抑制剂化合物都以基本上纯的形式存在。

[0032] 本发明的另一方面提供了包含任何一种本文所述的化合物和可药用载体的制剂。在某些实施方案中，该制剂适合于向个体给药。

[0033] 本发明的另一方面提供了包含有效量的任何一种本文所述的化合物和可药用载体的制剂。

[0034] 本发明的另一方面提供了在需要其的个体中治疗阿尔茨海默病的方法,其包括向所述个体施用有效量的任何一种本文所述的化合物。

[0035] 本发明的另一方面提供了降低 memapsin 2 催化活性的方法,包括将 memapsin 2 蛋白与有效量的任何一种本文所述的化合物接触。在某些变通方法中,在细胞中接触 memapsin 2 β -分泌酶。在某些实施方案中,在体内接触所述细胞。在某些实施方案中,在体外接触所述细胞。

[0036] 本发明的另一方面提供了相对于 memapsin 1 催化活性而选择性地降低 memapsin 2 的催化活性的方法,包括将 memapsin 2 蛋白与有效量的任何一种本文所述化合物在 memapsin 1 β -分泌酶的存在下接触。

[0037] 本发明的另一方面提供了相对于组织蛋白酶 D 催化活性而选择性地降低 memapsin 2 的催化活性的方法,包括将 memapsin 2 蛋白与有效量的任何一种本文所述化合物在组织蛋白酶 D 的存在下接触。

[0038] 本发明的另一方面提供了相对于 memapsin 1 催化活性和组织蛋白酶 D 催化活性而选择性地降低 memapsin 2 的催化活性的方法,该方法包括将 memapsin 2 蛋白与有效量的任何一种本文所述化合物在 memapsin 1 β -分泌酶和组织蛋白酶 D 的存在下接触。

[0039] 本发明的另一方面提供了在需要其的个体中治疗青光眼的方法,包括向所述个体施用有效量的任何一种本文所述的化合物。

[0040] 本发明的另一方面是用作药物的任何一种本文所述的化合物。

[0041] 本发明的另一方面是任何一种本文所述的化合物在制备治疗或预防病症的药物中的用途,所述病症通过 memapsin 2 催化活性来表征。在某些实施方案中,所述病症是阿尔茨海默病。

[0042] 本发明的另一方面提供了用于在个体中治疗或预防阿尔茨海默病的药盒,其包含任何一种本文所述的化合物;以及包装。

[0043] 本发明的另一方面提供用于在个体中治疗或预防由 memapsin 2 催化活性所介导的病症的药盒,其包含任何一种本文所述的化合物;以及包装。

[0044] 本发明的另一方面提供了用于在个体中治疗或预防阿尔茨海默病的药盒,其包含本文所述的制剂;以及包装。

[0045] 本发明的另一方面提供了用于在个体中治疗或预防由 memapsin 2 催化活性所介导的病症的药盒,其包含本文所述的制剂;以及包装。

[0046] 发明详述

[0047] 缩写和定义

[0048] 除非另外说明,本文所用的缩写具有其在化学和生物学领域的常规含义。

[0049] 本文所述的一些化合物的命名可以使用得自 **CambridgeSoft®** 的 ChemDraw Ultra 10.0 版本来确认。

[0050] 当取代基通过其常规化学式从左向右书写来说明时,其同样包含从右向左书写结构的化学上相同的取代基,例如 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0051] 术语“烷基”,本身或作为其它取代基的一部分,除非另外说明,其含义是直链(即

非支链)或支链,或其组合,其可以是全饱和、单-或多不饱和的,且可以包含二价和多价基团,含有指定的碳原子数(即 C_1-C_{10} 表示一至十个碳)。饱和烷基的实例包括但不限于例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(环己基)甲基的基团,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基等的同系物或异构体。不饱和烷基基团是具有一个或多个双键或叁键的基团。不饱和烷基基团的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、丁烯基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。烷氧基是通过氧连接体(-O-)与分子的剩余部分连接的烷基。

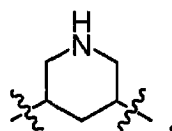
[0052] 术语“亚烷基”,本身或作为其它取代基的一部分,其含义是衍生自烷基的二价基团,例如但不限于 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 。通常地,烷基(或亚烷基)基团包含1-24个碳原子。在某些实施方案中,烷基基团包含1-6个碳原子。在某些实施方案中,亚烷基基团是亚甲基和甲基亚甲基。

[0053] 术语“环烷基”,本身或与其它术语组合,除非另外说明,代表“烷基”的环状形式。此外,环烷基可以包含多个环,但是不包含芳基和杂芳基基团。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、降冰片基等。术语“亚环烷基”本身或作为其它取代基的一部分,其含义是衍生自环烷基的二价基团,例如但不限于-环己基-。

[0054] 术语“杂环烷基”,本身或与其它术语组合,代表稳定的饱和或不饱和的环状烷基,其包含至少一个碳原子和至少一个选自O、N、P、Si和S的环杂原子,且其中氮和硫原子可以任选地被氧化,且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子O、N、P、S和Si可以位于杂环烷基基团的任何内部位置或者位于杂环烷基基团与分子的剩余部分连接的位置。此外,杂环烷基还可以包含多个环,但不包含芳基和杂芳基基团。

[0055] 杂环烷基的实例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。术语“亚杂环烷基”自身或作为其它取代基的一部分,

其含义是衍生自杂环烷基的二价基团,例如但不限于

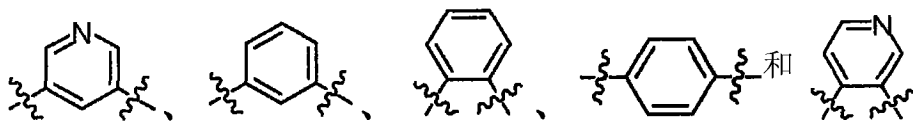


[0056] 术语“环烷基-烷基”和“杂环烷基-烷基”分别是指烷基取代的环烷基和烷基取代的杂环烷基,其中烷基部分与母结构相连。非限定性的实例包括环丙基-乙基、环丁基-丙基、环戊基-己基、环己基-异丙基、1-环己烯基-丙基、3-环己烯基-叔丁基、环庚基-庚基、降冰片基-甲基、1-哌啶基-乙基、4-吗啉基-丙基、3-吗啉基-叔丁基、四氢呋喃-2-基-己基、四氢呋喃-3-基-异丙基等。环烷基-烷基和杂环烷基-烷基还包含其中烷基基团(例如亚甲基基团)的碳原子被例如氧原子所代替的取代基(例如环丙氧基甲基、2-哌啶基氧基-叔丁基等)。

[0057] 除非另外说明,术语“芳基”的含义是多不饱和的芳香族烃取代基,其可以是单环或多环(例如1-3个环),所述环稠合在一起或共价连接。此外,芳基可以包含多个环,其中一个或多个环可以是环烷基或杂环烷基。芳基的例子包括但不限于苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基。术语“杂芳基”是指包含一至四个选自N、O和S的环杂原子的芳基基团

(或环),且其中氮和硫原子可以任选地被氧化,且氮原子可以任选地被季铵化。杂芳基基团可以通过碳或杂原子与分子的剩余部分连接。另外,杂芳基可以包含多个环,其中一个或多个环可以是环烷基或杂环烷基。非限制性的杂芳基的例子是 1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡唑基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和 6-喹啉基。上文所述的芳基和杂芳基环系各自的取代基选自下文所述可接受的取代基。

[0058] 术语“亚芳基”和“亚杂芳基”的含义是分别衍生自芳基和杂芳基的二价基团。亚芳基和亚杂芳基的两个价键各自可以位于环的任何部分(例如



实例包括亚苯基、亚联苯基、亚萘基等。亚杂芳基基团的实例包括但不限于亚吡啶基、亚噁唑基、亚噻唑基、亚吡唑基、亚吡喃基和亚呋喃基。

[0059] 术语“芳烷基”是指烷基取代的芳基基团,其中烷基部分与母结构相连接。实例有苄基、苯乙基、苯乙烯基、苯基烯丙基、吡啶基甲基等。“杂芳烷基”是指杂芳基基团通过烷基基团与母结构相连接。实例包括呋喃基甲基、吡啶基甲基、嘧啶基乙基等。芳烷基和杂芳烷基还包括其中烷基基团(例如亚甲基基团)的碳原子被例如氧原子代替的取代基(例如苯氧基甲基、2-吡啶基氧基甲基、3-(1-萘基氧基)丙基等)。

[0060] 术语“卤代”或“卤素”本身或作为其它取代基的一部分,除非另外说明,其含义是指氟、氯、溴或碘原子。此外,术语例如“卤代烷基”的含义是包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C₁-C₄)烷基”的含义包括但不限于三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0061] 各种上述术语(例如“烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“环烷基-烷基”、“杂环烷基-烷基”、“芳烷基”和“杂芳烷基”)的含义包括所述基团的取代和未取代形式。各种类型的被取代基团的优选的取代基在下文给出。

[0062] 烷基基团(包括环烷基-烷基、杂环烷基-烷基、芳烷基和杂芳烷基中的烷基部分)的取代基可以是一个或多个选自但不限于下述基团的多种基团: -OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-卤素、-SiR'R''R'""、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'""、-NR''C(O)₂R'、-NR-C(NR'R''R'"")=NR''""、-NR-C(NR'R'')=NR'""、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-CN和-NO₂,其数量为0至(2m'+1),其中m'是所述基团中的碳原子总数。R'、R''、R'""和R'""各自独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基(例如被1-3个卤素取代的芳基)、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳烷基、烷氧基或硫代烷氧基基团。当本发明化合物包含超过一个R基团时,例如,所述R基团各自独立地选自每个R'、R''、R'""和R'""

基团,此时存在超过一个此类基团。当 R' 和 R'' 连接在相同的氮原子时,它们可以与氮原子组合形成 4-、5-、6- 或 7- 元环。例如, $-NR' R''$ 的含义是包括但不限于 1- 吡咯烷基和 4- 吗啉基。

[0063] 与烷基基团所述的取代基类似,芳基和杂芳基基团(分别包括芳烷基和杂芳烷基中的芳基和杂芳基部分)的取代基是变化的,选自例如:卤素、 $-OR'$ 、 $-NR' R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR' R'' R' R''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR' R''$ 、 $-OC(O)NR' R''$ 、 $-NR'' C(O)R'$ 、 $-NR' -C(O)NR'' R' R''$ 、 $-NR'' C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR' R'' R' R'') = NR'' R''$ 、 $-NR-C(NR' R'') = NR'' R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR' R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ 和 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟代(C_1-C_4)烷氧基和氟代(C_1-C_4)烷基,其数量从 0 至芳香环系上开放化合价的总数;且其中 R' 、 R'' 、 $R' R''$ 和 $R'' R''$,例如独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳烷基或取代或未取代的杂芳烷基。当本发明化合物包含超过一个 R 基团时,例如,所述 R 基团各自独立地选自每个 R' 、 R'' 、 $R' R''$ 和 $R'' R''$ 基团,此时存在超过一个此类基团。

[0064] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地形成式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 的环,其中 T 和 U 独立地是 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 或单键,且 q 是 0-3 的整数。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可以任选地被式 $-A-(CH_2)_r-B-$ 的取代基代替,其中 A 和 B 独立地是 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 或单键,且 r 是 1-4 的整数。所形成的新环上的单键之一可以任选地被双键代替。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选地被式 $-(CRR')_s-X'-(C'' R' R'')_d-$ 的取代基代替,其中 s 和 d 独立地是 0-3 的整数,且 X' 是 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'-$ 。在一些实施方案中,取代基 R 、 R' 、 R'' 和 $R' R''$ 独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

[0065] 本文所用的术语“药用有效量”、“治疗有效量”、“有效量”以及这些术语的同类词,是指对于特定病症(例如疾病、紊乱等)或一种或多种其症状产生所需的药理和/或生理效应,和/或完全或部分地阻止所述病症或其症状发生,和/或治疗性地部分或完全治愈所述病症和/或源于该病症的不良反应的量。当提及 memapsin 2 β -分泌酶介导的病症时,药用有效量或治疗有效量包括有效引起 memapsin 2 β -分泌酶拮抗作用以及其他作用的量。当提及青光眼时,药用有效量或治疗有效量包括有效降低眼内压以及其他作用的量;和/或停止、逆转和/或减少视网膜神经节细胞(RGC)损失的量。在某些实施方案中,当对个体进行预防性给药时,药用有效量足以预防所述病症。

[0066] “药用有效量”或“治疗有效量”可根据所施用的组合物、所治疗/预防的病症、所治疗/预防的病症的严重性、个体的年龄和相对健康状况、给药途径和形式、主治医师或兽医的判断以及本领域技术人员根据本文教导所能理解的其他因素而变化。

[0067] 当涉及治疗/预防的方法以及本文所述的化合物及其组合物的用途时,“需要其的”个体可以是被诊断为患有待治疗的病症或先前对该病症进行过治疗的个体。对于预防而言,需要其的个体也可以是具有罹患病症的风险(例如该疾病的家族史、生活方式因素

表明具有该疾病的风险等)的个体。

[0068] 在一些变通方案中,个体被确认为具有一种或多种本文所述的病症。本文所述的病症是由本领域技术人员按常规确认的,也可能对个体或其他人而言是易感的,例如在阿尔茨海默病的情况下由于记忆丢失、表现出精神分裂症的症状等,以及在青光眼的情况下由于视力损失的原因。

[0069] 在一些实施方案中,个体被确认为对一种或多种本文所述的病症易感。个体的易感性可以基于许多风险因素中的任何一种或多种,和/或本领域技术人员理解的诊断方法,包括但不限于基因简图测定、家族史、医疗史(例如表现出相关病症)、生活方式或习惯。

[0070] 在一些实施方案中,个体是哺乳动物,包括但不限于牛、马、猫、兔、犬、啮齿类或灵长类。在一些实施方案中,所述哺乳动物是灵长类。在一些实施方案中,所述灵长类是人。在一些实施方案中,个体是人,包括成人、儿童和幼儿。在一些实施方案中,个体是非哺乳动物。在一些变通方案中,灵长类是非人类的灵长类,例如黑猩猩和其他猿和猴类物种。在一些实施方案中,哺乳动物是农场动物,例如牛、马、绵羊、山羊和猪;宠物,例如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿类,例如大鼠、小鼠和豚鼠;等等。非哺乳动物的例子包括但不限于鸟类等。术语“个体”不表示特定的年龄或性别。

[0071] 术语“可药用盐”包括活性化合物与相对无毒的酸或碱制备的盐,取决于本文所述的化合物中的具体取代基。当本发明化合物包含相对酸性的官能团时,可以将所述化合物的中性形式与足量的所需碱(纯净的或在适宜的惰性溶剂中)接触而获得碱加成盐。可药用的碱加成盐的例子包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐,或类似的盐。当本发明化合物包含相对碱性的官能团时,可以将所述化合物的中性形式与足量的所需酸(纯净的或在适宜的惰性溶剂中)接触而获得酸加成盐。可药用的酸加成盐的例子包括衍生自无机酸的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、碳酸盐、碳酸氢盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、硫酸盐、硫酸氢盐、氢碘酸盐或亚磷酸盐等,以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,例如乙酸盐、丙酸盐、异丁酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、苯甲酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、富马酸盐、乳酸盐、扁桃酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还包括氨基酸的盐,例如精氨酸盐等,以及有机酸如葡糖醛酸盐或半乳糖醛酸盐等(参见,例如 Berge 等人,“Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19, 其内容整体引入本文作为参考)。某些特定的本发明化合物包含碱性和酸性官能团,其可使化合物转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0072] 因此,本发明化合物可以以盐,例如可药用酸的盐存在。本发明包括这些盐。这些盐的例子包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和与氨基酸如谷氨酸形成的盐。例如,本文所述的化合物可以以柠檬酸盐存在(例如单柠檬酸盐、柠檬酸氢盐或柠檬酸二氢盐)和/或甲磺酸盐(例如二甲磺酸盐)。这些盐可通过本领域技术人员已知的方法制备。

[0073] 优选地,通过将盐和碱或酸接触并以常规方式分离出母体化合物而重新得到化合物的中性形式。化合物的母体形式与各种盐形式的区别在于某些物理性质,例如在极性溶剂中的溶解度。

[0074] 除了盐形式外,本发明还提供了前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是在生理条件下容易经过化学变化而得到本发明化合物的那些化合物。此外,前药可通过化学或生物化学方法在离体环境中转化为本发明化合物。例如,当与适宜的酶或化学试剂一起放置在透皮贴剂的储库中时,前药可以缓慢地转化成本发明化合物。

[0075] 某些本发明化合物可以以非溶剂化的形式和溶剂化的形式(即,“溶剂化物”)存在。本发明化合物也可包括水合形式(即,“水合物”)。一般而言,溶剂化的形式和水合形式与非溶剂化的形式等价,均包含在本发明的范围内。某些本发明化合物可以以多种结晶形式或无定形形式(非结晶形式)存在。一般而言,所有的物理形式对于本发明所考虑的用途而言是等价的,均包含在本发明的范围内。

[0076] 化合物的代谢产物也包括在本发明中。代谢产物可以包括初级代谢产物和/或次级代谢产物。但是,在个体中天然发生的物质的代谢产物不包括在本发明所要求的化合物之内。

[0077] 如本文所用,“异构体”包括本文所述结构式的化合物的所有立体异构体,包括对映异构体、非对映异构体以及所有的构象异构体、旋光异构体和互变异构体。本发明包括所公开的任何手性化合物的所有对映异构体,其为基本上纯的左旋或右旋形式,或外消旋混合物,或任何比例的对映异构体。对于公开为(R)-对映异构体的化合物而言,本发明还包括(S)-对映异构体;对于公开为(S)-对映异构体的化合物而言,本发明还包括(R)-对映异构体。本发明包括本文所述结构式的化合物的任何非对映异构体,其为非对映异构体纯的形式和任何比例的混合物形式。

[0078] 除非在化学结构或化学名中明确说明,否则化学结构或化学名包括所述化合物的所有可能的立体异构体、构象异构体、旋光异构体和互变异构体。例如,包含手性碳原子的化合物意图包括(R)-对映异构体和(S)-对映异构体二者。包含多个手性碳原子(例如在羟基乙胺电子等排体中的两个碳)的化合物意图包括所有对映异构体和非对映异构体(包括(R,R)、(S,S)、(R,S)和(R,S)异构体)。在其他实施方案中,当化合物明确说明了具体的立体化学排列(例如羟基乙胺电子等排体为2S,3R)时,化合物可以以另一种具体的立体化学排列(例如羟基乙胺电子等排体为2R,3S)和/或立体化学排列的混合物进行描述。

[0079] 基本上纯的化合物是指以不同立体化学形式的化合物的总量不超过15%或不超过10%或不超过5%或不超过3%或不超过1%的形式存在。例如,基本上纯的S,S化合物是指所存在的总的R,R、S,R和R,S形式不超过15%或不超过10%或不超过5%或不超过3%或不超过1%。

[0080] 组合物可以包含所述立体异构体的混合物形式的化合物,其中所述混合物可以是等量的或不等量的对映异构体(例如S,S和R,R)或非对映异构体(例如S,S和R,S或S,R)。组合物可以包含2或3或4种以任何比例存在的所述立体异构体的混合物。

[0081] 本发明化合物也可以在构成化合物的一个或多个原子上包含非天然比例的原子同位素。例如,化合物可以用放射性同位素标记,例如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)。本发明化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,都包含在本发明的范围之内。

[0082] “过渡态电子等排体”或“电子等排体”,如本文所用,是包含羟基乙胺连接基团 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{NH}-$ 的化合物。电子等排体在本文中也称为“羟基乙胺电子等排体”。羟基乙胺连接基团可以在肽的一对天然或非天然的氨基酸之间发现。羟基乙胺基团是酰胺键水

解的过渡态的电子等排体。

[0083] “淀粉样前体蛋白”或“APP”，如本文所用，是指含有 β -分泌酶位点的 β -淀粉样蛋白前体。

[0084] “Memapsin-2”，如本文所用，是指被美国国家生物技术信息中心（“NCBI”）登录号 NP_036236 所确认的蛋白质（有时也称为“ β -位点 APP-裂解酶 1”或“BACE-1”或一般称为“ β -分泌酶”），包括保留了蛋白水解活性的其同系物、亚型和亚结构域。活性的 memapsin 2 蛋白和蛋白片段（以及它们的核酸编码序列）的序列同一性已经被公开，并且详细的讨论可参见美国申请号 20040121947 和国际申请号 PCT/US02/34324（公开号 W003/039454），其整体引入本文作为参考，用于所有目的。

[0085] “Memapsin-1”，如本文所用，是指被美国国家生物技术信息中心（“NCBI”）登录号 NP_036237 所确认的蛋白质（有时也称为“ β -位点 APP-裂解酶 2”或“BACE-2”）和/或已经被公开并且在美国专利申请公开号 20040121947 和国际申请号 PCT/US02/34324（公开号 W0 03/039454）中详细讨论的那些（其整体引入本文作为参考并用于所有目的），包括保留了蛋白水解活性的其同系物、亚型和亚结构域。

[0086] “组织蛋白酶 D”，如本文所用，是指由酶结构数据库亚类 EC 3.4.23.5 所确认的蛋白质，包括保留了蛋白水解活性的其同系物、亚型和亚结构域。

[0087] “ β -分泌酶位点”是被活性的 memapsin 2 或其活性片段所切割的氨基酸序列。特异的 β -分泌酶位点已经在美国申请号 20040121947 和国际申请号 PCT/US02/34324（公开号 W0 03/039454）中描述并进行详细讨论，其整体引入本文作为参考并用于所有目的，并且包括瑞典型突变序列和天然的 β -淀粉样前体蛋白切割序列。因此， β -分泌酶抑制剂可以对其降低底物的 β -分泌酶位点的水解的能力进行检测，所述底物例如 β -淀粉样前体蛋白、 β -淀粉样前体蛋白类似物或 β -淀粉样前体蛋白片段。

[0088] “ β -分泌酶抑制剂”指相对于不存在抑制剂时，能够降低 memapsin-2 的蛋白水解活性的化合物。

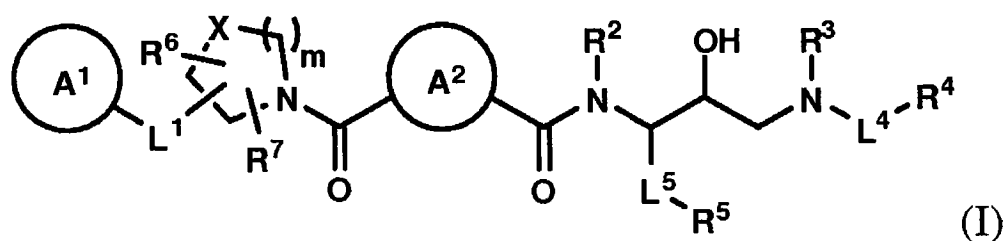
[0089] 涉及本文的数值或参数的“约”，包括（和描述了）针对该数值或参数本身的变通方案。例如，涉及“约 X”的描述包括了“X”的描述。

[0090] 本文所用的术语“一种”是指一种或多种。

[0091] I. β -分泌酶抑制剂

[0092] 一方面，本发明提供了抑制（即降低） β -分泌酶（memapsin 2）催化活性的化合物。这些化合物可以在本文中称为“本发明化合物”、“ β -分泌酶抑制剂化合物”或“memapsin 2 β -分泌酶抑制剂”。在这个方面，所述化合物或其可药用盐、异构体、异构体混合物、结晶形式、非结晶形式、水合物或溶剂化物，具有下式：

[0093]



[0094] 其中

[0095] A^1 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

[0096] A^2 是取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基或者取代或未取代的亚杂芳基；

[0097] X 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_w-$ ；或者其中 X 是 $-\text{CH}-$ 或 $-\text{N}-$ ，且是 R^6 或 R^7 的连接点；

[0098] L^1 和 L^5 独立地是键、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_q-$ 或取代或未取代的亚烷基；

[0099] L^4 是键、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_q-$ 或取代或未取代的亚烷基；

[0100] R^2 和 R^3 独立地是氢、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0101] R^4 和 R^5 独立地是氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0102] R^6 和 R^7 独立地是氢、卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$ 、 $-\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0103] R^8 独立地是氢、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0104] R^9 独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0105] R^{10} 独立地是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0106] R^{11} 独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基，其中如果 n 是 2，那么 R^{11} 也可以是 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ，并且如果 n 是 1 或 2，那么 R^{11} 不是氢；

[0107] R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是氢、 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{R}^{19}$ 、 $-\text{OR}^{19}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0108] R^{14} 独立地是氢、 $-N(R^{18})R^{19}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；

[0109] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 各自独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或者取代或未取代的杂芳烷基；且

[0110] m 、 n 、 q 和 w 各自独立地是 0、1 或 2。

[0111] 在这些实施方案的其中一些方案中， A^1 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。在其他实施方案中， A^1 是取代或未取代的环烷基。在其他实施方案中， A^1 是取代或未取代的杂环烷基。在其他实施方案中， A^1 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基（例如其中所述杂芳基在 1、2、3、4 或 5 位与 L_1 连接和 / 或其中所述杂芳基在 1、2、3、4 和 / 或 5 位被取代）。在其他实施方案中， A^1 是取代或未取代的芳基（例如其中所述芳基在 1、2、3、4 和 / 或 5 位被取代）。在其他实施方案中， A^1 是取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中， A^1 是取代或未取代的 C_5 - C_7 环烷基、取代或未取代的 5-7 元杂环烷基、取代或未取代的 6- 元芳基或取代或未取代的 5-7 元杂芳基。在其他实施方案中， A^1 是取代或未取代的 5- 元杂芳基。

[0112] 在这些实施方案的其他一些方案中， A^1 是取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡喃基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的噁二唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的三唑基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的二氢噻吩并-吡唑基、取代或未取代的硫茛基、取代或未取代的呋唑基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的苯并噻吩基、取代或未取代的苯并呋喃基、取代或未取代的吲哚基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的苯并三唑基、取代或未取代的苯并噻唑基、取代或未取代的苯并噁唑基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的异吲哚基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的苯并异噁唑基 (benzoisazoly1)、取代或未取代的二甲基乙内酰脲、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的四氢呋喃基、取代或未取代的吡咯啉基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的吲哚基、取代或未取代的二氮杂 **革**基、取代或未取代的氮杂 **革**基、取代或未取代的硫杂 **革**基、取代或未取代的哌啶基或取代或未取代的氧杂 **革**基。

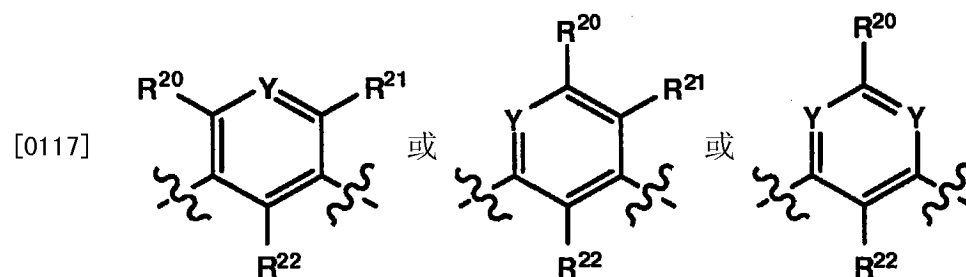
[0113] 在这些实施方案的其他一些方案中， A^1 是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻唑基（例如取代或未取代的 2- 噻唑基或取代或未取代的 4- 噻唑基，例如 2-(4- 取代的) 噻唑基或 4-(2- 取代的) 噻唑基）、取代或未取代的噁唑基（例如取代或未取代的 2- 噁唑基或取代或未取代的 4- 噁唑基，例如 2-(4- 取代的) 噁唑基或 4-(2- 取代的) 噁唑基）、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的噁二唑基或取代或未取代的呋喃基。在其他实施方案中， A^1 是取代或未取代的噻唑基（例如取代或未取代的 2- 噻唑基或取代或未

取代的 4-噻唑基,例如 2-(4-取代的)噻唑基或 4-(2-取代的)噻唑基)、取代或未取代的噁二唑基或取代或未取代的噁唑基(例如取代或未取代的 2-噁唑基或取代或未取代的 4-噁唑基,例如 2-(4-取代的)噁唑基或 4-(2-取代的)噁唑基)。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的吡啶基(例如取代或未取代的 3-吡啶基、例如 3-(5-取代的)吡啶基)。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的苯基(例如 3-取代的苯基)。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的噻唑基(例如取代或未取代的 2-噻唑基或取代或未取代的 4-噻唑基,例如 2-(4-取代的)噻唑基或 4-(2-取代的)噻唑基)。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的噁唑基。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的噁二唑基。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的咪唑基。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的吡唑基。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的异噁唑基。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的嘧啶基。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的呋喃基。在其他实施方案中, A^1 是取代或未取代的吡喃基。

[0114] 在一些实施方案中, A^1 上的取代基包括 C_1 - C_6 烷基(例如甲基、乙基、丙基、异丙基)或 C_1 - C_6 烷氧基(甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基,其中每个 C_1 - C_6 烷基和 C_1 - C_6 烷氧基任选地被 1-3 个卤素取代(例如 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $OCHF_2$)。在其他实施方案中, R^4 是苯基,被一个或多个 $-OCH_3$ 取代。在其他实施方案中, R^4 是吡啶基,被一个或多个 $-OCH_3$ 取代。在一些实施方案中, A^1 被甲基取代(例如在 A^1 的 1、2、3 或 4 位)。

[0115] 在这些实施方案的其中一些方案中, A^2 是取代或未取代的亚芳基或取代或未取代的亚杂芳基。在其他实施方案中, A^2 是取代或未取代的亚苯基、取代或未取代的亚吡啶基、取代或未取代的亚噁唑基、取代或未取代的亚噻唑基、取代或未取代的亚吡唑基、取代或未取代的亚吡喃基或取代或未取代的亚呋喃基。

[0116] 在这些实施方案的其中一些方案中, A^2 具有下式:



[0118] 其中

[0119] R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢、 $-N(R^{24})R^{25}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基;且

[0120] Y 各自独立地是 $-N=$ 或 $-C(R^{23})=$, 其中 R^{23} 是氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{24})R^{25}$ 、 $-OR^{26}$ 、 $-S(O)_tR^{27}$ 或 $-C(O)R^{28}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基;

[0121] 其中 t 是 0-2 的整数;

[0122] R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢、 $-C(O)R^{29}$ 或 $-S(O_2)R^{30}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基；

[0123] 其中 R^{29} 独立地是氢、 $-N(R^{31})R^{32}$ 或 $-OR^{33}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基；

[0124] 其中 R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基；且

[0125] R^{30} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基；

[0126] R^{26} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基；

[0127] R^{27} 是 $-N(R^{34})R^{35}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基；

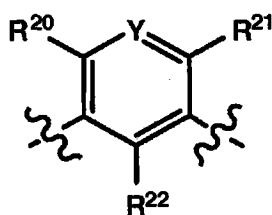
[0128] 其中 R^{34} 和 R^{35} 独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基；且

[0129] R^{28} 是 $-OR^{36}$ 、 $-N(R^{37})R^{38}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基；

[0130] 其中 R^{36} 、 R^{37} 和 R^{38} 独立地是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基。

[0131] 在这些实施方案的其他一些方案中， A^2 具有式：

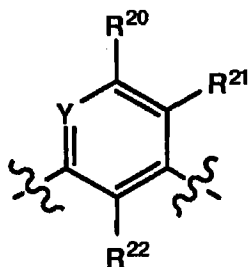
[0132]



[0133] 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 如上文所定义。

[0134] 在这些实施方案的其他一些方案中, A^2 具有式:

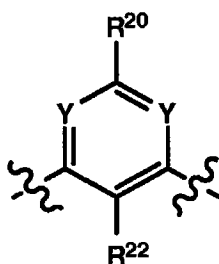
[0135]



[0136] 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 如上文所定义。

[0137] 在这些实施方案的其他一些方案中, A^2 具有式:

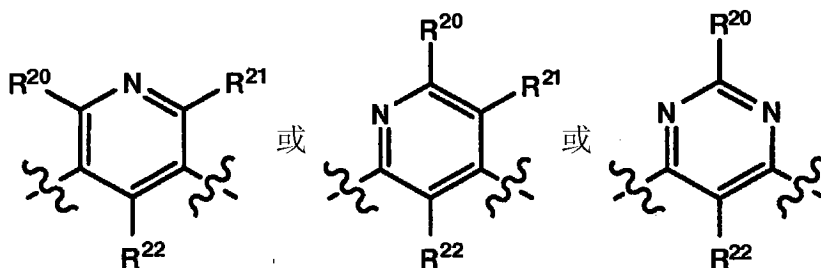
[0138]



[0139] 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 如上文所定义。

[0140] 在这些实施方案的其中一些方案中, A^2 具有式:

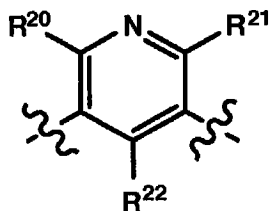
[0141]



[0142] 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 如上文所定义。

[0143] 在这些实施方案的其他一些方案中, A^2 具有式:

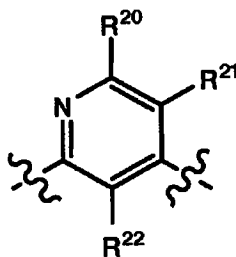
[0144]



[0145] 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 如上文所定义。

[0146] 在这些实施方案的其他一些方案中, A^2 具有式:

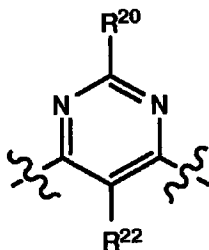
[0147]



[0148] 其中 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 如上文所定义。

[0149] 在这些实施方案的其他一些方案中， A^2 具有式：

[0150]



[0151] 其中 R^{20} 和 R^{22} 如上文所定义。

[0152] 在这些实施方案的其中一些方案中，Y 是 $-C(R^{23})=$ 。在其他实施方案中，Y 是 $-N=$ 。

[0153] 在这些实施方案的其中一些方案中， R^{23} 是氢、 $-N(R^{24})R^{25}$ 、 $-OR^{26}$ 、 $-S(O)_tR^{27}$ 或 $-C(O)R^{28}$ 。在其他实施方案中， R^{23} 是氢或 $-N(R^{24})R^{25}$ 。在其他实施方案中， R^{23} 是氢。在其他实施方案中， R^{23} 是 $-N(R^{24})R^{25}$ 。在其他实施方案中， R^{23} 是 $-OR^{26}$ 。在其他实施方案中， R^{23} 是 $-S(O)_tR^{27}$ 。在其他实施方案中， R^{23} 是 $-C(O)R^{28}$ 。在其他实施方案中， R^{23} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基。

[0154] 在这些实施方案的其他一些方案中， R^{23} 是取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的烷基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的环烷基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的杂环烷基。在其他实施方案中， R^{23} 是甲基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的芳基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的杂芳基。

[0155] 在这些实施方案的其他一些方案中， R^{23} 是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的噁二唑基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的嘧啶基或取代或未取代的呋喃基。在其他实施方案中， R^{23} 是取代或未取代的噻唑基、取代或未

取代的噁二唑基或取代或未取代的噁唑基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的苯基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的吡啶基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的噻唑基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的噁唑基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的噁二唑基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的咪唑基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的吡唑基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的异噁唑基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的嘧啶基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的呋喃基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的 2-噻唑基。在其他实施方案中，R²³ 是取代或未取代的 2-噁唑基。

[0156] 在这些实施方案的其中一些方案中, R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢、取代或未取代的烷基或取代或未取代的杂烷基。在其他实施方案中, R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢或取代或未取代的烷基。在其他实施方案中, 至少一个 R^{24} 和 R^{25} 是氢。在其他实施方案中, R^{24} 和 R^{25} 是氢。在其他实施方案中, 至少一个 R^{24} 和 R^{25} 是取代或未取代的烷基。在其他实施方案中, R^{24} 和 R^{25} 独立地是取代或未取代的烷基。在其他实施方案中, 至少一个 R^{24} 和 R^{25} 是甲基。在其他实施方案中, R^{24} 和 R^{25} 独立地是氢、取代或未取代的烷基、 $-C(O)R^{29}$ 或 $-S(O_2)R^{30}$ 。在其他实施方案中, R^{24} 和 R^{25} 中的一个 $-C(O)R^{29}$ 或 $-S(O_2)R^{30}$ 。在其他实施方案中, R^{24} 和 R^{25} 中的一个 $-C(O)R^{29}$ 。在其他实施方案中, R^{24} 和 R^{25} 中的一个 $-S(O_2)R^{30}$ 。在其他实施方案中, R^{29} 独立地是氢、取代或未取代的烷基、 $-N(R^{31})R^{32}$ 或 $-OR^{33}$ 。在其他实施方案中, R^{29} 独立地是氢或取代或未取代的烷基。在其他实施方案中, R^{29} 是氢。在其他实施方案中, R^{29} 独立地是取代或未取代的烷基。在其他实施方案中, R^{29} 是甲基。在其他实施方案中, R^{29} 独立地是 $-N(R^{31})R^{32}$ 或 $-OR^{33}$ 。在其他实施方案中, R^{29} 是 $-N(R^{31})R^{32}$ 。在其他实施方案中, R^{29} 是 $-OR^{33}$ 。

[0157] 在这些实施方案的其中一些方案中, R^{31} 、 R^{32} 和 R^{33} 独立地是氢或取代或未取代的烷基。

[0158] 在这些实施方案的其中一些方案中, R³⁰ 是氢、取代或未取代的烷基。在其他实施方案中, R³⁰ 是取代或未取代的烷基。在其他实施方案中, R³⁰ 是甲基。

[0159] 在这些实施方案的其中一些方案中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢或取代或未取代的 C_1 - C_{10} 烷基。在其他实施方案中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 独立地是氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在其他实施方案中, 至少一个 R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢。在其他实施方案中, R^{20} 、 R^{21} 和 R^{22} 是氢。

[0160] 在这些实施方案的其中一些方案中, R^{22} 是氢。在其他实施方案中, R^{22} 是氢 ; 且 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在其他实施方案中, R^{22} 是氢 ; 且 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢或甲基。在其他实施方案中, R^{22} 是氢且 R^{20} 和 R^{21} 中的一个为甲基。

[0161] 在这些实施方案的其他一些方案中,至少一个 R^{20} 、 R^{21} 或 R^{22} 是 $-N(R^{24})R^{25}$ 。在其他实施方案中, R^{20} 是 $-N(R^{24})R^{25}$ 。在其他实施方案中, R^{21} 是 $-N(R^{24})R^{25}$ 。在其他实施方案中, R^{22} 是 $-N(R^{24})R^{25}$ 。

[0162] 在一些实施方案中, R²⁰ 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中, R²⁰ 是取代或未取代的芳基。在其他实施方案中, R²⁰ 是取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中, R²⁰ 是取代或未取代的 C₅-C₇ 环烷基、取代或未取代的 5-7 元杂环烷基、取代或未取代的 6 元芳基或取代或未取代的 5-7 元杂芳基。

[0163] 在一些实施方案中, R²⁰ 是取代或未取代的苯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未

取代的呋喃基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的异噻唑基、取代或未取代的噻二唑基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的三唑基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的二氢噻吩并-吡唑基、取代或未取代的硫茛基、取代或未取代的呋唑基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的苯并噻吩基、取代或未取代的苯并呋喃基、取代或未取代的吲哚基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的苯并三唑基、取代或未取代的苯并噻唑基、取代或未取代的苯并噻吩基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的异吲哚基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的苯并异噻唑基、取代或未取代的二甲基乙内酰胺、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的四氢呋喃基、取代或未取代的吡咯啉基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的吲哚基、取代或未取代的二氮杂^革基、取代或未取代的氮杂^革基、取代或未取代的硫杂^革基、取代或未取代的哌啶基或取代或未取代的氧杂^革基。

在其他实施方案中， R^{20} 是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的噻二唑基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的异噻唑基、取代或未取代的嘧啶基或取代或未取代的呋喃基。在其他实施方案中， R^{20} 是取代或未取代的吡啶基或取代或未取代的苯基。在其他实施方案中， R^{20} 是取代或未取代的吡啶基。在其他实施方案中， R^{20} 是取代或未取代的苯基。

[0164] 在这些实施方案的其中一些方案中，X 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_w-$ 。在其他实施方案中，X 是 $-\text{CH}_2-$ 。在其他实施方案中，X 是 $-\text{O}-$ 。在其他实施方案中，X 是 $-\text{N}(\text{R}^8)-$ 。在其他实施方案中，X 是 $-\text{S}(\text{O})_w-$ 。

[0165] 在这些实施方案的其中一些方案中， R^6 和 R^7 独立地是氢、卤素、 $-\text{OR}^{10}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中， R^6 和 R^7 独立地是氢、 $-\text{OR}^{10}$ 或取代或未取代的烷基。在其他实施方案中， R^6 和 R^7 独立地是氢或取代或未取代的烷基。在其他实施方案中， R^6 和 R^7 独立地是氢或 $-\text{OR}^{10}$ 。在其他实施方案中， R^6 和 R^7 独立地是氢或 $-\text{OCH}_3$ 。在其他实施方案中，至少一个 R^6 和 R^7 是氢。在其他实施方案中， R^6 和 R^7 是氢。在其他实施方案中，至少一个 R^6 和 R^7 独立地是 $-\text{OR}^{10}$ 。在其他实施方案中，至少一个 R^6 和 R^7 独立地是 $-\text{OMe}$ 。

[0166] 在这些实施方案的其中一些方案中， R^8 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基 或取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中， R^8 是氢或取代或未取代的烷基。在其他实施方案中， R^8 是氢或取代或未取代的环烷基。在其他实施方案中， R^8 是氢。在其他实施方案中， R^8 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 。在其他实施方案中， R^8 是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 。在其他实施方案中， R^8 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{14}$ 。

[0167] 在这些实施方案的其中一些方案中， R^2 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基。在其他实施方案中， R^2 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的环烷基-烷基。在其他实施方案中， R^2 是氢或取代或未取代的烷基。在其他实施方案中， R^2 是氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在其他实施方案中， R^2 是氢。在其他实施方案中， R^2 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在其他实施方案中， R^2 是甲基。

[0168] 在这些实施方案的其中一些方案中, R^3 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的环烷基-烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的杂环烷基-烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳烷基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的杂芳烷基。在其他实施方案中, R^3 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基或取代或未取代的环烷基-烷基。在其他实施方案中, R^3 是氢或取代或未取代的烷基。在其他实施方案中, R^3 是氢或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在其他实施方案中, R^3 是氢。在其他实施方案中, R^3 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在其他实施方案中, R^3 是甲基。

[0169] 在这些实施方案的其中一些方案中, R^4 是氢。在其他实施方案中, R^4 是 $-C(O)R^{12}$ 。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的烷基或取代或未取代的环烷基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的烷基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的环烷基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的杂环烷基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的芳基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的 C_5 - C_7 环烷基、取代或未取代的 5-7 元杂环烷基、取代或未取代的 6 元芳基或取代或未取代的 5-7 元杂芳基。

[0170] 在这些实施方案的其他一些方案中, R^4 是取代或未取代的苯基(例如 3-取代的苯基)、取代或未取代的吡唑基(例如取代或未取代的 3-吡唑基、取代或未取代的 4-吡唑基或取代或未取代的 5-吡唑基,例如 3-(5-取代的)吡唑基、4-(1-取代的)吡唑基或 5-(3-取代的)吡唑基)、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的异噁唑基(例如取代或未取代的 3-异噁唑基或取代或未取代的 5-异噁唑基,例如 3-(5-取代的)异噁唑基或 3-(5-取代的)异噁唑基)、取代或未取代的噁二唑基、取代或未取代的噁唑基(例如取代或未取代的 2-噁唑基或取代或未取代的 4-噁唑基,例如 2-(4-取代的)噁唑基或 4-(2-取代的)噁唑基)、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的吡啶基(例如取代或未取代的 3-吡啶基、例如 3-(5-取代的)吡啶基)、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的噻唑基(例如取代或未取代的 2-噻唑基或取代或未取代的 4-噻唑基,例如 2-(4-取代的)噻唑基或 4-(2-取代的)噻唑基)、取代或未取代的三唑基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的二氢噻吩并-吡唑基、取代或未取代的硫茚基、取代或未取代的呋唑基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的苯并噻吩基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的喹啉基、取代或未取代的苯并三唑基、取代或未取代的苯并噻唑基、取代或未取代的苯并噁唑基、取代或未取代的苯并咪唑基、取代或未取代的异喹啉基、取代或未取代的异吡啶基、取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的苯并异噁唑、取代或未取代的二甲基乙内酰脲、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的四氢咪唑基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的吗啉基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的二氮杂 革 基、取代或未取代的氮杂 革 基、取代或未取代的硫杂 革 基、取代或未取代的哌啶基或取代或未取代的氧杂 革 基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的噁二唑基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的嘧啶基或取代或

未取代的呋喃基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的吡啶基或取代或未取代的苯基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的吡啶基。在其他实施方案中, R^4 是取代或未取代的苯基。

[0171] 在这些实施方案的其他一些方案中, R^4 是苯基(例如 3-取代的苯基或 3,5-二取代苯基)或吡啶基(例如 3-吡啶基, 例如 3-(5-取代的)吡啶基), 其被一个或多个选自卤素(例如 F、Cl、Br、I)、氰基、酰氨基(例如甲酰胺)、羟基、 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基取代; 且其中 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基各自任选地被 1-3 个卤素(例如氟)取代。在其他实施方案中, R^4 是苯基, 其被 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基取代(例如在 3 位和 / 或在 5 位); 且其中 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基各自任选地被 1-3 个卤素(例如氟)取代。在其他实施方案中, R^4 是吡啶基(例如 3-吡啶基, 例如 3-(5-取代的)吡啶基), 其被 C_1-C_6 烷基(例如异丙基、异丁基)或 C_1-C_6 烷氧基取代; 且其中 C_1-C_6 烷基和 C_1-C_6 烷氧基各自任选地被 1-3 个卤素(例如氟)取代。在其他实施方案中, R^4 是苯基(例如 3-取代的苯基或 3,5-二取代苯基)或吡啶基(例如 3-吡啶基, 例如 3-(5-取代的)吡啶基), 其被一个或多个选自 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 和 $-CH_2F$ 的基团取代。在其他实施方案中, R^4 是苯基, 其被一个或多个选自 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 和 $-CH_2F$ 的基团取代(例如在 3 位和 / 或 5 位取代)。在其他实施方案中, R^4 是吡啶基(例如 3-吡啶基, 例如 3-(5-取代的)吡啶基), 其被选自 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 和 $-CH_2F$ 的基团取代。在其他实施方案中, R^4 是苯基(例如 3-取代的苯基或 3,5-二取代苯基)或吡啶基(例如 3-吡啶基, 例如 3-(5-取代的)吡啶基), 其被一个或多个 $-OCH_3$ 取代。在其他实施方案中, R^4 是苯基, 其被一个或多个 $-OCH_3$ 取代(例如在 3 位或 5 位取代)。在其他实施方案中, R^4 是吡啶基, 其被一个或多个 $-OCH_3$ 取代。

[0172] 在这些实施方案的其中一些方案中, R^5 是氢。在其他实施方案中, R^5 是取代或未取代的烷基或取代或未取代的杂烷基。在其他实施方案中, R^5 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中, R^5 是取代或未取代的环烷基或取代或未取代的杂环烷基。在其他实施方案中, R^5 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中, R^5 是取代或未取代的芳基。在其他实施方案中, R^5 是取代或未取代的杂芳基。在其他实施方案中, R^5 是苯基。在其他实施方案中, R^5 是苯基, 其任选地被一个或多个卤素取代。在其他实施方案中, R^5 是苯基, 其任选地被一个或多个氟取代。在其他实施方案中, R^5 是二氟苯基。在其他实施方案中, R^5 是 3,5-二氟苯基。

[0173] 在这些实施方案的其中一些方案中, L^1 是键或取代或未取代的亚烷基。在其他实施方案中, L^1 是 $-N(R^{17})-$ 、 $-S(O)_q-$ 或取代或未取代的亚烷基。在其他实施方案中, L^1 是 $-N(R^{17})-$ 或 $-S(O)_q-$ 。在其他实施方案中, L^1 是 $-N(R^{17})-$ 。在其他实施方案中, L^1 是 $-S(O)_q-$ 。在其他实施方案中, L^1 是键。在其他实施方案中, L^1 是取代或未取代的亚烷基。在其他实施方案中, L^1 是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在其他实施方案中, L^1 是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在其他实施方案中, L^1 是亚甲基。

[0174] 在这些实施方案的其中一些方案中, L^4 是键或取代或未取代的亚烷基。在其他实施方案中, L^4 是 $-N(R^{17})-$ 、 $-S(O)_q-$ 或取代或未取代的亚烷基。在其他实施方案中, L^4 是 $-N(R^{17})-$ 或 $-S(O)_q-$ 。在其他实施方案中, L^4 是 $-N(R^{17})-$ 。在其他实施方案中, L^4 是 $-S(O)_q-$ 。在其他实施方案中, L^4 是键。在其他实施方案中, L^4 是 $-C(O)-$ 。在其他实施方案中, L^4

是取代或未取代的亚烷基。在其他实施方案中, L^4 是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在其他实施方案中, L^4 是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在其他实施方案中, L^4 是支链的未取代 C_2-C_6 亚烷基。在其他实施方案中, L^4 是甲基亚甲基。在其他实施方案中, L^4 是亚甲基。

[0175] 在这些实施方案的其中一些方案中, L^5 是键或取代或未取代的亚烷基。在其他实施方案中, L^5 是键。在其他实施方案中, L^5 是取代或未取代的亚烷基。在其他实施方案中, L^5 是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在其他实施方案中, L^5 是未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在其他实施方案中, L^5 是亚甲基。

[0176] 在这些实施方案的其中一些方案中, m 是 0、1 或 2。在其他实施方案中, m 是 1 或 2。在其他实施方案中, m 是 0。在其他实施方案中, m 是 1。在其他实施方案中, m 是 2。

[0177] 在这些实施方案的其中一些方案中, w 是 0 或 2。在其他实施方案中, w 是 0。在其他实施方案中, w 是 2。

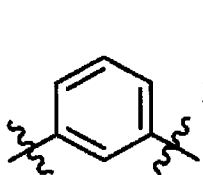
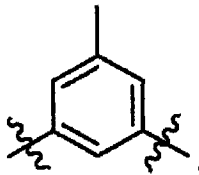
[0178] 在这些实施方案的其中一些方案中, n 是 0 或 2。在其他实施方案中, n 是 1 或 2。在其他实施方案中, n 是 0。在其他实施方案中, n 是 1。在其他实施方案中, n 是 2。

[0179] 在这些实施方案的其中一些方案中, q 是 0 或 2。在其他实施方案中, q 是 1 或 2。在其他实施方案中, q 是 0。在其他实施方案中, q 是 1。在其他实施方案中, q 是 2。

[0180] 在一些实施方案中, 本发明包括式 I 的化合物, 其中 A^1 是取代或未取代的杂芳基 (例如取代或未取代的 5 元杂芳基); A^2 是取代或未取代的亚芳基或取代或未取代的亚杂芳基; X 是 $-CH_2-$; L^1 是键; L^4 和 L^5 独立地是取代或未取代的亚烷基; R^2 和 R^3 独立地是氢或取代或未取代的烷基; R^4 和 R^5 独立地是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基; R^6 和 R^7 是氢; 且 m 是 1。

[0181] 在一些实施方案中, 本发明包括式 I 的化合物, 其中 A^1 是取代或未取代的噻唑基 (例如 2-噻唑基); A^2 是取代或未取代的苯基, X 是 $-CH_2-$; L^1 是键; L^4 和 L^5 独立地是取代或未取代的亚烷基 (例如亚甲基); R^2 和 R^3 是氢; R^4 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基; R^5 是取代或未取代的芳基; R^6 和 R^7 是氢; 且 m 是 1。

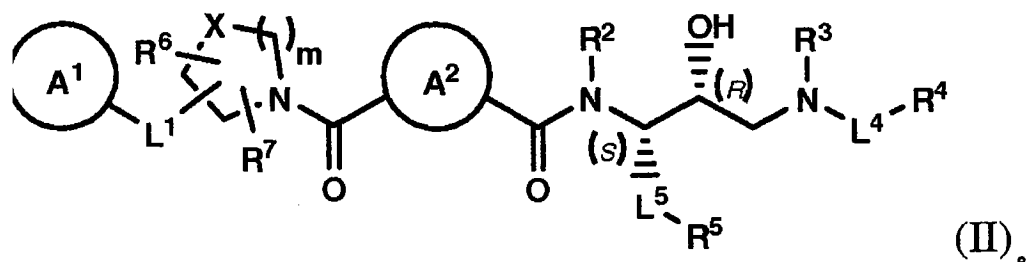
[0182] 在一些实施方案中, 本发明包括式 I 的化合物, 其中 A^1 是 2-噻唑基;

[0183] A^2 是  或 , X 是 $-CH_2-$; L^1 、 L^4 和 L^5 是亚甲基; R^2 和 R^3 是

氢; R^4 是取代或未取代的吡啶基 (例如取代或未取代的 3-吡啶基, 例如 3-(5-取代的) 吡啶基, 例如 3-(5-氟代烷基) 吡啶基) 或取代或未取代的苯基 (例如 3-取代的苯基, 例如 3-氟代烷基苯基); R^5 是苯基; R^6 和 R^7 是氢; 且 m 是 1。

[0184] 在一些实施方案中, 本发明包括具有下式的式 I 化合物:

[0185]



[0186] 在式 (II) 中, A^1 、 A^2 、 X 、 L^1 、 L^4 、 L^5 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 m 如上文讨论的式 (I) 中所定义。

[0187] 在一些实施方案中, 本发明化合物包括表 1 的任何一种、任何组合或全部的化合物。

[0188] A. 载体部分

[0189] 在美国申请号 20040121947 和国际申请号 PCT/US02/34324(公开号 WO 03/039454)(它们整体引入本文作为参考并用于所有目的)中, 带有或不带载体部分的电子等排体 β -分泌酶抑制剂在表达人淀粉样前体蛋白的瑞典型突变的 tg2576 小鼠中显示出有效地减少 $A\beta$ 的产生(Hsiao, K., 等人, Science 274, 99-102(1996))。因此, 本领域技术人员应当理解, 本发明的化合物可以以带有或不带载体部分的形式施用。

[0190] “载体部分”, 如本文所用, 是指与本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物共价或非共价连接的化学部分, 其增强化合物通过血脑屏障 (BBB) 的能力。本发明的 β -分泌酶抑制剂可以通过共价相互作用 (例如肽键) 或非共价相互作用 (例如离子键、氢键、范德华力) 连接或缀合于载体部分。共价连接的载体部分可以连接于本发明化合物的任何适宜位点 (例如羟基基团、氨基基团、巯基基团、羧酸酯基团)。在本发明化合物上可以使用一个或多个载体部分。化合物上的多个载体部分可以是相同的 (例如多个肽基载体部分), 或是不同的 (例如亲脂性载体部分和肽基载体部分)。本发明化合物上的多个载体部分的连接可以是相同的 (例如都是共价连接), 或是不同的 (例如一个是共价连接, 另一个是非共价连接)。

[0191] 血脑屏障是存在于脑的细胞外液和毛细血管腔的血液之间的通透性屏障。该屏障源于脑和其他组织中的毛细血管之间的结构差异。脑微血管的结构差异的最大特点在于内皮细胞间的紧密连接部。这些特化的紧密连接部产生了非常高的透过内皮细胞的电阻, 为 $1500\text{--}2000\text{ohms}/\text{cm}^2$, 相比而言, 在脑外存在的毛细血管内皮细胞的电阻为 $3\text{--}33\text{ohms}/\text{cm}^2$, 因此降低了在其他器官中可见的基于水的透过细胞的扩散 (Brightman, M. in Bradbury MWB(ed.) Physiology and Pharmacology of the blood-brain barrier. Handbook of experimental pharmacology 103, Springer-Verlag, Berlin, (1992); Lo, E. H., 等人, Brain Res. Rev., 38:140-148, (2001))。因此, 在一些实施方案中, 本发明化合物与载体部分共价连接 (在上式中以符号 Y 表示)。

[0192] 任何适宜的载体部分都可用于本发明。可用的载体部分包括例如亲脂性载体部分、酶底物载体部分、肽基载体部分和纳米粒载体部分。载体部分也可包含通过磷酸酯或脂质-酯或其他可水解的键与化合物相连的寡糖单位或其他分子, 所述可水解的键是被糖苷酶、磷酸酶、酯酶、脂肪酶或溶酶体和胞内体中的其他水解酶所裂解的。载体部分可以包含胍、氨基和咪唑官能团。

[0193] 1. 亲脂性载体部分

[0194] 亲脂性载体部分增加化合物总体的亲脂性, 从而帮助通过 BBB。亲脂性可以使用任何本领域已知的适宜方法进行定量。例如, 可以测量在辛醇和水之间的分配系数 ($\log P_{o/w}$), 从而表明亲脂性的程度。在一些实施方案中, 亲脂性载体部分具有 $1.5\text{--}2.5$ 的 $\log P_{o/w}$ 。亲脂性载体部分在本领域中众所周知, 并且详细地讨论于例如 Lambert, D. M., Eur J Pharm Sci., 11:S15-27 (2000)。用于增加化合物亲脂性的示例性的亲脂性载体部分包括修饰和未

修饰的甘油二酯、脂肪酸和磷脂。

[0195] 一些亲脂性载体部分在穿过 BBB 后经历了酶介导的氧化, 导致载体部分的亲水性的膜不通透形式仍然被捕获在 BBB 之后 (Bodor 等人, *Pharmacol Ther* 76 :1-27(1997); Bodor 等人, *American Chemical Society, Washington, DC* pp317-337(1995); Chen 等人, *J Med Chem* 41 :3773-3781(1998); Wu 等人, *J Pharm Pharmacol* 54 :945-950(2002))。经历了酶介导的氧化的示例性的亲脂性载体部分包括 1,4- 二氢葫芦巴碱 (Palomino 等人, *JMed Chem*, 32 :622-625(1989)); 烷基膦酸酯载体部分, 其被成功地用于转运睾酮和齐多夫定通过血脑屏障 (Somogyi, G., 等人, *Int J Pharm*, 166 :15-26(1998)); 以及亲脂性的二氢吡啶载体部分, 其经过酶促氧化为离子的吡啶鎓盐 (Bodor 等人, *Science*, 214(18) : 1370-1372(1981))。

[0196] 2. 肽基载体部分

[0197] 肽基载体部分是部分或全部由肽 (包括多肽、蛋白质、抗体和抗体片段) 组成的部分, 用于帮助将化合物转运通过 BBB (Wu 等人, *J Clin Invest* 100 :1804-1812(1997); 美国专利号 4,801,575; Pardridge 等人, *Adv Drug Deliv Rev*, 36 :299-321(1999))。

[0198] 肽基载体部分可以与特定的肽转运系统、受体或配体相互作用, 其靶向于 BBB 的内皮细胞上的相应的配体或受体。特定的转运系统可包括载体介导的或受体介导的透过 BBB 的转运 (美国专利申请号 20040110928)。示例性的肽基载体部分包括胰岛素 (Pardridge 等人, *Nat Rev Drug Discov*, 1 :131-139(2002)); 小肽, 例如脑啡肽、促甲状腺激素释放激素、精氨酸-加压素 (Bergley, *J Pharm Pharmacol*, 48 :136-146(1996)), Banks 等人, *Peptides*, 13 :1289-1294(1992)), Han 等人, *AAPS Pharm. Si.*, 2 :E6(2000)); 嵌合肽, 例如在 W0-A-89/10134 中所述的那些; 氨基酸衍生物, 例如美国专利申请号 20030216589 中公开的那些; tat 肽 (Schwarze, S. R., 等人, *Science* 285 :1569-1572(1999); 聚精氨酸肽 (Wender, P. A., 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97 :13003-13008(2000)); 胰岛素样生长因子-1; 胰岛素样生长因子-2; 转铁蛋白; 瘦素; 低密度脂蛋白 (Pardridge, *Nat. Rev. Drug Discov.* 1 :131-139(2002); Colma 等人, *Pharm. Res.* 17 :266-274(2000); Pardridge, *Endocrine Rev*, 7 :314-330(1986); Golden, 等人, *J Clin Invest*, 99 :14-18(1997); Bickel 等人, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46(1-3) :247-79(2001)); 和碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF) (美国专利申请号 20040102369)。

[0199] 美国申请号 20040121947 和国际申请号 PCT/US02/34324 (公开号 W003/039454) 公开了细胞与发荧光的 tat- 缀合的电子等排的 β -分泌酶抑制剂一起孵育的共焦显微图, 其显示了细胞内的不均匀分布。某些高荧光强度与胞内体和溶酶体的胞内多孔结构结合。这说明 tat 载体部分可能被溶酶体或胞内体中的蛋白酶所修饰, 导致抑制剂不能离开溶酶体或胞内体的区室。溶酶体和胞内体含有很多蛋白酶, 包括水解酶, 例如组织蛋白酶 A、B、C、D、H 和 L。其中一些是内切肽酶, 例如组织蛋白酶 D 和 H。其他是外切肽酶, 例如组织蛋白酶 A 和 C, 而组织蛋白酶 B 同时具有内切和外切肽酶活性。这些蛋白酶的特异性足够广泛, 能从抑制剂化合物中水解 tat 肽, 因此将载体肽从电子等排的抑制剂中水解掉。因此, 已经显示, tat 和其他载体肽可以特别地用于将电子等排的抑制剂特异性地递送到溶酶体和胞内体。当通过例如注射的方式向哺乳动物施用, 所述缀合的化合物将穿透细胞并透入溶酶体和胞内体内部。接着, 溶酶体和胞内体中的蛋白酶水解 tat, 从而阻止其从溶酶体

和胞内体中逸出。

[0200] 载体肽可以是 tat 或其他可被溶酶体和胞内体的蛋白酶水解的碱性肽,例如聚 L-精氨酸。可以安装上对溶酶体和胞内体的蛋白酶切割敏感的特异性肽键,从而帮助从抑制剂中除去载体化合物。例如,二肽 Phe-Phe、Phe-Leu、Phe-Tyr 等可被组织蛋白酶 D 切割。

[0201] 在一个实施方案中,肽基载体分子包括阳离子官能团,例如 tat-肽 (Schwarze, S. R., 等人, Science 285:1569-1572(1999)),或 9 个精氨酸残基 (Wender, P. A., 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:13003-13008(2000))。可用的阳离子官能团包括例如胍、氨基和咪唑官能团。因此,阳离子官能团也包括氨基酸侧链,例如赖氨酸、精氨酸和组氨酸残基的侧链。在一些实施方案中,肽基载体分子可以包括 1-10 个阳离子官能团。当本发明化合物与载体部分缀合或连接时,所得缀合物在本文中可称为“载体肽-抑制剂”缀合物或“CPI”。CPI 缀合物可以向体外样品或者哺乳动物施用,从而充当本发明化合物进入体外样品或者哺乳动物的细胞中的转运载体。载体部分和 CPI 缀合物可导致本发明化合物有效透过细胞和血脑屏障从而抑制 memapsin 2 裂解 APP 并继而生成 A β 的能力增强。

[0202] 吸附引发的胞吞转运作用 (AME) 提供了肽基载体部分可以穿过 BBB 的另一种机制。AME 不同于其他形式的胞吞转运作用,所述的其他胞吞转运作用中载体部分最初结合于腔质膜,而 AME 是通过与阴离子部位的静电相互作用或与糖残基的特异性相互作用来介导的。经 AME 的摄入可通过载体部分的 C 末端结构和碱性来决定。示例性的吸附性肽基载体部分包括具有碱性等电点的肽和蛋白质 (阳离子蛋白) 和一些外源凝集素类 (糖蛋白结合蛋白)。参见 Tamai, I., 等人, J. Pharmacol. Exp. Ther. 280:410-415(1997); Kumagai, A. K., 等人, J. Biol. Chem. 262:15214-15219(1987)。

[0203] 肽基载体部分还包括抗体载体部分。抗体载体部分是包含抗体或其片段的载体部分。通常,抗体或抗体片段是单克隆抗体或源自单克隆抗体。抗体载体部分结合于细胞受体或脑毛细血管内皮细胞的腔表面上表达的转运蛋白 (美国专利申请号 20040101904)。示例性的抗体或其片段包括 MAb83-14,其结合于人胰岛素受体 (Pardridge 等人, Pharm Res. 12:807-816(1995));抗转铁蛋白抗体 (Li, J. Y., 等人, Protein Engineering 12:787-796(1999));和模拟已知能穿过上述 BBB 的内源性蛋白或肽的单克隆抗体。

[0204] 3. 纳米粒载体部分

[0205] 纳米粒载体部分是固态胶体载体,通常直径或长度小于 1 微米。化合物可以被包裹、吸附或共价连接到纳米粒载体部分的表面。纳米粒载体部分已经被成功地用于递送多种化合物到脑内,包括六肽 dalagrin,其是一种脑啡肽类似物;洛哌丁胺;筒箭毒碱;和多柔比星 (Ambikanandan, 等人, J. Pharm Pharmaceut Sci 6(2):252-273(2003))。除了帮助转运到脑中以外,非离子型去污剂例如聚山梨酯 80 (其可用于包被纳米粒) 也可用于抑制流出泵。Zordan-Nudo, T., 等人, Cancer Res, 53:5994-6000(1993)。制备纳米粒载体部分的示例性材料包括聚氰基丙烯酸烷基酯 (PACA) (Bertling 等人, Biotechnol. Appl. Biochem. 13:390-405(1991));聚氰基丙烯酸丁酯 (PBCA) (Chavany 等人, Pharm. Res. 9:441-449(1992));聚氰基丙烯酸丁酯,将肽-药物复合物吸附在表面上并用聚山梨酯 80 包被 (Kreuter, J., 等人, Brain Res, 674:171-174(1995), Kreuter, J., Adv Drug Deliv Rev, 47:65-81, (2001), Kreuter, J., Curr Med Chem, 2:241-249(2002));聚氰基丙烯酸异己酯 (PIHCA) (Chavany 等人, Pharm. Res. 11:1370-1378(1994));聚氰基丙烯酸己酯 (PHCA)

(Zobel 等人, *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 7:483-493(1997)); 聚乙二醇化的聚氰基丙烯酸酯 (Pilar, C., 等人, *Pharm Res* 18(8):1157-1166(2001))。

[0206] 4. 连接体部分

[0207] 连接体部分可用于将载体部分与本发明的 β -分泌酶抑制剂连接。例如, 使用聚合物技术 (例如聚乙二醇化) 以及连接体分子来引入长的间隔臂, 可以防止化合物和载体之间的空间位阻 (Yoshikawa, T., 等人, *J PharmacolExp Ther*, 263:897-903, 1992)。连接体部分可以是可裂解的或不可裂解的。

[0208] 可裂解的连接体分子包括可裂解部分。任何适宜的可裂解部分都可用于本发明, 包括例如磷酸酯、酯、二硫键等。可裂解部分还包括能够被生物学酶, 例如肽酶、糖苷酶、磷酸酶、酯酶、脂肪酶或其他水解酶所裂解的那些部分。可裂解的连接体分子特别是用于当载体部分干扰了化合物的生物学活性时。示例性的可裂解的连接体分子包括 N-琥珀酰亚胺基-3-2-吡啶基联硫基丙酸盐 (SPDP) 或 N-羟基琥珀酰亚胺 (NHS)。

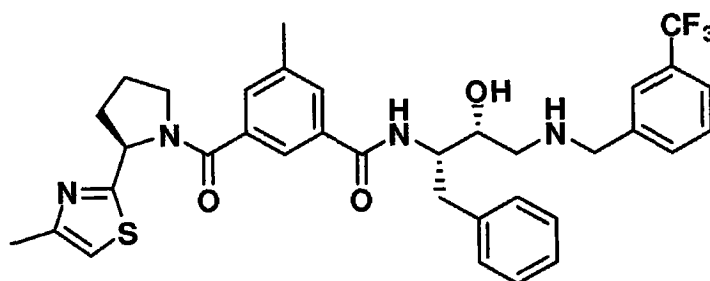
[0209] 不可裂解的连接体分子是包括将载体部分通过对生物学条件和酶通常是稳定的连接方式连接到化合物的那些分子。不可裂解的连接体分子通常用在载体部分不干扰化合物的生物学活性时。示例性的不可裂解的连接体分子包括硫醚 (例如间-马来酰亚胺基苯甲酰基 N-羟基琥珀酰亚胺酯 (MBS)); 酰胺 (例如 N-羟基琥珀酰亚胺 (NHS-XX-)); 扩展的酰胺 (例如 N-羟基琥珀酰亚胺聚乙二醇 (NHS-PEG)); 和扩展的酰肼连接 (例如酰肼-PEG-生物素-); 抗生物素蛋白-生物素; 和 PEG 连接体 (Ambikanandan 等人, *J. Pharm Pharmacol Sci* 6(2):252-273(2003); Pardridge, *Adv Drug Deliv Rev*, 36:299-321(1999); 美国专利号 6,287,792)。

[0210] II. 一般合成方法

[0211] 通过普遍公知的合成方法的合适组合来合成本发明化合物。合成本发明化合物中有用的技术对于相关领域技术人员来说是显而易见且可以实施的。提供下文的讨论是为了说明制备本发明化合物所可以提供使用的多种方法中的某些方法。然而, 该讨论不意味着限定用于制备本发明化合物的反应范围或反应次序。

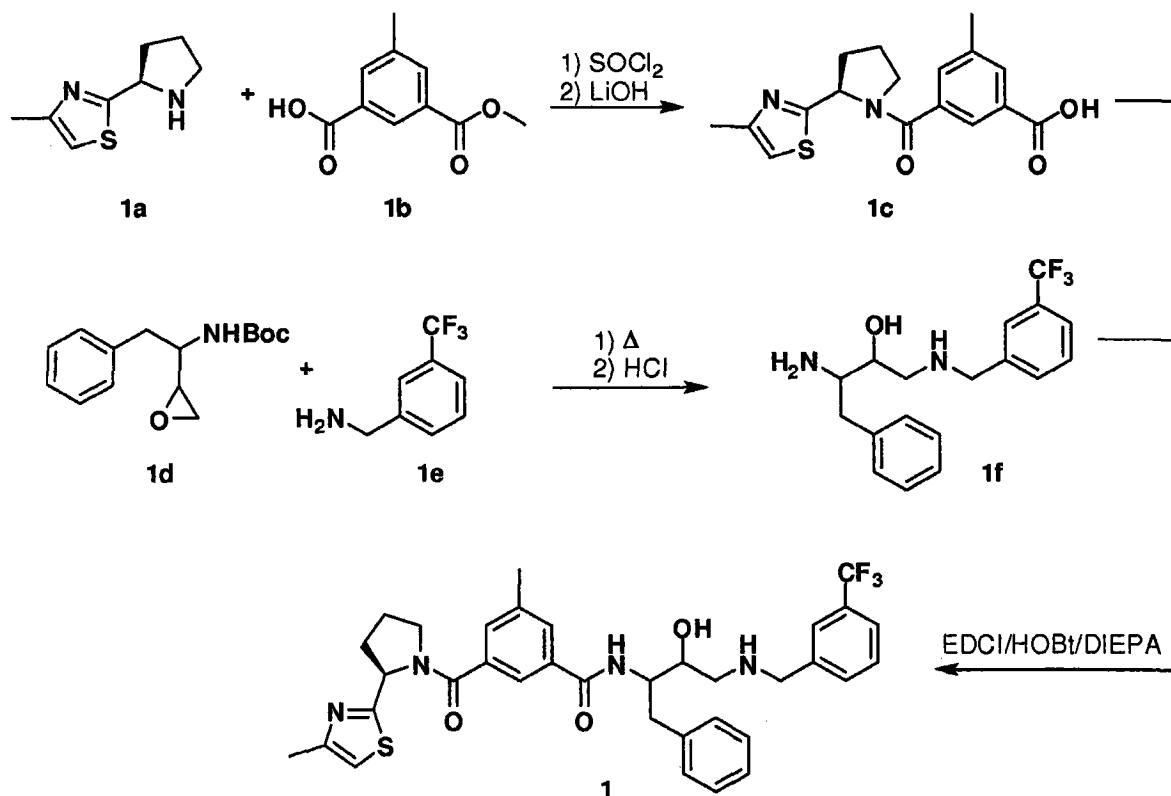
[0212] 借助合成 N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺 (1) 来说明本发明化合物的合成方法:

[0213]



[0214] 其显示于下面的流程 1:

[0215]



[0216] 合成环胺 1a 和部分被保护的间苯二甲酸 1b (以及本发明的变通方案的相关结构单元) 的方法在下文实施例部分详细描述。对应的间苯二酰胺可以例如通过将仲胺 1a 与部分被保护的间苯二甲酸 1b 用亚硫酸氯 (SOCl_2) 偶联, 然后在碱性条件 (例如 LiOH) 下酯水解, 产生 1c。

[0217] 用合适的胺 1e 处理 Boc 保护的环氧化物 1d, 然后在酸性条件下除去 Boc 保护基团, 得到氨基醇结构单元 1f。

[0218] 或者, 如下文实施例所示, 环氧化物例如 1d 可以与合适的醛偶联, 产生对应的氨基醇。此处是使用氨来使环氧化物开环, 产生伯胺, 其随后与所需的醛在还原氨化条件下 (例如 NaBH_3CN 或 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$, 然后加入酸) 偶联, 产生所需片段。

[0219] 1f 与片段 1c 的标准酰胺偶联使用常规偶联剂 (例如 EDCI 和 HOBt) 在碱性条件下进行, 得到所需的抑制剂, 例如 1。

[0220] 如下文实施例部分所述, 某些本文的抑制剂化合物可以通过以可选择的次序组合所述片段来进行合成。例如, 某些抑制剂化合物可以通过将羟基胺片段 (例如上述 1f) 与间苯二甲酸片段 (例如 1b) 偶联, 然后与仲胺 (例如片段 1a) 偶联来产生。偶联不同片段来合成所述化合物的次序可以由本领域技术人员使用本文所提供的教导而容易地进行确定。

[0221] III. β -分泌酶抑制剂活性

[0222] 为了开发有用的 β -分泌酶抑制剂, 可以在体外鉴定能够选择性降低 memapsin 2 催化活性的候选抑制剂, 并随后对它们降低 $\text{A}\beta$ 生成的能力进行检测。抑制剂化合物的活性可以使用本领域已知的方法和/或本文提供的方法进行检验。

[0223] 降低 memapsin 2 催化活性的化合物可以使用重组的或天然存在的生物学活性 memapsin 2 进行鉴定和检验。Memapsin 2 可以在体外分离的天然细胞中发现, 或者在细胞中共表达或表达。可以在抑制剂存在下测定 memapsin 2 相对于不存在抑制剂的条件下催

