

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200680017643.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 31/401 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

C07D 211/60 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

[43] 公开日 2008 年 8 月 27 日

[11] 公开号 CN 101252926A

[22] 申请日 2006.3.22

[21] 申请号 200680017643.0

[30] 优先权

[32] 2005. 3.22 [33] US [31] 60/664,038

[86] 国际申请 PCT/IB2006/002400 2006.3.22

[87] 国际公布 WO2006/131836 英 2006.12.14

[85] 进入国家阶段日期 2007.11.21

[71] 申请人 因诺迪亚有限公司

地址 加拿大魁北克省

[72] 发明人 尼古拉斯·沙帕尔

帕特丽夏·麦克尼科尔 露西·耶特

[74] 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司

代理人 杨淑媛 郑霞

权利要求书 40 页 说明书 150 页 附图 21 页

[54] 发明名称

用于预防和治疗肥胖症及相关综合征的化合物与组合物

[57] 摘要

本发明涉及：4-羟基异亮氨酸，其异构体、类似物、内酯、盐和前药；其制备方法；和包含其的药物组合物。更具体地说，本发明涉及这些化合物在预防和治疗肥胖症及相关综合征中的用途。

1. 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物在用于制备治疗或预防哺乳动物肥胖症的药物中的用途。

2. 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物在用于制备减少哺乳动物体重和/或体脂肪的药物中的用途。

3. 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物在用于制备在哺乳动物中降低食欲和/或减少食物摄取的药物中的用途。

4. 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物在用于制备预防哺乳动物过度体重增加的发生或发展的药物中的用途。

5. 如权利要求 4 所述的用途，其中所述体重增加的发生或发展与刺激哺乳动物体重增加的抗糖尿病剂的给药有关。

6. 如权利要求 1、2、3 或 4 所述的用途，其中所述哺乳动物是人。

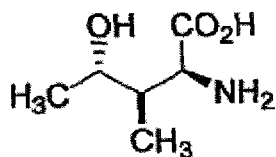
7. 如权利要求 6 所述的用途，其中所述人是超重或肥胖的。

8. 如权利要求 7 所述的用途，其中所述人具有至少 25 的体重指数 (BMI)。

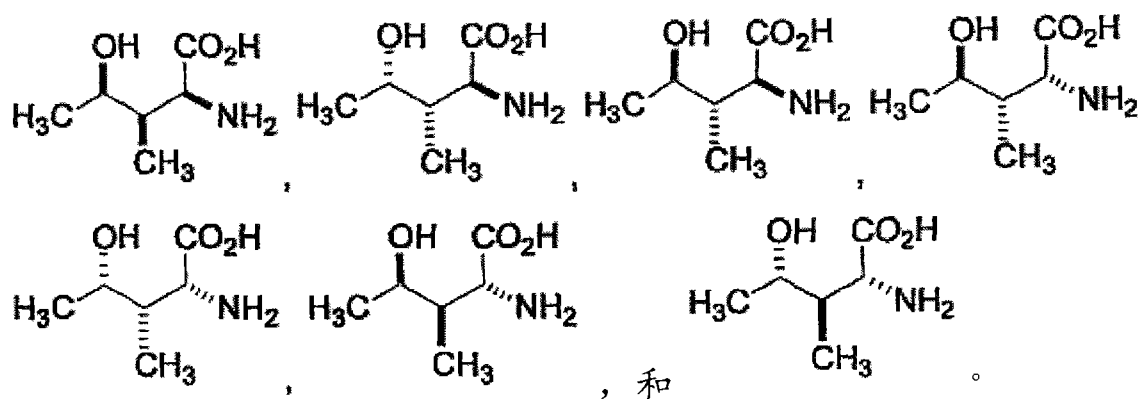
9. 如权利要求 8 所述的用途，其中所述人具有至少 30 的体重指数 (BMI)。

10. 如权利要求 1、2、3 或 4 所述的用途，其中所述化合物是 4-羟基异亮氨酸异构体或其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药。

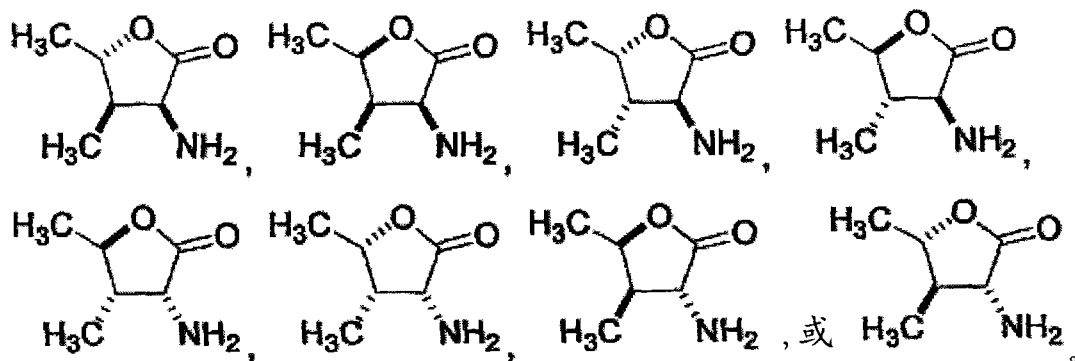
11. 如权利要求 10 所述的用途, 其中所述 4-羟基异亮氨酸异构体是



12. 如权利要求 10 所述的用途, 其中所述 4-羟基异亮氨酸异构体选自:

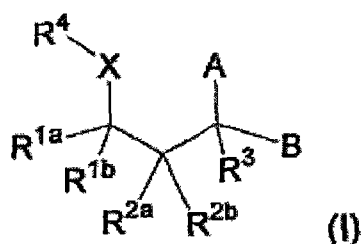


13. 如权利要求 10 所述的用途, 其中所述 4-羟基异亮氨酸的内酯选自:



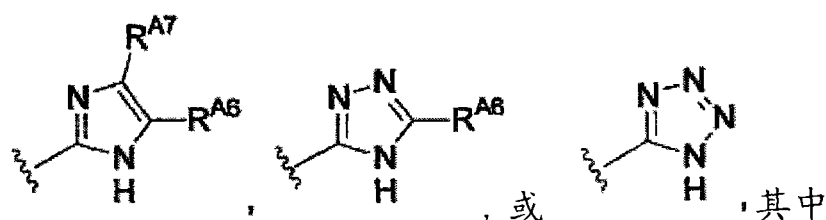
14. 如权利要求 1、2、3 或 4 所述的用途, 其中所述化合物是 4-羟基异亮氨酸类似物或其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药。

15. 如权利要求 14 所述的用途, 其中所述化合物为式(I):



其中

A 是 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A4}}$ 、 SO_3H 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$ 、 $\text{C}(\text{OR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(\text{SR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A5}}$,



R^{A1} 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子;

R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和 (f) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A2} 与 R^{A3} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{A4} 为: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的

C₁₋₉ 杂环基；或者取代或未取代的 C₂₋₁₅ 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；

R^{A5} 为 1-4 个天然或非天然氨基酸的肽链，其中所述肽通过其末端胺基连接至 C(O)；

R^{A6} 和 R^{A7} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₄ 全氟烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷氧基、氨基、C₁₋₆ 烷基氨基、C₂₋₁₂ 二烷基氨基、N-保护的氨基、卤素或硝基，和

R^{A9} 和 R^{A10} 各自独立地选自：(a) 氢，(b) 取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基，(c) 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基，(d) 取代或未取代的烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子，(e) 取代或未取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基，和(f) 取代或未取代的 C₇₋₁₆ 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子，或者 R^{A9} 与 R^{A10} 及其母体碳原子一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环，任选含有 O 或 NR^{A8}，其中 R^{A8} 是氢或 C₁₋₆ 烷基；

B 是 NR^{B1}R^{B2}，其中

(i) R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地选自：(a) 氢，(b) N 保护基团，(c) 取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基，(d) 取代或未取代的 C₂₋₆ 链烯基，(e) 取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基，(f) 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基，(g) 取代或未取代的烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子，(h) 取代或未取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基，(i) 取代或未取代的 C₇₋₁₆ 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子，(j) 取代或未取代的 C₁₋₉ 杂环基，(k) 取代或未取代的 C₂₋₁₅ 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子，(l) C(O)R^{B3}，其中 R^{B3} 选自：取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；取代或未取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基；取代或未取代的 C₇₋₁₆ 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；取代或未取代的 C₁₋₉ 杂环基；或者取代或未取代的 C₂₋₁₅ 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子，(m) CO₂R^{B4}，其中 R^{B4} 选自：取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；取代或未取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基；取代或未取代的 C₇₋₁₆ 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；取代或未取代的 C₁₋₉ 杂环基；或者取代或未取代的 C₂₋₁₅ 烷杂环基，其中亚烷基基团具

有 1 至 6 个碳原子, (n) $C(O)NR^{B5}R^{B6}$, 其中 R^{B5} 和 R^{B6} 各自独立地选自: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 和取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{B5} 与 R^{B6} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有非邻位的 O、S 或 NR' , 其中 R' 是氢或 C_{1-6} 烷基, (o) $S(O)_2R^{B7}$, 其中 R^{B7} 选自: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 和 (p) 1-4 个天然或非天然的 α -氨基酸残基的肽链, 其中所述肽通过其末端羧基连接至 N, 且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子, 或者

(ii) R^{B1} 与 R^{B2} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{B8} , 其中 R^{B8} 是氢或 C_{1-6} 烷基, 或者

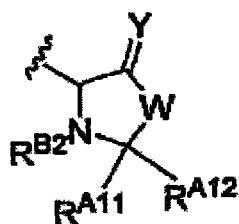
(iii) 当 R^{B1} 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时, 形成 5-至 8-元环, 或者

(iv) 当 R^{B1} 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_2 亚烷基并且 R^{B1} 与 R^{2a} 一起为取代或未取代的 C_{1-2} 亚烷基时, 形成 [2.2.1] 或 [2.2.2] 双环系统, 或者

(v) 当 R^{B1} 与 R^3 一起为取代或未取代的 C_{2-6} 亚烷基时, 形成 4-至 8-元环, 或者

(vi) 当 R^{B1} 与 R^4 一起为取代或未取代的 C_{1-3} 亚烷基时, 形成 6-至 8-元环, 或者

(vii) R^{B1} 与 A 以及 A 和 B 的母体碳一起形成下述环:



其中 Y 和 W 各自独立地为 O、S、NR^{B8} 或 CR^{A9}R^{A10}, 其中 R^{A9} 和 R^{A10} 各自如前所定义的, 并且 R^{A11} 和 R^{A12} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基, (c) 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基, 和 (f) 取代或未取代的 C₇₋₁₆ 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A9} 与 R^{A10} 及其母体碳原子一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8}, 其中 R^{A8} 是氢或 C₁₋₆ 烷基;

X 是 O、S 或 NR^{X1}, 其中 R^{X1} 选自: (a) 氢, (b) N 保护基团, (c) 取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基, (d) 取代或未取代的 C₂₋₆ 链烯基, (e) 取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基, (f) 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基, (g) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子, (h) 取代或未取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基, (i) 取代或未取代的 C₇₋₁₆ 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (j) 取代或未取代的 C₁₋₉ 杂环基, 或 (k) 取代或未取代的 C₂₋₁₅ 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为: 取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C₂₋₆ 链烯基; 取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基; 取代或未取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基; 取代或未取代的 C₇₋₁₆ 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C₁₋₉ 杂环基; 或者取代或未取代的 C₂₋₁₅ 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, 或者 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C₅₋₁₀ 单环或稠环系统, 或者当 R^{1a} 与 R⁴ 一起为取代或未取代的 C₁₋₄ 亚烷基时形成 3-至 6-元环;

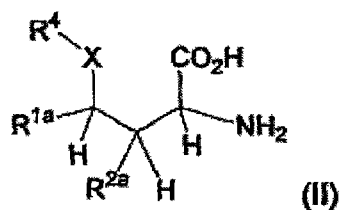
R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为: 氢; 取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基; 取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C₂₋₆ 链烯基; 取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基; 取代或未取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基; 取代或未取代的 C₇₋₁₆ 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代

或未取代的 C_{1-9} 杂环基；或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起为： $=O$ ； $=N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ； $=CR^{2c}R^{2d}$ ，其中 R^{2c} 和 R^{2d} 各自独立地为氢或者取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；或者形成螺环的取代或未取代的 C_{2-5} 亚烷基部分；或者 R^{2a} 与 R^{1a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统；

R^3 为：氢；取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；取代或未取代的烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基；取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；和

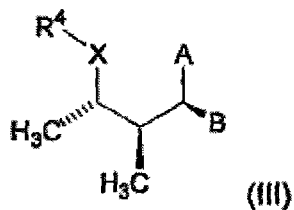
R^4 为：氢；取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；取代或未取代的烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基；取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基；或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子，或者当 R^4 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时形成 3-至 6-元环，或者当 R^4 与 R^{B1} 一起为取代或未取代的 C_{1-3} 亚烷基时形成 6-至 8-元环。

16. 如权利要求 15 所述的用途，其中所述化合物是式(II)的化合物：



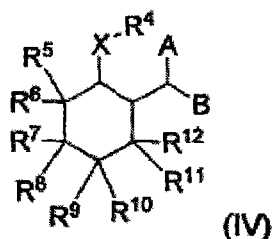
其中 X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的，并且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基，或者 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 6 元环。

17. 如权利要求 15 所述的用途，其中所述化合物是式(III)的化合物：



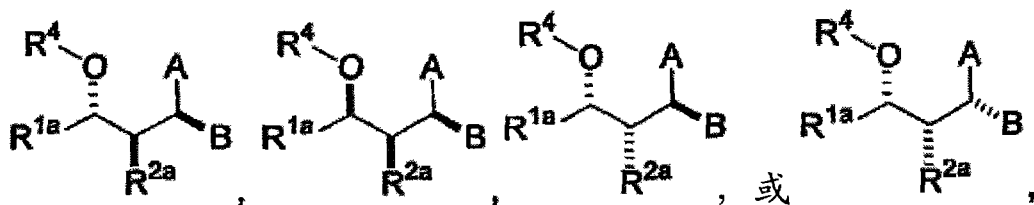
其中 A 为 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$ ；并且 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A5} 、B、X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的。

18. 如权利要求 15 所述的用途，其中所述化合物是式(IV)的化合物：



其中 A 为 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$ ，并且其中 B、X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的，并且其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为：氢；取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；取代或未取代的烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基；取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基；或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子。

19. 如权利要求 15 所述的用途，其中所述化合物是：



其中 A、B 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的，且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地为：取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；取代或未

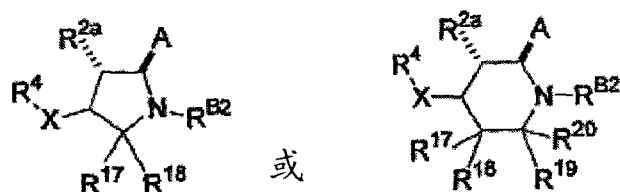
取代的烷环烷基,其中环烷基基团具有3至8个碳原子且亚烷基基团具有1至4个碳原子;取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基;取代或未取代的 C_{2-6} 炔基;取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基;取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基,其中亚烷基基团具有1至4个碳原子;取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基;或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基,其中亚烷基基团具有1至4个碳原子。

20. 如权利要求15所述的用途,其中A为 CO_2H ,B为NH-对甲苯磺酰基, R^4 为H,且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为 CH_3 。

21. 如权利要求15所述的用途,其中A为 CO_2H ,B为 NH_2 , R^4 为H,且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

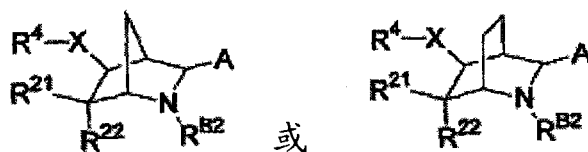
22. 如权利要求15所述的用途,其中A为 CO_2H ,B为 NH_2 ,X为O,且 R^4 为H。

23. 如权利要求15所述的用途,其中所述化合物为



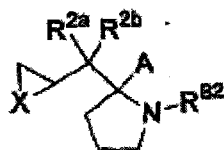
其中A、X、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的,且 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为氢或者取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

24. 如权利要求15所述的用途,其中所述化合物为



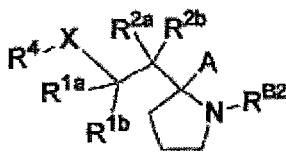
其中A、X、 R^4 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的,且 R^{21} 和 R^{22} 各自为氢或者取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

25. 如权利要求15所述的用途,其中所述化合物为



其中A、X、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的。

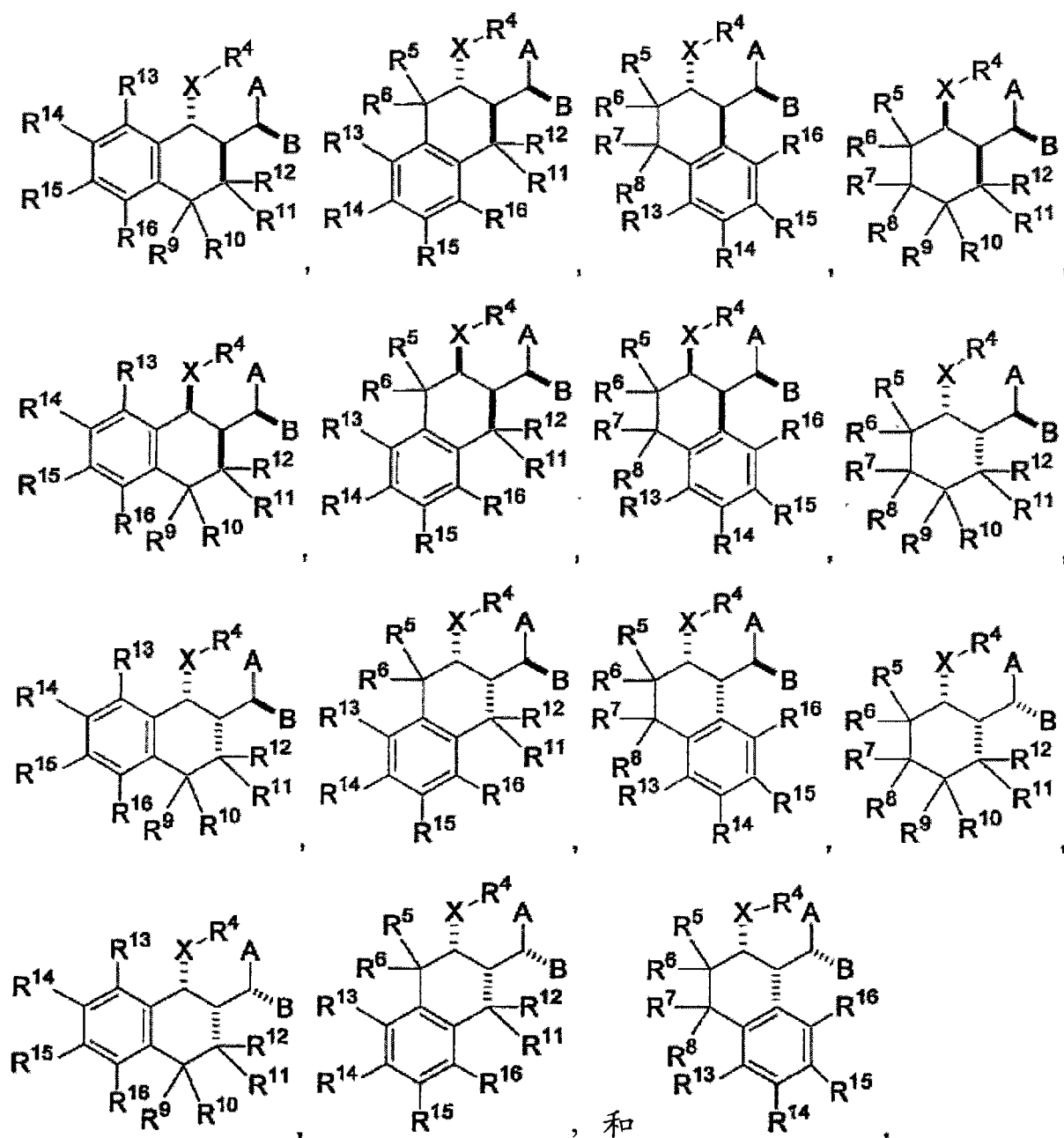
26. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述化合物为



其中 A、X、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R⁴和 R^{B2}各自如前参考式(I)所定义的。

27. 如权利要求 15 所述的用途, 其中 R^{1a}与 R^{2a}及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C₅₋₁₀ 单环或稠环系统, 其任选含有非邻位的 O、S 或 NR', 其中 R'为 H 或 C₁₋₆ 烷基。

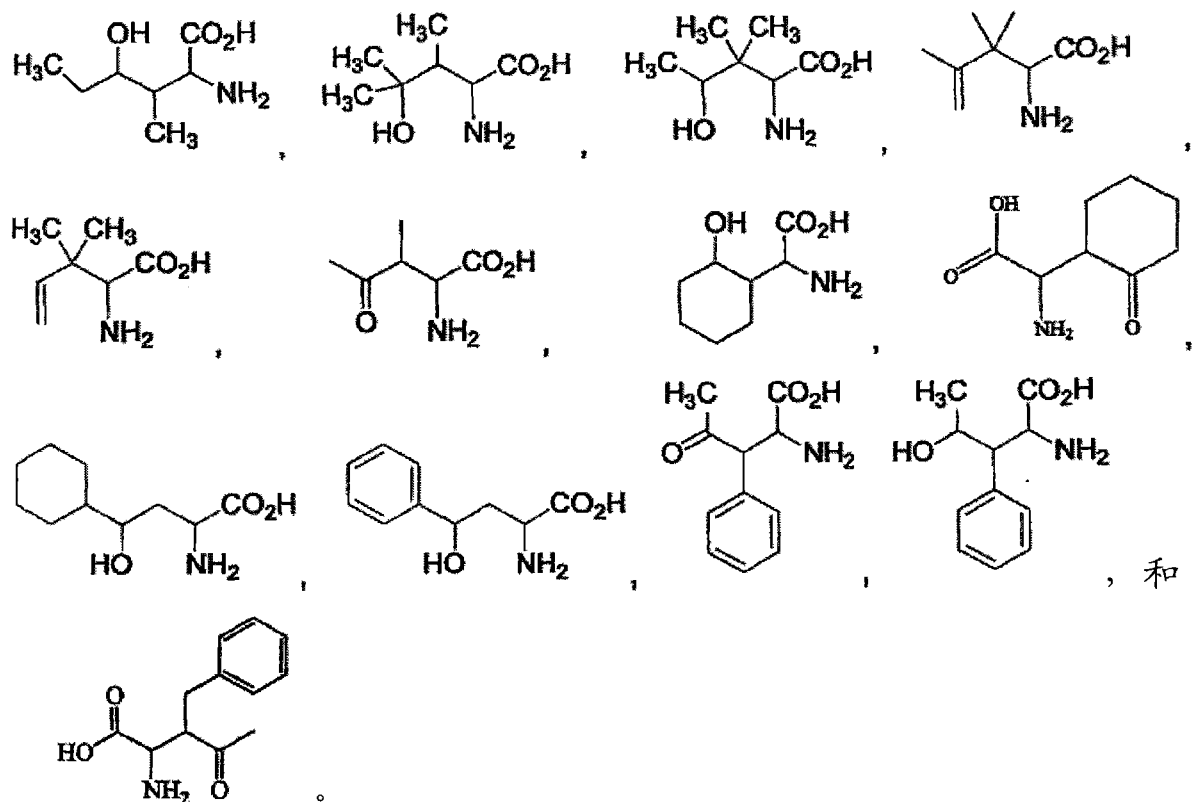
28. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述式(I)的化合物选自:



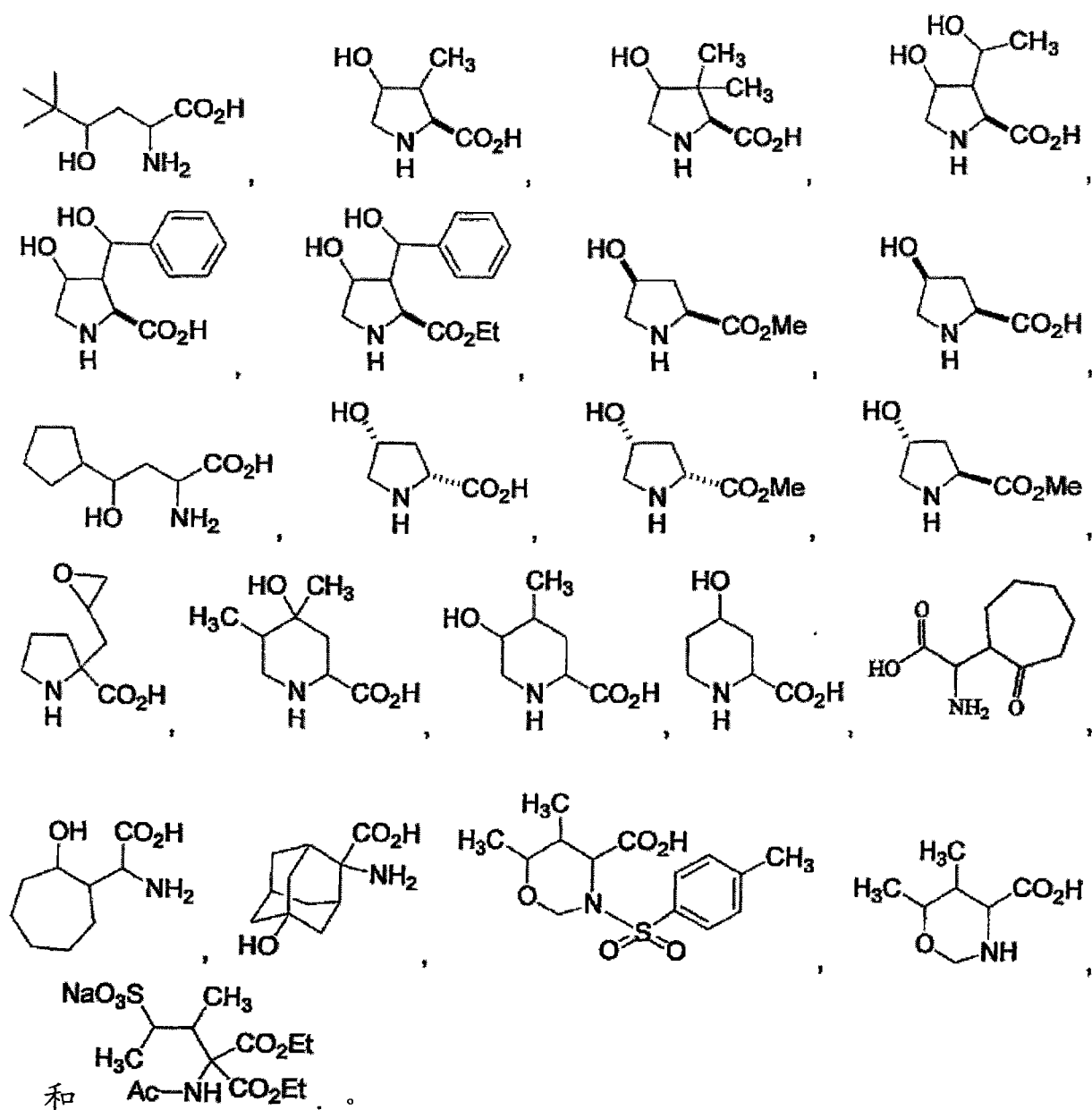
其中 A、B、X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的, 且 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 和

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 全氟烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-12} 二烷基氨基、N-保护的氨基、卤素或硝基。

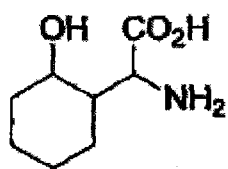
29. 如权利要求 15 所述的用途，其中所述化合物选自：



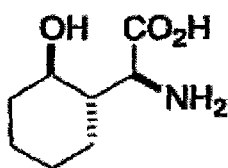
30. 如权利要求 15 所述的用途，其中所述化合物选自：



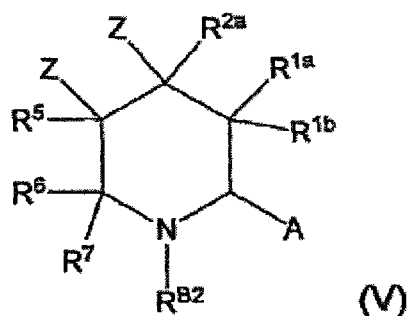
31. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述化合物是:



32. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述化合物是:

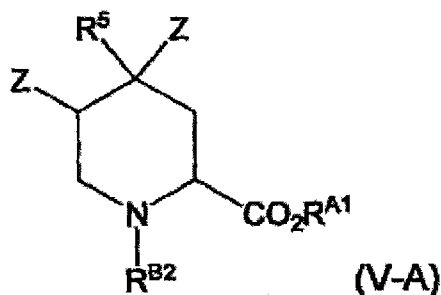


33. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述化合物为式(V):



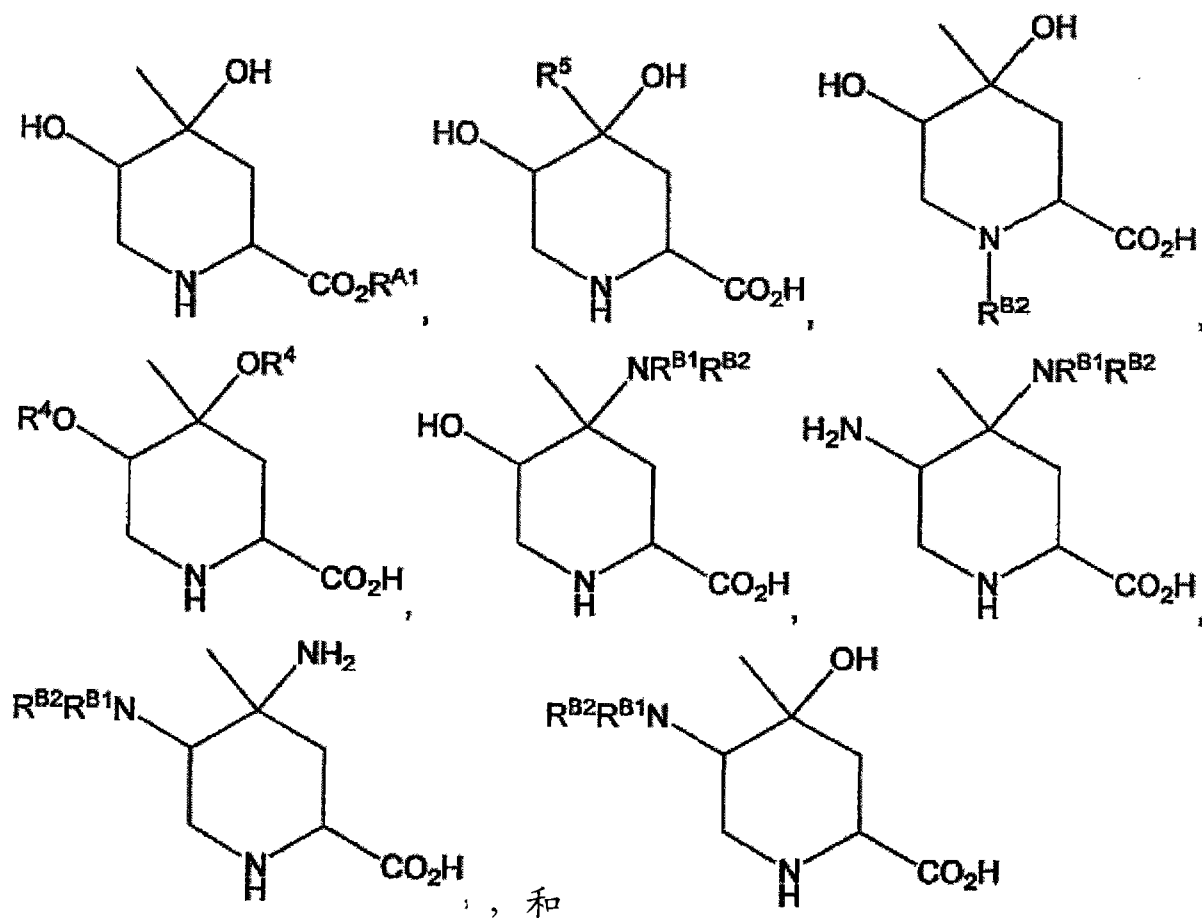
其中 A、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的; R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 且 Z 为如前参考式(V)所定义的 XR^4 或 $NR^{B1}R^{B2}$ 。

34. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述化合物为式(V-A):



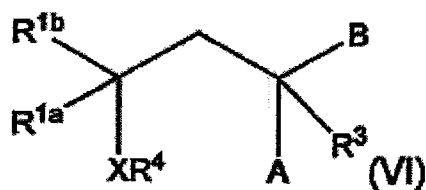
其中 R^{A1} 、 R^{B2} 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的; R^5 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 且 Z 为如前参考式(V)所定义的 XR^4 或 $NR^{B1}R^{B2}$ 。

35. 如权利要求 34 所述的用途, 其中所述化合物选自:



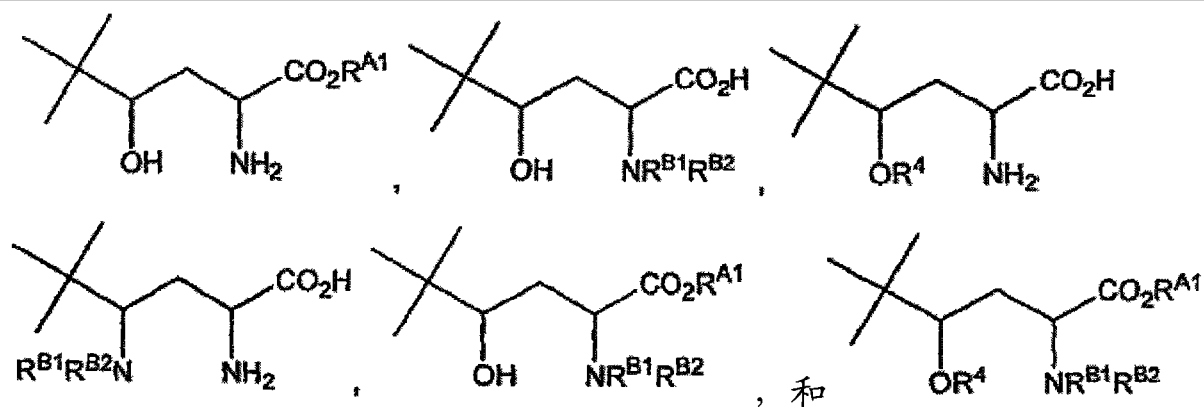
其中 R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 和 R^4 如前参考式(I)所定义的, 且其中 R^5 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子。

36. 如权利要求 15 所述的用途, 其中所述化合物为式(VI):

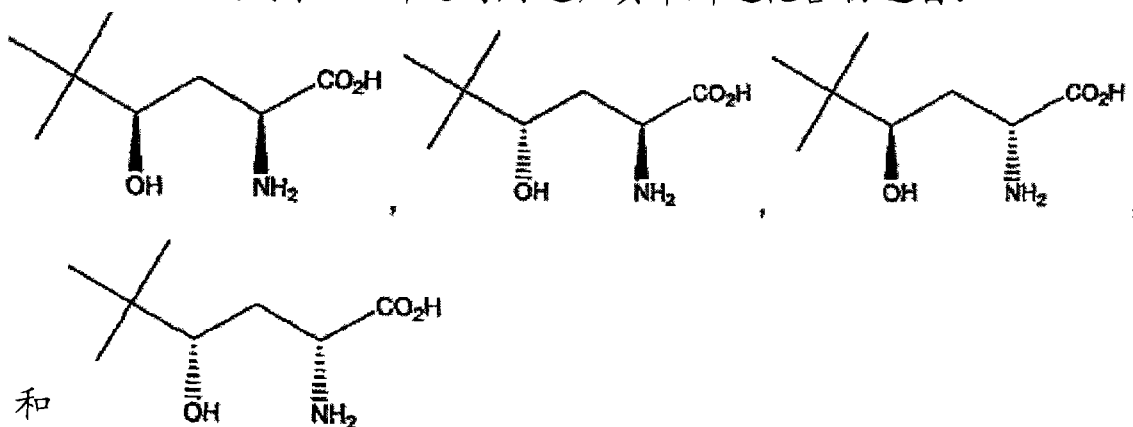


其中 A、B、X、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 和 R^4 如前参考式(I)所定义的。

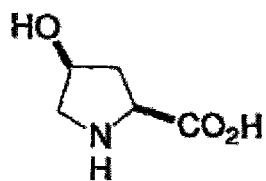
37. 如权利要求 36 所述的用途, 其中所述化合物选自:



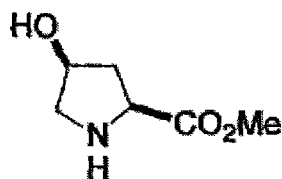
38. 如权利要求 37 所述的用途，其中所述化合物选自：



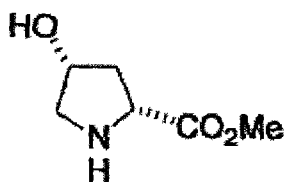
39. 如权利要求 15 所述的用途，其中所述化合物选自：



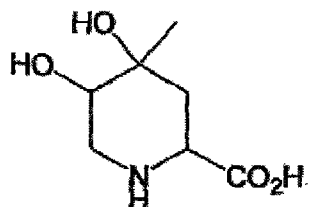
[化合物 75],



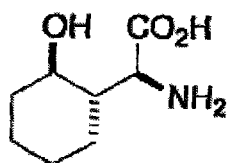
[化合物 76],



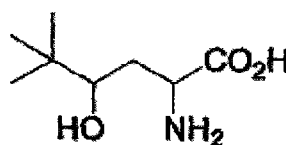
[化合物 202],



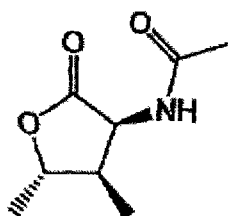
[化合物 65a],



[化合物 13e],



[化合物 62], 和



[化合物 104]。

40. 一种药物试剂盒, 其包括: (1) 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物以及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物; 和(2) 所述化合物用于以下用途的说明书: (i) 减少体重和/或体脂肪, (ii) 防止过度体重的发生或发展, (iii) 降低食欲和/或减少食物摄取, 和/或 (iv) 预防或治疗肥胖症。

41. 一种药物试剂盒, 其包括: (1) 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物以及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物; (2) 抗肥胖症剂和/或抗糖尿病剂; 和 (3) 相互结合使用(1)和(2)的说明书。

42. 一种药物组合物, 其包括: (1) 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物以及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物; 和 (2) 抗肥胖症剂和/或抗糖尿病剂。

43. 如权利要求 40、41 或 42 所述的试剂盒或组合物, 其包括其他抗肥胖症剂。

44. 如权利要求 40、41 或 42 所述的试剂盒或组合物，其包括其他抗糖尿病剂。

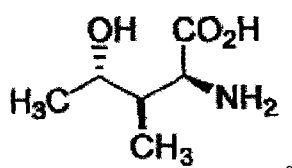
45. 如权利要求 41 或 42 所述的试剂盒或组合物，其中所述化合物和所述抗肥胖剂和/或所述抗糖尿病剂是分别配制的。

46. 如权利要求 43 所述的试剂盒或组合物，其中所述抗肥胖剂选自：奥利司他、利莫那班、西布曲明和苯丁胺。

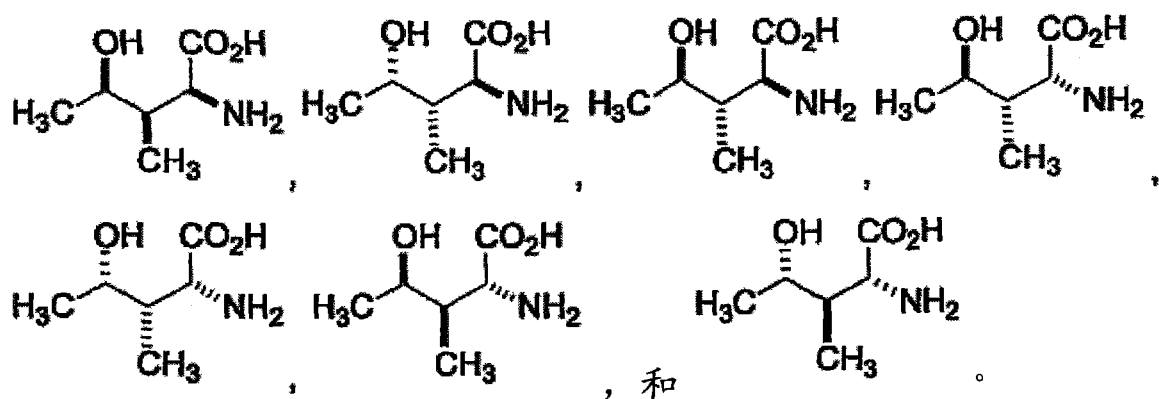
47. 如权利要求 44 所述的试剂盒或组合物，其中所述抗糖尿病剂选自罗格列酮、毒蜥外泌肽-4 和二甲双胍。

48. 如权利要求 40、41 或 42 所述的试剂盒或组合物，其中所述化合物是 4-羟基异亮氨酸异构体或其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药。

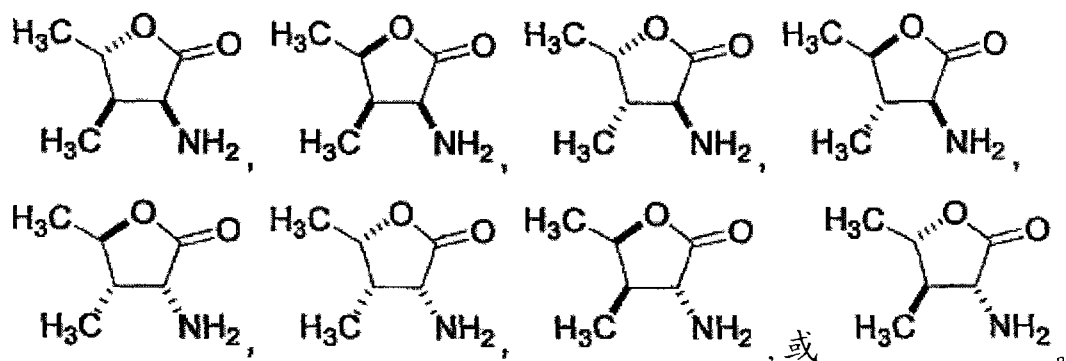
49. 如权利要求 48 所述的试剂盒或组合物，其中所述 4-羟基异亮氨酸异构体是



50. 如权利要求 48 所述的试剂盒或组合物，其中所述 4-羟基异亮氨酸异构体选自：

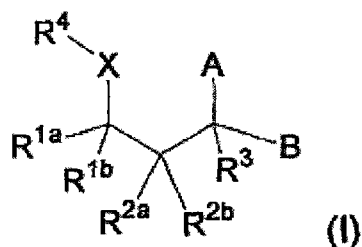


51. 如权利要求 48 所述的试剂盒或组合物，其中所述 4-羟基异亮氨酸的内酯选自：



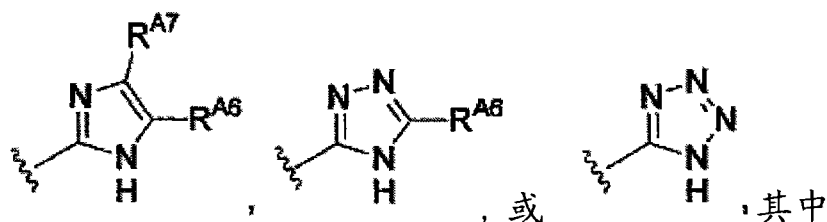
52. 如权利要求 40、41 或 42 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物是 4-羟基异亮氨酸类似物或其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药。

53. 如权利要求 52 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物为式(I):



其中

A 是 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A4}}$ 、 SO_3H 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$ 、 $\text{C}(\text{OR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(\text{SR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A5}}$,



R^{A1} 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子;

R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和 (f) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A2} 与 R^{A3} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{A4} 为: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子;

R^{A5} 为 1-4 个天然或非天然氨基酸的肽链, 其中所述肽通过其末端胺基连接至 C(O);

R^{A6} 和 R^{A7} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 全氟烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-12} 二烷基氨基、N-保护的氨基、卤素或硝基, 和

R^{A9} 和 R^{A10} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和 (f) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A9} 与 R^{A10} 及其母体碳原子一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

B 是 $NR^{B1}R^{B2}$, 其中

(i) R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) N 保护基团, (c) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (d) 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基, (e) 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基, (f) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (g) 取代或未取代的烷环烷基, 其

中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子, (h)取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, (i)取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (j)取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基, (k)取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (l) $C(O)R^{B3}$, 其中 R^{B3} 选自: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (m) CO_2R^{B4} , 其中 R^{B4} 选自: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (n) $C(O)NR^{B5}R^{B6}$, 其中 R^{B5} 和 R^{B6} 各自独立地选自: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 和取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{B5} 与 R^{B6} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有非邻位的 O、S 或 NR' , 其中 R' 是氢或 C_{1-6} 烷基, (o) $S(O)_2R^{B7}$, 其中 R^{B7} 选自: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 和(p) 1-4 个天然或非天然的 α -氨基酸残基的肽链, 其中所述肽通过其末端羧基连接至 N, 且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子, 或者

(ii) R^{B1} 与 R^{B2} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{B8} , 其中 R^{B8} 是氢或 C_{1-6} 烷基, 或者

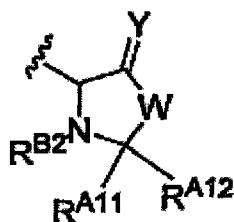
(iii) 当 R^{B1} 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时, 形成 5-至 8-元环, 或者

(iv) 当 R^{B1} 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_2 亚烷基并且 R^{B1} 与 R^{2a} 一起为取代或未取代的 C_{1-2} 亚烷基时, 形成[2.2.1]或[2.2.2]双环系统, 或者

(v) 当 R^{B1} 与 R^3 一起为取代或未取代的 C_{2-6} 亚烷基时, 形成 4-至 8-元环, 或者

(vi) 当 R^{B1} 与 R^4 一起为取代或未取代的 C_{1-3} 亚烷基时, 形成 6-至 8-元环, 或者

(vii) R^{B1} 与 A 以及 A 和 B 的母体碳一起形成下述环:



其中 Y 和 W 各自独立地为 O、S、 NR^{B8} 或 $CR^{A9}R^{A10}$, 其中 R^{A9} 和 R^{A10} 各自如前所定义的, 并且 R^{A11} 和 R^{A12} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和 (f) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A9} 与 R^{A10} 及其母体碳原子一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

X 是 O、S 或 NR^{X1} , 其中 R^{X1} 选自: (a) 氢, (b) N 保护基团, (c) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (d) 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基, (e) 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基, (f) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (g) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子, (h) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, (i) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (j) 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基, 或 (k) 取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取

代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, 或者 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统, 或者当 R^{1a} 与 R^4 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时形成 3-至 6-元环;

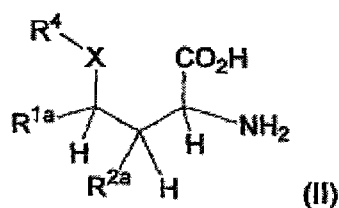
R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起为: $=O$; $=N(C_{1-6} \text{ 烷基})$; $=CR^{2c}R^{2d}$, 其中 R^{2c} 和 R^{2d} 各自独立地为氢或者取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 或者形成螺环的取代或未取代的 C_{2-5} 亚烷基部分; 或者 R^{2a} 与 R^{1a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统;

R^3 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 和

R^4 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, 或者当 R^4 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时形成 3-至 6-元环, 或者当 R^4 与 R^{B1} 一起为取代或未取代的 C_{1-3} 亚烷基时形成 6-至 8-元环。

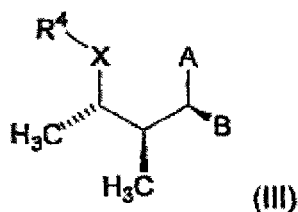
54. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物是式(II)

的化合物:



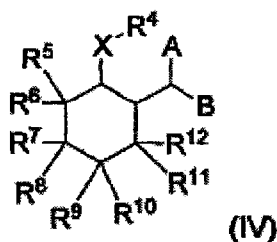
其中 X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的, 并且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, 或者 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 6 元环。

55. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物是式(III)的化合物:



其中 A 为 CO_2R^{A1} 、 $C(O)SR^{A1}$ 、 $C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 或 $C(O)R^{A5}$; 并且 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A5} 、B、X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的。

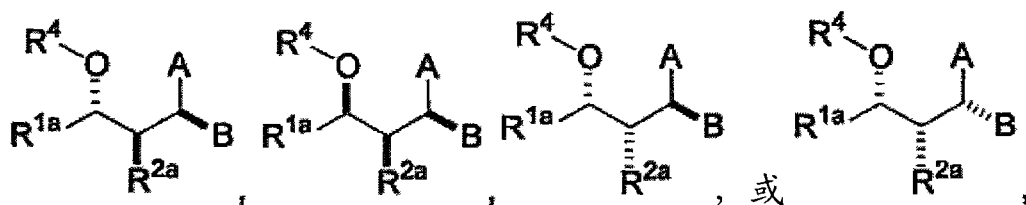
56. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物是式(IV)的化合物:



其中 A 为 CO_2R^{A1} 、 $C(O)SR^{A1}$ 、 $C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 或 $C(O)R^{A5}$, B、X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的, 并且其中 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16}

烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子。

57. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物是:



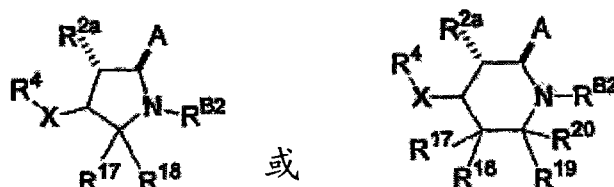
其中 A、B 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的, 且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地为: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子。

58. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中 A 为 CO_2H , B 为 NH-对甲苯磺酰基, R^4 为 H, 且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为 CH_3 。

59. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中 A 为 CO_2H , B 为 NH_2 , R^4 为 H, 且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

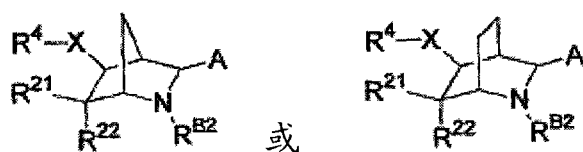
60. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中 A 为 CO_2H , B 为 NH_2 , X 为 O, 且 R^4 为 H。

61. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物为



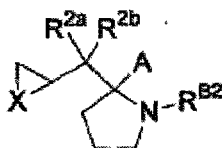
其中 A、X、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的, 且 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和 R^{20} 各自为氢或者取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

62. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物为



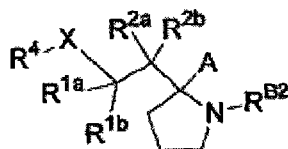
其中 A、X、 R^4 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的, 且 R^{21} 和 R^{22} 各自为氢或者取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

63. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物为



其中 A、X、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的。

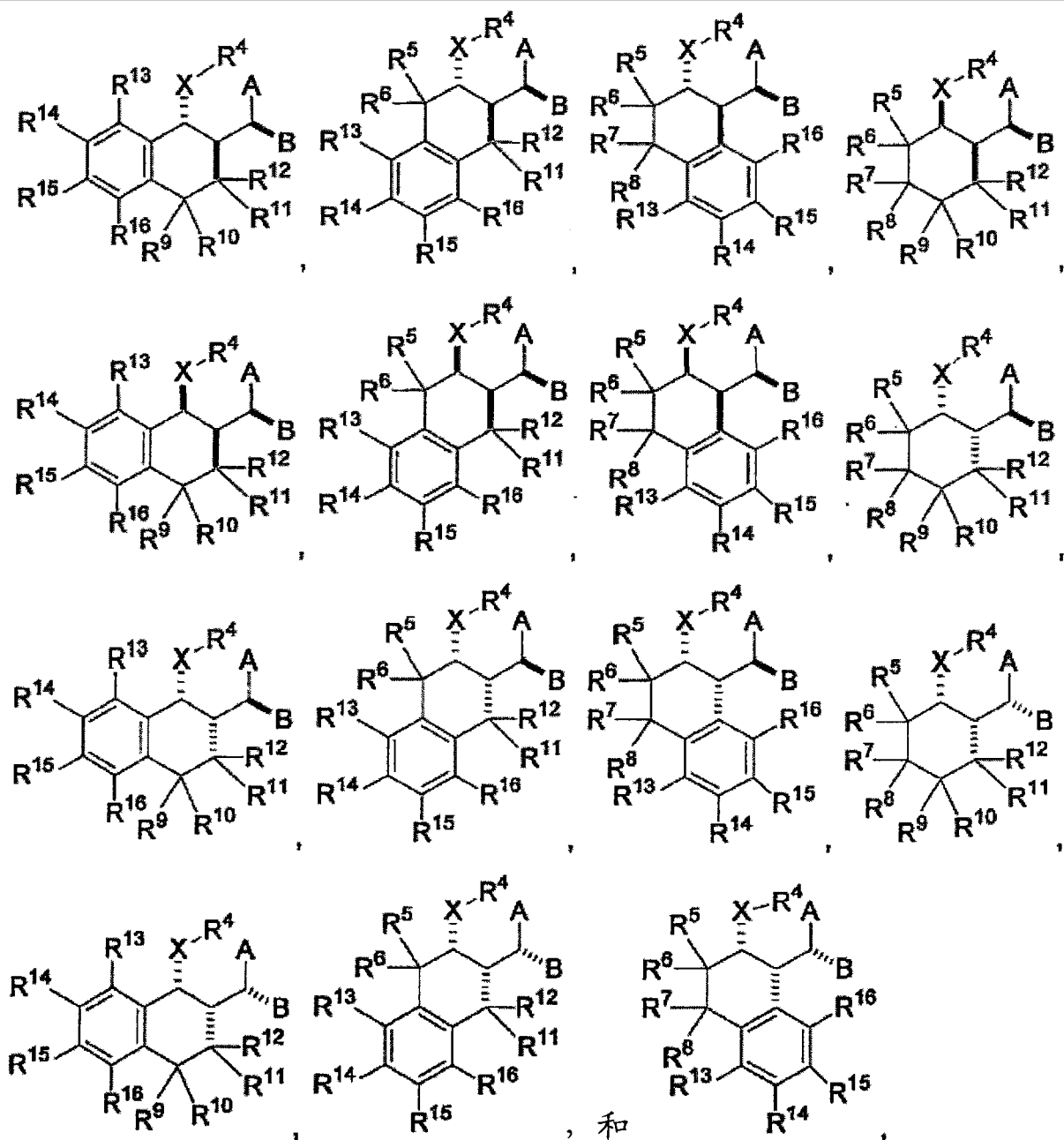
64. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物为



其中 A、X、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^4 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的。

65. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统, 其任选含有非邻位的 O、S 或 NR' , 其中 R' 为 H 或 C_{1-6} 烷基。

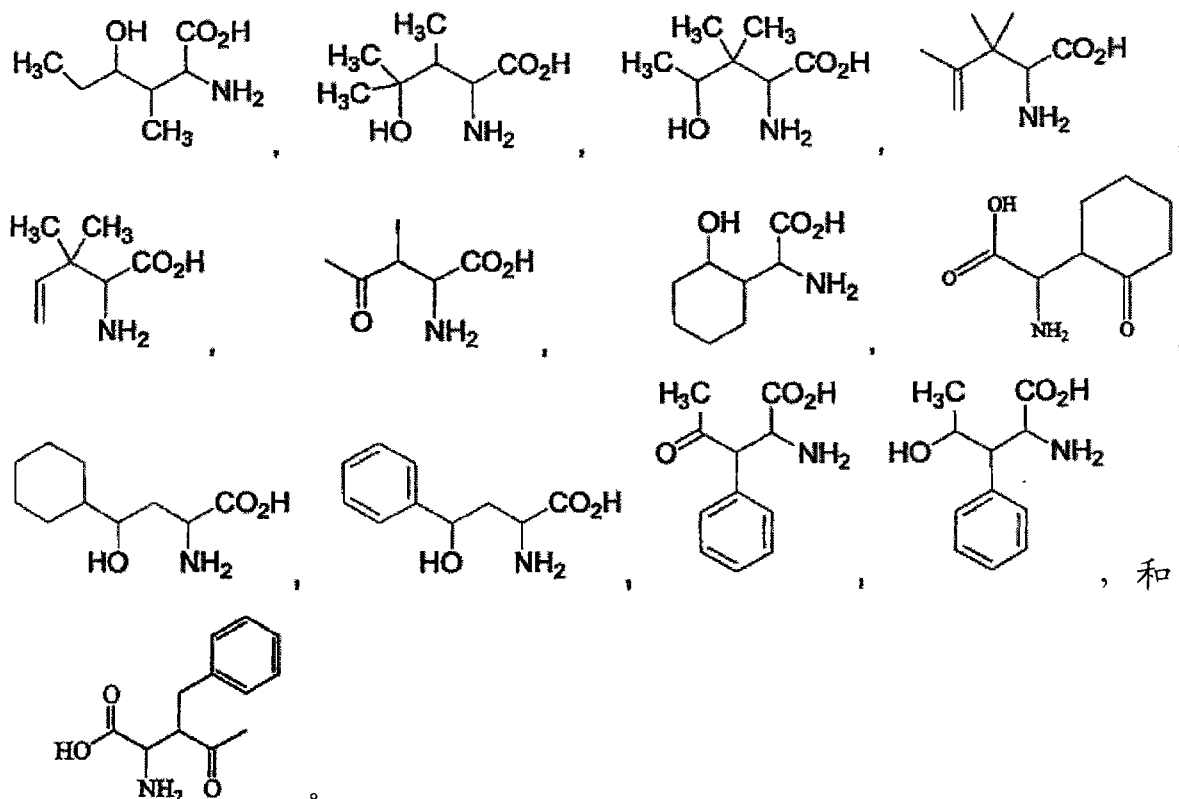
66. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述式(I)的化合物选自:



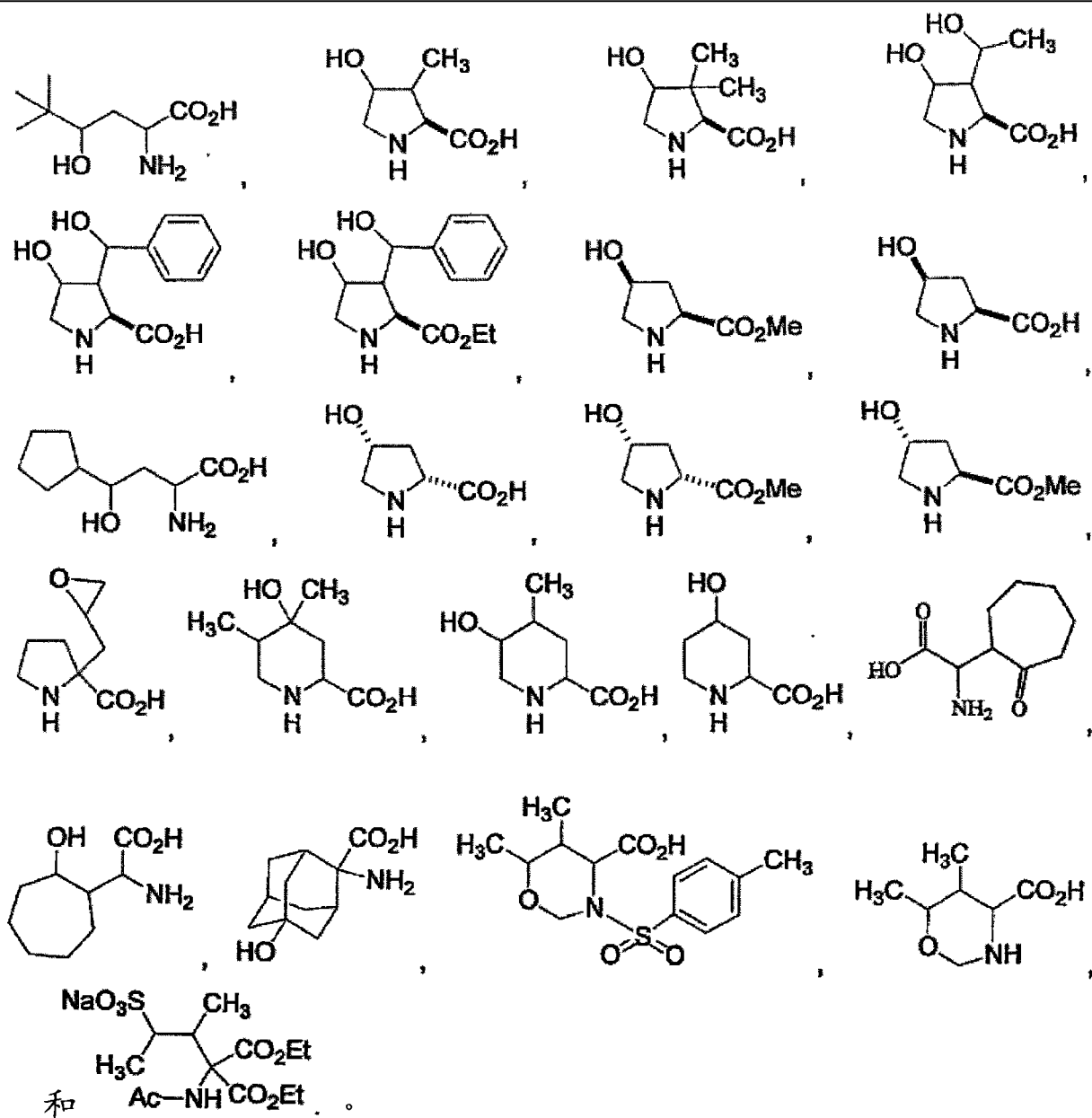
其中 A、B、X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的, 且 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 和

R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 全氟烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-12} 二烷基氨基、N-保护的氨基、卤素或硝基。

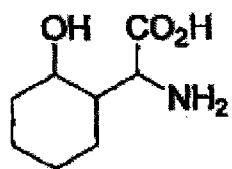
67. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物选自:



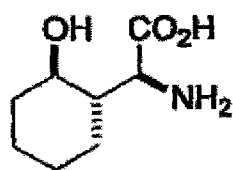
68. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物选自:



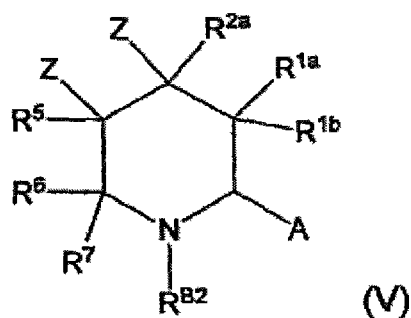
69. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物是:



70. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物是:

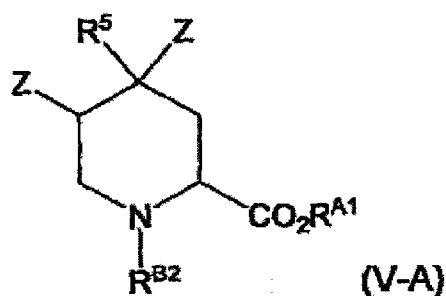


71. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物,其中所述化合物为式(V):



其中 A、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的; R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 且 Z 为如前参考式(V)所定义的 XR^4 或 $NR^{B1}R^{B2}$ 。

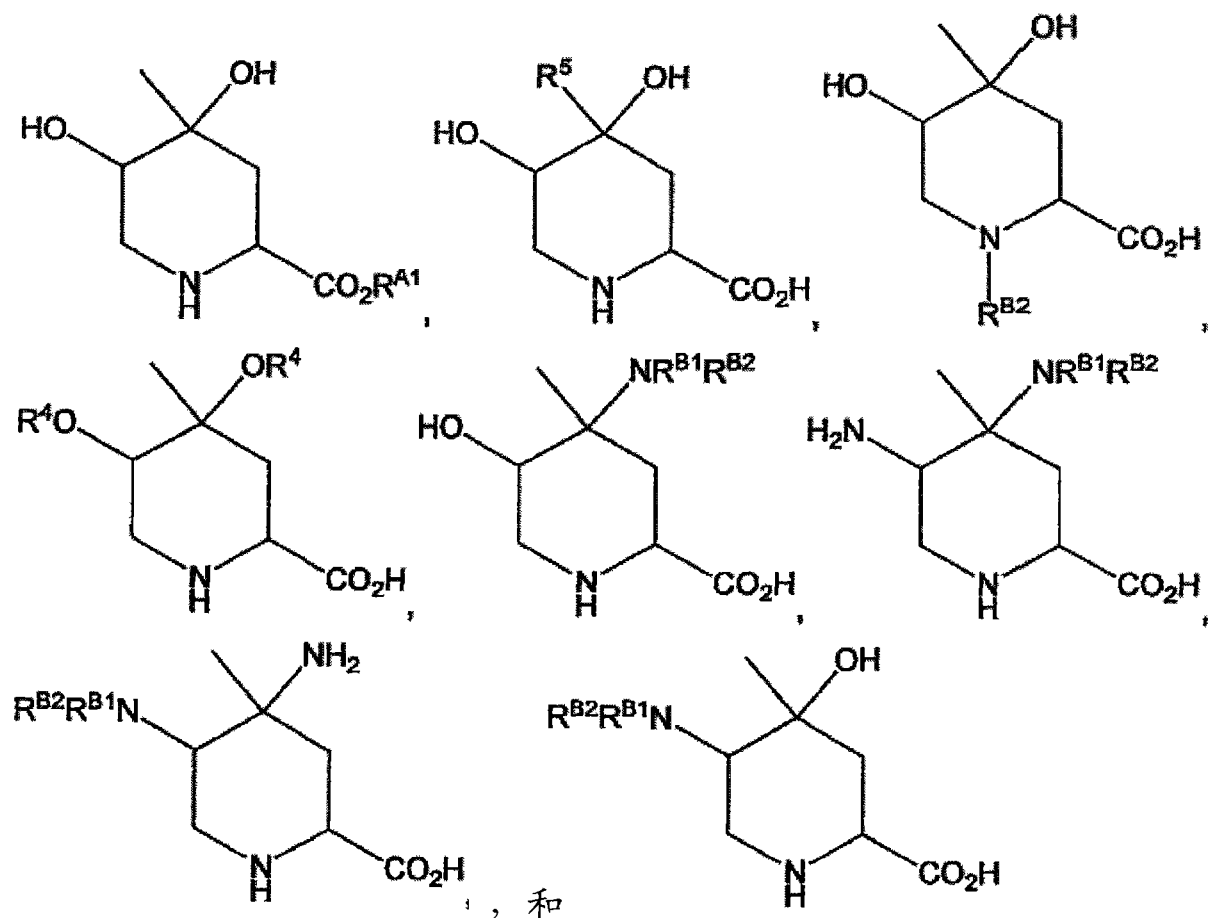
72. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物为式 (V-A), 或者其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药:



