

[19] Patents Registry
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

[11] 1136823 B
CN 101528695 B

[12]

STANDARD PATENT SPECIFICATION
標準專利說明書

[21] Application No. 申請編號
10100585.9

[51] Int.Cl.⁸ C07D A61K A61P

[22] Date of filing 提交日期
20.01.2010

[54] PIPERIDINE OR PIPERAZINE SUBSTITUTED TETRAHYDRO-NAPHTHALENE-1-CARBOXYLIC ACID MTP INHIBITING COMPOUNDS 哌啉或哌嗪取代的
四氫-萘-1-羧酸的 MTP 抑制化合物

[30] Priority 優先權

24.10.2006 EP 06122817.7

[43] Date of publication of application 申請發表日期

09.07.2010

[45] Publication of the grant of the patent 批予專利的發表日期

22.11.2013

CN Application No. & Date 中國專利申請編號及日期

CN 200780039388.4 22.10.2007

CN Publication No. & Date 中國專利申請發表編號及日期

CN 101528695 09.09.2009

Date of Grant in Designated Patent Office 指定專利當局批予專利日期

17.07.2013

[73] Proprietor 專利所有人

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

TURNHOUTSEWEG 30

B-2340 BEERSE

BELGIUM

[72] Inventor 發明人

MEERPOEL, LIEVEN

LINDERS, JOANNES THEODORUS MARIA

JAROSKOVA, LIBUSE

VIELLEVOYE, MARCEL

BACKX, LEO JACOBUS JOZEF

BERTHELOT, DIDIER JEAN-CLAUDE

BUSSCHER, GUUSKE FREDERIKE

[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址

China Patent Agent (H.K.) Ltd.

22/F, Great Eagle Centre

23 Harbour Road, Wanchai

Hong Kong

中國專利代理(香港)有限公司

香港灣仔港灣道 23 號

鷹君中心 22 樓



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101528695 B

(45) 授权公告日 2013.07.17

(21) 申请号 200780039388.4
 (22) 申请日 2007.10.22
 (30) 优先权数据
 06122817.7 2006.10.24 EP
 (85) PCT申请进入国家阶段日
 2009.04.23
 (86) PCT申请的申请数据
 PCT/EP2007/061286 2007.10.22
 (87) PCT申请的公布数据
 WO2008/049806 EN 2008.05.02
 (73) 专利权人 詹森药业有限公司
 地址 比利时比尔斯
 (72) 发明人 L·麦波尔 J·T·M·林达斯
 L·家罗瓦 M·维勒伊
 L·J·J·巴克斯
 D·J·-C·柏塞罗 G·F·布斯雀
 (74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
 72001
 代理人 李进 韦欣华

(51) Int. Cl.
 C07D 211/58 (2006.01)
 C07D 241/20 (2006.01)
 C07D 295/10 (2006.01)
 C07D 401/12 (2006.01)
 C07D 401/14 (2006.01)
 A61K 31/495 (2006.01)
 A61K 31/445 (2006.01)
 A61P 3/00 (2006.01)
 (56) 对比文件
 WO 9640640 A1, 1996.12.19, 1-31.
 WO 0147899 A1, 2001.07.05, 权利要求 1-8.
 WO 0192241 A1, 2001.12.06, 1-9.
 WO 0242291 A1, 2002.05.30, 1-17.

审查员 何小平

权利要求书5页 说明书83页

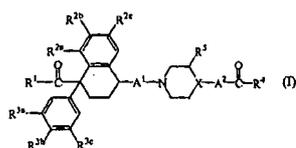
(54) 发明名称

哌啶或哌嗪取代的四氢-萘-1-羧酸的MTP抑制化合物

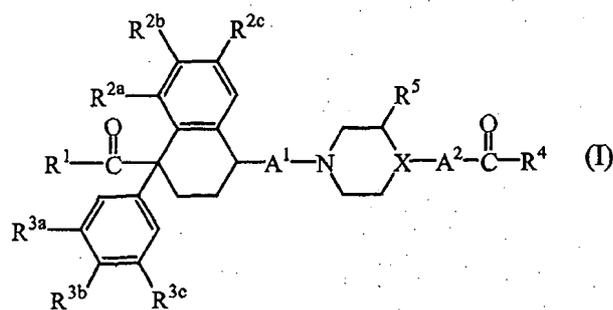
(57) 摘要

本发明涉及具有 apo B 分泌作用 /MTP 抑制活性与伴随的降脂活性的新的哌啶或哌嗪取代的四氢萘-1-羧酸衍生物。本发明还涉及制备此类化合物的方法、包含所述化合物的药用组合物以及所述化合物作为治疗动脉粥样硬化、胰腺炎、肥胖症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高脂血症、糖尿病和 II 型糖尿病的药物用途。

CN 101528695 B



1. 式 (I) 的化合物



其药学上可接受的酸加成盐及其立体化学异构形式,其中

X 是 N 或 CH;

A¹ 是 -CH₂- 或 -(C=O)-;

A² 在 X 代表 N 时,为不存在或是代表 -CH₂- ,或

A² 在 X 代表 CH 时,为 -NR⁶- ,其中 R⁶ 是氢或 C₁₋₄ 烷基;

R¹ 是 -NR⁷R⁸ 或 -OR⁹;

其中每一 R⁷ 和 R⁸ 独立选自

氢,

C₁₋₈ 烷基,

被一个、两个或三个取代基取代的 C₁₋₈ 烷基,每一取代基彼此独立选自卤代、氰基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₄ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、多卤代 C₁₋₄ 烷基、羟基羰基、-OR¹⁰、-NR¹⁰R¹¹、-CONR¹²R¹³、芳基、多环芳基或杂芳基;

C₃₋₈ 环烷基;

C₃₋₈ 环烯基;

C₃₋₈ 烯基;

C₃₋₈ 炔基;

芳基;

多环芳基;

杂芳基;

或 R⁷ 和 R⁸ 与携带 R⁷ 和 R⁸ 的氮原子结合可形成一个氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基或氮杂环辛烷基环,其中这些环各自可任选被一个或二个独立选自 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、羟基、羟基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基或 C₁₋₄ 烷氧基羰基 C₁₋₄ 烷基的取代基取代;

其中 R¹⁰ 是氢、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷基羰基、C₁₋₄ 烷氧基羰基、R¹²-NH- 羰基、芳基、芳基 C₁₋₄ 烷基、多环芳基、杂芳基;

R¹¹ 是氢或 C₁₋₄ 烷基;

R¹² 是氢、C₁₋₄ 烷基、苯基、苯基 C₁₋₄ 烷基;

R¹³ 是氢、C₁₋₄ 烷基、苯基、苯基 C₁₋₄ 烷基;

R⁹ 是 C₁₋₈ 烷基,

被一个、两个或三个取代基取代的 C₁₋₈ 烷基,每一取代基彼此独立选自卤

代、氰基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、多卤代 C_{1-4} 烷基、羟基羰基、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、芳基、多环芳基或杂芳基；

C_{3-8} 环烷基；

C_{3-8} 环烯基；

C_{3-8} 烯基；

C_{3-8} 炔基；

芳基；

多环芳基；

杂芳基；

其中

芳基是苯基；被 1-5 个取代基取代的苯基，每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代、羟基、三氟甲基、氰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{1-4} 烷基、甲基磺酰基氨基、甲基磺酰基、 $NR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 或 C_{1-4} 烷基 $CONR^{12}R^{13}$ ；

多环芳基是萘基、茚满基、茈基或 1,2,3,4-四氢萘基，且所述多环芳基任选被一个或两个取代基取代，每一取代基独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、卤代、氰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{1-4} 烷基、 $NR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、 C_{1-4} 烷基 $CONR^{12}R^{13}$ 或 C_{1-4} 烷氧基羰基氨基，和

杂芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4-四氢-异喹啉基、苯并噁唑基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯基、2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烯基、吲哚基、2,3-二氢-1H-吲哚基、1H-苯并咪唑基，且所述杂芳基任选被一个或两个取代基取代，每一取代基独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、卤代、氰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{1-4} 烷基、 $NR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 或 C_{1-4} 烷基 $CONR^{12}R^{13}$ ；

R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 彼此独立选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代、羟基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；

R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 彼此独立选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代、羟基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；

R^4 是苯基；被 1-5 个取代基取代的苯基，每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、卤代、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、氨基磺酰基、杂环基或任选被一个、二个或三个取代基取代的苯基，每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、卤代、 C_{1-4} 烷氧基或三氟甲基；或选自以下的杂芳基：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基和噻吩基，其中这些杂芳基的每一个可任选被一个或两个取代基取代，每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、卤代、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氧代、氰基、多卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基或杂环基；

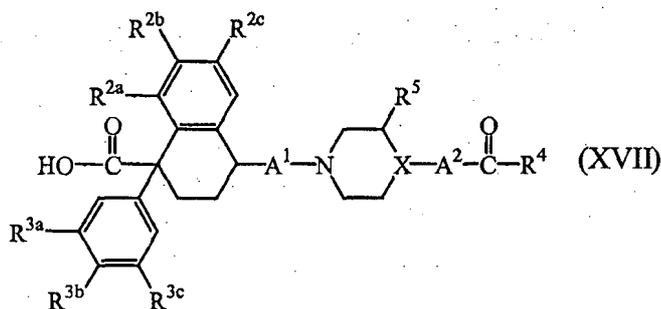
其中，

杂环基选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基和氮杂环辛烷基，其可任选被一个或两个独立选自 C_{1-4} 烷基或卤代的取代基取代；和

R^5 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基或卤代。

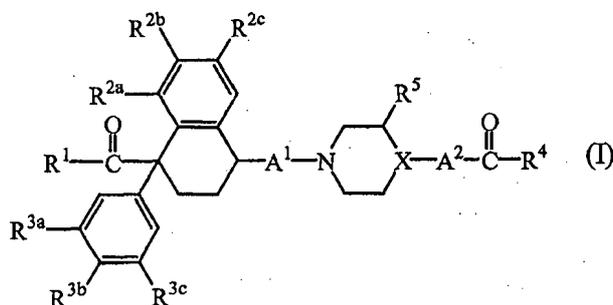
2. 权利要求 1 要求的化合物，其中 A^1 是 $-(C=O)-$ 。

3. 权利要求 1 要求的化合物,其中 A^1 是 $-\text{CH}_2-$ 。
4. 权利要求 1 要求的化合物,其中 R^1 是 NR^7R^8 。
5. 权利要求 1 要求的化合物,其中 R^1 是 OR^9 。
6. 权利要求 1 要求的化合物,其中 $R^{2a} = R^{3a}$, $R^{2b} = R^{3b}$ 且 $R^{2c} = R^{3c}$ 。
7. 一种药用组合物,其包含药学上可接受的载体和治疗有效量的权利要求 1-6 中任一项要求的化合物。
8. 一种制备权利要求 7 要求的药用组合物的方法,其中治疗有效量的权利要求 1-6 中任一项要求的化合物与药学上可接受的载体密切地混合。
9. 权利要求 1-6 中任一项要求的化合物在制备药物中的用途。
10. 一种式 (XVII) 的中间体化合物,



其中取代基 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 和 X 如权利要求 1 中所定义。

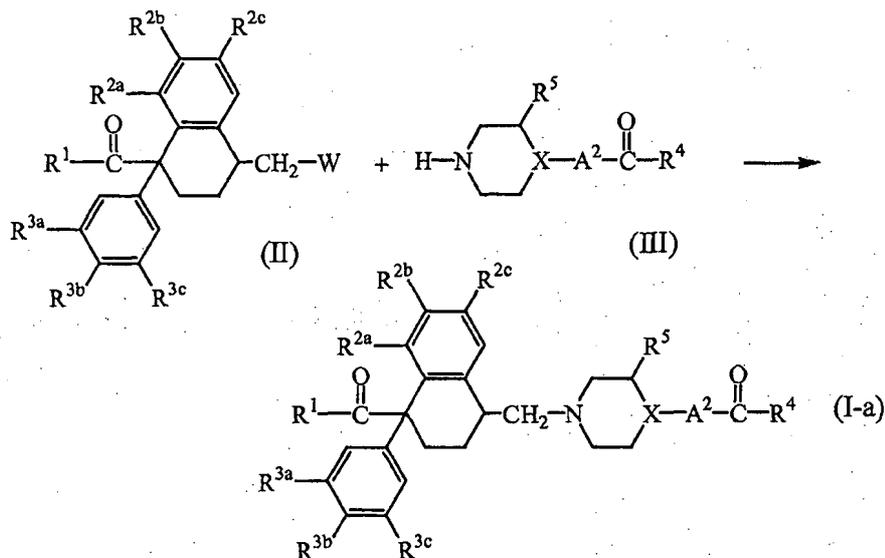
11. 一种制备下式 (I) 化合物的方法,



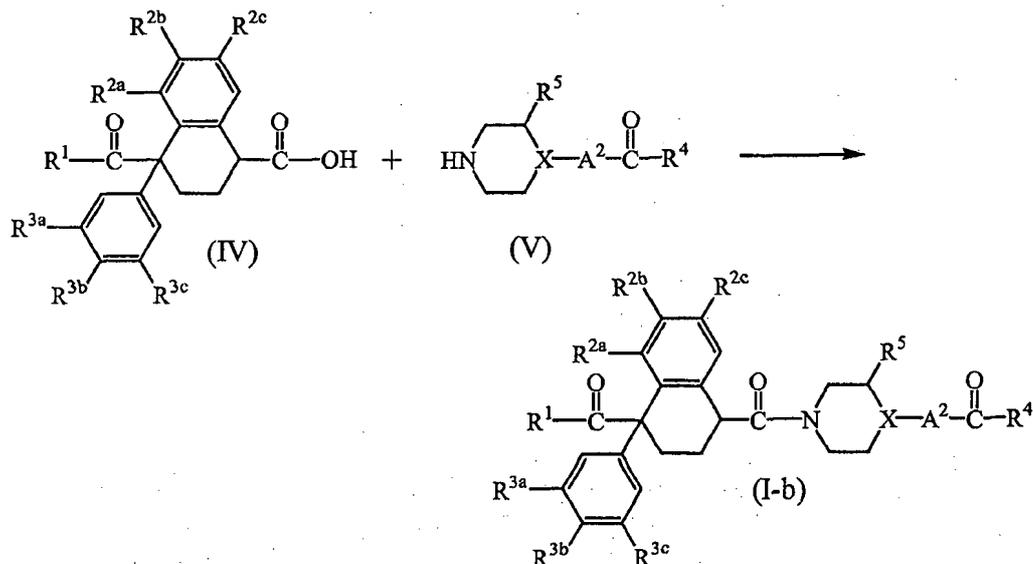
其中取代基 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 和 X 如权利要求 1 中所定义；

其中

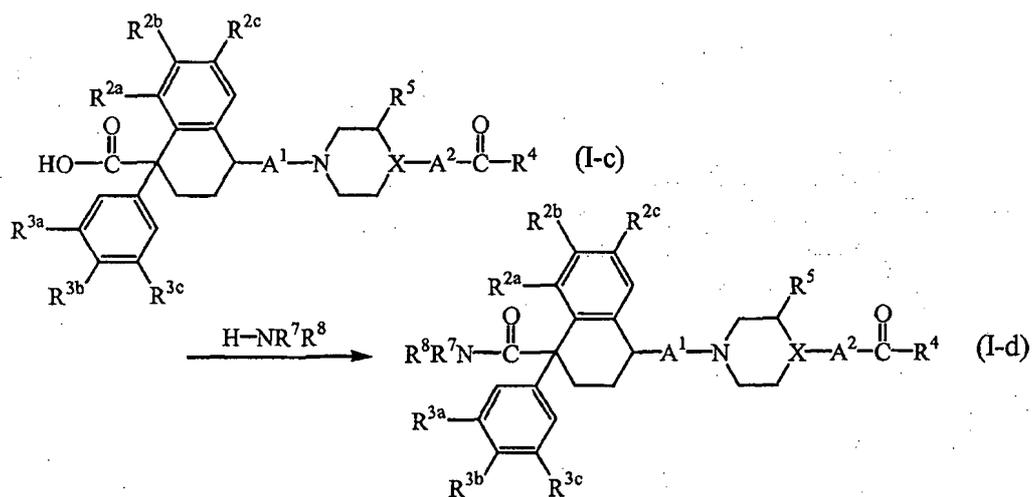
- a) 将式 (II) 中间体,其中 W 是选自卤代和磺酰基氧基的适当的离去基团,与式 (III) 中间体在反应惰性的溶剂中且任选在选自碳酸钠、碳酸钾和三乙胺的适当的碱存在下反应,从而得到式 (I-a) 化合物,其定义为其中 A^1 代表 $-\text{CH}_2-$ 的式 (I) 化合物；



b) 或者,使式 (IV) 中间体与式 (V) 中间体在反应惰性的溶剂中且任选在适当的偶合试剂和 / 或选自碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺和 N-甲基吗啉的适当的碱存在下反应,从而得到式 (I-b) 化合物,其定义为其中 A^1 代表 $-(C=O)-$ 的式 (I) 化合物;



c) 或者,通过本领域已知的 N-烷基化方法,用 $H-NR^7R^8$ 作为试剂,将式 (I-c) 的化合物,其定义为其中 R^1 代表 OR^9 且 R^9 是氢的式 (I) 化合物,转变成式 (I-d) 的化合物,其定义为其中 R^1 代表 NR^7R^8 的式 (I) 化合物;



d) 或者,依照本领域已知的转化反应,将各式(I)化合物互相转化;或者如果需要,将式(I)化合物转化为药学上可接受的酸加成盐,或是相反地,用碱将一种式(I)化合物的酸加成盐转化为游离碱的形式,并且如果需要,制备其立体化学上的异构形式。

哌啶或哌嗪取代的四氢 - 萘 -1- 羧酸的 MTP 抑制化合物

[0001] 本发明涉及具有 apo B 分泌作用 /MTP 抑制活性与伴随的降脂活性的新的哌啶或哌嗪取代的四氢萘 -1- 羧酸衍生物。本发明还涉及制备此类化合物的方法、包含所述化合物的药用组合物以及所述化合物作为治疗动脉粥样硬化、胰腺炎、肥胖症、高甘油三酯血症、高胆固醇血症、高脂血症、糖尿病和 II 型糖尿病的药物用途。

[0002] 肥胖症是无数严重健康问题如成人糖尿病与心脏病发生的病因。此外，降低体重已在增加的人口比率中成为一种困扰。

[0003] 目前已普遍认知高胆固醇血症，尤其是与增加的低密度脂蛋白（此后称为 LDL）和极低密度脂蛋白（此后称为 VLDL）的血浆浓度有关的高胆固醇血症，和早期粥样动脉硬化和 / 或心血管疾病的病因关系。然而，目前可获得的用于治疗高脂血症的药物的数目却有限。

[0004] 主要被用于处理高脂血症的药物包括胆酸螯合树脂如考来烯胺和考来替泊，纤维酸衍生物如苯扎贝特、氯贝丁酯、芬诺贝特、环丙贝特，和吉非贝特，烟酸和胆固醇合成抑制剂如 HMG 辅酶 A 还原酶抑制剂。仍存在对具有改进功效和 / 或通过以上所述药物以外的机制的新的降脂药的需求。

[0005] 血浆脂蛋白是具有高分子量的由脂质（胆固醇、甘油三酯、磷脂）和载脂蛋白所形成的水溶性复合物。有五种主要类型在脂质与载脂蛋白类型上的比例不同的脂蛋白，它们的来源均位于肝和或小肠，已经根据其密度（用超离心法测量）被定义。它们包括 LDL、VLDL、中间密度脂蛋白（此后称为 IDL）、高密度脂蛋白（此后称为 HDL）和乳糜微粒。已鉴定十种主要的人血浆载脂蛋白。VLDL 是由肝脏分泌的且包含载脂蛋白 B（此后称为 Apo-B），其经分解成为能转运 60 到 70% 总血清胆固醇的 LDL。Apo-B 也是 LDL 的主要蛋白质成分。因为过度合成或代谢减低所造成的血浆中 LDL- 胆固醇增高与动脉粥样硬化的病因相关。相反，包含载脂蛋白 A1 的高密度脂蛋白（此后称为 HDL）具有保护作用并且与冠心病呈负相关。因而 HDL/LDL 的比率是一项评价个人血浆脂质分布的致动脉硬化的可能性的常规方法。

[0006] 载脂蛋白 (apo)B 的两种同工型，apo B-48 和 apo B-100 在人脂蛋白代谢中是重要的蛋白质。在十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺胶体中，Apo B-48 是 apo B-100 的约 48% 的大小，其由人的小肠所合成。ApoB-48 对于乳糜蛋白的装配是必需的并且因而在小肠吸收膳食脂肪方面起必需的作用。在人的肝脏中所生产的 Apo B-100 对于合成和分泌 VLDL 是必需的。LDL 包含人血浆中约 2/3 的胆固醇，其为 VLDL 的代谢产物。Apo B-100 实质上是 LDL 中唯一的蛋白质成分。血浆中 apoB-100 和 LDL 的浓度升高被认为是发展动脉粥样硬化冠状动脉疾病的风险因子。

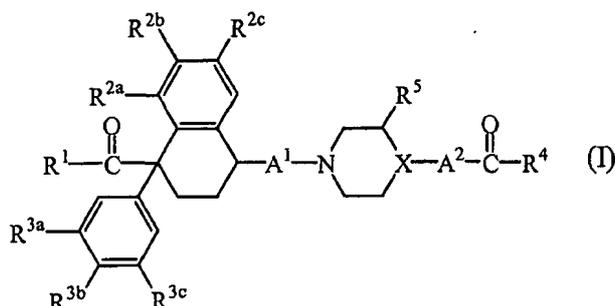
[0007] 大量的遗传和获得性疾病会造成高脂血症。其可被分类成原发性和继发性高脂血症状态。继发性高脂血症的最常见原因是糖尿病、乙醇滥用、药物、甲状腺机能低下、慢性肾衰竭、肾病综合征、胆汁郁积和暴食症。原发性高脂血症也已被分类成常见的高胆固醇血症、家族性合并高脂血症、家族性高胆固醇血症、残粒 (remnant) 高脂血症、乳糜微粒血症综合征和家族性高甘油三酯血症。

[0008] 已知微粒体甘油三酯转移蛋白(此后称为MTP)催化甘油三酯、胆固醇酯和磷脂质如磷脂胆碱的转移。这指出MTP对于含Apo B的脂蛋白如乳糜微粒和VLDL(LDL的前体)的合成是必需的。因此可知MTP抑制剂会抑制VLDL和LDL的合成,从而降低人体内VLDL、LDL、胆固醇和甘油三酯的水平。能抑制MTP的化合物被认为有用于治疗疾病如肥胖症、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、II型糖尿病、动脉粥样硬化和降低餐后血清甘油三酯的血浆水平。

[0009] 本发明基于这样的意想不到的发现:一组四氢萘-1-羧酸衍生物具有apoB分泌/MTP抑制活性。这些式(I)化合物可以全身性作用和/或作为选择性MTP抑制剂,也即能够选择性阻断哺乳动物肠壁的水平上的MTP。

[0010] 本发明涉及新的式(I)化合物家族

[0011]



[0012] 其药学上可接受的酸加成盐、其N-氧化物,及其立体化学异构形式,其中

[0013] X是N或CH;

[0014] A¹是-CH₂-或-(C=O)-;

[0015] A²不存在或是代表-CH₂-(当X代表N时),或

[0016] A²是-NR⁶-(当X代表CH时),其中R⁶是氢或C₁₋₄烷基;

[0017] R¹是-NR⁷R⁸或-OR⁹;

[0018] 其中每一R⁷或R⁸独立选自

[0019] 氢,

[0020] C₁₋₈烷基,

[0021] 被一个、两个或三个取代基取代的C₁₋₈烷基,每一取代基彼此独立选自卤代、氰基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₄烷基羰基、C₁₋₄烷氧基羰基、多卤代C₁₋₄烷基、羟基羰基、-OR¹⁰、-NR¹⁰R¹¹、-CONR¹²R¹³、芳基、多环芳基或杂芳基;

[0022] C₃₋₈环烷基;

[0023] C₃₋₈环烯基;

[0024] C₃₋₈烯基;

[0025] C₃₋₈炔基;

[0026] 芳基;

[0027] 多环芳基;

[0028] 杂芳基;

[0029] 或R⁷和R⁸与带有R⁷和R⁸的氮原子合并可形成氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基、氮杂环庚烷基或氮杂环辛烷基(azocanyl)环,其中这些环中的每一个可任选被一

或二个各自独立选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、羟基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{1-4} 烷基的取代基取代；

[0030] 其中 R^{10} 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 R^{12} -NH- 羰基、芳基、芳基 C_{1-4} 烷基、多环芳基、杂芳基；

[0031] R^{11} 是氢或 C_{1-4} 烷基；

[0032] R^{12} 是氢、 C_{1-4} 烷基、苯基或苯基 C_{1-4} 烷基；

[0033] R^{13} 是氢、 C_{1-4} 烷基、苯基或苯基 C_{1-4} 烷基；

[0034] R^9 是 C_{1-8} 烷基、

[0035] 被一个、两个或三个取代基取代的 C_{1-8} 烷基，每一取代基彼此独立选自卤代、氰基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、多卤代 C_{1-4} 烷基、羟基羰基、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-CONR^{12}R^{13}$ 、芳基、多环芳基或杂芳基；

[0036] C_{3-8} 环烷基；

[0037] C_{3-8} 环烯基；

[0038] C_{3-8} 烯基；

[0039] C_{3-8} 炔基；

[0040] 芳基；

[0041] 多环芳基；

[0042] 杂芳基；

[0043] 其中

[0044] 芳基是苯基；被 1-5 个取代基取代的苯基，每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代、羟基、三氟甲基、氰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{1-4} 烷基、甲基磺酰基氨基、甲基磺酰基、 $NR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 或 C_{1-4} 烷基 $CONR^{12}R^{13}$ ；

[0045] 多环芳基是萘基、茚满基、茆基或 1,2,3,4- 四氢萘基，并且所述多环芳基任选被一个或两个取代基取代，每一取代基独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、卤代、氰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{1-4} 烷基、 $NR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $CO NR^{12}R^{13}$ 、 C_{1-4} 烷基 $CONR^{12}R^{13}$ 或 C_{1-4} 烷氧基羰基胺基，和

[0046] 杂芳基是吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、三唑基、咪唑基、吡唑基、噻唑基、异噻唑基、噁唑基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、喹啉基、异喹啉基、1,2,3,4- 四氢异喹啉基、苯并噻唑基、苯并 [1,3] 间二氧杂环戊烯基、2,3- 二氢 - 苯并 [1,4] 二氧杂环己烯基 (dioxinyl)、吲哚基、2,3- 二氢 -1H- 吲哚基、1H- 苯并咪唑基，且所述杂芳基任选被一个或两个取代基取代，每一取代基独立选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、苯基、卤代、氰基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基 C_{1-4} 烷基、 $NR^{10}R^{11}$ 、 C_{1-4} 烷基 $NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 或 C_{1-4} 烷基 $CONR^{12}R^{13}$ ；

[0047] R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 彼此独立选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代、羟基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；

[0048] R^{3a} 、 R^{3b} 和 R^{3c} 彼此独立选自氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代、羟基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；

[0049] R^4 是苯基；被 1-5 个取代基取代的苯基，每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、卤代、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氨基、氰基、硝基、多卤代 C_{1-4} 烷基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷

氧基羰基、氨磺酰基、杂环基或任选被一个、二个或三个取代基取代的苯基，每个取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、卤代、 C_{1-4} 烷氧基、或三氟甲基；或选自以下的杂芳基：吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、呋喃基和噻吩基，其中这些杂芳基的每一个可任选被一个或两个取代基取代，每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、卤代、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、氧代、氰基、多卤代 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷基羰基、 C_{1-4} 烷氧基羰基或杂环基；

[0050] 其中，

[0051] 杂环基选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、氮杂环庚烷基或氮杂环辛烷基，其可任选被一个或两个各自独立选自 C_{1-4} 烷基或卤代的取代基取代；和

[0052] R^5 是氢、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基或卤代。

[0053] 如先前定义中所使用的；

[0054] - 卤代一般指氟代、氯代、溴代和碘代；

[0055] - C_{1-4} 烷基定义直链和分支链饱和的烃基，其具有 1 到 4 个碳原子，例如甲基、乙基、丙基、丁基、1- 甲基乙基、2- 甲基丙基等；

[0056] - C_{1-6} 烷基意欲包括 C_{1-4} 烷基及其具有 5 到 6 个碳原子的更高级的同系物，例如 2- 甲基丁基、戊基、己基等；

[0057] - C_{1-8} 烷基意欲包括 C_{1-6} 烷基及其具有 7 到 8 个碳原子的更高级的同系物，例如庚基、乙基己基、辛基等；

[0058] - 多卤代 C_{1-4} 烷基被定义为被多卤代取代的 C_{1-4} 烷基，尤其是被 1-4 个卤原子取代的 C_{1-4} 烷基（如本说明书上文定义的），如氟代甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基等；

[0059] - C_{3-8} 环烷基一般是指环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基；

[0060] - C_{3-8} 环烯基一般是指环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基；

[0061] - C_{3-8} 烯基定义为含有一个双键和具有 3-8 个碳原子的直链和支链烃基，例如：2- 丙烯基、3- 丁烯基、2- 丁烯基、2- 戊烯基、3- 戊烯基、3- 甲基-2- 丁烯基、3- 己烯基、2- 己烯基、2- 戊烯基、2- 辛烯基等；

[0062] - C_{3-8} 炔基定义为含有一个参键和具有 3-8 个碳原子的直链和支链烃基，例如：2- 丙炔基、3- 丁炔基、2- 丁炔基、2- 戊炔基、3- 戊炔基、3- 甲基-2- 丁炔基、3- 己炔基、2- 己炔基、2- 戊炔基、2- 辛炔基等。

[0063] 本说明书以上所提到的式 (I) 化合物能形成的药学上可接受的酸加成盐意欲包括具有治疗学活性的无毒酸加成盐形式。这些药学上可接受的酸加成盐可以通过将碱形式用此种适当的酸处理很方便的获得。适当的酸包括例如无机酸如氢卤酸，例如：氢氯酸或氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸和类似的酸；或有机酸，例如：乙酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸（也即乙二酸）、丙二酸、琥珀酸（也即丁二酸）、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环己烷氨基磺酸、水杨酸、对-氨基水杨酸、扑酸 (pamoic) 及类似的酸。

[0064] 相反，所述盐形式可通过用适当的碱处理而转变成为游离碱的形式。

[0065] 式 (I) 的化合物可以非溶剂化和溶剂化形式存在。术语“溶剂合物”用于本说明书是要说明一种分子复合物，其包含本发明的化合物和一种或多种药学上可接受的溶剂分子，例如乙醇。当该溶剂是水时即使用“水合物”一词。

[0066] 根据式 (I) 的化合物的 N-氧化物形式意欲包括式 (I) 化合物, 其中一或数个氮原子被氧化成所谓的 N-氧化物, 尤其是那些其中有一或多个叔氮 (例如哌嗪基或哌啶基) 是被 N-氧化的 N-氧化物。这样的 N-氧化物可无需任何发明创新技术而很容易地由熟练的技术人员获得, 而且它们是根据式 (I) 的化合物的显然替代品, 因为这些化合物是代谢物, 当其被摄取时会在人体内被氧化而形成。如众所周知的, 氧化作用通常是在药物代谢中所涉及的第一步 (有机医学和药物化学教科书, 1977 年, 第 70-75 页)。如也是众所周知的, 一种化合物的代谢物形式也可替代化合物本身给予人体而具有非常相同的作用。

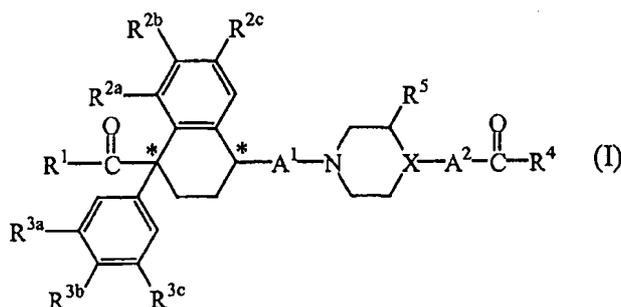
[0067] 式 (I) 的化合物可以依照本领域已知的方法将三价氮转变成其 N-氧化物形式而被转变成对应的 N-氧化物形式。所述 N-氧化作用反应一般而言可通过使式 (I) 化合物与适当的有机或无机过氧化物反应来进行。适当的无机过氧化物包括例如过氧化氢、碱金属或碱土金属的过氧化物, 例如过氧化钠、过氧化钾; 适当的有机过氧化物可包括过氧酸, 例如过氧化苯甲酸, 或卤代取代的过氧化苯甲酸, 例如: 三氯过氧化苯甲酸, 过氧化链烷酸, 例如: 过氧化乙酸, 烷基过氧化氢, 例如: 叔丁基过氧化氢。适当的溶剂是例如水、低级链烷醇, 例如: 乙醇等, 烃类, 例如: 甲苯, 酮类, 例如: 2-丁酮, 卤代烃类, 例如: 二氯甲烷, 以及此类溶剂的混合物。

[0068] 本说明书中先前所使用的术语“立体化学异构形式”定义为式 (I) 所可具有的所有可能的异构形式。除非另外提出或指明, 化合物的化学名称指所有可能的立体化学异构形式的混合物, 所述混合物包含所有基本分子结构的非对映体和对映体。更尤其是立体构成中心可具有 R- 或 S- 构型, 二价环状 (部分) 饱和基上的取代基可具有或者顺式 - 或者反式 - 构型。涵盖双键的化合物可在该双键上具有 E- 或 Z- 立体化学。式 (I) 化合物的立体化学异构形式显然意欲被包含在本发明的范畴内。