化活性的降低,使用本领域已知的多种方法。

[0224] 例如,可以检测化合物在 memapsin 2 存在下对其造成肽的 β -分泌酶位点可检测的降低的能力。这些数据可以表示为例如 K_i 、表观 K_i 、 V_i/V_o 或抑制百分比。 K_i 是抑制平衡常数,表明化合物抑制特定酶(例如 memapsin2、memapsin 1 和 / 或组织蛋白酶 D) 的能力。数值上较低的 K_i 值说明本发明化合物对酶更高的亲和力。 K_i 值不依赖于底物,是从表观 K_i 转化而来。

[0225] 表观 K_i 是在底物存在下根据已建立的技术测定的(参见,例如 Bieth, J., Bayer-Symposium V:Proteinase Inhibitors, pp. 463-469, Springer-Verlag, Berlin(1994))。表观 K_i 的标准误差是来自于采用公知技术在不同的本发明化合物浓度(例如约 10nM 到约 1000nM) 下测定的 V_i/V_o 数据的非线性回归的误差(参见,例如 Bieth, J., Bayer-Symposium V:Proteinase Inhibitors, pp. 463-469, Springer-Verlag, Berlin(1994), Ermolieff, J., 等人, Biochemistry 39:12450-12456 (2000), 它们的内容整体引入本文作为参考)。 V_i/V_o 描述了在抑制剂存在 (V_i) 或不存在 (V_o) 时酶对底物的起始转化速率 (Ermolieff, 等人, Biochemistry 40:12450-12456 (2000))。 V_i/V_o 值为 1.0, 表明化合物在该检测浓度下对酶没有抑制。 V_i/V_o 值小于 1.0, 表明本发明化合物抑制了酶活性。

[0226] 在一些实施方案中,本文所述化合物(例如实施例 3 的任何化合物或化合物组)能够降低 memapsin 2 β -分泌酶活性。在一些实施方案中,化合物具有 memapsin 2 β -分泌酶的 K_i 和 / 或表观 K_i (例如使用本文所述的抑制试验)为低于约以下任意一个:10 μ M、5 μ M、1 μ M,或低于约以下任意一个:750、500、400、300、200、100、50、25、10、5、2 或 1nM;或约 1 到 5、1 到 10、1 到 100、1 到 300、1 到 500、1 到 1000、100 到 500、200 到 500、300 到 500、100 到 750、200 到 750、300 到 750、400 到 750、500 到 750、100 到 1000、250 到 1000、500 到 1000,或 750 到 1000nM。在一些实施方案中,化合物具有 memapsin 2 β -分泌酶的 K_i 和 / 或表观 K_i (例如使用本文所述的抑制试验)为低于约 300、301 到 500、或高于 501nM。

[0227] 一旦化合物被确认为能够在 memapsin 2 存在下降低肽的 β -分泌酶位点的水解,那么化合物就可以进一步检验其相对于其他酶选择性抑制 memapsin 2 的能力。通常,所述的其他酶是肽水解酶,例如 memapsin 1 或组织蛋白酶 D。使用重组的或天然存在的生物学活性酶检测降低组织蛋白酶 D 催化活性或 memapsin 1 催化活性的化合物。组织蛋白酶 D 或 memapsin 1 催化活性可以在体外分离的天然细胞中发现,或在细胞中共表达或表达。使用标准的体外或体内试验,例如本领域公知的或者本文所述的试验,测量本发明化合物的抑制作用。

[0228] 例如,化合物的选择性可以通过在化合物存在下测定与化合物抑制 memapsin 1 和 / 或组织蛋白酶 D 裂解底物肽的 β -分泌酶位点的程度相比该化合物抑制 memapsin 2 水解底物肽的程度来确定。用于测定 memapsin 2 活性的示例性的底物肽包括 APP 及其衍生物,例如 FS-2 (MCA-SEVNLDAEFK-DNP; SEQ ID NO. :2) (Bachem Americas, Torrance, CA)。用于测定 memapsin 1 和组织蛋白酶 D 活性的示例性的底物肽,包括例如包含序列 ELDLAVEFWHDR (SEQ ID NO. :1) 的肽。这些底物肽可以使用已知的肽合成方法来合成,例如固相肽合成(例如 FMOC 氨基酸偶联等)。这些数据可以表示为例如 K_i 、表观 K_i 、 V_i/V_o 或抑制百分率,描述了化合

[0229] 物相对于 memapsin 1 或组织蛋白酶 D 催化活性的对 memapsin 2 催化活性的抑制作用。例如,如果本发明的抑制剂化合物与 memapsin 1 或组织蛋白酶 D 反应的 K_i 为 1000, 本发明的抑制剂化合物与 memapsin 2 反应的 K_i 为 100, 那么抑制剂化合物抑制 memapsin 2 的 β -分泌酶活性相对于 memapsin 1 或组织蛋白酶 D 为 10 倍选择性。

[0230] 在一些实施方案中,本文所述化合物(例如实施例 3 的任何化合物或化合物组)能够相对于 memapsin 1 和/或组织蛋白酶 D 选择性地降低 memapsin 2。在一些实施方案中,化合物能够相对于 memapsin 1 和/或组织蛋白酶 D 选择性地降低 memapsin 2 达到高于约 2 倍选择性,或高于约以下任意一个:3、5、7、10、25、50、75、100、300、200、500、750、1000、2000、5000 或 10000 倍选择性。在一些实施方案中,化合物具有 memapsin 2 β -分泌酶 K_i 和/或表观 K_i (例如使用本文所述的抑制试验)为低于约 10 μ M、5 μ M、1 μ M,或低于约以下任意一个:750、500、400、300、200、100、50、25、10、5、2 或 1nM,或为约以下任意一个:1 到 5、1 到 10、1 到 100、1 到 300、1 到 500、1 到 1000、100 到 500、200 到 500、300 到 500、100 到 750、200 到 750、300 到 750、400 到 750、500 到 750、100 到 1000、250 到 1000、500 到 1000、或 750 到 1000nM;和具有 memapsin1 和/或组织蛋白酶 D K_i 和/或表观 K_i 为大于约 10 μ M、5 μ M、1 μ M,或大于约以下任意一个:750、500、400、300、200、100、50、25、10、5、2,或 1nM,或为约以下任意一个:1 到 5、1 到 10、1 到 100、1 到 300、1 到 500、1 到 1000、100 到 500、200 到 500、300 到 500、100 到 750、200 到 750、300 到 750、400 到 750、500 到 750、100 到 1000、250 到 1000、500 到 1000、或 750 到 1000nM。

[0231] 证明化合物在 memapsin 2 存在下引起肽的 β -分泌酶位点水解的可检测的降低(或者,此外对 memapsin 2 的选择性作用)的能力,可以通过其在细胞模型或动物模型中引起 β -淀粉样蛋白(A β)的量或生成的可检测的降低的能力来检验。例如,memapsin 2 的电子等排的抑制剂在培养的细胞中检验其降低 A β 生成的能力(参见美国专利申请公开号 20040121947、国际申请号 PCT/US02/34324(公开号 WO 03/039454)和国际申请号 PCT/US06/13342(公开号 WO 06/110668,其内容引入本文作为参考))。简而言之,可将抑制剂加入细胞(例如人胚胎肾细胞(HEK293)、HeLa 细胞、中国仓鼠卵巢细胞或神经母细胞瘤细胞系 M17 细胞)的培养物中,所述的细胞稳定转染了编码人 APP 瑞典型突变(或伦敦型突变或两种突变均有)的核酸构建体,在需要时,还转染了编码人 memapsin 2 的核酸构建体。A β 的免疫沉淀和随后 SDS 凝胶电泳能够检测和定量在抑制剂存在和不存在时所产生的 A β 的量。

[0232] 除了细胞培养物,动物模型也可用于检验 memapsin 2 抑制剂降低 A β 生成的能力。例如,表达人淀粉样前体蛋白的瑞典型突变的动物(例如 tg2576 小鼠)(Hsiao, K., 等人, Science 274, 99-102(1996)可以在腹腔内注射抑制剂。接着收集血浆,用捕获 ELISA(BioSource International, Camarillo, CA)来测定 A β 水平。

[0233] 在一些实施方案中,本文所述化合物(例如实施例 3 的任何化合物或化合物组)能够降低细胞的 A β 生成。在一些实施方案中,化合物能够降低细胞的 A β 生成的 IC₅₀(例如使用本文所述的 A β 抑制试验)为低于约 10 μ M、5 μ M、1 μ M,或低于约 750、500、400、300、200、100、50、25、10、5、2 或 1nM,或为约 1 到 5、1 到 10、1 到 100、1 到 300、1 到 500、1 到 1000、100 到 500、200 到 500、300 到 500、100 到 750、200 到 750、300 到 750、400 到 750、500 到 750、100 到 1000、250 到 1000、500 到 1000、或 750 到 1000nM。在一些实施方案中,化合

物能够降低细胞的 A β 生成的 IC₅₀ (例如使用本文所述的 A β 抑制试验) 为低于 1 μ M、1 到 5 μ M 或高于 5 μ M。

[0234] 抑制剂在动物模型的器官或细胞区室中的存在, 可以使用与抑制剂缀合的荧光标签并通过共焦显微镜目测检查来确定 (参见美国专利申请公开号 20040121947 和国际申请号 PCT/US02/34324 (公开号 WO 03/039454), 其内容整体引入本文作为参考)。

[0235] 从哺乳动物获得的样品可以是流体样品, 例如血浆或血清样品; 或者可以是组织样品, 例如脑的活检样品。 β -淀粉样蛋白的量或 β -淀粉样蛋白 生成的降低, 可以使用标准技术 (例如蛋白质印迹法和 ELISA 试验) 来测定。

[0236] 鉴定 memapsin 2 β -分泌酶抑制剂的试验的其他例子描述于下文的实施例。检验 memapsin 2、memapsin 1 和组织蛋白酶 D 的活性以及能降低这些酶活性的物质的活性的其它方法是本领域已知的。选择适宜的试验方法是在本领域技术人员能力范围内的, 特别是参考本文所提供的教导的情况下。

[0237] IV. 药物组合物

[0238] 另一方面, 本发明提供了药物组合物, 其包含本发明的 memapsin 2 β -分泌酶抑制剂化合物、或 memapsin 2 β -分泌酶抑制剂化合物以及可药用的载体。药物组合物可以包含本文所公开的抑制剂的光学异构体、非对映异构体或可药用盐。包含在药物组合物中的 memapsin 2 β -分泌酶抑制剂可以与如上所述的载体部分共价连接。或者, 包含在药物组合物中的 memapsin 2 β -分泌酶抑制剂不与载体部分共价连接。

[0239] 本文所用的“可药用的载体”, 是指药用赋形剂, 例如在药学、生理学上可接受的有机或无机载体物质, 其适合于胃肠内或胃肠外应用而不与机体发生有害的反应。合适的可药用的载体包括水、盐溶液 (例如林格溶液)、醇类、油类、明胶和碳水化合物, 例如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。所述制剂可以被消毒, 并且在需要时与辅助剂如润滑剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和 / 或芳香剂等混合, 所述的辅助剂不与本发明化合物发生有害的反应。

[0240] 本发明化合物可以单独施用或者可以对个体共同施用。共同施用是指包括同时或先后分别施用化合物或组合施用化合物 (一种以上的化合物)。因此, 在需要时, 所述制剂也可以和其他与治疗所述病症 (例如降低代谢性降解) 相关的活性物质组合。

[0241] A. 制剂

[0242] 本发明的 β -分泌酶抑制剂可以制备为多种口服、胃肠外和局部剂型并以这些剂型施用。因此, 本发明化合物可通过注射给药 (例如静脉内、肌内、皮内、皮下、十二指肠内或腹膜内)。而且, 本文所述化合物可通过吸入给药, 例如鼻内吸入。另外, 本发明化合物可以经皮给药。本发明化合物也可以局部给药 (例如眼部给药, 例如局部的滴眼液或软膏)。也可以预计能够使用多种给药途径 (例如肌内、口服、经皮) 来施用本发明化合物。因此, 本发明还提供了包含可药用的载体或赋形剂以及一种或多种本发明化合物的药物组合物。

[0243] 对于从本发明化合物制备药物组合物而言, 可药用的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和可分散的颗粒剂。固体载体可以是一种或多种还可用作稀释剂、矫味剂、粘合剂、防腐剂、片剂崩解剂的物质或包封材料。

[0244] 在粉剂中, 载体是精细粉碎的固体, 其与精细粉碎的活性成分形成混合物。在片剂中, 活性成分与具有必要粘合性质的载体以适当比例混合, 压制成所需的形状和大小。

[0245] 粉剂和片剂优选包含 5% -70% 的活性化合物。合适的载体是碳酸镁、硬脂酸镁、滑石粉、糖、乳糖、果胶、糊精、淀粉、明胶、西黄蓍胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、低熔点蜡、可可脂等。术语“制剂”包括活性化合物与作为载体的包封材料的制剂，提供了其中活性成分含有或不含其它载体的胶囊，其被载体所包围，因此与载体结合在一起。类似的，也包括扁囊剂和锭剂。片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合于口服给药的固体剂型。

[0246] 对于制备栓剂而言，首先熔化低熔点蜡，例如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物，并将活性化合物通过搅拌均匀分散在其中。熔化的均一混合物接着倒入尺寸合适的模具中，使之冷却，然后固化。

[0247] 液体形式的制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂，例如水或水 / 丙二醇溶液。对于胃肠外注射而言，液体制剂可配制为在聚乙二醇水溶液中的溶液。

[0248] 当需要胃肠外应用时，特别适合本发明化合物的混合物是可注射的无菌溶液，优选油溶液或水溶液，以及混悬液、乳液或埋植剂，包括栓剂。具体而言，用于胃肠外给药的载体包括葡萄糖水溶液、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯嵌段聚合物等。安瓿是方便的单位剂量。本发明化合物也可引入脂质体中，或通过经皮的泵或贴剂施用。适合用于本发明的药用混合物是本领域技术人员公知的，描述于例如 Pharmaceutical Sciences (第 17 版, Mack Pub. Co., Easton, PA) 和 W096/05309, 它们的内容引入本文作为参考。

[0249] 眼部给药制剂 (例如用于青光眼治疗时) 包括但不限于在盐水中的制剂，并任选地含有本领域技术人员已知的其他载体、稳定剂等。

[0250] 适合口服应用的水溶液可以通过将活性成分溶解在水中，加入合适的着色剂、矫味剂、稳定剂和所需的增稠剂来制备。适合口服应用的水性混悬液可以通过将精细粉碎的活性成分分散在水中来制备，水中还含有粘性物质，例如天然或合成的胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和其他公知的助悬剂。

[0251] 还包括用于在使用前迅速转化为口服给药的液体形式制剂的固体形式制剂。所述的液体形式包括溶液、混悬液和乳液。这些制剂除了活性成分外还可包含着色剂、矫味剂、稳定剂、缓冲剂、人工和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、助溶剂等。

[0252] 药物制剂优选为单位剂型。在这类剂型中，制剂被分成包含适宜量的活性成分的单位剂量。单位剂型可以是被包装的制剂，所述包装含有分开的数量的制剂，例如盒装的片剂、胶囊剂以及在小瓶或安瓿中的粉剂。同样，单位剂型可以是胶囊、片剂、扁囊剂或锭剂本身，或者它可以是适宜数目的任何此类包装形式。

[0253] 在单位剂量制剂中的活性成分的量可以是不同的或可以从 0.1mg 到 10000mg，更通常为 1.0mg 到 1000mg，最通常为 10mg 到 500mg 进行调节，根据具体应用和活性成分的效力而定。在需要时，组合物也可包含其他可相容的治疗剂。

[0254] 一些化合物可能具有在水中有限的溶解度，因此组合物中可能需要表面活性剂或其他适宜的共溶剂。这些共溶剂包括：聚山梨酯 20、60 和 80；Pluronic F-68、F-84 和 P-103；环糊精；聚氧乙烯 35 蓖麻油；或本领域技术人员已知的其他物质。所述共溶剂通常用量为约 0.01% 到约 2% 重量。

[0255] 可能需要比简单水溶液更高的粘度，用来降低分散制剂的差异性、降低制剂的混

悬液或乳液成分的物理分离、和 / 或用来改善制剂。所述的粘度增强剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐,和上述的组合,以及本领域技术人员已知的其他物质。上述的物质通常用量为约 0.01% 到约 2% 重量。任何上述的辅助剂的可接受量可以由本领域技术人员容易地确定。

[0256] 本发明的组合物可另外包含提供缓释和 / 或舒适感的成分。所述的成分包括高分子量阴离子伪黏膜聚合物、胶凝多糖和精细粉碎的药物载体物质。这些成分详细讨论于美国专利号 4,911,920 ;5,403,841 ;5,212,162 ;和 4,861,760 中。这些专利的全部内容整体引入本文作为参考并用于所有目的。

[0257] B. 有效剂量

[0258] 本发明提供的药物组合物包括其中包含有效量的活性成分的组合物,即,有效达到其预期目的的量。对于具体应用的实际有效量将取决于特别是所治疗的病症。例如,当用于治疗阿尔茨海默病的方法中时,所述组合物包含有效达到预期结果的活性成分的量(例如降低 β -分泌酶活性或 β -淀粉样蛋白生成)。确定本发明化合物的有效量是在本领域技术人员的能力范围之内,特别是考虑本文所具体公开的内容后。

[0259] 对哺乳动物施用的剂量和频率(单剂量或多个剂量),可以根据多种因素变化,包括导致 memapsin 2 活性增加或 β -淀粉样蛋白蓄积增加的疾病、该哺乳动物是否患有另一疾病、其给药途径;受者的个头、年龄、性别、健康状况、体重、体重指数和膳食;所治疗的疾病(例如阿尔茨海默病)的症状性质和程度、同时存在的其他治疗的类型、源自所治疗疾病的并发症或其他健康相关问题。其他治疗方案或治疗剂可以与本发明的方法和化合物联合使用。对所确立的剂量(例如频率和持续时间)进行调整和处理是本领域技术人员能力范围内的。

[0260] 对于任何本文所述的化合物而言,有效量最初可以从细胞培养试验确定。目标浓度是那些能够降低 memapsin 2 活性的活性化合物浓度,使用本文所述的方法或本领域已知的方法来测定。

[0261] 正如本领域众所周知的,用于人的治疗有效量也可以从动物模型确定。例如,用于人的剂量可配制达到在动物中发现有效的浓度。人的剂量可以通过如上所述的监测 memapsin 2 抑制作用并上下调节剂量来调整。基于上述方法和本领域已知的其他方法来调整剂量以达到在人的最大效力,这是本领域普通技术人员能力范围内的,特别是在考虑本文所提供的教导的基础上。

[0262] 剂量可根据个体的需要和所用的化合物而变化。在本发明的背景中,施用于个体的剂量应当能有效产生个体随时间的有益的治疗反应。剂量的大小也根据任何副作用的存在、性质和程度来确定。对于具体情况的适宜剂量的确定是本领域技术人员能力范围内的。一般而言,治疗以低于化合物的最佳剂量的较小剂量开始。随后,剂量小幅增加,直到达到在该情况下的最佳效果为止。在本发明的一个实施方案中,剂量范围为 0.001% 到 10% w/v。在另一实施方案中,剂量范围为 0.1% 到 5% w/v。

[0263] 可以使用的剂量的其他例子是在以下剂量范围内的有效量:约 0.1 μ g/kg 到约 300mg/kg,或约 1.0 μ g/kg 到约 40mg/kg 体重,或约 1.0 μ g/kg 到约 20mg/kg 体重,或约 1.0 μ g/kg 到约 10mg/kg 体重,或约 10.0 μ g/kg 到约 10mg/kg 体重,或约 100 μ g/kg 到

约 10mg/kg 体重,或约 1.0mg/kg 到约 10mg/kg 体重,或约 10mg/kg 到约 100mg/kg 体重,或约 50mg/kg 到约 150mg/kg 体重,或约 100mg/kg 到约 200mg/kg 体重,或约 150mg/kg 到约 250mg/kg 体重,或约 200mg/kg 到约 300mg/kg 体重,或约 250mg/kg 到约 300mg/kg 体重。其他可以使用的剂量是约 0.01mg/kg 体重、约 0.1mg/kg 体重、约 1mg/kg 体重、约 10mg/kg 体重、约 20mg/kg 体重、约 30mg/kg 体重、约 40mg/kg 体重、约 50mg/kg 体重、约 75mg/kg 体重、约 100mg/kg 体重、约 125mg/kg 体重、约 150mg/kg 体重、约 175mg/kg 体重、约 200mg/kg 体重、约 225mg/kg 体重、约 250mg/kg 体重、约 275mg/kg 体重或约 300mg/kg 体重。本发明化合物可以以单次日剂量给药,或者总的日剂量可以以每日二、三或四次的分份剂量给药。

[0264] 使用本文提供的教导,可以计划出有效预防或治疗的方案,其不引起较大毒性并且对治疗具体个体的临床症状完全有效。该计划应当包括谨慎地选择活性化合物,需要考虑以下因素,例如化合物效力、相对生物利用度、个体体重、副作用的存在和严重性、优选的给药方式和所选择的药物的毒性特点。

[0265] C. 药盒

[0266] 还提供了用于施用本文所述的组合物(例如包括本文所述的化合物、制剂和剂型)的药盒。

[0267] 在某些实施方案中,药盒可以包括至少一种本文所述的组合物的剂量。药盒还可以包括合适的包装和/或使用该组合物的说明书。药盒也可以包括递送其组合物的装置。

[0268] 药盒可以包括与本文所述的组合物组合使用的其它药物。在一些变通方案中,所述药物可以是一种或多种抗精神病药。这些药物可以以单独的形式提供,或与本发明化合物混合,条件是所述的混合不降低该药物或本文所述组合物的效力并且与给药途径相适应。类似地,药盒可以包含用于辅助治疗的其它药物或本领域技术人员已知的对治疗或预防本文所述病症有效的其它药物。

[0269] 药盒可以任选地包括适当的说明书,说明书可提供制备和施用组合物、组合物的副作用以及任何其他相关信息。该说明书可以是任何适宜的形式,包括但不限于印刷品、录像带、计算机可读的磁盘、光盘或基于互联网的说明书的指导。

[0270] 在本发明的另一方面,提供了用于治疗患有或易感于本文所述病症的个体的药盒,其包括含有本文所述剂量的组合物的第一容器和使用说明书。该容器是任何本领域已知的并且适合于储存和递送静脉内组合物的形式。在某些实施方案中,药盒还包括第二容器,其包含用于制备向个体施用的组合物的可药用载体、稀释剂、辅助剂等。

[0271] 药盒也可以提供为包含足够给予个体较长时间有效治疗的剂量的本文所述抑制剂(包括其组合物),例如 1-3 天、1-5 天、1 周、2 周、3 周、4 周、6 周、8 周、3 个月、4 个月、5 个月、6 个月、7 个月、8 个月、9 个月或更长。

[0272] 药盒也可包括多剂量的组合物和使用说明书,包装成足够在药房中储存和使用的数量,例如用于医院药房和配药药房。

[0273] 药盒可以包括以单位剂型或多次使用形式进行包装的本文所述的组合物。药盒也可包括多个单位的单位剂量形式。

[0274] 在某些实施方案中,提供了单位剂量形式的本文所述的组合物。在其他实施方案中,组合物可以以多剂量形式(例如泡罩包装等)提供。

[0275] D. 毒性

[0276] 具体化合物的毒性和疗效之间的比例是其治疗指数,可以表示为 LD_{50} (引起 50% 的群体致死的化合物的量) 和 ED_{50} (对 50% 的群体有效的化合物的量) 之比。优选表现出高治疗指数的化合物。从细胞培养试验和 / 或动物研究中获得的治疗指数数据可以用来配置用于人的剂量范围。所述化合物的剂量优选位于包含 ED_{50} 且毒性极小或无毒的血浆浓度范围内。剂量可以根据所用剂型和所用给药途径而在该范围内变化。参见,例如 Fingl 等人, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ch. 1, p. 1, 1975。实际的制剂、给药途径和剂量可由医生根据个体情况和化合物的具体使用方法来选择。

[0277] V. 降低 Memapsin 2 β -分泌酶活性的方法

[0278] 在本发明的另一方面,本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物可以用于降低 memapsin 2 活性、降低 memapsin 2 底物的 β -分泌酶位点的水解和 / 或降低 β -淀粉样蛋白的蓄积的方法,所述的降低是相对于在 β -分泌酶抑制剂不存在的条件下 memapsin 2 活性的量、 β -分泌酶位点的水解和 β -淀粉样蛋白的蓄积而言的。

[0279] 在示例性的实施方案中,提供了降低 memapsin 2 活性的方法。该方法包括将 memapsin 2 与本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物接触。memapsin2 可以在任何适宜的环境中进行接触 (例如体外、离体、体内)。memapsin 2 活性相对于不存在 β -分泌酶抑制剂时的活性的量降低。

[0280] 在另一个示例性的实施方案中,提供了使用本发明的抑制剂来选择性地降低 memapsin 2 活性的方法。选择性地降低 memapsin 2 活性是指 memapsin 2 不仅相对于不存在抑制剂的情况下其活性降低,而且降低的幅度大于由抑制剂对另一种肽水解酶的作用而造成的活性降低。例如上文所述,酶活性的降低可以表示为抑制常数 (K_i)。当某种抑制剂选择性地降低 memapsin 2 活性时,本发明抑制剂化合物与 memapsin 2 反应的 K_i 低于本发明抑制剂化合物与另一种肽水解酶反应的 K_i 。

[0281] 在示例性的实施方案中,本发明抑制剂化合物与 memapsin 2 反应的 K_i 至少低于本发明抑制剂化合物与另一种肽水解酶反应的 K_i 两倍。在另一个示例性的实施方案中,本发明抑制剂化合物与 memapsin 2 反应的 K_i 至少低于本发明抑制剂化合物与另一种肽水解酶反应的 K_i 十倍。在另一个示例性的实施方案中,本发明抑制剂化合物与 memapsin 2 反应的 K_i 至少低于本发明抑制剂化合物与另一种肽水解酶反应的 K_i 一百倍。在另一个示例性的实施方案中,本发明抑制剂化合物与 memapsin 2 反应的 K_i 至少低于本发明抑制剂化合物与另一种肽水解酶反应的 K_i 一千倍。在另一个示例性的实施方案中,本发明抑制剂化合物与 memapsin 2 反应的 K_i 至少低于本发明抑制剂化合物与另一种肽水解酶反应的 K_i 一万倍。

[0282] 在某些相关的实施方案中,与 memapsin 1 相比,抑制剂选择性地降低 memapsin 2 的活性。在其他相关的实施方案中,与组织蛋白酶 D 相比,抑制剂选择性地降低 memapsin 2 的活性。

[0283] 因此,本发明提供了选择性地降低 memapsin 2 的方法。该方法包括将 memapsin 2 与本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物接触。在相关的实施方案中,该方法包括在 memapsin 1 存在下将 memapsin 2 与 β -分泌酶抑制剂化合物接触。在另一相关的实施方案中,该方法包括在组织蛋白酶 D 存在下将 memapsin 2 与 β -分泌酶抑制剂化合物接触。在另一相关的实施方案中,该方法包括在组织蛋白酶 D 和 memapsin 1 存在下将 memapsin 2 与 β -分

泌酶抑制剂化合物接触。

[0284] 在一些实施方案中, memapsin-2 β -分泌酶的活性可以通过测定 β -分泌酶底物的 β -分泌酶位点的水解来确定。因此, 本发明还涉及通过 memapsin2 与本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物接触来降低 β -分泌酶底物的 β -分泌酶位点水解的方法。在一些实施方案中, β -分泌酶位点的水解相对于没有抑制剂时的水解的量降低。在其他实施方案中, 水解相对于 memapsin 1 和 / 或组织蛋白酶 D 造成的水解而选择性地降低。因此, 提供了相对于样品中的 memapsin 1 和 / 或组织蛋白酶 D 选择性地降低 β -淀粉样前体蛋白的 β -分泌酶位点水解的方法。该方法包括将 memapsin 2 与本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物接触。

[0285] 在另一实施方案中, 本发明涉及通过将 memapsin 2 与本发明的抑制剂化合物接触来降低样品中 β -淀粉样蛋白的量的方法。样品中的 β -淀粉样蛋白的量相对于没有抑制剂的样品中 β -淀粉样蛋白的量降低。因此, β -淀粉样蛋白的蓄积下降。

[0286] Memapsin 2 可以在任何适宜的环境中或任何适宜的样品中进行接触。例如, memapsin 2 可以在体外、在细胞中或在哺乳动物中进行接触。通常, 体外溶液选择那些其成分不会实质性干扰 memapsin 2 的酶活性的溶液 (例如水溶液)。在一些实施方案中, 体外溶液包括生物学样品, 例如哺乳动物的样品。示例性的哺乳动物的样品包括血浆或血清样品及组织样品, 例如脑的活检样品。任何适宜的细胞或细胞样品都可选择用来进行 memapsin 2 与抑制剂的接触。所述细胞可以包含内源性的 memapsin 2 或重组的 memapsin 2, 如上文所述 (参见美国专利申请公开号 20040121947 (其内容引入本文作为参考) 和国际申请号 PCT/US02/34324 (公开号 WO 03/039454))。示例性的细胞包括人胚胎肾细胞 (HEK293)、HeLa 细胞、中国仓鼠卵巢细胞或神经母细胞瘤细胞系 M17 细胞、Hela 细胞、293 细胞。在示例性的实施方案中, 本发明化合物施用于哺乳动物来抑制 β -淀粉样前体蛋白的 β -分泌酶位点的水解 (例如小鼠、兔或人)。

[0287] VI. 治疗阿尔茨海默病的方法

[0288] 在本发明的另一方面, 本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物可以用于治疗与 β -分泌酶活性、 β -淀粉样前体蛋白的 β -分泌酶位点的水解和 / 或 β -淀粉样蛋白蓄积有关的疾病或病症。通常对哺乳动物治疗该疾病或病症。在示例性的实施方案中, 该疾病是阿尔茨海默病。

[0289] 因此, 在一些实施方案中, 本发明提供了在哺乳动物中治疗阿尔茨海默病的方法, 该方法包括向需要其的哺乳动物施用有效量的本发明的 β -分泌酶抑制剂的步骤。用所述抑制剂治疗的哺乳动物可以是人类灵长目、非人类灵长目或非人的哺乳动物 (例如啮齿类、犬)。在一个实施方案中, 向哺乳动物施用降低 β -分泌酶活性 (抑制 memapsin 1 和 memapsin 2 活性) 的本发明化合物。在另一个实施方案中, 向哺乳动物施用选择性地降低 memapsin 2 活性的化合物。在相关的实施方案中, 化合物对降低 memapsin1 活性的作用很小或无作用。因此, 本发明还提供了在需要其的个体中治疗阿尔茨海默病的方法, 该方法包括向个体施用有效量的 β -分泌酶抑制剂化合物。在示例性的实施方案中, β -分泌酶抑制剂化合物是如上所述的药物制剂的一部分。

[0290] 本发明的抑制剂化合物可用于治疗与 β -分泌酶活性有关的疾病或病症, 其可以停止、逆转或减少所述疾病或病症的进展, 尤其是阿尔茨海默病。除了降低 memapsin 2 活

性的化合物外,选择性地降低 memapsin 2 活性的化合物也用于治疗与 memapsin 2 活性有关的疾病或病症或生物学过程,而不是与 memapsin 2 活性和另一种肽水解酶(例如组织蛋白酶 D 或 memapsin 1)二者有关的疾病或病症或生物学过程。

[0291] 例如,memapsin 1 和 memapsin 2 都在 β -分泌酶位点切割淀粉样前体蛋白(APP)而形成 β -淀粉样蛋白(也称为 A β)。因此,memapsin 1 和 memapsin 2 都具有 β -分泌酶活性(Hussain, I., 等人, J. Biol. Chem. 276 :23322-23328(2001))。但是 memapsin 1 的 β -分泌酶活性显著低于 memapsin 2 的 β -分泌酶活性(Hussain, I., 等人, J. Biol. Chem. 276 :23322-23328(2001))。Memapsin 2 位于脑、胰腺和其他组织中(Lin, X., 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97 :1456-1460(2000)),而 memapsin 1 主要位于胎盘中(Lin, X., 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97 :1456-1460(2000))。阿尔茨海默病与由 β -分泌酶(在本文中也称为 memapsin 2、ASP2 和 BACE)切割 APP 造成的 A β 在脑中的蓄积有关。因此,使用相对于 memapsin 1 活性选择性地抑制 memapsin 2 活性的化合物的方法可能用于治疗 memapsin2 相关疾病是重要的,例如阿尔茨海默病。选择性地抑制 memapsin 2 活性使本发明化合物成为用来治疗阿尔茨海默病的合适的药物候选。

[0292] VII. 治疗青光眼的方法

[0293] 在本发明的另一方面,本发明的 β -分泌酶抑制剂化合物可用于治疗与视觉损失有关的疾病(例如青光眼)。在一些实施方案中,本发明提供了在个体中治疗青光眼(例如闭角型青光眼和开角型青光眼)的方法,该方法包括向需要其的个体施用有效量的本发明的 β -分泌酶抑制剂的步骤。在示例性的实施方案中, β -分泌酶抑制剂化合物是上文所述的药物制剂的一部分。

[0294] 在某些方面,本发明的抑制剂化合物可以用于治疗与 β -分泌酶活性有关的疾病或病症,其可以停止、逆转或减少青光眼的进程(例如闭角型青光眼和开角型青光眼)。在一些实施方案中,本发明的抑制剂化合物可以用于停止、逆转或减少视网膜神经节细胞(RGC)的损失。在其他实施方案中,抑制剂化合物用于改善或降低眼内压(IOP)。

[0295] 本发明化合物可以用于通过多种已知的给药途径中的一种来治疗青光眼,包括但不限于口服(例如以片剂或胶囊形式)、胃肠外(例如注射到前房、静脉内、肌内或皮下)或局部给药(例如局部滴眼液或软膏)。本发明化合物也可配制用于在青光眼治疗中的缓释。

[0296] 使用本发明化合物治疗青光眼的其他实施方案描述为采用一种或多种以下方法:Guo 等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 14, 13444-13449(2007); Yamamoto 等人, Neuroscience Letters, 370, 61-64(2004); 和/或 Urcola 等人, Exp. Eye Research, 83, 429-437(2006)。这些文献的内容整体引入本文作为参考。

[0297] 向中枢神经系统施用 β -分泌酶抑制剂的方法

[0298] 本发明的抑制剂化合物可以通过侵入或非侵入的方法施用于 CNS。非侵入的给药方法包括不需要使用机械或物理装置来破坏血脑屏障的完整性的方法。通常,非侵入的方法包括使用免疫脂质体、血脑屏障破坏(BBBD)或嗅通路。

[0299] 免疫脂质体是带有抗体或抗体片段的脂质体,所述抗体或片段结合至粘附在脂质体表面的脑毛细血管内皮细胞表达的受体或转运蛋白。示例性的免疫脂质体将聚合物(例如聚乙二醇化)技术与嵌合肽技术组合在一起。例如, β -分泌酶抑制剂可以包装到含有

PEG2000 衍生物的单层脂囊泡中,其一端含有反应性基团,用于连接抗体或其片段的互补的反应性基团。互补的反应性基团是本领域众所周知的,包括例如胺和活化的羧酸、硫醇和马来酰亚胺等(Ambikanandan 等人, J. Pharm Pharmaceut Sci 6(2):252-273(2003); Huwyler 等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:14164-14169(1996); 和 Huwyler 等人, J Pharmcol Exp Ther. 282:1541-1546(1997); 和美国专利号 6,372,250,它们的内容整体引入本文作为参考并用于所有目的)。

[0300] 血脑屏障破坏是指组成血脑屏障的内皮细胞间紧密连接部的完整性的暂时丧失。通常,化合物通过全身性注射或颈动脉注射以及暂时的血脑屏障破坏(BBBD)来施用。用来引发 BBBD 的示例性物质包括溶剂,例如二甲基亚砷(DMSO);乙醇(EtOH);金属(例如铝);X-射线照射;诱导病理性状况(例如高血压、高碳酸血症、缺氧或局部缺血);抗肿瘤剂(例如 VP-16、顺铂、羟基脲、氟尿嘧啶和依托泊苷;或同时全身施用致惊厥药戊四氮和抗惊厥药戊巴比妥(Ambikanandan 等人, J. Pharm Pharmaceut Sci 6(2):252-273(2003));作用于血管的白三烯类(Black 等人, J Neurosurg, 81(5):745-751(1994));颈动脉输注缓激肽、组胺或合成的缓激肽类似物 RMP-7(Miller 等人, Science 297:1116-1118(2002), Matsukado, 等人, Neurosurgery 39:125-133(1996), Abbott, 等人, Mol Med Today 2:106-113(1996), Emerich 等人, Clin Pharmacokinet 40:105-123(2001));透明质酸酶(美国专利申请公开号 20030215432, Kreil 等, Protein Sci., 4(9):1666-1669(1995));和颈动脉注射惰性高渗溶液,例如甘露醇或阿拉伯糖(Neuwelt, E. A., 等人, Neuwelt EA(主编), Implications of the Blood Brain Barrier and its Manipulation: Clinical Aspects. Vol. 2, Plenum Press, New York, (1989), Neuwelt 等人, J Nucl Med, 35:1831-1841(1994), Neuwelt 等人, Pediatr Neurosurg 21:16-22(1994), Kroll 等人, Neurosurg, 42:1083-1099(1998), Rapoport, Cell Mol Neurobiol 20:217-230(2000), 和 Doran 等人, Neurosurg 36:965-970, (1995))。

[0301] 嗅通路给药是指鼻内递送化合物到鼻道上三分之一处的嗅神经。在鼻内递送后,化合物沿着感觉嗅神经元转运,得到脑脊液(CSF)和嗅球中的显著浓度(Thorne 等人, Brain Res, 692(1-2):278-282(1995); Thorne 等人, Clin Pharmacokinet 40:907-946(2001); Ilium, Drug Discov Today 7:1184-1189(2002); 美国专利 6,180,603; 美国专利 6,313,093; 和美国专利申请公开号 20030215398)。

[0302] 侵入的给药方法是涉及血脑屏障的物理破坏的方法,通常通过机械或物理装置将化合物引入 CSF,或者直接引入脑实质中。一般来说,侵入的给药方法可以包括注射或外科植入化合物。

[0303] 在注射方法中,使用针头来物理破坏 BBB 并将化合物直接递送到 CSF。示例性的注射方法包括脑室内、鞘内或脊髓内的给药途径,也可包括将化合物通过体外储库进行输注(Krewson 等人, Brain Res 680:196-206(1995); Harbaugh 等人, Neurosurg. 23(6):693-698(1988); Huang 等人, J Neurooncol 45:9-17(1999); Bobo 等人, Proc Natl Acad Sci USA 91:2076-2082(1994); Neuwalt 等人, Neurosurg. 38(4):1129-1145(1996))。

[0304] 在外科植入方法中,将化合物直接放置到脑实质中。示例性的外科植入方法可以包括将化合物掺入聚酞薄片,所述薄片直接放置到脑间质中(Brem 等人, Sci Med 3(4):1-11(1996); Brem 等人, J Control Release 74:63-67(2001))。

[0305] VIII. 结晶复合物

[0306] 另一方面,本发明提供了包含 memapsin 2 蛋白和本发明的 β -分泌酶抑制剂的结晶复合物。用于与电子等排体化合物形成共结晶的 memapsin 2 蛋白(例如 memapsin 2 蛋白片段、跨膜蛋白等)以前已经详细讨论过(参见美国专利申请公开号 20040121947 和国际申请号 PCT/US02/34324(公开号 WO 03/039454))。这些 memapsin 2 蛋白同样用于与本发明的 β -分泌酶抑制剂形成结晶复合物。

[0307] 结晶复合物可以使用在美国专利申请公开号 20040121947 和国际申请号 PCT/US02/34324(公开号 WO 03/039454)中描述的技术来形成。简而言之,产生编码该蛋白的核酸构建体,在宿主细胞例如哺乳动物宿主细胞(例如 HeLa 细胞、293 细胞)或细菌宿主细胞(例如 E. coli)中表达,纯化,并与本发明化合物一起结晶。例如,通过 X 射线衍射或中子衍射技术来测定结晶蛋白的衍射分辨率极限。

[0308] 在示例性的实施方案中,结晶蛋白可以具有不超过约 $4.0\text{ \AA}$ 的 X 射线衍射分辨率极限。结晶蛋白也可具有不超过下述的 X 射线衍射分辨率极限:约 $4.0\text{ \AA}$ 、约 $3.5\text{ \AA}$ 、约 $3.0\text{ \AA}$ 、约 $2.5\text{ \AA}$ 、约 $2.0\text{ \AA}$ 、约 $1.5\text{ \AA}$ 、约 $1.0\text{ \AA}$ 或约 $0.5\text{ \AA}$ 。在一些实施方案中,结晶蛋白也可以具有不超过约 $2\text{ \AA}$ 的 X 射线衍射分辨率极限。结晶蛋白的衍射分辨率极限可以使用标准的 X 射线衍射技术来测定。

[0309] 在其他示例性的实施方案中,结晶复合物中的 β -分泌酶抑制剂与所述蛋白在 S_3' 结合口袋、 S_4' 结合口袋和/或 S_4 结合口袋处结合。 S_3' 、 S_4' 和 S_4 结合口袋详细讨论于美国专利申请公开号 20040121947 和国际申请号 PCT/US02/34324(公开号 WO 03/039454)。

[0310] 本文所用的术语和表述用于描述,不表示限制,在使用这些术语和表述时没有任何排除所述和所显示的特征或其部分的等价物的意图,应当理解,在本发明所要求的范围内可能有多种修改。而且,在不背离本发明的范围的条件下,本发明的任何实施方案的任何一种或多种特征可以与本发明的任何其他实施方案的任何一种或多种其它特征组合。例如,本发明的 β -分泌酶抑制剂的特征同样可应用于治疗本文所述的疾病状态的方法和/或药物组合物。本文引用的所有出版物、专利和专利申请都整体引入本文作为参考并用于所有目的。

[0311] IX. 实施例

[0312] 实施例 1:所选择的 β -分泌酶抑制剂和前体化合物的制备

[0313] 所述的 β -分泌酶抑制剂和前体化合物的合成与以下文献有关:W02006/110668,该申请于 2006 年 4 月 10 日提交,标题为“Compounds Which Inhibit β -secretase activity and Methods of Use Thereof”,其内容整体引入本文作为参考,特别是关于其中所述的合成方法,例如第 150-153 段和第 215-285 段;和美国临时专利申请号 60/952,198,该申请于 2007 年 7 月 26 日提交,标题为“Compounds Which Inhibit β -secretase activity and Methods of Use Thereof”,其内容整体引入本文作为参考,特别是关于其中所述的合成方法,例如第 83-86 段和第 161-354 段。

[0314] 下面合成的前体化合物用于制备本文所提供的本发明化合物的方法。使用所提供的指导(例如在示例性的合成方案 1 中),本领域技术人员能很快理解所举例的以下前体化合物的合成可以使用众所周知的技术和本文提供的教导来进行改变,以得到大量的抑制剂化合物。所描述的一些起始原料和未描述的一些前体化合物,可以从商业上获得和从例如

Sigma-Aldrich、Alfa Aesar 或 Ryan Scientific 购买。

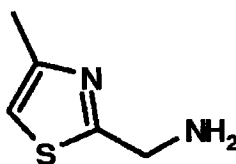
[0315] NMR 谱在 Varian Mercury model VX-300NMR 波谱仪上收集。NMR 溶剂从 Cambridge Isotope Laboratories 购买。

[0316] 用于合成抑制剂化合物的溶剂从 Aldrich、VWR 和 EMD 购买。溶剂为 ACS 试剂等级或更高,其不经进一步纯化而使用。

[0317] 实施例 1.1:胺结构单元的合成

[0318] 实施例 1.1.1:(4-甲基噻唑-2-基)甲胺

[0319]



[0320] 将甲基噻唑 (1.0g, 10.1mmol) 在 THF 中于 -78°C 下用正丁基锂 (1.6M, 7.56mL) 处理 30 分钟,逐滴加入 DMF (1.4mL, 18.2mmol)。将所得反应混合物加温至室温。在起始原料消失后(通过 TLC 检测),将该反应混合物再次冷却至 0°C ,并加入 LAH (0.69g, 18.5mmol)。将该混合物加温至室温并搅拌 1 小时,用 NH_4Cl 水溶液猝灭该反应物,用 EtOAc 稀释。将该有机溶液分离,用 EtOAc 萃取两次,用 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。残余物经快速色谱法纯化,得到对应的醇,为浅黄色油状物。 $^1\text{H-NMR}$:(300MHz, CDCl_3), d:6.89 (s, 1H); 4.95 (s, 2H); 2.48 (s, 3H)。

[0321] 将甲基噻唑甲醇 (0.57g, 4.4mmol) 在 0°C 下在二氯甲烷中用甲磺酰氯 (0.42mL, 5.4mmol) 和三乙基胺处理。将所得混合物搅拌 20 分钟,然后用 NH_4Cl 水溶液猝灭。蒸发有机层中的溶剂,并将残余物经快速色谱法纯化,得到对应的甲磺酸酯,为油状物。然后将该甲磺酸酯 (0.25g, 1.2mmol) 溶于 DMF 中,并加入叠氮化钠 (0.62g, 9.6mmol)。将该混合物回流加热 2 小时,然后冷却并用 NH_4Cl 水溶液洗涤。蒸发有机层中的溶剂,得到对应的叠氮化物。将该叠氮化物 (0.14g, 0.91mmol) 溶于乙酸乙酯中,加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (0.07g),并将该混悬液在氢气中搅拌 5 小时。将该混悬液经硅藻土过滤。蒸发溶剂并将残余物经快速色谱法纯化,得到所需的甲基噻唑甲基胺,为黄色油状物。 $^1\text{H-NMR}$:(300MHz, CDCl_3), d:6.74 (m, 1H); 4.09 (m, 2H); 2.37 (s, 3H)。

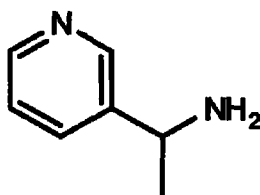
[0322] 使用可选择的合成途径,将 NaBH_4 (0.75g, 19.9mmol, 1.3 当量) 在 0°C 下加入搅拌过的 4-甲基噻唑-2-甲醛 (Aldrich, 1.7mL, 2.0g, 15.3mmol, 1 当量) 在 30mL 无水 MeOH 的溶液中。45 分钟后真空除去溶剂。将残余物稀释于饱和 NH_4Cl 水溶液中,并用 EtOAc 萃取 (x3)。将合并的有机物用盐水 (x1) 洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。过滤除去无机物,真空除去溶剂。经快速色谱法纯化,得到定量产率的 (4-甲基噻唑-2-基) 甲醇。

[0323] 在氩气中将二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA) (1.2 当量) 和 1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一-7-烯 (DBU) (1.2 当量) 加入搅拌的 (4-甲基噻唑-2-基) 甲醇 (1 当量) 在 7mL 无水甲苯的溶液中。搅拌过夜后,真空除去溶剂。经快速色谱法纯化,得到 2-(叠氮基甲基)-4-甲基噻唑。

[0324] 将 2-(叠氮基甲基)-4-甲基噻唑溶于 5mL 的 MeOH 中。加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% 重量,在碳上),并将该混合物在 H_2 下剧烈搅拌过夜。将该混合物经硅藻土过滤,并用 MeOH 冲洗该滤饼。真空除去溶剂,得到 (4-甲基噻唑-2-基) 甲胺。

[0325] 实施例 1.1.2:1-(吡啶-3-基)乙胺

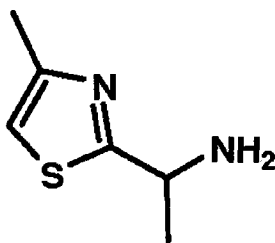
[0326]



[0327] 在室温下向 3-乙酰基吡啶 (82.6mmol) 在甲醇 (200mL) 的溶液中一次加入乙酸铵 (1.03mol)。搅拌该混合物 20 分钟后,加入氰基硼氢化钠 (57.8mmol)。搅拌一天后,加入 6M 盐酸。将所得溶液用乙醚洗涤,然后用氢氧化钾将水相碱化至 pH = 10。用氯仿萃取该游离胺,并将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥。减压除去溶剂后,得到粗的胺,为无色油状物,其进一步经减压蒸馏进行纯化。¹H NMR (300MHz, CDCl₃), d: 8.552 (d, 1H), 8.453 (dd, 1H), 7.678 (m, 1H), 7.206-7.261 (m, 1H), 4.148 (q, 1H), 1.378 (d, 3H)。

[0328] 实施例 1.1.3:1-(4-甲基噻唑-2-基)乙基氨基甲酸酯

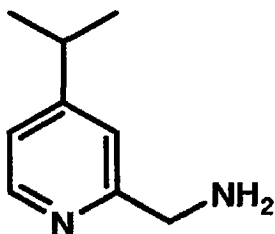
[0329]



[0330] 将 Boc-丙氨酸-硫代酰胺 (1.39g, 6.81mmol)、氯丙酮 (0.65mL, 8.18mmol) 和碳酸钙 (1.0g, 10.22mmol) 在乙醇 (25mL) 中的混合物回流 4 小时。将该反应物冷却至室温,并用 20mL 饱和 NaHCO₃ 水溶液猝灭。减压蒸发乙醇,并用乙酸乙酯萃取 (2x30mL)。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱 (20% 乙酸乙酯 / 80% 己烷) 纯化,得到 48% 的 Boc-保护的产物。随后用 HCl (甲醇或二噁烷溶液) 或三氟乙酸的二氯甲烷溶液处理,得到所需的 1-(4-甲基噻唑-2-基)乙基氨基甲酸酯。

[0331] 实施例 1.1.4:(4-异丙基吡啶-2-基)甲胺

[0332]



[0333] 在 0°C 下向搅拌中的 5.1g (14.3mmol) 的 Ph₃PCH₃Br 在 25mL 的 THF 的混合物中历经 20 分钟的时间逐滴加入 11.0mL 的正丁基锂 (1.6M 的己烷溶液)。1 小时后,加入 1.5g (12.8mmol) 的 1-(吡啶-4-基)乙酮在 20mL 的 THF 中的溶液。将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时,然后在室温下搅拌 50 分钟。将该混合物经布氏漏斗过滤。加入饱和 NH₄Cl 溶液和水,分层。有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱纯化 (54% EtOAc / 己烷),得到异丙基吡啶,为浅黄色液体。

[0334] 在室温下将 4-(丙-1-烯-2-基)吡啶和 342mg 的 20% Pd(OH)₂ 在 15mL 的 EtOAc

和 10mL 的 MeOH 中的混合物在 H_2 气下搅拌。24 小时后,加入 305mg 的 20% $Pd(OH)_2$,6 小时后,将该混合物用硅藻土过滤,过滤,并浓缩。将粗产物溶于 15mL 的 MeOH 中,并加入 512mg 的 20% $Pd(OH)_2$ 。将该混合物在 H_2 气下室温搅拌 11.5 小时,经硅藻土过滤,并浓缩,得到 4-异丙基吡啶,其不经进一步纯化直接使用。

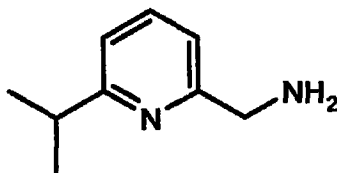
[0335] 将 4-异丙基吡啶和 1.5mL 的 30% H_2O_2 在 7mL 的 AcOH 中的溶液在 135℃ 下加热。将总量为 15.4mL 的 H_2O_2 分 4 批加入,将该溶液回流 2 小时。加入氯仿和水,分层,将水层用 $CHCl_3$ 萃取 3 次。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经硅胶快速色谱法纯化 (5% MeOH/ $CHCl_3$),得到 139mg 的 4-异丙基吡啶 N-氧化物,为橙色油状物。

[0336] 在室温下向搅拌中的 139mg (1.01mmol) 4-异丙基吡啶 N-氧化物在 10mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 160 μ L (1.20mmol) 的 TMSCN。5 分钟后,加入 100 μ L (1.09mmol) 的二甲基氨基甲酰氯,并将该溶液在室温下搅拌 16 小时。将该溶液用氯仿稀释,并用 20mL 的 10% 的 K_2CO_3 水溶液洗涤。分层,将水层用 $CHCl_3$ 萃取 3 次。合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (30% EtOAc/己烷),得到带有一些杂质的 4-异丙基吡啶-2-甲腈,为液体。

[0337] 在 0℃ 下向搅拌中的 149mg (1.01mmol) 的 4-异丙基吡啶-2-甲腈在 7mL 的 THF 的溶液中加入 150mg (3.95mmol) 的 $LiAlH_4$ 。约 15 分钟后,加入 250mg 的 $LiAlH_4$,并在约 15 分钟后,移去冰浴,继续搅拌并加温至室温。40 分钟后,连续加入 400 μ L 的 H_2O 、400 μ L 的 15% NaOH (水溶液),以及 1.2mL 盐水。将该混合物搅拌 85 分钟,经硅藻土过滤,并浓缩,得到 143mg 的 (4-异丙基吡啶-2-基)甲胺,其不经进一步纯化直接使用。

[0338] 实施例 1.1.5 : (6-异丙基吡啶-2-基)甲胺

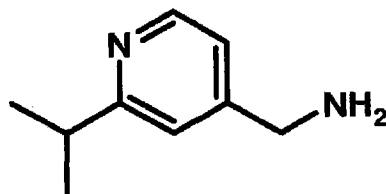
[0339]



[0340] 按照 4-异丙基-2-吡啶基甲胺所述的通用方法,从酮来合成 (6-异丙基吡啶-2-基)甲胺。

[0341] 实施例 1.1.6 : (2-异丙基吡啶-4-基)甲胺

[0342]



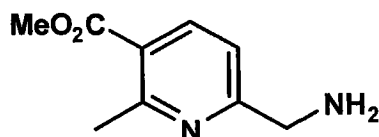
[0343] 向 3.1g (29.8mmol) 的 4-氰基吡啶和 7.7g (87.4mmol) 丙酮酸在 150mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 150mL 的 H_2O 与 3.0mL 的 H_2SO_4 和 9.9g (43.4mmol) 的 $(NH_4)_2S_2O_8$ 的溶液。向该混合物中加入 440mg 的 $AgNO_3$ 。将该混合物在 40℃ 下避光搅拌 2 小时。加入固体 NaOH 直至 pH = 8,并用 $CHCl_3$ 萃取水层。将萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。快速硅胶色谱法纯化 (10% EtOAc/己烷),得到 1.81g 带有一些杂质的对应的酮 (2-乙酰基异烟腈),为无色固体。

[0344] 按照 4- 异丙基 -2- 吡啶基甲胺所述的通用方法, 从 2- 乙酰基异烟腈合成异丙烯基吡啶 (2-(丙 -1- 烯 -2- 基) 异烟腈)。

[0345] 将 154mg (1.07mmol) 的 2-(丙 -1- 烯 -2- 基) 异烟腈和 19.2mg 的 10% Pd/C 与 1.7mL 的 1.25N HCl 在 10mL 的 MeOH 中的混合物在室温下在 H_2 下搅拌 14 小时。混合物通过硅藻土过滤并浓缩。加入饱和 $NaHCO_3$, 并将该混合物用甲醇浓缩, 经垂熔漏斗过滤, 并再次浓缩, 得到 95.1mg 的粗的 (2- 异丙基吡啶 -4- 基) 甲胺, 其不经进一步纯化直接使用。

[0346] 实施例 1.1.7 : 6-(氨基甲基)-2- 甲基烟酸甲酯

[0347]



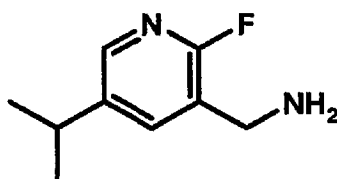
[0348] 按照吡啶 -3,5- 二甲酸二甲基酯所述的通用方法, 从 2- 甲基烟酸合成 2- 甲基烟酸甲酯。

[0349] 按照 4- 异丙基 -2- 吡啶基甲胺所述的通用方法, 从 2- 甲基烟酸甲酯合成 6- 氰基 -2- 甲基烟酸甲酯。

[0350] 按照 2- 异丙基 -4- 吡啶基甲胺所述的通用方法, 从 6- 氰基 -2- 甲基烟酸甲酯合成 6-(氨基甲基)-2- 甲基烟酸甲酯。

[0351] 实施例 1.1.8 : (2- 氟 -5- 异丙基吡啶 -3- 基) 甲胺

[0352]



[0353] 向搅拌中的 3.0g (21.3mmol) 硼酸在 60mL 的 THF 和 30mL 的 2.0M 的 Na_2CO_3 中的混合物 (除过气) 中加入 1.31g (1.14mmol) 的 $Pd(PPh_3)_4$, 然后加入 2.8mL (32.1mmol) 的 2- 溴丙烯。将该混合物在 40°C 下在氩气中搅拌。165 分钟后, 加入 2.0mL 的 2- 溴丙烯, 并继续加热 140 分钟。加入乙醚, 分层。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。2- 氟 -5-(丙 -1- 烯 -2- 基) 吡啶不经进一步纯化直接使用。

[0354] 按照 4- 异丙基吡啶所述的通用方法, 从 2- 氟 -5-(丙 -1- 烯 -2- 基) 吡啶合成 2- 氟 -5- 异丙基吡啶。

[0355] 在 -78°C 下向搅拌中的 9.2mL 的 LDA (二异丙基氨基锂) (2.0M 在 THF/ 庚烷 / 乙基苯中的溶液) 在 20mL 的 THF 溶液中历经 20 分钟的时间逐滴加入 2- 氟 -5- 异丙基吡啶在 40mL 的 THF 中的溶液。30 分钟后, 加入 4.39g (17.3mmol) 的碘在 25mL 的 THF 中的溶液。在 -78°C 避光 2 小时后, 加入 20mL 水, 并移去冷却浴。加入水 (80mL), 并分 3 批加入 9g 硫代硫酸钠。加入乙醚, 分层。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (5% Et_2O / 己烷), 得到 1.83g 带有一些杂质的 2- 氟 -3- 碘 -5- 异丙基吡啶。

[0356] 向 2- 氟 -3- 碘 -5- 异丙基吡啶和 485mg (4.13mmol) 的 $Zn(CN)_2$ 在 15mL 的 DMF (除过气) 的混合物中加入 360mg (0.312mmol) 的 $Pd(PPh_3)_4$ 。将该混合物在 80°C 下在氩气中加热 19 小时。用 EtOAc 稀释该混合物, 并将有机层用 10% NH_4OH (2x10mL)、 H_2O (3x) 和盐水

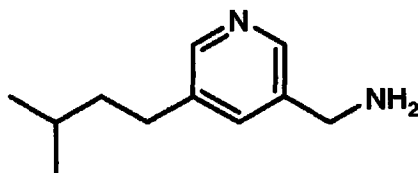
洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (5% Et_2O /己烷),得到 384mg 的纯的 2-氟-5-异丙基烟腈,为黄色液体。

[0357] 在 0°C 下向搅拌中的 238mg (1.44mmol) 的 2-氟-5-异丙基烟腈在 7mL 的 THF 的溶液中加入 102mg (2.7mmol) 的 LiAlH_4 。20 分钟后,加入 104mg 的 LiAlH_4 ,并在 10 分钟后,将该混合物加温至室温。再过 20 分钟后,将该混合物加热至 $50-60^\circ\text{C}$ 。30 分钟后该反应未完成,然后加入 200 μL 的 H_2O 、200 μL 的 15% NaOH 水溶液和 600 μL 盐水来猝灭该反应物。加入 EtOAc ,并继续在室温下搅拌。混合物通过硅藻土过滤并浓缩。

[0358] 在 50°C 下向搅拌中的粗产物和 382mg (1.61mmol) 的 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 在 7mL 的 EtOH 中的混合物中分 2 批加入 259mg (6.85mmol) 的 NaBH_4 。10 分钟后,加入 56.2mg 的 NaBH_4 。在 50°C 下 2 小时后,加入 5N HCl 直至 $\text{pH} = 1-2$,并搅拌该混合物直至停止起泡。将该混合物浓缩,并加入 NH_4OH 直至 $\text{pH} = 8$ 。将水层用萃取液 (40mL CHCl_3 : 5mL H_2O : 5mL MeOH) 萃取 3 次。合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 165mg 的粗 (2-氟-5-异丙基吡啶-3-基) 甲胺,其不经进一步纯化直接使用。

[0359] 实施例 1.1.9 : (5-异戊基吡啶-3-基) 甲胺

[0360]



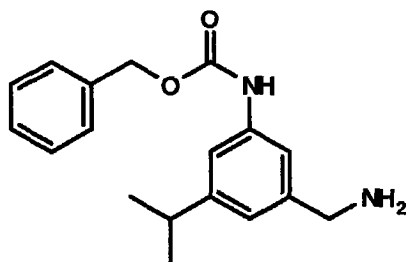
[0361] 在 0°C 下向搅拌中的 4.26g (10.7mmol) 的 $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{Br}$ 在 20mL 的 THF 的混合物中加入 12.0mL 的正丁基锂 (1.6M 的己烷溶液)。将该混合物在 0°C 下搅拌 1 小时,然后加入 521mg (2.82mmol) 的 5-溴吡啶-3-甲醛在 20mL 的 THF 中的溶液。5-10 分钟后,移去水浴,继续搅拌并加温至室温。1 小时后,用水猝灭该反应物,并用 EtOAc 稀释。用盐水洗涤有机层,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱用 15% 的 EtOAc /己烷洗脱纯化,得到 (E)-3-溴-5-(3-甲基丁-1-烯基)吡啶和杂质。

[0362] 按照 2-氟-5-异丙基烟腈所述的通用方法,从 (E)-3-溴-5-(3-甲基丁-1-烯基)吡啶合成 (E)-5-(3-甲基丁-1-烯基)烟腈。

[0363] 在 50°C 下向搅拌的 536mg 氰化物和 789mg (3.32mmol) 的 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 在 10mL 的 EtOH 的混合物中分 3 批加入 749mg (19.8mmol) 的 NaBH_4 。在 50°C 下 2 小时后,加入 5N HCl 直至 $\text{pH} = 1-2$,并继续搅拌直至停止起泡。浓缩该反应混合物并加入 NH_4OH 直至 $\text{pH} = 9$ 。将水层用萃取液 (40mL CHCl_3 : 5mL MeOH : 5mL H_2O) 萃取 (2x)。合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。粗的 (5-异戊基吡啶-3-基) 甲胺不经纯化直接用于下一反应。

[0364] 实施例 1.1.10 : 3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基氨基甲酸苄基酯

[0365]



[0366] 在 90℃ 下向搅拌中的 1.2g (4.96mmol) 的 2-氨基-3-溴-5-硝基苄腈和 2.8mL 的 H_2SO_4 在 28mL 的 EtOH 的混合物中分批加入 2.5g (36.2mmol) 的 NaNO_2 。13.5 小时后,加入 EtOAc 和 H_2O 。有机层用 H_2O 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (5% EtOAc/ 己烷),得到 927mg 的 3-溴-5-硝基苄腈,产率 82%,为黄色固体。

[0367] 向搅拌中的 1.8g 的 3-溴-5-硝基苄腈在 8mL 的 EtOH 和 8mL 的 THF 的溶液中分批加入 8.8g (38.6mmol) 的 $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 。将该混合物在室温下搅拌 10.5 小时,然后浓缩。加入 2N 的 NaOH (60mL) 溶液,并继续搅拌 2 小时。加入 EtOAc,分层。将有机层用 H_2O 和盐水洗涤。水层用 EtOAc 重新萃取,并用盐水洗涤。合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (35% EtOAc/ 己烷),得到 965mg 的 3-氨基-5-溴苄腈。

[0368] 向搅拌中的 965mg (4.90mmol) 的 3-氨基-5-溴苄腈在 15mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 1.27g (5.09mmol) 的 N-(苄氧基羰基氧基)琥珀酰亚胺 (然后加入 5mL 的 CH_2Cl_2),和 1.5mL (10.8mmol) 的 Et_3N 。27 小时后,浓缩该溶液并加入 10mL 的 10% 柠檬酸和 EtOAc。分层,有机层用 10mL 的 10% 柠檬酸、20mL H_2O 和 10mL 盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (25% EtOAc/ 己烷),得到 773mg 的含有一些杂质的 Cbz 保护的产物 (3-溴-5-氰基苯基氨基甲酸苄基酯)。

[0369] 按照 3-氰基-5-异戊基吡啶所述的通用方法,从 3-溴-5-氰基苯基氨基甲酸苄基酯合成 3-(氨基甲基)-5-溴苯基氨基甲酸苄基酯。

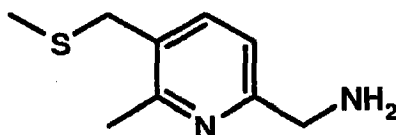
[0370] 将粗的 3-(氨基甲基)-5-溴苯基氨基甲酸苄基酯、1.6mL (11.5mmol) 的 Et_3N 和 0.6mL (2.61mmol) 的 Boc_2O 在 15mL 的 MeOH 中的溶液在室温下搅拌 17 小时。浓缩该溶液,加入水和 EtOAc,分层。有机层用 H_2O 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (15% EtOAc/ 己烷),得到带有杂质的 Boc-保护的 3-(氨基甲基)-5-溴苯基氨基甲酸苄基酯。

[0371] 向 400mg 的 Boc-保护的 3-(氨基甲基)-5-溴苯基氨基甲酸苄基酯、153mg (1.02mmol) 的异丙烯基三氟硼酸钾和 0.4mL (2.87mmol) 的 Et_3N 在 40mL 异丙醇和 20mL 的 H_2O 的溶液 (除过气) 中加入 42.1mg (0.0516mmol) 的 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 。加热该溶液 2 小时后,加入 100mL 的 H_2O 和 EtOAc。有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (20% EtOAc/ 己烷),得到 126mg 的 Boc-保护的 3-(氨基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基氨基甲酸苄基酯,为黄色液体,产率 66%。

[0372] 按照 3-氰基-5-异戊基吡啶所述的通用方法,从 Boc-保护的 3-(氨基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基氨基甲酸苄基酯合成所需的 3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基氨基甲酸苄基酯。

[0373] 实施例 1.1.11: (6-甲基-5-(甲硫基甲基)吡啶-2-基)甲胺

[0374]



[0375] 在 0℃ 下向搅拌中的 1.05g 的 6-氰基-2-甲基烟酸甲基酯在 45mL 的 MeOH 的溶液中加入 605mg 的 NaBH_4 。在 45 分钟期间内,分两批 (共 1.26g) 加入 NaBH_4 。1 小时后,加入 1N 的 HCl 直至 pH = 7,水层用 CHCl_3 萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。粗的醇

(5-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-甲腈)不经进一步纯化直接用于下一步骤。

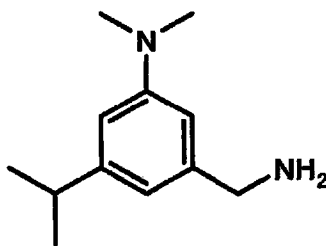
[0376] 在室温下向搅拌中的 5-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-甲腈在 15mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 0.9mL (6.46mmol) 的 Et_3N 和 46.0mg (0.377mmol) 的 DMAP。将该溶液冷却至 0°C ，并加入 0.7mL 的 MsCl 。将该溶液冷却至 0°C 持续 45 分钟，并加入 20mL 的 H_2O 、 CH_2Cl_2 和 CHCl_3 。分层，有机层用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。经快速硅胶色谱纯化 ((0.6-1.0)% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$)，得到 919mg 的 (6-氰基-2-甲基吡啶-3-基) 甲基甲磺酸酯，为黄色液体，产率 68%。

[0377] 将 919mg (4.05mmol) 的 (6-氰基-2-甲基吡啶-3-基) 甲基甲磺酸酯和 360mg (5.14mmol) 的 NaSMe 在 15mL 的 EtOH 中的混合物在 95°C 加热 4 小时。加入饱和 NaHCO_3 溶液和 EtOAc ，分层。有机层用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (50% $\text{Et}_2\text{O}/$ 己烷)，得到 46.6mg 的 6-甲基-5-(甲硫基甲基)吡啶-2-甲腈，为浅黄色固体，产率 6.4%。

[0378] 按照 3-氰基-5-异戊基吡啶所述的通用方法，从 6-甲基-5-(甲硫基甲基)吡啶-2-甲腈合成 (6-甲基-5-(甲硫基甲基)吡啶-2-基) 甲胺。

[0379] 实施例 1.1.12 : 3-(氨基甲基)-5-异丙基-N,N-二甲基苯胺

[0380]



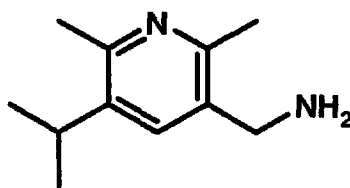
[0381] 向搅拌中的 210mg (10.6mmol) 的 3-氨基-5-溴苄腈在 11mL 的 CH_3CN 和 11mL 37% 甲醛水溶液的混悬液中加入 222mg (3.53mmol) 的 NaCNBH_3 ，然后加入约 7 滴乙酸直至 $\text{pH} = 7$ 。1 小时 40 分钟后，加入额外量的乙酸 (10 滴)。15 小时后，加入 40mL 的 EtOAc 和 40mL 饱和 NaHCO_3 溶液，分层。有机层用 25mL 饱和 NaHCO_3 溶液和 25mL 盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (10% $\text{EtOAc}/$ 己烷)，得到 67.4mg 的 3-溴-5-(二甲基氨基)苄腈，为黄色固体，产率 28%。

[0382] 按照 Cbz 保护的 Boc 氨基甲基溴化物所述的通用方法，从 3-溴-5-(二甲基氨基)苄腈合成 3-(二甲基氨基)-5-(丙-1-烯-2-基)苄腈。

[0383] 按照 3-氰基-5-异戊基吡啶所述的通用方法，从 3-(二甲基氨基)-5-(丙-1-烯-2-基)苄腈合成 3-(氨基甲基)-5-异丙基-N,N-二甲基苯胺。

[0384] 实施例 1.1.13 : (5-异丙基-2,6-二甲基吡啶-3-基) 甲胺

[0385]



[0386] 按照吡啶-3,5-二甲酸所述的通用方法，从 2,6-二甲基吡啶-3,5-二甲酸合成 5-(甲氧基羰基)-2,6-二甲基烟酸。

[0387] 将 686mg 的 5-(甲氧基羰基)-2,6-二甲基烟酸和 8.0mL $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1.0M 的 THF 溶液) 在 10mL 的 THF 中的溶液加热至 75℃ 持续 2.5 小时。加入 3mL 的 $\text{AcOH} : \text{H}_2\text{O}$ (1 : 1) 溶液, 并将该溶液搅拌至停止起泡。加入饱和 NaHCO_3 直至 $\text{pH} = 7$, 并将该溶液搅拌过夜。加入 EtOAc 和 H_2O , 分层。水层用 30mL 的 EtOAc 萃取, 并将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。经快速硅胶色谱纯化 (3% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$), 得到 452mg 的 5-(羟基甲基)-2,6-二甲基烟酸甲基酯, 为浅黄色固体, 产率 71%。

[0388] 在 0℃ 下向搅拌中的 5.0mL 的 MeMgCl (3.0M 的 THF 溶液) 在 20mL 的 THF 的溶液中历经约 25 分钟的时间逐滴加入 452mg (2.31mmol) 的 5-(羟基甲基)-2,6-二甲基烟酸甲基酯在 40mL 的 THF 中的溶液。将该溶液在 0℃ 搅拌 45 分钟, 然后在室温下搅拌约 2.5 小时。加入另一批 MeMgCl (4mL), 并继续搅拌约 2 小时 20 分钟。加入饱和 NH_4Cl 溶液 (60mL)、15mL 的 H_2O 和 EtOAc , 分层。水层用 EtOAc 萃取 (2x), 并将合并的萃取物用盐水 (60mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。2-(5-(羟基甲基)-2,6-二甲基吡啶-3-基) 丙烷-2-醇 (313mg) 不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0389] 向搅拌中的 2-(5-(羟基甲基)-2,6-二甲基吡啶-3-基) 丙烷-2-醇在 10mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 1.5mL 的 SO_2Cl_2 。室温下 11 小时后, 浓缩该溶液并加入 CH_2Cl_2 和 10mL 的饱和 NaHCO_3 溶液, 分层。有机层用盐水洗涤, Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (20% $\text{Et}_2\text{O}/$ 己烷), 得到 96.5mg 所需的 3-(氯甲基)-2,6-二甲基-5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶, 为混合物。

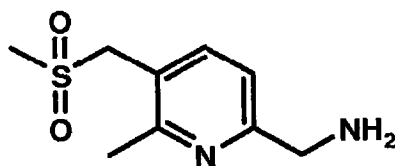
[0390] 将 96.5mg 的 3-(氯甲基)-2,6-二甲基-5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶和 86.8mg (1.34mmol) 的 NaN_3 在 3mL 的 DMF 中的混合物在 70℃ 下加热 4 小时。加入水和 EtOAc , 分层。有机层用 H_2O (2x) 洗涤, 然后用盐水洗涤。将其用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗的叠氮化物 (3-(叠氮基甲基)-2,6-二甲基-5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶), 其不经进一步纯化直接使用。

[0391] 将粗的 3-(叠氮基甲基)-2,6-二甲基-5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶和 10.2mg 的 10% Pd/C 在 6mL 的 MeOH 中的混合物在室温下在 H_2 下搅拌。3 小时后, 将该混合物通过硅藻土过滤并浓缩, 得到 (2,6-二甲基-5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 甲胺。

[0392] 在 50℃ 下向粗的 (2,6-二甲基-5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 甲胺和 120mg (0.505mmol) 的 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 在 5mL 的 EtOH 的溶液中分 2 批加入 115mg 的 NaBH_4 。2 小时后, 加入 5N 的 HCl 直至 $\text{pH} = 1$, 并继续搅拌直至停止起泡。浓缩该混合物, 并加入 NH_4OH 直至 $\text{pH} = 9$ 。加入一些水, 水层用萃取液 (40mL CHCl_3 : 5mL MeOH : 5mL H_2O) 萃取。合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗的 (5-异丙基-2,6-二甲基吡啶-3-基) 甲胺, 其不经进一步纯化直接使用。

[0393] 实施例 1.1.14 : (6-甲基-5-(甲基磺酰基甲基) 吡啶-2-基) 甲胺

[0394]



[0395] 在 0℃ 下向搅拌中的 1.5g 的 2-甲基烟酸甲基酯在 20mL 的 THF 的溶液中加入 844mg 的 LiAlH_4 。20 分钟后, 加入 0.84mL 的 H_2O 、0.84mL 的 15% 的 NaOH 水溶液和 2.5mL 盐

水。加入 EtOAc, 移去冰浴, 并继续搅拌 1 小时。混合物通过硅藻土过滤并浓缩, 得到 889mg 的粗 (2- 甲基吡啶 -3- 基) 甲醇, 其不经进一步纯化直接使用。

[0396] 向搅拌中的粗 (2- 甲基吡啶 -3- 基) 甲醇在 20mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 2.2mL 的 SO_2Cl_2 。17 小时后, 浓缩该溶液, 加入 CH_2Cl_2 和饱和 NaHCO_3 溶液。分层, 有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。经快速 硅胶色谱纯化 (1% MeOH/ CHCl_3), 得到 1.18g 的 3-(氯甲基)-2- 甲基吡啶, 为黄 - 橙色油状物。