其中 R^{A1} 、 R^{B2} 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的; R^5 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 且 Z 为如前参考式(V)

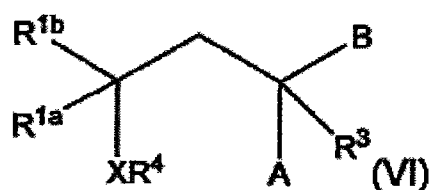
所定义的 XR^4 或 $\text{NR}^{\text{B1}}\text{R}^{\text{B2}}$ 。

73. 如权利要求 72 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物选自:



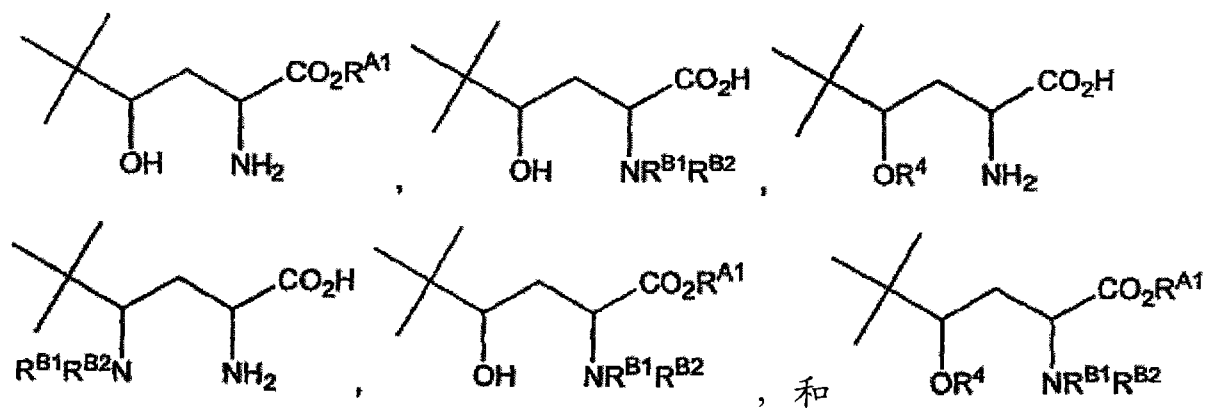
其中 R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 和 R^4 如前参考式(I)所定义的, 且其中 R^5 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子。

74. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物为式 (VI):



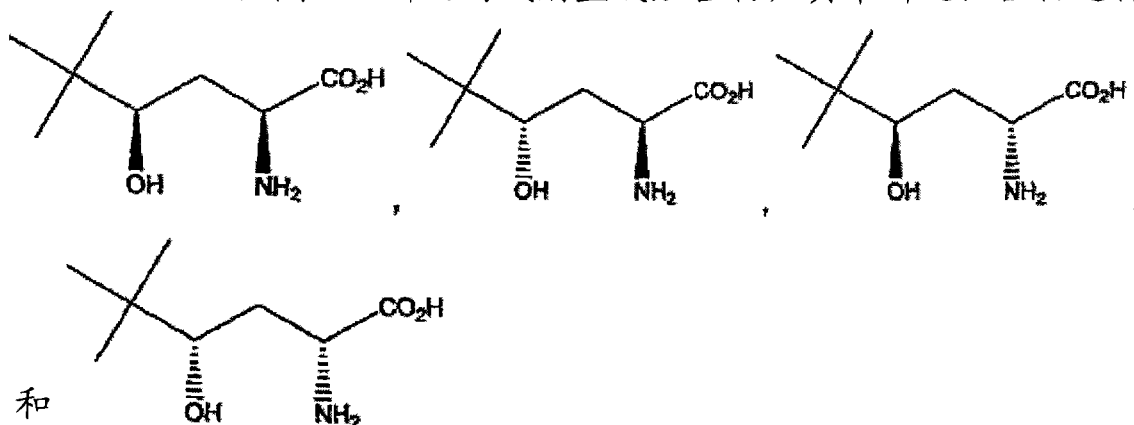
其中 A、B、X、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 和 R^4 如前参考式(I)所定义的。

75. 如权利要求 74 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物选自:

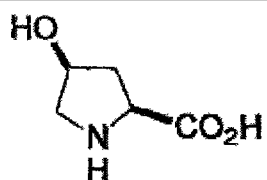


其中 R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 和 R^4 如前参考式(I)所定义的。

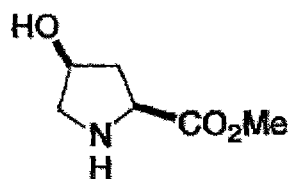
76. 如权利要求 75 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物选自:



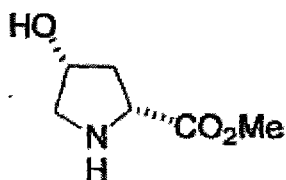
77. 如权利要求 53 所述的试剂盒或组合物, 其中所述化合物选自:



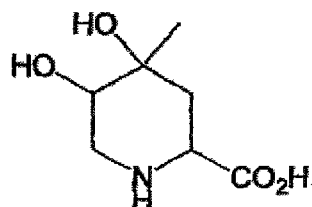
[化合物 75],



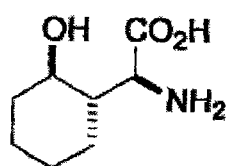
[化合物 76],



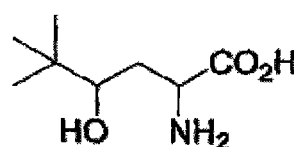
[化合物 202],



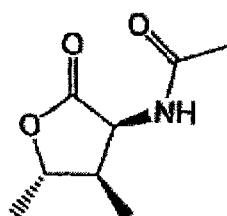
[化合物 65a],



[化合物 13e],

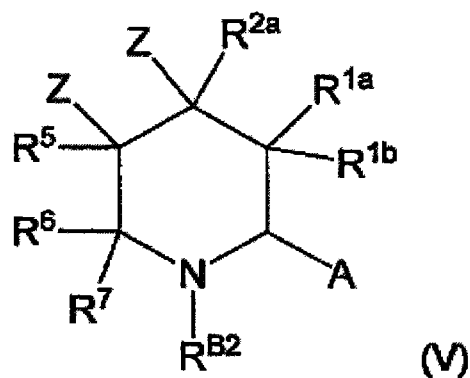


[化合物 62], 和



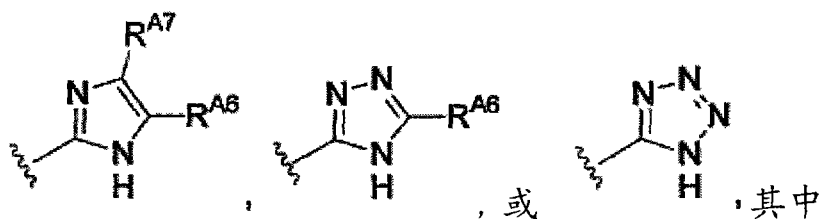
[化合物 104]。

78. 一种式(V)的化合物:



或其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药, 其中

A 是 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A4}}$ 、 SO_3H 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$ 、 $\text{C}(\text{OR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(\text{SR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A5}}$,



R^{A1} 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子;

R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和 (f) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A2} 与 R^{A3} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{A4} 为: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子;

R^{A5} 为 1-4 个天然或非天然氨基酸的肽链, 其中所述肽通过其末端胺基连接至 C(O);

R^{A6} 和 R^{A7} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 全氟烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-12} 二烷基氨基、N-保护的氨基、卤素或硝基, 和

R^{A9} 和 R^{A10} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c)

取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d)取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e)取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和(f)取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A9} 与 R^{A10} 及其母体碳原子一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

Z 是 XR^4 或 $NR^{B1}R^{B2}$, 其中 X 是 O 或 S, 且 R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地选自: (a)氢, (b)N-保护基团, (c)取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (d)取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基, (e)取代或未取代的 C_{2-6} 炔基, (f)取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (g)取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子, (h)取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, (i)取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (j)取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基, (k)取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (l) $C(O)R^{B3}$, 其中 R^{B3} 选自: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (m) CO_2R^{B4} , 其中 R^{B4} 选自: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (n) $C(O)NR^{B5}R^{B6}$, 其中 R^{B5} 和 R^{B6} 各自独立地选自: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{B5} 与 R^{B6} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 其任选含有非邻位的 O、S 或 NR' , 其中 R' 是氢或 C_{1-6} 烷基, (o) $S(O)_2R^{B7}$, 其中 R^{B7} 选自: 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 和

(p) 1-4 个天然或非天然的 α -氨基酸残基的肽链，其中所述肽通过其末端羧基连接至 N；或者 R^{B1} 与 R^{B2} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环，其任选含有 O 或 NR^{B8} ，其中 R^{B8} 为氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{2a} 为：氢；取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；取代或未取代的烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基；取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基；或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起为： $=O$ ； $=N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ； $=CR^{2c}R^{2d}$ ，其中 R^{2c} 和 R^{2d} 各自独立地为氢或者取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；或者形成螺环的取代或未取代的 C_{2-5} 亚烷基部分；或者 R^{2a} 与 R^{1a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统；

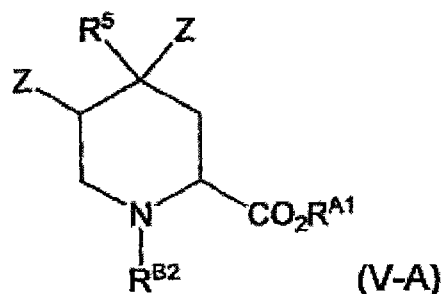
R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为：取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；取代或未取代的烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基；取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基；或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子，或者 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统，或者当 R^{1a} 与 R^4 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时形成 3-至 6-元环；

R^4 为：氢；取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；取代或未取代的烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基；取代或未取代的 C_{2-6} 炔基；取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基；取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子；取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基；或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基，其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子，或者当 R^4 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时形成 3-至 6-元环，

或者当 R^4 与 R^{B2} 一起为取代或未取代的 C_{1-3} 亚烷基时形成 6-至 8-元环;

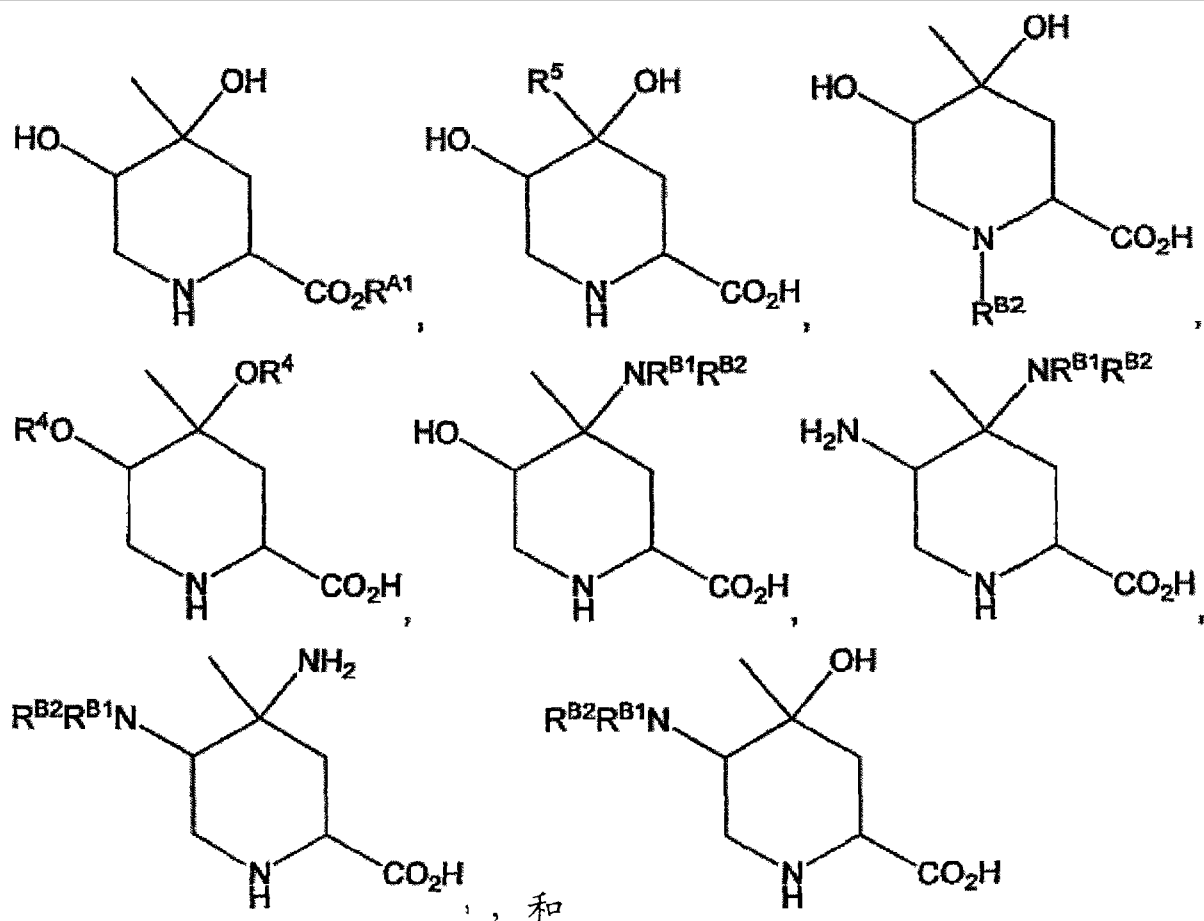
R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子。

79. 如权利要求 78 所述的化合物, 其中所述化合物为式(V-A):



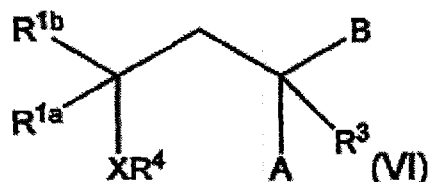
其中 Z 、 R^{A1} 、 R^{B2} 和 R^4 各自如前参考式(V)所定义的; 且 R^5 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子。

80. 如权利要求 79 所述的化合物, 其中所述化合物选自:



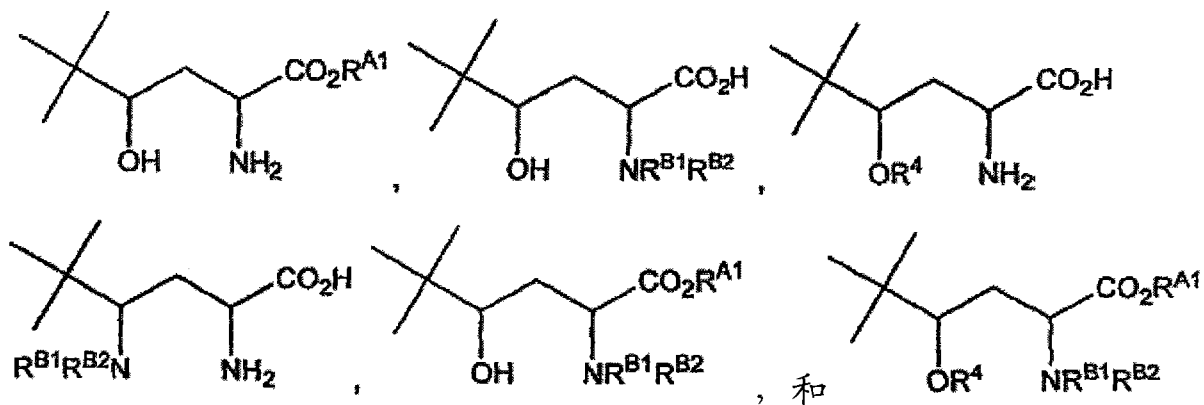
其中 R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 和 R^4 如前参考式(I)所定义的, 且其中 R^5 为: 氢; 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基; 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基; 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基; 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基; 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子; 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基; 或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子。

81. 如权利要求 78 所述的化合物, 其中所述化合物为式(VI):



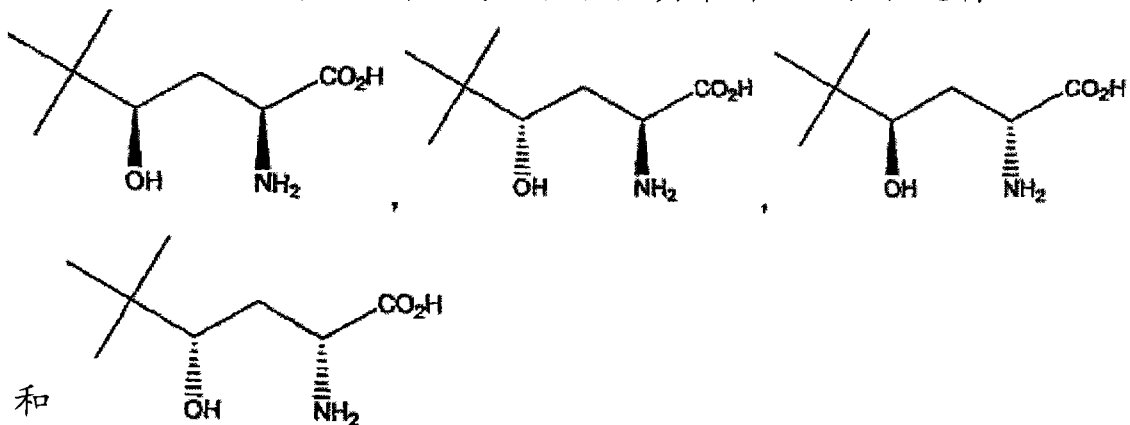
其中 A、B、X、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 和 R^4 如前参考式(V)所定义的。

82. 如权利要求 81 所述的化合物, 其中所述化合物选自:

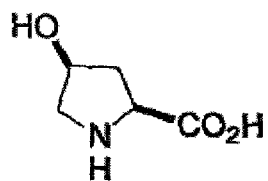


其中 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{B}1}$ 、 $\text{R}^{\text{B}2}$ 和 R^4 如前参考式(V)所定义的。

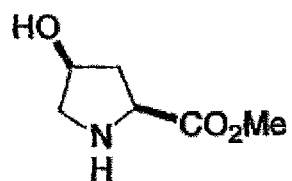
83. 如权利要求 82 所述的化合物, 其中所述化合物选自:



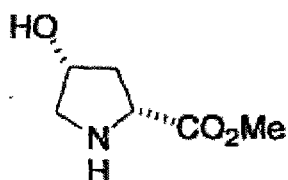
84. 一种选自下述组的化合物:



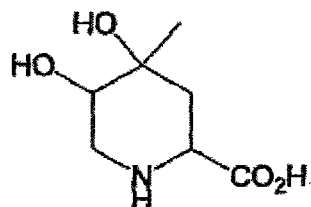
[化合物 75],



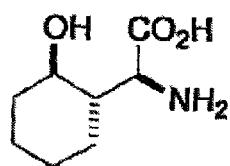
[化合物 76],



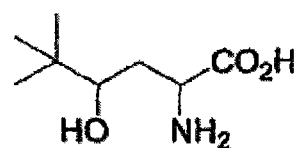
[化合物 202],



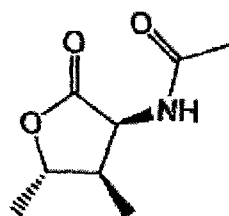
[化合物 65a],



[化合物 13e],



[化合物 62], 和



[化合物 104],

或其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药。

85. 一种药物组合物，其包括权利要求 78-84 任一项所述的化合物和药学可接受的稀释剂、载体或赋形剂。

用于预防和治疗肥胖症及相关综合征的化合物与组合物

发明背景

a) 技术领域

本发明涉及 4-羟基异亮氨酸、其异构体、类似物、药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药在预防和治疗肥胖症及相关综合征中的用途。

b) 相关技术简述

世界范围内,肥胖症的患病率正在上升。根据世界卫生组织,全世界有超过 3 亿肥胖的成年人(体重指数(BMI)>30)和 11 亿超重的人(BMI>25)。在美国,超过半数的成年人超重(64.5%),且接近三分之一(30.5%)的人是肥胖的。肥胖症与以下疾患相关联,例如:2 型糖尿病、冠心病、某些癌症升高的发病率、呼吸系统并发症和骨关节炎。超重或肥胖是公认的缩短预期寿命的因素,并且估计其在美国导致每年 300,000 的早发死亡。治疗肥胖患者的医学指南建议改变饮食习惯并增加身体活动。存在一些治疗剂以辅助治疗肥胖症,然而,其不能代替生活方式的改变。

葫芦巴(*Trigonella foenum-graecum*)是生长于中东和亚洲的豆科植物,几个世纪以来,其作为药用植物已经用于治疗范围从消化不良到秃顶症等疾病(Madar 和 Stark, *British Journal of Nutrition*, 88, Suppl. 3, S287-S292, 2002)。尽管两项近期研究表明使用葫芦巴种子提取物喂养的大鼠观察到其总体重(Kochhar 等, *Journal of Human Ecology*, 18:235-238, 2005)和脂肪重量(Handa 等, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 69:1186-1188, 2005)的显著减少,但另一项近期研究表明葫芦巴种子提取物减少了糖尿病大鼠的体重(Kumar 等, *Nutrition Research*, 25:1021-1028, 2005)。因此,葫芦巴种子提取物减少体重的效力依然不确定,并且可能存在于这些提取物中的任何宣

称的活性化合物的鉴定是完全未知的。

4-羟基-3-甲基戊酸(4-羟基异亮氨酸或 4-OH)是罕见物质,且占胡芦巴种子含量的约 0.6%。已经证明 4-羟基异亮氨酸的(2S,3R,4S)异构体具有促胰岛素和胰岛素增敏活性(Broca 等, *Am. J. Physiol.* 277:E617-E623, 1999; Broca 等, *Eur. J. Pharmacol.* 390:339-345, 2000; Broca 等, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 287:E463-E471, 2004; PCT 公布第 WO 97/32577 号和第 WO 01/15689 号)。还已经表明 4-羟基异亮氨酸具有抗脂质代谢障碍活性(Narender 等, *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16:293-296)。已经合成了许多 4-羟基异亮氨酸的化学类似物(参见 2006 年 2 月 17 日提交的 PCT 申请 PCT/IB2006/__(WO 2006/__; 2006 年 2 月 17 日提交的最初指定为 PCT/US2006/005763),并且已经表明这些类似物有效用于治疗糖类或脂类代谢疾病,所述疾病包括糖尿病(1 型和 2 型糖尿病)、前驱糖尿病和代谢综合征。然而,上述研究没有一个曾经显示或表明 4-羟基异亮氨酸或其异构体或类似物能够用于解决日益严重的肥胖症问题,可能是因为这些研究的作者未能检测到任何受治疗动物的体重减轻,即使是测量了该参数(例如,参见 Broca 等, 1999; Broca 等, 2004; 和 Narender 等, 2006)。

总之,尽管不断增加的证据表明 4-羟基异亮氨酸、其异构体和类似物用于治疗糖尿病的积极活性,但还没有人曾经证明 4-羟基异亮氨酸、其立体异构体或其类似物能够用于预防和/或治疗肥胖症及相关综合征。

由上看来,非常需要新的药物产品以解决医学领域中由近年来上升的肥胖症流行所产生的紧急情况。更具体地说,需要用于预防和治疗肥胖症及相关综合征(例如冠心病、呼吸系统并发症和骨关节炎)的替代和改良的方法、化合物和组合物。

还需要预防导致肥胖症的过度体重增加的发生或发展、减少超重和/或肥胖人群的体重和/或体脂肪和降低食欲和/或食物摄取的药物组合物和治疗方法。

本发明提供了这样的化合物以及其使用方法。因此,本发明满足了上述需求以及其他需求,对参阅过下述说明书的本领域技术人员而言将是显

而易见的。

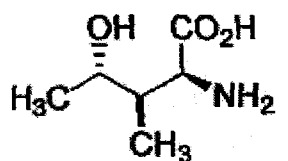
发明内容

本发明提供了以下用途的方法：(i) 预防或治疗哺乳动物的肥胖症，(ii) 减少哺乳动物的体重和/或体脂肪，(iii) 降低哺乳动物的食欲和/或食物摄取，和/或 (iv) 预防哺乳动物过度体重增加的发生或发展(例如，其中体重增加的发生和发展与一种或多种刺激哺乳动物体重增加的抗糖尿病剂的给药有关)。

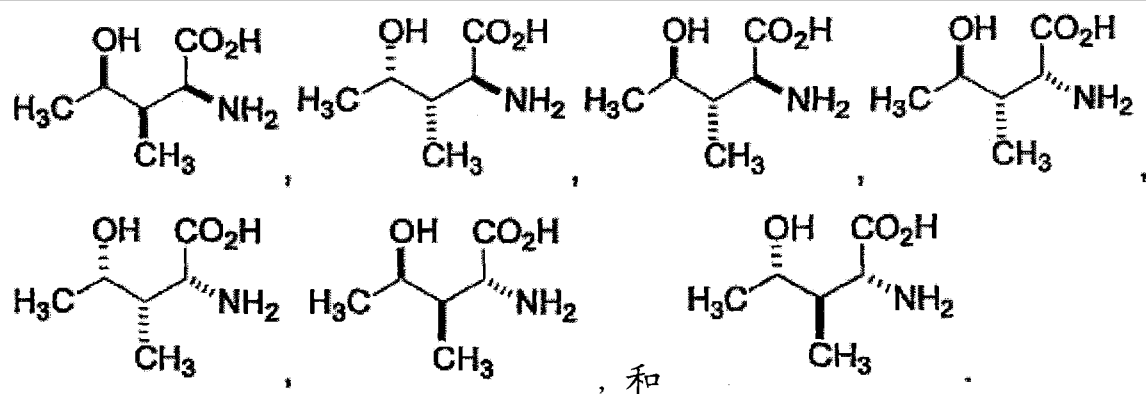
本发明方法包括使用选自下述组的化合物：4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物以及用于生产药物的所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药，其反过来可在上述方法中使用。本发明还包括预防和治疗哺乳动物的上述病情的方法，其包括将这类化合物施用至需要这类治疗的哺乳动物。根据本发明方法治疗的哺乳动物可以是人，例如超重（BMI 至少 25）或肥胖（BMI 至少 30）的人。

在本发明的一个方面中，所述化合物是 4-羟基异亮氨酸异构体或其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药。

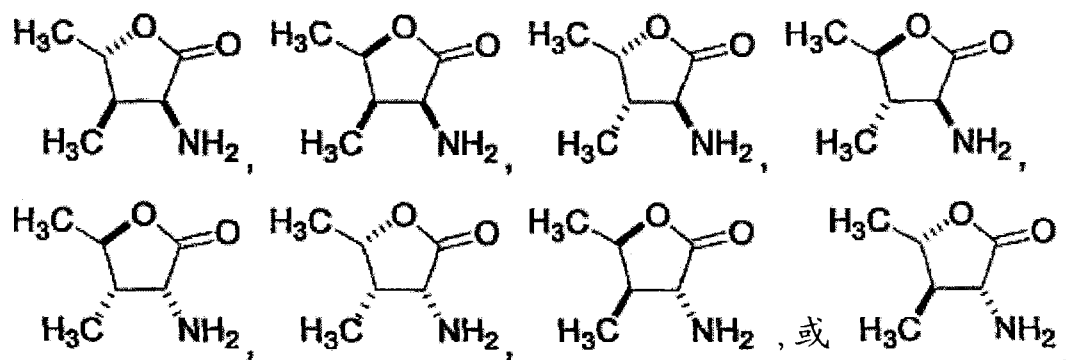
作为实例，所述化合物可以是如下 4-羟基异亮氨酸异构体：



其他实例中，所述化合物可以是以下异构体的一种：

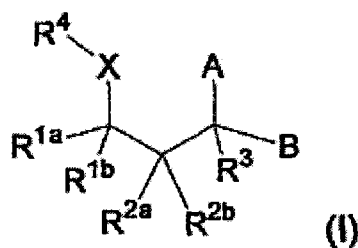


在其他实例中, 所述化合物可以下述 4-羟基异亮氨酸内酯的一种:



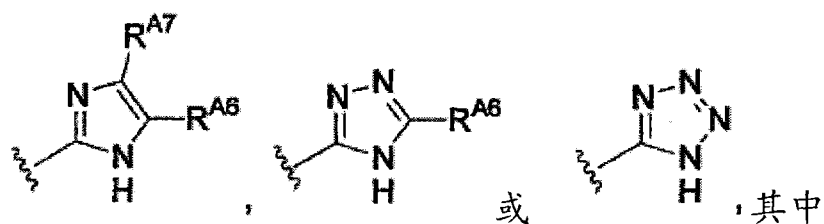
在本发明的另一方面, 所述化合物是 4-羟基异亮氨酸类似物或其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药。

在本发明该方面的一个实施例中, 所述化合物为式 (I) 中的类似物:



其中

A 是 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A4}}$ 、 SO_3H 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$ 、 $\text{C}(\text{OR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(\text{SR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A5}}$,



R^{A1} 是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基 (alkcycloalkyl) (其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (alkheterocyclyl) (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子),

R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和 (f) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A2} 与 R^{A3} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 其任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基,

R^{A4} 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基 (其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子),

R^{A5} 为 1-4 个天然或非天然氨基酸的肽链, 其中所述肽通过其末端胺基连接至 C(O),

R^{A6} 和 R^{A7} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 全氟烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-12} 二烷基氨基、N-保护的氨基、卤素或硝基, 和

R^{A9} 和 R^{A10} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和 (f) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A9} 与 R^{A10} 及其母体碳原子一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 其任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基;

B 是 $NR^{B1}R^{B2}$, 其中

(i) R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) N 保护基团, (c) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (d) 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基, (e) 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基, (f) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (g) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子, (h) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, (i) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (j) 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基, (k) 取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (l) $C(O)R^{B3}$, 其中 R^{B3} 选自取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子), (m) CO_2R^{B4} , 其中 R^{B4} 选自取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子), (n) $C(O)NR^{B5}R^{B6}$, 其中 R^{B5} 和 R^{B6} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子), 或者 R^{B5} 与 R^{B6} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 其任选含有非邻位的 O、S 或 NR' , 其中 R' 是氢或 C_{1-6} 烷基, (o) $S(O)_2R^{B7}$, 其中 R^{B7} 选自取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取

代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子），和(p) 1-4 个天然或非天然的 α -氨基酸残基的肽链，其中所述肽通过其末端羧基连接至 N，且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子，或者

(ii) R^{B1} 与 R^{B2} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环，其任选含有 O 或 NR^{B8} ，其中 R^{B8} 是氢或 C_{1-6} 烷基，或者

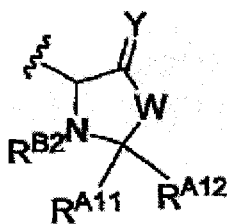
(iii) 当 R^{B1} 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时，形成 5-至 8-元环，或者

(iv) 当 R^{B1} 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_2 亚烷基并且 R^{B1} 与 R^{2a} 一起为取代或未取代的 C_{1-2} 亚烷基时，形成[2.2.1]或[2.2.2]双环系统，或者

(v) 当 R^{B1} 与 R^3 一起为取代或未取代的 C_{2-6} 亚烷基时，形成 4-至 8-元环，或者

(vi) 当 R^{B1} 与 R^4 一起为取代或未取代的 C_{1-3} 亚烷基时，形成 6-至 8-元环，或者

(vii) R^{B1} 与 A 以及 A 和 B 的母体碳一起形成下述环：



其中 Y 和 W 各自独立地为 O、S、 NR^{B8} 或 $CR^{A9}R^{A10}$ ； R^{A9} 和 R^{A10} 各自如前所定义的，并且 R^{A11} 和 R^{A12} 各自独立地选自：(a) 氢，(b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基，(c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基，(d) 取代或未取代的烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子，(e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基，和(f) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子，或者 R^{A9} 与 R^{A10} 及其母体碳原子一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环，其任选含有 O 或 NR^{A8} ，其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基；

X 是 O、S 或 NR^{X1} , 其中 R^{X1} 选自: (a) 氢, (b) N 保护基团, (c) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (d) 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基, (e) 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基, (f) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (g) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子, (h) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, (i) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (j) 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基, 或 (k) 取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子;

R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基 (其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子), 或者 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳(base carbon)原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统, 或者当 R^{1a} 与 R^4 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时形成 3-至 6-元环;

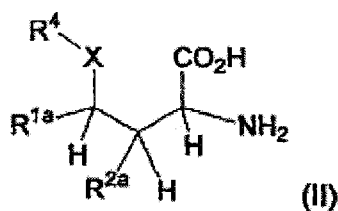
R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基 (其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子), 或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起为 $=\text{O}$ 、 $=\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $=\text{CR}^{2c}\text{R}^{2d}$ (其中 R^{2c} 和 R^{2d} 各自独立地为氢或者取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) 或者形成螺环 (spiro ring) 的取代或未取代的 C_{2-5} 亚烷基部分, 或者 R^{2a} 与 R^{1a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统;

R^3 是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的烷环烷基 (其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的

C₇₋₁₆ 烷芳基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）或者取代或未取代的 C₂₋₁₅ 烷杂环基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）；和

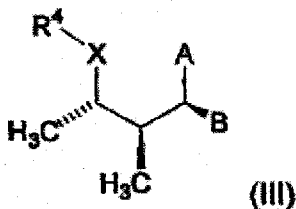
R⁴ 是氢、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的烷环烷基（其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）、取代或未取代的 C₂₋₆ 链烯基、取代或未取代的 C₂₋₆ 炔基、取代或未取代的 C₆ 或 C₁₀ 芳基、取代或未取代的 C₇₋₁₆ 烷芳基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）、取代或未取代的 C₁₋₉ 杂环基或者取代或未取代的 C₂₋₁₅ 烷杂环基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子），或者当 R⁴ 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C₁₋₄ 亚烷基时形成 3-至 6-元环，或者当 R⁴ 与 R^{B1} 一起为取代或未取代的 C₁₋₃ 亚烷基时形成 6-至 8-元环。

在其他实例中，所述化合物是式(II)中的类似物：



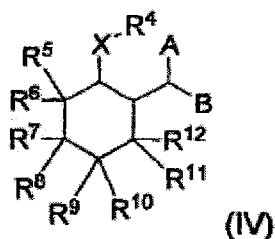
其中 X 和 R⁴ 各自如前参考式(I)所定义的，并且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地为取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基，或者 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 6 元环。

在其他实例中，所述化合物为式 (III) 的类似物：



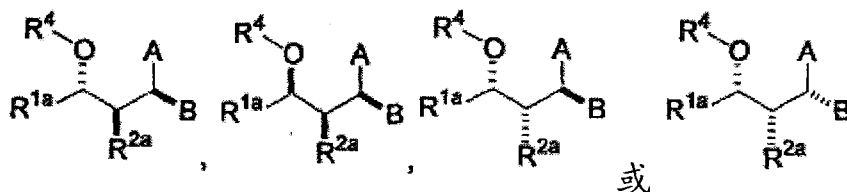
其中 A 为 CO₂R^{A1}、C(O)SR^{A1}、C(O)NR^{A2}R^{A3} 或 C(O)R^{A5}；并且 R^{A1}、R^{A2}、R^{A3}、R^{A5}、B、X 和 R⁴ 各自如前参考式(I)所定义的。

在其他实例中，所述化合物为式 (IV) 的类似物：



其中 A 是 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$; B、X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的; 且 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基(其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)。

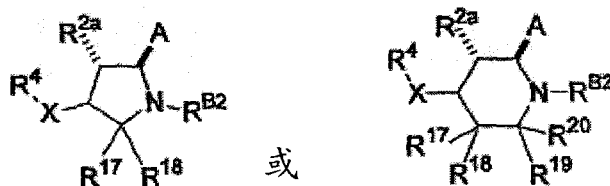
本发明的其他化合物在下式中:



其中 A、B 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的, 且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基(其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)。

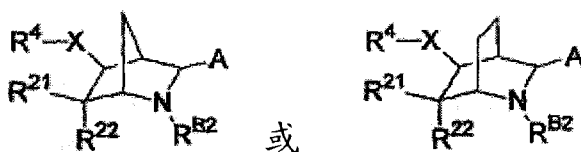
在本发明该方面的不同实施方案中, 并参考上式, A 是 CO_2H , B 是 NH -对甲苯磺酰基, R^4 是 H, 且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为 CH_3 ; A 是 CO_2H , B 是 NH_2 , R^4 是 H, 且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基; 或者 A 是 CO_2H , B 是 NH_2 , X 是 O, 且 R^4 为 H。

在本发明该方面的其他实例中, 所述化合物在下式之一中:



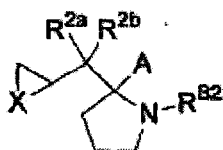
其中 A、X、R^{2a}、R⁴和 R^{B2}各自如前参考式(I)所定义的, 且 R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和 R²⁰各自为氢或者取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。

在其他实例中, 所述化合物在下式中:



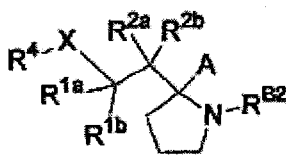
其中 A、X、R⁴和 R^{B2}各自如前参考式(I)所定义的, 且 R²¹和 R²²各自为氢或者取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。

在其他实例中, 所述化合物在下式中:



其中 A、X、R^{2a}、R^{2b}和 R^{B2}各自如前参考式(I)所定义的。

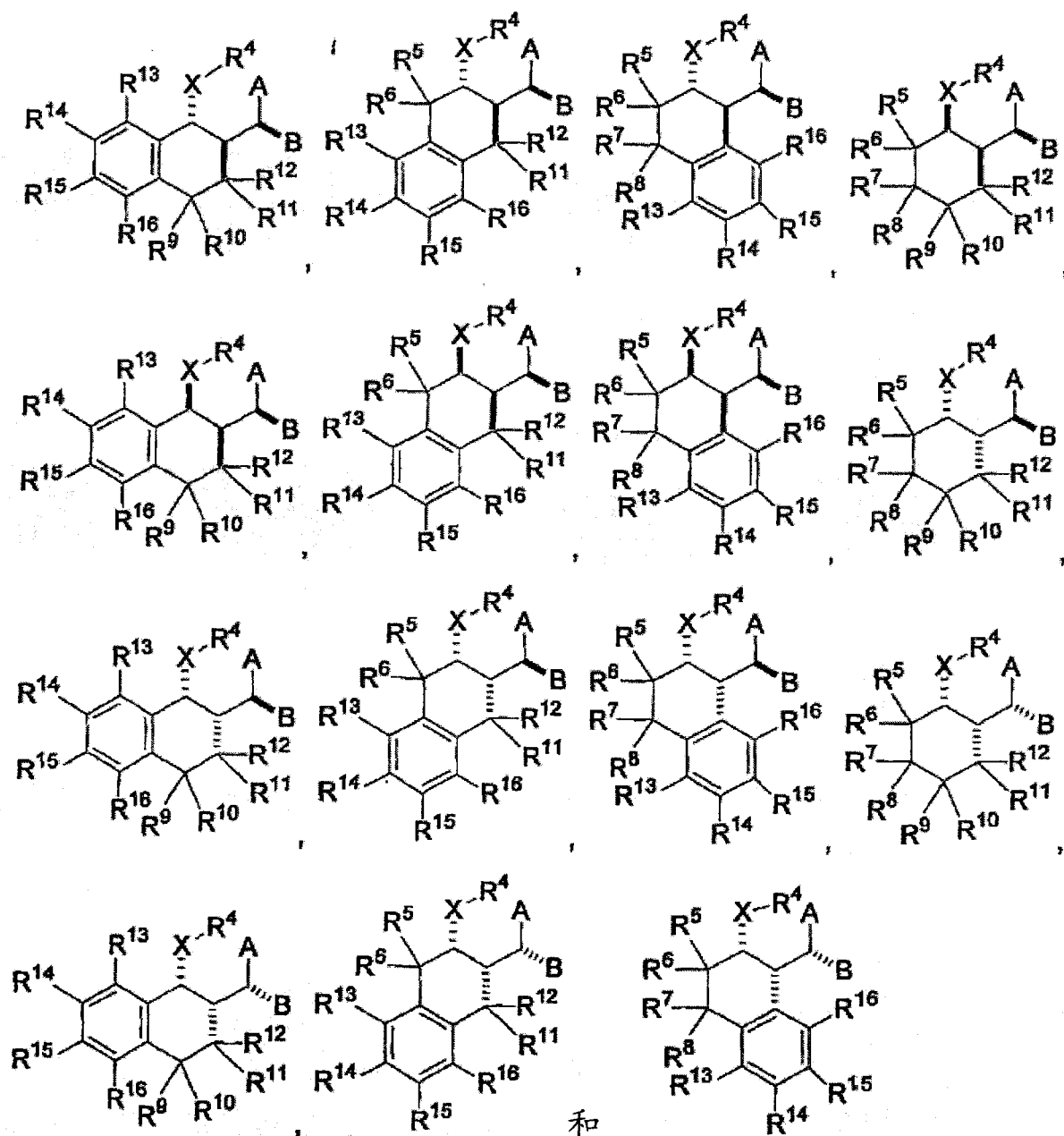
在其他实例中, 所述化合物在下式中:



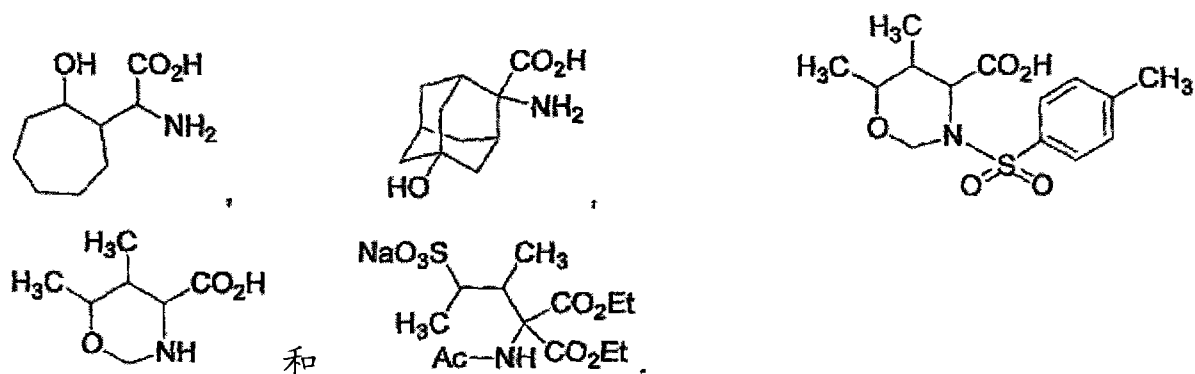
其中 A、X、R^{1a}、R^{1b}、R^{2a}、R^{2b}、R⁴和 R^{B2}各自如前参考式(I)所定义的。

在其他实施方案中, 并参考上式, R^{1a}与 R^{2a}及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C₅₋₁₀ 单或稠环系统, 其任选含有非邻位的 O、S 或 NR', 其中 R'为 H 或 C₁₋₆ 烷基。

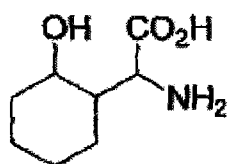
式(I)化合物的其他实例如下:



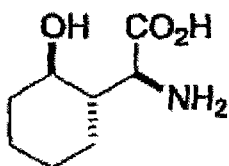
其中 A、B、X 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的, 且 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基 (其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子); 并且



其他实例为:

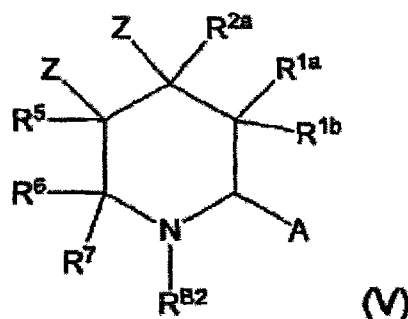


可用于本发明的上述化合物的构型实例（尽管也可以使用其他构型）如下:



可用于本发明的化合物的其他实例描述如下。本发明还包括作为物质组合物（及其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药）并在药物组合物中的这些化合物本身。

其他化合物包括式(V)的类似物:

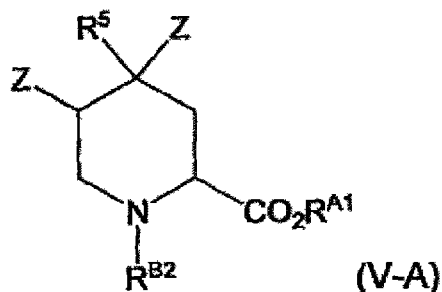


其中 A、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{B2} 各自如前参考式(I)所定义的； R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8}

环烷基、取代或未取代的烷环烷基(其中环烷基基团具有3至8个碳原子且亚烷基基团具有1至4个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有1至4个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有1至4个碳原子);且Z是 XR^4 或 $NR^{B1}R^{B2}$,其中X是O或S,且 R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地选自:(a)氢,(b)N保护基团,(c)取代或未取代的 C_{1-6} 烷基,(d)取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基,(e)取代或未取代的 C_{2-6} 炔基,(f)取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基,(g)取代或未取代的烷环烷基,其中环烷基基团具有3至8个碳原子且亚烷基基团具有1至10个碳原子,(h)取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基,(i)取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子,(j)取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基,(k)取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子,(l) $C(O)R^{B3}$,其中 R^{B3} 选自取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子),(m) CO_2R^{B4} ,其中 R^{B4} 选自取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子),(n) $C(O)NR^{B5}R^{B6}$,其中 R^{B5} 和 R^{B6} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子),或者 R^{B5} 与 R^{B6} 和N一起形成取代或未取代的5-或6-元环,其任选含有非邻位的O、S或 NR' ,其中 R' 是氢或 C_{1-6} 烷基,(o) $S(O)_2R^{B7}$,其中 R^{B7} 选自取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子),和(p)1-4个天然或非天然的 α -氨基酸残基的肽链,其中

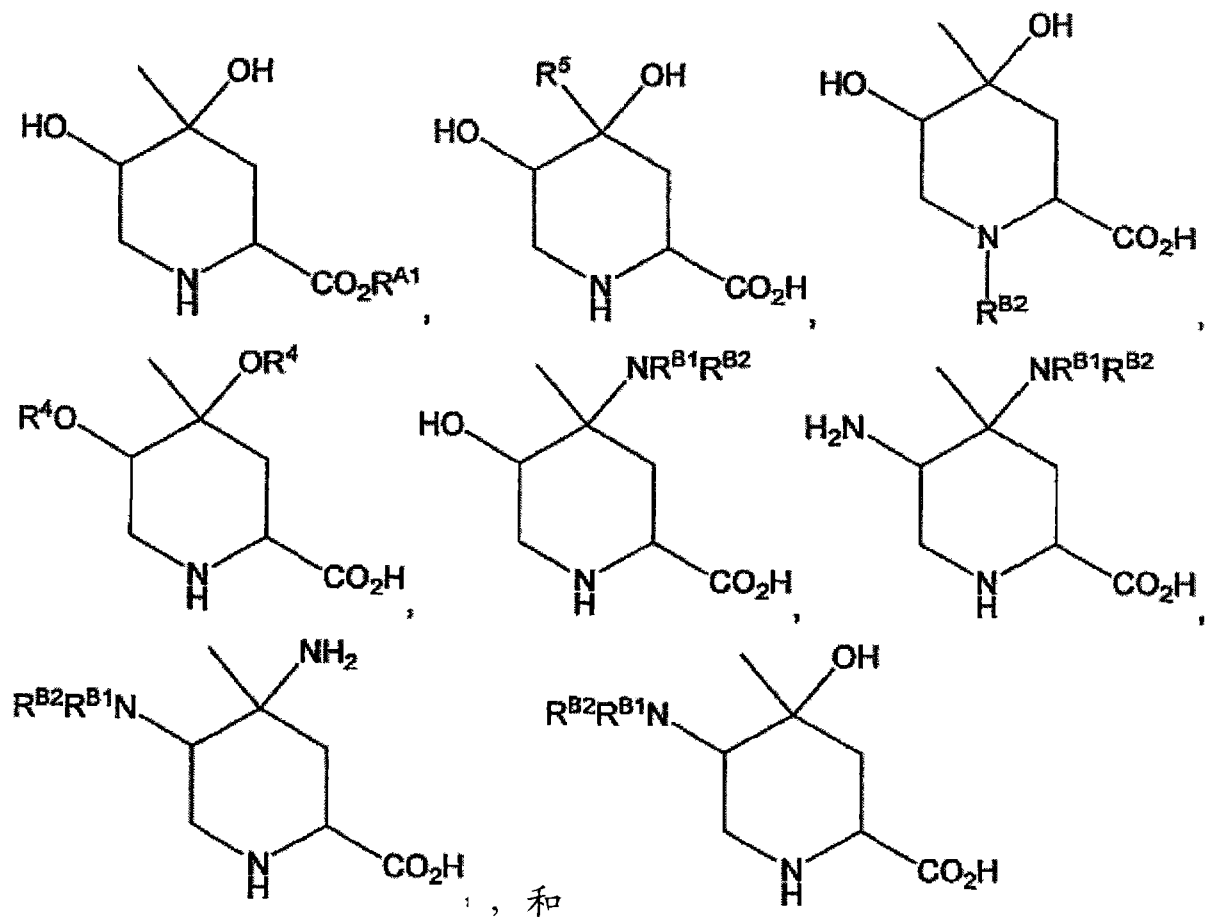
所述肽通过其末端羧基连接至 N; 或者 R^{B1} 与 R^{B2} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 其任选含有 O 或 NR^{B8} , 其中 R^{B8} 为氢或 C_{1-6} 烷基。

其他化合物为式(V-A):



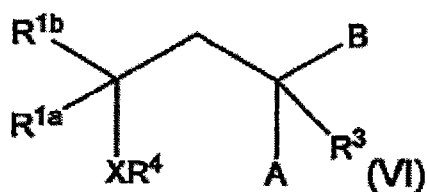
其中 R^{A1} 、 R^{B2} 和 R^4 各自如前参考式(I)所定义的; R^5 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基 (其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子); 且 Z 为如前参考式(V)所定义的 XR^4 或 $NR^{B1}R^{B2}$ 。

作为具体实例, 所述化合物可以选自:



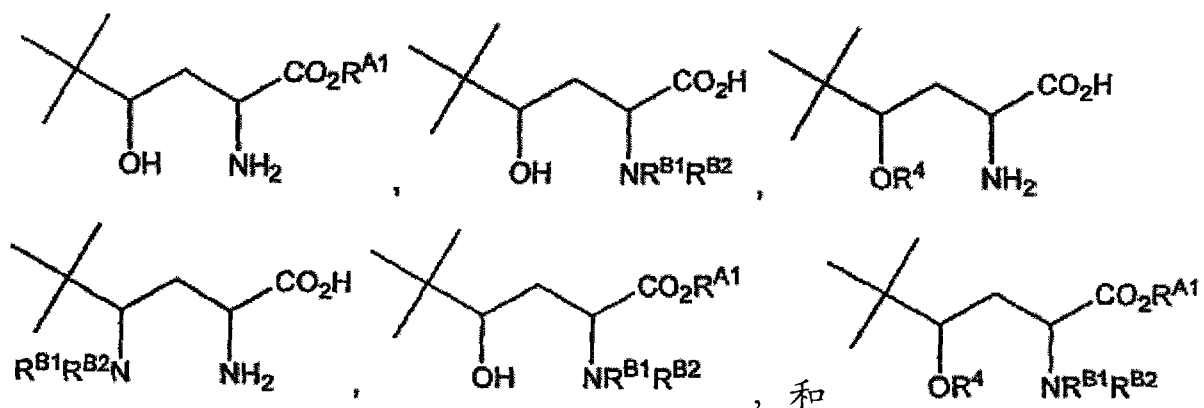
其中 R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 和 R^4 如前参考式(I)所定义的，且 R^5 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基(其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)。

其他化合物为式(VI):



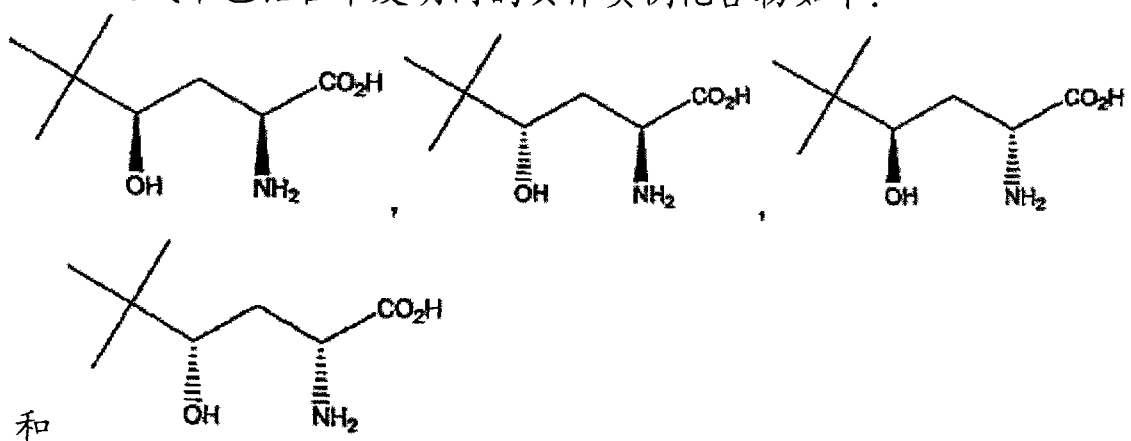
其中 A、B、X、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 和 R^4 如前参考式(I)所定义的。

在其他实例中，所述化合物在下式之一中：

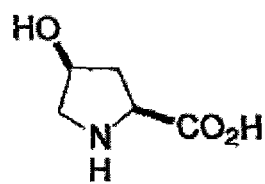


其中 R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 和 R^4 如前参考式(I)所定义的。

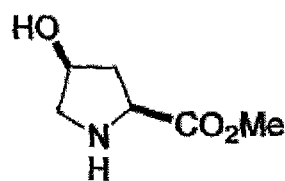
上述式中包括在本发明内的具体实例化合物如下：



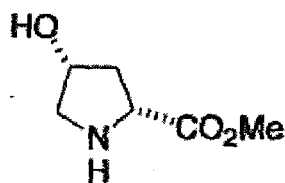
本发明化合物的其他具体实例如下：



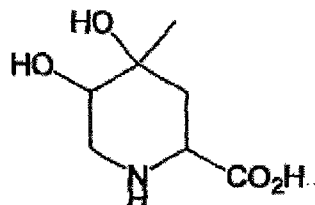
[化合物 75],



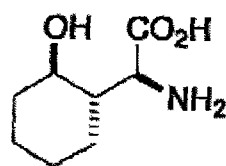
[化合物 76],



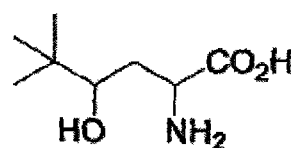
[化合物 202],



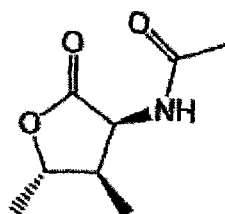
[化合物 65a],



[化合物 13e],



[化合物 62], 和



[化合物 104]。

除了上述方法和化合物外, 本发明还包括药物试剂盒以及药物组合物。本发明试剂盒和组合物中的化合物如上所述, 参考上述本发明的方法。

在一个实施例中, 这样的试剂盒包括: (1) 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物以及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物; 和(2) 所述化合物用于以下用途的说明书: (i) 减少体重和/或体脂肪, (ii) 防止过度体重的发生或发展, (iii) 降低食欲和/或减少食物摄取, 和/或 (iv) 预防或治疗肥胖症。这样的试剂盒可任选包括其他抗肥胖症剂(例如, 奥利司他、利莫那班、西布曲明和/或苯丁胺)和/或抗糖尿病剂(例如, 罗格列酮、毒蜥外泌肽(exendin)-4 和二甲双胍)。

在另一实施例中, 这样的试剂盒包括: (1) 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物以及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物; (2) 抗肥胖症剂(例如, 奥利司他、利莫那班、西布曲明和/或苯丁胺)和/或抗糖尿病剂(例如, 罗

格列酮、毒蜥外泌肽-4 和二甲双胍); 和 (3) 相互结合使用(1)和(2)的说明书。

在本发明药物组合物的实例中, 所述组合物包括: (1) 选自 4-羟基异亮氨酸异构体、4-羟基异亮氨酸类似物以及所述异构体和类似物的药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药的化合物; 和 (2) 抗肥胖剂(例如, 奥利司他、利莫那班、西布曲明和/或苯丁胺)和/或抗糖尿病剂(例如, 罗格列酮、毒蜥外泌肽-4 和二甲双胍)。

在本发明的试剂盒和组合物中, 所述化合物和任何其他药物(例如任何其它的抗肥胖剂和/或抗糖尿病剂)可以一同配制或分别配制。进一步地, 本发明可以使用不同于上述的其他抗肥胖剂和抗糖尿病剂。本文他处提供了这类其他剂的实例。

本发明的优点是其提供了用于解决肥胖症日益发展的问题和未满足的医疗需求的新工具。更具体地说, 本发明提供了用于维持和/或甚至减少体脂肪和总体重的有效化合物、组合物和方法, 以防止导致肥胖症的过度体重增加的发生或发展。

本发明的其他目的、优点和特征将在参阅下述非限制性的优选实施方案的描述(参考附图)后变得更加显而易见, 所述优选实施方案是示例性的且不应解释为限制本发明的范围。

附图简述

图 1 是显示具有 SSS、SSR、SRS 和 SRR 构型的各种 4-羟基异亮氨酸类似物的合成的合成方案图。

图 2 是显示化合物 16 至 34 的合成的合成方案图。

图 3 是显示化合物 35 至 38 的合成的合成方案图。

图 4 是显示化合物 39 和 40 的合成的合成方案图。

图 5 是显示化合物 41 至 62 的合成的合成方案图。

图 6 是显示化合物 63 至 65a 的合成的合成方案图。

图 7 是显示化合物 66 至 69 的合成的合成方案图。

图 8 是显示化合物 70 至 76 的合成的合成方案图。

图 9 是显示化合物 77 和 78 的合成的合成方案图。

图 10 是显示化合物 79 至 85 的合成的合成方案图。

图 11 是显示化合物 86a 至 102b 的合成的合成方案图。

图 12 是显示化合物 103 至 123 的合成的合成方案图。

图 13 是显示化合物 124 至 133 的合成的合成方案图。

图 14 是显示(2*S*,3*R*,4*S*)-4-羟基异亮氨酸的两个非对映异构体和类似物(化合物 12b 和 13b)的合成的合成方案图。

图 15A 是线图, 显示了使用 25、50 和 100 mg/kg 的 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)治疗 11 周(77 天)的 DIO 小鼠的 Δ 体重。 Δ 体重值表示为特定天的体重减去治疗开始前的体重值。值代表平均值 $\pm$ SEM。N = 7-8 小鼠/组。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$ 。

图 15B 是线图, 显示了如图 15A 所示的 DIO 小鼠在使用 4-OH 的 11 周(77 天)治疗期间和之后的食物消耗。食物消耗每天每笼测定, 值表示为每只鼠每周的食物消耗(g)。值代表平均值 $\pm$ SEM。N = 2-3 笼/组。** $p < 0.01$ 。

图 16A 是线图, 显示了从使用 100 mg/kg 的 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)治疗 8 周(56 天)的 ob/ob 小鼠治疗前值的每周 Δ 体重值。 Δ 体重值表示为特定天的体重减去治疗开始前的体重值。值代表平均值 $\pm$ SEM。N = 7-8 小鼠/组。* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ 。

图 16B 是线图, 显示了如图 16A 所示的 ob/ob 小鼠在使用 4-OH 的 8 周(56 天)治疗期间和之后的食物消耗。食物消耗每天每笼测定, 值表示为每只鼠每周的食物消耗(g)。小鼠的治疗开始于第 1 周的第 1 天(第 1 天, 6-7 周大的小鼠)。N = 7-8 小鼠/组, 2 笼/组。

图 17A 是线图, 显示了使用 50 mg/kg 或 100 mg/kg 的 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)治疗 5 周(35 天)的 DIO 小鼠的每周体重变化。

图 17B 是条线图, 显示了使用 50 mg/kg 或 100 mg/kg 的 4-OH 治疗 5 周(35 天)的 DIO 小鼠的食物消耗。值代表平均值 $\pm$ SEM。

图 17C 是线图, 显示了使用 50 mg/kg 的 4-OH 或 1.5 mg/kg 罗格列酮单独和联合治疗 5 周(35 天)的 DIO 小鼠的每周体重变化。

图 17D 是条线图, 显示了使用 50 mg/kg 的 4-OH 或 1.5 mg/kg 罗格列酮单独和联合治疗 5 周(35 天)的 DIO 小鼠的食物消耗。值代表平均值 $\pm$ SEM。

图 18A 是线图, 显示了使用 50 mg/kg 的 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)或 0.01 mg/kg 毒蜥外泌肽-4 单独和联合治疗 3 周(21 天)的 DIO 小鼠的每周体重变化。

图 18B 是条线图, 显示了使用 4-OH 或毒蜥外泌肽-4 单独和联合治疗 3 周(21 天)的 DIO 小鼠附睾脂肪的减少。条 1: 对照组; 条 2 和 3: 分别为 50 mg/kg 和 100 mg/kg 的 4-OH; 条 4 和 5: 分别为 0.01 mg/kg 和 0.05 mg/kg 的毒蜥外泌肽-4; 条 6: 50 mg/kg 的 4-OH 和 0.01 mg/kg 的毒蜥外泌肽-4 的组合。值代表平均值 $\pm$ SEM。

图 18C 是线图, 显示了使用 4-OH 或毒蜥外泌肽-4 单独和联合治疗 7 天的 DIO 小鼠血糖水平的降低。值代表平均值 $\pm$ SEM。

图 19 是条线图, 显示了使用 50 mg/kg 或 100 mg/kg 的 4-羟基异亮氨酸 (4-OH, 化合物 14a)、25 mg/kg 或 100 mg/kg 的二甲双胍或者 50 mg/kg ID 1101 与 25 mg/kg 二甲双胍组合治疗 21 天的小鼠的体重 (表示为曲线下面积) 相对变化。值代表平均值 $\pm$ SEM。

图 20A 是线图, 显示使用 50 mg/kg 的 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)或 0.01 mg/kg 利莫那班单独和联合治疗 4 周(28 天)的小鼠的体重相对变化。如图中所示, 在第 22 天 (箭头), 组合剂量增加如下: 每天两次 100 mg/kg 的 4-OH(代替 50 mg/kg), 每天一次 1 mg/kg 利莫那班(代替 0.1 mg/kg), 且组合同样增加。使用这些较高剂量治疗动物 1 周。体重以克(g)表示为从第 1 天的 Δ 体重。所有数据表示为平均值, n=8 小鼠/组。

图 20B 是线图，显示了参考图 20A 的治疗最后一周的小鼠体重的相对变化。体重的相对变化以克 (g) 表示为从第 22 天的 Δ 体重。所有数据表示为平均值 $\pm$ SEM, $n=8$ 小鼠/组，并且与 DIO 对照组(0 mg/kg/天)相比较是统计学上显著的：* $p \leq 0.05$; ** $p \leq 0.01$; *** $p \leq 0.001$ 。

图 21A 是条线图，显示了 DIO 小鼠在使用 25 mg/kg 或 50 mg/kg 化合物 13e 治疗 21 天后的体重减少。

图 21 B 是条线图，显示了 DIO 小鼠在使用 25 mg/kg 或 50 mg/kg 化合物 13e 治疗 21 天后的附睾脂肪垫减少。

图 22A 和图 22B 是条线图，显示了根据本发明选择的类似物和异构体对小鼠体重相对变化的影响。体重以克 (g) 表示为从治疗前的 Δ 体重。所有数据表示为平均值 $\pm$ SEM, $n=6$ 小鼠/组。