[0069] 式 (I) 化合物和用于制备该化合物的中间体的绝对立体化学构型可以很容易地由本领域技术人员利用熟知的方法例如 X- 射线绕射测定。

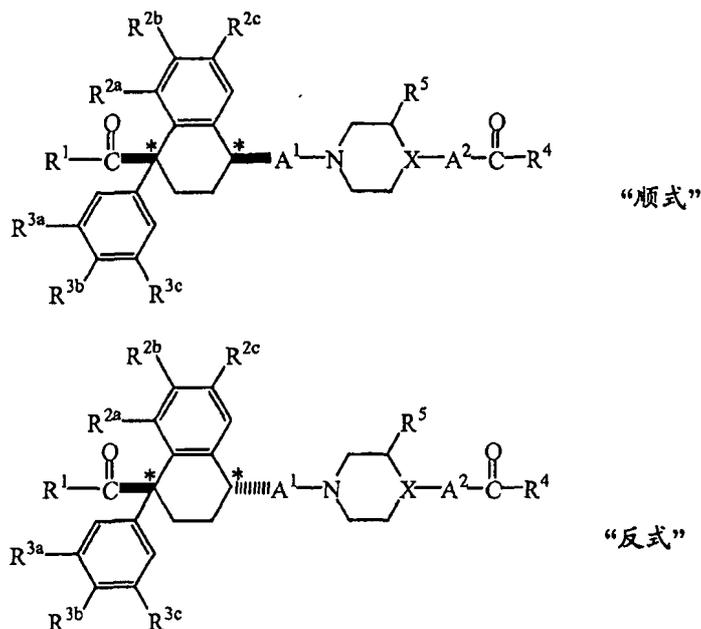
[0070] 式 (I) 的化合物具有如以下说明的至少两个不对称碳原子, 其中所述不对称碳原子通过 a^* 来鉴定。

[0071]



[0072] 因存在为至少两个不对称碳原子, 所以一般而言, 术语“式 (I) 化合物”涵盖了四种立体异构体的混合物。本发明的大多数化合物已被制备为具有反式 - 构型或顺式 - 构型:

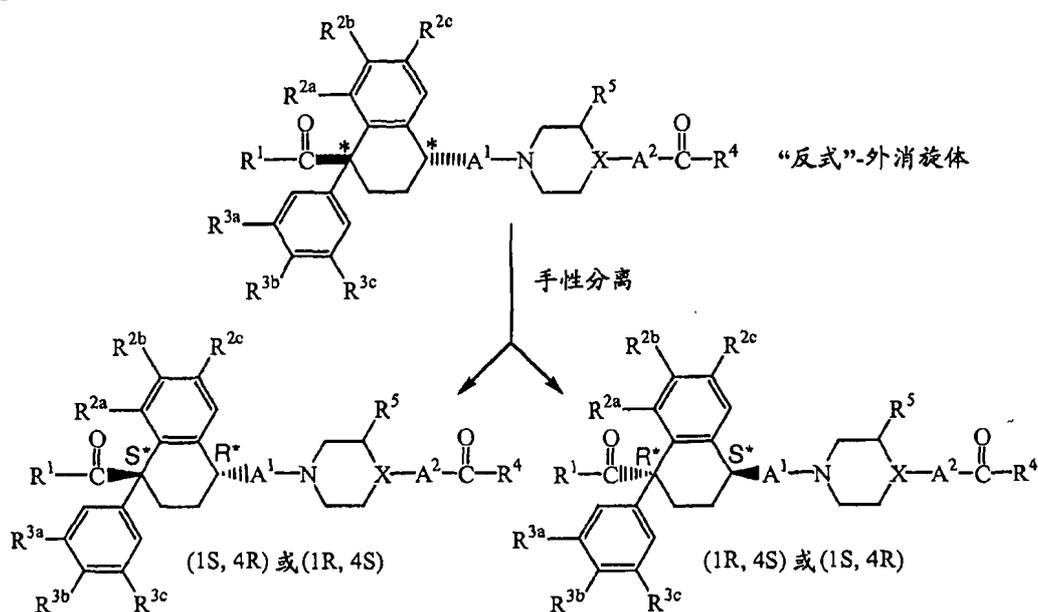
[0073]



[0074] 以上所描述的“顺式”或“反式”化合物各自包含两种对映体的外消旋混合物，并使用粗体键或虚线键以指出这种相对的立体化学构型。

[0075] 如果“顺式”或“反式”化合物分离成两种个别的对映体，则粗体与虚线键被楔形键所置换以指出该化合物是单一的对映体。如果在单一对映体中的特殊手性碳原子的绝对立体化学未被测定，其立体化学构型以 R* 或 S* 标示以指出相对的立体化学。

[0076]



[0077] 而且，某些式 (I) 化合物和用于其制备的某些中间体可显示出多晶型。应该理解本发明涵盖具有治疗上述病症有用的性质的任何多晶型形式。

[0078] 某些式 (I) 化合物可以其互变异构形式存在。这样的形式虽然并未在以上化学式中明确指出，但意欲将其包含在本发明的范围内。例如当芳族杂环被羟基取代时，则酮式可为主要众数的互变异构体。

[0079] 在本申请的架构中，表述“根据本发明的化合物”也意图包括根据通式 (I) 的化合

物及其前药,或其同位素标记的化合物。

[0080] 同时式 (I) 化合物的所谓“前药”也被包含在本发明的范围内。前药是药学上的活性化合物的某些衍生物,其本身可能具有极少或是不具有药理学活性,而当其被给予到身体内或身体上时,则被转变成具有所需的药学上的活性式 (I) 化合物,例如被水解裂解。这样的衍生物被称为“前药”。

[0081] 在本发明的架构中,根据本发明的化合物固然意欲包括其化学元素的所有同位素组合。在本申请的架构的中,一种化学元素尤其是当在涉及根据式 (I) 的化合物而被提到时,包含此种元素的所有同位素和同位素混合物,无论是天然存在的或由人工合成产生的,无论是呈天然丰富的或同位素富集的形式。尤其,当提及氢时,其被理解为指 ^1H 、 ^2H 、 ^3H 及其混合物;当提及碳时,其被理解为指 ^{11}C 、 ^{12}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 及其混合物;当提及氮时,其被理解为指 ^{13}N 、 ^{14}N 、 ^{15}N 及其混合物;当提及氧时,其被理解为指含 ^{14}O 、 ^{15}O 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 及其混合物;且当提及氟时,其被理解为指 ^{18}F 、 ^{19}F 及其混合物。

[0082] 因此根据本发明的化合物固有地包括带有一或多种元素的一种或多种同位素的化合物,及其混合物,包括放射性化合物,也称为放射标记的化合物,其中一或多个非放射性原子被其放射性同位素的 1 种置换。术语“放射标记的化合物”意指任何根据式 (I) 的化合物、其药学上可接受的酸或碱加成盐、其 N-氧化物的形式、或其季铵盐,其包含至少一种放射性原子。例如,一种化合物可被正子或能放射加玛射线的放射性同位素所标记。对于放射配体结合技术而言(细胞膜受体检验), ^3H 原子或 ^{125}I 原子是被挑选用于置换的原子。为了显像,最常被使用的正子放射 (PET) 的放射性同位素是 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N ,全是由加速器产生的并且分别具有 20、100、2 和 10 分钟的半衰期 (half-lives)。因为这些放射性同位素的半衰期是如此短促,因此只有在其生产位置拥有加速器的机构才能切实可行地使用它们,因此限制了其用途。这些同位素中最广泛使用的是 ^{18}F 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、 ^{201}Tl 和 ^{123}I 。这些放射性同位素的处理、其生产、分离和结合到分子中的方法是本领域技术人员已知的。

[0083] 尤其是,所述放射性原子选自氢、碳、氮、硫、氧和卤素。优选该放射性原子选自氢、碳和卤素。

[0084] 尤其,该放射性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{122}I 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 和 ^{82}Br 。优选放射性同位素选自 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{18}F 。

[0085] 重要的式 (I) 化合物是其中一或多项以下限制适用的式 (I) 化合物:

[0086] a) X 是 CH;或

[0087] b) X 是 N;或

[0088] c) $\text{R}^{2\text{a}} = \text{R}^{3\text{a}}$, $\text{R}^{2\text{b}} = \text{R}^{3\text{b}}$ 且 $\text{R}^{2\text{c}} = \text{R}^{3\text{c}}$;尤其是 $\text{R}^{2\text{a}} = \text{R}^{3\text{a}} = \text{H}$, $\text{R}^{2\text{b}} = \text{R}^{3\text{b}} = \text{H}$ 且 $\text{R}^{2\text{c}} = \text{R}^{3\text{c}} = \text{H}$,或

[0089] d) A^1 是 $-(\text{C}=\text{O})-$;或

[0090] e) A^1 是 $-\text{CH}_2-$;或

[0091] f) R^1 是 NR^7R^8 ,其中每个 R^7 和 R^8 独立选自氢; C_{1-8} 烷基;被一个或两个取代基取代的 C_{1-8} 烷基,每个取代基彼此独立选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羟基羰基、 $\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$ 、芳基或杂芳基;或芳基;或

[0092] g) R^1 是 NR^7R^8 ,其中 R^7 和 R^8 与带有 R^7 和 R^8 的氮原子结合以形成吡咯烷基或哌啶基环,其中这些环中的每一个可任选被一个或两个取代基取代,每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷

基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、羟基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；或

[0093] h) R^1 是 OR^9 ，其中 R^9 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 烯基；或

[0094] i) R^1 是苯基；被 1、2 或 3 个取代基取代的苯基，每个取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、卤代、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基、氨基磺酰基、被三氟甲基取代的苯基，或杂环基，其中该杂环基是被 C_{1-4} 烷基取代的吗啉基或哌嗪基，或

[0095] j) R^1 是杂芳基，其中该杂芳基是任选被一个或两个取代基取代的吡啶基或哒嗪基，每个取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基或氧代；或

[0096] k) 芳基是苯基；或被 1-2 个取代基取代的苯基，每个取代基选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代或羟基；或

[0097] l) R^9 是杂芳基；其中杂芳基是吡啶基；

[0098] m) R^5 是氢或 C_{1-4} 烷氧基；

[0099] 在一实施方案中，本发明涉及那些式 (I) 的化合物，其中 X 是 CH 或 N；当 X 代表 CH 时，则 A_2 是 $-NR^6-$ ，其中 R^6 是氢或 C_{1-4} 烷基，或当 X 代表 N 时，则 A_2 不存在； A_1 是 $-(C=O)-$ 或 $-CH_2-$ ； $R^{2a} = R^{3a} = H$ ， $R^{2b} = R^{3b} = H$ 且 $R^{2c} = R^{3c} = H$ ； R^1 是 NR^7R^8 ，其中每个 R^7 和 R^8 独立选自氢； C_{1-8} 烷基；被一个或两个取代基取代的 C_{1-8} 烷基，每个取代基彼此独立选自羟基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基羰基、羟基羰基、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $CONR^{12}R^{13}$ 、芳基或杂芳基；或芳基；或 R^1 是 NR^7R^8 ，其中 R^7 和 R^8 与带有 R^7 和 R^8 的氮原子结合以形成一个吡咯烷基或哌啶基环，其中这些环中的每一个可任选被一个或两个取代基取代，每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、羟基、羟基羰基或 C_{1-4} 烷氧基羰基；或 R^1 是 OR^9 ，其中 R^9 是氢、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-8} 烯基； R^4 是苯基；或被 1、2 或 3 个取代基取代的苯基，每一取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、卤代、羟基、 C_{1-4} 烷氧基、多卤代 C_{1-4} 烷氧基、氨基磺酰基、被三氟甲基取代的苯基，或杂环基，其中该杂环基是被 C_{1-4} 烷基取代的吗啉基或哌嗪基；或 R^4 是杂芳基，其中该杂芳基是任选被一个或两个取代基取代的吡啶基或哒嗪基，每个取代基独立选自 C_{1-4} 烷基、羟基、 C_{1-4} 烷氧基 或氧代； R^5 是氢或 C_{1-4} 烷氧基；芳基是苯基；或被 1-2 个取代基取代的苯基，每个取代基选自 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代或羟基；且杂芳基是吡啶基。

[0100] 在另一实施方案中，本发明涉及

[0101] a) 式 (I) 的化合物，其中 $R^{2a} = R^{3a} = H$ ， $R^{2b} = R^{3b} = H$ 且 $R^{2c} = R^{3c} = H$ ；

[0102] b) 式 (I) 的化合物，其中 R^4 是被杂环基取代的苯基，其中该杂环基是被 C_{1-4} 烷基（尤其是甲基或异丙基）取代的哌嗪基；

[0103] c) 式 (I) 的化合物，其中位于 1, 2, 3, 4- 四氢萘基部分的取代基具有反式构型；

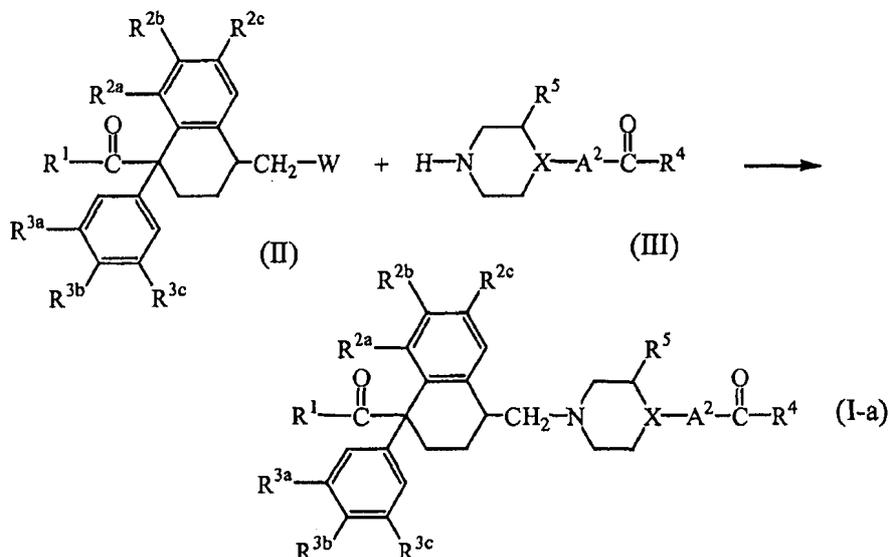
[0104] d) 式 (I) 的化合物，其中位于 1, 2, 3, 4- 四氢萘基部分的取代基具有 (1R, 4S) 构型；

[0105] 式 (I) 的特殊化合物是化合物 (34)、(39)、(47)、(129)、(199)、(208)、(246)、(247)、(248)、(249)、(252) 和 (276)。

[0106] 一般而言，式 (1-a) 的化合物（其被定义为其中 A_1 代表 $-CH_2-$ 的式 (I) 化合物）可通过用式 (II) 中间体使式 (III) 中间体 N- 烷基化来制备，其中 W 是适当的离去基团，例如卤代如氯代、溴代、碘代或在某些实例 W 也可为磺酰基氧基，例如甲磺酰基氧基、芳基磺酰基氧基如苯磺酰基氧基或对甲苯磺酰基氧基、三氟甲磺酰基氧基及类似的具有活性的离去基团。本反应可在反应惰性的溶剂例如乙腈、2- 戊醇、异丁醇、二甲基乙酰胺、二氯甲烷、氯

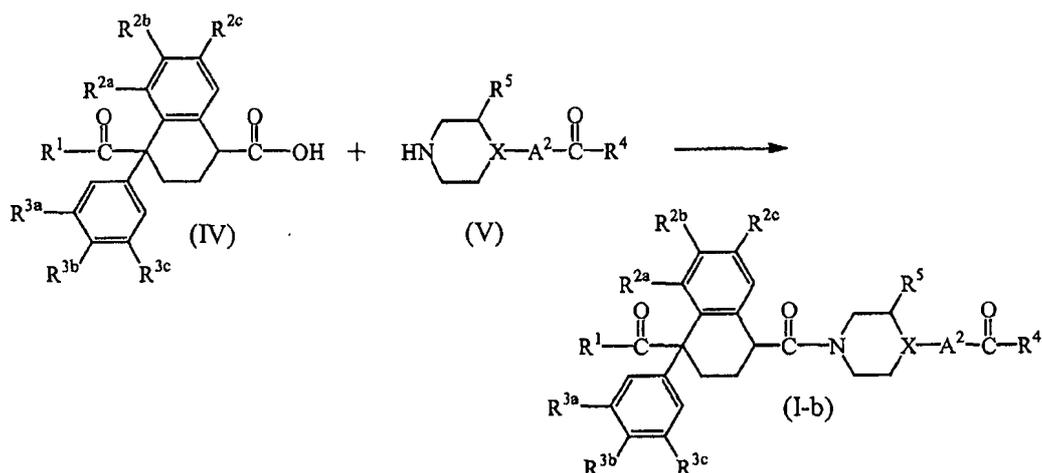
仿、1,2-二氯乙烷或 DMF 中,且任选于适当的碱例如碳酸钠、碳酸钾或三乙胺存在下进行。搅拌可促进该反应的速率。该反应可以很方便地在介于室温和反应混合物的回流温度之间的温度下进行。可通过微波协助的加热法增加反应速率和产率。

[0107]



[0108] 式 (I-b) 的化合物 (其被定义为其中 A^1 代表 $-(C=O)-$ 的式 (I) 化合物) 可通过式 (V) 的中间体与式 (IV) 的中间体反应来制备,该反应在至少一种反应惰性的溶剂中,在至少一种如在 S. Kates 和 F. Albericio 的“固态合成:实务手册”(ISBN 0-8247-0359-6), Marcel Dekker, Inc, 2000, 第 275-330 页的适当的偶合剂和 / 或适当的碱如碳酸钠、碳酸钾、碳酸铯、三乙胺、N,N-二异丙基乙胺或 N-甲基吗啉的存在下进行,该方法还可任选包括将式 (I-b) 的化合物转变成其加成盐,和 / 或制备其立体化学上的异构形式。。可通过微波协助的加热法增加反应速率和产率。

[0109]



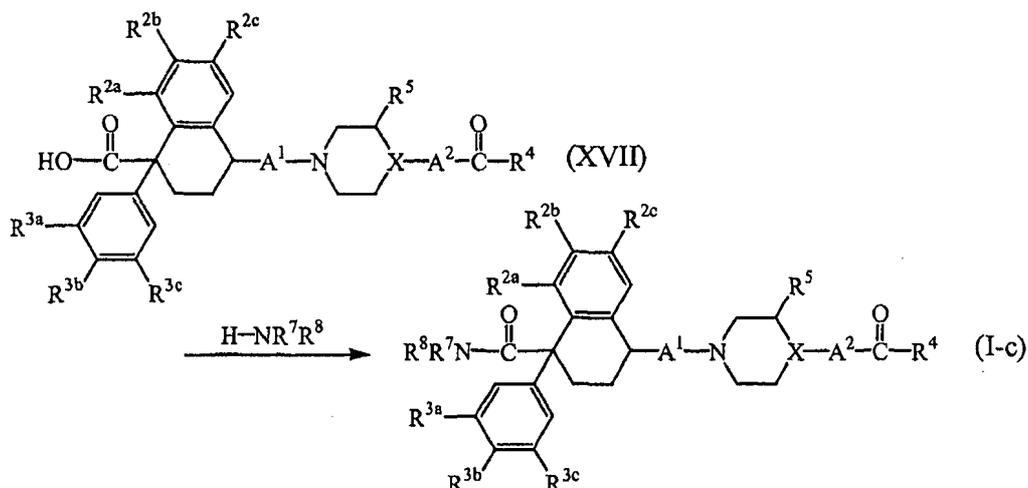
[0110] 式 (IV) 的中间体可以通过在加入式 (V) 中间体和适当的碱之前,与例如亚硫酰氯、草酰溴、草酰氯、光气、三氯化磷或三溴化磷反应而便利地转变成酰基卤衍生物。

[0111] 通过加入有效量的反应促进剂,可以很方便地活化式 (IV) 羧酸。这样的反应促进剂的非限制性实例包括羰基二咪唑、二酰亚胺如 N,N'-二环己基-碳二亚胺或 1-(3-二

甲基氨基丙基)-3-乙基碳二酰亚胺,及其官能性衍生物。如果使用式(IV)的手性纯的反应物,则快速且没有对映体异构作用的式(IV)中间体与式(V)中间体的反应可在有效量的化合物如羟基苯并三唑(HOBT)、六氟磷酸苯并三唑基氧基三(二甲基氨基)-磷、六氟磷酸四吡咯烷子基磷、六氟磷酸溴三吡咯烷子基磷、或其官能性衍生物如在 D. Hudson,“有机化学期刊”,(1988),53:617 页所公开的那些衍生物存在下进行。或者式(IV)中间体可以很方便地通过使其与亚硫酸氯、草酰溴、草酰氯、光气、三氯化磷或三溴化磷于加入式(V)中间体和适当的碱之前反应而被转换成酰基卤衍生物。

[0112] 式(XVII)的中间体,其中取代基 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^4 、 R^5 、 A^1 、 A^2 和X如同对式(I)化合物的定义,可以通过本领域已知的N-酰化法,使用 $H-NR^7R^8$ 作为试剂而被转换成式(I-c)的化合物,其被定义为其中的 R^1 代表 NR^7R^8 的式(I)化合物。

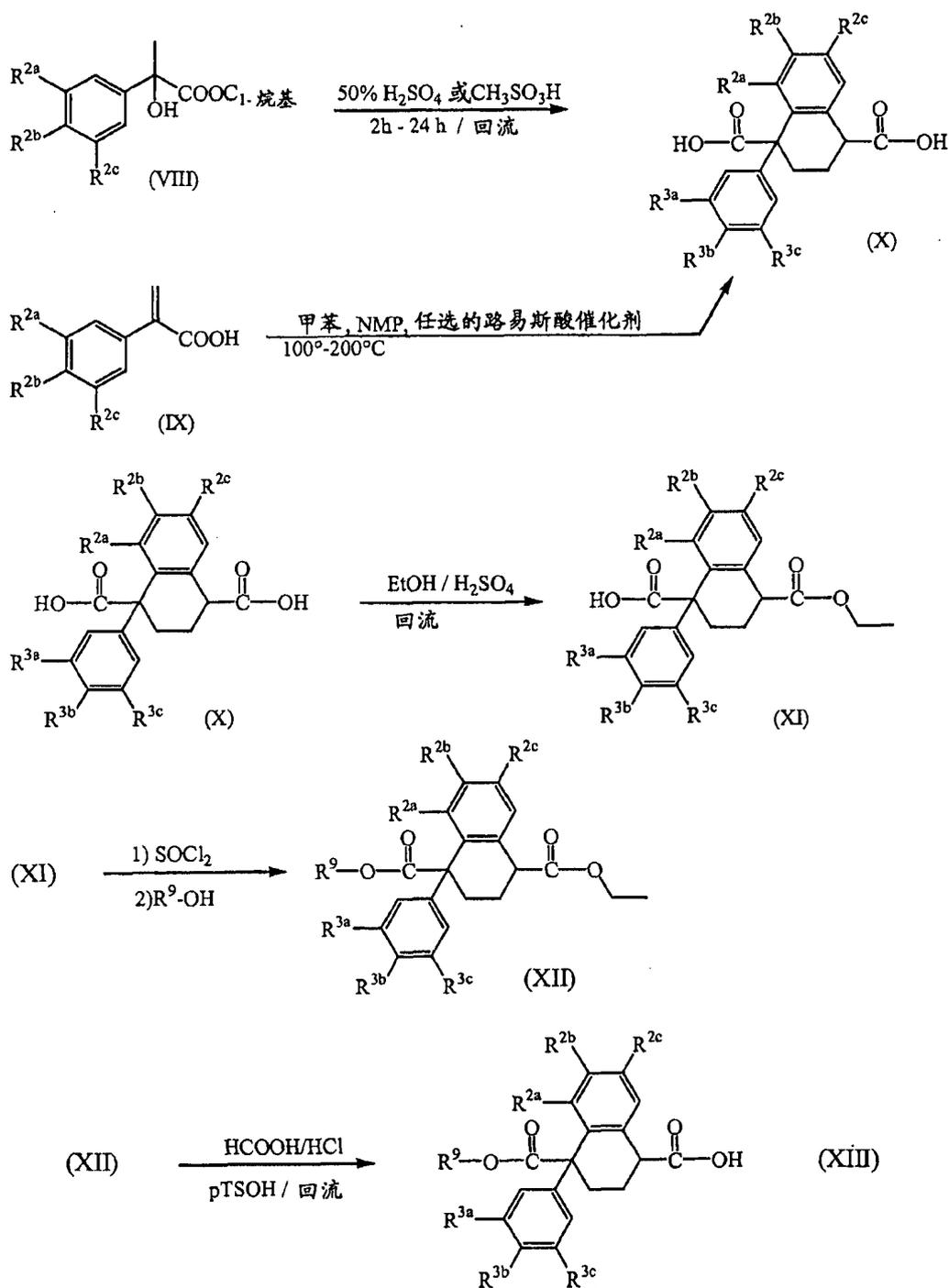
[0113]



[0114] 其中 R^1 为 OR^9 且 R^9 是 C_{1-6} 烷基的式(I)化合物也可通过酸性条件下的水解作用转变成其中 R^1 为 OR^9 且 R^9 为氢的式(I)化合物。其中 R^1 为 OR^9 且 R^9 是 C_{3-8} 烯基的式(I)化合物可通过本领域已知的还原法,例如用硼氢化钠在四(三苯膦)钯存在下,于适当的溶剂例如THF中还原而转变成其中 R^1 为 OR^9 且 R^9 是氢的式(I)化合物。通过本领域已知的去保护法如钯调节的氢解作用、酸和碱催化的去保护作用或任何说明在 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts 的“有机合成中的保护基”,Wiley-Interscience;第三版(1999年5月15日)(ISBN 0471160199)中描述的任何方法,可将其中 R^1 为 OR^9 且 R^9 是保护基如烯丙基;苄基或叔丁基的式(I)化合物转变成其中 R^1 为 OR^9 且 R^9 是氢的式(I)化合物。

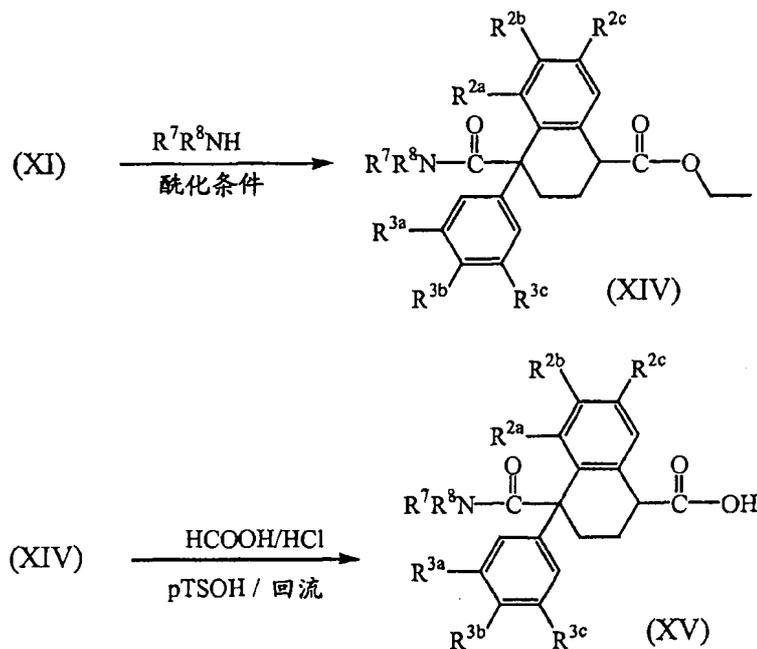
[0115] 定义为其中 R^1 代表 OR^9 , $R^{2a} = R^{3a}$, $R^{2b} = R^{3b}$ 且 $R^{2c} = R^{3c}$ 的式(IV)中间体的式(XIII)的中间体可如以下概述的方法制备。

[0116]



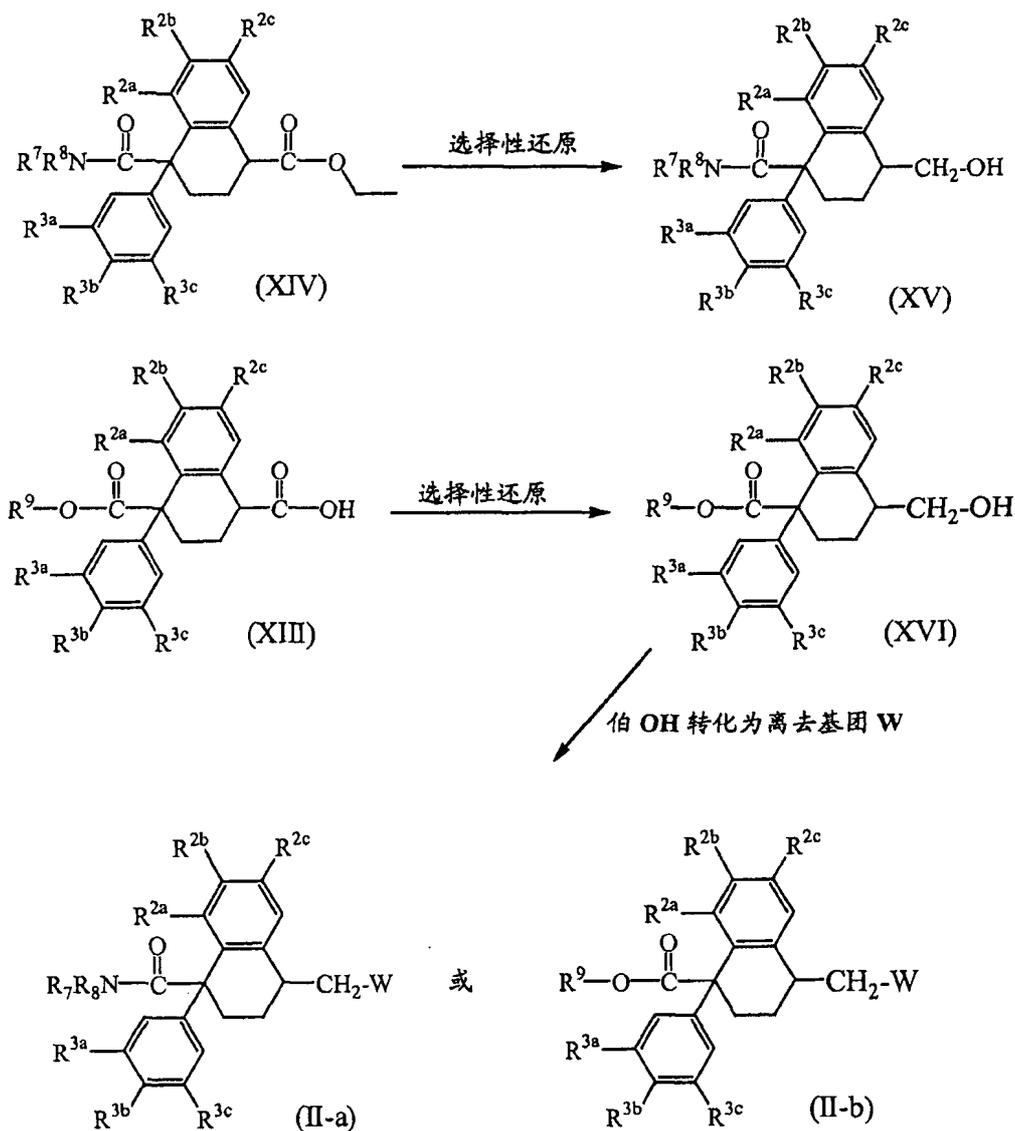
[0117] 式 (XV) 的中间体可如下所述制备。式 (XV) 的中间体是其中 R^1 代表 NR^7R^8 的式 (IV) 的中间体。

[0118]



[0119] 式 (II) 的中间体可如下所述制备。式 (II-a) 的中间体定义为其中 R^1 代表 NR^7R^8 的式 (II) 中间体, 而式 (II-b) 的中间体定义为其中 R^1 代表 OR^9 的式 (II) 中间体

[0120]



[0121] 以上说明的方法中制备的式 (I) 化合物可以被合成为对映体的外消旋混合物形式,其可依照本领域已知的拆分方法彼此分离。以外消旋形式获得的式 (I) 的化合物可以通过与适当的手性酸反应而转变成对应的非对映体。接着通过例如选择性或分级结晶将该非对映异构盐形式分离,并且以碱使该对映体从其中释出。另一种分离式 (I) 化合物的对映体形式的方法涉及利用手性固定相的液体层析术。所述纯的立体化学异构形式也可衍生自适当起始原料的纯的立体化学异构形式,条件是反应以立体有择的方式发生。优选地,如果需要特定的对映体,则该化合物可通过立体有择的制备方法进行合成。这些方法会有利的采用对映体纯的起始原料。

[0122] 式 (I) 化合物、其 N-氧化物形式、药学上可接受的盐和立体异构形式具有有利的 apoB 分泌和 MTP 抑制活性和伴随的降脂活性。因此本发明的式 (I) 化合物用作药物,尤其是用于治疗罹患高脂血症、肥胖症、动脉粥样硬化或 II 型糖尿病患者的方法中。随后本发明可用于制备治疗因过量的极低密度脂蛋白 (VLDL) 或低密度脂蛋白 (LDL) 引起疾病,且尤其是与所述 VLDL 和 LDL 关联的胆固醇引起疾病的药物。尤其本发明的化合物可用于制备治疗高脂血症、肥胖症、动脉粥样硬化或 II 型糖尿病的药物。