[0397] 将 3-(氯甲基)-2- 甲基吡啶和 619mg (8.83mmol) 的 NaSMe 在 10mL 的 EtOH 中的混合物于 95℃ 加热 6 小时。加入饱和 NaHCO_3 (10mL) 溶液和 EtOAc, 分层。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (1% MeOH/ CHCl_3), 得到 801mg 的 2- 甲基 -3-(甲硫基甲基) 吡啶, 为褐色液体, 产率 72%。

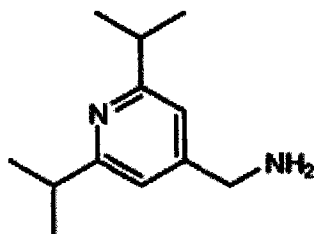
[0398] 将 801mg (5.26mmol) 的 2- 甲基 -3-(甲硫基甲基) 吡啶和 5mL 的 30% H_2O_2 在 5mL 的 AcOH 中的溶液在 120℃ 下加热。2 小时后, 加入 3mL 的 30% 的 H_2O_2 , 并在大约 3.5 小时后, 浓缩该溶液。将该溶液用 CHCl_3 和 H_2O 稀释, 分层, 并将有机层用萃取液 (40mL CHCl_3 : 5mL MeOH : 5mL H_2O) 萃取, 合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (10mL MeOH/100mL CHCl_3), 得到 2- 甲基 -3-(甲基磺酰基甲基) 吡啶 N- 氧化物, 为浅黄色固体, 产率约 60%。

[0399] 按照 4- 异丙基 -2- 吡啶基甲胺所述的通用方法, 从 2- 甲基 -3-(甲基磺酰基甲基) 吡啶 N- 氧化物合成 6- 甲基 -5-(甲基磺酰基甲基) 吡啶 -2- 甲腈。

[0400] 按照 3- 氰基 -5- 异戊基吡啶所述的通用方法, 从 6- 甲基 -5-(甲基磺酰基甲基) 吡啶 -2- 甲腈合成 (6- 甲基 -5-(甲基磺酰基甲基) 吡啶 -2- 基) 甲胺。

[0401] 实施例 1.1.15 : (2,6- 二异丙基吡啶 -4- 基) 甲胺

[0402]



[0403] 将 1.14g (6.2mmol) 的白屈氨酸水合物 (4- 氧代 -1,4- 二氢吡啶 -2,6- 二甲酸) 和约 10g 的 PBr_5 在 90℃ 下在 CaCl_2 干燥管中加热 3.5 小时。加入氯仿 (125mL), 过滤该混合物, 并向在 500ml 圆底烧瓶中的该溶液历经 1 小时的时间逐滴加入 30mL 的 MeOH。1 小时后, 加入 120mL 饱和 NaHCO_3 溶液, 分层。有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。粗的 4- 溴吡啶 -2,6- 二甲酸二甲基酯 (1.72g) 不经进一步纯化直接使用。

[0404] 按照 2,6- 二甲基 3,5- 吡啶基衍生物所述的通用方法, 从 4- 溴吡啶 -2,6- 二甲酸二甲基酯合成 2,2' - (4- 溴吡啶 -2,6- 二基) 二丙烷 -2- 醇。

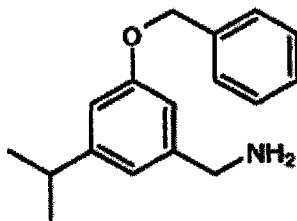
[0405] 将 1.45g (5.28mmol) 的 2,2' - (4- 溴吡啶 -2,6- 二基) 二丙烷 -2- 醇和 585mg (6.53mmol) 的 CuCN 在 20mL 的 DMF 中的溶液在 150℃ 加热。约 20.5 小时后, 加入 H_2O 和 EtOAc, 将该混合物用布氏漏斗过滤。分层, 并将有机层用水 (3x30mL) 和盐水 (30mL) 洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (1% MeOH/ CHCl_3), 得到 373mg 的 2,6- 二 (2- 羟基丙 -2- 基) 异烟腈, 为浅橙色固体, 产率 32%。

[0406] 按照 2,6-二甲基 3,5-吡啶基所述的通用方法,从 2,6-二(2-羟基丙-2-基)异烟腈合成 2,6-二(丙-1-烯-2-基)异烟腈。

[0407] 按照 3-氰基-5-异戊基吡啶所述的通用方法,从 2,6-二(丙-1-烯-2-基)异烟腈合成(2,6-二异丙基吡啶-4-基)甲胺。

[0408] 实施例 1.1.16:(3-(苄氧基)-5-异丙基苯基)甲胺

[0409]



[0410] 将 1.98g(9.42mmol) 的 5-羟基间苯二甲酸二甲基酯、3.0g(21.7mmol) 的 K_2CO_3 和 1.8mL(15.1mmol) 的 BnBr 在 30mL 的 DMF 中的混合物在 60℃ 加热。17.5 小时后,将该混合物用棉花过滤,将该溶液用 $CHCl_3$ 过滤,并将有机层用水和盐水洗涤。有机层用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化(15% EtOAc/己烷),得到 2.64g 的 5-(苄氧基)间苯二甲酸二甲基酯,为无色固体,产率 93%。

[0411] 按照 2,6-二甲基 3,5-吡啶基所述的通用方法,从 5-(苄氧基)间苯二甲酸二甲基酯合成 1-(叠氮基甲基)-3-(苄氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯。

[0412] 将 392mg(1.35mmol) 的 1-(叠氮基甲基)-3-(苄氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯和 525mg(2.00mmol) 的 PPh_3 在 5mL 的 THF 中的溶液和 0.5mL 的 H_2O 在室温下搅拌 19 小时。浓缩该溶液,用 EtOAc 稀释,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。粗(3-(苄氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)甲胺不经纯化直接用于下一反应。

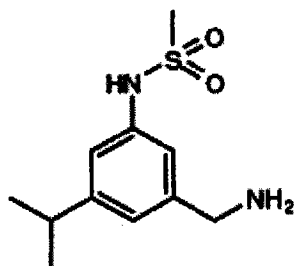
[0413] 按照 Cbz 保护的 Boc 氨基甲基溴化物所述的通用方法,从(3-(苄氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)甲胺合成 Boc 保护的(3-(苄氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)甲胺。

[0414] 按照 3-氰基-5-异戊基吡啶所述的通用方法,从 Boc 保护的(3-(苄氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)甲胺合成 3-(苄氧基)-5-异丙基苄基氨基甲酸叔丁基酯。

[0415] 将 3-(苄氧基)-5-异丙基苄基氨基甲酸叔丁基酯和 15.0mL 的 1.25M HCl 在 MeOH 中的溶液在室温下搅拌 3.5 小时。浓缩该溶液,并加入饱和 $NaHCO_3$ 溶液直至 pH = 7-8。将水层用萃取液(40mL $CHCl_3$: 5mL MeOH : 5mL H_2O) 萃取(2x)。合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到 221mg 的粗(3-(苄氧基)-5-异丙基苯基)甲胺,其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0416] 实施例 1.1.17:N-(3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基)甲磺酰胺

[0417]



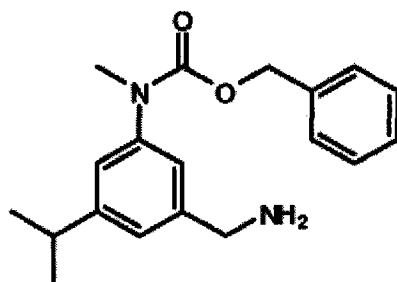
[0418] 在 0℃下向搅拌中的 502mg 的 3-氨基-5-溴苄腈在 6mL 的 CH_2Cl_2 和 2mL 吡啶的溶液中加入 0.2mL (2.57mmol) 的 MsCl 。移去冰浴,并在室温下搅拌 6.5 小时。浓缩该溶液,并加入 EtOAc 和 20mL 的 H_2O 。有机层用 15mL 盐水和水洗,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (35% EtOAc /己烷),得到 617mg 的 N-(3-溴-5-氨基苯基)甲磺酰胺,为无色固体,产率 88%。

[0419] 按照 Cbz 保护的 Boc 氨基甲基溴化物所述的通用方法,从 N-(3-溴-5-氨基苯基)甲磺酰胺合成 N-(3-氨基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)甲磺酰胺。

[0420] 按照 3-氨基-5-异戊基吡啶在上文所述的通用方法,从 N-(3-氨基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)甲磺酰胺合成 N-(3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基)甲磺酰胺。

[0421] 实施例 1.1.18:3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基(甲基)氨基甲酸苄基酯

[0422]



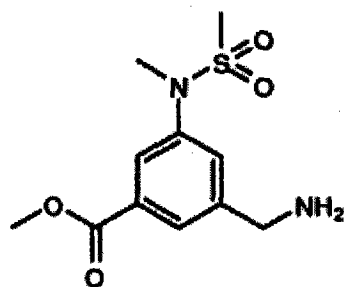
[0423] 在 0℃下向搅拌中的 773mg (2.33mmol) 的 3-溴-5-氨基苯基氨基甲酸苄基酯在 10mL 的 THF 的溶液中加入 231mg 的 NaH (在矿物油中的 60% 的分散体系)。1 小时后,加入 300 μL (4.82mmol) 的碘甲烷,移去冰浴,并将该红色混合物在室温避光下搅拌。17 小时后,加入饱和 NH_4Cl 溶液、 H_2O 和 EtOAc ,分层。有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (5% EtOAc /己烷),得到 195mg 的 3-溴-5-氨基苯基(甲基)氨基甲酸苄基酯,产率 24%。

[0424] 按照 Cbz 保护的 Boc 氨基甲基溴化物所述的通用方法,从 3-溴-5-氨基苯基(甲基)氨基甲酸苄基酯合成 3-氨基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基(甲基)氨基甲酸苄基酯。

[0425] 按照 3-氨基-5-异戊基吡啶所述的通用方法,从所述异丙烯基苄腈合成 3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基(甲基)氨基甲酸苄基酯。

[0426] 实施例 1.1.19:3-(氨基甲基)-5-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯

[0427]



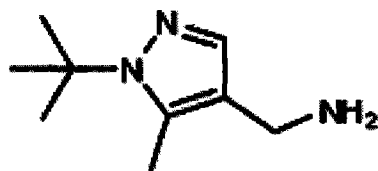
[0428] 按照 2,6-二甲基 3,5-吡啶基衍生物所述的通用方法,从 3-(甲氧基羰基)-5-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸合成 3-(羟基甲基)-5-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯。

[0429] 向搅拌中的 130mg (0.475mmol) 的 3-(羟基甲基)-5-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯在 7mL 甲苯和 4mL THF 的溶液中加入 120 μ L 的二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA)。将该溶液冷却至 0°C,并加入 86 μ L (0.568mmol) 的 1,8-二氮杂二环 [5.4.0]-十一-7-烯 (DBU)。移去冰浴,继续搅拌并加温至室温。16 小时后,将该溶液用 EtOAc 和 H₂O 稀释,并加入 1N HCl 直至 pH = 8。将有机层用盐水洗涤,并用 Na₂SO₄ 干燥。过滤并浓缩后,将粗产物通过快速硅胶色谱法 (50% EtOAc/己烷) 纯化,得到 151mg 的 3-(叠氮基甲基)-5-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯,为黄色油状物。

[0430] 按照 3-氰基-5-异戊基吡啶所述的通用方法,从 3-(叠氮基甲基)-5-(N-甲基甲基磺酰氨基)苯甲酸甲酯合成所需产物。

[0431] 实施例 1.1.20:(1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺

[0432]

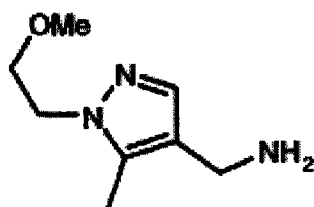


[0433] 将搅拌过的二乙基氨基亚甲基乙酰乙酸乙酯 (552mg, 2.8mmol, 参见 R. A. Fecik, P. Devasthale, S. Pillai, A. Keschavarz-Shokri, L. Sehn, 和 L. A. Mitscher; J. Med. Chem. 2005, 48, 1229) 和叔丁基胍盐酸化物 (387mg, 3.1mmol) 在 EtOH (5mL) 中的溶液回流加热 15 小时。将该反应混合物冷却至室温,并减压浓缩。将该残余物溶于 EtOAc 和饱和 NaHCO₃ 水溶液中。分层,并用 EtOAc (2x10mL) 萃取水层。将合并的有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩,得到 1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯 (560mg, 96%), 为黄色油状物。

[0434] 按照与 2,6-二甲基 3,5-吡啶基衍生物所述类似的方法,从 1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯合成 4-(叠氮基甲基)-1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑,然后按照本文所述的方法还原为粗的伯胺。

[0435] 实施例 1.1.21:(1-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺

[0436]

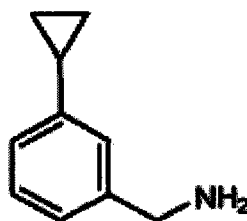


[0437] 按照 1-叔丁基-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯所述的通用方法（参见 R. A. Fecik, P. Devasthale, S. Pillai, A. Keschavarz-Shokri, L. Sehn, 和 L. A. Mitscher; J. Med. Chem. 2005, 48, 122），从二乙基氨基亚甲基乙酰乙酸乙酯（509mg, 2.8mmol）和 2-羟基乙基肼（0.30mL, 4.1mmol）合成 1-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（376mg, 67%）。在 0℃ 下向搅拌过的 NaH（91mg, 2.3mmol）在 THF（5mL）的溶液中加入 1-(2-羟基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（376mg, 1.9mmol）在 THF（1mL）中的溶液，然后加入 MeI（0.18mL, 2.9mmol）。将所得混合物搅拌 15 小时，然后用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。分层，并将水层用 EtOAc（3x3mL）萃取。合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥，并减压浓缩。将残余物用柱色谱纯化，得到 1-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯（249mg, 62%），为黄色油状物。

[0438] 按照与 2,6-二甲基 3,5-吡啶基衍生物所述类似的方法，从 1-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1H-吡唑-4-甲酸乙酯合成 4-(叠氮基甲基)-1-(2-甲氧基乙基)-5-甲基-1H-吡唑，然后按照本文所述的方法还原为粗的伯胺。

[0439] 实施例 1.1.22：(3-环丙基苯基)甲胺

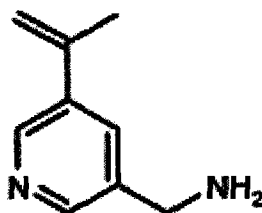
[0440]



[0441] 在氮气中向 3-溴苄基氨基甲酸叔丁基酯（572mg, 2mmol）、环丙基硼酸（223mg, 2.6mmol）、磷酸钾（1.49g, 7.0mmol）和三环己基膦（56mg, 0.2mmol）在甲苯（9mL）和水（0.45mL）的溶液中加入乙酸钯（22mg, 0.1mmol）。将该混合物在 100℃ 加热 3 小时，然后冷却至室温。加入水（20mL），并将该混合物用 EtOAc（2x30mL）萃取，合并的有机萃取物用盐水洗涤（20mL），用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物经柱色谱（15% EtOAc 的己烷溶液）纯化，得到 3-环丙基苄基氨基甲酸叔丁基酯，为无色油状物，产率 93%。然后通过用 HCl（在甲醇或二噁烷中的溶液）或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理，去除 Boc 保护基团来合成 (3-环丙基苯基)甲胺。

[0442] 实施例 1.1.23：(5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)甲胺

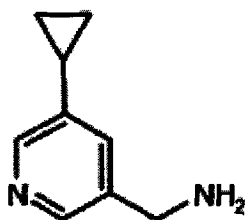
[0443]



[0444] 将异丙烯基三氟硼酸钾 (464mg, 3.13mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (153mg, 0.06mmol)、(5-溴吡啶-3-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (900mg, 3.13mmol) 和三乙胺 (475mg, 4.69mmol) 在异丙醇- H_2O (2 : 1, 30mL) 中的溶液在氮气中回流加热。将该反应混合物回流加热 4 小时, 然后冷却至室温并用水 (40mL) 稀释, 随后用乙醚萃取。合并有机层并用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并随后过滤。真空除去溶剂, 并将粗产物用硅胶色谱 (用 45% EtOAc/ 己烷洗脱) 纯化, 得到 (5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯, 为白色固体, 产率 85%。然后通过用 HCl (在甲醇或二噁烷中的溶液) 或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理, 去除 Boc 保护基团来合成 (5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 甲胺。

[0445] 实施例 1.1.24 : (5-环丙基吡啶-3-基) 甲胺

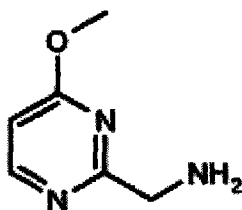
[0446]



[0447] 在氮气中向 (5-溴吡啶-3-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (496mg, 2mmol)、环丙基硼酸 (223mg, 2.6mmol)、磷酸钾 (1.49g, 7.0mmol) 和三环己基膦 (56mg, 0.2mmol) 在甲苯 (9mL) 和水 (0.45mL) 的溶液中加入乙酸钡 (22mg, 0.1mmol)。将该混合物在 100℃ 加热 3 小时, 然后冷却至室温。加入水 (20mL), 并将该混合物用 EtOAc (2x30mL) 萃取, 合并的有机萃取物用盐水洗涤 (20mL), 用 Na_2SO_4 干燥并真空浓缩。粗产物经柱色谱 (50% EtOAc 的己烷溶液) 纯化, 得到 (5-环丙基吡啶-3-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯, 产率 60%。然后通过用 HCl (在甲醇或二噁烷中的溶液) 或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理, 去除 Boc 保护基团来合成 (5-环丙基吡啶-3-基) 甲胺。

[0448] 实施例 1.1.25 : (4-甲氧基嘧啶-2-基) 甲胺

[0449]



[0450] 向 2,4-二氯嘧啶 (1g, 6.71mmol) 在 MeOH (11mL) 的溶液中加入 NaOMe (362mg, 6.71mmol), 并将该反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时。然后加入 15mL 乙醚, 并过滤除去沉淀。除去该反应混合物中的溶剂, 不经纯化得到该包含 2-氯-4-甲氧基嘧啶的粗产物。

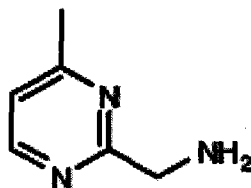
[0451] 将 2-氯-4-甲氧基嘧啶 (500mg, 3.45mmol) 与氰化锌 (242mg, 2.07mmol) 和四(三苯基膦) 钯 (0) (159mg, 0.14mmol) 在 DMF (10mL) 中合并, 并将该浆体在 80℃ 下于氮气中加热 6 小时。将该混合物冷却至室温, 用 EtOAc (50mL) 稀释, 并用 2N 的氢氧化铵 (50mL) 洗涤两次。将该 EtOAc 溶液用盐水 (20mL) 洗涤, 并真空浓缩, 得到粗的混合物。然后将该粗产物用柱色谱 (10% EtOAc 的己烷溶液) 纯化, 得到 4-甲氧基嘧啶-2-甲腈, 产率 50%。

[0452] 向 4-甲氧基嘧啶-2-甲腈 (370mg) 在 MeOH (5mL) 的溶液中加入氢氧化铵水溶液

(1mL) 和兰尼镍 (催化量), 并将该反应混合物在 55psi 下氢化 2 小时。然后将该反应混合物过滤, 并蒸发溶剂, 得到 (4- 甲氧基嘧啶 -2- 基) 甲胺, 其不经纯化直接用于下一步骤。

[0453] 实施例 1. 1. 26 : (4- 甲基嘧啶 -2- 基) 甲胺

[0454]



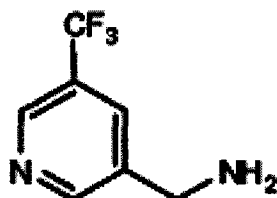
[0455] 在氩气中于 0℃ 下将 MeMgCl (3M 的 THF 溶液, 4. 47mL, 13. 42mmol) 逐滴加入搅拌的 2, 4- 二氯嘧啶 (2g, 13. 42mmol) 和 Fe(acac)₃ (1. 37g, 3. 9mmol) 在 THF (40mL) 的溶液中, 并将所得反应混合物在 0℃ 搅拌 8 小时。将该反应混合物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。蒸发有机相, 然后用硅胶柱色谱纯化 (用 25% EtOAc/ 己烷洗脱), 得到 2- 氯 -4- 甲基嘧啶, 产率 50%。

[0456] 将 2- 氯 -4- 甲基嘧啶 (725mg, 5. 62mmol) 与氰化锌 (396mg, 3. 37mmol) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (716mg, 0. 562mmol) 在 DMF (10mL) 中合并, 并将该浆体在 110℃ 下于氩气中加热 0. 5 小时。将该混合物冷却至室温, 用 EtOAc (70mL) 稀释, 并用 2N 的氢氧化铵 (50mL) 洗涤。将 EtOAc 溶液用盐水 (20mL) 洗涤, 并真空浓缩, 得到粗的混合物。然后将粗产物用柱色谱 (30% EtOAc 的己烷溶液) 纯化, 得到 4- 甲基嘧啶 -2- 甲腈, 产率 67%。

[0457] 向 4- 甲基嘧啶 -2- 甲腈 (450mg) 在 MeOH (5mL) 的溶液中加入氢氧化铵水溶液 (1mL) 和兰尼镍 (催化量), 并将该反应混合物在 55psi 下氢化 2 小时。然后过滤该反应混合物, 并蒸发溶剂, 得到 (4- 甲基嘧啶 -2- 基) 甲胺, 其不经纯化直接用于下一步骤。

[0458] 实施例 1. 1. 27 : (5- (三氟甲基) 吡啶 -3- 基) 甲胺

[0459]



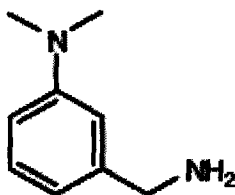
[0460] 将 3- 溴 -5- (三氟甲基) 吡啶 (1. 0g, 4. 42mmol, 1 当量) 溶于 20mL 无水 DMF 中。通过鼓入氩气将该溶液除气。加入 Zn(CN)₂ (0. 312g, 2. 65mmol, 0. 6 当量) 和 Pd(PPh₃)₄, 将所得溶液加热至 80℃ 并搅拌过夜。将该反应混合物冷却至室温, 并用 Et₂O 稀释。加入 NH₄OH (28%) 并搅拌, 分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空浓缩该反应混合物。经快速硅胶色谱法纯化, 得到 0. 310g (1. 95mmol, 44% 产率) 的 5- (三氟甲基) 烟腈。

[0461] 将 5- (三氟甲基) 烟腈 (0. 31g, 1. 95mmol, 1 当量) 和 CoCl₂·6H₂O (0. 23g, 0. 97mmol, 0. 5 当量) 溶于 10mL EtOH 中。在该烧瓶上安装回流冷凝器, 并在氩气中加热至 50℃。分 2 批加入 NaBH₄ (0. 22g, 5. 85mmol, 3 当量), 并将该混合物在 50℃ 下搅拌 2 小时。然后将该混合物冷却至室温, 并加入 5N HCl 直至 pH = 1-2。将该反应物搅拌直至停止起泡, 并加入 NH₄OH (28%) 直至 pH = 9。然后将该混合物真空浓缩, 并将残余物用 CHCl₃/MeOH/ 水 (8 : 1 : 1) (x2) 萃取。合并的萃取物用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到

0.1g (0.61mmol, 31% 产率) 的 (5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲胺。

[0462] 实施例 1.1.28 : 3-(氨基甲基)-N,N-二甲基苯胺

[0463]



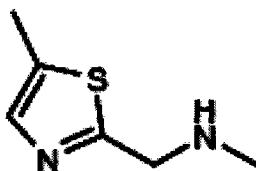
[0464] 在氩气中于 0℃ 下将 (Boc)₂O (1.06mL, 1.0g, 4.62mmol, 1.1 当量) 加入搅拌的 3-(氨基甲基)苯胺 (0.512g, 4.2mmol, 1 当量) 和 Et₃N (1.3mL, 0.94g, 9.24mmol, 2.2 当量) 在 5mL 无水 MeOH 的溶液中。将该溶液在 0℃ 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物溶于 EtOAc 中, 用水 (x2)、盐水 (x1) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 真空除去溶剂。经硅胶快速色谱法纯化, 得到 0.8746g (3.9mmol, 94% 产率) 的 3-氨基苄基氨基甲酸叔丁基酯。

[0465] 将 CH₂O (37% 水溶液, 1.57mL, 21.1mmol, 10 当量) 加入搅拌过的 3-氨基苄基氨基甲酸叔丁基酯 (0.47g, 2.1mmol, 1 当量) 在 10mL 的 CH₃CN 中的溶液。将所得溶液用 NaBH₃CN (0.42g, 6.3mmol, 3 当量) 处理, 然后逐滴加入 HOAc 直至 pH = 7。将该溶液搅拌 1 小时, 时而加入 HOAc, 保持 pH 接近 7。将该反应物真空浓缩, 并将所得残余物用饱和 NaHCO₃ 溶液稀释, 并用 EtOAc (x1) 萃取。有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经硅胶快速色谱法纯化, 得到 0.39g (1.6mmol, 74% 产率) 的 3-(二甲基氨基)苄基氨基甲酸叔丁基酯。

[0466] 然后通过用 HCl (在甲醇或二噁烷中的溶液) 或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理, 去除 Boc 保护基团来合成 3-(氨基甲基)-N,N-二甲基苯胺。

[0467] 实施例 1.1.29 : N-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)甲胺

[0468]



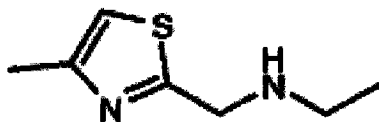
[0469] 在 -78℃ 下向 BuLi (1.6M 的己烷溶液, 12.6mL, 20.2mmol) 在 25mL 的乙醚的溶液中逐滴加入 5-甲基噻唑 (2.0g, 20.2mmol) 在乙醚 (6mL) 中的溶液, 并在 -78℃ 下搅拌 1.5 小时。立即加入 DMF (2.33mL, 30.3mmol 的乙醚溶液 (5mL)), 并将该反应混合物加温至室温并搅拌过夜。将冰加入该反应混合物中, 然后缓慢加入 4N HCl。将该混合物装入分液漏斗中, 加入乙醚 (30mL) 并振摇。弃去有机层。用固体 NaHCO₃ 将水层调至 pH 约 7.5, 并用乙醚萃取两次。乙醚层用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 所得粗的 5-甲基噻唑-2-甲醛 (1.6g) 不经纯化直接用于下一步骤。

[0470] 在氩气中将 Ti(OⁱPr)₄ (1.3 当量) 加入 MeNH₂ (2.0M 的 MeOH 溶液, 3 当量) 中并搅拌。5 分钟后, 加入 5-甲基噻唑-2-甲醛 (1 当量), 并搅拌该溶液 1-2 小时。将该反应物冷却至 0℃, 并加入 NaBH₄ (1.3 当量)。将该溶液在 0℃ 下搅拌直至室温下搅拌过夜。用水猝灭该反应物后, 将该混合物用硅藻土过滤以除去白色沉淀。真空除去 MeOH, 并将残余物

用 EtOAc 稀释。将所得溶液用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物,并真空除去溶剂,得到粗产物。经柱色谱纯化得到 N-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)甲胺,产率 80-85%。

[0471] 实施例 1.1.30 :N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)乙胺

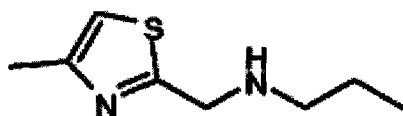
[0472]



[0473] 按照类似于 N-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)甲胺的方法,使用 EtNH_2 制备 N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)乙胺。

[0474] 实施例 1.1.31 :N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)丙-1-胺

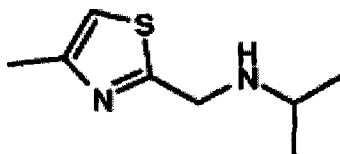
[0475]



[0476] 按照类似于 N-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)甲胺的方法,使用正丙基胺制备 N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)丙-1-胺。

[0477] 实施例 1.1.32 :N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)丙-2-胺

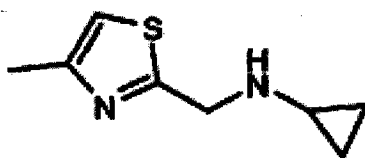
[0478]



[0479] 按照类似于 N-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)甲胺的方法,使用异丙基胺制备 N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)丙-2-胺。

[0480] 实施例 1.1.33 :N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)环丙烷胺

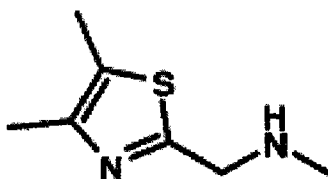
[0481]



[0482] 按照类似于 N-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)甲胺的方法,使用环丙烷胺制备 N-((4-甲基噻唑-2-基)甲基)环丙烷胺。

[0483] 实施例 1.1.34 :1-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-N-甲基甲胺

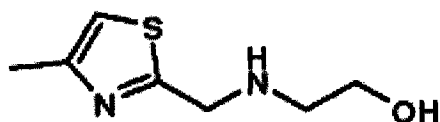
[0484]



[0485] 按照类似于 N-甲基-1-(5-甲基噻唑-2-基)甲胺的方法,从 4,5-二甲基噻唑-2-甲醛制备 1-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-N-甲基甲胺。

[0486] 实施例 1.1.35 : 2-((4-甲基噻唑-2-基)甲基氨基)乙醇

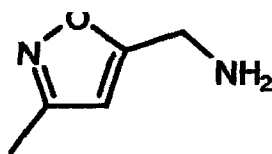
[0487]



[0488] 在氩气中将 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (3.4mL, 3.3g, 11.7mmol, 1.3 当量) 加入搅拌过的乙醇胺在 10mL 无水 MeOH 的溶液中。10 分钟后, 加入 4-甲基噻唑-2-甲醛 (1mL, 1.18g, 9mmol, 1 当量)。1 小时后, 将该反应物冷却至 0℃, 并加入 NaBH_4 (0.44g, 11.7mmol, 1.3 当量)。将该反应物在 0℃ 下搅拌直至在室温下搅拌过夜。用水猝灭该反应物, 形成白色沉淀。将该混合物用硅藻土过滤, 并真空除去 MeOH。将该残余物用 EtOAc 稀释, 用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 1.14g (7.2mmol, 80% 产率) 粗产物, 2-((4-甲基噻唑-2-基)甲基氨基)乙醇, 其不经进一步纯化直接使用。

[0489] 实施例 1.1.36 : (3-甲基异噻唑-5-基)甲胺

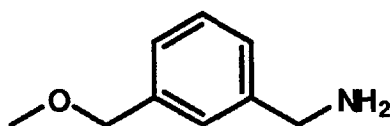
[0490]



[0491] 将 321mg (2.27mmol) 的 2-(3-甲基异噻唑-5-基)乙酸、0.5mL (2.32mmol) 的二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA) 和 0.35mL (2.51mmol) 的三乙胺在 30mL 蒸馏过的叔丁醇中的溶液回流 13.5 小时。浓缩该溶液, 并将粗残余物溶于 EtOAc 中。有机层用 1N HCl (3x10mL) 和饱和 NaHCO_3 溶液 (3x10mL) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。通过快速硅胶色谱纯化 (28% EtOAc/己烷), 得到 50mg (10% 产率) 被保护的胺, 为浅黄色固体。然后通过用 HCl (在甲醇或二噁烷中的溶液) 或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理, 去除 Boc 保护基团得到 (3-甲基异噻唑-5-基)甲胺。

[0492] 实施例 1.1.37 : (3-(甲氧基甲基)苯基)甲胺

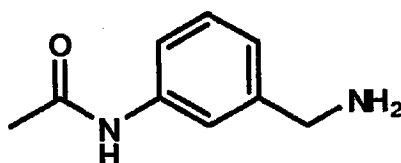
[0493]



[0494] 使用下述参考文献中给出的方法, 将 1,3-苯二甲醇转化为 (3-(甲氧基甲基)苯基)甲醇: Liu, Xuan; Zheng, Qi-Huang; Fei, Xiangshu; Wang, Ji-Quan; Ohannesian, David W.; Erickson, Leonard C; Stone, K. Lee; Hutchins, Gary D.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2003, 13, 641-644。按照包括与 DPPA 形成叠氮化物并还原的标准反应, 将 (3-(甲氧基甲基)苯基)甲醇转化为目标分子。

[0495] 实施例 1.1.38 : N-(3-(氨基甲基)苯基)乙酰胺

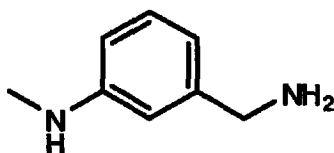
[0496]



[0497] 在 0℃ 下向搅拌过的 3-氨基苄基氨基甲酸叔丁酯 (Hah, Jung-Mi ;Martasek, Pavel ;Roman, Linda J. ;Silverman, Richard B. ;J. Med. Chem. ;2003, 46, 1661-1669) (287mg, 1.29mmol) 在 CH₂Cl₂ (10mL) 的溶液中加入 Et₃N (0.27ml, 2.0mmol) 和乙酰氯 (0.10mL, 1.4mmol), 并将所得溶液缓慢加温至室温。继续搅拌 4 小时后, 用饱和 NH₄Cl 水溶液猝灭该反应物。分层, 并将水层用 CH₂Cl₂ (2x20mL) 萃取。合并的有机层用 H₂O、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 并减压浓缩。将残余的油状物用柱色谱 (60% EtOAc 在己烷中的溶液) 纯化, 得到 3-乙酰氨基苄基氨基甲酸叔丁基酯 (123.1mg, 36%)。然后通过用 HCl (在甲醇或二噁烷中的溶液) 或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理, 去除 Boc 保护基团得到 N-(3-(氨基甲基)苯基)乙酰胺。

[0498] 实施例 1.1.39 : 3-(氨基甲基)-N-甲基苯胺

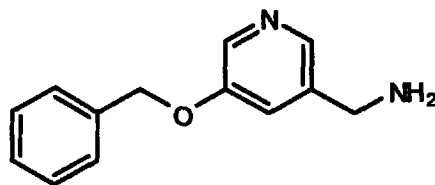
[0499]



[0500] 按照标准的还原氨化条件, 使用甲醛和氰基硼氢化钠, 将 3-氨基苄基氨基甲酸叔丁基酯转化为 3-(甲基氨基)苄基氨基甲酸叔丁基酯。然后通过用 HCl (在甲醇或二噁烷中的溶液) 或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理, 去除 Boc 保护基团得到 3-(氨基甲基)-N-甲基苯胺。

[0501] 实施例 1.1.40 : (5-(苄氧基)吡啶-3-基)甲胺

[0502]



[0503] 在氩气中将 818mg (5.34mmol) 的 5-羟基烟酸、1.70g (12.3mmol) 的 K₂CO₃ 和 1.0mL (8.41mmol) 的苄基溴在 25mL 的 DMF 中的混合物在 60℃ 下加热 16 小时。将该混合物用棉花过滤, 并将残余物溶于 CHCl₃ 中。有机层用水 (2x30mL)、盐水 (30mL) 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。通过快速硅胶色谱纯化, 得到 363mg 的 5-(苄氧基)烟酸甲酯, 产率 28%, 为橙色油状物。

[0504] 在 0℃ 下向搅拌中的 363mg (1.49mmol) 的 5-(苄氧基)烟酸甲酯在 10mL 的 THF 的溶液中加入 141mg (3.71mmol) 的 LiAlH₄。移去冰浴, 并在 55 分钟后加入 20.5mg 的 LiAlH₄。40 分钟后, 通过连续加入 160 μL 的 H₂O、160 μL 的 15% NaOH 水溶液和 480 μL 盐水来猝灭该反应物。通过快速硅胶色谱纯化 (2mL MeOH/100mL CHCl₃), 得到 250mg 的 (5-(苄氧基)吡啶-3-基)甲醇 (黄色油状物), 产率 78%。

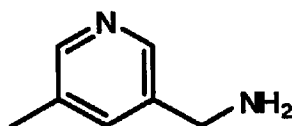
[0505] 向搅拌中的 250mg (1.17mmol) 的 (5-(苄氧基)吡啶-3-基)甲醇在 8mL 甲苯的溶液中加入 310 μL (1.44mmol) 的 DPPA。将该混合物冷却至 0℃, 并加入 210 μL (1.44mmol) 的 1,8-二氮杂二环 [5.4.0]-十一-7-烯 (DBU)。移去冰浴, 继续搅拌, 并加温至室温。大约 20 小时后, 将该溶液用 EtOAc 稀释, 并加入 1N HCl 直至 pH 在 7 和 8 之间。将有机层用水 (2x15mL) 和盐水 (15mL) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。过滤后浓缩, 粗产物经快速硅胶色谱法

(56-60% EtOAc/ 己烷) 纯化, 得到 181mg (65% 产率) 的 3-(叠氮基甲基)-5-(苄氧基) 吡啶, 为无色油状物。

[0506] 在 0℃ 下向搅拌中的 181mg 的 3-(叠氮基甲基)-5-(苄氧基) 吡啶在 6mL 的 THF 的溶液中加入 80.6mg (2.12mmol) 的 LiAlH_4 。移去冰浴, 继续搅拌, 并加温至室温。30 分钟后, 通过连续加入 160 μL 的 H_2O 、160 μL 的 15% NaOH 水溶液和 480 μL 盐水猝灭该反应物。混合物通过硅藻土过滤并浓缩。粗产物不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0507] 实施例 1.1.41 : (5-甲基吡啶-3-基) 甲胺

[0508]

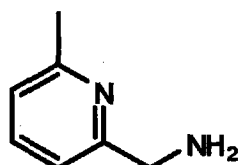


[0509] 在 0℃ 下向搅拌中的 233mg (1.70mmol) 的 5-甲基烟酸 (按照 5-氟-间苯二甲酸的通用方法合成) 在 30mL 的 THF 的溶液中加入 181mg (4.76mmol) 的 LiAlH_4 。25 分钟后, 通过连续加入 180 μL 的 H_2O 、180 μL 的 15% NaOH 水溶液和 540 μL 盐水猝灭该反应物。混合物通过硅藻土过滤并浓缩, 得到 87mg 的 (5-甲基吡啶-3-基) 甲醇其不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0510] 按照烟酸苄基醚衍生物所述的通用方法, 从 (5-甲基吡啶-3-基) 甲醇合成 (5-甲基吡啶-3-基) 甲胺。

[0511] 实施例 1.1.42 : (6-甲基吡啶-2-基) 甲胺

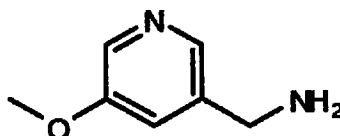
[0512]



[0513] 在氩气中将二苯基磷酰基叠氮化物 (DPPA) (0.74mL, 0.9g, 3.4mmol, 1.2 当量) 和 1,8-二氮杂二环 (5.4.0) 十一-7-烯 (DBU) (0.508mL, 0.52g, 3.4mmol, 1.2 当量) 加入搅拌过的 (6-甲基吡啶-2-基) 甲醇 (0.35g, 2.8mmol, 1 当量) 在 7mL 无水甲苯的溶液中。搅拌过夜后, 真空除去溶剂。经快速色谱纯化, 得到 0.47g (3.2mmol, 113% 产率) 的粗产物。将粗产物溶于 5mL 的 MeOH 中。加入 $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% 重量, 在碳上, 0.040g), 并将该混合物在 H_2 中剧烈搅拌过夜。将该混合物用硅藻土过滤, 并用 MeOH 冲洗滤饼。真空除去溶剂, 得到 0.4948g 的粗 (6-甲基吡啶-2-基) 甲胺。

[0514] 实施例 1.1.43 : (5-甲氧基吡啶-3-基) 甲胺

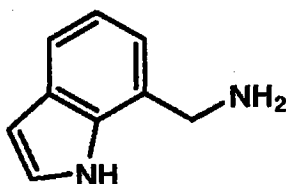
[0515]



[0516] 按照烟酸苄基醚衍生物所述的通用方法, 从羟基烟酸酯合成 (5-甲氧基吡啶-3-基) 甲胺。

[0517] 实施例 1.1.44 : (1H-吡啶-7-基) 甲胺

[0518]

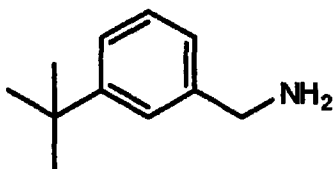


[0519] 向 1H- 吲哚 -7- 甲醛 (1g, 6.9mmol) 在 EtOH(30mL) 中的溶液加入羟胺 (527mg, 7.6mmol) 在水 (10mL) 中的溶液, 然后加入 50% NaOH(1.38g 在 1.38mL 水中的溶液)。回流 2 小时后, 减压除去乙醇。所得浆体用乙酸乙酯萃取。有机层用水、盐水洗涤并干燥。粗的残余物经硅胶柱色谱用 (30% EtOAc/ 己烷) 洗脱, 得到 (Z)-1H- 吲哚 -7- 甲醛肟, 产率 80%。

[0520] 向 (Z)-1H- 吲哚 -7- 甲醛肟 (100mg, 0.60mmol) 在 MeOH(5mL) 的溶液 中加入 Pd(OH)₂ (50mg), 并在氢气 (气球压力) 中搅拌 4 小时。然后将反应混合物过滤并蒸发溶剂, 得到定量产率的 (1H- 吲哚 -7- 基) 甲胺。

[0521] 实施例 1.1.45 : (3- 叔丁基苯基) 甲胺

[0522]



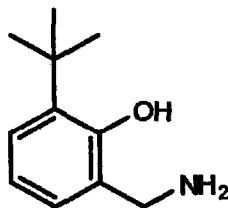
[0523] 在 0℃ 下向 3- 叔丁基苯酚 (3g, 20mmol) 在吡啶 (11mL, 140mmol) 的溶液中加入三氟甲磺酸酐 (4.06mL, 24mmol), 并在 0℃ 下搅拌 1 小时。然后将该反应混合物加温至室温, 并在室温下搅拌 4 小时。然后将该反应混合物用乙醚稀释, 用水洗涤。将合并的有机层用稀 HCl、水、盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥。在旋转蒸发仪上减压除去挥发物。粗的 3- 叔丁基苯基三氟甲磺酸酯不经任何进一步纯化直接用于下一步骤。

[0524] 向 3- 叔丁基苯基三氟甲磺酸酯 (1.5g, 6.70mmol) 在 DMF (10mL) 的溶液中加入氰化锌 (1.57g, 13.40mmol)。将该反应混合物加热至 120℃ 持续 4 小时。然后将该反应混合物冷却, 用乙醚 (2500mL) 稀释, 并用 2N 的氨水 (50mL) 洗涤两次。将该醚溶液用盐水 (20mL) 洗涤, 真空浓缩, 得到粗的混合物。然后将该粗产物经柱色谱 (5% EtOAc 的己烷溶液) 纯化, 得到 3- 叔丁基苄胺, 产率 75%。

[0525] 向 3- 叔丁基苄胺 (400mg) 在 MeOH(5mL) 的溶液中加入氨水 (1mL) 和兰尼镍 (催化量), 并将该反应混合物在 50psi 下氢化 2 小时。然后将该反应混合物过滤并蒸发溶剂。(3- 叔丁基苯基) 甲胺不经纯化直接使用。

[0526] 实施例 1.1.46 : 2-(氨基甲基)-6- 叔丁基苯酚

[0527]



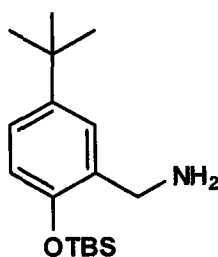
[0528] 在 0℃ 下向搅拌过的盐酸羟胺 (437mg, 6.3mmol) 在 CH₃CN 的溶液 中加入 Et₃N 和 3- 叔丁基 -2- 羟基苯甲醛 (1.02g, 5.7mmol)。将该反应混合物加温至室温, 并搅拌 24 小

时。除去溶剂并将残余物溶于 EtOAc 和 H₂O 中。分层,并将水层用 EtOAc 萃取 (2x20mL)。将合并的有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,并减压浓缩,得到 3-叔丁基-2-羟基苯甲醛肟 (1.01g, 92%), 为浅黄色固体。

[0529] 将 3-叔丁基-2-羟基苯甲醛肟 (550mg, 2.9mmol) 在 EtOAc (10mL) 和 MeOH (10mL) 中在气球压力下在 10% Pd/ 碳 (100mg) 的存在下氢化 15 小时。将该反应混合物用硅藻土过滤并浓缩。将残余物溶于 EtOAc 和 0.5N HCl (10mL) 中。分层,并将水层用 1N NaOH 溶液处理,直至 pH = 9。所得水层用 CHCl₃ (3x10mL) 萃取。将合并的 CHCl₃ 用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩,得到所需产物 (123mg, 23%)。

[0530] 实施例 1.1.47 : (5-叔丁基-2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)苯基)甲胺

[0531]

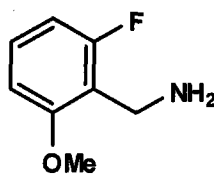


[0532] 向搅拌过的 5-叔丁基-2-羟基苯甲醛 (570mg, 3.2mmol) 在 DMF (5mL) 的溶液中加入咪唑 (435mg, 6.4mmol) 和 TBSCl (576mg, 3.8mmol)。将该反应混合物搅拌 15 小时,并用饱和 NH₄Cl 水溶液猝灭。将所得混合物用 EtOAc (2x20mL) 萃取。合并的有机层用 H₂O、盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩,得到 5-叔丁基-2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)苯甲醛 (1.07g, 定量)。

[0533] 使用与合成 2-(氨基甲基)-6-叔丁基苯酚所述类似的方法,从 5-叔丁基-2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)苯甲醛合成 (5-叔丁基-2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基)苯基)甲胺。

[0534] 实施例 1.1.48 : (2-氟-6-甲氧基苯基)甲胺

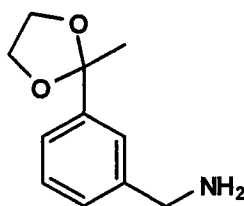
[0535]



[0536] 使用与所述合成 2-(氨基甲基)-6-叔丁基苯酚类似的方法,从 2-氟-6-甲氧基苯甲醛合成 (2-氟-6-甲氧基苯基)甲胺。

[0537] 实施例 1.1.49 : (3-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)甲胺

[0538]



[0539] 将搅拌过的 3-乙酰基苄腈 (1.05g, 7.2mmol)、乙二醇 (0.81mL, 14.5mmol) 和 TsOH (0.65g, 7.2mmol) 的溶液用迪安-斯托克装置回流加热 15 小时,期间反应物变为暗褐

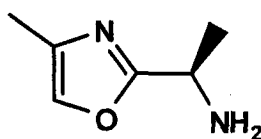
色混悬液。将该反应混合物冷却至室温,并用饱和 NaHCO_3 稀释。分层,并将水层用 EtOAc 萃取 ($2 \times 20\text{mL}$)。合并的有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (10% EtOAc 的己烷溶液),得到 3-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苄腈 (1.08g, 79%)。

[0540] 在 0°C 下向搅拌过的 LiAlH_4 (114mg, 3.6mmol) 的乙醚溶液中加入 3-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苄腈 (0.57g, 3.0mmol)。将该反应混合物搅拌 4 小时,并用 H_2O (0.2mL)、20% NaOH (0.2mL)、盐水 (0.6mL) 猝灭。将所得混合物搅拌 1 小时,用硅藻土过滤并浓缩。残余物经柱色谱纯化 (10% MeOH 的 CHCl_3 溶液),得到 (3-(2-甲基-1,3-二氧戊环-2-基)苯基)甲胺 (334mg, 57%)。

[0541] 乙缩酮保护基团可以在酰胺偶联后使用本领域已知的标准条件去除,得到所需的酮衍生物。

[0542] 实施例 1.1.50: (R)-1-(4-甲基噁唑-2-基)乙胺

[0543]



[0544] 在 0°C 向 L-丝氨酸甲酯盐酸化物 (5.0g, 32.0mmol) 在 CH_2Cl_2 (150mL) 的溶液中依次加入 Et_3N (4.88mL, 35.2mmol)、Boc-D-丙氨酸 (6.06g, 32mmol) 和 DCC (7.26g, 35.2mmol)。将该反应物加温至室温并搅拌过夜。蒸发全部溶剂,并将残余物与乙酸乙酯研磨,将沉淀滤除。减压浓缩滤液,并经硅胶色谱纯化 (70% 乙酸乙酯 / 30% 氯仿),得到 86% 的 2-((R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰氨基)-3-羟基丙酸甲酯。

[0545] 在 -20°C 下将 Deoxo-fluorTM (二-(2-甲氧基)氨基三氟化硫, 1.4mL, 7.6mmol) 逐滴加入 2-((R)-2-(叔丁氧基羰基氨基)丙酰氨基)-3-羟基丙酸甲酯 (2.0g, 6.9mmol) 在 CH_2Cl_2 (50mL) 的溶液中。搅拌该溶液 30 分钟,并逐滴加入 BrCCl_3 (2.45mL, 24.8mmol)。将该反应物在 $2-3^\circ\text{C}$ 搅拌 8 小时,用饱和 NaHCO_3 溶液猝灭,并用乙酸乙酯萃取。将有机层浓缩,并经硅胶色谱纯化 (30% 乙酸乙酯 / 70% 己烷),得到 65% 的 (R)-2-(1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)噁唑-4-甲酸甲酯。

[0546] 在 0°C 下向 (R)-2-(1-(叔丁氧基羰基氨基)乙基)噁唑-4-甲酸甲酯 (3.07g, 11.37mmol) 在 THF (25mL) 的溶液中加入 LiBH_4 (17.0mL, 2.0M 在 THF 中的溶液, 34.0mmol)。将该反应物加温至室温,并搅拌 3 小时。逐滴加入乙酸乙酯 (11mL),并搅拌 30 分钟。将该反应物冷却至 0°C ,并逐滴加入 17mL 的 1N HCl ,用 30mL 水稀释。然后将该混合物用乙酸乙酯萃取,用 Na_2SO_4 干燥,浓缩,并经硅胶色谱纯化 (3% MeOH / 97% 氯仿),得到 84% 的 (R)-1-(4-(羟基甲基)噁唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯。

[0547] 向 TPP (873mg, 3.33mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 的溶液中加入 I_2 (845mg, 3.33mmol),并搅拌 10 分钟。加入咪唑 (227mg, 3.33mmol),并再搅拌 10 分钟,然后加入 (R)-1-(4-(羟基甲基)噁唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 (537mg, 2.22mmol) 在 CH_2Cl_2 (15mL) 中的溶液。2 小时后,将该反应混合物连续用饱和 NaHCO_3 水溶液、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液洗涤,用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经硅胶色谱纯化 (20% 乙酸乙酯 / 80% 己烷),得到 84% 的 (R)-1-(4-(碘甲基)噁唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯。

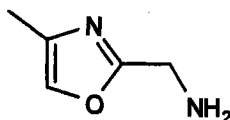
[0548] 向 (R)-1-(4-(碘甲基)噁唑-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 (660mg, 1.87 mmol)

在 HMPA (10mL) 的溶液中加入 NaCNBH_3 (470mg, 7.5mmol)。将该反应物搅拌 4 小时, 倒入冰冷冷却的水中, 并用己烷萃取。有机层用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并经硅胶色谱纯化 (10% 乙酸乙酯 / 90% 己烷), 得到 38% 的 (R)-1-(4-甲基噁唑-2-基) 乙基氨基甲酸叔丁基酯。

[0549] 然后通过用 HCl (在甲醇或二噁烷中的溶液) 或三氟乙酸在二氯甲烷中的溶液处理, 去除 Boc 保护基团得到 (R)-1-(4-甲基噁唑-2-基) 乙胺。

[0550] 实施例 1.1.51 : (4-甲基噁唑-2-基) 甲胺

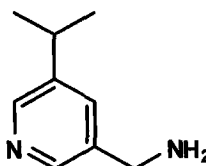
[0551]



[0552] 使用与合成 (R)-1-(4-甲基噁唑-2-基) 乙胺类似的方法, 使用 Boc-甘氨酸作为起始原料来合成 (4-甲基噁唑-2-基) 甲胺。

[0553] 实施例 1.1.52 : (5-异丙基吡啶-3-基) 甲胺

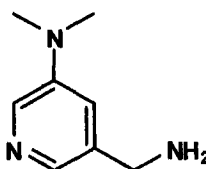
[0554]



[0555] 使用 LiAlH_4 在本领域已知的条件下将 5-溴烟酸甲酯还原为 (5-溴吡啶-3-基) 甲醇。按照与 3-(氨基甲基)-5-(N-甲基氨基磺酰氨基) 苯甲酸甲酯和 3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基(甲基)氨基甲酸苄基酯所述类似的方法, 将 (5-溴吡啶-3-基) 甲醇转化为 (5-异丙基吡啶-3-基) 甲胺。

[0556] 实施例 1.1.53 : 5-(氨基甲基)-N,N-二甲基吡啶-3-胺

[0557]

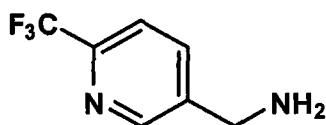


[0558] 按照本领域已知的方法和本文所述的合成方法, 从吡啶-3,5-二甲酸合成 5-甲基 5-氨基烟酸酯。向搅拌中的 5-甲基 5-氨基烟酸酯 (283mg, 1.86mmol) 在 19mL 的 CH_3CN 和 19mL 的 37% 甲醛在 H_2O 的溶液中加入 353 mg (5.62mmol) 的 NaCNBH_3 , 和 50 滴乙酸。将该溶液在室温下搅拌 18.5 小时, 并加入 40mL 的 EtOAc 和 40mL 饱和 NaHCO_3 溶液。分层, 并将有机层用 25mL 饱和 NaHCO_3 溶液和 25mL 盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (0.5% $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$), 得到 124mg 的 5-(二甲基氨基) 烟酸甲酯, 为黄色油状物, 产率 37%。

[0559] 然后使用本文所述合成 (5-异丙基吡啶-3-基) 甲胺类似的方法, 将 5-(二甲基氨基) 烟酸甲酯转化为 5-(氨基甲基)-N,N-二甲基吡啶-3-胺。

[0560] 实施例 1.1.54 : (6-(三氟甲基)吡啶-3-基) 甲胺

[0561]

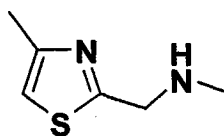


[0562] 将(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲醇(2.0g, 11.3mmol)和二苯基磷酰基叠氮化物(2.93mL, 14mmol)溶于无水甲苯(20mL)中。将该混合物在氩气中冷却至0℃, 并加入纯DBU(2.1mL, 14mmol)。将该反应混合物在0℃搅拌2小时, 然后在室温下搅拌16小时。将所得两相混合物用水洗涤, 并用EtOAc萃取。将合并的有机层真空浓缩, 并经硅胶色谱纯化, 得到5-(叠氨基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(2.3g, 定量产率), 为浅黄色油状物:¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ: 8.686(m, 1H), 7.853(m, 1H), 7.723(d, J = 8.1Hz, 1H), 4.518(s, 2H)。

[0563] 在-78℃下向5-(叠氨基甲基)-2-(三氟甲基)吡啶(2.6g, 12.86mmol)在THF的溶液中加入LAH(0.54g, 14.2mmol)。将所得混合物搅拌15分钟, 并加温至室温持续一小时。然后将该反应物用饱和NH₄Cl水溶液猝灭, 并搅拌两小时。加入无水Na₂SO₄使该混合物成为澄清的两相, 过滤并用EtOAc洗涤。将合并的有机溶液浓缩, 得到(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲胺, 为红色糖浆状(2.1g)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ: 8.729(s, 1H), 7.928(d, J = 9.1Hz, 1H), 7.706(d, J = 9.1Hz, 1H), 4.054(s, 2H)。

[0564] 实施例 1.1.55 :N-甲基-1-(4-甲基噻唑-2-基)甲胺

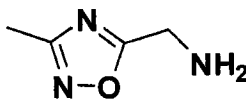
[0565]



[0566] 在0℃下在氩气中将Ti(OⁱPr)₄(1.3当量)在搅拌中加入MeNH₂(2.0M的MeOH溶液, 3当量)中。15分钟后, 加入4-甲基噻唑-2-甲醛(1当量), 并将该溶液搅拌2-3小时。加入NaBH₄(1.4当量, 如果量大就分批加入), 并在0℃至室温下搅拌过夜, 然后真空下除去溶剂。将残余物用水/CH₂Cl₂稀释, 形成白色沉淀。然后将该混合物用硅藻土过滤以除去白色沉淀, 并分层。将水层用CH₂Cl₂(x3)萃取, 并将合并的有机物用Na₂SO₄干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到粗产物。经柱色谱纯化, 得到纯的产物, 产率80-90%。

[0567] 实施例 1.1.56 : (3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲胺

[0568]



[0569] 向搅拌过的乙腈(5mL, 95mmol)在EtOH和水4:1的混合物(180mL)的溶液中加入NaOH(4.26g, 107mmol)和盐酸羟胺(7.1g, 0.1mmol), 并将该反应物回流24小时。然后减压浓缩。将白色固体溶于150mL纯EtOH中, 并过滤除去无机盐。浓缩滤液得到粗的白色固体, 将其在异丙醇中重结晶, 得到3.2g的(Z)-N'-羟基乙脒。

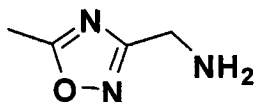
[0570] 向搅拌过的分子筛3A在无水THF(200mL)的混悬液中加入(Z)-N'-羟基乙脒(900mg, 10.0mmol), 并搅拌15分钟。加入NaH(1.3g, 32.0mmol), 并将该反应物搅拌45分钟。然后加入甘氨酸甲酯(1.89g, 10mmol), 并将该反应物回流过夜, 冷却后用硅藻土过滤并浓缩。将残余物溶于CH₂Cl₂中, 用水洗涤, 用Na₂SO₄干燥并浓缩。残余物经柱色谱纯化

(40% EtOAc 的己烷溶液), 得到 460mg 的 (3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯。

[0571] 使用 TFA 将 Boc 基团脱保护的标准方法, 将 (3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯转化为 (3- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -5- 基) 甲胺。

[0572] 实施例 1.1.57 : (5- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基) 甲胺

[0573]



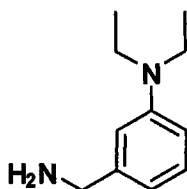
[0574] 向搅拌过的 N-Boc-2- 氨基乙腈 (3.0g, 19.21mmol) 在 EtOH 和水 4 : 1 的混合物 (25mL) 的溶液中加入 NaOH (860mg, 21.5mmol) 和盐酸羟胺 91.44g, 20.7mmol), 并将该反应物搅拌 30 小时。减压蒸发全部溶剂。将该固体溶于水中, 并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 1.8g 的 (Z)-2- 氨基 -2-(羟基亚氨基) 乙基氨基甲酸叔丁基酯。

[0575] 向搅拌过的 (Z)-2- 氨基 -2-(羟基亚氨基) 乙基氨基甲酸叔丁基酯 (945mg, 5mmol) 和 EtOAc (2.0mL, 20.0mmol) 在 EtOH (100mL) 的溶液中加入 NaOEt 在 EtOH (13mL, 50.0mmol) 中的溶液, 并回流 6 小时。将该反应混合物冷却, 并减压蒸发全部溶剂。将该残余物溶于水中, 并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用 Na₂SO₄ 干燥并浓缩, 得到 1.0g 的 (5- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯。

[0576] 使用 TFA 将 Boc 基团脱保护的标准方法, 将 (5- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯转化为 (5- 甲基 -1,2,4- 噁二唑 -3- 基) 甲胺。

[0577] 实施例 1.1.58 : 3-(氨基甲基) -N, N- 二乙基苯胺

[0578]

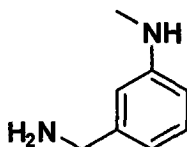


[0579] 在 0°C 下将乙醛 (0.52ml, 0.4g, 9.08mmol, 5 当量) 加入搅拌过的 3- 氨基苄基氨基甲酸叔丁基酯 (获自 3-(氨基甲基) 苯胺 (TCI America)) 在 11ml 的 CH₃CN/H₂O (10 : 1) 的溶液中。5 分钟后, 加入 NaBH₃CN (0.3g, 4.54mmol, 2.5 当量)。将该反应物用 HOAc 调至 pH ≈ 7, 并在 0°C 下搅拌 5 分钟。移去冰浴, 并将该反应物在室温下搅拌 45 分钟。真空除去溶剂。将该残余物用饱和 NaHCO₃ 水溶液稀释, 并用 EtOAc (x2) 萃取。将合并的有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.3875g (1.4mmol, 77% 产率) 的 3-(二乙基氨基) 苄基氨基甲酸叔丁基酯。

[0580] 在 0°C 下在氩气中将 MeOH · HCl (1.25M, 11ml, 13.9mmol, 10 当量) 加入装有 3-(二乙基氨基) 苄基氨基甲酸叔丁基酯 (0.3875g, 1.4mmol, 1 当量) 的烧瓶中。在 0°C 下搅拌 1.5 小时后, 移去冰浴。在室温下搅拌 6 小时后, 真空除去溶剂。将该残余物用饱和 NaHCO₃ 水溶液搅拌 30 分钟, 并用 CH₂Cl₂ (x2) 萃取。将合并的有机物用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 0.191g (1.07mmol, 77% 产率) 产物。

[0581] 实施例 1.1.59 : 3-(氨基甲基) -N- 甲基苯胺

[0582]



[0583] 在氩气中将搅拌过的起始原料 3-氨基苄基氨基甲酸叔丁基酯 (0.925g, 4.16mmol, 1 当量, 获自 3-(氨基甲基)苯胺 (TCI America)) 在 10ml 无水 DMF 中的溶液用苄基溴 (0.54ml, 0.78g, 4.58mmol, 1.1 当量) 和 Et₃N (0.75ml, 0.55g, 1.3 当量) 处理。搅拌 48 小时后, 将该反应物用水稀释, 并用 EtOAc (x2) 萃取。将合并的有机物用水 (x4)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.3937g (1.26mmol, 30% 产率) 的 3-(苄基氨基)苄基氨基甲酸叔丁基酯。

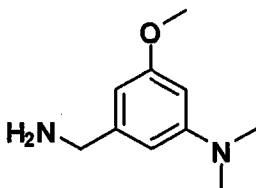
[0584] 将 CH₂O (水溶液, 37%) (0.112ml, 0.12g, 1.51mmol, 2 当量) 加入搅拌过的 3-(苄基氨基)苄基氨基甲酸叔丁基酯 (0.2353g, 0.753mmol, 1 当量) 在 5ml CH₃CN 的溶液中。10 分钟后加入 NaBH₃CN (0.0615g, 0.98mmol, 1.3 当量)。用 HOAc 将该反应物调至 pH ≈ 7。2 小时后真空除去溶剂。将该残余物用饱和 NaHCO₃ 水溶液 / EtOAc 稀释, 并分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 0.2482g (0.76mmol, 100% 产率) 的 3-(苄基(甲基)氨基)苄基氨基甲酸叔丁基酯。

[0585] 将 20% Pd(OH)₂ (0.076g) 加入搅拌过的 3-(苄基(甲基)氨基)苄基氨基甲酸叔丁基酯 (0.248g, 0.76mmol, 1 当量) 在 10ml 的 EtOH 的混悬液中。加入 H₂ 气球。搅拌过夜后, 将该混合物用硅藻土过滤。将该滤饼用 EtOAc (x3) 冲洗。合并有机物并真空除去溶剂, 得到 3-(甲基氨基)苄基氨基甲酸叔丁基酯。

[0586] 通过使用本文所述的 Boc 基团脱保护的标准方法, 从 3-(甲基氨基)苄基氨基甲酸叔丁基酯合成 3-(氨基甲基)-N-甲基苯胺。

[0587] 实施例 1.1.60 : 3-(氨基甲基)-5-甲氧基-N,N-二甲基苯胺

[0588]



[0589] 在 0℃ 下在氩气中将 SOCl₂ (3.4ml, 5.61g, 47.1mmol, 5 当量) 逐滴加入搅拌过的 3,5-二硝基苯甲酸 (2.0g, 9.43mmol, 1 当量, Aldrich) 在 20ml 无水 MeOH 的溶液中。将该反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将该残余物溶于 EtOAc。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (x2)、水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 2.12g (9.38mmol, 99% 产率) 的 3,5-二硝基苯甲酸甲酯。

[0590] 在氩气中将 3,5-二硝基苯甲酸甲酯 (1.5g, 6.63mmol, 1 当量) 在 10ml 无水 MeOH 中的溶液在 85℃ 下加热至回流。将 LiOMe (1.0M 的 MeOH 溶液, 13.3ml, 13.3mmol, 2 当量) 加入该回流中的溶液。4 小时后将该反应物冷却至室温, 并将该混合物用浓 HCl 调至 pH ≈ 3。真空除去溶剂, 并将该残余物溶于 EtOAc。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (x2)、水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.7705g (3.70mmol, 56% 产率) 的 3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯。

[0591] 在 0℃ 下在氩气中将氢化铝锂 (0.1116g, 2.94mmol, 1.5 当量) 加入搅拌过的 3-甲氧基-5-硝基苯甲酸甲酯 (0.408g, 1.96mmol, 1 当量) 在 10ml 无水 Et₂O 的溶液中。将该反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。在搅拌过夜后起始材料仍然存在。加入额外的 LAH (0.1116g, 2.94mmol, 1.5 当量)。2 小时后将该反应物用水猝灭。将该反应物用饱和 NaHCO₃ 水溶液稀释, 并用 EtOAc (x2) 萃取。将合并的有机物用盐水 (x1) 洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.2463g (1.33mmol, 68% 产率) 的 (3-甲氧基-5-硝基苯基) 甲醇。

[0592] 在氩气中将二苯基膦酰基叠氮化物 (0.316ml, 0.4g, 1.46ml, 1.1 当量) 和 1,8-二氮杂二环 (5.4.0) 十一-7-烯 (0.219ml, 0.22g, 1.46mmol, 1.1 当量) 加入搅拌过的 (3-甲氧基-5-硝基苯基) 甲醇在 10ml 无水甲苯的溶液中。搅拌过夜后真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.278g (1.34mmol, 100% 产率) 的 1-(叠氮基甲基)-3-甲氧基-5-硝基苯。

[0593] 将 10% Pd/C (0.028g) 加入搅拌过的 1-(叠氮基甲基)-3-甲氧基-5-硝基苯在 10ml 的 MeOH 的溶液中。加入 H₂ 气球。搅拌过夜后将该混合物用硅藻土过滤。将滤饼用 EtOAc (x3) 冲洗。真空除去有机物。将残余物溶于水中并用 Et₂O (x1) 萃取。真空除去水, 得到 0.161g (1.06mmol, 100% 产率) 粗的 3-(氨基甲基)-5-甲氧基苯胺, 其不经纯化直接使用。

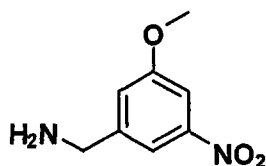
[0594] 在 0℃ 下在氩气中将 Et₃N (0.3ml, 0.2g, 2.12mmol, 2 当量) 和 (Boc)₂O (0.24ml, 0.23g, 1.06mmol, 1 当量) 依次加入搅拌过的 3-(氨基甲基)-5-甲氧基苯胺 (0.161g, 1.06mmol, 1 当量) 在 10ml 无水 MeOH 的溶液中。在 0℃ 至室温下搅拌过夜后, 真空除去溶剂。将该残余物溶于 EtOAc, 用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.0975g (0.39mmol, 36% 产率) 的 3-氨基-5-甲氧基苄基氨基甲酸叔丁基酯, 其带有部分杂质。

[0595] 将 CH₂O (水溶液, 37%) (0.12ml, 0.127g, 1.56mmol, 4 当量) 加入搅拌过的 3-氨基-5-甲氧基苄基氨基甲酸叔丁基酯 (0.0975g, 0.39mmol, 1 当量) 在 5ml CH₃CN 的溶液中。10 分钟后, 加入 NaBH₃CN (0.056g, 0.897mmol, 2.3 当量)。将该反应物用 HOAc 调至 pH ≈ 7。搅拌过夜后将该反应物用 Et₂O/水稀释并分层。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (x2)、水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.0638g (0.228mmol, 58% 产率) 的 3-(二甲基氨基)-5-甲氧基苄基氨基甲酸叔丁基酯。

[0596] 通过使用本文所述的 Boc 基团脱保护的标准方法, 从 3-(二甲基氨基)-5-甲氧基苄基氨基甲酸叔丁基酯合成 3-(氨基甲基)-5-甲氧基-N,N-二甲基苯胺。

[0597] 实施例 1.1.61: (3-甲氧基-5-硝基苯基) 甲胺

[0598]

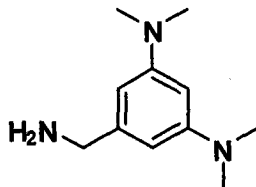


[0599] 将 PPh₃ (0.0707g, 0.27mmol, 1.1 当量) 加入搅拌过的 1-(叠氮基甲基)-3-甲氧基-5-硝基苯 (按照本文所述合成) 在 5ml THF 的溶液中。5 分钟后, 加入 1ml 水, 并将该

反应物搅拌过夜。真空除去溶剂。将该残余物溶于 EtOAc 并用 1N HCl (x1) 萃取。将水层用 1N 的 NaOH 调至 pH > 8, 并用 EtOAc (x1) 萃取。将有机部份用盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 0.030g (0.16mmol, 67% 产率) 产物。

[0600] 实施例 1.1.62 : 5-(氨基甲基)-N1, N1, N3, N3-四甲基苯-1,3-二胺

[0601]



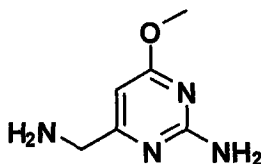
[0602] 将 20% Pd(OH)₂ (0.13g) 加入搅拌过的 3,5-二硝基苄腈 (0.50g, 2.59mmol, 1 当量, Aldrich) 在 10ml EtOH 的混悬液中。加入 H₂ 气球。持续搅拌过周末后, 将该混合物用硅藻土过滤。将滤饼用 EtOH (x3) 冲洗。真空除去有机物。将残余物在 CHCl₃ 中搅拌, 并将所得混合物过滤 (x3)。将 CHCl₃ 流份合并, 并真空除去溶剂, 得到粗的 3,5-二氨基苄腈。

[0603] 将 CH₂O (水溶液, 37%) (0.68ml, 0.7412g, 9.08mmol, 6 当量) 加入搅拌过的 3,5-二氨基苄腈 (0.2076g, 1.51mmol, 1 当量) 在 10ml CH₃CN 的溶液中。10 分钟后, 加入 NaBH₃CN (0.45g, 6.8mmol, 4.5 当量)。将该反应物用 HOAc 调至 pH ≈ 7。搅拌过夜后真空除去溶剂。将该残余物溶于 EtOAc, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (x2)、水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.1145g (0.59mmol, 39% 产率) 的 3,5-二(二甲基氨基)苄腈。

[0604] 在 50°C 下将 NaBH₄ (0.067g, 1.77mmol, 3 当量) 加入搅拌过的 3,5-二(二甲基氨基)苄腈 (0.1145g, 0.59mmol, 1 当量) 和 CoCl₂ · 6H₂O (0.0161g, 0.059mmol, 10mol%) 在 5ml EtOH 的溶液中。2 小时后, 该反应未完成。加入额外的 NaBH₄ (0.0245g, 0.64mmol, 1.1 当量)。2 小时后, 将该反应物冷却至室温, 并加入 3N HCl 直至 pH = 1-2。搅拌 1 小时后, 将该反应物真空浓缩。将残余物用 EtOAc (x2) 萃取。用 1N NaOH 将水层调至 pH = 8-9。真空除去水。将残余物用 CHCl₃ 搅拌, 用硅藻土过滤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 0.0807g (0.22mmol, 37% 产率) 产物。

[0605] 实施例 1.1.63 : 4-(氨基甲基)-6-甲氧基嘧啶-2-胺

[0606]



[0607] 在 0°C 下将 NaH (60% 在油中的分散体, 0.201g, 5.02mmol, 2 当量) 加入搅拌过的 4-氯-6-甲氧基嘧啶-2-胺 (0.400g, 2.51mmol, 1 当量, Aldrich) 和 MeI (0.5ml, 1.07g, 7.52mmol, 3 当量) 在 2ml 无水 DMF 的溶液中。1 小时后将该反应物用水猝灭, 并用 EtOAc 稀释。分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.180g (0.96mmol, 38% 产率) 的 4-氯-6-甲氧基-N, N-二甲基嘧啶-2-胺。

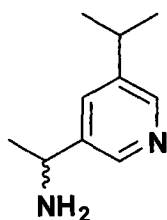
[0608] 将 4-氯-6-甲氧基-N, N-二甲基嘧啶-2-胺 (0.350g, 2.19mmol, 1 当量) 在 10ml 无水 DMF 中的溶液用氩气除气 5 分钟。加入 Zn(CN)₂ (0.155g, 1.32mmol, 0.6 当量) 和

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.253g, 0.219mmol, 10mol%), 并将该混合物加热至 95℃。23 小时后将该反应物冷却至室温, 并将该混合物用 Et_2O 和 NH_4OH (28%) 稀释。搅拌 1 小时后分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.214g (1.43mmol, 65% 产率) 的 2-氨基-6-甲氧基嘧啶-4-甲腈。

[0609] 将 10% Pd/C (0.010g) 加入搅拌过的 2-氨基-6-甲氧基嘧啶-4-甲腈 (0.107g, 0.71mmol, 1 当量) 在 4ml HOAc 的溶液中。加入 H_2 气球 (20psi)。2 小时后将该混合物用硅藻土过滤。将滤饼用 MeOH 冲洗。合并有机物并真空除去溶剂。加入 1N NaOH 直至 $\text{pH} > 8$, 并真空除去溶剂。将该残余物在 EtOAc (30ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (1ml) 中搅拌。30 分钟后, 加入 Na_2SO_4 , 并将该混合物搅拌 10 分钟。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 0.1044g (0.68mmol, 95% 产率) 产物。

[0610] 实施例 1.1.64 : 1-(5-异丙基吡啶-3-基) 乙胺

[0611]



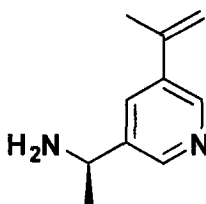
[0612] 将搅拌过的 1-(5-溴吡啶-3-基) 乙酮 (600mg, 3.0mmol)、异丙烯基三氟硼酸钾 (148mg, 3.0mmol) 和 Et_3N (1.25mL, 9.0mmol) 在 $i\text{PrOH}$ (20mL) 和 H_2O (10mL) 中的溶液用氩气除气 10 分钟, 然后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (74mg, 0.09mmol), 并将该混合物加热回流 5 小时。将该溶液冷却至室温, 并用乙醚和 H_2O 稀释。分层, 并将水层用乙醚 (2×50mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (30% EtOAc 的己烷溶液), 得到 460mg 的 1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙酮。