图 23A 是条线图，显示了 4-羟基异亮氨酸防止喂食高脂肪、高糖食物(HFHS)的正常 wistar 大鼠中的体重增加。所有数据表示为平均值 $\pm$ SEM, $n=10$ 大鼠/组。

图 23B 是条线图，显示了 4-羟基异亮氨酸逆转肥胖 wistar 大鼠的体重增加。所有数据表示为平均值 $\pm$ SEM, $n=10$ 大鼠/组。

图 24 是合成方案图，显示了八 (8) 种 4-羟基异亮氨酸构型异构体每一个的合成。

具体实施方式

本发明涉及 4-羟基异亮氨酸、其异构体、类似物、内酯、盐和前药在预防和治疗肥胖症及相关综合征中的用途。

本发明提供了用于预防或治疗肥胖症、用于预防过度体重增加的发生或发展、用于减少体重和/或体脂肪以及用于降低食欲和/或食物摄取的治疗方法和药物组合物。

更具体说，本发明提供了用于治疗超重和肥胖症患者以及用于预防导致肥胖症的过度体重增加的发生或发展的方法、化合物、组合物和试剂盒。

为提供对说明书和权利要求书更清楚和更一致的理解,包括本文对这些术语给出的范围,提供了下述定义:

A) 定义

除非另有说明,本说明书中使用的下述术语具有下述含义。

本文使用的术语“4-羟基异亮氨酸”、“4-OH”、“4-羟基异亮氨酸的异构体”和“4-羟基异亮氨酸的构型异构体”一般指化合物 4-羟基-3-甲基戊酸并包括该化合物的所有非对映体和异构体,而且还包括其药学可接受的内酯、盐、结晶形式、代谢产物、溶剂合物、酯及前药。

“给药”和“施用”指将一剂量的药物组合物给予哺乳动物(例如人类)的方法,其中所述方法为例如经口、皮下、局部、静脉、腹膜内或肌内。优选的给药方法可根据各种因素而变化,例如药物组合物的组分、潜在或实际疾病的部位和疾病的严重程度。

除非另有规定,本文使用的术语“链烯基”表示含有一个或多个碳-碳双键的从2至12个碳原子(例如2至6个碳原子或2至4个碳原子)的单价直链或支链基团,例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基等,并可以任选被独立选自下述组的1、2、3或4个取代基所取代:(1)1至6个碳原子的烷氧基;(2)1至6个碳原子的烷基亚磺酰基;(3)1至6个碳原子的烷基磺酰基;(4)2至6个碳原子的炔基;(5)氨基;(6)芳基;(7)芳基烷氧基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子;(8)叠氮基;(9)3至8个碳原子的环烷基;(10)卤素;(11)杂环基;(12)(杂环)氧基;(13)(杂环)酰基;(14)羟基;(15)1至6个碳原子的羟基烷基;(16)N-保护的氨基;(17)硝基;(18)氧基或硫代氧基;(19)1至4个碳原子的全氟烷基;(20)1至4个碳原子的全氟烷氧基;(21)3至8个碳原子的螺烷基;(22)1至6个碳原子硫代烷氧基;(23)硫羟基;(24)OC(O)R^A,其中R^A选自(a)取代或未取代的C₁₋₆烷基、(b)取代或未取代的C₆或C₁₀芳基、(c)取代或未取代的C₇₋₁₆芳基烷基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子)、(d)取代或未取代的C₁₋₉杂环基和(e)取代或未取代的C₂₋₁₅杂环烷基(其中亚烷基基团具有1至6个碳原子);(25)C(O)R^B,其中R^B选自(a)氢、(b)取代或未取代的C₁₋₆烷基、(c)取代或未

取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、(d)取代或未取代的 C_{7-16} 芳烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）、(e)取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和(f)取代或未取代的 C_{2-15} 杂环烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）；(26) CO_2R^B ，其中 R^B 选自(a)氢、(b)取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、(c)取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、(d)取代或未取代的 C_{7-16} 芳烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）、(e)取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和(f)取代或未取代的 C_{2-15} 杂环烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）；(27) $C(O)NR^C R^D$ ，其中 R^C 和 R^D 各自独立地选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）；(28) $S(O)R^E$ ，其中 R^E 选自(a)烷基、(b)芳基、(c)芳基烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）和 (d) 羟基；(29) $S(O)_2R^E$ ，其中 R^E 选自(a)烷基、(b)芳基、(c)芳基烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）和 (d) 羟基；(30) $S(O)_2NR^F R^G$ ， R^F 和 R^G 各自独立地选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）；和(31) $NR^H R^I$ ，其中 R^H 和 R^I 各自独立地选自：(a) 氢；(b)N 保护基团；(c) 1 至 6 个碳原子的烷基；(d)2 至 6 个碳原子的链烯基；(e)2 至 6 个碳原子的炔基；(f) 芳基；(g) 芳基烷基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；(h)3 至 8 个碳原子的环烷基；(i) 烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子；(j) 1 至 6 个碳原子的烷酰基；(k) 6 至 10 个碳原子的芳酰基；(l) 1 至 6 个碳原子的烷基磺酰基；和(m) 6 至 10 个碳原子的芳磺酰基，且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子。

如本文可互换使用的术语“烷氧基”和“烷基氧基”表示通过氧原子连接至母体分子基团的烷基基团。示例性的未取代烷氧基基团具有 1 至 6 个碳。

除非另有规定，本文使用的术语“烷基”和“烷”表示由 1 至 6 个碳的直链或支链饱和烃衍生的一价基团，例如甲基、乙基、正丙基和异丙基、正、仲、异和叔丁基、新戊基等，并且可以任选被独立选自下述组的 1、2、3 或者在 2 个碳或多个碳的烷基基团情况下的 4 个取代基所取代：(1) 1 至 6 个碳原子的烷氧基；(2) 1 至 6 个碳原子的烷基亚磺酰基；(3) 1 至 6 个碳

原子的烷基磺酰基; (4) 2 至 6 个碳原子的炔基; (5) 氨基; (6) 芳基; (7) 芳基烷氧基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; (8) 叠氮基; (9) 3 至 8 个碳原子的环烷基; (10) 卤素; (11) 杂环基; (12) (杂环) 氧基; (13) (杂环) 酰基; (14) 羟基; (15) 1 至 6 个碳原子的羟基烷基; (16) N-保护的氨基; (17) 硝基; (18) 氧基或硫代氧基; (19) 1 至 4 个碳原子的全氟烷基; (20) 1 至 4 个碳原子的全氟烷氧基; (21) 3 至 8 个碳原子的螺烷基; (22) 1 至 6 个碳原子的硫代烷氧基; (23) 硫羟基; (24) OC(O)R^A , 其中 R^A 选自 (a) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、(b) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、(c) 取代或未取代的 C_{7-16} 芳基烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、(d) 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和 (e) 取代或未取代的 C_{2-15} 杂环烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子); (25) C(O)R^B , 其中 R^B 选自 (a) 氢、(b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、(c) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、(d) 取代或未取代的 C_{7-16} 芳基烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、(e) 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和 (f) 取代或未取代的 C_{2-15} 杂环烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子); (26) CO_2R^B , 其中 R^B 选自 (a) 氢、(b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、(c) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、(d) 取代或未取代的 C_{7-16} 芳基烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、(e) 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和 (f) 取代或未取代的 C_{2-15} 杂环烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子); (27) $\text{C(O)NR}^C\text{R}^D$, 其中 R^C 和 R^D 各自独立地选自 (a) 氢、(b) 烷基、(c) 芳基和 (d) 芳基烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子); (28) S(O)R^E , 其中 R^E 选自 (a) 烷基、(b) 芳基、(c) 芳基烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子) 和 (d) 羟基; (29) $\text{S(O)}_2\text{R}^E$, 其中 R^E 选自 (a) 烷基、(b) 芳基、(c) 芳基烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子) 和 (d) 羟基; (30) $\text{S(O)}_2\text{NR}^F\text{R}^G$, R^F 和 R^G 各自独立地选自 (a) 氢、(b) 烷基、(c) 芳基和 (d) 芳基烷基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子); 和 (31) NR^HR^I , 其中 R^H 和 R^I 各自独立地选自: (a) 氢; (b) N 保护基团; (c) 1 至 6 个碳原子的烷基; (d) 2 至 6 个碳原子的链烯基; (e) 2 至 6 个碳原子的炔基; (f) 芳基; (g) 芳基烷基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; (h) 3 至 8 个碳原子的环烷基; (i) 烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子; (j) 1 至 6 个碳原子的烷酰基; (k) 6 至 10

个碳原子的芳酰基；(l) 1 至 6 个碳原子的烷基磺酰基；和(m) 6 至 10 个碳原子的芳磺酰基，且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子。

本文使用的术语“亚烷基”表示从直链或支链饱和烃通过去除两个氢原子衍生而来的饱和二价烃基团，例如亚甲基、乙烯、异丙烯等。

本文使用的术语“烷基亚磺酰基”表示通过 $S(O)$ 连接至母体分子基团的烷基基团。示例性的未取代的烷基亚磺酰基基团具有从 1 至 6 个碳原子。

本文使用的术语“烷基磺酰基”表示通过 $S(O)_2$ 连接至母体分子基团的烷基基团。示例性的未取代的烷基磺酰基基团具有从 1 至 6 个碳原子。

本文使用的术语“芳磺酰基”表示通过 $S(O)_2$ 连接至母体分子基团的芳基基团。

本文使用的术语“烷基硫”表示通过硫原子连接至母体分子基团的烷基基团。示例性的未取代的烷基硫基团具有从 1 至 6 个碳原子。

本文使用的术语“炔基”表示含有碳-碳叁键的 2 至 6 个碳原子的一价直链或支链基团，例如乙炔基、1-丙炔基等，并可以任选被独立选自下述组的 1、2、3 或 4 个取代基所取代：(1) 1 至 6 个碳原子的烷氧基；(2) 1 至 6 个碳原子的烷基亚磺酰基；(3) 1 至 6 个碳原子的烷基磺酰基；(4) 2 至 6 个碳原子的炔基；(5) 氨基；(6) 芳基；(7) 芳基烷氧基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；(8) 叠氮基；(9) 3 至 8 个碳原子的环烷基；(10) 卤素；(11) 杂环基；(12) (杂环)氧基；(13) (杂环)酰基；(14) 羟基；(15) 1 至 6 个碳原子的羟基烷基；(16) N-保护的氨基；(17) 硝基；(18) 氧基或硫代氧基；(19) 1 至 4 个碳原子的全氟烷基；(20) 1 至 4 个碳原子的全氟烷氧基；(21) 3 至 8 个碳原子的螺烷基；(22) 1 至 6 个碳原子硫代烷氧基；(23) 硫羟基；(24) $OC(O)R^A$ ，其中 R^A 选自(a)取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、(b)取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、(c)取代或未取代的 C_{7-16} 芳基烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）、(d) 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和(e)取代或未取代的 C_{2-15} 杂环烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）；(25) $C(O)R^B$ ，其中 R^B 选自(a)氢、(b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、(c)取代

或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、(d)取代或未取代的 C_{7-16} 芳烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）、(e)取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和(f)取代或未取代的 C_{2-15} 杂环烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）；(26) CO_2R^B ，其中 R^B 选自(a)氢、(b)取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、(c)取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、(d)取代或未取代的 C_{7-16} 芳烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）、(e)取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和(f)取代或未取代的 C_{2-15} 杂环烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）；(27) $C(O)NR^C R^D$ ，其中 R^C 和 R^D 各自独立地选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）；(28) $S(O)R^E$ ，其中 R^E 选自(a)烷基、(b)芳基、(c)芳基烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）和 (d) 羟基；(29) $S(O)_2R^E$ ，其中 R^E 选自(a)烷基、(b)芳基、(c)芳基烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）和 (d) 羟基；(30) $S(O)_2NR^F R^G$ ， R^F 和 R^G 各自独立地选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基（其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子）；和(31) $NR^H R^I$ ，其中 R^H 和 R^I 各自独立地选自：(a) 氢；(b)N 保护基团；(c) 1 至 6 个碳原子的烷基；(d)2 至 6 个碳原子的链烯基；(e)2 至 6 个碳原子的炔基；(f) 芳基；(g) 芳基烷基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；(h)3 至 8 个碳原子的环烷基；(i) 烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子；(j) 1 至 6 个碳原子的烷酰基；(k) 6 至 10 个碳原子的芳酰基；(l) 1 至 6 个碳原子的烷基磺酰基；和(m) 6 至 10 个碳原子的芳磺酰基，且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子。

本文使用的术语“ α -氨基酸残基”表示 $N(R^A)C(R^B)(R^C)C(O)$ -键，其中，如本文所定义的， R^A 选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基；各自如本文所定义的， R^B 和 R^C 各自独立地选自(a)氢、(b)任选取代的烷基、(c)任选取代的环烷基、(d)任选取代的芳基、(e)任选取代的芳基烷基、(f)任选取代的杂环基和(g)任选取代的杂环烷基。对于天然氨基酸， R^B 为 H，且 R^C 相应于天然存在的天然氨基酸的那些侧链或其对映构型。示例性的天然氨基酸包括丙氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯丙氨酸、甘氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、蛋氨酸、天冬酰胺、鸟氨酸、脯氨酸、谷氨酰胺、精氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸、和酪氨

酸,其各自(除了甘氨酸)为其D-或L-型。本文使用大部分天然存在的氨基酸和酰氨基残基的名称遵循IUPAC有机化学命名委员会和IUPAC-IUB生物化学命名委员会建议的命名规范,如在“ α -氨基酸的命名(Nomenclature of α -Amino Acids)”(Recommendations, 1974), *Biochemistry* 14 (2), 1975中所展示的。本发明还关注非天然存在的(即,非天然的)D-或L-型氨基酸残基,例如同型苯丙氨酸、苯基甘氨酸、环己基甘氨酸、环己基丙氨酸、环戊基丙氨酸、环丁基丙氨酸、环丙基丙氨酸、环己基甘氨酸、原缬氨酸、原亮氨酸、噻唑基丙氨酸(2-、4-和5-取代的)、吡啶基丙氨酸(2-、3-和4-异构体)、萘基丙氨酸(1-和2-异构体)等。立体化学如规范所指定的,其中加粗箭头指示取代基取向面对观察者(远离纸),且加粗虚线指示取代基取向远离观察者(进入纸)。如果没有立体化学指示,则假定为结构定义同时包括立体化学的可能结构。

本文使用的术语“氨基”表示 NH_2 基团。

术语“氨基烷基”表示通过烷基基团连接至母体分子基团的氨基基团。

本文使用的术语“4-羟基异亮氨酸类似物”和“4-OH 类似物”指如下文描述的式I、II、III、IV、IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、V、V-A和/或VI的任何化合物(包括示于表1和图1至14的具体化合物),并且还包括式I、II、III、IV、IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、V、V-A和/或VI的化合物的药学可接受的内酯、盐、结晶形式、代谢产物、溶剂合物、酯和前药。

本文使用的术语“芳基”表示具有一个或两个芳香环的单-或双碳环系统,例如苯基、萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、茚基、茚满基、茚基等,并可以任选被独立选自下述组的1、2、3、4或5个取代基所取代:(1) 1至6个碳原子的烷酰基;(2) 1至6个碳原子的烷基;(3) 1至6个碳原子的烷氧基;(4) 烷氧基烷基,其中烷基和亚烷基基团独立地具有1至6个碳原子;(5) 1至6个碳原子烷基亚磺酰基;(6) 烷基亚磺酰基烷基,其中烷基和亚烷基基团独立地具有1至6个碳原子;(7) 1至6个碳原子的烷基磺酰基;(8) 烷基磺酰基烷基,其中烷基和亚烷基基团独立地具有1至6个碳原子;(9) 芳基;(10) 芳基烷基,其中烷基具有1至6个碳原子;(11) 氨基;(12) 1至6个碳原子的氨基烷基;(13) 芳基;(14) 芳

基烷基，其中亚烷基基团具有1至6个碳原子；(15) 芳酰基；(16) 叠氮基；(17) 1至6个碳原子的叠氮基烷基；(18) 羧基醛；(19) (羧基醛)烷基，其中亚烷基基团具有1至6个碳原子；(20) 3至8个碳原子的环烷基；(21) 烷环烷基，其中环烷基基团具有3至8个碳原子且亚烷基基团具有1至10个碳原子；(22) 卤素；(23) 1至6个碳原子的卤代烷基；(24) 杂环基；(25) (杂环基)氧基；(26) (杂环基)酰基；(27) 羟基；(28) 1至6个碳原子的羟基烷基；(29) 硝基；(30) 1至6个碳原子的硝基烷基；(31) N-保护的氨基；(32) N-保护的氨基烷基，其中亚烷基基团具有1至6个碳原子；(33) 氧基；(34) 1至6个碳原子的硫代烷氧基；(35) 硫代烷氧基烷基，其中烷基和亚烷基基团独立地具有1至6个碳原子；(36) $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^A$ ，其中 q 是从0到4的整数，且 R^A 选自(a)烷基、(b)芳基和(c)芳基烷基，其中亚烷基基团具有1至6个碳原子；(37) $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^B\text{R}^C$ ，其中 R^B 和 R^C 独立地选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基，其中亚烷基基团具有1至6个碳原子；(38) $(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_2\text{R}^D$ ，其中 R^D 选自(a)烷基、(b)芳基和(c)芳基烷基，其中亚烷基基团具有1至6个碳原子；(39) $(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^E\text{R}^F$ ，其中 R^E 和 R^F 各自独立地选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基，其中亚烷基基团具有1至6个碳原子；(40) $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^G\text{R}^H$ ，其中 R^G 和 R^H 各自独立地选自：(a) 氢；(b) N-保护基团；(c) 1至6个碳原子的烷基；(d) 2至6个碳原子的链烯基；(e) 2至6个碳原子的炔基；(f) 芳基；(g) 芳基烷基，其中亚烷基基团具有1至6个碳原子；(h) 3至8个碳原子的环烷基；和(i) 烷环烷基，其中环烷基基团具有3至8个碳原子且亚烷基基团具有1至10个碳原子，且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子；(41) 氧基；(42) 硫羟基；(43) 全氟烷基；(44) 全氟烷氧基；(45) 芳基氧基；(46) 环烷氧基；(47) 环烷基烷氧基；和(48) 芳基烷氧基。

术语“烷芳基”表示通过烷基基团连接至母体分子基团的芳基基团。示例性的未取代的芳基烷基基团具有从7至16个碳。

术语“烷杂环基”表示通过烷基基团连接至母体分子基团的杂环基团。示例性的未取代的烷杂环基基团具有从2至10个碳。

术语“烷环烷基”表示通过亚烷基基团连接至母体分子基团的环烷基

基团。

术语“烷基亚磺酰基烷基”表示通过烷基基团连接至母体分子基团的烷基亚磺酰基基团。

术语“烷基磺酰基烷基”表示通过烷基基团连接至母体分子基团的烷基磺酰基基团。

本文使用的术语“芳基氧基”表示通过氧原子连接至母体分子基团的芳基基团。示例性的未取代的芳基氧基基团具有 6 或 10 个碳。

本文可互换使用的术语“芳基酰基”和“芳酰基”表示通过羰基基团连接至母体分子基团的芳基基团。示例性的未取代的芳基氧基羰基基团具有 7 至 11 个碳原子。

术语“叠氮基”表示 N_3 基团，其还可被表示为 $N=N=N$ 。

术语“叠氮基烷基”表示通过烷基基团连接至母体分子基团的叠氮基基团。

本文使用的术语“羰基”表示 $C(O)$ 基团，其还可以被表示为 $C=O$ 。

术语“羧基醛”表示 CHO 基团。

术语“羧基醛烷基”表示通过烷基连接至母体分子基团的羧基醛基团。

本文可互换使用的术语“羧基 (carboxy)”和“羧基 (carboxyl)”表示 CO_2H 基团。

本文使用的术语“羧基保护基团”和“羧基保护基团”表示预期在合成过程中保护 CO_2H 基团免受不期望的反应的那些基团。通常使用的羧基保护基团公开于 Greene, “Protective Groups In Organic Synthesis, 3rd Edition (有机合成中的保护基团, 第三版)” (John Wiley & Sons, New York, 1999), 其通过引用结合入本文。

本文使用的术语“本发明的化合物”和“根据本发明的化合物”指上文所定义的 4-羟基异亮氨酸异构体和 4-羟基异亮氨酸类似物。

具有相同分子式但在性质或其原子结合顺序或其原子空间排列上不同的化合物被称为“异构体”。其中原子间连接性相同但其原子空间排列不

同的异构体被称为“立体异构体”。彼此为非对映体的立体异构体被称为“非对映异构体”，而那些彼此为非重叠对映体的立体异构体被称为“对映异构体”。例如，当化合物具有不对称中心时，其结合至4个不同的基团，一对对映异构体是可能的。对映异构体可以由其不对称中心的绝对构型来表征，并通过Cahn, Ingold和Prelog的R-和S-顺位法则来描述，或者通过其中分子在偏振光平面旋转的方式描述并指定为右旋或左旋(即，分别为(+)或(-)异构体)。手性化合物可以单独的对映异构体或其混合物而存在。含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

本发明的化合物中可以存在不对称或手性中心。除非另有说明，本说明书和权利要求书中具体化合物的描述或命名预期包括全部单个对映异构体或其外消旋或以其他方式的混合物。用于立体化学测定和立体异构体分离的方法是本领域公知的(参见“高等有机化学(Advanced Organic Chemistry)”第4章,第4版 J. March, John Wiley 和 Sons, New York, 1992 中的讨论)。本发明化合物的单个立体异构体是从可商业获得的起始原料(其含有不对称或手性中心)合成制备的，或者通过制备对映异构体化合物的混合物后进行本领域技术人员公知的解析。这些解析方法的示例为：(1)连接对映异构体的外消旋混合物(命名为(+/-))至手性助剂，通过重结晶或色谱分离所生成的非对映异构体，和从所述助剂释放光学纯的产物；或者(2)在手性色谱柱上直接分离光学对映异构体的混合物。根据手性碳原子周围取代基的构型，本文通过符号“R”或“S”来指定对映异构体，或者通过常规方式使用加粗线或阴影线绘制，加粗线定义三维空间中纸面之上的取代基，而阴影线定义三维空间中打印纸面之下的取代基。

如本领域技术人员一般理解的，光学纯化合物是对映异构体纯的化合物。如本文使用的，术语“光学纯”预期表示包括至少足量单一对映体的化合物，以生成具有期望的药理学活性的化合物。优选地，“光学纯”预期表示化合物包含至少90%的单一异构体(80%对映异构体过量，即“e.e.”)，优选至少95%(90% e.e.)，更优选至少97.5%(95% e.e.)，和最优选至少99%(98% e.e.)。优选地，本发明的化合物是光学纯的。

除非另有说明，本文使用的术语“环烷基”表示从3至8个碳的一价饱

和或不饱和非芳香性环烃基团,例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、双环[2.2.1.]庚基等。本发明的环烷基基团可任选被以下基团所取代: (1) 1至6个碳原子的烷酰基; (2) 1至6个碳原子的烷基; (3) 1至6个碳原子的烷氧基; (4) 烷氧基烷基,其中烷基和亚烷基基团独立地具有1至6个碳原子; (5) 1至6个碳原子烷基亚磺酰基; (6) 烷基亚磺酰基烷基,其中烷基和亚烷基基团独立地具有1至6个碳原子; (7) 1至6个碳原子的烷基磺酰基; (8) 烷基磺酰基烷基,其中烷基和亚烷基基团独立地具有1至6个碳原子; (9) 芳基; (10) 芳基烷基,其中烷基具有1至6个碳原子; (11) 氨基; (12) 1至6个碳原子的氨基烷基; (13) 芳基; (14) 芳基烷基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子; (15) 芳酰基; (16) 叠氮基; (17) 1至6个碳原子的叠氮基烷基; (18) 羧基醛; (19) (羧基醛)烷基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子; (20) 3至8个碳原子的环烷基; (21) 烷环烷基,其中环烷基基团具有3至8个碳原子且亚烷基基团具有1至10个碳原子; (22) 卤素; (23) 1至6个碳原子的卤代烷基; (24) 杂环基; (25) (杂环基)氧基; (26) (杂环基)酰基; (27) 羟基; (28) 1至6个碳原子的羟基烷基; (29) 硝基; (30) 1至6个碳原子的硝基烷基; (31) N-保护的氨基; (32) N-保护的氨基烷基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子; (33) 氧基; (34) 1至6个碳原子的硫代烷氧基; (35) 硫代烷氧基烷基,其中烷基和亚烷基基团独立地具有1至6个碳原子; (36) $(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{R}^A$, 其中 q 是从0到4的整数,且 R^A 选自(a)烷基、(b)芳基和(c)芳基烷基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子; (37) $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}^B\text{R}^C$, 其中 R^B 和 R^C 独立地选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子; (38) $(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_2\text{R}^D$, 其中 R^D 选自(a)烷基、(b)芳基和(c)芳基烷基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子; (39) $(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^E\text{R}^F$, 其中 R^E 和 R^F 各自独立地选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子; (40) $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^G\text{R}^H$, 其中 R^G 和 R^H 各自独立地选自: (a) 氢; (b) N-保护基团; (c) 1至6个碳原子的烷基; (d) 2至6个碳原子的链烯基; (e) 2至6个碳原子的炔基; (f) 芳基; (g) 芳基烷基,其中亚烷基基团具有1至6个碳原子; (h) 3至8个碳原子的环烷基; 和(i) 烷环烷基,其中环烷基基团具有3至8个碳原子且亚烷基基团

具有 1 至 10 个碳原子，且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子；(41) 氧基；(42) 硫羟基；(43) 全氟烷基；(44) 全氟烷氧基；(45) 芳基氧基；(46) 环烷氧基；(47) 环烷基烷氧基；和(48) 芳基烷氧基。

“有效量”表示治疗或预防肥胖症或相关综合征所必需的化合物量。用以实施本发明用于治疗或预防由肥胖症引起或促成的疾病的活性化合物的有效量根据给药方式和患者的年龄、体重和总体健康状况而改变。最终，主治医师或兽医将决定适当的量和剂量方案。有效量还可以是提供对所述疾患或疾病的一种或多种症状的缓解，或者降低所述疾病发病的可能性。

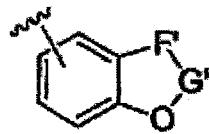
本文可互换使用的术语“卤素”和“卤”表示 F、Cl、Br 和 I。

本文定义的术语“卤烷基”表示通过烷基基团连接至母体分子基团的卤素基团。

本文使用的术语“杂芳基”表示本文定义的芳香族杂环（即，其在单环或多环系统内含有 $4n+2$ pi 电子）的亚基。示例性的未取代的杂芳基基团具有从 1 至 9 个碳。

除非另有规定，本文可互换使用的术语“杂环”和“杂环基”表示含有 1、2、3 或 4 个杂原子的 5-、6-或 7-元环，所述杂原子独立选自氮、氧和硫。5-元环具有 0 至 2 个双键，而 6-和 7-元环具有 0 至 3 个双键。术语“杂环”还包括双环、三环和四环基团，其中任何上述杂环稠合至 1 或 2 个独立选自以下的环：芳环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环和另一单环杂环（例如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等）。杂环化合物包括吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基（homopiperidinyl）、吡唑啉基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑烷基、异噻唑基、异吡唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基、uricyl、噻二唑基、嘧啶基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、二氢吡啶基（dihydroinidolyl）、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、吡喃基、二氢吡喃基、二

噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基等。杂环基团还包括式



的化合物，其中

F' 选自 CH_2 、 CH_2O 和 O ，且 G' 选自 $C(O)$ 和 $(C(R'')(R'''))_v$ ，其中 R'' 和 R''' 各自独立选自氢或 1 至 4 个碳原子的烷基，且 v 为 1 至 3 并包括例如 1,3-苯并二氧杂环戊烯 (benzodioxolyl)、1,4-苯并二氧杂环己基 (benzodioxanyl) 等基团。本文提到的任何杂环基团可任选被独立选自下述基团的 1、2、3、4 或 5 个取代基所取代：(1) 1 至 6 个碳原子的烷酰基；(2) 1 至 6 个碳原子的烷基；(3) 1 至 6 个碳原子的烷氧基；(4) 烷氧基烷基，其中烷基和亚烷基基团独立地具有 1 至 6 个碳原子；(5) 1 至 6 个碳原子烷基亚磺酰基；(6) 烷基亚磺酰基烷基，其中烷基和亚烷基基团独立地具有 1 至 6 个碳原子；(7) 1 至 6 个碳原子的烷基磺酰基；(8) 烷基磺酰基烷基，其中烷基和亚烷基基团独立地具有 1 至 6 个碳原子；(9) 芳基；(10) 芳基烷基，其中烷基具有 1 至 6 个碳原子；(11) 氨基；(12) 1 至 6 个碳原子的氨基烷基；(13) 芳基；(14) 芳基烷基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；(15) 芳酰基；(16) 叠氮基；(17) 1 至 6 个碳原子的叠氮基烷基；(18) 羧基醛；(19) (羧基醛)烷基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；(20) 3 至 8 个碳原子的环烷基；(21) 烷环烷基，其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子；(22) 卤素；(23) 1 至 6 个碳原子的卤代烷基；(24) 杂环基；(25) (杂环基)氧基；(26) (杂环基)酰基；(27) 羟基；(28) 1 至 6 个碳原子的羟基烷基；(29) 硝基；(30) 1 至 6 个碳原子的硝基烷基；(31) N-保护的氨基；(32) N-保护的氨基烷基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；(33) 氧基；(34) 1 至 6 个碳原子的硫代烷氧基；(35) 硫代烷氧基烷基，其中烷基和亚烷基基团独立地具有 1 至 6 个碳原子；(36) $(CH_2)_qCO_2R^A$ ，其中 q 是从 0 到 4 的整数，且 R^A 选自 (a) 烷基、(b) 芳基和 (c) 芳基烷基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；(37) $(CH_2)_qC(O)NR^BR^C$ ，其中 R^B 和 R^C 独立地选自 (a) 氢、(b) 烷基、(c) 芳基和 (d) 芳基烷基，其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子；(38) $(CH_2)_qS(O)_2R^D$ ，其中 R^D 选自 (a) 烷基、(b) 芳基和 (c) 芳基烷基，其中亚烷基基团具有 1 至 6

个碳原子; (39) $(\text{CH}_2)_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{E}}\text{R}^{\text{F}}$, 其中 R^{E} 和 R^{F} 各自独立地选自(a)氢、(b)烷基、(c)芳基和(d)芳基烷基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; (40) $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^{\text{G}}\text{R}^{\text{H}}$, 其中 R^{G} 和 R^{H} 各自独立地选自: (a) 氢; (b) N-保护基团; (c) 1 至 6 个碳原子的烷基; (d) 2 至 6 个碳原子的链烯基; (e) 2 至 6 个碳原子的炔基; (f) 芳基; (g) 芳基烷基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子; (h) 3 至 8 个碳原子的环烷基; 和(i) 烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子, 且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子; (41) 氧基; (42) 硫羟基; (43)全氟烷基; (44) 全氟烷氧基; (45) 芳基氧基; (46) 环烷氧基; (47) 环烷基烷氧基; 和(48) 芳基烷氧基。

本文可互换使用的术语“杂环基氧基”和“(杂环)氧基”表示通过氧原子连接至母体分子基团的如本文所定义的杂环基团。示例性的未取代的杂环基氧基团具有 1 至 9 个碳。

本文可互换使用的术语“杂环基酰基”和“(杂环)酰基”表示通过羰基连接至母体分子基团的如本文定义的杂环基团。示例性的未取代的杂环基酰基基团具有从 2 至 10 个碳。

本文可互换使用的术语“羟基”和“氢氧基”表示-OH 基团。

如本文定义的, 本文使用的术语“羟基烷基”表示被 1 至 3 个羟基基团取代的如本文定义的烷基基团(条件是不超过 1 个羟基可连接至烷基基团的单个碳原子), 例如羟甲基、二羟基丙基等。

本文使用的术语“N 保护的氨基”至连接至如本文定义的 N 保护基团或氮保护基团的如本文定义的氨基基团。

本文使用的术语“N 保护基团”和“氮保护基团”表示预期在合成过程中保护氨基基团免受不期望的反应的那些基团。通常使用的 N 保护基团公开于 Greene, “Protective Groups In Organic Synthesis, 3rd Edition(有机合成中的保护基团, 第三版)” (John Wiley & Sons, New York, 1999), 其通过引用结合入本文。N 保护基团包括酰基、芳酰基或氨基甲酰基基团(例如甲酰基、乙酰基、丙酰基、三甲基乙酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、

2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻硝基苯氧乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基)和手性助剂,例如保护的或未保护的D、L或D, L-氨基酸(例如丙氨酸、亮氨酸、苯丙氨酸等);磺酰基基团(例如苯磺酰基、对甲苯磺酰基等);氨基甲酸酯形成基团(例如苄氧羰基、对氯苄氧羰基、对甲氧基苄氧羰基、对硝基苄氧羰基、2-硝基苄氧羰基、对溴苄氧羰基、3,4-二甲氧基苄氧羰基、3,5-二甲氧基苄氧羰基、2,4-二甲氧基苄氧羰基、4-甲氧基苄氧羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧羰基、1-(对二苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基、二苯氧基羰基、叔丁氧羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙基氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊基氧基羰基、金刚烷氧基羰基、环己基氧基羰基、苯基硫羰基等),芳基烷基(例如苄基、三苯基甲基、苯甲氧基甲基等)和甲硅烷基(例如三甲基硅烷基等)。优选的N保护基团为甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、三甲基乙酰基、叔丁基乙酰基、丙氨酰基、苯磺酰基、苄基、叔丁氧羰基(Boc)和苄氧羰基(Cbz)。

本文使用的术语“硝基”表示-NO₂基团。

术语“硝基烷基”表示通过烷基基团连接至母体分子基团的硝基基团。

术语“非邻位 O、S 或 NR'”表示连接的氧、硫或氮杂原子取代基,其中杂原子取代基不形成至与另一杂原子键合的饱和碳的键。

“本文使用的术语“肥胖症”指是或有风险成为超重、肥胖或者遭受超重或肥胖相关综合征的哺乳动物(例如人类)。根据已建立的标准,体重指数(BMI) > 25 的人是“超重”, BMI > 30 的人是“肥胖”。

“肥胖症和相关综合征”表示如上文定义的肥胖症和与肥胖症相关的其他疾病或疾患,包括但不限于抑郁、2型糖尿病、血脂障碍、呼吸系统并发症、睡眠呼吸暂停、高血压、胆囊疾病、心脏病(例如,冠状动脉疾病)、骨关节炎和某些形式的癌症(例如,子宫内膜、乳腺、前列腺和结肠癌)。

本文使用的术语“氧基”表示=O。

本文使用的术语“全氟烷基”表示如本文定义的烷基基团，其中与烷基基团结合的各氢原子团被氟原子团所取代。全氟烷基的示例如三氟甲基、五氟乙基等。

本文使用的术语“全氟烷氧基”表示如本文定义的烷氧基基团，其中与烷基基团结合的各氢原子团被氟原子团所取代。

本文使用的术语“药学可接受的盐”表示那些在合理的医学判断范围之内适合用于接触人类和动物组织且无不当毒性、刺激、变态反应等的盐，并且其与合理的益处/风险比例相称。药学可接受的盐是本领域已知的。例如，S. M. Berge 等在 *J. Pharmaceutical Sciences* 66:1-19, 1977 中详细描述了药学可接受的盐。所述盐可以在本发明化合物的最终分离纯化过程中原位制备，或者通过将自由碱基与适当有机酸反应来分离制备。代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、延胡索酸盐、庚糖酸盐 (glucoheptonate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚糖酸盐 (heptonate)、己酸盐、氢溴酸盐、氢氯酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶 (pectinate)、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等，以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，包括但不限于铵、四甲铵、四乙铵、甲胺、二甲基胺、三甲基胺、三乙胺、乙胺等。

本文使用的术语“药学可接受的酯”表示在体内水解的酯，包括在人体内轻易分解以留下母化合物或其盐的酯。例如，适当的酯基团包括从药学可接受的脂肪族羧酸（特别是链烷酸、链烯酸、环烷酸和链烷二酸）衍生的酯，其中各烷基或链烯基优选具有不超过6个碳原子。具体酯的实例包

括甲酸酯、乙酸酯、丙酸酯、丁酸酯、丙烯酸酯和乙基琥珀酸酯。

本文使用的术语“前药”表示在体内例如通过在血内水解快速转化成上式母化合物的化合物。全面讨论提供于 T. Higuchi 和 V. Stella, 作为新型递送系统的前药 (Pro-drugs as Novel Delivery Systems), A.C.S. Symposium Series 的第 14 卷; Edward B. Roche 编辑, 药物设计中的生物可逆性载体 (Bioreversible Carriers in Drug Design), American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987; 和 Judkins 等, *Synthetic Communications* 26(23):4351-4367, 1996, 其各自通过引用结合入本文。

根据本发明的异构体和类似物的前药可通过下述方式改性官能团来制备: 所述改性可以在体内裂解以释放母体异构体或类似物。前药包括改性的异构体或类似物, 其中任何所述异构体或类似物中的羟基或氨基连接至可以在体内裂解的任何基团, 以分别重新生成自由羟基或氨基。前药的实例包括但不限于式 I、II、III、IV、IV-A、IV-B、IV-C、IV-D、V、V-A 和/或 VI 的化合物中的羟基官能团的酯(例如, 乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物)和氨基甲酸酯(例如, N,N-二甲基氨基羰基)等。

本文使用的术语“药学可接受的前药”表示本发明化合物的那些前药以及本发明化合物的两性离子形式(当可能时), 所述前药在合理的医学判断范围之内适合用于接触人类和动物组织, 且无不当毒性、刺激、变态反应等的盐, 与合理的益处/风险比例相称, 并且有效用于其预期用途。

“药学可接受的活性代谢产物”预期表示根据本发明的化合物通过体内代谢而生成的药理学活性产物。

“药学可接受的溶剂合物”预期表示保留了根据本发明的异构体和类似物的生物活性组分的生物学效应和性质的溶剂合物。药学可接受的溶剂合物的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、醋酸和乙醇胺。

“肥胖症的预防或治疗”预期表示与哺乳动物(优选人)体重、食欲或食物摄取相关的任何有益的预防或治疗活性, 包括但不限于如下活性: 减

少体重和/或体脂肪，预防过度体重增加的发生或发展，降低食欲，降低食物摄取和/或增加能量支出。

“环系统取代基”表示连接至芳香环或非芳香环系统的取代基。当环系统为饱和或部分饱和时，所述“环系统取代基”进一步包括亚甲基（双键碳）、氧基（双键氧）或硫代（双键硫）。

本文使用的术语“螺烷基”表示亚烷基双自由基，其两端都连接至母体基团的同一碳原子，以生成螺环基团。

本文使用的术语“磺酰基”表示 $S(O)_2$ 基团。

本文使用的术语“硫烷氧基”表示通过硫原子连接至母体分子基团的烷基基团。示例性的未取代的硫代烷氧基基团具有从 1 至 6 个碳。

术语“硫代烷氧基烷基”表示通过烷基基团连接至母体分子基团的硫代烷氧基基团。

术语“硫代羰基”和“硫羰基”表示 $C(S)$ 基团，其还可以表示为 $C=S$ 。

术语“巯基”和“硫羟基”表示 SH 基团。

短语“联合”表示两种或多种化合物(例如，化合物 1、化合物 2、化合物 3 等)在其他化合物之前、之后和/或同时给药。在该语境中，短语“两种化合物同时给药”指化合物 1 和 2 相互在 48 小时内（例如 24 小时）给药。在一些实施方案中，“联合”包括化合物 1 和 2 时间上足够接近地给药，因为对患者具有有益效果，其比相同的疗程内的化合物 1 或 2 单独给药(缺乏其他药物)效果要好。在一些实施方案中，所述有益效果是治疗糖尿病，且减少或预防体重增加。

B) 根据本发明的化合物

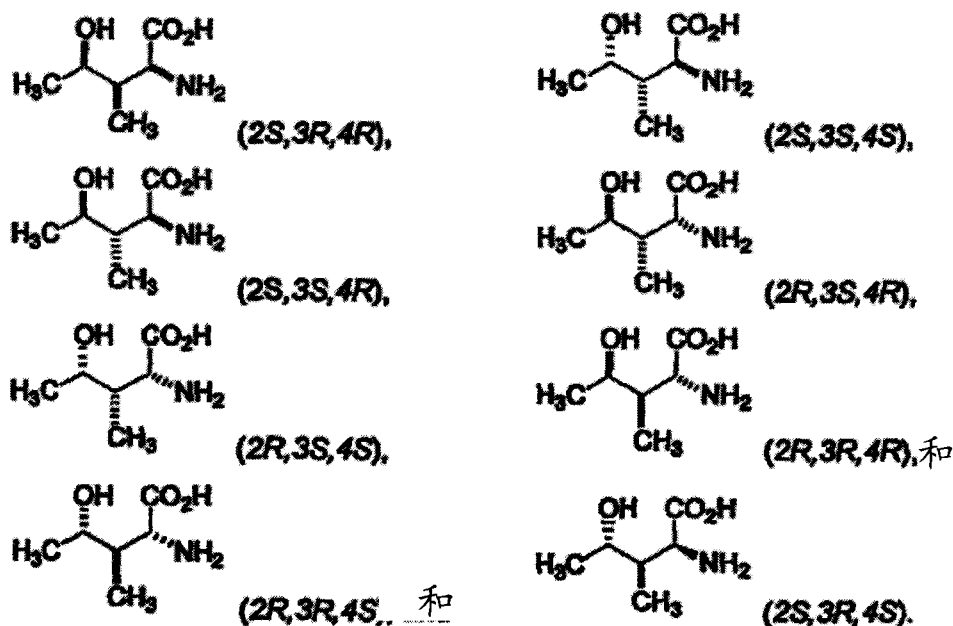
如下文将详细描述，本发明人已经发现羟基化的氨基酸，更具体地说，4-羟基异亮氨酸、其构型异构体、类似物、内酯、前药、药物盐、药物酯、代谢产物和溶剂合物可有效预防和/或治疗肥胖症。

本发明提供了用于治疗是或有风险成为超重、肥胖或者遭受超重或肥胖相关综合征的哺乳动物（例如人类）的方法、化合物和药物组合物。本

发明方法、化合物和药物组合物的具体用途包括但不限于：预防或治疗肥胖症，预防过度体重增加的发生或发展，减少体重和/或体脂肪，和降低食欲和/或食物摄取。

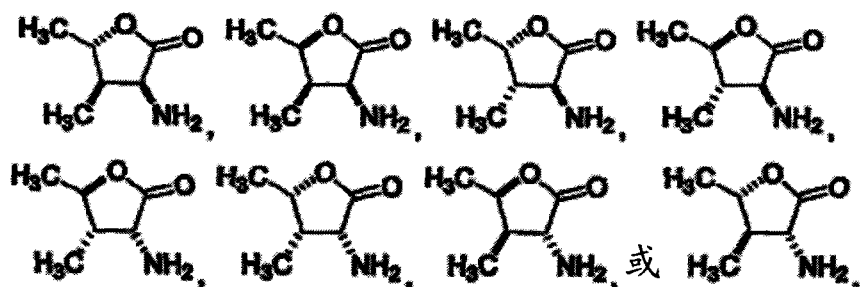
i) 4-羟基异亮氨酸异构体

根据实施方案，根据本发明使用的化合物选自 4-羟基异亮氨酸构型异构体及其药学可接受的内酯、盐、结晶形式、前药、酯、代谢产物或溶剂合物。在某些实施方案中，4-羟基异亮氨酸异构体选自下述组：



在优选实施方案中，4-羟基异亮氨酸是(2S,3R,4S)异构体(化合物14a)。在另一优选实施方案中，4-羟基异亮氨酸是(2R,3S,4R)异构体。

示例性的 4-羟基异亮氨酸异构体的前药包括那些其中羧酸基团和羟基缩合形成一种下述内酯的化合物：



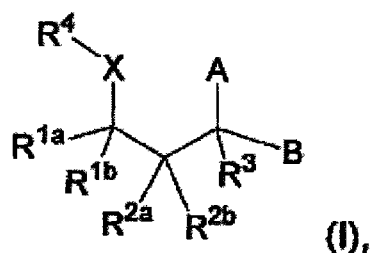
4-羟基异亮氨酸异构体可以通过使用本领域可获得的技术进行制备，使用容易获得的起始原料。例如，已经描述了用于制备(2S, 3R,4S)-4-羟基

异亮氨酸的方法, 参见例如: 美国专利申请 US 2003/0219880; Rolland-Fulcrand 等, Eur. J. Org. Chem. 873-877, 2004; 和 Wang 等, Eur. J. Org. Chem. 834-839, 2002。另外, 该化合物可以从葫芦巴(*Trigonella foenum-graecum*)的种子中分离。用于制备其他 4-羟基异亮氨酸构型异构体或其前药的方法已经在下述文献中描述: 2005 年 11 月 10 日提交的 PCT 申请 PCT/FR2005/02805(2006 年 5 月____公布为 WO 2006/____)和 2006 年 2 月 17 日提交的 PCT 申请 PCT/IB2006/____, (公布为 WO 2006/____; 最初指定为 2006 年 2 月 17 日提交的 PCT/US2006/005794), 其各自通过引入结合入本文。图 24 显示了八(8)个 4-羟基异亮氨酸构型异构体各自合成的合成方案图。

ii) 4-羟基异亮氨酸类似物

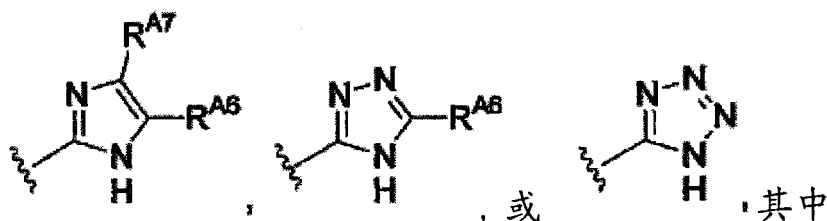
如上所述, 除了所有异构体形式的 4-羟基异亮氨酸, 本发明还涉及 4-羟基异亮氨酸(以任何异构体形式)类似物的使用和/或给药, 用于预防和/或治疗肥胖症和/或任何其相关综合征。

在一个实施方案中, 根据本发明的 4-羟基异亮氨酸类似物由通式(I)表示:



及其药学可接受的内酯、盐、前药、代谢产物或溶剂合物。

式(I)化合物中的取代基 A 可以是 $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{SR}^{\text{A1}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{S})\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A4}}$ 、 SO_3H 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A2}}\text{R}^{\text{A3}}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{A5}}$ 、 $\text{C}(\text{OR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(\text{SR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{A1}})\text{R}^{\text{A5}}$,



R^{A1} 是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基(其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子),

R^{A2} 和 R^{A3} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和(f)取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A2} 与 R^{A3} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基,

R^{A4} 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基(其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子),

R^{A5} 为 1-4 个天然或非天然氨基酸的肽链, 其中所述肽通过其末端胺基连接至 C(O),

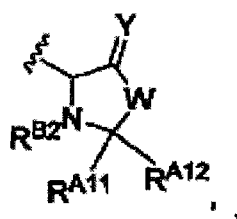
R^{A6} 和 R^{A7} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 全氟烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-12} 二烷基氨基、N-保护的氨基、卤素或硝基, 和

R^{A9} 和 R^{A10} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和(f)取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A9} 与 R^{A10} 及其母体碳原子一起形成取

代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基。

式 (I) 化合物中取代基 B 是 $\text{NR}^{\text{B1}}\text{R}^{\text{B2}}$, 其中 R^{B1} 和 R^{B2} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) N 保护基团, (c) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (d) 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基, (e) 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基, (f) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (g) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子, (h) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, (i) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (j) 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基, (k) 取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (l) $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{B3}}$, 其中 R^{B3} 选自取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子), (m) $\text{CO}_2\text{R}^{\text{B4}}$, 其中 R^{B4} 选自取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子), (n) $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{B5}}\text{R}^{\text{B6}}$, 其中 R^{B5} 和 R^{B6} 各自独立地选自氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基和取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子), 或者 R^{B5} 与 R^{B6} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有非邻位的 O、S 或 NR' , 其中 R' 是氢或 C_{1-6} 烷基, (o) $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{B7}}$, 其中 R^{B7} 选自取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子), 和 (p) 1-4 个天然或非天然的 α -氨基酸残基的肽链, 其中所述肽通过其末端羧基连接至 N, 且条件是没有两个基团通过羰基或磺酰基结合至所述氮原子。或者, R^{B1} 与式 I 的其他取代基相结合时可以形成环系统。在一个环系统中, R^{B1} 与 R^{B2} 和 N 一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有

O 或 NR^{B8} , 其中 R^{B8} 是氢或 C_{1-6} 烷基。或者, 当 R^{B1} 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 烷基时形成 5-至 8-元环, 或者当 R^{B1} 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_2 亚烷基并且 R^{B1} 与 R^{2a} 一起为取代或未取代的 C_{1-2} 亚烷基时, 形成 [2.2.1] 或 [2.2.2] 双环系统。或者, 当 R^{B1} 与 R^3 一起为取代或未取代的 C_{2-6} 烷基时, 形成 4-至 8-元环。当 R^{B1} 与 R^4 一起为取代或未取代的 C_{1-3} 烷基时, 形成 6-至 8-元环。当 R^{B1} 与 A 以及 A 和 B 的母体碳一起形成下述环时, 形成另一环:



其中 Y 和 W 各自独立地为 O、S、 NR^{B8} 或 $\text{CR}^{\text{A9}}\text{R}^{\text{A10}}$, 其中 R^{A9} 和 R^{A10} 各自如前所定义的, 并且 R^{A11} 和 R^{A12} 各自独立地选自: (a) 氢, (b) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (c) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (d) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子, (e) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, 和 (f) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, 或者 R^{A9} 与 R^{A10} 及其母体碳原子一起形成取代或未取代的 5-或 6-元环, 任选含有 O 或 NR^{A8} , 其中 R^{A8} 是氢或 C_{1-6} 烷基。在一个实施方案中, B' 取代基不与 R^{1a} 、 R^{1b} 或 R^4 形成环。

式 (I) 化合物中的取代基 X 可以是 O、S 或 NR^{X1} , 其中 R^{X1} 选自: (a) 氢, (b) N 保护基团, (c) 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基, (d) 取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基, (e) 取代或未取代的 C_{2-6} 炔基, (f) 取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基, (g) 取代或未取代的烷环烷基, 其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 10 个碳原子, (h) 取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基, (i) 取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子, (j) 取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基, 或 (k) 取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基, 其中亚烷基基团具有 1 至 6 个碳原子。

对于式 (I) 的化合物, R^{1a} 和 R^{1b} 取代基各自独立地为取代或未取代

的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基（其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子），或者 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统，或者当 R^{1a} 与 R^4 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时形成 3-至 6-元环。

对于式 (I) 的化合物， R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基（其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子），或者 R^{2a} 和 R^{2b} 一起为 $=O$ 、 $=N(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $=CR^{2c}R^{2d}$ （其中 R^{2c} 和 R^{2d} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基）或者形成螺环的取代或未取代的 C_{2-5} 亚烷基部分，或者 R^{2a} 与 R^{1a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统。

式 (I) 化合物中的取代基 R^3 可以是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的烷环烷基（其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）。或者，当 R^3 与 R^{B1} 一起为取代或未取代的 C_{2-6} 亚烷基时可以形成 4-至 8-元环。

式 (I) 化合物中的取代基 R^4 是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基（其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取

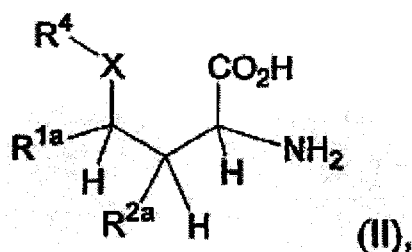
代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子）、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基（其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子），或者当 R^4 与 R^{1a} 一起为取代或未取代的 C_{1-4} 亚烷基时形成 3-至 6-元环，或者当 R^4 与 R^{B1} 一起为取代或未取代的 C_{1-3} 亚烷基时形成 6-至 8-元环。

在某些实施方案中，本发明的类似物由通式 (I) 和伴随的定义来表示，其中 A 是 CO_2H ，B 是 NH-对甲苯磺酰基， R^4 是 H，且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为 CH_3 。

在某些实施方案中，本发明类似物由通式 (I) 和伴随的定义表示，其中 A 是 CO_2H ，B 是 NH_2 ， R^4 是 H，且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

在某些实施方案中，本发明类似物由通式 (I) 和伴随的定义表示，其中 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单或稠环系统，任选含有非邻位的 O、S 或 NR' ，其中 R' 是氢或 C_{1-6} 烷基。

在某些实施方案中，本发明类似物由通式 (II) 表示，或者其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药：



其中 R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基，或者 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_6 -脂环族环系统。在某些实施方案中，本发明类似物由通式 (II) 和伴随的定义表示，其中 R^{1a} 表示乙基基团， R^{2a} 表示甲基基团，X 表示 O，且 R^4 表示氢原子。该实施方案的一些示例包括鉴定为下表 1 中 ID 号为 13b、12b、218、219、220、221、222 和 223 的化合物。

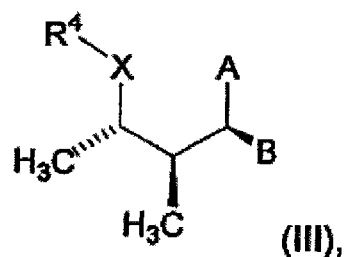
在某些实施方案中，本发明类似物由通式 (II) 和伴随的定义表示，其中 X 表示 O，且 R^4 表示氢原子，且 R^{1a} 和 R^{2a} 结合形成 6 或 7 元环结构。

该实施方案的一些实施例包括鉴定为下表 1 中 ID 号为 12e、13e、14e、15e、213、214、215、216、217、12f、13f、14f、15f、231、232、233、234 和 235 的化合物。

在某些实施方案中，本发明类似物由通式 (II) 和伴随的定义表示，其中 R^{1a} 表示甲基基团， R^{2a} 表示苄基基团，X 表示 O，且 R^4 表示氢原子。该实施方案的一些实施例包括鉴定为下表 1 中 ID 号为 12d、13d、14d、15d、238、239、240 和 241 的化合物。

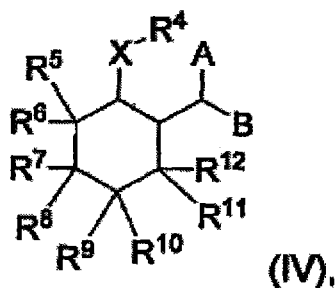
而在一些实施方案中，本发明类似物由通式 (II) 和伴随的定义表示，其中 R^{1a} 、 R^{1b} 和 R^{2a} 表示甲基基团，X 表示 O，且 R^4 表示氢原子。该实施方案的一些实施例包括鉴定为下表 1 中 ID 号为 207、101a、101b、208、209 和 210 的化合物。该实施例期望的化合物具有 2*S*,3*R* 构型。

在某些实施方案中，本发明的类似物由通式 (III) 表示，或者其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药：



其中 B、X 和 R^4 如本文他处所定义的(参见上式 I)，并且 A 是 CO_2R^{A1} 、 C(O)SR^{A1} 、 $\text{C(O)NR}^{A2}R^{A3}$ 或 C(O)R^{A5} 。

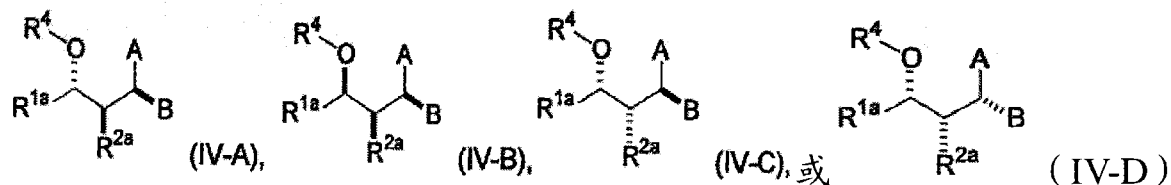
在某些实施方案中，本发明的类似物由通式 (IV) 表示，或者其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药：



其中 B、X 和 R^4 如本文他处所定义的(参见上式 I)，并且 A 是 CO_2R^{A1} 、

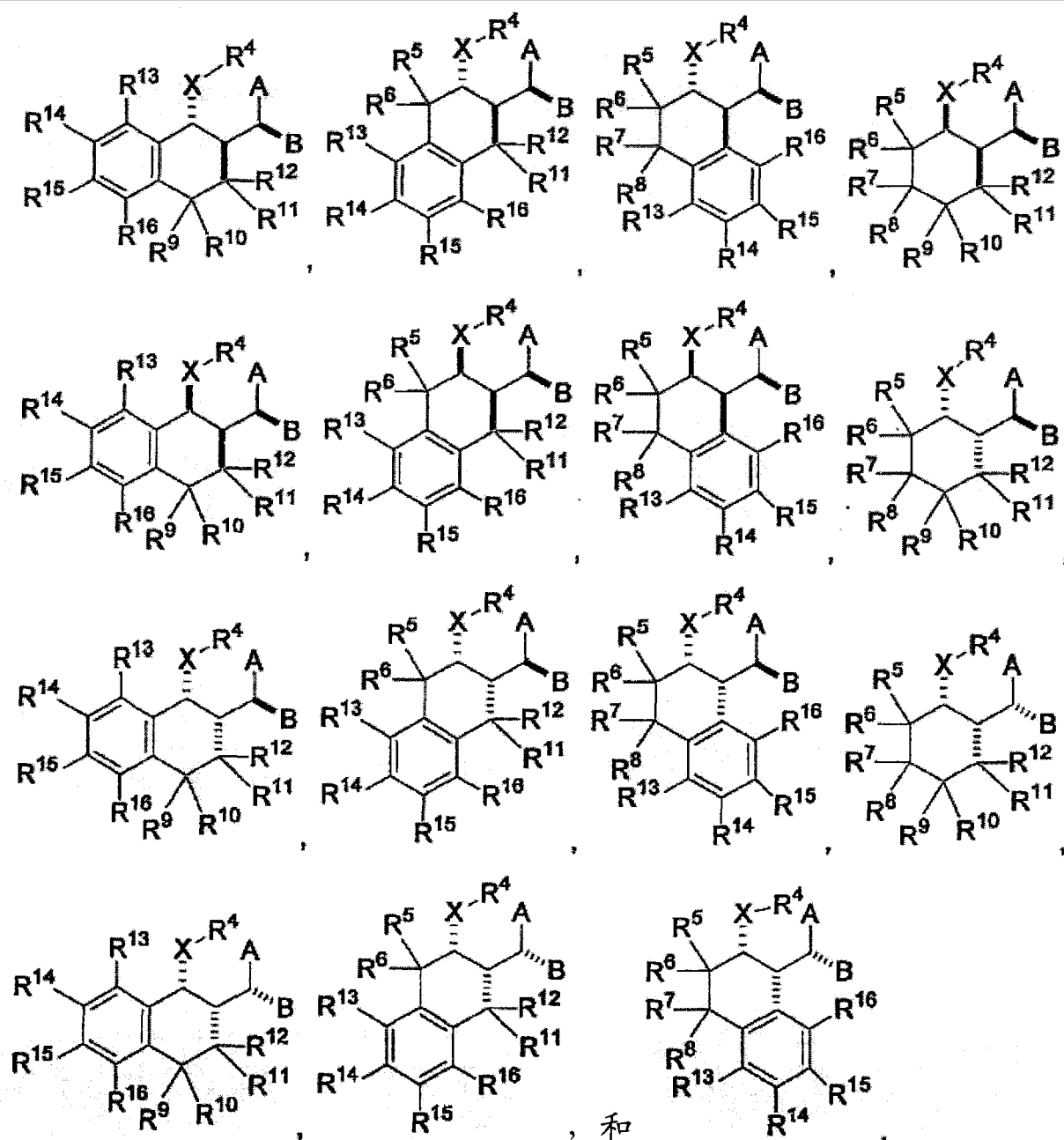
$C(O)SR^{A1}$ 、 $C(O)NR^{A2}R^{A3}$ 或 $C(O)R^{A5}$, 且 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基 (其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子), 该实施方案的期望化合物具有 SSR 构型。

在某些实施方案中, 本发明的类似物由下述通式表示, 或者其药学可接受的内酯、盐、溶剂合物和/或前药:



其中 R^{1a} 和 R^{1b} 各自独立地为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基 (其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基 (其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)。

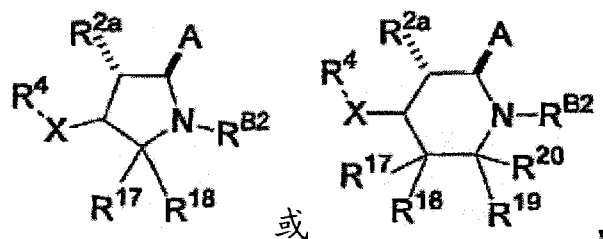
在该实施方案的一个优选实施例中, A 是 CO_2H , B 是 NH_2 , R^4 是 H, 且 R^{1a} 和 R^{2a} 各自为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在另一实施例中, 优选的 4-OH 类似物包括其中 R^{1a} 与 R^{2a} 及其基本碳原子一起形成取代或未取代的 C_{5-10} 单环或稠环系统的那些化合物, 例如, 选自下述以下的化合物:



其中, R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 和 R^{12} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基(其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子); 和 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 和 R^{16} 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、 C_{1-4} 全氟烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷氧基、氨基、 C_{1-6} 烷基氨基、 C_{2-12} 二烷基氨基、N-保护

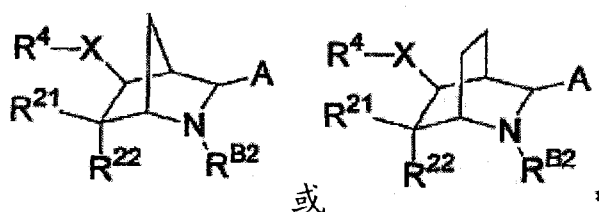
的氨基、卤素或硝基。在该系列中最优选的化合物是其中 A 是 CO₂H 且 B 是 NH₂ 的那些化合物。

在另一实施方案中，式 (I) 的化合物为



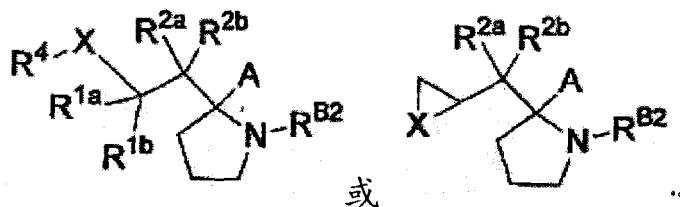
其中 R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹ 和 R²⁰ 各自为氢或者取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。

在另一实施方案中，式 (I) 的化合物为



其中 R²¹ 和 R²² 各自为氢或者取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基。

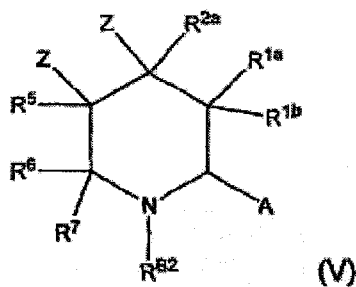
在另一实施方案中，式 (I) 的化合物为



式 (I) 化合物的其他实例包括选自下述组的化合物：被鉴定为下表 1 中具有 ID 号 22、26、33、34、75、76、205、206、65、59、60、61、62、200、201、202、38、99、99a、99b、100、100a、100b、207、101a、101b、12c、13c、14c、226、230、253 和 254 的化合物。

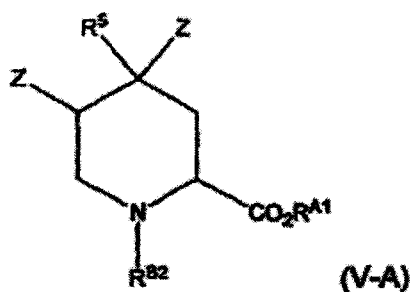
式 (I) 化合物的其他实例包括选自下述组的化合物：被鉴定为下表 1 中具有 ID 号 204、102a、102b、211、5a、82、203、5c、7c 和 225 的化合物。

在某些实施方案中，本发明的类似物由通式(V)表示，或者其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药：



其中, A、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{2a} 、 R^4 和 R^{B2} 各自如上参考式 I 所定义的; 其中 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基(其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子); 且其中 $Z = XR^4$ 或 $NR^{B1}R^{B2}$, 如上参考式 V 所定义的。

在某些实施方案中, 本发明的类似物由式(V-A)所定义:



或其内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药, 其中 R^{A1} 、 R^{B2} 和 R^4 各自如前有关式 I 所定义的; 其中 R^5 为氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的烷环烷基(其中环烷基基团具有 3 至 8 个碳原子且亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{2-6} 链烯基、取代或未取代的 C_{2-6} 炔基、取代或未取代的 C_6 或 C_{10} 芳基、取代或未取代的 C_{7-16} 烷芳基(其中亚烷基基团具有 1 至 4 个碳原子)、取代或未取代的 C_{1-9} 杂环基或者取代或未取代的 C_{2-15} 烷杂环基(其中亚烷