[0123] 式 (I) 化合物的主要的作用机制显然似乎抑制肝细胞和小肠上皮细胞内 MTP (微粒体甘油三酯转运蛋白) 的活性, 分别使得 VLDL 和乳糜微粒的生产下降。这是一种具有新颖性和创造性的用于高脂血症的方法, 而且被期望能通过降低的肝脏生产 VLDL 与小肠生产乳糜微粒而降低 LDL-胆固醇和甘油三酯。

[0124] 有许多遗传和获得性疾病会引起高脂血症。它们可以被分类成原发性和继发性高脂血症。继发性高脂血症的最常见原因是糖尿病、乙醇滥用、药物、甲状腺机能低下、慢性肾衰竭、肾病综合征、胆汁阻塞和暴食症。原发性高脂血症是常见的高胆固醇血症、家族性合并的高脂血症、家族性高胆固醇血症、残粒高脂血症、乳糜微粒血症和家族性高甘油三酯血症。本化合物也可用于预防或治疗罹患肥胖症或动脉粥样硬化, 尤其是冠状动脉粥样硬化和更多一般是与动脉粥样硬化相关的疾病, 如局部缺血性心脏病、外周血管疾病、脑血管疾病的患者。本发明化合物可引起动脉粥样硬化降低并且抑制动脉粥样硬化的临床后果, 尤其是发病率和死亡率。

[0125] 鉴于式 (I) 化合物的用途, 因此本发明也提供一种治疗罹患由过量极低密度脂蛋白 (VLDL) 或低密度脂蛋白 (LDL) 引起的疾病, 尤其是与该 VLDL 和 LDL 相关的胆固醇所引起的疾病的温血动物, 包括人 (在本说明书中通称患者) 的丰富。因此, 提供一种治疗方法以缓解罹患例如高脂血症、肥胖症、动脉粥样硬化或 II 型糖尿病的病症的患者。

[0126] 由小肠合成的 Apo B-48 是装配乳糜微粒所必需的并且因此在小肠吸收膳食油脂上扮演强制性的角色。本发明提供在肠壁的层次上用作选择性 MTP 抑制剂的化合物。

[0127] 另外本发明提供包含至少一种药学上可接受的载体和治疗有效量的式 (I) 化合物的药用组合物。

[0128] 为了制备本发明的药用组合物, 将作为活性成分的有效量的呈碱或酸加成盐形式的特殊化合物, 与至少一种药学上可接受的载体经密切混合而合并, 该载体可根据给药所需的制剂形式而定采用广泛种类的形式。这些药用组合物最好是呈单一剂量的形式, 优选是适用于口服、直肠给药、经皮给药或非经肠注射的形式。

[0129] 例如在制备口服剂型的组合物时, 可使用任何常见的液体药用载体, 例如在口服液制剂如悬浮液、糖浆、酏剂和溶液的情况下使用水、甘油、油、醇等; 或在散剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下, 使用固体药用载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、分散剂等。因为片剂和胶囊容易给予, 因此它们代表了最有利的口服剂型, 在此情形中显然是采用固体药用载体。对于非经肠注射的组合物, 该药用载体主要包括无菌水, 虽然可包括其它成分以增进该活性成分的溶解度。注射用溶液可使用例如包含盐水溶液、葡萄糖溶液或两者混合物的药用载体来制备。可注射悬浮液也可利用合适的液体载体、悬浮剂等来制备。在适用于经皮给予的组合物中, 药用载体可任选包含渗透促进剂和 / 或适当的湿润剂, 任选与对皮肤不会引起显著破坏作用的小部分适当添加剂合并。该添加剂可经挑选以辅助活性成分被施用到皮肤和 / 或帮助制备需要的组合物。这些局部用组合物可以用许多方法给予, 例如经皮贴剂、局部施用的药膏 (spot-on) 或软膏剂。式 (I) 化合物的加成盐由于其增加的水溶性超过对应的碱形式, 因此显然更适用于制备水性组合物。

[0130] 尤其有利的是将本发明的药用组合物配制成单位剂量形式, 以使药物容易给予和剂量的一致性。本说明书所使用的“单位剂量形式”是指适合作为单一剂型的物理上分开的单位, 每一单位含有经过计算能产生所希望的医疗效果的预先测定量的活性成分与所需

的医药载体。这样的单位剂量形式的实例是片剂（包括有划痕或包衣的片剂）、胶囊、丸剂、散剂包装、糯米纸囊剂（wafers）、可注射溶液或悬浮液、茶匙剂（teaspoonfuls）、汤匙剂（tablespoonfuls）等，及其分开的多重剂量。

[0131] 对于口服给予而言，本发明的药用组合物可采固体剂型，例如药片（可吞服和可嚼食的二种形式）、胶囊或囊性片剂（gelcaps），其通过常规方法制备，使用药学上可接受的赋形剂与载体如结合剂（预先明胶化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素等），填充剂（例如乳糖、微晶体纤维素、磷酸钙等），润滑剂（例如硬脂酸镁、滑石、硅胶等），崩解剂（例如马铃薯淀粉、淀粉甘醇酸钠等）、湿润剂（例如月桂基硫酸钠）等。这样的片剂也可通过本领域中已知的方法包衣。

[0132] 口服给予的液体制剂可采例如溶液、糖浆或悬浮液的形式，或其可调配成干燥的产品以便与水或 / 或另一种适当的液体载体在使用前混合。此种液体制剂可以通过常规方法制备，任选与其它药学上可接受的添加剂如助悬剂（例如山梨醇糖浆、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或氢化的可食用油脂），乳化剂（例如卵磷脂或阿拉伯胶），非水溶液载体（例如杏仁油、油酯或乙醇），增甜剂、矫味剂，遮蔽剂和防腐剂（例如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯或山梨酸）。

[0133] 用于本发明的药用组合物中的药学上可接受的增甜剂优选包括至少一种强增甜剂如阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾（acesulfame potassium）、环己基氨基磺酸钠、阿力甜（alitame）、二氢查尔酮增甜剂、植物甜蛋白（monellin）、甜菊苷、蔗糖素（4,1',6'-三氯-4,1',6'-三脱氧半乳糖基蔗糖）或优选糖精、糖精钠或糖精钙，且任选至少一种大体积（bulk）增甜剂如山梨醇、甘露醇、果糖、蔗糖、麦芽糖、异麦芽酮糖醇（isomalt）、葡萄糖、氢化葡萄糖糖浆、木糖醇、焦糖或蜂蜜。强增甜剂方便以低浓度使用。例如在糖精钠的情况下，该浓度范围可为最终制剂的约 0.04% - 0.1%（重量 / 体积）。大体积增甜剂可以较大浓度有效地使用，其范围是从约 10% - 约 35%，优选是约 10% - 约 15%（重量 / 体积）。

[0134] 在低剂量制剂中可以遮蔽苦味成分的药学上可接受的矫味剂优选是水果口味例如樱桃、覆盆子、黑醋栗或草莓口味。将两种风味合并可以产生非常好的效果。在高剂量的制剂中，可能需要较强的药学上可接受的口味，如焦糖巧克力、超凉薄荷、奇幻口味（Fantasy）等。在最终组合物中每种口味的矫味剂浓度范围是从约 0.05% - 1%（重量 / 体积）。该强烈口味的组合有利于被使用。优选使用一种在调配的环境下不会产生任何变化或丧失口味和 / 或颜色的矫味剂。

[0135] 式 (I) 化合物可经配制以供方便进行静脉内、肌内或皮下注射的非经肠注射给予，例如通过大剂量注射或连续血管内输注。用于注射的制剂可以单位剂量形式存在，例如在安瓿或多剂量容器中，包括一种加入的防腐剂。其可采取悬浮液、溶液或在油性或水性溶媒中的乳液形式，并且可包含调配剂如等渗剂、助悬剂、稳定剂和 / 或分散剂。或者，该活性成分可以粉末形式存在以便在使用前与适当的溶媒例如不含热原的无菌水混合。

[0136] 式 (I) 的化合物也可以配制为直肠用组合物，例如包含常规栓剂基质如可可酯和 / 或其它甘油酯的栓剂或保留灌肠剂。

[0137] 式 (I) 的化合物也可与其它药物组合使用，尤其是本发明的药用组合物还可包含至少一种另外的降脂剂，从而导至所谓的联合降脂疗法。所述另外的降脂剂可为例如已知的药物，其可常规用于处理高脂血症，例如一种与胆酸螯合的树脂、一种纤维酸衍生物或先

前在本发明背景中所提到的烟酸。适当的另外的降脂剂也包括其它胆固醇生物合成抑制剂和胆固醇吸收抑制剂,尤其是 HMG-CoA 还原酶抑制剂和 HMG-CoA 合成酶抑制剂、HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂、CETP 抑制剂、ACAT 抑制剂、角鲨烯合成酶抑制剂、CB-1 拮抗剂、胆固醇吸收抑制剂如依泽替米贝等。

[0138] 任何 HMG-CoA 还原酶抑制剂均可用作本发明的联合疗法中的第二种化合物。用于本文的术语“HMG-CoA 还原酶抑制剂”除非另外说明,否则指能抑制羟甲基戊二酰基辅酶 A 被酶 HMG-CoA 还原酶催化而生物转化为甲羟戊酸的化合物。这样的“HMG-CoA 还原酶抑制剂”是例如洛伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、rivarastatin 和阿托伐他汀。

[0139] 任何 HMG-CoA 合酶抑制剂均可用作本发明的联合疗法方面的第二种化合物。本文所用的术语“HMG-CoA 合酶抑制剂”除非另外说明,否则指能抑制酶 HMG-CoA 合酶催化的由乙酰基辅酶 A 和乙酸乙酰基辅酶 A 生物合成为羟甲基戊二酰基辅酶 A 的化合物。

[0140] 任何 HMG-CoA 还原酶基因表达抑制剂均可用作本发明的联合疗法方面的第二种化合物。这些药物可为能阻断 DNA 转录的 HMG-CoA 还原酶转录抑制剂或防止编码 HMG-CoA 还原酶的 mRNA 被转译成蛋白质的转译作用抑制剂。此种抑制剂可直接影响转录作用或转译作用,或可被胆固醇生物合成级联中的一种或多于一种酶生物转化为具有上述属性,或能导致具有上述活性的代谢物聚集的化合物。

[0141] 任何 CETP 抑制剂均可用作本发明的联合疗法方面的第二种化合物。本文所用的术语“CETP 抑制剂”除非另外说明,否则指能抑制受胆固醇酯转移蛋白(CETP)所调节的将各种胆固醇酯和甘油三酯从 HDL 运送到 LDL 和 VLDL 的化合物。

[0142] 任何 ACAT 抑制剂均可用作本发明的联合疗法方面的第二种化合物。本文所用的术语“ACAT 抑制剂”除非另外说明,否则指能抑制膳食胆固醇被酶酰基 CoA: 胆固醇酰基转移酶细胞内酯化的化合物。

[0143] 任何角鲨烯合成酶抑制剂均可用作本发明的联合疗法方面的第二种化合物。本文所用的术语“角鲨烯合成酶抑制剂”除非另外说明,否则指能抑制两个焦磷酸法尼酯分子受酶角鲨烯合成酶催化而缩合形成角鲨烯的化合物。

[0144] 熟习高脂血症的治疗的技术人员将会很容易地从下文提出的试验结果确定式(I)化合物的治疗有效量。一般而言,认为治疗有效的剂量是待治疗的患者的约 0.001mg/kg- 约 50mg/kg 体重,更优选约 0.01mg/kg- 约 5mg/kg 体重。适当的给药方式是在一天的适当时间间隔里以两个或更多个亚剂量的形式给予治疗有效剂量。所述亚剂量可配制成单位剂量形式,例如每一单位剂型含有约 0.1mg- 约 350mg,更优选约 1mg- 约 200mg 的活性成分。

[0145] 精确的给药剂量与频率取决于所用的特定的式(I)化合物、待治疗的特定病症、待治疗病症的严重性、特定患者的年龄、体重和一般身体状况而定以及患者可能采用的其它药物(包括上述另外的降脂剂),这些都是本领域技术人员所熟知的。而且,所述有效的每日用量可根据受治疗患者的反应和、或根据开具本发明化合物作为处方药物的医生的评估而降低或增加。因此本说明书所提出的有效的每日用量范围仅作为指导原则。

[0146] 实验部分

[0147] 在下文所说明的方法中使用以下的缩写:“DCM”代表二氯甲烷;“DMA”意指 N,N- 二甲基乙酰胺;“DMF”意指 N,N- 二甲基甲酰胺;“TFA”代表三氟乙酸;“THF”代表四

氢味喃；“EtOH”代表乙醇；“MeOH”代表甲醇且“DIPE”代表二异丙醚。

[0148] N-环己基碳二亚胺 N-甲基聚苯乙烯 HL 树脂 (1.90mmol/g) 是一种 Novabiochem 的 01-64-021 树脂；聚合物支持的碳酸酯基质 [聚苯乙烯基甲基]-二碳酸三甲基铵树脂 (5.8mmol/g) 是 Novabiochem 的 01-64-041 树脂；聚苯乙烯-碳二亚胺树脂 (1.90mmol/g) 是 Novabiochem 的 01-64-024 树脂；聚苯乙烯-N-甲基吗啉 HL 树脂 (3.80mmol/g) 是 Novabiochem 的 01-64-0211 树脂；聚苯乙烯-二碳酸酯 (5.8mmol/g) 是 Novabiochem 的 01-064-0419 树脂。Novabiochem 树脂可以得自 Calbiochem-Novabiochem AG, Weidenmattweg 4, CH-4448 L aufelfingen, 瑞典。

[0149] PS-碳二亚胺树脂 (聚苯乙烯树脂结合的 N-环己基碳二亚胺) 和 PS-异氰酸酯树脂 (具有苄基异氰酸酯官能基的 1% 交联的聚苯乙烯-二乙烯基苯树脂的共聚物) 得自 Argonaut (Biotage), New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, 英国。

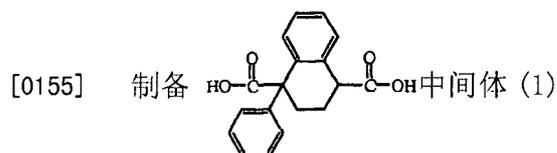
[0150] ExtrelutTM 是德国 Merck KgaA, Darmstadt 的产品, 且为含有硅藻土的短柱。Chiralcel OD, OJ 和 AD 是手性固定相柱材料, 其购自 Daicel Chemical Industries, Ltd., 位于日本。

[0151] Prochrom   Dynamic Axial Compression 柱得自 Novasep S. A. S., Boulevard de la Moselle, B. P. 50F-54340 Pompey, 法国。

[0152] 某些化合物的绝对立体化学构型采用振动圆二色偏极 (VCD) 测定。VCD 用于测定绝对构型的描述可以在 Dyatkin A. B. 等的 Chirality, 14:215-219 (2002) 中发现。

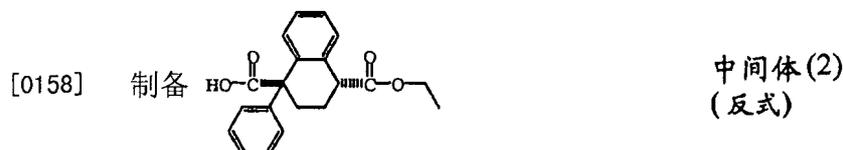
[0153] A. 中间体的合成

[0154] 实施例 A. 1



[0156] 将 2-羟基-2-苯基-丙酸甲酯 (0.1mol) 加入到硫酸 (300ml) 的水 (250ml) 溶液中并且将反应混合物在 100℃ 下搅拌 20 小时。滤出沉淀物并溶解在 DCM (600ml) 中, 用水和盐水冲洗。将有机层分离、干燥、过滤并将溶剂蒸发至 100ml 体积。滤出沉淀物并干燥得到 9g 中间体 (1)。

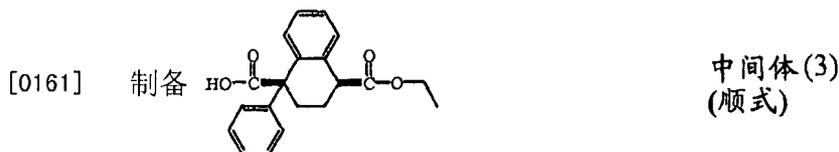
[0157] 实施例 A. 2



[0159] 将中间体 (1) (1.327mol) 溶解在无水乙醇 (2360ml) 中的混合物搅拌并且加入浓硫酸 (4ml)。在氮气下将反应混合物回流 22 小时, 然后使反应混合物冷却过夜至室温。滤出得到的沉淀物, 用无水乙醇洗涤并干燥 得到 120g 的中间体 (2) (mp. 186-187℃)。

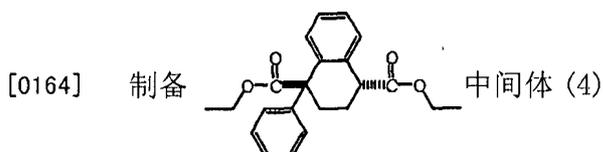
[0160] 将乙醇层合并并蒸发, 将所得到的残留物溶解在 DCM (1450ml) 中, 用 NaHCO₃ 水溶液洗涤 (用 500ml 洗涤两次), 干燥并将溶剂蒸发。于 50-55℃ 的温度下将残留物在 DIPE (680ml) 中搅拌并且将残留的 DCM 蒸馏掉且将浓缩物于室温下放置超过 2 小时。滤出得到的固体, 用 DIPE (120ml) 和戊烷洗涤, 然后在 40℃ 干燥, 得到另外的 103.2g 中间体 (2)

(mp. 187-188°C)。



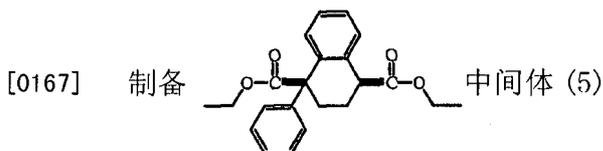
[0162] 将先前的 DIPE/ 戊烷层蒸发并使残留物溶解在无水乙腈 (200ml) 中, 然后再次蒸发掉溶剂, 得到 166.3g 的中间体 (3) (mp. 75°C)

[0163] 实施例 A. 3

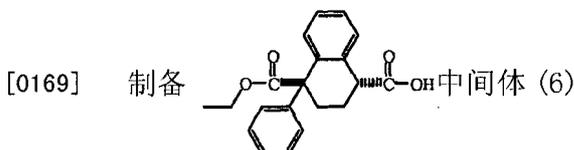


[0165] 将中间体 (2) (0.03mol) 于氯仿 (50ml) 中搅拌。加入亚硫酸氯 (0.06mol) 并搅拌反应混合物并回流 4 小时直到气体发生停止。通过蒸发溶剂将反应混合物浓缩。加入氯仿 (200ml) 并再次蒸发溶剂, 得到残留物, 将该残留物缓缓加入到在 ±5°C 的冰水浴上冷却的无水乙醇 (100ml) 中。移去冰浴并使反应混合物回温至室温。在室温下将反应混合物搅拌 4 小时。蒸发溶剂, 得到中间体 (4) (mp. 78-80°C)。

[0166] 中间体 (5) 是用通过相似的方式制备, 但从中间体 (3) 开始。

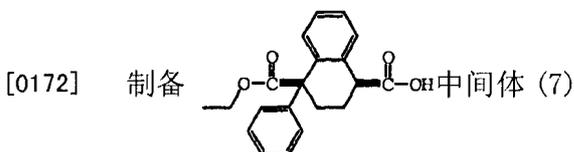


[0168] 实施例 A. 4

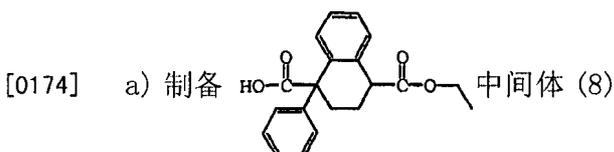


[0170] 将中间体 (4) (0.0567mol) 和对 - 甲苯磺酸 (1g) 的混合物搅拌并且在甲酸 (500ml) 和浓盐酸 (125ml) 混合物中回流 3 小时。通过蒸发溶剂浓缩反应混合物, 使残留物溶于 DCM 中, 用 NaHCO₃ 水溶液洗涤并干燥。蒸发溶剂并用硅胶柱层析纯化残留物 (洗脱剂: 乙酸乙酯 / 己烷 1/9), 得到中间体 (6) (mp. 115-118°C)。

[0171] 中间体 (7) (mp. 133-135°C) 用相似的方式制备, 但从中间体 (5) 开始。

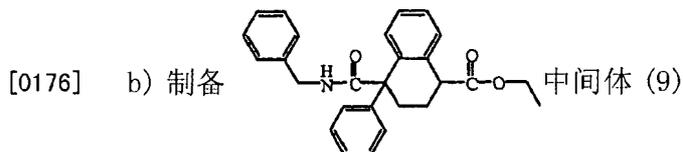


[0173] 实施例 A. 5

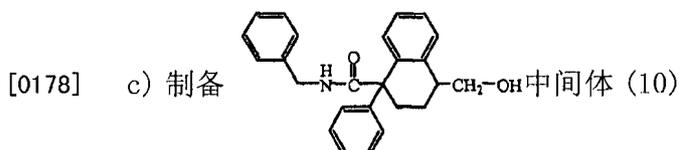


[0175] 将中间体 (1) (0.1mol) 溶解在乙醇 (500ml) 中, 加入硫酸 (5ml) 并且将反应混合

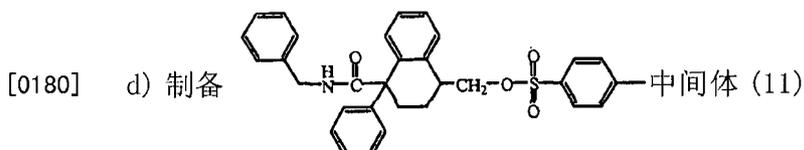
物搅拌和回流过夜,然后冷却并将乙醇蒸发掉。使残留物溶于 DCM 中,用水 (2×200ml) 和盐水 (100ml) 洗涤。使有机层干燥,将溶剂浓缩并用 DIPE 研磨残留物,过滤和干燥,得到 18g 中间体 (8)。



[0177] 将亚硫酸氯 (0.255mol) 加入到中间体 (8) (0.03409mol) 的三氯甲烷 (200ml) 溶液中。搅拌混合物并回流 4 小时。蒸发溶剂。在氮气流下将残留物溶解在 DCM (125ml) 中。使该混合物冷却至 -10℃。在 -10℃、氮气流下滴加入苯甲胺 (benzenamine) (0.230mol) 的 DCM (75ml) 溶液。将混合物在室温下搅拌过夜。滤出沉淀物,用 1M HCl 洗涤 (直到 pH < 7),用水洗涤 (直到 pH = 7),用饱和 NaCl 溶液洗涤、干燥、过滤并将溶剂蒸发。所得到的残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: (己烷 / 乙酸乙酯 (2/1) / CH₂Cl₂)。收集纯的部分并蒸发溶剂,得到 10.244g 中间体 (9)。

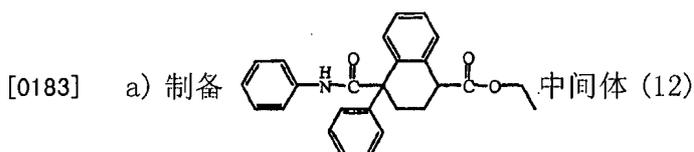


[0179] 在氮气流下将中间体 (9) (0.01985mol) 的无水 THF (400ml) 的溶液冷却到 0℃。在氮气流下于 0℃ 滴加 LiBH₄ (2M 在 THF 中) (0.1mol)。将混合物搅拌 15 分钟。加入乙醇 (100ml)。在室温下搅拌混合物过夜。加入 HCl 溶液 1M (200ml)。用乙酸乙酯 (500ml) 萃取混合物。将有机层分离,用水洗涤 (直到 pH = 7),用饱和 NaCl 溶液洗涤、干燥、过滤并蒸发溶剂。用硅胶柱层析 (洗脱剂: 己烷 / 乙酸乙酯 1/2) 将得到的残留物纯化。收集纯的部分并蒸发溶剂。使残留的部分 (6.62g, 90%) 在真空中于 60℃ 干燥过周末,得到中间体 (10)。



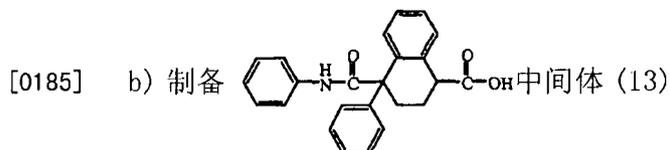
[0181] 在氮气流下将 4-甲基苯磺酰氯 (0.024mol) 分批加入到中间体 (10) (0.00782mol) 的吡啶 (75ml) 溶液中。于室温下搅拌该混合物 16 小时。蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM (300ml) 中并用水和盐水洗涤。分离有机层,用 HCl (0.1M) 洗涤,用水洗涤 (直到 pH = 7),用饱和 NaCl 溶液洗涤、干燥并蒸发溶剂。将残留物溶解在甲苯中,使溶剂蒸发两次并将得到的残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 己烷 / 乙酸乙酯 2/1)。收集纯的部分并蒸发溶剂,得到 3.57g 中间体 (11)。

[0182] 实施例 A.6



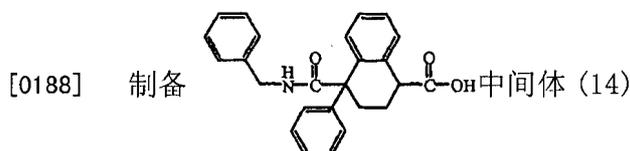
[0184] 将亚硫酸氯 (0.01551mol) 加入到中间体 (8) (0.0031mol) 的三氯甲烷 (20ml) 的

溶液中。在 80°C 下将混合物搅拌 4 小时。蒸发溶剂。使残留物溶解在 DCM (20ml) 中。将混合物冷却至 -10°C。在 -10°C、氮气流下滴加苯甲胺 (0.05487mol) 的 DCM (20ml) 溶液。在室温下将反应混合物搅拌 15 小时。滤出沉淀物。将滤出物用水 (20ml) 洗涤三次, 用饱和 NaCl 溶液洗涤、干燥、过滤并蒸发溶剂。将残留物溶解在 1M HCl (100ml) 中。用 DCM 萃取该混合物、用水洗涤数次并用饱和 NaCl 溶液洗涤。使有机层干燥、过滤并蒸发溶剂。将所得到的流分用 DIPE 处理。滤出沉淀物并干燥, 得到 0.6355g 中间体 (12)。



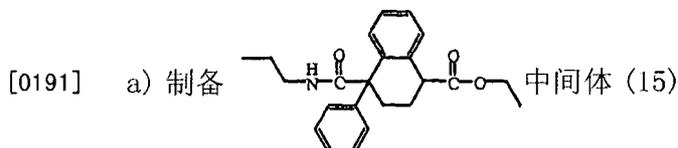
[0186] 将中间体 (12) (0.00439mol) 在 36% HCl 溶液 (50ml) 中的混合物搅拌并回流过夜。将沉淀物滤出。将残留物在 DCM (数 ml) 中搅拌一小时。加入己烷并且搅拌混合物。将沉淀物滤出并干燥, 得到 1.2g 中间体 (13)。

[0187] 实施例 A. 7

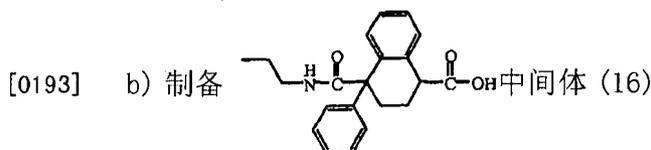


[0189] 将中间体 (9) (0.00469mol) 在 36% HCl 溶液 (40ml) 中的混合物搅拌并回流过夜。蒸发溶剂。使残留物干燥, 然后在 1M NaOH 中搅拌。将混合物用 DCM (2×20ml) 萃取两次并且分离到其各层中。水层用 HCl 溶液酸化并且用 DCM 萃取。合并的有机层用饱和 NaCl 溶液洗涤、干燥、过滤并蒸发溶剂。使残留物在真空中干燥, 得到 1.07g 中间体 (14)。

[0190] 实施例 A. 8



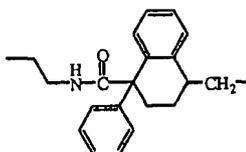
[0192] 将亚硫酰氯 (0.0426mol) 加入到中间体 (8) (0.00852mol) 的三氯甲烷 (50ml) 的溶液中。在 80°C 下将混合物搅拌 4 小时。蒸发溶剂。使残留物溶解在无水 DCM (60ml) 中。将混合物冷却至 -10°C。在 -10°C、氮气流下滴加 1-丙胺 (0.1338mol) 的无水 DCM (50ml) 溶液。将混合物搅拌过夜同时使温度达到室温, 然后用水、0.5M HCl (20ml) 和水洗涤。分离有机层, 用饱和 NaCl 溶液洗涤、干燥、过滤并蒸发溶剂。所得到的流分经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: DCM 100%)。收集纯的部分并蒸发溶剂。将残留物悬浮在 DIPE 中。将沉淀物滤出并且干燥, 得到 2.694g 的中间体 (15)。



[0194] 将中间体 (15) (0.00548mol) 在 HCl 溶液 (36%, 50ml) 中的混合物搅拌并回流 3 小时。加入更多 HCl 溶液 (36%, 20ml)。搅拌混合物并回流过夜。滤出沉淀物并干燥, 得到 0.516g 中间体 (16)。

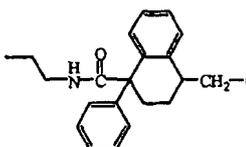
[0195] 实施例 A.9

[0196] a) 制备



[0197] 在氮气氛围下反应。将中间体 (15) (0.00478mol) 溶解在干燥的 THF (150ml) 中并冷却至 0°C。在 0°C 加入 LiBH_4 (2M 在 THF 中) (0.028mol)。将混合物搅拌 15 分钟。加入乙醇 (20ml) 并在室温下使反应混合物搅拌过夜。加入 1M HCl (100ml)。加入乙酸乙酯 (125ml) 并分离各层。用水洗涤有机层, 用盐水洗涤一次、干燥、过滤并蒸发溶剂, 得到 1.5g 中间体 (17)。

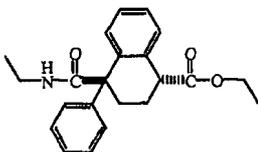
[0198] b) 制备



[0199] 将 4-甲基苯磺酰氯 (0.0418mol) 分批加入到中间体 (17) (0.00836mol) 的吡啶 (75ml) 溶液中。在室温下搅拌混合物 20 小时。蒸发溶剂。使残留物溶于 DCM (250ml) 中。分离有机层, 用 HCl (0.1M) 洗涤, 用水洗涤 (直到 pH = 7), 用饱和 NaCl 溶液洗涤, 干燥并蒸发溶剂。使残留物溶于甲苯 (2 × 20ml) 中。蒸发溶剂并经硅胶柱层析纯化残留物的部分 (洗脱剂: 己烷 / 乙酸乙酯 2 : 1)。收集纯的部分并蒸发溶剂。将得到的部分悬浮在 DIPE 中。将沉淀物滤出并干燥, 得到 3.305g 中间体 (18)。

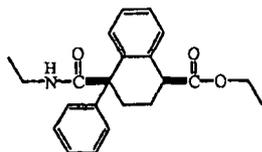
[0200] 实施例 A.10

[0201] a) 制备



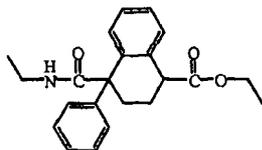
中间体 (19)
反式

[0202] 和



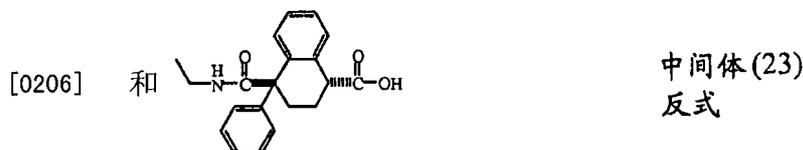
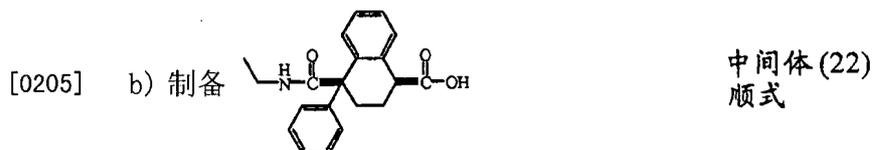
中间体 (20)
顺式

[0203] 和



中间体 (21)
顺式/反式混合物

[0204] 将中间体 (8) (0.14mol) 在 DCM (600ml) 和氯仿 (600ml) 中的溶液在 20°C 氮气下搅拌, 然后经过 5 分钟时间加入亚硫酸氯 (79ml)。搅拌反应混合物并回流 4 分钟。将混合物冷却至 20°C 并蒸发溶剂。将残留物溶解在 THF (1000ml) 中并在氮气下把溶液冷却到 -5°C, 然后滴加乙胺 (1.4mol, 70% 水溶液) 的 THF (100ml) 溶液, 同时保持温度低于 0°C。然后使混合物回温至 20°C 并搅拌 2 小时。加入乙醚 (1000ml) 并分离有机层, 然后用水洗涤 (400ml 三次) 并用盐水 (400ml) 洗涤。将混合物干燥并使溶剂蒸发掉, 得到中间体 (21), 可用层析法将其分离为反式异构体中间体 (19) 和顺式异构体中间体 (20)。