[0613] 向搅拌过的 1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙酮 (460mg, 2.86mmol) 在 95% EtOH 的溶液中加入 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (1.19g, 17.14mmol) 在水 (5.8mL) 和 10% NaOH (5.8mL) 的混合物中的溶液, 并回流 2.5 小时。除去全部溶剂。将该残余物溶于 CHCl_3 , 用水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到 400mg 粗的 1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙酮肟。

[0614] 向搅拌过的 1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙酮肟 (400mg) 在 $\text{MeOH} \cdot \text{HCl}$ (1.25M, 8mL) 的溶液中加入 10% Pd/C (40mg), 并在氢气中搅拌 4 小时。滤出催化剂, 并将该残余物溶于 5mL 的 25% NH_3 水溶液中, 并用 CHCl_3 萃取, 将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (10% $\text{MeOH}/90\% \text{CHCl}_3$, 加入 0.25% 的 Et_3N), 得到 155mg 产物。

[0615] 实施例 1.1.65 : (R)-1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙胺

[0616]



[0617] 在 0℃ 下向搅拌的 1-(5-溴吡啶-3-基) 乙酮 (5.0g, 25.0mmol) 在无水

MeOH(50mL) 的溶液中加入 NaBH_4 (1.32g, 35.0mmol), 并将该反应物加温至室温。除去全部溶剂。将该残余物溶于冷水中, 并用 EtOAc (2x70mL) 萃取, 合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (40% EtOAc 的己烷溶液), 得到 4.555g 的 1-(5-溴吡啶-3-基) 乙醇。

[0618] 在 0℃ 下向搅拌的 1-(5-溴吡啶-3-基) 乙醇 (2.0g) 在无水 Et_2O (50mL) 的溶液中加入乙酸乙烯酯 (2mL)、4 Å 分子筛 (2.0g)、获自 *Candida Antarctica* 的固定化脂肪酶 (200mg), 并将该反应物搅拌 16 小时。滤除催化剂和分子筛, 并减压浓缩溶剂。残余物经柱色谱纯化 (30% EtOAc 的己烷溶液), 得到 1.0g 的 (S)-1-(5-溴吡啶-3-基) 乙醇和 1.18g 的 (R)-1-(5-溴吡啶-3-基) 乙基乙酸酯。

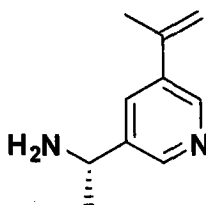
[0619] 将搅拌过的 (S)-1-(5-溴吡啶-3-基) 乙醇 (950mg, 4.7mmol)、异丙基三氟硼酸钾 (730mg, 4.94mmol) 和 Et_3N (1.95mL, 14.1mmol) 在 $^i\text{PrOH}$ (30mL) 和 H_2O (15mL) 中的溶液用氩气除气 10 分钟, 然后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (192mg, 0.24mmol), 并将该反应混合物加热回流 4 小时。将该溶液冷却至室温, 并用乙醚和 H_2O 稀释。分层, 并将水层用乙醚 (2x50mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (60% EtOAc 的己烷溶液), 得到 520mg 的 (S)-1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙醇。

[0620] 将 DPPA (0.55mL, 2.55mmol) 加入 (S)-1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙醇 (347mg, 2.13mmol) 在甲苯 (5mL) 的溶液中, 并将该反应物冷却至 0℃。加入 DBU (0.38mL, 2.55mmol), 将该反应物加温至室温并搅拌过夜, 用 EtOAc 稀释, 并用水稀释。将有机层用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (35% EtOAc 的己烷溶液), 得到 340mg 的 (R)-3-(1-叠氮基乙基)-5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶。

[0621] 向搅拌过的 (R)-3-(1-叠氮基乙基)-5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶 (340mg) 在 $\text{MeOH} \cdot \text{HCl}$ (1.25M, 10mL) 的溶液中加入 10% Pd/C (50mg), 并在氢气中搅拌 12 小时。滤除催化剂并将该残余物溶于 5mL 的 25% NH_3 水溶液并用 CHCl_3 萃取, 将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (10% MeOH/90% CHCl_3 , 加入 0.25% Et_3N), 得到 246mg 的 (R)-1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙胺。

[0622] 实施例 1.1.66 : (S)-1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙胺

[0623]

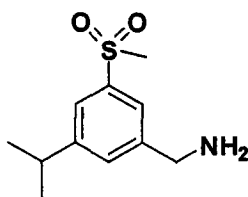


[0624] 向搅拌过的 (R)-1-(5-溴吡啶-3-基) 乙基乙酸酯 (1.21g, 4.96mmol, 按照本文所述方法合成) 在 MeOH (20mL) 的溶液中加入 K_2CO_3 (1.37g, 9.92mmol), 并将该反应物搅拌 1 小时。除去全部溶剂, 将该残余物溶于冷水并用 EtOAc (2x50mL) 萃取得到 1.0g 粗的 (R)-1-(5-溴吡啶-3-基) 乙醇。

[0625] 按照 (R)-1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙胺所述相同的化学方法, 将 (R)-1-(5-溴吡啶-3-基) 乙醇转化为 (S)-1-(5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-基) 乙胺。

[0626] 实施例 1.1.67 : (3-异丙基-5-(甲基磺酰基) 苯基) 甲胺

[0627]



[0628] 在 75℃下向搅拌过的 3.2g (25.4mmol) 的 Na_2SO_3 和 6.2g (73.8mmol) 的 NaHCO_3 在 20mL 的 H_2O 的浆体中分批加入 5.0g (24.4mmol) 的 3,5-二甲基苯-1-磺酰氯。在 75℃下 2 小时后,分批加入 3.5g (37.0mmol) 氯乙酸,然后加入 1.5g (37.5mmol) 的 NaOH 在 3mL 的 H_2O 中的溶液。将该混合物在 135℃下搅拌 13 小时,并加入 3N HCl 直至 $\text{pH} = 1$ 。形成无色沉淀,并将该混合物用布氏漏斗过滤,得到 3.8g 的 1,3-二甲基-5-(甲基磺酰基)苯,产率 84%。

[0629] 在 120℃下向搅拌中的 5.2g (28.2mmol) 的 1,3-二甲基-5-(甲基磺酰基)苯在 25mL 吡啶和 50mL 的 H_2O 的混合物中按 9.3g 分批加入 27g 的 KMnO_4 。将该混合物在 120℃下搅拌过夜后,将该混合物用布氏漏斗热过滤。将该溶液用 CHCl_3 洗涤约 2-3 次,并酸化至 $\text{pH} = 1-2$ 。将形成的 5-(甲基磺酰基)间苯二甲酸无色沉淀用布氏漏斗过滤,并不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0630] 向搅拌中的 3.5g (14.3mmol) 的 5-(甲基磺酰基)间苯二甲酸在 60mL 的 MeOH 的混合物中历经约 30 分钟的时间逐滴加入 11.5mL (158mmol) 的 SOCl_2 。39 小时后,将该溶液浓缩,并加入饱和 NaHCO_3 水溶液和 CHCl_3 。将该萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。该 5-(甲基磺酰基)间苯二甲酸二甲酯产物不经进一步纯化直接用于下一反应。

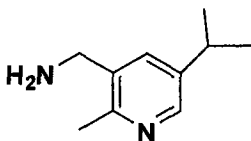
[0631] 向搅拌中的 4.57g (16.8mmol) 的 5-(甲基磺酰基)间苯二甲酸二甲酯在 100mL 的 THF 和 100mL 的 MeOH 的溶液中加入 671mg (16.8mmol) 的 NaOH 在 17mL 水中的溶液。将该溶液在室温下搅拌 29.5 小时,然后浓缩。将水层用 CHCl_3 (2x) 洗涤,然后用 1N HCl 酸化至 $\text{pH} = 1$ 。沉淀形成,并将该混合物用布氏漏斗过滤。3-(甲氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)苯甲酸 (2.85g, 62% 产率) 的无色固体不经进一步纯化直接使用。

[0632] 对应的叠氮化物,3-(叠氮基甲基)-5-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯,是按照本文所述的通用方法从 3-(甲氧基羰基)-5-(甲基磺酰基)苯甲酸合成。

[0633] 在 H_2 气球下将 147mg (0.546mmol) 的 3-(叠氮基甲基)-5-(甲基磺酰基)苯甲酸甲酯和 18.5mg 的 10% Pd/C 在 6mL 的 MeOH 中的溶液在室温下搅拌 3 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩。粗的 (3-异丙基-5-(甲基磺酰基)苯基)甲胺 (101mg) 不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0634] 实施例 1.1.68 : (5-异丙基-2-甲基吡啶-3-基)甲胺

[0635]



[0636] 在 0℃下向搅拌中的 1.1g (9.47mmol) 的乙酰乙酸甲酯在 20mL 的 THF 的溶液中逐滴加入约 10mL 的 $t\text{-BuOK}$ (1.0M) 在 THF 中的溶液。移去冰浴并在室温下继续搅拌。1 小时后,加

入 0.5mL 的 ^tBuOK, 并在 10 分钟后加入 1.12g (10mmol) 的 DABCO (1,4-二氮杂二环 [2.2.2] 辛烷) 和 4.23g (13.8mmol) 的六氟磷酸 vinamidinium (Davies, I. W. 等人 J. Org. Chem. 2000, 65, 4571)。将该混合物在 45℃ 加热, 并在 3 小时后加入 1.35g (17.5mmol) NH₄OAc。将温度升至 80℃, 并在 1 小时后, 加入 130mg 的 NH₄OAc。4 小时后, 将该反应物用 45ml 水猝灭。将水层用 EtOAc (4x) 萃取, 并将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (45% EtOAc/ 己烷), 得到 1.44g 的 5-氯-2-甲基烟酸甲酯, 为黄橙色油状物, 产率约 80%。

[0637] 在 0℃ 下向搅拌中的 950mg (5.12mmol) 的 5-氯-2-甲基烟酸甲酯在 20mL 的 THF 的溶液中分两批加入 500mg (13.2mmol) 的 LiAlH₄。在 0℃ 下搅拌约 1 小时, 然后连续加入: 0.5mL 的 H₂O、0.5mL 的 15% NaOH (水溶液) 和 1.5mL 盐水。移去冰浴并继续搅拌 2 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (2% MeOH/CHCl₃), 得到 399mg 的 (5-氯-2-甲基吡啶-3-基) 甲醇, 为橙-黄色油状物, 产率 50%。

[0638] 在室温下向搅拌中的 399mg (2.55mmol) 的 (5-氯-2-甲基吡啶-3-基) 甲醇在 10mL 的甲苯的溶液中加入 660 μL (3.06mmol) 的 DPPA (二苯基膦酰基叠氮化物)。将该溶液冷却至 0℃, 并加入 450 μL 的 DBU (1,8-二氮杂二环 [5.4.0] 十一-7-烯)。移去冰浴, 继续搅拌并加温至室温。16 小时后, 加入 1N HCl 直至 pH = 8。加入水并将水层用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (45% EtOAc/ 己烷), 得到 3-(叠氮基甲基)-5-氯-2-甲基吡啶, 为定量产率的黄色油状物。

[0639] 按照本文所述的通用方法, 从 3-(叠氮基甲基)-5-氯-2-甲基吡啶合成 (5-氯-2-甲基吡啶-3-基) 甲胺。

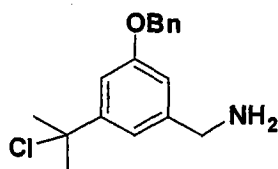
[0640] 按照本文所述的通用方法, 从 (5-氯-2-甲基吡啶-3-基) 甲胺合成 Boc 保护的胺 ((5-氯-2-甲基吡啶-3-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯)。

[0641] 向 262mg (1.02mmol) 的 (5-氯-2-甲基吡啶-3-基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯、163mg (1.08mmol) 的异丙烯基三氟硼酸钾和 450 μL (4.28mmol) 的 ^tBuNH₂ 在 7.2mL 异丙醇和 2.8mL 的 H₂O (除过气) 的溶液中加入 85.5mg (0.105mmol) 的 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂。将该溶液在 120℃ 加热 15 小时后, 加入 H₂O 和 EtOAc。将有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (40% EtOAc/ 己烷), 得到 31.7mg 的 1-(2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)-N-((氧代硼基)亚甲基)甲胺, 为黄色油状物, 产率 12%。

[0642] 在 50℃ 下向搅拌中的 96.6mg (0.370mmol) 的 1-(2-甲基-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-基)-N-((氧代硼基)亚甲基)甲胺和 88.5mg (0.372mmol) 的 CoCl₂·6H₂O 在 4mL 的 EtOH 的溶液中分 2 批加入 160mg 的 NaBH₄。将该混合物在 50℃ 下在氩气中加热 5 小时后, 将该反应混合物冷却, 并加入 5N HCl 直至 pH = 1。将该混合物在室温下搅拌 15 小时并浓缩。加入水, 并加入 NH₄OH 直至 pH = 9。将水层用萃取液 (40mL 的 CHCl₃ : 5mL 的 MeOH : 5mL H₂O) 萃取 (2x)。将合并的萃取物用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。(5-异丙基-2-甲基吡啶-3-基) 甲胺不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0643] 实施例 1.1.69 : (3-(苄氧基)-5-(2-氯丙-2-基)苯基) 甲胺

[0644]



[0645] 将 1.98g (9.42mmol) 的 5-羟基间苯二甲酸二甲基酯、3.0g (21.7mmol) 的 K_2CO_3 和 1.8mL (15.1mmol) 的 BnBr 在 30mL 的 DMF 中的混合物在 60℃ 下加热 18 小时。用棉花过滤该混合物后,加入水和 $CHCl_3$ 。将有机层用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (15% EtOAc/ 己烷),得到 2.64g 的 5-(苄氧基)间苯二甲酸二甲基酯,为无色固体,产率 93%。

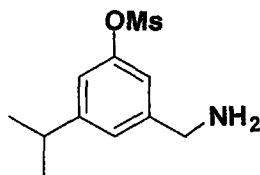
[0646] 按照本文所述的通用方法,从 5-(苄氧基)间苯二甲酸二甲基酯合成 3-(苄氧基)-5-(甲氧基羰基)苯甲酸。

[0647] 按照本文所述的通用方法,从 3-(苄氧基)-5-(甲氧基羰基)苯甲酸合成 1-(叠氮基甲基)-3-(苄氧基)-5-(2-氯丙-2-基)苯。

[0648] 将 103mg 的 1-(叠氮基甲基)-3-(苄氧基)-5-(2-氯丙-2-基)苯和 10.4mg 的 10% Pd/C 在 5mL 的 MeOH 中的混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌 4.5 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩。(3-(苄氧基)-5-(2-氯丙-2-基)苯基)甲胺不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0649] 实施例 1.1.70 :3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基甲磺酸酯

[0650]



[0651] 按照本文所述的通用方法,从 3-(苄氧基)-5-(甲氧基羰基)苯甲酸合成 1-(叠氮基甲基)-3-(苄氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯。

[0652] 将 573mg (1.97mmol) 的 1-(叠氮基甲基)-3-(苄氧基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯、0.5mL 的 BOC_2O 和 60.5mg 的 10% Pd/C 在 10mL 的 EtOAc 中的混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌 11.5 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (10% EtOAc/ 己烷),得到 336mg 的 3-(苄氧基)-5-异丙基苄基氨基甲酸叔丁基酯,产率 62%。

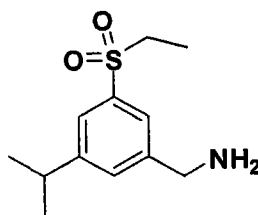
[0653] 按照本文所述的通用方法,从 3-(苄氧基)-5-异丙基苄基氨基甲酸叔丁基酯合成 3-羟基-5-异丙基苄基氨基甲酸叔丁基酯。

[0654] 在 0℃ 下向搅拌中的 91.8mg 的 3-羟基-5-异丙基苄基氨基甲酸叔丁基酯在 3mL 的 CH_2Cl_2 和 300 μ L 吡啶的溶液中加入 30 μ L (0.386mmol) 的 MsCl。移去冰浴,在室温下搅拌 75 分钟后,加入 50 μ L 的 Et_3N 。30 分钟后,浓缩该溶液并加入 EtOAc 和 H_2O 。将有机层用 15mL 盐水洗涤,并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (40% EtOAc/ 己烷),得到 96.2mg 的 3-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)-5-异丙基苯基甲磺酸酯,为浅黄色油状物,产率 80%。

[0655] 通过使用本文所述的 Boc 基团脱保护的标准方法,从 3-((叔丁氧基羰基氨基)甲基)-5-异丙基苯基甲磺酸酯合成 3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基甲磺酸酯。

[0656] 实施例 1.1.71 : (3-(乙基磺酰基)-5-异丙基苯基)甲胺

[0657]



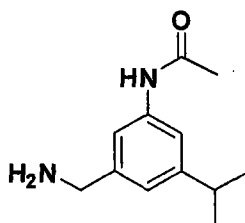
[0658] 在室温下向搅拌中的 4.1g (73.1mmol) 的 KOH 在 70mL 的 MeOH 的溶液中加入 5g (36.2mmol) 的 3,5-二甲基苯硫醇。1.5 小时后,加入 5.4mLEtBr,并将该溶液在室温下搅拌约 40 分钟,并在 60℃下加热 75 分钟。加入水 (300mL) 和 CH₂Cl₂ (100mL),将水层用 CH₂Cl₂ (2x) (1x100mL 和 1x50mL) 萃取。将合并的萃取物用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。粗的 (3,5-二甲基苯基)(乙基)硫烷的黄色液体不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0659] 在 120℃下向搅拌中的 (3,5-二甲基苯基)(乙基)硫烷在 15mL 吡啶和 50mL 的 H₂O 的混合物中按照 3g 分批加入 36g 的 KMnO₄。将该混合物在 120℃下加热 12.5 小时后,将其冷却并用布氏漏斗过滤。将水层用 CHCl₃ (2x) 萃取,并将浓 HCl 加入水层直至 pH = 1。固体沉淀,将该混合物用布氏漏斗过滤,得到 1.86g (31% 产率) 的 5-(乙基磺酰基)间苯二甲酸,为无色固体,其不经进一步纯化直接使用。

[0660] 使用本文所述 Boc 基团脱保护的标准方法,从 5-(乙基磺酰基)间苯二甲酸合成 (3-(乙基磺酰基)-5-异丙基苯基)甲胺。

[0661] 实施例 1.1.72 : N-(3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基)乙酰胺

[0662]



[0663] 在 90℃下向搅拌中的 2.4g (9.92mmol) 的 2-氨基-3-溴-5-硝基苄腈在 56mL 的 EtOH 和 5.6mL 的 H₂SO₄ 的混合物中分批加入 5.0g 的 NaNO₂。36.5 小时后,加入 H₂O,并将水层用 CHCl₃ 萃取。加入更多的 H₂O,并将水层用 CHCl₃ 萃取。合并的萃取物用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (5% EtOAc/己烷),得到 3-溴-5-硝基苄腈,为黄色固体。

[0664] 向搅拌中的 845mg (3.72mmol) 的 3-溴-5-硝基苄腈在 5mL 的 THF 和 5mL 的 EtOH 的溶液中分批加入 4.2g (18.6mmol) 的 SnCl₂·2H₂O。该反应轻微放热,在室温下搅拌约 12.5 小时。将该混合物浓缩,并加入 30mL 的 2N NaOH。将该混合物搅拌 2 小时后,加入 H₂O 和 EtOAc,并将有机层用 50mL 的 H₂O 和 40mL 盐水洗涤。将水层用 EtOAc 萃取,并用盐水洗涤。将合并的萃取物用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (35% EtOAc/己烷),得到 461mg 的 3-氨基-5-溴苄腈,为黄色固体,产率 63%。

[0665] 向搅拌中的 103mg (0.520mmol) 的 3-氨基-5-溴苄腈在 3mL 吡啶的溶液中加入 0.12mL (1.27mmol) 的 Ac₂O。将该溶液在室温下搅拌约 5.5 小时并浓缩。加入乙酸乙酯,并将有机层用 H₂O 和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩。N-(3-溴-5-氨基苯基)乙酰胺

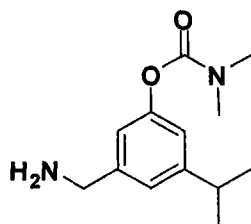
不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0666] 按照本文所述的通用方法,从 N-(3-溴-5-氰基苯基)乙酰胺合成 N-(3-氰基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)乙酰胺。

[0667] 在 50℃ 下向搅拌中的 91.9mg (0.459mmol) 的 N-(3-氰基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)乙酰胺和 110mg (0.466mmol) 的 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 在 3mL 的 EtOH 的溶液中分 2 批加入 118mg 的 NaBH_4 。3 小时 45 分钟后,加入 5N HCl 直至 pH = 1,并浓缩该混合物。加入氨水直至 pH = 9,并再次加入 H_2O 。将水层用萃取液 (40mL CHCl_3 : 5mL MeOH : 5mL H_2O) 萃取 (2x)。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩,得到粗的 N-(3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基)乙酰胺,其不经进一步纯化直接使用。

[0668] 实施例 1.1.73 :二甲基氨基甲酸 3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基酯

[0669]

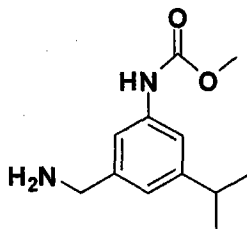


[0670] 将 57.4mg (0.216mmol) 的 3-羟基-5-异丙基苯基氨基甲酸叔丁基酯 (按照本文所述方法合成) 和 30 μL (0.327mmol) 二甲基氨基甲酰氯在 3mL 吡啶中的溶液在 120℃ 加热 16 小时。浓缩该溶液,并加入 CHCl_3 和 H_2O 。将有机层用盐水 (10mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (25% EtOAc/己烷),得到 46mg 的 Boc-保护的二甲基氨基甲酸 3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基酯,为黄色油状物,产率 63%。

[0671] 将 46mg (0.137mmol) 的 Boc-保护的二甲基氨基甲酸 3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基酯在 2.5mL 的 1.25M HCl 的 MeOH 溶液中的溶液在室温下搅拌 3.5 小时。加入三氟乙酸 (0.2mL) 并继续搅拌 20 分钟,并浓缩该溶液。加入饱和 NaHCO_3 溶液,并将水层用萃取液 (40mL CHCl_3 : 5mL MeOH : 5mL H_2O) 萃取 (3x)。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。粗的二甲基氨基甲酸 3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基酯不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0672] 实施例 1.1.74 :3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基氨基甲酸甲酯

[0673]



[0674] 在室温下向搅拌中的 97.3mg (0.494mmol) 的 3-氨基-5-溴苄腈在 3mL 吡啶的溶液中加入 0.1mL 氯甲酸甲酯。15 小时后,加入 15mL 的 H_2O 和 EtOAc。将有机层用 H_2O 和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。粗的 3-溴-5-氰基苯基氨基甲酸甲酯不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0675] 按照本文所述的通用方法,从 3-溴-5-氰基苯基氨基甲酸甲酯合成 3-氰

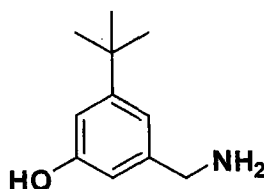
基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基氨基甲酸甲酯。

[0676] 按照本文所述的通用方法,从 3-氰基-5-(丙-1-烯-2-基)苯基氨基甲酸甲酯合成 3-(氨基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基氨基甲酸甲酯。

[0677] 将约 92mg 粗的 3-(氨基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基氨基甲酸甲酯和 17.6mg 的 10% Pd/C 在 7mL 的 MeOH 和 2mL 的 EtOAc 中的混合物在室温下在 H₂ 气球下搅拌 16 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩,得到胺产物,其不经进一步纯化直接使用。

[0678] 实施例 1.1.75:3-(氨基甲基)-5-叔丁基苯酚

[0679]



[0680] 在 0℃ 下向搅拌中的 5.0g (33.5mmol) 的 4-叔丁基苯胺在 250mL 的 CH₂Cl₂ 的溶液中逐滴加入 6mL 的 Br₂ 在 30mL 的 CH₂Cl₂ 中的溶液,直至持续为深橙色。将有机层用 100mL 水、100mL 饱和 NaHCO₃ 溶液和 100mL 盐水洗涤。将其用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩,形成 2,6-二溴-4-叔丁基苯胺,其不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0681] 向搅拌中的 2,6-二溴-4-叔丁基苯胺在 115mL 的 EtOH 的溶液中加入 11.5mL 浓 H₂SO₄。在 90℃ 下向该搅拌中的溶液中分批加入 8.8g 的 NaNO₂。37 小时后,加入 EtOAc 和 120mL 的 H₂O,并分层。将有机层用 40mL 盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(己烷),得到 8.15g 的 1,3-二溴-5-叔丁基苯,为黄-褐色油状物,其带有部分杂质。

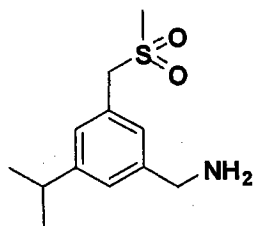
[0682] 在 -78℃ 下向搅拌中的 34mL 的 1.6M 正丁基锂的己烷溶液在 20mL 的 THF 的溶液中历经 1 小时的时间逐滴加入 8.15g 的 1,3-二溴-5-叔丁基苯在 80mL 的 THF 中的溶液。在 -78℃ 下 1 小时后,加入 4.6mL 的 B(OMe)₃,并在 20 分钟后移去冷却浴,继续搅拌并加温至室温。1 小时后,加入 EtOAc 和 70mL 的 1N HCl,并分层。将有机层用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。在 0℃ 下向搅拌中的粗产物在 105mL 的 1N NaOH 的混合物中逐滴加入 22mL 的 H₂O₂ (30wt% 的 H₂O 溶液)。25 分钟后,加入 5N HCl 直至 pH = 1。加入乙酸乙酯,并将有机层用 80mL 盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(己烷至 10% EtOAc/己烷),得到 6.54g 的 3-溴-5-叔丁基苯酚,为橙色油状物,其带有部分杂质。

[0683] 将 403mg 的 3-溴-5-叔丁基苯酚和 200mg (1.28mmol) 的 CuCN 在 5mL 的 DMF 中的溶液在 160℃ 下搅拌。75 分钟后,加入 365mg 的 CuCN,并在 160℃ 下继续搅拌。约 1 小时后,将温度升至 170℃,并将该混合物回流 19 小时。加入乙酸乙酯和 H₂O,并将该混合物用布氏漏斗过滤,并分层。将有机层用 10mL 的 H₂O 和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(15% EtOAc/己烷),得到 153mg 的 3-叔丁基-5-羟基苄腈,为橙色固体,产率 49%。

[0684] 按照本文所述的通用方法,从 3-叔丁基-5-羟基苄腈合成 3-(氨基甲基)-5-叔丁基苯酚。

[0685] 实施例 1.1.76:(3-异丙基-5-(甲基磺酰基甲基)苯基)甲胺

[0686]



[0687] 在 0℃ 下向搅拌中的 5.0g (18.9mmol) 的 3,5-二溴苯甲醛在 30mL 的 MeOH 和 25mL 的 THF 的溶液中分 3 批加入 819mg 的 NaBH₄。将该黄色溶液在 0℃ 下搅拌 30 分钟,并随后浓缩。加入水和 EtOAc,并加入 1N HCl 直至 pH = 7。将有机层用 25mL 盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。(3,5-二溴苄基) 甲醇不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0688] 在室温下向搅拌中的 2.41g (9.04mmol) 的 (3,5-二溴苄基) 甲醇在 40mL 的 CH₂Cl₂ 的浑浊溶液中加入 1.4mL 的 Et₃N 和 62.7mg 的 DMAP。将该溶液冷却至 0℃,并加入 1.0mL 的 MsCl,将该溶液逐渐加温至室温。24.5 小时后,将有机层用水 (20mL) 和盐水 (15mL) 洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (5% EtOAc/ 己烷),得到 1.88g 的 1,3-二溴-5-(氯甲基) 苯,为浅黄色油状物,产率 73%,以及 476mg 甲磺酸酯 (35% EtOAc/ 己烷),为浅黄色固体。

[0689] 将 1.88g (6.61mmol) 的 1,3-二溴-5-(氯甲基) 苯和 456mg (6.50mmol) 的 NaSMe 在 13mL 的 EtOH 中的混合物在 95℃ 下搅拌。4 小时后,加入 97.1mg 的 NaSMe,并在 30 分钟后加入 EtOAc 和 H₂O。分层,并将有机层用 30mL 盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。(3,5-二溴苄基) (甲基) 硫烷不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0690] 在 0℃ 下向搅拌中的粗的 (3,5-二溴苄基) (甲基) 硫烷在 15mL 的 MeOH 的溶液中加入 12.2g 臭氧在 15-20mL 的 H₂O 中的溶液。将该浆体在 0℃ 下搅拌 1.5 小时,然后加入 H₂O 和 EtOAc。将有机层用 20mL 盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。1,3-二溴-5-(甲基磺酰基甲基) 苯不经进一步纯化直接用于下一反应。

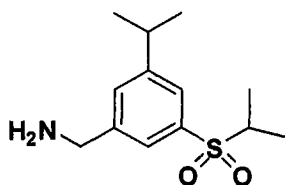
[0691] 将 1.37g (4.17mmol) 的 1,3-二溴-5-(甲基磺酰基甲基) 苯、297mg (2.53mmol) 的 Zn(CN)₂ 和 298mg (0.258mmol) 的 Pd(PPh₃)₄ 在 10mL 的 DMF (除过气) 中的混合物在 80℃ 下加热。2.5 小时后,加入 10% NH₄OH 水溶液,并将水层用 EtOAc 萃取。将有机层用 H₂O 和盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (50-60) % EtOAc/ 己烷,得到 228mg 的 3-溴-5-(甲基磺酰基甲基) 苄腈,为无色固体,产率 20%。

[0692] 按照本文所述的通用方法,从 3-溴-5-(甲基磺酰基甲基) 苄腈合成 3-(甲基磺酰基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基) 苄腈。

[0693] 按照本文所述的通用方法,从 3-(甲基磺酰基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基) 苄腈合成 (3-异丙基-5-(甲基磺酰基甲基) 苯基) 甲胺。

[0694] 实施例 1.1.77: (3-异丙基-5-(异丙基磺酰基) 苯基) 甲胺

[0695]



[0696] 向除过气的 5.0g (17.9mmol) 的 3,5-二溴苯基硼酸在 50mL 的 THF 和 25mL 的 2M

Na_2CO_3 (水溶液) 的混合物中加入 1.13g (0.975mmol) 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和 2.3mL 的 2-溴丙烯。将该混合物在 40℃ 下搅拌 5 小时, 并将该混合物用 EtOAc 萃取。将有机层用 25mL 盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (10% EtOAc/ 己烷), 得到 1,3-二溴-5-(丙-1-烯-2-基) 苯, 其带有部分杂质。

[0697] 在 -78℃ 下向搅拌中的 20mL 的 $^t\text{BuLi}$ (1.7M 的戊烷溶液) 在 15mL 的 THF 的混合物中历经 20 分钟的时间逐滴加入 3.1g 的 1,3-二溴-5-(丙-1-烯-2-基) 苯在 50mL 的 THF 中的溶液。55 分钟后, 加入 804mg (25.1mmol) 的硫。移去冷却浴, 继续搅拌并加温至室温, 并在 2.5 小时后, 加入 1.6mL 的异丙基碘化物。避光搅拌 23.5 小时后, 加入 EtOAc 和水。将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (己烷), 得到 382mg 的 (3-溴-5-(丙-1-烯-2-基) 苯基) (异丙基) 硫烷, 为浅黄色液体, 其带有部分杂质。

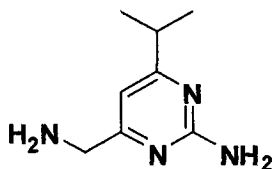
[0698] 按照本文所述的通用方法, 从 (3-溴-5-(丙-1-烯-2-基) 苯基) (异丙基) 硫烷合成 1-溴-3-(异丙基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基) 苯。

[0699] 将 32mg (0.106mmol) 的 1-溴-3-(异丙基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基) 苯、11.2mmol (0.0954mmol) 的 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 和 24.3mg (0.021mmol) 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 在 3mL 的 DMF (除过气) 中的混合物在 100℃ 下加热。历经 2.5 小时的时间, 分 3 批加入共 103mg 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。加入乙酸乙酯和 10% NH_4OH 溶液, 并将有机层用 H_2O 和盐水洗涤。将水层用 EtOAc (3x) 萃取, 并将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。快速硅胶色谱法纯化 (30% EtOAc/ 己烷), 得到 28.6mg 的 3-(异丙基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基) 苄腈, 为黄色固体。

[0700] 按照上述异丙烯基乙酰胺所述的通用方法, 从 3-(异丙基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基) 苄腈合成 (3-异丙基-5-(异丙基磺酰基) 苯基) 甲胺。

[0701] 实施例 1.1.78: 4-(氨基甲基)-6-异丙基嘧啶-2-胺

[0702]



[0703] 向搅拌过的 NaH (1.02g, 26mmol, 用无水己烷洗涤) 在乙醚 (10mL) 的浆体中加入甲氧基乙酸甲酯 (2.3mL, 23mmol), 然后加入 3-甲基-2-丁酮 (2.4mL, 23mmol) 在乙醚 (5mL) 中的溶液。将所得混合物搅拌 15 小时, 转变成澄清黄色溶液。将该反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。将所得混合物用 EtOAc (2×20mL) 萃取。将合并的有机层用 H_2O 、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到 1-甲氧基-5-甲基己烷-2,4-二酮 (2.90g, 80%), 为酮式和烯醇式的混合物。

[0704] 向搅拌的 1-甲氧基-5-甲基己烷-2,4-二酮 (1.08g, 6.8mmol) 在 EtOH (15mL) 的溶液中加入盐酸胍 (1.3g, 13.7mmol)。5 分钟后, 加入 Na_2CO_3 (1.45g, 13.7mmol) 的 H_2O 溶液, 并将所得混合物加热至回流 20 小时。将该反应物冷却至室温, 并除去溶剂。将该残余物溶于 EtOAc (20mL) 和 H_2O (20mL)。分层, 并将水层用 EtOAc (2×20mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (50% EtOAc 的己烷溶液), 得到 4-异丙基-6-(甲氧基甲基) 嘧啶-2-胺 (482mg, 39%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 6.43 (s, 1H),

6. 11 (s, 2H), 4. 16 (s, 2H), 3. 26 (s, 3H), 2. 56-2. 66 (m, 1H), 1. 03 (d, $J = 6.9\text{Hz}$, 6H)。

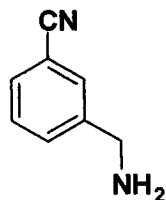
[0705] 在 0°C 下向搅拌的 4- 异丙基 -6- (甲氧基甲基) 嘧啶 -2- 胺 (537mg, 3. 0mmol) 在 CH_2Cl_2 (30mL) 的溶液中逐滴加入 BBr_3 (3mL 的 1. 0M 溶液, 3mmol)。4 小时后, 反应用饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭。所得混合物用 CH_2Cl_2 (2×20mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到 (2- 氨基 -6- 异丙基嘧啶 -4- 基) 甲醇, 为暗褐色油状物, 其不经纯化而用于下一步。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 6. 49 (s, 1H), 5. 06 (br, 2H), 4. 59 (s, 2H), 2. 78-2. 87 (m, 1H), 1. 25 (m, 6H)。

[0706] 按照本文所述用于醇向叠氮化物转化的标准条件, 将 (2- 氨基 -6- 异丙基嘧啶 -4- 基) 甲醇转化为 4- (叠氮基甲基) -6- 异丙基嘧啶 -2- 胺, 产率 66%。 $^1\text{HNMR}$ (CDCl_3) : δ 6. 57 (s, 1H), 5. 20 (br, 2H), 4. 27 (s, 2H), 2. 79-2. 88 (m, 1H), 1. 25-1. 28 (m, 6H)。

[0707] 按照本文所述将叠氮化物催化氢化为胺的标准条件, 从 4- (叠氮基甲基) -6- 异丙基嘧啶 -2- 胺获得定量产率的 4- (氨基甲基) -6- 异丙基嘧啶 -2- 胺。 ^1H NMR (CDCl_3) : δ 6. 44 (s, 1H), 5. 63 (br, 2H), 3. 70 (s, 2H), 2. 71-2. 76 (m, 1H), 1. 19 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H)。

[0708] 实施例 1. 1. 79 : 3- (氨基甲基) 苄腈

[0709]



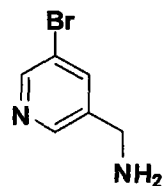
[0710] 向 (3- 溴苄基) 甲胺盐酸化物 (Aldrich, 4. 0g, 17. 97mmol) 在 MeOH (35ml) 的溶液中加入三乙胺 (5. 45g, 53. 91mmol), 然后加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (4. 7g, 21. 6mmol)。反应混合物在室温搅拌过夜, 在旋转蒸发仪上减压除去挥发物。接着将粗的残余物经柱色谱纯化 (10% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到 3- 溴苄基氨基甲酸叔丁基酯, 产率 90%。

[0711] 向 Boc 化合物 3- 溴苄基氨基甲酸叔丁基酯 (1. 8g, 6. 3mmol) 在 DMF (20ml) 的溶液中加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (443mg, 3. 8mmol), 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 并在 110°C 加热 2. 5 小时。然后将反应混合物用乙醚稀释, 用氢氧化铵溶液、水和盐水洗涤。粗的残余物经柱色谱纯化 (20% 乙酸乙酯 / 己烷), 得到 3- 氰基苄基氨基甲酸叔丁基酯, 产率 70%。

[0712] 向 3- 氰基苄基氨基甲酸叔丁基酯在 CH_2Cl_2 (10ml) 的溶液中加入 TFA (3ml)。1 小时后, 在旋转蒸发仪上减压除去挥发物。粗的残余物 3- (氨基甲基) 苄腈溶于水, 用 2N NaOH 碱化, 并用 CHCl_3 (100ml) 萃取, 不经进一步纯化而使用。

[0713] 实施例 1. 1. 80 : (5- 溴吡啶 -3- 基) 甲胺

[0714]

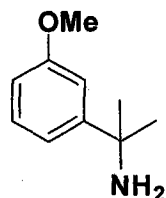


[0715] 在 0°C 下向六水氯化钴 (71mg, 0. 55mmol) 和 5- 溴烟腈 (Aldrich, 1g, 5. 5mmol) 在 THF : 水 (19. 5 : 9. 25ml) 中的混合物中分批加入硼氢化钠 (416mg, 11. 0mmol), 并间歇性地冷却反应混合物。一旦全部硼氢化钠加完, 将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。接着将

反应混合物用 3N HCl 酸化,在室温下搅拌 3.5 小时。然后真空除去 THF,并将水层用乙醚萃取,弃去乙醚层。然后将水层用 NH_4OH 水溶液碱化,并用 CHCl_3 (3X100ml) 反复萃取。将有机层用无水硫酸钠干燥,并真空除去挥发物。将粗的残余物经柱色谱 ($\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$:3/97) 纯化,得到 (5- 溴吡啶 -3- 基) 甲胺,产率 25%。

[0716] 实施例 1.1.81 :2-(3- 甲氧基苯基) 丙 -2- 胺

[0717]



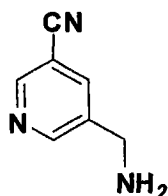
[0718] 在 0℃ 下向 2-(3- 甲氧基苯基) 乙酸甲酯 (Aldrich, 1g, 5.55mmol) 在 THF (10ml) 的溶液中加入 NaHMDS (5.55ml, 5.55mmol)。在 0℃ 下搅拌 10 分钟后,将反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时,随后加入 MeI (0.4ml)。45 分钟后,在 0℃ 下加入另外 5.55mL 的 NaHMDS。在室温下搅拌 0.5 小时 后,再次加入 0.5mL 的 MeI,并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。随后将反应混合物用氯化铵猝灭,并除去溶剂。然后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用 2N HCl 酸化并用乙醚洗涤。将水层碱化并用 CHCl_3 萃取。将有机层干燥并蒸发,得到 2-(3- 甲氧基苯基) -2- 甲基丙酸甲酯。

[0719] 向 2-(3- 甲氧基苯基) -2- 甲基丙酸甲酯 (800mg, 4mmol) 在 THF (10ml) 和 MeOH (10ml) 的溶液中加入 LiOH 水溶液 (过量),并将该反应混合物在 60℃ 下加热 7 小时。然后真空除去挥发物,并将水层用乙醚萃取。弃去乙醚层。然后将水层酸化,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥并真空除去挥发物,得到 2-(3- 甲氧基苯基) -2- 甲基丙酸。

[0720] 向 2-(3- 甲氧基苯基) -2- 甲基丙酸 (330mg, 1.70mmol) 和三乙胺 (191mg, 1.87mmol) 在叔丁醇 (15ml) 的溶液中,加入 DPPA (514mg, 1.87mmol),并将所得溶液回流 2 小时。然后真空除去叔丁醇。粗的残余物溶于 THF (10ml),加入 2N HCl (10ml),并在室温下搅拌过夜。然后除去溶剂,将粗的残余物溶于水,并用乙醚萃取。将水层用 5N NaOH 碱化,并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并蒸发,得到 2-(3- 甲氧基苯基) 丙 -2- 胺。

[0721] 实施例 1.1.82 :5-(氨基甲基) 烟腈

[0722]



[0723] 在 0℃ 下向 (5- 溴吡啶 -3- 基) 甲胺 (880mg, 4.70mmol) 在 MeOH (20ml) 的溶液中加入三乙胺 (530mg, 5.18mmol),随后加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.13g, 5.18mmol)。然后将该反应混合物加热至室温并搅拌 3 小时。随后在旋转蒸发仪上减压除去挥发物。粗的残余物经柱色谱纯化 (乙酸乙酯 / 己烷 :40/60),以定量的产率得到 Boc 化合物 17。

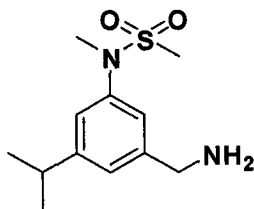
[0724] 向 (5- 溴吡啶 -3- 基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯 (384mg, 1.34mmol) 在 DMF (10ml) 的溶液中,加入 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (94mg, 0.80mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$,并在 110℃ 下加热 3 小时。然后冷却反应混合物至室温,用乙醚稀释,用氢氧化铵溶液、水和盐水洗涤。将粗的残余物经柱色

谱纯化 (40% 乙酸乙酯 / 60% 己烷), 得到 (5- 氰基吡啶 -3- 基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯, 产率 86%。

[0725] 向 (5- 氰基吡啶 -3- 基) 甲基氨基甲酸叔丁基酯在 CH_2Cl_2 (10ml) 的溶液中, 加入 TFA (3ml)。1 小时后, 在旋转蒸发仪上减压除去挥发物。将粗的残余物溶于水, 用 2N NaOH 碱化并用 CHCl_3 (100ml) 萃取, 得到 5-(氨基甲基) 烟腈, 其不经进一步纯化直接使用。

[0726] 实施例 1. 1. 83 : N-(3-(氨基甲基)-5- 异丙基苯基)-N- 甲基甲磺酰胺

[0727]



[0728] 在室温下向搅拌的 234mg 的 3-(甲氧基羰基)-5-(N- 甲基甲磺酰氨基) 苯甲酸在 10mL 的 THF 的溶液中加入 1. 2mL 的 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1. 0M 的 THF 溶液)。将该溶液在 75°C 下搅拌 3 小时后, 加入 3mL 的乙酸 : H_2O (1 : 1), 并继续搅拌直至停止起泡。加入饱和 NaHCO_3 溶液直至 $\text{pH} = 7$, 并浓缩该溶液。加入水, 并将水层用 EtOAc (2x) 萃取。将合并的萃取物用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (1. 5% MeOH/ CHCl_3), 得到 191mg 的 3-(羟基甲基)-5-(N- 甲基甲磺酰氨基) 苯甲酸甲酯, 为浅黄色油状物, 产率 86%。

[0729] 在 0°C 下向搅拌的 191mg (0. 699mmol) 的 3-(羟基甲基)-5-(N- 甲基甲磺酰氨基) 苯甲酸甲酯在 7mL 的 THF 的溶液中加入 1. 3-2. 0mL 的 MeMgBr (3. 0M 的 Et_2O 溶液)。将该溶液在 0°C 下搅拌约 90 分钟后, 将该反应物用饱和 NH_4Cl 溶液和 H_2O 猝灭。将水层用 EtOAc 萃取, 并将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。N-(3-(羟基甲基)-5-(2- 羟基丙 -2- 基) 苯基)-N- 甲基甲磺酰胺不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0730] 向搅拌的 189mg 的 N-(3-(羟基甲基)-5-(2- 羟基丙 -2- 基) 苯基)-N- 甲基甲磺酰胺在 7mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 600 μL 亚硫酰氯 (SOCl_2)。将该溶液在室温下搅拌 12 小时并浓缩。将粗产物溶于 CH_2Cl_2 , 并加入 NaHCO_3 溶液。将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。N-(3-(氯甲基)-5-(丙 -1- 烯 -2- 基) 苯基)-N- 甲基甲磺酰胺不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0731] 将粗的 N-(3-(氯甲基)-5-(丙 -1- 烯 -2- 基) 苯基)-N- 甲基甲磺酰胺和 91. 2mg (1. 40mmol) 的 NaN_3 在 4mL 的 DMF 中的混合物在 70°C 下搅拌约 3 小时。加入水和 EtOAc, 并将有机层用水洗涤 (2x), 然后用盐水洗涤。将水层用 EtOAc 萃取, 将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化, 得到 88. 4mg 的 N-(3-(叠氮基甲基)-5-(丙 -1- 烯 -2- 基) 苯基)-N- 甲基甲磺酰胺, 为混合物。

[0732] 将 88. 4mg 不纯的 N-(3-(叠氮基甲基)-5-(丙 -1- 烯 -2- 基) 苯基)-N- 甲基甲磺酰胺和 90. 3mg (0. 344mmol) 的 PPh_3 在 6mL 的 THF 和 0. 6mL 的 H_2O 中的溶液在室温下搅拌 10 小时, 并随后浓缩。加入乙酸乙酯, 将该溶液用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。N-(3-(氨基甲基)-5-(丙 -1- 烯 -2- 基) 苯基)-N- 甲基甲磺酰胺不经进一步纯化直接使用。

[0733] 将粗的 N-(3-(氨基甲基)-5-(丙 -1- 烯 -2- 基) 苯基)-N- 甲基甲磺酰胺、70 μL (0. 502mmol) 的 Et_3N 和 110 μL (0. 479mmol) 的 BOC_2O 在 7mL 的 MeOH 中的溶液在室温

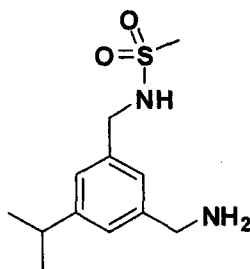
下搅拌 30 分钟,并随后浓缩。加入乙酸乙酯和水,并将有机层用水和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(40 至 70% EtOAc /己烷),得到 55.7mg 的纯的产物和 Boc 保护的 N-(3-(氨基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺,将其合并,并用于下一反应。

[0734] 将 Boc 保护的 N-(3-(氨基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺和 0.8mL 的三氟乙酸(TFA)在 2mL 的 CH_2Cl_2 中的溶液在室温下搅拌 1 小时。将该溶液浓缩并加入饱和 NaHCO_3 溶液直至 $\text{pH} = 8$ 。将水层用萃取液(40mL CHCl_3 : 5mL 的 MeOH: 5mL 的 H_2O) (3x) 萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。粗的 N-(3-(氨基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0735] 在 50°C 下向搅拌的粗的 N-(3-(氨基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基)-N-甲基甲磺酰胺和 68.3mg (0.2871mmol) 的 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 在 3mL 的 EtOH 和 1mL 的 THF 的溶液中分 2 批加入 0.169g 的 NaBH_4 。将该混合物搅拌约 3.5 小时后,加入 5N HCl 直至 $\text{pH} = 1$ 。浓缩混合物并加入 (28-30)% NH_4OH 溶液直至 $\text{pH} = 8$ 。将水层用萃取液(40mL 的 CHCl_3 : 5mL 的 H_2O : 5mL 的 MeOH) (3x) 萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。N-(3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基)-N-甲基甲磺酰胺不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0736] 实施例 1.1.84 :N-(3-(氨基甲基)-5-异丙基苯基)甲磺酰胺

[0737]



[0738] 按照本文所述的通用方法,从 5-(羟基甲基)间苯二甲酸二乙酯合成 5-(叠氮基甲基)间苯二甲酸二乙酯。

[0739] 将 2.2g (7.93mmol) 的 5-(叠氮基甲基)间苯二甲酸二乙酯和 224mg 的 10% Pd/C 在 30mL 的 EtOAc 中的混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌过夜。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩。将粗产物溶于 30mL 的 MeOH 中,加入 478mg 的 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$,并将该混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌约 5 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩。粗的 5-(氨基甲基)间苯二甲酸二乙酯产物不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0740] 在 0°C 下向搅拌的粗的 5-(氨基甲基)间苯二甲酸二乙酯在 30mL 的 CH_2Cl_2 溶液中加入 1.2mL 的 Et_3N 和 0.7mL 的 MsCl。移去冰浴,并在室温下 2 小时后浓缩该溶液,加入 EtOAc 和 H_2O 。将有机层用盐水洗涤,将水层用 EtOAc 萃取,将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(1% MeOH/ CHCl_3),得到 901mg 的 5-(甲基磺酰氨基甲基)间苯二甲酸二乙酯,为浅黄色固体,产率 35%。

[0741] 向 901mg (2.73mmol) 的 5-(甲基磺酰氨基甲基)间苯二甲酸二乙酯在 10mL 的 THF 和 10mL 的 MeOH 的溶液中加入 115mg 的 NaOH 在 2.7mL 的 H_2O 中的溶液。将该溶液在室温下搅拌 50 小时后,浓缩该溶液,并加入 H_2O 和 CHCl_3 。水层用 1N HCl 酸化至 $\text{pH} = 1-2$,并用萃取液(40mL 的 CHCl_3 : 5mL 的 MeOH,和 5mL 的 H_2O) 萃取几次。将合并的萃取物用 Na_2SO_4

干燥,过滤并浓缩得到粗的 3-(甲氧基羰基)-5-(甲基磺酰氨基甲基)苯甲酸,其不经进一步纯化而使用。

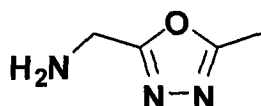
[0742] 按照本文所述的通用方法,从 3-(甲氧基羰基)-5-(甲基磺酰氨基甲基)苯甲酸合成 N-(3-(氨基甲基)-5-异丙基苄基)甲磺酰胺。

[0743] 按照本文所述的通用方法,从 N-(3-(氨基甲基)-5-异丙基苄基)甲磺酰胺合成并纯化得到 3-异丙基-5-(甲基磺酰氨基甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯。

[0744] 按照上文所述 N-甲基甲磺酰胺的通用方法,从 3-异丙基-5-(甲基磺酰氨基甲基)苄基氨基甲酸叔丁酯合成 N-(3-(氨基甲基)-5-异丙基苄基)甲磺酰胺。

[0745] 实施例 1.1.85:(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲胺

[0746]

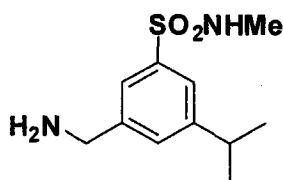


[0747] 在 0℃下向搅拌的 Boc-甘氨酸 (1.75g, 10.0mmol) 在 CH₂Cl₂ 的溶液中加入羰基咪唑 (1.7g, 10.5mmol), 并将该反应物搅拌 30 分钟, 然后加入乙酰肼 (740mg, 10.0mmol)。45 分钟后, 加入 CBr₄ (6.63g, 20.0mmol) 和 PPh₃ (5.25g, 20.0mmol), 并将该反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物部分地浓缩, 并经色谱纯化 (50% EtOAc 的己烷溶液), 得到 2.3g 的 (5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯和作为杂质的三苯基膦氧化物。

[0748] 向搅拌的 (5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)甲基氨基甲酸叔丁基酯 (2.3g, 10.0mmol) 在 CH₂Cl₂ (20mL) 的溶液中加入 TFA (8mL), 并搅拌 1 小时。除去全部溶剂, 将残余物用水稀释, 并用乙醚萃取以除去三苯基膦氧化物。然后用饱和 NaHCO₃ 溶液将水层调至 pH ~ 7, 减压除去全部的水, 并将该残余物用 EtOAc 研磨, 过滤并浓缩, 得到 900mg 的 20, 其约为 90% 纯度。

[0749] 实施例 1.1.86:3-(氨基甲基)-5-异丙基-N-甲基苯磺酰胺

[0750]



[0751] 将 5g (14.2mmol) 的 4-氨基-3,5-二溴苯磺酸钠在 24mL 的 POCl₃ 中的混合物在 120℃下在 CaCl₂ 干燥管下加热 15 分钟, 并在 125℃下加热约 22 小时。起初将冰和冷水加入粗产物中并用冰浴冷却, 最后将粗产物倒入冰中。加入乙酸乙酯并分层。将有机层用 40mL 的盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。4-氨基-3,5-二溴苯磺酸次氯酸酐产物不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0752] 在 0℃下向粗的 4-氨基-3,5-二溴苯磺酸次氯酸酐和 3.7mL (21.3mmol) 的 N,N-二异丙基乙胺在 50mL 的 CH₂Cl₂ 的溶液中加入 10.7mL 的 CH₃NH₂ (2.0M 的 THF 溶液)。将该混合物在 0℃下搅拌 10 分钟, 并移去冰浴。继续搅拌并加温至室温持续约 75 分钟, 并随后加入 3mL 的 CH₃NH₂ 溶液。约 15 分钟后, 加入 H₂O 和 CHCl₃, 并分层。将水层用 CHCl₃ (2x) 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (30-70) % EtOAc/己烷, 得到 1.55g 的 2,6-二溴-4-(甲基氨基氧基磺酰基)苯胺, 为浅黄

色固体,产率 35%。

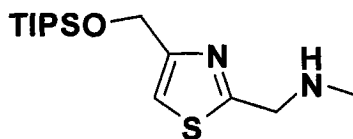
[0753] 向搅拌中的 1.55g(4.49mmol) 的 2,6-二溴-4-(甲基氨基氧基磺酰基)苯胺在 16mL 的 EtOH 的混合物中加入 1.6mL 的 H_2SO_4 。在 90℃ 下向该搅拌中的混合物中分 2 批加入 1.2g(17.4mmol) 的 $NaNO_2$ 。将该混合物在 90℃ 下搅拌 15.75 小时,并加入 H_2O 和 EtOAc。将有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(20% EtOAc/己烷),得到 771mg 带有杂质的 O-(3,5-二溴苯基磺酰基)-N-甲基羟胺。

[0754] 将 751mg(2.29mmol) 的 O-(3,5-二溴苯基磺酰基)-N-甲基羟胺、159mg(1.35mmol) 的 $Zn(CN)_2$ 和 164mg(0.142mmol) 的 $Pd(PPh_3)_4$ 、8mL 的 DMF(除过气)的混合物在 80℃ 下搅拌。70 分钟后,加入 334mg 的 $Pd((PPh_3)_4)$, 并在 35 分钟后,加入 414mg 的 $Pd(PPh_3)_4$ 。1 小时后,加入 EtOAc 和 20mL 的 10% NH_4OH (水溶液),并分层。将有机层用 20mL 的 10% NH_4OH (水溶液)和 20mL 的盐水洗涤。将合并的水层用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化,得到 194mg 的 3-溴-5-(甲基氨基氧基磺酰基)苄腈,为黄色固体,产率 31%。

[0755] 按照本文所述氯取代的吡啶的通用方法,从 3-溴-5-(甲基氨基氧基磺酰基)苄腈合成 3-(甲基氨基氧基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基)苄腈。按照本文所述异丙烯基乙酰胺的通用方法,从 3-(甲基氨基氧基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基)苄腈合成 3-异丙基-5-(甲基氨基氧基磺酰基)苄腈。

[0756] 实施例 1.1.87 :N-甲基-1-(4-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)噻唑-2-基)甲胺

[0757]



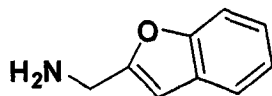
[0758] 向在 0℃ 下搅拌的噻唑-4-基甲醇(Combi-Blocks)(1g,8.69mmol) 的 DCM 溶液中加入 TIPSCl(2.2mL,10.43mmol) 和咪唑(1.48g,21.72mmol)。随后将所得混合物加热至室温,并搅拌过夜。将该反应物用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭,用乙酸乙酯萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩为残余物,其经快速柱纯化得到 4-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)噻唑(2g)。 1H NMR(300MHz, $CDCl_3$), δ :8.794(m, 1H), 7.338(m, 1H), 5.065(s, 2H), 1.209(m, 3H), 1.133(d, J = 6Hz, 18H)。

[0759] 在 -78℃ 下向 4-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)噻唑(2g,7.367mmol) 在乙醚溶液(30mL) 的溶液中加入丁基锂(1.6M 的己烷溶液,5.1mL)。将所得溶液在相同温度下搅拌一小时,向该浅黄色反应混合物中加入甲酸二甲酯(1.14mL,14.734mmol)。将该反应物加热至室温并搅拌 3 小时,随用用水猝灭,用乙酸乙酯萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩为残余物,其不经纯化和鉴定直接用于下一步骤。在 0℃ 下向在烧瓶中的甲胺(2M 的甲醇溶液,10mL) 中加入异丙醇钛(2.55mL,8.692 mmol) 并搅拌 20 分钟,然后将上述粗的醛加入反应物中,并搅拌 3 小时。向反应混合物中分批加入硼氢化钠(354mg,9.36mmol)。过夜后除去反应溶剂,用 DCM/ 水稀释。所得沉淀通过硅藻土过滤。将澄清液体用氯仿萃取三次,用无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩为残余物,其经快速柱纯化得到 N-甲基-1-(4-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)噻唑-2-基)甲胺(1.37g)。 1H

NMR(300MHz, CDCl_3), δ : 7.197(s, 1H), 4.975(s, 2H), 4.075(s, 2H), 2.555(s, 3H), 1.196(m, 3H), 1.134(d, $J = 5.7\text{Hz}$, 18H)。

[0760] 实施例 1.1.88: 苯并呋喃-2-基甲胺

[0761]



[0762] 在 0°C 下向搅拌的 1.02g (6.96mmol) 的苯并呋喃-2-甲醛 (Aldrich) 在 20mL 的 MeOH 的溶液中加入 1.02g (26.9mmol) 的 NaBH_4 。移去冰浴, 并将该混合物冷却至室温 (反应为放热反应)。45 分钟后, 浓缩混合物, 并加入 H_2O 和 1N HCl 直至 $\text{pH} = 7$ 。将水层用 EtOAc (2x) 萃取, 并将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化, 得到以定量的产率的 1g 的苯并呋喃-2-基甲醇, 为无色油状物。

[0763] 在室温下向搅拌的 1.00g (6.77mmol) 的苯并呋喃-2-基甲醇在 10mL 甲苯的溶液中加入 1.7mL (7.89mmol) 的 DPPA。将该溶液冷却至 0°C , 并加入 1.2mL (8.02mmol) 的 DBU。移去冰浴, 搅拌该混合物并加温至室温。12.5 小时后, 加入 1N HCl 直至 $\text{pH} = 4$, 将水层用 EtOAc 萃取。随后用饱和 NaHCO_3 溶液将水层的 pH 调至 $\text{pH} = 6$, 并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (5% EtOAc/ 己烷), 得到以定量产率的 2-(叠氮基甲基) 苯并呋喃, 为浅黄色油状物。

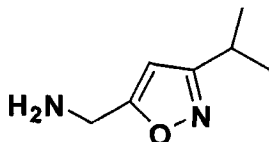
[0764] 将 2-(叠氮基甲基) 苯并呋喃和 267mg 的 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ 在 10mL 的 MeOH 中的混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌 2.5 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩, 得到粗的苯并呋喃-2-基甲胺, 其不经进一步纯化直接使用。

[0765] 向搅拌的粗的苯并呋喃-2-基甲胺在 10mL 的 MeOH 的溶液中加入 1.2mL 的 Boc_2O 和 800 μL 的 Et_3N 。将该溶液在室温下搅拌 1 小时并浓缩。加入水和 EtOAc, 并分层。将有机层用 H_2O 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化, 得到约 800mg 的被保护的胺 (苯并呋喃-2-基甲基氨基甲酸叔丁基酯), 其带有部分杂质。

[0766] 向搅拌的苯并呋喃-2-基甲基氨基甲酸叔丁基酯在 10mL 的溶液中加入 1.6mL 的 TFA。约 3.5 小时后, 浓缩该溶液。加入饱和 NaHCO_3 溶液直至 $\text{pH} = 7$, 并将水层用萃取液 (40mL 的 CHCl_3 : 5mL 的 H_2O : 5mL 的 MeOH) 萃取 (3x)。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。苯并呋喃-2-基甲胺不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0767] 实施例 1.1.89: (3-异丙基异噁唑-5-基) 甲胺

[0768]



[0769] 在 0°C 下向搅拌的 1.0g (11.5mmol) 的异丁醛肟、0.9g (12.1mmol) 的炔丙基氯和 0.7mL (5.02mmol) 的 Et_3N 在 30mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 125mL 的亚氯酸钠溶液 ($> 4\%$ 氯)。移去冰浴, 继续搅拌并加温至室温。1.5 小时后, 加入 CH_2Cl_2 , 并将有机层用 20mL 的盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (10% EtOAc/ 己烷), 得到 1.14g 的 5-(氯甲基)-3-异丙基异噁唑, 为浅黄色液体, 约 62% 产率。(60%)

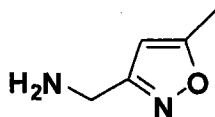
[0770] 将 5-(氯甲基)-3-异丙基异噁唑和 952mg 的 NaN_3 在 7mL 的 DMF 中的混合物在 70°C

下搅拌 2 小时。加入水和 EtOAc, 并分层。将有机层用水 (2x) 和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。5-(叠氮基甲基)-3-异丙基异噁唑不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0771] 按照本文所述的通用方法, 包括保护-脱保护步骤来改善胺的纯度, 从 5-(叠氮基甲基)-3-异丙基异噁唑合成 (3-异丙基异噁唑-5-基) 甲胺。

[0772] 实施例 1.1.90 : (5-甲基异噁唑-3-基) 甲胺

[0773]

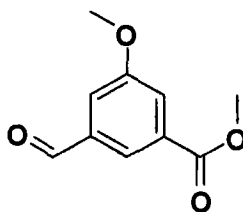


[0774] 在 0°C 下向搅拌的 618mg (4.38mmol) 的 5-甲基异噁唑-3-甲酸甲酯 (Aldrich) 在 20mL 的 THF 的溶液中加入 401mg (10.6mmol) 的 LiAlH_4 。45 分钟后, 通过连续加入 400 μL 的 H_2O 、400 μL 的 15% 的 NaOH 水溶液和 1.2mL 的盐水猝灭该反应物。将该混合物用硅藻土过滤, 并浓缩该溶液, 得到 (5-甲基异噁唑-3-基) 甲醇。按照本文所述的通用方法, 将 (5-甲基异噁唑-3-基) 甲醇 (不经纯化直接使用) 转化为 (5-甲基异噁唑-3-基) 甲胺。

[0775] • 实施例 1.2 : 醛结构单元的合成。

[0776] 实施例 1.2.1 : 3-甲酰基-5-甲氧基苯甲酸甲酯

[0777]



[0778] 在 0°C 下向 5-甲氧基间苯二甲酸二甲酯 (4g, 17.84mmol) 在 MeOH/水 (60mL/16mL) 的溶液中加入氢氧化钠 (0.642g, 16.1mmol), 将其加热至室温, 并搅拌过夜。真空除去有机溶剂后, 加入水。将所得混悬液用乙醚洗涤两次以除去起始原料。将所得水层酸化至 pH ~ 4, 用 EtOAc 萃取三次。将合并的有机层真空干燥, 产生白色固体。该一元酸 (3-甲氧基-5-(甲氧基羰基) 苯甲酸) 不经进一步纯化和鉴别, 直接用于下一反应。

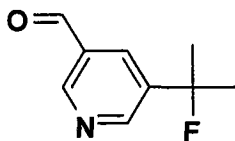
[0779] 在 0°C 下向搅拌的 3-甲氧基-5-(甲氧基羰基) 苯甲酸 (2.6g, 12.4mmol) 和三乙胺 (2.6mL, 18.6mmol) 在 THF (200mL) 的溶液中加入氯甲酸异丙酯 (1M 的甲苯溶液, 16mL), 并将其在相同温度下搅拌 30 分钟。加入水后, 将该混合物用乙醚萃取。将合并的有机层用 NaHCO_3 水溶液洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 并真空浓缩。将所得残余物溶于 THF (200mL), 并随后在搅拌中于 0°C 下将 NaBH_4 (1.4g) 在冷水 (40mL) 中的溶液加入该溶液。一小时后, 加入水, 并将该混合物用 EtOAc 萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤, 用 NaSO_4 干燥, 并真空浓缩, 经硅胶色谱纯化, 得到对应的醇, 3-(羟基甲基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (2.4g)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ : 7.648 (s, 1H), 7.503 (s, 1H), 7.162 (s, 1H), 4.747 (s, 2H), 3.947 (s, 3H), 3.888 (s, 3H)。

[0780] 在室温下向 3-(羟基甲基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (2.18g, 9.82mmol) 在 DCM (100mL) 的溶液中加入 Dess-Martin 过碘烷 (5g, 11.79mmol)。搅拌 30 分钟后, 将该混合物倒入 1M $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30mL) 水溶液和饱和 NaHCO_3 (30mL) 水溶液的混合物中, 并将其用 DCM 萃取三次。将合并的有机层真空浓缩, 并将残余的白色固体 3-甲酰基-5-甲氧基苯甲酸甲

酯(~ 80%纯度)不经进一步纯化和鉴别直接用于下一步骤反应。

[0781] 实施例 1.2.2 :5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-甲醛

[0782]



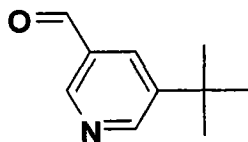
[0783] 在-78℃下在氩气中向 5-溴烟酸乙酯(10.0g, 43.46mmol) 在无水 THF(20mL) 的混悬液中逐滴加入 LiAlH_4 (1.91g, 47.81mmol) 在无水 THF(200mL) 中的浆体,并将该混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时,随后加温至室温。在-78℃下向该反应混合物中缓慢加入 15mL 的 HCl(1M) 水溶液,随后将该混合物加温至室温,并加入无水 Na_2SO_4 ,搅拌过夜。所得混合物用硅藻土过滤,减压除去溶剂,得到粗的(5-溴吡啶-3-基)甲醇,其不经纯化而用于下一步。在氩气中向(5-溴吡啶-3-基)甲醇(10.6g, 56.40mmol) 在 DMF(30mL) 的溶液中加入咪唑(9.98g, 146.5mmol),然后加入三异丙基硅烷基氯化物(TIPS-Cl)(15.53mL, 73.29mmol)。在室温下搅拌 24 小时后,将该反应混合物蒸发至干。经快速色谱纯化(硅胶,己烷/EtOAc, 9 : 1)得到 3-溴-5-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)吡啶,为无色油状(11.8g, 81%总体产率)。 ^1H NMR(CDCl_3) : δ :1.00-1.237(m, 21H), 4.837(s, 2H), 7.849(s, 1H), 8.480(s, 1H), 8.556(s, 1H)。

[0784] 将在三颈瓶中的甲苯(30mL)冷却至-78℃。向甲苯中缓慢加入正丁基锂(1.6M 的己烷溶液, 8.35mL, 0.13.35mmol)。10 分钟后,逐滴加入 3-溴-5-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)吡啶(4.0g, 11.62mmol) 在甲苯(30mL) 中的溶液。产生黄色固体沉淀。将所得浆体放置 15-30 分钟,随后缓慢加入 THF(20mL),并保持内部温度< -50℃。将该混合物放置 15 分钟,然后历经 2 分钟加入丙酮(1.7mL, 23.24mmol)。固体溶解并得到褐色匀质的溶液。将该反应溶液加温至室温,并利用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭,用 EtOAc 稀释。分相,并将水层用 EtOAc 萃取两次。有机层合并并浓缩至干。快速色谱纯化(硅胶,己烷/EtOAc)得到 2-(5-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇,为浅黄色固体(3.56g, 96 %)。 ^1H NMR(CDCl_3) : δ :1.250-1.055(m, 21H), 1.606(s, 6H), 4.865(s, 2H), 7.830(s, 1H), 8.458(s, 1H), 8.621(s, 1H)。

[0785] 在-78℃下向 2-(5-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)吡啶-3-基)丙烷-2-醇(1.1g, 3.4mmol) 在 DCM(30mL) 的溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(DAST)(0.67mL, 5.1mmol),并在相同温度下搅拌 1 小时,随后加温至 0℃持续 3 小时。将所得混合物用 MeOH 和饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭。将该混合物用 EtOAc 萃取三次,并用无水 NaSO_4 干燥,过滤并浓缩至干。经快速色谱小心纯化(硅胶,己烷/EtOAc)得到所需氟化物(3-(2-氟丙-2-基)-5-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)吡啶),为浅黄色固体(0.43g)。 ^1H NMR(CDCl_3) : δ :1.127(d, J = 6.3Hz, 18H), 1.204(m, 3H), 1.712(s, 3H), 1.786(s, 3H), 4.922(s, 2H), 7.781(s, 1H), 8.566(s, 2H)。将 3-(2-氟丙-2-基)-5-((三异丙基硅烷基氧基)甲基)吡啶用过量 HF 水溶液在 THF 中脱保护,得到(5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲醇,为白色固体。随后将(5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲醇用标准的斯文氧化条件氧化为 5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-甲醛。

[0786] 实施例 1.2.3 :5-叔丁基吡啶-3-甲醛

[0787]



[0788] 在氩气中在 -78°C 下向 5-溴烟酸乙酯 (Alfa Aesar, 10.0g, 43.46mmol) 在无水 THF (20mL) 的混悬液中逐滴加入 LiAlH_4 (1.91g, 47.81mmol) 在无 水 THF (200mL) 中的浆体, 并将该混合物在相同温度下搅拌 1.5 小时, 随后加温至室温。在 -78°C 下向该反应混合物中缓慢加入 15mL 的 HCl 水溶液 (1M), 随后将该混合物加温至室温, 加入无水 Na_2SO_4 , 搅拌过夜。所得混合物用硅藻土过滤并减压除去溶剂, 得到粗的 (5-溴吡啶-3-基) 甲醇, 其不经纯化而用于下一步骤。

[0789] 在氩气中向 (5-溴吡啶-3-基) 甲醇 (10.6g, 56.40mmol) 在 DMF (30mL) 的溶液中加入咪唑 (9.98g, 146.5mmol), 随后加入三异丙基硅烷基氯化物 (TIPSCl, 15.53mL, 73.29mmol)。在室温下搅拌 24 小时后, 将反应混合物浓缩至干。经快速色谱纯化 (硅胶, 己烷/EtOAc, 9 : 1) 得到 TIPS 醚 (3-溴-5-((三异丙基硅烷基氧基) 甲基) 吡啶), 为无色油状 (11.8g, 81% 总产率)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 1.00-1.237 (m, 21H), 4.837 (s, 2H), 7.849 (s, 1H), 8.480 (s, 1H), 8.556 (s, 1H)。

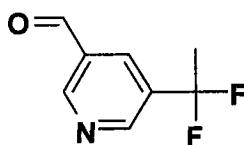
[0790] 将无水 CuCN (3.41g, 38.03mmol) 在 150mL 无水 THF 中的溶液和叔丁基溴化镁的乙醚溶液 (38mL, 76.1mmol) 的混合物在 N_2 中于 -78°C 下搅拌 20 分钟。加入 3-溴-5-((三异丙基硅烷基氧基) 甲基) 吡啶 (3.274g, 9.51mmol) 在 THF 中的溶液, 并将该反应混合物在 -78°C 搅拌 2-3 小时, 随后在室温下搅拌过夜。通过逐滴加入饱和 NH_4OH 水溶液将反应混合物猝灭, 并通过使用 1M 的 NaOH 水溶液将 pH 调至 10, 将所得溶液用 EtOAc (3x75mL) 萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4), 并真空浓缩, 得到残余物, 其经快速色谱法纯化, 得到 3-叔丁基-5-((三异丙基硅烷基氧基) 甲基) 吡啶 (0.7g)。 $^1\text{H NMR}$ 显示该产物包括所需产物和脱溴的产物。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 1.124 (m, 22H), 1.369 (s, 5H), 4.878 (s, 2H), 7.298 (m, 0.5H), 7.738 (m, 1H), 8.414 (s, 0.6H), 8.607 (m, 1.5H)。

[0791] 在室温下将 3-叔丁基-5-((三异丙基硅烷基氧基) 甲基) 吡啶 (0.7g, 2.637mmol) 溶于 HCl 的甲醇溶液 (42mL, 1.25M, 52.73mmol), 并搅拌过夜。真空除去溶剂, 溶于氯仿, 并用饱和 Na_2CO_3 水溶液洗涤。将所得有机溶剂干燥, 浓缩, 得到残余物, 其经快速色谱法纯化, 得到纯的 (5-叔丁基吡啶-3-基) 甲醇 (0.2g)。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: δ : 1.280 (s, 9H), 4.663 (s, 2H), 7.730 (s, 1H), 8.225 (s, 1H), 8.368 (s, 1H)。

[0792] 在 -78°C 下将草酰氯 (158 μL , 1.819mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液置于两颈烧瓶中, 然后加入二甲基亚砜 (129 μL , 1.819mmol)。继续搅拌 20 分钟, 然后加入 (5-叔丁基吡啶-3-基) 甲醇 (0.2g, 1.21mmol) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液。将该混合物在 -78°C 下再搅拌 20 分钟后, 加入三乙胺 (0.59mL, 4.24mmol)。移去该冷却浴, 并将该混悬液加温至室温。加入水 (50mL), 分离黄色有机层, 并将水层用二氯甲烷 (3x30mL) 萃取。将合并的有机溶液干燥并浓缩, 得到 5-叔丁基吡啶-3-甲醛, 为橙-黄色液体, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0793] 实施例 1.2.4 : 5-(1,1-二氟乙基) 吡啶-3-甲醛

[0794]