基基团具有 1 至 4 个碳原子); 且其中 $Z = XR^4$ 或 $NR^{B1}R^{B2}$, 如上参考式 V 所定义的。

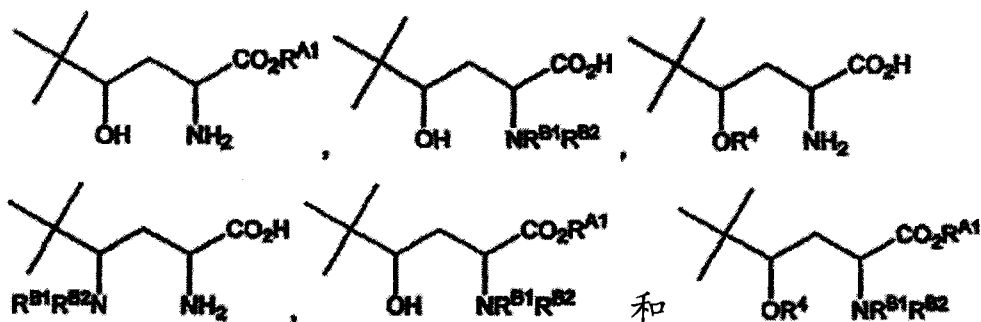
式(V)化合物的实例包括选自下述组的化合物: 鉴定为具有下表 1 中 ID 号 256-263 的化合物。

在某些实施方案中, 本发明的类似物由通式(VI)表示, 或者其药学可接受的内酯、盐、代谢产物、溶剂合物和/或前药:



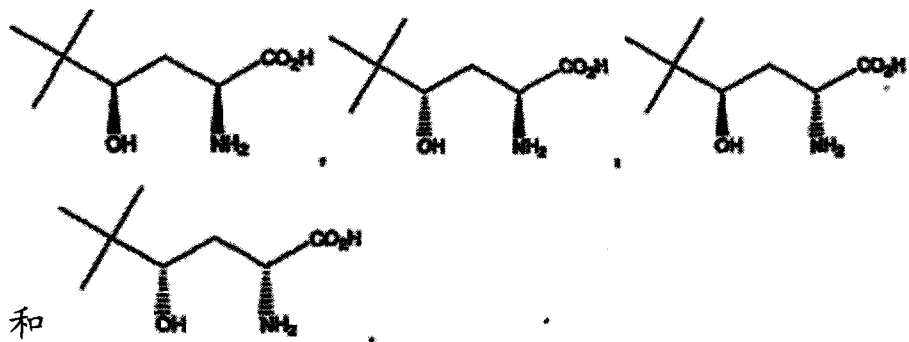
其中 A、B、X、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^3 和 R^4 如前参考式 I 所定义的。

式(VI)化合物的实例包括选自下述组的化合物: 鉴定为具有下表 1 中 ID 号 264-269 并以下列出的化合物。

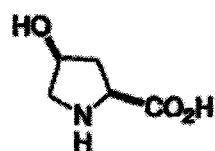


其中 R^{A1} 、 R^{B1} 、 R^{B2} 和 R^4 如前参考式 I 所定义的。

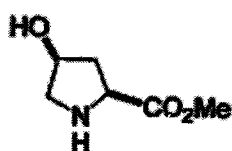
本发明的四种优选化合物 (分别以异构体形式 SS、SR、RS 和 RR) 的具体实例如下, 并且作为化合物 270-273 存在于表 1 中。



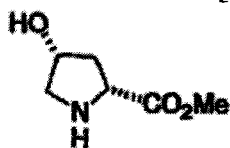
本发明优选化合物的进一步实例如下:



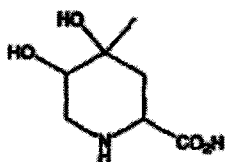
[化合物 75],



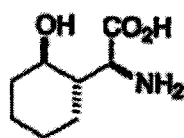
[化合物 76],



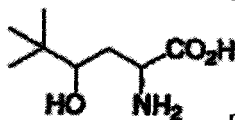
[化合物 202],



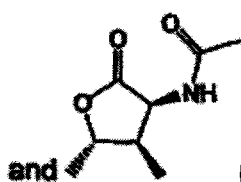
[化合物 65a],



[化合物 13e],



[化合物 62],



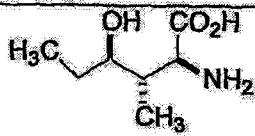
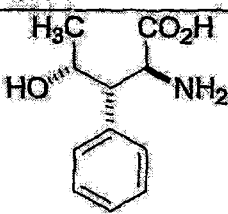
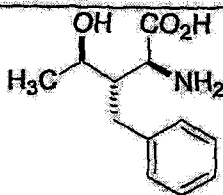
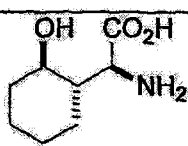
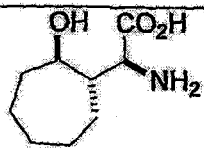
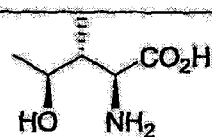
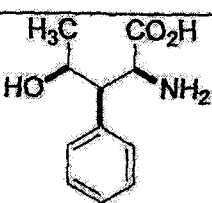
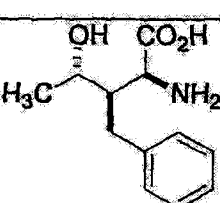
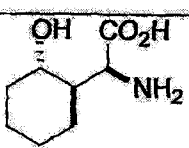
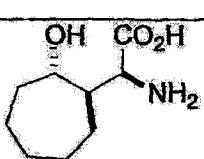
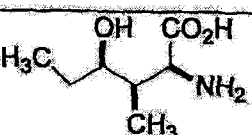
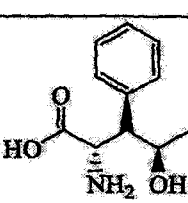
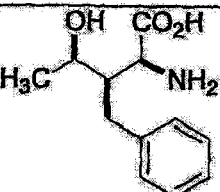
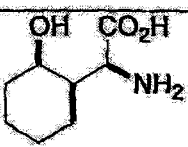
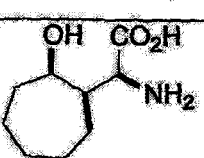
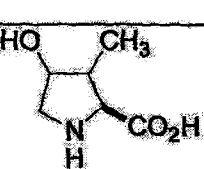
[化合物 104]

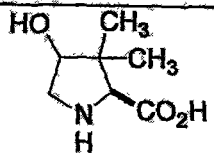
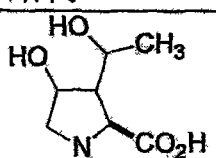
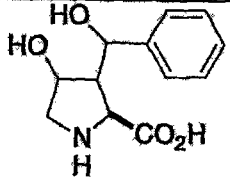
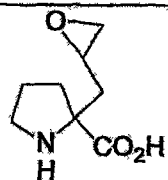
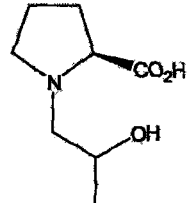
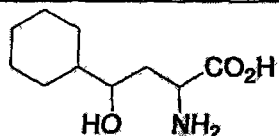
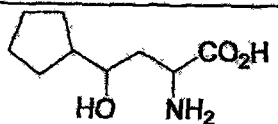
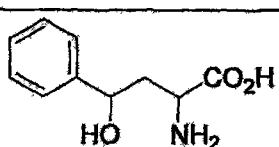
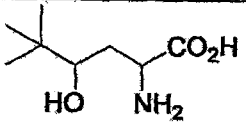
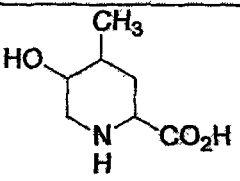
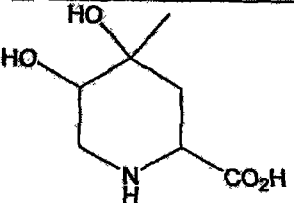
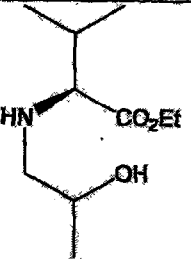
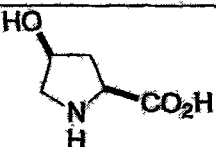
本发明还包括式(I)、(II)、(III)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)和(VI)化合物的盐、溶剂合物、结晶形式、活性代谢产物和前药。前药的具体实例包括但不限于(I)、(II)、(III)、(IV)、(IV-A)、(IV-B)、(IV-C)、(IV-D)、(V)、(V-A)和(VI)的化合物,其中适当的官能性(例如但不限于这些式中的羟基、氨基或硫氢基基团)通过生物学或化学上不稳定的分子部分而正确衍生,所述不稳定分子部分可以在体内被裂解而产生各式的化合物。

在其他实施方案中,本发明的化合物选自下表1中所列化合物组成的组。应该注意,在下表1和贯穿本文件中,当原子以无氢显示、但氢在化学上是形成稳定化合物所必需的时候,则应该推断氢是所述化合物的部分。

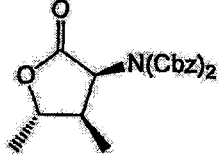
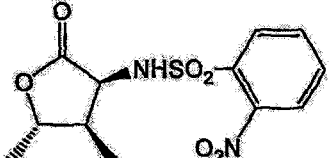
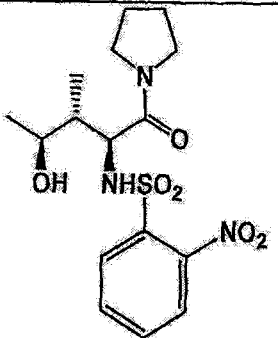
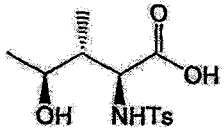
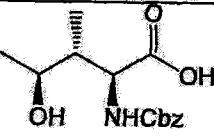
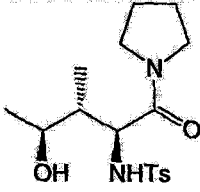
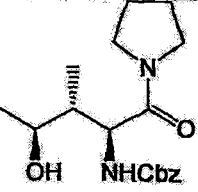
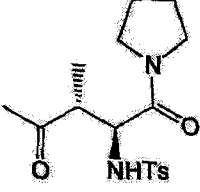
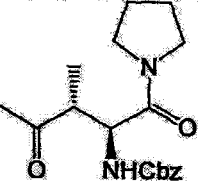
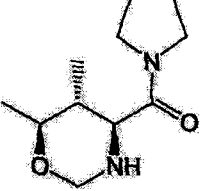
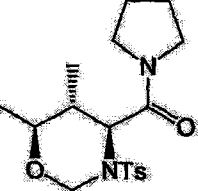
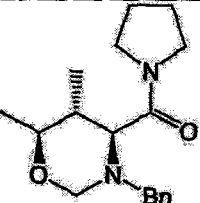
表 1: 示例性化合物的结构

Cpd #	结构	Cpd #	结构
5a		5b	
5c		5d	
5e		5f	
7b		7c	
7d		7e	
7f		12b	
12c		12d	
12e		12f	

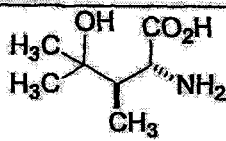
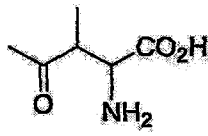
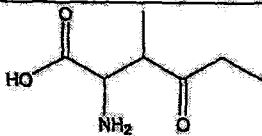
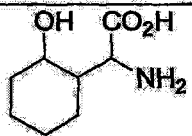
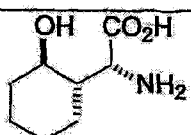
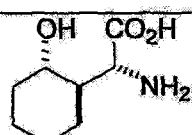
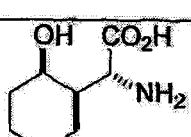
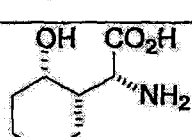
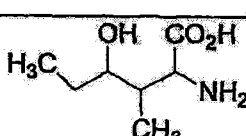
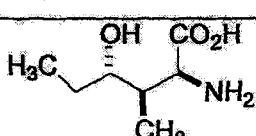
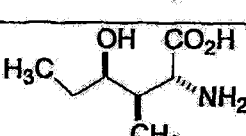
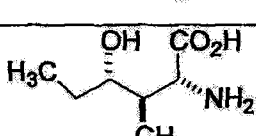
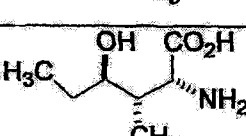
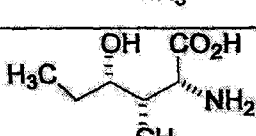
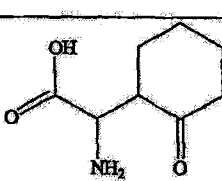
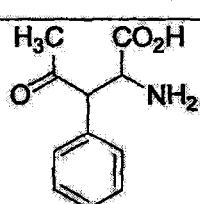
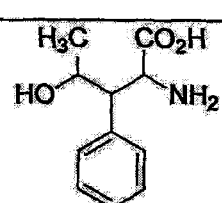
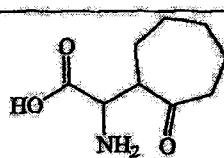
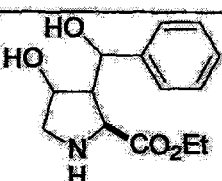
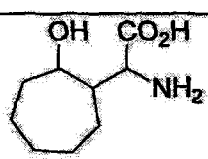
Cpd #	结构	Cpd #	结构
13b		13c	
13d		13e	
13f		14a	
14c		14d	
14e		14f	
15b		15c	
15d		15e	
15f		22	

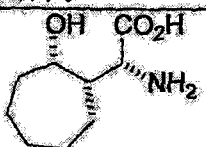
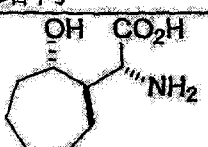
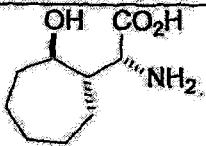
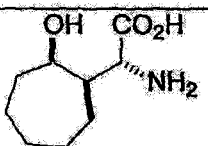
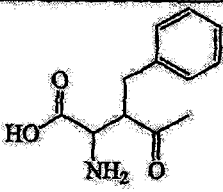
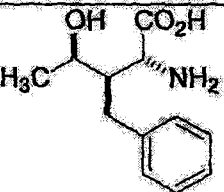
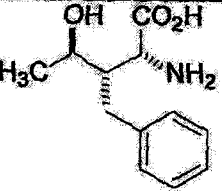
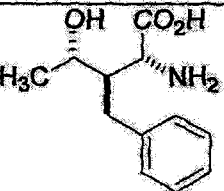
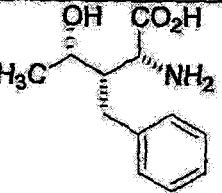
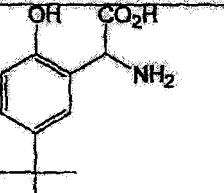
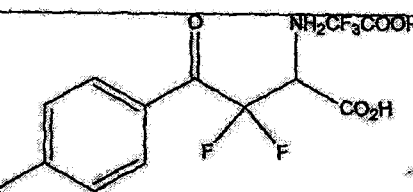
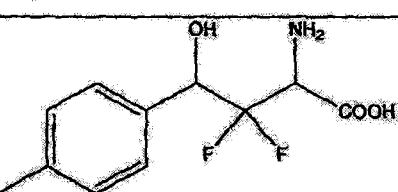
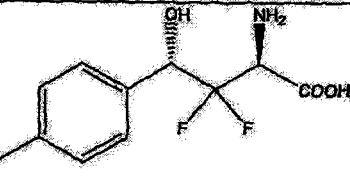
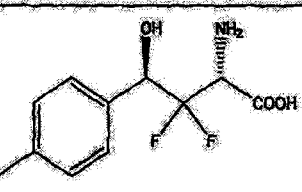
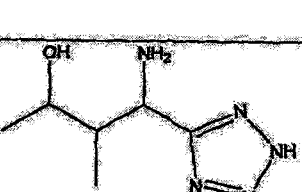
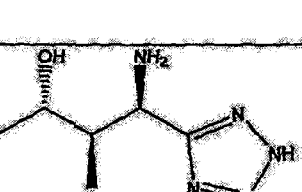
Cpd #	结构	Cpd #	结构
26		33	
34		38	
40		59	
60		61	
62		65	
65a			
67		75	

Cpd #	结构	Cpd #	结构
76		77	
82		99	
99a		99b	
100		100a	
100b		101a	
101b		102a	
102b		104	
105		107a	
107b		108a	

Cpd #	结构	Cpd #	结构
108b		109	
110		111a	
111b		112a	
112b		113a	
113b		116	
117		118	

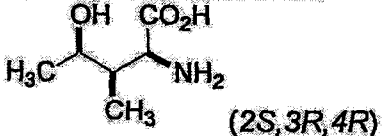
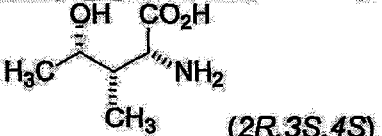
Cpd #	结构	Cpd #	结构
119		120	
121a		121b	
122		123	
128		133	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	

Cpd #	结构	Cpd #	结构
210		211	
212		213	
214		215	
216		217	
218		219	
220		221	
222		223	
224		225	
226		229	
230		231	

Cpd #	结构	Cpd #	结构
232		233	
234		235	
236		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	

Cpd #	结构	Cpd #	结构
249		250	
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	

Cpd #	结构	Cpd #	结构
263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273			
12a		12aa	
13a		13aa	
14a		14aa	

Cpd #	结构	Cpd #	结构
15a	 (2S,3R,4R)	15aa	 (2R,3S,4S)

通过采用本领域可获得的技术、使用可轻易获得的起始材料制备本发明的化合物和组合物(见后文)。例如,本文式 I、II、III、IV、IV-A、IV-B、IV-C 和/或 IV-D 的化合物已经描述于 PCT 申请 PCT/IB2006/____(公布为 WO 2006/____; 最初指定 PCT/US2006/005794)和美国专利申请 11256,848,两申请都于 2006 年 2 月 17 日提交,并通过引用结合入本文。

本发明的另一方面涉及用于合成根据本发明的类似物的新方法。示例部分已经描述了制备本发明化合物的某些新的和示例性方法。这类方法在本发明的范围内。

D) 药物组合物和治疗应用

不希望受理论束缚,本发明人已经证明根据本发明的化合物用于预防和治疗肥胖症及相关综合征。因此,本发明涉及治疗方法、化合物和药物组合物,用于预防或治疗肥胖症,包括但不限于预防过度体重增加的发生或发展,减少体重和/或体脂肪,和降低食欲和/或食物摄取。

本发明提供了几个优点。例如,诊断为超重或肥胖的个体有风险发展严重疾患,例如心脏疾病(例如,冠状动脉疾病)、中风、高血压、2 型糖尿病、血脂障碍、呼吸系统并发症、睡眠呼吸暂停、骨关节炎、胆囊疾病、抑郁和某些形式的癌症(例如,子宫内膜、乳腺、前列腺和结肠癌)。在有效降低体重和/或食欲中,本发明方法可以降低超重和肥胖患者发展这些疾患的风险。另外,已知即使 5-10% 的体重减少也可以有助于提高超重和肥胖个体的健康,本发明方法可用以实现这种减少。

根据本发明的优选实施方案,所述哺乳动物是需要通过本发明方法、化合物和/或组合物治疗的人类患者,并被选择用于基于该需求的治疗。需要治疗的人(特别是指肥胖症时)是领域公认的并包括是或有风险成为超重(体重指数(BMI) > 25)、肥胖(BMI > 30)或者遭受超重或肥胖

相关综合征的个体。需要治疗的人可能还服用或摄取药物用于预防或治疗糖类或脂类代谢疾病，包括糖尿病（1型和2型糖尿病）、前驱糖尿病和代谢综合征。需要治疗的人还可以是处于这种疾病或疾患风险的人，并预期将基于诊断（例如，医学诊断）而从治疗受益（例如，治愈、康复、预防、缓解、减轻、改变、矫正、改善、改良，或影响所述疾病或疾患、所述疾病或疾患的症状或所述疾病或疾患的风险）。

因此，本发明的相关方面涉及本发明化合物作为用于治疗或预防目的的药物组合物中活性成分的用途。如本文所使用的，“治疗（treating）”或“治疗（treatment）”预期表示至少与哺乳动物（例如人类）肥胖症和相关综合征有关的疾病或疾患的减轻，其通过服用根据本发明的一种或多种化合物而减轻，并包括全部或部分治愈、康复、抑制（例如，阻止或减少所述疾病及其临床症状的发展）、从其解脱、改善和/或缓解所述疾病状况（例如，导致所述疾病及其临床症状的退行）。

如本文使用的，“预防（prophylaxis）”、“预防（prevent）”或“预防（prevention）”预期表示至少与肥胖症或相关综合征有关的疾病或疾患的可能性的降低。在科学文献中鉴定或提出的肥胖症诱病因素包括、但不限于：(i) 将具有所述疾病状况但还没有被诊断为患有其的遗传诱因，(ii) 具有脂肪代谢的失调，(iii) 具有久坐的生活方式，(iv) 营养，和/或 (v) 遗传突变（例如，在来普汀接受者中）。例如，可以通过当人处于超重时、当人显示异常高的血糖水平时和/或当人表现出降低的葡萄糖耐量时施用本发明的化合物或包含其的组合物来预防或治疗肥胖症。

患者可以是女性或男性，并且其可以是儿童、青少年或成人。

根据具体的方面，本发明特征为减少哺乳动物体重和/或体脂肪的方法，其包括为所述哺乳动物施用根据本发明的化合物和/或包含该化合物的组合物。在优选实施方案中，所述哺乳动物是超重或肥胖的人。

根据本发明的另一方面，本发明特征为治疗超重或肥胖的哺乳动物（例如人类）的方法，其包括为所述哺乳动物施用根据本发明的化合物和/或包含该化合物的组合物。

根据本发明的另一方面，本发明特征为预防哺乳动物（优选人类）过度体重增加的发生或发展的方法，其包括为所述哺乳动物施用根据本发明的化合物和/或包含该化合物的组合物。在相关方面，根据本发明的方法、化合物和/或组合物用于预防与施用刺激体重增加的抗糖尿病剂相关的体重增加的发生或发展。

根据另一方面，本发明特征为降低哺乳动物（优选人类）食欲和/或食物摄取的方法，其包括为所述哺乳动物施用根据本发明的化合物和/或包含该化合物的组合物。

根据具体方面，本发明特征为治疗(1) 超重或肥胖和(2) 糖尿病或服用抗糖尿病剂的哺乳动物（例如人）的方法，该方法包括施用足以降低所述哺乳动物循环血糖浓度的量的根据本发明的化合物和/或包含该化合物的组合物。

根据某些实施方案，本发明的化合物、组合物和方法以足以减少受治患者体重和/或体脂肪的治疗有效剂量施用，与治疗前的最初水平相比较，减少了约至少 1、2、3、4、5、10、15、20 25、30、35、40、45、50、75 个百分比或更多。通常，给予本发明组合物直至体重和/或体脂肪回到正常。由于本发明化合物靶向的疾患和疾病的性质，可能需要对某些患者长期或终生给药。在优选实施方案中，每天施用 1 至 3 次根据本发明的化合物和药物组合物。

因此，本发明提供了包含治疗有效量的、与药学可接受载体或赋形剂结合的、如本文所描述的 4-羟基异亮氨酸、其异构体、类似物、内酯、盐和前药的药物组合物。适当的载体或赋形剂包括但不限于盐水、缓冲盐水、葡萄糖、水、甘油、乙醇及其组合。所述药物组合物可以任何有效的常规方式施用，包括例如：局部、胃肠、口、直肠、阴道内、静脉内、腹膜内、肌内、眼内、皮下、鼻内、支气管内或皮内途径给药。

可以接受的制备适当药物形式药物组合物的方法是本领域技术人员已知的。例如，可以通过药物化学家的常规技术制备药物制剂，以生成期望的用于各种给药途径的产品，所述常规技术涉及的步骤例如：混合、颗粒化和压制（对于片剂是必需的），或者混合、填充和适当溶解成分。

可以通过在细胞培养物或实验动物中的标准药物程序评价根据本发明化合物的毒性和治疗效力。可以在动物模型系统中评价根据本发明化合物的治疗效力，其可以预测在人类疾病中的效力。例如，用于评价减少体重和/或体脂肪的动物模型包括用于预防和/或治疗肥胖症的动物模型（例如，饮食诱导的肥胖症小鼠和鼠模型）或者可以在其中测量体重增加或减少的其他相关动物模型。可以在动物模型中检测的相关参数包括但不限于能量支出、氧消耗、卡路里摄取/食物消耗、肠内脂类吸收等。用于评价葡萄糖摄取效力的动物模型包括有关糖尿病的动物模型和其他相关动物模型，其中可以测量葡萄糖输注率。用于评价促胰岛素效力的动物模型包括有关糖尿病的动物模型或其他相关动物模型，其中可以测量胰岛素分泌。或者，可以通过检验化合物在脂肪细胞中刺激脂解、增加脂肪代谢相关基因表达（例如 aP2、HSL、FatB1、CPT-1 和 AMP 激酶）的能力，来体外评价根据本发明的化合物的生物和/或生理活性。虽然可以使用表现毒副作用的物质，但应该小心设计使这种物质靶向受累组织部位的递送系统，以最小化对未受累细胞的潜在损伤并从而减少副作用。

本发明的化合物、组合物和方法可与广泛的药物一起使用。这类药物可以选自抗肥胖剂、减食欲剂、抗糖尿病剂、抗高血压剂、抗炎剂等。

可与本发明化合物一起使用的抗肥胖剂的实例包括 Xenical™(Roche)、Meridia™(Abbott)、Acomplia™(Sanofi-Aventis)和拟交感神经苯丁胺。潜在有用的抗肥胖剂的非限制性名单列于下文提供的表 2 中。

表 2: 已知的和正在出现的抗肥胖剂

名称 (商品名)	公司	药物描述	剂量
苯丁胺 *(lonamin®, Adipex-P®, 和仿制药)	Generic drug	拟交感神经食欲抑制剂	15-37.5 mg/天
苄非他明 (Direx®)	Pharmacia/Pfizer	拟交感神经食欲抑制剂	25-50 mg-1 至 3 次/天
安非拉酮 (Tenuate®, Dospan®)	Sanofi-Aventis ABC Holding	拟交感神经食欲抑制剂	25 mg/片-3 片/天或 75 mg/片-1 片/天
苯甲曲秦	Generic drug	拟交感神经食欲抑制剂	17.5-35 mg-2-3 次/天
溴隐亭 (Ergoset®)	Novartis, Mylan, Lek	多巴胺受体	2.5-15 mg/天

Parlodel®)	Pharms	激动剂	
奥利司他 (Xenical®, Zenical®)	Roche	脂酶抑制剂	120 mg/片-3 片/天
西布曲明 (Meridia®, Reductase®, Reductil®, Reductyl™)	Abbott	去甲肾上腺素再吸收抑制剂, 单胺再吸收抑制剂, 5-羟色胺再吸收抑制剂	10-15 mg/天
米格列醇 (Diastabol®, Glyset®, Miglibay®, Plumarol®)	Bayer	α 糖苷酶抑制剂	50-100 mg/片-3 片/天
丁氨苯丙酮 (Quomem®, WellbutrinXL®, Zyban®)	GlaxoSmithKline	多巴胺吸收抑制剂, 单胺吸收抑制剂, 去甲肾上腺素再吸收抑制剂	150 mg/片-1 至 2 片/天
Radafaxine	GlaxoSmithKline	去甲肾上腺素/多巴胺再吸收抑制剂	-
856464	GlaxoSmithKline	黑色素浓缩激素拮抗剂	-
869682	GlaxoSmithKline	SGLT2 抑制剂	-
唑尼沙胺 (Excegran®, Zonegran®)	Dainippon Pharmaceutical	钙通道拮抗剂, 钠通道拮抗剂	-
托吡酯 (Topamax®)	Ortho-McNeil Pharmaceutical	钠通道拮抗剂	-
利莫那班 (Acomplia®)	Sanofi-Aventis	大麻素 1(CB1) 受体拮抗剂	-
SR147778	Sanofi-Aventis	CB1 拮抗剂	-
AVE1625	Sanofi-Aventis	CB1 拮抗剂	-
APD356	Arena Pharmaceuticals	5-羟色胺 2C 受体激动剂	-
AOD9604	Metabolic Pharmaceuticals	hGH 肽变体	-
P57	Phytopharm, Unilever(被许可人)	来自仙人掌的食欲抑制剂	-
ATL962(Celistat®)	Alizyme, Takeda(被许可人)	脂酶抑制剂	-

c-2624, c-5093, c-2735	Merck		-
PYY3-36	Nastech Parmaceuticals/Merck	合成形式的 抑制食欲的 激素 PYY	-
Cp-946, 598	Pfizer	CB1 受体拮 抗剂	-
SLV-319	Solvay Pharm./Bristol-Myers Squibb	CB1 受体拮 抗剂	-

表 3 提供了这些抗肥胖剂的几个实例的通常剂量。

表 3: 普通抗肥胖剂的通常剂量

药物	剂量和/或给药
罗格列酮	2 至 8 mg/片-最多每天 8 mg
匹格列酮	15 至 45 mg/片-每天 15 至 45 mg
曲格列酮	200 至 400 mg/片- 每天 200 至 600 mg
环格列酮	0.1 mg/片

可以与本发明化合物联合使用的有效抗糖尿病剂的非限制性名单包括: 胰岛素, 双胍例如二甲双胍(Glucophage®, Bristol-Myers Squibb Company, U.S.; Stagid®, Lipha Sante, Europe); 磺酰脲类药物, 例如格列齐特(Diamicon®)、格列本脲、格列吡嗪(Glucotrol®和 Glucotrol XL®, Pfizer)、格列美脲(Amaryl®, Aventis)、氯磺丙脲(例如, Diabinese®, Pfizer)、甲苯磺丁脲和优降糖(例如, Micronase®, Glynase®和 Diabeta®); 格列奈类 (glinides), 例如瑞格列奈(Prandin®或 NovoNorm®; Novo Nordisk)、ormitiglinide、那格列奈(Starlix®)、色那列奈和 BTS-67582; 胰岛素增敏剂, 例如格列酮类 (glitazones)、噻唑烷二酮类例如马来酸罗格列酮(Avandia®, Glaxo Smith Kline)、吡咯列酮(Actos®, Eli Lilly, Takeda)、曲格列酮、环格列酮、伊沙列酮 (isaglitazone)、达格列酮、恩格列酮、CS-011/CI-1037、T 174、GI 262570、YM-440、MCC-555、JTT-501、AR-H039242、KRP-297、GW-409544、CRE-16336、AR-H049020、LY510929、MBX-102、CLX-0940、GW-501516 以及在 WO 97/41097(DRF-2344)、WO 97/41119、WO 97/41120、WO 98/45292、WO

99/19313(NN622/DRF-2725)、WO 00/23415、WO 00/23416、WO 00/23417、WO 00/23425、WO 00/23445、WO 00/23451、WO 00/41121、WO 00/50414、WO 00/63153、WO 00/63189、WO 00/63190、WO 00/63191、WO 00/63192、WO 00/63193、WO 00/63196 和 WO 00/63209 中描述的化合物；高血糖素样肽 1(GLP-1)受体激动剂，例如 Exendin-4 (1-39)(Ex-4)、Byetta™ (Amylin Pharmaceuticals Inc.)、CJC-1131 (Conjuchem Inc.)、NN-2211(Scios Inc.)和在 WO 98/08871 和 WO 00/42026 中描述的那些 GLP-1 激动剂；减缓糖类吸收的物质，例如 α -葡萄糖苷酶抑制剂(例如，阿卡波糖、米格列醇、伏格列波糖和乙格列酯)；抑制胃排空的物质，例如高血糖素样肽 1、胆囊收缩素(cholecystokinin)、糊精和普兰林肽；高血糖素拮抗剂，例如喹喔啉衍生物(例如，2-苯乙烯基-3-[3-(二甲基氨基)丙基甲基氨基]-6,7-二氯喹喔啉；Collins 等, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 2(9):915-918, 1992)，天精和天精类似物(例如，在 WO 94/14426 中描述的那些)、1-苯基吡唑衍生物(例如，在美国专利第 4,359,474 号中描述的那些)、经取代的二硅环己烷(例如，在美国专利第 4,374,130 号中描述的那些)、经取代的吡啶和联苯(例如，在 WO 98/04528 中描述的那些)、经取代的吡啶基吡咯(例如，在美国专利第 5,776,954 号中描述的那些)、2,4-二芳基-5-吡啶咪唑(例如，在 WO 98/21957、WO 98/22108、WO 98/22109 和美国专利第 5,880,139 号中描述的那些)、2,5-取代的芳基吡咯(例如，在 WO 97/16442 和美国专利第 5,837,719 号中描述的那些)、经取代的嘧啶酮 (pyrimidinone)、吡啶酮和嘧啶化合物(例如，在 WO 98/24780、WO 98/24782、WO 99/24404 和 WO 99/32448 中描述的那些)、2-(苯并咪唑-2-基硫)-1-(3,4-二羟基苯基)-1-乙醇酮(参见 Madsen 等, *J. Med. Chem.* 41:5151-5157, 1998)、亚烷基胍(例如，在 WO 99/01423 和 WO 00/39088 中描述的那些)和其他化合物(例如在 WO 00/69810、WO 02/00612、WO 02/40444、WO 02/40445 和 WO 02/40446 中描述的那些)；和葡萄糖激酶激活剂，例如在 WO 00/58293、WO 01/44216、WO 01/83465、WO 01/83478、WO 01/85706 和 WO 01/85707 中描述的那些。

可与一个或多个根据本发明化合物联合使用的抗糖尿病剂的其他实例包括咪唑啉(例如，依法克生、咪唑克生、酚妥拉明和 1-苯基-2-(咪唑啉

-2-基)苯并咪唑); 糖原磷酸化酶抑制剂(参见, 例如, WO 97/09040); 噁二唑啉二酮、二肽基肽酶-IV(DPP-IV)抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP 酶)抑制剂、在刺激葡萄糖异生和/或糖原病中涉及的肝酶抑制剂、葡萄糖摄取调节剂、糖原合成酶激酶-3 (GSK-3)抑制剂、调节脂类代谢的化合物(例如, 抗高血脂剂和抗血脂剂)、过氧化物酶体增生物激活受体(PPAR)激动剂或拮抗剂(通常)、视黄醇类 X 受体(RXR)激动剂(例如, ALRT-268、LG-1268 和 LG-1069)和抗高血脂剂或抗血脂剂(例如, 考来烯胺、考来替泊、氯贝丁酯、吉非贝齐、洛伐他汀、普伐他汀、辛伐他汀、普罗布考和右旋甲状腺素)。

可与本发明化合物一起使用的抗高血压剂的实例包括 β -阻滞剂(例如, 阿普洛尔、阿替洛尔、塞吗洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔和美托洛尔)、血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂(例如, 贝那普利、卡托普利、依那普利、福辛普利、赖诺普利、喹那普利和雷米普利)、钙通道阻滞剂(例如, 硝苯地平、非洛地平、尼卡地平、伊拉地平、尼莫地平、地尔硫卓和维拉帕米)和 α -阻滞剂(例如, 多沙唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪和特拉唑嗪)。

可与本发明化合物一起使用的抗炎剂的实例包括抗组胺和抗 $\text{TNF}\alpha$ 。

本文描述的药物在联合使用时可以分开给药(例如, 作为两个药丸同时或大约同时给药), 这在已经以单个形式可商业获得的药物情形中是方便的。或者, 对于可通过相同途径(例如, 口服)同时服用的药物组合而言, 可以方便地将所述药物配制于相同的给药载体(例如, 片、胶囊或其他药丸)中。

因此, 本发明另一方面涉及药物试剂盒或药物组合物, 其包括本文描述的任何根据本发明的化合物或组合物或其任何组合以及第二抗肥胖剂和/或抗糖尿病剂。所述药物试剂盒或组合物可以包括根据本发明的化合物或组合物和第二抗肥胖剂和/或抗糖尿病剂, 其被配制成单个组合物, 例如片剂或胶囊。

在另一实施方案中, 药物试剂盒可以包括根据本发明的化合物或组合物和第二抗肥胖剂和/或抗糖尿病剂, 其通过有关例如给药次序、间隔和/或频率的说明而被单独配制(例如, 各化合物为一个片、丸或胶囊), 以

获得期望的效果（例如，减少体重和/或体脂肪，预防过度体重的发生或发展，降低食欲和/或食物摄取，和/或预防或治疗肥胖症）。

因此，除了上述治疗方法，本发明还包括可用于实施所述方法的试剂盒或药物包。这种试剂盒可以包括根据本发明的化合物或组合物以及在本文所述方法中使用所述药物的说明，任选包括一种或多种本文所述的其他药物。

一种或多种本文所述的药物可以单剂量或多剂量给药。当多剂量给药时，所述剂量可以彼此间隔例如几小时、一天或一周。应该理解，对于任何特定患者，特定剂量方案应该随时间调整，根据个体需要和实施或指导组合物给药的人的专业判断。例如，可以在达到期望的体重减少水平后调整或停止治疗。

本发明另一相关方面涉及预防和治疗肥胖症及相关综合征的方法，其包括为患者施用一种或多种本文所述的根据本发明的化合物或组合物以及一种或多种抗肥胖剂。组合的剂相互可以同时或大约同时给药，或者在不同的时间给药（间隔5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、12小时、24小时或48小时）。本发明的联用提供了几个优点。例如，因为本文描述的药物联用可用以获得提高的（例如，增加的或协同的）效果，可能考虑施用较少的各药物，使患者降低对药物的总体暴露和任何药物的任何不利副作用。另外，可以实现更大的疾病控制，因为所述药物可以通过不同的机制来对抗疾病。

本文描述的根据本发明的化合物、组合物和方法还可以与体重减少和管理的其他方法相结合，所述方法包括涉及饮食或体力活动变化的方法以及外科手术方法。

给药

关于本发明的治疗方法，化合物给药至哺乳动物预期限于特定的给药方式、剂量或给药频率；本发明包括所有的给药方式，包括经口、腹膜内、肌肉内、静脉内、关节内、病灶内、皮下、吸入或任何其他途径，其足以提供足以预防或治疗肥胖症和/或相关综合征的剂量。一种或多种化合物可

以单剂量或多剂量给药至哺乳动物。当多剂量给药时,所述剂量可以相互间隔例如几小时、一天或一周。应该理解,对于任何特定患者,应该根据个体需要以及施用或指导所述组合物给药的人的专业判断来随时间调整具体的剂量方案。可使用本发明化合物、组合物和方法治疗的示例性哺乳动物包括人、灵长类(例如猴类)、农牧相关动物(例如,奶牛、猪、绵羊、山羊、水牛和马)和驯养的宠物(例如,狗和猫)。本发明的组合物和组合物还可施用至啮齿类(例如,小鼠、大鼠、沙鼠、仓鼠、豚鼠和兔子),用于治疗目的和/或用于实验目的(例如,研究所述化合物的作用机制、筛选和测试所述类似物的效力、结构设计等)。

为治疗或预防的临床应用,本发明的类似物或组合物一般可以例如口服、皮下、胃肠外、静脉内、肌内、结肠、鼻、腹膜内、直肠、吸入或含服。适合用于人药或兽药的含有至少一种根据本发明化合物的组合物可以允许通过适当途径给药的形式存在。可使用一种或多种药学可接受的载体或赋形剂来根据惯常方法制备这些组合物。所述载体包括但不限于稀释剂、无菌水介质和各种非毒性有机溶剂。可以接受的用于治疗用途的载体或稀释剂是药学领域公知的,并被描述于例如 Remington:“The Science and Practice of Pharmacy (药学科学与实践)”(第 20 版),编辑 A.R. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, Philadelphia 和“Encyclopedia of Pharmaceutical Technology (制药科技百科全书)”,编辑 J. Swarbrick 和 J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York。所述组合物可以片剂、丸剂、颗粒剂、粉末剂、水溶液或悬浮液、注射液、酏剂或糖浆的形式存在,并且所述组合物可任选含有一种或多种选自甜味剂、调味剂、着色剂和稳定剂的物质,以获得药学可接受的制剂。

载体的选择和载体中活性物质的含量一般根据产品的溶解性和化学性质、具体的给药方式和药学实践中发现的条件来确定。例如,赋形剂(例如柠檬酸钠、碳酸钙和磷酸二钙)和崩解剂(例如淀粉、海藻酸和某些与润滑剂(例如硬脂酸镁、月桂硫酸钠和滑石)结合的复合硅酸)可用于制备片剂。为制备胶囊,使用高分子量聚乙二醇是有利的。当使用水混悬剂时,其可以含有促进悬浮的乳化剂。还可以使用稀释剂,例如乙醇、聚乙

二醇、丙二醇、甘油、氯仿或其混合物。另外，在本发明的制剂中可以使用低热量甜味剂，例如异麦芽糖、山梨糖醇、木糖醇。

对于胃肠外给药，可以使用本发明组合物在植物油（例如，麻油、花生油或橄榄油）、含水有机溶液（例如，水和丙二醇）、注射有机酯（例如，油酸乙酯）或药学可接受盐的无菌水溶液中的乳剂、悬浮剂或溶液剂。本发明组合物的盐溶液特别有用于肌肉或皮下注射给药。含有所述盐溶液的纯蒸馏水的水溶液可用于静脉给药，条件是(i)其 pH 经过适当调节，(ii)其经适当缓冲并用足量氯化钠使其等渗，和(iii)其经加热、辐射或微量过滤而被灭菌。含有本发明类似物的适当组合物可溶解或悬浮于用于喷雾剂或悬浮型或溶液型气溶胶的适当载体中，或者可以被吸收或吸附于用于干粉吸入剂的适当固体载体上。用于直肠给药的固体组合物包括根据已知方法配制的栓剂。

药物组合物的剂量含有至少治疗有效量的根据本发明的化合物，并优选由一个或多个药物剂量单位构成。所选择的剂量可施用至需要治疗的人类患者。“治疗有效量”预期表示当施用至患者用于治疗疾病时对接受治疗患者具有治疗作用的本发明类似物的量。所述治疗作用可以是客观的（即，可通过一些测试或标志（例如体重减轻）测量的）或主观的（即，患者产生作用指征或感觉到作用）。

应该理解，对应于“治疗有效量”的量和制剂中物质（即，单独和/或其他药物结合的本发明化合物）的适当剂量和浓度将根据许多因素而改变，所述因素包括：待施用药剂的剂量，给药途径，药剂的性质，给药频率和方式，期望的疗法，药剂给药形式，药剂的效价，待治疗患者的性别、年龄、体重和总体状况，待治疗疾病的性质和严重度，待治疗的任何夹杂症，与其他物质共同使用治疗疾病的可能性，和其他因素。但是，治疗有效量可以由本领域技术人员轻易确定。

为给药至哺乳动物（特别是人类），预期在成人治疗中可以使用的各活性化合物的剂量为每天每 kg 体重约 0.1 mg 至约 50 mg（例如，约 5 mg 至约 100 mg，约 1 mg 至约 50 mg，或者约 5 mg 至约 25 mg）。例如，通常的口服剂量可以每天约 50 mg 至约 5 g（例如，约 100 mg 至约 4 g, 250 mg

至 3 g, 或 500 mg 至 2 g) 的范围以一个或多个剂量 (例如 1 至 3 个剂量) 给药。如本领域技术人员可以轻易确定的, 可以按需要来增加或减少剂量。例如, 如果确定是合适的, 则与另一物质结合使用时可以减少特定物质的量。另外, 可以参考本文提到的用以施用所述物质的标准量和方法。在任何情况下, 医生将决定最适合个体的实际剂量。

至于给药, 应该理解: 使用本发明的任何化合物或组合物的治疗持续时间将根据几个因素 (例如本文之前针对给药所列的那些因素) 而改变。然而, 本领域技术人员可以轻易确定适当的给药持续时间。根据某些实施方案, 本发明的化合物按每日、每周或连续给药。

本发明的化合物和组合物预期主要有效预防和治疗肥胖症和相关综合征。然而, 因为其可以影响脂肪分布, 所以预期本发明化合物和组合物还可用于脂肪/脂类代谢疾病, 包括但不限于脂肪营养障碍、动脉粥样硬化和非酒精性脂肪肝。

实施例

本发明部分基于下述实施例 1 至 11 所阐述的实验性实施例。这些实施例的给出使本领域技术人员能够更深入理解和实施本发明, 而不是要限定或限制其范围。

本文下面提出的实施例提供了本发明的某些代表性化合物的示例性合成。还提供了用于测定本发明化合物对体重和相关参数影响的示例性方法。这些实施例的给出使本领域技术人员能够更深入理解和实施本发明, 而不是要限定或限制其范围。

实施例 1: 用于制备 4-羟基异亮氨酸异构体和类似物的一般程序

A) 一般实验程序

参考图 24, 显示了 4-羟基异亮氨酸的 8 种不同构型异构体的合成方案。参考图 1 至 14, 显示了示例性的 4-羟基异亮氨酸的线状和环状类似

物的合成方案。

图 24 显示了 4-羟基异亮氨酸的 8 种不同构型异构体(*SRS*、*SRR*、*SSS*、*SSR*、*RSR*、*RSS*、*RRR* 和 *RRS*)的合成方案。从对茴香胺和乙醛酸乙酯制备了亚胺中间体 **1**(Cordova 等, *J. Am. Chem. Soc.* 124:1842-43, 2002)。亚胺 **1** 与 2-丁酮在作为催化剂的 L-脯氨酸存在下的反应(随后进行硅胶色谱)生成了 2*S*,3*S* 异构体 **2a**。使用 1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)实现了 C-3 上的差向异构,以生成 2*S*,3*R* 异构体 **3a**。从 **2a** 或 **3a** 如下获得 4-羟基异亮氨酸的(2*S*,3*R*,4*S*)、(2*S*,3*R*,4*R*)、(2*S*,3*S*,4*S*)和(2*S*,3*S*,4*R*)异构体:

使用硝酸铈铵(CAN)对 **3a** 的胺部分的脱保护(除去对甲氧苯基)和随后使用 KBH_4 在水中的还原及伴随的环化提供了内酯 **11a**,其紧接着,使用氢氧化锂的碱水解和从无水乙醇的重结晶生成纯的(2*S*,3*R*,4*S*)-4-羟基异亮氨酸 **14a**。或者,使用 CAN 对 **3a** 的胺部分脱保护之后分离胺中间体 **6a**,其随后使用硼氢化钾在甲醇中被还原以生成内酯中间体 **11a'**,其紧接着,使用氢氧化锂的碱水解和从乙醇的重结晶生成纯的(2*S*,3*R*,4*R*)-4-羟基异亮氨酸(化合物 **15a**)。使用制备性 HPLC 进行化合物 **15a** 的进一步纯化。

从化合物 **2a** 开始类似的反应,使用硼氢化钠代替硼氢化钾用于从氨基酮 **4a** 制备内酯 **9a'**,导致(2*S*,3*S*,4*S*)-4-羟基异亮氨酸(化合物 **12a**)和(2*S*,3*S*,4*R*)-4-羟基异亮氨酸(化合物 **13a**)的分离。

当化合物 **1** 在催化量的 D-脯氨酸存在下与 2-丁酮反应时,生成了化合物 **2aa**,其是化合物 **2a** 的对映异构体。如上,使用 1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN)实现了化合物 **2aa** 的 C-3 的差向异构,以生成 2*R*,3*S* 异构体 **3aa**。通过与用于制备化合物 **14a**、**15a**、**12a** 和 **13a** 相同的反应顺序,从化合物 **2aa** 和 **3aa** 获得了(2*R*,3*S*,4*R*)、(2*R*,3*S*,4*S*)、(2*R*,3*R*,4*R*)和(2*R*,3*R*,4*S*)异构体(分别为化合物 **14aa**、**15aa**、**12aa** 和 **13aa**)。

图 1 显示了具有 *SSS*、*SSR*、*SRS* 和 *SRR* 构型的各种 4-羟基异亮氨酸类似物的合成。从对茴香胺和乙醛酸乙酯制备了亚胺中间体 **1**(Cordova 等, *J. Am. Chem. Soc.* 124:1842-43, 2002)。亚胺 **1** 与适当的酮在 L-脯氨酸(作为催化剂)存在下反应生成 2*S*,3*S* 异构体(**2**)。使用碱(例如 1,5-

二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN))实现了在 C-3 上的差向异构,以生成 2S,3R 异构体(3)。如下从 2 或 3 分别获得 4-羟基异亮氨酸的(2S,3S,4S)、(2S,3S,4R)、(2S,3R,4S)和(2S,3R,4R)类似物:

使用硝酸铈铵(CAN)脱保护 2 的胺部分(除去对甲氧苯基基团)以生成 4,随后水解生成(2S,3S)-4-酮类似物(5)。类似地,脱保护 3 以生成 6,其基于碱水解生成(2S,3R)-4-酮类似物(7)。使用 NaBH_4 或阮内镍还原 4 和 6 或者作为单个步骤脱保护/还原 2 和 3,分别生成了内酯(9 和 11)和开链中间体(8 和 10)的非对映体混合物。8 和 9 的混合物水解(随后纯化)分别生成(2S,3S,4S)和(2S,3S,4R)类似物 12 和 13。类似地,(2S,3R,4S)和(2S,3R,4R)类似物(即,14 和 15)由化合物 10 和 11 的混合物水解获得。

按图 2 所描述的,合成了基于 3-取代的 4-羟基脯氨酸的类似物。4-羟基脯氨酸甲酯(16)与氯代三甲基硅烷、三乙胺反应,随后与溴-苯基苄/ $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ 反应,生成保护的中间体(17)。使用草酰氯和 DMSO 对 17 的 Swern 氧化生成关键的中间体 PhF-4-氧脯氨酸甲酯(18)。该中间体的 C-3 烷基化生成各种 3-取代的类似物。使用正丁基锂作为碱实现了 18 的单烷基化以生成化合物 19,而使用 KHMDS 作为碱进行双烷基化生成化合物 23。烷基化的氧脯氨酸中间体(19 和 23)的还原分别生成羟基中间体 20 和 24。20 碱水解生成酸(21),其紧接着催化氢解,提供了期望的 3-甲基类似物(22)。相应的二甲基中间体(24)经过催化氢解和 Boc 酐的原位保护以生成 Boc 中间体(25),其紧接着脱保护和酸水解,提供了期望的 3-二甲基类似物(26)。关键中间体 PhF-4-氧脯氨酸甲酯(18)用醛烷基化后,进行上述用于合成化合物 22 的反应顺序(即,还原、碱水解和催化氢化),生成了 3-取代的类似物 33 和 34。

如图 3 所示,使用烯丙基溴和 LDA 对 Boc-脯氨酸甲酯进行烷基化,以生成 N-Boc- α -烯丙基脯氨酸甲酯(35),其随后通过碱水解转化为游离羧酸(36)。然后 N-Boc- α -烯丙基脯氨酸与间氯代过苯甲酸反应生成环氧衍生物(37)。使用 TFA 去除 Boc-保护基团,随后通过几次冷冻干燥以去除过量 TFA,生成期望的 α -环氧乙基甲基-脯氨酸类似物(38)。

图 4 显示了化合物 40 的合成路线。环氧丙烷被用以中和 L-脯氨酸盐酸盐。环氧丙烷与所述酸盐的放热反应导致所述环氧化物与胺部分的进一步反应,以生成 N-羟丙基取代的氨基酸(39)。化合物 39 的碱水解生成期望的酸(40)。

L-缬氨酸乙酯(66)(通过 L-缬氨酸与亚硫酸氯在乙醇中的反应而合成)与环氧丙烷的类似反应性生成了单取代的氨基酸(67)以及双取代的氨基酸(68)(图 7)。在单取代的氨基酸(67)碱水解后分离了期望的 N-(2-羟丙基)-L-缬氨酸(69)(图 7)。类似的化学反应(显示于图 9)描述了 N-(2-羟丙基)-L-苯丙氨酸(77)的一步合成。该情况下, L-苯丙氨酸这样使用:即,如缬氨酸化合物 69 情况的酯一样,所述酸部分不受保护。双取代化合物(78)还作为副产物而被发现。

从相应的酸或酮制备了图 5 所示的类似物。例如,环己基酸通过与 TBTU 和 N-甲基 O-甲基羟胺的反应而转化为氧肟酸盐(41)。然后氧肟酸盐(41)通过与甲基锂的反应而转化为酮(43)。该环己基甲基酮(43)与二乙基草酸反应生成 4-环己基-2-羟基-4-氧-丁-2-烯酸乙基酯(47)。化合物 47 与羟胺反应生成噁唑中间体(51)。51 碱水解生成酸(55),接着使用阮内镍氢解生成期望的类似物 2-氨基-4-环己基-4-羟基-丁酸(59)。使用相应的酸和酮重复上述化学反应,以获得类似物例如 2-氨基-4-环戊基-4-羟基-丁酸(60)、2-氨基-4-羟基-4-苯基-丁酸(61)和 2-氨基-4-羟基-5,5-二甲基-己酸(62)。

通过 α -甲基苄胺与乙醛酸乙酯的缩合反应制备了二派可林(Dipepicolic)中间体(63)(图 6)。与 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ 的硼氢化作用生成受保护形式的 5-羟基-4-甲基-2-哌啶羧酸(64)。水解和催化氢解导致 5-羟基-4-甲基-2-哌啶羧酸(65)的分离。

使用 Mitsunobu 反应条件(Silverman 等, *Org. Lett.* 3: 2481-2484, 2001 和 *Org. Lett.* 3: 2477, 2001)将 Boc 保护的反式-4-羟基脯氨酸(71)的手性转化为化合物 72(图 8)。化合物 72 至化合物 73 至化合物 74 的水解并使用 TFA/DCM 去除中间体 74 的 Boc, 生成了期望的化合物 75。通过化合物 74 与甲醇中亚硫酸氯反应而制备了化合物 75 的甲酯衍生物,即化合物

76.

使用 Cs_2CO_3 作为碱和在 DMF/水混合物中的 BnBr, 以良好的总产率一步实现了(2*S*,3*R*,4*S*)-4-羟基异亮氨酸的氨基酸部分的保护(图 10)。所述反应混合物主要含有开链化合物(79)和一定量的相应内酯(80)。开链中间体(79)的氧化(随后氢解)以良好的产率生成了期望的 4-酮类似物(82)。甲基碘化镁至受保护的酮中间体(81)的 Grinyard 加成, 以中等产率生成了二苯基内酯(83)。使用甲酸和 Pd-C 催化剂反应条件或氢解的脱保护, 以良好产率生成了内酯(84)。最终, 使用 LiOH 的内酯的水解提供了期望的(2*S*,3*R*)类似物 85, 分离产率为 90%(图 10)。

从亚胺(1)与 1-溴-3-甲基丁-2-烯或 1-溴-2-甲基丁-2-烯反应以分别生成缩合产物 87 和 88 开始, 合成了图 11 中描述的类似物。使用亚碘酰苯双乙酸盐完成了 PMP 基团的去除, 随后通过使用 Boc 酐的原位氨基基团保护, 以分别生成化合物 89 和 90。所述酯部分的水解, 随后通过与 DME 中 N-碘代琥珀酰亚胺反应, 生成了碘代内酯(化合物 93 和 94)。nBuSnH 和 AIBN 被用以去除碘官能团, 且随后使用二氯甲烷中的 TFA 去除 Boc 基团, 生成了关键的内酯中间体(分别为化合物 97 和 98)。化合物 97 在碱性条件下的水解导致了化合物 99a 和 99b 的对映异构体混合物(SS 和 RR 异构体)的分离。类似地, 化合物 98 的碱水解导致了化合物 100a 和 100b (再次, SS 和 RR 异构体的对映异构体混合物)以及化合物 101a 和 101b(SS 和 RR 异构体的对映异构体混合物)的分离。通过在酸性条件下的 Boc 基团的去除, 从化合物 92 和 91 分别获得了化合物 102a 和 102b。

从(2*S*,3*R*,4*S*)-4-羟基异亮氨酸或其内酯形式(103)开始获得了图 12 中所示的化合物。内酯(103)的直接衍生化生成了 N-Ac (104)、N-Bz (105) 和 N-Bn (106)衍生物。从反应混合物中分离了 N-甲苯磺酸酯(107a)和 N,N-二甲苯磺酸酯(108a), 所述反应混合物涉及内酯(103)在三乙胺存在下与二氯甲烷中对甲苯磺酰氯的反应。单甲苯磺酸化的内酯(107a)的碱水解生成了(2*S*,3*R*,4*S*)-4-羟基异亮氨酸的 N-Ts 衍生物(111a), 类似地, 化合物 107a 与二氯甲烷中吡咯烷的反应生成了酰胺类似物(112a)。使用 PCC 的酰胺(112a)氧化生成了相应的 4-酮衍生物(113a)。邻硝基苯磺酰氯与内酯

(103)的反应生成了 N-Ns 衍生物(109),其随后进一步在三乙胺存在下与二氯甲烷中吡咯烷反应,生成了相应的 N-Ns 酰胺类似物(110)。

令人惊讶地,内酯(103)与二氯甲烷中的吡咯烷反应生成了在 $^1\text{H NMR}$ 中显示额外亚甲基信号的化合物。其被推断为其中 N 和 O 与 $-\text{CH}_2-$ 基团桥连的化合物,即酰胺(116)。在该情况下,推断 $-\text{CH}_2-$ 基团为溶剂似乎是合理的,即,二氯甲烷与所述中间体反应。还似乎合理的是提出内酯开环以与吡咯烷(pyrollidine)形成酰胺中间体,随后通过二氯甲烷与所述中间体的 N 和 O 反应以提供化合物 116。桥连的酰胺(116)被甲苯磺酸化和苄化,以生成相应的衍生物 117 和 118。(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸与 CbzCl 反应,以接近定量的产率生成 Cbz-内酯(114),其进一步地随后与吡咯烷反应生成取代的酰胺(115)。纯化来自(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸与 TBME/水混合物中溴乙酸乙酯反应的反应混合物,导致单取代的二酸(121a)和双取代的三酸(121b)的分离。通过相应的内酯(122)的水解获得了(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸的 N,N-二苯基衍生物(123),其依次从(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸以两步制备。

图 13 描述了 SS (128)和 SR(133)衍生物的对映选择性合成。使用不同的方法合成了这两个化合物的非对映体混合物(化合物 69),并显示于图 7。(S)-乳酸乙酯(124)与 DHP 反应生成 THP 保护的中间体(124),其使用 DIBAL 还原生成醛(126)。醛(126)与盐酸 L-缬氨酸甲酯和氰基硼氢化钠的关键转化、还原性胺化生成了保护性化合物(127)。酯部分碱水解成酸并且酸去除 THP 基团,以极好的总产率生成了期望的 SS-异构体(128)。使用(R)-乳酸乙酯重复上述反应顺序以获得 SR-异构体(133),分离产率也极好。

图 14 描述了(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸的两个非对映异构体和类似物(12b 和 13b)的合成。亚胺(1)与 2-戊酮在 L-脯氨酸存在下的 Mannich 缩合生成了期望的 SS-酮中间体(134)。使用硝酸铈铵去除了 PMP 基团,随后通过在甲醇中的硼氢化钠反应以生成内酯(136),作为两个非对映异构体的混合物。所述内酯的碱水解和纯化提供了 SSS-异构体(12b)以及 SSR-异构体(13b)。

B) 具体实验程序

化合物 1 至 136 的制备中使用的具体反应条件如下:

化合物 1 的合成

向 1 升圆底烧瓶中经搅拌的对茴香胺 (50 g, 406 mmol) 甲苯溶液 (400 mL) 添加硫酸钠 (200 g, ~2.5 当量)。将乙醛酸乙酯 (82 mL, 50% 于甲苯中, 406 mmol) 缓慢添加至上述反应混合物, 并且搅拌所述混合物 30 分钟。这之后, 使用硅藻土 (celite) 滤除硫酸钠, 并在减压下除去甲苯。干燥后分离化合物 1 (80 g, 95%) 并用于下一反应。

酮与亚胺(1)的不对称缩合的一般程序

氮气下室温逐滴添加亚胺 1 (1 当量) 至干 DMSO (40 mL) 中的酮 (22 当量) 和 L-脯氨酸 (0.35 当量) 混合物, 并且所述混合物在室温下搅拌 2 小时。使用磷酸缓冲液 (pH 7.4) 稀释所述反应混合物, 随后使用乙酸乙酯 (3×200 mL) 萃取。合并有机相, MgSO_4 干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化后分离想要的化合物 (2)。在少数情况下, 减压或通过硅胶柱色谱除去过量的酮。

4-羟基异亮氨酸异构体制备的一般程序

在化合物 2a 至 15a 和 2aa 至 15aa 的制备中使用的具体反应条件如下。 ^1H 和 ^{13}C NMR 谱是 D_2O 溶液的, 并使用甲醇 (^1H 为 δ 3.34, 且 ^{13}C 为 δ 49.50) 作为内标以 ppm 指示化学位移。

化合物 2a 的合成

在干 DMF (600 mL) 中氮气下室温搅拌 2-丁酮 (800 mL, 22 eq) 和 L-脯氨酸 (15.8 g, 0.35 eq) 的混合物。向该反应混合物缓慢添加化合物 1 的干 DMF (200 mL) 和 Et_3N (22.4 mL, 0.40 eq) 溶液。室温搅拌所述反应混合物 8 小时后, 滤掉 L-脯氨酸, 减压下除去过量的 2-丁酮, 50°C 真空除去 DMF。通过柱色谱 (SiO_2 , 85:15 己烷/ EtOAc) 纯化粗胺 (化合物 2a)。

化合物 3a 的合成

化合物 2a 溶解于 t-BuOMe (15 mL), 并向经搅拌的反应混合物添加

1,5-二氮杂二环[4.3.0]壬-5-烯(DBN) (1 mL, ~0.04 eq)。在氮气下搅拌所述反应混合物 2 h。室温下过夜蒸发溶剂后获得固体块, 其紧接着, 从热乙醇中重结晶生成化合物 **3a** (48 g, 产率 43%)。

(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸 (化合物 14a)的合成

在 0℃搅拌下, 向化合物 **3a**(11.6 g, 40 mmol)的 CH₃CN 溶液(20 mL)添加硝酸铈(IV)铵(CAN) (65.6 g, 3 eq)水溶液(120 mL)。在添加 CAN 后, 颜色逐渐从蓝色变至绿色。搅拌该反应混合物 2.5 小时, TLC 分析跟踪反应进程。完成后, 使用 EtOAc (4×150 mL)萃取该反应混合物, 水相用于下一步骤。

所述水相使用饱和 Na₂CO₃ 中和至 pH 7, 并冷却至 -15℃并搅拌。冷却 30 分钟之后, 向反应混合物添加 KBH₄ (3.2 g, 60 mmol, 1.5 eq)。使反应混合物加热至 0℃持续 45 分钟, 并通过 TLC 跟踪。然后使用 2 N Na₂CO₃ 使所述反应混合物成碱性至 pH8-9, 并用 CH₂Cl₂ (5×400 mL)萃取。有机相经水洗涤, Na₂SO₄ 上干燥并减压蒸发, 以获得 90:10 的内酯混合物(化合物 **11a** (3S,4R,5S)与化合物 **11a'** (3S,4R,5R); 3.73 g, 62.6%)。

向所述 90:10 的内酯混合物水溶液(96 mL, 0.3 M)添加 LiOH (1.1 g, 43.3 mmol, 1.5 eq), 并在室温下搅拌所述混合物 2 h。反应完成后, 通过小心添加 AcOH (43.3 mmol, 2.4 mL)使其酸化。减压浓缩该反应混合物, 并通过反复的添加和去除乙醇来去除最后痕量的水。从无水 EtOH 中结晶粗品以生成 1.56 g 的 98%纯的(2S,3R,4S) 4-羟基异亮氨酸(化合物 **14a**)。通过制备 HPLC 进一步纯化生成白色光泽粉末的化合物 **14a**: mp 215-222(subl.); $[\alpha]_D^{H_2O} +30.7$ (C,1); ¹H NMR (200 MHz) δ 3.90 (m, ¹H), 3.84 (m, ¹H), 1.91(m, ¹H), 1.23 (d, J = 5.6 Hz, 3H) 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (75 MHz) δ 174.32, 70.46, 57.54, 41.90, 21.30, 12.70。

(2S,3R,4R)-4-羟基异亮氨酸(化合物 15a)的合成

在 0℃搅拌下, 向化合物 **3a**(11.6 g, 40 mmol)的 CH₃CN 溶液(20 mL)添加硝酸铈铵(CAN) (65.6 g, 3 eq)水溶液(120 mL)。在添加 CAN 后, 颜色逐渐从蓝色变至绿色。搅拌该反应混合物 45 分钟, TLC 跟踪反应进程。

完成后,使用 EtOAc (4×150 mL)萃取该反应混合物,水相使用饱和 Na_2CO_3 溶液小心中和至弱碱性 pH (~8)。使用 CH_2Cl_2 (4×150 mL)萃取水相并合并有机萃取物,经盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 上干燥并减压浓缩,以生成 5.52 g (79.7%)的为褐色油的化合物 **6a**。