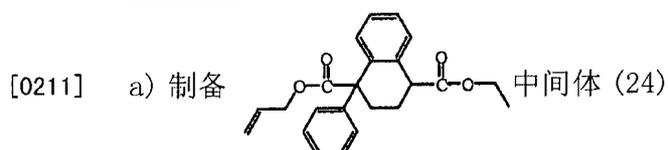


[0207] 将中间体 (21) (0.043mol) 在 37% 浓盐酸溶液 (200ml) 中的悬浮液搅拌并回流过夜, 然后把 HCl 溶液 ($\pm 100\text{ml}$) 蒸发掉并将残留物用水 (400ml) 稀释。将得到的混合物用 DCM 萃取 (200ml 二次) 并使合并的萃取液干燥。蒸发溶剂并将固体残留物用快速柱层析纯化 (洗脱剂: 先是乙醚 / 己烷 1/1, 然后乙醚 / 己烷 1/0)。收集产物的流分以得到顺 / 反式异构体的混合物, 将其经快速柱层析纯化 (洗脱剂 1: 乙醚; 洗脱剂 2: 乙酸乙酯 / 石油醚 80/20; 洗脱剂 3: 乙酸乙酯)。收集所需的产物部分并蒸发溶剂。用乙醚洗涤残留物 (100ml 两次), 得到固体残留物 (I) 和乙醚洗涤液 (II)。

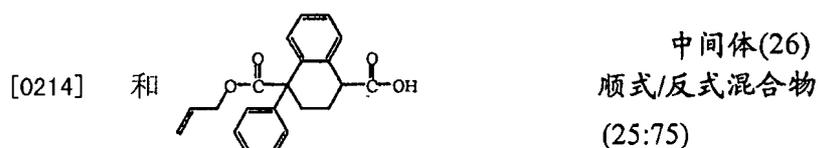
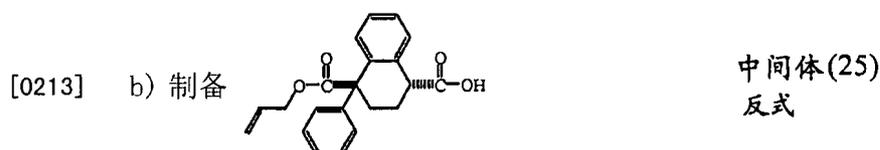
[0208] 从乙酸乙酯中结晶出残留物 (I) (9.8g) 并收集得到的晶体, 得到残留物 (Ia) (4.6g “反式” 异构体, mp. 182-187°C)。

[0209] 乙醚洗涤液 (II) 经快速柱层析 (洗脱剂: DCM/ 乙酸乙酯 70/30) 纯化, 然后经快速柱层析 (洗脱剂: DCM/ 乙酸乙酯 80/20) 纯化。收集两种产物流分并蒸发溶剂。使两种残留物流分都从乙酸乙酯中结晶出来并收集。将得到的流分 4.9g 残留物 (IIa) 与残留物 (Ia) 合并, 得到 9.5g 中间体 (23) (mp. 182-187°C)。收集其它所得的流分 2.7g 残留物 (IIb), 得到中间体 (22) (mp. 179-182°C)。

[0210] 实施例 A.11



[0212] 搅拌中间体 (8) (0.15mol) 在溶于水 (200ml) 的 0.15M NaHCO_3 的溶液并加入于 DCM (200ml) 中的氯化三辛基甲铵 (Aliquat336 $\text{\textcircled{R}}$) (0.15mol) 和 3- 溴 -1- 丙烷 (0.75mol), 然后将反应混合物在 20°C 搅拌四天并分离有机层。将水层用 DCM (300ml) 萃取并使合并的有机层干燥。将溶剂蒸发并使残留物在己烷 (500ml) 中搅拌, 然后冷却至 0°C。滤出得到的沉淀物, 用己烷洗涤并在 60°C 下干燥过夜, 得到 46g 的中间体 (24)。

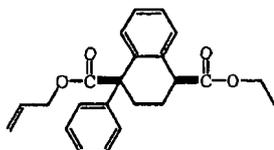


[0215] 将 28% 浓盐酸溶液 (100ml) 和 4- 甲基苯磺酸 (0.7g) 加入到中间体 (24)

(0.13mol) 的甲酸 (400ml) 溶液中, 然后将反应混合物搅拌并回流 6 小时。蒸发溶剂并使残留物在 DCM(300ml) 和饱和 NaHCO_3 水溶液 (200ml) 中分配。分离 DCM 层, 干燥并蒸发溶剂。在乙醚下研磨残留物得到固体 (I) 并将母液浓缩, 然后从乙酸乙酯 / 己烷中结晶, 得到固体 (II)。合并固体 (I) 和固体 (II) 并用快速柱层析 (洗脱剂: DCM/ CH_3OH 95/5) 纯化。收集产物的流分, 蒸发溶剂并在己烷下研磨残留物。然后在乙醚下研磨回收的残留物 (9.5g) 并滤出, 收集一种固体部分, 得到 7g 中间体 (25) (“反式”异构体, mp. :138-139°C) 并将收集的母液层浓缩, 得到 2g 中间体 (26) (“顺式 / 反式”混合物 25/75)。

[0216] 实施例 A. 12

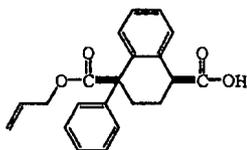
[0217] a) 制备



中间体 (27)
顺式

[0218] 将中间体 (3) (0.0031mol) 和 NaHCO_3 (0.0031mol) 在水 (10ml) 中的溶液与氯化三辛基甲铵 (Aliquat 336[®]) (0.0031mol) 和 3-溴-1-丙烯 (0.0031mol) 在 DCM(10ml) 中的混合物剧烈搅拌三天。用 DCM 对反应混合物进行萃取、干燥、浓缩并用快速管柱层析法 (洗脱剂: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CHCl}_3$ 10/90) 进行纯化。收集纯的产物部分并蒸发溶剂, 得到 中间体 (27)。

[0219] b) 制备

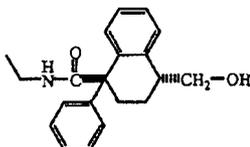


中间体 (28)
顺式

[0220] 将中间体 (27) (0.0165mol) 在甲酸 (100ml) 中的混合物与浓盐酸溶液 (50ml) 和甲磺酸 (催化量) 搅拌并回流过夜, 然后将反应混合物冷却并将溶剂蒸发。将残留物溶解在 DCM 中, 用饱和 NaHCO_3 溶液洗涤, 干燥并将溶剂蒸发, 得到 1.81g 中间体 (28)。

[0221] 实施例 A. 13

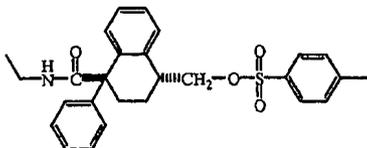
[0222] a) 制备



中间体 (29)
反式

[0223] 在氮气下将中间体 (19) (0.0568mol) 的 THF (800ml) 溶液冷却到 0°C, 然后一次性加入溴化锂 (0.17mol) 和硼氢化钠 (0.17mol) 且在 0°C 将混合物搅拌 1 小时。加入乙醇 (300ml) 并在 20°C 将混合物搅拌过夜。加入 HCl (1N, 100ml) 并分离有机层, 用盐水洗涤并干燥。蒸发溶剂并将得到的残留物在乙醚下研磨。然后将固体残留物滤出并从乙醚中结晶, 得到 16.3g 中间体 (29) (mp. 122-129°C)。

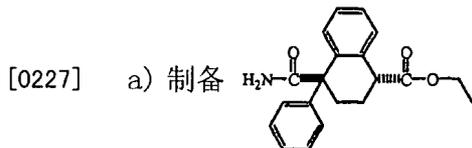
[0224] b) 制备



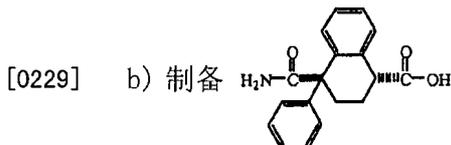
中间体 (30)
反式

[0225] 将中间体 (29) (0.0038mol) 和甲苯磺酰氯 (0.019mol) 的吡啶 (35ml) 溶液在室温下 (16°C) 搅拌 20 小时, 然后把反应混合物倾入冰-水 (100ml) 中并将混合物搅拌一小时。将水溶液用 DCM 萃取 (50ml 三次), 然后将有机层合并, 用盐水洗涤, 干燥并蒸发溶剂, 得到 0.9g 中间体 (30) (mp. 130-132°C)。

[0226] 实施例 A. 14

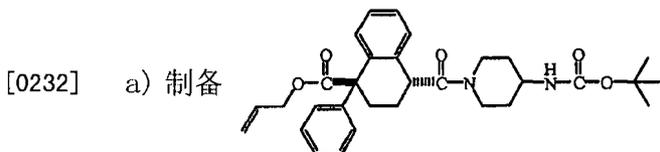
中间体 (31)
反式

[0228] 将亚硫酸氯 (15ml) 加入到中间体 (2) (0.05mol) 于 DCM 中的悬浮物中。使反应混合物搅拌并回流 1 小时。蒸发溶剂。加入 DCM (100ml)。蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM 中。加入浓氨水 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (100ml) 并使反应混合物搅拌过夜。分离有机层、干燥、过滤并蒸发溶剂, 得到中间体 (31)。

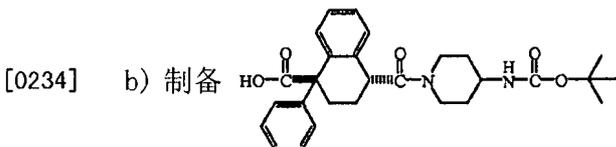
中间体 (32)
反式

[0230] 将中间体 (31) (0.05mol) 在浓盐酸 (60ml) 和二氧六环 (60ml) 中的混合物搅拌并回流 2 小时。使混合物冷却至室温。加入水 (200ml) 并继续搅拌 1 小时。将沉淀物滤出, 用水和 2- 丙醇洗涤, 然后干燥, 得到 13.1g 的中间体 (32)。

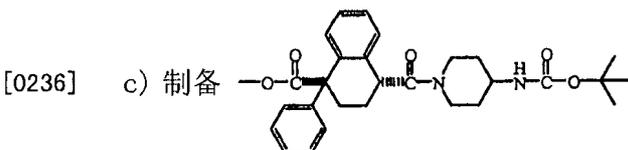
[0231] 实施例 A. 15

中间体 (33)
反式

[0233] 在氮气下反应。将 4-(叔-丁氧基羰基氨基)-哌啶 (0.0345mol)、中间体 (25) (0.0345mol)、1-羟基-1H-苯并三唑 (HOBT) (0.0517mol) 和 N'-(乙基甲亚氨酰基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺 (0.0517mol) 在 DCM (1000ml) 中的混合物在室温下搅拌 4 小时。蒸发溶剂并加入乙酸乙酯 (400ml) 至该残留物中。用水、1N HCl (300ml)、 NaHCO_3 水溶液 (300ml)、盐水 (300ml) 洗涤有机溶液, 然后干燥、过滤并蒸发溶剂。将残留物经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂: 己烷 / 乙酸乙酯 2/1)。收集产物的流分并蒸发溶剂, 得到 5.16g 中间体 (33)。

中间体 (34)
反式

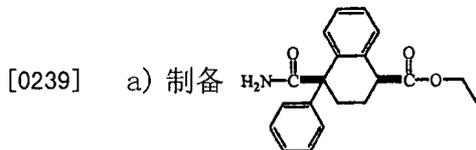
[0235] 在氮气下将中间体 (33) (4.5g, 0.0087mol) 和三苯膦 (2.28g, 0.0087mol) 的无水乙腈 (60ml) 溶液于室温下搅拌。加入吡咯烷 (0.75ml) 和四(三苯膦)钯 (0.5g, 5mol%) 并将反应混合物在室温下搅拌 18 小时。加入乙酸乙酯 (80ml) 并将混合物用饱和 NaHCO_3 溶液 (4×100ml) 对混合物进行萃取。把合并的碱萃取液用 1N HCl 酸化, 然后用 DCM (3×150ml) 萃取。将合并的有机层干燥、过滤、并将溶剂蒸发, 得到 2.82g 中间体 (34)。

中间体 (35)
反式

[0237] 将中间体 (34) (0.001mol)、碳酸钾 (0.003mol) 和碘甲烷 (0.065ml) 在

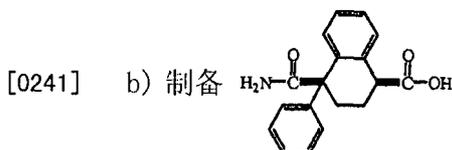
DMF(6ml) 中的混合物在室温下搅拌 92 小时。将反应混合物倾入水 (15ml) 中并将得到的固体滤出, 将其经 Biotage 快速层析 (洗脱剂 1 :DCM; 洗脱剂 2 :己烷 / 乙酸乙酯 4/1 → 3/1 → 2/1 → 1/1 → 1/2) 纯化。收集纯的部分并蒸发溶剂。将残留物在己烷中搅拌过夜, 得到中间体 35 (mp. :190-191°C ;反式)。

[0238] 实施例 A. 16



中间体(36)
顺式

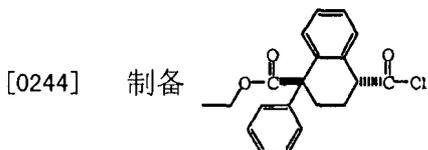
[0240] 将中间体 (3) (0.05mol) 溶解在 DCM(100ml) 中。加入亚硫酸氯 (0.2mol) 并将混合物搅拌。加入数滴 DMF 并将反应混合物搅拌和回流 1 小时。蒸发溶剂。加入 DCM, 然后再次蒸发。将残留物溶解在 DCM 中, 搅拌并加入浓氨水 $\text{NH}_4\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ 1/1 (50ml ;1/1)。将反应混合物搅拌 2 小时。分离各层。将有机层干燥、过滤并蒸发溶剂, 得到 16g 中间体 (36)。



中间体(37)
顺式

[0242] 将中间体 (36) (0.05mol) 于浓盐酸 (60ml) 和二氧六环 (60ml) 中的混合物搅拌并回流 2 小时。加入水 (200ml)。将混合物冷却。滤出沉淀物, 用水和 2-丙烷洗涤, 然后干燥得到 13.2g 中间体 (37)。

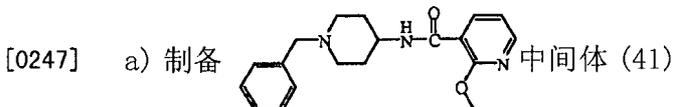
[0243] 实施例 A. 17



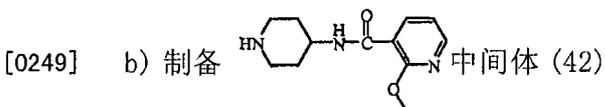
中间体(38)
反式

[0245] 将中间体 (6) (0.154mol) 在 DCM(200ml) 中搅拌并加入 DMF (5 滴), 接着加入亚硫酸氯 (37ml)。将混合物搅拌和回流 1 小时, 然后蒸发溶剂。加入新鲜的 DCM(100ml), 将溶剂蒸发两次, 得到中间体 (38)。

[0246] 实施例 A. 18

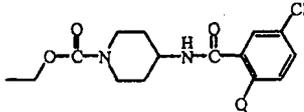


[0248] 首先通过将羧酸在 DCM(100ml, p. a) 和亚硫酸氯 (7ml) 中回流将 2-甲氧基 3-吡啶羧酸转变成其亚硫酸氯。蒸发溶剂。向此残留物 (0.024mol) 于饱和 NaHCO_3 水溶液 (75ml) 中的混合物中加入 1-(苯基甲基)-4-哌啶胺 (0.024mol) 于 DCM(150ml) 中的混合物。将反应混合物搅拌 2 小时。分离各层。使分开的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。用柱层析法 ($\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1/99) 将残留物纯化。收集欲得到的流分并蒸发溶剂。从二异丙醚中研磨该残留物, 得到 7.38g 的中间体 (41)。

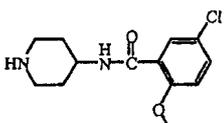


[0250] 将中间体 (41) (7g, 0.021mol) 于甲醇 (50ml) 中的混合物用披钨碳 10% (1g) 作为催化剂在室温下氢化。在摄入氢后 (1 当量), 把催化剂滤掉并将滤液蒸发。加入少量的于 2-丙醇中的 HCl 得到白色固体, 得到 4.08g 中间体 (42)。

[0251] 实施例 A. 19

[0252] a) 制备  中间体 (43)

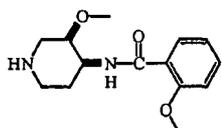
[0253] 将 1-(乙氧基羰基)-4-氨基哌啶 (0.065mol)、三乙胺 (0.09mol) 在甲苯 (160ml) 中的混合物在冰浴上搅拌。滴加 2-甲氧基-5-氯苯甲酰氯 (0.072mol) 溶解在甲苯 (40ml) 中的溶液。将反应混合物搅拌过夜并加入水。分离有机层, 用水洗涤两次, 干燥并蒸发。将固体残留物从 DIPE 中结晶出来, 得到 16.2g 的中间体 (43) (mp. 113.2°C)。

[0254] b) 制备  中间体 (44)
·HCl (1:1)

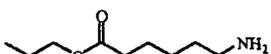
[0255] 将中间体 (43) (0.044mol)、氢氧化钾 (12g)、异丙醇 (150ml) 和水 (1ml) 的混合物搅拌并加热回留 3 小时。将反应混合物蒸发并将残留物溶解在水和氯仿的混合物中。分离有机层, 用水洗涤两次, 干燥并蒸发。将残留物溶解在甲基异丁基酮中并通过加入被 HCl 饱和的异丙醇酸化。将得到的沉淀物滤出并干燥, 得到 9.1g 中间体 (44)。

[0256] 中间体 (45) 以相似的方式制备, 但是从顺-4-氨基-3-甲氧基哌啶 1-羧酸乙酯和 2-甲氧基苯甲酸开始。

[0257]

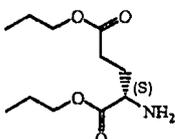
 中间体 (45)
·HCl (1:1)

[0258] 实施例 A. 20

[0259] 制备  ·H₂SO₄ 中间体 (46)

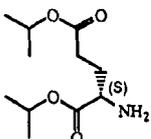
[0260] 将 6-氨基-正-己酸 (0.01mol) 溶解在丙醇 (30ml) 中并加入硫酸 (1ml) 并将反应混合物回流 48 小时。蒸发溶剂, 得到 2.1g 的中间体 (46)。

[0261] 实施例 A. 21

[0262] 制备  ·H₂SO₄ 中间体 (47)

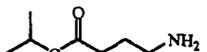
[0263] 将 (S)-2-氨基戊二酸 (0.0068mol) 和硫酸 (0.00816mol) 在丙醇 (40ml) 中的混合物回流 48 小时。蒸发溶剂并干燥残留物得到中间体 (47)。

[0264] 实施例 A. 22

[0265] 制备  ·H₂SO₄ 中间体 (48)

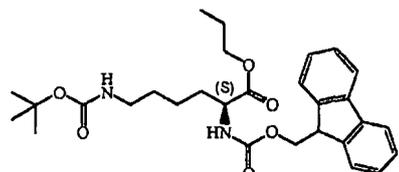
[0266] 将硫酸 (0.00816mol) 加入到 (S)-2-氨基戊二酸 (0.0136mol) 的异丙醇 (40ml) 溶液中并回流 48 小时。蒸发溶剂, 得到中间体 (48)。

[0267] 实施例 A. 23

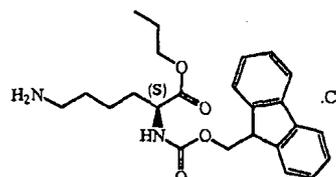
[0268] 制备  · H₂SO₄ 中间体 (49)

[0269] 将硫酸 (0.012mol) 加入到 4-氨基丁酸 (0.01mol) 的异丙醇 (30ml) 溶液中并回流 48 小时。蒸发溶剂, 得到中间体 (49)。

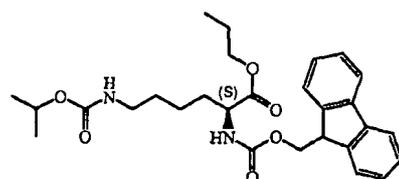
[0270] 实施例 A. 24

[0271] a) 制备  中间体 (50)

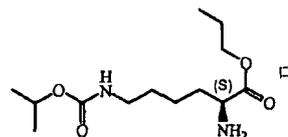
[0272] 将 N⁶-[(1,1-二甲氧基乙氧基)羰基]-N²-[(9H-芴-9-基甲氧基)羰基]-L-赖氨酸 (5g) 溶解在甲醇 (100ml, 无水) 中, 然后加入碳酸铯 (17g, 0.5 当量)。将溶液搅拌 10 分钟。蒸发溶剂并将残留物与甲苯共同蒸发。将残留物溶解在乙腈 (30ml, 无水) 中并分批加入 1-碘丙烷 (18g, 10 当量)。搅拌反应混合物。将溶剂在尽量低的温度下减压蒸发。使残留物溶在水中并用乙醚萃取。分离有机层并蒸发溶剂。用柱层析法纯化残留物 (洗脱剂: 乙酸乙酯 / 己烷 1/4)。收集所需要的部分并蒸发溶剂。将残留物在水中搅拌并过滤, 得到 2g 中间体 (50)。

[0273] b) 制备  · CF₃COOH 中间体 (51)

[0274] 将中间体 (50) (4g, 0.0078mol) 溶解在 DCM (30ml) 中并加入 TFA (10ml)。将反应混合物在室温下搅拌直到 TLC 显示反应完成。将温度尽量保持最低而将溶剂减压蒸发掉, 得到中间体 (51)。

[0275] c) 制备  中间体 (52)

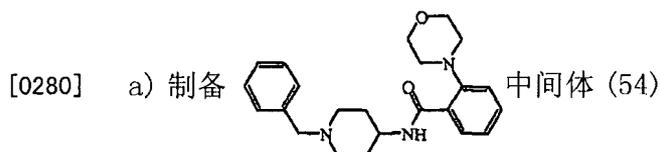
[0276] 将中间体 (51) (0.0078mol) 溶解在 DCM (200ml) 中。加入饱和 NaHCO₃ 水溶液 (200ml) 并在氮气下将反应混合物搅拌 20 分钟。然后分批加入氯甲酸 1-甲基乙酯 (1-methylethyl-carbonochloridic acid, ester) (11.4ml)。搅拌反应并分离各层。用水洗涤分开的有机层, 干燥并蒸发溶剂, 得到 3.5g 中间体 (52)。

[0277] d) 制备  中间体 (53)

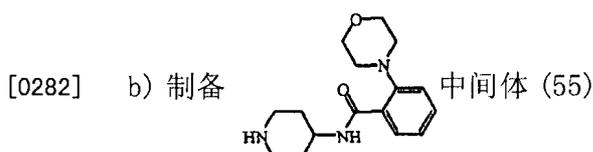
[0278] 将中间体 (52) (3.5g, 0.007mol) 溶解在乙腈 (40ml) 中, 然后加入哌啶 (10ml)。将反应混合物搅拌 10 分钟。将溶剂蒸发至干。把粗制的残留物用在下一反应中, 得到中间体

(53)。

[0279] 实施例 A. 25

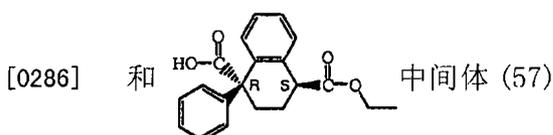
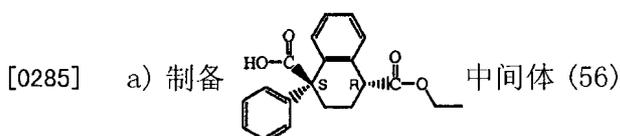


[0281] 将亚硫酸氯 (0.0965mol) 滴加到 2-(4-吗啉基)-苯甲酸 (0.029mol) 溶解在 DCM(150ml) 的溶液中。加入几滴 DMF 并将反应混合物回流 2 小时。蒸发溶剂, 加入一些 DCM 并将溶剂再次蒸发。再次加入 DCM。将 1-(苯基甲基)-4-哌啶胺 (0.029mol) 加入到反应混合物中。然后将饱和 NaHCO₃ 水溶液 (75ml) 加入到反应混合物中并搅拌 2 小时。把分离的有机层干燥、过滤并蒸发溶剂。在 DIPE 下研磨该残留物。滤出沉淀物并干燥, 得到 10.06g 中间体 (54)。

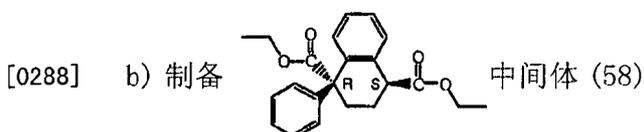


[0283] 将中间体 (54) (0.026mol) 在 DCM(150ml) 和 THF(10ml) 中的混合物用披钨碳 10% (2g) 作为催化剂进行氢化。将催化剂滤出。然后将少许另外的披钨碳 10% (2g) 加入到滤液中。再次用氢 (整个过程使用 1 当量) 使此混合物氢化。将催化剂滤出并将溶剂蒸发, 得到 5.3g 的中间体 (55)。

[0284] 实施例 A. 26

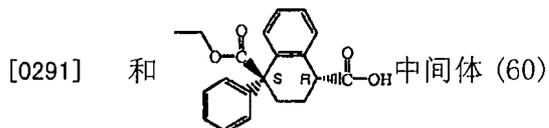
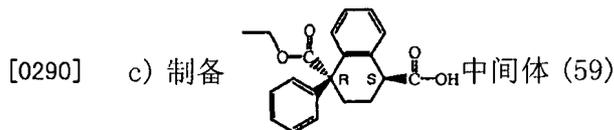


[0287] 将中间体 (2) 以超临界流体层析法, 用流速 50ml/ 分钟的 AD-H 柱 (20×250mm) 进行纯化 (洗脱剂: CO₂ / (含有 0.1% 2-丙醇的甲醇) 85/15)。将柱烤箱设定在 40℃ 并将喷嘴压力设定在 100 巴。收集两个不同的产物流分并蒸发溶剂, 得到中间体 (56) 和中间体 (57) OR: -7.46° (c = 0.7502 w/v%, MeOH, 20°C, 365nm)。



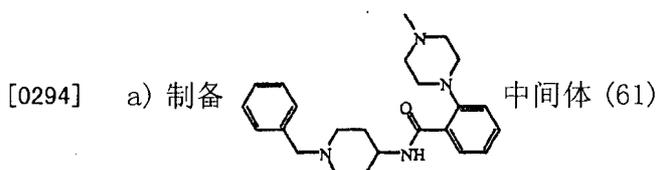
[0289] 将中间体 (57) (0.000308mol, 0.1g) 溶解在 DCM(3ml) 中。加入亚硫酸氯 (0.045) 和 DMF (一滴) 并将混合物回流。使反应混合物浓缩并再次加入 DCM(3ml)。蒸发溶剂。将残留物缓缓加入到乙醇 (6ml) 中并在冰浴中冷却至 0℃。将冰浴移除并使反应混合物达到室温。将反应混合物在室温下搅拌 4 小时。蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM 中并用饱和 NaHCO₃ 水溶液洗涤。然后经柱层析将其纯化 (从 100% CH₂Cl₂ 开始直到 2% MeOH/CH₂Cl₂)。

收集一产物流分并蒸发溶剂,得到中间体 (58)。

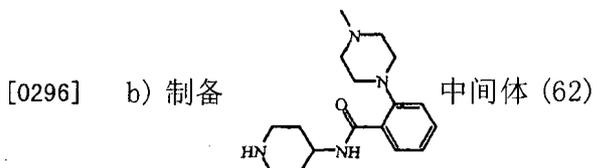


[0292] 将中间体 (58) (0.00284mol, 1g) 溶解在对-甲苯磺酸 (0.050g)、甲酸 (25ml) 和浓盐酸 (6ml) 中。使反应混合物回流。将反应混合物在真空中浓缩。然后将残留物溶解在 DCM 中,用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤、干燥并将溶剂蒸发。经柱层析 (乙酸乙酯/己烷 1/9) 纯化残留物。收集产物的流分并将溶剂蒸发,得到 0.74g 中间体 (59) 和 0.75g 中间体 (60)。

[0293] 实施例 A. 27

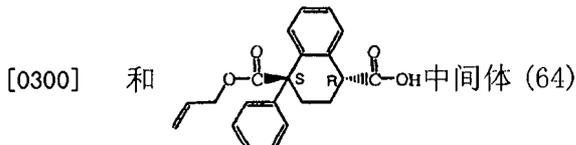
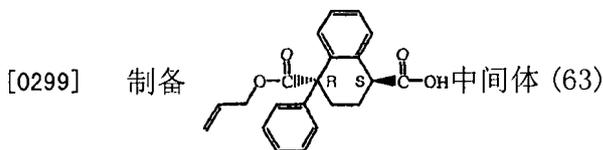


[0295] 将 2-(4-甲基-1-哌嗪基)苯甲酸 (6.33g, 0.0287mol) 溶解在 DCM (150ml) 中并加入 DMF (一滴)。然后加入亚硫酸氯 (8.34ml, 0.1148mol, 4 当量), 并将混合物回流 2 小时 30 分钟。将溶剂蒸发并再次加入 DCM (150ml)。蒸发溶剂并第三次加入 DCM (150ml)。然后加入 1-(苯基甲基)-4-哌啶胺 (5.46g, 0.0287mol) 和饱和 NaHCO_3 溶液 (75ml) 并在室温下搅拌两层系统。分离各层,使分开的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。经柱层析纯化残留物 (洗脱剂: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1/9)。收集所需的流分并蒸发溶剂。将残留物从 DCM 和异丙醚中结晶,得到 10.03g 中间体 (61)。



[0297] 将中间体 (61) (7g, 0.017mol) 于甲醇 (100ml) 中的混合物用披钨碳 10% (2g) 作为催化剂进行氢化。在吸收氢 (1 当量) 后,将催化剂滤掉并将滤液蒸发,得到中间体 (62)。

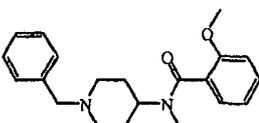
[0298] 实施例 A. 28



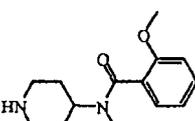
[0301] 中间体 (25) 经超临界流体层析,用流速 50ml/分钟的 AD-H 柱 (20×250mm) 进行纯化 (洗脱剂: CO_2 /(含有 0.1% 2-丙醇的甲醇) 85/15)。将柱烤箱设定在 40℃ 并将喷嘴

压力设定在 100 巴。收集两个不同的产物部分并蒸发溶剂,得到 7.23g 中间体 (63) (1R, 4S) 和 7.55g 中间体 (64) (1S, 4R)。

[0302] 实施例 A. 29

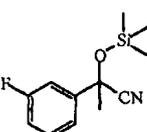
[0303] a) 制备  中间体 (65)

[0304] 将 2-甲氧基苯甲酸 (10.665g, 0.0699mol) 溶解在 DCM(100ml) 中。加入亚硫酸酐 (10.09ml, 0.1398mol, 2 当量) 和 DMF(1 滴) 并将混合物回流 2 小时。蒸发溶剂并再次加入 DCM(100ml)。蒸发溶剂并再次加入 DCM(100ml)。然后加入 1-苄基-4-(甲基氨基)哌啶 (14.2g, 0.0699mol) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (50ml)。搅拌该两层系统并分离各层。使分开的有机层干燥 (MgSO₄)、过滤和蒸发溶剂,得到 22.83g 中间体 (65)。

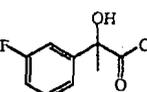
[0305] b) 制备  中间体 (66)

[0306] 将中间体 (65) (0.067mol) 于甲醇 (250ml) 中的混合物在 50°C 用披钨碳 10% (2g) 作为催化剂进行氢化。在吸收氢 (1686ml) 后,把催化剂过滤掉并蒸发滤液,得到 16g 中间体 (66)。

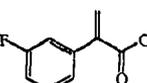
[0307] 实施例 A. 30

[0308] a) 制备  中间体 (67)

[0309] 将三甲基甲硅烷基氰 (Trimethylsilyl cyanide) (48ml, 0.36mol) 和碘化锌 (0.114g, 0.00036mol) 加入 3-乙酰基-1-氟苯 (44.6ml, 0.36mol) 中。将反应混合物缓缓加热到 50°C (每 15 分钟将温度升高 10°C)。在 50°C 将混合物搅拌 3 小时,然后在室温下搅拌 20 小时。蒸发溶剂并与甲苯共蒸发,得到中间体 (67)。

[0310] b) 制备  中间体 (68)