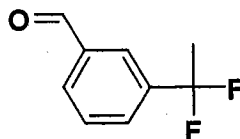


[0795] 向在烧瓶的 1-(5-溴吡啶-3-基)乙酮 (2.95g, 14.75mmol) 中加入 [二(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫 (4.1mL, 22.12mmol), 并加热至 80℃。将所得混合物在此温度下搅拌过夜。将该反应物冷却至室温, 并用 MeOH 和饱和 NaHCO₃ 水溶液猝灭。将该混合物用二氯甲烷萃取三次, 并用无水 NaSO₄ 干燥, 过滤并浓缩至干。经快速硅胶色谱法小心纯化, 得到 3-溴-5-(1,1-二氟乙基)吡啶, 为浅黄色固体 (1.5g)。¹H NMR(CDCl₃): δ : 1.993(t, J = 18.3Hz, 3H), 8.002(s, 1H), 8.720(s, 1H), 8.794(s, 1H)。

[0796] 在类似于本文所述条件下, 使用 BuLi 的 DMF 溶液将 3-溴-5-(1,1-二氟乙基)吡啶转化为 5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-甲醛, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0797] 实施例 1.2.5 : 3-(1,1-二氟乙基)苯甲醛

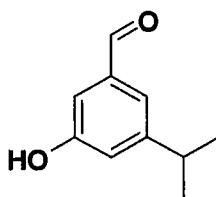
[0798]



[0799] 按照本文所述 3-溴-5-(1,1-二氟乙基)吡啶的方法, 从 3-乙酰基苄腈合成 3-(1,1-二氟乙基)苄腈。将 3-(1,1-二氟乙基)苄腈 (1.6g, 9.57mmol) 在 CH₂Cl₂ (25mL) 中的溶液冷却至 0℃, 并用 1M 的 DIBAL 在己烷 (11.5mL, 11.2mmol) 中的溶液逐滴加入进行处理。将该混合物缓慢加温至室温。通过 TLC 来监控该反应。3 小时后, 将该反应混合物倒入装有碎冰和 6N HCl 的烧杯中。将该混合物搅拌约 1 小时。分层, 并将水相用 CH₂Cl₂ 萃取。将合并的有机层用 NaHCO₃ 水溶液、水先后洗涤。将有机层干燥 (Na₂SO₄), 浓缩, 并经硅胶色谱纯化, 得到 3-(1,1-二氟乙基)苯甲醛, 为浅黄色油状物, 其不经进一步纯化和鉴别直接用于下一步骤。

[0800] 实施例 1.2.6 : 3-羟基-5-异丙基苯甲醛

[0801]



[0802] 向搅拌的 5g (18.9mmol) 的 3,5-二溴苯甲醛在 40mL 的 MeOH 和 15mL 的 THF 的溶液中加入 3.2mL (29.2mmol) 的 HC(OMe)₃, 然后加入 278mg (1.46mmol) 的对甲苯磺酸·H₂O。将该溶液在室温下搅拌约 14 小时并浓缩。将水加入该粗产物, 并将水层用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (5% EtOAc/己烷), 得到醛和 1,3-二溴-5-(二甲氧基甲基)苯的混合物。加入己烷, 通过溶解度来分离产物, 但该二甲基缩醛仍然不纯, 其不经进一步纯化而使用。

[0803] 在 -78℃ 下向搅拌的 23mL 的正丁基锂 (1.6M 的己烷溶液) 在 20mL 的 THF 的溶液中历经约 55 分钟的时间逐滴加入 5.31g 的 1,3-二溴-5-(二甲氧基甲基)苯在 80mL 的 THF 中的溶液。50 分钟后, 加入 3.2mL (28.7mmol) 的 B(OMe)₃, 并将该溶液在 -78℃ 下搅拌 20 分

钟。移去该冷却浴,继续搅拌并逐步加温至室温。1小时后,加入 1N HCl (45mL),并将水层用 EtOAc 萃取。将该萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。在 0°C 向搅拌中的粗产物在 70mL 的 1N NaOH 的混合物中逐滴加入 14.5mL 的 H_2O_2 (30 重量%的 H_2O 溶液)。25 分钟后,加入 5N HCl 直至 $\text{pH} = 1$,并加入 EtOAc 和 H_2O 。将有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (15% EtOAc/ 己烷),得到 1.92g 的 3-溴-5-(二甲氧基甲基)苯酚,为浅黄色固体,其带有部分杂质。

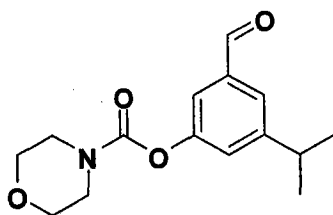
[0804] 按照本文所述的通用方法,从 3-溴-5-(二甲氧基甲基)苯酚合成 3-(二甲氧基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯酚。

[0805] 将 554mg 的 3-(二甲氧基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯酚和 55.2mg 的 10% Pd/C 在 10mL 的 MeOH 和 10mL 的 EtOAc 中的混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌 4 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩。3-(羟基甲基)-5-异丙基苯酚不经进一步纯化直接用于下一反应。

[0806] 向搅拌的 3-(羟基甲基)-5-异丙基苯酚在 10mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 1.23g (5.69mmol) 的 PCC。将该混合物搅拌 4.5 小时,加入 Et_2O ,并将该混合物在冰箱中储存。浓缩溶剂,并将粗产物经快速硅胶色谱法 (15% EtOAc/ 己烷) 纯化,得到 218mg 的 3-羟基-5-异丙基苯甲醛,为浅黄色固体。

[0807] 实施例 1.2.7:吗啉-4-甲酸 3-甲酰基-5-异丙基苯基酯

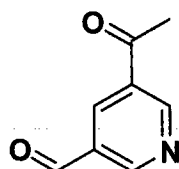
[0808]



[0809] 在室温下向搅拌的 91.9mg (0.634mmol) 的 3-羟基-5-异丙基苯甲醛在 5mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 220 μL (1.92mmol) 的 4-吗啉甲酰氯和 0.5mL (3.59mmol) 的 Et_3N 。3 小时后,加入饱和 NaHCO_3 (15mL) 溶液,并将水层用 CHCl_3 萃取。将有机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (20% EtOAc/ 己烷),得到 38.8mg 的吗啉-4-甲酸 3-甲酰基-5-异丙基苯基酯,为黄色油状,产率 24%。

[0810] 实施例 1.2.8:5-乙酰基吡啶-3-甲醛

[0811]

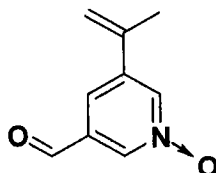


[0812] 在 0°C 下向搅拌的 3-(二甲氧基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶 (7.1mL) 在 CH_2Cl_2 (30mL) 的溶液中加入 CrO_3 (4.4g, 44mmol)。将所得混合物搅拌 1 小时,并加入 10 (854mg, 4.4mmol)。继续搅拌 5 天,并将该混合物用硅藻土垫过滤。浓缩滤液,用 EtOAc 稀释。将有机层用 NaHCO_3 、 NH_4Cl 、盐水洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂,残余物经柱色谱纯化 (60% EtOAc 的己烷溶液),得到 1-(5-(二甲氧基甲基)吡啶-3-基)乙酮,为黄色油状。

[0813] 向搅拌的 1-(5-(二甲氧基甲基)吡啶-3-基)乙酮 (214mg, 1.1mmol) 在 CH_2Cl_2 (5mL) 的溶液中加入 TFA (2mL)。将所得混合物搅拌 24 小时, 并除去溶剂。将该残余物溶于 CHCl_3 和饱和 NaHCO_3 水溶液中。分层, 并将有机层用盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂, 得到 5-乙酰基吡啶-3-甲醛 (112mg), 为黄色固体。

[0814] 实施例 1.2.9 : 3-甲酰基-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶 1-氧化物

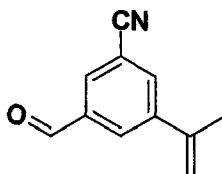
[0815]



[0816] 向搅拌的 3-(二甲氧基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶 (178mg, 0.92mmol) 在 CH_2Cl_2 (10mL) 的溶液中加入间-氯过氧苯甲酸 (227mg, 1.0mmol)。将反应混合物搅拌 2 小时, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液猝灭。分层, 并将有机层用盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。除去溶剂, 得到 3-(二甲氧基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶 1-氧化物 (209mg), 将其按照本文所述的方法转化为 3-甲酰基-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶 1-氧化物。

[0817] 实施例 1.2.10 : 3-甲酰基-5-(丙-1-烯-2-基)苄腈

[0818]

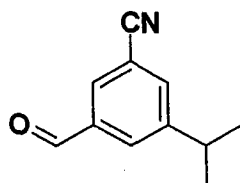


[0819] 在 60°C 下向 3-甲酰基苄腈 (1.3g, 10mmol) 在硫酸 (4.5mL) 的溶液中分 3 批加入 N-溴琥珀酰亚胺 (2.14g, 12mmol)。2 小时后, 冷却反应混合物, 用冷水稀释并过滤。将滤饼用己烷洗涤。减压除去挥发物, 并将该粗的残余物 (3-溴-5-甲酰基苄腈) 不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0820] 向 3-溴-5-甲酰基苄腈 (420mg, 2mmol)、异丙基三氟硼酸钾 (296mg, 2mmol) 和三乙胺 (0.42mL) 在 2-丙醇和水 (20mL) 以 2 : 1 的比率的混合物中加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (65mg, 0.08mmol), 并将该反应混合物回流 5 小时。然后冷却反应混合物, 用乙醚稀释, 用水、盐水洗涤并干燥。粗的残余物经柱色谱纯化 (60% 乙酸乙酯 : 40% 己烷), 得到 3-甲酰基-5-(丙-1-烯-2-基)苄腈, 为白色固体。

[0821] 实施例 1.2.11 : 3-甲酰基-5-异丙基苄腈

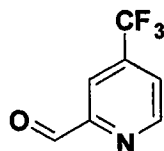
[0822]



[0823] 向 3-甲酰基-5-(丙-1-烯-2-基)苄腈 (300mg, 1.75mmol) 在乙酸乙酯 (3mL)、乙醇 (3mL) 的混合物中加入 10% Pd/C (30mg), 并将反应混合物在氢气中在气球气压下搅拌 7 小时。然后将反应混合物过滤, 并蒸发溶剂, 得到醛, 3-甲酰基-5-异丙基苄腈。

[0824] 实施例 1.2.12 : 4-(三氟甲基)吡啶-2-甲醛

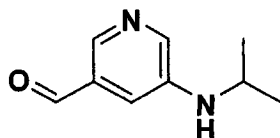
[0825]



[0826] 在 -78°C 下向 2-溴-4-(三氟甲基)吡啶 (700mg, 3.1mmol) 在乙醚 (30ml) 的溶液中加入 BuLi (1.6M 的己烷溶液, 2.13ml)。40 分钟后, 加入 DMF (340 mg), 并将该反应混合物在 -78°C 下再搅拌 45 分钟, 并将该反应混合物历经 1 小时的时间加温至室温。然后将反应混合物用固体氯化铵猝灭, 并在水和乙醚之间分配。将有机层干燥并蒸发, 得到 4-(三氟甲基)吡啶-2-甲醛, 为粗的残余物, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0827] 实施例 1.2.13: 5-(异丙基氨基)吡啶-3-甲醛

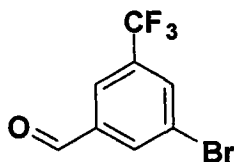
[0828]



[0829] 向 5-溴吡啶-3-甲醛 (1.5gm, 8.06mmol) 在 DMF (5ml) 的溶液中, 加入 N,N-二乙基水杨酸二酰胺 (311mg, 1.61mmol)、碘化亚铜 (77mg, 0.403mmol)、磷酸钾 (3.42gm, 16.12mmol) 和异丙基胺 (715mg, 1.21mmol), 并将反应混合物在 90°C 下加热过夜。随后将反应混合物用乙醚稀释并过滤。乙醚层用水、盐水洗涤并干燥。粗的残余物经柱色谱纯化 (40% 乙酸乙酯/60% 己烷), 得到 5-(异丙基氨基)吡啶-3-甲醛。

[0830] 实施例 1.2.14: 3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛

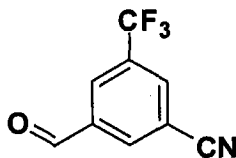
[0831]



[0832] 在 60°C 下向 3-(三氟甲基)苯甲醛 (5gm, 28.72mmol) 在硫酸 (13.5ml) 的溶液中分 3 批加入 N-溴琥珀酰亚胺 (6.13g, 34.45mmol)。2 小时后, 冷却反应混合物, 用冷水稀释并过滤。将滤饼用己烷洗涤。减压除去挥发物, 并将粗的残余物 3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛不经纯化直接用于下一步骤。

[0833] 实施例 1.2.15: 3-甲酰基-5-(三氟甲基)苄腈

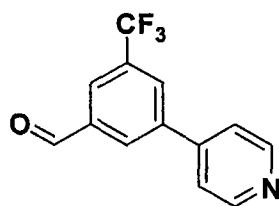
[0834]



[0835] 向 3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛 (1.0gm, 3.95mmol) 在 DMF (10ml) 的溶液中加入氰化锌 (278mg, 2.37mmol), 随后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (365mg, 0.32mmol), 并在 90°C 下加热 5 小时。然后冷却反应混合物, 用乙醚稀释并用氢氧化铵水溶液猝灭。随后将反应混合物在水和乙醚之间分配。干燥有机层, 蒸发并经柱色谱纯化 (10% 乙酸乙酯/90% 己烷), 得到 400mg 的 3-甲酰基-5-(三氟甲基)苄腈。

[0836] 实施例 1.2.16 :3-(吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛

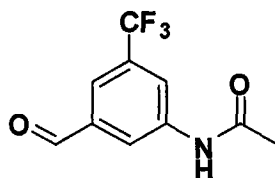
[0837]



[0838] 向 3-溴-5-(三氟甲基)苯甲醛 (1.0g, 3.95mmol) 在 1,4-二噁烷 (15ml) 的溶液中, 加入吡啶-4-硼酸 (583mg, 4.74mmol)、碳酸钠 (2M 水溶液) (1.67gm, 在 7.9ml 水中) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 450mg, 0.39mmol), 并在 90°C 下加热 5 小时。接着将反应混合物用乙醚稀释, 用水、盐水洗涤并干燥。真空除去挥发物, 将粗的残余物经柱色谱纯化 (50% 乙酸乙酯 / 50% 己烷), 得到 250mg 的 3-(吡啶-4-基)-5-(三氟甲基)苯甲醛。

[0839] 实施例 1.2.17 :N-(3-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺

[0840]



[0841] 在 0°C 下向 3-(三氟甲基)苯甲醛 (10g, 57.43mmol) 和硫酸 (20ml) 的混合物中加入硝酸 (2.5ml), 并将该反应物在 0°C 搅拌 1 小时, 将其加温至室温持续 4 小时, 并在 50°C 加热 8 小时。将反应混合物倒入冰水中, 并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用水、碳酸氢盐和盐水洗涤。将粗的残余物 3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲醛用硫酸钠干燥, 并真空除去挥发物。

[0842] 向粗的 3-硝基-5-(三氟甲基)苯甲醛 (2.4g, 10.95mmol) 在 MeOH (20ml) 的溶液中加入 P-TSA (1.1g, 5.61mmol), 然后加入原甲酸三甲酯 (3.5g, 33.02mmol)。回流 24 小时后, 真空除去溶剂。随后将所得残余物用乙酸乙酯稀释, 并用饱和碳酸钠水溶液碱化。将水层用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并蒸发, 并将粗的残余物 1-(二甲氧基甲基)-3-硝基-5-(三氟甲基)苯不经任何进一步纯化直接用于下一步骤。

[0843] 向 1-(二甲氧基甲基)-3-硝基-5-(三氟甲基)苯 (1.9gm, 7.6mmol) 在乙醇 (20ml) 的溶液中加入 10% Pd/C (200m), 在气球气压下搅拌 5 小时。随后将反应混合物过滤, 并真空除去挥发物, 得到 3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺。

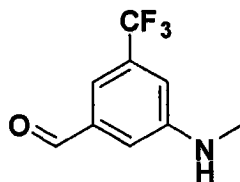
[0844] 在 0°C 下向 3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺在二氯甲烷 (5ml) 的溶液中加入三乙胺 (0.2ml), 然后加入乙酰氯。将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。随后减压除去二氯甲烷。将反应混合物用乙醚稀释, 用水、盐水洗涤并干燥。将粗的残余物经色谱纯化, 得到 170mg 的酰胺。然后除去溶剂, 并将粗的残余物经柱色谱纯化 (40% 乙酸乙酯 / 60% 己烷), 得到 100mg 的 N-(3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺。

[0845] 在 0°C 下向缩醛 N-(3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺 (170mg, 0.65mmol) 中加入 TFA (5ml), 并将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。随后真空除去挥发物, 并将反应混合物用乙醚稀释。将乙醚层用碳酸氢钠水溶液、水、盐水洗涤, 并干燥。将有机层干燥并蒸发, 得到 N-(3-甲酰基-5-(三氟甲基)苯基)乙酰胺。该粗的残余物不经任何

进一步纯化直接用于下一步骤。

[0846] 实施例 1.2.18 :3-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)苯甲醛

[0847]



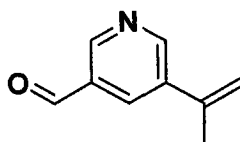
[0848] 在 0℃ 向 3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯胺 (440mg, 2.0mmol) 的甲醇 (5ml) 溶液中加入三乙胺 (0.2ml), 然后加入 (Boc)₂O (436mg, 2.0mmol)。然后除去溶剂, 并将粗的残余物经柱色谱纯化 (40% 乙酸乙酯 / 60% 己烷), 得到 100mg 的 3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯基氨基甲酸叔丁基酯。

[0849] 在 0℃ 下向 3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯基氨基甲酸叔丁基酯 (125mg, 0.37mmol) 在 DMF (5ml) 的溶液中加入氢化钠 (22mg, 0.56mmol)。在室温下搅拌 0.5 小时后, 加入碘甲烷 (263mg, 1.85mmol), 并在室温下搅拌过夜。随后将反应混合物冷却, 用甲醇猝灭, 用乙醚萃取。将有机层干燥并蒸发, 并将粗的残余物经柱色谱纯化 (10% 乙酸乙酯 / 90% 己烷), 得到 110mg 的 3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯。

[0850] 在 0℃ 下向 3-(二甲氧基甲基)-5-(三氟甲基)苯基(甲基)氨基甲酸叔丁基酯 (110mg, 0.31mmol) 的溶液中加入 TFA (3ml), 并将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。随后真空除去挥发物, 并将反应混合物用乙酸乙酯稀释。将乙酸乙酯层用碳酸氢钠水溶液、水、盐水洗涤, 并干燥。将有机层干燥并蒸发, 得到所述醛, 3-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)苯甲醛。该粗的残余物不经任何进一步纯化直接用于下一步骤。

[0851] 实施例 1.2.19 :5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-甲醛

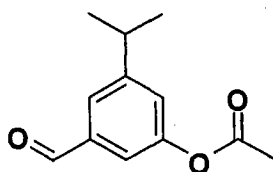
[0852]



[0853] 在 0℃ 下向 3-(二甲氧基甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)吡啶 (2.2g, 11.3mmol) 中加入 TFA (5.2ml, 67.8mmol), 并将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。随后真空除去挥发物, 并将反应混合物用乙醚稀释。乙醚层用碳酸氢钠水溶液、水、盐水洗涤, 并干燥。将有机层干燥并蒸发, 得到 5-(丙-1-烯-2-基)吡啶-3-甲醛。

[0854] 实施例 1.2.20 :乙酸 3-甲酰基-5-异丙基苯基酯

[0855]

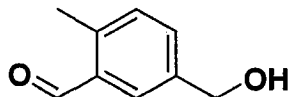


[0856] 将 33.2mg (0.202mmol) 的 3-羟基-5-异丙基苯甲醛和 50 μL (0.53mmol) 的 Ac₂O 在 3mL 的吡啶中的溶液在室温下搅拌 70 分钟。浓缩该溶液, 加入水和 EtOAc, 并分层。将有

机层用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,浓缩,并经快速硅胶色谱法纯化(20% EtOAc/ 己烷)(中性硅胶),得到 47.4mg 的乙酸 3- 甲酰基 -5- 异丙基苯基酯,为黄色油状,其带有部分杂质。

[0857] 实施例 1.2.21 :5-(羟基甲基)-2- 甲基苯甲醛

[0858]



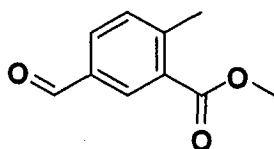
[0859] 在 35°C 下向搅拌中的 23.0g (90.6mmol) 的 I_2 和 5.4mL (45.5mmol) 的亚硝酸叔丁基酯在 40mL 的 CH_3CN 的混合物中分 4 批加入 5.0g (30.3mmol) 的 3- 氨基 -4- 甲基苯甲酸甲酯。继续搅拌并在黑暗处 (仅避光) 冷却至室温。2.5 小时后,逐步加入 400mL 的 Na_2SO_3 在 H_2O 中的溶液。分层,并将有机层用 80mL 的盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (5% EtOAc/ 己烷),得到 5.7g 的 3- 碘 -4- 甲基苯甲酸甲酯,为带有部分杂质的红色液体,产率约 68%。

[0860] 向 5.7g 的 3- 碘 -4- 甲基苯甲酸甲酯在 35mL 的 DMF (除过气) 的溶液中加入 1.94g (16.5mmol) 的 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 和 1.58g (1.37mmol) 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。将该混合物在 80°C 下在黑暗中 (避光) 搅拌 6 小时。向该混合物中加入 50mL 的 10% NH_4OH (水溶液) 和 EtOAc。将有机层用 50mL 的水和 30mL 的盐水洗涤,并将合并的水层用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (10% EtOAc/ 己烷),得到约 3g 的 3- 氰基 -4- 甲基苯甲酸甲酯,为浅黄色固体。

[0861] 在 -78°C 下向搅拌的 27mL 的 DIBAL-H (1.5M 的甲苯溶液) 在 10mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中历经 30 分钟的时间逐滴加入 1.32g (7.54mmol) 的 3- 氰基 -4- 甲基苯甲酸甲酯在 35mL 的 CH_2Cl_2 中的溶液。在 -78°C 搅拌 40 分钟后,将该溶液加温至室温。75 分钟后,将该溶液冷却至 -78°C ,并加入 10mL 的 H_2O 和 16mL 的 1N HCl。移去冷却浴,并将该混合物加温至室温。加入浓 HCl (5-6mL),并继续搅拌 1.5 小时,分层,将有机层用 20mL 的盐水洗涤。将合并的水层用氯仿 (4x) 萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (50% EtOAc/ 己烷),得到 800mg 的 5-(羟基甲基)-2- 甲基苯甲醛,为黄色油状,其带有部分杂质。

[0862] 实施例 1.2.22 :5- 甲酰基 -2- 甲基苯甲酸甲酯

[0863]



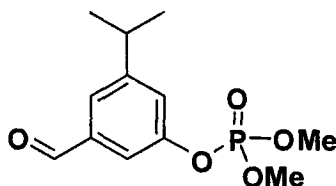
[0864] 向搅拌的 800mg 的 5-(羟基甲基)-2- 甲基苯甲醛在 20mL 的 MeOH 的溶液中加入 3.4g (5.5mmol) 的臭氧。将该混合物在室温下搅拌 3.75 小时,并加入 2mL 的 MeOH。2.5 小时后,加入 15mL 的 1N HCl、45mL 的 H_2O 和 EtOAc,并分层。将水层萃取,将合并的萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (30% EtOAc/ 己烷),得到 377mg 的 5-(羟基甲基)-2- 甲基苯甲酸甲酯,为黄色油状,其带有部分杂质。

[0865] 将 377mg 的 5-(羟基甲基)-2- 甲基苯甲酸甲酯和 0.8mL (9.17mmol) 的草酰氯在 20mL 的 CH_2Cl_2 中的溶液冷却至 -78°C 。向该溶液中逐滴加入 1.1mL (15.5mmol) 的 DMSO,并

在搅拌 10 分钟后,加入 3.2mL 的 Et_3N ,并在 -78°C 下继续搅拌 10 分钟。移去干冰-丙酮浴,并将该混合物加温至室温,在 2 小时后,加入 30mL 的饱和 NH_4Cl 溶液。将有机层用 25mL 的盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(10% EtOAc /己烷),得到 268mg 的 5-甲酰基-2-甲基苯甲酸甲酯,为红色液体,产率 71%,其带有部分杂质。

[0866] 实施例 1.2.23:磷酸二甲基 3-甲酰基-5-异丙基苯基酯

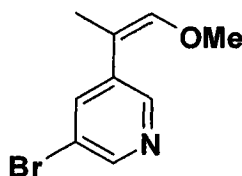
[0867]



[0868] 向搅拌的 172mg (1.05mmol) 的 3-羟基-5-异丙基苯甲醛、160 μL (1.98mmol) 的吡啶和 1.6mL 的 THF 在 8mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中加入 620mg (2.44mmol) 的 I_2 和 280 μL (2.37mmol) 的 $\text{P}(\text{OMe})_3$ 在 5mL 的 CH_2Cl_2 中的溶液。将该混合物在室温下在黑暗中(仅避光)搅拌 2.75 天。加入氯仿和水,并分层。将有机层用 20mL 的水和 20mL 的盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(60% EtOAc /己烷)(中性硅胶),得到 40.1mg 的磷酸二甲基 3-甲酰基-5-异丙基苯基酯,产率 14%。

[0869] 实施例 1.2.24:5-(1-甲氧基丙-1-烯-2-基)吡啶-3-甲醛

[0870]



[0871] 在 -78°C 下向甲氧基甲基三苯基氯化磷 (20.57g, 60mmol) 在 THF 的溶液中缓慢加入丁基锂 (1.6M 的己烷溶液, 37.5mL)。将所得混合物再搅拌 45 分钟直至室温。将该反应物冷却至 -78°C 后,将 1-(5-溴吡啶-3-基)乙酮 (Aldich) (8g, 40mmol) 在 THF 中的溶液加入反应混合物。将所得溶液从 -78°C 至室温下搅拌过夜,然后用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭,并用乙醚萃取三次。将合并的有机层用盐水洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并浓缩至残余物,其经快速柱纯化得到 3-溴-5-(1-甲氧基丙-1-烯-2-基)吡啶 (E/Z 混合物, 5g)。 ^1H NMR (300MHz, CDCl_3), δ : 8.769 (m, 0.5H), 8.491 (m, 1.5H), 8.143 (m, 0.4H), 7.737 (m, 0.6H), 6.517 (m, 0.6H), 6.271 (m, 0.4H), 3.804, 3.773 (ss, 3H), 1.949 (m, 3H)。该醛使用本文所述的方法合成。

[0872] 实施例 1.3:合成环胺结构单元。

[0873] 实施例 1.3.1:(R)-4-甲基-2-(吡咯烷-2-基)噻唑

[0874]



[0875] 向商业上可获得的 (R)-1-(苄氧基羰基)吡咯烷-2-甲酸 (Synthetech, 9.97g, 40.0mmol) 的 1,4-二噁烷 (60mL) 溶液中加入吡啶 (2mL)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (11.35mL, 52mmol) 和

NH_4HCO_3 (3.98g, 50.4mmol), 并搅拌 12 小时。蒸发全部溶剂, 用 EtOAc 稀释并用水、5% H_2SO_4 和盐水洗涤。将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。以定量的产率产生 (R)-2- 氨甲酰基吡咯烷-1- 甲酸苄基酯, 其不经进一步纯化直接用于下一步骤。

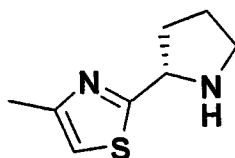
[0876] 向 (R)-2- 氨甲酰基吡咯烷-1- 甲酸苄基酯 (9.97g, 40.0mmol) 在 1, 2-DME (2000mL) 的溶液中加入劳森试剂 (8.9g, 0.55mmol), 并搅拌 4 小时。蒸发全部溶剂, 用 100mL 的饱和 NaHCO_3 溶液稀释, 并用乙醚 (2x200mL) 萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。将粗的 (R)-2- 硫代氨甲酰基吡咯烷-1- 甲酸苄基酯不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0877] 向 (R)-2- 硫代氨甲酰基吡咯烷-1- 甲酸苄基酯 (~40mmol) 在 EtOH (120mL) 的溶液中加入氯丙酮 (4.7mL, 60mmol), 并在 75°C 加热 6 小时。将该反应物冷却至室温, 并倒入 100mL 的饱和 NaHCO_3 水溶液中。减压蒸发乙醇, 并将水层用乙酸乙酯 (2x200mL) 萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化 (35% 乙酸乙酯 / 80% 己烷), 得到 (R)-2-(4- 甲基噻唑-2- 基) 吡咯烷-1- 甲酸苄基酯, 三个步骤后的产率 86%。

[0878] 在室温下将 HBr 在 AcOH (60mL) 中的溶液加入 (R)-2-(4- 甲基噻唑-2- 基) 吡咯烷-1- 甲酸苄基酯 (纯的) 中。1 小时后, 在剧烈搅拌下缓慢加入乙醚 (150mL)。继续搅拌 10 分钟, 并将其安放 5-10 分钟。倒出上清。将该操作重复 3-4 次直至上清无色。将该半固体溶于水 (50mL), 并用 1N LiOH 将其调至 PH ~ 8, 并用 5% MeOH/95% CHCl_3 (3x100mL) 萃取, 得到 4.0g 的 (R)-4- 甲基-2-(吡咯烷-2- 基) 噻唑。

[0879] 实施例 1.3.2 : (S)-4- 甲基-2-(吡咯烷-2- 基) 噻唑

[0880]



[0881] 按照与制备 (R)-4- 甲基-2-(吡咯烷-2- 基) 噻唑相同的方法, 从商业上可获得的 Cbz-L- 脯氨酸 (Aldrich) 来制备 (S)-4- 甲基-2-(吡咯烷-2- 基) 噻唑。

[0882] 实施例 1.3.3 : (R)-4- 甲基-2-(哌啶-2- 基) 噻唑

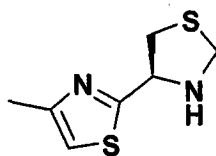
[0883]



[0884] 按照与制备 (R)-4- 甲基-2-(吡咯烷-2- 基) 噻唑相同的方法, 从商业上可获得的 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 哌啶-2- 甲酸 (Aldrich) 开始, 获得 (R)-2-(4- 甲基噻唑-2- 基) 哌啶-1- 甲酸叔丁基酯, 其使用标准 TFA 条件脱保护以获得所需产物, 从而制备 (R)-4- 甲基-2-(哌啶-2- 基) 噻唑。

[0885] 实施例 1.3.4 : (R)-4- 甲基-2-(噻唑烷-4- 基) 噻唑

[0886]

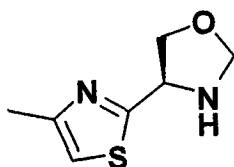


[0887] 在室温下向从商业上可获得的 (S)-2-氨基-3-巯基丙酸盐氯化物 (Aldrich, 3.0g, 24.8mmol) 在 H_2O (8mL) 的溶液中加入 37% 甲醛溶液 (817mg, 27.3mmol), 并搅拌 24 小时。随后加入 $NH_2OH \cdot HCl$ (172mg, 2.48mmol)、 $NaOH$ (50mL, 2N, 100mmol)、丙酮 (50mL)、 $(Boc)_2O$ (6.27mL, 27.28mmol), 并搅拌 12 小时。将反应混合物用乙醚萃取。用 1N HCl 将水层酸化至 $pH \sim 3.5$, 并随后用 5% $MeOH/95\% CHCl_3$ (3x100mL) 萃取。将合并的有机萃取物用无水硫酸钠干燥并浓缩, 得到 2.49g 粗的 (S)-4-氨基甲酰基噻唑烷-3-甲酸叔丁基酯。

[0888] 按照与合成 (R)-4-甲基-2-(哌啶-2-基)噻唑类似的方法, 从 (S)-4-氨基甲酰基噻唑烷-3-甲酸叔丁基酯合成 (R)-4-甲基-2-(噻唑烷-4-基)噻唑。

[0889] 实施例 1.3.5: (R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷

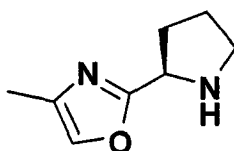
[0890]



[0891] 按照与合成 (R)-4-甲基-2-(噻唑烷-4-基)噻唑类似的方法, 从 (R)-2-氨基-3-羟基丙酸 (Aldrich) 合成甲基噻唑-D-氧杂脯氨酸 (R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷。使用 4N HCl 在 1,4-二噁烷 (20min) 中的溶液将中间体 (R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-甲酸叔丁基酯脱保护, 所需产物不经进一步纯化直接用于下一步骤。

[0892] 实施例 1.3.6: (R)-4-甲基-2-(吡咯烷-2-基)噻唑

[0893]



[0894] 在 $0^\circ C$ 下向 L-丝氨酸甲酯盐酸化物 (Aldrich, 5.0g, 32.0mmol) 在 CH_2Cl_2 (150mL) 的溶液中依次加入 Et_3N (4.88mL, 35.2mmol)、Cbz-D-脯氨酸 (8.01g, 32.0mmol) 和 DCC (7.26g, 35.2mmol)。将该反应物加温至室温并搅拌过夜。蒸发全部溶剂, 并将残余物用乙酸乙酯研磨, 滤除沉淀。低压下浓缩滤液, 经硅胶色谱纯化 (70% 乙酸乙酯 / 30% 氯仿), 得到 8.5g 的 (R)-2-((S)-3-羟基-1-甲氧基-1-氧代丙-2-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄基酯。

[0895] 在 $-20^\circ C$ 下将 Deoxo-flour (4.5mL, 24.16mmol) 逐滴加入 (R)-2-((S)-3-羟基-1-甲氧基-1-氧代丙-2-基氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸苄基酯 (8.5g, 22.0mmol) 在 CH_2Cl_2 (150mL) 的溶液中。将该溶液搅拌 30 分钟, 并逐滴加入 $BrCCl_3$ (7.8mL, 79.0mmol), 随后加入 DBU (11.8mL, 79mmol)。将该反应物在 $2-3^\circ C$ 下搅拌 10 小时, 用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液猝灭, 并用乙酸乙酯萃取。浓缩有机层并经硅胶色谱纯化 (10% 乙酸乙酯 / 90% 氯仿), 得到 6.95g 的 (R)-2-(1-(苄氧基羰基)吡咯烷-2-基)噻唑-4-甲酸甲酯。

[0896] 在 $0^\circ C$ 下向 (R)-2-(1-(苄氧基羰基)吡咯烷-2-基)噻唑-4-甲酸甲酯 (6.95g,

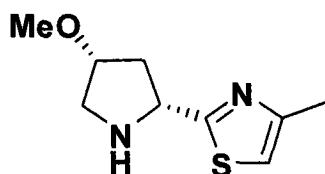
21.1mmol) 在 THF (50mL) 的溶液中加入 LiBH_4 (32mL, 2.0M 的 THF 溶液, 63.2mmol)。将该反应物加热至室温, 并搅拌 3 小时。将乙酸乙酯 (25mL) 逐滴加入并搅拌 30 分钟。将该反应物冷却至 0℃ 并逐滴加入 50mL 的 1N HCl, 用 100mL 的水稀释。随后用乙酸乙酯萃取, 用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 经硅胶色谱纯化 (3% MeOH/97% 氯仿), 得到 4.1g 的 (R)-2-(4-(羟基甲基) 噁唑-2-基) 吡咯烷-1-甲酸苄基酯。

[0897] 向 (R)-2-(4-(羟基甲基) 噁唑-2-基) 吡咯烷-1-甲酸苄基酯 (1.1g, 3.64mmol) 在 HMPA (18mL) 的溶液中加入甲基三苯氧基碘化磷 (3.29g, 7.28mmol), 并搅拌 30 分钟。随后加入 NaCNBH_3 , 并将该反应物在 50℃ 加热 3 小时, 并倒入 100mL 的冰冷却的水中, 并用乙醚 (2X100mL) 萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并经硅胶色谱纯化 (50% 乙酸乙酯 / 50% 己烷), 得到 180mg 的 (R)-2-(4-甲基噁唑-2-基) 吡咯烷-1-甲酸苄基酯。

[0898] 在室温下将 HBr 在 AcOH (60mL) 的溶液加入 (R)-2-(4-甲基噁唑-2-基) 吡咯烷-1-甲酸苄基酯 (纯的) 中。1 小时后, 在剧烈搅拌下缓慢加入乙醚 (20mL)。继续搅拌 10 分钟, 并将其安放 5-10 分钟。倒出上清。将该操作重复 3-4 次直至上清无色。将该半固体溶于水 (50mL), 并用 1N LiOH 将其调至 pH ~ 8, 并用 5% MeOH/95% CHCl_3 (3x100mL) 萃取, 得到 55mg 的 (R)-4-甲基-2-(吡咯烷-2-基) 噁唑。

[0899] 实施例 1.3.7: 2-((2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)-4-甲基噁唑

[0900]



[0901] 向 (2R,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸 (Aldrich, 2g, 15.3mmol) 在 THF/ H_2O (3 : 1) 混合物的溶液中加入 K_2CO_3 (15g, 107.1mmol), 随后加入苄氧基羰基氯化物 (5.22g, 30.6mmol)。在 0℃ 搅拌 3 小时后, 除去 THF。随后用浓 HCl 酸化该反应混合物, 并用乙酸乙酯 / 甲醇的混合物萃取。将有机层干燥, 蒸发, 并将粗的残余物用于下一步骤。

[0902] 在 -10℃ 下向氢化钠 (2.08g, 52.02mmol) 在 THF (30mL) 的溶液中加入 Cbz-保护的 (2R,4R)-4-羟基吡咯烷-2-甲酸 (2.3g, 8.67mmol)。30 分钟后, 加入硫酸二甲酯, 并在室温下搅拌 16 小时。随后将反应混合物用氯化铵猝灭, 并在旋转蒸发仪上减压除去 THF。将反应混合物碱化, 并用乙醚萃取水层。接着酸化水层, 并用 10% 甲醇 / 90% 氯仿萃取。将有机层干燥并蒸发, 得到 Cbz-保护的 (2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-甲酸, 产率 90%。

[0903] 向 Cbz-保护的 (2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-甲酸 (2.2g, 7.88mmol) 在 1,4-二噁烷 (15mL) 的溶液中加入吡啶 (0.4mL)、 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.32mL, 10mmol) 和 NH_4HCO_3 (785mg, 9mmol), 并搅拌 12 小时。蒸发全部溶剂, 用 EtOAc 稀释, 并用水、5% H_2SO_4 和盐水洗涤。将有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。粗的 Cbz-保护的 (2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-甲酰胺为定量产率, 其不经纯化直接用于下一步骤。

[0904] 向 Cbz-保护的 (2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-甲酰胺 (2.0g, 7.17mmol) 在 1,2-DME (40mL) 的溶液中加入劳森试剂 (1.6g, 3.94mmol), 并搅拌 4 小时。蒸发全部溶剂, 并用 100mL 的饱和 NaHCO_3 稀释, 并用乙醚 (2X200mL) 萃取。将合并的有机层用无水 Na_2SO_4 干燥并浓缩。该粗的 Cbz-保护的 (2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-硫代甲酰胺直接用于下一步

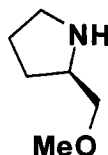
骤。

[0905] 向 Cbz-保护的 (2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-硫代甲酰胺 ($\sim 6.79\text{mmol}$) 在 EtOH(20mL) 的溶液中加入碳酸钙 (2.04g, 20.4mmol) 和氯丙酮 (0.8mL, 10.2mmol), 并在 60°C 下加热 4 小时。将该反应物冷却至室温, 并倒入 100mL 的饱和 NaHCO_3 水溶液中。减压蒸发乙醇, 并将水层用乙酸乙酯 (2x200mL) 萃取。将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥并浓缩。残余物经硅胶色谱纯化 (35% 乙酸乙酯/80% 己烷), 得到 Cbz-保护的 2-((2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)-4-甲基噻唑, 三个步骤后的产率 86%。

[0906] 在室温下将 HBr 在 AcOH(5mL) 中的溶液加入 Cbz-保护的 2-((2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)-4-甲基噻唑 (470mg, 1.5mmol, 纯的)。1 小时后, 在剧烈搅拌下缓慢加入乙醚 (20mL)。继续搅拌 10 分钟, 并将其安放 5-10 分钟。倒出上清。将该操作重复 3-4 次直至上清无色。将该半固体溶于水 (50mL), 并用 1N LiOH 将其调至 PH ~ 8 , 并用 5% MeOH/95% CHCl_3 (3x100mL) 萃取, 得到 250mg 的 2-((2R,4R)-4-甲氧基吡咯烷-2-基)-4-甲基噻唑。

[0907] 实施例 1.3.8: (R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷

[0908]

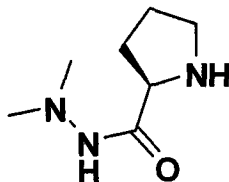


[0909] 在 0°C 下向 (R)-吡咯烷-2-基甲醇 (500mg, 4.95mmol) 在 MeOH(15mL) 的溶液中加入三乙胺 (1.38mL, 9.9mmol), 随后加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.3gm, 5.94mmol)。反应混合物在室温下搅拌 0.5 小时, 并真空除去挥发物。粗的残余物包含 (R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯, 其不经任何进一步纯化直接用于下一步骤。

[0910] 在 -78°C 下向氢化钠 (48mg, 2mmol) 在 THF(5mL) 的溶液中缓慢加入 (R)-2-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯。15 分钟后, 加入碘甲烷 (0.124mL, 2mmol), 并将反应混合物缓慢加温至室温过夜。随后用 MeOH 猝灭反应混合物, 并用水 (15mL) 稀释。将水层用 EtOAc 萃取并将合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并随后过滤。真空除去溶剂, 并将粗产物经硅胶色谱法纯化 (用 15% EtOAc/己烷洗脱), 得到 (R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯, 产率 80%。通过用三氟乙酸处理去除 Boc 保护基团, 得到 (R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷。

[0911] 实施例 1.3.9: (R)-N', N' -二甲基吡咯烷-2-甲酰胺

[0912]



[0913] 在 0°C 下在氩气中将 Et_3N (0.74mL, 0.53g, 5.31mmol, 4 当量) 加入搅拌过的 (R)-吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸化物 (0.22g, 1.33mmol, 1 当量) 在 4mL 无水 MeOH 的溶液中。5 分钟后, 加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.46mL, 0.43g, 1.99mmol, 1.5 当量)。将该反应物在 0°C 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将残余物溶于 Et_2O 。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 真空除去溶剂, 随后经快速色谱法纯化, 得到 (R)-吡咯烷-1,2-二甲酸

1-叔丁基 2-甲基酯。

[0914] 将 1N NaOH(1.2ml, 1.2mmol, 1.2 当量) 加入搅拌过的 (R)-吡咯烷-1,2-二甲酸 1-叔丁基 2-甲基酯 (0.267g, 1.0mmol, 1 当量) 在 4mL 的 3 : 1THF/MeOH 的溶液中。搅拌过夜后真空除去溶剂。将该残余物溶于饱和 NaHCO₃ 水溶液, 并用 Et₂O(x2) 萃取。用 1N HCl 将水层调至 pH ≈ 4, 并用 EtOAc(x4) 萃取。将合并的 EtOAc 部份用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 真空除去溶剂, 得到 0.1615g (0.64mmol, 64% 产率) 的 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-2-甲酸。

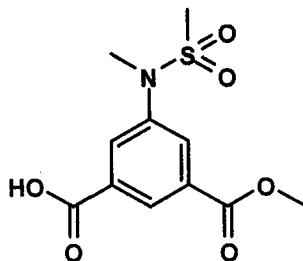
[0915] 在 0℃ 下在氩气中将 HOBT · H₂O (0.0953g, 0.71mmol, 1.1 当量) 加入搅拌过的 (R)-1-(叔丁氧基羰基) 吡咯烷-2-甲酸 (0.1615g, 0.64mmol, 1 当量) 在 5ml 无水 CH₂Cl₂ 的溶液中。30 分钟后, 加入 EDCI · HCl (0.135g, 0.71mmol, 1.1 当量)。1 小时后, 依次加入 1,1-二甲基肼 (0.058ml, 0.046g, 0.77mmol, 1.2 当量) 和 DIPEA (0.33ml, 0.25g, 1.92mmol, 3 当量)。将该反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将残余物在 EtOAc/ 水之间分配。分层。将水层用 NaCl 饱和, 并用 EtOAc(x2) 萃取。将合并的 EtOAc 部份用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.1489g, 0.51mmol, 79% 产率的 (R)-2-(2,2-二甲基肼羰基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯, 其带有部分杂质。

[0916] 在氩气下将 TFA (0.5ml, 0.74g, 6.49mmol) 加入搅拌过的 (R)-2-(2,2-二甲基肼羰基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁基酯 (0.045g, 0.155mmol, 1 当量) 在无水 CH₂Cl₂ 的溶液中。1 小时后, 真空除去溶剂, 得到 (R)-N', N'-二甲基吡咯烷-2-甲酰肼。

[0917] 实施例 1.4 : 合成间苯二甲酸酯结构单元。

[0918] 实施例 1.4.1 : 3-(甲氧基羰基)-5-(N-甲基甲基磺酰氨基) 苯甲酸

[0919]



[0920] 在室温下向搅拌的 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (2.09g, 10mmol) 在二氯甲烷 (30mL) 的溶液中加入吡啶 (2.43mL, 30mmol)。在 0℃ 下, 加入甲磺酰氯 (0.86mL, 11mmol), 并将所得混合物在室温下搅拌过夜。随后将反应混合物减压浓缩, 并加入乙酸乙酯 (50mL)。过滤所得白色沉淀, 并用己烷洗涤, 得到 5-(甲基磺酰氨基) 间苯二甲酸二甲酯, 产率 95% (2.715g), 为白色固体。

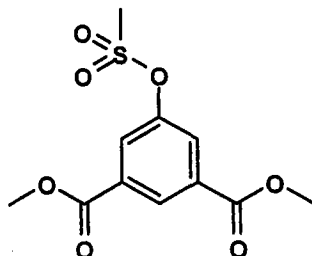
[0921] 在室温下向搅拌的 NaH (0.24g, 10mmol, 60% 在油中的分散体) 在 10mL 的 DMF 的混悬液中加入 5-(甲基磺酰氨基) 间苯二甲酸二甲酯 (1.435g, 5mmol), 随后加入碘甲烷 (0.62mL, 10mmol)。5 小时后, 将该反应物用 H₂O (25mL) 猝灭。随后将反应混合物用 EtOAc 萃取, 再用 H₂O 洗涤以除去过量的 DMF, 用无水 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。随后将所得粗产物用己烷洗涤, 得到 5-(N-甲基甲基磺酰氨基) 间苯二甲酸二甲酯, 为白色固体, 产率 91% (1.37g)。

[0922] 将 5-(N-甲基甲基磺酰氨基) 间苯二甲酸二甲酯 (0.842g, 2.8mmol) 溶于 THF : MeOH (1 : 1) (8mL) 和 H₂O (3mL) 中。加入固体 NaOH (0.112g, 2.8mmol), 并在室温下搅拌 18 小时。将反应混合物减压浓缩。将饱和 NaHCO₃ (10mL) 溶液加入反应混合物中, 并用甲

苯萃取（以除去＜10%的未反应的起始原料）。将水溶液用稀 HCl(10%) 酸化, 用 EtOAc 萃取, 用无水 Na₂SO₄ 干燥。蒸发溶剂并减压干燥, 得到 3-(甲氧基羰基)-5-(N-甲基甲基磺酰氨基) 苯甲酸, 为白色固体 (75%, 0.598g), 其不经进一步纯化直接使用。

[0923] 实施例 1.4.2 :5-(甲基磺酰基氧基) 间苯二甲酸二甲酯

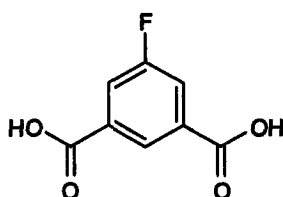
[0924]



[0925] 在 0℃ 下在氩气中将 MsCl (0.16mL, 0.234g, 2.06mmol, 1.1 当量) 加入搅拌过的 5-羟基间苯二甲酸二甲酯 (0.40g, 1.86mmol, 1 当量) 和 Et₃N (0.78mL, 0.56g, 5.6mmol, 3 当量) 在 5mL 无水 CH₂Cl₂ 的溶液中。将反应物在 0℃ 至室温下搅拌经过周末。将反应物用水猝灭, 并分层。将有机层用水 (x2)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 真空除去溶剂, 得到 0.54g (1.87mmol, 100% 产率) 的 5-(甲基磺酰基氧基) 间苯二甲酸二甲酯。

[0926] 实施例 1.4.3 :5-氟间苯二甲酸

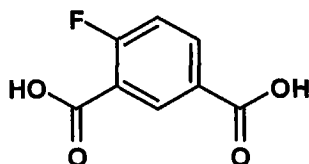
[0927]



[0928] 向轻柔回流的 1.9g (15.3mmol) 的 5-氟-间二甲苯在约 13.5mL 的吡啶和约 9.5mL 的水的溶液中分几批加入 13.8g (87.3mmol) 的 KMnO₄。将该混合物回流约 7 小时, 随后通过加入亚硫酸钠来猝灭过量的 KMnO₄。将该温热的混合物过滤, 并加入 1N HCl 直至 pH = 3。用 EtOAc 洗涤滤液, 用 NaCl 饱和, 并用混合物 (80mL CHCl₃ : 10mL MeOH : 10mL H₂O) 的萃取液萃取 3-4 次。将合并的萃取物用硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩, 得到约 400mg (14% 产率) 的 5-氟间苯二甲酸, 为浅黄色固体。

[0929] 实施例 1.4.4 :4-氟-间苯二甲酸

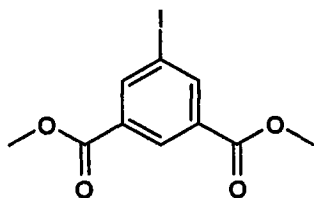
[0930]



[0931] 按照 5-氟-间苯二甲酸所述的方法, 从 2-氟-5-甲基苯甲酸合成 4-氟-间苯二甲酸。

[0932] 实施例 1.4.5 :5-碘间苯二甲酸二甲酯

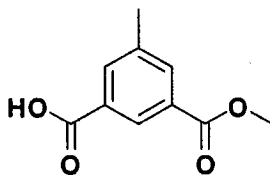
[0933]



[0934] 在 0℃下向搅拌的 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (2.0g, 9.6mmol) 在 2N HCl (60mL) 的溶液中加入 NaNO₂ (662mg, 9.6mmol) 在 H₂O (5mL) 中的溶液。在 0℃下将该混合物转移至 KI (3.2g, 19.2mmol) 在 H₂O (10mL) 的溶液中。将所得混合物搅拌 35 分钟, 并用 EtOAc 和 H₂O 稀释。分层, 并将有机层用 5% Na₂S₂O₃、盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (15% EtOAc 的己烷溶液), 得到 5-碘间苯二甲酸二甲酯 (1.53g, 50%)。

[0935] 实施例 1.4.6 : 3-(甲氧基羰基)-5-甲基苯甲酸

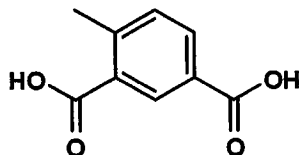
[0936]



[0937] 向 5-甲基间苯二甲酸 (Aldrich, 5g, 27.7) 在 MeOH (37.5ml)/THF (112.5ml) 的溶液中加入浓 H₂SO₄ (1.25ml), 并在 65℃下搅拌 8 小时。冷却反应混合物至室温后, 除去溶剂。随后将反应混合物用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。粗的残余物经柱色谱纯化, 得到 2.5g 的 3-(甲氧基羰基)-5-甲基苯甲酸, 为白色固体。

[0938] 实施例 1.4.7 : 4-甲基间苯二甲酸

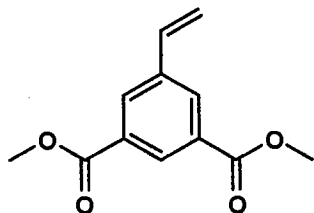
[0939]



[0940] 按照 5-氟间苯二甲酸所述类似的方法, 从 2,5-二甲基苯甲酸合成 4-甲基间苯二甲酸。

[0941] 实施例 1.4.8 : 5-乙烯基间苯二甲酸二甲酯

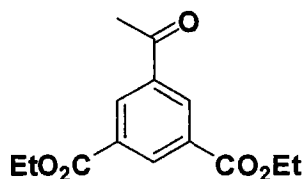
[0942]



[0943] 将搅拌的 5-溴间苯二甲酸二甲酯 (273mg, 1.0mmol)、乙烯基三氟硼酸 钾 (134mg, 1.0mmol)、PdCl₂(dppf) • CH₂Cl₂ (16.3mg, 0.02mmol) 和 Et₃N (0.42mL, 3.0mmol) 在 异丙醇 (6mL) 和 H₂O (3mL) 中的溶液加热至回流持续 3 小时。将该溶液冷却至室温, 并用 EtOAc 和 H₂O 稀释。分层, 并将水层用 EtOAc (2×10mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (8% EtOAc 的己烷溶液), 得到 5-乙烯基间苯二甲酸二甲酯 (153.6mg, 70%)。

[0944] 实施例 1.4.9 :5-乙酰基间苯二甲酸二乙酯

[0945]

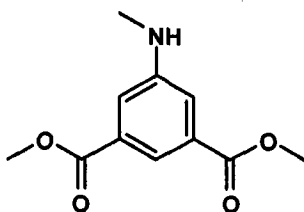


[0946] 向搅拌的 5-乙酰基间苯二甲酸二乙酯 (2.83g, 11.3mmol) 在乙醚 (20mL) 的溶液中逐滴加入 MeMgBr (3.8mL 的 3.0M 溶液, 11.3mmol)。将所得黄色混悬液搅拌 5 小时, 并用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭。将所得混合物用 EtOAc (2×20mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (20% EtOAc 的己烷溶液), 得到 5-(1-羟基乙基) 间苯二甲酸二乙酯 (1.15g, 40%), 为白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.60–8.61 (m, 1H), 8.26–8.27 (m, 2H), 5.02–5.09 (m, 1H), 4.45 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 1.56 (d, $J = 6.3\text{Hz}$, 3H), 1.45 (t, $J = 7.2$, 3H)。

[0947] 将搅拌的 5-(1-羟基乙基) 间苯二甲酸二乙酯 (587mg, 2.2mmol) 和 MnO_2 (960mg, 11mmol) 的溶液加热至回流。5 小时后, 将该反应物冷却至室温, 并加入额外的 MnO_2 (0.6g), 再加热至回流 16 小时。冷却反应混合物至室温, 并用硅藻土过滤。浓缩滤液, 得到 5-乙酰基间苯二甲酸二乙酯 (521mg, 90%), 为白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.62 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 4.32 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.32 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0948] 实施例 1.4.10 :5-(甲基氨基) 间苯二甲酸二甲酯

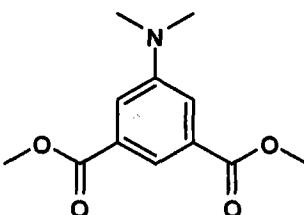
[0949]



[0950] 在 0°C 下在氩气中将 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (0.250g, 1.17mmol, 1 当量) 溶于 3mL 无水 DMF 中的溶液逐滴加入搅拌的 NaH (60% 在矿物油中的分散体, 0.14g, 3.5mmol, 3 当量) 在 2mL 无水 DMF 的混悬液中。向所得混合物中逐滴加入 MeI (0.23mL, 0.53g, 3.7mmol, 3.2 当量)。将该反应物在 0°C 至室温下搅拌过夜。将该反应物倒入冰水中猝灭。将该水混合物用 EtOAc (x2) 萃取, 并将合并的有机萃取物用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经在硅胶上快速色谱法纯化, 得到 0.14g (0.63mmol, 54% 产率) 的 5-(甲基氨基) 间苯二甲酸二甲酯。

[0951] 实施例 1.4.11 :5-(二甲基氨基) 间苯二甲酸二甲酯

[0952]



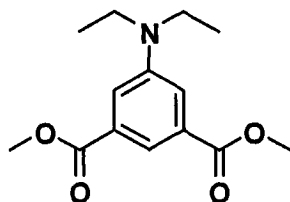
[0953] 在 0°C 下在氩气中将 TiCl_4 (1.0M 的 CH_2Cl_2 溶液, 2.0mL, 2.0mmol, 2.1 当量) 逐

滴加入搅拌的 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (0.2g, 0.94mmol, 1 当量) 和 $(\text{HCHO})_n$ (0.059g, 1.87mmol, 2.0 当量) 在 5mL 无水 THF 的混悬液中。20 分钟后移去冰浴, 并将该混合物在室温下搅拌 2 小时。将该反应物冷却至 0°C , 并分成约两等量批次加入 NaBH_4 (0.0756g, 2.0mmol, 2.1 当量)。将该反应物在 0°C 至室温搅拌经过周末。将该反应物用水猝灭, 并真空浓缩混合物。残余物用 EtOAc 稀释, 用水 (x2)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物。加入少量的硅胶, 并真空除去溶剂。将所得硅胶 / 粗的混合物装入柱上, 经硅胶快速色谱法纯化, 得到 0.105g (0.44mmol, 47% 产率) 的 5-(二甲基氨基) 间苯二甲酸二甲酯。

[0954] 或者, 在 0°C 下将 CH_2O (水溶液, 37%) (3.2mL, 3.49g, 43.0mmol, 6 当量) 加入搅拌的所述二酯 (1.5g, 7.17mmol, 1 当量) 在 CH_3CN (50mL) 中的溶液。15 分钟后, 加入 NaBH_3CN (1.09g, 16.49mmol, 2.3 当量)。将该反应物用 HOAc 调至 $\text{pH} \approx 7$ 。在 0°C 至 RT 下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将残余物在 EtOAc 和饱和 NaHCO_3 水溶液之间分配。分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 1.62g (6.83mmol, 95% 产率) 的 5-(二甲基氨基) 间苯二甲酸二甲酯。

[0955] 实施例 1.4.12 : 5-(二乙基氨基) 间苯二甲酸二甲酯

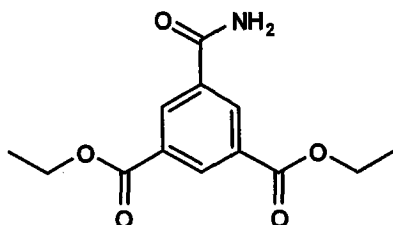
[0956]



[0957] 在 0°C 下将乙醛 (1.07mL, 0.8g, 19.12mmol, 8 当量) 加入搅拌过的 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (0.500g, 2.39mmol, 1 当量) 在 CH_3CN (15mL) 和水 (0.5mL) 的溶液中。10 分钟后, 加入 NaBH_3CN (0.395g, 5.98mmol, 2.5 当量)。将该反应物用 HOAc 调至 $\text{pH} \approx 7$ 。1.5 小时后, 将该反应物用 HOAc 第二次调至 $\text{pH} \approx 7$ 。将该反应物在 0°C 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将该残余物溶于 EtOAc。将有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液 (x2)、水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.575g (2.17mmol, 91% 产率) 产物。

[0958] 实施例 1.4.13 : 5-氨甲酰基间苯二甲酸二乙酯

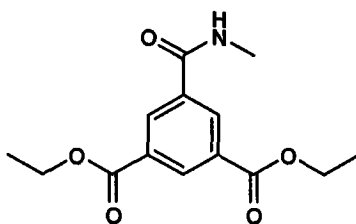
[0959]



[0960] 在氩气中将 NH_4HCO_3 (0.15g, 1.89mmol, 1.26 当量) 加入搅拌过的 3,5-二(乙氧羰基)苯甲酸 (0.42g, 1.5mmol, 1 当量)、吡啶 (0.24mL, 0.237g, 3.0mmol, 2 当量) 和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.45mL, 0.43g, 1.35mmol, 1.3 当量) 在 2mL 无水二噁烷中的溶液。将该反应物搅拌经过周末, 形成白色固体。加入 EtOAc, 但固体没有溶解。将该混合物用 0.1N HCl (x2) 和水 (x4) 洗涤。固体保持悬浮于有机层中, 但已溶解。真空除去溶剂, 得到 0.369g (1.39mmol, 93% 产率) 的 5-氨甲酰基间苯二甲酸二乙酯, 为不溶白色固体。

[0961] 实施例 1.4.14 :5-(甲基氨甲酰基)间苯二甲酸二乙酯

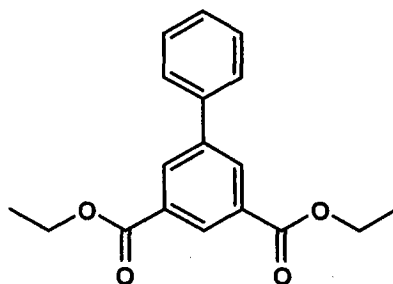
[0962]



[0963] 在氩气中将 1 滴 Et_3N (催化量的) 加入搅拌过的 3,5-二(乙氧基羰基)苯甲酸 (0.42g, 1.5mmol, 1 当量) 在 SOCl_2 (4mL, 6.54g, 55mmol, 37 当量) 的溶液中。将该溶液在 95°C 下加热至回流。2 小时后, 将该反应物冷却至室温, 并真空除去溶剂。将所得黄色油状物置于氩气中, 并溶于 5mL 无水 CH_2Cl_2 中。将该溶液冷却至 0°C , 并在搅拌中加入 MeNH_2 (2.0M 的 THF 溶液, 2.7mL, 5.4mmol, 3.6 当量)。搅拌 1 小时后, 加入 Et_3N (0.2mL, 0.15g, 1.5mmol, 1 当量)。将该反应物在 0°C 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物用饱和 NaHCO_3 /水稀释, 并用 EtOAc (x3) 萃取。将合并的有机物用水 (x2)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 0.2914g (1.0mmol, 70% 产率) 的 5-(甲基氨甲酰基)间苯二甲酸二乙酯。

[0964] 实施例 1.4.15 :联苯-3,5-二甲酸二乙基酯

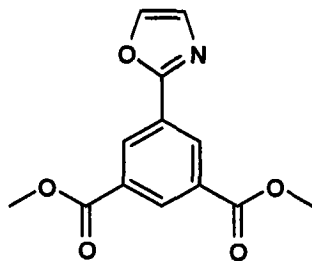
[0965]



[0966] 将 Na_2CO_3 (776mg, 7.32mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (4.5mg, 0.02mmol)、5-溴间苯二甲酸二乙酯 (1g, 3.66mmol)、苯基硼酸 (670mg, 5.49mmol)、双蒸水 (14mL) 和丙酮 (12mL) 的混合物在 35°C 下搅拌 0.5 小时。随后将该反应溶液用乙醚 (4x20mL) 萃取四次。将合并的有机相用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并随后过滤。真空除去溶剂, 并将粗的联苯-3,5-二甲酸二乙酯不经任何进一步纯化用于下一步骤。

[0967] 实施例 1.4.16 :5-(噁唑-2-基)间苯二甲酸二甲基酯

[0968]

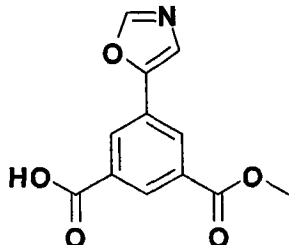


[0969] 在 -78°C 下向搅拌的噁唑 ((0.28mL, 4.2mmol) 在 THF (10mL) 的溶液) 中加入正丁基锂 (2.8mL 1.6N 的己烷溶液, 4.4mmol)。30 分钟后加入 ZnCl_2 (20mL 0.5M 溶液, 10mmol), 并将反应混合物加温至 0°C 持续 1 小时。向所得混合物中加入 5-碘间苯二甲酸二甲酯

(1.28g, 4.0mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 并回流加热 5 小时。冷却反应混合物至室温, 并用 EtOAc 和 H_2O 稀释。分层, 并将有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。残余物经柱色谱纯化 (20% EtOAc 的己烷溶液), 得到 5-(噁唑-2-基) 间苯二甲酸二甲酯 (568mg, 54%)。

[0970] 实施例 1.4.17: 3-(甲氧基羰基)-5-(噁唑-5-基) 苯甲酸

[0971]

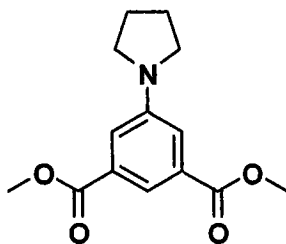


[0972] 向搅拌的 5-羟基间苯二甲酸二乙酯 (4.0g, 15.9mmol) 在 HOAc (40mL) 的溶液中逐滴加入 CAN (19g, 34.9mmol) 在 H_2O (40mL) 中的溶液。将反应混合物在 70℃ 加热 6 小时, 期间该溶液的颜色从红色转为无色。冷却反应混合物至室温, 并用 H_2O 稀释, 用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用饱和 NaHCO_3 水溶液、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到 5-甲酰基间苯二甲酸二乙酯 (3.93g, 99%), 为白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 10.17 (s, 1H), 8.95-8.96 (m, 1H), 8.74-8.75 (m, 2H), 4.50 (q, $J = 7.2\text{Hz}$, 4H), 1.47 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 6H)。

[0973] 向搅拌的 5-甲酰基间苯二甲酸二乙酯 (529mg, 2.1mmol) 和对甲苯磺酰基甲基异脒 (483mg, 2.5mmol) 在 DME (15mL) 和 MeOH (15mL) 的溶液中加入 K_2CO_3 。将所得混合物加热回流持续 4 小时, 并冷却至室温。除去溶剂并将该残余物溶于 EtOAc 和 H_2O 。分层, 并将水层用 EtOAc (2×20mL) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩, 得到 9 (103mg, 19%)。 ^1H NMR (CDCl_3): δ 8.63 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.00 (s, 6H)。

[0974] 实施例 1.4.18: 5-(吡咯烷-1-基) 间苯二甲酸二甲酯

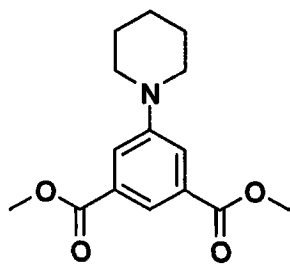
[0975]



[0976] 在氩气中将无水 DMF (3mL) 加入装有 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (0.250g, 1.2mmol, 1 当量) 和 4-二甲基氨基吡啶 (0.308g, 2.52mmol, 2.1 当量) 的烧瓶中。在搅拌中加入 1,4-二碘丁烷 (0.16mL, 0.37g, 1.20mmol, 1 当量), 并将该溶液加热至 90℃。加热过夜后, 该反应未完全。加入过量的二碘化物 (0.25mL, 1.9mmol, 1.6 当量), 并将该反应物加热至 100℃。加热过夜后, 将该反应物冷却至室温, 并倒入水中。将该混合物用 EtOAc (x2) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。将残余物在 CH_2Cl_2 中搅拌, 并用棉花过滤以除去任何不溶的物质。真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到粗的产物。将粗产物用己烷研磨, 并经过滤收集固体。收集到 0.167g (0.63mmol, 53% 产率) 产物。

[0977] 实施例 1.4.19: 5-(哌啶-1-基) 间苯二甲酸二甲酯

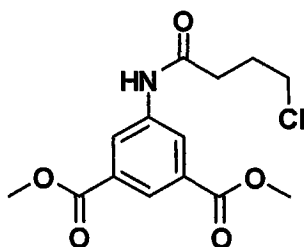
[0978]



[0979] 在 100℃ 下在氩气中将 1,5-二碘戊烷 (0.85ml, 1.8g, 5.74mmol, 3 当量) 加入搅拌过的 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (0.40g, 1.91mmol, 1 当量) 和 DMAP (0.467g, 3.82mmol, 2.1 当量) 的溶液中。加热过夜后, 将该反应物冷却至室温, 并倒入水中。将该混合物用 EtOAc (x2) 萃取。将合并的有机萃取物用水 (x4)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.1736g, 0.626mmol, 33% 产率) 产物。

[0980] 实施例 1.4.20 : 5-(4-氯丁酰氨基)间苯二甲酸二甲酯

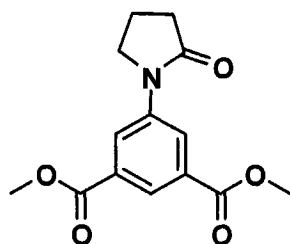
[0981]



[0982] 将 1 滴 Et₃N (催化量的) 加入搅拌过的 4-氯丁酸 (0.029ml, 0.35g, 2.87mmol, 1.2 当量) 在 SOCl₂ (2ml, 3.27g, 27.5mmol, 11.5 当量) 的溶液中, 并将该混合物加热至 80℃。1.5 小时后, 将该反应物冷却至室温, 并真空除去溶剂。将该烧瓶抽真空, 并重新充入氩气 (x3)。将该残余物溶于 2ml 无水 CH₂Cl₂ 中。将所得溶液逐滴加入搅拌的 5-氨基间苯二甲酸二甲酯在 8ml 无水 CH₂Cl₂ 的混悬液中。1 小时后, 加入 Et₃N (1ml, 0.73g, 7.17mmol, 3 当量)。2 小时后, 真空除去溶剂, 并将所得残余物溶于 EtOAc。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (x2)、水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.6353g (2.0mmol, 85% 产率) 产物。

[0983] 实施例 1.4.21 : 5-(2-氧代吡咯烷-1-基)间苯二甲酸二甲酯

[0984]

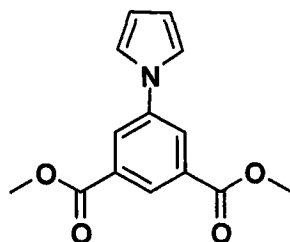


[0985] 在 0℃ 下在氩气中将 5-(4-氯丁酰氨基)间苯二甲酸二甲酯 (0.635g, 2.02mmol, 1 当量) 溶于 5ml 无水 DMF 中的溶液逐滴加入搅拌的 NaH (60% 在油中的分散体, 0.101g, 2.53mmol, 1.25 当量) 在 2ml 无水 DMF 的混悬液中。将该反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。搅拌过夜后将该反应物加热至 100℃ 持续 19 小时。冷却至室温后, 将反应物倒入冰-水中猝灭。将该混合物用 EtOAc (x1) 萃取。将有机层用水 (x4)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.3487g (1.26mmol, 62% 产率)

产物。

[0986] 实施例 1.4.22 :5-(1H-吡咯-1-基)间苯二甲酸二甲酯

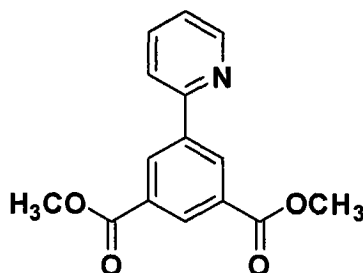
[0987]



[0988] 在氩气中将 2,5-二甲氧基四氢呋喃 (0.74ml, 0.76g, 5.74mmol, 1.2 当量) 加入搅拌过的 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (1.0g, 4.78mmol, 1 当量) 在 7ml 乙酸的混悬液中。将该混合物在 135℃ 下加热至回流。45 分钟后, 将该反应物冷却至室温, 并真空除去溶剂。将残余物在饱和 NaHCO₃ 水溶液 / EtOAc 中搅拌过夜。分层。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (x1)、水 (x2)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.288g (1.11mmol, 23% 产率) 产物。也收集到显著的量的粗产物。

[0989] 实施例 1.4.23 :5-(吡啶-2-基)间苯二甲酸二甲酯

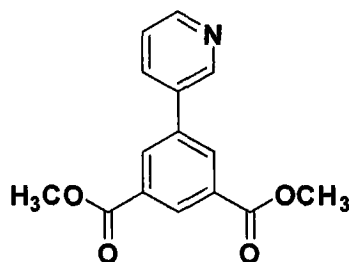
[0990]



[0991] 向 5-碘间苯二甲酸二甲酯 (Matrix Scientific, 800mg, 2.5mmol) 在 THF (20ml) 的溶液中加入 2-吡啶硼酸 N-苯基二乙醇胺酯 (Aldrich, 1.8g, 6.6mmol)、K₂CO₃ (912mg, 6.6mmol)、三苯基膦 (173mg, 0.66mmol), 随后加入 Pd(OAc)₂ 和 碘化亚铜 (251mg, 1.32mmol)。回流 24 小时后, 将反应混合物用硅藻土垫过滤。在旋转蒸发仪上减压蒸发残余的溶剂, 并将粗产物溶于乙酸乙酯中。滤除不溶的物质, 并将剩余的残余物蒸发至干, 经柱色谱纯化 (60% 乙酸乙酯 / 40% 己烷), 得到 400mg 的 5-(吡啶-2-基)间苯二甲酸二甲酯, 为黄色固体。

[0992] 实施例 1.4.24 :5-(吡啶-3-基)间苯二甲酸二甲酯

[0993]

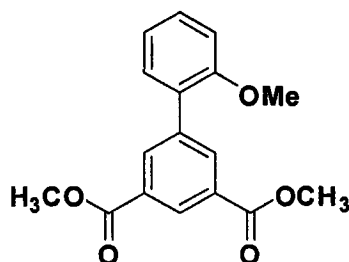


[0994] 向 5-碘间苯二甲酸二甲酯 (Matrix scientific) 在 1,4-二噁烷 (10ml) 的溶液中加入吡啶 3-硼酸、碳酸钠 (2M 水溶液) 和 Pd(PPh₃)₄, 并在 90℃ 下加热 4 小时。接着将反应混合物用乙醚稀释, 用水、盐水洗涤并干燥。真空除去挥发物, 将粗的残余物经柱色谱纯

化 (60% 乙酸乙酯 / 40% 己烷), 得到 450mg 的 5-(吡啶-3-基) 间苯二甲酸二甲酯, 为浅黄色固体。

[0995] 实施例 1.4.25 : 2'-甲氧基联苯-3,5-二甲酸二甲酯

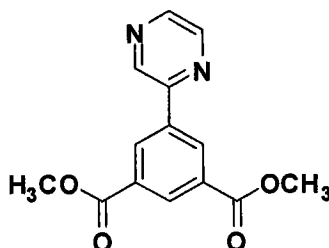
[0996]



[0997] 向 5-溴间苯二甲酸二甲酯 (1.5g, 5.5mmol, Aldrich) 在异丙醇 (33.3ml) 和水 (16.7ml) 的溶液中加入 2-甲氧基苯基硼酸 (Aldrich)、三乙胺 (841mg, 8.25mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (180mg, 0.22mmol), 并将反应混合物回流 4 小时。接着将反应混合物用乙醚稀释, 用水、盐水洗涤并干燥。真空除去挥发物, 将粗的残余物经柱色谱纯化 (30% 乙酸乙酯 / 70% 己烷), 得到 650mg 的 2'-甲氧基联苯-3,5-二甲酸二甲酯, 为白色固体。

[0998] 实施例 1.4.26 : 5-(吡嗪-2-基) 间苯二甲酸二甲酯

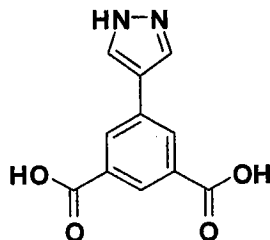
[0999]