向冷却至 0℃的化合物 **6a** 的甲醇溶液(15 mL)快速添加 KBH_4 (2.58 g, 47.8 mmol)。在 0℃下搅拌该反应混合物 45 分钟,然后逐渐加热至室温。真空去除溶剂,并用水稀释该混合物。使用 CH_2Cl_2 (4×150 mL)萃取水相。有机相经盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 上干燥并真空蒸发,以生成化合物 **11a'** (3S,4R,5R)与化合物 **11a** (3S,4R,5S)的 75:25 混合物(2.9 g, 70.2%)。

化合物 **11a'** /化合物 **11a** 的水溶液(100 mL)用 LiOH (805 mg, 33.7 mmol)处理并于室温下搅拌 1 小时,之后用 AcOH (1.91 mL, 33.72 mmol)小心酸化。减压浓缩后,通过反复添加和去除无水乙醇来除去痕量水。从 90%的冷乙醇溶液获得粗制灰白色固体。从 90%乙醇的进一步重结晶生成 1.4 g 75:25 非对映异构体比例的化合物 **15a** 与化合物 **14a**。反复的重结晶提高了化合物 **15a** 的纯度至 90%,并使用制备 HPLC 进一步纯化生成为白色光泽物质的纯的(2S,3R,4R) 4-羟基异亮氨酸(化合物 **15a**): mp 202-204℃ (subl.); $[\alpha]_D^{H_2O} - 21.6$ (c, 0.5); $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz) 54.05 (m, 1H), 3.80 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H) 1.20 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz) δ 174.49, 69.13, 59.97, 39.12, 20.71, 9.38。

(2S,3S,4S)-4-羟基异亮氨酸(化合物 **12a**)的合成

化合物 **2a** (5.6 g, 20 mmol)溶解于乙腈 (10 ml),并在 0℃搅拌下添加硝酸铈铵(CAN) (33 g, 60 mmol)水溶液(60 mL)。在添加 CAN 后,颜色逐渐从蓝色变至绿色。该反应混合物被搅拌 45 分钟,并使用乙酸乙酯(4×150 mL)萃取。水相使用饱和 Na_2CO_3 中和并小心调节 pH 至 7。冷却该反应混合物至 -15℃90 分钟之后,添加 KBH_4 (1.6 g, 60 mmol, 1.5 eq)。使反应混合物升温至 0℃持续 45 分钟,然后使用 2 N Na_2CO_3 处理至 pH8-9,随后使用 CH_2Cl_2 (5×400 mL)萃取。有机相经水洗涤,无水 Na_2SO_4 上干燥并减压蒸发,以获得 1.42g 的 75:25 的内酯混合物(化合物 **9a** (3S,4S,5S)与化合物 **9a'** (3S,4S,5R))。

向水(35 mL)中的所述内酯混合物添加 LiOH(395 mg, 16.5 mmol, 1.5 eq), 并于室温下搅拌该混合物 2 小时。这之后, 用 AcOH(16.5 mmol, 0.9 mL)小心酸化该反应混合物。真空下除去溶剂, 且无水乙醇的反复添加和去除导致水的完全去除。获得的粗品溶解于 90% 的 EtOH 并过夜。分离的白色固体经过滤后用 EtOH 洗涤几次, 并从 90% EtOH 中重结晶而获得 (2S,3S,4S)-4-羟基异亮氨酸 (化合物 12a, 500 mg) 的白色晶体。使用制备 HPLC 的进一步纯化形成纯的光泽物质: mp 253-255°C; $[\alpha]_D^{H_2O} +28$ (c, 0.25); ^1H NMR (300 MHz) 54.11 (m, 1H), 3.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.23 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.92 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ 174.64, 71.39, 60.39, 38.97, 21.11, 6.19。

(2S,3S,4R)-4-羟基异亮氨酸(化合物 13a)的合成

在 0°C 搅拌下, 向化合物 2a(11.6 g, 40 mmol) 的乙腈溶液(20 mL)添加硝酸铈(IV)铵(CAN) (65.6g, 120 mmol)水溶液(120 mL)。在添加 CAN 后, 反应混合物颜色逐渐从蓝色变至绿色。该反应混合物被搅拌 45 分钟, 并使用乙酸乙酯(4×150 mL)萃取。水相使用饱和 Na_2CO_3 溶液小心中和至 pH8, 随后使用 CH_2Cl_2 (4×150 mL)萃取。合并的有机相萃取物经盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 上干燥并减压浓缩, 以生成 4 g 为褐色油的化合物 4a。

向 0°C 的化合物 4a 的 MeOH 溶液(15 mL)快速添加 NaBH_4 (962 mg, 1.1 eq, 25.43 mmol)。在 0°C 下剧烈搅拌该反应混合物 45 分钟, 然后逐渐加热至室温。减压下除去溶剂, 并用水稀释剩余物, 并使用 CH_2Cl_2 (4×150 mL)萃取水相。合并的有机相经盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 上干燥并真空蒸发, 以生成 2g 的化合物 9a'(3S,4S,5R)与化合物 9a(3S,4S,5S)的混合物。

所述混合物溶解于水(40 mL)并添加 LiOH (556.9 mg, 18.6 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 1 小时, 并用 AcOH (1.31 mL)小心酸化。真空下除去溶剂。粗品溶于最小量的水, 将该化合物装载于用 dowex 50w×8 (H^+) 树脂(50 g)填充的柱。该柱首先用水 (4×50 mL)洗脱, 然后用 2 M NH_4OH 洗脱收集馏分。分离的产品溶解于 90% EtOH 并静置过夜。分离的固体(250 mg)经过滤, 冷 EtOH 洗涤, 并从 90% EtOH 中重结晶而获得非对映异构体的混合物。

化合物 **12a** 和 **13a** 的非对映异构体混合物通过制备 HPLC 纯化, 以生成为白色光泽粉末的(2S,3S,4R) 4-羟基异亮氨酸(化合物 **13a**): mp 173-175°C; $[\alpha]_D^{H_2O} + 6.0$ (c, 0.25); ^1H NMR (300 MHz) δ 4.02 (d, J = 3 Hz, 1H), 3.81 (m, 1H), 2.12 (m, 1H) 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ 174.93, 70.18, 56.34, 40.46, 21.24, 12.15。

(2R,3S,4R)-4-羟基异亮氨酸(化合物 **14aa**)、(2R,3S,4S)-4-羟基异亮氨酸 (化合物 **15aa**)、(2R,3R,4R)-4-羟基异亮氨酸 (化合物 **12aa**)和(2R,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸 (化合物 **13aa**)的合成

用于合成化合物 **14aa**、**15aa**、**12aa** 和 **13aa** 的实验步骤与那些用于化合物 **14a**、**15a**、**12a** 和 **13a** 的实验步骤相同, 除了化合物 **1** 在 D-脯氨酸存在下与 2-丁酮反应以生成化合物 **2aa** (化合物 **2a** 的对映体)。化合物 **14aa**、**15aa**、**12aa** 和 **13aa** 的物理和 NMR 数据如下:

(2R,3S,4R)-4-羟基异亮氨酸(化合物 **14aa**): mp 217-225°C (subl.); $[\alpha]_D^{H_2O} -31$ (c, 1); ^1H NMR (200 MHz) 53.89 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 1.90 (m, 1H) 1.23 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.95 (d, J = 7 Hz, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz) δ 174.36, 70.43, 57.51, 41.91, 21.30, 12.6。

(2R,3S,4S)-4-羟基异亮氨酸(化合物 **15aa**): mp 200-204°C(subl.); $[\alpha]_D^{H_2O} +22$ (C, 0.5); ^1H NMR (200 MHz) 54.04 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.2 Hz, 3H) 1.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz) δ 174.55, 69.12, 59.97, 39.12, 20.73, 9.40。

(2R,3R,4R)-4-羟基异亮氨酸(化合物 **12aa**): mp 250-254°C; $[\alpha]_D^{H_2O} -30$ (c, 0.25); ^1H -NMR (200 MHz) 54.10 (m, 1H), 3.87 (d, J = 2.6 Hz 1H), 2.23 (m, 1H) 1.23 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (50 MHz) δ 174.64, 71.29, 60.35, 38.96, 21.12, 6.22。

(2R,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸(化合物 **13aa**): mp 173°C; $[\alpha]_D^{H_2O} -5.6$ (c, 0.25); ^1H NMR (300 MHz) 54.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 3.80 (m, 1H), 2.11 (m, 1H) 1.27 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz) δ 174.96, 70.18, 56.35, 40.44, 21.23, 12.10。

4-羟基异亮氨酸的示例性线形和环状类似物合成的一般步骤

Mannich 缩合产物(2)的异构化的一般程序

向最小量溶剂的(2S,3S)异构体(2)溶液添加 0.4 当量的 DBN (1,4-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯), 该混合物在开口烧瓶中室温搅拌过夜。通过在所述反应混合物上吹入氩气流来蒸发所述溶剂。粗品混合物再次溶解于最小量的溶剂中, 重复几次上述程序, 直至两种非对映异构体的比例保持不变。减压蒸发所述溶剂, 使用高分辨率硅胶色谱纯化剩余物以主要获得(2S,3R)非对映异构体。

使用上述一般程序制备了下述化合物。

(2S,3S)-乙基 2-(4-甲氧基苯基氨基)-3-甲基-4-氧-己酸酯 (2b)的合成

2b: 黄色油(72 %)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.04 (t, 3J (H_8 , H_7) = 7.2 Hz, 3H, H_8), 1.21 (t, 3J (H_1 , H_2) = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.24 (d, 3J (H_9 , H_5) = 7.2 Hz, 3H, H_9), 2.55 (q, 3J (H_7 , H_8) = 7.2 Hz 2H, H_7), 3.03 (m, 1H, H_5), 3.73 (s, 3H, H_{17}), 3.90 (brs, 1H, H_{10}), 4.15 (q, 3J (H_2 , H_1) = 7.2 Hz, 1H, H_2), 4.30 (m, 1H, H_4); 6.63-6.66 (d, 3J (H_{12} , H_{13}) = 9.1 Hz, 2H, H_{12} , H_{16}), 6.75-6.78 (d, 3J (H_{12} , H_{13}) = 9.1 Hz, 2H, H_{13} , H_{15})。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 7.53 (C_8), 12.51 (C_9), 14.08 (C_1), 34.32 (C_7), 48.37 (C_5), 55.59 (C_{17}), 59.65 (C_4), 61.43 (C_2), 114.71, 115.61 (C_{12} , C_{13} , C_{15} , C_{16}), 140.76 (C_{11}), 152.96 (C_{14}), 172.85 (C_3), 211.81 (C_6)。 MS m/z: 294 ($\text{M} + 1$), 316 ($\text{M} + 23$)。

(2S,3R)-乙基 2-(4-甲氧基苯基氨基)-3-甲基-4-氧-己酸酯(3b)的合成

3b: 黄色油(60%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.06 (t, 3J (H_8 , H_7) = 7.2 Hz, 3H, H_8), 1.22 (m, 6H, H_1 , H_9), 2.55 (q, 3J (H_7 , H_8) = 7.2 Hz 2H, H_7), 3.03 (m, 1H, H_5), 3.73 (s, 3H, H_{17}), 3.90 (brs, 1H, H_{10}), 4.15 (q, 3J (H_2 , H_1) = 7.2 Hz, 1H, H_2), 4.26(m, 1H, H_4), 6.63-6.66 (d, 3J (H_{12} , H_{13}) = 9.1 Hz, 2H, H_{12} , H_{16}), 6.75-6.78 (d, 3J (H_{12} , H_{13}) = 9.1 Hz, 2H, H_{13} , H_{15})。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 7.46 (C_8), 13.22 (C_9), 14.08 (C_1), 34.94 (C_7), 48.29 (C_5), 55.59 (C_{17}), 60.69 (C_4), 61.07 (C_2), 114.71, 115.77 (C_{12} , C_{13} , C_{15} , C_{16}), 140.70 (C_{11}), 153.03 (C_{14}), 172.68 (C_3), 212.10 (C_6)。 MS m/z: 294 ($\text{M} + 1$), 316 ($\text{M} +$

23)。

(S)-乙基 2-(4-甲氧苯基氨基)-2-((S)-2-氧-环己基)-乙酸酯(2e)的合成

2e: 棕色油(85%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): δ 1.21 (t, 3J (H_1 , H_2) = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.65-2.49 (m, 8H, H_7 , H_8 , H_9 , H_{10}), 2.81 (m, 1H, H_5), 3.74 (s, 3H, H_{18}), 3.87 (brs, 1H, H_{11}), 4.14 (q, 3J (H_2 , H_1) = 7.2 Hz, 1H, H_2), 4.23 (d, 3J (H_4 , H_5) = 5.3 Hz, 1H, H_4), 6.70-6.73 (d, 3J (H_{13} , H_{14}) = 9.2 Hz, 2H, H_{13} , H_{17}), 6.75-6.78 (d, 3J (H_{12} , H_{13}) = 9.2 Hz, 2H, H_{14} , H_{16})。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.08 (C_1), 24.71 (C_8), 26.81 (C_9), 29.54 (C_{10}), 41.78 (C_7), 53.50 (C_5), 55.64 (C_{18}), 58.05 (C_4), 61.08 (C_2); 114.70, 116.01 (C_{13} , C_{14} , C_{16} , C_{17}), 141.08 (C_{12}), 152.99 (C_{15}), 173.40 (C_3), 210.02 (C_6)。 MS (IC) m/z: 306 ($\text{M} + 1$)。

(S)-乙基 2-(4-甲氧苯基氨基)-2-((R)-2-氧-环己基)-乙酸酯(3e)的合成

3e: 橙色油 (60%, 98%纯度)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.22 (t, 3J(H_1 , H_2) = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.65-2.49 (m, 8H, H_7 , H_8 , H_9 , H_{10}), 3.11 (m, 1H, H_5), 3.74 (s, 3H, H_{18}), 3.99 (d, 3J (H_4 , H_5) = 3.7 Hz, 1H, H_4), 4.15 (q, 3J (H_2 , H_1) = 7.2 Hz, 1H, H_2), 4.24 (brs, 1H, H_{11}), 6.62-6.65 (d, 3J (H_{13} , H_{14}) = 8.7 Hz, 2H, H_{13} , H_{17}), 6.75-6.78 (d, 3J (H_{12} , H_{13}) = 8.7 Hz, 2H, H_{14} , H_{16})。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.04(C_1), 24.47 (C_8), 26.77 (C_9), 30.45 (C_{10}), 41.73 (C_7), 53.51 (C_5), 55.61 (C_{18}), 58.99 (C_4), 61.09 (C_2), 114.67, 115.53 (C_{13} , C_{14} , C_{16} , C_{17}), 142.09 (C_{12}), 152.69 (C_{15}), 172.97 (C_3), 210.87 (C_6)。 MS (IC) m/z: 306 ($\text{M} + 1$)。

(S)-乙基 2-(4-甲氧苯基氨基)-2-((S)-2-氧-环己基)-乙酸酯(2f)的合成

2f: 从乙酸乙酯重结晶的黄色固体(65%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz): 1.20 (t, 3J (H_1 , H_2) = 7.1 Hz, 3H, H_1), 1.31-2.02 (m, 8H, H_8 , H_9 , H_{10} , H_{11}), 2.52 (m, 2H, H_7), 2.92 (m, 1H, H_5), 3.73 (s, 3H, H_{19}), 3.92 (brs, 1H, H_{12}), 4.13 (q, 3J (H_2 , H_1) = 7.1 Hz, 1H, H_2), 4.26 (d, 3J (H_4 , H_5) = 5.9 Hz, 1H, H_4), 6.64-6.68 (d, 3J (H_{14} , H_{15}) = 9 Hz, 2H, H_{14} , H_{18}), 6.73-6.78 (d, 3J (H_{14} , H_{15}) = 9 Hz, 2H, H_{15} , H_{17})。 ^{13}C NMR(CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.11 (C_1), 24.71, 27.12,

29.22, 29.80 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁), 43.86(C₇), 55.16 (C₅), 55.64 (C₁₉), 60.62 (C₄), 61.17 (C₂), 114.72, 115.99 (C₁₄, C₁₅, C₁₇, C₁₈), 140.93(C₁₃), 153.05(C₁₆), 173.14 (C₃), 214.34 (C₆). MS (E) m/z: 342 (M + 23).

(S)-乙基 2-(4-甲氧苯基氨基)-2-((R)-2-氧-环庚基)-乙酸酯(3f)的合成

3f: 黄色油(99%纯度)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.23 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 1.32-2.03 (m, 8H, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁), 2.54 (m, 2H, H₇), 3.03 (m, 1H, H₅), 3.73 (s, 3H, H₁₉), 4.16 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.2 Hz, 1H, H₂), 4.29 (brs, 1H, H₁₂), 4.31 (d, 3J (H₄, H₅) = 4.7 Hz, 1H, H₄), 6.66-6.69 (d, 3J (H₁₄, H₁₅) = 9.1 Hz, 2H, H₁₄, H₁₈), 6.76-6.80 (d, 3J (H₁₄, H₁₅) = 9.1 Hz, 2H, H₁₅, H₁₇). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.09 (C₁), 24.15, 27.11, 28.94, 29.82 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁), 43.80 (C₇), 54.29 (C₅), 55.62 (C₁₉), 60.60 (C₄), 61.21 (C₂), 114.79, 115.15 (C₁₄, C₁₅, C₁₇, C₁₈), 140.92(C₁₃), 152.66 (C₁₆), 172.50 (C₃), 214.09 (C₆). MS (E) m/z: 342 (M + 23).

(2S,3S)-乙基 2-(4-甲氧基苯基氨基)-4-甲基-3-苯基戊酸酯(2c)的合成

2c: 从己烷醚重结晶的黄色固体(75%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.25 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.1 Hz, 3H, H₁), 2.15 (s, 3H, H₇), 3.51 (brs, 1H, H₁₄), 3.74 (s, 3H, H₂₁), 4.19 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.1 Hz, 1H, H₂), 4.25 (d, 3J (H₄, H₅) = 8.5 Hz, 1H, H₄), 4.64 (d, 3J (H₅, H₄) = 8.5 Hz, 1H, H₅), 6.58-6.62 (d, 3J (H₁₆, H₁₇) = 9 Hz, 2H, H₁₆, H₂₀), 6.70-6.74 (d, 3J (H₁₆, H₁₇) = 9 Hz, 2H, H₁₇, H₁₉), 7.24-7.37 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃). ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.09 (C₁), 29.19 (C₇), 55.60 (C₂₁), 59.78 (C₅), 61.29 (C₂), 61.53 (C₄), 114.49, 116.12 (C₁₆, C₁₇, C₁₉, C₂₀), 128.12 (C₁₁), 129.04, 129.19 (C₉, C₁₀, C₁₂, C₁₃), 134.34 (C₈), 140.61 (C₁₅), 153.01 (C₁₈), 173.22 (C₃), 206.09 (C₆). MS (E) m/z: 364 (M + 23).

(2S,3R)-乙基 2-(4-甲氧基苯基氨基)-4-甲基-3-苯基戊酸酯(3c)的合成

3c: 黄色油(90%纯度)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.88 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.1 Hz, 3H, H₁), 2.17 (s, 3H, H₇), 3.74 (s, 3H, H₂₁), 3.78 (brs, 1H, H₁₄), 3.84 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.1 Hz, 1H, H₂), 4.11 (d, 3J (H₄, H₅) = 8.7 Hz, 1H, H₄), 4.55

(d, 3J (H₅, H₄) = 8.7 Hz, 1H, H₅), 6.65-6.68 (d, 3J (H₁₆, H₁₇) = 9 Hz, 2H, H₁₆, H₂₀), 6.72-6.75 (d, 3J (H₁₆, H₁₇) = 9 Hz, 2H, H₁₇, H₁₉), 7.32 (brs, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 13.31 (C₁), 29.53 (C₇), 55.11 (C₂₁), 60.40 (C₂) 61.07, 61.77 (C₄, C₅), 114.30, 116.19 (C₁₆, C₁₇, C₁₉, C₂₀), 127.77 (C₁₁), 128.63, 128.92 (C₉, C₁₀, C₁₂, C₁₃), 133.82 (C₈), 140.70 (C₁₅), 152.96 (C₁₈), 172.54 (C₃), 205.21 (C₆)。 MS (E) m/z: 364 (M + 23)。

(2S,3S)-乙基 3-苯基-2-(4-甲氧基苯基氨基)-4-氧代戊酸酯(2d)的合成

2d: 黄色固体(60%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.26 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.1 Hz, 3H, H₁), 2.04 (s, 3H, H₇), 3.09 (m, 2H, H₈), 3.34 (m, 1H, H₅), 3.75 (s, 3H, H₂₂), 4.08 (brs, 1H, H₁₅), 4.18 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.1 Hz, 1H, H₂), 4.19 (m, 1H, H₄), 6.49-6.52 (d, 3J (H₁₇, H₁₈) = 9 Hz, 2H, H₁₇, H₂₁), 6.73-6.76 (d, 3J (H₁₇, H₁₈) = 9 Hz, 2H, H₁₈, H₂₀), 7.24-7.37 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃)。 ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) : δ 14.14 (C₁), 30.98 (C₇), 34.67 (C₈), 55.68 (C₂₂), 57.02 (C₅), 58.41 (C₄), 61.52 (C₂), 114.81, 115.32 (C₁₇, C₁₈, C₂₀, C₂₁), 126.69 (C₁₂), 128.64, 129.05 (C₁₀, C₁₁, C₁₃, C₁₄), 138.66 (C₉), 140.35 (C₁₆), 152.93 (C₂₂), 172.52 (C₃), 209.36 (C₆)。 MS (E) m/z: 356 (M + 1), 378 (M + 23)。

(2S,3R)-乙基 3-苯基-2-(4-甲氧基苯基氨基)-4-氧代戊酸酯(3d)的合成

3d: 黄色油(99%纯度)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.20 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 2.08 (s, 3H, H₇), 2.98 (m, 2H, H₈), 3.43 (m, 1H, H₅), 3.74 (s, 3H, H₂₂), 4.13 (m, 3H, H₂, H₄), 4.45 (brs, 1H, H₁₅), 6.58-6.61 (d, 3J (H₁₇, H₁₈) = 8.8 Hz, 2H, H₁₇, H₂₁), 6.76-6.79 (d, 3J (H₁₇, H₁₈) = 8.8 Hz, 2H, H₁₈, H₂₀), 7.17-7.30 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 13.93 (C₁), 31.01 (C₇), 34.53 (C₈), 55.33 (C₂₂), 55.67 (C₅), 58.79 (C₄), 60.99 (C₂), 114.48, 115.47 (C₁₇, C₁₈, C₂₀, C₂₁), 126.49 (C₁₂), 128.46, 128.79 (C₁₀, C₁₁, C₁₃, C₁₄), 138.02 (C₉), 140.70 (C₁₆), 152.73 (C₂₂), 172.75 (C₃), 209.77 (C₆)。 MS (E) m/z: 356 (M + 1), 378 (M + 23)。

硝酸铈铵(CAN)脱保护 γ-氧-α-(4-甲氧基苯基氨基)酯的对甲氧苯(PMP)基团的一般程序

在 0℃ 下向 γ -氧- α -(4-甲氧基苯基氨基)酯(10 mmol)的 CH₃CN (6 mL) 溶液添加硝酸铯铵(CAN, 3 当量)水溶液(60 mL), 快速滴加并伴随搅拌。该反应混合物在 0℃ 下搅拌 45 分钟。CH₂Cl₂ (60 mL)添加至该反应混合物并分离相。使用 0.1 N HCl 水溶液(60 mL)洗涤有机相。合并水相, 并用 CH₂Cl₂ (3×130 mL)萃取, 使用 Na₂CO₃ 溶液(2N)碱化所述水相至 pH7, 并再次用 CH₂Cl₂ (3×150 mL)萃取。合并的有机相在 MgSO₄ 上干燥并减压浓缩以获得 γ -氧- α -氨基酯。使用上述一般程序制备了下述化合物。

(2S,3R)-乙基 2-氨基-3-甲基-4-氧代戊酸酯(6a)的合成

6a: 澄清油(88 %)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.16 (d, 3J (H₈, H₅) = 7.5 Hz, 3H, H₈), 1.24 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 1.70 (brs, 1H, H₉), 2.17 (s, 3H, H₇), 2.92 (m, 1H, H₅), 3.53 (d, 3J (H₄, H₅) = 6.4 Hz, 1H, H₄), 4.16 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.2 Hz, 2H, H₂)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 13.25 (C₈), 14.00 (C₁), 28.73 (C₇), 50.18 (C₅), 56.72 (C₄), 60.89 (C₂), 174.26 (C₃), 210.06 (C₆)。 MS (IC) m/z: 174 (M + 1)。

(2S,3S)-乙基 2-氨基-3-甲基-4-氧代戊酸酯(4a)的合成

4a: 澄清油(88 %)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.11 (d, 3J (H₈, H₅) = 7.1 Hz, 3H, H₈), 1.25 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 1.70 (brs, 1H, H₉), 2.20 (s, 3H, H₇), 2.92 (m, 1H, H₅), 3.86 (d, 3J (H₄, H₅) = 4.9 Hz, 1H, H₄), 4.16 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.2 Hz, 2H, H₂)。 ¹³C (CDCl₃, 50 MHz): δ 10.82 (C₈), 14.07 (C₁), 28.24 (C₇), 49.64 (C₅), 55.26 (C₄), 61.16 (C₂), 174.18 (C₃), 209.80 (C₆)。 MS (IC) m/z: 174 (M + 1)。

(2S,3S)-乙基 2-氨基-3-甲基-4-氧代己酸酯(4b)的合成

4b: 澄清油(84 %)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.04 (t, 3J (H₈, H₇) = 7.2 Hz, 3H, H₈), 1.11 (d, 3J (H₉, H₅) = 7.2 Hz, 3H, H₉), 1.25 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 2.52 (q, 3J (H₇, H₈) = 7.2 Hz, 2H, H₇), 2.91 (m, 1H, H₅), 3.84 (d, 3J (H₄, H₅) = 5.0 Hz, 1H, H₄), 4.16 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.2 Hz, 1H, H₂)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 7.58 (C₈), 11.23 (C₉), 14.09 (C₁), 34.03 (C₇), 48.74 (C₅), 55.45 (C₄), 61.10 (C₂), 174.15 (C₃), 212.44 (C₆)。 MS (IC) m/z: 188 (M +

1)。

(2S,3R)-乙基 2-氨基-3-甲基-4-氧代己酸酯(6b)的合成

6b: 澄清油(84 %)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.02 (t, 3J (H_8 , H_7) = 7.2 Hz, 3H, H_8), 1.14 (d, 3J (H_9 , H_5) = 7.2 Hz, 3H, H_9), 1.24 (t, 3J (H_1 , H_2) = 7.2 Hz, 3H, H_1), 2.50 (q, 3J (H_7 , H_8) = 7.2 Hz, 2H, H_7), 2.91 (m, 1H, H_5), 3.53 (d, 3J (H_4 , H_5) = 6.5 Hz, 1H, H_4), 4.16 (q, 3J (H_2 , H_1) = 7.2 Hz, 1H, H_2)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) : δ 7.46 (C_8), 13.69 (C_9), 14.09 (C_1), 34.98 (C_7), 49.22 (C_5), 57.04 (C_4), 60.94 (C_2), 174.48 (C_3), 212.89 (C_6)。 MS (IC) m/z: 188 ($\text{M} + 1$)。

(S)-乙基 2-氨基-2-((S)-2-氧代环己基)乙酸酯(4e)的合成

4e: 澄清油(80 %)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.26 (t, 3J (H_1 , H_2) = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.62-2.09 (m, 6H, H_8 , H_9 , H_{10}), 2.25-2.45 (m, 2H, H_7), 2.78 (m, 1H, H_5), 3.93 (d, 3J (H_4 , H_5) = 3.8 Hz, 1H, H_4), 4.17 (q, 3J (H_2 , H_1) = 7.2 Hz, 1H, H_2)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.14 (C_1), 24.68, 26.94, 27.68 (C_8 , C_9 , C_{10}), 41.94 (C_7), 53.44, 53.91 (C_4 , C_5), 60.96 (C_2), 174.40 (C_3), 210.90 (C_6)。

(S)-乙基 2-氨基-2-((R)-2-氧代环己基)乙酸酯(6e)的合成

6e: 澄清油(80 %)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.26 (t, 3J (H_1 , H_2) = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.62-2.09 (m, 6H, H_8 , H_9 , H_{10}), 2.25-2.45 (m, 2H, H_7), 2.98 (m, 1H, H_5), 3.35 (d, 3J (H_4 , H_5) = 4.7 Hz, 1H, H_4), 4.1, 7 (q, 3J (H_2 , H_1) = 7.2 Hz, 1H, H_2)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.14 (C_1), 24.87, 27.11, 30.76 (C_8 , C_9 , C_{10}), 41.94 (C_7), 53.70, 55.33 (C_4 , C_5), 60.96 (C_2), 174.40 (C_3), 211.20 (C_6)。

(S)-乙基 2-氨基-2-((S)-2-氧代环庚基)乙酸酯(4f)的合成

4f: 澄清油(80 %)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.26 (t, 3J (H_1 , H_2) = 7.2 Hz, 3H, H_1), 1.31-2.02 (m, 8H, H_8 , H_9 , H_{10} , H_{11}), 2.52 (m, 2H, H_7), 2.92 (m, 1H, H_5), 3.83 (d, 3J (H_4 , H_5) = 4.7 Hz, 1H, H_4), 4.18 (q, 3J (H_2 , H_1) = 7.2 Hz, 1H, H_2)。 ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.15 (C_1), 23.92, 26.55, 29.57,

29.87 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁), 43.87(C₇), 55.24, 56.08 (C₄, C₅), 61.03 (C₂), 174.58 (C₃), 214.71 (C₆).

(S)-乙基 2-氨基-2-((R)-2-氧代环己基)乙酸酯(6f)的合成

6f: 澄清油(80 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.28 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 1.31-2.02 (m, 8H, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁), 2.52 (m, 2H, H₇), 3.07 (m, 1H, H₅), 3.56 (d, 3J (H₄, H₅) = 4.9 Hz, 1H, H₄), 4.18 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.2 Hz, 1H, H₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 13.95 (C₁), 23.67, 28.19, 29.23, 29.45 (C₈, C₉, C₁₀, C₁₁), 43.73 (C₇), 54.87, 57.20 (C₄, C₅), 60.78 (C₂), 174.23 (C₃), 214.33 (C₆).

(2S,3S)-乙基 2-氨基-4-氧-3-苯戊酸酯 (4c)的合成

4c: 澄清油(65 %). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.24 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.1 Hz, 3H, H₁), 1.47 (brs, 2H, H₁₄), 2.06 (s, 3H, H₇), 4.12 (m, 4H, H₂, H₅, H₄), 7.20-7.33 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 13.85 (C₁), 29.03 (C₇), 55.79 (C₄), 60.92 (C₂), 62.20 (C₅), 127.86 (C₁₁), 128.85, 129.02 (C₉, C₁₀, C₁₂, C₁₃), 134.27(C₈), 173.34 (C₃), 206.69 (C₆).

(2S,3R)-乙基 2-氨基-4-氧-3-苯戊酸酯(6c)的合成

6c: 澄清油(65 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.91 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.1 Hz, 3H, H₁), 1.63 (brs, 2H, H₁₄), 2.08 (s, 3H, H₇), 3.93 (m, 4H, H₂, H₅, H₄), 7.18-7.31 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 13.56 (C₁), 29.79 (C₇), 57.18 (C₄), 60.50 (C₂), 63.54 (C₅), 127.77 (C₁₁), 128.66, 128.91 (C₉, C₁₀, C₁₂, C₁₃), 134.73 (C₈), 173.73 (C₃), 206.59 (C₆).

(2S,3S)-乙基 2-氨基-3-苯基-4-氧代戊酸酯(4d)的合成

4d: 澄清油(50 %). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.26 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 2.02 (s, 3H, H₇), 2.96 (m, 2H, H₈), 3.27 (m, 1H, H₅), 3.79 (d, 3J (H₄, H₅) = 5.3 Hz, 1H, H₄), 4.13 (m, 1H, H₂), 7.14-7.31 (m, 5H, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃, H₁₄). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.12 (C₁), 30.61 (C₇), 33.41 (C₈), 55.04 (C₅), 57.41 (C₄), 61.35 (C₂), 126.46 (C₁₂), 128.51, 128.97 (C₁₀, C₁₁, C₁₃, C₁₄), 138.95 (C₉), 173.83 (C₃), 209.71 (C₆).

(2S,3R)-乙基 2-氨基-3-苯基-4-氧代戊酸酯(6d)的合成

6d: 澄清油(50 %). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 1.27 (t, 3J (H_1 , H_2) = 7.2 Hz, 3H, H_1), 2.04 (s, 3H, H_7), 2.96 (m, 2H, H_8), 3.27 (m, 1H, H_5), 3.44 (d, 3J (H_4 , H_5) = 5.9 Hz, 1H, H_4), 4.17 (m, 1H, H_2), 7.17-7.33 (m, 5H, H_{10} , H_{11} , H_{12} , H_{13} , H_{14}). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz): δ 14.10 (C_1), 31.18 (C_7), 34.73 (C_8), 55.40 (C_5), 56.55 (C_4), 61.09 (C_2), 126.52 (C_{12}), 128.56, 128.84 (C_{10} , C_{11} , C_{13} , C_{14}), 138.62 (C_9), 174.78 (C_3), 210.43 (C_6).

γ -氧- α -氨基酯水解的一般程序

向 γ -氧- α -氨基酯的 $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ 溶液(0.35 M)滴加 2N KOH 水溶液(1.1 当量), 室温搅拌该反应混合物 24 小时。添加 2N HCl 酸水溶液以调节 pH 至 6。减压蒸发溶剂, 并通过硅胶柱色谱纯化粗品。使用上述一般程序制备了下述化合物。

(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-4-氧代戊酸(5a)的合成

5a: 油(50%). ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 1.26 (d, 3J (H_6 , H_3) = 7.5 Hz, 3H, H_6), 2.33 (s, 3H, H_5), 3.36 (m, 1H, H_3), 4.10 (d, 3J (H_2 , H_3) = 3.7 Hz, 1H, H_2). ^{13}C NMR (D_2O , 50 MHz): δ 10.85 (C_6), 28.15 (C_5), 46.61 (C_3), 55.17 (C_2), 173.48 (C_1), 214.76 (C_4).

(2S,3R)-2-氨基-3-甲基-4-氧代戊酸(7a)的合成

7a: 油(56%). ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 1.31 (d, 3J (H_6 , H_3) = 7.5 Hz, 3H, H_6), 2.30 (s, 3H, H_5), 3.36 (m, 1H, H_3), 3.95 (d, 3J (H_2 , H_3) = 5.1 Hz, 1H, H_2). ^{13}C NMR (D_2O , 50 MHz): δ 12.48 (C_6), 28.38 (C_5), 46.76 (C_3), 56.39 (C_2), 173.32 (C_1), 214.54(C_4).

(2S,3S)-2-氨基-3-甲基-4-己酸(5b)的合成

5b: 橙色油(80%). ^1H NMR (D_2O , 200 MHz): δ 1.02 (t, 3J (H_6 , H_5) = 6.9 Hz, 3H, H_6), 1.21 (d, 3J (H_7 , H_3) = 7.5 Hz, 3H, H_7), 2.67 (m, 2H, H_5), 3.35 (m, 1H, H_3), 4.04 (d, 3J (H_2 , H_3) = 4.1 Hz, 1H, H_2). ^{13}C NMR (D_2O , 50 MHz): δ 7.30 (C_6), 11.20 (C_7), 34.56 (C_5), 45.64 (C_3), 56.72 (C_2), 173.53 (C_1), 217.49 (C_4).

(2S,3R)-2-氨基-3-甲基-4-己酸(7b)的合成

7b: 橙色油(80%)。 ^1H NMR (D_2O , 200 MHz): δ 1.02 (m, 3H, H_6), 1.29 (d, 3J (H_7 , H_3) = 7.5 Hz, 3H, H_7), 2.67 (m, 2H, H_5), 3.35 (m, 1H, H_3), 3.89 (d, 3J (H_2 , H_3) = 4.7 Hz, 1H, H_2), ^{13}C NMR (D_2O , 50 MHz): δ 7.30 (C_6), 12.99 (C_7), 34.75 (C_5), 45.64 (C_3), 55.50 (C_2), 173.32 (C_1), 217.70 (C_4)。

(S)-2-氨基-2-((S)-2-环己基)乙酸(5e)的合成

5e: 黄色油(63%)。 ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 1.72 (m, 4H, H_6 , H_7), 1.89-2.17 (m, 4H, H_5 , H_8), 2.54 (m, 1H, H_3), 3.25 (m, 1H, H_3), 4.17 (d, 3J (H_2 , H_3) = 2.2 Hz, 1H, H_2), ^{13}C NMR (D_2O , 50 MHz): δ 24.54 (C_6), 27.10 (C_7), 27.87 (C_8), 41.74 (C_5), 50.75 (C_2), 53.66 (C_3), 173.66 (C_1), 215.30 (C_4)。

(S)-2-氨基-2-((R)-2-环己基)乙酸(7e)的合成

7e: 油(63%)。 ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 1.72 (m, 4H, H_6 , H_7), 1.89-2.17 (m, 4H, H_5 , H_8), 2.54 (m, 1H, H_3), 3.25 (m, 1H, H_3), 3.74 (d, 3J (H_2 , H_3) = 4.9 Hz, 1H, H_2), ^{13}C NMR (D_2O , 50 MHz): δ 24.76 (C_6), 27.44 (C_7), 31.34 (C_8), 42.06 (C_5), 50.75 (C_2), 55.14 (C_3), 173.66 (C_1), 215.54 (C_4)。

(S)-2-氨基-2-((S)-2-环庚基)乙酸(5f)的合成

5f: 澄清油(70%)。 ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 1.31-2.01 (m, 8H, H_6 , H_7 , H_8 , H_9), 2.45-2.77 (m, 2H, H_5), 3.43 (m, 1H, H_3), 4.05 (d, 3J (H_2 , H_3) = 2.6 Hz, 1H, H_2), ^{13}C NMR (D_2O , 75 MHz): δ 23.22, 25.97, 29.29, 29.71 (C_6 , C_7 , C_8 , C_9); 43.48 (C_5), 51.64 (C_3), 55.96 (C_2), 173.73 (C_1), 219.05 (C_4)。

(S)-2-氨基-2-((R)-2-环庚基)乙酸(7f)的合成

7f: 澄清油(70%)。 ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 1.31-2.01 (m, 8H, H_6 , H_7 , H_8 , H_9), 2.45-2.77 (m, 2H, H_5), 3.43 (m, 1H, H_3), 3.87 (d, 3J (H_2 , H_3) = 4.1 Hz, 1H, H_2), ^{13}C NMR (D_2O , 75 MHz): δ 23.22, 27.91, 28.93, 29.26 (C_6 , C_7 , C_8 , C_9), 43.79 (C_5), 51.39 (C_3), 57.39 (C_2), 173.53 (C_1), 219.52 (C_4)。

(2S,3S)-2-氨基-4-氧-3-苯戊酸(5c)的合成

5c: 澄清油(60%)。 ^1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 2.20 (s, 3H, H_5), 4.08 (d,

$3J(H_2, H_3) = 6.8 \text{ Hz}$, $1H, H_2$), 4.59 (d, $3J(H_3, H_2) = 6.8 \text{ Hz}$, $1H, H_3$), 7.28-7.49 (m, $5H, H_7, H_8, H_9, H_{10}, H_{11}$). $^{13}C \text{ NMR}$ (D_2O , 75 MHz): δ 29.12 (C_5), 57.28 (C_2), 58.55 (C_3), 128.68 (C_9), 129.73, 130.05 (C_7, C_8, C_{10}, C_{11}), 133.44 (C_6), 173.43 (C_1), 211.17 (C_4).

(2S,3R)-2-氨基-4-氧-3-苯戊酸(7c)的合成

7c: 澄清油(60%). $^1H \text{ NMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 2.23 (s, $3H, H_5$), 4.37 (d, $3J(H_2, H_3) = 6.1 \text{ Hz}$, $1H, H_2$), 4.57 (d, $3J(H_3, H_2) = 6.1 \text{ Hz}$, $1H, H_3$), 7.28-7.49 (m, $5H, H_7, H_8, H_9, H_{10}, H_{11}$). $^{13}C \text{ NMR}$ (D_2O , 75 MHz): δ 29.13 (C_5), 56.01 (C_2), 58.94 (C_3), 129.20 (C_9), 129.50, 130.13 (C_7, C_8, C_{10}, C_{11}), 132.03 (C_6), 173.43 (C_1), 211.17 (C_4).

(2S,3S)-2-氨基-3-苯基-4-氧代戊酸(5d)的合成

5d: 澄清油(70%). $^1H \text{ NMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 2.01 (s, $3H, H_5$), 2.96 (m, $2H, H_6$), 3.61 (m, $1H, H_3$), 4.01 (m, $1H, H_2$), 7.29-7.46 (m, $5H, H_8, H_9, H_{10}, H_{11}, H_{12}$). $^{13}C \text{ NMR}$ (D_2O , 75 MHz): δ 31.10 (C_5), 33.69 (C_6), 54.10 (C_3), 55.59 (C_2), 127.40 (C_{10}), 129.32, 129.43 (C_8, C_9, C_{11}, C_{12}), 138.07 (C_7), 173.82 (C_1), 214.92 (C_4).

(2S,3R)-2-氨基-3-苯基-4-氧代戊酸(7d)的合成

7d: 澄清油(70%). $^1H \text{ NMR}$ (D_2O , 300 MHz): δ 2.10 (s, $3H, H_5$), 2.92-3.20 (m, $2H, H_6$), 3.76 (m, $1H, H_3$), 3.81 (m, $1H, H_2$), 7.29-7.46 (m, $5H, H_8, H_9, H_{10}, H_{11}, H_{12}$). $^{13}C \text{ NMR}$ (D_2O , 75 MHz): δ 30.97 (C_5), 34.35 (C_6), 53.77 (C_3), 55.59 (C_2), 127.54 (C_{10}), 129.22, 129.32 (C_8, C_9, C_{11}, C_{12}), 137.91 (C_7), 173.37 (C_1), 215.26 (C_4).

还原 γ -氧- α -氨基-酯的一般方法

涉及 γ -氧- α -氨基-酯的脱保护-还原的一般一步过程:

向 γ -氧- α -氨基-酯(10 mmol)的 MeCN (6 mL)溶液添加 CAN (3 当量)水溶液(60 mL), 快速滴加并保持反应混合物的温度为 0°C 。该反应混合物在 0°C 下搅拌 45 分钟。向该反应混合物添加二氯甲烷(60 mL)并分相。使用 HCl 水溶液(0.1 N, 60 mL)洗涤有机相, 合并水相并用二氯甲烷洗涤

两次。使用 Na_2CO_3 溶液(2N)碱化所述水相至 pH7, 并冷却至 0°C 。向上述溶液添加 NaBH_4 (1.5 当量), 混合物在 0°C 下搅拌 90 分钟。使用二氯甲烷 (3×200 mL)萃取该反应混合物。合并有机相, MgSO_4 上干燥, 并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化含有氨基内酯或 γ -羟基- α -氨基-酯的粗品, 以获得纯的化合物。

使用硼氢化钠还原 γ -氧- α -氨基-酯的一般程序:

向 γ -氧- α -氨基-酯(10 mmol)的 MeCN (6 mL)溶液添加 NaBH_4 (1.2 当量), 并搅拌该反应混合物 90 分钟。添加水(40 mL)以中和过量的氢化物, 随后添加二氯甲烷(40 mL)。分相之后, 使用二氯甲烷 (2×50 mL)萃取水相。合并有机相, MgSO_4 上干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗品 γ -羟基- α -氨基-酯, 以获得纯的产品。

硼氢化钠和 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 还原 γ -氧- α -氨基-酯的一般程序:

在 0°C 下向 γ -氧- α -氨基-酯(10 mmol)的 MeOH (30 mL)溶液添加 $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.4 当量)。在 0°C 下搅拌该反应混合物 5 分钟, 随后添加水(40 mL)以中和过量的氢化物, 随后添加二氯甲烷(40 mL)。分相之后, 使用二氯甲烷 (2×50 mL)萃取水相。合并有机相, MgSO_4 上干燥并减压浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗制的 γ -羟基- α -氨基-酯, 以获得纯的产品。

使用阮内镍还原 γ -氧- α -氨基-酯的一般程序:

室温下向 γ -氧- α -氨基-酯(10 mmol)的 MeOH 溶液(30 mL)添加多匙可商业获得的阮内镍, 以获得灰黑色溶液, 并剧烈搅拌该反应混合物。该反应混合物冷却至 0°C , 并使用氢气净化。在氢大气压(1 atm)下室温搅拌该反应混合物 24 小时。通过硅藻土过滤粗制的反应混合物, 随后通过硅胶柱色谱纯化含有氨基内酯和/或 γ -羟基- α -氨基-酯的合成反应混合物, 以获得纯的产品。

使用上述一般程序制备了下述化合物。

化合物 8b 的合成

8b: 通过一步脱保护-还原连续过程, 获得了为澄清油的非对映体混合物(56%)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.77 (d, $3\text{J}(\text{H}_6, \text{H}_5) = 7.2$ Hz, 3H,

H₆), 0.91 (t, 3J (H₉, H₈) = 7.2 Hz, 3H, H₉), 1.25 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 1.31-1.59 (m, 1H, H₇), 1.99 (m, 1H, H₅), 3.62 (d, 3J (H₄, H₅) = 2.8 Hz, 1H, H₄), 3.78 (m, 1H, H₇), 4.16 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.2 Hz, 2H, H₂).

化合物 9b 的合成

9b: 通过一步脱保护-还原连续过程或未保护的乙基酯的还原, 获得了为澄清油的非对映体混合物 (40%)。¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.07 (t, 3J (H₈, H₇) = 7.5 Hz, 3H, H₈), 1.23 (d, 3J (H₅, H₄) = 5.3 Hz, 3H, H₅), 1.63 (m, 1H, H₄), 1.85 (m, 1H, H₇), 3.24 (d, 3J (H₂, H₄) = 11.3 Hz, 1H, H₂), 3.91 (m, 1H, H₆)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.06 (t, 3J (H₈, H₇) = 7.2 Hz, 3H, H₈), 1.17 (d, 3J (H₅, H₄) = 6.8 Hz, 3H, H₅), 1.43-1.67 (m, 1H, H₇), 2.34 (m, 1H, H₄), 3.26 (d, 3J (H₂, H₄) = 10.5 Hz, 1H, H₂), 4.41 (m, 1H, H₆), MS (IC) m/z: 144 (M + 1)。

化合物 8e 的合成

8e: 通过一步脱保护-还原连续过程或使用阮内镍对未保护乙基酯的还原, 获得了为澄清油的非对映体混合物 (56%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.23 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.1 Hz, 3H, H₁), 1.15-1.98 (m, 9H, H₅, H₇, H₈, H₉, H₁₀), 3.15 (brs, 3H, H₁₁, H₁₂), 3.46 (m, 1H, H₆), 3.61 (d, 3J (H₄, H₅) = 2.7 Hz, 1H, H₄), 3.91 (d, 3J (H₂, H₅) = 2.9 Hz, 1H, H₂), 4.14 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.1 Hz, 2H, H₂)。 ¹³C₁ NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 14.11 (C₁), 19.17, 25.33, 25.61 (C₈, C₉, C₁₀), 33.01 (C₇), 42.33 (C₅), 58.69 (C₄), 61.09 (C₂), 70.77 (C₆), 174.47 (C₃)。 ¹³C₂ NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ 14.11 (C₁), 24.65, 25.07, 25.33 (C₈, C₉, C₁₀), 35.57 (C₇), 47.83 (C₅), 54.51 (C₄), 60.84 (C₂), 70.22 (C₆), 175.10 (C₃)。

化合物(3S,3aS,8aS)-3-氨基-八氢环庚并[b]呋喃-2-酮 (9f-SSS)的合成

9f (SSS): 通过一步脱保护-还原连续过程而获得, 为澄清油 (68%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.12-2.37 (m, 10H, H₄, H₅, H₆, H₇, H₈), 2.40 (m, 1H, H₃), 3.30 (d, 3J (H₂, H₃) = 10.9 Hz, 1H, H₂), 4.51 (m, 1H, H₉)。 ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 25.59, 25.70, 29.59, 30.67, 30.73 (C₄, C₅, C₆, C₇,

C₈), 46.47 (C₃), 56.22 (C₂), 82.61 (C₉), 178.30 (C₁).

化合物(3S,3aS,8aR)-3-氨基-八氢环庚并[b]呋喃-2-酮 (9f-SSR)的合成

9f (SSR): 通过氨基酯中间体的阮内镍还原, 获得了澄清油 (55%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.10-2.25 (m, 11H, H₃, H₄, H₅, H₆, H₇, H₈), 3.23 (d, 3J (H₂, H₃) = 11.5 Hz, 1H, H₂), 4.02 (m, 1H, H₉). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 24.24, 25.28, 27.11, 28.47, 32.78 (C₄, C₅, C₆, C₇, C₈), 50.42 (C₃), 58.23 (C₂), 82.04 (C₉), 178.04 (C₁).

化合物(3S,4S,5S)-3-氨基-5-甲基-4-苯基-二氢呋喃-2(3H)-酮 (9c-SSS)的合成

9c (SSS): 通过脱保护-还原步骤的一步或者通过使用 NaBH₄ 或 NaBH₄/CeCl₃·7H₂O 对氨基酯的还原而获得, 为澄清油 (37%). ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 0.99 (d, 3J (H₅, H₄) = 6.6 Hz, 3H, H₅), 1.57 (brs, 2H, H₁₂), 3.62 (dd, 3J (H₃, H₂) = 11.7 Hz, 3J (H₃, H₄) = 8.1 Hz, 1H, H₃), 4.09 (d, 3J (H₂, H₃) = 11.7 Hz, 1H, H₂), 4.86 (五重峰 (quint), 3J (H₄, H₅) = 3J (H₄, H₃) = 7.1 Hz, 1H, H₄), 7.21-7.37 (m, 5H, H₇, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁), ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 16.88 (C₅), 52.07, 52.60 (C₂, C₃), 77.10 (C₄), 127.76, 128.96 (C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁), 135.11 (C₆), 177.66 (C₁).

化合物(3S,4S,5R)-3-氨基-5-甲基-4-苯基-二氢呋喃-2(3H)-酮 (9c-SSR)的合成

9c (SSR): 通过使用阮内镍还原氨基酯而获得, 为澄清油 (37%). ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.41 (d, 3J (H₅, H₄) = 6.0 Hz, 3H, H₅), 1.76 (brs, 2H, H₁₂), 2.93 (t, 3J (H₃, H₂) = 3J (H₃, H₄) = 11.1 Hz, 1H, H₃), 3.94 (d, 3J (H₂, H₃) = 12.1 Hz, 1H, H₂), 4.53 (m, 1H, H₄), 7.27-7.41 (m, 5H, H₇, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 18.48 (C₅), 58.63, 59.11 (C₂, C₃), 78.79 (C₄), 127.56, 129.08 (C₇, C₈, C₁₀, C₁₁), 127.68 (C₉), 135.80 (C₆), 176.60 (C₁).

化合物 9d 的合成

9d: 通过一步脱保护-还原连续过程获得了为澄清油的 1:1 非对映体混合物 (68%). ¹H₁ NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.25 (d, 3J (H₁₂, H₁₁) = 6.0

Hz, 3H, H₁₂), 2.14 (m, 1H, H₃), 2.74-3.11 (m, 2H, H₄), 3.45 (d, 3J (H₂, H₃) = 11.3 Hz, 1H, H₂), 4.20 (m, 1H, H₁₁), 7.20-7.37 (m, 5H, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀). ¹³C₁ NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 19.17 (C₁₂), 35.98 (C₄), 53.34 (C₃), 56.42 (C₂), 78.01 (C₁₁), 126.64 (C₈), 128.58, 128.85 (C₆, C₇, C₉, C₁₀), 138.05 (C₅), 177.32 (C₁). ¹H₂ NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.33 (d, 3J (H₁₂, H₁₁) = 6.8 Hz, 3H, H₁₂), 2.72 (m, 1H, H₃), 2.74-3.11 (m, 2H, H₄), 3.52 (d, 3J (H₂, H₃) = 10.9 Hz, 1H, H₂), 4.66 (m, 1H, H₁₁), 7.20- 7.37 (m, 5H, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀). ¹³C₂ NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 15.92 (C₁₂), 33.88 (C₄), 47.89 (C₃), 53.91 (C₂), 76.12 (C₁₁), 126.44 (C₈), 128.21, 128.58 (C₆, C₇, C₉, C₁₀), 137.51 (C₅), 177.76 (C₁).

化合物 11b 的合成

11b: 通过一步脱保护-还原连续过程或氨基乙基酯的还原获得了为澄清油的非对映体混合物(40%)。 ¹H₁ NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.03 (m, 6H, H₈, H₅), 1.51-1.75 (m, 2H, H₇, H₄), 3.73 (d, 3J (H₂, H₄) = 7.8 Hz, 1H, H₂), 3.86 (m, 1H, H₆). ¹H₂ NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.90 (d, 3J (H₅, H₄) = 7.2 Hz, 3H, H₅), 1.04 (t, 3J (H₈, H₇) = 7.5 Hz, 3H, H₈), 1.56-1.84 (m, 1H, H₇), 2.57 (m, 1H, H₄), 3.83 (d, 3J (H₂, H₄) = 6.9 Hz, 1H, H₂), 4.26 (m, 1H, H₆). ¹³C₂ NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 6.45 (C₈), 9.84 (C₅), 23.08 (C₇), 38.15 (C₄), 56.14 (C₂), 81.73 (C₆), 178.45 (C₁). MS (IC) m/z : 144 (M + 1).

(S)-乙基 2-氨基-2-((1R,2S)-2-羟基环己基)乙酸酯(8e-SSR)的合成

8e (SSR): 通过一步脱保护-还原连续过程而获得, 为澄清油(62%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.24 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 1.00-1.91 (m, 9H, H₅, H₇, H₈, H₉, H₁₀), 3.49 (m, 5H, H₁₁, H₁₂, H₆, H₄), 4.13 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.2 Hz, 2H, H₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 14.07 (C₁), 24.09, 25.28, 27.78 (C₈, C₉, C₁₀), 34.94 (C₇), 46.96 (C₅), 60.37 (C₄), 60.70 (C₂), 75.19 (C₆), 174.65 (C₃).

化合物 11f 的合成

11f: 通过一步脱保护-还原连续过程或使用阮内镍对相应氨基酯的还原获得了为澄清油的非对映体混合物(72%)。 ¹H₁ NMR (CDCl₃, 200 MHz):

δ 1.18-2.55 (m, 11H, H₃, H₄, H₅, H₆, H₇, H₈), 3.82 (d, 3J (H₂, H₃) = 8.1 Hz, 1H, H₂), 4.61 (m, 1H, H₉). ¹³C₁ NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 20.63, 21.38, 28.40, 30.45, 31.15 (C₄, C₅, C₆, C₇, C₈), 45.51 (C₃), 54.68 (C₂), 80.28 (C₉), 178.44 (C₁). ¹H₂ NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.18-2.57 (m, 11H, H₄, H₅, H₆, H₇, H₈, H₃), 3.61 (d, 3J (H₂, H₃) = 6.8 Hz, 1H, H₂), 4.44 (m, 1H, H₉). ¹³C₂ NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 22.90, 24.30, 25.42, 26.71, 33.10 (C₄, C₅, C₆, C₇, C₈), 46.00 (C₃), 54.68 (C₂), 83.80 (C₉), 177.94 (C₁).

(2S,3R,4R)-乙基 2-氨基-4-羟基-3-苯戊酸酯(10c-SRR)的合成

10c (SRR): 通过一步脱保护-还原连续过程而获得, 为澄清油 (60%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz): δ 1.02 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.1 Hz, 3H, H₁), 1.09 (d, 3J (H₇, H₆) = 6.4 Hz, 3H, H₇), 2.59 (brs, 3H, H₁₄, H₁₅), 2.93 (dd, 3J (H₅, H₆) = 3.2 Hz, 3J (H₅, H₄) = 8.1 Hz, 1H, H₅), 3.98 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.1 Hz, 2H, H₂), 4.00 (d, 3J (H₄, H₅) = 8.1 Hz 1H, H₄), 4.34 (m, 1H, H₆), 7.06-7.33 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃). ¹³C NMR (CDCl₃, 50 MHz): δ 13.70 (C₁), 20.40 (C₇), 54.40 (C₅), 57.14 (C₄), 60.65 (C₂), 68.05 (C₆), 126.89 (C₁₁), 128.05, 129.56 (C₉, C₁₀, C₁₂, C₁₃), 138.24 (C₈), 174.38 (C₃).

(2S,3R,4S)-乙基 2-氨基-4-羟基-3-苯基戊酸酯(10c-SRS)的合成

10c (SRS): 通过使用 NaBH₄ 或 NaBH₄/CeCl₃·7H₂O 还原氨基酯而获得, 为澄清油。 ¹H NMR (CDCl₃, 200 MHz) δ 0.82 (t, 3J (H₁, H₂) = 7.2 Hz, 3H, H₁), 0.91 (d, 3J (H₇, H₆) = 6.2 Hz, 3H, H₇), 2.71 (brs, 4H, H₁₄, H₁₅, H₅), 3.76 (m, 1H, H₆), 3.86 (d, 3J (H₄, H₅) = 10.0 Hz 1H, H₄), 3.98 (q, 3J (H₂, H₁) = 7.1 Hz, 2H, H₂), 7.06-7.33 (m, 5H, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂, H₁₃).

(2S,3R,4S)-乙基 2-氨基-4-羟基-3-苯基戊酸酯(11c-SRR)的合成

11c (SRR): 通过使用 NaBH₄ 或阮内镍还原氨基酯而获得, 为澄清油 (37%)。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ : 1.16 (d, 3J (H₅, H₄) = 6.5 Hz, 3H, H₅), 3.69 (m, 1H, H₃), 4.09 (d, 3J (H₂, H₃) = 8.1 Hz, 1H, H₂), 4.84 (m, 1H, H₄), 7.08-7.39 (m, 5H, H₇, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁). ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 16.22 (C₅), 51.99, 56.00 (C₂, C₃), 76.75 (C₄), 127.87 (C₉), 128.85, 129.07 (C₇, C₈,

C₁₀, C₁₁), 133.20 (C₆), 178.94 (C₁).

11d 的合成

11d: 通过一步脱保护-还原连续过程或使用硼氢化钠对相应氨基酯的还原获得了作为主要产物的 SSR 异构体, 为澄清油 (60 %)。通过使用 NaBH₄ 或 NaBH₄/CeCl₃ 还原相应的氨基酯而获得了作为主要产物的 SSS 异构体, 为澄清油 (75 %)。¹H₁ NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.26 (m, 3H, H₁₂), 2.24 (brs, 2H, H₁₃), 2.39-3.11 (m, 3H, H₄, H₃), 3.85 (d, 3J (H₂, H₃) = 6.5 Hz, 1H, H₂), 4.14 (m, 1H, H₁₁), 7.19-7.33 (m, 5H, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀)。 ¹³C₁ (CDCl₃, 75 MHz): δ 20.34 (C₁₂), 30.65 (C₄), 46.82 (C₃), 55.08 (C₂), 68.22 (C₁₁), 126.11 (C₈), 128.66 (C₆, C₇, C₉, C₁₀), 139.74 (C₅), 174.21 (d)。 ¹H₂ NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.26 (m, 3H, H₁₂), 2.24 (brs, 2H, H₁₃), 2.39-3.11 (m, 3H, H₄, H₃), 3.89 (d, 3J (H₂, H₃) = 7.2 Hz, 1H, H₂), 4.42 (m, 1H, H₁₁), 7.19-7.33 (m, 5H, H₆, H₇, H₈, H₉, H₁₀)。 ¹³C₂ NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ 19.80 (C₁₂), 32.00 (C₄), 47.40 (C₃), 52.56 (C₂), 78.07 (C₁₁), 126.51 (C₈), 128.66 (C₆, C₇, C₉, C₁₀), 138.46 (C₅), 178.02 (C₁)。

水解氨基内酯和/或 γ-羟基-α-氨基酯的一般程序

向氨基内酯和/或 γ-氧-α-氨基酯的 H₂O/MeOH 溶液(0.35 M)滴加 1.2 当量的 LiOH。室温搅拌该反应混合物 24 小时, 随后添加 1.2 当量的乙酸。减压蒸发溶剂, 并通过重结晶和/或使用 Dowex 纯化粗品。

使用上述一般程序制备了下述化合物。

(2S,3S,4S)-2-氨基-4-羟基-3-甲基己酸(12b)的合成

12b: 75 %, 为白色固体。 ¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 0.90 (d, 3J (H₇, H₃) = 7.1 Hz, 3H, H₇), 0.93 (t, 3J (H₆, H₅) = 7.2 Hz, 3H, H₆), 1.56 (m, 2H, H₅), 2.35 (m, 1H, H₃), 3.84 (m, 1H, H₄), 3.88 (d, 3J (H₂, H₃) = 2.65 Hz, 1H, H₂)。 ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 5.77 (C₆), 9.86 (C₇), 27.76 (C₅), 36.74 (C₃), 60.48 (C₂), 77.05 (C₄), 174.51 (C₁)。 MS (EI) m/z: 132.0675 (M - C₂ H₅); 150 °C。

(2S,3S,4R)-2-氨基-4-羟基-3-甲基己酸(13b)的合成

13b: 75 %, 为白色固体。 ¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 0.96 (t, 3J (H₆, H₅))

=7,2 Hz, 3H, H₆), 0,99 (d, 3J (H₇, H₃) = 7,1 Hz, 3H, H₇), 1,50-1,67 (m, 2H, H₅, H₅), 2,23 (m, 1H, H₃), 3,56 (m, 1H, H₄), 3,99 (d, 3J (H₂, H₃) = 3,01 Hz, 1H, H₂). ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 9,52 (C₆), 11,78 (C₇), 27,48 (C₅), 38,02 (C₃), 56,11 (C₂), 75,38 (C₄), 174,77 (C₁). MS (EI) m/z: 116,1068 (M - CO₂H); 165°C.

(S)-2-氨基-2-((1S,2S)-2-羟基环己基)乙酸(12e)的合成

12e: 60%, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.24-2.01 (m, 8H, H₅, H₆, H₇, H₈), 2.13 (m, 1H, H₃), 3.84 (d, 3J (H₂, H₃) = 3.0 Hz, 1H, H₂), 4.22 (m, 1H, H₄). ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ: 19.07, 20.20, 25.27 (C₆, C₇, C₈), 33.27 (C₅), 41.11 (C₃), 59.86 (C₂), 70.69 (C₄), 174.44 (C₁). MS (EI) m/z: 128.1070 (M-CO₂H); 175°C.

(S)-2-氨基-2-((1S,2R)-2-羟基环己基)乙酸(13e)的合成

13e: 60%, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.19-1.40 (m, 4H), 1.62-1.80 (m, 3H), 1.85-2.05 (m, 2H), 3.46 (m, 1H, H₄), 3.98 (d, 3J (H₂, H₃) = 2.8 Hz, 1H, H₂). ¹³C (D₂O, 75 MHz): δ (ppm): 24.41, 25.24, 26.44 (C₆, C₇, C₈), 35.49 (C₅), 45.50 (C₃), 56.68 (C₂), 70.94 (C₄) (C₄), 174.27 (C₁). MS (EI) m/z: 128.1083 (M - CO₂H), 170°C. MS (EI) m/z: 174 (M+H)+.

(S)-2-氨基-2-((1S,2S)-2-羟基环庚基)乙酸(12f)的合成

12f: 68%, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.34-1.98 (m, 10H, H₅, H₆, H₇, H₈, H₉), 2.32 (m, 1H, H₃), 3.88 (d, 3J (H₂, H₃) = 2.2 Hz, 1H, H₂), 4.26 (m, 1H, H₄). ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 20.89, 21.17, 27.63, 28.63 (C₆, C₇, C₈, C₉), 36.26 (C₇), 43.56 (C₃), 60.67 (C₂), 74.35 (C₄), 174.63 (C₁). MS (EI) m/z: 142.1237 (M - CO₂H); 185°C.