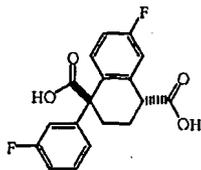
[0311] 将甲醇 (400ml) 冷却到 0°C 并将溶剂用氯化氢气体饱和。加入冷却的中间体 (67) (85.4g, 0.36mol) 并在室温下将反应混合物搅拌 30 分钟。然后把反应混合物在 60°C 加热至过夜。加入 NaHCO₃ 溶液直到 pH 7, 并将混合物用 DCM 萃取两次。使分离的有机层干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发溶剂。经柱层析 (CH₂Cl₂) 将残留物纯化。收集所需的流分并蒸发溶剂,得到 55.3g 中间体 (68)。

[0312] c) 制备  中间体 (69)

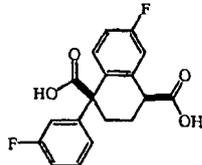
[0313] 将中间体 (68) (5.8g, 0.02g) 溶解在甲磺酸 (36ml) 中并将溶液加热到 80°C 并搅拌过夜。然后用水猝灭反应,并加入乙酸乙酯。使分离的有机层干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发溶剂。经柱层析 (CH₂Cl₂) 纯化残留物。收集两个不同的产物流分并蒸发溶剂。第一流分被鉴定为 3-氟- α -亚甲基-苯乙酸甲酯。将第二流分溶解在乙酸乙酯中并将溶液用 NaOH 溶液洗涤,然后用硫酸溶液洗涤。使有机层干燥 (MgSO₄)、过滤并将溶剂蒸发,得到 1.2g 中间

体 (69)。

[0314] d) 制备 中间体 (70)

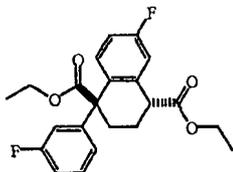


[0315] 和 中间体 (71)



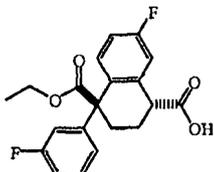
[0316] 将中间体 (69) (10g, 0.06mol) 溶解在 B (80ml) 中并将溶液加热至 100°C 过夜。将沉淀物滤出并用 DCM 洗涤。再次使混合物反应过夜, 并再次将沉淀物过滤, 用 DCM 洗涤并通过反向高效液相层析 (Shandon Hyperprep® C18BDS (碱去活性硅胶) 8 微米, 250g, I. D. 5cm) 进行纯化。运用含缓冲液和有机溶剂的梯度液。收集两个不同的产物流分并蒸发溶剂。将每一残留物溶解在少量的甲醇中。然后加入 DCM 并将溶液用 HCl (1N) 洗涤。将两个流分的溶剂蒸发掉, 得到 1.8g 中间体 (70) 和 2.67g 中间体 (71)。

[0317] e) 制备 中间体 (72)



[0318] 将中间体 (70) (0.2g, 0.000602mol) 溶解在 DCM (6ml) 中并加入亚硫酸酐 (10g, 0.0015mol, 2.5 当量)。将反应混合物回流 2 小时。将混合物冷却至室温并加入无水乙醇 (2ml)。将混合物搅拌 2 小时。蒸发溶剂。经柱层析纯化残留物。收集所需的部分并蒸发溶剂, 得到中间体 (72)。

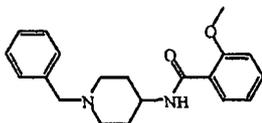
[0319] f) 制备 中间体 (73)



[0320] 将中间体 (72) 溶解在甲酸 (2ml) 和浓盐酸 (2ml) 的混合物中。将混合物加热 3 小时。经柱层析 (CH₃OH/CH₂Cl₂ 1/9) 纯化该混合物。收集所希望的流分并蒸发溶剂, 得到中间体 (73)。

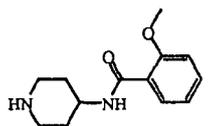
[0321] 实施例 A. 31

[0322] a) 制备 中间体 (74)



[0323] 将 1-(苯基甲基)-4-哌啶胺 (7g, 0.037mol) 于 DCM (100ml) 中的混合物加入到 2-甲氧基苯甲酰氯 (6.4g, 0.037mol) 于 DCM (100ml) 的混合物中。然后加入碳酸氢钠溶液 (100ml) 并在室温下将混合物搅拌 2 小时。分离各层。使分开的有机层干燥并蒸发溶剂。在 DIPE 中研磨该残留物、过滤并干燥, 得到 10.6g 中间体 (74)。

[0324] b) 制备

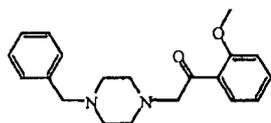


.HCl 中间体 (75)

[0325] 将中间体 (74) (10.7g, 0.033mol) 在甲醇 (150ml) 中的混合物用披钨碳 10% (1g) 作为催化剂进行氢化。在吸收氢 (1 当量) 后, 将催化剂滤掉并将滤液蒸发掉。使残留物溶于 2-丙醇中并将溶液用盐酸的 2-丙醇溶液酸化。将产物从此种溶液中结晶。将沉淀物滤出并干燥, 得到 8.3g 中间体 (75)。

[0326] 实施例 A. 32

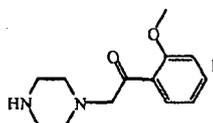
[0327] a) 制备



中间体 (76)

[0328] 将 2-溴-1-(2-甲氧基苯基)乙酮 (0.1g, 0.000436mol) 溶解在无水 DCM (4ml) 中并加入 1-(苯基甲基)哌嗪 (0.077g) 和三乙胺 (0.061ml, 1.2 当量)。将混合物在室温下搅拌 2 小时。将混合物用水洗涤并将水层用 DCM 萃取, 得到中间体 (76)。

[0329] b) 制备

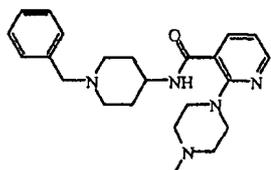


中间体 (77)

[0330] 将中间体 (76) (0.00308mol) 于甲醇 (100ml) 中的混合物用披钨碳 10% (0.050g) 作为催化剂于被 HCl (5ml) 饱和 2-丙醇存在下氢化。反应后, 将催化剂滤掉并将滤液蒸发, 得到 0.46g 中间体 (77)。

[0331] 实施例 A. 33

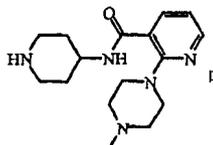
[0332] a) 制备



中间体 (84)

[0333] 将 2-(4-甲基-1-哌嗪基)-3-吡啶羧酸 (11.9g, 0.0538mol) 溶解在 DCM (10ml) 中并加入亚硫酸氯 (12.7g) 和 1 滴 DMF。将反应混合物搅拌并回流 90 分钟。蒸发溶剂。加入另外的 DCM (10ml) 并蒸发。加入更多 DCM (10ml), 然后蒸发。加入 1-(苯基甲基)-4-哌啶胺 (10.20g) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (5ml) 并在室温下搅拌反应混合物直到反应完成。加入另外的 DCM 和饱和 NaHCO₃ 水溶液数次并分离有机层, 干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂, 得到 4.24g 中间体 (84)。

[0334] b) 制备

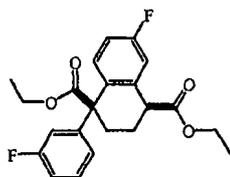


中间体 (85)

[0335] 用载于活性碳上的钨 (2g) 作为催化剂, 将中间体 (84) (4.24g, 0.0107mol) 于甲醇中的混合物氢化。在吸收氢 (1 当量) 后, 把催化剂用硅藻土 (Celite) 滤掉并将滤液蒸发, 得到中间体 (85)。

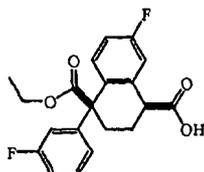
[0336] 实施例 A. 34

[0337] a) 制备 中间体 (87)



[0338] 将中间体 (71) (0.2g, 0.00052mol) 溶解在乙醇 (5ml) 中并加入硫酸 (0.5ml)。将反应混合物在微波炉中预先搅拌 10 秒钟, 然后在 100℃ 加热 2 小时, 然后在 140℃ 加热 2 小时。蒸发溶液, 得到中间体 (87)。

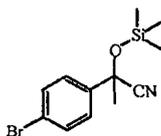
[0339] b) 制备 中间体 (88)



[0340] 将中间体 (87) (0.00052mol) 溶解在甲酸 (2ml) 中, 加入浓盐酸 (1ml) 和对 - 甲苯磺酸 (催化量)。将溶液加热 3 小时。然后将溶剂蒸发并用反向高效液相层析 (Shandon Hyperprep ® C18 BDS (碱去活性硅胶) 8 微米, 250g, I. D. 5cm) 纯化残留物。使用含缓冲液和有机溶剂的梯度液。收集所需的部分并进行回收, 得到中间体 (88)。

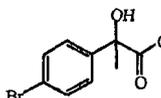
[0341] 实施例 A. 35

[0342] a) 制备 中间体 (89)



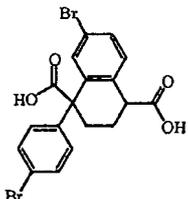
[0343] 将三甲基甲硅烷基氧 (0.05mol) 和碘化锌 (50mg) 加入到 1-乙酰基-4-溴苯 (5g, 0.05mol) 中。将此混合物在 50℃ 搅拌 5.5 小时, 然后在室温下搅拌 12 小时。滤出沉淀物, 用甲苯洗涤并将滤液蒸发, 得到 15g 中间体 (89)。

[0344] b) 制备 中间体 (90)



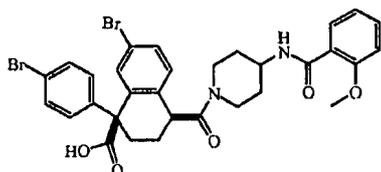
[0345] 将中间体 (89) (0.05mol) 加入到冷却的被盐酸饱和的甲醇溶液中 (150ml)。将混合物搅拌并回流 20 小时, 用饱和 NaHCO_3 (220ml) 溶液中和, 并用 DCM (100ml) 萃取三次。用 NaCl 饱和溶液洗涤合并的有机层, 干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发溶剂, 得到 15g 中间体 (90)。

[0346] c) 制备 中间体 (91)



[0347] 将中间体 (90) (0.05mol) 的硫酸 (50%) (300ml) 溶液在 100℃ 搅拌 20 小时。将沉淀物滤出并溶解在 DCM 和 2-丙酮中。将混合物分离到其各层中。用 DCM (200ml) 对水层进行萃取。使合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM 中。加入己烷。将沉淀物滤出并干燥, 得到 4g 残留物。用 2-丙酮研磨残留物, 将沉淀物滤出并干燥。用乙醚研磨残留物。将沉淀物滤出并干燥, 得到 1g 的中间体 (91)。

[0348] d) 制备

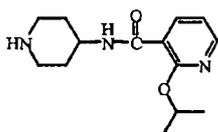


中间体 (92)

[0349] 将中间体 (94) (0.1g, 0.0002mol) 溶解在乙腈 (2ml) 中并加入中间体 (91) (0.09g, 0.0002mol) 和三乙胺 (0.033ml)。将混合物搅拌 6 天。通过反向高效液相层析 (Shandon Hyperprep® C18 BDS (碱去活性硅胶) 8 微米, 250g, I. D. 5cm) 纯化残留物。使用含二或三种流动相的梯度液 (A 相: 0.25% NH_4HCO_3 溶液在水中; B 相: CH_3OH (任选的); C 相: CH_3CN)。收集所需流分并蒸发溶剂, 得到 0.031g 中间体 (92)。

[0350] 实施例 A. 36

[0351] 制备

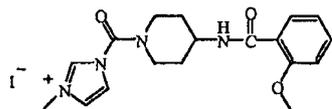


中间体 (93)

[0352] 将中间体 (42) (0.0043mol) 溶解在 2-丙醇 (10ml) 中。加入氢氧化钾 (2.38g) 并将反应混合物回流 24 小时。冷却反应混合物至室温。在真空下除去过量的溶剂。用水和乙酸乙酯萃取反应混合物。使有机层干燥并蒸发溶剂, 得到中间体 (93)。

[0353] 实施例 A. 37

[0354] 制备



中间体 (94)

[0355] 将 2-甲氧基-N-4-哌啶基苯甲酰胺一盐酸盐 (0.1g, 0.000426mol) 溶解在 DCM 中。首先, 加入 1,1'-羰基二咪唑 (0.083g, 1.2 当量), 然后加入三乙胺 (0.120ml) 并将反应混合物搅拌过夜。然后用水洗涤混合物, 经 Isolute 过滤并蒸发溶剂。使残留物溶于乙腈中。加入碘甲烷并将混合物摇荡。然后在真空中将该溶剂和过量的碘甲烷蒸发掉, 得到 0.127g 中间体 (94)。

[0356] 被用于制备最终化合物的其它中间体化合物是本领域已知的化合物如 4-(苯基甲酰氨基)哌啶、4-(2-甲氧基苯甲酰氨基)哌啶、2-甲基-N-4-哌啶基-苯甲酰胺、4-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-4-哌啶基-苯甲酰胺、4-氨基-5-氯-2-甲氧基-N-(3-甲氧基-4-哌啶基)苯甲酰胺、N-4-哌啶基-4'-(三氟甲基)-[1,1-联苯基]-2-甲酰氨基、3-羟基-6-甲氧基苯甲酸、1-苯甲酰基-哌嗪、1-(2-甲氧基苯甲酰基)哌嗪、哌嗪-1-基-(4'-三氟甲基-联苯基-2-基)-甲酮、甘氨酸甲酯、甘氨酸乙酯盐酸盐、甘氨酸叔丁酯、N6-乙酰基-L-赖氨酸甲酯、N6-乙酰基-L-赖氨酸乙酯、甘氨酸乙酯、(R)-丙胺酸乙酯盐酸盐、(S)-丙胺酸乙酯盐酸盐、N-甲基甘氨酸乙酯盐酸盐、 β -丙胺酸甲酯盐酸盐、(R)-缬氨酸乙酯、D-缬氨酸乙酯盐酸盐、L-缬氨酸乙酯盐酸盐、L-亮氨酸乙酯盐酸盐、L-丝氨酸乙酯盐酸盐、(S)-天冬氨酸二乙酯盐酸盐、2-乙氧基羰基-哌啶、3-乙氧基羰基-哌啶、L-谷氨酰胺甲酯盐酸盐、L-谷氨酸二乙酯盐酸盐、(R)-脯氨酸乙酯盐酸盐、(S)-脯氨酸乙酯盐酸盐、(2S,4R)-4-羟基-吡咯烷-2-羧酸甲酯盐酸盐、(R)-苯基甘氨酸乙酯盐酸盐、(S)-苯基甘氨酸乙酯盐酸盐、(R)-苯丙氨酸乙酯、(S)-苯丙氨酸乙酯、酪氨酸乙酯盐酸盐、色氨酸乙酯盐酸盐、甘氨酸叔丁酯、L-丙氨酸叔丁酯盐酸盐、D-丙氨酸叔丁酯

盐酸盐、N- 甲基甘氨酸叔丁酯盐酸盐、 β - 丙氨酸叔丁酯盐酸盐、L- 缬氨酸 叔丁酯盐酸盐、L- 亮氨酸叔丁酯盐酸盐、O- 叔丁基 -L- 丝氨酸叔丁酯盐酸盐、L- 天冬氨酸二 (叔丁基酯) 盐酸盐、L- 谷氨酰胺叔丁酯盐酸盐、L- 谷氨酸二 (叔丁基酯) 盐酸盐、赖氨酸、N6- 羧基 -、二 - (叔丁基) 酯、盐酸盐 ;L- 脯氨酸叔丁酯、D- 脯氨酸叔丁酯、(4R)-4-(1,1- 二甲基 - 乙氧基) -L- 脯氨酸、1,1- 二甲基乙基酯、R- 氨基 - 苯基 - 乙酸叔丁酯盐酸盐、S- 氨基 - 苯基 - 乙酸叔丁酯盐酸盐、L- 苯基 - 丙氨酸叔丁酯盐酸盐、D- 苯丙氨酸叔丁酯盐酸盐、L- 酪氨酸叔丁酯、L- 色氨酸叔丁酯、L- 天冬酰胺叔丁酯、4- 氨基丁酸丙酯、4- 氨基丁酸异丙酯。

[0357] B. 最终化合物的制备

[0358] 实施例 B. 1

[0359] 将中间体 (30) (0.0017mol)、4-(苯基甲酰氨基) 哌啶 (0.0034mol) 和二异丙基乙胺 (0.0051mol) 在乙腈 (30ml) 中的混合物搅拌并回流 8 天, 然后蒸发溶剂。使残留物溶于 DCM(10ml) 中并经柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯) 纯化, 得到化合物 (17)。

[0360] 实施例 B. 2

[0361] 将 PS- 碳二酰亚胺树脂 (0.170g) 加入到 DCM(2ml) 中并加入中间体 (13) (0.000135mol) 的 DCM(0.5ml) 溶液。将此反应混合物在室温下震荡 30 分钟。加入 4-(苯基甲酰氨基) 哌啶 (0.00095mol) 在 DCM(0.5ml) 中的溶液并使反应混合物震荡过夜。将反应混合物过滤并用 DCM(3 \times 3ml) 洗涤树脂。将滤液蒸发并使残留物溶解在 DCM(1ml) 中而将此溶液加入到 PS- 异氰酸盐树脂 (100mg) 中, 然后震荡过夜。将混合物过滤并将树脂用 DCM(3 \times 3ml) 洗涤并将滤液蒸发, 得到化合物 (2)。

[0362] 实施例 B. 3

[0363] 将中间体 (25) (0.004mol)、N-4- 哌啶基 - 苯甲酰胺 (0.004mol)、N' -(乙基甲酰亚氨基) -N,N- 二甲基 -1,3- 丙二胺 (0.006mol)、1- 羟基 -1H- 苯并三唑 (HOBt) (0.006mol) 和四甲基吗啉 (0.016mol) 在 DCM(100ml) 中的混合物在氮气下于 20 $^{\circ}$ C 搅拌 24 小时。将混合物用乙酸乙酯 (300ml) 稀释, 然后用 HCl (0.5N, 100ml)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (100ml) 和盐水 (100ml) 先后洗涤。使所得到的混合物干燥并蒸发溶剂。用快速柱层析 (洗脱剂: 乙酸乙酯 / 己烷 75/25) 纯化该残留物。收集产物的流分并蒸发溶剂, 得到 1.2g 化合物 (13) (mp. 103-107 $^{\circ}$ C)。

[0364] 实施例 B. 4

[0365] 将中间体 (6) (0.0001mol) 溶解在 DCM(3ml) 中。加入亚硫酸氯 (0.001mol)。将试管加盖, 然后震荡 2 小时。在温和的氮气流下使溶剂蒸发掉。加入 DCM(3ml), 然后再次蒸发。加入 4- 氨基 -5- 氯 -2- 甲氧基 -N-4- 哌啶基 - 苯甲酰胺 (0.0002mol) 和聚苯乙烯 -N- 甲基吗啉 HL 树脂 (0.0002mol)。加入 DCM(4ml)。在室温下将反应混合物震荡过夜 (16 小时)。过滤除去树脂。用 DCM(3ml) 洗涤树脂一次。然后加入 PS- 异氰酸盐树脂 (0.0004mol) 并将反应混合物在室温下震荡 3 小时。把树脂滤掉, 用 DCM 洗涤并将滤液中的溶剂蒸发掉。用反向高效液相层析纯化残留物。使用含缓冲液和有机溶剂的梯度液。收集所需的流分并经后处理, 得到 0.027g 的化合物 (24)。

[0366] 实施例 B. 5

[0367] 将 1-(2- 甲氧基苯甲酰基) - 哌啶一盐酸盐 (0.0001mol)、聚苯乙烯 - 甲二酰亚胺 (1.90mmol/g) 树脂 (0.0002mol, 0.105g)、聚苯乙烯 -N- 甲基吗啉 HL(3.80mmol/g) 树

脂 (0.0005mol, 0.132g)、中间体 (6) (0.00015mol) 的 DCM(1ml) 溶液和 1-羟基苯并三唑 (HOBT) (0.0015mol, 0.020g) 于 THF(1ml) 中的混合物在室温下震荡过夜。加入聚苯乙烯-二碳酸盐 (5.8mmol/g) 树脂 (0.0005mol, 0.086g) 作为清除剂以除掉过量的 HOBT。将反应混合物震荡 2 小时、过滤并将滤液蒸发掉。用反向高效液相层析纯化残留物。使用含缓冲液与有机溶剂的梯度液。收集所需的流分并经后处理, 得到化合物 (27)。

[0368] 实施例 B. 6

[0369] 将中间体 (38) (0.0175mol) 于 DCM 中的混合物加入到搅拌的 N-4-哌啶基-苯甲酰胺 (0.0175mol) 和 4-甲基吗啉 (0.0175mol) 于 DCM(50ml) 中的混合物中, 然后搅拌反应混合物 2 小时。将该混合物用水、10% NaHCO₃ 溶液、HCl(1N) 和盐水洗涤, 然后将混合物干燥和过滤。经柱层析纯化粗产物 (洗脱剂 1:二乙醚;洗脱剂 2:乙酸乙酯/己烷 1/1)。收集产物的流分并蒸发溶剂, 得到 5.1g 化合物 (25) (mp. 112-115°C)。

[0370] 实施例 B. 7

[0371] 用高效液相层析 (固定相:OD Chiralcel) (洗脱剂:己烷/乙醇 50/50) 将化合物 (25) (0.0137mol) 分离成其对映体。收集两种产物的流分并蒸发溶剂。将残留物各自在 2-丙醇/DIPE 中研磨并收集所需的产物, 得到 2.66g 化合物 (32) 和 2.71g 化合物 (33)。

[0372] 实施例 B. 8

[0373] 用高效液相层析 (固定相:OJ Chiralcel) (洗脱剂:己烷/乙醇 50/50) 将化合物 (26) (0.0159mol) 分离成其对映体。收集两种产物的流分并蒸发溶剂。用少量 2-丙醇将每一残留物在 DIPE 下研磨, 然后收集所需的产物, 得到 3.23g 化合物 (34) 和 3.18g 化合物 (35)。

[0374] 实施例 B. 9

[0375] 将中间体 (32) (0.029mol)、2-甲氧基-N-4-哌啶基苯甲酰胺 (0.029mol) 和 1-羟基-1H-苯并三唑 (HOBT) (0.035mol) 的混合物在 DCM(300ml) 中搅拌并加入 N'-(乙基甲酰亚氨基 (carbonimidoyl))-N,N'-二甲基-1,3-丙二胺 (0.035mol)。将反应混合物在室温下搅拌 20 小时并加入二异丙基乙胺 (10ml)。将得到的混合物搅拌 24 小时, 然后与稀释的 HCl 溶液一起搅拌 1 小时。分离各层并将有机层用 NaHCO₃ 溶液洗涤 3 次。蒸发溶剂并将残留物从 2-丙醇中结晶。将沉淀物过滤、干燥并经硅胶柱层析纯化 (洗脱剂:DCM/甲醇 99/1, 95/5)。收集将纯的产物部分并蒸发溶剂。在 DIPE 下研磨残留物, 然后过滤所需的产物并干燥 (1.51g)。将一部分 (0.150g) 此种残留物用手性层析法分离成其对映体 (Prochrom® Dynamic Axial Compression 柱, 5cm 内径, 装载 500g ADChiral 相) (用己烷/乙醇 50/50 的混合物以 110ml/分钟的流速进行等梯度洗脱)。收集两种产物部分并蒸发溶剂, 得到 67mg 化合物 (43) 和 69mg 化合物 (44)。

[0376] 实施例 B. 10

[0377] 于室温下, 将中间体 (37) (0.027mol) 在二氧六环 (100ml) 中搅拌。加入亚硫酸氯 (0.2mol) 并将反应混合物搅拌和回流 1 小时。蒸发溶剂。将 DCM(100ml) 加入残留物中, 然后再次蒸发。使残留物溶于 DCM(100ml) 中。加入 2-甲氧基-N-4-哌啶基-苯甲酰胺 (0.027mol) 的 DCM(50ml) 溶液。加入 NaHCO₃ 溶液 (50ml) 并将得到的反应混合物另外搅拌 4 小时。分离有机层, 干燥、过滤并蒸发溶剂。经硅胶柱层析 (洗脱剂:DCM/甲醇 99/1 到 97/3) 纯化残留物。收集产物的流分并蒸发溶剂。将残留物从 2-丙醇中结晶 (经过四天,

同时搅拌)。将沉淀物过滤并与干燥,得到 6.9g 的化合物 (37)。

[0378] 将化合物 (37) 纯化并通过高效液相层析,经 Chiracel OD(250g, 20 微米,柱半径 50mm,柱长度 21cm),以甲醇作为洗脱剂(流速:80ml/分钟)并分离成其对映体。收集两种产物的流分并蒸发其溶剂。将每一残留物在 DIPE 中搅拌 20 小时,然后过滤和干燥,得到 3.02g 化合物 (40) 和 2.72g 化合物 (41)。

[0379] 实施例 B.11

[0380] a) 将化合物 (35) (0.00092mol) 在 HCl 12N(30ml) 和 二氧六环 (3ml) 中的混合物在 100°C 震荡 16 小时。蒸发溶剂。用反向高效液相层析纯化残留物。使用含缓冲液与有机溶剂的梯度液。收集产物的流分并蒸发溶剂。使残留物溶于 DCM 中,然后用稀盐酸洗涤。分离有机层、干燥、过滤并蒸发溶剂。在 DIPE 下研磨残留物、过滤并干燥,得到 0.024g 4-[4-(2-甲氧基-苯甲酰基氨基)哌啶-1-羰基]-1-苯基-1,2,3,4-四氢-萘-1-羧酸(中间体 (78))(1S,4R);OR = +23° (c = 0.4000w/v%, EtOH, 20°C, 589nm)。

[0381] b) 将亚硫酰氯 (0.02mol) 与 DMF(3 滴) 加入到中间体 (78) (0.0058mol) 的 DCM(100ml) 溶液中,然后将反应混合物搅拌和回流 1 小时。蒸发溶剂,使残留物溶于 DCM 中。将得到的溶液在室温下搅拌,然后加入甘氨酸乙酯 (0.01mol),接着加入 NaHCO₃ 水溶液 (50ml)。将反应混合物再搅拌 1 小时并分离各层。用 1N 盐酸洗涤有机层、干燥、过滤并蒸发溶剂。经硅胶柱层析纯化残留物(洗脱剂:DCM/甲醇 99/1 至高达 90/10)。收集产物的流分并蒸发溶剂。将残留物从 2-丙醇/DIPE 中结晶出来,然后收集所需的产物,得到 2.78g 化合物 (48) (1S,4R)。

[0382] 实施例 B.12

[0383] 将中间体 (35) (0.000061mol) 溶解在 DCM(19ml) 中并加入 DCM/TFA (9/1) (1ml),然后使反应混合物在室温下搅拌 16 小时并蒸发溶剂。使残留物溶于 DCM(9ml) 中并用 10% Na₂CO₃ 水溶液洗涤该溶液,然后通过 Extrelut ® 过滤并将滤器用 DCM(2×3ml) 洗涤。收集滤液并蒸发溶剂。使得到的残留物溶于 DCM(14ml),得到溶液 (I)。

[0384] 在室温下将溶液 (I) (1ml) 加入到搅拌中的 2,3-二甲氧基苯甲酸 (0.000091mol) 和 N'-(乙基甲酰亚氨基)-N,N-二甲基-1,3-丙二胺 (0.000122mol) 在 DMF(1ml) 和二异丙基乙胺 (0.000134mol) 中的溶液中,然后将反应混合物在室温下搅拌 70 小时。加入 N,N-二甲基-4-吡啶胺并将得到的混合物在室温下震荡 80 小时,然后蒸发溶剂并将残留物溶解在甲醇 (2ml) 和水 (0.5ml) 中。用反向高效液相层析纯化所得到的溶液。使用含缓冲液与有机溶剂的梯度液。收集所需的流分并经后处理,得到化合物 (49)。

[0385] 实施例 B.13

[0386] 将化合物 (62) 溶解在 DCM(1ml) 中。加入 TFA (0.4ml)。在室温下将混合物震荡 1 小时 (500rpm),然后在室温下过周末 (400rpm)。将反应混合物蒸发并用反向高效液相层析(柱:Xterra Prep MS C18,颗粒大小:5 微米;长度:10cm;内径:19mm;洗脱剂:(0.2% NH₄HCO₃,于 H₂O 中)/CH₃OH/乙腈梯度)纯化该残留物。将产物的流分合并并蒸发溶剂。将 DCM(3ml) 加入到残留物中,然后再次蒸发,得到 0.031g 化合物 (63)。

[0387] 实施例 B.14

[0388] 用反相 HPLC 经过 Daicel Chiralpak AD(2kg,1000 埃,半径:20 微米;洗脱剂:乙醇 100%,流速:750ml/分钟)将化合物 (243) (0.0215mol) 分离成其对映体。收集两种

产物的流分并将其溶剂蒸发掉。将每一残留物在 DIPE 中搅拌、过滤并干燥,得到化合物 (245) (OR :+32.8° (在 589nm, CH₃OH, 20°C)) 和化合物 (244) (OR :-37.55° (在 589nm, 26.1mg/5ml, CH₃OH, 20°C))。

[0389] 实施例 B.15

[0390] a) 将化合物 (45) (0.0186mol) 和四(三苯膦)-钯 (0.00037mol) 的 THF (100ml) 溶液搅拌并在冰浴上冷却。加入硼氢化钠 (0.0186mol) 并将反应混合物另外搅拌 4 小时,同时在冰浴上冷却。加入另外的硼氢化钠 (0.22g) 并将反应混合物于室温下搅拌过周末。将反应用 1N HCl 溶液猝灭。用 DCM 萃取混合物。使分离的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。将残留物经反向高效液相层析 (Shandon Hyperprep® C18BDS (碱去活性硅胶) 8 微米, 250g, I. D. 5cm) 纯化。使用含二或三种流动相的梯度液 (A 相 : (0.5% NH₄OAc 在水中 / CH₃CN 90/10 ; B 相 : CH₃OH (任选的) ; C 相 : CH₃CN)。收集所需的流分并蒸发溶剂。将残留物溶解在 DCM 中, 用水洗涤、分离、干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发溶剂。在 DIPE 下对残留物进行研磨, 过滤和干燥, 得到 5.65g (1R, 4S)-4-[4-(2-甲氧基-苯甲酰基氨基)-哌啶-1-羰基]-1-苯基-1,2,3,4-四氢-萘-1-羧酸 [中间体 (79)] (OR :-25.38° (在 589nm, 0.532w/v%, 20°C, 乙醇))。

[0391] b) 将中间体 (79) (0.007mol) 和 4-甲基-吗啉 (3ml) 溶于 DCM (40ml) 中。将 1-羟基-1H-苯并三唑 (HOBT) (0.0075mol), 1-(3-二甲基-氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (0.010mol) 和中间体 (46) (0.0075mol) 顺序加入到反应混合物并搅拌过夜。用水洗涤该反应化合物。将分离的有机层溶剂蒸发。经硅胶柱层析 (洗脱剂 : 己烷 / 乙酸乙酯从 1/1 到 1/2) 将残留物纯化。收集产物的流分并蒸发溶剂, 得到 3.1g 化合物 (246) (1R, 4S)。

[0392] 实施例 B.16

[0393] 将中间体 (25) (10g, 0.0297mol) 溶解在 DCM (150ml, p. a.) 中。然后将少量的 DMF 与亚硫酸氯 (20ml) 一起加入。将反应混合物回流 1 小时, 然后蒸发溶剂。加入中间体 (42) (6.99g ; 1 当量)、饱和 NaHCO₃ 水溶液 (150ml) 和 DCM (150ml) 并将反应混合物在室温下搅拌 2 小时。然后分离有机层。使分离的有机层干燥并蒸发溶剂。将残留物从异丙醇和异丙醚中结晶出来。经柱层析纯化沉淀物 (反相 ; NH₄HCO₃ 溶液作为缓冲液与有机溶剂一并使用)。收集所需的部分并将溶剂掉。将残留物在 AD-H 柱上经超临界液相层析 (60% 甲醇和 0.1% 异丙醇 ; 流速 50ml / 分钟) 分离成其对映体。将产物的部分收集起来并蒸发溶剂, 得到 2.0g 化合物 (265) 和 2.3g 化合物 (266)。

[0394] 实施例 B.17

[0395] a) 将化合物 (265) (2g, 0.0036mol) 溶解在 THF (18ml, 无水) 中。向反应物中鼓泡通入氮气, 然后加入四(三苯膦)钯 (0.083g, 2mol%)。将反应物用冰浴冷却至 0°C, 然后加入硼氢化钠 (0.0036mol)。持续冷却四小时并将混合物在室温下反应过夜。然后加入丙酮 (0.5ml) 并蒸发溶剂。使残留物溶于 DCM 中并加入 HCl (1N)。将分离的有机层干燥 (MgSO₄), 过滤并蒸发溶剂。经柱层析 (洗脱剂 : CH₂Cl₂/CH₃OH 从 1/99 到 10/90) 纯化残留物。收集所需的流分并蒸发溶剂。使残留物溶于 CH₃OH/CH₂Cl₂ 中并将溶液用活性炭 Norit 处理。将混合物通过硅藻土 (decalite) 过滤并蒸发溶剂, 得到中间体 (80)。

[0396] b) 将中间体 (80) (0.00194mol, 1g) 溶解在 DCM (10ml) 中。加入亚硫酸氯 (0.00388mol, 0.282ml) 和数滴 DMF。将反应混合物回流 90 分钟。蒸发溶剂并加入