[1000] 向 5-溴间苯二甲酸二甲酯 (617mg, 2.26mmol) 在甲苯 (10ml) 的溶液中加入 2-三丁基锡烷基吡嗪 (1g, 2.71mmol), 随后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (102mg, 0.09mmol)。然后将反应混合物回流 22 小时。接着将反应混合物用硅藻土过滤, 并真空除去挥发物。粗的残余物经柱色谱纯化 (50% 乙酸乙酯 / 50% 己烷), 得到 455mg 的 5-(吡嗪-2-基) 间苯二甲酸二甲酯, 为浅黄色固体。

[1001] 实施例 1.4.27 : 5-(1H-吡唑-4-基) 间苯二甲酸

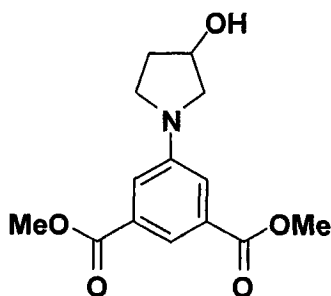
[1002]



[1003] 按照本文所述标准的交叉偶联方法, 将 5-溴间苯二甲酸二甲酯 (623mg, 2.3mmol) 与 4-吡唑硼酸频那醇酯 (443mg, 2.3mmol) 反应。将所得的水层酸化至 pH 5, 并用 EtOAc 萃取, 得到 5-(1H-吡唑-4-基) 间苯二甲酸, 为黄色固体。

[1004] 实施例 1.4.28 : 5-(3-羟基吡咯烷-1-基) 间苯二甲酸二甲酯

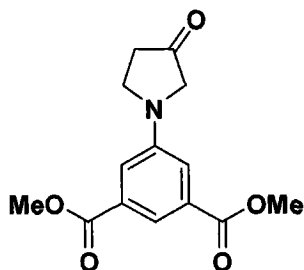
[1005]



[1006] 在氩气中将 1,4-二溴-2-丁醇 (85%, 0.48ml, 1.1g, 4.78mmol, 1 当量) 加入搅拌过的 K_2CO_3 (1.982g, 14.34mmol, 3 当量) 在 5ml 磷酸三乙酯的混悬液中。加入 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (1.00g, 4.78mmol, 1 当量), 并将该混合物在 150℃ 下加热至回流。回流 9 小时后, 将该反应物冷却至室温。将该混合物 Et_2O/H_2O 稀释, 并分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到粗的产物。真空浓缩后, 将残余物冷却至 0℃。向快速搅拌的溶液中逐滴加入冰-水, 形成黄色固体。经过滤收集 0.45g (1.61mmol, 34% 产率) 的 5-(3-羟基吡咯烷-1-基) 间苯二甲酸二甲酯。

[1007] 实施例 1.4.29 : 5-(3-氧代吡咯烷-1-基) 间苯二甲酸二甲酯

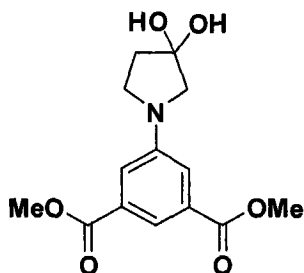
[1008]



[1009] 在 0℃ 下在氩气中将三氟乙酸 (0.061ml, 0.091g, 0.794mmol, 0.5 当量) 逐滴加入搅拌的 5-(3-羟基吡咯烷-1-基) 间苯二甲酸二甲酯 (0.4434g, 1.59mmol, 1 当量)、无水吡啶 (0.135ml, 0.13g, 1.67mmol, 1.05 当量)、无水 DMSO (0.124ml, 0.13g, 1.67mmol, 1.05 当量) 和 1,3-二环己基碳化二亚胺 (0.655g, 3.18mmol, 2 当量) 在 5ml 无水苯的溶液中。在 0℃ 至室温下搅拌过夜后, 将该反应物用 Et_2O/H_2O 稀释并搅拌 20 小时。将该混合物用棉花过滤, 并分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到粗产物。经第二次柱纯化得到 0.201g (0.73mmol, 46% 产率) 的 5-(3-氧代吡咯烷-1-基) 间苯二甲酸二甲酯。

[1010] 实施例 1.4.30 : 5-(3,3-二羟基吡咯烷-1-基) 间苯二甲酸二甲酯

[1011]

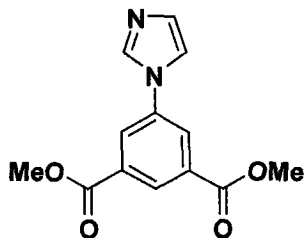


[1012] 将 5-(3-氧代吡咯烷-1-基) 间苯二甲酸二甲酯 (0.1114g, 0.401mmol, 1 当量) 和

NH_4Cl (0.086g, 1.61mmol, 4 当量) 在 5ml 无水 MeOH 中的溶液在 80℃ 加热至回流 22 小时。冷却至室温后真空除去溶剂。将该残余物在 EtOH 中搅拌, 并用棉花过滤除去任何不溶物质。经快速色谱法纯化, 得到 0.082g (0.25mmol, 63% 产率) 的 5-(3,3-二羟基吡咯烷-1-基) 间苯二甲酸二甲酯。

[1013] 实施例 1.4.31: 5-(1H-咪唑-1-基) 间苯二甲酸二甲酯

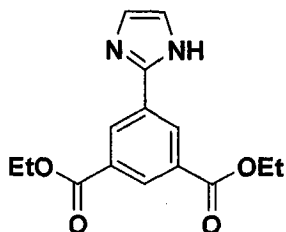
[1014]



[1015] 将 5-氨基间苯二甲酸二甲酯 (1.00g, 4.78mmol, 1 当量) 和 乙二醛三聚体 $2\text{H}_2\text{O}$ (1.004g, 4.78mmol, 1 当量) 在 6ml EtOH 中搅拌过夜。加入 NH_4Cl (0.5114g, 9.56mmol, 2 当量)。15 分钟后, 加入甲醛水溶液 (37%, 0.71ml, 0.78g, 9.56mmol, 2 当量), 并将该混合物在 90℃ 下加热至回流。1 小时后, 将该反应物冷却至室温。逐滴加入 H_3PO_4 (85%, 0.65ml, 1.1g, 9.56mmol, 2 当量) 后, 将反应物在 95℃ 下加热至回流。6 小时后, 将该反应物冷却至室温并真空除去溶剂。将残余物在 CHCl_3 中搅拌, 并将该混合物用棉花过滤以除去任何不溶物质。经快速色谱法纯化, 得到 0.7329g (2.82mmol, 59% 产率) 的 5-(1H-咪唑-1-基) 间苯二甲酸二甲酯。

[1016] 实施例 1.4.32: 5-(1H-咪唑-2-基) 间苯二甲酸二乙酯

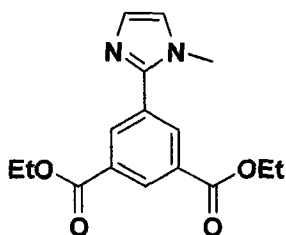
[1017]



[1018] 在 0℃ 下在氩气中将 NH_3 (2.0M 的 MeOH 溶液, 4.8ml, 9.6mmol, 8 当量) 加入装有 5-甲酰基间苯二甲酸二乙酯 (0.300g, 1.2mmol, 1 当量) 和 乙二醛三聚体 $2\text{H}_2\text{O}$ (0.252g, 1.2mmol, 1 当量) 的烧瓶中。将该反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物在 EtOAc 中搅拌, 并用棉花过滤以除去任何不溶物质。经快速色谱法纯化, 得到 0.1293g (0.45mmol, 37% 产率) 的 5-(1H-咪唑-2-基) 间苯二甲酸二乙酯。

[1019] 实施例 1.4.33: 5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基) 间苯二甲酸二乙酯

[1020]

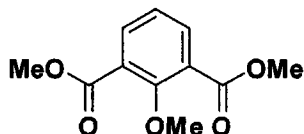


[1021] 在 0℃ 下在氩气中将 5-(1H-咪唑-2-基) 间苯二甲酸二乙酯 (0.0689g,

0.239mmol, 1 当量) 在无水 THF (2ml) 中的溶液逐滴加入搅拌的 NaH (60% 在油中的分散体, 0.0105g, 0.263mmol, 1.1 当量) 在无水 THF (3ml) 的混悬液中。1 小时后, 将反应物加温至室温。1 小时后, 将该反应物冷却至 0℃, 并逐滴加入 MeI (0.016ml, 0.037g, 0.263mmol, 1.1 当量)。将该反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。将该反应物用水猝灭, 用 EtOAc 稀释。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.305g (0.11mmol, 42% 产率) 的 5-(1-甲基-1H-咪唑-2-基) 间苯二甲酸二甲酯。

[1022] 实施例 1.4.34 : 2-甲氧基间苯二甲酸二甲酯

[1023]

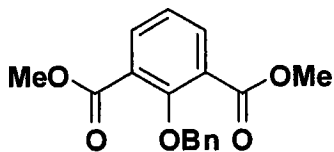


[1024] 先后将 KMnO₄ (19.15g, 121.2mmol, 6.6 当量)、2-甲氧基-1,3-二甲基苯 (2.6ml, 2.5g, 18.36mmol, 1 当量) 加入搅拌的 KOH (3.30g, 58.74mmol, 3.2 当量) 在 98mL 水中的溶液。将该反应物加热至 80℃。3 小时后, 将该反应物冷却至室温。将该混合物用硅藻土过滤。用浓 HCl 将该溶液调至 pH ≈ 7, 并再次将该混合物用硅藻土过滤。用浓 HCl 将该溶液调至 pH = 2-3, 并用 EtOAc (x2) 萃取。将合并的有机物用盐水 (x1) 洗涤并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 1.552g (7.91mmol, 43% 产率) 的 2-甲氧基间苯二甲酸。

[1025] 在 0℃ 下在氩气中将 SOCl₂ (1.85ml, 3.03g, 25.5mmol, 10 当量) 在搅拌中滴加入 2-甲氧基间苯二甲酸 (0.500g, 2.55mmol, 1 当量) 在 10ml 无水 MeOH 的溶液中。将该反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂, 并将残余物溶于 EtOAc。用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (x2)、水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤该溶液, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂, 得到 0.6785g (3.01mmol, 118% 产率) 的 2-甲氧基间苯二甲酸二甲酯, 其带有部分杂质。

[1026] 实施例 1.4.35 : 2-(苄氧基) 间苯二甲酸二甲酯

[1027]

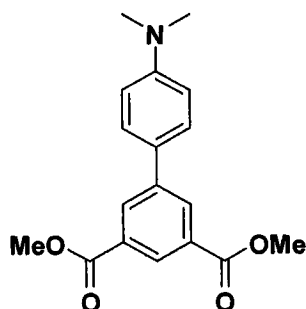


[1028] 在 0℃ 下在氩气中将 BBr₃ (1.0M 的 CH₂Cl₂ 溶液, 7.53ml, 7.53mmol, 2.5 当量) 在搅拌中滴加入 2-甲氧基间苯二甲酸二甲酯 (0.6785g, 3.01mmol, 1 当量) 在无水 CH₂Cl₂ (4ml) 的溶液中。30 分钟后, 将反应物加温至室温。2 小时后, 将反应物用无水 MeOH (1ml) 猝灭并搅拌过夜。真空除去溶剂并将残余物溶于 EtOAc。将有机层用饱和 NaHCO₃ 水溶液 (x2)、水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.4045g (1.92mmol, 64% 产率) 的 2-羟基间苯二甲酸二甲酯。

[1029] 在氩气中将苄基溴 (0.34ml, 0.49g, 2.89mmol, 1.5 当量) 加入搅拌过的 2-羟基间苯二甲酸二甲酯 (0.4045g, 1.92mmol, 1 当量) 和 K₂CO₃ (0.5317g, 3.85mmol, 2 当量) 在无水 DMF (2ml) 的混悬液中。48 小时后, 将该反应物用 Et₂O 稀释。将该混合物用水 (x4)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.5207g (1.73mmol, 90% 产率) 的 2-(苄氧基) 间苯二甲酸二甲酯。

[1030] 实施例 1.4.36 :4'-(二甲基氨基)联苯-3,5-二甲酸二甲酯

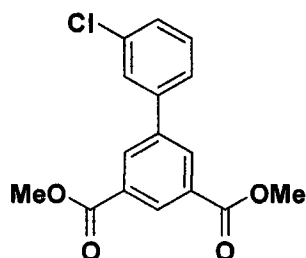
[1031]



[1032] 向 5-溴间苯二甲酸二甲酯 (1.38g, 5.05mmol) (Matrix scientific) 在 1,4-二噁烷 (20ml) 的溶液中加入 4-(N,N-二甲基氨基苯基硼酸) (1.0g, 6.06mmol)、碳酸钠 (2M 水溶液) (2.12g 在 10ml 水中) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (589mg, 0.51mmol), 并在 90℃ 下加热 4 小时。接着将反应混合物用乙醚稀释, 用水、盐水洗涤并干燥。真空除去挥发物, 将粗的残余物经柱色谱纯化 (60% 乙酸乙酯 / 40% 己烷), 得到 420mg 的 4'-(二甲基氨基)联苯-3,5-二甲酸二甲酯。

[1033] 实施例 1.4.37 :3'-氯联苯-3,5-二甲酸二甲酯

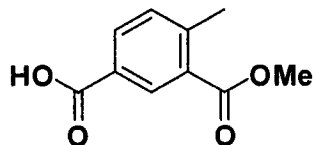
[1034]



[1035] 向 5-溴间苯二甲酸二甲酯 (880mg, 3.22mmol) (商业来源: Matrixscientific) 在 1,4-二噁烷 (15ml) 的溶液中加入 3-氯苯基硼酸 (756mg, 4.83mmol)、碳酸钠 (2M 水溶液) (1.38g 在 6.5ml 水中) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (370mg, 0.32mmol), 并在 90℃ 下加热 5 小时。接着将反应混合物用乙醚稀释, 用水、盐水洗涤并干燥。真空除去挥发物, 将粗的残余物经柱色谱纯化 (10% 乙酸乙酯 / 90% 己烷), 得到 700mg 的 3'-氯联苯-3,5-二甲酸二甲酯。

[1036] 实施例 1.4.38 :3-(甲氧基羰基)-4-甲基苯甲酸

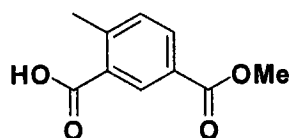
[1037]



[1038] 将 268mg 的 5-甲酰基-2-甲基苯甲酸甲酯和 1.08g (1.76mmol) 的臭氧在 6mL 的 DMF 中的混合物在室温下搅拌 16.75 小时。加入水、1N HCl 和 EtOAc, 并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 3-(甲氧基羰基)-4-甲基苯甲酸, 其不经进一步纯化而用于下一反应。

[1039] 实施例 1.4.39 :5-(甲氧基羰基)-2-甲基苯甲酸

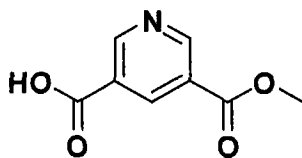
[1040]



[1041] 将 305mg (1.74mmol) 的 3-氰基-4-甲基苯甲酸甲酯和过量 $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ 在 7mL 的 CH_2Cl_2 中的溶液在 45℃ 下搅拌。13 小时和约 24 小时后加入更多的 $\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ ，并再过 20 分钟后，将温度升至 50℃。37 小时后，将温度升至 55℃，并继续加热 1.5 小时。此后，将该粗的溶液与 3mL 的 CH_2Cl_2 一起加入 0.16mL 的 Et_3SiH 在 5mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中。将该溶液在 55℃ 搅拌 2 小时后，加入 10mL 的 H_2O ，并将该混合物在 120℃ 搅拌 15 分钟，并将温度升至 115℃ 持续 1 小时，停止加热 2 小时，并随后继续加热 17 小时。加入 EtOAc ，并分层。将有机层用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (7.5% EtOAc /己烷)，得到 25mg 的 3-甲酰基-4-甲基苯甲酸甲酯，为带有部分杂质的无色油状物。按照上文所述甲基取代的苯甲酸的通用方法，从醛合成 5-(甲氧基羰基)-2-甲基苯甲酸。

[1042] 实施例 1.4.40 :5-(甲氧基羰基)烟酸

[1043]

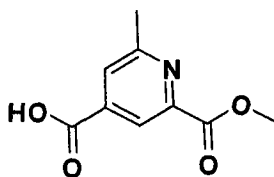


[1044] 在氩气中将 1 滴 Et_3N (催化量的) 加入搅拌过的吡啶-3,5-二甲酸 (Aldrich, 6.0g, 35.9mmol, 1 当量) 在 SOCl_2 (20mL, 32.7g, 274mmol, 7.7 当量) 的溶液中。将该溶液在 95℃ 下加热至回流。4 小时后将该反应物冷却至室温，并真空除去溶剂。将所得黄色油状物置于氩气中并溶于 20mL 无水 CH_2Cl_2 中。将该溶液冷却至 0℃，并在搅拌中加入 MeOH (40mL)。搅拌 2 小时后，加入 Et_3N (10mL, 7.26g, 71.7mmol, 2 当量)。将反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂。将该残余物溶于 EtOAc 。用饱和 NaHCO_3 水溶液 (x2)、水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤，并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物，并真空除去溶剂，得到 6.3g (32.3mmol, 90% 产率) 的吡啶-3,5-二甲酸二甲酯。

[1045] 将 NaOH (0.68g, 16.46mmol, 0.85 当量) 加入搅拌过的吡啶-3,5-二甲酸二甲酯 (3.78g, 19.36mmol, 1 当量) 在 2 : 3 : $3\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{THF}$ (67mL) 的溶液中。将混合物搅拌过夜。真空除去溶剂，将残余物溶于饱和 NaHCO_3 水溶液。将该混合物用 EtOAc (x1) 萃取。用浓 HCl 将水层的 pH 调至 3，并将该混合物用 EtOAc (x5) 萃取。将合并的有机物用水 (x1)、盐水 (x1) 洗涤，并用 Na_2SO_4 干燥。过滤无机物，并真空除去溶剂。收集到 2.195g (12.1mmol, 62% 产率) 产物 5-(甲氧基羰基)烟酸，其带有部分二酸杂质。从最初 EtOAc 萃取物中回收 1.0g (5.1mmol) 的起始原料。

[1046] 实施例 1.4.41 :2-(甲氧基羰基)-6-甲基异烟酸

[1047]



[1048] 向 2.03g (11mmol) 的 2-氯-6-甲基异烟酸甲酯 (Aldrich) 在 20mL 的 DMF (除过

气) 的溶液中加入 1.14g (9.73mmol) 的 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 和 1.18g (1.02mmol) 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。将该混合物在 80℃ 下搅拌 12.5 小时, 并加入 EtOAc 和 20mL 的 10% NH_4OH 水溶液。将有机层用 20mL 的 10% NH_4OH 和 20mL 的盐水洗涤。将合并的水层用 EtOAc 再次萃取, 并用盐水洗涤。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (30% EtOAc/己烷), 得到 1.3g 的 2-氰基-6-甲基异烟酸甲酯, 产率 68%。

[1049] 在 0℃ 下向搅拌的 1.3g (7.33mmol) 的 2-氰基-6-甲基异烟酸甲酯在 25mL 的 MeOH 和 5mL 的 THF 的溶液中加入 823mg (21.7mmol) 的 NaBH_4 。2 小时后, 移去冰浴并继续搅拌, 并加温至室温, 再过 15 分钟后, 加入 1.06g 的 NaBH_4 。再过 15 分钟后, 浓缩该溶液, 并加入 EtOAc。用 1N HCl 将 pH 调至 7, 并分层。将水层用 EtOAc (2x) 萃取, 并将合并的萃取物用盐水洗涤 (50mL), 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (2-3% MeOH/ CHCl_3), 得到 440mg 的 4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-甲腈, 产率 40%, 为无色固体。

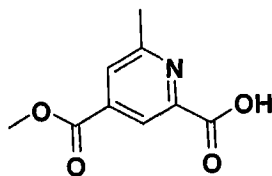
[1050] 将 440mg 的 4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-甲腈在 3mL 的浓 H_2SO_4 和 1.8mL 的 H_2O 中的混合物在 135℃ 下搅拌 12 小时。将温度降至 95℃, 加入 6mL 的 MeOH, 并将该溶液在 95℃ 下搅拌 1 小时。将该溶液加入有 H_2O 和 EtOAc 的冰中。加入固体 NaHCO_3 和饱和 NaHCO_3 溶液直至 pH = 8。将水层用 EtOAc (2x) 萃取。将合并的萃取物用盐水 (40mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩得到 393mg 的 4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-甲酸甲酯, 其不经进一步纯化直接使用。

[1051] 将 393mg 的 4-(羟基甲基)-6-甲基吡啶-2-甲酸甲酯和 1.89g (21.8mmol) 的 MnO_2 在 10mL 的 CH_2Cl_2 中的混合物在 50℃ 下搅拌。70 分钟后, 加入 1.20g 的 MnO_2 ; 30 分钟后, 加入 1.29g 的 MnO_2 , 并再过 20 分钟后, 将该混合物用硅藻土过滤并浓缩, 得到 216mg 的 4-甲酰基-6-甲基吡啶-2-甲酸甲酯, 其不经进一步纯化直接用于下一反应。

[1052] 向搅拌的 216mg (1.20mmol) 的 4-甲酰基-6-甲基吡啶-2-甲酸甲酯在 4mL 的 DMF 的溶液中加入 790mg (1.29mmol) 的臭氧。约 2 小时后, 加入 5mL 的 1N HCl 和 5mL 的 H_2O , 并将水层用 EtOAc (3x) 萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩。所需产物 (2-(甲氧基羰基)-6-甲基异烟酸) 不经进一步纯化直接用于下一反应。

[1053] 实施例 1.4.42: 4-(甲氧基羰基)-6-甲基吡啶-2-甲酸

[1054]



[1055] 将 2.23g (18.1mmol) 的 2,6-二甲基吡啶 1-氧化物 (Alfa Aesar) 在 7mL 的 H_2SO_4 和 2.7mL 的 HNO_3 中的溶液在 130℃ 下搅拌 23.5 小时。将该溶液加入有 CHCl_3 和 H_2O 的冰中, 并将水层用 CHCl_3 (2x) 萃取。将合并的萃取物用 75mL 的饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 并将水层用 CHCl_3 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 并浓缩, 得到 2.3g 的 2,6-二甲基-4-硝基吡啶 1-氧化物, 产率 76%, 其不经进一步纯化直接使用。

[1056] 将 2.4g 的 2,6-二甲基-4-硝基吡啶 1-氧化物和 16.5mL 的乙酰溴的混合物在 75℃ 下在 CaCl_2 干燥管下搅拌 4 小时。将该混合物加入有 H_2O 、 CHCl_3 和 EtOAc 的冰中, 并加入固体 NaHCO_3 直至 pH = 7-8。将水层用 CHCl_3 (3x) 萃取, 并将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥,

过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(1-5)% MeOH/CHCl₃,得到 1.39g 的 4-溴-2,6-二甲基吡啶 1-氧化物,为浅褐色固体,产率 48%。

[1057] 向搅拌的 2.14g 的 4-溴-2,6-二甲基吡啶 1-氧化物在 10mL 的 CH₂Cl₂ 的溶液中加入 7.4mL 的三氟乙酸酐。20 小时后,浓缩该溶液,并将粗产物经快速硅胶色谱法纯化(5% MeOH/CHCl₃),得到 1.93g 的(4-溴-6-甲基吡啶-2-基)甲基 2,2,2-三氟乙酸酯,其带有部分杂质。

[1058] 向 1.93g 的(4-溴-6-甲基吡啶-2-基)甲基 2,2,2-三氟乙酸酯在 10mL 的 DMF(除过气)的溶液中加入 667mg(5.68mmol) 的 Zn(CN)₂ 和 689mg(0.600mmol) 的 Pd(PPh₃)₄。将该混合物在 80℃ 下搅拌约 4 小时,并加入 233mg 的 Pd(PPh₃)₄。2.5 小时后,加入 50mL 的 10% NH₄OH 溶液和 EtOAc。将水层用 EtOAc 萃取,并将合并的萃取物用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(1-5)% MeOH/CHCl₃,得到 1.20g 的(4-氰基-6-甲基吡啶-2-基)甲基 2,2,2-三氟乙酸酯,为黄色固体,其带有部分杂质。

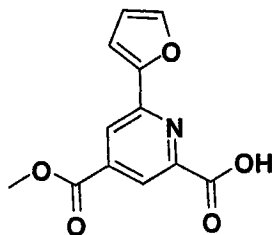
[1059] 向搅拌的 1.20g 的(4-氰基-6-甲基吡啶-2-基)甲基 2,2,2-三氟乙酸酯在 7mL 的 THF 的溶液中加入 7% NaHCO₃(水)溶液直至 pH = 8。将该混合物在室温下搅拌 18 小时,加入 EtOAc。将水层用 EtOAc 萃取,并将合并的萃取物用盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(1-6)% MeOH/CHCl₃,得到 535mg 的 2-(羟基甲基)-6-甲基异烟腈,产率 73%。

[1060] 按照本文所述的通用方法,从 2-(羟基甲基)-6-甲基异烟腈合成 2-(羟基甲基)-6-甲基异烟酸甲酯。

[1061] 向搅拌中的 51.6mg(0.283mmol) 的 2-(羟基甲基)-6-甲基异烟酸甲酯在 1.6mL 的 CCl₄、1.6mL 的 CH₃CN 和 2.4mL 的 H₂O 的混合物中加入 348mg(1.63mmol) 的 NaIO₄ 和 8.8mg(0.0424mmol) 的 RuCl₃·(H₂O)_n。2 小时后,加入 6mg 的 RuCl₃·(H₂O)_n,并在 2.5 小时后将该混合物用 EtOAc 和 MeOH 经硅藻土过滤两次。将该溶液浓缩,并随后用 MeOH(2x) 再浓缩以除去 H₂O。粗的 4-(甲氧基羰基)-6-甲基吡啶-2-甲酸不经进一步纯化直接用于下一反应。

[1062] 实施例 1.4.43:6-(呋喃-2-基)-4-(甲氧基羰基)吡啶-2-甲酸

[1063]



[1064] 将 6.05g(32.6mmol) 的 2-氯-6-甲基异烟酸甲酯(Aldrich) 在 30mL 的 AcOH 和 30mL 的 H₂O₂(30 重量%,在 H₂O 中) 中的溶液在 135℃ 下搅拌 45 分钟,并加入 9mL 的 H₂O₂(30 重量%,在 H₂O 中)。继续加热 3 小时,将饱和 NaHCO₃ 溶液加入以达到 pH = 8。将水层用 EtOAc(4x) 萃取,并将合并的萃取物用 100mL 的盐水洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(80% EtOAc/己烷),得到 4.1g 的 2-氯-4-(甲氧基羰基)-6-甲基吡啶 1-氧化物,为灰白色固体,产率 63%。

[1065] 向搅拌的 7.61g(37.8mmol) 的 2-氯-4-(甲氧基羰基)-6-甲基吡啶 1-氧化物在

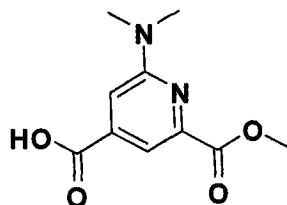
60mL 的 CH_2Cl_2 的溶液中缓慢加入 24mL 的三氟乙酸酐。将该溶液在室温下搅拌 15.5 小时。将温度升至 50°C ，并将该溶液在 50°C 下搅拌 5.5 小时，并随后浓缩。将粗的残余物溶于 50mL 的 THF，并加入 7% NaHCO_3 溶液（水）直至 $\text{pH} = 8$ 。将该溶液在室温下搅拌约 40 小时，加入 EtOAc。将水层用 EtOAc (3x) 萃取，并将合并的萃取物用盐水洗涤 (100mL)，用 Na_2SO_4 干燥，过滤并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (50% EtOAc/ 己烷)，得到 4.99g 的 2-氯-6-(羟基甲基)异烟酸甲酯，为浅黄色固体，产率 66%。

[1066] 向搅拌中的 3.6g (17.9mmol) 的 2-氯-6-(羟基甲基)异烟酸甲酯、8.9g 的 4A 粉末的分子筛、3.1g (26.5mmol) 的 NMO 在 55mL 的 CH_2Cl_2 的混合物中加入（约 10 分钟后）659mg (1.87mmol) 的 TPAP。将该混合物开始轻柔回流，并将该混合物搅拌 75 分钟，经硅藻土过滤，并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (10% EtOAc/ 己烷)，得到 1.53g 的 2-氯-6-甲酰基异烟酸甲酯，产率 43%，为灰白色固体。

[1067] 向除过气的 205mg (1.027mmol) 的 2-氯-6-甲酰基异烟酸甲酯、183mg (1.64mmol) 的 2-呋喃硼酸和 316mg (2.98mmol) 的 Na_2CO_3 在 2mL 的 H_2O 和 4mL 的 THF 的混合物中加入 263mg (0.227mmol) 的 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 。将该混合物在 55°C 下搅拌 14 小时，并加入 EtOAc 和 H_2O 。将水层用 EtOAc 萃取，并将合并的萃取物用盐水洗涤，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (10% EtOAc/ 己烷)，得到 2-甲酰基-6-(呋喃-2-基)异烟酸甲酯，为黄色固体 (101mg)，产率 43%。按照本文所述的通用方法，从醛 (2-甲酰基-6-(呋喃-2-基)异烟酸甲酯) 合成所需 6-(呋喃-2-基)-4-(甲氧基羰基)吡啶-2-甲酸。

[1068] 实施例 1.4.44 :2-(二甲基氨基)-6-(甲氧基羰基)异烟酸

[1069]



[1070] 将 5.0g (32.2mmol) 的柠檬酸 (Aldrich)、3.9g (35.6mmol) 的 Me_4NCl 和 9mL 的 POCl_3 的混合物搅拌，并在 CaCl_2 干燥管下逐渐加热至 130°C 持续约 16 小时。在冰浴冷却下加入 MeOH (100mL)；1 小时后，加入固体 NaHCO_3 直至 $\text{pH} = 8$ 。加入水，并将水层用 EtOAc (2x) 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤 (100mL)，用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (10% EtOAc/ 己烷)，得到 4.27g 的 2,6-二氯异烟酸甲酯，为粉红色固体，产率 64%。

[1071] 按照本文所述的通用方法，从 2,6-二氯异烟酸甲酯合成 (2,6-二氯吡啶-4-基) 甲醇。

[1072] 将粗的 (2,6-二氯吡啶-4-基) 甲醇在 7mL 的 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ (40 重量%的 H_2O 溶液) 中的混合物在室温下搅拌 45 分钟。将温度升至 50°C 并将该溶液在 50°C 下搅拌约 24 小时。加入乙酸乙酯和 H_2O (15mL)，并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤，并将水层用 EtOAc 萃取。将合并的萃取物用 Na_2SO_4 干燥，过滤，并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (40% EtOAc/ 己烷)，得到 1.01g 的 (2-氯-6-(二甲基氨基)吡啶-4-基) 甲醇，其带有部分杂质（未反应的起始原料）。

[1073] 向搅拌的 (2-氯-6-(二甲基氨基)吡啶-4-基) 甲醇在 7mL 的吡啶的溶液中加入 1.2mL 的 Ac_2O 。将该溶液搅拌 12 小时后，浓缩该溶液，将饱和 NaHCO_3 溶液加入以达到 pH

= 7。将水层用 EtOAc 萃取,并将有机层用 H₂O(15mL) 和盐水(15mL) 洗涤,用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(15% EtOAc/ 己烷),得到(2- 氯 -6-(二甲基氨基) 吡啶 -4- 基) 甲基乙酸酯,为黄色油状,其带有部分杂质。

[1074] 向 1.17g(5.10mmol) 的(2- 氯 -6-(二甲基氨基) 吡啶 -4- 基) 甲基乙酸酯在 10mL 的 DMF(除过气) 的溶液中加入 488mg(4.16mmol) 的 Zn(CN)₂ 和 519mg(0.449mmol) 的 Pd(PPh₃)₄。将该混合物在 80℃ 下搅拌,并按照下述的量在 10 小时中以不同的时间间隔加入更多的 Pd(PPh₃)₄:486mg(50 分钟)、708mg(3 小时)、657mg(6 小时)。将温度升至 100℃,并继续搅拌约 11 小时。加入乙酸乙酯和 50mL 的 10% NH₄OH 溶液。将水层用 EtOAc 萃取,并将合并的萃取物用盐水洗涤。将水层(盐水) 用 EtOAc 萃取,并将合并的萃取物用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(30% EtOAc/ 己烷),得到 284mg 的(2- 氰基 -6-(二甲基氨基) 吡啶 -4- 基) 甲基乙酸酯,为浅黄色固体。

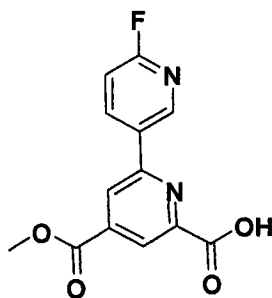
[1075] 向搅拌的 364mg(1.66mmol) 的(2- 氰基 -6-(二甲基氨基) 吡啶 -4- 基) 甲基乙酸酯在 7mL 的 MeOH 的溶液中加入 365mg(2.64mmol) 的 K₂CO₃。1 小时后,将该混合物用 MeOH 和 EtOAc 经硅藻土过滤。加入更多的 EtOAc 和 H₂O(30mL);将水层用 EtOAc(4x) 萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤(50mL),用 Na₂SO₄ 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化(50% EtOAc/ 己烷),得到 253mg 的 6-(二甲基氨基) -4-(羟基甲基) 吡啶 -2- 甲腈,为浅黄色固体,产率 86%。

[1076] 按照本文所述的通用方法,从 6-(二甲基氨基) -4-(羟基甲基) 吡啶 -2- 甲腈合成 6-(二甲基氨基) -4-(羟基甲基) 吡啶 -2- 甲酸甲基酯。

[1077] 将 250mg(1.19mmol) 的 6-(二甲基氨基) -4-(羟基甲基) 吡啶 -2- 甲酸甲基酯和 1.12g(12.8mmol) 的 MnO₂ 在 10mL 的 CH₂Cl₂ 中的混合物在 50℃ 下搅拌。按照下述的量在不同时间(15 分钟) 向该混合物中加入更多 MnO₂:788mg(15 分钟)、924mg(10 分钟)、675mg(15 分钟)、690mg(15 分钟)。 将该混合物用 EtOAc 和 MeOH 经硅藻土过滤并浓缩。2-(二甲基氨基) -6-(甲氧基羰基) 异烟酸不经进一步纯化直接用于下一反应。

[1078] 实施例 1.4.45:6' - 氟 -4-(甲氧基羰基) -2,3' - 联吡啶 -6- 甲酸

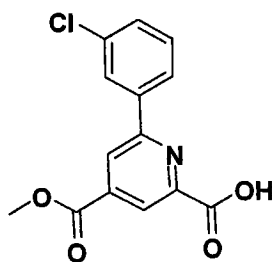
[1079]



[1080] 按照本文所述的通用方法,从 2- 氯 -6- 甲酰基异烟酸甲酯合成 6' - 氟 -6- 甲酰基 -2,3' - 联吡啶 -4- 甲酸甲酯,转化为 6' - 氟 -4-(甲氧基羰基) -2,3' - 联吡啶 -6- 甲酸。

[1081] 实施例 1.4.46:6-(3- 氯苯基) -4-(甲氧基羰基) 吡啶 -2- 甲酸

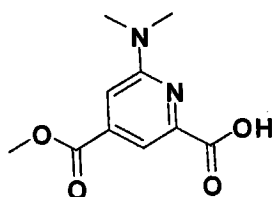
[1082]



[1083] 按照本文所述的通用方法,从 2-氯-6-甲酰基异烟酸甲酯合成 2-(3-氯苯基)-6-甲酰基异烟酸甲酯,并转化为 6-(3-氯苯基)-4-(甲氧基羰基)吡啶-2-甲酸。

[1084] 实施例 1.4.47:6-(二甲基氨基)-4-(甲氧基羰基)吡啶-2-甲酸

[1085]



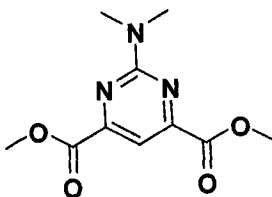
[1086] 将 314mg 的 2-氯-6-(羟基甲基)异烟酸甲酯在 8mL 的 $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$ (40 重量%的水溶液) 中的溶液在 50℃ 下搅拌。74 小时后,加入 H_2O 和 EtOAc,并分层。将水层用 EtOAc (9x) 萃取。将合并的萃取物用 70mL 的盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (100% EtOAc),得到 167mg 的 2-(二甲基氨基)-6-(羟基甲基)-N,N-二甲基异烟酰胺,为黄色油状,产率 48%。

[1087] 将 167mg 的 2-(二甲基氨基)-6-(羟基甲基)-N,N-二甲基异烟酰胺在 2mL 的 H_2SO_4 和 1.2mL 的 H_2O 中的混合物在 135℃ 搅拌 12.5 小时。将温度降至 95℃,加入甲醇 (5mL),并将该溶液加热 1 小时。将该溶液加入有 H_2O 和 EtOAc 的冰中,加入固体 NaHCO_3 和饱和 NaHCO_3 溶液直至 pH = 8。将水层用 EtOAc (4x) 萃取,并将合并的萃取物用盐水洗涤 (50mL),用 Na_2SO_4 干燥,过滤,并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (30% EtOAc/己烷),得到 102mg 的 2-(二甲基氨基)-6-(羟基甲基)异烟酸甲酯,为黄色固体,产率 65%。

[1088] 将 102mg 的 2-(二甲基氨基)-6-(羟基甲基)异烟酸甲酯和 475mg 的 MnO_2 在 10mL 的 CH_2Cl_2 中的混合物在 50℃ 下搅拌 20 分钟,并每隔 25 分钟、历经 70 分钟的时间,按 4 次 300-400mg 分批加入 1.3g 的 MnO_2 。30 分钟后,将该混合物用 EtOAc 和 MeOH 经硅藻土过滤。浓缩该溶液,得到产物 6-(二甲基氨基)-4-(甲氧基羰基)吡啶-2-甲酸,其不经进一步纯化直接用于下一反应。

[1089] 实施例 1.4.48:2-(二甲基氨基)嘧啶-4,6-二甲酸二甲酯

[1090]



[1091] 在氩气中将 MeI (0.46mL, 1.04g, 7.32mmol, 2.4 当量) 加入搅拌过的 4,6-二氯嘧啶-2-胺 (Aldrich, 0.5g, 3.05mmol, 1 当量) 在 10mL 无水 DMF 的溶液中。冷却至 0℃ 后,加入 NaH (0.27g, 6.71mmol, 2.2 当量)。将该反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。将该反应物用

水猝灭,并用 Et_2O (x1) 萃取。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物,并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化,得到 0.4947g (2.58mmol, 84% 产率) 的 4,6-二氯-N,N-二甲基嘧啶-2-胺。

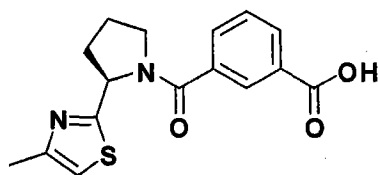
[1092] 在氩气中将 4,6-二氯-N,N-二甲基嘧啶-2-胺 (0.4g, 2.08mmol, 1 当量) 和 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.2689g, 2.29mmol, 1.1 当量) 在 5ml 无水 DMF 中的混合物通入氩气 5 分钟。加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.48g, 0.42mmol, 20mol%), 并将该混合物加热至 90℃ 并搅拌过夜。冷却至室温后,将该混合物用 $\text{NH}_3/\text{Et}_2\text{O}$ 水溶液稀释。搅拌 1 小时后,分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物,并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化,得到 0.1595g (0.92mmol, 44% 产率) 的 2-(二甲基氨基)嘧啶-4,6-二甲腈。

[1093] 将 H_2SO_4 (2.45ml, 4.5g, 46mmol, 50 当量) 和 1.5mL 的水加入装有 2-(二甲基氨基)嘧啶-4,6-二甲腈 (0.1595g, 0.92mmol, 1 当量) 的烧瓶中。将所得溶液加热至 135℃ 并搅拌过夜。冷却至 95℃ 后加入 5ml MeOH, 并将反应物在搅拌中回流 2.5 小时。用水稀释后形成黄色沉淀,并经过滤收集。将该沉淀用饱和 NaHCO_3 水溶液和水洗涤。干燥后收集到 0.0958g (0.4mmol, 44% 产率) 的 2-(二甲基氨基)嘧啶-4,6-二甲酸二甲酯。

[1094] 实施例 1.5: 环状酰胺偶联。

[1095] 实施例 1.5.1: (R)-3-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸

[1096]

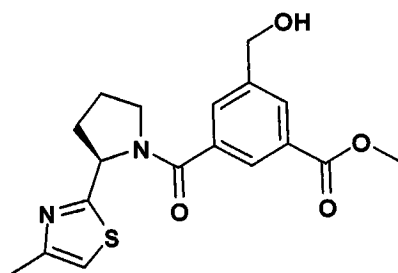


[1097] 在室温下向间苯二甲酸单甲基酯 (Aldrich, 124mg, 0.7mmol) 在 CH_2Cl_2 (4mL) 的溶液中,加入亚硫酰氯 (5ml), 并将该反应混合物回流 2 小时。随后在旋转蒸发仪上减压除去挥发物。向该混合物中加入 (R)-4-甲基-2-(吡咯烷-2-基)噻唑, 随后加入三乙胺 (1 滴)。将反应混合物在室温下搅拌 3 小时, 然后用乙酸乙酯稀释, 用水、盐水洗涤, 并干燥。将粗的残余物经柱色谱纯化, 得到 155mg 的 (R)-3-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸甲酯。

[1098] 向 (R)-3-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸甲酯 (155mg, 0.49mmol) 在 THF (5mL) 的溶液中加入 1N LiOH (2mL), 并将反应混合物在室温下搅拌 1 小时。随后在旋转蒸发仪上减压除去挥发物。然后将反应混合物用水稀释, 用 1N HCl 酸化至 pH ~ 3, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层干燥并蒸发, 得到 132mg 的酸, (R)-3-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸。

[1099] 实施例 1.5.2: (R)-3-(羟基甲基)-5-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸甲酯

[1100]

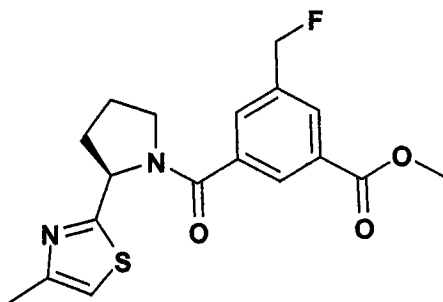


[1101] 向 (R)-4-甲基-2-(吡咯烷-2-基)噻唑 (511mg, 3.037mmol) 和 3-(羟基甲基)-5-(甲氧基羰基)苯甲酸 (702.5mg, 3.34mmol) 在 DCM(50mL) 的溶液中加入二异丙基乙胺 (3mL, 过量)、HOBt (410mg, 3.34mmol) 和 EDCI (754.1mg, 3.948mmol)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将反应混合物用氯仿稀释, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤并分层。将水层用氯仿再萃取一次。浓缩合并的有机层, 得到残余物, 将其经快速色谱法纯化得到所需化合物 (840mg)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃), δ : 8.011(m, 1.5H), 7.876(br, 0.5H), 7.683(m, 1H), 6.749(m, 1H), 5.579(m, 0.7H), 5.061(br, 0.3H), 4.641(br, 1.2H), 4.525(br, 0.8H), 3.875(m, 3H), 3.692(m, 1H), 3.457(m, 1H), 2.345(m, 5H), 2.034(m, 2H)。

[1102] 实施例 1.6: 偶联的环状酰胺的修饰。

[1103] 实施例 1.6.1: (R)-3-(氟甲基)-5-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸甲酯

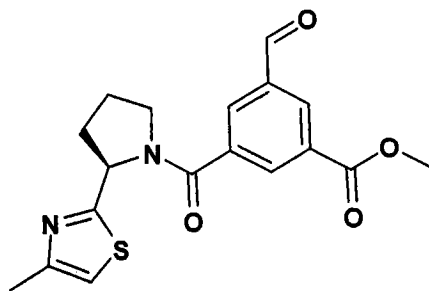
[1104]



[1105] 在 -78℃ 下向 (R)-3-(羟基甲基)-5-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸甲酯 (280mg, 0.777mmol) 在无水 DCM(40mL) 的溶液中缓慢加入 [二(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫 (0.17mL, 0.932mmol), 并在相同温度下搅拌 2 小时, 随后加温至室温过夜。将反应物用饱和 NaHCO₃ 水溶液小心猝灭, 用氯仿萃取三次。将合并的有机溶剂用无水 Na₂SO₄ 干燥, 真空除去溶剂并将残余物经硅胶色谱纯化, 得到单氟化物 (177mg)。¹H NMR(CDCl₃): δ : 8.211-7.784(m, 2.7H), 7.420(s, 0.3H), 6.778(s, 1H), 5.645-5.076(m, 3H), 3.929-3.741(m, 4H), 3.519(m, 1H), 2.428-2.325(m, 5H), 2.088-1.930(m, 2H)。

[1106] 实施例 1.6.2: (R)-3-甲酰基-5-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸甲酯

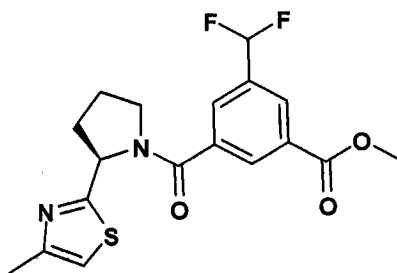
[1107]



[1108] 在室温下向 (R)-3-(羟基甲基)-5-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸甲酯 (560mg, 1.554mmol) 在 DCM (60mL) 的溶液中, 加入 Dess-Martin 过碘烷 (790.8mg, 1.864mmol)。搅拌 2 小时后, 将该混合物倒入 1MNa₂S₂O₃ (30mL) 水溶液和饱和 NaHCO₃ (30mL) 水溶液的混合物中, 并用 DCM 萃取三次。将合并的有机层真空浓缩, 并将残余物经快速色谱法纯化, 得到产物 (530mg)。¹H NMR(CDCl₃): δ: 10.094, 9.933(s, s, 1H), 8.592-7.908(m, 3H), 6.796(s, 1H), 5.661(m, 0.65H), 5.083(m, 0.35H), 3.969-3.743(m, 4H), 3.515(m, 1H), 2.429-2.308(m, 5H), 2.145-1.939(m, 2H)。

[1109] 实施例 1.6.3: (R)-3-(二氟甲基)-5-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸甲酯

[1110]

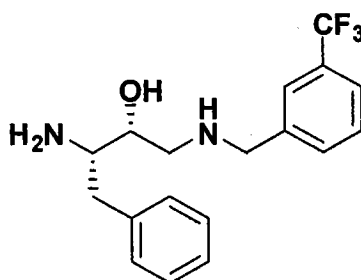


[1111] 在 -78℃ 下向 (R)-3-甲酰基-5-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸甲酯 (530mg, 1.47mmol) 在 CH₂Cl₂ (50mL) 的溶液中缓慢加入 [二(2-甲氧基乙基)氨基]三氟化硫 (0.46mL, 2.49mmol), 随后加入两滴乙醇, 并将该混合物在相同温度下搅拌 2 小时。将所得混合物加温至室温并搅拌过夜。将该溶液缓慢倒入饱和 NaHCO₃ 溶液中, 用二氯甲烷萃取三次, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空蒸发。经硅胶快速色谱法得到纯的产物 (442mg)。¹H NMR(CDCl₃): δ: 8.330-7.919(m, 2.7H), 7.528(s, 0.3H), 6.902-6.368(m, 3H), 5.638(m, 0.7H), 5.048(m, 0.3H), 3.946-3.746(m, 4H), 3.488(m, 1H), 2.412-2.312(m, 5H), 2.112-1.950(m, 2H)。

[1112] 实施例 1.7: 通过环氧化物开环而合成羟基胺。

[1113] 实施例 1.7.1: (2R,3S)-3-氨基-4-苯基-1-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-醇

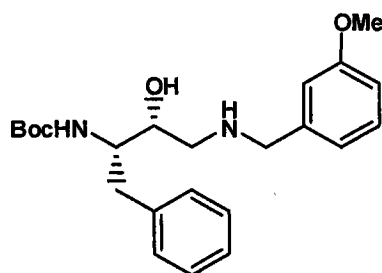
[1114]



[1115] 向 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯 (Aldrich, 3.0g, 11.4mmol) 在异丙醇 (50ml) 的溶液中加入 3-三氟甲基苄基胺 (5g, 28.5mmol), 并将反应混合物回流 5 小时。随后冷却反应混合物至室温, 并在旋转蒸发仪上减压除去挥发物。将粗的残余物经柱色谱纯化, 得到 40% 的 Boc-胺。随后将 Boc-胺溶于 MeOH (25ml), 并加入过量的 4N HCl 在二噁烷中的溶液, 将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。然后在旋转蒸发仪上减压除去挥发物, 以定量的产率得到 (2R, 3S)-3-氨基-4-苯基-1-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-醇, 为 HCl 盐。

[1116] 实施例 1.7.2 : (2S, 3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

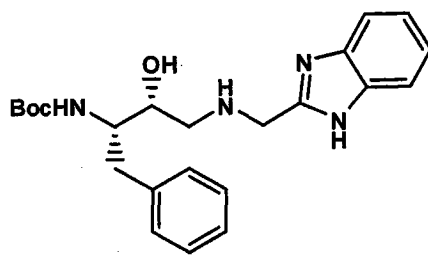
[1117]



[1118] 向搅拌的 (1-环氧乙烷基-2-苯基乙基) 氨基甲酸叔丁基酯 (0.5g, 1.9mmol) 在异丙醇的溶液中加入 3-甲氧基苄基胺 (0.28mL, 2.1mmol)。将该混合物加热至回流过夜, 随后冷却, 并减压除去挥发物。将残余物经快速色谱法纯化, 得到对应的氨基醇, 为固体。¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 7.35-7.17 (m, 6H), 6.93-6.78 (m, 3H), 4.65 (d, 1H), 3.90-3.7 (m, 5H), 3.51 (m, 1H), 3.15-2.65 (m, 6H), 1.34 (s, 9H)。

[1119] 实施例 1.7.3 : 4-((1H-苯并[d]咪唑-2-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

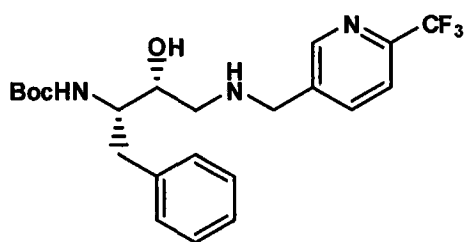
[1120]



[1121] 将 1-(环氧乙烷基-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯 (185mg, 0.7 mmol)、(1H-苯并[d]咪唑-2-基) 甲胺二盐酸盐 (232mg, 1.01mmol) 和 Hunig 碱 (0.49mL, 2.8mmol) 在异丙醇 (6mL) 中的溶液回流 12 小时。将该反应物冷却至室温, 减压蒸发溶剂并色谱纯化 (5% MeOH/95% CHCl₃) 得到 175mg (61%) 所需产物。

[1122] 实施例 1.7.4 : (2S, 3R)-3-羟基-1-苯基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

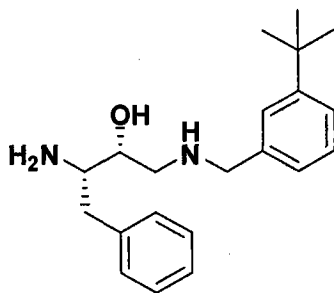
[1123]



[1124] 使用通用方法,将粗的(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲胺不经进一步纯化直接用于1-(环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯开环。将1-(环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯(300mg,1.14mmol)和(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲胺(300mg,1.71mmol)在异丙醇中的溶液在80℃加热16小时。蒸发溶剂并通过硅胶色谱纯化,得到浅黄色固体(2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-((6-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯(100mg): ^1H NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ : 8.679(s, 1H), 7.896(d, $J = 8.1\text{Hz}$, 1H), 7.672(d, $J = 7.8\text{Hz}$, 1H), 7.344-7.211(m, 5H), 3.914-3.811(m, 3H), 3.559(m, 1H), 3.048-2.986(m, 1H), 2.901-2.679(m, 3H), 1.266(s, 9H)。

[1125] 实施例 1.7.5: (2R,3S)-3-氨基-1-(3-叔丁基苄基氨基)-4-苯基丁-2-醇

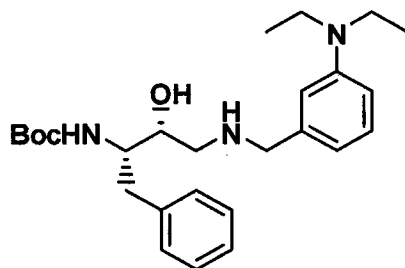
[1126]



[1127] 向(S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯(Aldrich, 263mg, 1.0mmol)在异丙醇(5ml)的溶液中加入3-叔丁基苄基胺(170mg, 1.0mmol),并将反应混合物回流5小时。随后冷却反应混合物至室温,并在旋转蒸发仪上减压除去挥发物。将粗的残余物经柱色谱纯化,得到40%的Boc-胺。随后将Boc-胺溶于MeOH(25ml),并加入过量的4N HCl在二噁烷中的溶液,将反应混合物在室温下搅拌16小时。随后在旋转蒸发仪上减压除去挥发物,以定量的产率得到(2R,3S)-3-氨基-1-(3-叔丁基苄基氨基)-4-苯基丁-2-醇,为HCl盐。

[1128] 实施例 1.7.6: (2S,3R)-4-(3-(二乙基氨基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[1129]

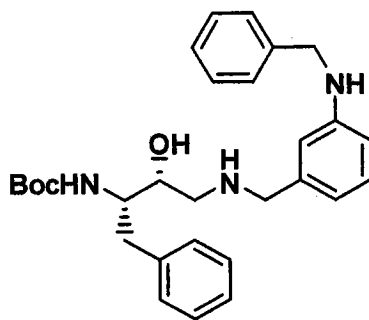


[1130] 在氩气中将 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (0.0168g, 0.036mmol, 5mol%) 加入装有 3-(氨基甲基)-N,

N-二乙基苯胺 (0.19g, 1.07mmol, 1.5 当量) 的烧瓶中。搅拌 10 分钟后, 加入 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯 (0.187g, 0.71mmol, 1 当量), 并将该混合物加热至 70℃ 持续 1 小时。冷却至室温后, 将该残余物溶于有几滴水的 EtOAc 中。剧烈搅拌该混合物 20 分钟后, 用棉花过滤并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.0682g (0.154mmol, 22% 产率) 产物。

[1131] 实施例 1.7.7: (2S, 3R)-4-(3-(苄基氨基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

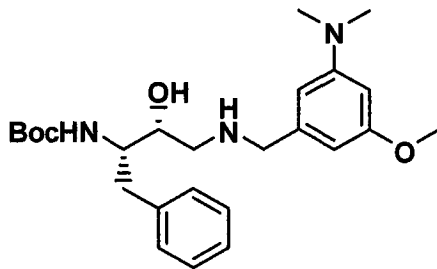
[1132]



[1133] 在氩气中将 1ml 无水异丙醇加入装有 3-(氨基甲基)-N-苄基苯胺 (0.057g, 0.269mmol, 1.3 当量) 和 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯 (0.054g, 0.207mmol, 1 当量) 的烧瓶中。将该混合物在 90℃ 加热回流过夜。冷却至室温后, 真空除去溶剂。将该残余物溶于 EtOAc, 用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.0526g (0.11mmol, 53% 产率) 产物。

[1134] 实施例 1.7.8: (2S, 3R)-4-(3-(二甲基氨基)-5-甲氧基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

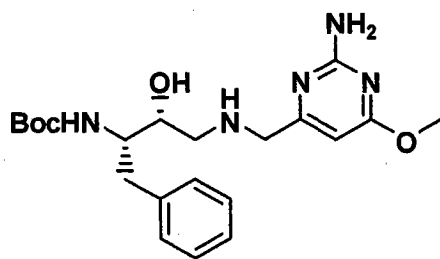
[1135]



[1136] 在氩气中将 (3-(氨基甲基)-5-(二甲基氨基)苯氧基) 甲基 (0.0361g, 0.2mmol, 1.2 当量) 溶于最少量的无水 CH₂Cl₂ 中。在搅拌中加入 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯 (0.0439g, 0.167mmol, 1 当量)。逐滴加入无水 CH₂Cl₂ 直至全部环氧化物溶解。将反应物加热至 50℃。加热过夜后, 去除全部溶剂, 在烧瓶中剩余固体。经快速色谱法纯化, 得到 0.0405g (0.091mmol, 54% 产率) 产物。

[1137] 实施例 1.7.9: (2S, 3R)-4-(3-(二甲基氨基)-5-甲氧基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

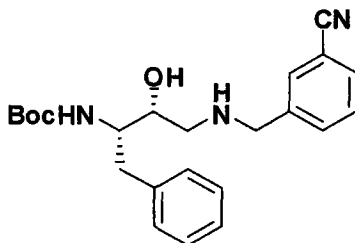
[1138]



[1139] 在氩气中将 (2-氨基-6-(氨基甲基)嘧啶-4-基氧基)甲基 (0.100g, 0.65mmol, 1.3 当量) 和 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯 (0.13g, 0.5mmol, 1 当量) 溶于无水 CH_2Cl_2 (1.2ml) 和无水异丙醇 (0.4ml)。将该反应物加热至 55°C 。加热过夜后, 去除全部溶剂, 在烧瓶中剩余固体。将该残余物溶于 EtOAc, 用水 (x2)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物, 并真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.105g (0.25mmol, 50% 产率) 产物。

[1140] 实施例 1.7.10: (2S,3R)-4-(3-氰基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

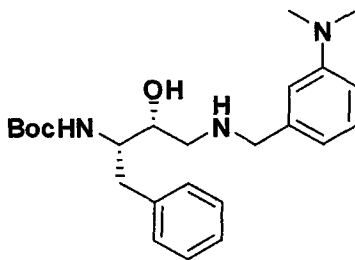
[1141]



[1142] 向 3-(氨基甲基)苄腈 (270mg, 2.04mmol) 中加入 $\text{Al}(\text{OTf})_3$ (47mg, 0.1mmol)。10 分钟后, 加入 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯 (268mg, 1.02mmol), 并将反应混合物加热至 70°C 持续 1.5 小时。随后将粗的残余物装入柱子上, 并用氯仿/MeOH 混合物 (97 : 3) 洗脱, 得到环氧化物开环的产物, 产率 70%。

[1143] 实施例 1.7.11: (2S,3R)-4-(3-(二甲基氨基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[1144]



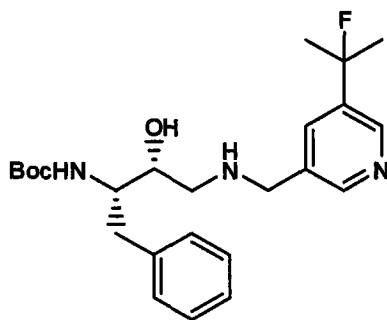
[1145] 在氩气中将 3-(氨基甲基)-N,N-二甲基苄胺 (1.2 当量) 溶于最少量的无水 CH_2Cl_2 中, 随后在搅拌中加入 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯 (1 当量)。逐滴加入无水 CH_2Cl_2 直至全部环氧化物溶解。将反应物加热至 50°C 。加热过夜后, 去除全部溶剂, 在烧瓶中剩余固体。经快速色谱法纯化, 得到 (2S,3R)-4-(3-(二甲基氨基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯。

[1146] 实施例 1.8: 备选的羟基胺合成

[1147] 实施例 1.8.1: (2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟

基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[1148]

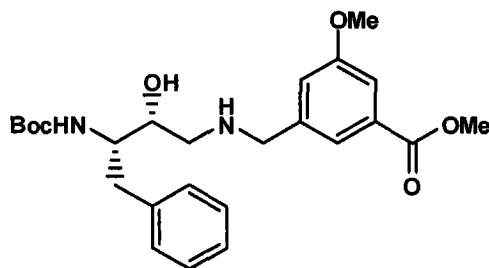


[1149] 在0℃下将(S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯(1.5g, 5.7mmol)在EtOH(35mL)的溶液在搅拌下历经1小时加入NH₄OH(35mL)中。在加入过程中向反应混合物中鼓入NH₃气体,并在加完后继续1小时。将反应混合物加温至室温并搅拌过夜。将所得浆体用EtOAc(80mL)稀释,并将有机层用盐水洗涤并干燥(MgSO₄)。真空浓缩,随后用10%异丙醇-EtOAc(搅拌过夜)研磨,得到(2S,3R)-4-氨基-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯(0.44g),为白色固体。真空浓缩母液,并如上文所述再次研磨,得到额外量的(2S,3R)-4-氨基-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯(0.57g;64%总产率):¹H NMR(CD₃OD) δ:1.29(s,9H),2.55(m,1H),2.63(m,1H),2.76(m,1H),3.11(m,1H),3.40(m,1H),3.65(m,1H),7.10-7.30(m,5H)。

[1150] 向(2S,3R)-4-氨基-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯(297mg, 1.06mmol)在THF的溶液中加入5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-甲醛(180mg,1.06mmol),并在室温下搅拌30分钟,随后在30分钟内分批加入NaB(OAc)₃H(460mg,2.12mmol),最后加入5滴乙酸,并将所得混合物在此温度下搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。分离有机层并干燥(MgSO₄)。真空浓缩,随后经快速色谱法纯化,得到(2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯(230mg,70%产率),为白色固体。¹H NMR(CDC1₃): δ:8.776(d, J = 11.5Hz, 2H),7.952(s,1H),7.330-7.205(m,5H),4.823(d, J = 7.7Hz,1H),3.900(s,2H),3.842(m,1H),3.586(m,1H),2.995(m,1H),2.856(m,1H),2.762(m,2H),1.363(s,9H)。

[1151] 实施例1.8.2:3-(((2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-羟基-4-苯基丁基氨基)甲基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯

[1152]

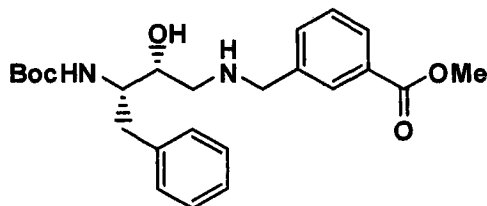


[1153] 向(2S,3R)-4-氨基-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯(300mg, 1.07mmol)在THF的溶液中加入3-甲酰基-5-甲氧基苯甲酸甲酯(294mg,~80%纯度, 1.07mmol),并在室温下搅拌30分钟,随后在30分钟内分批加入NaB(OAc)₃H(453.7mg, 2.14mmol),最后加入5滴乙酸,并将所得混合物在相同温度下搅拌过夜。将反应混合物用

EtOAc 稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。分离有机层并干燥 (MgSO_4)。真空浓缩,随后经快速色谱法纯化,得到所需产物 3-(((2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-羟基-4-苯基丁基氨基)甲基)-5-甲氧基苯甲酸甲酯 (390mg, %产率),为白色固体。 ^1H NMR(CDCl_3): δ : 8.583(s, 1H), 7.447(s, 1H), 7.298-7.166(m, 5H), 7.092(s, 1H), 3.899(s, 3H), 3.832(s, 4H), 3.779(s, 2H), 3.572(m, 1H), 2.2.946(m, 1H), 2.777(m, 1H), 2.711(m, 2H), 1.330(s, 9H)。

[1154] 实施例 1.8.3: 3-(((2R,3S)-3-(叔丁氧基羰基氨基)-2-羟基-4-苯基丁基氨基)甲基)苯甲酸甲酯

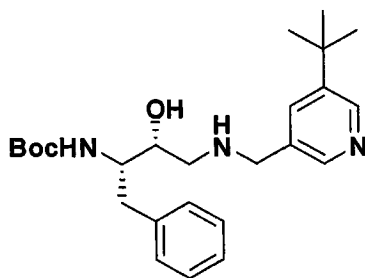
[1155]



[1156] 向 (2S,3R)-4-氨基-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (200mg, 0.713mmol) 在 THF 的溶液中加入 3-甲酰基苯甲酸甲酯 (117.1mg, 0.713mmol), 并在室温下搅拌 30 分钟,随后在 30 分钟内分批加入 $\text{NaB}(\text{OAc})_3$ (302.5mg, 1.43mmol), 最后加入 5 滴乙酸,并将所得混合物在相同温度下搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc 稀释,并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤分离有机层并干燥 (MgSO_4)。真空浓缩,随后经快速色谱法纯化,得到所需产物 (300mg, %产率),为白色固体。 ^1H NMR(CDCl_3): δ : 7.999(m, 2H), 7.589(m, 1H), 7.451(m, 1H), 7.254(m, 5H), 3.956(s, 3H), 3.892(m, 3H), 3.549(m, 1H), 3.040-2.850(m, 2H), 2.793(m, 2H), 1.374(s, 9H)。

[1157] 实施例 1.8.4: (2S,3R)-4-((5-叔丁基吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

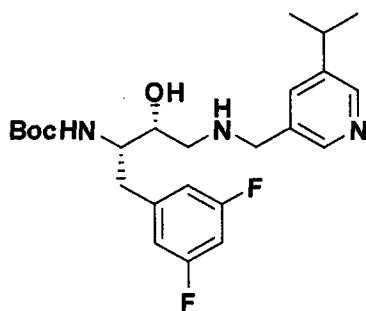
[1158]



[1159] 使用本文所述的常规还原氨化方法,将 5-叔丁基吡啶-3-甲醛与 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯偶联。 ^1H NMR(CDCl_3): δ : 8.580(d, J = 2.1Hz, 1H), 8.384(d, J = 1.8Hz, 1H), 7.667(t, J = 2.1Hz, 1H), 7.233(m, 5H), 4.843(br, 1H), 3.806(s, 3H), 3.585(m, 1H), 3.008-2.828(m, 2H), 2.778(d, J = 5.1Hz, 2H), 1.372(s, 9H)。

[1160] 实施例 1.8.5: (2S,3R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

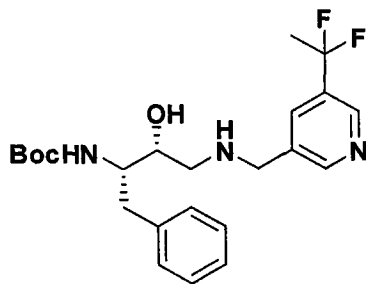
[1161]



[1162] 按照本文所述的通用方法,从 (S)-2-(3,5-二氟苯基)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)乙基氨基甲酸叔丁基酯 (Peptech 公司) 开始,生成 (2S,3R)-1-(3,5-二氟苯基)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯,化学产率 35%。¹H NMR(CDCl₃): δ: 8.393(m, 2H), 7.525(m, 1H), 6.768(m, 2H), 6.664(m, 1H), 3.804(s, 3H), 3.574(m, 1H), 2.977(m, 2H), 2.778(m, 3H), 1.375(s, 9H), 1.302(d, J = 6.9Hz, 6H)。

[1163] 实施例 1.8.6: (2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

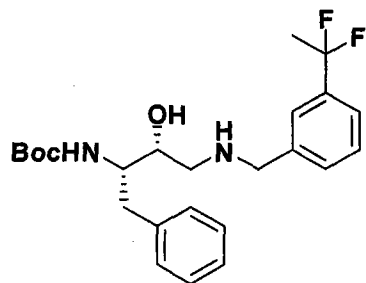
[1164]



[1165] 使用本文所述的标准还原氨化方法,将 5-(1,1-二氟乙基)吡,定-3-甲醛与 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯偶联,生成所需的 (2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯。¹H NMR(CDCl₃): δ: 8.514(m, 2H), 7.717(s, 1H), 7.321-7.203(m, 5H), 3.831(s, 3H), 3.580(m, 1H), 2.978(m, 1H), 2.890-2.755(m, 3H), 1.724(d, J = 11.1Hz, 6H), 1.364(s, 9H)。

[1166] 实施例 1.8.7: (2S,3R)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

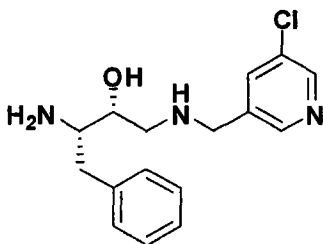
[1167]



[1168] 使用本文所述的标准还原氨化方法,将 3-(1,1-二氟乙基)苯甲醛与 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯偶联,生成所需的 (2S,3R)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯。

[1169] 实施例 1.8.8 : (2R,3S)-3-氨基-1-((5-氯吡啶-3-基)甲基氨基)-4-苯基丁-2-醇

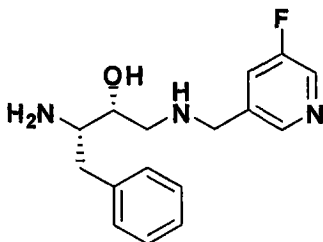
[1170]



[1171] 在室温下向 (2S,3R)-4-氨基-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (672mg, 2.4mmol) 在 THF (15ml) 的溶液中加入 5-氯吡啶-3-甲醛 (Frontier Scientific, 300mg, 2.4mmol), 随后加入乙酸 (165 μ l)。在室温下搅拌 3 小时后, 加入 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (1.02g, 4.8mmol)。搅拌 2 小时后, 另外加入 500mg 的 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$, 并将反应混合物在室温下搅拌 48 小时。随后加入 AcOH (0.1ml), 并搅拌 0.5 小时, 然后加入饱和碳酸氢钠水溶液并搅拌 1 小时。随后将反应混合物乙酸乙酯萃取。将有机层用硫酸钠干燥, 并真空除去挥发物。将粗的残余物经柱色谱纯化, 得到 Boc 保护的胺, 产率 65%。将所得 Boc-保护的胺与 4N HCl 的二噁烷 (4ml) 溶液搅拌过夜。除去挥发物, 得到 (2R,3S)-3-氨基-1-((5-氯吡啶-3-基)甲基氨基)-4-苯基丁-2-醇, 为 HCl 盐。

[1172] 实施例 1.8.9 : (2R,3S)-3-氨基-1-((5-氟吡啶-3-基)甲基氨基)-4-苯基丁-2-醇

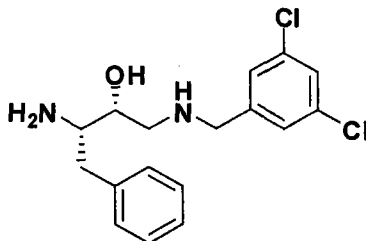
[1173]



[1174] 使用本文所述的标准还原氨化方法, 将 5-氟吡啶-3-甲醛 (FrontierScientific) 与 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯偶联, 生成所需的 (2R,3S)-3-氨基-1-((5-氟吡啶-3-基)甲基氨基)-4-苯基丁-2-醇。

[1175] 实施例 1.8.10 : (2R,3S)-3-氨基-1-(3,5-二氯苄基氨基)-4-苯基丁-2-醇

[1176]

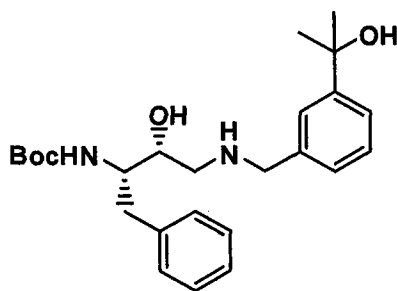


[1177] 使用本文所述的标准还原氨化方法, 将 3,5-二氯苯甲醛 (Aldrich) 与 (S)-1-((S)-环氧乙烷-2-基)-2-苯基乙基氨基甲酸叔丁基酯偶联, 生成所需的 (2R,3S)-3-氨基-1-(3,5-二氯苄基氨基)-4-苯基丁-2-醇。

[1178] 实施例 1.8.11 : (2S,3R)-3-羟基-4-(3-(2-羟基丙-2-基)苄基氨基)-1-苯基

丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

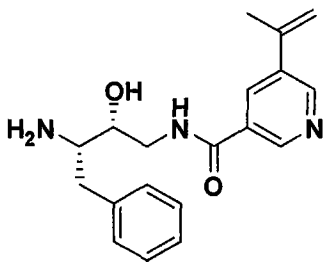
[1179]



[1180] 将 (2S,3R)-4-氨基-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (230mg, 0.82mmol) 在 THF 的溶液中加入 3-(2-羟基丙-2-基) 苯甲醛 (180mg, 0.106mmol), 并在室温下搅拌 30 分钟, 随后在 30 分钟内分批加入 $\text{NaB(OAc)}_3\text{H}$ (302.5mg, 1.43mmol), 并将所得混合物在该温度下搅拌过夜。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 并用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤。分离有机层并干燥 (MgSO_4)。真空浓缩, 随后经快速色谱法纯化, 得到所需产物 (230mg, 65% 产率), 为白色固体。 ^1H NMR (CDCl_3): δ : 8.514 (m, 2H), 7.717 (s, 1H), 7.321–7.203 (m, 5H), 3.831 (s, 3H), 3.580 (m, 1H), 2.978 (m, 1H), 2.890–2.755 (m, 3H), 1.724 (d, $J = 11.1\text{Hz}$, 6H), 1.364 (s, 9H)。

[1181] 实施例 1.8.12: N-((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基)-5-(丙-1-烯-2-基) 烟酰胺

[1182]



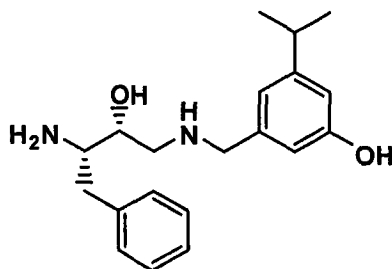
[1183] 在 0°C 下向 5-(丙-1-烯-2-基) 吡啶-3-甲醛 (500mg, 3.40mmol) 在叔丁醇: 水 (10 : 1) (10ml) 的溶液中加入 2-甲基-2-丁烯 (9ml)、 NaH_2PO_4 (1.57g, 13.09mmol), 随后加入亚氯酸钠 (1.53g, 17.0mmol) 的水溶液。1 小时后, 加入浓 HCl 猝灭该反应混合物。随后将反应混合物搅拌 1 小时。然后将反应混合物碱化, 并用乙酸乙酯萃取。随后将水层酸化, 并用 10% MeOH 在乙酸乙酯中的溶液萃取, 将有机层干燥并蒸发。包含 5-(丙-1-烯-2-基) 烟酸的粗的残余物不经任何进一步纯化直接用于下一步骤。

[1184] 在室温下向 5-(丙-1-烯-2-基) 烟酸 (200mg, 1.23mmol) 在二氯甲烷 (10ml) 的溶液中加入 EDCI (330mg, 1.72mmol) 和 HOBT (200mg, 1.48mmol)。在室温下搅拌 10 分钟后, 加入 (2S,3R)-4-氨基-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯 (344mg, 1.23mmol), 并随后加入 DIPEA (0.2ml)。室温搅拌过夜后, 将反应混合物按照常规方法后处理, 并将残余物经柱色谱纯化 (90% 乙酸乙酯 / 10% 己烷), 得到 280mg 的 (2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(5-(丙-1-烯-2-基) 烟酰氨基) 丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯, 将其在 4N HCl 在二噁烷的溶液中搅拌 4 小时, 得到 N-((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基)-5-(丙-1-烯-2-基) 烟酰胺的 HCl 盐。