(S)-2-氨基-2-((1S,2R)-2-羟基环己基)乙酸(13f)的合成

13f: 68 %, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.39-1.92 (m, 10H, H₅, H₆, H₇, H₈, H₉), 2.10 (m, 1H, H₃), 3.70 (m, 1H, H₄), 3.99 (d, 3J (H₂, H₃) = 2.5 Hz, 1H, H₂). ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 21.43, 25.45, 27.25, 27.69 (C₆, C₇, C₈, C₉), 36.50 (C₅), 47.48 (C₃), 58.31 (C₂), 73.03 (C₄), 174.64 (C₁). MS (EI)

m/z : 142.1222 ($M - CO_2H$); 170°C。

(2S,3S,4S)-2-氨基-4-羟基-3-苯戊酸(12c)的合成

12c: 37 %, 为白色固体。 1H (D_2O , 300 MHz): δ 1.13 (d, 3J (H_5, H_4) = 6.4 Hz, 1 H, H_5), 3.20 (dd, 3J (H_3, H_4) = 4.9 Hz, 3J (H_3, H_2) = 6.5 Hz, 1H, H_3), 4.16 (d, 3J (H_2, H_3) = 6.5 Hz, 1H, H_2), 4.43 (m, 1H, H_4), 7.3-7.45 (m, 5H, $H_7, H_8, H_9, H_{10}, H_{11}$); ^{13}C NMR (D_2O , 50 MHz) δ 21.04 (C_5), 52.48 (C_3), 58.54 (C_2), 68.33 (C_4), 128.60 (C_9), 129.35, 130.36 (C_7, C_8, C_{10}, C_{11}), 134.89 (C_6), 173.73 (C_1)。MS (EI) m/z : 191.0934 ($M - H_2O$); 125°C。

(2S,3S,4R)-2-氨基-4-羟基-3-苯戊酸(13c)的合成

13c: 37 %, 为白色固体。 1H NMR (D_2O , 300 MHz): δ 1.19 (d, 3J (H_5, H_4) = 6.1 Hz, 3H, H_5), 3.30 (dd, 3J (H_3, H_4) = 8.3 Hz, 3J (H_3, H_2) = 4.2 Hz, 1H, H_3), 4.27 (d, 3J (H_2, H_3) = 4.2 Hz, 1H, H_2), 4.35 (m, 1H, H_4), 7.29-7.45 (m, 5H, $H_7, H_8, H_9, H_{10}, H_{11}$)。 ^{13}C NMR (D_2O , 75 MHz): δ 21.40 (C_5), 52.92 (C_3), 56.27 (C_2), 67.39 (C_4), 128.50 (C_9), 129.44 (C_7, C_8, C_{10}, C_{11}), 136.14 (C_6), 173.92 (C_1)。MS (EI) m/z : 191.0932 ($M - H_2O$); 160°C。

(2S,3S,4S)-2-氨基-3-苯基-3-羟基戊酸(12d)和(2S,3S,4R)-2-氨基-3-苯基-3-羟基戊酸(13d)混合物的合成

12d 和 13d: 非对映异构体的 60:40 混合物, 63 %, 白色固体。 1H_1 NMR (D_2O , 300 MHz) : δ 1.24 (d, 3J (H_5, H_4) = 6.4 Hz, 3H, H_5), 2.29 (m, 1H, H_3), 2.76 (m, 2H, H_6), 3.95 (m, 1H, H_4), 4.08 (d, 3J (H_2, H_3) = 1.5 Hz, 1H, H_2), 7.28-7.42 (m, 5H, $H_8, H_9, H_{10,11}, H_{12}$)。 $^{13}C_1$ NMR (D_2O , 75 MHz): δ 21.17 (C_5), 32.46 (C_6), 46.72 (C_3), 54.95 (C_2), 67.03 (C_4), 126.99 (C_{10}), 129.12, 129.64 (C_8, C_9, C_{11}, C_{12}), 139.64 (C_7), 174.33 (C_1)。 1H_2 NMR (D_2O , 300 MHz): δ 1.16 (d, 3J (H_5, H_4) = 6.8 Hz, 3H, H_5), 2.61 (m, 1H, H_3), 2.66-2.97 (m, 2H, H_6), 3.90 (d, 3J (H_2, H_3) = 1.9 Hz, 1H, H_2), 4.16 (m, 1H, H_4), 7.31-7.40 (m, 5H, $H_8, H_9, H_{10}, H_{11}, H_{12}$)。 $^{13}C_2$ NMR (D_2O , 75 MHz): δ 21.05 (C_5), 29.69 (C_6), 46.22 (C_3), 59.06 (C_2), 70.98 (C_4), 126.99 (C_{10}), 129.02, 129.34 (C_8, C_9, C_{11}, C_{12}), 140.74 (C_7), 173.85 (C_1)。MS (EI) m/z : 205.1124 ($M - H_2O$)' 170°C。MS (EI)

m/z: 223.1206 (M), 160°C。

(2S,3R,4S)-2-氨基-4-羟基-3-甲基己酸(14b)的合成

14b: 75 %, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 0.96 (m, 6H, H₆, H₇), 1.60 (m, 2H, H₅), 2.01 (m, 1H, H₃), 3.60 (m, 1H, H₄), 3.90 (d, 3J (H₂, H₃) = 4.1 Hz, 1H, H₂)。 ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 9.30 (C₆), 12.59 (C₇), 27.51 (C₅), 39.61 (C₃), 57.27 (C₂), 75.35 (C₄), 174.20 (C₁)。 MS (EI) m/z: 132.0661 (M - C₂ H₅), 140°C。

(2S,3R,4R)-2-氨基-4-羟基-3-甲基己酸(15b)的合成

15b: 75 %, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 0.89 (t, 3J (H₆, H₅) = 7.1Hz, 3H, H₆), 1.06 (d, 3J (H₇, H₃) = 7.3 Hz, 3H, H₇), 1.51 (m, 2H, H₅), 2.25 (m, 1H, H₃), 3.73 (m, 1H, H₄), 3.82 (d, 3J (H₂, H₃) = 3.2 Hz, 1H, H₂)。 ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 9.04 (C₆), 9.86 (C₇), 27.60 (C₅), 36.64 (C₃), 60.23 (C₂), 74.37 (C₄), 174.27 (C₁)。 MS(EI) m/z: 116.1079 (M - CO₂H), 115°C。

(S)-2-氨基-2-((1R,2S)-2-羟基环己基)乙酸(14e)的合成

14e: 60%, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.05-2.05 (m, 9H, H₅, H₆, H₇, H₈, H₃), 3.65 (m, 1H, H₄), 3.87 (d, 3J (H₂, H₃) = 4.9 Hz, 1H, H₂)。 ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 24.36, 24.98, 26.84 (C₆, C₇, C₈), 35.42 (C₅), 45.88(C₃), 57.65 (C₂), 72.55 (C₄), 173.97 (C₁); MS (EI) m/z: 128.1070 (M - CO₂H), 165°C。

(S)-2-氨基-2-((1R,2R)-2-羟基环己基)乙酸(15e)的合成

15e: 60%, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.26-2.11 (m, 9H, H₃, H₅, H₆, H₇, H₈), 3.76 (d, 3J (H₂, H₃) = 4.4 Hz, 1H, H₂), 4.12 (m, 1H, H₄)。 ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 19.36, 23.78, 25.4 (C₆, C₇, C₈), 33.07 (C₅), 40.96 (C₃), 59.35 (C₂), 68.32 (C₄), 174.44 (C₁)。 MS (EI) m/z : 128.1083 (M - CO₂H); 120°C。

(S)-2-氨基-2-((1R,2S)-2-羟基环庚基)乙酸(14f)的合成

14f: 68 %, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.32-1.81 (m, 10H,

H₅, H₆, H₇, H₈, H₉), 2.19 (m, 1H, H₃), 3.82 (d, 3J (H₂, H₃) = 3.7 Hz, 1H, H₂), 4.16 (m, 1H, H₄). ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 21.12, 24.36, 26.94, 27.86 (C₆, C₇, C₈, C₉), 35.98 (C₅), 43.45 (C₃), 60.92 (C₂), 71.54 (C₄), 174.79 (C₁). MS (EI) m/z: 142.1236 (M - CO₂H), 165°C。

(S)-2-氨基-2-((1R,2R)-2-羟基环庚基)乙酸(15f)的合成

15f: 68 %, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.32-1.89 (m, 11H, H₃, H₅, H₆, H₇, H₈, H₉), 3.90 (d, 3J (H₂, H₃) = 3.4 Hz, 1H, H₂), 4.05 (m, 1H, H₄). ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 21.89, 24.89, 27.07, 28.27 (C₆, C₇, C₈, C₉), 36.02 (C₅), 48.65 (C₃), 57.68 (C₂), 73.43 (C₄), 174.14 (C₁). MS (EI) m/z: 169.1105 (M - H₂O), 160°C。

(2S,3R,4R)-2-氨基-4-羟基-3-苯戊酸(15c)的合成

15c: 37 %, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.31 (d, 3J (H₅, H₄) = 6.2 Hz, 3H, H₅), 3.08 (m, 1H, H₃), 4.14 (d, 3J (H₂, H₃) = 5.0 Hz, 1H, H₂), 4.53 (m, 1H, H₄), 7.37-7.42 (m, 5H, H₇, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁). ¹³C NMR (MeOD, 50 MHz): δ 22.13 (C₅), 52.60 (C₃), 60.98 (C₂), 69.71 (C₄), 128.59 (C₉), 129.64, 131.47 (C₇, C₈, C₁₀, C₁₁), 138.01 (C₆), 173.26 (C₁). MS (EI) m/z: 191.0952 (M - H₂O), 180°C。

(2S,3R,4S)-2-氨基-3-苯基-3-羟基戊酸(14d)的合成

14d: 63 %, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.31 (d, 3J (H₅, H₄) = 6.4 Hz, 3H, H₅), 2.46 (m, 1H, H₃), 2.66-3.14 (m, 2H, H₆), 3.65 (d, 3J (H₂, H₃) = 3 Hz, 1H, H₂), 4.12 (m, 1H, H₄), 7.33-7.43 (m, 5H, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂). ¹³C NMR (D₂O, 75 MHz): δ 20.79 (C₅), 30.03 (C₆), 45.77 (C₃), 56.95 (C₂), 68.17 (C₄), 127.16 (C₁₀), 129.39 (C₈, C₉, C₁₁, C₁₂), 139.43 (C₇), 174.38 (C₁). MS (EI) m/z: 223.1206 (M), 225°C。

(2S,3R,4R)-2-氨基-3-苯基-3-羟基戊酸(15d)的合成

15d: 63 %, 为白色固体。¹H NMR (D₂O, 300 MHz): δ 1.26 (d, 3J (H₅, H₄) = 6.5 Hz, 3H, H₅), 2.45 (m, 1H, H₃), 2.83 (m, 2H, H₆), 3.86 (d, 3J (H₂, H₃) = 2.2 Hz, 1H, H₂), 3.91 (m, 1H, H₄), 7.32-7.44 (m, 5H, H₈, H₉, H₁₀, H₁₁, H₁₂)。

^{13}C NMR (D_2O , 75MHz): δ 21.49 (C_5), 34.81 (C_6), 46.87 (C_3), 55.19 (C_2), 67.99 (C_4), 127.14 (C_{10}), 129.25, 129.57 (C_8 , C_9 , C_{11} , C_{12}), 139.43 (C_7), 174.44 (C_1). MS (EI) m/z : 205.1099 ($\text{M} - \text{H}_2\text{O}$), 180°C .

化合物 17 的合成

0°C 下搅拌 4-羟基脯氨酸甲酯盐酸(16)(10.0 g, 55.3 mmol)和氯代三甲基硅烷(15.0 g, 138.1 mmol)的二氯甲烷溶液(200 mL)。向该溶液添加三乙胺(19.6 g, 193.4 mmol)。然后加热该溶液以回流 1 小时。冷却所述混合物至 0°C ，然后添加甲醇(3.3 mL)的二氯甲烷 (16.5 mL)溶液。反应混合物在室温下搅拌 1 小时。向所生成的混合物添加 PhF-Br (17.7 g, 55.3 mmol)，三乙胺 (5.59 g, 55.3 mmol)和 $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (16.5 g, 49.8 mmol)。氮气下室温搅拌该混合物 12 小时。过滤该混合物并蒸发溶剂。残留物溶解于柠檬酸(23 g)的甲醇(230 mL)溶液。室温搅拌该混合物 1 小时。蒸发溶剂，残留物再溶解于乙酸乙酯(300 mL)，用水(200 mL)和盐水洗涤。使用硫酸镁干燥有机层，并蒸发以获得纯度 60%的粗制化合物 N-PhF-4-羟基脯氨酸甲酯(17) (20 g, 94%)。这样，其没有进一步纯化而被使用。

化合物 18 的合成

氮气下 -60°C 搅拌草酰氯(1.98 g, 15.6 mmol)的干二氯甲烷(45 mL)溶液。在 5 分钟内向该溶液滴加 DMSO(2.0 mL, 27.9 mmol)。相同温度下搅拌该混合物 15 分钟。然后，使用添加漏斗在 10 分钟内滴加 N-PhF-4-羟基脯氨酸甲酯(17)(4.30 g, 11.15 mmol)的二氯甲烷溶液(45 mL)。该反应混合物在 -60°C 搅拌下搅拌 45 分钟。然后，向该混合物添加三乙胺(5.97 g, 59.0 mmol)，并使温度达到 0°C 。将该反应混合物倒入萃取漏斗，并用水 (50 mL)洗涤。使用硫酸镁干燥有机层并蒸发。通过硅胶色谱纯化粗品以获得纯的 N-PhF-4-羟基脯氨酸甲酯(18) (2.3 g, 54%)。

化合物 19 的合成

氮气下 -55°C 搅拌 N-PhF-4-羟基脯氨酸甲酯(18) (3.00 g, 7.82 mmol)的 THF(30 mL)和 HMPA (3 mL)溶液。向该溶液添加 2.5M 丁基锂的己烷(3.30 mL, 8.22 mmol)溶液。 -55°C 搅拌该混合物 1 小时。然后添加碘甲烷(1.46 mL,

23.46 mmol), 使反应混合物达到 -10°C 。在该温度下搅拌所述混合物 30 分钟。然后冷却至 -50°C 并添加 10% 的 H_3PO_4 (10 mL) 溶液。使用醚(2×50 mL)萃取该混合物。使用盐水洗涤合并的有机相并在硫酸镁上干燥。减压除去溶剂, 通过硅胶色谱纯化粗品以获得纯的 N-PhF-3-甲基-4-羧脯氨酸甲酯(19)(1.0 g; 30%)。19: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.41-7.37 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 5H), 3.75 (d, 1H); 3.35 (d, 1H), 3.27 (d, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.53 (m, 1H), 1.05 (d, 3H)。

化合物 23 的合成

氮气下 -78°C 搅拌 N-PhF-4-羧脯氨酸甲酯(18) (34 g, 2.17 mmol) 的 THF(50 mL) 和 HMPA (15 mL) 溶液。向该溶液添加 0.5M 的 KHMDS 的甲苯(17.4 mL, 8.70 mmol) 溶液。 -78°C 搅拌该混合物 1 小时。然后添加碘甲烷(1.35 mL, 21.7 mmol), 并搅拌该反应混合物 12 小时。向该混合物添加 10% 的 KH_2PO_4 水溶液。使用乙酸乙酯 (2×25 mL) 萃取该混合物。收集有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品溶解于己烷: 乙酸乙酯(3:1), 并在硅胶上过滤以获得纯的 N-PhF-3,3-二甲基-4-羧脯氨酸甲酯(23)(0.63 g, 70%)。23: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.43-7.25 (m, 11H), 3.97 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

化合物 27 的合成

氮气下 -78°C 搅拌 N-PhF-4-羧脯氨酸甲酯(18)(1.30 g, 3.39 mmol) 的 THF(10 mL) 和 HMPA (15 mL) 溶液。向该溶液添加 1.0 M 的 LiHMDS 的 THF (8.80 mL, 8.80 mmol) 溶液。 -78°C 搅拌该混合物 1 小时。添加乙醛(1.75 当量), 并使该反应混合物达到 -55°C 。搅拌 3 小时后添加 10% 的 H_3PO_4 (5 mL) 水溶液。收集有机萃取物, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。粗品通过硅胶色谱纯化以提供纯的 N-PhF-3-(2-羟基-乙基)-4-羧脯氨酸甲酯(27)。 ^1H NMR 与结构一致。

化合物 28 的合成

氮气下 -78°C 搅拌 N-PhF-4-羧脯氨酸甲酯(18)(1.30 g, 3.39 mmol) 的

THF(10 mL)和 HMPA (15 mL)溶液。向该溶液添加 1.0 M 的 LiHMDS 的 THF (8.80 mL, 8.80 mmol)溶液。-78℃搅拌该混合物 1 小时。然后添加苯甲醛(600 μ L, 5.93 mmol, 1.75 当量), 并使该反应混合物达到-55℃。搅拌 3 小时后添加 10%的 H_3PO_4 (5 mL)水溶液。使用醚(2 $\times$ 25 mL)萃取该混合物。收集有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。粗品通过硅胶色谱纯化以提供纯的 N-PhF-3-羟基苯基甲基-4-羧脯氨酸甲酯(**28**) (0.98 g, 60%)。 ^1H NMR 与结构一致。

化合物 20 的合成

-78℃下搅拌 N-PhF-3-甲基-4-羧脯氨酸甲酯(**19**) (1.00 g, 2.52 mmol)的 THF/甲醇(1:1)(20 mL)溶液。向该溶液添加硼氢化钠 (0.238 g, 6.29 mmol)的甲醇(5 mL)溶液。搅拌该混合物 5 天, 且反应依然未结束。使该混合物达到-10℃, 并搅拌 2 小时。LC-MS 分析显示存在两个分子量相同但保留时间不同的化合物, 即两个非对映异构体。-70℃下冷却反应混合物, 并添加 10%的 H_3PO_4 (10 mL)水溶液。减压浓缩该混合物之后, 使用乙酸乙酯(2 $\times$ 25 mL)萃取所得到的混合物。收集有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗制化合物以提供纯的 N-PhF-3-甲基-4-羟基-脯氨酸甲酯(**20**)(0.485 g; 49%)。 **20**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.43- 7.25 (m, 11H), 3.97 (d, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.95 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

化合物 24 的合成

-78℃下搅拌 N-PhF-3,3-二甲基-4-羧脯氨酸甲酯(**23**) (0.860 g, 2.09 mmol)的 THF/甲醇(1:1)(12 mL)溶液。向该溶液添加硼氢化钠 (0.158 g, 4.18 mmol)。使该混合物达到-10℃, 并搅拌 3 小时, 然后在-70℃下冷却, 并添加 10%的 H_3PO_4 (10 mL)水溶液。减压浓缩该反应混合物之后, 使用乙酸乙酯(2 $\times$ 25 mL)萃取所得到的混合物。收集有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗制化合物以提供纯的 N-PhF-3,3-二甲基-4-羟基脯氨酸甲酯(**24**) (600 mg, 69%)。 **24**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.75 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.30-7.21 (m, 6H), 7.08 (t, 1H), 4.14 (t, 1H), 3.58 (t, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.95 (t,

1H), 2.69 (s, 1H), 0.79 (s, 3H), 0.50 (s, 3H)。

化合物 29 的合成

-78℃下搅拌 N-PhF-3-羟基苯基甲基-4-羟基脯氨酸甲酯(27)的 THF/甲醇 (1:1)(20 mL)溶液。向该溶液添加硼氢化钠(2.5 当量), 在使温度达到-10℃之前搅拌该混合物 12 小时。然后添加 10%的 H₃PO₄ (10 mL)水溶液, 并减压浓缩该混合物。使用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取所得到的混合物。收集有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗制化合物以提供纯的为油的 N-PhF-3-(2-羟基-乙基)-4-羟基-脯氨酸甲酯(29)(1.3 g)。无任何纯化, 该产品用于进一步的反应。

化合物 30 的合成

-78℃下搅拌 N-PhF-3-羟基苯基甲基-4-羟基脯氨酸甲酯(28)(0.980 g, 1.97 mmol)的 THF/甲醇(1:1)(20mL)溶液。向该溶液添加硼氢化钠 (0.187 g, 4.92 mmol)。搅拌该混合物 12 小时, 然后使其达到-10℃。LC-MS 分析显示反应完全。因此, 添加 10%的 H₃PO₄ (10 mL)水溶液。减压浓缩该反应混合物, 并使用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取所得到的混合物。收集有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 并浓缩, 以获得纯的为油的 N-PhF-3-羟基苯基甲基-4-羟基-脯氨酸甲酯(30) (1.3 g, 具有 85%纯度)。无任何纯化, 该产品如此用于下一反应。

化合物 21 的合成

室温下搅拌 N-PhF-3-甲基-4-羟基脯氨酸甲酯(20) (0.485 g, 1.21 mmol)的乙醇(7 mL)溶液。向该溶液添加 4N NaOH 溶液(6 mL, 24.3 mmol), 并加热该混合物以回流 5 天。在 LC-MS 分析显示不存在起始原料后, 使用 10%的 KH₂PO₄ 水溶液中和该反应混合物。使用乙酸乙酯(2×25 mL)萃取该混合物。收集有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。使用乙酸乙酯/己烷通过研磨纯化粗品, 以提供 HPLC 纯度为 95%纯度的 N-PhF-3-甲基-4-羟基脯氨酸(21)(0.290 g; 62%)。

化合物 25 的合成

室温下在 Parr 反应器中搅拌 N-PhF-3,3-二甲基-4-羟基脯氨酸甲酯(24)

(0.595 g, 1.44 mmol)的 THF (40 mL)溶液。向该溶液添加(Boc)₂O(0.690 g, 3.17 mmol)和 10%钯炭(200 mg)。密封该容器并添加氢(75 psi)。室温下搅拌该混合物 12 小时。反应结束后, 过滤该混合物并蒸发。使用己烷研磨粗制化合物, 并干燥以提供 Boc 中间体(25)。

化合物 26 的合成

BOC 中间体(25) (0.163 g, 0.597 mmol)溶解于二噁烷(3 mL), 并添加浓缩 HCl (3 mL)。该混合物在 60℃下搅拌 4 天。在该阶段, LC-MS 显示反应结束。过滤除去反应过程中生成的白色沉淀, 减压浓缩滤液, 并使用冷冻干燥器除去水以提供 26。

化合物 31 的合成

室温下搅拌 860 mg 的 N-PhF-3-(2-羟基-乙基)-4-羟基脯氨酸甲基酯(29) (2 mmol)的乙醇(10 mL)溶液。向该溶液添加 2N NaOH 水溶液(1.5 mL, 3.00 mmol), 并在室温下搅拌该混合物 5 小时。添加更多的 NaOH 片(0.100 g, 2.50 mmol)。室温下搅拌该反应混合物另外 24 小时。当 HPLC 显示 25 %转化时, 添加 2N KOH 水溶液(1.0 mL, 2.0 mmol)并搅拌该混合物 6 天。减压浓缩该反应混合物, 残渣再溶解于乙酸乙酯(25 mL)。使用 HCl (0.5N)洗涤该混合物。有机层经盐水洗涤并用硫酸钠干燥, 并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗制化合物以提供纯的 N-PhF-3-(2-羟基-乙基)-4-羟基脯氨酸(31)(400 mg, 48%)。

化合物 32 的合成

室温下, 向 N-PhF-3-羟基苯基甲基-4-羟基脯氨酸甲基酯(30)(0.968 g, 1.97 mmol)的乙醇(10 mL)溶液添加 2N NaOH 水溶液(1.5 mL, 3 mmol), 并搅拌该混合物 5 小时。当通过 HPLC 观察到几乎没有进展时, 添加更多的 NaOH(0.100 g, 2.50 mmol), 并在室温下搅拌该反应混合物另外 24 小时。在该阶段, 观察到 25 %的水解 (HPLC)。因此, 添加 2N KOH 水溶液(1.0 mL, 2.0 mmol)并搅拌该混合物 6 天。减压浓缩该反应混合物, 残渣溶解于乙酸乙酯(25 mL)。使用 HCl (0.5 N)洗涤该混合物, 随后有机层经盐水洗涤并用硫酸钠干燥。浓缩反应混合物并通过硅胶色谱纯化粗制化合物以

提供纯的 N-PhF-3-羟基苯基甲基-4-羟基脯氨酸(**32**)(400 mg, 43%)。

化合物 22 的合成

室温下在 Parr 反应器中搅拌 N-PhF-3-甲基-4-羟基脯氨酸 (**21**) (0.290 g, 0.752 mmol)的乙醇(45mL)和乙酸(5mL)溶液。向该溶液添加 10%钯炭(0.400 g)。密封该反应器并添加氢(100 Psi)。搅拌该混合物 2 小时。结束后, 过滤除去催化剂, 减压除去溶剂。向反应混合物添加水(20 mL), 使用醚(2×25 mL)洗涤该混合物。使用 3 个冷冻干燥程序除去水/乙酸, 以获得化合物 **22**。

化合物 33 的合成

室温下在 Parr 反应器中搅拌 N-PhF-3-羟基乙基-4-羟基脯氨酸(**31**) (0.300 g, 0.722 mmol)的乙醇(45 mL)和乙酸(5 mL)溶液。向该溶液添加 10%钯炭(0.100 g)。密封该反应器并添加氢(100 Psi)。搅拌该混合物 1 小时。结束后, 该混合物经过滤并减压浓缩。向反应混合物添加水(20 mL), 并用醚(2×25 mL)洗涤该混合物。使用冷冻干燥循环除去水/乙酸, 以获得化合物 **33**。

化合物 34 的合成

室温下在 Parr 反应器中搅拌 N-PhF-3-羟基苯基甲基-4-羟基脯氨酸 (**32**)(0.420 g, 0.880 mmol)的乙醇(45mL)和乙酸(5mL)溶液。向该溶液添加 10%钯炭(0.100 g)。密封该反应器并添加氢(100 Psi)。搅拌该混合物 1 小时。结束后, 该混合物经过滤并减压浓缩。向反应混合物添加水(20 mL), 并用醚(2×25 mL)洗涤该混合物。使用冷冻干燥循环除去水/乙酸, 以获得化合物 **34**。

化合物 35 的合成

Boc-脯氨酸甲酯(10 g, 43.67 mmol)溶解于无水四氢呋喃(100 mL)。溶液冷却至-78℃。向冷却的溶液中添加 2M LDA 溶液(52.4 mmol, 26.2 mL)。烯醇化反应在-78℃下搅拌 45 分钟, 随后添加 1.2 当量的烯丙基溴。允许在-78℃下进行烷基化过夜。然后使反应混合物加热至-20℃。最后通过添加饱和的氯化铵溶液(100 mL)淬灭反应, 随后添加乙酸乙酯(100 mL), 分

开两层。有机层经盐水洗涤、硫酸镁上干燥并减压浓缩以生成黄色油。通过硅胶柱色谱纯化粗品以获得纯的 **35** (6 g)。

化合物 36 的合成

向化合物 **35** 的乙醇(30 mL)溶液添加 2 当量的 4N KOH 水溶液, 并搅拌该混合物 48 小时。减压浓缩该反应混合物, 随后添加水(50 mL)。使用 HCl (2N) 酸化该碱性溶液以调节 pH 至 3。随后使用乙酸乙酯(100 mL)萃取该反应混合物。浓缩有机相并随后从乙酸乙酯/己烷混合物重结晶生成纯的 Boc- α -烯丙基脯氨酸(**36**)(2.5 g)。

Boc- α -环氧乙基甲基脯氨酸(**37**)的合成

Boc- α -烯丙基脯氨酸(**36**)(2g)溶解于二氯甲烷(40mL)和 THF (10mL)。添加间氯代过苯甲酸(2 g), 并搅拌反应 24 小时。粗制反应混合物经浓缩并使用 EtOAc/饱和碳酸氢盐溶液萃取。通过硅胶柱色谱纯化粗制的环氧化烯丙基脯氨酸以提供纯的 Boc- α -环氧乙基甲基脯氨酸(**37**)(1.1 g)。

α -环氧乙基甲基-脯氨酸(**38**)的合成

上面获得的 Boc- α -环氧乙基甲基脯氨酸(**37**)溶解于二氯甲烷(5 mL), 向该溶液添加三氟乙酸(5 mL), 并搅拌反应混合物过夜。减压浓缩该反应混合物, 随后添加二氯甲烷并再次浓缩混合物。如此重复三次, 随后添加水(30 mL)并冷冻干燥 2 次以生成纯的 α -环氧乙基甲基-脯氨酸(**38**)(680 mg)。 **38**: MS: $M+H^+ = 172$ 。

化合物 39 的合成

向 L-脯氨酸甲基酯盐酸(5 g, 30 mmol)的水(20 mL)溶液添加过量环氧丙烷 (20 mL)。观察到放热反应, 混合物搅拌过夜。减压浓缩反应混合物之后, 通过反相色谱纯化粗品以生成 **39**(2.3 g, 42%)。 **39**: MS: $M + H^+ = 188$ 。

化合物 40 的合成

使用 2 当量的 2N 含水 KOH 于乙醇中水解上述甲酯(**39**), 并搅拌 48 小时。在冷冻干燥之前, 使用 HCl (0.5 N) 中和该反应混合物。如此获

得的粗品通过反相色谱纯化,以获得为澄清油的 **40** (1.15 g, 52%)。 **40**: MS: $M + H^+ = 174$ 。

环己烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺(**41**)的合成

室温下搅拌环己基羧酸(6.30 g, 49.1 mmol)的乙腈(30 mL)溶液。向该溶液添加 N,N-二异丙基乙胺(DIEA) (12.7 g, 98.3 mmol)和 TBTU (16.6 g, 51.6 mmol)。搅拌该混合物 10 分钟。然后,添加 N,O-二甲基羟胺盐酸(5.75 g, 59.0 mmol)和 DIEA (6.35 g, 49.1 mmol)的乙腈(30 mL)溶液。室温下搅拌该混合物 24 小时。减压浓缩反应混合物,粗品混合物溶解于乙酸乙酯(250 mL),并使用 0.5 N NaOH (2×100 mL)、0.5 N HCl (2×100 mL)和盐水洗涤。有机层用硫酸镁干燥并浓缩。生成的油再次溶解于己烷/乙酸乙酯(3:1),并通过硅胶过滤。浓缩混合物以提供化合物 **41** (7.4 g, 88%)。 **41**: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 3.68 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 1.81-1.23 (m, 10H)。

环戊烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺(**42**)的合成

室温下向经搅拌的环戊基羧酸(6.00 g, 52.6 mmol)的乙腈(30 mL)溶液添加 DIEA(13.6 g, 105.1 mmol)和 TBTU(17.7 g, 55.2 mmol),并搅拌该混合物 10 分钟。然后,添加 N,O-二甲基羟胺盐酸(6.15 g, 63.1 mmol)和 DIEA (6.79 g, 52.6 mmol)的乙腈(30 mL)溶液。室温下搅拌该反应混合物 24 小时。减压浓缩该反应混合物,粗品再溶解于乙酸乙酯(250 mL),并用 0.5N NaOH (2×100 mL)、0.5N HCl(2×100 mL)和盐水洗涤。有机相使用硫酸镁干燥并浓缩。得到的油再溶解于己烷/乙酸乙酯(3:1),并通过硅胶过滤。除去溶剂后,获得纯的环戊烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺(**42**)(8 g, 97%)。

1-环己基-乙酮(**43**)的合成

氮气下-78℃搅拌环己烷/羧酸甲氧基-甲基-酰胺(**41**)(4.1 g, 23.9 mmol)的干 THF(45 mL)溶液。向该溶液添加 1.6M 的甲基锂的 THF (15 mL, 23.9 mmol)溶液。使反应混合物升温至 0℃,并搅拌该混合物额外 1 小时。然后添加 0.5M 的 HCl 溶液(40 mL),并使用乙酸乙酯 (2×50 mL)萃取该混合物。合并有机萃取物,用硫酸镁干燥并减压浓缩以提供为油的 1-环己基-

乙酮(**43**)(2.83 g, 94%)。 **43**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.33 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.88-1.66 (m, 5H), 1.37-1.16 (m, 5H)。

1-环戊基-乙酮(**44**)的合成

氮气下-78℃搅拌环戊烷羧酸甲氧基-甲基-酰胺(**42**) (6.20 g, 39.44 mmol)的干 THF(60 mL)溶液。向该溶液添加 1.6 M 的甲基锂的 THF (24.6 mL, 39.44 mmol)溶液。使该反应混合物的温度达到 0℃, 并搅拌该混合物 1 小时。添加 0.5M 的 HCl 溶液(20 mL), 并使用乙酸乙酯 (2×50 mL)萃取该混合物。合并有机萃取物, 用硫酸镁干燥并蒸发以获得为无色油的 1-环戊基-乙酮(**44**)(3.40 g, 77%)。 **44**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 2.86 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.84-1.57 (m, 8H)。

4-环己基-2-羟基-4-氧-丁-2-烯酸乙酯(**47**)的合成

通过将钠(1.00 g, 43.7 mmol)溶解于干乙醇(100 mL)而制备了乙醇钠溶液。向该溶液添加环己基甲基酮(**43**)(4.60 g, 36.4 mmol)和二乙基草酸(5.33 g, 36.4 mmol)。室温下搅拌该混合物 2 小时。除去溶剂后, 添加水(25 mL)和冰(14 g)。使用浓 HCl (7 mL)处理该混合物, 然后用乙酸乙酯 (2×100 mL)萃取。合并有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。减压浓缩该反应混合物后获得的粗品再溶解于己烷/乙酸乙酯(3:1), 并通过硅胶填料过滤。去除溶剂, 提供了为橙色油的 4-环己基-2-羟基-4-氧-丁-2-烯酸乙酯(**47**) (5.2 g, 63%)。 **47**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.39 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.91-1.69 (m, 5H), 1.42-1.24 (m, 8H)。

4-环戊基-2-羟基-4-氧-丁-2-烯酸乙酯(**48**)的合成

通过将钠(0.84 g, 36.4 mmol)溶解于干乙醇(80 mL)而制备了乙醇钠溶液。向该溶液添加环戊基甲基酮(**44**) (3.40 g, 30.3 mmol)和二乙基草酸(4.43 g, 30.3 mmol)。室温下搅拌该混合物 12 小时。除去溶剂后, 添加水(15 mL)和冰(10 g)。使用浓 HCl (5 mL)处理该混合物, 然后用乙酸乙酯 (2×100 mL)萃取。合并有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。除去溶剂后, 将粗品再溶解于己烷/乙酸乙酯(3:1)并通过硅胶过滤。去除溶剂, 生成了为橙色油的 4-环戊基-2-羟基-4-氧-丁-2-烯酸乙酯(**48**) (3.7 g, 58%)。 **48**: ^1H NMR

(500 MHz, CDCl_3): δ 6.39 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 2.89 (m, 1 H), 1.82-1.64 (m, 8H), 1.36 (t, 3H)。

2-羟基-4-氧-4-苯基-丁-2-烯酸乙酯(49)的合成

通过将钠(4.59 g, 200 mmol)溶解于干乙醇(450 mL)而制备了乙醇钠溶液。向该溶液添加乙酰苯(45) (20.0 g, 166.4 mmol)和二乙基草酸(24.3 g, 166.4 mmol)。室温下搅拌该混合物 12 小时。除去溶剂后, 添加水(80 mL)和冰(60 g)。使用浓 HCl (25 mL)处理该混合物, 然后用乙酸乙酯 (2×200 mL)萃取。合并有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。除去溶剂后获得的粗品再溶解于己烷/乙酸乙酯(3:1), 并通过硅胶过滤。减压去除溶剂, 生成了为橙色油的 2-羟基-4-氧-4-苯基-丁-2-烯酸乙酯(49) (22 g, 60%)。49: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.00 (d, 2H), 7.61 (t, 1H), 7.51 (t, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.40 (q, 2H), 1.42 (t, 3H)。

2-羟基-5,5-二甲基-4-氧-己-2-烯酸乙酯(50)的合成

通过将钠(2.75 g, 120 mmol)溶解于干乙醇(250 mL)而制备了乙醇钠溶液。向该溶液添加频哪酮(46) (10.0 g, 99.8 mmol)和二乙基草酸(14.6 g, 99.8 mmol)。室温下搅拌该混合物 12 小时。除去溶剂后, 添加水(50 mL)和冰(25 g)。使用浓 HCl (7 mL)处理该混合物, 然后用乙酸乙酯 (2×150 mL)萃取。合并有机萃取物, 用盐水洗涤并用硫酸钠干燥。除去溶剂后获得的粗品再溶解于己烷/乙酸乙酯(3:1), 并通过硅胶过滤。减压去除溶剂, 获得了为无色油的 2-羟基-5,5-二甲基-4-氧-己-2-烯酸乙酯(50) (22 g, 60%)。50: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.54 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.38 (t, 3H), 1.22 (s, 9H)。

5-环己基-异噁唑-3-羧酸乙酯(51)的合成

室温下搅拌上述烯酮(47)(5.10 g, 22.4 mmol)的无水乙醇/THF(1:1)(60 mL)溶液。向该溶液添加盐酸羟胺(1.72 g, 24.7 mmol), 得到混合物在氮气下搅拌 12 小时。然后使用填充有分子筛的 soxlet 回流加热该混合物 2 小时。冷却该反应混合物之后, 减压除去溶剂。添加水(100 mL), 并使用二氯甲烷(2×100 mL)萃取该混合物。收集有机萃取物并使用硫酸钠干燥。除

去溶剂后,通过硅胶色谱纯化粗品以提供为无色油的 5-环己基-异噁唑-3-羧酸乙酯(**51**)(2.8 g, 56%)。 **51**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.37 (s, 1H), 4.42 (q, 2H), 2.83 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.48-1.26 (m, 8H)。

5-环戊基-异噁唑-3-羧酸乙酯(**52**)的合成

室温下搅拌环戊基-烯酮(**48**)(3.70 g, 17.4 mmol)的无水乙醇/THF(1:1)(50 mL)溶液。向该溶液添加盐酸羟胺(1.33 g, 19.1 mmol), 得到混合物在氮气下搅拌 12 小时。然后使用填充有分子筛的索格利特回流加热该混合物 2 小时。冷却该反应混合物之后,减压蒸发溶剂。添加水(50 mL), 并使用二氯甲烷(2×50 mL)萃取该混合物。合并有机萃取物, 使用硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗品以生成为无色油的 5-环戊基-异噁唑-3-羧酸乙酯(**52**)(2 g, 55%)。 **52**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.38 (s, 1 H), 4.42 (q, 2H), 3.25 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.80-1.69 (m, 6H), 1.41 (t, 3H)。

5-苯基-异噁唑-3-羧酸乙酯(**53**)的合成

室温下搅拌苯基-烯酮(**49**)(5.00 g, 22.7 mmol)的无水乙醇/THF(1:1)(60 mL)溶液。向该溶液添加盐酸羟胺(1.73 g, 25.0 mmol), 得到混合物在氮气下搅拌 12 小时。然后使用填充有分子筛的索格利特回流加热该混合物 2 小时。使该反应混合物冷却, 蒸发溶剂。添加水(100 mL), 并使用二氯甲烷(2×100 mL)萃取该混合物。合并有机萃取物, 使用硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗品以生成为无色油的 5-苯基-异噁唑-3-羧酸乙酯(**53**)(3.89 g, 79%)。 **53**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (d, 2H), 7.50 (m, 3H), 6.93 (s, 1 H), 4.47 (q, 2H), 1.44 (t, 3H)。

5-叔-丁基-异噁唑-3-羧酸乙酯(**54**)的合成

室温下搅拌叔-丁基-烯酮(**50**)(6.00 g, 30.0 mmol)的无水乙醇/THF(1:1)(70 mL)溶液。向该溶液添加盐酸羟胺(2.29 g, 33.0 mmol), 得到混合物在氮气下搅拌 12 小时。然后使用填充有分子筛的索格利特回流加热该混合物 2 小时。使该反应混合物冷却并蒸发溶剂。添加水(100 mL),

并使用二氯甲烷(2×100 mL)萃取该混合物。合并有机萃取物,使用硫酸钠干燥并浓缩。通过硅胶色谱纯化粗品以生成为无色油的 5-叔-丁基-异噁唑-3-羧酸乙酯(**54**) (3 g, 51%)。 **54**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.37 (s, 1H), 4.43 (q, 2H), 1.41 (t, 3H), 1.37 (s, 9H)。

5-环己基-异噁唑-3-羧酸(**55**)的合成

室温下搅拌环己基异噁唑乙酯(**51**)(2.80 g, 12.5 mmol)的乙醇(30 mL)溶液。向该溶液添加 2M NaOH 溶液(9.4 mL, 18.8 mmol)。几分钟内,生成沉淀且反应混合物变为稠糊。TLC 显示反应完全。向反应混合物添加 0.5M HCl 以调节 pH 至 3-4,然后使用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取该混合物。合并有机萃取物,使用盐水洗涤,硫酸钠上干燥,并浓缩以提供为白色晶体的 5-环己基-异噁唑-3-羧酸(**55**) (2.2 g, 90%)。 **55**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.60 (broad, 1H), 6.44 (s, 1H), 2.86 (m, 1 H), 2.08 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.74 (m, 1 H), 1.50-1.28 (m, 5H)。

5-环戊基-异噁唑-3-羧酸(**56**)的合成

室温下搅拌环戊基异噁唑乙酯(**52**)(2.00 g, 9.56 mmol)的乙醇(30 mL)溶液。向该溶液添加 2M NaOH 溶液(7.2 mL, 14.4 mmol)。5 分钟后, TLC 显示反应完全。向反应混合物添加 0.5M HCl 以调节 pH 至 3-4,随后使用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取该混合物。合并有机萃取物,使用盐水洗涤,硫酸钠上干燥,并浓缩以提供为白色晶体的 5-环戊基-异噁唑-3-羧酸(**56**) (1.6 g, 92%)。 **56**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.75 (broad, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.26 (m, 1 H), 2.13 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 6H)。

5-苯基-异噁唑-3-羧酸(**57**)的合成

室温下搅拌苯基取代的异噁唑乙酯(**53**) (1.89 g, 8.70 mmol)的乙醇(30 mL)溶液。向该溶液添加 2M NaOH 溶液(6.5 mL, 13.1 mmol)。5 分钟后, TLC 显示反应完全。使用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取该混合物之前,向反应混合物添加 0.5 M HCl 以调节 pH 至 3-4。合并有机萃取物,使用盐水洗涤,硫酸钠上干燥,并浓缩以提供为白色固体的 5-苯基-异噁唑-3-羧酸(**57**) (1.54 g, 94%)。 **57**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 9.4 (宽, 1H), 7.83 (d, 2H),

7.51 (m, 3H), 6.99 (s, 1H)。

5-叔-丁基-异噁唑-3-羧酸(58)的合成

室温下搅拌叔-丁基-取代的异噁唑乙酯(54) (2.97 g, 15.1 mmol)的乙醇(30 mL)溶液。向该溶液添加 2 M NaOH 溶液(11.3 mL, 22.6 mmol)。5 分钟后, TLC 显示反应完全。使用乙酸乙酯(2×75 mL)萃取该混合物之前, 向反应混合物添加 0.5 M HCl 以调节 pH 至 3-4。合并有机萃取物, 使用盐水洗涤, 硫酸钠上干燥, 并浓缩以提供为白色固体的 5-叔-丁基-异噁唑-3-羧酸(58) (1.54 g, 94%)。58: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 6.44 (s, 1H), 1.39 (s, 9H)。

2-氨基-4-环己基-4-羟基-丁酸(59)的合成

室温下在 Parr 反应器中搅拌上述环己基-取代的异噁唑羧酸(55)(2.20 g, 11.3 mmol)的乙醇/水(1:1) (80 mL)溶液。向该溶液添加阮内-Ni(2 g)悬浮液(预先用乙醇/水(1:1) 洗涤 5 次)。密封反应器并添加氢(120 psi)。室温搅拌该混合物 3 小时。LC-MS 分析显示反应未完成。再搅拌混合物 12 小时, 此阶段 LC-MS 分析显示起始原料完全耗尽, 而主要的化合物为具有一非氢化双键的物质。过滤混合物, 并使用乙醇和水清洗催化剂。向滤液添加 10%钯炭(0.6 g)和乙酸(10 mL)。密封反应器并添加氢(120 psi)。混合物在室温下搅拌 12 小时。随后通过 180 psi 的氢压力在 50°C 下加热该混合物 4 天。过滤混合物, 减压浓缩滤液, 通过冷冻干燥除去水。通过反相色谱(100%水)进一步纯化如此获得的绿色固体 2-氨基-4-环己基-4-羟基-丁酸(59)。纯馏分经 LCMS 鉴定, 收集并冷冻干燥。59: MS: $\text{M}+\text{H}^+ = 202$ 。

2-氨基-4-环戊基-4-羟基-丁酸(60)的合成

根据上述针对化合物 59 的过程来合成 60, 使用环戊基-取代的异噁唑羧酸(56)(1.48 g, 8.17 mmol)的乙醇/水(1:1)(60 mL)溶液、阮内-Ni(1.5 g)、10%钯炭(0.6 g)、乙酸(10 mL), 并通过 180 psi 的氢压力在 50°C 下加热 4 天。使用反相色谱进行纯化。纯馏分经 LCMS 鉴定, 收集并冷冻干燥。60: MS: $\text{M}+\text{H}^+ = 187$ 。

2-氨基-4-羟基-4-苯基-丁酸(61)的合成

根据上述针对化合物 **59** 和 **60** 的过程来合成 **61**, 使用: 苯基-取代的异噁唑羧酸(**57**) (0.800 g, 4.23 mmol)的乙醇/水(1:1)(40 mL)溶液、阮内-Ni (1 g)、10%钯炭(0.6 g)、乙酸(10 mL), 并通过 180 psi 的氢压力在 50°C 下加热 4 天。使用反相色谱进行纯化。纯馏分经 LCMS 鉴定, 收集并冷冻干燥。

2-氨基-4-羟基-5,5-二甲基-己酸(**62**)的合成

根据上述针对化合物 **59**, **60** 和 **61** 的过程来合成 2-氨基-4-羟基-5,5-二甲基-己酸(**62**), 使用: 叔-丁基-取代的异噁唑(**58**)(2.0 g, 11.8 mmol)的乙醇/水(1:1)(40 mL)溶液、阮内-Ni (2 g)、10%钯炭(0.6 g)、乙酸(10mL), 并通过 180 psi 的氢压力在 50°C 下加热 4 天。使用反相色谱进行纯化。纯馏分经 LCMS 鉴定, 收集并冷冻干燥。 **62**: MS: $M+H^+$ = 17。

1-(1-苯乙基)-6-乙氧基羰基-4-甲基-3,4-二脱氢哌啶(**63**)的合成

α -甲基苄胺(20 g)溶解于甲苯(60 mL)和 50%乙醛酸乙酯的甲苯(20 mL) 溶液。烧瓶装配有磁力搅拌棒和迪安-斯达克榻分水器。溶液回流 (110°C 油浴) 90 分钟后冷却至室温。粗制反应混合物在 35°C 下蒸发以生成黑红色油, 向该反应混合物添加二氯甲烷 (150 mL), 随后添加异戊二烯(22.5 g)。使用 cryocool 冷却该混合物至 -65°C, 然后向其滴加三氟乙酸 (19 g)和 $BF_3 \cdot Et_2O$ (23.5 g)混合物。反应溶液的温度保持在 -65°C 至 -55°C 范围内, 并且反应在 -65°C 搅拌 90 分钟, 然后使其升温至 -15°C, 随后添加水和碳酸氢钠以调节混合物的 pH 至 8。从水层分离有机层, 随后在 $MgSO_4$ 上干燥。蒸发后获得红色油。使用 95%己烷/乙酸乙酯将该油在硅胶上过滤。蒸发后获得黄色油, 其在 -75°C 下从己烷重结晶。固体经过滤, 随后再次从冷己烷重结晶, 以提供为米色结晶固体的 1-(1-苯基乙基)-6-乙氧基羰基-4-甲基-3,4-二脱氢哌啶(**63**) (8.3 g)。 **63**: MS: $M+H^+$: 274。

1-(1-苯乙基)-6-乙氧基羰基-4-甲基-3,4-二脱氢哌啶(**64**)的合成

将乙基 4,5-脱氢-4-六氢吡啶羧酸甲酯 (methylpipicolate) (**63**)(2 g, 7.3 mmol)溶解于 THF (40 mL)。反应混合物冷却至 -78°C, 随后滴加 1 M 的 $BH_3 \cdot THF$ (21.9 mL, 21.9 mmol)溶液。使混合物达到 0°C, 并在 0°C 下搅拌

1 小时。滴加 3N 的 NaOH (7.3 mL, 21.9 mmol) 水溶液, 随后添加 30% H_2O_2 (~2.5 mL, 21.9 mmol)。混合物在室温下搅拌 2 小时。添加水(20 mL), 并减压蒸发 THF, 使用乙酸乙酯萃取最终产物。获得了澄清油, 其通过快速色谱纯化, 并使用 LCMS 鉴定含有期望终产物的馏分。**64**: MS: $\text{M}+\text{H}^+$: 292。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.4-7.2 (m, 5 H_a), 4.2(t, 3H), 3.96 (m, 1 H), 3.4(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.69(m, 1H), 2.0-1.3 (m, 4H) 1.3 (m, 3H), 1.0 (d, 3H)。

5-羟基-4-甲基-2-哌啶羧酸(65)的合成

使用 2 当量的 2N NaOH 在乙醇中对化合物 **64** 进行碱水解过夜。从该反应获得的中间体 N-苄乙基-保护的羟基-哌啶羧酸在乙醇/水中氢化(H_2 , Pd/C 10%)过夜。过滤后, 最终产物经冷冻干燥, 通过反相色谱(100%水)纯化, 并冷冻干燥以获得纯的 5-羟基-4-甲基-2-哌啶羧酸(**65**)。 **65**: MS: $\text{M}+\text{H}^+ = 160$ 。

化合物 64a 的合成

乙基 4,5-脱氢-4-六氢吡啶羧酸甲酯(**63**) (1 g, 3.65 mmol) 溶解于丙酮/水(10 mL)中。向该溶液添加四氧化锇(50 mg, 0.183 mmol, 5 mol%)和 NMO (430 mg, 1 当量)。立即开始放热反应。反应搅拌过夜。HPLC 分析显示形成了两种异构体比例为~60/40 的混合物。反应混合物在减压下浓缩, 并通过快速硅胶色谱纯化以生成 20%想要的化合物(**64a**)。 **64a**: MS: $\text{M}+\text{H}^+ = 308$ 。

4-甲基-4,5-二羟基六氢哌啶羧酸(65a)的合成

二-羟基六氢哌啶羧酸酯(**64a**)的碱水解在 KOH/EtOH/水混合物中进行过夜。使用 0.5 N HCl 中和反应混合物至 pH 7, 并通过萃取从水/乙酸乙酯回收游离酸。使用乙酸乙酯的三次萃取生成了为无色油的酸中间体 (310 mg)。MS: $\text{M}+\text{H}^+ = 280$ 。苄乙基部分的去除在氢解条件下于乙醇/水中完成, 使用 Pd/C 10% (10 wt%), 120 PSI 氢气压力。反应过夜后, 过滤反应混合物以除去催化剂, 蒸发乙醇。添加水(20 mL), 低压冻干产品, 随后使用 RP 色谱纯化以生成 4-甲基-4,5-二羟基六氢哌啶羧酸(**65a**) (125

mg)。化合物 **65a** 的 $^1\text{H NMR}$ 符合指定结构并显示异构体混合物存在。

N-(2-羟基丙基)-L-缬氨酸乙酯(67)的合成

向冷却至 -10°C 的 L-缬氨酸(2 g)的乙醇(50 mL)悬浮液缓慢添加亚硫酸氯(2 当量)。然后回流该反应混合物 4 小时，然后搅拌过夜。减压除去溶剂后，添加乙醇并再次浓缩所得到的悬浮液。在干燥器中于 NaOH 上进一步干燥想要的最终产物 (**66**) (定量产率)。66: MS: $M + \text{H}^+ = 146$ 。然后将上述乙酯(2 g)溶解于密封的派热克斯管中的水(10 mL)中。反应混合物在 50°C 下搅拌 4 小时，然后冷却、减压浓缩并冷冻干燥。通过反相色谱进一步纯化粗品以提供 N-(2-羟基丙基)-L-缬氨酸乙酯(**67**) (1.5 g)。67: MS: $M + \text{H}^+ = 204$ 。还从所述反应混合物分离了二取代的化合物(**68**)。

N-(2-羟基丙基)-L-缬氨酸(69)的合成

使用 2N 含水 KOH (4 当量) 在乙醇中对 N-(2-羟基丙基)-L-缬氨酸乙酯(**67**)进行碱水解过夜。所得到的混合物然后在 50°C 下加热 4 天。蒸发该混合物，然后添加水。使用 HCl (0.5N)中和反应产物至 pH 7。冷冻干燥该混合物，并随后通过反相色谱纯化以生成 N-(2-羟基丙基)-L-缬氨酸(**69**) (1.02 g, 34%)。69: MS: $M + \text{H}^+ = 176$ 。

N-Boc 反式-4-羟基脯氨酸(71)的合成

反式-4-羟基脯氨酸(**70**) (5 g, 38 mmol)溶解于二噁烷/水(1:1)(50 mL)中，并向该溶液添加 NaHCO_3 (80 mmol)和 Boc 酐 (30 mmol, 6.5 克)。反应搅拌 4 小时。添加 NaHCO_3 以保持 pH 为高于 7。使用 0.5 N HCl 酸化粗制反应混合物。蒸发二噁烷。通过使用 EtOAc/水萃取回收 N-Boc 反式-4-羟基脯氨酸。使用 MgSO_4 干燥有机相，随后蒸发以生成为澄清油的 N-Boc-4-羟基脯氨酸 (**71**) (5.6 g, 82%)。

化合物 72 的合成

含有 N-Boc 反式-4-羟基脯氨酸(**71**) (5 g, 21.6 mmol)和三苯基膦(11.8 g, 45 mmol)的无水 THF (150 mL)溶液在冰浴中冷却至 4°C 。向该溶液添加 DEAD (6.5 mL, 45 mmol)。使反应在室温下搅拌 24 小时。蒸发反应混合物以生成黄色油。通过硅胶柱色谱纯化粗品以生成想要的环内酯(**72**) (2.1g,

45%)。

化合物 73 的合成

将环内酯(72) (2.1 g, 9.8 mmol)溶解于干甲醇中(100mL)。向该溶液添加叠氮化钠(2.34 g, 36 mmol)。该反应混合物在 45℃下加热过夜。粗反应混合物蒸发后, 通过硅胶柱色谱纯化获得的油以生成 N-Boc-顺式-4-羟基脯氨酸甲酯(73) (1.3 g, 54%)。

化合物 74 的合成

N-Boc-顺式-4-羟基脯氨酸甲酯(73) (1.3 g, 5.3 mmol)溶解于乙醇(20 mL)。向该溶液添加 2N NaOH 水溶液(5.3 mL, 10.6 mmol)。4 小时后结束反应, 并使用 10%柠檬酸酸化。蒸发乙醇, 并使用乙酸乙酯/水萃取回收最终产品。在硫酸钠上干燥有机层, 过滤并浓缩以生成 N-Boc-顺式-4-羟基脯氨酸 (74) (960 mg, 78%)。

化合物 75 的合成

将 N-Boc-顺式-4-羟基脯氨酸(74) (500 mg)溶解于 30%TFA/二氯甲烷(10 mL)。反应搅拌 1 小时, 然后减压浓缩。添加水(50 mL), 并通过冷冻干燥回收顺式-4-羟基脯氨酸 TFA 盐以生成淡黄色固体。使用醚和丙酮处理该黄色固体。将固体于 50 mL 水中再溶解三次, 并冷冻干燥以获得为米色固体的顺式-4-羟基脯氨酸(75) (260 mg)。75: MS: $M^+ H^+ = 132$ 。 1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 4.6 (m, 1H), 4.23(m, 1H), 3.5 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.29 (m, 1H)。可以根据合成路线(70→75)使用 D-N-Boc-顺式-4-羟基脯氨酸合成 ent-75 (化合物 201)。

顺式-4-羟基脯氨酸甲酯盐酸盐(76)的合成

将 Boc-顺式-4-羟基脯氨酸(74)(450 mg, 1.95 mmol)溶解于甲醇(10 mL)并冷却至 0℃。向上述溶液中添加 1.8 当量的亚硫酸氯。加热该溶液至 45℃, 持续 4 小时, 然后室温下搅拌过夜。然后减压浓缩该反应混合物, 顺式-4-羟基脯氨酸甲酯盐酸盐开始在蒸发过程中结晶。过滤晶体, 并使用醚洗涤几次。该晶体最后于真空烘箱干燥 24 小时(40℃)以生成 76(354 mg, -100%)。76: MS: $M^+ H^+ = 146$ 。 1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 4.47 (m,

2H), 3.91 (s, 3H, OMe), 3.52 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H)。可以根据合成路线 (70 → 74, 74 → 76) 使用 D-N-Boc-顺式-4-羟基脯氨酸合成 ent-76 (化合物 202)。

N-(-羟基丙基)-L-苯丙氨酸(77)

向封盖的派热克斯 (Pyrex) 管中的 L-苯并氨酸 (1 g, 6 mmol) 的水悬浮液添加环氧丙烷 (10 mL), 随后添加 48% HBr (1 mL)。悬浮液在 80°C 下加热 15 min, 并然后在室温加热 18 小时。过滤该反应混合物, 并通过反相色谱纯化粗品以生成想要的 N-(2-羟基丙基)-L-苯丙氨酸(77)。77: MS: $M + H^+ = 224$ 。还从所述反应混合物中分离了二取代的化合物(78)。

化合物 79 和 80 的合成

(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸(496.2 mg, 3.4 mmol)和 Cs_2CO_3 (1.1 g, 3.4 mmol)在 DMF:H₂O (10:1)中的悬浮液在加热至 40-45°C之前于室温下搅拌 15 分钟, 随后分批添加苄基溴(1.2 mL, 10.2 mmol)。该反应混合物在 40-45°C下搅拌 48-110 h, 然后冷却至室温。添加水(20 mL)之后, 使用乙酸乙酯 (5×10 mL)萃取产物, 并真空浓缩以获得粗品。通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯:己烷, 20:80)纯化粗品以获得为澄清液体的化合物 79 (436 mg, 31% 产率)和为澄清液体的化合物 80 (425 mg, 30%产率)。79: ¹H NMR (500 MHz, D₂O): δ 0.66 (d, J = 6.40 Hz, 3H), 1.06 (d, J = 6.18 Hz, 3H), 2.14 (m, 1H), 3.19 (d, J = 13.32 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 4.10 (d, J = 13.16 Hz, 2H), 5.21 (d, J = 11.75 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 12.33 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 10 H), 7.34-7.44 (m, 3), 7.47 (d, J = 7.65 Hz, 2H)。化合物 80: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (d, J = 7.30 Hz, 3H), 1.34 (d, J = 5.90 Hz, 3H), 2.10 (m, 1H), 3.58 (d, J = 10.14 Hz, 1H), 3.78 (s, 4H), 4.25 (m, 1 H), 7.25 (m, 2 H), 7.33 (t, J = 7.45 Hz, 4H), 7.44 (d, J = 7.51 Hz, 4H)。

化合物 81 的合成

将化合物 79(218 mg, 0.5 mmol)、N-甲基吗啉 N-氧化物(91.5 mg 0.7 mmol)和粉末化的 4 A 分子筛(266 mg)置于氮气压下的火焰干燥烧瓶中, 并向其添加无水乙腈和二氯甲烷(3 ml) (2:1) 的混合物。向上述悬浮液添

加四丙基铵过钨酸盐(perruthenate)(19.6 mg, 0.02 mmol), 随后通过 TLC 跟踪反应过程。减压浓缩所述反应混合物之后, 粗品被吸收入二氯甲烷, 通过二氧化硅垫过滤并用乙酸乙酯洗涤所述垫。旋转蒸发仪上除去溶剂并干燥之后, 获得为澄清油的化合物 **81**(213 mg, 98%产率)。化合物 **81**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.95 (d, $J = 6.59$ Hz, 3H), 1.73 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.25 (d, $J = 13.39$ Hz, 2H), 3.59 (d, $J = 11.40$ Hz, 2H), 3.94 (d, $J = 13.55$ Hz, 2H), 5.23 (d, $J = 12.19$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 12.25$ Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 10 H), 7.36-7.47 (m, 5H)。

化合物 82 的合成

向 Pd-C(44.4 mg)的悬浮液(于 96:4 的 MeOH:HCOOH 混合物(2.5 mL)中)添加化合物 **81**(44.4 mg, 0.1 mmol)的溶液(于 96:4 的 MeOH:HCOOH 混合物(2.5 mL)中)。反应混合物在添加更多的 HCOOH (0.5 mL)之前于室温下搅拌 30 分钟, 通过 HPLC 监测反应过程。通过滤纸过滤反应混合物, 并在旋转蒸发仪上除去溶剂以获得为白色固体的化合物 **82** (10 mg, 63% 产率)。化合物 **82**: ^1H NMR (500 MHz, D_2O): ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 1.33 (d, $J = 7.46$ Hz, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.39 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 3.94$ Hz, 1H)。

化合物 83 的合成

在 0°C 下向化合物 **81**(80 mg, 0.19 mmol)的无水 THF (1.6 mL)溶液缓慢添加 3M 的 MeMgI 的 THF(0.29 mL, 0.29 mmol)溶液。反应混合物搅拌 4 小时, 然后使用饱和的氯化铵水溶液(3 mL)猝灭反应, 随后使用乙酸乙酯 (5 $\times$ 3 mL)萃取。真空下浓缩有机相以获得粗品, 并通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯:己烷, 10:90)纯化粗品以获得化合物 **83**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (d, $J = 7.50$ Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 2.32 (五重峰, $J = 7.88$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 14.26$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 8.89$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 14.12$ Hz, 2H), 7.25 (dd, $J = 6.32$ Hz, $J = 8.27$ Hz, 2H), 7.33 (t, $J = 7.45$ Hz, 4H), 7.44 (d, $J = 7.51$ Hz, 4H)。

化合物 84 的合成

向 Pd-C (56 mg)的悬浮液(于 96:4 的 MeOH:HCOOH 混合物(2.5 mL)中)添加化合物 **83**(56 mg, 0.17 mmol)的溶液(于 96:4 的 MeOH:HCOOH 混合物(1 mL)中)。反应混合物在添加更多的 HCOOH (0.5 mL)之前于室温下搅拌 30 分钟, 通过 HPLC 监测反应过程。通过滤纸过滤反应混合物, 并在旋转蒸发仪上除去溶剂以获得为白色固体的化合物 **84**(8 mg, 73%产率)。化合物 **84**: ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 1.11 (d, $J = 7.21$ Hz, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.57 (s, 3H), 2.89 (五重峰, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.87 (d, $J = 7.81$ Hz, 1H)。

化合物 85 的合成

将 **84** (25 mg, 0.17 mmol)的乙醇溶液(0.5 mL)添加至 LiOH (0.5 M, 0.5 mL, 0.24 mmol)的水溶液, 并在室温下搅拌混合物 30 分钟。通过小心添加 HCl 水溶液(0.1M)使反应混合物的 pH 为~7, 并且在使用更多的水稀释后, 冷冻干燥所述混合物以获得为白色固体的化合物 **85** (25 mg, 90%产率)。化合物 **85**: ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 1.06 (d, $J = 7.17$ Hz, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 2.03 (五重峰, $J = 6.69$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 5.36$ Hz, 1H)。

化合物 87 的合成

于 0°C 氩气下向亚胺 **1** (200 mg, 0.97 mmol)的干 DMF (2 mL)溶液添加 1-溴-3-甲基丁-2-烯 (**86a**) (146 μL , 1.26 mmol), 随后添加(82 mg, 1.26 mmol)和一滴 TMSCl。在 45 分钟内使反应混合物升温至室温。在冷却至 0°C 后, 使用饱和的 NH_4Cl 中和该反应混合物并使用二乙基醚萃取(3×50 mL)。使用盐水洗涤有机相并在 Na_2SO_4 上干燥, 通过棉头拭子过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷, 10/90)纯化以获得为有机油的化合物 **87** (2.89 g, 83%产率)。当起始原料用 1-溴-2-甲基丁-2-烯(**86b**)代替 1-溴-3-甲基丁-2-烯(**86a**)时, 同样的程序生成化合物 **88**。

化合物 89 的合成

在 30 分钟的时段内, 在氩气下向亚碘酰苯双乙酸盐(930 mg, 2.8 mmol)的干 MeOH (9.5 mL)溶液添加链烯中间体 **87**(200 mg, 0.61 mmol)的干 MeOH (1.5 mL)溶液。室温搅拌该反应混合物 30 分钟后, 使用 1N 的 HCl

(25 mL)中和该混合物。搅拌该反应混合物另 90 分钟,并使用 CH_2Cl_2 (2×40 mL)萃取,随后使用 0.1 M HCl (25 mL)洗涤有机相。将 CH_2Cl_2 (20 mL)添加至合并的酸性水相,并通过添加固体 Na_2CO_3 碱化该混合物,随后添加二-叔-丁基碳酸氢盐(788 mg, 3.6 mmol)。在倾倒入水相之前搅拌反应混合物 90 分钟,并使用 CH_2Cl_2 (2×40 mL)萃取该混合物。在 Na_2SO_4 上干燥合并的有机相,通过棉头拭子过滤,浓缩,并通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷, 10/90)纯化以获得为淡黄色有机油的化合物 **89**(106 mg, 54%产率)。当起始原料用化合物 **88** 代替化合物 **87** 时,同样的程序生成化合物 **90**。

化合物 91 的合成

向化合物 **89**(707 mg, 2.6 mmol)的 1:1 THF:EtOH (10 mL)混合物溶液添加 1 N NaOH 溶液(83.2 mL, 83.2 mmol),所述混合物加热回流 12 小时。反应混合物冷却至室温、浓缩并使用乙酸乙酯(2×50 mL)萃取。在 Na_2SO_4 上干燥合并的有机相,通过棉头拭子过滤,并浓缩以获得未反应的化合物 **89**。小心加入 1 N HCl 以酸化水相至 pH 2,并使用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。在 Na_2SO_4 上干燥合并的有机相,通过棉头拭子过滤,并浓缩以获得化合物 **91**。对回收的化合物 **89** 重复上述过程,获得为白色固体的化合物 **91** 的总产率为 445.5 mg (72%产率)。当起始原料用化合物 **90** 代替化合物 **89** 时,同样的程序生成化合物 **92**。

化合物 93 的合成

在-20℃(冰/MeOH 混合物)氩气下向化合物 **91**(741 mg, 3 mmol)的二甲氧基乙烷(30 mL)溶液分批添加 N-碘代琥珀酰亚胺(1.05 g, 4.6 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 12 小时,使用盐水中和,并使用二乙基醚(3×50 mL)萃取。合并的有机物用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 的饱和水溶液洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,通过棉头拭子过滤并浓缩以获得为粉红色固体的碘代内酯中间体 **93** (1.108 g, 98%产率)。当起始原料用化合物 **92** 代替化合物 **91** 时,同样的程序生成化合物 **94**。

化合物 95 的合成

在氩气压下向碘代内酯 **93**(705 mg, 1.9 mmol)的蒸馏苯(5 mL)溶液添

加四丁基锡氢化物(824 μL , 3 mmol)和 AIBN(由 MeOH 重结晶, 43.4 mg, 0.19 mmol)。反应混合物加热回流 6 小时。向该反应混合物添加 CCl_4 (5 mL) 并继续回流加热另 12 小时。冷却反应混合物, 真空浓缩, 并通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯/己烷, 10/90)纯化粗品以获得为白色固体的化合物 **95**(406 mg, 88%产率)。当起始原料用化合物 **94** 代替化合物 **93** 时, 同样的程序生成化合物 **96**。

化合物 97 的合成

氩气下向经搅拌的化合物 **95**(210 mg, 0.87 mmol)的干 CH_2Cl_2 溶液添加三氟乙酸(2.34 mL, 30 mmol), 使混合物在 4 小时内升温至室温。浓缩该反应混合物之后, 获得为白色固体的氨基内酯中间体 **97** (205 mg, 93%产率)。当起始原料用化合物 **96** 代替化合物 **95** 时, 同样的程序生成化合物 **98**。

(2S,4S)-和(2R,4R)-2-氨基-4-羟基-3,3-二甲基戊酸(化合物 99a 和 99b)的外消旋混合物的合成

向氨基内酯 **97**(144 mg, 0.56 mmol)的蒸馏水(1.7 mL)溶液添加 LiOH (34 mg, 1.4 mmol)。反应混合物在室温下搅拌 25 分钟, 并通过小心滴加乙酸来调节反应混合物的 pH 至 6-7。然后真空浓缩该反应混合物。为除去残留的水, 粗品溶解于无水 EtOH 并再次真空浓缩, 随后再重复该过程 3 次。 -20°C 下从最小量的 EtOH 重结晶粗品。过滤固体并使用 EtOH 洗涤以获得为白色固体的(2S,4S)-和(2R,4R)-2-氨基-4-羟基-3,3-二甲基戊酸(化合物 **99a** 和 **99b**)的外消旋混合物(66 mg, 73%产率)。 ^1H NMR (200 MHz, D_2O): δ 1.04 (2s, 3H), 1.05 (2s, 3H), 1.22 (d, $J = 6.34$ Hz, 3H), 3.65 (s, 1H), 3.83 (q, $J = 6.10$ Hz, 1 H)。 ^{13}C (75 MHz, D_2O): δ 17.30, 20.16, 21.68, 38.47, 62.05, 73.93, 173.60。 IR (KBr): 3191, 2973, 2880, 1610, 1492, 1398, 1344, 1105 cm^{-1} 。 MS (m/z): 162 ($M+1$), 184 ($M+\text{Na}$), 323 ($2M+1$)。

(2S,3S)和(2R,3R)-2-氨基-4-羟基-3,4-二甲基戊酸(100a 和 100b)的外消旋混合物与(2S,3R)和(2S,3R)-2-氨基-4-羟基-3,4-二甲基戊酸(101a 和 101b)的外消旋混合物的合成

用于合成化合物 **100** (a 和 b) 和 **101** (a 和 b) 的程序与用于化合物 **99** 的那些程序相同, 除了使用氨基内酯 **98** 替代化合物 **97** 作为起始原料。

化合物 **100a** 和 **100b** 的混合物的物理数据和 NMR 数据如下: ^1H NMR (300 MHz, D_2O): δ 1.01 (d, $J=7.17$ Hz, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.93 (d, $J = 5.61$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (50 MHz, D_2O): δ 11.32, 25.19, 29.16, 43.59, 57.41, 73.86, 174.57. IR (KBr): 32982, 2924, 2659, 1783, 1629, 1527, 1471, 1393, 1278, 1172, 1134, 1061, 934, 549 cm^{-1} 。 MS (m/z): 162 (M+1), 184 (M+Na), 323 (2M), 345 (2M +Na)。

化合物 **101a** & **101b** 的混合物的物理数据和 NMR 数据如下: ^1H NMR (200 MHz, D_2O): δ 1.01 (d, $J=7.34$ Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 2.19 (m, 1H), 4.16 (d, $J = 5.61$ Hz, 1H)。 ^{13}C NMR (50 MHz, D_2O): δ 8.17, 25.07, 28.03, 46.14, 56.52, 73.64, 174.91. IR (KBr): 3400, 3120, 3036, 2975, 1781, 1692, 1620, 1598, 1499, 1393, 1356, 1185, 1148, 1083, 942, 883, 680, 531 cm^{-1} 。 MS (m/z): 162 (M+1), 184 (M+Na), 323 (2M+1), 345 (2M +Na)。

2-氨基-3,4-二甲基戊-4-烯酸(化合物 **102a**)的合成

化合物 **92** (450 mg, 1.85 mmol) 的 1 N HCl:HCOOH (2.9 mL) (1:3) 混合物溶液在 50°C 下搅拌 12 小时。冷却该反应混合物至室温后, 添加甲苯 (1 mL) 并真空浓缩混合物以除去 HCOOH, 该过程重复两次。粗品混合物经冷冻干燥 12 小时, 使用最小量的乙酸乙酯 (250 μL) 稀释, 并使用环氧丙烷 (3.5 mL) 处理。反应混合物在室温下搅拌 6 小时并过滤。使用己烷洗涤沉淀, 并冷冻干燥 12 小时以获得为白色固体的 2-氨基-3,4-二甲基戊-4-烯酸(化合物 **102a**) 的非对映异构体的外消旋混合物 (186 mg, 70% 产率)。 ^1H NMR (300 MHz, D_2O): 1.06 (d, $J = 7.17$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 7.17$ Hz, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 3.55 (d, $J = 8.64$ Hz, 2H), 3.88 (d, $J = 3.75$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.94 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 5.06 (s, 1H)。 ^{13}C NMR (50 MHz, D_2O): δ 12.17, 16.09, 18.79, 21.04, 40.67, 42.90, 56.52, 57.91, 113.84, 114.94, 144.81, 145.01, 174.26, 174.45. IR (KBr): 3092, 2976, 2672, 2102, 1626, 1589, 1516, 1401, 1327, 1185, 901, 716 cm^{-1} 。 MS (m/z): 166 (M+Na), 287 (2M)。 Anal. Calcd for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 58.72;

H, 9.15; N, 9.78. Found: C, 58.53; H, 9.02; N, 9.61.