DCM(10ml)。再次将溶剂蒸发。将粗制品溶解在 DCM(10ml) 中并加入 3-氨基丙酸甲酯盐酸盐 (0.00194mol, 0.272g)。向此混合物中加入饱和 NaHCO_3 溶液 (10ml) 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。分离各层并用 DCM 萃取水层。使合并的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。用高效液相层析 (Shandon Hyperprep ® C18 BDS(碱去活性硅胶)8 微米, 250g, I. D. 5cm) 纯化残留物。使用含二或三种流动相的梯度液 (A 相: 0.25% NH_4HCO_3 在水中; B 相: CH_3OH (任选的); C 相: CH_3CN)。收集两种不同的产物流分并蒸发溶剂, 得到第一流分为 0.160g 化合物 (254) 而第二流分为 0.244g 化合物 (255) 中间体。

[0397] 实施例 B. 18

[0398] a) 将化合物 (46) (0.0139mol) 和四(三苯膦)钯 (0.00083mol) 的 THF(80ml) 溶液搅拌并在冰上冷却。加入硼氢化钠 (0.0139mol) 并将反应混合物搅拌 4 小时, 同时在冰上冷却, 然后在室温下搅拌 20 小时。1N HCl 水溶液猝灭反应。将此混合物用 DCM 萃取两次。使分离的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。使残留物经硅胶在玻璃滤器上纯化 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 97/3, 然后 95/5)。收集产物流分并蒸发溶剂。将残留物通过反向高效液相层析 (Shandon Hyperprep ® C18 BDS(碱去活性硅胶)8 微米, 250g, I. D. 5cm) 进行纯化。使用含二或三种流动相的梯度液 (A 相: (0.5% NH_4OAc 在水中/ CH_3CN 90/10; B 相: CH_3OH (任选的); C 相: CH_3CN)。收集产物的流分并蒸发溶剂。在 DIPE 下研磨残留物, 过滤并干燥, 得到 4.50g 中间体 (81) (63%; (1S, 4R) :OR :+21.03° (c = 0.504w/v%, MeOH, 20°C, 589nm))。

[0399] b) 将中间体 (81) (0.000194mol, 0.1g) 溶解在无水 DCM(10ml) 中, 然后将 1-羟基-1H-苯并三唑 (HOBT) (1.2 当量, 0.031g)、1-乙基-3-(3'-二甲基-氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (EDCI) (1.2 当量, 0.045g) 和 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐 (3 当量, 0.081g) 和二异丙基乙基胺 (10 当量, 0.320ml) 加入到该混合物中。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入另外的 3-氨基-丙酸甲酯盐酸盐 (3 当量, 0.081g) 并将混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液洗涤 3 次。使分离的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。然后将残留物经柱层析纯化 (从 100% CH_2Cl_2 到 2% $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$), 得到 0.060g 化合物 (256)。

[0400] 实施例 B. 19

[0401] 将中间体 (25) (0.00297mol, 1g) 溶解在 DCM(5ml) 中。加入亚硫酸氯 (0.00742mol, 0.539ml) 和数滴 DMF。将反应混合物回流 90 分钟。蒸发溶剂并加入 DCM(5ml)。再蒸发溶剂。将粗制品溶解在 DCM(5ml) 中并加入中间体 (55) (0.00297mol, 0.859g)。向此混合物中加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (5ml) 并将反应混合物在室温下搅拌过夜。分离各层并将水层用 DCM 萃取。将合并的有机层干燥 (MgSO_4)、过滤并蒸发溶剂, 得到 1.80g 的化合物 (264)。

[0402] 实施例 B. 20

[0403] a) 将化合物 (264) (0.00297mol) 溶解在 THF(20ml) 中。向反应物中鼓泡通入氮气, 然后加入四(三苯膦)钯 (0.070g)。将混合物在冰浴上冷却至 0°C, 然后加入硼氢化钠 (0.00297mol)。持续冷却 4 小时并将反应物在室温下反应过夜。然后用 HCl (1N) 猝灭反应并用 DCM 萃取。将分离的有机层干燥 (MgSO_4), 过滤并蒸发溶剂。经柱层析 (洗脱剂: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 从 99/1 到 90/10) 纯化残留物。收集产物部分并将溶剂在真空中蒸发。使残留物再溶解在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 中并用活性炭处理。将混合物通过硅藻土 (decaltite) 过滤并蒸发溶

剂,将残留物通过反向高效液相层析(Shandon Hyperprep ® C18BDS(碱去活性硅胶)8微米,250g,I.D.5cm)纯化。使用含二或三种流动相的梯度液(A相:(0.25% NH₄OAc 在水中; B相:CH₃OH(任选的);C相:CH₃CN)。收集两种不同的流分并蒸发溶剂。将残留物再溶解于DCM中并将两种溶液加入到二异丙醚中。在两种情形中,将沉淀物滤出并使固体干燥,得到中间体(82)(31%;mp.:257°C)和化合物(260)(36%)。

[0404] b) 将中间体(82)(0.000176mol,0.100g)溶解在无水DCM中,然后将1-羟基-1H-苯并三唑(HOBT)(1.2当量,0.028g)、1-乙基-3-(3'-二甲基-氨基丙基)碳二酰亚胺盐酸盐(EDCI)(1.2当量,0.04052g)和3-氨基丙酸甲酯盐酸盐(3当量,0.073g)和二异丙基乙胺(10当量,0.290ml)加入到该混合物。将反应混合物在室温下搅拌过夜。加入另外的二异丙基乙酯(3当量,0.073g)并将混合物用饱和NaHCO₃水溶液洗涤三次。使分离的有机层干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。然后将残留物经柱层析纯化(从100%CH₂Cl₂到20%CH₃OH/CH₂Cl₂),收集所需的流分并蒸发溶剂,得到化合物(263)。

[0405] 实施例 B. 21

[0406] a) 将化合物(269)(0.00359mol)溶解在THF(18ml)中。使该溶液冷却至0°C。然后加入四(三苯膦)钯(0.083g,2mol%)和硼氢化钠(0.136g,1当量)并将混合物在0°C搅拌4小时。用HCl(1N)猝灭反应,加入DCM并使有机层干燥(MgSO₄),过滤并蒸发溶剂。将HCl(1N)加入到残留物并将混合物搅拌2小时。把水层蒸发掉并与甲苯共蒸发,得到呈盐酸加成盐的中间体(83)。

[0407] b) 将中间体(83)(1g,0.0017mol)溶解在DCM(15ml)中)并将1-乙基-3-(3'-二甲基-氨基丙基)碳二酰亚胺盐酸盐(EDCI)(0.397g,0.002mol)加入到该溶液中。接着将在少量DCM中的DIPEA(2.8ml,0.017mol)、1-羟基-1H-苯并三唑(HOBT)(0.276g,0.002mol)和3-氨基丙酸异丙酯盐酸盐(0.851g)加入到该反应混合物中。在室温下搅拌反应混合物。用水洗涤该混合物四次。使分离的有机层干燥(MgSO₄)、过滤并蒸发溶剂。用反向高效液相层析(Shandon Hyperprep ® C18 BDS(碱去活性硅胶)8微米,250g,I.D.5em)纯化残留物。使用含二或三种流动相的梯度液(A相:(0.25% NH₄HCO₃ 溶液在水中; B相:CH₃OH(任选的);C相:CH₃CN)。收集产物的流分并蒸发溶剂。将产物溶于乙酸乙酯中并将该溶液用饱和NaHCO₃水溶液洗涤。使有机层干燥并蒸发溶剂,得到0.324g化合物(276)。

[0408] 化合物(272)以相似的方式,通过在3-氨基丙酸甲酯盐酸盐替代3-氨基丙酸异丙酯盐酸盐的存在下,使中间体(83)反应而制备。

[0409] 实施例 B. 22

[0410] 将中间体(63)(2.49g,0.00739mol)溶解在DCM(6ml)中。将亚硫酸氯(1.07ml)和一滴DMF加入该溶液中。将反应混合物回流一小时并蒸发溶剂。加入DCM(6ml),再蒸发溶剂并再加入(6ml)。然后加入中间体(85)(2.24g,0.00739mol)和饱和NaHCO₃水溶液(3ml)且将两层系统在室温下搅拌。分离各层并将有机层干燥(MgSO₄)。将粗制的化合物用快速柱层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH从100/0到20/1)。再次用快速柱层析纯化(洗脱剂:DCM/MeOH从100/0到99/1)纯化该化合物。收集所需的部分并蒸发溶剂,得到化合物(278)。

[0411] 实施例 B. 23

[0412] a) 将化合物(278)(1.52g,0.00244mol)溶解在THF(12ml)中并在0°C鼓泡通入氮气10分钟。加入四(三苯膦)钯(0.056g,2mol%)和硼氢化钠(0.092g)并将反应混合物

在 0°C 搅拌 1 小时。用 1N HCl 处理反应混合物并搅拌过夜。用乙酸乙酯萃取后,产物在水层。通过加入氨水直到 pH 是 7,以将纯的产物从水层萃取出来。使分离的有机层干燥、过滤并蒸发溶剂,得到中间体 (86)。

[0413] b) 将中间体 (86) (0.3g, 0.000515mol) 溶解在 DCM 中并将 EDCI (0.395g) 加入到该溶液中。向此混合物中加入在少量 DCM 中的二异丙基乙胺 (0.850ml) 和 3-氨基丙酸异丙酯盐酸盐 (0.259g, 3 当量)。将反应混合物在室温下搅拌直到反应完成。将反应混合物用水洗涤四次、干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发溶剂。用反向高效液相层析 (Shandon Hyperprep ® C18 BDS (碱去活性硅胶) 8 微米, 250g, I. D. 5cm) 纯化残留物。使用含二或三种流动相的梯度液 (A 相 : (0.25% NH₄HCO₃ 溶液在水中) ; B 相 : CH₃OH (任选的) ; C 相 : CH₃CN)。收集产物的流分并蒸发溶剂,得到 0.324g 化合物 (277)。

[0414] 实施例 B. 24

[0415] 将中间体 (88) (0.000602mol) 溶解在 DCM (6ml) 中。然后加入亚硫酰氯 (87ml, 0.001204mol) 并将反应混合物回流 2 小时。蒸发溶剂并再次加入 DCM (6ml)。将溶剂再蒸发一次并再次加入 DCM (6ml)。然后加入中间体 (75) (0.000602mol) 和饱和 NaHCO₃ 水溶液 (3ml)。将混合物搅拌。紧接着将混合物用水洗涤并将分离的有机层干燥 (MgSO₄)、过滤并蒸发溶剂,得到化合物 (273)。

[0416] 实施例 B. 25

[0417] 将中间体 (92) 溶解在 DCM (4ml) 中并加入在少量的 DCM 中的 EDCI (0.011g)。向此混合物中加入 DIPEA (0.076ml)、1-羟基-1H-苯并三唑 (0.008g) 和 3-氨基丙酸异丙酯盐酸盐 (0.023g), 以及 DMF。在室温下将反应混合物搅拌过夜。用水洗涤反应混合物 (三次)、干燥 (MgSO₄)、并经柱层析 (Isolute) 从 DCM 到 DCM/MeOH (1/9) 纯化,得到 14mg 化合物 (275)。

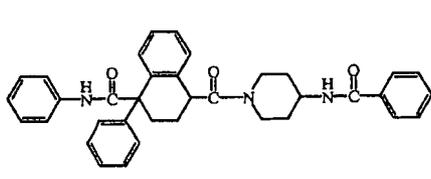
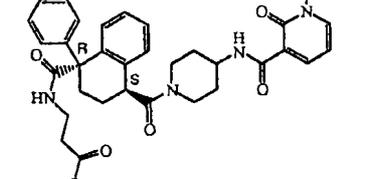
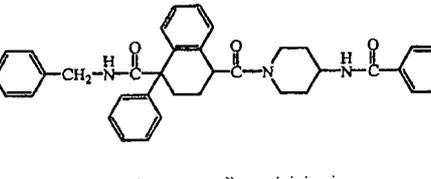
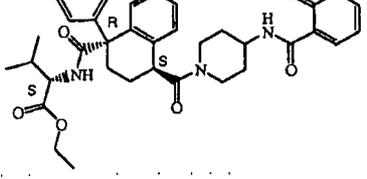
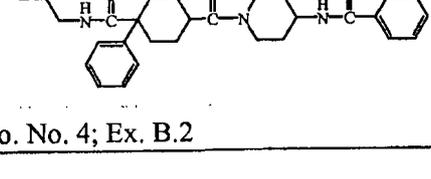
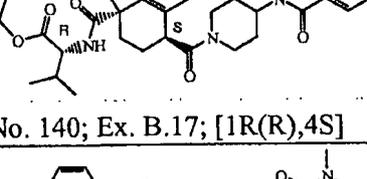
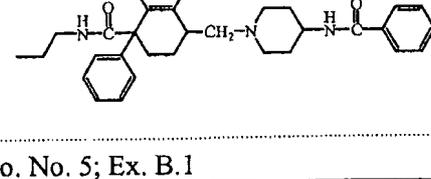
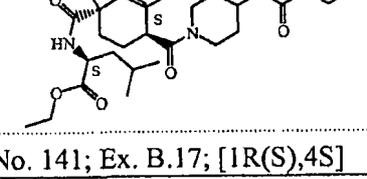
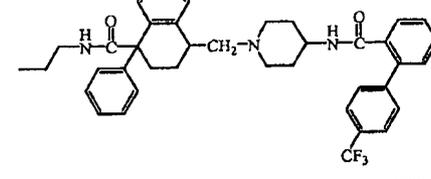
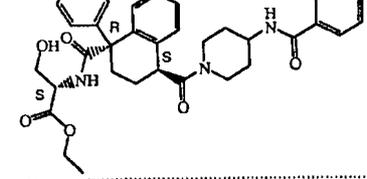
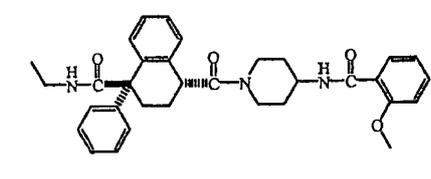
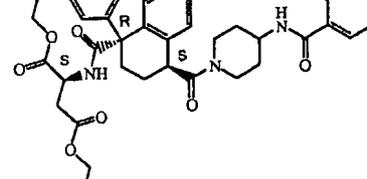
[0418] 实施例 B. 26

[0419] 将中间体 (80) (0.0040mol) 溶解在 DCM (20ml) 中并加入 1-乙基-3-(N, N-二甲基氨基) 丙基碳二亚胺 (0.920g), 向此混合物中加入在少量的 DCM (20ml) 中的 DIPEA (0.659ml)、1-羟基-1H-苯并三唑 (0.648g) 和 3-氨基丙酸异丙酯盐酸盐 (2.00g), 以及 DMF。在室温下将反应混合物搅拌。对反应混合物进行后处理。加入另外的 DCM 并用水洗涤反应混合物 (三次)、干燥 (MgSO₄)、且蒸发有机层。将残留物经柱层析纯化 (庚烷 / 乙酸乙酯 ; 1/1-MeOH/DCM ; 1/10)。将产物进一步用反向高效液相层析 (Shandon Hyperprep ® C18 BDS (碱去活性硅胶) 8 微米, 250g, I. D. 5cm) 进行纯化。使用含缓冲液和有机溶剂的梯度液,得到 850mg 化合物 (280)。

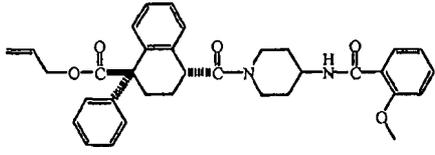
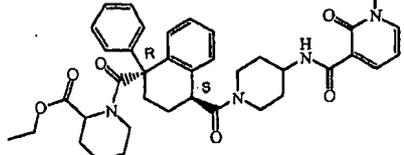
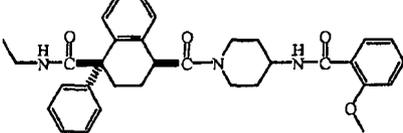
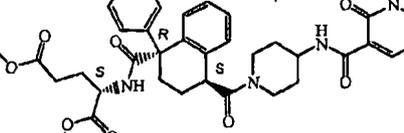
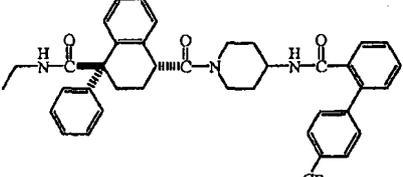
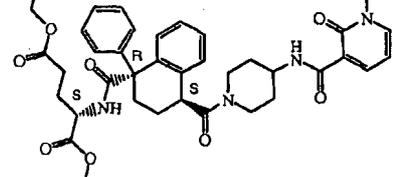
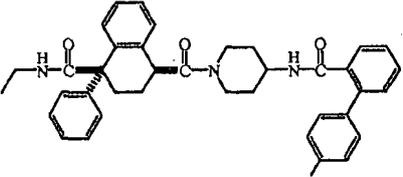
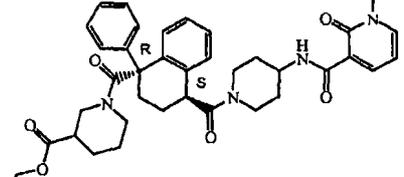
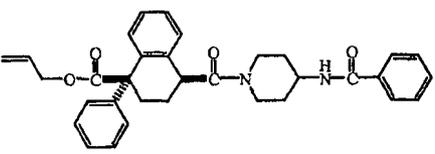
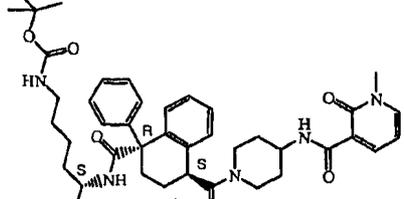
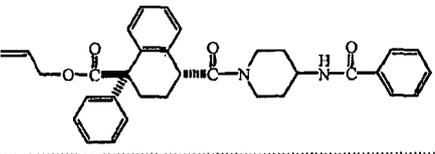
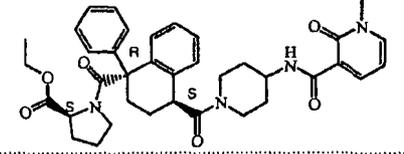
[0420] 表 F-1 和 F-1a 列出根据以上实施例所制备的化合物。某些化合物的立体化学构型已被指定为 R* 或 S*, 虽然化合物本身已经被分离为一种单一的对映体,且其为对映体纯的,但在绝对立体化学尚未被确定时,用以指示相对的立体化学。对于某些化合物已包括熔点 (m. p.)。

[0421] 表 F-1

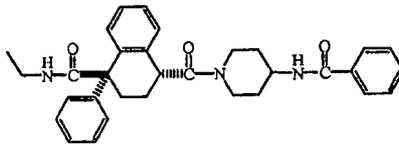
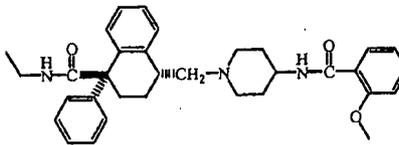
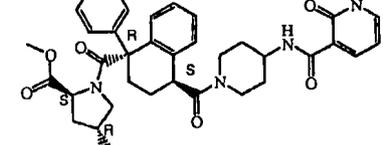
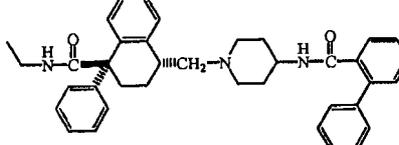
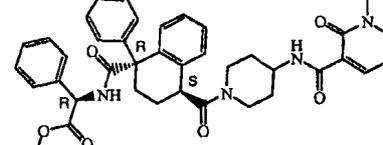
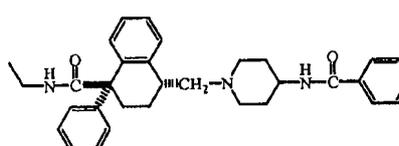
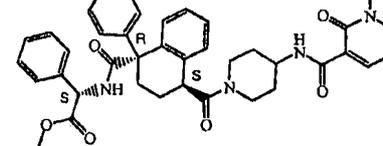
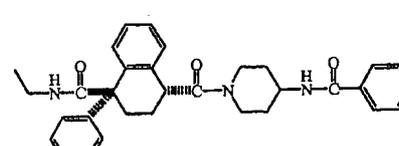
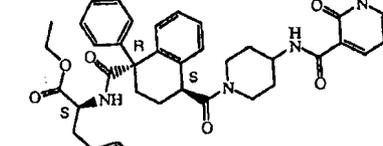
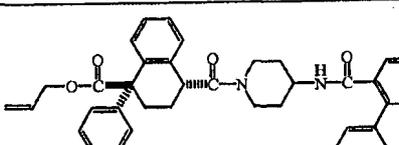
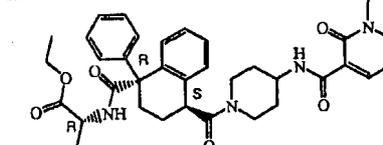
[0422]

	
Co. No. 2; Ex. B.2	Co. No. 138; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 3; Ex. B.2	Co. No. 139; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 4; Ex. B.2	Co. No. 140; Ex. B.17; [1R(R),4S]
	
Co. No. 5; Ex. B.1	Co. No. 141; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 6; Ex. B.1	Co. No. 142; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 7; Ex. B.3; 反式	Co. No. 143; Ex. B.17; [1R(S),4S]

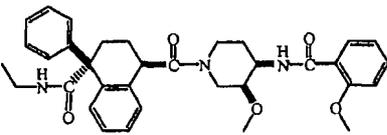
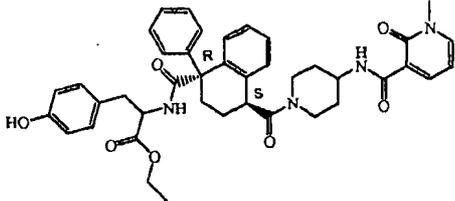
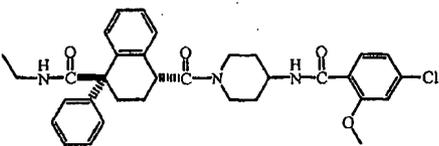
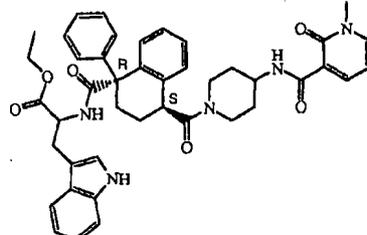
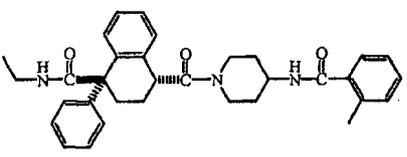
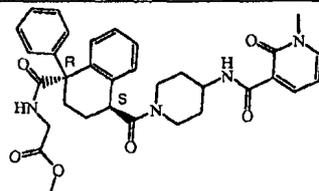
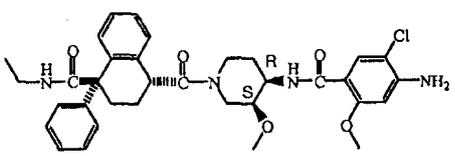
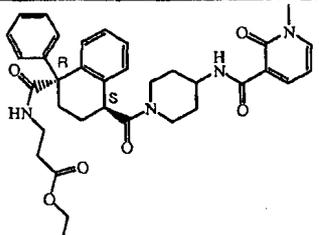
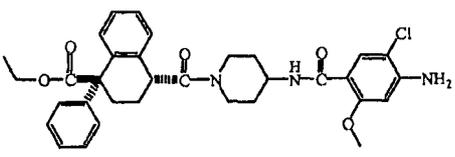
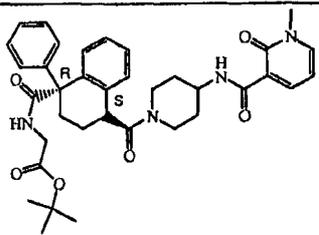
[0424]

	
Co. No. 8; Ex. B.3; 反式	Co. No. 144; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 9; Ex. B.3; 顺式	Co. No. 145; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 10; Ex. B.3; 反式	Co. No. 146; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 11; Ex. B.3; 顺式	Co. No. 147; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 12; Ex. B.3; 顺式	Co. No. 148; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 13; Ex. B.3; 反式; m.p. 103-107 °C	Co. No. 149; Ex. B.17; [1R(S),4S]

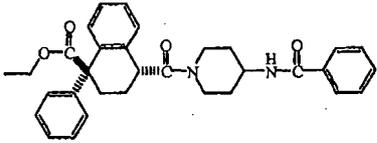
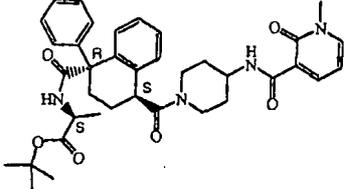
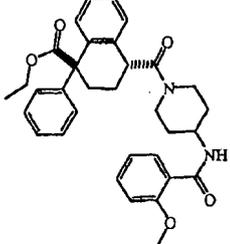
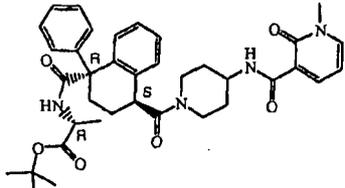
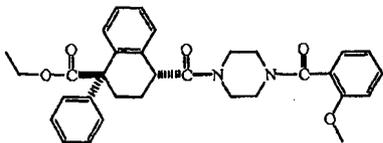
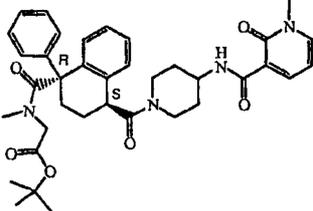
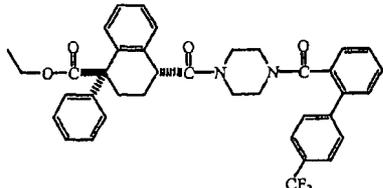
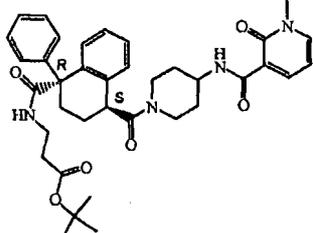
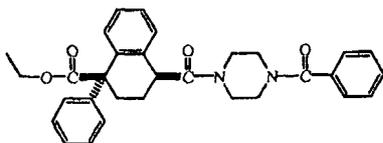
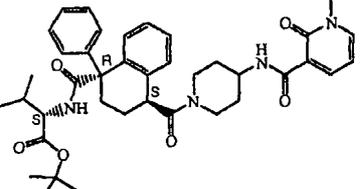
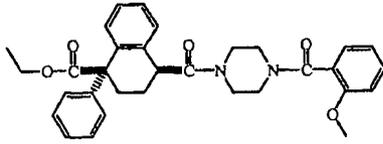
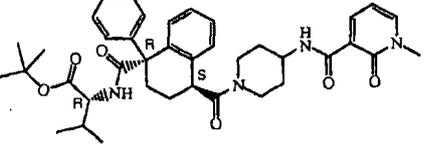
[0425]

 <p>Co. No. 14; Ex. B.3; 反式</p>	 <p>Co. No. 150; Ex. B.17; [1R(R),4S]</p>
 <p>Co. No.15 ; Ex. B.1; 反式</p>	 <p>Co. No. 151; Ex. B.17; [1R(2S-反式),4S]</p>
 <p>Co. No. 16; Ex. B.1; 反式</p>	 <p>Co. No. 152; Ex. B.17; [1R(R),4S]</p>
 <p>Co. No. 17; Ex. B.1; 反式</p>	 <p>Co. No. 153; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>
 <p>Co. No. 18; Ex. B.3; 反式</p>	 <p>Co. No. 154; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>
 <p>Co. No. 19; Ex. B.3; 反式</p>	 <p>Co. No. 155; Ex. B.17; [1R(R),4S]</p>

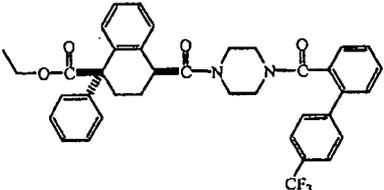
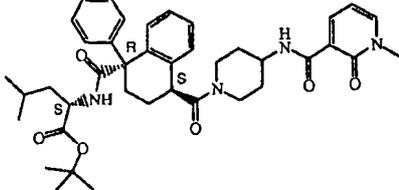
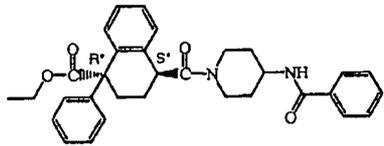
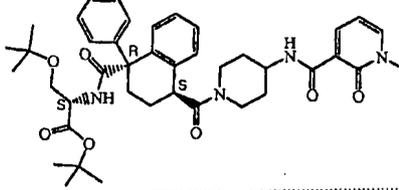
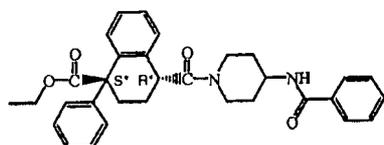
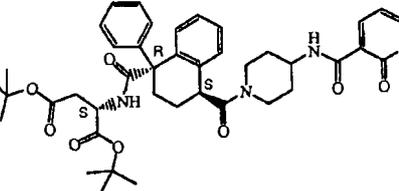
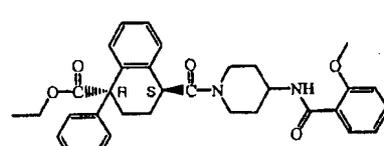
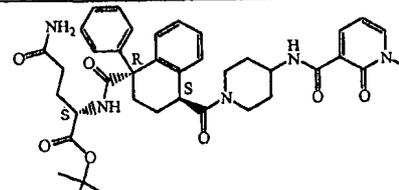
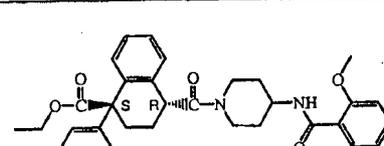
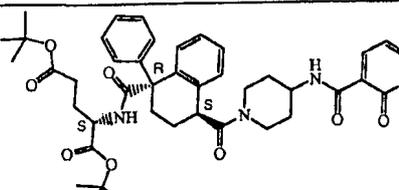
[0426]

	
Co. No. 20; Ex. B.4	Co. No. 156; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 21; Ex. B.4; 反式	Co. No. 157; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 22; Ex. B.5; 反式	Co. No. 158; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 23; Ex. B.4	Co. No. 159; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 24; Ex. B.4; 反式	Co. No. 160; Ex. B.17; (1R,4S)

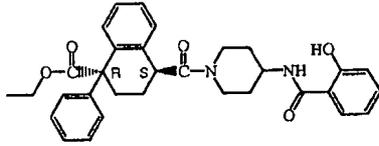
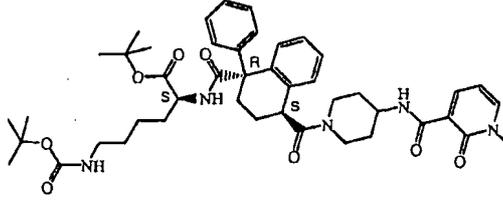
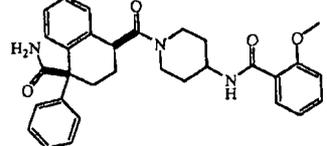
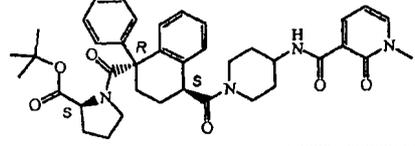
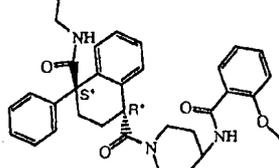
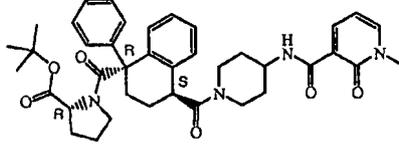
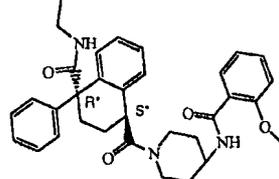
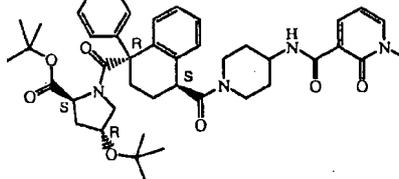
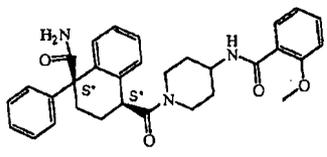
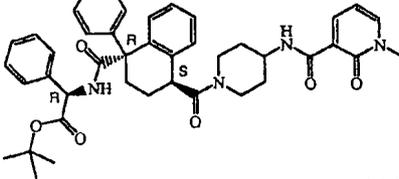
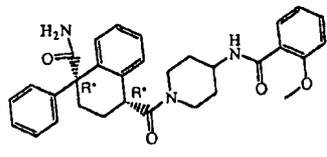
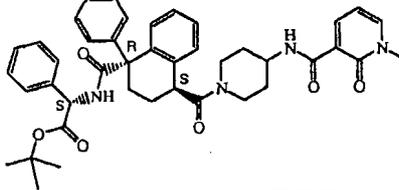
[0427]

	
Co. No. 25; Ex. B.6; 反式; 112-115 °C	Co. No. 161; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 26; Ex. B.6; 反式	Co. No. 162; Ex. B.17; [1R(R),4S]
	
Co. No. 27; Ex. B.5; 反式	Co. No. 163; Ex. B.17; (1R,4S)
	
Co. No. 28; Ex. B.5; 反式	Co. No. 164; Ex. B.17; (1R,4S)
	