[1185] 实施例 1.9:羟基胺的修饰。

[1186] 实施例 1.9.1 :3-(((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基氨基)甲基)-5-异丙基苯酚

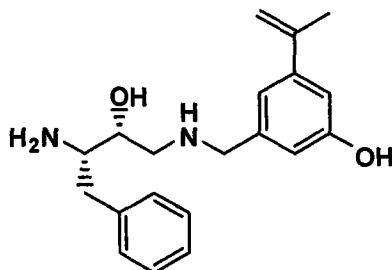
[1187]



[1188] 将 21.2mg (0.04mmol) 的 (2S,3R)-4-(3-(苄氧基)-5-异丙基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯和 7.7mg 的 10% Pd/C 在 4mL 的 1.25M HCl 的 MeOH 溶液中在室温下在 H₂ 气球下搅拌 20.5 小时。将该混合物用硅藻土过滤,浓缩,并用甲苯再浓缩 3 次。该胺的 HCl 盐不经进一步纯化直接用于下一反应。

[1189] 实施例 1.9.2:3-(((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基氨基)甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯酚

[1190]

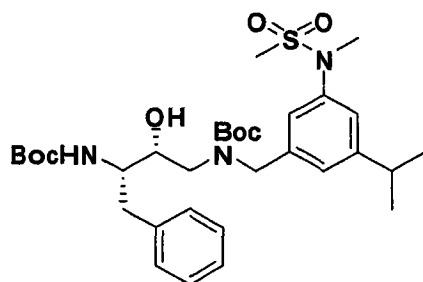


[1191] 将 81.8mg(0.148mmol) 的 (2S,3R)-4-(3-(苄氧基)-5-(2-氯丙-2-基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯和 16.1mg 的 20% Pd(OH)₂ 在 5mL 的 MeOH 中的混合物在室温下在 H₂ 气球下搅拌 21 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩。该 (2S,3R)-4-(3-(2-氯丙-2-基)-5-羟基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯产物不经进一步纯化直接用于下一反应。

[1192] 将 27.5mg 的 (2S,3R)-4-(3-(2-氯丙-2-基)-5-羟基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯和 0.8mL 的三氟乙酸在 2mL 的 CH_2Cl_2 中的溶液在室温下搅拌 1 小时,并随后浓缩。该 3-(((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基氨基)甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯酚的胺盐不经进一步纯化直接用于下一反应。

[1193] 实施例 1.9.3 :Boc-保护的 (2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基 (3-异丙基-5-(N-甲基氨基磺酰氨基)苄基)氨基甲酸叔丁基酯

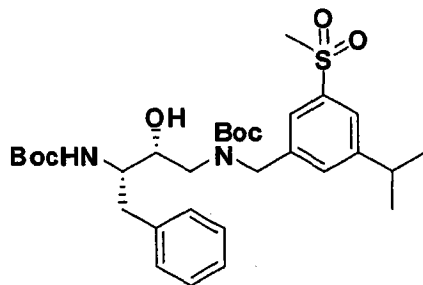
[1194]



[1195] 将 16.4mg 的 Boc-保护的 (2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基 (3-(N-甲基甲基磺酰氨基)-5-(丙-1-烯-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁基酯和 2.5mg 的 10% Pd/C 在 3mL 的 MeOH 和 1mL 的 EtOAc 中的混合物在室温下在 H₂ 气球中搅拌 12.5 小时。将该混合物用硅藻土过滤并浓缩。经快速硅胶色谱法纯化 (60% EtOAc/己烷), 得到 13.5mg 的 Boc-保护的 (2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基 (3-异丙基-5-(N-甲基甲基磺酰氨基)苄基)氨基甲酸叔丁基酯, 产率 82%。

[1196] 实施例 1.9.4: Boc-保护的 (2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基 (3-异丙基-5-(甲基磺酰基)苄基)氨基甲酸叔丁基酯

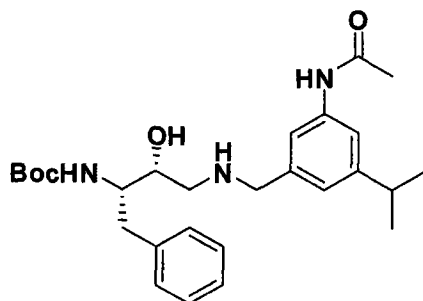
[1197]



[1198] 按照与 Boc-保护的 (2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基 (3-异丙基-5-(N-甲基甲基磺酰氨基)苄基)氨基甲酸叔丁基酯近似的方法, 通过还原 Boc-保护的 (2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基 (3-(甲基磺酰基)-5-(丙-1-烯-2-基)苄基)氨基甲酸叔丁基酯来合成 Boc-保护的 (2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基 (3-异丙基-5-(甲基磺酰基)苄基)氨基甲酸叔丁基酯。

[1199] 实施例 1.9.5: (2S,3R)-4-(3-乙酰氨基-5-异丙基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯

[1200]

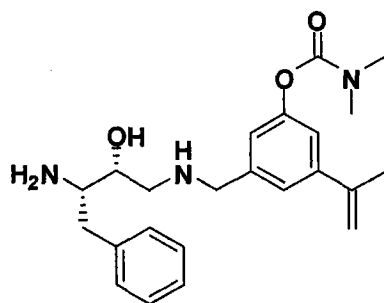


[1201] 按照与 Boc-保护的 (2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基 (3-异丙基-5-(N-甲基甲基磺酰氨基)苄基)氨基甲酸叔丁基酯近似的方法, 通过还原 (2S,3R)-4-(3-乙酰氨基-5-(丙-1-烯-2-基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯来合成 (2S,3R)-4-(3-乙酰氨基-5-异丙基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基氨基甲酸叔丁基酯。

酯。

[1202] 实施例 1.9.6 :二甲基氨基甲酸 3-(((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基氨基)甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基酯

[1203]

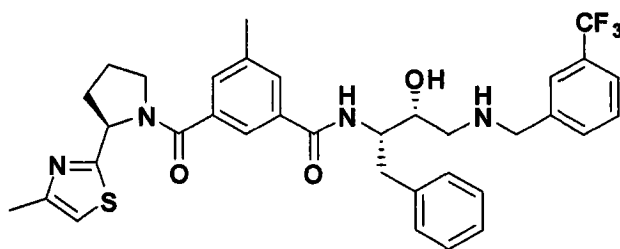


[1204] 将 Boc 保护的二甲基氨基甲酸 3-(((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基氨基)甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基酯在 3mL 的 1.25M HCl 的 MeOH 溶液中的溶液在室温下搅拌约 13.5 小时。浓缩该溶液,该粗的二甲基氨基甲酸 3-(((2R,3S)-3-氨基-2-羟基-4-苯基丁基氨基)甲基)-5-(丙-1-烯-2-基)苯基酯产物不经进一步纯化直接用于下一反应。

[1205] 实施例 1.10 :羟基胺 / 间苯二甲酸酯偶联

[1206] 实施例 1.10.1 :N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1207]

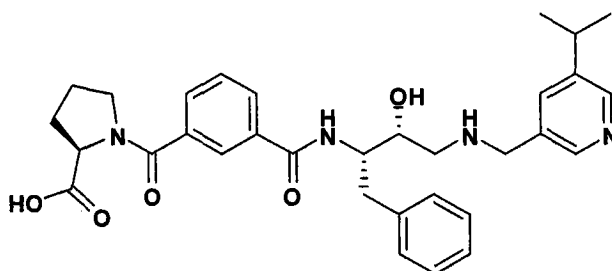


[1208] 在室温下向 (R)-3-甲基-5-(2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酸 (330mg, 1mmol) 在 CH_2Cl_2 的溶液中加入 EDCI (269mg, 1.4mmol) 和 HOBT (162mg, 1.20mmol), 在室温下搅拌 20 分钟。在独立的烧瓶中将 (2R,3S)-3-氨基-4-苯基-1-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-醇溶于 CH_2Cl_2 , 并用 DIPEA (2ml) 处理。20 分钟后,将装有酸的烧瓶冷却至 0°C , 并将胺加入其中。将反应混合物在室温下搅拌 16 小时。随后将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用碳酸氢钠溶液、水、盐水洗涤,并干燥。该粗的残余物经柱色谱纯化,得到 60% 的所需产物。

[1209] 实施例 1.11 :备选的合成 :将羟基胺与间苯二甲酸酯偶联,随后环状酰胺加成。

[1210] 实施例 1.11.1 : (R)-1-(3-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基氨甲酰基)苯甲酰基)吡咯烷-2-甲酸

[1211]



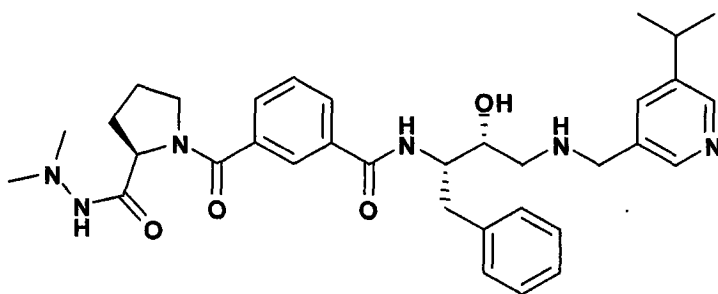
[1212] 在 0 °C 下在氩气中将 EDCI·HCl (0.175g, 0.915mmol, 1.1 当量) 和 HOBT·H₂O (0.124g, 0.915mmol, 1.1 当量) 加入搅拌的 3-(甲氧基羰基) 苯甲酸在 5ml 无水 CH₂Cl₂ 的溶液中。在独立的烧瓶中将 (2R, 3S)-3-氨基-1-((5-异丙基吡啶-3-基) 甲基氨基)-4-苯基丁-2-醇 (0.3118g, 0.832mmol, 1.1 当量) 在 3ml 无水 CH₂Cl₂ 中的溶液在氩气中用 DIPEA (1.2ml, 0.86g, 6.66mmol, 8 当量) 处理。将两溶液都搅拌 1 小时后, 将该活性酯用游离碱胺处理。将反应物在 0°C 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂。残余物在 EtOAc/H₂O 之间分配并分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.274g (0.58mmol, 69% 产率) 的 3-((2S, 3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基) 甲基氨基)-1-苯基丁-2-基氨甲酰基) 苯甲酸甲酯。

[1213] 将 3-((2S, 3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基) 甲基氨基)-1-苯基丁-2-基氨甲酰基) 苯甲酸甲酯 (0.060g, 0.126mmol, 1 当量) 溶于 2mL 1 : 1 的 MeOH/THF 中。加入 1N NaOH (0.158ml, 0.158mmol, 1.25 当量), 并将反应物搅拌经过周末。真空除去溶剂。加入 1N HCl 直至 pH ≈ 3-4。将该混合物用 10% MeOH 的 CHCl₃ 溶液稀释, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 真空除去溶剂, 得到 0.055g (0.119mmol, 95% 产率) 的 3-((2S, 3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基) 甲基氨基)-1-苯基丁-2-基氨甲酰基) 苯甲酸。

[1214] 在 0°C 下在氩气中将 HOBT·H₂O (0.0177g, 0.131mmol, 1.1 当量) 加入搅拌过的 3-((2S, 3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基) 甲基氨基)-1-苯基丁-2-基氨甲酰基) 苯甲酸 (0.055g, 0.119mmol, 1 当量) 在 2ml 无水 CH₂Cl₂ 的溶液中。30 分钟后加入 EDCI·HCl (0.0197g, 0.119mmol, 1.1 当量)。30 分钟后加入 1ml 无水 DMF。在独立的烧瓶中将 (R)-吡咯烷-2-甲酸甲酯盐酸化物 (Bachem, 0.0197g, 0.119mmol, 1 当量) 在 2ml 无水 CH₂Cl₂ 中的溶液在氩气中用 DIPEA (0.083ml, 0.062g, 0.476mmol, 4 当量) 处理。将两个溶液搅拌 1 小时, 并将该活性酯用游离碱胺处理。将反应物在 0°C 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物在 EtOAc/H₂O 之间分配并分层。将有机层用水 (x3)、盐水 (x1) 洗涤, 并用 Na₂SO₄ 干燥。滤除无机物, 真空除去溶剂。经快速色谱法纯化, 得到 0.0208g (0.036mmol, 31% 产率) 的 (R)-1-(3-((2S, 3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基) 甲基氨基)-1-苯基丁-2-基氨甲酰基) 苯甲酰基) 吡咯烷-2-甲酸甲酯, 将其在如本文所述水解条件下处理, 生成 (R)-1-(3-((2S, 3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基) 甲基氨基)-1-苯基丁-2-基氨甲酰基) 苯甲酰基) 吡咯烷-2-甲酸。

[1215] 实施例 1.11.2 : 3-((R)-2-(2,2-二甲基胍羰基) 吡咯烷-1-羰基)-N-((2S, 3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基) 甲基氨基)-1-苯基丁-2-基) 苯甲酰胺

[1216]

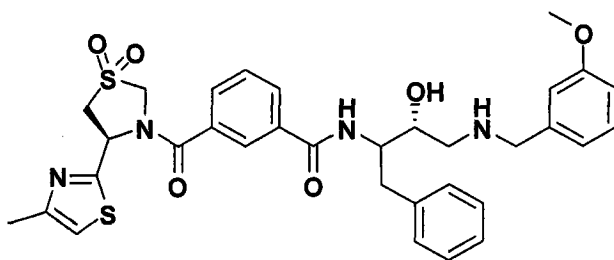


[1217] 将装有 (R)-N', N' -二甲基吡咯烷-2-甲酰肼的烧瓶抽真空,并再回充入氩气(x3),然后依次加入 1mL 无水 CH_2Cl_2 和 DIPEA (0.22mL, 0.16g, 1.24mmol, 8 当量)。在独立的烧瓶中将 HOBt $\cdot \text{H}_2\text{O}$ (0.023g, 0.17mmol, 1.1 当量) 在 0℃ 下在氩气中加入搅拌的 3-((2S, 3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基氨基甲酰基)苯甲酸 (0.0714g, 0.155mmol, 1 当量) 在 4mL 无水 CH_2Cl_2 和 1mL 无水 DMF 中的溶液。30 分钟后,加入 EDCI $\cdot \text{HCl}$ (0.032g, 0.17mmol, 1.1 当量)。将两个溶液都搅拌至少 1 小时后,将该活性酯用游离碱胺处理。将反应物在 0℃ 至室温下搅拌过夜。真空除去溶剂,并将残余物在 EtOAc/水之间分配。分层。将水层用 NaCl 饱和,并用 10% MeOH 在 CHCl_3 中的溶液 (x4) 萃取。将合并的有机部份用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物,真空除去溶剂。经快速色谱法纯化,得到粗的产物。将该粗产物用水搅拌,并用硅藻土过滤。真空除去水。将所得固体溶于饱和 NaHCO_3 水溶液,并用硅藻土过滤。将该溶液用 10% MeOH 的 CHCl_3 溶液 (x2) 萃取。将合并的有机物用 Na_2SO_4 干燥。滤除无机物,真空除去溶剂。将残余物用水搅拌并用棉花过滤。真空除去溶剂,得到 0.0046g (0.0077mmol, 4.9% 产率) 的 3-((R)-2-(2,2-二甲基吡咯烷-1-羰基)-N-((2S, 3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)苯甲酰胺。

[1218] 实施例 1.12: 偶联之后的修饰。

[1219] 实施例 1.12.1: N-((2S, 3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺

[1220]



[1221] 向搅拌的 N-((2S, 3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺 (35mg, 0.06mmol) 在无水 MeOH (3mL) 的溶液中加入 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0.015mL, 0.07mmol)、 Et_3N (0.023mL, 0.17mmol), 并在室温下搅拌 12 小时。将反应混合物浓缩,并色谱纯化 (40% EtOAc/60% CHCl_3), 得到 36mg 的 (2R)-2-羟基-3-(3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氨基)-4-苯基丁基 (3-甲氧基苄基) 氨基甲酸叔丁基酯。

[1222] 在 0℃ 下向搅拌的 (2R)-2-羟基-3-(3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰氨基)-4-苯基丁基 (3-甲氧基苄基) 氨基甲酸叔丁基酯 (36mg,

0.05mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 的溶液中加入 mCPBA (35mg, 77% 在水中的混悬液, 0.11mmol), 将其加温至室温并搅拌 6 小时。将反应物用 NaHCO_3 猝灭, 并用 EtOAc 萃取。经有机层用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 并色谱纯化 (50% 乙酸乙酯 / 50% CHCl_3), 得到 15mg 的 (2R)-2-羟基-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-S-二氧化物-3-羰基)苯甲酰氨基)-4-苯基丁基 (3-甲氧基苄基) 氨基甲酸叔丁基酯。

[1223] 在室温下向搅拌的 (2R)-2-羟基-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-S-二氧化物-3-羰基)苯甲酰氨基)-4-苯基丁基 (3-甲氧基苄基) 氨基甲酸叔丁基酯 (15mg, 0.02mmol) 在 CH_2Cl_2 (3mL) 的溶液中加入 TFA (1mL), 并搅拌 20 分钟。除去全部挥发物, 并将粗产物用 NaHCO_3 溶液稀释, 用 EtOAc 萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥, 浓缩, 得到 12mg 的 N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-S-二氧化物-3-羰基)苯甲酰胺。

[1224] 实施例 2: Memapsin 2 β -分泌酶活性的抑制

[1225] 化合物的效能通过测量其对于 memapsin 2 对荧光底物活性的抑制作用来确定。使用 Ermolieff 等 (Biochemistry 39:12450-12456 (2000), 该文献的教导整体引入本文) 所述的方法进行动力学抑制试验。简而言之, 在 pH 4、37°C 下进行试验, 将 memapsin 2 酶与化合物预孵育 20 分钟。活性的测定通过加入荧光底物 FS-2 (Bachem Americas, Torrance, CA) MCA-SEVNLDAEFK-DNP (SEQ ID NO. :2) 来启动。该底物衍生自人淀粉样前体蛋白 (APP) 的 10 个氨基酸, 在 β -分泌酶切割位点具有瑞典型突变氨基酸。末端氨基酸被从精氨酸修改到赖氨酸, 以帮助用于通过自发荧光检测的官能团衍生化。该底物的“核心”肽的氨基酸序列是 SEVNLDAEFK (SEQ ID NO. :3)。氨基末端用 (7-甲氧基香豆素-4-基) 乙酰基 (MCA) 衍生化, 末端残基 (序列 SEVNLDAEFK (SEQ ID NO. :4) 中的 K) 的赖氨酸侧链的 ϵ -胺用 2, 4-二硝基苯基 (DNP) 衍生化。

[1226] 表 1 化合物抑制数据

[1227]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
1	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++	++	+++	+++
2	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++	++	+++	+++

[1228]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
3	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)-5-甲基苯甲酰胺	+++			+++
4	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((S)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+			
5	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)哌啶-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+
6	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++	++	+	+++
7	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((2R,4R)-4-甲氧基-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+			
8	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
9	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苄基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++	+	++	+++
10	N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++	+	++	+++
11	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++

[1229] [1228]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
12	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苄基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++	+	+++	+++
13	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-S-二氧化物-3-羰基)苯甲酰胺	+			
14	N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++	+++	+++	+++
15	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺	+++	+++	++	+++
16	N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
17	N-((2S,3R)-4-(3-氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
18	N-((2S,3R)-4-(3-氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
19	N-((2S,3R)-4-(环丙基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+			
20	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苄基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++

[1230] [1229]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
21	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+			+
22	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苄基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
23	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)-5-甲基苯甲酰胺	+++			+++
24	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-羟基-5-异丙基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
25	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	+++			+++
26	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苄基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
27	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	+++			+++
28	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苄基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	+++			+++
29	3-(二甲氨基基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++

[1231] [1230]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
30	3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
31	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	+++			+++
32	N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	++			+++
33	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-5-基)苯甲酰胺	+++			+++
34	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
35	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
36	3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
37	N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-2-基)苯甲酰胺				
38	N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-2-基)苯甲酰胺	+++			+++

[1232] [1231]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
39	N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
40	N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
41	N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
42	N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
43	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺	+++			+++
44	N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	+++			+++
45	N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
46	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((R)-1-(5-异丙基吡啶-3-基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
47	N-((2S,3R)-4-(3-氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++

[1233] [1232]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
48	N-((2S,3R)-4-(3,5-二氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
49	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺	+++			+++
50	3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
51	3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
52	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
53	3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	++			
54	N-((2S,3R)-4-(3,5-二氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
55	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++

[1234] [1233]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
56	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
57	3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
58	3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-4-(5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
59	N-((2S,3R)-4-(5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
60	N-((2S,3R)-4-(3,5-二氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	+++			+++
61	N-((2S,3R)-4-(3-氟基-5-异丙基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	+++			
62	3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
63	3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苄基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			

[1235] [1234]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
64	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺	+++			+++
65	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((3-甲基异噻唑-5-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+			++
66	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-甲基异噻唑-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
67	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((4-甲基噻唑-2-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+			
68	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-甲基-4-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺	+++			+++
69	N-((2S,3R)-4-(3-(二甲基氨基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
70	N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
71	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	+++			+++
72	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	+++			

[1236] [1235]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
73	N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	+++			+++
74	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺	+++			+++
75	2-(呋喃-2-基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺	+++			+++
76	N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺	+++			+++
77	3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
78	3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
79	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-甲基-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺	+++			+++
80	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺	+++			+++
81	6-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-4-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺	+++			+++

[1237] [1236]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
82	3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
83	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
84	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-甲基-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺	+++			+++
85	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)-5-(三氟甲基)苄基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
86	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	+++			+++
87	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	+++			+++
88	6'-氟-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺	++			+++
89	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
90	N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺	+++			+++

[1238] [1237]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
91	2-(3-氯苄基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺	+++			++
92	3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
93	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
94	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺	+++			+++
95	N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(氟甲基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
96	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-甲基-4-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺	+++			
97	N-((2S,3R)-4-(苯并呋喃-2-基甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+			
98	2-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺	+++			
99	N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-异丙基异噻唑-5-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			

[1239] [1238]

编号	结构	M2Ki nM	CDKi nM	M1Ki nM	IC50 nM
100	2-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)噻唑-4-甲酰胺	+++			
101	N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
102	N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
103	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
104	N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
105	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(丙-1-烯-2-基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			+++
106	N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基异噻唑-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
107	N-((2S,3R)-4-(环己基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+			
108	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(丙-1-烯-2-基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			

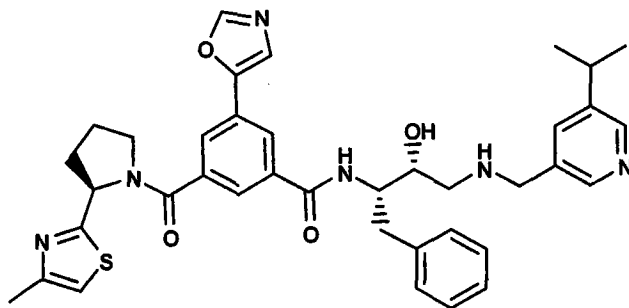
[1240] [1239]

编号	结构	M2K _i nM	CDK _i nM	MIK _i nM	IC50 nM
109	N-((2S,3R)-4-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	++			
110	N-((2S,3R)-4-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
111	N-((2S,3R)-4-((5-叔丁基吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
112	N-((2S,3R)-4-((5-叔丁基吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
113	N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
114	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
115	N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			
116	N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺	+++			

[1241] 在表1中, M2K_i的数据, " + " 代表 K_i > 201nM, " ++ " 代表 K_i 在 200nm-101nm 之间, 且 " +++ " 代表 K_i 低于 100nm。CD K_i 和 M1 K_i 的数据, " + " 代表 K_i > 501nM, " ++ " 代表 K_i 在 500nm-301nm 之间, 且 " +++ " 代表 K_i 低于 300nm。IC50 数据, " + " 代表 IC50 > 501nM, " ++ " 代表 IC50 在 500nm-301nm 之间, 且 " +++ " 代表 IC50 低于 300nm。例如, N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺具有 M2 K_i = 7.09nM, CathD K_i = 1079.9nM, M1 K_i = 825.73nM, 以及 IC50 = 23nM 的值, 在表1中 M2 K_i、CD K_i、M1 K_i 和 IC50 分别用 +++、+、++ 和 +++ 代表。

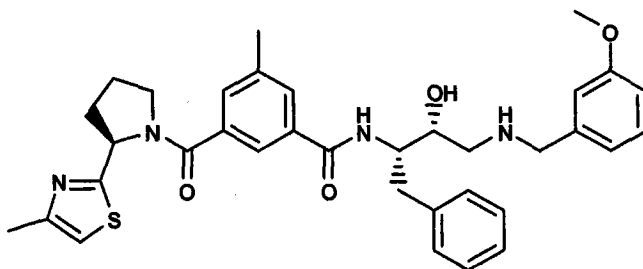
[1242] 实施例3: 抑制剂的物理鉴定数据

[1243]



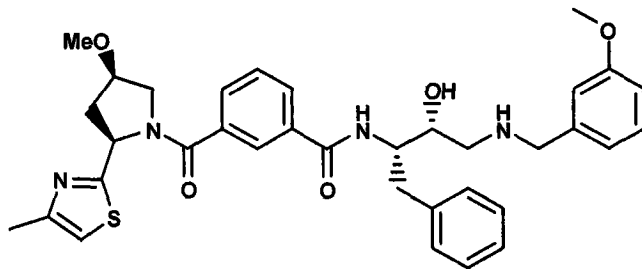
[1244] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-5-基)苯甲酰胺: ¹HNMR: δ 8.40-8.44 (m, 2H), 7.86-7.96 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.31 (m, 6H), 6.84 (s, 1H), 5.68 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 2.85-3.07 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 1.98-2.41 (m, 4H), 1.26 (m, 6H)。

[1245]



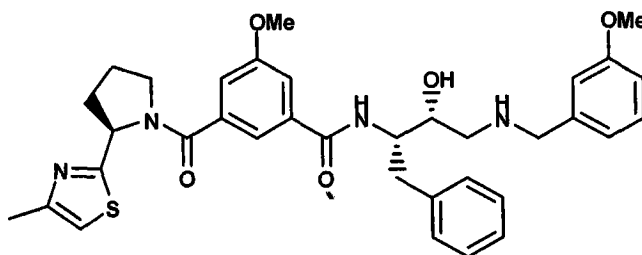
[1246] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.91-1.98(m, 1H), 2.05-2.13(m, 1H), 2.33-2.46(m, 8H), 2.74-2.82(m, 2H), 2.94-3.09(m, 2H), 3.39-3.47(m, 1H), 3.62-3.89(m, 7H), 4.24-4.44(m, 1H), 5.60-5.709m, 1H), 6.64(s, 1H), 6.80-6.84(m, 2H), 6.90-6.93(m, 2H), 7.23-7.30(m, 5H), 7.44(br s, 1H), 7.48(br s, 1H), 7.58(br s, 1H)。

[1247]



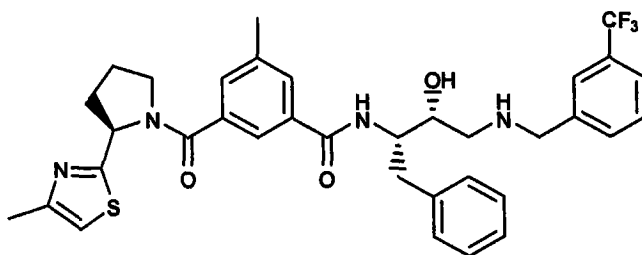
[1248] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((2R,4R)-4-甲氧基-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 2.46-2.63(m, 5H), 2.84(br s, 2H), 3.02(d, 2H, J = 6.3Hz), 3.25(s, 3H), 3.70-3.88(m, 8H), 3.95-4.04(m, 1H), 4.36-4.44(m, 1H), 5.63-5.76(m, 1H), 6.82-6.85(m, 2H), 6.92-6.94(m, 2H), 7.25-7.31(m, 6H), 7.42-7.48(m, 1H), 7.68-7.71(m, 2H), 7.87(br s, 1H)。

[1249]



[1250] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.84-2.02(m, 1H), 2.12-2.24(m, 1H), 2.43-2.52(m, 5H), 2.72-2.82(m, 2H), 2.93-3.02(m, 2H), 3.42-3.50(m, 1H), 3.53-3.83(m, 10H), 4.34-4.44(m, 1H), 5.61-5.71(m, 1H), 6.66(s, 1H), 6.78-6.94(m, 4H), 7.04-7.12(m, 1H), 7.18-7.34(m, 7H)。

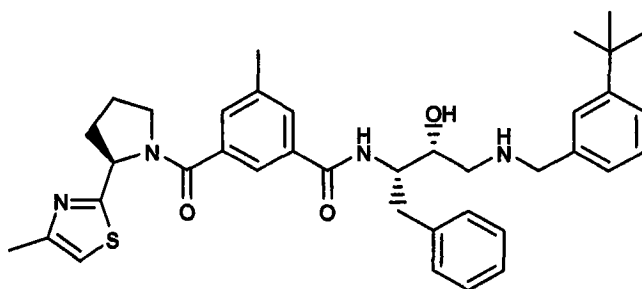
[1251]



[1252] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.90-1.99(m, 1H), 2.07-2.16(m, 1H), 2.26-2.47(m, 8H), 2.75-2.82(m, 2H),

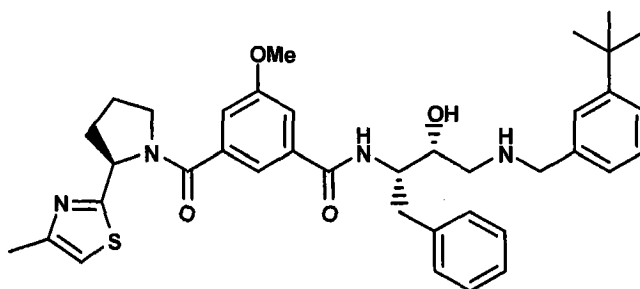
2.98-3.14 (m, 2H), 3.42-3.48 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 3H), 4.36-4.42 (m, 1H), 5.65-5.69 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.26-7.32 (m, 9H), 7.49 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.62 (s, 1H)。

[1253]



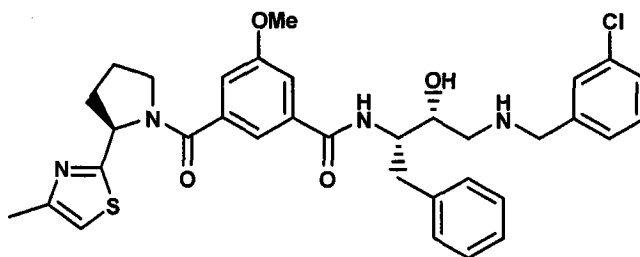
[1254] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: δ ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.28 (s, 9H), 1.82-1.91 (m, 1H), 1.97-2.04 (m, 1H), 2.16-2.39 (m, 8H), 2.72-2.79 (m, 2H), 2.92-2.97 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 3.71-3.83 (m, 3H), 4.26-4.38 (m, 1H), 5.57-5.61 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.08-7.28 (m, 9H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.53 (s, 1H)。

[1255]



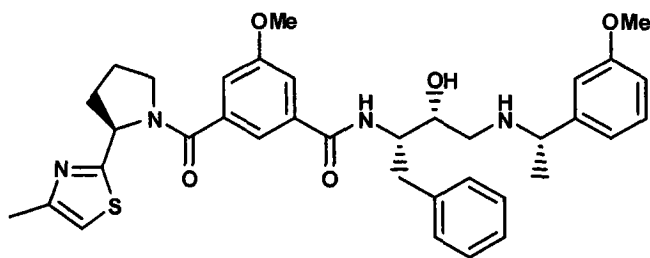
[1256] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.22 (s, 9H), 1.80-1.89 (m, 1H), 1.97-2.03 (m, 1H), 2.25-2.38 (m, 5H), 2.71-2.77 (m, 2H), 2.92-2.949m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.55-3.82 (m, 7H), 4.24-4.46 (m, 1H), 5.55-5.59 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 7.05-7.28 (m, 12H)。

[1257]



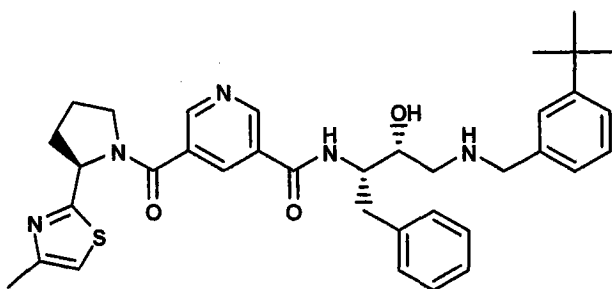
[1258] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-氯苄基氨基)-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR (300MHz, CDCl_3): δ 1.82-1.89 (m, 1H), 1.97-2.06 (m, 1H), 2.25-2.37 (m, 5H), 2.65-2.76 (m, 2H), 2.86-3.01 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.57-3.80 (m, 7H), 4.26-4.32 (m, 1H), 5.54-5.58 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.98-7.25 (m, 12H)。

[1259]



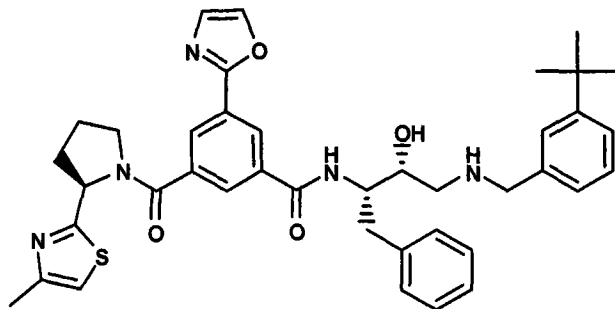
[1260] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:
 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.42(d, 3H, $J = 6.9\text{Hz}$), 1.84-2.16(m, 2H), 2.38-2.42(m, 5H), 2.62-2.85(m, 2H), 2.96-3.02(m, 2H), 3.42-3.58(m, 1H), 3.61-3.84(m, 9H), 4.22-4.38(m, 1H), 5.62(m, 1H), 6.74-6.79(m, 4H), 7.12-7.47(m, 9H)。

[1261]



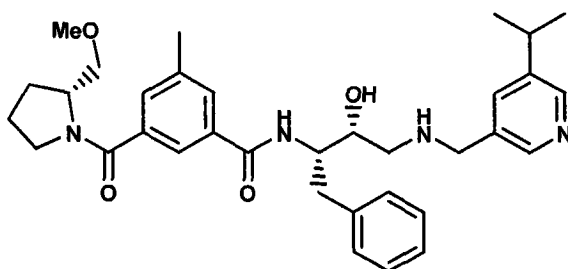
[1262] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺:
 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.33(s, 9H), 1.95-2.23(m, 2H), 2.25-2.47(m, 5H), 2.82-3.06(m, 4H), 3.47-3.55(m, 1H), 3.68-3.93(m, 4H), 4.42-4.49(m, 1H), 5.66-5.70(m, 1H), 6.82(s, 1H), 7.16-7.36(m, 9H), 8.20(m, 1H), 8.90(s, 2H)。

[1263]



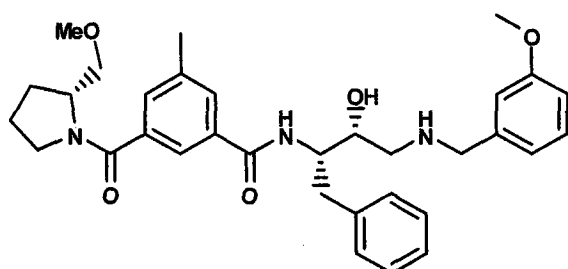
[1264] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺:
 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.31(s, 9H), 1.93-2.04(m, 1H), 2.08-2.17(m, 1H), 2.25-2.47(m, 5H), 2.84-3.02(m, 4H), 3.46-3.52(m, 1H), 3.70-3.96(m, 4H), 4.41-4.49(m, 1H), 5.67-5.71(m, 1H), 6.81(s, 1H), 7.17-7.33(m, 9H), 7.38(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.95(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.38(s, 1H)。

[1265]



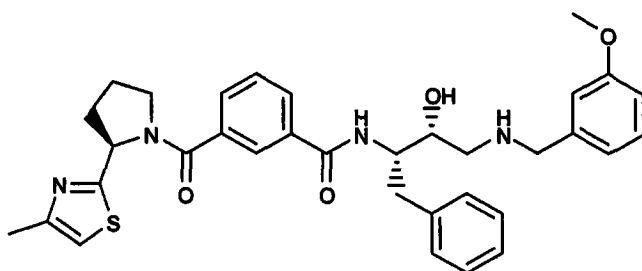
[1266] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)-5-甲基苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.28(d, 6H, J = 6.6Hz), 1.71-1.82(m, 1H), 1.96-2.09(m, 3H), 2.37(s, 3H), 2.81-2.83(m, 2H), 2.95-3.12(m, 6H), 3.33-3.43(m, 5H), 3.65-3.84(m, 5H), 4.38-4.45(m, 2H), 6.74-6.77(d, 1H, 7.2Hz), 7.23-7.55(m, 8H), 8.39-8.41(m, 2H)。

[1267]



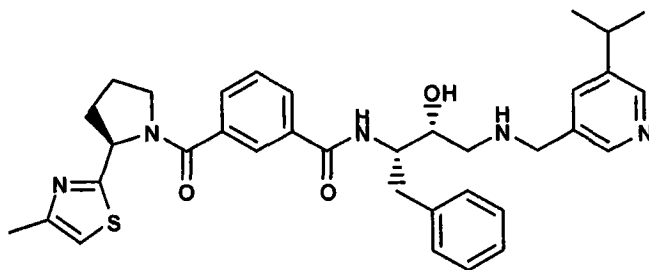
[1268] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-羰基)-5-甲基苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.71-1.82(m, 1H), 1.96-2.09(m, 3H), 2.37(s, 3H), 2.81-2.83(m, 2H), 2.94-3.11(m, 3H), 3.30-3.43(m, 4H), 3.66-3.88(m, 8H), 4.39-4.46(m, 2H), 6.81-6.94(m, 4H), 7.22-7.31(m, 6H), 7.42-7.51(m, 2H)。

[1269]



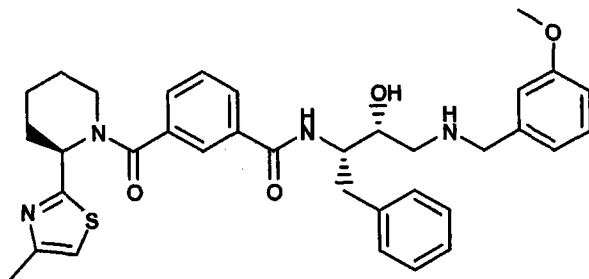
[1270] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.91-1.98(m, 1H), 2.05-2.13(m, 1H), 2.20-2.46(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.78-3.18(m, 4H), 3.39-3.52(m, 1H), 3.62-3.92(m, 4H), 3.79(s, 3H), 4.24-4.42(m, 1H), 5.58-5.64(m, 1H), 6.78-6.84(m, 3H), 6.90-6.93(m, 2H), 7.23-7.30(m, 5H), 7.40-7.48(m, 1H), 7.63-7.80(m, 2H), 7.82(br s, 1H)。

[1271]



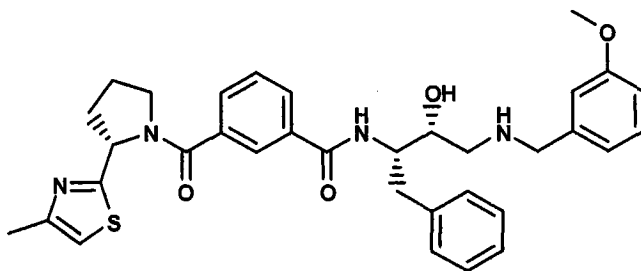
[1272] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.26(m, 6H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.05-2.15(m, 1H), 2.22-2.52(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.74-3.22(m, 5H), 3.39-3.52(m, 1H), 3.62-3.92(m, 4H), 4.28-4.42(m, 1H), 5.56-5.66(m, 1H), 6.81(s, 1H), 7.12-7.30(m, 5H), 7.40-7.47(m, 1H), 7.52-7.58(m, 1H), 7.65-7.75(m, 2H), 7.83(br s, 1H), 8.33-8.35(m, 2H)。

[1273]



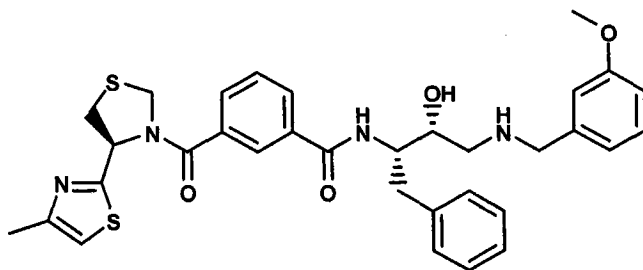
[1274] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.40-2.13(m, 7H), 2.46(s, 3H), 2.54-3.34(m, 5H), 3.49-3.88(m, 3H), 3.81(s, 3H), 4.30-4.50(m, 1H), 6.10-6.30(m, 1H), 6.78-6.94(m, 3H), 7.23-7.30(m, 5H), 7.30-7.50(m, 1H), 7.52-7.60(m, 1H), 7.62-7.70(m, 1H), 7.78(br s, 1H)。

[1275]



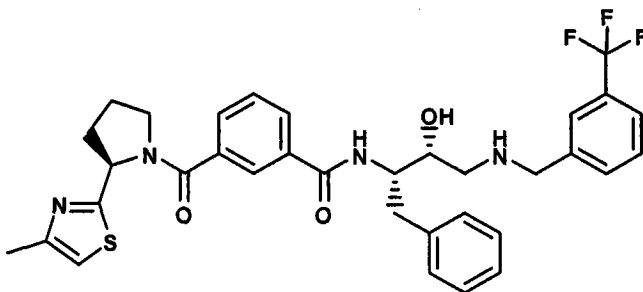
[1276] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((S)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.94-2.00(m, 1H), 2.00-2.20(m, 1H), 2.20-2.46(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.78-2.84(m, 2H), 2.96-3.08(m, 2H), 3.39-3.60(m, 1H), 3.62-3.96(m, 4H), 3.81(s, 3H), 4.32-4.50(m, 1H), 5.60-5.74(m, 1H), 6.78-6.98(m, 5H), 7.23-7.30(m, 5H), 7.38-7.48(m, 1H), 7.63-7.72(m, 2H), 7.90(br s, 1H)。

[1277]



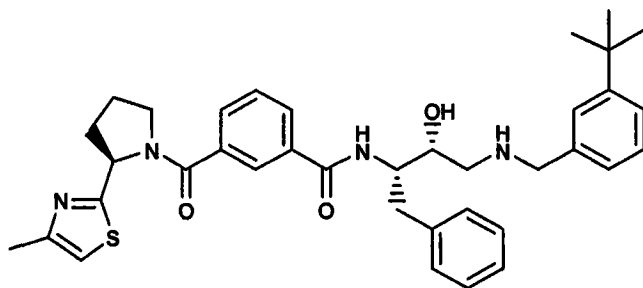
[1278] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 2.46(s, 3H), 2.82-2.85(m, 2H), 2.92-3.08(m, 2H), 3.48-3.64(m, 2H), 3.64-3.90(m, 4H), 3.82(s, 3H), 4.40-4.50(m, 1H), 4.60-4.70(m, 1H), 6.10-6.30(m, 1H), 6.80-6.94(m, 5H), 7.20-7.32(m, 5H), 7.38-7.48(m, 1H), 7.63-7.72(m, 2H), 7.72-7.90(m, 1H)。

[1279]



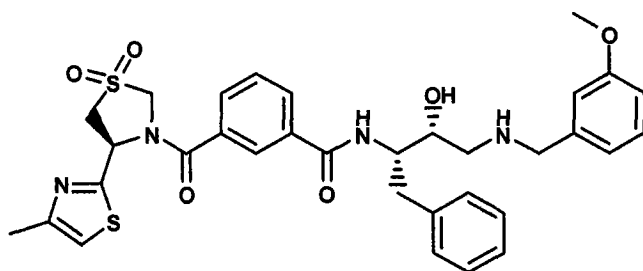
[1280] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.88-2.02(m, 1H), 2.02-2.18(m, 1H), 2.35-2.50(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.70-2.90(m, 2H), 2.90-3.12(m, 2H), 3.39-3.52(m, 1H), 3.62-3.76(m, 2H), 3.80-3.96(m, 2H), 4.28-4.48(m, 1H), 5.62-5.72(m, 1H), 6.80(s, 1H), 7.16-7.36(m, 5H), 7.36-7.68(m, 7H), 7.82(s, 1H)。

[1281]



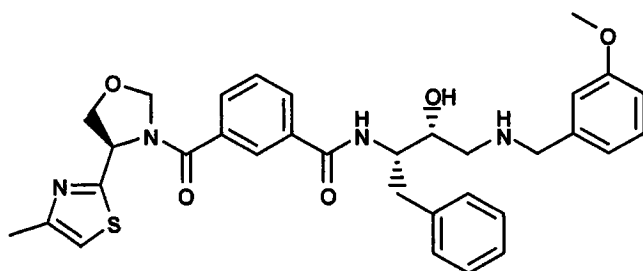
[1282] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.33(s, 9H), 1.88-2.02(m, 1H), 2.02-2.18(m, 1H), 2.30-2.52(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.68-2.86(m, 2H), 2.86-3.12(m, 2H), 3.42-3.58(m, 1H), 3.62-3.96(m, 4H), 4.32-4.54(m, 1H), 5.62-5.76(m, 1H), 6.80(s, 1H), 7.16-7.50(m, 10H), 7.64-7.76(m, 2H), 7.86(s, 1H)。

[1283]



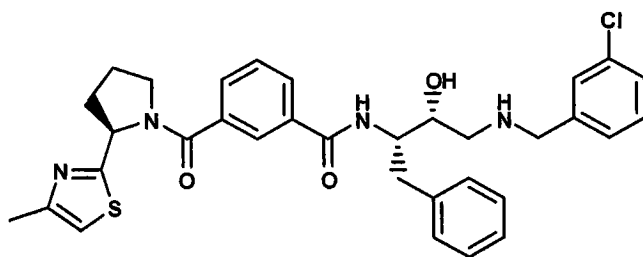
[1284] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-S-二氧化物-3-羰基)苯甲酰胺:
 ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 2.45(s, 3H), 2.86-3.22(m, 4H), 3.68-3.84(m, 4H), 3.78(s, 3H), 4.08-4.20(m, 1H), 4.32-4.40(m, 1H), 4.46-4.90(m, 2H), 6.38-6.58(m, 1H), 6.88-6.96(m, 5H), 7.16-7.32(m, 5H), 7.40-7.46(m, 1H), 7.60-7.72(m, 1H), 7.68-7.82(m, 2H)。

[1285]



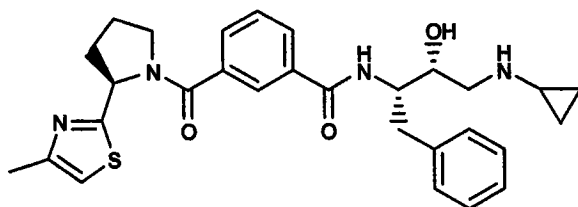
[1286] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噻唑烷-3-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 2.46(s, 3H), 2.78-2.90(m, 2H), 2.90-3.04(m, 2H), 3.52-3.84(m, 3H), 3.81(s, 3H), 4.26-4.38(m, 1H), 4.38-4.60(m, 2H), 4.90-5.24(m, 2H), 5.60-5.80(m, 1H), 6.78-6.94(m, 5H), 7.18-7.34(m, 5H), 7.38-7.48(m, 1H), 7.60-7.78(m, 2H), 7.80-7.90(br s, 1H)。

[1287]



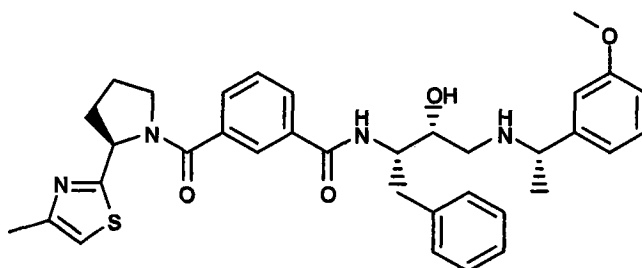
[1288] N-((2S,3R)-4-(3-氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.88-2.02(m, 1H), 2.02-2.18(m, 1H), 2.28-2.50(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.70-2.90(m, 2H), 2.94-3.12(m, 2H), 3.39-3.52(m, 1H), 3.60-3.86(m, 4H), 4.30-4.48(m, 1H), 5.62-5.72(m, 1H), 6.80(s, 1H), 7.16-7.36(m, 9H), 7.36-7.46(m, 1H), 7.60-7.70(m, 2H), 7.82(s, 1H)。

[1289]



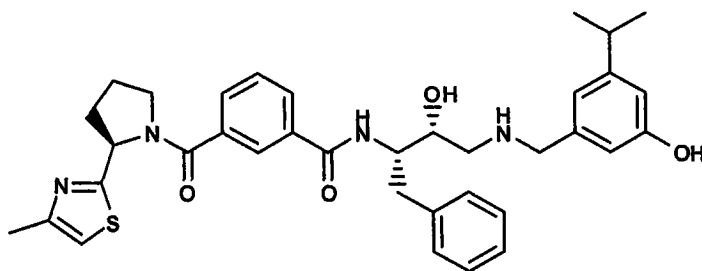
[1290] N-((2S,3R)-4-(环丙基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 0.36-0.40 (m, 2H), 0.42-0.52 (m, 2H), 1.82-2.00 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 2H), 2.14-2.30 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.78-3.14 (m, 4H), 3.40-3.52 (m, 1H), 3.62-3.78 (m, 2H), 4.24-4.40 (m, 1H), 5.58-5.64 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.22-7.38 (m, 5H), 7.40-7.48 (m, 1H), 7.60-7.78 (m, 2H), 7.82 (s, 1H)。

[1291]



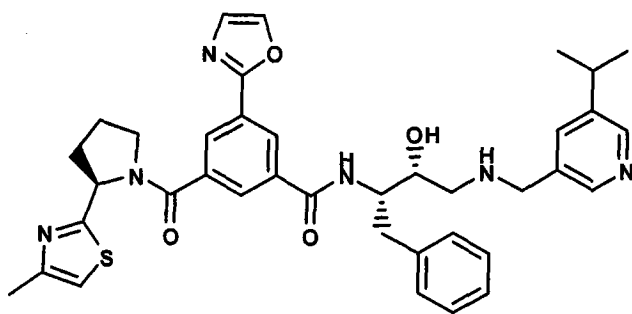
[1292] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.43 (d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H), 1.88-2.00 (m, 1H), 2.00-2.18 (m, 1H), 2.26-2.50 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.60-2.80 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 3.39-3.96 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 4.32-4.44 (m, 1H), 5.60-5.72 (m, 1H), 6.78-6.84 (m, 5H), 7.16-7.26 (m, 5H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.60-7.72 (m, 2H), 7.82 (br s, 1H)。

[1293]



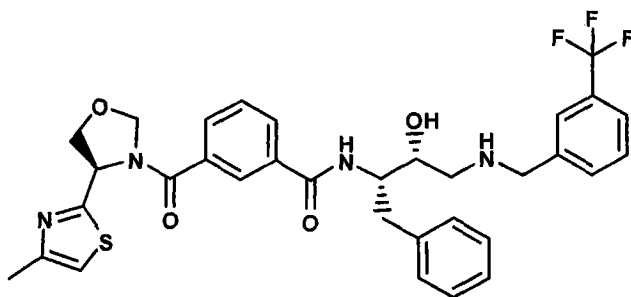
[1294] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-羟基-5-异丙基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.20-1.26 (m, 6H), 1.88-2.20 (m, 2H), 2.22-2.60 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.74-3.22 (m, 5H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.62-3.98 (m, 4H), 4.32-4.42 (m, 1H), 5.58-5.64 (m, 1H), 6.60-6.80 (m, 3H), 6.82 (s, 1H), 7.16-7.30 (m, 5H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.56-7.78 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H)。

[1295]



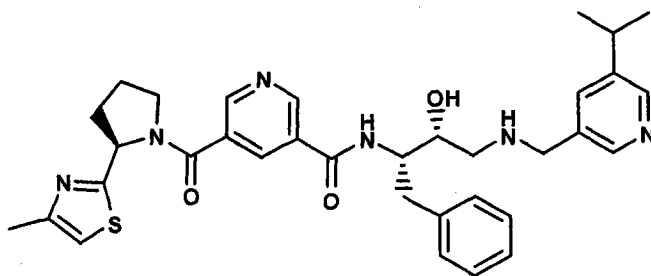
[1296] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-2-基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.25(d, J = 6.6Hz, 6H), 1.90-2.02(m, 1H), 2.05-2.20(m, 1H), 2.22-2.52(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.78-3.08(m, 5H), 3.40-3.58(m, 1H), 3.68-3.98(m, 4H), 4.30-4.52(m, 1H), 5.64-5.74(m, 1H), 6.81(s, 1H), 7.18-7.38(m, 5H), 7.58(br s, 1H), 7.78(br s, 1H), 7.92(br s, 2H), 8.30-8.42(m, 4H)。

[1297]



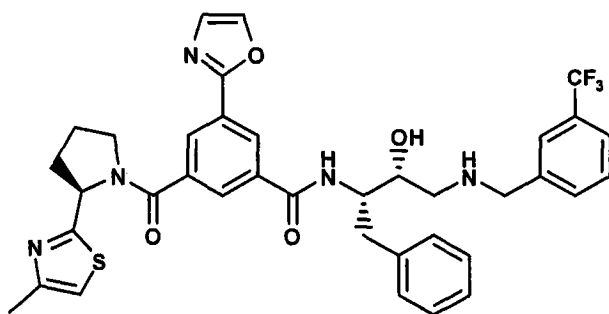
[1298] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-4-(4-甲基噻唑-2-基)噁唑烷-3-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 2.45(s, 3H), 2.82(d, J = 4.5Hz, 2H), 3.01(d, J = 7.2Hz, 2H), 3.70-3.80(m, 1H), 3.80-3.98(m, 2H), 4.30-4.60(m, 3H), 4.90-5.22(m, 2H), 5.60-5.80(m, 1H), 6.82(s, 1H), 7.20-7.36(m, 5H), 7.36-7.92(m, 8H)。

[1299]



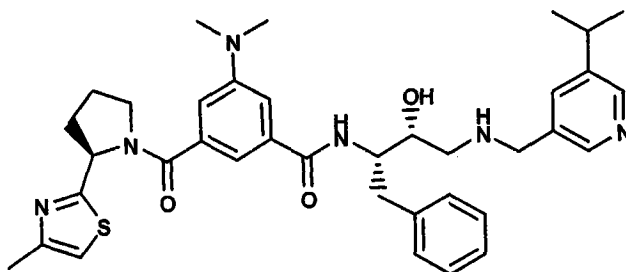
[1300] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.26(d, J = 7.2Hz, 6H), 1.92-2.54(m, 4H), 2.45(s, 3H), 2.78-3.10(m, 5H), 3.40-3.58(m, 1H), 3.70-3.98(m, 4H), 4.32-4.44(m, 1H), 5.60-5.66(m, 1H), 6.82(s, 1H), 7.18-7.32(m, 5H), 7.56-7.58(m, 1H), 8.18-8.20(m, 1H), 8.38-8.40(m, 2H), 8.84-8.88(m, 2H)。

[1301]



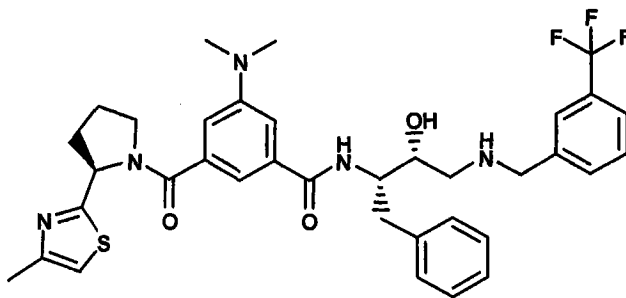
[1302] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺:¹HNMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.90-2.02(m, 1H), 2.02-2.20(m, 1H), 2.20-2.54(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.78-2.92(m, 2H), 2.98-3.10(m, 2H), 3.40-3.52(m, 1H), 3.68-3.80(m, 2H), 3.80-4.00(m, 2H), 4.34-4.5(m, 1H), 5.64-5.72(m, 1H), 6.81(s, 1H), 7.10-7.38(m, 5H), 7.40-7.60(m, 4H), 7.62(br s, 1H), 7.76(br s, 1H), 7.86(br s, 1H), 8.28(br s, 2H)。

[1303]



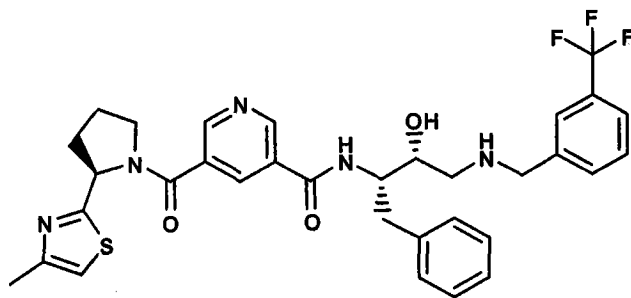
[1304] 3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹HNMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.25(d, J = 6.6Hz, 6H), 1.84-1.98(m, 1H), 1.98-2.16(m, 1H), 2.20-2.52(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.72-3.20(m, 5H), 2.97(s, 6H), 3.39-3.52(m, 1H), 3.62-3.76(m, 1H), 3.76-3.84(m, 3H), 4.24-4.42(m, 1H), 5.54-5.62(m, 1H), 6.80(s, 1H), 6.84-7.04(m, 3H), 7.04-7.38(m, 5H), 7.62(br s, 1H), 8.35(br s, 2H)。

[1305]



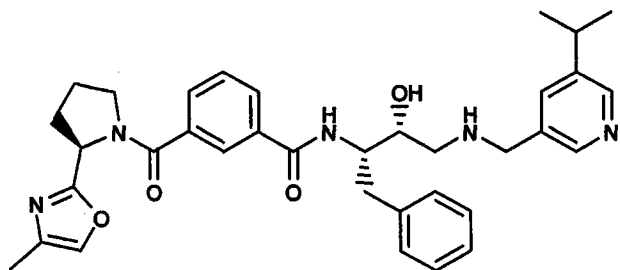
[1306] 3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.88-2.00(m, 1H), 2.00-2.24(m, 1H), 2.24-2.40(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.70-2.90(m, 2H), 2.90-3.14(m, 2H), 2.98(s, 6H), 3.39-3.52(m, 1H), 3.62-3.80(m, 2H), 3.80-3.96(m, 2H), 4.28-4.42(m, 1H), 5.56-5.62(m, 1H), 6.80(s, 1H), 6.90-7.08(m, 3H), 7.10-7.60(m, 5H), 7.40-7.58(m, 3H), 7.60(br s, 1H)。

[1307]



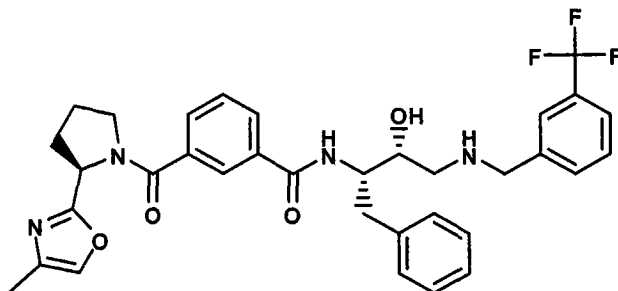
[1308] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.84-2.02(m, 1H), 2.02-2.20(m, 1H), 2.20-2.56(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.72-3.14(m, 4H), 3.42-3.56(m, 1H), 3.72-3.80(m, 2H), 3.80-3.94(m, 2H), 4.28-4.42(m, 1H), 5.56-5.62(m, 1H), 6.82(s, 1H), 7.10-7.30(m, 5H), 7.40-7.60(m, 4H), 8.18(m, 1H), 8.83-8.86(m, 2H)。

[1309]



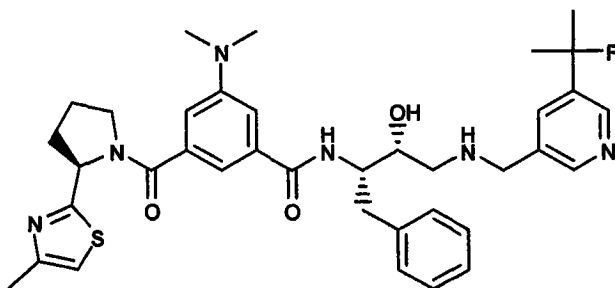
[1310] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ 1.27(d, J = 7.2Hz, 6H), 1.90-2.42(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.78-3.16(m, 5H), 3.42-3.56(m, 1H), 3.64-3.92(m, 4H), 4.32-4.50(m, 1H), 5.36-5.44(m, 1H), 7.20-7.38(m, 6H), 7.38-7.44(m, 1H), 7.52-7.57(m, 2H), 7.64-7.76(m, 1H), 7.84(br s, 1H), 8.40(br s, 2H)。

[1311]



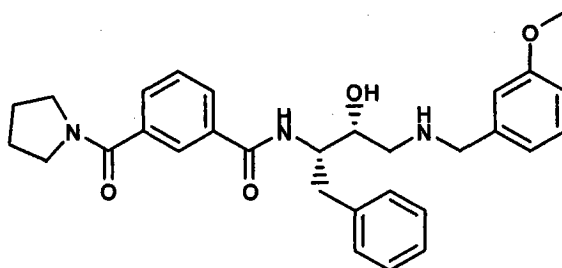
[1312] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.80-2.44(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.76-2.86(m, 2H), 2.94-3.16(m, 2H), 3.44-3.58(m, 1H), 3.64-3.80(m, 2H), 3.80-3.96(m, 2H), 4.34-4.50(m, 1H), 5.36-5.44(m, 1H), 7.20-7.38(m, 7H), 7.38-7.76(m, 6H), 7.84(br s, 1H)。

[1313]



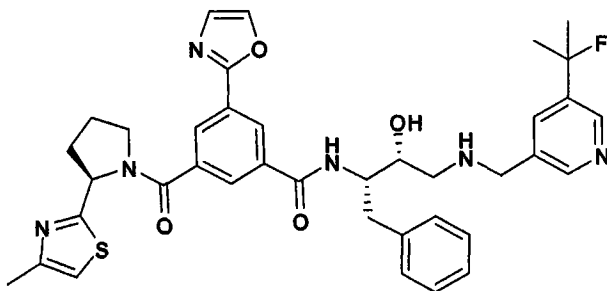
[1314] 3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ : 8.557(s, 2H), 7.892(s, 2H), 7.510(br, 1H), 7.235(m, 5H), 6.989(s, 2H), 6.897(s, 1H), 6.761(m, 1.5H), 6.593(m, 0.5H), 5.618(br, 1H), 4.336(br, 1H), 4.060-3.751(m, 3H), 3.684-3.401(m, 2H), 3.155(m, 1H), 2.951(m, 7H), 2.761(s, 2H), 2.439(s, 3H), 2.335(m, 2H), 2.039(m, 2H), 1.693(d, $J = 21.9\text{Hz}$, 6H)。

[1315]



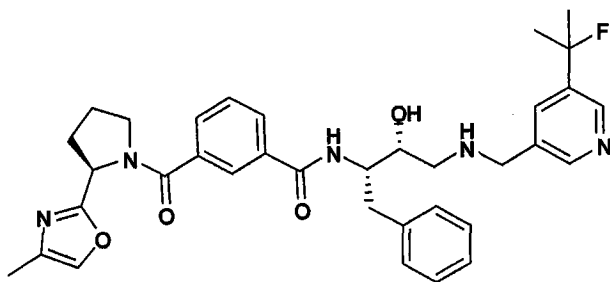
[1316] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-甲氧基苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-(吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ : 7.759-7.557(m, 3H), 7.408-7.147(m, 7H), 6.902-6.787(m, 3H), 4.361(m, 1H), 3.826-3.702(m, 3H), 3.780(s, 3H), 3.617(m, 2H), 3.362(m, 2H), 3.053-2.839(m, 3H), 2.798(m, 3H), 2.014-1.831(m, 4H)。

[1317]



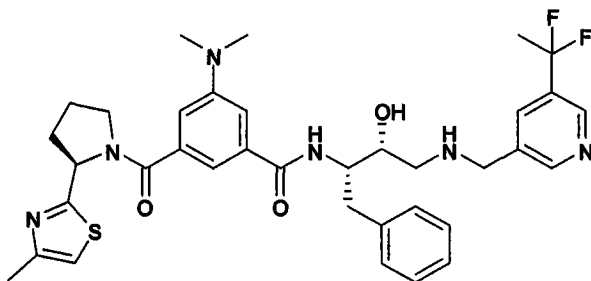
[1318] N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噻唑-2-基)苯甲酰胺: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3): δ 1.67(d, 3H, $J = 2.4\text{Hz}$), 1.67(d, 3H, $J = 2.4\text{Hz}$), 1.90-2.02(m, 1H), 2.02-2.20(m, 3H), 2.20-2.32(m, 1H), 2.34-2.45(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.78-2.92(m, 2H), 2.98-3.12(m, 2H), 3.42-3.58(m, 1H), 3.64-3.82(m, 2H), 3.82-4.00(m, 2H), 4.34-4.5(m, 1H), 5.64-5.72(m, 1H), 6.81(s, 1H), 7.15-7.38(m, 5H), 7.73-7.80(m, 2H), 7.92(br s, 1H), 8.28-8.38(m, 2H), 8.50-8.58(m, 2H)。

[1319]



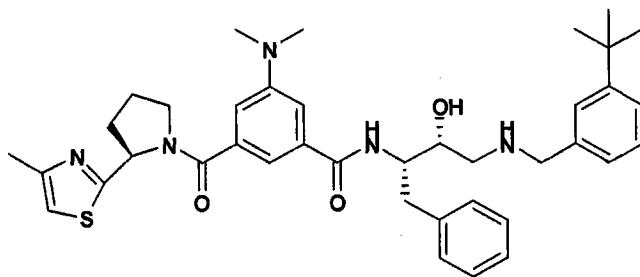
[1320] N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.63 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.86-2.00 (m, 1H), 2.01-2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.30-2.45 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 2H), 2.81-2.93 (m, 1H), 2.96-3.12 (m, 1H), 3.32-3.50 (m, 1H), 3.62-3.86 (m, 4H), 4.22-4.38 (m, 1H), 5.24-5.32 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 5H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.39-7.45 (m, 1H), 7.62-7.68 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.83 (br s, 1H), 8.40-8.42 (m, 1H), 8.44-8.48 (m, 1H)。

[1321]



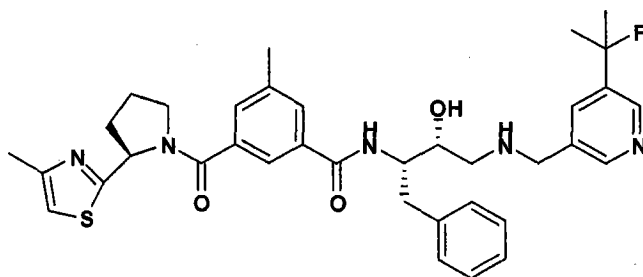
[1322] N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹H NMR (300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ : 8.628 (d, J = 6.9Hz, 2H), 7.873 (s, 1H), 7.245 (m, 5H), 7.013-6.593 (m, 4H), 5.582 (m, 0.7H), 5.087 (m, 0.3H), 4.327 (m, 1H), 3.819 (s, 2H), 3.783 (m, 1H), 3.639 (m, 1H), 3.442 (m, 1H), 3.081 (m, 1H), 2.953 (s, 6H), 2.893 (m, 1H), 2.791 (m, 2H), 2.434 (s, 3H), 2.334 (m, 2H), 2.043 (m, 2H), 1.938 (t, J = 18.3, Hz, 3H)。

[1323]



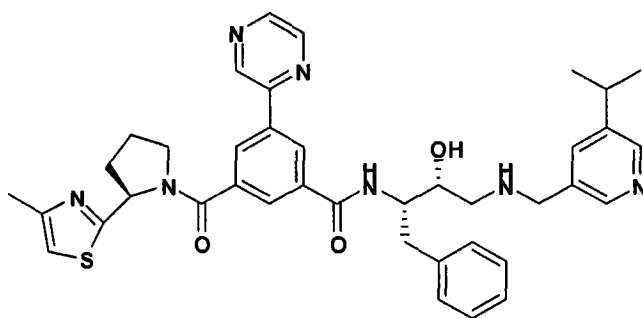
[1324] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹H NMR (300MHz, CDCl₃) : δ 1.31 (s, 9H), 1.89-1.96 (m, 1H), 2.02-2.10 (m, 1H), 2.35-2.46 (m, 5H), 2.78-3.09 (m, 10H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.60-3.96 (m, 4H), 4.34-4.48 (m, 1H), 5.62-5.66 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.19-7.35 (m, 11H), 7.42 (s, 1H)。

[1325]



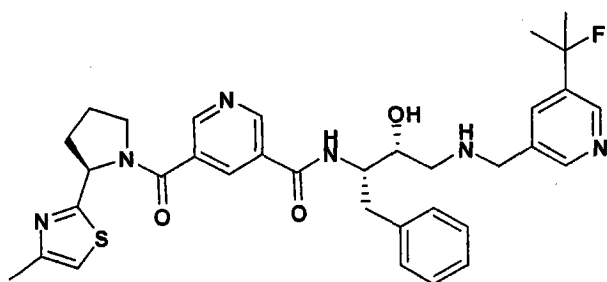
[1326] N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹HNMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.70(d, 6H, J = 24Hz), 1.90-2.02(m, 1H), 2.05-2.17(m, 1H), 2.23-2.46(m, 8H), 2.76-2.83(m, 2H), 2.95-3.12(m, 2H), 3.43-3.47(m, 1H), 3.63-3.86(m, 4H), 4.26-4.41(m, 1H), 5.63-5.67(m, 1H), 6.81(s, 1H), 7.21-7.30(m, 5H), 7.43(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.74(t, 1H, J = 2.1Hz), 8.51-8.55(m, 2H)。

[1327]



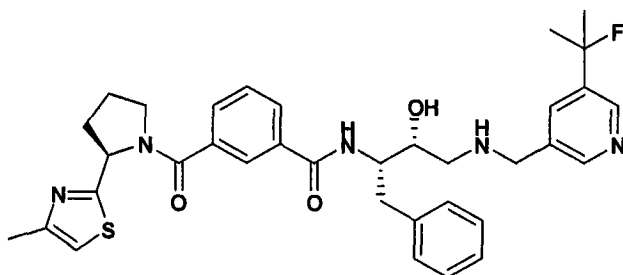
[1328] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺：¹HNMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.23(d, 6H, J = 6.9Hz), 1.91-1.98(m, 1H), 2.06-2.14(m, 1H), 2.34-2.44(m, 5H), 2.82-3.04(m, 5H), 3.44-3.50(m, 1H), 3.66-3.90(m, 3H), 4.40-4.45(m, 1H), 5.64-5.68(m, 1H), 6.80(s, 1H), 7.17-7.30(m, 6H), 7.55(s, 1H), 7.90(br s, 2H), 8.23(s, 1H), 8.34-8.39(m, 2H), 8.52-8.57(m, 2H), 8.96(s, 1H)。

[1329]



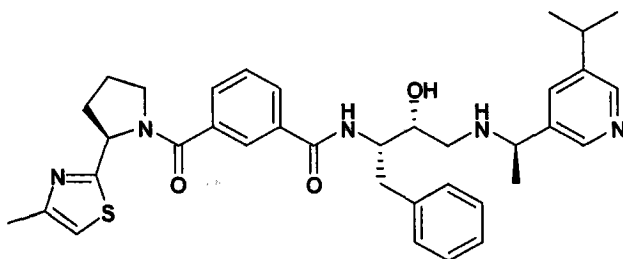
[1330] N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.65(s, 3H), 1.72(s, 3H), 1.90-2.02(m, 1H), 2.02-2.20(m, 1H), 2.22-2.52(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.78-2.97(m, 3H), 2.98-3.18(m, 2H), 3.41-3.54(m, 1H), 3.70-3.98(m, 4H), 4.24-4.42(m, 1H), 5.54-5.62(m, 1H), 6.82(s, 1H), 7.10-7.28(m, 5H), 7.73-7.78(m, 1H), 8.13-8.18(m, 1H), 8.40-8.50(m, 2H), 8.80-8.88(m, 1H)。

[1331]



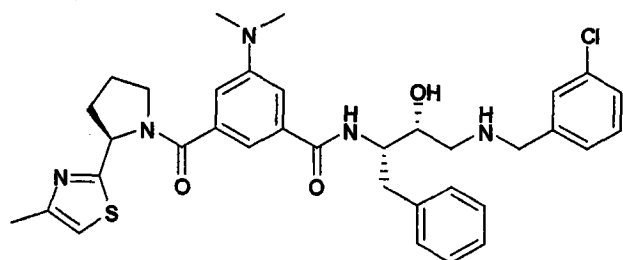
[1332] N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 1.65(d,3H,J = 2.1Hz),1.72(d,3H,J = 2.1Hz),1.82-2.16(m,2H),2.20-2.60(m,2H),2.44(s,3H),2.70-2.78(m,1H),2.74-2.82(m,2H),2.86-3.12(m,2H),3.40-3.54(m,1H),3.60-3.94(m,4H),4.24-4.42(m,1H),5.54-5.64(m,1H),6.8(s,1H),7.12-7.32(m,5H),7.40-7.48(m,1H),7.62-7.78(m,2H),7.82(br s,1H),8.44-8.53(m,2H)。

[1333]



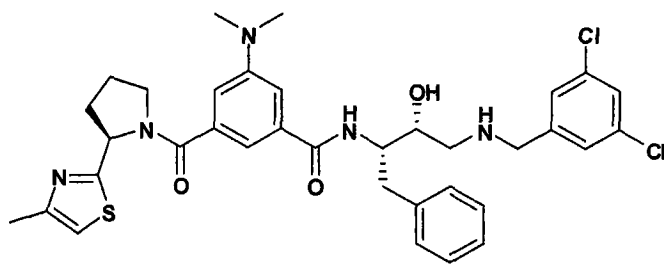
[1334] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((R)-1-(5-异丙基吡啶-3-基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 1.19(d,J = 6.9Hz,6H),1.40(d,J = 6.6Hz,3H),1.84-2.16(m,2H),2.22-2.98(m,7H),2.43(s,3H),3.40-3.52(m,1H),3.62-3.80(m,3H),4.28-4.40(m,1H),5.57-5.64(m,1H),6.79(br s,1H),7.12-7.32(m,5H),7.40-8.00(m,5H),8.30-8.33(m,2H)。