类似地, 从化合物 91 合成了 **102b**。化合物 **102b**: ^1H (300MHz, D_2O): δ 1.06 and 1.13 (2d, $J = 7.17\text{Hz}$, 3H, H_6 , H_6), 1.71 和 1.81 (2s, 3H, H_7 et H_7), 2.64 和 2.83 (2m, 1H, H_3 et H_3), 3.55 (d, $J = 8.64\text{Hz}$, 2H, N H_2), 3.88 (d, $J = 3.75\text{Hz}$, 1H, H_2), 4.92, 4.94, 5.01, 5.06 (2x2s, 1H, H_5 et H_5)。 ^{13}C NMR (50MHz, D_2O): δ 12.17, 16.09, 18.79, 21.04, 40.67, 42.90, 56.52, 57.91, 113.84, 114.94, 144.81, 145.01, 174.26, 174.45. IR (KBr): 3092, 2976, 2672, 2102, 1626, 1589, 1516, 1401, 1327, 1185, 901, 716 cm^{-1} . MS (m/z): 166 ($\text{M}+\text{Na}$), 287 ($\text{M}+\text{M}$).

化合物 103 的合成

(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸(100 mg, 0.68 mmol)在 HCl 水溶液(6N)或 HBr 中加热回流 6 小时。所述反应混合物冷却至室温并使用 NaOH 中和至 pH 7。浓缩后, 使用硅胶色谱(乙酸乙酯:己烷, 1:4)纯化粗品以生成为白色固体的化合物 **103**(62 mg, 70%产率)。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.24 (d, $J = 7.42\text{ Hz}$, 3H), 1.52 (d, $J = 7.10\text{ Hz}$, 3H), 2.85 (五重峰, $J = 7.42\text{ Hz}$, 1H), 4.71 (m, 2H)。

化合物 104 的合成

化合物 103(100 mg, 0.48 mmol)溶解于吡啶(2 mL), 随后添加醋酸酐(0.07 ml, 0.718 mmol), 并在室温下搅拌上述混合物过夜。浓缩后, 残渣吸收于水中, 使用 HCl 水溶液(0.1M) (0.1M)调节 pH 至 3-4。使用乙酸乙酯(4x5ml)萃取水相并浓缩。从己烷/乙酸乙酯中重结晶生成为白色固体的化合物 **104** (18 mg, 22%产率)。化合物 **104**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.74 (1H, dd, $J = 5.57\text{ Hz}$, $J = 7.65\text{Hz}$), 4.41 (1H, 四重峰 (quad), $J = 6.64\text{ Hz}$), 2.68 (1H, 五重峰, $J = 7.42\text{ Hz}$), 2.08 (3H, s), 1.45 (3H, s), 0.95 (3H, d, $J = 7.30\text{ Hz}$)。

化合物 105 的合成

向化合物 103(100 mg, 0.48 mmol)的无水 CH_2Cl_2 (2ml)溶液添加吡啶(0.12 mL, 1.44 mmol), 添加苯甲酰氯(0.06 ml, 0.53 mmol)之后将所述混合

物冷却至 0℃。反应混合物在 0℃搅拌 1 小时，室温过夜，然后回流 5.5 小时。向冷却的混合物添加更多吡啶(0.48 mmol)和苯甲酰氯(0.48 mmol)，其搅拌过夜。使用乙酸乙酯(5 mL)稀释反应混合物，用 1 N HCl (4×8 mL) 洗涤，直至 pH 为 3-4。使用饱和的 NaHCO₃(5 mL)并随后用水(5 mL)洗涤有机相至 pH 8。浓缩有机层，从己烷/乙酸乙酯重结晶粗品以得到为白色固体的生成化合物 **105**(40 mg, 36%产率)。化合物 **105**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, t, J = 7.41 Hz), 7.47 (2H, t, J = 7.62 Hz), 4.92 (1H, dd, J = 5.29 Hz, J = 8.02 Hz), 4.47 (1H, 四重峰, J = 6.6 Hz), 2.84 (1H, 五重峰, J = 7.34 Hz), 1.51 (3H, d, J = 7.05 Hz), 1.02 (3H, d, J = 7.36 Hz)。

化合物 106 的合成

在 0℃下向化合物 **103**(100 mg, 0.48 mmol)和三乙胺(0.067 mL, 0.48 mmole)的无水 THF (1.8 mL)溶液连续添加苯甲醛(0.07 mL, 0.71 mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(149 mg, 0.67 mmol)。反应混合物在 0℃下搅拌 3 小时，并在添加水(10mL)之后使用乙酸乙酯(4×5mL)萃取。合并有机相并真空浓缩以获得粗品。通过硅胶柱色谱纯化粗品(乙酸乙酯:己烷,1:4)以获得为白色固体的化合物 **106** (45 mg, 43%产率)。化合物 **106**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.3-7.2 (5H, m), 4.0 (3H, m), 3.2 (1H, d, J = Hz), 2.0 (1H, m), 1.4 (3H, d, J = Hz), 1.1 (3H, d, J = Hz)。

化合物 107a,b 和 108a,b 的合成

在 0℃下向化合物 **103** (1g, 4.76 mmol)的二氯甲烷(15 mL)溶液添加三乙胺(2 mL, 14.3 mmol)，并在 15 分钟后添加对甲苯磺酰氯(1.36 g, 7.14 mmol)。所生成的化合物被缓慢升温至室温，然后搅拌过夜。在添加水(30mL)之后使用二氯甲烷(5×10 mL)和乙酸乙酯(2×10mL)萃取反应混合物。合并有机相，使用饱和的 NaHCO₃ 水溶液和盐水洗涤，真空浓缩以获得为橙色残渣的粗品。通过硅胶柱色谱纯化粗品(乙酸乙酯:己烷，范围从 5:95 至 25:75)以获得为白色固体的化合物 **107a** (982 mg, 73%产率)和为白色固体的 **108a** (31 mg, 15%产率)。 **107a**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (2H, d, J = 8.17 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.20 Hz), 4.83 (1H, d, J = 3.59 Hz),

4.37 (1H, q, $J = 6.72$ Hz), 4.10 (1H, dd, $J = 3.95$ Hz, $J = 7.53$ Hz), 2.54 (1H, 五重峰, $J = 7.27$ Hz), 2.44 (3H, s), 1.37 (3H, d, $J = 6.95$ Hz), 1.08 (3H, d, $J = 7.40$ Hz). **108a**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.98 (2H, d, $J = 8.14$ Hz), 7.32 (4H, dd, $J = 8.08$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 7.95$ Hz), 4.78 (1H, d, $J = 11.29$ Hz), 4.52 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.34-2.17 (1H, m), 1.41 (3H, d, $J = 6.26$ Hz), 1.15 (3H, d, $J = 7.28$ Hz)。使用 Cbz-Cl 或 Cbz-酐作为亲电子试剂根据上述合成路线合成 N-Cbz 衍生物 **107b** 和 **108b**。

化合物 109 的合成

在 0°C 下向化合物 **103** (1 g, 4.76 mmol) 的二氯甲烷(15 mL)溶液添加三乙胺(2 mL, 14.3 mmol)和邻硝基苯磺酰基氯(1.62 g, 7.14 mmol)。使所得到的混合物升温至室温并搅拌过夜。添加水(30 mL), 并搅拌混合物 1 小时。使用二氯甲烷(5×15 mL)和乙酸乙酯(15 mL)萃取粗品。合并有机相, 用饱和的 NaHCO_3 水溶液(30 mL)和盐水(70 mL)洗涤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗品以获得为白色固体的化合物 **109** (0.77 g, 65% 产率)。化合物 **109**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.17 (d, $J = 7.43$ Hz, 3H), 1.42 (d, $J = 6.39$ Hz, 3H), 2.57 (五重峰, $J = 7.44$ Hz, 1H), 4.40 (m, 2H), 5.94 (d, NH, 1 H), 7.77 (dd, $J = 3.36$ Hz, $J = 5.54$ Hz, 2H), 7.97 (t, $J = 4.51$ Hz, 1H), 8.15 (dd, $J = 3.57$ Hz, $J = 5.31$ Hz, 1H)。

化合物 110 的合成

在 0°C 下向化合物 **109** (476 mg, 1.51 mmol) 的二氯甲烷(8 mL)溶液滴加吡咯烷(0.38 mL, 4.54 mmol)。在 5°C 下搅拌混合物过夜, 然后室温搅拌 2 小时。向该混合物添加二氯甲烷 (5 mL) 和水(4 mL), 并通过小心滴加 HCl (1 N) 调节 pH 至 6-7, 随后使用 CH_2Cl_2 (4×5 mL) 和乙酸乙酯(5 mL)萃取。合并有机相, Na_2SO_4 上干燥并浓缩以生成为白色固体的化合物 **110** (290 mg, 60% 产率)。化合物 **110**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (d, $J = 6.83$ Hz, 3H), 1.18 (d, $J = 5.95$ Hz, 3H), 1.69 (bs, 1H), 1.77-1.94 (m, 4H), 2.92 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.49 (m, 1 H), 3.84 (m, 1 H), 4.29 (d, $J = 4.58$ Hz, 1 H), 7.68 (m, 2H), 7.91 (m, 1H), 8.00 (m, 1 H)。

化合物 111a,b 的合成

向化合物 **107a** (200 mg, 0.71 mmol) 的乙醇(2.6 mL)和 THF (0.7 mL) 溶液滴加 LiOH (33 mg, 0.78 mmol) 的水溶液。在室温下搅拌反应混合物过夜。在除去溶剂之前, 通过小心滴加 HCl 水溶液(1 N)调节 pH 至~6。减压干燥产物以生成为白色固体的化合物 **111a** (207 mg, 98%产率)。化合物 **111a**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.77 (2H, d, $J = 7.88$ Hz), 7.47 (2H, d, $J = 7.79$ Hz), 3.96 (1H, 五重峰, $J = 5.75$ Hz), 3.49 (1H, d, $J = 7.77$ Hz), 2.46 (3H, s), 1.87 (1H, m), 1.03 (3H, d, $J = 6.21$ Hz), 0.84 (3H, d, $J = 6.77$ Hz)。根据上述合成路线合成 N-CBz 衍生物(**111b**)。

化合物 **112a,b** 的合成

向 0℃冷却的化合物 **107a** (200 mg, 0.71 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 溶液添加吡咯烷 (0.18 mL, 2.12 mmol), 并在 5℃下搅拌该混合物 48 小时。向该混合物添加 CH_2Cl_2 (5 mL) 和水(3 mL), 通过小心滴加 HCl 水溶液(1 N)调节 pH 至~6。使用 CH_2Cl_2 (5 mL) 和 EtOAc (3×5 mL) 萃取粗品, 合并有机相, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗品以获得为白色固体的化合物 **112a** (154 mg, 62%产率)。化合物 **112a**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): 0.93 (d, $J = 6.64$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 5.94$ Hz, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.70-1.76 (m, 2 H), 1.88 (m, 2H), 2.42 (s, 3 H), 2.97 (m, 1 H), 3.05 (m, 1 H), 3.11 (m, 1 H), 3.21 (m, 1 H), 3.34 (m, 1H), 3.89 (m, 2 H), 6.07 (d, $J = 9.12$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 7.31$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 7.59$ Hz, 2 H)。 ^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 14.3, 21.0, 22.4, 24.7, 26.7, 44.5, 46.8, 47.3, 58.2, 68.8, 128.3, 130.3, 137.8, 144.4, 170.9。根据上述合成路线合成 N-CBz 衍生物(**112b**)。

化合物 **113a,b** 的合成

向化合物 **112a** (100 mg, 0.28 mmol) 的无水 CH_2Cl_2 (15 mL) 溶液添加 PCC (225 mg, 1.17 mmol), 并在室温下搅拌所得到的混合物。通过硅藻土垫过滤反应混合物, 并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗品以获得为油的化合物 **113a** (86 mg, 82%产率)。化合物 **113a**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.02 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.6 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 4.16 (t, J

= 8.79 Hz, 1H), 5.62 (bs, 1H), 7.27 (d, $J = 11.45$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.07$ Hz, 2H)。根据上述合成路线合成 N-CBz 衍生物(**113b**)。

化合物 114 的合成

向水(11 mL)和叔丁醇(6 mL)中的(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸(442.7 mg, 3.0 mmol)和 NaOH (132 mg, 3.3 mmol)的混合物滴加 CbzCl(561 mg, 3.3 mmol)。室温下搅拌生成的反应混合物。使用 1M HCl 将该反应混合物酸化至 pH 2。使用 DCM (2×100 mL)萃取该混合物。有机相经 Na₂SO₄ 干燥并蒸发以提供为白色固体的 **114** (790 mg, 99%)。 **114**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.00 (d, $J = 7.07$ Hz, 3 H), 1.44 (d, $J = 6.31$ Hz, 3 H), 2.59 (m, 1 H), 4.39 (m, 1H), 4.66 (m, 1 H), 5.14 (s, 2 H), 5.52 (br, 1 H), 7.37 (m, 5 H)。

化合物 115 的合成

向化合物 **114**(1g, 3.8 mmol)的无水 CH₂Cl₂ (10 mL)溶液滴加吡咯烷(0.94 mL, 11.4 mmol), 并在室温下搅拌混合物 6 小时。向反应混合物添加水(3 mL), 并使用二氯甲烷 (4×10 mL)和 EtOAc (10 mL)萃取。合并有机相并使用 HCl 水溶液(1 N, 6 mL)洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯:己烷:甲醇, 1:1 :1/8)纯化粗品以获得为澄清液体的化合物 **115**(694 mg, 55%产率)。化合物 **115**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 0.97 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.14$ Hz, 3H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 3H), 3.40-3.58 (m, 4H), 3.60-3.73 (m, 2H), 4.51 (dd, 1H), 5.10 (s, 2H), 5.82 (d, 5 1H), 7.27-7.32 (m, 5H)。

化合物 116 的合成

在 5 分钟内向化合物 **103** (1 g, 4.76 mmol)的无水 CH₂Cl₂ (10 mL)溶液滴加吡咯烷(2.36 mL, 26.8 mmol), 并在室温下搅拌所生成的淡黄色混合物过夜。向反应混合物添加水(10 mL), 并使用 HCl 水溶液 (1 N, 16 mL)调节 pH 至~5。使用二氯甲烷 (5×10 mL)和 EtOAc (10 mL)萃取水相。合并有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱(乙酸乙酯:己烷:甲醇, 1:1 :1/8)纯化粗品以获得为白色固体的化合物 **116**(694 mg, 55%产率)。化合物 **116**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.60 (1H, d, $J = 10.43$ Hz), 4.28 (1H,

d, $J = 10.31$ Hz), 3.69 (1H, m), 3.49 (3H, m), 3.34 (2H, m), 2.26 (1H, bs), 2.00-1.83 (4H, m), 1.74 (1H, m), 1.25 (3H, d, $J = 7.28$ Hz), 0.78 (3H, d, $J = 6.64$ Hz)。

化合物 117 的合成

在 0℃ 下向化合物 **116** (100 mg, 0.5 mmol) 的 CH_2Cl_2 (3 mL) 溶液添加三乙胺 (0.21 mL, 1.5 mmol), 并搅拌该混合物 15 分钟。添加对甲苯磺酰氯 (105 mg, 0.55 mmol), 并使所得到的混合物升温至室温并搅拌过夜。添加水 (6 mL), 并搅拌混合物另 30 分钟。使用二氯甲烷 (3×15 mL) 和 EtOAc (2×5 mL) 萃取水相。合并的有机相用饱和的 NaHCO_3 (15 mL) 和盐水 (30 mL) 洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗品以获得为白色固体的化合物 **117** (129 mg, 71% 产率)。化合物 **117**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.75 (d, $J = 6.62$ Hz, 3H), 1.35 (d, $J = 6.07$ Hz, 3H), 1.80-2.07 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 3.09-3.15 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 3H), 3.75 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 4.70 (d, $J = 10.86$ Hz, 1H), 5.44 (d, $J = 10.62$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.89$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 7.84$ Hz, 2H)。

化合物 118 的合成

向化合物 **116** (200 mg, 0.94 mmol) 的无水 THF (4 mL) 溶液添加 NaH (47 mg, 1.18 mmol), 并在室温下搅拌该混合物 30 分钟。添加苄基溴 (177 mg, 1.04 mmol), 并搅拌反应混合物 15 小时。添加水 (4 mL), 并搅拌混合物另 30 分钟。使用二氯甲烷 (4×4 mL) 和 EtOAc (4 mL) 萃取水相。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过硅胶柱色谱纯化粗品以获得为白色固体的化合物 **118** (185 mg)。化合物 **118**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, $J = 6.31$ Hz, 3H), 1.30 (d, $J = 5.98$ Hz, 3H), 1.70-1.82 (m, 1H), 1.86-1.94 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.26-3.32 (m, 1H), 3.36 (d, $J = 10.63$ Hz, 1H), 3.41-3.46 (m, 2H), 3.73 (d, $J = 14.24$ Hz, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 10.29$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 10.24$ Hz, 1H), 7.18-7.28 (m, 5H)。

化合物 119 的合成

氮气压下向化合物 **103**(1.05 g, 5 mmol)的甲醇(20 mL)溶液添加吡咯烷(2.2 mL, 25 mmol), 并在室温下搅拌反应混合物过夜。除去溶剂后, 通过硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇, 90:10)纯化粗品以提供为白色固体的化合物 **119**(618 mg, 61%产率)。化合物 **119**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.90(d, $J = 6.98$ Hz, 3 H), 1.87 (d, $J = 6.11$ Hz, 3 H), 1.92 (m, 1H), 1.97 (m, 2 H), 2.05 (m, 2H), 3.46 (m, 2 H), 3.57 (m, 1 H), 3.94 (m, 2 H), 4.29 (m, 1 H)。 ^{13}C NMR(500 MHz, CDCl_3): δ 14.4, 23.3, 25.0, 26.8, 42.7, 47.4, 48.6, 57.9, 73.2, 169.1。

氮气压下向化合物 **119**(50 mg, 0.25 mmol)和三乙胺 (0.1 mL, 0.8 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液添加对甲苯磺酰氯(53 mg, 0.28 mmol)的二氯甲烷(0.5 mL)溶液, 并在室温下搅拌所生成的反应混合物过夜。除去溶剂后, 通过硅胶柱色谱(二氯甲烷:甲醇, 80:20)纯化粗品以获得为淡黄色固体的化合物 **112**(49 mg, 55%产率)。

化合物 **120** 的合成

在 0°C 、氮气压下向化合物 **119**(50 mg, 0.25 mmol)的二氯甲烷(1 mL)溶液添加 1M 的 LiHMDS 的己烷(0.55 mL, 0.55 mmol)溶液。15 分钟后, 反应混合物冷却至 -78°C , 并添加苄基溴(213 mg, 1.25 mmol)。使反应混合物升温至室温并搅拌过夜。反应完成后使用甲醇猝灭, 浓缩, 并通过硅胶柱色谱纯化粗品以生成为无色液体的化合物 **120**(49 mg, 55%产率)。化合物 **120**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.77 (d, $J = 6.98$ Hz, 3 H), 1.19 (d, $J = 5.86$ Hz, 3 H), 1.67 (m, 1 H), 1.92 (m, 4 H), 3.27-3.37 (m, 3 H), 3.51-3.61 (m, 3 H), 3.70 (m, 1 H), 3.80 (d, $J = 13.01$ Hz, 1 H), 7.32 (m, 5 H)。

化合物 **121a** 和 **121b** 的合成

在圆底烧瓶中, 将(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸(295 mg, 2.0 mmol)、 Cs_2CO_3 (1.3 g, 4 mmol)、 BnEt_3NBr (227 mg, 1.0 mmol)和 $\text{BrCH}_2\text{COOEt}$ (0.24 mL, 2.2 mmol)顺序添加入 $^t\text{BuOMe}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1, 20 mL)。在 40°C 下搅拌所生成的混合物 48 小时。然后, 调节混合物的 pH 至 4。减压下除去溶剂, 并通过 HPLC 纯化粗品以提供为白色固体的化合物 **121a** (360 mg)和 **121b** (20 mg) (冷冻干燥后占总体的 92%)。 **121a**: ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ

3.88 (m, 1 H), 3.81 (d, $J = 5.77$ Hz, 1 H), 3.53-3.70 (dd, 2 H), 1.96 (m, 1 H), 1.29 (d, $J = 6.32$ Hz, 3 H), 0.98 (d, $J = 7.22$ Hz, 3 H)。121b: ^1H NMR (500 MHz, D_2O): δ 3.76-4.08 (m, 6 H), 2.10 (m, 1 H), 1.37 (d, $J = 6.50$ Hz, 3 H), 1.08 (d, $J = 7.45$ Hz, 3 H)。

化合物 123 的合成

将从(2S,3R,4S)-4-羟基异亮氨酸获得的二苯基内酯 (122) (154 mg, 0.5 mmol)的 EtOH (3 mL)溶液滴加入 LiOH (0.6 mmol, 0.2 M)溶液。所生成的混合物在室温下搅拌过夜, 并通过 TLC 监测。调节 pH 至 6 后, 减压除去溶剂, 通过 HPLC 纯化粗品以提供纯的疏水化合物 123(24.5 mg, 15%)。在纯化过程中还回收了占产物 70% 的非对映体产物。123: ^1H NMR (500 MHz, CD_3OD): δ 7.23-7.40 (m, 10 H), 3.82-3.96 (m, 5 H), 3.37 (d, $J = 11.77$ Hz, 1 H), 2.10 (m, 1 H), 1.33 (d, $J = 6.26$ Hz, 3 H), 1.00 (d, $J = 6.73$ Hz, 3 H)。

化合物 125 的合成

在 0°C 、氮气下向可商业获得的(S)-乳酸甲酯(124) (590 mg, 5.0 mmol)和对苯甲磺酸(少数结晶)的 THF (5 mL)溶液滴加 DHP (0.42 mL, 5.5 mmol)。所生成的混合物在室温下搅拌 3 小时。蒸发溶剂后, 并通过硅胶柱色谱纯化粗品以提供为澄清油的化合物 125(0.86 g, 92%产率)。

化合物 126 的合成

在 -78°C 、氮气下向化合物 125 (752.4 mg, 4.0 mmol)的甲苯(25 mL)溶液滴加 DIBAL (10 mL, 10.0 mmol, 1.0 M (于甲苯中))。所生成的混合物在 -78°C 下搅拌 2.5 小时, 随后通过添加 CH_3OH (3 mL)猝灭。5 分钟后, 添加浓缩的酒石酸钾钠溶液(25 mL), 并将所得到的混合物升温至室温 15 分钟。使用乙酸乙酯 (3×00 mL)萃取该混合物。减压除去溶剂后, 获得为并通过硅胶柱色谱纯化粗品以提供为好闻的油的 126 (620 mg, 98%产率)。

化合物 127 的合成

使用(*i*Pr) $_2\text{NEt}$ (0.70 mL, 4.0 mmol)和缬氨酸甲酯氢氯化物(670 mg, 4.0 mmol)和氰基硼氢化钠(4.0 mL, 4.0 mmol, 1.0 M in THF)在 0°C 下将上

述获得的油(**126**)溶解于甲醇(25 mL)中。该反应混合物在室温下搅拌过夜。蒸发后, 通过硅胶柱色谱纯化粗品以提供为澄清油的 **127**(920 mg, 66%)。该反应混合物中还存在另一非对映异构体, 但通过色谱除去了。**127**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (d, $J = 6.71$ Hz, 3 H), 0.91 (d, $J = 6.80$ Hz, 3 H), 1.14 (d, $J = 6.33$ Hz, 3 H), 1.83-1.89 (m, 5 H), 2.33 (m, 1 H), 2.58 (m, 1 H), 2.94 (m, $J = 6.35$ Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.74 (m, 1 H), 3.82 (m, 1 H), 3.88 (m, 1 H), 5.24 (s, 1 H)。

化合物 128 的合成

向化合物 **127**(546.2 mg, 2.0 mmol)的乙醇(2 mL)溶液滴加 NaOH (2.5 mL, 2.5 mmol, 1.0 M (于 H_2O 中))。所生成的混合物在室温下搅拌过夜。然后添加 HCl (4 mL, 1.0 M)。将所得到的混合物在室温下搅拌另 4 小时。真空蒸发该混合物。从 2%的甲醇 (于二氯甲烷中) 重结晶粗品以提供为白色固体的 **128** (285 mg, 95%产率)。**128**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (d, $J = 6.92$ Hz, 3 H), 1.12 (d, $J = 6.90$ Hz, 3 H), 1.26 (d, $J = 6.12$ Hz, 3 H), 2.37 (m, 1 H), 3.02 (m, 1 H), 3.24 (d, $J = 12.92$ Hz, 1 H), 3.85 (d, 1 H), 4.15 (m, 1 H)。

化合物 133 的合成

根据上述有关 SS-异构体的合成路线从(R)-乳酸甲酯(**129**)开始合成了化合物 **133**(SR)异构体, 总产率为 60%。**133**: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (d, $J = 6.86$ Hz, 6 H), 1.12 (d, $J = 7.08$ Hz, 3 H), 2.33 (m, 1 H), 3.03 (m, 1 H), 3.21 (d, $J = 12.96$ Hz, 1 H), 3.68 (d, $J = 3.77$ Hz, 1 H), 4.19 (m, 1 H)。

化合物 134 的合成

室温、氮气下向 DMSO(40 mL)中的 2-戊酮(22 当量)和 L-脯氨酸(0.35 当量)的混合物滴加亚胺 **1** (1 当量), 并在室温下搅拌该混合物 2 小时。使用磷酸盐缓冲液(pH 7.4, 150 mL)稀释该反应混合物, 随后使用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。有机相经 MgSO_4 干燥并真空浓缩。通过硅胶柱色谱纯化生成了化合物 **134**, 分离产率为 72%。

化合物 135 的合成

在 0℃、搅拌下向化合物 **134** (10 mmol) 的 CH₃CN (6 mL) 溶液添加硝酸铯铵 (CAN, 3 当量) 的水 (60 mL) 溶液。该混合物在 0℃ 下搅拌 30 分钟。向该反应混合物添加 CH₂Cl₂ (60 mL) 并分离水相, 使用 CH₂Cl₂ 萃取两次: 一次是在使用 0.1 N HCl 酸化之后, 一次是在使用 Na₂CO₃ (2N) 中和 (pH 7) 之时。合并的有机相经 MgSO₄ 干燥并真空浓缩以获得脱保护的胺 **135**, 分离产率为 84 %。

化合物 **136** 的合成

在 0℃ 下向化合物 **135** (10 mmol) 的 MeOH 溶液添加 NaBH₄ (12 mmol), 并在 0℃ 下搅拌该混合物 90 分钟。添加水 (40 mL) 后, 使用 CH₂Cl₂ (3×90 mL) 萃取该反应混合物。合并的有机相经 MgSO₄ 干燥并真空浓缩以生成中间体 **136**, 分离产率为 89 %。

(2S, 3S, 4S)-2-氨基-4-羟基-3-甲基-己酸(化合物 **12b**)的合成

向化合物 **136** (10 mmol) 的 MeOH/H₂O (1/10, 30 mL) 溶液添加 LiOH (12 mmol)。该混合物在室温下搅拌过夜。添加乙酸 (12 mmol) 并浓缩该反应混合物。通过反复添加和蒸发无水乙醇从粗品中除去水。粗品从 EtOH 重结晶生成 (2S, 3S, 4S)-2-氨基-4-羟基-3-甲基-己酸 (化合物 **12b**), 分离产率为 50%。¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 0.97 (m, 6H), 1.55 (m, 1 H), 2.23 (m, 2H), 3.56 (m, 1 H), 3.99 (d, J = 2.8 Hz, 1 H)。¹³C NMR (75 MHz, D₂O): δ 9.52, 11.78, 27.48, 38.02, 56.11, 75.38, 174.77。MS (IC) m/z: 162 [M+H]⁺。通过硅胶柱色谱纯化滤液, 还分离了化合物 **13b**, 且 ¹H NMR 与结构一致。

C) 其他的 4-羟基异亮氨酸类似物

利用现有技术中已知的用于合成 α-氨基酸的标准化学反应, 使用商业可获得的或已知的前体, 还可以制备其中 3-和 4-位被不同于甲基的基团所取代的 4-羟基异亮氨酸类似物。可用于这些制备的合成方法的实例可参见 Rolland-Fulcrand 等, *Eur. J. Org. Chem.*, 873-773, 2004; Kassem 等, *Tetrahedron: Asymmetry* 12:2657-61, 2001; Wang 等, *Eur. J. Org. Chem.*, 834-39, 2002; Tamura 等, *J. Org. Chem.* 69:1475-80, 2004; Jamieson 等, *Org. Biomol. Chem.* 2:808-9, 2004; Gull 和 Schollkopf, *Synthesis* 1985:1052, 1985;

Inghardt 等, *Tetrahedron* 32:6469-82, 1991; 和 Dong 等, *J. Org. Chem.* 64:2657-66, 1999。

实施例 2: 4-羟基异亮氨酸对饮食诱导的肥胖(DIO)-小鼠的体重增加和食物消耗的影响

本研究目的是评价 4-羟基异亮氨酸 (4-OH, 化合物 14a) 的长期给药对 DIO-小鼠的食物消耗和体重增加的影响。监测这两个参数: 开始治疗前 1 周, 然后治疗的 77 天, 和治疗后另外 12 天。

C57BL/6 小鼠在 7-8 周时接受并喂饲高脂肪饮食(60%卡路里来自脂肪), 持续几周。在该研究中使用共 32 只动物。动物被分成 4 组 (3 个治疗组, 1 个对照组, 所有动物都是高脂肪饮食)。每组由 8 只动物组成。小鼠在 5 ± 0.5 小时饥饿期后根据体重和基本血糖值被随机分组。

测试剂溶解于反渗水中。4-羟基异亮氨酸被分成小份并保存于 4°C。对照动物每天接受两次反渗水 (组 1)。来自组 2、3 和 4 的小鼠每天分别以 100 mg/kg、50 mg/kg 和 25 mg/kg 的 4-羟基异亮氨酸 (4-OH, 化合物 14a) 治疗两次。所有组通过口服强饲治疗。治疗开始于第 0 天, 并结束于第 77 天。每天测量体重, 每周值显示于图 15A。每天测试食物消耗, 并在如图 15B 所示治疗开始前 1 周开始每周平均。类似地, 如图 15A 和 15B 所示, 在治疗期监测食物消耗, 并持续治疗停止后 12 天。

治疗对于所有接受 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)是良好耐受的。在治疗的前三周, 以 50 mg/kg 和 100 mg/kg 接受化合物 14a 的动物观察到体重增加的调节(图 15A)。然而, 这种对体重增加的影响对于每天两次接受 100 mg/kg 的 4-OH 的小鼠是持续的并从治疗第 28 天至第 84 天是非常显著的。这种体重增加的减少平行于治疗第一周食物消耗的轻微降低(图 15A 和 15B)。类似地, 监测在治疗停止后 12 天的体重增加和食物消耗, 来自第 84 天和第 89 天的值显示于图 15A 和 15B。在图 15A 和 15B 中, 随时间的体重增加和食物消耗在以 100 mg/kg 的 4-OH 治疗停止后第

一周显示增加。这表明连续存在 4-OH 对于保持高脂肪饮食喂食的小鼠中效力（体重增加的减少）而言是必要的。

结论，该研究证实，4-羟基异亮氨酸(4-OH)的长期给药在以每天两次 100 mg/kg 的剂量水平施用时应显著有效地控制体重增加，并且连续暴露于 4-羟基异亮氨酸可能是保持长期效力所必须的，特别是当持续高脂肪饮食时。

实施例 3: 4-羟基异亮氨酸对 ob/ob 小鼠体重增加和食物消耗的影响

本研究的目的是评价 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)的长期给药对肥胖遗传模型 ob/ob 小鼠中食物消耗和体重增加的影响。监测体重增加和食物消耗：治疗开始前 1 周，治疗的 56 天。

该研究中使用了共 16 只动物。动物被分成 2 组（1 个治疗组，一个对照组，所有都标准饮食）。每组由 8 只动物组成。小鼠根据体重值随机分组。

治疗 8 周，测试剂溶解于反渗透水中。4-羟基异亮氨酸被分成小份，并保存于 4°C。对照动物每天接受两次反渗透水（组 1）。来自组 2 的小鼠每天以 100 mg/kg 的 4-OH 治疗两次。所有组通过口服强饲治疗。治疗开始于第 0 天，并结束于第 56 天(图 16A 和 16B)。每天测量体重，每周值显示于图 16A。每天测试食物消耗，并在如图 16B 所示治疗开始前 1 周开始每周平均。类似地，如图 16 B 所示，在治疗期监测食物消耗。

4-羟基异亮氨酸(4-OH)治疗对于所有小鼠是良好耐受的。在治疗过程中，接受 100 mg/kg 的 4-OH 的动物观察到体重增加的调节(图 16A)。与对照组相比较，ob/ob 小鼠的体重增加从第 21 天至第 56 天显著减少。这种体重增加的减少平行于治疗的前三周而非后来的食物消耗的轻微减少(图 16B)。

结论，4-OH 的长期给药显著减少了严格的肥胖遗传模型（ob/ob 小鼠模型）中的体重增加。因此，该研究结果证实：根据本发明的化合物，

更具体说是 4-羟基异亮氨酸 (4-OH, 化合物 14a), 显示了治疗不同代谢疾病 (如超重、肥胖症和糖尿病) 的巨大潜力。

实施例 4: 单独给药或联合给药的 4-羟基异亮氨酸和罗格列酮长期治疗的作用

本研究目的是评价单独给药或联合给药的 4-羟基异亮氨酸 (4-OH, 化合物 14a) 和罗格列酮的长期给药对 DIO-小鼠的食物消耗和体重增加的影响。监测这两个参数: 开始治疗前 1 周, 然后治疗的 28 天, 和治疗后另外 7 天。

该研究中使用了共 72 只动物。动物被分成 6 组 (5 个治疗组, 1 个对照组, 所有动物都是高脂肪饮食)。每组由 12 只动物组成。小鼠在 5 ± 0.5 小时饥饿期后根据体重和基本血糖值被随机分组。

对于四周治疗, 测试品溶解于反渗水中。4-羟基异亮氨酸被分成小份并保存于 4°C (给药至组 2、3 和 6), 而罗格列酮每天新鲜配制, 并在 AM 和 PM 给药至组 4、5 和 6 之间保存于 4°C 。对照动物每天接受两次反渗水 (组 1)。来自组 2 和 3 的小鼠每天分别以 50 mg/kg 和 100 mg/kg 的 4-OH 治疗两次。来自组 4 和 5 的小鼠分别接受 1.5 mg/kg 和 5 mg/kg 的罗格列酮。对于组 6, 治疗包括 50 mg/kg 的 4-OH + 1.5 mg/kg 的罗格列酮。所有组通过口服强饲治疗。治疗开始于第 0 天, 并结束于第 28 天 (图 17A 和 17C)。

治疗对于所有接受 4-羟基异亮氨酸(4-OH)或罗格列酮 (Rosi) (单独或联合) 是良好耐受的。相对于单独使用罗格列酮治疗的组, 所有以 100 mg/kg 接受 4-OH (图 17A) 或罗格列酮 (1.5 mg/kg) 与 4-OH (50 mg/kg) 组合 (图 17C) 的动物观察到了体重增加的调节。

测试食物消耗, 并在治疗开始前 1 周开始每周平均, 如图 17B 和 17D 所示为第 1 周。类似地, 监测治疗停止后 1 周食物消耗, 如图 17B 和 17D 所示为第 5 周。图 17B 中, 条线图描述了各治疗组随时间的食物消耗。各组中首先出现的实心条显示对照组的的食物消耗。各组中第二和第三条分

别显示以 50 mg/kg 或 100 mg/kg 的 4-OH 治疗的动物的消耗。治疗第一周中，4-OH 治疗组的食物消耗降低，而对于研究的其他治疗期，消耗回复至治疗前的水平。

罗格列酮治疗组动物相对于其他组具有显著的体重增加，其可能归因于增加的食物消耗(图 17D)。在图 17D 中，对照动物的食物消耗由各条组中首先出现的实心条表示。各组中的第二、第三和第四条分别表示 4-OH (50 mg/kg)、罗格列酮 (1.5 mg/kg)和药物组合治疗的动物的食物消耗。再次，4-OH 导致了第一周中食物消耗的减少，但在治疗期间没有。相反，使用罗格列酮治疗的动物显示了食物消耗的增加；然而，当两种药物共给药时没有发现该作用。4-羟基异亮氨酸能够调节由罗格列酮诱导的体重增加。

总结，这些结果说明 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)能够在治疗上单独用于调节体重增加。这些结果还表明根据本发明的化合物(更具体地 4-羟基异亮氨酸)能够与罗格列酮联合使用来控制不希望的由该抗糖尿病剂引发的体重增加的副作用。

实施例 5: 单独给药或联合给药的 4-羟基异亮氨酸和毒蜥外泌肽-4 长期治疗的作用

本研究目的是评价单独给药或联合给药的 4-羟基异亮氨酸 (4-OH, 化合物 14a)和毒蜥外泌肽-4 的长期给药对饮食诱导的肥胖(DIO)-C57BI/6 小鼠的体重增加和血糖反应的影响。通过在治疗第 0、7、14 和 21 天进行的口服葡萄糖耐量试验(OGTT)监测血糖反应。

该研究中使用了共 56 只动物。动物被分成 7 组 (5 个治疗组, 1 个正常饮食对照组, 和一个高脂肪饮食对照组)。每组由 8 只动物组成。小鼠根据 5 ± 0.5 小时饥饿期后体重和基本血糖值被随机分组。对于三周治疗, 测试剂溶解于注射用无菌盐水 (USP) 中。4-羟基异亮氨酸保存于 4°C (给药至组 3、4 和 7), 而毒蜥外泌肽-4 的冷冻小份在每给药日融化用于给药至组 5、6 和 7。对照动物每日接受无菌盐水两次 (组 1 和 2)。来自组

3 和 4 的小鼠分别以 50 mg/kg 和 100 mg/kg 的 4-OH 每日治疗两次。来自组 5 和 6 的动物接受无菌盐水作为 AM 治疗, 而 PM 治疗分别由 0.05 mg/kg 和 0.01 mg/kg 的毒蜥外泌肽-4 组成。对于组 7, AM 治疗仅由 50 mg/kg 的 4-OH 组成, 而 PM 治疗由 0.01 mg/kg 的毒蜥外泌肽-4 + 50 mg/kg 的 4-OH 组成。所有组通过皮下注射治疗。

在第 0、7、14 和 21 天, 经约 5 小时饥饿的动物在给入 AM 测试剂后 5 小时进行口服葡萄糖耐量测试(OGTT)。在 OGTT 之前使用手提式血糖测计仪监测全血葡萄糖水平, 直至葡萄糖攻击后 2 小时。

在给入测试剂之后没有观察到相关的临床体征或与测试剂相关的死亡。

治疗对体重增加的影响显示于图 18A。分别以 50 mg/kg 和 0.01 mg/kg 的 4-OH 或毒蜥外泌肽-4 治疗的动物观察到体重增加的减少(图 18A)。该作用似乎在接受了 50 mg/kg 的 4-OH 和 0.01 mg/kg 毒蜥外泌肽-4 的联合治疗的动物中被提高(图 18A)。

如图 18B 所示, 注意到了以 100 mg/kg (条 3) 4-OH 治疗的动物在高脂肪饮食动物中附睾脂肪重量的减少。0.01 mg/kg 的毒蜥外泌肽-4 在 0.01 mg/kg(条 4)时未有效减少附睾脂肪, 但在 0.05 mg/kg (条 5)时是有效的。对于使用 4-OH (50 mg/kg)和毒蜥外泌肽-4 (0.01 mg/kg)治疗的小鼠, 体重减少伴随有附睾脂肪的减少(条 6)。

当以 50 mg/kg 单剂量给药时, 在治疗 7、14 和 21 天后, 4-OH 一贯地有效减少 OGTT 攻击后的血糖水平(图 18C 显示在 7 天后获得的通常结果)。0.01 mg/kg 的毒蜥外泌肽-4 也是有效的。存在这样的趋势: 在第 7 天(图 18C)和第 14 天(未显示), 联合治疗比单独给药的化合物更有效。

总之, 这些结果支持了与毒蜥外泌肽-4 联合的根据本发明的化合物(更具体地 4-羟基异亮氨酸 (4-OH, 化合物 14a))的治疗用途, 例如, 用于促进减少剂量的毒蜥外泌肽-4 的效力。而且, 4-羟基异亮氨酸/毒蜥外泌肽-4 组合对与附睾脂肪减少相关的体重控制具有积极影响, 毒蜥外泌肽-4 与根据本发明化合物的组合还可以减少人类中不希望的内脏脂肪。

实施例 6: 单独给药或联合给药的 4-羟基异亮氨酸和二甲双胍对饮食诱导的肥胖 C57BL/6 小鼠体重的影响

二甲双胍是广泛用于治疗 2 型糖尿病的药物。其通过增加胰岛素敏感性, 特别是通过降低肝葡萄糖生成和增加葡萄糖利用来降低血糖水平 (Stumvoll 等, N. Engl. J. Med., 333(9):550-4, 1995)。二甲双胍已经在 2 型糖尿病患者中进行的多数研究中显示减少体重 (Hundal 等, Drugs 63(18): 1879- 94, 2003)。其还诱导了无糖尿病的肥胖个体的体重减少 (Glueck 等, Metabolism 50(7):856-61, 2001)。

本研究目的是确定单独给药或联合给药的 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)和二甲双胍对饮食诱导的肥胖(DIO)小鼠 (公知的肥胖症和 2 型糖尿病动物模型) 体重的影响。

C57BL/6 小鼠在 7-8 周大时接受并喂食高脂肪饮食(60%卡路里来自脂肪), 持续 8 周。检查空腹血糖, 值在 200 mg/dL 和 220 mg/dL 之间的动物包括在本研究中。动物基于其体重和血糖值被随机分成对照组和治疗组(n=8)。动物通过口服强饲使用 4- OH (50 或 100 mg/kg 体重)、二甲双胍 (25 和 100 mg/kg 体重)或 4-OH 和二甲双胍的组合(分别为 50 和 25 mg/kg 体重)每天治疗两次。对照组仅接受载体(水)。治疗动物 21 天。在治疗第 1 天和第 3、7、10、14、17 和 21 天测量小鼠体重。所有数据表示为平均值 $\pm$ SEM。

如图 19 所示, 与载体治疗小鼠相比较, 使用 4-羟基异亮氨酸(4-OH) (100 mg/kg)和二甲双胍(100 mg/kg)治疗 21 天的 DIO 小鼠显示了其体重的减少, 然而, 仅 4-OH 的作用是显著的(对于 4-OH 和二甲双胍, 分别为 $p<0.01$ 和 $p=0.27$)。当单独给药时, 与对照 DIO 小鼠相比较, 4-OH (50 mg/kg) 和二甲双胍 (25 mg/kg)对体重无显著影响, 然而, 当联合使用时, 其引发了相对于对照显著的体重减少($p<0.05$)。组合的作用与单独二甲双胍 (25 mg/kg)相比是显著不同的($p<0.05$), 并且与单独 4-OH (50 mg/kg)相比几乎是显著的($p=0.066$)。

结论, 4-羟基异亮氨酸 (4-OH, 化合物 14a)与二甲双胍一样在 DIO 鼠模型中有效减少体重。当一起给药时, 药物显示出提高的对体重减少的作用。由于 4-羟基异亮氨酸和二甲双胍同时具有抗糖尿病和抗肥胖性质, 联合治疗能够用于治疗这两种相关疾病。还可以想到使用根据本发明的其他化合物与二甲双胍一起用于减少体重。

实施例 7: 单独给药或联合给药的 4-羟基异亮氨酸和利莫那班对饮食诱导的肥胖 C57BL/6 小鼠体重的影响

本研究目的是确定单独给药或联合给药的 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)和利莫那班(5-(4-氯苯基)-1-(2,4-二氯苯基)-4-甲基-N-(哌啶-1-基)-1H-吡唑-3-羧胺)对饮食诱导的肥胖(DIO)- C57BL/6 小鼠体重的影响。

C57BL/6 小鼠在 7-8 周大时接受并喂食高脂肪饮食(60%卡路里来自脂肪), 持续 8 周。治疗前 7 天, 动物基于其体重和空腹血糖值被随机分成对照组和治疗组(n=8)。动物通过口服强饲使用 4- OH (50 mg/kg 体重; 组 2)每日治疗两次, 下午使用利莫那班(0.1 mg/kg; 组 3)每日一次, 以及两种治疗的组合(每日两次 4-OH 50 mg/kg + 每日一次利莫那班 0.1 mg/kg; 组 4)。对照组 (组 1) 每周两次接受单独载体(水)。治疗 3 周 (22 天) 后, 剂量增加如下: 每日两次 4-OH 100 mg/kg(组 2), 每日一次利莫那班 1 mg/kg(组 3), 以及组合(每日两次 4-OH 100 mg/kg + 每日一次利莫那班 1 mg/kg; 组 4)。使用这些较高剂量治疗动物 1 周。从第 6 天至第 28 天, 每天记录所有组的小鼠体重。

治疗 21 天后 (低剂量治疗), 观察到响应 4-OH 和利莫那班的体重增加的轻微减少, 但没有明显的组合超过两种化合物单独使用的有益效果 (图 20A)。如图 20A 和 20B 所示, 4-OH 剂量从 50 mg/kg 至 100 mg/kg 以及利莫那班剂量从 0.1 mg/kg 至 1 mg/kg 的增加立即减少了小鼠的体重。更有趣的是, 与单独化合物相比, 两种化合物的组合导致更大的动物体重减少。与从第 25 天至第 28 天的未治疗对照相比较, 该减少是统计学上显著的(图 20B)。

结论,以 100 mg/kg 每天两次给药的 4-羟基异亮氨酸和以 1 mg/kg 每天一次给药的利莫那班都有效减少了 DIO 小鼠模型中的体重。当一起给药时,这两种化合物显示了提高的对体重减少的作用。因此,利莫那班与根据本发明化合物的组合,特别是 4-羟基异亮氨酸与利莫那班的组合,能够证明非常有效地治疗人类肥胖症。

实施例 8: 化合物 13e 在饮食诱导的肥胖(DIO)小鼠模型中对体重增加的影响

本研究目的是确定根据本发明的一种类似物(即化合物 13e)对饮食诱导的肥胖(DIO)小鼠模型体重的影响。

C57BL/6 小鼠在 7-8 周大时接受并喂食高脂肪饮食(60%卡路里来自脂肪),持续 8 周。使用空腹血糖和体重值随机将小鼠分成对照组和治疗组(n=8)。所有组的平均基本血糖介于 213 mg/dL 和 215 mg/dL 之间。通过口服强饲使用化合物 13e(25 或 50 mg/kg 体重)每天两次治疗动物,对照组仅接受载体(200 mM 碳酸氢盐缓冲液/0.1% Tween- 20™, pH = 9)。治疗动物 21 天。在治疗期间以频率基础测量小鼠体重。在研究结束时,分离附睾脂肪垫并称重。数据表示为体重平均值± SEM 和脂肪垫重量平均值± SEM。

图 21B 显示了如以从治疗第 0 天的 Δ 体重表达的治疗后 21 天的体重相对变化。如该图中所描述的,与载体治疗小鼠相比较,使用化合物 13e 治疗的 DIO 小鼠显示了体重减少,且该作用是剂量依赖性的。

图 21B 显示了以克/10 克体重表示的附睾脂肪垫重量的相对变化。如看到的,化合物 13e 诱导的体重减少与附睾脂肪垫重量的减少有关。

结论,化合物 13e 能够减少公认的肥胖症模型(DIO 小鼠模型)中的体重增加。由于该作用与附睾脂肪垫重量的减少有关,所以这表明根据本发明的化合物(更具体地化合物 13e)在用作单一治疗时能够有利于减少内脏脂肪并治疗人类肥胖症。

实施例 9: 4-羟基异亮氨酸类似物和异构体对高脂肪饮食喂养的 C57BL/6 小鼠中体重增加的影响

C57BL/6 小鼠在 7-8 周大时接受并喂食标准的商品化食物, 持续 1 周 (顺应期)。治疗前 7 天, 动物基于其体重值被随机分成对照组和治疗组 (n=6)。然后, 动物转入高脂肪饮食(60%卡路里来自脂肪), 并通过口服强饲使用 4-羟基异亮氨酸 (4-OH, 化合物 14a) 或不同的 4-OH 类似物和异构体以剂量 50 mg/kg 体重治疗 3 天。对照组 (对照 HFD) 仅接受载体 (水), 且组保持在标准食物 (chow) (对照瘦肉)。每天记录小鼠体重。进行两个不同的试验, 图 22A (实验 1) 和图 22B (实验 2) 中显示所选定的根据本发明的类似物和异构体对体重增加的影响。

与正常饮食的小鼠(对照瘦肉; 参见图 22A 和 22B)相比较, 高脂肪饮食 (对照 HFD) 下的 C57BL/6 小鼠体重快速增加。3 天内, 以 100 mg/kg 的 4-OH 每天两次的治疗减少了由高脂肪饮食诱导的体重增加(图 22A), 且在一个实验中, 与治疗前值相比较, 减少了小鼠体重(图 22B)。以相同的剂量, 4-羟基异亮氨酸类似物(化合物#76, 化合物#65a, 化合物#62, 化合物#202, 化合物#104, 和化合物#75)和 4-羟基异亮氨酸的 2R,3S,4R-异构体减少了由高脂肪饮食诱导的体重增加。这些化合物的两种 (化合物#65a 和化合物#62) 显示出比 4-OH 的 SRS 异构体(化合物#14a)更大的效力。

这些结果证明根据本发明的 4-羟基异亮氨酸类似物和异构体 (更具体地在图 22A 和 22B 中所示例的化合物) 有效减少由于高脂肪饮食导致的小鼠体重增加。这些结果还表明本发明化合物治疗肥胖症的巨大潜力。

实施例 10: 4-羟基异亮氨酸在饮食诱导的肥胖大鼠模型中预防体重增加

本研究目的是评价 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)对高脂肪、高糖饮食(HFHS)喂养的正常 Wistar 大鼠的食物消耗、组织重量和体重增加的影响。

大鼠在开始治疗前顺应 1 周并喂食标准食物，然后在治疗的 28 天喂食高脂肪、高糖饮食(HFHS)。本研究使用共 30 只动物。动物被分成 3 组，每组由 10 只动物组成：1 个组喂食 HFHS，且治疗；1 个未治疗对照组喂食标准食物；和 1 个未治疗组喂食 HFHS。动物分开饲养，每天监测食物消耗。

对于 4 周治疗，测试化合物溶解于反渗水中。4-羟基异亮氨酸被分成小份并保存于 4℃。治疗的动物每天两次口服接受 100 mg/kg/剂量的 4-OH。对照动物每天两次接受水。

治疗对于接受 4-OH 的组是良好耐受的。对于接受 4-OH 的所有动物观察到了体重的调节，并能够归因于附睾和肾周脂肪组织的减少(图 23A)。肌肉、棕色脂肪和器官重量不受治疗影响（数据未显示）。虽然治疗动物中减少食物消耗，但相对于未治疗动物的消耗差异不能算作体重增加的差异（数据未显示）。

该研究的结果支持了使用本发明化合物（更具体地 4-羟基异亮氨酸）用于预防肥胖症（包括预防体重增加和预防内脏脂肪增加）的原理。

实施例 11：4-羟基异亮氨酸在饮食诱导的肥胖大鼠模型中逆转体重增加

本研究目的是评价 4-羟基异亮氨酸(4-OH, 化合物 14a)的长期给药对 Wistar 肥胖大鼠的食物消耗、组织重量和体重增加的影响。

本研究使用共 30 只动物。大鼠经顺应 1 周并喂食标准食物。动物被随机分成 3 组，每组 10 只。在 28 天期间，两组喂食高脂肪、高糖饮食(HFHS)，1 个未治疗对照组喂食标准食物。动物分开饲养，每天监测食物消耗。

在接下来的 28 天内，对 3 组保持相同的喂食方案；但是，喂食 HFHS 的 1 组通过口服 100 mg/kg/剂量的 4-OH 每天治疗两次。对于 28 天的治疗，4-OH 溶解于反渗水中，分成小份，于 4℃保存。未治疗动物接受每天两次的水。

治疗对于接受 4-OH 的组是良好耐受的。对于接受 4-OH 的所有动物观察到了体重的调节,并能够归因于附睾和肾周脂肪组织的减少(图 23B)。肌肉、棕色脂肪和器官重量不受治疗影响。虽然治疗动物中减少食物消耗,但相对于未治疗动物的消耗差异不能算作体重增加的差异(数据未显示)。