Co. No. 29; Ex. B.5; 顺式	Co. No. 165; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 30; Ex. B.5; 顺式	Co. No. 166; Ex. B.17; [1R(R),4S]

[0428]

	
Co. No. 31; Ex. B.5; 顺式	Co. No. 167; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 32; Ex. B.7; m.p. 164 °C (Büchi 目测)	Co. No. 168; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 33; Ex. B.7; m.p. 165.4 °C (Büchi 目测)	Co. No. 169; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 34; Ex. B.8; (1R, 4S); m.p. 111.47 °C (DSC)	Co. No. 170; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 35; Ex. B.8; (1S, 4R); m.p. 101.6 °C (Büchi 自动测量)	Co. No. 171; Ex. B.17; [1R(S),4S]

[0429]

	
Co. No. 36; Ex. B.10; (1R, 4S); m.p.: 206.0-207.3 °C (Büchi 目测)	Co. No. 172; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 37; Ex. B.10; 顺式	Co. No. 173; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 38; Ex. B.10	Co. No. 174; Ex. B.17; [1R(R),4S]
	
Co. No. 39; Ex. B.10	Co. No. 175; Ex. B.17; [1R(2S-反式),4S]
	
Co. No. 40; Ex. B.10	Co. No. 176; Ex. B.17; [1R(R),4S]
	
Co. No. 41; Ex. B.10	Co. No. 177; Ex. B.17; [1R(S),4S]

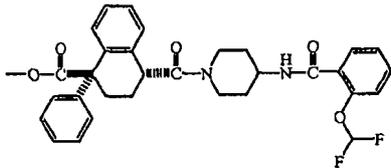
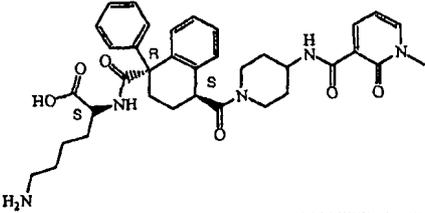
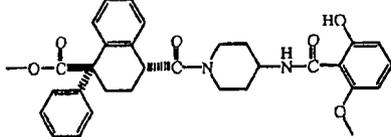
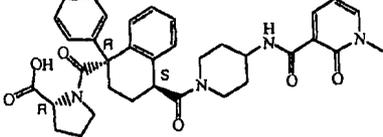
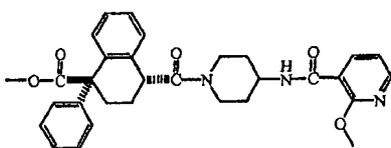
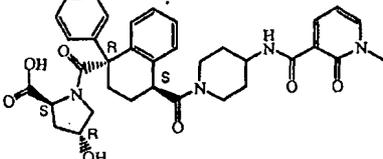
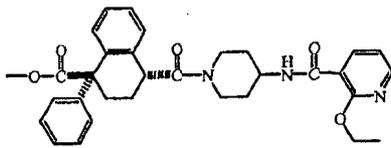
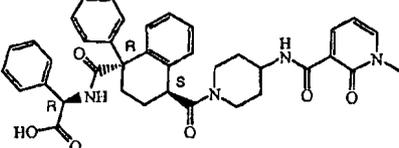
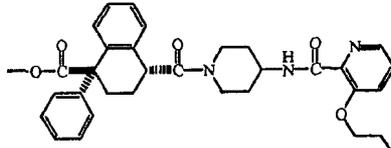
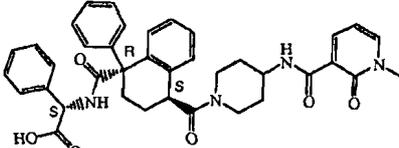
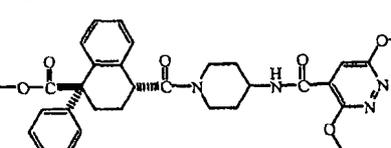
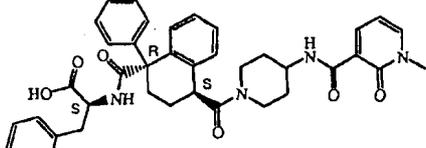
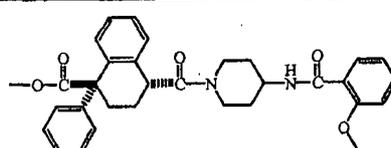
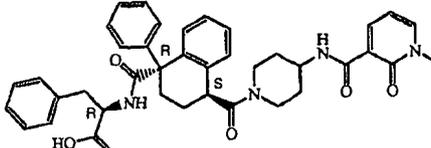
[0430]

<p>Co. No. 42; Ex. B.10; (1S, 4R); m.p. 206.6-207.4 °C (Büchi 目测)</p>	<p>Co. No. 178; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>
<p>Co. No. 43; Ex. B.9</p>	<p>Co. No. 179; Ex. B.17; [1R(R),4S]</p>
<p>Co. No. 44; Ex. B.9</p>	<p>Co. No. 180; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>
<p>Co. No. 45; Ex. B.10; (1R, 4S); m.p. 114.0-126.0 °C (Büchi 目测)</p>	<p>Co. No. 181; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>
<p>Co. No. 46; Ex. B.10; (1S, 4R); m.p. 112.7-118.6 °C (Büchi 目测)</p>	<p>Co. No. 182; Ex. B.13; (1R,4S)</p>
<p>Co. No. 47; Ex. B.17; (1R, 4S); m.p. 223.7-233.8 °C (Büchi 目测)</p>	<p>Co. No. 183; Ex. B.13; [1R(S),4S]</p>

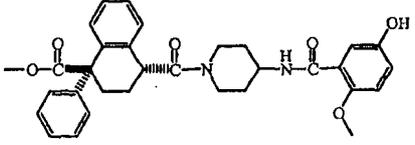
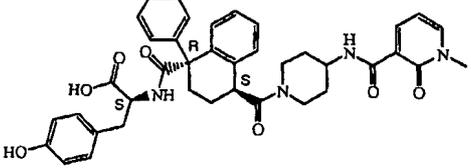
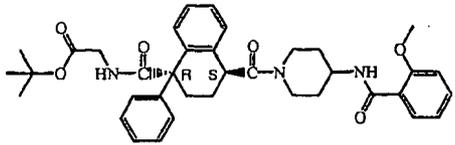
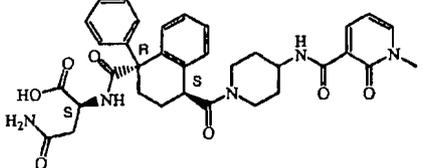
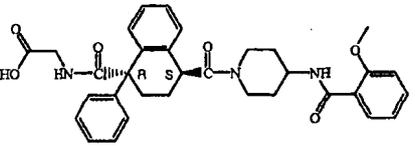
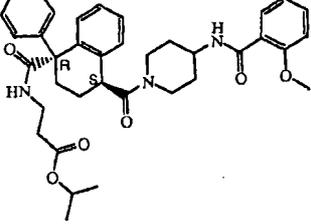
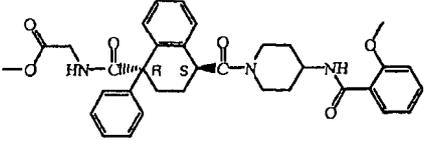
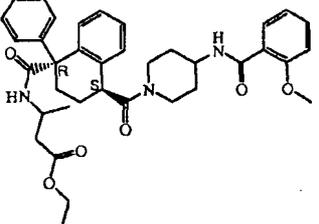
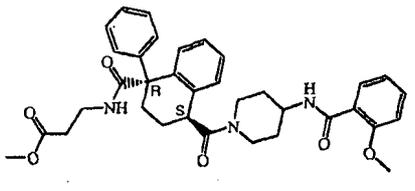
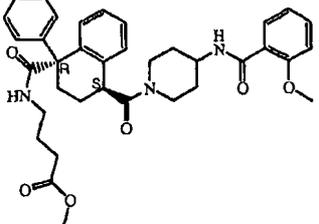
[0431]

<p>Co. No. 48; Ex. B.11; (1S, 4R); m.p. 226.1-233.0 °C (Büchi 目测)</p>	<p>Co. No. 184; Ex. B.13; [1R(R),4S]</p>
<p>Co. No. 49; Ex. B.12</p>	<p>Co. No. 185; Ex. B.13; (1R, 4S)</p>
<p>Co. No. 50; Ex. B.12</p>	<p>Co. No. 186; Ex. B.13; (1R, 4S)</p>
<p>Co. No. 51; Ex. B.12</p>	<p>Co. No. 187; Ex. B.13; [1R(S),4S]</p>
<p>Co. No. 52; Ex. B.12</p>	<p>Co. No. 188; Ex. B.13; [1R(R),4S]</p>
<p>Co. No. 53; Ex. B.12</p>	<p>Co. No. 189; Ex. B.13; [1R(S),4S]</p>

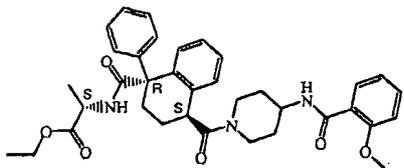
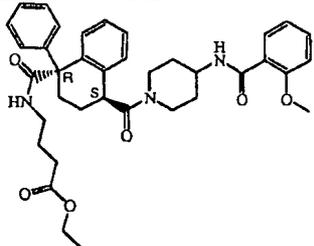
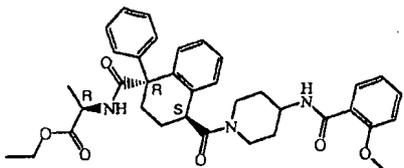
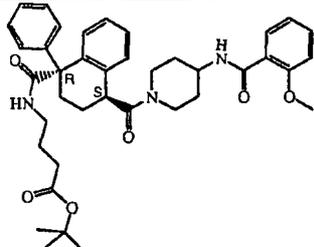
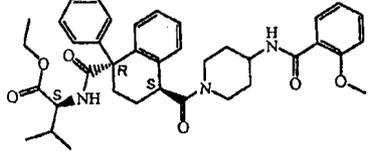
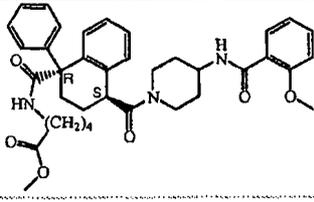
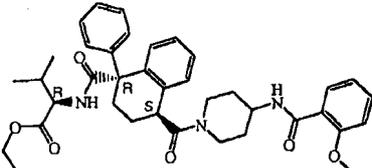
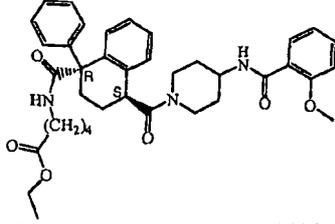
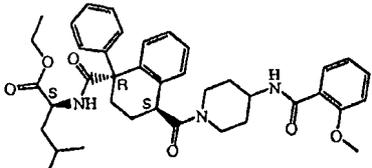
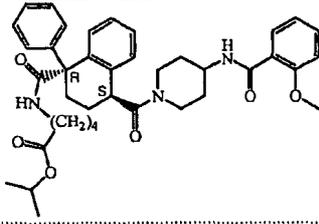
[0432]

	
Co. No. 54; Ex. B.12	Co. No. 190; Ex. B.13; [1R(S),4S]
	
Co. No. 55; Ex. B.12	Co. No. 191; Ex. B.13; [1R(R),4S]
	
Co. No. 56; Ex. B.12	Co. No. 192; Ex. B.13; [1R(2S-反式),4S]
	
Co. No. 57; Ex. B.12	Co. No. 193; Ex. B.13; [1R(R),4S]
	
Co. No. 58; Ex. B.12	Co. No. 194; Ex. B.13; [1R(S),4S]
	
Co. No. 59; Ex. B.12	Co. No. 195; Ex. B.13; [1R(S),4S]
	
Co. No. 60; Ex. B.12	Co. No. 196; Ex. B.13; [1R(R),4S]

[0433]

	
Co. No. 61; Ex. B.12	Co. No. 197; Ex. B.13; [1R(S),4S]
	
Co. No. 62; Ex. B.17; (1R, 4S)	Co. No. 198; Ex. B.13; [1R(S),4S]
	
Co. No. 63; Ex. B.13; (1R, 4S)	Co. No. 199; Ex. B.17; (1R, 4S); m.p. 161 °C (Büchi 目测)
	
Co. No. 64; Ex. B.17; (1R, 4S)	Co. No. 200; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 65; Ex. B.17; (1R, 4S); m.p. 188 °C (Büchi 目测)	Co. No. 201; Ex. B.17; (1R, 4S)

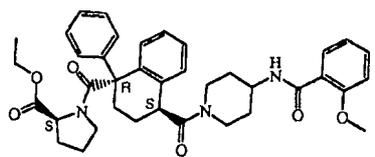
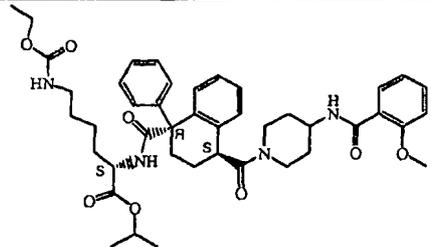
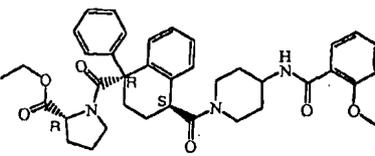
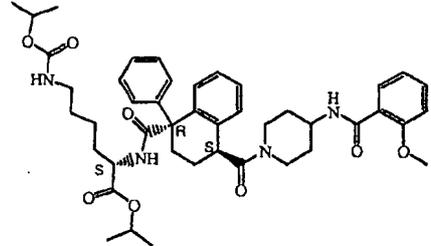
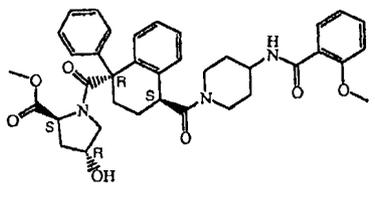
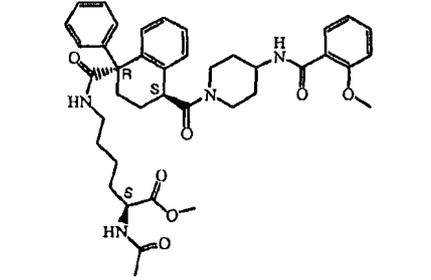
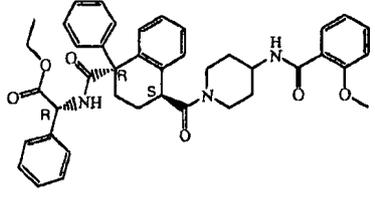
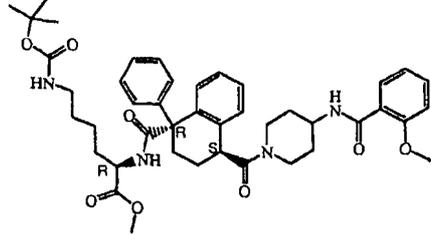
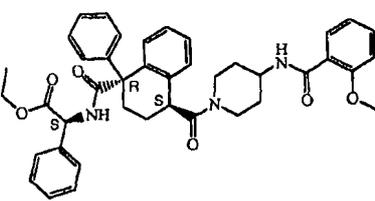
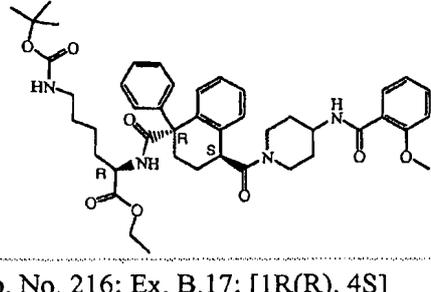
[0434]

	
Co. No. 66; Ex. B.17; (1R(S), 4S)	Co. No. 202; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 67; Ex. B.17; [1R(R), 4S]	Co. No. 203; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 68; Ex. B.17; [1R(S), 4S]	Co. No. 204; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 69; Ex. B.17; [1R(R), 4S]	Co. No. 205; Ex. B.17; (1R, 4S)
	
Co. No. 70; Ex. B.17; [1R(S), 4S]	Co. No. 206; Ex. B.17; (1R, 4S)

[0435]

<p>Co. No. 71; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 207; Ex. B.17; (1R, 4S)</p>
<p>Co. No. 72; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 208; Ex. B.17; (1R, 4S)</p>
<p>Co. No. 73; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 209; Ex. B.17; (1R, 4S)</p>
<p>Co. No. 74; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 210; Ex. B.17; [1R(S), 4S]</p>
<p>Co. No. 75; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 211; Ex. B.17; [1R(S), 4S]</p>

[0436]

	
<p>Co. No. 76; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 212; Ex. B.17; [1R(S), 4S]</p>
	
<p>Co. No. 77; Ex. B.17; [1R(R),4S]</p>	<p>Co. No. 213; Ex. B.17; [1R(S), 4S]</p>
	
<p>Co. No. 78; Ex. B.17; [1R(2S-反式),4S]</p>	<p>Co. No. 214; Ex. B.17; [1R(S), 4S]</p>
	
<p>Co. No. 79; Ex. B.17; [1R(R),4S]</p>	<p>Co. No. 215; Ex. B.17; [1R(R), 4S]</p>
	
<p>Co. No. 80; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 216; Ex. B.17; [1R(R), 4S]</p>

[0437]

<p>Co. No. 81; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 217; Ex. B.17; [1R(R), 4S]</p>
<p>Co. No. 82; Ex. B.17; [1R(R),4S]</p>	<p>Co. No. 218; Ex. B.17; [1R(R), 4S]</p>
<p>Co. No. 83; Ex. B.17; (1R,4S)</p>	<p>Co. No. 219; Ex. B.17; [1R(R), 4S]</p>
<p>Co. No. 84; Ex. B.17; (1R,4S)</p>	<p>Co. No. 220; Ex. B.17; [1R(R), 4S]</p>
<p>Co. No. 85; Ex. B.17; (1R,4S)</p>	<p>Co. No. 221; Ex. B.17; [1R(R), 4S]</p>

[0438]

<p>Co. No. 86; Ex. B.17; (1R,4S)</p>	<p>Co. No. 222; Ex. B.17; (1R,4S)</p>
<p>Co. No. 87; Ex. B.17; (1R,4S)</p>	<p>Co. No. 223; Ex. B.17; [1R(RS),4S]</p>
<p>Co. No. 88; Ex. B.17; (1R,4S)</p>	<p>Co. No. 224; Ex. B.17; (1R, 4S)</p>
<p>Co. No. 89; Ex. B.13; (1R,4S)</p>	<p>Co. No. 225; Ex. B.17; (1R, 4S)</p>
<p>Co. No. 90; Ex. B.13; (1R,4S)</p>	<p>Co. No. 226; Ex. B.17; (1R, 4S)</p>

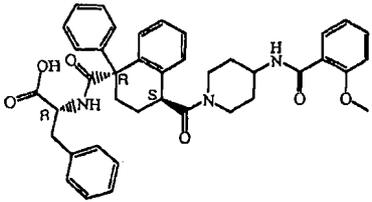
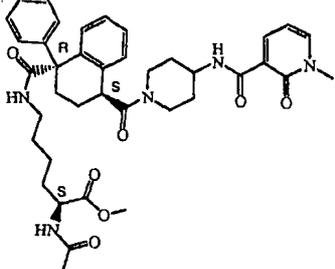
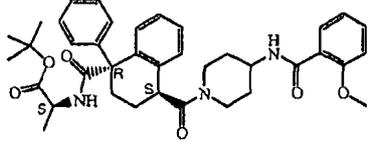
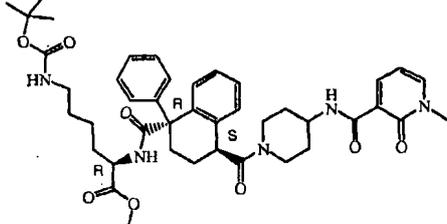
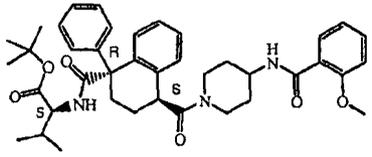
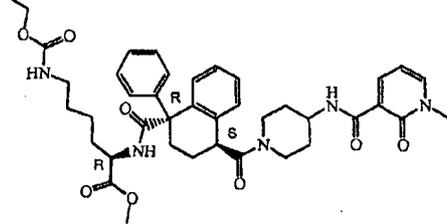
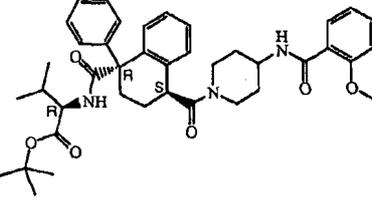
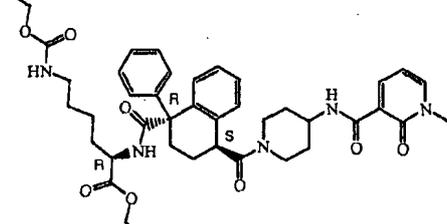
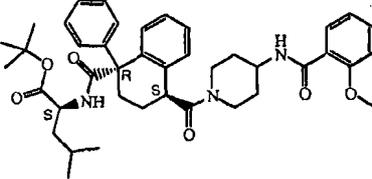
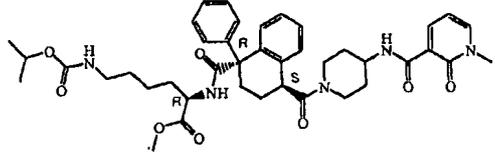
[0439]

Co. No. 91; Ex. B.17; [1R(2S-反式),4S]	Co. No. 227; Ex. B.17; (1R, 4S)
Co. No. 92; Ex. B.13; [1R(2S-反式),4S]	Co. No. 228; Ex. B.17; (1R, 4S)
Co. No. 93; Ex. B.17; [1R(R),4S]	Co. No. 229; Ex. B.17; (1R, 4S)
Co. No. 94; Ex. B.17; [1R(R),4S]	Co. No. 230; Ex. B.17; (1R,4S)

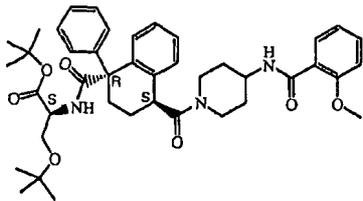
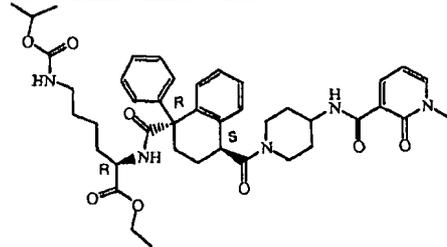
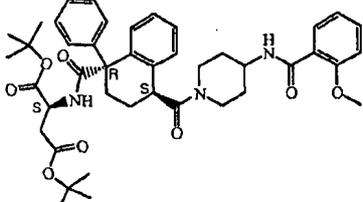
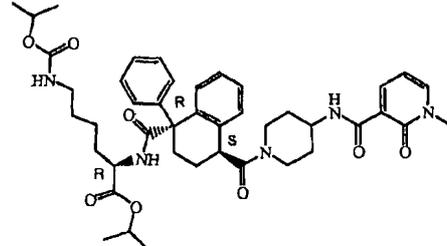
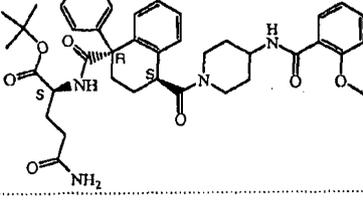
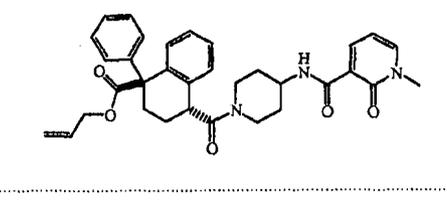
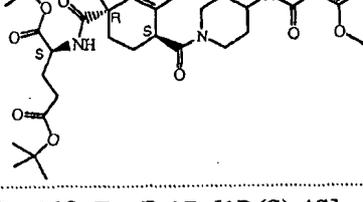
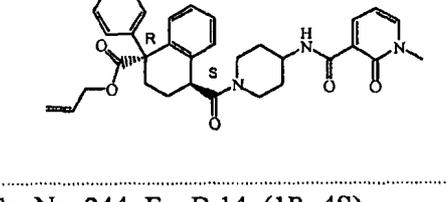
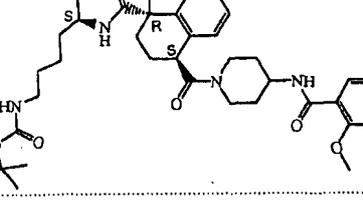
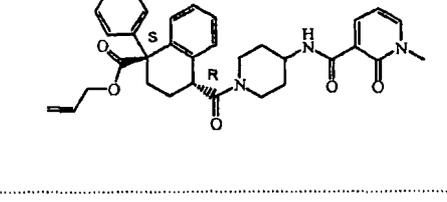
[0440]

Co. No. 95; Ex. B.17; [1R(R),4S]	Co. No. 231; Ex. B.17; [1R(S),4S]
Co. No. 96; Ex. B.17; [1R(R),4S]	Co. No. 232; Ex. B.17; [1R(S),4S]
Co. No. 97; Ex. B.13; [1R(R),4S]	Co. No. 233; Ex. B.17; [1R(S),4S]
Co. No. 98; Ex. B.13; [1R(R),4S]	Co. No. 234; Ex. B.17; [1R(S),4S]
Co. No. 99; Ex. B.13; [1R(R),4S]	Co. No. 235; Ex. B.17; [1R(S),4S]

[0441]

	
Co. No. 100; Ex. B.13; [1R(R),4S]	Co. No. 236; Ex. B.17; [1R(S),4S]
	
Co. No. 101; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No. 237; Ex. B.17; [1R(R),4S]
	
Co. No. 102; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No. 238; Ex. B.17; [1R(R),4S]
	
Co. No. 103; Ex. B.17; [1R(R),4S]	Co. No. 239; Ex. B.17; [1R(R),4S]
	
Co. No. 104; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No. 240; Ex. B.17; [1R(R),4S]

[0442]

	
<p>Co. No. 105; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 241; Ex. B.17; [1R(R),4S]</p>
	
<p>Co. No. 106; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 242; Ex. B.17; [1R(R),4S]</p>
	
<p>Co. No. 107; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 243; Ex. B.3</p>
	
<p>Co. No. 108; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 244; Ex. B.14; (1R, 4S)</p>
	
<p>Co. No. 109; Ex. B.17; [1R(S),4S]</p>	<p>Co. No. 245; Ex. B.14; (1S, 4R)</p>

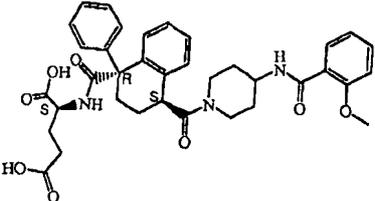
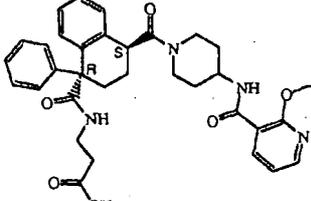
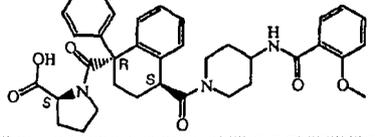
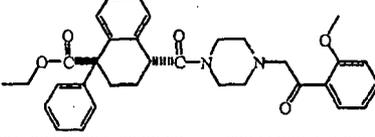
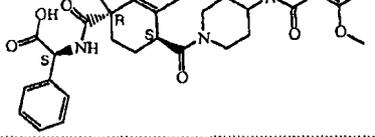
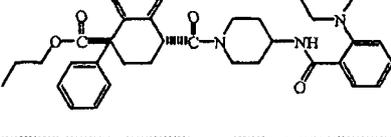
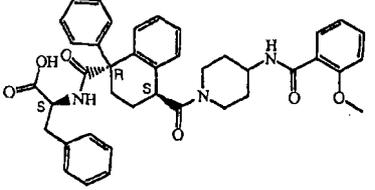
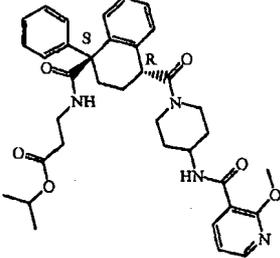
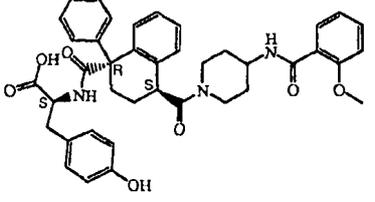
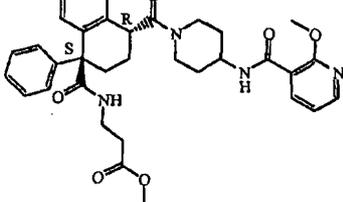
[0443]

Co. No. 110; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No.246; Ex. B.15; (1R, 4S)
Co. No. 111; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No.247; Ex. B.11b; (1R, 4S)
Co. No. 112; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No.248; Ex. B.11b; (1R, 4S)
Co. No. 113; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No.249; Ex. B.11b; (1R, 4S)
Co. No. 114; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No.250; Ex. B.11b; (1R, 4S)
Co. No. 115; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No.251; Ex. B.11b; [1R(S),4S]

[0444]

Co. No. 116; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.252; Ex. B.19
Co. No. 117; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.253; Ex. B.19; (1R, 4S)
Co. No. 118; Ex. B.13; [1R(R),4S]	Co. No.254; Ex. B.17; (1R, 4S)
Co. No. 119; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.255; Ex. B.17; (1R, 4S); m.p. 133 °C (Büchi 自测)
Co. No. 120; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.256; Ex. B.18; (1S, 4R)
Co. No. 121; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.257; Ex. B.15.b

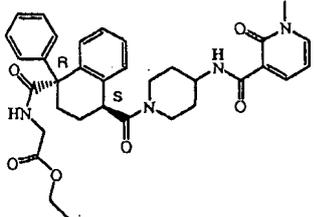
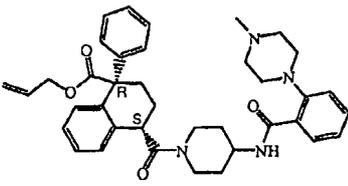
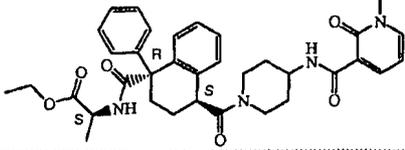
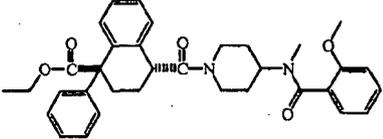
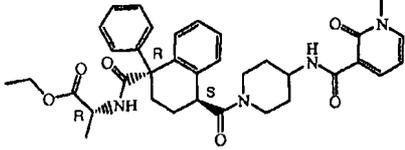
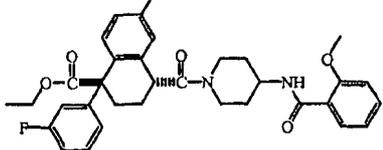
[0445]

	
Co. No. 122; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.258; Ex. B.13; (1R, 4S)
	
Co. No. 123; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No. 259; Ex. B.19
	
Co. No. 124; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.260; Ex. B20a; m.p. 179.36 °C (DSC)
	
Co. No. 125; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.261; Ex. B.18.b; (1S, 4R)
	
Co. No. 126; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.262; Ex. B.18.b; (1S, 4R)

[0446]

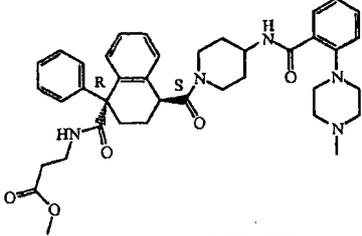
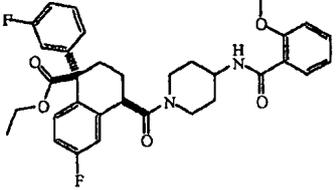
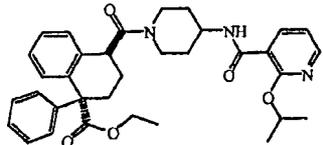
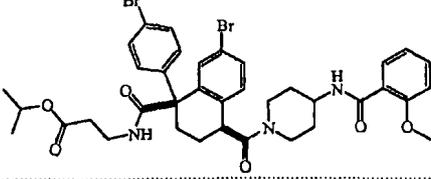
Co. No. 127; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.263; Ex. B.20b
Co. No. 128; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.264; Ex. B.19
Co. No. 129; Ex. B.17; (1R, 4S)	Co. No.265; Ex. B.16; (1S, 4R)
Co. No. 130; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No.266; Ex. B.16; (1R, 4S)
Co. No. 131; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No.267; Ex. B.17.b; (1R, 4S)
Co. No. 132; Ex. B.13; [1R(S),4S]	Co. No.268; Ex. B.19

[0447]

	
Co. No. 133; Ex. B.17; (1R,4S)	Co. No.269; Ex. B.19; (1R, 4S); m.p. 139.30 °C (DSC)
	
Co. No. 135; Ex. B.17; [1R(S),4S]	Co. No.270; Ex. B.19; m.p. 176.49 °C (DSC)
	
Co. No. 136; Ex. B.17; [1R(R),4S]	Co. No.271; Ex. B.19; 200.36 °C (DSC)

[0448] 表 F-1a :

[0449]

	
Co. No. 272; Ex. B.21	Co. No.273; Ex. B.24
	
Co. No. 274; Ex. B.4	Co. No.275; Ex. B.25

[0450]