[1335]



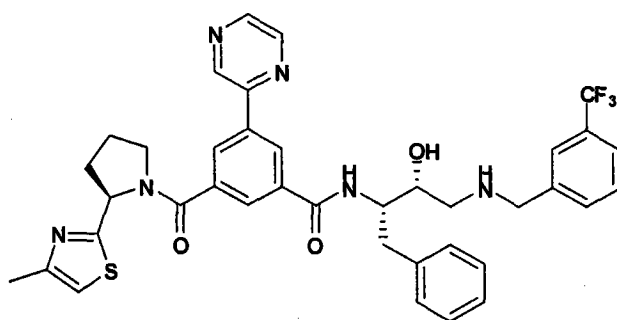
[1336] N-((2S,3R)-4-(3-氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz,CDCl₃): δ 1.90-2.10(m,2H),2.35-2.46(m,5H),2.74-3.10(m,10H),3.41-3.47(m,1H),3.62-3.88(m,4H),4.31-4.47(m,1H),5.62-5.66(m,1H),6.79(s,1H),6.91-7.02(m,3H),7.21-7.35(m,9H)。

[1337]



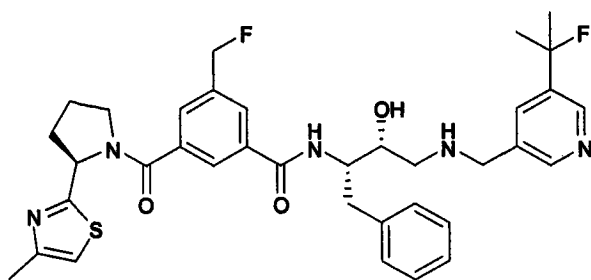
[1338] N-((2S,3R)-4-(3,5-二氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(二甲基氨基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.92-1.95(m, 1H), 2.04-2.10(m, 1H), 2.35-2.46(m, 5H), 2.68-3.14(m, 10H), 3.42-3.46(m, 1H), 3.59-3.87(m, 4H), 4.30-4.37(m, 1H), 5.62-5.66(m, 1H), 6.80-7.01(m, 4H), 7.24-7.30(m, 8H)。

[1339]



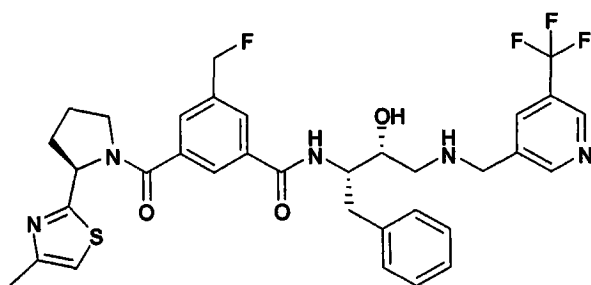
[1340] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-(吡啶-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.94-2.11(m, 2H), 2.39-2.46(m, 5H), 2.81-3.08(m, 4H), 3.41-3.45(m, 1H), 3.59-3.88(m, 4H), 4.32-4.39(m, 1H), 5.62-5.66(m, 1H), 6.80(s, 1H), 7.14-7.79(m, 9H), 7.84(s, 1H), 8.21(br s, 2H), 8.48-8.61(m, 2H), 9.01(s, 1H)。

[1341]



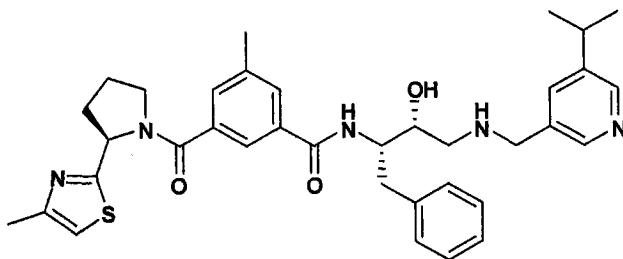
[1342] 3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ :8.488(m, 2H), 7.726(m, 4H), 7.226(m, 5H), 6.804(br, 1H), 5.605(m, 0.7H), 5.344(d, J = 47.4Hz, 2H), 5.037(m, 0.3H), 4.377(m, 1H), 3.891-3.649(m, 4H), 3.433(m, 1H), 3.085-2.888(m, 2H), 2.795(m, 2H), 2.502-2.289(m, 5H), 2.161-1.888(m, 2H), 1.690(dd, J = 21.9, 2.1Hz, 6H)。

[1343]



[1344] 3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹HNMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ : 7.776-7.407(m, 6H), 7.218(m, 5H), 6.797(br, 1H), 5.595(m, 0.7H), 5.318(d, J = 47.1Hz, 2H), 5.025(m, 0.3H), 4.356(m, 1H), 3.907-3.640(m, 4H), 3.418(m, 1H), 3.082-2.838(m, 2H), 2.795(m, 2H), 2.433(s, 3H), 2.281(m, 1H), 2.085(m, 2H), 1.920(m, 1H)。

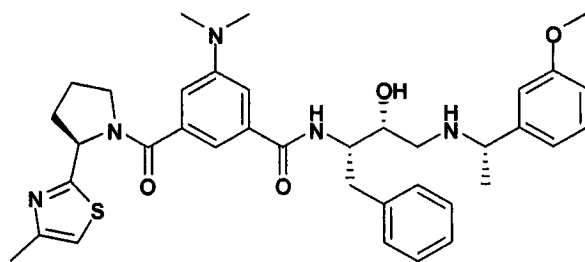
[1345]



[1346] 111117

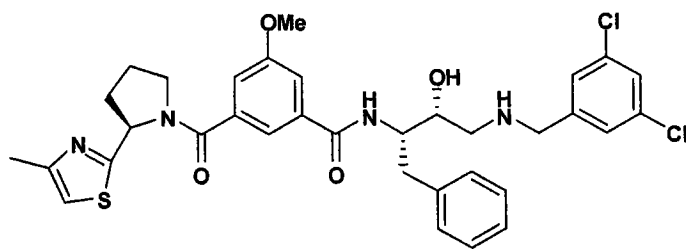
[1347] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.26(d, J = 8.4Hz, 6H), 1.88-1.98(m, 1H), 2.05-2.18(m, 1H), 2.18-2.52(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.74-3.22(m, 5H), 3.39-3.50(m, 1H), 3.62-3.92(m, 4H), 4.28-4.44(m, 1H), 5.60-5.68(m, 1H), 6.80(s, 1H), 7.14-7.30(m, 5H), 7.40-7.48(m, 1H), 7.52-7.55(m, 2H), 7.58(br s, 1H), 8.38(br s, 2H)。

[1348]



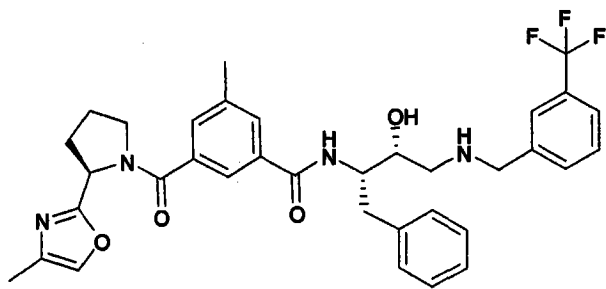
[1349] 3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹HNMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ : 7.207(m, 6H), 6.995-6.723(m, 7H), 5.573(m, 0.7H), 5.073(m, 0.3H), 4.289(m, 1H), 3.780(s, 3H), 3.851-3.601(m, 3H), 3.423(m, 1H), 3.085-2.860(m, 6H), 2.746-2.623(m, 4H), 2.430(s, 3H), 2.320(m, 2H), 2.118-1.874(m, 2H), 1.425(d, J = 6.6Hz, 3H)。

[1350]



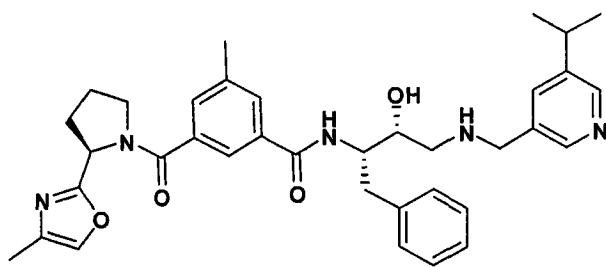
[1351] N-((2S,3R)-4-(3,5-二氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.91-1.97(m, 1H), 2.05-2.14(m, 1H), 2.33-2.46(m, 5H), 2.70-2.81(m, 2H), 2.93-3.12(m, 2H), 3.42-3.48(m, 1H), 3.61-3.79(m, 7H), 4.32-4.38(m, 1H), 5.62-5.66(m, 1H), 6.80(s, 1H), 7.05-7.32(m, 11H)。

[1352]



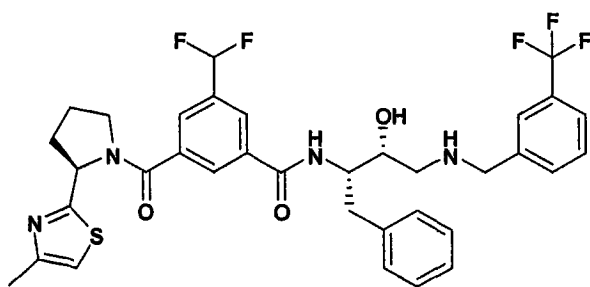
[1353] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.65-2.44(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.72-2.86(m, 2H), 2.90-3.20(m, 2H), 3.40-3.50(m, 1H), 3.64-3.80(m, 2H), 3.80-3.94(m, 2H), 4.30-4.44(m, 1H), 5.30-5.40(m, 1H), 7.10-7.36(m, 7H), 7.36-7.66(m, 6H)。

[1354]



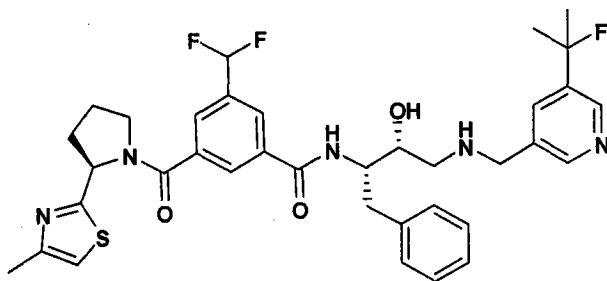
[1355] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.26(d, J = 6.9Hz, 6H), 1.88-2.42(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.76-2.84(m, 2H), 2.84-3.00(m, 2H), 3.00-3.16(m, 1H), 3.40-3.52(m, 1H), 3.62-3.94(m, 4H), 4.28-4.44(m, 1H), 5.30-5.40(m, 1H), 7.16-7.40(m, 6H), 7.40-7.64(m, 4H), 8.38(br s, 2H)

[1356]



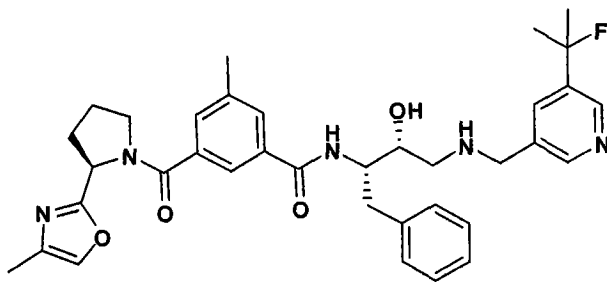
[1357] 3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ : 7.948-7.408(m, 7H), 7.217(m, 5H), 6.811(s, 1H), 6.617(t, $J = 57.2, 114.3$ Hz, 1H), 5.579(m, 0.7H), 4.988(m, 0.3H), 4.356(m, 1H), 3.909-3.656(m, 4H), 3.409(m, 1H), 3.096-2.856(m, 2H), 2.782(m, 2H), 2.431(s, 3H), 2.305(m, 2H), 2.162-1.890(m, 2H)。

[1358]



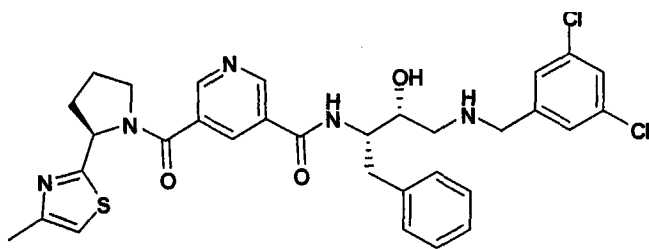
[1359] 3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ 8.452(m, 2H), 7.902-7.593(m, 4H), 7.218(m, 5H), 6.812(s, 1H), 6.618(t, $J = 57.0, 114.0$ Hz, 1H), 5.588(m, 0.7H), 4.966(m, 0.3H), 4.360(m, 1H), 3.888-3.651(m, 4H), 3.441(m, 1H), 3.094-2.868(m, 2H), 2.794(m, 2H), 2.434(s, 3H), 2.334(m, 2H), 2.126-1.894(m, 2H), 1.752(d, $J = 21.9$ Hz, 6H)。

[1360]



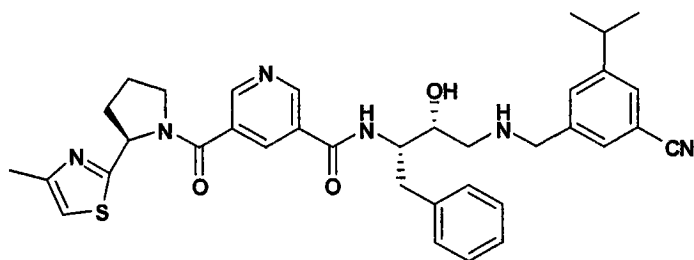
[1361] N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.66(d, 3H, $J = 2.1$ Hz), 1.74(d, 3H, $J = 2.1$ Hz), 1.80-2.06(m, 2H), 2.06-2.43(m, 2H), 2.18(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.84-3.20(m, 2H), 3.40-3.54(m, 1H), 3.62-3.94(m, 4H), 4.26-4.42(m, 1H), 5.32-5.40(m, 1H), 7.16-7.40(m, 6H), 7.40-7.80(m, 4H), 8.46-8.48(m, 2H)。

[1362]



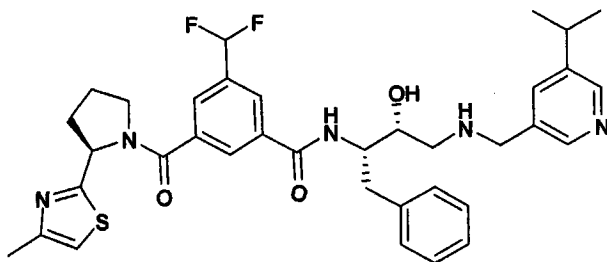
[1363] N-((2S,3R)-4-(3,5-二氯苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.95-2.01(m, 1H), 2.07-2.18(m, 1H), 2.29-2.45(m, 5H), 2.78-3.09(m, 4H), 3.45-3.49(m, 1H), 3.69-3.85(m, 4H), 4.36-4.42(m, 1H), 5.62-5.66(m, 1H), 6.81(s, 1H), 7.18-7.30(m, 8H), 8.12(s, 1H), 8.78-8.81(m, 2H)。

[1364]



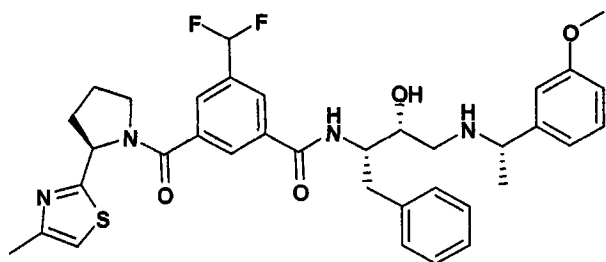
[1365] N-((2S,3R)-4-(3-氰基-5-异丙基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.16(d, 6H, J = 6.9Hz), 1.92-1.98(m, 1H), 2.08-2.13(m, 1H), 2.27-2.43(m, 5H), 2.85-3.03(m, 5H), 3.42-3.48(m, 1H), 3.67-3.72(m, 1H), 3.84-3.98(m, 3H), 4.38-4.45(m, 1H), 5.61-5.65(m, 1H), 6.80(s, 1H), 7.21-7.30(m, 6H), 7.62(s, 1H), 7.77(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.87(s, 1H)。

[1366]



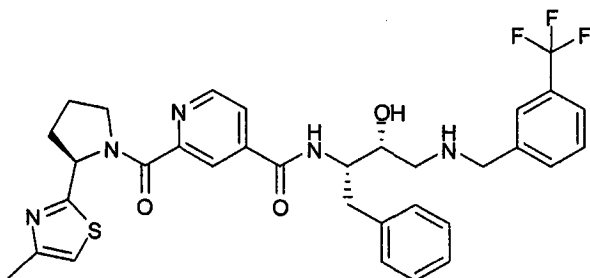
[1367] 3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ :8.327(s, 2H), 7.982-7.539(m, 4H), 7.215(m, 5H), 6.809(s, 1H), 6.623(t, J = 55.8, 111.6Hz, 1H), 5.592(m, 0.7H), 4.991(m, 0.3H), 4.363(m, 1H), 3.790(m, 4H), 3.421(m, 1H), 3.083-2.866(m, 3H), 2.798(m, 2H), 2.430(s, 3H), 2.309(m, 2H), 2.141-1.891(m, 2H), 1.234(d, J = 6.6Hz, 3H)。

[1368]



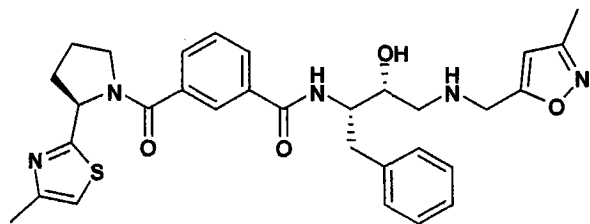
[1369] 3-(二氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((S)-1-(3-甲氧基苯基)乙基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:
 ^1H NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ : 7.919-7.630(m, 3H), 7.230(m, 5H), 6.913-6.459(m, 5H), 5.612(m, 0.7H), 5.005(m, 0.3H), 4.352(m, 1H), 3.801(s, 3H), 3.897-3.658(m, 3H), 3.425(m, 1H), 3.082-2.893(m, 2H), 2.696(m, 2H), 2.452(s, 3H), 2.346(m, 2H), 2.158-1.902(m, 2H), 1.234(d, $J = 6.6\text{Hz}$, 3H)。

[1370]



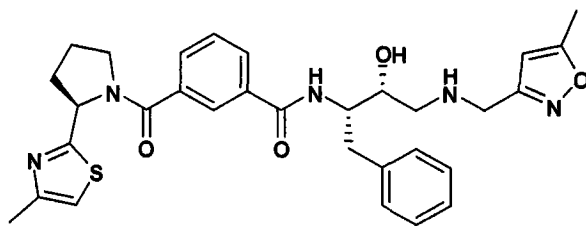
[1371] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺: ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.63-8.65(m, 1H), 8.26(s, 1H), 8.10-8.14(m, 1H), 7.44-7.63(m, 4H), 7.19-7.35(m, 5H), 6.827-6.83(m, 1H), 5.66-5.70(m, 1H), 4.27-4.44(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.84-4.02(m, 1H), 3.62-3.84(m, 2H), 3.44-3.52(m, 1H), 3.14-3.20(m, 1H), 2.97-3.11(m, 1H), 2.73-2.88(m, 2H), 2.33-2.51(m, 4H), 2.07-2.33(m, 2H), 1.95-2.07(m, 1H)。

[1372]



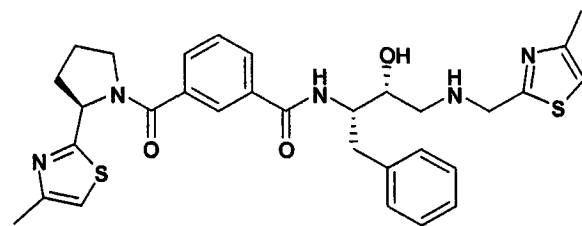
[1373] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((3-甲基异噁唑-5-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺: ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3) δ 7.34(s, 1H), 7.72-7.64(m, 2H), 7.53-7.45(m, 1H), 7.41-7.21(m, 8H), 6.95-6.53(m, 2H), 6.03(s, 1H), 5.71-5.67(m, 0.7H), 5.07(m, 0.2H), 4.43-4.40(m, 1H), 3.94(m, 2H), 3.72-3.67(m, 2H), 3.53-3.47(m, 2H), 3.07-3.04(m, 2H), 2.84(m, 2H), 2.48-2.30(m, 8H), 2.14-1.64(m, 4H)。

[1374]



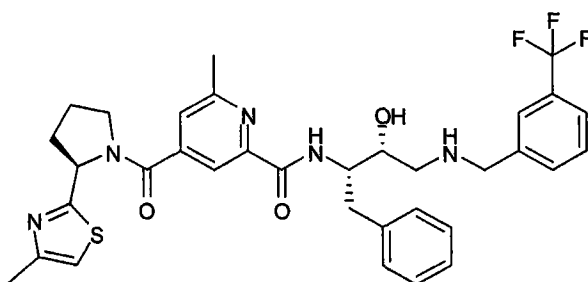
[1375] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-甲基异噁唑-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.84(m, 1H), 7.73-7.64(m, 2H), 7.52-7.43(m, 2H), 7.40-7.14(m, 7H), 6.92(m, 1H), 6.82(s, 1H), 6.69-6.58(m, 1H), 6.00(s, 1H), 5.71-5.66(m, 0.7H), 5.08(m, 0.2H), 4.46-4.41(m, 1H), 3.89(m, 2H), 3.75-3.67(m, 2H), 3.52-3.44(m, 2H), 3.07-3.05(m, 2H), 2.86-2.79(m, 2H), 2.48-2.32(m, 8H), 2.34-1.92(m, 4H)。

[1376]



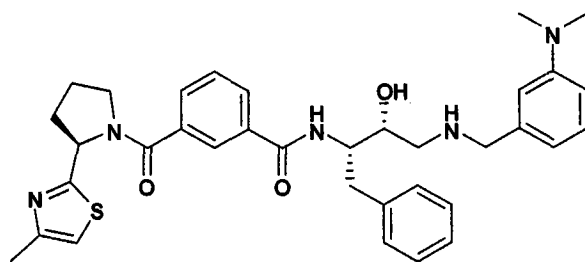
[1377] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((4-甲基噻唑-2-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.85(m, 1H), 7.73-7.64(m, 2H), 7.54-7.46(m, 1H), 7.36-7.23(m, 7H), 6.95-6.82(m, 2H), 5.71-5.67(m, 0.6H), 5.10(m, 0.2H), 4.50-4.46(m, 1H), 4.21-4.09(m, 2H), 3.74-3.69(m, 2H), 3.49(m, 1H), 3.08-3.06(m, 2H), 2.94-2.93(m, 2H), 2.48-2.32(m, 8H), 2.32-1.93(m, 4H)。

[1378]



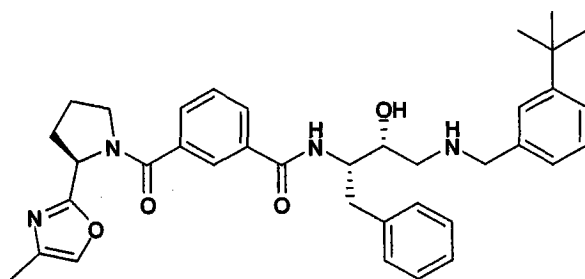
[1379] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-甲基-4-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.30(m, 1H), 8.062-8.064(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.43-7.65(m, 4H), 7.21-7.35(m, 5H), 6.82-6.83(m, 1H), 5.65-5.69(m, 1H), 4.23-4.40(m, 1H), 3.90(s, 2H), 3.83-4.00(m, 1H), 3.59-3.77(m, 2H), 3.43-3.51(m, 1H), 3.07-3.16(m, 2H), 2.68-2.86(m, 2H), 2.61(s, 3H), 2.37-2.49(m, 4H), 2.06-2.29(m, 2H), 1.92-2.06(m, 1H)。

[1380]



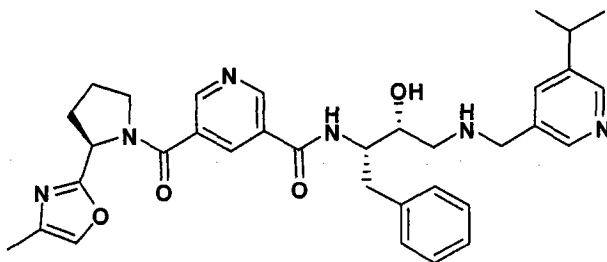
[1381] N-((2S,3R)-4-(3-(二甲基氨基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.89(m, 1H), 7.76-7.63(m, 2H), 7.54-7.36(m, 2H), 7.35-7.18(m, 8H), 6.85-6.81(m, 2H), 6.73-6.53(m, 2H), 5.89-5.64(m, 0.6H), 5.13(m, 0.3H), 4.40(m, 1H), 4.05-3.92(m, 3H), 3.70-3.62(m, 1H), 3.48-3.39(m, 1H), 3.06-2.84(m, 8H), 2.46-2.23(m, 5H), 2.10-1.92(m, 2H)。

[1382]



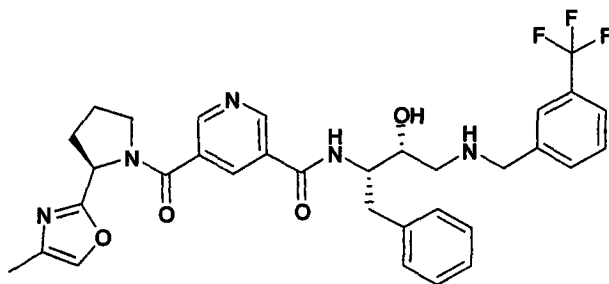
[1383] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.24(s, 9H), 1.92-2.42(m, 7H), 2.86-3.05(m, 4H), 3.42-3.52(m, 1H), 3.68-3.97(m, 4H), 4.34-4.43(m, 1H), 5.32-5.42(m, 1H), 7.16-7.41(m, 11H), 7.63-7.77(m, 2H), 7.91(s, 1H)。

[1384]



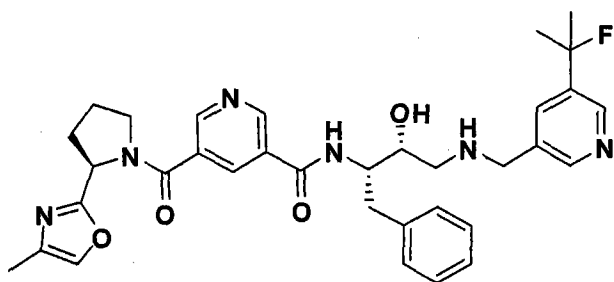
[1385] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.26(d, J = 7.2Hz, 6H), 1.92-2.44(m, 5H), 2.17(s, 3H), 2.78-2.82(m, 2H), 2.84-3.00(m, 2H), 3.00-3.16(m, 1H), 3.74-3.96(m, 4H), 4.32-4.44(m, 1H), 5.34-5.40(m, 1H), 7.14-7.38(m, 6H), 7.38-7.40(m, 1H), 8.20-8.22(m, 1H), 8.38-8.40(m, 2H), 8.90-8.94(m, 2H)。

[1386]



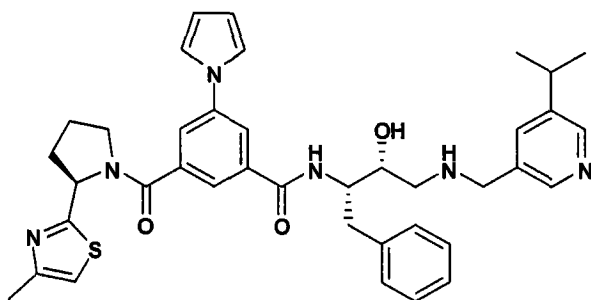
[1387] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苯基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃)：δ 1.80-2.46(m, 4H), 2.17(s, 3H), 2.80-2.88(m, 2H), 2.90-3.14(m, 2H), 3.42-3.58(m, 1H), 3.72-3.80(m, 2H), 3.80-3.96(m, 2H), 4.34-4.46(m, 1H), 5.34-5.42(m, 1H), 7.12-7.38(m, 6H), 7.40-7.62(m, 4H), 8.20(br s, 1H), 8.88(br s, 2H)。

[1388]



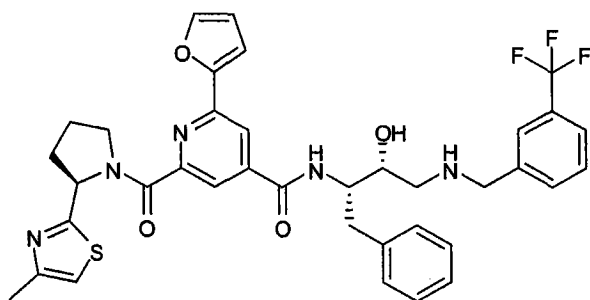
[1389] N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃)：δ 1.68(s, 3H), 1.75(s, 3H), 1.80-2.04(m, 2H), 2.04-2.24(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.24-2.44(m, 1H), 2.80-2.86(m, 2H), 2.90-3.16(m, 2H), 3.42-3.60(m, 1H), 3.74-3.96(m, 4H), 4.34-4.46(m, 1H), 5.36-5.42(m, 1H), 7.16-7.40(m, 6H), 7.76-7.78(m, 1H), 8.20(br s, 1H), 8.48-8.60(m, 2H), 8.84(br s, 2H)。

[1390]



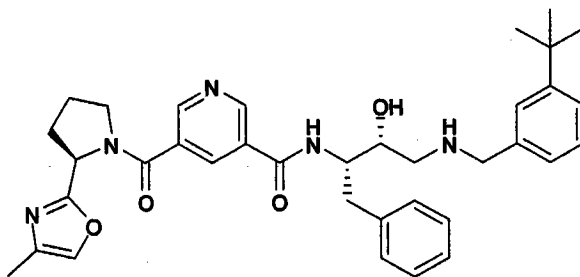
[1391] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺：¹Hq NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.40-8.39(m, 2H), 7.64-7.49(m, 4H), 7.34-7.19(m, 7H), 6.99-6.73(m, 3H), 6.37-6.32(m, 2H), 5.69-5.64(m, 0.7H), 5.09-5.06(m, 0.2H), 4.41(m, 1H), 3.90-3.62(m, 5H), 3.47-3.42(m, 1H), 3.11-2.80(m, 6H), 2.48-2.33(m, 5H), 2.17-1.91(m, 3H), 1.27(d, 6H)。

[1392]



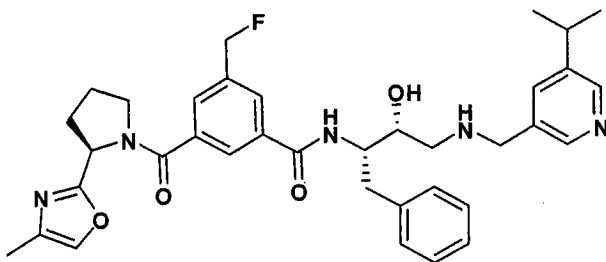
[1393] 2-(呋喃-2-基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.01-8.03(m, 1H), 7.88-7.90(m, 1H), 7.34-7.66(m, 5H), 7.16-7.34(m, 5H), 7.08-7.09(m, 1H), 6.677-6.680(m, 1H), 6.60-6.66(m, 1H), 6.56-6.58(m, 1H), 6.46-6.47(m, 1H), 5.70-5.74(m, 1H), 4.40-4.52(m, 1H), 4.14-4.26(m, 1H), 3.83-4.05(m, 3H), 3.71-3.83(m, 1H), 3.00-3.02(m, 2H), 2.77-2.90(m, 2H), 2.33-2.49(m, 4H), 2.13-2.27(m, 1H), 1.87-2.13(m, 2H)。

[1394]



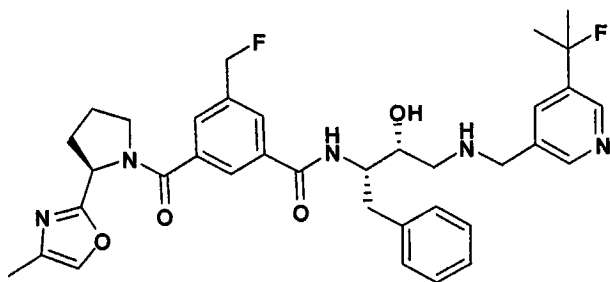
[1395] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.24(s, 9H), 1.92-2.43(m, 7H), 2.83-3.05(m, 4H), 3.45-3.53(m, 1H), 3.70-3.98(m, 4H), 4.36-4.45(m, 1H), 5.34-5.39(m, 1H), 7.18-7.40(m, 10H), 8.24(s, 1H), 8.83(br s, 1H), 8.93(br s, 1H)。

[1396]



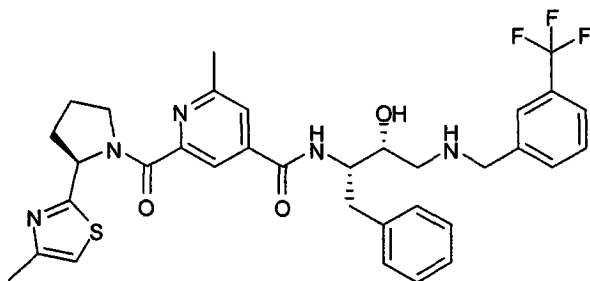
[1397] 3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.26(d, J = 7.2Hz, 6H), 1.82-2.42(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.78-2.84(m, 2H), 2.84-3.12(m, 4H), 3.40-3.58(m, 1H), 3.64-3.94(m, 3H), 4.36-4.46(m, 1H), 5.36-5.42(m, 1H), 5.24(s, 1H), 5.42(s, 1H), 7.16-7.40(m, 6H), 7.40-7.64(m, 3H), 7.80(br s, 1H), 8.39(br s, 2H)。

[1398]



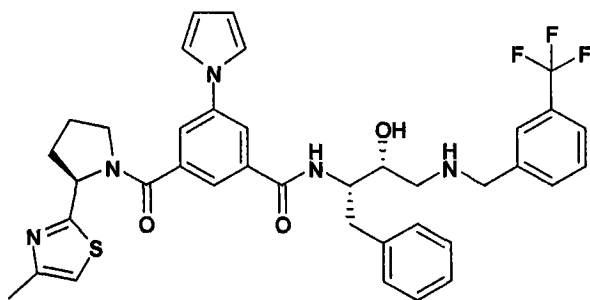
[1399] 3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:
 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3): δ 1.67(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 3H), 1.74(d, $J = 1.8\text{Hz}$, 3H), 1.84-2.44(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.70-2.84(m, 2H), 2.90-3.16(m, 2H), 3.40-3.58(m, 1H), 3.62-3.96(m, 4H), 4.36-4.43(m, 1H), 5.36-5.42(m, 1H), 5.24(s, 1H), 5.42(s, 1H), 7.08-7.40(m, 6H), 7.40-7.82(m, 4H), 8.50-8.56(m, 2H)。

[1400]



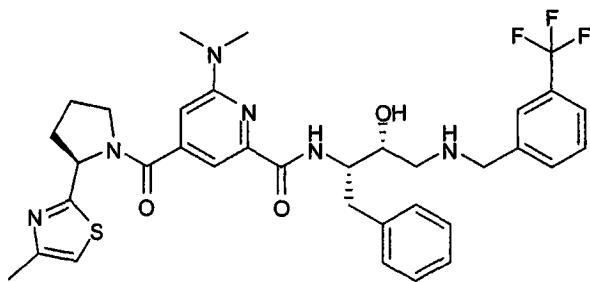
[1401] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-甲基-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺:
 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.88(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.34-7.64(m, 6H), 7.13-7.34(m, 5H), 6.766-6.77(m, 1H), 6.618-6.62(m, 1H), 5.71-5.75(m, 1H), 4.32-4.45(m, 1H), 3.80-4.06(m, 4H), 3.71-3.80(m, 1H), 3.60-3.71(m, 1H), 2.98-3.02(m, 2H), 2.79-2.85(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.28-2.45(m, 4H), 1.94-2.21(m, 3H)。

[1402]



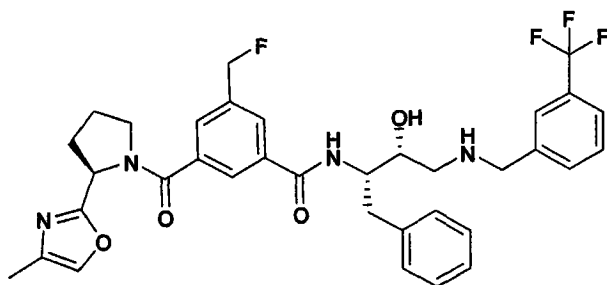
[1403] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(1H-吡咯-1-基)苯甲酰胺:
 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.42(m, 7H), 7.34-7.19(m, 7H), 6.96(s, 2H), 6.83(m, 1H), 6.37-6.32(m, 2H), 5.68-5.64(m, 0.7H), 5.07-5.05(m, 0.3H), 4.40(m, 1H), 3.98-3.61(m, 5H), 3.50-3.40(m, 1H), 3.15-2.97(m, 2H), 2.85-2.74(m, 2H), 2.48-2.33(m, 6H), 2.20-1.91(m, 3H)。

[1404]



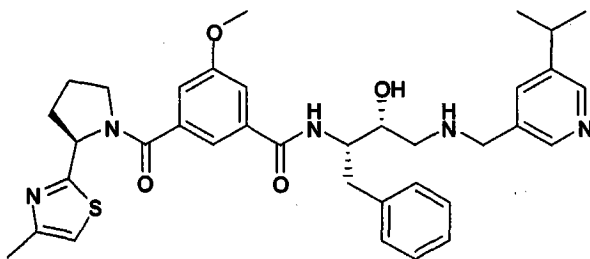
[1405] 6-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-4-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.02-8.05(m, 1H), 7.42-7.65(m, 5H), 7.21-7.34(m, 5H), 6.80-6.82(m, 2H), 5.64-5.68(m, 1H), 4.22-4.37(m, 1H), 3.90(s, 2H), 3.87-3.93(m, 1H), 3.68-3.79(m, 1H), 3.55-3.66(m, 1H), 3.47-3.54(m, 1H), 3.10(s, 3H), 2.99-3.23(m, 2H), 2.91(s, 3H), 2.75-2.85(m, 1H), 2.66-2.75(m, 1H), 2.47-2.473(m, 3H), 2.35-2.45(m, 1H), 2.05-2.28(m, 2H), 1.90-2.05(m, 1H)。

[1406]



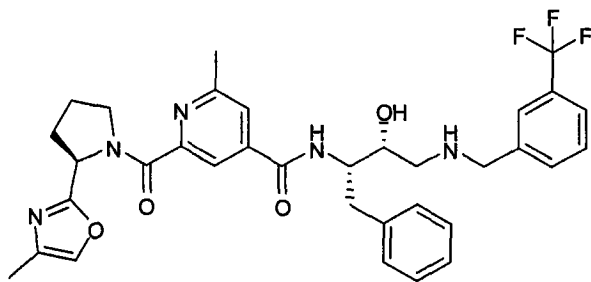
[1407] 3-(氟甲基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.90-2.46(m, 4H), 2.19(s, 3H), 2.74-2.86(m, 2H), 2.90-3.12(m, 2H), 3.40-3.52(m, 1H), 3.66-3.80(m, 2H), 3.80-3.98(m, 2H), 4.30-4.48(m, 1H), 5.24(s, 1H), 5.34-5.44(m, 1H), 5.82(s, 1H), 7.10-7.38(m, 7H), 7.40-7.64(m, 5H), 7.80(br s, 1H)。

[1408]



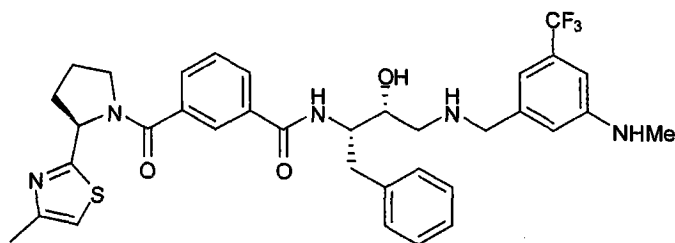
[1409] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.41(s, 2H), 7.55-7.54(m, 1H), 7.35-7.20(m, 8H), 6.95-6.81(m, 2H), 5.68-5.64(m, 1H), 4.40-4.38(m, 1H), 3.90-3.79(m, 5H), 3.71-3.64(m, 3H), 3.51-3.44(m, 1H), 3.09-2.76(m, 5H), 2.47-2.34(m, 5H), 2.23-1.93(m, 4H), 1.28(m, 6H)。

[1410]



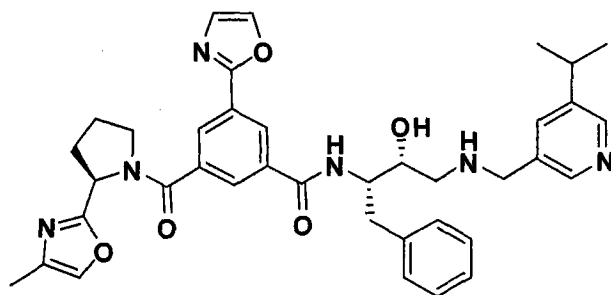
[1411] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-甲基-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.76(s, 1H), 7.40-7.65(m, 5H), 7.13-7.40(m, 8H), 5.39-5.43(m, 1H), 4.34-4.46(m, 1H), 3.93-4.10(m, 1H), 3.70-3.93(m, 4H), 2.91-3.08(m, 2H), 2.77-2.83(m, 2H), 2.27-2.42(m, 4H), 2.12-2.27(m, 2H), 1.95-2.12(m, 4H)。

[1412]



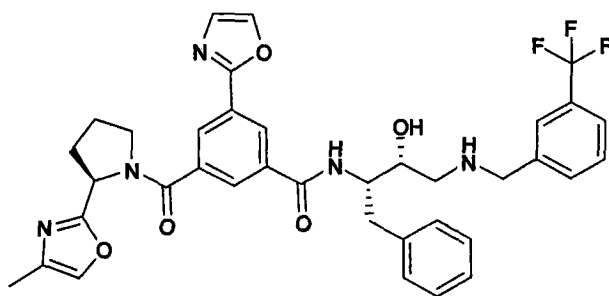
[1413] N-((2S,3R)-3-羟基-4-(3-(甲基氨基)-5-(三氟甲基)苄基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.90-1.96(m, 1H), 2.04-2.10(m, 1H), 2.30-2.45(m, 5H), 2.80-3.01(m, 7H), 3.39-3.47(m, 1H), 3.62-3.87(m, 5H), 4.32-4.42(m, 1H), 5.63-5.67(m, 1H), 6.67(s, 1H), 6.75(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.85(s, 1H), 7.18-7.37(m, 6H), 7.60-7.65(m, 2H), 7.85(s, 1H)。

[1414]



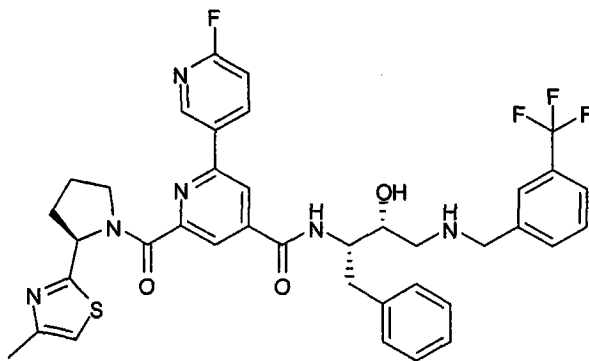
[1415] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-2-基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.26(d, J = 6.6Hz, 6H), 1.92-2.44(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.78-2.88(m, 3H), 2.88-3.02(m, 2H), 3.48-3.60(m, 1H), 3.62-3.88(m, 4H), 4.32-4.46(m, 1H), 5.38-5.42(m, 1H), 7.14-7.38(m, 7H), 7.40-7.52(m, 1H), 7.56-7.62(m, 1H), 7.70-7.80(m, 1H), 7.82(br s, 1H), 8.20-8.42(m, 3H)。

[1416]



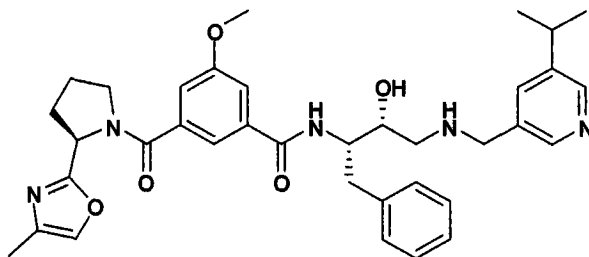
[1417] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-2-基)苯甲酰胺：¹HNMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.94-2.442(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.80-2.86(m, 2H), 2.86-3.14(m, 2H), 3.46-3.60(m, 1H), 3.64-3.84(m, 2H), 3.84-4.00(m, 2H), 4.34-4.48(m, 1H), 5.36-5.44(m, 1H), 7.16-7.38(m, 7H), 7.38-7.64(m, 4H), 7.76(br s, 1H), 7.92(br s, 1H), 8.32(br s, 2H)。

[1418]



[1419] 6'-氟-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-2,3'-联吡啶-4-甲酰胺：¹HNMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.76-8.82(m, 1H), 7.98-8.11(m, 2H), 7.92-7.93(m, 1H), 7.72-7.91(m, 1H), 7.49-7.72(m, 4H), 7.41-7.49(m, 1H), 7.15-7.34(m, 5H), 6.79-6.84(m, 2H), 5.72-5.75(m, 1H), 4.40-4.54(m, 1H), 4.22-4.33(m, 1H), 4.02(s, 2H), 3.84-4.08(m, 2H), 3.74-3.84(m, 1H), 2.93-3.09(m, 2H), 2.77-2.93(m, 2H), 2.30-2.49(m, 4H), 2.12-2.30(m, 1H), 1.89-2.12(m, 2H)。

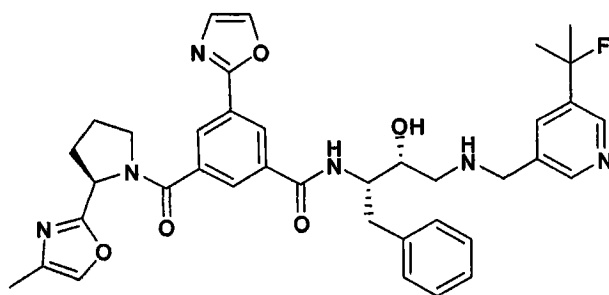
[1420]



[1421] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.40(m, 2H), 7.56(m, 1H), 7.36-7.17(m, 9H), 7.04-7.01(m, 1H), 6.81-6.76(m, 1H), 5.39-5.35(m, 0.7H), 4.82-4.80(m, 0.2H), 4.40-4.37(m, 1H), 3.90-3.66(m, 7H), 3.53-3.46(m, 1H), 3.11-2.82(m, 6H), 2.42-2.35(m, 1H), 2.27-1.91(m,

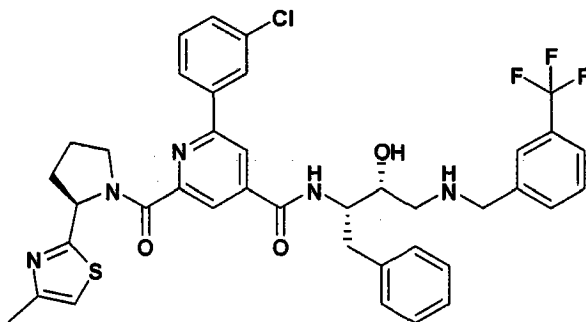
7H), 1.27 (d, 7H)。

[1422]



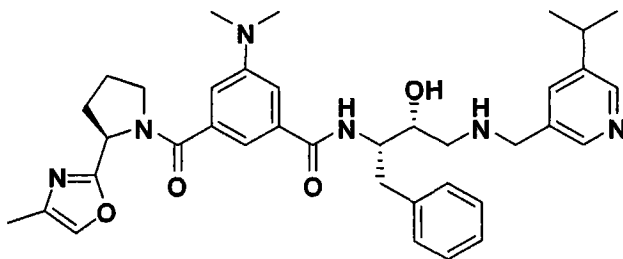
[1423] N-((2S,3R)-4-((5-(2-氟丙-2-基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)-5-(噁唑-2-基)苯甲酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 1.66(d, J = 2.7Hz, 3H), 1.73(d, J = 2.7Hz, 3H), 1.90-2.44(m, 4H), 2.18(s, 3H), 2.80-2.88(m, 2H), 2.88-3.14(m, 2H), 3.44-3.60(m, 1H), 3.64-3.96(m, 4H), 4.36-4.44(m, 1H), 5.38-5.44(m, 1H), 7.04-7.40(m, 7H), 7.78(br s, 2H), 7.86(br s, 1H), 8.30-8.36(m, 2H), 8.48-8.62(m, 2H)。

[1424]



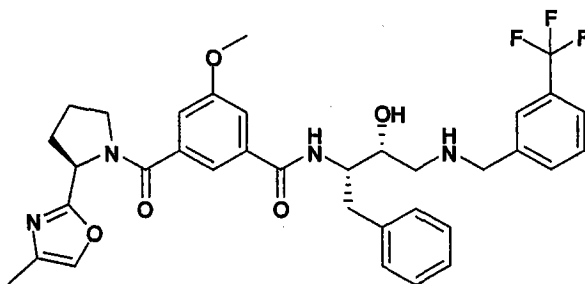
[1425] 2-(3-氯苯基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.02-8.03(m, 1H), 7.89-7.99(m, 2H), 7.77-7.89(m, 1H), 7.36-7.77(m, 8H), 7.19-7.36(m, 5H), 6.790-6.793(m, 1H), 5.71-5.76(m, 1H), 4.40-4.54(m, 1H), 4.18-4.28(m, 1H), 3.83-4.05(m, 3H), 3.74-3.83(m, 2H), 2.95-3.10(m, 2H), 2.79-2.92(m, 2H), 2.27-2.44(m, 4H), 1.89-2.27(m, 3H)。

[1426]



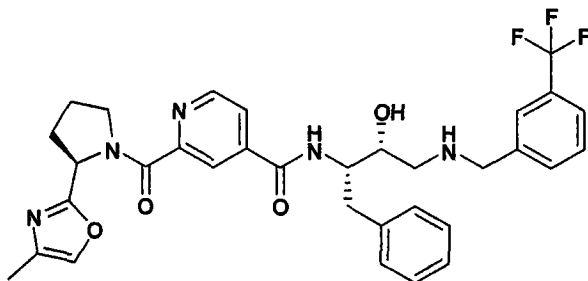
[1427] 3-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基吡啶-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺：¹H NMR(300MHz, CDCl₃) : δ 8.38(m, 2H), 7.54(m, 1H), 7.17-7.32(m, 6H), 7.00-7.01(m, 2H), 6.89(s, 1H), 5.35(m, 1H), 4.34(m, 1H), 3.81(s, 2H), 3.65(m, 2H), 3.50(m, 1H), 2.76-3.05(m, 11H), 2.36(m, 1H), 2.06-2.22(m, 5H), 1.95(m, 1H), 1.26(m, 6H)

[1428]



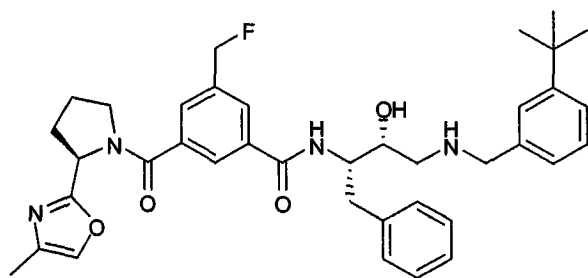
[1429] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲氧基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.64-7.43(m, 4H), 7.37-7.15(m, 10H), 7.04(m, 1H), 6.813(m, 1H), 5.38-5.34(m, 0.7H), 4.80-4.79(m, 0.2H), 4.40-4.37(m, 1H), 3.94-3.65(m, 8H), 3.52-3.45(m, 1H), 3.11-2.80(m, 6H), 2.41-2.35(m, 1H), 2.24-1.90(m, 7H)。

[1430]



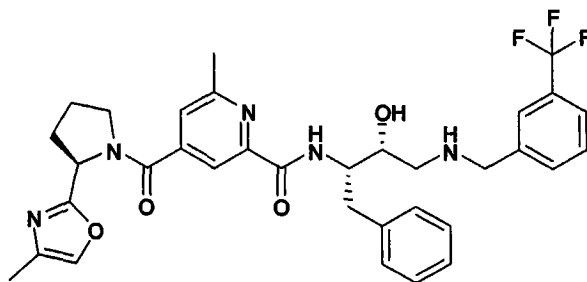
[1431] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-2-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.61-8.62(m, 1H), 8.19-8.28(m, 2H), 7.43-7.65(m, 4H), 7.18-7.36(m, 6H), 7.127-7.13(m, 1H), 5.37-5.42(m, 1H), 4.27-4.43(m, 1H), 3.89(s, 2H), 3.80-3.99(m, 1H), 3.62-3.80(m, 2H), 3.46-3.54(m, 1H), 3.13-3.19(m, 1H), 2.95-3.11(m, 1H), 2.70-2.86(m, 2H), 2.31-2.46(m, 1H), 2.08-2.31(m, 5H), 1.92-2.08(m, 1H)。

[1432]



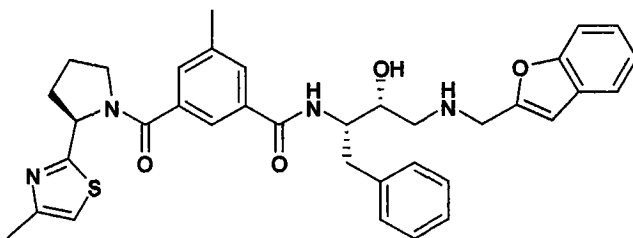
[1433] N-((2S,3R)-4-(3-叔丁基苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-(氟甲基)-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 1.25(s, 9H), 1.92-2.39(m, 7H), 2.82-3.06(m, 4H), 3.43-3.94(m, 4H), 4.36-4.46(m, 1H), 5.14-5.40(m, 3H), 7.17-7.38(m, 10H), 7.62(s, 1H), 7.68(s, 1H), 7.89(s, 1H)。

[1434]



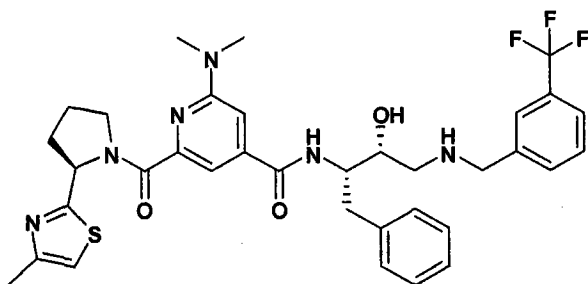
[1435] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-甲基-4-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)吡啶-2-甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.30(m, 1H), 8.057-8.06(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.43-7.60(m, 4H), 7.16-7.36(m, 5H), 7.005-7.009(m, 1H), 5.37-5.41(m, 1H), 4.24-4.39(m, 1H), 3.89(s, 2H), 3.78-3.98(m, 1H), 3.60-3.78(m, 2H), 3.45-3.53(m, 1H), 3.03-3.17(m, 2H), 2.69-2.85(m, 2H), 2.59(s, 3H), 2.29-2.43(m, 1H), 2.08-2.29(m, 5H), 1.91-2.08(m, 1H)。

[1436]



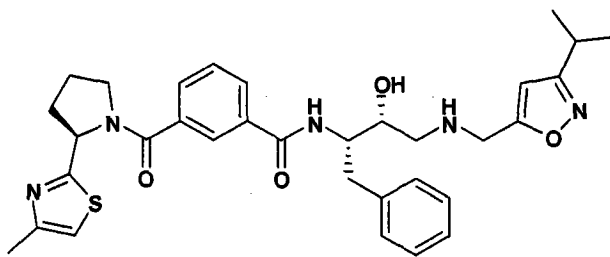
[1437] N-((2S,3R)-4-(苯并呋喃-2-基甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.65(m, 7H), 7.17-7.36(m, 5H), 6.88-6.99(m, 1H), 6.81(s, 1H), 6.61(s, 1H), 5.65-5.69(m, 1H), 4.32-4.50(m, 1H), 3.94-4.05(m, 2H), 3.85-3.96(m, 1H), 3.61-3.78(m, 2H), 3.39-3.50(m, 1H), 2.97-3.11(m, 2H), 2.79-2.94(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.28-2.44(m, 4H), 2.01-2.18(m, 2H), 1.86-2.01(m, 1H)。

[1438]



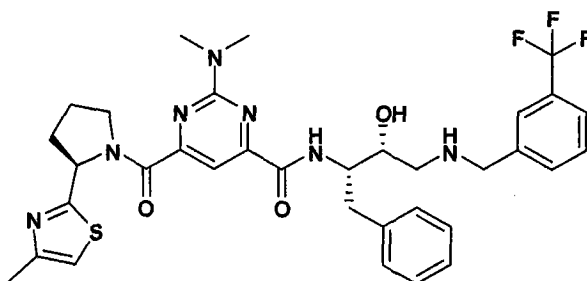
[1439] 2-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)异烟酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.63(m, 4H), 7.18-7.35(m, 5H), 6.91(s, 1H), 6.83-6.84(m, 1H), 6.776-6.78(m, 1H), 6.676-6.679(m, 1H), 5.68-5.72(m, 1H), 4.32-4.44(m, 1H), 4.14-4.22(m, 1H), 3.83-4.02(m, 4H), 3.64-3.72(m, 1H), 3.15(s, 3H), 2.91-3.12(m, 2H), 2.87(s, 3H), 2.78-2.81(m, 2H), 2.30-2.48(m, 4H), 2.09-2.25(m, 1H), 1.97-2.09(m, 2H)。

[1440]



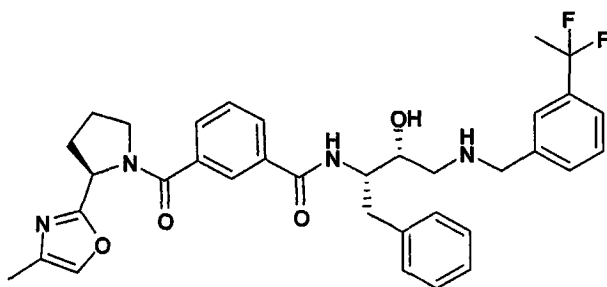
[1441] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((3-异丙基异噁唑-5-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.84(s, 1H), 7.62-7.74(m, 2H), 7.43-7.48(m, 1H), 7.19-7.39(m, 6H), 6.88-7.02(m, 1H), 6.81(s, 1H), 6.07(s, 1H), 5.64-5.71(m, 1H), 4.30-4.48(m, 1H), 3.93(s, 2H), 3.63-3.77(m, 2H), 3.43-3.54(m, 1H), 2.96-3.12(m, 3H), 2.75-2.91(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.28-2.52(m, 2H), 2.03-2.28(m, 2H), 1.88-2.03(m, 1H), 1.27-1.30(m, 6H)。

[1442]



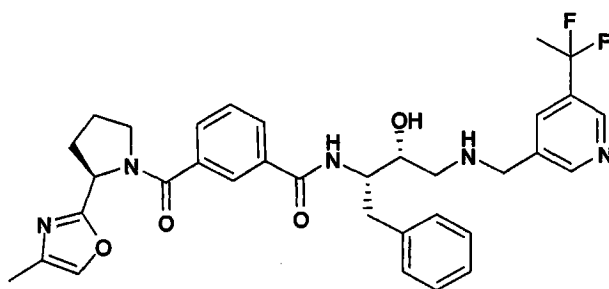
[1443] 2-(二甲基氨基)-N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲基)苄基氨基)丁-2-基)-6-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)嘧啶-4-甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.87(m, 1H), 7.60-7.44(m, 5H), 7.35-7.23(m, 5H), 6.80-6.72(m, 1H), 5.91-5.88(m, 0.5H), 5.71-5.67(m, 0.4H), 4.28(m, 1H), 4.05-3.73(m, 4H), 3.62-3.53(m, 1H), 3.21-3.12(m, 4H), 3.05-2.96(m, 5H), 2.79-2.63(m, 3H), 2.46-2.36(m, 5H), 2.20-1.95(m, 2H)。

[1444]



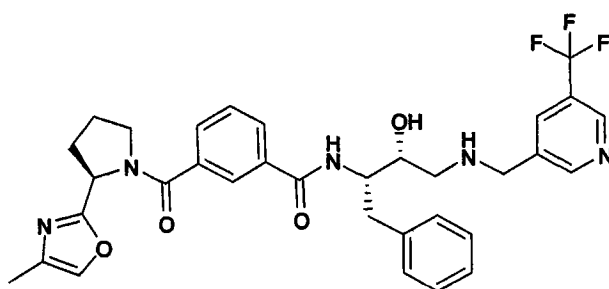
[1445] N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噻唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD), δ 7.901-7.124(m, 14H), 5.332(m, 0.77H), 4.811(m, 0.23H), 4.369(m, 1H), 3.887-3.680(m, 4H), 3.452(m, 1H), 3.083-2.798(m, 4H), 2.369(m, 1H), 2.146(m, 5H), 1.903(m, 4H)。

[1446]



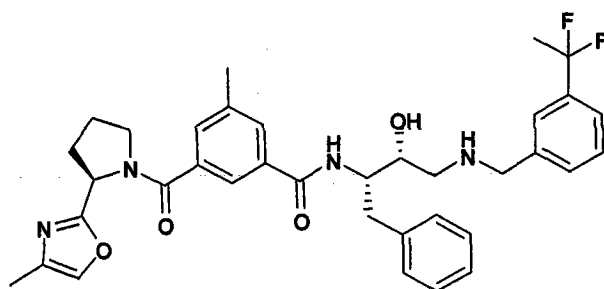
[1447] N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 8.606(d, J = 9.3Hz, 2H), 7.846(d, J = 6.0Hz, 2H), 7.745-7.133(m, 9H), 5.327(m, 0.73H), 4.801(m, 0.27H), 4.365(m, 1H), 3.859(s, 2H), 3.799-3.672(m, 2H), 3.454(m, 1H), 3.125-2.733(m, 4H), 2.376(m, 1H), 2.148(m, 5H), 1.935(m, 4H)。

[1448]



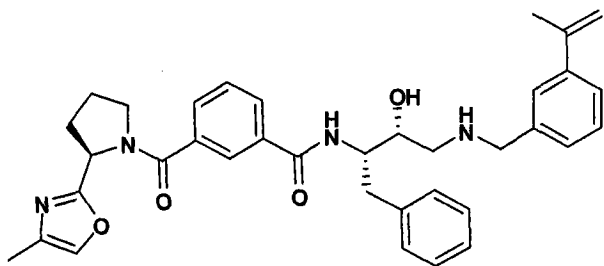
[1449] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-((5-(三氟甲基)吡啶-3-基)甲基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 8.752(d, J = 5.7Hz, 2H), 7.980-7.146(m, 11H), 5.339(m, 0.73H), 4.810(m, 0.27H), 4.362(m, 1H), 3.898(s, 2H), 3.787-3.651(m, 2H), 3.463(m, 1H), 3.160-2.733(m, 4H), 2.414(m, 2H), 2.161(m, 4H), 1.966(m, 1H)。

[1450]



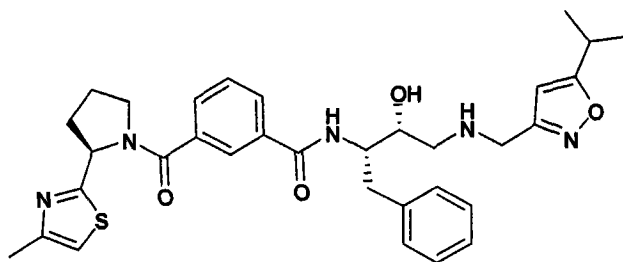
[1451] N-((2S,3R)-4-(3-(1,1-二氟乙基)苄基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺:¹H NMR(300MHz, CDCl₃+CD₃OD) δ 7.642-7.147(m, 13H), 5.329(m, 0.75H), 4.755(m, 0.25H), 4.354(m, 1H), 3.879-3.654(m, 4H), 3.455(m, 1H), 3.097-2.779(m, 4H), 2.316(m, 4H), 2.148(m, 5H), 1.901(m, 4H)。

[1452]



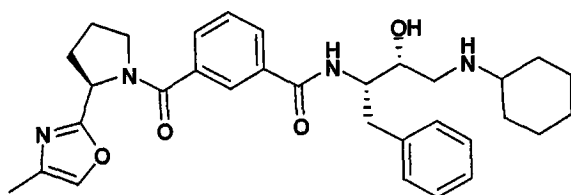
[1453] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(丙-1-烯-2-基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1454]



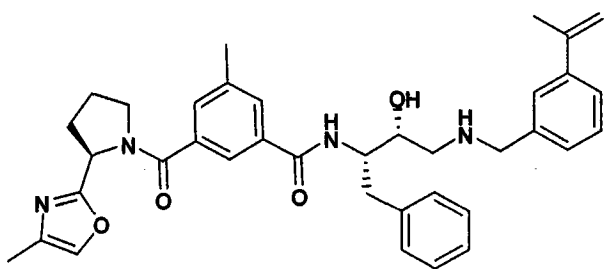
[1455] N-((2S,3R)-3-羟基-4-((5-异丙基异噁唑-3-基)甲基氨基)-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1456]



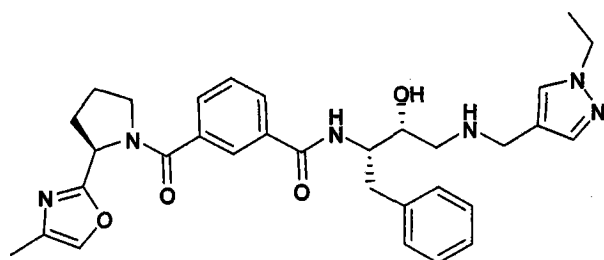
[1457] N-((2S,3R)-4-(环己基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1458]



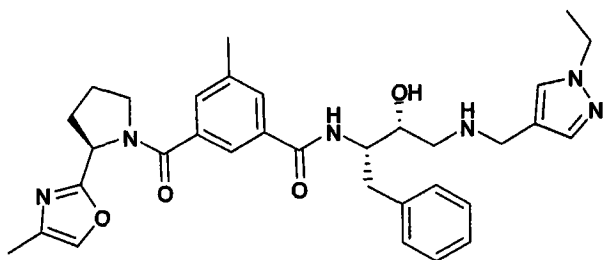
[1459] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(丙-1-烯-2-基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1460]



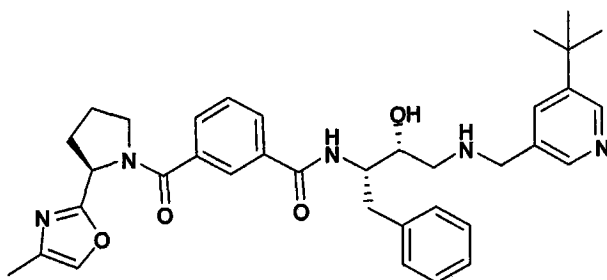
[1461] N-((2S,3R)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1462]



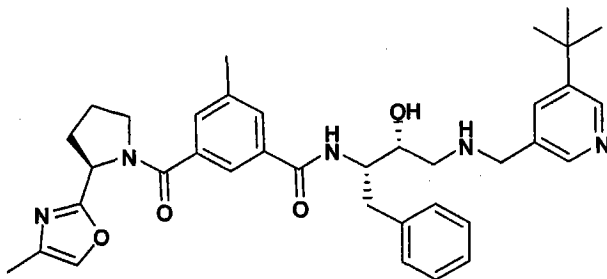
[1463] N-((2S,3R)-4-((1-乙基-1H-吡唑-4-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1464]



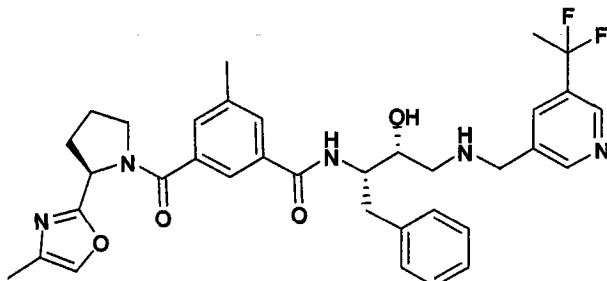
[1465] N-((2S,3R)-4-((5-叔丁基吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1466]



[1467] N-((2S,3R)-4-((5-叔丁基吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

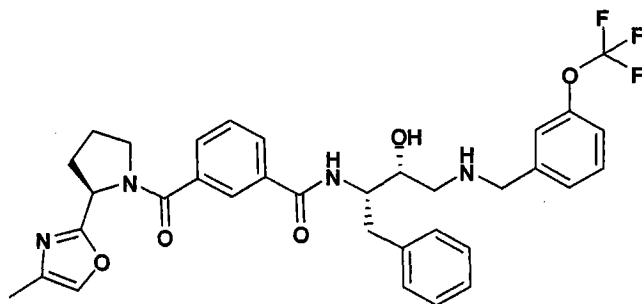
[1468]



[1469] N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

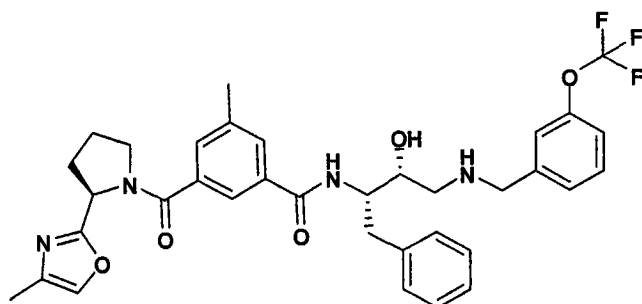
[1470]





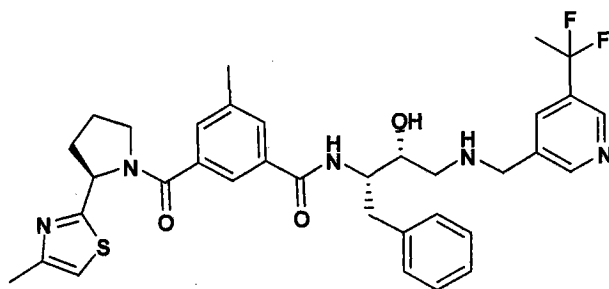
[1471] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲氧基)苄基氨基)丁-2-基)-3-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1472]



[1473] N-((2S,3R)-3-羟基-1-苯基-4-(3-(三氟甲氧基)苄基氨基)丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1474]



[1475] N-((2S,3R)-4-((5-(1,1-二氟乙基)吡啶-3-基)甲基氨基)-3-羟基-1-苯基丁-2-基)-3-甲基-5-((R)-2-(4-甲基噁唑-2-基)吡咯烷-1-羰基)苯甲酰胺

[1476] 实施例 4:Memapsin 1 β -分泌酶活性及组织蛋白酶 D 活性的抑制

[1477] 将底物肽 NH₃-ELDLAVEFWHDR-CO₂ (SEQ ID NO. :1) 以 2mg/mL 的浓度溶于 10% 冰醋酸中, 并将其稀释到 0.009M 的 NaOH 溶液中, 得到在 pH 4.1 下的 μ M 浓度。在 37°C 下平衡后, 加入一份等分试样 memapsin2 来起始反应。以一定时间间隔取样, 与等体积的 MALDI-TOF 基质 (α -羟基肉桂酸的丙酮溶液, 20mg/mL) 混合, 并立即在不锈钢 MALDI 样品板上点样, 一式两份。在 PE Biosystems Voyager DE 上进行 MALDI-TOF 质谱分析。该仪器在 25,000 加速电压下以阳性模式操作, 具有 150ns 的延迟。有质荷比 (m/z) 的离子在 650-2000 原子质量单位范围内检测。数据经 Voyager Data Explorer 模块分析, 得到所述混合物中底物 and 对应产物的质量片段的离子强度数据。根据产物的信号强度与产物和对应底物的信号强度总和的比值来计算相对的产物形成。使用下述模型, 对代表最初 15% 产物形成的数据进行非线性回归分析, 得到每单位时间形成的相对产物:

[1478] $1-e^{-kT}$,

[1479] 其中 k 是相对水解速率常数, T 是以秒计算的时间。初始速率通过相对于未抑制的对照来表示, 并拟合为上述的竞争性抑制的紧密结合模型。结果如上表 1 中所述。

[1480] 实施例 5 : 细胞 $A\beta$ IC_{50} 测定

[1481] 抑制 memapsin 2 活性的化合物的效能在 $A\beta$ 生成的细胞实验中检测。能够成功穿透细胞膜的化合物说明其能够在胞内区室中抑制 memapsin 2 活性, 从而阻断 $A\beta$ 生成。将过表达具有伦敦型和瑞典型突变的人 APP695 的中国仓鼠卵巢细胞以 10% 的汇合度接种在多孔板上。将化合物溶于 DMSO 中直至浓度接近 1mM, 并稀释到培养基中直至终浓度接近 $4\mu M$ (最终 0.4% DMSO)。将化合物连续稀释并在接种 48 小时后应用于多孔板中的细胞。在 5% CO_2 、37°C 继续孵育 24 小时。取出试样, 并使用三明治 ELISA (BioSource International) 检测 $A\beta_{40}$ 含量。相对于对照孵育物, 将 $A\beta_{40}$ 的量与化合物浓度范围拟合为 4- 参数的 IC_{50} 模型。结果在上表 1 中提供。

[0001]

SEQUENCE LISTING

<110> 科门蒂斯公司 (Comentis, Inc.)
珀杜研究基金会 (Purdue Research Foundation)
A·K·高希 (GHOSH, Arun K.)
刘春峰 (LIU, Chunfeng)
T·德瓦萨穆德拉姆 (DEVASAMUDRAM, Thippeswamy)
雷晖 (LEI, Hui)
L·M·斯万森 (SWANSON, Lisa M.)
S·V·安卡拉 (ANKALA, Sudha V.)
J·C·莉莉 (LILLY, John C.)
G·M·比尔塞尔 (BILCER, Geoffrey M.)

<120> 作为 β -分泌酶抑制剂用于治疗 (3-羟基-4-氨基-丁-2-基)-3-(2-噻唑-2-基-吡咯烷-1-羰基) 苯甲酰胺衍生物和相关化合物

<130> 578352002842

<140> CN 2008801172385

<141> 2008-09-24

<150> PCT/US2008/077537

<151> 2008-09-24

<150> US 60/974,793

<151> 2007-09-24

<160> 3

<170> FastSEQ for Windows 版本4.0

<210> 1

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 1

Glu Leu Asp Leu Ala Val Glu Phe Trp His Asp Arg
1 5 10

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<220>

<221> 变体

<222> 1

<223> Xaa = (7-甲氧基香豆素-4-基) 乙酰基-丝氨酸
(MCA-丝氨酸)

[0002]

<220>
<221> 变体
<222> 10
<223> Xaa= N- ϵ -(2,4-二硝基苯基)-赖氨酸酰胺

<400> 2
Xaa Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Xaa
1 5 10

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成构建体

<400> 3
Ser Glu Val Asn Leu Asp Ala Glu Phe Lys
1 5 10