该研究的结果支持了使用本发明化合物(更具体地 4-羟基异亮氨酸)用于预防性治疗肥胖症(更具体地用于减少累积的体重增加和内脏脂肪)的原理。

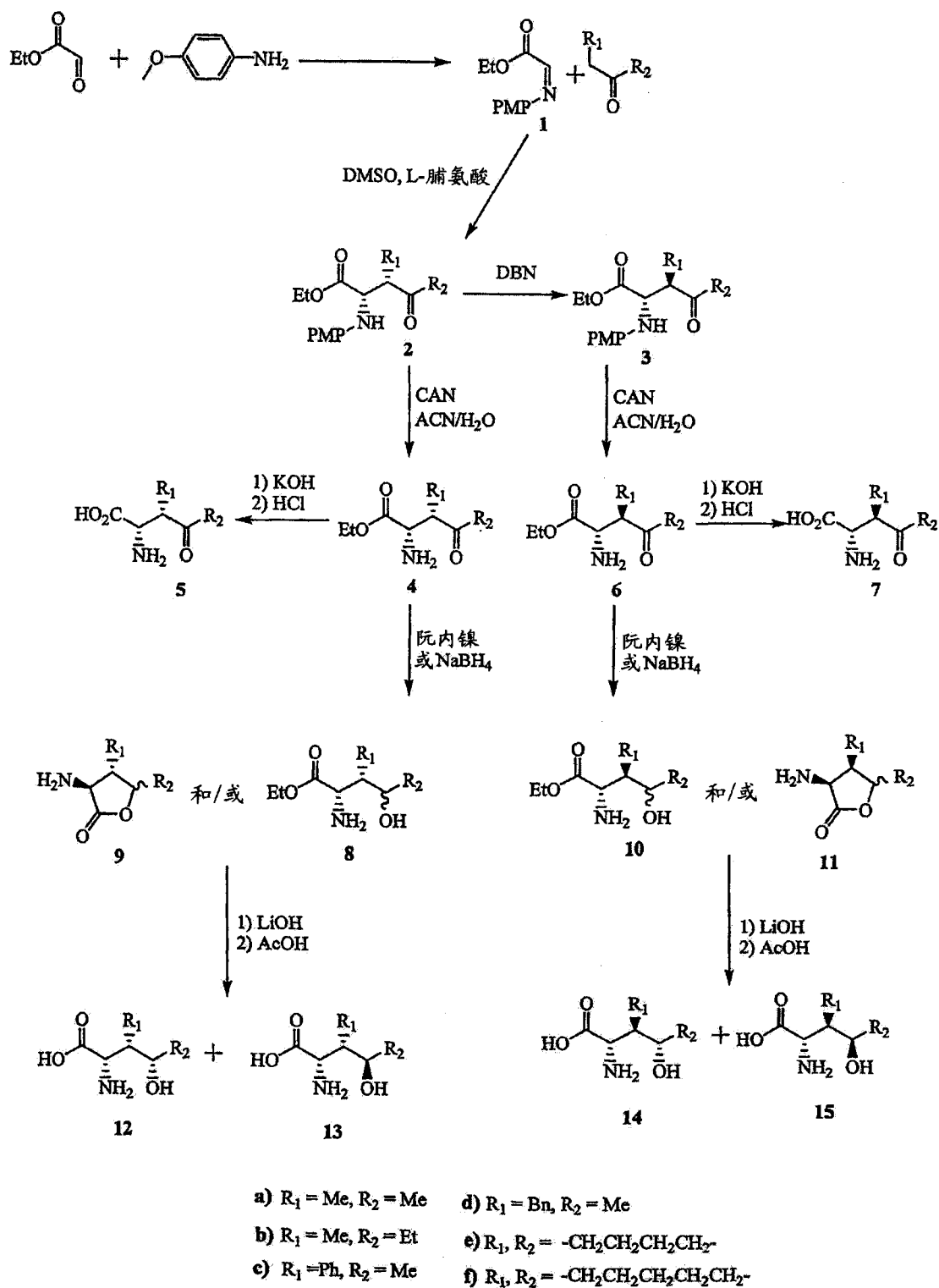


图 1

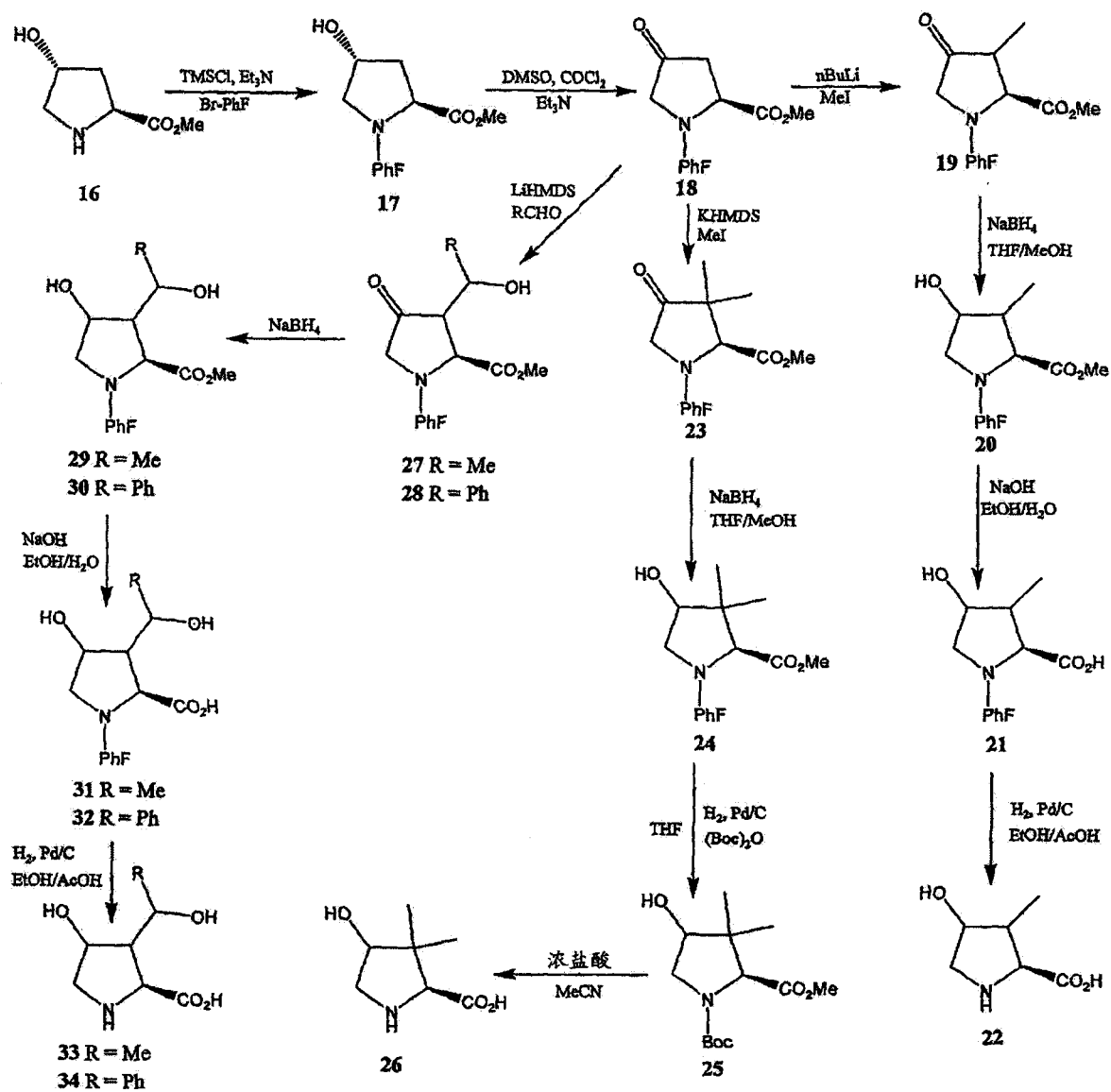


图 2

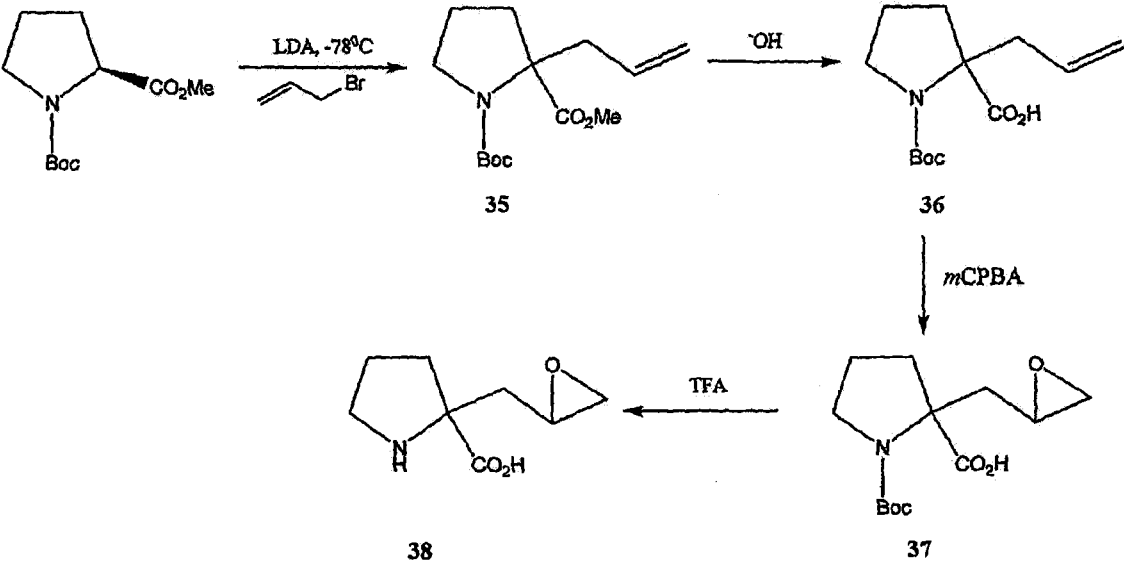


图 3

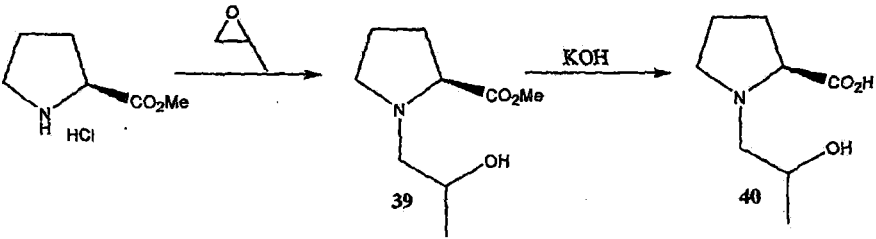


图 4

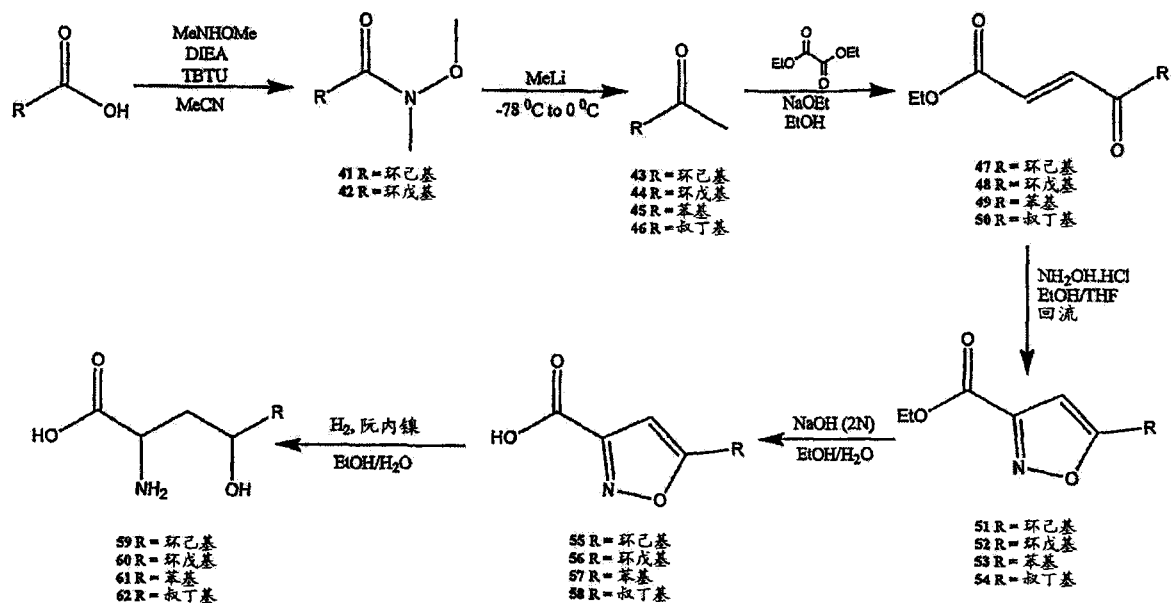


图5

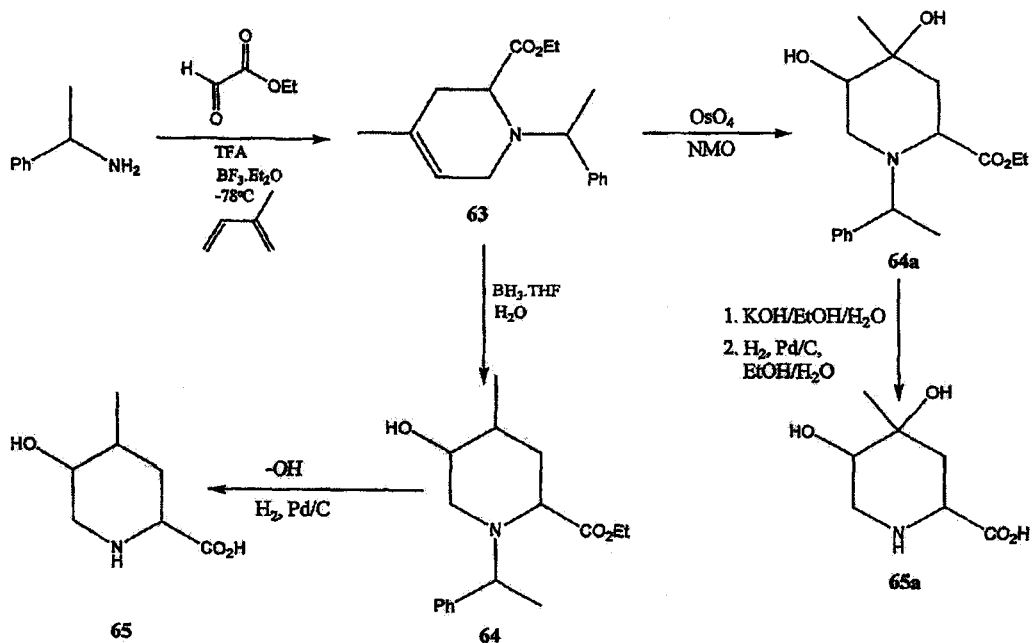


图6

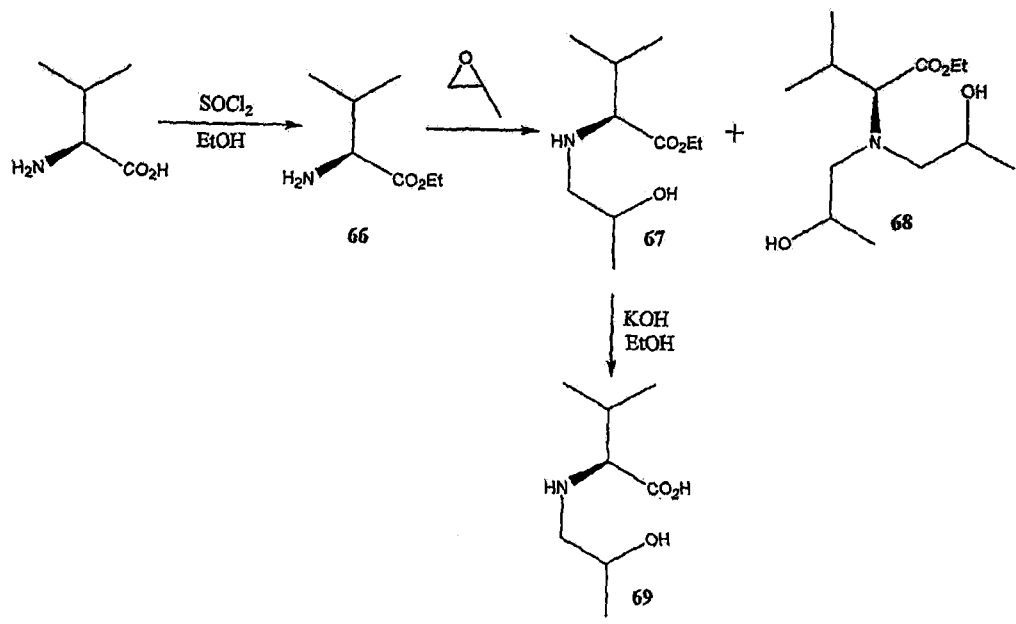


图 7

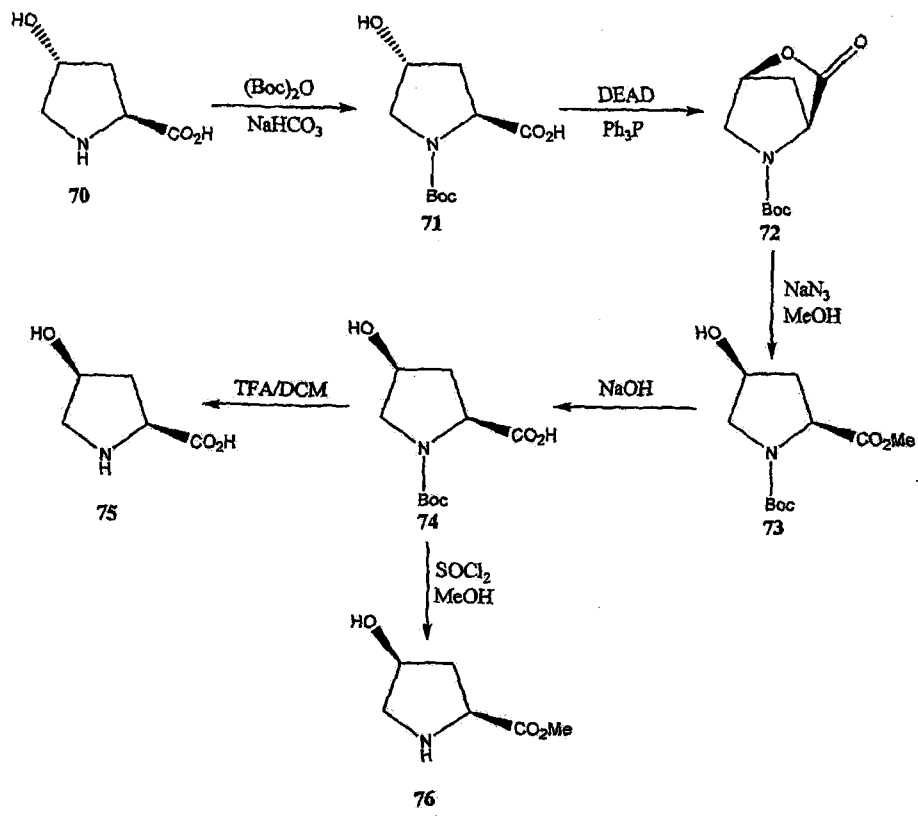


图 8

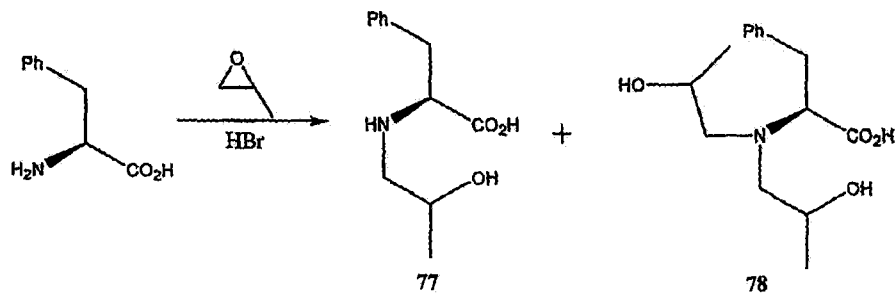


图9

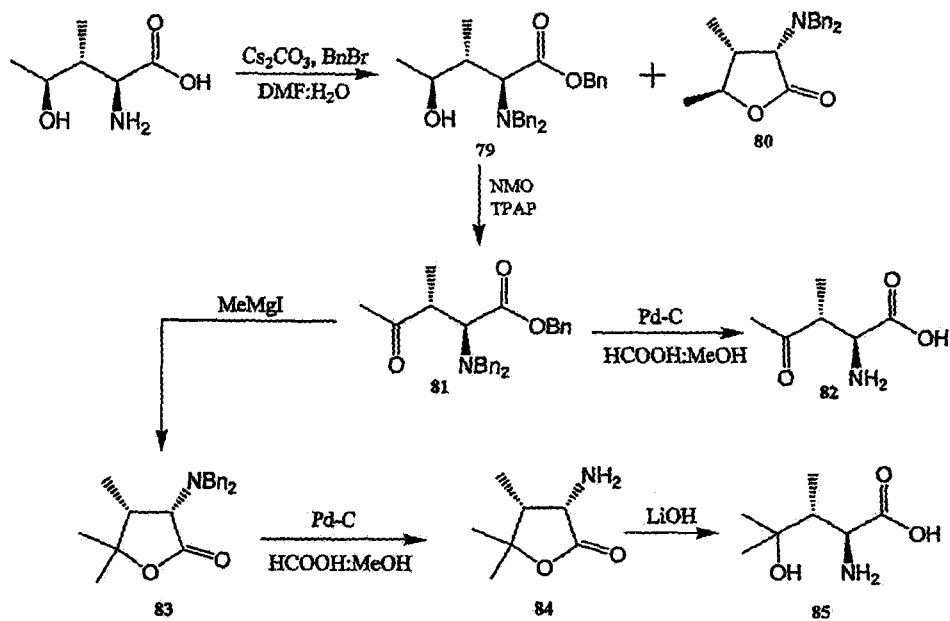


图10

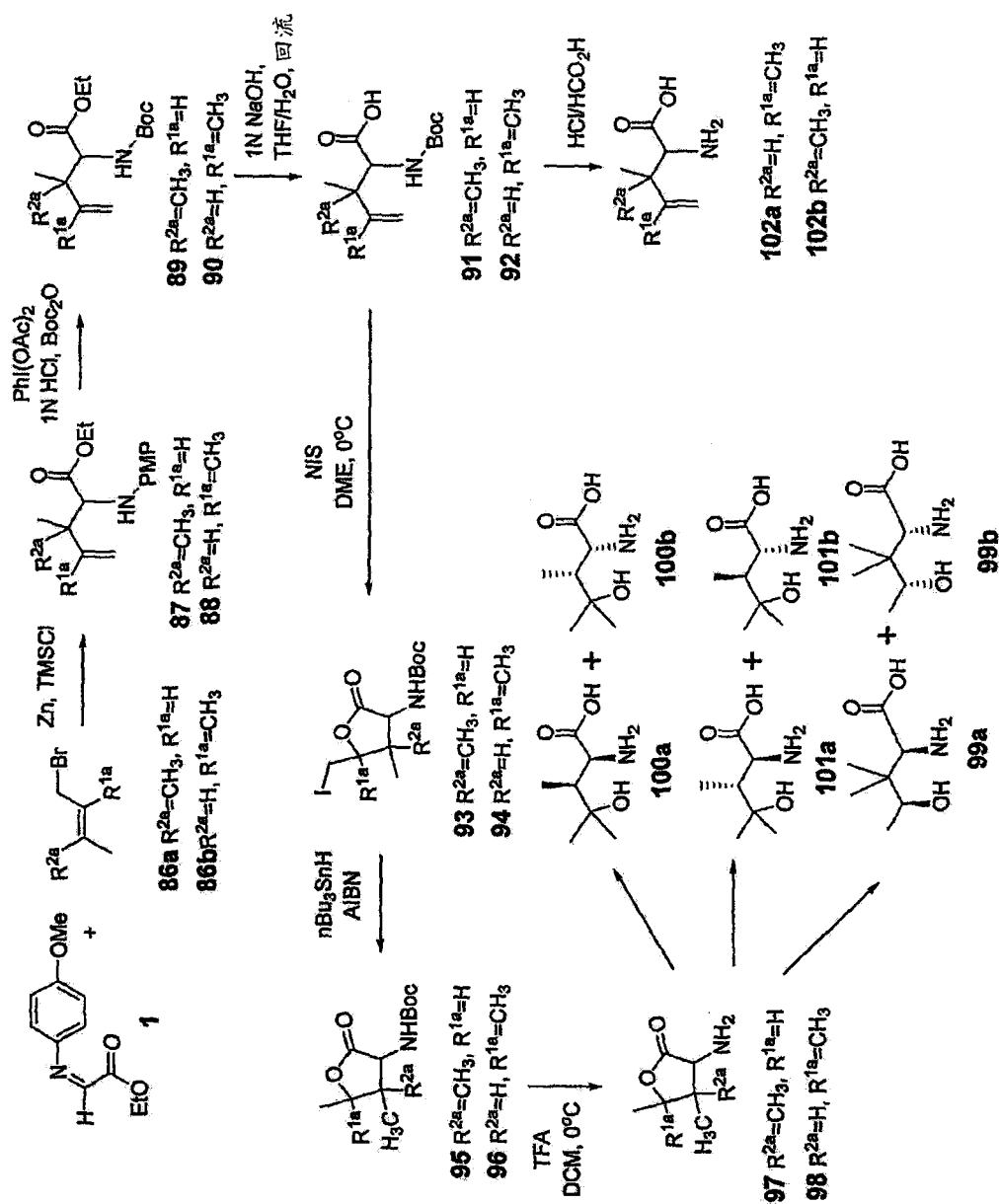


图 11

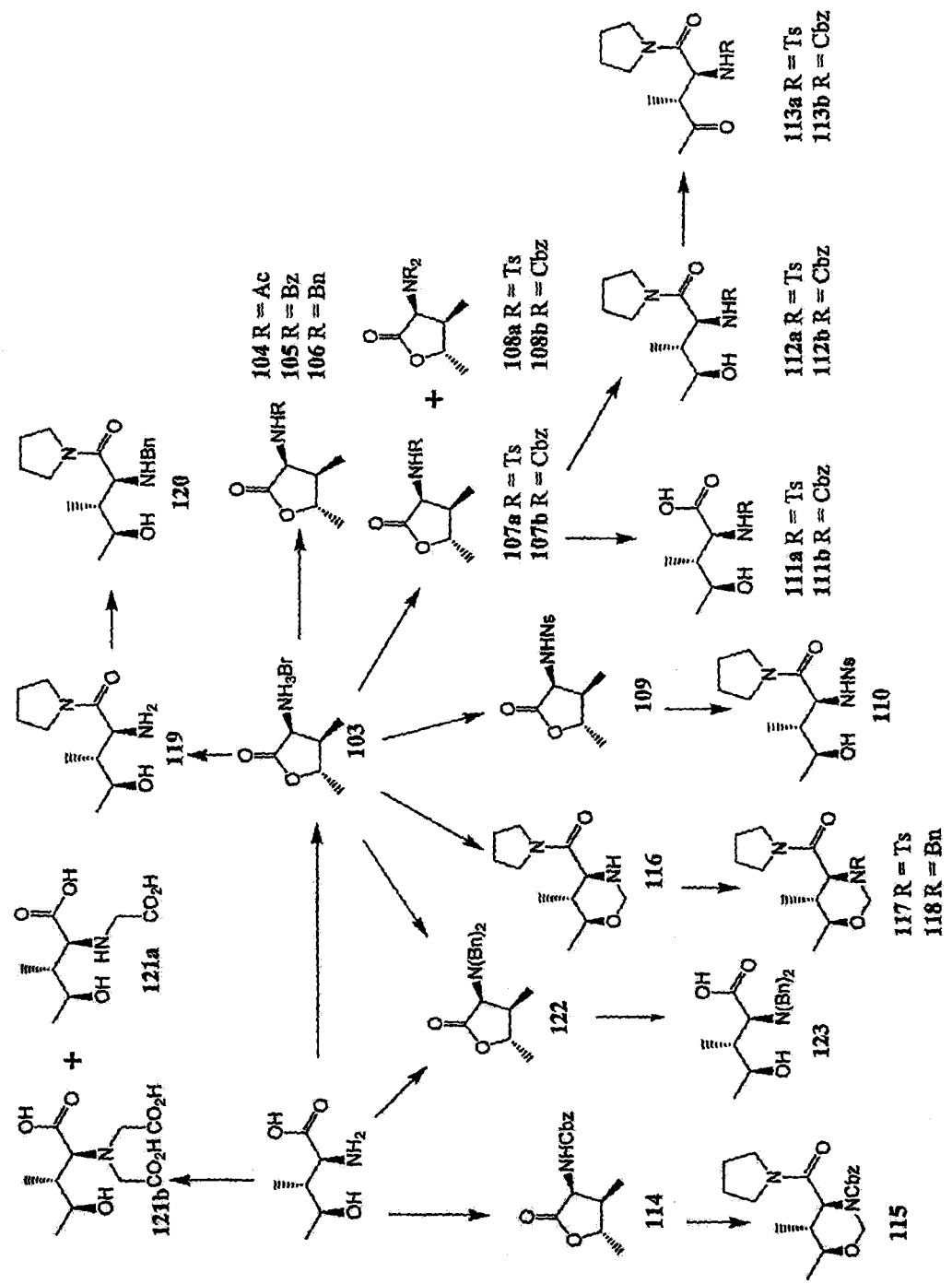


图 12

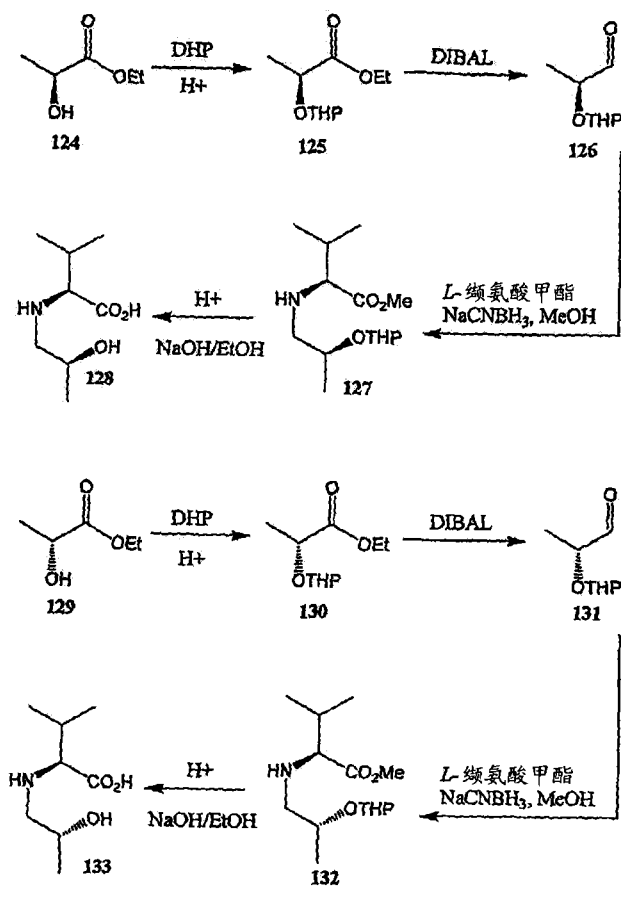


图13

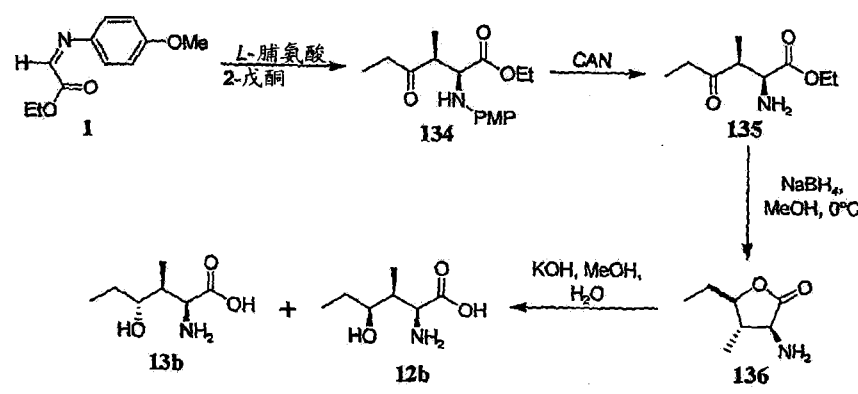


图14

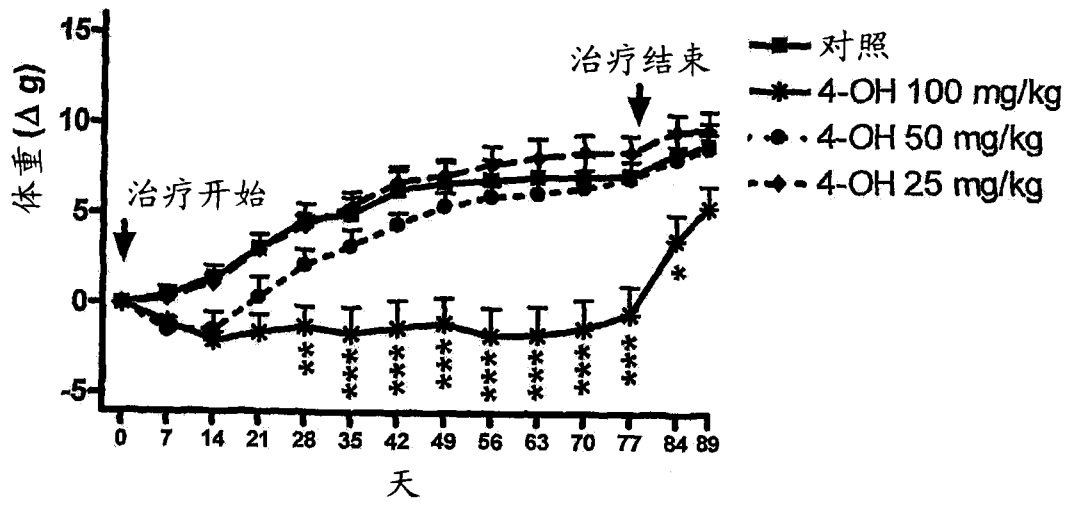


图15A

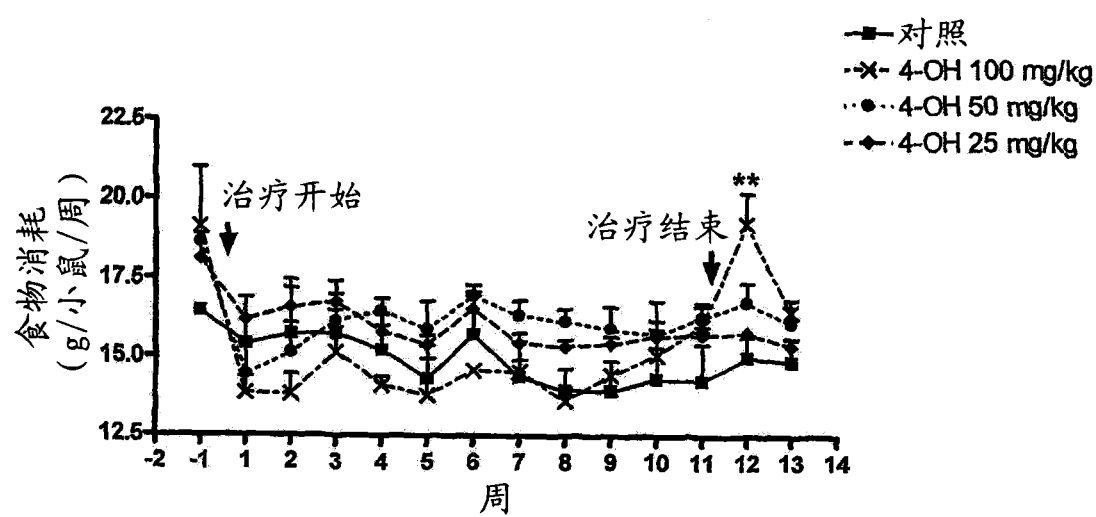


图15B

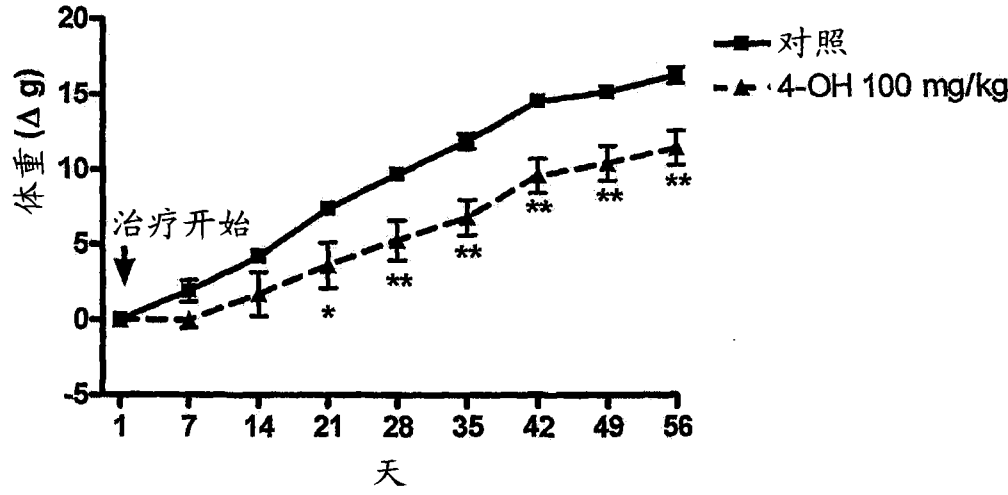


图16A

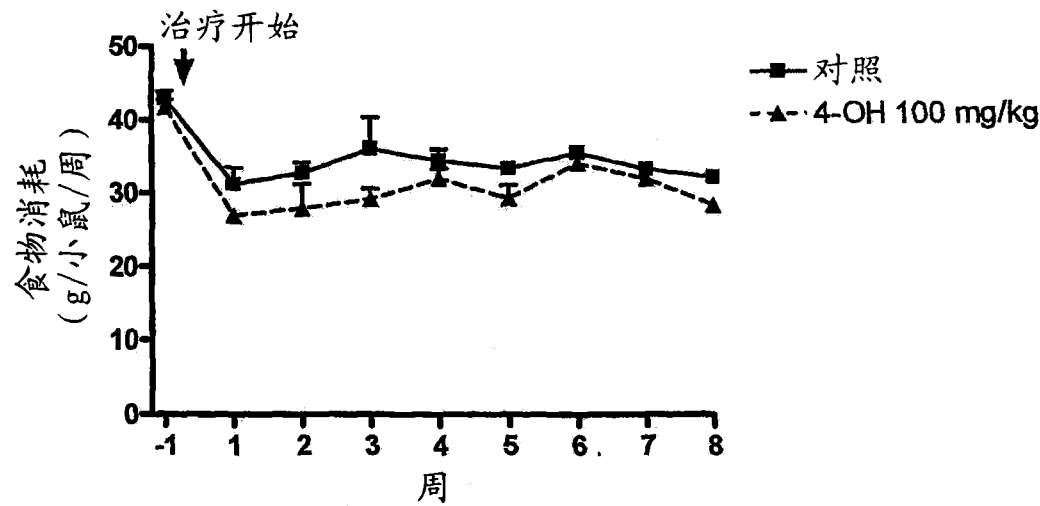


图16B

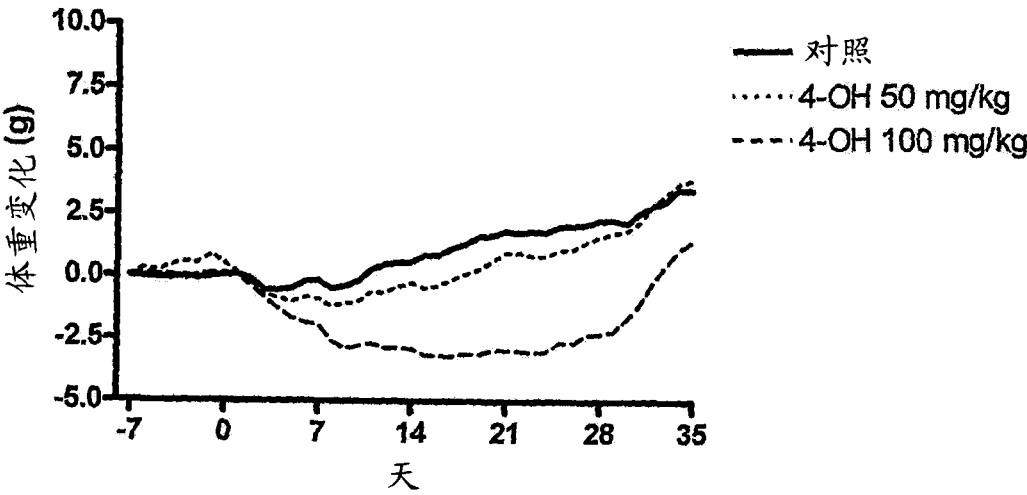


图17A

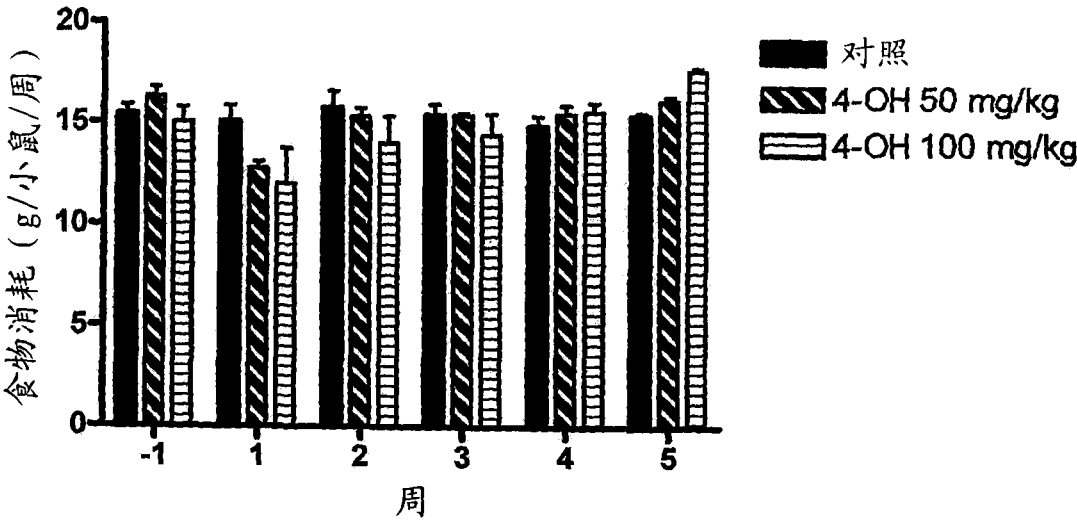


图17B

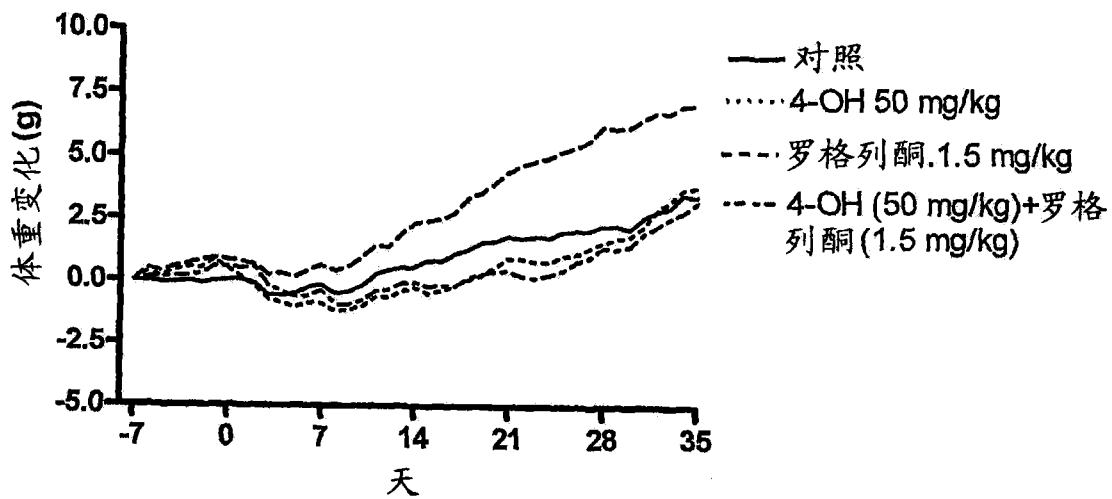


图17C

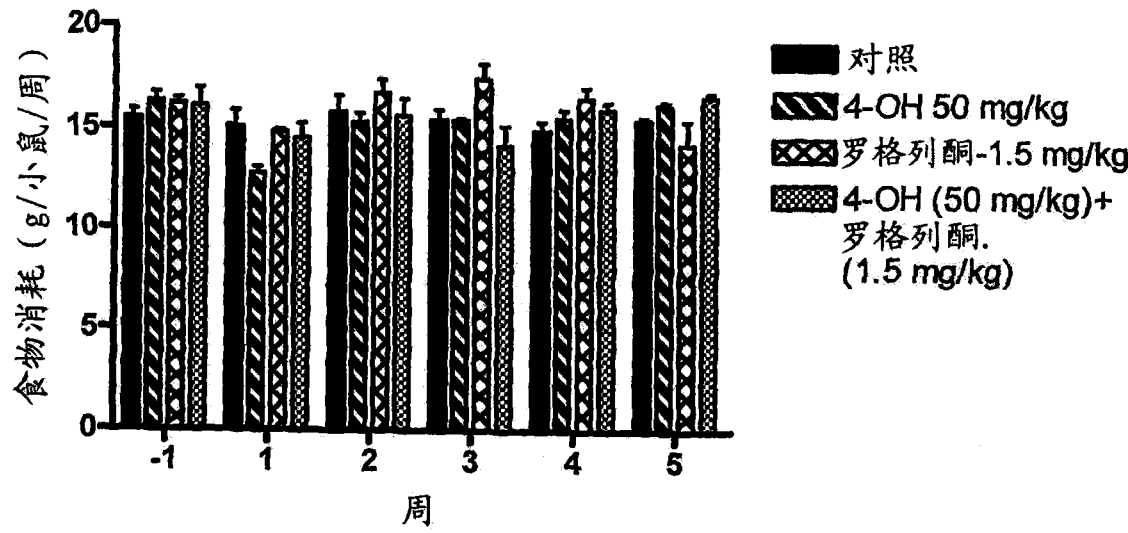


图17D

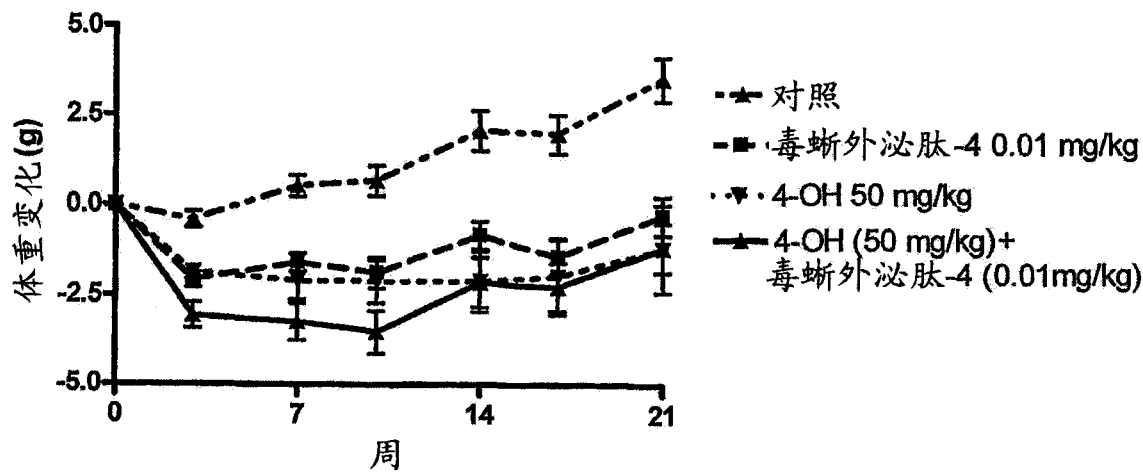


图18A

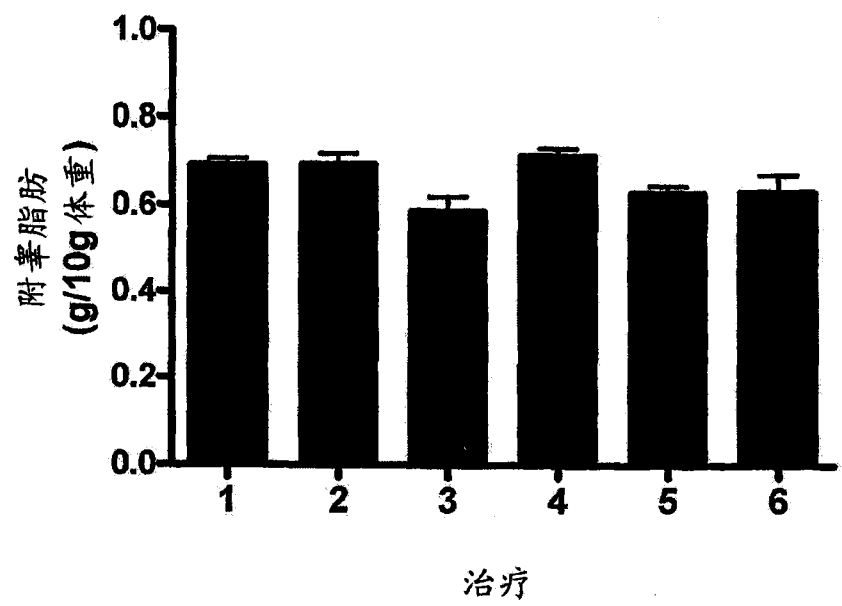


图18B

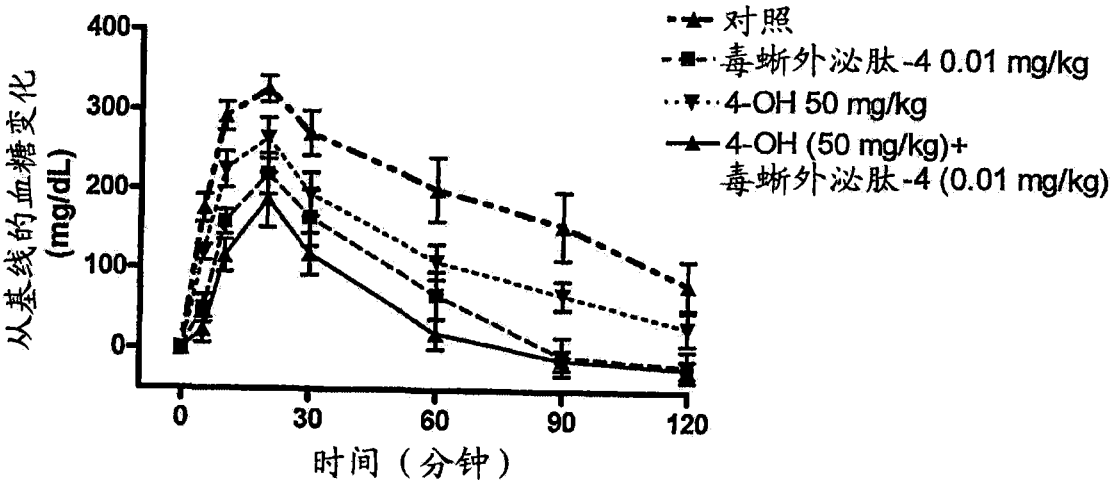


图18C

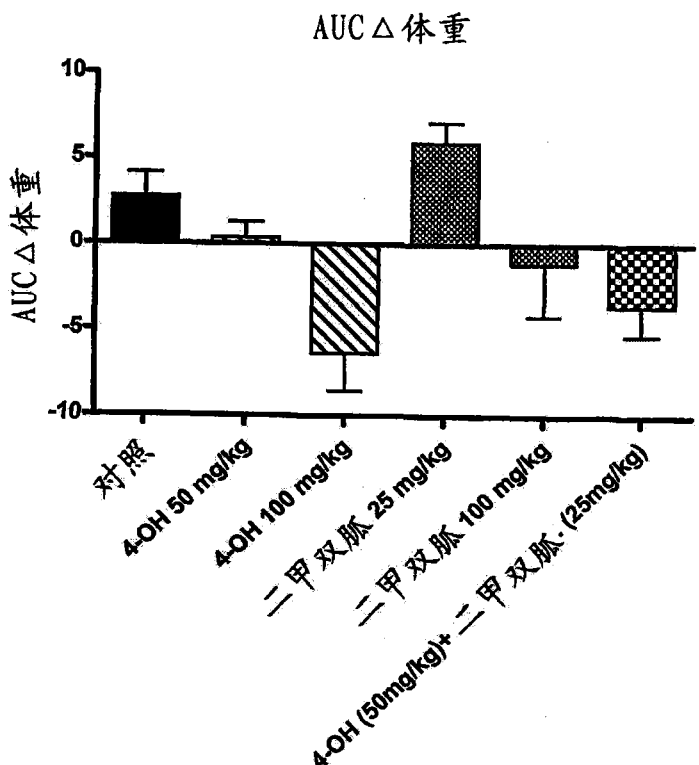


图19

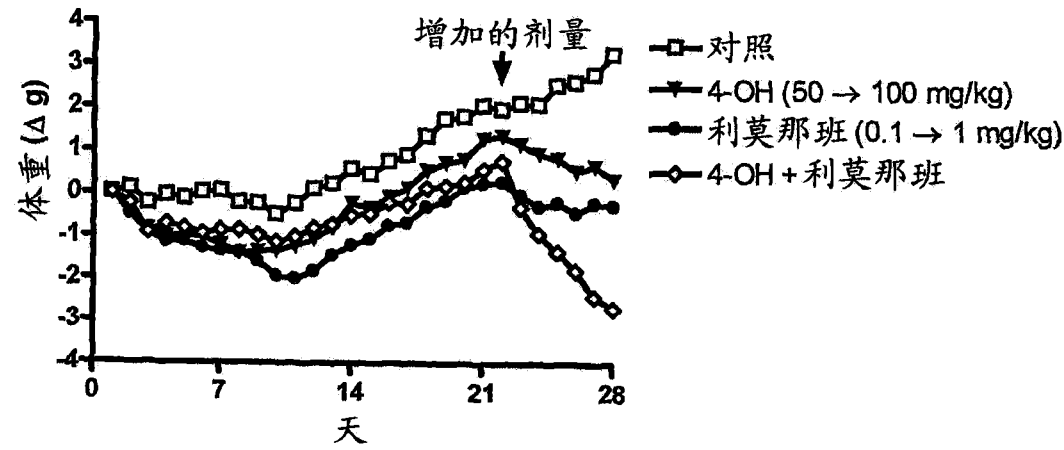


图20A

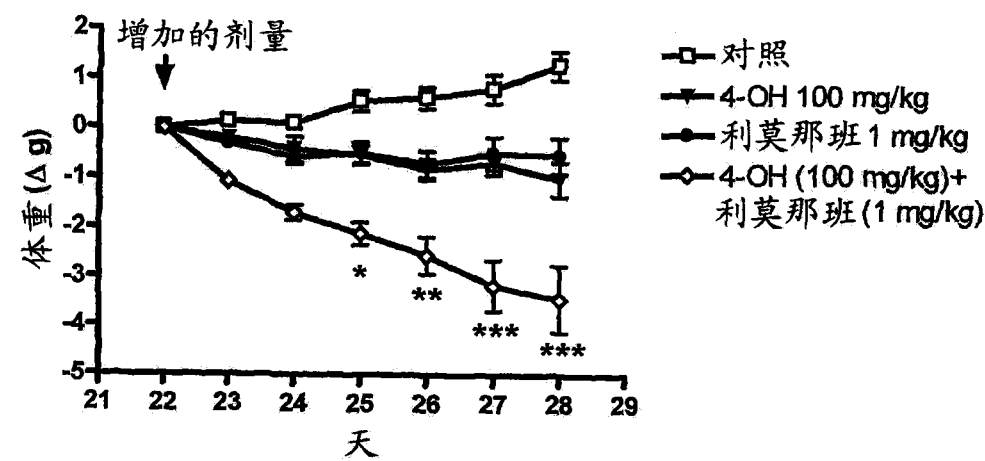


图20B

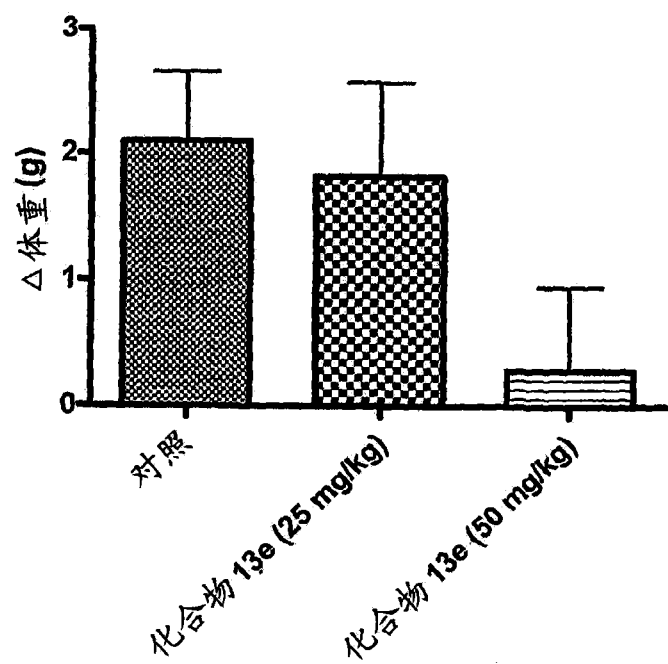


图 21A

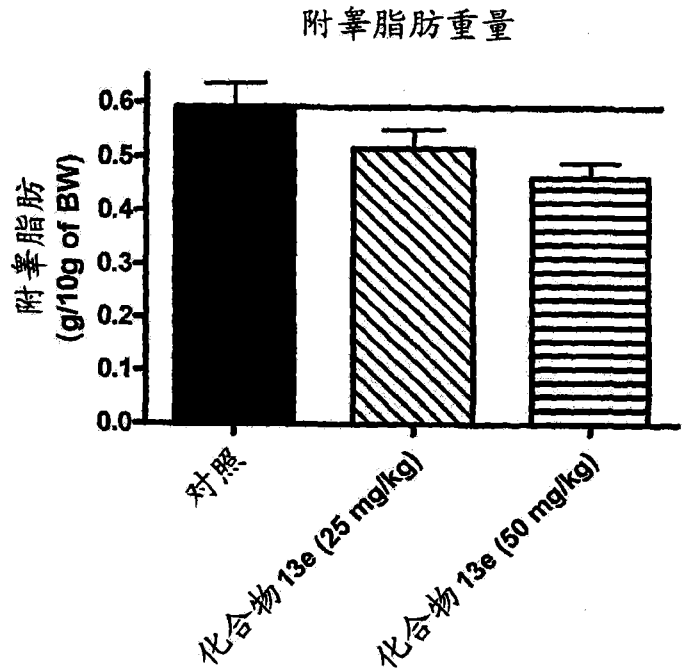


图 21B

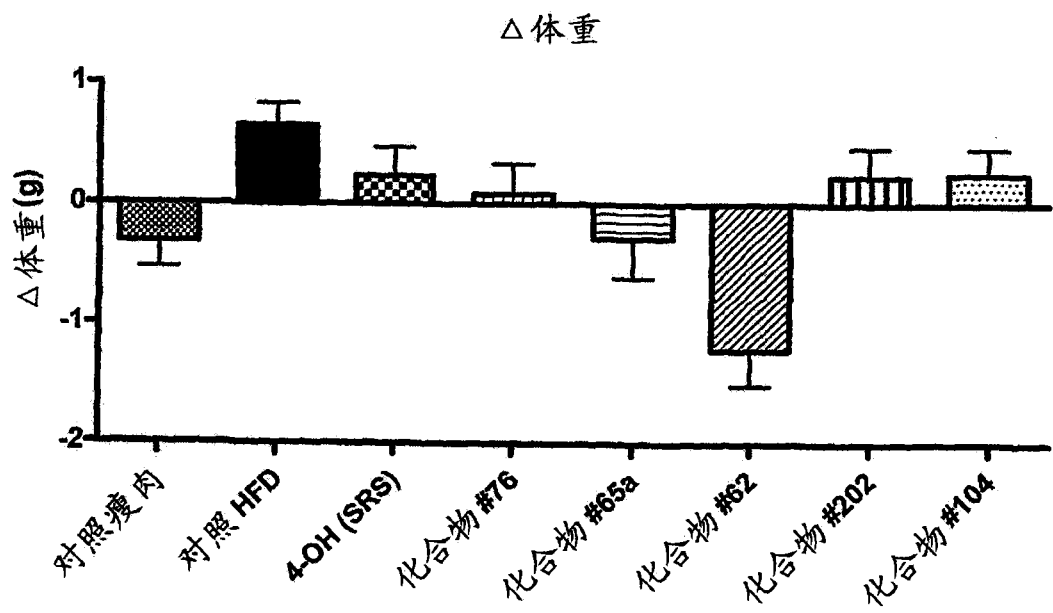


图 22A

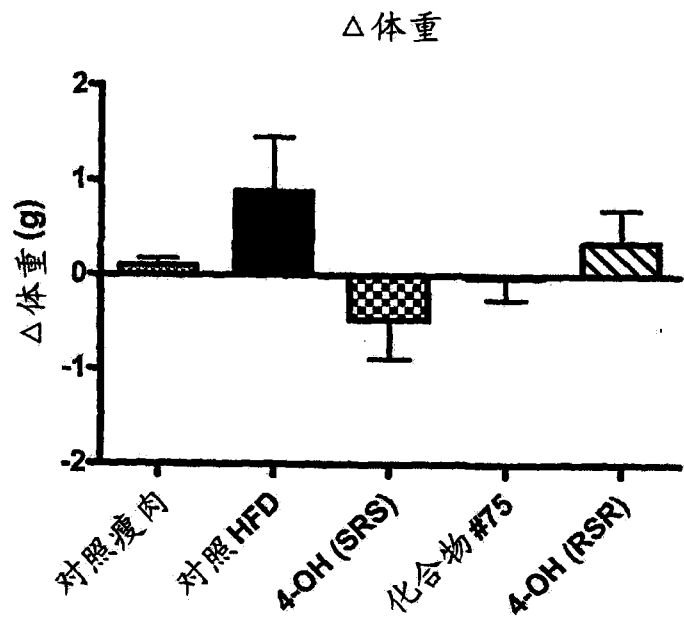


图 22B

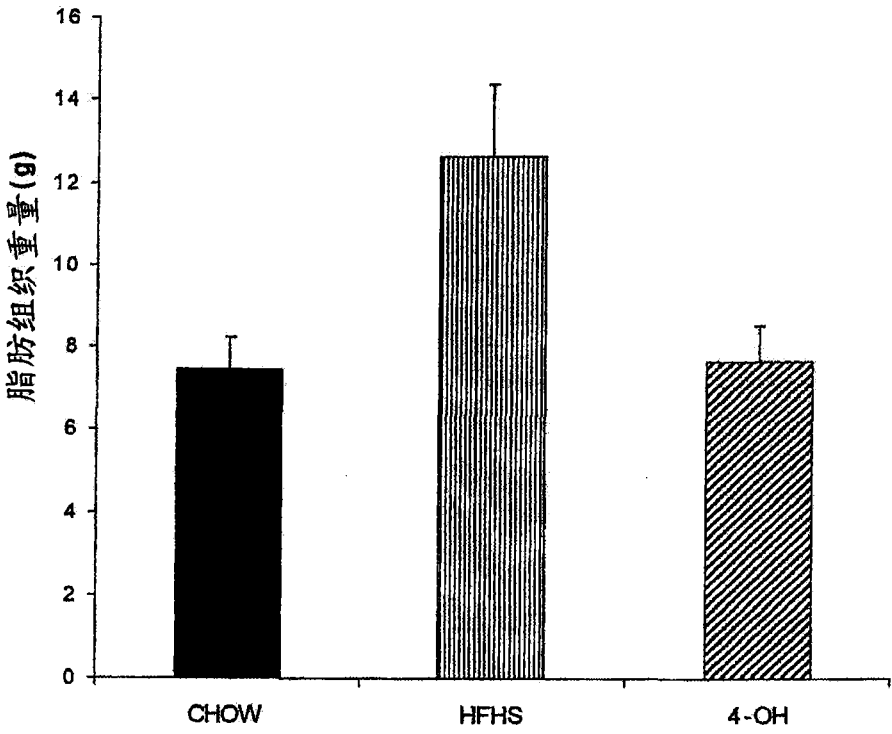


图23A

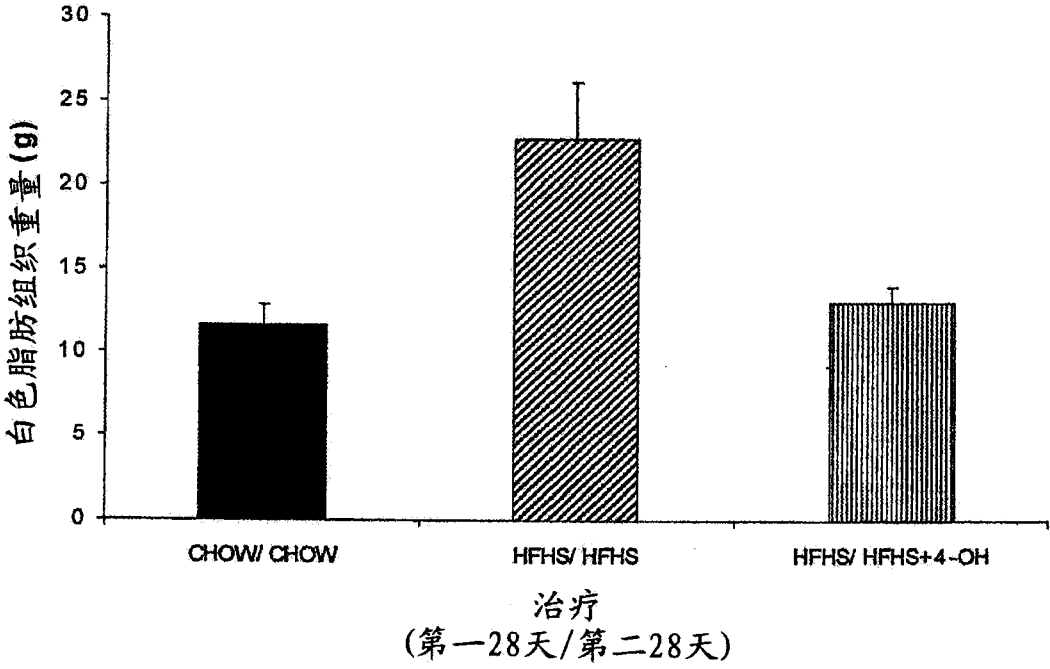


图23B

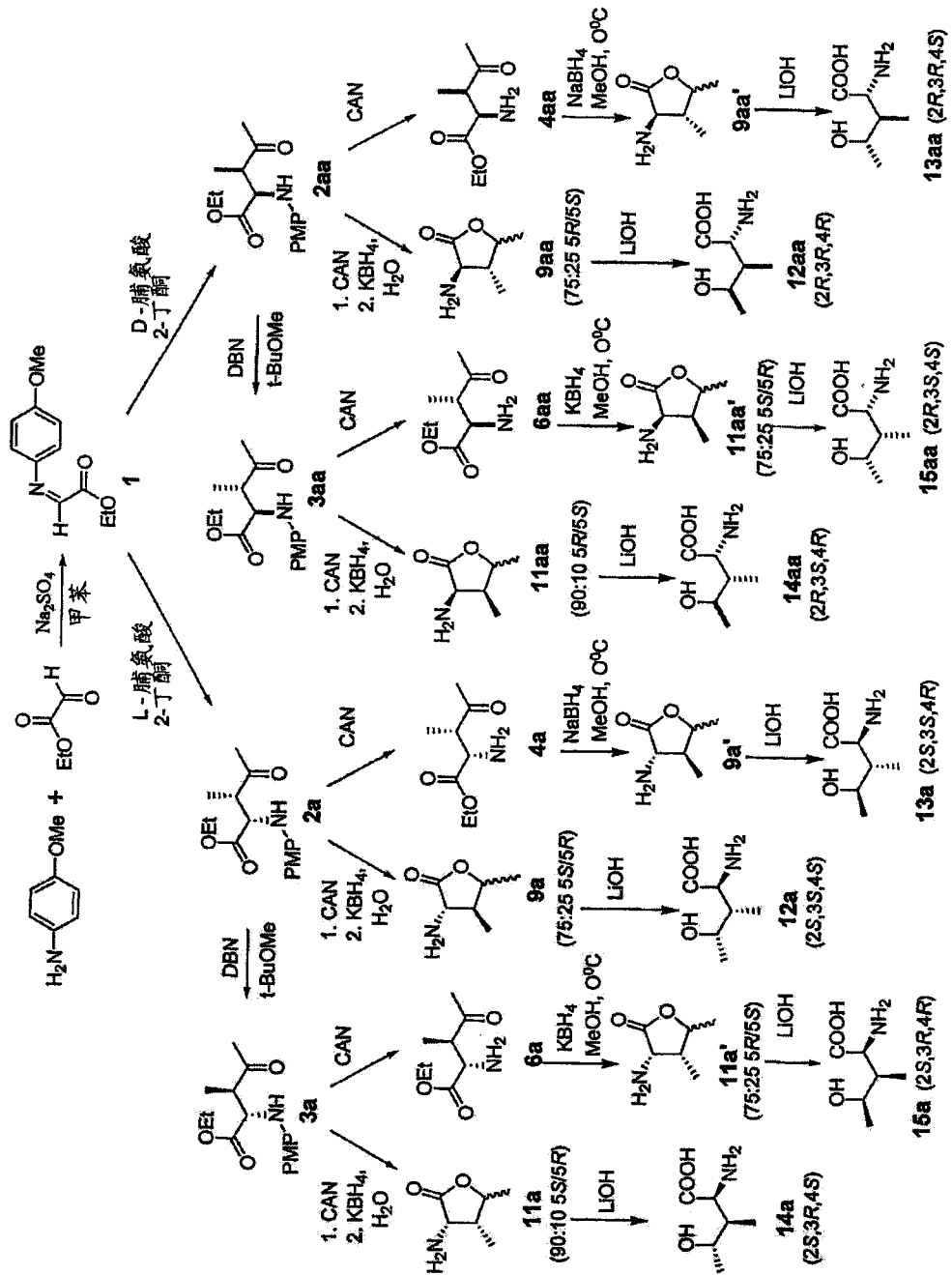


图 24