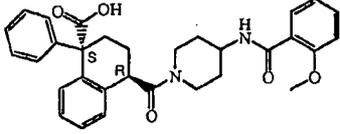
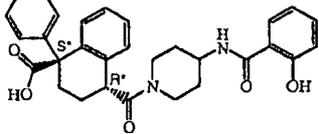
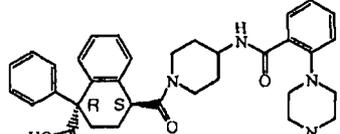
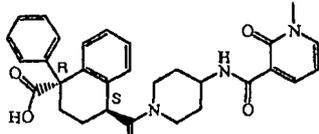
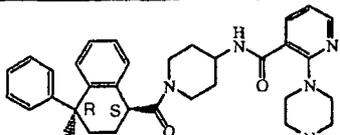
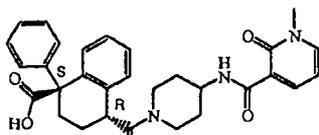
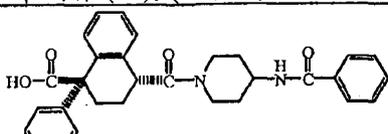
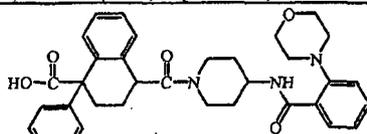
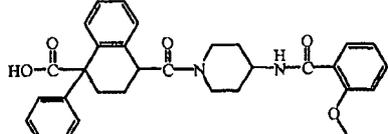
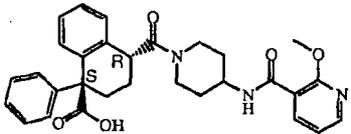
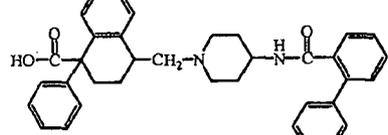
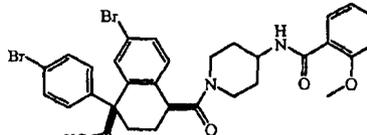
<p>Co. No. 276; Ex. B.21; (1R, 4S)</p>	<p>Co. No.277; Ex. B.23; (1R, 4S)</p>
<p>Co. No. 278; Ex. B.22; (1R, 4S)</p>	<p>Co. No. 279; Ex. B.11b; (1R, 4S); m.p.: 167.18°C (DSC)</p>
<p>Co. No.280; Ex. B.26; (1R, 4S)</p>	

[0451] 表 2 :根据实验部分的方法所制备的式 (XVII) 的中间体

[0452]

<p>中间体 (79); (1R, 4S)</p>	<p>中间体 (98)</p>
<p>中间体 (80); (1R, 4S)</p>	<p>中间体 (99)</p>

[0453]

	
中间体 (81); (1S, 4R)	中间体 (100)
	
中间体 (83)	中间体 (101); (1R, 4S)
	
中间体 (86); (1R, 4S)	中间体 (102); (1S, 4R)
	
中间体 (95)	中间体 (103)
	
中间体 (96)	中间体 (104); (1S, 4R)
	
中间体 (97)	中间体 (105)

[0454] 化合物鉴定

[0455] 通用方法

[0456] HPLC 测量是利用 Alliance HT 2790 (Waters) 系统进行的, 该系统包括含有脱气器的四元泵 (quaternary pump)、自动取样机、一个柱恒温器 (设定在 40°C, 除非另有指明), 二极管矩阵检测器 (DAD) 和以下各方法中指顶的柱。来自柱的流会被分到 MS 质谱仪。该 MS 检测器 配置有电喷雾电离源。

[0457] 质谱是利用 0.1 秒的保留时间在一秒内由 100 扫描到 1000 而获得。毛细管针头电压为 3kV 且源温度保持在 140°C。用氮作为喷雾器的气体。数据采集是利用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统进行的。

[0458] 通用方法 B

[0459] 利用 Acquity UPLC(Waters) 系统进行 LC 测量,该系统包含二元泵、样品管理器、柱加热器(设定在 55℃)、二极管矩阵检测器(DAD)和如以下各方法中所指定的柱。来自柱的流会被分到 MS 质谱仪。该 MS 检测器配置有电喷雾电离源。质谱是利用 0.02 秒的保留时间在 0.18 秒内由 100 扫描到 1000 而获得的。毛细管针头电压为 3.5kV 且源温度保持在 140℃。用氮作为喷雾器的气体。数据采集是利用 Waters-Micromass MassLynx-Openlynx 数据系统进行的。

[0460] 通用方法 C

[0461] HPLC 测量是利用 Shimadzu 2010 LCMS 系统进行的,其包含泵、二极管矩阵检测器(DAD)(设定在 200-300nm)和 ELSD(蒸发式光散射检测器)、柱加热器(设定在 40℃)和如以下各方法所指定的柱。来自柱的流会被分到 MS 质谱仪。

[0462] 利用 APCI(气压化学电离法)源作为正极和负极电离化方式(两者分开进行)的标准。质谱是利用 0.3 秒的保留时间在 0.7 秒内由例如 150 扫描到 500(其它范围也可行)而获得的。典型的参数设定是使用 6.80 μA 作为正离子化而用 -13.50 μA 作为负离子化的探针电流。该探针偏差对正离子化是 4.5kV,而对负离子化是 -4.00kV。APCI 探针温度是 400℃。CDL(使用加热毛细管的弯曲去溶剂化线)温度是 250℃。CDL 电压对正离子化方式而言是 -5V,对负离子化方式而言是 +5V。加热块的温度是 200℃。使用氮气作为喷雾器的气体(2.50l/每分钟)。

[0463] 偶尔(取决于化合物类型),电喷雾电离以正离子化和负离子化的方式被使用。雾化气体的流速是 4.5l/每分钟。对正离子化而言典型的参数设定是使用 4.20 μA 的探针电流,探针的偏差是 4.50kV,CDL 电压是 25V 而 CDL 温度是 250℃。加热块的温度是 200℃。对负离子化而言典型的参数设定是使用 -3.50 μA 的探针电流,探针的偏差是 -3.50kV,CDL 电压是 -25V 而 CDL 温度是 250℃。

[0464] 方法 1

[0465] 除了通用方法 A:反相 HPLC 在 Xterra MS C18 柱(3.5 微米,4.6×100mm)上进行,流速为 1.6ml/每分钟。三种流动相(流动相 A:95% 25mM 乙酸铵 +5% 乙腈;流动相 B:乙腈;流动相 C:甲醇)被用于进行一项梯度条件:从 100% A 到 1% A,49% B 和 50% C 在 6.5 分钟内完成,到 1% A 和 99% B 在一分钟内完成并保持这些条件一分钟并用 100% A 再平衡 1.5 分钟。使用 10 微升的注射体积。锥电压对正离子化而言是 10V,对负离子化而言是 20V。

[0466] 方法 2

[0467] 除了通用方法 B:反相 UPLC(超高效液相层析)是在桥接的乙基硅氧烷/硅胶杂交体(BEH)C18 柱(1.7 微米,2.1×50mm, Waters Acquity)上进行的,流速为 0.8ml/每分钟。两种流动相(流动相 A:0.1% 甲酸在水中/甲醇 95/5;流动相 B:甲醇)被用于进行一项梯度条件:从 95% A 和 5% B 到 5% A 和 95% B 在 1.3 分钟内完成并维持 0.2 分钟。使用 0.5 微升的注射体积。锥电压对正离子化而言是 10V,对负离子化而言是 20V。

[0468] 方法 3

[0469] 除了通用方法 A:反相 HPLC 在 Chromolith(4.6×25mm)上进行,流速为 3ml/每分钟。三种流动相(流动相 A:95% 25mM 乙酸铵 +5% 乙腈;流动相 B:乙腈;流动相 C:甲醇)被用于进行一项梯度条件:从 96% A、2% B 和 2% C 到 49% B 和 49% C 在 0.9 分钟内完成,

到 100% B 在 0.3 分钟内完成并保持这种条件 0.2 分钟。使用 2 微升的注射体积。锥电压对正离子化而言是 10V,对负离子化而言是 20V。

[0470] 方法 4

[0471] 除了通用方法 A:反相 HPLC 在 Chromolith(4.6×25mm) 上进行,流速为 3ml/ 每分钟。三种流动相(流动相 A:95% 25mM 乙酸铵 +5%乙腈;流动相 B:乙腈;流动相 C:甲醇)被用于进行一项梯度条件:从 100% A 到 50% B 和 50% C 在 0.9 分钟内完成,到 100% B 在 0.3 分钟内完成并保持这种条件 0.2 分钟。使用 2 微升的注射体积。锥电压对正离子化而言是 10V,对负离子化而言是 20V。

[0472] 方法 5

[0473] 除了通用方法 A:反相 HPLC 在 Xterra MS C18 柱(3.5 微米,4.6×100mm) 上进行,流速为 1.2ml/ 每分钟。三种流动相(流动相 A:95% 25mM 乙酸铵 +5%乙腈;流动相 B:乙腈;流动相 C:甲醇)被用于进行一项梯度条件:从 100% A 到 50% B 和 50% C 在 10 分钟内完成,到 100% B 在 1 分钟内完成,100% B 经 3 分钟并用 100% A 再平衡 1.5 分钟。使用 10 微升的注射体积。

[0474] 方法 6

[0475] 除了通用方法 A:反相 HPLC 在 Xterra MS C18 柱(3.5 微米,4.6×100mm) 上进行,流速为 1.6ml/ 每分钟。三种流动相(流动相 A:95% 25mM 乙酸铵 +5%乙腈;流动相 B:乙腈;流动相 C:甲醇)被用于进行一项梯度条件:从 100% A 到 50% B 和 50% C 在 6.5 分钟内完成,到 100% B 在 1 分钟内完成,100% B 经 1 分钟并用 100% A 再平衡 1.5 分钟。使用 10 微升的注射体积。锥电压对正离子化而言是 10V,对负离子化而言是 20V。

[0476] 方法 7

[0477] 除了通用方法 A:反相 HPLC 在 Xterra MS C18 柱(3.5 微米,4.6×100mm),流速为 1.2ml/ 每分钟。三种流动相(流动相 A:95% 25mM 乙酸铵 +5%乙腈;流动相 B:乙腈;流动相 C:甲醇)被用于进行一项梯度条件:从 100% A 到 2% A,49% B 和 49% C 在 10 分钟内完成,到 1% A 和 99% B 在 1 分钟内完成并保持这种条件 3 分钟并用 100% A 再平衡 2.5 分钟。使用 10 微升的注射体积。锥电压对正离子化模式是 10V,对负离子化模式是 20V。柱温度是 45℃。

[0478] 方法 8

[0479] 除了通用方法 C:反相 HPLC 是在 Phenomenex 柱(Gemini 5 μ C18)(50mm×4.6mm) 上进行的,流速为 1ml/ 每分钟。两种流动相(流动相 A:10mM 乙酸铵在水中;流动相 B:乙腈)被使用。首先用 80% A 和 20% B 维持 30 秒。然后施用线性梯度以达 10% A 和 90% B 经 3.5 分钟。10% A 和 90% B 维持 1 分钟,然后 80% A 和 20% B 维持 2 分钟。使用 1-5 微升的典型注射体积。

[0480] 方法 9

[0481] 除了通用方法 A:反相 HPLC 在 Xterra MS C18 柱(3.5 微米,4.6×100mm) 上进行,流速为 1.6ml/ 每分钟。三种流动相(流动相 A:95% 25mM 乙酸铵 +5%乙腈;流动相 B:乙腈;流动相 C:甲醇)被用于进行一项梯度条件:从 100% A 到 30% A、35% B 和 35% C 在 3 分钟内完成,到 50% B 和 50% C 在 3.5 分钟内完成,100% B

[0482] 在 0.5 分钟内完成。使用 10 微升的注射体积。锥电压对正离子化模式而言是 10V

[0483] 表 3:分析数据

[0484] 当一种化合物是在异构体的混合物中而在 LCMS 方法中得到不同的峰时,则在 LCMS 表中仅提供主要成分的保留时间 (R_t:保留时间以分钟计)。

[0485]

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	方法
2	1.36	558	2
3	1.38	572	2
4	1.34	524	2
5	1.01	510	2
6	1.20	654	2
7	1.25	540	2
8	1.38	553	2
9	1.32	540	2
10	1.39	654	2
11	1.44	654	2
12	1.40	523	2
13	1.36	523	2
14	1.22	510	2
15	0.96	526	2
16	1.16	640	2
17	6.05	496	1
18	5.72	510	1
19	6.75	667	1
20	5.76	570	1
21	5.98	574	1

[0486]

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	方法
22	5.48	524	1
23	5.55	619	1
24	6.16	590	1
26	5.95	541	1
27	6.09	527	1
28	6.78	641	1
29	6.22	497	1
30	6.19	527	1
31	6.86	641	1
32	5.61	511	1
33	5.61	511	1
34	5.78	541	1
34	1.36	541	2
35	5.78	541	1
36	5.91	527	1
37	5.21	512	1
38	5.11	540	1
39	5.10	540	1
40	1.25	512	2
41	1.25	512	2

[0487]

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	方法
---------	----------------	-------------------	----

42	5.92	527	1
43	1.15	512	2
44	1.15	512	2
45	5.85	553	1
46	5.85	553	1
46	1.38	553	2
47	0.96	598	4
48	5.28	598	1
49	7.79	557	5
50	7.91	557	5
51	8.22	541	7
52	6.89	606	7
53	8.28	625	7
54	7.81	563	7
55	8.56	543	7
56	7.66	528	7
57	8.06	542	7
58	7.44	556	7
59	7.47	559	7
60	1.32	527	2

[0488] [0488]

Co. No.	R_t	(MH) ⁺	方法
61	7.33	543	7
62	5.86	626	1
63	1.15	570	2
64	1.15	584	2
65	0.96	598	3
66	5.96	612	1
67	5.96	612	1
68	6.46	640	1
69	6.41	640	1
70	6.6	654	1
71	5.38	628	1
72	6.05	684	1
73	5.88	670	1
74	6.15	698	1
75	6.22	755	1
76	6.15	638	1
77	6.12	638	1
78	5.2	640	1
79	6.38	674	1
80	6.43	674	1
81	6.48	688	1
82	6.45	688	1
83	6.45	652	1
84	6.16	652	1
85	5.89	704	1
86	6.31	727	1
87	6.32	640	1
88	6.26	640	1
89	4.38	584	1
90	1.11	584	2

91	6.28	738	6
92	3.57	626	6
93	6.39	640	1
94	6.52	666	1
95	6.73	702	1
96	6.15	716	6
97	4.35	584	1
98	4.59	610	1

[0489]

Co. No.	R_t	(MH) ⁺	方法
99	4.23	646	6
100	4.93	660	1
101	6.43	640	1
102	6.79	668	1
103	6.76	668	1
104	6.26	682	6
105	6.91	712	1
106	6.79	740	1
107	5.03	697	6
108	6.19	754	6
109	6.69	798	1
110	5.89	666	6
111	6.75	702	1
112	6.78	716	1
113	5.63	732	6
114	6.60	755	1
115	4.94	683	6
116	4.49	584	1
117	4.92	612	1
118	4.66	612	1
119	5.19	626	1
120	4.71	656	6
121	3.66	628	1
122	3.69	642	1
123	4.56	610	1
124	4.99	646	1
125	5.19	660	1
126	4.49	676	1
127	4.99	699	1
128	3.57	627	6
129	1.22	612	2
130	1.16	697	2
131	1.19	711	2
132	0.94	641	2
133	5.05	599	1
135	5.46	613	1
136	5.39	613	1
138	4.82	599	1

[0490]

Co. No.	R_t	(MH) ⁺	方法
139	6.08	641	1
140	5.99	641	1

141	6.23	655	1
142	4.68	629	1
143	5.58	685	1
144	6.02	653	1
146	5.69	699	1
147	5.66	653	1
148	5.79	756	1
149	5.59	639	1
150	5.58	639	1
152	5.99	675	1
153	6.06	675	1
154	6.12	689	1
155	6.05	689	1
157	5.93	728	1
158	4.73	585	1
159	5.16	613	1
160	5.65	627	1
161	6.02	641	1
162	5.99	641	1
163	5.86	641	1
169	1.36	741	2
179	6.49	717	1
181	4.89	684	1
182	5.05	571	9
183	5.12	585	9
184	4.83	585	9
185	4.80	585	9
186	5.05	585	9
187	5.51	613	9
188	5.06	613	9
189	5.35	627	9
190	5.00	642	9
191	5.24	611	9
192	4.69	627	9
193	5.01	647	9
194	5.60	647	9

[0491] [0491]

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	方法
195	5.74	661	9
196	5.24	661	9
197	4.9	677	9
198	4.89	628	9
199	1.27	626	2
200	6.82	626	9
201	6.24	612	9
202	6.44	626	9
203	7.2	654	9
204	6.61	626	9
205	6.63	640	9
206	6.85	654	9
207	6.83	640	9
208	7.29	668	9

209	7.34	682	9
210	7.03	769	9
211	6.84	741	9
212	6.81	755	9
213	7.26	769	9
214	6.22	697	9
215	6.88	755	9
216	7.05	769	9
217	6.65	741	9
218	7.15	755	9
219	6.87	741	9
220	7.09	755	9
221	7.05	769	9
222	6.38	627	9

[0492]

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	方法
223	6.34	627	9
224	5.80	613	9
225	6.02	627	9
226	6.71	655	9
227	6.45	655	9
228	6.32	641	9
229	6.59	669	9
230	6.83	683	9
231	6.85	770	9
232	6.18	742	9
233	6.36	756	9
234	6.37	756	9
235	6.77	770	9
236	5.59	698	9
237	6.41	756	9
238	6.05	728	9
239	6.3	742	9
240	6.41	742	9
241	6.41	756	9
242	6.64	770	9
244	5.30	554	6
245	5.31	554	6
246	1.35	668	2
247	1.36	726	2
248	1.35	726	2
249	1.29	640	2
250	1.28	640	2
251	4.70	769	8

[0493]

Co. No.	R _t	(MH) ⁺	方法
252	6.24	596	1
253	6.20	542	1
254	5.35	599	1
255	4.54	585	1
256	0.90	598	3
257	5.97	626	1

258	0.78	585	3
259	1.09	541	2
260	1.37	610	2
261	1.26	627	2
262	1.16	599	2
263	1.18	653	2
264	6.32	608	1
265	6.30	554	1
266	6.29	554	1
267	1.08	641	3
268	1.06	609	2
269	1.08	621	2
270	1.30	555	2
271	1.34	577	2
272	5.19	666	1
273	1.38	577	2
274	1.42	570	2
275	1.46	782	2
276	1.03	694	2
277	1.00	695	2
279	5.77	626	1
280	1.29	627	2

[0494] 旋光作用

[0495] 利用 Perkin Elmer 341 旋光仪测定旋光度。 $[\alpha]_D^{20}$ 指示在 20℃ 温度时用钠 (589nm) 的 D- 线波长的光所测量的旋光度。样品容器 (cell) 的路径长度是 1dm。在确切数值后面会提出用于测出该旋光度的溶液的浓度和溶剂。

[0496]

Co. No.	$[\alpha]_D^{20}$	浓度	溶剂
32	-30.79°	25.17mg/5ml	EtOH

[0497] [0497]

Co. No.	$[\alpha]_D^{20}$	浓度	溶剂
33	+29.84°	24.46mg/5ml	EtOH
34	-28.21°	25.35mg/5ml	EtOH
35	+27.70°	25.27mg/5ml	EtOH
36	-26.91°	24.90mg/5ml	DMF
38	+13.82°	25.68mg/5ml	EtOH
39	-13.80°	25.36mg/5ml	EtOH
40	+68.8°	24.20mg/5ml	EtOH
41	-67.30°	24.07mg/5ml	EtOH
42	+27.24°	24.96mg/5ml	DMF
45	-31.12°	14.62mg/5ml	MeOH
46	+31.63°	9.80mg/5ml	EtOH
47	-12.85°	22.96mg/5ml	DMF
48	+12.26°	23.65mg/5ml	DMF
62	-14.13°	20.52mg/5ml	DMF
65	-15.29°	7.52mg/5ml	MeOH
90	-12.66°	10.67mg/5ml	MeOH
199	-16.30°	8.28mg/5ml	MeOH
208	-19.29°	19.96mg/5ml	MeOH
213	-28.33°	12.00mg/5ml	MeOH

244	-37.55°	26.10mg/5ml	MeOH
246	-20.81°	10.57mg/5ml	MeOH
247	-33.40°	10.78mg/5ml	MeOH
248	-33.89°	13.28mg/5ml	MeOH
249	-21.64°	11.32mg/5ml	MeOH
250	-20.72°	14.24mg/5ml	MeOH
253	-27.74°	6.67mg/5ml	EtOH
254	-64.08°	6.32mg/5ml	MeOH
255	-20.18°	5.45mg/5ml	MeOH
256	+14.93°	19.09mg/5ml	MeOH
257	+14.89°	7.05mg/5ml	MeOH
258	-7.40°	58.10mg/5ml	CHCl ₃
261	+15.60°	14.74mg/5ml	MeOH
262	+12.55°	10.76mg/5ml	MeOH
265	+31.68°	12.94mg/5ml	MeOH
266	-34.09°	8.80mg/5ml	MeOH
269	-25.49°	46.10mg/5ml	MeOH
276	-11.82°	12.27mg/5ml	MeOH
277	-13.12°	10.67mg/5ml	MeOH
279	-15.70°	23.25mg/5ml	DMF

[0498] [0498]

Co. No.	$[\alpha]_D^{20}$	浓度	溶剂
280	-16.36°	6.42mg/5ml	MeOH

[0499] SFC-MS:

[0500] 对于某些化合物进行 SFC-MS(超临界液相层析-质谱分析法)的测定,其使用得自 Berger Instruments(美国 Newark 市, DE)的分析用 SFC 系统,该系统包含用于传递二氧化碳(CO₂)和修饰剂的二元泵控制模块(FCM-1200)、用于柱加热的温度控制模块(TCM2100)(其温度控制在 1-150℃的范围),以及用于六种不同柱的柱选择阀(Valco, VICI, 位于美国得克萨斯州的休斯敦市)。光二极管矩阵检测器(Aigent1 100, Waldbronn, 德国)装配有高压流动室(压力高达 400 巴)且其构造具有 CTC LC Mini PAL 自动取样机(Leap Technologies, 美国北卡罗来纳州的 Carrboro 市)。ZQ 质谱仪(Waters, 美国麻省 Milford 市)配备有与 SFC 系统连结的正交 Z-电喷雾接口。仪器控制、数据收集和处理的利用包含 SFC ProNT0 软件和 Masslynx 软件的整合平台来进行的。

[0501] 对于化合物(44号)而言,当在流速 3ml/分钟的 Chiralpak AD-H 柱(500×4.6mm)(Daicel Chemical Industries Ltd)上进行 SFC-MS 时,检测到极少量(0.01%)第二种异构体,采用两种流动相(流动相 A:CO₂;流动相 B:含 0.2% 2-丙胺的 2-丙醇)以进行从 40% B(维持 19.5 分钟)到 50% B 在 1 分钟内完成并维持 4.10 分钟的条件。柱温度设定在 50℃。

[0502] 对于化合物(279号)而言,当在流速 3ml/分钟的 Chiralcel OJ-H 柱(500×4.6mm)(Daicel Chemical Industries Ltd)上进行 SFC-MS 时,检测到非常少量(0.1%)的第二种异构体,采用两种流动相(流动相 A:CO₂;流动相 B:含有 0.2% 2-丙胺的甲醇)以进行从 10% B 到 40% B 在 18.75 分钟内完成,然后使用从 40% B-50% B 在 2 分钟内完成并维持 3.6 分钟的条件。

[0503] 对于化合物(280号)而言,当使用四种不同的柱(Chiralcel OJ-H, Chiralpak AD-H, Chiralcel OD-H, Chiralpak AS-H; 500×4.6mm; Daicel Chemical Industries Ltd)

和三种不同溶剂 (MeOH、EtOH、2-丙醇 ;该溶剂含有 0.2% 的 2-丙胺) 进行扫描时发现 100% 的对映体过量。SFC-MS 是利用以上提到的上述柱之一以 3ml/ 分钟的流速进行的。采用两种流动相 (流动相 A :CO₂ ;流动相 B :含有 0.2% 2-丙胺的上述溶剂之一) 以进行从 10% B 到 40% B 在 18.75 分钟内完成的条件。然后采用从 40% B 到 50% B (2 分钟内) 的梯度并维持 3.6 分钟。柱温度设定在 50°C。

[0504] C. 药理学实施例

[0505] C.1 Apo B 分泌的量化

[0506] 将 HepG2 细胞在含有 10% 胎牛血清的 MEM Rega3 的 24 孔板内培养。在 70% 汇合时, 更换培养基并加入试验化合物或载体 (DMSO, 0.4% 最终浓度)。培育 24 小时后, 将培养基转移到 Eppendorf 管中并经离心法使其澄清。将针对任一 apo B 的羊抗体加入到上澄液中并将混合物在 8°C 保持 24 小时。然后加入兔抗羊抗体并使该免疫复合物在 8°C 沉淀 24 小时。以 1320g 离心 25 分钟以使免疫沉淀物沉淀并用含有 40mM Mops、40mM NaH₂PO₄、100mM NaF、0.2M DTT、5mMEDTA、5mM EGTA、1% Triton-X-100、0.5% 脱氧胆酸钠 (DOC)、0.1% SDS、0.2 μM 亮肽素和 0.2 μM PMSF 的缓冲液洗涤两次。用液体闪烁计数法计量沉淀物中的放射性。IC₅₀ 值通常被转换为 pIC₅₀ 值 (= -logIC₅₀ 值) 以便于使用。

[0507] 表 4 :pIC₅₀ 值

[0508]

Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50
1	5.735	57	7.157	200	6.594
2	7.128	58	8.691	201	<6
3	7.094	59	6.648	202	6.101
4	6.643	61	6.544	203	7.523
5	5.718	62	7.376	204	<6
6	7.691	63	<5	205	7.122
7	8.642	64	7.75	206	7.373
8	8.188	65	8.098	207	<6
10	8.732	66	<6	208	7.239
11	<7	67	6.059	209	<6
13	7.541	68	<6	210	8.062
14	6.194	69	6.813	211	7.019
15	6.731	70	<6	212	7.652
16	7.824	72	<6	213	8.229
19	8.121	73	<6	214	<6
20	7.641	74	<6	215	7.736

[0509]

Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50
21	7.559	75	7.695	216	7.507
22	6.811	79	6.894	217	6.591
23	6.635	80	6.261	218	7.187
24	6.695	81	<6	219	6.523
25	7.824	82	6.539	220	7.676
26	8.196	83	6.174	221	6.87
27	6.109	84	<6	222	<6
28	6.483	85	<6	225	<6
32	8.124	86	6.185	226	<6
33	<6	88	7.687	229	<6
34	8.421	90	<6	231	<6
35	5.27	96	6.291	233	<6
36	7.932	102	6.775	235	<6
39	8.504	103	6.418	246	6.631
40	7.151	104	6.767	247	6.418
41	7.446	105	6.567	248	6.736
42	6	106	6.733	249	6.232
43	6.574	107	<6	250	6.465
44	6.975	108	7.126	252	8.454
45	8.58	109	8.558	253	8.49
46	6.649	110	6.61	254	7.768
47	7.565	112	6.866	255	<6
48	5.01	121	<6	256	<6
49	6.195	129	8.361	257	<6
50	7.793	138	<6	258	<6
51	8.022	148	<6	260	8.198
53	7.209	159	<6	261	<6
54	7.182	164	<6	262	<6
55	<6	172	<6	263	7.191
56	8.65	199	8.133	266	8.691
272	6.174	275	<6	279	7.851
273	6	276	7.124	280	8.418
274	7.761	277	6.966		

[0510] C. 2. MTP 测定

[0511] MTP 活性是利用相似于 J. R. Wetterau 和 D. B. Zilversmit 在“脂质的化学与物理”，第 38 期，第 205-222 页（1985 年）所说明的方法测定的。为了制备供体和受体的囊泡，将溶于氯仿的适当的脂质放入玻璃试管中并在氮气流下干燥。将含有 15mM Tris-HCl pH7.5, 1mM EDTA, 40mM NaCl, 0.02% NaN₃ 的缓冲液（测定缓冲液）加入到该干燥后的脂质中。将混合物短暂的剧烈涡流后，使脂质在冰上水合 20 分钟。然后通过室温下浸浴超声波处理（Branson 2200）最多 15 分钟制备囊泡。丁基化的羟基甲苯以 0.1% 的浓度包含在所有囊

泡制备物中。该脂质转移测定混合物包含在 1.5ml 的微离心管中的供体囊泡 (40nmol 磷脂酰胆碱, 7.5mol% 心磷脂和 0.25mol% 三 [1-¹⁴C] 油酸甘油酯), 受体囊泡 (240nmol 磷脂酰胆碱) 和 5mg BSA (总体积 675 微升)。加入溶解在 DMSO 中的试验化合物 (0.13% 最终浓度)。在 37°C 预先培育 5 分钟后, 通过加入 MTP 在 100 微升的透析缓冲液中启动反应。通过加入 400 微升在 15mM Tris-HCl pH7.5, 1mM EDTA, 0.02% NaN₃ (1 : 1v/v) 中预先平衡的 DEAE-52 纤维素使反应终止。将反应混合物搅动 4 分钟并以最大速度在 Eppendorf 离心管中离心 2 分钟 (4°C) 以使 DEAE-52 结合的供体囊泡沉淀。计量一等分量的含有受体脂质的上清液的放射性并使用 [¹⁴C]-计数来计算甘油三酯从供体到受体之间的转移百分率。

[0512] 表 5 : pIC₅₀ 值

[0513]

Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50
3	7.751	92	<5	179	5.878
4	7.373	93	8.03	180	5.573
6	7.796	94	6.678	181	<5
7	8.189	95	6.855	182	<5
8	8.549	96	7.418	183	<5
9	6.162	97	5.385	184	<5
10	8.708	98	5.323	185	<5
11	6.664	99	<5	186	<5
12	6.109	100	5.218	187	<5
13	8.218	101	8.377	188	<5
14	7.708	102	7.868	189	<5
15	7.299	103	7.215	190	<5
16	8.495	104	7.665	191	<5
17	6.558	105	7.312	192	<5
18	5.568	106	7.793	193	<5
19	8.334	107	<7	194	<5
20	7.9	108	8.037	195	<5
21	8.007	109	8.614	196	<5

[0514]

Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50
22	7.539	110	<7	197	<5
23	7.22	111	6.659	198	<5
24	7.261	112	7.745	199	8.879
25	8.415	113	6.789	200	8.168
26	8.716	114	6.692	201	8.11
27	7.186	115	6.521	202	8.501
28	<7	116	5.075	203	8.689
29	5.476	117	5.323	204	7.231
30	6.221	118	6.052	205	8.264
31	6.459	119	<5	206	8.528
32	8.721	120	<5	207	8.586
33	<6	121	<5	208	8.731
34	8.934	122	5.323	209	7.441
35	5.767	123	5.418	210	8.53
36	8.46	124	<5	211	8.215
37	5.106	125	5.065	212	8.363
38	5.418	126	5.208	213	8.509
39	8.523	127	<5	214	7.572
40	<5	128	<5	215	8.534
41	<5	129	8.752	216	8.174
42	<5	130	6.582	217	8.085
43	7.044	131	7.341	218	8.618
44	<6	132	6.45	219	8.373
47	8.625	133	6.099	220	8.731
48	7.875	135	5.872	221	8.75
49	7.743	136	5.963	222	7.339
50	7.934	137	6.324	223	5.748
51	7.892	138	6.225	224	5.943
52	6.203	139	6.083	225	<7
53	8.016	140	5.962	226	6.955
54	7.985	141	5.731	227	6.643
55	7.217	142	<5	228	6.513
56	8.773	143	5.716	229	8.121
57	8.246	144	5.417	230	6.77
58	6.826	145	5.269	231	<7
59	<7	146	6.11	232	5.477
60	8.601	147	5	233	6.931
61	<5	148	6.883	234	<5
62	9.147	149	<5	235	6.963

[0515]

Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50	Co.No.	pIC50
63	<6	150	<5	236	5.574
64	8.412	151	<5	237	6.631
65	8.543	152	5.787	238	5.633
66	7.694	153	5.954	239	6.192
67	7.694	154	5.733	240	6.543
68	7.747	155	6.136	241	6.614
69	7.612	156	5.814	242	5.627
70	7.452	157	5.782	246	8.412
71	6.307	158	6.072	247	8.225
72	7.972	159	6.89	248	8.18
73	<7	160	6.437	249	8.579
74	8.294	161	6.339	250	8.747
75	8.649	162	5.748	252	8.604
76	6.487	163	5.84	253	9.007
77	6.664	164	7.186	254	8.523
78	5.418	165	6.296	255	6.233
79	7.477	166	6.122	256	<6
80	7.154	167	6.101	257	<6
81	7.901	168	6.157	258	5.745
82	7.89	169	5.757	259	7.2
83	7.146	170	<5	260	8.439
84	6.643	171	6.379	261	6.121
85	<7	172	7.474	262	<6
86	7.177	173	5.482	263	7.805
87	7.931	174	5.564	266	9.015
88	8.667	175	5.429	268	7.838
89	6	176	5.726	269	8.073
90	5.671	177	5.79	270	7.851
91	<7	178	5.827	271	8.532
272	7.293	275	<6	279	8.824
273	6.782	276	8.457	280	9.086
274	8.329	277	7.944		